

fungierende Spezies ein Coiled-coil-Trimer sein. Allerdings können wir nicht ausschließen, daß auch ein Monomer oder Dimer bei sehr geringen Anfangskonzentrationen von K1 K2 in der Startphase der Reaktion als Templat fungiert.

Wir haben also ein selbstreplizierendes Peptid entworfen, das seine eigene Bildung bei hohen Salzkonzentrationen fördert. Bei sehr geringen Salzkonzentrationen ist die Autokatalyse unterdrückt, die Reaktion mit zugesetztem Templat läßt sich nicht von der Hintergrundreaktion unterscheiden. Wie diese Selbstreplikation zeigt, ist eine Kontrolle durch Ionen bei der Peptidautokatalyse erreichbar. Wir wenden diese Strategie nun an, um selbstreplizierende Systeme zu entwerfen, bei denen eine Kreuzkatalyse unter kontrollierten Bedingungen möglich ist.

## Experimentelles

Die Peptide K1 K2 und K2 wurden durch Festphasen-Peptidsynthese auf einem Rink-Harz<sup>[16]</sup> mit Fmoc-Chemie synthetisiert.<sup>[17]</sup> Das Peptid K1 wurde an einem mit Boc-Ala-S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H<sup>[18]</sup> funktionalisierten MBHA-Harz synthetisiert; dabei wurde die Boc-Chemie mit der In-situ-Neutralisation nach Kent et al.<sup>[11]</sup> eingesetzt. Die Abspaltung des Peptids von der festen Phase mit HF/Anisol lieferte das Peptid K1, das einen Thioester enthält (Abb. 1). Alle Peptide wurden durch Umkehrphasen-HPLC bis zur Homogenität gereinigt und mit Massenspektrometrie (Plasmadesorption) und Aminosäureanalyse charakterisiert.

**CD-Spektroskopie:** Die Spektren für K1, K2 und K1 K2 wurden bei 20 °C in einem 10 mM MOPS-Puffer bei pH 7.5 (Puffer A) aufgenommen. Für die Untersuchungen zur Salzabhängigkeit und zur Denaturierung wurden NaClO<sub>4</sub> und Harnstoff aus Stammlösungen in Puffer A zugefügt. Um sicherzustellen, daß während der Messungen keine Reaktion ablief, wurden Varianten von K2 und K1 K2 eingesetzt, bei denen Cys durch Ala ersetzt worden war.

**Ausschlußchromatographie:** Eine 1.8 cm × 98 cm-Säule wurde mit Sephadex G-50 gepackt. Bei 25 °C und einer Flußrate von 0.34 mL min<sup>-1</sup> wurde mit folgenden Puffern äquilibriert: a) 100 mM Phosphat, 0.5 M NaClO<sub>4</sub>, pH 7.5; b) 100 mM Phosphat, pH 7.5. Anschließend wurden 500 µL einer 75 µM-Lösung von K1 K2 auf die Säule aufgetragen. Die scheinbare Molekülmasse der eluierten Spezies wurde durch Interpolation auf einer Standardkurve von Carboanhydrase, Cytochrom c und Aprotinin bestimmt.

**Reaktionsbedingungen:** Mischungen von K1 (240 µM) und K2 (240 µM) wurden bei 23 °C in 250 mM MOPS (1% (v/v) 3-Mercaptopropionsäure), 0 bis 2.0 M NaClO<sub>4</sub> und pH 7.5 inkubiert. Nach der jeweils angegebenen Zeit wurden 50 µL der Reaktionsmischung durch Umkehrphasen-HPLC analysiert. Die Reaktionsprodukte wurden durch Isolierung und nachfolgende Charakterisierung durch Massenspektrometrie oder HPLC-Coinjektion mit authentischen Proben nachgewiesen. Die Produktkonzentrationen wurden durch Ausmessen der Peakflächen und Interpolation von einer Standardkurve bestimmt.

