

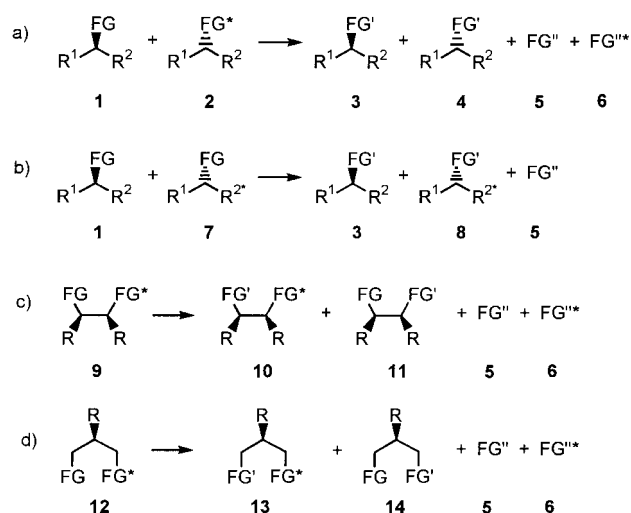
# Eine Methode zum High-Throughput-Screening von enantioselektiven Katalysatoren\*\*

Manfred T. Reetz,\* Michael H. Becker,  
Heinz-Werner Klein und Detlef Stöckigt

Während die Methoden der kombinatorischen Chemie in der pharmazeutischen Forschung etabliert wurden,<sup>[1]</sup> sind entsprechende Entwicklungen in der kombinatorischen Katalyse noch unzureichend. Ein Grund dafür ist sicherlich, daß bislang nur auf wenige allgemein anwendbare Methoden für das High-Throughput-Screening von heterogenen und homogenen Katalysatoren zurückgegriffen werden kann.<sup>[2]</sup> Dies gilt um so mehr für enantioselektive Katalysatoren.<sup>[3]</sup> Kürzlich entwickelten wir ein Screening-Verfahren für die katalytische enantioselektive Hydrolyse von chiralen *p*-Nitrophenolestern, mit dem der Reaktionsverlauf des (*R*)- und des (*S*)-konfigurierten Substrats in benachbarten Trögen einer Mikrotiterplatte parallel UV/Vis-spektroskopisch verfolgt werden kann.<sup>[4]</sup> Durch die Verwendung von Mikrotiterplatten ist pro Tag ein Screening von etwa 800 unterschiedlichen enantioselektiven Katalysatoren, in unserem Fall durch gerichtete Evolution erzeugten Lipase-Mutanten, möglich.<sup>[4, 5]</sup> Nach Expression von umfangreichen Mutantenbibliotheken in *Escherichia coli*/*Pseudomonas aeruginosa* werden die verschiedenen Bakterienkolonien einzeln in Trögen von Deepwell-Mikrotiterplatten kultiviert, wobei jeder auf diese Weise erzeugte Überstand eine zum Screening geeignete Lipase-Mutante enthält. Dieses Testverfahren ist jedoch auf chirale Säuren beschränkt und kann daher nicht auf das Screening asymmetrisch katalysierter Reaktionen von chiralen Substraten mit anderen funktionellen Gruppen wie Hydroxy-, Dihydroxy-, Amino-, Aminohydroxy-, Halogenid- oder Epoxygruppen übertragen werden. Kürzlich beschrieben wir die Verwendung der IR-Thermographie zur Detektion von Metall- oder Enzym-katalysierten, enantioselektiven Reaktionen.<sup>[6]</sup> Eine Quantifizierung steht jedoch noch aus.

Wir berichten hier über eine auf Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie (ESI-MS)<sup>[7]</sup> basierende Methode, welche die Bestimmung der Enantioselektivität von ca. 1000 katalytisch oder stöchiometrisch verlaufenden asymmetrischen Reaktionen pro Tag ermöglicht. Zwei grundsätzlich unterschiedliche stereochemische Prozesse können durch diese Methode verfolgt werden: zum einen die kinetische Racematspaltung, zum anderen die asymmetrische Umwandlung von prochiralen Substraten mit enantiotopen Gruppen.

