

Organische Chemie an fester Phase**

Jörg S. Früchtel und Günther Jung*

Professor Ivar Ugi zum 65. Geburtstag gewidmet

Bisher wurden überwiegend Oligomere, wie Peptide, Oligosaccharide, Peptioide, Oligocarbamate, vinyloge Peptide, Pyrrolin-4-on-Oligomere, Peptidylphosphate und Peptidnucleinsäuren, durch repetitive Reaktionsfolgen der Festphasensynthese hergestellt. Wirksame Verbindungen dieser Art eignen sich in der Regel noch nicht als Therapeutica, sondern sind Leitstrukturen für Optimierungen. Mit dem Ziel, niedermolekulare Wirkstoffe ohne Umwege über Oligomere zu erhalten, wurden Verfahren der „kombinatorischen organischen Synthese“ entwickelt. Dieses Konzept wurde erstmals 1971 von Ugi beschrieben^[56f, g, 59c]. Die kombinatorische Synthese beinhaltet neue Strategien zur Herstellung von Molekülvelfalt (molecular diversity), die hinsichtlich Leitstrukturen einem

Screening unterworfen werden. Solche kombinatorischen Synthesen können sowohl in Lösung als auch an festen Trägern durchgeführt werden. Mit den Erfolgen bei der Herstellung von Peptidbibliotheken wird deutlich, daß die Festphasensynthese perfekt automatisierbar ist. Diese Entwicklungen führten zu einer Renaissance der bereits in den 70er Jahren praktizierten „Organischen Chemie an fester Phase“ (Solid Phase Organic Synthesis, SPOS). Die Erprobung und Optimierung von bekannten chemischen Reaktionen an festen Trägern sowie die Entwicklung von hocheffizienten Techniken zur simultanen, multiplen Synthese sind Voraussetzung für die vollautomatisierte Kombinatorische Chemie. Nahezu alle Standardreaktionen der Organischen Chemie lassen sich

mit geeigneten Träger-, Anker- und Schutzgruppen mit den Vorteilen der Festphasensynthese durchführen, die bisher nur vereinzelt von Synthetikern genutzt wurden. Zu den bis heute publizierten „organischen Reaktionen an festen Trägern“ zählen unter anderem Diels-Alder-Reaktionen, 1,3-dipolare Cycloadditionen, Wittig- und Wittig-Horner-Reaktionen, Michael-Addition, Oxidationen, Reduktionen sowie Pd-katalysierte C-C-Verknüpfungen. Dieser Übersichtsartikel informiert umfassend über bisher publizierte Festphasensynthesen von nichtpeptidischen organischen Verbindungen.

Stichworte: Festphasensynthesen · Kombinatorische Chemie · Oligomerensynthesen · Verbindungsbibliotheken

1. Einleitung

Vor mehr als drei Jahrzehnten stellte Merrifield^[1] die erste Peptidfestphasensynthese vor. Inzwischen ist die automatisierte Festphasensynthese von Polypeptiden^[2, 3], Oligonucleotiden^[4] und Oligosacchariden^[5] in ständig stark zunehmendem Umfang angewendet worden. Die Einführung von Syntheserobotern zur simultanen, multiplen Synthese von Peptiden^[3b, 6] war der nächste Schritt in dieser Entwicklung, dem jüngst die systematische Synthese von Peptidbibliotheken^[7] folgte.

Auch die Festphasensynthese von modifizierten Peptiden, z. B. von Lipopeptiden wie Tripalmitoyl-(S)-glycerylcysteinylpeptiden^[8], Glycopeptiden^[9] und Cyclosporin^[10], ist verglichen mit den entsprechenden Synthesen in Lösung einfacher und kann rascher durchgeführt werden als diese. Die klassischen mehrstufigen Synthesen in Lösung, auch die von weniger komplizierten Peptiden, nehmen inklusive Isolierung und Reinigung meist mehrere Wochen in Anspruch. Die Synthese an festen Trägern vereinfacht die Herstellung von Biopolymeren und Biopolymermimetica durch den Wegfall von aufwendigen Trenn-

[*] Prof. Dr. G. Jung, Dipl.-Chem. J. S. Früchtel
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-72076 Tübingen
Telefax: Int. + 7071/29-6925

E-mail: Jung@AKJung3.Orgchemie.Chemie.Uni-Tuebingen.DE
[**] In diesem Beitrag verwendete Abkürzungen: 9-BBN: 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan; Ac₂O: Essigsäureanhydrid; Bn: Benzyl; Bpoc: Biphenylpropyloxycarbonyl; Bu: Butyl; CPG: Controlled-Pore-Glas; dba: Dibenzylidenacetone; DBU: Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; DCC: Dicyclohexylcarbodiimid; DEAD: Azodicarbonsäurediethylester; DIAD: Azodicarbonsäurediisopropylester; DIBAL-H: Diisobutylaluminiumhydrid; DIC: Diisopropylcarbodiimid; dipamp: 1,2-Ethandiyldis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphan]; DIPEA: Diisopropylethylamin; DMAP: Dimethylaminopyridin; Dmt: Dimethoxytrityl; DVB: Divinylbenzol; EDC: N-Ethyl-N'-(3-methylamino-

propyl)carbodiimid; HATU: Azabenzotriazol-1-yl-N,N',N'',N'''-tetramethyluronium-tetrafluorophosphat; HBTU: O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'',N'''-tetramethyluronium-tetrafluorophosphat; HMPB: 4-(4-Hydroxymethyl-3-methoxyphenoxy)-buttersäure; HOBT: Hydroxybenzotriazol; LDA: Lithiumdiisopropylamid; MBHA: Methylbenzhydryl; MCPBA: m-Chlorperbenzoesäure; nbd: Norbornadien; NMP: N-Methylpyrrolidinon; NPEOC: p-Nitrophenylethoxycarbonyl; PEG: Polyethylenglycol; Pfp: Pentafluorphenyl; ph-capp: 1-Phenylcarbamoyle-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidin; phth: Phthaloyl; PNA: Peptidnucleinsäure; PPTS: Pyridinium(toluol-4-sulfonat); PS: Polystyrol; PTH: Phenylthiohydantoin; Py-SO₃: Pyridin/SO₃-Adukt; SCAL: Saffey-Catch-Amide-Linker; Tf: Triflat (F₃CCH₂SO₃); TFA: Trifluoressigsäure; TFMSA: Trifluormethansulfonsäure; TG: TentaGel; TMAD: N,N',N'',N'''-Tetramethylazocarbamid; TMSCl: Trimethylsilylchlorid; TOF: Time of Flight (Flugzeit); Tol, tol: Toly; Trt: Trityl.

schritten beträchtlich, setzt aber möglichst quantitative Ausbeuten bei den Einzelschritten voraus.

Von den einfacheren Peptidderivaten sind einige Peptidalkohole biologisch bemerkenswert aktiv^[11], teilweise sind sie schon in klinischer Anwendung (z. B. DAGO^[12], Sandostatin^[13]). Peptidaldehyde, die aus Peptidalkoholen zugänglich sind, können Proteasen inhibieren^[14]. Solche Peptidalkohole sowie N-geschützte Aminosäurealkohole wurden bisher nur in Lösung synthetisiert^[15]. Nach der von Swistok et al.^[16] sowie Neugebauer et al.^[17] vorgeschlagenen Methode können auch C-terminale Peptidalkohole an fester Phase synthetisiert werden. In den letzten Jahren ist vermehrt festzustellen, daß auch kompliziertere Peptidmimetica und Peptidwirkstoffe an fester Phase synthetisiert werden.

Weit weniger beachtet wurde bis vor kurzem die Synthese von nichtpeptidischen, allgemein von nichtoligomeren Verbindungen an polymeren Trägern. Besonders die von HobbsDeWitt et al.^[18] vorgestellte Synthese von DIVERSOMERE-Bibliotheken und einige andere Ansätze der kombinatorischen organischen Synthese^[5,6] (vgl. Abschnitt 2.3) leiteten eine Renaissance der bereits in den Jahren 1970 bis 1983 entwickelten organischen Synthesen an festen Trägern ein. Speziell für die schnelle, simultane und multiple Synthese von vielen chemischen Verbindungen, die für die Suche nach neuen Leitstrukturen und deren Optimierung zu Pharmaka benötigt werden, werden Reaktionen an polymeren Trägern zukünftig von großer Bedeutung sein.

Im folgenden soll zwischen der Peptidsynthese an fester Phase (Solid Phase Peptide Synthesis, SPPS) und der übrigen Organischen Chemie an fester Phase (Solid Phase Organic Synthesis, SPOS) unterschieden werden. Es werden vorrangig Arbeiten referiert, bei denen organische Synthesereaktionen an festen Trägern durchgeführt wurden und die nur am Rande die Peptid-, Oligonucleotid- oder Polysaccharidchemie berühren. Die aufgeführten Reaktionen wurden auch unter dem Gesichtspunkt ihrer Anwendbarkeit in multiplen Synthesen von „che-

mischen Bibliotheken“ und Oligomerbibliotheken ausgewählt. Darüber hinaus soll deutlich gemacht werden, daß neben den Kupplungs- und Schutzgruppenabspaltungsreaktionen bei Biopolymersynthesen bereits seit langem auch andere organisch-chemische Reaktionen an festen Trägern angewendet werden.

Die hier referierten Reaktionen an fester Phase sind von grundlegender Bedeutung für die „Kombinatorische Chemie“, durch die sich die pharmazeutische Industrie einen hocheffizienten Zugang zu einer Vielzahl von Leitstrukturen erhofft. Kombinatorische Chemie wird sich überwiegend an fester Phase abspielen, da Reaktionen an polymeren Trägern einfacher automatisierbar sind und damit multipel durchgeführt werden können. Über die kombinatorische organische Synthese von niedermolekularen Verbindungen unterrichtet ein spezieller Übersichtsartikel, der demnächst in dieser Zeitschrift erscheinen wird^[16,1].

2. Organische Synthesen an festen Trägern und deren Analytik

2.1. Vorteile der Festphasensynthese bei der Reaktionsdurchführung und bei der Aufarbeitung der Produkte

Bei Synthesen an polymeren Trägern muß zwischen polymergebundenen Reagentien und Polymerschutzgruppen unterschieden werden. Reaktionen mit oder an polymergebundenen Reagentien sind Ein-Schritt-Reaktionen, bei denen das gelöste Substrat mit an festen Trägern gebundenen chemischen Reagentien, meist Katalysatoren oder Enzymen, umgesetzt wird (Schema 1). Viele feststoffgebundene Reagentien wurden entwickelt^[19], mit denen unterschiedlichste chemische Reaktionen am Träger durchgeführt werden können. Feste Träger wurden unter anderem zur Fixierung von Triarylphosphanen^[20], Hydrierkatalysatoren, Oxidations- und Reduktionsmitteln sowie chiralen Hilfsstoffen und Katalysatoren^[21] verwendet. Einige dieser po-

Günther Jung, geboren 1937 in Tübingen, promovierte 1967 an der Universität Tübingen und erhielt dort 1971 die Lehrbefugnis für Organische Chemie und Biochemie. 1967–1968 war er Assistant Professor an der University of Houston, TX (USA). Er erhielt 1989 die Max-Bergmann-Medaille und 1991 den Leonidas-Zervas-Award der European Peptide Society. Seine Forschungsgebiete sind die 3D-Strukturaufklärung, die Wirkungsweisen und die Biosynthese von Peptidantibiotika und Siderophoren, Struktur-Wirkungs-Beziehungen des Neuropeptids Y, Modelle für Transmembrankanäle, die multiple Peptidsynthese, Peptidbibliotheken, B-sowie T-Helfer- und T-Killer-Zell-Epitopkartierungen, die Entwicklung von synthetischen Peptidvaccinen und die Aufklärung von Sequenzmotiven von Peptidliganden des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes (MHC). Ein Forschungsschwerpunkt ist die Kombinatorische Chemie.

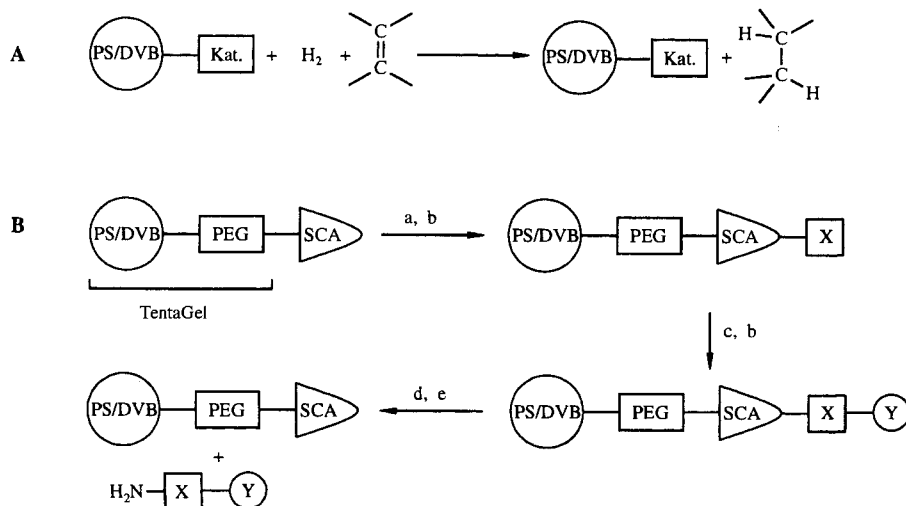


G. Jung



J. S. Früchtel

Jörg S. Früchtel, geboren 1967 in Reutlingen, studierte Chemie an der Universität Tübingen. In seiner Diplomarbeit beschäftigte er sich mit der Organischen Kombinatorischen Chemie an fester Phase. Er untersuchte die multiple Synthese von Peptoiden, Peptid-Analoga und deren Bindung an MHC-Klasse-I-Proteine. Seit Mitte 1994 führt er im Rahmen seiner Dissertation Optimierungen und Entwicklungen von kombinatorischen Synthesemethoden zur Herstellung von niedermolekularen Verbindungen und Biopolymeranaloga an polymeren Trägern durch.

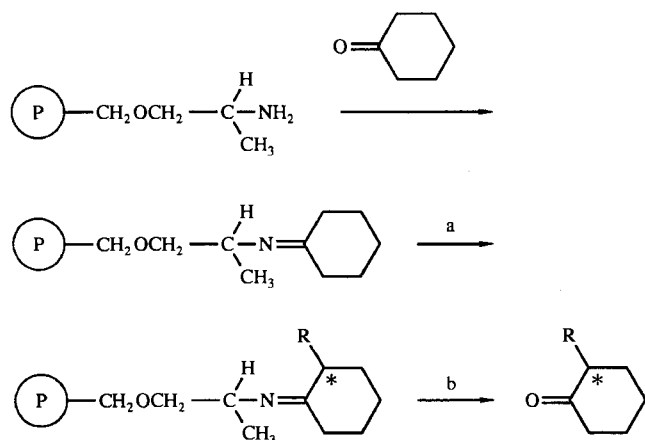


Schema 1. Schematische Darstellung A) einer Ein-Schritt-Reaktion mit polymergebundenem Reagens, einem kovalent verankerten Hydrierkatalysator [19–21], sowie B) einer Reaktion mit polymergebundenem Substrat an einer Träger-Spacer-Anker-Kombination. PS/DVB-Copolymer (Tabelle 1); PEG: Polyethylenglycol als hydrophiles Verbindungsstück (Spacer); SCA: Safety-Catch-Amid-Anker (Tabelle 3) zur reversiblen kovalenten Verankerung des Substrats. a) Kupplung der Verbindung X an den Träger; b) Auswaschen der überschüssigen Reagentien; c) Derivatisierung von X mit Y; d) Reduktion des Ankers; e) Abspaltung des Produkts.

lymergebundenen Reagentien sind im Handel erhältlich. Sie erleichtern die Durchführung von Reaktionen und besonders die Aufarbeitung der Reaktionsgemische. Die meisten Organiker haben offensichtlich bisher weder die Vorteile von Polymerreagentien noch die großen Chancen der Festphasensynthese genutzt oder noch nicht erkannt.

Im Mittelpunkt dieser Übersicht sollen nicht Umsetzungen mit Polymerreagentien, sondern alle Reaktionen stehen, bei denen der polymere Träger als Schutzgruppe für eine von mehreren funktionellen Gruppen eines Substrats dient, während an anderen Stellen derivatisiert wird. Solche Synthesen beinhalten stets mehrere aufeinanderfolgende Reaktionsschritte an der festen Phase, inklusive der Verankerung des Substrats und der Abspaltung des Reaktionsproduktes (Schema 2).

Dieses Vorgehen ist in der Peptidchemie, besonders für Carboxy-, Amino-, Thiol- und Hydroxygruppen, bereits sehr ausgiebig untersucht und über Jahrzehnte optimiert worden^[22, 23].



Schema 2. Beispiel für eine am festen Träger (P) durchgeführte Mehrstufensynthese: Synthese von chiralen 2-Alkylcyclohexanon durch eine Enamin-Reaktion nach Stork [21]. a) 1. LDA; 2. R⁺; b) H⁺.

Prinzipiell können folgende Vorteile bei dieser Art der Festphasensynthese erwartet werden.

- 1) Wesentlich vereinfachte Reaktionsdurchführung: Zeitaufwendige Reinigungs- und Isolierungsschritte entfallen bei kovalenter Bindung des Edukts und des Produkts am Träger. Die Reagentien werden in Lösung im Überschuß zugegeben und das polymergebundene Produkt beim Filtrieren gewaschen.
- 2) Thermodynamische und kinetische Beeinflussung des Reaktionsverlaufs: Die Möglichkeit, mit sehr hohem Überschuß an Reagens arbeiten zu können, führt zu höherem Umsatz. Die Bedingungen müssen allerdings so gewählt werden, daß keine unerwünschten Nebenreaktionen wie Mehrfachsubstitutionen auftreten.
- 3) Regenerierung des Trägers: Durch Wahl geeigneter Abspaltungsbedin-

gungen und Ankergruppen kann der polymere Träger zurückgewonnen und bei weiteren Synthesen erneut eingesetzt werden. Vor allem für industrielle Synthesen von niedermolekularen Verbindungen mit nur wenigen Reaktionsschritten sollten die Träger so entwickelt werden, daß sie nach der Abspaltung des Produkts wiederverwendet werden können. Bei vielstufigen Synthesen und entsprechend teuren Produkten spielen die Kosten für den Träger eine untergeordnete Rolle. Regenerierbare Träger sind unter anderem chlormethylerte PS/DVB-Harze (Merrifield-Harze), Chlortriptyl-PS/DVB-Harze sowie hydroxymethylerte PS/DVB-Harze (2-Schritt-Regenerierung).

- 4) Prinzip der hohen Verdünnung: Bei Trägern mit geringer Belegung ($< 0.8 \text{ mmol g}^{-1}$) können durch die isolierte Stellung der reaktiven Gruppen unerwünschte Nebenreaktionen, z. B. Quervernetzungen und Mehrfachkupplungen, unterdrückt werden (siehe Dieckmann-Cyclisierung, Abschnitt 3.6).
- 5) Beeinflussung der (thermodynamischen, kinetischen) Stabilität von gebundenen Verbindungen z. B. durch Nutzung des Templat-Effekts bei asymmetrischen Synthesen.
- 6) Automatisierung: Eine automatisierbare Synthese ist die Grundvoraussetzung zur multiplen, parallelen Herstellung von Einzelverbindungen und Verbindungsbibliotheken im Rahmen der Kombinatorischen Chemie.

2.2. Trägermaterialien und Ankergruppen

Die richtige Wahl der Trägermaterialien sowie der daran gekuppelten Ankergruppen (Schema 1) ist für den Erfolg einer organischen Synthese an fester Phase ausschlaggebend. Die möglichen Reaktionsfolgen am Harz sind derzeit noch durch die Auswahl an verfügbaren Ankergruppen limitiert, da diese überwiegend für Biopolymersynthesen optimiert wurden.

In Lösung müssen oft extreme Bedingungen gewählt werden, um erfolgreiche Umsetzungen zu erhalten. Synthesen bei hoher Temperatur, reaktive Ausgangsverbindungen und unter Schutzgas durchgeführte Schritte sind hier eher die Regel als die Ausnahme. Bei der Planung von Synthesen an fester Phase muß diesen Faktoren zum einen durch die Wahl des Trägers und zum anderen durch angepaßte Ankergruppen Rechnung getragen werden.

Speziell für organische Synthesen wurden bisher noch kein Träger und nur sehr wenige Anker entwickelt. Die aus der Peptidchemie bekannten Träger können allerdings auch für zahlreiche organische Synthesen eingesetzt werden (Tabelle 1). Welcher Träger für eine Synthese eingesetzt werden kann, wird letztlich durch die geplante Reaktionsfolge bestimmt.

Tabelle 1. Ausgewählte Träger (feste Phasen) für organische Synthesen.

Feste Phase	Bemerkungen	Lit.
PS/DVB-Copolymer (1–5% quervernetzt)	gute Quelleigenschaften, quillt bis zum Fünffachen des Trockenvolumens, bei geringer Vernetzung (1%) begrenzt hitzestabil (105–130 °C, abhängig vom Lösungsmittel)	[24, 25]
Hexamethyldiamin-polyacryl-Harze und verwandte Polymere	polare Harze, gute Quelleigenschaften in H ₂ O und DMF, quillt nicht in CH ₂ Cl ₂	[26, 27]
Poly[N-{2-(4-hydroxyphenyl)ethyl}acrylamid (Core Q)]	SPPS mit hoher Beladung	[28]
Poly(N-acryloylpyrrolidin)-Harze, PAP- und SPARE-Polyamid-Harze	SPPS mit hoher Beladung, quillt in H ₂ O, DMF und CH ₂ Cl ₂	[29]
Polyethylen, mit Acrylsäure funktionalisiert	Synthese an Stäbchen (Pins)	[30]
Kieselgur/Polyamid (Pepsyn K)	druckstabil, Durchfluß-SPPS, geringes Quellvermögen wegen des anorganischen Trägers; hoher Abrieb des organischen Polymerisats beim Schütteln	[31]
polyHipe, PS/Polydimethylacrylamid-Copolymer	Durchfluß-SPPS; Beladungskapazität bis 5 mmol g ⁻¹ ; hohe Quervernetzung des PS-Gerüsts	[32]
CPG	druck- und temperaturstabil; stabil gegenüber aggressiven Reagentien, geringe Beladung	[33]
PS-MakroBeads	Durchmesser ≤ 1 mm; 50 nmol pro Korn Beladung; mit drei unterschiedlichen Ankern erhältlich	[34]
TentaGel, PEG-PS/DVB-Pfropfpolymere	DMF, quellen in H ₂ O, MeOH, MeCN, DMF und CH ₂ Cl ₂ ; druckstabil, geeignet für Bioassays am Harz	[35]

Die Wahl der Ankergruppe ist somit einer der entscheidenden Faktoren für das Gelingen einer Folge von Reaktionsschritten. Wie auch in der Peptidchemie müssen die Anker- und eventuell zusätzlich erforderliche Schutzgruppen stabil gegenüber allen während der Reaktionsfolge eingesetzten Chemikalien sein (Orthogonalitätsprinzip). Der Anker muß aber auch durch eine möglichst milde Reaktion abgespalten werden können, ohne daß dabei die Syntheseprodukte zerstört werden.

Aus der Peptidchemie bekannte Anker sind in der Regel stabil gegenüber Basen oder schwachen Säuren, aber meist nur zur Immobilisierung von Carbonsäuren^[36] geeignet. Eine Ausnahme ist das Chlortrityl-PS/DVB-Harz^[36] (Tabelle 2), an dem theoretisch alle nucleophilen Substrate (Abschnitt 3.1) immo-

Tabelle 2. Basenstabile Ankergruppen zwischen Substrat und fester Phase.

Anker	Bezeichnung; Abspaltungsreagens (Acidolyse); Anwendung, Bemerkungen	Lit.
	Wang-Anker (R = H); 95proz. TFA; Immobilisierung von Carbonsäuren	[38, 39]
	SASRIN-Anker (R = OMe); 1proz. TFA; Immobilisierung von Carbonsäuren	
	Tritylchlorid-Anker (X = H); schwache Säuren (HOAc); Immobilisierung von Nucleophilen	[37]
	2-Chlortritylchlorid-Anker (X = Cl); sehr schwache Säuren, HOAc/CH ₂ Cl ₂ (1/4); Immobilisierung von Nucleophilen	
	PAM-Anker; HF, TFMSA; Immobilisierung von Carbonsäuren, 100mal stabiler als chlormethyliertes Merrifield-Harz	[40]
	Rink-Säure (X = OH); HOAc/CH ₂ Cl ₂ ; Immobilisierung von Carbonsäuren	[41]
	Rink-Amid (X = NH-Fmoc); TFA/CH ₂ Cl ₂ ; Immobilisierung von Carbonsäuren durch Amidbildung	
	BHA-Anker; TFMSA; Immobilisierung von Carbonsäuren durch Amidbildung	[42]
	Sieber-Amid; TFA/CH ₂ Cl ₂ (1/99); Immobilisierung von Carbonsäuren durch Amidbildung	[43]

bilisiert werden können. Leider wird die Tritylesterbindung schon durch sehr schwache Säuren wie Essigsäure gespalten.

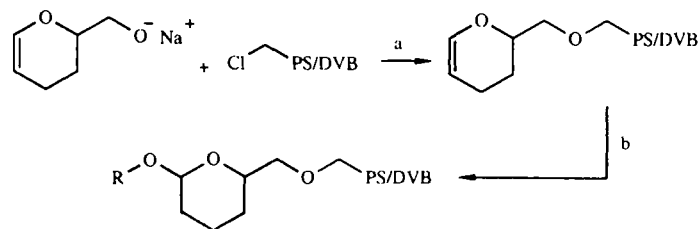
Der Safety-Catch-Amide-Linker (SCAL; Tabelle 3) ist im oxidierten Zustand stabil gegenüber Säuren und Basen, kann aber nach Reduktion mit (EtO)₂P(S)SH durch Zugabe von Trifluoressigsäure (TFA) leicht gespalten werden. Allerdings können auch mit dem SCAL nur Carbonsäuren am Träger verankert werden, und durch die Abspaltung werden nur Carbonsäureamide erhalten. Weitere Safety-Catch-Anker wurden beschrieben und erprobt^[37]. In den Tabellen 2 und 3 sind ausgewählte, bewährte und zum Teil auch kommerziell erhältliche Ankergruppen aufgeführt. Zur reversiblen Verankerung von speziellen funktionellen Gruppen müssen häufig die bekannten Ankergruppen derivatisiert oder anderweitig optimiert werden, und unter Umständen müssen auch völlig neue Anker entwickelt werden. Einige modifizierte Standard-Anker werden in diesem Übersichtsartikel mit Anwendungsbeispielen vorgestellt.

