

( $2.2 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) als Radikalstarter hergestellt. Das Polymerisationsgemisch wurde 1 h auf  $70^\circ \text{C}$  erhitzt. IR-Daten für ein POM-Ferrogel mit  $[\text{POM}] = 0.042 \text{ M}$  und einem Volumenanteil an  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  von 11 %: IR (KBr):  $\bar{\nu} = 1725 \text{ cm}^{-1}$  (m,  $\nu(\text{CO}_2)$  von POM), 1670 (s,  $\nu(\text{CO})$  von Polyacrylamid), 1615 (m,  $\delta(\text{NH})$ ), 1456 (w,  $\delta(\text{CH}_2)$ ), 1414 (w,  $\delta(\text{CH})$ ), 1349 (vw,  $\nu(\text{CN})$ ), 1322 (vw,  $\delta(\text{CH})$ ), 1298 (vw,  $\delta(\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2)$  von POM), 1196 (w,  $\delta(\text{CO})$ ), 1119 (m,  $\nu(\text{C}-\text{C}=\text{O})$  von POM), 1053 (w,  $\nu(\text{SiO})$ ), 962 (w,  $\nu(\text{WO}^{\text{ter}})$ ), 926 (w,  $\nu(\text{WO})$ ), 902 (w,  $\nu(\text{WO})$ ), 866 (w,  $\nu(\text{WO})$ ), 820 (w,  $\nu(\text{WO})$ ), 749 (w,  $\nu(\text{WO})$ ), 627 (vs,  $\nu(\text{FeO})$ ), 561 (vs,  $\nu(\text{FeO})$ ).

Physikalische Messungen:  $\gamma\text{-K}_8[\text{SiW}_{10}\text{O}_{36}] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  wurde nach Lit. [16] hergestellt. Die anderen Reagentien,  $\text{RSi}(\text{OMe})_3$  und die Lösungsmittel wurden von der Fa. Aldrich bezogen und ohne Reinigung eingesetzt. Die Elementaranalysen wurden vom Service Central de Microanalyses du CNRS, Vernaison (Frankreich), durchgeführt. Die IR-Spektren ( $4000\text{--}250 \text{ cm}^{-1}$ ; KBr) der Verbindungen und der getrockneten Hydroferrogele wurden mit einem Bio-Rad-FTS-165-FT-IR-Spektrometer aufgenommen. Die magnetischen Messungen wurden unter Verwendung eines klassischen Foner-Geräts durchgeführt; [17] aus der Sättigungsmagnetisierung wurde der Volumenanteil magnetischer Partikel bestimmt und aus der Form der Magnetisierungskurve die Partikelgröße. [9] Die für das Doppelbrechungsexperiment verwendete Apparatur ist an anderer Stelle beschrieben. [9] Die Bilder der POM-Aggregate und der magnetischen Partikel in den Hydroferrogelen wurden mit einem Transmissionselektronenmikroskop (JEOL 100CX2) am Centre Régional de Mesures Physiques, Paris, von Hydroferrogel-Mikrobeschichtungen aufgenommen, die als Mikrotomschnitte auf ein kohlenstoffbeschichtetes Kupfergitter aufgebracht worden waren. Die Abbildungen der Gele wurden mit einer CCD-Farbkamera (Vista, VPC 4130, Großbritannien; CCD = charge coupled device) erhalten. Die Messungen der Oberflächenspannung wurden bei  $25^\circ \text{C}$  mit einem Krun-KT10-Tensiometer durchgeführt.

Eingegangen am 23. Juni 1999 [Z 13613]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3672–3675