Eingegangen am 24. Juli 1997 [Z10729]

**Stichwörter:** Bioorganische Chemie • Peptide • Selbstreplikation • Templat synthesen

- [1] A. Humphrey, *Ann. NY Acad. Sci.* **1995**, *758*, 356–365.
- [2] a) G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 932, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 932; b) G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, *ibid.* **1989**, *101*, 1259 bzw. **1989**, *28*, 1235; c) G. von Kiedrowski, B. Wlotzka, J. Helbing, M. Matzen, S. Jordan, *ibid.* **1991**, *103*, 456 bzw. **1991**, *30*, 423; d) D. Sievers, G. von Kiedrowski, *Nature* **1994**, *369*, 221; e) T. Achilles, G. von Kiedrowski, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1225, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1198; f) G. von Kiedrowski, *Bioorg. Chem. Front.* **1993**, *3*, 113; g) W. S. Zielinski, L. E. Orgel, *Nature* **1987**, *327*, 346; h) L. E. Orgel, *ibid.* **1992**, *358*, 203; i) T. Li, K. C. Nicolaou, *ibid.* **1994**, *369*, 218.

- [3] a) T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249; b) J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, *ibid.* **1991**, *113*, 8831; c) E. A. Wintner, M. M. Conn, J. Rebek, *ibid.* **1994**, *116*, 8877; d) E. A. Wintner, B. Tsao, J. Rebek, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7997; e) E. A. Wintner, J. Rebek, *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 469.
- [4] D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* **1996**, *382*, 525.
- [5] P. A. Bachmann, P. L. Luisi, J. Lang, *Nature* **1992**, *357*, 57.
- [6] Übersicht: L. E. Orgel, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 109.
- [7] a) N. E. Zhou, C. M. Kay, R. S. Hodges, *J. Mol. Biol.* **1994**, *237*, 500; b) W. D. Kohn, O. S. Monerra, C. M. Kay, R. S. Hodges, *ibid.* **1995**, *270*, 25495; c) H. Chao, M. E. Houston, S. Grothe, C. M. Kay, M. O'Connor-McCourt, R. T. Irvin, R. S. Hodges, *Biochemistry* **1996**, *35*, 12175.
- [8] S. Yao, I. Ghosh, R. Zutshi, J. Chmielewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10559.
- [9] Y. Goto, S. Aimoto, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 387–396.
- [10] a) M. R. Ghadiri, C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1630; b) R. Fuqiang, C. Yanqiu, P. B. Hopkins, *ibid.* **1990**, *112*, 9403.
- [11] a) P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* **1994**, *266*, 776; b) L. E. Canne, S. M. Walker, S. B. H. Kent, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1217; c) M. Schnolzer, P. Alewood, A. Jones, D. Alewood, S. B. H. Kent, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1992**, *40*, 180; d) L. E. Canne, S. J. Bark, S. B. H. Kent, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5891.
- [12] P. C. Lyu, J. C. Sherman, A. Chen, N. R. Kallenbach, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 5317.
- [13] a) N. E. Zhou, C. M. Kay, R. S. Hodges, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 2664; b) S. Y. M. Lau, A. K. Taneja, R. S. Hodges, *ibid.* **1984**, *259*, 13253.
- [14] L. Gonzalez, R. A. Brown, D. Richardson, T. Alber, *Nature Struct. Biol.* **1996**, *3*, 1002.
- [15] R. Fairman, H. Chao, L. Mueller, T. B. Lavoie, L. Shen, J. Novotny, G. R. Matsueda, *Protein Sci.* **1995**, *4*, 1457.
- [16] H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787.
- [17] E. Atherton, R. C. Sheppard in *The Peptides*, Vol. 9 (Hrsg.: E. Gross, J. Meienhofer), Academic Press, New York, **1987**.
- [18] a) H. Hojo, S. Aimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 111; b) L. Zhang, J. P. Tam, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2363.

