

Gleichung (4) zeigt, daß Dipolarität und Polarisierbarkeit (π^*) sowie Elektronenpaar-Donor-Fähigkeit (β) die Hauptrolle spielen. Das negative Vorzeichen beider Koeffizienten signalisiert, daß eine Zunahme dieser Lösungsmittelleigenschaften ΔH^0 verkleinert. Dies steht in Einklang mit der Erwartung, daß die delokalisierte Spezies **2a*** stärker polarisierbar ist als die klassischen Strukturen **2a**, **2a'**. Weder **2a**, **2a'** noch **2a*** haben nennenswerte Dipolmomente, doch darf man erwarten, daß sie unterschiedliche Quadrupolmomente aufweisen. Das von **2a*** ist sehr wahrscheinlich größer, weil Donor (=Phenyl) und Acceptor (=CN) im delokalisierten System stärker in Wechselwirkung treten. Wir erinnern daran, daß von zwei äquilibrierenden Molekülen ohne Dipolmoment dipolare Lösungsmittel das mit dem größeren Quadrupolmoment begünstigt.^[3]

Der erste Term in Gleichung (4) ist die statistisch definierte Enthalpiedifferenz zwischen **2a**, **2a'** und **2a*** für Lösungen in gesättigten Kohlenwasserstoffen. Sein Wert stimmt befriedigend mit dem experimentellen Wert (Tabelle 1) überein und repräsentiert die bestmögliche Annäherung an die Gasphasen-Enthalpiedifferenz $\Delta H_{2a/2a^*}^0$ von Gleichung (2).

Wenngleich die anderen Verbindungen nicht in so vielen Lösungsmitteln untersucht wurden, so geht doch aus Abbildung (3) hervor, daß nur der Einfluß dipolarer Lösungsmittel den delokalisierten Spezies eine höhere Stabilität verleiht, d.h. keine dieser Verbindungen bevorzugt die delokalisierte Struktur in der Gasphase.

Zum Schluß möchten wir betonen, daß der übliche Schnitt durch die adiabatischen Energiehyperflächen von Grund- und angeregtem Zustand längs der Cope-Reaktionskoordinaten, der für die bildliche Darstellung der relativen Enthalpien von **A**, **A'** und **A*** in der Gasphase so nützlich ist, für Lösungen nicht brauchbar ist. Das liegt ganz einfach daran, daß diese Darstellung keine Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel und Gelöstem beinhaltet, die tatsächlich von derselben Größenordnung wie oder sogar noch größer als die Gasphasen-Enthalpiedifferenzen sind. Während *solvatisierte* bishomoaromatische Semibullvalene und Barbaralane tatsächlich stabiler sein können als ihre klassischen, lokalisierten Isomere, vorausgesetzt jene werden stärker durch die umgebenden Lösungsmittelmoleküle stabilisiert als diese, bleiben Einfachminimum-Systeme dieser Art, bei denen in der Gasphase also wirklich nur *eine* delokalisierte, bishomoaromatische Spezies existiert, bis heute nur ein reizvoller Mythos.

Eingegangen am 26. Oktober 1998 [Z12566]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1068–1071

Stichwörter: Cope-Umlagerungen · Homoaromatizität · Lösungsmittelleffekte · Übergangszustände · UV/Vis-Spektroskopie · Valenzisomerisierung

- [1] H. Quast, M. Seefelder, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1064.
- [2] H. Quast, M. Heubes, T. Dietz, A. Witzel, M. Boenke, W. R. Roth, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 484–498.
- [3] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, 1. Aufl., Wiley, New York, **1994**, S. 32–47.
- [4] C. Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1990**, S. 392–405.

- [5] a) M. J. Kamlet, P. W. Carr, R. W. Taft, M. H. Abraham, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6062–6066; b) M. H. Abraham, M. J. Kamlet, R. W. Taft, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1982**, 923–928; c) M. H. Abraham, P. L. Grellier, J.-L. M. Abboud, R. M. Doherty, R. W. Taft, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2673–2686.
- [6] Dies macht deutlich, daß der Lösungsmittelkäfig für **A**, **A'** und **A*** das gleiche Volumen aufweist.
- [7] a) π^* -Parameter: C. Laurence, P. Nicolet, M. T. Dalati, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 5807–5816; b) α - und β -Parameter: Y. Marcus, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 409–416.
- [8] a) T. Mitsuhashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2400–2405; b) T. Mitsuhashi, G. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 643–645.

