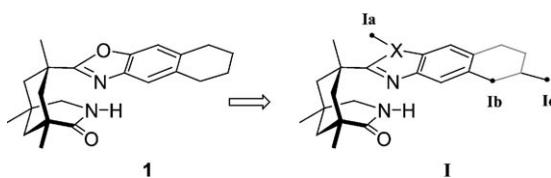


Ein polymergebundenes chirales Templat für enantioselektive Photoreaktionen^{**}

Stefan Breitenlechner und Thorsten Bach*

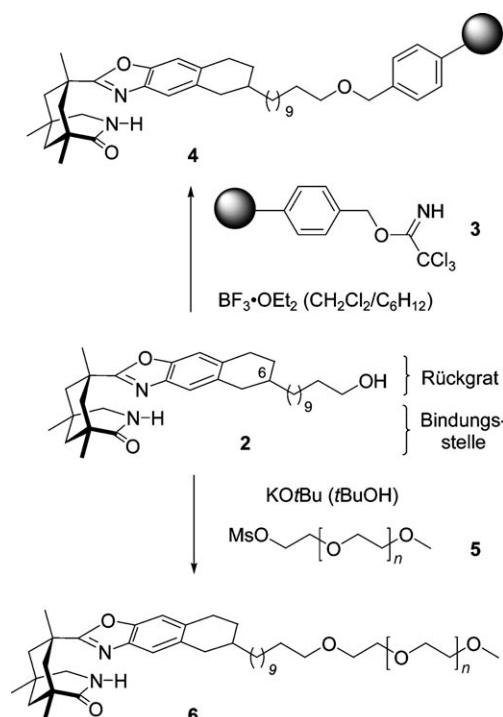
Polymergebundene Reagentien^[1] oder Katalysatoren^[2] bieten im Vergleich zu den analogen niedermolekularen Verbindungen entscheidende Vorteile wie etwa eine leichtere Produktreinigung oder eine vereinfachte Wiederverwendbarkeit. Für die Immobilisierung an ein Polymer stehen unzählige Methoden zur Verfügung,^[3] wobei sehr wichtig ist, dass die Reaktivität und Selektivität des niedermolekularen Reagenzies oder Katalysators erhalten bleiben. In der organischen Photochemie spielen immobilisierte Katalysatoren bislang keine große Rolle,^[4–6] was nicht überrascht, da das Reagens der Photochemie per Definition das Licht ist. In Zusammenhang mit unseren Arbeiten zu enantioselektiven photochemischen Umwandlungen in Lösung, aus denen das hoch selektive chirale Komplexierungsreagens **1**^[7–9] hervorging (Schema 1), haben wir nun auch die Immobilisierung dieses Templat an ein Polymer untersucht. Wir berichten hier über eine gelungene Modifikation von **1** zur Anbindung an polymere Träger. Bei einer photochemischen Testreaktion^[10] wurden in mehreren Zyklen hohe Enantioselektivitäten erreicht.



Schema 1. Mögliche Positionen **Ia–Ic** für einen Linker zur Immobilisierung des chiralen Komplexierungsreagenses **1**.

Schema 1 zeigt drei Optionen, um einen Linker an das Templat **1** anzubringen. Die Verknüpfung über ein Stickstoffatom ($X=N$) unter Beibehaltung des Tetrahydronaphthalinsystems (**Ia**) wurde ebenso erprobt wie der Einsatz eines vereinfachten Benzoxazolgerüsts ($X=O$, **Ib**) oder des kompletten Rückgrats ($X=O$, **Ic**). Die beiden zuerst genannten Templat ergaben aber niedrigere Enantioselektivitäten als

Verbindung **1**, weshalb der aufwändigste Weg, nämlich die Verknüpfung des Linkers an das Kohlenstoffatom C6 des Tetrahydronaphthalinsystems, beschritten werden musste. Daraus resultierte der Alkohol **2** (Schema 2), der in mehreren



Schema 2. Der Alkohol **2** und seine Immobilisierung an einem Wang-Harz (**3**) und an einem MPEG-2000-Polymer (**5**) unter Bildung von **4** bzw. **6**.

