

$A^1 \dots A^{10}$

$B^1 \dots B^{10}$

$A^n B^n$

Exponentielles Wachstum der Zahl der Produkte einer mehrstufigen kombinatorischen Synthese. Das Volumen der Kugeln stellt die Zahl der Produkte dar.

$C^1 \dots C^{10}$

$A^n B^n C^n$

$D^1 \dots D^{10}$

$A^n B^n C^n D^n$

Kombinatorische Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen

Friedhelm Balkenhol*, Christoph von dem Bussche-Hünnefeld, Annegret Lansky
und Christian Zechel

Innerhalb weniger Jahre hat sich die kombinatorische Synthese von einer Laborcuriosität zu einer ernstzunehmenden Methode in der Wirkstoffforschung entwickelt. Die rasanten Fortschritte der Molekularbiologie und die daraus resultierende Möglichkeit, die Wirksamkeit neuer Substanzen extrem effizient bestimmen zu können, haben zu einem Paradigmenwechsel bei der Synthese von Testsubstanzen geführt: Neben der konventionellen Vorgehensweise, eine Substanz *nach* der anderen zu synthetisieren, gewinnen zunehmend Methoden an Bedeutung, mit denen es gelingt, viele Substanzen mit definierter Struktur *gleichzeitig* herzustellen. Eine kombinatorische Synthese ist dadurch gekennzeichnet, daß in einer Synthesestufe nicht nur mit *einem* Synthesebaustein, sondern mit *vielen* – parallel oder in Mischung – umgesetzt wird. In jeder Stufe werden alle möglichen Kombinationen

gebildet, so daß aus nur wenigen Bausteinen eine große Zahl an Produkten, eine „Verbindungsbibliothek“, entsteht. Aufbauend auf den Arbeiten zur Synthese von Peptidbibliotheken wurden verschiedene Methoden zur kombinatorischen Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen entwickelt: Durch hochautomatisierte Parallelsynthese werden Einzelsubstanzen hergestellt, und spezielle Techniken ermöglichen die gezielte Synthese definiert zusammengesetzter Mischungen. Verbindungen mit unterschiedlichsten Strukturen sind mittlerweile durch kombinatorische Synthesen zugänglich, wobei die Größe der erhaltenen Bibliotheken von wenigen Einzelverbindungen bis hin zu vielen tausend Substanzen in Mischungen reicht. Der vorliegende Beitrag gibt eine Übersicht über die bislang beschriebenen kombinatorischen Synthesen niedermolekularer organischer

Verbindungen, unabhängig davon, ob diese in Lösung oder an fester Phase durchgeführt wurden. Weiterhin werden die Techniken zur Identifizierung aktiver Verbindungen in Mischungen sowie Möglichkeiten der Automatisierung der Synthese und der Verwaltung der anfallenden großen Datenmengen vorgestellt. Ferner wird ein Überblick über auf diesem Gebiet aktive Venture-Firmen gegeben. Der abschließende Ausblick versucht, die zukünftige Entwicklung in diesem exponentiell wachsenden Arbeitsgebiet sowie die Auswirkungen dieses „neuen Denkens“ auf andere Bereiche der Chemie aufzuzeigen.

Stichworte: Automatisierung · Festphasensynthesen · Kombinatorische Chemie · Molekulare Diversität · Verbindungsbibliotheken

*Je planmäßiger die Menschen vorgehen,
desto wirksamer trifft sie der Zufall.*

Friedrich Dürrenmatt

1. Einleitung

1.1. Die Rolle der organischen Synthese in der Wirkstoffsuche

Seit Wöhlers Arbeiten zur Herstellung von Harnstoff aus Ammoniumcyanat bildet die Synthese das Rückgrat der Organischen Chemie. In den letzten hundert Jahren waren es immer

wieder die Produkte der Natur, die die Synthetiker zu neuen Höchstleistungen getrieben haben. Die Totalsynthesen von z. B. Vitamin B₁₂, Palytoxin oder Taxol belegen dies eindrucksvoll^[1]. Mit neuen, immer selektiveren Methoden ist es heute möglich, nahezu beliebig komplexe Verbindungen aufzubauen. Bei allen Fortschritten in den Methoden ist aber das Ziel der organischen Synthese stets gleich geblieben: die möglichst effiziente und selektive Synthese eines *einzelnen* Zielproduktes mit definierter Struktur.

Diese Vorgehensweise prägt auch bis heute die Wirkstoffsynthese: Nach Auswahl einer geeigneten Zielverbindung wird diese synthetisiert, das Produkt gereinigt, charakterisiert und getestet. Anschließend wird die Wirkung teils durch systematische, teils durch intuitive Abwandlung der Ausgangsstruktur optimiert. Durch Versuch und Irrtum gelangt man so zu einem neuen Wirkstoff, wobei häufig viele tausend Varianten hergestellt werden müssen, bis man ein marktfähiges Produkt in den Händen hält. Auch ein sehr gut ausgestattetes und funktionie-

* Dr. F. Balkenhol, Dr. C. von dem Bussche-Hünnefeld, Dr. A. Lansky,
Dr. C. Zechel
BASF-Aktiengesellschaft, Hauptlaboratorium, ZHB/C-A 30
D-67056 Ludwigshafen
Telefax: Int. + 621/6020440
E-mail: friedhelm.balkenhol@zhb.x400.basf-ag.de

rendes Syntheselabor kann heute kaum mehr als *eine* neue Substanz pro Tag bereitstellen. Nicht zuletzt deshalb ist die Entwicklung neuer Arznei- oder Pflanzenschutzmittel ein langwieriger und damit kostspieliger Prozeß.

Die rasanten Fortschritte der Molekularbiologie und der Gentechnik haben in den letzten zehn Jahren die biomedizinische Forschung grundlegend verändert^[2] (Abb. 1). Für die Wirkstoffsuche von größter Bedeutung ist, daß es mit molekularbiologischen Methoden gelingt, Proteine (Enzyme, Rezeptoren, Ionenkanäle) zu identifizieren und bereitzustellen, die mit den Krankheiten ursächlich in Verbindung stehen. Ihre Strukturaufklärung macht es erstmals möglich, die Ursache von Krankheiten auf molekularer Ebene zu verstehen und öffnet die Tür zum rationalen Wirkstoffdesign. Noch wichtiger aber ist, daß man mit solchen Targets effiziente Testsysteme aufbauen kann, mit denen (bei entsprechender Automatisierung) pro Tag Tausende von Substanzen auf ihre Wirkung hin untersucht wer-

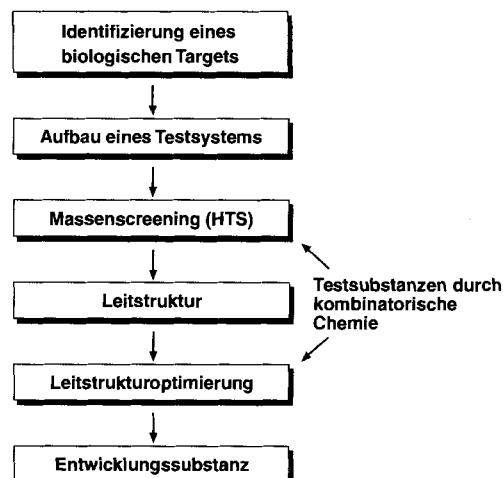


Abb. 1. Pharmawirkstoffsuche heute.

Friedhelm Balkenhol, geboren 1961 bei Osnabrück, studierte Chemie an den Universitäten Göttingen und Hannover und promovierte 1989 bei Prof. E. Winterfeldt. Das Thema seiner Arbeit war die stereoselektive Synthese akzeptorsubstituierter Prostacycline. Nach Eintritt in das Hauptlaboratorium der BASF AG beschäftigte er sich zunächst mit Synthese und Verfahrensentwicklung von Vitaminen und deren Derivaten. Anschließend arbeitete er an der Nutzung enzymkatalysierter Reaktionen zur Herstellung optisch aktiver Zwischenprodukte wie Amine. Seit 1994 leitet er die Forschungsgruppe „Kombinatorische Chemie“.



C. von dem Bussche-Hünnefeld

F. Balkenhol

A. Lansky

C. Zechel

Christoph von dem Bussche-Hünnefeld, geboren 1964 in Koblenz, studierte Chemie an der Universität Bonn und an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich. Er promovierte 1992 mit einer Arbeit über enantiomerenreine fluorierte Synthesebausteine unter Anleitung von Prof. D. Seebach. Während eines Postdoc-Aufenthaltes an der University of California in Los Angeles beschäftigte er sich in der Gruppe von Prof. D. J. Cram mit der Synthese von Käfigverbindungen. 1993 trat er in das Hauptlaboratorium der BASF AG (Forschung Pflanzenschutzwirkstoffe) ein.

Annegret Lansky, geboren 1965 in Offenbach am Main, studierte Chemie an den Universitäten Hamburg und Southampton (Großbritannien). 1992 promovierte sie an der Universität Göttingen bei Prof. A. de Meijere mit einer Arbeit über palladiumkatalysierte Mehrfachkupplungen. 1993 nahm sie ihre Tätigkeit im Hauptlaboratorium der BASF AG auf, wo sie sich zunächst mit der Synthese von ZNS-aktiven Pharmawirkstoffen beschäftigte.

Christian Zechel, geboren 1958 in Berlin, studierte Chemie an der Universität Frankfurt am Main und promovierte 1985 bei Prof. H. Kessler mit einer Arbeit über homo- und heterodete cyclische Enkephalinanaloga. Im nachfolgenden Postdoc-Aufenthalt bei Prof. V. J. Hruby an der University of Arizona in Tucson, AZ, beschäftigte er sich mit der Festphasensynthese von Glucagon-Antagonisten. Seit 1986 ist er im Hauptlaboratorium der BASF AG in der Forschung Pharmawirkstoffe tätig.

Die Autoren arbeiten seit Anfang 1994 auf dem Gebiet der kombinatorischen Chemie in der Wirkstoffsynthese. Im Mittelpunkt ihres Interesses steht dabei die kombinatorische Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen an fester Phase. Neben der Identifizierung geeigneter Reaktionssequenzen und der darauf aufbauenden Synthese von Substanzbibliotheken beschäftigen sie sich auch mit Fragen der Automatisierung und der Analytik in der kombinatorischen Chemie.

den können. Selbst mit geringsten Substanzmengen lässt sich so die In-vitro-Wirksamkeit zuverlässig ermitteln. Dieses „High-Throughput-Screening“ setzt zum Auffinden neuer Leitstrukturen eine große Zahl von Testsubstanzen mit vielfältigsten Strukturen voraus. Hier stößt das Konzept der traditionellen organischen Synthese („synthetisiere eine Verbindung nach der anderen“) an seine Grenzen. Die Bereitstellung von Testsubstanzen wird erstmals zum Engpass in der Wirkstoffsuche. Neben der Ausbeute und Selektivität wird die Geschwindigkeit, d.h. genauer die Zahl der pro Zeiteinheit synthetisierten Substanzen zu einer neuen bestimmenden Größe in der organischen Synthese („High-Throughput-Synthesis“). Ihre zukünftige Aufgabe ist es, rasch eine Vielzahl strukturreich unterschiedliche Substanzen bereitzustellen, um so in Kombination mit dem High-Throughput-Screening sowohl die Suche nach neuen Leitstrukturen, als auch die Leitstrukturoptimierung zu beschleunigen.

1.2. Das Prinzip der kombinatorischen organischen Synthese

Das Ziel der kombinatorischen Synthese ist nun, viele unterschiedliche Produkte mit definierter Struktur *gleichzeitig* herzustellen^[3]. Nicht mehr eine ausgewählte Zielstruktur steht damit im Mittelpunkt der Bemühungen, sondern es geht darum, Wege aufzuzeigen, die es ermöglichen, viele Strukturen „auf einen Streich“ herzustellen. Die Anleitung zur kombinatorischen Synthese liefert die Natur. Ihr gelingt es, aus nur wenigen Synthesebausteinen – z.B. aus den zwanzig natürlichen Aminosäuren – nach kombinatorischen Prinzipien eine beliebig große Zahl an Produkten – den Peptiden – mit unterschiedlichsten Funktionen aufzubauen. Schon die Kombination der natürlichen Aminosäuren zu allen möglichen Hexapeptiden liefert die astronomisch hohe Zahl von $20^6 = 64\,000\,000$ Substanzen!

Das zugrundeliegende Prinzip, das die kombinatorische Chemie aufgreift und erweitert, ist denkbar einfach und dennoch revolutionär. Statt zwei Edukte **A** und **B** zu einem Produkt **AB** zu verknüpfen (Abb. 2), setzt man in einer kombinatorischen

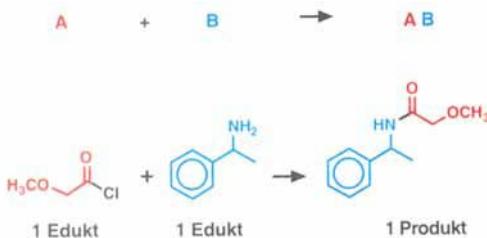
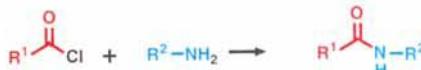
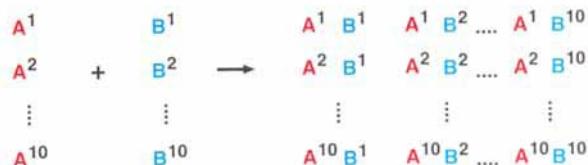


Abb. 2. Konventionelle organische Synthese.

Synthese strukturreich unterschiedliche Bausteine vom Typ **A** ($\mathbf{A}^1 - \mathbf{A}^{10}$) mit Bausteinen vom Typ **B** ($\mathbf{B}^1 - \mathbf{B}^{10}$) nach kombinatorischen Prinzipien um, wobei jeder vom Typ **A** mit jedem vom Typ **B** reagiert (Abb. 3). Dies kann parallel, in getrennten Gefäßen oder Kompartimenten, sowie simultan, in einer Mischung durchgeführt werden.

Im obigen Beispiel, je 10 Ausgangsverbindungen vom Typ **A** und vom Typ **B**, erhält man so bereits 100 Produkte. Weiten wir



10 Edukte 10 Edukte 100 Produkte

Abb. 3. Kombinatorische organische Synthese.

dieses Prinzip („erzeuge in jeder Reaktion alle möglichen Kombinationen“) auf mehrstufige Synthesen aus, wie sie in der Wirkstoffforschung die Regel sind, so erhalten wir sehr schnell aus nur wenigen Synthesebausteinen eine große Zahl an Produkten (Abb. 4). Bei einer dreistufigen Synthese mit jeweils 10 Bausteinen vom Typ **A**, **B**, **C** und **D** erhält man bereits 10000 Produkte.

Die Gesamtheit aller in einer kombinatorischen Synthese hergestellten Substanzen bezeichnet man, in Analogie zu beliebigen Substanzsammlungen, als „Bibliothek“^[4]. Je nach Art der Herstellung kann eine kombinatorisch erzeugte Substanzbibliothek aus Einzelsubstanzen bestehen oder als definiert zusammengesetzte Mischung(en) vorliegen^[5]. Die Größe einer solchen Bibliothek, d.h. die Gesamtzahl aller synthetisierten Substanzen, wird in mehrstufigen kombinatorischen Synthesen von der Zahl der eingesetzten Reaktanten oder Bausteine pro Reaktion (linearer Zusammenhang) sowie von der Zahl der Reaktionsschritte (exponentieller Zusammenhang) bestimmt.

1.3. Von Peptidbibliotheken ...

Die Möglichkeit, durch kombinatorische Synthesen Substanzbibliotheken herzustellen, wurde in den 80er Jahren zuerst von Peptidchemikern erkannt. Pioniere wie Geysen^[6] (Multi-Pin-Methode) und Houghten^[7] (Tea-bag-Methode) legten den Grundstein für diese Arbeiten. Aufbauend auf den Techniken der Festphasenpeptidsynthese nach Merrifield^[8, 9] erarbeiteten sie mehrere Methoden der multiplen (parallelen) Synthese von Peptiden^[10]. Weitere Fortschritte auf diesem Gebiet wurden unter anderem von Frank^[11] (Spot-Synthese) und Fodor^[12] erzielt, der eine extreme Miniaturisierung realisieren konnte (VLSIPS-Methode). Die im engeren Sinne kombinatorische Synthese von Peptiden wurde durch die Arbeiten von Furka^[13-16] ermöglicht, die als die eigentliche Geburtsstunde der kombinatorischen Chemie angesehen werden können. Erst die

Anwendung der „Portioning-Mixing-Methode“ („Split-Synthese“^[17] oder „Divide-Couple-and-Recombine-Methode“^[18], wie sie später genannt wurde), ermöglicht die technisch einfache und effiziente Synthese nahezu beliebig großer Peptidbibliotheken^[19] in Form definiert äquimolar zusammengesetzter Mischungen. Eine detaillierte Beschreibung dieser Methode, die gerade auch für die Synthese von Substanzbibliotheken niedermolekularer organischer Verbindungen von großer Bedeutung ist, folgt im Abschnitt 2.2.2.

1.4. ... zu kleinen organischen Molekülen

Peptide weisen als Wirkstoffe oft eine Reihe von Nachteilen auf, wie geringe Bioverfügbarkeit und leichter proteolytischer Abbau. Auch ist die Übersetzung einer Peptid-Leitstruktur in ein Nichtpeptid ein langwieriges und nicht triviales Unterfangen. Deshalb hat sich der Schwerpunkt der Forschung auf dem Gebiet der kombinatorischen Synthese in den letzten drei Jahren eindeutig weg von den Peptiden und hin zu Bibliotheken aus „niedermolekularen organischen Verbindungen“ verlagert^[20–25]. Dies ging einher mit einer gewaltigen Expansion dieses Arbeitsgebietes. Waren es zunächst nur einige Venture-Firmen sowie wenige Hochschularbeitskreise, die sich mit diesem Thema beschäftigten, so sind heute wohl sämtliche forschenden Pharmafirmen und viele Gruppen in den Hochschulen auf diesem Gebiet aktiv. Die Absicht des vorliegenden Aufsatzes ist es, wesentliche Arbeiten zur kombinatorischen Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen vorzustellen und eine Momentaufnahme dieses exponentiell wachsenden Arbeitsgebietes zu geben. Peptide, Oligonucleotide und Oligosaccharide sowie analoge, aus sich wiederholenden Monomereinheiten aufgebauten Pseudobiooligomere (wie Peptoide oder Oligocarbamate) werden nicht berücksichtigt^[22, 24–26]. Im Mittelpunkt steht dabei stets die kombinatorische Synthese^[5], unabhängig davon, ob sie an fester Phase oder in Lösung durchgeführt wird. Außer der Synthese von Mischungen werden auch Synthesen von Einzelsubstanzen berücksichtigt, wenn das Vorgehen als kombinatorisch bezeichnet werden kann (parallele Synthesen unter identischen Bedingungen nach kombinatorischen Prinzipien).

2. Planung, Methoden und Techniken kombinatorischer Synthesen

2.1. Planung

Bei der Planung kombinatorischer Synthesen müssen eine Reihe von Aspekten berücksichtigt werden:

- Man benötigt eine Folge von Reaktionsschritten, bei der möglichst viele Schritte unter Bindungsknüpfung (C-C oder C-Heteroatom) erfolgen. So wird das Zielmolekül sukzessive aus Einzelbausteinen aufgebaut.
- Die in diesen „aufbauenden“ Reaktionen eingesetzten Bausteine müssen mit großer Strukturvielfalt verfügbar sein.
- Die größte Herausforderung liegt aber in der Chemie: Eine neue Verknüpfung muß *unabhängig* von der schon aufgebauten Struktur und von dem anzuknüpfenden Synthesebaustein

zuverlässig gelingen, d. h. mit hoher Ausbeute und Selektivität das gewünschte Produkt liefern. Dies kann nur eine Extremforderung sein, und eine Hauptaufgabe in der kombinatorischen Synthese besteht darin, Reaktionssequenzen zu identifizieren, die eine möglichst große Strukturvielfalt der Bausteine zulassen („High Fidelity Reactions“).

- Die Diversität der gebildeten Produkte soll möglichst hoch sein. Dies bedeutet, daß Gruppen, die mit einem biologischen Zielmolekül nichtkovalent wechselwirken können (hydrophobe sowie ionische Wechselwirkungen, H-Brücken), in möglichst vielen räumlichen Anordnungen präsentiert werden (siehe Abschnitt 2.1.1.).
- Schließlich sollten die Reaktionsbedingungen sowohl der einzelnen Reaktionen als auch der gesamten Sequenz eine Automatisierung erlauben.

In der Peptidsynthese sind all diese Voraussetzungen erfüllt. Man hat es hier nur mit *einer* wiederkehrenden Verknüpfungsreaktion zu tun: mit der Bildung eines Amides aus einer aktivierte Acylspecies und einem Amin. Durch langjährige Optimierung dieser Reaktion ist ihre Zuverlässigkeit sichergestellt.

Auch bei der Herstellung niedermolekularer organischer Verbindungen ist die Anwendungsbreite einer jeden Reaktion in einer ausgewählten Sequenz von Fall zu Fall zu prüfen. Ziel ist es, durch geignete Wahl der Reaktionsbedingungen diese Anwendungsbreite zu maximieren sowie für einen vorgegebenen Satz diverser Bausteinen geeignete Bedingungen zu identifizieren. Erst das genaue Wissen über die Möglichkeiten und Grenzen jedes Schrittes einer gegebenen Sequenz ermöglicht eine sinnvolle Auswahl der Bausteine und damit eine erfolgreiche Bibliothekssynthese.

Schließlich bleibt noch die Frage, wie man die für eine effiziente Bibliothekssynthese notwendige Abfolge von Reaktionsschritten realisiert. In der Peptidsynthese werden zweifach funktionalisierte Monomerbausteine verknüpft (Abb. 5, A). Gleches gilt für analoge Oligomersynthesen. Für die Synthese nichtoligomerer niedermolekularer organischer Verbindungen kommen alternative Strategien in Betracht. Zum einen kann man von Mustern ausgehen, die bereits mit mehreren (möglichst unterschiedlichen) funktionellen Gruppen ausgestattet sind. Über diese Gruppen werden anschließend in einer Folge von Einzelschritten oder im Eintopfverfahren die unterschiedli-

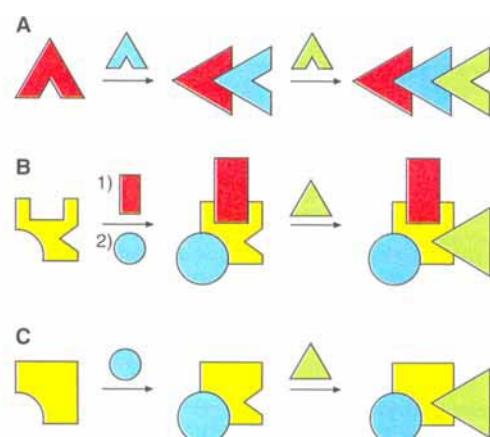


Abb. 5. Strategien der kombinatorischen Synthese.

chen Bausteine angeknüpft (Abb. 5, B). Alternativ dazu verwendet man Aufbaureaktionen, die zu einer neuen Funktionalität im Produkt führen, an der ein Folgeschritt ablaufen kann (Abb. 5, C). Ein Extremfall dieser Strategie sind die Mehr-Komponenten-Reaktionen, bei denen die Zwischenprodukte direkt unter gleichbleibenden Reaktionsbedingungen weiter umgesetzt werden. Beispiele für diese unterschiedlichen Strategien sowie für deren Kombinationen finden sich in den folgenden Abschnitten.

2.1.1. Diversität

Bedenkt man, daß die Zahl der möglichen organischen Verbindungen mit einer relativen Molekülmasse < 750 auf 10^{200} geschätzt wird^[27], wird schnell klar, daß es trotz des großen Potentials der kombinatorischen Synthese unmöglich ist, alle als Wirkstoffkandidaten in Frage kommenden Substanzen zu synthetisieren und zu testen. So muß auch in einer perfekten kombinatorischen Synthese, in der die Chemie prinzipiell den Aufbau beliebig großer Bibliotheken ermöglicht („virtuelle Bibliotheken“), eine Auswahl der einzusetzenden Bausteine sowie der herzustellenden Produkte getroffen werden.

Substanzbibliotheken werden in der Regel in Hinblick auf eine spätere biologische Prüfung synthetisiert. Die Chance, in einer Bibliothek aktive Verbindungen zu finden, ist um so größer, je unterschiedlicher oder unähnlicher die Strukturen der in der Bibliothek enthaltenen Verbindungen sind. Die Testsubstanzen sollen also bezogen auf ein bestimmtes Testsystem möglichst „divers“ sein; die Diversität ist demnach abhängig von der Struktur des molekularen Wirkortes. Beispielsweise haben die Verbindungen Thiorphan und *retro*-Thiorphan auf den ersten Blick nicht nur ein ähnliches Aussehen, sondern sie binden auch mit nahezu identischer Affinität an die Zinkproteasen Thermolysin und Neutrale-Endopeptidase (NEP)^[28] (Abb. 6). Man würde sie daher als ähnlich bezeichnen. An einen anderen Wirk-

ort, das Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)^[*], ebenfalls eine Zinkprotease, bindet Thiorphan etwa um den Faktor 100 stärker als *retro*-Thiorphan. Bezogen auf dieses Enzym sind Thiorphan und *retro*-Thiorphan also nicht ähnlich.

Das Beispiel des oligopeptidbindenden Proteins aus *Salmonella typhimurium* relativiert die Definition des Diversitätsbegriffs vielleicht noch weiter (Abb. 7). Dieses Protein bindet ohne jegliche Differenzierung Di- bis Pentapeptide mit einer Dissoziationskonstanten K_D von 10^{-6} M ^[29]. Bezogen auf dieses molekulare Target würde also eine aus allen Di- bis Pentapeptiden bestehende Bibliothek keine Diversität aufweisen.

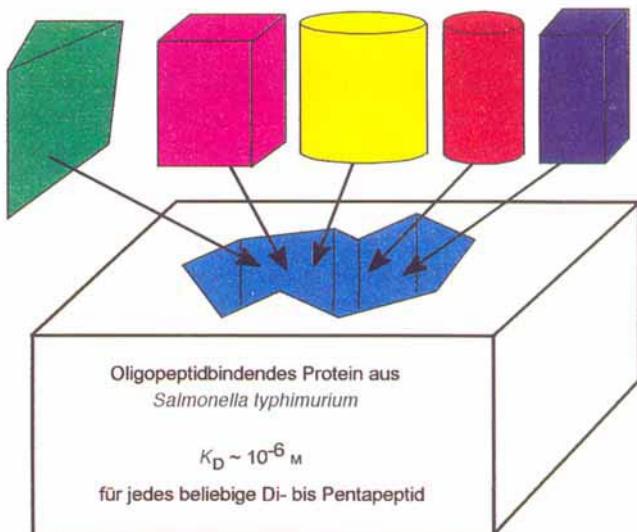


Abb. 7. Das oligopeptidbindende Protein aus *S. typhimurium* bindet alle Di- bis Pentapeptide mit gleicher Affinität [29]. Bezogen auf dieses molekulare Target würde also eine aus allen Di- bis Pentapeptiden bestehende Bibliothek keine Diversität aufweisen.

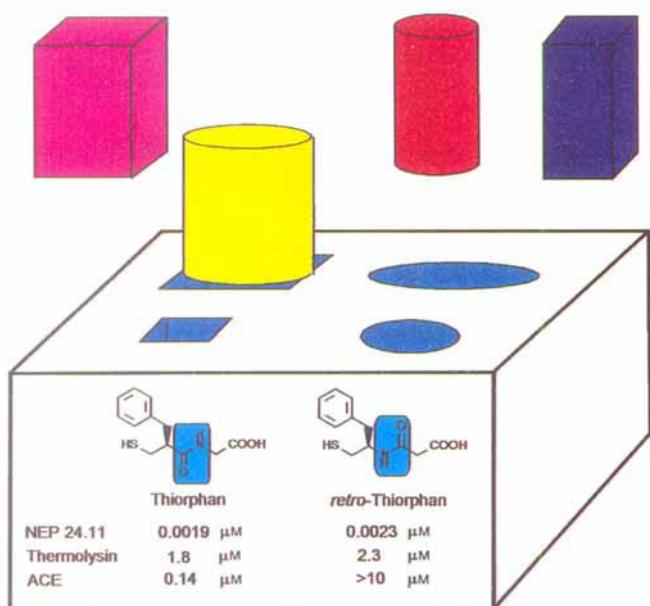


Abb. 6. Wie die unterschiedliche Aktivität der Inhibitoren Thiorphan und *retro*-Thiorphan an den drei aufgeführten Metalloproteasen verdeutlicht, hängt die Ähnlichkeit zweier Moleküle von der jeweils betrachteten Zielverbindung, dem molekularen Target, ab [28].

[*] In diesem Beitrag verwendete Abkürzungen: Alloc: Allyloxycarbonyl, Ac: Acetyl, ACE: Angiotensin-Konversionsenzym, 9-BBN: 9-Borabicyclo[3.3.1]-nonan, Bn: Benzyl, Boc: *tert*-Butyloxycarbonyl, BOP: 1-Benzotriazolylmethoxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, Bpoc: 2-(Biphenyl-4-ylpropyl)-2-oxycarbonyl, Bu: Butyl, Bz: Benzoyl, CDI: 1,1'-Carbonyldiimidazol, mCPBA: *m*-Chlorperoxybenzoësäure, DBL: Dibutylzinnlaureat, DBU: Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DCC: Dicyclohexylcarbodiimid, Dde: 1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexylen)ethyl, DEAD: Azodicarbonsäurediethylster, DIBAH: Diisobutylaluminiumhydrid, DIC: Diisopropylcarbodiimid, DIPEA: Diisopropylethylamin, DMA: Dimethylacetamid, DMAP: 4-(Dimethylamino)pyridin, DME: 1,2-Dimethoxyethan, DMF: Dimethylformamid, DMS: Dimethylsulfid, DMSO: Dimethylsulfoxid, DMT: Dimethoxytrityl, EDC: N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, EE: Essigsäure-ethylester, Et: Ethyl, Fmoc: 9-Fluorenylmethoxycarbonyl, HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N',N'',N'''-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, HBTU: O-Benzotriazol-1-yl-N,N',N'',N'''-tetramethyluronium-hexafluorophosphat, HOAt: 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, HOBT: Hydroxybenzotriazol, HTS: Hochleistungsscreening (high throughput screening), LAH: Lithiumaluminiumhydrid, LDA: Lithiumdiisopropylamid, Lig: Ligand, L-Selectride: Lithium-tri-sec-butylborhydrid, Lys: Lysin, Me: Methyl, NMM: N-Methylmorpholin, NMP: N-Methylpyrrolidon, Nu: Nucleophil, PBS: physiologische Kochsalzlösung (phosphate buffered saline), PDC: Pyridinium-dichromat, PEG: Polyethyleneglycol, Pfp: Pentafluorphenyl, PG: Schutzgruppe, Ph: Phenyl, Pip: Piperidin, PipOC: Piperidiniumacetat, PPTS: Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, iPr: *i*-Propyl, Py: Pyridin, PyBOP: 1-Benzotriazolylmethoxytris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat, PyBOP: Bromtris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat, Py-SO₃: Pyridin/SO₃-Addukt, RT: Raumtemperatur, Su: Succinimidyl, pTA: *p*-Tolylsäure, TBAF: Tetrabutylammoniumfluorid, TBS: *tert*-Butyldimethylsilyl, TCAA: Trichlorsäure-essigsäureanhydrid, TES: Triethylsilyl, Tf: Trifluoromethansulfonyl, TFA: Trifluoressigsäure, THF: Tetrahydrofuran, TMG: Tetramethylguanidin, TMS: Trimethylsilyl, Trp: Tryptophan, Trt: Trityl, Ts: *p*-Toluoisulfonyl.

So bestechend der Bezug der Diversität auf den biologischen Wirkort auch auf den ersten Blick erscheinen mag, so wenig praktikabel ist er. Besonders bei der Suche nach neuen Leitstrukturen ist die Struktur des Wirkortes häufig unbekannt, und eine Substanzbibliothek soll an einer Vielzahl unterschiedlicher Targets getestet werden. Es ist daher von erheblich größerem Nutzen für die Planung einer kombinatorischen Substanzbibliothek, wenn man sich um einen abstrakten, auf einer absoluten Skala definierbaren Diversitätsbegriff bemüht.

Ein Satz von Verbindungen wird daher im folgenden dann als divers bezeichnet, wenn Gruppen, die nichtkovalente Wechselwirkungen mit einem Rezeptormolekül eingehen können, in möglichst vielen räumlichen Anordnungen präsentiert werden, d. h. wenn möglichst viele unterschiedliche Pharmakophormuster vertreten sind^[30].

Auf dieser Definition der Diversität basiert auch die Methode von Martin et al. von der Firma Chiron. Sie stellen ausgewählte physikalische Parameter in „flowerplots“ dar und können so Verbindungen sehr anschaulich miteinander vergleichen^[31].

Eine für das Auffinden neuer Wirkstoffleitstrukturen geeignete Bibliothek sollte aus einer großen Zahl an niedermolekularen organischen Verbindungen bestehen, die ein hohes Maß an Diversität aufweisen („random library“). Soll allerdings eine bereits bekannte Leitstruktur optimiert werden, oder liegen über den biologischen Wirkort bereits Informationen vor, so werden die entsprechenden Bibliotheken von vergleichsweise niedriger Diversität sein („focused“ oder „biased library“, siehe z. B. Lit.^[32, 33] und Schema 28).

2.1.2. Format

In einer Substanzbibliothek können die Verbindungen als mehr oder weniger komplexe Mischungen oder als diskrete Einzelverbindungen vorliegen. Die Entscheidung für ein Format, d. h. ob Einzelverbindungen oder Substanzmischungen getestet werden sollen, hat Einfluß sowohl auf deren Synthese als auch auf die Durchführung der biologischen Tests. Mit Mischungen lassen sich pro Zeiteinheit deutlich mehr Substanzen synthetisieren und testen. Bei der Synthese muß dabei aber sichergestellt werden, daß alle Verbindungen in einer Mischung in annähernd äquimolaren Mengen vorliegen. Die beim Testen von Mischungen potentiell auftretenden Probleme mit falsch positiven sowie negativen Treffern sind bekannt und hängen außer von der individuellen Zusammensetzung der zu testenden Mischung auch vom jeweiligen Testsystem ab^[34]. Eine gängige Ansicht ist, daß man es sich wegen der großen Zahl an Testsubstanzen leisten kann, aktive Substanzen nicht zu finden – es bleiben immer noch genügend interessante Verbindungen übrig („magic of numbers“)^[35]. Dieser Standpunkt hat sicherlich seine Berechtigung, sofern darauf verzichtet wird, Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufzuklären. Bei der Pharmafirma Pfizer durchgeführte Untersuchungen^[36] ergaben, daß die optimale Mischungskomplexität bei etwa 20 Substanzen pro Mischung liegt. Bei wesentlich größeren Mischungen war das zuverlässige Auffinden aktiver Verbindungen wegen des verschlechterten Signal-Rausch-Verhältnisses nicht möglich, oder es traten falsch positive Treffer auf.

Der angesprochene Zeitgewinn durch das Arbeiten mit Mischungen kann allerdings ganz oder teilweise durch den Auf-

wand für die Dekonvolution (Entfaltung), d. h. Neusynthese von weniger komplexen Subbibliotheken oder von Einzelsubstanzen verloren gehen, wenn nur auf diesem Wege die aktiven Komponenten identifiziert werden können. Da eine Substanzbibliothek idealerweise in einer sehr großen Zahl an Tests eingesetzt wird, ist es durchaus möglich, daß im statistischen Mittel irgendwann jede Substanzmischung in einem Test auffällt und entsprechend entfaltet werden muß. Daher könnte es im Extremfall auf längere Sicht vom zeitlichen Aufwand her durchaus sinnvoll sein, von vornherein auf Einzelsubstanzen zu setzen. Diese Bibliotheken werden allerdings kaum die Größe erreichen, die für die Leitstruktursuche wünschenswert sind. Sehr große Bibliotheken (> 10000 Verbindungen) werden sich effizient nur als Mischungen herstellen lassen.

Bei der Optimierung von Leitstrukturen, bei der erfahrungsgemäß zahlreiche Verbindungen biologische Aktivität aufweisen, wird man – um später nicht alle Mischungen einer Dekonvolution zu unterziehen – von vornherein Bibliotheken von Einzelsubstanzen bevorzugen. Hierbei wird man die Reaktionsbausteine gezielter auswählen und kleinere Bibliotheken (< 1000 Verbindungen) synthetisieren.

Ob sich letztlich die Synthese von Einzelsubstanzen oder die von Gemischen durchsetzen wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beurteilt werden. Für beide Strategien gibt es zur Zeit ähnlich viele Beispiele, die in den folgenden Abschnitten vorgestellt werden. Eine generelle Strategie ist aber auch in Zukunft nicht zu erwarten, da die Wahl des Formates immer von der konkreten Problemstellung bestimmt werden wird.

Eine weitere grundsätzliche Entscheidung betrifft die Untersuchung der synthetisierten Substanzbibliotheken in biologischen Tests (Abschnitt 5): Sollen die Verbindungen in gelöster Form oder – wie sie bei Synthesen an fester Phase primär anfallen –trägergebunden getestet werden? Hier ist ein klarer Trend hin zu freien, in Lösung befindlichen Testsubstanzen zu erkennen. Eine Beeinflussung der Testergebnisse durch unerwünschte Wechselwirkungen mit dem Träger wird so vermieden; vor allem aber lassen sich die vielen bereits etablierten Assays nutzen.

2.2. Methoden und Techniken der kombinatorischen Synthese

2.2.1. Synthese in Lösung, Synthese an fester Phase

Kombinatorische Synthesen können prinzipiell sowohl in Lösung, als auch an fester Phase (Abb. 8) durchgeführt werden. Die Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen an der Festphase ist noch weit von dem auf dem Peptid- und Nucleotidgebiet erreichten, sehr hohen Entwicklungsstand entfernt,

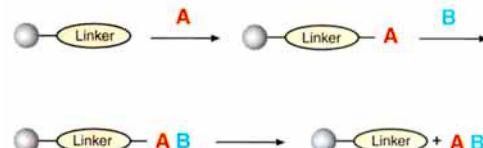


Abb. 8. Prinzip der Festphasensynthese. Kugel = polymeres Trägermaterial, A = erster Reaktionsbaustein, B = zweiter Reaktionsbaustein, AB = Produkt.

und es sind noch beträchtliche Forschungsanstrengungen notwendig. Die Festphasensynthese bietet aber im Vergleich zur konventionellen Synthese in Lösung gerade für die kombinatorische Chemie einige Vorteile.

Durch hohe Überschüsse des gelösten Reaktionspartners werden die Reaktionen beschleunigt und vollständige Umsetzungen erzielt. Komplexe Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte werden durch einfaches Waschen des Trägers am Ende einer jeden Reaktion ersetzt. So ermöglicht die Festphasensynthese die vollständige Automatisierung auch mehrstufiger Synthesen in allen Arbeitsgängen. Es verwundert also nicht, daß die meisten der bislang beschriebenen kombinatorischen Synthesen niedermolekularer organischer Verbindungen an fester Phase durchgeführt wurden. Dies hat zu einer Renaissance der in den 70er und frühen 80er Jahren vor allem von Fréchet^[37] und Leznoff^[38] bearbeiteten organischen Festphasensynthesen geführt, so daß mittlerweile eine Fülle klassischer organischer Aufbaureaktionen an fester Phase realisiert wurde^[26, 39, 40].

Wie aus dem in Tabelle 1 dargestellten Vergleich hervorgeht, hat aber auch die kombinatorische Synthese in Lösung nicht zu

das Abspalten von einem polymeren Träger. Bei der Wahl der Reaktionsbedingungen müssen die Stabilität und die Reaktivität von Linkern und Harzen nicht berücksichtigt werden. Der weitaus größte Vorteil besteht aber darin, daß keine Anpassung der Reaktionsbedingungen an die Erfordernisse der Festphasensynthese nötig ist. Zudem werden teure, funktionalisierte polymere Träger vermieden, und ein einfacheres Scale-up ist möglich. Für die Weiterentwicklung der kombinatorischen Synthese in Lösung werden allerdings einfache Konzepte für eine automatisierte Rohproduktreinigung von fundamentaler Bedeutung sein. Wenn sich so Nebenprodukte und/oder überschüssige Reagenzien zuverlässig abtrennen ließen, würde dies die Zahl der nutzbaren Reaktionen beträchtlich erhöhen. Derzeit kommt die kombinatorische Synthese in Lösung deswegen vor allem bei ein- bis zweistufigen Synthesen zum Zuge. Die Entscheidung für Flüssig- oder Festphasensynthese wird in Zukunft in erster Linie von der Aufgabenstellung abhängen. Es kann auch sinnvoll sein, in einer Synthesesequenz Reaktionsschritte in Lösung mit solchen an fester Phase zu kombinieren, wie es in neueren Arbeiten von Armstrong et al.^[41] und Suto^[42] beschrieben wird.

Tabelle 1. Vergleich kombinatorischer Synthesen an fester Phase und in Lösung.

	kombinatorische Synthese an fester Phase	in Lösung
Vorteile:		
Reagentien können ohne spätere Abtrennprobleme im Überschuß eingesetzt werden, um die Umsetzungen zur Vollständigkeit zu bringen	prinzipiell alle organischen Reaktionen einsetzbar	
Reinigung der Produkte durch Waschen des Trägers	keine Anpassung der bekannten Reaktionsbedingungen nötig	
einfache vollständige Automatisierung von Reaktionssequenzen	keine zusätzlichen Reaktionsschritte zum Knüpfen an den und Spalten vom Träger	
Split-Synthese möglich („one bead – one compound“)	beliebige Produktmengen herstellbar	
Pseudoverdünnung		
Nachteile:		
Ausarbeitungsstand relativ niedrig → hoher Entwicklungsaufwand	Reaktanten ohne zusätzlichen Aufwand bei der Aufarbeitung nicht im Überschuß einsetzbar	
zusätzliche Reaktionsschritte zum Knüpfen an den und Spalten vom Träger	Automatisierung der Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte schwierig	
Träger und Linker schränken die Zahl der durchführbaren Reaktionen ein		
Methoden zur analytischen Verfolgung der Reaktion wenig ausgearbeitet		

unterschätzende Vorteile, zumal die mehrstufige organische Synthese an fester Phase heute noch in den Kinderschuhen steckt. Die kombinatorische Synthese in Lösung benötigt keine zusätzlichen Reaktionsschritte für das Anknüpfen an einen oder

2.2.2. Synthese von Einzelsubstanzen, Synthese von Substanzgemischen

Nach kombinatorischen Prinzipien lassen sich Einzelsubstanzen oder definierte Mischungen herstellen. Einzelsubstanzen werden durch schnelle Parallelsynthese erhalten, d. h. in n Reaktionsgefäßern werden n Substanzen synthetisiert. Dafür ist eine effiziente automatisierte Reaktionsführung eine Grundvoraussetzung.

Die Synthese definierter Mischungen erfordert Herstellverfahren, die in möglichst wenigen Reaktionsschritten eine große Zahl an eindeutigen Verbindungen in äquimolaren Mengen liefern. Naheliegend ist es, in jedem Reaktionsschritt Mischungen von Reaktanten einzusetzen, so daß in einem Reaktionsgefäß gleichzeitig mehrere Produkte entstehen. Bei der kombinatorischen Synthese in Lösung ist genau dies die gängige Vorgehensweise zur Herstellung von Mischungen. Für die Festphasensynthese konnte die Tragfähigkeit dieses Konzeptes bisher nur für die Bildung von Amidbindungen in Peptidbibliotheken^[43, 44] oder bei der Synthese von Nucleotiden^[45, 46] überzeugend gezeigt werden. Zwar fand diese Strategie auch erste Anwendungen bei der Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen^[47, 48], doch kamen auch hier nur ähnlich reaktive Reaktanten zum Einsatz. Üblicherweise wird man aber bei der Synthese großer Bibliotheken niedermolekularer organischer Verbindungen mit wesentlich größeren Reaktivitätsunterschieden rechnen müssen. Dies kann dazu führen, daß bestimmte Reaktionsprodukte in nur sehr untergeordnetem Maße oder überhaupt nicht gebildet werden. Auch beraubt man sich bei dieser Reaktionsdurchführung eines großen Vorteils der Festphasensynthese: der Möglichkeit, problemlos Reaktanten in großem Überschuß einsetzen zu können, so daß die Reaktion vollständig abläuft.

Das Problem unterschiedlicher Reaktionsgeschwindigkeiten wird durch die „Split-Methode“^[13–18] nach Furka elegant umgangen. Mit ihr läßt sich eine effiziente Synthese äquimolarer

Substanzmischungen erreichen. Wie in Abbildung 9 gezeigt, wird der feste Träger in z. B. drei gleiche Teile geteilt und jedes der drei Aliquote mit je einem Synthesebaustein des Typs **A** umgesetzt. Nach Mischen der entstandenen Produktharze und erneutem Aufteilen erhält man drei Gemische, in denen die

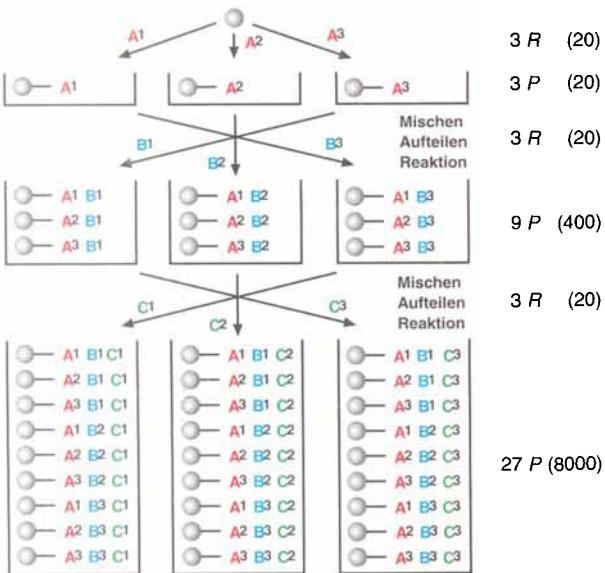


Abb. 9. Split-Methode. Kugel = polymeres Trägermaterial; **R** ist die Zahl der parallel durchgeföhrten Reaktionsansätze, **P** die Zahl der unterschiedlichen Produkte [13–18].

harzgebundenen Komponenten **A¹**, **A²** und **A³** in äquimolaren Mengen enthalten sind. Diese werden einzeln mit **B¹–B³** umgesetzt und geben schon insgesamt neun definierte Produkte. Da sich zu jeder Zeit in jedem Reaktionsgefäß nur ein Reaktant in Lösung befindet, der mit einer mehr oder weniger großen Zahl verschiedener trägegebundener Reaktionspartner reagiert, können alle Reaktionen trotz eventuell unterschiedlicher Kinetiken bis zum vollständigen Umsatz geführt werden. Die Wiederholung des Cyclus bestehend aus Aufteilen, Reaktion und Vereinigen führt in kurzer Zeit zu großen Substanzbibliotheken, in denen alle Verbindungen in äquimolaren Mengen vorliegen. Am Ende einer solchen Synthesesequenz erhält man eine Substanzbibliothek, in der sich auf jedem Partikel (Bead) genau eine Verbindung in vielfacher Kopie befindet („one bead – one compound“^[17]). Der offensichtliche Vorteil ist, daß in neun Reaktionsschritten aus neun Synthesebausteinen 27 Produkte (in drei Mischungen zu neun Verbindungen) entstehen; bei der Synthese von Einzelsubstanzen würde man dazu 81 Reaktionsschritte benötigen.

Analog lassen sich beispielsweise in nur 60 Kupplungsreaktionen alle 8000 aus den 20 natürlichen Aminosäuren aufgebauten Tripeptide (in 20 Mischungen zu 400 Verbindungen) synthetisieren. Diese liegen, solange sie an der Festphase gebunden sind, quasi als Einzelverbindungen vor.

Die Zahl aller synthetisierten Substanzen *N* ergibt sich nach Gleichung (a), wobei *n* für die Zahl der Bausteine in der jeweiligen Reaktion (1, 2, 3, ..., *m*) und *m* für die Zahl der Reaktionsschritte steht, in denen neue Bausteine eingeführt werden.

$$N = n_1 \times n_2 \times n_3 \times \dots \times n_m \quad (a)$$

Burgess et al.^[49] beleuchteten die statistischen Aspekte der Split-Methode. Insbesondere untersuchten sie, wieviele Trägerpartikel verwendet werden müssen, um sicherstellen zu können, daß mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit alle gewünschten Verbindungen in der so hergestellten Bibliothek vorhanden sind. Sie konnten zeigen, daß bei zehn Reaktanten pro Cyclus und insgesamt fünf Cyklen (wodurch $10^5 = 100\,000$ Substanzen erhalten werden) mindestens etwa 500 000 Trägerpartikel zum Einsatz kommen müssen, damit mit 99 % Wahrscheinlichkeit 99 % aller theoretisch möglichen Verbindungen in der Bibliothek vorliegen. Bei den gängigen Synthesearbeiten entspricht 1 g Trägermaterial einige Millionen Partikeln, so daß auch aus statistischer Sicht Bibliotheken aus etwa $>10^5$ Substanzen praktisch realisierbar sind. Weitere statistische Untersuchungen der Split-Methode wurden kürzlich von Zhao et al.^[50] sowie von Boutin und Fauchère^[51] publiziert.