Effiziente Abspaltungs-Kreuzkupplungs-Strategie für Festphasenreaktionen – ein Baukastensystem für die kombinatorische Chemie**

Stefan Bräse* und Maarten Schroen

Professor Armin de Meijere zum 60. Geburtstag gewidmet

Festphasenreaktionen spielen eine große Rolle in der Parallelsynthese und der kombinatorischen Chemie. Besonders im Bereich der Wirkstoffsynthese bietet sich ein großes Potential durch die Möglichkeiten der Automatisierbarkeit.^[1] Dabei wurde in letzter Zeit ein besonderer Augenmerk auf die Synthese von kleineren, nichtpeptidischen Verbindungen gelegt, da viele derartige Verbindungen systemisch applizierbar sind und ihre Eigenschaften so modifizierbar, daß sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden können.^[2] Effiziente Methoden zu deren Synthesen finden sich dabei in den Kreuzkupplungen, da sie unter milden Bedingungen zum Aufbau von C-C-Bindungen verlaufen.^[3, 4] Vor kurzem zeigten wir, daß sich Triazene als Linker für die Anbindung von Anilinen an die Festphase eignen und sich diese sauber in Kohlenwasserstoffe umwandeln lassen (spurlose (traceless) Abspaltung).^[4] Ein Vorteil dieses Linkertyps ist seine einfache Zugänglichkeit aus einem Reservoir von Aminoarenen. Die Abspaltung dieses Linkers verläuft dabei über Aren-Diazonium-Ionen. Wir berichten hier über die Möglichkeiten einer Abspaltungs-Kreuzkupplungs-Strategie ausgehend von diesen Diazonium-Ionen.

Die Heck-Reaktion^[5] von zumeist unfunktionalisierten Arendiazoniumsalzen oder sauer gespaltenen Triazenen mit einfachen Alkenen verläuft im allgemeinen unter milden

[*] Dr. S. Bräse, M. Schroen
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, D-52074 Aachen
Fax: (+49) 241-8888127
E-mail: Braese@oc.RWTH-Aachen.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium an S.B.) unterstützt. Wir danken Prof. Dr. Dieter Enders für die großzügige Unterstützung und den Firmen Bayer AG, BASF AG, Degussa AG, Hoechst AG, NovaBioChem-CalBioChem sowie Grünenthal GmbH für Chemikalienspenden. Herrn Dr. Nils Griebe (Bayer AG, Leverkusen) sowie Herrn Johannes Köberling (RWTH Aachen) danken wir für hilfreiche Vorschläge.

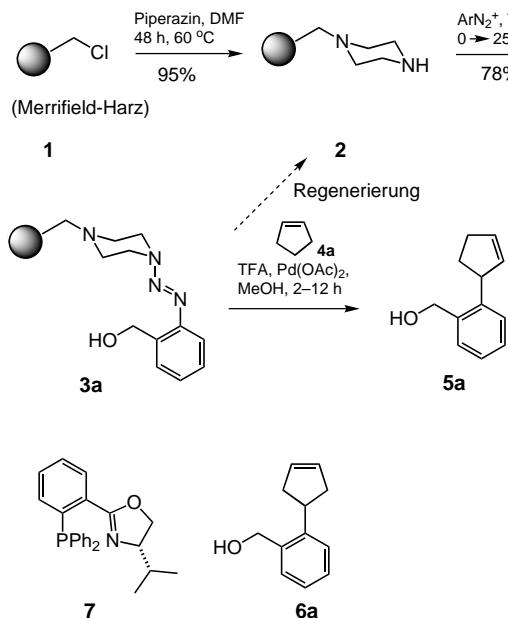
thermischen Bedingungen und liefert in der Regel die gewünschten Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten.^[5, 6] Erste Versuche mit Triazenen in flüssiger Phase in Methanol als Lösungsmittel ergaben, daß die Reduktionsprodukte in wechselnden Mengen sowie Arylether durch Reaktion mit dem Lösungsmittel als Nebenprodukte auftreten.

