

- [6] C. J. Harding, J. Nelson, *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *246*, 73.
 [7] R. Cortés, J. L. Pizarro, L. Lezama, M. I. Arriortua, T. Rojo, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2697.
 [8] G. De Munno, M. Julve, G. Viau, F. Lloret, J. Faus, D. Viterbo, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1931; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1807.
 [9] G. De Munno, T. Poerio, G. Viau, M. Julve, F. Lloret, Y. Journaux, E. Rivière, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 2587.
 [10] H. Fukui, M. Ito, Y. Moro-oka, N. Kitajima, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2868.
 [11] K. M. Adams, P. G. Rasmussen, W. R. Scheidt, K. Hatano, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 1892.
 [12] G. De Munno, M. Julve, J. A. Real, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *255*, 185.
 [13] M. E. Garcia Posse, M. A. Juri, P. J. Aymonig, O. E. Piro, H. A. Negri, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 948; S. Decurtins, H. W. Schmalz, P. Schneuwly, R. Oswald, *ibid.* **1993**, *32*, 1888; L. L. Koh, Y. Xu, A. K. Hsieh, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1994**, *50*, 884.
 [14] A. C. T. North, D. C. Philips, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1968**, *24*, 351.
 [15] SHELXTL-PLUS-Version-4.21/V. Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc., Madison, WI, USA, **1990**.
 [16] M. Nardelli, *Comput. Chem.* **1983**, *7*, 95.

Die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung – eine neue effiziente Synthese von *N*-Acylaminosäuren**

Matthias Beller,* Markus Eckert, Frank Vollmüller, Sandra Bogdanovic und Holger Geissler

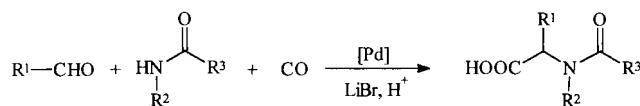
Racemische *N*-Acyl- α -aminosäuren sind eine Verbindungs-klasse, die als Chelatbildner, Detergentien und als Bohrhilfsmittel breite Anwendung findet.^[1] Enantiomerenreine nicht-natürliche Aminosäuren sind zudem in der Medizinischen Chemie als wichtige Elemente von Peptidmimetika von Bedeutung.^[2] Obwohl in den letzten Jahren asymmetrische Synthesen als Zugang zu Aminosäurederivaten intensiv untersucht wurden,^[3] wird keines der bekannten Verfahren industriell genutzt. In Zukunft kommt daher der Entwicklung technisch durchführbarer Multikomponentenreaktionen mit kostengünstigen Ausgangsmaterialien besonderes Gewicht zu.^[4] Ein gelungenes Beispiel einer atomeffizienten Dreikomponentenreaktion zur Darstellung von *N*-Acyl- α -aminosäuren aus Aldehyden, Amiden und Kohlenmonoxid ist die 1971 von H. Wakamatsu et al. erstmalig beschriebene Amidocarbonylierung (W-3-CR).^[5] Sie ist klassischen Syntheseverfahren ökonomisch und ökologisch überlegen, da kostengünstige Ausgangsmaterialien verwendet werden, und die Bildung von stöchiometrischen Mengen an Nebenprodukten unterbleibt. Die seit 25 Jahren ausschließlich mit Carbonylcobalt-Komplexen katalysierte Amidocarbonylierung von Aldehyden weist jedoch häufig mangelnde Produktselektivitäten aufgrund drastischer Reaktionsbedingungen und unzureichende Katalysatoraktivitäten auf, so daß eine technische Anwendung bisher nicht realisiert wurde.

Wir beschreiben hier, trotz bekannter Begründungen, wonach lediglich Carbonylcobalt-Komplexe als Katalysatoren wirksam sein sollten,^[6] die erfolgreiche und vorteilhafte Übertragung der Amidocarbonylierung auf Palladiumkatalysatoren (Schema 1).

* Prof. Dr. M. Beller, Dipl.-Chem. M. Eckert, Dipl.-Chem. F. Vollmüller Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München Lichtenbergstraße 4, D-85747 Garching
 Telefax: Int. +89/28913473
 E-mail: mbeller@arthur.anorg.chemie.tu-muenchen.de

Dr. S. Bogdanovic, Dr. H. Geissler
 Hoechst AG, Corporate Research & Technology, Frankfurt am Main

** Palladium-Catalyzed Reactions for Fine Chemical Synthesis, 1. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (BE 1931/1-1; BE 1931/1-2) gefördert. Wir danken der Hoechst AG für die Leihgabe eines Hochdruckreaktors.



