

Stichworte: DNA-Reparatur · Elektronentransfer · Flavine · Nucleobasen

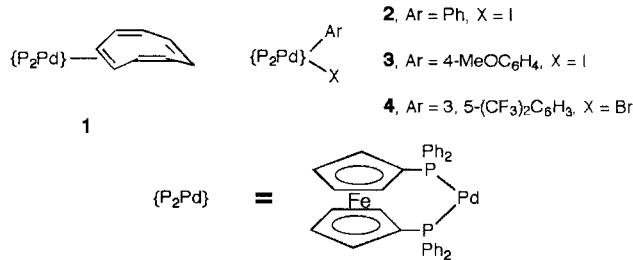
- [1] E. C. Friedberg, G. W. Walker, W. Siede, *DNA Repair and Mutagenesis*, ASM Press, Washington, 1995; T. Lindahl, *Nature (London)* **1993**, *362*, 709–715; F. Hutchinson, *Photochem. Photobiol.* **1987**, *45*, 897–903.
- [2] a) J.-S. Taylor, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 76–82; b) *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 835–841; c) T. P. Begley, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 394–401; d) P. F. Heelis, R. F. Hartman, S. D. Rose, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *289*–297; e) T. Carell, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2697–2700, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2491–2494.
- [3] J. C. van der Leun, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1988**, *1*, 493–496.
- [4] S.-T. Kim, A. Sancar, *Photochem. Photobiol.* **1993**, *57*, 895–904; A. Sancar, *Biochemistry* **1994**, *33*, 1–9. Zur Struktur von *E. coli*-Photolyse im Kristall siehe H.-W. Park, S.-T. Kim, A. Sancar, J. Deisenhofer, *Science* **1995**, *268*, 1866–1872.
- [5] *Tetrahedron Symposia-in-Print* **39** (*Tetrahedron* **1989**, *45*), 4669–4902; H. Dugas, *Bioorganic Chemistry*, 3. Aufl., Springer, Heidelberg, 1996.
- [6] D. G. Hartzfeld, S. D. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 850–854; R. Austin, S. McMordie, T. P. Begley, *ibid.* **1992**, *114*, 1886–1887; *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1992**, *12*, 179–191; S.-T. Kim, R. F. Hartman, S. D. Rose, *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52*, 789–794; J. R. Van Camp, T. Young, R. F. Hartman, S. D. Rose, *ibid.* **1987**, *45*, 365–370; Übersicht: P. F. Heelis, S.-T. Kim, T. Okamura, A. Sancar, *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1993**, *17*, 219–228.
- [7] Für Untersuchungen zu der durch katalytischen Antikörper vermittelten Spaltung des *trans-syn*-Pyrimidindimers siehe J. R. Jacobsen, A. G. Cochran, J. C. Stephans, D. S. King, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5453–5461; A. G. Cochran, R. Sugasawa, P. G. Schultz, *ibid.* **1988**, *110*, 7888–7890.
- [8] M. Schuman Jorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3133–3136; R. F. Hartman, S. D. Rose, *ibid.* **1992**, *114*, 3559–3560.
- [9] R. F. Hartman, S. D. Rose, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2302–2306; S. E. Rokita, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4589–4595.
- [10] M. S. Goodman, S. D. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9380–9382.
- [11] S.-T. Kim, K. Malhotra, C. A. Smith, J.-S. Taylor, A. Sancar, *Biochemistry* **1993**, *32*, 7065–7068.
- [12] S. Y. Wang, J. C. Nnadi, D. Greenfeld, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *5913*–5921; A. S. Jones, P. Lewis, S. F. Withers, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2293–2296.
- [13] Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXTL PLUS), Verfeinerung mit voller Matrix, kleinsten Fehlerquadraten und experimentellen Gewichten (Schweratomen anisotrop, H-Atome reitend und isotrop fixiert). Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, unter Angabe des vollständigen Literaturzitats angefordert werden. – *trans-syn*-Isomer **4**: farblose Plättchen aus $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{O}$; $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$, $M_r = 520.5$; triklin, Raumgruppe $\overline{P}\bar{1}$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.321 \text{ g cm}^{-3}$, $Z = 2$, $a = 9.042(16)$, $b = 11.342(16)$, $c = 13.66(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 91.99(17)$, $\beta = 109.28(12)$, $\gamma = 96.87(13)^\circ$, $V = 1309(4) \text{ \AA}^3$, MoK_α -Struktur, $2\theta \leq 40^\circ$, 2431 unabhängige Reflexe; endgültige R -Werte ($R(F) = 0.0576$, $wR(F) = 0.0772$) für 368 Variable und 1304 als beobachtet eingestufte Reflexe ($F > 4.0 \sigma(F)$). – *cis-syn*-Isomer **5**: farblose Plättchen aus $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$; $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$, $M_r = 520.5$; monoklin, Raumgruppe $C2/c$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.471 \text{ g cm}^{-3}$, $Z = 8$, $a = 52.69(9)$, $b = 7.809(13)$, $c = 11.516(16) \text{ \AA}$, $\beta = 96.80(13)^\circ$, $V = 4702(13) \text{ \AA}^3$, MoK_α -Strahlung, $2\theta \leq 40^\circ$, 2086 unabhängige Reflexe; endgültige R -Werte ($R(F) = 0.0468$, $wR(F) = 0.0645$) für 343 Variable und 1356 als beobachtet eingestufte Reflexe ($F > 4.0 \sigma(F)$).
- [14] E. Fahr, P. Maul, K.-A. Lehner, D. Schentzow, *Z. Naturforsch. B* **1972**, *27*, 1481–1484.
- [15] R. O. Roblin, J. O. Lampen, J. P. English, Q. P. Cole, J. R. Vaughton, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 290–294.
- [16] B. Castro, G. Evin, C. Selve, R. Seyer, *Synthesis* **1977**, 413.
- [17] Bereits früher wurde über Unterschiede in der Spaltungseffizienz berichtet: E. Ben-Hur, I. Rosenthal, *Photochem. Photobiol.* **1970**, *11*, 163–168.
- [18] D. B. McCormick, *Photochem. Photobiol.* **1977**, *26*, 169–182.
- [19] E. Schaumann, R. Ketcham, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 231–253; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 225–247; für reduktive Cycloreversionen siehe Lit. [2c, 7] und dort zitierte Arbeiten; M. Horner, S. Hünig, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1409–1422; R. J. Robbins, D. Falvey, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3616–3618.

