

Dennoch ist dieser neue Komplex noch zu stabil, um seine Assoziationskonstante NMR-spektroskopisch direkt und hinreichend präzise bestimmen zu können. Eine sterische Hinderung zwischen dem Phosphoratom des Rezeptors und der NH-Gruppe einer entsprechenden Aminosäure sollte zu einer weiteren Abnahme der Komplexstabilität führen. Die (S)-Alanin- und (S)-Phenylglycin-Harnstoffderivate **7** bzw. **8** weisen Assoziationskonstanten von  $K_{\text{ass}} = 6.4 \times 10^4$  bzw.  $5.8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  auf. Wegen der besseren Assoziationseigenschaften von (S)-**7** wurde eine Konkurrenztitration mit dieser Gastverbindung und (S)-**6** durchgeführt ( $K_{\text{ass}}((\text{S})\text{-6})/K_{\text{ass}}((\text{S})\text{-7}) = 3.9$ ). Die Assoziationskonstante von [(R)-**1**·(R)-**6**] konnte leicht durch Standard-NMR-Titration gemessen werden ( $K_{\text{ass}} = 4.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ). Die Konkurrenztitration von (R)-**6** und (S)-**7** mit (R)-**1** ergab  $K_{\text{ass}}((\text{S})\text{-7})/K_{\text{ass}}((\text{R})\text{-6}) = 13$ , ein Verhältnis, das innerhalb des experimentellen Fehlers den Wert für die Assoziationskonstante von [(R)-**1**·(S)-**7**] bestätigt. Mit diesen Werten wurde die Assoziationskonstante von [(R)-**1**·(S)-**5**] zu  $K_{\text{ass}} = 5.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  berechnet (Tabelle 1). Demnach wird **1** am besten durch dieses chirale Gastmolekül differenziert:  $K_{\text{ass}}((\text{R})\text{-1})/K_{\text{ass}}((\text{S})\text{-1}) = 90$ . Mit (S)-**6** beträgt das  $K_{\text{ass}}((\text{R})\text{-1})/K_{\text{ass}}((\text{S})\text{-1})$ -Verhältnis dagegen nur 53, d. h. die chirale Erkennung ist hier weniger gut.

Eingegangen am 2. Mai 1996 [Z 9092]

**Stichworte:** Enantiomerentrennung · Hydroxysäuren · Molekulare Erkennung · Rezeptoren

- [1] a) J. Rebek, Jr., B. Askew, P. Ballester, A. Costero, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 923; b) A. Galán, D. Andreu, A. M. Echavarren, P. Prados, J. de Mendoza, *ibid.* **1992**, *114*, 1511; c) A. Bocharadt, W. C. Still, *ibid.* **1994**, *116*, 7467; d) V. Alcázar, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1503; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1521; e) K. Araki, K. Inada, S. Shinkai, *ibid.* **1996**, *108*, 92 bzw. **1996**, *35*, 72; f) M. Crego, A. Partearroyo, C. Raposo, M. L. Mussons, J. L. López, V. Alcázar, J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1435.
- [2] B. C. Hamann, N. R. Branda, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6837.
- [3] M. Crego, C. Raposo, M. C. Caballero, E. García, J. G. Saez, J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7437.
- [4] V. Alcázar, L. Tomlinson, K. N. Houk, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5309.
- [5] K. A. Connors, *Binding Constants, The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley, New York, **1987**.
- [6] a) „Application of Biochemical Systems in Organic Chemistry“: D. J. Cram in *Techniques of Chemistry Series, Vol. 10* (Hrsg.: J. B. Jones, C. S. Sih, D. Perlman), Wiley, New York, **1976**, S. 815; b) H. Dugas, *Bioorganic Chemistry*, 2. Aufl., Springer, New York, **1989**; c) W. H. Pirkle, E. M. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4113.
- [7] W. H. Pirkle, J. Finn in *Asymmetric Synthesis, Vol. 1* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, S. 87.
- [8] K. Nakanishi, N. Berova in *Circular Dichroism. Principles and Applications* (Hrsg.: K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody), VCH, New York, **1994**, S. 361.
- [9] C. S. Wilcox in *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, **1990**, S. 123.
- [10] R. Huisgen, L. Xingya, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4185.
- [11] Das Verhältnis der Assoziationskonstanten der beiden im Konkurrenzversuch gebildeten Komplexe wurde anhand von Gleichung (a) ermittelt.

