

ratur, 250 V und 20 mA. Die Gele wurden mit Ethidiumbromid gefärbt und mit einer CCD-Kamera mit dem digitalen Bildauswertesystem IS-1000 von Alpha Innotech ausgewertet.

Eingegangen am 25. November 1998,  
ergänzte Fassung am 29. Januar 1999 [Z12713]  
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1446–1449

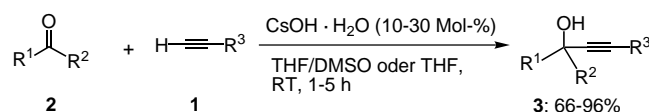
**Stichwörter:** Catenane • DNA-Strukturen • Nanostrukturen  
• Rotaxane • Supramolekulare Chemie

- [1] a) M. D. Frank-Kamenetskii, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995**, 336, 235–243; b) N. C. Seeman, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1998**, 27, 225–248; c) K. Ryan, E. T. Kool, *Chem. Biol.* **1998**, 5, 59–67; d) N. C. Seeman, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3408–3428; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3220–3238.
- [2] a) M. D. Frank-Kamenetskii, *Unraveling DNA: The most important molecule of life*, Addison-Wesley, Reading, MA, USA, **1997**, S. 214; b) R. Sinden, *DNA Structure and Function*, Academic Press, San Diego, CA, USA, **1994**, S. 398.
- [3] a) N. C. Seeman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 357–363; b) C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 603–606; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 585–587.
- [4] a) M. Nilsson, H. Malmgren, M. Samiotaki, M. Kwiatkowski, B. P. Chowdhary, U. Landegren, *Science* **1994**, 265, 2085–2088; b) M. Nilsson, K. Krejci, J. Koch, M. Kwiatkowski, P. Gustavsson, U. Landegren, *Nat. Gen.* **1997**, 16, 252–254; c) P. M. Lizardi, X. Huang, Z. Zhu, P. Bray-Ward, D. C. Thomas, D. C. Ward, *Nat. Gen.* **1998**, 19, 225–232; d) J. Banér, M. Nilsson, M. Mendel-Hartvig, U. Landegren, *Nucleic Acids Res.* **1998**, 26, 5073–5078.
- [5] a) N. O. Bukanov, V. V. Demidov, P. E. Nielsen, M. D. Frank-Kamenetskii, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 5516–5520; b) V. V. Demidov, N. O. Bukanov, M. D. Frank-Kamenetskii in *PNA: Protocols and Applications* (Hrsg.: P. E. Nielsen, M. Egholm), Horizon Scientific, Wymondham, Großbritannien, **1999**, S. 187–198.
- [6] a) P. E. Nielsen, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 105–110; b) E. Uhlmann, A. Peyman, G. Breipohl, D. W. Will, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2954–2983; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2796–2823.
- [7] Die optimale Ausbeute an **III** liegt nach einem Ligationsschritt bei etwa 70–80%. Der Hauptfaktor, der die Ausbeute beeinflusst, ist die ODN-Konzentration: Die Ausbeute an **III** nimmt deutlich ab, wenn die ODN-Konzentration zu niedrig (<0.1 µM) oder zu hoch (>1 µM) ist. Auch unter optimalen Bedingungen bleiben also etwa 20–30% der dsDNA-Moleküle topologisch unverbunden mit cODN. Eine zweite Ligationrunde, nachdem bei erhöhter Temperatur die ODNs, die ohne topologische Verbindung an die dsDNA gebunden waren, abgespalten worden waren, lieferte das „verbundene“ Produkt nahezu quantitativ.
- [8] a) V. V. Demidov, M. V. Yavnilovich, M. D. Frank-Kamenetskii, *Biophys. J.* **1997**, 72, 2763–2769; b) H. Kuhn, V. V. Demidov, M. D. Frank-Kamenetskii, P. E. Nielsen, *Nucleic Acids Res.* **1998**, 26, 582–587.
- [9] a) U. Landegren, R. Kaiser, J. Sanders, L. Hood, *Science* **1988**, 241, 1077–1080; b) D. Y. Wu, R. B. Wallace, *Gene* **1989**, 76, 245–254; c) K. Harada, L. E. Orgel, *Nucleic Acids Res.* **1993**, 21, 2287–2291.
- [10] ExoVII ist eine Exodesoxyribonuclease, die ssDNA vom 3'- und vom 5'-Ende her abbaut. Die cODN ist kein Substrat für dieses Enzym. ExoVII wurde bereits verwendet, um die Bildung der „Vorhängeschloß“-Form nachzuweisen.<sup>[4a]</sup>
- [11] a) M. Egholm, L. Christensen, K. L. Dueholm, O. Buchardt, J. Coull, P. E. Nielsen, *Nucleic Acids Res.* **1995**, 23, 217–222; b) L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K. H. Petersen, H. F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, J. Coull, R. H. Berg, *J. Peptide Sci.* **1995**, 3, 175–183.

