

können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Eingegangen am 22. Juni 1999 [Z 13599]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3381–3383

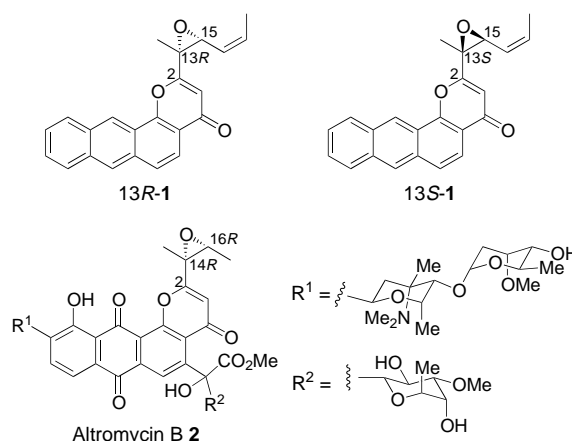
Stichwörter: Cluster • Gallium • Jellium-Modell • Metall-Metall-Wechselwirkungen

- [1] a) *Clusters and Colloides* (Hrsg.: G. Schmid), VCH, Weinheim, **1994**;
b) D. M. P. Mingos, *Structure and Bonding* **87**, *Structural and Electronic Paradigms in Cluster Chemistry*, Springer, Berlin, **1997**.
- [2] A. Ecker, E. Weckert, H. Schnöckel, *Nature* **1997**, 387, 379.
- [3] Vor kurzem wurde von Wiberg et al. für einen In_{12} -Cluster auch eine andere Herstellungsmethode vorgestellt: N. Wiberg, T. Blanc, H. Nöth, W. Ponikwar, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 887; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 839.
- [4] C. Dohmeier, D. Loos, H. Schnöckel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 141; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 129.
- [5] M. Tacke, H. Schnöckel, *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 2895.
- [6] Zur Kristallisation des dimeren Digallans wird der Pentanextrakt zur Trockne eingeengt und anschließend in Heptan aufgenommen. Aus dem Heptanextrakt erhält man das dimere Digallan in Form farbloser Stäbchen.
- [7] G. Linti, W. Köstler, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 593; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 550.
- [8] Um einen Einblick in die elektronische Struktur von **3** zu erhalten, wurde eine quantenchemische DFT-Rechnung zur Modellverbindung $\text{Ga}_{22}(\text{SiH}_3)_8$ durchgeführt. Die berechneten Strukturparameter entsprechen im wesentlichen denen der Kristallstrukturanalyse. Die Abstände des zentralen Galliumatoms zu den umgebenden 13 Galliumatomen der ersten Koordinationssphäre betragen im Mittel 302.7 pm, der HOMO-LUMO-Abstand ist 1.32 eV. Um einen Überblick in die Orbitalabfolge des Clusterkerns zu erhalten, wurde eine DFT-Rechnung für Ga_{22}^{8+} (mit der Geometrie der Galliumatome in $\text{Ga}_{22}(\text{SiH}_3)_8$) durchgeführt. Die Abfolge der Orbitalenergien läßt sich zumindest mit den ersten vier Niveaus (d. h. 40 der 58 Elektronen) des Jellium-Modells in Einklang bringen (−9.5 (entspricht s), −38.1 bis −37.9 (entspricht p), −36.4 bis −34.6 (entspricht s + d), −33.9 bis −31.0 (entspricht f + p), −30.8 bis −29.5 eV). Diese RI-DFT-Rechnungen wurden mit dem Programmpaket TURBOMOLE unter Verwendung des BP86-Funktional und SV(P)-Basissätzen durchgeführt.^[12] Dabei wurde für $\text{Ga}_{22}(\text{SiH}_3)_8$ die parallelisierte Programmversion auf der IBM-SP2-Workstation des Rechenzentrums der Universität Karlsruhe verwendet.
- [9] W. D. Knight, K. Clemenger, W. A. deHeer, W. Saunders, M. Y. Chan, M. L. Cohen, *Phys. Rev. Lett.* **1984**, 52, 2124.
- [10] Andere Abzählregeln, wie sie sonst erfolgreich in der Clusterchemie angewendet werden, scheinen bei der Beschreibung von **3** nicht hilfreich zu sein, obwohl der Ga_{22} -Cluster der ursprünglich von Cotton^[13] vorgeschlagenen Definition eines Metallatomclusters besonders nahe kommt, da in **3** den 70 Ga-Ga-Bindungen nur 8 Ga-Si-Bindungen, d. h. Ga-Ligand-Wechselwirkungen gegenüberstehen. Dies bedeutet somit, daß die Eigenschaften des Clusterkerns weitgehend von den Metall-Metall-Bindungen bestimmt werden, denen von Anfang an das Hauptinteresse in der Clusterchemie galt.
- [11] B. K. Teo, X. Shi, H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2743.
- [12] a) TURBOMOLE: O. Treutler, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1995**, 102, 346; b) Parallelversion von TURBOMOLE für IBMSP2: M. Arnim, R. Ahlrichs, *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 1746; c) Funktional BP86: A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1998**, 38, 3098; J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1996**, 33, 8822; d) RI-DFT: K. Eichkorn, O. Treutler, H. Ohm, M. Häser, R. Ahlrichs, *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 242, 652; K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs, *Theor. Chem. Acc.* **1997**, 97, 119.
- [13] F. A. Cotton, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1966**, 389.

