

nicht beobachtet werden, und das der Aminogruppe des Pt-gebundenen Cytosins wird in zwei Signale aufgespalten, von denen nur eines konzentrationsabhängig ist. Da das Kristallwasser in beiden Fällen nicht entfernt wurde, können diese Stabilitätskonstanten als untere Grenzwerte betrachtet werden, denn in Lösung vorhandene Wassermoleküle können die Wasserstoffbrückenbindungsstellen besetzen.

Eingegangen am 30. April 2001 [Z17017]

- [1] Siehe z.B.: a) E. H. S. Anwender, M. M. Probst, B. M. Rode, *Bio-polymers* **1990**, 29, 757–769; b) J. V. Burda, J. Sponer, J. Leszczynski, P. Hobza, *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, 9670–9677; c) J. Sponer, J. V. Burda, M. Sabat, J. Leszczynski, P. Hobza, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 5951–5957; d) J. Sponer, M. Sabat, L. Gorb, J. Leszczynski, B. Lippert, *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104, 7535–7544.
- [2] a) R. K. O. Sigel, E. Freisinger, B. Lippert, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, 5, 287–299; b) R. K. O. Sigel, B. Lippert, *Chem. Commun.* **1999**, 2167–2168.
- [3] a) H.-K. Choi, S. K.-S. Huang, R. Bau, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, 156, 1125–1129; b) I. Dieter-Wurm, M. Sabat, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 357–359; c) P. M. Takahara, A. Frederick, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12309–12321; d) R. K. O. Sigel, S. M. Thompson, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Commun.* **1999**, 19–20; e) E. Freisinger, S. Meier, B. Lippert, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 3274–3280; f) M. S. Lüth, E. Freisinger, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 2104–2113.
- [4] W. Brüning, E. Freisinger, M. Sabat, R. K. O. Sigel, B. Lippert, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [5] Kristallstrukturdaten von **3**: $C_{12}H_{27}N_9O_{6.5}Pt_{0.5}$, $M_r = 498.97$, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$, $a = 8.949(2)$, $b = 11.177(2)$, $c = 11.889(2)$ Å, $\alpha = 101.06(3)$, $\beta = 103.87(3)$, $\gamma = 113.07(3)^\circ$, $V = 1006.3(3)$ Å³, $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.647$ g cm⁻³, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 0.71069$ Å, $\mu = 3.566$ cm⁻¹, $T = 298$ K. 7013 Reflexe (davon 3526 unabhängig, $R_{\text{int}} = 0.0238$, $\theta < 25.63^\circ$) wurden an einem Nonius-KappaCCD-Diffraktometer gesammelt. Die Strukturlösung erfolgte durch Patterson-Synthese (G. M. Sheldrick, SHELXS-86, **1990**). Die Strukturverfeinerung von 3476 Reflexen mit $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ gegen F^2 nach der Kleinst-Fehlerquadrat-Methode (G. M. Sheldrick, SHELXL-93, **1993**) konvergierte gegen $wR2 = 0.0621$ und $R1 = 0.0268$ für 286 Parameter. Max./min. Restelektronendichte 0.508/–0.853 e Å⁻³. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-162162“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten 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).
- [6] J. M. Rosenberg, N. C. Seeman, R. O. Day, A. Rich, *J. Mol. Biol.* **1976**, 104, 145–167.
- [7] Wir sind uns bewusst, dass dieses Kriterium im Fall von Oligonucleotiden nicht streng befolgt wird: So ist das von hemiprotonierten Cytosinbasen gebildete i-Motiv trotz eines pK_a -Wertes von 4.5 im Fall von 5'-Cytosinmonophosphat auch bei neutralem pH-Wert existent. Wir sind uns auch darüber im klaren, dass der tatsächliche pH-Bereich noch einmal um ca. eine pH-Einheit breiter ist, da bei $pH = pK_a$ diejenige Spezies, die an der Watson-Crick-Basenpaarung beteiligt ist, immer noch zu 50% vorliegt, und dass folglich die Bereiche der Watson-Crick- und der Hoogsteen-Basenpaarung überlappen.
- [8] R. K. O. Sigel, S. M. Thompson, E. Freisinger, F. Glahé, B. Lippert, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1968–1980.
- [9] Siehe z.B.: B. Hyrup, P. E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 5–23.
- [10] Siehe z.B.: a) D. P. Arya, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10680–10684; b) D. A. Barawkar, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10418–10419; c) R. L. Letsinger, C. N. Singman, G. Hstand, M. Salunkhe, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4470–4471.
- [11] Siehe z.B.: a) M. A. Shipman, C. Price, M. R. J. Elsegood, W. Clegg, A. Houlton, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2450–2452; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2360–2362; b) E. C. Fusch, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7204–7209; c) S. Menzer, E. C. Hillgeris, B. Lippert, *Inorg. Chim. Acta* **1993**, 211, 221.

