

lität zu einem gewissen Anteil intakt in die Tumorzellen eindringt. Das bestätigt wiederum unsere Auffassung von der Wirkungsweise dieser Verbindung.

Nach allen bisherigen Ergebnissen sehen wir die pH-abhängige Erzeugung freier Radikale als einen vielversprechenden Weg in der Krebstherapie an und werden mit unseren Untersuchungen zur Antitumorstoffwirkung und zu anderen biologischen Aktivitäten der Komplexe vom Typ 1 fortfahren.

Eingegangen am 20. Februar 1996 [Z 8842]

Stichworte: Antitumormittel • Cobaltverbindungen • Radikalbildung

- [1] J. L. Wike-Hooley, J. Haveman, H. S. Reinhold, *Radiother. Oncol.* **1984**, 2, 343.
- [2] I. F. Tannock, D. Rotin, *Cancer Res.* **1989**, 49, 4373.
- [3] M. von Ardenne, *Adv. Pharmacol.* **1972**, 10, 339.
- [4] S. Osinsky, L. Bubnovskaya, *Arch. Geschwulstforsch.* **1984**, 54, 463.
- [5] D. Rotin, P. Wan, S. Grinstein, I. Tannock, *Cancer Res.* **1987**, 47, 1497.
- [6] L. F. Tietze, M. Beller, R. Fisher, M. Lögers, E. Jähde, K.-H. Glüsenkamp, M. F. Rajewsky, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 782.
- [7] L. F. Tietze in *Molecular Aspects of Chemotherapy (Proc. Second Int. Symp. Mol. Aspects Chemother., Danzig (Polen) 1988* (Hrsg.: E. Borowski, D. Shugar)), Pergamon, Oxford, **1990**, S. 55–70.
- [8] L. F. Tietze, A. Fischer-Beller, *Carbohydr. Res.* **1994**, 254, 169.
- [9] C. G. Riordan, P. Wei, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2189, zit. Lit.
- [10] G. Prati, J. Bernadou, B. Meunier, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 819; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 746.
- [11] I. Ya. Levitin, M. V. Tsikalova, V. I. Bakhmutov, A. I. Yanovsky, Yu. T. Struchkov, M. E. Vol'pin, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 330, 161, zit. Lit.
- [12] I. Ya. Levitin, A. K. Yatsimirsky, M. E. Vol'pin, *Metalloorg. Khim.* **1990**, 3, 865; *Organomet. Chem. USSR* **1990**, 3, 442, zit. Lit.
- [13] I. Ya. Levitin, V. M. Belkov, G. N. Novodaroova, Z. A. Shabarova, M. E. Vol'pin, *Mendeleyev Commun.* **1996**, 153.
- [14] D. G. Knorre, O. S. Fedorova, E. I. Frolova, *Usp. Khim.* **1993**, 62, 70.
- [15] P. Vaupel, *Blood Flow, Oxygenation, Tissue pH Distribution, and Bioenergetic Status of Tumors*, Ernst Schering Res. Found., Berlin, **1994**, S. 50–55.

Nachweis stabiler Tm@C₈₂-Isomere**

Uwe Kirbach und Lothar Dunsch*

Die Untersuchung der endohedralen Fullerenverbindungen ist seit der effizienten Fulleren synthese von Krätschmer und Huffman et al.^[1] neben Versuchen zur chemischen Derivatisierung eine der Hauptrichtungen der derzeitigen Fullerenforschung^[2]. Der Einbau eines oder mehrerer Metallatome in das Innere des Kohlenstoffkäfigs führt zu einem Elektronentransfer vom Metallatom zum Fulleren, wodurch sich ein stabiles Ionenpaar bildet. Durch die sterische Hinderung kann das Metallion das Fulleren weder verlassen noch mit anderen Verbindungen reagieren. Untersuchungen zum Elektronentransfer an derartigen gefangenen Metallkationen sind ein neues Arbeitsfeld der Elektrochemie, wobei die Elektronenübertragung auf das Fulleren meist im Vordergrund steht.

Wir haben zahlreiche endohedrale Fullerenderivate mit unterschiedlichen Metallen hergestellt und durch Massenspektrometrie, Cyclovoltammetrie, Ex-situ- und In-situ-ESR- sowie

UV-Vis-Spektroskopie charakterisiert^[3]. Hierbei wurden Erkenntnisse über die Zusammensetzung der Fullerenextrakte, über das Redoxverhalten von leeren Fullerenen und endohedralen Fullerenderivaten sowie über die paramagnetischen Zustände endohedraler Fullerenverbindungen in der Ex-situ- und In-situ-ESR-Spektroskopie gewonnen. Es wurden Scandium, Yttrium, Lanthan sowie die Lanthanoide Cer, Praseodymium, Samarium, Holmium, Thulium und Lutetium eingesetzt. Schon vor einiger Zeit gelang der massenspektrometrische Nachweis endohedraler Thuliumfullerene im Rußextrakt^[3].