Die Charakterisierung reaktiver Zwischenstufen in der Palladium-katalysierten Arylierung von Methylacrylat (Heck-Reaktion)**

John M. Brown* und King Kuok (Mimi) Hii

Unter den Palladium-katalysierten Reaktionen, die dem präparativ arbeitenden Organiker zur Verfügung stehen, gehört die Heck-Reaktion zu den sehr intensiv genutzten. Der Grund dafür liegt zum Teil in der Vielfalt an Fällen, in denen die Kupplung mit hoher Ausbeute und Regioselektivität gelingt^[1], zum Teil in der erfolgreichen Anwendung in der asymmetrischen Synthese^[2]. Die Kupplungsreaktionen erfordern häufig drastische Bedingungen, und Optimierungen sind mit einer großen Zahl an Basen, Lösungsmitteln und Katalysatoren versucht worden. Da es nur wenige Informationen zum Mechanismus der Heck-Reaktion gibt, haben wir ein Projekt mit dem Schwerpunkt auf der Charakterisierung der wirklichen katalytischen Zwischenstufen in Lösung im Falle eines Bis(phosphan)palladium-Katalysators begonnen.

In vielen Arbeiten aus der letzten Zeit wurden Organotriflat-Elektrophile^[3] oder Organohalogenide in Gegenwart von Silbersalzen eingesetzt, was zu der Annahme führte, daß kationische Palladium-Zwischenstufen auftreten. Zunächst untersuchten wir die Reaktion zwischen Aryl triflates und dem Organopalladiumkomplex **1**, der bereits in Arbeiten zum Mechanismus der katalytischen Kreuzkupplung verwendet wurde^[4]. Die Reaktion verlief bei -25°C ziemlich langsam und führte nicht zum gewünschten Produkt (siehe unten). Daher ließen wir die vollständig charakterisierten Aryl(halogeno)komplexe **2–4** mit



Silbertriflat bei -78°C in THF reagieren und untersuchten nach dem Entfernen der Silbersalze durch Zentrifugieren bei tiefer Temperatur die Produkte ^{31}P -NMR-spektroskopisch. In jedem Fall trat zwischen -60 und -35°C ein AB-Quartett auf; nur das Produkt aus **4** jedoch war bei höheren Temperaturen stabil. Rasche Isolierung bei 0°C lieferte in diesem Fall einen gelben, ionischen Feststoff (spezifische molare Leitfähigkeit $\Lambda_m = 4.91 \text{ S cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ (THF, -20°C))^[5], dessen Elektrospray-Massenspektrum ($m/z: 873$) auch im Isotopenmuster mit dem für das $[\text{Ar}\{\text{P}_2\text{Pd}\}]^+$ -Ion erwarteten übereinstimmte. In allen drei Fällen zeigte das Tieftemperatur- ^{31}P -NMR-Spektrum in THF eine charakteristische Verbreiterung beider Signale, die beim Hochfeldsignal deutlicher war. Die Reaktion mit **2** wurde genauer untersucht. Beim Abkühlen auf unter -40°C verbrei-

