

wurden über Gleichung (5) aus den A/t -Daten ermittelt ($a_1, a_2 =$ Amplituden).

$$A = a_1 \exp(-k_1 t) + a_2 \exp(-k_2 t) + A_\infty \quad (5)$$

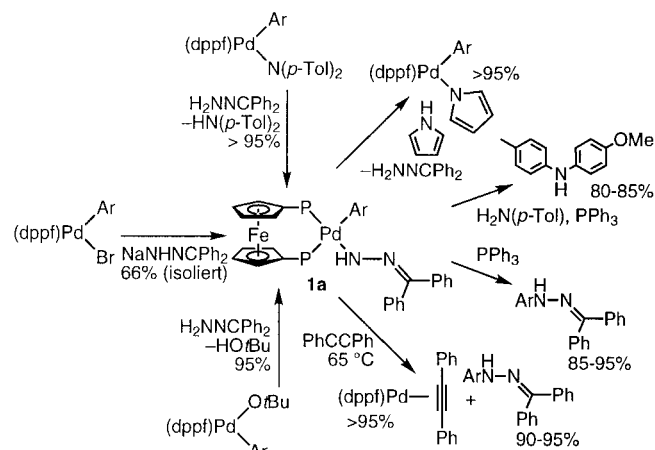
- [8] C. Drexler, H. Elias, B. Fecher, K. J. Wannowius, *Fresenius J. Anal. Chem.* **1991**, *340*, 605–615.
- [9] D. J. Benton, P. J. Moore, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 3179–3182.
- [10] Standardbedingungen und Vorgehensweise: 1 mL einer Lösung von H_2O_2 , H_2SO_4 und H_2O in CH_3CN wurde schnell mit 1 mL einer Lösung von organischem Substrat A und NaNO_2 in CH_3CN vermischt, um eine Reaktionslösung mit $[\text{H}_2\text{O}_2] = 0.2 \text{ M}$, $[\text{HNO}_2] = 0.45 \text{ mM}$, $[\text{A}] = 0.5 \text{ M}$, $[\text{H}_2\text{SO}_4] = 0.08 \text{ M}$ und $[\text{H}_2\text{O}] = 5 \text{ M}$ zu erhalten (der $\text{p}K_s$ -Wert von HNO_2 ist 3.3; um HNO_2 aus NaNO_2 freizusetzen, muß die Bedingung $-\lg[\text{H}^+] < 3$ erfüllt sein). Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. In regelmäßigen Zeitabständen wurden Proben von 0.2 mL entnommen und für die cerimetrische H_2O_2 -Bestimmung mit Wasser verdünnt.
- [11] K. N. Houk, K. R. Condroski, W. A. Pryor, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13002–13006.
- [12] Der Wert von $k = (31 \pm 3) \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ wurde über Gleichung (6) aus den in Abbildung 2a gezeigten $[\text{H}_2\text{O}_2]/t$ -Daten ermittelt (siehe Tabelle 1). Dieser Wert ähnelt dem Wert $k = 37.3 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ sehr, der für die Sulfoxidation von PhSMe mit H_2O_2 in EtOH (6% H_2O) angegeben wurde.^[13]
- $$[\text{H}_2\text{O}_2] = [\text{H}_2\text{O}_2]_0 \exp(-k[\text{PhSMe}]t) \quad (6)$$
- [13] G. Modena, L. Maiola, *Gazz. Chim. Ital.* **1957**, *87*, 1306–1316.
- [14] Wir haben kürzlich berichtet, daß die Reaktion zwischen Me_2S und ONOOH in Wasser zweiter Ordnung ist und erster Ordnung bezüglich beider Reaktanten.^[3] Für die Oxidation organischer Sulfide mit Hydroperoxiden wird generell ein Zeitgesetz zweiter Ordnung gefunden.^[15]
- [15] J. O. Edwards in *Peroxide Reaction Mechanisms* (Hrsg.: J. O. Edwards), Wiley-Interscience, New York, **1962**, S. 67–106.
- [16] Es wurde experimentell belegt, daß sich nach Gleichung (1) erzeugtes ONOOH innerhalb 1 h bei 298 K nicht in meßbarem Umfang gemäß $\text{ONOOH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{HNO}_2 + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$ zersetzt.
- [17] Bei der niedrigsten Me_2S -Konzentration, $[\text{Me}_2\text{S}] = 5 \text{ mM}$, wird fast die Hälfte des H_2O_2 für die schnelle Me_2S -Oxidation durch ONOOH verbraucht (siehe Abb. 3). Dies bedeutet, daß die Me_2S -Konzentration, bei der $k_{\text{Me}_2\text{S}}[\text{Me}_2\text{S}] = k_d$ gilt, kleiner als 5 mM ist und dementsprechend $k_{\text{Me}_2\text{S}} > 0.61/0.005 = 122 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.
- [18] Die GC-Analysen wurden mit einem Auto-System-Gaschromatographen mit FI-Detektor (Perkin-Elmer) und einer Kapillarsäule (Alltech; Heliflex AT-1000, 15 m) bei 150 °C (Me_2S) und 170 °C (PhSMe) durchgeführt. Die Proben wurden vor der Injektion mit NaOH neutralisiert.
- [19] Eine Lösung von 5.3 g (PhCH_2)₂S (25 mmol) in 250 mL CH_3CN wird bei Raumtemperatur unter starkem Rühren mit 1 mL konz. H_2SO_4 und 4 mL einer 35proz. H_2O_2 -Lösung (47 mmol; techn. Qualität, stabilisiert) versetzt. Die Reaktion wird durch rasche Zugabe von 320 mg NaNO_2 (4.7 mmol), das in 2 mL Wasser gelöst ist, gestartet (**Vorsicht:** Die Reaktion ist exotherm! Bei größeren Ansätzen sollte das Reaktionsgemisch gut thermostatisiert werden). Nach 5 min Reaktionszeit wird der pH-Wert der Lösung mit 1 M NaOH auf pH 7 eingestellt, die Lösung mit 70 mL Wasser verdünnt und dreimal mit je 130 mL Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus EtOH umkristallisiert. Ausbeute: 5.1 g (91 %). Schmp. 133 °C (Lit. [20]: 134–135 °C). ^1H -NMR- und IR-Spektren sowie die C,H,N-Analyse des Produktes stimmen mit denen von Dibenzylsulfoxid überein.
- [20] *Handbook of Chemistry and Physics*, 51. Aufl., The Chemical Rubber Co. **1970–1971**.