Spezifische Alkylierung von Guanin, das einer Ausbuchtung von einem Nucleotid gegenüberliegt: eine chemische Sonde für DNA-Ausbuchtungen

Kazuhiko Nakatani,* Akimitsu Okamoto und Isao Saito*

Wechselwirkungen zwischen Wirkstoffen und DNA an Ausbuchtungen von Nucleotiden (nucleotide bulges) wurden intensiv untersucht, weil die Stabilisierung solcher Strukturen durch Intercalatoren für die Zunahme von Rasterverschiebungsmutationen in der DNA verantwortlich gemacht wird.^[1] Außerdem wurde nachgewiesen, daß an RNA-Ausbuchtungen gebundene Wirkstoffe die Bindung des Tat-Proteins an die *trans*-aktivierende Region (TAR) verhindern.^[2] Chemische Modifikationen von DNA- und RNA-Ausbuchtungen durch intercalierende und spaltende Agentien finden vorwiegend in der Nähe der Ausbuchtung statt; dies liegt daran, daß sich Intercalationskomplexe am Ort der Ausbuchtung leichter bilden als am Bindungsort des Wirkstoffs.^[3, 4] Wir berichten hier, daß der chirale, DNA-alkylierende Intercalator **13R-1** ein bemerkenswerter Wirkstoff ist, der spezifisch einer Ausbuchtung gegenüberliegendes Guanin (G) alkyliert und deshalb als chemische Sonde für den Nachweis einer Ausbuchtung eingesetzt werden kann.



Das DNA-alkylierende Agens **1**^[5, 6] wurde als Aglycon-Modell von Altramycin **B 2** entworfen.^[7] Dieses Pluramycin-Antibiotikum^[8] „fädelt“ sich zwischen die DNA-Basenpaare „ein“ und alkyliert Guanin an der Position N7 durch den elektrophilen Angriff des Epoxids.^[9] Wir haben kürzlich berichtet, daß das Enantiomer mit einer 13S-Epoxideinheit in einer 5'-GG3'-Sequenz mit hoher Selektivität den 5'-Guaninrest alkyliert, während das 13R-1-Enantiomer nur eine sehr geringe Reaktivität aufweist.^[5] Durch Molecular-

[*] Prof. Dr. K. Nakatani, Prof. Dr. I. Saito, Dr. A. Okamoto
Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry
Faculty of Engineering, Kyoto University
and
CREST, Japan Science and Technology Corporation
Kyoto 606-8501 (Japan)
Fax: (+81) 75-753-5676
E-mail: nakatani@sbchem.kyoto-u.ac.jp
saito@sbchem.kyoto-u.ac.jp

Modeling-Studien und ab-initio-Rechnungen haben wir bestätigt, daß die Alkylierung von Guanin durch 13S-1 über eine „einfädelnde“ Intercalation am 3'-Ende des zu alkylierenden Guaninrestes verläuft und daß die bevorzugte Intercalation in die GG-Stufe der Ursprung der hohen GG-Sequenzselektivität ist. Die geringe Reaktivität von 13R-1 wurde damit erklärt, daß die Orientierung der Epoxideinheit im Intercalationskomplex für eine S_N2-Ringöffnung durch 5'- oder 3'-Guaninreste nicht geeignet ist.^[10] Um weitere Einsichten in die Bedeutung der präkovalenten Intercalation bei der DNA-Alkylierung zu erhalten, untersuchten wir die Alkylierung von Guaninresten in Oligodesoxynucleotiden (ODNs), die eine Ausbuchtung von einem Nucleotid aufweisen.