**Stichwörter:** Gele • Kolloide • Magnetische Eigenschaften • Organisch-anorganische Komposite • Polyanionen

- [1] R. Corriu, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1524; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1420.
- [2] a) H. Kwen, V. G. Young, Jr., E. A. Maatta, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1215; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1145; b) A. Mazeaud, N. Ammari, F. Robert, R. Thouvenot, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2089; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1961; c) F. Xin, M. T. Pope, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 5693.
- [3] C. R. Mayer, I. Fournier, R. Thouvenot, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, im Druck.
- [4] M. Mandel in *Polyelectrolytes in Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, Vol. 11, 2. Aufl. (Hrsg.: H. F. Mark, N. M. Bikales, C. G. Overberger, G. Mendes), Wiley, New York, **1988**, S. 739.
- [5] O. E. Philippova, R. Rulkens, B. I. Kovtunenko, S. S. Abramchuk, A. R. Khokhlov, G. Wegner, *Macromolecules* **1998**, 31, 1168.
- [6] M. Zrinyi, L. Barsi, D. Szabo, *J. Chem. Phys.* **1997**, 106, 5685.
- [7] M. Zrinyi, L. Barsi, A. Büki, *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 8750.
- [8] J.-C. Bacri, R. Perzynski, D. Salin, V. Cabuil, R. Massart, *J. Magn. Magn. Mater.* **1990**, 85, 27.
- [9] J.-C. Bacri, R. Perzynski, D. Salin, V. Cabuil, R. Massart, *J. Magn. Magn. Mater.* **1986**, 62, 36.
- [10] C. Rocchiccioli-Deltcheff, R. Franck, V. Cabuil, R. Massart, *J. Chem. Res.* **1987**, 126.
- [11] J.-C. Bacri, V. Cabuil, R. Massart, R. Perzynski, D. Salin, *J. Magn. Magn. Mater.* **1987**, 65, 285.
- [12] S. L. Shenoy, *J. Polym. Sci. Part B* **1998**, 36, 2525.
- [13] R. Massart, *IEEE Trans. Magn. Mat.* **1981**, 17, 131.
- [14] V. Cabuil, R. Massart, *J. Chem. Phys.* **1987**, 84, 967.
- [15] S. Lefebvre, E. Dubois, V. Cabuil, S. Neveu, R. Massart, *J. Mater. Res.* **1998**, 10, 2975.
- [16] J. Canny, A. Tézé, R. Thouvenot, G. Hervé, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 2114.
- [17] S. Foner, E. J. Macniff, Jr., *Rev. Sci. Instrum.* **1968**, 39, 171.

## Neue effiziente Mehrkomponenten-Reaktionen unter C-C-Verknüpfung zur kombinatorischen Anwendung in flüssiger und an fester Phase\*\*

Armin de Meijere,\* Hanno Nüske, Mazen Es-Sayed, Thomas Labahn, Maarten Schroen und Stefan Bräse\*

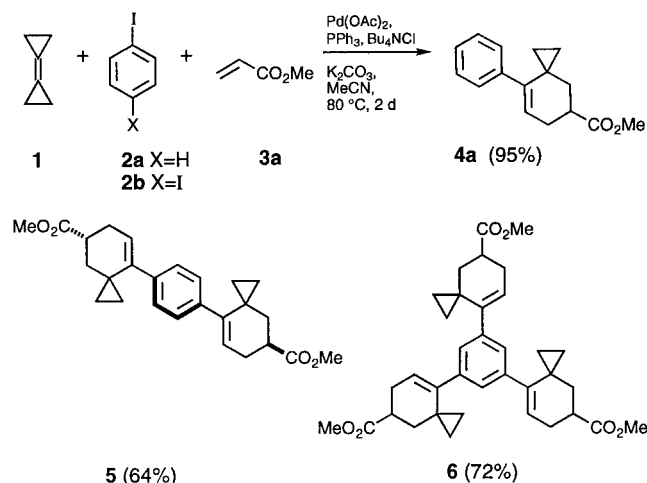
Dr. Pol Bamelis zum 60. Geburtstag gewidmet

Eleganz in der chemischen Synthese spiegelt sich in der Kunst wider, auch komplexe Strukturen<sup>[1]</sup> einfach aufzubauen. Im Zeitalter der kombinatorischen Chemie<sup>[2]</sup> kommt dabei Mehrkomponenten- und Dominoreaktionen<sup>[3]</sup> eine besondere Bedeutung zu. Ganz speziell gilt das für die Flüssigphasen-Kombinatorik,<sup>[4]</sup> bei der eine meist notwendige und immer relativ zeitaufwendige Reinigung oft die anwendbaren Sequenzen auf wenige Stufen beschränkt.<sup>[5]</sup> Bei der Weiterentwicklung klassischer Mehrkomponenten-Reaktionen, z. B. nach Ugi,<sup>[6a]</sup> Biginelli<sup>[6b]</sup> und Mannich,<sup>[6c]</sup> fällt die bevorzugte Knüpfung von Heteroatom-Kohlenstoff-Bindungen auf. Das Repertoire an den selteneren, nur Kohlenstoff-Kohlenstoff-verknüpfenden Kaskadenreaktionen, z. B. nach Robinson,<sup>[6d]</sup> Baylis-Hillman<sup>[6e]</sup> und Grieco,<sup>[6f]</sup> konnten wir kürzlich um eine echte Dreikomponenten-Reaktion erweitern. Ein hochreaktives Alken, ein Alkenyl- oder Arylhalogenid und ein Dienophil reagieren miteinander im Sinne einer Domino-Heck-Diels-Alder-Reaktion zu Spiro[2.5]octen-Derivaten, wobei nacheinander drei C-C-Bindungen mit hoher Regioselektivität geknüpft werden.<sup>[7]</sup>