## Caesiumhydroxid: eine hochwertige Base zur katalytischen Alkinylierung von Aldehyden und Ketonen und zur katalytischen Alkenylierung von Nitrilen\*\*

Dimitrios Tzalis und Paul Knochel\*

Die metallkatalysierte Bildung von neuen C-C-Bindungen ist eine wichtige Synthesemethode.<sup>[1]</sup> Besonders interessant sind dabei Additionen an Mehrfachbindungen, wobei keine Nebenprodukte gebildet werden (atomökonomische Reaktionen).<sup>[2]</sup> Somit hat die metallkatalysierte Addition von Alkinen vom Typ **1** an Carbonylkomponenten vom Typ **2** unter Bildung von Propargylalkoholen vom Typ **3** eine beträchtliche präparative und industrielle Bedeutung. Derartige Reaktionen in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge von Base, z. B. einem Organolithium oder Organomagnesiumreagens, wobei ein intermediäres Metallacetylid<sup>[3]</sup> gebildet wird, sind ausführlich beschrieben worden. Dagegen sind nur wenige Berichte über die katalysierte Aktivierung von Alkinen und Additionen an Carbonyl-Derivate bekannt.<sup>[4,5]</sup> Sie sind hauptsächlich auf Acetylen<sup>[4]</sup> oder auf einige Carbonylverbindungen wie Cycloalkanone<sup>[5]</sup> beschränkt. Wir wollen über die außergewöhnliche Aktivität von Caesiumhydroxid<sup>[6,7]</sup> zur katalytischen Bildung von stark nukleophilen, stabilisierten metallorganischen Spezies berichten (Schema 1). In Gegenwart einer katalytischen Menge CsOH · H<sub>2</sub>O




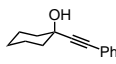
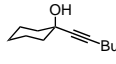

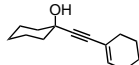
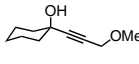

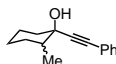
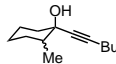
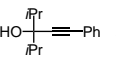
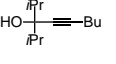
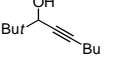
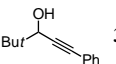

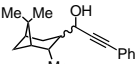
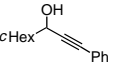
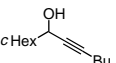
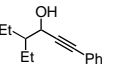
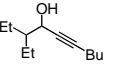
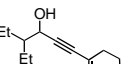
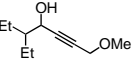
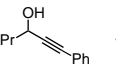
Schema 1. CsOH-katalysierte Alkinylierung von Aldehyden und Ketonen mit terminalen Alkinen. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Alkyl, H; R<sup>3</sup> = Alkyl, Aryl, Alkenyl.

(10 Mol-%) addiert Phenylacetylen **1a** (1.5 Äquiv.) an Cyclohexanon **2a** in THF in 1 h bei RT. Nach Aufarbeitung wird der gewünschte Propargylalkohol **3a** in 88% Ausbeute erhalten (Nr. 1 in Tabelle 1). Unter diesen Bedingungen addiert Phenylacetylen an verschiedene aliphatische Ketone<sup>[8]</sup> oder aliphatische Aldehyde mit Ausbeuten zwischen 66 und 96%. Einige dieser Reaktionen sind nach 5 min bei RT abgeschlossen. Für die Addition von weniger aciden Alkinen wurde als Lösungsmittel eine 1:1-Mischung aus THF und DMSO zusammen mit CsOH · H<sub>2</sub>O (30 Mol-%) verwendet. Unter diesen Bedingungen gehen die meisten terminalen Alkine eine glatte Addition an sekundäre oder tertiäre aliphatische Aldehyde oder aliphatische Ketone ein, wobei die entsprechenden Propargylalkohole vom Type **3** (Tabelle 1) gebildet werden. Um die konkurrierende Aldolreaktion

