

Stichworte: Elektronenmangelverbindungen • Hauptgruppenelemente • Indium

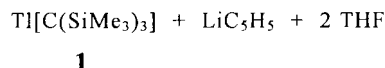
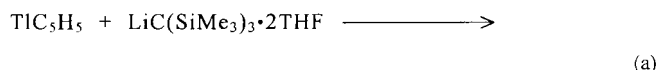
- [1] C. Dohmeier, C. Rohl, M. Tacke, H. Schnöckel, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 594–595; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 564–565.
- [2] W. Hiller, K.-W. Klinkhammer, W. Uhl, J. Wagner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 182–183; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 179–180.
- [3] W. Uhl, W. Hiller, M. Layh, W. Schwarz, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1378–1380; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1364–1366.
- [4] W. Uhl, R. Graupner, M. Layh, U. Schütz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *493*, C1–C5.
- [5] R. D. Schluter, A. H. Cowley, D. A. Atwood, R. A. Jones, J. L. Atwood, *J. Coord. Chem.* **1993**, *30*, 25–28.
- [6] N. Wiberg, K. Amelunxen, H. Nöth, M. Schmidt, H. Schwenk, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 110–112; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 65–67.
- [7] E. P. Schram, N. Sudha, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, *183*, 213–216.
- [8] O. T. Beachley, J. C. Pazik, M. J. Noble, *Organometallics* **1994**, *13*, 2885–2889.
- [9] a) O. T. Beachley, M. R. Churchill, J. C. Fettinger, J. C. Pazik, L. Victoriano, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4666–4668. b) H. Schumann, C. Janiak, F. Görlitz, J. Loebel, A. Dietrich, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, 243–251. c) H. Schumann, C. Janiak, J. Pickardt, U. Börner, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 788–789; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 789–790.
- [10] C. Janiak, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5924–5946; P. Schwerdtfeger, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 1660–1661.
- [11] C. Dohmeier, D. Loos, H. Schnöckel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 141–161; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 129–149.
- [12] a) W. Uhl, S. U. Keimling, W. Hiller, M. Neumayer, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 397–400. b) W. Uhl, S. U. Keimling, W. Hiller, M. Neumayer, *ibid.* **1995**, *128*, 1137–1139.
- [13] W. Uhl, R. Graupner, M. Pohlmann, S. Pohl, W. Saak, *Chem. Ber.* **1996**, *129*, 143–146.
- [14] Einkristalle durch Umkristallisieren aus Diisopropylether; die Kristalle schließen ein Molekül des Ethers als Kristallsolvens mit nur schwachen van-der-Waals-Wechselwirkungen zu Wasserstoffatomen von Trimethylsilylgruppen ein: $C_{46}H_{122}In_4OSSi_{12}$; Diffraktometer CAD 4, MoK_{α} -Strahlung; $-70^{\circ}C$; Programme SHELXTL PLUS REL 4.1 und SHELXL-93; orthorhombisch, $P2_12_12_1$, $a = 1364.5(1)$, $b = 1787.1(1)$, $c = 3049.7(3)$ pm, $V = 7437 \text{ \AA}^3$, $Z = 4$; $\rho_{\text{ber.}} = 1.357 \text{ g cm}^{-3}$; Kristallabmessungen: $0.55 \times 0.4 \times 0.35$ mm; θ -2 θ -Scan; Meßbereich: $6 \leq 2\theta \leq 50^{\circ}$, 12443 unabhängige Reflexe, 11222 Reflexe $F > 4\sigma(F)$, 637 Parameter, $R = 0.041$ und $wR^2 = 0.134$ (alle Meßwerte), max. Restelektronendichte: $1.08 \times 10^{-3} \text{ e \AA}^{-3}$. Wegen einer geringfügigen Fehlordnung des Moleküls läßt sich mit einem Besetzungsfaktor von 0.08 ein weiteres In_4S -Gerüst verfeinern, das sich durch Drehung aus dem ersten Molekül erzeugen und durch Besetzung einer anderen Fläche des In_4 -Tetraeders beschreiben läßt; seine In-Atome weisen sinnvolle Abstände zu je einem quartären C-Atom auf, so daß die Peripherie des Moleküls durch die Fehlordnung kaum beeinflusst wird. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als supplementary publication no. CCDC-179-128 beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ. (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).
- [15] a) E. A. McNeill, K. L. Gallaher, F. R. Scholer, S. H. Bauer, *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2108–2111. b) D. A. Dixon, D. A. Kleier, T. A. Halgren, J. A. Hall, W. N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6226–6237. c) E. D. Jemmis, G. Subramanian, B. V. Prasad, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2046–2048.
- [16] a) W. Uhl, M. Layh, W. Hiller, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *368*, 139–154. b) R. D. Schluter, A. H. Cowley, D. A. Atwood, R. A. Jones, M. R. Bond, C. J. Carrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2070–2071.
- [17] a) D. Bromm, U. Seibold, M. Noltemeyer, A. Meller, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2645–2649. b) W. Maringgele, H. Knop, D. Bromm, A. Meller, S. Dielkus, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick, *ibid.* **1992**, *125*, 1807–1813.
- [18] W. Uhl, R. Graupner, H. Reuter, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *523*, 227–234.

