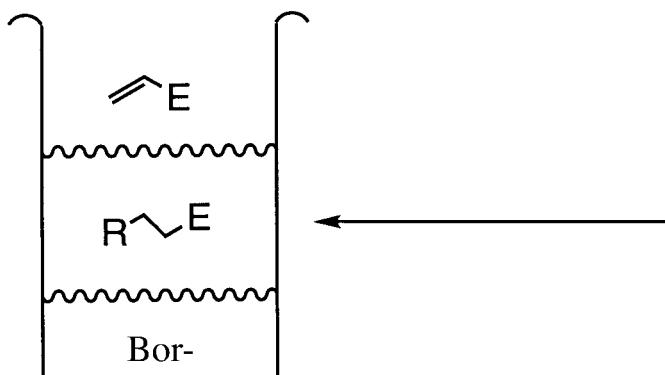


Aufarbeitung
↓
Phasen-trennung

„Orthogonale Phasen“
zur Reinigung im
Verlauf einer Aufarbeitung



Das gewünschte Produkt
in einer eigenen Phase,
getrennt von allen anderen
Reaktionskomponenten

Trennungsstrategien in der organischen Synthese: von der Planung zur Praxis

Dennis P. Curran*

Die Ausbeute und Anwendbarkeit einer jeden Reaktion wird durch die Möglichkeit zur Abtrennung und Isolierung der reinen Endprodukte aus der Reaktionsmischung eingeschränkt. Mit anderen Worten, Synthese und Trennung sind untrennbar miteinander verbunden. Tatsächlich hat über viele Jahre die organische Synthese dazu geneigt, die Synthese von der Trennung abzuspalten, indem sie die Trennung als ein technisches Problem betrachtet hat. Die Fortschritte auf dem Gebiet der Trennung haben moderne Synthesechemiker dazu befähigt, Moleküle beachtlicher Komplexität zu entwerfen und dann herzustellen. Aber zugleich hat die Leistungsfähigkeit moderner Trenntechniken bei einigen zu einer gewissen Selbstgefälligkeit geführt. Es besteht die Erwartung, daß wir heutzutage alles trennen können. Aber trotz der Fortschritte in der Trenntechnik ist diese Erwartung ebensowenig realistisch wie die Ansicht (die von einigen Nicht-Synthetikern vertreten wird), daß wir alles

herstellen können. Auf der Seite der Prozeßchemie wird von uns nicht nur erwartet, alles, sondern dies auch noch billig, effizient und sicher herstellen zu können. Und mit dem Aufkommen der kombinatorischen Synthese reicht es nicht mehr aus, *etwas* herzustellen, sondern es wird von uns erwartet, *alles* herzustellen – und das schnell! Um diese hohen Erwartungen erfüllen zu können, haben Synthesechemiker begonnen, bereits zu Beginn einer Synthese Strategiekonzepte zu entwerfen. In diesen Planungen diktieren die Synthese die Trennung, und die Verbindungen in der zuletzt erhaltenen Reaktionsmischung sind so konzipiert, daß sie sich nahezu selbst voneinander trennen, sobald sie einer Trennoperation unterworfen werden. Und die ausgereiftesten dieser Pläne ermöglichen es, die Produkte in altemodischer Art und Weise zu isolieren, wobei einfache Aufarbeitungstechniken wie Verdampfung, Extraktion und Filtration zur Anwendung kommen. An der Grenze zwischen Synthese und Trenn-

technik entwickelt sich ein aufstrebendes Gebiet, das einerseits fest in der Vergangenheit verwurzelt, andererseits aber alles andere als altemodisch ist. Eine einheitliche Grundlage zur strategischen Planung von Trennungen wird durch das Zusammenfassen von Ergebnissen aus scheinbar getrennten Gebieten, wie der Säure-Base-Chemie, der Festphasensynthese und der fluorigen Synthese, entworfen. Damit entsteht eine Vision für die Zukunft, in der Reaktionen und Trennungen wieder vereint sind und in dem Bestreben zusammenarbeiten, die anspruchsvollen Erwartungen zu erfüllen, denen sich die organischen Synthesen auf ihrer immer herausfordernder werdenden Suche nach der Herstellung nützlicher chemischer Verbindungen gegenüberstellen.

Stichwörter: Festphasensynthesen • Fluorige Phasen • Kombinatorische Chemie • Syntheseplanung

1. Einleitung

1.1. Reinigung in der Synthese

Die organische Synthese ist essentiell für den Fortschritt auf zahlreichen Gebieten und ist deshalb eine der Schlüsseldisziplinen der Chemie. Während der zweiten Hälfte dieses Jahrhunderts haben sich die Synthesestrategien und -techniken schnell weiterentwickelt,^[1] was zur Entdeckung und Charakterisierung von Millionen organischer Molekülen ver-

schiedener Größe führte. Trotzdem verblaßt die Zahl bekannter organischer Verbindungen im Vergleich zu der Vielfalt an Strukturen, die auf dem Element Kohlenstoff basieren. Der Bedarf an neuen organischen Molekülen relativ geringer Größe (relative Molekülmassen im Bereich von 250 bis 750) ist besonders groß hinsichtlich neuer Medikamente. Eine Antwort auf diese Herausforderung sind die aufstrebenden Disziplinen der kombinatorischen Synthese sowie der automatisierten organischen Synthese, mit denen neue Verbindungen bereits heute erheblich schneller zur Verfügung gestellt werden können.^[2] Auf diesem Gebiet ist Geschwindigkeit entscheidend.

Am anderen Ende des Entwicklungsspektrums steht die industrielle Produktion von Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften. Hierbei wird die Entwicklung des sichersten,

[*] Prof. Dr. D. P. Curran
Department of Chemistry, University of Pittsburgh
Pittsburgh, PA 15260 (USA)
Fax: (+1) 412-624-9861
E-mail: curran +@pitt.edu

kostengünstigsten und umweltfreundlichsten Syntheseweges allgemein als wichtiges Ziel angesehen. Die beiden Teilbereiche der organischen Synthese – die Entwicklung und die Produktion – zu versorgen, ist deshalb ein wichtiger Aspekt der Grundlagenforschung in Bereichen wie der Synthese von natürlich und nichtnatürlich vorkommenden Verbindungen, der Entwicklung neuartiger Synthesemethoden sowie der Erforschung von Reaktionsmechanismen. Diese elementare Forschung verändert fortwährend die Synthese, indem sie immer wirksamere Strategien, Reaktionen und Techniken zur Verfügung stellt, die selbst die Herstellung der ausgefallensten organischen Moleküle ermöglichen.

