

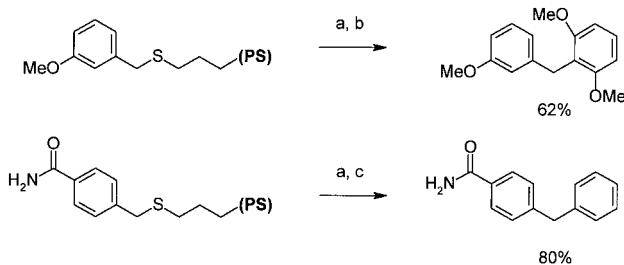
## Neue Ankergruppen auf Schwefel- und Selenbasis – oder mehr als nur Ankergruppen?

Florencio Zaragoza\*

Die Entwicklung von Ankergruppen, die die Abspaltung von unfunktionalisierten Kohlenwasserstoffen von unlöslichen Trägern erlauben, hat in den letzten Jahren reges Interesse geweckt.<sup>[1]</sup> Solche „spurlosen“ Ankergruppen (traceless linkers) ermöglichen die Herstellung von Substanzbibliotheken ohne eine gemeinsame funktionelle Gruppe, die für die kovalente Bindung an den Träger erforderlich wäre. Daher lassen sich mit solchen Ankergruppen Substanzbibliotheken hoher Diversität herstellen. Hier wird eine Auswahl neuer Strategien zur Festphasensynthese vorgestellt, bei denen die Abspaltung vom Träger mit der Spaltung einer C-S- oder C-Se-Bindung einhergeht.

### Schwefelhaltige Ankergruppen

Die C-S-Bindung in Thioethern kann durch Photolyse<sup>[2]</sup> oder durch Behandlung mit Reduktionsmitteln wie Raney-Nickel oder Zinnhydriden<sup>[3]</sup> gespalten werden. Diese Reaktionsbedingungen sind nur bedingt mit unlöslichen Trägern vereinbar, und bisher wurden nur wenige Beispiele für die Nutzung von Thioethern als spurlose Ankergruppen beschrieben.<sup>[2, 3]</sup> Sulfone, die sich leicht durch Oxidation von Thioethern mit *m*-Chlorperbenzoësäure (MCPBA) herstellen lassen, sind meistens ebenfalls zu stabil, um homolytische oder heterolytische C-S-Bindungsspaltung zur Herstellung reiner Kohlenwasserstoffe unter ausreichend milden Bedingungen zu erlauben.<sup>[4]</sup> Dagegen sind Trialkylsulfoniumsalze, die auf quervernetztem Polystyrol durch S-Alkylierung von Thioethern mit Trialkyloxoniumsalzen zugänglich sind, reaktiver als Thioether. Polystyrol-gebundene Trialkylsulfoniumsalze wurden vor kurzem von Wagner und Mioskowski et al.<sup>[5]</sup> als neuartige, spurlose Ankergruppe zur Herstellung von Diarylmethanen eingeführt (Schema 1; (PS) steht in Schema 1–3 und 5 für quervernetztes Polystyrol). Diese Salze



Schema 1. Synthese von Diarylmethanen aus Benzylthioethern. a) Et<sub>3</sub>OB<sup>+</sup>F<sub>4</sub><sup>-</sup> (5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0–20 °C, 8 h; b) 2,6-Dimethoxyphenylboronsäure (1–2 Äquiv.), [Pd(dppf)Cl]<sub>2</sub> (0,2 Äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 Äquiv.), THF, 60 °C, 14 h; c) Phenylboronsäure (1–2 Äquiv.), [Pd(dppf)Cl]<sub>2</sub> (0,2 Äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 Äquiv.), THF, 60 °C, 14 h. dppf = 1,1'-Diphenylphosphorylferrrocen.

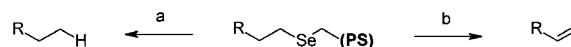
[\*] Dr. F. Zaragoza  
Novo Nordisk A/S  
Novo Nordisk Park, 2760 Måløv (Dänemark)  
Fax: (+45) 4466-3450  
E-mail: flo@novo.dk

reagieren mit weichen Nucleophilen wie Iodid<sup>[6]</sup> oder, in Gegenwart von Palladium(0), mit Arylboronsäuren.<sup>[5]</sup>

Nachteile dieser neuen Ankergruppe sind die Bildung von Biarylen durch Kupplung der Arylboronsäure mit sich selbst sowie die Verunreinigung der Rohprodukte mit nichtflüchtigen Nebenprodukten (Salze, überschüssige Boronsäure). Weiterhin muss noch ermittelt werden, welche funktionellen Gruppen durch Behandlung mit dem Trialkyloxoniumsalz irreversibel alkyliert werden. Abgesehen von diesen Problemen, die sich möglicherweise durch weitere Optimierung lösen lassen, ist die Verwendung eines Thioethers als Ankergruppe äußerst attraktiv, weil Thioether unter einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen unverändert bleiben. Wenn sich die S-Alkylierung, die zur Aktivierung des Linkers erforderlich ist, mit hoher Chemospezifität durchführen lässt, dann könnte die Verwendung anderer Nucleophile oder anderer Spaltungsstrategien weitere, interessante Anwendungsmöglichkeiten eröffnen.

