

Stereoselektive kombinatorische Ugi-Mehrkomponenten-Synthese an fester Phase^{**}

Kai Oertel, Gernot Zech und Horst Kunz*

Professor Rudolf Mengel zum 60. Geburtstag gewidmet

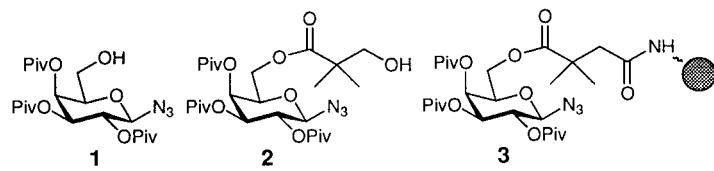
Die Suche nach Wirkstoffen ist durch die kombinatorische Chemie nachhaltig verändert worden. Um in den biologischen Auswertungen Fehlergebnissen vorzubeugen, wird heute allgemein die Parallelsynthese ganzer Sätze von Einzelverbindungen angestrebt. Apparativ einfacher und leichter automatisierbar gelingt dies bei Reaktionen an festphasengebundenen Substraten.^[1] Daher wurden nach der Festphasensynthese von Peptiden^[2] inzwischen zahlreiche in Lösung ablaufende Prozesse auf die Durchführung an fester Phase übertragen.^[1] Obwohl man seit langem erkannt hat, dass die Herstellung enantiomerenreiner Stoffe für die Wirkstoffentwicklung unerlässlich ist, sind bisher nur wenige asymmetrische Festphasensynthesen beschrieben worden.^[3]

Mehrkomponentenreaktionen spielen in der kombinatorischen Chemie eine wichtige Rolle. Das gilt besonders für die Ugi-Vierkomponentenkondensation, weil sie als Eintopfreaktion ein hohes Potential zur Erzeugung molekularer Diversität bietet.^[4] Kombinatorische Ugi-Reaktionen sind erfolgreich an fester Phase durchgeführt worden, ergaben bisher aber ausschließlich racemische Mischungen.^[5]

Wir berichten hier über die erste stereoselektive Ugi-Reaktion an fester Phase. Um die gewünschte Stereodifferenzierung zu erreichen, wurde das O-pivaloylierte Galactosylamin^[6] gewissermaßen als Form „asymmetrischen Ammoniaks“ an einen polymeren Träger gebunden.

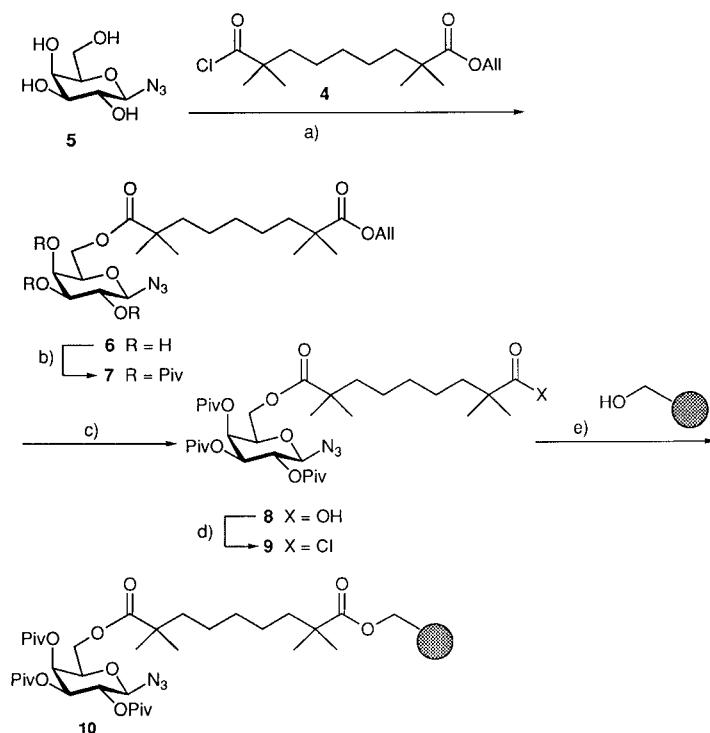
Mehrere Probleme waren bei dieser Entwicklung zu lösen: a) Es musste eine reversible Anbindung des Galactosylamins an das Polymer gefunden werden, damit die direkte Bestimmung der Diastereomerieverhältnisse am kohlenhydratgebundenen Aminosäureamid vorgenommen werden kann. b) Das Galactosylazid sollte als Vorstufe des Galactosylamins immobilisiert werden, um multiple Schutzgruppenoperationen am Glycosylamin und die dabei gegebene Gefahr der Anomerisierung zu vermeiden. Dafür musste eine Umwandlung des Glycosylazids in das Glycosylamin an fester Phase erreicht werden. Heterogene Hydrierungen^[6] kommen dann nicht in Frage. c) Die Verankerung sowie die Struktur des Spacers durften nicht die von Zinkchlorid katalysierte Ugi-Reaktion an fester Phase behindern.