Neben den bereits erwähnten, vielseitig anwendbaren Trityl- und 2-Chlortrityl-Ankern wurden Ankergruppen entwickelt, mit denen auch Verbindungen mit anderen funktionellen Gruppen gekuppelt werden können. So wurde von Ellman et al.^[54]

Tabelle 3. Säurestabile Ankergruppen zwischen Substrat und fester Phase.

Anker	Abspaltbedingungen (Reagentien), Mechanismus: Anwendung, Bemerkungen	Lit.
	DBU/Piperidin, β -Eliminierung; geeignet für Peptid-, Oligonucleotid- und Oligosaccharidsynthesen an aminomethylierten festen Trägern, Immobilisierung von Carbonsäuren	[44]
	NaOH, Verseifung; Immobilisierung von Alkoholen, Aminen (irreversibel) an hydroxymethylierten PS/DVB-Harzen	[45]
	NaOH, β -Eliminierung; Immobilisierung von Carbonsäuren an hydroxymethylierten PS/DVB-Harzen	[46]
	Bu ₄ NF; Immobilisierung von Carbonsäuren an H ₂ NCH ₂ -PS/DVB-Harzen; Synthese des Linkers aufwendig	[47]
	Bu ₄ NF; wie Lit. [47]; Immobilisierung von Carbonsäuren an aminomethylierten PS/DVB-Harzen	[48]
	Hydrazinhydrat, Hydrazinolyse; stabil in 25proz. TFA; Immobilisierung von Carbonsäuren	[49]
	Pd ⁰ /H ₂ , katalytische Hydrierung; Immobilisierung von Carbonsäuren; HYCRAM-Träger [c]	[50]
	(EtO) ₂ P(S)SH/TFA, reduktive Acidolyse; in oxidierten Form stabil gegenüber Säuren und Basen (SCAL); Immobilisierung von Carbonsäuren	[51]
	Photolyse (h ν = 350 nm, Raumtemp., 72 h); stabil in 50proz. TFA, labil in Hydrazinhydrat; Immobilisierung von Carbonsäuren	[52]
	Photolyse (h ν = 350 nm); labil in Piperidin/DMF [a], stabiler in Piperidin/CH ₂ Cl ₂ [b]; Immobilisierung von Carbonsäuren	[53]
	Photolyse (h ν = 350 nm, sauerstofffrei unter Inertgas; X = Hal, OH, NH ₂); Immobilisierung von Carbonsäuren	[53]

[a] Bis zu 3% Verlust an Peptid pro Fmoc-Abspaltung. [b] Bis zu 1% Verlust pro Fmoc-Abspaltung. [c] HYCRAM = Hydroxycrotonylaminomethyl.



Schema 3. Herstellung eines Ankers zur Immobilisierung von Alkoholen [54]. Die Reaktion eines Alkohols mit dem Anker liefert einen Tetrahydropyranyl-ether. Die Tetrahydropyranylgruppe ist als Alkoholschutzgruppe weit verbreitet. Sie ist basenstabil und kann durch Acidolyse gespalten werden. a) Dimethylacetamid, Raumtemperatur, 16 h; b) 2 Äquiv. PPTS, 5 Äquiv. ROH, 80 °C, 16 h.

(toluol-4-sulfonat) (PPTS) in Dichlorethan (16 h, 80 °C) elektrophil an den Träger addiert. Der dabei entstandene Tetrahydropyranyl-ether, eine in der Organischen Chemie weitverbreitete Alkoholschutzgruppe, ist basenstabil und kann durch Umetherung oder mit 95proz. TFA gespalten werden.

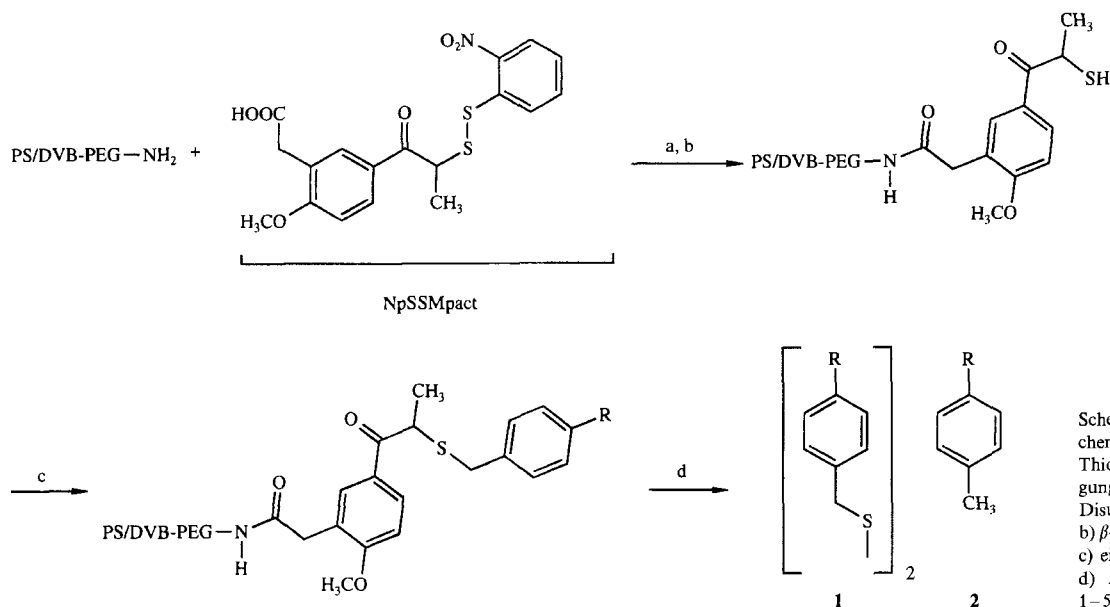
Sucholeiki^[55] kuppelte Benzylhalogenide an einen photolabilen α -sulfanylsubstituierten Phenylketonanker (Schema 4). Dazu wurde der als Disulfid geschützte Anker 2-Methoxy-5-[2-(2-nitrophenyl)dithio]-1-oxopropyl]phenyllessigsäure (NpSSMpact) an aminofunktionalisierte Träger gebunden und dann die Disulfidbindung reduktiv gespalten. An die freie Thiolgruppe können anschließend (substituierte) Benzylhalogenide gebunden werden. Die photochemische Abspaltung liefert Disulfide, wenn unsubstituierte Benzylhalogenide eingesetzt wurden, und Tolylderivate bei Umsetzung mit *p*-Arylbenzylhalogeniden.

2.3. Multiple, parallele Synthesen an festen Phasen

Bis vor wenigen Jahren wurden neue Verbindungen meist nur nacheinander in Einzelsynthesen hergestellt und jeweils auf ihre mögliche biologische Aktivität getestet. In den letzten Jahren wurden die Verfahren zur Suche nach neuen Leitstrukturen erheblich effizienter. Die Fortschritte auf den Gebieten der Biotechnologie, Molekularbiologie, Robotertechnik und der Verfahrensautomatisierung führten zur Entwicklung von neuen Screening-Assays, mit denen eine Vielzahl von Verbindungen in kürzester Zeit auf Rezeptorbindung und biologische Aktivität im Zelltest geprüft werden kann. Dadurch erschöpfen sich die Ressourcen der pharmazeutischen Industrie an zu testenden Verbindungen sehr rasch, und die herkömmlichen Synthesemethoden reichen bei weitem nicht aus, um den Bedarf an neuen Verbindungen zu decken.

Neben den bereits erwähnten Methoden zur automatisierten Herstellung von Peptiden, Oligosacchariden und Oligonucleotiden ist ein neuer Ansatz zur schnellen und automatischen Synthese einer Vielzahl von neuen oligomeren und nichtoligomeren Verbindungen beschrieben worden: die Kombinatorische Chemie^[56, 59]. Der auf diesem Gebiet tätige Chemiker arbeitet nicht mehr mit Dreihalskolben, Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Heizpilz, sondern er versucht, in neuartigen, multiplen Reaktoren, parallel und möglichst automatisiert eine Serie von Verbindungen gleichzeitig herzustellen. Reaktionen an festen Trägern sind für diese Art der Synthese besonders geeignet, da die gewünschten Verbindungen am Harz gebunden bleiben und

eine Ankergruppe zur Immobilisierung von Alkoholen vorgestellt. Dieser Anker, (6-Hydroxymethyl)-3,4-dihydro-2H-pyran, wird als Natriumsalz mit chlormethyliertem Merrifield-Harz durch Substitution kovalent verknüpft (Schema 3). Der zu verankernde Alkohol wird dann in Gegenwart von Pyridinium-



Schema 4. Herstellung eines photochemisch spaltbaren Linkers für Thiole [55]. Je nach Reaktionsbedingungen werden Tolylderivate oder Disulfide erhalten. a) DIC, CH₂Cl₂; b) β -Sulfanylethanol, DIPEA, DMF; c) ein Benzylbromid, DIEA, DMF; d) Acetonitril, $h\nu = 350 \text{ nm}$, N₂, 1–5 h. 1 (R = H), 2 (R = Aryl).

von überschüssigen Ausgangsverbindungen durch Filtration abgetrennt werden können (Abschnitt 2.1).

Die Ausgangsverbindungen (Building-Blocks) sollten dabei möglichst vielseitig, einfach derivatisierbar und leicht zugänglich sein. Ist z. B. ein durch Retrosynthese entworfener Weg zur gewünschten Zielstruktur präparativ durchführbar, dann kann mit multiplen Verfahren eine große Zahl von Verbindungen mit ähnlichen Grundgerüsten synthetisiert werden. Dazu stehen prinzipiell zwei unterschiedliche Synthesestrategien zu Verfügung:

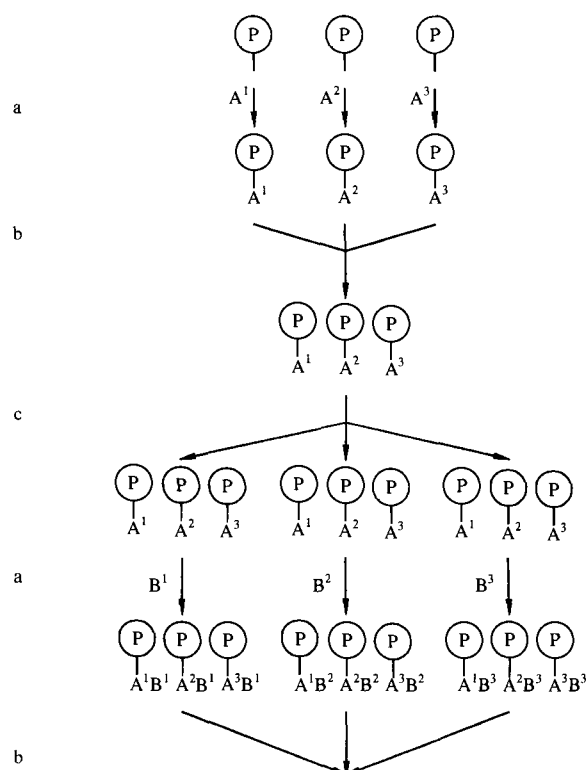
1. Die multiple, parallele Synthese von *einzelnen Verbindungen*. Hier wird pro Reaktionsgefäß jeweils nur eine Verbindung hergestellt (Arrays). Diese Methode ist besonders für die schnelle Optimierung von bereits identifizierten Leitstrukturen geeignet.
2. Die multiple, parallele Synthese von *Verbindungsbibliotheken*, bei der pro Reaktionsgefäß gleichzeitig viele unterschiedliche, in ihrem Grundgerüst allerdings ähnliche Verbindungen hergestellt werden.

Verbindungsbibliotheken lassen sich relativ einfach durch „Divide-Couple-and-Recombine“-Techniken^[75, 76] herstellen (Schema 5). Die Polymer-Anker-Kombination wird dabei mit den ersten Komponenten (A₁–A₃) getrennt zur Reaktion gebracht. Nach der Reaktion werden die Harze gut vermischt und erneut in genau gleich große Portionen aufgeteilt, um eine zufällige Verteilung der Komponenten zu erhalten. Durch die anschließende Reaktion mit den Bausteinen B₁–B₃ erhält man in diesem Beispiel schon nach zwei Reaktionsschritten neun unterschiedliche Verbindungen. Je nach Zahl der Building-Blocks und der Synthesestufen können so Tausende von unterschiedlichen Verbindungen pro Reaktionsgefäß hergestellt werden, die dann gekuppelt am Träger oder als freigesetzte Bibliothek einem Screening unterworfen werden können.

Im Zuge der Entwicklung der Kombinatorischen Chemie müssen für die Synthese von nichtpeptidischen sowie nicht-oligomeren Verbindungen die aus der Chemie in Lösung bekannten Reaktionen auf ihre Eignung für Festphasensynthesen

überprüft werden. In den letzten Jahrzehnten wurden, neben der klassischen Kondensation bei der Synthese von Peptiden, eine repräsentative Reihe von Reaktionstypen auf ihre Anwendbarkeit bei organischen Synthesen an fester Phase (SPOS) untersucht und erprobt (Tabelle 4).

Doch die bekannten Reaktionen an festen Phasen und Anker-Harz-Kombinationen reichen noch nicht aus, um ein breit gefächertes Verbindungsspektrum herzustellen. Primäres Ziel der Organischen Chemie an fester Phase muß also sein, die Band-



Schema 5. Herstellung von neun unterschiedlichen Produkten an einem polymeren Träger (P) durch Kombinatorische Chemie und die „Divide-Couple-and-Recombine“-Methode [75, 76]. a) Kuppeln, b) mischen, c) teilen.

Tabelle 4. Beispiele für Reaktionen, die an fester Phase durchgeführt werden konnten.

Reaktionstyp	Anwendungsbeispiele für Reaktionen an fester Phase	Lit.
[2+2]-Cycloadditionen	Butadien-Abfangreaktion	[103]
[2+3]-Cycloadditionen	Isoxazoline, Furane, modifizierte Peptide	[104, 108, 147]
Acetalbildung	Immobilisierung von Diolen, Aldehyden und Ketonen	[72, 82–85]
Aldolkondensation	Derivatisierung von Aldehyden, Synthese von Propandiol	[82–85, 136]
Benzoinkondensation	Derivatisierung von Aldehyden	[83, 84]
Cyclokondensationen	Benzodiazepine, Hydantoine, Thiazolidine, β -Turn-Mimetica, Porphyrine, Phthalocyanine	[115–117, 119, 123, 125, 128, 129]
Dieckmann-Cyclisierung	Cyclisierung von Diestern	[124]
Diels-Alder-Reaktion	Derivatisierung von Acrylsäure	[104]
Elektrophile Addition	Addition von Alkoholen an Alkene	[54]
Grignard-Reaktion	Derivatisierung von Aldehyden	[83–85]
Heck-Reaktion	Synthese von disubstituierten Alkenen	[131]
Henry-Reaktion	In-situ-Synthese von Nitriloxiden (siehe [2+3]-Cycloaddition)	[108]
katalytische Hydrierung	Synthese von Pheromonen und Peptiden (Hydrierung von Alkenen)	[70, 71, 137]
Michael-Reaktion	Synthese von Sulfanylketonen und Bicyclo[2.2.2]octanen	[73, 142]
Mitsunobu-Reaktion	Synthese von Arylethern, Peptidylphosphonaten und Thioethern	[78–81]
nucleophile aromatische Substitution	Synthese von Chinolonen	[118]
Oxidation	Synthese von Aldehyden und Ketonen	[69–71, 73, 123]
Pausen-Khand-Cycloaddition	Cyclisierung von Norbornadien mit Pentinol	[106]
photochemische Cyclisierung	Synthese von Helicen	[127]
Reaktionen mit Organometallverbindungen	Derivatisierung von Aldehyden und Carbonsäurechloriden	[69–71, 72d, 89, 90, 94]
Reduktion mit komplexen Hydriden und Sn-Verbindungen	Reduktion von Carbonyl-, Säure-, Ester- und Nitrogruppen	[54, 70, 71, 72d, 83, 84, 89, 90, 141]
Soai-Reaktion	Reduktion von Carboxygruppen	[81]
Stille-Reaktion	Synthese von Biphenylderivaten	[122, 132]
Stork-Reaktion	Synthese von substituierten Cyclohexanon	[21]
reduktive Aminierung	Synthese von Chinolonen	[118]
Suzuki-Reaktion	Synthese von Phenylsäuren	[134]
Wittig-, Wittig-Horner-Reaktion	Umsetzungen von Aldehyden; Pheromone, Sulfanylketone	[70–73, 83, 84]

breite der zur Verfügung stehenden Reaktionen zu erweitern, gleichgültig ob diese Reaktionen zur Synthese von Verbindungsbibliotheken oder von Einzelverbindungen eingesetzt werden sollen. In diesem Sinne möchten wir hier die bekannten Reaktionen an festen Phasen aufzeigen, ohne dabei strikt zwischen „Kombinatorischer“ und „Nichtkombinatorischer“ Festphasenchemie zu unterscheiden.

Die reproduzierbare, das heißt automatisierbare Synthese von Verbindungsbibliotheken aus Oligomeren (z. B. Peptiden, Oligonucleotiden, Biopolymeranaloga) oder niedermolekularen Verbindungen (z. B. Benzodiazepinen) ist eine Herausforderung, die Identifizierung und die Strukturaufklärung von biologisch aktiven Komponenten aus „kombinatorischen Verbindungsbibliotheken“ eine andere.

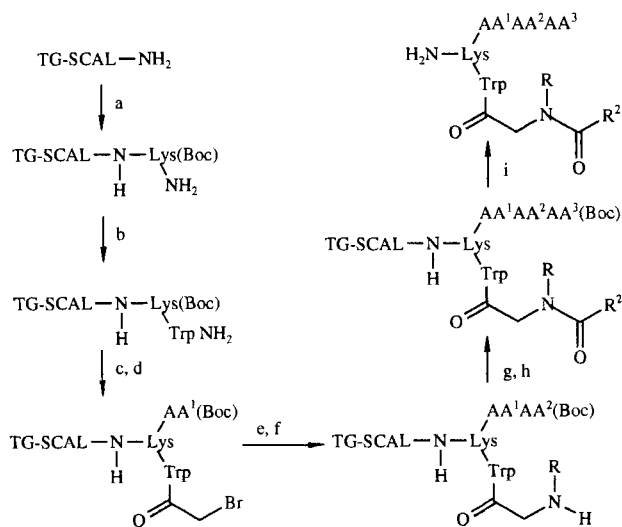
Durch die neueren Entwicklungen bei der Synthese von nichtpeptidischen Substanzbibliotheken werden hohe Anforderungen an die Analytik gestellt. Zusätzlich zu der in Abschnitt 2.4 erwähnten Problematik der Kontrolle von Synthesen an fester Phase besteht eine Einschränkung darin, daß aus naheliegenden Gründen die herkömmlichen chromatographischen Untersuchungsmethoden wie HPLC oder DC bei freigesetzten komplexen Substanzbibliotheken versagen. Das ^{13}C -NMR-Spektrum eines Gemisches aus mehr als hundert ähnlichen Verbindungen ist nicht vollständig interpretierbar und wie ein IR-Spektrum nur noch zur Gruppenanalyse brauchbar. Typische Parameter, die die Güte einer Synthese bestimmen, wie Reinheit, Ausbeute, exakte Struktur oder Stereospezifität der Reaktion, können hier nicht mehr ermittelt werden.

Mit einer neueren Methode zur Elektrospray(ES)-MS-Untersuchung von Peptidbibliotheken^[57] können zumindest für diese Verbindungsklasse gute Aussagen über Identität und Reinheit einer Bibliothek getroffen werden. Durch Kopplung mit HPLC-, LC-, GC- oder MS-MS-Techniken^[58] können solche Mischungen zum Teil entschlüsselt werden. Doch auch mit Kopplungstechniken besteht vor allem bei Bibliotheken aus niedermolekularen Verbindungen das Problem der eindeutigen Charakterisierung der Mischung.

Für die Identifizierung von aktiven Verbindungen einer Bibliothek wurden einige Lösungsvorschläge unterbreitet, von denen zur Illustration dieses Konzepts hier einige vorgestellt werden. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion dieser Methoden ist in einem demnächst in dieser Zeitschrift erscheinenden Übersichtsartikel zu finden^[161].

Zur nachträglichen Identifizierung von aktiven Leitstrukturen wurden einige Reportersysteme (Tags, Codemoleküle) vorgeschlagen^[59] mit dem Ziel, die Komponenten der Bibliothek durch eine parallel verlaufende Synthese individuell zu markieren und dadurch leichter identifizieren zu können. Kerr et al.^[60] sowie Nicolaiev et al.^[61] verwendeten einen Peptid-Code, um synthetisierte Verbindungen zu kodieren. Am Beispiel der von Nicolaiev et al. hergestellten Verbindungsbibliothek soll das Kodierungsprinzip hier kurz erläutert werden (Schema 6). Durch Acylierungen des Trägers mit Halogen-carbonsäuren, gefolgt von einer nucleophilen Substitution und einer abschließenden Kondensation mit cyclischen Carbonsäuren wurde eine nichtpeptidische Verbindungsbibliothek synthetisiert. An einem mit dem SCAL-Anker modifizierten TentaGel-Träger wurde zuerst das Dipeptid Fmoc-Trp-Lys(Boc) nach einer Standardvorschrift aufgebaut. Nach dem Abspalten der Fmoc-Gruppe mit Piperidin konnte an der freien Aminogruppe des Tryptophans die Substanzbibliothek nach der Split-Couple-and-Recombine-Methode^[75, 76] aufgebaut werden. Parallel dazu wird an der mit TFA freigesetzten Aminogruppe des Lysins die Code-Sequenz synthetisiert, wobei jeder Building-Block durch eine Aminosäure verschlüsselt wird. Die freie Bibliothek kann durch Reduktion des Ankers und Abspaltung mit TFA erhalten werden. Wird im Screening eine aktive Substanz gefunden, sollte deren Struktur durch Sequenzierung des Peptid-Codes bestimmt werden können.

Diese Methode erscheint allerdings wegen des hohen Zeitaufwandes und der aufwendigen Instrumentierung wenig sinnvoll. Weitere Probleme können durch die Kodierung auftreten, da zum einen mit einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie gear-



Schema 6. Beispiel für die Synthese einer durch Peptid-Tags kodierten Verbindungsbibliothek nach Nicolaev et al. [61]. a) 1. Boc-Lys(Fmoc)-OH, DIC/HOBT, 2. Piperidin/DMF (1/1); b) 1. Fmoc-Trp-OH, DIC/HOBT, 2. Piperidin/DMF (1/1); c) 1. Teilen, 2. Bromessigsäure, DIC; d) 1. TFA, 2. Kodierung mit Boc-Aminosäuren (Boc-AA¹), DIC, 3. Mischen; e) 1. TFA, 2. Teilen, 3. Boc-AA², DIC/HOBT; f) 1. RNH₂, 2. Mischen; g) 1. Teilen, 2. Kupplung der Carbonsäuren, DIC/DMF; h) TFA, Boc-AA³, DIC/HOBT; i) 1. Mischen, 2. reduktive Acidolyse (TFA).

beitet werden muß und zum anderen die kodierenden Peptide beim Screening an der Rezeptorerkennung beteiligt sein könnten. Auch die Kodierung kann Anlaß zu Nebenreaktionen geben und so zu Fehlinterpretationen der Testergebnisse führen.

Ohlmeyer et al.^[62] verschlüsselten die Verbindungen durch einen Binärcode aus Chlorphenolgruppen, die über einen photolabilen Anker an das Harz gebunden werden. Für die Kodierung werden pro Syntheseschritt nur maximal ein Prozent der verfügbaren Ankerpositionen belegt. Die verbleibenden Bindungsstellen dienen zur Belegung mit der zu synthetisierenden Verbindung. Die Harze und somit auch die synthetisierten Verbindungen werden so mit einem individuellen Strich-Code versehen. Die Code-Gruppen an den durch Screening erkannten aktiven Harzkörnern lassen sich photolytisch vom Harz abspalten und gaschromatographisch trennen. Da Halogenarene sehr empfindlich detektiert werden können, können geringste Mengen der Code-Verbindungen nachgewiesen werden. Eine Variante dieser Kodierung ist die von Baldwin et al.^[140] vorgeschlagene kovalente Verankerung der Tag-Verbindungen durch eine Carbeninsertion am Harz. Die Tags werden nach der Synthese mit Cerammoniumnitrat oxidativ freigesetzt, und die Code-Sequenz wird nach Silylierung durch hochauflösende Gaschromatographie (Electron-Capture-Gas-Chromatography, EC-GC) analysiert.

Einen völlig anderen Weg schlagen z. B. Brenner und Lerner^[63] vor. Sie möchten eine binäre Kodierung durch Oligonucleotidsequenzen (DNA-Tags) einsetzen und diese über die derzeit empfindlichste Analysetechnik nachweisen, die Polymerasekettenreaktion (PCR). Durch PCR kann das DNA-Tag der isolierten, aktiven Verbindung amplifiziert und der Code durch DNA-Sequenzierung entschlüsselt werden. Durch die Vervielfältigung der Code-Sequenz durch PCR könnten auch hier geringste Mengen an Code-Verbindung identifiziert und dekodiert werden. Allerdings ist diese Anwendung möglicherweise wegen der Labilität der Oligonucleotide stark begrenzt.

2.4. Analytik und Monitoring von Reaktionen an festen Phasen

Jeder Schritt einer mehrstufigen Synthese an festen Trägern liefert ein gebundenes Zwischenprodukt, dessen Charakterisierung eines der Hauptprobleme bei solchen Synthesen ist. Die Quantifizierung der Belegung (= Ausbeute) und die Aufklärung der Strukturen des gebundenen Produkts und der möglicherweise gebildeten Nebenprodukte, die in Lösung vergleichsweise einfach untersucht werden können, ist hier wesentlich schwerer. Es ist allerdings zu betonen, daß die Analytik von trägergebundenen Peptiden und Peptidmimetica auch bei multiplen Synthesen inzwischen einen sehr hohen Standard erreicht hat. Quantitative Bestimmungen der Umsätze sind, z. B. durch schnelle UV-spektrometrische Quantifizierung des Abspaltproduktes der Aminosäureschutzgruppe Fmoc und Sequenzierung direkt am Träger, bei Einzelpeptiden, aber auch bei Peptidbibliotheken an selektierten Harzkörnern mit ES-MS sowie durch Edman-Sequenzierung möglich.

