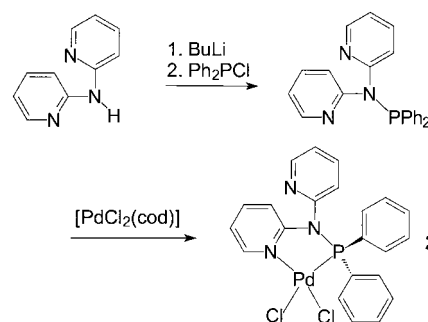


- [1] W. Kaminsky, M. Arndt, in *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Vol. 5 (Hrsg.: G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, S. 2405.
- [2] *Ziegler Catalysts: Recent Scientific Innovations and Technological Improvements* (Hrsg.: G. Fink, R. Mühlhaupt, H. H. Brintzinger), Springer, Heidelberg, **1995**.
- [3] E. Magni, G. A. Somorjai, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 14786.
- [4] E. Magni, G. A. Somorjai, *Catal. Lett.* **1995**, *35*, 205.
- [5] M. Boero, M. Parrinello, H. Weiss, S. Hüfner, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 5096.
- [6] C. Martinsky, C. Minot, J. M. Ricart, *Surf. Sci.* **2001**, *490*, 237.
- [7] T. A. Korányi, E. Magni, G. A. Somorjai, *Top. Catal.* **1999**, *7*, 179.
- [8] J. Schmidt, T. Risse, H. Hamann, H.-J. Freund, *J. Chem. Phys.*, im Druck.
- [9] U. Thewalt in *Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie*, Vol. 40, Teil 1, Springer, Heidelberg, **1977**.
- [10] H. de Vries, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1961**, *80*, 866.
- [11] C. Beermann, H. Bestian, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 618.
- [12] F. S. D'yachowskii, N. E. Khrushch, A. E. Shilov, *Kinet. Catal.* **1968**, *9*, 831.
- [13] D. H. Fairbrother, J. G. Roberts, S. Rizzi, G. A. Somorjai, *Langmuir* **1997**, *13*, 2090.
- [14] E. Magni, G. A. Somorjai, *Surf. Sci.* **1997**, *377–379*, 824.
- [15] S. H. Kim, G. A. Somorjai, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 3922.
- [16] T. Shiga, H. Yamao, A. Lund, *Z. Naturforsch. A* **1974**, *29*, 653.
- [17] P. B. Ayscough, C. Thomson, *Trans. Faraday Soc.* **1962**, *58*, 1477.
- [18] R. L. Morehouse, J. J. Christiansen, W. Gordy, *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 1751.
- [19] K. Toriyama, M. Iwasaki, K. Nunome, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 1968.
- [20] H. Schlienz, M. Beckendorf, U. J. Katter, T. Risse, H.-J. Freund, *Phys. Rev. Lett.* **1995**, *74*, 761.
- [21] J. Schmidt, Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, **2001**.

die eingesetzten Methoden zu einer Effizienzsteigerung: Durch die Kombination von Aminosäuren oder Nucleotiden wird mithilfe eines vielfältigen Methoden-Repertoires<sup>[4]</sup> eine Fülle von Verbindungen generiert,<sup>[1]</sup> und die Parallelisierung oder Miniaturisierung materialwissenschaftlicher Bibliotheken ermöglicht drastische Zeiteinsparungen.<sup>[5]</sup> In der Katalyseforschung jedoch bereitet die Herstellung von Homogenkatalysator-Bibliotheken mit Synthesestrategien der Organometallchemie Probleme. Wir berichten hier über eine neuartige Ligandenklasse, die P-funktionalisierten Aminopyridine, die effizient und in großer Vielfalt durch Parallelsynthese unter Luftausschluss hergestellt werden können. Diese Liganden bilden mit Metallen der Gruppe 10 C(Aryl)-Cl-Aktivierungskatalysatoren für die Suzuki-Reaktion.