Die Reaktionen an der Festphase wurden an dem bewährten Amin-Harz **2**^[4] durchgeführt (Schema 1). Als Testsystem diente zunächst der durch das Triazensystem gebundene

partielle Dissoziation auftritt und die Liganden für eine asymmetrische Induktion unwirksam werden. Mit Palladium auf Kohle gelingt die Kupplung mit etwas niedrigerer Reinheit (87%), ist aber in Hinsicht auf Vermeidung einer möglichen Kontamination mit Palladiumspuren interessant. Das Reaktionsfiltrat ist dabei nahezu farblos. Bemerkenswert an diesem neuen Prinzip ist, daß hierbei ein mehrfacher Phasenwechsel (fest-flüssig-fest-flüssig) zu beobachten ist.^[8]

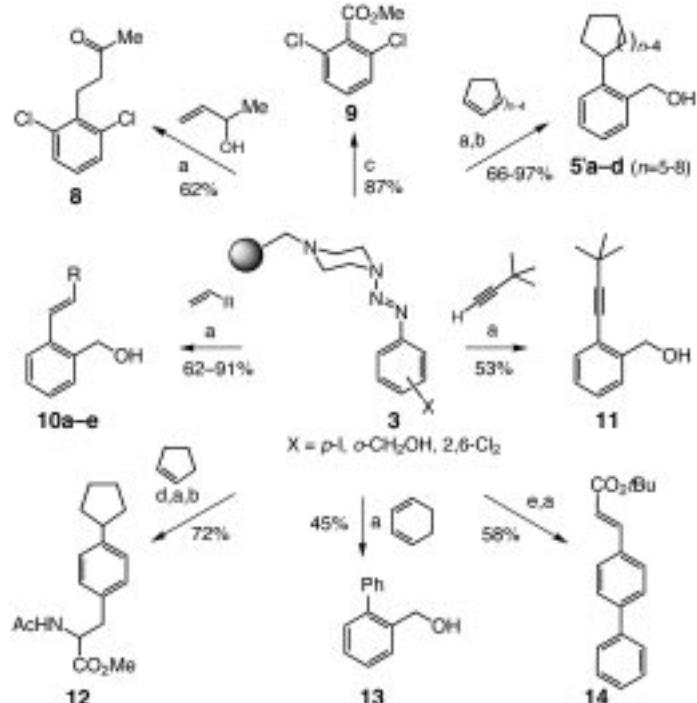
Eine funktionalisierende Abspaltung vom Trägermaterial bei Festphasenreaktionen wurde bisher nur wenig genutzt,^[9] da die Kupplungsreagentien oder -partner in der Regel abzutrennen sind, was im vorliegenden Fall aufgrund der Flüchtigkeit der Ausgangsverbindungen leicht zu bewerkstelligen ist. Im vorliegenden Fall wurde erstmals ein Festphasenträger als Vorstufe für eine Abgangsgruppe in einer Heck-Reaktion verwendet.

Nach diesen erfolgreichen Reaktionen wurde eine Reihe von aktivierten Alkenen (Styrol, *tert*-Butylacrylat, 2-Vinylpyridin) direkt gekuppelt, wobei die gewünschten *trans*-konfigurierten Produkte **10a–c** in sehr guten Ausbeuten und Reinheiten (>92% HPLC, GC) erhalten wurden (Schema 2). Selbst nichtaktivierte Alkene wie 1-Hexen oder 1-Octen reagieren sauber an der terminalen Position, allerdings entstehen unerwartet Mischungen aus Doppelbindungsregio- und diastereomeren Produkten **10d, e** (1*E*:2*E*:2*Z* ≈ 50:45:5). Cyclische Alkene (Cyclopenten bis Cycloocten, **4a–e**) reagieren ebenfalls glatt (generell >92% Reinheit für **5a–d**). Nach der Kupplung ist der Palladiumkatalysator auf Kohle



Schema 1. Synthese und Abspaltungs-Kreuzkupplungs-Reaktion am Triazenharpz **3a**.

