

Kombinatorische Chemie

Enttäuschend oder Trendsetter?

Die kombinatorische Chemie hat ihren Ruf als dynamischen Zweig der Chemie auch im Jahr 2000 weiter bestätigt. Die ersten Verbindungen aus kombinatorischen Bibliotheken sind in die klinische Prüfung gelangt,¹⁾ obwohl es mit der reinen Synthese von großen Substanzbibliotheken²⁾ nicht getan und die Trefferwahrscheinlichkeit bei der Suche nach Wirkstoffen nicht größer geworden ist. Dem Enthusiasmus der letzten Jahre ist Realismus (mit etwas Enttäuschung)³⁾ gewichen und die Feststellung bleibt, dass die Kombinatorische Chemie zwar keine Wunderwaffe ist, jedoch ihren festen Platz in der chemischen Wirkstoffforschung und Materialwissenschaft gefunden hat.

Nichtsdestotrotz sind im Jahr 2000 etwa 600 Publikationen (Tendenz steigend) mit dem Stichwort „Combinatorial Chemistry“ erschienen (CAS/ISI), nicht eingerechnet die unzähligen Berichte zum Thema Festphasenchemie (im gleichen Zeitraum ebenfalls ca. 600). Im Mittelpunkt der meisten Veröffentlichungen im Bereich der Kombinatorischen Chemie stand die Methodenentwicklung.

Fest oder flüssig – Ist das hier die Frage?

Die Flüssigphasenkombinatorik hat im Vergleich zu der an der Festphase eindeutig an Fahrt gewonnen. Während vor einigen Jahren die Festphasenkombinatorik mit neuen Methoden, größeren Bibliotheken und größerer struktureller Vielfalt aufwarten konnte, ist als Trend des letzten Jahres eine Zunahme der Flüssigphasenkombinatorik zu verzeichnen.⁴⁾ Insbesondere spezielle Reinigungstechniken, Festphasen-gebundene Reagenzien,⁵⁾ lösliche Polymere und Abfangharze (sogenannte Scavenger-Harze) erlauben es, aufgereinigte oder gar analysenreine Verbindungen schnell herzustellen. Für die Reinigung von Flüssigphasen- und Festphasenbibliotheken haben sich die automatisierte Chromatographie⁶⁾ und Festphasenextraktion⁷⁾ bewährt.

Perfluorierte Lösungsmittel als dritte, mit der organischen und wässrigen jeweils nicht mischbare Phase haben besonderes Interesse erweckt. Perfluorierte Schutzgruppen erlauben die Extraktion der synthetisierten Verbindungen in eine fluororganische Phase, um durch nachfolgende Manipulationen das reine Produkt zu erhalten. Auf Basis dieses Konzeptes sind eine Reihe von interessanten Entwicklungen zu verzeichnen.⁸⁻¹⁰⁾

Die Verwendung von löslichen Polymeren ist eine weitere Möglichkeit für eine erfolgreiche Anwendung der Flüssigphasenkombinatorik.^{11,12)}

Neben der Entwicklung von neuen Scavenger-Harzen^{13,14)} stehen zur Zeit eine Reihe von Anwendungen zur Herstellung von einfacheren bis zum Teil recht komplexen Verbindungen¹⁵⁾ im Mittelpunkt des Interesses. Neue Möglichkeiten bieten chemische Marker, sogenannte Tags, die eine Reinigung der Produkte erleichtern.¹⁶⁾

Auch die Kombination von verschiedenen Strategien wurde in einzelnen Fällen verfolgt,¹⁷⁾ wobei die von Ley und Mitarbeiter gezeigten Mehrstufen-Synthesen besonders bemerkenswert sind.¹⁵⁾ Ausgehend von Cyclohexanon-Derivaten (1) wurden durch Addition von substituierten Acrylaten (2) zunächst [2.2.2]-Bicyclooctanon-Derivate (3) hergestellt, die im folgenden reaktiv aminiert wurden. Die Umsetzung mit Sulfonylchloriden (4), Generierung einer Carbonsäurebromid-Funktionalität und abschließende Amidierung mit Aminen (5) ergab die hochsubstituierten bicyclischen Produkte (6) (Abbildung 1).

Trägermaterialien: Linear, vernetzt oder mit Rasta-Locken?

