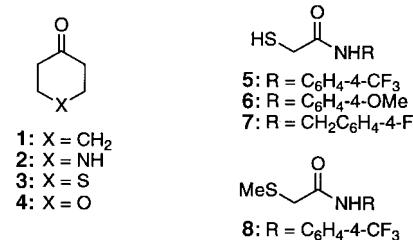


- [4] A. F. Hill, *Adv. Organomet. Chem.* **1994**, *36*, 159.  
[5] a) R. W. Cockman, E. A. V. Ebsworth, J. H. Holloway, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2194. Laut  $^{19}\text{F}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Daten entsteht bei der Reaktion von  $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PEt}_3)_2]$  mit  $\text{TeF}_4$   $[\text{RhCl}(\text{TeF}_3)(\text{CO})(\text{PEt}_3)_2][\text{TeF}_3]$ ; E. A. V. Ebsworth, J. H. Holloway, P. G. Watson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1443; b) W. F. Liaw, S. J. Chiou, G. H. Lee, S. M. Peng, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1131.  
[6] J. Cartwright, A. F. Hill, *Polyhedron* **1995**, *15*, 157.  
[7] J. C. Cannadine, A. F. Hill, A. J. P. White, D. J. Williams, J. D. E. T. Wilton-Ely, *Organometallics* **1996**, *15*, 5409.  
[8] Kristallstrukturdaten von **3**:  $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{Cl}_5\text{IrOP}_2\text{Te} \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ ,  $M_r = 1121.7$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$  (Nr. 2),  $a = 12.345(1)$ ,  $b = 12.820(1)$ ,  $c = 15.147(2)$  Å,  $\alpha = 95.62(1)$ ,  $\beta = 96.18(1)$ ,  $\gamma = 99.76(1)$ °,  $V = 2332.1(4)$  Å $^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.60$  g cm $^{-3}$ ,  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 139$  cm $^{-1}$ ,  $F(000) = 1088$ . Ein gelbes Prisma mit den Abmessungen  $0.28 \times 0.13 \times 0.07$  mm wurde verwendet. 6403 unabhängige Reflexe wurden auf einem Siemens-P4/PC-Diffraktometer aufgenommen; graphitmonochromatisierte  $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung mit  $\omega$ -Scans. Die Struktur wurde mit der Schweratom(Patterson)-Methode gelöst, und alle Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop mit absorptionskorrigierten (Schicht [100]) Daten mit der Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Methode gegen  $F^2$  verfeinert;  $R_1 = 0.071$ ,  $wR_2 = 0.190$  für 5193 unabhängige beobachtete Reflexe ( $|F_o| > 4\sigma(|F_o|)$ ,  $2\theta \leq 120$ °) und 443 Parameter. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-102341“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).  
[9] Eine Untersuchung der Wechselwirkungen ergab keinen offensichtlichen Grund für diesen Unterschied in den Bindungslängen. Es gibt allerdings eine intermolekulare Wechselwirkung zwischen Cl(5) und seinem symmetriebedingten Gegenstück (3.51 Å).  
[10] P. J. Bonasia, J. Arnold, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *449*, 147. Im Cuban  $[\text{Ir}_4(\mu-\text{Te})_4(\eta-\text{C}_5\text{Me}_5)_4]$  wurden Ir-Te-Bindungslängen von 2.626(1) bis 2.643(1) Å festgestellt: S. Schulz, M. Andruh, T. Pape, T. Heinze, H. W. Roesky, L. Häming, A. Kuhn, R. Herbst-Irmer, *Organometallics* **1994**, *13*, 4004.

können.<sup>[1, 2]</sup> Amide sind stabile Verbindungen: Die Halbwertszeit für eine Peptidhydrolyse unter neutralen Bedingungen und bei 25 °C wurde auf sieben Jahre geschätzt.<sup>[3]</sup> Die Natur brachte vier Klassen von Proteasen hervor, die eine sequenzspezifische Hydrolyse von Peptiden unter enormer Beschleunigung der Reaktionsgeschwindigkeit ermöglichen. Daher ist das Design künstlicher Katalysatoren, die die Aktivität und Spezifität katalytischer Proteine erreichen, eine faszinierende und herausfordernde Aufgabe. Wir berichten hier, daß Cyclohexanon **1** und die 4-Heterocyclohexanone **2–4** effiziente Katalysatoren für die basische Hydrolyse von Amiden sind.