Erstmals konnten nun drei stabile Tm@C₈₂-Isomere isoliert und charakterisiert werden. Die Isomerie kann von der unterschiedlichen Anordnung der Fünf- und Sechsringe im C₈₂-Käfig (neun Isomere nach Fowler und Manolopoulos^[4]) oder von unterschiedlichen Positionen des Metallatoms im Fullerenkäfig herrühren. Die Isomere haben unterschiedliche Symmetrieelemente und gehören verschiedenen Punktgruppen an (Abb. 1).

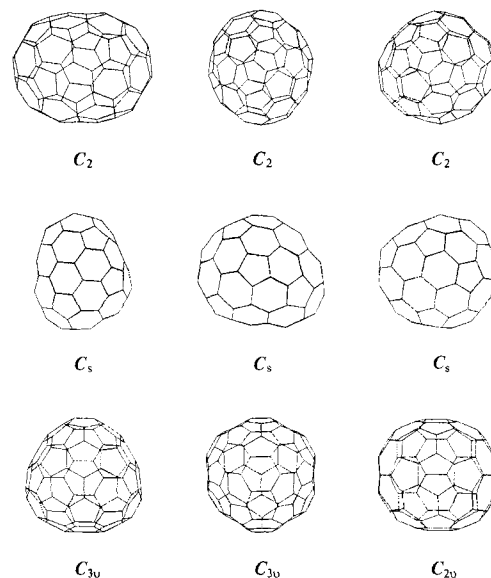


Abb. 1. Die neun C₈₂-Isomere mit isolierten Fünfringen nach Fowler und Manolopoulos [4].

Obwohl M@C₈₂-Isomere (M = Sc, Y, La) ESR-spektroskopisch nachgewiesen worden waren^[5,6], gelang es nur bei La@C₈₂, zwei Isomere chromatographisch zu trennen^[7]. Diese unterscheiden sich stark in ihren elektronischen Eigenschaften und in ihrer Luftstabilität. Wegen der Stellungsisomerie des Lanthanions im C₈₂-Käfig liegen eine endohedrale und eine exohedrale Struktur vor^[8]. Dagegen weisen die drei Thuliumisomere bei sehr unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften eine ähnliche Langzeitstabilität auf.

Der im Lichtbogen hergestellte Fullerenruß und der daraus gewonnene Fullerenextrakt wurden mit Hochauflösungsmassenspektrometrie untersucht, da die Massenunterschiede zwischen Tm@¹²C_x und ¹³C¹²C_{x-1} (x = 82, 84, 90 usw.) äußerst gering sind. Das einfach gefüllte C₈₂ war, wie bei fast allen bekannten endohedralen Fullerenverbindungen, am häufigsten vertreten. Darüber hinaus wurden mit Tm@C₈₄, Tm@C₉₀, Tm@C₉₂, Tm@C₉₄, Tm@C₉₆, Tm₂@C₈₀ und Tm₂@C₈₂ weitere Verbindungen gefunden.

Nach HPLC-Trennung des Extraktes (in zwei Stufen an zwei Säulen mit unterschiedlichen stationären Phasen) wurden drei Fraktionen mit Tm@C₈₂ erhalten, deren Massenspektren denselben Molekülpeak mit m/z ≈ 1153 (theoretische Masse von

[*] Dr. L. Dunsch, Dipl.-Chem. U. Kirbach
Institut für Festkörper- und Werkstofforschung
Abteilung Elektrochemie
Helmholtzstraße 20, D-01069 Dresden
Telefax: Int. + 351/4659313
E-mail: dunsch@ifw-dresden.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Sächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst gefördert. Wir danken Heidi Zöller und Ulrike Feist für ihre Unterstützung sowie Dr. Anton Bartl für zahlreiche Diskussionen. Besonderer Dank gilt Dr. Dieter Scheller, TU-Dresden, für die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren.

Tm@C₈₂) aufweisen. Auch die durch Auswertung der ¹³C-Isotopenpeaks gefundene Häufigkeit von ¹³C in C₈₂ entsprach der natürlichen Häufigkeit.