Di(2-pyridyl)amin reagiert mit BuLi und Chlordiphenylphosphan in hohen Ausbeuten zu **1** (Schema 1). Die Umsetzung von **1** mit [PdCl<sub>2</sub>(cod)] (cod = Cyclooctadien) ergibt



Schema 1. Synthese von **1** und **2**.

## Kombinatorische Bibliotheken mit P-funktionalisierten Aminopyridinen – Liganden zur Herstellung effizienter C(Aryl)-Cl-Aktivierungskatalysatoren\*\*

Thomas Schareina und Rhett Kempe\*

Die Prinzipien der Kombinatorischen Chemie werden heute routinemäßig zum Auffinden von Leitstrukturen in pharmazeutischen Unternehmen angewendet.<sup>[1]</sup> Derartige Methoden hielten kürzlich auch Einzug in Bereichen wie Materialwissenschaften<sup>[2]</sup> und Katalyseforschung.<sup>[3]</sup> Sowohl in der Biochemie als auch in den Materialwissenschaften führten

nahezu quantitativ laut NMR den Komplex **2**, dessen Molekülstruktur durch Röntgenkristallstrukturanalyse<sup>[6]</sup> bestimmt wurde (Abbildung 1). **1** koordiniert an das Palladiumatom unter Bildung eines fünfgliedrigen Ringes. Die für **2** bestimmten Bindungslängen und -winkel stehen in Einklang mit denen anderer P,N-Liganddichlorpalladiumkomplexe.<sup>[7]</sup> Liganden wie **1** und Komplexe oder Präkatalysatoren wie **2** sollten einfach und in großer Vielfalt durch Parallelsynthese zugänglich sein.<sup>[8]</sup> Viele Bipyridylamine, 2-Aminopyridine<sup>[9]</sup>

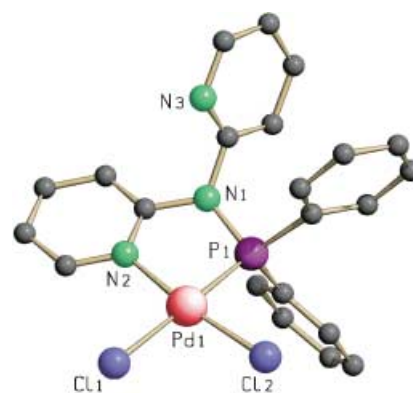


Abbildung 1. Molekülstruktur von **2**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: N1-P1 1.702(5), N2-Pd1 2.053(5), P1-Pd1 2.1951(15), Cl1-Pd1 2.3731(14), Cl2-Pd1 2.303(2); N2-Pd1-P1 83.15(14), P1-Pd1-Cl2 89.52(6), N2-Pd1-Cl1 95.00(14), Cl2-Pd1-Cl1 92.36(6).

[\*] Prof. Dr. R. Kempe  
Universität Oldenburg  
Postfach 2503, 26111 Oldenburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 441-798-3352  
E-mail: kempe@uni-oldenburg.de

Prof. Dr. R. Kempe, Dr. T. Schareina  
Institut für Organische Katalyseforschung  
Buchbinderstraße 5–6, 18055 Rostock (Deutschland)

[\*\*] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, der Degussa AG, der Karl-Winnacker-Stiftung, der Universität Oldenburg und dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

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

oder ähnliche N-heterocyclische Amine können durch Palladium-katalysierte Arylaminierung<sup>[10]</sup> aus primären Aminen hergestellt werden. Diese lassen sich in einfachen Syntheseschritten parallel funktionalisieren und mit Metallsalzen zu Komplexverbindungen umsetzen (wie **1** in Schema 1). Auf diese Weise wurden 60 verschiedene Katalysatorsysteme<sup>[11]</sup> synthetisiert und anhand der Suzuki-Kupplung<sup>[12]</sup> zur Herstellung von 4-Cyanbiphenyl aus 4-Chlorbenzonitril und Phenylboronsäure parallel getestet. Ausgewählte Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Abkürzungen der verwen-

Tabelle 1. Umsätze ausgewählter Katalysatorsysteme (Suzuki-Reaktion, Synthese von 4-Cyanbiphenyl).