Über die Analytik direkt am Träger wurde bisher sehr wenig berichtet, bedenkt man, daß entsprechende Befunde Voraussetzung für eine gezielte Optimierung von mehreren aufeinanderfolgenden Syntheseschritten in der Kombinatorischen Chemie sind. Neben dem üblichen Vorgehen – 1. Derivatisieren, 2. Abspalten, 3. Reinigen und 4. Analytik (MS, IR und NMR) – stehen mehrere analytische Methoden zur Charakterisierung der Verbindungen auf dem Träger zur Verfügung, mit denen verlässliche Informationen über die Art und Vollständigkeit der Umsetzung erhalten werden können:

- FT-IR-, FT-Raman-Spektroskopie
- ¹³C-NMR-Spektroskopie am Festkörper und/oder in der Gelphase^[64] sowie ¹H-¹³C-Korrelations-NMR-Spektroskopie
- hochauflösende ¹H-MAS- und -MAS-CH-Korrelation in Gelphase^[65]
- matrixunterstützte Laserdesorptions/ionisations-Flugzeit-(MALDI-TOF)-MS^[66]
- Elementaranalyse
- Titration von reaktiven Gruppen (-NH₂, -COOH, ArOH, -SH)
- Gravimetrie
- Photometrie (z. B. -NH₂ durch photometrische Fmoc-Bestimmung)

Herkömmliche IR- und NMR-Spektren sind nicht zuletzt wegen Störungen des Polymerrückgrats und der oft geringen Belegung der Träger schwierig zu interpretieren und mehrdeutig. FT-IR-Messungen, die unter definierten Aufnahmebedingungen durchgeführt werden, liefern hingegen qualitative, aber auch quantitative Befunde. Besonders durch Messungen mit den belegten und den unbelegten Trägern unter identischen Bedingungen und Differenzbildung können vor allem im Fingerprint-Bereich Banden von Absorptionen erhalten werden, die sonst nur schwach ausgeprägte Schultern liefern und leicht übersehen werden. So wurde die Absorptionsbande der H-C-Cl-Streckschwingung (1250 cm⁻¹) zur Quantifizierung der Kupplung von Carbonsäuren an einen chlormethylierten PS-DVB-Träger herangezogen. Durch Eichmessungen^[72d, 124] an mehreren unterschiedlich stark substituierten Harzen wurde eine Eich-

kurve (log(Absorption) gegen den Chlorgehalt) erstellt und damit die Vollständigkeit der Reaktionen überprüft.

Die Entwicklungen der letzten Jahre auf dem Gebiet der Festphasen- und der Gelphasen-NMR-Spektroskopie führten zu weiteren nützlichen Methoden, um Reaktionen an festen Trägern zu verfolgen. Die Gelphasen-NMR-Spektroskopie^[64] ist eine Mischung aus gewöhnlicher Flüssigphasen- und Festkörper-NMR-Spektroskopie. Dabei wird die feste Probe, z. B. das PS-DVB-Harz, in die üblichen NMR-Probenröhrchen gefüllt und in einem geeigneten Lösungsmittel (CD_2Cl_2 , CDCl_3) gequollen. Nach dem Entgasen der Probe kann sie unter Bedingungen wie bei flüssigen Proben vermessen werden.

Die ^{13}C -NMR-Spektren werden dominiert durch die starken Signale des polymeren Trägers, von denen sich die Signale der gebundenen Verbindung oft nur schwach abheben. Eindimensionale ^1H -NMR-Spektren sind wegen der starken Linienverbreiterung nicht interpretierbar. Höher aufgelöste ^1H -NMR-Spektren können durch die Kombination von MAS (Magic-Angle-Spinning)^[65], eine normalerweise in der Festkörper-NMR-Spektroskopie eingesetzte Technik, und die bereits genannte Gelphasen-NMR-Spektroskopie erhalten werden. Dabei wird die Linienverbreiterung stark unterdrückt und darüber hinaus auch bei sehr kurzen Meßzeiten das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich verbessert. Die Protonenkopplungsmuster können nur bei Träger-Spacer-Kombinationen wie PS/PEG aufgelöst werden.

Egner, Langley und Bradley^[66] verfolgten chemische Reaktionen durch matrixunterstützte Laserdesorption/ionisations-Flugzeit-Massenspektrometrie (MALDI-TOF-MS). Dazu wurden an einem kommerziell erhältlichen, säurelabilen Rink-Amid-PS/DVB-Träger einige Peptide synthetisiert. Nach jedem Reaktionsschritt wurden 1–100 Harzkörnchen entnommen und direkt auf den Probenhalter des Massenspektrometers gebracht. Die synthetisierten Verbindungen wurden dann durch Zugabe von geeigneten Abspaltlösungen vom Harz getrennt, wonach die Harzkörner und die freigesetzte Verbindung in eine Matrix (z. B. 2,5-Dihydroxybenzoesäure) eingebettet und mit MALDI-TOF-MS vermessen wurden. Diese Analysenmethode wurde zuerst nur auf den sehr säurelabilen Rink-Amid-Anker (Tabelle 2) angewendet, inzwischen wurde sie auch mit anderen säurelabilen Ankern, z. B. MBHA, Trityl, *p*-Alkoxybenzyl (Wang-Harze), Aminotrityl und Hydroxytrityl, durchgeführt^[66b]. Des weiteren können auch photolabile Anker, deren Bindung durch Laserlicht gespalten wird, eingesetzt werden.

Auch mit den anderen der genannten analytischen Methoden können die harzgebundenen Verbindungen quantitativ untersucht werden. Vor allem bei den Elementaranalysen der Harze stößt man allerdings immer wieder auf Schwierigkeiten, wobei häufig die geringe Belegung der Träger ein Grund für Ungenauigkeiten ist. Es lassen sich nur schwer Aussagen über die tatsächliche Verfügbarkeit der reaktiven, funktionellen Gruppen am Harz machen. C-, H-, N- und Halogenbestimmungen sind zu schlecht reproduzierbar, um die oft nur geringen Schwankungen des Gehalts zu erfassen. Mehrere voneinander unabhängige Untersuchungen von PS-DVB-Trityl-OC(O)CH₂Br-Harzen^[67] ergaben Werte von 0.9–1.8 mmol Br pro g Harz bei einer maximal möglichen Belegung von 1.47 mmol g⁻¹. Weiterhin konnte bereits sehr früh gezeigt werden, daß durch immer auftretende Nebenreaktionen (z. B. Quervernetzung, Mehrfachanbindung

des Substrats) das erhaltene Analysenergebnis bei Harzproben zum Teil erheblich von den tatsächlichen Ausbeuten an abgespaltenem Produkt abweicht^[72d].

Trotz vieler Fortschritte ist die Analytik von festen Trägern und von Verbindungsbibliotheken noch nicht zufriedenstellend. Weitere Anstrengungen müssen unternommen werden, um bekannte Methoden zu optimieren und neue Techniken zur direkten Reaktionsverfolgung, z. B. elektrochemische Sensoren, einzuführen.

3. Beispiele zur Festphasensynthese von niedermolekularen Verbindungen

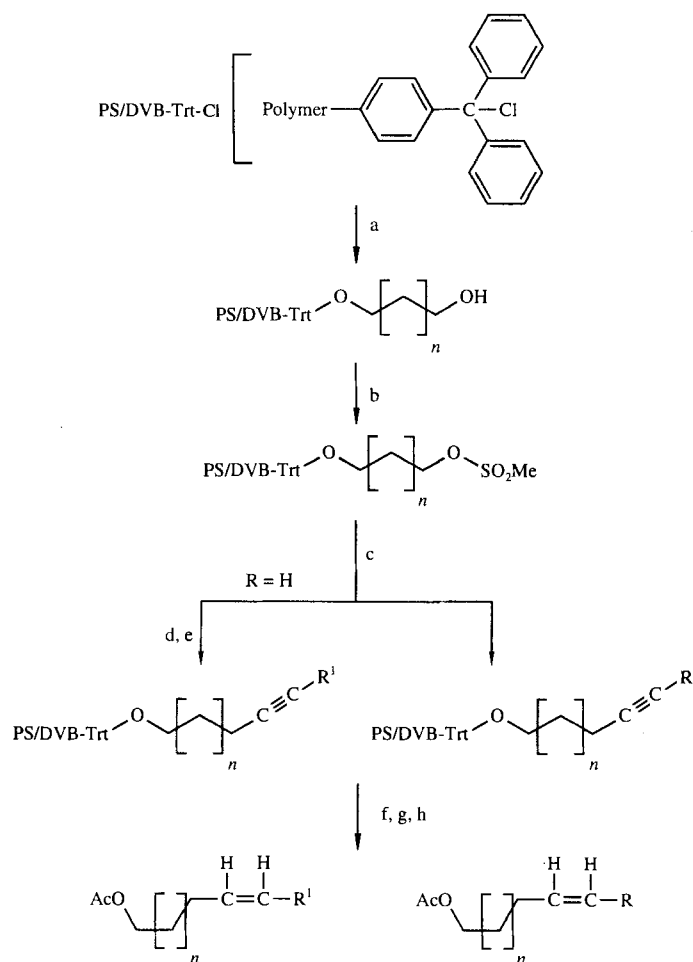
Ein häufiges Problem der Präparativen Chemie ist der selektive Schutz einer von zwei gleichen funktionellen Gruppen in einer Verbindung. Meist erhält man ein Gemisch aus di-, mono- und ungeschütztem Produkt, die aufwendig getrennt werden müssen. Bei Synthesen in Lösung wird dieses Problem durch einen oft unökonomisch hohen Überschuß der difunktionellen Ausgangsverbindung gelöst. Dadurch erhält man zwar überwiegend das monogeschützte Derivat, steht allerdings dann vor der Aufgabe, dieses von der im hohen Überschuß vorliegenden, nicht umgesetzten Ausgangsverbindung abzutrennen.

Das Problem der Isolierung tritt bei polymergebundenen Schutzgruppen nicht auf, da immer nur eine der beiden funktionellen Gruppen durch Immobilisierung am Trägerharz geschützt wird. Die weiteren Reaktionen können dann selektiv an der ungeschützten Gruppe durchgeführt und die überschüssigen Reagentien durch Filtration entfernt werden. Dies ist ein Beispiel für das „Fishhook“-Prinzip^[68]. Vor allem die Arbeitsgruppe von Leznoff^[69] beschäftigte sich intensiv mit der selektiven Blockierung einer von mehreren funktionellen Gruppen und den dabei auftretenden Problemen.

3.1. Immobilisierung und Derivatisierung von Hydroxyverbindungen

Ausführliche Studien mit polymergebundenen symmetrischen Diolen wurden bei den Synthesen der Sexuallockstoffe von Insekten durchgeführt^[70, 71]. Hierzu wurden mehrere Synthesevarianten entwickelt, von denen einige hier vorgestellt werden sollen. Als Träger diente ein mit 2% Divinylbenzol (DVB) relativ stark quervernetztes Polystyrol(PS)-Harz, das mit der Tritylgruppe als säurelabilem Anker funktionalisiert wurde. Die Immobilisierung des Diols am Träger gelang durch Umsetzung des Trityl-Harzes mit einer Lösung des Alkohols in Pyridin (Schema 7).

Die Festphasensynthese der Pheromone wurde ausgehend von diesem funktionalisierten Träger auf mehreren Wegen durchgeführt^[69–71]. Das immobilisierte Diol gab mit Methansulfonsäurechlorid ein harzgebundenes Sulfonat, das mit geeigneten Alkylolithiumverbindungen zu einem geschützten Alkinol umgesetzt wurde. Die Verbindung mit R = H kann durch Deprotonierung mit Butyllithium und anschließende Umsetzung mit Alkylhalogeniden beliebig substituiert werden. Für die Deprotonierung an festen Trägern muß BuLi allerdings, anders als bei der analogen Reaktion in Lösung, in hohem Überschuß

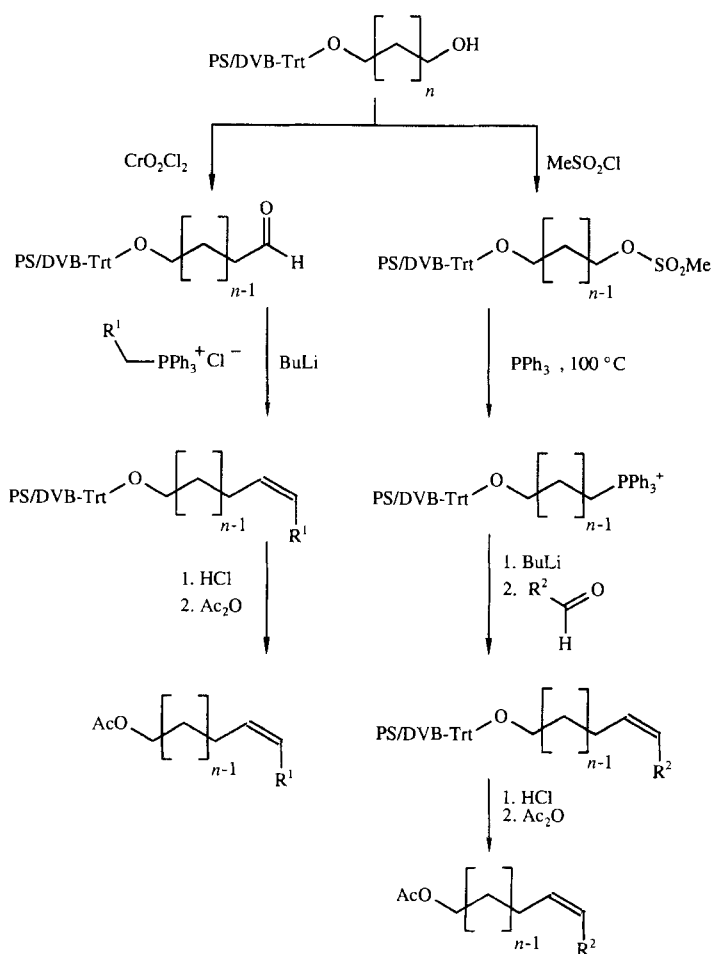


Schema 7. Synthese von Insekten-Sexuallockstoffen am Trityl-Anker auf einem polymeren Träger sowohl durch die Alkin- als auch durch die Zwei-Schritt-Alkinmethode [69–71]. a) Pyridin; b) MeSO_2Cl ; c) $\text{RC}\equiv\text{CLi}$ ($\text{R} = \text{H}$, Alkyl, Aryl), Inertgas; d) BuLi ; e) R^1Br ; f) Reduktion (z. B. mit 9-BBN); g) HCl oder HOAc ; h) Ac_2O .

eingesetzt werden. Die abschließende Hydrierung der Mehrfachbindung mit $\text{H}_2/\text{Pd}-\text{CaCO}_3$ lieferte ein Gemisch aus *cis*- und *trans*-Alkenen; die stereoselektive Reduktion zu *cis*-Alkenen wird mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) oder Disiamylboran erzielt. Das so synthetisierte Alken wird mit HCl oder Essigsäure unter Regeneration des Harzes hydrolytisch abgespalten und kann dann in Lösung mit Acetanhydrid verestert werden.

Auch weitere Varianten zur Pheromonsynthese wie die Wittig- und die „Reverse-Wittig“-Variante^[69–71] wurden untersucht. Wegen der Säurelabilität des Tritylankers sind basische bis neutrale Bedingungen zur Oxidation des harzgebundenen Alkohols zum Aldehyd erforderlich. Außerdem muß ein Ausfällen des Oxidationsmittels vor oder während der Reaktion am Harz verhindert werden. Die Oxidation ist mit CrCl_2O_2 /Pyridin/*tert*-Butylalkohol in Dichlormethan möglich (Schema 8, links). Die anschließende Umsetzung mit einem Alkyltriphenylphosphoniumhalogenid und die Wittig-Reaktion lieferten das *cis*-Alken mit hoher Stereoselektivität (68–91.5%, bestimmt durch HPLC).

Bei der Reverse-Wittig-Reaktion (Schema 8, rechts) an fester Phase wird das Phosphonium-Salz aus harzgebundenen Alkylhalogeniden oder den mesylierten Alkoholen gebildet. Diese Re-



Schema 8. Herstellung von Pheromonen durch Wittig- (links) oder Reverse-Wittig-Reaktion [71, 72] (rechts) am Trityl-Harz. Das Triphenylphosphan muß wegen der Reaktionsträgheit des mesylierten Diols bei 100 °C mit dem Träger verschmolzen werden. Ebenso können auch immobilisierte Halogenide umgesetzt werden. R^1 , $\text{R}^2 = \text{Alkyl}$.

aktion erfordert sehr drastische Reaktionsbedingungen, da das Triphenylphosphan mit dem mesylierten Alkohol oder dem Halogenid bei Raumtemperatur nicht reagiert. Erst bei 24-stündigem Erhitzen des Harzes mit geschmolzenem Phosphan auf 100 °C findet die Umsetzung zu einem trägergebundenen Wittig-Reagens statt.

Aromatische Diole lassen sich allerdings nicht an den Trityl-Anker binden. Verwendet man statt des Trityl-Ankers den Benzoyl-Anker (Benzoylchlorid^[71e]), so lassen sich auch aromatische Dirole ohne Schwierigkeiten durch Veresterung immobilisieren. Wegen der Basenlabilität der Arylesterbindung sind allerdings nur Synthesen im neutralen bis sauren Milieu möglich. So konnten die Monomethylether von Resorcin, Hydrochinon und 7-Hydroxy-2-naphthol durch Umsetzung mit Diazomethan erhalten werden und ebenso, nach Deprotonierung mit Kalium-*tert*-butylalkoholat und Reaktion mit Alkylhalogeniden, weitere Monoalkylether dieser Dirole. Die Ausbeuten, bezogen auf die maximale Belegung der Träger, lagen nach der Abspaltung bei 22–74%. Diese Schwankungsbreite wurde auf unvollständige Alkylierungen und Abspaltungen zurückgeführt; es wurde darüber hinaus die Möglichkeit einer gleichzeitigen Bindung beider Hydroxygruppen an das Harz diskutiert. Da mit Hydrochinon die besten Ausbeuten erzielt wurden, ist

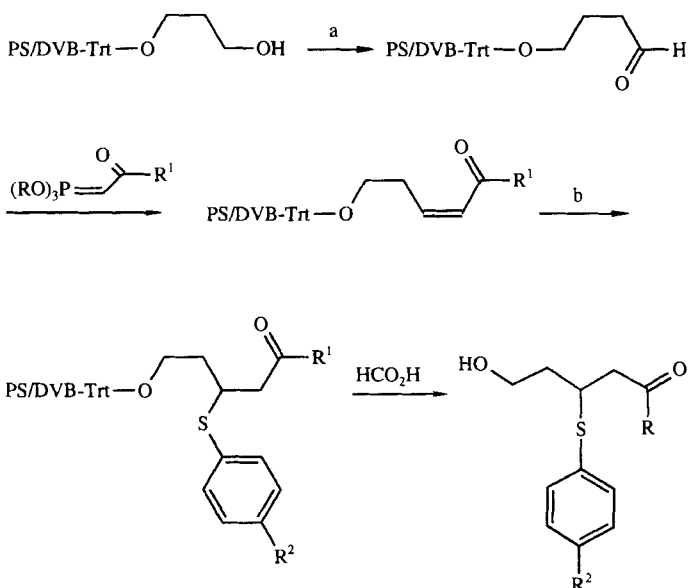
diese Erklärung allerdings wenig wahrscheinlich, da diese Verbindung wegen des *para*-Substitutionsmusters am ehesten für eine Vernetzungsreaktion geeignet wäre. Dennoch darf bei der Auswertung der experimentellen Befunde die Möglichkeit einer solchen quervernetzenden Verknüpfung von bifunktionellen Verbindungen nicht generell ausgeschlossen werden.

Zur Immobilisierung von *cis*-Diolen wurde von Fréchet et al.^[72] außer dem Trityl-Anker als ein weiterer interessanter Anker für Polystyrol-Träger Borsäure untersucht. Dieser Anker weist einige sehr nützliche Eigenschaften auf: Eine hohe bis mittlere Beladung ($2\text{--}3\text{ mmol g}^{-1}$) ist möglich, die Anbindung des Diols als Boronat ist einfach durchzuführen und gelingt in sehr hohen Ausbeuten, nur *cis*-Diole werden gebunden und nach dem Abspalten des Reaktionsproduktes kann das Harz ohne Reaktivitätsverlust wieder verwendet werden. Zum Einsatz kam dieser Anker bei der selektiven Blockierung *cis*-ständiger OH-Gruppen von Kohlenhydraten, wodurch es gelang, Desoxyzucker, die auf anderen Wegen nicht zugänglich waren, an fester Phase zu synthetisieren.

Basierend auf den älteren Arbeiten von Leznoff et al.^[69–71] wurde kürzlich ein kombinatorischer Ansatz zur simultanen Synthese von mehreren unterschiedlichen β -Sulfanylketonen beschrieben^[73]. An Trityl-Harz immobilisiertes 1,4-Butandiol (Schema 9) wird dabei durch Oxidation^[74], Wittig-Horner-Reaktion und die anschließende Michael-Addition eines aromatischen Thiols in das harzgebundene Sulfanylketon überführt, das durch Acidolyse mit Ameisensäure vom Harz abgespalten wird. Durch Teilen, Kuppeln und Mischen (Divide, Couple and Recombine)^[75, 76] der Harze und Umsetzung mit drei Yliden sowie drei Thiolen konnte ein Satz aus neun unterschiedlichen Ketonen erhalten werden.

3.1.1. Derivatisierung von Hydroxyverbindungen durch Mitsunobu-Reaktion

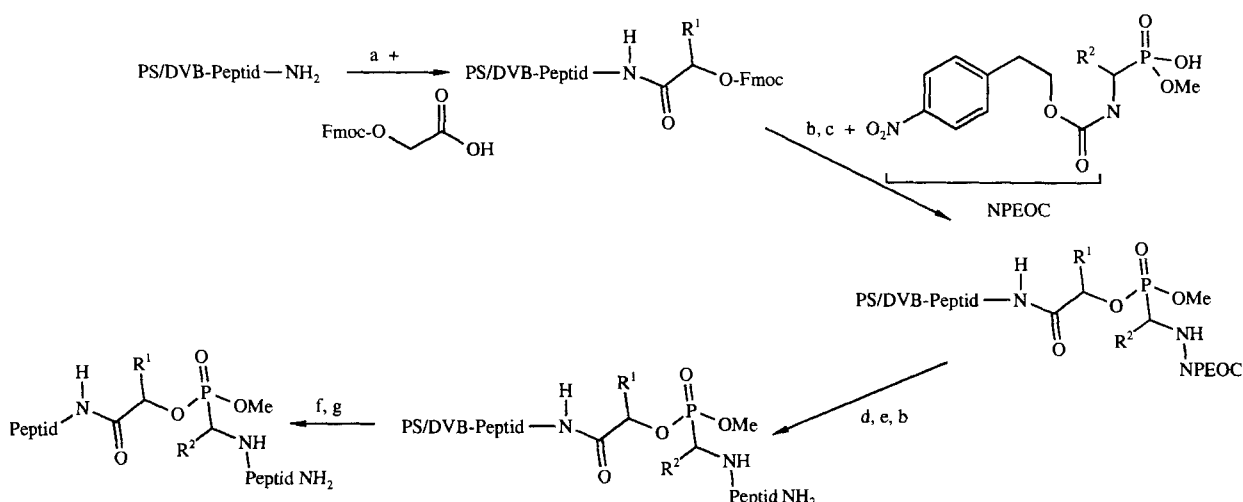
Die Mitsunobu-Reaktion^[77] ist eine effiziente und in der Organischen Chemie weitverbreitete Methode zur Herstellung von Estern und aromatischen Ethern unter Konfigurationsumkehr.



Schema 9. Synthese eines Satzes aus neun Sulfanylketonen durch Wittig-Horner-Reaktion und anschließende Michael-Addition [73]. a) $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$, DMSO, Et_3N , Raumtemperatur, 2 h; b) Thiophenole, NaOMe (kat.), THF, Raumtemperatur, 2 d. R = Alkyl, Aryl; R^1 = Me, Bu, Ph; R^2 = H, Me, Cl.

Diese Reaktion wurde deshalb von Richter und Gadek^[78] gewählt, um *N*-Boc-L-Tyrosinmethylester über die phenolische Hydroxygruppe an Hydroxymethyl-PS/DVB-Trägern zu immobilisieren. Das Ziel war es, am polymeren Träger Kopf-Schwanz-verknüpfte Cyclopeptide zu synthetisieren. Mit *N*-Methylmorpholin als Lösungsmittel und als Hilfsbase zur Deprotonierung des Tyrosins sowie Azodicarbonsäurediethylester (DEAD)/Triphenylphosphan (Mitsunobu-Reagens) wurde eine maximale Beladung von $0.9\text{ mmol pro g Harz}$ (höchste theoretisch erreichbare Belegung 1.08 mmol g^{-1}) erreicht.

Durch eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion gelang Campbell und Bermak^[79] die Synthese von Peptidylphosphonaten aus Peptiden (Schema 10). Peptidylphosphonate sind Übergangszustands-Mimetica mit Peptidase-, Esterase- und Metalloprotease-inhibierenden Wirkungen. Die beschriebene Synthese



Schema 10. Herstellung von Peptidylphosphonaten durch eine modifizierte Mitsunobu-Reaktion [79]. a) HBTU, HOBT, DIPEA, NMP; b) Piperidin/NMP (3/7); c) $\text{P}(\text{4-ClC}_6\text{H}_4)_3$, DIAD, DIPEA, THF; d) DBU/NMP (5/95); e) Fmoc-geschützte Aminosäuren, HBTU, HOBT, DIPEA, NMP; f) Thiophenol/Triethylamin/Dioxan (1/2/2); g) Abfangreagens, TFA. R^1 = H, Me, Bn, *i*Bu; R^2 = H, Me, Bn, *i*Pr, *i*Bu.

ist mit der auf der Fmoc-Schutzgruppenstrategie beruhenden Peptidsynthese an fester Phase kompatibel und für den beliebigen Einbau von Phosphonsäuregruppen in Peptide geeignet. An das Peptid wird eine α -O-Fmoc-Hydroxycarbonsäure mit HOBT/HBTU gekuppelt und die Fmoc-Gruppe anschließend mit Piperidin/*N*-Methylpyrrolidinon(NMP) abgespalten. Das so modifizierte Peptid wird mit einem α -[*N*-(4-Nitrophenylethoxycarbonyl)amino]alkylphosphonsäureethylester unter Mitsunobu-Bedingungen (DIAD, Tri(4-chlorphenyl)phosphan, NMP) zum Peptidylphosphonat umgesetzt. Nach der basischen Abspaltung (DBU/NMP) der Aminoschutzgruppe 4-Nitrophenylethoxycarbonyl (NPEOC) kann mit der Peptidsynthese fortgefahren werden. Die hier angewendete Variante der Mitsunobu-Reaktion lieferte bei den getesteten Alkylphosphonsäuren Kupplungsausbeuten von >90%.