$$K_{\text{ass}, 1}/K_{\text{ass}, 2} = \frac{(\delta_1 - \delta_{r1})(\delta_{c2} - \delta_2)}{(\delta_2 - \delta_{r2})(\delta_{c1} - \delta_1)} \quad (\text{a})$$

$\delta_i$ : Chemische Verschiebung der freien Wirtverbindung;  $\delta_c$ : chemische Verschiebung der komplexierten Wirtverbindung;  $\delta_r$ : gemessene chemische Verschiebung.

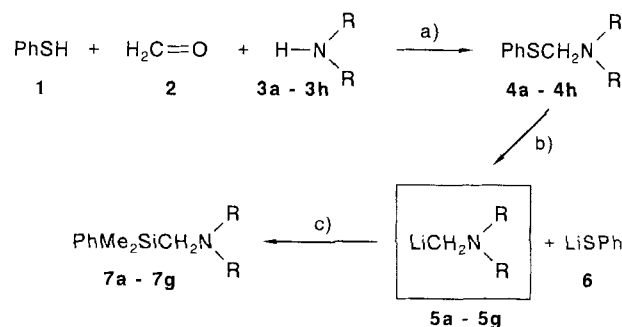
## Reduktive Kohlenstoff-Schwefel-Bindungsspaltung: ein einfacher Zugang zu nicht stabilisierten (Lithiomethyl)aminen\*\*

Carsten Strohmann\* und Bors Cajus Abele

(Lithiomethyl)amine sind wichtige Synthesebausteine sowohl in der Organischen als auch in der Elementorganischen Chemie<sup>[1]</sup>. Nicht stabilisierte<sup>[2]</sup>  $\alpha$ -Heterocarbanionen<sup>[3]</sup> – mit Stickstoff oder Sauerstoff als Heteroelementen – lassen sich in der Regel nicht durch Wasserstoff-Lithium- oder Halogen-Lithium-Austausch mit Lithium-Basen bzw. metallischem Lithium synthetisieren<sup>[1]</sup>. (Lithiomethyl)amine<sup>[4]</sup> und (Lithiomethyl)ether<sup>[5]</sup> können jedoch durch Metall-Lithium-, in der Regel Zinn-Lithium-Austausch hergestellt werden. Die reduktive Kohlenstoff-Schwefel-Bindungsspaltung ermöglicht einen weiteren Zugang zu (Lithiomethyl)ethern<sup>[6]</sup> und umgeht eine chromatographische Trennung der für den Metallaustausch benötigten Stannylmethyl-Verbindungen<sup>[5, 7]</sup>.

Bei systematischen Untersuchungen zur Synthese von 1,3-dimetallierten Verbindungen der Form M-CR<sub>2</sub>-El-CR<sub>2</sub>-M (M = Li, MgBr etc; El = Element der Gruppe 14–16, gegebenenfalls mit Substituenten R = H, Alkyl, Aryl)<sup>[8]</sup> haben wir uns auch mit der Herstellung von Bis(lithiomethyl)aminen<sup>[9]</sup> beschäftigt. Bis dahin gab es nur eine Mitteilung<sup>[10]</sup> zur Synthese von nicht stabilisierten,  $\alpha$ -alkylsubstituierten, monometallierten  $\alpha$ -Aminocarbanionen durch reduktive C-S-Bindungsspaltung, und diese Reaktion wurde bisher präparativ nicht genutzt. Wir berichten hier über einen einfachen Zugang zu nicht stabilisierten, am  $\alpha$ -Atom nicht substituierten Mono(lithiomethyl)aminen durch reduktive C-S-Bindungsspaltung und über den Einsatz dieser Synthesebausteine zum Aufbau organischer und elementorganischer Verbindungen.