Bereits früher zeigten wir, daß 4-Heterocyclohexanone dazu verwendet werden können, Serinprotease-Inhibitoren zu synthetisieren.<sup>[4]</sup> Diese Verbindungen inhibieren die Protease durch Reaktion der 4-Heterocyclohexanon-Carbonylgruppe mit dem nucleophilen Cysteinrest des aktiven Zentrums im Enzym unter reversibler Bildung eines Hemithioacetals.<sup>[5]</sup> Bei unseren gegenwärtigen Untersuchungen wollen wir allerdings Katalysatoren für die Amidhydrolyse entwickeln anstelle von Inhibitoren. Auf der Grundlage unserer früheren Arbeiten nahmen wir an, daß Amidsubstrate wie **5–7** reversibel unter Bildung eines ähnlichen Hemithioacetals an einen 4-Heterocyclohexanonkatalysator geknüpft werden könnten. Die Hydrolyse des Amids könnte dann über eine Reaktionssequenz erfolgen, die den Mechanismus der Peptidhydrolyse bei Serinproteasen nachahmt, wie weiter unten diskutiert wird. Diese Reaktionen dienen uns als Modell für eine spezifisch am C-Terminus von Cysteinresten stattfindende Peptidhydrolyse.

Wir verfolgten die durch 4-Heterocyclohexanone katalysierte Hydrolyse der Amide **5–7**  $^1\text{H}$ - oder  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopisch sowie durch Umkehrphasen-HPLC.<sup>[6]</sup> Die Umsetzungen wurden unter Bedingungen für Reaktionen pseudorderster Ordnung durchgeführt; die Substratkonzentration nahm dabei exponentiell mit der Zeit ab. Tabelle 1 faßt die beobachteten Geschwindigkeitskonstanten für Reaktionen mit unterschiedlichen Substraten und Katalysatoren zusammen (Nr. 5 ist die effektivste von uns gemessene Katalyse). Bei dieser Reaktion wird die Hydrolyse des Trifluoranolidsubstrats **5** durch die Anwesenheit von 600 mM Tetrahydropyranon (THP) um mehr als vier Größenordnungen gegenüber der unkatalysierten Reaktion beschleunigt.

Die Effizienz der Hydrolyse hängt dabei in hohem Maße vom Heteroatom des 4-Heterocyclohexanonkatalysators ab (Nr. 2–5 in Tabelle 1). Die Reaktivität der Carbonylgruppe des Katalysators wird durch eine elektrostatische Abstoßung durch den Raum zwischen den Dipolen des Ketons und des Heteroatoms kontrolliert. Wir haben bereits gezeigt, daß die Gleichgewichtskonstante für die Addition des Thiols an

## Durch 4-Heterocyclohexanone katalysierte Hydrolyse von Amiden: niedermolekulare Serinprotease-Mimetika\*\*

Mousumi Ghosh, Jeffrey L. Conroy und Christopher T. Seto\*

Eines der schon lange bearbeiteten Probleme der bioorganischen Chemie ist das Design von Katalysatoren, die Amidbindungen unter milden Bedingungen hydrolysieren

[\*] Prof. Dr. C. T. Seto, M. Ghosh, J. L. Conroy  
Department of Chemistry, Brown University  
324 Brook St., Box H, Providence, RI 02912 (USA)  
Fax: (+1) 401-863-2594  
E-mail: Christopher\_Seto@brown.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das U.S. Army Medical Research and Material Command (DAMD17-96-1-6161, Career Development Award für C.T.S.) gefördert. J.L.C. wurde durch ein GAANN-Stipendium des U.S. Department of Education und durch ein Stipendium der Brown University unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Tabelle 1. Beobachtete Geschwindigkeitskonstanten der durch 4-Heterocyclohexanone katalysierten Amidhydrolyse.<sup>[a]</sup>

