

Elementaranalysen). Ausbeute >90%, NMR-spektroskopisch läßt sich im Rohprodukt kein Thioetherkomplex mehr nachweisen. **3a**: Schmp. 120–124 °C;  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 8.5, 5.0,  $J(\text{P},\text{P})$  = 85 Hz. **3b**: Schmp. 214–217 °C;  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 8.0, 7.7,  $J(\text{P},\text{P})$  = 85 Hz. **4a**: Schmp. 171–175 °C;  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 78.9, 69.9,  $J(\text{P},\text{P})$  = 20 Hz. **4b**: Schmp. 162–165 °C;  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 73.6, 72.9,  $J(\text{P},\text{P})$  = 22 Hz.

**5:** Die Herstellung folgt der für **1** und **2** angegebenen; die Produkte fallen als gelbe Kristallpulver in >95% Ausbeute an (korrekte Elementaranalysen). **5a**: Schmp. 148–153 °C;  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 82.1, 63.8,  $J(\text{P},\text{P})$  = 41 Hz. **5b**: Schmp. 212–217 °C;  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 82.2, 66.8,  $J(\text{P},\text{P})$  = 40 Hz. **5c**: Schmp. 187–189 °C;  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 81.4, 64.4,  $J(\text{P},\text{P})$  = 41 Hz.

**6:** Die Herstellung aus den Chlorokomplexen und Sulfoxiden folgt der für **1** und **2** angegebenen Vorschrift. **6a–c** fallen dabei als blaßgelbe Kristallpulver in 85–90% Ausbeute an (korrekte Elementaranalysen). ( $R_s$ )-**6a**: ( $S_s$ )-**6a** = 93:7 (86% *de*); ( $R_s$ )-**6a**:  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 81.8, 60.3,  $J(\text{P},\text{P})$  = 36 Hz; ( $S_s$ )-**6a**:  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 79.1, 62.3,  $J(\text{P},\text{P})$  = 36 Hz. ( $R_s$ )-**6b**: ( $S_s$ )-**6b** = 50:50 (0% *de*); ( $R_s$ )-**6b**:  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 80.9, 61.2,  $J(\text{P},\text{P})$  = 37 Hz; ( $S_s$ )-**6b**:  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 80.9, 61.8,  $J(\text{P},\text{P})$  = 36 Hz. ( $R_s$ )-**6c**: ( $S_s$ )-**6c** = 12:88 (76% *de*); ( $R_s$ )-**6c**:  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 78.6, 60.4,  $J(\text{P},\text{P})$  = 37 Hz; ( $S_s$ )-**6c**:  $^{31}\text{P}$ -NMR:  $\delta$  = 80.6, 57.8,  $J(\text{P},\text{P})$  = 37 Hz.

Die Oxidation von **5a–c** mit DMD wurde wie oben durchgeführt, wobei Vollständigkeit des Umsatzes und Diastereoisomerenverhältnis NMR-spektroskopisch am Rohprodukt bestimmt wurden. **6a**: Ausbeute 95%, ( $R_s$ )-**6a**: ( $S_s$ )-**6a** = 73:27 (46% *de*). **6b**: Ausbeute 90%, ( $R_s$ )-**6b**: ( $S_s$ )-**6b** ≥ 99:1 (≥ 98% *de*). **6c**: Ausbeute 95%, ( $R_s$ )-**6c**: ( $S_s$ )-**6c** = 7:93 (86% *de*).

**Abspaltung der Sulfoxide:** 0.10 mmol Sulfoxidkomplex werden mit 75 mg Natrium-iodid (0.50 mmol) in 5 mL Aceton 15 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 2 mL Dichlormethan auf und chromatographiert über Kieselgel. Zunächst wird mit Dichlormethan [ $\text{CpRu}(\text{S},\text{S})\text{-chiraphos}$ ] und anschließend mit Aceton das Sulfoxid eluiert, das beim Abziehen des Lösungsmittels rein und in quantitativer Ausbeute (NMR) erhalten wird. Das Enantiomerenverhältnis wurde durch HPLC-Trennung (Säule Chiracel OD, Laufmittel Hexan/2-Propanol 9:1, UV- und Drehwert-Detektor) bestimmt.

