

Kombinatorische Chemie

Die Kombinatorische Chemie hat im Laufe des letzten Jahrzehnts Strategien zur High-Throughput-Synthese entwickelt, mit denen sich chemische Substanzbibliotheken schnell und effizient herstellen lassen. Bislang stand dabei die Festphasensynthese als Methode der Wahl im Vordergrund (Solid-Phase Organic Synthesis, kurz: SPOS). Bei der SPOS wird das Zielmolekül an einem polymeren Träger aufgebaut, Überschüsse an Reaktanden bzw. Reagenzien, die in jedem Reaktionsschritt zur Optimierung des Umsetzungsgrades eingesetzt werden, können nach Beendigung der Reaktion leicht durch Filtration abgetrennt werden. Aufreinigungsschritte wie in der klassischen organischen Synthese, z.B. Extraktion oder Chromatographie, entfallen bei dieser Methode weitgehend. Am Ende einer kompletten Reaktionsfolge der SPOS wird das synthetisierte Zielmolekül vom polymeren Träger abgespalten und isoliert.

Polymer-Assisted Solution Phase Synthesis

Neben der Festphasensynthese hat sich allerdings auch die Synthese in Lösung (Solution-Phase Synthesis) als Methode der Kombinatorischen Chemie etabliert; sie erlaubt u.a. den Einsatz einer Vielzahl von Reagenzien, erleichtert die Analytik und findet daher zunehmende Verbreitung. In jüngster Zeit wird angestrebt, die Vorteile der Festphasensynthese mit denen der Synthese in Lösung zu verbinden. Dieses neue Konzept wird als Polymer-Assisted Solution Phase Synthesis (PASP) bezeichnet. Bei dieser Methode werden entweder polymere Reagenzien zur Umsetzung kleiner Moleküle in Lösung verwendet oder polymergebundene Scavenger zur selektiven Entfernung von Produkten oder Nebenprodukten aus der Lösung eingesetzt (Abbildung 1). Schon heute gelingt es, ausschließlich auf Basis von Festphasenreagenzien komplexe Naturstoffe in mehrstufigen Synthesen mit hoher Reinheit aufzubauen; es existieren sogar erste Ansätze zur stereokontrollierten Reaktionsführung. Hybrid-Methoden verknüpfen die PASP mit der klassischen Festphasensynthese. Die polymerunterstützte Synthese hat mithin das Potential, sich bei der Darstellung größerer Substanzbibliotheken zu einer wertvollen Ergänzung der Festphasensynthese zu entwickeln. Die PASP sollte sich auch problemlos automatisieren lassen; ihre Produkte können direkt ins Screening einfließen. Zur Zeit stehen die Entwicklung und Bereitstellung neuer polymergebundener Reagenzien, Scavenger und Katalysatoren im Mittelpunkt des Interesses.

Scavenger in der Flüssig-Festphasen-Extraktion

Polymere Scavenger sollen durch ionische oder kovalente Bindung gezielt Verunreinigungen in Form von Überschussreagenzien oder Nebenprodukten aus der Reaktionslösung entfernen. Die hierfür notwendige Chemoselektivität erreicht man durch eine Funktionalisierung, die komplementär zu derjenigen ist, welche die zu entfernende Komponente aufweist. Typischerweise werden die Scavenger dem Reaktionsgemisch zugegeben, nachdem die Reaktion beendet ist; anschließend werden sie durch Filtration abgetrennt.

Mehrere aktuelle Veröffentlichungen beschreiben den Gebrauch von Ionenaustauscherharzen für die parallele Aufreinigung von niedermolekularen Substanzbibliotheken: M. J. Suto et al. reinigten z.B. eine Amidbibliothek mit Hilfe von basischen Ionenaustauscherharzen, nachdem sie eine Acylierungsreaktion mit einem Überschuss an Säurechlorid durchgeführt hatten.^{1,2)} Nach Beendigung der Reaktion hydrolysierten sie das überschüssige Reagenz durch Zusatz kleiner Mengen an Wasser zur Carbonsäure, die sie durch Zugabe eines basischen Ionenaustauscher-Harzes in einem Aufreinigungsschritt aus der Reaktionslösung entfernten. Saure Ionenaustauscher bewährten sich dagegen bei der Entfernung von Nebenprodukten einer Dess-Martin-Oxidation im Labor von J. J. Parlow et al. Das Team reduzierte die hypervalenten Aryliodide zunächst durch ein neues harzgebundenes Thiosulfat (Amberlyst A-26 Thiosulfat) und entfernte sie dann mit Hilfe der harzgebundenen Guanidinbase 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en (TBD).³⁾

