

## Terminologie für die Anwendung temporär gebundener, löslichkeitsmodifizierender Auxiliare in der kombinatorischen Chemie – ein kritischer Kommentar

**Andreas Link\***

In ihrem exzellenten Aufsatz über Glycopeptid- und Oligosaccharidbibliotheken erklärten St. Hilaire und Meldal kürzlich in dieser Zeitschrift, weshalb nach ihrer Auffassung zwischen kombinatorischen Bibliotheken einerseits und Substanzkollektiven andererseits unterschieden werden sollte, die durch parallele Verfahren, ohne exponentielle Zunahme der chemischen Bestandteile bei jedem Syntheszyklus, gewonnen werden.<sup>[1]</sup> Ihr Verständnis des Begriffes „kombinatorisch“ ist in diesem Zusammenhang deutlich enger gefasst als die entsprechende IUPAC-Empfehlung, was eine generelle Akzeptanz dieser Begriffsbestimmung erschweren könnte.<sup>[2]</sup>

Gleichwohl ist das Bemühen um Präzision in der wissenschaftlichen Terminologie in hohem Maße wünschenswert. Insofern kann der Beitrag von St. Hilaire und Meldal als eine Einladung verstanden werden, eine Diskussion über Begriffsbestimmungen in dem dynamischen Feld der Bibliotheksynthesen zu eröffnen.

Hochdurchsatzsynthesen in der kombinatorischen Chemie setzen voraus, dass Produkte ohne aufwändige Aufarbeitung aus Reaktionsmischungen isoliert werden können. Strategien, die dieses Ziel durch Einsatz fester Trägermoleküle und anderer temporär verknüpfter löslichkeitsmodifizierender Gruppen verfolgen, haben beachtliche Bedeutung bei der Herstellung von Molekülbibliotheken gewonnen.<sup>[3]</sup>

Die Bandbreite verfügbarer fester Trägermoleküle ist bereits jetzt sehr groß und nimmt weiter zu. Praktisch alle Arten von Materialien künstlicher oder natürlicher Herkunft, wie organische oder anorganische Polymere und nichtpolymere Materialien, wurden als Träger für die organische Festphasensynthese (solid-phase organic synthesis; SPOS) vorgeschlagen.<sup>[4]</sup>

Die wichtigste Eigenschaft dieser Träger aus präparativer Sicht ist ihre Fähigkeit, die Lösungseigenschaften der angeknüpften Produkte so zu verändern, dass eine einfache Aufarbeitung ermöglicht wird. Üblicherweise werden dabei die trägergebundenen Moleküle durch Filtration von gelösten Reagentien oder Verunreinigungen abgetrennt. Während

dieser obligatorischen Phasenseparation führen die temporär angeknüpften Löslichkeitsmodifikatoren typischerweise zur Bildung der dann erwünschten festen Phase. Der physikalische Zustand der Trägermoleküle während der Reaktion ist bei der SPOS jedoch von untergeordneter Bedeutung und keinesfalls notwendigerweise fest.<sup>[5]</sup> Stattdessen wird bei der Entwicklung neuer Trägersysteme angestrebt, die funktionellen Gruppen, an denen Reaktionen stattfinden sollen, in einer „lösungsähnlichen“ Umgebung zu präsentieren, um Schwierigkeiten bei Synthesen in heterogenen Systemen oder bei biologischen Untersuchungen von festphasengebundenen Molekülen zu umgehen.<sup>[5]</sup>

Anders als bei den praktisch nicht quellbaren Trägern wie makroporösen hochgradig quervernetzten Polystyrolharzen, Controlled-Pore-Glas oder anderen anorganischen Trägern ist für viele quellfähige Materialien wie Cellulosederivate und die häufig verwendeten Standardharze aus zu 1 % quervernetztem Polystyrol (PS) der Quellungszustand von entscheidender Bedeutung für deren Eignung als Trägermaterial bei Synthesen. Folgerichtig wird allgemein akzeptiert, dass Reaktionen an diesen Trägern eher in einer Gelphase ablaufen und nicht an oder sogar in einer festen Phase. Dies trifft besonders zu für Partikel aus Polystyrol mit Polyethylenglykol(PEG)-Tentakeln, PS-PEG-Copolymere der zweiten Generation mit variiert molekularer Architektur sowie für die von Renil, Meldal und Rademann et al. entwickelten quervernetzten PEG-Copolymere.<sup>[6]</sup>

