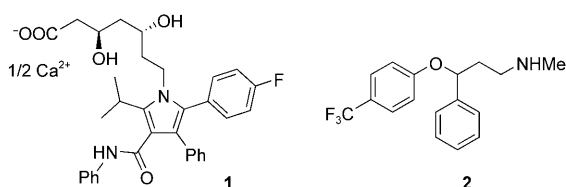


Ein fluorierend spaltbarer Linker für die kombinatorische Festphasensynthese**

Matthias S. Wiehn, Stephen D. Lindell und Stefan Bräse*

Organofluorverbindungen spielen schon seit Jahren eine immer größere Rolle in der modernen Wirkstoff-Forschung. Während der erste fluorhaltige Wirkstoff erst Ende der 50er Jahre entwickelt wurde,^[1] beträgt der Anteil an fluorhaltigen Pharmazeutika derzeit etwa 20 %, an fluorierten Agrochemikalien gar bereits etwa 30 % des Weltmarkts.^[2] Im Jahr 2006 standen mit dem Cholesterinsenker Lipitor (**1**) und dem Antiasthmatikum Advair zwei fluorhaltige Wirkstoffe an der Spitze der Verkaufsliste verschreibungspflichtiger Medikamente;^[3] ein weiteres „Blockbuster“-Medikament der vergangenen Jahre ist das fluorhaltige Antidepressivum Prozac (**2**).



Die Substanzklasse ist deshalb von derart großem Interesse, weil durch Fluorierung tiefgreifende Veränderungen der physikalischen Eigenschaften und der chemischen Reaktivität sowie insbesondere der biologischen Aktivität erzielt werden können.^[4] Das natürliche Vorkommen fluorierter organischer Verbindungen ist allerdings äußerst gering. Derzeit stehen einigen hundert bekannten chlorierten gerade einmal etwa ein Dutzend bekannte fluorhaltige Naturstoffe gegenüber.^[5] Umso größer sind die aktuellen Bestrebungen, Organofluorverbindungen zu synthetisieren. So sind insbesondere in der jüngsten Vergangenheit einige interessante Methoden entwickelt worden, um Fluoratome in organische Moleküle einzubringen.^[6]

Die Einführung von Fluorsubstituenten bewirkt allerdings durch die veränderte Elektronendichte im Molekül oftmals Schwierigkeiten für nachfolgende Syntheseschritte. Beispielsweise senken fluorhaltige Substituenten an aroma-

tischen Systemen die Reaktivität in elektrophilen Substitutionsreaktionen drastisch ab, und nucleophile Substitutionen an aliphatischen Kohlenstoffatomen, die Fluorsubstituenten tragen, sind nur äußerst selten möglich.^[7] Daher ist es von Vorteil, Fluoratome erst in einem späten Synthesestadium in die Zielstrukturen einzuführen.

Wir stellen hier eine neue Strategie zur Herstellung von geminalen Difluorverbindungen vor, welche die Vorteile der Festphasensynthese als bewährte Methode in der kombinatorischen Chemie einerseits und die Einführung der Fluorsubstituenten am Ende der Synthese andererseits vereint. Dazu wurde ein durch Fluorid spaltbarer Linker entwickelt, der unter gleichzeitiger Einführung der Fluoratome die Zielstrukturen vom polymeren Träger entlässt.^[8]

Wegen der relativ leichten Umwandlung von C-S-Bindungen in die entsprechenden C-F-Bindungen, die erstmals Kollonitsch und Marburg sowie von Katzenellenbogen und Mitarbeiter^[9] beschrieben haben, wurde ein Dithian-Linker synthetisiert, über den verschiedene Aldehyde und Ketone an den polymeren Träger gebunden, modifiziert und schließlich unter Fluorierung zu den *gem*-Difluorverbindungen wieder abgespalten wurden.

