

sorptionskorrekturen vorgenommen. Von 9398 gemessenen Reflexen waren 4506 unabhängig ($R_{\text{int}} = 0.0657$). Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (SHELXS-97) und nach dem Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrate-Verfahren gegen F^2 verfeinert (SHELXL-97). Anisotrope Verschiebungsparameter wurden auf alle Nichtwasserstoffatome angewendet. Wasserstoffatome wurden auf berechneten Positionen eingefügt. 403 Parameter, 18 Restraints; $R = 0.0509$ (3512 Reflexe, $F \leq 4\sigma F_0$), $R_w(F^2) = 0.1007$ (alle Reflexe) und $S = 1.076$. Max. Restelektronendichte 1.05 e Å⁻³ in der Nähe des Ir-Atoms. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-116623“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [11] A. A. Del Paggio, E. L. Muetterties, D. M. Heinekey, V. W. Day, C. S. Day, *Organometallics* **1986**, *5*, 575.
- [12] F. H. Antwi-Nsiah, O. Oke, M. Cowie, *Organometallics* **1996**, *15*, 1042.
- [13] R. McDonald, M. Cowie, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 1564.
- [14] Z. Tang, Y. Nomura, Y. Ishii, Y. Mizobe, M. Hidai, *Organometallics* **1997**, *16*, 151.
- [15] a) I. F. Urazowski, V. I. Ponomaryov, O. G. Ellert, I. E. Nifant'ev, D. A. Lemenovskii, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *356*, 181; b) W. A. King, S. Di Bella, A. Gulino, G. Lanza, I. L. Fragalà, C. L. Stern, T. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 355.
- [16] C. H. Winter, D. A. Dobbs, X.-X. Zhou, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *403*, 145.
- [17] a) J. Okuda, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *356*, C43; b) C. H. Winter, X.-X. Zhou, M. J. Heeg, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1808.

kann.^[4] Der notwendige Einsatz eines großen Überschusses an CrCl₂ (16 Äquiv.) als Reduktionsmittel ist jedoch wegen der Kosten und der Giftigkeit des Salzes problematisch im Hinblick auf Reaktionen im präparativen Maßstab. Die Standardmethoden zur Reduktion von Nitroarenen zu Anilinen in Lösung sind Hydrierungen, die nahezu ausschließlich einen heterogenen Katalysator erfordern.^[5] Während derartige heterogene Katalysatoren für die Synthese in Lösung im allgemeinen nützlich sind, können sie bei der Festphasensynthese auf keinen Fall eingesetzt werden.^[6]

Daher suchten wir nach einer universell einsetzbaren Methode und begannen, Methoden zu erforschen, bei denen unser Verfahren mit katalytischen Chrommengen funktionieren würde. Für die Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion,^[7] bei der organische Halogenide an Aldehyde addiert werden, und die Takai-Utimoto-Reaktion^[8] von Acroleinacetalen mit Aldehyden sind katalytische Varianten beschrieben worden.^[9] Diese Reaktionen nutzen das Redoxpaar Cr^{II}/Mn⁰ und verwenden Trimethylsilylchlorid (TMSCl) als Protonenersatz. Wir berichten hier über die erfolgreiche Anwendung und die Anwendungsbreite des Cr^{II}/Mn⁰/TMSCl-Systems zur Reduktion von Nitroarenen. Die Methode ist besonders vorteilhaft bei der Anwendung auf die Festphasensynthese, da ein homogenes Reduktionsmittel beteiligt ist. Sie ist aber auch durchaus für die Synthese in Lösung geeignet.

