

- beobachtete mit $F_o > 4\sigma(F_o)$, $R_1 = 0.046$, $wR_2 = 0.139$, 1176 Parameter. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden unter Verwendung von SHELXS-97 gelöst und mit Volle-Matrix-kleinste-Quadrat-Methoden mit SHELXTL 5.03 gegen F^2 verfeinert. Einige der Caesiumionen und Wassermoleküle waren fehlgeordnet, und während der letzten Stadien der Verfeinerung wurden teilweise besetzte Lagen eingeführt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76346 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-380219 angefordert werden.
- [14] F. Bottomley, C. P. Magill, B. Zhao, *Organometallics* **1990**, *9*, 1700–1701.
- [15] F. Bottomley, C. P. Magill, B. Zhao, *Organometallics* **1991**, *10*, 1946–1954.
- [16] F. Bottomley, P. D. Boyle, S. Karslioglu, *Organometallics* **1993**, *12*, 4090–4096.
- [17] F. Bottomley, *Organometallics* **1993**, *12*, 2653–2659.
- [18] C. E. Dubé, D. W. Wright, S. Pal, P. J. Bonitatebus, Jr., W. H. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3704–3716.
- [19] J. M. Clemente-Juan, E. Coronado, J. Galán-Mascarós, J. R., C. J. Gómez-García, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 55–63.
- [20] Weakley berichtete als erster über eine dreieckige, Tri-Keggin-artige Struktur eines Supramoleküls. Die Qualität eines Kristalls von $\text{Rb}_{15.6}\text{Co}_{0.2}[\text{P}_5\text{Co}_9\text{W}_{27}\text{O}_{119}\text{H}_1]\cdot3\text{H}_2\text{O}$ war für eine Kristallstrukturanalyse gerade eben ausreichend: T. J. R. Weakley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1406.
- [21] FT-IR-Spektren von festem **Cs-1**, $n\text{Bu}_4\text{N}-\mathbf{1}$, **Cs-3** und $(n\text{Bu}_4\text{N})_6[\text{H}_2\text{Nb}_6\text{Si}_2\text{W}_{18}\text{O}_{77}]n\text{Bu}_4\text{N}-\mathbf{3}$ enthalten breite Signale der Nb-O-Nb-Streckschwingungen bei 710, 698, 690 bzw. 690 cm^{-1} . Der Bereich der M-O-Streckschwingungen ist bei allen vier Verbindungen sehr ähnlich, was mit dem Vorliegen der Keggin-Struktur in Einklang ist.
- [22] M. K. Harrup, C. L. Hill, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *106*, 57–66.
- [23] M. K. Harrup, C. L. Hill, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 5448–5455.
- [24] M. Dabbabi, M. Boyer, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1976**, *38*, 1011–1014.

Rutheniumkatalysierte intermolekulare Hydroaminierung terminaler Alkine mit Anilinen: eine praktikable Synthese von aromatischen Ketiminien**

Makoto Tokunaga, Markus Eckert und
Yasuo Wakatsuki*

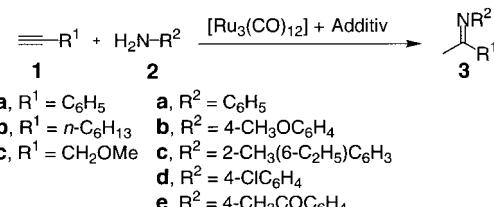
Aromatische Ketimine sind eine bedeutende Substanzklasse für die Herstellung einer Vielzahl von stickstoffhaltigen Verbindungen, wie tertiären^[1a] und sekundären Aminen,^[1b–d] Stickstoffheterocyclen,^[1e, 2e,g] Carbonsäureamiden,^[1f, 2f] β -Enaminoestern,^[1g] Aminoalkoholen,^[1h] α -Sulfinylketiminen^[1i] und vielen anderen.^[1j–l] Obwohl die Kondensation von Ketonen mit primären Aminen eine Lehrbuchsynthese zu Ketiminien ist, ist diese Vorschrift häufig für die Synthese von aromatischen Ketiminien ungeeignet, da aromatische Ketone und Aldehyde viel reaktionsträger als ihre aliphatischen

