

Ketensynthesen und -reaktionen

Ketene in der Polymer-unterstützten Synthese

Adel Rafai Far*

Stichwörter:

Festphasensynthesen · Heterocyclen · Kombinatorische Chemie · Reaktive Zwischenstufen · Syntheseplanung

Die Ketenchemie hat sich seit ihrer Einführung zu einer einzigartigen und anerkannten Methode für nützliche Umwandlungen in der konventionellen organischen Synthese entwickelt. Deshalb überrascht es nicht, dass kombinatorisch arbeitende Chemiker bald nach ihrer Abkehr vom Bereich der Peptid- und Peptoidbibliotheken hin zu Bibliotheken kleiner Moleküle die Vorteile der Ketenchemie für ihre eigenen Synthesebelange suchten. Die Fähigkeit dieser vielseitigen Moleküle zur Reaktion mit Nucleophilen und zur Teilnahme an Cycloadditionen und Cyclokondensationen wurde zur Synthese diverser Heterocyclen eingesetzt und mit den Vorteilen der schnellen Reinigung in der Polymer-unterstützten Synthese kombiniert. Dabei konnte die Vielseitigkeit dieser Chemie durch die Einbeziehung verschiedener Ketenarten und Herstellungsmethoden unterstrichen werden. Für die Nutzung der neuesten Entwicklungen der Ketenchemie beim Aufbau von Bibliotheken kleiner Moleküle spricht, dass man den Einfluss der „Zerbrechlichkeit“ dieser manchmal instabilen Moleküle auf Reaktionen an festen Trägern jetzt besser versteht.

1. Einleitung

Seit Staudinger 1905 die Herstellung von Diphenylketen beschrieben hat, spiegelt die Ketenchemie den Fortschritt in der organischen Synthese wider.^[1] Die besondere Fähigkeit dieser empfindlichen und im Allgemeinen instabilen Verbindungen zu [2+2]-Cycloadditionen verschaffte ihnen eine herausragende Stellung in der Synthese.^[2]

Mit der zunehmenden Bedeutung der kombinatorischen Synthese wurden Festphasen-unterstützte Syntheseverfahren immer wertvoller.^[3] Die Notwendigkeit, effiziente Methoden zur Synthese strukturell verschiedener Moleküle auf Trägermaterialien zu liefern, ließ die Details der Ketenchemie in neuem Licht erscheinen, besonders als sich das Interesse kombinatorisch arbeitender Chemiker der Erstellung von Bibliotheken kleiner Moleküle zuwandte.

1.1. Anwendung der Ketenchemie in der Festphasensynthese

Ketene haben die typischen Eigenschaften instabiler Substanzen: Sie reagieren mit Elektrophilen, Nucleophilen und freien Radikalen und sind folglich empfindlich gegen Wasser und Sauerstoff. Fehlen andere Reaktionspartner, können einfache Ketene dimerisieren und/oder oligomerisieren. Daraus folgt, dass ein Reagens nur dann erfolgreich mit einem Keten umgesetzt werden kann, wenn diese Reaktion schneller oder zumindest ähnlich schnell wie die Zerfallsreaktionen abläuft.

Prinzipiell sollte es durch den Einsatz von Trägermaterialien möglich sein, jede solche Reaktion vollständig ablaufen zu lassen, indem das Keten in hohem Überschuss eingesetzt wird. In der Praxis wird jedoch häufig, besonders bei unlöslichen Trägern, ein Rückgang der Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet, der aus dem Zweiphasensystem resultiert.^[4] Dadurch kann die Produktbildung drastisch behindert und sogar unerheblich werden. Unter diesem Gesichtspunkt sind reaktive, Träger-gebundene Reagentien im Allgemeinen die beste Wahl für die Polymer-unterstützte Synthese mit Ketenen. Weniger reaktive Reagentien könnten durch den Einsatz von löslichen Trägern und/oder stabileren Dialkyl- oder Silylketenen ausgeglichen werden. Glücklicherweise haben diese Einschränkungen bei der Übertragung der Ketenchemie aus der Lösung auf die Festphase den Einsatz dieser vielseitigen Verbindungen in der Festphasensynthese nicht verhindert.

[*] Dr. A. Rafai Far
GlycoDesign Inc.
480 University Avenue
Toronto, ON M5G 1V2 (Kanada)
Fax: (+1) 416-593-8988
E-mail: afar@glycodesign.com

2. Reaktionen von Ketenen mit polymergebundenen Reagentien

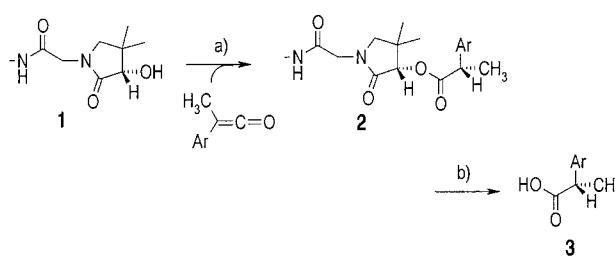
Der Idealfall für die Praxis ist die Zugabe des Ketens zum Träger, da so diese empfindlichen Reagentien in großem Überschuss eingesetzt werden können, um eine vollständige Umsetzung zu erreichen. Es gibt zahlreiche Beispiele für die Anwendung von Ketenen in Umsetzungen mit polymergebundenen Reagentien, die entsprechend der Methode, mit der diese instabilen Verbindungen hergestellt werden, klassifiziert werden können.

2.1. Dehydrohalogenierung von Säurehalogeniden

2.1.1. Veresterung

Die Erzeugung von Ketenen aus einem Säurehalogenid durch basenvermittelte Eliminierung von Halogenwasserstoff ist wahrscheinlich die einfachste und gebräuchlichste Methode. So ist die Umsetzung einer Säure über das Säurechlorid zum Keten und dessen anschließende Reaktion mit einem chiralen Alkohol eine der ältesten stereoselektiven Reaktionen. Dabei entsteht an der α -Position des Säurederivats ein neues chirales Zentrum.^[5]

Dieser Ansatz wurde auf den Festphasen-gebundenen Alkohol **1** übertragen (Schema 1).^[6] Der Alkohol reagiert mit einem Arylmethylketen zum Ester **2**, der anschließend in sehr hoher Ausbeute ($> 99\%$) und akzeptabler Enantiomerenreinheit ($ee > 80\%$) zur chiralen Säure **3** verseift wird. Bei der Verseifung wird der polymergebundene chirale Alkohol wieder freigesetzt und kann ohne Effizienzverlust erneut verwendet werden.



Schema 1. a) Et₃N, THF; b) LiOH, H₂O, THF.