Die verwendeten Oligonucleotide wurden so konstruiert, daß die Ausbuchtung eines einzelnen Nucleotids gerade gegenüber der GG-Stufe liegt, die von **1** am effektivsten alkyliert wird.^[5] Das ODN-35mer 5'-d(TTTTGTATTG₁₂G₁₃G₁₄TTG₁₇G₁₈TTG₂₁G₂₂G₂₃TTG₂₆G₂₇TTGTTT) ODNP enthält zwei GG-Dubletts sowie zwei GGG-Triplets (fettgedruckt), und auf dem komplementären Strang wurde eine Ausbuchtung von einem Nucleotid gegenüber den Stufen G₁₇G₁₈, G₂₁G₂₂ oder G₂₂G₂₃ durch Tempern mit den geeigneten Oligomeren ODN2, ODN3 bzw. ODN4 gebildet (Abbildung 1). Diese ODNs haben eine 5'-CTC-3'-Sequenz

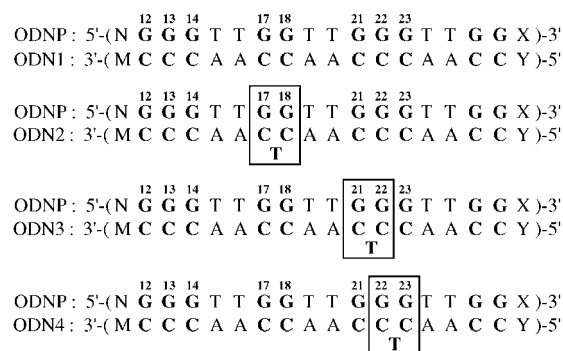


Abbildung 1. Sequenzen von ODNP und ODN1 – ODN4. GC-Basenpaare an normal gepaarten und an Ausbuchtungsstellen sind fett gedruckt. Ausbuchtungsstellen sind eingerahmt. N = TTTTGTATT, M = AAAAACAATAA, X = TTGTTTTT, Y = AACAAAAA.

anstelle der 5'-CC-3'-Sequenz im vollständig komplementären ODN1. ODNP, dessen 5'-Ende mit ³²P markiert war, wurde mit ODN1 – ODN4 getempert, und der Duplex wurde mit 13S- oder 13R-1 behandelt. Die alkylierten Guaninreste wurden anhand der nach Behandlung mit heißem Piperidin bei der Polyacrylamid-Gelelektrophorese (PAGE) auftretenden Spaltstücke detektiert. Autoradiogramme der Gele sind in Abbildung 2 zu sehen.

Im vollständig komplementären Duplex ODNP-ODN1 wurde durch 13S-1 selektiv der 5'-Guaninrest der 5'-GG-3'-Sequenz (G₁₇) alkyliert (Spur 1). In der Sequenz 5'-GGG-3' wurden selektiv die 5'-Guaninreste (G₁₂ und G₂₁) und die zentralen Guaninreste (G₁₃ und G₂₂) alkyliert, was darauf hinweist, daß 13S-1 bevorzugt in die GG-Stufe intercaliert und an dieser Stelle den 5'-Guaninrest alkyliert. In Duplexen mit einer Ausbuchtung von einem Nucleotid läuft die Guanin-Alkylierung leichter an Ausbuchtungsstellen als an normal