## Ein neues Katalysatorsystem für die Heck-Reaktion von reaktionsträgen Arylhalogeniden

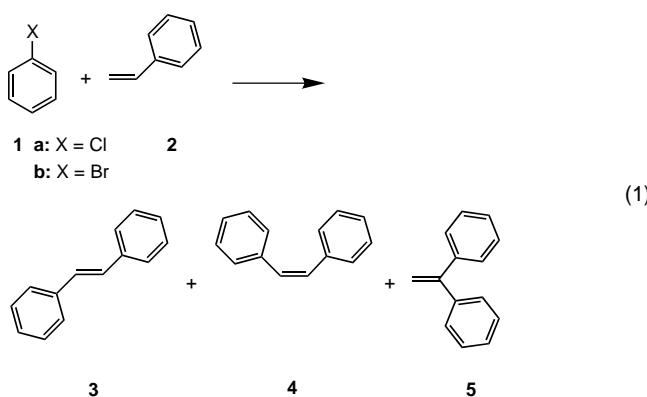
Manfred T. Reetz,\* Gunther Lohmer und Renate Schwickardi

Die Pd-katalysierte Heck-Reaktion von Arylhalogeniden ArX (X = Cl, Br, I) mit Olefinen gehört zwar zu den Standard-C-C-Verknüpfungsmethoden,<sup>[1]</sup> in der industriellen Praxis hat sie aber bislang kaum Anwendung gefunden.<sup>[2]</sup> Dies hängt unter anderem damit zusammen, daß die Reaktivität der Arylhalogenide in der Reihenfolge ArI > ArBr > ArCl drastisch abnimmt, so daß die billigen Chloride und zum Teil auch die Bromide nicht mit genügend hohen Ausbeuten, Umsatzzahlen (TON) und Selektivitäten umgesetzt werden können. Trotz neuerer Fortschritte, z. B. der Verwendung aus Tris(*o*-tolyl)phosphan herstellbarer Palladacyclen als Katalysatoren bei der Heck-Reaktion von Arylbromiden und aktivierten Arylchloriden,<sup>[3]</sup> gilt nach wie vor die Aktivierung

[\*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. G. Lohmer, R. Schwickardi  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr  
Telefax: Int. + 208/306-2985  
E-mail: reetz@mpi-muelheim.mpg.de

von reaktionsträgen Arylhalogeniden wie Chlorbenzol als besondere Herausforderung.<sup>[4]</sup> Hier berichten wir über ein neues und überraschend einfaches Katalysatorsystem, das solche Kupplungsreaktionen erstmals mit ungewöhnlich hoher Effizienz ermöglicht.<sup>[5]</sup>

Wir stellten zufällig fest, daß die Verwendung von einfachen Pd-Salzen wie  $\text{PdCl}_2$  oder  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  in Gegenwart von Tetraphenylphosphoniumsalzen  $\text{Ph}_4\text{PX}$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ) zu unerwartet hohen Katalysatoraktivitäten führt.<sup>[6]</sup> Versuche zur Optimierung der Reaktion von Chlorbenzol **1a** mit Styrol **2**



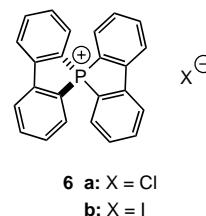
[Gl. (1)] unter Bildung der Heck-Produkte **3–5** ergaben, daß das günstigste Verhältnis von Pd zu  $\text{Ph}_4\text{PX}$  etwa 1:6 beträgt, wobei Natriumacetat als Base und *N,N*-Dimethylformamid (DMF) oder *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) als Solvens besonders gut geeignet sind (Tabelle 1).<sup>[7]</sup>

Überraschend ist auch, daß die Zugabe kleiner Mengen des Additivs *N,N*-Dimethylglycin (DMG) zu einer beachtlichen Erhöhung der Regioselektivität führt:<sup>[7]</sup> Bei Verwendung von 6 Äquiv. DMG (bezogen auf Pd) und nur 2 Mol-% des Pd-Katalysators geht der Anteil des unerwünschten Regioisomers **5** deutlich zurück. Obgleich keine verfahrenstechnische Optimierung vorgenommen wurde, ergaben einfache Vorversuche, daß eine weitere Verminderung der Katalysatormenge durchaus möglich ist. Mit 0.5 Mol-% des Katalysators wird eine TON von 130 erreicht. Problemlos verlief die gleiche Reaktion mit Brombenzol **1b** und Styrol **2** in NMP unter Verwendung von nur 0.05 Mol-% des Katalysators  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$  (24 h, 140 °C, 77%, TON =

1300), wobei die Heck-Produkte **3–5** im Verhältnis 90:1:9 gebildet wurden.