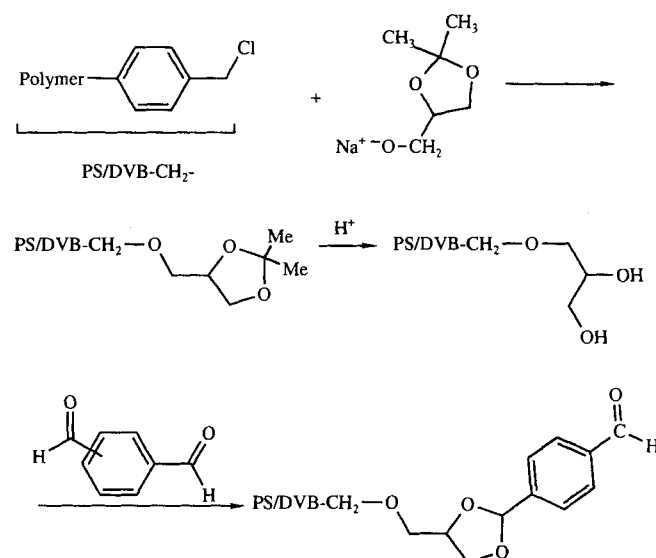
Eine klassische Anwendung der Mitsunobu-Reaktion, die Phenolethersynthese, wurde kürzlich von Rano und Chapman^[80] an polymeren Trägern durchgeführt (Schema 11). An zwei Modellverbindungen wurden sowohl die Kupplung von Phenolen an harzgebundene Alkohole als auch die umgekehrte Variante untersucht. Optimale Kupplungsreagentien sind *N,N',N'',N'''*-Tetramethylazodicarboxamid und Tributylphosphan in THF/ CH_2Cl_2 . Mit einem fünffachen Überschuß der Kupplungsreagentien und zehn Äquivalenten Phenol (bezogen auf die maximale Beladung des TentaGel-Trägers) konnten nach etwa 15 min die Phenolether in Ausbeuten von 72–99% und Reinheiten von 89–97% (bestimmt durch HPLC) erhalten werden. Die Reaktionen zwischen Alkoholen und polymergebundenen Phenolen verliefen ähnlich gut. Dabei wurden die Kupplungsreagentien und der Alkohol in fünffachem Überschuß zugegeben. Bei Reaktionszeiten von 45–60 min betrugen die Ausbeuten an Phenolethern 68–94% und die Produktreinheiten 81–97%.

Moran et al.^[81] beschrieben erste Schritte zur Synthese von neuen Oligomeren wie Oligosulfonen und Oligosulfoxiden. Die Vorstufen dieser Verbindungen sind harzgebundene Thioether, die in einer fünfstufigen Synthese erhalten wurden. Um den Verlauf der Reaktion besser verfolgen zu können, wurde der Chromophor 2-(4-Carboxybenzyloxy)ethanol an einem Rink-Amid-Harz verankert und die terminale Hydroxygruppe dann mit Thioessigsäure unter Mitsunobu-Bedingungen (PPh_3 , DIAD, THF, 0°C) thioacyliert. Die Reduktion des Thioacetats mit NaBH_4 lieferte den freien Thioalkohol. Dieser wurde mit (*S*)-2-Brompropionsäure alkyliert und die Carboxygruppe anschließend durch eine leicht abgewandelte Soai-Reaktion^[82] zum Alkohol reduziert. An dieser freien Hydroxygruppe kann

die Synthesesequenz fortgesetzt werden, um so harzgebundene Polythioether zu erhalten, die dann zum Oligosulfon oder Oligosulfoxid oxidiert werden können.

3.2. Immobilisierung und Derivatisierung von Aldehyden und Ketonen

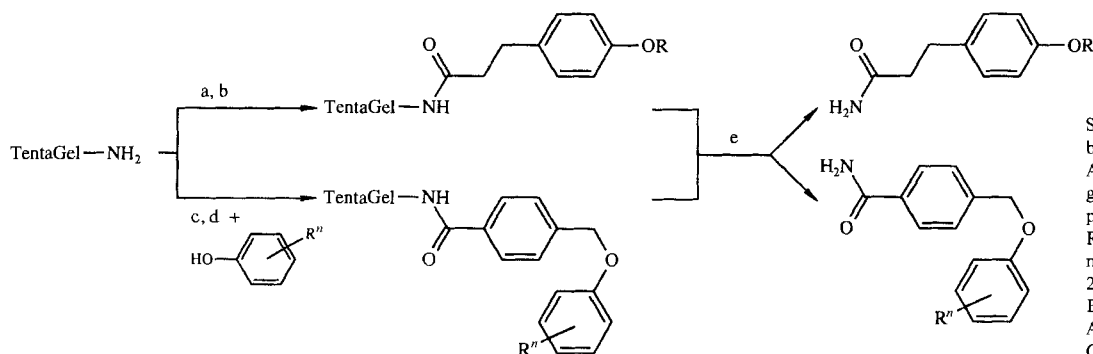
Die Immobilisierung von Aldehyden und Ketonen an polymeren Trägern gelingt durch Acetalisierung mit 1,2-Diol- oder 1,3-Diol-funktionalisierten Harzen. Dabei entstehen 1,3-Dioxolane bzw. 1,3-Dioxane, die basenstabil sind und durch Zugabe von starken Säuren gespalten werden können. Einige dieser funktionalisierten Polymere wurden bereits von Leznoff et al.^[83] hergestellt (Schema 12). Um Harz-zu-Harz-Verknüpfungen zu



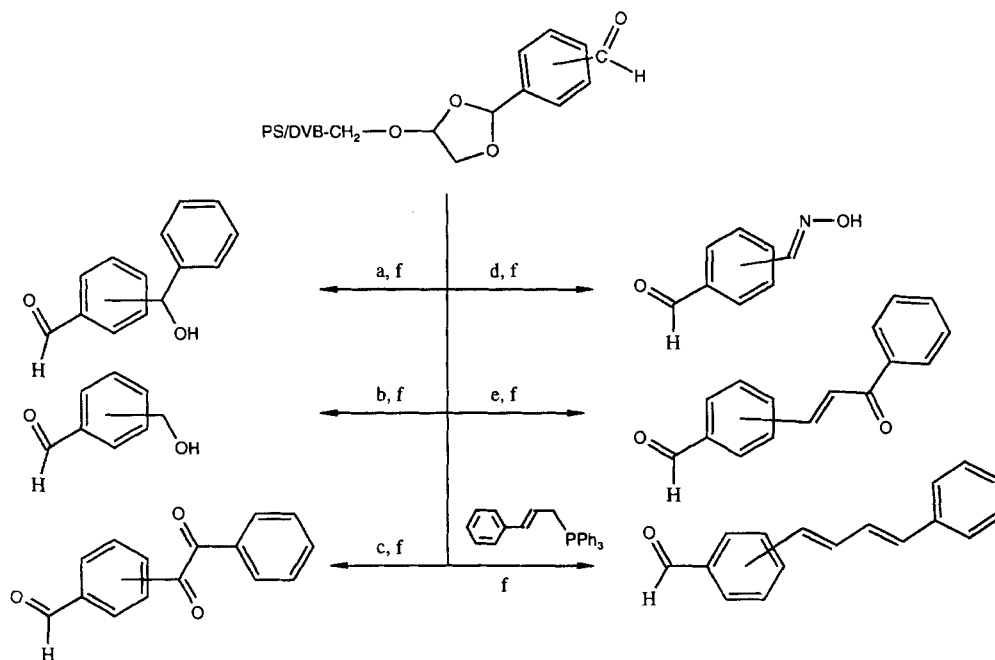
Schema 12. Modifizierung eines Chlormethyl-PS/DVB-Trägers zur Immobilisierung von Aldehyden und Ketonen [83,84]. Alternativ können Dirole an aldehyd- oder ketonmodifizierte Träger gebunden werden.

vermeiden, wurde die Immobilisierung wie in allen bisher beschriebenen Fällen stets mit einem hohen Überschuß an Dicarboxylverbindung durchgeführt. Die Acetalbildung wird durch Zugabe von *m*-Benzoldisulfonsäure katalysiert.

Leznoff et al.^[83,84] entwickelten sechs Methoden zur Derivatisierung von polymergebundenen Dialdehyden (Schema 13). Analoge Reaktionen können mit acetalisierten Ketonen durch-



Schema 11. Die klassische Mitsunobu-Reaktion zur Herstellung von Arylethern an polymeren Trägern [80]. a) 3-(4-Hydroxyphenyl)propionsäure, EDC, DMF, 2 h; b) ROH, TMAD, Bu_3P ; c) 4-Hydroxymethylbenzoesäure, EDC, DMF, 2 h; d) Phenolderivate, TMAD, Bu_3P ; e) TFA/ H_2O (9/1). R = Alkyl, Aryl; R' = H, Ph, OMe, OPPh, CN, Br, CHO, CO_2Me .



Schema 13. Mit immobilisierten aromatischen Aldehyden durchgeführte Reaktionen: z. B. Herstellung von Oximen, Grignard-Reaktion, selektive Reduktion einer Carbonylgruppe, Benzoinkondensation, Aldolkondensation und Wittig-Reaktion [83, 84]. a) PhMgBr ; b) $\text{Na}[\text{AlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2]$; c) PhCHO , NaCN ; d) NH_2OH ; e) Acetophenon; f) H^+ .

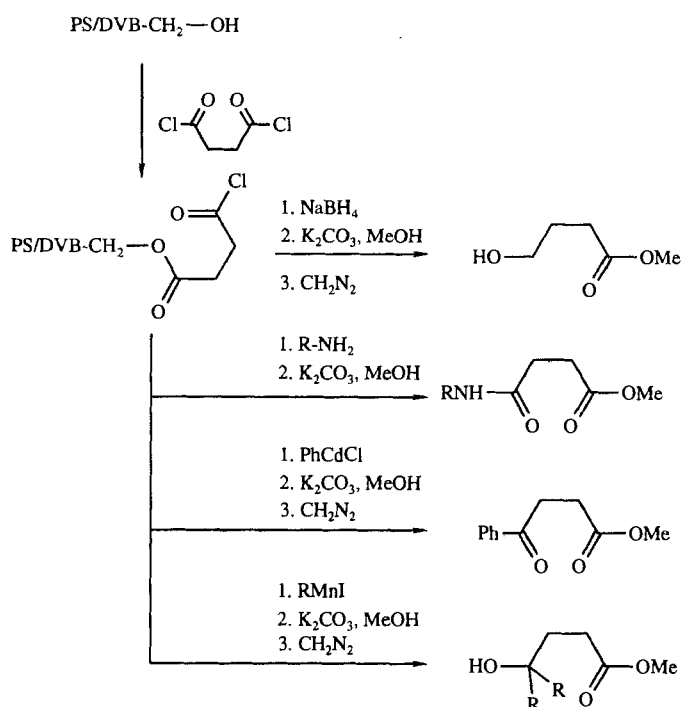
geführt werden. Die Grignard-Reaktion an fester Phase liefert z. B. substituierte Alkene^[84].

Ren et al.^[85] synthetisierten ein 1,3-Diol-funktionalisiertes Polystyrol-Harz durch Aldolkondensation und Disproportionierung eines butyrylierten PS/DVB-Copolymers mit Paraformaldehyd in Gegenwart von NaOH (gemischte Cannizzaro-Reaktion). Mit diesem Harz wurden Aldehyde (sehr gut geeignet ist Terephthalaldehyd) immobilisiert und mit Hydroxylamin, NaOH , Grignard- und Wittig-Reagentien umgesetzt. Beispielsweise wurden so *p*-Formylbenzaldehyd, *p*-Formylbenzylformiat, Mono-*p*-formylstilben und Mono-*p*-formyldiphenylformiat in sehr hohen Ausbeuten erhalten.

3.3. Immobilisierung und Derivatisierung von Dicarbonsäuren und Dicarbonsäurederivaten

Monoestermonoamide werden normalerweise durch Reaktion eines Monoesterdicarbonsäurechlorids mit Ammoniak hergestellt^[86, 87]. Allerdings können die Carbonsäurechloride meist nur in Ausbeuten von $< 50\%$ ^[88] synthetisiert werden. Nur bei den Reaktionen, bei denen das Anhydrid verwendet werden kann, werden maximal 70 % Umsatz erreicht. Durch die Festphasensynthese werden Monoestermonoamide in höheren Ausbeuten erhalten^[89, 90]. Dabei werden hydroxymethylierte PS/DVB-Harze und, sofern keine stark sauren Reaktionsbedingungen gefordert werden, auch *p*-Alkoxybenzyl-Harze^[91] (Wang-Harze) mit den entsprechenden Dicarbonsäurechloriden (Schema 14, 15; Tabelle 5) umgesetzt. Anschließend werden die harzgebundenen Monoesterdicarbonsäurechloride durch die Umsetzung mit Aminen derivatisiert (Tabelle 5). Bezogen auf die Harzbelegungen von $0.3\text{--}0.56\text{ mmol g}^{-1}$ wurden Ausbeuten von 65–98 % erzielt. Durch eine Verseifung mit Kaliumcarbonat wird die Bindung zum Harz gespalten.

Aus den harzgebundenen Carbonsäurechloriden lassen sich durch die Reaktion mit Phenylcadmiumchlorid auch Ketone



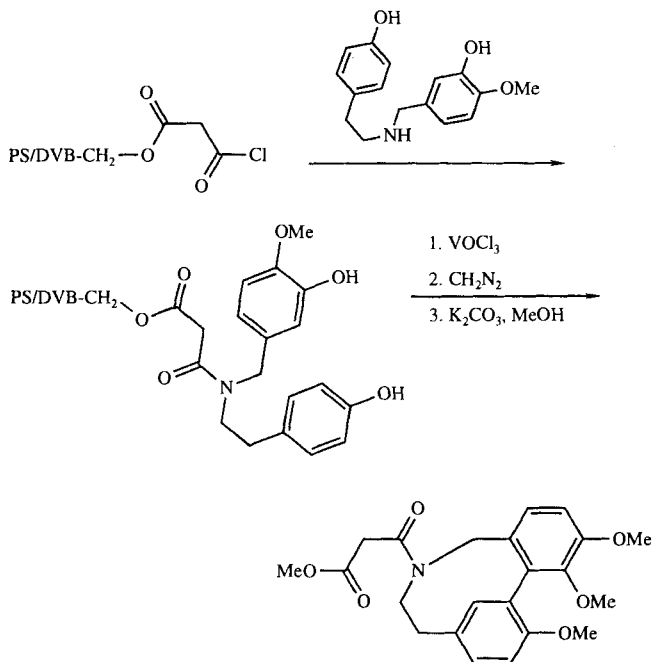
Schema 14. Verankerung und Derivatisierung von Dicarbonsäuredichloriden an hydroxymethylierten PS/DVB-Polymerträgern [86, 87]. $\text{R} = \text{Ph}, \text{Bu}$.

Tabelle 5. Ausgangsverbindungen für die Monoamid-Festphasensynthese.

Dicarbonsäuredichlorid	Amin
Isophthalsäurechlorid	<i>tert</i> -Butylamin
Terephthalsäurechlorid	<i>tert</i> -Butylamin
Bernsteinsäurechlorid [a]	Anilin, Benzylamin, Methylamin, Ammoniak
Glutarsäurechlorid	Anilin, Benzylamin, Methylamin, Ammoniak
Adipinsäurechlorid	Anilin, Benzylamin, Methylamin, Ammoniak
Sebacinsäurechlorid	Anilin, Benzylamin, Methylamin, Ammoniak

[a] Auch das Anhydrid kann verwendet werden.

herstellen^[92] (Schema 14). Die selektive Reduktion zu primären Alkoholen gelingt mit NaBH_4 ohne Spaltung der Estergruppe^[93], und mit Alkylmanganiodiden^[94] werden die Säurechloride in tertiäre Alkohole überführt. Einige dieser Alkohole sind Vorstufen von 4,4-Diphenyl- γ -butyrolactonen, deren biologische Aktivität gegenüber pathogenen Viren bekannt ist^[95].



Schema 15. Oxidative Biphenylsynthese an polymeren Trägern [69].

Ähnliche Reaktionen wurden mit einem entsprechend derivatisierten Sulfonylethanol-PS/DVB-Harz^[72d] durchgeführt. Diese Anker-Kombination weist unterschiedlich reaktive Esterbindungen auf, von denen eine durch β -Eliminierung gespalten wird. Der verbleibende Sulfonylethenrest kann ohne Reaktivitätsverlust regeneriert und in weiteren Synthesen eingesetzt werden.

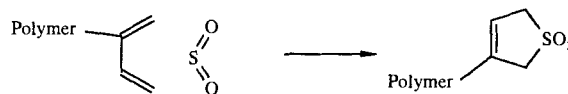
Camps et al.^[96] sowie Patchorkin und Kraus^[97] gelang es, gebundene Carbonsäuren unter geeigneten Reaktionsbedingungen zu monoalkylieren oder monoacylieren. Nebenreaktionen, die – wie die Claisen-Kondensation – in Lösung häufig auftreten, konnten dabei durch geringere Belegungen ($< 0.2 \text{ mmol g}^{-1}$) vollständig unterdrückt werden.

3.4. Ringschlußreaktionen

In diesem Abschnitt soll nicht auf die bereits vielfach untersuchte Methode der harzgebundenen Cyclisierung von Peptiden und Proteinen^[98] eingegangen werden. Es sollen statt dessen einige Beispiele für Cyclisierungen genannt werden, die in Lösung bereits seit langem angewendet werden.

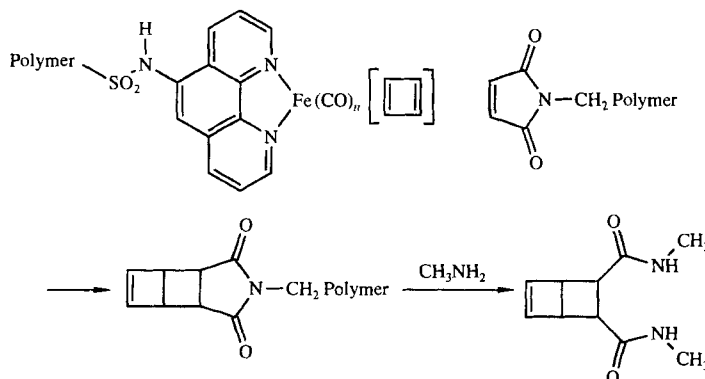
Wegen der hohen Regio- und Stereoselektivität werden pericyclische Reaktionen^[99] häufig zur Synthese von Verbindungen mit definierter Struktur genutzt^[100]. Mehrere Arbeitsgruppen befaßten sich deshalb mit der Untersuchung von Cyclisierungen an fester Phase. So wurde von Blazka und Harwood^[101] ein

Polymer-immobilisiertes Maleinimid mit einem Cyclopentadien zu einem harzgebundenen Diels-Alder-Produkt umgesetzt, und Nieuwstad et al.^[102] verwendeten polymergebundene Diene, um durch Cycloaddition von Schwefeldioxid Rauchgase zu entschwefeln (Schema 16). In beiden Fällen wurden allerdings die synthetisierten Produkte nicht vom Harz abgespalten.



Schema 16. Rauchgasentschwefelung durch Abfangen von SO_2 mit trägergebundenem Butadien [102].

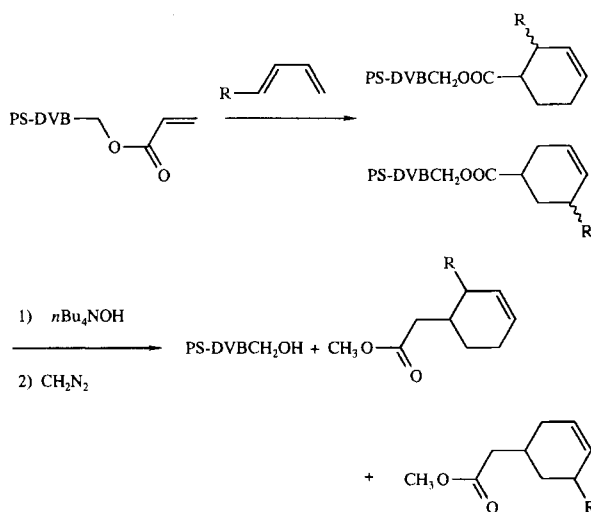
Harzgebundene Diene oder Dienophile wurden eingesetzt, um reaktive Zwischenstufen abzufangen^[103] (Schema 17). Solche Abfangreaktionen mit reaktiven Polymeren könnten auch für die Kombinatorische Chemie in Lösung von Interesse sein, z. B. um die Aufarbeitung oder die Automatisierung zu erleichtern.



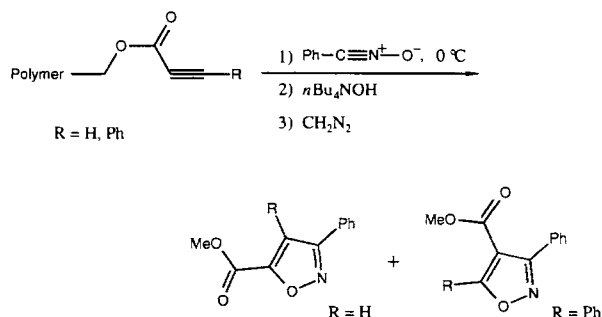
Schema 17. Kombination von zwei unterschiedlichen Harzen als „Falle“ für reaktive Zwischenstufen [103]. Auf dem einen Harz (PS/DVB(2%)-Copolymer) wurde das Abfangreagens Maleinimid immobilisiert. Der zweite, chloresulfonylierte Träger wurde mit 5-Amino-*o*-phenanthroline und Tricarbonyl(cyclobutadienyl)eisen zur Butadienvorstufe umgesetzt. Durch die Oxidation einer Suspension dieser Harze mit $\text{Ce}(\text{IV})$ oder Pyridin-1-oxid erhielt man nach Trennung der Harze und Abspaltung mit CH_3NH_2 das freie Bicyclo[2.2.0]hexendicarbonsäureamid.

Die Arbeitsgruppe von Leznoff^[104] untersuchte die Umsetzung von substituierten 1,3-Butadienen mit trägergebundenen Dienophilen wie immobilisierter Acrylsäure. Eine Reaktion mit elektronenarmen Dienophilen liefert in Lösung ein Gemisch aus 3,4- und 3,5-disubstituierten Cyclohexenen, mit deutlicher Bevorzugung des 3,4-disubstituierten Produkts^[105]. Ziel dieser Untersuchungen war es, durch die stärkere sterische Hinderung des Diens durch die Harzkomponente die Bildung des 3,5-disubstituierten Produkts zu begünstigen. Das Acrylsäurechlorid wurde dazu auf einem hydroxymethylierten PS/DVB-Harz nach der in Abschnitt 3.3 beschriebenen Methode verankert und mit (*E*)-1-Phenyl-1,3-butadien in siedendem Xylol umgesetzt (Schema 18). Das Diels-Alder-Produkt wurde mit einer Base vom Träger gelöst.

Ferner wurde die Stereo- und Regioselektivität bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen von Nitriloxiden an polymergebundene Alkine untersucht^[104] (Schema 19, siehe auch Abschnitt 4.1). Die Reaktion von trägergebundener Propinsäure sowie Phenyl-



Schema 18. Diels-Alder-Reaktion eines Butadiens (z. B. R = Ph) mit harzgebundener Acrylsäure [104] und Abspaltung des Cycloadditionsproduktes.

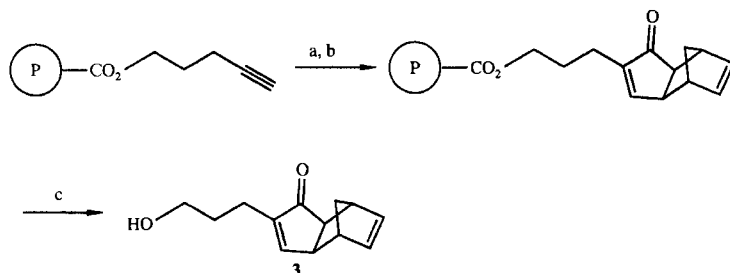


Schema 19. 1,3-Dipolare Cycloaddition von Nitriloxiden an polymergebundene Alkylcarbonsäuren [104].

propionsäure mit Benzonitriloxid lieferte nach basischer Abspaltung vom Harz und Veresterung mit Diazomethan ausschließlich 3-Phenylisoxazol-5-carbonsäuremethylester bzw. 3,5-Diphenylisoxazol-4-carbonsäuremethylester.

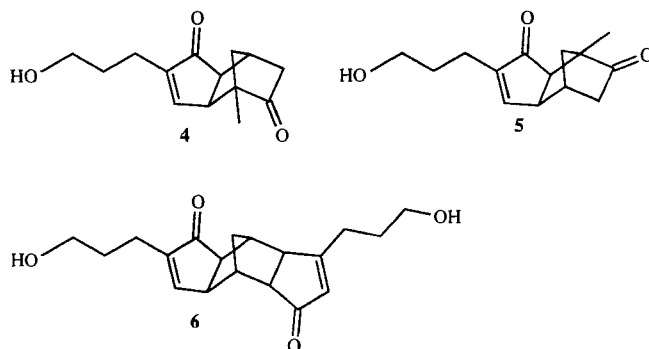
Zwar konnten Leznoff et al.^[104] nicht nachweisen, daß durch die Bindung an das Harz die Regioselektivität generell deutlich zu beeinflussen ist, doch belegen diese Versuche, daß pericyclische Reaktionen durchaus erfolgreich an polymeren Trägern durchgeführt werden können. Die Stereoselektivität wird hierbei nicht oder nur geringfügig beeinflusst, die Ausbeuten und Reinheiten der Produkte werden allerdings deutlich verbessert.

In jüngster Zeit griff man vermehrt auf die Befunde von Leznoff et al. aus den achtziger Jahren^[104] zurück: Schore und Najdi^[106] setzten ein polymergebundenes 4-Pentin-1-ol in einer Pauson-Khand-Cycloaddition^[107] mit Norbornadien im Über-



Schema 20. Dicobaltoctacarbonyl-vermittelte Pauson-Khand-Cycloaddition [106, 107]. a) $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$; b) Norbornadien, 80–100 °C; c) $n\text{Bu}_4\text{NCl}$, KOH, H_2O , 80 °C, 4 h. (P) = Polymer.