Katalytische C-C-Bindungsknüpfung durch selektive Aktivierung von C-F-Bindungen**

Volker P. W. Böhm, Christian W. K. Gstöttmayr, Thomas Weskamp und Wolfgang A. Herrmann*

Professor Ludwig L. Böhm zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Aktivierung von C-F-Bindungen ist in der metallorganischen Chemie, insbesondere für die Entwicklung neuer Katalysatoren, von großem Interesse, weil diese Reaktion zum Verständnis der Reaktivität stabiler Bindungen beiträgt und weil der selektive Austausch von Fluoratomen und die Synthese von partiell fluorierten Molekülen noch immer eine Herausforderung ist.^[1] Obwohl die *stöchiometrische* Aktivierung und Funktionalisierung von C-F-Bindungen mit Übergangsmetallkomplexen mittlerweile selbst unter milden Bedingungen möglich ist,^[2] bleibt die *homogenkatalytische* Transformation aromatischer C-F-Bindungen^[3] auf Defluorierungen beschränkt.^[4–7]


Vom präparativen Standpunkt aus gesehen ist die intermolekulare C-C-Bindungsknüpfung durch Kreuzkupplungsreaktionen von größerem Interesse, aber bisher nur in stöchiometrischen Reaktionen möglich.^[2] Die zirkoniumaktivierte radikalische Homokupplung von Hexafluorbenzol, die zu einer Mischung linearer Oligomere führt, ist die einzige katalytische sp^2 -C- sp^2 -C-Bindungsknüpfung.^[8] Die Nützlichkeit der Kreuzkupplungschemie für die Herstellung unsymmetrischer Biaryle ist unbestritten, und das Interesse an dieser Chemie wurde zweifellos von der Entwicklung immer leistungsfähigerer Katalysatorsysteme getrieben, die nacheinander die Aktivierung von Aryliodiden, -bromiden und schließlich -chloriden selbst bei Raumtemperatur erlaubten.^[9] Dennoch sind Arylfluoride aufgrund ihrer Inertheit als Substrate bisher ungeeignet. Nur die Kupplung eines sp^3 -mit einem sp^2 -Kohlenstoffzentrum konnte am Beispiel der durch $[\text{Ni}(\text{dmpe})\text{Cl}_2]$ ($\text{dmpe} = 1,2$ -Bis(dimethylphosphanyl)-

[*] Prof. Dr. W. A. Herrmann, Dr. V. P. W. Böhm,^[+] Dipl.-Chem. C. W. K. Gstöttmayr, Dr. T. Weskamp^[++]
Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching bei München (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13473
E-mail: lit@arthur.anorg.chemie.tu-muenchen.de

[+] Derzeitige Adresse:
Department of Chemistry
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, NC 27599-3290 (USA)

[++] Derzeitige Adresse:
Symyx Technologies
3100 Central Expressway, Santa Clara, CA 95051 (USA)

[**] N-Heterocyclische Carbene, 30. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), vom Bayerischen Forschungsverbund Katalyse (FORKAT) und vom Fonds der Chemischen Industrie (Stipendien für V.P.W.B. und T.W.) unterstützt. Wir danken K. Öfele, TU München, für hilfreiche Diskussionen. – 29. Mitteilung: W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617/618, 616–628.