Trotz dieser umfassenden Änderung in unserer Fähigkeit, Reaktionen durchzuführen und auch zu analysieren, hat sich ein wesentlicher Aspekt der Synthese in den letzten Jahrzehnten nur recht wenig weiterentwickelt: die Reinigung. Die Reinigung eines organischen Reaktionsgemisches durch eine „Aufarbeitung“ hat sich in den letzten 50 Jahren nur unwesentlich verändert. Selbst die nachfolgende Reinigung durch Umkristallisation, Destillation, Chromatographie oder andere Methoden wird grundsätzlich in der gleichen Weise durchgeführt wie vor 20 Jahren, wenn sich auch die Technik dieser Reinigungsmethoden, besonders auf dem Gebiet der Chromatographie, erheblich weiterentwickelt hat.

Der ganze Reinigungsprozeß wird dabei weitgehend als ein technischer Prozeß im Rahmen der Synthese angesehen. Aspekte der Reinigung gehen selten aus den experimentellen Abschnitten von Publikationen hervor, und maßgebliche Bücher zur Synthese befassen sich gar nicht oder nur am Rande mit der Reinigung. Bei der Synthese handelt es sich bekanntermaßen um Reaktionen und um Strategien zu deren Durchführung in einer Sequenz. Es gibt Strategien zur Herstellung von Molekülen, zur Chemo-, Regio- und Stereo-selektivität, zu Schutzgruppen und zu anderen Aspekten des Syntheseprozesses. Aber es scheint beinahe, als gäbe es keine Strategien für die Reinigung – man führt einfach eine Reaktion durch und testet nachfolgend die verfügbaren Reinigungstechniken, um herauszufinden, welche funktioniert und wie gut sie jeweils geeignet ist.

Das Auftreten der kombinatorischen Chemie und der automatisierten parallelen Synthese beginnt nun die Art und Weise zu ändern, in der Synthesen durchgeführt werden. Kombinatorische und parallele Synthesen erfordern einfache Reinigungsmethoden. Dies macht deutlich, daß erhebliche

Lücken unter den verfügbaren Reinigungverfahren bestehen. Diese Lücken werden gegenwärtig dadurch gefüllt, daß man die Reinigung nicht mehr nur als eine rein technische Angelegenheit, sondern als strategischen Aspekt begreift. Der Syntheseplan für eine Reaktion oder eine Sequenz von Reaktionen bezieht die Reinigung oder Trennung bereits im Entwurfsstadium ein. Obwohl bisher selten in strategischen Begriffen festgehalten, so ist das Design von Trennverfahren nicht neu. Die Verwendung von flüchtigen oder wasserlöslichen Reagentien, der Säure-Base-Extraktionen und seit kurzem auch der Festphasensynthese sind Beispiele für das Design von Trennmethoden. Allerdings hat dieses Gebiet bis vor kurzem brachgelegen, und die bereits existierenden Anwendungen – wie die Säure-Base-Extraktion – sind so sehr etabliert, daß sie eher als eigene Techniken behandelt werden, statt als Teil einer übergeordneten Strategie.

Das Ziel dieses Artikels ist es, Richtlinien für die Planung von Reinigungsoperationen auf der strategischen Ebene zu liefern, aufzuzeigen, wie diese Richtlinien nun in der Praxis umgesetzt werden, und damit die Entwicklung in diesem sich schnell entwickelnden Gebiet zusätzlich voranzutreiben. Dieser Artikel ist keine Übersicht zur kombinatorischen Chemie, über die bereits zahlreiche hervorragende Übersichtsartikel vorliegen,^[2] noch ist es eine Zusammenfassung über Festphasensynthesen, sondern die Festphasensynthese und verwandte Techniken werden in den übergeordneten Zusammenhang der Planung von Trennungen eingeordnet. Umfassende Übersichten zur Festphasensynthese liegen bereits vor,^[3] und die im vorliegenden Artikel zitierten Beispiele sind lediglich zur Illustration ausgewählt worden. Genauso ist die Anwendung von wasserlöslichen Reaktionskomponenten bestens bekannt und wird hier nicht ausführlich behandelt. Andere Gebiete, die sich in einem früheren Entwicklungsstadium befinden, werden hier bewußt ausführlicher zitiert.

1.2. Entwicklungsstadien einer Stufe in der organischen Synthese

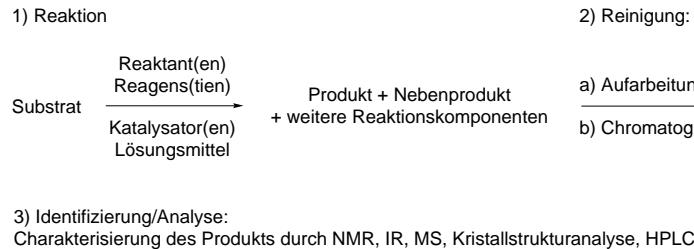
Die Synthese eines organischen Moleküls beliebiger Größe erfolgt im allgemeinen über eine geplante Sequenz von Stufen, in denen eine Ausgangsverbindung (Substrat) mittels einer chemischen Reaktion in ein Produkt überführt wird. Das Produkt der ersten Reaktion wird dabei zum Substrat der



Dennis P. Curran erhielt 1975 seinen B.S. am Boston College und promovierte 1979 an der Universität von Rochester bei Professor Andrew S. Kende. Nach einem zweijährigen Postdoc-Aufenthalt in der Gruppe von Barry M. Trost an der Universität von Wisconsin nahm er 1981 eine Position im Chemistry Department an der University of Pittsburgh an. Er ist derzeit Distinguished Service Professor and Bayer Professor of Chemistry und als Associate Editor von *Tetrahedron: Asymmetry* und *Tetrahedron Letters* tätig. 1988 erhielt er den Cope Scholar Award der American Chemical Society und wurde kürzlich zum Humboldt Fellow ernannt. Seine Forschungsinteressen beinhalten die Chemie an der Grenze zwischen Radikalchemie und organischer Synthese sowie in letzter Zeit die aufstrebende Disziplin der fluorigen Chemie.

zweiten Reaktion und so weiter, bis das Endprodukt hergestellt ist. Die Strategien zur Planung einer Synthesesequenz für die Herstellung einer organischen Verbindung sind heute sehr hoch entwickelt.^[1] Obwohl sich diejenigen von uns, die die Beiträge für Zeitschriften und Bücher schreiben, gerne auf die Reaktionen beschränken, wird denjenigen, die die Experimente durchführen, schnell bewußt, daß zur Synthese mehr gehört als nur Reaktionen.