Interessanterweise hängt die Wirkung des Phosphoniumsalzes vom verwendeten Halogenid ab. Während das Bromid etwas weniger wirksam ist als das Chlorid, erweist sich das Iodid als nahezu ungeeignet (<16% Umsatz nach 8 h). Zwar stehen detaillierte Studien zum Mechanismus noch aus, doch vermuten wir, daß die Reaktion vollständig oder teilweise über Phosphoniumsalze abläuft. So ist bekannt, daß Phosphoniumsalze  $\text{Ph}_4\text{PX}$  als Arylierungsagentien in stöchiometrischen Mengen bei Pd-katalysierten Heck-artigen Reaktionen fungieren können, wenngleich nur mäßige Ausbeuten erreicht werden.<sup>[8]</sup> Dabei wird Triphenylphosphan freigesetzt, das in unserem Fall in einer Pd-katalysierten Reaktion mit Chlorbenzol erneut zum Phosphoniumsalz aryliert wird, ein in der Literatur bekannter Reaktionstyp.<sup>[9]</sup>

Unklar bleibt, warum die Anwesenheit von  $\text{Ph}_4\text{PX}$  das Palladium so effizient stabilisiert, warum also bei so hohen Temperaturen kein unerwünschter Pd-Niederschlag zu beobachten ist. Wahrscheinlich werden intermediär anionische Komplexe<sup>[10]</sup> durch Halogenidaddition an mögliche Zwischenstufen wie  $[\text{Pd}(\text{X})(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Ph})]$  oder die dimere Form  $[[\text{Pd}(\mu\text{-X})(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Ph})]_2]$  gebildet. Tatsächlich fungiert diese Verbindung ( $\text{X} = \text{Cl}$ ), die wir als wenig löslichen und schwer zu charakterisierenden Komplex durch Reaktion von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  mit  $\text{Ph}_4\text{PCl}$  in Gegenwart von Ethanol als Reduktionsmittel sehr einfach herstellen konnten,<sup>[11]</sup> als hoch aktiver und thermisch stabiler Katalysator oder als Präkatalysator, sofern überschüssiges  $\text{Ph}_4\text{PCl}$  zugegen ist. Dabei geht die dimere Vorstufe bei 60–70 °C in eine lösliche, vermutlich anionische Form über. Präparativ und mechanistisch bedeutsam ist auch, daß die Verwendung der spiroartigen Phosphoniumsalze **6a** und **6b**<sup>[12]</sup> bei der Testreaktion unter sonst gleichen Bedingungen zu weniger als 4% Umsatz führt. Dieses Phosphoniumsalz ist besonders stabil und geht keine ringöffnende Arylierung ein.



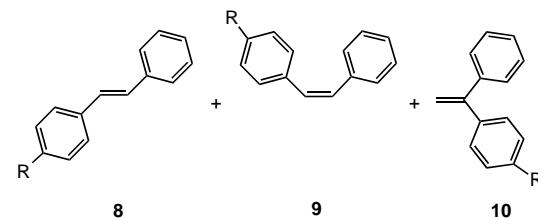
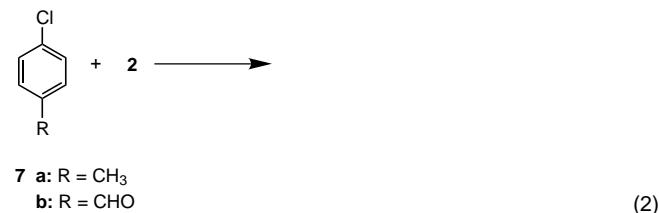
Sollten diese Hypothesen gelten, so müßten bei Verwendung stöchiometrischer Mengen substituierter Arylhalogenide und katalytischer Mengen von  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$  Scramblingprodukte<sup>[13]</sup> entstehen, und zwar in Abhängigkeit vom Verhältnis von  $\text{ArX}$  zu  $\text{Ph}_4\text{PCl}$ . Genau dies wurde