Nr.	Kat.	Substrat	$k_{\text{obs}} [\text{s}^{-1}]$	$k_{\text{rel}}^{[b]}$
1	(ohne)	<b>5</b>	$1.5 \times 10^{-8}$	
2	<b>1</b>	<b>5</b>	$2.5 \times 10^{-8}$	2
3	<b>2</b>	<b>5</b>	$5.9 \times 10^{-8}$	4
4	<b>3<sup>[c]</sup></b>	<b>5</b>	$3.7 \times 10^{-8}$	2
5	<b>4</b>	<b>5</b>	$2.2 \times 10^{-4}$	14700
6	<b>4</b>	<b>6</b>	$1.5 \times 10^{-4}$	10000
7	(ohne)	<b>6</b>	$1.5 \times 10^{-8}$	
8	<b>4</b>	<b>7</b>	$1.2 \times 10^{-4}$	3900
9	(ohne)	<b>7</b>	$3.1 \times 10^{-8}$	
10	<b>4<sup>[c]</sup></b>	<b>8</b>	$1.0 \times 10^{-7}$	

[a] Die Reaktionen wurden bei 25 °C durchgeführt mit 20 mM Substrat, 200 mM NaOD und gegebenenfalls 600 mM Katalysator in D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD 4:1, sofern nicht anders angegeben. [b] Geschwindigkeitskonstanten relativ zur Hintergrundreaktion (ohne Katalysator) mit demselben Substrat. [c] Die Reaktion wurde wegen der geringen Wasserlöslichkeit des Katalysators in D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD 1:1 durchgeführt.

4-Heterocyclohexanone mit der Stärke dieser elektrostatischen Abstoßung korreliert.<sup>[4]</sup> Daher bindet THP, bei dem die Wechselwirkung durch den Raum am stärksten ausgeprägt ist, die größte Menge Substrat und ist unterhalb der Sättigungskonzentrationen von Katalysator und Substrat am effektivsten.<sup>[7]</sup> Zusätzlich zu dieser einfachen Substratbindung an den Katalysator kann diese Wechselwirkung durch den Raum auch noch andere, die Hydrolysegeschwindigkeit signifikant beeinflussende Effekte ausüben. So sollten elektrostatische Wechselwirkungen den pK<sub>a</sub>-Wert der Hemithioacetal-Hydroxygruppe verändern, die während der Hydrolyse vorliegt. Eine Kombination dieser Effekte bewirkt, daß THP als Katalysator erheblich besser wirkt als seine entsprechenden Kohlenstoff-, Stickstoff- und Schwefel-Analoga. Bemerkenswerterweise sind Benzaldehyd, Acetophenon und Trifluormethylketonderivate keine effektiven Katalysatoren für derartige Hydrolysereaktionen.

Um den Mechanismus der Reaktion näher zu erforschen, untersuchten wir die Reaktionsordnung für die Hydrolyse des Substrats **5** bei der Katalyse mit THP **4** durch Variieren der NaOD- und Katalysatorkonzentrationen unter Bedingungen pseudoerster Ordnung (Abbildung 1). Die ermittelten Ge-

schwindigkeitskonstanten steigen linear mit den Konzentrationen von NaOD und THP an. Demnach ist das Geschwindigkeitsgesetz durch Gleichung (1) gegeben.

$$v = k_{\text{Hydr}}[\text{Substrat}][\text{Katalysator}][\text{NaOH}] \quad (1)$$