Zum Abfangen verschiedener nucleophiler Abgangsgruppen, die als Nebenprodukt bei Acylierungsreaktionen entstehen (Pentafluorphenol, Hydroxysuccinimid, 4-Nitrophenol, Hydroxybenzotriazol, 7-Azahydroxybenzotriazol), hat sich ein basisches, quartäres Ammoniumcarbonatharz bewährt.⁴⁾ Einen weiteren Ansatz entwickelten S. W. Kaldor et al.:⁵⁾ Nach einer reduktiven Aminierung mit einem Äquivalent Amin und drei Äquivalenten Aldehyd gaben sie ihr Reaktionsgemisch auf eine Ionenaustauschersäule, bestückt mit einem kationischen Harz. Das gewünschte Produkt – ein sekundäres Amin – wurde von diesem zurückgehalten, während der Aldehyd-Überschuss durchlief. Das Amin konnte das Team anschließend unter Verwendung einer methanolischen Ammoniaklösung von der Säule waschen.

Die PASP-Methode setzt aber durchaus nicht ausschließlich auf die Verwendung ionischer Harze.^{3,4)} Reagenzien oder Nebenprodukte können auch durch eine kovalente Bindung an einem Scavenger-Polymer fixiert und damit abgefangen werden. Ein Beispiel ist die Abtrennung elektrophiler Überschussreaktanden aus der Lösung durch aminofunktionalisierte Polymere. Um eine hohe Aminogruppen-Beladung zu erreichen, können auch Amin-Dendrimere an der Festphase eingesetzt werden – wie erfolgreich anhand einer Aza-Diels-Alder Reaktion demonstriert werden konnte, in der solche nucleophilen Scavenger überschüssige Imin-Reaktanden zu entfernen hatten.⁶⁾ Polymergebundene Amin-Scavenger wurden

auch zur Abtrennung von überschüssigen Isocyanaten, Säurechloriden, Sulfonylhalogeniden, Isothiocyanaten, Säureanhydriden, Alkylchloroformiaten und Aldehyden eingesetzt.⁶⁻⁹⁾

Zur chemoselektiven Entfernung nucleophiler Reaktanden verwendet man dementsprechend elektrophile Scavenger – etwa polymergebundenes Methylisocyanat, das zur Abtrennung von primären und sekundären Aminen und bei der Pyrazolon-Synthese zur Entfernung von überschüssigen Hydrazinen herangezogen wurde.^{5,6,8)} In analoger Weise kann polymergebundenes Benzaldehyd primäre Amine, Hydrazine, Hydroxylamine und 1,2-Aminothiolen abfangen.^{5,10-12)} Polymerfixierter Methylthioharnstoff bewährte sich bei der Abscheidung von Alkylhalogeniden.¹³⁾

Resin-Capture-Strategie

Im Unterschied zum zuvor beschriebenen Konzept geht die Resin-Capture-Strategie den entgegengesetzten Weg: Sie trennt selektiv das gewünschte Produkt aus der Reaktionsmischung ab. Eine der ersten Anwendungen dieser Strategie erfolgte bei der Synthese einer Substanzbibliothek mit Hilfe der Ugi-Vierkomponentenreaktion durch T. A. Keating und R. W. Armstrong,¹⁴⁾ sie kam aber auch bei der Synthese von tetrasubstituierten Olefinen zum Einsatz (Abbildung 2).^{15,16)} Hier wurde das Bis(boryl)alken (1) in einer Suzuki-Reaktion mit einer Reihe von substituierten Arylhalogeniden (im Überschuss) zu (2) umgesetzt, wobei Nebenprodukte u.a. durch die zweifache Suzuki-Kopplung entstanden. Diese konnten jedoch durch Resin-Capture entfernt werden, da nur das gewünschte Monoborylalken (2) mit einem *p*-Iodophenylsilylfunktionalisiertem Polymer zu (3) umgesetzt werden kann. Nach Abfiltrieren konnte daraus das Produkt (4) durch Trifluoressigsäure freigesetzt werden. In einem weiteren Beispiel für die Anwendung der Resin-Capture Strategie wurde Amberlyst A-15-Sulfonsäureharz zum Abspalten einer *N*-Boc-Gruppe verwendet; es diente zugleich zum Abfangen des freien Amins.¹⁷⁾ Das gereinigte Produkt wurde hier nach Filtration mit einer methanolischen Ammoniak-Lösung vom Harz gewaschen.