Unsere Versuche begannen mit der Anknüpfung einer Nitrobenzoësäure an Rink-Amidharz unter Standardkupplungsbedingungen, wie zuvor beschrieben.^[4] Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, lieferte die Behandlung des harzgebundenen 4-Nitrobenzamids **1** mit 2 Äquivalenten CrCl₂, 16 Äquivalenten Mn⁰ (Pulver, bis 325 mesh) und 16 Äquivalenten TMSCl in DMF nach 14 h bei Raumtemperatur und anschließender Hydrolyse mit Trifluoressigsäure in 70% Ausbeute 4-Aminobenzamid als Trifluoracetatsalz (**2**, Nr. 3). Sowohl Mn⁰ als auch TMSCl werden benötigt für effektiven Umsatz des Chroms. Wird eine dieser Komponenten weg-

Transferkatalyse zwischen zwei Feststoffen und ihre Anwendung auf die Reduktion von Nitroarenen**

Anitha Hari und Benjamin L. Miller*

Der Bedarf an milden und selektiven Methoden zur Umwandlung funktioneller Gruppen ist eine ständig treibende Kraft in der organischen Synthesechemie. Darüber hinaus hat das rasch anwachsende Feld der kombinatorischen Chemie^[1] die Entwicklung von Methoden ausgelöst, die für die Synthese an fester Phase geeignet sind.

Im Rahmen eines umfangreicheren Projekts, das das Design und die Synthese neuartiger Peptidmimetika zum Ziel hat, benötigten wir Methoden zur milden und selektiven Reduktion von Nitroarenen. In Analogie zur Arbeit von Ohta et al.^[2] über die Möglichkeit, Nitroarene mit CrCl₂^[3] in saurem Methanol unter Rückfluß zu reduzieren, berichteten wir kürzlich, daß CrCl₂ in Dimethylformamid (DMF) diese Reaktion an fester Phase bei Raumtemperatur herbeiführen

Tabelle 1. Katalytische Reduktion von festphasengebundenem 4-Nitrobenzamid **1** und Isolierung von 4-Ammoniobenzamid-trifluoracetat **2**.

Nr.	CrCl ₂ [Äquiv.]	Mn ⁰ [Äquiv.] ^[a]	TMSCl [Äquiv.]	Solvans	2	
					t [h]	Ausb. [%]
1	2	16	0	DMF	14	0
2	2	0	16	DMF/THF	14	0
3	2	16	16	DMF	14	70
4	2	16	16	CH ₂ Cl ₂	14	0
5	2	16	16	THF	14	0
6	1	16	16	DMF	14	77
7	0.5	16	16	DMF	14	74
8	0.25	16	16	DMF	14	75
9	0.1	16	16	DMF	24	60 ^[b]
10	0.05	16	16	DMF	192	33 ^[b]
11	0.25	16	16	NMP	14	78

[a] Mn-Pulver (bis 325 mesh). [b] Gibt statt der Ausbeute an isoliertem Produkt den Umsatz in Prozent an, der ¹H-NMR-spektroskopisch am abgespaltenen Produkt bestimmt wurde.

[*] Prof. B. L. Miller, A. Hari
Department of Chemistry
University of Rochester
Rochester, NY 14627 (USA)
Fax: (+1) 716-473-6889
E-mail: miller@miller1.chem.rochester.edu

[**] Wir danken Professor Robert Boeckman für hilfreiche Diskussionen. Diese Arbeit wurde durch die Eastman Kodak Company unterstützt.

Tabelle 2. Katalytische Reduktion von Nitrobenzoësäuren und anderen Nitrocarbonsäuren zu Anilinen an fester Phase.

Nr.	Carbonsäure	Produkt	Ausbeute [%]	
			Methode a ^[a]	Methode b ^[b]
1			60	
2			58	
3			72	84
4			67	
5			64	76
6			63	
7			n.b. ^[c]	86
8			n.b. ^[c]	82 ^[d]

[a] Methode a: Mn-Pulver (bis 325 mesh, 16 Äquiv.), TMSCl (16 Äquiv.), CrCl₂ (0.25 Äquiv.), DMF, 23 °C. [b] Methode b: Mn-Chips (Überschuß), TMSCl (16 Äquiv.), CrCl₂ (0.25 Äquiv.), DMF, 23 °C. [c] n.b. = nicht bestimmt. [d] Wang-Harz (Advanced Chemtech).