Die Vorstufe **4** des Linkers wurde ausgehend von 2-Brommethylacrylsäure (**3**) in 99 % Ausbeute über zwei Stufen erhalten^[10] und dann unter Einsatz von Bromtris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBrOP) und Diisopropylethylamin (DIPEA) an ein Aminomethylpolystyrol-Harz (**5**, Beladung 2.06 mmol g⁻¹, 1 % DVB) gebunden. Der Umsatz und die daraus resultierende Beladung des Harzes **6** wurden durch Schwefel-Elementaranalyse bestimmt. Das Harz ist äußerst stabil und bei Raumtemperatur unbegrenzt lagerbar. Da eine basische Spaltung der beiden Thioestergruppen unweigerlich zum Disulfid führt, muss die Hydrolyse unter sauren Bedingungen erfolgen. Sie verläuft problemlos bei 50 °C in einem HCl/MeOH-Gemisch und ergibt quantitativ den freien Dithiol-Linker **7** (Schema 1), wie durch Gelphasen-¹³C-NMR-Spektroskopie verfolgt wurde.^[11]

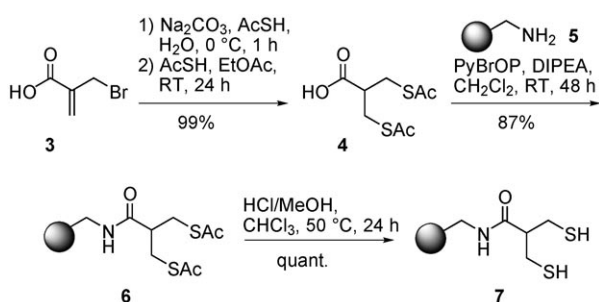
An die freie Dithiol-Funktion wurden dann unter Zusatz von Lewis-Säure verschiedene aromatische Aldehyde und Ketone **8a–h** als Dithiane **9a–h** angebunden.^[12] Zur Abspaltung unter Fluorierung wurden die Harze einer Mischung aus dem Oxidationsmittel *N*-Iodosuccinimid (NIS) und der Fluoridquelle HF/Pyridin (70 %) ausgesetzt, was die *gem*-Difluorverbindungen **10a–e** in bis zu 81 % Ausbeute über drei Stufen bezogen auf die Beladung des Harzes **6** lieferte (Schema 2). Mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) oder 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (DBH) als Oxidationsmittel wurde insbesondere bei elektronenreichen Arenen zusätzlich eine Bromierung des aromatischen Rings beobachtet. Bemerkenswert war bereits die ¹H-NMR-spektroskopisch quantifizierte

[*] M. S. Wiehn, Prof. Dr. S. Bräse
Institut für Organische Chemie, Universität Karlsruhe (TH)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
Fax (+49) 721-608-8581
E-Mail: braese@ioc.uka.de

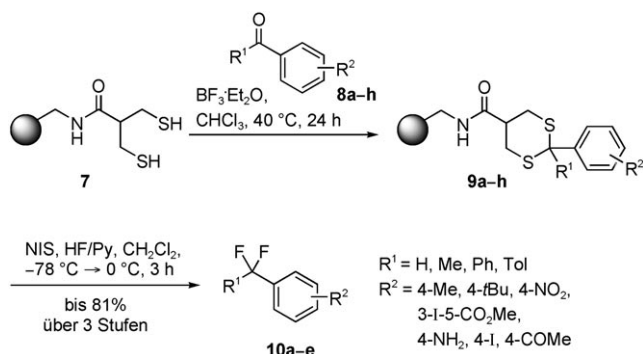
Dr. S. D. Lindell
Bayer CropScience AG, Industriepark Hoechst, G836
65926 Frankfurt am Main (Deutschland)

[**] Wir danken Dr. Sergiy Pazenok und Dr. Wolfgang Giencke für hilfreiche Diskussionen und der Bayer CropScience AG sowie der Landesgraduiertenförderung Baden-Württemberg für die finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200802126> zu finden.



Schema 1. Synthese des Dithiol-Linkers **7** ausgehend von 2-Brommethylacrylsäure (**3**).



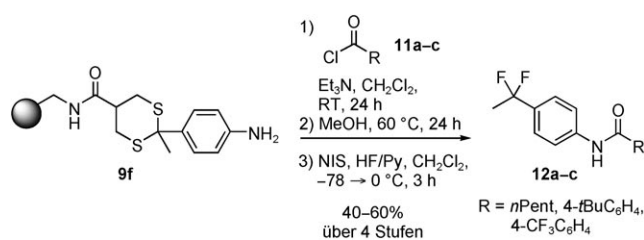
Schema 2. Anbindung verschiedener Aldehyde und Ketone und Abspaltung zu geminalen Difluorverbindungen. **10**: *p*-Tol.