Mittlerweile konnte die Ausbeute der Reaktion von Bicyclopropylen **1** mit Iodbenzol **2a** und Acrylsäuremethylester **3a** durch Arbeiten in höherer Konzentration auf 95 % verbessert werden (Schema 1). Unter den optimierten Reaktionsbedingungen<sup>[8]</sup> wurde aus 1,4-Diiodbenzol **2b** das noch komplexere symmetrische System **5** in 64 % Ausbeute erhalten, und nach 48 h bei  $80^\circ \text{C}$  unter 10 kbar Druck wurde das

[\*] Prof. Dr. A. de Meijere, Dipl.-Chem. H. Nüske, Dipl.-Chem. T. Labahn  
 Institute für Organische und Anorganische Chemie der Universität  
 D-37077 Göttingen  
 Fax: (+49) 551-393231  
 E-mail: ameijer1@uni-goettingen.de  
 Dr. S. Bräse, M. Schroen  
 Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule  
 D-52074 Aachen  
 Fax: (+49) 241-8888127  
 E-mail: Braese@oc.RWTH-Aachen.de  
 Dr. M. Es-Sayed  
 Bayer AG, GB Pflanzenschutz  
 D-40789 Monheim  
 Fax: (+49) 2173-383342  
 E-mail: Mazen.Es-Sayed.ME@Bayer-ag.de

[\*\*] „Cyclopropyl-Bausteine in der Organischen Synthese“, 54. Mitteilung, sowie „Stickstoff-basierende Ankergruppen“, 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (BR1750/2) und vom Fonds der Chemischen Industrie (unter anderem Liebig-Stipendium an S.B.) unterstützt. Wir danken Prof. Dr. Dieter Enders für die großzügige Unterstützung und der Firma Calbiochem-Novabiochem AG für Chemikalienspenden. – 53. Mitteilung: A. de Meijere, K. Ernst, B. Zuck, M. Brandl, S. I. Kozhushkov, M. Tamm, D. S. Yufit, J. K. Howard, T. Labahn, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, im Druck, bzw. 5. Mitteilung: Lit. [12a].



Schema 1. Drei- und FünfkompONENTEN-Reaktion zur Synthese von Spiro[2.5]octenderivaten.

aus zweifacher Kupplung und zweifacher [4+2]-Cycloaddition hervorgegangene Produkt **5** sogar in 87% Ausbeute isoliert. Demnach verläuft selbst diese formale FünfkompONENTEN-Reaktion unter Knüpfung von sechs C-C-Bindungen<sup>[9]</sup> vollkommen eindeutig. Das Reaktionsprodukt fällt dabei als ein einziges Diastereomer an und wurde durch Kristallstrukturanalyse als *meso*-Form charakterisiert, das D,L-Enantiomerenpaar konnte auch im Rohprodukt per <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie (500 MHz) und HPLC-MS nicht detektiert werden (Abbildung 1).<sup>[10]</sup> Eine weitere Steigerung gelang durch den Einsatz von 1,3,5-Triiodbenzol, dessen Reaktion mit **1** und Methylacrylat das Dreifachkupplungs-Dreifachcycloaddukt **6** in 72% Ausbeute lieferte.