[*] Dr. J. M. Brown, Dr. K. K. (Mimi) Hii

Dyson Perrins Laboratory

South Parks Rd., GB-Oxford OX1 3QY (Großbritannien)

Telefax: Int. +18 65/27 56 74

E-mail: bjm@vax.ox.ac.uk

[**] Wir danken dem EPSRC für das Postdoc-Stipendium für K.K.H und Johnson-Matthey für Palladiumsalze sowie Professor P. J. Stang für seine Anregungen in der Pd-Triflat-Chemie und Professor A. Jutand für Diskussionsbeiträge. Dr. R. T. Aplin half uns bei der Aufnahme der Elektrospray-Massenspektren sehr.

erte sich das Signal (^{31}P -NMR, 101.3 MHz, in THF) und trennte sich unterhalb des Koaleszenzbereichs von ca. -70°C in zwei AB-Systeme: Bei -98°C betragen die Verschiebungen für das Spinsystem A 35.4 und 13.5 ($J = 30\text{ Hz}$) und für das Spinsystem B 34.8 und 16.0 ($J = 30\text{ Hz}$); das Verhältnis der Signalintensitäten war ungefähr 1:2. Unter der Annahme eines dissoziativen Austauschmechanismus ergab sich 800 s^{-1} als $k_{\text{Aust.}}$ bei -70°C (Abb. 1). Die Identität des zweiten Komplexes wurde

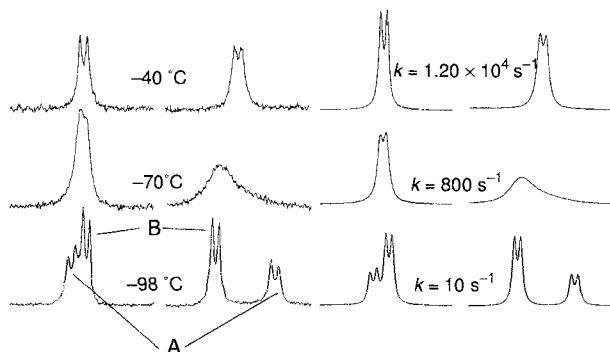
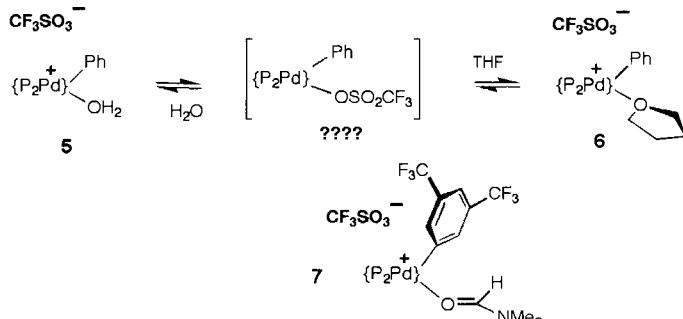


Abb. 1. Die beobachteten (links) und simulierten (rechts) $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren des Gleichgewichts zwischen den Solvatkomplexen 5 und 6. Die Simulation wurde mit dem Programm gNMR durchgeführt.

durch Zugabe von H_2O zur Probe ermittelt, wodurch sich das Gleichgewicht in Richtung des Spinsystems A verschob. Diese Befunde stimmen mit einem schnellen Austausch zwischen den Solvatkomplexen 5 und 6 (Schema 1) überein. Da die Konzen-



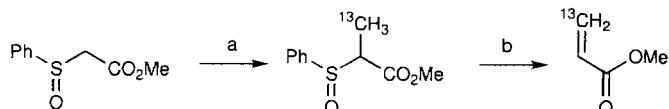
Schema 1. Solvationsgleichgewichte bei Arylpalladium-Kationen. 5 gibt Anlaß zum Spinsystem A, 6 zum Spinsystem B in Abb. 1.

tration von H_2O gering ist, muß dessen Bindungskonstante für die Komplexierung von Pd hoch sein^[6] ($K_{\text{aq}} \approx 500\text{ M}^{-1}$ wurde durch Titration der THF-Lösung des von 2 abgeleiteten Triflates mit 1 % H_2O in THF geschätzt). Bei der Zugabe von Dimethylformamid (DMF) (1–3 μL) zu einer Probe des von 4 abgeleiteten Triflates (0.02 M in THF) bei -78°C wurde eine einzige, nicht dynamische Spezies ($\delta_{\text{P}} = 15.3, 37.1\text{ (}J = 27\text{ Hz)}$) beobachtet, für die die Struktur 7 angenommen werden kann. Eine vor kurzem erschienene, wichtige Arbeit über die Umsetzung von Aryl triflates mit $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_n]$ -Komplexen ergab, daß hauptsächlich ein ionischer $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Ar}]^+$ -Komplex gebildet wird; in dieser Arbeit wurde auch über die Existenz von fest gebundem DMF berichtet^[7].