Stufen ausgehend von der Kempschen Trisäure^[11] und einem Methoxytetralon hergestellt wurde (siehe die Hintergrundinformationen). Die beiden Epimere an C6 konnten nicht getrennt werden, weshalb **2** in enantiomerenreiner Form als Diastereomerengemisch eingesetzt wurde. Der Einfluss der Konfiguration an C6 auf die Stereoselektivität der geplanten Photoreaktion ist gering. In der Tat beruht die Enantioselektivität ja darauf, dass 1) ein Substrat einer photochemischen Reaktion an das NHCO-Bindungsmotiv des 2-Oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-Rings andockt und dass 2) eine vollständige Differenzierung der enantiotopen Seiten des Reaktanten durch das 5,6,7,8-Tetrahydronaphtho[2,3-*d*]oxazol-Gerüst ermöglicht wird.

Die Immobilisierung wurde auf zwei Arten durchgeführt. Zum einen wurde das Templat als Benzylether an ein Wang-Harz^[12] angebracht, indem das kommerziell erhältliche Tri-

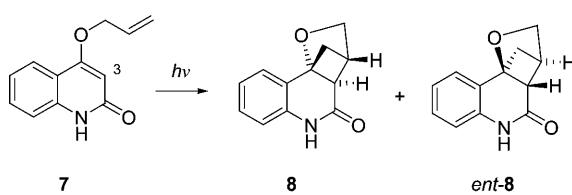
[*] Dipl.-Chem. S. Breitenlechner, Prof. Dr. T. Bach
Lehrstuhl für Organische Chemie I
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13315
E-Mail: thorsten.bach@ch.tum.de

[**] Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Schwerpunktprogramm Organokatalyse (Ba 1372-10) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802479> zu finden.

chloracetimidat **3** (200–400 mesh) in Gegenwart von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ mit einem Überschuss an **2** behandelt wurde. Die Beladung des Polymers **4** mit aktivem Templat wurde durch Elementaranalyse zu 0.17 mmol g^{-1} bestimmt. Neben der erhofften photochemischen Stabilität und einer hohen Beladungsdichte war die gute Quellbarkeit des Wang-Harzes in unpolaren Lösungsmitteln ein wesentliches Kriterium bei der Auswahl der festen Phase.^[13] Die Alkylierung des Alkohols **2** mit dem Mesylat **5** in *tert*-Butanol ergab das immobilisierte Templat **6**, das an Methoxypolyethylenglycol (MPEG)^[14] mit einer durchschnittlichen Molekülmasse von 2000 g mol^{-1} (MPEG 2000) gebunden ist.

Um die Eignung der immobilisierten Template **4** und **6** für enantioselektive Photoreaktionen zu testen, wurde die in Schema 3 gezeigte intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition



Schema 3. Die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxychinolon (**7**) zu **8** und *ent*-**8**.

on herangezogen, die zuerst von Kaneko et al. beschrieben wurde.^[15] Bei Bestrahlung mit Licht einer Wellenlänge $\lambda > 300 \text{ nm}$ geht 4-Allyloxychinolon (**7**) eine glatte [2+2]-Photocycloaddition zu den Produkten **8** und *ent*-**8** ein. Andere Stereoisomere oder sonstige Nebenprodukte werden nicht gebildet, sodass die Reaktion sehr leicht zu verfolgen ist. Da die spezifische Rotation der beiden Enantiomere **8** und *ent*-**8** und auch ihre chromatographischen Eigenschaften (HPLC an chiraler Phase) bekannt sind,^[8c] ist die Zuordnung einfach. Die Reaktion verläuft vermutlich über den entsprechenden $\pi\pi^*$ -Tripletzustand, der durch ein schnelles Intersystem-Crossing (ISC) aus dem niedrigsten angeregten Singulettzustand des Chinolons populiert wird.^[16]