Aus den Polymerwissenschaften stammen eine Reihe neuer Trägermaterialien. Der häufig anzutreffende Kritikpunkt der niedrigen Beladbarkeit von Harzen wurde auf unterschiedliche Art und Weise angegangen. So schlugen Hodges und Mitarbeiter eine neue Harzgeneration auf Polystyrol-Basis unter dem Namen Rasta-Harz vor.¹⁸⁾ Ihnen gelang es, durch lebende Polymerisation von funktionalisierten Styrolen (8) an Tempo-modifiziertem Polystyrol (7) und nachfolgende Derivatisierung, ein hoch beladenes Harz (9) ($3,8 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ gegenüber $1 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ zu erhalten (Abbildung 2, S. 311). Nach Aktivierung der Ankergruppen kann das Harz wie in der üblichen Festphasensynthese verwendet werden.

Alternativ können nach Bradley und Mitarbeiter Harze mit Dendrimer-artigen Verzweigungen verwendet werden, die eine Beladung von 200 nmol pro Harzkorn erlauben.¹⁹⁾ Ein Harzkorn reicht für eine komplette Charakterisierung auch komplexer Strukturen aus.²⁰⁾ Eine hohe Beladung erzielt man auch mit den löslichen Polymeren auf Glycerin-Basis.²¹⁾

Lineare, nicht-quervernetzte Polymere haben, mehr als 30 Jahre nach ihrer Einführung in die Synthese durch E. Bayer, an Attraktivität nichts eingebüßt. Die erfolgreiche Synthese von Prostaglandin nach Janda und Mitarbeiter²²⁾ und die asymmetrische Diketid-Synthese nach Reggelin und Mitarbeiter²³⁾ zeugen auch hier von interessanten Neuentwicklungen.

Ankergruppen: Eine Frage des guten Links

Die Entwicklung von neuen Ankergruppen wurde energisch vorangetrieben. Die Zahl der spurlosen Ankergruppen²⁴⁾ (so wenigstens im Titel suggeriert) und ihrer Anwendungen ist seit 1995 fast exponentiell gestiegen. So wurden die etablierten spurlosen Ankergruppen – Arylsilane,^{25–27)} Aryltriazene^{28,29)} und Alkylselenide – mit neuen Beispielen präsentiert. Boronsäuren wurden als neue spurlose Ankergruppen für Aromaten vorgeschlagen, da sich Arylboronsäuren durch verschiedene Reagenzien in die entsprechenden Wasserstoff-substituierten Produkte spalten lassen (Abbildung 3).³⁰⁾ In einer Ugi-Vierkomponenten-Reaktion (U-4CC) konnte die Boronsäure (10) modifiziert werden, die nach selektiver Anbindung an eine Diol-Ankergruppe (13) zum immobilisierten Boronsäureester (11) führte. Die spurlose Abspaltung zum Benzamid (12) gelingt mit ammonikalischer Silbernitrat-Lösung.

Nicolaou und Mitarbeiter konnten die Möglichkeiten der Selen-Ankergruppe (14) eindrucksvoll mit einer ganzen Palette von neuen Produktgruppen unterstreichen.³¹⁾ Die Synthese von Chromenen wie den Naturstoffen (16) – (19) gelang durch Cyclisierung von Prenylphenolen (15) und nachfolgender Eliminierung (Abbildung 4). Stickstoff-haltige Heterocyclen sind durch eine ähnliche Strategie zugänglich, wobei je nach Substrat entweder die spurlose Abspaltung oder aber eine Kaskade aus Abspaltung und nachfolgender Cyclisierung erfolgen kann.

Weiterhin erfolgreich sind die Safety-Catch-Strategien wie die enzymlabile Ankergruppe nach Waldmann und Mitarbeitern³²⁾ sowie neue Ankergruppen für die Anbindung von Amidinen über das Stickstoffatom (Backbone-Amid-Linker).³³⁾

Im Bereich der flexiblen Anbindung haben sich insbesondere multifunktionelle Ankergruppen in den Mittelpunkt des Interesses geschoben. Diese erlauben es bei der Abspaltung, verschiedenste Molekülfragmente einzuführen, und erhöhen die Diversität und somit den Wert einer Festphasensynthese.