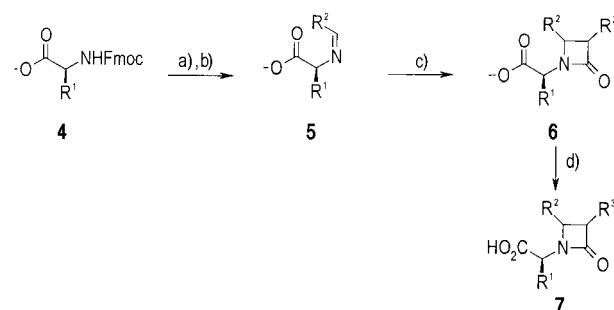
Adel Rafai Far, 1972 im Iran geboren, erhielt seinen B.Sc. in Biochemie von der McGill University. Nach seinem M.Sc.-Abschluss bei Prof. T. H. Chan an der gleichen Universität promovierte er 2000 an der University of Toronto bei Prof. T. T. Tidwell über die Synthese und Anwendung von polymergebundenen Ketenen und Allenen. Als Postdoktorand bei Prof. J. Rebek, Jr. (Scripps, La Jolla) befasste er sich vor allem mit der Immobilisierung von großen Wirtmolekülen auf polymeren Trägern. Seit 2002 arbeitet er bei GlycoDesign Inc., einem Unternehmen, das sich auf die Entwicklung von Arzneimitteln für die Behandlung von Krebs, Herz-Kreislauf- und chronischen Entzündungserkrankungen konzentriert.

Seit 2002 arbeitet er bei GlycoDesign Inc., einem Unternehmen, das sich auf die Entwicklung von Arzneimitteln für die Behandlung von Krebs, Herz-Kreislauf- und chronischen Entzündungserkrankungen konzentriert.

2.1.2. Die Staudinger-Reaktion

Angesichts der Bedeutung von β -Lactamen in der medizinischen Chemie ist es nicht überraschend, dass die Staudinger-Reaktion vielfach bei Polymer-unterstützten Synthesen eingesetzt wird. Die Staudinger-Reaktion, einer der Eckpfeiler der Ketenchemie, ist die [2+2]-Cycloaddition eines Ketens an ein Imin zu einem β -Lactam, wobei das Keten in situ aus einem Säurechlorid und einer Aminbase hergestellt wird.^[7]

Gallop und Mitarbeiter nutzten in einer wegweisenden Arbeit ein mit einer Fmoc-geschützten Aminosäure beladenes Sasrin-Harz als Ausgangssubstanz **4** (Schema 2).^[8] Nach dem Entschützen erhält man ein freies primäres Amin, das in

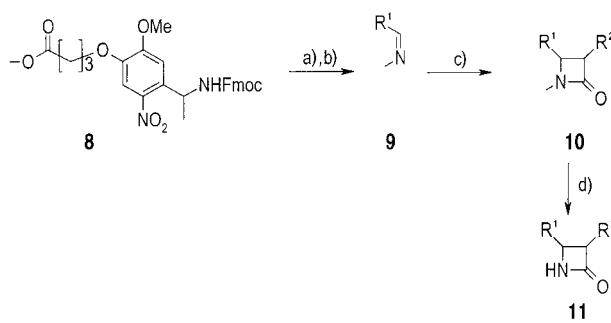


Schema 2. a) 30% Piperidin in NMP; b) R^2CHO , $HC(OMe)_3$, CH_2Cl_2 ; c) R^3CH_2COCl , Et₃N, CH_2Cl_2 ; d) 3% CF_3COOH in CH_2Cl_2 . Fmoc = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, NMP = N-Methylpyrrolidon. R^1 = Alkyl, R^2 = Alkyl, Aryl, R^3 = Alkyl, O-Alkyl, O-Aryl, N-Phthalimidoyl.

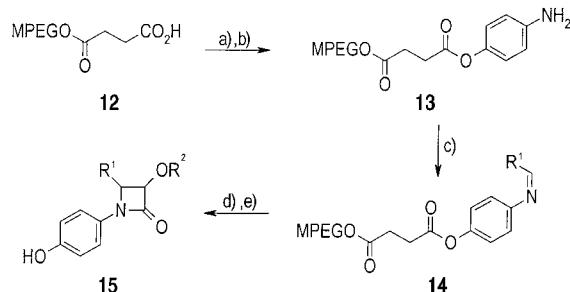
Gegenwart von Trimethylorthoformiat (als Trocknungsmit tel) mit Aldehyden zu den gewünschten polymergebundenen Iminen **5** umgesetzt werden kann. Diese reagieren anschließend in Gegenwart von Triethylamin mit Säurechloriden zu den polymergebundenen β -Lactamen **6**, die mit CF_3COOH in guten Ausbeuten (58–97 %) vom Harz abgespalten werden können. Die polymergebundenen Lactame können, bei Verwendung geeigneter funktionierter Aldehyde, mit Suzuki- und Heck-Kupplungsreaktionen weiter derivatisiert werden, um die entsprechenden Imine herzustellen.^[9] Die geringer substituierten β -Lactame **11** können in gleicher Weise mit dem photolabilen Harz TentaGel B (Ausgangssubstanz **8**, Schema 3) hergestellt werden.

Weiterhin wurde die durch chirale Ketene und Imine bedingte Stereoselektivität des Verfahrens untersucht.^[10] In beiden Fällen wurde nur die Bildung von *cis*-Diastereomeren beobachtet. Die Diastereoselektivitäten der erhaltenen β -Lactame lagen im Bereich von 8:1 bis über 25:1 bei Verwendung eines Ketens mit einer chiralen Oxazolidinon-Einheit und im Bereich von 2:1 bis über 25:1 bei Verwendung von chiralen Aldehyden zur Erzeugung der Imine. Diese Methode zur Synthese von β -Lactamen wurde auf Polyethylen glycolmonomethylether (Kürzel: MPEGOH, $M_w = 5000 \text{ g mol}^{-1}$) als löslichen Träger erweitert (Schema 4).^[11]

In allen bisherigen Beispielen wurde die Imin-Zwischenstufe aus einem polymergebundenen Amin hergestellt. Es ist jedoch auch möglich, sie aus einem polymergebundenen

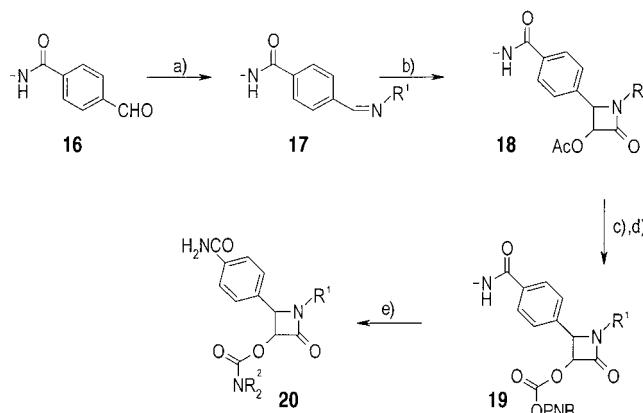


Schema 3. a) 30% Piperidin in NMP; b) $R^1\text{CHO}$, $\text{HC}(\text{OMe})_3$, CH_2Cl_2 ; c) $R^2\text{CH}_2\text{COCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; d) $h\nu$ (365 nm), DMSO. $R^1 = \text{Alkyl, Alkenyl}$, $R^2 = N\text{-Phthalimidoyl}$.