Die Kupplung der Modell-Galactosylazide **1** und **2** (Piv = Pivaloyl, *t*BuCO) über polymergebundene Silylether^[7] scheiterte an der Resistenz von deren Hydroxyfunktionen gegenüber entsprechenden Silylierungsreagentien. Das aus **1** über Umsetzung mit 2,2-Dimethylbernsäure-4-monoallylester und Reduktion des Azids gewonnene polymergebundene



Galactosylamin **3** ging die Ugi-Reaktionen nur sehr langsam ein. Die Amidstruktur im Spacer stört die Aktivierung des Galactosylamins durch ZnCl₂ in der Ugi-Reaktion.

Die hier nur zum Teil skizzierten Schwierigkeiten konnten durch Verwendung von $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetramethylazelainsäure^[8] als Spacer zwischen Galactosylamin und dem polymergebundenen Anker gelöst werden. Dazu wurde die Tetramethylazelainsäure zunächst in den Monoallylester und dieser mit Oxalylchlorid in das Monosäurechlorid **4** überführt. Die regioselektive Acylierung des Galactopyranosylazids **5**^[9] mit **4** in Pyridin lieferte **6**, welches mit Pivaloylchlorid in Pyridin bei 60 °C an den sekundären Hydroxygruppen acyliert wurde (Schema 1). Nach Palladium(0)-katalysierter Spaltung des



Schema 1. a) Pyridin, 60 °C, 18 h, 61%; b) Pyridin/(CH₃)₃CCOCl, 60 °C, 6 d, 71%; c) cat. [(Ph₃P)₄Pd], THF, Morpholin (10 Äquiv.), 3 d, 68%; d) (COCl)₂, CH₂Cl₂; e) Wang-Harz, DMAP, CH₂Cl₂, Pyridin, Beladung 0.257 mmol g⁻¹.

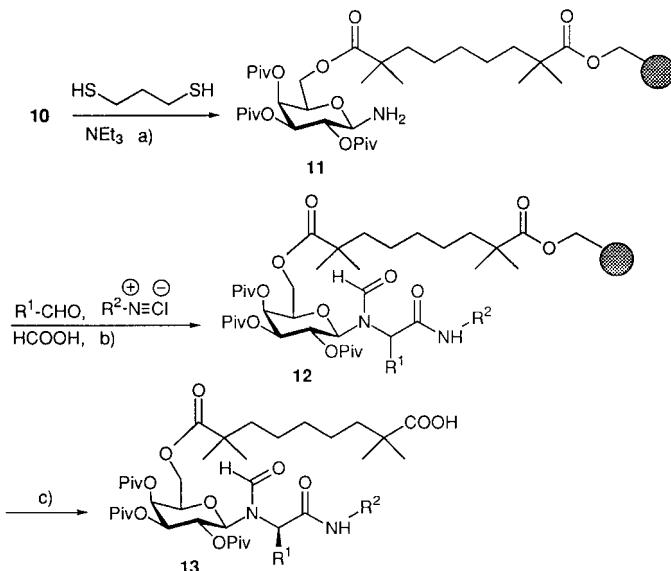
Allylestes **7**^[10] wurde **8** mit terminaler Carboxylfunktion in das Säurechlorid **9** umgewandelt. Zur Beladung wurde mit Wang-Anker^[11] ausgestattetes Polystyrol mit **9** in Dichlormethan/Pyridin in Gegenwart von katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin (DMAP)^[12] umgesetzt. Die Beladung von Harz **10** wurde IR-spektroskopisch ($\tilde{\nu} = 2116 \text{ cm}^{-1}$) verfolgt und elementaranalytisch zu 0.257 mmol g⁻¹ ermittelt.

Die Reduktion des polymergebundenen Galactosylazides **10** war mit komplexen Hydriden nicht selektiv erreichbar.