Verwandten sind, Methylketone neigen darüber hinaus zu Nebenreaktionen vom Aldoltyp.^[2a] Deshalb führt die Synthese von Iminen aus Acetophenon häufig zu unbefriedigenden Ergebnissen (z. B. maximal 40–55 % Ausbeute in der Reaktion mit Anilin^[2b,d–f, 3]). Aus diesen Gründen ist eine einfache und praktikable Syntheseroute zu aromatischen Ketiminien wünschenswert, die die klassische Keton-Amin-Kondensation ergänzt.

Die Hydroaminierung von Phenylacetylen und dessen Derivaten sollte einen günstigen Weg zu aromatischen Ketiminien eröffnen, insbesondere auch in Hinblick auf die Atomökonomie, da die stöchiometrische Bildung von Nebenprodukten vermieden wird.^[4] Verglichen mit *intramolekularen* Cyclisierungen^[5] gibt es nur wenige Verfahren für *intermolekulare* Hydroaminierungen von Alkinen, da diese besonders schwierig sind.^[4] Neben der etablierten stöchiometrischen Aminomerkurierungs/Reduktions-Methode^[7] sind lediglich die katalytischen Reaktionen unter Verwendung von Quecksilber oder Thallium^[6a,b] sowie mit den Metallocenen des Zirconiums,^[6c] einiger Lanthanoide^[6d,f] und Actinoiden^[6e] bekannt. Obwohl diese Katalysatoren an und für sich interessant sind, wird ihr Wert durch ihre Umwelttoxizität, ihre niedrige Aktivität und/oder ihre hohe Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit geschmälert.

Im folgenden stellen wir eine effiziente Synthese von aromatischen Ketiminien basierend auf einer Rutheniumcarbonyl-katalysierten, regioselektiven Hydroaminierung von terminalen Alkinen mit Anilinen vor. Die späten Übergangsmetalle erwiesen sich als Katalysatoren vorteilhaft gegenüber den frühen Übergangsmetallen, den Lanthanoiden und den Actinoiden, da aufgrund ihrer geringen Oxophilie ein breiteres Spektrum an Substraten eingesetzt werden kann als mit hochoxophilen Metallen. Nach unserem Wissen liegt bislang kein Bericht über eine *intermolekulare* Hydroaminierung von Alkinen durch späte Übergangsmetalle (eine Ausnahme bildet Quecksilber) vor, vermutlich weil diese eine sehr geringe Aktivität aufweisen (und zu niedrigen Umsatzzahlen (turnover number, TON) führen).^[8] Durch den Zusatz eines Additivs in geringer Menge zum katalytischen System gelang es uns nun, die Aktivität des Rutheniumkatalysators drastisch zu erhöhen: In vielen Fällen reichen 0.1 Mol-% Katalysator vollkommen aus. Darüber hinaus kann die Reaktion an der Luft und ohne Lösungsmittel durchgeführt werden, so daß keine Schutzgasatmosphäre oder wasserfreie Bedingungen erforderlich sind.

Wir begannen unsere Suche nach einem brauchbaren Katalysatorsystem für die Hydroaminierung mit der Addition von Anilin **2a** an Phenylacetylen **1a** als Standardreaktion (Schema 1). Rutheniumphosphankomplexe, die mit Erfolg in



Schema 1. Rutheniumkatalysierte Hydroaminierung terminaler Alkine mit Anilinen.

[*] Dr. Y. Wakatsuki, Dr. M. Tokunaga, Dr. M. Eckert^[+]

The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)
Wako-shi, Saitama, 351-0198 (Japan)
Fax: (+81) 48-462-4665
E-mail: waky@postman.riken.go.jp

[+] Neue Adresse:
Bayer AG, D-51368 Leverkusen

[**] Wir danken der Studienstiftung des deutschen Volkes für ein Stipendium an M.E.

