

PASSflow-Synthesen mit funktionalisierten monolithischen Polymer/Glas-Kompositen in Mikroreaktoren**

Andreas Kirschning,* Carsten Altwicker,
Gerald Dräger, Jan Harders, Nora Hoffmann,
Ulrich Hoffmann, Hagen Schönfeld,
Wladimir Solodenko und Ulrich Kunz*

Nach einer „Inkubationszeit“ von mehr als 25 Jahren brach in jüngster Zeit das Interesse an der Verwendung funktionalisierter Polymere für die festphasenunterstützte Synthese in Lösung aus.^[1] Auf diesen Trägermaterialien, in vielen Fällen handelt es sich dabei um quervernetzte Polystyrol-Derivate, können Reagentien oder Katalysatoren aufgebracht sein. Die kombinierte Festphasen/Lösungsphasen-Technik bietet zwei Vorteile: Zum einen gelingt die einfache Reinigung der Reaktionsprodukte, zum anderen bietet sich die Möglichkeit, Reaktionen in Lösung mit einem Reagenzüberschuss bis zum vollständigen Umsatz durchzuführen. Mit der Verwendung in kontinuierlich arbeitenden Durchflussapparaturen erreichen funktionalisierte Polymere ein hohes Synthesepotential. Hieraus lässt sich eine neue Technik für die automatisierte Synthese in Lösung realisieren, die ohne Aufarbeitung, einschließlich Filtration, auskommt.^[2]

Ein stöchiometrisch arbeitender Durchflussreaktor muss mehrere Rahmenbedingungen erfüllen. Entscheidend ist sowohl die Möglichkeit zur einfachen Beladung als auch der leichte Zugang zu dem in Lösung befindlichen Reaktanten. Beide Faktoren hängen von der Wahl des polymeren Trägers ab; eine wichtige „Stellschraube“ ist dabei der Vernetzungsgrad.^[3, 4] Ein geringer Vernetzungsgrad, aus reaktionstechnischen Gründen erwünscht, führt allerdings nicht nur zu einem in organischen Lösungsmitteln wie THF oder Dichlormethan freier zugänglichen Gel, sondern bedeutet auch, dass solche Reaktoren, aufgrund der Ausfüllung des gesamten Rohrleervolumens mit Polymermaterial, hohe Druckverluste aufweisen. Durch das Solvens-vermittelte Quellen und Schrumpfen des reinen Polymers kann ein Ringspalt um die

Polymerphase entstehen, der für die Reaktionslösung wie ein Bypass wirkt.

In diesem Beitrag stellen wir die PASSflow-Technik vor (PASS = Polymerunterstützte Synthese in Lösung; engl.: Polymer-Assisted Solution Phase Synthesis). Das Konzept beruht auf einem monolithisch aufgebauten Mikrodurchflussreaktor, der mit festphasengebundenen Reagentien oder Katalysatoren ausgerüstet ist und der chemische Reaktionen in Lösung abriebsfrei und bei geringen Druckabfällen ermöglicht. Das Herzstück dieses Monolithen ist ein neuartiges, chemisch funktionalisiertes und hochporöses Polymer/Glas-Komposit. Durch Fällungspolymerisation von Polyvinylbenzylchlorid in organischen Lösungsmitteln (Vernetzungsgrad 2–20%, einstellbar mit Divinylbenzol) wurde im Porenraum eines hochporösen Glasstabs eine polymere Matrix aus untereinander verbundenen kugelförmigen Polymerteilchen erzeugt (Abbildung 1).^[5, 6] Die einzelnen Polymerkügelchen

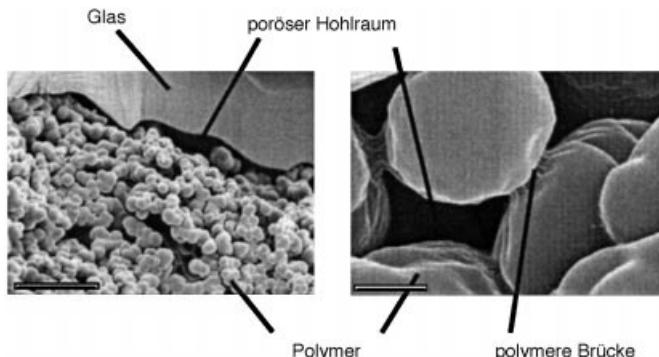


Abbildung 1. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des Polystyrol/Glas-Komposit. Die Skalierungen entsprechen einer Länge von 10 µm (links) bzw. 500 nm (rechts).