Tl^I[C(SiMe₃)₃] – eine Alkylthallium(I)-Verbindung mit einem verzerrten Tetraeder aus TI-Atomen im Festkörper**

Werner Uhl*, Sven Uwe Keimling,
Karl Wilhelm Klinkhammer und Wolfgang Schwarz

Tetraedrische Cluster mit den einwertigen Elementen der dritten Hauptgruppe stehen im Mittelpunkt eines aktuellen Forschungsgebiets der elementorganischen Chemie, das bereits bemerkenswerte neuartige Verbindungen erbrachte: $B_4(CMe_3)_4$,^[1] $Al_4Cp^*_4$,^[2] ($Cp^* = C_5Me_5$), $Al_4(CH_2CMe_3)_4$,^[3] $Al_4[Si(CMe_3)_3]_4$,^[4] $Ga_4[C(SiMe_3)_3]_4$ ^[5] und $In_4[C(SiMe_3)_3]_4$.^[6,7] Neben den präparativen Aspekten wurden auch die Bindungsverhältnisse theoretisch eingehend untersucht.^[8] Entsprechende Thallium-Verbindungen sind bisher unbekannt. Cyclopentadienide des einwertigen Thalliums bilden bevorzugt Cyclopentadienyl-verbrückte Oligomere oder Polymere;^[9,10] lediglich mit dem sterisch hoch abschirmenden Pentabenzylcyclopentadienyl-Liganden wird ein Pseudodimer erhalten, in dem die TI-Atome zwar aufeinander gerichtet sind, das aber eine nur schwache TI-Tl-Wechselwirkung mit langem TI-Tl-Abstand aufweist.^[11,12]

Für die Synthese eines Alkylthallium(I)-Derivats setzten wir in Analogie zur Darstellung der entsprechenden Indiumverbindung zunächst das THF-Addukt von $LiC(SiMe_3)_3$ ^[13] mit frisch sublimiertem TlBr um, erhielten dabei aber $HC(SiMe_3)_3$ als Hauptprodukt; eine kurzzeitig auftretende rote Farbe deutet möglicherweise auf die Bildung einer Alkylthallium-Verbindung hin. Aus Cyclopentadienylthallium(I) und der Lithiumverbindung erhält man dagegen in Toluol neben schwerlöslichem Lithiumcyclopentadienid unter schonenden Bedingungen und nach raschem Aufarbeiten tief rotviolette, fast schwarze Kristalle der Alkylthallium(I)-Verbindung **1** [Gl. (a)]. Das Produkt **1**



zersetzt sich bereits bei $65^{\circ}C$, und aus seinen rotvioletten Lösungen in Pentan oder Benzol scheidet sich selbst bei $-50^{\circ}C$ unter Zersetzung Thallium ab. Die Thalliumverbindung ist damit wesentlich unbeständiger als die analogen Gallium-^[5] oder Indiumderivate.^[7] Nach der kryoskopischen Molmassenbestimmung liegt **1** in Benzol monomer vor, während das Indiumanalogon in Lösung tetramer bleibt.^[7] Die Galliumverbindung monomerisiert vermutlich aufgrund der sterischen Überladung durch die voluminösen Substituenten und eines im Vergleich zur Indiumverbindung kurzen Element-Element-Abstands langsam mit zunehmender Verdünnung der Lösung.^[15] In den 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **1** werden unabhängig von der Temperatur jeweils Singulets für die $SiMe_3$ -Gruppen beobachtet, und die am meisten bathochrom verschobene Absorp-