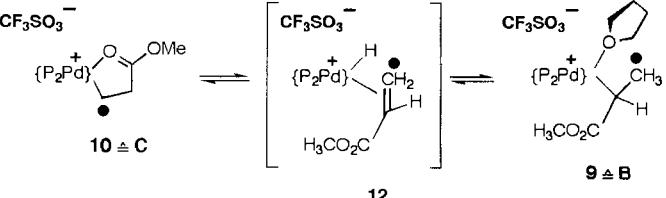
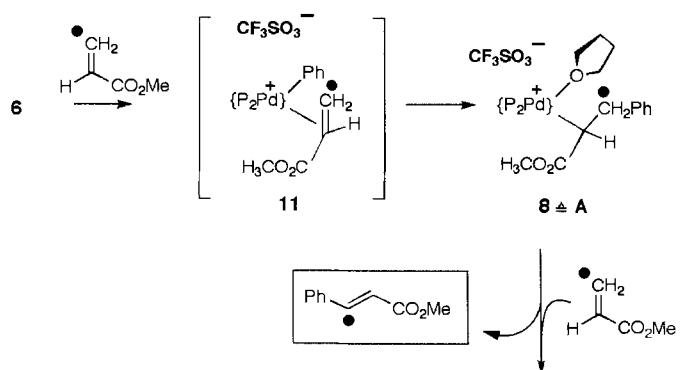
Alkene, einschließlich Norbornen, Methylacrylat, 2,3-Dihydrofuran und 2,5-Dihydrofuran, reagieren mit den Triflatkomplexen bei niedriger Temperatur. Dies zeigte sich vor allem durch Veränderungen im ^{31}P -NMR-Spektrum – zuerst durch

das Auftreten eines neuen AB-Quartetts, danach durch die Zersetzung bei ca. -30°C . Die eindeutigsten Ergebnisse wurden mit Methylacrylat im Überschub erhalten. Bei -60°C ist die Umwandlung von 6 in eine neue Verbindung A ($\delta_{\text{P}} = 42.5, 20.8\text{ (}J = 33\text{ Hz)}$) pseudoerster Ordnung ($k_{\text{beob.}} = 2.35 \times 10^{-4}\text{ s}^{-1}$ bei einem 20fachen Überschub an Methylacrylat; $5:6 \approx 1:3$). Bei niedrigerer Konzentration an Methylacrylat und bei der Zugabe von H_2O (1.5 Äquiv.) ist die Geschwindigkeit geringer, was auf ein kompetitives Gleichgewicht bei der Koordination von Alken und Wasser an die labile Koordinationsstelle hinweist^[8]. Wird die Probe auf -40°C erwärmt, findet eine weitere, zu B führende Transformation statt ($\delta_{\text{P}} = 41.4, 20.6\text{ (}J = 37\text{ Hz)}$). Dieses Intermediat wandelt sich wiederum in C ($\delta_{\text{P}} = 40.4, 17.5\text{ (}J = 35\text{ Hz)}$) um, ein bis 0°C stabiles Produkt. Das Elektrospray-Massenspektrum der als Bromid isolierten Verbindung C ($m/z: 746$) ergab als grundlegende Strukturelemente $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ und $\{\text{P}_2\text{Pd}\}\text{H}^+$. Aus dem noch in Gegenwart von A aufgenommenen Elektrospray-Massenspektrum folgen die Strukturelemente $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ und $\{\text{P}_2\text{Pd}\}\text{Ph}^+$. Im ^1H -NMR-Spektrum war bei -40°C die gleichzeitige Bildung von E-Zimtsäuremethylester als einzigm organischen Produkt sichtbar, was durch dessen Isolierung bestätigt wurde.

Um die verschiedenen Intermedi zu identifizieren, wurde eine neue Synthese von $[3-^{13}\text{C}]$ Methylacrylat^[9] entwickelt (Schema 2). Die Reaktion dieser markierten Verbindung im Überschub mit 6 (Schema 3) ergab eindeutig, daß es sich



Schema 2. Synthese von ^{13}C -markiertem Methylacrylat. a) NaH , 1,3-Dimethyl-2-pyrimidinon (DMPU), THF, 0°C , danach $^{13}\text{CH}_3\text{I}$; 51%; b) 125°C , 2 h; 74%.



