

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

Das primäre Zielmolekül im Wirkungsmechanismus von Pt-Antitumorverbindungen ist chromosomale DNA^[13]. 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 ^1H - und ^{195}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 orangegelbe Lösung wird mit wasserfreiem Diethylether bis zur einsetzenden Trübung versetzt. Nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank fällt **5** in Form eines orangefarbenen, mikrokristallinen Niederschlags an, der abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird. **5** kristallisiert als $5 \cdot 0.5 \text{ CH}_3\text{OH}$, 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-κS)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-Pfnür, 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

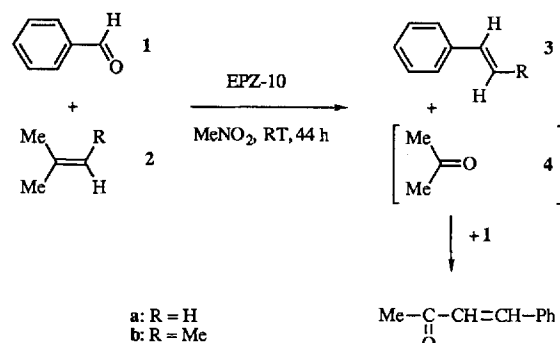
Henk-Peter van Schaik, Robert-Jan Vijn und Friedrich Bickelhaupt*

Olefinierungen 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^[1]

* 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)

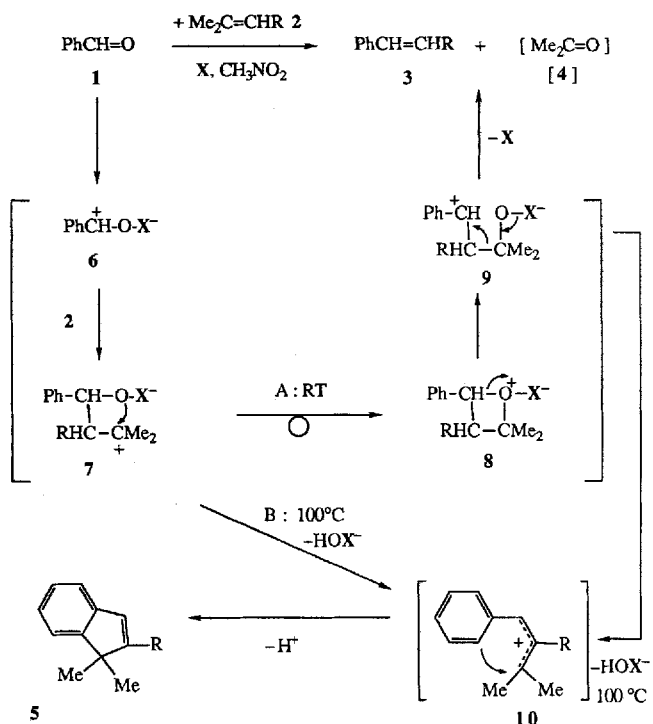
ebenso wie für ihre Varianten^[2]. Wir berichten hier über eine säurekatalysierte Olefinierung, nämlich die durch eine feste Lewis-Säure katalysierte Umsetzung von Benzaldehyd mit Olefinen. Diese Reaktion ist aber nicht nur in Hinsicht auf die Säurekatalyse bemerkenswert: Erstens handelt es sich um eine Eintopfreaktion 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.



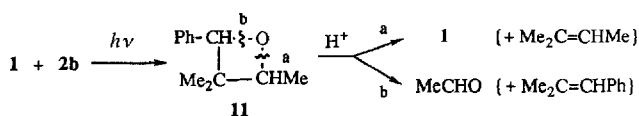
Schema 1. Umsetzung von Benzaldehyd **1** mit **2a** (15% **3a** bei 60% Aldehydumsatz) und **2b** (30% **3b** bei 25% Aldehydumsatz). RT = Raumtemperatur.

