

**Polymerunterstützte Synthesen**

**Ein Phosphoran als polymergebundenes  
Acylanionenäquivalent: Linkerreagentien für  
schnellende und vielseitige C-C-Kupplungen\*\***

*Steffen Weik und Jörg Rademann\**

Polymere Träger finden in der diversitätsorientierten Organischen Chemie breite Anwendung, zum einen in der Festphasensynthese, bei der Produkte an spaltbaren Linkern aufgebaut werden,<sup>[1]</sup> zum andern in der polymerunterstützten Synthese in Lösung (PASP) durch den Einsatz polymerer Reagentien und Scavenger.<sup>[2-4]</sup> Kürzlich stellten wir neuartige polymere Reagentien für organische Transformationen vor, darunter alkylierende<sup>[5]</sup> und oxidierende Polymere.<sup>[6,7]</sup> Für die Ausführung komplexerer Reaktionssequenzen unter Beteiligung von C-C-Kupplungen wären polymergebundene Carbanionenäquivalente eine ideale Ergänzung des präparativen Repertoirs der polymerunterstützten Synthese. Über lithiierte Dithioacetale<sup>[8-10]</sup> als polymergebundene Carbanionenäquivalente wurde berichtet; diese Reagentien sind jedoch stark basisch und deshalb für die effiziente Parallelsynthese empfindlicher Produkte unbrauchbar. Idealerweise sollte die gesuchte Methode Reaktionen mit leicht verfügbaren Synthesebausteinen unter schonenden, neutralen Bedingungen und eine Weiterderivatisierung im Anschluss an die C-C-Kupplung ermöglichen.

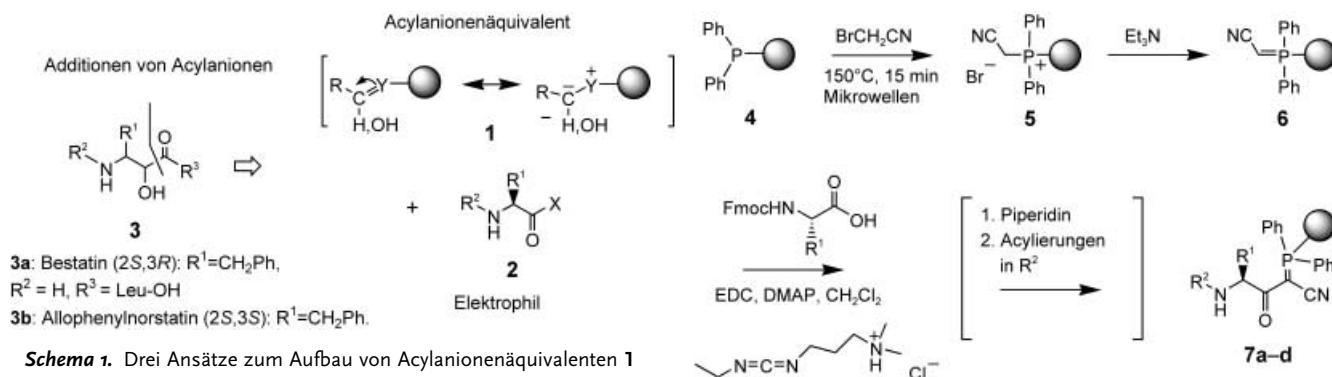
[\*] Dr. J. Rademann, Dipl.-Chem. S. Weik

Institut für Organische Chemie  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)  
Fax: (+49) 7071-29-5560  
E-mail: joerg.rademann@uni-tuebingen.de

[\*\*] Ein Teil dieser Arbeit wurde auf der ORCHEMA 2002 in Bad Nauheim präsentiert. Wir bedanken uns für die großzügige Unterstützung durch Prof. G. Jung und Prof. M. E. Maier, Tübingen, den Strukturfonds der Universität Tübingen, das DFG-Projekt „Reaktive Intermediate in polymeren Gelen“ (Ra 895/2), den Fonds der Chemischen Industrie, die Novabiochem AG (Läufelfingen, Schweiz) und die Personal Chemistry GmbH (Konstanz). Wir danken Andreas Petri, Bojan Bister und Daniel Bischoff für Unterstützung bei den Analysen.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (repräsentative NMR-Spektren der Verbindungen 9-23) sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



**Schema 1.** Drei Ansätze zum Aufbau von Acylanionenäquivalenten **1** wurden zur Identifizierung eines allgemeinen Konzeptes untersucht, das Variationen von **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>** und **R<sup>3</sup>** zulässt. Bestatin (**3a**) und Allophenylnorstatin (**3b**) repräsentieren die Norstatin-Familie (**3**) potenter Proteaseinhibitoren.