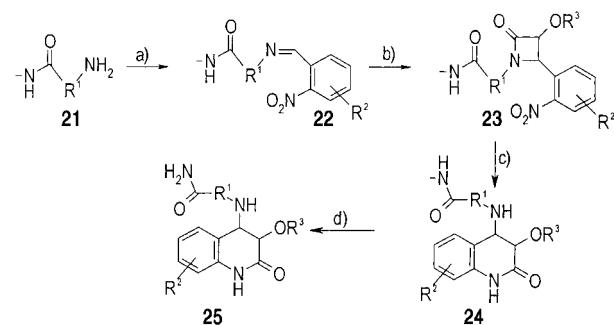
Schema 4. a) $4\text{-CbzNH(C}_6\text{H}_4\text{)OH}$, DCC, DMAP; b) H_2 , Pd/C ; c) $R^1\text{CHO}$, 90°C ; d) $R^2\text{OCH}_2\text{COCl}$, $R^3\text{N}$, CH_2Cl_2 ; e) H_2SO_4 , MeOH , 60°C . Cbz = Carbobenzoxy, DCC = Dicyclohexylcarbodiimide, DMAP = 4-Dimethylaminopyridine. $R^1 = \text{Alkyl, Aryl}$, $R^2 = \text{Benzyl, Phenyl}$.

Aldehyd **16** zu generieren (Schema 5).^[12] Hier wurde Acetoxyceten eingesetzt, was weitere Modifikationen der Produkte **18** zu Carbamaten **20** ermöglichte. Dieser Ansatz liefert ebenfalls ausschließlich die *cis*-Diastereomere der Lactame. Basierend auf dieser Chemie wurden enantiomerenangereichte β -Lactame aus einer polymergebundenen Variante von Garners Aldehyd synthetisiert.^[13]



Schema 5. a) $R^1\text{NH}_2$, 4-Å-Molekularsieb oder $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$; b) $\text{AcOCH}_2\text{COCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; c) K_2CO_3 , MeOH , CH_2Cl_2 ; d) $p\text{-Nitrophenylchloroformiat}$, DIPEA, CH_2Cl_2 ; e) $R^2\text{NH}$, CH_2Cl_2 ; f) 3% CF_3COOH , CH_2Cl_2 . DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin; PNB = *p*-Nitrophenyl. $R^1 = \text{Aryl, Alkyl}$, $R^2 = \text{Alkyl}$.

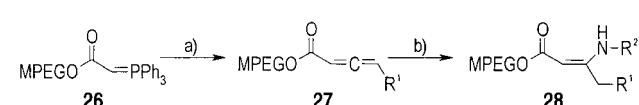
β -Lactame sind nicht nur als Zielverbindungen interessant, sondern auch als Zwischenstufen zur Herstellung anderer Produkte. Dies wurde durch die Verwendung von substituierten *o*-Nitrobenzaldehyden zur Synthese der an ein 4-Methylbenzhydrylamin(MBHA)-Harz gebundenen Imine **22** demonstriert (Schema 6).^[14] Nach der Bildung der β -Lactame **23** werden die Nitrogruppen mit Zinn(II)-chlorid reduziert. Die gebildeten Aniline öffnen den Vierring und ergeben, nach Abspaltung vom Harz, die Dihydrochinolinone **25** in ausgezeichneter Ausbeute (68–100%) und in einer Reinheit von über 85%.



Schema 6. a) Substituierter *o*-Nitrobenzaldehyd, Na_2SO_4 , CH_2Cl_2 ; b) $R^3\text{OCH}_2\text{COCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; c) SnCl_2 , DMF; d) HF/Anisol (95:5). $R^1 = \text{Arylen, Alkandiyl}$, $R^2 = \text{O-Alkyl, Halogen}$, $R^3 = \text{Aryl, Acetyl}$.

2.1.3. Reaktion mit Wittig-Reagentien

Die Umsetzung von Ketenen mit stabilisierten Wittig-Reagentien ist eine bekannte und effiziente Methode zur Synthese von Allenen. Die mangelnde Reaktivität von stabilisierten Wittig-Reagentien auf unlöslichen Polymerträgern wirkt sich jedoch extrem nachteilig auf die Festphasenunterstützte Durchführung dieser Reaktion aus. Die Verwendung des löslichen Trägers MPEGOH hingegen ergibt eine sehr wirksame Methode zur Polymer-unterstützten Synthese von Allencarboxylaten **27** (Schema 7).^[15] Diese können weiter in polymergebundene Enamine **28**, für die Synthese von Heterocyclen wesentliche Reagenzien, überführt werden.

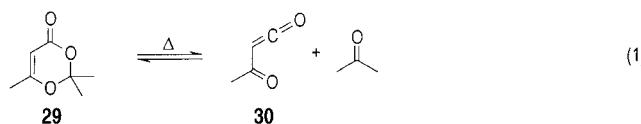


Schema 7. a) $R^1\text{CH}_2\text{COCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) $R^2\text{NH}_2$, CH_2Cl_2 . $R^1 = \text{Aryl, Alkyl}$, $R^2 = \text{Alkyl}$.

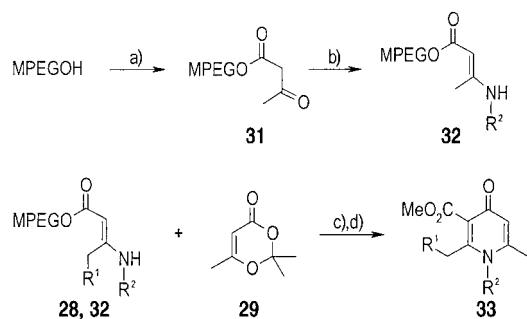
2.2. Thermische Zersetzung von Ketenvorstufen

2.2.1. 4H-1,3-Dioxin-4-one

Bei der einer Retro-Diels-Alder-Reaktion ähnlichen thermischen Zersetzung von 2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on (Diketen-Aceton-Addukt **29**) wird effektiv Acetylketen (**30**) gebildet [Gl. (1)].^[16]



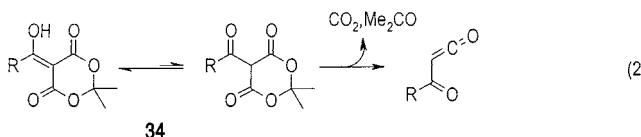
Acetylketen (30) kann mit MPEGOH abgefangen werden, wobei das Acetacetat 31 entsteht, welches mit primären Aminen in Gegenwart eines Trocknungsmittels zu den Enaminen 32 weiterreagiert (Schema 8).^[17] Weiterhin kann Acetylketen in Cyclo kondensationen mit den Enaminen 28 oder 32 4-Pyridone 33 bilden.^[15,17]



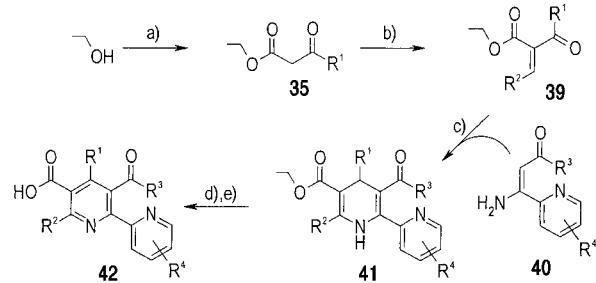
Schema 8. a) 29, PhMe, 130°C (Badtemperatur); b) $R^2\text{NH}_2$, $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, CH_2Cl_2 ; c) PhMe, 130°C (Badtemperatur), wiederholen; d) KCN , MeOH , DMF , 60°C. $R^1 = \text{Alkyl, Aryl}$, $R^2 = \text{Alkyl}$.