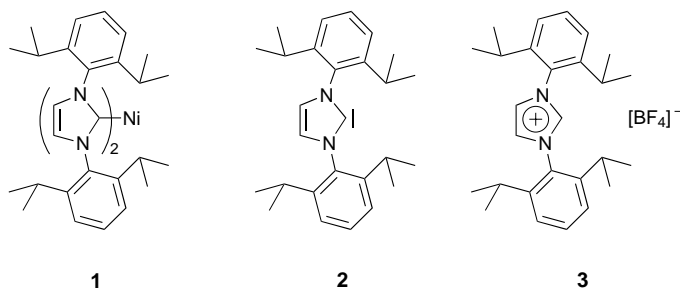
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

ethan) katalysierten Reaktion von Fluorbenzol mit Isopropylmagnesiumchlorid demonstriert werden.^[10]

Welche Bedingungen müssen nun erfüllt sein, um auch Arylfluoride in Kreuzkupplungen einsetzen zu können? *Kinetisch* muss der Katalysator in der Lage sein, 1) das Arylfluorid chemoselektiv zu aktivieren und 2) die weiteren Schritte des Katalysezyklus, die reduktive Eliminierung und die C-C-Bindungsknüpfung, zu ermöglichen. *Thermodynamisch* muss das Kuppelprodukt der Reaktion 3) das Fluoratom binden und dadurch einen Großteil zur Triebkraft der Reaktion beisteuern.

1) Für die Aktivierung unreaktiver C-F-Bindungen ist ein elektronenreiches Metallzentrum notwendig, welches man durch die Kombination von stark Lewis-basischen, Elektronen donierenden Liganden mit niedervalenten Metallen erhält. Nickel(0)-Komplexe mit Triethylphosphan als Ligand sind bekannt dafür, aromatische C-F-Bindungen in stöchiometrischen Umsetzungen zu aktivieren.^[11] Da N-heterocyclische Carbene noch stärker Elektronen donierende Liganden sind,^[12] sollte eine C-F-Bindungsaktivierung mit diesen Liganden ebenfalls möglich sein.

2) Die katalytische Kreuzkupplung mit Palladium- und Nickelkatalysatoren wird von sterisch anspruchsvollen Liganden erleichtert.^[9] Daher erscheint es vorteilhaft, den Komplex Bis[1,3-di(2',6'-diisopropylphenyl)imidazolin-2-yliden]-nickel(0) **1** als Katalysator einzusetzen, da der Ligand **2** zu den sterisch anspruchsvollsten N-heterocyclischen Carbenen gehört.^[14] Man erhält **1** durch quantitative Reaktion von [Ni(cod)₂] (cod = 1,5-Cyclooctadien) mit dem freien N-heterocyclischen Carben **2**.^[13]



3) Aus dem Fundus an Elementen, die am häufigsten in der Kreuzkupplungschemie verwendet werden, erscheint Magnesium aufgrund seiner Affinität zu Fluoridionen besonders geeignet. Weiterhin eröffnet die Kumada-Corriu-Kreuzkupplung den einfachen und selektiven Zugang zu unsymmetrischen Biarylen [Gl. (1); OTf = Trifluormethansulfonat].^[15, 16] Daher wurde diese Reaktion als Testsystem für den von uns vorgeschlagenen Katalysator **1** verwendet.



Werden Arylfluoride unter den Standardbedingungen in der Kumada-Corriu-Kreuzkupplung^[17] mit dem Katalysator **1** eingesetzt, erhält man Biaryle bereits bei Raumtemperatur.

Im Vergleich mit dem wohldefinierten Katalysator **1** ist das analoge In-situ-System bestehend aus [Ni(acac)₂] (acac = Acetylacetonat) und dem Imidazoliumsalz **3** im 1:1-Verhältnis aktiver und gleichzeitig einfacher zu handhaben. Um die Anwendungsbreite der Katalysatoren zu testen, wurden Experimente mit unterschiedlichen Arylfluoriden und Aryl-Grignard-Reagentien durchgeführt.^[13] Sowohl aktiviertes, elektronenarmes 4-Trifluormethylfluorbenzol als auch deaktiviertes, elektronenreiches 4-Fluoranisol werden befriedigend umgesetzt (Tabelle 1). Sterisch anspruchsvolle Substi-

Tabelle 1. Nickelkatalysierte Kreuzkupplung von Arylfluoriden mit Aryl-Grignard-Verbindungen.^[a]