Die Retentionszeiten der Tm@C₈₂-Fullerene unterscheiden sich stark von denen anderer endohedraler Fullerenderivate wie Sc@C₈₂, Y@C₈₂ und La@C₈₂. So eluieren die Tm@C₈₂-Fullerene in der ersten HPLC-Trennung kurz nach dem Peak von C₈₄, Sc@C₈₂, Y@C₈₂ und La@C₈₂ dagegen zu Beginn der C₈₈-Fraktion. Die geringere Verschiebung der Retentionszeit von Tm@C₈₂ (verglichen mit der des ungefüllten C₈₂) deutet auf eine ähnliche Wechselwirkung des thuliumhaltigen Fulleren mit der stationären Phase hin, deren Ursache eine geringere Elektronendichte des Kohlenstoffkäfigs ist. Zwei deutlich erkennbare Peaks der ersten Trennstufe (Abb. 2a) spalten nach der zweiten in drei Peaks A, B und C auf (Abb. 2b), was auf die Tm@C₈₂-Isomere A, B und C zurückzuführen ist. Die Toluollösungen dieser Isomere haben bei ähnlicher Konzentration stark unterschiedliche Farben: Die von A ist grün, die von B gelbbraun und die von C rotbraun. Die festen Proben unterscheiden sich dagegen wenig: Sie sind mikrokristalline Pulver von schwarzer bis schwarzbrauner Farbe.

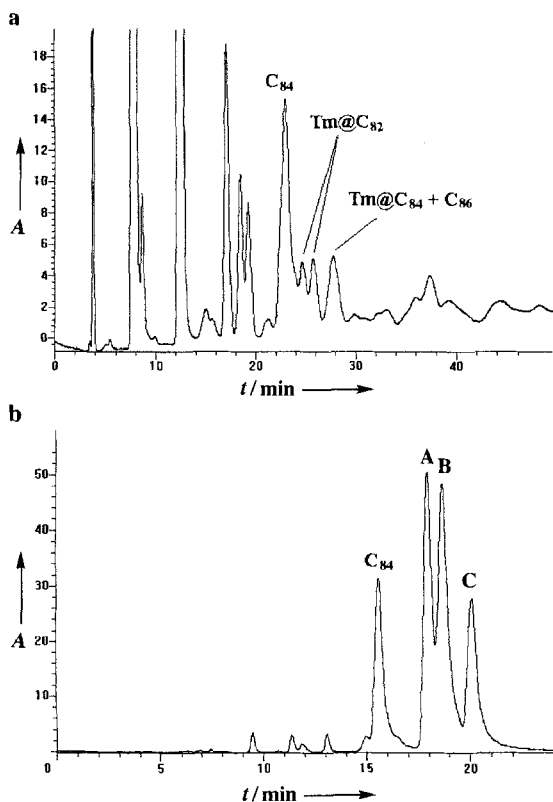


Abb. 2. a) HPL-Chromatogramm des Tm@C₈₂-Rußextraktes; Cosmosil-Bucky-prep-Säule, Elutionsmittel Toluol, Flußrate = 10 mL min⁻¹. b) HPL-Chromatogramm einer vorgetrennten Thuliumfraktion; Buckyclutcher-Säule, Elutionsmittel 70% Toluol und 30% Hexan, Flußrate = 2 mL min⁻¹. $\lambda = 330$ nm bei beiden Trennungen. A = Absorption (willkürliche Einheiten).

M@C₈₂-Isomere sind zwar schon bekannt^[5], doch wurde immer nur ein Isomer als langzeitstabil beschrieben. Die Konzentration anderer Isomere nahm bei Handhabung der Fullerenlösungen an Luft schnell ab, was auf exohedrale Fullerenverbindungen hinweist. Im Unterschied dazu sind die drei Tm@C₈₂-Isomere an Luft mehrere Monate haltbar, ohne daß es zu merklichen Änderungen der Eigenschaften kommt.