[*] Prof. Dr. W. Uhl, S. U. Keimling
Fachbereich Chemie der Universität
Postfach 25 03, D-26111 Oldenburg
Telefax: Int. + 441/7983329
Dr. K. W. Klinkhammer, Dr. W. Schwarz
Institut für Anorganische Chemie der Universität Stuttgart

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

tionsbande im UV/vis-Spektrum tritt ähnlich wie die des In_4 -Derivats bei 515 nm auf.

Die Strukturanalyse von **1** (Abb. 1) ergibt im Festkörper^[14] ein Tetramer mit einer verzerrt tetraedrischen Anordnung der Thalliumatome und sich beträchtlich unterscheidenden Tl-Tl-Abständen. In der Ebene (Tl1, Tl2, Tl3) beobachtet man im

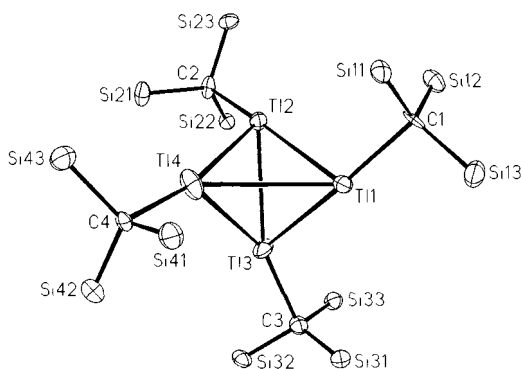


Abb. 1. Struktur von **1** im Kristall; Methylgruppen wurden der besseren Übersichtlichkeit halber nicht eingezeichnet. Ausgewählte Bindungslängen [pm] und -winkel [°]: Tl1-Tl2 332.2(1), Tl1-Tl3 335.1(1), Tl2-Tl3 333.1(1), Tl1-Tl4 362.7(1), Tl2-Tl4 346.1(1), Tl3-Tl4 363.8(1), Tl1-C1 238(1), Tl2-C2 238(1), Tl3-C3 238(1), Tl4-C4 233(1); Tl2-Tl1-Tl3 59.89(2), Tl2-Tl1-Tl4 59.54(2), Tl3-Tl1-Tl4 62.69(2), Tl1-Tl2-Tl3 60.50(2), Tl1-Tl2-Tl4 64.62(2), Tl3-Tl2-Tl4 64.74(2), Tl1-Tl3-Tl2 59.62(2), Tl1-Tl3-Tl4 62.37(2), Tl2-Tl3-Tl4 59.35(2), Tl1-Tl4-Tl2 55.84(2), Tl1-Tl4-Tl3 54.94(2), Tl2-Tl4-Tl3 55.91(2).