In einer jüngst offengelegten Patentanmeldung der Firma Pharmacopeia^[52] wird der Versuch beschrieben, eine ungünstige statistische Verteilung durch Vermeidung des in einem gemeinsamen Gefäß stattfindenden Mischungsschrittes zu umgehen. Dabei wird das Trägermaterial jeweils aus den aktuellen Reaktionsgefäßern *direkt* auf die Reaktionsgefäße verteilt, in denen der nächste Syntheseschritt ablaufen soll. Die Synthese großer Bibliotheken ist so aber mit einer beträchtlichen Zahl von Verteilungsschritten verbunden.

Bei der Split-Synthese in Lösung sollten derartige statistische Probleme nicht auftreten.

2.2.3. Genetische Algorithmen

Ein interessanter und noch nicht sehr verbreiteter Ansatz zur Minimierung der Zahl an zu synthetisierenden Substanzen ist die Anwendung genetischer Algorithmen^[53]. Diese evolutionäre Strategie ist ein gängiger Weg zur rationellen Optimierung von Multiparametersystemen^[54] und führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer guten Lösung, wenn auch nicht unbedingt zur optimalen. Dabei werden ausgehend von einem Startsatz von Lösungen unter Anwendung der genetischen Operationen Replikation, Mutation und Crossover neue Lösungssätze mit von Generation zu Generation verbesserten Eigenschaften erhalten. Übertragen auf die kombinatorische Synthese geht es darum, eine gewünschte Substanzeigenschaft, z. B. die biologische Aktivität, zu optimieren und dabei die Zahl an zu synthetisierenden und zu testenden Substanzen möglichst gering zu halten.

Weber et al.^[55] wendeten genetische Algorithmen zur Selektion der zu synthetisierenden Produkte einer Vier-Komponenten-Reaktion an, um nach möglichst wenigen Synthesen Produkte mit maximaler biologischer Aktivität zu erhalten. Sie erhielten rechnerisch durch Kombination von 100 Reaktionssbausteinen eine Bibliothek aus 160 000 virtuellen Verbindungen, denen anhand ihrer Bausteine ein Bit-Muster (binärer Code) zugeordnet wurde. Diese Substanzcodes sind dem genetischen Code ähnlich. Nach paralleler Synthese von 20 zufällig ausgewählten Reaktionsprodukten wurden deren Bit-Muster den genannten genetischen Operationen unterworfen. Die so erhaltenen neuen Bit-Muster kodierten ihrerseits 20 Verbindungen, die dann synthetisiert wurden. Nach Bestimmung der biologischen Aktivität dieser 40 Verbindungen wurden die 20 aktivsten Reak-

tionsprodukte als Elterngeneration für die Berechnung und Synthese weiterer Substanzen ausgewählt. Dieses Verfahren wurde über 20 Generationen fortgeführt, so daß insgesamt 400 (0.25 % der möglichen 160 000) Reaktionsprodukte synthetisiert und getestet wurden. Die Reaktionsprodukte der zwanzigsten Generation waren um den Faktor 2000 stärkere Enzyminhibitoren als die Verbindungen der ersten Generation. Es wurden allerdings keine Angaben über den Vergleich zur biologischen Aktivität von 400 zufällig ausgewählten Reaktionsprodukten gemacht. In einer weiteren, kürzlich erschienenen Arbeit beschreiben Singh et al.^[56] die Optimierung von Hexapeptidsubstraten des Stromelysins unter Verwendung genetischer Algorithmen.

Modellrechnungen von Sheridan et al.^[57] ergaben, daß genetische Algorithmen zur Auswahl der geeigneten Reagentien für eine kombinatorische Synthese, d. h. zum Bibliotheksdesign, herangezogen werden können.

2.2.4. Charakterisierung von Testsubstanzbibliotheken

Die Vorgehensweise bei der Charakterisierung von Testsubstanzbibliotheken hängt von deren Format ab. Wurden Einzelsubstanzen in einer Parallelsynthese hergestellt, unterscheidet sich die Analytik nicht von der konventionell synthetisierter Substanzen. Ähnlich ist die Situation, wenn eine Substanzbibliothek nach der Split-Methode synthetisiert wurde. Da in diesem Fall jedes Partikel nur eine Substanz trägt („one bead – one compound“), läßt sich die Analytik solcher Bibliotheken, solange sie trägegebunden vorliegen, auf die von Einzelsubstanzen zurückführen. Da an ein Trägerpartikel gewöhnlich nur einige 100 pmol Substanz gebunden sind, kommen trotz der jüngsten Fortschritte auf den Gebieten der IR-^[58] und NMR-Spektroskopie^[59] in erster Linie massenspektrometrische Methoden in Betracht. Praktisch realisiert wurde dies zunächst mit Peptiden^[60–62] auch in Kopplung mit Affinitätskapillarelektrrophorese^[63] und dann auch mit Peptoiden^[64] sowie kürzlich mit niedermolekularen, nichtpeptidischen Verbindungen^[65]. Dabei wurde die Spaltung der Produkt-Linker-Bindung entweder vor der Messung in einem separaten Schritt durch Behandlung mit Trifluoressigsäure(dämpfen) oder photochemisch^[61] erreicht, oder sie fand unter MALDI-TOF-MS-Bedingungen direkt im Spektrometer statt^[62] (MALDI-TOF-MS = matrixunterstützte Laserdesorptions-/ionisation-Flugzeit-Massenspektrometrie).

Liegen die Bibliotheken nach dem Abspalten vom Träger als Gemische vor, so ist eine zuverlässige analytische Charakterisierung schwierig und von einer gewissen Komplexität unmöglich. Die ersten Arbeiten zur Charakterisierung solcher Bibliotheken – ebenfalls mit massenspektrometrischen Methoden – stammen auch in diesem Fall aus dem Peptidgebiet^[66]. Inzwischen wurden aber auch kombinatorische Mischungen niedermolekularer organischer Verbindungen auf diesem Wege charakterisiert. So wurde in der Gruppe von Rebek durch Kombination mehrerer massenspektrometrischer Methoden überprüft, wieviele der theoretisch möglichen Produkte bei ihrer Bibliothekssynthese in Lösung entstanden waren^[67]. Meutermans et al. synthetisierten an fester Phase Di- und Tetrahydroisoquinoline^[47] und konnten mit Ionspray-MS nachweisen, daß in den nach Abspaltung vom Harz erhaltenen Gemischen alle er-

warteten Verbindungen enthalten waren. Eine andere Variante, die besonders bei der Charakterisierung kleinerer Mischungen zuverlässige Ergebnisse liefert, ist die Kopplung von HPLC und MS.

Außer den vorstehend aufgeführten *direkten* Methoden zur Strukturaufklärung gibt es *indirekte* Verfahren, die besonders beim Arbeiten von Mischungen, die mit der Split-Synthese hergestellt wurde, Vorteile bieten. Hier wird die Struktur durch Entschlüsseln von parallel zur Synthese der Bibliothek hergestellten Codes ermittelt, die einer Aufzeichnung der durchgeführten Syntheseschritte entsprechen. Kodierte Bibliotheken werden in Abschnitt 5.5 ausführlich diskutiert.

3. Kombinatorische Synthese in Lösung

Grundsätzlich können bei der kombinatorischen Synthese in Lösung zwei Strategien unterschieden werden. So beschäftigen sich einige Arbeitsgruppen mit der Synthese von Substanzgemischen unterschiedlicher Komplexität, andere stellen durch effiziente Parallelsynthese zwar eine geringere Zahl an Verbindungen her, haben dafür aber Vorteile bei der Charakterisierung und Bestimmung der biologischen Aktivität der Einzelsubstanzen. Vor- und Nachteile beider Strategien wurden in Abschnitt 2.2.2 erörtert.

3.1. Synthese von Substanzgemischen

3.1.1. Zufallssynthesen

Die Synthese unerwünschter Substanzgemische gilt in der klassischen Chemie als großes Problem, mit dessen Lösung sich jeder Synthetiker auseinandersetzen muß. Dies erklärt auch die Skepsis, die vielfach der kombinatorischen Chemie entgegengebracht wurde, besonders wenn von Zufallssynthesen die Rede ist. Unter Zufallssynthesen zum Aufbau molekularer Vielfalt sollen hier die Maillard-Reaktion^[68] oder die von Chen und Radmer^[69] beschriebenen Reaktionen verstanden werden. Sie setzten eine äquimolare Mischung von Glucose, Galactose und Inositol in Pyridin mit einer subäquimolaren Menge an Natriumazid um. Der Oligomerengehalt der auf diesem Weg erhaltenen Substanzmischung konnte von 14 auf 27 % gesteigert werden, indem in einem weiteren Schritt mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$, HgBr_2 und HgI_2 umgesetzt wurde. Schließlich wurde durch Reduktion mit Wasserstoff an $\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohle eine bunte Vielfalt an Desoxyzuckern und Aminoglycosiden erhalten.

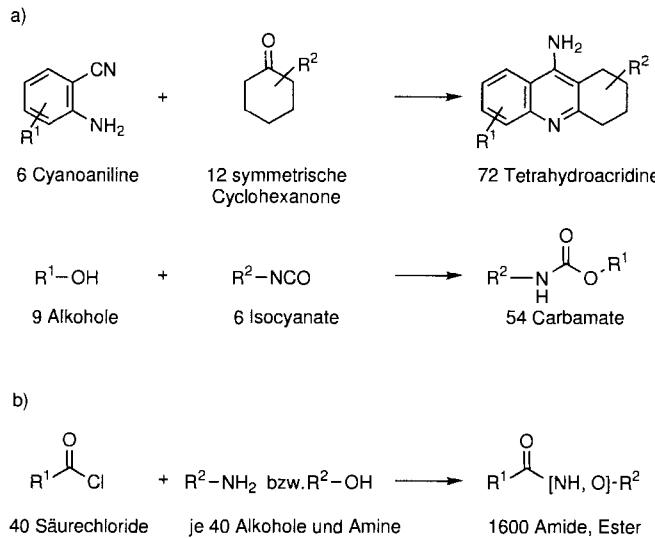
Da die Zufallssynthesen nur ein Randgebiet der kombinatorischen Chemie sind und zudem mit großen Problemen, wie man sie aus der Bearbeitung von Naturstoffextrakten kennt, behaftet sind, soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

3.1.2. Einstufige Synthesen

Eindeutiger als Zufallssynthesen verlaufen kombinatorische Synthesen, bei denen pro Reaktionsschritt jeweils zwei Moleküle aus nur zwei Verbindungsklassen in einer definierten Reaktion oder Reaktionsfolge miteinander reagieren (beispielsweise Säurechloride mit Aminen zu Amiden). Wenn dabei auf Folge-

schrifte verzichtet wird, können sich auch keine unerwünschten Nebenprodukte anreichern. Erkauft werden diese Vorteile durch die stark begrenzte Vielfalt an Produkten, da nur zwei unterschiedliche Bausteine in jedes Molekül eingehen.

Beispiele für derartige Synthesen haben zwei Forschergruppen an der Duke University (USA) und bei Glaxo Research and Development Ltd. (Großbritannien) vorgestellt^[70, 71]. Mit einer geschickten Synthesestrategie lösten sie das Problem des Identifizierens biologisch aktiver Verbindungen aus den erhaltenen Substanzmischungen. Pirrung et al. stellten eine aus 72 Tetrahydroacridinen bestehende „indizierte kombinatorische Bibliothek“^[35] her, indem sie in einem Reaktionsschritt sechs Cyanoaniline mit zwölf symmetrischen Cyclohexanonen kondensierten (Schema 1)^[71].



Schema 1. Von Pirrung et al. [35, 71] (a) und Smith et al. [70] (b) verwendete Reaktionen für den Aufbau indizierter kombinatorischer Substanzbibliotheken. Die Tetrahydroacridine liegen in 6 Mischungen à 12 und 12 Mischungen à 6 Komponenten vor [71]. Bei den Carbamaten handelt es sich um 9+6 Mischungen zu 6 bzw. 9 Komponenten [35] und entsprechend bei den Amiden/Estern um 40+40 Mischungen aus je 40 Verbindungen [70].

Die Reaktionen wurden so durchgeführt, daß jedes der sechs Cyanoaniline mit einem Äquivalent einer äquimolaren Mischung aus den zwölf Cyclohexanonen umgesetzt wurde. Zusätzlich wurde ebenso mit jedem Cyclohexanon und einer entsprechenden Mischung der Aminkomponenten verfahren. Es wurden also insgesamt sechs Mischungen à zwölf Komponenten und zwölf Mischungen à sechs Komponenten erhalten, in denen jeweils die Einzelverbindungen eine gemeinsame Molekülhälfte haben. Zudem ist jede Komponente in genau zwei dieser 18 Mischungen vertreten. Ist eine Verbindung biologisch aktiv, so fallen die beiden Mischungen auf, in denen sie enthalten ist (Abschnitt 5.2). Auf diese Weise konnte dieselbe Arbeitsgruppe in einer Carbamatbibliothek Inhibitoren der Acetylcholin-Esterase identifizieren (Schema 1)^[35].

Etwa gleichzeitig mit Pirrung wendeten Smith et al.^[70] diese Strategie zur Synthese von Mischungen von Estern oder Amiden an (Schema 1) und untersuchten die biologische Aktivität der Mischungen mit einer breiten Auswahl molekularer Test-

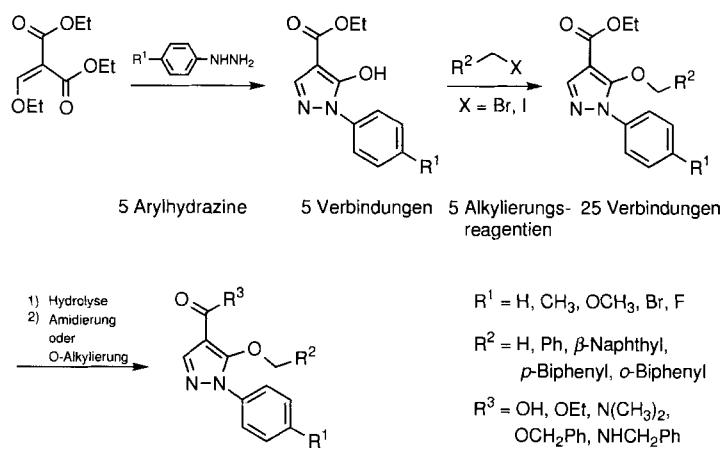
systeme. Hierbei konnten sie einen Inhibitor der Matrix-Metalloprotease-1 (MMP-1) sowie einen Neurokinin-NK₃-Antagonisten identifizieren.

3.1.3. Zweistufige Reaktionssequenzen

In den Laboratorien der Glaxo Wellcome beschäftigte sich Storer mit einer zweistufigen kombinatorischen Synthese in Lösung^[72]. Er kombinierte 50 Aminosäuren, 80 Carbonsäuren und 40 Amine zu einer 160 000 Diamide umfassenden Bibliothek, die aus 4000 Mischungen zu jeweils 40 Verbindungen bestand. Dazu setzte er im ersten Schritt jede der 50 Aminosäuren mit einer Mischung aus 40 Aminen um. Diese 50 Mischungen à 40 Substanzen wurden anschließend mit jeder der 80 Carbonsäuren einzeln weiter umgesetzt. Auch wenn im Unterschied zur Einzelsynthese der 160 000 Verbindungen hier nur gut 4000 Reaktionsschritte durchgeführt werden mußten, war der Einsatz von Syntheserobotern hierfür von großem Vorteil. Bei dieser Strategie wurden Reaktionsschritte dadurch eingespart, daß nicht wie bei indizierten Bibliotheken jede Substanz zweimal synthetisiert wurde. Wenn aber eine Mischung biologisch aktiv war, mußten alle Einzelkomponenten getrennt für weitere Untersuchungen hergestellt werden. Mittlerweile konnten aus dieser Diamidbibliothek Leitstrukturen für unterschiedliche Targets (HIV-Protease, Neurokinin-1-Rezeptor) identifiziert werden^[73].

3.1.4. Dreistufige Reaktionssequenzen

Daß für mehrstufige kombinatorische Synthesesequenzen nicht nur auf die bewährten Amidierungen zurückgegriffen werden muß, sondern auch Heterocyclensynthesen geeignet sind, zeigte MacLachlan (Schema 2)^[74]. In einer dreistufigen Phenyl-



Schema 2. Synthese einer Phenylpyrazolbibliothek [74]. Die 125 Pyrazolderivate werden als fünf Mischungen aus je 25 Verbindungen erhalten.

pyrazolsynthese gelang ihm durch Variation von drei Molekülsegmenten die Synthese einer Pyrazolbibliothek aus 125 Verbindungen. Auch hier wurde wieder die Notwendigkeit der sorgfältigen Auswahl der Reaktionsbedingungen sowie der geschickten Selektion der Reagenzien deutlich. So mußte auf

Allylbromid als Alkylierungsreagens für die O-Alkylierung verzichtet werden, da ansonsten die Claisen-Umlagerung als Nebenreaktion dominierte. Die Arbeiten von MacLachlan sind ein schönes Beispiel für die kombinatorische Durchführung auch aufwendigerer Reaktionssequenzen in Lösung.

Zur Aufklärung der Struktur einer biologisch aktiven Verbindung werden bei diesem Syntheseschema drei (Zahl der variablen Reste) mal fünf (Zahl der unterschiedlichen Varianten pro Rest) Subbibliotheken erzeugt. Der erste Satz von Subbibliotheken besteht aus fünf Mischungen à 25 Substanzen, die jeweils einen definierten Rest R¹ tragen. Ebenso werden die Reste R² und R³ ermittelt.

3.1.5. Eintopsynthesen

Weitere mehrstufige Reaktionssequenzen zur Herstellung von Molekülbibliotheken wurden von Rebek, Jr. et al. beschrieben^[67, 75–80]. Sie beschränkten sich auf die zuverlässige Amidbildung aus Aminen und Säurechloriden und auf die Umsetzung von Isocyanaten mit Aminen, konnten aber in einer Eintopfreaktion ein zentrales Molekülgerüst mit gleich vier unterschiedlichen Resten verknüpfen und so eine große Zahl von Verbindungen mit hoher Diversität erhalten. Sie verwendeten die starren Xanthen- und Cubantetracarbonsäurechloride 1 bzw. 2 sowie das etwas flexiblere Tricarbonsäurechlorid 3 als zentrale Gerüste für ihre Amidbibliotheken (Abb. 10). So wurden zum einen

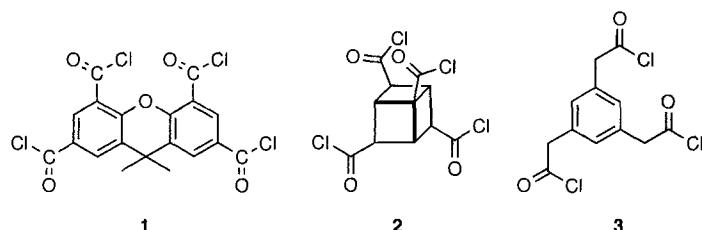


Abb. 10. Drei von Rebek, Jr. et al. [75–80] für die Synthese von Amidbibliotheken verwendete Zentralbausteine.

eher scheibenförmige Moleküle (die Derivate von 1 und 3) und zum anderen eher sphärische Verbindungen (die Derivate von 2) erhalten. Gleichzeitig garantieren die Abstände zwischen den reaktiven Zentren eine geringe gegenseitige sterische Beeinflussung. Darüber hinaus wurden die Verbindungen so gewählt, daß ähnlich reaktive funktionelle Gruppen vorlagen. Zur Synthese der Bibliotheken wurden die Template 1–3 jeweils mit bis zu 21 Aminen gleichzeitig umgesetzt^[75, 79, 80]. Als Aminkomponenten wurden hauptsächlich Aminosäureester verwendet, wobei jeweils ein Äquivalent einer äquimolaren Mischung aus den Aminen eingesetzt wurde.

Je niedriger die Symmetrie und je größer die Zahl der reaktiven Zentren des Zentralbausteins ist, desto mehr unterschiedliche Produkte können gebildet werden. Beispielsweise wurden bei Umsetzung des Xanthens 1 mit 4, 7, 12 und 19 Aminen Mischungen aus theoretisch 136, 1225, 10440 und 65341 Verbindungen erhalten (Abb. 11).

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob auch tatsächlich alle möglichen Reaktionsprodukte gebildet werden. Zwar liefer-

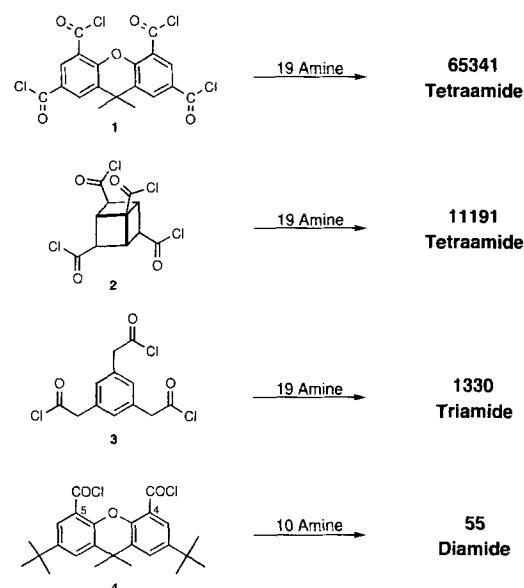
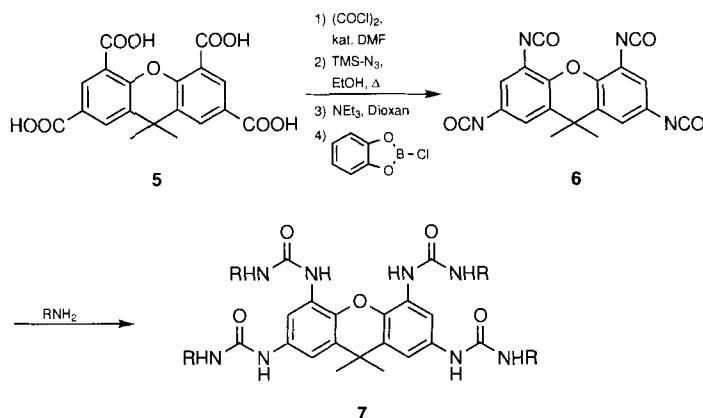


Abb. 11. Maximale Zahl an Verbindungen unterschiedlicher Amidbibliotheken. Mit steigender Symmetrie des Zentralgerüsts werden bei gleicher Zahl an Aminen Substanzmischungen geringerer Komplexität erhalten [79].

ten HPLC-Chromatogramme von Bibliotheken unterschiedlicher Komplexität Hinweise darauf, daß mit zusätzlichen Aminen eine größere Zahl von Verbindungen entsteht^[75]. Eindeutig konnte dies allerdings erst mit massenspektrometrischen Methoden belegt werden^[67, 77, 79].

Da die Analyse einer Mischung aus mehreren tausend Verbindungen kaum möglich ist, wurden übersichtlichere Beispielbibliotheken durch Umsetzung von 4 mit unterschiedlichen Sätzen von Aminen synthetisiert. Das Derivat 4 (Abb. 11) wurde gewählt, da zwischen den Substituenten der Positionen 4 und 5 des Xanthens am ehesten sterische Wechselwirkungen zu erwarten sind, die die Reaktivität an den entsprechenden Positionen beeinflussen. Umsetzungen von 4 mit Sätzen aus 8, 9 und 10 Aminen sollten bei diesem vereinfachten Molekülgerüst zu 36, 45 bzw. 55 Diamiden führen. Durch eine geeignete Auswahl der Reagentien wurde sichergestellt, daß sich die Molekülmassen der möglichen Reaktionsprodukte unterschiedlicher Sätze von Aminen unterschieden, so daß die massenspektrometrische Untersuchung zu aussagekräftigen Ergebnissen führte. Bei den Bibliotheken aus 36 Verbindungen konnten ca. 85 % der erwarteten Verbindungen anhand des Molekülionensignals nachgewiesen werden, bei der Bibliothek aus 55 Verbindungen waren es 78 %. Auch konnten in diesen Versuchen „Problemkandidaten“ unter den Aminkomponenten identifiziert werden: Wenn beispielsweise das Argininderivat ausgeschlossen wurde, waren 93 % der erwarteten Verbindungen in der Bibliothek aus 55 Verbindungen nachweisbar. Bei entsprechend sorgfältiger Auswahl der Komponenten ist demnach ein großer Teil der erwarteten Verbindungen tatsächlich auch in den Mischungen vorhanden. Darüber hinaus ergaben die Analysen der Bibliotheken einen Anteil an Nebenprodukten von ca. 10 %.

Eine Erweiterung dieses Konzeptes stellte Rebek, Jr. im letzten Jahr vor (Schema 3)^[78]. Mit dem Tetraisocyanat 6 statt des Tetrachlorids wurden nun Harnstoffderivate erhalten – die Reaktivität der Isocyanate ist so hoch, daß selbst ein 1.5facher Überschuß an Aminosäuren eingesetzt werden kann, ohne daß



Schema 3. Synthese des Tetraisocyanats **6** als Zentralbaustein für Harnstoffbibliotheken **7** [78].

ein Reaktionsprodukt bevorzugt entsteht. Dies wurde durch Untersuchungen der Reaktionsprodukte von Mischungen aus Glycinmethylester und Leucin-*tert*-butylester mit **6** gezeigt.

Einen ähnlichen Ansatz wählten Forscher bei ISIS-Pharmaceuticals. Sie verwendeten zur Erhöhung der Zahl der möglichen Produkte unsymmetrische lineare und cyclische Tri- und Tetraamine, z. B. Azacyclopheane, als Template. Diese setzten sie mit Säurechloriden, Alkylhalogeniden und Aldehyden um^[81].

Durch diese Art der Eintopfreaktionen lassen sich sehr schnell und effizient unter Anwendung bekannter Reaktionen in Lösung große Substanzmischungen herstellen. Wenn die Reaktionskomponenten – wie es bei Aminen sicher der Fall ist^[82] – in großer Strukturvielfalt verfügbar sind, muß die Beschränkung auf einen Reaktionstyp nicht zu Substanzbibliotheken niedriger Diversität führen. Schwerer wiegt, daß nur zuverlässig verlaufende Reaktionen mit Reaktanten sehr ähnlicher Reaktivität verwendet werden können und daß nach dieser Methode nur Mischungen synthetisiert werden können. Mit der abnehmenden Bedeutung der Synthese großer Mischungen ist auch diese Methode in den Hintergrund getreten.

Auch für das Aufspüren einer biologisch aktiven Verbindung in einer Substanzbibliothek stellte Rebek, Jr. eine Strategie vor^[76, 79] und identifizierte damit den Trypsin-Inhibitor **8** ($K_i = (9 \pm 2) \times 10^{-6}$ M; Abb. 12). Bemerkenswert an der hier angewandten Methode der Dekonvolution ist, daß nicht die aktivsten Verbindungsmischungen zu einer Positivauswahl an Bausteinen führen, sondern daß umgekehrt weniger aktive Mischungen als Ausscheidungskriterium für Bausteine herangezogen werden.

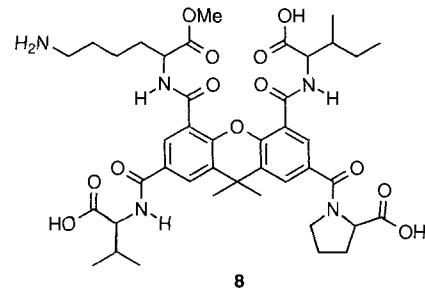


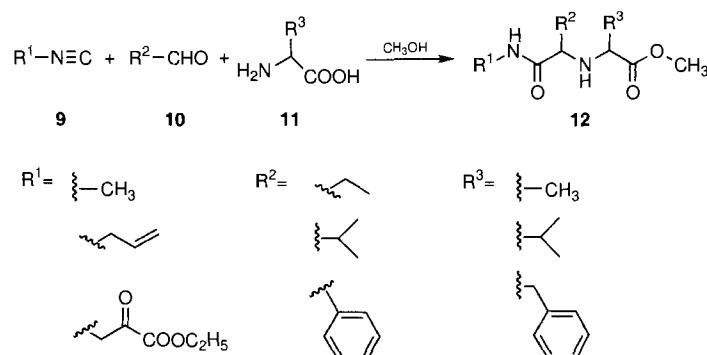
Abb. 12. Ein durch Screening einer Bibliothek von formal 65 341 Xanthenamiden gefundener Inhibitor für Trypsin: $K_i = (9 \pm 2) \times 10^{-6}$ M [76].

Eine wichtige Einschränkung bei diesem iterativen Verfahren ist darin zu sehen, daß nicht unbedingt die aktivsten Verbindungen gefunden werden. Rebek, Jr. macht allerdings anhand von Computersimulationen plausibel, daß – wenn auch nicht unbedingt die aktivste Verbindung gefunden wird – eine um Größenordnungen aktivere nicht übersehen würde^[79]. Es lassen sich vor allem Gruppen aktiver Verbindungen finden, da eine einzelne aktive Komponente in einer Mischung aus mehreren Zehntausend inaktiven Substanzen kaum aufzuspüren ist.

3.1.6. Mehr-Komponenten-Reaktionen

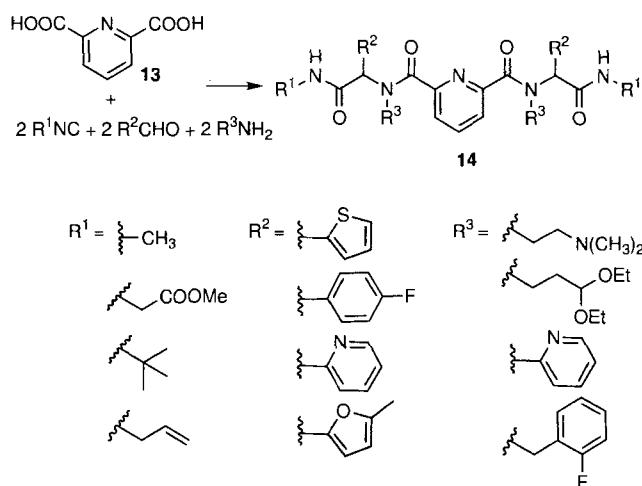
Eine besondere Stellung bei der kombinatorischen Synthese von Substanzbibliotheken nehmen die Mehr-Komponenten-Reaktionen^[83] ein. Nach Mischen aller Reaktionskomponenten läuft eine Reaktionssequenz ab. Die Besonderheit im Vergleich zu den von Rebek, Jr. et al. beschriebenen Arbeiten liegt darin, daß es sich um eine Sequenz aus Reaktionen unterschiedlicher Typen handelt. Seit mehreren Jahrzehnten beschäftigt sich Ugi, ein Pionier auf diesem Gebiet, mit Mehr-Komponenten-Reaktionen^[84]. So haben er und Steinbrückner schon 1961, also viele Jahre vor der Prägung des Begriffs der kombinatorischen Chemie, auf die Möglichkeit der Bildung einer enormen Zahl an unterschiedlichen Substanzen durch Mehr-Komponenten-Reaktionen mit den Worten hingewiesen: „Da solche Kondensations-Reaktionen zwischen insgesamt vier (in Sonderfällen sogar mehr als vier) Komponenten stattfinden, ist die Zahl der Variationsmöglichkeiten sehr hoch. Bereits bei Verwendung von je zehn der vier Kondensations-Komponenten ergeben sich 10^4 Kombinationen. Es erscheint daher zweckmäßig, durch Untersuchungen an einfachen Systemen unter Konstanthaltung möglichst vieler Variabler die Grenzen und Möglichkeiten hinsichtlich der einzelnen Komponenten festzustellen.“^[85]

So ist es wenig erstaunlich, daß Ugi und Mitarbeiter fast 35 Jahre später, nach dem Einzug der kombinatorischen Chemie, ihre „Ugi-Chemie“ zur Herstellung von Substanzmischungen nutzten (Schema 4)^[86]. Dabei erhielten sie durch Umsetzung von drei Aminosäuren (**11**) mit drei Isonitrilen (**9**) und drei Aldehyden (**10**) sowie Methanol eine Bibliothek des Typs **12** aus formal 54 Verbindungen, wenn man die möglichen Stereoisomere einzeln zählt. Da durch GC-MS-Analyse nur 37 Produkte nachgewiesen werden konnten, wurden drei Tochterbibliotheken



Schema 4. Eine Variation der Ugi-Reaktion. Durch Einsatz von je drei Isonitrilen **9**, Aldehyden **10** und Aminosäuren **11** wird eine Substanzmischung aus formal 54 Verbindungen des Typs **12** erhalten [86].

ken aus je 18 Verbindungen hergestellt. Deren Untersuchung ergab, daß fast alle erwarteten Produkte auch tatsächlich gebildet wurden^[86]. Mehr-Komponenten-Reaktionen sind somit als einfach durchzuführende Eintopfsynthesen zur effizienten Bildung von Substanzbibliotheken sehr gut geeignet, wobei die Produkte allerdings in extrem unterschiedlichen Konzentrationen entstehen können^[86]. Um dieses Problem zu umgehen, wählt Ugi auf der Grundlage langjähriger Erfahrungen mit diesen Reaktionen die Ausgangsverbindungen derart aus, daß sie ähnliche Reaktivitäten aufweisen. Auch wird durch die sorgfältige Auswahl der Ausgangsverbindungen anhand von Erfahrungen mit Einzelreaktionen sichergestellt, daß die Reaktionsprodukte in guten Ausbeuten und mit hohen Reinheiten gebildet werden. Unter diesen Voraussetzungen konnte dann auch eine größere Bibliothek aus 8256 Pyridin-2,6-dicarbonsäuren **14** erfolgreich synthetisiert werden (Schema 5)^[86].



Schema 5. Synthese einer Bibliothek aus formal 8256 Pyridindicarbonsäuren **14** durch eine Variante der Ugi-Reaktion [86].

Auch Kohlenhydrat-Bibliotheken wurden durch Mehr-Komponenten-Reaktionen hergestellt^[87]. Dabei stellte sich allerdings in besonderem Maße das Problem, daß bei weitem nicht alle erwarteten Produkte auftraten. Zudem lagen die Produkte in sehr unterschiedlichen Konzentrationen vor.

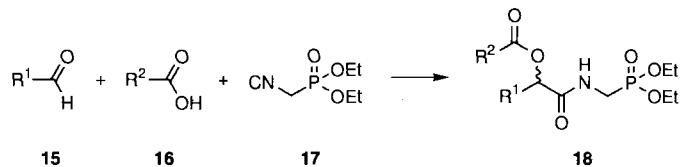
Weitere Beispiele für kombinatorische Synthesen durch Mehr-Komponenten-Reaktionen finden sich nachfolgend sowie im Abschnitt über kombinatorische Synthesen an fester Phase (Abschnitt 4.3.3).

3.2. Parallele Synthese von Einzelverbindungen

Um die bereits angeführten Nachteile der Synthese von Substanzmischungen zu vermeiden, beschäftigen sich viele Arbeitsgruppen mit der kombinatorischen Synthese von Einzelverbindungen in Lösung. Ziel ist hierbei die möglichst effiziente Synthese einer großen Zahl definierter Einzelverbindungen nach kombinatorischen Prinzipien. Die Übergänge von der klassischen zur kombinatorischen Synthese sind in diesem Gebiet demgemäß fließend.

3.2.1. Mehr-Komponenten-Reaktionen

Wie Ugi bedienen sich auch Armstrong^[88] und Holmes et al.^[89] der Mehr-Komponenten-Reaktionen für die kombinatorische Synthese, wobei sie jedoch Einzelverbindungen herstellen (die Arbeiten von Weber et al.^[55] wurden bereits in Abschnitt 2.2.3 beschrieben). Während Holmes et al. sich auf die Optimierung einer Festphasensynthese konzentriert haben, beschreibt Armstrong die Herstellung einer Bibliothek aus 64 α -Acyloxyamiden **18** durch systematische Kombination von acht Aldehyden **15**, acht Carbonsäuren **16** und einem Isonitril **17** in einer Passerini-Reaktion (Schema 6). Bei den parallel durchge-



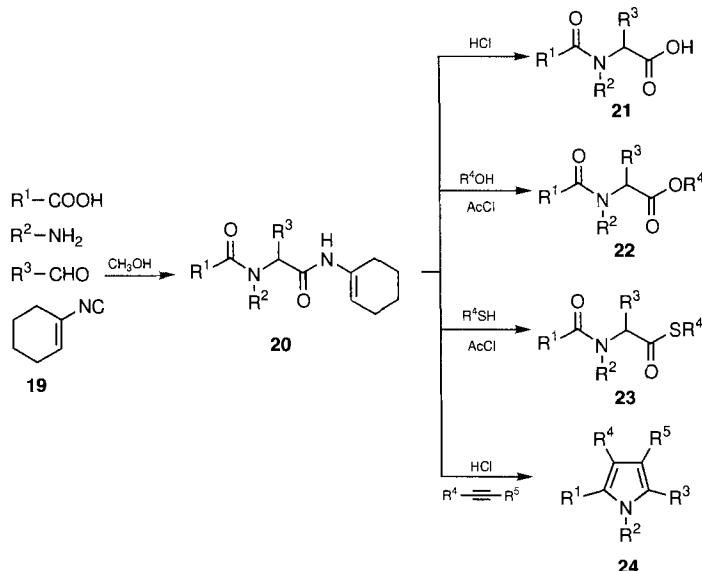
$R^1 = C_2H_5, n-C_3H_7, n-C_6H_{13}, CH=CHCH_3, CH=CHPh, Ph, p-(H_3CO)Ph, p-((H_3C)_2N)Ph$
 $R^2 = CH_3, CH=CH, CH_2CHCl_2, CH_2Ph, CH(Ph)_2, CH=CHPh, Ph, \alpha\text{-Naphthyl}$

Schema 6. Passerini-Reaktion zum Aufbau einer Bibliothek aus 64 α -Acyloxyamiden **18** [88].

führten Reaktionen wurden jeweils ein Äquivalent der Säure und des Isonitrils mit zwei Äquivalenten des Aldehyds bei Raumtemperatur umgesetzt. Aufgearbeitet wurde durch einfaches Einengen der Reaktionslösung. Die 1H -NMR-spektroskopische Analyse einiger auf diesem Wege erhaltenen Produkte ergab Ausbeuten von ca. 80 % bezogen auf umgesetztes Isonitril. Die Synthese der acht von Armstrong ebenfalls durch eine Passerini-Reaktion hergestellten Azinomycin-Analoga (siehe auch Abschnitt 4.3.3) ist sicher im Grenzgebiet zwischen klassischer Derivatisierung und kombinatorischer Synthese anzusiedeln. Wenn auch interessante Verbindungen erhalten werden, so entstehen diese allerdings als Isomerengemische; zudem ist bei der Aufarbeitung jeweils eine chromatographische Trennung des Produktgemisches erforderlich.

Eine Einschränkung beim Einsatz der Passerini- sowie der Ugi-Reaktionen zur Herstellung von Verbindungsbibliotheken bringen die notwendigen Ausgangsverbindungen mit sich. So sind zwar zahlreiche Aldehyde, Carbonsäuren und Amine unterschiedlichster Struktur kommerziell erhältlich, die Zahl der käuflichen Isonitrile ist aber deutlich kleiner.

Eine interessante Variante hierzu bieten Armstrong und Keating^[41, 90] an: Sie setzten 1-Isonitrilcyclohexen **19** als Isonitrilkomponente in die Ugi-Reaktion ein und gelangten so zu Cyclohexenamiden **20**. Diese konnten durch Einführung eines vierten Bausteins in weitere Derivate überführt werden (Schema 7). Durch saure Hydrolyse wurden die Carbonsäuren **21** erhalten, und die Alkoholyse des reaktiven Enamids mit Alkoholen und Mercaptanen führte zu den Estern bzw. Thioestern **22** bzw. **23**. Dabei können als Alkoholkomponente auch polymer gebundene Alkohole eingesetzt werden. Dieser „Festphasenabfang“ führt dazu, daß die gebildeten Ester **22** nun für weitere Umsetzungen am polymeren Träger zur Verfügung stehen. Die Pyrrole **24** wurden durch [3+2]-Cycloadditionen von elektronenarmen Alkinen als Dienophil an die aus **20** nach



Schema 7. Die Ugi-Reaktion mit dem Isonitril **19** führt zu den reaktiven Enamiden **20**, die in weiteren Umsetzungen in unterschiedliche Säurederivate (**21–23**) oder Pyrrole (**24**) überführt werden können [41, 90].

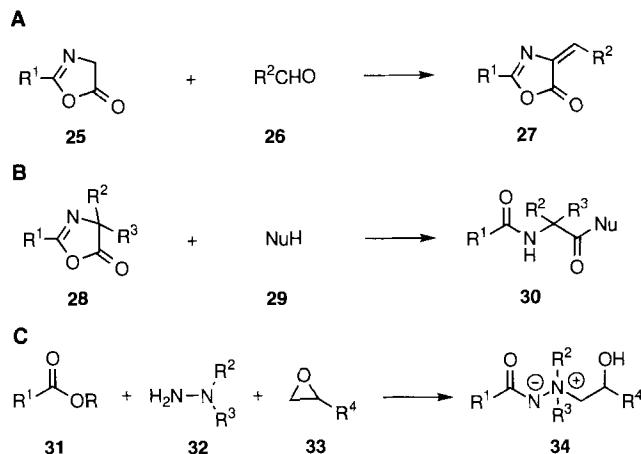
Protonierung gebildeten Münchnone erhalten. (Auch eine verwandte reine Festphasensynthese wurde inzwischen beschrieben^[91]; siehe Schema 35.)

Mit Anthranilsäurederivaten als Säurekomponente in der Ugi-Reaktion konnten durch Cyclisierung der entsprechenden Cyclohexenamide Benzodiazepinderivate erhalten werden. Die Verwendung von geschützter D-Arabinose als Aldehydkomponente lieferte nach Cyclisierung des Enamides **20** die entsprechenden Lactone.

3.2.2. Klassische Flüssigphasenreaktionen

Der wohl naheliegendste Ansatz für die kombinatorische Einzelsubstanzsynthese von Substanzbibliotheken ist die parallele Durchführung von bekanntermaßen zuverlässigen Reaktionen. Diese müssen sehr glatt verlaufen, die Produkte in hohen Ausbeuten liefern und sollten zudem am besten keine Aufarbeitung erfordern. Das bedeutet, es sollten möglichst nur solche Reagenzien nach Reaktionsende verbleiben, die durch Verdampfen entfernt werden können. Diesen Anforderungen genügen sogenannte „Snap-Reactions“, mit denen z. B. bei der Firma ArQule Substanzbibliotheken hergestellt werden (Schema 8)^[92, 93].

Durch Knoevenagel-Kondensation der Oxazolone **25** mit Aldehyden **26** wurden die entsprechenden ungesättigten Verbindungen **27** erhalten, die bei geschickter Auswahl der Substituenten beispielsweise durch Michael-Additionen weiter funktionalisiert werden können (Schema 8, A). Ebenso glatt verliefen die Umsetzungen der Oxazolone **28** mit den Nucleophilen **29** zu den entsprechenden Ringöffnungsprodukten **30** (Schema 8, B)^[92]. Ein weiteres Syntheseziel waren die Aminimide **34**, die wegen ihrer höheren Hydrolysesestabilität und der besseren Wasserlöslichkeit als Peptidmimetica eingesetzt werden könnten^[94] (Schema 8, C). Ihre Synthese gelingt durch eine Drei-Komponenten-Reaktion von Ester **31**, Hydrazin **32** und Epoxid **33**. Bisher wurde mit diesen Reaktionen unter anderem eine Aminimidbibliothek des Typs **35** aus 5000 Verbindungen sowie eine Bibliothek des Typs **36** aus 8000 Verbindungen synthetisiert (Abb. 13).



Schema 8. Reaktionstypen, die bei der Firma ArQule zur Herstellung von Substanzbibliotheken Anwendung finden [92–94]. A: Knoevenagel-Kondensation von Oxazolonen mit Aldehyden; B: Reaktion von Oxazolonen mit Nucleophilen (Nu) unter Ringöffnung; C: Synthese von Aminimiden.



Abb. 13. Strukturtypen von Einzelsubstanzbibliotheken, die bei der Firma ArQule hergestellt wurden [92, 93].

Auch die Mannich-Reaktion wurde zur Bibliothekssynthese in Lösung herangezogen. Aus Formaldehyd, Phenolen und sekundären Aminen wurde eine Bibliothek aus 9000 Aminophenolen hergestellt^[95]. In allen drei Fällen handelte es sich jeweils um Einzelverbindungen, die im 20-mg-Maßstab mit einer Reinheit von > 80 % hergestellt wurden. Beispiele für Synthesen kleinerer Bibliotheken mit jeweils 16 Einzelsubstanzen sind beschrieben^[96]. Allerdings wurden sowohl die Synthese der Aminimide als auch die Mannich-Reaktion von den Forschern bei der Firma ArQule mittlerweile auf die feste Phase übertragen. Als Vorteil wurde die damit erreichbare höhere Zuverlässigkeit der Reaktionen bezeichnet. Zudem wurde bei Durchführung der Reaktionen an der Festphase festgestellt, daß im Vergleich zur Synthese in Lösung leichter einheitliche Reaktionsbedingungen für viele unterschiedliche Reaktanten ermittelt werden konnten^[97].

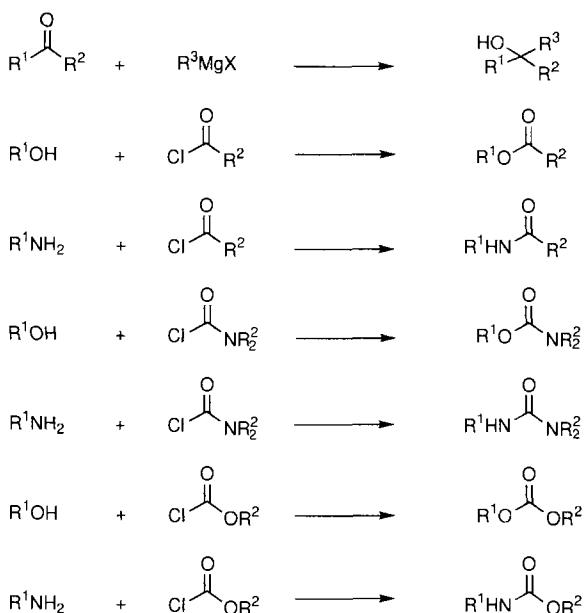
Deutlich breiter wird die Auswahl an zur Verfügung stehenden Reaktionen, wenn einfache Aufarbeitungsschritte in Kauf genommen werden. So setzen die Forscher bei Panlabs^[98] Reagenzien auch im Überschuß ein und deaktivieren nach der Reaktion das überschüssige Reagens, bevor sie eine extractive Aufarbeitung anschließen. Dennoch müssen auch diese Reaktionen möglichst quantitativ ablaufen. Einige der Reaktionen, die unter diesen Gesichtspunkten von Peterson und Mitarbeitern für den Einsatz in der kombinatorischen Synthese untersucht wurden, sind in Abbildung 14 zusammengefaßt.

Der grundsätzliche Unterschied zu den bisher in diesem Abschnitt behandelten Arbeiten liegt darin, daß hier nur zwei Bausteine in das zu synthetisierende Molekül eingehen. Zudem muß darauf hingewiesen werden, daß es sich bei den hier hergestellten Verbindungen um Rohprodukte und nicht um Reinsubstan-

Substrate	Reagentien	Produktklassen
ROH	RCOCl	Aldole, Alkohole, Amide,
RSH	ROCOCl	Amine, (Thio-)Carbamate,
RNH ₂	R ₂ NCOCl	(Thio-)Carbonate, (Thio-)
RCONH ₂	RSO ₂ Cl	Ester, (Thio-)Ether,
RHNNH ₂	RCH ₂ X	Thiosulfate, Urethane,
RCOR	RCN	Harnstoffe, Hydrazone,
RMgX	RCOOH	Ketone, Sulfonamide,
	RCHO	Sulfone
	RCOR	

Abb. 14. Tabellarische Auflistung der Ausgangsverbindungen, Reagentien und Produktklassen, die bei der Firma Panlabs zur Synthese von Einzelsubstanzbibliotheken ausgewählt wurden [98].

zen handelt. Zur Überprüfung der Reinheit der Verbindungen wurden daher sieben Reaktionen ausgewählt und Reaktionsbedingungen für ein möglichst breites Substratspektrum optimiert. Anschließend wurden mit diesen sieben Reaktionen aus 40 Substraten und 5 Reagentien 200 Reaktionsprodukte hergestellt, von denen etwa die Hälfte massenspektrometrisch analysiert wurde (Schema 9). Dabei zeigte sich, daß bei über 92 % der

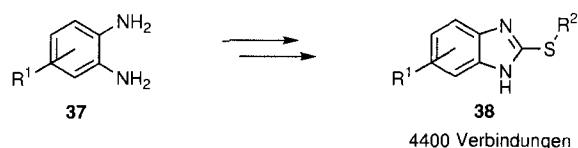


Schema 9. Von der Firma Panlabs in einer Validierungsstudie angewandte Reaktionen zur Synthese von Substanzbibliotheken. Durch diese sieben aufgeführten Reaktionen wurde durch Parallelsynthese eine Bibliothek aus 200 Reaktionsprodukten hergestellt [98].

untersuchten Proben das gewünschte Molekülion detektiert werden konnte. Nach Firmenangaben wurden 1995 annähernd 50 000 Verbindungen auf diesem Weg hergestellt.