Nr.	Base	Ligand	Katalysatorvorstufe <sup>[a]</sup>	Ausb. [%]
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	B4MPm	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	quant.
2	NaO <i>t</i> Bu	BPyPy	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	quant.
3	NaO <i>t</i> Bu	B4MPm	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	quant.
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	BPyPy	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	83
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	TtBP	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	80
6	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	BPy <sub>2</sub> ( <i>o</i> -P)Py	Pd(OAc) <sub>2</sub>	78
7	NaO <i>t</i> Bu	DtBPCl	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	76
8	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PPmPm	[Ni(cod) <sub>2</sub> ]	65

[a] dba = Dibenzylidenacetone, cod = Cyclooctadien

deten Liganden sind im Kasten erklärt. Einer der besten Liganden bei der Palladiumkomplex-katalysierten Suzuki-Kupplung<sup>[13]</sup> ist TtBP,<sup>[14]</sup> der von B4MPm reproduzierbar<sup>[15]</sup> übertroffen wird.

## Nomenklatur für die Verbindungen R<sub>2</sub>PNR'R''

R = Phenyl (P), Cyclohexyl (C), *tert*-Butyl (B)  
R', R'' = 2-Pyridyl (Py), 3-Methyl-2-pyridyl (3M), 4-Methylpyridyl (4M), 6-Methyl-2-pyridyl (6M), 4,6-Dimethyl-2-pyridyl (4,6M), 6-Methoxypyridinyl (Mx), 2-Pyrimidyl (Pm), Pyrazinyl (Pa), Trimethylsilyl (Si), 4-Methylchinolin-2-yl (L), 2-(*N,N*-Di-2-pyridyl)phenyl (Py<sub>2</sub>(*o*-P))

Weitere Liganden: Tri(*tert*-butyl)phosphan (TtBP), *rac*-2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphtyl (binap), 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan (bdpp), Di(*tert*-butyl)chlorphosphan (DtBPCl), Triphenylphosphan (PPh<sub>3</sub>)

Außer Palladium finden auch andere Metalle zunehmendes Interesse für Anwendungen bei C-C-Kupplungen, z.B. das relativ reduktionsstabile und preiswerte Nickel.<sup>[16]</sup> Daher wurde die Aktivität der neuartigen Katalysatoren auch bei der Nickelkomplex-katalysierten Kupplung des nichtaktivierten *p*-Chloranisols mit Phenylboronsäure zu 4-Methoxybiphenyl untersucht. Ausgewählte Ergebnisse der 84 durchgeführten Screening-Experimente<sup>[11]</sup> sind in Tabelle 2 zusammen-

Tabelle 2. Umsätze ausgewählter Katalysatorsysteme (Suzuki-Reaktion, Synthese von 4-Methoxybiphenyl).

Nr.	Base	Ligand	Ausb. [%] mit [Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	Ausb. [%] mit [Ni(cod) <sub>2</sub> ]
1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	C46MMx	14	53
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	BPmPm (1 Äquiv.)	53	0
3	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	BPmSi	19	31
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	TtBP	4	6
5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	PPh <sub>3</sub>	1	38

mengefasst.<sup>[11]</sup> Auch hier sind die P-funktionalisierten Aminopyridine in Kombination mit Nickel und Palladium den Liganden in bisher bekannten Katalysatorsystemen unter Screening-Bedingungen überlegen.<sup>[14, 17]</sup> Bemerkenswerterweise zeigen Liganden, die in Kombination mit Nickelsalzen als Katalysatoren wirken, mit Palladiumsalzen nahezu keine Katalysatoraktivität oder -selektivität und umgekehrt.<sup>[18]</sup>