Anti-Markovnikov-Hydratisierungen^[9a] und Homodimerisierungen^[9b] von Alkinen sowie in dehydrierenden Silylierungen von Alkenen^[9c] verwendet werden, zeigten nur geringe Aktivität. Nur wenig bessere Resultate wurden mit dem Rutheniumcarbonylcluster $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ erzielt.^[10] Allerdings fanden wir eine drastische Aktivitätszunahme, wenn $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ mit einer geringen Menge einer Säure oder deren Ammoniumsalz eingesetzt wurde. So war die Reaktion mit nur 0.1 Mol-% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und 0.3 Mol-% NH_4PF_6 bei 100 °C bereits nach 12 h beendet, wobei die Ausbeute an **3** 84% (GC) betrug; ohne Additivzusatz wurde das Produkt unter den gleichen Bedingungen nur in 2.6% Ausbeute erhalten. Der Effekt von Additiven in dieser Reaktion ist in Tabelle 1 anhand der GC-Ausbeuten an **3** dargestellt.

Tabelle 1. Hydroaminierung von **1a** mit **2a**, katalysiert durch $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und Additive.^[a]

Additiv ([Mol-%])	Ausb. ^[b] [%]	Additiv ([Mol-%])	Ausb. ^[b] [%]
–	1.6	NH_4BF_4 (0.3)	56
$\text{NH}_4(\text{CF}_3\text{SO}_3)$ (0.3)	44	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.3)	71
aq. HPF_6 (0.3)	78	$\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{PhNH}_2$ (0.15)	14
$\text{NH}_4\text{PF}_6^{[c]}$ (0.1)	19	NH_4I (0.3)	4.2
$\text{NH}_4\text{PF}_6^{[c]}$ (0.2)	53	aq. HCl (0.3)	9.6
$\text{NH}_4\text{PF}_6^{[c]}$ (0.3)	52	aq. HCl (3.0)	4.2
$\text{NH}_4\text{PF}_6^{[c]}$ (0.3)	84 ^[d]	NH_4Cl (0.3)	9.3
$\text{NH}_4\text{PF}_6^{[c]}$ (0.3)	92 ^[e]	$\text{HCl} \cdot \text{PhNH}_2$ (0.3)	7.7
$\text{NH}_4\text{PF}_6^{[c]}$ (0.6)	50	MeSO_3H (0.3)	48
$\text{NH}_4\text{PF}_6^{[c]}$ (1.5)	53	CF_3COOH (0.3)	26
$\text{NH}_4\text{PF}_6^{[c]}$ (3.0)	49	ClCH_2COOH (0.3)	17
KPF_6 (0.3)	1.5	NH_4F (0.3)	4.5
NMe_4PF_6 (0.3)	1.5	$\text{HF} \cdot \text{PhNH}_2$ (0.3)	29
$\text{NMe}_4\text{PF}_6 + \text{HCl}$ (0.3)	19	aq. HF (0.3)	11
aq. HBF_4 (0.1)	24	aq. HF (Überschuß)	46
aq. HBF_4 (0.2)	64	PhCOOH (0.3)	2.7
aq. HBF_4 (0.3)	67		

[a] Die Reaktionen wurden mit 1 g **1a**, 1.1 Äquiv. **2a**, 0.1 Mol-% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und dem Additiv in CH_3OH (1 mL) bei 100 °C durchgeführt.

[b] GC-Ausbeute nach 3 h, falls nichts anderes angegeben. [c] Das Referenzexperiment mit NH_4PF_6 ohne $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ führte zu keiner detektierbaren Produktmenge. [d] Nach 12 h. [e] Ausbeute an isoliertem Produkt im 50-g-Ansatz ohne Lösungsmittel, siehe *Experimentelles*.