2.2.2. Acyierte Meldrumsäure

Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion) reagiert mit aliphatischen Acylchloriden in Gegenwart von Pyridin in hoher Ausbeute zu den Acylderivaten 34^[18], ohne dass eine chromatographische Reinigung erforderlich wäre. Diese Reagentien bilden aufgrund ihrer thermischen Zersetbarkeit leicht Acylketene und sind wegen ihrer, im Gegensatz zur zeitaufwändigen Funktionalisierung von 4H-1,3-Dioxin-4-onen, einfachen Herstellung sehr populär geworden [Gl. (2)]. Die Fähigkeit dieser Ketene, mit Nucleophilen zu für die Heterocyclenchemie interessanten 1,3-Dicarbonylverbindungen zu reagieren, wurde vielfach genutzt.



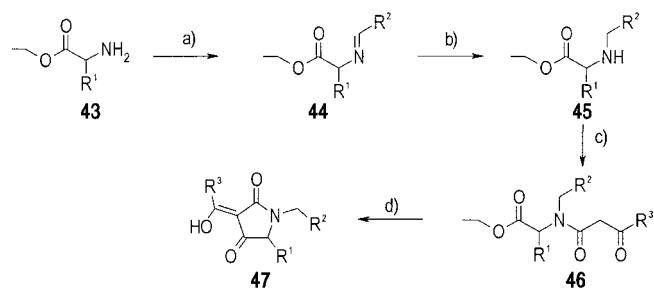
Schema 9. a) Acyliertes Meldrumsäure-Derivat 34, PhH (unter Rückfluss); b) R^2X , TBAF , THF ; c) PhHNHN_2 , THF , $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$; d) CF_3COOH , MeCN . TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid. R^1 , $R^2 = \text{Alkyl}$.



Schema 10. a) Acyliertes Meldrumsäure-Derivat 34, PhMe , 70°C; b) R^2CHO , Piperidin, $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, DMF , 65°C; c) 40, $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, DMF , 80°C; d) CAN, DMA; e) 3% CF_3COOH in CH_2Cl_2 . CAN = Cer(IV)-ammoniumnitrat, DMA = Dimethylamin. $R^1 = \text{Aryl}$, $R^2 = \text{Alkyl}$, $R^4 = \text{Alkyl, O-Alkyl, Halogen}$.

Aldehyden Knoevenagel-Reaktionen eingehen und in anschließenden Hantzsch-Kondensationen mit Enaminen Di hydroropyridine bilden. Diese können vor der Abspaltung vom Harz aromatisiert werden (Schema 10).^[20] Im gezeigten Beispiel wurden mit dieser Methode die 2,2'-Bipyridine 42 in 47–79% Ausbeute und 70–85% Reinheit hergestellt.

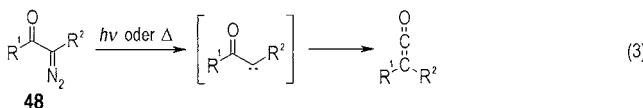
Die polymergebundenen Amine 45, die durch reduktive Aminierung aus den polymergebundenen Aminosäuren 43 gewonnen wurden, reagierten ebenfalls mit den acylierten Meldrumsäure-Derivaten 34; es entstanden die β -Ketoamide 46 (Schema 11),^[21,22] die unter Abspaltung vom Harz intramolekular cyclisierten und 3-Acyltetramsäuren 47 (Tetram säre = 2,4-Pyrrolidindion) in mäßigen Ausbeuten (11–61 %), aber ausgezeichnete Reinheit (80–100 %) ergaben.



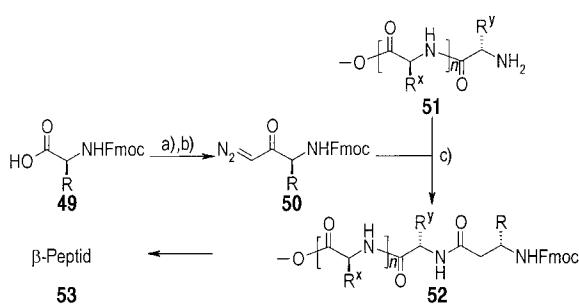
Schema 11. a) R^2CHO , $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, wiederholen; b) NaCnBH_3 , DMF , AcOH , wiederholen; c) acyliertes Meldrumsäure-Derivat 34, PhMe , 120°C; d) 30% DIPEA, Dioxan, 80°C. R^1 , $R^3 = \text{Alkyl}$, $R^2 = \text{Aryl}$.

2.3. Wolff-Umlagerungen

Thermische oder photochemische Wolff-Umlagerungen sind bekannte Methoden zur Synthese von Ketenen. Sie basieren auf dem Zerfall von Diazoketonen **48** [Gl. (3)].^[23]



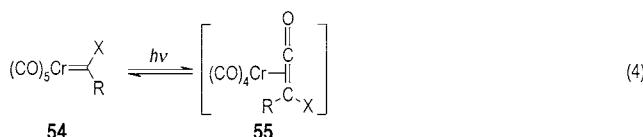
Dieses Prinzip wird bei der Arndt-Eistert-Homologisierung genutzt, bei der die Kohlenstoffkette einer Carbonsäure um eine Methylengruppe verlängert wird.^[24] Mit dieser Methode konnten durch Verlängerung der Hauptkette von α -Aminosäuren enantiomerreine β -Aminosäure-Derivate hergestellt werden. In Peptide (die β -Peptide) eingebaut, bewirken diese Aminosäuren ungewöhnliche Eigenschaften, speziell eine Vielzahl von sehr stabilen Sekundärstrukturen.^[25] β -Peptide können mit konventionellen Peptidkuppungsmethoden aus den β -Aminosäuren hergestellt werden. Alternativ kann die Synthese direkt auf einem festen Träger erfolgen. Dabei reagieren durch Wolff-Umlagerung synthetisierte Ketene mit der endständigen Aminogruppe eines Peptids. Das Peptid wird unter Verwendung des Wang-Harzes oder von 2-Chlortriptyl-Harz in Gegenwart von Silberbenzoat als Mediator synthetisiert (Schema 12).^[26,27] Mit dieser Methode kann mehr als eine β -Aminosäure in das Peptid eingeführt werden und es kann sogar vollständig aus diesen Aminosäuren bestehen.



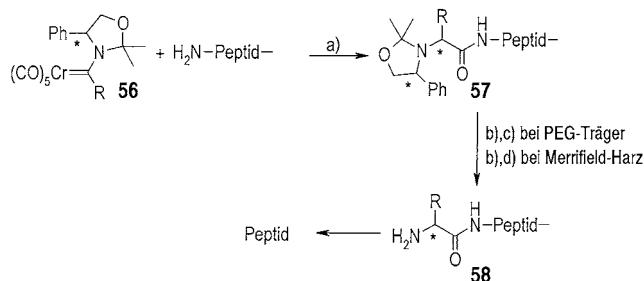
Schema 12. a) $i\text{BuOCOCl}$, NMM, THF; b) CH_2N_2 , Et_2O ; c) AgOBz , NMM, THF, 0°C . NMM = N -Methylmorpholin. R^x , R^y = Aminosäureseitenkette.

2.4. Photolyse von Chrom-Carben-Komplexen

Die Bestrahlung von Chrom-Carben-Komplexen **54** führt wahrscheinlich zur Bildung von kurzlebigen Chrom-Keten-Komplexen **55**.^[28] Wenn diese Komplexe nicht anderweitig abgefangen werden, reagieren sie zurück zum Carbenkomplex [Gl. (4)].



