

Alkylierende Polymere: freigesetzte Carbenium-Ionen als vielseitige reaktive Intermediate in der Polymer-unterstützten Synthese in Lösung**

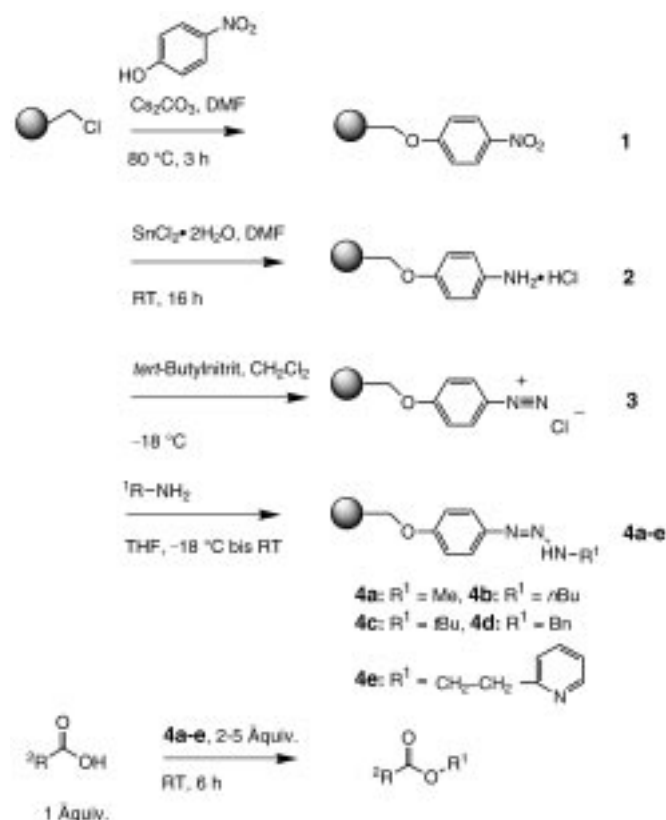
Jörg Rademann,* Joachim Smerdka, Günther Jung, Philipp Grosche und Dietmar Schmid

Professor Ivar Ugi zum 70. Geburtstag gewidmet

Obwohl die kombinatorische Chemie in ihrem ersten Jahrzehnt von der Festphasensynthese dominiert war,^[1, 2] hat die Synthese in Lösung nach wie vor unbestreitbare Vorteile z. B. bezüglich der Vielseitigkeit der einsetzbaren Reaktionen und der umfangreichen, in Synthesvorschriften gesammelten Erfahrungen. Im Idealfall sollte eine Synthesestrategie zulassen, diese Vorteile mit den Vorzügen der Synthese an einer festen Phase zu verbinden, z. B. Reagentien in hohen Überschüssen einsetzen zu können, sie durch Filtrieren entfernen und automatisierte, parallele Synthesizer verwenden zu können. Diese Kombination kann in der Polymer-unterstützten Synthese in Lösung (PASP) realisiert werden, entweder durch die Verwendung von Scavenger-Harzen oder durch den Einsatz von polymeren Reagentien.^[3–5] Besonders wünschenswert ist dabei die Substitution von Chemikalien, die hochtoxisch, explosiv oder bei der Herstellung, in Reaktionen, bei der Aufarbeitung, der Abfallentsorgung oder in größeren Mengen schwer handhabbar sind. Viele Alkylierungsmittel wie Diazoalkane, Sulfat- oder Sulfonatester sowie Alkylhalogenide gehören zu dieser Gruppe von Gefahrstoffen.^[6] Festphasengebundene Sulfonsäureester wurden in Alkylierungen von Aminen und Thiolaten unter basischen Bedingungen und bei höheren Temperaturen eingesetzt.^[7]