Die starken Säuren HPF_6 und HBF_4 sowie ihre Ammoniumsalze waren die effektivsten Zusätze.^[11] Es wurden Ausbeuten von 50–78% in 3 h bei 100 °C erzielt. Geringere Effekte wurden mit abnehmender Säurestärke der Additive festgestellt: MeSO_3H , CF_3COOH , ClCH_2COOH und PhCOOH gaben Ausbeuten von 48, 26, 17 bzw. 2.7%. Trotzdem ist die Wirkung des Zusatzes nicht allein eine einfache Funktion der Säurestärke, denn wäßrige HCl , NH_4Cl und NH_4I führten nur zu sehr geringen Geschwindigkeits erhöhungen. Ausgenommen NH_4F , das die Reaktion aufgrund seiner geringen Löslichkeit nur schwach beschleunigte, scheint der Effekt von Fluorwasserstoff und seinen Salzen stärker zu sein als der der Chloride und Iodide. Interessanterweise hatten KPF_6 und NMe_4PF_6 überhaupt keinen Einfluß. Die Zugabe von HCl zu NMe_4PF_6 stellte die Wirkung jedoch wieder her und gab ein besseres Ergebnis als jedes der beiden Additive für sich allein.

Der Einfluß der zugesetzten Menge der Additive auf die Ausbeute wurde für NH_4PF_6 und HBF_4 untersucht. Wie Tabelle 1 zeigt, reichten 0.2 Mol-% des Additivs bei 0.1 Mol-% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ für die maximale Aktivität völlig aus, eine Erhöhung der Menge dieser Zusätze führte zu keiner Verbesserung.

Was das Lösungsmittel anbetrifft, so wurden bei den Reaktionen in Methanol, 2-Propanol, Toluol und THF sehr ähnliche Ergebnisse erhalten. Wir fanden die höchste Reaktionsgeschwindigkeit bei Durchführung der Reaktion ganz ohne Lösungsmittel. Es zeigte sich, daß mit **1a** in geringem Überschuß (1.2 Äquiv.) gegenüber **2a** häufig bessere Resultate erzielt wurden als bei strikt äquimolarem Verhältnis. Weiterhin stellte sich heraus, daß es keinen Unterschied macht, ob man die Reaktion unter Argon oder an Luft durchführt.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Reaktion im 50-g-Maßstab durchgeführt, um die Praktikabilität des gefundenen Systems zu testen. In einem offenen 100-mL-Einhalskolben wurden die reinen Substrate, 0.1 Mol-% $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und 0.3 Mol-% NH_4PF_6 eingewogen. Nachdem die Reaktionsmischung 3 h bei 100 °C gerührt worden war, wurde das Imin **3** einfach aus dem Kolben abdestilliert; es wurde so mit >99% Reinheit in 92% Ausbeute erhalten (TON = 300 pro Ru-Atom).

Das vorliegende Hydroaminierungssystem kann ebenfalls auf Reaktionen von substituierten Anilinen mit Phenylacetylen angewendet werden (Tabelle 2, Nr. 1–4).^[12] Anilin **2b** mit einem elektronenschiebenden Substituenten reagiert leicht, während sterisch gehinderte Aniline (**2c**) oder solche mit elektronenziehenden Substituenten (**2d, e**) höhere Katalysatormengen benötigen. Es soll hier nicht unerwähnt bleiben, daß das aromatische Imin aus **1a** und **2e** besonders schwierig über die herkömmliche Dehydratisierungskondensation von Acetophenon und **2e** zu synthetisieren ist, da **2e** leicht durch Selbstkondensation polymerisiert.

Die Herstellung von nichtaromatischen Ketiminien durch die Verwendung von aliphatischen 1-Alkinen führte nur zu mäßigem Erfolg (Tabelle 2, Nr. 5, 6). Die aliphatischen

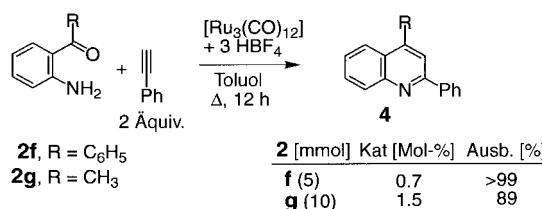
Tabelle 2. Hydroaminierung von **1** mit **2**, katalysiert durch $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ und Additive.