Das zugrundeliegende Prinzip basiert auf der Verwendung von isotoenmarkierten Substraten in Form von *pseudo*-Enantiomeren oder *pseudo*-prochiralen Verbindungen (Schema 1).<sup>[8]</sup> Der Verlauf der asymmetrischen Transformation,



Schema 1. a) Asymmetrische Transformation eines Gemisches von *pseudo*-Enantiomeren, die eine Spaltung der funktionellen Gruppen FG und der isotoenmarkierten Gruppe FG\* beinhaltet. b) Asymmetrische Transformation eines Gemisches von *pseudo*-Enantiomeren, bei der entweder eine Spaltung oder eine Bindungsbildung an der funktionellen Gruppe FG stattfindet; die Isotoenmarkierung am Rest R<sup>2</sup> ist durch einen Stern (\*) gekennzeichnet. c) Asymmetrische Transformation einer *pseudo-meso*-Verbindung, die eine Spaltung der funktionellen Gruppe FG und der isotoenmarkierten Gruppe FG\* beinhaltet. d) Asymmetrische Transformation einer *pseudo*-prochiralen Verbindung, die eine Spaltung der funktionellen Gruppe FG und der isotoenmarkierten Gruppe FG\* beinhaltet.

d.h. die relativen Mengen der Reaktanten und/oder Produkte, wird durch ESI-MS bestimmt.<sup>[9, 10]</sup>

Im Fall der kinetischen Racematspaltung werden Verbindungen vom Typ **1** und **2**, die sich durch ihre absolute Konfiguration und durch eine Markierung in der funktionellen Gruppe FG\* unterscheiden, in enantiomerenreiner Form synthetisiert und zur Simulation eines Racemats im Verhältnis 1:1 gemischt (Schema 1 a). Während der asymmetrischen Umwandlung der funktionellen Gruppe (im Fall einer idealen kinetischen Racematspaltung bis zu einem Umsatz von 50 %), werden neben den echten Enantiomeren **3** und **4** zusätzlich noch achirale nichtmarkierte und isotoenmarkierte Produkte **5** und **6** gebildet. Die Verhältnisse der totalen Intensitäten von **1/2** und **5/6** aus den Massenspektren (*m/z*-Intensitäten der Quasimolekülonen) ermöglichen die Bestimmung der Enantioselektivität. In einigen Fällen kann zur Umsatzbestimmung die Verwendung eines internen Standards von Vorteil sein.<sup>[11]</sup>

Unsere Methode läßt sich ebenfalls bei der kinetischen Racematspaltung der *pseudo*-Enantiomere **1** und **7**, in denen der Rest R<sup>2</sup> des einen Enantiomers isotoenmarkiert ist, anwenden. Dabei entstehen die *pseudo*-Enantiomere **3** und **8** (Schema 1 b). Aus den *m/z*-Intensitäten der Quasimolekülonen von **1/7** und **3/8** können neben dem Enantiomerenüberschuß der Umsatz und somit auch der Selektivitätsfaktor (*s*- oder *E*-Wert) bestimmt werden. Der Zusatz eines internen Standards zur Umsatzbestimmung ist in diesem Fall nicht notwendig.

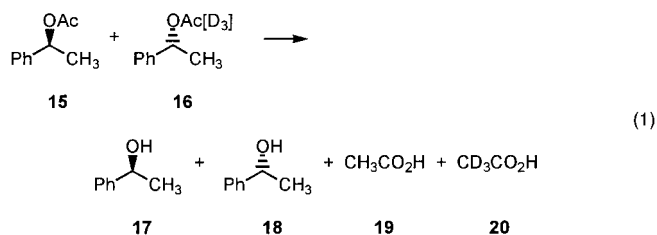
Für ein Screening von prochiralen Substraten mit enantiotopen Gruppen ist die Synthese einer *pseudo-meso*-Verbindung, z.B. **9**, notwendig. Als Folge der entsprechenden