Tabelle 1. Heck-Reaktion von Chlorbenzol **1a** mit Styrol **2** bei 150 °C.<sup>[a]</sup>

Katalysator	Solvans	t [h]	DMG [Mol-%]	Umsatz [%]	Nebenprodukte [%]	Selektivität [3:4:5]
$[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$	NMP	12	–	6	6	–
$[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$	DMF	8	–	89	11	86:1:13
$[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$	NMP	12	–	79	<1	84:1:15
$[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$	NMP	12	12	96	<1	96:1:3
$[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$	DMF	12	12	95	12	96:1:3
$[\text{Pd}(\text{CH}_3)_2(\text{tmada})] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$ <sup>[b]</sup>	NMP	12	9	85	<1	97:1:2
$[\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2] \cdot 4\text{Ph}_4\text{PCl}$	DMF	6	–	77	7	85:1:14
$[[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Ph})]_2]$	NMP	12	–	14	8	83:2:15
$[[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Ph})]_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$	NMP	12	–	86	<1	85:1:14
$[[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Ph})]_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$	NMP	12	12	80	<1	97:1:2
$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$	NMP	12	12	79	<2	97:1:2

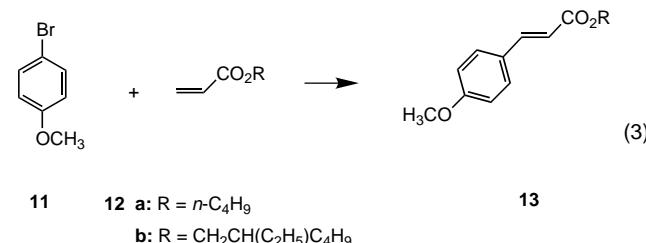
[a] 2 Äquiv. Natriumacetat als Base, 2 Mol-% Pd-Katalysator. [b] tmada = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin.

festgestellt: Setzt man z. B. *p*-Chlortoluol **7a** mit Styrol **2** in Gegenwart von  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$  (2 Mol-%, NaOAc, NMP, 8 h, 150 °C) um [Gl. (2)], so werden neben den zu erwartenden Produkten **8a–10a**, die im Verhältnis 90: <1:10 gebildet werden, auch die Scramblingprodukte **3–5** im Verhältnis von etwa 85:1:14 gebildet (Umsatz bezogen auf **7a**: 66 %, 30 % erwartete Produkte, 27 % Scramblingprodukte).

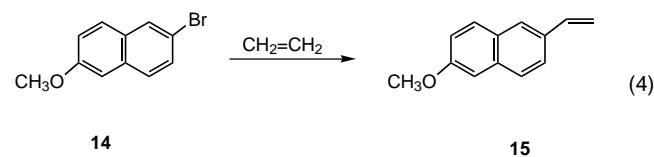


te). In Gegenwart von DMG (12 Mol-%) verläuft die Reaktion ähnlich, allerdings mit verbesserter Regioselektivität (**8a:9a:10a** = 97: <1:3). Verwendet man als Katalysator  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6(p\text{-Tolyl})\text{PCl}$  (2 Mol-%, NaOAc, NMP, 19 h, 150 °C), so werden erwartungsgemäß nur die gewünschten Arylierungsprodukte **8a–10a** im Verhältnis 90: <1:10 gebildet (Umsatz 58 %, 4 % Nebenprodukte).

Um die Bildung merklicher Mengen unerwünschter Scramblingprodukte zu verhindern, ist es aber nicht erforderlich, das entsprechende Phosphoniumsalz herzustellen und einzusetzen. Man muß lediglich die Menge des Katalysators  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$  verringern. So führt z. B. die Reaktion von *p*-Chlorbenzaldehyd **7b** mit Styrol **2** in Gegenwart von  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl} \cdot 6\text{DMG}$  (0.1 Mol-%, NaOAc, NMP, 48 h, 150 °C) zu den gewünschten Produkten **8b–10b** im Verhältnis 98: <1:2 (Umsatz 98 %; TON = 950), wobei die Scramblingprodukte **3–5** nur zu 1 % entstehen. Diese Methode läßt sich auf andere Substrate wie Acrylsäureester **12** übertragen. Brombenzol **1b** reagiert problemlos mit **12a** (0.01 Mol-%  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$ , NMP, 130 °C, >97 % Ausb., TON = 9800). Die Umsetzung des reaktionsträgen *p*-Bromanisols **11** mit **12b** führt zu 71 % des gewünschten Produkts (TON = 1300) und nur zu 1 % des Scramblingprodukts, wobei keine unerwünschten 1,1-Regiosomere gebildet werden [Gl. (3)].<sup>[14]</sup>



