

2.3. Kombinatorische Chemie

Der Denkansatz der Kombinatorischen Chemie^[5,17,24] erscheint für einen Chemiker auf den ersten Blick ungewohnt. Entgegen der traditionellen Vorgehensweise, jeweils nur eine einzelne, wohldefinierte Struktur zu einer Zeit herzustellen, geht es um die gleichzeitige Darstellung einer Vielzahl von chemisch ähnlichen -diversomeren- Verbindungen, die in Form einer Substanzbibliothek erhalten werden. Diese Substanzbibliotheken können dabei aus Verbindungsgemischen oder aus einer Ansammlung von Einzelverbindungen bestehen. Statt zwei Edukte **A** und **B** zu einem Produkt **AB** zu verknüpfen, werden mehrere Synthesebausteine des Typs **A** (**A**_{1-n}) mit mehreren des Typs **B** (**B**_{1-n}) umgesetzt, so daß man alle möglichen Kombinationen erhält (siehe Abbildung 8). Dieses kann parallel in getrennten Gefäßen oder simultan in einer Mischung erfolgen. Verwendet man fünf Bausteine **A** und fünf Bausteine **B**, so erhält man in einem Syntheseschritt 25 neue Verbindungen. Bei jedem weiteren Schritt potenziert sich die Zahl und nach weiterer Umsetzung mit fünf Bausteinen **C** hätte man bereits 125 diversomere Strukturen. Mathematisch läßt sich dieser exponentielle Zuwachs durch x^n beschreiben, wobei x die Anzahl der verwendeten Synthesebausteine und n die Anzahl der ausgeführten Reaktionsschritte angibt.

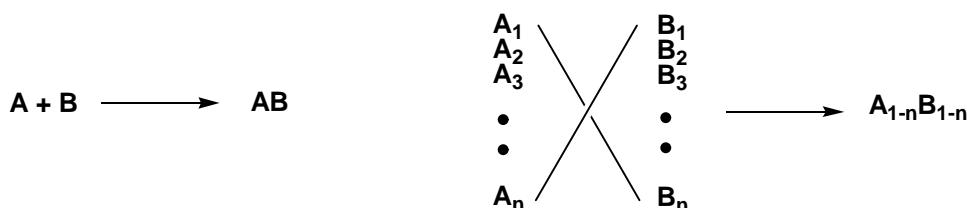


Abbildung 8: Synthesestrategie.

Die kombinatorischen Synthesemethoden können sowohl in Lösung als auch am polymeren Träger durchgeführt werden. Letzteres ist die in den meisten Fällen bevorzugte Variante, um die durch die Synthese an der festen Phase entstehenden Vorteile zu nutzen (siehe Kapitel 2.1.). Dennoch gibt es eine Reihe interessanter Anwendungen und Beispiele für die Generierung kombinatorischer Bibliotheken in flüssiger Phase.^[25]

Die Reaktionsdurchführung an der festen Phase ist hervorragend geeignet, Substanzmischungen in einer parallelen Synthesestrategie durch ein „split and combine“-Protokoll^[26] aufzubauen (siehe Abbildung 9). Dabei wird der polymere Träger in gleich großen Portionen auf verschiedene Gefäße verteilt und jeweils mit einem einzelnen Reagenz umgesetzt. Nach der Reaktion werden die Harze gründlich durchgemischt und erneut nach gleichmäßiger Aufteilung in Einzelreaktionen eingesetzt. Nach beliebig häufiger Wiederholung dieses Vorganges werden alle möglichen Kombinationen der Synthesebausteine erhalten. Die diversomeren Verbindungen

werden dabei in äquimolaren Mengen gebildet, wobei jedes Harz-Kügelchen nur eine, definierte Verbindung trägt („one bead - one compound“).