Reinheit der Rohprodukte (über 90 %), die neben Spuren der durch Hydrolyse entstandenen Carbonylverbindung lediglich geringe Anteile Succinimid enthielten. Die Rohprodukte waren – falls überhaupt erforderlich – säulenchromatographisch oder durch Filtration über Kieselgel leicht zu reinigen.

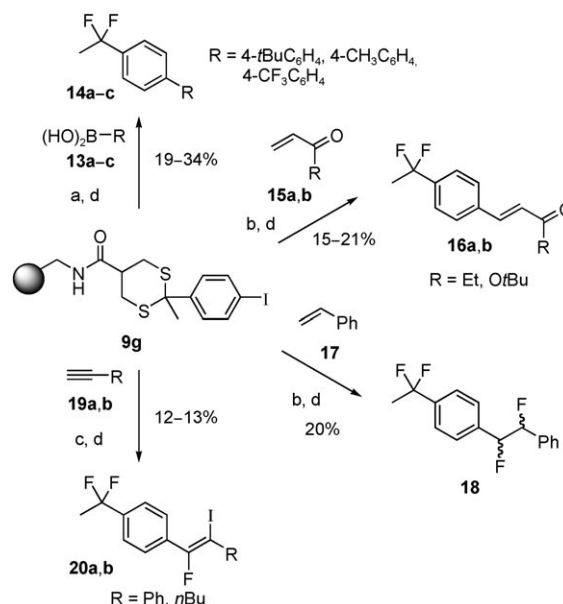
Um die Anwendbarkeit des neuen Linkersystems zu testen, wurden die Verbindungen **9a** sowie **9f–h** in verschiedenen Reaktionen am polymeren Träger modifiziert und anschließend unter Fluorierung abgespalten.

So wurde harzgebundenes 4-Aminoacetophenon (**9f**) mit den drei Säurechloriden **11a–c** unter Zusatz von Triethylamin in CH_2Cl_2 zu den entsprechenden Amiden umgesetzt. Da durch einen Überschuss an Säurechlorid teilweise eine Zweifachacylierung am N-Atom stattfand, wurden die Harze anschließend 24 h bei 60 °C in Methanol geschüttelt, um ausschließlich die einfach acylierten Produkte zu erhalten. Der erfolgreiche Ablauf der Reaktion an der festen Phase wurde nach jedem Reaktionsschritt qualitativ durch Gelphasen- ^{13}C -NMR-Spektroskopie verfolgt. Die Abspaltung lieferte die *gem*-difluorierten Amide **12a–c** in 40–60 % Ausbeute über vier Stufen (Schema 3). Auch hier wiesen die Rohprodukte bereits eine hohe Reinheit von 85–90 % auf.

Darüber hinaus wurden palladiumvermittelte Kreuzkupplungen zum Aufbau von C–C-Bindungen am Dithian-Linkersystem durchgeführt (Schema 4). So ging harzgebundenes 4-Iodacetophenon (**9g**) Suzuki-Kupplungen mit den Phenylboronsäuren **13a–c** ein. Nach der Abspaltung unter Fluorierung wurden die Biphenylderivate **14a–c** in 19–34 % Ausbeute über vier Stufen erhalten. Das gleiche harzgebundene Aryliodid **9g** wurde auch mit terminalen Olefinen in



Schema 3. Amidkupplung und anschließende fluorierende Abspaltung.



Schema 4. Palladiumvermittelte Kreuzkupplungen mit anschließender Abspaltung: a) **13**, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, K_3PO_4 , DMF, 100 °C, 2 d; b) **15** bzw. **17**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , DMF, 100 °C, 2 d; c) **19**, $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, CuI, Et_3N , DMF, 80 °C, 2 d; d) NIS, HF/Py, $-78 \rightarrow 0$ °C, 3 h (Ausbeuten jeweils über 4 Stufen).