Unterschiedliche Konzepte zur Einführung polymergebundener Acylanionenäquivalente **1** wurden untersucht (Schema 1). Über die Ergebnisse der Reaktionen polymergebundener Thiazoliniumsalze (**Y**=2-Thiazolidenyl) und polymergebundener *N,N*-Dialkylhydrazone (**Y**=NNR<sub>2</sub>) mit von Aminosäuren abgeleiteten Elektrophilen **2** wird in einer Folgepublikation berichtet. Als dritter Zugang wurden Phosphorane als polymergebundene Acylanionenäquivalente (**Y**=P) näher betrachtet. Das Norstatinoster **3** (Schema 1) wurde als eine erste Zielstruktur unserer Studien ausgewählt, da es eine Klasse potenter Inhibitoren der Metallo- und Aspartylproteasen repräsentiert.<sup>[11,12]</sup> Das Polystyrolgebundene Triphenylphosphoniumsalz **4** (Schema 2, 1.2 mmol g<sup>-1</sup>) ist ein klassisches polymeres Reagens,<sup>[13,14]</sup> das routinemäßig in polymerunterstützten Halogenierungen, Mitsunobu- und Wittig-Reaktionen Anwendung findet.<sup>[14,15]</sup> Unserer Kenntnis nach ist dies der erste Bericht über die Verwendung von **4** als Startpunkt für die Herstellung polymergebundener Acylanionenäquivalente. **4** wurde mit Bromacetonitril in Toluol durch Mikrowellenbestrahlung (150°C, 15 min) alkyliert und dabei quantitativ (Elementaranalyse) in das Phosphoniumsalz **5** überführt (Schema 2). **5** wurde mit Triethylamin in das stabile und lagerfähige Phosphoran **6** von charakteristischer gelber Farbe umgesetzt.

Die Kupplung geschützter Aminosäuren an **6** wurde unter Anwendung unterschiedlicher Kondensationsreagentien untersucht. Die Reaktionen wurden

**Schema 2.** Polymergebundenes Phosphoran **6** wurde durch Alkylierung des Harzes **4** unter Mikrowellenbestrahlung und anschließende Deprotonierung aufgebaut. Acylierung von **6** zu den Acylphosphoraten **7a-d** gelang am besten durch Aktivierung mit dem Kondensationsreagens EDC; Fmoc=9-Fluorenylmethoxycarbonyl.

mit ATR-IR verfolgt (ATR=abgeschwächte Totalreflexion), die Ausbeuten konnten durch spektrophotometrische Fmoc-Bestimmung quantifiziert werden. Der Erfolg der Acylierung hing entscheidend vom strengen Ausschluss von Wasser ab (siehe Tabelle 1, Einträge 1 und 7), bezeichnend für die

**Tabelle 1:** Durch spektroskopische Quantifizierung der Fmoc-Gruppen bestimmte Ausbeuten der Kupplung an polymergebundene Acylanionenäquivalente.

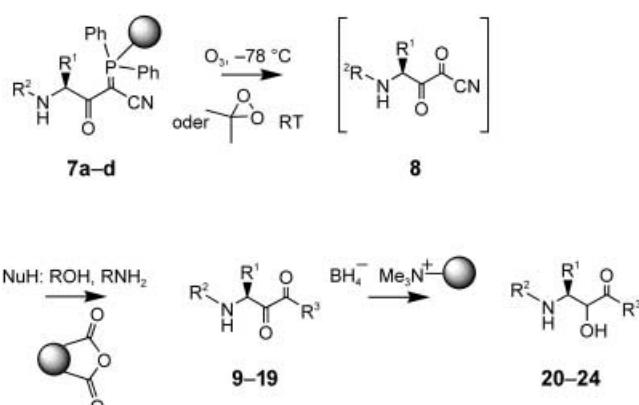
Eintrag	Aminosäure	Bedingungen <sup>[a]</sup>	Produkt	Ausbeute [%]
1		5 Äquiv. AA, 5 Äquiv. DIC, 5 Äquiv. HOBT-H <sub>2</sub> O, 0.75 Äquiv. DMAP, DCM, RT	<b>7a</b>	0
2		5 Äquiv. AA, 5 Äquiv. DIC, 0.75 Äquiv. DMAP, DCM, RT	<b>7a</b>	60
3		5 Äquiv. AA, 5 Äquiv. EDC, 0.75 Äquiv. DMAP, DCM, RT	<b>7a</b>	90
4		5 Äquiv. AA, 5 Äquiv. EDC, 0.75 Äquiv. DMAP, DCM, RT	<b>7b</b>	83
5		5 Äquiv. AA, 5 Äquiv. EDC, 0.75 Äquiv. DMAP, DCM, RT	<b>7c</b>	81
6		5 Äquiv. AA, 5 Äquiv. EDC, 0.75 Äquiv. DMAP, DCM, RT	<b>7d</b>	54
7		5 Äquiv. AA, 5 Äquiv. EDC, 0.75 Äquiv. DMAP, DCM, RT	<b>7e</b>	0