Es erscheint daher nicht ratsam, die Terminologie von Löslichkeitsmodifikatoren auf die eher unwichtige und gleichzeitig schwierige Charakterisierung von physikalischen Eigenschaften während der Synthese zu begründen. Hilfreich ist stattdessen, für die Terminologie die Eigenschaft der Träger heranzuziehen, bei Bedarf einen Phasenwechsel (phase switch) herbeizuführen, wie von Curran vorgeschlagen wird; auch die von Flynn eingeführte Phasenwechsel/Phasenwanderungs-Terminologie (phase switching/phase trafficking) erscheint in diesem Zusammenhang verständlich und praktikabel, dürfte jedoch nur von Spezialisten aufgegriffen werden.<sup>[7]</sup>

Trotz seiner Nachteile ist der Begriff organische Festphasensynthese, und mehr noch seine englische Übersetzung, „solid-phase organic synthesis“, weithin akzeptiert und wird in Fachkreisen uneingeschränkt verstanden. Das gilt jedoch

[\*] Dr. A. Link

Institut für Pharmazie der Universität Hamburg  
Bundesstraße 45, 20146 Hamburg (Deutschland)  
Fax: (+49) 40-42838-6573  
E-mail: link@uni-hamburg.de

nicht für den Begriff organische Flüssigphasensynthese („liquid-phase organic synthesis; LPOS“), der die Verwendung löslicher Polymere als Trägermoleküle charakterisieren soll. Diese werden eingesetzt, um die Isolierung von Produkten aus flüssigen Reaktionsmischungen in der Regel durch konventionelle Filtration nach Ausfällung, aber auch durch Membranmethoden oder Ultrafiltration zu ermöglichen. Der Name LPOS weist den deutlichen Nachteil auf, dass das zugrundeliegende Konzept nur äußerst vage beschrieben wird. Tatsächlich enthält dieser Terminus weder einen Hinweis darauf, dass Löslichkeitsmodifizierende Träger wie unvernetztes, lineares Polystyrol, Polyethylenglykol oder Block-Copolymere eingesetzt werden, noch darauf, dass eine Phasentrennung durch Filtration angestrebt wird.

LPOS-Reaktionen finden wie die meisten Reaktionen in der organischen Synthese in flüssigen Lösungen statt, die durch das Auflösen von, in diesem Falle polymeren, Feststoffen in einem geeigneten Lösungsmittel erhalten werden. Zum Beispiel sind preisgünstige und leicht erhältliche wachstisch-feste Polyethylenglykolmonomethylether in einer Vielzahl von Lösungsmitteln löslich, z. B. in Toluol. Reaktionen von an die Hydroxygruppe angeknüpften Molekülen können in Lösung durchgeführt und analytisch überwacht werden. Solche Lösungen stellen flüssige Phasen dar, den Begriff „flüssige Phase“ aber deswegen für dieses Vorgehen zu reservieren, ist nicht sinnvoll.<sup>[8]</sup> Nach Abschluss einer Syntheseoperation können die polymergebundenen Moleküle durch Zugabe von Diethylether ausgefällt und so auf einfache Weise durch Filtration aus der Reaktionslösung isoliert werden. Zur Durchführung dieser Operationen ist keine spezielle Laborausstattung notwendig. Der Einsatz von löslichen Polymeren als Trägermoleküle in der Synthese, der von Janda und Mitarbeitern wiederentdeckt und maßgeblich vorangetrieben wurde, vereinigt also die Vorteile von Synthesen in Lösung, z. B. unkomplizierte Analytik des Reaktionsverlaufs, mit dem operativen Vorteil der einfachen Abtrennung der Produkte durch Filtration der nach Ausfällen resultierenden festen Phase.<sup>[8d]</sup>