Um die Vielfalt der Produkte zu erweitern, wurden kürzlich von Panlabs-Wissenschaftlern auch mehrere zweistufige Reaktionssequenzen zur parallelen Herstellung von Einzelverbindungen vorgestellt (z. B. Öffnung cyclischer Anhydride mit Aminen und anschließende Überführung in das unsymmetrische Bis-amid)^[99]. Die seit kurzem begonnene Zusammenarbeit der Firmen Panlabs und Tripos hat das Ziel, die Diversität der auf diesem Weg zugänglichen Bibliotheken zu optimieren.

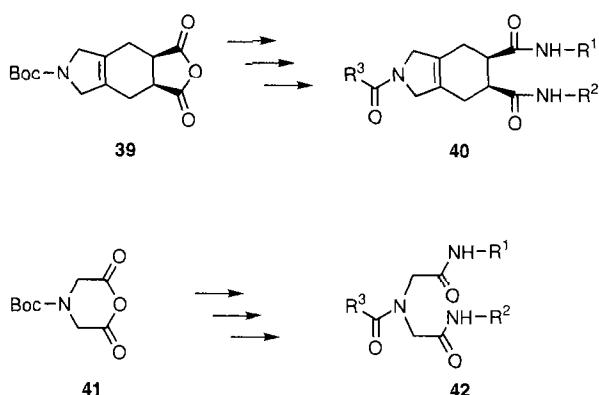
Ebenfalls durch eine zweistufige Reaktionssequenz erhielt Dhanoa von der Firma Alanex eine Bibliothek aus 4400 Benz-



Schema 10. Durch eine zweistufige Reaktionssequenz wurde aus *o*-Aminoanilinen eine Bibliothek aus 4400 Benzimidazolen hergestellt [100].

imidazolderivaten **38**, die als Einzelverbindungen synthetisiert wurden^[100] (Schema 10). Dabei kam ein von Alanex entwickelter Syntheseautomat zum Einsatz.

Als eine Bibliothek mit einem hohen Grad an Diversität stellte die Firma CombiChem eine Substanzbibliothek vor, die 10 000 konformativ flexible Verbindungen umfaßt. Sie wird von CombiChem als „Universal Library“ bezeichnet. Die Synthese einer Gruppe dieser Verbindungen wurde kürzlich von Tarby (CombiChem) und Boger präsentiert^[101]. Sie setzten die Template **39** und **41** in drei Derivatisierungsschritten zu den Triamiden **40** und **42** um (Schema 11). Die Aufarbeitung beschränkt

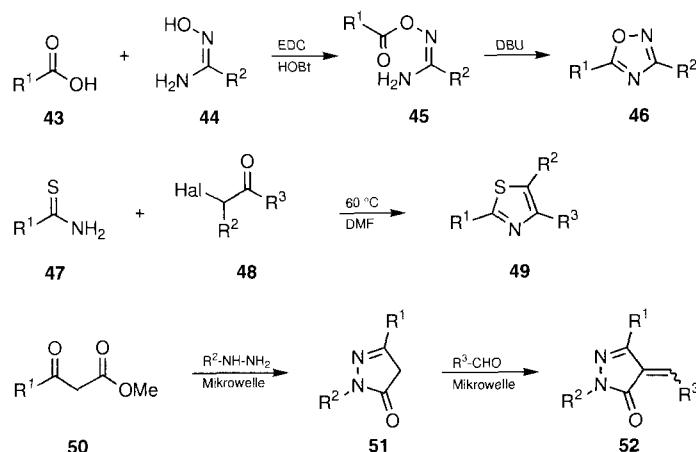


Schema 11. Synthese substituierter Triamide (**40**, **42**) durch sukzessive Derivatisierung von Templayen (**39**, **41**) [101].

sich jeweils auf saure und basische Waschoperationen. Obwohl die Ausbeuten zwischen 3 und 89 % (**40**) bzw. 16 und 99 % (**42**) schwanken, werden die Produkte in Reinheiten > 85 bzw. > 90 % erhalten. Die bisher synthetisierten Bibliotheken bestehen aus **39** (**40**) bzw. 125 Verbindungen (**42**).

Bibliotheken fünfgliedriger Heterocyclen (**46**, **49**, **52**) wurden kürzlich von Merritt (Glaxo) vorgestellt^[73]. Diese wurden ebenfalls über ein- bis zweistufige Synthesen in Lösung als Einzelsubstanzen hergestellt (Schema 12).

Eine Kombination von Synthese in Lösung und Festphasensynthese bildet die bereits vorgestellte Strategie von Armstrong^[41, 90], der das Produkt einer Ugi-Reaktion im Verlauf der weiteren Umsetzung an einen polymeren Träger bindet („resin capture“). Ein weiteres Beispiel für eine solche Kombination aus Synthesen in flüssiger und an fester Phase stellte Suto (Signal Pharmaceuticals) vor^[42]. Dabei wird die Reaktion in Lösung mit einem Überschuß an Reagens (beispielsweise Säurechlorid) durchgeführt und das überschüssige Reagens durch Zugabe eines entsprechend funktionalisierten Harzes (beispielsweise ein aminomethyliertes Harz) abgefangen („reverse use of resin“). Bei geschickter Planung der Synthese können so auch Nebenprodukte (beispielsweise durch Hydrolyse gebildete freie Säure) abgetrennt werden.

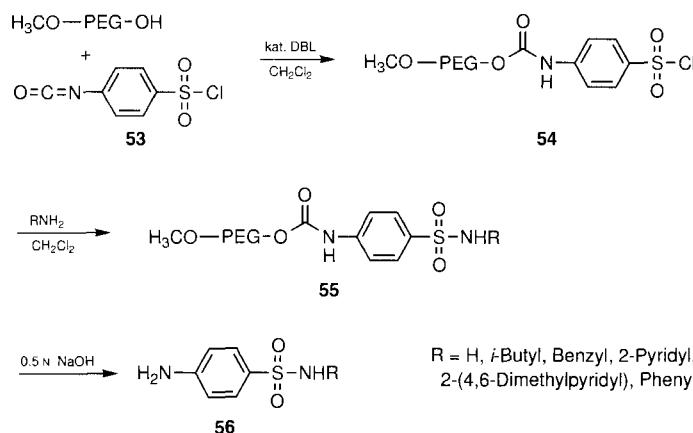


Schema 12. Kombinatorische Synthese von Oxadiazolen (**46**), Thiazolen (**49**) und Pyrazolonen (**52**) in Lösung [73].

3.2.3. Synthese an löslichen Polymeren

Bei den bisher beschriebenen Synthesen kombinatorischer Substanzbibliotheken wurde jeweils die Strategie der Synthese in Lösung gewählt. Damit wurden einige Probleme der Festphasensynthese umgangen, doch mußte gleichzeitig auch auf deren Vorteile verzichtet werden. Daher wendeten Janda et al.^[102] eine bereits aus den Arbeiten von Bayer und Mutter^[103] bekannte Strategie an, die die Vorteile der Synthese in flüssiger Phase mit denen der Festphasensynthese kombinieren soll. Sie setzten Polyethylenglycol (PEG) als polymeren Träger ein. Damit stand ihnen ein in zahlreichen Lösungsmitteln lösliches Polymer zur Verfügung, das bei Bedarf durch Zugabe großer Mengen Diethylether ausgefällt werden konnte. Auch wenn die Reaktivitäten von freien zu PEG-gebundenen Substraten sich in Einzelfällen unterscheiden^[104], so können doch vielfach die bei der Synthese in Lösung erarbeiteten Reaktionsbedingungen angewendet werden. Somit kann die teilweise aufwendige Ausarbeitung einer auf die Bedingungen der Festphase abgestimmten Synthese entfallen. Die Reaktionsgemische können durch Ausfällen und Festphasenextraktion des PEG-Derivates gereinigt werden, wobei die guten Kristallisationseigenschaften der PEG-Derivate von Vorteil sind.

Zum Aufbau einer exemplarischen, sechs Einzelverbindungen umfassenden Arylsulfonamidbibliothek (Schema 13), wurde



Schema 13. Synthese von Sulfonamiden an Polyethylenglycol (PEG, $M_r = 5000$) als löslichem polymeren Träger [102].

das Isocyanat **53** mit PEG-Monomethylether verknüpft. Anschließend konnte das Sulfonsäurechlorid **54** mit einem Amin zum Sulfonamid **55** umgesetzt werden. Durch Hydrolyse der Carbamat-Funktionalität mit 0.5M Natronlauge wurde dann das Anilinderivat **56** freigesetzt.

In der Peptidsynthese konnte sich die Synthese an löslichen Polymeren gegen die Festphasensynthese nicht durchsetzen, es bleibt abzuwarten, ob dies – auch in Anbetracht der Automatisierungsprobleme – bei der kombinatorischen Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen der Fall sein wird.

4. Kombinatorische Synthese an fester Phase

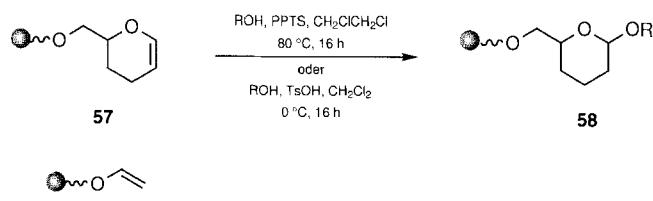
4.1. Linker für die organische Festphasensynthese

Bei der organischen Festphasensynthese sind die aufzubauenden Moleküle während der Synthese über einen Linker an einen polymeren Träger gebunden (siehe Abb. 8). Dieser Linker bestimmt maßgeblich die Bedingungen, unter denen das Produkt abgelöst wird, und damit die Reaktionsbedingungen, die während der Synthese zulässig sind. In einem jüngst in dieser Zeitschrift publizierten Übersichtsartikel wird auf diese Fragen näher eingegangen^[26].

Das in der kombinatorischen Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen fast ausschließlich verwendete Trägermaterial ist mit 1–2% Divinylbenzol quervernetztes Polystyrol, wie es auch in der Peptidsynthese eingesetzt wird. Auch die bisher am häufigsten benutzten Linker stammen aus der Peptidsynthese, was zur Folge hat, daß die Reaktanten fast immer über eine Ester- oder Amidbindung mit dem Träger verknüpft sind. Die Syntheseprodukte werden in der Regel unter mehr oder weniger stark sauren Bedingungen vom Harz abgespalten und weisen dann an der ehemaligen Verknüpfungsstelle zum Träger eine Säure- oder Amidfunktion auf, die nicht immer erwünscht ist. Unter stark sauren Bedingungen ablaufende Reaktionen sind also nicht realisierbar, umgekehrt müssen auch die Syntheseprodukte unter eben den sauren Abspaltungsbedingungen stabil sein. Diese Forderung nach Kompatibilität des Linkers mit den Reaktionsbedingungen und der Stabilität der Produkte schließt aus, daß es jemals einen in allen Fällen verwendbaren „Universallinker“ geben wird. Es ist aber zu erwarten, daß in Zukunft ein Repertoire von Linkern zur Verfügung steht, aus dem für jede Synthesesequenz der passende ausgewählt werden kann. Erste Schritte in diese Richtung sind im folgenden beschrieben.

Thompson und Ellman entwickelten den neuartigen Linker **57** auf Basis der THP-Schutzgruppe, der sich gut für die Immobilisierung von Alkoholen eignet^[105]. Der Alkohol wird unter üblichen Bedingungen angebunden und am günstigsten mit 95proz. wäßriger Trifluoressigsäure abgespalten (Schema 14). Ein Linker mit ähnlicher Struktur, aber wegen geringerer sterischer Hinderung reaktiver ist der von Wang vorgestellte polymergebundene Vinylether **59**^[106] (Schema 14).

Die nachfolgend beschriebenen Linker **60–65**^[107–111] (Abb. 15, Schema 15) eignen sich für die Verknüpfung von Aminen mit dem Träger. **60**, **61**^[107] und **62**^[108] leiten sich von der Benzyloxycarbonylschutzgruppe ab. Die Produkte werden von der festen Phase mit Trifluoressigsäure abgespalten. Bei **64**^[109]



Schema 14. Der THP-Linker **57** von Ellman et al. [105] und der von Wang [106] vorgeschlagene polymergebundene Vinylether **59** ermöglichen das direkte Verknüpfen von Alkoholen mit dem Träger.

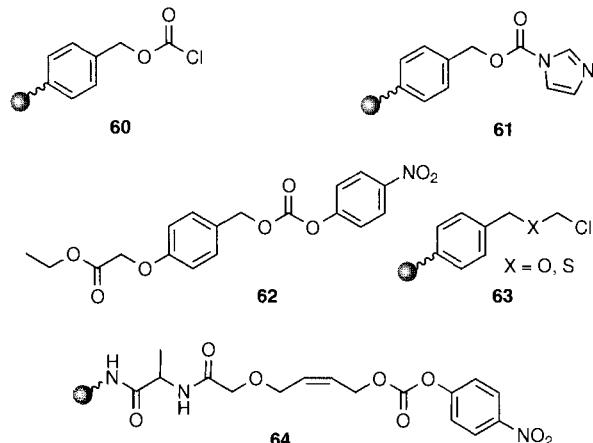
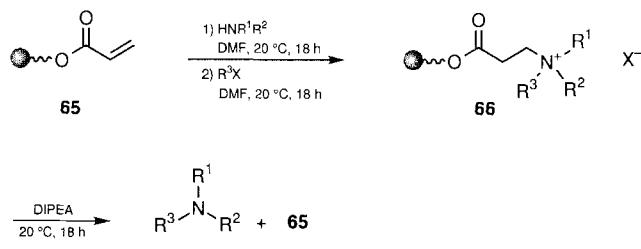


Abb. 15. Linker zur Immobilisierung von Aminen. **60**, **61** [107] und **62** [108] leiten sich von der Benzylloxycarbonylgruppe ab und sind TFA-labil. Aus **62** wird zunächst in Lösung das Amin-Linkerkonjugat hergestellt, das nach Verseifung des Ethylesters an Aminomethylharz gekuppelt wird. Der Linker **63** eignet sich auch zur Verknüpfung von Carbonsäuren oder (Thio)phenolen mit dem Träger [111]. Der Linker **64** [109] basiert auf der Alloc-Schutzgruppe, die Spaltung gelingt leicht palladiumkatalysiert.

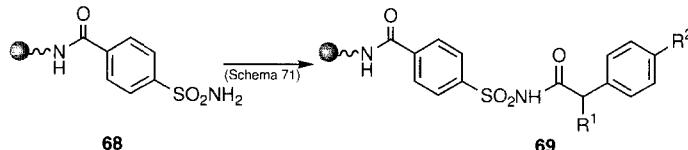


Schema 15. Amine addieren in einer Michael-Reaktion an den polymergebundenen Acrylester **65**. Nach Durchführung der Festphasensynthese werden die Produkte **67** durch Hofmann-Eliminierung abgespalten, wobei **65** zurückgehalten wird [110].

wird die Spaltung palladiumkatalysiert durchgeführt, und im Falle von **65** [110] wird nach Quaternierung das tertiäre Amin **67** unter milden Bedingungen durch Hofmann-Eliminierung freigesetzt, wobei das polymergebundene Acrylat **65** regeneriert wird (Schema 15).

Über den von SmithKline Beecham vorgestellten Linker **63** [111] (Abb. 15) lassen sich auch Nucleophile wie (Thio)-Phenole und Carbonsäuren immobilisieren. Die Abspaltung ist beispielsweise gut mit 25% Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 möglich.

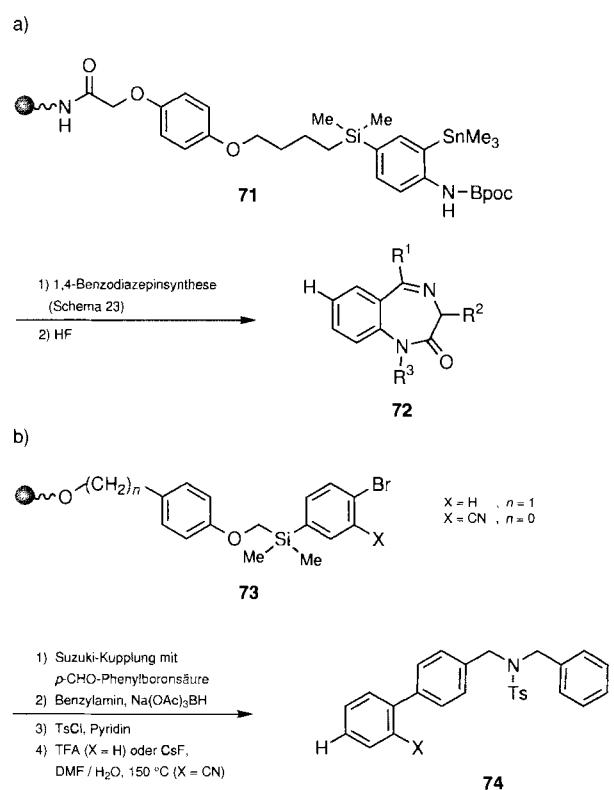
Besonders vielversprechend für die organische Chemie an fester Phase erscheinen auf dem „Safety-Catch“-Prinzip basierende Linker, da sie im nichtaktivierten Zustand mit vielen Reaktionsbedingungen kompatibel sind. Backes und Ellman [112] verwendeten den zuerst von Kenner [113] beschriebenen Acylsulfonamid-Linker **68** bei der Synthese von Phenylsäurederi-



Schema 16. Kenners „Safety-Catch“-Linker **68** [113] wurde von Ellman et al. bei der Synthese von Phenylsäuren **70** verwendet [112, 114, 115].

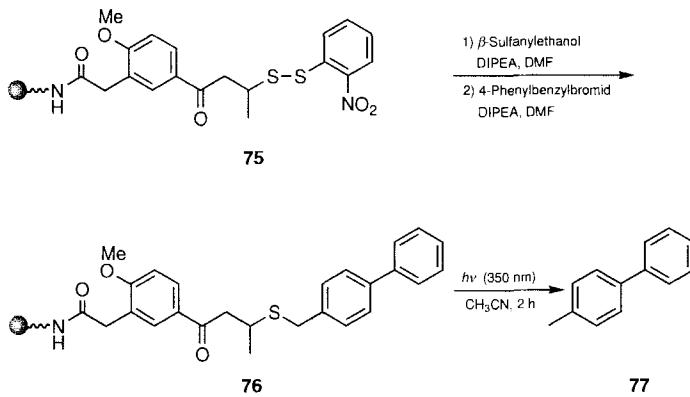
vaten **70** (Schema 16 und 71). Die Aktivierung erfolgt durch Methylierung des Sulfonamids, das entstandene, nun nicht mehr acide sekundäre Sulfonamid lässt sich unter milden Bedingungen nucleophil spalten. Aniline sind allerdings nicht nucleophil genug, um eine Spaltung herbeizuführen. Dies gelingt erst nach Aktivierung der Sulfonamidbindung durch Alkylierung mit Brom- oder Iodacetonitril [114, 115].

Wünschenswert sind Linker, bei deren Spaltung keine funktionelle Gruppe im Zielprodukt der kombinatorischen Synthese zurückbleibt. Gleichzeitig sollten die Spaltreagentien (wie in der Peptidsynthese) vorzugsweise flüchtig oder anders leicht abtrennbar sein, da im Regelfall keine komplizierte oder schwierig zu automatisierende Aufarbeitung erwünscht ist. Diese Forderungen erfüllen die unabhängig voneinander von Ellman et al. [116] sowie Veber et al. [117] entwickelten chemisch sehr ähnlichen Silyllinker **71** und **73** (Schema 17). Diese Linker erfordern



Schema 17. Die Arylsilyllinker **71** von Ellman et al. [116] (a) und **73** von Veber et al. [117] (b), die nach der Spaltung keine funktionelle Gruppe im Produkt zurücklassen.

allerdings einen erhöhten Syntheseaufwand, da der erste Reaktionsbaustein nicht einfach an den schon trägegebundenen Linker angeknüpft werden kann. Die Linker-Edukt-Konjugate werden zunächst in Lösung aufgebaut und dann erst mit der Festphase verknüpft. Diese recht aufwendige Synthese muß für jede eingesetzte Ausgangsverbindung erneut durchgeführt werden. Beide Silyllinker werden mit Trifluoressigsäure oder Fluorid gespalten und hinterlassen ebenso wie der von Sucholeiki entwickelte photochemisch spaltbare NpSSM pact-Linker **75**^[118] (Schema 18) nach der Spaltung keine funktionelle Gruppe in der Zielverbindung.



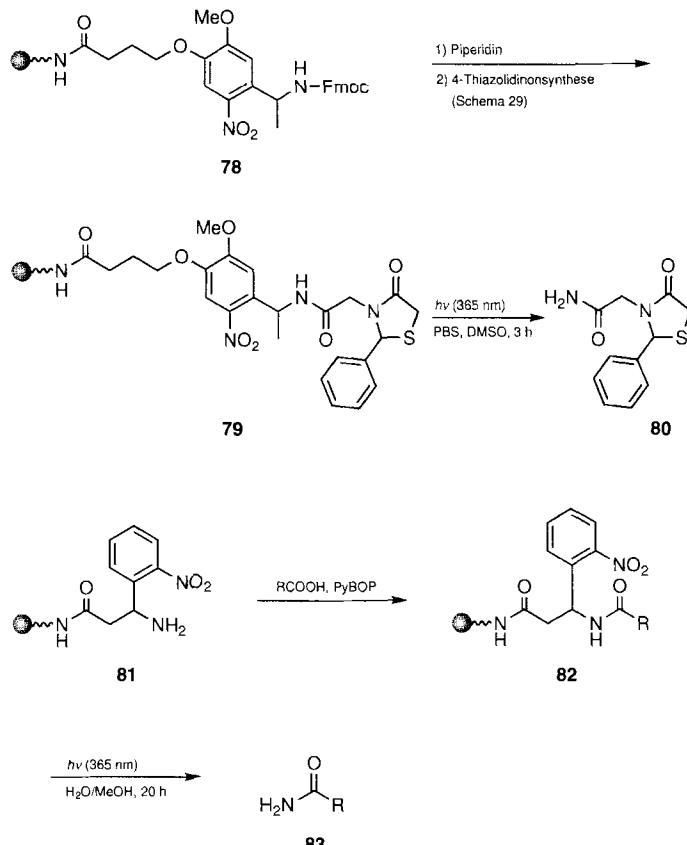
Schema 18. Der photochemisch spaltbare NpSSM pact-Linker **75** nach Sucholeiki et al. [118], der bei der Synthese von Biaryltempalaten eingesetzt wurde (siehe Schema 73).

Ebenfalls photochemisch lassen sich die von Holmes et al.^[119] **78** sowie von Geysen et al.^[161] **81** beschriebenen Linkermoleküle spalten (Schema 19).

Selektiv spaltbare Linker ermöglichen es, nach der Synthese nicht die gesamte an einen Harzpartikel gebundene Substanzmenge auf einmal, sondern definiert in Aliquoten abzulösen. Dies ist im Zusammenhang mit der Aufklärung der Struktur biologisch aktiver Verbindungen in Mischungen, besonders solcher in kodierten Bibliotheken, interessant (siehe Abschnitt 5.5). Bisher bekannte selektiv spaltbare Linker sind nur unter Peptidsynthesebedingungen verwendbar. Lebl et al.^[120] beschrieben Linkersysteme wie **84** (Schema 20). Aktivierung durch saure Abspaltung der Boc-Gruppe und anschließende Dioxopiperazinbildung unter Neutralbedingungen führen zur Freisetzung des ersten, nucleophile Esterspaltung zu der des zweiten Aliquots, in beiden Fällen in Form des 3-Hydroxypropylamids **87**.

Bradley et al.^[121] berichteten über den multiplen Linker **89**, der durch Derivatisierung von Aminomethylharz mit äquimolaren Mengen an unterschiedlich säurelabilen Linkern erhalten wurde (Abb. 16; R = H). Nach der Synthese (R = Peptid) ließen sich zwei Drittel der Substanz nacheinander mit 1- bzw. 95proz. Trifluoressigsäure ablösen, das letzte Drittel bleibt unter diesen Bedingungen am Harz.

Die Entwicklung selektiv spaltbarer Linker mit breiter Anwendbarkeit in der organischen Festphasensynthese ist sehr schwierig, da die gewünschte Selektivität bei der Abspaltung von Aliquoten mit der ohnehin geforderten Orthogonalität



Schema 19. Die photolablen Linker **78** [119] und **81** [61].

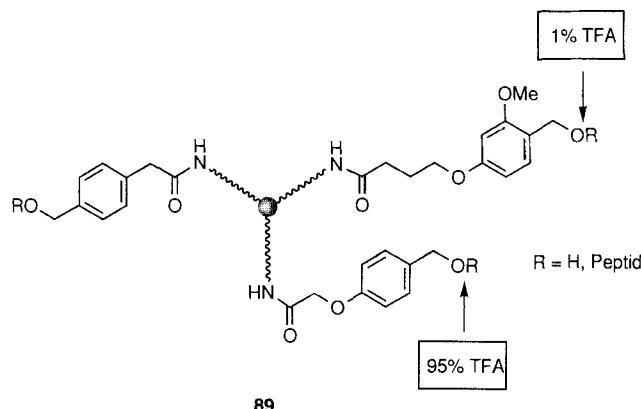
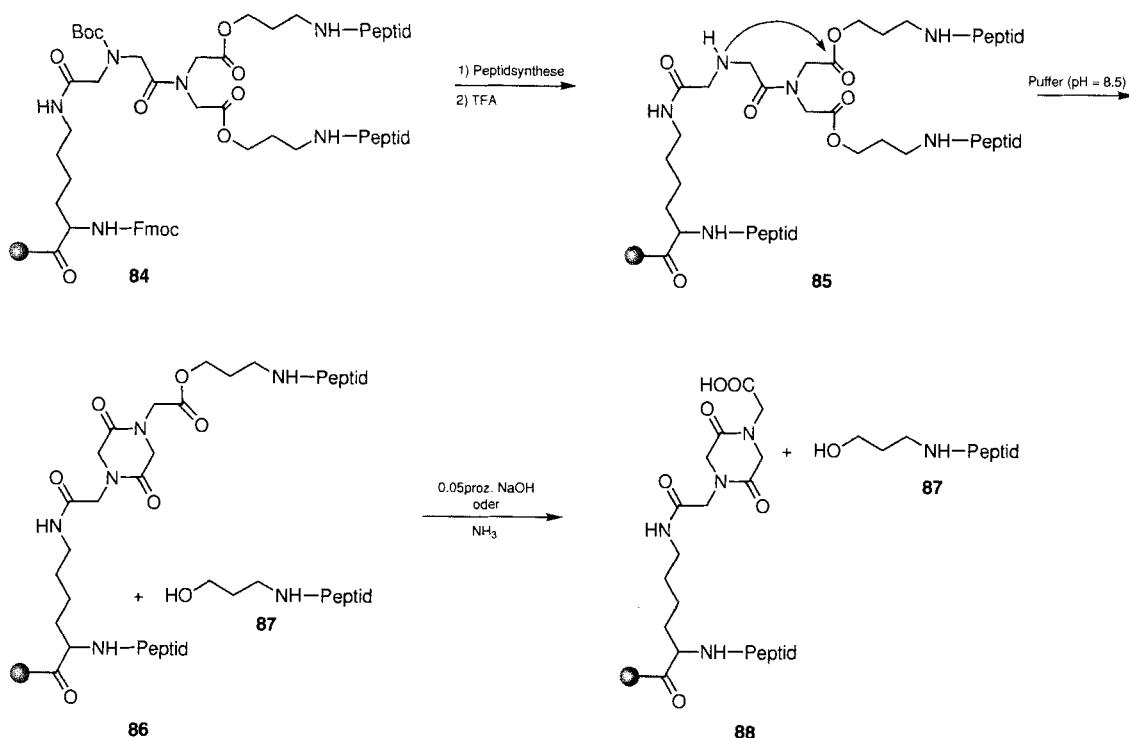


Abb. 16. Der selektiv spaltbare Linker **89** [121].

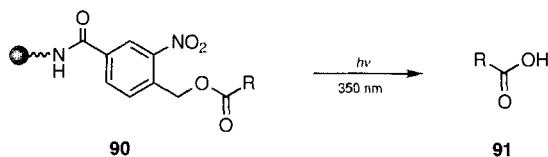
der Abspaltungs- und Synthesebedingungen in Einklang zu bringen ist.

Eine chemisch wesentlich einfachere Lösung realisierten Baldwin et al.^[122] von der Firma Pharmaceopia. Sie verwendeten einen aus der Peptidchemie bekannten, photochemisch spaltbaren *o*-Nitrobenzyllinker^[123] **90** und erreichten die aliquotierte Abspaltung durch Variation der Bestrahlungszeit (Schema 21).

Außer den hier aufgeführten wurden auch spezielle, auf ihre Verwendung in bestimmten Synthesesequenzen zugeschnittene Linker beschrieben, die im folgenden zusammen mit den jeweiligen Synthesen aufgeführt werden.



Schema 20. Der bei Selectide entwickelte, in mehreren Stufen spaltbare Linker 84 [120].



Schema 21. Der bei Pharmacopeia zum aliquotierten Abspalten der Produkte verwendete photolabile Linker 90 [122].

4.2. Unter Ringschluß verlaufende Synthesen

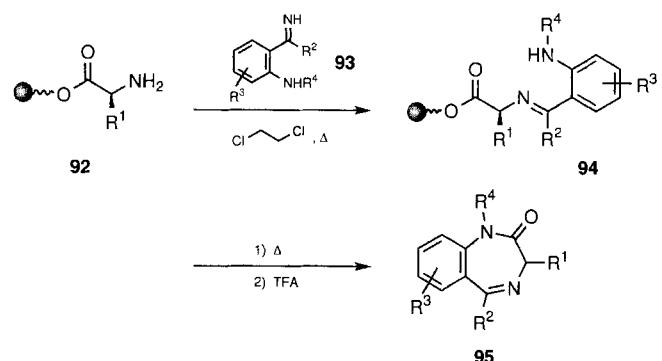
4.2.1. Heterocyclen

Da Verbindungen mit biologischer Aktivität häufig von heterocyclischen Molekülstrukturen abgeleitet sind, ist es nicht verwunderlich, daß auch bei der kombinatorischen Synthese auf diese Strukturklasse das Hauptaugenmerk gerichtet ist und Festphasensynthesen von Heterocyclen wie Pilze aus dem Boden schießen. Vor allem kleine Heterocyclen fungieren als rigide, hochfunktionalisierte Molekülgerüste.

4.2.1.1. Benzodiazepine und Derivate

Der Grundstein für die Festphasensynthese von Bibliotheken aus nichtoligomeren Verbindungen wurde 1992 mit den 1,4-Benzodiazepinsynthesen von Ellman^[124–126] und DeWitt et al.^[127] (Parke-Davis) gelegt. Diese bedeutende Klasse heterocyclischer Pharmakophorgrundkörper eignet sich hervorragend für eine kombinatorische Synthese, da am zentralen, polymergebundenen Synthesebaustein in zwei bis drei Schritten das 1,4-Benzodiazepingerüst aufgebaut werden kann. Die Benzodiazepinsynthese von DeWitt et al. basiert auf einer bereits 1974 von Camps et al.^[128] entwickelten Syntheseroute, in der festphasengebundene Aminosäuren 92 mit zuvor in Lösung synthetisierten 2-Aminobenzophenonen (oder deren Iminen 93) umgesetzt und

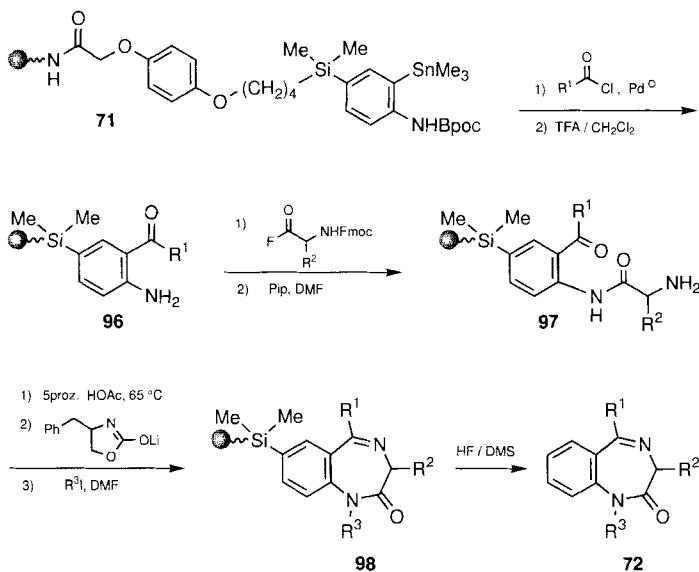
in einem Folgeschritt cyclisiert werden^[129, 130] (Schema 22). Die nur beschränkt zur Verfügung stehenden 2-Aminobenzophenone limitieren hierbei die Diversität der Zielverbindungen 95.



Schema 22. Festphasensynthese von 1,4-Benzodiazepinen 95 durch Umsetzung harzgebundener Aminosäuren 92 mit Iminen 93 und anschließende Cyclisierung [127, 129, 130].

Bei der Firma Parke-Davis wird die DIVERSOMER-Technik verwendet^[130–132], um in einer weitgehend automatisierten parallelen Synthese Einzelsubstanzen herzustellen. Hierfür wird eine Apparatur verwendet, die mit Fritten versehene Glasrohre als Reaktionsgefäß aufweist. Jedes dieser Gefäß enthält ca. 100 mg Harz, an das über eine Ankergruppe die jeweiligen Fmoc-Aminosäuren gebunden sind. Die Reaktionszeiten wurden nach vorherigen Validierungsexperimenten so gewählt, daß die Umsetzung mit den unreaktivsten Benzophenoniminen und die anschließende Cyclisierung gelang, wobei gleichzeitig die Zersetzung der von Tryptophan abgeleiteten Benzodiazepine weitgehend zurückgedrängt wurde. Nach der Reaktion wurden 40 Benzodiazepine in 9–63% Ausbeuten bei durchschnittlichen Reinheiten >60% (¹H-NMR) erhalten.

Wesentlich flexibler als die frühen Festphasen-Benzodiazepinsynthesen^[125–129] ist die neue Synthese von Ellman et al.^[23, 133–135], in der bereits die 2-Aminoarylketone **96** an der Festphase durch Stille-Kupplung von geschützten 2-Aminoarylstananen **71** mit Säurechloriden aufgebaut werden. Diese Route eröffnet einen eleganten Zugang zu hunderten unterschiedlicher 2-Aminoarylketone **96**, da über 500 Säurechloride kommerziell erhältlich sind. Durch Acylierung mit Fmoc-geschützten α -Aminosäurefluoriden, Entschützen und säurekatalysierte Cyclisierung werden 1,4-Benzodiazepine **72** erhalten, die sich durch N-Amid-Alkylierung weiter funktionalisieren lassen (Schema 23).

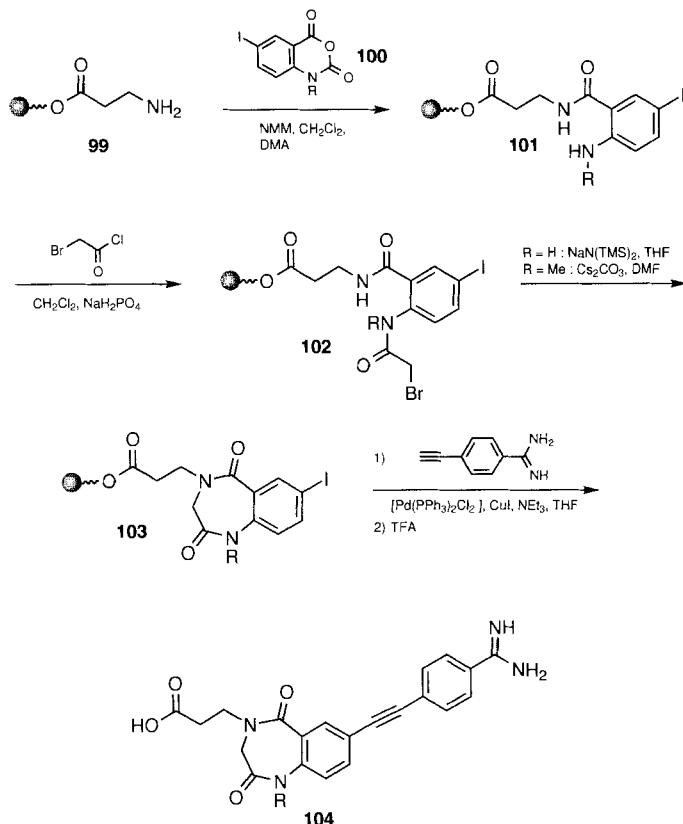


Schema 23. 1,4-Benzodiazepinsynthese an der Festphase unter Verwendung der Stille-Kupplung zum Aufbau von 2-Aminoarylketonen **96** [133–136] unter Einsatz des neuartigen Silyllinkers **71** [116].

Die 2-Aminoarylstanane **71** wurden zunächst über einen 4-(Hydroxymethyl)phenoxyessigsäureester-Linker an den Träger gebunden, von dem die hydroxysubstituierten Benzophenone nach der Synthese in hoher Reinheit mit Trifluoressigsäure abgespalten werden konnten. Dieser Linker wurde kürzlich durch einen Silylanker modifiziert, der nach HF-Spaltung lediglich ein Proton an der Ankerstelle und keine, im biologischen Test eventuell störende funktionelle Gruppe im Molekül zurücklässt^[114, 116]. Umfangreiche Bibliotheken von > 11 000 Verbindungen^[136] wurden an Pins^[6] synthetisiert und unter anderem auf Tyrosinkinase-Hemmung und Bindung an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren untersucht.

Über eine weitere Benzodiazepinsynthese, in der ebenfalls die Benzophenone durch Halogen-Metall-Austausch und Umsetzung mit Benzoylchloriden an der Festphase aufgebaut wurden, berichteten Cherala et al. (SmithKline Beecham)^[137].

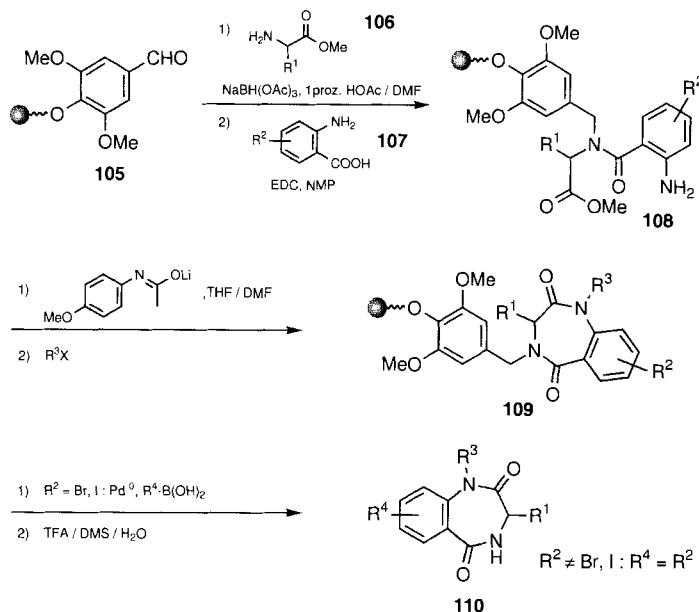
Die erfolgreichen 1,4-Benzodiazepinsynthesen stimulierten sicherlich die im letzten Jahr veröffentlichten Festphasensynthesen zu den eng verwandten 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen, von denen man sich Bibliotheken mit wertvollen Leitstrukturen erhofft^[138]. Auf der Suche nach Fibrinogen-GPIIb/IIIa-Bindungsinhibitoren wurde von Phelan et al. (Genentech) eine vierstufige Synthese zu den 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen **104** entwickelt^[139] (Schema 24). Mit β -Alanin beladenes Wang-



Schema 24. Festphasensynthese von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen **104**. Basische Seitenketten werden durch eine palladiumkatalysierte Alkin-Kupplung eingebaut [139].

Harz^[140] **99** wurde mit einem Iodisatosäureanhydrid **100** ins Benzamid **101** überführt, das nach Acylierung mit Bromessigsäurechlorid und nachfolgender Cyclisierung das Benzodiazepindion **103** lieferte. Anschließend konnten durch palladiumkatalysierte Kupplungen^[141] unterschiedliche basische, Stickstoff-haltige Seitenketten in die C-7-Position eingeführt werden. Die Produkte wurden mit Trifluoressigsäure vom Harz gespalten und durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt. Die Gesamtausbeuten über alle Stufen lagen bei ca. 15 %. Über Bibliotheksgrößen und etwaige Treffer im Screening ist nichts bekannt. Wie bei vielen anderen Berichten über Festphasensynthesen und Substanzbibliotheken wird auch in dieser Veröffentlichung die Anwendungsbreite der Methode nicht diskutiert. Die Antwort auf die Frage, welche Kombinationen von Reaktionsbausteinen zuverlässig eingesetzt werden können, bleibt meist das Geheimnis der Autoren.

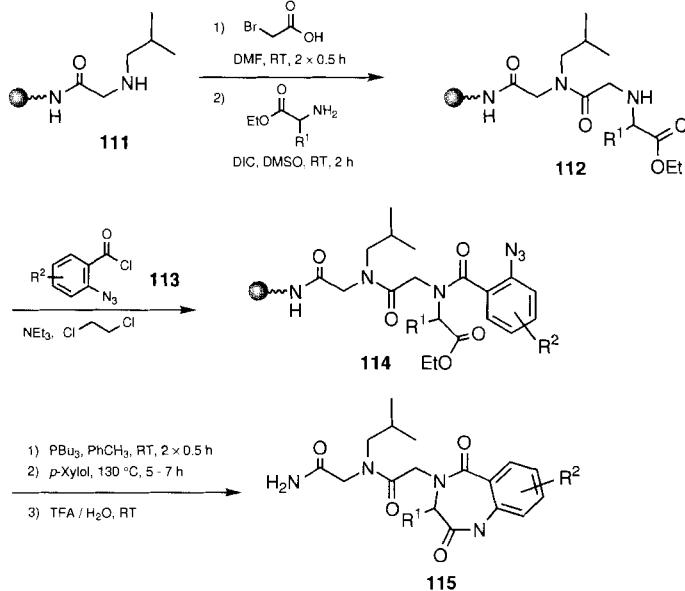
In der Benzodiazepindionsynthese von Ellman et al.^[22, 23, 142] können die Anthranilsäuren **107** in ihrer kommerziell erhältlichen Form eingesetzt werden, da hier wegen der ausgefeilten Reaktionsbedingungen keine Schutzgruppen verwendet werden müssen (Schema 25). Die α -Aminosäureester **106** werden durch reduktive Alkylierung an mit Dimethoxybenzaldehyd funktionaliertes Merrifield-Harz^[81] **105** geknüpft. Acylierung des sekundären Amins mit Anthranilsäuren liefert das tertiäre Amid **108**, das mit Lithiumacetanilid in einem Schritt cyclisiert und nachfolgend alkaliert wird. Eine weitere Funktionalisierung wird auch hier durch eine palladiumkatalysierte Suzuki-Kupplung erreicht. Während in den Benzodiazepinsynthesen die Variationsmöglichkeiten bezüglich der Arensubstituenten (R^3 in



Schema 25. Benzodiazepindionsynthese an der Festphase: Reduktive Aminierung des festphasengebundenen Benzaldehydklinkers **105** mit Aminosäureestern **106**, gefolgt von Acylierung mit Anthranilsäuren **107** sowie Cyclisierung und Alkylierung liefert die Benzodiazepine **109**. Die weitere Derivatisierung zu **110** wird durch eine palladiumkatalisierte Suzuki-Reaktion erreicht [142].

Schema 22) beschränkt sind, können hier über 40 Anthranilsäuren in ungeschützter Form eingesetzt werden. Eine Racemisierung tritt weder während der Acylierung noch bei der Cyclisierung auf. Die Ausbeuten an den Produkten **110** liegen nach säulenchromatographischer Reinigung bei 60–90 %.

Eine weitere 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionsynthese wurde von Goff und Zuckermann^[143] (Chiron) beschrieben, die mit der Benzodiazepindioneinheit einen höheren Grad an Diversität und Rigidität in ihre Peptidoide^[144] einführen (Schema 26). Nach bewährter Methode wird zunächst der Peptoidteil **112** aufge-

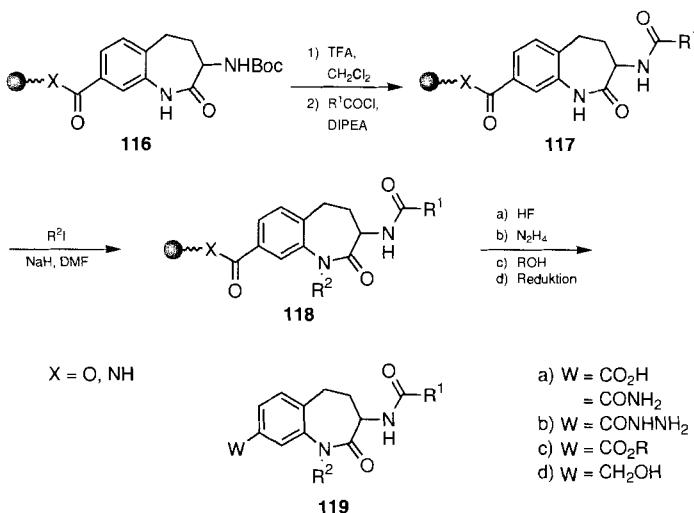


Schema 26. Benzodiazepindionsynthese nach Goff und Zuckermann [143] durch Acylierung der Peptoideinheit **112** [144, 145] mit *o*-Azidobenzoesäurechlorid **113** und anschließende Aza-Wittig-Reaktion [146].

baut^[145] und durch Acylierung mit einer *o*-Azidobenzoesäure **113** der Weg für eine intramolekulare Aza-Wittig-Reaktion bereitet. Zunächst werden mit Tributylphosphan die Iminophosphorane gebildet, die bei 130 °C zu den entsprechenden Benzodiazepindionen **115** cyclisieren. Die Substituenten am Aren bieten noch Möglichkeiten für eine weitere Derivatisierung. Beispielsweise wurde hier ein Benzodiazepindion mit Triflatsubstituent aufgebaut, der als Abgangsgruppe in einer palladiumkatalysierten Festphasenreaktion genutzt werden konnte^[146]. Die Produkte wurden nach dem Abspalten mit Reinheiten von 60–95 % und in Ausbeuten von 34–90 % erhalten. Versuche zur Herstellung einer großen Benzodiazepindionbibliothek mit maximaler Diversität (!)^[143] werden derzeit durchgeführt.

Ebenfalls durch Aza-Wittig-Ringschluß wurden von Baldwin et al. (Pharmacopeia) Pyrrolo-1,4-Benzodiazepin-2,5-dione aufgebaut. Hier wurde aber keine Variation der Reste vorgestellt^[147], sondern lediglich Fmoc-Prolin-Harz mit unsubstituiertem *o*-Azidobenzoylchlorid umgesetzt, cyclisiert und abgespalten.

Aminobenzazepine wurden von Cherala et al. (SmithKline Beecham) an BHA-Harz^[148] modifiziert (Schema 27)^[137]. Da-



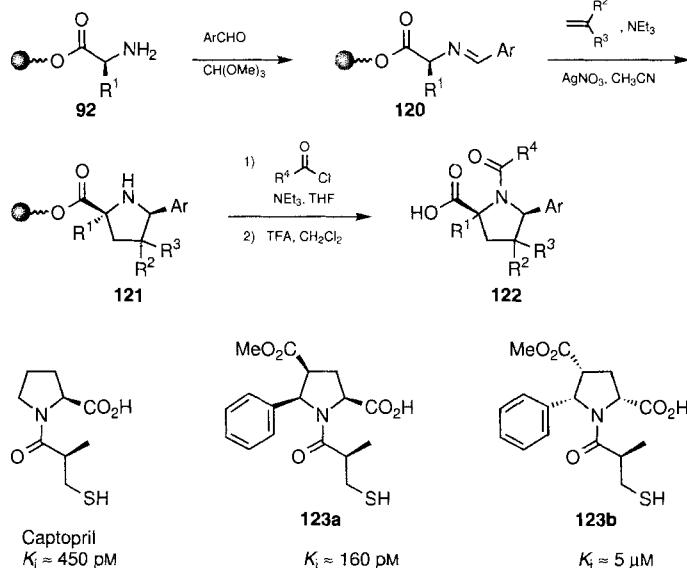
Schema 27. Modifizierung von 3-Aminotetrahydrobenzazepinonen **116** am Benzhydrolamin-Harz. Die Abspaltung gelingt unter unterschiedlichen Bedingungen a)–d) [137].

zu wurde Boc-geschütztes 3-Amino-8-carboxytetrahydro-1*H*-1-benzazepin-2-on **116** zunächst in Lösung synthetisiert (8 Stufen) und an den polymeren Träger gebunden. Nach Entschützen wird die Aminogruppe acyliert und anschließend in Gegenwart von Natriumhydrid in DMF alkyliert. Die Produkte **119** können sauer, reduktiv, durch Umesterung oder Hydrazinolyse vom Harz abgespalten werden.

4.2.1.2. Weitere Heterocyclen (Cyclisierung am Träger)

Findet die Cyclisierung vor dem Abspalten vom Harz statt, bleibt die Ankergruppe als Funktionalität im Molekül (siehe Abschnitt 4.1). Dies kann, wie bei den Benzodiazepinen und -dionen gezeigt, eine Säuregruppe, ein Amid oder eine Hydroxygruppe sein.