[a] AA=Aminosäure, DIC=Diisopropylcarbodiimid, HOBT=1-Hydroxybenzotriazol.

vergleichsweise geringe Nucleophilie des Cyanphosphorans **6**. Methode der Wahl war die Voraktivierung mit *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) als Kondensationsreagens, das zusammen mit 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) in Dichlormethan (DCM) eingesetzt wurde. Erhalten wurden Acylierungsausbeuten von bis zu 90 % in Einfachkupplungen. Die basenlabile Fmoc-Schutzgruppe wurde durch das Phosphoran nicht beeinträchtigt. Auf diese Weise konnte die  $R^1$ -Position leicht durch Auswahl repräsentativer Aminosäuren variiert werden (Tabelle 2, Einträge 1–6). Die Fmoc-geschützten Acylcyanphosphorane **7a–d** wurden entschützt (25 % Piperidin, DMF), was eine weitere Variation an der freien Aminoposition  $R^2$  ermöglichte (Tabelle 2, Einträge 7–14).

Anschließend wurden die Acylcyanphosphorane oxidativ gespalten, entweder durch Ozonolyse bei  $-78^{\circ}\text{C}$  oder durch frisch destilliertes 3,3-Dimethyldioxiran<sup>[16]</sup> bei Raumtemperatur (Schema 3). Die Abspaltung war von der Entfärbung des Polymers begleitet und setzte die  $\alpha,\beta$ -Diketonitrile **8** frei. Bei **8** handelt es sich um hochaktivierte Elektrophile, die in situ mit den entsprechenden O-, N- und S-Nucleophilen in die  $\alpha$ -Ketoester **9–17**, das  $\alpha$ -Ketoamid **18** und den  $\alpha$ -Ketothioester **19** umgewandelt wurden (Tabelle 2). Der Überschuss der in dieser Reaktion eingesetzten nichtflüchtigen N-Nucleophile wurde durch polymergebundenes Anhydrid als Scavenger-Harz entfernt (7.5 Äquiv., 60 °C).

Die Produkte **9–18** wurden in Ausbeuten zwischen 43 und 65 % in fünf (**9–14**) oder elf (**15–16**) Synthesestufen erhalten. In allen Beispielen entspricht dies einer Ausbeute von durchschnittlich >90 % pro Reaktionsstufe. RP-HPLC-MS zufolge befinden sich die Ketocarbonylprodukte im Gleich-



**Schema 3.** Oxidative Spaltung der Acylcyanphosphorane **7**. Die als Intermediate auftretenden Diketonitrile **8** reagieren mit O-, N- und S-Nucleophilen zu den entsprechenden  $\alpha$ -Ketoestern **9–17**, dem  $\alpha$ -Ketoamid **18** und dem  $\alpha$ -Ketothioester **19**. Reduktion der  $\alpha$ -Ketoprodukte **9** (mit  $\text{R}^2 = \text{Ac}$ ), **13**, **15**, **16** und **18** liefert die  $\alpha$ -Hydroxyester **20–23** und das  $\alpha$ -Hydroxyamid **24**.

gewicht mit den entsprechenden Hydraten und Cyanhydrinaddukten. Die Ketoprodukte konnten durch Massenspektrometrie und vollständig zugeordnete NMR-Spektren (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HSQC und COSY in  $\text{CDCl}_3$ ) charakterisiert werden. Die Reinheiten der  $\alpha$ -Ketoester lagen generell über 70 %; die Reinheiten der Amidprodukte wurden nach dem Reduktionsschritt bestimmt.<sup>[17]</sup>

Im letzten Schritt wurden die  $\alpha$ -Ketoverbindungen durch reduzierendes polystyrolgebundenes Trimethylammoniumborhydrid (10 Äquiv., 12 h) in die  $\alpha$ -Hydroxyester **20–23** und das  $\alpha$ -Hydroxyamid **24** überführt (Schema 3, Tabelle 3).<sup>[18,19]</sup> Unter den gewählten Bedingungen wurden beide Diastereomere in ungefähr gleichem Anteil erhalten und konnten NMR-spektroskopisch nach Reinigung durch RP-HPLC vollständig zugeordnet werden. Über die asymmetrische Reduktion der  $\alpha$ -Ketocarbonylverbindungen wurde in der Literatur berichtet.<sup>[20]</sup>