Eingegangen am 2. Dezember 1993,  
veränderte Fassung am 3. März 1994 [Z 6532]

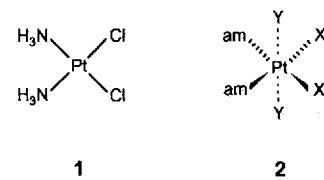
- [1] a) T. Durst in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: D. Barton, D. Ollis), Pergamon, Oxford, 1979, S. 121; b) G. Solladie, *Synthesis* 1981, 185; c) G. H. Posner, *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 72; d) *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfoxides* (Hrsg.: S. Patai, Z. Rapoport, C. Stirling), Wiley, New York, 1988; e) K. K. Andersen in [1d], S. 55; f) G. H. Posner in [1d], S. 823.
- [2] a) K. K. Andersen, B. Bujnicki, J. Drabowicz, M. Mikolajczyk, J. B. O'Brien, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4070; b) F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *ibid.* 1991, 56, 5991; c) D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 5977; d) I. Fernandez, N. Khiar, J. M. Llera, F. Alcudia, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6789.
- [3] H. L. Holland, *Chem. Rev.* 1988, 88, 473.
- [4] a) F. A. Davis, R. T. Reddy, W. Han, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 1428; b) V. Meladinis, U. Verfürth, R. Herrmann, *Z. Naturforsch. B* 1990, 45, 1689.
- [5] a) P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 8188; b) H. B. Kagan, F. Rebiere, O. Samuel, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1991, 58, 89.
- [6] N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4529.
- [7] a) R. D. Adams, D. F. Chodosh, *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 812; b) R. D. Adams, C. Blankenship, B. E. Segmüller, M. Shiraliyan, *ibid.* 1983, 105, 4319.
- [8] W. Adam, D. Golsch, *Angew. Chem.* 1993, 105, 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 737, zit. Lit.
- [9] a) S. Wolowiec, J. K. Kochi, *Inorg. Chem.* 1991, 30, 1215; b) W. A. Schenk, J. Frisch, W. Adam, F. Prechtel, *ibid.* 1992, 31, 3329; c) W. Adam, U. Azzena, F. Prechtel, K. Hindahl, W. Malisch, *Chem. Ber.* 1992, 125, 1409; d) A. Perez-Encabo, S. Perrio, A. M. Z. Slawin, S. E. Thomas, A. T. Wierchleyski, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993, 1059; e) M. C. Fermin, J. W. Bruno, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 7511.
- [10] W. Adam, J. Bialas, L. Hadjiarapoglou, *Chem. Ber.* 1991, 124, 2377.
- [11] E. W. Abel, K. G. Orrell, S. K. Bhargava, *Prog. Inorg. Chem.* 1984, 32, 1.
- [12] a) J. I. Seeman, S. G. Davies, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1019; b) S. G. Davies, J. I. Seeman, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1845; c) J. I. Seeman, *Pure Appl. Chem.* 1987, 59, 1661.