[\*] Prof. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. M. H. Becker, H.-W. Klein, Dr. D. Stöckigt  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr  
Fax: (+49) 208-306-2985  
E-mail: reetz@mpi-muelheim.mpg.de

[\*\*] Wir danken H. Husmann für die Durchführung der GC- und H. Hinrichs für die Durchführung der LC-Analysen sowie der Firma Novo Nordisk (Dänemark) für Enzymspenden.

stereodifferenzierenden Reaktion wird eine Mischung der *pseudo*-Enantiomere **9** und **10** gebildet, die wiederum beide massenspektrometrisch detektiert werden können. Das gleiche gilt für andere *pseudo*-prochirale Substrate vom Typ **12** (Schema 1 d).

Obwohl unser Verfahren unabhängig von der Art des chiralen Katalysators oder des Reagens ist, beschränken wir uns hier auf Lipase-katalysierte Umsetzungen. Ein erstes Beispiel stellt die Lipase-katalysierte hydrolytische Racematspaltung von racemischem 1-Phenylethylacetat gemäß Schema 1 a dar. In Vorversuchen wurden die *pseudo*-Enantiomere **15** und **16** in enantiomerenreiner Form synthetisiert und in unterschiedlichen Verhältnissen miteinander gemischt [Gl. (1)].



Die auf diese Weise erhaltenen synthetischen Mischungen wurden zur exakten Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase analysiert. Im Anschluß daran wurden die gleichen Proben mittels ESI-MS untersucht.<sup>[12]</sup> In Abbildung 1 ist ein

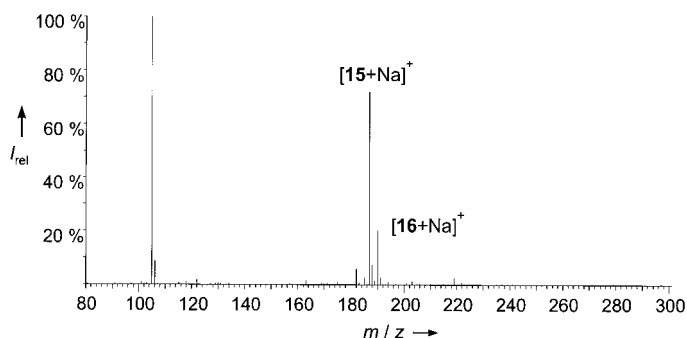


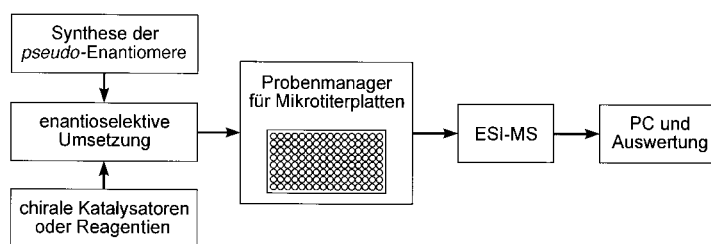
Abbildung 1. ESI-Massenspektrum von **15** und **16** (Probe 6, Tabelle 1).

typisches ESI-Massenspektrum abgebildet. Ein Vergleich der beiden analytischen Methoden zeigt eine Übereinstimmung von  $\pm 5\%$  (Tabelle 1). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in weiteren Vergleichsexperimenten mit anderen Substraten erhalten, die die Präzision und Richtigkeit der *ee*-Bestimmungen bestätigten.

Vor dem Hintergrund dieser vielversprechenden Resultate entwickelten wir ein High-Throughput-Screening für enantioselektive Reaktionen. Dies erfolgte durch die Kombination eines kommerziell erhältlichen automatischen Probenaufgabesystems für Mikrotiterplatten mit einem ESI-Massenspektrometer (Schema 2). Mit solch einem experimentellen Aufbau sind ca. 1000 *ee*- und Umsatzbestimmungen der oben aufgeführten Reaktion innerhalb eines Tages möglich.<sup>[13]</sup> In anderen Beispielen kann je nach Substrat ein Tagesdurchsatz von 700–1400 erreicht werden. Hervorzuheben ist, daß eine chromatographische Trennung

Tabelle 1. Durch GC und ESI-MS bestimmte Enantiomerenüberschüsse von Mischungen aus **15** und **16**.