Nr.	Alkin ([mmol])	Amin ([mmol])	Kat. ([Mol-%]) Additiv ([Mol-%])	Lösungsm. ([mL])	T [°C] t [h]	Ausb. [%]
1	1a (12)	2b (10)	$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (0.1) NH_4PF_6 (0.3)	–	100 3	95 ^[b]
2	1a (28)	2c (20)	$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (0.7) $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (2.1)	–	100 12	89 ^[a]
3	1a (24)	2d (20)	$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (0.2) NH_4PF_6 (0.6)	–	100 3	88 ^[a]
4	1a (15)	2e (5)	$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (1.0) $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (3.0)	–	100 12	80 ^[c,d]
5	1b (30)	2a (20)	$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (0.5) NH_4PF_6 (1.5)	MeOH (3.0)	100 12	63 ^[a]
6	1c (10)	2c (5)	$[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ (1.0) $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (3.0)	Toluol (0.7)	100 12	41 ^[c]

[a] Isoliert durch Destillation. [b] Isoliert durch Umkristallisation. [c] Bestimmt durch GC-Analyse. [d] 3:2-Mischung aus den geometrischen Isomeren: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.77, 2.47$ (s, 1.2 H), 2.16, 2.51 (s, 1.8 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 165.4, 167.0, 196.8, 196.9$.

Acetylene **1b** und **c** waren gegenüber Anilin weniger reaktiv als **1a**, und verlängerte Reaktionszeiten resultierten in teilweiser Zersetzung des gebildeten Imins. Nichtsdestotrotz konnte die Nützlichkeit der Methode für die Herstellung des Imins aus **1c** und **2c** (Tabelle 2, Nr. 6) demonstriert werden, das ein Synthesewischenprodukt von Metolachlor^[13] ist, einem der am häufigsten eingesetzten Herbizide.

Als eine Anwendung des vorliegenden Katalysatorsystems für aromatische Ketimine wurde eine neue Zweikomponentensynthese von Chinolinen (Schema 2) untersucht. Der Chinolin-Grundkörper ist in zahlreichen Naturstoffen, Pharmazeutika und Farbstoffen vorhanden,^[14a] und die Synthese dieser wichtigen Struktur ist von aktuellem Interesse.^[14b] Bei der Reaktion von *o*-Benzoyl- (**2f**) sowie *o*-Acetylaniilin (**2g**) mit zwei Äquivalenten **1a** wurden die 2,4-disubstituierten Chinoline **4** in guten bis quantitativen Ausbeuten gebildet. Die Ausbeuten, die mit unserer Methode erhalten wurden (Schema 2), übertreffen die der entsprechenden Friedländer-Synthese, die von *o*-Acylanilinen und Ketonen ausgeht.^[15]



Schema 2. Rutheniumkatalysierte Zweikomponentensynthese von 2,4-disubstituierten Chinolinen.

Der Reaktionsmechanismus der hier vorgestellten Hydroaminierung, im besonderen der Grund für den bemerkenswerten Beschleunigungseffekt der Additive, bleibt noch zu klären. Die Befunde, daß NH₄PF₆ und wäßrige HPF₆ effiziente Additive sind, wohin entgegen NMe₄PF₆ vollkommen ineffektiv ist, legt den Schluß nahe, daß Protonen eine wichtige Rolle spielen. Aber auch die konjugierte Base muß von Bedeutung sein, da wäßrige HCl nur einen sehr geringen positiven Effekt aufwies. Lavigne et al. berichteten, daß Halogenide und ihre Salze Substitutionen an [Ru₃(CO)₁₂] fördern.^[16]

Experimentelles

Die katalytische Reaktion benötigt keine speziellen Vorkehrungen, um Luft und Feuchtigkeit aus dem System zu entfernen.