Werden die ein chirales Auxiliar enthaltenden Chrom-Aminocarben-Komplexe **56** in Gegenwart von Aminosäureestern photolysiert, bilden sich in guter Ausbeute (60–88 %) und Diastereoselektivität (80–96 %) Dipeptide (Schema 13).^[29] Diese Methodik ermöglicht die Einführung von



Schema 13. a) $h\nu$, CO (350 kPa), THF; b) 1 N HCl, MeOH oder Dioxan; c) H_2 (50 psi), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$; d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , MeOH, anschließend 1 N HCl. PEG = Polyethyleneglycol. R = Alkyl.

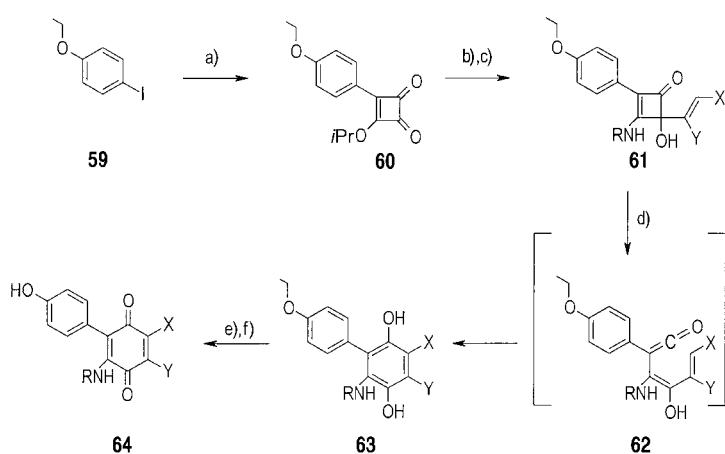
nichtproteinogenen (nichtnatürlichen) α -Aminosäuren in Peptide (Schema 13). Das Prinzip wurde sowohl bei der Festphasen-Peptidsynthese^[30] als auch bei der Synthese von Peptiden auf löslichen Polyethylenglycolträgern^[31] angewendet. Auch wenn die mäßigen Ausbeuten gegen eine Anwendung bei der Synthese von großen Peptiden sprechen, ist die Methode sicherlich für das Wirkstoffdesign von Interesse, da hier kleine Peptide die Norm sind.

3. Polymergebundene Ketene

Wie bereits angemerkt, sind die meisten Ketene wegen ihrer Instabilität sehr empfindliche Substanzen. Dies hat jedoch Untersuchungen zum Einsatz von polymergebundenen Ketenen bei der Synthese von Bibliotheken kleiner Moleküle nicht verhindert. Solche Ketene werden in zwei Hauptkategorien eingeteilt: reaktive Ketene für intramolekulare Reaktionen und stabile Ketene für intermolekulare Reaktionen.

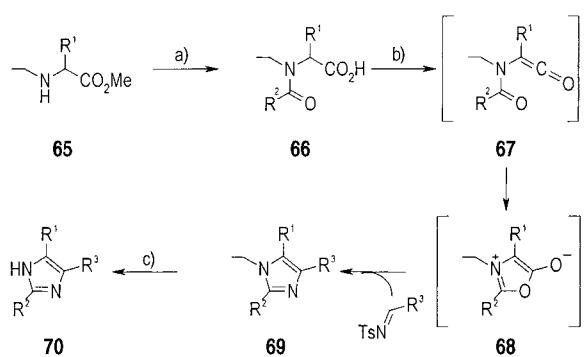
3.1. Intramolekulare Reaktionen

Bei der Smith-Hoehn-Elektrocyclisierung werden Phenoole über ein instabiles Dienylketen aus einem geeignet derivatisierten Cyclobutenon gebildet. Diese Reaktion wurde in den letzten Jahren vielfältig verwendet.^[32] Ein Beispiel hierfür ist das aus Quadratsäure und dem 4-Iodphenylether des Wang-Harzes hergestellte polymergebundene Cyclobutendion **60** (Schema 14).^[33] Es wurde nacheinander mit einem Amin und einer Alkenyllithium-Verbindung zu den Cyclobutenonen **61** umgesetzt, welche beim Erhitzen unter Rückfluss in Toluol durch elektrocyclische Ringöffnung zu den polymergebundenen Ketenen **62** reagierten. Diese cyclisierten zu den Hydrochinonen **63**, aus denen durch Oxidation mit Luft und Umsetzung mit CF_3COOH nach chromatographischer Reinigung in eher geringen Ausbeuten (0–53 %) die Chinone **64** erhalten wurden.



Schema 14. a) Isopropyl(tributylzinn)quadrat, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, CuI, DMF oder $n\text{BuLi}$, danach Diisopropylquadrat und anschließend HCl in CH_2Cl_2 ; b) RNH_2 , THF, 30 min; c) Vinyllithium, -78°C ($X-\text{CH}=\text{CH}-Y = \text{Heterocyclic}$); d) PhMe, unter Rückfluss; e) Oxidation mit Luft; f) 20% CF_3COOH in CH_2Cl_2 , R=Alkyl.

(Acylamino)ketene cyclisieren zu interessanten zwitterionischen Heterocyclen, bekannt als Münchnone, die wegen ihrer Fähigkeit zur Selbstkondensation instabil sind. Bilodeau und Cunningham nutzten die Cyclokondensation von Münchnonen mit Tosyliminen für den Aufbau von Imidazol-Bibliotheken (Schema 15).^[34] Die polymergebundenen Münchnone **68** wurden aus den acylierten Aminosäuren **66**



Schema 15. a) R^2COCl , DIPEA, CH_2Cl_2 , danach KOH, Dioxan/ H_2O ; b) EDC, CH_2Cl_2 , 24–48 h, danach R^3CHNTs ; c) 90% CF_3COOH in H_2O , 1 h, danach AcOH, 100°C . EDC=3-(3-Dimethylaminopropyl)-1-ethylcarbodiimid. $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Aryl}$, $\text{R}^3 = 3-, 4\text{-Pyridyl}$.

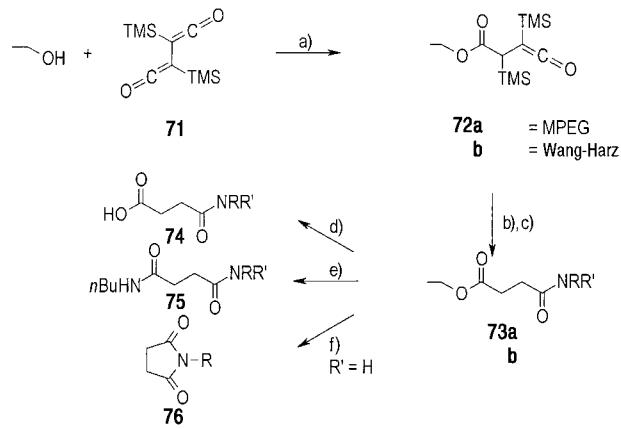
über Dehydratisierung zu den Ketenen **67** erhalten. Nach den Kondensationsreaktionen und dem Entfernen der meisten polymergebundenen Verunreinigungen durch Waschen mit CF_3COOH (90% in H_2O) wurden die polymergebundenen Imidazole **69** mit einer Reinheit größer 95% vom Harz abgespalten.