gelassen, findet die Reaktion nicht statt (Nr. 1 und 2). Der Einsatz von CrCl₂ in weniger als äquimolaren Mengen führt ebenfalls zum Erfolg: Wir konnten die Reaktion mit 0.25 Äquivalenten CrCl₂ durchführen ohne Zunahme der Reaktionszeit oder Abnahme der Ausbeute (Nr. 8). Weniger als 0.25 Äquivalente Chrom führen aber zu geringerem Umsatz und zu längeren Reaktionszeiten (Nr. 9 und 10). Da die Festphasenreaktionen nicht unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt wurden, ist es möglich, daß der Umsatz des Katalysators bei längeren Reaktionszeiten wegen der Hydrolyse von TMSCl zurückgeht. N-Methylpyrrolidon (NMP) ist ebenfalls ein geeignetes Lösungsmittel für diese Reaktion (Nr. 11). In THF oder CH₂Cl₂ läuft die Reduktion aber nicht ab.

Wie im äquimolaren Fall toleriert die katalytische Reduktion von Nitroarenen an fester Phase mit Cr^{II} einen weiten Bereich von Substituenten am aromatischen Ring (Tabelle 2). Halogene werden unter diesen Bedingungen nicht angegriffen (Nr. 5 und 6). Die mäßigen Ausbeuten in beiden Fällen liegen höchstwahrscheinlich an den Schwierigkeiten bei der Isolierung der Produkte aus dem Mn-Pulver. Wir fanden heraus, daß dessen Austausch durch Mn-Chips (ca. 7 × 7 × 1 mm³) **2** aus **1** in weit höherer Reinheit und Ausbeute lieferte (88%). Andere Nitroarene lassen sich ebenfalls mit höherer Ausbeute und Reinheit reduzieren, wenn Mn-Chips einge-

setzt werden. Die Verwendung von Mn-Chips ist besonders attraktiv, da damit wiederverwendbare Reaktionskammern als „katalytische Konverter“ für eine Vielzahl Cr^{II}-katalysierter Prozesse gebaut werden könnten. Untersuchungen in dieser Richtung sind in unserem Labor im Gange.

Wir stellten fest, daß das Cr^{II}/Mn⁰-Redoxsystem eine Vielzahl von Nitroarenen in Lösung glatt reduziert (Tabelle 3). Wie bei der Festphasenreaktion ist die Reaktion in vorzüglicher Weise selektiv für die Nitrogruppe, selbst in Gegenwart anderer leicht reduzierbarer funktioneller Gruppen. Anders als die Festphasenreaktion läuft diese Reaktion in THF glatt ab, wenn Mn-Pulver (bis 325 mesh) verwendet wird.

Es wurde damit erstmals ein Cr^{II}/Mn⁰-Redoxpaar erfolgreich zur Reduktion aromatischer Nitrogruppen zu Anilinen eingesetzt. Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur an fester Phase einheitlich und toleriert einen weiten Bereich zusätzlicher Substitution am aromatischen Ring. Wir vermuten, daß die Reaktion über einen katalytischen Kreislauf verläuft, ähnlich dem von Fürstner et al. und Boeckman et al. vorgeschlagenen.^[9] Versuche, dies zu bestätigen, sind im Gange. Die Anwendung dieser Methode auf die Reduktion von Nitroarenen an fester Phase ist ein seltenes Beispiel für einen präparativen Einsatz der Transferkatalyse zwischen zwei festen Phasen.^[10]

Tabelle 3. Katalytische Reduktion von Nitroarenen in Lösung.^[a]

Nr.	Nitroaren	CrCl ₂ [Äquiv.]	Mn-Quelle (Äquiv.) ^[b]	Produkt	Ausbeute [%]
1		0.2	Chips (Überschuss)	k.R. ^[c]	0
2		0.2	Pulver (16)		83
3		0.05	Pulver (16)		85
4		0.2	Pulver (16)		80
5		0.2	Pulver (16)		55
6		0.2	Pulver (16)		70
7		0.2	Pulver (16)		73

[a] Nr. 1–4: Reaktion in THF durchgeführt, es wurden acht Äquivalente TMSCl eingesetzt. Nr. 5: Reaktion in DMF durchgeführt, Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) bei der Aufarbeitung erforderlich. [b] Pulver mit bis 325 mesh. [c] k.R. = keine Reaktion.