Zur Aufklärung der elektronischen Struktur der drei Isomere wurden UV-Vis-NIR-Spektren in Toluol sowie Cyclovoltammogramme in o-Dichlorbenzol gemessen. Wie durch die verschiedenen Farben der Toluollösungen erwartet, unterscheiden sich die UV-Vis-NIR-Spektren stark, besonders im sichtbaren Spektralbereich. Das Spektrum von Isomer A weist mehrere, relativ schmale Absorptionsbanden bei 610, 660, 770, 1035 und 1200 nm auf. Anders als bei Spektren von La@C₈₂, Y@C₈₂, Ce@C₈₂, Pr@C₈₂ und Gd@C₈₂^[9–12] wurden beim Isomer A zwischen 1200 und 1700 nm keine Absorptionen gefunden. Dies ist bei den Isomeren B und C anders: Zahl und Intensität der Absorptionsbanden werden kleiner, die Halbwertsbreiten größer. Außerdem gibt es weitere, breite Absorptionsbanden bei 1450 (B) und bei 1500 nm (C) (Abb. 3). Zwischen den UV-Vis-NIR-Spektren der Tm@C₈₂-Isomere und den Spektren von La@C₈₂, Y@C₈₂, Ce@C₈₂, Pr@C₈₂ und Gd@C₈₂ treten signifikante Unterschiede bezüglich Lage und Zahl der Absorptionsbanden auf. Diese Unterschiede (beim Isomer A wurden z.B. mehrere Absorptionsbanden bis zu Wellenlängen von 1200 nm gefunden) sind auf eine Änderung der Struktursymmetrie der Moleküle zurückzuführen. Für das Isomer A wird eine höhere Symmetrie als für die Isomere B und C erwartet, was mit den Strukturen von C₈₂ (Abb. 1) erklärbar ist. Der Wechsel des Lösungsmittels von Toluol zu Schwefelkohlenstoff hat eine bathochrome Verschiebung der UV-Vis-NIR-Absorptionsbanden um ca. 10–15 nm zur Folge, d.h. bei den Absorptionen handelt es sich, wie erwartet, um π - π^* -Übergänge. Ähnliche Verschiebungen wurden schon bei La@C₈₂ beobachtet^[9, 13].

Die Lage der Elektronenniveaus der Isomere sollte auch den Elektronentransfer beeinflussen. So treten in elektrochemischen Untersuchungen bei den Ladungstransferreaktionen zwischen den drei Thuliumfullerenisomeren analoge Unterschiede wie in der UV-Vis-Spektroskopie auf (Abb. 4). Auffällig ist die Änderung der Potentiallage der beiden anodischen Peaks im Bereich 0 bis –350 mV. Zum einen ist dieses Potential verglichen mit denen von La@C₈₂ und Y@C₈₂ stark kathodisch verschoben. Zum anderen liefert das Isomer A nur Peaks bei Potentialen oberhalb –400 mV; d.h. im Bereich der beiden Peaks, die die meisten endohedralen Fullerenverbindungen aufweisen, tritt kein Ladungstransfer ein. Eine Analyse der Peakströme deutet auf einen Einelektronenübergang in beiden voltammetrischen Stufen hin.

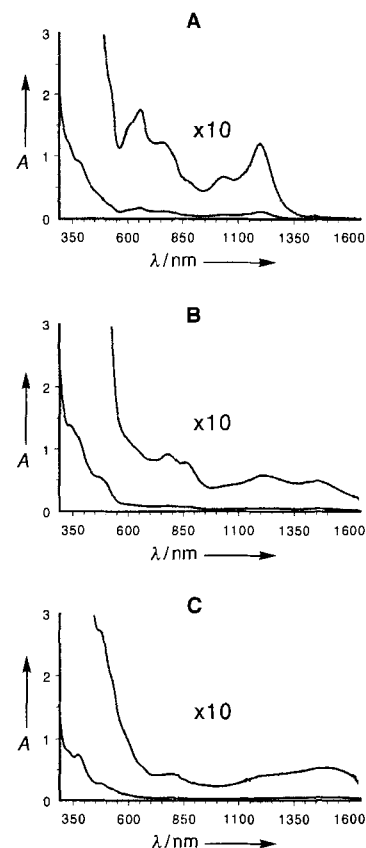


Abb. 3. UV-Vis-NIR-Spektren der Tm@C₈₂-Isomere A, B und C; $c = 10^{-4}$ mol L⁻¹ in Toluol, Raumtemperatur. A = Absorption (willkürliche Einheiten).

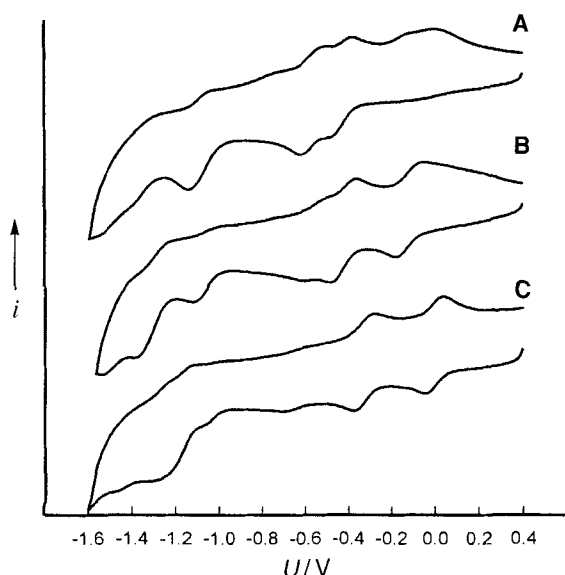


Abb. 4. Cyclovoltammogramme der Tm@C₈₂-Isomere A, B und C; Scangeschwindigkeit 100 mVs⁻¹, c = 10⁻⁴ mol L⁻¹, i = Stromstärke, U = Potential.