In einem typischen Experiment wurde Benzaldehyd **1** mit einem Äquivalent des Alkens **2** und dem festen Lewis-sauren Katalysator EPZ-10^[3] in Nitromethan 44 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei wurde Styrol **3a** (15%) oder β -Methylstyrol **3b** (30%) erhalten; diese Ausbeuten beziehen sich auf den jeweiligen Umsatzgrad 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^[4], 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^[5]. Während aber im weiteren Verlauf der Prins-Reaktion, abgesehen von einigen besonderen Fällen^[6], 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^[7]. Für die darauf folgende säurekatalysierte Ringöffnung gibt es in der Oxetanchemie einige Beispiele^[8], 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^[9] **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** regioisomere Struktur aufweist, bekannt, daß es durch Säure sowohl zum Acetaldehyd als auch zu **1** gespalten werden kann^[8a] (Schema 3). Die Olefinierung wird jedoch nicht ausschließlich durch



Schema 2. Postulierter Mechanismus für die Produktbildung. X entspricht dem Katalysator EPZ-10.



Schema 3. Fragmentierung des Oxetans 11 [8a].

die thermodynamisch bedingte Gleichgewichtslage bestimmt, denn Modellrechnungen zeigen, daß sich für die Reaktion $1 + 2 \rightarrow 3 + 4$ (Schema 1) stark negative Reaktionsenthalpien (ΔH_R) und Gibbs-Energien (ΔG_R) ergeben (mit **2a**: $\Delta H_R = -4.5$; mit **2b**: $\Delta H_R = -5.2$; $\Delta G_R = -4.6 \text{ kcal mol}^{-1}$), die zu einer nahezu vollständigen Verschiebung der Gleichgewichtslage nach rechts führen müßten. Die Bildung von **5** unter drastischeren Bedingungen dürfte wohl über das Allyl-Kation **10** verlaufen, das (mehrstufig) aus **7** (Schema 2, Weg B) oder aus **9** entstehen kann.

Aceton **4**, das neben **3** als zweites Fragmentierungsprodukt zu erwarten ist, konnte nicht als solches nachgewiesen werden, vermutlich weil es unter den Reaktionsbedingungen mit Benzaldehyd sehr schnell zum Aldolkondensationsprodukt Benzalacetone weiterreagiert, das im Reaktionsgemisch identifiziert wurde (Schema 1). Hieraus leitet sich direkt die erste Beschränkung der neuen Olefinierungsreaktion ab: die zu olefinierende Carbonylverbindung darf keine α -Wasserstoffatome enthalten, da sonst die Aldolkondensation dominiert. Außerdem darf das durch die Protonierung der Carbonylverbindung gebildete Kation nicht zu stabil sein; so wurde zwischen Benzophenon und **2a** selbst bei 100°C keinerlei Reaktion beobachtet, vermutlich weil die Umsetzung $6 \rightarrow 7$ entsprechende Reaktion im Falle des Intermediats mit kationischer Diphenylhydroxymethyl-Einheit thermodynamisch zu ungünstig wäre. Ähnliches gilt für das eingesetzte Olefin **2**, dessen Nucleophilie weder zu niedrig noch zu hoch sein darf; dies schließen wir aus der Beobachtung, daß

Benzaldehyd weder mit 1-Octen noch mit 1,1-Diphenylethen reagierte. Vermutlich ist bei 1-Octen der Angriff des Olefins auf **6** unter Bildung von **7** zu ungünstig, bei 1,1-Diphenylethen könnte entweder die (Lewis-)Säure direkt mit dem Olefin unter Bildung eines stabilen Zwitterions reagieren, oder aber gebildetes **7** (mit kationischer Diphenylmethyl-Einheit!) ist so stabil, daß der Ringschluß zum Oxetan **8** nicht eintritt.

Weitere Untersuchungen zum Mechanismus sowie zur Optimierung und Abgrenzung dieser neuen Reaktionsfolge sind im Gange.