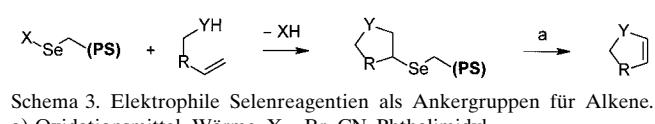
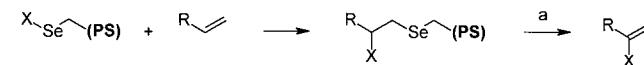
### Selenhaltige Ankergruppen

Polystyrol-gebundene Selenide haben sich als vielseitig anwendbare Ankergruppen erwiesen, die sowohl die Abspaltung von Akanen durch homolytische C-Se-Bindungsspaltung als auch die Abspaltung von Alkenen durch Oxidation/ $\beta$ -Eliminierung ermöglichen (Schema 2).<sup>[7]</sup> Die oxidative Abspaltung von Seleniden erfolgt unter milder Bedingungen als die von Sulfoxiden oder Sulfonen. Da die oxidative Spaltung von Seleniden mit flüchtigen Reagentien durchgeführt werden kann (z.B. mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), erscheinen Selenide auch als geeignete Ankergruppe für die Parallelsynthese.



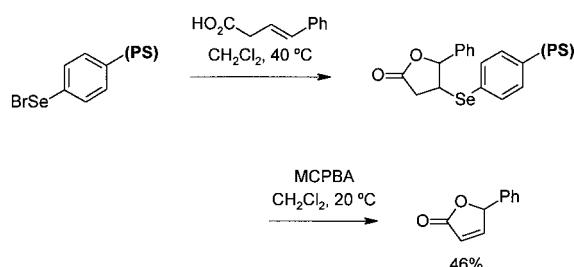
Schema 2. Selenide als Ankergruppen für Alkane und Alkene. a) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, Wärme; b) Oxidationsmittel, Wärme. AIBN = Azobisisobutyronitril.

Selenide können an fester Phase unter anderem durch aliphatische nucleophile Substitution mit anionischen Selenoreagenzien oder durch oxidative Addition von elektrophilen,trägergebundenen Selenoreagenzien an Alkene hergestellt werden.<sup>[7]</sup> Die Reaktion von elektrophilen Selenoreagenzien mit Alkenen, die eine weitere nucleophile Gruppe enthalten, kann zur Bildung cyclischer Produkte führen (Schema 3).



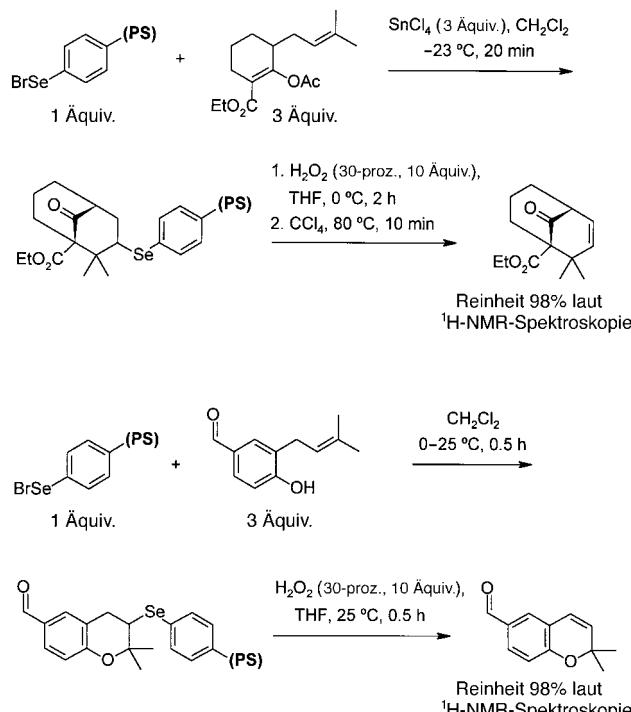
Schema 3. Elektrophile Selenoreagenzien als Ankergruppen für Alkene. a) Oxidationsmittel, Wärme. X = Br, CN, Phthalimidyl.