Elementarer Stickstoff ist eine vorzügliche Abgangsgruppe bei Alkylierungen. Deshalb konzentrierten wir unsere Bemühungen, ein neues Konzept alkylierender Polymere einzuführen, auf die Freisetzung von Carbeniumionen und Stickstoff ausgehend von Vorstufen, die an unlösliche Polystyrolgele gebunden sind. Die alkylierenden Spezies werden aus festphasengebundenen 3-Alkyl-1-aryltriazenen unter sauren Bedingungen erzeugt. Die Eignung dieser Zwischenstufen als reaktive, milde und vielseitige Alkylierungsmittel wird hier gezeigt.^[8] Die Chemie und die Verwendung von Triazenen hat eine lange Geschichte, die bis ins 19. Jahrhundert zurückreicht.^[9, 10] Die Alkylderivate sind stabil, solange sie nicht sauer behandelt werden.^[11–14] Bei mäßiger Erwärmung,^[15] Bestrahlung^[15] oder Ein-Elektronen-Oxidation fragmentieren sie in Radikale.^[16]

Da sich elektronenreiche Triazene als reaktiver erwiesen hatten,^[17] wurden *para*-Alkoxy-substituierte Aniline als effiziente Ausgangsverbindungen ausgewählt. Festphasengebundene Triazene wurden bereits von zwei Arbeitsgruppen beschrieben.^[13, 14] Wir haben eine modifizierte Vorschrift entwickelt (Schema 1), die über das festphasengebundene



Schema 1. Synthese der reaktiven Polymere **4a–e** aus Chlormethylpolystyrol mit der Reaktionssequenz Alkylierung, Reduktion, Diazotierung und nucleophile Addition von Aminen. Für Details siehe *Experimentelles*.

Nitroaren **1** verläuft, das zum polymeren Ammoniumhydrochlorid **2** reduziert wird. Die besten Ergebnisse bei dessen Diazotierung mit *tert*-Butylnitrit wurden erhalten, wenn das Ammoniumhydrochlorid **2** direkt eingesetzt wurde; durch Zugabe von protischen oder Lewis-Säuren wurde keine Verbesserung erreicht. Das Diazoniumsalz **3** wurde mit Methylamin, *n*-Butylamin, *tert*-Butylamin, Benzylamin und 2-(2-Aminoethyl)pyridin umgesetzt. Die Triazene **4a–e**, die für die Übertragung von Methyl-, *n*-Butyl-, *tert*-Butyl-, Benzyl- bzw. 2-Pyridylethyl-Kationen geeignet sein sollten, wurden erhalten. Die erreichte Beladung mit reaktiven Gruppen entsprach im Fall von **4a** bei Berücksichtigung der Massenzunahme im Verlauf der Reaktionssequenz einer exzellenten Umsetzung (94%) von Chlormethylgruppen zu Triazenen. Die Vollständigkeit der Teilschritte konnte direkt an gewaschenen und getrockneten Harzproben mittels charakteristischer Schwingungsbanden in dem durch abgeschwächte Totalreflektion erhaltenen IR-Spektrum (FT-ATR-IR) überprüft werden. Die Produkte **4a–e** waren bei Raumtemperatur mindestens einige Monate stabil, wenn sie unter Lichtausschluss aufbewahrt wurden.

[*] Dr. J. Rademann, Dipl.-Chem. J. Smerdka, Prof. Dr. G. Jung, Dr. P. Grosche, Dipl.-Chem. (FH) D. Schmid
Institut für Organische Chemie
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)
Fax.: (+49) 7071-295560
E-mail: joerg.rademann@uni-tuebingen.de

[**] J.R. bedankt sich für Unterstützung durch Prof. M.E. Maier, Tübingen, den Strukturfonds der Universität Tübingen und die Fa. Merck KGaA, Darmstadt. J.S. wird durch das DFG-Graduiertenkolleg „Analytische Chemie“ gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder vom Autor anzufordern.