Polymergebundene Reagenzien

Viele der heute verwendeten polymergebundenen Reagenzien wurden schon in den siebziger Jahren entwickelt.¹⁸⁾ Ein breites Interesse für ihre Anwendung entstand jedoch erst kürzlich durch die rasante Entwicklung der Kombinatorischen Chemie, wo sie bei der multiplen parallelen Synthese von Verbindungsbibliotheken in Lösung zum Einsatz kommen. Polymergebundene Oxidations- und Reduktionsmittel, verschiedene Basen, Triphenyl-phosphin und Carbodiimide sind Beispiele von Reagenzien, die heute häufig Anwendung finden.¹⁹⁾ Zugleich steigt das Interesse an Neuentwicklungen: Erst kürzlich wurden Methoden zur Herstellung neuer polymergebundener hypervalenter Iodverbindungen veröffentlicht. A. Kirschning et al. gelang zum Beispiel mit polymerfixiertem Iodazid die Iodazidierung von Olefinen unter sehr milden Bedingungen.^{20, 21)} Als Ausgangsmaterial für dieses Reagenz diente ionisch an das Polymer gebundenes Di(acetoxy)iodat(I), das sie mit Natriumazid substituierten.

Eine weitere Neuentwicklung ist das polymerunterstützte Silyltriflat von E. M. Smith.²²⁾ Dieses Reagenz ermöglichte die einfache Synthese harzgebundener Silylenolether und elektronenreicher Diene, die dann in einer Diels-Alder-Reaktion umgesetzt wurden. Ein Beispiel für die Wiederentdeckung eines Reagenzes ist das harzgebundene (Diacetoxyiod)benzol, das S. V. Ley et al. zur Oxidation von Hydrochinonen und Alkoholen sowie zur oxidativen Spirocyclisierung von Tyrosinen heranzogen.²³⁾ Das iodierte Polystyrol-Divinylbenzolharz (PS-DVB) kann man sogar recyceln. Auf der Liste der wieder entdeckten Reagenzien stehen auch harzgebundene *1H*-Benzotriazole, die entweder über Benzyletherbindungen oder über eine Amidbindung mit dem Polymer verknüpft sind und zur Synthese tertiärer Amine oder von Tosylamiden verwendet wurden.²⁴⁻²⁶⁾

M. Katoh und M. Sodeka beschrieben eine Möglichkeit zur Herstellung harzgebundener Reagenzien zur Einführung von Fluoreszenz- oder Biotin-Markern:²⁷⁾ Ausgehend von einem Thiophenol-PS-Harz immobilisierten sie einen Maleimidester, der den Marker enthält; der harzgebundene Hydroxysuccinimidester überträgt den Marker dann auf das Zielmolekül.

Auch im Bereich der Katalyse führte der Einsatz polymerer Reagenzien zu einer dynamischen Entwicklung. Vor kurzem immobilisierten Y. Uozumi et al. Phosphin-Palladium-Komplexe auf Tentagelharz: Mit diesem Katalysator konnten sie Suzuki-Kopplungen in wässrigem Medium durchführen.²⁸⁾ P. Hodge et al. verglichen die Enantiomerenüberschüsse von Reaktionen in Lösung und an der Festphase.²⁹⁾ Ihr interessantes Ergebnis: Bei der Addition von Zinkorganyle an Aldehyde mit Hilfe festphasengebundener Campher-Derivate als Liganden war im Vergleich zur Lösungssynthese keine Verringerung der Stereokontrolle feststellbar.