Die photochemischen Reaktionen wurden in Toluol bei -74°C ausgeführt. Dabei wurde nach jedem Lauf das immobilisierte Templat abgetrennt, gewogen und dann ohne weitere Behandlung im nächsten Photoreaktionszyklus eingesetzt. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zusammen, die mit dem Templat **4** erhalten wurden: Das Enantiomerenverhältnis (e.r.) blieb auch nach fünf Durchgängen mit demselben Templat unverändert hoch; der unvollständige Umsatz nach vier Stunden ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass das Wang-Harz nicht transparent und damit die Eindringtiefe des Lichts nur gering ist. Die Versuche wurden in einem Glasrohr mit 10 mm Durchmesser durchgeführt. Das Templat wurde vollständig zurückgewonnen und zersetzte sich augenscheinlich unter den Bedingungen der Photoreaktion nicht.

Der transparente polymere Träger MPEG 2000^[14] sorgte erwartungsgemäß für einen deutlich höheren Umsatz nach derselben Zeit (Tabelle 2). Die Reaktion war nach vier Stunden abgeschlossen. Hier wurde in homogener Lösung bestrahlt, da das Polymer in Toluol löslich ist. Es kann aber

Tabelle 1: Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxychinolon (**7**) in Gegenwart des immobilisierten Templates **4**.

Lauf ^[a]	e.r. ^[b]	Rückgewinnung [%] ^[c]	Umsatz [%]
1	93:7	99	31
2	93:7	91	25
3	93:7	96	27
4	92:8	96	24
5	93:7	96	27

[a] Mit einer Substratkonzentration von 1.5 mM wurde 4 h bei -74°C in Toluol bestrahlt (Rayonet RPR 3000 Å, Duran-Filter). [b] Das Enantiomerenverhältnis (**8**/*ent*-**8**) wurde durch HPLC bestimmt (Daicel Chiralpak AD-H, 250×4.6 ; Hexan/iPrOH 95:5). [c] Die Ausbeute an zurückgewonnenem Templat **4** wurde nach Filtration und Trocknung relativ zum jeweils vorangegangenen Lauf bestimmt.

Tabelle 2: Intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-Allyloxychinolon (**7**) in Gegenwart des immobilisierten Templates **6**.

Lauf ^[a]	e.r. ^[b]	Rückgewinnung [%] ^[c]	Umsatz [%]
1	95:5	99	96
2	95:5	99	98
3	96:4	97	97
4	96:4	98	99
5	96:4	97	96

[a] Mit einer Substratkonzentration von 0.5 mM wurde 4 h bei -74°C in Toluol bestrahlt (Rayonet RPR 3000 Å, Duran-Filter). [b] Das Enantiomerenverhältnis (**8**/*ent*-**8**) wurde durch HPLC bestimmt (Daicel Chiralpak AD-H, 250×4.6 ; Hexan/iPrOH 95:5). [c] Die Ausbeute an zurückgewonnenem Templat **6** wurde nach Fällung mit Diethylether, Filtration und Trocknung relativ zum jeweils vorangehenden Lauf bestimmt.

leicht durch Zusatz von Diethylether gefällt und zurückgewonnen werden. Die nahezu vollständige Rückgewinnung unterstreicht die hohe photochemische Stabilität des Templat.

Wie bereits erwähnt, beruht die Seitendifferenzierung zum einen auf einer Assoziation zu einem Substrat-Templat-Komplex (**7**-**4** oder **7**-**6**) und zum anderen auf einer vollständigen Abschirmung durch das sperrige Tetrahydronaphthalin-Rückgrat. Insofern ist eine wesentliche Aussage dieser Studie, dass die Schlüsseleigenschaften des ursprünglichen Templat **1** bei geeigneter Wahl und Positionierung des Linkers erhalten bleiben. Solche polymergebundenen chiralen Templat könnten in einem Durchflussreaktor eingesetzt werden, um enantioselektive Photoreaktionen in einem kontinuierlichen Verfahren durchzuführen.