Aus den Steigungen der in Abbildung 1 gezeigten Kurven berechneten wir den Wert der Geschwindigkeitskonstanten  $k_{\text{Hydr}}$  für die Reaktion dritter Ordnung. Aus der Variation der Katalysatorkonzentration (offene Kreise) ergibt sich eine berechnete Geschwindigkeitskonstante von  $k_{\text{Hydr}} = 1.88 \times 10^{-3} \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$ , während aus den Versuchen mit variiertem NaOD-Konzentration (geschlossene Kreise) eine Konstante von  $k_{\text{Hydr}} = 1.91 \times 10^{-3} \text{ M}^{-2} \text{ s}^{-1}$  folgt. Diese hervorragende Übereinstimmung spricht für das in Gleichung (1) formulierte Geschwindigkeitsgesetz. Die beobachtete Geschwindigkeitskonstante hängt im Bereich von 60–600 mM linear von der Katalysatorkonzentration ab (Abbildung 1). Sobald das Substrat vollständig vom Katalysator gebunden ist, sollte die Geschwindigkeitskonstante jedoch unabhängig von der Katalysatormenge sein. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Assoziationskonstante  $K_s$  für die Bindung des Substrats **5** an THP weniger als 1.7 M<sup>-1</sup> beträgt.<sup>[7]</sup>

Um die Anwendbarkeit dieser Reaktion aufzuklären, bestimmten wir die Hydrolysegeschwindigkeiten für **5**–**7**. Interessanterweise unterscheiden sich die Geschwindigkeitskonstanten für das aktivierte Substrat Trifluormethylanilid **5** und das nichtaktivierte Benzylamid **7** um weniger als den Faktor 2. Dies läßt darauf schließen, daß THP die Hydrolyse *nichtaktivierter* Amide signifikant beschleunigen kann und damit als nützlicher Katalysator für die Spaltung von Peptidbindungen dienen könnte.

Unter stark basischen Bedingungen hängt die Reaktionsgeschwindigkeit der unkatalysierten Amidhydrolyse geringfügig von der Art der Abgangsgruppe ab.<sup>[8]</sup> Dies kann damit erklärt werden, daß Substituenten an der Abgangsgruppe einen umgekehrten Effekt auf die Geschwindigkeit der Hydroxidaddition an die Amidcarbonylgruppe und auf die Geschwindigkeit der Ablösung der Abgangsgruppe haben, die während dieses Schritts ganz oder teilweise protoniert sein muß. Die ebenfalls geringe Abhängigkeit der Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion von der Art der Abgangsgruppe legt nahe, daß die katalysierte und die unkatalysierte Reaktion ähnlichen Mechanismen folgen.

Schema 1 zeigt einen plausiblen Mechanismus für die durch 4-Heterocyclohexanone katalysierte Amidhydrolyse. Bei diesem Mechanismus wird die gleiche Abfolge von Schritten vollzogen, die während der durch Serinproteasen katalysierten Peptidhydrolyse durchlaufen wird. Drei wesentliche Merkmale der enzymatischen Reaktion werden dabei nachvollzogen: 1) Das Substrat bindet in einer Reaktion an den Katalysator, deren Gleichgewichtszustand sich schneller als der der Amidhydrolyse einstellt. In Schema 1 hat dies einen nucleophilen Angriff der Substrathiolatgruppe auf die Carbonylgruppe des 4-Heterocyclohexanons zur Folge, wobei ein Hemithioacetalanion **I** gebildet wird. Dieser Weg, der mit der reversiblen Bildung einer kovalenten Bindung einhergeht, liefert eine verlässliche Methode für eine in wohldefinierter Geometrie erfolgende Verankerung des Substrats an den

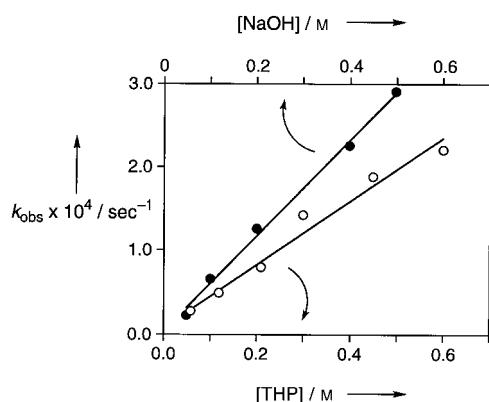
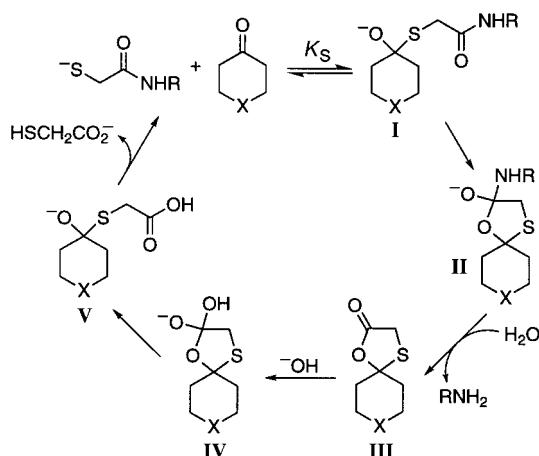