haben einen Durchmesser von 1–5 µm und sind untereinander quervernetzt. Dadurch entsteht eine fest in das Mikrokanalsystem des Glaskörpers eingebettete Polymerphase mit sehr großer Oberfläche, die bei erzwungener konvektiver Durchströmung nicht herausgespült wird. Dieses neuartige Konzept ermöglicht das Quellen und Schrumpfen des Polymers im Reaktor ohne Beeinträchtigung der reaktionstechnischen Performance.

Die Stäbe wurden mit einem lösungsmittelresistenten Schrumpfschlauch ummantelt und in einem druckfesten Gehäuse aus faserverstärktem Polymer eingegossen; an den Enden wurden HPLC-Schraubverbindungen eingebettet (Abbildung 2). Ein häufiges Problem bei monolithisch aufgebauten Durchflusssystemen ist eine Randgängigkeit, die dazu führt, dass die Flüssigkeit das Mikrokanalsystem um-

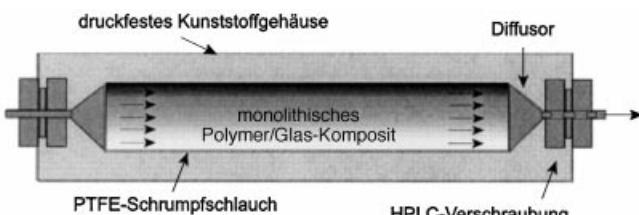


Abbildung 2. Schematischer Aufbau des PASSflow-Reaktors.

[*] Prof. Dr. A. Kirschning, Dr. G. Dräger, N. Hoffmann, Dr. W. Solodenko
Institut für Organische Chemie
Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
Fax: (+49) 511-762-3011
E-mail: andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de
Dr.-Ing. U. Kunz, Dr.-Ing. C. Altwicker, Prof. Dr.-Ing. U. Hoffmann, H. Schönfeld
Institut für Chemische Verfahrenstechnik
Technische Universität Clausthal
Leibnizstraße 17, 38678 Clausthal-Zellerfeld (Deutschland)
Fax: (+49) 5323-72-2182
E-mail: kunz@icvt.tu-clausthal.de
Dr. J. Harders
Institut für Organische Chemie
Technische Universität Clausthal
Leibnizstraße 6, 38678 Clausthal-Zellerfeld (Deutschland)

[**] Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie und durch die Europäische Union (EC project number HPRI-CT-1999-00085) unterstützt, denen wir für ihre Hilfe danken. PASSflow = Polymer Assisted Solution Phase Synthesis technique in der Flow-through-Variante.

fließt. Aufnahmen mit Dynamischer NMR-Mikroskopie mit Wasser als Fluid zeigen allerdings eindeutig, dass bei der hier vorgestellten Bauform bei Drücken bis ca. 20 bar keine Randgängigkeit auftritt.^[7] Die anschließende Aminierung an der benzylischen Chlorfunktion mit Trimethylamin in Toluol lieferte polymerverankerte quartäre Ammoniumionen, die mit verschiedenen Anionen beladen wurden. Die Einsatzmöglichkeiten chemisch funktionalisierter PASSflow-Reaktoren für die Synthese wurden zunächst anhand verschiedener chemischer Grundoperationen wie Reduktion, Oxidation und Substitution geprüft (Tabelle 1).