Arylmethyl(homobenzyl)ethylsulfoniumsalze wurden kürzlich für eine Abspaltungs-Suzuki-Reaktion verwendet (Abbildung 5). In dieser Reaktion wurde das Sulfoniumsalz durch Alkylierung eines Alkylthiol-Harzes mit einem substituierten Benzylhalogenid zum Harz (20) und nachfolgende Alkylierung mit Triethylxoniumtetrafluoroborat erhalten. Das Benzylfragment des Polymer-gebundenen Sulfoniumtetrafluoroborats wurde am Schwefel auf den Rest der Boronsäure (21) übertragen. Das Endprodukt ist dann ein Diarylmethan-Derivat (22).³⁴⁾

Neue Synthesemethoden: Ist alles möglich?

Nahezu alle Reaktionen, die in flüssiger Phase erfolgreich durchgeführt worden sind, scheinen auch an einem festen Träger möglich zu sein. Bei genauerer Betrachtung sind es jedoch nur wenige Reaktionen, die ihre Zuverlässigkeit in komplizierten Synthesesequenzen unter Beweis stellen konnten. Eine Optimierung, die meist in den Publikationen nicht offensichtlich wird, ist in allen Fällen von Nöten.

Mehrkomponenten-Reaktionen (MCR) spielen eine immer stärker werdende Rolle in der modernen Kombinatorischen Chemie. Dieses wird deutlich in der rasch zunehmenden Anzahl an Originalarbeiten und der Behandlung dieses Themenkomplexes im Rahmen einer mehrtägigen Konferenz (MCR 2000 in München, siehe *Nachr. Chem.* 2001, 49, 197). Die Entdeckung neuer Reaktionsklassen und möglicher Produkte ist scheinbar unbegrenzt. Insbesondere das Anbinden eines Reaktionspartners mit der Möglichkeit, verschiedene weitere Substrate frei zu wählen, macht die Verwendung von Mehrkomponenten-Reaktionen an Trägermaterialien besonders attraktiv. Während die Ugi-Reaktion schon in vielfältigster Weise mit Festphasenreaktionen gekoppelt wurde,^{35–37)} sind andere Multikomponenten-Reaktionen an fester Phase noch recht beschränkt oder nicht voll erarbeitet worden.³⁸⁾

Ein aktuelles Beispiel ist die Übertragung der Petasis-Reaktion (Boronsäuren-Mannich-Reaktion) an die feste Phase.³⁹⁾ Dabei wurden alkylierte, Wang-Harz-immobilisierte Aminosäureester (23) mit Arylboronsäureestern (24) und Glyoxalsäure (25) kondensiert. Die Produkte (26) konnten in guten Reinheiten und Ausbeuten isoliert werden (Abbildung 6). Die Autoren betonen in diesem Zusammenhang, dass es sich hierbei um eine Alternative zur Ugi-Dreikomponenten-Reaktion (U-3CC) handelt, die zu ähnlichen Produkten führt.

Heterocyclen sind durch die Hantzsch-Dihydropyridin-Synthese zugänglich, deren Festphasen-Pendant kürzlich von Breitenbucher vorgestellt wurde (Abbildung 7).⁴⁰⁾ Ausgehend von Polymer-gebundenem Acetessigester (27) wurde die Dreikomponenten-Reaktion zur Synthese einer Bibliothek von Dihydropyridinen (28) herangezogen, die dem Calcium-Kanalantagonisten Nifedipin strukturell analog sind. Die Verwendung enantiomerenreiner Wirkstoffe hat in der pharmazeutischen Industrie in den vergangenen Jahren zugenommen. Allein im letzten Jahr wurden weltweit chirale Wirkstoffe im Wert von über 140 Milliarden US-Dollar umgesetzt, und ungefähr 60 % aller vermarkteten Wirkstoffe waren enantiomerenrein. Chirale Bausteine in der Festphasensynthese sind seit der Entwicklung durch Merrifield in weitem Maße angewendet worden. Auch in den modernen Bibliotheken kleiner Moleküle werden chirale, nicht-racemische Bausteine eingebaut. Jedoch ist die asymmetrische Synthese, sei es durch enantioselektive oder diastereoselektive Verfahren, in der Festphasensynthese eher vernachlässigt worden, wenn auch hier offenbar der Trend zu neuen Systemen zunimmt. Im Jahr 2000 wurde eine Reihe von chiralen Auxiliaren an die feste Phase gebunden, wie Oxazolidinone,⁴¹⁾ und Sulfoxime nach Gais.⁴²⁾

Eines der neuen Beispiele ist die diastereoselektive Ugi-Reaktion zur Herstellung von α -Aminosäuren nach Kunz und Mitarbeiter (Abbildung 8).³⁷⁾ Ausgehend von einem Galactosylamin (29) wurden in einer Dreikomponentenreaktion aus Aldehyden und Isocyanaten nach Abspaltung des Auxiliars die Amide (30) in guten Diastereoselektivitäten erhalten.