Synthese, Struktur und Reaktionen eines Palladium-Hydrazonatokomplexes – neuartige reduktive Eliminierung unter Knüpfung von C-N-Bindungen sowie katalytische Arylierung von Benzophenonhydrazon**

John F. Hartwig*

Reduktive Eliminierungsreaktionen, bei denen die C-N-Bindungen von Aminen gebildet werden,^[1–4] sind wichtige Primärreaktionen bei praktisch angewendeten Katalysezyklen, durch die Arylamine aus Arylhalogeniden synthetisiert werden.^[1, 5–8] Reduktive Eliminierungen, die zu *N*-Arylhydrazonen führen, wären eine wichtige neue Klasse der unter C-N-Bindungsknüpfung verlaufenden reduktiven Eliminierungen. Diese Hydrazone könnten für Indolsynthesen nach Fischer oder – nach Umwandlung in das *N*-Arylhydrazin – in Kondensationsreaktionen eingesetzt werden, die *N*-Arylpyrazole und *N*-Arylpyrazolone liefern. Es sind viele Hydrazonatokomplexe synthetisiert worden, die oft entweder eine μ^2 -^[9] oder eine η^2 -Koordinationsart^[10, 11] aufweisen, was zu stabilen Komplexen führt. Wir berichten hier über den ersten monomeren, kristallographisch charakterisierten η^1 -Hydrazonatokomplex, von zur Bewertung seiner Stabilität im Vergleich zu verwandten Amido- und Pyrrolylkomplexen durchgeführten Reaktionen, über die reduktive Eliminierung eines *N*-Arylhydrazons sowie über die Palladium-katalysierte Arylierung eines repräsentativen Hydrazons.

Die Synthese und einige Reaktionen von $[\text{Pd}(\text{dppf})(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4)(\text{NH}=\text{N}=\text{CPh}_2)]$ **1a** sind in Schema 1 dargestellt. Die Reaktion von $\text{NaNH}=\text{N}=\text{CPh}_2$ mit $[\text{Pd}(\text{Br})(\text{dppf})]$



Schema 1. Synthese und Reaktionen von $[\text{Pd}(\text{dppf})(\text{Ar})(\text{NH}=\text{N}=\text{CPh}_2)]$ **1a**. Ar = *p*-MeOC₆H₄, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, Tol = Toly.