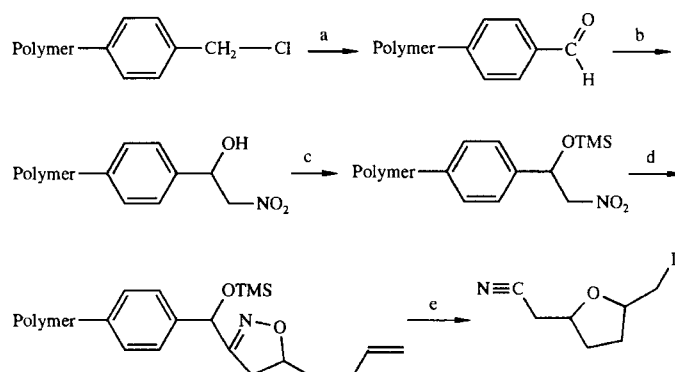
schuß um und erhielten nach der Hydrolyse das Monocycloaddukt **3** in 69% Ausbeute (26% Ausbeute in Lösung; Schema 20); mit Norbornadien in äquimolaren Mengen entsteht auch das Bicycloaddukt **6** (20%, in Lösung sind nur Spuren nachzuweisen). Eine analog durchgeführte Reaktion mit 1-Methyl-5-norbornen-2-on lieferte die Isomere **4** und **5** im Verhältnis 30:70 (Ausbeute 99%, in Lösung 10%) (Schema 21). Die Bil-



Schema 21. Durch Pauson-Khand-Cycloaddition hergestellte Verbindungen [106, 107].

dung von **6** kann unter der Annahme einer Quervernetzung durch Norbornadien erklärt werden, was durch weiterführende Untersuchungen, mit 2% quervernetztem PS/DVB bestätigt wurde. Dabei wurde angenommen, daß durch die stärkere Vernetzung des Polymers dessen reaktive Positionen stärker isoliert sind und so die Quervernetzung durch Norbornadien zurückgedrängt wird. Tatsächlich wird an zu 2% quervernetztem PS/DVB unter analogen Reaktionsbedingungen deutlich weniger **6** gebildet^[106b].

1992 beschrieben Beebe, Schore und Kurth^[108] die Festphasensynthese von 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen durch die 1,3-dipolare „Tandem“-Cycloaddition eines trägergebundenen Nitriloxids an 1,5-Hexadien (Schema 22). Durch eine Henry-



Schema 22. 1,3-Dipolare Tandem-Cycloaddition zur Herstellung von substituierten Tetrahydrofuranen [108]. a) DMSO, NaHCO_3 , 155 °C, 6 h; b) CH_3NO_2 , Et_3N , THF, EtOH, 14 h; c) TMSCl , Et_3N , THF; d) PhNCO , Et_2O , PhH, 80 °C, 1,5-Diene; e) ICl , CH_2Cl_2 , -78 °C, 1.5 h.

Reaktion von Nitromethan mit polymergebundenen Aldehyden wurden die Nitriloxide hergestellt. Auf die Blockierung der Hydroxygruppe als Trimethylsilylether und die Dehydrierung folgte die Cyclisierung zu einem harzgebundenen Isoxazolin, und die anschließende elektrophile Cyclisierung mit Iodmonochlorid (ICl) lieferte 2,5-disubstituierte Tetrahydrofurane.

Das *cis/trans*-Verhältnis betrug 1:2.1 (1:1.92 in Lösung) und die Gesamtausbeute, bezogen auf eine maximale Belegung von 0.65 mmol g^{-1} , betrug 17% (in Lösung 18%).

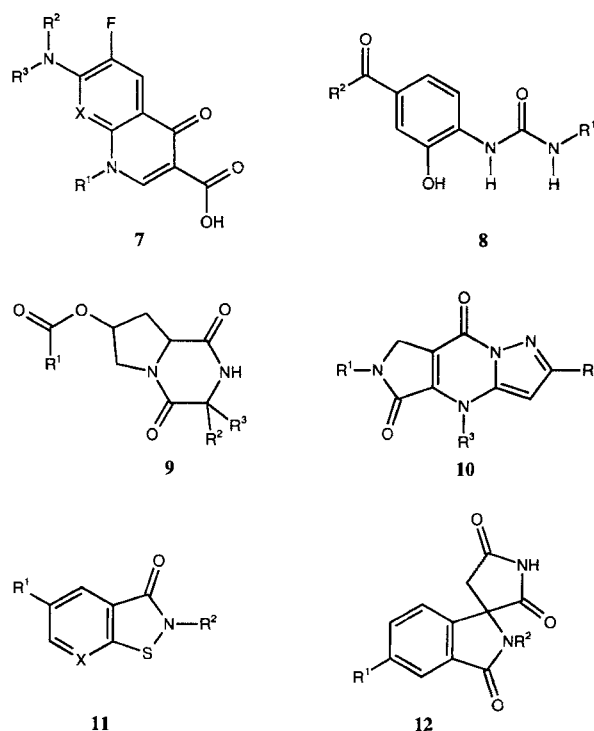
[3+2]-Cycloadditionen wurden auch zur Derivatisierung von alken- und alkinsubstituierten Peptoiden^[147] (Abschnitt 4.1) eingesetzt.

3.5. Synthese von heterocyclischen Verbindungen: Benzodiazepine, Hydantoine, Thiazolidine

Das Benzodiazepingrundgerüst ist Bestandteil vieler bioverfügbarer Therapeutica. So enthalten CCK-Rezeptor-A- und -B-Antagonisten^[109], Opiat-Rezeptor-Liganden^[110] (z. B. Valium), Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (GP-IIb/IIIa-Inhibitoren)^[111, 112], Reverse-Transkriptase-Inhibitoren^[113] und HIV-TAT-RNA-Antagonisten^[114] das Benzodiazepingerüst.

Nach einer bereits 1974 von Camps, Castells und Pi^[115] ausgearbeiteten Festphasensynthese von Benzodiazepinen entwickelten Hobbs DeWitt et al.^[116] eine auf der Fmoc-Strategie basierende Benzodiazepin- und Hydantoin-synthese (Schema 23). Die Synthese von Camps et al. beginnt mit der Kupplung von Boc-geschützten Aminosäuren an hydroxyfunktionalisierte PS/DVB-Harze mit Carbonyldiimidazol (CDI) als Kupplungsreagens (Schema 23). Nach der Abspaltung der Boc-Gruppe und der Umsetzung mit Acetophenonen erhält man direkt die Benzodiazepine.

Durch Weiterentwicklung dieser Reaktion gelang – ausgehend von Harzen, die mit Fmoc- oder Boc-geschützten Aminosäuren funktionalisiert waren – auch die simultane, multiple Synthese von Benzodiazepinen und Hydantoinen. Hobbs DeWitt et al.^[116] synthetisierten Sätze aus je 40 Benzodiazepinen



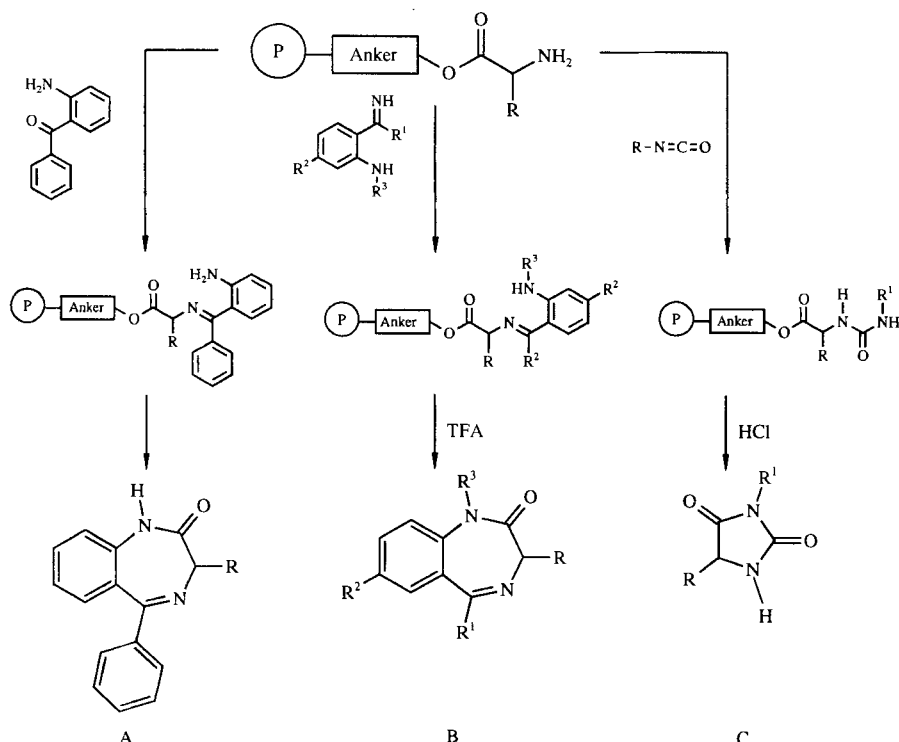
Schema 24. Weitere heterocyclische Verbindungen, die außer Benzodiazepinen und Hydantoinen nach Hobbs DeWitt et al. [117] an polymeren Trägern hergestellt wurden. Chinolone 7 (X = N, CH), (Acylphenyl)harnstoffe 8, Dioxopiperazine 9, Pyrimidindione 10, Benzothiazolone 11 (X = N, CH), Spirosuccinimide 12. R¹, R², R³ = Alkyl, Aryl.

oder Hydantoinen, indem sie fünf unterschiedlich beladene Harze mit jeweils acht Benzophenonen bzw. Isocyanaten umsetzten. In einer Anfang 1994 publizierten Patentschrift^[117] be-

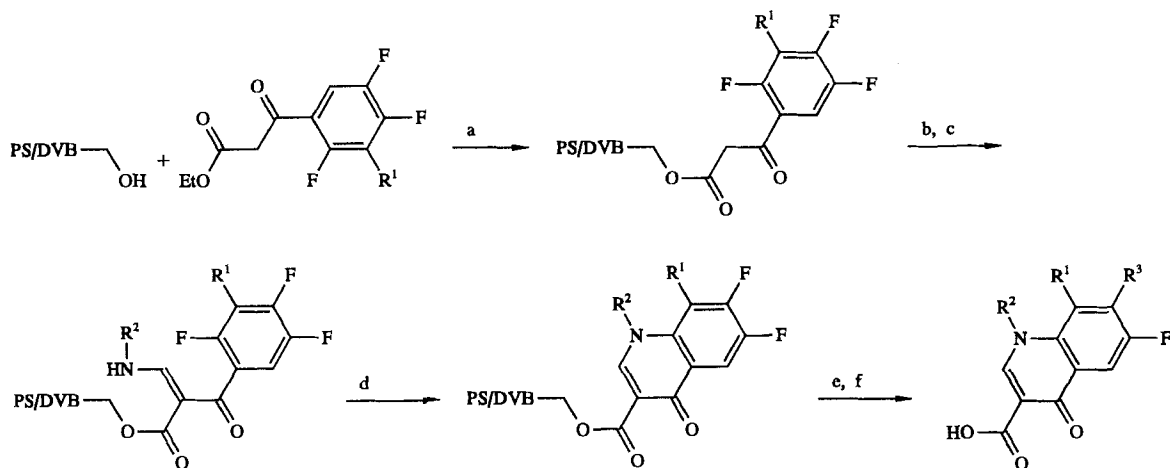
schrieben Hobbs DeWitt et al. darüber hinaus die simultane, multiple Festphasensynthese von einigen heterocyclischen Verbindungen an kommerziell erhältlichen Standard-Harzen (hydroxy- oder chlormethyliertem PS/DVB; Schema 24).

Kürzlich wurde von MacDonald und Ramage^[118] in Zusammenarbeit mit Hobbs DeWitt und Hogan ein Verfahren zur multiplen, parallelen Synthese von Chinolonen beschrieben (Schema 25). Dazu wurde 3-(3-Alkyl-2,4,5-trifluorphenyl)-3-oxopropansäureethylester durch Umesterung an kommerziell erhältliche Wang-Harze (Tabelle 2) gekuppelt und anschließend mit Aminen die Enamine hergestellt, die durch nucleophile aromatische Substitution cyclisiert wurden. Durch eine weitere nucleophile aromatische Substitution konnte das Chinolongerüst erweitert werden. Das Endprodukt wird mit TFA/CH₂Cl₂ vom Anker abgespalten.

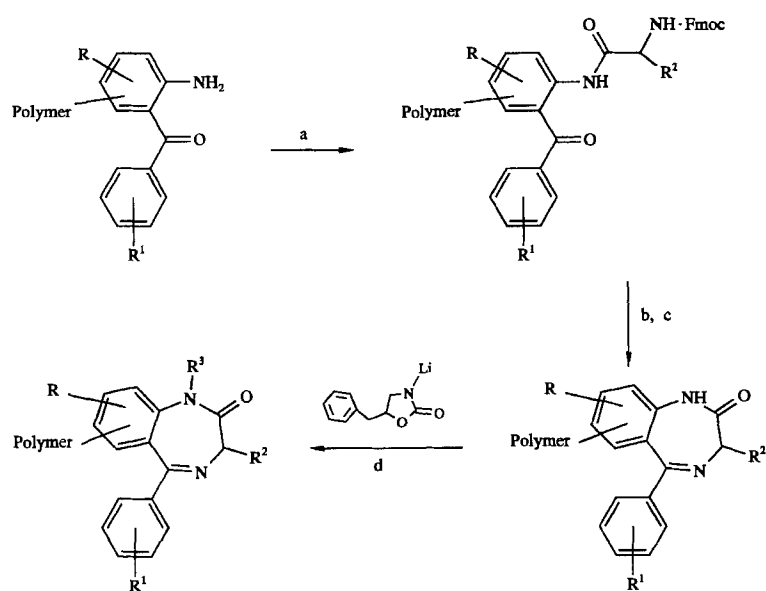
Einen etwas anderen Weg zur Synthese von Benzodiazepinen beschrift die Arbeitsgruppe von Ellman^[119] (Schema 26). Die Benzodiazepine wurden am Harz aus



Schema 23. Festphasensynthese von Benzodiazepinen nach Camps, Castells und Pi [115] (A) sowie von Benzodiazepinen und Hydantoinen nach Hobbs DeWitt [116] (B bzw. C). (P) = Polymer; R = Aminosäureseitenkette; R¹, R², R³ = Alkyl, Aryl.



Schema 25 Festphasensynthese von Chinolonen [118]. a) Toluol, DMAP, 110 °C, 16 h; b) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, THF, 25 °C, 18 h; c) H_2NR^2 , 25 °C, 72 h; d) Tetramethylguanidin, CH_2Cl_2 , 65 °C, 18 h; e) H_2NR^3 , NMP, 110 °C, 4 h; f) TFA/ CH_2Cl_2 (2/3), 25 °C, 1 h. $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Alkyl, Aryl}$.



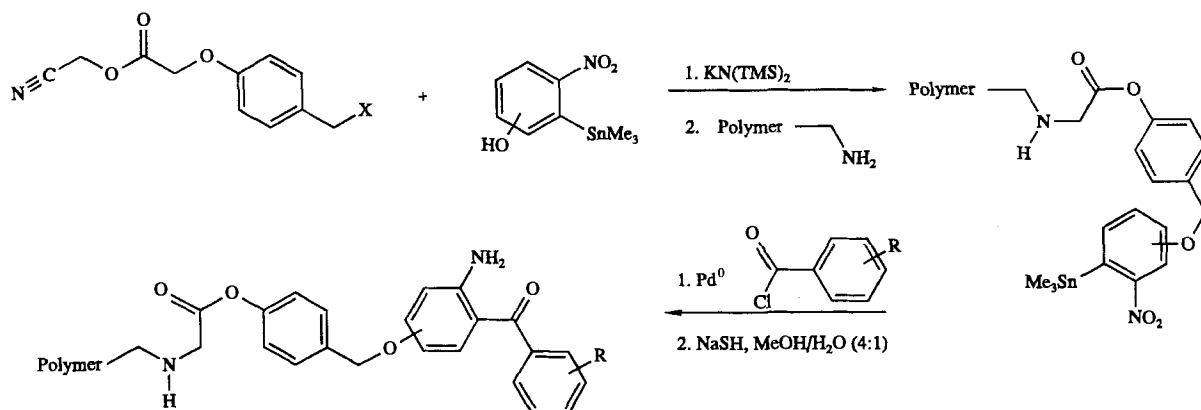
Schema 26. Benzodiazepinsynthese nach Ellman et al. [119, 120]. a) Fmoc-geschützte Aminosäurefluoride; b) Piperidin/DMF (1/1); c) HOAc/DMF (5/95); d) Alkylidide R^3I , DMF. $\text{R} = \text{Cl, OH}$; $\text{R}^1 = \text{OH}$; $\text{R}^2 = \text{Me, } i\text{Pr, 3-Indoyl-CH}_2$; $\text{R}^3 = \text{H, Et, Bn}$.

drei unterschiedlichen Bausteinen hergestellt. Ein Aminobenzophenonderivat (Carbonsäure oder Alkohol) wurde über einen säurelabilen Anker am Harz fixiert und anschließend mit einem

Fmoc-geschützten Aminosäurefluorid umgesetzt. Nach dem Entschützen wurde der Diazepinring durch Zugabe von 5proz. Essigsäure geschlossen, und nach N-Deprotonierung und Alkylierung mit Alkylhalogeniden konnte das jeweilige Benzodiazepin durch Säuren vom Harz abgespalten werden.

In weiteren Arbeiten wurde nicht nur die Festphasensynthese von Benzophenonderivaten^[120] (Schema 27) realisiert, sondern auch ein Satz aus 192 Benzodiazepinen simultan synthetisiert und deren biologische Aktivität getestet. Dazu wurden Syntheseansätze miniaturisiert auf derivatisierten Polypropylen-Stäbchen (-Pins)^[121] durchgeführt, die mit zwei unterschiedlichen Benzophenonen belegt wurden. Ein Block aus 96 der so behandelten Pins wurde dann nacheinander in Mikrotiterplatten getaucht, die mit Aminosäurefluoriden oder Alkylhalogeniden gefüllt waren (in jeder Vertiefung eine definierte Verbindung), und den üblichen Reaktionsbedingungen unterworfen.

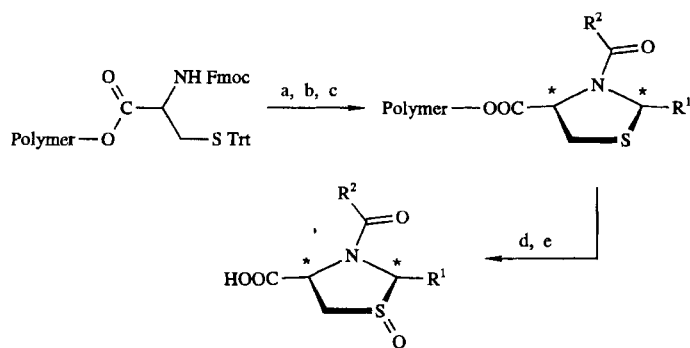
Plunkett und Ellman^[122] entwickelten kürzlich eine weitere Methode zur Herstellung von Benzodiazepinen. Dabei ist die Stille-Reaktion (siehe auch Abschnitt 3.7) von polymergebundenen N-Bpoc-geschützten (2-Aminoaryl)stannanen mit Aryl- oder Alkylcarbonsäurehalogeniden der Schlüsselschritt. Nach dem Abspalten der Bpoc-



Schema 27. Synthese von polymergebundenen Benzophenonen [119, 120]. $\text{R} = \text{Alkyl, Aryl}$; $\text{X} = \text{Halogen}$.


Schutzgruppe kann die Aminogruppe acyliert und dann mit 5proz. Essigsäure zum Benzodiazepin cyclisiert werden.

Patek et al.^[123] beschrieben eine Methode zur einfachen Festphasensynthese von Thiazolidinen durch Cyclokondensation von gebundenen β -Sulfanylalkylaminen mit Ketonen oder Aldehyden (Schema 28). Die Sulfanylalkylamin-Komponente wurde in Form von Fmoc-Cys(Trt)-OH eingeführt und die Fmoc- sowie die Trityl-Schutzgruppe nacheinander abgespalten. Die Reaktion mit Aldehyden oder Ketonen lieferte dann das harzgebundene Thioazolidin, das durch Kondensation mit Carbonsäuren in DMF am Stickstoffatom acyliert wurde. Um die Säurestabilität des Fünfrings zu erhöhen, wurden durch Oxidation mit 3-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) vor dem Lösen der Ankerbindung die Sulfoxide hergestellt.



Schema 28. Herstellung von chiralen Thiazolidinen [123]. a) 1. Piperidin/DMF (1/4); 2. TFA/CH₂Cl₂/tBuSiH₃; b) R¹CHO, AcOH; c) R²COOH, DIC, CH₂Cl₂; d) MCPBA, CH₂Cl₂; e) 0.5proz. NaOH. R¹ = *t*Bu, *i*Pr, *p*-NO₂C₆H₄, Thiophenyl; R² = Alkyl, Aryl.

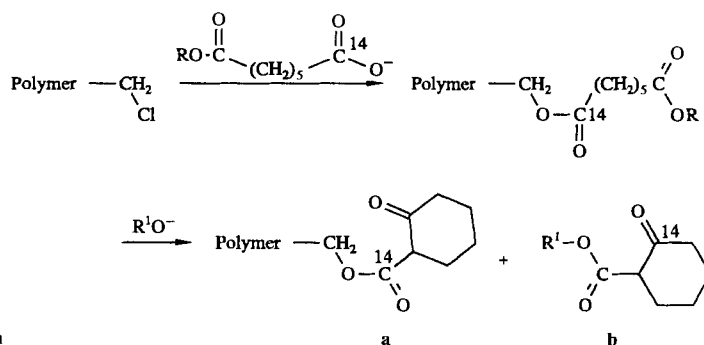
Die Thiazolidinbildung wurde mit einigen Carbonyl- und Carboxyverbindungen untersucht, die Ausbeuten sowie die Diastereomerenverhältnisse der Produkte quantifiziert und mit denen, die bei analogen Reaktionen in Lösung erhalten wurden, verglichen. Die Diastereoselektivitäten der Reaktionen an festen Phasen sind im Vergleich mit denen der Reaktionen in Lösung bei geringeren Ausbeuten im Durchschnitt etwas höher. Die erzielten Ausbeuten variierten zwischen <10 und 90% (in Lösung 66 bis 92%) bei d.r.-Werten (d.r. = $100 \times [(2R,4R)/(2R,4R) + (2S,4R)]$) von 65 bis zu >97% (in Lösung 29 bis >97%).



3.6. Weitere Ringschlußreaktionen an festen Phasen

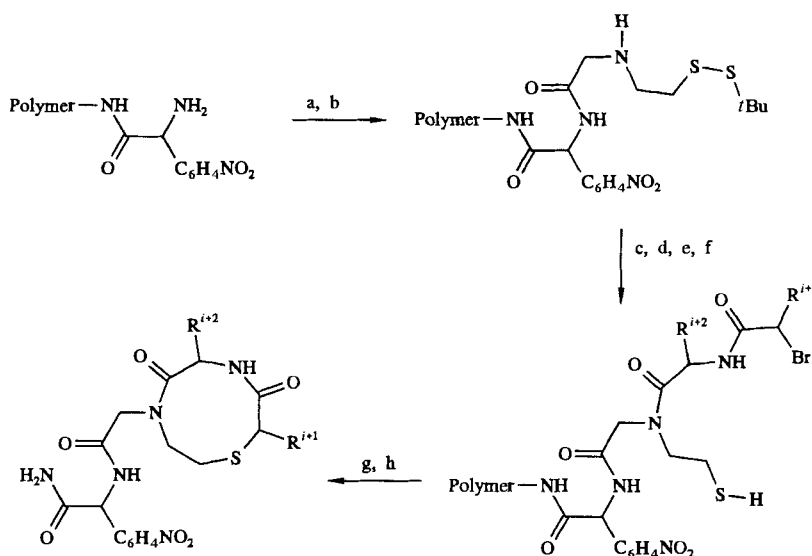
Die intramolekulare Esterkondensation (Dieckmann-Kondensation) von unsymmetrisch substituierten Estern führt im allgemeinen zu einem Isomerengemisch. Diese Ringschlußreaktion kann durch eine von Crowley und Rapoport^[124a] entwickelte Festphasensynthese regioselektiv durchgeführt werden. Aus Pimelinsäuremonoethylester wurde durch Deprotonierung und Umsetzung mit chlormethyliertem Polystyrol ein unsymmetrisch substituierter Diester synthetisiert, der durch Zugabe

einer Base cyclisiert wurde. Mit dem an C-1 ^{14}C -markierten Monoester wurde nachgewiesen, daß die Kondensation in beide möglichen Richtungen stattfindet (Schema 29). Dabei wird ein Produkt durch Selbstabspaltung vom Harz gelöst, während das andere am Harz immobilisiert bleibt. Mit Base kann auch diese Verbindung freigesetzt werden.



Schema 29. Dieckmann-Cyclisierung am polymeren Träger. Bei der dargestellten Reaktion entstehen ein durch Selbstabspaltung freigesetztes (**b**) und ein am Träger immobilisiertes Cyclohexanon (**a**), das durch Verseifung abgespalten werden kann [124]. R = Et; R¹ = Alkyl.

Aus drei Sorten von Bausteinen, α -Aminosäuren, α -Bromcarbonsäuren und Aminoalkylthiolen, synthetisierten Vigilio und Ellman^[125] simultan mehrere Neun- und Zehnringe, die einen β -Turn von Proteinen imitieren sollen. So wurden an Polypropylen-Pins oder PEG/PS-Pfropfpolymeren β -Turn-Mimetica hergestellt, die in der $i + 1$ -Position (R)- und in der $i + 2$ -Position (S)-konfiguriert sind. Was diesen Ansatz besonders interessant macht, ist, daß bereits aus den kommerziell erhältlichen Building-Blocks eine aus mehr als 2000 Komponenten bestehende Verbindungsbibliothek simultan synthetisiert werden kann^[126]. Die mehrstufige Synthesesequenz (Schema 30) begann mit der Kupplung einer Bromcarbonsäure an den Träger.