Schema 1. Palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung; R¹, R², R³ = H, Aryl oder Alkyl; [Pd] z. B. PdBr₂ oder [Pd(PPh₃)₂Br₂].

Im Rahmen einer Studie zur Entwicklung neuer Katalysatoren für die Amidocarbonylierung^[7] untersuchten wir die Umsetzung von Isovaleraldehyd mit Acetamid und Kohlenmonoxid in Gegenwart verschiedener Metallkomplexe. Dabei zeigte sich, daß Palladium(II)-halogenide in Gegenwart von 2 Äquiv. Triphenylphosphoran grundsätzlich in der Lage sind, die Reaktion zu katalysieren. Im folgenden wurden in einem umfassenden Screening die charakteristischen Reaktionsparameter der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung bestimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1. Ausgewählte Versuche zur palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung [a].

Nr.	T [°C]	t [h]	Kat. [Mol-%]	LiBr [Mol-%]	H ₂ SO ₄ [Mol-%]	Ausb. [%] [d]
1[b]	120	12	5	—	—	76
2[b]	80	12	0.25	—	—	<5
3[b]	80	12	1	5	1	76
4[b]	80	12	0.25	5	—	20
5[b]	80	12	0.25	35	—	45
6[b]	80	12	0.25	35	1	92
7[c]	80	12	0.25	35	1	85
8[b]	120	60	0.001	35	1	25
9[b]	120	60	0.25	35	1	99

[a] Es wurden jeweils 25.0 mL einer 1 M-Lösung von Isovaleraldehyd und Acetamid in N-Methylpyrrolidon (NMP) mit Kohlenmonoxid umgesetzt. [b] Katalysator war *in situ* erzeugtes Dibromobis(triphenylphosphoran)palladium(II); 60 bar CO Druck. [c] Katalysator war Palladium(II)-bromid; 10 bar CO Druck. [d] Isolierte Ausbeute.

Überraschenderweise ist die Anwesenheit von Halogenidionen von essentieller Bedeutung für die Reaktion (Tabelle 1, Einträge 2, 4 und 5). Die Aktivitätsreihenfolge (I > Br > Cl) korreliert dabei qualitativ mit der C-X-Bindungsenergie. Ein synergistischer Effekt wird bei Zusatz einer starken Säure (wie H₂SO₄) als Cokatalysator beobachtet, die eine Verdopplung der Reaktionsgeschwindigkeit ohne eine Verringerung der Selektivität bewirkt (Tabelle 1, Eintrag 6). Als besonders geeignetes Lösemittel für die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung erwies sich N-Methylpyrrolidon (NMP), andere dipolare aprotische Solventien wie N,N-Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMAc) oder Dioxan können ebenfalls verwendet werden. In einer Temperatur- und Druckstudie wurde gefunden, daß eine Erhöhung der Temperatur über 130 °C und des Drucks über 60 bar CO keine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkt.

Mit den neuen Katalysatoren gelangen erstmals Amidocarbonylierungen unter sehr milden Bedingungen von 80 °C und 10 bar CO. (Tabelle 1, Eintrag 7). Als Katalysatorvorstufen konnten sowohl Palladium(II)- (z. B. PdBr₂, PdCl₂) wie auch Palladium(0)-Verbindungen (z. B. [Pd₂(dba)₃], dba = 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-on, [Pd(PPh₃)₄]) verwendet werden; Palladium(II)-bromid hat sich im Rahmen der Studie besonders bewährt. Dabei wurde mit einem Wert von 25 000 [mol Produkt/mol Pd-Kat.] die bisher beste Umsatzzahl (TON) und mit über 400 [mol Produkt/(mol Pd-Kat. h)] die beste katalytische Wechselfrequenz (TOF) für eine Amidocarbonylierung erhalten (Tabelle 1, Eintrag 8).

Um die breiten Anwendungsmöglichkeiten der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung zu verdeutlichen, wurde die Aldehyd- und die Amidkomponente variiert (Tabelle 2). Besonders hervorzuheben sind die guten bis sehr guten Ausbeuten für

Tabelle 2. Synthese von *N*-Acyl- α -aminoäuren durch palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung [a].