Nr.	R ¹	Ar	[Ni] ^[b]	Ausb. (4) [%] ^[c]
1	4-CF ₃	C ₆ H ₅	1	95
2	4-CF ₃	C ₆ H ₅	in situ	98
3	4-CH ₃	C ₆ H ₅	1	82
4	4-CH ₃	C ₆ H ₅	in situ	92
5	2-CH ₃	C ₆ H ₅	1	38
6	2-CH ₃	C ₆ H ₅	in situ	53
7	4-OCH ₃	C ₆ H ₅	in situ	58 ^[d]
8	4-CF ₃	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	1	95
9	4-CF ₃	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	in situ	97
10	H	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	1	83
11	H	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	in situ	86
12	4-CH ₃	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	in situ	95
13	2-CH ₃	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	in situ	69
14	4-OCH ₃	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	1	59 ^[d]
15	4-OCH ₃	4- <i>t</i> BuC ₆ H ₄	in situ	73 ^[d]
16	4-CF ₃	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	in situ	75
17	H	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	in situ	68
18	4-CH ₃	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	in situ	65
19	4-OCH ₃	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	in situ	65 ^[d]
20	4-CH ₃	C ₆ H ₅	NiCl ₂	23
21	4-CH ₃	C ₆ H ₅	3 ^[e]	0

[a] 1.0 Äquiv. Arylfluorid, 1.5 Äquiv. Grignard-Reagens, 5 Mol-% Ni-Katalysator, THF, RT, *t* = 18 h. Die Reagentien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. [b] in situ: 5 Mol-% [Ni(acac)₂] + 5 Mol-% **3**. [c] GC-Ausbeute des gewünschten Produktes **4** bezogen auf das Arylfluorid; Diethylenglycol-di-*n*-butylether als interner Standard. [d] Daneben entstand durch zusätzliche Aktivierung der C_{Ar}-OCH₃-Bindung *p*-Terphenyl. [e] Ohne Nickelzusatz.

tuenten am metallorganischen Reagens werden toleriert, wie anhand von Mesitylmagnesiumbromid gezeigt wurde (Nr. 16–19, Tabelle 1). Dass die Ausbeuten mit **1** schlechter sind als die mit [Ni(acac)₂]/**3** erzielten, kann durch mechanistische Überlegungen erklärt werden: Da keine stöchiometrische oxidative Addition von Arylfluoriden an **1** auftrat und weil eine 1:1-Mischung aus [Ni(acac)₂] und **3** z. T. aktiver war als eine 1:2-Mischung, nehmen wir an, dass es sich bei der katalytisch aktiven Spezies um einen Nickel(0)-Komplex mit nur *einem* N-heterocyclischen Carbenliganden **2** handelt.^[18] Die Bildung dieses 12-Elektronenkomplexes ist im In-situ-System offensichtlich leichter möglich als ausgehend vom definierten Komplex **1**. Mit NiCl₂ ohne Liganden sind die Produktausbeuten niedriger, und es entstehen durch C-H-Aktivierung Nebenprodukte in erheblichen Mengen (Nr. 20,

Tabelle 1). In Gegenwart des Imidazoliumsalzes **3** wird ohne Metall hingegen kein Umsatz beobachtet (Nr. 21, Tabelle 1). Die Homokupplung des Grignard-Reagens tritt in allen Fällen, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß, als Nebenreaktion auf. Mit NiCl_2 als Katalysator und ohne Ligand war die Menge an Homokupplungsprodukt signifikant höher, und sogar Terphenyle werden in größerer Menge gebildet.

Bei der Diskussion des Mechanismus müssen vier mögliche Reaktionswege der C-F-Bindungsaktivierung berücksichtigt werden:^[2] 1) die nucleophile aromatische Substitution,^[19] 2) ein Eliminierungs-Additions-Mechanismus über Arinintermediate,^[20] 3) ein radikalischer Reaktionsweg^[21] und 4) ein polarer Reaktionspfad, der wahrscheinlich über eine oxidative Addition verläuft.^[16] Die ersten beiden Möglichkeiten, können aufgrund der Selektivität der Reaktion ausgeschlossen werden. Das Auftreten von Terphenylen als Nebenprodukte in einigen Reaktionen (<1%) ist ein Hinweis auf die Beteiligung radikalischer Zwischenstufen. Der Anstieg des Anteils dieser Nebenprodukte bei Verwendung von NiCl_2 als Katalysator stützt diesen Befund, insbesondere im Fall ligandfreier Systeme. Wir favorisieren bei der Verwendung von **1** sowie von $[\text{Ni}(\text{acac})_2]/\mathbf{3}$ allerdings einen polaren Reaktionsweg, weil nur geringe Mengen der radikalisch gebildeten Nebenprodukte auftreten und weil der elektronische Einfluss der Arylfluoride auf die Reaktionsgeschwindigkeit, wie er sich in der Hammett-Korrelation gegen die σ -Werte^[22] äußert, stark ausgeprägt ist (Abbildung 1). Die Reaktionen