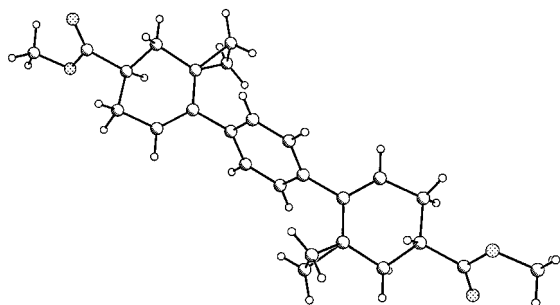
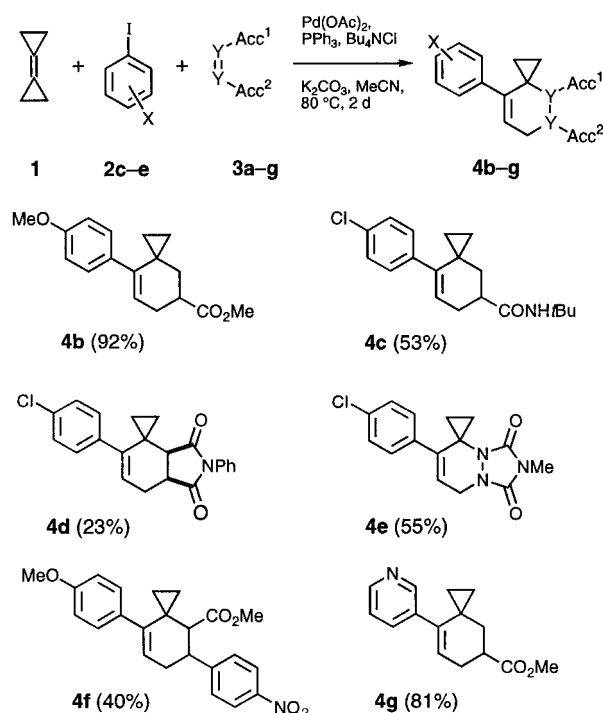


Abbildung 1. Struktur des Zweifachkupplungs-Zweifachcycloaddukts **5** aus 1,4-Diiodbenzol, Bicyclopentadien **1** und Methylacrylat **3a**.

Das Potential dieser Mehrkomponenten-Reaktion in der Flüssigphasen-Kombinatorik wird durch die Möglichkeit breiter Variationen des Iodarens und der Dienophilkomponente demonstriert (Schema 2).<sup>[11]</sup> Dabei bilden N-substituierte Maleinimide und Triazolindione kein grundsätzliches Problem, nur eingeschränkt tauglich sind dagegen 3-substituierte Acrylate. So erhielt man kaum Cycloaddukte mit Crotonsäure-, Zimtsäure- und *p*-Chlorzimtsäuremethylester, wohl aber mit *p*-Nitrozimtsäuremethylester. Die Konstitution des in 40% Ausbeute isolierten Kupplungscycloadduktes **4f**, welches sich mit einer im Vergleich zu Acrylaten inversen Regioselektivität bildete, wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse<sup>[10]</sup> bewiesen.

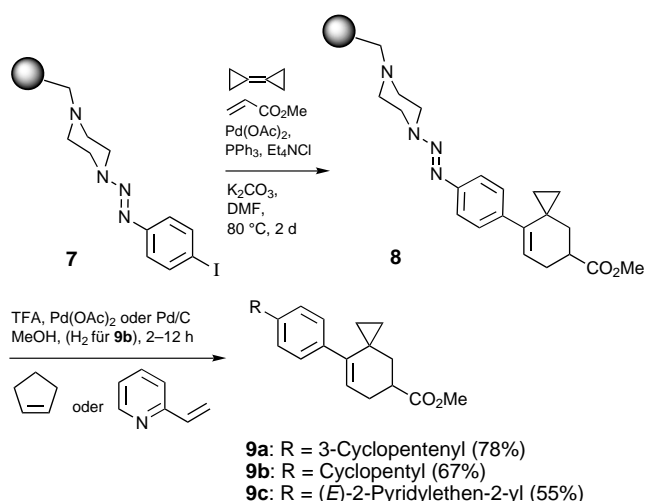


Schema 2. Flüssigphasen-Dreikomponenten-Kombinatorik (Beispiele).

Bei Durchführung an fester Phase läßt sich diese ungewöhnliche Dreikomponenten-Reaktion noch um eine zusätzliche Dimension erweitern. Das für Heck-Reaktionen bereits erfolgreich eingesetzte Iodarenyltriazenyl-substituierte Merrifield-Harz **7**<sup>[12]</sup> ließ sich unter Standardbedingungen mit Bicyclopentadien **1** und Methylacrylat **3a** zum Kupplungscycloaddukt **8** umsetzen. Beim Arbeiten an fester Phase wird die als Nebenreaktion mögliche Dimerisierung der Iodarenkomponente per se unterdrückt, und Nebenprodukte aus der Dimerisierung des Bicyclopentadiens lassen sich einfach entfernen.

