

Festphasensynthese**Elektroorganische Synthese an der festen Phase mit Polymerkügelchen als Trägermaterial****

Sukanya Nad und Rolf Breinbauer*

Professor Manfred T. Reetz zum 60. Geburtstag gewidmet

Die organische Festphasensynthese (SPOS) hat sich zu einem wichtigen Werkzeug bei der Synthese großer Substanzbibliotheken entwickelt. Seit den bahnbrechenden Arbeiten von Merrifield ist es gelungen, fast alle in Lösung bekannten Reaktionen auf die feste Phase zu übertragen.^[1] Eine Ausnahme sind die in der organischen Synthese wichtigen elektroorganischen Synthesen, die sogar im industriellen Maßstab durchgeführt werden.^[2] Obwohl erst kürzlich über die Parallelisierung elektrochemischer Reaktionen in der Flüssigphase berichtet wurde^[3] und elektroorganische Reaktionen bereits mit auf entsprechend modifizierten Elektroden fixierten Substraten^[4] durchgeführt wurden, gibt es unseres Wissens noch keine elektroorganischen Reaktionen mit herkömmlichen Polymerkügelchen als Trägermaterial. Erst dies würde es erlauben, elektrochemische Reaktionen in das wachsende Repertoire der für Bibliothekssynthesen eingesetzten organischen Reaktionen aufzunehmen. Vorteile dieser elektrochemischen Reaktionen gegenüber konventionellen Methoden sind die komplementäre Reaktivität und die milden Reaktionsbedingungen. Hier berichten wir über die erste erfolgreiche Durchführung einer solchen Reaktion.

Bedenkt man, dass bei den meisten der in der SPOS eingesetzten Harze mehr als 95 % der Substratmoleküle im Innern der Polymerkügelchen verborgen sind,^[1a] so wird klar, dass ein direkter Elektronentransfer zwischen Elektrode und Substratmolekül nicht möglich ist. Verwendet man jedoch einen Redoxkatalysator (**1** und **2**) als Mediator, lassen sich der Elektronentransferschritt an der Elektrode und die Redoxreaktion mit dem Substrat voneinander trennen (Abbildung 1). Das Prinzip der „indirekten Elektrolyse“ wurde schon vielfältig in der elektroorganischen Synthese in Lösung genutzt, wobei sich deutliche experimentelle Vorteile gegen-

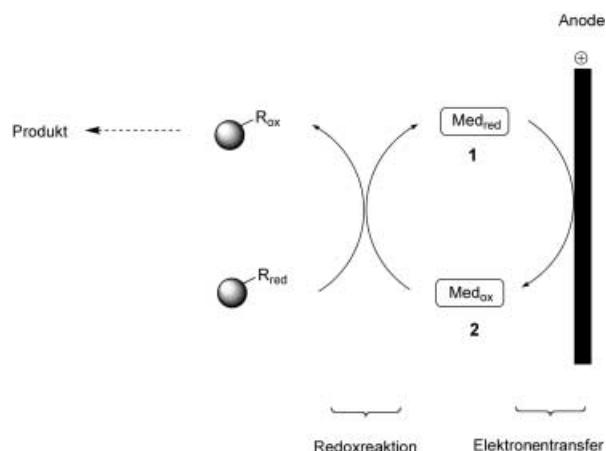
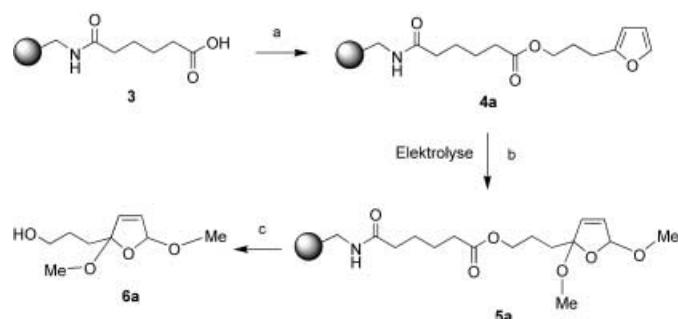


Abbildung 1. Prinzip der Redoxkatalysator-vermittelten elektroorganischen Synthese an der festen Phase.