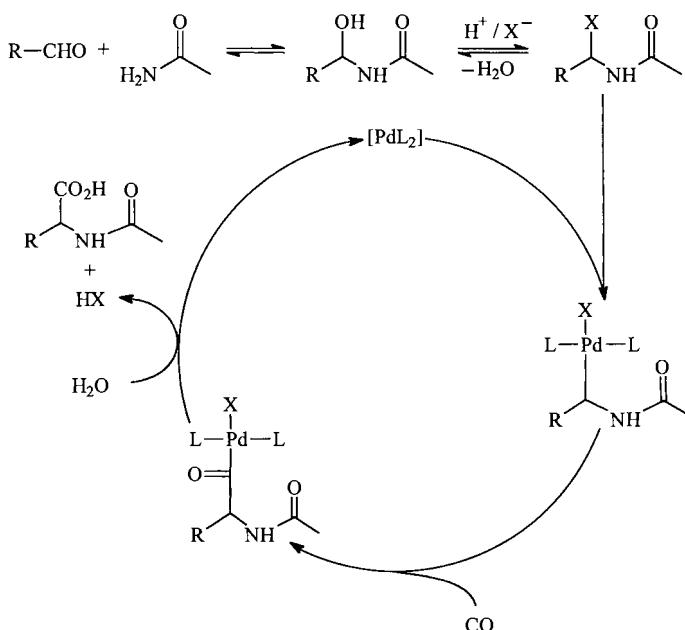
Verbindung		Ausb. [%] [b]
	1	99
	2	88
	3	75
	4	87
	5	85
	6	72
	7	86
	8	60
	9	55

[a] Es wurde jeweils 25.0 mL einer 1 M Lösung des Aldehyds und des Amids in *N*-Methylpyrrolidon (NMP), 0.25 Mol-% Dibrombis(triphenylphosphoran)-palladium(II), 1 Mol-% H_2SO_4 , 35 Mol-% LiBr mit 60 bar CO bei 120 °C in 12 h umgesetzt. [b] An isoliertem Produkt.

N-Acylarylglycin-Derivate wie *N*-Acetylphenylglycin **5** und *N*-Acetyl-*p*-methoxyphenylglycin **6**, und *N*-Benzoyl- α -aminoäure-Derivate wie *N*-Benzoylleucin **4**, *N*-Benzoylglycin **8** und *N*-Benzoylphenylalanin **9**. Beide Substanzgruppen konnten bisher nicht über die cobaltkatalysierte Amidocarbonylierung dargestellt werden.^[18] Damit eröffnet sich eine neue Synthesestrategie zur Darstellung nichtnatürlicher Arylglycine, die beispielsweise als Bestandteile von Antibiotika wie Vankomycin hochaktuell sind.^[19] Ebenso lassen sich *N*-Methylamide effizient in der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung in einer Stufe umsetzen, wie die Darstellung von *N*-Acetyl-*N*-methylleucin **2** und des Sarkonats *N*-Lauroyl-*N*-methylglycin **7** eindrucksvoll belegen. Im Gegensatz dazu ist unter Cobaltkatalyse eine zweistufige Reaktionsführung notwendig.^[10]

Obwohl tiefergehende mechanistische Untersuchungen noch nicht durchgeführt wurden, zeigen die bisherigen Ergebnisse, daß entscheidende Schritte im Mechanismus der Amidocarbo-

nylierung unter Palladiumkatalyse anders verlaufen als bei der cobaltkatalysierten Variante.^[6, 11] Da Benzaldehydderivate amidocarbonyliert werden konnten, muß die bei Cobaltkatalyse häufig diskutierte Enamid-Zwischenstufe unter Palladiumkatalyse prinzipiell nicht gebildet werden. Der starke Einfluß von Halogenid- und Säurezusatz sowie der Tatsache, daß sowohl Palladium(0)- wie auch Palladium(II)-Verbindungen als Katalysatorvorstufen verwendet werden können, läßt den in Schema 2



Schema 2. Postulierter Mechanismus für die palladiumkatalysierte Amidocarbonylierung.

formulierten Mechanismus plausibel erscheinen. In einer Reihe vorgelagerter Gleichgewichte entsteht aus dem Aldehyd und dem Amid intermedial ein Halbamidal, das unter nucleophiler Substitution ein α -Halogenamid bildet. Anschließend inseriert eine Palladium(0)-Spezies in einer oxidativen Addition in die Halogen-Kohlenstoff-Bindung des α -Halogenamids zu einem (1-Amidoalkyl)halogenopalladium(II)-Komplex. Unter CO-Insertion wandelt sich die Alkylpalladium-Spezies in den korrespondierenden Acylkomplex um. Die reduktive Eliminierung und Hydrolyse des Acylkomplexes führt zur Bildung der *N*-Acyl- α -aminoäure, und sowohl das Halogenidion als auch die Palladium(0)-Spezies werden zurückgebildet. Wie aus dem Mechanismusvorschlag hervorgeht, wird die Amidocarbonylierung unter Palladiumkatalyse mit reinem Kohlenmonoxid durchgeführt, wohingegen generell bei Cobaltkatalysatoren zusätzlich Wasserstoff (z. B. im Synthesegas) zur Katalysatoraktivierung benötigt wird. Dies bedeutet eine deutliche Vereinfachung der Prozeßführung im Hinblick auf eine kontinuierlich durchgeführte Amidocarbonylierung.