Benzylalkohol 3. Die Eintopf-Abspaltungs-Kreuzkupplungs-Reaktion wurde mit Cyclopenten **4a**, einem moderat reagierenden Alken für die Heck-Reaktion, durchgeführt. Freisetzung des Diazoniums mit 2 Äquivalenten Trifluoressigsäure in MeOH bei 0°C und In-situ-Kupplung mit dem Alken in Gegenwart katalytischer Mengen (5 Mol-%) Palladium(II)-acetat lieferten nach 12 h bei 40°C in MeOH, Filtration zur Entfernung des Harzes sowie Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer 2-Cyclopent-2-enylbenzylalkohol **5a** in über 92% Reinheit (HPLC, GC und NMR) und bis zu 95% Ausbeute. Als Nebenprodukt in 5% Ausbeute isolierte man das regioisomere, achirale Cyclopentenderivat **6a**. Eine Untersuchung von verschiedenen Phosphan-Typen als Liganden ergab folgendes Ergebnis: Zugabe von Triphenylphosphan senkt die Reinheit (80%, HPLC) bei gleichzeitiger Veränderung des Isomerenverhältnisses (**5a**:**6a** = 3:1). 2,3-*O*-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan (DIOP) als Ligand dreht dieses Verhältnis komplett um und gab das Cyclopentenderivat **6a** in 63% Ausbeute. Das Oxazolin **7**^[5, 7] lieferte zwar das chirale Produkt **5a**, aber mit geringer asymmetrischer Induktion (75% Ausbeute, <10% ee). Die HPLC-Analyse der Rohprodukte deuteten auf das Vorliegen der jeweiligen Phosphanoxide: Möglicherweise werden unter den Reaktionsbedingungen die Liganden oxidiert, z. B. durch das Diazoniumsalz, so daß eine



Schema 2. Abspaltungs-Kreuzkupplungs-Reaktionen an Triazenharten **3**: a) **3**, Alken, Alkin oder Dien, Pd(OAc)₂ oder Pd/C, 2 Äquiv. TFA, MeOH, 2 h, 40°C; b) H₂ (1 bar), 2 h, 25°C; c) **3** (X = 2,6-Cl₂), CO (1 bar), Pd(OAc)₂, 2 Äquiv. TFA, MeOH, 2 h, 40°C; d) **3** (X = *p*-I), CH₂=C(NHAc)-CO₂Me, Pd(OAc)₂, PPh₃, NET₃, DMF, 24 h, 80°C; e) **3** (X = *p*-I), PhI, Pd(OAc)₂, PPh₃, NET₃, DMF, 24 h, 80°C. **10a**: R = Phenyl; **10b**: R = CO₂tBu; **10c**: R = 2-Pyridyl; **10d**: R = Butyl; **10e**: R = Hexyl.

noch für Hydrierungen aktiv (1 bar H₂, 25 °C, 2 h) und ermöglicht so die formale Kupplung von Alkyleinheiten in hohen Ausbeuten und Reinheiten. Das Phenylalaninderivat **12** wurde so durch Heck-Kupplung des Harzes **3** (X=p-I) mit Acetamidoacrylat, abspaltende Heck-Kupplung mit Cyclopenten **4a** und nachfolgende Hydrierung der Doppelbindung erhalten.

Allylalkohole wie But-1-en-3-ol reagieren glatt und geben unter den Reaktionsbedingungen die entsprechenden Ketone **8**. Enolether sind im allgemeinen nicht geeignet und geben Produktgemische durch saure Hydrolyse.

Die Reaktion mit 1,3-Cyclohexadien liefert weder das erwartete Dien noch ein mögliches intramolekulares Cyclisierungsprodukt;^[5] nur das entsprechende Phenyllderivat **13** konnte detektiert werden (45% Ausbeute, 92% Reinheit). Offenbar kommt es unter den sauren Bedingungen zu einer Reihe von oxidativen Insertions- und reduktiven Eliminierungsprozessen oder einer Transfer-Hydrierung. Diese neuartige Reaktionssequenz eröffnet die Möglichkeit einer formalen Biaryl kupplung und ist eine Alternative zur Stille- und zur Suzuki-Kupplung.^[3a] Ein vergleichendes Experiment mit Phenylborsäure für eine Suzuki-Kupplung lieferte ebenfalls das gewünschte Produkt, jedoch ist die Abtrennung der überschüssigen Kupplungskomponente deutlich aufwendiger.