Schema 30. Herstellung von nichtpeptidischen β -Turn-Mimetica an polymeren Trägern [125]. a) Bromessigsäure, DIC; b) 2-Aminoethyl-*tert*-butyldisulfid (oder Aminopropyl-*tert*-butyldisulfid); c) Fmoc-geschützte Aminosäure, HATU; d) Piperidin/DMF (1/1); e) symmetrische α -Bromcarbonsäureanhydride; f) PBu_3 , H_2O ; g) Tetramethylguanidin; h) $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}/\text{Me}_2\text{S}$ (18/1/1). R^{1+} = Alkyl, Aryl, geschützte Aminosäureseitenkette; R^{2+} = Alkyl, Aryl.

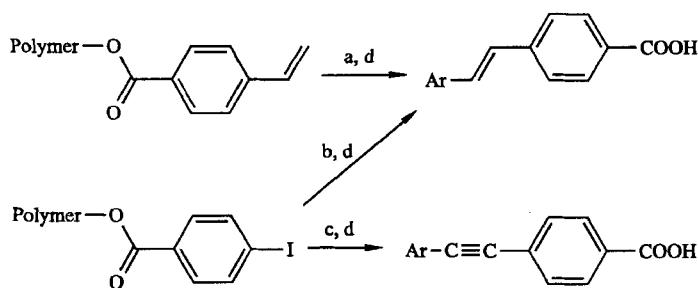
Durch die Substitution des Halogenatoms mit einem als Disulfid geschützten Aminoalkylthiol entstand ein sekundäres Amin, das mit einer Fmoc-geschützten Aminosäure kondensiert und nach Abspaltung der Fmoc-Gruppe mit einer weiteren Bromcarbonsäure acyliert wurde. Die Disulfidbindung wurde mit Tributylphosphan gespalten, und abschließend wurde das Thiol mit *N,N',N'',N'''*-Tetramethylguanidin als Hilfsbase durch eine nucleophile Substitution cyclisiert.

Nicht nur kleine Ringe wurden an festen Trägern synthetisiert, auch zur Synthese von Helicen^[127], Porphyrinen^[128] und Phthalocyaninen^[129] wurden polymerunterstützte Reaktionen erprobt und beschrieben. Bereits 1977 gelang es erstmals, unsymmetrisch substituierte Tetraarylporphyrine an PS/DVB-Trägern zu synthetisieren. Dazu wurden Hydroxybenzaldehyde über einen säurestabilen Anker an das Polymer gebunden und mit *p*-Methylbenzaldehyd, Pyrrol und Propionsäure eine Stunde erhitzt. Neben einem löslichen, durch Extraktion abtrennbaren Gemisch aus mehreren Porphyrinen entstand ein harzgebundenes, unsymmetrisch substituiertes Porphyrin in 4–5% Ausbeute. Dieses kann nach alkalischer Verseifung in hoher Reinheit isoliert werden. Analog wurden auch unsymmetrisch substituierte Phthalocyanine synthetisiert^[129].

3.7. Palladiumkatalysierte C-C-Verknüpfungen

In mehreren Artikeln aus den letzten Jahren wurden Anwendungen von in Lösung bereits vielfach durchgeführten C-C-Verknüpfungsreaktionen an polymeren Trägern beschrieben. Zur Katalyse dieser Reaktionen an festen Phasen wurde dabei durchweg lösliche Palladiumverbindungen verwendet. Die guten Resultate der im folgenden beschriebenen Ansätze lassen auch erfolgreiche Anwendungen im Bereich der Kombinatorischen Chemie erwarten.

Durch die Heck-Reaktion^[130] können leicht disubstituierte Alkene und Alkine synthetisiert werden. Die Reaktionen von Aryliodiden mit Alkenen (Alkinen) sowie die von Styrol mit Arylhalogeniden in Gegenwart von Pd^{II}-Acetat liefern gewöhnlich die entsprechend substituierten Alkene (Alkine) in guten Ausbeuten und mit hoher Reinheit. Als Modellverbindungen immobilisierten Yu, Deshpande und Vyas^[131] 4-Vinyl- sowie 4-Iodbenzoesäure an einem Wang-Harz und brachten sie unter Heck-Bedingungen mit einigen Substraten zur Reaktion (Schema 31; Tabelle 6). Von wenigen Verbindungen wie Propinsäureethylester abgesehen, die unter den gewählten Bedingun-



Schema 31. Herstellung von substituierten Arenen durch palladiumkatalysierte Heck-Reaktion [130, 131]. a) Arylhalogenid, Pd(OAc)₂; b) Aren oder Alken, Pd; c) arylsubstituiertes Alkin, Pd(OAc)₂; d) 90proz. TFA, CH₂Cl₂.

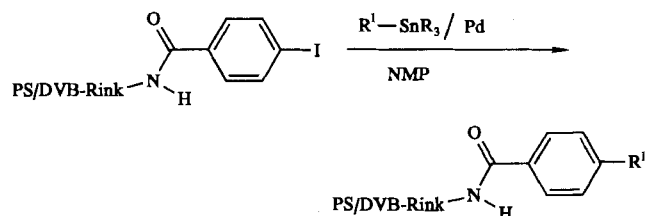
Tabelle 6. Bei Heck-Reaktionen an fester Phase (Schema 31) eingesetzte Ausgangsverbindungen und Reagentien [131].

Polymer [b]	Reagens	Katalysator	T [°C]	t [h]	Ausb. [%] [a]
1	Iodbenzol	[Pd(OAc) ₂], <i>n</i> Bu ₄ NCl	90	16	81
1	2-Bromnaphthalin	[Pd ₂ (dba) ₃], P(2-tol) ₃	100	20	64
1	2-Bromthiophen	[Pd ₂ (dba) ₃], P(2-tol) ₃	100	20	76
1	3-Brompyridin	[Pd ₂ (dba) ₃], P(2-tol) ₃	100	20	87
2	4-Vinylbenzoesäuremethylester	[Pd(OAc) ₂], <i>n</i> Bu ₄ NCl	90	16	90
2	Phenylacetylen	[Pd ₂ (dba) ₃], P(2-tol) ₃	100	20	90
2	Acrylsäureethylester	[Pd(OAc) ₂], <i>n</i> Bu ₄ NCl	90	16	91

[a] Bezogen auf die Belegung des Trägers mit dem Substrat. [b] Wang-Harz mit immobilisierter 4-Vinyl- (1) oder 4-Iodbenzoesäure (2).

gen nicht reagieren, wurden die Alkene und Alkine in guten Ausbeuten erhalten.

Immobilisierte 4-Iodbenzoesäure wurde auch zur Untersuchung der Stille-Reaktion^[132] verwendet. Die Umsetzung von 4-Iodbenzoesäure mit Vinyl- oder Arylstannanen in Gegenwart von Palladium und AsPh₃ lieferte substituierte Arene bzw. Biphenyle in Ausbeuten von 85–92%, bezogen auf die Belegung der festen Phase mit Iodbenzoesäure (Schema 32).



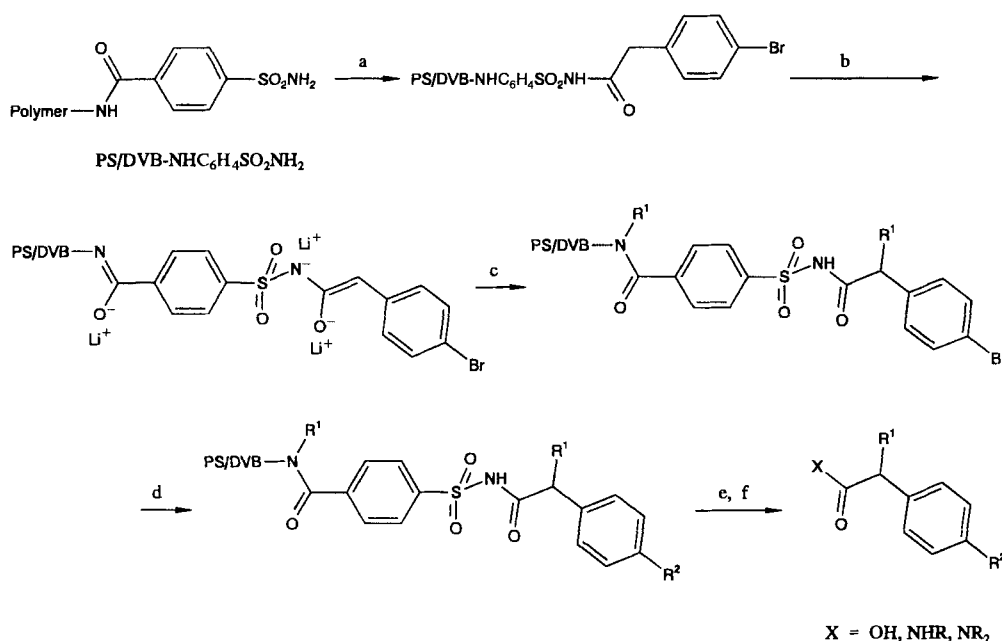
Schema 32. Stille-Kupplungsreaktion [132] an einem festen Träger. Durch die Reaktion von Organozinnverbindungen in Gegenwart von Pd⁰ werden substituierte Arene erhalten, die mit Trifluoressigsäure von Harz abgespalten werden können. R¹ = Vinyl, Aryl; R = Me.

Durch Enolat-Alkylierung und anschließende Suzuki-Reaktion^[133] wurden von Backes und Ellman^[134] einige Phenylessigsäuren an einer festen Phase synthetisiert (Schema 33; Tabelle 7). Dabei wurde ein bisher wenig verwendeter Safety-Catch-Anker^[37c] eingesetzt, der gegenüber den hier gewählten Reaktionsbedingungen stabil ist. Der Pentafluorphenylester von 4-Bromphenylessigsäure wurde in Gegenwart von Dimethylaminopyridin am Träger immobilisiert. Die Deprotonierung mit LDA lieferte ein Trianion, das mit Alkylhalogeniden (Tabelle 7) alkyliert wurde. Für die anschließende palladiumkataly-

Tabelle 7. Eingesetzte Ausgangsverbindungen und Ausbeuten bei der Festphasensynthese von Phenylessigsäuren (Schema 33) [134].

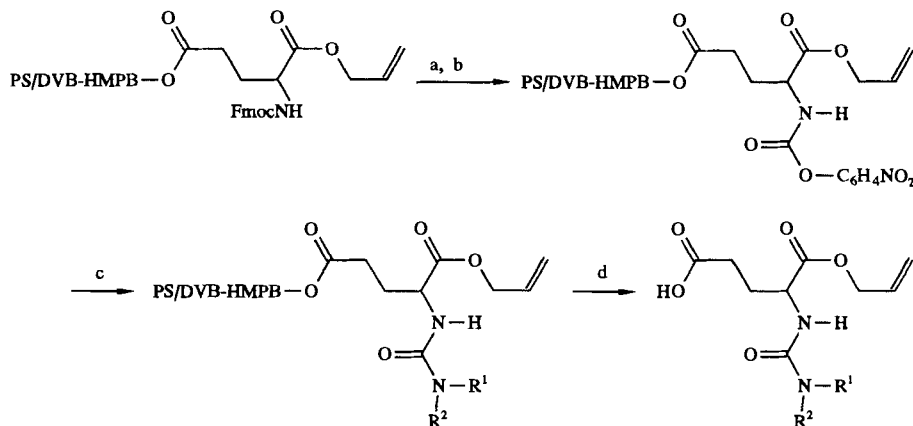
R ¹	R ²	Nucleophil	Ausb. [%]	R ¹	R ²	Nucleophil	Ausb. [%]
H	Me ₂ CHCH ₂	H ₂ O	100[a]	Me	Me ₂ CHCH ₂	Anilin	0
Me	Me ₂ CHCH ₂	H ₂ O	96[b]	H	Ph	H ₂ O	93[c]
Me	Me ₂ CHCH ₂	BnNH ₂	96	Me	Ph	BnNH ₂	95
Bn	Me ₂ CHCH ₂	BnNH ₂	98	Me	4-F ₃ CC ₆ H ₄	BnNH ₂	87
Et	Me ₂ CHCH ₂	BnNH ₂	92	Me	4-MeOC ₆ H ₄	BnNH ₂	88
<i>i</i> Pr	Me ₂ CHCH ₂	BnNH ₂	91	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	BnNH ₂	88
Me	Me ₂ CHCH ₂	Piperidin	96				

[a] Ibufenac. [b] Ibuprofen. [c] Felbinac.



sierte Suzuki-Reaktion stehen eine Reihe von Alkylboranaten, zugänglich durch In-situ-Hydroborierung von Alkenen oder Arylboronsäuren, als Kupplungspartner zur Verfügung. Nach Methylierung des Sulfonamid-N-Atoms des Safety-Catch-Ankers können die Reaktionsprodukte durch Hydroxid oder ein Amin nucleophil abgespalten werden.

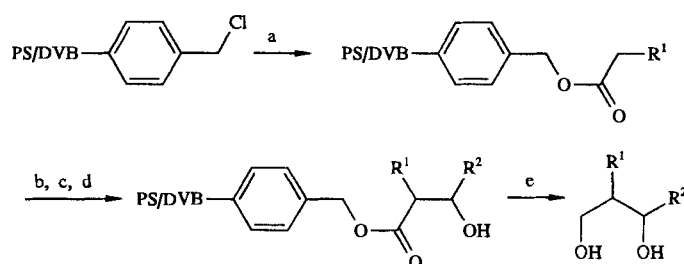
Die vorgestellten Methoden zur C-C-Verknüpfung sind darüber hinaus von besonderer Bedeutung für die Herstellung von molekularer Diversität, da man auf diesem Weg zu neuartigen Grundgerüsten gelangen kann.



3.8. Weitere Reaktionen an fester Phase

Eine allgemein anwendbare Methode zur Synthese von Harnstoffen wurde von Hutchins und Chapman^[135] beschrieben (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Harnstoffe wurden hierbei aus harzgebundenen p -Nitrophenylcarbamaten und primären oder sekundären Aminen hergestellt. Die erforderlichen Carbamate können direkt aus immobilisierten Aminen durch Umsetzung mit Chlorameisensäure- p -nitrophenylester erhalten werden. So wurde Fmoc-Glutaminsäure über die γ -Carboxygruppe am Träger fixiert, wobei die α -Carboxygruppe als Allylester geschützt war, und nach der Abspaltung der Fmoc-Gruppe wurde die freie Aminogruppe mit dem Chlorameisensäureester und mehreren Aminkomponenten in die entsprechenden Harnstoffe überführt (Schema 34). Mit Ausnahme von p -Nitroanilin, das nicht umgesetzt werden konnte, ergaben alle untersuchten Amine sehr reine Produkte (90–98 %, bestimmt durch HPLC). Es ist zu erwarten, daß sich diese Methode auch zur Herstellung von Oligoharnstoffen eignet (siehe Abschnitt 4.4).

Kurth et al.^[136] beschrieben die dreistufige Festphasensynthese von 1,3-Propandiolen (Schema 35). Die Synthesesequenz beginnt mit der Kupplung von Carbonsäuren (Essigsäure, 2-Methoxyessigsäure und 3-Phenylpropionsäure) an chloromethyliertes Merrifield-Harz. Nach Deprotonierung an der α -Position der Ester mit LDA/THF wurden diese in einer Aldoladdition mit aromatischen Carbonylverbindungen umgesetzt. Die



erhaltenen immobilisierten β -Hydroxyester wurden reaktiv (DIBAL-H/Toluol, 0 °C) abgespalten und in die 1,3-Diole überführt. Aus drei Carbonsäuren und neun Carbonylverbindungen wurde so ein Satz aus 27 Diolen hergestellt.

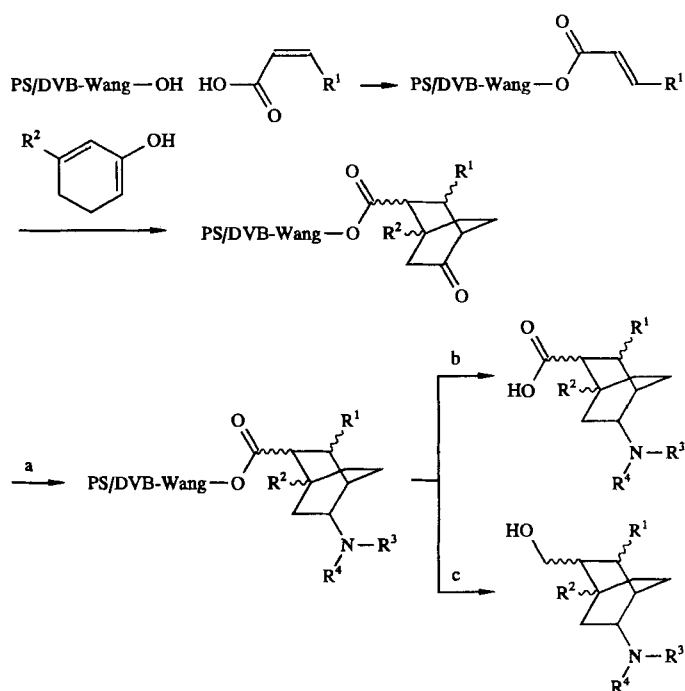
Wie bereits in Abschnitt 2.1 erwähnt, wurden Polymere häufig zur Verankerung von Palladium-Hydrierkatalysatoren verwendet^[19–21]. Darüber hinaus wurden lösliche Palladiumkomplexe zur Spaltung von Schutzgruppen- und Ankerbindungen eingesetzt, und auch die asymmetrische katalytische Hydrierung von harzgebundenen Substraten (Alkenen) mit Palladiumkomplexen wurde beschrieben^[137]. So wurde unter anderem ein Tripeptid katalytisch reduziert, wobei unterschiedliche Hydrierkatalysatoren und Reaktionsbedingungen getestet wurden. Das Tripeptid, das in Lösung synthetisiert und dann an Wang-Harz gekuppelt wurde, enthielt eine α,β -Didehydroamino-säure, die enantioselektiv reduziert wurde. Die besten Ergebnisse wurden mit den in situ hergestellten Katalysatoren $[\text{Rh}(\text{dipamp})(\text{nbd})]\text{BF}_4$ ^[138] und $[\text{Rh}(\text{ph-capp})(\text{nbd})]\text{BF}_4$ ^[139] in Toluol/2-Propanol erhalten (100 % Umsatz; in Dioxan wurde ein Umsatz von nur 46 % erreicht). Die Diastereomerenverhältnisse (*R,S*):(*S,S*) werden durch den jeweiligen Katalysator und die Reaktionsbedingungen stark beeinflusst. So betrugen die Diastereomerenverhältnisse in Dioxan und in Toluol/2-Propanol mit $[\text{Rh}(\text{dipamp})(\text{nbd})]\text{BF}_4$ 30.9:69.1 bzw. 6.2:93.8 sowie mit $[\text{Rh}(\text{ph-capp})(\text{nbd})]\text{BF}_4$ 43.6:69.1 bzw. 94.9:5.1.

Auf mehreren 1995 abgehaltenen Kongressen und Tagungen zu den Themen Kombinatorische Chemie und/oder Organische Chemie an fester Phase wurde neueste Ergebnisse vorgestellt. Einige besonders zukunftsweisende Umsetzungen sollen hier angeführt werden. So beschrieben Chabal et al.^[140] eine Acylpiperidin- und eine Benzopyran-Bibliothek sowie die Herstellung von Sulfonamiden, und Pavia^[141] stellte die Synthese von Dibenzamidphenolen durch Immobilisierung von 3-Nitro-4-aminophenolen an einem Harz, gefolgt von einer selektiven Reduktion der Nitrogruppe mit Zinn(II)-chlorid und Acylierung der neuen Aminofunktion vor. Durch eine Tandem-Michael-Addition^[142] von Enolaten an trägergebundene Acrylsäuren gelang die Synthese von substituierten Bicyclo[2.2.2]octanen am Wang-Harz (Schema 36). Diese Produkte wurden entweder mit TFA/ CH_2Cl_2 oder reaktiv mit DIBAL-H vom Polymer gelöst.

4. Synthesen von Oligomeren

In die Suche nach Leitstrukturen für Therapeutica wird heute verstärkt und erfolgreich das systematische Screening von Peptidbibliotheken^[3b, 7] einbezogen. Die so entdeckten biologisch aktiven Peptide müssen allerdings in einem bisweilen langwierigen Prozeß zu niedermolekularen Peptidmimetica abgewandelt werden, die als Medikamente möglichst oral verabreicht werden können^[143].

In Abschnitt 3.5 wurden zwei Methoden beschrieben, die diese Suche verkürzen helfen. So bestehen Benzodiazepin- und Hydantoin-Bibliotheken aus Verbindungen, die dem endgültigen Wirkstoff bereits weit stärker ähneln als ein Peptid. Eine entdeckte aktive Verbindung kann durch wenige zusätzliche Schritte zu wirksameren Derivaten abgewandelt werden. Interessante zusätzliche Möglichkeiten, neue biologisch aktive Ver-



Schema 36. Festphasensynthese von Bicyclo[2.2.2]octanen [142]. a) $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, Ultraschall; b) $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; c) DIBAL-H . $\text{R}^1\text{--R}^4$ = Alkyl, Aryl.

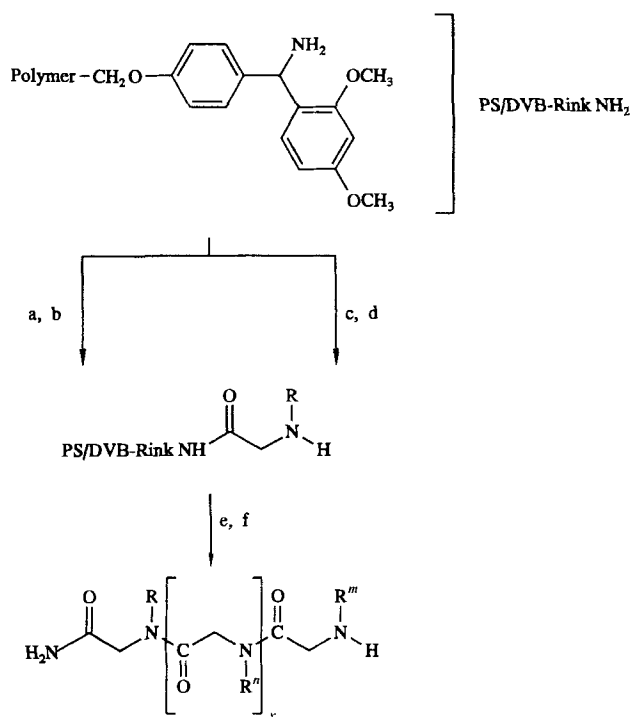
bindungen und/oder Leitstrukturen zu finden, bieten neben den Peptidbibliotheken auch Oligomerbibliotheken aus unterschiedlichen Bausteinen. Diese Oligomere sind gegenüber Enzymen stabiler als die Biopolymere und können eine höhere Bioverfügbarkeit als diese aufweisen.

4.1. Peptide

Den Peptiden am nächsten kommen die Peptoide, deren kleinste Bausteine N-substituierte Glycine (NSGs) sind. Simon et al.^[144] beschrieben die Synthese von Peptoiden durch Kupplung von in Lösung getrennt synthetisierten NSG-Bausteinen nach einer Standardvorschrift mit Fmoc als Schutzgruppe (Schema 37). Die Arbeitsgruppe von Zuckermann^[145] synthetisierte die NSGs direkt am polymeren Träger durch Kupplung von Bromessigsäure mit Diisopropylcarbodiimid und anschließende Umsetzung der Bromacylgruppe mit einem Amin.

Da sehr viele Amine kommerziell erhältlich sind, können nicht nur Peptoide mit „natürlichen“ Seitenketten, sondern auch viele „nichtnatürliche“ NSGs und damit erstaunlich große Peptoidbibliotheken hergestellt werden. Aus 1000 Aminen könnten beispielsweise prinzipiell 10^{18} Hexamere synthetisiert werden. Das Screening einer Tetrapeptoidbibliothek bestehend aus 4500 Verbindungen, deren Seitenketten nach Kriterien der Diversität ausgesucht wurden, führte so in kurzer Zeit zur Entdeckung eines α -1-adrenergen Rezeptorantagonisten^[146].

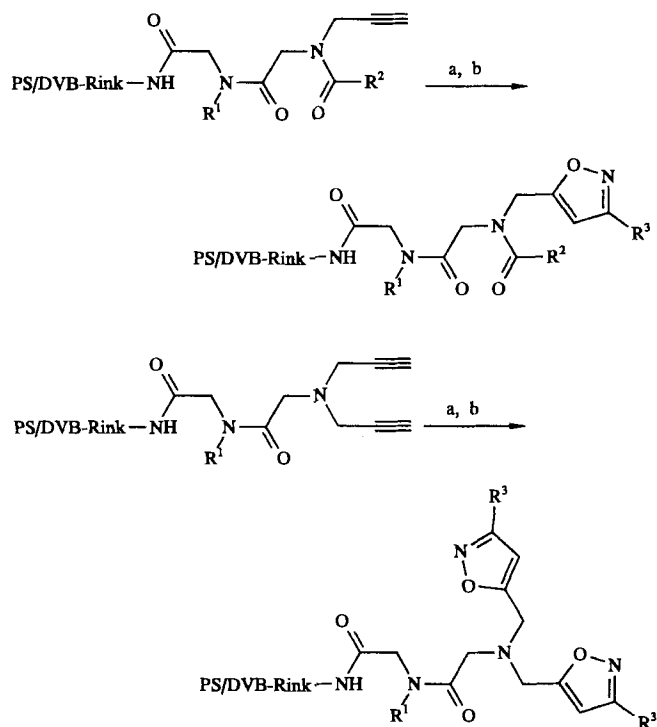
Die Variationsvielfalt beschränkt sich nicht auf die Wahl der Amine (Seitenketten): Auch durch die Variation der eingesetzten Halogencarbonsäuren können neue Polymerklassen erschlossen werden. Es können beispielsweise α -Alkyl- oder ω -Bromcarbonsäuren verwendet werden, so daß N,C_x -disubsti-



Schema 37. Synthese von Peptoiden an Rink-Harzen. a, b) Nach der Monomer-Methode von Simon et al. [144] werden die benötigten Monomere separat in Lösung hergestellt: a) *N*-Fmoc-*N*-Alkylaminosäuren, DIC; b) Piperidin/DMF (1/1). c, d) Nach der Sub-Monomer-Methode von Zuckermann et al. [145] können aus Bromessigsäure und Aminen *N*-substituierte Glycine am Harz synthetisiert werden: c) Bromessigsäure, DIC/DMF, 2 × 30 min; d) RNH₂, DMSO, 2 h; e) repetitive Kupplung; f) TFA/CH₂Cl₂. R, R', R'' = Alkyl, Aryl.

tuerte bzw. im Oligomerrückgrat kettenverlängerte Peptide erhalten werden. Durch den Einbau von *N*-Alkenyl- oder *N*-Alkylglycinen und Umsetzung mit Nitriloxiden^[104, 108] (Abschnitt 3.4) wurden von Pei und Moos^[147] isoxazolin- bzw. isoxazolsubstituierte Peptide hergestellt (Schema 38). In diesen Festphasensynthesen wurden die Nitriloxide in situ aus Nitroverbindungen, Isocyanaten und Triethylamin oder durch Oxidation von Oximen mit Natriumhypochlorit in Gegenwart von Triethylamin erhalten. Nitriloxide sind normalerweise sehr instabil und führen unter [3 + 2]-Cycloadditionsbedingungen zu mehreren Nebenprodukten. Da bei der Festphasensynthese alle Nebenreaktionen in der flüssigen Phase stattfanden, konnten die Nebenprodukte leicht durch Waschen des festen Trägers entfernt werden. Von zwei Ausnahmen abgesehen, wurden die Isoxazolin- bzw. Isoxazolderivate mit Reinheiten von >80% (bestimmt durch HPLC) erhalten.