## Ein ungewöhnlicher Weg zu potentiellen Platin-Antitumorverbindungen: Synthese, Reaktivität und spektroskopische Eigenschaften des $\text{Pt}^{\text{IV}}$ -Komplexes $[\text{PtCl}_3(\text{NH}_3)_2\text{L}]\text{Cl}^{**}$

Ulrich Bierbach\* und Jan Reedijk\*

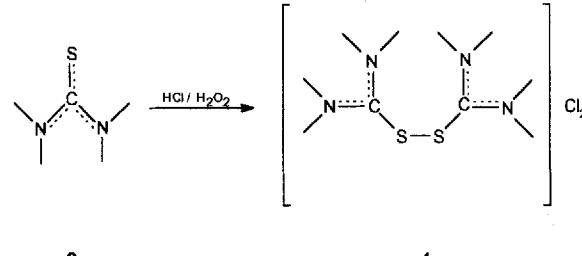
Den klinischen Erfolgen bei der Behandlung maligner Tumoren mit Cisplatin (*cis*-Diammin dichloroplatin(II) **1**, Schema 1), besonders im urogenitalen und gynäkologischen Bereich<sup>[1]</sup>, stehen drastische Nebenwirkungen im Verdauungstrakt und im Be-

Schema 1. Cisplatin **1** und allgemeine Formel **2** für potentiell aktive  $\text{Pt}^{\text{II}}$ - und  $\text{Pt}^{\text{IV}}$ -Antitumorverbindungen der zweiten Generation: am = Nicht-Abgangsgruppen (Am(m)inliganden), X = Abgangsgruppen ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{RCO}_2^-$ ), Y = axiale Liganden in  $\text{Pt}^{\text{IV}}$ -Komplexen ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{OH}^-$ ).



reich der Nieren gegenüber. Eine Möglichkeit zur Reduzierung toxischer Nebenwirkungen besteht in der Verabreichung von koordinativ gesättigten, kinetisch inerten  $\text{Pt}^{\text{IV}}$ -Antitumorverbindungen. Iproplatin, *cis,trans,cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{OH})_2(i\text{PrNH}_2)_2]$ <sup>[2]</sup> und Tetraplatin,  $[\text{PtCl}_4(\text{dach})]$  (dach = d,l-*trans*-1,2-Diaminocyclohexan)<sup>[3]</sup>, befinden sich im klinischen Test. Säurestabile, lipophile  $\text{Pt}^{\text{IV}}$ -Komplexe mit Carboxylatliganden (in *trans*-Stellung, anstelle von  $\text{OH}^-$  oder  $\text{Cl}^-$ ) sind möglicherweise die ersten Antitumorwirkstoffe auf Platinbasis, die sich auf oralem Wege verabreichen lassen<sup>[4]</sup>. Neben der Minimierung der unerwünschten Toxizität spielt die Entwicklung von Substanzen mit einem anderen Aktivitätsspektrum (Tumorspezifität) eine wichtige Rolle<sup>[5]</sup>. Dazu werden neuartige Ligandenkombinationen benötigt, die unter Umständen die Struktur-Aktivitäts-Beziehung (vgl. **2**, Schema 1) für  $\text{Pt}^{\text{II}}$ - und  $\text{Pt}^{\text{IV}}$ -Antitumorverbindungen (der zweiten Generation) nicht uneingeschränkt befolgen. Mit der (regioselektiven) Einführung eines Thioharnstoffderivates konnten wir nun das Spektrum der Liganden Y in  $\text{Pt}^{\text{IV}}$ -Komplexen vom Typ **2** um einen S-Donorliganden erweitern.

Die oxidative Dimerisierung von 1,1,3,3-Tetramethylthioharnstoff **3** führt zu einem zweifach positiv geladenen Bis(formamidinium)-Ion mit zentraler Disulfidbrücke (Schema 2). Sein

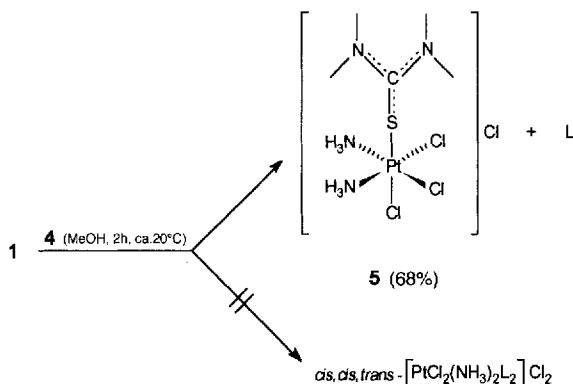


Schema 2. Oxidative Dimerisierung von **3** (L) zu **4** ( $[\text{L-L}]\text{Cl}_2$ ).