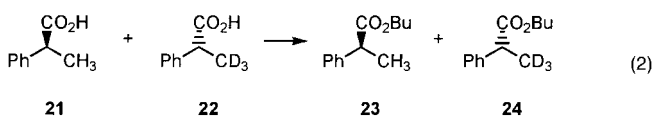
Probe	<i>ee</i> [%] (GC)	<i>ee</i> [%] (ESI-MS)
1	100	100
2	91	90
3	81	79
4	74	73
5	60	57
6	56	54
7	48	48
8	28	27
9	10	10
10	23	20
11	40	38
12	45	43
13	55	53
14	65	60
15	75	74
16	95	93
17	100	100



Schema 2. Experimenteller Aufbau zur Bestimmung von *ee*-Werten.

weder der Enantiomere oder *pseudo*-Enantiomere noch der Produkte nötig ist. Somit stellt diese Methode eine schnelle und präzise Möglichkeit zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses und des Umsatzes von Lipase-katalysierten (oder anderweitig induzierten) Hydrolysen dar, die zur Bildung von chiralen Alkoholen führen.

Unsere Methode kann auch in der kinetischen Racematspaltung beliebiger chiraler Verbindungen, z. B. in der Lipase-katalysierten stereoselektiven Veresterung von 2-Phenylpropionsäure unter Verwendung einer 1:1-Mischung aus **21** und **22**<sup>[13]</sup> eingesetzt werden [Gl. (2)]. Auch hier können 1000 *ee*-Bestimmungen innerhalb eines Tages durchgeführt werden.



Um mögliche sekundäre Isotopeneffekte ausschließen zu können, wurden Reaktionen der *pseudo*-Enantiomere **21** und **22** und des echten Racemats von **21** miteinander verglichen. Die Daten in Abbildung 2 stimmen innerhalb des experimentellen Fehlers überein.

Schließlich untersuchten wir die Lipase-katalysierte enantioselektive Hydrolyse von *meso*-1,4-Diacetoxy-2-cyclopenten,<sup>[13]</sup> ein Beispiel für Fall c in Schema 1. Entsprechend wurde die *pseudo-meso*-Verbindung **25** zuerst durch Acylierung von (1*S*,4*R*)-4-Acetoxy-2-cyclopenten-1-ol **26** mit  $\text{CD}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$  (> 99 Atom-% D) synthetisiert. In der anschlie-

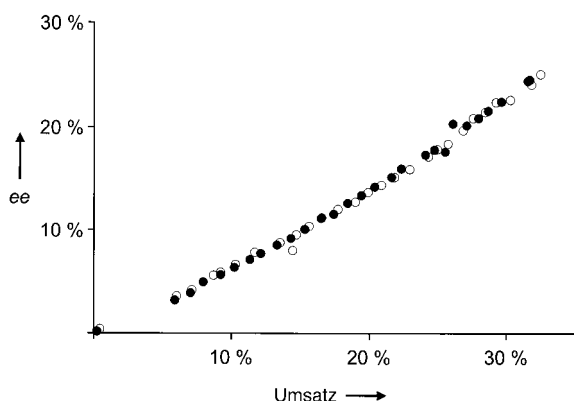
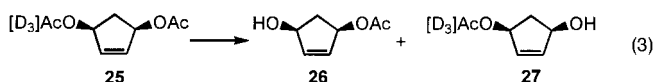


Abbildung 2. Vergleich der erhaltenen *ee*-Werte aus der Lipase-katalysierten (Novo SP 435, Novo Nordisk) Veresterung des Racemats von **21** (○) mit denen einer 1:1-Mischung aus **21** und **22** (●).