Experimentelles

In einem typischen Experiment wurden unter Stickstoff 20 mmol **1** und 1 g EPZ-10 [**3**] (ca. 15 h bei 130°C im Ofen erhitzt) in 20 mL Nitromethan bei Raumtemperatur gerührt. Hierzu wurden 20 mmol **2** zugefügt und weitere 44 h gerührt; im Falle von **2a** erfolgte dies mit einem durch Aceton/Trockeneis gefüllten Rückflußkühler. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert und im Filtrat die Ausbeute durch GC/MS-Analyse mit Nitrobenzol als internen Standard bestimmt; die Identität der Produkte wurde außerdem durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie von Proben, die durch präparative Gaschromatographie in reiner Form erhalten wurden, bestätigt. **3a** (authentische Probe); **3b** [10]; **5a** [11] (die Ausbeute lag unter 1%, so daß nur massenspektrometrische Identifizierung möglich war); **5b** [12]; (*E*)-1,3-Diphenyl-1-buten [4a]; Benzalacetone (authentische Probe).

Eingegangen am 14. März 1994 [Z 6757]

- [1] a) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44–57; b) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318–1330; c) B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863–927.
- [2] S. H. Pine, G. S. Shen, H. Hoang, *Synthesis* **1991**, 165–167.
- [3] a) Die besten Resultate wurden mit dem Zinkchlorid-haltigen Tonkatalysator Envirocat EPZ-10 der Firma Contract Chemicals, Prescott, England, erhalten; für die kostenlose Bereitstellung dieses Katalysators möchten wir der Firma Contract Chemicals herzlich danken. b) Weitere Anwendungen von EPZ-10: T. W. Bastock, J. H. Clark in *Speciality Chemicals, Innovations in Industrial Synthesis and Applications* (Hrsg.: B. Pearson), Elsevier, London, **1991**, S. 383–396; c) Nafion-H (weitere Anwendungen von Nafion-H: G. S. Olah, P. S. Iyer, G. K. S. Prakash, *Synthesis* **1986**, 513–531), Zinkchlorid und *para*-Toluolsulfonsäure gaben ähnliche Produktgemische; allerdings waren die Ausbeuten an **3** geringer.
- [4] a) A. R. Taylor, G. W. Keen, E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3477–3480; b) M. J. Climent, A. Corma, H. García, S. Iborra, J. Primo, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, 110, 275–278.
- [5] D. R. Adams, S. P. Bhatnagar, *Synthesis* **1977**, 661–672.
- [6] a) H. W. Scheeren, R. W. M. Aben, P. H. J. Ooms, R. J. F. Nivard, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3128–3132; b) J. W. Scheeren, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, 105, 71–84; c) J. Mattay, K. Buchkremer, *Heterocycles* **1988**, 27, 2153–2165; d) H. Sugimura, K. Osumi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1571–1574.
- [7] Eine naheliegende Mechanismusvariante wäre z.B. die Reaktion von **7** mit einem zweiten Molekül Benzaldehyd zu dem bei Prins-Reaktionen öfters beobachteten 1,3-Dioxan und dessen Fragmentierung zu **3** und **4**; dies würde jedoch die wesentlichen Aspekte der Reaktion nicht berühren.
- [8] a) G. Büchi, C. G. Inman, E. S. Lipinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4327–4331; b) D. Scharf, F. Korte, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 821–823; c) S. A. Carr, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2783–2785.
- [9] C. A. Grob, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 543–554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 535–546.
- [10] C. L. Bumgardner, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4420–4423.
- [11] EPA/NIH Mass Spectral Data Base: Vol. 1 [Natl. Stand. Ref. Data Ser. U.S. Natl. Bur. Stand. NSRDS-NBS 63, **1978**, 403].
- [12] R. Gelin, B. Chantegrel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2527–2544.