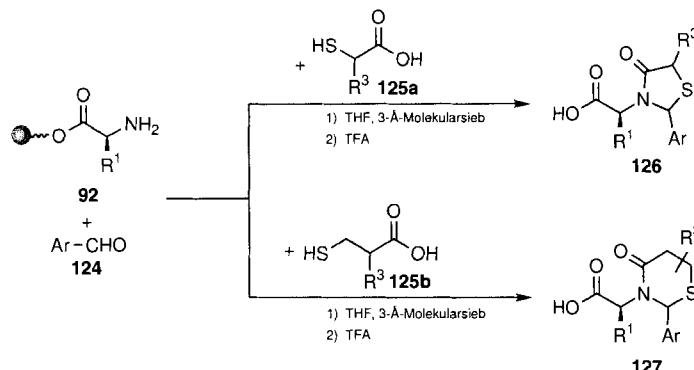
Bei der von Gallop et al. (Affymax) beschriebenen Pyrrolidinsynthese^[21, 32, 149] ist dies eine Carbonsäuregruppe, die aber ein durchaus gewünschtes Element in der Zielstruktur ist (Schema 28). Diese Pyrrolidinsynthese beruht auf der 1,3-Dipolaren



Schema 28. Synthese von Pyrrolidinen 122 durch 1,3-Dipolare Cycloaddition festphasengebundener Azomethinylide. 123a wurde als potenter ACE-Inhibitor identifiziert [32, 149].

Cycloaddition festphasengebundener Azomethinylide, die unter basischen Bedingungen aus den Iminen 120 erhalten werden können. Die Imine werden durch Kondensation festphasengebundener Aminosäuren mit aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden in Trimethylorthoformiat als wasserentziehendem Lösungsmittel hergestellt^[150]. Die nach Cycloaddition erhaltenen substituierten Pyrrolidine 121 können am Stickstoffatom weiter acyliert werden. Auf der Suche nach neuen ACE-Inhibitoren^[151] wurde eine Bibliothek aus 500 Sulfanylacylprolinen 122, Analoga des Blutdrucksenkers Captopril, nach der Split-Methode^[13–18] hergestellt. Nach vier iterativen Screeningzyklen auf ACE-Inhibitierung und Synthesen von Teilbibliotheken wurde das aktive Pyrrolidin 123 identifiziert, das ebenfalls die Sulfanylisobutyrylkette des Captopril enthält. Es zeigte sich, daß das Diastereomer 123a ein dreimal stärkerer ACE-Inhibitor ist als Captopril, während das Diastereomer 123b nur schwach aktiv ist. Das Beispiel der Sulfanylacylproline zeigt somit, welche Möglichkeiten eine gerichtete (focused) Bibliothek bietet, um schnell neue, aktiver Abwandlungen einer Leitstruktur zu identifizieren.

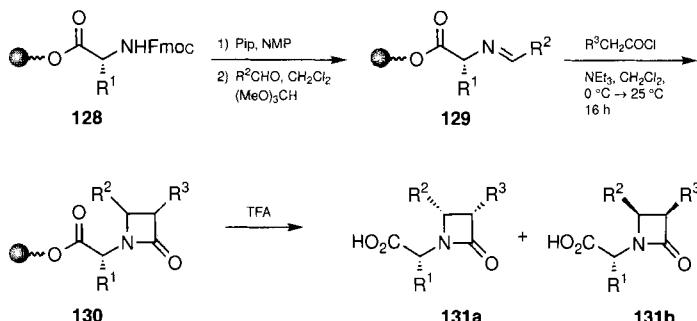
Festphasengebundene Imine wurden von Holmes et al. (Affymax) auch zur Synthese von 4-Thiazolidinonen 126 und 4-Metathiazanonen 127 genutzt^[21, 89, 152]. Die auch schrittweise durchführbare Drei-Komponenten-Kondensation eines primären Amins 92, eines Aldehyds 124 und einer Sulfanylessig- oder -propionsäure 125 führt glatt zu 126 bzw. 127 (Schema 29). 4-Thiazolidinone sind für ihre Hemmung der Cyclooxygenase-1 bekannt^[153]. Und so konnte auch in einer nach der Split-Methode aufgebauten Bibliothek von 3 × 125 Verbindungen ein aktiver Inhibitor identifiziert werden^[154].



Schema 29. Synthese der 4-Thiazolidinone 126 und 4-Metathiazanone 127 durch Drei-Komponenten-Kondensation eines festphasengebundenen Amins mit Aldehyden und Sulfanylcarsbonsäuren [89, 152].

Als Eintopfvariante ist diese Synthese ein Beispiel für eine Mehr-Komponenten-Reaktion an fester Phase, da hier die Zwischenprodukte direkt und unter gleichbleibenden Reaktionsbedingungen weiter umgesetzt werden. Von Mehr-Komponenten-Reaktionen an der Festphase wird ausführlicher in Abschnitt 4.3.3 die Rede sein.

Die dritte Einsatzmöglichkeit festphasengebundener Imine, die kürzlich von Gallop et al. aufgezeigt wurde, ist die Synthese von β -Lactamen 130 durch [2 + 2]-Cycloaddition an Ketene^[21, 155]. Diese Festphasen- β -Lactamsynthese wurde an dem extrem säurelabilen Sasrin-Harz^[156] durchgeführt (Schema 30). Ähnlich wie bei der zuvor beschriebenen Pyrrolidinsyn-

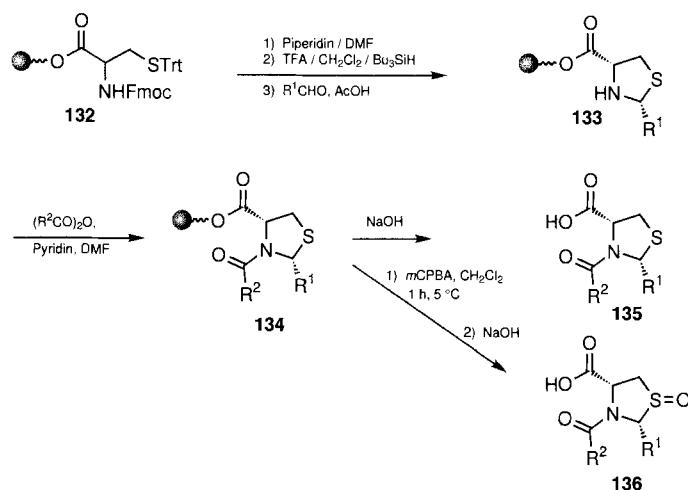


Schema 30. β -Lactam-Synthese durch [2 + 2]-Cycloaddition festphasengebundener Imine 129 an Ketene [155].

these wurden die harzgebundenen Aminosäuren 128 mit einem hohen Überschuß an Alkyl-, Aryl- oder α,β -ungesättigtem Aldehyd in einem Gemisch aus Trimethylorthoformiat und Dichlormethan quantitativ zu den Iminen 129 kondensiert. In aufwendigen Optimierungsarbeiten wurde festgestellt, daß die [2 + 2]-Cycloaddition nur bei langsamer Zugabe von Säurechloriden zu einer Suspension des Imin-Harzes in Gegenwart von Triethylamin bei 0 °C stattfindet. Durch einen großen Überschuß an Keten in hoher Konzentration konnten selbst Cycloadditionen mit Iminen aus sterisch gehinderten Aminosäuren (z. B. Valin) zu vollständigem Umsatz gebracht werden. Die β -Lactame 131a und 131b wurden nach Abspaltung vom Harz und HPLC-Reinigung im präparativen Maßstab in 55–97% Ausbeute erhalten. Die β -Lactambildung verlief hoch *cis*-selektiv, allerdings unter nur geringer Stereoinduktion durch das

asymmetrische Zentrum der Aminosäure. Mit einem optisch aktiven Keten konnte allerdings eine Induktion erreicht werden. Bei der Synthese einer kleinen Modellbibliothek aus 25 Verbindungen wurden die meisten β -Lactame mit >80 % Reinheit gebildet. Der Verlauf der Reaktion wurde mit „Magic-angle-spinning“-¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt. Nachfolgend wurde eine Bibliothek aus mehreren tausend unterschiedlichen β -Lactamen synthetisiert, deren Reinheit für einen direkten Test ausreichte. Von Screeningergebnissen soll in Kürze berichtet werden.

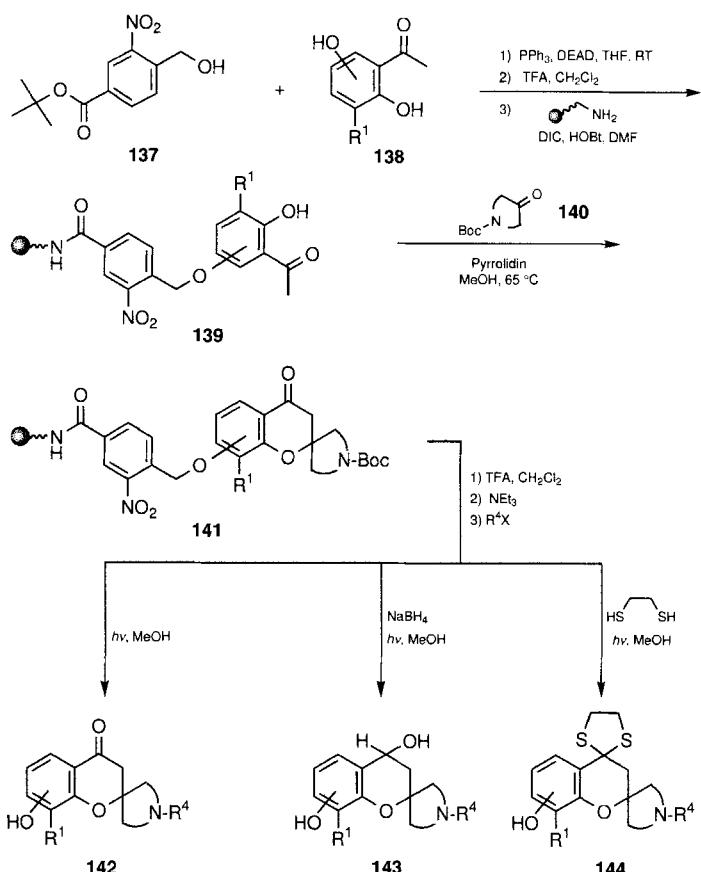
Von Patek et al. (Selectide) wurde eine Festphasensynthese von Thiazolidinderivaten **135** entwickelt^[157] (Schema 31). β -Sulfanylalkylamine, wie das Cysteinderivat **132**, reagieren mit



Schema 31. Synthese von Thiazolidinen **135** durch Umsetzung festphasengebundener β -Sulfanylalkylamine **132** mit Aldehyden. Durch Oxidation vor der Abspaltung vom Harz werden die säurestabilen Sulfoxide **136** erhalten [157].

Aldehyden zu den Thiazolidinen **133**. N-Acylierung und anschließende alkalische Hydrolyse liefern fast ausschließlich das (*2R,4R*)-Stereoisomer **134**. Stark elektronenziehende Substituenten in der *para*-Position des aromatischen Ringes führen dabei zu einer drastischen Abnahme der Acylierungsgeschwindigkeit, so daß in diesem Fall keine Produkte erhalten werden. Thiazolidine mit aliphatischen Substituenten lassen sich hingegen unter milden Bedingungen leicht acylieren. Einige der Thiazolidine sind zu säurelabil, um mit konzentrierter TFA vom Harz abgespalten zu werden. Die Oxidation am Schwefelatom mit *m*CPBA eröffnet allerdings einen Zugang zu den säurestabilen Sulfoxidanologa **136**, die nach dem Abspalten vom Harz analysenrein erhalten werden. Derivate des Thiazolidingrundgerüsts sind bekannt für ihre antimikrobielle, antihypertensive und Antitumor-Aktivität; über biologische Testergebnisse wurde aber bislang nicht berichtet.

Baldwin et al. (Pharmacopeia) beschäftigen sich mit der Synthese binär kodierter Substanzbibliotheken^[158–161]. Bei dieser Variante der Split-Synthese, die in Abschnitt 5.5 ausführlich diskutiert wird, werden die Trägerpartikel (Beads) mit Codemolekülen markiert, wodurch die Strukturen der synthetisierten Substanzen an den jeweiligen Beads bestimmt werden können^[160]. Die Synthesen wurden am TentaGel-Harz^[9, 162] mit photospaltbarem *o*-Nitrobenzyl-Linker durchgeführt. Zum Aufbau einer Dihydrobenzopyranbibliothek (Schema 32) wurden zu-



Schema 32. Aufbau einer (kodierten) Dihydrobenzopyranbibliothek durch Konensation von *o*-Hydroxyacetophenon **139** mit cyclischen Aminoketonen **140** an der Festphase und anschließende Derivatisierung an der Keto-Carbonylgruppe unter Bildung von **143** und **144** [158–161].

nächst drei Dihydrobenzopyrone **138** unter Mitsunobu-Bedingungen mit dem Linker **137** verknüpft, der unter den üblichen Kupplungsbedingungen ans Harz gebunden wurde. Nach Cyclisierung mit sieben Aminoketonen **140** wurden Spirodihydrobenzopyrane **141** erhalten, die nach Derivatisierung am Stickstoffatom mit Natriumborhydrid zu **143** reduziert oder in die Dithiolane **144** überführt wurden. Die ebenfalls zugänglichen Spirocyclen **142** sind als Klasse-III-Antiarrhythmic-a in der Patentliteratur beschrieben^[163]. Insgesamt wurden 1143 Verbindungen erhalten, die auf Carboanhydrase-Inhibition getestet wurden, wobei eine Verbindung identifiziert werden konnte, die in nanomolaren Konzentrationen aktiv ist^[158, 159].

Ebenfalls mit dem photolabilen Nitrobenzyllinker wurde in einer dreistufigen Sequenz die kodierte Acylpiperidinbibliothek **145** bestehend aus 6727 Verbindungen aufgebaut^[158, 159]. Hierzu wurden zunächst sieben harzgebundene Piperidincarbonsäuren mit 31 Aminosäuren gekuppelt und dann mit 31 Acylie rungsmitteln zu den entsprechenden Carboxamiden, Carbamat en, Sulfonamiden und Harnstoffen umgesetzt (Abb. 17). Im Screening konnte der im nanomolaren Bereich wirksame Carboanhydrase-Inhibitor **146** mit Sulfonamidstruktur identifiziert werden. Kombinatorisch hergestellte kodierte Sulfonamidbibliotheken und ihre Verwendung sind auch Gegenstand einer kürzlich offengelegten Patentanmeldung von Pharmacopeia^[161].

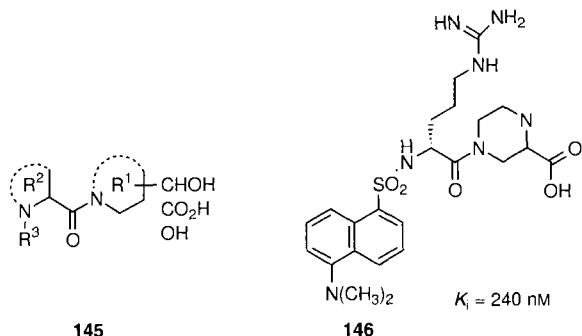
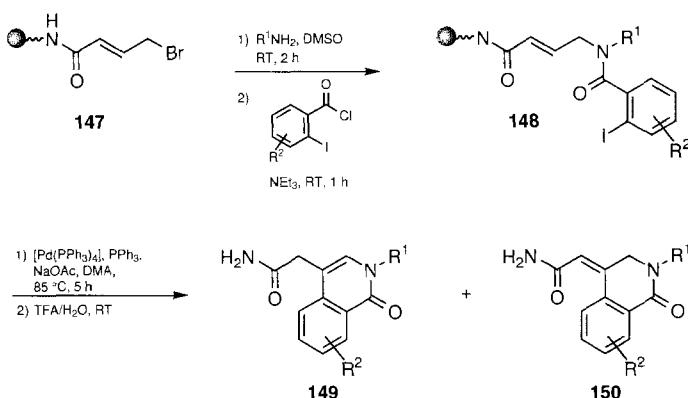


Abb. 17. Kodierte Acylpiperidinbibliothek **145** aus 6727 Verbindungen, aus der im Screening der Carboanhydrase-Inhibitor **146** identifiziert wurde [158, 159].

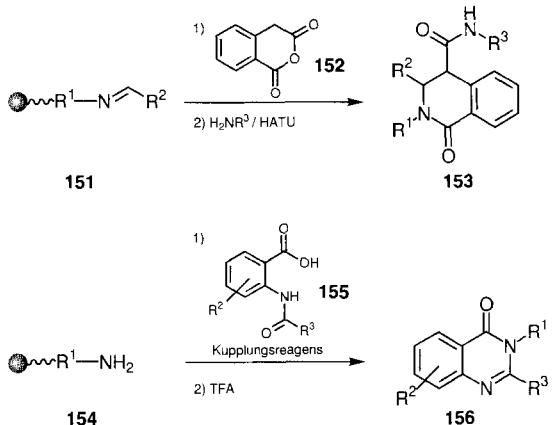
Von Goff und Zuckermann wurde eine intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau von $1(2H)$ -Isochinolinonen genutzt^[164] (Schema 33). Die Acylierung eines harzgebundenen sekundären Amins mit *o*-Iodbenzoësäurechloriden liefert das



Schema 33. Herstellung der $(1H)$ - und $(2H)$ -Isochinoline **149** bzw. **150** durch intramolekulare Heck-Reaktion von **148** [164].

Amid **148**, das eine palladiumkatalysierte *6-exo*-Ringschlußreaktion eingehen kann. Dabei wird zunächst das $2H$ -Isochinolinon **150** gebildet, das über Readdition von PdH und anschließende Eliminierung zum thermodynamisch günstigeren $1H$ -Isochinolinon **149** isomerisiert. Trägt **148** einen Substituenten in *ortho*-Position zum Iodsubstituenten, wird diese Isomerisierung ganz oder teilweise unterbunden, so daß man hier ein Gemisch aus **149** und **150** oder ausschließlich **150** isoliert. Die Produkte werden nach Abspaltung vom Harz und Lyophilisierung in guten Ausbeuten und mit Reinheiten von 70–95% erhalten. Schließlich wurde eine Mischung aus sieben Peptiden **148** intramolekular cyclisiert. Durch HPLC-MS konnten alle sieben Produkte identifiziert werden, die in annähernd äquimolaren Mengen vorlagen. Abgesehen von der Notwendigkeit, die *o*-Iodbenzoësäuren oder entsprechende heterocyclische Derivate zuvor in Lösung herstellen zu müssen, bietet diese Reaktionssequenz einen schnellen Zugang zu Isochinolinonen, der sich gut in einer kombinatorischen Festphasensynthese realisieren läßt.

Kiely^[165] und Houghten^[166] stellten die Tetrahydroisoquinolinon- und Chinazolinonbibliotheken **153** und **156** vor (Schema 34). In dieser Synthese, die auf einer von Cushman^[167] ausgearbeiteten Route beruht, werden die Tetrahydroisoquinolinone **153** durch Umsetzung in situ hergestellter Imine **151** mit

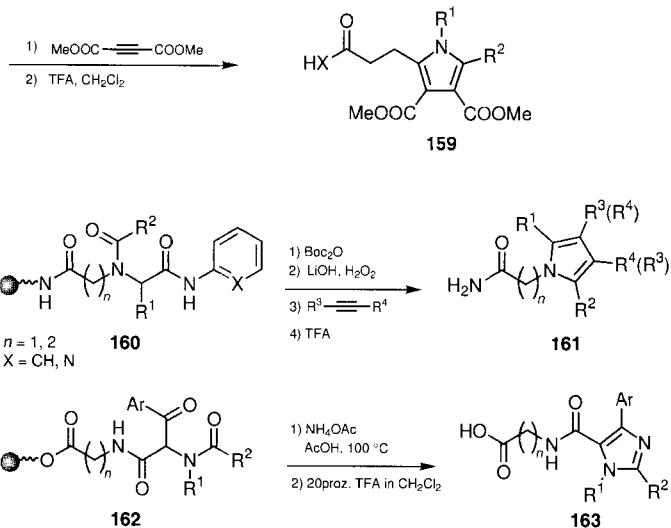
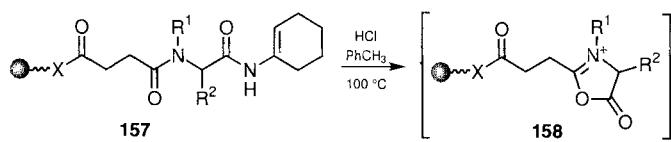


Schema 34. Synthese substituierter Tetrahydroisoquinolinone **153** und Chinazolinone **156** nach Kiely [165] und Houghten [166].

Homophthalsäureanhydrid **152** erhalten. Die Kupplung der freien Carbonsäure mit Aminen liefert die Tetrahydroisoquinolinoncarbonsäureamide **153**, die insgesamt drei unabhängig variierbare Substituenten aufweisen. Auf diesem Syntheseweg wurden aus theoretisch 43 472 bzw. 367 200 Substanzen (52 Subbibliotheken à 836 Verbindungen **153** bzw. 120 Subbibliotheken à 3060 Verbindungen **156**) bestehende Bibliotheken synthetisiert. Test dieser Subbibliotheken und anschließende Dekonvolution in analoger Weise wie bei Peptidbibliotheken (siehe Abschnitt 5.3) führte zu Verbindungen mit Affinität zu σ -Rezeptoren sowie zu den α - und μ -Opioidrezeptoren.

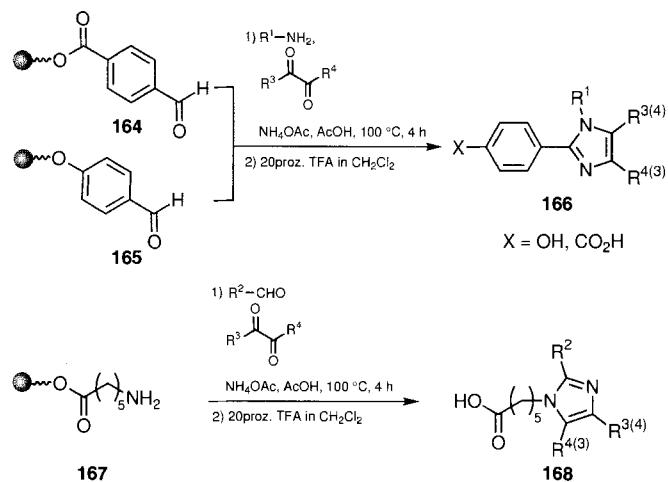
Zur Synthese der Chinazolinone **156** wurde das immobilisierte Amin **154** mit *N*-Acylanthranilsäuren **155** ($R^3 = \text{Me}$) gekuppelt und das Produkt anschließend cyclisiert. Folgereaktionen sind wegen der C-H-Acidität der Methylgruppe möglich: So wurden Kondensationen mit Benzaldehyden zu den entsprechenden Styrylverbindungen beschrieben. Die bisher größten synthetisierten Chinazolinonbibliotheken umfassen 3185 Verbindungen in Sätzen zu je 35 Komponenten.

Armstrong et al.^[161] synthetisierten in bisher noch unbefriedigenden Gesamtausbeuten (4–17%) die substituierten Pyrrole **159** durch 1,3-Dipolare Cycloaddition der Münchnone **158** an Acetylendicarbonsäureester (Schema 35). Die Münchnone entstehen unter sauren Bedingungen aus den Enamiden **157**, die durch eine Ugi-Vier-Komponenten-Reaktion hergestellt wurden. Auch Mjalli et al. (Ontogen)^[168] hydrolysierten zunächst die Ugi-Produkte **160** und setzten die intermediär gebildeten Münchnone anschließend in einer Cycloaddition mit Acetylen-carbonsäureestern zu den Pyrrolen **161** um (Schema 35). Diese wurden mit hohen Reinheiten und in wesentlich besseren Ausbeuten (27–72%) als in der zuvor beschriebenen Variante^[91] erhalten. Mjalli^[169] nutzte auch die Ugi-Produkte **162** um Imidazole **163** zu synthetisieren (Schema 35). Als fester Träger diente Wang-Harz, das bemerkenswerterweise unter den Cyclisierungsbedingungen stabil ist. Die erhaltenen Produkte wurden durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, die Gesamtausbeuten von Ugi-Reaktion und Cyclisierung lagen, bezogen auf harzgebundenes Isonitril, zwischen 16 und 56%. An einigen Beispielen wurde gezeigt, daß die Cyclisierungsprodukte in fast quantitativen Ausbeuten entstehen und die Ugi-Reaktion die Gesamtausbeute bestimmende Schritt ist.



Schema 35. Synthese der Pyrrole **159** und **161** sowie der Imidazole **163** aus durch Ugi-Reaktion hergestellten α -(*N*-Acyl-*N*-alkylamino)- β -oxoamiden [91, 168, 169].

Dieselbe Forschergruppe^[170] beschrieb eine weitere Imidazolsynthese am Wang-Harz, die auf einem bekannten Verfahren^[171] aufbaut. Als Synthesebausteine werden hier Aldehyde, 1,2-Diketone, Ammoniumacetat und primäre Amine verwendet. In zwei Varianten wurden die harzgebundenen Aldehyde **164** und **165** oder das Amin **167** eingesetzt (Schema 36). In bei-

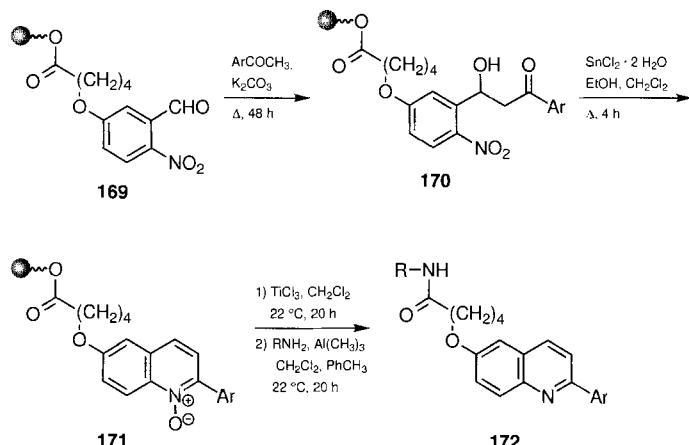


Schema 36. Festphasensynthese der Imidazole **166** und **168** [170]. Es kann entweder die Aldehyd- (oben) oder die Aminkomponente (unten) an den Träger gebunden sein.

den Fällen wurden die Imidazole **168** in guten bis sehr guten Ausbeuten (71–99 %) und mit sehr hohen Reinheiten (90–95 %) erhalten.

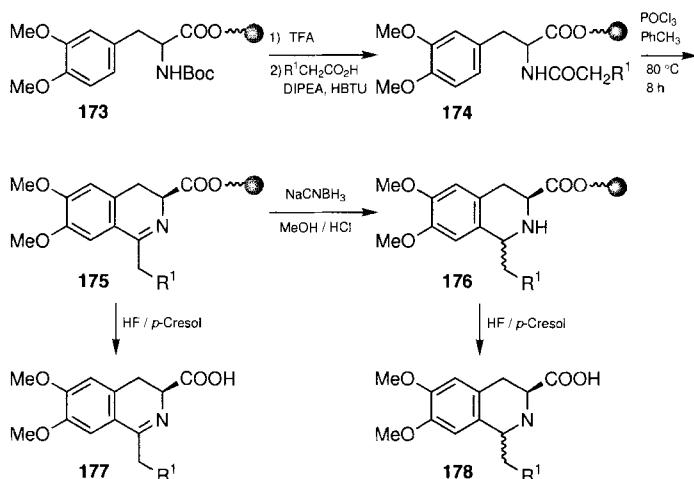
Durch Aldoladdition festphasengebundener Hydroxynitrobenzaldehyde **169** mit Arylmethylketonen wurden von Ruhland und Künzer (Schering) die Hydroxyketone **170** erhalten, die

reduktiv zu den entsprechenden Chinolin-*N*-oxiden **171** cyclisieren^[172] (Schema 37). Die Desoxygenierung mit Titantrichlorid liefert die 2,6-disubstituierten Chinoline **172**, die sich durch Aminolyse vom Harz abspalten lassen.



Schema 37. Durch eine Reaktionssequenz aus Aldolreaktion und reduktiver Cyclisierung wurden die Chinolin-N-oxide **171** erhalten, welche nach Deoxygenierung die Chinoline **172** lieferten [172].

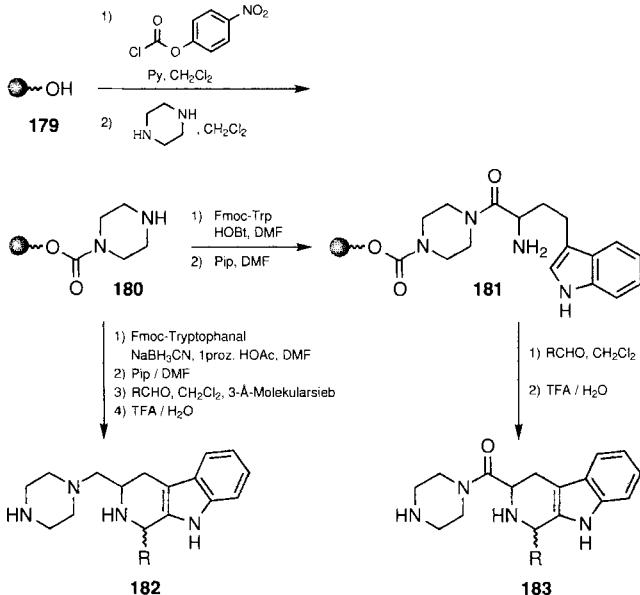
Die Synthese von Dihydro- und Tetrahydroisochinolinen durch Bischler-Napieralski-Reaktion wurde von Meutermans und Alewood vorgestellt^[47] (Schema 38). Hierzu wird harzge-



Schema 38. Synthese von Dihydro- (**177**) und Tetrahydroisoquinolinen (**178**) durch Bischler-Napieralski-Reaktion an der Festphase [47].

bundenes L-3,4-Dimethoxyphenylalanin **173** mit Essigsäure-derivaten acyliert und anschließend cyclisiert. Die Reaktionen wurden aufwendig optimiert. Während beispielsweise das Imin **175** mit Natriumcyanoborhydrid reduziert werden kann, wird es mit Natriumborhydrid vorzeitig vom Harz abgespalten. Beim Einsatz äquimolarer Mischungen aus acht Essigsäurederivaten im Acylierungsschritt wurden nach Cyclisierung und Abspalten definierte Mischungen aus den Zielverbindungen **177** und **178** erhalten, die durch Ionenspray-MS charakterisiert wurden. Ob die Produkte auch in äquimolaren Mengen entstanden sind, wurde nicht angegeben.

Auch von Kaljuste und Undén wird bei der Synthese der Tetrahydro- β -carboline **182** und **183** ein sechsgliedriger Stickstoff-Heterocyclo ausgebaut^[173]. Hierfür verwenden sie die Pictet-Spengler-Reaktion an der Festphase (Schema 39). Zu-

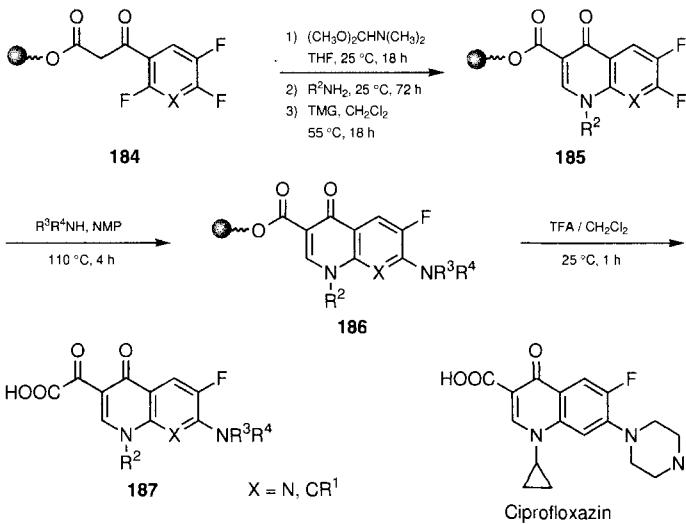


Schema 39. Festphasensynthese von Tetrahydro- β -carbolinen **182** und **183** durch Pictet-Spengler-Reaktion [173].

nächst wird in zwei Stufen am Wang-Harz^[140] ein Aminoalkylurethanlinker **180** aufgebaut^[174], der mit Fmoc-Tryptophan acyliert oder mit Fmoc-Tryptophanal reduktiv alkyliert wird. Nach dem Entschützen wird mit einem hohen Überschuß an unterschiedlichen Aldehyden kondensiert. Die Tetrahydro- β -caroline **182** und **183** werden in hohen Ausbeuten und mit guten Reinheiten erhalten. Es wurde ferner versucht, zusätzliche Diversität in der Zielverbindung durch Derivatisierung am Stickstoffatom zu erhalten, doch die sekundäre Aminogruppe in 2-Position des Tetrahydro- β -carbolins konnte weder reduktiv alkyliert noch mit Säurechloriden umgesetzt werden. Als Aldehydkomponente ließen sich aber auch N-geschützte Aminoaldehyde einsetzen, die weitere Acylierungen und reduktive Alkylierungen ermöglichten.

Auch Yang (Merck) verwendete die Pictet-Spengler-Reaktion zum Aufbau „wirkstoffartiger“ Verbindungen an der Festphase^[175]. Er verzichtete allerdings auf einen Linker und knüpfte Tryptophan direkt an ein Merrifield-Harz. Die Produkte konnten nach der Synthese durch Aminolyse vom Träger abgespalten werden.

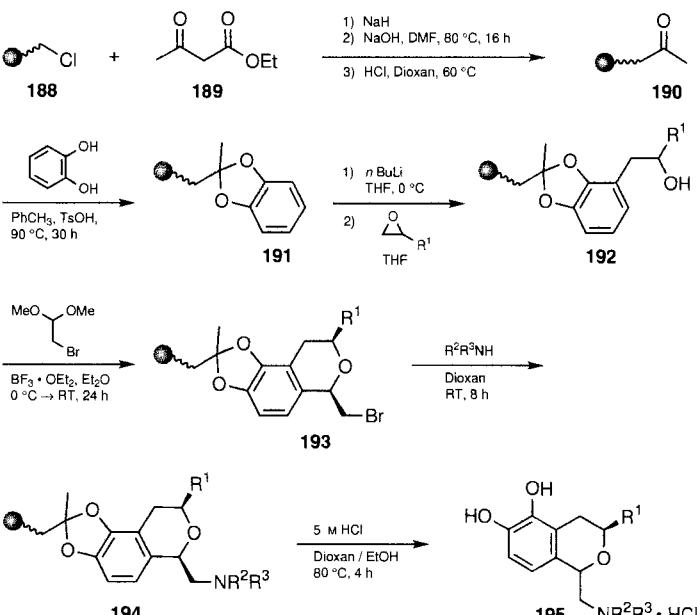
Ein Verfahren zur parallelen Synthese von Chinolonen **187** des Ciprofloxazin-Typs wurde von DeWitt et al. beschrieben^[130, 176] (Schema 40). Hierzu wurden Benzoylessigsäuren durch Umesterung an Wang-Harz^[140] gebunden. Nach Knoevenagel-Kondensation mit Dimethylformamiddimethylacetal ließen sich aus **184** mit einer Reihe von Aminen unterschiedliche Enamine herstellen, die in einer nucleophilen aromatischen Substitution cyclisierten. In einer erneuten nucleophilen aromatischen Substitution ließ sich ein weiteres Fluoratom gegen cyclische sekundäre Aminreste austauschen. Durch Kombi-



Schema 40. Nucleophile aromatische Substitution zu Ciprofloxazin-analogen Chinolonen **187** an der Festphase [130, 176].

nation von drei Benzoylessigsäuren, drei primären Aminen und vier cyclischen Aminen wurde eine gerichtete Bibliothek aus 36 Verbindungen hergestellt, unter denen sich auch das Ciprofloxazin selbst befand. Ob noch aktiver Gyrasehemmer als Ciprofloxazin selbst gefunden werden konnten, ist nicht bekannt.

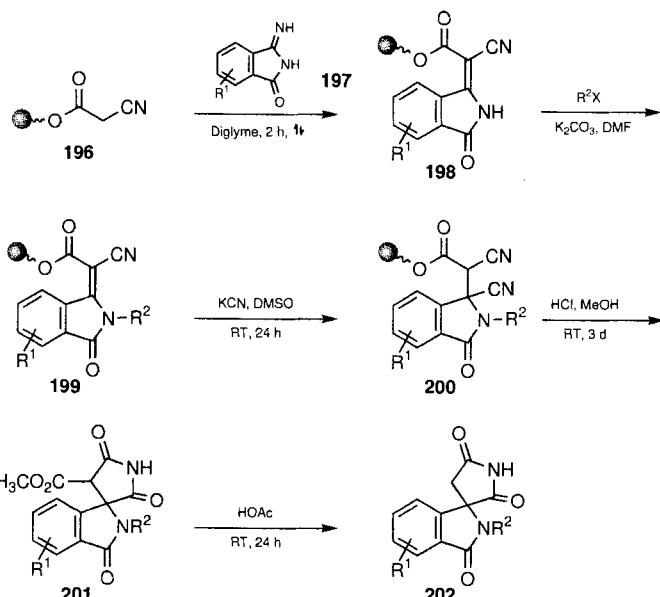
Catecholamine mit halbstarrem Molekülgerüst sind als Dopamin-Agonisten bekannt und werden beispielsweise als Mittel gegen die Parkinson-Krankheit eingesetzt. Von DeWitt et al. stammt die Synthese von 3-substituierten 1-Aminomethyl-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-1H-2-benzopyranen^[130] **195** (Schema 41). Die Acetalschutzgruppe eines aromatischen Diols wurde in dieser Synthesesequenz als Linker verwendet. Zunächst wurde ein Catecholacetal-Harz **191** durch Hydrolyse und Decarboxylierung eines festphasengebundenen β -Oxoesters und anschließende Umsetzung mit Catechol hergestellt. Nach *ortho*-



Schema 41. Aufbau der Aminomethyldihydroxybenzopyrane **195** ausgehend von einem Catecholacetal-Harz **191** [130].

Metallierung wurde mit Styroloxid oder Cyclohexylethylenoxid zu **192** umgesetzt und dann der Pyranring mit Bromacetaldehyd-dimethylacetale Lewis-Säure-katalysiert unter Bildung von **193** aufgebaut. Nach Substitution mit Aminen wurde vom Harz abgespalten. Lediglich sechs Beispiele wurden für diese Sequenz beschrieben.

Ebenfalls nur sehr wenige Beispiele finden sich in derselben Patentschrift für die Synthesen von Pilocarpin-Analoga sowie Isoindolon-Spirosuccinimiden und Pyrazolen. Zur Darstellung von Isoindolon-Spirosuccinimiden **202**^[130] (Schema 42) wurde



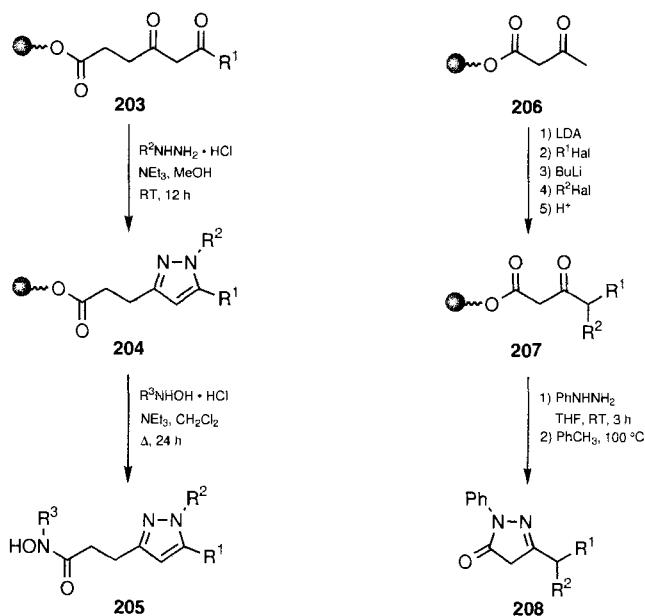
Schema 42. Festphasensynthese der Isoindolon-Spirosuccinimide **202** [130].

Wang-Harz-gebundene Cyanoessigsäure **196** mit 3-Imino-1-oxoisoindolinen **197** kondensiert. Nach Alkylierung am Stickstoffatom und Michael-Addition von Cyanid an **199** wurde **200** zum Imid hydrolysiert und gleichzeitig vom Harz abgespalten. Anschließend wurden die Rohprodukte **201** in Eisessig decarboxyliert. Spirosuccinimide mit dieser Struktur sind als Aldose-Reduktase-Inhibitoren und Antidiabetica bekannt^[177].

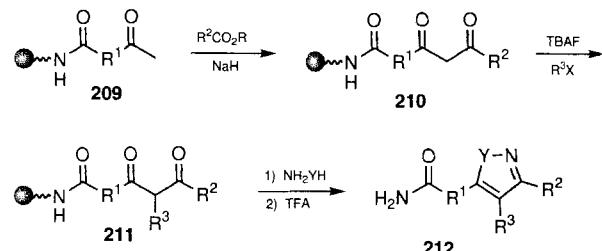
In einer klassischen Pyrazolsynthese konnten DeWitt et al. unterschiedliche Tepoxaline **205** an einem polymeren Träger aufbauen^[130] (Schema 43). Dazu wurden β -Diketone an fester Phase mit Hydrazinen zu den entsprechenden Pyrazolen **204** kondensiert, die sich durch Aminolyse mit Hydroxylaminen unter Rückfluß vom Harz abspalten ließen.

Die Kondensation von β -Dicarbonylverbindungen mit Hydrazinen wurde auch von Tietze et al. zur Synthese von 1-Phenylpyrazolonen **208** an der Festphase verwendet^[178] (Schema 43). Die hierzu eingesetzten β -Oxoester wurden durch selektive γ -Alkylierung des polymergebundenen Acetoacetats **206** erhalten. Da die Cyclisierung bei der Abspaltung stattfindet und nur Zwischenprodukte mit der korrekten Struktur zur Cyclisierung befähigt sind, werden die gewünschten Pyrazolone in sehr hohen Reinheiten erhalten.

Felder et al. (Ciba-Geigy) konnten auf ähnlichem Weg über eine Split-Synthese eine Bibliothek aus über 10 000 Pyrazolen herstellen^[179] (Schema 44). Das β -Diketon **210** wurde dabei



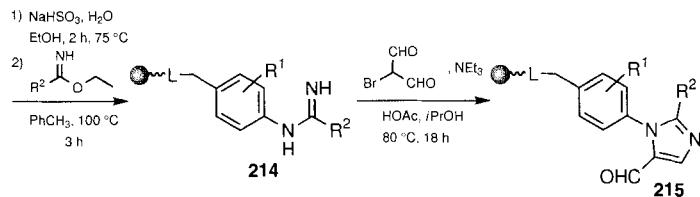
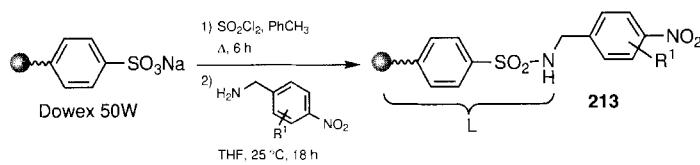
Schema 43. Festphasen-Pyrazolsynthese der Tepoxaline **205** [130] (Spaltung vom Harz durch Aminolyse mit Hydroxylaminen; Tepoxalin: R¹ = p-CIOC₆H₄, R² = p-CH₃OOC₆H₄, R³ = CH₃) sowie der Pyrazolone **208** (Abspaltung im Cyclisierungsschritt) [178].



Schema 44. Festphasensynthese der Pyrazole **212** (Y = NR⁴) und Isoxazole **212** (Y = O) [180].

durch Acylierung eines festphasengebundenen Methylketons **209** mit einem Ester in Gegenwart von Natriumhydrid aufgebaut. Die anschließende Alkylierung gelang am besten in Gegenwart von TBAF. Die so erhaltenen β -Diketone **211** wurden sowohl zu Pyrazolen (**212**, Y = NR⁴) als auch zu Isoxazolen (**212**, Y = O) cyclisiert. Eine detaillierte Studie über die Anwendungsbreite dieser Reaktionssequenz wurde kürzlich veröffentlicht^[180]. Eine weitere Pyrazolbibliothek aus ca. 5000 Verbindungen wurde von Dhanoa^[100] (Alanex) in Lösung aufgebaut.

5 × 5 × 5 = 125 Mitglieder hat die N-Phenylimidazolacrylsäurebibliothek von Cherala et al. (SmithKline Beecham; Schema 45)^[137]. Der feste Träger ist hier der Ionenaustauscher Dowex 50W. Um einen kompletten Umsatz zu gewährleisten, wurde in jedem Reaktionsschritt ein hoher Reagentienüberschuss eingesetzt. Zunächst wurde ein Nitrobenzylamin als Sulfonamid ans Harz gebunden und dann mit Natriumhydrogensulfit zum Anilin reduziert. Behandlung mit Iminoestern führte zu den harzgebundenen N-Phenylamidinen **214**, die mit Brommalonaldehyd zu den Formylimidazolen **215** cyclisiert wurden. Unter Wasserabscheidung ließen sich diese in einer Art Knoevenagel-Kondensation mit Monoethylbenzylmalonat zu den Imidazol-5-acrylsäuren **216** umsetzen. Die Bindung zum Harz wur-



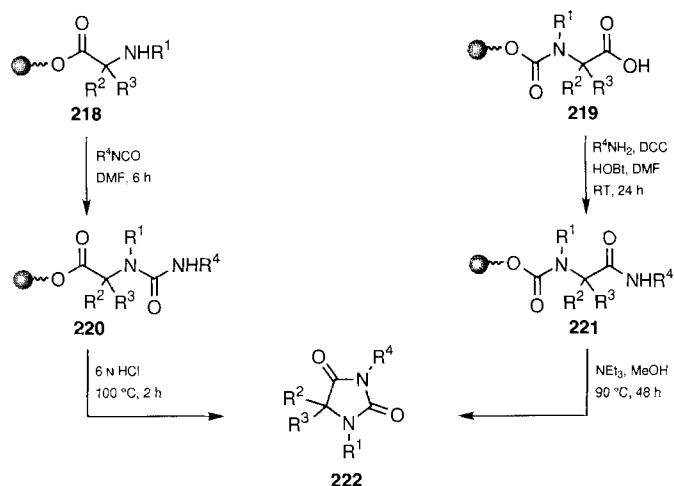
Schema 45. Herstellung einer *N*-Phenylimidazolylacrylsäurebibliothek 217 unter Verwendung eines Ionenaustauscher-Harzes mit dem reduktiv spaltbaren Sulfonamid-Linker 214 [137].

de nach beendeter Reaktion durch reduktive Deaminierung nach Nickon^[181] unter Erhitzen mit Hydroxylamin-*O*-sulfosäure in NaOH gespalten.

4.2.1.3. Weitere Heterocyclen (Cyclisierung beim Abspalten vom Träger)

Viele Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit der Entwicklung von Linkern, die die möglichst milde Abspaltung des Reaktionsproduktes nach beendeter Synthese ermöglichen. Eine etwas andere Strategie verfolgen DeWitt et al. (Parke-Davis) in vielen ihrer Synthesen, indem sie versuchen, die Abspaltung mit der abschließenden Cyclisierung zu erreichen. Dies hat den Vorteil, daß nicht cyclisierungsfähige Reaktionsprodukte, die aus nicht vollständigen Umsetzungen in den vorherigen Aufbaureaktionen resultieren, an der Festphase verbleiben und so reinere Produkte erhalten werden. Beispiele sind die bereits in Schema 22 aufgeführte 1,4-Benzodiazepinsynthese sowie die Herstellung der Pyrazolone 208 (Schema 43). Die gleiche Strategie wurde bei der parallelen Synthese von 40 Hydantoinen (Schema 46) verfolgt^[129, 130]. Hydantoinen bilden die Grundstrukturen einiger Antiepileptica, von denen Phenytin noch im Handel ist. Zur Hydantoinsynthese wurden acht C-terminal verknüpfte Aminosäuren 218 zunächst entschützt und dann mit fünf unterschiedlichen Isocyanaten zur Reaktion gebracht. Beim Erhitzen der Harnstoffe 220 in 6*N* Salzsäure findet die Cyclisierung zu 222 statt, wobei 39 Verbindungen in Ausbeuten zwischen 4 und 81 % erhalten wurden. Für eine größere Strukturvielfalt der Produkte war es möglich, die Aminosäuren vor Umsetzung mit den Isocyanaten erst mit Aldehyden reduktiv zu alkylieren^[130].

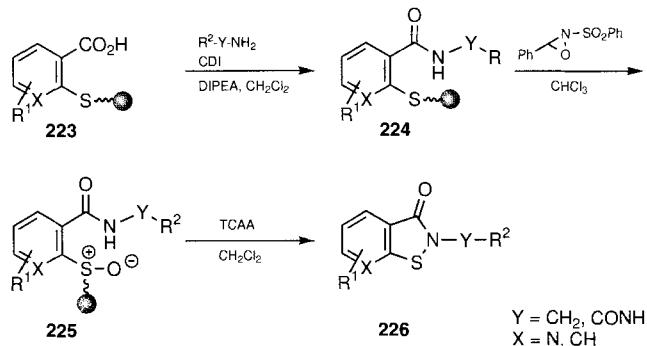
Dressman et al. (Lilly Research Lab.) beschrieben eine weitere Hydantoinsynthese, in der die verwendeten Aminosäuren



Schema 46. Synthese der Hydantoinen 222 durch Umsetzung der festphasengebundenen Aminosäuren 218 und 219 mit Isocyanaten bzw. Aminen und anschließende Cyclisierung [129, 130].