Kürzlich wurde eine Synthesetechnik beschrieben, bei der kleine organische Moleküle als temporär angeknüpfte Löslichkeitsmodifikatoren eingesetzt wurden. Unter dem Titel „Flüssigphasensynthese mit Festphasen-Aufarbeitung“ oder im Original „Liquid-Phase Synthesis with Solid-Phase Work-up“ wurden Reaktionen beschrieben, die ebenfalls an einem vorübergehend gelösten Feststoff in „flüssiger Phase“ ausgeführt wurden.<sup>[9]</sup> Ein Phasenwechsel für die Aufarbeitung wurde auch in diesem Falle durch Ausfällung herbeigeführt. Dieser erfolgte durch Protonierung eines Chinolinrings, der anstelle eines löslichen Polymers als vorübergehend angeheftetes Löslichkeitssteuerungsauxiliar, „quinoline precipitation device“ genannt, eingesetzt und danach wieder entfernt wurde.<sup>[9]</sup> Als Konsequenz ergibt sich, dass der Begriff Synthese in „flüssiger Phase“ (LPOS) nicht länger als Äquivalent für die Synthese unter Einsatz löslicher Polymere betrachtet werden kann. Es erscheint nahe liegend, den Einsatz löslicher Polymere als Träger in der organischen Synthese deshalb beim Namen zu nennen, wie ja auch ursprünglich von Janda vorgeschlagen („soluble polymer-supported organic synthesis (in solution)“) und in letzter Zeit gleichberechtigt neben dem

Begriff LPOS von Janda et al. verwendet.<sup>[10]</sup> Wenn eine Abkürzung erforderlich ist, sollte daher SPSOS und nicht LPOS gewählt werden.

Die Begriffe „Festphasensynthese“ oder „Immobilisierung“ werden allgemein nicht so unscharf gebraucht, dass die Verwendung kleiner Heterocyclen (die nicht als Träger aufgefasst werden können), löslicher Polymere und fluorierter Kohlenwasserstoffe als Löslichkeitsmodifizierende Auxiliare darunter zu verstehen wäre. Es könnte deshalb nützlich sein, einen Sammelbegriff als Stichwort für das beschriebene heterogene Repertoire von integrierten Strategien zur Isolierung von Syntheseprodukten einzuführen. Eine Diskussion zu diesem Gegenstand erscheint wünschenswert. Der Begriff „solubility control auxiliary“ („Löslichkeitssteuerungsauxiliar“) für alle Arten von kovalent an Produkte oder Reagentien gebundenen Löslichkeitsmodifikatoren in der kombinatorischen und der allgemeinen organischen Chemie wird als Stichwort alternativ zu dem von Curran vorgeschlagenen Begriff „phase labelling“ („Phasenmarkierung“) zur Diskussion gestellt.<sup>[7a]</sup>

Da es ratsam ist, unklare Begriffe abzulösen, bevor sie durch feste Verankerung zu schwer zu korrigierenden gedanklichen Fehlkonzeptionen und Missverständnissen führen, sollten der Begriff „liquid-phase organic synthesis“ und seine Abkürzung LPOS oder der Ausdruck „Synthese in flüssiger Phase“ nicht mehr als Synonyme für die Synthese an löslichen Polymeren verwendet werden.

- [1] a) P. M. St. Hilaire, M. Meldal, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1210–1228; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1162–1179; b) Methoden, bei denen die Zahl der synthetisierten Verbindungen exponentiell mit der Zahl der ausgeführten Kupplungsschritte ansteigt, wurden als „real combinatorial procedures“ apostrophiert: A. Furka in *Handbook of Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: W. Bennet, J. Christensen, L. Hamaker, M. Peterson, M. Rhodes, H. Saneii), Advanced ChemTech, Louisville, **1998**, S. 7–22.
- [2] Glossar von in der medizinischen Chemie verwendeten Begriffen (IUPAC Recommendations 1998, bearbeitet für die Veröffentlichung durch C. G. Wermuth, C. R. Ganellin, P. Lindberg, L. A. Mitscher, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129–1143): „A combinatorial library is a set of compounds prepared by combinatorial synthesis.“ „Combinatorial synthesis is a process to prepare large sets of organic compounds by combining sets of building blocks.“ (siehe auch: <http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac/medchem/>).
- [3] a) S. H. DeWitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 114–122; b) K. Gordon, S. Balasubramanian, *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **1999**, *2*, 342–349; c) J. W. Ellingboe, *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **1999**, *2*, 350–357; d) C. J. Andres, D. J. Denhart, M. S. Deshpande, K. W. Gillman, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, *2*, 191–210; e) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; f) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; g) M. B. Francis, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 987–991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 937–941; h) Th. R. Boussie, C. Coutard, H. Turner, V. Murphy, T. S. Powers, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3472–3475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3272–3275.
- [4] a) D. E. Bergbreiter, *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 439–450; b) C. Blackburn, *Biopolymers* **1999**, *47*, 311–351; c) B. A. Bunin, J. M. Dener, D. A. Livingston in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 34 (Hrsg.: A. Doherty, G. L. Trainor), ACS, San Diego, **1999**, S. 267–286.
- [5] a) P. Hodge, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 417–424; b) dies macht den Begriff Festphasensynthese in gewisser Weise missverständlich: In


folgendem Beitrag wurde das Stichwort „solid-phase synthesis“ gewählt, um die Reaktion von Feststoffen als Reagentien in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu beschreiben: G. Kaupp, J. Schmeyers, J. Boy, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2467–2474; c) auch die Verwendung der Begriffe „organisch“ und „Phase“ ist aufgrund des historischen Ursprungs nicht frei von Mängeln.