[\*] Prof. Dr. P. Knochel, Dr. D. Tzalis  
Fachbereich Chemie der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg  
Fax: (+49) 6421-28-21-89  
E-mail: knochel@ps1515.chemie.uni-marburg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der DFG (SFB 260, Leibniz-Programm) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der BASF AG, der Bayer AG, der Chemetall GmbH und PPG-SIPSY SA (Frankreich) für Chemikalienspenden.

Tabelle 1. Synthese von Propargylalkoholen **3** durch CsOH-katalysierte Addition von Alkinen an Aldehyde und Ketone.

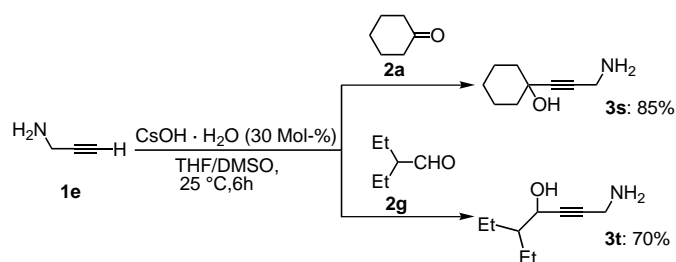
Nr.	Elektrophil	Nucleophil	Produkt	Methode	Ausb [%] <sup>[a]</sup>
1	 <b>2a</b>	$\text{HC}\equiv\text{CPh}$ <b>1a</b>	 <b>3a</b>	A	88
2	<b>2a</b>	$\text{HC}\equiv\text{CBu}$ <b>1b</b>	 <b>3b</b>	B	82 (81) <sup>[b]</sup>
3	<b>2a</b>	 <b>1c</b>	 <b>3c</b>	B	96
4	<b>2a</b>	$\text{HC}\equiv\text{CHCH}_2\text{OMe}$ <b>1d</b>	 <b>3d</b>	B	91
5	 <b>2b</b>	<b>1a</b>	 <b>3e</b>	A	72
6	<b>2b</b>	<b>1b</b>	 <b>3f</b>	B	74
7	$i\text{PrCO}i\text{Pr}$ <b>2c</b>	<b>1a</b>	 <b>3g</b>	A	91
8	<b>2c</b>	<b>1b</b>	 <b>3h</b>	B	59
9	$t\text{BuCHO}$ <b>2d</b>	<b>1a</b>	 <b>3i</b>	A	86
10	<b>2d</b>	<b>1b</b>	 <b>3j</b>	B	74
11	 <b>2e</b>	<b>1a</b>	 <b>3k</b>	A	96
12	$c\text{HexCHO}$ <b>2f</b>	<b>1a</b>	 <b>3l</b>	A	90
13	<b>2f</b>	<b>1b</b>	 <b>3m</b>	B	91
14	$\text{Et}_2\text{CHCHO}$ <b>2g</b>	<b>1a</b>	 <b>3n</b>	A	81
15	<b>2g</b>	<b>1b</b>	 <b>3o</b>	B	91
16	<b>2g</b>	<b>1c</b>	 <b>3p</b>	B	91
17	<b>2g</b>	<b>1d</b>	 <b>3q</b>	B	90
18	$\text{PrCHO}$ <b>2h</b>	<b>1a</b>	 <b>3r</b>	A	66 (72) <sup>[b]</sup>

[a] Ausbeute an isoliertem, analytisch reinem Produkt. [b] Die Ausbeute in Klammern wurde mit NMP als Lösungsmittel erhalten.

zu vermeiden, wurde der Aldehyd langsam mit einer Spritzenpumpe zugegeben ( $0.5 \text{ mL h}^{-1}$ ). Die Addition von Alkinen an Carbonylverbindungen mit diastereotopen Seiten, wie 2-Methylcyclohexanon **2b** oder den Aldehyd **2c**, bilden eine 1:1-Mischung diastereomerer Propargylalkohole (Nr. 5, 6 und 11 in Tabelle 1). Anstelle von DMSO kann auch *N*-Methylpyrrolidinon (NMP) unter gleichen Reaktionsbedingungen