Mehrere Reaktionen der neuen polymeren Reagentien **4a–e** wurden untersucht. Zuerst wurden Veresterungen von Säuren durchgeführt, die ein breites Spektrum an pK_a -Werten, Größe, sterischer Hinderung wie auch an chemischer Stabilität und zusätzlichen funktionellen Gruppen abdecken. Da die Reaktion saure Bedingungen erfordert und vermutlich durch die Protonierung des Triazens ausgelöst wird, ist möglicherweise der pK_a -Wert reaktionsbestimmend. Ferner wird die Reaktion durch den Charakter der Carbeniumionen, die als Zwischenstufen entweder als Ionenpaare im Fall von Benzylionen oder über einen konzertierten Mechanismus im Fall von primären Alkylionen auftreten, bestimmt.^[18]

Die sterisch anspruchsvolle Benzilsäure **7** wurde verwendet, um die Reaktionsbedingungen bezüglich des verwendeten Überschusses und der Reaktionszeit zu optimieren. Ihre vollständige Umsetzung (99%) zum Methylester wurde mit zwei Äquivalenten des alkylierenden Polymers **4a** nach 6 h erreicht, während 96% Umsatz mit Harz **4b** erreicht wurde (Abbildung 1). Die Polymer-unterstützte Reaktion von **4a** mit *para*-Nitrophenylessigsäure **5** in CH_2Cl_2 wurde nach verschiedenen Reaktionszeiten mittels HPLC analysiert. Nach 5 min betrug der Säure-Umsatz 53%; die Datenauswertung^[19] belegt das Vorliegen einer Reaktion zweiter Ordnung, wie sie auch in homogener Lösung abläuft.^[17]

Die Ergebnisse der Veresterungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine Vielzahl an Säuren wurde durch zwei- bis

Tabelle 1. Veresterung einer Reihe von Säuren mit den alkylierenden Polymeren **4a**, **b**, **d**, **e**. Die Reinheit wurde durch HPLC-Analyse mit UV-Detektion bei 214 nm bestimmt.

Eintrag	Säure	R ¹ von 4	Reinheit
1		Me	96
2	5	<i>n</i> Bu	95
3	5	$\text{C}_2\text{H}_4\text{-C}_3\text{NH}_4$	92
4		<i>n</i> Bu	91
5	6	$\text{C}_2\text{H}_4\text{-C}_3\text{NH}_4$	91
6		Me	99
7	7	<i>n</i> Bu	96
8	7	$\text{C}_2\text{H}_4\text{-C}_3\text{NH}_4$	94
9		Me	90
10		Me	86
11	9	<i>n</i> Bu	87
12		Me	96
13		Me	92
14		Me	82
15		Bn	90
16		Me	91

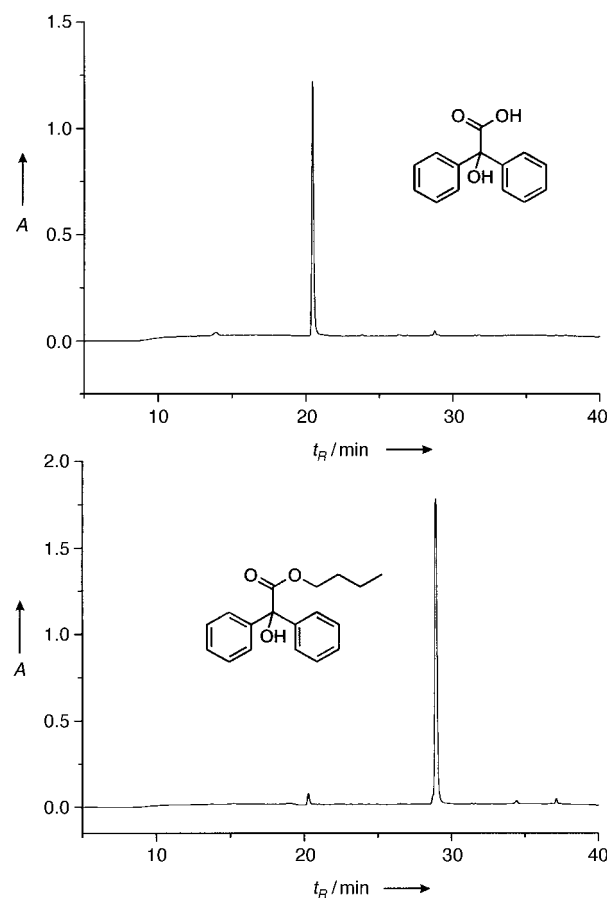


Abbildung 1. HPLC-Chromatogramme von **7** (oben) und nach dessen sechsstündiger Reaktion mit 5 Äquiv. **4b** (unten). Es entsteht der *n*-Butylester in 96% Reinheit (siehe Tabelle 1).