[*] Prof. J. F. Hartwig
Department of Chemistry, Yale University
P.O. Box 208107, New Haven, CT 06520-8107 (USA)
Fax: (+1) 203-432-6144
E-mail: john.hartwig@yale.edu

[**] Diese Arbeit wurde vom Department of Energy und von den National Institutes of Health gefördert. Wir bedanken uns auch für die Unterstützung durch einen National Science Foundation Young Investigator Award, einen Camille Dreyfus Teacher-Scholar Award, durch das Eli Lilly Grantee Program sowie ein Stipendium der Alfred P. Sloan Foundation an den Autor.

(*p*-MeOC₆H₄)] führte glatt zu **1a**, das in einer Ausbeute von 69 % isoliert wurde.^[2] Das ³¹P-NMR-Spektrum von **1a** wies zwei scharfe Dubletts auf, was darauf hinweist, daß dppf als Chelatligand an das Metall gebunden bleibt und der Komplex in Lösung eine quadratisch-planare Koordination hat. Im IR-Spektrum von **1a** wurde eine C=N-Bande bei 1575 cm⁻¹ erhalten, was mit einer η¹-Koordinatoin in Einklang ist, da freies Diphenylhydrazon eine Schwingung bei 1571 cm⁻¹ aufweist.

Die ORTEP-Darstellung des besser kristallisierenden Analogons [Pd(dppf)(*o*-MeC₆H₄)(NH=N=CPh₂)] **1b**^[12] ist in Abbildung 1 wiedergegeben.^[13] Der Komplex **1b** ist mono-

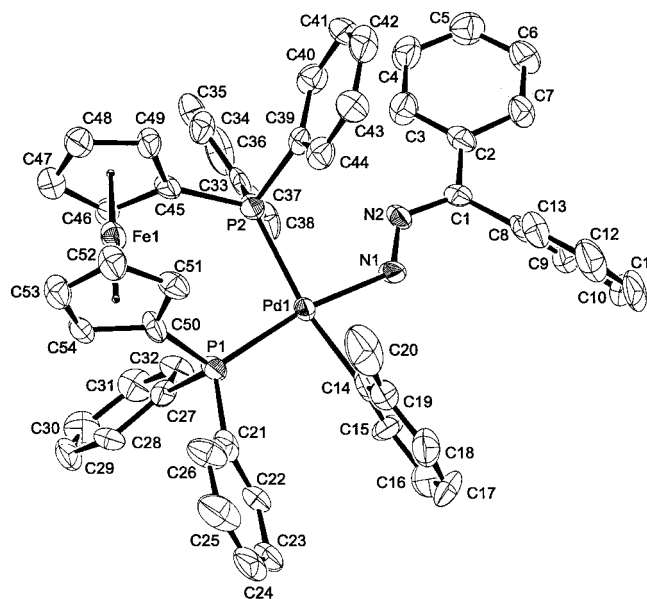


Abb. 1. ORTEP-Darstellung von **1b**. Die Wasserstoffatome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Pd(1)-P(1) 2.293(3), Pd(1)-P(2) 2.374(4), Pd(1)-N(1) 2.035(9), Pd(1)-C(14) 2.03(1), N(1)-N(2) 1.35(1), N(2)-C(1) 1.32(1); P(1)-Pd(1)-P(2) 99.8(1), P(1)-Pd(1)-C(14) 88.9(3), P(2)-Pd(1)-N(1) 89.8(3), N(1)-Pd(1)-C(14) 81.9(4).