Die als Edukte benötigten (Phenylthiomethyl)amine lassen sich in hohen Ausbeuten aus Thiophenol, Formaldehyd und sekundären Aminen synthetisieren<sup>[11]</sup> (vgl. Schema 1). Umsetzung der (Phenylthiomethyl)amine mit einer Lithiumnaphthalin-Lösung (LiC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>) in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  führt zu roten Lösungen des jeweiligen (Lithiomethyl)amins in THF. Um die Bildung der (Lithiomethyl)amine zu belegen, wurden die Reak-



Schema 1. Synthese der (Lithiomethyl)amine: a)  $-\text{H}_2\text{O}$ ; b)  $+ 2 \text{ LiC}_{10}\text{H}_8 / - 2 \text{ C}_{10}\text{H}_8$ ; c)  $+ 2 \text{ PhMe}_2\text{SiCl} / - 2 \text{ LiCl}$ ,  $-\text{PhMe}_2\text{SiSPh}$ . NR<sub>2</sub> siehe Tabelle 1.

[\*] Priv.-Doz. Dr. C. Strohmann, Dipl.-Chem. B. C. Abele  
Institut für Anorganische Chemie der Universität  
Im Stadtwald 6, D-66041 Saarbrücken  
Telefax: Int. + 681/302-3995  
E-mail: c.strohmann@rz.uni-sb.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. B.C.A. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Doktorandenstipendium. Prof. Dr. M. Veith wird für die Unterstützung dieser Arbeit gedankt.

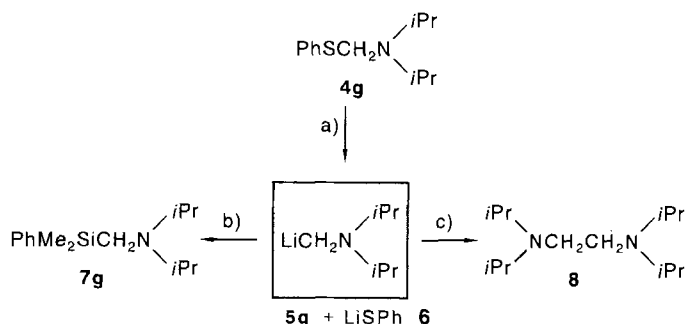
tionslösungen jeweils mit zwei Äquivalenten<sup>[1,2]</sup> Chlor(dimethyl)phenylsilan umgesetzt. Die entsprechenden (Amino-methyl)silane **7a–f** konnten mit Ausbeuten von 67–80% rein isoliert werden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Ausbeuten an **7a–7h**.

7	NR <sub>2</sub>	Ausb. [%]	7	NR <sub>2</sub>	Ausb. [%]
a	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	80	e	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub> NCH <sub>3</sub>	68
b	NC <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	72	f	N(C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	70
c	NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	74	g	N( <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	27
d	NC <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O	67	h	N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	0 [a]

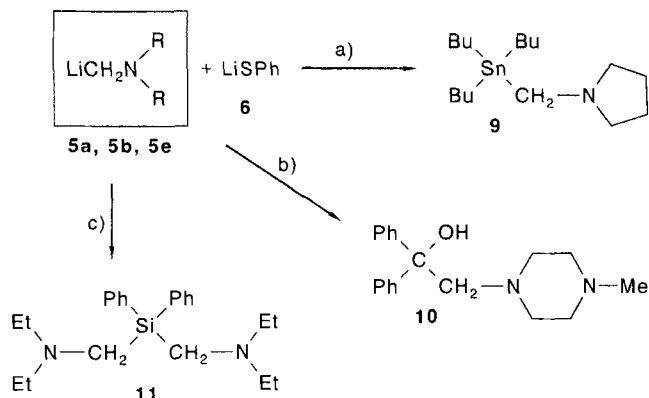
[a] Die Abfangprodukte von **5h** mit PhMe<sub>2</sub>SiCl konnten bisher nicht rein isoliert werden. Die Abfangreaktion mit Bu<sub>3</sub>SnCl lieferte Diphenyl(tributylstannylmethyl)amin mit einer Ausbeute von 56%.