Bei der Hydrolyse wurden die entsprechenden *pseudo*-enantiomeren Produkte **26** und **27** gebildet [Gl. (3)], die wie oben beschrieben wiederum durch MS analysiert wurden. In Abbildung 3 sind die ESI-Massenspektren zweier typischer Proben gezeigt; während das eine Spektrum das Ergebnis



einer Umsetzung mit einer nicht aktiven Lipase-Mutante von *P. aeruginosa*<sup>[4]</sup> (kein Umsatz) wiedergibt (Abbildung 3a), zeigt das andere ein aktives Enzym (Schweineleberesterase, Sigma), was zu einem *ee*-Wert von 73 % führt (Abbildung 3b).

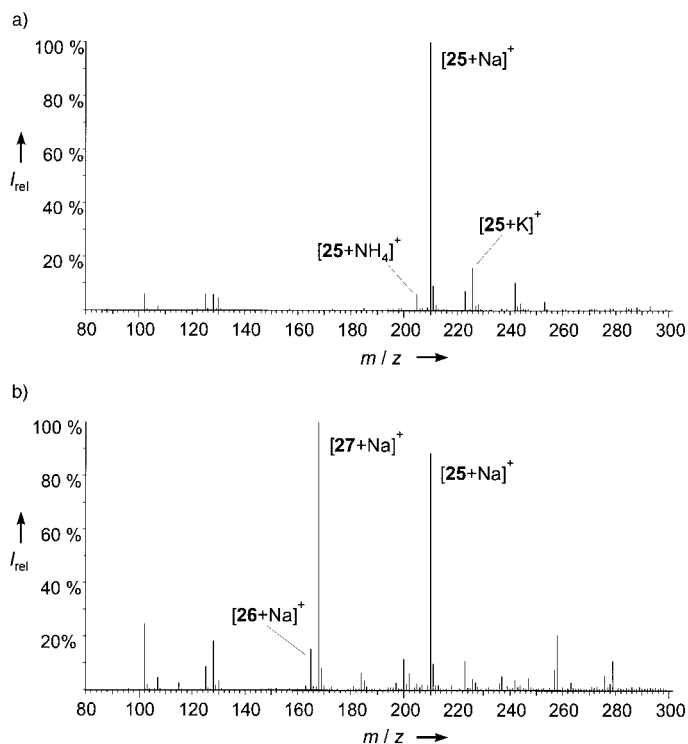


Abbildung 3. a) ESI-Massenspektrum einer Probe nach einer versuchten Hydrolyse von **25** mit einer nicht aktivierten Lipase-Mutante. b) ESI-Massenspektrum nach der Hydrolyse von **25** mit einer aktiven Esterase (ESI-MS: „*ee*“ = 73 %; GC: *ee* = 73 %).

Zur Kontrolle wurden verschiedene Proben zusätzlich durch Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase untersucht. Auch hier zeigte sich eine ausgezeichnete Übereinstimmung der traditionellen chromatographischen (langsamen) mit der hier vorgestellten (schnellen) Methode.

Wir haben hiermit eine hocheffiziente Methode zum Test auf Enantioselektivität von asymmetrisch katalysierten Reaktionen von chiralen Verbindungen und von prochiralen Substraten mit enantiotopen Gruppen entwickelt.<sup>[14]</sup> Obwohl die Synthese von isotopenmarkierten *pseudo*-Enantiomeren und *pseudo*-prochiralen Verbindungen notwendig ist, kann im Anschluß daran eine große Zahl enantioselektiver Bio- oder chemischer Katalysatoren in einer bestimmten Reaktion in kurzer Zeit getestet werden. Durch richtige Wahl der Position der Isotopenmarkierung können Isotopeneffekte, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen könnten, von vornherein ausgeschlossen werden. Die beschriebene Methode ist nicht auf die Anwendung von ESI-MS beschränkt; vielversprechende Vorversuche ergaben, daß andere Ionisierungstechniken wie Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation (MALDI) ebenfalls verwendet werden können. Zum Screening von Reaktionen prochiraler Substrate mit enantiotopen Seiten, z.B. der enantioselektiven Reduktion von Ketonen und Olefinen, sind andere Verfahren notwendig.