Mittel einen Tl-Tl-Abstand von 333.5 pm, zum Tl-Atom Tl4 aber deutlich längere Abstände von 346.1 bis 363.8 pm, die bereits im Bereich der schwachen Wechselwirkungen in Pentabenzylcyclopentadienylthallium(I) liegen^[11] und deren Bedeutung kontrovers diskutiert wurde.^[12] Für eine Tl-Tl-Einfachbindung ergibt sich ein Vergleichswert von ungefähr 294 pm,^[4, 15] so daß selbst die kurzen Tl-Tl-Abstände in **1** im Vergleich dazu um 13 % stark aufgeweitet sind. In den analogen Verbindungen mit Ga_4 - oder In_4 -Tetraeder beobachteten wir dagegen nahezu gleichlange Ga-Ga- bzw. In-In-Abstände, die erwartungsgemäß gegenüber einer Einfachbindung in elementorganischen Verbindungen lediglich um 6 % verlängert sind. In intermetallischen Phasen mit Tl-Clustern treten Tl-Tl-Abstände > 300 pm auf.^[16] Im Gegensatz zur Ga- oder In-Verbindung zeigen die Tl-C-Vektoren nicht radial vom Zentrum des Tetraeders weg, man beobachtet vielmehr eine Schaufelradanordnung der Substituenten, so daß die Abweichung von der idealen Anordnung bei Projektion auf eine Dreiecksfläche annähernd 35° beträgt und sich immer eine nahezu lineare Tl-Tl-C-Gruppe ergibt (155 bis 174°); für Tl4 ist der kürzeste Tl-Tl-Abstand im Cluster Bestandteil dieser annähernd linearen Anordnung (Tl2-Tl4-C4 169.1°). Das Dreieck Tl1, Tl2, Tl3 läßt sich mit einem kürzlich berechneten Triplumban (H_2Pb)₃ vergleichen, für das im energetischen Minimum eine Schaufelradanordnung der Substituenten mit Pb-Pb-Abständen länger als eine Pb-Pb-Einfachbindung erhalten wurde.^[17] Die Bindung in den Dreiringen läßt sich in Analogie zum Tetrakis[bis(trimethylsilyl)methyl]distannen von Lappert et al.^[18] durch eine Lewis-Säure-Base-Wechselwirkung von drei Plumbandiyl- (H_2Pb) oder Thalliumdiyl-Fragmenten (RTl) über ihr freies Elektronenpaar und ihr leeres p-Orbital beschreiben, die im Gegensatz zur dimeren Zinnverbindung mit nichtklassischer Sn-Sn-Doppelbindung zu einem cyclischen Trimer führt. Über dem Tl₃-Dreieck befindet sich das Atom Tl4 mit allerdings deutlich längeren Tl-Tl-Kontakten und daraus möglicherweise abzuleitenden sehr schwachen Tl-Tl-Bindungen. Neben der

kryoskopischen Molmassenbestimmung ergibt somit auch die Kristallstrukturbestimmung für **1** eine deutlich schwächere Element-Element-Wechselwirkung als für die analogen Verbindungen mit den leichteren Atomen Ga oder In. Die Tl-C-Bindungslängen sind mit 238 pm zu Tl1, Tl2 und Tl3 sowie 233 pm (Tl4-C4) gegenüber denen von Verbindungen mit dreiwertigem Thallium (Mittelwert 215 pm)^[19] deutlich verlängert.

Experimentelles

Zu einer Suspension von 1.58 g (5.87 mmol) sublimiertem Thalliumcyclopentadienid in 25 mL Toluol wird unter Argon bei -40 °C eine Lösung von 2.13 g (5.58 mmol) $\text{Li}(\text{SiMe}_3)_3 \cdot 2\text{THF}$ ^[13] in 25 mL Toluol getropft. Die Lösung wird im Kältebad langsam auf 0 °C erwärmt und das Lösungsmittel im Vakuum bei Raumtemperatur rasch abdestilliert. Den Rückstand behandelt man mit 10 mL Pentan und filtriert. Das rotviolette Filtrat engt man zur Trockne ein, nimmt mit Diisopropylether auf und kühlt schnell auf -50 °C, wobei sich nahezu schwarze, in dünnen Schichten tief rotviolette, pyrophore und thermisch außerordentlich empfindliche Kristalle von **1** abscheiden. Ausbeute: 1.58 g (65 %). Zersetzung (unter Argon) bei 65 °C. Molmasse (kryoskopisch in Benzol) [g mol^{-1}]: gef. 413; ber. 435.96 (für das Monomer). ¹H-NMR (C_6D_6): δ = 0.13; ¹³C-NMR (C_6D_6): δ = 6.6 (SiMe_3), 30.5 (TlC). IR (Nujol; CsBr-Platten): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1250 m δCH_3 ; 1169 w, 1113 vw, 1093 vw, 1044 w, 1009 m; 883 vs, 850 vs, 766 s, 745 m, 723 s $\nu\text{CH}_3(\text{Si})$; 673 s, 665 s $\nu_{\text{as}}\text{SiC}$; 640 m, 611 m $\nu_{\text{s}}\text{SiC}$; 525 vs, 465 m $\nu\text{Tl}_4\text{C}_4$; 363 w, 312 w δSiC . UV/vis (Pentan): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 215 (3.7), 245 (3.8), 320 (sh, 3.0), 380 (sh, 2.7), 515 (2.7).