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dipl.-Chem. K. Oertel, Dipl.-Chem. G. Zech
Institut für Organische Chemie der Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55128 Mainz (Deutschland)
Fax: (+49) 6131-39-24786
E-mail: hokunz@mail.uni-mainz.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Unter Bedingungen der Staudinger-Reaktion^[13] trat eine ausgedehnte Anomerisierung ein. Als günstig erwies sich die Umsetzung von **10** in Dimethylformamid mit je fünf Äquivalenten Propan-1,3-dithiol und Triethylamin, welche das festphasengebundene Galactosylamin **11** ohne Anomerisierung und offenbar quantitativ (IR-Spektrum, Elementaranalyse) lieferte (Schema 2).



Schema 2. a) DMF, 2 d, Raumtemp.; b) $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF, $-40^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 24 h; c) TFA/CH₂Cl₂ (1/9), Anisol, 12 h, Tabelle 1.

Zur Durchführung der stereoselektiven Ugi-Reaktion wurde das immobilisierte Galactosylamin **11** in THF gequollen, bei Raumtemperatur mit fünf Äquivalenten des entsprechenden Aldehyds und nach 1 h bei -40°C mit je fünf Äquivalenten des betreffenden Isonitrils und Ameisensäure sowie einem Äquivalent einer 2.2 M Lösung von Zinkchlorid-Diethylether-Komplex in Dichlormethan versetzt. Nach 24 h bei 0°C wird das Polymer **12** mit Dichlormethan, THF und Diethylether gewaschen (Schema 2).

Zur Ablösung der stereoselektiv gebildeten Aminosäureamid-Derivate **13** wird der Wang-Anker in **12** mit Trifluoressigsäure(TFA)/Dichlormethan (1/9) in Gegenwart von Anisol gespalten. Nach Eindampfen der organischen Spalt- und Waschlösungen und Hydrolyse wurden die Diastereomerenverhältnisse (Tabelle 1) in den Rohprodukten direkt bestimmt. Die in Tabelle 1 angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf reine Diastereomere, die nach drei Stufen (Reduktion

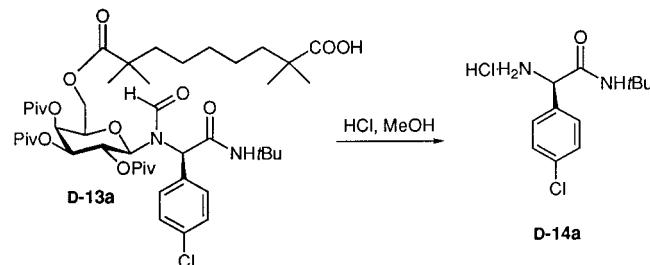
Tabelle 1. Stereoselektive Festphasen-Ugi-Synthese von *N*-Galactosylaminosäureamiden nach Schema 2.

Verb.	R ¹	R ²	d.r. (D:L)	Ausb.(D) [%]	Ausb.(L) ^[a] [%]
13a	4-ClC ₆ H ₄	tBu	10:1	37	4.4
13b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	tBu	15:1	38	7
13c	4-MeOC ₆ H ₄	tBu	6:1	35	8
13d	Ph	tBu	12:1	35	8
13e	4-ClC ₆ H ₄	cHex	9:1	37	5
13f	4-ClC ₆ H ₄	nBu	14:1	20	3
13g	iPr	tBu	9:1	59	4

[a] Isoliertes Produkt.

des Azids, Ugi-Reaktion und Abspaltung) sowie nach Trennung durch präparative HPLC isoliert wurden.

Mit einem Satz von fünf Aldehyden, wobei einer mit drei verschiedenen Isonitrilen umgesetzt wurde, konnten die D-Aminosäureamid-Derivate mit einem D:L-Verhältnis von 10:1–15:1 erhalten werden. Selbstverständlich kann außer Ameisensäure in diesen Reaktionen jede andere Carbonsäure eingesetzt werden, wenn die Sätze von Einzelverbindungen oder Verbindungsbibliotheken auf der Stufe der Verbindungen **13** gewonnen werden sollen. Ameisensäure wird in den hier vorgestellten Synthesen deshalb verwendet, weil sich die Formylgruppe aus **13** einfach mit HCl in Methanol entfernen lässt (Schema 3). Erst dadurch wird die Spaltung der *N*-