Experimentelles

Allgemeines: Alle Ausgangsmaterialien wurden gekauft und unverändert eingesetzt. Rink-Amidharz (100–200 mesh Copoly(Styrol/1% Divinylbenzol)) stammt von Novabiochem. TMSCl und die für die katalytische Reaktion verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch von einem geeigneten Trockenmittel abdestilliert. Alle Festphasenreaktionen wurden in einer Chromatographiesäule (2 mL, BioRad-BioSpin-Polypropylen-C) durchgeführt, die mit einer Glasfritte ausgestattet war. Die Mischungen wurden auf einem Burrell-Schüttler geschüttelt.

Katalytische Reduktion von Arylnitroverbindungen auf Rink-Amidharz: Harz **1**, aus Rink-Amidharz (50 mg, 0.66 mmol g⁻¹) wie beschrieben erhalten,^[2] wurde gründlich gewaschen und getrocknet. Zu diesem Harz wurden in trockenem DMF CrCl₂ (1 mg, 0.25 Äquiv.) und Mangan (29 mg, 16 Äquiv.) gegeben. Dann wurde TMSCl (57.2 mg, 16 Äquiv.) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 16 h geschüttelt. Das Harz – es setzt sich oberhalb des Mangans ab – wurde dann vorsichtig in ein anderes Polypropylenröhrchen überführt und gründlich mit DMF, MeOH und CH₂Cl₂ gewaschen. Das Amin wurde vom Harz durch Behandlung mit Trifluoressigsäure/CH₂Cl₂ (95/5) abgespalten. Nach dem Abtropfen wurde das Harz mit CH₂Cl₂ gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden gesammelt und eingedampft und ergaben die gewünschte Verbindung **2** (6.2 mg, 75 %).

Katalytische Reduktion von Arylnitroverbindungen in THF: Zu einer Mischung von 4-Nitrobenzoic acid (42 mg, 0.25 mmol), Manganpulver (220 mg, 4 mmol, 16 Äquiv.) und CrCl₂ (1.5 mg, 0.0125 mmol, 0.05 Äquiv.) in THF wurde unter Rühren bei Raumtemperatur unter N₂ TMSCl (0.25 mL, 2 mmol, 8 Äquiv.) gegeben. Nach 18 h wurde die Reaktionsmischung filtriert, und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer

entfernt. Dann wurde zu dem verbliebenen Feststoff Wasser (6 mL) gegeben. Nach 3 h Rühren wurde diese Mischung filtriert. Der auf dem Filterpapier verbliebene Feststoff und das Filtrat wurden mit Ethylacetat (5 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das nach der Verdampfung des Lösungsmittels verbliebene Material wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Elution mit Hexan/Ethylacetat 1/3) und ergab 4-Aminobenzoic acid (29 mg, 85 %).