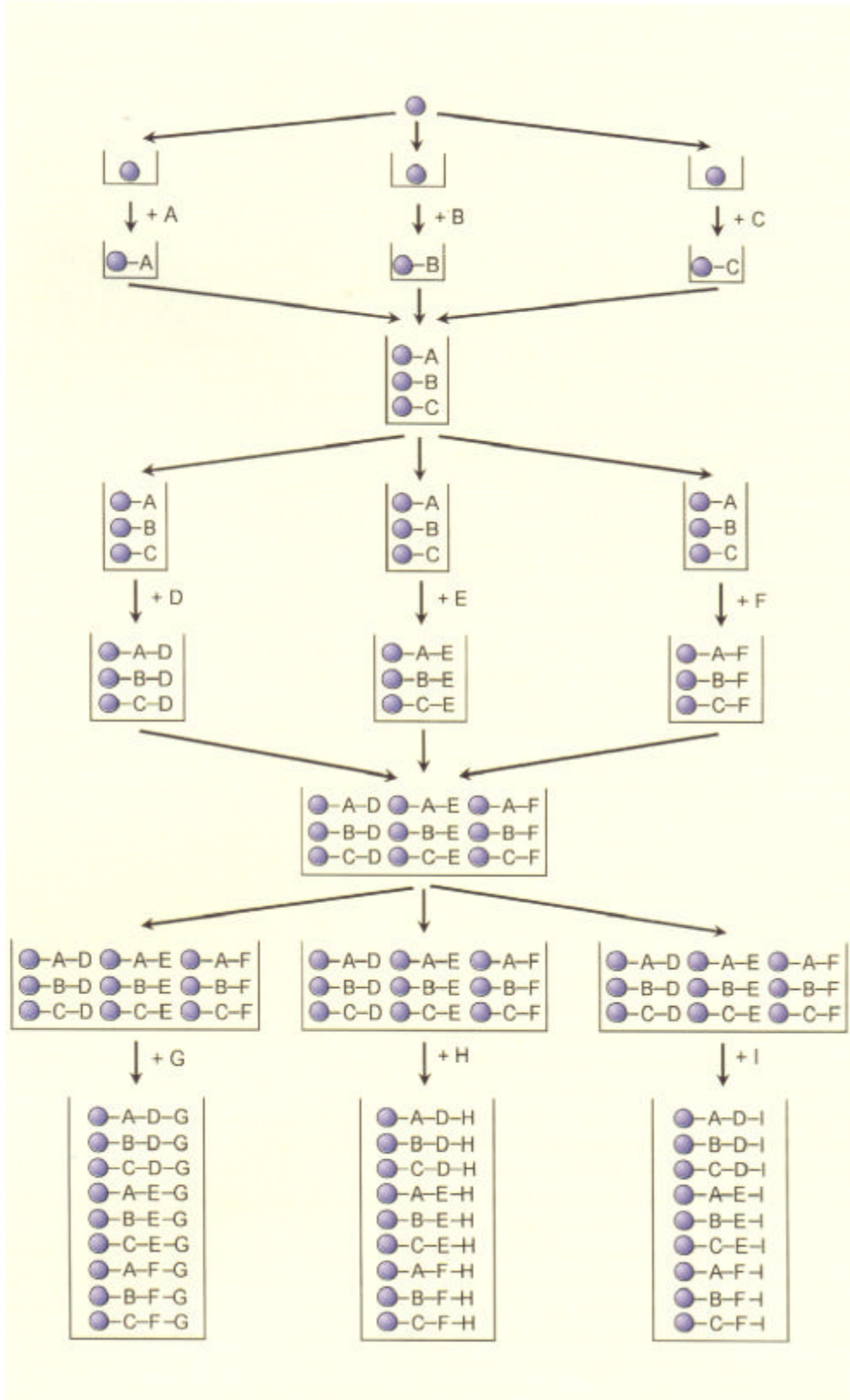


Abbildung 9: „Split and combine“-Protokoll.

Beim Aufbau einer Substanzbibliothek mittels simultaner Reaktionsführung werden die Synthesebausteine jeder Stufe als Mischung eingesetzt. Dadurch konkurrieren sie miteinander, und die Produkte werden in Abhängigkeit von der Reaktivität der Reagenzien in unterschiedlichen Anteilen gebildet. Diese Strategie mindert den Arbeitsaufwand durch die Verwendung lediglich eines Reaktionsgefäßes enorm, sollte jedoch nur benutzt werden, wenn sich die Synthesebausteine in ihrem Reaktionsverhalten nicht allzu stark unterscheiden.