mer, quadratisch-planar und enthält einen terminalen Hydrazonatoliganden. Die Summe der vier Winkel am Pd-Zentrum beträgt 360.4°. Das zum Pd-Zentrum β-ständige Stickstoffatom liegt annähernd in der quadratischen Ebene, was eine Formulierung des Komplexes als Pyramide mit quadratischer Grundfläche ausschließt; der Abstand zwischen dem Pd-Zentrum und dem Stickstoffatom N2 ist größer als 3 Å. In der Cambridge Crystallographic Database (CCD) wurden keine bekannten Beispiele für einfache η¹,η¹-Hydrazonatokomplexe gefunden. Der Pd-N1-Abstand ist mit 2.035(9) Å um 0.06 Å kleiner als der in einem verwandten Palladium-Diarylamidokomplex mit einem dppf-Liganden.^[2] Der N-N-Abstand in **1b** ist mit 1.35(1) Å kleiner als die typischen N-N-Abstände von 1.38–1.41 Å bei Hydrazonen;^[14] die C=N-Bindung ist mit 1.32(1) Å jedoch nicht länger als in typischen Hydrazonen,^[14] und der τ_{CN} -Wert ist nicht kleiner als für freies Diphenylhydrazon. Der P-Pd-P-Winkel ist mit 99.8(1)° um ca. 1.5° kleiner als beim sterisch anspruchsvollen Diarylamidokomplex. Die Palladium-gebundene Arylgruppe ist um 99° gegen die quadratische Koordinationsebene

des Palladiums gedreht; gemeinsam mit der gehinderten Rotation führt diese Anordnung zu acht Cyclopentadienyl-Signalen im ¹H-NMR-Spektrum.

Schema 1 zeigt Reaktionen, die unter Austausch eines σ-gebundenen Liganden zur Bildung von **1a** führen. Die einfachen Austauschreaktionen waren bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min abgeschlossen. In nahezu quantitativer Ausbeute wurde der Komplex **1a** durch die Reaktion von Benzophenonhydrazon mit dem Diarylamidokomplex [Pd(dppf)(*p*-MeOC₆H₄){N(*p*-Tol)₂}] erhalten.^[2] In einem ähnlichen Prozeß wie für Aminsubstrate^[15–17] reagierte der Palladium-Alkoxokomplex [Pd(dppf)(*p*-MeOC₆H₄)(*Or*Bu)]^[18] mit Benzophenonhydrazon unter Verdrängung von *t*BuOH zu **1a**.

Im Unterschied zu diesen Synthesen von **1a** lieferte die Reaktion von **1a** mit Pyrrol den Palladium-Pyrrolylkomplex [Pd(dppf)(*p*-MeOC₆H₄)(NC₄H₄)]^[19] Bei der Reaktion mit Toluidin wurde zwar der Arylamidokomplex [Pd(dppf)(*p*-MeOC₆H₄)(NH*p*-Tol)] nicht in nachweisbaren Mengen gebildet, doch lieferte das Gemisch von **1a** und Toluidin nach 12 h bei Raumtemperatur *p*-MeOC₆H₄NH*p*-Tol in 80–85 % Ausbeute. Folglich werden bei der Reaktion von **1a** sehr wahrscheinlich kleine Mengen an [Pd(dppf)(*p*-MeOC₆H₄)(NH*p*-Tol)] gebildet; dieser Komplex wiederum ist analog zu verwandten Komplexen, aus denen bei Raumtemperatur Diarylamine eliminiert werden.^[1, 2] Insgesamt liegt die Stabilität von **1a** im mittleren Bereich der Stabilität von Komplexen, die reduktive Eliminierungen unter Knüpfung von C-N-Bindungen eingehen.

Diese Befunde hinsichtlich der relativen Stabilität ließen vermuten, daß auch **1a** eine reduktive Eliminierung unter C-N-Bindungsbildung eingehen würde. Tatsächlich wurde bei zweistündigem Erhitzen einer Lösung von **1a** auf 70 °C mit PPh₃ oder mit Diphenylacetylen als Abfangreagens für Pd⁰ das *N*-Arylhydrazon in einer Ausbeute von mehr als 85 % gebildet, wie ¹H-NMR-Untersuchungen mit einem internen Standard ergaben. Bei Reaktionen in Gegenwart von PPh₃ waren die Pd⁰-Produkte ein Gemisch aus [Pd(dppf)] und PPh₃-Komplexen von Pd⁰.^[20] Bei Reaktionen mit Diphenylacetylen als Abfangreagens wurde [Pd(dppf)(PhCCPh)] als Pd⁰-Produkt gebildet. Diese Verbindung wurde zwar nicht isoliert, doch wurde ihre Identität durch eine unabhängige Synthese aus [Pd{*o*-Tol)₃]₂, einem Äquivalent dppf und einem Äquivalent PhCCPh bestätigt. Quantitative Untersuchungen der Reaktionsgeschwindigkeit zeigten, daß die Reaktion erster Ordnung bezüglich des Palladiumkomplexes und nullter Ordnung bezüglich des Abfangreagentien war. Die *k*_{obs}-Werte betrugen bei Reaktionen mit einem Zusatz von 0.022 bis 0.11 M [D₁₅]PPh₃ im Mittel 3.8 × 10⁻⁴ mit einer Standardabweichung von nur 0.4 × 10⁻⁴, während bei Reaktionen mit PhCCPh als Abfangreagens *k*_{obs} im Mittel (3.7 ± 0.1) × 10⁻⁴ betrug. Das Fehlen einer Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration des Abfangreagens entspricht den Beobachtungen, die bei anderen unter Bildung von C-N-Bindungen verlaufenden reduktiven Eliminierungen aus Palladiumkomplexen mit dppf-Liganden^[2] gemacht wurden; dies läßt darauf schließen, daß die reduktive Eliminierung aus **1a** über einen ähnlichen intramolekularen Weg verläuft.