Eingegangen am 10. März 1999 [Z13137]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1758–1761

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse • Enzymkatalyse • Hochdurchsatz-Screening • Kombinatorische Chemie • Massenspektrometrie

- [1] a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288–2337; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17–42; c) *Chem. Rev.* **1997**, 97, 347–510 (Sonderausgabe über kombinatorische Chemie); d) S. R. Wilson, A. W. Czarnick, *Combinatorial Chemistry: Synthesis and Application*, Wiley, New York, **1997**.
- [2] a) G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7712–7713; b) K. Burgess, H.-J. Lim, A. M. Porte, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 220–222; c) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1776–1779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1668–1671; d) C. Gennari, H. P. Nestler, U. Piarulli, B. Salom, *Liebigs Ann.* **1997**, 637–647; e) E. Reddington, A. Sapienza, B. Gurau, R. Viswanathan, S. Sarangapani, E. S. Smotkin, T. E. Mallouk, *Science* **1998**, 280, 1735–1737; f) R. Schlögl, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2467–2470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2333–2336; g) A. Holzwarth, H.-W. Schmidt, W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2788–2792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2644–2647; h) J. Klein, K. W. Lehmann, H.-W. Schmidt, W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3557–3561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3369–3372; i) X. Gao, H. B. Kagan, *Chirality* **1998**, 10, 120–124; j) T. Bein, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 335–338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 323–326; k) P. Cong, R. D. Doolen, Q. Fan, D. M. Giaquinta, S. Guan, E. W. McFarland, D. M. Poojary, K. Self, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 508–512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 484–488.
- [3] a) G. Zandonella, L. Haalck, F. Spener, K. Faber, F. Paltauf, A. Hermetter, *Chirality* **1996**, 8, 481–489; b) L. E. Janes, R. J. Kazlauskas, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4560–4561; c) L. E. Janes, A. C. Löwendahl, R. J. Kazlauskas, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2324–2331.