Jede Stufe in einer Synthesesequenz kann üblicherweise in drei Phasen unterteilt werden: die chemische Reaktion, die Reinigung und abschließend die Identifizierung oder Analyse (Schema 1). Die Reaktion besteht dabei aus der Umsetzung des Substrates mit geeigneten Reaktanten, Reagentien oder Katalysatoren^[4] unter angemessenen Bedingungen (Temperatur, manchmal auch Druck, Bestrahlung etc.), um die Bildung des gewünschten Produkts zu bewirken. Die meisten Reaktionen werden dabei in flüssiger Phase mit einem oder mehreren Lösungsmitteln durchgeführt.



Schema 1. Abschnitte einer Stufe in einer organischen Synthese.

Bei der Reinigung wird das gewünschte Produkt von allen Nebenprodukten und verbleibenden Reaktionskomponenten abgetrennt. Nebenprodukte können dabei unvermeidbar entstehen, wie die Überreste eines verbrauchten Reagens (z.B. Ph₃PO aus einer Wittig-Reaktion), oder aus unerwünschten Nebenreaktionen des Substrates oder anderer Reaktionskomponenten resultieren. Im Identifizierungs- und Analysestadium wird die Struktur des Produkts üblicherweise durch spektroskopische und/oder röntgenkristallographische Methoden aufgeklärt und die Reinheit des Produktes wird anhand spektroskopischer und/oder chromatographischer Verfahren bestimmt. Diese Klassifizierung in drei Abschnitte ist nicht streng (die Analyse kann z.B. in jedem der drei Abschnitte vorgenommen werden), aber für die meisten Synthesestufen typisch.

In der modernen organischen Synthese wird das Reinigungsstadium häufig in zwei weitere Unterabschnitte gegliedert: die Aufarbeitung und die chromatographische Trennung. Die Aufarbeitung bedient sich einfacher Phasentrenntechniken wie der Extraktion, der Filtration und der Verdampfung, um grobe Vortrennungen zu erzielen. Der nachfolgende chromatographische Schritt wurde erst später eingeführt und hat die Leistungsfähigkeit der organischen Synthese enorm gesteigert, indem er die Abtrennung organischer Substanzen von anderen organischen Substanzen durch verschiedene hochentwickelte Phasentrennmethoden ermöglicht. Nichtsdestoweniger kann Chromatographie ein teures und zeitaufwendiges Vorhaben sein, und Chemiker, die große

Mengen organischer Verbindungen herstellen, haben immer schon versucht, die altehrwürdigen Trenntechniken der Destillation und Kristallisation oder anderer einfacher Methoden anstelle der Chromatographie anzuwenden.^[5] Die Reinigung ist häufig die sowohl hinsichtlich der Zeit, als auch der Kosten aufwendigste Operation.

2. Die Planung von Trennungsstrategien

2.1. Das Ziel

Das ultimative Ziel in der organischen Synthese wird durch Paul Wenders Vorstellung einer „idealen Synthese“ bestens wiedergegeben.^[6] Stark überspitzt kann man diese Vorstellung einer idealen Synthese wie folgt formulieren: Man mische preiswerte, käufliche Ausgangsprodukte in den erforderlichen stöchiometrischen Verhältnissen und erhalte das

reine Endprodukt in quantitativer Ausbeute. In diesem Extremfall entfällt der Reinigungsschritt; nichts wird der „Reaktionsmischung“ hinzugefügt, außer Komponenten, die in das Endprodukt eingesenken. Wenders tatsächliche Vorstellung ist realistischer und gestattet Zusätze wie Katalysatoren – was sofort wieder einen Reinigungsschritt notwendig macht, da der Katalysator vom Produkt abgetrennt werden muß. Die Vorstellung einer idealen Synthese ist für Synthetiker allerdings so etwas wie ein „heiliger Gral“, insofern, als daß dargelegt wird, daß trotz aller Fortschritte immer noch ein sehr weiter Weg zurückzulegen ist. Ungeachtet sagenhafter gegenwärtiger und zukünftiger Fortschritte in der Reaktionschemie besteht doch keine unmittelbare Aussicht darauf, daß diese Chemie so weit entwickelt wird, daß ein nachgeschalteter Trennungsschritt in den meisten Umsetzungen überflüssig wird.

Die Planungen der Reinigung auf der strategischen Ebene basieren auf dem folgenden Ziel für eine „ideale Reinigung“: Das Produkt sollte sich in einer anderen Phase anreichern als alle anderen letztendlich in dem Reaktionsgemisch vorhandenen Substanzen. Ist dies der Fall, so kann das Produkt in reiner Form schnell durch eine oder wenige einfache Phasentrennoperationen aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Dieses althergebrachte Ziel wird aber nur selten erreicht.^[5] So führt die Acylierung eines Amins mit einem Säurechlorid, gefolgt von einer einfachen Säure-Base-Extraktion zum Amid (neutrale Phase), das frei von nichtumgesetzten Amin (saure Phase) oder Säurechlorid (zur Säure hydrolysiert und in der basischen Phase) ist. Diese vereinfachte Vorstellung wird nachfolgend im Konzept der Reinigung durch einen (oder mehrere) „Phasenwechsel“ (phase switching) verallgemeinert.