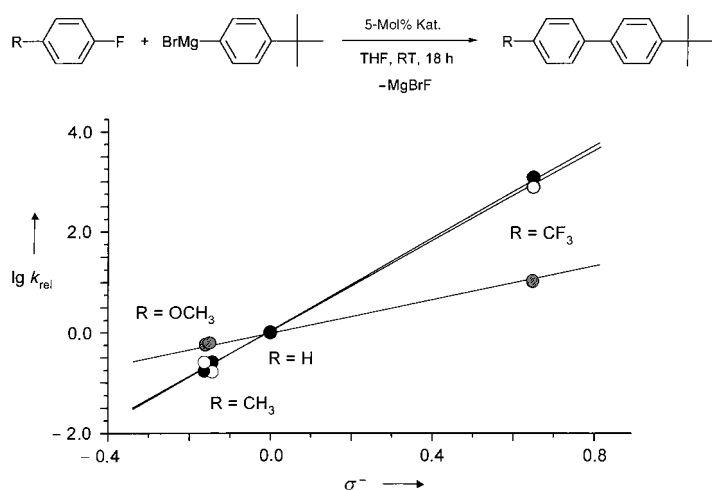


Abbildung 1. Die Hammett-Korrelation der relativen Geschwindigkeitskonstanten der nickeltakatalysierten Kreuzkupplung diverser Arylfluoride gegen die σ -Konstanten der Arylsubstituenten R. ○: **1**, $\rho = 4.55 \pm 0.43$; ●: $[\text{Ni}(\text{acac})_2]/\mathbf{3}$, $\rho = 4.56 \pm 0.38$; ●: NiCl_2 , $\rho = 1.56 \pm 0.58$.

von 4-*tert*-Butylphenylmagnesiumbromid mit diversen Arylfluoriden geben eine Steigung von $\rho = 4.55 \pm 0.43$ mit **1** und von $\rho = 4.56 \pm 0.38$ mit $[\text{Ni}(\text{acac})_2]/\mathbf{3}$.^[13, 23] Die Übereinstimmung deutet darauf hin, dass sich in beiden Fällen wahrscheinlich dieselbe aktive Spezies bildet. Diese Werte für ρ sind deutlich höher als man es für radikalische Reaktionen erwarten würde. Daher kann angenommen werden, dass die Aktivierung von Arylfluoriden hier über Intermediate verläuft, in denen der aromatische Ring stark negativ polarisiert ist. Dies ist beispielsweise bei der oxidativen Addition des

Arylfluorids an einen Nickel(0)-Komplex, der sich unter den Reaktionsbedingungen bildet, der Fall. Die mit NiCl_2 als Katalysator erhaltene Steigung von $\rho = 1.56 \pm 0.58$ zeigt hingegen, dass in diesem Fall Radikale eine bedeutende Rolle spielen. Die Verwendung des Liganden **2** ist daher dafür ausschlaggebend, dass ein polarer Reaktionspfad beschränkt werden kann, durch den die hoch selektive Umsetzung erst ermöglicht wird.

Wir haben einen hochaktiven, ökonomischen und leicht handhabbaren Nickelkatalysator beschrieben, der die selektive Kreuzkupplung von Arylfluoriden mit Aryl-Grignard-Verbindungen bei Raumtemperatur ermöglicht. Damit konnte zum ersten Mal eine katalytische C-F-Bindungsaktivierung *effizient* mit einer *selektiven* C-C-Bindungsknüpfung gekuppelt werden. Sowohl die Produktselektivität als auch die Hammett-Korrelation deuten auf einen polaren Reaktionsverlauf. Ein radikalischer Mechanismus, wie er im Falle von NiCl_2 vorzuherrschen scheint, kann daher im vorliegenden Fall ausgeschlossen werden.