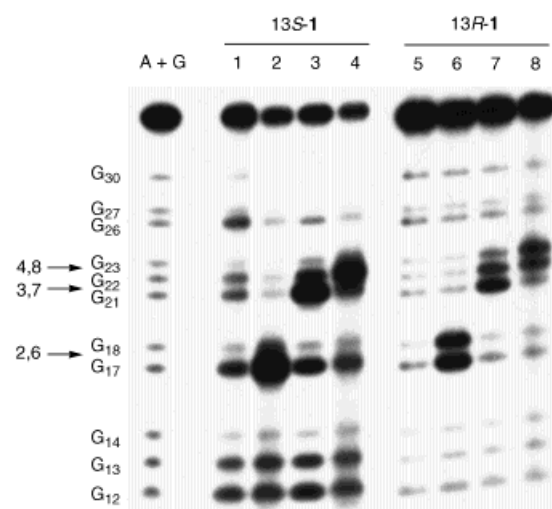


Abbildung 2. Guanin-Alkylierung in den Doppelstrang-DNAs, die eine Ausbuchtung von einem einzelnen Nucleotid enthalten, durch 13S- und 13R-1. ODNP, dessen 5'-Ende mit ³²P markiert war, wurde mit ODN1 – ODN4 hybridisiert. Die Doppelstränge wurden 5 h bei 37 °C in Tris-HCl-Puffer (pH 7,6, 50 mM) in Gegenwart von Kalbsthymus-DNA (10 µM) mit 13S- und 13R-1 (50 µM) inkubiert. Die alkylierten ODNs wurden mit Ethanol ausgefällt. Die alkylierten Guaninreste wurden anhand der nach Erhitzen mit Piperidin (90 °C, 30 min) und Elektrophorese in einem denaturierenden Sequenziergel (15 % Polyacrylamid, 7 M Harnstoff) autoradiographisch nachgewiesenen Spaltstücke detektiert. Spuren 1 und 5: ODN1; Spuren 2 und 6: ODN2; Spuren 3 und 7: ODN3; Spuren 4 und 8: ODN4; A + G: Maxam-Gilbert-A + G-Sequenzierungsreaktionen. Spuren 1–4: 13S-1, Spuren 5–8: 13R-1. Zur Verdeutlichung sind die Ausbuchtungsstellen durch Pfeile mit den Spurnummern markiert.

gepaarten GG-Stellen ab (Spuren 2–4): Die Alkylierung an G₁₇G₁₈ in ODNP-ODN2 (Spur 2) und an G₂₁G₂₂ in ODNP-ODN3 (Spur 3) war um das 2,5fache bzw. 3,6fache ausgeprägter als beim normalen Strang (Spur 1).^[11] Dabei wurde fast die gleiche Selektivität für 5'-G festgestellt wie bei den normalen GG-Dupletts. Die verstärkte Alkylierungstendenz der gegenüber der Ausbuchtung liegenden Guaninreste läßt sich gut durch die größere Stabilität des Intercalationskomplexes von 13S-1 erklären.^[4]

In starkem Kontrast zu der fast vernachlässigbaren Guanin-Alkylierung im vollständig komplementären Duplex ODNP-ODN1 durch 13R-1 (Spur 5) steht das Auftreten intensiver Spaltungsbanden für die Guaninreste, die sich gegenüber einer Ausbuchtung befinden (Spuren 6–8). Die Alkylierung an G₁₇G₁₈ in ODNP-ODN2 (Spur 6) und an G₂₁G₂₂ in ODNP-ODN3 (Spur 7) war 13fach bzw. 25fach verstärkt.^[12] Die 5'- und die 3'-Guaninreste der 5'-GG-3'-Sequenz gegenüber der Ausbuchtung sind fast zu gleichen Teilen alkyliert, was ein großer Unterschied zur hohen 5'-G-Selektivität von 13S-1 ist (vgl. Spur 6 und Spur 2). Da die Alkylierung an den normalen G- und GG-Stellen durch 13R-1 ziemlich ineffizient ist (Spur 5), sollte man die deutliche Reaktivitätssteigerung bei der Guanin-Alkylierung der Bildung eines Intercalationskomplexes von 13R-1 zuschreiben können, der nur bei Vorliegen der Ausbuchtung möglich ist.