Dank des hohen Entwicklungsstandes von halb- bzw. vollautomatischen Syntheseautomaten^[27] gewinnt der Aufbau von kombinatorischen Substanzbibliotheken durch parallele Synthese von Einzelverbindungen immer mehr an Bedeutung. Dies gilt besonders für die der Anwendung kombinatorischer Methoden bei der Suche und Optimierung von Wirkstoffen. Es hat sich als günstiger herausgestellt, einzelne Verbindungen auf ihre biologische Aktivität hin zu testen als dies in Mischung mit anderen Substanzen vorzunehmen.^[28] Dadurch entfallen Probleme wie die Identifizierung der aktiven Komponente in der Mischung durch aufwendige Dekonvolutionstechniken, d. h. schrittweise Resynthese von Subbibliotheken bis zur Einzelverbindung.^[24a] Auch werden verfälschte Testergebnisse durch Synergieeffekte vermieden. Ferner ist die Anzahl der Verbindungen, die pro Zeiteinheit untersucht werden können, durch fortschreitende Optimierungen und Automatisierungen der Screening-Verfahren in den letzten Jahren derart gestiegen, daß ausreichende Kapazitäten zur Verfügung stehen.^[28]

Bei der kombinatorischen Synthese von Substanzbibliotheken kommt es weniger auf eine überaus große Anzahl von Verbindungen an. Stattdessen ist viel mehr die Qualität der Bibliothek von entscheidender Bedeutung. Hierbei spielt der Begriff der Diversität eine wichtige Rolle. Eine Bibliothek ist divers, wenn ihre einzelnen Komponenten möglichst verschiedenartig sind. Dies bezieht sich im allgemeinen auf die räumliche Anordnung von funktionellen Gruppen, die für die nicht-kovalenten Wechselwirkungen mit den Test-Targets verantwortlich sind. Dabei werden für die Leitstruktursuche Bibliotheken mit einer hohen Diversität verwendet, für die Leitstrukturoptimierung dagegen werden Bibliotheken mit geringerer Diversität synthetisiert.

2.4. Beispiele kombinatorischer Festphasensynthese

Heterocyclen sind aufgrund ihrer oft vielfältigen biologischen Aktivitäten von großer Bedeutung für die Wirkstoffforschung. Es ist daher verständlich, daß ein Großteil der kombinatorischen Festphasensynthesen auf heterocyclische Verbindungen konzentriert ist. Dabei werden vielfach aus der Lösungschemie bekannte Synthesen an die feste Phase übertragen. Obwohl die so erhaltenen Verbindungsklassen bereits bekannt und zum Teil gut erforscht sind, bietet die kombinatorische Synthese den Zugang zu einer Fülle von Variationen der Grundstrukturen, die für das Screening interessant sind.

J. A. Ellman^[29] verwendete als Schlüsselschritt seiner Heterocyclensynthese eine Stille-Kupplung, mit der aus polymergebundenen N-Bpoc-geschützten 2-Aminoarylstannanen **19** und Carbonsäurechloriden **20** 2-Aminoarylketone **21** an der festen Phase synthetisiert wurden. Durch Umsetzung mit α -N-Fmoc-Aminosäurefluoriden **22** und anschließender Cyclisierung erhielt er den polymergebundenen Benzodiazepin-Grundkörper **24**. Alkylierung mit **25** und Abspaltung mit TFA lieferte die diversomeren Benzodiazepine **26** in Ausbeuten zwischen 46 und 72% mit Reinheiten größer 85%. Durch die Verwendung von einfachen, kommerziell in großem Umfang erhältlichen Synthesebausteinen (Carbonsäurechloride, Aminosäuren, Alkylierungsmittel) konnte eine Bibliothek von 11200 diversomeren Benzodiazepinen aufgebaut werden.^[24a]