Naturstoffe spielen sowohl in der Wirkstoffforschung als auch in der biologischen Chemie eine wichtige Rolle. In der Tat sind in den Jahren 1989 bis 1995 ungefähr 60 % aller zugelassenen Arzneimittel und neuen Arzneimittelanmeldungen aus natürlichen Quellen abgeleitet. Von den 20 meistverkauften nicht-proteinogenen Wirkstoffen des Jahres 1999 waren neun mit einem Marktvolumen von über 16 Milliarden US-Dollar entweder aus natürlichen Quellen oder folgten Leitstrukturen aus der Natur.

Zu den Paradebeispielen für die Synthese von komplexen Verbindungen sind deshalb die Naturstoffsynthesen an festen Trägern zu nennen, deren Anteil ständig wächst (jedoch im Jahr 1999 noch etwas stärker war).

Ein Beispiel für die Modifikation von Naturstoffen an fester Phase behandelt die Semisynthese des Glycopeptid-Antibiotikums Vancomycin durch Nicolaou und Mitarbeiter.⁴³⁾ Mit einer Selen-Ankergruppe gelang zunächst die Anbindung eines geschützten Vancomycin-Derivates über die C-terminale Carboxylfunktion an den Träger. Nach Deglycosidierung und erneuter Installation der Kohlenhydrat-Einheit konnte ein modifiziertes Vancomycin-Derivat abgespalten werden, das in flüssiger Phase zum Naturstoff umgewandelt wurde.

Analytik: Des Pudels Kern

Jeder Schritt einer mehrstufigen Synthese an festen Trägern liefert ein gebundenes Zwischenprodukt, dessen Charakterisierung eines der Hauptprobleme bei solchen Synthesen ist. Neue Entwicklungen und Verbesserungen basieren auf ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektroskopie in der Gelphase,²⁰⁾ und der FT-Ionencyclotron-Resonanz-MS.⁴⁴⁾ Es bleibt zu hoffen, daß in Zukunft geeignete Methoden für die Analytik in der Kombinatorischen Chemie zur Verfügung stehen, die denen der klassischen Synthese nicht nachstehen.

Stefan Bräse, Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen, braese@oc.rwth-aachen.de