über dem direkten Elektrodenkontakt gezeigt haben, z.B. reduzierte Überspannungen oder höhere Selektivitäten.^[5]

Als Modellreaktion wählten wir die 2,5-Dimethoxylierung von Furanen.^[6] Dieser durch Br⁻-Ionen vermittelte Elektrolyseprozess hat sich in der organischen Synthese bewährt und wird auch im industriellen Maßstab durchgeführt.^[7] Die dabei erhaltenen Produkte sind vielseitige Ausgangsverbindungen für nachfolgende Modifikationen.^[8] Da die erwarteten Reaktionsprodukte säurelabil sind, wählten wir den carboxyfunktionalisierten Linker **3**, um die synthetisierten Verbindungen unter basischen Bedingungen vom Harz abzuspalten.^[9] Zunächst knüpften wir 3-(2-Furyl)-propanol (**7a**) nach einem bekannten Veresterungsprotokoll (DIC) an das Tentagel-Harz **3a** (Schema 1). Das harzgebundene Substrat **4a** wurde unter den Elektrolysebedingungen für die analogen Reaktionen in Lösung zu **5a** umgesetzt. Verseifung von **5a** führte zum 2,5-Dimethoxydihydrofuran **6a** als *cis/trans*-Gemisch in >95 % Reinheit (bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie und GC-Massenspektrometrie).

Da aus Kostengründen und wegen der höheren Beladung vernetzte Polystyrolharze (PS) noch immer die am häufigsten



Schema 1. Reagentien und Bedingungen: a) 4 Äquiv. **7a**, 2,5 Äquiv. DIC, 0,5 Äquiv. DMAP, 0 °C → RT, 24 h; b) Tentagel-Harz **3a**: 0,2 M NH₄Br, MeOH, C-Elektroden, 50 Fmol⁻¹, 0 °C, ungeteilte Zelle, galvanostatische Elektrolyse, *j* = 15 mAcm⁻²; PS-Harz **3b**: 0,2 M Bu₄NBr, MeOH/1,4-Dioxan (1:1), 0 °C, C-Elektroden, 40 Fmol⁻¹, *j* = 15 mAcm⁻²; c) 5 Äquiv. LiOH, 1,4-Dioxan/H₂O (20:1), RT, 2 d. DIC = Diisopropylcarbodiimid, DMAP = N,N-Dimethyl-4-aminopyridin.

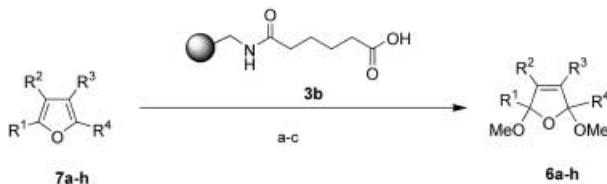
[*] S. Nad, Dr. R. Breinbauer
Abteilung für Chemische Biologie
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
und
Universität Dortmund, Fachbereich 3, Organische Chemie
44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-133-2499
E-mail: rolf-peter.breinbauer@mpi-dortmund.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Max-Planck-Gesellschaft (Doktorandenstipendium für S.N.), dem Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium für R.B.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Br2324/1-1) und dem Land Nordrhein-Westfalen gefördert. R.B. dankt Prof. H. Waldmann für seine fortlaufende Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

verwendeten Trägermaterialien in der SPOS sind, modifizierten wir die Elektrolysebedingungen, damit sie mit PS-Kügelchen kompatibel sind. Bu_4NBr in MeOH/1,4-Dioxan erwies sich als ein für unsere Zwecke idealer Elektrolyt, der gute Quelleigenschaften des Harzes mit effizienter Leitfähigkeit vereint. Wiederholung des in Schema 1 gezeigten Experiments mit PS-Kügelchen (**3b**) unter den modifizierten Reaktionsbedingungen lieferte **6a** in 57% Ausbeute (über 3 Stufen; >97% Reinheit, $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt) ohne einen zusätzlichen Reinigungsschritt nach der Abspaltung vom Harz.^[10]