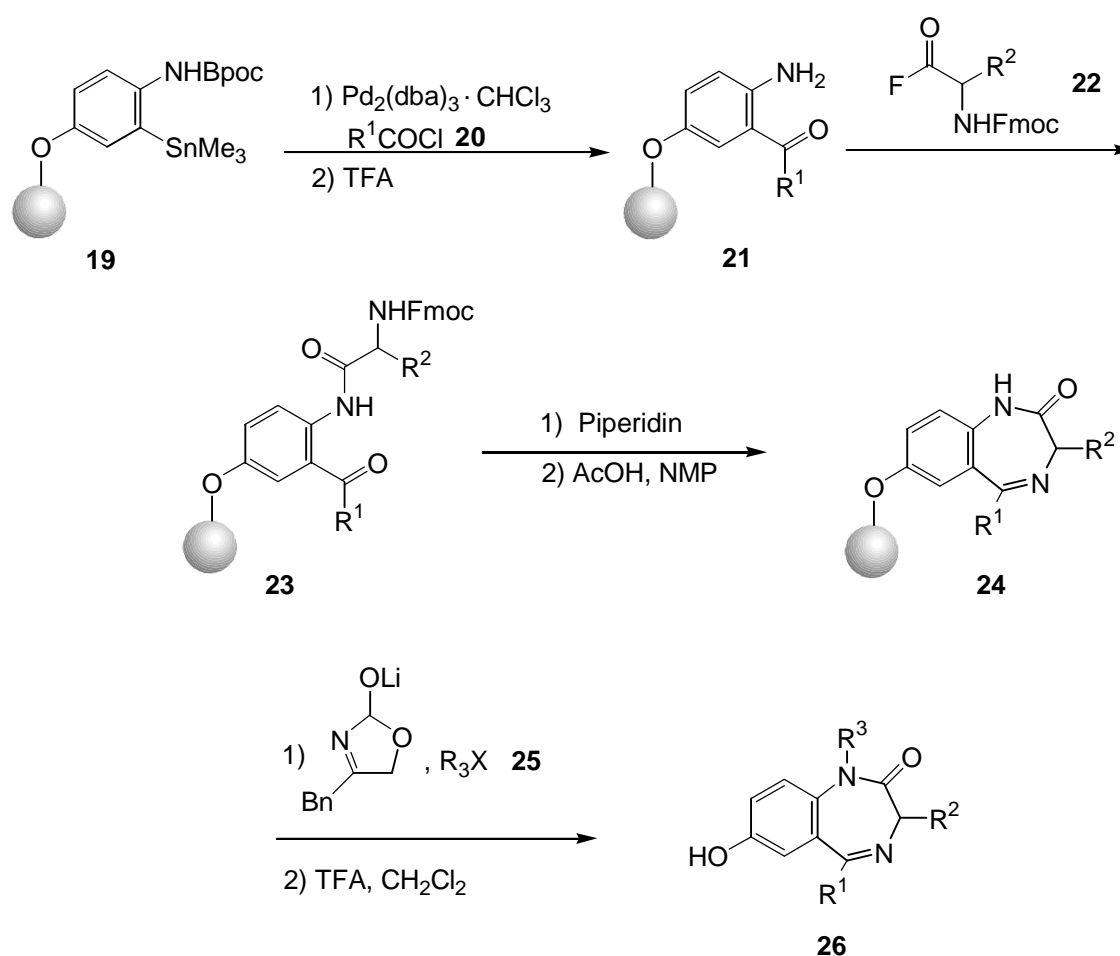


Abbildung 10: 1,4-Benzodiazepine nach *J. A. Ellman*.

Eine kombinatorische Bibliothek von 4-Thiazolidinonen **29**, einer Klasse von Cyclooxygenase-1-Hemmern, beschrieb die Firma *Affymax*.^[30] Ausgehend von polymergebundenen Aminosäuren **27** wurden durch Kondensation mit Aldehyden die Imine **28** erhalten, welche durch Umsetzung mit Sulfanylessigsäure-Derivaten die 4-Thiazolidinone **29** lieferten. In Abhängigkeit von

dem eingesetzten Linker konnten die Produkte als Amide **30** oder als Säuren abgespalten werden, die mit Diazomethan in die entsprechenden Methylester **31** überführt wurden. Mittels eines „split and combine“-Protokolls wurden drei 4-Thiazolidinon-Bibliotheken mit jeweils 125 Mitgliedern synthetisiert. Die biologischen Testungen führten zur Identifizierung eines Inhibitors, der eine vergleichbare Wirkung wie die kommerziellen Cyclooxygenase-1-Hemmer Ibuprofen und Phenylbutazon^[31] aufweist.