Schema 3. Durch Heterokern-NMR-Spektroskopie identifizierte Zwischenstufen der Heck-Reaktion. Der Komplex 12 steht im Austausch mit dem Acrylatpool. Das ^{13}C -Atom ist als ^{13}C wiedergegeben.

bei A um den Alkyl-Pd-Komplex 8 handelt ($\delta^{(13)\text{C}} = 35.3$ ($J_{\text{C},\text{P}} = 4\text{ Hz}$ für das zum ^{13}C -Kern trans-ständige P-Atom)). Dem Komplex B wurde analog Struktur 9 zugewiesen ($\delta = 13.6$ ($J_{\text{C},\text{P}} = 5\text{ Hz}$)), und C wurde als der regiosomere Komplex 10

($\delta = 30.8$ ($J_{C,P} = 85$ Hz)) identifiziert. Die Komplexe **8** und **9** verschwanden schnell, wenn 2,4,6-Trimethylpyridin im richtigen Moment zugegeben wurde, während **10** dieser Behandlung standhielt. Die Umlagerung ist intermolekular und verläuft über den nicht beobachteten Hydridokomplex **12**, da die Zugabe von unmarkiertem Methylacrylat zur Reaktionsmischung, nachdem **8** bereits verschwunden war, zu einer Gleichgewichtsverteilung der ^{13}C -Markierung im Endprodukt **10** führte. Außer *E*-Zimtsäuremethylester ($\delta = 145.5$) konnte keine weitere organische Verbindung ^{13}C -NMR-spektroskopisch entdeckt werden. Zwei im Laufe eines Experiments aufgenommene ^{31}P -NMR-Spektren sind in Abbildung 2 wiedergegeben. Bei -40°C sind die Reaktionsschritte von **A** über **B** zu **C** weniger klar getrennt als bei -60°C .

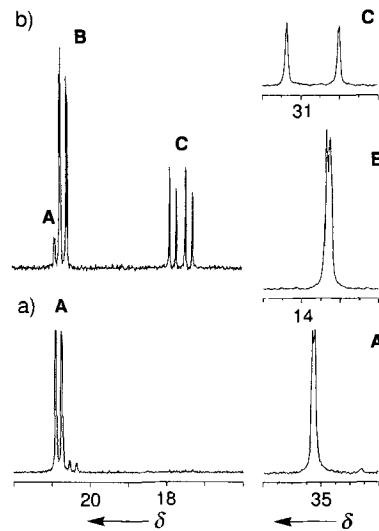


Abbildung 2. Links: Die Hochfeldregion des $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrums der Reaktion zwischen den Solvatspezies **5/6** und $[3-^{13}\text{C}]$ Methylacrylat a) nach ca. 2 h bei -60°C und b) eine Stunde nach dem Erwärmen auf -40°C . Die im gleichen Experiment aufgenommenen $^{31}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren der drei Intermediate **A**–**C** sind rechts wiedergegeben.

Gerüstet mit diesen Informationen wurde die Struktur der zunächst aus **1** und $3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OTf}$ gebildeten Verbindung untersucht. Bei -30°C entwickelte sich innerhalb einer Stunde das nun bekannte ^{31}P -NMR-Spektrum vom AB-Typ ($\delta_{\text{P}} = 12.6$, 32.8 ($J = 29$ Hz)), und das Elektrospray-Massenspektrum in MeOH (m/z : 873; $\{\text{P}_2\text{Pd}\}^+ + \text{Ar} + \text{C}_8\text{H}_8 + \text{MeOH}$) wies auf **13** als wahrscheinliche Struktur des neuen Komplexes hin. In diesem Fall wird das zunächst gebildete Migrationsprodukt durch das Fehlen eines β -Eliminierungsweges stabilisiert.