Diese Ergebnisse weisen alle darauf hin, daß eine katalysierte Herstellung von *N*-Arylhydrazonen aus Arylhalogeniden, preiswertem Diphenylhydrazon, einem Alkoxid als Base und einem Palladiumkomplex mit dppf-Liganden möglich sein sollte. Die Resultate diesbezüglicher Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Elektronenreiche und

wandten Amidoderivate; trotzdem verläuft die reduktive Eliminierung bei schonenden Temperaturen und mit hohen Ausbeuten. Die größere Acidität des Hydrazons im Vergleich zu der von Aminen und Arylaminen ermöglicht eine katalytische Reaktion unter Verwendung einfacher Liganden und eines Carbonats als Base.

Experimentelles

1: Zu einer Suspension aus 90 mg (0.10 mmol) $[Pd^I(dppf)(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4)]$ in 2 mL THF wurden unter Rühren 33 mg (0.15 mmol) festes $NaNHNCPH_2$ gegeben. Dieses Gemisch wurde 5 min gerührt; in dieser Zeit wurde die Lösung orangefarben, und der feste Ausgangskomplex wurde verbraucht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der so erhaltene Feststoff wurde mit 5 mL Toluol extrahiert. Nach Filtration durch Celite (Kieselgur) wurde der Toluolextrakt auf die Hälfte seines Volumens eingengt und mit Pentan überschichtet. Nach 12 h Kühlen bei -35°C wurden 66 mg (69%) orangefarbenes **1** isoliert, indem die überstehende Flüssigkeit mit einer Pipette abgehoben und der Feststoff mit Pentan gewaschen wurde. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[D_6]\text{Benzol}$, 25°C , TMS): δ = 8.51 (pseudo-t, J = 8.3 Hz, 4H), 7.54 (dd, J = 8.7, 11.0 Hz, 4H), 6.8–7.3 (m, 25H), 6.44 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, 2H), 4.60 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 1.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.37 (s, 3H); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (122 MHz, $[D_6]\text{Benzol}$, 25°C , 85% H_3PO_4): δ = 27.52 (d, $^2J_{\text{P,P}}$ = 30.5 Hz), 13.83 (d, $^2J_{\text{P,P}}$ = 30.5 Hz); IR (Nujol): $\tilde{\nu}_{\text{N-H}}$ = 3228, $\tilde{\nu}_{\text{C-N}}$ = 1575 cm^{-1} ; C,H,N-Analyse: $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{FeN}_2\text{O}_2\text{Pd} \cdot \text{C}_7\text{H}_8$; ber. C 69.43, H 5.16, N 2.65; gef. C 69.65, H 5.19, N 2.45.

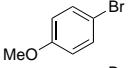
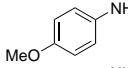






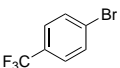
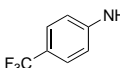
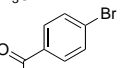
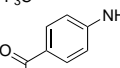
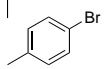
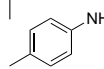
Hydrazonarylierung: In ein Glasgefäß mit Schraubverschluß wurden 2.2 mg (0.01 mmol) $[Pd(\text{OAc})_2]$, 0.015 mmol dppf oder binap, 1.5 mmol NaOrBu oder Cs_2CO_3 und 235 mg (1.2 mmol) Benzophenonhydrazon und ein Rührstab gegeben. In ein weiteres Glasgefäß wurden 1.0 mmol Arylhalogenid gegeben; dieses wurde in 0.5–2.0 mL Toluol gelöst und die Lösung in das Schraubverschlußgefäß überführt. Das Gefäß wurde mit einer Kappe mit Teflonseptum abgedichtet und in einem Ölbad (90 – 100°C) erhitzt. Nach 12 h war das Arylhalogenid vollständig verbraucht, wie eine GC/MS-Analyse der Reaktionsmischung ergab. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, der Feststoff mit Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Hexan/Ethylacetat-Gemisch gereinigt.