Eingegangen am 1. Juli 1996 [Z 9278]

Stichworte: Cluster · Hauptgruppenelemente · Niedervalente Verbindungen · Thallium

- [1] T. Mennekes, P. Paetzold, R. Boese, D. Bläser, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 199; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 173.
- [2] C. Dohmeier, C. Robl, M. Tacke, H. Schnöckel, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 594; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 564.
- [3] E. P. Schram, N. Sudha, *Inorg. Chim. Acta* **1991**, 183, 213.
- [4] N. Wiberg, K. Amelunxen, H. Nöth, M. Schmidt, H. Schwenk, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 110; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 65.
- [5] W. Uhl, W. Hiller, M. Layh, W. Schwarz, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1378; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1364.
- [6] R. D. Schluter, A. H. Cowley, D. A. Atwood, R. A. Jones, J. L. Atwood, *J. Coord. Chem.* **1993**, 30, 25.
- [7] W. Uhl, R. Graupner, M. Layh, U. Schütz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 493, C1.
- [8] R. Ahlrichs, M. Ehrig, H. Horn, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 183, 227; U. Schneider, R. Ahlrichs, H. Horn, A. Schäfer, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 353.
- [9] H. Schumann, H. Kucht, A. Dietrich, L. Esser, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1811; S. Harvey, C. L. Raston, B. W. Skelton, A. H. White, M. F. Lappert, G. Srivastava, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 328, C1.
- [10] Zu Tl^I-Aren-Komplexen, Tl^I-Amiden und ähnlichen Verbindungen siehe H. Schmidbaur, W. Bubak, B. Huber, J. Hofmann, G. Müller, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 265; W. Frank, G. Korrell, G. J. Reiß, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 506, 293; S. H. Strauss, M. D. Noiro, O. P. Anderson, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3850; K. W. Klinkhammer, S. Henkel, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 480, 167.
- [11] H. Schumann, C. Janiak, J. Pickardt, U. Börner, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 788; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 789.
- [12] C. Janiak, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5924; P. Schwerdtfeger, *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 1660.
- [13] A. H. Cowley, N. C. Norman, M. Pakulski, G. Becker, M. Layh, E. Kirchner, M. Schmidt, *Inorg. Synth.* **1990**, 27, 235.
- [14] Einkristalle aus Diisopropylether; $\text{C}_{40}\text{H}_{108}\text{Si}_{12}\text{Tl}_4$; Diffraktometer Siemens P4; MoK_α -Strahlung; -90 °C; Programme SHELXTL PLUS REL 4.1 und SHELXL-93; monoklin; $P2_1/c$; $a = 2199.1(4)$, $b = 1435.1(3)$, $c = 2257.1(4)$ pm, $\beta = 107.03(1)^\circ$, $V = 6811 \text{ \AA}^3$; $Z = 4$; $d_{\text{calc}} = 1.701 \text{ g cm}^{-3}$; Kristallabmessungen: $0.5 \times 0.5 \times 0.3$ mm; Wyckoff-Scan; Meßbereich: $6 < 2\theta < 45^\circ$; 8709 unabhängige Reflexe; 4666 Reflexe $F > 4\sigma(F)$; $\mu = 9.67 \text{ mm}^{-1}$; Absorptionskorrektur nach Ψ -Scan; 541 Parameter; $R1 = 0.044$ und $wR2 = 0.120$ (alle Meßwerte); max. Restelektronendichte: $1.80 \times 10^{-3} \text{ e} \cdot \text{Å}^{-3}$ im Bereich der Thalliumatome. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-129“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336 033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).