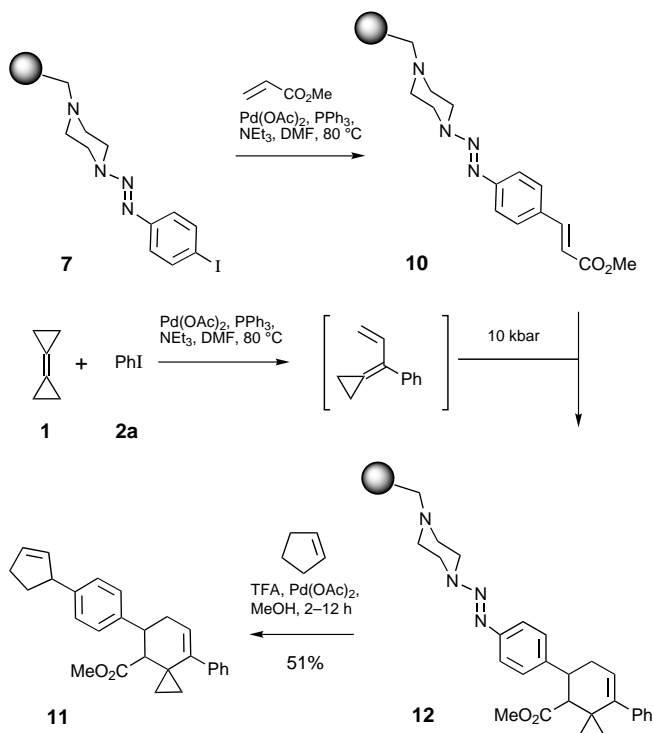
Durch Umsetzung des harzgebundenen Triazenylphenyl-substituierten Spiro[2.5]octens **8** mit Trifluoressigsäure wird unter Abspaltung vom Harz das entsprechende Aryldiazoniumsalz gebildet, welches in Gegenwart von Palladiumacetat sogleich mit Cyclopenten oder 2-Ethenylpyridin im Sinne einer Heck-Reaktion reagiert. Nach Filtration vom Harz wurden die Produkte der Vierkomponenten-Reaktion **9a** (als Mischung aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 1:1) und **9c** in 78 bzw. 55% Ausbeute und mit einer Reinheit von >95% isoliert. Die palladiumkatalysierte Hydrierung von **9a** lieferte das Cyclopentylderivat **9b** in 67% Ausbeute. Die Variationsbreite dieser neuartigen Sequenz aus Heck-, Diels-Alder- und erneuter Heck-Reaktion<sup>[13]</sup> in anderer Variante (Schema 3) sollte sich durch Anwendung einer Vielfalt von Alkenen im letzten Schritt leicht erschließen lassen.

Eine weitere Permutation bietet die Möglichkeit, harzgebundenes Triazenylphenyliodid **7** zunächst in einer Heck-Reaktion mit einem acceptorsubstituierten Alken zu kuppeln und das Produkt in die Domino-Heck-Diels-Alder-Reaktion mit Bicyclopentadien **1** und Iodarenen einzubringen. Tatsächlich reagierte das aus **7** und Methylacrylat **3a** erhaltene harzgebundene elektronenarme Zimtsäurederivat **10** analog



Schema 3. Festphasen-Abspaltungs-Kreuzkupplungs-Reaktionen am Aryltriazanyl-substituierten Harz **7**. TFA = Trifluoressigsäure.

dem *p*-Nitrozimtsäureester unter Palladiumkatalyse mit **1** und Iodbenzol zum Kupplungs-cycloaddukt **12**, jedenfalls unter hohem Druck.<sup>[14]</sup> In einer anschließenden Heck-Reaktion des unter Abspaltung vom Harz aus **12** entstehenden Diazoniumions erhält man das neue Spiro[2.5]octen **11** in 51 % Ausbeute und als Nebenprodukt (35 %) *p*-(3-Cyclopentyl)zimtsäuremethylester, der durch Heck-Kupplung des direkt aus **10** gebildeten Diazoniumions gebildet wurde. Der Erfolg dieser Reaktionssequenz belegt, daß die Triazenylgruppe in **10** den Zimtsäureester ähnlich stark aktiviert wie eine Nitrogruppe. Auch diese neuartige, in zwei Stufen durchzuführende Fünfkomponenten-Reaktion, eine Heck-Heck-Diels-Alder-Heck-Reaktionssequenz, verbindet einfachste Bausteine zu einem komplexen Molekül (Schema 4).



Schema 4. Heck-Heck-Diels-Alder-Heck-Reaktion.