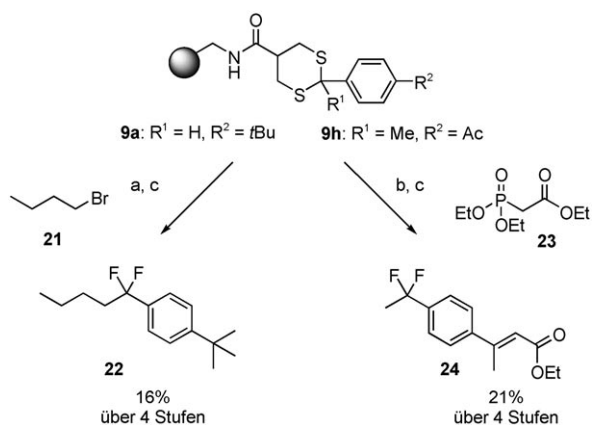
Heck-Reaktionen erfolgreich umgesetzt. Sofern die Olefine elektronenziehende Carbonyl- oder Carboxysubstituenten trugen (**15a** und **15b**), wurden nach der Abspaltung die entsprechenden *gem*-difluorierten Verbindungen **16a** bzw. **16b** in Ausbeuten bis 21 % erhalten. Bei dem Olefin **17** mit einer elektronenschiebenden Phenylgruppe wurde zusätzlich zur geminalen Difluorierung an der Linkerposition im Verlauf der Abspaltung eine vicinale Difluorierung der Doppelbindung beobachtet. Dabei ist davon auszugehen, dass zunächst eine Iodofluorierung der Doppelbindung stattfindet und anschließend eine nucleophile Substitution des Iodsubstituenten durch ein Fluoridion erfolgt. Dieser Austausch verläuft quantitativ, da in dem durch ^1H -NMR-Spektroskopie und GC-Massenspektrometrie analysierten Rohprodukt kein iodofluoriertes Produkt zu erkennen war.

Auch die durch Sonogashira-Kupplung aufgebauten trägergebundenen Alkine reagierten neben der Fluorierung an der Stelle des Dithian-Linkers mit ihrer Mehrfachbindung mit einem Äquivalent NIS/HF. Durch vicinale Iodofluorierung der Dreifachbindung wurden selektiv die 1-Fluor-2-iodolefine **20a** und **20b** erhalten. Diese Beobachtungen zur Reaktivität von Doppel- und Dreifachbindungen in Gegenwart von Halogenkationen und Fluoridquellen stimmen mit früheren

Berichten überein.^[13] Bedingt durch Überreste an Palladiumkatalysator aus der vorhergehenden Stufe waren die Reinheiten der Rohprodukte bei den Kreuzkupplungen generell etwas niedriger als bei der Amidbildung (etwa 50–60%), sie ließen sich jedoch durch Filtration über Kieselgel leicht reinigen.

An einem Dithian-Linkersystem ergibt sich auch die vielversprechende Möglichkeit einer Umpolung des Carboxyl-Kohlenstoffatoms.^[14] Solche Umsetzungen sind an der festen Phase vergleichsweise schwierig und bislang in nur wenigen Beispielen dokumentiert.^[15]

Dazu wurde 4-*tert*-Butylbenzaldehyd als Dithian **9a** an den Träger gebunden, mit *n*-Butyllithium in THF deprotoniert und schließlich mit Butylbromid (**21**) alkyliert. Das fluoriierte Produkt **22** wurde in 16% Ausbeute über vier Stufen erhalten (Schema 5). Außerdem wurde als Beispiel zum Aufbau von C-C-Doppelbindungen ein trägergebundenes 4-Acetylacetophenon (**9h**) in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion erfolgreich mit Triethylphosphonoacetat (**23**) unter Verwendung von KHMDS und [18]Krone-6 umgesetzt. Durch den elektronenziehenden Carboxysubstituenten ist die Doppelbindung stabil unter den Abspaltungsbedingungen. Das *gem*-difluorierte Acrylat **24** konnte in 21% Ausbeute über vier Stufen erhalten werden.



Schema 5. Umpolung am Dithian-Linker oder HWE-Reaktion mit anschließender Abspaltung: a) **9a**, *n*BuLi, THF, $-50 \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 4 h, dann **21**, $-50^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 15 h; b) **9h**, **23**, KHMDS, [18]Krone-6, THF, $-78 \rightarrow 40^\circ\text{C}$, 15 h; c) NIS, HF/Py, $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 3 h.