Es war daher naheliegend, diese Elektronenübergänge auch ESR-spektroskopisch zu verfolgen. In Lösung zeigen die drei Isomere im Magnetfeldbereich von 500 bis 9000 G kein Signal. Auch eine Dimerisierung der Isomere zu einer diamagnetischen Struktur kann anhand temperaturabhängiger ESR-Messungen ausgeschlossen werden. Damit ist eine ungerade Zahl von Elektronen auf dem C₈₂-Käfig wenig wahrscheinlich, wenn für die Aufspaltungskonstanten von Thulium in Fullerenen ähnliche Werte wie in Thuliumsalzen angenommen werden. Versuche, durch Oxidation oder Reduktion an einer Platinelektrode in situ einen paramagnetischen Zustand nachzuweisen, führten nicht zum Ziel. Diese Ergebnisse sowie die Verschiebung der Retentionszeiten von Tm@C₈₂, verglichen mit denen von La@C₈₂, lassen auf die Bildung von Tm²⁺@C₈₂²⁻ schließen. Erste Untersuchungen der Isomere durch ¹³C-NMR-Spektroskopie bestätigen dies. Die NMR-Spektren von Tm@C₈₂ sind ohne starke Linienverbreiterung erfassbar, was gegen einen ungepaarten Spin auf dem C₈₂-Käfig und damit für eine geradzahlige Ladung des Thuliumions spricht. Aus energetischen Überlegungen kommt für Thulium nur die Oxidationsstufe +II in Betracht. Die Intensität der Signale war trotz einer zehnprozentigen ¹³C-Anreicherung sehr niedrig (ca. 8000 Akkumulationen je Probe). Die ¹³C-NMR-spektroskopischen Messungen bestätigen die Annahme, daß Isomer A eine höhere Symmetrie hat als die beiden anderen Isomere. Die Intensität der Linien war größer und die Zahl der intensiven Linien geringer. Eine Auswertung der Linienzahl ergab für Isomer A eine C_{3v}-Punktgruppe. Die Zuordnung der beiden anderen Isomere war durch das schlechte Signal-Rausch-Verhältnis und die große Linienzahl noch nicht möglich. Es wird eine C_{2v}- oder C_s-Symmetrie vermutet. Die Verschiebung der Linien verglichen mit denen des ungefüllten C₈₂ ist auf den „Substituenteneffekt“ von Thulium und/oder dessen 4f-Magnetismus zurückzuführen. Dieser Effekt ist bekannt und wird beim Einsatz von Lanthanoidverbindungen als NMR-Verschiebungsreagentien genutzt.

Diese Untersuchungen an endohedralen Fullerenverbindungen haben erstmals zur Herstellung und Trennung von drei stabilen Tm@C₈₂-Isomeren geführt. Die spektroskopischen Eigenschaften dieser Isomere unterscheiden sich deutlich von denen der endohedralen Fullerenverbindungen von Lanthan, Scandium und Yttrium. Als elektronische Struktur wird

Tm²⁺@C₈₂²⁻ vorgeschlagen. Es konnten ¹³C-NMR-Spektren der Isomere gemessen und Unterschiede in der Symmetrie der drei Kohlenstoffkäfige festgestellt werden. Weiterführende Untersuchungen mit ¹³C-NMR-Spektroskopie haben die Verbesserung der Spektren durch größere Probenmengen, verbesserte Meßbedingungen und längere Akkumulationszeiten zum Ziel, was eine eindeutige Bestimmung der Punktgruppen der Tm@C₈₂-Isomere ermöglichen sollte.