Zusammenfassend haben wir ein leistungsfähiges Konzept polymergebundener Acylanionenäquivalente entwickelt und deren Addition an eine Vielfalt von leicht zugänglichen aktivierten Carbonsäuren demonstriert. Diversität in allen relevanten Positionen der Leitstruktur **3** konnte schonend erhalten werden. Die polymergebundenen Acylanionenäquivalente bilden eine neuartige Klasse von Linkerreagentien, die die temporäre Immobilisierung eines Substrates mit einer C–C-Kupplung als Transformations schritt verbinden. Varianten des

**Tabelle 2:** Variationen der  $\alpha$ -Ketocarbonylprodukte im isosteren Synthesebaustein ( $R^1$ -Position), in der N-terminalen Position ( $R^2$ ) und in der C-terminalen Position ( $R^3$ ).<sup>[a]</sup>

Eintrag	Produkt	$R^1$	$R^2$	$R^3$	Ausbeute [%]	Reinheit [%]
1	<b>9</b>		Fmoc	OMe	65 (32 mg)	88
2	<b>10</b>		Fmoc	OMe	54 (24 mg)	86
3	<b>11</b>		Fmoc	OMe	50 (29 mg)	72
4	<b>12</b>		Fmoc	OMe	55 (28 mg)	88
5	<b>13</b>		Fmoc	OMe	59 (43 mg)	99
6	<b>14</b>		Fmoc	OMe	63 (31 mg)	87
7	<b>15</b>		Ac-Ser(tBu)-Ile	OMe	30 (17 mg)	71
8	<b>16</b>		Ac-Asp(tBu)-Val	OMe	43 (25 mg)	80
9	<b>17</b>		Ac		55 (28 mg)	80
10	<b>18</b>		Ac		53 (18 mg)	68 <sup>[b]</sup>
11	<b>19</b>		Ac		38 (20 mg)	62

[a] Ausbeuten wurden durch Auswaage, Reinheiten durch HPLC (Detektion bei 214 nm) bestimmt, wobei die Signale, die dem Produktgleichgewicht zugeordnet wurden, zusammengezählt wurden.

[b] Die Reinheit des Amidproduktes wurde nach dem Reduktionsschritt bestimmt.

**Tabelle 3:** Reduktion der Ketoester und -amide.

Eintrag	Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute [%]	Reinheit [%]
1	20		Ac	OMe	76 (42 mg)	72
2	21		Ac-Ser(tBu)-Ile	OMe	87 (25 mg)	84
3	22		Ac-Asp(tBu)-Val	OMe	90 (6.3 mg)	79
4	23		Fmoc	OMe	>95 (37 mg)	62
5	24		Ac		>95 (18.8 mg)	68

vorgestellten Protokolls bezüglich Elektrophil, Transformation am Harz und Abspaltreaktion werden gegenwärtig untersucht.

## Experimentelles

**Synthese von 6:** Das Harz **4** (0.5 g, 1.2 mmol g<sup>-1</sup>, 1% Divinylbenzol, 100–200 mesh, Novabiochem) wurde in wasserfreiem Toluol (3 mL) suspendiert. Nach Zugabe von Bromacetonitril (199 µL, 3 mmol) wurde das Reaktionsgefäß verschlossen und durch Mikrowellen erhitzt (15 min, 150 °C, Personal Chemistry Creator). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgefäß geöffnet. Das Harz wurde filtriert, mit wasserfreiem Toluol, DCM und Et<sub>2</sub>O gewaschen (je 3 ×) und getrocknet. N-Analyse (%): ber.: N 1.05; gef.: 1.02. Das erhaltene Phosphoniumbromid-Harz wurde in wasserfreiem DCM (5 mL) suspendiert, und Triethylamin (418 µL, 3 mmol) wurde zugegeben. Die Mischung wurde geschüttelt (2 h, RT), filtriert, gewaschen (MeOH, THF, DCM) und im Vakuum getrocknet. IR (ATR):  $\bar{\nu}$  = 3057, 3024, 2923, 2851, 2150, 1945, 1751, 1600, 1492, 1452, 1437, 1261, 1183, 1115, 1028, 749, 697, 539 cm<sup>-1</sup>.