Abbildung 1. Durch Tetrahydropyronon katalysierte Hydrolyse des Amids **5** in D<sub>2</sub>O/CD<sub>3</sub>OD 4:1. ●: Reaktionen mit 20 mM Substrat und 300 mM Tetrahydropyronon; die NaOD-Konzentration wurde von 50 bis 500 mM variiert; Steigung =  $5.72 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ . ○: Reaktionen mit 20 mM Substrat und 200 mM NaOD; die Tetrahydropyronon-Konzentration wurde von 60 bis 600 mM variiert; Steigung =  $3.77 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .



Schema 1. Vorgeschlagener Mechanismus für die durch 4-Heterocyclohexanone katalysierte Amidhydrolyse.

Katalysator. 2) Das Substrat reagiert mit dem Katalysatornukleophil unter Bildung eines Acyl-Enzymintermediats. In diesem begrenzten molekularen System befindet sich die Anionfunktion im Hemithioacetal **I** in einer Position, die einen nucleophilen Angriff auf das Amid über einen fünfgliedrigen Ring ermöglicht, was zum tetraedrischen Intermediat **II** führt. Der Zerfall dieser tetraedrischen Zwischenstufe setzt die Aminabgangsgruppe frei und erzeugt das Acyl-Katalysatorintermediat **III**. Entsprechende Mechanismen gibt es auch bei der Nachbargruppenbeteiligung von Carbonylhydraten während der Hydrolyse von Carboxylat- und Phosphatestern. Hierbei handelt es sich allerdings um „stöchiometrische“ Reaktionen, die von intramolekularen Carbonylgruppen beschleunigt werden.<sup>[9–11]</sup> 3) Die Desacylyierung des Acyl-Enzymintermediats regeneriert den Katalysator. Dieser Prozeß wird durch die Reaktion von **III** mit Hydroxid unter Bildung des tetraedrischen Intermediats **IV** nachgeahmt, das zum Hemithioacetal **V** zerfällt. Die Dissoziation von **V** setzt das Carboxylat frei und regeneriert den 4-Heterocyclohexanonkatalysator.

Wir haben zwei weitere Experimente durchgeführt, um die Gültigkeit dieses vorgeschlagenen Mechanismus zu prüfen. Zunächst synthetisierten wir das Amid **8**, in dem die Sulfanylgruppe als Methylsulfanylgruppe geschützt ist, um festzustellen, ob eine Sulfanylgruppe im Substrat für die Katalyse erforderlich ist. Ein Vergleich der Zeilen 1 und 10 in Tabelle 1 lässt erkennen, daß die Hydrolyse von **8** in Gegenwart von 600 mM Katalysator nur siebenmal so schnell abläuft wie die Hydrolyse des Substrats **5** in Abwesenheit des Katalysators. Eine freie Sulfanylgruppe im Substrat ist also für die Katalyse notwendig. Außerdem zeigen diese Ergebnisse, daß der Mechanismus der katalysierten Reaktion nicht nur einen einfachen intermolekularen Angriff des Anions des 4-Heterocyclohexanonhydrats auf die Carbonylgruppe des Substrats beeinhaltet.