Experimentelles

Die thuliumhaltigen Fullerenkomplexe wurden nach dem Lichtbogenverfahren nach Krätschmer und Huffman durch Verdampfen von Graphit hergestellt [1]. Aufgebohrte Graphitstäbe (Elektrokohle Lichtenberg AG, Spektralkohlestäbe TO-E, Ø 6 × 200 mm) wurden mit einer Mischung aus Thuliumpulver (Johnson Matthey GmbH/Alfa, 99.9%, <40 mesh) und Graphit (Ringsdorf-Werke GmbH, Spektralkohlepulver RW-A) gefüllt. Das Verhältnis von Thulium zu Kohlenstoff betrug während des Brennens 1:50, die Stromstärke des Lichtbogens 175 A und der Heliumdruck in der Brennkammer 200 mbar. Der entstandene Ruß (4.5–5.0 g je Brennung) wurde 20 h im Soxhlet mit Schwefelkohlenstoff extrahiert, der Fullerenextrakt (300–350 mg) getrocknet und in o-Xylol gelöst. Massenspektrometrisch wurde ein Gehalt an thuliumhaltigen Fullerenen bis zu 0.8%, bezogen auf die Gesamtmenge an Fullerenen, ermittelt. Der Extrakt wurde durch ein zweistufiges HPLC-Verfahren getrennt: Durch präparative HPLC (M 305, Abimed-Gilson) an einer Cosmosil-Buckyprep-Säule (20 × 250 mm, Nacalai Tesque Inc.) mit unpolare, stationärer Phase ([2-(1-Pyrenyl)propyl]silyl-Silicagel) [10] wurde die Tm@C₈₂-Fraktion angereichert (Elutionsmittel, Toluol, Injektionsvolumen: 5 mL, Flußrate: 10 mL min⁻¹). Diese Fraktion wurde durch analytische HPLC (HP 1050) an einer semipräparativen Buckyclutter-I-Säule (10 × 250 mm, Regis Chemicals Corp.) mit polarer, stationärer Phase (Trident-Tri-DNP) bei 2 mL min⁻¹ Flußrate und einer Mischung aus Toluol und Hexan (70:30) als Elutionsmittel in Fraktionen mit leeren Fullerenen und drei Fraktionen mit Tm@C₈₂-Isomeren getrennt.

Die Verunreinigung der Fraktionen durch leere Fullere oder durch ein anderes Tm@C₈₂-Isomer wurde massenspektrometrisch (Sektorfeldmassenspektrometer MAT 95, Finnigan, chemische Ionisierung mit Methan, Messung der negativen Ionen) und mit HPLC überprüft. Laut Massenspektren betrug der Gehalt an Tm@C₈₂-Fullerenen für jede der drei Fraktionen über 97%. Die durch HPLC bestimmte Isomerenreinheit der Fraktionen war größer 90%.

Die UV-Vis-NIR-Messungen (UV-3101PC, Shimadzu) wurden in Toluol durchgeführt:

Isomer A: λ = 375, 485 (w), 525 (w), 610, 660, 770, 880 (w), 1035, 1200 nm

Isomer B: λ = 330, 375, 485, 770, 860, 1200, 1450 nm

Isomer C: λ = 375, 485, 525, 800, 1200, 1500 nm.

Die elektrochemischen Messungen wurden mit einem Potentiostaten PAR 273 (Software PARC M270 Version 3.0) in einer konventionellen Voltammetrie-Zelle (in einer Glovebox unter inerten Bedingungen) durchgeführt; Lösungsmittel: o-Dichlorbenzol, Arbeitselektrode: Pt- und Glaskohlenstoffelektroden, Gegenelektrode: großflächige Pt-Elektroden, Referenzelektrode: Ag/AgCl-Elektrode im gleichen Grundelektrolyten, Leitelektrolyt: nBu₄NBF₄.

Die In-situ-ESR-Messungen an elektrochemischen Systemen und die Details der experimentellen Ausrüstung sind in Lit. [15] beschrieben.

Die ¹³C-NMR-Messungen wurden in mit Tm@C₈₂-Isomeren gesättigten CS₂-Lösungen gemessen. Der ¹³C-Gehalt wurde auf 10% angereichert (NMR-Spektrometer MSL 300, Bruker, externer [D₆]Aceton-Lock, Zahl der Akkumulationen: 7940 (Isomer A), 7950 (Isomer B) und 8500 (Isomer C)). Ein Relaxationscragens wurde nicht zugesetzt.

Eingegangen am 12. Februar,
veränderte Fassung vom 10. Juli 1996 [Z 8806]

Stichworte: Elektrochemie • Fullere • Metallofullerene • Thuliumverbindungen • UV-Vis-Spektroskopie

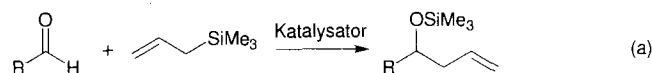
- [1] W. Krätschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos, D. R. Huffman, *Nature* **1990**, 347, 354–358.
- [2] D. S. Bethune, R. D. Johnson, J. R. Salem, M. S. de Vries, C. S. Yannoni, *Nature* **1993**, 366, 123.
- [3] A. Bartl, L. Dunsch, J. Fröhner, U. Kirbach, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 229, 115–121.
- [4] P. W. Fowler, D. E. Manolopoulos, *An Atlas of Fullerenes*, Clarendon, Oxford, **1995**.
- [5] S. Suzuki, S. Kawata, H. Shiromaru, K. Yamauchi, K. Kikuchi, T. Kato, Y. Achiba, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 7159–7161.
- [6] M. Hoinkins, C. S. Yannoni, D. S. Bethune, J. R. Salem, R. D. Johnson, M. S. Crowder, M. S. de Vries, *Chem. Phys. Lett.* **1992**, 198, 461–465.