Eingegangen am 14. März 2001 [Z16770]

- [1] R. Dagani, *Chem. Eng. News* **2001**, 79(9), 40–43.
- [2] Übersichten: a) J. Burdeniuc, B. Jedlicka, R. H. Crabtree, *Chem. Ber.* **1997**, 130, 145–154; b) J. L. Kiplinger, T. G. Richmond, C. E. Osterberg, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 373–431.
- [3] T. G. Richmond, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3378–3380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3241–3244.
- [4] a) M. Aizenberg, D. Milstein, *Science* **1994**, 265, 359–361; b) M. Aizenberg, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8674–8675; c) R. J. Young, Jr., V. V. Grushin, *Organometallics* **1999**, 18, 294–296; d) H. Yang, H. Gao, R. J. Angelici, *Organometallics* **1999**, 18, 2285–2287.
- [5] G. B. Deacon, C. M. Forsyth, J. Sun, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1095–1098.
- [6] a) J. L. Kiplinger, T. G. Richmond, *Chem. Commun.* **1996**, 1115–1116; b) J. L. Kiplinger, T. G. Richmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1805–1806.
- [7] a) J. Burdeniuc, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2525–2526; b) J. Burdeniuc, R. H. Crabtree, *Organometallics* **1998**, 17, 1582–1586.
- [8] B. L. Edelbach, B. M. Kraft, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10327–10331.
- [9] R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3509–3510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3307–3308.
- [10] Y. Kiso, K. Tamao, M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* **1973**, 50, C12–C14.
- [11] a) T. Braun, S. P. Foxon, R. N. Perutz, P. H. Walton, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3543–3545; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3326–3329; b) L. Cronin, C. L. Higgitt, R. Karch, R. N. Perutz, *Organometallics* **1997**, 16, 4920–4928; c) D. R. Fahey, J. E. Mahan, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2501–2508.
- [12] Übersichten: a) T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 12–22; b) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39–91.
- [13] Einzelheiten zur Herstellung des Katalysators, die Reaktionsvorschriften sowie Details zu den Messungen finden sich in den Hintergrundinformationen.
- [14] L. Jafarpour, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 606, 49–54.
- [15] a) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374–4376; b) R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.
- [16] Übersichten: a) W. A. Herrmann in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, S. 764–765; b) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 669–679.

- [17] V. P. W. Böhm, T. Weskamp, C. W. K. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1672–1674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1602–1604.
- [18] Hinweise darauf, dass 12-Elektronenspezies für die Aktivität nullwertiger Metallkatalysatoren der Gruppe 10 mit sterisch anspruchsvollen Liganden verantwortlich sind, wurden auch bei Untersuchungen am System Pd⁰/P(*o*-Tol)₃ erhalten: J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5373–5374.
- [19] F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement*, VCH, Weinheim, **1991**.
- [20] R. W. Hoffmann, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press, New York, **1967**.
- [21] G. Smith, J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *198*, 199–214.
- [22] C. Hansch, A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New York, **1979**.
- [23] Die relativen Geschwindigkeitskonstanten wurden aus den Produktverhältnissen von Konkurrenzreaktionen ermittelt.

Fmoc-kompatible Festphasensynthese von langen, C-terminalen Peptidthioestern**

Axel Sewing und Donald Hilvert*

C-terminale Peptidthioester sind wertvolle Intermediate für die chemische Synthese von Proteinen durch Peptidfragmentkondensation,^[1] von cyclischen Peptiden^[2] sowie von Peptiddendrimeren.^[3] Üblicherweise werden sie durch Festphasensynthese^[4] oder bei längeren Segmenten biosynthetisch nach der Intein-Methode^[5] hergestellt.

Bis vor kurzem war die Festphasensynthese von C-terminalen Peptidthioestern im Wesentlichen auf die *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Methode^[4] beschränkt, da Peptidthioester nicht mit den basischen Bedingungen kompatibel sind, die zur Abspaltung der 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-Schutzgruppe nötig sind.^[6] Mittlerweile sind einige Fmoc-kompatible Verfahren zur Peptidthioesterherstellung bekannt, darunter eines, das neue Abspaltungsreagentien verwendet,^[7] eines, bei dem das Peptidrückgrat über einen Amidlinker an das Harz gekoppelt wird (backbone amide linker),^[8] und eines, bei dem ein aktivierbarer Sulfonamidlinker verwendet wird.^[9, 10] Jeder dieser Ansätze hat Vor- und Nachteile, sie erfordern aber alle spezielle Linker, Harze und/oder beinhalten komplizierte Verfahren.