Damit wird der Entwurf einer Trennungsstrategie zu einer Übung in Sachen „Phasenplanung“: Dieser Entwurf beginnt mit der Erkenntnis, daß alle Moleküle eine „natürliche“ Phase aufweisen, in die sie üblicherweise in einer einfachen Phasentrennung übergehen. Die meisten Moleküle in der

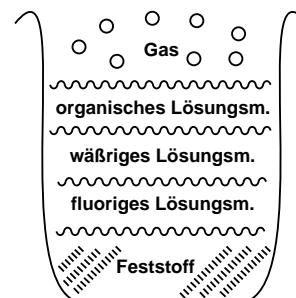
Synthesen sind „von Natur aus“ organisch. Wir benutzen den Ausdruck „organisch“ hier und im weiteren in einer eingeschränkten Bedeutung im Vergleich zur allgemeinen Definition: Moleküle gelten hiernach als organisch in bezug auf eine Phasentrenntechnik, wenn sie letztlich in die organische flüssige Phase übergehen. In anderen Worten, bezogen auf eine Flüssig-flüssig-Extraktion zwischen Diethylether und 1N HCl würden das Amid und die Säure als organisch (lösen sich bevorzugt in der Etherphase) und das Amin als basisch (geht in die Säurephase über) bezeichnet. Bezogen auf eine Extraktion mit Diethylether und 1N NaOH sind das Amid und das Amin organisch, während die Säure nicht organisch ist. Die „natürliche Phase“ eines Moleküls muß deshalb näher spezifiziert werden unter Angabe der verwendeten Phasentrenntechnik. Dieses qualitative Verhalten kann dabei durch einen Verteilungskoeffizienten quantifiziert werden. In diesem Abschnitt machen wir die unwahrscheinliche Annahme, daß alle Verteilungskoeffizienten in die natürliche Phase 100 % betragen. Eine realistischere Sicht auf die Verteilungskoeffizienten wird in Abschnitt 3 zum Thema „Praxis“ gegeben.

Im Prinzip kann die natürliche Phase jedes Moleküls bezüglich einer vorgegebenen Trennung durch eine Operation modifiziert werden, die wir „Phasenmarkierung“ (phase labeling) nennen.^[7] Die zugrundeliegende Überlegung wird in Schema 2 allgemein vorgestellt, in dem L ein beliebiger Typ von Markierung für eine chemische Phase ist, die vor (Schema 2), während oder nach der Reaktion an einer Reaktionskomponente angebracht werden kann. So über-

Reinigung, sondern auch bei der Reaktion oder bei der Identifizierung und Analyse zu erheblichen Konsequenzen führen kann. Die Festphasensynthese ist dafür ein extremes Beispiel, denn die markierten Substrate sind dabei grundsätzlich jederzeit unlöslich. Während dies die Abtrennung erleichtert, kann es die Reaktion, Identifizierung und Analyse aber erschweren. Idealerweise sollte eine Phasenmarkierung eine einfache Trennung gestatten, ohne die Abschnitte Reaktion, Identifizierung oder Analyse eines Syntheseschrittes zu beeinträchtigen.

2.2. Die einfachen Phasentrenntechniken

Vier Phasenzustände werden üblicherweise in einfachen Trennmethoden bei der Aufarbeitung genutzt: die Gasphase, die organisch-flüssige, die wäßrig-flüssige und die feste Phase. Diese vier Phasen sind orthogonal zueinander (Schema 3) sowie zu einer fünften, weniger gebräuchlichen Phase, der „fluorigen“ Phase (fluorous phase),^[8] insofern, als daß jede dieser Phasen von den jeweils anderen durch einfache und sehr allgemeine Verfahren abgetrennt werden kann.



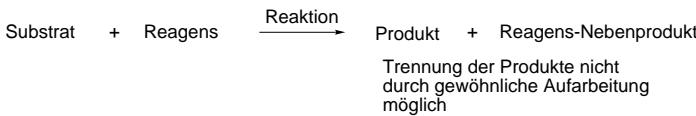
Phasenmarkierung	Phase	Trennungsmethode
keine	organisch	Verdampfung, Extraktion, Filtration
ionische Gruppe	wäßrig	Flüssig-flüssig- oder Festphasenextraktion
unlösliches Polymer	fest	Filtration
lösliches Polymer	fest	Fällung, Filtration
stark fluorhaltige Gruppe	fluorig	Flüssig-flüssig- oder Festphasenextraktion

Schema 3. Eine vereinfachte Darstellung von ineinander unlöslichen Phasen, die durch Verdampfung, Extraktion oder Filtration getrennt werden können.

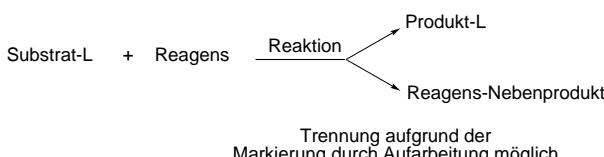
Da die natürliche Phase einer Verbindung nur in bezug auf eine Phasentrenntechnik spezifiziert werden kann, beginnt jede Phasenplanung mit der Bewertung dieser Techniken. Die meisten der einfachen Phasentrenntechniken sind Organikern bestens bekannt und basieren auf der Verteilung zwischen gasförmigen, flüssigen und festen Phasen. Im wesentlichen beinhalten alle Trenntechniken in irgendeiner Weise Phasentrennungen, aber hier beschränkt sich der Blick auf einfache Techniken bei der Aufarbeitung.

Bei der Verdampfung wird eine Mischung in flüchtige und nichtflüchtige Verbindungen getrennt. Diese Methode wird

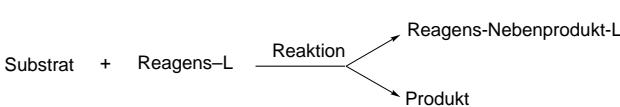
Grundreaktion



Reaktion mit L-markiertem Substrat



Reaktion mit L-markiertem Reagens



Schema 2. Trennung durch „Phasenmarkierung“ (phase labeling).

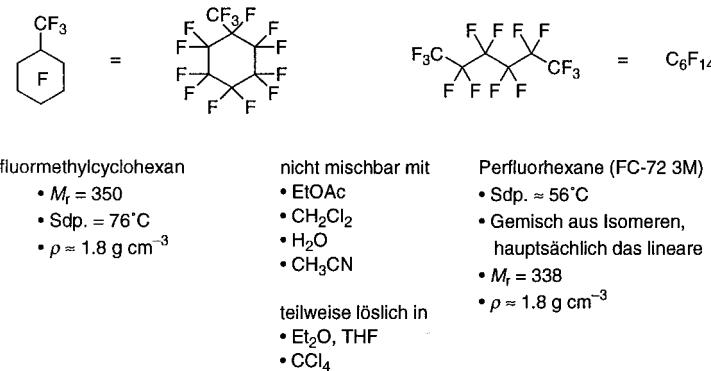
führt die Anbringung einer geschützten Aminosäure an eine polymere Matrix diese natürlicherweise „organische“ Verbindung und all ihre nachfolgenden Reaktionsprodukte in eine „feste“ Verbindung bezüglich der Phasentrenntechnik Filtration. Der Prozeß der Phasenmarkierung ist chemischer Art, so daß die Anbindung, die den Phasenzustand der Aminosäure in der Reinigung ändert, nicht nur bei der

standardmäßig eingesetzt, um Lösungsmittel aus Reaktionsgemischen oder von bereits gereinigten Reaktionskomponenten zu entfernen, und ist nur von begrenztem Nutzen bei der Abtrennung der flüchtigen von nichtflüchtigen Reaktionskomponenten. Ihre Anwendung ist begrenzt auf einen kleinen Bereich von „natürlich flüchtigen“ Verbindungen, da es kein allgemein anwendbares Verfahren gibt, um Substanzen über chemische Prozesse als flüchtig zu „markieren“.