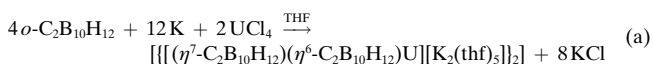
- [4] M. T. Reetz, A. Zonta, K. Schimossek, K. Liebeton, K.-E. Jaeger, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2961–2963; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2830–2932.
- [5] M. T. Reetz, K.-E. Jaeger, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *200*, 31–57.
- [6] M. T. Reetz, M. H. Becker, K. M. Kühling, A. Holzwarth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2792–2795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2547–2650.
- [7] J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, *Science* **1989**, *246*, 64–71.
- [8] Bei *pseudo*-Enantiomeren handelt es sich um chirale Verbindungen, die sich nur durch zwei Merkmale unterscheiden: Durch umgekehrte absolute Konfiguration und durch Isotopenmarkierung. Eine 1:1-Mischung solcher Verbindungen wurde als *pseudo*-Racemat bezeichnet (B. Testa, P. Jenner in *Drug Fate and Metabolism: Methods and Techniques*, Bd. 2 (Hrsg.: E. R. Garrett, J. L. Hirtz), Dekker, New York, **1978**, S. 143), allerdings sollte dieser Begriff nicht mehr verwendet werden: E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 159.
- [9] Horeau et al. beschreiben die Anwendung von MS zur Detektion von isotopenmarkierten Diastereomeren, welche zuvor durch Umsetzung einer chiralen Verbindung mit unbekannter Konfiguration mit einem Überschuß einer 1:1-Mischung von isotopenmarkierten *pseudo*-Enantiomeren erhalten wurde: a) A. Horeau, A. Nouaille, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2707–2710; weiterer Einsatz von *pseudo*-Enantiomeren: b) L. R. Sousa, G. D. Y. Sogah, D. H. Hoffman, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4569–4576; c) T. Walle, M. J. Wilson, U. K. Walle, S. A. Bai, *Drug Metab. Dispos.* **1983**, *11*, 544–549; d) D. W. Armstrong, *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 84A–91A; e) M. A. Baldwin, S. A. Howell, K. J. Welham, F. J. Winkler, *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* **1988**, *16*, 357–360; f) M. Sawada, H. Yamaoka, Y. Takai, Y. Kawai, H. Yamada, T. Azuma, T. Fujioka, T. Tanaka, *Chem. Commun.* **1998**, 1569–1570.
- [10] Prinzipiell ist die Anwendung von Horeaus Methode<sup>[9a]</sup> zur *ee*-Bestimmung im High-Throughput-Screening übertragbar. Dies benötigt jedoch einen zusätzlichen Schritt (Derivatisierung) und einen Überschuß einer 1:1-Mischung des *pseudo*-enantiomeren Reagens. Ferner setzt die Methode voraus, daß die Derivatisierung vollständig verläuft und es zu keiner Anreicherung eines der Diastereomere kommt.
- [11] Bestimmung des Umsatzes mit ESI-MS unter Verwendung eines internen Standards: a) S. Takayama, S. T. Lee, S.-C. Hung, C.-H. Wong, *Chem. Commun.* **1999**, 127–128; b) S. A. Gerber, C. R. Scott, F. Turecek, M. H. Gelb, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1102–1103.
- [12] 10 µL einer 1 mm 1:1-Mischung von **15** und **16** in CH<sub>3</sub>OH wurden in das Rheodyne-Ventil eines ESI-MS-Systems injiziert (ESI-MS-Bedingungen: HP-5989B-MS-Engine-Quadrupol-Massenspektrometer, ausgerüstet mit einer HP-59987A-API-Elektrosprayquelle II mit Hexapol-Ionenführung (Analytica of Branford) und ChemStation; Datenaufnahme: Scan-Spektren im Positivionenmodus; *m/z* 90–300 (in 0.1-Schritten), Einheitsauflösung, Gauss-Massenfilter *m/z* 0.3; Gauss-Zeitfilter 0.05 min; API-Quellen-Bedingungen: Potentialdifferenz zwischen der Spraynadel und erster Elektrode: –5250 V, Druck des N<sub>2</sub>-Zerstäubergases: 4140 Torr, Fluß des N<sub>2</sub>-Trocknungsgases ca. 9 L min<sup>–1</sup> (150 °C), Lösungsmittelfluß 0.06 mL min<sup>–1</sup>, CH<sub>3</sub>OH:H<sub>2</sub>O = 8:2). ESI-Massenspektren wurden summiert, und die Verhältnisse von **15** und **16** wurden aus den absoluten Intensitäten der Peaks der entsprechenden Natriumaddukte ([**15**+Na]<sup>+</sup> und [**16**+Na]<sup>+</sup>, Abbildung 1) bestimmt. Die Verhältnisse der Signalintensitäten (und somit auch die *ee*-Werte der synthetischen Mischungen aus **15** und **16**) wurden durch ein Makro automatisch aus der *m/z*-Intensitätsliste der einzelnen Messungen in eine Excel-Tabelle übertragen.
- [13] Alle Enzym-katalysierten Hydrolysereaktionen wurden in Deep-Well-Mikrotiterplatten (1.2 mL Volumen) ausgeführt. Für die ESI-MS-Analysen wurde ein entsprechendes Volumen des Reaktionsgemisches mit Diethylether extrahiert, die Extrakte automatisch in Mikrotiterplatten transferiert und mit Methanol auf eine Endkonzentration von 0.5 bis 2.0 mM verdünnt. Die Mikrotiterplatten wurden zur Injektion auf einem automatischen Probennehmer mit einem Rheodyne-Ventil plziert (Schema 2).
- [14] M. T. Reetz, M. H. Becker, H.-W. Klein, D. Stöckigt, Patentanmeldung, **1999**.