sechsstündige Behandlung mit fünf Äquivalenten der alkylierenden Polymere **4a**, **4b**, **4d** und **4e** zu den reinen Esterprodukten umgesetzt. Typische Ausbeuten an isoliertem Produkt betrugen für den Umsatz von 5 mg Säure etwa 80 %. Bei der *n*-Butylierung mit **4b** wurden im NMR-Spektrum keine Signale eines möglichen Isobutylesters als Nebenprodukt, das durch eine Umlagerung des Kations hätte gebildet werden können, nachgewiesen. Dagegen gelang die Alkylierung zu *tert*-Butylestern nicht. Die Bildung gasförmiger Produkte zeigte zwar die Zersetzung des Triazens **4c** an, vermutlich reagieren die intermediären *tert*-Butylkationen jedoch unter Protonenabgabe zu Isobuten. Die Reagentien **4** tolerieren nichtsaure Hydroxygruppen (**7**, Einträge 6–8), enolisierbare Carbonylfunktionen (**9**, Einträge 10 und 11) und Stickstoffheterocyclen mit mäßiger Basizität, z. B. Pyridin ($pK_a = 5.25$) und Pyrazole (**13**, Eintrag 15). Die Reaktion versagt bei aliphatischen Aminen, z. B. ungeschützten Aminosäuren. Dass auch Säure-empfindliche Verbindungen umgesetzt werden können, belegt das Beispiel Penicillin V **11** (Eintrag 13). Es wurde berichtet, dass die Veresterung von solchen besonders empfindlichen Verbindungen unter sauren und basischen Bedingungen wie auch mit Diazomethan versagen kann.^[20] Nach der Umwandlung des Kaliumsalzes von **11** mit dem Ionenaustauscher Amberlyst 15 in Dioxan/Wasser in die freie Säure wurde der Ionenaustauscher entfernt, die verbliebene Lösung mit dem Polymerreagens **4a** umgesetzt und der Penicillinmethylester erhalten. Ein Pentadecapeptid mit mehreren säurelabilen Seitenkettenschutzgruppen und einer Masse von 2924.5 Da (**12**, Eintrag 14) wurde in der Reaktion mit **4a** (5 Äquiv.) untersucht. Nach 6 h war das Ausgangs-peptid verbraucht und das Produkt gebildet, wie HPLC-chromatographisch und durch ESI-Massenspektrometrie nachgewiesen wurde. Bei der Veretherung von Alkoholen wurden dagegen keine nennenswerten Produktmengen erhalten.^[21]

Schließlich wurde die Umsetzung einer Kollektion von wirkstoffähnlichen Molekülen untersucht, wie sie möglicherweise in einem Programm zur Leitstrukturoptimierung in der medizinischen Chemie synthetisiert wird. Ein äquimolares Gemisch der 20 Pyrazolcarbonsäuren **15a–u**^[22] wurde durch Trennen und Kombinieren (split and combine) hergestellt (ausgehend von Wang-Harz wurden festphasengebundene β -Dicarbonylverbindungen hergestellt und durch Kondensation mit Aldehyden und anschließender Behandlung mit Arylhydrazinen regioselektiv cyclisiert). Ein Aliquot dieses Gemisches wurde mit **4a** (5 Äquiv.) 6 h lang behandelt, um die Pyrazolcarbonsäuremethylester zu erhalten. Die Säuren und die Ester wurden durch ESI-FT-Ionencyclotron-Massenspektrometrie analysiert; dabei wurden sowohl Experimente mit direkter Einspritzung als auch solche mit Mikro-HPLC-Kopplung durchgeführt. Im LC-MS-Konturdiagramm des Ausgangsgemisches konnten alle 20 Pyrazolcarbonsäuren (**16a–u**) identifiziert werden (Abbildung 2 oben) und in dem des Produktgemisches die 20 Pyrazolcarbonsäuremethylester (Abbildung 2 unten). Die Zuordnung basiert auf einer genauen Massenbestimmung mit einem relativen Massenfehler von weniger als 2.2 ppm.