Nachdem wir nachgewiesen hatten, daß 13R-1 selektiv Guanin alkyliert, das sich gegenüber einer Ausbuchtung befindet, führten wir Molecular-Modeling-Studien an einem

Komplex aus einem vereinfachten Modelloligomer mit einer Ausbuchtung ($d(\text{CATG}_4\text{G}_5\text{TAC/GTAC}_{12}\text{T}_{13}\text{C}_{14}\text{ATG})$) und 13R-1 durch.^[13] Diese Simulationen ließen erkennen, daß die Alkylierung an G₄ anscheinend nur dann glatt verläuft, wenn 13R-1 sich bei der Intercalation in die G₄G₅-Stufe einfädelt und der Intercalationskomplex durch Stapelwechselwirkungen mit G₅ sowie mit T₁₃ des komplementären Stranges stabilisiert wird (Abbildung 3a). Der durchschnittliche nichtbindende Abstand zwischen C15 von 13R-1 und N7 von G₄ in der Moleküldynamik-Simulation über 100 ps bei 300 K betrug 3.37 Å. Ein alternativer Intercalationskomplex für die G₅-Alkylierung, in dem 13R-1 starke Stapelwechselwirkungen mit G₄ und T₁₃ eingeht, ist ebenso möglich (Abbildung 3b).

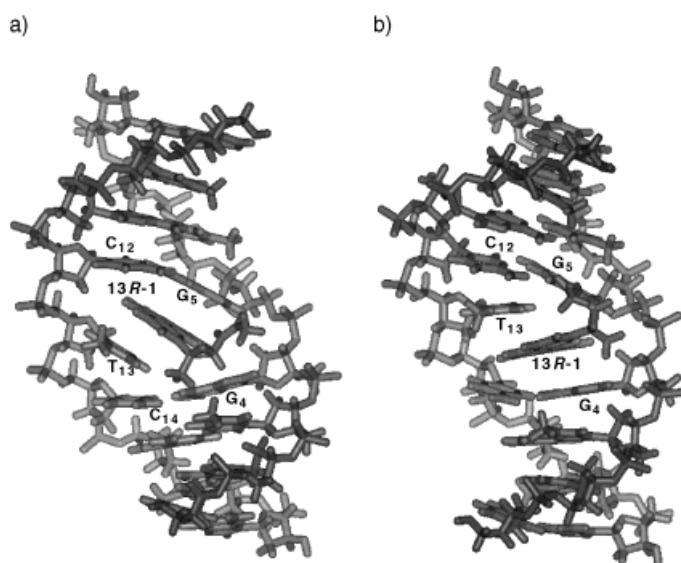


Abbildung 3. Energieminimierte Strukturen des Komplexes aus $d(\text{CATG}_4\text{G}_5\text{TAC/GTAC}_{12}\text{T}_{13}\text{C}_{14}\text{ATG})$ und 13R-1. Die Komplexe sind von einer großen Furche aus gesehen dargestellt. a) 13R-1 fädelt sich zur Intercalation in die G₄G₅-Stufe ein und geht mit G₅ und mit T₁₃ des komplementären Stranges Stapelwechselwirkungen ein. Das Epoxid-Kohlenstoffatom C15 liegt nahe bei N7 von G₄ (3.44 Å). b) 13R-1 intercaliert in die G₄G₅-Stufe, geht diesmal aber Stapelwechselwirkungen mit G₄ und mit T₁₃ des komplementären Stranges ein. Das Epoxid-Kohlenstoffatom liegt nahe bei N7 von G₅ (3.51 Å).

Es ist bekannt, daß DNA-spaltende Intercalatoren im allgemeinen eine höhere Reaktivität an Ausbuchtungen entfalten; Grund dafür ist die größere Stabilität des an dieser Stelle gebildeten Intercalationskomplexes. Dagegen alkyliert 13R-1 spezifisch Guanin gegenüber einer T-Ausbuchtung, und zwar nicht nur wegen der erhöhten Stabilität des Intercalationskomplexes, die bei den meisten intercalierenden Agentien beobachtet wird, sondern auch wegen der besonderen Ausrichtung des Komplexes, wodurch die Ringöffnung des Epoxids nach einem S_N2-Mechanismus durch den benachbarten Guaninrest sehr erleichtert wird. Derartige gezielt konzipierte DNA-spaltende Agentien, die eine extrem hohe Selektivität für Ausbuchtungen aufweisen, können als chemische Sonden für Ausbuchtungen in DNA und RNA fungieren.