Eingegangen am 27. Februar 1998 [Z11534]

Stichwörter: Aminierungen • Arylierungen • Hydrazone • Kreuzkupplungen • Palladium

- [1] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217–7218.
- [2] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232–8245.
- [3] K. Koo, G. L. Hillhouse, *Organometallics* **1995**, *14*, 4421–4423.
- [4] L. A. Villanueva, K. A. Abboud, J. M. Boncella, *Organometallics* **1994**, *13*, 3921–3931.
- [5] Übersichtsartikel: J. F. Hartwig, *Synlett* **1996**, 329–340; J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154–2177; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, Heft 15.
- [6] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612.
- [7] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456–1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348–1350.
- [8] J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215–7216.
- [9] Ein strukturell charakterisiertes Beispiel findet sich in: K. Burgess, B. F. G. Johnson, J. Lewis, P. R. Raithby, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 263.
- [10] S. Gambarotta, M. Basso-Bert, C. Floriani, C. Gaustini, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 374.
- [11] S. Gambarotta, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Guastini, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2029.
- [12] Dieser Komplex wurde analog zu **1a** hergestellt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[D_6]\text{Benzol}$, 25°C , TMS): δ = 8.52 (pseudo-q, J = 9 Hz, 4H), 7.88 (m, 4H), 6.65–7.45 (m, 25H), 6.44 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz, 2H), 4.98 (br.s, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.73 (s,

Tabelle 1. Palladium-katalysierte Arylierung von Diphenylhydrazon.^[a]

Nr.	Substrat	Ligand	Base	Produkt ^[b]	Ausb. [%] ^[c]
1		binap	NaOrBu		80
2		dppf	NaOrBu		99
3		dppf	NaOrBu		91
4		dppf	NaOrBu		86
5		dppf	Cs_2CO_3		91
6		dppf	Cs_2CO_3		96
7		dppf	Cs_2CO_3		86

[a] Alle Reaktionsansätze enthielten 1 Mol-% $[Pd(\text{OAc})_2]$, 1.5 Mol-% des Liganden, 1.5 Äquivalente Base, 1.2 Äquivalente Diphenylhydrazon sowie 1.0 mmol des Substrats. Bei Nr. 1–6 wurden 2 mL Toluol als Lösungsmittel verwendet, und es wurde 8 h auf 90°C erhitzt. Bei Nr. 7 wurden 0.5 mL Toluol als Lösungsmittel verwendet, und es wurde 12 h auf 100°C erhitzt. [b] Alle isolierten Produkte wurden anhand ihrer ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie nach GC-Analysen als rein beurteilt. Die neuen Verbindungen aus Nr. 4–6 wurden auch durch Elementaranalysen charakterisiert. Das Produkt aus Nr. 1 entfärbte sich beim Stehenlassen bei Raumtemperatur und wurde durch HR-MS analysiert. Die Produkte aus Nr. 2, 3 und 7 wurden bereits früher synthetisiert.^[24] [c] Ausbeute an isoliertem Produkt.

elektronenarme, sterisch gehinderte oder nichtgehinderte Arylbromide und -iodide reagierten alle mit Benzophenonhydrazon in Gegenwart einer Base und 1 Mol-% eines Palladiumkomplexes, der in situ aus $[Pd(\text{OAc})_2]$ und dppf oder 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl (binap) gebildet wurde. Caesiumcarbonat fungierte bei diesen Reaktionen als effiziente Base, so daß bei den Umsetzungen auch basenempfindliche Funktionalitäten am Arylhalogenid toleriert werden.^[21] Tatsächlich wird am Beispiel von Reaktion Nr. 7 deutlich, daß die Verwendung des dppf-Liganden es ermöglicht, Caesiumcarbonat auch bei Arylhalogenidsubstraten als Base einzusetzen, die nicht elektronenarm sind. Bei den in Tabelle 1 aufgeführten Reaktionen wurde keinerlei konkurrierende Diarylierung^[8, 22] des Hydrazons beobachtet, und bei allen Reaktionen wurden nur Spuren von Diphenylmethan (< 2%) nachgewiesen, das durch eine Wolff-Kishner-Reduktion^[23] entstehen könnte.

