

- [6] Die Rezeptoren, die an der dreidimensionalen Erkennung von Zuckermolekülen beteiligt sein können, sind z.B. in Lit. [3i, n, k] beschrieben.
- [7] B. König, O. Möller, P. Bubenitschek, P. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4291–4293.
- [8] J. Yang, E. Fan, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5314–5315; S. J. Geib, C. Vicent, E. Fan, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 83–85; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 119–121.
- [9] M. Mazik, D. Bläser, R. Boese, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12771–12782.
- [10] C. S. Wilcox, N. M. Glagovich, Program HOSTEST 5.6, University of Pittsburgh. Wir danken Professor C. S. Wilcox für den Zugang zu seinem HOSTEST-Programm.
- [11] H. Tsukube, H. Furuta, A. Odani, Y. Takeda, Y. Kudo, Y. Inoue, Y. Liu, H. Sakamoto, K. Kimura in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davis, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 425–482.

## Sequentielle nucleophile Substitution: eine effiziente Strategie zur Synthese von Substanzbibliotheken hoher Diversität an festen Trägern

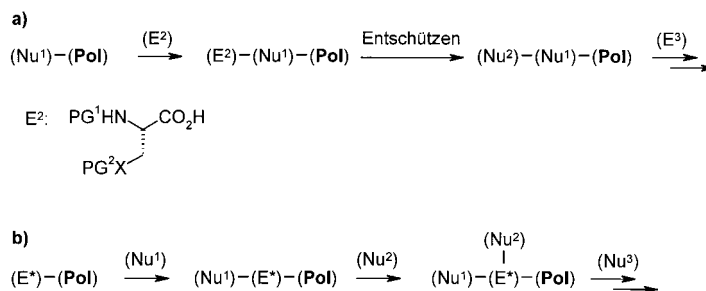
Florencio Zaragoza\* und Henrik Stephensen

Die Festphasensynthese ermöglicht die automatisierte Paralleldurchführung mehrstufiger Synthesen und spielt daher in der Pharmaforschung eine herausragende Rolle.<sup>[1]</sup> Wir berichten hier über eine neue Synthesestrategie, die es ermöglicht, in jeder Synthesestufe ein neues Diversitätselement einzuführen und ungeschützte, polyfunktionelle Reagentien direkt zu verwenden.

Festphasensynthesen sind nur dann für die Herstellung von Substanzbibliotheken geeignet, wenn sie auf Reagentien beruhen, die in großer Menge und mit einer Vielzahl verschiedener Strukturelemente leicht zugänglich sind. Für die Entdeckung neuer Wirkstoffe ist es besonders wichtig, dass die Produkte Strukturelemente enthalten, die zur reversiblen Bindung an Proteinen beitragen können (z.B. durch Wasserstoffbrückenbindungen, durch ionische Wechselwirkungen oder durch lipophile Wechselwirkungen).<sup>[2]</sup> Zur effizienten Entwicklung neuer Synthesen für die Herstellung von Substanzbibliotheken muss zunächst geprüft werden, welche Typen von Reagentien käuflich sind und welche Reaktionen an nicht löslichen Trägern möglich sind. Eine solche Analyse ergibt, dass nur wenige Reagentientypen in

großer Vielfalt erhältlich sind und somit die Herstellung von Substanzbibliotheken hoher Diversität erlauben. Das größte Potential bieten Amine, Alkohole, Carbonsäuren und Thiole; weniger geeignet sind Reagentien mit zwei erforderlichen reaktiven Gruppen (Aminosäuren, Aminoalkohole, Halogenketone, Anthranilsäuren, 2-Iodphenole usw.), da nur relativ wenige dieser Reagentientypen käuflich sind.

Eine Analyse gängiger Reaktionen zeigt, dass Acylierungen oder andere elektrophile Umwandlungen trägergebundener Zwischenprodukte die Zahl möglicher Strukturelemente im Endprodukt stark einschränken. Amino- oder Hydroxygruppen müssen z.B. in der Regel geschützt werden, um deren Acylierung zu vermeiden (Schema 1). Partiiell



Schema 1. a) Traditionelle Oligomersynthese (z.B. von Peptiden) durch sequentielle Acylierungen/Entschützungen. Seitenkettenschutz ist erforderlich; wenige Bausteine sind käuflich. b) Sequentielle nucleophile Substitution an einem trägergebundenen Polyelektrophil. Seitenkettenschutz ist nicht erforderlich; viele Bausteine sind käuflich. Nu: Nucleophil, E: Elektrophil, E\*: Polyelektrophil, Pol: polymerer Träger, PG: Schutzgruppe.