Experimentelles

Die Molecular-Modeling-Studien an einem Oligomer mit Ausbuchtung im Komplex mit 13R-1 wurden wie folgt durchgeführt: Das Oligomer $d(\text{CATG}_4\text{G}_5\text{TAC/GTACTCATG})$, das eine einzelne T-Ausbuchtung enthält, wurde aus dem vollständig komplementären B-Form-Duplex $d(\text{CATGAGTAC/GTACTCATG})$ hergestellt, indem da-Monophosphat aus der GAG-Sequenz entfernt wurde. Das Zucker-Phosphat-Rückgrat zwischen den beiden Guaninresten wurde manuell geschlossen. Die Struktur dieses Oligomers wurde als nicht energieminierte Ausbuchtung gespeichert. 13R-1 wurde manuell in die durch die Ausbuchtung entstandene Öffnung „eingefädelt“, und es wurde eine Energieminimierung des Komplexes vorgenommen.^[13] Das manuelle Einfügen von 13R-1 in die nicht energieminierte Ausbuchtung wurde mit verschiedenen geometrischen Ausrichtungen von 13R-1 relativ zur Ausbuchtung wiederholt. Auf diese Weise gelangten wir zu zwei Komplexen mit vernünftigen nichtbindenden Abständen zwischen dem Epoxid-Kohlenstoffatom C15 und dem N7-Atom des Guanins (Abbildungen 3a und b). Mit diesen beiden Komplexen als Ausgangsgeometrien wurden Moleküldynamik-Simulationen über 100 ps bei 300 K durchgeführt.

Eingegangen am 9. April 1999 [Z13268]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3378–3381

Stichwörter: Alkylierungen • Antibiotika • DNA-Spaltung • Molecular Modeling • Oligonucleotide

- [1] a) S. A. Woodson, D. M. Crothers, *Biochemistry* **1988**, 27, 8904–8914; b) B. Ames, F. D. Lee, W. E. Durston, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1973**, 70, 782–786.
- [2] a) H.-Y. Mei, A. A. Galan, N. S. Halim, D. P. Mack, D. W. Moreland, K. B. Sanders, H. N. Truong, A. W. Czarnik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2755–2760; b) F. Hamy, E. R. Felder, G. Heizmann, J. Lazdins, F. Aboul-ela, G. Varani, J. Karn, T. Klimkait, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 3548–3553; c) F. Hamy, V. Brondani, A. Florsheimer, W. Stark, M. J. J. Blommers, T. Klimkait, *Biochemistry* **1998**, 37, 5086–5095; d) S. Wang, P. W. Huber, M. Cui, A. W. Czarnik, H.-Y. Mei, *Biochemistry* **1998**, 37, 5549–5557.
- [3] a) J. M. Kean, S. A. White, D. E. Draper, *Biochemistry* **1985**, 24, 5062–5070; b) L. D. Williams, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1988**, 27, 3004–3011; c) C. F. Yang, A. Stassinopoulos, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1995**, 34, 2267–2275; d) A. Stassinopoulos, J. Ji, X. Gao, I. H. Goldberg, *Science* **1996**, 272, 1943–1946; e) L. S. Kappen, I. H. Goldberg, *Biochemistry* **1995**, 34, 5997–6002; f) D. Husken, G. Goodall, M. J. Blommers, W. Jahnke, J. Hall, R. Haner, H. E. Moser, *Biochemistry* **1996**, 35, 16591–16600.
- [4] J. W. Nelson, I. Tinoco, Jr., *Biochemistry* **1985**, 24, 6416–6421; siehe auch Lit. [3b].
- [5] K. Nakatani, A. Okamoto, T. Matsuno, I. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11219–11225.
- [6] a) K. Nakatani, A. Okamoto, M. Yamanuki, I. Saito, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4360–4361; b) K. Nakatani, A. Okamoto, I. Saito, *Tetrahedron* **1996**, 52, 9427–9446; c) K. Nakatani, A. Okamoto, I. Saito, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2881–2883; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2794–2797.
- [7] a) M. Jackson, J. P. Karwowski, R. J. Theriault, D. J. Hardy, S. J. Swanson, G. J. Barlow, P. M. Tillis, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 223–228; b) G. Brill, J. B. McAlpine, D. N. Whittern, A. M. Buko, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 229–237.
- [8] a) U. Séquin, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1986**, 50, 57–122; b) M. R. Hansen, L. H. Hurley, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 249–258.
- [9] a) M. Hansen, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2421–2429; b) D. Sun, M. Hansen, L. H. Hurley, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2430–2440; c) M. Hansen, S. Yun, L. H. Hurley, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 229–240.
- [10] Es sei angemerkt, daß Altromycin B 2 eine Epoxideinheit mit der gleichen absoluten Konfiguration wie 13R-1 enthält und 3'-G-Reste an der Intercalationsstelle alkyliert. DNA-Zucker-Wechselwirkungen, die die Orientierung des Epoxids relativ zum 3'-G-Rest verän-

dern, haben einen entscheidenden Einfluß auf die Effizienz der Epoxid-Ringöffnung.