Sterisch anspruchsvolle Amine, wie Diisopropyl(phenylthiomethyl)amin **4g** und Diphenyl(phenylthiomethyl)amin **4h**, zeigen ein etwas anderes Reaktionsverhalten. Reaktion der (Lithiomethyl)amine mit dem Edukt führt zu C-C-Bindungsknüpfungen, so daß das LiC<sub>10</sub>H<sub>8</sub> nicht vollständig verbraucht wird. Bei der Umsetzung von **4g** mit LiC<sub>10</sub>H<sub>8</sub> wurde nach Abfangen mit PhMe<sub>2</sub>SiCl neben **7g** auch **8** isoliert (Schema 2). Die Struktur weiterer Nebenprodukte konnte bisher nicht aufgeklärt werden. **4h** reagiert ähnlich.



Schema 2. a) + 2 LiC<sub>10</sub>H<sub>8</sub> / - 2 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>; b) + 2 PhMe<sub>2</sub>SiCl / - 2 LiCl, - PhMe<sub>2</sub>SiSPh; c) + **4g** / - 2 LiSPh.

In den durch reduktive C-S-Bindungsspaltung erhaltenen Reaktionsgemischen der (Lithiomethyl)amine ist PhSLi **6**, ein weiteres Nucleophil, enthalten, das beim Zinn-Lithium-Austausch nicht gebildet wird. Dennoch liefern Umsetzungen mit Ketonen, Stannanen und Silanen die Produkte in guten Ausbeuten (Schema 3). Auch ein zwischenzeitliches 15minütiges Rühren der (Li-



Schema 3. Folgereaktionen der (Lithiomethyl)amine. a) **5b** + 2 Bu<sub>3</sub>SnCl / - 2 LiCl, - Bu<sub>3</sub>SnSPh; b) **5e** + Ph<sub>2</sub>CO, + 2 H<sub>2</sub>O / - 2 LiOH, - HSPH; c) 2 **5a** + Ph<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub> / - 2 LiCl, - 2 LiSPh.

thiomethyl)amine bei Raumtemperatur führte zu keiner Veränderung der Produktzusammensetzungen. Protonierungen der metallierten Kohlenstoffatome oder Carbenoidreaktionen<sup>[1b]</sup> (z.B. Zerfall in Lithiumamide und Methylen) wurden ebenfalls nicht beobachtet. Synthetisch besonders interessant scheint uns die Herstellung von Bis(aminomethyl)silanen wie **11** (Tabelle 2). Unseres Wissens ist bisher aus dieser Stoffklasse nur Bis(dimethylaminomethyl)dimethylsilan beschrieben<sup>[13]</sup>.

Tabelle 2. Ausgewählte spektroskopische Daten der neu hergestellten Verbindungen.

**7e**: Ausbeute: 68%; Sdp. 121 °C Ofenrohrtemperatur/10<sup>-3</sup> mbar; <sup>1</sup>H-NMR (200.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = 0.28 (s, <sup>2</sup>J(H,Si) = 6.6 Hz, 6H; SiCH<sub>3</sub>), 2.10 (s, <sup>2</sup>J(H,Si) = 5.3 Hz, 2H; SiCH<sub>2</sub>N), 2.18 (s, 3H; NCH<sub>3</sub>), 2.30–2.35 (m, 8H; NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 7.25–7.35, 7.45–7.55 (m, 5H; Ph); <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>): δ = -2.7 (2 C, SiCH<sub>3</sub>), 46.0 (NCH<sub>3</sub>), 49.6 (SiCH<sub>2</sub>N), 55.3, 56.9 (4 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 127.7 (2 C, *m*-Ph), 128.9 (*p*-Ph), 133.6 (*o*-Ph) 139.0 (*ipso*-Ph); <sup>29</sup>Si-NMR (39.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = -7.0; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 248 (5) [*M*<sup>+</sup>], 233 (2) [*M*<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 113 (100) [CH<sub>2</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; korrekte Elementaranalyse.