über einen Carbamat-Linker N-terminal an ein Hydroxymethylharz gebunden wurden^[182] (Schema 46). Nach Amidbildung zu 221 fand hier die Cyclisierung unter basischen Bedingungen statt. Auf diese Weise konnte aus 20 Aminosäuren und 80 primären Aminen eine Bibliothek aus 800 Verbindungen aufgebaut werden. Diese Hydantoinsynthese, bei der auch sehr unterschiedliche Aminosäuren erfolgreich eingesetzt wurden, hat gegenüber der oben beschriebenen Synthese den Vorteil, daß statt der Isocyanate die in größerer Zahl und Vielfalt zugänglichen primären Amine Verwendung finden.

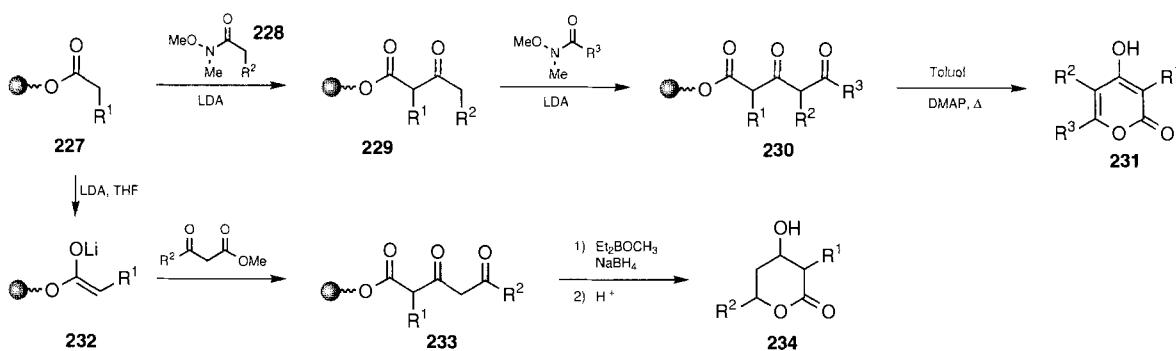
Von der Forschergruppe bei Parke-Davis wurde eine Festphasensynthese von Benzoisothiazolonen entwickelt, die für ihre antibakteriellen, antimycotischen und antifungiziden Eigenschaften bekannt sind^[183] (Schema 47). Als Beispiel wurde eine



Schema 47. Benzoisothiazolonsynthese durch Sulfoxid-Umlagerung von 225 unter Abspaltung von der Festphase [129, 130].

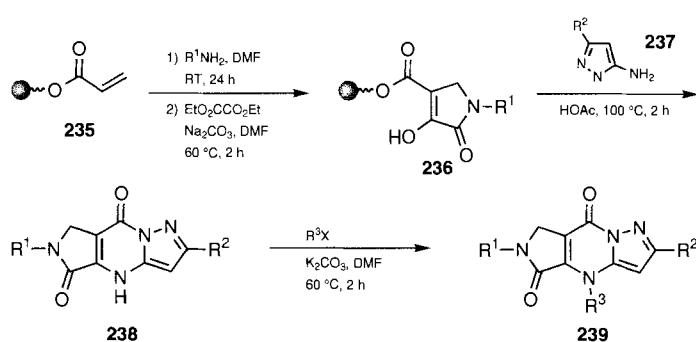
Bibliothek aus neun Verbindungen des Typs 226 aufgebaut^[130, 184]. Hierzu wurden aromatische Thiocarbonsäuren an ein Merrifield-Harz^[181] geknüpft, aktiviert und mit Aminen zu 224 umgesetzt. Nach Oxidation zum Sulfoxid 225 wurde mit Trichloracetanhydrid in einer Art Pummerer-Sulfoxid-Umlagerung zu den Benzoisothiazolonen 226 cyclisiert.

β -Oxoester lassen sich an der Festphase^[185] unter anderem durch Esterenolat-Acylierung mit den Weinreb-Amiden 228 aufbauen^[186] (Schema 48). Die aus einer erneuten Acylierung



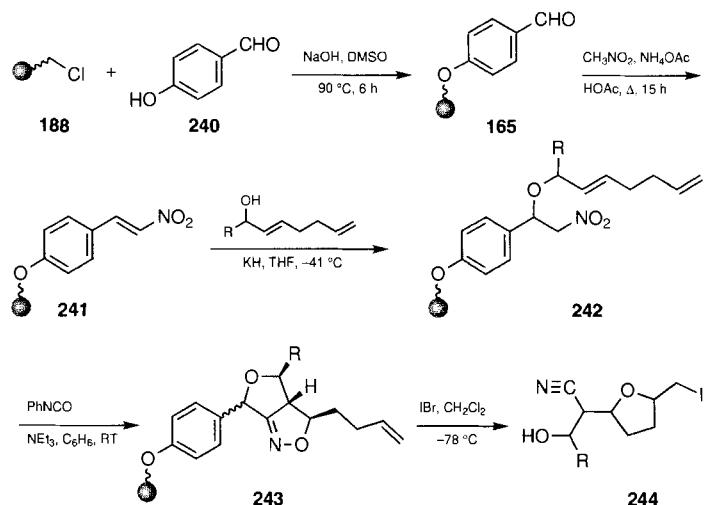
Schema 48. Aufbau von Hydroxypyranonen **231** an der Festphase durch Synthese der β -Trioxoester **230** am Harz durch Acylierung mit *N*-Methoxy-*N*-methylamiden **228** und anschließende Cyclisierung unter Abspaltung vom Harz [185]. Analog wurden durch Reduktion vor der Abspaltung die Hydroxy- δ -lactone **234** erhalten.

hervorgehenden β -Trioxoester **230** cyclisieren beim Erhitzen in Gegenwart von DMAP zu den entsprechenden Pyronen **231**. Über die Zahl der auf diesem Weg hergestellten Produkte wurde nicht berichtet. Auch die Synthese von Tetrahydrohydroxypyranonen **234** wurde an drei Beispielen beschrieben^[130]. Von denselben Autoren wurden in einer fünfstufigen Synthese ausgehend von Acrylsäure-substituiertem Harz **235** durch Michael-Addition von Aminen und anschließende Cyclisierung mit Oxalsäurediethylester die Pyrrolidinone **236** aufgebaut (Schema 49). Diese ließen sich nach Substitution mit 3-Aminopyrazolen **237** mit 5N HCl bei 80 °C unter Abspaltung vom Harz zu Pyrimidindionen **238** cyclisieren, von denen acht Beispiele beschrieben wurden^[130]. Pyrazolopyrrolo-Pyrimidindione des Typs **239** sind als Inhibitoren der Cholesterol-*O*-Acyl-Transferase (AcylCoA-Inhibitoren) bekannt^[187].



Schema 49. Pyrimidindionsynthese durch Aufbau der Pyrrolidinone **236** an der Festphase, anschließende Substitution mit Aminopyrazolen **237** und Cyclisierung unter Abspaltung vom Harz [130].

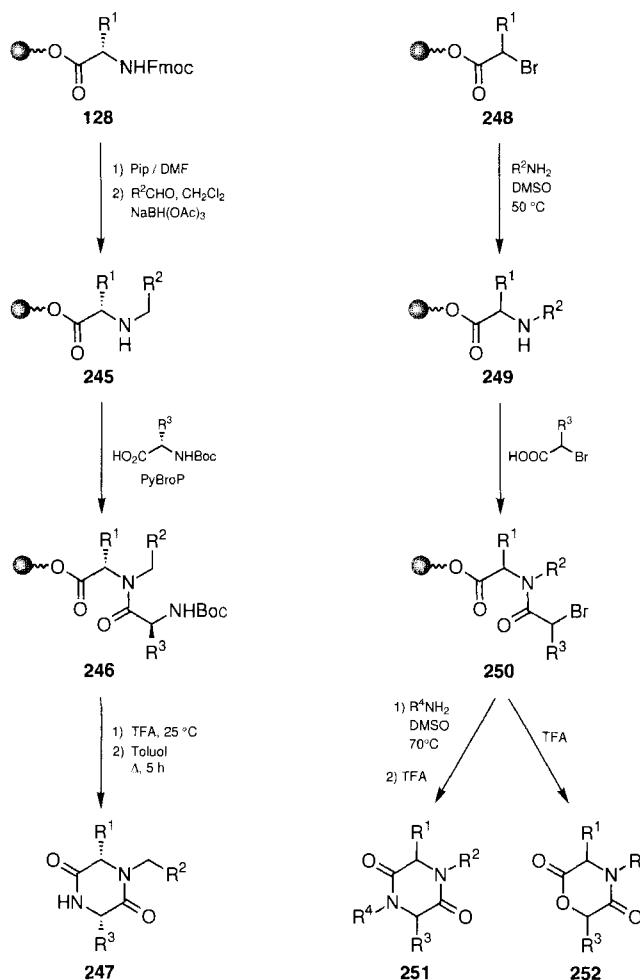
Kurth et al.^[188] machten bei ihren Synthesen cyclischer Ether ebenfalls Gebrauch von der Strategie, die Zielverbindungen im Cyclisierungsschritt vom polymeren Träger abzuspalten. In einer fünfstufigen Sequenz wurde zunächst das Nitroolefin **241** durch Nitroaldolkondensation und Dehydratisierung gebildet und anschließend in einer Michael-artigen Reaktion mit einem Dienol umgesetzt. Die erhaltenen β -Nitroether **242** wurden mit Phenylisocyanat in die Nitriloxide überführt, die sofort in einer intramolekularen 1,3-Dipolaren Cycloaddition zu den Tetrahydrofuroisoxazolinen **243** reagierten. oxidative Spaltung und elektrophile Cyclisierung dieser Heterocyclen lieferten selektiv die cyclischen Ether **244** (Schema 50). Alle während der Reaktionssequenz entstandenen Nebenprodukte blieben an die Fest-



Schema 50. Festphasensynthese cyclischer Ether **244** durch die Sequenz Nitroaldolkondensation, Michael-Reaktion, 1,3-Dipolare Cycloaddition und oxidative Spaltung vom Träger unter Cyclisierung [188].

phase gebunden. Für diese Reaktionssequenz wurden zwar einige Reaktionen für die Festphasensynthese optimiert, dennoch wird sie sich, solange nur ein Rest variiert werden kann, kaum für eine Bibliothekssynthese eignen, da die erreichbare Diversität der Produkte äußerst gering ist. Das gleiche gilt auch für die ebenfalls von Kurth et al. stammende γ -Butyrolacton-synthese^[189], in der ebenfalls nur ein Substituent verändert werden kann.

Im Vergleich zu den Ansätzen von Kurth et al. erfüllt die von Gordon und Steele (Pfizer) beschriebene Festphasensynthese einer Dioxopiperazinbibliothek^[190] **247** die Anforderungen, die an eine kombinatorische Synthese gestellt werden, in deutlich höherem Maß. Mit zwei leicht zugänglichen Bausteinen, Aminosäuren und Aldehyden, lässt sich hier ein Heterocycle mit drei unterschiedlichen Substituenten aufbauen (Schema 51). Der Schlüsselschritt ist die reduktive Alkylierung mit Natrium-triacetoxyborhydrid, bei der unterschiedlichste Aminosäuren und Aldehyde eingesetzt werden können. Die Acylierung der sekundären Amine **245** ist schwierig und erfordert eine wiederholte Kupplung mit PyBroP, um vollständige Umsätze zu erhalten. Da unter den Abspaltbedingungen noch keine Cyclisierung eintritt, wird nach dem Abdampfen der TFA kurz in Toluol erhitzt. Nach der Split-Methode^[13–18] wurde eine Modellbibliothek aus 10 × 100 Verbindungen aufgebaut und mit HPLC-



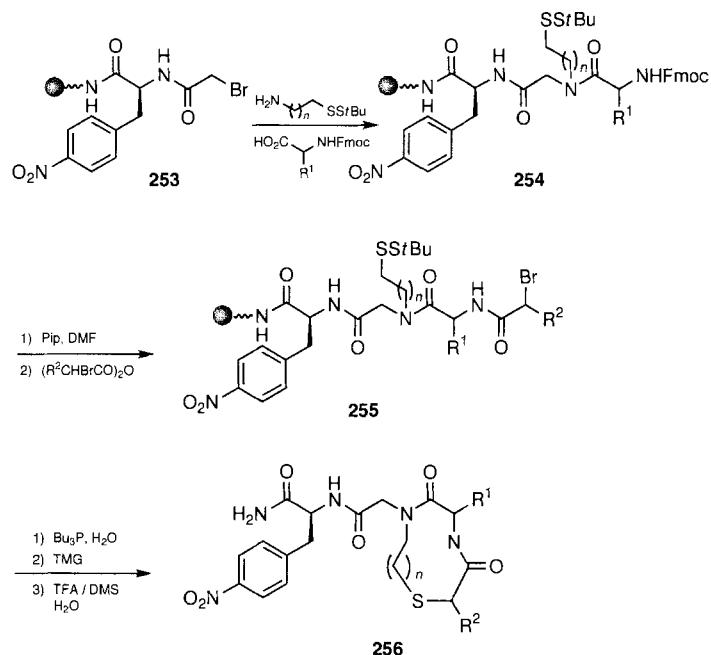
Schema 51. Aufbau der Dioxopiperazine 247 aus Aminosäuren und Aldehyden [190] sowie der Dioxopiperazine 251 und Dioxomorpholine 252 aus Bromessigsäuren und Aminen [191].

MS untersucht. Durch iteratives Screening und Dekonvolution der Bibliothek wurden mehrere Dioxopiperazine identifiziert, die eine hohe Affinität zum Neurokinin-2-Rezeptor aufwiesen^[124].

Ausgehend von α -Bromcarbonsäuren und Aminen synthetisierten Spear et al. (Chiron) eine Bibliothek aus 22 540 Dioxopiperazinen 251 in 23 Mischungen á 980 Verbindungen (Schema 51)^[191]. Aus den gleichen Zwischenprodukten 250 wurde ebenfalls eine Bibliothek von Dioxomorpholinen 252 aufgebaut. Dioxopiperazine wurden auch von der Forschergruppe bei Affymax bearbeitet und sind Inhalt einer kürzlich offengelegten Patentanmeldung^[192].

4.2.2. Makrocyclen

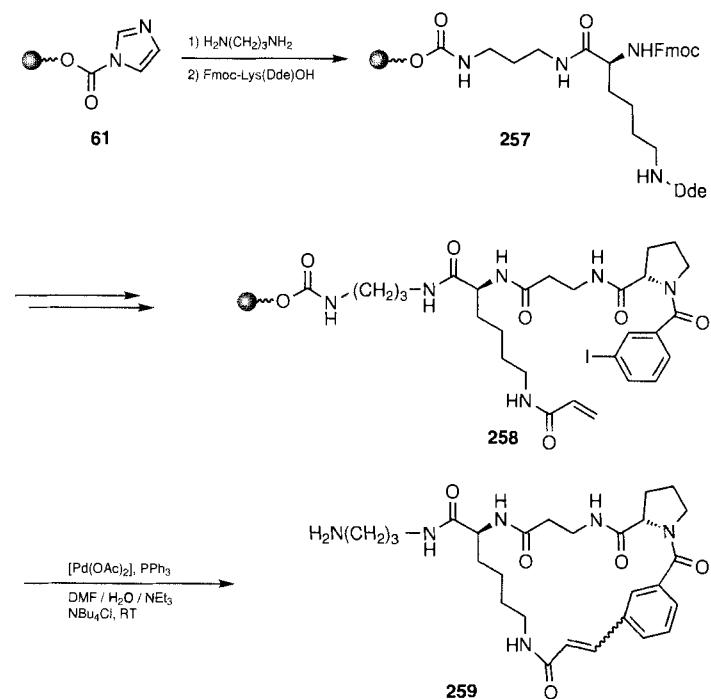
Eine Bibliothek aus makrocyclischen β -Turn-Mimetica 256 wurde von Virgilio und Ellman aus α -Aminosäuren, α -Halogen-carbonsäuren und ω -Aminodisulfiden aufgebaut^[134, 193, 194] (Schema 52). Zunächst wird Bromessigsäure an festphasengebundenes *p*-Nitrophenylalanin geknüpft, mit Aminoalkyldisulfid substituiert und mit einer Aminosäure zu 254 gekuppelt. Die Acylierung mit α -Bromessigsäureanhydrid liefert die Cyclisierungsvorstufen 255, deren Entschützen mit Tributylphosphoran in einem 5:3:2-Gemisch aus Propanol, DMF und Wasser aus-



Schema 52. Synthese der β -Turn-Mimetica 256 aus α -Aminosäuren, α -Halogen-carbonsäuren und ω -Aminodisulfiden an der Festphase [134, 193, 194].

schließlich am TentaGel-Harz gelingt^[195]. Die Cyclisierung zu den neun- oder zehngliedrigen Ringen 256 findet unter stark basischen Bedingungen im erwähnten Lösungsmittelgemisch statt. Nach Abspaltung vom Harz mit TFA erhält man die β -Turn-Mimetica, von denen bislang über 2000 synthetisiert wurden^[194].

Eine weitere interessante Makrocyclisierung an fester Phase wurde von Hauske et al. (Arris) beschrieben^[196, 197] (Schema 53). Zunächst wird mit CDI am TentaGel-Träger der Imida-



Schema 53. Makrocyclisierung zu 259 durch intramolekulare Heck-Reaktion an fester Phase [196].

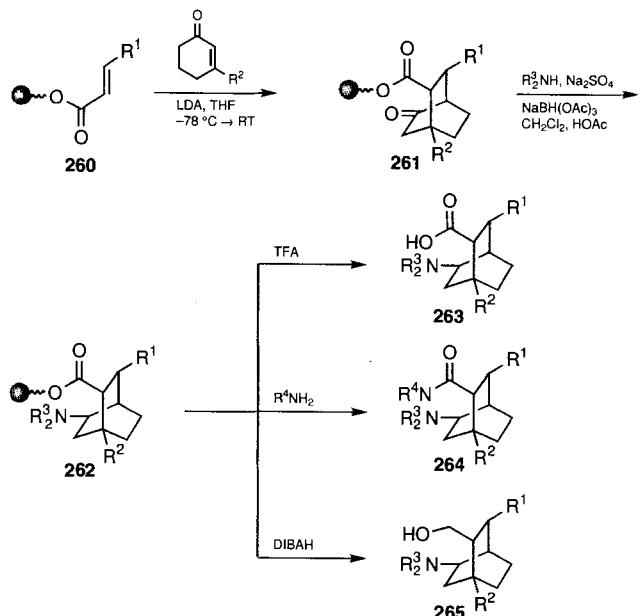
zolidlinker^[107] **61** aufgebaut, der mit Diaminopropan das amnofunktionalisierte Harz mit säurelabilem Carbamatlinker liefert. Nach Kupplung mit Lysin, β -Alanin und Prolin werden *m*-Iodbenzoësäure und Acrylsäure an die beiden Aminotermi des so hergestellten Tripeptides angeknüpft. Der Schlüsselschritt ist eine intramolekulare Heck-Reaktion, die allerdings nur an TentaGel-Harzen und nicht an konventionellen Merrifield-Harzen erfolgreich durchgeführt werden konnte. Während diese Makrocyclisierung in Lösung nur bei „unendlicher“ Verdünnung glatt verläuft, ist wegen der Pseudoverdünnung am festen Träger die Cyclisierung offensichtlich von Substituenten und Ringgröße unabhängig: Die 20- bis 24-gliedrigen Makrocyclen **259** wurden mit hoher Reinheit und in bemerkenswert guten Gesamtausbeuten (75–85 %) erhalten. Eine Bibliothek aus 15 Verbindungen wurde nach der Split-Methode hergestellt. Auch intramolekulare Wadsworth-Emmons-Reaktionen^[198] wurden von Hauske et al. zur Makrocyclisierung eingesetzt^[196].

4.2.3. Carbocyclen

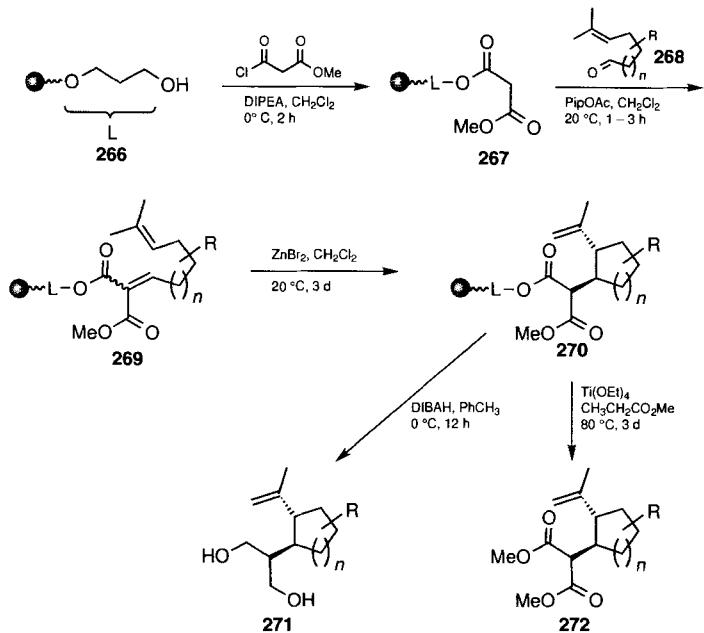
Der Aufbau von Carbocyclen durch Diels-Alder-Reaktion an fester Phase wurde schon in den 80er Jahren von Leznoff et al. untersucht^[199]. Aus jüngerer Zeit stammt das Beispiel einer Diels-Alder-Reaktion von festphasengebundenem Cyclopentadien mit einem C₆₀-Fulleren^[200], die – wie erwartet – beim Erhitzen auf 180 °C reversibel ist, und eine diastereoselektive Diels-Alder-Reaktion von Aminofuranen mit Acrylaten an fester Phase^[201]. Besser als in Lösung gelingt die Pauson-Khand-Reaktion von polymergebundenen Alkinen mit Norbornadien und Norbornenon^[202]. Beide Cycloadditionen haben mit Sicherheit „kombinatorisches“ Potential, auch wenn die Autoren bei ihren Untersuchungen damals wohl kaum an den Aufbau von Substanzbibliotheken dachten.

Bislang wurden Enolat-Ionen an der Festphase nur in einfachen Alkylierungen eingesetzt. Ley et al. verwendeten sie in einer Tandem-Michael-Addition für die Festphasensynthese von Bicyclo[2.2.2]octanen **262**^[203]. Hierzu wurden polymergebundene Acrylate **260** mit Cyclohexenonenolaten zur Reaktion gebracht (Schema 54). Nach reduktiver Aminierung wurden die Bicyclo[2.2.2]octane **262** durch Aminolyse, Acidolyse oder unter reduktiven Bedingungen vom Harz gespalten. Diese Synthesesequenz eröffnet vielfältige Möglichkeiten für die Synthese einer Bibliothek mit hoher Diversität. Über 250 Acrylate und Enone sind derzeit kommerziell erhältlich, und auch die Palette der für die reduktive Aminierung einsetzbaren Amine ist sehr breit. Man darf also auf weitere Berichte dieser Arbeitsgruppe gespannt sein.

Mit der stereoselektiven Festphasensynthese von Cyclopentanen und Cyclohexanen **271** und **272** durch Domino-Knoevenagel-En-Reaktion wurde von Tietze und Steinmetz kürzlich ein weiteres Beispiel für eine trägegebundene Carbocyclensynthese beschrieben^[48] (Schema 55). Als Trägermaterial wurde ein mit einem Propandiol-Linker (L) modifiziertes Merrifield-Harz **266** verwendet. Die anschließende Reaktion mit Malonsäuremonomethylesterchlorid lieferte polymergebundenes Malonat **267**, das zur Durchführung der Zwei-Komponenten-Domino-Reaktion mit den ungesättigten Aldehyden **268** in Gegenwart katalytischer Mengen an Piperidiniumacetat und dann mit Zinkbromid umgesetzt wurde. Die primäre Knoevenagel-Kondensation



Schema 54. Festphasensynthese der Bicyclo[2.2.2]octane **263**–**265** durch Tandem-Michael-Addition und Spaltung vom Harz unter unterschiedlichen Bedingungen [203].



Schema 55. Stereoselektive Festphasensynthese der Cyclopentane und Cyclohexane **271** und **272** durch Domino-Knoevenagel-En-Reaktion [48].

findet außer bei α -substituierten Aldehyden ohne Zusatz von Trockenmitteln statt. Die nachfolgend durch intramolekulare En-Reaktion erhaltenen Cyclopentane und Cyclohexane **270** lassen sich entweder reduktiv oder durch Umesterung vom Harz spalten. In beiden Fällen wurden die Produkte in guten Ausbeuten (41–61 %) und mit hoher Reinheit (ca. 90 %) sowie mit exzellenter einfacher und induzierter Diastereoselektivität erhalten. Mit geminal disubstituierten Aldehyden ist die induzierte Diastereoselektivität erwartungsgemäß gering. Eine Musterbibliothek stellten die Autoren nicht durch Split-Synthese, sondern durch simultane Umsetzung des polymergebundenen

Malonats mit einer Mischung aus sechs Aldehyden in äquimolaren Mengen (jeweils 0.15 Äquiv. Aldehyd pro Äquiv. Malonat) und anschließende En-Reaktion her. Tatsächlich wurden die entsprechenden Diole, von einer Ausnahme abgesehen, nach Reduktion in annähernd gleichen Konzentrationen erhalten. Werden wie hier Mischungen ohne Anwendung der Split-Synthese hergestellt, so beraubt man sich allerdings eines großen Vorteils der Festphasensynthese: des Einsatzes hoher Reagentienüberschüsse. Je unterschiedlicher die Reaktivitäten der bei der Synthese großer Bibliotheken verwendeten Aldehyde sind, desto unwahrscheinlicher ist es, daß in den Produktmischungen alle Substanzen in äquimolaren Mengen vorliegen.

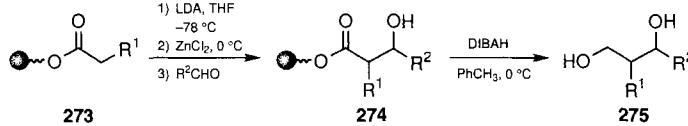
Bislang sind dies die einzigen Carbocyclensynthesen, die Eingang in die kombinatorische Chemie gefunden haben. Es ist aber zu erwarten, daß die Diels-Alder- und andere zu Carbocyclen führende Reaktionen künftig verstärkt zur Synthese von Verbindungsbibliotheken verwendet werden.

4.3. Weitere Bibliothekssynthesen

4.3.1. Modularer Verbindungsbibliotheken

Neben den vielen Heterocyclensynthesen sind kürzlich einige kombinatorische Synthesen beschrieben worden, in denen kein zentrales cyclisches Gerüst aufgebaut wird.

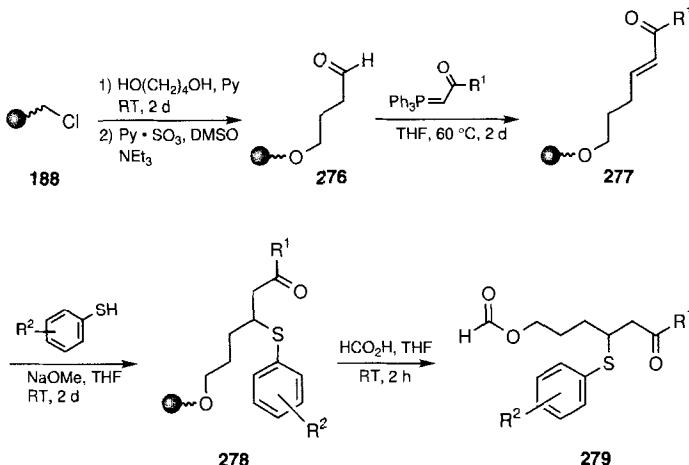
Eine zweistufige Aldol-Reduktions-Sequenz zu den 1,3-Diole **275** wurde von Kurth et al. ausgearbeitet^[33] (Schema 56).



Schema 56. Synthese der 1,3-Diole **275** durch Festphasen-Aldolreaktion und reduktive Spaltung vom Harz [33].

Der Grundbaustein wird durch Veresterung an Merrifield-Harz angeknüpft, in das Zinkenolat überführt und mit Aldehyden in einer Aldolreaktion zu **274** umgesetzt. Während die Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid zu Retroaldolprodukten führt, lassen sich mit Diisobutylaluminiumhydrid die Produkte reduktiv vom Harz spalten. Die *threo*- und *erythro*-Isomere von **275** wurden im Verhältnis 7:5 sowie in 26% Gesamtausbeute erhalten. Der Fortgang der Reaktionsschritte wurde jeweils durch FT-IR-Analyse des Polymers verfolgt. Nach der Split-Methode wurde eine Modellbibliothek aus 27 Verbindungen in neun Mischungen aus je drei Verbindungen hergestellt, dünnenschichtchromatographisch gereinigt und auf ihre Wirkung als Antioxidantien getestet.

Kurth et al. zeigen mit ihrer Synthese von β -Sulfanylketonen^[204] (Schema 57), wie sich eine Reihe bekannter Reaktionen an der Festphase kombinieren lassen: Die Sequenz beginnt mit der Monosubstitution von Butandiol an Merrifield-Harz **188**. Die freie OH-Gruppe läßt sich mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zum Aldehyd **276** oxidieren, der in einer Horner-Emmons-Reaktion mit Phosphorane die Enone **277** liefert. An diese werden in einer Michael-artigen Reaktion Thiophenole addiert. Nach einer Gesamtreaktionszeit von fast einer Woche

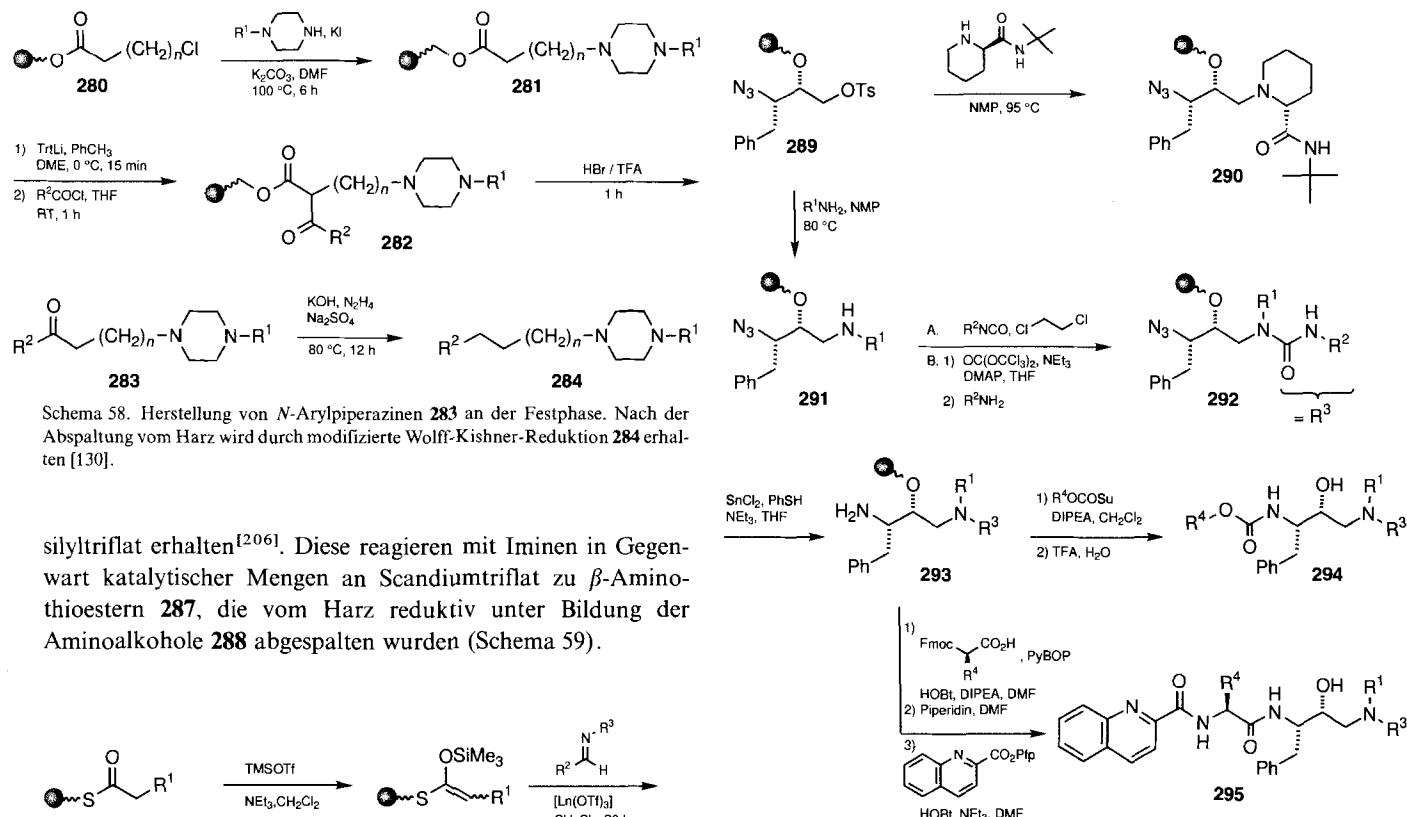


Schema 57. Kombination mehrerer klassischer Namensreaktionen an der Festphase. Eine Swern-Oxidation gefolgt von einer Wittig-Olefinition mit anschließender Michael-Reaktion liefert die β -Sulfanylketone **279** [204].

wurden die β -Sulfanylketone **278** mit Ameisensäure vom Harz abgespalten und die gewünschten Produkte in ca. 20% Ausbeute erhalten. Auch hier konnte der Reaktionsverlauf gut IR-spektroskopisch verfolgt werden. Nach „Split-and-Combine“-Prinzipien wurde eine kleine Modellbibliothek aus 3×3 Verbindungen hergestellt und gaschromatographisch charakterisiert. Die biologischen Tests wurden sowohl mit den vom Harz abgespaltenen Produkten als auch mit am Harz gebundenen Verbindungen durchgeführt. Es wurde geprüft, ob die Identität einer polymergebundenen Verbindung anhand einer einzelnen Harzkugel bestimmt werden kann. Hierzu wurde unter dem Mikroskop ein Partikel (200–400 mesh) isoliert, mit Spaltreagens inkubiert und nach Eindampfen der Lösung durch GC-MS analysiert. Die Strukturen dieser und weiterer trägegebundener Substanzen konnten so eindeutig bestimmt werden. Ein Problem ist die mechanische Abtrennung eines einzelnen Harzpartikels. Daher werden derzeit Studien mit größeren Polymerpartikeln (20–40 mesh) durchgeführt, da diese auch ohne Mikroskop einfach abgetrennt werden können.

Eine Aryl- und Benzylpiperazinbibliothek synthetisierten Dankwardt et al. (Syntex)^[205]. Durch Benzylierung und Alkylierung von Phenylpiperazinen stellten sie eine Bibliothek aus 190 Verbindungen (38×5) nach der Split-Methode her und untersuchten sie auf biologische Aktivität. Ergebnisse dieser Tests wurden bislang nicht veröffentlicht. Eine weitere N-Arylpiperazinsynthese wurde von der Forschergruppe von Parke-Davis beschrieben^[130] (Schema 58). Chlorpropion- sowie -buttersäure wurden an Wang-Harz gekuppelt und mit Arylpiperazinen zu **281** umgesetzt. Das mit Trityllithium gebildete Enolat konnte mit Säurechloriden abgefangen werden. Um die Produkte **282** unter Decarboxylierung vom Harz abzuspalten, wurde mit wasserfreiem HBr in Trifluoressigsäure umgesetzt. In einer modifizierten Wolff-Kishner-Reduktion ließen sich die so erhaltenen Verbindungen **283** nachträglich reduzieren. Auf diese Weise wurde eine Bibliothek aus 2×12 Verbindungen hergestellt, die allerdings wegen der engen Verwandtschaft der verwendeten Bausteine nur geringe Diversität aufweist. Analog sollten sich allerdings weitere Arylpiperazine herstellen lassen.

Von Kobayashi et al. wurden Silylenolether **286** an der Festphase aus den Thioestern **285** durch Umsetzung mit Trimethyl-



Scheme 59. Synthese der β -Aminosäuren **287** durch Umsetzung der Silylenolether **286**

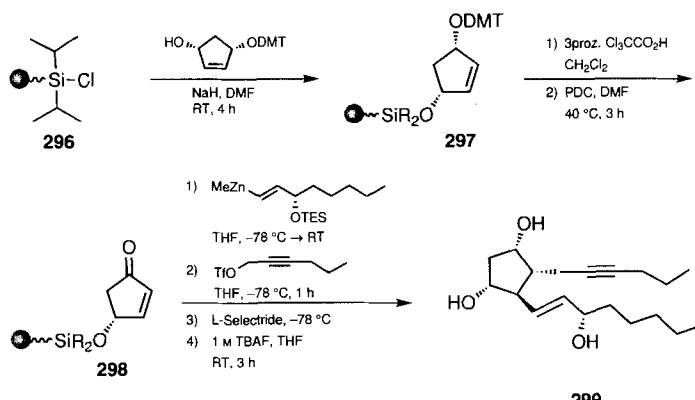
LiBH_4
 $\text{Et}_2\text{O}, \text{RT}$

Aspartyl- und Metallo-Proteasen können durch Hydroxyethylamine gehemmt werden. Eine Festphasensynthese von Hydroxyethylaminen und Hydroxyethylharnstoffen **294** wurde von Ellman et al. beschrieben^[134, 207] (Schema 60). Hierzu wurde als Ausgangsbaustein die Vorstufe **289** eines bekannten HIV-Protease-Inhibitors über den Dihydropyran(DHP)-Linker^[105] an das Harz geknüpft. Nach Austausch der Tosylgruppe gegen Aminogruppen wurde im Falle der primären Amine mit Isocyanaten oder schrittweise mit Triphosgen und Aminen zu den Harnstoffen **292** umgesetzt. Die zweistufige Variante ist wegen der besseren Verfügbarkeit primärer Amine universeller einsetzbar. Als nächstes wurde das Azid **292** mit Thiophenol/Triethylamin/Zinnchlorid^[208] zum Amin **293** reduziert, das zum Carbamat oder Amid acyliert wurde. Nach dem Abspalten mit Trifluoressigsäure und säulenchromatographischer Reinigung wurden die Produkte dieser vier- bis sechsstufigen Synthese analysenrein in 47–86 % Ausbeute erhalten.

Ähnlich gingen Wang et al. (Abbott) vor [209]. Das tosylierte Azid **289** wurde über einen difunktionellen Linker an Benzhydryl-Harz gebunden. Nach Entschützen der beiden Aminogruppen ließ sich die Verbindung an beiden Seiten verlängern, indem sie z. B. mit Carbonsäuren, Sulfonylchloriden oder Isocyanaten umgesetzt wurde. In einer automatisierten Parallelsynthese wur-

den so 300 Einzelverbindungen hergestellt. Die Produkte konnten nur unter sehr drastischen Bedingungen vom Harz gespalten und mit Reinheiten von 20–50 % bei der Diolserie und 30–70 % bei den Monoalkoholdiaminen erhalten werden. Ein Großteil der Verunreinigungen enthielt zunächst noch den vom Harz abgespaltenen Linker. Die Rohprodukte wurden ohne weitere Reinigung auf HIV-Protease-Hemmung untersucht, wobei IC₅₀-Werte von <1 nM bis 6.4 μM erhalten wurden.

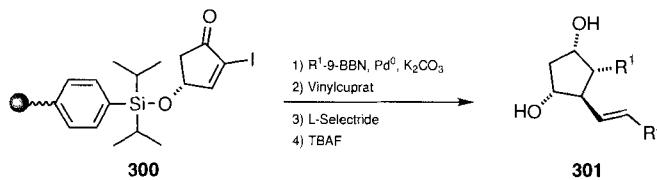
Von Ellman et al. stammt die Festphasenvariante der Noyori-Drei-Komponenten-Prostaglandinsynthese^[210] (Schema 61). Nach Addition von Zinkalkylderivaten an festphasengebundenes 4-Hydroxy-2-cyclopentenon **298** wurde mit Alkyltriflaten



Schema 61. Synthese des Prostaglandins **299** an der Festphase durch Addition einer Organozinkverbindung an harzgebundenes Hydroxycyclopentenon **298** und Alkylierung mit einem Triflat [210].

alkyliert. Diese Synthese wurde zunächst unter Verwendung des DHP-Linkers durchgeführt, dessen Spaltungsbedingungen allerdings nicht mit den Zielverbindungen kompatibel waren. Bei Verwendung des Silyllinkers **296** mußte wegen der drastischen Kupplungsbedingungen das Hydroxycyclopentenon Dimethoxytrityl-geschützt eingesetzt werden. Nach zwei Reaktionsstufen ließ sich das Prostaglandin **299** in > 50 % Ausbeute diastereomerenrein erhalten. Es zeigte sich, daß die Alkylierung nur mit schlechten Ausbeuten am Merrifield-Harz abläuft. Ein großporiges Harz erwies sich als besseres Trägermaterial für diese Reaktionssequenz.

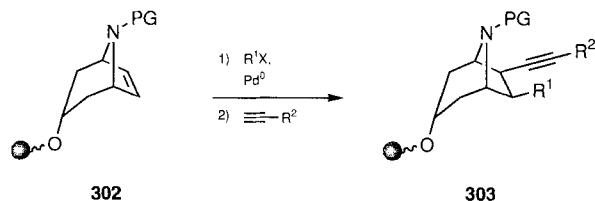
Ein bekanntes Problem dieser Prostaglandinsynthese ist die geringe Reaktivität des primär gebildeten Enolates sowie die Gefahr der Umprotonierung mit anschließender Eliminierung der Alkoxygruppe unter Bildung des Cyclopentenons, was hier einer Abspaltung vom Harz gleichkommt. Als eine Lösung dieses Problems stellte Ellman kürzlich eine alternative Prostaglandinsynthese^[211] an fester Phase vor^[134] (Schema 62). Ein



Schema 62. Pd-vermittelte Prostaglandinsynthese an fester Phase [115 b, 134].

festphasengebundenes Iodcyclopentenon **300**, das am Harz in drei Schritten aus **297** aufgebaut wurde, wird palladiumkatalysiert mit einer Organoborverbindung umgesetzt. Die ω -Seitenkette der Prostaglandine wird schließlich über die Michael-Addition eines Cuprates eingeführt.

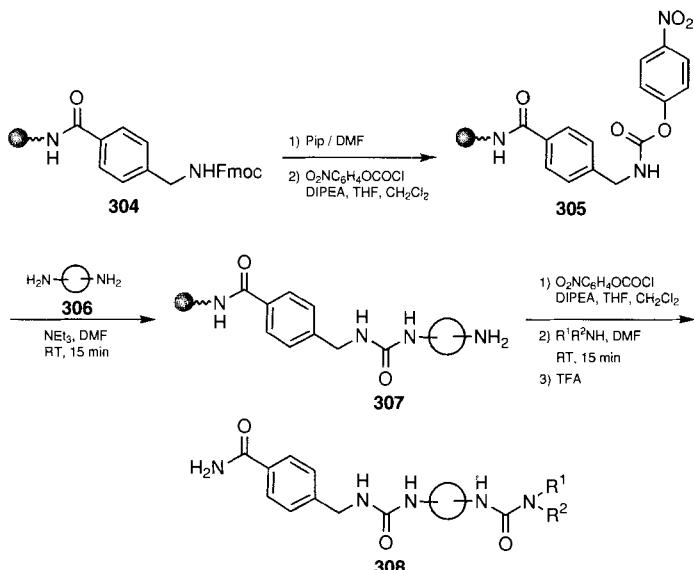
Eine weitere, in der Herstellung bicyclischer Prostaglandin-analoga bewährte Reaktion ist die palladiumkatalysierte Dreikomponenten-Kupplung von Norbonenderivaten mit Brom- oder Iodolefinen und Alkinen^[212]. Ellman nutzte diese Reaktion zur Synthese der Tropane **303** an fester Phase^[134] (Schema 63). Statt Alkinen können auch Boronsäuren unter diesen



Schema 63. Pd-vermittelte Dreikomponenten-Kupplung [115 b, 134].

Bedingungen gekuppelt werden. Schließlich läßt sich **303** nach Entschützen weiter am Stickstoffatom derivatisieren. Ob diese Reaktion eine breite Variation der Kupplungspartner und damit den Aufbau großer Substanzbibliotheken erlaubt, wird zur Zeit untersucht.

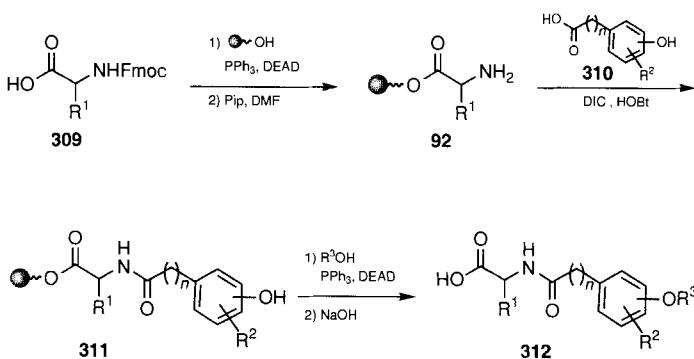
Von Hutchins und Chapman (Merck) wurde eine Strategie für den Aufbau von Diaminoharnstoffbibliotheken **308** aus Aminosäuren, Diaminen und Aminen entwickelt^[213] (Schema 64). Die Diamineinheit soll dazu dienen, zwei Molekülgerüste konfor-



Schema 64. Synthese der Diaminoharnstoffbibliothek **308** durch Verknüpfung von Aminosäuren, Diaminen und Aminen an der Festphase [213].

mativ kontrolliert zu verknüpfen. Hierzu wurde Fmoc-geschützte 4-(Aminomethyl)benzoësäure an Rink-Harz^[214] gebunden und nach Entschützen in das *p*-Nitrophenylcarbamat **305** überführt^[215]. Das Carbamat reagiert mit einer Reihe ungeschützter primärer Diamine **306** unter Bildung der ersten Harnstoffbindung. Das freie Amin wird danach erneut zum Nitrophenylcarbamat umgesetzt, um mit einer Vielzahl von Aminen die zweite Harnstoffbindung zu knüpfen. Die nach Spaltung mit TFA mit einer Reinheit > 90 % anfallenden Produkte können direkt in Lösung auf Aktivität untersucht werden. Diese Sequenz sollte sich wegen der guten Verfügbarkeit der Reaktionsbausteine und der zuverlässigen Reaktionen gut für den Aufbau großer Verbindlungsbibliotheken eignen.

Über Mitsunobu-Reaktionen an der Festphase ist mehrfach berichtet worden^[216, 217]. Von Krchnák et al. (Selectide) wurde aus Aminosäuren, Hydroxyphenylcarbonsäuren und Alkoholen durch Mitsunobu-Reaktion eine Modellbibliothek aus 4200 Verbindungen des Typs **312** aufgebaut^[218] (Schema 65). Dazu wurde zunächst eine Fmoc-geschützte Aminosäure **309** unter Mitsunobu-Bedingungen an ein TentaGel-Harz gebunden und anschließend mit phenolischen Carbonsäuren **310** verknüpft. Durch Umsetzung mit einer Reihe von Alkoholen und



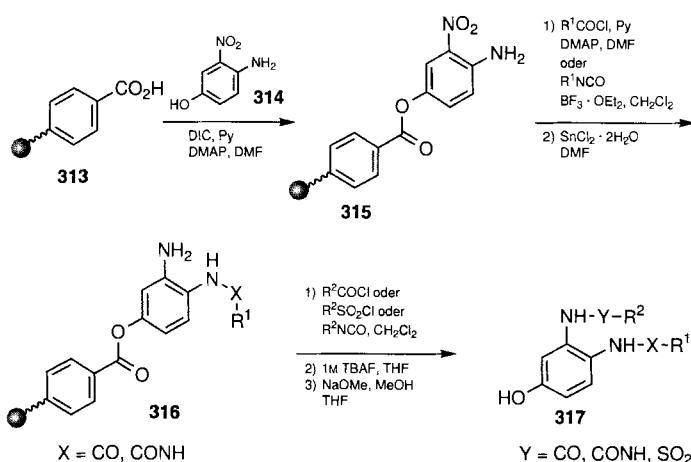
Schema 65. Derivatisierung phenolischer Carbonsäuren **310** durch Festphasen-Mitsunobu-Reaktionen zu **312** [218].

Benzylalkoholen unter Mitsunobu-Bedingungen wurden die Verbindungen **312** erhalten, die durch Verseifen mit NaOH vom Harz abgespalten wurden. Es wurden keine zufriedenstellenden Ergebnisse erhalten, wenn die Reaktion in *N*-Methylmorpholin durchgeführt wurde, das als geeignetes Lösungsmittel für die Reaktion von harzgebundenem Benzylalkohol mit Phenolen beschrieben wurde^[217]. Die durch Kombination von 20 Aminosäuren, 10 aromatischen Hydroxysäuren und 21 Alkoholen aufgebaute Modellbibliothek wurde am Harz gebunden in biologischen Assays getestet. Die Ergebnisse sollen zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht werden.

4.3.2. Bibliotheken durch Derivatisierung von Templaten

Bei dieser Variante der Bibliothekssynthese wird ein meist zuvor in Lösung synthetisiertes Templat an die Festphase geknüpft. Dort dient es als Zentralbaustein, dessen reaktive Gruppen im Laufe der Synthesesequenz umgesetzt werden.