[\*] Dr. U. Bierbach, Prof. Dr. J. Reedijk  
Leiden Institute of Chemistry, Gorlaeus Laboratories  
Leiden University  
P.O. Box 9502, NL-2300 RA Leiden (Niederlande)  
Telefax: Int. +71/274451

[\*\*] L = 1,1,3,3-Tetramethylthioharnstoff. – Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Johnson Matthey Ltd. (Reading, England) danken wir für die großzügige Bereitstellung von Platin.

Synthesepotential wurde erstmals anhand von Redoxsubstitutionen in  $\text{Fe}^{II}$ -Komplexen demonstriert, bei denen Thiolatoliganden (unter Erhaltung der Oxidationsstufe des Zentral-Ions) zu einem Disulfid oxidiert und durch Thioharnstoff verdrängt werden konnten<sup>[6]</sup>. Die 1:1-Umsetzung von **4** mit Cisplatin **1** führt zu **5**<sup>[7]</sup> (Schema 3), Stammverbindung einer neuen Gruppe



Schema 3.  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{L}_2\text{Cl}_2]$  **5**, Produkt der oxidativen Addition von **4** an Cisplatin **1**. Ein Chlorid-Gegenion aus **4** findet sich als Ligand in **5** wieder. Folgender Mechanismus scheint plausibel: 1. elektrophiler Angriff von  $[\text{L}-\text{L}]^{2+}$  auf das Pt-d<sub>z<sup>2</sup></sub>-Orbital unter 2e-Oxidation des Zentral-Ions; 2. quadratisch-pyramidaler, positiv geladener Pt<sup>IV</sup>-Übergangszustand mit Thioharnstoffkoordination; 3. Vervollständigung der Oktaedergeometrie und Reduzierung der Ladung durch Anlagerung von  $\text{Cl}^-$  *trans* zu S.

kationischer, wasserlöslicher Pt<sup>IV</sup>-Komplexe (die Reaktion mit  $[\text{PtCl}_2(\text{en})]$  und anderen Cisplatin-derivaten führt zu analogen Komplexen<sup>[8]</sup>). Die Gesamtreaktion lässt sich als oxidative *trans*-Addition eines Thioharnstoffliganden und eines Chloroliganden beschreiben. Die erwünschte *trans*-Addition zweier Thioharnstoffliganden wird nicht beobachtet. Daraufhin wurden die Anionen in **4** gegen nichtkoordinierendes Tetrafluoroborat ( $\text{BF}_4^-$ ) ausgetauscht, um einen Überschuss mit L konkurrierender anionischer Liganden in Lösung zu vermeiden. Nun trat jedoch auch nach mehrstündigem Erhitzen unter Rückfluß keine Reaktion ein, so daß wohl freies Chlorid in Lösung beim Mechanismus der oxidativen Addition eine Rolle spielen muß (vgl. Erläuterungen in der Legende zu Schema 3).

**5** ist in wäßriger Lösung ungewöhnlich acid: Eine 0.01 M Lösung hat einen pH-Wert von 2, der innerhalb von 10 Minuten nach dem Auflösen des Pt<sup>IV</sup>-Komplexes erreicht wird. Zwischen dem pH-Wert und  $-\lg c_{\text{pH}}$  ergab sich ein linearer Zusammenhang, der darauf hindeutet, daß unabhängig vom Grad der Verdünnung pro Komplex-Kation ein Proton freigesetzt wird und **5** somit als starke Säure fungiert. Eine mögliche Erklärung dafür ist: Durch die labilisierende Wirkung des S-Donors auf die *trans*-ständige Pt-Cl-Bindung tritt Hydrolyse ein, und anschließend wird der Aqua- zum Hydroxoliganden deprotoniert.