**7f**: Ausbeute: 70%; Sdp. 128 °C Ofenrohrtemperatur/10<sup>-3</sup> mbar; <sup>1</sup>H-NMR (200.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = 0.30 (s, <sup>2</sup>J(H,Si) = 6.4 Hz, 6H; SiCH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 2H; SiCH<sub>2</sub>N), 2.58 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.2 Hz, 4H; NCH<sub>2</sub>C), 3.23 (s, 6H; OCH<sub>3</sub>), 3.34 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.2 Hz, 4H; OCH<sub>2</sub>C), 7.25–7.35, 7.45–7.50 (m, 5H; Ph); <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>): δ = -2.9 (2 C, SiCH<sub>3</sub>), 46.4 (SiCH<sub>2</sub>N), 57.2 (2 C, NCH<sub>2</sub>C), 58.7 (2 C, OCH<sub>3</sub>), 71.0 (2 C, OCH<sub>2</sub>C), 127.7 (2 C, *m*-Ph), 128.9 (*p*-Ph), 133.7 (2 C, *o*-Ph), 138.9 (*ipso*-Ph); <sup>29</sup>Si-NMR (39.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = -6.6; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 281 (4) [*M*<sup>+</sup>], 236 (88) [*M*<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>], 204 (6) [*M*<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>], 146 (50) [CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 102 (100); korrekte Elementaranalyse.

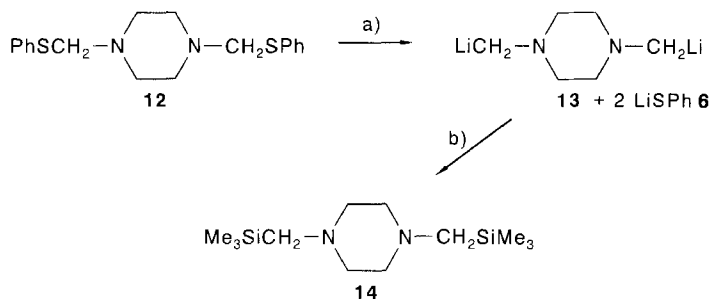
**7g**: Ausbeute: 27%; Sdp. 95 °C Ofenrohrtemperatur/10<sup>-3</sup> mbar; <sup>1</sup>H-NMR (200.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = 0.28 (s, <sup>2</sup>J(H,Si) = 6.4 Hz, 6H; SiCH<sub>3</sub>), 0.86 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.6 Hz, 12H; NCCH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 2H; SiCH<sub>2</sub>N), 2.86 (sept, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.6 Hz, 2H; NCHC<sub>2</sub>), 7.20–7.30, 7.45–7.50 (m, 5H; Ph); <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.8 (2 C, SiCH<sub>3</sub>), 20.3 (4 C, NC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 34.2 (SiCH<sub>2</sub>N), 49.0 (2 C, NCHC<sub>2</sub>), 127.6 (2 C, *m*-Ph), 128.7 (*p*-Ph), 133.7 (2 C, *o*-Ph), 140.0 (*ipso*-Ph); <sup>29</sup>Si-NMR (39.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = -5.8; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 249 (10) [*M*<sup>+</sup>], 234 (10) [*M*<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 114 (100) [CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; korrekte Elementaranalyse.

**11**: Ausbeute: 45%; Sdp. 185 °C Ofenrohrtemperatur/10<sup>-3</sup> mbar; <sup>1</sup>H-NMR (200.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = 0.83 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.0 Hz, 12H; NCCH<sub>3</sub>), 2.33 (q, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.0 Hz, 8H; NCH<sub>2</sub>C), 2.51 (s, 4H; SiCH<sub>2</sub>N), 7.25–7.35, 7.60–7.70 (m, 10H; Ph); <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.4 (4 C, NCCH<sub>3</sub>), 41.8 (2 C, SiCH<sub>2</sub>N), 50.0 (4 C, NCH<sub>2</sub>C), 127.6 (2 C, *m*-Ph), 129.1 (*p*-Ph), 135.4 (2 C, *o*-Ph), 136.5 (*ipso*-Ph); <sup>29</sup>Si-NMR (39.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = -17.5; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 354 (2) [*M*<sup>+</sup>], 268 (53) [*M*<sup>+</sup> - CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>], 86 (100) [CH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; korrekte Elementaranalyse.