Die Filtration teilt eine Mischung in eine feste und eine flüssige Phase. In der klassischen organischen Synthese folgt eine Filtration einer Kristallisation (allgemeiner formuliert, einer Fällung); durch Auskristallisieren bilden sich zwei Phasen, die durch die Filtration voneinander getrennt werden. Viele der modernen Festphasensynthesetechniken kommen ohne ein Auskristallisieren aus, da sich die polymergebundenen Substrate ohnehin grundsätzlich nicht lösen.

Die Extraktion teilt eine Mischung in zwei (oder mehrere) flüssige Phasen. Der Prozeß wird routinemäig mit flüchtigen Lösungsmitteln durchgeführt, und die Verdampfung folgt der Extraktion, um die nichtflüchtigen Komponenten vom Solvens abzutrennen. Zwei Arten von Extraktion sind bei der Reinigung von Reaktionsgemischen von Bedeutung: Die Flüssig-flüssig- und die Fest-flüssig-Extraktion. Flüssig-flüssig-Extraktionen stammen aus der Zeit vor der Entwicklung der organischen Synthese und sind seit mehr als einem Jahrhundert ein fester Bestandteil der meisten Aufarbeitungsmethoden. Bis heute sind lediglich drei Typen von Flüssig-flüssig-Extraktionen gebräuchlich: Eine Mischung wird zwischen einem organischen Solvens und einer wäßrigen Phase verteilt, die entweder neutral, basisch oder sauer ist. Eine organisch-wäßrige Extraktion teilt also eine Mischung in organische und wasserlösliche (zumeist anorganische) Fraktionen. Basische Komponenten können in die saure Phase überführt werden und saure in die basische, was die Grundlage des Phasenwechsels (phase switch) durch Säure-Base-Extraktion bildet, wie er oben beschrieben worden ist.

Es gibt einige organische Phasen, die nicht miteinander mischbar sind (z. B. Hexan ist weder mischbar mit Acetonitril noch mit Methanol) und diese Paare können in Extraktionen angewendet werden. Diese „exotischen“ Extraktionen wurden bisher nur beschränkt angewendet, obwohl das Konzept der Phasenmarkierung möglicherweise genutzt werden könnte, ihre Anwendungsbreite zu erweitern. Dennoch gibt es eine Klasse dieser exotischen Extraktionen, die ein beachtliches Potential aufweist. Es ist schon seit einem halben Jahrhundert bekannt, daß flüssige perfluorierte (und einige sehr hoch fluorierte) Kohlenwasserstoffe sich weder mit Wasser noch mit vielen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mischen.^[9, 10] Einige Eigenschaften zweier gebräuchlicher Fluorkohlenwasserstoff-Lösungsmittel sind in Schema 4 zusammengefaßt. Vereinfacht ausgedrückt formen hoch fluorierte Lösungsmittel und Verbindungen, die in diese übergehen, eine zusätzliche, „fluorige“ Phase,^[11] in der sich organische und anorganische Verbindungen nur geringfügig oder aber gar nicht lösen. Deshalb ist lediglich die Phasenmarkierung einer Verbindung oder einer Auswahl von Verbindungen mit



Schema 4. Die „fluorige“ Phase. Perfluorkohlenstoffe sind nicht polar, nicht toxisch und nicht mischbar mit vielen üblichen organischen Lösungsmitteln und Wasser.

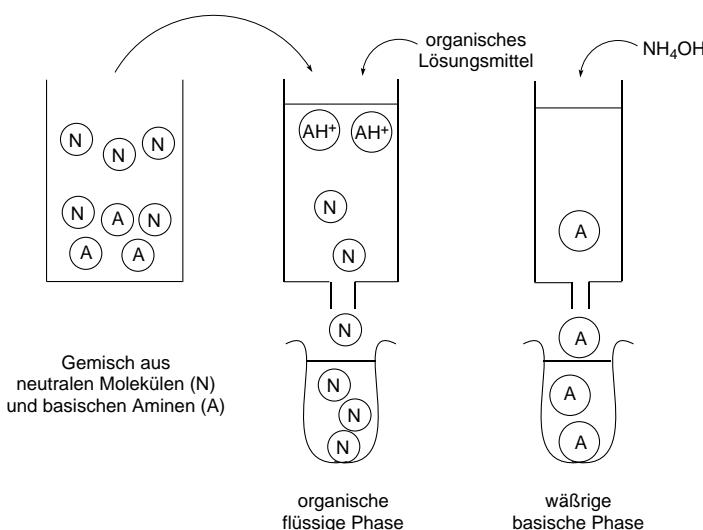
einem stark fluorhaltigen Rest für eine erfolgreiche Extraktion erforderlich.

Das Auftreten von drei nahezu ineinander unlöslichen flüssigen Phasen anstelle von zweien hat einige Auswirkungen. Zunächst sind nun mehr Typen von Extraktionen möglich: sieben Grundtypen von Zweiphasenextraktionen (eine organisch-fluorige, drei organisch-wäßrige und drei fluorig-wäßrige; die wäßrige Phase kann jeweils neutral, sauer oder basisch sein) sowie drei Typen von organisch-fluorig-wäßrigen Dreiphasenextraktionen. Jeder dieser zehn Extraktionen bietet eigene Trennmöglichkeiten.