- [11] Das Verhältnis der Bruchstücke, die durch Spaltung an $G_n G_m$ und an $G_{12} G_{13} G_{14}$ im selben Strang entstanden, für die normalen ODNs und für die mit Ausbuchtung – $I_{\text{normal}(n,m)}$ bzw. $I_{\text{Ausbuchtung}(n,m)}$ – wurde densitometrisch bestimmt: $I_{\text{normal}(17,18)}$ (Spur 1) 0.87; $I_{\text{normal}(21,22)}$ (Spur 1) 0.59; $I_{\text{Ausbuchtung}(17,18)}$ (Spur 2) 2.2; $I_{\text{Ausbuchtung}(21,22)}$ (Spur 3) 2.1. Die erhöhte Alkylierungsneigung an der Ausbuchtung ($I_{\text{Ausbuchtung}(n,m)}/I_{\text{normal}(n,m)}$) wurde danach zu 2.5 (2.2/0.87) an der $G_{17}G_{18}$ -Stufe und zu 3.6 (2.1/0.59) an der $G_{21}G_{22}$ -Stufe berechnet.
- [12] $I_{\text{normal}(17,18)}$ (Spur 5) 1.8; $I_{\text{normal}(21,22)}$ (Spur 5) 1.1; $I_{\text{Ausbuchtung}(17,18)}$ (Spur 6) 23; $I_{\text{Ausbuchtung}(21,22)}$ (Spur 7) 28.
- [13] Die Molekülmechanik-Rechnungen wurden unter Verwendung des Amber*-Kraftfelds mit dem GB-GA-Solvationsmodell für Wasser durchgeführt, das in der Molecular-Modeling-Software MacroModel, Version 6.0, implementiert ist. Die Moleküldynamik-Simulationen wurden bei 300 K für 100 ps berechnet. Die Zwischenstrukturen während der Simulation wurden im Abstand von 1 ps aufgezeichnet.

Intermolekulare, durch Dimethyltitanocen katalysierte Hydroaminierung von Alkinen**

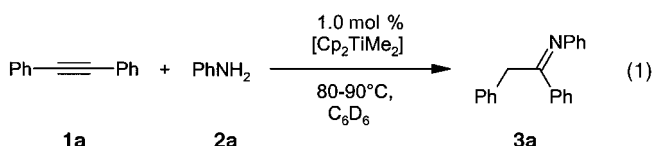
Edgar Haak, Igor Bytschkov und Sven Doye*

Professor Ekkehard Winterfeldt gewidmet

Die Synthese von Alkoholen, Ethern, Ketonen und Aldehyden durch säure- oder metallkatalysierte Addition von Wasser oder Alkoholen an Alkene und Alkine gehört zu den Standardreaktionen der Organischen Chemie. Viele regio- und stereoselektive Varianten dieser Additionen stehen zur Verfügung. Demgegenüber hat die formal völlig analoge Addition von Ammoniak oder primären und sekundären Aminen an nicht aktivierte Alkene und Alkine trotz umfangreicher Forschungsarbeiten keine entsprechende Bedeutung.^[1] Diese als Hydroaminierung bezeichnete Reaktion bietet einen sehr interessanten Zugang zu primären, sekundären und tertiären Aminen, Iminen und Enaminen, da sie preisgünstige Alkene und Alkine in einer einzigen Reaktion ohne Nebenprodukte in die gewünschten höhersubstituierten Produkte überführt. Dabei stellt die intermolekulare Umsetzung von Aminen mit Alkenen und Alkinen die größte Herausforderung dar. Als Katalysatoren für die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen wurden bisher Quecksilber- und Thalliumverbindungen,^[2] Komplexe des Zirkoniums,^[3] der Lanthanoide^[4] sowie des Urans und Thoriums^[5] verwendet. Diese Katalysatoren weisen jedoch gravierende Nachteile in bezug auf Anwendbarkeit, Preis, Handhabung

oder Toxizität auf. Hier berichten wir erstmals über ein preiswertes, einfach handhabbares und nicht toxisches Katalysatorsystem, das die intermolekulare Hydroaminierung von Alkinen ermöglicht.