Acetophenon-N-phenylimin: Eine Mischung aus Phenylacetylen (36.8 g, 0.360 mol), Anilin (27.9 g, 0.300 mol), [Ru₃(CO)₁₂] (0.192 g, 0.300 mmol) und NH₄PF₆ (0.147 g, 0.900 mmol) wurde 3 h bei 100 °C gerührt; anschließend wurde das Imin unter vermindertem Druck abdestilliert^[17] (Sdp. 90–95 °C, 0.1 Torr; 53.7 g, 0.275 mol, 92 %).

2,4-Diphenylchinolin: Eine Mischung aus Phenylacetylen (1.02 g, 10.0 mmol), 2-Aminobenzophenon (0.986 g, 5.00 mmol), [Ru₃(CO)₁₂] (22.4 mg, 0.035 mmol), 48proz. wäßriger HBF₄ (14 µL, 0.105 mmol) und Toluol (3 mL) wurde 12 h bei 160 °C gerührt. Das Wasser wurde azeotrop entfernt. Die Produkte wurden an Kieselgel säulenchromatographisch getrennt (Hexan/CH₂Cl₂, 3/1), wobei 2,4-Diphenylchinolin (1.41 g, 5.00 mmol, >99 %) erhalten wurde.

Eingegangen am 22. Juni 1999 [Z13606]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3222–3225

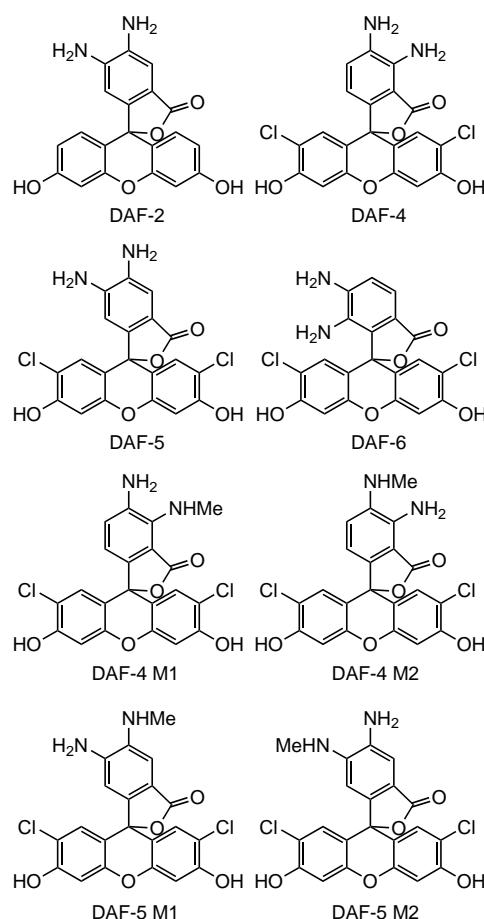
Stichwörter: Alkine · Aminierungen · Homogene Katalyse · Ruthenium