geschützte, polyfunktionelle Reagentien sind jedoch teuer und nicht immer leicht zugänglich. Andererseits erfordert die Umsetzung von trägergebundenen Substraten mit nucleophilen Reagentien meistens keinen Schutz weiterer funktioneller Gruppen, und es ist daher möglich, nucleophile, polyfunktionelle Reagentien direkt in ungeschützter Form zu verwenden. Da die meisten unserer bevorzugten Reagentien (siehe oben) Nucleophile sind, erscheinen uns nucleophile Substitutionen für die Herstellung großer Substanzbibliotheken hoher Diversität als besonders geeignet. Optimal sollten sequentielle nucleophile Substitutionen an einem trägergebundenen Polyelektrophil sein, da dies die Einführung eines neuen Diversitätselementes auf jeder Synthesestufe erlaubt (Schema 1).<sup>[3]</sup>

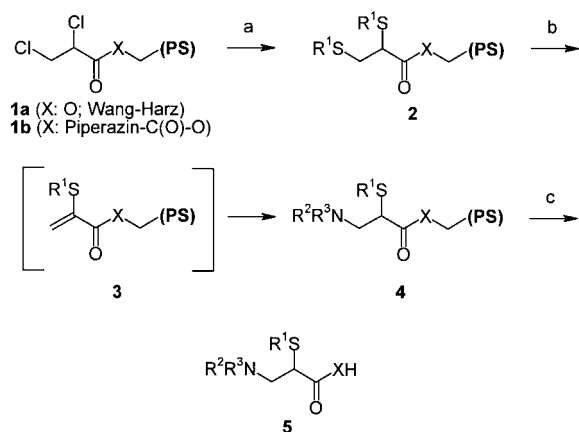
Zur Veranschaulichung des Konzeptes der sequentiellen nucleophilen Substitution stellen wir hier eine Festphasensynthese von 2-Thio-3-aminopropionsäurederivaten vor (Schema 2). Als Polyelektrophil verwendeten wir 2,3-Dichlorpropionsäure, mit der zunächst entweder Wang-Harz oder ein trägergebundenes Amin acyliert wurde.<sup>[4]</sup> Die Behandlung des so erhaltenen Harzes **1** mit einem Überschuss des Thiols R<sup>1</sup>SH in Gegenwart von DIPEA führte nach glatter, zweifacher nucleophiler Substitution zur Zwischenverbindung **2**.<sup>[5]</sup> Die Umsetzung von **2** mit einem Amin in Gegenwart von DBU führte zur Eliminierung eines Thiols und anschließender Michael-Addition des Amins.<sup>[6]</sup>

Sowohl aromatische als auch aliphatische Thiole konnten mit Erfolg in dieser neuen Synthese verwendet werden.

[\*] Dr. F. Zaragoza, H. Stephensen

Novo Nordisk A/S  
Novo Nordisk Park, DK-2760 Måløv, Dänemark  
Fax: (+45) 4466-3450  
E-mail: flo@novo.dk

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Scheme 2. (PS): 1% quervernetztes Polystyrol mit Wang-Linker;  $R^1$ – $R^3$ : siehe Tabelle 1. a)  $R^1$ SH, DIPEA, NMP, 20 °C, 1–22 h; b)  $R^2R^3$ NH, DBU, NMP, 20 °C (X = O oder  $R^1$  = Aryl) oder 80 °C (X = NR und  $R^1$  = Alkyl oder  $R^2$  = Aryl), 22 h; c) TFA/ $CH_2Cl_2$  1:1, 20 °C, 0.5 h. DIPEA = Diisopropylethylamin, NMP = 1-Methylpyrrolidin-2-on, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, TFA = Trifluoressigsäure.

Aliphatische Thiole erforderten für die zweite Substitution immer dann erhöhte Reaktionstemperaturen, wenn das Amid **1b** als Edukt verwendet wurde. Als Amine konnten wir primäre und sekundäre aliphatische Amine,  $\alpha$ -Aminosäureester sowie Anilin verwenden. Auch polyfunktionelle Thiole und Amine konnten in ungeschützter Form eingesetzt werden (z. B. **5f**, **5g**, **5j**; Tabelle 1), weshalb diese Synthese gut für die Herstellung von Substanzbibliotheken hoher Diversität geeignet ist.