Mit den optimalen Reaktionsbedingungen untersuchten wir die Anwendungsbreite der Reaktion und führten die Reaktionssequenz aus Schema 1 mit den Substraten **7a–h** durch (Schema 2, Tabelle 1). Offensichtlich unbeeinflusst vom Substitutionsmuster wurden ausgehend von mono-, di- und trisubstituierten Furanen die dimethoxylierten 2,5-Dihydrofuran in guten Ausbeuten (50–63 % über drei Stufen) und exzellenter Reinheit erhalten (Tabelle 1, **6a–c,e**). Die elek-



Schema 2. Reagentien und Bedingungen: a) **3b**, 4 Äquiv. **7a–h**, 2.5 Äquiv. DIC, 0.5 Äquiv. DMAP, RT, 24 h; b) 0.2 M Bu_4NBr , MeOH/1,4-Dioxan (1:1), 0°C, C-Elektroden, 40 Fmol^{-1} , $j=15 \text{ mA cm}^{-2}$; c) 5 Äquiv. LiOH, 1,4-Dioxan/H₂O (20:1), RT, 1–2 d.

Tabelle 1: Synthesebreite und Limitierungen der elektroorganischen 2,5-Dimethoxylierung von **7a–h** zu **6a–h** an der festen Phase.

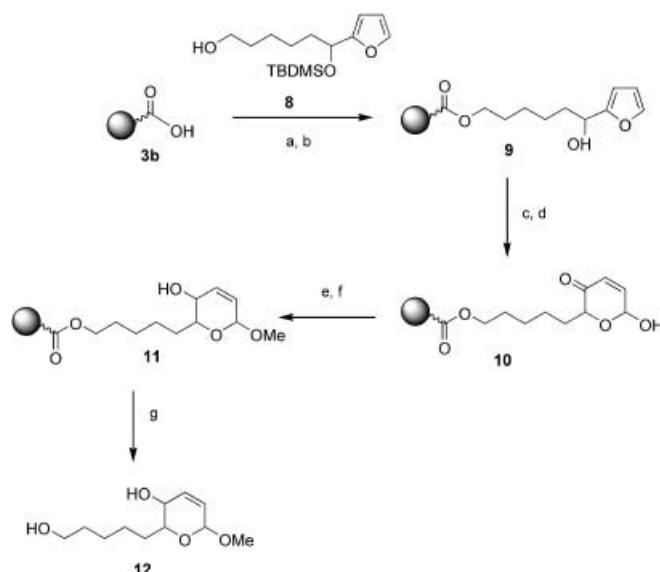
| 7 | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Ausb. ^[a] | Reinheit [%] |
|---|--|------------------------|----------------|----------------------------------|----------------------|--------------|
| a | (CH ₂) ₃ OH | H | H | H | 57 | 97 |
| b | CH ₂ OH | H | H | CH ₃ | 63 | 97 |
| c | CH(CH ₃)OH | H | H | H | 50 | 95 |
| d | CH ₂ NHCO(CH ₂) ₅ OH | H | H | H | 53 | 95 |
| e | CH ₃ | CH(CH ₃)OH | H | CH ₃ | 63 | 95 |
| f | CH(OH)(CH ₂) ₄ OH | H | H | H | 53 | 97 |
| g | CO(CH ₂) ₄ OH | H | H | H | 0 | – |
| h | CH ₂ OH | H | H | CH ₂ NMe ₂ | 0 | – |

[a] Ausbeute an isoliertem **6** in %, über drei Stufen.