Diese Befunde erklären einige Merkmale der durch Bis(phosphan)palladium-Komplexe katalysierten Heck-Reaktion wie folgt:

a) Die Aryl triflat-Pd-Komplexe, deren kationische Natur bereits in der PPh_3 -Serie nachgewiesen worden ist, liegen auch als chelatisierte Komplexe ionisch vor. Dabei findet ein schneller Austausch der Solvensmoleküle an der labilen Koordinationsstelle statt.

b) Spuren von Wasser können die Zusammensetzung des zunächst gebildeten ionischen Pd-Komplexes verändern, da die Bindungskonstante von Wasser hoch ist. Über den Einfluß von Wasser auf die Heck-Reaktion wurde bereits berichtet.^[10]

c) Der postulierte η^2 -Alkenkomplex **11** kann bei -60°C nicht beobachtet werden, was die obere Grenze der Barriere für die C-C-Bindungsbildung unter diesen Bedingungen auf $\Delta G^\ddagger \approx 14$ kcal mol $^{-1}$ festlegt. Bei der Suche nach Zwischenstufen in der Pd-katalysierten Copolymerisation von Propen und CO wurden die Komplexe **14** und **15** durch Tieftemperatur-

NMR-Spektroskopie charakterisiert und ΔG^\ddagger -Werte für die Migration der Methyl- bzw. Ethylgruppe zu 18.5 bzw. 19.4 kcal mol $^{-1}$ ermittelt.^[11]

d) Die Aryl migration ist vollständig regiospezifisch, so daß *E*-Zimtsäuremethylester, das erwartete Ergebnis einer Heck-Reaktion, der Umsetzung einziges Produkt ist. Der Eliminierungsschritt generiert ein nicht beobachtetes Pd-H-Intermediat, das regiospezifisch an Methylacrylat zu dem neuen Alkylkomplex **9** addiert.

e) Der Alkylkomplex **9** lagert sich sauber in ein stabileres, nicht verzweigtes Isomer um, für das eine Chelatform mit koordinierender Estercarbonylgruppe wahrscheinlich ist (**10**).^[12] Für eine solche Umlagerung via reversibler β -Hydrid-Übertragung auf Pd gibt es bereits ein Beispiel; allerdings konnte die Vorstufe des stabilen Alkylkomplexes dabei nicht beobachtet werden.^[13] Darüber hinaus wurde ein zu **10** analoger Pt-Komplex, der durch Pt-H-Insertion in Methylacrylat gebildet wurde, beschrieben.^[14]

Wir haben somit ein Schlüsselintermediat der Heck-Reaktion in einem katalytisch brauchbaren System charakterisiert und den Eliminierungsschritt zum Alken direkt beobachtet. Weithin wird in Heck-Reaktionen eine stöchiometrische Menge Base verwendet, die einen intermediär gebildeten Hydrido-Pd-Komplex deprotonieren kann. Dies könnte aus zwei Gründen notwendig sein: um die zur oxidativen Addition befähigte Vorstufe zu regenerieren oder um eine Wechselwirkung mit dem Alken, wie sie hier beschrieben ist, auszuschließen. Weitere Arbeiten werden als Ziele haben, die Rolle der Base aufzuklären, eine enantioselektive Variante zu verwirklichen und den bisher nicht nachzuweisenden η^2 -Alkenkomplex vom Typ **11** zu charakterisieren.

Experimentelles

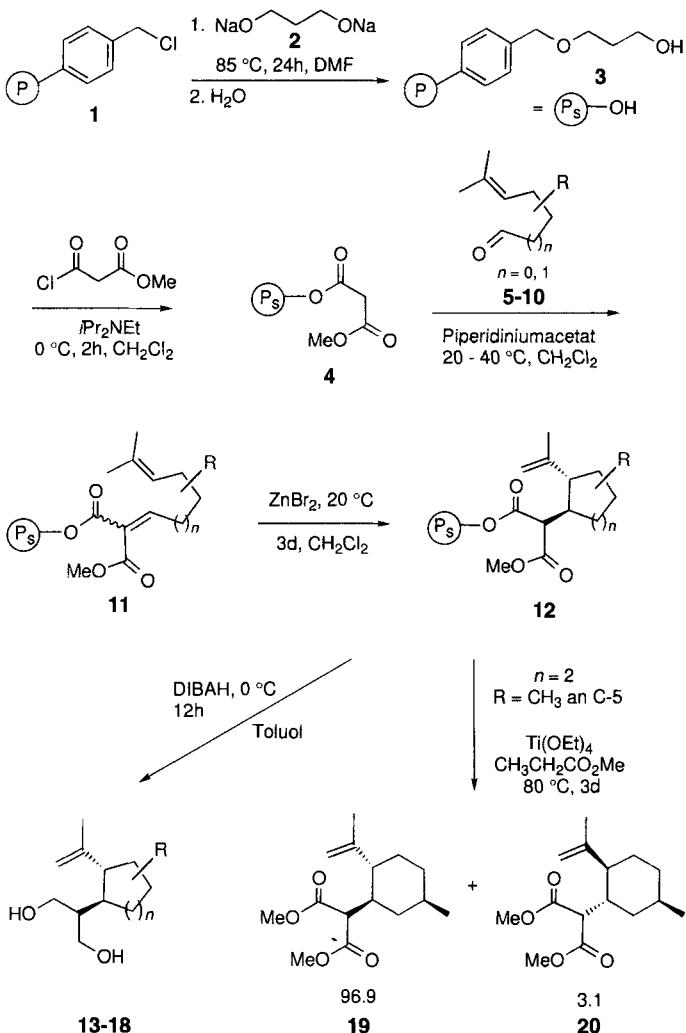
Das ^{13}C -markierte Methyl-2-phenylsulfinylpropanoat (Schema 2) wurde als $(\text{R}^*\text{R}^*)/(\text{R}^*\text{S}^*)$ -Gemisch mit $^{13}\text{CH}_3\text{I}$ nach der allgemeinen Vorschrift in Lit. [7] hergestellt und durch Chromatographie an Kieselgel (Ethylacetat: Petrolether 1:1) gereinigt. Ausbeute 51%, ^{13}C -NMR (125.7 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 8.6$, 9.3 ($^1\text{J}(\text{C},\text{H}) = 131$, $^2\text{J}(\text{C},\text{H}) = 3.5$ Hz (aus dem ^1H -NMR)). Die Thermolyse wurde in einem Kugelrohrofen bei 125°C innerhalb von 2 h unter Argon durchgeführt. Ausbeute 74%, $\delta_{\text{C}} = 130.8$ ($^1\text{J}(\text{C},\text{H}) = 160$, 160.6 , $^2\text{J}(\text{C},\text{H}) \approx 0$ Hz).