Ein eingegangen am 16. Februar, veränderte Fassung am 27. Mai 1999 [Z 13042]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2777–2779

Stichwörter: Chrom • Festphasensynthesen • Mangan • Reduktionen

- [1] Übersichten: a) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17–42; b) N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135–8173; c) A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghton, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 449–472.
- [2] Y. Akita, M. Inaba, H. Uchida, A. Ohta, *Synthesis* **1977**, 792–794.
- [3] Übersichtsarbeiten zur Anwendung von Chrom(II) in der organischen Synthese: a) L. A. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis* **1999**, 1–36; b) T.-L. Ho, *Synthesis* **1979**, 1–20; c) J. R. Hanson, E. Premuzic, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 271–276, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 247–252.
- [4] A. Hari, B. L. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 245–248.
- [5] a) R. A. W. Johnstone, A. H. Willby, I. D. Entistle, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129–170; b) A. M. Tafesh, M. Beller *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36,

- 9305–9308; c) H. Weirer, J. Blum, Y. Sasson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4481–4486.
[6] Ein interessanter Ansatz zur Multipolymerkatalyse unter Verwendung löslicher Polymere: K. D. Janda, H. Han, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1835–1837, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1731–1733.
[7] a) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179–3181; b) T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 561–568; c) K. Takai, K. Kimura, T. Kuroda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5281–5284.
[8] a) K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5263–5266; b) O. Fujimura, K. Takai, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1705–1706; c) K. Takai, Y. Kataoka, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4389–4392.
[9] a) A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349–12357; b) A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 567–570; c) R. K. Boeckman, Jr., R. A. Hudack, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3524–3525.
[10] Das Konzept des Transfers einer äquimolaren Menge eines reaktiven Zwischenprodukts zwischen zwei Festphasen wurde von Rebek et al. für eine mechanistische Untersuchung genutzt: J. Rebek, Jr., F. Gaviña, C. Navarro, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8113–8117.

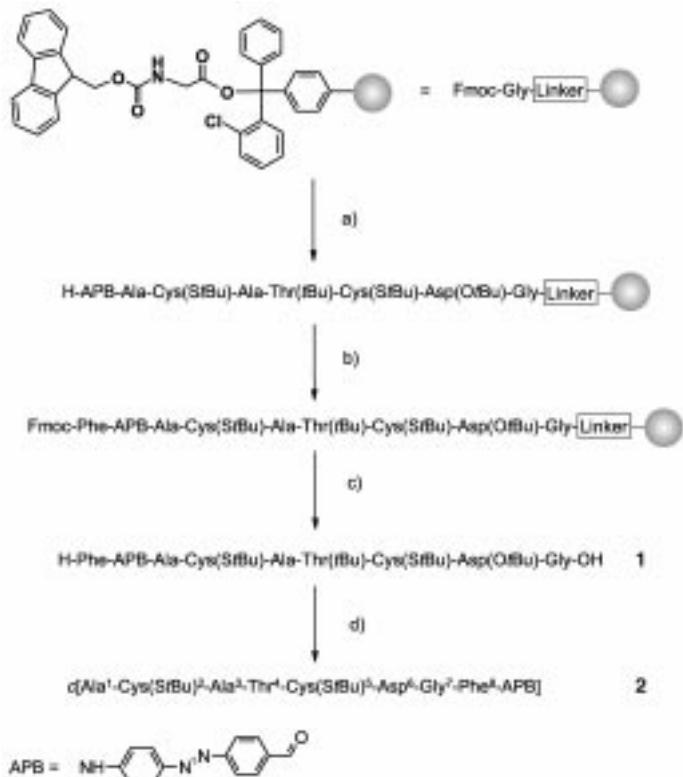
Photomodulierung der Konformation cyclischer Peptide mit Azobenzol-Bausteinen im Peptidrückgrat**

Raymond Behrendt, Christian Renner,
Michaela Schenk, Fengqi Wang, Josef Wachtveitl,
Dieter Oesterhelt und Luis Moroder*