Die Reaktion unter Kohlenmonoxid-Atmosphäre (1 bar) in Abwesenheit von Alkenen gab den entsprechenden Benzoesäureester **9** in 87% Ausbeute (92% Reinheit).

Basische Aminfunktionen wie Pyridinderivate stören die Kupplung nicht, sofern diese mit einem entsprechenden Überschuß an Trifluoressigsäure durchgeführt wird.

Alkine als Kupplungspartner sind ebenfalls möglich: *tert*-Butylacetylen gab das gewünschte Produkt **11** in 85% Reinheit. Das Alkin di- und trimerisiert unter den Reaktionsbedingungen, so daß in diesem Fall eine chromatographische Trennung oder eine Festphasenextraktion notwendig ist, um eine hinreichende Reinheit zu gewährleisten. Alkin-kupplungen mit Diazoniumsalzen wurden bisher nicht beschrieben.

In diesem Zusammenhang wurde eine neuartige unsymmetrische Biarylsynthese an fester Phase entwickelt: Der Befund, daß bei Heck-Reaktionen mit unreaktiven Alkenpartnern die Dimerisierung der Halogenkomponente eintritt, konnte bereits erfolgreich zur Synthese von symmetrischen Biaryleinheiten herangezogen werden.^[5, 10] Die Reaktion von polymergebundenem Iodaren **3** (X=p-I) mit Iodbenzol in Gegenwart von einem Palladiumkatalysator unter Heck-Bedingungen (Pd(OAc)₂, PPh₃, NEt₃, DMF, 24 h, 80 °C) liefert ein Biarylharz **3** (X=p-Ph), das dann in einer zweiten, nun abspaltenden Kreuzkupplungsreaktion mit Acrylat zum funktionalisierten Aren **14** in guter Ausbeute und Reinheit umgesetzt wurde.

Die obigen Beispiele wurden aufgrund der Siedepunkte der zu kuppelnden Alkeneinheiten ausgewählt, damit der eingesetzte Überschuß durch Einengen im Vakuum entfernt werden kann. Liegt der Siedepunkt niedriger oder im Bereich von Dimethylsulfoxid, eines der Standardlösungsmittel für das High-Throughput-Screening, so ist man bei Kupplungskomponenten wie 1-Decen oder Crotonsäure. Bis zu deren Molekülgröße kann das Abspaltungsprodukt ohne Reinigung

sauber erhalten werden. Für präparative Zwecke unter Verwendung einer chromatographischen Trennung sind höhersiedene Komponenten ebenfalls möglich.^[11]

Die abspaltende Kreuzkupplung verläuft in allen Fällen salzfrei, d.h. das wieder freigesetzte Harz **2** fungiert gleichzeitig als Abfangreagens („scavenger-resin“) für die Trifluoressigsäure. Das jeweils abfiltrierte, leicht gelbliche Harz ist nach Waschen mit Triethylamin für weitere Kupplungsreaktionen vollständig aktiv und kann so einer Wiederverwendung zugeführt werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß diese salzfreie Abspaltungs-Kreuzkupplungs-Strategie am Triazenlinker die saubere Synthese einer Reihe von (Cyclo)alkenyl-, Alkinyl-, (Cyclo)alkyl- und Aryl-substituierten (Hetero)aren-Derivaten zuläßt und besonders gut für die automatisierte Synthese geeignet ist. Dieses Baukastensystem aus nahezu beliebigen Aminoarenen und Nitroarenen nach deren Reduktion sowie Alkenen und Alkinen läßt die Synthese von hochlipophilen Molekülen zu und verträgt sich mit den meisten funktionellen Gruppen.^[4, 12, 13]

Mehrkomponenten-Heck-Reaktionen (Domino-Heck-Diels-Alder-Reaktion, Heck-Stille-Reaktion etc.)^[14] sollten in diesem Zusammenhang ebenfalls möglich sein und zu einer noch größeren Diversität führen.