In einem zweiten Experiment synthetisierten wir auf unabhängigem Wege die Acyl-Katalysator-Zwischenstufe **III** (Schema 1) mit X=S und verfolgten die Geschwindigkeit ihrer Hydrolyse unter unseren Reaktionsbedingungen. Wir stellten fest, daß diese Zwischenstufe erheblich rascher hydrolysiert wird als irgendeines der Amidsubstrate in der

katalysierten Reaktion. Beide Beobachtungen sind mit dem in Schema 1 vorgeschlagenen Mechanismus konsistent und legen nahe, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der katalysierten Reaktion vor der Hydrolyse des Intermediats **III** stattfindet.

Insgesamt haben wir somit gezeigt, daß Tetrahydropyranon ein effektiver Katalysator für die Hydrolyse von Amidsubstraten mit benachbarter Sulfanylgruppe ist. Die Reaktion hat zwei Merkmale, die die meisten enzymatischen Systeme aufweisen: Erstens wird das Substrat in einem vorgelagerten Gleichgewicht an den Katalysator gebunden, um die entropische Barriere der Reaktion zu senken. Die Katalysatoren bilden zum Erreichen dieses Gleichgewichts reversibel ein Hemithioacetal. Wir glauben, daß sich die reversible Bildung von kovalenten Bindungen dieses Typs als nützliche Methode zur Vermittlung molekularer Erkennungsprozesse herausstellen wird, die Teil von Katalysen und Selbstorganisationen sind. Solche Bindungen sind komplementär zu nichtkovalenten Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken sowie hydrophoben und elektrostatischen Wechselwirkungen, die bei biologischen Erkennungsprozessen üblicherweise auftreten. Eine weitere Ähnlichkeit mit enzymatischer Katalyse ist die Beteiligung von Nachbargruppen an der katalysierten Reaktion. Zur Zeit erforschen wir den Mechanismus der Reaktion detaillierter und untersuchen, ob sich 4-Heterocyclohexanone verwenden lassen, um die Cystein-spezifische Hydrolyse von Peptiden zu katalysieren.

Eingegangen am 17. August,  
veränderte Fassung am 5. Oktober 1998 [Z12293]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 514–516

**Stichwörter:** Amide · Elektrostatische Wechselwirkungen · Enzymmimetika · Hydrolysen

- [1] Metallvermittelte Amidhydrolysen: a) J. T. Groves, L. A. Baron, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5442; b) A. W. Czarnik, K. Chen, S. P. Wathen, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6303; c) R. Breslow, A. Schepratz, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1814; d) N. N. Murthy, M. Mahroof-Tahir, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10404; e) L. M. Sayre, K. V. Reddy, A. R. Jacobson, W. Tang, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 937; f) T. J. Przystas, T. H. Fife, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, 393; g) J. Chin, V. Jubian, K. Mrejen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1326. Beispiele für andere Katalysatortypen: h) J. W. Keillor, A. A. Neverov, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4669; i) J. Suh, I. M. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2373.
- [2] Zur katalysierten Esterhydrolyse siehe: a) B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1676; b) F. Diederich, G. Schurmann, I. Chao, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2744; c) F. M. Menger, L. G. Whitesell, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 707. Eine verwandte Umesterung: d) T. Sammakia, T. B. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8967.
- [3] D. H. Kahne, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7529.
- [4] J. L. Conroy, T. C. Sanders, C. T. Seto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4285.
- [5] J. L. Conroy, C. T. Seto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2367.
- [6] Repräsentative Beispiele sind in den Hintergrundinformationen für diesen Beitrag zu finden.
- [7] Die scheinbare Gleichgewichtskonstante für die Addition von 3-Sulfanylpropionsäure an Tetrahydropyranon unter neutralen Bedingungen in 100 % D<sub>2</sub>O beträgt 1.3 M<sup>-1</sup>. Siehe Lit. [4] für Einzelheiten.
- [8] a) M. L. Bender, R. J. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4183; b) R. L. Schowen, H. Jayaraman, L. Kershner, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3373; c) L. D. Kershner, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2014.
- [9] K. Bowden, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 431, zit. Lit.