3.2. Stabile polymergebundene Ketene

Angesichts der Reaktivität von Ketenen ist nicht prinzipiell zu erwarten, dass polymergebundene Ketene besonders nützlich sind, da sich Nebenreaktionen negativ auf die Bildung von Produkten hoher Reinheit auswirken. Stabilisierte Ketene könnten jedoch, genau wie andere weniger

reaktive Cumulene, speziell bei Reaktionen mit Nucleophilen Anwendung finden.

Hierfür wurden die besonders stabilen silylierten Ketene verwendet. Die erste Ketengruppe des Bisketens **71** reagiert sehr leicht. Die Reaktivität der verbleibenden Ketengruppe ist jedoch um Größenordnungen geringer.^[35] So ergibt die basenvermittelte Reaktion von **71** mit MPEGOH oder dem Wang-Harz die reinen polymergebundenen Ketene **72a** bzw. **b** (Schema 16).^[17,36] Diese polymergebundenen Ketene wurden zur Immobilisierung von Aminen in Form ihrer Succinimidester **73** eingesetzt. Nach der Desilylierung können die Amine als Bernsteinsäuremonoamide **74**, Bernsteinsäurediamide **75** oder Succinimide **76** freigesetzt werden. Bei der Reaktion mit Alkoholen kommt es jedoch zu Konkurrenzreaktionen mit H_2O , was nach der Abspaltung vom Harz zu einer zunehmenden Alkoholmenge übereinstimmend mit einer zunehmenden Menge an Bernsteinsäureanhydrid führt.^[36]

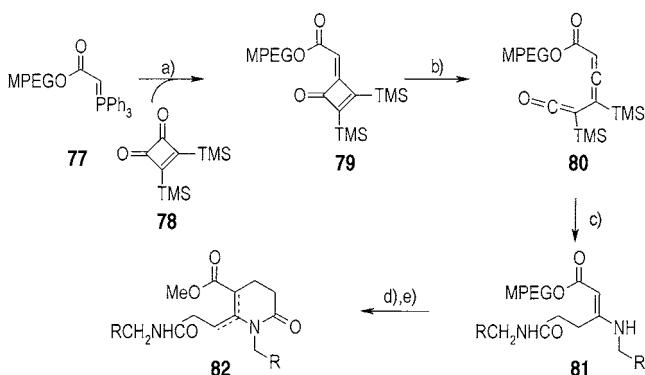


Schema 16. a) Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) $\text{RR}'\text{NH}_2$, CH_2Cl_2 ; c) TBAF, THF, AcOH; d) für **73b**: CF_3COOH , CH_2Cl_2 , H_2O ; e) für **73a**: $n\text{BuNH}_2$, PhMe; f) für **73a**: KCN , MeOH , DMF, $\text{R}', \text{R}' = \text{Aryl, Alkyl}$.

Diese Experimente beweisen die Eignung von polymergebundenen silylierten Ketenen als Reagenzien. Solche Ketene können alternativ direkt auf dem Polymer synthetisiert werden. So können Allenylketene effizient durch photochemische Ringöffnung von Methylenecyclobutenonen erzeugt werden.^[37] Das Wittig-Reagens **77** mit MPEGOH als Träger wurde mit 3,4-Bis(trimethylsilyl)cyclobut-3-en-1,2-dion (**78**) zum polymergebundenen Methylenecyclobutenon **79** umgesetzt (Schema 17).^[15,36] Photolytische Ringöffnung ergab das stabile polymergebundene silylierte Allenylketen **80**, das mit Aminen zu den Enaminen **81** umgesetzt wurde, aus denen durch Aza-Anellierung die δ -Lactame **82** erhalten wurden.

4. Ketene in der Polymer-unterstützten Synthese

Die organische Festphasensynthese ist als Methode zur Herstellung von großen Bibliotheken unschlagbar, doch ihre Entwicklung ist ziemlich zeitaufwändig. Eine brauchbare



Schema 17. a) CH_2Cl_2 ; b) $h\nu$ (350 nm), CH_2Cl_2 ; c) RCH_2NH_2 , CH_2Cl_2 ; d) Acryloylchlorid, Imidazol, THF, Rückfluss; e) KCN , MeOH , DMF .
 $\text{R} = \text{Alkyl}$.

Alternative ist die Modifizierung löslicher Substrate durch polymergebundene Reagentien und Afbangreagentien.^[38] Bei dieser Technik können alle gängigen analytischen Methoden, wie NMR-Spektroskopie und Dünnschichtchromatographie, zur Optimierung der Reaktionsbedingungen genutzt werden, was zu einer Verkürzung der Entwicklungszeit führt.

Die Verwendung von stabilen Ketenen für die Polymerunterstützte Synthese der entsprechenden enantiomerenreichen Säuren über die asymmetrische Veresterung eines immobilisierten chiralen Alkohols wurde bereits vorgestellt (Schema 1). Nach einem ähnlichen Prinzip wurden chirale Verbindungen mit mehreren tertiären Aminogruppen, aus Chinarindenalkaloiden, Prolinol, Ephedrin und (5*S*)-1-Azabicyclo[3.1.0]hexan, als Katalysatoren für die Veresterung von Methanol mit Methylphenylketen zu Methyl-2-phenylpropionat in moderaten Ausbeuten verwendet.^[39]

Dennoch wird das Keten idealerweise aus polymergebundenen Reagentien hergestellt. Dabei ist, wie bereits gezeigt, die Dehydrohalogenierung von Acylhalogeniden wahrscheinlich die gebräuchlichste Methode zur Synthese reaktiver Ketene. Lectka und Mitarbeiter haben ein Verfahren entwickelt, bei dem eine polymergebundene Base, die als Füllmaterial einer auf -78°C gekühlten, ummantelten Säule dient, die Dehydrohalogenierung bewirkt.^[40-43] Wenn eine Lösung des Säurechlorids auf die Säule aufgegeben wird, erhält man am Ende der Säule eine Lösung des Ketens, das entweder mit einem anderen Reagens abgefangen wird oder für weitere Umwandlungen durch eine zweite Säule, die ein anderes polymergebundenes Reagens oder Afbangreagens enthält, eluiert werden kann (Abbildung 1).