Verwandt mit der Flüssig-flüssig-Extraktion ist die Festphasenextraktion (solid phase extraction, SPE). Obwohl sie erst jetzt in der Synthese an Popularität gewinnt, ist sie in der Analytischen Chemie schon seit einiger Zeit etabliert. Die Festphasenextraktion ist an der Grenze zwischen Filtration und Extraktion angesiedelt, wir klassifizieren sie hier als Extraktion, da sie in vielem einer Flüssig-flüssig-Extraktion ähnelt und häufig das getrennte Reaktionsgemisch in zwei flüssigen Phasen liefert.

In der Analytischen Chemie werden Festphasenextraktionen oft eingesetzt. In der Analyse von Stoffgemischen, z.B. von Aminen, wird eine Festphasen-Extraktion häufig analog einer Säure-Base-Extraktion durchgeführt. Eine Mischung, die das zu analysierende Amin oder die zu analysierenden Amine enthält, wird auf eine saure Ionenaustauschersäule aufgebracht (Schema 5). Die Amine werden dabei durch Protonierung durch die polymergebundene Säure an das Säulenmaterial gebunden. Durch Elution mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel werden dann umgehend alle organischen (neutralen) Verunreinigungen entfernt. Die nachfolgende Elution mit einem basischen Solvens liefert dann eine zweite flüssige Phase, die die Amine enthält, die nachfolgend weiter analysiert werden. Bei dieser „Vorreinigung“ werden die Amine von der festen Phase der Säule aus dem ersten Laufmittel als Salz „extrahiert“ und dann durch das zweite Laufmittel wieder von der Säule heruntergewaschen.

Gegenwärtig sind die Möglichkeiten einer präparativen Reinigung durch Festphasenextraktion aber noch weitgehend unerschlossen. In der Durchführung ähneln Festphasenextraktionen den Filtrationen, und sie sind wahrscheinlich einfacher parallel nebeneinander durchführbar als Flüssig-



Schema 5. Darstellung einer Festphasenextraktion.

flüssig-Extraktionen. Aber es gibt mehr Vorteile als nur die Durchführung. So können Festphasenextraktionen im Prinzip bessere Trennungen ergeben als Flüssig-flüssig-Extraktionen. Wenn die Trennleistung der Festphasenextraktion mehr und mehr nachläßt, so wird an einem bestimmten Punkt aus der „Extraktion“ eine „Chromatographie“. Dieser Übergang entspricht dem Übergang von einer Trennung zweier Flüssigkeiten durch „Verdampfung“ zu einer durch „Destillation“ bei Annäherung der Siedepunkte der beiden Flüssigkeiten. Das Ziel einer Festphasenextraktion ist es häufig, durch eine Phasemarkierung das Extraktionsverhalten gezielt zu beeinflussen. Die Verteilung von Verbindungen auf der Säule und das Herauswaschen von der Säule wird nicht durch die Struktur der Verbindung an sich bestimmt, sondern dadurch, ob sie eine Phasemarkierung trägt oder nicht. Übertragen in die Terminologie der Chromatographie heißt das, daß alle Verbindungen idealerweise einen Retentionsfaktor (R_f -Wert) von 1 oder 0 (Phasemarkierung vorhanden oder nicht) aufweisen. Neben anderen Anwendungen könnte die Festphasenextraktion auch in der kombinatorischen Synthese von Aggregat-Mischungen löslicher Moleküle^[12] von Nutzen sein, die gegenwärtig im allgemeinen ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.^[13]

Die Beschreibung der oben erwähnten Phasenzustände und Techniken ist damit allerdings nicht abgeschlossen. Die derzeitigen Herausforderungen auf diesem Gebiet schließen die Entwicklung neuer Wege zur Nutzung bekannter Trenntechniken sowie die Nutzbarmachung anderer Trennmethoden für strategische Trennzwecke ein. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Kombination aus Dendrimerchemie und Ausschlußchromatographie (size exclusion chromatography), die im folgenden im Vordergrund stehen wird.

2.3. Eigenschaften der Phasentrenntechniken

Die herausragende Popularität der Festphasensynthese hat eifrige Diskussionen über die Vorzüge der Festphasenmethoden im Vergleich zu traditionellen Methoden hervorgerufen,

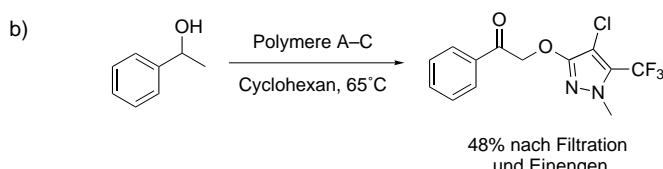
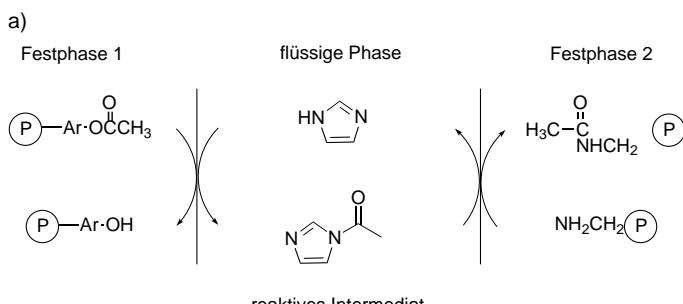
und es gibt tatsächlich erhebliche Vorteile. Aber es hat bisher nur wenig aufschlußreiche Diskussionen darüber gegeben, welche dieser Vorzüge mit Fest-flüssig-Trennungen und welche mit Fest-fest-Trennungen in Zusammenhang stehen. Dennoch ist dieser Unterschied entscheidend, denn die Eigenschaften der Fest-flüssig-Trennungen werden prinzipiell von allen Phasentrenntechniken geteilt, während die der Fest-fest-Trennung einzigartig sind.

Das grundlegende Merkmal aller oben aufgeführter Methoden ist eine einfache Trenntechnik, sei es Verdampfung, Extraktion oder Filtration. Auf diese Weise können Reaktionskomponenten jeder Art ohne Konsequenzen im Überschuß eingesetzt werden, sobald die Reaktion die Bedingungen der Phasenisolierung erfüllt. Diese vielzitierte Eigenschaft der Festphasensynthese ist keineswegs einzigartig: Alle Methoden in denen das Substrat und das Produkt im gleichen Phasenzustand vorliegen, können am Ende der Reaktion reine Produkte liefern, vorausgesetzt, die Reaktion verläuft mit quantitativer Ausbeute bezüglich des Substrates und keine der anderen Reaktionskomponenten oder der daraus entstandenen Nebenprodukte haben den gleichen Phasenzustand wie das Produkt.