Eingegangen am 12. November 1998 [Z12651]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1071–1073

Stichwörter: Festphasensynthesen • Heck-Reaktionen • Kreuzkupplungen • Triazene

- [1] a) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1385–1401; b) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600; c) J. S. Fruchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; d) F. Balkenhol, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2437–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; e) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643–5678; f) *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**; g) *Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: S. R. Wilson, A. W. Czarnik), Wiley-Interscience, New York, **1997**, zit. Lit.
- [2] a) J. A. Ellman, *Chimia* **1996**, *50*, 260–261; b) M. J. Kurth, *Chimia* **1996**, *50*, 261–266; c) C. Blackburn, F. Albericio, S. A. Kates, *Drugs Future* **1997**, *22*, 1007–1025; d) A. D. Baxter, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 79–85; e) A. M. M. Mjalli, B. E. Toyonaga in *High Throughput Screening: The Discovery of Bioactive Substances* (Hrsg.: J. P. Devlin), Marcel Dekker, New York, **1997**, S. 209–222; f) D. J. Gravert, K. D. Janda, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 107–113.
- [3] Aktuelle Beispiele: a) B. A. Lorsbach, J. T. Bagdanoff, R. B. Miller, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2244–2250; b) C. G. Blettner, W. A. König, W. Stenzel, T. Schotten, *Synlett* **1998**, 295–297; c) S. K. Kang, J. S. Kim, S. K. Yoon, K. H. Lim, S. S. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3011–3012. d) M. A. Lago, T. T. Nguyen, P. Bhatnagar, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3885–3888; e) S. Chamoin, S. Houldsworth, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4175–4178; f) S. Chamoin, S. Houldsworth, C. G. Kruse, W. I. Bakker, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4179–4182; g) E. W. Baxter, J. K. Rueter, S. O. Nortey, A. B. Reitz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 979–982.
- [4] S. Bräse, D. Enders, J. Köbberling, F. Avemaria, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3614–3616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3413–3415.

- [5] S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), WILEY-VCH, Weinheim, 1998, S. 99–167, zit. Lit.
- [6] a) S. Sengupta, S. Bhattacharya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1934–1943; b) S. Sengupta, S. Bhattacharya, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4475–4478; c) S. Bhattacharya, S. Majee, R. Mukherjee, S. Sengupta, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 651–657; d) M. Beller, K. Kühlein, *Synlett* **1995**, 441–442; e) S. Sengupta, S. Bhattacharya, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 231–236; f) G. Mehta, S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8625–8626; g) zur Chemie von Diazoniumsalzen und Triazenen siehe: H. Zollinger, *Diazo Chemistry*, VCH, Weinheim, 1994, S. 385–404; h) Alkin-Kupplungen: M. M. Haley S. C. Brand, J. J. Pak, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 863–866; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 835–866. i) Parallele, identische Versuche in flüssiger als auch an fester Phase ergaben, daß die Reinheiten und Ausbeuten bei Verwendung von Festphasenträger deutlich höher sind.
- [7] O. Loiseleur, M. Hayashi, N. Schmees, A. Pfaltz, *Synthesis* **1997**, 1338–1345, zit. Lit.
- [8] X. H. Ouyang, R. W. Armstrong, M. M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1027–1032.
- [9] a) S. C. Schurer, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 166–167, zit. Lit.; b) J. C. Nelson, J. K. Young, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8160–8168; c) für eine funktionalisierende Abspaltung: S. Bräse, J. Köbberling, D. Enders, R. Lazny, M. Wang, S. Brandtner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2105–2108.
- [10] Siehe auch: A. de Meijere, S. Bräse in *Transition Metal Catalysed Reactions* (Hrsg.: S. Murahashi, S. G. Davies), Blackwell Sciences, **1999**, S. 99–131.
- [11] Geminal substituierte Alkene wie Camphen sind ebenfalls als Substrate verwendbar. 1-Cyclohexencarbonsäuremethylester als neutrale Komponente für Heck-Reaktionen liefert als trisubstituiertes Alken das erwartete Produkt in schlechten Ausbeuten und deutlich geringerer Reinheit (65%).
- [12] Für Synthesen von hochfunktionalisierten Triazenen in der Totalsynthese von Vancomycin: a) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Natarajan, T.-Y. Yue, H. Li, S. Bräse, J. M. Ramanjulu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3421–3422; b) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2881–2883, zit. Lit.
- [13] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert (¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, MS, Elementaranalyse oder HRMS), alle literaturbekannten Verbindungen durch Vergleich der spektroskopischen Daten.
- [14] a) S. Bräse, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2741–2743; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2545–2547; b) M. Catellani, G. P. Chiusoli, A. Mari, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 275, 129–138; c) M. Kosugi, H. Tamura, H. Sano, T. Migita, *Tetrahedron* **1989**, 45, 961–968.