Mit den hier vorgestellten monolithischen Reaktoren (Länge ca. 10 cm, Durchmesser ca. 5 mm, Polymerbeladungen von ca. 10–20 Gew.-%; ca. 1 mmol Beladung) können Stoffmengen von maximal einem Millimol hergestellt werden. In Abbildung 3 ist dies am Beispiel der Reduktion von Aceto-

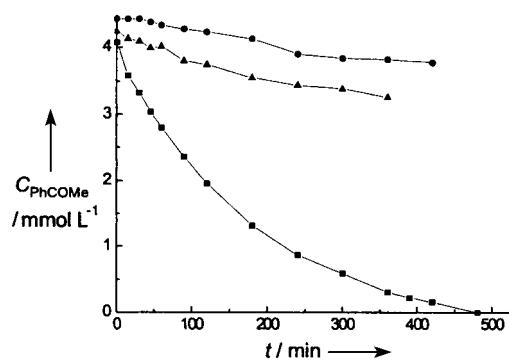


Abbildung 3. Borhydrid-vermittelte Reduktion von Acetophenon: Reaktionsverlauf mit verschiedenen Kompositformen (■ Mikroreaktor, ● freier, in grobe Stücke gebrochener Monolith, ▲ zermahlenes Komposit).

phenon zu 1-Phenylethanol mit immobilisiertem Borhydrid gezeigt. Die Reaktion in dem konvektiv durchströmten monolithischen Reaktor verläuft wesentlich schneller als mit einem gehäusefreien, in einem Becherglas eintauchenden, funktionalisierten Polymer/Glas-Kompositstab oder mit einem zu feinem Pulver vermahelnen Borhydrid-beladenen

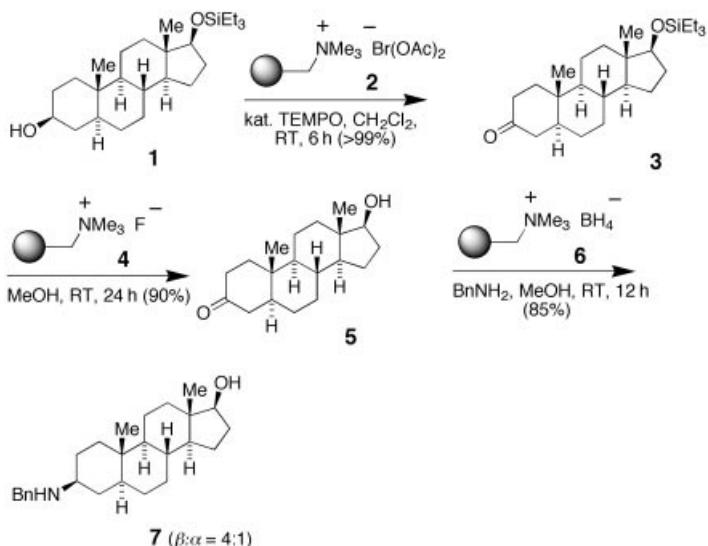
Tabelle 1. Synthesen mit dem monolithisch aufgebauten PASSflow-Reaktor.

| Edukt | Chemische Funktionalisierung im Reaktor | Bedingungen | Produkt ^[a] |
|-------------------------------|---|--|--|
| <chem>CC(=O)c1ccccc1</chem> | <chem>*NMe3[BH4-]</chem> | MeOH, 60 °C, 6 h | <chem>CC(O)c1ccccc1</chem> |
| <chem>Oc1ccccc1</chem> | <chem>*NMe3[Br(OAc)2] kat. TEMPO</chem> | CH ₂ Cl ₂ , RT, 6 h | <chem>Oc1ccccc1</chem> |
| <chem>BrC(c1ccccc1)C=C</chem> | <chem>*NMe3-Nu</chem> | Nu = N ₃ Nu = CN Nu = SCN Nu = <chem>O=c1ccccc1</chem> | C ₆ H ₆ , 70 °C, 12 h C ₆ H ₆ , 70 °C, 12 h C ₆ H ₆ , 70 °C, 12 h Toluol, 75 °C, 24 h |

[a] Die Produkte wurden nach Entfernen des Lösungsmittels isoliert. Die Ausbeute betrug jeweils >95 %. Die Reinheit war laut ¹H-NMR-Spektrum ebenfalls >95 %.