In Schema 4 und 5 sind einige der wenigen Beispiele für oxidative Cyclisierungen mit trägergebundenen Selenreagentien gezeigt, über die bisher berichtet wurde. Fujita et al.<sup>[8]</sup> haben Polystyrol-gebundene Selenylcyanide und Selenylbromide zur Herstellung von  $\gamma$ -Lactonen verwendet (Schema 4). Zur Selenolactonisierung von 4-Phenyl-3-butensäure mit Selenylcyaniden waren hohe Reaktionstemperaturen und Katalyse mit Kupfer(II)-chlorid erforderlich. Dagegen erfolgte diese Reaktion bei Verwendung von Selenylbromiden schon in Dichlormethan bei 40 °C ohne Zusatz von Katalysatoren. Die Abspaltung vom Träger erfolgte durch Behandlung mit MCPBA in Dichlormethan.<sup>[8]</sup>



Schema 4. Herstellung von  $\gamma$ -Lactonen durch Selenolactonisierung mit einem unlöslichen Selenylbromid. (PS) = quervernetztes Polystyrol mit Spacer; MCPBA = *m*-Chlorperbenzoësäure.

Nicolaou et al. verwendeten eine ähnliche Strategie zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten, mit dem Ziel, Naturstoffe an fester Phase herzustellen. Die Umsetzung geeigneter Edukte mit Polystyrol-gebundenem Selenylbromid lieferte Bicyclo[3.3.1]nonan-9-one<sup>[9]</sup> und 2,2-Dimethyl-2*H*-chromane<sup>[10]</sup> (Schema 5).



Schema 5. Synthese von Bicyclo[3.3.1]nonan-9-onen und 2,2-Dimethyl-2*H*-chromenen durch oxidative Cyclisierung mit trägergebundenem Selenylbromid.

Selenide widerstehen der Behandlung mit starken Basen, Organolithiumverbindungen und Alkylierungsmitteln; ferner sind sie bei höheren Reaktionstemperaturen einsetzbar (z.B. 140 °C, 48 h), und daher sind sie als Ankergruppe gut geeignet. Diese Stabilität ermöglichte es, mit den oben erwähnten Polystyrol-gebundenen 2,2-Dimethyl-2*H*-chromenen (Schema 5) eine beeindruckende Vielzahl chemischer Umwandlungen durchzuführen.<sup>[11]</sup>

### Fazit

Spurlose Ankergruppen, die mechanistisch auf der Spaltung von Chalkogen-Kohlenstoff-Bindungen beruhen, ermöglichen die Synthese von Substanzklassen, die früher nur durch aufwändige Mehrstufensynthesen in homogener Phase zugänglich waren. Einige der neuesten Ankergruppen können mit flüchtigen Reagentien gespalten werden, widerstehen jedoch gleichzeitig einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen, die es dem Chemiker erlauben, mit viel Spielraum neue Synthesen zu entwickeln. Interessanterweise können trägergebundene, elektrophile Selenreagentien auch zu nützlichen, chemischen Umwandlungen von Substraten während deren Fixierung am Träger führen und spielen somit gleichzeitig die Rolle einer Ankergruppe und eines Reagens.

In zukünftigen Entwicklungen neuer Ankergruppen sollte besonders auch auf Abspaltbarkeit mit *flüchtigen* Reagentien geachtet werden. Solche Strategien ermöglichen die Herstellung von nahezu reinen Rohprodukten, wie es für die Parallelsynthese von Substanzbibliotheken erforderlich ist. Neue Ankergruppen dieser Art wären eine wertvolle Ergänzung zu bekannten Strategien und hätten das Potential, breite Anwendung zu finden.

- [1] a) I. W. James, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855–4946; b) C. J. Andres, D. L. Whitehouse, M. S. Deshpande, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 353–362; c) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] a) I. Sucholeiki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7307–7310; b) F. W. Forman, I. Sucholeiki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 523–528.
- [3] a) K. W. Jung, X. Y. Zhao, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6491–6494; b) K. W. Jung, X. Y. Zhao, K. D. Janda, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6645–6652.
- [4] X. Y. Zhao, K. W. Jung, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 977–980. 2-Aminoacrylate sind durch Oxidation und  $\beta$ -Eliminierung von Cysteinderivaten hergestellt worden, die als Thioether am Träger gebunden waren (M. Yamada, T. Miyajima, H. Horikawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 289–292). Diese Strategie erlaubt nur die Herstellung von Acceptor-substituierten Alkenen.
- [5] C. Vanier, F. Lorgé, A. Wagner, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1745–1749; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1679–1683.
- [6] G. A. Crosby, M. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 278–280.
- [7] a) T. Ruhland, K. Andersen, H. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204–9211; b) K. C. Nicolaou, J. Pastor, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1998**, 1947–1948; c) R. Michels, M. Kato, W. Heitz, *Makromol. Chem.* **1976**, *177*, 2311–2320.
- [8] K. Fujita, K. Watanabe, A. Oishi, Y. Ikeda, Y. Taguchi, *Synlett* **1999**, 1760–1762.
- [9] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, S. Kim, J. Kessabi, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 807–810.
- [10] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 750–755; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 734–739.
- [11] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 755–759; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 739–743.