**Synthese von 7:** EDC (101 mg, 0.525 mmol), DMAP (10 mg, 0.079 mmol) und Fmoc-geschützte Aminosäure (0.525 mmol) wurden in wasserfreiem DCM (3 mL) gelöst und 5 min gerührt. Das Polystyrol **6** (100 mg, 1.05 mmol g<sup>-1</sup>) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung geschüttelt (12 h, RT). Das Harz wurde filtriert, gewaschen (MeOH, DMF, THF, DCM, Et<sub>2</sub>O) und im Vakuum getrocknet. Kupplungsausbeuten wurden durch spektroskopische Fmoc-Bestimmung gemessen (siehe Tabelle 1).

Oxidative Abspaltung von den Harzen zu  $\alpha$ -Ketomethylestern oder  $\alpha$ -Ketoamiden: **9–17**: **7a–d** wurden in einer Mischung aus wasserfreiem DCM und dem entsprechenden Alkohol (2:1) unter Stickstoff suspendiert. Bei –78 °C wurde Ozon bis zum dauerhaften Auftreten einer blaugrünen Farbe durch die Suspension geleitet (5–10 min). Überschüssiges Ozon wurde durch einen Stickstoffstrom entfernt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung gerührt (4 h) und filtriert. Das Harz wurde gewaschen (DCM) und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. **18**: Die ozonolytische Abspaltung vom Harz wurde wie beschrieben mit wasserfreiem DCM als einzigem Lösungsmittel durchgeführt. Nach der Entfernung des Ozons bei –78 °C wurde die vorgekühlte Lösung eines Amins (1.5 Äquiv. bezüglich der durch Fmoc-Abspaltung bestimmten Harzbeladung, DCM, –78 °C) über eine Spritze zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf –78 °C gehalten (30 min), dann auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Überschüssiges Amin wurde durch Zugabe von makroporösem Anhydrid-Harz (Novabiochem, 7.5 Äquiv., 60 °C, 12 h) in einem verschlossenen Reaktionsgefäß entfernt. Nach Filtration wurde das Harz mit DCM gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. **9–19** wurden durch NMR-

Spektroskopie und LC-MS charakterisiert, Reinheiten und Ausbeuten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Eingegangen am 17. Februar 2003 [Z51190]

**Stichwörter:** Carbanionen · C-C-Kupplungen · Festphasensynthesen · Kombinatorische Chemie · Proteaseinhibitoren

- [1] F. Zaragoza Dörwald, *Solid-Phase Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [2] A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679.
- [3] S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. M. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, *23*, 3815–3819.
- [4] a) J. Rademann, *Methods Enzymol.* **2003**, im Druck; b) J. Rademann, W. Kraas, B. Dörner, *Nachr. Chem.* **2000**, *48*, 280–283.
- [5] J. Rademann, J. Smerdka, G. Jung, P. Grosche, D. Schmid, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 390–393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 381–385.
- [6] G. Sorg, A. Mengel, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4532–4535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4395–4397.
- [7] S. Weik, G. Nicholson, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1489–1492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1436–1439.
- [8] V. Bertini, F. Lucchesini, M. Poccia, A. De Munno, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9263–9266.
- [9] V. Bertini, F. Lucchesini, M. Poccia, A. De Munno, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4839–4842.
- [10] F. Lucchesini, V. Bertini, M. Poccia, E. Micali, A. De Munno, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1546–1550.
- [11] R. Nishizawa, T. Saino, T. Takita, H. Suda, T. Aoyagi, H. Umezawa, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 510–515.
- [12] T. Mimoto, N. Hattori, H. Takaku, S. Kisanuki, T. Fukazawa, K. Terashima, R. Kato, S. Nojima, S. Misawa, T. Ueno, J. Imai, H. Enomoto, S. Tanaka, H. Sakikawa, M. Shintani, H. Hayashi, Y. Kiso, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1310–1326.
- [13] W. Heitz, R. Michels, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 296–297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *12*, 298–299.
- [14] W. Heitz, R. Michels, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 227–230.
- [15] M. H. Bolli, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2243–2246.
- [16] W. Adam, Y.-Y. Chan, D. Cremer, J. Gauss, D. Scheutzow, M. Schindler, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2800–2803.
- [17] Das decarbonylierte Amid wurde als Nebenprodukt von **18** identifiziert. Es konnte chromatographisch im Anschluss an den Reduktionsschritt entfernt werden. Unserer Kenntnis nach ist die Decarbonylierung aktiverer  $\alpha$ -Ketosäuren nicht beschrieben worden, ein möglicher Mechanismus wird gegenwärtig untersucht.
- [18] B. Sansoni, O. Sigmund, *Naturwissenschaften* **1961**, *48*, 598–599.
- [19] H. W. Gibson, F. C. Bailey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 815.
- [20] H. H. Wasserman, M. Xia, A. K. Petersen, M. R. Jorgensen, E. A. Curtis, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6163–6166.