- [7] K. Yamamoto, H. Funasaka, T. Takahashi, T. Akasaka, T. Suzuki, Y. Maruyama, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 12831–12833.
 [8] A. Bartl, L. Dunsch, U. Kirbach, *Appl. Magn. Reson.* **1996**, *10*, im Druck.
 [9] K. Kikuchi, S. Suzuki, Y. Nakao, N. Nakahara, T. Wakabayashi, H. Shiromaru, K. Saito, I. Ikemoto, Y. Achiba, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *216*, 67–71.
 [10] K. Kikuchi, Y. Nakao, S. Suzuki, Y. Achiba, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9367–9368.
 [11] R. H. Michel, D. Fuchs, R. D. Beck, M. M. Kappes in *Physics and Chemistry of Fullerenes and Derivatives* (Hrsg.: H. Kuzmany, J. Fink, M. Mehring, S. Roth), World Scientific, Singapore **1995**, S. 89–104.
 [12] H. Shinohara, M. Kishida, T. Nakane, T. Kato, S. Bandow, X.-D. Wang, T. Hashizume, T. Sakurai, *Proc. Electrochem. Soc.* **1994**, *94–24*, 1361–1381.
 [13] K. Yamamoto, H. Funasaka, T. Takahashi, T. Akasaka, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 2008–2011.
 [14] R. E. Majors, *LC-GC*. **1995**, *8*, 276.
 [15] L. Dunsch, *Proc. Electrochem. Soc.* **1994**, *94–24*, 1068–1076.

Katalytische, enantioselektive Addition von Allylsilanen an Aldehyde: Bildung eines neuartigen reaktiven Ti^{IV} -Komplexes aus TiF_4 **

Donald R. Gauthier, Jr., und Erick M. Carreira *

Die stereoselektive Addition von Allylmethylreagentien an Aldehyde ist eine leistungsfähige und wichtige Reaktion zur Herstellung von Homoallylalkoholen. Sie wurde häufig zur Synthese stereochemisch komplexer Naturstoffe eingesetzt^[1, 2]. Vor kurzem wurde über katalytische Versionen dieses Prozesses mit Ti^{IV} -Komplexen und Allyl- oder Methallylzinnreagentien berichtet, wobei die Homoallylalkohole mit hohen Enantioselektivitäten und in guten Ausbeuten entstehen^[3]. Über Additionen mit preiswertem, nichttoxischem Allyltrimethylsilan zu geschützten Homoallylalkoholen [Gl. (a)] wurde nicht berichtet. Zur Entwicklung chiraler Komplexe, die als Katalysatoren bei Additionen an Aldehyde fungieren, haben wir aus TiF_4 hergestellte Ti^{IV} -Komplexe untersucht^[4–6]. Hier berichten wir über katalytische, enantioselektive Additionen von Allyltrimethylsilan an Aldehyde zu Homoallylalkoholen mit 60–94% ee in Ausbeuten von 69–93%. Der Erfolg dieser Reaktionen ist auf die einmalige Reaktivität eines in Acetonitril aus TiF_4 und (*R*)- oder (*S*)-1,1'-Bi-2-naphthol (BINOL) hergestellten Komplexes zurückzuführen.

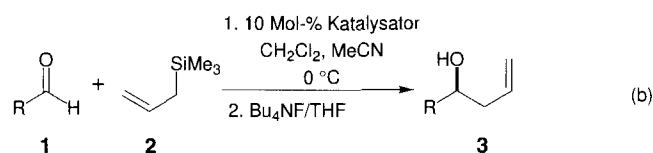


Allyltrialkylsilane sind bekanntermaßen bedeutend weniger reaktive Nucleophile als die entsprechenden Stannane: Die Addition von Allyltrimethylsilan an unterschiedliche Elektrophile verläuft im Vergleich zu der von Allyltributylzinn 10^3 – 10^4 mal langsamer^[7]. Allylsilane können in asymmetrische, katalytische Additionen an Aldehyde nicht eingesetzt werden, da es an hinreichend reaktiven Lewis-Säuren fehlt, die die Carbonylgruppe

des Aldehyds für solche Additionen aktivieren^[2, 7]. Deshalb sind die für Aldolkondensationen und für Additionen von Allyltrialkylzinn entwickelten chiralen Katalysatoren im Fall der Allyltrialkylsilane nicht geeignet. So lieferte die Addition von Allyltrimethylsilan an das reaktive Methylglyoxal in Gegenwart des chiralen Komplexes aus (*S*)-BINOL und TiBr_4 das Addukt in nur 40% Ausbeute und mit nur 30% ee^[8]. Wir haben entsprechend Reaktionen mit den Komplexen aus BINOL und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_x\text{Cl}_{4-x}$ unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen ohne Erfolg untersucht.