Abschließend ist festzustellen, daß ein η^1 -Hydrazon ein brauchbares Zwischenprodukt für reduktive Eliminierungen unter Bildung einer C-N-Bindung bei Palladium-katalysierten Arylierungen ist. Dieser Komplex ist sowohl thermisch als auch gegenüber Protonenübertragungen stabiler als die ver-

- 1 H), 3.68 (s, 1 H), 2.66 (s, 3 H), außerdem wurde ein Verhältnis von 0.5 Toluolmolekülen pro Molekül **1b** ermittelt; $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (122 MHz, $[\text{D}_6]\text{Benzol}$, 25 °C, 85 proz. H_3PO_4): $\delta = 27.22$ (d, $^2J_{\text{PP}} = 30.6$ Hz), 13.97 (d, $^2J_{\text{PP}} = 30.6$ Hz); IR (Nujol): $\tilde{\nu}_{\text{N-H}} = 3224$, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}} = 1571$, 1594 cm^{-1} .
- [13] Kristallstrukturanalyse von **1b**: Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $a = 13.36(1)$, $b = 18.30(2)$, $c = 10.04(1)$ Å, $\alpha = 103.26(9)^\circ$, $\beta = 91.85(9)^\circ$, $\gamma = 78.32(8)^\circ$, $V = 2339(4)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.39\text{ g cm}^{-3}$, $2\theta_{\text{max}} = 50.0^\circ$, $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0.71069$ Å), $\omega - 2\theta$, $8.0^\circ\text{ min}^{-1}$ (in ω), $(1.26 + 0.3 \tan\theta)^\circ$, -105°C , 8616 Reflexe, davon 8231 unabhängig. Lorentz- und Polarisationskorrektur wurden durchgeführt, jedoch keine Absorptionskorrektur. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst und mit Fourier-Verfahren unter Verwendung von teXan-Software verfeinert. Zahl der beobachteten Reflexe ($I > 3.00\sigma(I)$) 3147, Zahl der Variablen 577. H-Atome wurden berücksichtigt, jedoch nicht verfeinert. $R = 0.056$, $wR = 0.64$, verfeinert gegen $|F|$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101249“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44)1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [14] P. A. S. Smith, *Derivatives of Hydrazine and other Hydronitrogens Having N-N Bonds*, Benjamin, Reading, MA, **1983**, S. 46.
- [15] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4206–4207.
- [16] G. Mann, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109–13110.
- [17] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1997**, *16*, 5706–5715.
- [18] Dieser Komplex wurde auf ähnliche Weise wie das *p*-*t*Bu-Analogon hergestellt.
- [19] G. Mann, M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827–828.
- [20] Eine neuere Zusammenfassung dieser Mechanismen und der zugehörigen Daten findet sich in: C. Amatore, F. Pflüger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276–2282.
- [21] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6359–6362.
- [22] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, im Druck.
- [23] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1985**.
- [24] M. Busch, S. Schöffner, *Chem. Ber.* **1923**, *56*, 1612–1616.

Ein photochemischer Schalter zur Kontrolle von Protein-Protein-Wechselwirkungen**

Sonia K. Pollitt und Peter G. Schultz*

Kleine Moleküle und Proteine, die durch Lichteinwirkung schnell von einer inaktiven in eine aktive Form umgewandelt werden können, haben sich in der Biologie als äußerst nützliche Werkzeuge erwiesen.^[1] Wenn es gelänge, damit auch Protein-Protein-Wechselwirkungen zu kontrollieren, könnte man mit diesem Ansatz zahlreiche Prozesse innerhalb