Somit wurde erstmals ein Linkersystem entwickelt, das es ermöglicht, Fluorsubstituenten im Abspaltungsschritt in die Zielverbindungen einzuführen. Der Dithian-Linker erwies sich als kompatibel mit unterschiedlichen wichtigen Reaktionen und hat somit ein großes Potenzial für die organische Synthese einer großen Anzahl potenzieller fluorierter Wirkstoffstrukturen. An der Ausweitung auf andere Linker wird derzeit gearbeitet.

Eingegangen am 6. Mai 2008,
veränderte Fassung am 27. Juni 2008
Online veröffentlicht am 15. September 2008

Stichwörter: Alkylfluoride · Dithian-Linker · Festphasensynthesen · Fluorierungen · Kombinatorische Chemie

- [1] J. Fried, P. A. Diassi, R. M. Palmers, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4249–4256.
- [2] a) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881–1887; b) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2006**, 84(23), 15–24; c) C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 303–319; d) K. C. Lowe, R. L. Powell, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 1–94.
- [3] A. Humphreys, *Med. Ad. News* **2007**, 13.
- [4] a) H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, 5, 637–643; b) P. Jeschke, *ChemBioChem* **2004**, 5, 570–589; c) J. F. Liebman, A. Greenberg, J. W. R. Dolbier, *Fluorine-Containing Molecules: Structure, Reactivity, Synthesis, and Applications*, VCH, New York, **1988**; d) R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1998**, 87, 1–17; e) D. O'Hagan, H. S. Rzepa, *Chem. Commun.* **1997**, 645–652; f) F. D. M. Ismail, *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 27–33.
- [5] D. B. Harper, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **1999**, 100, 127–133.
- [6] a) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2579–2586; b) Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Synlett* **2006**, 1467–1478; c) L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4530–4533; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4359–4362; Überblick: d) M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 218–234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 214–231; e) M. Schlosser, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5558–5572; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5432–5446; f) J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 975–996.
- [7] a) A. D. Allen, F. Shahidi, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2516–2518; b) H. Matsutani, H. Poras, T. Kusumoto, T. Hiyama, *Chem. Commun.* **1998**, 1259–1260.
- [8] Es gibt zahlreiche Linker, die durch Fluorid gespalten werden, jedoch wird bei keinem dieser Systeme auch ein Fluorsubstituent in die Zielstrukturen eingeführt. Siehe z. B.: a) R. Ramage, C. A. Barron, S. Bielecki, D. W. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4105–4108; b) M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6006–6007; c) M. Wagner, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 315–319; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 317–321.
- [9] a) J. Kollonitsch, S. Marburg, L. M. Perkins, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3107–3111; b) S. C. Sondej, J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3508–3513; c) C. York, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Tetrahedron* **1996**, 52, 9–14; d) K. C. Nicolaou, R. Dolle, D. Papahatjis, J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4189–4192; e) M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Synlett* **1991**, 909–910; f) S. Furuta, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 805–819; g) D. P. Matthews, J. P. Whitten, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4861–4864; h) T. Fuchigami, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7190–7192.
- [10] R. Singh, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1190–1197.
- [11] P. Grice, A. G. Leach, S. V. Ley, A. Massi, D. M. Mynett, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 491–495.
- [12] a) C. M. Huwe, H. Künzer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 683–686; b) ein Beispiel für einen photolabilen Dithian-Linker: H. B. Lee, S. Balasubramanian, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3454–3460.
- [13] G. A. Olah, J. T. Welch, Y. D. Vankar, M. Nojima, I. Kerekes, J. Olah, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3872–3881.
- [14] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1134–1135.
- [15] a) V. Bertini, F. Lucchesini, M. Porci, A. De Munno, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4839–4842; b) Übersicht: N. Ljungdahl, K. Bromfield, N. Kann, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 278, 89–134. Beispiele für wegweisende metallorganische Reaktionen an festen Trägern: c) L. Boymond, M. Rottländer, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1801–1803; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1701–1703; d) C. Milburn, R. R. Milburn, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2005**, 7, 629–631.