Die breiten Valenzschwingungsbanden  $\nu_{\text{as}}(\text{NH})$  und  $\nu_{\text{sym}}(\text{NH})$  der Amminliganden liegen im IR-Spektrum von **5** mit  $\tilde{\nu} = 3270$  bzw.  $3010 \text{ cm}^{-1}$  bei ungewöhnlich niedrigen Wellenzahlen. Dieser Befund ist auf das Vorliegen von Wasserstoffbrückenbindungen vom NH-Cl-Typ im Festkörper zurückzuführen, wie sie bisher nur bei Antitumorkomplexen von Pt<sup>IV</sup>, in denen die N-H-Bindung stark polarisiert ist, beobachtet und durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurden<sup>[9]</sup>. Die Bande der  $\nu_{\text{as}}(\text{CN})$ -Schwingung des Thioharnstoffliganden (C = Thiocarbonylkohlenstoff) bei  $\tilde{\nu} = 1586 \text{ cm}^{-1}$  ist gegenüber der von freiem **3** um  $\Delta\tilde{\nu} = 80 \text{ cm}^{-1}$  zu höheren Wellenzahlen verschoben. Dies läßt auf eine Koordination des Liganden über das Schwefelatom und

die damit verbundene Zunahme der C-N-Doppelbindungsanteile im Thioharnstoff schließen. Drei intensive Schwingungsbanden im Fern-IR-Spektrum wurden folgendermaßen zugeordnet:  $\tilde{\nu}_{\text{as}}(\text{PtCl}) = 341 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\tilde{\nu}_{\text{sym}}(\text{PtCl}) = 326 \text{ cm}^{-1}$  für Chlorid *trans* zu NH<sub>3</sub>, entsprechend  $a'$  und  $a''$  unter *C<sub>s</sub>*-Symmetrie des Komplexes, sowie  $\tilde{\nu}(\text{PtCl}) = 309 \text{ cm}^{-1}$  für Chlorid *trans* zum S-Donorliganden.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **5** in  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$  zeigt neben einem Singulett für die Methylprotonen des Thioharnstoffliganden bei  $\delta = 3.35$  ein ungewöhnlich gut aufgelöstes Neunlinienmuster der Amminprotonen, dessen Zentrum bei  $\delta = 5.82$  liegt (Abb. 1). Dieses kommt durch <sup>195</sup>Pt-<sup>1</sup>H-Kopplung,  $^2J = 48 \text{ Hz}$

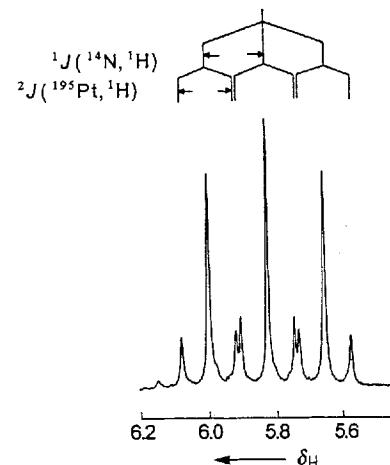


Abb. 1. Protonenresonanz der Amminliganden in **5** (300 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ,  $c = 10^{-2} \text{ M}$ , 298 K, TMS) mit Schema der heteronuklearen Kopplungen.