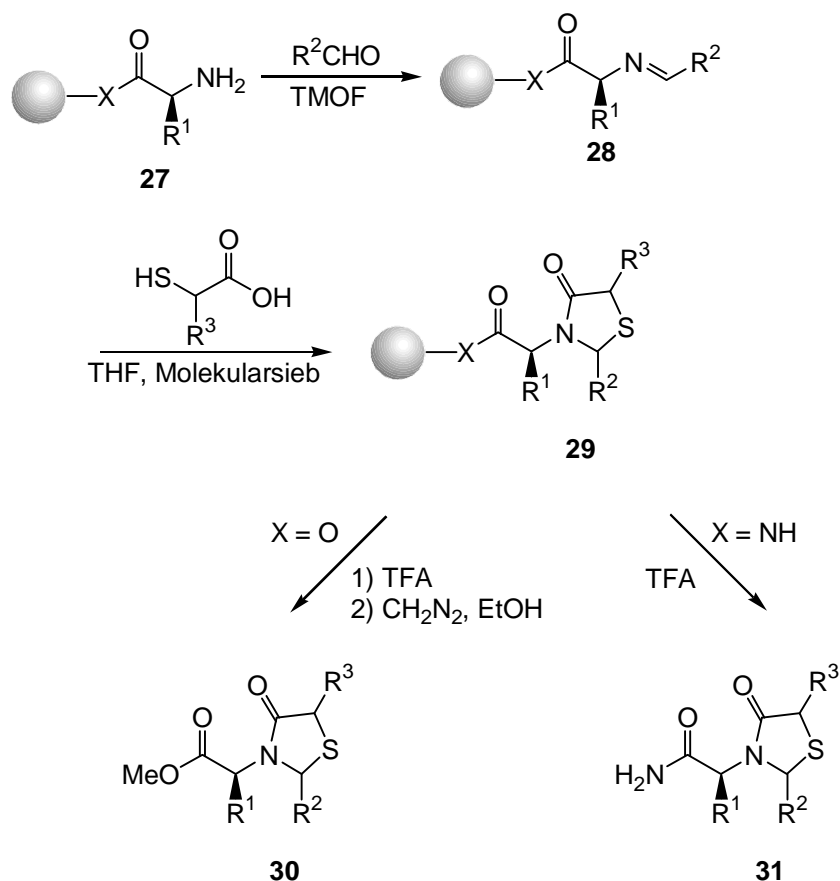


Abbildung 11: 4-Thiazolidinone nach *C. P. Holmes*.

Neben relativ kleinen heterocyclischen Systemen wurden auch große Naturstoffe an der festen Phase aufgebaut.^[32] Diese Synthesen sind eng mit dem Namen *K. C. Nicolaou* verbunden, der eine Reihe von Naturstoffen am polymeren Träger generierte. So gelang ihm z. B. die Übertragung der von ihm in Lösung entwickelten Strategie zum Aufbau von diversen Epothilonen A an die feste Phase.^[33] Die Umsetzung des polymergebundenen Phosphorans **32** mit Baustein **33** lieferte in einer Wittig-Reaktion die Verbindung **34**, welche nach Entschützung und Oxidation des Alkohols mit **35** gekuppelt wurde. Das Produkt dieser unselektiven Reaktion wurde mit **37** verestert. Die Abspaltung des Zielprodukts erfolgte unter Ringschluß durch eine Metathese-Reaktion unter Ausbildung von **40**, das in zwei Schritten in Lösung in Epothilon A **41** über-

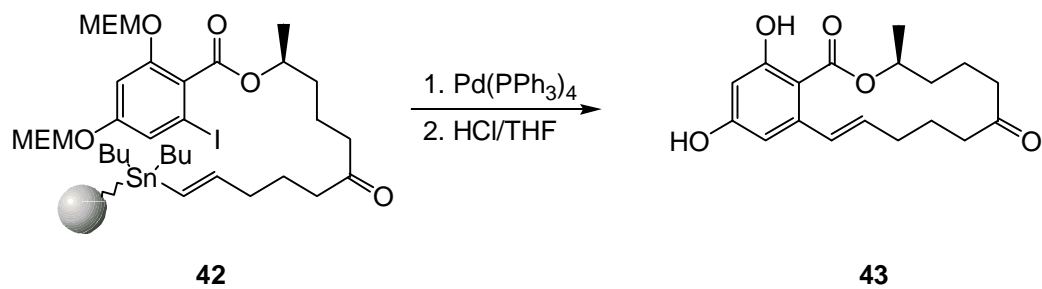


Abbildung 13: (S)-Zearalenon nach *K. C. Nicolaou*.

Eine elegante und flexible Festphasensynthese wurde von *L. F. Tietze*^[35] entwickelt, die ebenfalls eine cyclisierende Abspaltung im letzten Syntheseschritt verwendet (siehe Kapitel 8).