Mit Hilfe dieser neuen C-C-verknüpfenden Mehrkomponenten-Reaktionen können relativ einfache Moleküle sehr effizient und variabel zu wesentlich komplexeren Spirocyclopropan-anellierten Kohlenstoffgerüsten verknüpft werden. Dabei werden bis zu neun C-C-Bindungen in einer einzigen Operation neu geknüpft.<sup>[15]</sup> Das kombinatorische Potential dieser Sequenzen liegt jedoch nicht nur in der Variabilität der Edukte, sondern auch in der Vielfältigkeit der Kombinationen unterschiedlicher Heck-Varianten mit der Diels-Alder-Reaktion: Von der Dreikomponenten-Reaktion in Heck-Diels-Alder-, über die Vierkomponenten-Reaktion in Heck-Diels-Alder-Heck- zur Fünfkomponenten-Reaktion in der Heck-Heck-Diels-Alder-Heck-Sequenz bietet die Methode wahrhafte Kombinatorik.

Eingegangen am 10. August 1999 [Z13855]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3669–3672

**Stichwörter:** Diels-Alder-Reaktionen • Festphasensynthesen • Heck-Reaktionen • Kombinatorische Chemie • Mehrkomponenten-Reaktionen

- [1] a) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1363–1409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1320–1365; b) K. C. Reiss, U. Weiss, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2826–2829.
- [2] Für analoge Festphasenreaktionen siehe: a) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. 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. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17–42; d) F. Balkenhohl, 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. C. 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.
- [3] Übersicht: L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–164.
- [4] R. Ferritto, P. Seneci, *Drugs of the Future*, **1998**, 23, 643–654; b) R. J. Booth, J. C. Hodges, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 18–26; c) D. G. Powers, D. S. Casebier, D. Fokas, W. J. Ryan, J. R. Troth, D. L. Coffen, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4085–4096.
- [5] D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1230–1255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1174–1196.
- [6] Ugi-Reaktion: a) A. M. M. Mjalli, S. Sarshar, T. J. Baiga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2943–2946; b) Biginelli-Reaktion: M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 924–928; c) Mannich-Reaktion: J. J. McNally, M. A. Youngman, S. L. Dax, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 967–970; d) Robinson-Mehrkomponenten-Reaktion: D. Jönsson, H. Molin, A. Undén, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1059–1062; e) Baylis-Hillman-Mehrkomponenten-Reaktion: H. Richer, G. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2729–2730; f) Grieco-Mehrkomponenten-Reaktion: A. S. Kiselyov, L. Smith II, R. W. Armstrong, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5089–5096.
- [7] S. Bräse, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2741–2743; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2545–2547.
- [8] Herstellung von **5**: In einer dickwandigen 5-mL-Flasche mit Schraubdeckel wurden unter Argon 11.2 mg (50 µmol, 5 Mol-%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26.2 mg (100 µmol, 10 Mol-%) PPh<sub>3</sub>, 160 mg (2.00 mmol) Bicyclopropylen **1**, 277 mg (3.35 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 166 mg (1.0 mmol) Et<sub>4</sub>NCl und 166 mg (0.500 mmol) 1,4-Diiodbenzol in 1 mL wasserfreiem DMF mit 288 mg (3.35 mmol) Acrylsäuremethylester **3a** 48 h bei 80 °C gerührt. Nach Zugabe von 15 mL Et<sub>2</sub>O, Waschen mit H<sub>2</sub>O (3 × 10 mL), Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt (Säule 2 × 20 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O (2/1)), und man erhielt 130 mg (64 %) **5** als farblose Kristalle,