- [6] a) W. Rapp in *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries: A Handbook* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**, S. 425–464; b) J. Rademann, M. Grotli, M. Meldal, K. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5459–5466; c) M. Renil, M. Meldal, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6185–6188.
- [7] a) D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1230–1255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1175–1196; b) D. L. Flynn, *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 408–431.
- [8] a) Die Begriffe LPOS und LPCS (liquid-phase combinatorial synthesis) wurden in Analogie zu dem von Mutter und Bayer<sup>[6c]</sup> eingeführten Begriff „liquid-phase synthesis of peptides“ gebildet, sind aber aus akademischer Sicht nicht prägnant; b) M. Mutter, H.

Hagenmaier, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 883–884; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 811–812; c) E. Bayer, M. Mutter, *Nature* **1972**, *237*, 512–513; d) H. Han, M. M. Wolfe, S. Brenner, K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 6419–6423; e) auf S. 2468 in [5b] wird der Begriff „liquid phase“ in nachvollziehbarer Weise verwendet, um die Reaktion einer Schmelze, „reaction of the melt“, in Gegensatz zur ebenfalls durchgeführten Umsetzung derselben Edukte in Lösung zu stellen.

- [9] H. Perrier, M. Labelle, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2110–2113.
- [10] a) D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489–509; b) P. Wentworth, Jr., K. D. Janda, *Chem. Commun.* **1999**, 1917–1924; c) A. D. Wentworth, P. Wentworth, Jr., U. F. Mansoor, K. D. Janda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 477–480; d) F. Sieber, P. Wentworth, Jr., J. D. Toker, A. D. Wentworth, W. A. Metz, N. N. Reed, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5188–5192; e) F. Sieber, P. Wentworth, Jr., K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 540–546; f) N. N. Reed, K. D. Janda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1311–1313.

## Verblüffendes aus der Welt der Symmetrie



**Neu!**

Brunner, H.

### Rechts oder Links

In der Natur und anderswo ...

1999. VI, 214 Seiten, 227 Abbildungen, davon 194 in Farbe. Gebunden, DM 68,-/€ 34,77/sFr 61,- ISBN 3-527-29974-2


Rechts und links scheinen auf den ersten Blick gleichberechtigte Alternativen zu sein.

Die Gleichwertigkeit von rechts und links findet man beispielsweise in der Kunst bei Ziersäulen von Portalen oder Altären. Warum aber beschreiben Schneckenhäuser vorwiegend Rechtsdrehungen und warum windet sich Hopfen ausschließlich in einer Linksspirale an den Kletterhilfen nach oben? Warum können wir unsere rechte Hand nicht mit der linken zur Deckung bringen? In der Natur sind also

rechts und links zum Teil sich ausschließende Alternativen – eine Tatsache, die eng mit der Entstehung des Lebens verknüpft ist. Rechts und Links spielt bei Stoffwechselvorgängen von Mensch, Tier und Pflanze eine große Rolle, dies hat sich bei der Herstellung von Arzneimitteln – und auf besonders tragische Weise beim Contergan-Fall – herausgestellt.

Ohne Fachwissen vorauszusetzen entführt Sie der Autor in die äußerst vielfältige und faszinierende Welt von Bild und Spiegelbild. Nach einem Blick in dieses reichbebilderte Werk werden Sie rechts/links-neugierig und -süchtig. Machen Sie Ihren Freunden und sich selbst mit diesem Buch ein wunderbares Geschenk!

WILEY-VCH • Postfach 10 11 61 • D-69451 Weinheim  
 Fax: +49 (0) 62 01-60 61 64  
 e-mail: service@wiley-vch.de • <http://www.wiley-vch.de/>  
 Irrtum und Preisänderungen vorbehalten.


**WILEY-VCH**