Die Sequentielle nucleophile Substitution ist eine schnelle und effiziente Methode zur Synthese hochdiverser Substanzbibliotheken. Wir haben auch mit anderen Polyelektrophilen, z. B. polyhalogenierten Arenen, positive Ergebnisse erzielt, über die wir in Kürze berichten werden.

### Experimentelles

**Synthese von 5a-TFA.** Eine Suspension von Wang-Harz-gebundenem **1a** (0.60 g, ca. 0.6 mmol) in NMP (9.0 mL) wurde mit DIPEA (0.9 mL, 5.17 mmol, 8.6 Äquiv.) und dann mit Thiophenol (0.6 mL, 5.84 mmol, 10 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde bei 20 °C 22 h geschüttelt, filtriert, und das Harz wurde mit NMP ( $3 \times 6$  mL) gewaschen. Das Harz wurde erneut in NMP (9 mL) suspendiert und mit Piperidin (0.6 mL, 6.07 mmol, 10 Äquiv.) und DBU (0.9 mL, 6.02 mmol, 10 Äquiv.) versetzt. Die Mischung wurde bei 20 °C 22 h geschüttelt, dann filtriert, und das Harz wurde mehrmals mit NMP,  $CH_2Cl_2$  und Methanol gewaschen. Die Abspaltung vom Träger erfolgte durch Behandlung mit TFA/ $CH_2Cl_2$  (1:1, 9 mL, 20 °C, 0.5 h). Einengen der gesammelten Filtrate lieferte das Rohprodukt (306 mg, 99-proz. Reinheit laut ELS (evaporative light-scattering) als Öl. Es wurde aus AcOEt/Heptan bei –20 °C kristallisiert, wobei **5a** (144 mg, 63 %) als farbloser Feststoff anfiel; Schmp. 81–83 °C. LC-MS:  $m/z$ : 266 [ $MH^+$ ];  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  = 1.51 (br.s, 2H), 1.72 (br.s, 4H), 2.98–3.29 (m, 4H), 3.34 (dd,  $J$  = 13, 5 Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J$  = 13, 8 Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J$  = 5, 8 Hz, 1H), 7.38–7.43 (m, 3H), 7.50–7.55 (m, 2H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $[D_6]DMSO$ ):  $\delta$  = 20.48 (t), 21.82 (t), 43.41 (d), 52.40 (t), 56.26 (t), 128.21 (d), 130.35 (s), 132.45 (s), 170.08 (s). C,H,N-Analyse: ber. für  $C_{14}H_{19}NO_2S \cdot C_2HF_3O_2$  (379.40): C 50.65, H 5.31, N 3.69; gef.: C 50.94, H 5.38, N 3.63.

Eingegangen am 19. August 1999 [Z13901]

[1] E. M. Gordon, M. A. Gallop, D. V. Patel, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 144–154; X. Williard, I. Pop, L. Bourel, D. Horvath, R. Baudelle, P.

Tabelle 1. Ausbeuten und Reinheiten der 3-Amino-2-thiopropionsäuren **5** (Rohprodukte).

| Verb.     | Produkt <sup>[a]</sup> | Reinheit [%] <sup>[b]</sup><br>(214/254 nm) | Ausb. [%] <sup>[c]</sup> |
|-----------|------------------------|---|--------------------------|
| <b>5a</b> |                        | 90/100                                      | 75                       |
| <b>5b</b> |                        | 73/85 <sup>[d]</sup>                        | 49                       |
| <b>5c</b> |                        | 85/– <sup>[e]</sup>                         | 75                       |
| <b>5d</b> |                        | 90/95                                       | 95                       |
| <b>5e</b> |                        | 68/75 <sup>[d,f]</sup>                      | 73                       |
| <b>5f</b> |                        | 82/86                                       | 79                       |
| <b>5g</b> |                        | 72/– <sup>[e]</sup>                         | 31                       |
| <b>5h</b> |                        | 50/64                                       | 74                       |
| <b>5i</b> |                        | 61/86 <sup>[d,f]</sup>                      | 90                       |
| <b>5j</b> |                        | 91/87                                       | 94                       |