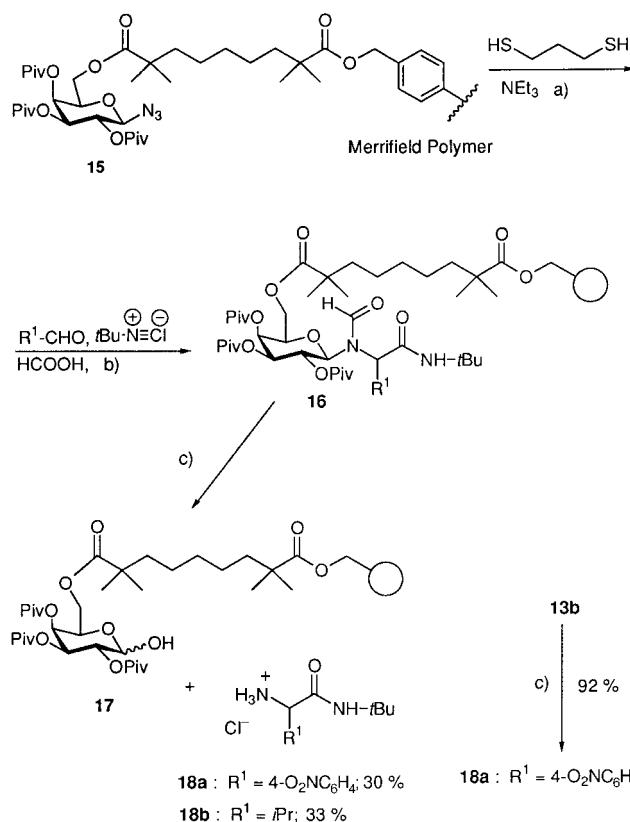


Schema 3.

Glycosidbindung und damit die Freisetzung der enantiomerenreinen Aminosäurederivate möglich.^[6] Die Daten des in dieser Weise aus **D-13a** (Tabelle 1) erhaltenen 4-Chlorphenylglycinamids **14a** sind mit denen der schon früher in Lösung hergestellten Verbindung^[6] identisch, was zugleich die D-Konfiguration des Hauptdiastereomers **13a** belegt.

Alternativ zur Anbindung über einen spaltbaren Anker (**10**) wurde das Kohlenhydrat-Auxiliar durch analoge Reaktion des Säurechlorids **9** (siehe Schema 1) an Hydroxymethylsubstituiertes Polystyrol (Merrifield-Polymer, 0.6 mmol g⁻¹) gebunden. Das so mit dem Auxiliar ausgerüstete Polymer **15** (Beladung 0.17 mmol g⁻¹) wurde unter gleichen Bedingungen wie **10** mit Propan-1,3-dithiol der Reduktion des Azids und der anschließenden Ugi-Reaktion unterworfen (Schema 4). Laut FT-IR-spektroskopischer Kontrolle laufen die Umsetzungen wegen des fehlenden Ankers (Spacers) langsamer ab.

Die polymergebundenen Ugi-Produkte **16** wurden nach Quellen in Dichlormethan mit HCl in Methanol unter sukzessiver Spaltung der *N*-Formyl- und *N*-Glycosidbindungen behandelt. Das Galactose-Auxiliar verbleibt vollständig am Polymer **17**, dessen FT-IR-Spektrum intensive Estercarbonyl- ($\tilde{\nu} = 1739 \text{ cm}^{-1}$), aber keine Amid-Banden aufweist. Aus den in Wasser aufgenommenen und mit Pentan extrahierten Abspaltungslösungen werden die Aminosäureamidhydrochloride **18** in Ausbeuten isoliert, die wegen der langsameren Reaktionen am einfachen Merrifield-Harz nach drei Stufen etwas niedriger liegen, als die in Tabelle 1 für die Reaktionen an **10** angegebenen. Die Diastereoselektivität der Ugi-Reaktion bleibt jedoch gleich, wie der Vergleich der Daten des *p*-Nitrophenylglycin-Derivats mit denen des aus der *N*-Galactosyl-Vorstufe **13b** durch Acidolyse gewonnenen Nitrophenylglycinamids **18a** belegt (Schema 4).^[14]



Schema 4. a) DMF, 2 d, Raumtemp.; b) ZnCl₂ · Et₂O, THF, -40°C → 0°C, 24 h; c) CH₂Cl₂/HCl(ges.) in MeOH (3/1), 12 h, dann wenig H₂O.