- [15] S. Henkel, K. W. Klinkhammer, W. Schwarz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 721; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 681. Siehe auch: R. Dronskowski, A. Simon, *ibid.* **1989**, *101*, 775 bzw. **1989**, *28*, 758; M. Veith, A. Spaniol, J. Pöhlmann, F. Gross, V. Huch, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2625.
- [16] Z.-C. Dong, J. D. Corbett, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2301.
- [17] S. Nagase, *Polyhedron* **1991**, *10*, 1299. Ähnlich auch die Diskussion über In_2Cp_2^+ : C. Janiak, R. Hoffmann in *Unkonventionelle Wechselwirkungen in der Chemie metallischer Elemente* (Hrsg.: B. Krebs), VCH, Weinheim, **1992**, S. 45.
- [18] D. E. Goldberg, P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, K. M. Thomas, A. J. Thorne, T. Fjeldberg, A. Haaland, B. E. R. Schilling, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1986**, 2387.
- [19] Recherche in Cambridge Structural Database: F. H. Allen, O. Kennard, *Chem. Des. Autom. News* **1993**, *8*, 131. TiMe_3 und TiMe_2^+ mit niedriger Koordinationszahl am Ti haben lange Ti-C-Bindungen von bis zu 234.1 bzw. 232.5 pm, die in TiMe_3 vielleicht auf die Bildung schwacher Ti-Me-Ti-Brücken zurückgehen: G. M. Sheldrick, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 28; M. V. Castano, A. Sanchez, J. S. Sordo, E. E. Castellano, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *201*, 83.

Durch Immunisierung von Mäusen zu Antikörpern gegen Krebszellen: ein kombinierter chemisch-immunologischer Ansatz für die Entwicklung eines Antitumorimpfstoffes**

Govindaswami Ragupathi, Tae Kyo Park, Shengle Zhang, In Jong Kim, Linda Graber, Sucharita Adluri, Kenneth O. Lloyd, Samuel J. Danishefsky* und Philip O. Livingston

Die Mobilisierung des menschlichen Immunsystems zur Bekämpfung von Krebs ist eine vielversprechende Methode.^[1] Der möglicherweise ideale Weg ist, mit einem Impfstoff das Immunsystem dazu anzuregen, auf ein bestimmtes oder auf mehrere Tumor-assoziierte Antigene zu reagieren.^[1, 2] Für ein erfolgreiches Vorgehen ist eine korrekte Identifizierung von Antigenen und deren Präsentation in einem effektiven immunstimulierenden Kontext im Patienten Voraussetzung. Basierend auf diesem Prinzip wurden halbsynthetische Impfstoffe entwickelt.^[3] Ein Baustein mit einem synthetischen T-Antigen-Disaccharid, das kovalent an ein Trägerprotein gebunden ist, hat sich als besonders interessant erwiesen, da eine spezifische Immunantwort bei Krebspatienten hervorgerufen wurde.^[4] Ausgangspunkt unserer Untersuchungen war die Tendenz transformierter Zellen, auf ihrer Oberfläche spezifische Kohlen-

hydratstrukturen (Glycolipide und Glycoproteine) zu bilden. Im Prinzip sollte das menschliche Immunsystem lernen können, solche auf Kohlenhydraten basierenden Antigene zu erkennen.^[4] Um dies zu erreichen, nutzten wir die Möglichkeiten der Chemie und der Immunologie. Wir begannen mit der chemischen Synthese des Zuckerteils, indem wir die Glycalkmethode^[5] nutzten, und erhielten das komplexe Kohlenhydratepitop in homogener Form. In dieses voll charakterisierte Zucker-Epitop wurde ein Spacer inseriert, der einen Bindungsarm für die Verknüpfung mit einem Trägerprotein aufwies.^[6] Danach wurde das Ausmaß der Bindungsknüpfung ermittelt. Das strukturell definierte Protein-Spacer-konjugierte Kohlenhydrat wurde zusammen mit einem Immunadjuvans, das dessen Wirkung unterstützt, einer Maus verabreicht (Abb. 1).