**14**: Ausbeute: 55%; Sdp. 150 °C Ofenrohrtemperatur/10<sup>-3</sup> mbar; <sup>1</sup>H-NMR (200.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = -0.02 (s, <sup>2</sup>J(H,Si) = 6.4 Hz, 18H; SiCH<sub>3</sub>), 1.83 (s, 4H; SiCH<sub>2</sub>N), 2.33 (m, 8H; NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>): δ = -1.1 (6 C, SiCH<sub>3</sub>), 50.8 (2 C, SiCH<sub>2</sub>N), 57.3 (4 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>29</sup>Si-NMR (39.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C, TMS): δ = -1.6; MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 258 (20) [*M*<sup>+</sup>], 243 (12) [*M*<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>], 229 (2) [*M*<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub> - CH<sub>2</sub>], 185 (100) [*M*<sup>+</sup> - SiCH<sub>3</sub>], 73 (32) [SiCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; korrekte Elementaranalyse.

Über die vorgestellte Reaktion ist auch die Synthese mehrfach metallierter Systeme möglich. Das Abfangprodukt von *N,N*-Bis(lithiomethyl)piperazin **13** mit Me<sub>3</sub>SiCl konnte mit einer Ausbeute von 55% isoliert werden (Schema 4). Die Herstellung weiterer mehrfach metallierter, nicht stabilisierter (Lithiomethyl)amine wird zur Zeit untersucht.

Nicht stabilisierte (Lithiomethyl)amine können in hohen Ausbeuten durch reduktive C-S-Bindungsspaltung in einer zweistufigen Synthese ausgehend von den jeweiligen Aminen mit leicht zugänglichen und billigen Edukten hergestellt und als Synthesebausteine für Folgereaktionen genutzt werden. Von Vorteil gegenüber dem Zinn-Lithium-Austausch ist, daß ein Reaktionsschritt (mit relativ teuren Alkylzinnverbindungen) und eine chromatographische Reinigung der Edukte umgangen wer-



Schema 4. Synthese von *N,N'*-Bis(trimethylsilylmethyl)piperazin: a) + 4 LiC<sub>10</sub>H<sub>8</sub>/– 4 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>; b) + 4 Me<sub>3</sub>SiCl/– 4 LiCl, – 2 Me<sub>3</sub>SiSPh.

den. Aufgrund des einfachen Zuganges zu (Phenylthiomethyl)aminen und der breiten Anwendbarkeit der Metallierungsreaktion könnte sich die reduktive C-S-Bindungsspaltung zu einer wichtigen Synthesemethode für Verbindungen mit dem Strukturelement –CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> entwickeln.

### Experimentelles

(Phenylthiomethyl)amine: Die Herstellung der (Phenylthiomethyl)amine erfolgte nach bekannten Synthesemethoden [11]. 7a [14], 7b [15], 7c [15], 7d [11], 8 [16], 9 [7a] und 10 [17] wurden bereits beschrieben.

Herstellung der (Lithiomethyl)amine und Folgereaktionen: Zu einer aus 694 mg (100 mmol) Lithium-Granalien und 12.8 g (100 mmol) Naphthalin in 150 mL THF frisch hergestellten Lithiumnaphthalin-Lösung wurde bei –78 °C eine auf gleiche Temperatur vorgekühlte Lösung von 50 mmol des jeweiligen (Phenylthiomethyl)amins in 50 mL THF gegeben. Nach 10 min fügte man 17.1 g (100 mmol) Chlor(dimethyl)phenylsilan (→ 7a–7h) bzw. 12.7 g (100 mmol) Dichlordiphenylsilan (→ 11) bzw. 10.8 g (100 mmol) Chlortrimethylsilan (→ 14) hinzu. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde wäbrig aufgearbeitet. Nach Entfernen der leichter flüchtigen Substanzen im Vakuum reinigte man den Rückstand durch Kugelfrohrdestillation.