Die automatisierte Synthese von Octa- und Nonapeptiden konnten wir im präparativen Maßstab etablieren. Mit so hergestellten Peptoiden gelang es uns, in Ligand-Rezeptor-Assays z. B. die interessante Bindung von Peptid/Peptoid-Hybriden an MHC-Klasse-I-Proteinen^[67] des MHC-Haplotyps K^b in Konkurrenz mit dem CTL-Epitop SIINFEKL nachzuweisen^[148]. Die Identifizierung und Reinheitskontrolle der Peptide gelang durch ES-MS, HPLC und erstmals auch durch automatisierte Edman-Sequenzierung^[149]. Die Sequenzierung konnte bis zur Routineanwendung optimiert und die Abbauprodukte eindeutig charakterisiert werden. Dazu wurden monomere NSGs am Chlortrityl-PS/DVB-Träger synthetisiert und in die entsprechenden Phenylthiohydantoine (PTH-NSGs) über-



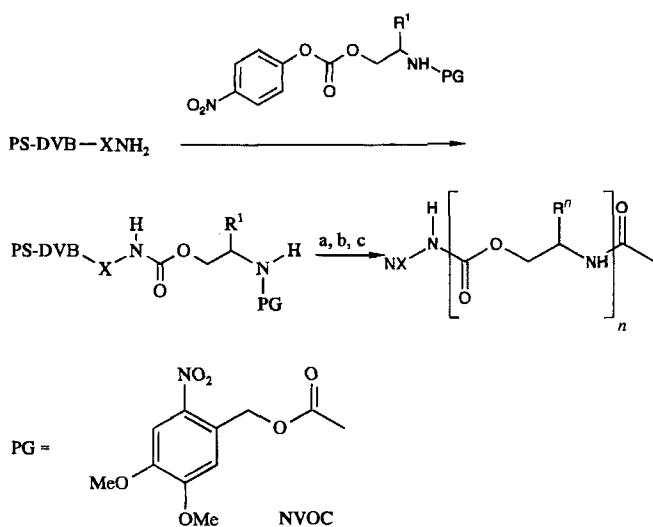
Schema 38. Nachträgliche Modifizierung von *N*-Alkenyl- und *N*-Alkylglycinen durch [3 + 2]-Cycloaddition von in situ hergestellten Nitriloxiden [147]. a) Phenylisocyanat, Nitroalkyl- oder -arylverbindungen, Et₃N, Toluol, 100 °C; b) TFA/CH₂Cl₂ (1/4). R¹ = Alkyl; R² = Alkyl, Pyridyl, Halogen; R³ = Me, Bu, HOCH₂, Ph.

führt. Diese wurden isoliert, gereinigt und massenspektrometrisch sowie UV-spektroskopisch charakterisiert. Danach wurde aus den PTH-NSGs ein HPLC-Standard erstellt, über den die Abbauprodukte der Sequenzierung der Peptide und Peptid/Peptoid-Hybride durch Coelution identifiziert werden konnten.

4.2. Oligocarbamate

Die Festphasensynthese von Oligocarbamaten erschließt eine weitere neue Quelle automatisiert abwandelbarer, potentiell wirksamer Oligomere bei der Suche nach Leitstrukturen. Das Rückgrat der Oligocarbamate ist im Unterschied zu dem von Peptiden aus chiralen *Ethyleneinheiten* aufgebaut, die durch relativ starre Carbamateinheiten verknüpft sind. Wie bei Peptiden kann das C_α-Atom mit sehr unterschiedlichen funktionellen Gruppen substituiert sein. Das C_β-Atom war in den ersten Oligocarbamat-Festphasensynthesen von Cho et al.^[148, 150] unsubstituiert; zusätzliche Rückgratmodifikationen können aber durch Substitution an C_β sowie durch Alkylierung des Carbamoyl-N-Atoms eingeführt werden. Oligocarbamate sind im Vergleich zu Peptiden hydrophober und stabiler gegenüber Proteasen wie Trypsin oder Pepsin.

Aus kommerziell oder durch Reduktion von geschützten Pentafluorphenylaminosäureestern erhältlichen *N*-geschützten Aminocarbonaten erhält man durch repetitive Kupplung an aminofunktionalisierte Träger polymergebundene Oligocarbamate (Schema 39). Deren saure Abspaltung vom Harz gelingt nach den aus der Peptidchemie bekannten Vorschriften. Um zu



Schema 39. Festphasensynthese von Oligocarbamaten [150]. a) Entschützen: $h\nu = 350 \text{ nm}$ (NVOC), Piperidin/DMF (1/1) (Fmoc); b) repetitive Monomerkupplung; c) TFA/ CH_2Cl_2 . X = Anker; R¹, Rⁿ = Alkyl, Aryl, geschützte Aminosäureseitenkette.

zeigen, daß mit dieser Methode auch Oligocarbamat-Bibliotheken erhalten werden können, wurde in einer photochemischen parallelen Synthese^[151] unter Verwendung einer photolabilen N-Schutzgruppe (Nitroveratroyloxycarbonyl, NVOC) ein Satz aus 256 Oligocarbamaten hergestellt. Das Screening dieser Bibliothek mit einem durch Immunisierung (Antigen AcY^cK^cF^cL^c) erhaltenen Antikörper ergab, daß der Antikörper an diese und verwandte Sequenzen selektiv gebunden wird. Als Minimalepitop wurde dabei der Sequenzabschnitt F^cL^c erkannt.

C_α-substituierte, freie, nichtträgergebundene Oligocarbamate konnten wir aus kommerziell erhältlichen Aminosäurealkoholen nach einem auf der Fmoc-Strategie basierenden Syntheseweg sehr einfach vollautomatisiert und in präparativen Mengen herstellen^[152].

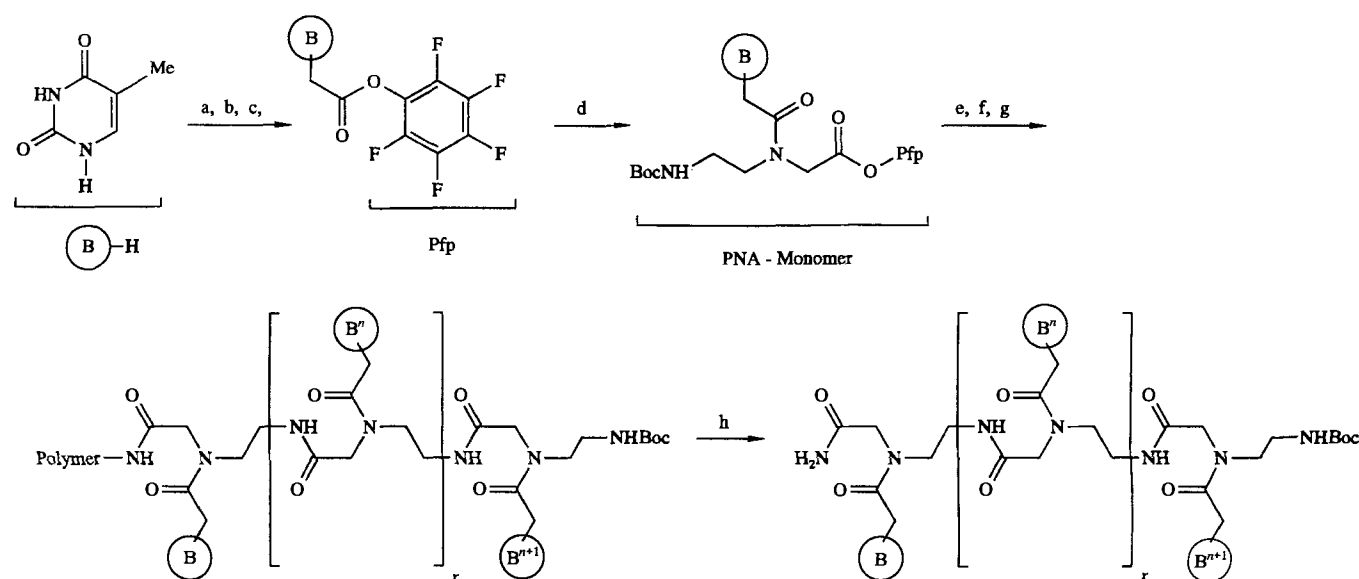
4.3. Peptidnucleinsäuren

Hybridoligomere, die charakteristische Eigenschaften von Oligonucleotiden und Peptiden aufweisen, wurden 1991 erstmals beschrieben und als Peptidnucleinsäuren (PNAs) bezeichnet^[153]. Die als DNA-Analoga konzipierten PNAs lassen sich durch vergleichsweise einfachere Synthesedurchführung vielseitig und leicht variieren. So konnte das komplette DNA-Rückgrat durch ein Polyamid (Peptid) ersetzt werden, ohne dadurch die basenspezifische Hybridisierung zu beeinträchtigen. Anwendungen dieses Ansatzes werden in der Antisense-DNA-Therapie und im Diagnostikabereich erhofft.

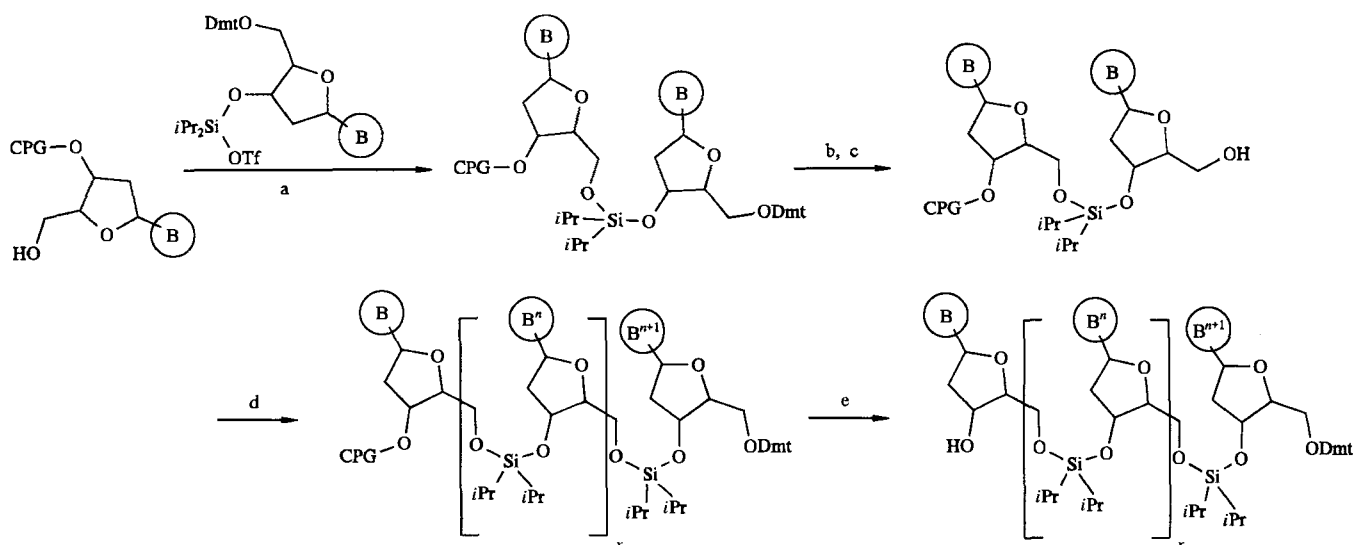
Zur Synthese von PNAs wurden die Nucleinsäure-Basen – anfangs wurde nur Thymin und Cystin verwendet – mit Bromessigsäure N-substituiert und in die Pentafluorphenyl (Pfp)-ester überführt, die mit *N*-(*N*-Boc-Aminoethyl)glycin umgesetzt wurden (Schema 40). Nach einer zweiten Veresterung mit PfpOH wurden die Monomere nach einer Standardvorschrift mit DCC in situ gekuppelt.

Die PNA-DNA-Bindungscharakteristica wurden durch die Messung der Schmelzpunkte von zwei komplementären PNA-DNA-Strängen (dA₁₀, PNA-T₁₀) sowie durch NMR-spektroskopische Strukturanalysen^[153e] bestimmt. Die Homosequenz dA₁₀ bildet mit PNA-T₁₀ eine Triplex, die bei 73 °C schmilzt.

Der Austausch der Phosphorsäurediestergruppe in DNA gegen ein Diisopropylsilylanalogon führt zu einer DNA-kompatiblen DNA-Rückgrat-Modifikation. Die Festphasensynthese solcher Verbindungen wurde von Saha et al.^[154] untersucht. Die Oligonucleotidanaloga werden durch repetitive Kupplung eines 3'-*O*-Diisopropylsilyl-Desoxyribonucleotids an bereits belegte Controlled-Core-Glass (CPG)-Träger erhalten (Schema 41). Neben „all-Silyl“-Analoga wurden Diisopropylsilyl-Phosphorsäurediester-Hybride synthetisiert (Ausbeute 60–80 %, bezogen auf maximale Belegung) und deren Bindung an komplementäre DNA-Stränge untersucht. Die Schmelzpunkte der Duplex-



Schema 40. Synthese von Peptidnucleinsäuren (PNAs) [153]. a) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, K_2CO_3 ; b) $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, 100 °C; c) PfpOH, DCC, DMF; d) 1. $\text{H}_2\text{N-Orn(Boc)-OH}$; 2. PfpOH, DCC, DMF; e) Kupplung an Amid-Hartz, DMF/ CH_2Cl_2 ; f) TFA; g) repetitive Monomerkupplung; h) HF. B-H = Thymin; Bⁿ, Bⁿ⁺¹ = Nucleinsäure-Basenrest.

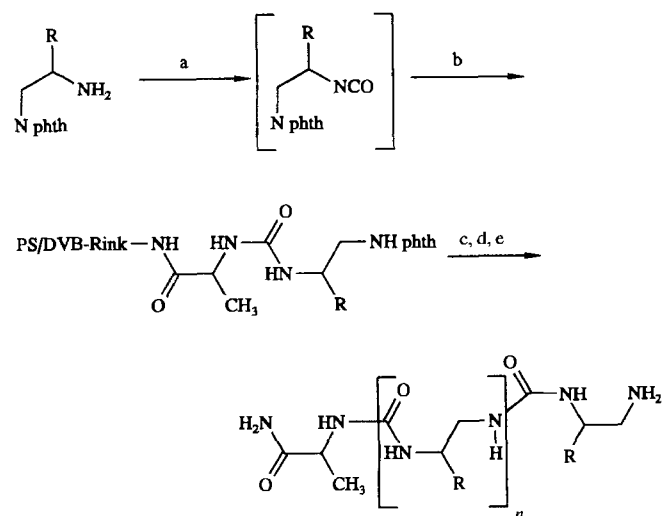


Schema 41. Synthese von Si-verbrückten Oligonucleotidanaloga [154]. a) Imidazol; b) Ac_2O , *N*-Methylimidazol; c) 3proz. Trichloressigsäure; d) repetitive Monomerkuppelung; e) Abspaltung vom Träger. (B) = Nucleinsäure-Basenrest.

stränge sind abhängig von der Kettenlänge und dem Substitutionsgrad zwischen 2 und 5 Grad niedriger als die der nativen DNA-Duplexstränge.

4.4. Oligoharnstoffe

Enzyminhibitoren^[155] enthalten oft als wichtiges Strukturelement die Harnstoffgruppierung. Burgess et al.^[156] berichteten kürzlich über eine Möglichkeit, Oligoharnstoffe durch Festphasensynthese herzustellen (Schema 42). Ausgangspunkt ihrer Synthesefolge ist die Herstellung eines phthaloylgeschützten Diamins. Dieses Monomer wurde in Lösung aus Boc-Aminosäuren durch Reduktion und Mitsunobu-Reaktion mit Phthalimid erhalten. Aus den Diaminen entstehen mit Triphosgen (Bis(trichlormethyl)carbonat) reaktive Isocyanate, die an amino-



Schema 42. Festphasensynthese von Oligoharnstoffen [156]. a) 0.33 Äquiv. $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) PS/DVB-Rink-Ala- NH_2 , CH_2Cl_2 ; c) 60proz. Hydrazinhydrat, DMF, 15 h, 25 °C; d) wiederholte Monomerkuppelung und Schutzgruppenabspaltung; e) Abspaltung vom Harz mit TFA. R = H, Me, Ph.

funktionalisierte oder mit Aminosäuren belegte Harze addiert werden können. Nach der Hydrazinolyse zur Abspaltung der Phthaloyl-Schutzgruppe kann an der nun freien Aminogruppe die Synthesefolge wiederholt werden. Mit dieser Festphasenmethode wurden Oligoharnstoffe in präparativen Mengen synthetisiert. Die Gesamtausbeute bei einer tetrameren Testverbindung lag bei 46%, dies entspricht einer durchschnittlichen Kupplungsausbeute von 86%. Aber nicht nur oligomere Harnstoffe können so erhalten werden: Die Methode ist wegen der Verwendung der hydrazinlabilen Phthaloyl-Schutzgruppe vor allem für Synthesen von Peptidmimetica geeignet.

5. Ausblick

Im Vergleich zur herkömmlichen Arbeitsweise des Organikers kann bei der Synthese an fester Phase mit besonders hohem Überschuss an Reagentien gearbeitet werden. Neben der Möglichkeit, dadurch höhere Ausbeuten zu erzielen, bietet die organische Festphasensynthese den Vorteil, daß sämtliche Reaktionsschritte vollständig automatisiert und analytisch überwacht werden können. Die dazu notwendigen instrumentellen Techniken sind in den letzten Jahren für Biopolymersynthesen weitgehend perfektioniert worden. Überschüssige Reaktanten und alle in Lösung verbleibenden Nebenprodukte können durch Auswaschen entfernt werden. Anhand der in diesem Übersichtsartikel zusammengefaßten Arbeiten wird deutlich, daß nahezu alle organisch-chemischen Synthesen auf die Festphasentechnik übertragbar sind. Ausnahmslos ist dabei allerdings eine intensive Optimierung und eine spezifische Adaption erforderlich, um in Zukunft die Perfektion der heutigen Biopolymersynthesemethoden zu erreichen.

Die für die Kombinatorische Chemie notwendigen Methoden können nicht mit der üblichen Laborausstattung des Organikers entwickelt werden, es sind vielmehr neuartige, PC-gesteuerte Roboter mit Reaktoren zur simultanen parallelen Bearbeitung sehr vieler Ansätze im Produktmaßstab von etwa 100 mg notwendig. Manche zukünftige chemische Forschungslabors wer-

den daher den heutigen Assaylabors für biologisches Screening ähneln: Dreihalskolben, Rückflußkühler, Destillationsapparaturen und Filternutschen werden Minireaktoren mit einer Vielzahl von Reaktionsgefäßen und Sensoren sowie vollautomatischer Zu- und Abführung der Reaktanten weichen. Neue Techniken zum raschen Aufheizen mit Mikrowelle werden derzeit ebenso erprobt wie effiziente simultane Aufarbeitungsprozeduren für Produkte der multiplen Synthese.

Zwar werden in sehr vielen kleinen neugegründeten Firmen bereits umfangreiche Verbindungsbibliotheken für das Screening auf pharmazeutisch interessante Wirkstoffe hergestellt, doch wird sich der auf dem Gebiet der Kombinatorischen Chemie tätige Chemiker vordringlich und im breiten Umfang mit der systematischen Reaktionsoptimierung für die simultane Herstellung von Einzelverbindungen befassen müssen, da wie immer die Probleme bei der Umsetzung solcher Visionen in die Realität in den praktischen Details liegen.

Sowohl bei den Bibliotheken aus Biopolymeren und deren Analoga als auch bei niedermolekularen Produkten der Kombinatorischen Chemie wird sich das Interesse auf die freien Verbindungen und auf Strategien ohne Kodierungsverfahren konzentrieren. Die Einführung von Labels und Tags in die ohnehin schon mit Nebenprodukten überfrachteten Bibliotheken macht die praktische Anwendung dieser Ansätze extrem aufwendig, und man erreicht nicht die gewünschte, theoretisch mögliche Vereinfachung bei der Auffindung von aktiven Produkten. Besonders geringe Aussichten auf eine breitere Anwendung haben Konzepte, bei denen die Label direkt an die zu untersuchende Verbindung gebunden sind.

Immense Erfolge in der biologischen Grundlagenforschung sowie in der medizinischen Diagnostik und Therapie wurden erst durch die Fortschritte der multiplen Peptid- und DNA-Synthese an fester Phase möglich. Deshalb darf man erwarten, daß die zukünftigen Entwicklungen der Organischen Chemie an fester Phase nicht nur revolutionär für die Chemie, sondern auch für große Bereiche benachbarter Wissenschaften sein werden. So wird sich die pharmazeutische Industrie intensiv mit diesen neuen Techniken befassen müssen, und auch in die Ausbildung der Studenten an den Hochschulen wird man diese Techniken einbeziehen müssen.

Doch wo werden die Grenzen der Organischen Chemie an fester Phase liegen? Und wohin entwickelt sich die Kombinatorische Chemie in den nächsten Jahren? Derzeit ist es noch müßig, sich Gedanken über die mögliche Zahl von Synthesestufen und die möglicherweise erreichbare Perfektion bei schwierigen Synthesen zu machen. Die hochgesteckten Ziele werden umso rascher greifbar sein, je häufiger diese Methoden beim Screening mit hohem Durchsatz an Verbindungen eingesetzt werden konnten. Derzeit ist die technische Seite der Kombinatorischen Chemie noch vergleichsweise primitiv, und voll funktionsfähige Synthesautomaten sind noch nicht auf dem Markt. Aufbauend auf der perfekt automatisierten, multiplen, parallelen Peptidsynthese werden sich rasch analoge Verfahren bei der Organischen Chemie an fester Phase etablieren, deren Optimierungen allerdings noch viele Jahre beanspruchen werden, bis ein ähnlicher Standard erreicht sein wird.

Natürliche Grenzen gibt es eindeutig dort, wo die Natur um Längen besser ist. Es macht bekanntlich wenig Sinn, sich mit chemischen Synthesen von Proteinen mit mehr als 100 Amino-

säureresten zu befassen, wenn die Biotechnologie reinere Produkte billiger und schneller liefern kann. Die Natur ist immer dann besser als die Methoden der Kombinatorischen Chemie, wenn sehr komplizierte Naturstoffe aufgebaut und abgewandelt werden sollen. Mehrere Strategien für zukünftige Entwicklungen werden diskutiert und bereits unter den Begriffen „Kombinatorische Biosynthese“^[157] oder „Biologische Diversität“ zusammengefaßt.

Eine Erweiterung des Naturstoffpools ist z. B. dadurch möglich, daß Mikroorganismen durch Zufüttern von nicht-natürlichen Verbindungen neue Varianten beispielsweise eines Siderophors^[158] oder eines Antibiotikums herstellen. Diese bescheidenen Möglichkeiten der „gerichteten Fermentation“ treten weit zurück gegenüber der immensen Diversität, die z. B. über Polyketidbiosynthesen erreichbar ist. Mit gezielten Kombinationen aus Polyketid-Genen der Biosynthese lassen sich möglicherweise ungeahnte Freiheitsgrade in der Produktion von neuen Verbindungen erreichen^[159].

Schließlich sei erwähnt, daß durch genetische Manipulation von Vorläufer-Protein-Genen auch eine Vielfalt von Varianten und Analoga von ribosomal synthetisierten, polycyclischen Peptidantibiotica hergestellt werden kann. So wurden mehrere neuartige Enzyme entdeckt, die bei der posttranslationalen Modifikation von Lantibiotica-Vorläufer-Proteinen diese dehydrieren, cyclisieren, hydrieren und decarboxylieren können^[160]. Anders als bei Phagenbibliotheken könnten über die Lantibiotica-Biosynthese konformativ eingeschränkte, lösliche Peptidwirkstoffe in hoher Vielfalt hergestellt werden.

Wir bedanken uns bei allen Kollegen, die uns bei der Zusammenstellung und Überarbeitung dieses Übersichtartikels behilflich waren: Prof. Austel (Thomae), Dr. C. Tsaklakis und Dr. R. Heck (Boehringer Mannheim), Dr. R. Jack, Dr. K.-H. Wiesmüller, Priv.-Doz. Dr. J. Metzger, Dr. J. Jauch, A. Fischer, H. Eickhoff, M. Winter, T. Redemann, W. Haap und S. Kapitzka.

Eingegangen am 11. Mai,
veränderte Fassung am 16. Oktober 1995 [A114]

- [1] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- [2] a) R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 799.
- [3] Übersichtsartikel: a) M. R. Pavia, T. K. Sawyer, W. H. Moos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 387; b) G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 375; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 367; c) G. B. Fields, R. L. Noble, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, *35*, 161.
- [4] Übersichtsartikel: a) S. L. Beauchage, R. P. Iyer, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2223; b) P. W. Davis, D. Hudson, M. Lyttle, N. D. Sinha, N. Usman, M. Weiss, P. Wright in Lit. [4d], S. 63; c) F. X. Montserrat, A. Grandas, R. Eritja, E. Pendro, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2617; d) *Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis* (Hrsg.: R. Epton), Intercept, Andover, **1992**.
- [5] a) R. Verduyn, P. A. M. van der Klein, M. Douwes, G. A. van der Mar, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **1993**, *112*, 464; b) S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science* **1993**, *260*, 1307; c) S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Kerpinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5095; d) M. Schuster, P. Wang, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *ibid.* **1994**, *116*, 1135.
- [6] a) R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, M. A. Siani, S. Banville, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1992**, *40*, 497; b) G. Schnorrenberg, K.-H. Wiesmüller, A. G. Beck-Sickinger, H. Drechsel, G. Jung in Lit. [6c], S. 202; c) *Peptides 1990, Proc. 21st Eur. Pept. Symp.* (Hrsg.: E. Giralt, D. Andreu), ESCOM, Leiden, **1991**.
- [7] a) R. A. Houghten, C. Pinilla, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature* **1991**, *354*, 84; b) J. M. Ostresh, G. M. Husar, S. E. Blondelle, B. Dörner, P. A. Weber, R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11138; d) M. Stankova, S. Wade, K. S. Lam, M. Lebl, *Pept. Res.* **1994**, *7* (6), 292; e) M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233.