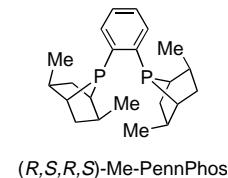
- [10] Ein ähnlicher Mechanismus wurde für die durch Human-Arylsulfatase A katalysierte Hydrolyse von Schwefelsäureestern vorgeschlagen: G. Lukatela, N. Krauss, K. Theis, T. Selmer, V. Gieselmann, K. von Figura, W. Saenger, *Biochemistry* **1998**, *37*, 3654.
- [11] Aldehyd- und Keton-vermittelte Hydrolyse von  $\alpha$ -Aminonitrilen: M. Paventi, F. L. Chubb, J. T. Edwards, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2114, zit. Lit.

## Hohenantioselektive Hydrierung cyclische Enolacetate mit einem Rhodium-PennPhos-Komplex\*\*

Qiongzhong Jiang, Dengming Xiao, Zhaoguo Zhang, Ping Cao und Xumu Zhang\*

Die wachsende Nachfrage nach leistungsstarken und bequem verwendbaren chiralen Liganden und/oder Katalysatoren hat kürzlich den Fortschritt im Ligandendesign stark beschleunigt. Obwohl Standard-Liganden wie 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (BINAP) und 1,2-Bis(phospholano)benzol (DuPhos) verbreite Anwendung in der katalytischen asymmetrischen Hydrierung finden,<sup>[1]</sup> erhielt man oft unerwartete Ergebnisse, wenn die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Substrate verändert wurden. Bei unseren Bemühungen um die Entwicklung einer allgemeinen asymmetrischen Hydrierung von Ketonen wurde unser Interesse auf die Untersuchung einer verwandten Reaktion gelenkt: die enantioselektive Hydrierung einfach zugänglicher Enolacetate,<sup>[2]</sup> die eine attraktive Alternative zur direkten Hydrierung nichtfunktionalisierter Ketone ist. Für die Verwendung von Enolacetaten spricht deren Fähigkeit, Metallsubstrate zu chelatisieren und dadurch deren Beweglichkeit einzuschränken, so daß bei der asymmetrischen Hydrierung eine hohe Enantioselektivität erzielt werden kann.<sup>[3a-f]</sup> Während bei der asymmetrischen Hydrierung einiger acyclischer Enolester gute bis sehr gute Enantioselektivitäten erreicht wurden<sup>[3]</sup> (z. B. durch Rh-DuPhos-katalysierte Hydrierung von Enolacetaten mit elektronenziehenden Carboxylatgruppen<sup>[3i]</sup>), wurde die asymmetrische Hydrierung cyclischer Enolacetate bisher nicht beschrieben. Vor kurzem haben wir eine neue Gruppe von elektronenreichen und konformativ starren chiralen Bisphosphanan entwickelt. Ein Beispiel für diese *P,P'*-1,2-Phenylenbis(*endo*-2,5-dialkyl-7-

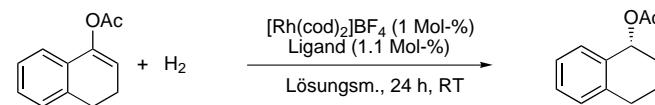
phosphabicyclo[2.2.1]heptane) (PennPhos) ist (*R,S,R,S*)-Me-PennPhos. Mit einem Rh-PennPhos-Komplex wurde gezeigt, daß dieser die Hydrierung einfacher Ketone effizient und enantioselektiv katalysiert.<sup>[4c]</sup> Im folgenden berichten wir



über die erste hoch enantioselektive, durch einen Rh-PennPhos-Komplex katalysierte Hydrierung cyclischer Enolacetate.

Mit 3,4-Dihydronaphth-1-ylacetat als Substrat optimierten wir zunächst die Reaktion (Tabelle 1). Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur und einem Anfangswasserstoffdruck von 1.7 bar in 24 h durchgeführt. Der Katalysator wurde *in situ* hergestellt, indem eine Lösung der Rh-Vorstufe [Rh-(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (cod = 1,5-Cyclooctadien) und des Liganden im Substrat/[Rh]/Liganden-Verhältnis 1:0.01:0.011 eingesetzt wurde. Verglichen mit Toluol und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sind THF und MeOH die besseren Lösungsmittel für die durch Rh-(*R,S,R,S*)-Me-PennPhos katalysierte asymmetrische Hydrierung (Tabelle 1, Nr. 1–4). Bei Verwendung der Katalysator-