trochemische Festphasentransformation toleriert eine Reihe unterschiedlicher funktioneller Gruppen (Alkyl, OH, Ester, Amid). Keine Reaktion wurde hingegen mit dem elektronenarmen Furan **7g** und mit 5-(Dimethylaminomethyl)furfurylalkohol (**7h**) beobachtet (Tabelle 1), deren mangelnde Reaktivität schon aus früheren Arbeiten in Lösung bekannt war.^[11] Ersetzt man in der Elektrolytlösung MeOH durch EtOH, so wird bei der Elektrolyse von Substrat **7a** das entsprechende diethoxylierte Dihydrofuran in einer Ausbeute von 53% (>98% Reinheit) erhalten.

Mit der Untersuchung anspruchsvollerer Substrate sollte der Nutzen der elektroorganischen Festphasenmethode

belegt werden und bewiesen werden, dass sie ohne weiteres in eine mehrstufige Festphasensynthese integrierbar ist. Unser Zielmolekül war das hochfunktionalisierte **12**, das als Gerüstmolekül für weitere Diversifizierungen dienen kann (Schema 3).^[8g,h,12] Das einfach silygeschützte Diol **8** wurde



Schema 3. Reagentien und Bedingungen: a) **3b**, 4 Äquiv. **8**, 2.5 Äquiv. DIC, 0.5 Äquiv. DMAP, RT, 24 h; b) 5 Äquiv. Bu_4NF , THF, RT, 36 h; c) 0.2 M Bu_4NBr , MeOH/1,4-Dioxan (1:1), 0°C, C-Elektroden, 40 Fmol^{-1} , $j=15 \text{ mA cm}^{-2}$; d) 2-proz. H_2SO_4 , 1,4-Dioxan, RT, 2 d; e) 1.4 Äquiv. HC(OMe)_3 , 0.1 Äquiv. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , RT, 1 h; f) 3 Äquiv. NaBH_4 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (20:1), RT, 4 h; g) 5 Äquiv. LiOH , 1,4-Dioxan/ H_2O (20:1), RT, 1 d.

durch Veresterung an das Polymerharz **3b** gebunden. Nach Entschützen mit Bu_4NF wurde das Furan **9** wie oben beschrieben elektrolysiert. Das entstandene α -hydroxylierte 2,5-Dialkoxydihydrofuran lagert sich nach Zugabe verdünnter H_2SO_4 in 1,4-Dioxan in das 6-Hydroxy-2,3-dihydro-6*H*-pyran-3-on **10** um. Nach BF_3 -vermittelte Acetalisierung mit HC(OMe)_3 , 1,2-Reduktion mit NaBH_4 und Abspaltung durch Verseifung wurde das erwünschte Produkt **12** in 33% Ausbeute (über sieben Stufen an fester Phase) erhalten.^[10]

Die oben beschriebene Reaktionssequenz belegt eindeutig, dass im Gegensatz zu früheren Versuchen mit modifizierten Elektroden^[4] unser indirekter Ansatz in mehrstufigen Synthesen an fester Phase eingesetzt werden kann, die zu Bibliotheken diversifizierter Verbindungen oder Naturstoffen führen.

In dieser Arbeit haben wir eine praktische Methode zur elektroorganischen Synthese an polymeren Trägermaterialien vorgestellt – eine wichtige Ergänzung der an der festen Phase durchführbaren Reaktionen. Wir glauben, dass dieser indirekte elektroorganische Ansatz für die Festphasensynthese

generell anwendbar ist. Weitere Arbeiten zu elektroorganischen Reaktionen in der Bibliothekssynthese und zur Entwicklung elektrochemisch spaltbarer Linker haben wir bereits begonnen; diese werden Gegenstand künftiger Mitteilungen sein.