1992 berichteten Bergman et al., daß der Bisamidkomplex $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}-2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]$ die Hydroaminierung von Alkinen mit 2,6-Dimethylanilin katalysiert.^[3] Unsymmetrisch substituierte Alkine lieferten dabei vorzugsweise die Anti-Markownikow-Produkte.^[3b] Dieses Verfahren konnte jedoch nicht auf andere, sterisch weniger gehinderte Amine übertragen werden. Etwa zeitgleich zeigten Livinghouse et al., daß $[\text{CpTiCl}_3]$ die intramolekulare, cyclisierende Hydroaminierung von Aminoalkinen katalysiert;^[6] allerdings waren intermolekulare Hydroaminierungen nach diesem Verfahren nicht möglich. In beiden Fällen wurden Metallimidokomplexe als katalytisch aktive Spezies angenommen. Inspiriert durch diese interessanten Ergebnisse begannen wir, von $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{NH}-2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3)_2]$ abgeleitete Verbindungen zu synthetisieren und auf ihre mögliche Eigenschaft als Hydroaminierungskatalysatoren hin zu untersuchen. Dabei stellten wir in ersten Experimenten fest, daß Bisamidkomplexe des Titans wie $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5)_2]$ ^[7] sehr gute Hydroaminierungskatalysatoren sind. Um jedoch einen generell einsetzbaren Katalysator zur Verfügung zu haben und die Isolierung der Titanbisamidkomplexe zu vermeiden, verwendeten wir für alle folgenden Experimente das bekannte und einfach zu synthetisierende Dimethyltitanocen, $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$, als Katalysator.^[8] $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ sollte in Gegenwart eines beliebigen Amins unter Methanabspaltung zu katalytisch aktiven Titanbisamid- oder Titanimidokomplexen reagieren und wäre somit eine geeignete generelle Katalysatorvorstufe. Tatsächlich katalysiert $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ die Hydroaminierung von Alkinen sehr effektiv: Diphenylacetylen **1a** reagiert mit Anilin **2a** in Gegenwart von 1.0 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ in C_6D_6 bei 80–90 °C glatt zu *N*-(1,2-Diphenylethyliden)anilin **3a**, das ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde [Gl. (1)].



In einem präparativen Ansatz konnte **3a** durch Kristallisation aus Methanol in 52 % Ausbeute isoliert werden. Um die Anwendungsbreite der intermolekularen Hydroaminierung zu untersuchen und dabei Probleme mit der Isolierung der potentiell hydrolyseempfindlichen Imine auszuschließen, wurde in allen weiteren Versuchen von einer Isolierung der primär gebildeten Imine abgesehen. Statt dessen wurden die Imine mit SiO_2 zu den stabilen Ketonen hydrolysiert oder aber mit LiAlH_4 oder H_2 an Pd/C zu den ebenfalls stabilen Aminen reduziert und somit indirekt nachgewiesen. So konnte nach der Umsetzung von **1a** mit **2a** in Gegenwart von 3.0 Mol-% $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$ 1,2-Diphenylethanon **4a** in 92 % Ausbeute isoliert werden. Das Amin **5a** wurde durch Reduktion mit LiAlH_4 in 62 % Ausbeute erhalten (Schema 1).

Nachdem nun zuverlässige Aufarbeitungsmethoden zur Verfügung standen, untersuchten wir die Anwendungsbreite der Reaktion. Dazu wurde **1a** in Gegenwart von $[\text{Cp}_2\text{TiMe}_2]$

[*] Dr. S. Doye, Dipl.-Chem. E. Haak, Dipl.-Chem. I. Bytschkov
Institut für Organische Chemie der Universität
Schneiderberg 1B, D-30167 Hannover
Fax: (+49) 511-762-30-11
E-mail: sven.doye@oci.uni-hannover.de

[**] Herrn Professor Winterfeldt danken wir sehr herzlich für seine großzügige Unterstützung unserer Forschungsarbeiten. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Förderung dieser Arbeit und der Bayer AG für die Bereitstellung von Chemikalien.