Mit der von uns beschriebenen Palladiumkatalyse werden die Nachteile der Amidocarbonylierung unter Cobaltkatalyse, wie zu geringe Katalysatoraktivität und drastische Reaktionsbedingungen, überwunden und entscheidende Lücken in der Anwendbarkeit dieser Reaktion geschlossen. Zudem hat man mit der palladiumkatalysierten Amidocarbonylierung nun erstmals Katalysatoren in der Hand, die über ihre Ligandensphäre steuerbar sind. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob auch eine asymmetrische Amidocarbonylierung realisiert werden kann.

Experimentelles

Für die Hochdruckreaktionen wurde ein 300-mL-Rührreaktor 4561 der Firma Parr mit magnetbetriebenem Propellerrührer verwendet. Allgemeine Arbeitsvorschrift: Es werden 25.0 mL einer 1 M Lösung des Aldehyds und des Amids in *N*-Methylpyrrolidon (NMP), 0.25 Mol-% [(PPh₃)₂PdBr₂], 1 Mol-% H₂SO₄, 35 Mol-% LiBr mit 60 bar CO bei 120 °C in 12 h umgesetzt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Hochvakuum abgetrennt und der Rückstand mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung aufgenommen und mit Chloroform und Essigsäureethylester gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Phosphorsäure auf pH 2 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird aus einem geeigneten Lösemittelgemisch umkristallisiert. Alle isolierten Verbindungen wurden NMR- und IR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch charakterisiert. Die Reinheit der Reaktionsprodukte beträgt nach HPLC-Analyse >98%.

Eingegangen am 2. November 1996 [Z 9727]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

Stichworte: Aminosäuren · Carbonylierungen · Homogene Katalyse · Multikomponentenreaktionen · Palladium

- [1] a) M. Baviere, B. Durif-Varambon (Institute Français du Pétrole), DE-3.514.329, 1985; *Chem. Abstr.* 1985, 103, 8767w; b) C. Theis, W. Latz (Hüls AG), DE-3.643.204, 1986; *Chem. Abstr.* 1988, 109, 170928v; c) J. J. Lin (Texaco Inc.), US-4.720.573, 1988; *Chem. Abstr.* 1988, 109, 38240k.
- [2] a) H. Kessler, *Angew. Chem.* 1993, 105, 572, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 543; b) J. Gante, *ibid.* 1994, 106, 1780–1802 bzw. 1994, 33, 1699–1721; c) A. Giannis, T. Kolter, *ibid.* 1993, 103, 1303–1326 bzw. 1993, 32, 1244.
- [3] a) U. Kazmaier, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3694; b) U. Kazmaier, A. Krebs, *Angew. Chem.* 1995, 107, 2213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2012; c) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Vol. 7 in *Organic Chemistry Series* (Hrsg.: J. E. Baldwin, P. D. Magnus), Pergamon Press, Oxford, 1989; d) R. M. Williams, M.-N. Im, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9276.
- [4] a) M. Beller, B. Cornils, C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal.* 1995, 104, 17–85; b) I. Ugi, *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* 1995, 44, 237–273; c) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Quo vadis?* in *Applied Homogeneous Catalysis with Metal Complexes* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, 1996.
- [5] a) H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971, 1540; b) I. Ojima, *Chem. Rev.* 1988, 88, 1011; c) J. F. Knifton, *Amidocarbonylation in Applied Homogeneous Catalysis with Metal Complexes* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, 1996.
- [6] J. Ojima, Z. Zhang, *Organometallics* 1990, 9, 3122–3127.
- [7] Wir danken E. Jägers (Hoechst AG) für erste Versuche zu Amidocarbonylierungen mit cobaltfremden Katalysatorsystemen; E. Jägers, H.-P. Koll (Hoechst AG), EP-338.330 1989; *Chem. Abstr.* 1990, 112, 77951z.
- [8] K. Izawa, *J. Synth. Org. Chem.* 1988, 46, 218–231.
- [9] a) D. L. Boger, R. M. Borzilleri, S. Nukui, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3561; b) K. Burgess, D. Lim, C. I. Martinez, *Angew. Chem.* 1996, 108, 1162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1077.
- [10] a) M. Beller, H. Fischer, P. Groß, T. Gerdau, H. Geissler, S. Bogdanovic (Hoechst AG), DE-4.415.712, 1995; *Chem. Abstr.* 1996, 124, 149264a; b) E. Drent, E. Kragtwijk (Shell), GB-2.252.770 1991; *Chem. Abstr.* 1993, 118, 39410 p.
- [11] a) J.-J. Parnaud, G. Campari, P. Pino, *J. Mol. Catal.* 1979, 6, 341; b) P. Magnus, M. Slater, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2829.