Eingegangen am 25. März,  
veränderte Fassung am 17. Juli 1996 [Z 8969]

**Stichworte:** Amine • Lithiumverbindungen • Metallierungen • Synthesemethoden • Transmetallierungen

- [11] a) G. F. Grillot, H. R. Felton, B. R. Garrett, H. Greenberg, R. Green, R. Clementi, M. Moskowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3969–3971; b) C. B. Pollard, D. E. Butler, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 600–601.  
 [12] Umsetzung mit einem Äquivalent Chlor(dimethyl)phenylsilan ergab etwas geringere Ausbeuten an 7a–7f.  
 [13] a) R. D. Haugwitz, W. K. Anderson, J. Plowman, R. Kaslinal, D. M. Houston, V. L. Narayanan, *Appl. Organomet. Chem.* **1990**, *4*, 375–378; b) nach Einreichen der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese von LiCH<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>N(Me)CH<sub>2</sub>Li durch Wasserstoff-Lithium-Austausch und dessen Umsetzungen mit Chlorsilanen publiziert: H. H. Karsch, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 483–484.  
 [14] K. A. Adrianov, V. M. Kopylov, A. I. Chernyshev, S. V. Andreeva, I. S. Shragin, *Zh. Obshch. Khim.* **1975**, *45*, 351–357.  
 [15] O. Wagner, P. Hencsei, J. Nagy, *Magy. Kem. Foly.* **1989**, *95*, 271–274.  
 [16] R. G. Shepherd, R. G. Wilkinson, *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *5*, 823–835.  
 [17] H. E. Zaugg, R. J. Michaels, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2167–2169.

## Die pH-abhängige Erzeugung reaktiver Radikale – neue Methoden zur Tumorbekämpfung\*\*

Mark Vol'pin<sup>†</sup>, Ilia Levitin\* und Sergei Osinsky

Unserer Meinung nach ist es einer der besten Ansätze in der Krebstherapie, unterschiedliche mikrophysiologische Eigenschaften von krankem und gesundem Gewebe zu nutzen. Insbesondere Methoden, die sich den niedrigen pH-Wert von malignem Neoplasma zu Nutze machen, scheinen vielversprechend. Dieser Effekt wurde bei festen Tumoren eingehend untersucht<sup>[1,2]</sup>. Wesentlich ist dabei, daß der pH-Wert, der hier typischerweise um 0.2–0.5 Einheiten niedriger liegt als in gesundem Gewebe, selektiv noch weiter gesenkt werden kann. Hierzu besonders geeignet ist die Gabe von Glucose, die den pH-Wert um ≤2 Einheiten auf etwa 5.5 reduziert<sup>[3,4]</sup>. Das Ziel ist es nun, Verbindungen zu entwerfen, die entweder bei Säurekatalyse Cytostatica im Tumorgewebe freisetzen oder pH-abhängige Modulatoren bekannter Therapeutica sind<sup>[5,6]</sup>. Für den ersten Ansatz wurden bereits einige Substanzen als geeignet vorgeschlagen. Die Entwicklung dieser Methode haben Tietze et al. zusammengefaßt<sup>[7,8]</sup>.

Wir schlagen nun bei der Suche nach pH-abhängigen Antitumorwirkstoffen einen neuen Weg ein und wollen säureempfindliche Vorläufer reaktiver Radikale einsetzen. Dieser Ansatz gründet sich auf die in der Literatur vielfach beschriebene Tatsache, daß freie Radikale Biomoleküle schädigen und insbesondere zu Spaltungen der Nucleinsäuren führen können (siehe beispielsweise Lit.<sup>[9,10]</sup>). Als Vorläufer reaktiver Radikale haben wir Alkylcobalt(III)-Chelatkomplexe vom Typ 1 mit einer dreizähligen Schiffchen Base als Ligand entwickelt<sup>[11]</sup>. Diese Komplexe setzen bei Erniedrigung des pH-Werts Alkylradikale frei [Gl. (a)]; die Bedingungen hierfür sind sehr mild<sup>[12]</sup>. Die