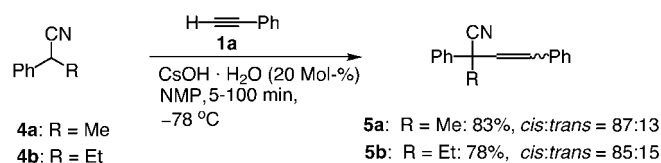
und mit ähnlichen Ausbeuten (Nr. 2 und 18 in Tabelle 1) eingesetzt werden.

Funktionalisierte Alkine wie Propargylamin **1e**, konnten ebenfalls mit Erfolg umgesetzt werden. Die Addition von **1** an Cyclohexanon und 2-Ethylbutyraldehyd, liefert die 1,4-Aminopropargylalkohole **3s** und **3t** in 85 bzw. 70 % Ausbeute (Schema 2).



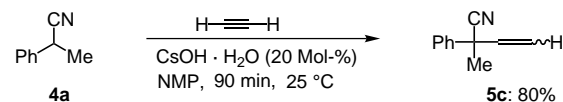
Schema 2. CsOH-katalysierte Alkinylierungen mit Propargylamin.

Um weitere Anwendungsmöglichkeiten von CsOH · H<sub>2</sub>O bei der Aktivierung von acetylenischen C-H-Bindungen zu erforschen, untersuchten wir die Reaktion von Benzylnitrilen mit Alkinen.<sup>[9]</sup> Eine schnelle Addition der Phenylacetonitrile **4a–b** an Phenylacetylen findet in Gegenwart katalytischer Mengen von CsOH · H<sub>2</sub>O (20 Mol-%) in NMP (–78 °C, 5–100 min) statt (Schema 3). Dabei werden die Additionspro-



Schema 3. CsOH-katalysierte Vinylierung von Phenylacetonitril-Derivaten mit Phenylacetylen unter milden Reaktionsbedingungen.

dukte **5a–b** als *cis:trans*-Mischungen in 78–83 % Ausbeute erhalten (Methode C). Mit Acetylen gelingt eine milde Vinylierung von Phenylacetonitril **4a** zu dem ungesättigten Addukt **5c** in guter Ausbeute (Schema 4, Methode D).



Schema 4. Effiziente CsOH-katalysierte Vinylierung von Phenylacetonitril mit Acetylen.

Wir haben gezeigt, daß CsOH · H<sub>2</sub>O die C-H-Aktivierung verschiedener Alkine katalysiert, die in Gegenwart aliphatischer Aldehyde oder Ketone in guten Ausbeuten zu Propargylalkoholen führt. Mit CsOH · H<sub>2</sub>O (20 Mol-%) gelang auch die Vinylierung von Phenylacetonitrilen. Wir untersuchen gegenwärtig das Einsatzpotential von CsOH zur katalytischen Bildung von stabilisierten und nichtstabilisierten Carbanionen.<sup>[10]</sup>

### Experimentelles

Bildung von Propargylalkoholen unter CsOH-Katalyse:

Methode A: Reaktion mit Phenylacetylen **1a**, Synthese von 4-Ethyl-1-phenyl-1-hexin-3-ol **3n**: In ein 25-mL-Schlenk-Rohr wurde CsOH · H<sub>2</sub>O (68 mg, 0.41 mmol) gegeben. Nacheinander wurden THF (10 mL) und Phenylacetylen (660 mg, 6.0 mmol) mit einer Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde intensiv gerührt. Danach wurde langsam 2-Ethylbutyraldehyd (410 mg, 4.1 mmol) zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde in Diethylether (150 mL) aufgenommen und mit H<sub>2</sub>O (2 × 75 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (75 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromato-

graphie (Pentan/Ethylacetat, 9/1) gereinigt. Das gewünschte Produkt wird als farbloses Öl (650 mg, 81 %) erhalten.