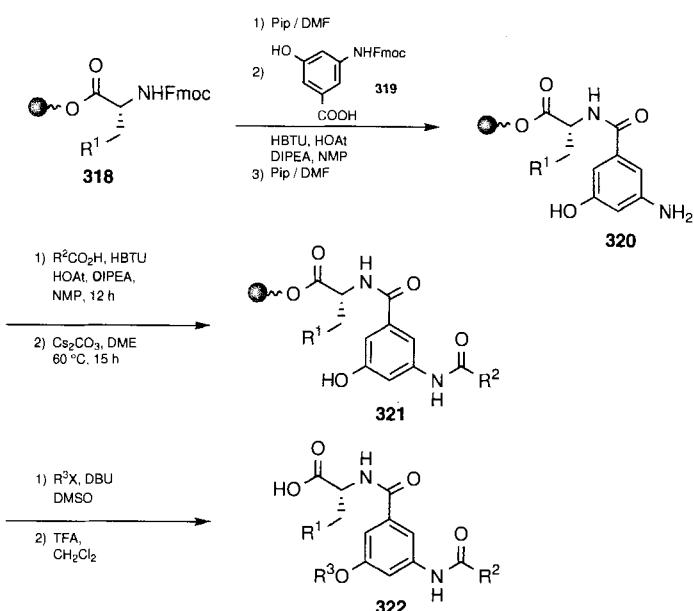
Ein typisches Beispiel ist die Bisbenzamidphenolbibliothek **317** von Pavia et al. (Sphinx)^[219]: 3-Nitro-4-aminophenol **314** wird an ein carboxyliertes Harz^[220] **313** gebunden und dort zunächst mit Säurechloriden acyliert oder mit Isocyanaten zu Harnstoffen umgesetzt (Schema 66). Anschließend lässt sich die



Schema 66. Aufbau einer Bisbenzamidphenolbibliotheek **317** durch Funktionalisierung von 3-Nitro-4-aminophenol **314** am polymeren Träger **313** [219].

Nitrogruppe mit Zinndichlorid in DMF reduzieren, und die Tür ist geöffnet für eine weitere Umsetzung mit Säurechloriden, Sulfonylchloriden oder Isocyanaten. Die Produkte werden durch Verseifung abgespalten und in Mengen von 3–9 mg (15–45% Gesamtausbeute) mit einer Reinheit von 60–80% erhalten. Auf diese Weise wurde eine Bibliothek aus über 600 Verbindungen aufgebaut, die nach dem Abspalten vom Harz in Lösung auf Proteinkinase-Hemmung untersucht wurde. Über das Auffinden von Leitstrukturen auf diesem Weg gibt es bislang keine Berichte.

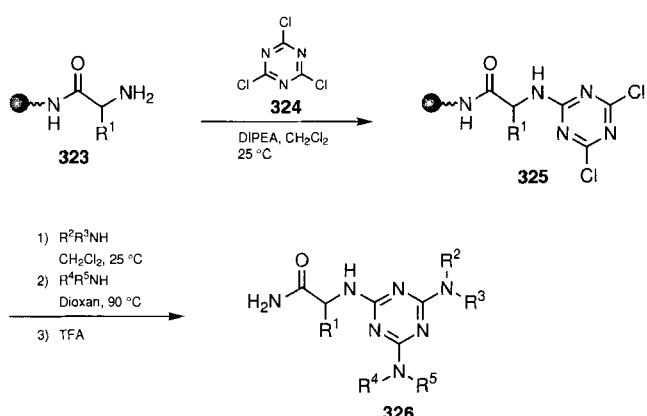
Ähnlich ist die Vorgehensweise von Dankwardt et al. (Syn-
tex)^[221]. Auch hier wird ein trifunktioneller Baustein, 3-Amino-
5-hydroxybenzoësäure **319**, ans Harz gebunden und dann deri-
vatisiert (Schema 67). Die Synthese beginnt auch hier mit der
Acylierung des Amins, wobei auch die Hydroxyfunktion ver-
estert wird, die aber durch Erhitzen mit Caesiumcarbonat^[222]



Schema 67. Derivatisierung N-geschützter 3-Amino-5-hydroxybenzoësäure **319** an der Festphase zu Bibliotheken des Typs **322** [221].

in DME wieder freigesetzt werden kann. Das Phenol wurde dann mit Alkylhalogeniden oder Sulfonylchloriden weiter umgesetzt. Vor der Bibliothekssynthese wurde zunächst die Anwendungsbreite der Reaktion bestimmt (Kriterium: >70% Produktreinheit laut HPLC). Jede Verbindung einer mit der Split-Methode hergestellten Modellbibliothek aus 5×5 Verbindungen wurde in einer Reinheit von >80% erhalten (<20% nichtalkylierte Verbindungen). Um die Diversität der Produkte zu erhöhen, wurde das Templat über eine Aminosäure an das Harz gebunden. Es wurde schließlich eine Bibliothek aus $69 \times 29 = 2001$ Verbindungen **322** durch Split-Synthese hergestellt, die derzeit auf ihre biologische Aktivität hin untersucht wird. Durch analytische HPLC wurden chromatographische „Fingerabdrücke“ der Mischungen aus 69 Verbindungen erhalten.

Wissenschaftler von Affymax^[223] und Selectide^[224] haben die abgestufte Reaktivität der Chloratome in 2,4,6-Trichlor-s-triazin 324 für eine einfache Bibliothekssynthese genutzt (Schema 68). Eine an fester Phase gebundene Aminosäure 323 wird



Schema 68. Synthese der Triazinbibliothek 326 [223, 224].

zunächst mit **324** umgesetzt, wobei das Trichlortriazin glatt monosubstituiert wird. Anschließend werden die verbleibenden Chloratome unter drastischeren Bedingungen nacheinander durch Aminogruppen substituiert.

Ein lediglich difunktionelles Templat wurde von DeWitt et al. derivatisiert^[130] (Schema 69). Durch Kornblum-Oxidation

Detailed description of Scheme 69: The synthesis starts with Merrifield-Harz **188**, which reacts with NaHCO_3 and DMSO at 155°C for 20 h to form **327** (aldehyde). **327** is then converted to **328** (O-methylhydroxylamin-Harz) using $1) \text{MeO-NH}_2$ in Py and EtOH at 80°C , followed by $2) \text{NaBH}_3\text{CN}$ in EtOH, HCl at RT for 3 h. **328** is coupled with **329** (Aminobenzoic acid derivative) using DIPEA and BOP , followed by $2) \text{H}^+$. The final product is **328**. Below this, the synthesis of ketoamides **331** and **332** is shown: **330** (O-methylhydroxylamin-Harz) reacts with R^2NCO in Dioxane to form **331** (Ketoamide). **330** also reacts with R^3MgX in CH_2Cl_2 at -78°C to -10°C for 2 h to form **332** (Ketoamide).

Schema 69. Synthese eines *O*-Methylhydroxylamin-Harzes **328**, an dem Aminobenzoësäuren **329** zu den Ketoharnstoffen **332** umgesetzt werden [130].

wurde Merrifield-Harz **188** mit Natriumhydrogencarbonat in DMSO in einen festphasengebundenen Benzaldehyd **327** überführt, der nach Erhitzen mit Hydroxylaminen in Ethanol und anschließender Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid das *O*-Methylhydroxylamin-Harz **328** gab. Verknüpfung mit den Aminobenzoësäuren **329** und anschließende Umsetzung mit Isocyanaten lieferten die Harnstoffe **331**. Nach Abspaltung vom Harz mit Alkyl- oder Arylmagnesiumbromiden wurden die Ketoharnstoffe **332** erhalten. Derartige festphasengebundene Weinreb-Amide wurden auch kürzlich von Armstrong und Dinh für die Synthese von Aldehyden und Ketonen genutzt^[225]. Mit Grignard-Verbindungen werden auch hier die entsprechenden Ketone und mit DIBAH oder LiAlH_4 die Aldehyde erhalten.

Green (Ariad Pharmaceuticals) stellte durch parallele Synthese 60 Analoga des Tyrosinkinase-Inhibitors Lavendustin A her^[226] (Schema 70). Hierzu wurde das an Wang- oder Rink-Harz gebundene Methoxyanilin **333** zunächst mit substituierten Benzaldehyden zu **334** reduktiv alkyliert und anschließend mit Benzylbromiden umgesetzt. Nach Abspalten mit Trifluoressigsäure oder Bortribromid werden die tertiären Amine **335** in guten Ausbeuten und mit zumeist hohen Reinheiten isoliert. Die Abspaltung mit Bortribromid vom Wang-Harz hat den Vorteil, daß die Methylphenylether ebenfalls gespalten und die freien polyhydroxylierten Zielverbindungen erhalten werden.

Mit tertiären Aminen beschäftigten sich auch Flegelová und Pátek (Selectide)^[227]. Sie erhielten die entsprechend substituierten Produkte **338** durch palladiumkatalysierte Bisallylierung (Schema 70). Für sechs Template wurden die Reaktionsbedingungen jeweils optimiert.

Detailed description of Scheme 70: The synthesis starts with **333** (Methoxyanilin linked to a resin), which reacts with $1) \text{Pip} / \text{DMF}$ and $2) \text{R}^2\text{CHO}$ to form **334** (Substituted benzyl amine). **334** then reacts with $1) \text{Br-C}_6\text{H}_4\text{-R}^3$, $2) \text{DBU} / \text{DMSO}$ for 3 h, and $2) \text{BBr}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ for 4 h at RT to form **335** (Tertiary amine). **333** can also be converted directly to **335** using $1) \text{Ac}_2\text{O}, \text{Py}, \text{DMF}$, $2) \text{NuH, Pd}^0, \text{THF}$, and $3) 0.5\text{proz. NaOH}$. On the right, a general synthesis route for **338** is shown: **336** (General template) reacts with $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in THF for 3 h at RT to form **337** (Intermediate), which then leads to **338** (Product of bisallylation).

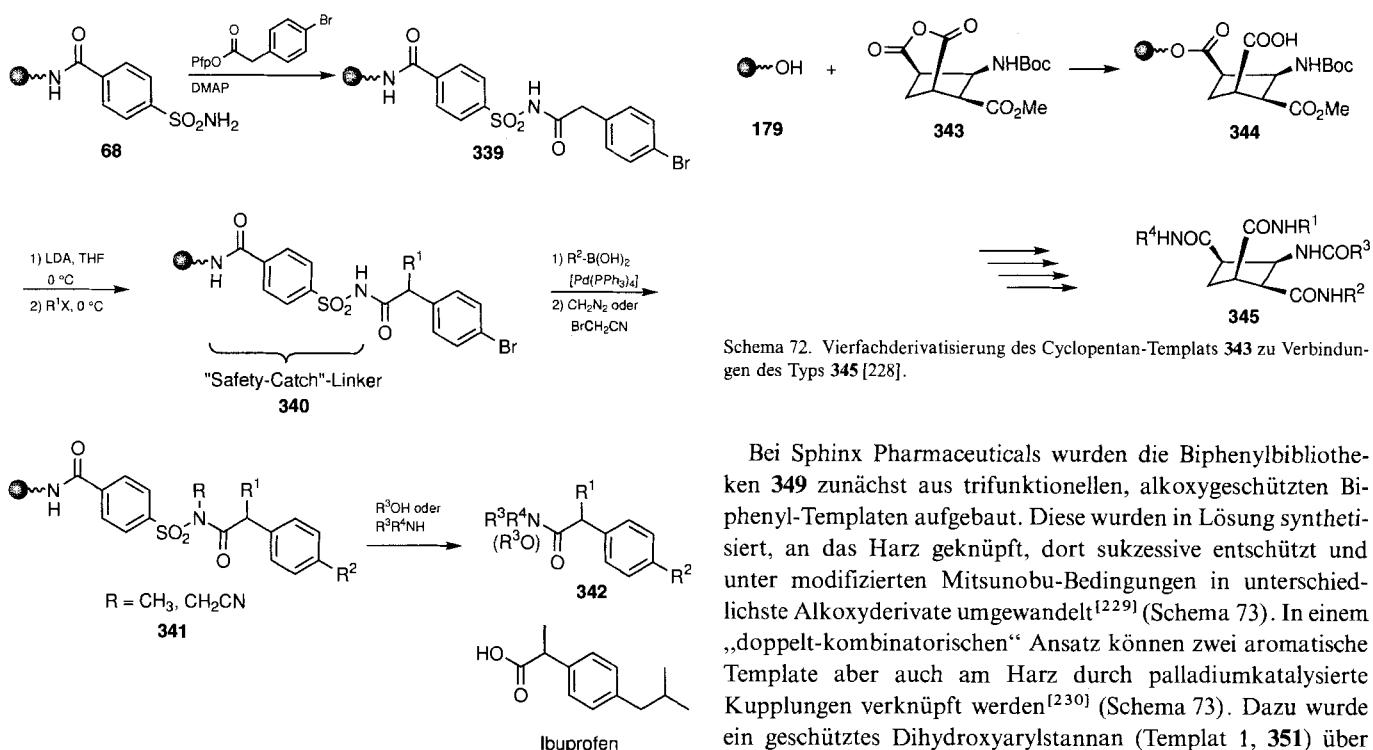
Schema 70. Festphasensynthese der tertiären Amine **335** (Lavendustin-A-Analoga [226]) und **338** (Produkte einer palladiumkatalysierten Bisallylierung [227]).

Durch Enolat-Alkylierung und anschließende Suzuki-Reaktion wurden von Ellman et al. Arylessigsäuren derivatisiert^[112, 134] (Schema 71). Einige Verbindungen dieser Klasse, z. B. Ibuprofen, sind Cyclooxygenase-Inhibitoren. Über einen mit den Reaktionsbedingungen kompatiblen, bislang wenig genutzten „Safety-Catch“-Linker^[113] wurde 4-Bromphenylesigsäure an das Harz gebunden. Nach der Bildung des Enolats wurde dieses mit Alkylhalogeniden zu **340** abgefangen. Eine anschließende palladiumkatalysierte Umsetzung mit Alkyl-9-BBN-Derivaten oder Arylboronsäuren unter Suzuki-Bedingungen lieferte die gewünschten Kupplungsprodukte **341**. Nach N-Methylierung des Sulfonamidlinkers mit Diazomethan wurden die Verbindungen mit reaktiven Nucleophilen vom Harz abgespalten. Die Abspaltung mit schwächeren Nucleophilen wie Anilin und primären Aminen gelang nur, wenn das Acylsulfonamid durch Cyanomethylsubstituenten aktiviert war^[114, 115]. In hohen Ausbeuten wurden in einer glatten Reaktionssequenz die Phenylessigsäuren und -amide **342** erhalten.

Das Cyclopentan-Templat **343** wurde von Pátek et al. (Selectide) in Lösung aufgebaut und am Harz derivatisiert^[228] (Schema 72). Es handelt sich dabei um eine Abfolge von Amidbildung und Schutzgruppenmanipulationen. Die vollständig substituierten Cyclopentane **345** werden in hohen Ausbeuten (83–90 %) und mit hohen Reinheiten (>90 %) erhalten.

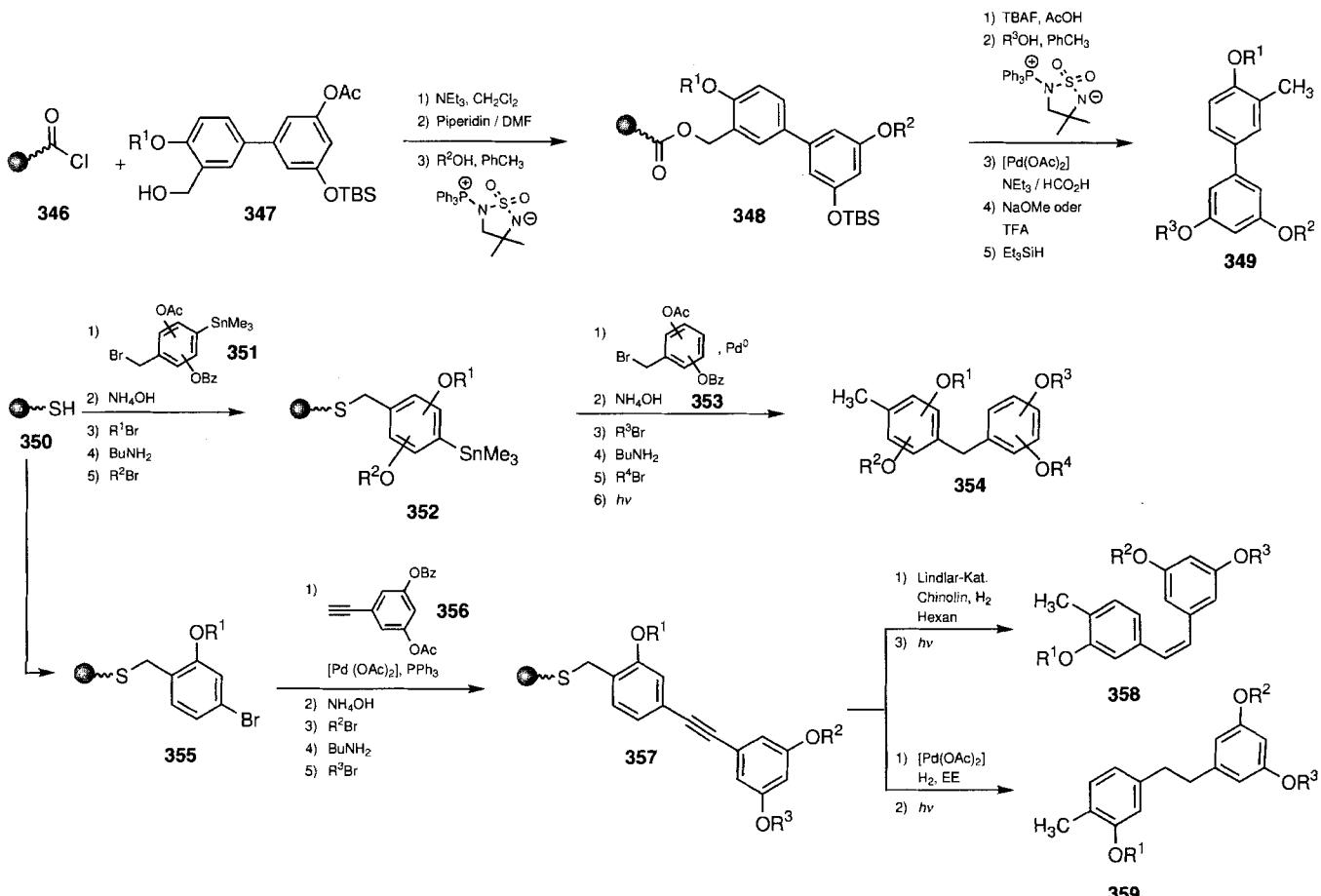
2472

Angew. Chem. 1996, 108, 2436–2488



Schema 71. Festphasensynthese der Phenylsäuren 342 durch Enolat-Alkylierung und anschließende Suzuki-Reaktion [112,134] unter Einsatz des „Safety-Catch“-Linkers [113].

Bei Sphinx Pharmaceuticals wurden die Biphenylbibliotheken 349 zunächst aus trifunktionellen, alkoxygeschützten Biphenyl-Templaten aufgebaut. Diese wurden in Lösung synthetisiert, an das Harz geknüpft, dort sukzessive entschützt und unter modifizierten Mitsunobu-Bedingungen in unterschiedliche Alkoxyderivate umgewandelt^[229] (Schema 73). In einem „doppelt-kombinatorischen“ Ansatz können zwei aromatische Template aber auch am Harz durch palladiumkatalysierte Kupplungen verknüpft werden^[230] (Schema 73). Dazu wurde ein geschütztes Dihydroxyarylstanan (Templat 1, 351) über den NpSSM pact-Linker^[118,231] an das Harz gebunden. Die Hydroxygruppen wurden nacheinander entschützt und verethert. Anschließend wurde mit geschütztem Dihydroxybrom-



Schema 73. Synthese der „doppelt kombinatorischen“ Bibliotheken 349, 358 und 359 durch palladiumkatalysierte Verknüpfungen und Derivatisierung zweier Template an der Festphase [229,230].

benzol oder Dihydroxybenzylbromid (Templat 2, **353**) in einer Stille-Kupplung umgesetzt. Die beiden neuen Hydroxygruppen des zweiten Templat wurden ebenfalls derivatisiert, bevor die Produkte photochemisch abgespalten wurden. Knüpft man als erstes Templat Bromarene an das Harz, lassen sich diese nach Umsetzung mit Phenylacetylenen **356** palladiumkatalysiert in die Tolane **357** überführen, die am Lindlar-Katalysator zu *cis*-Stilbenen **358** und mit Palladiumacetat zu Phenylethylbenzolen **359** reduziert werden können. Auf diese Weise lassen sich zwei funktionalisierte aromatische Template über unterschiedlich flexible C-Brücken verknüpfen. Mit dieser „doppelt kombinatorischen“ Bibliothekssynthese werden sich riesige Bibliotheken aufbauen lassen. Setzt man in jedem der Schritte lediglich zehn Alkylbromide ein, erhält man schon 10000 Verbindungen, in denen die Dreifachbindung dann noch partiell oder vollständig hydriert werden kann. Ob die Biphenyle wirklich – wie von den Autoren propagiert – zu den „Templaten der 90er Jahre“ werden, bleibt abzuwarten.

4.3.3. Bibliotheken durch Mehr-Komponenten-Reaktionen

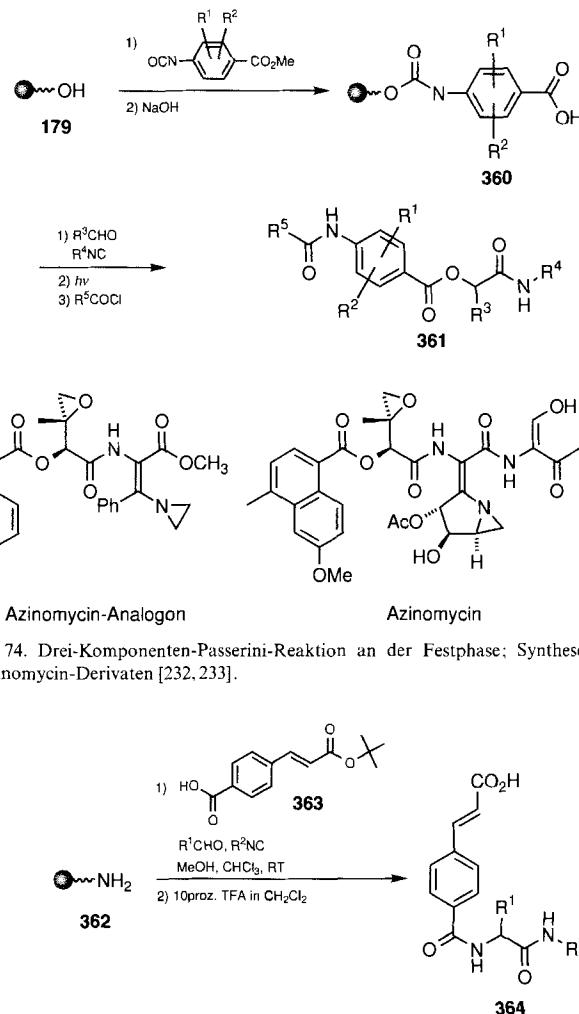
Bei den bislang beschriebenen Synthesen wurde die Diversität der Verbindungsbibliotheken sukzessive mit den Bausteinen der jeweiligen Reaktionsschritte in einer linearen Synthesesequenz erreicht. Die Zahl der erhaltenen Produkte hängt dabei von der Zahl der Reaktionsschritte ab. Besonders bestechend sind Reaktionen, in denen Bibliotheken hoher Diversität in einer Ein-topfreaktion erhalten werden und die Diversität lediglich von der Zahl und der Strukturvielfalt der eingesetzten Komponenten abhängt. Es ist hier von Mehr-Komponenten-Reaktionen^[183, 84] die Rede, die auch schon bei den kombinatorischen Synthesen in Lösung (Abschnitt 3.2.1) vorgestellt wurden.

Die bei der Firma Affymax entwickelte Thiazolidinonsynthese⁸⁹⁾ (siehe Schema 29), bei der in einem Schritt Aldehyd und α -Sulfanylcarbonsäure mit Aminosäuren umgesetzt wurden, war bereits ein Beispiel für eine Mehr-Komponenten-Reaktion an fester Phase.

Als erste Mehr-Komponenten-Reaktionen an der Festphase wurden von Armstrong et al.^[88, 232] die Ugi- und die Passerini-Reaktion beschrieben. Bei der Drei-Komponenten-Passerini-Reaktion wird eine Carbonsäure mit einem Aldehyd und einem Isonitril kondensiert. So konnten unter anderem Azinomycin-Analoga aufgebaut werden (Schema 74).

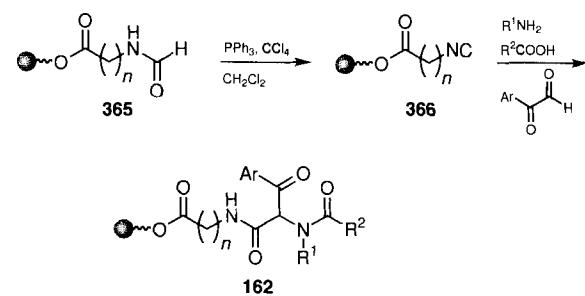
In einer Ugi-Reaktion wurde Rink-Harz^[214] mit drei weiteren Komponenten zu α -Amidoamiden kondensiert^[233]. Um die Palette der kommerziell erhältlichen Isonitrile zu erweitern, wurden weitere Isonitrile durch Lithierung von Benzylisonitril und Abfangen mit Alkylhalogeniden hergestellt und direkt in die Vier-Komponenten-Reaktion eingesetzt. Mit diesen beiden Reaktionstypen werden sich am Harz wie auch in Lösung bei entsprechender Automatisierung große Bibliotheken aufbauen lassen.

Mjalli et al. (Ontogen)^[234] verwendeten ebenfalls Rink-Harz als Aminkomponente in einer Ugi-Reaktion und erhielten so die Zimtsäurederivate **364** in guten Ausbeuten sowie mit Reinheiten von über 90 % (Schema 75). Diese Verbindungen sind neuartige Leitstrukturen für Inhibitoren der Hämatopoiese-Protein-Tyrosin-Phosphatase (HePTP) auf. Die aktivste Verbindung ($R^1 = Ph$, $R^2 = Bn$) hemmt dieses Enzym mit $IC_{50} = 3.9 \mu\text{M}$.



Schema 75. Synthese der Zimtsäuren 364 durch Ugi-Reaktion [234]. Als Aminkomponente wird das Rink-Harz 362 verwendet.

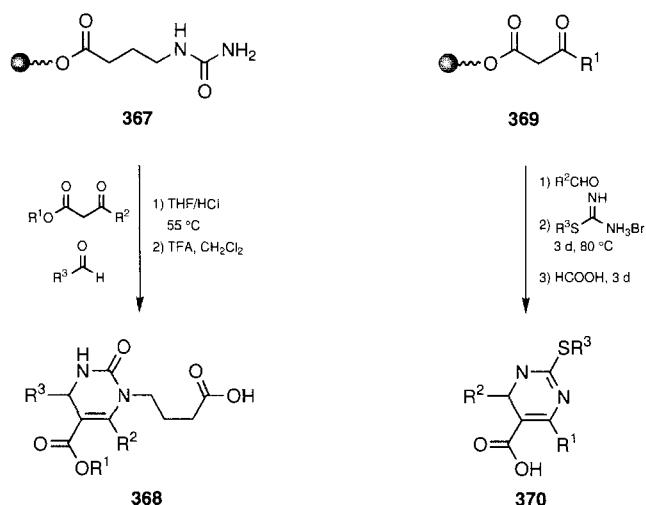
Eine weitere von dieser Forschergruppe entwickelte Vier-Komponenten-Reaktion am festen Träger führt ausgehend von den harzgebundenen Isonitrilen **366**, Phenylglyoxalen, primären Aminen und Carbonsäuren zu α -(*N*-Acyl-*N*-alkylamino)- β -oxoamiden **162** (Schema 76), die anschließend zu Imidazolen cyclisiert wurden (siehe Schema 35)^[169]. Die benötigten Isonitrile wurden direkt am festen Träger (Wang-Harz) durch Dehydratisierung der N-Formylverbindungen hergestellt. Unabhängig von den verwendeten Ausgangsverbindungen verläuft die Ugi-Reaktion in moderaten Ausbeuten (ca. 50 %), nur mit



Schema 76. Herstellung von α -(N-Acyl-N-alkylamino)- β -oxoamiden 162 durch Ugi-Reaktion [169]. Das Isonitril 366 wird am festen Träger durch Dehydratisierung der Formylverbindung 365 gebildet.

Anilin als Aminkomponente ist die Ausbeute deutlich kleiner (16% nach Cyclisierung zum Imidazol).

Über eine weitere Festphasen-Drei-Komponenten-Reaktion wurde kürzlich von Wipf et al. berichtet^[235]. Durch Biginelli-Kondensation von β -Oxoestern, Aldehyden und Harnstoffen wurden die Dihydropyrimidine in hohen Ausbeuten und mit hohen Reinheiten erhalten (Schema 77). Hierzu wurde ein an

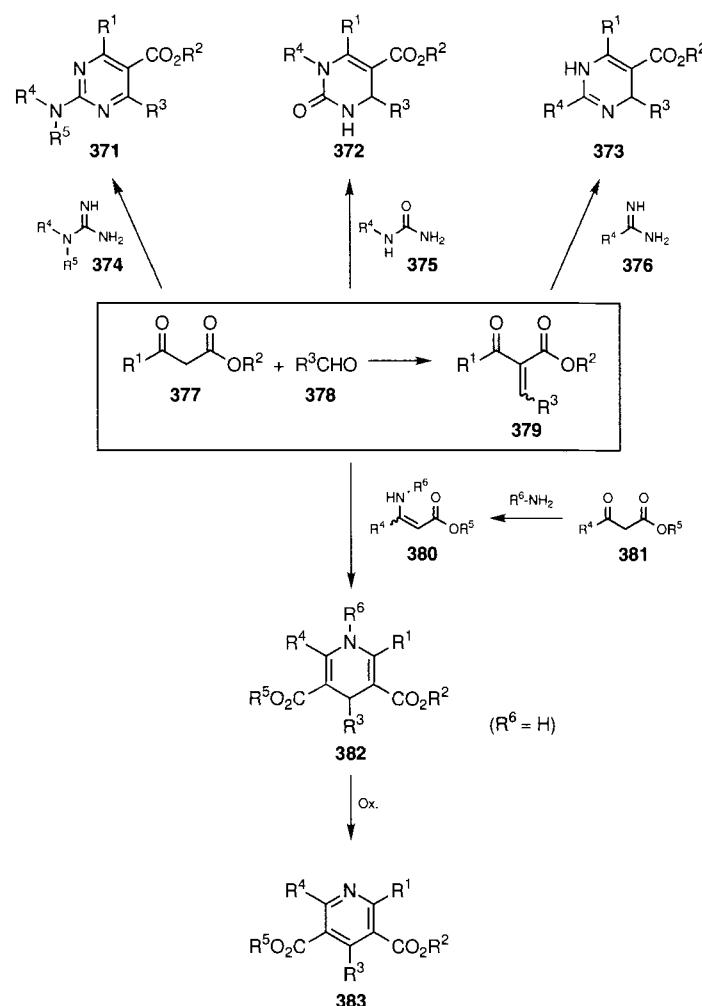


Schema 77. Festphasen-Biginelli-Kondensation von β -Oxoestern, Aldehyden und Harnstoffen zu Dihydropyrimidinen 368 [235] und Synthese von Dihydropyrimidinen 370 durch die Atwal-Modifikation der Biginelli-Reaktion [236].

Wang-Harz gebundener γ -Aminobuttersäure(GABA)-Harnstoff 367 unter Säurekatalyse und Erhitzen mit β -Oxoestern und Aldehyden in die Dihydropyrimidine 368 überführt, die nach Spaltung des Benzylesters mit Trifluoressigsäure durch einfache Filtration isoliert werden konnten. Die Produkte wurden in hohen Ausbeuten (67–98%) und mit exzellenten Reinheiten (>95%) in Mengen von 10–20 mg erhalten. Da β -Oxoester leicht in einem Schritt aufzubauen und viele Aldehyde kommerziell erhältlich sind, bietet sich diese Reaktion für die parallele Synthese großer Verbindungsbibliotheken geradezu an. Der GABA-Linker erhöht die Wasserlöslichkeit der Produkte und bietet Raum für weitere Derivatisierungen. Dihydropyrimidine sind bekannt für ihre vielfältigen biologischen Effekte, wie antivirale, antihypertensive und Antitumoraktivität sowie Blockade des Calcium-Kanals, so daß Bibliotheken dieses Strukturtyps in einer Reihe von Screening-Assays zu interessanten Leitstrukturen führen sollten.

Schrittweise wurde die Biginelli-Kondensation von Robinett (Arris Pharmaceuticals) in der Atwal-Variante (unter basischen Bedingungen) durchgeführt^[236]. Die Umsetzung der Knoevenagel-Produkte mit substituierten Thioharnstoffen liefert nach Abspaltung vom Harz mit Ameisensäure thiosubstituierte Dihydropyrimidine 370 (Schema 77).

Die Knoevenagel-Produkte 379 aus β -Oxoestern 377 und Aldehyden 378 sind ideale Vorstufen für unterschiedlichste Heterocyclen (Schema 78). Als Doppeldonoren können Guanidine 374, Harnstoffe 375, Amidine 376 sowie Enaminoester 380 eingesetzt werden, und man erhält Pyrimidine 371, Dihydropyrimidone 372, Dihydropyrimidine 373 bzw. Dihydropyridine 382.



Schema 78. Festphasensynthese von Heterocyclen ausgehend von Knoevenagel-Produkten [237–239].

Synthesen dieser Art werden zur Zeit intensiv auf ihre Eignung zur kombinatorischen Synthese an fester Phase hin untersucht. Dabei werden unterschiedliche Strategien hinsichtlich der Anbindung der Ausgangsverbindungen an die feste Phase verfolgt. Während Wissenschaftler bei Chiron von festphasengebundenen Aldehyden ausgehen^[237], werden bei der Firma Affymax je nach Synthese die Doppeldonoren (Guanidine, Enaminoester^[238]) oder die β -Oxoester an die feste Phase gebunden^[239]. Die festphasengebundenen Aldehyde wurden bei Chiron für weitere Heterocyclensynthesen genutzt (β -Lactame, Oxazole, Imidazole etc.)^[237]. Das Potential dieser klassischen Heterocyclensynthesen für die kombinatorische Chemie ist beachtlich: Zum einen sind die synthetisierten Substanzen wie die Dihydropyrimidine bereits an sich biologisch aktiv, zum anderen sollten sie sich nun in einer völlig neuen Vielfalt herstellen lassen.

5. Bestimmung der Struktur aktiver Komponenten in Bibliotheken

Ebenso wie das Vorgehen bei der Charakterisierung von Substanzbibliotheken von deren Format bestimmt wird, ist dies auch bei der Ermittlung der Struktur aktiver Verbindungen von

entscheidender Bedeutung. Handelt es sich um eine durch Parallelsynthese hergestellte Bibliothek aus Einzelsubstanzen, ist auch hier die Aufklärung der Struktur aktiver Verbindungen kein Problem, da der Syntheseort eindeutig mit der zu synthetisierenden Struktur verknüpft ist. Beispiele hierfür sind die DIVERSOMER-Technik^[129, 130], die photolithographische Synthese auf einer funktionalisierten Glasoberfläche (VLSIPS^[12]) oder die Ellman-Synthese^[126] von Benzodiazepinderivaten an einer Polyethylen-Pinmatrix, wie sie zuerst von Geysen et al. zur Epitopkartierung verwendet wurde^[6].

Werden die durch kombinatorische Synthese hergestellten Substanzbibliotheken inträgergebundener Form getestet, sortiert man zunächst die Trägerpartikel aus, die aktive Verbindungen tragen. Anschließend kann man die Struktur der aktiven Substanz nach Abspaltung vom Träger direkt anhand der massenspektrometrisch bestimmten Molekülmasse zumindest auf wenige Alternativen eingrenzen (siehe Abschnitt 2.2.4). In koordinierten Bibliotheken wird die Struktur durch Auslesen des Codes indirekt ermittelt.

Die unter dem Aspekt der Strukturaufklärung komplizierteste Situation liegt vor, wenn Gemische in Lösung getestet werden. In diesem Fall muß man sich in der Regel eines Dekonvolutionsverfahrens bedienen, oder es muß mit indizierten Bibliotheken gearbeitet werden.

Im folgenden wird eine Übersicht über die zur Zeit beim Testen von Gemischen verwendeten Strukturaufklärungsmethoden gegeben. Die Anwendungen stammen hauptsächlich aus dem Peptid- und Nucleotidgebiet, die prinzipielle Vorgehensweise ist aber größtenteils auf niedermolekulare organische Verbindungen übertragbar.

5.1. Affinitätsselektion

Zuckermann et al. inkubierten Peptidbibliotheken mit Antikörpern im Unterschuß und konnten nach Elution der wenigen gebundenen Peptide die Struktur der affinsten Verbindungen durch Massenspektrometrie und Aminosäureanalyse aufklären^[240]. Auch über eine analoge Anwendung auf dem Gebiet niedermolekularer Verbindungen (ohne daß Strukturen offengelegt wurden) wurde berichtet^[241].

5.2. Indizierte Bibliotheken

Bei der Synthese indizierter (orthogonaler) Bibliotheken wird jedes Edukt Aⁿ einzeln mit einer äquimolaren Mischung der Edukte B^{1–B^x} und ebenso jedes Edukt B^m mit A^{1–A^y} umgesetzt. Abbildung 18 zeigt schematisch den Aufbau einer aus je sechs Reaktanten des Typs A (A^{1–A⁶}) und des Typs B (B^{1–B⁶}) synthetisierten indizierten Bibliothek^[35, 70, 71, 242]. Das Syntheseverfahren führt dazu, daß jede Verbindung genau zweimal synthetisiert wird und je zwei Mischungen genau eine Verbindung gemeinsam haben. Ist eine der Verbindungen aus der Bibliothek aktiv, weisen je zwei Mischungen Aktivität auf. Durch diese Art der internen Kontrolle können zudem falsch positive Ergebnisse erkannt werden, und durch einfachen Vergleich, d. h. ohne aufwendige Dekonvolution oder Neusynthese, ist eine Zuordnung der Aktivität zu einer bestimmten Struktur möglich.

In Abbildung 18 weist beispielsweise die Aktivität der beiden Mischungen A^{1–6}B³ und A³B^{1–6} darauf hin, daß die Verbindung A³B³ wirksam ist. Ein Beispiel für die Synthese einer indizierten Bibliothek wurde in Abschnitt 3.1.2 vorgestellt.

	A ¹ B ^{1–6}	A ² B ^{1–6}	A ³ B ^{1–6}	A ⁴ B ^{1–6}	A ⁵ B ^{1–6}	A ⁶ B ^{1–6}
A ^{1–6} B ¹						
A ^{1–6} B ²						
A ^{1–6} B ³			A ³ B ³			
A ^{1–6} B ⁴						
A ^{1–6} B ⁵						
A ^{1–6} B ⁶						

Abb. 18. Schematische Darstellung einer aus je sechs Bausteinen A und B synthetisierten orthogonalen Bibliothek (modifiziert nach Lit. [71]). Jede Spalte und jede Reihe symbolisiert jeweils eine Substanzmischung bestehend aus sechs Komponenten (z. B. A¹B¹, ... A⁶B⁶). Aus der Korrelation zweier aktiver Mischungen ergibt sich die für die Aktivität verantwortliche Einzelverbindung (hier A³B³).

5.3. Dekonvolution

Furka^[13] skizzierte in Zusammenhang mit der Split-Methode zur Herstellung äquimolarer Mischungen von Peptiden (siehe Abschnitt 2.2) iterative Verfahren zur Identifizierung aktiver Komponenten. Praktisch umgesetzt wurde dieses Konzept von Geysen^[44] mit festphasengebundenen Peptiden. Houghten et al.^[18] sowie Ecker et al.^[45, 46, 243, 244] berichteten als erste über die Dekonvolution (Entfaltung) löslicher Peptid- bzw. Oligonucleotidbibliotheken. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, daß diese Dekonvolutionsmethode auch bei niedermolekularen organischen Verbindungen zum Erfolg führen kann, wie am Beispiel der in Abschnitt 4.2.1.2 beschriebenen Pyrrolidinbibliothek gezeigt wurde^[32]. Schematisch ist dies in Abbildung 19 dargestellt.

Eine aus niedermolekularen organischen Verbindungen mit vier variablen Resten A–D bestehende Bibliothek wird formal wie eine Tetrapeptidbibliothek behandelt. Gibt es beispielsweise fünf Möglichkeiten, jeden Substituenten zu besetzen, dann besteht die Gesamtbibliothek aus 5⁴ = 625 Verbindungen. Für die erste Dekonvolutionsrunde kann diese Gesamtbibliothek in Form von 25 Subbibliotheken à 25 Verbindungen synthetisiert werden, in denen jeweils die Reste A und B definiert sind. Die aktivste Subbibliothek liefert die optimale Kombination der Substituenten A und B. Dies ist in Abbildung 19 die Kombination A²B¹. Aufbauend auf diesem Ergebnis werden nun fünf weitere Subbibliotheken der Form A²B¹CⁿD^{1–5} hergestellt. Diese enthalten je fünf Verbindungen, in denen zusätzlich noch C definiert ist. Der optimale Rest D wird im letzten Schritt ermittelt, der Synthese der fünf Einzelverbindungen der Form A²B¹C³D⁵. Im vorliegenden Beispiel ist A²B¹C³D⁵ die aktivste Verbindung.

Ein Nachteil dieser iterativen Vorgehensweise besteht darin, daß nicht unbedingt die aktivste Verbindung gefunden wird. Ecker et al.^[243, 244] konnten allerdings anhand einer Modellrechnung für Oligonucleotide zeigen, daß wenn nicht die aktivste, so doch immer eine Verbindung mit nur wenig geringerer Aktivität selektiert wird. Weiterhin ist, wie inzwischen auch experimentell bestätigt wurde^[244], das Ergebnis unabhängig von

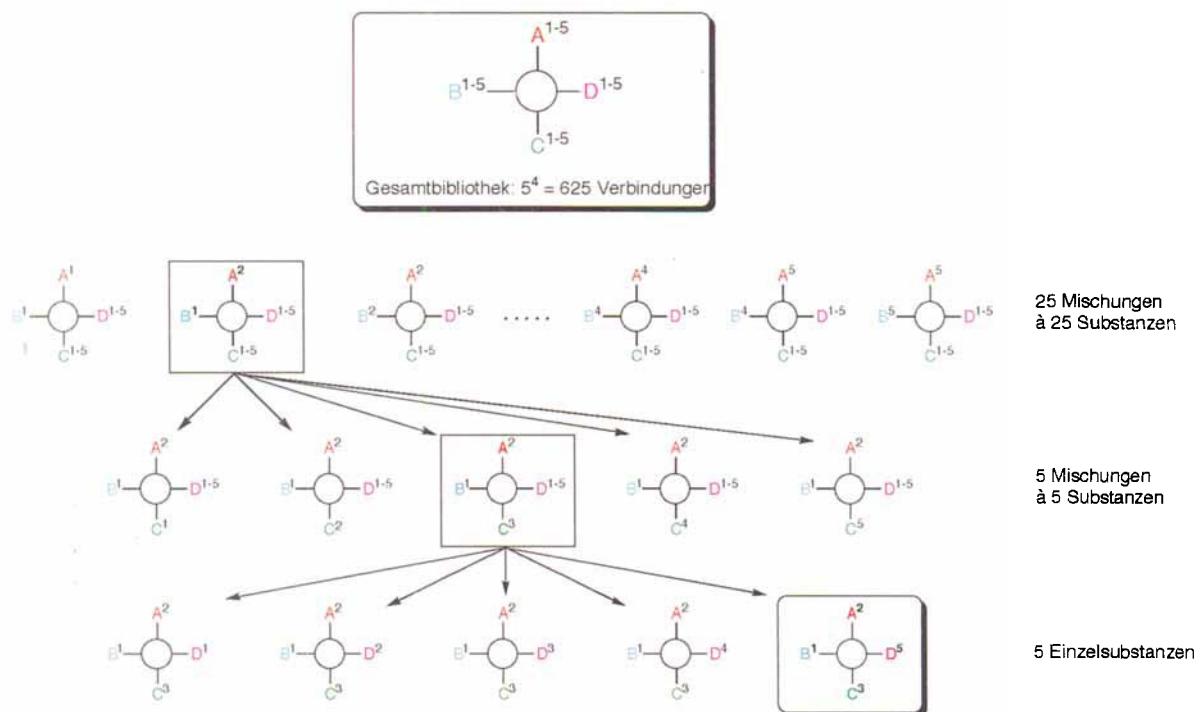


Abb. 19. Identifizierung der aktivsten Bibliothekskomponente durch Dekonvolution. Die jeweils aktivsten Subbibliotheken (eingeraumt) werden im nächsten Schritt weiter entfaltet, bis man zur aktivsten Einzelsubstanz $A^2B^1C^3D^5$ gelangt.

der Reihenfolge, in der die einzelnen Positionen iterativ optimiert wurden. Inwieweit eine Übertragung auf niedermolekulare organische Verbindungen möglich ist, ist gegenwärtig nicht abschätzbar.

Jeder Test der Gesamtbibliothek in einem weiteren Assay zieht entsprechende Neusynthesen von weiteren, anderen Subbibliotheken nach sich. Um den Aufwand für die Neusynthese zu verringern, verwendete Janda^[102, 245] das Verfahren der rekursiven Dekonvolution. Diese Methode unterscheidet sich von der oben beschriebenen Dekonvolution dadurch, daß bei der Herstellung der Gesamtbibliothek nach jedem Cyclus der Split-Synthese ein Aliquot zurückbehalten wird. Aus aktiven Gemischen wird dann ebenso in einem oder mehreren Schritten die aktive Einzelverbindung identifiziert. Allerdings verringert sich hier der jeweils erforderliche Aufwand für die Neusynthese erheblich, da keine erneute Split-Synthese durchgeführt werden muß, sondern nur die während der ersten Split-Synthese zurückbehaltenen Zwischenprodukte weiter umgesetzt werden müssen. Für die Methode der rekursiven Dekonvolution liegen Beispiele bislang nur für Peptide vor^[102, 245]. Eine Anwendung auf niedermolekulare organische Verbindungen ist möglich, falls die entsprechenden Zwischenprodukte der Split-Synthese stabil sind.

5.4. Positionsanalyse (Positional Scanning)

Die nichtiterative Methode des „Positional Scanning“ wurde von Houghten et al.^[246] auf Peptide angewendet. In Abbildung 20 ist anhand der in Abschnitt 5.3 beschriebenen Beispielbibliothek dargestellt, wie man bei niedermolekularen Verbindungen vorgehen sollte. Es werden insgesamt $4 \times 5 = 20$ Sub-

bibliotheken der Form $A^1B^1-C^1-D^1$, $A^2B^1-C^1-D^1$, $A^3B^1-C^1-D^1$, ... $A^{1-5}B^{1-5}C^{1-5}D^4$, $A^{1-5}B^{1-5}C^{1-5}D^5$ synthetisiert. Für jeden Substituenten wird also eine aus fünf Subbibliotheken à 125 Verbindungen bestehende Gesamtbibliothek hergestellt, d.h. man führt vier Synthesen der Gesamtbibliothek durch. Der Test dieser 4×5 Subbibliotheken gibt im Idealfall sofort Aufschluß darüber, welche Substituenten A–D optimal sind. So zeigt Abbildung 20, wie die Ergebnisse der Einzeltests zu der aktivsten Verbindung $A^2B^1C^3D^5$ führen.

Der Vorteil des Positional Scanning im Vergleich zur Dekonvolution ist darin zu sehen, daß nur eine Bibliothekssynthese durchgeführt werden muß. Liegt allerdings in einer Position keine klare Präferenz für einen bestimmten Substituenten vor, müssen alle Kombinationen der bevorzugten Substituenten synthetisiert werden, um die aktivste Verbindung zu finden.

5.5. Kodierung von Bibliotheken

Bei der Split-Synthese („one bead – one compound“) stellt sich das Problem der Strukturaufklärung kleinster Substanzmengen (siehe Abschnitt 2.2.4). Während für Peptide oder Nucleotide mit den Sequenzierungsverfahren hoch empfindliche Strukturaufklärungsmethoden vorliegen, ist die direkte Strukturaufklärung mit kleinsten Mengen an niedermolekularen organischen Substanzen noch vergleichsweise wenig entwickelt. Fortschritte sind hier vor allem durch massenspektrometrische Methoden zu erwarten.