der Zelle untersuchen, unter anderem Signaltransduktionswege, Genregulierung und Proteintransport. Bisher wurden hierzu auf chemischem Weg photolabile Gruppen in Proteine eingeführt, was sich jedoch nur dann selektiv durchführen läßt, wenn hierfür eine einzige reaktive Seitenkette auf der Proteinoberfläche zugänglich ist.^[2] Hier beschreiben wir, wie durch den Einsatz nichtnatürlicher Aminosäuren die Wechselwirkung des p21^{ras}-Proteins (Ras) mit seinem Effektor p120-GAP (GAP = GTPase-aktivierendes Protein) durch Lichteinstrahlung „an- und ausgeschaltet“ werden kann. Inaktiviertes („ausgeschaltet“) Ras, bei dem Asp38 durch den β -*o*-Nitrobenzylester der Asparaginsäure (Nb-Asp) ersetzt wurde, behält seine intrinsische GTPase-Aktivität, kann jedoch so lange nicht mit p120-GAP wechselwirken, bis es mit Licht der Wellenlänge 355 nm bestrahlt wird. Dieser Ansatz sollte auf alle Aminosäuren übertragbar sein, deren Seitenketten mit photolabilen Schutzgruppen blockiert werden können, dazu gehören Serin, Threonin, Glutaminsäure und Lysin. Er bietet damit die Möglichkeit, sowohl in vitro als auch in vivo Signaltransduktionswege und andere biologische Prozesse zu studieren, bei denen spezifische Proteinwechselwirkungen identifiziert werden können.

Von *ras*-Genen codierte Säugetierproteine spielen als Regulatoren bei verschiedenen Signaltransduktionsprozessen während des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung eine Schlüsselrolle.^[3] Die Aktivität hängt von Konformationsänderungen ab, die wiederum von den gebundenen Guanin-Nucleotiden bestimmt werden: Der Ras-GTP-Komplex (Ras·GTP) nimmt eine Konformation ein, die eine Wechselwirkung mit den Effektoren ermöglicht, während Ras im Komplex mit GDP inaktiv ist.^[4] Das Verhältnis von Ras·GTP zu Ras·GDP wird bestimmt durch die GTPase-Aktivität des Proteins selbst sowie durch Proteine, die die Geschwindigkeit der Dissoziation von GDP aus dem Komplex (off rate) erhöhen (guanosine nucleotide release factors, GNRFs)^[5] oder die die Hydrolyse von GTP beschleunigen (GAPs).^[6] In dieser Eigenschaft ist p120-GAP ein negativer Regulator der Ras-Funktion;^[7] p120-GAP kann ebenso als Effektor für Ras agieren und so in einigen Systemen einen positiven regulatorischen Effekt auf die Ras-Funktion ausüben.^[5, 8]

Die Wechselwirkung von Ras und p120-GAP wurde durch den Austausch von Asp38 gegen den photolabilen β -*o*-Nitrobenzylester der Asparaginsäure im Ras-Protein unterbunden, hierfür wurde die Technik des Einbaus nichtnatürlicher Aminosäuren verwendet.^[9] Mutagenesestudien^[10] und Strukturuntersuchungen^[11] zeigten, daß die Aminosäuren 30–38 (Schleife 2 oder Schalter I)^[12] und 60–76 (Schleife 4 oder Schalter II)^[13] für die Wechselwirkung von Ras mit seinen Effektorproteinen äußerst wichtig sind. Vor allem die Mutation von Asp38 zu Ala verhindert die Aktivierung der GTPase-Aktivität durch p120-GAP und verringert die Fähigkeit zur Transformation von NIH-3T3-Zellen;^[14] des weiteren wird die Bindung von Ras an andere Effektorproteine wie Raf^[15] oder Phosphatidylinosit-3-Kinase^[16] in vitro außer Kraft gesetzt. Außerdem zeigt die vor kurzem veröffentlichte Kristallstruktur des Ras/p120-GAP-Komplexes,^[11] daß die Seitenkette von Asp38 über ein gebundenes Wassermolekül eine Wasserstoffbrückenbindung mit Lys949 von p120-GAP eingeht.^[17]

[*] Prof. P. G. Schultz, S. K. Pollitt
Howard Hughes Medical Institute und
Department of Chemistry
University of California, Berkeley, und
Lawrence Berkeley National Laboratory
Berkeley, CA 94720 (USA)
Fax: (+1) 510-643-6890
E-mail: pgschultz@lbl.gov

[**] Wir danken N. Damrauer und J. McCusker für hilfreiche Diskussionen und für die Bereitstellung ihres Lasers sowie H. Chung für die Spende an p120-GAP-Protein. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Grant No. R02GM49220) gefördert. P.G.S. ist ein Howard Hughes Medical Institute Investigator.