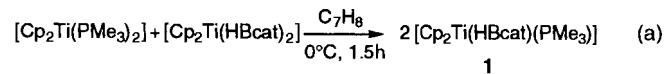
Synthese, Struktur und Reaktivität von $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{HBcat})(\text{PMe}_3)]$: ein Monoboran- σ -Komplex**

Clare N. Muhoro und John F. Hartwig*

Professor Walter Siebert zum 60. Geburtstag gewidmet

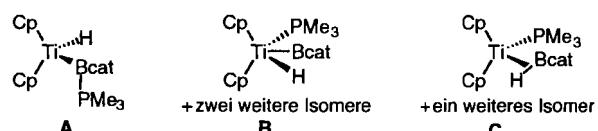
σ -Übergangsmetallkomplexe sind durch intermolekulare Koordination einer H-H-, Si-H- oder C-H-Bindung an ein Übergangsmetallzentrum charakterisiert.^{11–61} σ -Komplexe von Diwasserstoff und Silanen sind isoliert worden, solche von Alkanen konnten aber nur in Lösung durch Isotopenmarkierung und Messung des kinetischen Isotopeneffekts nachgewiesen werden.⁷⁷ Bis zu unserem Bericht über einen σ -Komplex mit zwei Boranliganden (3)¹⁸ gab es keine direkten Strukturinformationen über X-H- σ -Komplexe, in denen X ein Element der zweiten Periode ist, etwa B, C, N oder O. Verbindungen mit intramolekular koordinierten C-H-Bindungen, die häufig „agostische“ Komplexe genannt werden, waren bisher die besten Modelle für solche X-H- σ -Komplexe. Wir berichten nun über die Synthese, die Charakterisierung und die Reaktivität bemerkenswert einfacher Monoboran- σ -Komplexe des Typs $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{PMe}_3)(\text{HBR}_2)]$, an denen die Stabilität von Boran- σ -Komplexen deutlich wird, auch wenn keine B-B-Wechselwirkungen von der Art vorhanden sind, wie sie den Bis(boran)-komplex 3¹⁸ stabilisieren könnten.

Die Reaktion von $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{PMe}_3)_2]$ mit $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{HBcat})_2]$ [Gl. (a)] führt zu einer braunen Lösung, die **1** in 75% Ausbeute



enthält, wie ¹H-NMR-spektroskopisch unter Verwendung eines internen Standards gezeigt werden konnte. Beim Abkühlen der Toluollösung auf – 30 °C fiel **1** in etwa 46% Ausbeute spektroskopisch rein aus; die Verbindung wurde durch Umkristallisation aus Toluol weiter gereinigt. Im festen Zustand ist **1** unter Inertgas bei Raumtemperatur mehrere Stunden stabil, in Lösung dagegen zersetzt es sich im selben Zeitraum langsam.

Um die Bindungsweise des Boranliganden zu bestimmen, wurden an **1** umfangreiche NMR-Untersuchungen durchgeführt. Drei denkbare Strukturen von **1** sind in Schema 1 gezeigt.



Schema 1. Drei denkbare Strukturen von **1**.

Das ¹¹B-NMR-Signal bei δ = 64.2 liegt außerhalb des Bereichs, der für Lewis-Säure-Base-Komplexe von Boranen typisch ist. Das ³¹P{¹H}-NMR-Spektrum wies ein Singulett bei δ = 29.3 und das ¹H-NMR-Spektrum unter anderem ein breites Signal bei δ = – 9.8 auf. Letzteres wurde einem borgebundenen Was-

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

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (NYI Award program), dem von der American Chemical Society verwalteten Petroleum Research Fund, der Dreyfus Foundation (New Faculty and Camille Dreyfus Teacher-Scholar Award), DuPont (Young Faculty Award), Union Carbide (Innovative Recognition Award) und der Yale University (Junior Faculty Fellowship) unterstützt. J. F. H. ist Stipendiat der Alfred. P. Sloan Foundation.