Es gibt aber wesentliche, mit der Festphasensynthese in Verbindung stehende Merkmale, die andere Methoden nicht aufweisen und die direkt der Fest-fest-Trennung zuzuschreiben sind. In Form kleiner Partikel vorliegende Materialien jeder Art können untereinander durch eine Vielzahl von Methoden getrennt werden. So ist der möglicherweise bekannteste Trennprozeß aller Zeiten eine Fest-fest-Trennung: Pasteur zerlegte Weinsäure durch Sortieren der enantiomeren Kristalle mit einer Pinzette unter dem Mikroskop. Die nun populäre Technik der „Split-Synthese“ basiert ebenfalls auf einer Fest-fest-Trennung.^[2, 3, 14] Jede Kugel in einer Synthese trägt eine einzige Verbindung und kann physikalisch von jeder anderen abgetrennt werden. Obwohl die Split-Synthese die Fest-fest-Trennungscharakteristiken der Auf trennung von Weinsäure teilt, so erfordert sie doch das Polymer, das als „internes Reaktionsgefäß“ eine Gruppe von angebundenen Substraten zusammenhält.

Die Split-Synthese-Techniken^[14] basieren somit auf drei unabhängigen Eigenschaften: 1) Die Fest-flüssig- (und Fest-gas-) Trennungen ermöglichen den Einsatz von Reagentien im Überschuß und die einfache Abtrennung der Produkte von anderen Reaktionskomponenten, 2) die Fest-fest-Trennung ermöglicht die Abtrennung von einem Produkt (Kugel) von einem anderen, 3) die chemische Anbindung von zahlreichen Molekülen des Substrates an das Polymer ermöglicht eine zur Detektion und Analyse ausreichende Produktbelegung jeder Kugel. Diese dritte Eigenschaft ist absolut notwendig, erfordert aber keine Phasentrennung.

Fest-fest-Trennungen und chemische Anbindung liefern auch einige einzigartige Charakteristika, die unter dem Begriff „räumliche Isolation“ (site isolation) zusammengefaßt werden können. So wird in Rebeks bekanntem Dreiphasen-test (Schema 6a)^[15] ein reaktives Intermediat wie Acetylimidazol von einem Polymer in die Lösung freigesetzt und von einem anderen Polymer eingefangen. Auf ähnliche Art und Weise können ansonsten unverträgliche Reagentien gemischt werden. Beispielsweise können polymere Reagentien neben-



Schema 6. a) Ein Beispiel für den „Dreiphasentest“: Fehlt Imidazol, findet keine Reaktion statt. b) Simultane Mehrstufensynthese mit polymeren Reagentien; Polymer A: Poly(4-vinylpyridiniumdichromat), oxidiert (sekundäre) Alkohole zu Ketonen; Polymer B: Perbromid auf Amberlyst A-26, bromiert Ketone; Polymer C: Amberlite IRA-900 ((4-Chlor-1-methyl-5-trifluormethyl)-1*H*-pyrazol-3-ol), substituiert Brom.

einander vorliegen und gleichzeitig auf Substrate in Lösung einwirken, ohne miteinander zu reagieren (Schema 6b).^[16] Dies ist ebenfalls ein Ergebnis der Fest-fest-Trennung. Angebundene Substrate, besonders solche an recht starren, festen Polymeren, werden nicht nur von den Substraten an anderen Kugeln abgetrennt, sondern auch in gewissem Maße von Substraten an derselben Kugel. Fest-fest-Trennungen unterbinden die Reaktion zwischen funktionellen Gruppen an unterschiedlichen Teilchen, und die effektive Molarität^[17] verhindert, daß funktionelle Gruppen am gleichen Partikel miteinander reagieren.

2.4. Die „Strategie“ zur Planung von Trennungsstrategien

Um das Produkt in einer einzigen Phase zu isolieren, muß man der Trennung über ihren gegenwärtigen „technischen“ Status hinaus, eine strategische Bedeutung geben. In anderen Worten, die Synthesechemie gibt die Trennung vor, und die Planung eines jeden Schrittes einer Synthesesequenz beinhaltet auch eine speziell ausgearbeitete Strategie für die Reinigung. Auf dem Gebiet der „parallelen Synthese“ sollte die Reinigungsstrategie in gleicher Weise auf alle Mitglieder der Bibliothek anwendbar sein. Die strategische Planung von Trennungen ist eine Übung darin, alle Trenntechniken mit natürlichen und durch Markierung eingeführten Eigenschaften aller erwarteten Komponenten einer Reaktionsmischung aufeinander abzustimmen. Zusätzliche Aspekte der Planung betreffen die Entscheidung, wie und wann die Phasenmarkierungen eingeführt und wieder entfernt werden (Phasenwechsel) und welche anderen Rollen diesen Phasenmarkierungen zugeschrieben werden (als Schutzgruppen oder zur Steuerung von Stereo-, Regio- oder Chemospezifitäten).

Die ersten Trennungen basierten auf dem Ausnutzen des natürlichen Verhaltens der Moleküle bei einfachen Phasen-

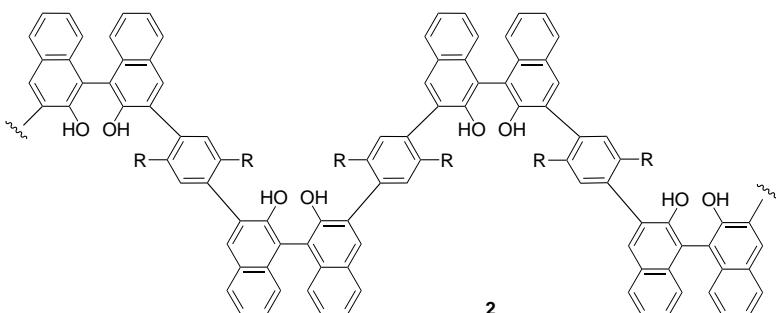
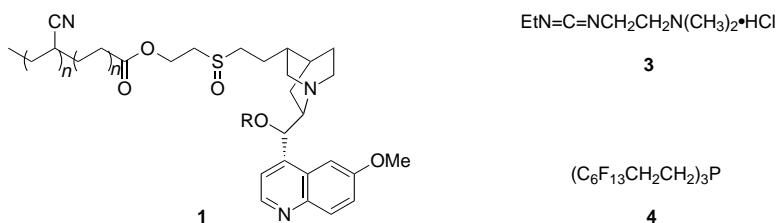
trenntechniken, und dieser bewährte Ansatz kann weiterhin in vielen Reaktionsklassen angewendet werden, in denen nichtflüchtige, organische Substrate zusammen mit flüchtigen oder wasserlöslichen Reaktionskomponenten auftreten. Die Trennungen in solchen Reaktionen sind bereits trivial zu nennen, aber derartige Reaktionen sind weitgehend unüblich. Die Entwicklung von Phasenmarkierungsmethoden läßt nun das Ziel, einfache Trenntechniken in der Aufarbeitungsphase anwenden zu können, für eine Vielzahl weiterer Reaktionsarten zur Realität werden.