Eingegangen am 31. Oktober 1995 [Z 8516]

Stichworte: Heck-Reaktionen · Katalyse · NMR-Spektroskopie · Palladiumverbindungen

- [1] Neuere Übersichten: A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411; W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2–7; zur Anwendung in einer Totalsynthese von Taxol siehe J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886–1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723–1726.
- [2] K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4322–4323; Y. Sato, M. Mori, M. Shibasaki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 757–766; F. Ozawa, A. Kubo, Y. Matsumoto, T. Hayashi, E. Nishioka, K. Yanagi, K. Moriguchi, *Organometallics* **1993**, *12*, 4188–4196; A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949–6951.
- [3] Neuere Beispiele: K. Ohrai, K. Kondo, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11737–11748; F. Guillier, F. Nivoliers, A. Godard, F. Marsais, G. Queguiner, M. A. Siddiqui, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 292–296; E. D. Edstrom, Y. Wei, *ibid.* **1995**, *60*, 5069–5076; Y. Q. Mu, R. A. Gibbs, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5669–5672; T. Takahashi, H. Koga, H. Sato, T. Ishizawa, N. Taka, *Heterocycles* **1995**, *41*, 2405–2408.
- [4] J. M. Brown, P. J. Guiry, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 249–259.

- [5] Die Leitfähigkeiten wurden mit einem digitalen Leitfähigkeitsmeßgerät mit PlatinElektroden (PTI-18) gemessen. Der Wert war mit dem von [(dppf)-Rh(nbd)](OTf) in THF bei gleicher Temperatur ($A_m = 6.98 \text{ S cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$) vergleichbar.
- [6] Zur Struktur eines Aqua-Pd-Komplexes im Kristall siehe P. J. Stang, D. H. Cao, G. T. Poulter, A. M. Arif, *Organometallics* **1995**, *14*, 1110–1114.
- [7] A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics* **1995**, *14*, 1810–1817.
- [8] Bei der Zugabe vom Methyl-2-butenoat im Überschuß zu einer Lösung von **6** in THF bei -60°C zeigten sich im ^{31}P -NMR-Spektrum keine Veränderungen, was belegt, daß die Komplexbildung der Estercarbonylgruppe unwichtig ist.
- [9] B. M. Trost, K. K. Leung, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4197.
- [10] E. G. T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3051–3054; J. S. Kiji, T. Okano, T. Hasegawa, *J. Mol. Catal. A* **1995**, *97*, 73–77; N. A. Bumagin, V. V. Bykov, L. I. Sukhomlinova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 259–262; für ähnliche Beobachtungen bei Pd-katalysierten Aldol-Reaktionen siehe M. Sodeoka, K. Ohrai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2648–2649.
- [11] L. K. Johnson, C. M. Killian, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6414–6415.
- [12] Für analoge Zwischenstufen in der durch Pd-Komplexe katalysierten Copolymerisation von Alkenen mit CO siehe K. Nozaki, N. Sato, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9911–9912, zit. Lit.
- [13] J. M. Brown, J. J. Perez-Torrente, N. W. Alcock, H. J. Clase, *Organometallics* **1995**, *14*, 207–213.
- [14] R. J. Hinkle, P. J. Stang, A. M. Arif, *Organometallics* **1993**, *12*, 3510–3516.