Tabelle 1. Rhodiumkatalysierte Hydrierung von 3,4-Dihydronaphth-1-ylacetat.<sup>[a]</sup>



Nr.	Ligand	Lösungsmittel	Umsatz [%]	ee [%] (Konfig.) <sup>[b]</sup>
1	( <i>R,S,R,S</i> )-Me-PennPhos	Toluol	64	98.3 ( <i>R</i> )
2	( <i>R,S,R,S</i> )-Me-PennPhos	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100	86.8 ( <i>R</i> )
3	( <i>R,S,R,S</i> )-Me-PennPhos	THF	100	98.7 ( <i>R</i> )
4	( <i>R,S,R,S</i> )-Me-PennPhos	MeOH	100	99.1 ( <i>R</i> )
5 <sup>[c]</sup>	( <i>R,S,R,S</i> )-Me-PennPhos	MeOH	99.2	98.3 ( <i>R</i> )
6	( <i>R</i> )-BINAP	THF	2.4	18.0 ( <i>R</i> )
7	( <i>R</i> )-BINAP	MeOH	1.9	3.1 ( <i>R</i> )
8	( <i>R,R</i> )-Me-DuPhos	THF	1.3	12.3 ( <i>S</i> )
9	( <i>R,R</i> )-Me-DuPhos	MeOH	— <sup>[d]</sup>	— <sup>[d]</sup>

[a] Einzelheiten siehe Text und *Experimentelles*. [b] Die Enantiomerenüberschüsse wurden durch Gaschromatographie mit einer Supelco-Chiral-Select-1000-Säule bestimmt. Die absolute Konfiguration ließ sich aus der optischen Drehung ableiten. [c] Als Katalysatorvorstufe wurde  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}_2]$  verwendet. [d] Keine Umsetzung.

vorstufe [Rh(cod)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und des Liganden PennPhos (Nr. 4) als Standardkombination wurden bis zu 99 % ee bei der Hydrierung von 3,4-Dihydronaphth-1-ylacetat in MeOH erreicht. Auch die neutrale Rh-Vorstufe  $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}_2]$  ist geeignet (Nr. 5), obwohl der Enantiomerenüberschuß in diesem Fall niedriger ist als bei Verwendung der kationischen Vorstufe  $[\text{Rh}(\text{cod})_2^+]$ . Interessanterweise sind bezüglich Enantioselektivität und Aktivität sowohl Rh-BINAP- als auch Rh-DuPhos-Verbindungen keine effizienten Katalysatoren bei der Hydrierung von 3,4-Dihydronaphth-1-ylacetat (Nr. 6–8). Im Unterschied zu den hervorragenden ee-Werten, die in der Rh-DuPhos-katalysierten Hydrierung elektronenärmer Enolacetate erzielt werden, die Carboxylatgruppen in  $\alpha$ -Stellung tragen,<sup>[3i]</sup> erhielten wir schlechte Enantioselektivitäten, wenn elektronenreiche cyclische Enolacetate eingesetzt wurden (Nr. 8 und 9).

[\*] Prof. X. Zhang, Dr. Q. Jiang, D. Xiao, Dr. Z. Zhang, P. Cao  
Department of Chemistry  
The Pennsylvania State University  
University Park, PA 16802 (USA)  
Fax: (+1) 814-863-8403  
E-mail: xumu@chem.psu.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch einen Camille and Henry Dreyfus New Faculty Award and Teaching Scholar Award, einen ONR Young Investigator Award und einen DuPont Young Faculty Award sowie von Catalytica Pharmaceuticals und von DuPont Agrochemical Products gefördert. Wir danken den Firmen Johnson Matthey Inc. für die Bereitstellung der Edelmetalle und Supelco für ein Geschenk chiraler GC-Säulen. PennPhos = *P,P'*-1,2-Phenylenbis(*endo*-2,5-dialkyl-7-phosphabicyclo[2.2.1]heptan).