Wir haben hier die alkylierenden Polymere **4a**, **b**, **d** und **e** als sehr effiziente und vielseitige Veresterungsreagentien eingeführt, welche die Umsetzung einer Reihe hochfunk-

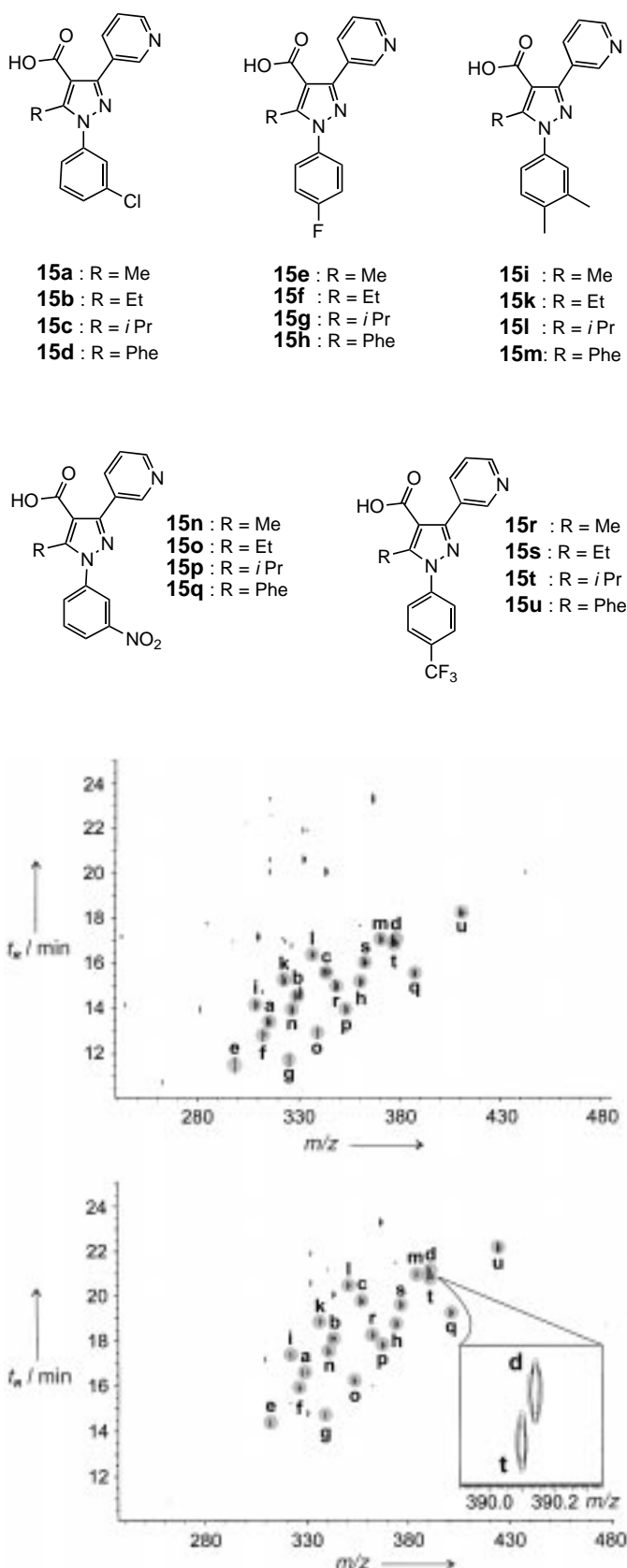


Abbildung 2. LC-MS-Konturdiagramme (Masse-zu-Ladungs-Verhältnis gegen die Retentionszeit), aufgenommen unter Verwendung von HPLC-ESI-FT-ICR-MS. Die 20 Pyrazolcarbonsäuren **15a–u** (oben) wurden durch das Harz **4a** in die entsprechenden 20 Pyrazolcarbonsäuremethylester **16a–u** (unten) umgewandelt. Die koelutierenden Verbindungen **16d** und **16t** wurden bei einer Massedifferenz von 0.042 Da aufgelöst.