In einem weiteren Versuch wurde das industriell relevante 2-Brom-6-methoxynaphthalin **14**<sup>[15]</sup> mit Ethylen in Gegenwart von 0.05 Mol-%  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2] \cdot 6\text{Ph}_4\text{PCl}$  im Stahlautoklav umgesetzt (NaOAc, *N,N*-Dimethylacetamid als Solvens, 24 h, 140 °C, 20 bar). Dabei wurde das gewünschte Produkt **15** in 89 % Ausbeute erhalten bei einem Umsatz von 97 % [TON = 1800; Gl. (4)].



Somit ist die Kombination von  $\text{PdX}_2$  und  $\text{Ph}_4\text{PX}$  in Gegenwart von DMG das zur Zeit wohl aktivste und selektivste Katalysatorsystem für Heck-Reaktionen von üblicherweise reaktionsträgen Arylhalogeniden. Sogar die als besonders aktiv beschriebenen Palladacyclen sind für Substrate wie Chlorbenzol ungeeignet;<sup>[3]</sup> so gelang uns die Kupplung von Chlorbenzol **1a** mit Styrol **2** unter Verwendung des üblichen Palladacyclus *trans*-Di(*μ*-acetato)-bis[*o*-(*di*-*o*-tolylphosphan)-benzyl]dipalladium,<sup>[3]</sup> mit oder ohne DMG als Additiv, nur zu 2 % (TON = 1). Die Umsatzzahl bei der Reaktion von Brombenzol **1b** mit Acrylsäure-*n*-butylester **12a** ist in unserem Fall ebenfalls deutlich höher (TON = 9800 gegenüber 48 beim Palladacyclus).<sup>[3]</sup> Ähnliches gilt für die Reaktion von *p*-Bromanisol **11** (TON = 1300 gegenüber 87).<sup>[16]</sup> Wir hoffen, daß unser einfaches Katalysatorsystem auch bei Suzuki-Kupplungen, Carbonylierungen und Aminierungen wirksam sein wird.

Ein eingegangen am 3. September 1997 [Z 10884]

**Stichwörter:** C-C-Verknüpfungen • Heck-Reaktionen • Homogene Katalyse • Palladium • Regioselektivität

[1] Übersichten über Heck-Reaktionen: a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, London, 1985; b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, 1995; c) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. 1994*, 106, 2473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994*, 33, 2379; d) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res. 1995*, 28, 2; e) T. Jeffery, *Adv. Met.-Org. Chem. 1996*, 5, 153.

[2] B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH, Weinheim, 1996.

[3] a) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. 1995*, 107, 1989; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995*, 34, 1844; b) W. A. Herrmann, C. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J. 1997*, 3, 137.

[4] a) V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev. 1994*, 94, 1047; b) Y. Ben-David, M. Portnoy, M. Gozin, D. Milstein, *Organometallics 1992*, 11, 1995; c) M. T. Reetz, G. Lohmer, *Chem. Commun. 1996*, 1921; d) D. E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, *Synlett 1996*, 1091.

[5] M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, DE-A 19712388.0, 1997.

[6] Die Reaktion von  $\text{PdCl}_2$  mit 2 Äquiv.  $\text{Ph}_4\text{PCl}$  führt zu  $(\text{Ph}_4\text{P})_2[\text{PdCl}_4]$  als kristalliner Verbindung, die wir röntgenographisch charakterisieren konnten. Sie ist ein aktiver Katalysator oder Präkatalysator bei Heck-Reaktionen, besonders, wenn weitere 4 Äquiv.  $\text{Ph}_4\text{PCl}$  (bezogen auf Pd) verwendet werden.