$R_f = 0.32$  (Et<sub>2</sub>O). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3078, 3047, 2927, 1734$  (C=O),  $1653\text{ cm}^{-1}$  (C=C); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.68\text{--}0.72$  (m, 2H, Cyclopropyl-H),  $0.75$  (m, 2H, Cyclopropyl-H),  $0.81$  (m, 2H, Cyclopropyl-H),  $0.90$  (m, 2H, Cyclopropyl-H),  $1.77$  (dd,  $^2J = 13.0$ ,  $^3J = 3.5$  Hz, 2H, 4'-H),  $2.47$  (dd,  $^2J = 13.0$ ,  $^3J = 11.0$  Hz, 2H, 4'-H),  $2.76$  (dd,  $^3J = 9.0$ ,  $^3J = 4.0$  Hz, 4H, 6'-H),  $3.18$  (ddd,  $^3J = 11.0$ ,  $^3J = 9.0$ ,  $^3J = 3.5$  Hz, 2H, 5'-H),  $3.98$  (s, 6H, OCH<sub>3</sub>),  $5.80$  (t,  $^3J = 4.0$  Hz, 2H, 7'-H),  $7.08$  (s, 4H, Ar-H); <sup>13</sup>C-NMR (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT):  $\delta = 11.59$  (–, Cyclopropyl-C),  $12.91$  (–, Cyclopropyl-C),  $20.09$  (–, C-3'),  $28.49$  (–, C-4'),  $37.48$  (–, C-6'),  $39.38$  (+, C-5'),  $51.64$  (+, OCH<sub>3</sub>),  $123.80$  (+, C-7'),  $128.25$  (+, Ar-C),  $138.49$  (–, C-8'),  $142.74$  (–, Ar-C\*),  $175.98$  (–, CO); MS (70 eV):  $m/z$  (%):  $406$  (31) [ $M^+$ ],  $183$  (100) [ $M^+ - 2\text{CO} - 2\text{MeOH} - \text{C}_8\text{H}_8$ ],  $152$  (6),  $108$  (14),  $84$  (14),  $77$  (6); Elementaranalyse (%): ber. für C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (406.5): C 76.82, H 7.44; gef.: C 76.65, H 7.43.

- [9] Herausragende Beispiele: B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701–703; b) B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421–9438.
- [10] Kristallstrukturanalyse von **5** (C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>):  $Z = 4$ ,  $M_r = 406.52$ , Kristallabmessungen:  $0.6 \times 0.5 \times 0.3$  mm, monoklin, Raumgruppe  $P-2(1)$ ,  $a = 629.17(2)$ ,  $b = 1069.44(3)$ ,  $c = 1580.34(4)$  pm,  $\beta = 91.311(2)^\circ$ ,  $V = 1.06307(5)\text{ nm}^3$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.270\text{ Mg m}^{-3}$ ,  $F(000) = 436$ ,  $\lambda = 71.073$  pm,  $T = 133(2)$  K,  $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0.084\text{ mm}^{-1}$ ,  $2.30 \leq 2\theta \leq 25.03^\circ$ ; von den 18493 gesammelten Reflexen sind 1882 unabhängig und wurden zur Strukturverfeinerung von 186 Parametern mit Hilfe von 105 Restraints verwendet. Die  $R$ -Werte sind  $R1 = 0.0804$  ( $I > 2\sigma(I)$ ) und  $wR2 = 0.1281$  (sämtliche Daten); min./max. Restelektrodenrichte  $-236/218\text{ e nm}^{-3}$ . Die Daten wurden auf einem Stoe-Siemens-Huber-Vierkreisdiffraktometer mit einem Siemens-CCD-Flächendetektor gesammelt. Die Intensitäten wurden mit  $\phi$ - und  $\omega$ -Scans aufgenommen. Die Integration der Daten wurde mit dem Programm SAINT ausgeführt. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden gelöst (G. M. Sheldrick, SHELXL-93/97, Programm für die Kristallstrukturverfeinerung, Universität Göttingen, 1997) und nach dem Kleinstes-Fehlerquadrate-Verfahren gegen  $F^2$  verfeinert. Alle Nichtwasserstoffatome konnten anisotrop verfeinert werden. Alle Wasserstoffatome wurden geometrisch ideal positioniert und in die Verfeinerung einbezogen. Alle Fehlerrichtungen konnten mit Hilfe von Abstands- und ADP-Restraints aufgelöst und anisotrop verfeinert werden. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-133154 (**4f**) und CCDC-133155 (**5**) 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] Auch die Bicyclopropylidenkomponente läßt sich variieren, denn zahlreiche substituierte Bicyclopropylidene sind mittlerweile leicht und in größeren Mengen zugänglich. Übersicht: A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, A. F. Khlebnikov, *Topics Curr. Chem.* **1999**, *207*, 89–147.
- [12] a) S. Bräse, M. Schroen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1139–1142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1071–1073; b) S. Bräse, D. Enders, J. Köbberling, F. Avemaria, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3614–3616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3413–3415; c) Übersicht: S. Bräse, S. Dahmen, M. Lormann in *Proceedings of ECSOC-3, The Third International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry* (Hrsg.: E. Pombo-Villar, R. Neier, S.-K. Lin), CD-ROM-Edition (ISBN 3-906980-04-9), MDPI, Basel, **1999**; d) S. Bräse, S. Dahmen, *Chem. Eur. J.* **2000**, im Druck.
- [13] 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.
- [14] Ein Kontrollexperiment unter Normaldruck ergab (nach der anschließenden Heck-Reaktion) lediglich  $p$ -(3-Cyclopentyl)zimtsäuremethylester in 68% Ausbeute. Die Anwendung hohen Drucks fördert sowohl die Heck- als auch die Diels-Alder-Reaktion: K. Voigt, U. Schick, F. E. Meyer, A. de Meijere, *Synlett* **1994**, 189–190.
- [15] Alle neuen, nichtpolymeren Verbindungen wurden vollständig charakterisiert (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR, MS, Elementaranalyse oder HR-MS), literaturbekannte Verbindungen wurden durch Vergleich der spektroskopischen Daten identifiziert.