- [1] a) I. Shibata, T. M. Kawakami, D. Tanizawa, T. Suwa, E. Sugiyama, H. Matsuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 383–385; b) T. Tsukinoki, Y. Mitoma, S. Nagashima, T. Kawaji, I. Hashimoto, M. Tashiro, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8873–8876; c) Review: S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094; d) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1993**, S. 82–85, 130–131; e) Übersichtsartikel: J. S. Sandhu, B. Sain, *Heterocycles* **1987**, *26*, 777–818; f) H. Okamoto, S. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2128–2130; g) S. Fustero, M. G. de la Torre, V. Jofré, R. P. Carlon, A. Navarro, A. S. Fuentes, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8825–8836; h) D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7761–7768; i) J. L. G. Ruano, A. Lorente, J. H. R. Ramos, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2437–2450; j) G. C. Martin, J. M. Boncella, E. J. Wucherer, *Organometallics* **1991**, *10*, 2804–2811; k) M. Sato, N. Kitazawa, S. Nagashima, K. Kano, C. Kaneko, *Chem. Lett.* **1992**, 485–488; l) J. Barluenga, H. Cuervo, B. Olano, S. Fustero, V. Gotor, *Synthesis* **1986**, 469–473.
- [2] a) R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489–510; b) G. Raddelien, *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 2476–2480; c) K. Taguchi, F. H. Westheimer, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570–1572; d) J. J. Eisch, R. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1848–1852; e) A. Cobas, E. Guitián, L. Castedo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3113–3117; f) P. Nongkunsarn, C. A. Ramsden, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3805–3830; g) H. Heaney, M. T. Simcox, A. M. Z. Slawin, R. G. Giles, *Synlett* **1998**, 640–642; h) M. Periasamy, G. Srinivas, P. Bharathi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4204–4205.
- [3] Die Ausbeuten konnten durch den Einsatz großer Mengen Molekularsieb^[2c,g] oder TiCl₄/Et₃N (50 Mol-%/200 Mol-%)^[2h] verbessert werden; diese Bedingungen sind allerdings nicht für größere Ansätze geeignet.
- [4] T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675–703; R. Dorta, P. Egli, F. Zürcher, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10857–10858; M. Beller, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2306–2308; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2225–2227; M. Beller, C. Breindl, T. H. Riermeier, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3571–3573; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3389–3391; M. Meguro, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5421–5424; V. M. Arredondo, S. Tian, F. E. McDonald, T. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3633–3639.
- [5] a) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, *25*, 297–300; b) Y. Fukuda, S. Matsubara, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5812–5816; c) P. L. McGrane, M. Jensen, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5459–5460; d) A. M. Baranger, P. J. Walsh, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2753–2763; e) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9295–9306; f) T. E. Müller, A.-K. Pleier, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 583–587.
- [6] a) J. Barluenga, F. Aznar, R. Liz, R. Rodés, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2732–2737; b) J. Barluenga, F. Aznar, *Synthesis* **1975**, 704–705; c) P. J. Walsh, A. M. Baranger, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1708–1719; d) Y. Li, T. J. Marks, *Organometallics* **1996**, *15*, 3770–3772; e) A. Haskel, T. Straub, M. S. Eisen, *Organometallics* **1996**, *15*, 3773–3775; f) Y. Li, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1757–1771.
- [7] R. C. Larock, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 28–38; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 27–37.
- [8] Eine intermolekulare Reaktion mit [Ru₃(CO)₁₂] mit nur geringen TON-Werten wurde kürzlich vorgestellt: Y. Uchimaru, T. Takahashi, T. Murakami, K. Taguchi, The 74th Annual Meeting of the Japanese Chemical Society, Kyoto (Japan), **1998**.
- [9] a) M. Tokunaga, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3024–3027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2867–2869; b) Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, N. Kumegawa, T. Satoh, J. Y. Satoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9604–9610; c) T. Mise, Y. Takaguchi, T. Umemiya, S. Shimizu, Y. Wakatsuki, *Chem. Commun.* **1998**, 699–700.
- [10] Der Komplex war in der intramolekularen Hydroaminierung nur mäßig aktiv.^[5f]
- [11] Das Katalysatorsystem aus HBF₄·OEt₂ und kationischen Rhodiumkomplexen katalysiert die anti-Markovnikov-Hydroaminierung von

- Styrol: M. Beller, H. Trauthwein, M. Eichberger, C. Breindl, J. Herwig, T. E. Müller, O. R. Thiel, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1306–1319.
 [12] Das Imin aus 4-Methoxyoxycarbonylanilin und **1a** wurde erfolgreich über diese Methode hergestellt, wohingegen die gewöhnliche Keton-Amin-Kondensation nicht zu befriedigenden Ausbeuten an Produkt führte: F. Takei, K. Yanai, K. Onitsuka, S. Takahashi, *Chem. Eur. J.*, im Druck.
 [13] F. Spindler, B. Pugin, H.-U. Blaser, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 561–562; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 558–559.
 [14] a) M. Balasubramanian, J. G. Keay in *The Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 5 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Elsevier, Oxford, **1996**, S. 246–300; b) G. Jones in *The Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 5 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Elsevier, Oxford, **1996**, S. 167–243.
 [15] C.-C. Cheng, S.-J. Yan, *Org. React.* **1982**, 28, 37–201; für **4f** und **4g** wurden Ausbeuten von 67 bzw. 55% angegeben.
 [16] G. Lavigne, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 917–930.
 [17] Die Destillation benötigte bei dieser Ansatzgröße 1 h. Längere Destillationszeiten führten zu niedrigeren Ausbeute an isoliertem Produkt (<90%).