Kompositmaterial.^[8] Durch Kombination eines hochporösen Trägerstabes aus inertem Glas und einer im Porenraum dieses Stabes verankerten, funktionalisierten Polymerphase gelingt es somit, sowohl kurze Diffusionsstrecken für die organischen, gelösten Reaktanten und Produkte zu verwirklichen als auch gute konvektive Strömungseigenschaften zu erreichen.^[9]

Um die Einsatzmöglichkeiten der PASSflow-Reaktoren für die Derivatisierung von Natur- und Wirkstoffen zu prüfen, modifizierten wir drei Säulen mit 1) einem oxidierenden Anion **2**,^[10] 2) dem Fluoridion **4** und 3) einem reduzierenden Anion **6**. Dabei konnte das partiell O-silylierte Steroid **1** in drei Stufen in das Amin **7** überführt werden (Schema 1). In allen drei Fällen basiert die chemische Funktionalisierung im PASSflow-Reaktor auf beweglichen Anionen, sodass die Säulen nach Beendigung der Reaktion leicht regeneriert werden können.^[11] Die TEMPO-katalysierte Oxidation des Alkohols **1** mit dem Polymer-fixierten Bromat(i)-Anion **2**



Schema 1. Polymerunterstützte Dreistufenderivatisierung eines Steroids durch Verwendung von drei Durchflussreaktoren; TEMPO = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl.

lieferte das Keton **3**, das in der zweiten, mit Fluoridionen **4** beladenen Säule unter Bildung des Alkohols **5** desilyliert wurde. Im letzten Reaktionsschritt wurde **5** durch reduktive Aminierung in **7** überführt. Hierbei bildete sich aus **5** und Benzylamin zunächst eine Schiff-Base, die in dem Borhydridbeladenen Reaktor, unter Bildung geringer Mengen des entsprechenden Diols, zum Amin **7** reduziert wurde.

Wir haben einen Mikroreaktor entwickelt, der sich an jede gängige HPLC-Anlage anschließen lässt und der im Kern aus einem neuartigen Kompositmaterial aus hochporösem Glas und einer funktionalisierten Polymerphase besteht. Die Funktionalisierung der Polymerphase ermöglicht die sehr effiziente Durchführung von Reaktionen. Hieraus resultiert eine kostengünstige Laborsynthesetechnik, mit der ein PASS-flow-Betrieb realisiert werden kann und die damit großes Potential für die automatisierte Synthese in Lösung aufweist.^[12, 13]

Experimentelles

Präparation der Polymer/Glas-Monolithen und Einsatz in der organischen Synthese:

Polymerisation: 45 g Vinylbenzylchlorid und 3.9 g Divinylbenzol (65 % in Ethylbenzol) werden in 300 mL *n*-Paraffin (Kettenlänge C₁₄–C₁₇) gelöst. Nach Lösen von 300 mg Azoisobutyronitril werden poröse Glasstäbe von 5.3 mm Durchmesser und 110 mm Länge in die Lösung getaucht. Durch kurzes Anlegen von Vakuum wird die Luft aus dem Porenraum der Trägerstäbe entfernt. Nach Erwärmen der Reaktionsmischung auf 70 °C über Nacht werden die Stäbe von äußerlich anhaftendem Polymer gereinigt und mit Trichlormethan gespült.

Aminierung: Die polymerbeladenen Stäbe werden mit wasserfreiem Toluol bedeckt, und ein kontinuierlicher Strom von Trimethylamin wird durch die Lösung geleitet. Nach vier Tagen wird das mit Trimethylamin gesättigte Toluol abgesaugt, und die Stäbe werden im Vakuum getrocknet. Die so erhaltenen „quaternisierten“ Stäbe werden mit einem Gehäuse ausgestattet und können als Mikroreaktoren eingesetzt werden.

Beladung mit Bromat(i)-Ionen **2** und Oxidation von **1**: Der Mikroreaktor (Cl[−]-Form) wird in der angegebenen Reihenfolge mit jeweils 10 mL entionisiertem Wasser, 1 M Natronlauge, entionisiertem Wasser, 2 M Bromwasserstoffsäure, entionisiertem Wasser, Methanol und 25 mL wasserfreiem Dichlormethan gespült. Anschließend wird eine Lösung von 1.5 mmol Diacetoxiodbenzol in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan über Nacht unter Argon im Kreislauf durch den Mikroreaktor gepumpt. Nach Waschen mit 10 mL wasserfreiem Dichlormethan werden 0.125 mmol **1** und eine katalytische Menge TEMPO (0.1 Mol-%) in 10 mL wasserfreiem Dichlormethan unter Argon sechs Stunden im Kreislauf durch den Mikroreaktor gepumpt. Zur Aufarbeitung wird das System mit 10 mL Dichlormethan gespült. Die organische Phase wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand kann ohne zusätzliche Reinigung für weitere Reaktionen eingesetzt werden.