[a] Alle Produkte wurden als TFA-Salze isoliert. [b] Die Wellenlängenangaben beziehen sich auf den UV-Detektor des HPLC-Geräts. [c] Die Ausbeuten wurden durch  $^1H$ -NMR-Spektroskopie mit  $[D_6]DMSO$  als internem Standard bestimmt und ausgehend von einer Beladung von 1.00 mmol  $g^{-1}$  für Harz **1a** und von 0.68 mmol  $g^{-1}$  für Harz **1b** berechnet.<sup>[7]</sup> [d] Siehe Hintergrundinformationen für das  $^1H$ -NMR-Spektrum. [e] Dieses Produkt zeigte keine ausreichende Absorption bei 254 nm. [f] Die zweite nucleophile Substitution wurde bei 80 °C durchgeführt.

Melnyk, B. Deprez, A. Tartar, *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 87–98; N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135–8173; E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1385–1401.

[2] A. M. Davis, S. J. Teague, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 778–792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 736–749.

[3] Die maximale Zahl sequentieller nucleophiler Substitutionen hängt von der Struktur des Polyelektrophils ab. Zwei oder drei Substitutionen mit typischen nucleophilen Reagentien werden zu Produkten führen, die das höchste empfohlene Molekulargewicht für oral verfügbare Wirkstoffe erreichen (ca. 500–600  $g\ mol^{-1}$ ).

[4] Als Modell-Amin verwendeten wir Wang-Harz-gebundenes Piperazin: F. Zaragoza, S. V. Petersen, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10823–10826. Wir haben auch mit Erfolg primäre Amine verwendet, die als Dialkoxycbenzylamin an Polystyrolharze gebunden waren. Hierdurch konnte die

Zahl potentiell zugänglicher Verbindungen erheblich gesteigert werden.

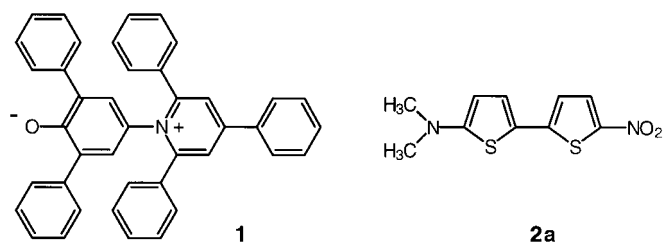
- [5] Die Struktur des Harzes **2** wurde durch Abspaltung vom Träger und Charakterisierung des Rohproduktes in Lösung durch HPLC und MS bestätigt.
- [6] B. L. Mylari, T. A. Beyer, T. W. Siegel, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1011–1018; J. F. Harris, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1340–1346.
- [7] Die Beladung des Harzes **1a** entspricht der vom Hersteller angegebenen Beladung. Die Beladung des Harzes **1b** wurde durch Acylierung mit 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure, Abspaltung vom Harz und Ausbeutebestimmung durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie in Lösung ermittelt.

## Neue solvatochrome Farbstoffe vom 5-Dimethylamino-5'-nitro-2,2'-bithiophen-Typ\*\*

Horst Hartmann,\* Katrin Eckert und Anke Schröder

Professor Dr. Christian Reichardt zum 65. Geburtstag gewidmet

Solvatochrome Farbstoffe eignen sich als Sonden zur Ermittlung der Lösungsmittelpolarität.<sup>[1]</sup> Als besonders geeignet hierfür haben sich Pyridiniumbetaine **1** erwiesen, deren langwellige Absorption beim Übergang von einem unpolaren zu einem polaren Lösungsmittel um mehr als  $9700\text{ cm}^{-1}$  nach kürzeren Wellen verschoben wird (negative Solvatochromie).<sup>[2]</sup> Allerdings sind diese Sondenfarbstoffe **1** mit dem Mangel behaftet, dass sie in aciden Lösungsmitteln durch



Protonierung ihre Solvensempfindlichkeit teilweise oder gänzlich verlieren können. Diesen Nachteil weist der kürzlich von Effenberger und Würthner beschriebene positiv solvatochrome 2,2'-Bithiophen-Farbstoff **2a** nicht auf.<sup>[3]</sup> Er kann deshalb mit Vorteil auch zur Bestimmung der Solvenspolarität protischer Lösungsmittel eingesetzt werden. Neuerdings ist mit diesem Farbstoff auch erfolgreich die Polarität von Festkörperoberflächen bestimmt worden.<sup>[4]</sup> Allerdings weist **2a** mit ca.  $4700\text{ cm}^{-1}$  eine gegenüber **1** deutlich geringere Solvensempfindlichkeit auf, die nur etwa die Hälfte des Wertes der Pyridiniumbetain-Farbstoffe beträgt.