## Lectin-vermitteltes Drug-Targeting: Diskriminierung zwischen der Kohlenhydrat-vermittelten Aufnahme von Neoglyco-konjugaten, die in 3-Position modifizierte Fucose-Epitope tragen, in Tumor- oder Leberzellen\*\*

Hans-Georg Lerchen,\* Joerg Baumgarten, Norbert Piel und Victoria Kolb-Bachofen

Dr. Pol Bamelis zum 60. Geburtstag gewidmet

Die spezifische Wechselwirkung von Kohlenhydrat-Epitopen mit korrespondierenden endogenen Zelloberflächen-Lectinen spielt eine fundamentale Rolle bei verschiedenen interzellulären Erkennungsprozessen wie der Sperma-Eizell-Adhäsion, der Leukocyten-Adhäsion an Blutplättchen und Endothelzellen, der Tumor-Metastasierung sowie der Adhäsion von Mikroorganismen an Wirtszellen.<sup>[1]</sup> Verschiedene Lectine wurden in Ratten-, Maus- und humanen Geweben, insbesondere der Leber, identifiziert und im Hinblick auf ihre Kohlenhydratspezifität charakterisiert.<sup>[2]</sup> Die Nutzung dieser Kohlenhydrat-Lectin-Wechselwirkung für ein rezeptorvermitteltes Drug-Targeting ist besonders bezüglich der Adressierung an die Leber bereits Gegenstand verschiedener Untersuchungen.<sup>[3]</sup> Auch Tumorzellen exprimieren ein charakteristisches Lectinmuster auf ihren Zelloberflächen.<sup>[4]</sup> Jedoch konnten unseres Wissens bisher keine tumorspezifischen Lectine identifiziert werden, und ein Lectin-vermitteltes Drug-Targeting ist somit nach wie vor eine große Herausforderung.<sup>[5]</sup> Voraussetzungen hierfür sind zum einen eine ausreichende Differenzierung der Targeting-Einheit zwischen Tumor- und Normalgewebe, zum anderen die Umgehung des effizienten Abfangens von Glycokonjugaten durch die Leber, wie man es von Kupffer-Zellen und Hepatocyten kennt.<sup>[6]</sup>

Das Ziel dieser Arbeit war die Identifizierung von Kohlenhydratbausteinen, die sich für ein Tumor-Targeting eignen sollten. Ein fucosebindender Rezeptor wurde auf Dickdarm-tumorzellen wie SW480 gefunden und sollte ein geeignetes Target sein, um Bindung und Aufnahme in Tumorzellen zu vermitteln.<sup>[7]</sup> Jedoch bindet Fucose bekanntermaßen auch an Lectine in der Leber, besonders an solche auf Kupffer-Zellen.<sup>[2]</sup> Deshalb mußte eine ausreichende Diskriminierung

[\*] Dr. H.-G. Lerchen

Bayer AG, Zentrale Forschung, Wirkstoff-Forschung  
Gebäude Q18, D-51368 Leverkusen  
Fax: (+49) 214-3050070  
E-mail: hans-georg.lerchen.hl@bayer-ag.de

Dr. J. Baumgarten

Bayer AG, Zentrale Forschung, Biotechnologie  
Gebäude Q18, D-51368 Leverkusen

Dr. N. Piel

Bayer Corp., Business Group Diagnostics  
511 Benedict Avenue, Tarrytown, NY 10591-5097 (USA)

Prof. Dr. V. Kolb-Bachofen

Forschungsgruppe für Immunbiologie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Moorenstraße 5, Postfach 101007, D-40001 Düsseldorf

[\*\*] Wir danken Andrea Borchard, Anna-Maria DiBetta, Manfred Hoffmann, Birgit Lang, Marija Lenzen und Dirk Wolter für ihre engagierte Mitarbeit.