tionalisierter Substrate unter sehr milden Bedingungen erlauben. Die neuen Reagentien könnten insbesondere in der parallelisierten Umsetzung von komplexen Verbindungskollektionen, wie sie bei der Optimierung von Leitstrukturen erforderlich sind, von großem Nutzen sein. Alkylierende Polymere sollten darüber hinaus in Durchflussanwendungen anwendbar sein und In-situ-Funktionalisierungen z.B. in der Gaschromatographie ermöglichen. Weiteres Potential der vorgestellten Reagentien kann für andere Nucleophile als Carboxylate erwartet werden, beispielsweise für Alkohole, Phenole, Amine, Thiole und C-Nucleophile wie etwa das Cyanidion.

Experimentelles

Alkylierung von *para*-Nitrophenol mit Merrifield-Harz: Ein chlormethyliertes Polystyrolharz (0.5 g, 1.0 mmol, 200–400 mesh, quervernetzt mit 1% Divinylbenzol, Beladung 2.0 mmol g⁻¹) wurde in einer Lösung von *para*-Nitrophenol (5 mmol, 696 mg) in DMF (5 mL) suspendiert. Cs₂CO₃ (2 mmol, 652 mg) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei 80 °C geschüttelt. Bei Raumtemperatur (RT) wurde das erhaltene Harz **1** mit DMF, CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂ und MeOH gewaschen (je fünfmal) und im Vakuum getrocknet. IR: ν = 1339, 1495, 1592 cm⁻¹.

Reduktion der Nitrogruppe und Diazotierung: Das Harz **1** wurde mit einer 2 M Lösung von SnCl₂ · 2 H₂O in DMF (450 mg pro mL Lösung) 16 h bei RT behandelt und wie beschrieben gewaschen und getrocknet. Dies lieferte das Harz **2** (IR: ν = 2581 cm⁻¹ (NH₃⁺)) mit einer Beladung von 1.63 mmol g⁻¹ (Elementaranalyse). 1.0 mmol davon wurden in CH₂Cl₂ suspendiert und auf –18 °C gekühlt. *tert*-Butylnitrit wurde hinzugegeben (10 mmol, 988 μ L). Nach 4 h wurde das Diazoniumharz **3** mit kaltem CH₂Cl₂ gewaschen und wieder auf –18 °C gekühlt. IR: ν = 2238 cm⁻¹ (N₂⁺).

Triazenbildung: Das als Zwischenprodukt erhaltene Diazoniumharz **3** wurde mit einer 2 M Lösung eines Amins in THF bei –18 °C behandelt und danach auf RT erwärmt. Nach 4 h ergab Waschen und Trocknen die Harze **4a–e**. Im Fall von **4a** betrug die Beladung ausgehend von 2.0 mmol g⁻¹ Chlormethylgruppen 1.54 mmol g⁻¹. Weitere Beladungen von **4a–e** sind in den Hintergrundinformationen angegeben.

Repräsentatives Beispiel für die Alkylierung von Säuren: Die Säure **5** (5 mg) wurde in CH₂Cl₂ (5 mL) (oder in CH₂Cl₂/MeOH 9/1, in THF oder in Dioxan) gelöst und mit dem Harz **4b** (5 Äquiv.) 6 h behandelt. Das Harz wurde mit CH₂Cl₂, MeOH und CH₂Cl₂ (je zweimal 2.5 mL) gewaschen und das Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt. Es wurden 5.3 mg des *n*-Butylesters erhalten (79.5%). Die Produktreinheit wurde durch HPLC-Analyse bei 214 nm bestimmt (siehe Tabelle 1).