(„Platinsatelliten“), und <sup>14</sup>N-<sup>1</sup>H-Kopplung,  $^1J = 53 \text{ Hz}$ , zu stande. Diese letztere Quadrupolkopplung wird nur bei Pt<sup>IV</sup>-Komplexen beobachtet<sup>[10]</sup>. Das integrale Intensitätsverhältnis von NH<sub>3</sub>- zu CH<sub>3</sub>-Protonen ist 1:2 und bestätigt so das Vorliegen nur eines Thioharnstoffliganden in **5**. In wasserfreiem  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$  läßt sich auch nach mehreren Stunden kein substantieller H,D-Austausch am Signal der Amminprotonen feststellen. Das <sup>1</sup>H-entkoppelte <sup>195</sup>Pt-NMR-Spektrum von **5** in  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$  zeigt ein Quintett bei  $\delta = 910$  (ext. Standard  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ ), was umgerechnet  $\delta = -721$  für  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$  als Standard entspricht<sup>[11]</sup>. Die Aufspaltung kommt durch die Kopplung zweier äquivalenter <sup>14</sup>N-Kerne der NH<sub>3</sub>-Liganden ( $I = 1$ ) mit dem Platinisotop <sup>195</sup>Pt ( $I = 1/2$ , natürliche Häufigkeit 34 %) zustande (Abb. 2). Die Kopplungskonstante  $^1J(^{195}\text{Pt}, ^{14}\text{N})$  liegt mit 173 Hz in einem für Pt<sup>IV</sup>-Komplexe mit Amminliganden *trans* zu Chloroliganden charakteristischen Bereich und läßt außerdem einen *cis*-Einfluß des axialen S-Donors auf die <sup>195</sup>Pt-<sup>14</sup>N-Kopplung erkennen<sup>[12]</sup>. Die Einführung eines S-Donorliganden, d. h. der formale Ersatz eines Chloroliganden in *cis*-[ $(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_4$ ]

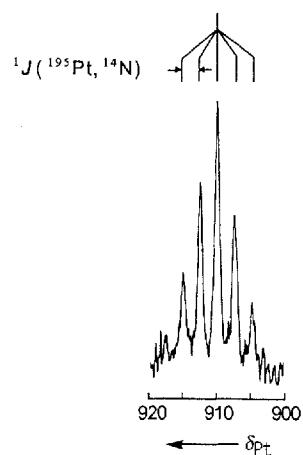


Abb. 2. Das <sup>195</sup>Pt{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum von **5** (64 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ,  $c = 10^{-2} \text{ M}$ , 298 K, ext. Standard  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4](\text{aq})$ ) mit Schema der heteronuklearen Kopplung.

( $\delta_{\text{Pt}} = -145$  gegen  $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ <sup>[12]</sup>) durch einen Thioharnstoffliganden in **5** führt erwartungsgemäß zu einer stärkeren Abschirmung des Pt-Kerns und somit zu einer Hochfeldverschiebung der  $^{195}\text{Pt}$ -Resonanz.

Das primäre Zielmolekül im Wirkungsmechanismus von Pt-Antitumorverbindungen ist chromosomal DNA<sup>[13]</sup>. In einer Modellreaktion setzten wir **5** mit 5'-Guanosinmonophosphat (5'-GMP), einem einfachen monomeren Nucleinsäurefragment, unter physiologischen Bedingungen um. Über erste Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie über anstehende Aktivitätsstudien mit **5** an der P388-Leukämie in vivo soll jedoch an anderer Stelle berichtet werden.

### Experimentelles

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{195}\text{Pt}$ -NMR-Messungen wurden an einem Bruker-WM300-NMR-Spektrometer bei 300 bzw. 64 MHz durchgeführt, die Messung der IR- und Fern-IR-Spektren (KBr- bzw. Polyethylen-Preßlinge) an einem Bruker-IFS-113v-FT-IR-Spektrometer.

Synthese von **5**: Zu einer Lösung von 0.167 g (0.5 mmol) **4** [6] in 5 mL wasserfreiem Methanol werden 0.150 g (0.5 mmol) Cisplatin **1** [14] gegeben. Die Suspension wird 2 h bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Licht gerührt. Die entstandene orangefarbene Lösung wird mit wasserfreiem Diethylether bis zur einsetzenden Trübung versetzt. Nach mehrtagigem Stehen im Kühlschrank fällt **5** in Form eines orangefarbenen, mikrokristallinen Niederschlags an, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird. **5** kristallisiert als **5** · 0.5  $\text{CH}_3\text{OH}$ , was durch CHN-Analysen bestätigt wird. Es werden 0.176 g Produkt erhalten (68%).