Aus diesen Untersuchungen lässt sich schlussfolgern: Palladium- oder Nickelkomplexe, die durch P-funktionalisierte Aminopyridine stabilisiert sind, können C(Aryl)-Cl-Bindungen effizient aktivieren und verfügen über eine stabile Metall-Ligand-Bindung (Bildung eines Fünfringchelats, siehe Abbildung 1). Dies ermöglicht solchen Katalysatorsystemen, nichtaktivierte Chlorarene auch mit denjenigen funktionellen Gruppen zu verknüpfen, die Katalysatoren vergiften können. Eine Zusammenfassung der 48 Screening-Experimente<sup>[11]</sup> zur Kupplung von 3-Chlorpyridin mit Phenylboronsäure zu 3-Phenylpyridin ist in Tabelle 3 gezeigt. Komplexe mit Liganden, die sich bei nichtaktivierten Chlorarenen (TtBP) oder bei aktivierten Pyridinen (2- oder 4-Chlorpyridin) bewährt haben (binap, bdpp),<sup>[10]</sup> zeigen geringere Aktivitäten als B4MPm oder, in manchen Fällen, gar keine. Eine ähnliche Situation liegt bei der Umsetzung von 2-Chlor-4,6-dimethoxytriazin mit Phenylboronsäure zu 2,4-Dimethoxy-6-phenyltriazin (Tabelle 4) vor.

Tabelle 3. Aktivierung von 3-Chlorpyridin (Suzuki-Reaktion, Synthese von 3-Phenylpyridin). Insgesamt wurden 48 Systeme getestet.

Nr.	Base	Ligand	Katalysatorvorstufe	Ausb. [%]
1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	B4MPm	Pd(OAc) <sub>2</sub>	90
2	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	B4MPm	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	89
3	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	BPyPy	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	86
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	BPmPa	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	79
5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	B4MPm (0.5 %)	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] (0.5 %)	76
6	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	B4MPm (0.25 %)	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] (0.25 %)	69
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	BPyPy	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	58
8	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	TtBP	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	5
9	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	<i>rac</i> -binap	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	1
10	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	bdpp	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]	0

Tabelle 4. Aktivierung von 2-Chlor-4,6-dimethoxytriazin (Suzuki-Reaktion, Synthese von 2,4-Dimethoxy-6-phenyltriazin, Katalysatorvorstufe: [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]). Insgesamt wurden 19 Systeme getestet.

Nr.	Base	Ligand	Ausb. [%]
1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	CPmPm	89
2	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	BPmPa	79
3	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	BPmPm	77
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	TtBP	72
5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	<i>rac</i> -binap	47
6	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	bdpp	31

Wir haben hiermit gezeigt, dass kombinatorische Bibliotheken mit effizienten Katalysatorsystemen für wissenschaftlich und technisch bedeutsame Reaktionen<sup>[19]</sup> durch die Anwendung einfacher Synthesestrategien der Organometallchemie entwickelt werden können. Eine breite Anwendung der P-funktionalisierten Ligandenklasse ist zu erwarten, da viele Homogenkatalysatoren mit späten Übergangsmetallen

Pyridin- und/oder Phosphanliganden enthalten.<sup>[20]</sup> Besonders vorteilhaft ist die zeiteffiziente und einfache Herstellung der Liganden.

### Experimentelles

Alle Reagentien sind kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Luft- und wasserempfindliche Materialien wurden unter Ausschluss von Luft und Wasser in Schlenk-Kolben oder in einer Handschuhbox (Firma mBraun, Labmaster 130) gehandhabt. Lösungsmittel (Aldrich und Cambridge Isotope Laboratories) wurden mit Natriumtetraethylaluminat oder Molekularsieb ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) getrocknet.