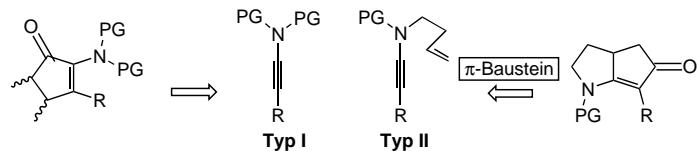
- [7] Typische Arbeitsvorschrift für die Katalyse: In einem Reaktionsgefäß aus Pyrex-Glas werden 5.2 mg (0.02 mmol)  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$  und 45.0 mg (0.12 mmol)  $\text{Ph}_4\text{PCl}$  eingewogen; das Gefäß wird dreimal evakuiert (Ölpumpe) und mit Argon gespült. Unter Argon werden dann 164.0 mg (2.0 mmol) wasserfreies Natriumacetat, 112.6 mg (1.0 mmol) **1a** und 130.2 mg (1.25 mmol) **2** hinzugefügt. Nach Zugabe von 1 mL NMP (oder DMF) wird das Gefäß verschlossen, und das Gemisch wird zunächst 30 min bei 120 °C und dann 12 h bei 150 °C gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das Gemisch gas-chromatographisch untersucht. Im Falle von DMG als Additiv wird die Reaktion analog durchgeführt.
- [8] M. Sakamoto, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1995**, 1101.
- [9] a) Y. Hirusawa, M. Oku, K. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1957**, 30, 667; b) L. Horner, G. Mummenthey, H. Moser, P. Beck, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 2782; c) C. B. Ziegler, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2941; d) T. Migita, T. Nagai, K. Kiuchi, M. Kosugi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 2869; e) L. Cassar, M. Foà, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 74, 75.
- [10] Es wurden unterschiedliche anionische Pd-Spezies als Zwischenstufen bei Heck-Reaktionen postuliert:<sup>[11]</sup> a) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3033; b) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, 11, 3009; c) E. Negishi, T. Takahashi, K. Akiyoshi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1338.
- [11] a) Diese Verbindung sowie lösliche Derivate wurden erstmals von Anderson durch Reaktion von  $[\text{PdCl}(\mu\text{-Cl})(\text{PR}_3)_2]$  mit  $\text{Ar}_2\text{Hg}$  in Ausbeuten von 20–40% hergestellt: G. K. Anderson, *Organometallics* **1983**, 2, 665; b) siehe auch: G. López, J. Ruiz, G. García, C. Vicente, J. M. Martí, M. D. Santana, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 393, C53; c) die Umsetzung von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  mit 2 Äquiv.  $\text{Ph}_4\text{PCl}$  in DMF bei 25–60 °C führt lediglich zu löslichen Addukten des Typs  $(\text{Ph}_4\text{P})_2[\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{Cl}_2]$ , während die gleiche Reaktion in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Ethanol die Bildung eines unlöslichen, fahlgelben Feststoffs zur Folge hat. Die Elementaranalyse ist mit der Zusammensetzung  $[\text{PdCl}(\text{Ph}_3\text{P})(\text{Ph})_n]$  in Einklang.
- [12] a) D. Hellwinkel, *Top. Curr. Chem.* **1983**, 109, 1. b) Wir danken Prof. Hellwinkel für eine Probe von **6b**. Verbindung **6a** wurde durch Ionenaustausch hergestellt.
- [13] Scramblingprodukte bei der klassischen Heck-Reaktion unter Verwendung von Phosphanen  $\text{PAr}_3$  als Liganden und  $\text{Ar}_2\text{X}$  als Arylierungsmittel sind gängig:<sup>[11]</sup> a) K.-C. Kong, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6313; b) D. K. Morita, J. K. Stille, J. R. Norton, *ibid.* **1995**, 117, 8576; c) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, M. Beller, H. Fischer, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, 103, 133.
- [14] Heitz et al. haben gezeigt, daß bei der  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -katalysierten Reaktion von Brombenzol **1b** mit Styrol **2** und anderen Olefinen die Art der Base und des Phosphans die Regioselektivität beeinflussen: S. Klingelhöfer, C. Schellenberg, J. Pommerehne, H. Bässler, A. Greiner, W. Heitz, *Macromol. Chem. Phys.* **1997**, 198, 1511.
- [15] M. Beller, A. Tafesh, W. A. Herrmann (Hoechst AG), EP 725049 A1, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 221376].
- [16] Auch aktivierte Chlorarene wie *p*-Chlorbenzaldehyd **7b** können mit Palladacylen als Katalysatoren kaum umgesetzt werden, es sei denn, man arbeitet mit  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  im Überschuß (Jeffery-Bedingungen<sup>[1e]</sup>).<sup>[3]</sup>