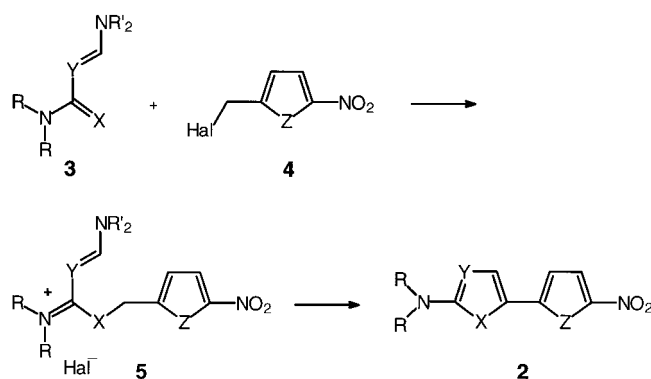
[\*] Prof. Dr. H. Hartmann, Dr. K. Eckert, Dipl.-Chem. A. Schröder  
Fachbereich Chemie der Fachhochschule Merseburg  
Geusaer Straße, 02617 Merseburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 3461-462025  
E-mail: Horst.Hartmann@cui.fh-merseburg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

Zur Synthese des 5-Dimethylamino-5'-nitro-substituierten 2,2'-Bithiophens **2a** diente eine Hetaryl-Hetaryl-Kupplung, die über metallorganische Zwischenstufen verlief und auch zur Herstellung anderer 5-Donor-5'-Acceptor-substituierter 2,2'-Bithiophen-Verbindungen geeignet ist.<sup>[3]</sup> Sie ließ sich jedoch bisher nicht zur Synthese analog strukturierter Verbindungen einsetzen, bei denen beispielsweise die Thiophen-Fragmente von **2a** durch andere Ringsysteme mit gleicher  $\pi$ -Elektronenzahl ersetzt sind. Daher ist bisher auch nichts über die Verwendbarkeit solcher Verbindungen zur Bestimmung der Solvenspolarität bekannt geworden.

Wir beschreiben hier nun einen alternativen Weg zur Herstellung von **2a**, der auch zur Synthese anderer Verbindungen des allgemeinen Formeltyps **2** geeignet ist, bei denen sowohl die Dimethylamino- als auch die Nitrogruppe durch andere Substituenten mit Elektronendonator- bzw. -acceptor-Charakter sowie die Thiophenringe durch andere Ringsysteme mit ähnlicher Elektronenstruktur ersetzt sein können. Dieser Weg wurde von Rajappa in den Gründzügen bereits in den siebziger Jahren entwickelt,<sup>[5]</sup> später dann aber insbesondere von Liebscher und uns<sup>[6]</sup> weiter ausgebaut. Er besteht in der Umsetzung einer Verbindung des allgemeinen Formeltyps **3**<sup>[7, 8]</sup> mit einer Halogenmethyl-Verbindung **4**, die



zu Iminiumsalzen des Typs **5** führt. Diese lassen sich dann in situ mit einer geeigneten Hilfsbase in die jeweiligen Zielverbindungen des Typs **2** überführen.

Über einige der bisher so von uns hergestellten Verbindungen des allgemeinen Formeltyps **2** informiert Tabelle 1. Ihre Strukturen wurden auf elementaranalytischem und spektroskopischem Wege abgesichert.<sup>[9]</sup> Charakteristische Stoffdaten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die beschriebenen Verbindungen sind gut kristallisierende, luftstabile, jedoch lichtempfindliche Feststoffe, deren Farbigkeit signifikant vom Acceptorsubstituenten, dagegen weniger stark von ihren ringständigen Gruppierung X, Y und Z beeinflusst wird. Während die Cyan-substituierten Verbindungen **2m–2o** gelb sind, sind die Nitro-substituierten, **2a–2l**, meist tiefrot. Die Dicyanvinyl-substituierte Verbindung **2p** ist violett und die Tricyanvinyl-substituierte, **2q**, tiefblau.

Zur Ermittlung der Eignung der beschriebenen Farbstoffe zur Bestimmung der Solvenspolarität wurden ihre Absorptionsspektren in einer Reihe von Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität gemessen und die jeweils intensivsten lang-