**1:** Zu 0.68 g (4 mmol) Di(2-pyridyl)amin in 10 mL Diethylether unter Argon werden bei  $-77^\circ\text{C}$  1.6 mL (4 mmol) 2.5 M *n*BuLi in Hexan gegeben. Nach 1 h werden 0.72 mL (0.882 g, 4 mmol) Chlordiphenylphosphan in 4 mL Diethylether tropfenweise zugefügt. Die Reaktionsmischung wird beim Zutropfen leuchtend gelb. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung durch Filtration in einen anderen Schlenk-Kolben überführt. Danach wird der Rückstand zweimal mit einer Mischung aus je 10 mL Diethylether und 10 mL THF gewaschen. Die Lösungsmittel werden im Vakuum in einen mit Trockeneis gekühlten Kolben abkondestriert und der Rückstand bei 1 mbar und Raumtemperatur getrocknet. Ausbeute: 1.42 g (quantitativ). Elementaranalyse (%): ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{P}$ : C 74.35, H 5.11, N 11.82; gef.: C 74.50, H 5.31, N 11.68;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 8.16 (m, 2H), 7.73 (m, 4H), 6.97 (m, 6H), 6.57 (d, 2H), 6.33 (ddd, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 158.35, 158.29, 148.81, 138.74, 138.54, 136.97, 136.07, 136.06, 133.76, 133.55, 132.04, 128.77, 128.53, 128.11, 118.37, 118.26;  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 69.37.

**2:** Zu 0.071 g (0.25 mmol)  $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$  und 0.089 g **1** in einem Schlenk-Kolben werden unter Argon 4 mL Dichlormethan gegeben. Durch Überschichten mit 6 mL Diethylether werden nach ca. 1 Woche blassgelbe Kristalle erhalten. Diese werden filtriert, mit 4 mL Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0.10 g (75 %). Elementaranalyse (%): ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{P}$ : C 49.60, H 3.41, N 7.89; gef.: C 49.29, H 3.51, N 7.81;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 9.43 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.88 (m, 5H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.37 (m, 5H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.54 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 150.4, 150.1, 149.1, 140.2, 138.5, 133.4, 133.3, 132.2, 127.8, 127.7, 125.9, 125.3, 122.8, 121.7, 121.7, 120.8, 118.0;  $^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 99.2.

Eingegangen am 10. Januar 2002 [Z18507]