Eingegangen am 4. Oktober 2000 [Z15899]

- [1] *Combinatorial Chemistry—Synthesis, Analysis, Screening* (Hrsg.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- [2] *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, 1996.
- [3] D. L. Flynn, R. V. Devraj, W. Naing, J. J. Parlow, J. J. Weidner, S. L. Yang, *Med. Chem. Res.* **1998**, *8*, 219–243.
- [4] J. Rademann, W. Kraas, B. Dörner, *Nachr. Chem.* **2000**, *48*, 280–283, zit. Lit.
- [5] A. Akelah, D. C. Sherrington, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 557–587.
- [6] *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, 1995.
- [7] J. K. Rueter, S. O. Nortey, E. W. Baxter, G. C. Leo, A. B. Reitz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 975–978.
- [8] E. H. White, H. Scherrer, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 758–762.
- [9] A. Baeyer, C. Jaeger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, *8*, 148–150.
- [10] H. Goldschmidt, J. Holm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 1016–1026.
- [11] O. Wallach, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *235*, 233–255.
- [12] M. L. Gross, H. D. Blank, W. M. Welch, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2104–2109.
- [13] J. K. Young, J. C. Nelson, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10841–10842.

- [14] S. Bräse, J. Köbberling, D. Enders, R. Lazny, M. Wang, S. Brandtner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2105–2108.
- [15] T. B. Patrick, R. P. Willaredt, D. J. DeGonia, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2232–2235.
- [16] L. Dunsch, B. Gollas, A. Neudeck, A. Petr, B. Speiser, H. Stahl, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2423–2429.
- [17] A. A. R. Laila, *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 453–456.
- [18] E. H. White, H. M. Maskill, D. J. Woodcock, M. A. Schroeder, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1713–1716.
- [19] **5** (2 mg mL⁻¹) wurde mit **4a** (2 Äquiv.) in CH₂Cl₂ umgesetzt. Zur Bestimmung der Reaktionsordnung wurde das Verhältnis zwischen Edukten und Produkten nach 0, 5, 10, 20, 30, 90 und 330 min bestimmt. Die inverse Eduktkonzentration wurde gegen die Reaktionszeit aufgetragen, lineare Regression deutete auf eine Reaktion zweiter Ordnung hin ($R = 0.9932$). Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante betrug 0.38 M⁻¹ s⁻¹ (± 0.02); dies entspricht einer Halbwertszeit von etwa 4 min.
- [20] A. Mangia, A. Scandroglio, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5219–5220.
- [21] Zu einer Suspension von **4d** und *N*-Fmoc-Phenylalaninol (3 Äquiv.) in CH₂Cl₂ wurde Trimethylsilyltrifluormethylsulfonat (TMSOTf, 1 Äquiv.) gegeben. Gasentwicklung wurde beobachtet, doch nur Spuren des benzylierten Produkts wurden ESI-massenspektrometrisch detektiert.
- [22] P. Grosche, A. Hölzel, T. B. Walk, A. W. Trautwein, G. Jung, *Synthesis* **1999**, 1961–1970.

Über die Chemie der Phosphorsuboxide**

Bernd Engels,* Anna Regina Soares Valentim und Sigrid D. Peyerimhoff

Im Unterschied zu den bekannten molekularen Phosphorsub sulfiden P₄S₃, P₄S₄ und P₄S₅^[1] waren Versuche zur Herstellung der entsprechenden molekularen Phosphorsuboxide bislang erfolglos. Phosphorsuboxid „P₄O“ wurde in seiner polymeren Form zwar bereits 1832 erwähnt,^[2] seine molekulare Form konnte aber erst kürzlich nur in Edelgasmatrix nachgewiesen werden.^[3] Mit Hilfe von IR-Spektroskopie in Verbindung mit Ab-initio-Rechnungen^[4] war es möglich, die Geometrien von drei P₄O-Isomeren zu identifizieren. Das energetisch günstigste Isomer von P₄O weist einen planaren Fünfring auf (Isomer **I** in Tabelle 1). Jenes mit terminalem

[*] Prof. Dr. B. Engels

Institut für Organische Chemie
Universität Würzburg
Am Hubland, 97074 Würzburg
Fax: (+49) 931-8885394
E-mail: bernd@chemie.uni-wuerzburg.de

A. R. Soares Valentim, S. D. Peyerimhoff
Institut für Physikalische und Theoretische Chemie
Universität Bonn
Wegelerstraße 14, 53115 Bonn

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 334) und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Die Autoren danken J. Clade, A. Tellenbach und M. Jansen (Max-Planck-Institut, Stuttgart) für zahlreiche, hilfreiche Diskussionen sowie dem HRLZ Jülich für Service und Rechenzeit.