Eingegangen am 19. März 1994 [Z 6777]

- [1] L. R. Kelland, S. J. Clarke, M. J. McKeage, *Platinum Met. Rev.* **1992**, *36*, 178.
- [2] V. H. C. Bramwell, D. Crowther, S. O'Malley, R. Swindell, R. Johnson, E. Creaven, *Cancer Treat. Rep.* **1985**, *69*, 409.
- [3] Y. Kido, A. R. Khokhar, Z. H. Siddik, *Anti Cancer Drugs* **1993**, *4*, 251.
- [4] L. R. Kelland, G. Abel, M. J. McKeage, M. Jones, P. M. Goddard, M. Valenti, B. A. Murrer, K. R. Harrap, *Cancer Res.* **1993**, *53*, 2581.
- [5] B. K. Keppler in *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy* (Hrsg.: B. K. Keppler), VCH, Weinheim, **1993**, S. 1.
- [6] U. Bierbach, W. Barklage, W. Saak, S. Pohl, *Z. Naturforsch. B* **1992**, *47*, 1593.
- [7] Systematischer Name von **5**: (OC-6-33)-Diammintrichloro(1,1,3,3-tetramethylthioharnstoff- $\kappa$ S)platin(IV)-chlorid.
- [8] U. Bierbach, J. Reedijk, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [9] R. Kuroda, S. Neidle, I. M. Ismail, P. J. Sadler, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3620.
- [10] G. Müller, J. Riede, R. Beyerle-Pfnn, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7999.
- [11] S. J. S. Kerrison, P. J. Sadler, *J. Magn. Reson.* **1978**, *31*, 321.
- [12] I. M. Ismail, P. J. Sadler in *Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents (ACS Symp. Ser.* **1983**, *209*, 171).
- [13] J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *198*–200, 873.
- [14] S. C. Dhara, *Indian J. Chem.* **1970**, *8*, 193.

### Säurekatalysierte Olefinierung von Benzaldehyd

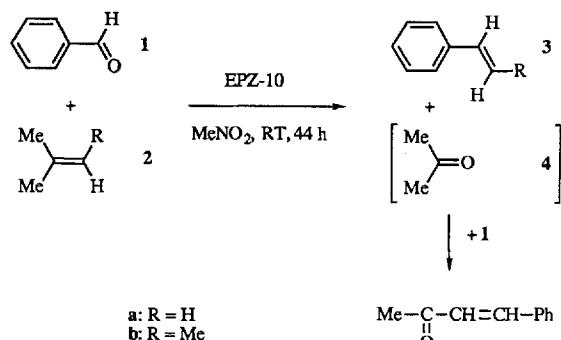
Henk-Peter van Schaik, Robert-Jan Vijn und Friedrich Bickelhaupt\*

Olefinitionen von Carbonylverbindungen werden normalerweise unter mehr oder weniger basischen Reaktionsbedingungen durchgeführt, wobei der nucleophile Angriff eines negativierten Kohlenstoffatoms auf die Carbonylgruppe die Reaktion einleitet. Dies gilt für die klassische Wittig-Reaktion<sup>[1]</sup>

[\*] Prof. Dr. F. Bickelhaupt, Drs. H.-P. van Schaik  
Scheikundig Laboratorium, Vrije Universiteit  
De Boelelaan 1083, NL-1081 HV Amsterdam (Niederlande)  
Telefax: Int. + 20/6461479