Eingegangen am 17. Mai 2001 [Z17127]

[1] Neuere Übersichten: a) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679; b) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4445–4450; c) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3815–4195; d) D. H. Drewry, D. M. Coe, S. Poon, *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 97–148.

[2] „Polymeric Reagents and Catalysts“: R. T. Taylor, *ACS Symp. Ser.* **1986**, *308*, 132–154.

[3] Übersichten: a) D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 333–360; D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 403–457; b) A. R. Vaino, K. D.

Janda, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579–596; c) P. Hodge, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 417–424.

- [4] S. Rana, P. White, M. Bradley, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 9–15.
- [5] a) K. Sundmacher, H. Kunne, U. Kunz, *Chem. Ing. Tech.* **1998**, *70*, 267–271; b) C. Altwicker, Dissertation, TU Clausthal, **2001**.
- [6] Auch andere Monomere wie 4-Vinylpyridin lassen sich durch Fällungspolymerisation in den porösen Glasstab einbringen.
- [7] Die Untersuchungen wurden am NMR-Zentrum der Universität Wageningen (Niederlande) durchgeführt.
- [8] Kommerziell verfügbare Gel-artige (Amberlite IRA-400) oder makroporöse (Amberlite IRA-900) Borhydrid-beladene Anionenaustauscherharze verhalten sich unter diesen Bedingungen ähnlich wie der gehäusefreie, monolithische Stab und das pulverisierte Material.
- [9] Je nach Quelleigenschaften des eingesetzten Lösungsmittels ergibt sich ein Druckabfall von 10 bar (3 mL min^{−1}) bzw. 28 bar (10 mL min^{−1}) über die Länge des Reaktors.
- [10] G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3781–3784.
- [11] Für die Automatisierung kann auf übliche HPLC-Labortechnik zurückgegriffen werden (z.B. Pumpen, Detektoren, Ventile, Dosiereinrichtungen).
- [12] S. J. Haswell, R. J. Middleton, B. O'Sullivan, V. Skelton, P. Watts, P. Styring, *Chem. Commun.* **2001**, 391–398.
- [13] Die hier vorgestellten Durchflussreaktoren sind bei der CHELONA GmbH (Potsdam) verfügbar.

Hemmung von α (1-3)-Galactosyltransferase durch ein neuartiges Disubstratanalogon**

Bernhard Waldscheck, Markus Streiff, Wolfgang Notz, Willy Kinzy und Richard R. Schmidt*

Oligosaccharide spielen eine bedeutende Rolle in Zellerkennungsprozessen und in der Signaltransduktion.^[1] Deshalb ist für biologische Studien die gezielte Beeinflussung ihrer Biosynthese von großem Interesse. Ein wichtiger Kontrollmechanismus ist die spezifische Hemmung von Glycosyltransferasen.^[2] In der enzymatischen Oligosaccharidsynthese werden im Allgemeinen ein Glycosyldonor (üblicherweise ein Nucleosidmono- oder -diphosphat) und ein Glycosylacceptor unter Verlust des nucleosidischen Phosphatrests verknüpft. Substratanaloga des Donors wie des Acceptors sind als Inhibitoren untersucht worden, jedoch meist mit mäßigem Erfolg.^[3] Auch Übergangszustandsanaloga des Donors wurden erzeugt.^[4] Sie wurden meist von den entsprechenden Glycalen abgeleitet, weil man annimmt, dass ein Oxocarbenium-Ion strukturell eng verwandt mit dem Übergangszustand ist (Schema 1).^[4–6] Disubstratanaloga,^[7, 8] die den Glycosyldon-

[*] Prof. Dr. R. R. Schmidt, Dr. B. Waldscheck, Dr. W. Notz
Fachbereich Chemie, Universität Konstanz
Fach M 725, 78457 Konstanz (Deutschland)
Fax: (+49) 7531-883135
E-mail: Richard.Schmidt@uni-konstanz.de

Dr. M. Streiff, Dr. W. Kinzy
Novartis Pharma AG
Transplantation Research, WSJ 386.643
4002 Basel (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.