Vielstufige Synthesen von Naturstoffen mit PASP

Ein Beispiel für eine Mehrstufigensynthese, in der ausschließlich polymergestützte Aufreinigungsschritte verwendet wurden, haben J. C. Hodges et al. beschrieben (Abbildung 3).⁸⁾ Im ersten Schritt setzten sie 1,3-Diketone mit einem Überschuss an Hydrazin in Gegenwart von Morpholinmethyl-Polystyrol zum Pyrazol (6) um; das nicht benötigte Hydrazin trennten sie mit dem polymergebundenem Isocyanat (5) ab. Das Zwischenprodukt (6) überführten sie in ein Anhydrid und setzten es anschließend mit einem Amin zum Produkt (8) um. Die Überschüsse an Chlorformiat und Amin entfernten sie wiederum durch Zugabe eines dendrimeren Aminoharzes ((7) oder eines Isocyanat-funktionalisierten Scavengerharzes) aus der Lösung.

Ley und seine Mitarbeiter haben im Laufe des Jahres mehrfach gezeigt, dass es möglich ist, unter Verwendung harzgebundener Reagenzien und Scavenger auch mehrstufige Reaktionen erfolgreich durchzuführen. Ein Beispiel ist die Herstellung von Inhibitoren der Matrix-Metallproteinase aus den *tert*-Butylestern einiger Aminosäuren. In den verschiedenen Reaktionsstufen setzten sie Aminomethyl-PS als Scavenger in einer Sulfonamidierung, Amberlyst A-21 zur Entsalzung, eine harzgebundene Phosphazenenbase zur *N*-Alkylierung und ebenso harzgebundenes Triphenylphosphin zur Herstellung von Acylbromid aus einer Säure ein.³⁰⁾ Die mehrstufige Synthese der Alkaloide (±)-Oxomaritidin und (±)-Epimaritidin gelang ebenfalls unter Verwendung harzgebundener Reagenzien,³¹⁾ für das (±)-Epibatidin wurde sogar eine zehnstufige Synthese unter massivem Einsatz polymergebundener Reagenzien beschrieben (Abbildung 4).³²⁾ Ausgangspunkt war die Reduktion des Arylsäurechlorids (9) zum Alkohol mit Hilfe eines Borhydrids. Die anschließende Oxidation zum Aldehyd gelang mit Perruthenat, daraufhin katalysierte Amberlite IRA420-Hydroxid, eine Polymerbase, die Henry-Reaktion von Aldehyd und Nitromethan zum Alkohol (10). Anschließend sorgte Dimethylaminomethyl-PS für eine Eliminierungsreaktion zum Dienophil, welches mit einem elektronenreichen Dien umgesetzt wurde. Zur Reduktion des Ketons zum Alkohol (11) kam Borhydrid zum Einsatz, daraufhin wurden ein Dimethylaminopyridinderivat (12) zur Mesylat-Herstellung, Borhydrid mit NiCl₂·6H₂O zur Reduktion der Nitrogruppe sowie eine Phosphazenenbase (13) zur transannularen Ringbildung verwendet. Schließlich wurde das (±)-*endo*-Isomer des Epibatidins (14) – nach Einsatz eines Aminomethylharzes als Scavenger – durch Filtration in >• 85• % Reinheit (LC-MS, ¹H-NMR) erhalten. Bemerkenswert: Alle genannten Reagenzien kamen in polymergebundener Form zum Einsatz. Das natürliche *exo*-Epibatidin wurde aus dem *endo*-Isomer durch basische Epimerisierung erzeugt (in Form eines 3:1 *exo/endo*-Gemischs).

Hybrid-Strategien

Die Techniken der Festphasensynthese und der polymerunterstützten Synthese (SPOS und PASP) können auch effektiv miteinander verknüpft werden. Dies zeigt zum Beispiel die Synthese eines β-Turn-Mimetikums, bei der alle Schritte zur offenkettigen Struktur (15) mittels der SPOS-Methode durchgeführt wurden (Abbildung 5).³³⁾ Die Ablösung des Intermediats von der Festphase erfolgte durch Tris(2-carboxyethyl)phosphin (16), welches das als Linker verwendete Disulfid reduzierend spaltet. Der Ringschluss wird in Lösung durch Zugabe einer polymergebundenen Guanidinbase, (17), erreicht, die gleichzeitig als Scavenger für die Triscarboxylverbindungen fungiert. Das Produkt (18) erhielt man anschließend durch Abfiltrieren der polymergebundenen Nebenprodukte.