Methode B: Reaktionen mit anderen Alkinen, Synthese von 3-Ethyl-5-decin-1-ol **3o**: In ein 25-mL-Schlenk-Rohr wurde CsOH · H<sub>2</sub>O (205 mg, 1.23 mmol) gegeben. Nacheinander wurden eine 1:1-Mischung aus THF und DMSO (10 mL) und Hexin (670 mg, 8.2 mmol) mit einer Spritze zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde intensiv gerührt. Danach wurde 2-Ethylbutyraldehyd (410 mg, 4.1 mmol), gelöst in 2 mL THF/DMSO (1/1), langsam mit einer Spritzenpumpe zugegeben. Nach 3 h bei RT wurde der Ansatz wie in Methode A aufgearbeitet. Das Produkt wurde als farbloses Öl (70 mg, 90 %) erhalten.

CsOH-katalysierte Vinylierungen:

Methode C: Reaktion mit Phenylacetylen **1a**, Synthese von 2-Methyl-2,4-diphenyl-3-butenitril **5a**: In ein 10-mL-Schlenk-Rohr wurde CsOH · H<sub>2</sub>O (12 mg, 72 mmol) gegeben. Nacheinander wurden NMP (1 mL), 1-Phenylethylcyanid **4a** (50 mL, 0.38 mmol) und 1-Phenylacetylen (80 mL, 0.76 mmol) mit einer Spritze bei –78 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min gerührt, anschließend in Diethylether (30 mL) aufgenommen und mit H<sub>2</sub>O (2 × 20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) extrahiert. Die Etherphase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan/Ethylacetat, 9/1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (68 mg, 83 %).

Methode D: Reaktion mit Acetylen, Synthese von 2-Methyl-2-phenyl-3-butenitril **5c**: In ein 50-mL-Schlenk-Rohr wurden CsOH · H<sub>2</sub>O (254 mg, 1.5 mmol), NMP (20 mL) und 1-Phenylethylcyanid **4a** (1 g, 7.6 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde intensiv gerührt und Acetylen langsam 1.5 h durch die Lösung geleitet. Nach Aufarbeitung (siehe Methode C) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten (955 mg, 80 %).

Eingegangen am 18. Dezember 1998 [Z12798]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1463–1465

**Stichwörter:** Alkinylierungen • Caesiumhydroxid • Carbo-  
nylverbindungen • C-H-Aktivierung • Vinylierungen

- [1] a) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, **1995**; b) A. J. Pearson, *Metallo-organic Chemistry*, Wiley, New York, **1985**; c) A. Yamamoto, *Organotransition Metal Chemistry*, Wiley, New York, **1986**; d) N. Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum, Heidelberg, **1996**.
- [2] a) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259; b) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471.
- [3] a) H. G. Viehe, M. Reinstein, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 2557; b) P. E. Eaton, A. Srikrishna, F. Uggeri, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1728; c) L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2. Aufl., Elsevier, Amsterdam, **1988**.
- [4] a) W. Reppe, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 596, 1; b) R. J. Tedeschi, A. W. Casey, G. S. Clark, R. W. Huckel, L. M. Kindley, J. P. Russell, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1740; c) R. J. Tedeschi, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3045.
- [5] J. H. Babler, V. P. Liptak, N. Phan, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 416.
- [6] CsOH · H<sub>2</sub>O ist käuflich (Aldrich) und hat als Katalysator bei der Polymerisation von cyclischen Siloxanen Verwendung gefunden.
- [7] Caesiumcarbonat aktiviert Alkine nicht effektiv, wurde aber als Base für Alkylierungen verwendet: a) S.-S. Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofske, I. D. Kulesha, C. Tzougraki, J. Meierhofer, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1286; b) Y. Lee, I. Shimizu, *Synlett* **1998**, 1063. CsOH wurde vor kurzem in großem Überschuß als Base in Phasen-Transfer-katalysierten Alkylierungen eingesetzt: a) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414; b) E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5347; c) E. J. Corey, Y. Bo, J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13000.
- [8] Aromatische Aldehyde und Ketone scheinen Nebenreaktionen einzugehen und sind nicht für diese Katalyse geeignet.
- [9] Die Phasen-Transfer-katalysierte Vinylierung von Phenylacetonitrilen mit stöchiometrischen Mengen NaOH wurde beschrieben: M. Makosza, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5489.
- [10] Ein Patent wurde zusammen mit der BASF AG (Ludwigshafen) eingereicht.