Schema 1. Synthese des malonatfunktionalisierten Polymers **4** und Reaktionen mit den Aldehyden **5-10** zu den Cycloalkanen **13-20**. \textcircled{P} = Polymer, \textcircled{S} = spacer-modifiziertes Polymer.

(2 Äquiv.) lieferte das malonatfunktionalisierte Polymer **4**. Die Konzentration der Hydroxygruppen des spacermodifizierten Harzes **3** wurde nach dessen Veresterung mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin durch eine Bestimmung des Stickstoffgehalts des entstandenen Esters zu 0.75 mmol Hydroxygruppen pro Gramm Harz ermittelt. Zur Durchführung einer Zweikomponenten-Domino-Reaktion wurde **4** mit den Δ^5 - oder Δ^6 -ungesättigten Aldehyden **5-10** (3 Äquiv.) in Gegenwart von katalytischen Mengen an Piperidiniumacetat (0.1–0.2 Äquiv., 20°C , 1–3 h) und anschließend mit ZnBr_2 (1.1 Äquiv.) umgesetzt. Die primäre Knoevenagel-Reaktion zu **11** läuft im allgemeinen ohne Zusatz von Trockenmitteln ab; nur bei α -substituierten Aldehyden mußte in Gegenwart von Natriumsulfat bei höherer Temperatur (40°C) gearbeitet werden. Die nachfolgend durch intramolekulare En-Reaktion erhaltenen Cyclopentan- und Cyclohexaneinheiten in **12** lassen sich durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH; 4 Äquiv.) unter Bildung der Diole **13**^[14]–**18** sowie durch Umesterung in wasserfreiem Propionsäuremethylester als Lösungsmittel in Gegenwart von Titan(IV)-Ethanolat (1 Äquiv.)^[15] unter Bildung der substituierten Methylmalonate **19** und **20** vom Träger abspalten. In beiden Umsetzungen konnten die Produkte in guten Ausbeuten und mit hoher Reinheit sowie mit exzellenter einfacher und induzierter Diastereoselektivität erhalten werden (Tabelle 1). So betragen

Stereoselektive Festphasensynthese von Cyclopentanen und Cyclohexanen durch Mehrkomponenten-Domino-Reaktion – Aufbau einer Substanzbibliothek durch kombinatorische Chemie**

Lutz F. Tietze* und Adrian Steinmetz

Professor Burchard Franck zum 70. Geburtstag gewidmet

Trotz bemerkenswerter Erfolge des „rational drug design“ zur Entwicklung von neuartigen Substanzen mit interessanten biologischen Wirkungen kann auf das Zufalls-Screening zur Identifizierung von neuen Leitstrukturen nicht verzichtet werden. Daher kommt der Bereitstellung von chemischen Substanzbibliotheken immer noch eine große Bedeutung zu. Infolge der Entwicklung neuer, mit sehr geringen Substanzmengen auskommender Testverfahren zur Prüfung der biologischen Aktivität chemischer Verbindungen entstand die kombinatorische Chemie. Hierbei wird durch vielfältige Verknüpfung mehrerer unterschiedlicher Substrate – meist durch Festphasenreaktionen – in einem Ansatz eine Vielzahl von Produkten erhalten^[1]. Während es für die Synthese von Biopolymeren nach diesem Verfahren bereits zahlreiche Beispiele gibt^[2–4], sind für den Aufbau von niedermolekularen Verbindungen durch kombinatorische Verfahren nur wenige Resultate bekannt^[5–12]. Hier beschreiben wir eine Mehrkomponenten-Domino-Reaktion^[13] an einer festen Phase zum Aufbau von Diversomeren-Bibliotheken.

In kommerziell erhältliches Merrifield-Harz **1** (2.58 mmol Cl pro Gramm Harz, 2% DVB, Acros) wurde durch Umsetzung mit Dinatrium-1,3-propandiolat **2** (2 Äquiv.) und wäßrige Aufarbeitung ein Spacer mit einer freien Hydroxygruppe eingeführt, um eine gute Reaktivität der nachfolgend an das Polymer gebundenen Substrate zu gewährleisten (Schema 1). Anschließende Reaktion mit Malonsäuremonomethylesterchlorid

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. A. Steinmetz

Institut für Organische Chemie der Universität
Tammstraße 2, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. + 551/39-9476

[**] Wir danken der BASF AG und dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige Unterstützung.