- 1) J. Dumas, R. Sibley, B. Riedl, M. K. Monahan, W. Lee, T. B. Lowinger, A. M. Redman, J. S. Johnson, J. Kingery-Wood, W. J. Scott, R. A. Smith, M. Bobko, R. Schoenleber, G. E. Ranges, T. J. Housley, A. Bhargava, S. M. Wilhelm, A. Shrikhande, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2047–2050.
- 2) K. Illgen, T. Enderle, C. Broger, L. Weber, *Chem. Biol.* 2000, 7, 433–441.
- 3) R. Flöhl, *FAZ* vom 6. Sept. 2000, Nr. 207, Seite N 1–2.
- 4) D. L. Boger, B. E. Fink, M. P. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 6382–6394.
- 5) A. Golisade, J. C. Bressi, S. Van Calenbergh, M. H. Gelb, A. Link, *J. Comb. Chem.* 2000, 2, 537–544.
- 6) R. A. Tommasi, L. W. Whaley, H. R. Marepalli, *J. Comb. Chem.* 2000, 2, 447–449.
- 7) S. X. Peng, C. Henson, M. J. Strojnowski, A. Golebiowski, S. R. Klopfenstein, *Anal. Chem.* 2000, 72, 261–266.
- 8) B. Betzemeier, M. Cavazzini, S. Quici, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4343–4346.
- 9) C. Rocaboy, W. Bauer, J. A. Gladysz, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2621–2628.
- 10) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson, E. M. Sink, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 9058–9064.
- 11) R. Räcker, K. Döring, O. Reiser, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 6932–6939.
- 12) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 133–138.
- 13) S. Dahmen, S. Bräse, *Angew. Chem.* 2000, 112, 3827–3830.
- 14) J. A. Tripp, J. A. Stein, F. Svec, J. M. J. Frechet, *Org. Lett.* 2000, 2, 195–198.
- 15) S. V. Ley, A. Massi, *Perkin 1* 2000, 3645–3654.
- 16) X. Wang, J. J. Parlow, J. A. Porco, *Org. Lett.* 2000, 2, 3509–3512.
- 17) U. Bauer, B. J. Egner, I. Nilsson, M. Berghult, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2713–2717.
- 18) C. W. Lindsley, J. C. Hodges, G. F. Filzen, B. M. Watson, A. G. Geyer, *J. Comb. Chem.* 2000, 2, 550–559.
- 19) C. Fromont, M. Bradley, *Chem. Commun.* 2000, 283–284.
- 20) C. H. Gotfredsen, M. Grotli, M. Willert, M. Meldal, J. O. Duus, *Perkin 1* 2000, 1167–1171.
- 21) R. Haag, A. Sunder, J. F. Stumbe, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2954–2955.
- 22) J. A. Lopez-Pelegrin, K. D. Janda, *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 1917–1922.
- 23) M. Reggelin, V. Brenig, C. Zur, *Org. Lett.* 2000, 2, 531–533.
- 24) S. Bräse, S. Dahmen, *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 1899–1905.
- 25) C. A. Briehn, T. Kirschbaum, P. Bäuerle, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 352–359.
- 26) L. S. Harikrishnan, H. D. H. Showalter, *Tetrahedron* 2000, 56, 515–519.
- 27) Y. Lee, R. B. Silverman, *Org. Lett.* 2000, 2, 3743–3746.
- 28) M. Lormann, S. Dahmen, S. Bräse, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3813–3816.
- 29) S. Schunk, D. Enders, *Org. Lett.* 2000, 2, 907–910.
- 30) C. Pourbaix, F. Carreaux, B. Carboni, H. Deleuze, *Chem. Commun.* 2000, 1275–1276.
- 31) K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, J. A. Pfefferkorn, G. Q. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2966–2967.
- 32) U. Grether, H. Waldmann, *Angew. Chem.* 2000, 112, 1688–1691.
- 33) a) S. Bräse, S. Dahmen, M. Pfefferkorn, *J. Comb. Chem.* 2000, 2, 710–715; b) S. Dahmen, S. Bräse, *Org. Lett.* 2000, 2, 3563–3565; c) J. Alsina, T. S. Yokum, F. Albericio, G. Barany, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7277–7280.
- 34) C. Vanier, F. Lorgé, A. Wagner, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* 2000, 112, 1745–1749.
- 35) W. Maison, I. Schlemminger, O. Westerhoff, J. Martens, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 8, 1343–1360.

- 36) C. Hulme, L. Ma, J. J. Romano, G. Morton, S. Y. Tang, M. P. Cherrier, S. Choi, J. Salvino, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1889–1893.
37) K. Oertel, G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem.* 2000, 112, 1489–1491.
38) G. J. Kuster, H. W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 515–519.
39) S. R. Klopfenstein, J. J. Chen, A. Golebiowski, M. Li, S. X. Peng, X. Shao, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4835–4839.
40) J. G. Breitenbucher, G. Figliozzi, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4311–4315.
41) S. P. Bew, S. D. Bull, S. G. Davies, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7577–7581.
42) J. Hachtel, H. J. Gais, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 1457–1465.
43) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, R. Hughes, C. Smethurst, S. Y. Cho, *Angew. Chem.* 2000, 112, 1126–1130.
44) M. H. Todd, C. Abell, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 8183–8187.

- Abb. 1. **Polymer-gebundene Reagenzien und Abfang-Harze in der Synthese von Bicyclo- [2.2.2]octan-Derivaten nach Ley et al.** ¹⁵⁾
Abb. 2. **Synthese von Rasta-Harzen nach Hodges et al.** ¹⁸⁾
Abb. 3. **Boronsäureester für die spurenlose Abspaltung nach Carreaux, Carboni et al.** ³⁰⁾
Abb. 4. **Die Selen-Ankergruppe in der Chromen-Synthese nach Nicolaou et al.** ⁴³⁾
Abb. 5. **Abspaltungs-Suzuki-Kupplung mit Sulfoniumsalzen nach Wagner et al.** ³⁴⁾
Abb. 6. **Petasis-Reaktion am festen Träger nach Klopfenstein et al.** ³⁹⁾
Abb. 7. **Hantzsch-Dihydropyridin-Synthese am festen Träger nach Breitenbucher et al.** ⁴⁰⁾
Abb. 8. **Stereoselektive Ugi-Dreikomponenten-Reaktion (U-3CC) nach Kunz et al.** ³⁷⁾