Das Potential dieser stereodifferenzierenden Synthese an fester Phase wird deutlich, wenn man bedenkt, dass mit Hilfe des entsprechenden D-Arabinosylamins^[15] die analogen L-Aminosäurederivate, durch Reaktionen mit Phosphiten kombinatorisch α-Aminophosphonsäure-Derivate,^[16] mit Silylketenacetalen β-Aminosäurederivate^[17] und mit Silyldienolethern mono- sowie bicyclische chirale Stickstoffheterocyclen^[18, 19] zugänglich sind. Die stereodifferenzierende Wirkung der festphasengebundenen Glycosylamine vom Typ 11 eröffnet damit einen breiten kombinatorischen Zugang zu chiralen Produkten unterschiedlicher Struktur.

Eingegangen am 25. August 1999,
veränderte Fassung am 4. Januar 2000 [Z13922]

- [1] Übersichten (Auswahl): a) L. A. Thomson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; c) 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; d) A. R. Brown, P. H. H. Hermkens, M. C. J. Ottenheijm, C. Rees, *Synlett* **1998**, 817–827; e) R. C. D. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3293–3320; F. Schweitzer, O. Hindsgaul, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 291–298.
- [2] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
- [3] a) H. Moon, N. E. Schore, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8915–8918; b) M. Reggelin, V. Brenig, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6851–6852; c) A. V. Purandare, S. Natarajan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8777–8780; d) C. W. Phoon, C. Abell, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2655–2658; e) D. Allen Annis, O. Helluin, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2010–2012; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1907–

1909; f) B. Furman, R. Thürmer, Z. Kaluza, R. Lysek, W. Voelter, M. Chmielewski, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1193–1195; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1121–1123.

- [4] Reviews: I. Ugi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *39*, 499–516; R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123–131.
- [5] a) P. A. Tempest, S. D. Brown, R. W. Armstrong, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 689; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 640–642; b) S. W. Kim, S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6993–6996.
- [6] a) H. Kunz, W. Pfrengle, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651–652; b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487–5494.
- [7] a) S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science* **1993**, *260*, 1307–1309; b) J. T. Randolph, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1538–1541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1470–1473; c) J. Y. Roberge, X. Beebe, S. J. Danishefsky, *Science* **1995**, *269*, 202–204.
- [8] G. R. Newcome, B. Baker, A. Caruso, M. M. Greenwald, P. G. Hanson, G. A. Mangogna, P. D. Mathes, R. A. Pascal, H. O. Rigby, J. M. Riser, J. J. Schnabel, J. A. Sonnier, M. P. Steinkampf, J. L. Johnson, *Synthesis* **1975**, 517.
- [9] C. Unverzagt, H. Kunz, *J. Prakt. Chem.* **1992**, *334*, 570–578.
- [10] H. Kunz, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 49–50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 71–72.
- [11] S. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328–1333.
- [12] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
- [13] M. Vaultier, N. Knouzi, R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763–764.
- [14] **18a:** $[\alpha]_D^{25} = -30.3$ (*c* = 1.1 in H₂O).
- [15] H. Kunz, W. Pfrengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039–1042.
- [16] S. Laschat, H. Kunz, *Synthesis* **1992**, 90–95.
- [17] H. Kunz, A. Burgard, D. Schanzenbach, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 394–396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 386–387.
- [18] M. Weymann, W. Pfrengle, D. Schollmeyer, H. Kunz, *Synthesis* **1997**, 1151–1160.
- [19] H. Kunz, M. Weymann, M. Follmann, P. Allef, K. Oertel, M. Schultz-Kukula, A. Hofmeister, *Pol. J. Chem.* **1999**, *73*, 15–27.

Ringöffnende Metathesepolymerisation: Zugang zu einer neuen Klasse funktionalisierter, monolithischer stationärer Phasen für die Flüssigkeitschromatographie

Frank Michael Sinner und
Michael Rudolf Buchmeiser*

Monolithische Trennmateriale für die Flüssigkeitschromatographie wurden bereits in den 60er und 70er Jahren beschrieben,^[1, 2] doch erst mit der Einführung nachträglich komprimierter, kontinuierlicher Trennmateriale durch Hjertén et al. kam es zu einer intensiven Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet der Materialforschung.^[3, 4] Gegenüber klassischen, gepackten Trennmateriale haben kontinuierliche stationäre Phasen eine Reihe von Vorteilen aufzuweisen.

[*] A. Univ.-Prof. Mag. Dr. M. R. Buchmeiser, Dipl.-Ing. F. M. Sinner
Institut für Analytische Chemie und Radiochemie
Universität Innsbruck
Innrain 52a, 6020 Innsbruck (Österreich)
Fax: (+43) 512-507-2677
E-mail: michael.r.buchmeiser@uibk.ac.at