- [1] a) *Combinatorial peptide and nonpeptide libraries: a handbook* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**; b) D. R. Liu, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 36–56; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 36–54; L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 3, 366–374.
- [2] a) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2495–2532; b) C. H. Reynolds, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 297–306; c) J. Klein, C. W. Lehmann, H.-W. Schmidt, W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3557–3561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3369–3372; d) D. E. Akporiaye, I. M. Dahl, A. Karlsson, R. Wendelbo, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 629–631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 609–611.
- [3] a) T. Bein, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 335–338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 323–326; b) R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **1999**, 1611–1616; c) W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1294–1296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1216–1218; d) A. H. Hoveyda, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 313–319; e) B. Jandeleit, H. W. Turner, T. Uno, J. A. M. van Beek, H. W. Weinberg, *CATTECH* **1998**, *2*, 101; f) R. Dagani, *Chem. Eng. News* **1998**, *76*(24), 6–7; g) M. B. Francis, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 422–428; h) C. Gennari, H. P. Nestler, U. Pirulli, B. Salom, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 637–647.
- [4] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337.
- [5] a) J. Wang, Y. Yoo, C. Gao, I. Takeuchi, X. Sun, C. Hauyee, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, *Science* **1998**, *279*, 1712–1714; b) E. Danielson, M. Devenney, D. M. Giaquinta, J. H. Golden, R. C. Haushalter, E. W. McFarland, D. M. Poojary, C. M. Reaves, W. H. Weinberg, X. D. Wu, *Science* **1998**, *279*, 837–839; c) D. J. Gravert, A. Datta, P. Wentworth, Jr., K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9481–9495; d) E. Danielson, J. H. Golden, E. W. McFarland, C. M. Reaves, W. H. Weinberg, X. D. Wu, *Nature* **1997**, *389*, 944–948; e) B. E. Baker, N. J. Kline, P. J. Treado, M. J. Natan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8721–8722; f) G. Briceno, H. Chang, X. Sun, P. G. Schultz, X.-D. Diang, *Science* **1995**, *270*, 273–275; g) S. Brocchini, K. James, V. Tangpasuthadol, J. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4553–4554.
- [6] Kristallstrukturanalyse von **2**: STOE-IPDS-Diffraktometer, graphit-monochromatisierte  $\text{MoK}_\alpha$ -Strahlung,  $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ , Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXS-86: G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 467), Verfeinerung mit voller Matrix nach dem Kleinst-Quadrat-Verfahren gegen  $F^2$  (SHELXL-93)), Strukturdarstellung: Schakal-92, Kristallgröße  $0.3 \times 0.2 \times 0.2 \text{ mm}$ , gelbe Prismen, Raumgruppe *Cc*, monoklin,  $a = 11.848(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 11.983(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 14.845(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 92.45(3)^\circ$ ,  $V = 2105.7(18) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.680 \text{ g cm}^{-3}$ , 3039 gemessene, 1640 symmetrieunabhängige Reflexe, davon 1612 beobachtet ( $I \geq 2\sigma(I)$ ),  $R = 0.019$ ,  $wR^2$  (alle Daten) = 0.067, 262 Parameter. CCDC-176950 enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos über [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) erhältlich (oder können bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ; Fax: (+44) 1223-336-033; oder [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).
- [7] Eine Suche in der CSD-Datenbank nach P,N-Liganddichlorpalladiumkomplexen mit einem Fünfring ergab die folgenden Bindungslängen und -winkel (Mittelwerte): Pd–N 2.074(12) Å, Pd–P 2.206(5) Å, Pd–Cl 2.33(1) Å und N–Pd–P 84.7(5)°.
- [8] Für die Parallelsynthese und das Screening-Verfahren wurde eine Apparatur entwickelt, in der maximal 60 Reaktionen unter anaeroben Bedingungen im Temperaturbereich von Raumtemperatur bis  $70^\circ\text{C}$  gleichzeitig durchgeführt werden können.
- [9] Wir haben die Koordinationschemie solcher Verbindungen in der Vergangenheit intensiv untersucht: a) A. Spannenberg, P. Arndt, R. Kempe, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 824–827; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 832–835; b) A. Spannenberg, M. Oberthür, H. Noss, A. Tillack, P. Arndt, R. Kempe, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2190–2192; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2079–2082; c) A. Spannenberg, H. Fuhrmann, P. Arndt, W. Baumann, R. Kempe, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3565–3567; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3363–3365; d) H. Noss, M. Oberthür, C. Fischer, W. P. Kretschmer, R. Kempe, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2283–2288; e) H. Noss, H. Fuhrmann, R. Kempe, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1630–1636; Übersichtsartikel: R. Kempe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 478–504; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 468–493.
- [10] a) S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240–7241; b) J. F. Hartwig, *Synlett* **1996**, 329–340; c) J. Silberg, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, M. R. Buchmeiser, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 6–18; d) T. Schareina, G. Hillebrand, H. Fuhrmann, R. Kempe, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2421–2426; e) M. R. Buchmeiser, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *634*, 39–46.
- [11] Bedingungen: Alle Reaktionen wurden in der Parallelapparatur (siehe Lit. [8]) unter Argon durchgeführt. Die Liganden wurden im Fall der diphenyl- und dicyclohexylsubstituierten Phosphanylreste parallel durch die Metallierung der Amine mit *n*BuLi bei  $-77^\circ\text{C}$  und Zugabe eines Äquiv. Chlordiphenylphosphan oder Chlordicyclohexylphosphan hergestellt. Die Herstellung der Katalysatorsysteme mit Di(*tert*-butyl)phosphan-Substituenten erfolgte in situ, indem in einem Schlenk-Kolben je 1 Äquiv. Amin, Chlordi(*tert*-butyl)phosphan und die Katalysatorvorstufe zusammen mit der Base ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  oder  $\text{NaOtBu}$ ) 1 h bei  $60^\circ\text{C}$  erhitzt werden. Danach wurden bei Raumtemperatur die Substrate zugegeben. Die Screening-Reaktionen wurden wie folgt durchgeführt: Die Base wurde im Vakuum bei  $130^\circ\text{C}$  24 h getrocknet und in einer Vakuumbox in den Kolben überführt. Danach wurden die Stammlösungen der Substrate (Halogenarene und Phenylboronsäure, Konzentration  $c = 1 \text{ mol L}^{-1}$ , 1 mL oder 1.2 mL) und Reagentien (Liganden und Katalysatorvorstufen,  $c = 0.025 \text{ mol L}^{-1}$ ) zugefügt und unter Rühren auf die Reaktions-