Dr. R.-J. Vijn  
DSM Research B. V., Department Fine Chemical Intermediates  
NL-6160 MD Geleen (Niederlande)

ebenso wie für ihre Varianten<sup>[2]</sup>. Wir berichten hier über eine säurekatalysierte Olefinierung, nämlich die durch eine feste Lewis-Säure katalysierte Umsetzung von Benzaldehyd mit Olefinen. Diese Reaktion ist aber nicht nur in Hinsicht auf die Säurekatalyse bemerkenswert: Erstens handelt es sich um eine Eintopsreaktion mit überraschendem und unseres Wissens bisher noch nicht beobachtetem Verlauf; zweitens ist sie, trotz gewisser inhärenter Beschränkungen, insofern präparativ reizvoll, als das für die Olefinierung der Carbonylgruppe verwendete Kohlenstoffatom aus einem einfachen Olefin stammt, d. h. aus einer sehr preiswerten Ausgangsverbindung. Das Prinzip der Reaktion ist in Schema 1 dargestellt.



Schema 1. Umsetzung von Benzaldehyd **1** mit **2a** (15% **3a** bei 60% Aldehydumsatz) und **2b** (30% **3b** bei 25% Aldehydumsatz). RT = Raumtemperatur.

In einem typischen Experiment wurde Benzaldehyd **1** mit einem Äquivalent des Alkens **2** und dem festen Lewis-sauren Katalysator EPZ-10<sup>[3]</sup> in Nitromethan 44 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei wurde Styrol **3a** (15%) oder  $\beta$ -Methylstyrol **3b** (30%) erhalten; diese Ausbeuten beziehen sich auf den jeweiligen Umsetzungsgrad von 60 bzw. 25%. Bei höheren Temperaturen oder längeren Reaktionszeiten wurden zwar bessere Umsätze erzielt, aber die Bildung von Nebenprodukten nahm ebenfalls zu; so wurde **3a**, wie bekannt<sup>[4]</sup>, zu (*E*)-1,3-Diphenylbut-1-en dimerisiert. Vor allem bei höherer Temperatur (100 °C) entstanden die Indene **5a** (< 1%) oder **5b** (10%) sowie in zunehmendem Maße polymere Produkte (Schema 2).

Die auf den ersten Blick überraschende Bildung von **3** lässt sich auf der Grundlage von an sich bekannten mechanistischen Prinzipien zwanglos deuten (Schema 2). Man darf davon ausgehen, daß der saure Katalysator **X** mit **1** die Zwischenstufe **6** erzeugt, die sich unter Bildung von **7** an **2** addiert; dies entspricht dem ersten Schritt einer Prins-Reaktion<sup>[5]</sup>. Während aber im weiteren Verlauf der Prins-Reaktion, abgesehen von einigen besonderen Fällen<sup>[6]</sup>, der Ringschluß zum Oxetan keine wesentliche Rolle zu spielen scheint, bietet sich bei **7** die Bildung des (komplexierten) Oxetans **8** (Schema 2, Weg A) als einfachste Hypothese an<sup>[7]</sup>. Für die darauf folgende säurekatalysierte Ringöffnung gibt es in der Oxetanchemie einige Beispiele<sup>[8]</sup>, aus denen hervorgeht, daß die Spaltung des Vierrings erwartungsgemäß unter Bildung des stabilsten Carbokations erfolgt; demgemäß sollte aus **8** das Intermediat **9** mit einer kationischen Benzyleinheit entstehen, das in einer Grob-Fragmentierung<sup>[9]</sup> **3a** oder **3b** liefert. Vermutlich sind die meisten dieser Reaktionsschritte reversibel. So ist zum Beispiel vom Oxetan **11**, das durch Photoaddition von **1** an **2b** erhalten wurde und die zu **8b** regiosomere Struktur aufweist, bekannt, daß es durch Säure sowohl zum Acetaldehyd als auch zu **1** gespalten werden kann<sup>[8a]</sup> (Schema 3). Die Olefinierung wird jedoch nicht ausschließlich durch