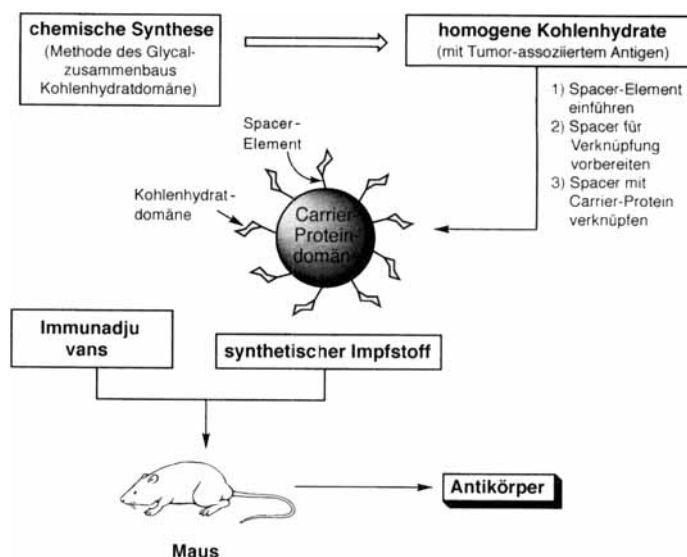


Abb. 1. Strategie zur Herstellung von Antitumorimpfstoffen, die auf Kohlenhydraten basieren.

Wie hier beschrieben wird, aktiviert eine solche synthetische Vaccin-Immunkonjugat-Kombination das Immunsystem der Maus zur Produktion von Antikörpern. Diese binden an menschliche Krebszellen, die das Epitop exprimieren, um das die Kohlenhydrat-Region entworfen wurde.

Das von Hakomori et al. isolierte Brusttumor-Glycolipid-assoziierte Antigen **2** (Schema 1) aus MCF-7-Zellen bot eine vielversprechende Möglichkeit für die Erforschung dieser Methode.^[7] Frühe Studien in diesem Bereich wurden durch die Immuncharakterisierung des Antigens mit dem monoklonalen Antikörper MB1^[8] aus Mäusen erleichtert. Über die Totalsynthese eines Globo-H-Hexasaccharids **1** mit der Methode des Glycalzusammenbaus^[9] berichtet. Diese Verbindung wurde für die Synthese von Antigen **2** genutzt, dessen Struktur durch spektroskopische Untersuchungen während der Synthese zweifelsfrei ermittelt wurde. Darüber hinaus band das synthetische **2** tatsächlich an den monoklonalen Antikörper mAb-MB1 und inhibierte dessen Bindung an MCF-7-Zellen, wie mit Durchflußcytometrie^[10] nachgewiesen werden konnte.

Wir hielten uns daher an unser Synthesekonzept, um Analoga herzustellen und an diesen die strukturellen Voraussetzungen für die Bindung an MB1 zu untersuchen. Tatsächlich wurde das Allylglycosid **3** (Abb. 2), das in seiner Epitopregion der Verbindung **2** analog ist, gut gebunden.^[10] Entscheidend ist nicht nur das Fucose-Ende des Antikörpers^[10, 11] (**4** wird nicht gebun-

[*] Prof. S. J. Danishefsky,^[+] Dr. T. K. Park, Dr. I. J. Kim
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan Kettering Institute for Cancer Research
1275 York Ave., New York, N. Y. 10021 (USA)
Telefax: Int. + 212/772-8691
Dr. G. Ragupathi, Dr. S. Zhang, L. Graber, Dr. S. Adluri,
Prof. P. O. Livingston
Laboratory for Tumor Vaccinology, Sloan-Kettering Institute
K. O. Lloyd
Laboratory for Tumor Antigen Immunochemistry, Sloan-Kettering Institute

[+] Weitere Adresse:
Department of Chemistry
Columbia University, Havemeyer Hall
New York, NY 10027 (USA)

[**] Dieses Projekt wurde von den National Institutes of Health gefördert (Grant Nos. CA 28824, AI 16943, CA 61422 und CA 71506). Wir danken Dr. George Sukenick (Spectral Core Lab, SKI) für NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Untersuchungen und dem Synthesis Core Lab (SKI) für synthetische Arbeiten sowie Dr. Peter Seeberger für zahlreiche wertvolle Gespräche bezüglich dieses Programms der bioorganischen Abteilung des M. S. K. C. Darüber hinaus möchten wir Maria Colnaghi und Silvana Canevari für die Gewinnung des Antikörpers MB1 danken.