Die polymergebundene Form **83** der Phosphazenkatalyse 2-*tert*-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3-diaza-2-phosphorin (BEMP, Schema 18) dient zur Dehydrohalogenierung und ermöglicht die Erzeugung der Ketenlösung bei -78°C . Wenn diese Lösung in das Gemisch eines Perhalogenycyclohexadienons mit dem Chinarindenalkaloid **84a** oder **b** eingebracht wird, bilden sich stereoselektiv ($ee \geq 90\%$) die α -Halogenester **88** der entsprechenden Perhalogenphenole (Schema 19).^[40] Zur Übertragung dieser Methode auf die Staudinger-Reaktion können die Ketenlösungen auch direkt auf eine zweite ummantelte Säule mit dem harzgebundenen Chinarindenalkaloid **85** (mit einem opti-

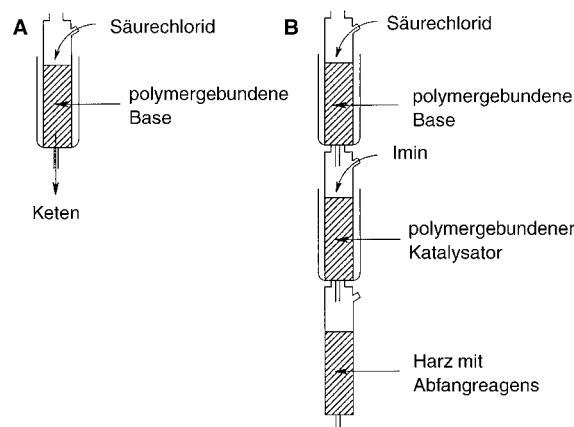
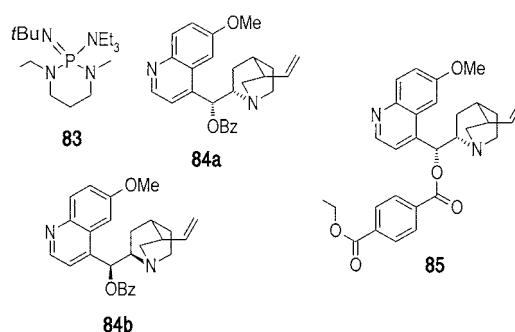
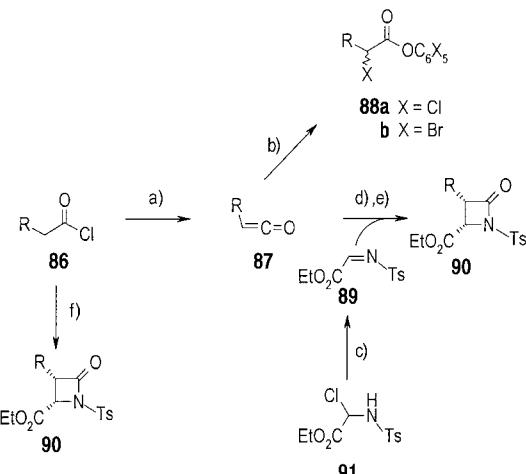


Abbildung 1. A) Versuchsaufbau zur Polymer-unterstützten Synthese von Ketenen; B) Versuchsaufbau zur Synthese von β -Lactamen.



Schema 18. Reagenzien für die Polymer-unterstützte Synthese von Ketenen mit Säurechloriden.



Schema 19. a) **83**, $\text{THF}, -78^\circ\text{C}$; b) **84a** oder **b**, Perhalogenycyclohexadienon, $\text{THF}, -78^\circ\text{C}$; c) NaH , Celite, $\text{THF}, -43^\circ\text{C}$; d) **89**, **85**, $\text{THF}, -43^\circ\text{C}$; e) aminomethyliertes Polystyrol, THF ; f) **85**, **89**, K_2CO_3 oder NaH , $\text{THF}, -43^\circ\text{C}$. $\text{R} = \text{Aryl, Alkyl, Alkenyl, O-Phenyl, O-Acetyl, Halogen}$.

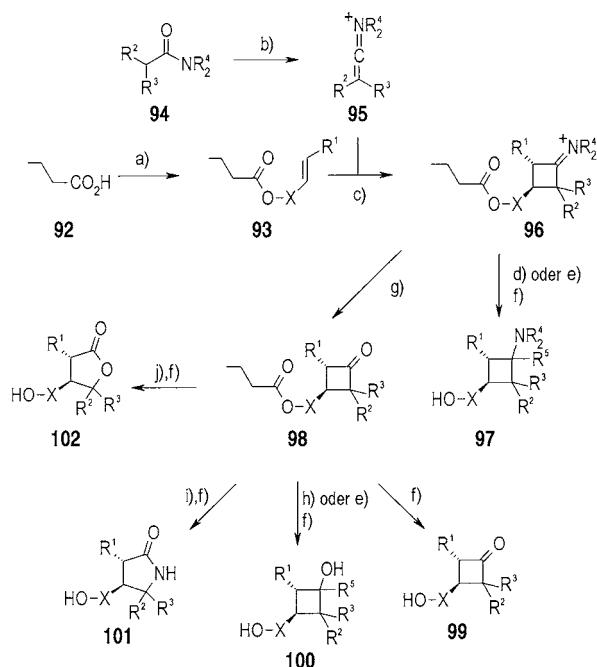
mierten Linker zum Harz) gegeben werden, wobei gleichzeitig das gelöste Imin **89** zugegeben wird (Abbildung 1B).^[41,42] Die entstehende β -Lactamlösung wird zur Entfernung letzter Verunreinigungen noch durch eine Säule mit aminomethyliertem Polystyrol filtriert. Die Iminlösung

kann vorgefertigt sein oder durch Eluieren einer Lösung des α -Chlorsulfonamids **91** durch eine Säule mit einer Mischung von Celite und Natriumhydrid bei -43°C hergestellt werden (Schema 19).^[42] Beide Varianten ergaben ähnliche Ausbeuten und Stereoselektivitäten.

Anschließend wurde die Verwendung des polymergebundenen Alkaloids **85** sowohl als nucleophiler Katalysator als auch als Base, die die Dehydrohalogenierung bewirkt, untersucht.^[42,43] Dieses relativ wertvolle polymere Reagens wurde in situ mit K_2CO_3 oder Natriumhydrid durch eine ziemlich ungewöhnliche „Shuttle“-Deprotonierung zwischen einer festen Phase und einem Gel regeneriert. Obwohl diese β -Lactamsynthese aus nur einem Schritt besteht, scheint sich die Gegenwart einer regenerierenden Base negativ auf ihre Stereoselektivität auszuwirken. Alle diese Polymere können durch einfaches Spülen mit Waschlösungen durch die Säule regeneriert werden, was die Ergebnisse nur unwesentlich beeinflusst.

5. Reaktionen von Keteniminien mit festen Trägern

Ketenimine sind formal die Imine von Ketenen und werden allgemein durch Dehydratisierung von Amiden hergestellt.^[44] Sie können alternativ zu Ketenen in der Festphasensynthese eingesetzt werden, wenn diese nicht effektiv sind. So ist über Keten-Alken-[2+2]-Cycloadditionen an Festphasen noch nicht berichtet worden, während die ent-



Schema 20. a) Ungesättigter Alkohol, DIC, DMAP, CH_2Cl_2 ; b) Trifluormethansulfinsäure, CH_2Cl_2 , 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, -10°C ; c) Harz **93**, CH_2Cl_2 , Rückfluss; d) $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2 ; e) MeMgCl , THF, -78 bis -10°C ; f) KOTMS, MeOH, CH_2Cl_2 ; g) $\text{NaHCO}_{3(aq)}$, THF; h) LiBH_4 , MeOH, THF; i) *o*-Mesitylensulfonylhydroxylamin, CH_2Cl_2 ; j) mCPBA, CH_2Cl_2 . DIC = *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid, KOTMS = Kaliumtrimethylsilanolat, mCPBA = *m*-Chlorperbenzoësäure. X = Arylen, Alkandiyl, R¹, R³ = H, Me, R² = H, Me, Ph, R⁴ = Me.