Bildung dieser funktionellen Gruppen reagieren. Aus diesem Grund sind nur wenige Reaktionen für diese Anwendung geeignet. Kürzlich wurde über Fluoreszenzsonden für NO (FNOCTs, fluorescent nitric oxide cheletropic traps) berichtet.^[2] Diese reagieren mit NO unter Bildung von nichtfluoreszierenden Verbindungen, die durch in vivo vorkommende Verbindungen wie Ascorbinsäure unter Bildung fluoreszierender Derivate reduziert werden. Sie wurden bisher jedoch noch nicht in biologischen Experimenten eingesetzt.

Wir haben Diaminofluoresceine (DAFs) wie DAF-2 (Schema 1) als Fluoreszenzindikatoren für NO entwickelt.^[3, 4] Die DAFs reagieren nicht direkt mit NO, sondern mit NO⁺-Äquivalenten wie N₂O₃, dem Anhydrid der Salpetrigsäure,



Schema 1. Strukturformeln der fluoreszierenden NO-Sensoren. DAF-2 und DAF-4 wurden bereits früher beschrieben.^[3]

die bei der Autoxidation von NO gebildet werden. Unter aeroben Bedingungen können die DAFs das NO durch Nitrosierung und Dehydrierung unter Bildung stark fluoreszierender Triazol-Fluoresceine (DAF-Ts) abfangen. Dieser Mechanismus ist vorteilhaft, weil er die Signaltransduktion nicht stört, hat aber Nachteile bezüglich der Empfindlichkeit. Unter physiologischen Bedingungen werden in Abwesenheit von NO keine DAF-Ts gebildet, weswegen die DAFs für den direkten Nachweis des von den Zellen hergestellten NO eingesetzt werden können. Bei der Verwendung von DAF-2 für die NO-Detektion in vaskulären Endothelzellen ergibt

Fluoreszenzindikatoren für die Verfolgung der Stickstoffmonoxid-Bildung**

Hirotatsu Kojima, Yasuteru Urano, Kazuya Kikuchi, Tsunehiko Higuchi, Yasunobu Hirata und Tetsuo Nagano*

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Signalmolekül im lebenden Organismus.^[1] Viele der für NO vorgeschlagenen Funktionen werden jedoch noch kontrovers diskutiert, weil direkte Beweise hierfür fehlen. Der Einsatz von NO-sensitiven Fluoreszenzindikatoren mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung in Kombination mit der Fluoreszenzmikroskopie sollten dieses Problem lösen können. Für die Entwicklung einer NO-Sonde wird eine Reaktion benötigt, bei der NO direkt abgefangen wird; allerdings weist NO selbst nur geringe Reaktivität gegenüber organischen Verbindungen auf. Außerdem löscht eine Nitroso- oder Nitrogruppe im allgemeinen die Fluoreszenz, wenn Farbstoffe mit NO unter

[*] Prof. T. Nagano, H. Kojima, Dr. Y. Urano, Dr. K. Kikuchi, Dr. T. Higuchi

Graduate School of Pharmaceutical Sciences
University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 (Japan)
Fax: (+81)3-5841-4855

E-mail: tlong@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Dr. Y. Hirata
The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine
University of Tokyo

[**] Diese Arbeit wurde durch JSPS Research Fellowships for Young Scientists und durch Grants-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas (Nr. 09304061, 10169215 und 10557243) des japanischen Ministeriums für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert. Die Autoren danken Frau M. Morita für ihre Hilfe bei der Herstellung der Zellkulturen von Rinderaorten-Endothelzellen.

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