Jörg Rademann, Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen, Wolfgang Kraas, Merck KGaA Darmstadt,
Barbara Dörner, Novabiochem, Läfelfingen/Schweiz

- 1) M. J. Suto, L. M. Gayo-Fung, M. S. S. Palanki, R. Sullivan, *Tetrahedron* 1998, 54, 4141.
- 2) L. M. Gayo, M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 513.
- 3) J. J. Parlow, B. L. Case, M. S. South, *Tetrahedron* 1999, 55, 6785.
- 4) D. L. Flynn, R. V. Devraj, W. Jaing, J. J. Parlow, J. J. Weidner, S. Yang, *Med. Chem. Res.* 1998, 8, 219.
- 5) S. W. Kaldor, M. G. Siegel, J. E. Fritz, B. A. Dressman, P. J. Hahn, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7193.
- 6) M. W. Creswell, G. L. Bolton, J. C. Hodges, M. Meppen, *Tetrahedron* 1998, 54, 3983.
- 7) D. L. Flynn, J. Z. Crich, R. V. Devraj, S. L. Hockerman, J. J. Parlow, M. S. South, S. J. Woodard, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4874.
- 8) R. J. Booth, J. C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4882.
- 9) J. J. Parlow, D. L. Flynn, *Tetrahedron* 1998, 54, 4013.
- 10) X. Beebe, C. L. Chiappari, M. M. Olmstead, M. J. Kurth, N. E. Schore, *J. Org. Chem.* 1996, 60, 4204.
- 11) E. E. Swayze, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8465.
- 12) M. W. Creswell, G. L. Bolton, J. C. Hodges, M. Meppen, *Tetrahedron* 1998, 54, 3983.
- 13) J. S. Warmus, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 2309.
- 14) T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2574.
- 15) S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6331.
- 16) S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7076.
- 17) Y. S. Liu, C. Zhao, D. E. Bergbreiter, D. Romo, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3471.
- 18) P. Hodge, D. C. Sherrington (Hrsg.), *Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, 1980.

- 19) R. J. Booth, J. C. Hodges, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 18.
- 20) A. Kirschning, H. Monenschein, C. Schmeck, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2720.
- 21) A. Kirschning, M. Jesberger, H. Monenschein, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8999.
- 22) E. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3285.
- 23) S. V. Ley, A. W. Thomas, H. Finch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 669.
- 24) J. J. Parlow, B. L. Case, M. S. South, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6785.
- 25) A. R. Katritzky, S. A. Belyakov, D. O. Tymoshenko, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 173.
- 26) A. Paio, A. Zaramella, R. Ferritto, N. Conti, C. Marchioro, P. Seneci, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 317.
- 27) M. Katoh, M. Sodeoka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 881.
- 28) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384.
- 29) D. W. L. Sung, P. Hodge, P. Stratford, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1463.
- 30) M. Caldarelli, J. Habermann, S. V. Ley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2049.
- 31) S. V. Ley, O. Schucht, A. W. Thomas, P. J. Murray, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1251.
- 32) J. Habermann, S. V. Ley, J. S. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1253.
- 33) A. A. Virgilio, S. C. Schurer, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6961.
- 34) J. J. Parker, R. V. Devraj, M. S. South, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 320.

Abb. 1. **Festphasenunterstützte Flüssigphasensynthese. Oben: Polymergebundene Reagenzien in stöchiometrischen oder katalytischen Mengen; unten: Scavenger zur Entfernung von Nebenprodukten.**

Abb. 2. **Synthese von tetrasubstituierten Ethylenen via Resin-Capture.**

Abb. 3. **Synthese einer Pyrazol-Bibliothek unter Verwendung molekularer Scavenger.**

Abb. 4. **Synthese von (±) Epibatidin (14) durch mehrstufige PASP-Synthese.**

Abb. 5. **Synthese eines β -Turn-Mimetikums durch die Hybridmethode.**