Wir hofften, daß aus TiF_4 hergestellte Komplexe ausreichend reaktiv sein würden, die Addition von Allyltrimethylsilan an Aldehyde herbeizuführen. Diese Annahme beruhte auf der höheren Elektronegativität von Fluor (4 nach Pauling)^[9] im Vergleich zu der von Chlor (3) und der von Brom (2.8). Darüber hinaus war der Einsatz eines Komplexes mit einer starken Ti-F-Bindung ($D_0(\text{Ti-F}) = 140 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[10] attraktiv: Die Entwicklung einer katalytischen Allylsilan-Addition an Aldehyde setzt voraus, daß Allyltrimethylsilan und die entstehenden Me_3SiO -Ether unter den Reaktionsbedingungen stabil sind. In dieser Hinsicht vermuteten wir, daß die starke Ti-F-Bindung eine Desilylierung des Produkts unter Bildung von Me_3SiF ($D_0(\text{Si-F}) = 135 \text{ kcal mol}^{-1}$) erschweren würde.

Polymeres TiF_4 ist ein preiswerter Feststoff, der in gängigen aprotischen organischen Lösungsmitteln (Et_2O , THF, CH_2Cl_2 , C_6H_6) unlöslich ist. Eine Lösung von TiF_4 in CH_3CN kann hingegen hergestellt werden und ist bei 23 °C über Wochen ohne merkliche Zersetzung stabil. Die Umsetzung von (*S*)-(-)-1,1'-Bi-2-naphthol (20 Mol-%) mit TiF_4 (10 Mol-%) in CH_3CN liefert eine tiefrote Lösung, aus der man nach dem Entfernen des Lösungsmittels einen rotbraunen Feststoff erhält. Setzt man diesen in CH_2Cl_2 mit Allyltrimethylsilan und einem Aldehyd bei 0 °C um, erhält man den entsprechenden Me_3Si -geschützten Homoallylalkohol^[11]. Durch Abspaltung der Silylschutzgruppen mit Bu_4NF in THF entstehen die Homoallylalkohole 3, die leicht analysiert werden konnten [Gl. (b), Tabelle 1]. Die Enan-



tiomerenreinheit der Produkte lag für die untersuchten Aldehyde bei 60–94% ee und die Ausbeuten bei 69–93%^[12]. Nach Umsetzung zum (*S*)-(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyl-essigsäure(MTPA)-Ester konnte der Grad der asymmetrischen Induktion für jedes entschützte Addukt gaschromatographisch bestimmt werden^[13]. Die absolute Konfiguration der Produkte wurde durch Korrelation mit den bekannten enantiomerenreinen Homoallylalkoholen^[2] oder durch Vergleich mit authentischen Proben ermittelt, die nach bekannten Methoden synthetisiert wurden^[14, 15]. Für den hier beschriebenen katalytischen, enantioselektiven Prozeß sind α,α -disubstituierte Aldehyde ideale Substrate, sie geben die entsprechend substituierten Homoallylalkohole mit hohen Enantiomerenreinheiten (Nr. 1–4). Die β,β -Dimethyl-substituierte sekundäre Hydroxyfunktion ist ein gemeinsames Strukturmotiv vieler bioaktiver Naturstoffe wie etwa der Bryostatine^[16], der Elfamycine^[17], des Aplasmomycins^[18], des Boromycins^[19] und der Mycalamide^[20], weshalb die Addukte unter Nr. 1 und 2 nützliche Ausgangsverbindungen für die asymmetrische Synthese solcher stereochemisch komplexer Verbindungen sind.

[*] Prof. E. M. Carreira, Dr. D. R. Gauthier, Jr.
 Arnold and Mabel Beckman Laboratory for Chemical Synthesis
 California Institute of Technology
 Pasadena, CA 91125 (USA)
 Telefax: Int. + 818/564-9297
 E-mail: emc@starbase1.caltech.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der Packard Foundation, von der National Science Foundation (USA), von den National Institutes of Health (USA) sowie von den Firmen Upjohn, Pfizer, Merck und Eli Lilly gefördert.