Zur Photomodulierung konformativer, physikalisch-chemischer und biologischer Eigenschaften von Peptiden, Proteinen und Phospholipiden wird vielfach die *cis/trans*-Isomerisierung von Azobenzolderivaten genutzt. Der Azobenzol-Baustein wird dazu in spezifische Positionen solcher Naturstoffe oder verwandter Modellsysteme eingeführt.^[1, 2] Da eine lichtinduzierte Isomerisierung der Azobenzoleinheit mit signifikanten Veränderungen in der Geometrie und Polarität des Chromophors einhergeht,^[3] ist dieser auch gut geeignet, gezielte topochemische Änderungen in konformativ stärker eingeschränkten, kleinen Systemen zu induzieren.^[4–10] Niedermolekulare cyclische Peptide wurden wegen ihrer starren Strukturen vielfach zum Aufbau von Bibliotheken von Konformeren mit definierten Bioaktivitäten verwendet.^[11, 12] Daher ist zu erwarten, daß durch die Einführung eines Azobenzol-Bausteins in das Peptidrückgrat solcher cyclischer Peptide die Effizienz dieses „Lichtschalters“ zur Induktion von Konformationsübergängen untersucht werden kann. Wir konnten nun ein sehr starres, konformativ eingeschränktes cyclisches

Peptid mit dem ω -Aminosäurerest 4-(4-Aminophenylazo)benzoyl (APB) in der *trans*-Konfiguration herstellen, das nach der Bestrahlung als *cis*-Isomer in einen überwiegend freien Konformationsraum relaxiert.

Der Abstand der beiden *para*-Kohlenstoffatome der Azobenzoleinheit beträgt in der *trans*-Konfiguration 9 Å und in der *cis*-Konfiguration 5.5 Å. Um diese Strukturänderung optimal auf Peptidrückgrate zu übertragen, wurde zunächst H-APB-OH nach bekannten Methoden^[13] synthetisiert und in seinen photochemischen Eigenschaften vollständig charakterisiert.^[14, 15] Anschließend wurde dieser Baustein in ein Octapeptid mit der Sequenz des aktiven Zentrums der Thioredoxin-Reduktase eingebaut (Schema 1). Wegen der



Schema 1. Synthese von **1** und **2**: a) Die Kupplungen erfolgten mit HBTU/HOBt/DIEA (1/1/2), nur bei Fmoc-Cys(SiBu)-OH wurde HBTU/HOBt/DIEA (1/1/1.2) eingesetzt; H-APB-OH wurde ohne Amino-Schutz eingebaut; Fmoc-Abspaltung mit 20 % Piperidin in NMP; b) DIEA, CH₃CON(-SiMe₃)₂; Fmoc-Phe-F; c) 20 % Piperidin in NMP; CH₂Cl₂/Trifluoroethanol/AcOH/Triethylsilan (8/1/0.15); d) PyBOP/HOBt/DIEA (1/1/2); Trifluoressigsäure/CH₂Cl₂/Triethylsilan (95/3.5/1.5). – HBTU = *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol, DIEA = Ethyldiisopropylamin, NMP = *N*-Methylpyrrolidon, PyBOP = Benzotriazolyl-1-oxytris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat.

geringen Nucleophilie seiner *para*-Aminogruppe mußte H-APB-OH bei der Acylierung des am Harz gebundenen Peptids nicht weiter geschützt werden. Allerdings führte die geringe Nucleophilie auch zu Schwierigkeiten bei der darauf folgenden Acylierung der Aminogruppe. Diese konnten durch Silylierung überwunden werden, wobei dann allerdings zur Peptidkettenverlängerung die Aminosäurefluorid-Methode eingesetzt werden mußte. Schließlich führte die saure Abspaltung vom Harz unter milden Bedingungen zum linearen,

[*] Prof. Dr. L. Moroder, Dipl.-Chem. R. Behrendt, Dr. C. Renner, Dr. M. Schenk, Dr. F. Wang, Prof. Dr. D. Oesterhelt
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18A, D-82152 Martinsried
Fax: (+49) 89-8578-2847
E-mail: moroder@biochem.mpg.de

Dr. J. Wachtveitl
Institut für Medizinische Optik der Universität
Oettingenstraße 67, D-80538 München

[**] Diese Arbeit wurde vom Sonderforschungsbereich SFB 533 (TPA8, Moroder/Oesterhelt) gefördert.