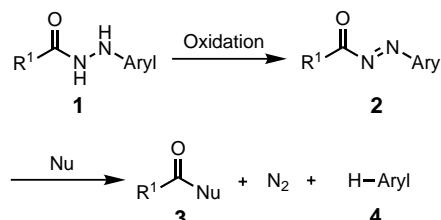
Ein oxidationslabiler „spurloser“ Anker für die Festphasensynthese**

Frank Stieber, Uwe Grether und Herbert Waldmann*

Durch die kombinatorische Synthese von Verbindungsbibliotheken an polymeren Trägern können neue Verbindungen mit einem vorgegebenen Eigenschaftsprofil effizient gefunden und entwickelt werden.^[1] Entscheidend für die Anwendung aller Festphasenmethoden ist die Verfügbarkeit geeigneter Ankergruppen („Linker“) zum Anknüpfen, Funktionalisieren und Ablösen der Zielverbindungen. In der Regel erfolgt die Anbindung an den polymeren Träger über eine in der Zielverbindung verbleibende funktionelle Gruppe. Diese kann jedoch nach der Abspaltung vom Träger am Ende einer Synthesesequenz die biologische und chemische Aktivität der Zielverbindungen in unerwünschter Weise beeinflussen. Daraus sind Linker, die nach der Ablösung der Reaktionsprodukte eine C-H-Bindung an Stelle der Verknüpfung mit dem Harz hinterlassen, von besonderem Interesse. Als vielfältig einsetzbare, „spurlose“ Ankergruppen („traceless linkers“)^[2,3] wurden bisher besonders Arylsilane,^[2a–f] Alkylsulfide und -sulfone,^[2g] Alkylselenide^[2h,i] sowie Aryltriazene^[2j] eingeführt. Wir berichten hier, daß Arylhydrazide attraktive spurlose Ankergruppen sind, die unter äußerst milden oxidativen Bedingungen unter Freisetzung aromatischer Alkene, Alkine und Biaryle gespalten werden können.

Die oxidative Spaltung von Arylhydraziden **1** über ein intermediäres Acyldiazien **2** zu Carbonsäurederivaten **3**, Stickstoff und Arenen **4** wurde in der Peptidchemie in Lösung^[4] und am festen Träger^[5] bereits zur Synthese von Peptidcarbonsäuren, -amiden und -estern eingesetzt (Schema 1; R¹ = Peptid, Aryl = Phenyl oder an einen polymeren Träger angeknüpfte Phenylgruppe). Weiterhin eröffnet diese Umsetzung alternativ die Möglichkeit, Arylverbindungen unter Zurückbleiben einer Aryl-H-Bindung von polymeren Trägern abzulösen (Schema 1, R¹ = polymerer Träger, Aryl = substituierte aromatische Verbindung).

Um zu prüfen, ob sich Hydrazide als effiziente spurlose Anker eignen, wurden drei kommerziell erhältliche und häufig verwendete aminofunktionalisierte polymere Träger



Schema 1. Oxidative Hydrazidspaltung. Nu = Nukleophil.

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dipl.-Chem. F. Stieber, Dipl.-Chem. U. Grether
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe
Fax: (+49) 721-608-4825
E-mail: waldmann@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

[**] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, der BASF AG und vom Fonds der Chemischen Industrie (Kekulé-Stipendium für F.S.) gefördert.