## N-Funktionalisierte 1-Alkinylamide: neue Bausteine für übergangsmetallinduzierte inter- und intramolekulare [2 + 2 + 1]-Cycloadditionen<sup>\*\*</sup>

Bernhard Witulski\* und Thomas Stengel

Funktionalisierte Alkine sind wertvolle Synthesebausteine übergangsmetallinduzierter Cycloadditions- und Cyclisierungsreaktionen.<sup>[1]</sup> Eine Ausnahme bilden die 1-Alkinylamine (Inamine).<sup>[2]</sup> Diese elektronenreichen Acetylenlderivate haben zwar als Reaktionspartner elektrophiler Reagenzien und als Dienophile in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf Bedeutung erlangt,<sup>[2,3]</sup> fanden jedoch als Synthesebausteine wenig Beachtung.<sup>[4]</sup> Dies ist auf eine fehlende Funktionalisierung am Stickstoff zurückzuführen, da bisher nur „einfache“ N,N-alkyl- oder -arylsubstituierte 1-Alkinylamine zugänglich waren.<sup>[2a]</sup>

Wir berichten hier über die Synthese N-funktionalisierter und elektronisch modulierbarer 1-Alkinylamine/1-Alkinylamide des Typs **I** und **II** (Schema 1) sowie über deren Einsatz in regio- und stereoselektiven inter- und intramolekularen [2 + 2 + 1]-Cycloadditionen. Den Schutzgruppen (PGs) dieser Verbindungen wird eine doppelte Funktion zugeschrieben: Zum einen kann durch sie eine temporäre Maskierung der primären oder sekundären Aminfunktion erreicht werden, zum anderen sollte durch ein Tuning ihrer Elektronenacceptoreigenschaften – Überführen des Amins in ein Carb-, Toluolsulfon- oder Trifluorsulfonamid – auch eine Modulation von Elektronendichte und Reaktivität der benachbarten Dreifachbindung möglich sein.



PG:  $\text{PhCH}_2$ ,  $\text{TolSO}_2$ ,  $\text{PhCO}$ ,  $\text{CF}_3\text{CO}$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_2$ , ... EWG ...  
R: H,  $\text{SiMe}_3$ , ...

Schema 1. 1-Alkinylamin/1-Alkinylamid-Synthesebausteine des Typs **I** und **II**. EWG = elektronenanziehende Gruppe.

Als Schlüsselschritt zur Synthese dieser neuen Substanzklasse bot sich eine Ethinylierung der Amide **1a–j** mit dem leicht zugänglichen Trimethylsilylethinyliodoniumtriflat<sup>[5]</sup> **2** an. Über Additionen von Stickstoffnucleophilen an Alkinyl-iodoniumsalze, wobei über Alkylidencarbene und intramolekulare 1,5-C-H-Insertionen 2,3-Dihydropyrrole entstanden, wurde kürzlich von Feldman et al. berichtet.<sup>[6]</sup> Für die hier betrachteten Fälle ist jedoch, in Einklang mit sehr schnell verlaufenden 1,2-Verschiebungen von Silylgruppen auf car-

[\*] Dr. B. Witulski, Dipl.-Chem. T. Stengel  
Fachbereich Chemie der Universität  
Erwin-Schrödinger-Straße, D-67663 Kaiserslautern  
Telefax: Int. + 631/205-3921  
E-mail: Bernhard@chemie.uni-kl.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. B.W. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Liebig-Stipendium und Prof. Dr. M. Regitz für Unterstützung.