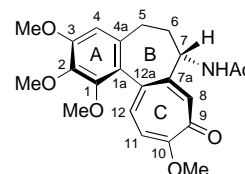
temperatur erhitzt. Nach Beenden der Reaktion erfolgte die Auswertung der Reaktionsprodukte durch Gaschromatographie. 1. Bibliothek: THF, 1.2 mmol Base, 1 mmol 4-Chlorbenzonitril, 1.2 mmol Phenylboronsäure, 1 % Katalysatorvorstufe, 1 Äquiv. Ligand, 60 °C, 24 h; 2. Bibliothek: THF, 1.2 mmol Base, 1 mmol 4-Chloranisol, 1.2 mmol Phenylboronsäure, 1 % Katalysatorvorstufe, 1 Äquiv. Ligand, 60 °C, 24 h; 3. Bibliothek: 1,4-Dioxan, 1.2 mmol Base, 1 mmol 3-Chlorpyridin, 1.2 mmol Phenylboronsäure, 1 % Katalysatorvorstufe, 1 Äquiv. Ligand, 60 °C, 24 h; 4. Bibliothek: 1,4-Dioxan, 1.2 mmol Base, 1 mmol 2-Chlor-4,6-dimethoxytriazin, 1.2 mmol Phenylboronsäure, 1 % Katalysatorvorstufe, 1 Äquiv. Ligand, 60 °C, 24 h. Eine vollständige Beschreibung der Experimente ist den Hintergrundinformationen zu entnehmen.

- [12] Übersichtsartikel zur Suzuki-Reaktion: a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168; c) N. Miyaura, *Advances in Metal-Organic Chemistry*, Vol. 6 (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI, London, **1998**, S. 187–243; d) A. Suzuki, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, New York, **1998**; e) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, 54, 263–303; f) S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4544–4568, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4544–4568.
- [13] Systeme, die unter milderen Bedingungen höhere Aktivitäten als Katalysatoren mit TtBP aufweisen: a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550–9561; A. Zapf, A. Ehrentauf, M. Beller, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4315–4317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4153–4155.
- [14] a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3586–3587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387–3388; b) A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020–4028.
- [15] Wiederholungsexperimente für die aktivsten Katalysatorsysteme belegen Abweichungen des Umsatzes zwischen 1 und 2 %. Dies liegt im Genauigkeitsbereich der durch GC bestimmten Ausbeuten.
- [16] R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3509–3510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3307–3308.
- [17] A. F. Indolese, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3513–3516.
- [18] Die erhöhte Aktivität der Nickelkatalysatoren gegenüber der der Palladiumkatalysatoren könnte mit einer Wirkung des freien Heteroarylrestes als „Sekundärbasis“ erklärt werden: Die im Abspaltungsschritt frei werdenden Protonen könnten schneller abstrahiert und außerhalb der eigentlichen Reaktionssphäre an die Hilfsbase (z. B.  $K_3PO_4$ ) weitergegeben werden. Weitergehende Untersuchungen hierzu sind geplant.
- [19] Wissenschaftlich: die Dissoziationsenergie der C(Aryl)-Halogen-Bindung ist bei Cl-Arenen deutlich größer als bei Br- oder I-Arenen (C–Cl 402, C–Br 339, C–I 272 kJ mol<sup>-1</sup>), V. V. Grushin, H. Alper, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1047–1062. Technisch: Viele preiswerte Chlorarene stehen für C(Aryl)-Chlor-Aktivierungsreaktionen zur Verfügung.
- [20] a) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogenous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH, Weinheim, **1996**; b) *Transition Metals for Organic Synthesis*, (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