- [8] L. DeOgny, B. C. Pramanik, L. L. Arndt, J. D. Jones, J. Rush, C. A. Slaughter, J. D. Randolph, M. V. Norgrad, *Pept. Res.* **1994**, 2, 91.
- [9] H. Paulsen, T. Bielfeldt, S. Peters, M. Meldal, K. Bock, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 369.
- [10] Y. M. Angell, T. L. Thomas, G. R. Flentke, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7279.
- [11] J. Pless, W. Bauer, F. Cardinaux, A. Clossé, D. Hauser, R. Huguenin, D. Roemer, H.-H. Buescher, R. C. Hill, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 398.
- [12] D. Roemer, H.-H. Buescher, R. C. Hill, J. Pless, W. Bauer, F. Cardinaux, A. Clossé, D. Hauser, R. Huguenin, *Nature* **1977**, 268, 547.
- [13] D. Roemer, J. Pless, *Life Sci.* **1979**, 24, 621.
- [14] M. Nishikata, H. Yokosawa, S.-I. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2931.
- [15] G. Kokotos, V. Constantinou-Kokotou in Lit. [6c], S. 23.
- [16] a) J. Swistok, J. W. Tilley, W. Danho, R. Wagner, K. Mulkerins in Lit. [16b], S. 1017; b) *Peptides, Chemistry, Structure and Biology* (Hrsg.: J. E. Rivier, G. R. Marshall), ESCOM, Leiden, **1990**.
- [17] W. Neugebauer, M. R. Lefebvre, R. Lapris, E. Escher in Lit. [16b], S. 1020.
- [18] S. HobbsDeWitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. Reynolds Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 6909.
- [19] Übersichtsartikel: a) D. E. Bergbreiter in *Functional Polymers* (Hrsg.: D. E. Bergbreiter, C. R. Martin), Plenum, New York, **1989**, S. 143; b) P. Hodge in *Synthesis and Separations Using Functional Polymers* (Hrsg.: D. C. Sherrington, P. Hodge), Wiley, Chichester, **1988**, S. 43; c) A. Akelah, *Reakt. Polym. Ion Exch. Sorbents* **1988**, 8, 273; d) *Synthesis* **1981**, 413; e) G. A. Crosby, *Aldrichimica Acta* **1976**, 15; f) C. G. Overberger, K. N. Sannes, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 99.
- [20] Übersichtsartikel: A. Akelah, G. Abdel, M. Fathy, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1987**, 30, 91.
- [21] a) Übersichtsartikel: P. Hodge in Lit. [21c], S. 273; b) P. M. Worster, C. R. McArthur, C. C. Leznoff, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 255; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 221; c) *Innovations and Perspectives in Solid Phase Synthesis* (Hrsg.: R. Epton), SPCC, Birmingham, **1990**.
- [22] a) J. M. J. Fréchet, K. E. Haque, *Macromolecules* **1975**, 8, 130; b) C. R. Harrison, P. Hodge, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 1009; c) N. M. Weinsheker, C. N. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3281; d) F. Camps, J. Castells, J. Font, F. Vela, *ibid.* **1971**, 1715.
- [23] A. Patchornik, M. A. Kraus, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 503; siehe auch Lit. [6b].
- [24] B. Gutte, R. B. Merrifield, *J. Biol. Chem.* **1971**, 246, 1922.
- [25] A. Guyot in *Synthesis and Separations Using Functional Polymers* (Hrsg.: D. C. Sherrington, P. Hodge), Wiley, Chichester, **1988**, S. 1.
- [26] E. Atherton, R. C. Sheppard in *Peptides 1974, Proc. 13th Eur. Pept. Symp.* (Hrsg.: Y. Wolman), Halsted, New York, **1975**, S. 123.
- [27] a) E. Atherton, D. L. J. Clive, R. C. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6584; b) E. Atherton, M. Caviezel, H. Over, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 819.
- [28] a) E. Ashardy, E. Atherton, M. J. Gait, K. Lee, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 423; b) E. Atherton, D. Jarvis, G. P. Priestley, R. C. Sheppard, B. J. Williams in *Peptides: Structure and Function* (Hrsg.: E. Gross, J. Meienhofer), Pierce, Rockford, **1979**, S. 361.
- [29] a) J. C. Alfred, J.-L. Aubagnac, M. Calmes, J. Daunis, B. Elamarani, R. Jacquir, G. Nkusi, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4407; b) G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5383; c) B. Calas, J. Parello, *Am. Biotechnol. Lab.* **1985**, 1985.
- [30] H. M. Geysen, R. H. Meloen, S. J. Barteling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, 81, 3998.
- [31] A. Dryland, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 125.
- [32] P. W. Small, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1589.
- [33] a) F. Albericio, M. Pons, E. Pedrosó, E. Giral, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 360; b) K. Büttner, H. Zahn, W. H. Fischer in *Peptides: Chemistry and Biology* (Hrsg.: G. R. Marshall), ESCOM, Leiden, **1988**, S. 210.
- [34] W. Rapp, K.-H. Wiesmüller, B. Fleckenstein, V. Gnau, G. Jung in *Peptides 1994, Proc. 23rd Eur. Pept. Symp.* (Hrsg.: H. L. S. Maja), ESCOM, Leiden, **1995**, S. 87.
- [35] a) E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 113; b) E. Bayer, W. Rapp, *Chem. Pept. Prot.* **1986**, 3, 3; c) E. Bayer, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1985**, 25, 178.
- [36] a) K. Barros, D. Gatos, S. Kapelos, G. Paphioti, W. Schafer, Y. Wenqing, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3947; b) J. M. J. Fréchet, K. E. Haque, *ibid.* **1975**, 3055; c) F. Cramer, H. Köster, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 180; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 473.
- [37] a) D. L. Marshall, I. E. Liener, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 867; b) T. Wieland, J. Lewalter, C. Birr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 740, 31; c) G. W. Kenner, J. R. McDermott, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1971**, 12, 636; d) Y. Kiso, T. Fukui, S. Tanaka, T. Kimura, K. Akaji, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3571; e) R. Solá, P. Saguer, M.-L. David, R. Pascal, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1786.
- [38] R. B. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 95, 1328.
- [39] M. Mergler, R. Tanner, J. Gosteli, P. Grogg, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4005.
- [40] A. R. Mitchell, B. W. Erickson, M. N. Raybtshev, R. S. Hodge, R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7357.
- [41] H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3787.
- [42] a) J. Tam, R. D. DiMarchi, R. B. Merrifield, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2851; b) A. Hiro, S. Itsuno, I. Hattori, K. Yamaguchi, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 25.
- [43] P. Sieber, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2107.
- [44] a) F. Albericio, E. Giral, R. Eritja, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1515; b) F. Albericio, J. Robles, D. Fernandez-Fornier, Y. Palom, C. Celma, E. Pedrosó, E. Giral, R. Eritja in Lit. [6c], S. 134.
- [45] J. W. Apsimon, D. M. Dixit, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 113.
- [46] S. B. Katti, P. K. Misra, W. Haq, K. B. Mathur, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 843.
- [47] D. G. Mullen, G. Barany, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5240.
- [48] R. Ramage, C. A. Barron, S. Bielecki, D. W. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4105.
- [49] W. F. DeGrado, E. T. Kaiser, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1295.
- [50] a) H. Kunz, B. Dombo, W. Kosch in Lit. [50c], S. 154; b) G. Becker, H. Nguyen-Trong, C. Birr, B. Dombo, H. Kunz in Lit. [50c], S. 157; c) *Peptides 1988, Proc. 20th Eur. Pept. Symp.* (Hrsg.: G. Jung, E. Bayer), de Gruyter, Berlin, **1989**.
- [51] M. Patek, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3891.
- [52] a) F.-S. Tjoeng, G. A. Heavner, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 355; b) S.-S. Wang, *ibid.* **1976**, 41, 3258.
- [53] a) G. Barany, N. A. Sole, R. J. Van Abel, F. Albericio in Lit. [4d], S. 29; b) F. Albericio, P. Lloyd-Williams, M. Gairi, G. Jou, C. Celma, N. Kneib-Cordonier, A. Grandas, R. Eritja, E. Pedrosó, J. Van Rietschoten, G. Barany, E. Giral in Lit. [4d], S. 39; c) G. Barany, F. Albericio in Lit. [6c], **1991**, S. 139; d) R. P. Hammer, F. Albericio, E. Giral, G. Barany, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, 37, 402; e) D. H. Rich, S. K. Gurwara, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1575.
- [54] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9333.
- [55] I. Sucholeiki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7307.
- [56] Übersichtsartikel: a) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1385; b) R. M. J. Liskamp, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 661; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 633; c) T. Carell, E. A. Wintner, A. Bashir-Hashemi, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1994**, 106, 2159 bzw. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2059; d) N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steel, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135; e) D. J. Ecker, S. T. Crooke, *Biotechnology* **1995**, 13, 351; f) I. Ugi in *Isonitriol Chemistry* (Hrsg.: I. Ugi), Academic Press, New York, **1971**, S. 1; g) I. Ugi, vorge-tragen auf dem Symposium „Mehrkomponenten-Reaktionen“, Garching, **1995**.
- [57] a) J. W. Metzger, K.-H. Wiesmüller, V. Gnau, J. Brünjes, G. Jung, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 894; b) C. L. Brummel, I. N. W. Lee, Y. Zhou, S. J. Benkovic, N. Winograd, *Science* **1994**, 263, 399.
- [58] a) J. W. Metzger, C. Kempster, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, *Anal. Biochem.* **1994**, 219, 261; b) J. W. Metzger, S. Stevanovic, J. Brünjes, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, *Methods (San Diego)* **1994**, 6, 425.
- [59] Übersichtsartikel: a) P. Eckes, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1649; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1573; b) K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 10779; I. Ugi, A. Bömling, B. Gruber, M. Heiligenbrunner, C. HeiB, W. Hörl in *Software-Entwicklungen in der Chemie, Bd. 9* (Hrsg.: R. Moll), Gesellschaft Deutscher Chemiker, Frankfurt, **1995**, S. 113.
- [60] J. M. Kerr, S. C. Banville, R. N. Zuckermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2529.
- [61] V. Nikolaiev, A. Stierandova, V. Krchnak, B. Seligmann, K. S. Lam, S. E. Salomon, M. Lebl, *Pept. Res.* **1993**, 3, 161.
- [62] M. H. J. Ohlmeyer, R. N. Swanson, L. W. Dillard, J. C. Reader, G. Asouline, R. Kobayashi, M. Wigler, W. C. Still, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 10922.
- [63] S. Brenner, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 5181.
- [64] a) W. Schoknecht, K. Albert, G. Jung, E. Bayer, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1514; b) E. Giral, J. Rizo, E. Pedrosó, *Tetrahedron* **1984**, 40, 4141; c) E. Giral, F. Albericio, F. Bardella, R. Eritja, M. Feliz, E. Pedrosó, M. Pons, J. Rizo in Lit. [21c], S. 111; d) G. C. Look, C. P. Holmes, J. P. Chinn, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7588.
- [65] a) W. L. Fitch, G. Detre, C. P. Holmes, J. N. Shoolery, P. A. Kiefer, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7955; b) R. C. Anderson, M. A. Jarema, M. J. Shapiro, J. P. Stokes, M. Ziliox, *ibid.* **1995**, 60, 2650; R. C. Anderson, J. P. Stokes, M. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5311.
- [66] a) B. J. Egner, J. L. Langley, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2652; b) M. Bradley, vorge-tragen auf dem Combinatorial Synthesis Symposium, Exeter, **1995**.
- [67] J. S. Früchtel, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [68] I. T. Harrison, S. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5723.
- [69] C. C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 327.
- [70] a) T. M. Fyles, C. C. Leznoff, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 251; b) J. M. J. Fréchet, L. J. Nuyens, *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 926; c) J. Y. Wong, C. C. Leznoff, *ibid.* **1973**, 51, 2452; d) *ibid.* **1972**, 50, 2892.
- [71] a) C. C. Leznoff, T. M. Fyles, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 1143; b) T. M. Fyles, C. C. Leznoff, *ibid.* **1977**, 55, 4135; c) C. C. Leznoff, D. M. Dixit, *ibid.* **1977**, 55, 3351.

- [72] a) E. Seymour, J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3669; b) *ibid.* **1976**, 1149; c) J. M. J. Fréchet, L. J. Nuyens, E. Seymour, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 432; d) J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron* **1981**, 663.
- [73] C. Chen, L. A. Ahlberg Randall, R. B. Miller, A. Daniel Jones, M. K. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2661.
- [74] J. R. Prikh, W. von E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505.
- [75] K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmierczyk, R. J. Knapp, *Nature* **1991**, 354, 82.
- [76] A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, 37, 487.
- [77] a) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1; b) D. L. Huges, *Org. React. (NY)* **1992**, 42, 335.
- [78] a) L. S. Richter, T. R. Gadek, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4705; b) V. Krchnák, D. Cabel, A. Weichsel, Z. Flegelová, *Let. Pept. Sci.* **1995**, 1, 277.
- [79] D. A. Campbell, J. C. Bermak, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6039.
- [80] T. A. Rano, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3789; siehe auch V. Krchnák, J. Vágner, Z. Flegelová, G. Barany, M. Lebl, *Abstr. Pap. 14th Am. Pept. Symp.* (Columbus, OH), **1995**.
- [81] E. J. Moran, T. E. Wilson, C. Y. Cho, S. G. Cherry, P. G. Schultz, *Biopolymers* **1995**, 37, 213.
- [82] a) K. Soai, H. Oyama, M. Takase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2327; b) G. Kokotos, *Synthesis* **1990**, 299.
- [83] a) C. C. Leznoff, W. Sywanyk, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3203; b) C. C. Leznoff, S. Greenberg, *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 3842; c) C. C. Leznoff, J. Y. Wong, *ibid.* **1973**, 51, 3756.
- [84] Z.-H. Xu, C. R. McArthur, C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 1405.
- [85] Q. S. Ren, W. Q. Wen, P. L. Ho, *React. Polym.* **1989**, 11, 237.
- [86] A. Wohl, *Chem. Ber.* **1910**, 43, 4374.
- [87] D. H. Johnson, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1624.
- [88] a) G. T. Morgan, E. Walton, *J. Chem. Soc.* **1936**, 902; b) M. D. Soffer, N. S. Strauss, M. D. Trail, K. W. Sherck, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1684.
- [89] C. C. Leznoff, J. M. Goldwasser, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1875.
- [90] J. M. Goldwasser, C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 1562.
- [91] S. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1928.
- [92] K. M. Patel, H. J. Pownall, J. D. Morrisett, J. T. Sparrow, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4015.
- [93] S. W. Chaiken, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 122.
- [94] C. C. Leznoff, V. Yedidia, *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 287.
- [95] T. Veda, S. Kato, S. Toyoshima, J. Takada (Dainippon Pharm. Co.), JP-B 5873(61), **1957** [*Chem. Abstr.* **1963**, 59, 2726b].
- [96] F. Camps, J. Castells, M. J. Ferrando, J. Font, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1715.
- [97] A. Patchorkin, M. A. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7587.
- [98] a) E. Hoffmann, A. G. Beck-Sickinger, G. Jung, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 585; b) J. S. McMurray, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7679; c) S. Plau, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, 35, 510; d) G. Ösapay, L. Quartara, G. Fabbri, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6046; e) A. M. Felix, C.-T. Wang, E. P. Heimer, A. Fournier, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1988**, 31, 231.
- [99] Übersichtsartikel: R. G. Pearson, *J. Chem. Educ.* **1981**, 81, 753.
- [100] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. Aufl., Wiley, New York, **1992**, S. 846, 875, 1112, 1123.
- [101] S. J. Blazka, H. J. Harwood, *Polym. Prep. (Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.)* **1975**, 16, 633.
- [102] T. J. Nieuwstad, A. P. G. Kienboom, A. J. Breijer, J. van der Linden, H. van Bekkum, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **1976**, 95, 225.
- [103] a) J. Rebek, Jr., F. Gavina, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7112; b) F. Gavina, P. Gil, B. Palazon, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1333.
- [104] V. Yedida, C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 1144.
- [105] a) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092; b) *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361; c) L. E. Overman, G. F. Taylor, K. N. Houk, L. N. Domelsmith, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3182.
- [106] a) N. E. Schore, S. D. Najdi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 441; b) M. J. Kurth, vorgetragen auf dem Combinatorial Synthesis Symposium, Exeter, **1995**.
- [107] Übersichtsartikel: P. L. Pauson, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5855.
- [108] a) X. Beebe, N. E. Schore, M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10061.
- [109] M. G. Bock, R. M. DiPrado, B. E. Evans, K. E. Rittle, W. L. Whitter, D. F. Veber, P.-S. Anderson, R. M. Freidinger, *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 13.
- [110] D. Roemer, H. H. Buesscher, R. C. Hill, R. Maurer, T. J. Petcher, H. Zeugner, W. Benson, E. Finner, W. Milkowski, P. W. Thies, *Nature* **1982**, 298, 759.
- [111] E. Korneci, Y. H. Ehrlich, R. H. Lenox, *Science* **1991**, 254, 1799.
- [112] W. E. Bondinell, J. F. Callahan, W. F. Huffman, W. F. Sherman, M. I. Richman, T. W. Ku, K. A. Newlander (Smithkline Beecham), *International Patent Application* **1991**, WO 93/00095 [*Chem. Abstr.* **1993**, 119, 493416e].
- [113] R. Pauwels, K. Andries, J. Desmyter, D. Schols, M. J. Kukla, H. J. Breslin, A. Raeymaeckers, J. Van Gelder, R. Woestenborghs, J. Heykants, K. Schellekens, M. A. C. Janssen, E. De Clercq, P. A. J. Janssen, *Nature* **1990**, 343, 470.
- [114] M.-C. Hsu, A. D. Schutt, M. Holly, L. W. Slice, M. J. Sherman, D. D. Richman, M. J. Potash, D. J. Volsky, *Science* **1991**, 254, 1799.
- [115] F. Camps, J. Castells, J. Pi, *An. Quim.* **1974**, 70, 848.
- [116] S. HobbsDeWitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. Reynolds Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 6909.
- [117] D. M. Reynolds Cody, S. HobbsDeWitt, J. C. Hodges, B. D. Roth, M. C. Schroeder, C. J. Stankovic, W. H. Moos, M. R. Pavia, J. S. Kiely (Warner-Lambart Company), WO 9408711 [*Chem. Abstr.* **1995**, 122, 106536].
- [118] A. MacDonald, R. Ramage, S. HobbsDeWitt, E. Hogan, Poster vorgestellt auf dem Combinatorial Synthesis Symposium, Exeter, **1995**.
- [119] a) B. A. Bunin, M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 4708; b) B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10997.
- [120] a) L. Weber, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, 42, 698; b) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1385; c) J. A. Ellman, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity for Drug Discovery“, San Diego, CA, **1994**.
- [121] H. M. Geysen, S. J. Rodda, T. J. Mason, G. Tribbick, P. G. Schoofs, *J. Immunol. Methods* **1987**, 102, 259.
- [122] M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3306.
- [123] M. Patek, B. Drake, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2227.
- [124] a) J. I. Crowley, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6363; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3215; b) in Lösung: Y. Yamada, T. Ishii, M. Kimura, K. Hosaka, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1353.
- [125] A. A. Virgilio, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11580.
- [126] A. A. Virgilio, J. A. Ellman, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity, Small Molecule Libraries for Drug Discovery“, La Jolla, CA, **1995**.
- [127] J.-M. Vanest, M. Gorsane, V. Libert, J. Pecher, R. H. Martin, *Chimia* **1975**, 29, 345.
- [128] a) C. C. Leznoff, P. I. Svirskaya, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 1001; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 647; b) R. K. Pandey, T. P. Forsyth, K. R. Gerzevske, J. J. Lin, K. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5315.
- [129] C. C. Leznoff, P. I. Svirskaya, B. Khouw, R. L. Cerny, P. Seymour, A. B. P. Lever, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 82.
- [130] R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345.
- [131] K.-L. Yu, M. S. Deshpande, D. M. Vyas, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 48, 8919.
- [132] M. S. Deshpande, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 31, 5613.
- [133] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1749.
- [134] B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11171.
- [135] S. M. Hutchins, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 34, 4055.
- [136] M. J. Kurth, L. A. Ahlberg Randall, C. Chen, C. Melander, R. B. Miller, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5862.
- [137] I. Ojima, C.-Y. Tsai, Z. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5785.
- [138] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Wein-kauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946.
- [139] I. Ojima, N. Yoda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1051.
- [140] a) J. C. Chabala, J. J. Baldwin, J. J. Burbaum, D. Chelsky, L. W. Dillard, I. Henderson, G. Li, M. H. J. Ohlmeyer, T. L. Randle, J. C. Reader, L. Rokosz, N. H. Sigal, *Perspect. Drug Discovery Des.* **1994**, 2, 305; b) J. C. Chabala, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity, Small Molecule Libraries for Drug Discovery“, La Jolla, CA, **1995**; c) J. J. Baldwin, J. J. Burbaum, I. Henderson, M. H. J. Ohlmeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5588.
- [141] M. R. Pavia, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity, Small Molecule Libraries for Drug Discovery“, La Jolla, CA, **1995**.
- [142] S. V. Ley, D. M. Wynett, W.-J. Koot, Poster vorgestellt auf dem Combinatorial Synthesis Symposium, Exeter, **1995**.
- [143] Übersichtsartikel: a) R. A. Wiley, D. H. Rich, *Med. Res. Rev.* **1993**, 327; b) G. R. Marshall, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3547; c) W. C. Ripka, D. V. de Lucca, A. C. Bach, R. S. Pottendorf, J. Blaney, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3593; d) M. Chorev, M. Goodman, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 266.
- [144] R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banvill, S. Ng, C. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, D. C. Epellmeyer, R. Tan, A. D. Finkel, D. V. Santi, F. E. Cohen, P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 9367.
- [145] R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, S. B. H. Kent, W. H. Moos, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10646.
- [146] R. N. Zuckermann, E. J. Martin, D. C. Spellmeyer, G. B. Stauber, K. R. Shoemaker, J. M. Kerr, G. M. Figliozzi, D. A. Goff, M. A. Siani, R. J. Simon, S. C. Banville, E. G. Brown, L. Wang, L. S. Richter, W. H. Moos, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2678.
- [147] Y. Pei, W. H. Moos, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 32, 5825.
- [148] K.-H. Wiesmüller, B. Teufel, R. Brock, J. S. Früchtel, R. Warras, G. Jung, P. Walden in *Peptides, Chemistry, Structure and Biology* (Hrsg.: P. T. P. Karmaya, R. S. Hodges), Mayflower Scientific, Kingswinford, im Druck.
- [149] D. Stoll, J. S. Früchtel, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, *Abstr. Pap. 2. Deutsches Peptidkolloquium*, Tübingen, **1995**.
- [150] C. Y. Cho, E. J. Moran, S. R. Cherry, J. C. Stephans, S. P. A. Fodor, C. L. Adams, A. Sundaram, J. W. Jacobs, P. G. Schultz, *Science* **1993**, 261, 1303.
- [151] S. P. A. Fodor, *Science* **1991**, 251, 767.
- [152] R. Warras, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [153] a) P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science* **1991**, 254, 1497; b) M. Egholm, O. Buchardt, L. Christensen, C. Behrens, S. M. Freier, D. A. Driver, R. H. Berg, S. K. Kim, B. Norden, P. E. Nielsen, *Nature* **1993**, 365, 566; c) M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, R. H. Berg, *J. Am. Chem.*

- Soc. **1992**, 114, 1895; d) *Peptides 1992, Proc. 22nd Eur. Pept. Symp.* (Hrsg.: C. H. Schneider, A. N. Eberle), ESCOM, Leiden, **1993**, S. 152; e) S. C. Brown, S. A. Thomson, J. M. Veal, D. G. Davis, *Science* **1994**, 265, 777.
- [154] A. K. Saha, M. Sarsaro, C. Waychunas, D. Delecki, R. Kutny, P. Cavanaugh, A. Yawman, D. A. Upson, L. I. Kruse, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7827.
- [155] P. Y. S. Lam, P. K. Jadhav, C. J. Eyermann, C. N. Hodge, Y. Ru, L. T. Bacheler, J. L. Meek, M. J. Otto, M. M. Rayner, Y. N. Wong, C.-H. Chang, P. C. Weber, D. A. Jackson, T. R. Sharpe, S. Erickson-Viitanen, *Science* **1994**, 263, 380.
- [156] K. Burgess, D. S. Linthicum, H. Shin, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 975; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 907.
- [157] a) H. Decker, S. Haag, G. Udvarnoki, J. Rohr, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1214; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1107; b) R. A. Houghten, *Methods (San Diego)* **1994**, 6, 354.
- [158] H. Drechsel, M. Tschierske, A. Thieken, G. Jung, H. Zähler, G. Winkelmann, *J. Ind. Microbiol.* **1995**, 14, 105.
- [159] a) C. R. Hutchinson, H. Decker, K. Maddari, S. L. Otten, L. Tang, *Antonie van Leeuwenhoek* **1994**, 64, 165; b) H. Fu, S. Ebert-Khosla, D. A. H. Hopwood, C. Khosla, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4166.
- [160] a) G. Jung, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1067; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1051; b) G. Jung, H.-G. Sahl, *Nisin and Novel Lantibiotics*, ESCOM, Leiden, **1991**; c) M. Skaugen, J. Nissen-Meyer, G. Jung, S. Stevanovic, S. Kletten, C. I. Mortvedt Abildgaard, I. Nes, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 27183; d) T. Kupke, C. Kempter, G. Jung, F. Götz, *ibid.* **1995**, 270, 11282; e) N. Zimmermann, J. W. Metzger, G. Jung, *Eur. J. Biochem.* **1995**, 228, 786.
- [161] F. Balkenhohl et al., *Angew. Chem.* **1996**, 108, im Druck.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, im Druck.