Eingegangen am 18. August 2003,
veränderte Fassung am 12. Dezember 2003 [Z52674]

Stichwörter: Elektrochemie · Festphasensynthesen · Heterocyclen · Katalysatoren · Kombinatorische Chemie

- [1] Übersichten: a) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; b) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527–4554; c) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643–5678; d) S. Booth, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385–15443; e) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [2] Einführungen in die elektroorganische Synthese: a) *Organic Electrochemistry*, 4. Aufl. (Hrsg.: H. Lund, O. Hammerich), Marcel Dekker, New York, **2001**; b) T. Shono, *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*, Springer, New York, **1984**; c) *Technique of Electroorganic Synthesis*, Vol. 1–3 (Hrsg.: N. L. Weinberg), Wiley, New York, **1974–1982**; d) T. Shono, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811–850.
- [3] a) T. Siu, W. Li, A. K. Yudin, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 545–549; b) A. K. Yudin, T. Siu, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 269–272; c) S. Suga, M. Okajima, K. Fujiwara, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7941–7942.
- [4] a) J. F. Pilard, G. Marchand, J. Simonet, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9401–9414; b) G. Marchand, J. F. Pilard, J. Simonet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 883–885; c) E. Coulon, J. Pinson, J.-D. Bourzat, A. Commerçon, J.-P. Pulicani, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8513–8518.
- [5] Übersichten: a) E. Steckhan, *Top. Curr. Chem.* **1987**, *142*, 1–69; b) E. Steckhan, *Angew. Chem.* **1986**, *108*, 681–699; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 683–701; für aktuelle Ergebnisse siehe: G. Hilt, K. S. Smolko, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3514–3516; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3399–3402.
- [6] a) K. Niels, W. Clauson-Kaas, F. Limborg (Sadolin & Holmlad A/S), US 2714576, **1955** [*Chem. Abstr.* **1955**, *49*, 15573d]; b) N. Clauson-Kaas, F. Limborg, K. Glens, *Acta. Chem. Scand.* **1952**, *6*, 351–534.
- [7] D. Degner, *Top. Curr. Chem.* **1988**, *148*, 1–95.
- [8] Ausgewählte Veröffentlichungen: a) Y. Lefebvre, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 133–136; b) O. Achmatowicz, Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973–1996; c) T. Shono, Y. Matsumura, H. Hamaguchi, K. Nakamura, *Chem. Lett.* **1976**, 1249–1252; d) T. Shono, Y. Matsumura, H. Hamaguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 712–713; e) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, J. Takata, *Chem. Lett.* **1981**, 1121–1124; f) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, K. Inoue, R. Nishida, *Chem. Lett.* **1983**, 21–24; g) P. G. Sammes, *Gazz. Chim. Ital.* **1986**, *116*, 109–114; h) M. A. Ciufolini, C. Y. W. Hermann, Q. Dong, T. Shimizu, S. Swaminathan, N. Xi, *Synlett* **1998**, 105–114; i) S. Caddick, S. Cheung, L. M. Frost, S. Khan, G. Pairaudeau, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6879–6882.
- [9] F. Stieber, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2002**, 1748–1749.
- [10] Eine Beschreibung des elektrochemischen Aufbaus und experimentelle Vorschriften finden Sie in den Hintergrundinformationen. Dort sind auch Experimente beschrieben, in denen die elektrochemische Oxidationsmethode mit nichtelektrochemischen verglichen wird (siehe Lit. [12]). Unsere Ergebnisse waren für das gewählte Linker- und Substratsystem mit der elektrochemischen Oxidation deutlich besser als mit den entsprechenden nichtelektrochemischen Methoden.
- [11] N. L. Weinberg, H. R. Weinberg, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 449–523.
- [12] Für eine Festphasensynthese ähnlicher Substanzen siehe: E. A. Couladouros, A. T. Strongilos, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3829–3832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3677–3680. Während der Überarbeitung des Manuskripts erschien eine weitere Arbeit zur NBS-Oxidation von Furanen: M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *302*, 613–618.