Wir haben kürzlich eine alternative Fmoc-kompatible Strategie vorgestellt, bei der der Peptidthioester in einer

einstufigen Reaktion mit AlMe₂Cl und EtSH im Überschuss in Dichlormethan in guter Ausbeute und Reinheit von Standardharzen abgespalten wird.^[11] Dennoch gab es einige Einschränkungen hinsichtlich der Epimerisierung der C-terminalen Aminosäure, und unerwünschte Nebenreaktionen an Aminosäureseitenketten, insbesondere die Bildung von Seitenkettenthioestern und die Cyclisierung zum Asparagimid, wurden festgestellt. Hier stellen wir wesentliche Verbesserungen des ursprünglichen Verfahrens vor, die die Anwendung der Methode auch auf lange und komplexe Peptide ermöglichen.

Die Synthese des Pentapeptidthioethylesters LYRAG-SET wurde als Modellreaktion für die Optimierung des Verfahrens verwendet und der Einfluss des Harzes (4-Hydroxymethylphenylacetamidomethyl-Polystyrol (PAM)-, Wang- und 4-Hydroxymethylbenzoesäure(HMBA)-Harz)^[6, 12] sowie der der Lewis-Säure auf Ausbeute, Nebenreaktionen und Epimerisierung untersucht. In unserer früheren Publikation^[11] haben wir berichtet, dass LYRAG vom PAM-Harz mit AlMe₂Cl/EtSH als LYRAG-SET in 60 % Ausbeute abgespalten werden konnte. Mit verbesserten Arbeitsweisen und genaueren Methoden zur Bestimmung der Harz-Beladung^[6] konnte die Ausbeute auf bis zu 87 % erhöht werden (Tabelle 1). Mit dem HMBA-Harz lassen sich ähnliche Ergebnisse erzielen (84 %

Tabelle 1. Ausbeuten ausgewählter C-terminaler Peptidthioester.

Peptid	Harz/ Ester	Reagens ^[a]	Thioester [%]	Säure [%]	Bisthioester ^[b] [%]	Asparagimid ^[c] [%]
LYRAG	PAM	A	87	5	–	–
LYRAG	PAM	B	85	6	–	–
LYRAG	HMBA	A	84	5	–	–
LYRAG	OMe	C	67	17	–	–
IFKDG	PAM	A	22	n.b. ^[d]	13	25
IFKDG	PAM	D	43	n.b. ^[d]	15	6
IFKDG	PAM	B	62	n.b. ^[d]	6	3

[a] Reagens A: 0.2 M AlMe₂Cl, 0.6 M EtSH in CH₂Cl₂; Reagens B: 0.2 M AlMe₃, 0.6 M EtSH in CH₂Cl₂; Reagens C: 0.02 M (2 Äquiv.) AlMe₂Cl, 0.06 M (6 Äquiv.) EtSH in CH₂Cl₂; Reagens D: 0.2 M AlMe₂Cl, 0.6 M EtSH, 0.2 M THF in CH₂Cl₂. [b] Bisthioester IFKD(SET)G-SET. [c] Asparagimid-Thioester IFKD(imid)G-SET. [d] n.b.: nicht bestimmt.

isolierter Peptidthioester); mit dem reaktiveren Wang-Harz wurde der Thioester dagegen in niedrigeren Ausbeuten und ein größerer Anteil an freier, C-terminaler Säure erhalten. Da mit Boc-Aminosäuren bereits beladene PAM-Harze kommerziell erhältlich sind, wurden sie bevorzugt verwendet. Das HMBA-Harz bietet aber zusätzlich die Möglichkeit, das geschützte Peptid mit Triethylamin in Methanol als C-terminalen Methylester abzuspalten,^[6] der dann mit deutlich geringerem Überschuss an Alkylaluminiumreagens in den Thioester überführt werden kann als bei der direkten Abspaltung vom Harz. Diese zweistufige Vorgehensweise hat allerdings keinen Vorteil bezüglich Ausbeute und Reinheit des Peptidthioesters, wie es von früheren Versuchen mit geschützten Aminosäuren in Lösung hätte erwartet werden können.^[11]

Mit dem Ersatz von AlMe₂Cl durch das weniger saure AlMe₃ wurde die Bildung von Asparagimiden und Asparaginsäureseitenkettenthioestern weitgehend unterdrückt (Ta-

[*] Prof. D. Hilvert, A. Sewing
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
Universitätsstraße 16, 8092 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-1486
E-mail: hilvert@org.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich und der Novartis Pharma AG unterstützt. Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.