Eingegangen am 27. Mai 2008

Online veröffentlicht am 9. September 2008

Stichwörter: Cycloadditionen · Enantioselektivität · Festphasensynthese · Photochemie · Polymere

[1] Übersicht: A. Solinas, M. Taddei, *Synthesis* **2007**, 2409–2453.

[2] Übersichten: a) S. Bräse, F. Lauterwasser, R. E. Ziegert, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 869–929; b) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3401–3429.

- [3] a) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; b) N. K. Terrett, *Combinatorial Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [4] Eine Ausnahme bildet das auch kommerziell erhältliche polymergebundene Bengal-Rosa, das zur Sensibilisierung eingesetzt wird: a) E. C. Blossey, D. C. Neckers, A. L. Thayer, A. P. Schaap, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5820–5822; b) A. P. Schaap, A. L. Thayer, E. C. Blossey, D. C. Neckers, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3741–3745; c) M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233*–*234*, 351–371. Wir danken einem Gutachter für diesen Hinweis.
- [5] Photochemische Reaktionen eines polymergebundenen Substrats: a) G. Arsequell, A. González, G. Valencia, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2685–2687; b) R. L. Blanckespoor, T. DeVries, E. Hansen, J. M. Kallmeyn, A. M. Klooster, J. A. Mulder, R. P. Smart, D. A. Vander Griend, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2677–2681; c) T. Shintani, K. Kusabiraki, A. Hattori, A. Furutani, K. Tsutsumi, T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1849–1851.
- [6] a) Photolabile Schutzgruppen in der Festphasensynthese: Y. Tatsu, Y. Shigeri, N. Yumoto in *Dynamic Studies in Biology* (Hrsg.: M. Goeldner, R. Givens), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 131–154; b) Photochemie chiraler Polymere: E. Yashima in *Chiral Photochemistry* (Hrsg.: Y. Inoue, V. Ramamurthy), Dekker, New York, **2004**, S. 633–665.
- [7] Übersichten: a) P. Wessig, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2224–2227; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2168–2171; b) J. Svoboda, B. König, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5413–5430.
- [8] a) T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2391–2393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2302–2304; b) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, E. Herdtweck, *Synthesis* **2001**, 1395–1405; c) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7982–7990.
- [9] Übersichten zur Anwendung: a) T. Bach in *Asymmetric Synthesis – The Essentials* (Hrsg.: S. Bräse, M. Christmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 166–170; b) S. Breitenlechner, P. Selig, T. Bach in *Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings „Organocatalysis“* (Hrsg.: M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, H. Weinmann), Springer, Berlin, **2008**, S. 255–280.
- [10] Übersicht zur Anwendung photochemischer Reaktionen in der Synthese: a) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052–1103; b) J. Iriondo-Alberdi, M. F. Greaney, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801–4815.
- [11] D. S. Kemp, K. S. Petrakis, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5140–5143.
- [12] a) S. Hanessian, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 733–736; b) L. Z. Yan, J. P. Mayer, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1161–1162; c) A. R. Vaino, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579–596; d) C. W. Y. Chung, P. H. Toy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 387–399; e) C. C. Blackburn, *Biopolymers* **1998**, *47*, 311–351.
- [13] a) E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 117–133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 113–129; b) S. J. Coats, J. S. Link, D. J. Hlasta, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 721–724.
- [14] a) T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325–3344; b) P. Ferreira, E. Phillips, D. Rippon, S. C. Tsang, W. Hayes, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6851–6859.
- [15] a) C. Kaneko, T. Naito, M. Somei, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 804–805; b) C. Kaneko, T. Suzuki, M. Sato, T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 112–123.
- [16] F. D. Lewis, G. D. Reddy, J. E. Elbert, B. E. Tillberg, J. A. Meltzer, M. Kojima, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5311–5318.