<sup>[\*]</sup> Prof. I. Levitin, Prof. M. Vol'pin<sup>†</sup>  
 Institute of Organoelement Compounds  
 Russian Academy of Science  
 28, Vavilov St., Moskau 117813 (Rußland)  
 Telefax: Int. + 095/135-5085  
 E-mail: gbk@ineos.ac.ru

Prof. S. Osinsky  
 Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology  
 Kiev 252022 (Ukraine)

<sup>[\*\*]</sup> Wir danken Dr. L. Bubnovskaya, Dr. I. Ganusevich, Dr. Yu. Istomin, Dr. E. Mironov, Dr. V. Roginsky und Dr. M. Tsikalova für ihre Hilfe sowie Prof. R. Yakubovskaya für wertvolle Diskussionen. Diese Arbeit wurde von der Moskauer Stadtverwaltung, von INTAS und von der Russischen Stiftung für Grundlagenforschung unterstützt.

- [1] a) M. Braun, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. **1952**, Bd. E19d, 1993, S. 853–1138; b) G. Boche, J. C. W. Lohrenz, A. Opel, *Lithium Chemistry* (Hrsg.: A.-M. Sapsee, P. von R. Schleyer), Wiley, New York, **1995**, S. 195–226.  
 [2] Als stabilisiert werden α-Heterocarbanionen bezeichnet, die am anionischen C-Atom stabilisierende Gruppen (z.B. π-Systeme) oder am Heteroelement dipolstabilisierende Gruppen (z.B. Acyl-Gruppen) tragen (vgl. Lit. [1a]).  
 [3] Der Begriff Carbanion wird für stark polare Organometallverbindungen verwendet, obwohl seit einiger Zeit bekannt ist, daß diese weder in Lösung noch im festen Zustand isolierte Carbanionen enthalten. Vgl. a) C. Lambert, P. von R. Schleyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1187–1199; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1129–1141; b) *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. **1952**, Bd. E19d, **1993**, S. 1–106.  
 [4] a) D. Steinborn, F. Becke, R. Boese, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2625–2628; b) B. Elisondo, J.-B. Verlhac, J.-P. Quintard, M. Pereyre, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *339*, 267–275; c) J.-P. Quintard, B. Elisondo, B. Jousseau, *Synthesis* **1984**, 495–498; d) D. J. Peterson, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *66*, 209–217; e) *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4027–4031; f) *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, P63–P64.  
 [5] a) R. Hoffmann, R. Brückner, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 646–648; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 647–649; b) R. J. Lindermann, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5491–5493; c) J. S. Sawyer, A. Kucerovy, T. L. McDonald, H. J. McGarvey, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 842–853; d) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31–47.  
 [6] a) T. Cohen, M.-T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1130–1131; b) T. Cohen, J. R. Matz, *ibid.* **1980**, *102*, 6900–6902; c) E. J. Verner, T. Cohen, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1072–1073; d) *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 375–377; e) S. D. Rychnovsky, D. J. Skaltzky, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4336–4339.  
 [7] a) A. R. Katritzky, H.-X. Chang, J. Wu, *Synthesis* **1994**, 907–908; b) W. H. Pearson, E. P. Stevens, *ibid.* **1994**, 904–906.  
 [8] a) C. Strohmman, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 600–601; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 528–529; b) C. Strohmman, S. Lüdtko in *Organosilicon Chemistry II* (Hrsg.: N. Auner, J. Weiss), VCH, Weinheim, **1996**, S. 499–504.  
 [9] B. C. Abele, J. Frenzel, C. Strohmman, *3rd Int. Conf. Inorg. Chem.*, Brighton, **1995**, P58.  
 [10] T. Tsunoda, K. Fujiwara, Y. Yamamoto, S. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1975–1978.