sprechende Reaktion mit Keteniminien bereits untersucht wurde (Schema 20).^[45] Die Reaktion der Keteniminiumsalze **95** mit polymergebundenen Alkenen **93** gibt die gewünschten cyclischen Iminiumsalze **96**. Deren Reduktion oder Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid führt nach der Abspaltung vom Harz zu den Cyclobutylaminen **97**. Die Hydrolyse dagegen ergibt die Cyclobutanone **98**, die als Zwischenstufe für den Aufbau verschiedener Grundgerüste mit kombinatorischen Methoden dienen. Diese Reaktionen lieferten Cyclobutanone **99** (zwei Beispiele), Cyclobutanole **100** (sechs Beispiele), γ -Lactame **101** (zwei Beispiele) und γ -Lactone **102** (zwei Beispiele). Die Bildung eines Cyclobutanons, des erwarteten Produkts einer [2+2]-Cycloaddition von Ketenen und Alkenen, aus einem Keteniminiumsalz belegt die Korrelation zwischen den beiden Spezies.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben gezeigt, dass die Polymer-unterstützte Synthese erheblich vom einzigartigen Charakter der Ketenchemie profitiert hat. Diese vielseitigen Synthesebausteine wurden zur Herstellung einer Vielzahl heterocyclischer Substanzen verwendet, und die Vorteile und Einschränkungen bei ihrem Einsatz zur Synthese verschiedener kleiner Moleküle wurden ausführlich beleuchtet. Die bisherige Arbeit spricht für die Nutzung von Ketenen zum Aufbau von breit gefächerten Bibliotheken. Bisher hat sich die Aufmerksamkeit meist auf die Staudinger-Reaktion konzentriert. Neuere Entwicklungen in der Ketenchemie würden jedoch sicherlich Untersuchungen zur Übertragung auf Reaktionen an polymeren Trägern rechtfertigen. Dies trifft speziell auf intramolekulare Ketenreaktionen^[32] und besonders auf silylierte Ketene zu, für die die Bandbreite und der Pool möglicher Reaktionen im letzten Jahrzehnt erweitert wurden.^[46,47]

Mein besonderer Dank gilt Professor Thomas T. Tidwell vom Department of Chemistry der University of Toronto sowohl für seine hilfreichen Kommentare und Vorschläge als auch für die sorgfältige Prüfung des Manuskripts.

Eingegangen am 28. August 2002,
veränderte Fassung am 11. Oktober 2002 [M1594]

- [1] Siehe T. T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley, New York, **1995**, zit. Lit.
- [2] Siehe beispielsweise a) J. A. Hyatt, P. W. Raynolds, *Org. React.* **1994**, *45*, 159–646; b) T. Machiguchi, T. Hasegawa, A. Ishiwata, S. Terashima, S. Yamabe, T. Minato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4771–4786.
- [3] Siehe a) *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries, a Handbook* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**; b) B. A. Bunin, *The Combinatorial Index*, Academic Press, San Diego, **1998**; c) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [4] Übersicht über die Rolle des Trägers: P. Hodge, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 417–424.
- [5] a) H. Pracejus, A. Tille, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 854–865; b) S. Winter, H. Pracejus, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 151–159.

- [6] R. Akkari, M. Calmes, N. Mai, M. Rolland, J. Martinez, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5859–5865.
- [7] C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiaride, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *3223*–3235.
- [8] B. Ruhland, A. Bhandari, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 253–254.
- [9] B. Ruhland, A. Bombrun, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7820–7826.
- [10] C. M. L. Delpiccolo, E. G. Mata, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 905–910.
- [11] a) V. Molteni, R. Annunziata, M. Cinquini, M. Benaglia, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1257–1260; b) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2019–2020; c) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 133–138.
- [12] R. Singh, J. M. Nuss, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1249–1252.
- [13] K. Gordon, M. Bolger, N. Khan, S. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8621–8625.
- [14] Y. Pei, R. A. Houghten, J. S. Kiely, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3349–3352.
- [15] A. Rafai Far, T. T. Tidwell, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 458–460.
- [16] C. Wentrup, W. Heilmeyer, G. Kollenz, *Synthesis* **1994**, 1219–1248.
- [17] A. Rafai Far, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8636–8637.
- [18] Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087–2088.
- [19] L. F. Tietze, A. Steinmetz, F. Balkenhohl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1303–1306.
- [20] S. Tadesse, A. Bhandari, M. A. Gallop, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 184–187.
- [21] L. Weber, P. Iaiza, G. Biringer, P. Barbier, *Synlett* **1998**, 1156–1158.
- [22] S. P. Raillard, G. Ji, A. D. Mann, T. A. Baer, *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 177–183.
- [23] Übersicht: H. Meier, K.-P. Zeller, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 43–54; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 32–43.
- [24] Siehe T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1092–1160, zit. Lit.
- [25] a) D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071–13072; b) D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L. B. McCusker, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 173–182.
- [26] R. E. Marti, K. H. Bleicher, K. W. Bair, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6145–6148.
- [27] G. Guichard, S. Abele, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 187–206.
- [28] Übersicht: L. S. Hegedus, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4105–4128.
- [29] J. R. Miller, S. R. Pulley, L. S. Hegedus, S. DeLomabaert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5602–5607.
- [30] S. R. Pulley, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9037–9047.
- [31] J. Zhu, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5831–5837.
- [32] L. I. Smith, H. H. Hoehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2619–2624; L. A. Paquette, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1709–1728.
- [33] P. A. Tempest, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7607–7608.
- [34] M. T. Bilodeau, A. M. Cunningham, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2800–2801.
- [35] a) A. D. Allen, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 266–271; b) A. D. Allen, P. A. Moore, S. Missiaha, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4690–4696.
- [36] A. Rafai Far, Dissertation, University of Toronto (Kanada), **2000**.
- [37] W. Huang, T. T. Tidwell, *Synthesis* **2000**, 457–470.
- [38] a) D. L. Flynn, J. Z. Crich, R. V. Devraj, S. L. Hockerman, J. J. Parlow, M. S. South, S. Woodard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4874–4881; b) R. J. Booth, J. C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882–4886.
- [39] a) T. Yamashita, H. Yasueda, N. Nakamura, *Chem. Lett.* **1974**, 585–588; b) T. Yamashita, H. Mitsui, H. Watanabe, N. Nakamura, *Polym. J.* **1981**, *13*, 179–181.
- [40] H. Wack, A. E. Taggi, A. M. Hafez, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1531–1532.
- [41] A. M. Hafez, A. E. Taggi, H. Wack, W. J. Drury III, T. Lectka, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3963–3965.
- [42] A. M. Hafez, A. E. Taggi, W. J. Drury III, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10853–10859.
- [43] A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, D. Ferraris, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626–6635.
- [44] J. B. Falmagne, C. Schmit, J. Escudero, H. Vanlierde, L. Ghosez, *Org. Synth. Coll.* **1993**, *8*, 306–309.
- [45] R. C. D. Brown, J. Keily, R. Karim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3247–3251.
- [46] a) A. Pommier, J.-M. Pons, *Synthesis* **1993**, 441–459; b) A. Pommier, J.-M. Pons, *Synthesis* **1995**, 729–744.
- [47] a) J. L. Loebach, D. M. Bennett, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *120*, 9690–9691; b) J. L. Loebach, D. M. Bennett, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8380–8389; c) D. M. Bennett, I. Okamoto, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 641–644.