In kodierten Bibliotheken^[247] wird dieses Problem umgangen, indem nicht die Struktur der Testsubstanz, sondern die bei geschickter Wahl leichter zu bestimmende Struktur eines – sequentiell oder nichtsequentiell aufgebauten (siehe Ab-

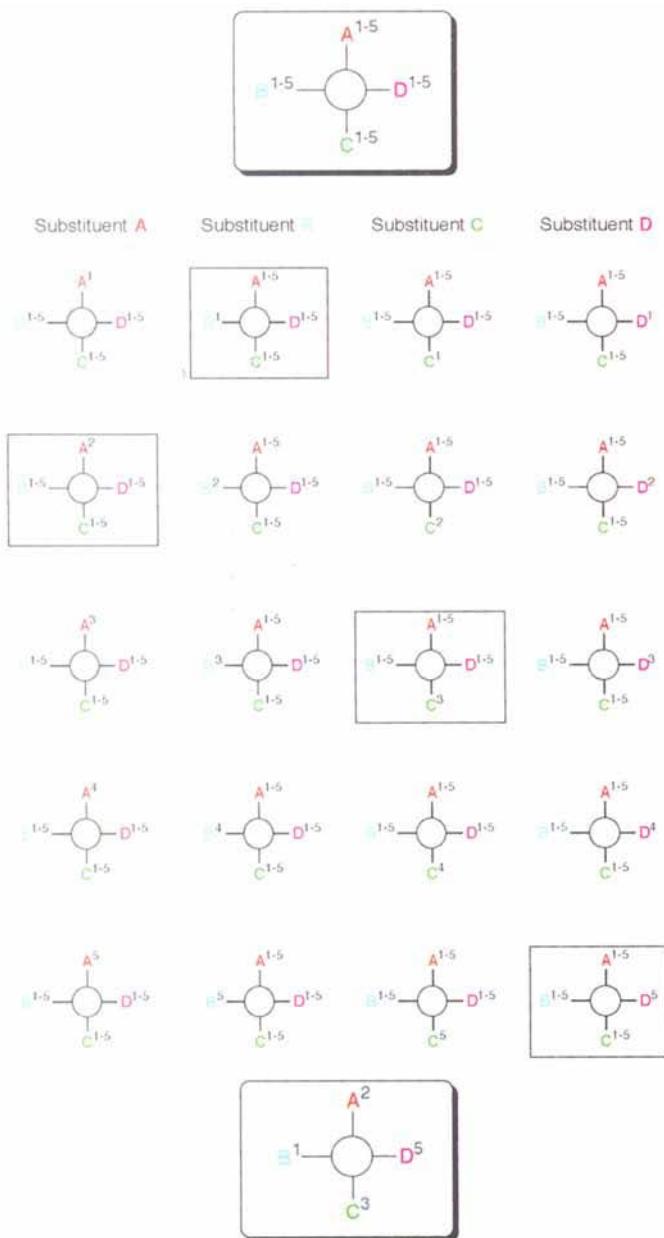


Abb. 20. Identifizierung der aktivsten Bibliothekskomponente mit der Methode des „Positional Scanning“ (modifiziert nach Lit. [166]). Die Gesamtbibliothek wird insgesamt viermal in Form von je fünf Subbibliotheken synthetisiert, anschließend werden die Aktivitäten der erhaltenen 20 Subbibliotheken bestimmt. Die Verbindungen der wirksamsten Subbibliotheken (eingehaftet) enthalten die jeweils optimalen Substituenten. Im vorliegenden Fall sind dies A², B¹, C³ und D⁵. Die aktivste Verbindung ist also A²B¹C³D⁵.

schnitt 5.5.1) – molekularen Codes ermittelt wird. Jedes Harzteilchen trägt nicht nur das jeweilige Produkt der kombinatorischen Synthese, sondern zusätzlich eine Aufzeichnung der „Synthese-Geschichte“ in Form dieses molekularen Codes (Abb. 21). Auf diesem Wege werden die Reagentien und Reaktionsbedingungen, mit denen dieses Teilchen im Verlauf der Synthese in Kontakt gekommen ist bzw. denen es unterworfen worden ist, verschlüsselt. Ein solches Vorgehen hat eine erhöhte Komplexität der Synthese zur Folge. Es ist hierbei zu beachten, daß die Codemoleküle die bei der kombinatorischen Synthese verwendeten Reaktionsbedingungen tolerieren und sich zudem die Produkte der kombinatorischen Synthese in den Kodie-

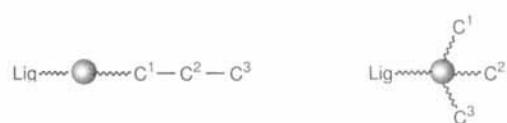


Abb. 21. In einer kodierten Bibliothek trägt im Normalfall ein Trägerpartikel sowohl die Testsubstanz (Lig) als auch den molekularen Code (C¹, C², C³). Der Code kann entweder sequentiell (links) oder nichtsequentiell (rechts) sein.

rungreaktionen inert verhalten. Dies könnte zu einer Beschränkung hinsichtlich der für eine kombinatorische Synthese in Frage kommenden Reaktionen führen.

In allen Fällen ist eine solche Kodierung natürlich nur so lange gültig, wie die Verbindung zwischen Träger, Zielmolekülen und Codemolekülen erhalten bleibt. Dies ist dann unproblematisch, wenn die biologischen Tests mit der trägegebundenen Substanz und nicht in Lösung durchgeführt werden. Nach dem Test wird die aktive Verbindung durch Ablesen des Codes vom Trägerpartikel nach vorheriger Abspaltung identifiziert.

Soll aber wie in der Mehrzahl der Fälle der Assay mit dem gelösten Wirkstoff durchgeführt werden, ist es für eine effiziente Durchführung des Tests erforderlich, daß das Syntheseprodukt vom Träger in Aliquoten abgespalten werden kann. Beispiele sind die bei Selectide^[120] (Abb. 22) und Pharmacopeia^[122, 158]

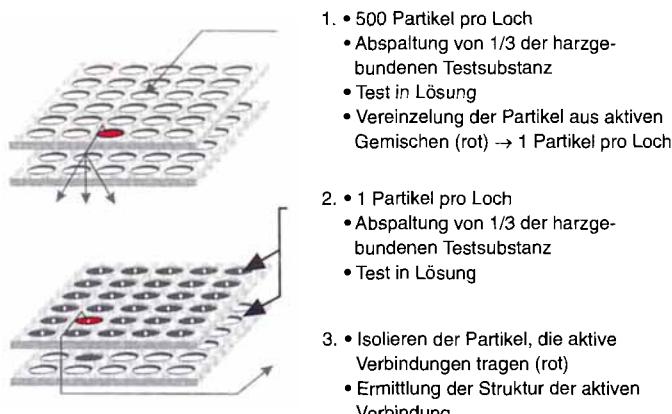


Abb. 22. Aliquiottiertes Abspalten vom Träger und zweistufiger Test von Verbindungsbibliotheken (nach Lit. [101]). In dem hierzu ähnlichen Verfahren der Firma Pharmacopeia [122, 158] wird ein photolabiler Linker verwendet und in Schritt 3 die Struktur der aktiven Verbindungen durch Lesen eines Codes ermittelt (siehe Schema 79).

verfolgten Screeningstrategien. Wie in Abbildung 22 gezeigt, werden beispielsweise in jeder Vertiefung einer Mikrotiterplatte 500 Harzpartikel abgelegt, die maximal 500 unterschiedliche Substanzen tragen können („one bead – one compound“). Im ersten Schritt wird jeweils ein Drittel der Substanz abgespalten und in eine zweite Mikrotiterplatte überführt. Dort kann dann der biologische Test der gelösten Substanz durchgeführt werden. Die Zuordnung der Gemische in Lösung zu den Partikelgemischen, von denen sie abgespalten wurden, ist bekannt, so daß die zu aktiven gelösten Substanzgemischen gehörigen Partikelgemische anschließend vereinzelt werden können. Die nach erneuter Abspaltung eines Aliquots erhaltenen Einzelsubstanzen werden wiederum getestet und anhand des noch am Harz gebundenen Codes identifiziert („single bead assay“).

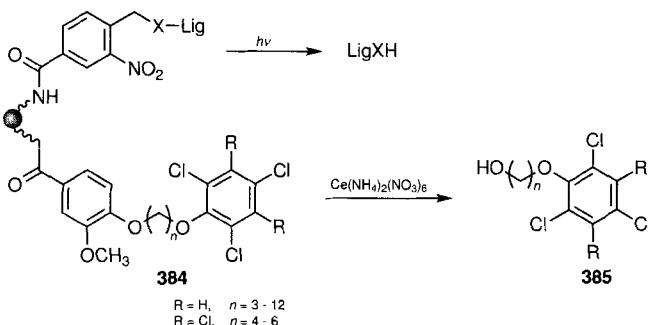
Bei entsprechend leistungsfähigeren mikroanalytischen Methoden sollte statt komplizierter Kodierungstechniken in

Zukunft auch eine Strukturbestimmung durch direkte Analyse der vom Harz abgespaltenen Testsubstanz möglich sein. Voraussetzung für die erfolgreiche Anwendung dieser Methode ist allerdings, daß ein Aliquot der an ein Harzteilchen gebundenen Substanzmenge für den Test ausreicht. Wenn dies gewährleistet ist, bietet diese Vorgehensweise ideale Voraussetzungen für eine effiziente Durchführung des Tests.

5.5.1. Chemische Codes

Als chemische Codes wurden zunächst Peptid-[²⁴⁸] und Nucleotidsequenzen[²⁴⁹] verwendet, die parallel zum Aufbau der Bibliothek synthetisiert wurden. Diese sequentiellen Codes werden seriell durch Sequenzierung gelesen, bei den Nucleotidcodes gegebenenfalls nach Amplifikation durch die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die chemische Labilität der Oligonucleotide schränkt die für die chemische Synthese zur Verfügung stehende Palette an Reaktionsbedingungen allerdings leider sehr ein.

Eine völlig andere und die bisher eleganteste chemische Lösung stammt von Still et al.^[160, 250]. Sie verwendeten zur Erstellung eines binären, nichtsequentiellen Codes halogenierte Arene, die durch eine $[\text{Rh}(\text{tfa})_2]$ -katalysierte Carben-Insertion über AlkoxySpacer variabler Länge direkt mit der polymeren Matrix verknüpft werden (Schema 79). Zum Lesen des Codes werden

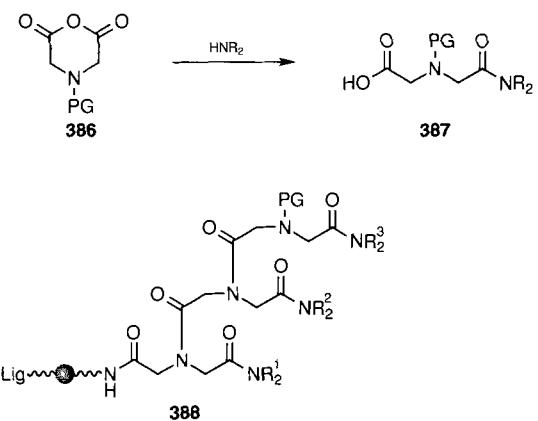


Schema 79. Kodierung von Verbindungsbibliotheken mit Halogenaryloxyalkoholen (nach Lit. [252]). Lig = Ligand.

die kodierenden Aryloxyalkohole **385** oxidativ abgespalten und silyliert. Durch Elektroneneinfang-GC wird auf Anwesenheit (logisch 1) oder Abwesenheit (logisch 0) der unterschiedlichen Codemoleküle geprüft. Die erhaltene Binärzahl kodiert den jeweiligen Syntheseweg.

Das erste Anwendungsbeispiel stammt wiederum aus dem Peptidgebiet^[160], inzwischen wurde aber auch über binär kodierte Bibliotheken aus nichtpeptidischen Verbindungen berichtet^[122, 158] (Abschnitt 4.2.1.2).

Ein vom Prinzip her der Still-Methode sehr ähnliches Verfahren wurde kürzlich von Gallop et al. beschrieben^[251]. Sie verwenden sekundäre Amine als „Buchstaben“ eines molekularen Codes. Parallel zur Synthese der Testsubstanz wird aus den Codemolekülen das Oligoamid **388** aufgebaut (Schema 80). Zur Dekodierung wird **388** mit 6 N HCl hydrolysiert, und anschließend werden die erhaltenen sekundären Amine in Dansylderivate überführt, die sich nach analytischer HPLC-Trennung fluorenspektrioskopisch nachweisen lassen. Auf diese Weise wurden β -Lactam- und Pyrrolidinbibliotheken kodiert^[251].



Schema 80. Gallop et al. [251] verwenden sekundäre Amine als Codemoleküle. Dabei wird parallel zur Synthese der Testsubstanz am Träger aus den geschützten Aminosäuren **387** das kodierende Oligoamid **388** aufgebaut. Die Hydrolyse liefert die freien sekundären Amine zurück, die nach Überführung in die Dansylderivate identifiziert werden.

In einer jüngst offengelegten Patentmeldung der Firma SmithKline Beecham^[253] wird die Kodierung von Bibliotheken durch Markierung der Festphasenpartikel mit Fluorophoren beschrieben^[254]. Diese Art der Markierung ermöglicht es zudem, die Partikel mit einem Zellsortierer während oder nach der Split-Synthese zu sortieren.

5.5.2. Nichtchemische Codes

Die bisher einzigen Beispiele für nichtchemische Codes wurden kürzlich von Nicolaou et al.^[255] sowie von Moran et al.^[256] publiziert. Die Aufzeichnung der jeweiligen Syntheseschritte geschieht hier in einem Speicherchip, der durch Hochfrequenz-Signale beschrieben und gelesen werden kann. In beiden Fällen wurden relativ wenige Partikel (de facto entsprechen diese einzelnen Reaktionsgefäßern) verwendet, so daß das Verfahren beim derzeitigen Entwicklungsstand als eine High-Tech-Version der Teabag-Methode^[17] angesehen werden kann. Auch in diesen Arbeiten wurde die Tragfähigkeit des Konzeptes durch die Kodierung von Peptidsynthesen überprüft.

6. Automatisierung und Datenverarbeitung

Mit dem Lösen der Probleme bei der Synthese ist es nicht getan. Erfolgversprechend ist nur ein integriertes Konzept, das Chemie, Automatisierung, elektronische Datenverarbeitung und Hochleistungsscreening verbindet. Eine Extremfall ist in einem Patent der Firma 3-Dimensional Pharmaceuticals umrisSEN^[257]: In einem vollautomatisch unter Rechnerkontrolle ablaufenden Prozeß sollen in iterativen Cyclen, die die Synthese der Testsubstanzen, deren Test und die Analyse der erhaltenen biologischen Daten umfassen, Verbindungen mit optimierten Strukturen erhalten werden.

Einen Überblick über den Stand der Automatisierung bei der kombinatorischen Synthese geben DeWitt und Czarnik^[258], die auch maßgeblich an der Entwicklung der (inzwischen auch kommerziell verfügbaren^[259]) DIVERSOMER-Technologie^[127, 129, 131] beteiligt waren. Die wenigen zum jetzigen Zeitpunkt auf dem Markt befindlichen Geräte^[260] leiten sich von Automaten zur multiplen Peptidsynthese ab und sind hinsicht-

lich ihrer Anwendungsbreite noch beschränkt. Aus diesem Grund haben vor allem Venture-Firmen eigene Geräte entwickelt^[261], die sie ausschließlich für ihre Synthesen nutzen. Bei Instrumentenherstellern und Firmen, die sich mit Automatisierungen beschäftigen, sind aber Entwicklungen im Gange^[262], die erwarten lassen, daß in naher Zukunft Geräte erhältlich sein werden, die modular aufgebaut sind und so an eine Vielzahl von Reaktionsbedingungen angepaßt werden können. Dabei finden in einem auf einem Pipettierroboter basierenden Zentralmodul sämtliche Flüssigkeitstransfers (Zugabe von Lösungsmitteln oder Reagentien, Waschschrifte) statt. Die fertigen, konfektionierten Reaktionsgefäße können anschließend in separate Inkubationsmodule überführt werden, in denen sie für die Dauer der Reaktion bleiben, während das Zentralmodul wieder für das Ansetzen neuer Reaktionen zur Verfügung steht.

Ein anderes Gerätekonzept^[263], das von den Firmen Combi-chem und Argonaut Technologies verfolgt wird, verzichtet ganz auf die Verwendung von Pipettierrobotern: In völlig geschlossenen Systemen sind Reagentien- und Lösungsmittelbehälter über Schläuche und Ventile fest mit den Reaktionsgefäßen verbunden.

Wegen der anfallenden riesigen Datenmengen ist kombinatorische Chemie ohne Unterstützung durch elektronische Datenverarbeitung nicht denkbar^[264, 265]. Folgende Anwendungen stehen dabei im Vordergrund:

- Kontrollsoftware für die Steuerung der Syntheseautomaten
- Auswahl der verwendeten Reagentien durch Recherchen in Chemikaliendatenbanken wie dem *Available Chemicals Directory (ACD)*^[266]
- Unterstützung bei Auswahl und Optimierung von Reaktionen durch Recherchen in Reaktionsdatenbanken wie *REACCS*^[266] oder *Crossfire Plus*^[267]. Inzwischen gibt es mit *SPORE*^[39] oder der Festphasensynthese-Datenbank von Synopsys^[39] auch Reaktionsdatenbanken für die organische Festphasensynthese.
- Verwalten von und Recherche in (virtuellen) Substanzbibliotheken. Hierfür werden Programme wie *Project Library*^[266], *Legion*^[268], *Unity*^[268] sowie ein Programm paket von Daylight^[269] angeboten.

Eine große Herausforderung ist der Entwurf von Programmen, die – über bloße Verwaltungsfunktionen hinausgehend – eine intelligente Auswahl zu synthetisierender Substanzen ermöglichen, um mit einer möglichst kleinen Zahl an Verbindungen eine hohe Strukturdiversität zu erreichen. Auf diesem Gebiet sind erhebliche Fortschritte zu erwarten – erste Ansätze^[265, 270] sowie kommerziell erhältliche Programme zur Diversitätsbeurteilung wie *Selector*^[268], *Jarpat*^[269], *C²-Diversity*^[271] und *Chem-X*^[272] gibt es bereits, wobei letzteres auch das Verwalten von Bibliotheken erlaubt.

7. Venture-Firmen auf dem Gebiet der kombinatorischen Chemie

Die Möglichkeit, durch kombinatorische Synthesen Substanzbibliotheken zu erzeugen und damit die Suche nach neuen Wirkstoffen erheblich zu beschleunigen, hat Anfang der 90er Jahre zu einer wahren Flut von Firmengründungen vor allem in den USA geführt. Die Aussicht auf eine deutliche Verkürzung

der Entwicklungszeiten und eine erhebliche Verringerung der Entwicklungskosten für neue Pharmaka hat eine Goldgräberstimmung ausgelöst, wie sie die Chemie wohl seit der Entstehung der Farbenindustrie im ausgehenden letzten Jahrhundert nicht mehr erlebt hat. Diese Venture-Firmen haben auch entscheidend zur Entwicklung der Techniken zur kombinatorischen Synthese beigetragen. Viele der beschriebenen Beispiele für kombinatorische Synthesen wurden von Wissenschaftlern dieser kleineren Firmen veröffentlicht. Ohne die unterschiedlichen Strategien dieser Firmen im Detail diskutieren zu wollen, lassen sich doch einige gemeinsame Trends erkennen:

- Alle Firmen beschäftigen sich mit der kombinatorischen Synthese an fester Phase, viele sogar ausschließlich.
- Die meisten Firmen begannen mit der Synthese von Peptidbibliotheken, alle entwickeln mittlerweile kombinatorische Synthesen nichtpeptidischer Produkte.
- Viele Firmen beschäftigen sich mit der Entwicklung neuer Syntheseautomaten.
- Bei der Größe und dem Format der hergestellten Bibliotheken reicht das Spektrum von der Parallelsynthese von Einzelverbindungen (wenige hundert Produkte) bis zu riesigen (kodierten) Peptidbibliotheken, die durch Split-Synthese erhalten werden.
- Die hergestellten Verbindungen werden bevorzugt in Lösung getestet.
- Neben der Zahl der Produkte rückt das Design einer Bibliothek (Diversitätskriterien, Einbau von Pharmakophormustern) zunehmend in den Vordergrund.

Tabelle 2 gibt ohne Anspruch auf Vollständigkeit einen Überblick über einige dieser Firmen und informiert über wichtige Akquisitionen und Kooperationen der letzten Jahre^[273]. Die Zahlen machen deutlich, welch gewaltiges Potential die etablierte Pharma-industrie in diesen neuen Techniken sieht.

8. Ausblick

Vorhersagen sind immer schwierig, insbesondere wenn sie die Zukunft betreffen.

Niels Bohr

Ohne Zweifel steckt die kombinatorische Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen noch in den Kinderschuhen. Die bislang beschriebenen Synthesen gehen zwar stets von mehr als einem Eduktbaustein oder Reaktanten aus und sind insofern als „kombinatorisch“ zu bezeichnen, die erhaltenen Bibliotheken sind aber häufig noch sehr klein (einige wenige bis mehrere tausend Verbindungen).

Die präparativ arbeitenden Chemiker haben nach anfänglichem Zögern den Einstieg in die kombinatorische Synthese gefunden, und es ist zu erwarten, daß dieses Gebiet, das in der Anfangsphase von Peptidchemikern beherrscht wurde, damit einen weiteren, kräftigen Entwicklungsschub erfährt. Gerade den stets an einer konkreten Zielverbindung interessierten Synthetikern fällt das Umdenken in Richtung kombinatorische Synthesen schwer. Ihre Expertise wird aber zu bedeutenden Fortschritten bei der Planung kombinatorischer Synthesen führen. Zur Zeit werden schon vielerorts unterschiedlichste Reaktionssequenzen erarbeitet, die es ermöglichen werden, jeweils

Tabelle 2. Venture-Firmen auf dem Gebiet der kombinatorischen Chemie; Forschungskooperationen und Akquisitionen.

Venture-Firma	Partnerfirma [a]	Projekt	Investitionsvolumen [Mio US-\$] [b]	Zeitpunkt
Affymax	Glaxo	Akquisition	533	Februar 1995
Alanex	Novo Nordisk	Diabetes	k. A.	April 1996
Ariad Pharmaceuticals	Hoechst Marion Roussel	Kooperation auf dem Gebiet der Osteoporose	40	November 1995
ArQule	Abbott Laboratories	5-Jahres-Vertrag, Entwicklung von kombinatorischen Bibliotheken basierend auf Leitstrukturen von Abbott	35	Juni 1995
ArQule	Pharmacia Biotech	Kooperation auf dem Gebiet der Separationstechnologie	30	März 1995
ArQule	Solvay-Duphar	5-Jahresvertrag	50	November 1995
Arris Pharmaceuticals	Bayer	5-Jahresvertrag, neue Protease-Inhibitoren gegen Entzündungskrankheiten	70	Januar 1995
Arris Pharmaceuticals	Pharmacia Biotech	5-Jahresvertrag, Serinprotease-Inhibitoren	40	August 1995
Chiron	Ciba Geigy	nicht-exklusiver Zugang zu Chirons Bibliotheken	26	November 1995
Chiron	Dow Elanco	Kooperation (neue Leitstrukturen für den Agro-Bereich)	k. A.	Januar 1996
Chiron	Japan Tobacco	nicht-exklusiver Zugang zu Chirons Bibliotheken	k. A.	März 1996
Chiron	Organon	Forschungskooperation, Technologietransfer	k. A.	August 1996
CombiChem	PE Sciex	Instrumentenentwicklung	k. A.	Mai 1996
CombiChem	Teijin	gerichtete Bibliotheken	10	April 1996
Houghton Pharmaceuticals	Procter & Gamble	Forschungskooperation über 3 Jahre	k. A.	Mai 1995
Houghton Pharmaceuticals	Novo Nordisk	Diabetes, Osteoporose	4	Februar 1996
Ontogen	Boehringer Ingelheim	Forschungskooperation	41.6	August 1996
Oxford Asymmetry	Pfizer	Gründung der gemeinsamen Tochterfirma Oxford Diversity, Entwicklung neuer Festphasenchemie	5.8	März 1995
Pharmacopeia	Schering-Plough	Krebs- und Asthmatherapeutica	76	Januar 1995
Pharmacopeia	Berlex Laboratories	Multiple-Sklerose	20	Februar 1995
Pharmacopeia	Sandoz	Forschungskooperation für die Indikationsgebiete ZNS, Krebs, Transplantationen, Haut	100	Oktober 1995
Pharmacopeia	Bayer	Forschungskooperation	20	Januar 1996
Pharmacopeia	Daiichi Pharmaceutical	Forschungskooperation	22	April 1996
Pharmacopeia	Organon	Forschungskooperation	19	Juni 1996
Selectide	Marion Merrell Dow	Akquisition, Entwicklungsprojekt: Faktor-Xa-Inhibitoren	58	Januar 1995
Sphinx Pharmaceuticals	Eli Lilly	Akquisition	75	März 1994
Tripos	Menarini	Kooperation auf dem Gebiet der Entzündungshemmer	k. A.	Oktober 1995
Tripos	Merck	Softwareentwicklung	k. A.	November 1995
Tripos	Panlabs	Softwareentwicklung	k. A.	Februar 1995

[a] Name zum Zeitpunkt des Vertragsabschlusses. [b] k. A. = keine Angabe.

viele tausend Verbindungen herzustellen. Ob man dabei die Perfektion der Peptidsynthese und damit ähnlich große Bibliotheken erreichen kann, ist fraglich.

Damit diese Bibliotheken trotz aller durch die Chemie vorgegebenen Einschränkungen eine möglichst hohe Diversität aufweisen, wird der intelligenten, Molecular-Modeling unterstützten Auswahl der Bausteine eine besondere Rolle zukommen. Es bleibt allerdings abzuwarten, ob sich die hohen Erwartungen in dieser Hinsicht erfüllen werden.

Große Substanzbibliotheken in einem für breit angelegte Testreihen sinnvollen Format werden nur durch Synthesen an fester Phase erreichbar sein, da nur die Festphasensynthese die Automatisierung vielstufiger Synthesen in allen Arbeitsgängen und die gezielte Synthese von Mischungen ermöglicht. Aus diesem Grund wird es auch zu bedeutenden Fortschritten bei der methodischen Fortentwicklung der Festphasensynthese kommen.

Dies wird zu neuen Harzen und Linkern führen, die für organische Reaktionen besser geeignet sind als die bislang verwendeten, aus der Peptidsynthese bekannten Materialien. Einen

„Wunderträger“, an dem beliebige organische Synthesen möglichst ohne Anpassungsprobleme durchführbar sind und der anschließend auf „Knopfdruck“ das fertige Endprodukt in die Freiheit entlässt, wird es wohl nicht geben. Vielmehr wird man auf einen Satz von Harzen und Linkern zurückgreifen können, aus dem man die für eine spezielle Synthese geeignete Kombination auswählen kann.

Auch das Repertoire der an fester Phase durchführbaren Reaktionen wird noch beträchtlich erweitert werden, so daß man wohl bald auf ein breites Know-how in diesem Bereich zugreifen können wird.

Wichtiger aber ist, daß es mit neuen analytischen Methoden möglich sein wird, die Vorgänge am Harz besser zu verstehen und damit bessere Voraussagen treffen zu können. Sowohl NMR-Spektroskopie am Harz als auch Single-Bead-Massen-spektrometrie^[22,23] sind schon Realität. Mit der Möglichkeit, die Strukturen der Produkte am Harz direkt zu ermitteln, wird die Bedeutung indirekter Analysenmethoden (wie der Kodierungs-technik) abnehmen.

Schließlich wird man Syntheseautomaten entwickeln, mit denen die automatisierte, parallele Durchführung vieler Reaktionen im kleinen Maßstab möglich sein wird, und zwar sowohl an fester Phase als auch in Lösung. Auch Methoden zur automatischen Produktreinigung (wie Festphasenextraktion oder präparative HPLC) werden hier verstärkt Einsatz finden.

Die Miniaturisierung und Automatisierung der organischen Synthese ist nicht mehr aufzuhalten und wird zur Rationalisierung der Synthese in vielen Bereichen, auch außerhalb der Wirkstoffchemie, führen. Dies kann sicher als ein erstes „Ergebnis“ der kombinatorischen Chemie gewertet werden. Der Beweis, daß die kombinatorische Chemie im eigentlichen Sinne zur Beschleunigung der Wirkstoffsuche führt, steht dagegen noch aus. Zwar kann man davon ausgehen, daß durch kombinatorische Synthesen – wenn man die Peptidbibliotheken einbezieht – schon heute mehr Produkte erhalten wurden als durch konventionelle Synthesen, doch befinden sich erst wenige Produkte, die durch kombinatorische Methoden identifiziert wurden, in oder kurz vor der klinischen Prüfung^[166, 274].

Mittlerweile tauchen die ersten Wolken am bislang tiefblauen Himmel der kombinatorischen Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen auf. Ist es wirklich sinnvoll, gigantisch große Substanzbibliotheken aus eng verwandten Verbindungen in Mischungen anzustreben? Sollte man kombinatorische Synthesen nicht eher nutzen, um wenige (< 1000) Einzelsubstanzen herzustellen, wobei man schon von vornherein Information über ein Target oder eine Leitstruktur bei der Planung der Synthese nutzt („structure based combinatorial chemistry“)? Für eine endgültige Beantwortung dieser Fragen ist es noch zu früh; sicher wird aber die Portion Realismus, die sich nun zur bisherigen Euphorie gesellt, dem Gebiet eher guttun als schaden. Fragen wie „Einzelsubstanzen oder Mischungen“ und „Festphase oder Lösung“ werden derzeit intensiv diskutiert. Ein „Königsweg“ scheint sich nicht abzuzeichnen, vielmehr bestimmen die Aufgabenstellung und die Chemie die Strategie (Tabelle 3).

Tabelle 3. Charakteristika kombinatorischer Substanzbibliotheken

Leitstruktursuche	Leitstrukturoptimierung
random libraries (screening libraries)	directed libraries (targeted libraries)
Synthese diverser, „wirkstoffartiger“ Verbindungen	Leitstruktur/Target bestimmt die Chemie
viele Targets	ein Target/eine Targetklasse
Festphasensynthese	Fest-/Flüssigphasensynthese
Split-Synthese → „Substanzmischungen“ „(one bead – one compound“)	automatisierte Parallelsynthese – Einzelverbindungen
> 10000 Produkte	< 10000 Produkte
< 1 mg pro Produkt	> 1 mg pro Produkt
Test von Mischungen (mit Dekonvolution) oder von Einzelsubstanzen (mit Dekodierung)	Vorgehen beim Screening beliebig

Die Chancen der kombinatorischen Synthese liegen also zum einen bei der Leitstruktursuche, wo es mit Hilfe großer diverser Bibliotheken gelingen sollte, Strukturklassen zu erschließen, die bei klassischer Vorgehensweise verborgen geblieben wären. Hier wird die Festphasensynthese unverzichtbar sein, und Mischungen (< 50 Substanzen) werden toleriert. Innovative Screening-

sowie Analysenmethoden werden die Kodierungsmethoden ablösen, zumal diese die Zahl der möglichen chemischen Reaktionen zusätzlich einschränken.

Darüber hinaus wird die kombinatorische Synthese auch die Leitstrukturoptimierung beschleunigen. Dies ist – abhängig von der zu optimierenden Struktur – sowohl an fester Phase als auch in Lösung möglich („High-Speed-Analoging“). Durch Prüfung der Einzelverbindungen können so gezielt Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ermittelt werden.

Die kombinatorische Synthese wird die konventionelle Synthese nicht ersetzen, sondern lediglich ergänzen. Nicht alle Strukturen werden durch kombinatorische Chemie zugänglich sein. Dennoch wird sie sich zu einer Standardmethode in der Wirkstoffsuche entwickeln, ähnlich dem Screening von Naturstoffen oder dem Molecular Modelling. Weltweit arbeiten mittlerweile Hunderte von Wissenschaftlern daran, die Vision von der automatischen Synthese neuer Wirkstoffe Wirklichkeit werden zu lassen. Ob dagegen das „Labor auf einem Chip“ zum Standardlabor in der Wirkstoffsynthese wird, bleibt abzuwarten.

Die Perspektiven der kombinatorischen Chemie gehen aber über die Wirkstoffsuche weit hinaus: Wo immer das Auffinden und die Optimierung von Substanzen mit bestimmten Eigenschaften das Ziel ist, wird sich die kombinatorische Synthese einen Platz erobern. Als Beispiele seien neue Katalysatoren^[275] sowie Liganden^[276], Komplexbildner, Farbstoffe oder Supraleiter^[277] genannt. Voraussetzung ist in jedem Fall das Vorhandensein eines effizienten Testsystems mit hohem Durchsatz und geringem Substanzbedarf.

Die Chancen, daß die kombinatorische Synthese schnell den Kinderschuhen entwächst, stehen also günstig^[278].

Wir danken Frau F. Oldenburg und Frau K. Stüber für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung der Graphiken und Zeichnungen. Unseren Kollegen Drs. H. Albrecht, S. Blank, K. Ditrich, P. Eckes, G. Klebe, I. Münster, M. Puhl und G. Steiner sind wir für die Durchsicht des Manuskriptes und zahlreiche wertvolle Hinweise dankbar.

Eingegangen am 15. März,
ergänzte Fassung am 13. Juni 1996 [A158]

- [1] a) K. C. Nicolaou, E. Sorensen, *Classics in Total Synthesis, Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, 1996; b) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1989.
- [2] a) R. B. Silverman, J. Seydel, *Medizinische Chemie*, VCH, Weinheim, 1994; b) *Medicinal Chemistry for the 21st Century* (Hrsg.: C. G. Wermuth), Blackwell, Oxford, 1992.
- [3] Allgemeine Einführungen: a) *Combinatorial Libraries—Synthesis, Screening and Application Potential* (Hrsg.: R. Cortese), Walter de Gruyter, Berlin, 1996; b) *Combinatorial Libraries: The Theory and Practice of Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: R. A. Houghten), ESCOM, Leiden, 1995; c) *Combinatorial Peptide and Non Peptide Libraries—a Handbook* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, 1996; d) *Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry: Libraries and Drug Discovery* (Hrsg.: I. Chaiken, K. Janda), ACS, Washington, 1996.
- [4] Das Wort „Bibliothek“ wird nicht einheitlich verwendet. Häufig werden nur Substanzgemische als Bibliotheken bezeichnet. Sammlungen aus Einzelverbindungen dagegen als „Arrays“.
- [5] Von einer „kombinatorischen Synthese“ wird im engeren Sinne nur dann gesprochen, wenn unterschiedliche Bausteine in einem Reaktionsgefäß umgesetzt werden und man so Gemische erhält. Da spätestens bei der Split-Synthese (siehe Lit. [13–15]), bei der ebenfalls eine Kompartimentierung vorgenommen wird („one bead – one compound“), diese Grenzen verschwimmen, soll diese Unterscheidung hier nicht getroffen werden.
- [6] a) H. M. Geysen, R. H. Meloen, S. J. Barteling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 3998–4002; b) H. M. Geysen, S. J. Barteling, R. H. Meloen, *ibid.*

- [1985, 82, 178–182; c) N. J. Maeji, R. M. Valerio, A. M. Bray, R. A. Campbell, H. M. Geysen, *Reactive Polymers* **1994**, 22, 203–212.
- [7] R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, 82, 5131–5135.
- [8] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149–2154.
- [9] Zur chemischen Synthese von Proteinen siehe E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 117–133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 113–129.
- [10] a) Übersichtsartikel: G. Jung, A. G. Beck-Sickinger, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 375–391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 367–383; b) H.-E. Radunz, *GIT Fachz. Lab.* **1992**, 869–873.
- [11] R. Frank, *Tetrahedron* **1992**, 48, 9217–9232.
- [12] VLSIPS: very large scale immobilized polymer synthesis (photolithographic Parallelsynthese); S. P. A. Fodor, J. L. Read, M. C. Pirrung, L. Stryer, A. T. Lu, D. Solas, *Science* **1991**, 251, 767–773.
- [13] „Studies on Possibilities of Systematic Searching for Pharmaceutically Useful Peptides“: Á. Furka, notariell beglaubigtes Dokument Nr. 36237/1982, Budapest, 1982.
- [14] a) Á. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Abstr. 14th Int. Congr. Biochem., Prag* **1988**, 5, 47; b) *Abstr. 10th Int. Symp. Med. Chem.*, Budapest, **1988**, 9, 288.
- [15] a) Á. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1991**, 37, 487–493; b) F. Sebestyen, G. Dibo, A. Kovacs, Á. Furka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 413–418.
- [16] Á. Furka, *Drug Dev. Res.* **1995**, 36, 1–12.
- [17] K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmiersky, R. J. Knapp, *Nature (London)* **1991**, 354, 82–84.
- [18] R. A. Houghten, C. Pinilla, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature (London)* **1991**, 354, 84–86.
- [19] Für eine Übersicht siehe M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1233–1251.
- [20] Übersichtsartikel: a) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1385–1401; b) E. M. Gordon, *Curr. Opin. Biotechnol.* **1995**, 6, 624–631.
- [21] E. M. Gordon, M. A. Gallop, D. V. Patel, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 144–154.
- [22] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555–600.
- [23] J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 132–143.
- [24] N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135–8173.
- [25] E. R. Felder, *Chimia* **1994**, 48, 531–541.
- [26] Aktueller Übersichtsartikel: J. S. Fréchet, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17–42.
- [27] „Pitfalls in Creating a Chemically Diverse Compound Screening Library“: D. Weininger, zitiert von J. Bradshaw, vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**.
- [28] B. P. Roques, F. Noble, V. Daugé, M.-C. Fournié-Zaluski, A. Beaumont, *Pharm. Rev.* **1993**, 45, 87–146.
- [29] J. R. H. Tame, G. N. Murshudov, E. J. Dodson, T. K. Neil, G. G. Dodson, C. F. Higgins, A. J. Wilkinson, *Science* **1994**, 264, 1578–1581, zit. Lit.
- [30] Für anregende Diskussionen zum Thema Diversität sowie für die Abb. 6 und 7 danken die Autoren Dr. H.-J. Böhm und Dr. G. Klebe, BASF AG, Ludwigshafen.
- [31] E. J. Martin, J. M. Blaney, M. A. Siani, D. C. Spellmeyer, A. K. Wong, W. H. Moos, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1431–1436.
- [32] M. M. Murphy, J. R. Schulke, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7029–7030.
- [33] M. J. Kurth, L. A. Ahlberg Randall, C. Chen, C. Melander, R. B. Miller, K. McAlister, G. Reitz, R. Kang, T. Nakatsu, C. Green, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5862–5864.
- [34] M. H. Lytle, *Drug Dev. Res.* **1995**, 35, 230–236.
- [35] M. C. Pirrung, J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1240–1245.
- [36] a) „Combinatorial Libraries in Practice“: D. Brown, vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**; b) N. K. Terrett, D. Bojanic, D. Brown, P. J. Bungay, M. Gardner, D. W. Gordon, C. J. Mayers, J. Steele, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 917–922.
- [37] J. M. Fréchet, *Tetrahedron* **1981**, 37, 663–683.
- [38] C. C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 327–333.
- [39] Eine nach Produktklassen und Reaktionen geordnete, umfassende Übersicht über die bisher veröffentlichten Arbeiten auf dem Gebiet der Festphasensynthese niedermolekularer organischer Verbindungen enthält die Broschüre *Solid Phase Chemistry Publications* (Ausgabe Januar 1996) von Chiron Mimotopes Pty Ltd., 11 Duerdin Street, Clayton Victoria 3168, Australien, Telefax: Int. + 61/3-9565-1199, E-mail: Ian.James@cc.chiron.com. – Seit kurzem ist auch eine Datenbank zur Computerrecherche von Festphasenreaktionen erhältlich: *Solid-Phase Organic Reaction Database (SPORE)*, MDL Information Systems, 14600 Catalina Street, San Leandro, CA 94577, USA, Telefax: Int. + 510/614-3652, E-mail: bobs@mdli.com. – Eine weitere Festphasensynthese-Datenbank wird zur Zeit von Synopsys Scientific Systems aufgebaut: Synopsys Scientific Systems, 175 Woodhouse Lane, Leeds LS2 3AR, Großbritannien, Telefax: Int. + 113/243-8733, E-mail: sales@synopsys.co.uk.
- [40] Aktuelle tabellarische Übersicht: P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheim, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4527–4554.
- [41] a) „Resin Capture Strategies to Small Molecule Pharmacophores“: R. W. Armstrong, vorgetragen auf der Konferenz „Synthesis of Small Molecules on Solid Phase“, Basel, **1996**; b) T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2574–2583.
- [42] „Integrated Combinatorial Chemistry and High-Throughput Screening for the Discovery of NF- κ B and AP-1 Inhibitors“: M. J. Suto, vorgetragen auf der Konferenz „Lead Generation and Optimization“, New Orleans, LA, **1996**.
- [43] a) J. M. Ostresh, J. H. Winkle, V. T. Hamashin, R. A. Houghten, *Biopolymers* **1994**, 34, 1681–1689.
- [44] H. M. Geysen, S. J. Rodda, T. J. Mason, *Mol. Immunol.* **1986**, 23, 709–715.
- [45] D. J. Ecker, T. A. Vickers, R. Hanecak, V. Driver, K. Anderson, *Nucleic Acids Res.* **1993**, 21, 1385–1401.
- [46] J. R. Wyatt, T. A. Vickers, J. L. Roberson, R. W. Buckheit, T. Klimkait, E. DeBaets, P. W. Davis, B. Rayner, J. L. Imbach, D. J. Ecker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 1356–1360.
- [47] W. D. F. Meutermans, P. F. Alewood, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7709–7712.
- [48] L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 682–683; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 651–652.
- [49] K. Burgess, A. I. Liaw, N. Wang, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2985–2987.
- [50] P.-L. Zhao, R. Zambias, J. Bolognese, D. Boulton, K. Chapman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 10212–10216.
- [51] J. A. Boutin, A. L. Fauchère, *Trends in Pharmac. Sci.* **1996**, 17, 8–12.
- [52] J. J. Baldwin, E. G. Horlbeck (Pharmacopeia), WO 95/35503, **1995**.
- [53] P. Willett, *Trends Biotechnol.* **1995**, 13, 516–521.
- [54] D. E. Goldberg, *Genetic Algorithms in Search Optimization and Machine Learning*, Addison-Wesley, New York, **1989**.
- [55] L. Weber, S. Wallbaum, C. Broger, K. Gubernator, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2452–2454; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2280–2282.
- [56] J. Singh, M. A. Ator, E. P. Jaeger, M. P. Allen, D. A. Whipple, J. E. Solowejj, S. Chowdhary, A. M. Treasurywala, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1669–1676.
- [57] R. P. Sheridan, S. K. Kearsley, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1995**, 35, 310–320.
- [58] a) B. Yan, G. Kumaravel, *Tetrahedron* **1996**, 52, 843–848; b) B. Yan, G. Kumaravel, H. Anjaria, A. Wu, R. C. Petter, C. F. Jewell Jr., J. R. Wareing, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5736–5738.
- [59] a) R. C. Anderson, J. P. Stokes, M. J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5311–5314; b) G. C. Look, C. P. Holmes, J. P. Chinn, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7588–7590; c) W. L. Fitch, G. Detre, C. P. Holmes, J. N. Shooley, P. A. Keifer, *ibid.* **1994**, 59, 7955–7956; d) R. C. Anderson, M. A. Jarema, M. J. Shapiro, J. P. Stokes, M. Ziliox, *ibid.* **1995**, 60, 2650–2651; e) S. K. Sarkar, R. S. Garigapati, J. L. Adams, P. A. Keifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2305–2306; f) P. A. Keifer, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1558–1559; g) R. S. Garigipati, B. Adams, J. L. Adams, S. K. Sarkar, *ibid.* **1996**, 61, 2911–2914; h) P. A. Keifer, L. Baltusis, D. M. Rice, A. A. Tymak, J. N. Shooley, *J. Magn. Reson. Ser. A* **1996**, 119, 65–75.
- [60] a) B. J. Egner, M. Cardno, M. Bradley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2163–2164; b) B. J. Egner, J. Langley, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2652–2653; c) C. L. Brummel, I. N. W. Lee, Y. Zhou, S. J. Benkovic, N. Winograd, *Science* **1994**, 264, 399–402; d) S. J. Benkovic, N. Winograd, Brummel, I. N. W. Lee (The Penn State Research Foundation), WO 95/25737, **1995**.
- [61] B. B. Brown, D. S. Wagner, H. M. Geysen, *Mol. Diversity* **1995**, 1, 4–12.
- [62] M. C. Fitzgerald, K. Harris, C. G. Shevlin, G. Siuzdak, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 979–982.
- [63] Y.-H. Chu, D. P. Kirby, B. L. Karger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5419–5420.
- [64] R. A. Zambias, D. A. Boulton, P. R. Griffin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4283–4286.
- [65] a) N. J. Haskins, D. J. Hunter, A. J. Organ, S. S. Rahman, C. Thom, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1995**, 9, 1437–1440; b) C. L. Brummel, J. C. Vickerman, S. A. Garr, M. E. Hemling, G. D. Roberts, W. Johnson, J. Weinstock, D. Gaitanopoulos, S. J. Benkovic, N. Winograd, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 237–242.
- [66] a) J. W. Metzger, K.-H. Wiesmüller, V. Gnau, J. Brünjes, G. Jung, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 901–903; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 894–896; b) J. W. Metzger, C. Kemper, K.-H. Wiesmüller, G. Jung, *Anal. Biochem.* **1994**, 219, 261–277; c) R. S. Youngquist, G. R. Fuentes, M. P. Lacey, T. Keough, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1994**, 8, 77–81; d) J. A. Boutin, P. Hennig, P.-H. Lambert, S. Bertin, L. Petit, J.-P. Mahieu, B. Serkiz, J. P. Vollard, J.-L. Fauchère, *Anal. Biochem.* **1996**, 234, 126–141.
- [67] Y. Dunayevskiy, P. Vouros, T. Carell, E. A. Wintner, J. Rebek, *Anal. Chem.* **1995**, 67, 2906–2915.
- [68] L. C. Maillard, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1912**, 154, 66–68; Übersichtsartikel: F. Ledl, E. Schleicher, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 597–626; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 565–594.
- [69] H. Chen, R. J. Radmer (Martek Biosciences Corporation), WO 95/21850, **1995**.
- [70] P. W. Smith, J. Y. Q. Lai, A. R. Whittington, B. Cox, J. G. Houston, C. H. Stylli, M. N. Banks, P. R. Tiller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2821–2824.
- [71] M. C. Pirrung, J. H.-L. Chau, J. Chen, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 621–626.