## [[[(η<sup>7</sup>-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>)(η<sup>6</sup>-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>)U][K<sub>2</sub>(thf)<sub>5</sub>]]<sub>2</sub>]: ein Metallocarboran mit dem neuartigen η<sup>7</sup>-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub><sup>4–</sup>-Liganden\*\*

Zuwei Xie,\* Chaoguo Yan, Qingchuan Yang und Thomas C. W. Mak

C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>R<sub>2</sub> (R = H, Alkyl, Aryl) läßt sich bekanntermaßen durch Alkalimetalle zum *nido*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>10</sub>R<sub>2</sub><sup>2–</sup>-Dianion reduzieren, das Übergangsmetalle η<sup>6</sup>-artig unter Bildung von *closo*-Metallocarboranen mit 13 Ecken koordinieren kann.<sup>[1]</sup> Die Umsetzung von [(η<sup>6</sup>-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>)Co(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)] mit Na/Naphthalin und die anschließende Reaktion mit C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Na und CoCl<sub>2</sub> lieferten ein *closo*-Metallocarboran mit 14 Ecken: [(η<sup>6</sup>:η<sup>6</sup>-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>)[Co(η<sup>5</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)]<sub>2</sub>.<sup>[2]</sup> Als Geometrie des Käfigs wird ein zweifach überdachtes hexagonales Antiprisma postuliert; über eine röntgenkristallographische Bestätigung dieser Spezies ist nichts bekannt. Wir interessieren uns für diesen tetraanionischen Liganden und die Art seiner Bindung an Übergangsmetalle. Hier beschreiben wir die Isolierung und die strukturelle Charakterisierung des ersten Metallocarborans mit einem η<sup>7</sup>-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub><sup>4–</sup>-Liganden.

Die Reaktion von *o*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> mit K-Metall im Überschuß in THF bei Raumtemperatur und die anschließende Zugabe einer Suspension von UCl<sub>4</sub> in THF ergaben nach der Aufarbeitung **1** in Form tiefroter Kristalle in 58 % Ausbeute [Gl. (a)]. Verbindung **1** ist äußerst luft- und feuchtigkeits-



**1**

empfindlich, bleibt jedoch bei Raumtemperatur unter Inertgas monatelang stabil. Durch Spuren von Luft wird das intensiv farbige **1** sofort in ein gelbes Pulver umgewandelt. **1** ist löslich in polaren organischen Lösungsmitteln wie THF und Pyridin, schlecht löslich in Toluol und unlöslich in Hexan.

Eine Kristallstrukturuntersuchung<sup>[3]</sup> ergab, daß **1** ein zentrosymmetrisches Dimer mit gewinkelter Sandwichstruktur ist. Wie in Abbildung 1 gezeigt, wird jedes U-Atom durch den *nido*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub><sup>2–</sup>-Liganden η<sup>6</sup>-artig und durch den *arachno*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub><sup>4–</sup>-Liganden η<sup>7</sup>-artig gebunden sowie durch zwei B-H-Bindungen der C<sub>2</sub>B<sub>5</sub>-Bindungsfläche des benachbarten *arachno*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub><sup>4–</sup>-Liganden koordiniert; es hat eine stark verzerrte tetraedrische Umgebung mit einem Zentrum(S)-U-Zentrum(L)-Winkel von 136.3° (Zentrum(S) und Zentrum(L) sind die Flächenmittelpunkte der C<sub>2</sub>B<sub>4</sub>- bzw. der C<sub>2</sub>B<sub>5</sub>-Bindungsfläche). **1** ist nicht nur das erste Metallocarboran mit dem bislang unbekannten η<sup>7</sup>-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub><sup>4–</sup>-Liganden, sondern auch das erste Organoactinoid mit einem η<sup>6</sup>-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub><sup>2–</sup>-Liganden.

[\*] Prof. Z. Xie, Dr. C. Yan, Prof. Q. Yang, Prof. T. C. W. Mak  
Department of Chemistry  
The Chinese University of Hong Kong  
Shatin NT, Hong Kong (China)  
Fax: (+852) 26035057  
Email: zxie@cuhk.edu.hk

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Hong Kong Research Grants Council (Earmarked Grant CUHK 4183/97P und Direct Grant 2060147) gefördert.