## Ein einfacher Aufbau des Colchicingerüsts durch eine rhodiumkatalysierte Cyclisierungs/Cycloadditionskaskade\*\*

Timm Graening, Willy Friedrichsen, Johann Lex und Hans-Günther Schmalz\*

Colchicin **1**, das Hauptalkaloid der Herbstzeitlose, ist aufgrund seiner bemerkenswerten antimitotischen Aktivität seit langem wohlbekannt. Es ist ein etablierter Wirkstoff für die Behandlung von akuter Gicht und Mediterranem Fieber. Darüber hinaus wird es derzeit gegen eine Vielzahl anderer Krankheiten getestet.<sup>[1]</sup> Die biologische Aktivität von **1** basiert hauptsächlich auf seiner selektiven Bindung an Tubulin, was zur Inhibierung der Mikrotubulibildung führt.<sup>[2]</sup>



**1**: (aR,7S)-Colchicin

Auch Strukturanaloga des Naturstoffes sind von großem Interesse, insbesondere als potentielle Tumorthapeutika.<sup>[3]</sup>

Aufgrund seiner biologischen Bedeutung und seiner einzigartigen chemischen Struktur hat Colchicin **1** beträchtliche Aufmerksamkeit von Syntheschemikern auf sich gezogen, und etliche Totalsynthesen wurden ausgearbeitet.<sup>[4]</sup> Im Laufe dieser Arbeiten stellte sich heraus, dass die Hauptschwierigkeit im Aufbau des Tropolonrings C liegt, der an einen zweiten siebengliedrigen Ring (B) kondensiert ist. Noch immer stellt die Suche nach allgemeinen und praktikablen Synthesen von **1** und strukturell verwandten Verbindungen eine große Herausforderung dar. Wir beschreiben hier einen beispiellos effizienten Zugang zum kompletten Kohlenstoffgerüst des Colchicins unter Nutzung einer leistungsfähigen metallkatalysierten Dominoreaktion als Schlüsselschritt.<sup>[5, 6]</sup>

Unsere Retrosynthese (Schema 1) basiert auf der Überlegung, dass es aus grundlegenden strategischen (topologischen) Gründen sehr attraktiv wäre, die Ringe B und C gleichzeitig durch eine intramolekulare Cycloaddition aufzubauen (A → ABC-Strategie).<sup>[7, 8]</sup> In Anlehnung an eine Methodik zur Synthese von Benzotropolon und Heteroanaloga<sup>[9]</sup> erschien es vielversprechend, ein Tropolon vom Typ **2**<sup>[10]</sup> aus einer Vorstufe vom Typ **3**<sup>[11]</sup> zu bilden. Diese sollte durch intramolekulare [3+2]-Cycloaddition eines Carbonyllylides

[\*] Prof. Dr. H.-G. Schmalz, Dipl.-Chem. T. Graening, Dr. J. Lex

Institut für Organische Chemie  
Universität zu Köln  
Greinstraße 4, 50939 Köln (Deutschland)  
Fax: (+49) 221-470-3064  
E-mail: schmalz@uni-koeln.de

Prof. Dr. W. Friedrichsen  
Institut für Organische Chemie  
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Otto-Hahn-Platz 4, 24098 Kiel (Deutschland)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Die Autoren danken Herrn Dr. H. Schmickler und Herrn Dr. M. Schäfer für ihre Hilfe bei der Nutzung moderner NMR- und MS-Techniken und der Chemetall AG für Chemikalienspenden.

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