- [72] „Automated Solution Phase Synthesis: Opportunities in Drug Discovery“: R. Storer, vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**.
- [73] „Solution phase multiple synthesis in drug discovery“: A. Merritt, vorgetragen auf der Konferenz „Molecular Diversity & Combinatorial Chemistry“, San Diego, CA, **1996**.
- [74] „Solution Phase Synthesis of Pyrazole Libraries“: W. S. MacLachlan, vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**.
- [75] T. Carell, E. A. Wintner, A. Bashir-Hashemi, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2159–2162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2159–2161.
- [76] T. Carell, E. A. Wintner, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2162–2164; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2161–2164.
- [77] „Scaffolds for Combinatorial Synthesis“: T. Carell, E. A. Wintner, Y. Dunayevskiy, P. Vouros, J. Rebek, Jr., vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**.
- [78] „Solution-Phase Generation of Tetraurea Libraries“: G. W. Shipps, Jr., U. P. Spitz, J. Rebek, Jr., vorgetragen auf dem 210th ACS National Meeting, Chicago, **1995**, Abstract Nr. 342.
- [79] T. Carell, E. A. Wintner, A. J. Sutherland, J. Rebek, Jr., Y. M. Dunayevskiy, P. Vouros, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 171–183.
- [80] J. Rebek, Jr., T. Carell, E. A. Wintner (Massachusetts Institute of Technology), WO 95/19359, **1995**.
- [81] „Nonstructure-Based Scaffolds for Generating Combinatorial Chemistry Libraries“: P. D. Cook, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries For Drug Discovery“, San Diego, CA, **1996**.
- [82] Zur Bewertung der Ähnlichkeit von Komponenten aus Verbindungsbibliotheken mit räumlichen Autokorrelationsfunktionen und neuronalen Netzen am Beispiel der von Rebek et al. hergestellten Bibliotheken siehe J. Sadowski, M. Wagner, J. Gasteiger, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2892–2895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2674–2677.
- [83] Übersicht über die Verwendung von Mehr-Komponenten-Reaktionen in der kombinatorischen Synthese: R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123–131.
- [84] Eine allgemeine Übersicht über Mehr-Komponenten-Reaktionen: a) G. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831–844; b) I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, S. 1083–1109; c) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, *18*, 115–122.
- [85] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 734–742.
- [86] a) „Formale Unterstützung bei Multikomponentenreaktionen – Automatisierung der Syntheseschemie“: I. Ugi, A. Dömling, B. Gruber, M. Heiligbrunner, C. Heiß, W. Hörl in *Software-Entwicklung in der Chemie – Proceedings of the 9th Workshop, Bitterfeld, 16.–18.11.1994* (Hrsg.: R. Moll), Gesellschaft Deutscher Chemiker, Frankfurt am Main, **1995**, S. 113–128; b) „Multicomponent Reactions for Generation of Molecular Diversity“: I. Ugi, A. Dömling, M. Goebel, B. Gruber, M. Heiligbrunner, C. Heiß, W. Hörl, vorgestellt auf der Konferenz „Small Molecular Libraries for Drug Discovery“, La Jolla, CA, **1995**.
- [87] M. Goebel, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6043–6046.
- [88] R. W. Armstrong (The Regents of the University of California), WO 95/02566, **1995**.
- [89] C. P. Holmes, J. P. Chinn, G. C. Look, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7328–7333.
- [90] T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842–7843.
- [91] A. M. Strocker, T. A. Keating, P. A. Tempest, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1149–1152.
- [92] a) „New Synthetic Technology for Generation of Molecular Diversity“: J. C. Hogan, Jr., vorgetragen auf der Konferenz „Small Molecular Libraries for Drug Discovery“, La Jolla, CA, **1995**; b) J. C. Hogan, Jr. (Legomer Partners), WO 94/00509, **1994**.
- [93] J. C. Hogan, Jr. (Legomer Partners), WO 94/01102, **1994**.
- [94] E. Peisach, D. Casebier, S. L. Gallion, P. Furth, G. A. Petsko, J. C. Hogan Jr., D. Ringe, *Science* **1995**, *269*, 66–69.
- [95] „Automated High-Throughput Synthesis and Analysis of Small Molecular Thematic Arrays“: J. C. Hogan, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries For Drug Discovery“, San Diego, CA, **1996**.
- [96] a) J. C. Hogan, Jr. (ArQule), WO 95/18972, **1995**; b) J. C. Hogan, Jr., D. Casebier, P. Furth (ArQule Partners), WO 95/18186, **1995**.
- [97] „Solid-Phase Synthesis of Novel Scaffolds“: J. C. Hogan, vorgetragen auf der Konferenz „Solid-Phase Synthesis: Developing Small Molecule Libraries“, San Diego, CA, **1996**.
- [98] „A Simple Approach to Small Molecule Synthetic Libraries“: J. R. Peterson, vorgetragen auf der Konferenz „Small Molecular Libraries for Drug Discovery“, La Jolla, CA, **1995**.
- [99] „Solution-Phase Synthesis of Small Molecule Libraries: Process and Automation“: C. D. Garr, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries For Drug Discovery“, San Diego, CA, **1996**.
- [100] „Synthesis of Small Molecule Libraries for the Discovery of Novel G-Protein Coupled Receptor Antagonists“: D. S. Dhanoa, vorgetragen auf der Konferenz „Lead Generation and Optimization“, New Orleans, LA, **1996**.
- [101] a) „An Alternative to Solid-Phase Chemistry: The Solution-Phase Parallel Synthesis of Combinatorial Libraries“: C. M. Tarby, vorgetragen auf der Konferenz „Solid-Phase Synthesis: Developing Small Molecule Libraries“, San Diego, CA, **1996**; b) D. L. Boger, C. M. Tarby, P. L. Myers, L. H. Caporello, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2109–2110; c) S. Cheng, D. D. Comer, J. P. Williams, P. L. Myers, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2567–2573; d) D. L. Boger (Scripps Research Institute.), WO 96/03424, **1996**.
- [102] a) H. Han, M. Wolfe, S. Brenner, K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 6419–6423; b) S. Brenner (CombiChem, Inc.), WO 95/16918, **1995**.
- [103] E. Bayer, M. Mutter, *Nature (London)* **1972**, *237*, 512–513.
- [104] D. E. Bergbreiter, T. Kimmel, J. W. Caraway, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4757–4760.
- [105] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9333–9336.
- [106] „Application of High-Throughput Parallel Synthesis for Leads Optimization and Expedient SAR“: G. T. Wang, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries For Drug Discovery“, San Diego, CA, **1996**.
- [107] J. R. Hauske, P. Dorff, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1589–1592.
- [108] I. R. Marsh, H. Smith, M. Bradley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 941–942.
- [109] K. Kaljuste, A. Undén, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3031–3034.
- [110] J. R. Morphy, Z. Rankovic, D. C. Rees, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3209–3212.
- [111] D. E. Gaitanopoulos, J. Weinstock (SmithKline Beecham Corporation), WO 95/34813, **1995**.
- [112] B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11171–11172.
- [113] G. W. Kenner, J. R. McDermott, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 636–637.
- [114] B. J. Backes, A. A. Virgilio, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3055–3056.
- [115] a) B. J. Backes, J. A. Ellman, *Carbon-Carbon Bond-Forming Methods on Solid Support*, 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**, Poster ORGN 261; b) „Synthesis of Small Molecule Libraries“: J. Ellman, vorgetragen auf der Konferenz bei „Molecular Diversity & Combinatorial Chemistry“, San Diego, CA, **1996**.
- [116] M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6006–6007.
- [117] B. Cheresa, J. A. Finkelstein, D. F. Veber, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11999–12000.
- [118] NpSSMpc = 2-Methoxy-5-[2-(2-nitrophenyl)dithio]-1-oxopropylphenylacetamid; zu diesem photospaltbaren Linker siehe I. Sucholeiki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7307–7310.
- [119] a) C. P. Holmes, D. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2318–2319; b) C. P. Holmes (Affymax Technologies), WO 96/00378, **1995**.
- [120] a) M. Lebl, M. Patek, P. Kocis, V. Krchnák, V. J. Hruby, S. E. Salmon, K. S. Lam, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1993**, *41*, 201–203; b) M. Lebl, K. S. Lam, P. Kocis, V. Krchnák, M. Patek, S. E. Salmon, V. J. Hruby, *Pept. Proc. Eur. Pept. Symp. 22nd 1992*, **1993**, 67–69; c) S. E. Salmon, K. S. Lam, M. Lebl, A. Kandola, P. S. Khatri, S. Wade, M. Patek, P. Kocis, V. Krchnák, D. Thorpe, S. Felder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 11708–11712; d) P. Kocis, V. Krchnák, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7251–7252; e) M. Lebl, V. Krchnák, P. Kocis (Selectide Corporation), WO 95/00165, **1995**.
- [121] M. Cardno, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 135–138.
- [122] J. J. Baldwin, J. J. Burbaum, I. Henderson, M. H. J. Ohlmeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5588–5589.
- [123] G. Barany, F. Albericio, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4936–4942.
- [124] a) J. A. Ellman, US 588514, **1992**; b) J. A. Ellman, A. A. Virgilio (The Regents of the University of California), WO 94/06291, **1994**.
- [125] J. A. Ellman, B. A. Bunin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10997–10998.
- [126] J. A. Ellman, B. A. Bunin, M. J. Plunkett, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 4708–4712.
- [127] D. R. Cody, S. H. DeWitt, J. C. Hodges, J. S. Kiely, W. H. Moos, M. R. Pavia, B. D. Roth, M. C. Schroeder, C. J. Stankovic, US 5324483, **1993**.
- [128] F. Camps, J. Castells, J. Pi, *Ann. Quim.* **1974**, *70*, 848–849.
- [129] S. H. DeWitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. R. Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6909–6913.
- [130] D. R. Cody, S. H. DeWitt, J. C. Hodges, B. D. Roth, M. C. Schroeder, C. J. Stankovic, W. H. Moos, M. R. Pavia, J. S. Kiely (Warner-Lambert Company), WO 94/08711, **1994**.
- [131] S. H. DeWitt, M. C. Schroeder, C. J. Stankovic, J. E. Strode, A. W. Czarnik, *Drug Dev. Res.* **1994**, *33*, 116–124.
- [132] S. H. DeWitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 114–122.
- [133] J. A. Ellman, M. J. Plunkett, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3306–3307.
- [134] „The Solid Phase Synthesis of Complex Small Molecules“: J. A. Ellman, vorgetragen auf der Konferenz „Synthesis of Small Molecules on Solid Phage“, Basel, **1996**.
- [135] „Solid Phase Synthesis of Structurally Diverse 1,4-Benzodiazepine Derivatives Using the Stille Coupling Reaction“: J. A. Ellman, M. J. Plunkett, 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**, Poster ORGN 267.

- [136] a) „The Combinatorial Synthesis of 1,4-Benzodiazepine Libraries“: J. A. Ellman, B. A. Bunin, 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**, Poster ORGN 266; b) „Advances in the Simultaneous Synthesis of Organic Compounds“: J. A. Ellman, vorgetragen auf dem 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**.
- [137] B. Chenera, J. Elliott, M. Moore (SmithKline Beecham), WO 95/16712, **1995**.
- [138] Benzodiazepindione sind für ihre antikonvulsiven und anxiolytischen Eigenschaften bekannt. Für ein Benzodiazepindion, das als Glycoprotein-Antagonist in Frage kommt, siehe R. S. McDowell, B. K. Blackburn, T. R. Gadek, L. R. McGee, T. Rawson, M. E. Reynolds, K. D. Robarge, T. C. Somers, E. D. Thorsett, M. Tischler, R. R. Wegg II, M. C. Venuti, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5077–5083.
- [139] „Solid-Phase Synthesis of Fibrinogen-GPIIb/IIIa Binding Inhibitors“: C. J. Phelan, B. K. Blackburn, T. R. Gadek, 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**, Poster ORGN 346.
- [140] S.-S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328–1333.
- [141] Palladiumkatalysierte Kupplungen an der Festphase: a) Heck-Reaktionen: K.-L. Yu, M. S. Deshpande, D. M. Vyas, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8919–8922; M. Hiroshige, J. R. Hauske, P. Zhou, *ibid.* **1995**, *36*, 4567–4570; b) Suzuki-Reaktion: R. Frenette, R. W. Friesen, *ibid.* **1994**, *35*, 9177–9180; d) Stille-Reaktionen: M. S. Deshpande, *ibid.* **1994**, *35*, 5613–5614; Lit. [201].
- [142] C. G. Boojamra, K. M. Burow, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5742–5743.
- [143] D. A. Goff, R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5744–5745.
- [144] a) R. N. Zuckermann, E. J. Martin, D. C. Spillmeyer, 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. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2678–2685; b) R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. C. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, D. C. Spillmeyer, R. Tan, A. D. Frankel, D. V. Santi, F. E. Cohen, P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 9367–9371.
- [145] R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, S. B. H. Kent, W. H. Moos, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10646–10647.
- [146] Experimentelle Details und Daten wurden allerdings weder für den Aufbau des Triflatbenzodiazepindions noch für die Produkte der Suzuki-Kupplung angegeben.
- [147] „The Design of Small Molecule Combinatorial Libraries“: J. J. Baldwin, vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**.
- [148] Benzhydrylamin-Polystyrol-Harz.
- [149] M. A. Gallop, M. A. Murphy (Affymax Technologies), WO 95/35278, **1995**.
- [150] G. C. Look, M. M. Murphy, D. A. Campbell, M. A. Gallop, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2937–2940.
- [151] Inhibitoren des Angiotensin-Konversionsenzym.
- [152] C. P. Holmes (Affymax Technologies), WO 96/00148, **1996**.
- [153] D. A. Walsh, I. M. Uwaydah, US 5061720, **1991**.
- [154] G. C. Look, J. R. Schülke, C. P. Holmes, J. P. Chinn, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 707–712.
- [155] B. Ruhland, A. Bhandari, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 253–254.
- [156] SASRIN = super acid sensitive resin: M. Mergler, R. Tanner, J. Gosteli, P. Grogg, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4005–4008.
- [157] a) M. Pátek, B. Drake, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2227–2230; b) „Solid Phase Synthesis of “Small”, Organic Molecules Based on Thiazolidine Scaffold“: M. Pátek, B. Drake, M. Lebl, 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**, Poster ORGN 461.
- [158] J. J. Burbaum, M. H. J. Ohlmeyer, J. C. Reader, I. Henderson, L. W. Dillard, G. Li, T. L. Randle, N. H. Sigal, D. Chelsky, J. J. Baldwin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 6027–6031.
- [159] a) „Design, Synthesis and Use of Binary Encoded Synthetic Chemical Libraries“: J. C. Chabala, vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**; b) „Design, Synthesis and Use of Binary Encoded Small Molecule Libraries and Their Use in Elucidating Structure-Activity“: J. C. Chabala, vorgetragen auf der Konferenz „Conference on Exploiting Molecular Diversity, Small Molecule Libraries for Drug Discovery“, La Jolla, CA, **1995**; c) J. J. Baldwin, J. C. Reader, L. W. Dillard, J. J. Burbaum (Pharmacopeia), WO 95/30642, **1995**.
- [160] a) 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*, 10922–10926; b) P. Eckes, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1649–1651; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1573–1575.
- [161] J. J. Baldwin, M. H. J. Ohlmeyer, I. Henderson (Pharmacopeia), WO 95/24186, **1995**.
- [162] a) E. Bayer, W. Rapp, *Chem. Pept. Prot.* **1986**, *3*, 3–8; b) E. Bayer, M. Dengler, B. Hemmasi, *Int. J. Pept. Res.* **1985**, *25*, 178–186.
- [163] a) D. A. Claremon, G. S. Ponticello, H. G. Selnick (Merck & Co.), US 5439914, **1994**; b) J. J. Baldwin, D. A. Claremon, J. M. Elliott, G. S. Ponticello, D. C. Remy, H. G. Selnick (Merck & Co.), WO 94/18204, **1994**.
- [164] D. A. Goff, R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5748–5749.
- [165] „Solid-Phase Bound Imines: Synthesis of Heterocyclic Systems“: J. S. Kiely, vorgetragen auf der Konferenz „Solid-Phase Synthesis: Developing Small Molecule Libraries“, San Diego, CA, **1996**.
- [166] „Linear Arrays and Combinatorial Mixtures of Quinazolinones“: R. A. Houghten, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries For Drug Discovery“, San Diego, CA, **1996**.
- [167] M. Cushman, E. J. Madaj, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 907–915.
- [168] A. M. M. Mjalli, S. Sarshar, T. J. Baiga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2943–2946.
- [169] C. Zhang, E. J. Moran, T. F. Woiwode, K. M. Short, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 751–754.
- [170] S. Sarshar, D. Siev, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 835–838.
- [171] B. Krieg, G. Manecke, *Z. Naturforsch. B* **1967**, *22*, 132–141.
- [172] T. Ruhland, H. Künzer, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2757–2760.
- [173] K. Kaljuste, A. Undén, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9211–9214.
- [174] Ein ähnliches Harz wurde bereits auf komplizierterem Weg aufgebaut: G. Breipohl, J. Knolle, R. Geiger, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5647–5650.
- [175] „Pictet-Spengler Reaction on Solid Support“: L. Yang, vorgetragen auf dem 211th ACS National Meeting, New Orleans, LA, **1996**.
- [176] a) „DIVERSOMER™ Technology: Recent Advances in the Generation of Chemical Diversity“: S. H. DeWitt, vorgetragen auf der Konferenz „Chemical Lead Generation in Drug Discovery“, Cambridge, Großbritannien, **1995**; b) A. MacDonald, R. Ramage, S. H. DeWitt, E. Hogan, vorgestellt auf dem „Combinatorial Synthesis Symposium“, Exeter, Großbritannien, **1995**; c) „Consideration of Solid Phase Synthesis with Reference to Quinolone Antibiotics“: R. Ramage, vorgetragen auf der Konferenz „Synthesis of Small Molecules on Solid Phase“, Basel, **1996**.
- [177] a) J. Wrobel, A. Dietrich, S. A. Woolson, J. Millen, M. McCaleb, M. C. Harrison, T. C. Hohmann, J. Sredy, D. Sullivan, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4613–4627; b) J. E. Wroel (American Home Products), US 4900739, **1988**.
- [178] L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 667–668.
- [179] „Solid-Phase Synthesis of Five Membered Ring Heterocycles“: A. L. Marzinik, E. R. Felder, vorgestellt auf der Konferenz „Solid-Phase Synthesis: Developing Small Molecule Libraries“, San Diego, CA, **1996**.
- [180] A. L. Marzinik, E. R. Felder, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1003–1006.
- [181] A. Nickon, A. S. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1152–1158.
- [182] B. A. Dressman, L. A. Spangle, S. W. Kaldor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 937–940.
- [183] a) G. Massimo, F. Zani, E. Coghi, A. Bellotti, P. Mazza, *Farmaco* **1990**, *45*, 439–446; b) C. Branca, G. Vaona, *Farmaco Ed. Sci.* **1971**, *26*, 1115–1117.
- [184] „DIVERSOMER™ Technology: The Synthesis of Benzisothiazolones as Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors“: M. C. Schroeder, A. J. Kraker, C. W. Moore, J. S. Kiely, S. H. DeWitt, A. W. Czarnecki, 28th ACS National Meeting, Washington, DC, **1994**, Abstr. MEDI 239.
- [185] „Parke Davis DIVERSOMER™ Technology. A Practical Approach to Parallel, Simultaneous Organic Synthesis“: A. W. Czarnecki, vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**.
- [186] β -Oxoestersynthese in Lösung: J. A. Turner, W. S. Jacks, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4229–4231.
- [187] a) S. D. Larson, F. P. Bell (Upjohn), WO 90/01031, **1990**; b) S. D. Larsen, C. H. Spilman, F. P. Bell, D. M. Dink, E. Martinsborough, G. J. Wilson, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1721–1727.
- [188] a) X. Beebe, C. L. Chiappari, M. M. Olmstead, M. J. Kurth, N. E. Schore, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4204–4212; b) X. Beebe, N. E. Schore, M. J. Kurth, *ibid.* **1995**, *60*, 4196–4203; c) X. Beebe, N. E. Schore, M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10061–10062.
- [189] H. S. Moon, N. E. Schore, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8915–8918.
- [190] D. W. Gordon, J. Steele, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 47–50.
- [191] B. O. Scott, A. C. Siegmund, C. K. Marlowe, Y. Pei, K. L. Spear, *Mol. Diversity* **1995**, *1*, 125–134.
- [192] D. Campbell, M. A. Gallop, E. M. Gordon, G. C. Lock, D. V. Patel, A. K. Szardenings (Affymax Technologies), WO 96/00391, **1996**.
- [193] J. A. Ellman, A. A. Virgilio, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11580–11581.
- [194] „Synthesis and Evaluation of a Library of β -Turn-Mimetics“: J. A. Ellman, A. A. Virgilio, 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**, Poster ORGN 263.
- [195] Das TentaGel-Harz eignet sich wegen seines Quellverhaltens gut für Reaktionen in polaren Medien.
- [196] M. Hiroshige, J. R. Hauske, P. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11590–11591.
- [197] „New Linkers and Scaffolds – Molecular Design of Scaffolds and Side Chains and Their Application to Combinatorial Chemistry“: J. R. Hauske, vorgetragen auf der Konferenz „High Throughput Screening for Drug Discovery“, San Diego, CA, **1995**.
- [198] C. R. Johnson, B. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9253–9256.
- [199] V. Yedida, C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1144–1150.
- [200] K. I. Guhr, M. D. Greaves, V. M. Rotello, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5997–5998.
- [201] R. H. Schlesinger, C. P. Bergstrom, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2133–2136.
- [202] N. E. Schore, S. D. Najdi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 441–442.

- [203] S. V. Ley, D. M. Myntt, W.-J. Koot, *Synlett* **1995**, 1017–1020.
- [204] C. Chen, L. A. Ahlberg Randall, B. R. Miller, A. D. Jones, M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2661–2662.
- [205] S. M. Dankwardt, S. R. Newman, J. L. Krstenansky, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4923–4926.
- [206] S. Kobayashi, I. Hachiya, S. Suzuki, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2809–2812.
- [207] a) E. K. Kick, J. A. Ellman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1427–1430; b) „Solid Phase Synthesis of Aspartic Acid Protease Inhibitors“: 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**, Poster ORGN 265.
- [208] M. Bartra, P. Romea, F. Urpf, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587–594.
- [209] G. T. Wang, S. Li, N. Wideburg, G. A. Krafft, D. J. Kempf, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2995–3002.
- [210] a) „The Solid Phase Synthesis of Prostaglandines“: L. A. Thompson, J. A. Ellman, 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**, Poster ORGN 262; b) M. Suzuki, Y. Morita, H. Koyano, M. Koga, R. Noyori, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4809–4822.
- [211] Die entsprechende Synthese in Lösung wurde beschrieben von C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014–11015.
- [212] a) R. C. Larock, US 4436934, **1981**; b) US 4658033, **1985**; R. C. Larock, S. Babu, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2763–2764; c) R. C. Larock, N. Narayanan, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6995–7000; S. Torii, H. Okumoto, T. Kotani, S. Nakayasu, H. Ozaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3503–3506; d) weitere grundlegende Arbeiten zur Drei-Komponenten-Palladium-Katalyse: M. Catellani, G. P. Chiusoli, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4517–4520; M. Catellani, G. P. Chiusoli, A. Mari, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *275*, 129–138.
- [213] S. M. Hutchins, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2583–2586.
- [214] H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787–3790.
- [215] Harnstoffsynthese über festphasengebundene *p*-Nitrophenylcarbamate: S. M. Hutchins, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4055–4058.
- [216] a) T. A. Rano, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3789–3792; b) R. M. Valerio, A. M. Bray, H. Patsiouras, *ibid.* **1996**, *37*, 3019–3022.
- [217] L. S. Richter, T. R. Gadek, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4705–4706.
- [218] a) V. Krchnák, Z. Flegelová, A. S. Wechsel, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6193–6196; b) „Solid-phase Mitsunobu and Wittig Reactions and their Use for the Construction of Peptide and Non-Peptide Libraries“: V. Krchnák, J. P. Vágner, Z. Flegelová, A. S. Wechsel, G. Barany, M. Lebl, vorgestellt auf dem 14th American Peptide Symposium, Columbus, OH, **1995**; c) „The Use of Synthetic Combinatorial Libraries to Discover, Develop SAR, and Optimize Novel Therapeutic Agents: A Tool for the Medicinal Chemist to Accelerate and Improve the Quality of the Drug Discovery Process“: B. Seligmann, P. Strop, M. Lebl, N. Sepetov, V. Krchnák, M. Pátek, O. Issakova, P. Safar, F. Al-Obeidi, A. Safarová, S. Stringer, A. Walser, J. Ostrem, P. Wildgoose, vorgestragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**.
- [219] H. V. Meyers, G. J. Dilley, T. L. Durgin, T. S. Powers, N. A. Winssinger, H. Zhu, M. R. Pavia, *Mol. Diversity* **1995**, *1*(1), 13–20.
- [220] M. J. Farall, J. M. J. Frechet, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3877–3882.
- [221] S. M. Dankwardt, T. M. Phan, J. L. Krstenansky, *Mol. Diversity* **1995**, *1*, 113–120.
- [222] Zur selektiven Spaltung von Arylethern siehe: H. E. Zaugg, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3419–3421.
- [223] „Single Bead Mass Spectrometry for Qualitative Assurance of Solid Phase Libraries“: W. L. Fitch, vorgestragen auf der Konferenz „Molecular Diversity & Combinatorial Chemistry“, San Diego, CA, **1996**.
- [224] „Mixtures of Molecules vs. Mixtures of Pure Compounds on Polymeric Beads“: M. Lebl, vorgestragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries For Drug Discovery“, San Diego, CA, **1996**.
- [225] T. Q. Dinh, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1161–1164.
- [226] J. Green, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4287–4290.
- [227] „Bis-Allylic Templates for Pd(0)Catalyzed Combinatorial Synthesis of Tertiary Amines“: Z. Flegelová, M. Pátek, vorgestragen auf dem 211th ACS National Meeting, New Orleans, LA, **1996**.
- [228] M. Pátek, B. Drake, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9169–9172.
- [229] „Solid-Phase Synthetic Methods in Combinatorial Chemistry“: I. Sucholeiki, vorgestragen auf der Konferenz „High Throughput Screening for Drug Discovery“, San Diego, CA, **1995**.
- [230] M. R. Pavia, G. M. Whitesides, D. G. Hangauer, M. E. Hediger (Sphinx Pharmaceuticals Corporation), WO 95/04277, **1994**.
- [231] F. W. Forman, I. Sucholeiki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 523–528.
- [232] „SAR Studies of Antitumor Drugs Using a Combinatorial Screening Approach“: R. W. Armstrong, vorgestragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity for Drug Discovery“, San Diego, CA, **1994**.
- [233] a) P. A. Tempest, S. D. Brown, R. W. Armstrong, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 689–691; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 640–642; b) „Combinatorial Libraries Related to Natural Products“: vorgestragen auf dem 209th ACS National Meeting, Anaheim, CA, **1995**, ORGN 145.
- [234] X. Cao, E. J. Moran, D. Siev, A. Lio, C. Ohashi, A. M. M. Mjalli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2953–2958.
- [235] P. Wipf, A. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819–7822.
- [236] „Solid-Phase Synthesis of Dihydropyrimidine Combinatorial Libraries by the Atwal-Modifikation of the Biginelli Reaction“: L. D. Robinett, vorgetragen auf dem 211th ACS National Meeting, New Orleans, LA, **1996**.
- [237] a) „Strategy for the Synthesis of Heterocyclic Libraries for the Discovery of Lead Structures“: M. C. Desai, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries For Drug Discovery“, San Diego, CA, **1996**; b) „Articulating a General Strategy for the Solid-Supported Synthesis of Heterocycles: Application to the Generation of Molecular Diversity“: J. M. Nuss, vorgetragen auf der Konferenz „Solid-Phase Synthesis: Developing Small Molecule Libraries“, San Diego, CA, **1996**.
- [238] M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 924–928.
- [239] „Solid-Phase Combinatorial Synthesis of Small Molecule Libraries“: D. V. Patel, vorgetragen auf der Konferenz „Solid-Phase Synthesis: Developing Small Molecule Libraries“, San Diego, CA, **1996**.
- [240] R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, M. A. Siani, S. C. Banville, D. V. Santi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 4505–4509.
- [241] „Rapid Lead Identification Using Affinity Selection and Mass Spectrometry“: G. D. Dollinger, vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**.
- [242] B. Déprez, X. Williard, L. Bourel, L. H. Coste, F. Hyafil, F. A. Tartar, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5405–5406.
- [243] S. M. Freier, D. A. M. Konings, J. R. Wyatt, D. J. Ecker, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 344–352.
- [244] „Unconventional Chemical Libraries and a Rigorous Evaluation of Pooling Strategies“: D. Ecker, vorgetragen auf der Konferenz „Molecular Diversity & Combinatorial Chemistry“, San Diego, CA, **1996**.
- [245] E. Erb, K. D. Janda, S. Brenner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11422–11426.
- [246] a) R. A. Houghten, J. R. Appel, S. E. Blondelle, J. H. Cuervo, C. T. Dooley, C. Pinilla, *BioTechniques* **1992**, *13*, 412–421; b) C. T. Dooley, R. A. Houghten, *Life Sci.* **1993**, *52*, 1509–1517.
- [247] a) S. Brenner, R. A. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 5381–5383; b) K. D. Janda, *ibid.* **1994**, *91*, 10779–10785.
- [248] a) J. M. Kerr, S. C. Banville, R. N. Zuckermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2529–2531; b) V. Nikolaev, A. Stierandova, V. Krchnák, B. Seligmann, K. S. Lam, S. E. Salmon, M. Lebl, *Pept. Res.* **1993**, *6*, 161–170; c) M. Lebl, K. S. Lam, S. E. Salmon, V. Krchnák, N. Sepetov, P. Kocić (Selectide Corporation), WO 94/28028, **1994**; d) E. Felder, H. Rink, I. T. W. Matthews (Ciba-Geigy AG), WO 95/16209, **1995**; e) E. R. Felder, G. Heizmann, I. T. Matthews, H. Rink, E. Spieser, *Mol. Diversity* **1995**, *1*, 109–112.
- [249] a) J. Nielsen, S. Brenner, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9812–9813; b) M. C. Needels, D. G. Jones, E. H. Tate, G. L. Heinkel, L. M. Kochersperger, W. J. Dower, R. W. Barrett, M. A. Gallop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10700–10704.
- [250] a) H. P. Nestler, P. A. Bartlett, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4723–4724; b) W. C. Still, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 155–163; W. C. Still, M. H. Wigler, M. H. J. Ohlmeyer (The Trustees of Columbia University in the City of New York), WO 95/28640, **1995**.
- [251] a) Z.-J. Ni, D. MacLean, C. P. Holmes, M. M. Murphy, B. Ruhland, J. W. Jacobs, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1601–1608; b) „Integrating Automation and Encoding Technologies with Combinatorial Organic Synthesis for Drug Discovery“: M. A. Gallop, vorgetragen auf der Konferenz „Molecular Diversity & Combinatorial Chemistry“, San Diego, CA, **1996**.
- [252] J. C. Chabala, *Curr. Opin. Biotechnol.* **1995**, *6*, 632–639.
- [253] D. S. Yamashita, J. Weinstock (SmithKline Beecham Corporation), WO 95/32425, **1995**.
- [254] Eine Markierung des festen Trägers mit Fluorophoren wurde auch von Furka et al. beschrieben: a) F. Sebestyén, G. Dibó, Á. Furka, *Pept. Proc. Eur. Pept. Symp. 22nd 1992* **1993**, 63–64; b) E. Campian, F. Sebestyén, Á. Furka, *Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis 1994* (Hrsg.: R. Epton), Mayflower, Birmingham, **1994**, S. 469–472.
- [255] K. C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A. Senyei, M. P. Nova, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2476–2479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2289–2291.
- [256] E. J. Moran, S. Sarshar, J. F. Cargill, M. M. Shahbaz, A. Lio, A. M. M. Mjalli, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10787–10788.
- [257] a) D. K. Agrafiotis, R. F. Bone, F. R. Salemme, R. M. Soll (3-Dimensional Pharmaceuticals), US 5463564, **1995**; b) „The Impact of Structural Data on the Design of Small Molecule Libraries“: T. L. Graybill, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries For Drug Discovery“, San Diego, CA, **1996**.
- [258] a) S. H. DeWitt, A. W. Czarnik, *Curr. Opin. Biotechnol.* **1995**, *6*, 640–645; b) A. W. Czarnik, S. H. DeWitt, *Chem. Br.* **1996**, *32*, 43–45
- [259] Diese Methode wird weiterentwickelt bei DIVERSOMER Technologies, 2800 Plymouth Rd., Ann Arbor, MI 48105, Telefax: Int. + 313/998-2782; Produktion und Vermarktung: Chemglass, Inc., 3861 N. Mill Rd., Vineland, NJ 08360, Telefax: Int. + 800/922-4361.
- [260] MultiSynTech, Müllensiefenstraße 22, D-44894 Bochum, Telefax: Int. + 234/263634. – Advanced ChemTech, 5609 Fern Valley Rd., Louisville, KY 40228, Telefax: Int. + 502/968-1000.

- [261] a) S. Borman, *Chem. Eng. News* **1996**, 29–54; b) „Automated Combinatorial Chemistry on Solid Phase“: J. F. Cargill, R. R. Maierski, B. E. Toyonaga, *Proc. 13th Int. Symp. Laboratory Automation Robotics 1995* **1995**, 221–234; c) „An Integrated Drug Discovery Approach Incorporating Combinatorial Chemistry – The Role of Instrumentation“: P. L. Myers, *ibid.* **1995**, 235–248.
- [262] Entsprechende Geräte und automatisierte Verfahren werden derzeit beispielsweise bei folgenden Firmen entwickelt: Bohdan Automation Inc., 1500 McCormick Blvd., Mundelein, IL 60060, Telefax: Int. + 847/680-1199; The Technology Partnership plc, Melbourn Science Park Melbourn/Royston, Herts SG8 6EE, Telefax: Int. + 1763/261582; TECAN U. S. SLT Lab Instruments, P. O. Box 13953, Research Triangle Park, NC 27709, Telefax: Int. + 919/3615201.
- [263] Argonaut Technologies, Inc., 887 Industrial Road, Suite G, San Carlos, CA 94070, Telefax: Int. + 415/598-1359; CombiChem, Inc., 11099 N. Torrey Pines Road, Suite 200, La Jolla, CA 92037, Telefax: Int. + 619/453-3102.
- [264] S. Goldby, *Scrip Mag.* **1995**, 6–7.
- [265] a) J. H. Krieger, *Chem. Eng. News* **1996**, 67–73; b) P. Rees, *Sci. Comput. World* **1996**, 25–30.
- [266] ACD, REACCS und Project Library sind Produkte der Firma MDL Information Systems, 14600 Catalina Street, San Leandro, CA 94577, USA, Telefax: Int. + 510/614-3652, <http://www.mdl.com>.
- [267] Crossfire Plus ist ein Produkt der Firma Beilstein Information Systems Inc., 15 Inverness Way East, P. O. Box 1154, Englewood, CO 80150, Telefax: Int. + 303/792-2652, <http://www.beilstein.com>.
- [268] Legion, UNITY und Selector sind Produkte der Firma Tripos, 1699 South Hanley Road, St. Louis, MO 63144, Telefax: Int. + 314/647-9241.
- [269] „A Database System for Combinatorial Synthesis Experiments“: C. A. James, vorgetragen auf der Konferenz „Synthetic Chemical Libraries in Drug Discovery“, London, **1995**; Jarpat ist ein Produkt der Firma Daylight Chemical Information Systems Inc., 27401 Los Altos, Suite 370, Mission Viejo, CA 92691, Telefax: Int. + 714/367-0990, <http://www.daylight.com>.
- [270] a) „Using pharmacophore diversity with protein targets of known structure“: K. Davies, vorgetragen auf der Konferenz „Molecular Diversity & Combinatorial Chemistry“, San Diego, CA, **1996**; b) „Practical Information-Handling Issues in Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry“: R. D. Cramer, vorgetragen auf der Konferenz „Molecular Diversity & Combinatorial Chemistry“, San Diego, CA, **1996**; c) „Client-Server Software Tools for Combinatorial Information Storage and Experiment Planning“: M. Bronzetti, vorgetragen auf der Konferenz „Molecular Diversity & Combinatorial Chemistry“, San Diego, CA, **1996**; d) „Diversity. Shmiversity: Is Your Library Any Good?“: S. L. Teig, vorgetragen auf der Konferenz „Exploiting Molecular Diversity: Small Molecule Libraries For Drug Discovery“, San Diego, CA, **1996**.
- [271] C²-Diversity ist ein Produkt der Firma Biosym Technologies/Molecular Simulations, 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121, Telefax: Int. + 619/458-0136, <http://www.biosym.com> oder <http://www.msi.com>, E-mail: solutions@biosym.com.
- [272] Chem-X ist ein Produkt der Firma Chemical Design Ltd., Roundwell House, Cromwell Park, Chipping Norton, Oxon OX7 5SR, Großbritannien, Telefax: Int. + 1608/642244.
- [273] Zu Akquisitionen und Kooperationen der Jahre 1992–1994 siehe „R&D Strategies: The Promise of Combinatorial Chemistry“: R. Longman, *In Vivo Int. J. In Vivo Res.* **1994** (Mai), 23–31. Für eine aktuelle Zusammenfassung siehe A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **1996**, 57–64. Eine Auflistung der auf dem Gebiet der „molekularen Diversität“ tätigen Firmen und Forscher kann auch über das Internet erhalten werden: <http://vesta.pd.com>. Hier finden sich auch Listen mit Publikationen und Patenten auf diesem Gebiet sowie die Internet-Ausgabe des Journals *Molecular Diversity*, in der die bereits akzeptierten, aber noch nicht in der gedruckten Version erhältlichen vollständigen Artikel zu finden sind.
- [274] „Parallel Synthesis of Small Molecule Libraries Using Aromatic Templates“: H. V. Meyers, vorgetragen auf der Konferenz „Molecular Diversity & Combinatorial Chemistry“, San Diego, CA, **1996**.
- [275] K. Burgess, H.-J. Lim, A. M. Porte, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 220–222.
- [276] G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7712–7713.
- [277] a) X.-D. Xiang, X. Sun, G. Biceno, Y. Lou, K.-A. Wang, H. Chang, W. G. Wallace-Freedman, S.-W. Chen, P. G. Schultz, *Science* **1995**, 268, 1738–1740; b) G. Briceno, H. Chang, X. Sun, P. G. Schultz, X.-D. Xiang, *ibid.* **1995**, 270, 273–275; c) L. C. Hsieh-Wilson, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 164–170.
- [278] Nach Einreichung der ergänzten Fassung dieses Beitrags erschienen weitere Publikationen über die kombinatorische Synthese kleiner organischer Moleküle (Stand September 1996; Vorträge sind nicht berücksichtigt; Arbeiten, die im Beitrag nur als Vorträge zitiert wurden, liegen in einigen Fällen inzwischen in Publikationsform vor und wurden aufgenommen): a) neue Übersichten: 1. „Applications of Small-Molecule Combinatorial Chemistry to Drug Discovery“: D. V. Patel, E. M. Gordon, *Drug Discovery Today* **1996**, 1, 134–144; 2. „Solution-phase synthesis in combinatorial chemistry: Applications in drug discovery“: R. Storer, *ibid.* **1996**, 1, 248–254; 3. „Molecular Diversity and Libraries of Structures: Synthesis and Screening“: M. Rinnová, M. Lebl, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, 61, 171–231; 4. „Combinatorial Organic Synthesis and Phase Separation: Back to the Future“: D. P. Curran, *Chemtracts Org. Chem.* **1996**, 9, 75–87; 5. „Synthetic Library Techniques: Subjective (Biased and Generic) Thoughts and Views“: V. Krchnák, M. Lebl, *Mol. Diversity* **1995**, 1, 177–182; b) zu Abschnitt 2: 1. „Deconvolution of Combinatorial Libraries for Drug Discovery: Theoretical Comparison of Pooling Strategies“: D. A. M. Konings, J. R. Wyatt, D. J. Ecker, S. M. Freier, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2710–2719; 2. „Deconvolution of Combinatorial Libraries for Drug Discovery: Experimental Comparison of Pooling Strategies“: L. Wilson-Lingardo, P. W. Davis, D. J. Ecker, N. Hébert, O. Acevedo, K. Sprankle, T. Brennan, L. Schwarcz, S. M. Freier, J. R. Wyatt, *ibid.* **1996**, 39, 2720–2726; 3. „Measuring Diversity: Experimental Design of Combinatorial Libraries for Drug Discovery“: T. M. Ross, A. B. Reitz, *Chemtracts Org. Chem.* **1996**, 9, 110–114; 4. „New Perspectives in Lead Generation II: Evaluating Molecular Diversity“: M. J. Ashton, M. C. Jaye, J. S. Mason, *Drug Discovery Today* **1996**, 1, 71–78; 5. „Computer-Based Screening of Compound Databases for the Identification of New Leads“: P. W. Finn, J. S. Mason, *ibid.* **1996**, 1, 363–370; 6. „Neighborhood Behavior: A Useful Concept for Validation of “Molecular Diversity” Descriptors“: D. E. Patterson, R. D. Cramer, A. M. Ferguson, R. D. Clark, L. E. Weinberger, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3049–3059; 7. „Assessing the Ability of Chemical Similarity Measures to Discriminate Between Active and Inactive Compounds“: J. S. Delaney, *Mol. Diversity* **1996**, 2, im Druck; 8. „¹⁹F NMR Monitoring of a S_NAr Reaction on Solid Support“: M. J. Shapiro, G. Kumaravel, R. C. Petter, R. Beveridge, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4671–4674; 9. „Magic Angle Spinning NMR: A Valuable Tool for Monitoring the Progress of Reactions in Solid Phase Synthesis“: T. Wehler, J. Westman, *ibid.* **1996**, 37, 4771–4774; 9. „Use of Spin Echo Magic Angle Spinning ¹H NMR in Reaction Monitoring in Combinatorial Organic Synthesis“: R. S. Garigipati, B. Adams, J. L. Adams, S. K. Sarkar, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2911–2914; 10. „Use of FT-IR Internal Reflection Spectroscopy in Combinatorial Chemistry“: H.-U. Gremlich, S. L. Berets, *Appl. Spectrosc.* **1996**, 50, 532–536; 11. „Analytical Techniques for Combinatorial Chemistry: Quantitative Infrared Spectroscopic Measurements of Deuterium-Labeled Protecting Groups“: K. Russell, D. C. Cole, F. M. McLaren, D. E. Pivonka, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7941–7945; c) zu Abschnitt 3: 1. „Solution and Solid Phase Synthesis of 5-Alkoxyhydantoin Libraries with a Three-Fold Functional Diversity“: S. Hanessian, R.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5835–5838; 2. „A Convenient Procedure for the Solution Phase Preparation of 2-Aminothiazole Combinatorial Libraries“: N. Bailey, A. W. Dean, D. B. Judd, D. Middlemiss, R. Storer, S. P. Watson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1409–1414; 3. „Parallel Compound Synthesis: Methodology for Accelerating Drug Discovery“: C. N. Selway, N. K. Terrett, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 645–654; 4. „Solution Phase Generation of Tetraurea Libraries“: G. W. Shipps, Jr., U. P. Spitz, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1996**, 4, 655–657; 5. „A Solution Phase Strategy for the Synthesis of Chemical Libraries Containing Small Organic Molecules: A Universal and Dipeptide Mimetic Template“: S. Cheng, C. M. Tarby, D. D. Comer, J. P. Williams, L. H. Caporale, P. L. Myers, D. L. Boger, *ibid.* **1996**, 4, 727–737; d) zu Abschnitt 4: 1. „A Linker That Allows Efficient Formation of Aliphatic C-H Bonds on Polymeric Support“: K. W. Jung, X. Zhao, K. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6491–6494; 2. „Synthesis and Photolysis Properties of a Photolabile Linker Based on 3-Methoxybenzoin“: R. S. Rock, S. I. Chan, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1526–1529; 3. „A New Linker for Primary Amines Applicable to Combinatorial Approaches“: W. Bannwarth, J. Huebscher, R. Barner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1525–1528; 4. „A Universal Allyl Linker for Solid-Phase Synthesis“: X. Zhang, R. A. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3789–3790; 5. „Facile Synthesis of a *o*-Nitrobenzyl Photolabile Linker for Combinatorial Chemistry“: S. J. Teague, *ibid.* **1996**, 37, 5751–5754; 6. „The Impact of Polystyrene Resins in Solid-Phase Synthesis“: A. A. MacDonald, S. H. DeWitt, S. Ghosh, E. M. Hogan, L. Kieras, A. W. Czarnik, R. Ramage, *Mol. Diversity* **1996**, 2, 183–186; 7. „POEPOP and POEPS: Inert Polyethylene Glycol Crosslinked Polymeric Supports for Solid Synthesis“: M. Renil, M. Meldal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6185–6188; 8. „CLEAR: A Novel Family of Highly Cross-Linked Polymeric Supports for Solid-Phase Peptide Synthesis“: M. Kempe, G. Barany, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7083–7093; 9. „The Solid-Phase Part of Supported Small-Molecule Synthesis“: M. J. Kurth, *Chimia* **1996**, 50, 261–266; 10. „Solid-Phase Synthesis of 1,3-Dialkyl Quinazoline-2,4-Diones“: B. O. Buckman, R. Mohan, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4439–4442; 11. „Approaches to Combinatorial Synthesis of Heterocycles: Solid Phase Synthesis of Pyridines and Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines“: M. F. Gordeev, D. V. Patel, J. Wu, E. M. Gordon, *ibid.* **1996**, 37, 4643–4646; 12. „An Efficient Solid Phase Synthetic Route to 1,3-Disubstituted 2,4(1H,3H)-Quinazolinediene Suitable for Combinatorial Synthesis“: A. L. Smith, C. G. Thomson, P. D. Leeson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1483–1486; 13. „Bifunctional Scaffolds as Templates for Synthetic Combinatorial Libraries“: V. Krchnák, A. S. Weichsel, O. Issakova, K. S. Lam, M. Lebl, *Mol. Diversity* **1995**, 1, 177–182; 14. „Solid Phase Synthesis of Benzimidazoles“: G. B. Phillips, G. P. Wei, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4887–4890; 15. „Rutheniumcatalysierte Metathese polymergebundener Olefine“: M. Schuster, J. Pernerstorfer, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2111–2112; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1979–1980; 16. „The

Synthesis of 2-Oxopiperazines by Intramolecular Michael Addition on Solid Support": D. A. Goff, R. N. Zuckermann, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6247–6250; 17. „Combinatorial Method for the Synthesis of α -Hydroxy Phosphonates on Wang-Resin": X. Cao, A. M. M. Mjalli, *ibid.* **1996**, *37*, 6073–6076; 18. „Solid Phase Reductive Alkylation of Secondary Amines": N. M. Khan, V. Arumugam, S. Balasubramanian, *ibid.* **1996**, *37*, 4819–4822; 19. „A Structure-Based Library Approach to Kinase Inhibitors": T. C. Norman, N. S. Gray, J. T. Koh, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7030–7431; 20. „Solid-Phase Synthesis of 5,6-Dihydropyrimidine-2,4-diones": S. A. Kolodziej, B. C. Hamper, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5277–5280; 21. „Combinatorial Modification of Natural Products: Preparation of Unencoced and Encoded Libraries of *Rauvolfia* Alkaloids": A. Atuegbu, D. Maclean, C. Nguyen, E. M. Gordon, J. W. Jacobs, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1097–1106; 22. „Synthesis of Tetrasubstituted Ethylenes on Solid Support via Resin Capture": S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6331–6332; 23. „Fischer Indole Synthesis on a Solid Support": S. M. Hutchins, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4869–4872; 24. „Solid Phase Synthesis of Tetrahydroisoquinolines and Tetrahydroimidazopyridines": *ibid.* **1996**, *37*, 4865–4868; 25. „A Combinatorial Method for the Solid Phase Synthesis of α -Amino Phosphonates and Phosphonic Acids": C. Zhang, A. M. M. Mjalli, *ibid.* **1996**, *37*, 5457–5460; 26. „The Use of Anion Exchange Resins for the Synthesis of Combinatorial Libraries Containing Aryl and Heteroaryl Ethers": J. J. Parlow, *ibid.* **1996**, *37*, 5257–5260; 27. „Aryl-Aryl Cross Coupling on a Solid Support using Zinc Organic Reagents and Palladium Catalysts": S. Marquais, M. Arlt, *ibid.* **1996**, *37*, 5491–5494; 28. „Pictet-Spengler Reaction on Solid Support": L. Yang, L. Guo, *ibid.* **1996**, *37*, 5041–5044; 29. „Application of the Pictet-Spengler Reaction In Combinatorial Chemistry": J. P. Mayer, D. Bankaitis-Davis, J. Zhang, G. Beaton, K. Bjergarde, C. M. Andersen, B. A. Goodman, C. J. Herrera, *ibid.* **1996**, *37*, 5633–5636; 30. „Aldol Reactions on Solid Phase. Sc(OTf)₃-Catalyzed Reactions of Polymer Supported Silyl Enol Ethers with Aldehydes Providing Convenient Methods for the Preparation of 1,3-Diol, β -Hydroxy Carboxylic Acid and β -Hydroxy Aldehyde Libraries": S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Yasuda, *ibid.* **1996**, *37*, 5569–5572; 31. „A Solid Phase Synthesis of Miconazole Analogs via an Iodoetherification Reaction": D. R. Tortolani, S. A. Biller, *ibid.* **1996**, *37*, 5687–5690; 32. „Solid Phase Suzuki Coupling for C-C Bond Formation": J. W. Guiles, S. G. Johnson, W. V. Murray, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5169–5171; 33. „Solid-Phase Synthesis of Proline Analogs via a Three Component 1,3-Dipolar Cycloaddition": B. C. Hamper, D. R. Dukesherer, M. S. South, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3671–3674; 34. „Pictet-Spengler Reaction

on Solid Support: Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro- β -Carboline Libraries": R. Mohan, Y.-L. Chou, M. M. Morissey, *ibid.* **1996**, *37*, 3963–3966; 35. „Solid-Phase Synthesis of Substituted 3-Aminothiophenes and 2-Methylene-2,3-dihydrothiazoles": F. Zaragoza, *ibid.* **1996**, *37*, 6213–6216; 36. „Consideration of Solid Phase Synthesis with Reference to Quinolone Antibiotics": A. A. MacDonald, S. H. DeWitt, R. Ramage, *Chimia* **1996**, *50*, 258–260; 37. „Palladium-Mediated Three-Component Coupling Strategy for the Solid-Phase Synthesis of Tropane Derivatives": J. S. Koh, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4494–4495; 38. „The Design and Synthesis of Substituted Biphenyl Libraries": M. R. Pavia, M. P. Cohen, G. J. Dillay, G. R. Dubuc, T. L. Durkin, F. W. Forman, M. E. Hediger, G. Milot, T. S. Powers, I. Sucholeiki, S. Zhou, D. G. Hangauer, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1097–1106; 39. „Structurally Homogenous and Heterogenous Synthetic Combinatorial Libraries": V. Krchnák, A. S. Weichsel, O. Issakova, K. S. Lam, M. Lebl, *Mol. Diversity* **1996**, *2*, 149–164; 40. „Discovery of a Herbicidal Lead Using Polymer-Bound Activated Esters in Generating A Combinatorial Library": J. J. Parlow, J. E. Normansell, *ibid.* **1996**, *2*, im Druck; 41. „Library Generation through Successive Substitution of Trichlorotriazines": M. Stankova, M. Lebl, *ibid.* **1996**, *2*, im Druck; d) zu Abschnitt 5: 1. „Microautoradiographic Identification of Receptor-Ligand Interactions in Bead-Supported Combinatorial Libraries": H. P. Nestler, H. Wennemers, R. Sherlock, D. L.-Y. Dong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1327–1330; 2. „Screening Derivatized Peptide Libraries for Tight Binding Inhibitors to Carbonic Anhydrase II by Electrospray Ionization-Mass Spectrometry": J. Gao, X. Cheng, R. Chen, G. B. Sogal, J. E. Bruce, B. L. Schwartz, S. A. Hofstadler, G. A. Anderson, R. D. Smith, G. M. Whitesides, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1949–1955; 3. „Affinity Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry for Screening Combinatorial Libraries": Y.-H. Chu, Y. M. Dunayevskiy, D. P. Kirby, P. Vouros, B. L. Karger, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7827–7835; 4. „Microchip Encoded Combinatorial Libraries: Generation of a Spatially Encoded Library from a Pool Synthesis": R. W. Armstrong, P. A. Tempest, J. F. Cargill, *Chimia* **1996**, *50*, 258–260; e) zu Abschnitt 6: 1. „Automating Combinatorial Chemistry: A Primer on Benchtop Robotic Systems": J. H. Hardin, F. R. Smietana, *Mol. Diversity* **1996**, *2*, im Druck; f) zu Abschnitt 8: 1. „Entwicklung von chiralen Katalysatoren durch kombinatorische Ligandenvariation – Ti-katalysierte enantioselektive Addition von TMSCN an meso-Epoxide": B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1776–1779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668–1671; 2. „The Combinatorial Synthesis of Chiral Phosphine Ligands": S. R. Gilbertson, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6475–6478.