2.5. Methoden zur Phasenmarkierung

Die natürliche Phase einer beliebigen Reaktionskomponente kann durch das Befestigen an eine Phasenmarkierung überkompensiert oder durch chemische Prozesse wie Polymerisation verändert werden. Im folgenden führen wir eine lockere Klassifizierung von Phasenmarkierungen auf, die weitgehend der Festphasensynthese entstammt. Das Grundkonzept kann auf jede Art von Phasentrenntechnik übertragen werden.

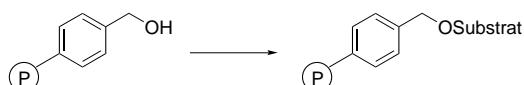
Permanente Markierung: Reaktionskomponenten wie Reagenzien, Katalysatoren und Additive, die nicht in das organische Endprodukt einer Reaktionssequenz übergehen, können auf beständige Art in feste, fluorige sowie säure- oder basislösliche überführt werden. Die so veränderten Reagenzien werden in jedem Gebiet der Synthese angewendet, denn sie vereinfachen sowohl die Reinigung des Reaktionsproduktes als auch die Rückgewinnung der markierten Komponente für den mehrfachen Einsatz. Es existieren mehrere sehr beliebte Verfahren, um dieses zu erreichen.^[5] So kann ein organisches Reagens in ein festes Reagens überführt werden, indem man es entweder an einen polymeren Träger anbindet,^[18] wie am Beispiel des Katalysators für die asymmetrische Dihydroxylierung, **1** (Schema 7), dargestellt,^[19] oder durch Bildung eines Polymers aus dem Reagens selbst, wie durch das polymere Binaphthol(BINOL)-Derivat **2** verdeutlicht.^[20] In ähnlicher Weise gibt es bereits für viele Standard-Reagenzien wasserlösliche (Säure- oder Base-lösliche) Varianten. So kann das wasserlösliche Carbodiimid **3** (*N*'-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid, EDCI) häufig statt eines organischen Carbodiimids in Dehydratisierungen^[21] und das Phosphan **4** als fluorhaltige Version eines Trialkylphosphans eingesetzt werden.^[8]

Vorübergehende Markierung: Wenn dagegen Substrate oder Produkte markiert werden, so muß die Markierung notwendigerweise vorübergehend sein, denn die Edukte und die Endprodukte sind organisch. Vorübergehende Markierungen können dabei auf eine Vielzahl verschiedener Wege eingeführt werden, von denen zwei in Schema 8 dargestellt sind. Im einfachsten Fall werden die Markierungen an derselben Stelle angeknüpft und wieder abgelöst. Diese Strategie ähnelt vielfach sehr dem Standardgebrauch von Schutzgruppen, wie z.B. in der Festphasensynthese. Die Anbindung an und die Ablösung von derselben Stelle ist besonders hinsichtlich des Recyclings der Phasenmarkierung von Vorteil.

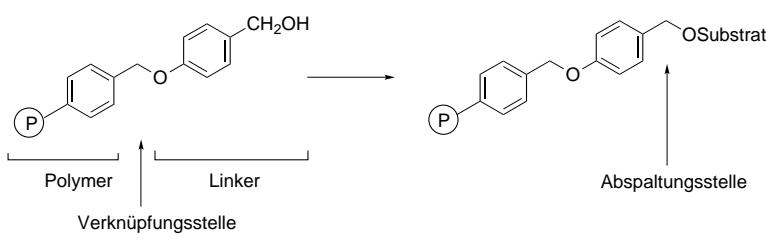


Schema 7. Representative Beispiele für „permanent markierte“ Reagenzien und Katalysatoren: ein an ein polymeres Gerüst gebundener (**1**) und ein integraler polymerer Katalysator (**2**) sowie ein wasserlösliches (**3**) und ein fluorhaltiges Reagens (**4**).

Einpunktverknüpfung: Hydroxymethylpolystyrol



Zweipunktverknüpfung: Wang-Harz



allgemeiner Linker

FG¹ ~~~ FG²

FG¹: Funktionsgruppe zur Anknüpfung an Phasenmarkierung
FG²: Funktionsgruppe zur Anknüpfung an das Substrat, einen Reaktanten etc.

Schema 8. Beispiele für zeitweise Markierung in der Festphasensynthese.

Bei einigen Anwendungen ist es allerdings günstig, die Stellen, an denen die Markierung angebracht und wieder entfernt wird, räumlich zu trennen. Gruppen, die zu einer solchen räumlichen Trennung führen, werden häufig „Linker“ genannt. In der Polymerchemie sind Linker von besonderem Wert, da mit ihnen eine große Zahl von Gruppen mit verschiedenen Eigenschaften aus einigen wenigen Grundpolymeren erhalten werden kann. Der Linker ist oft permanent über eine feste Bindung mit dem Polymer verankert, und eine weitere Bindung, die sich unter bestimmten, definierten Bedingungen wieder spalten lässt, wird dann zum Substrat geknüpft. Beide Schritte können ebenso auch in der umge-

kehrten Reihenfolge vorgenommen werden. In der Festphasensynthese können Linker aber auch andere Aufgaben übernehmen: Sie können z. B. helfen, angebundene Substrate für Reagenzien in Lösung besser zugänglich zu machen. Im weitesten Sinne sind Linker nichts anderes als difunktionelle Moleküle, die ein Substrat und eine Phasenmarkierung dadurch verbrücken, daß sie sich an jede dieser beiden Verbindungen über eine funktionelle Gruppe anlagern. Wie nachfolgend noch näher diskutiert, sind Linker zunehmend auch über die Festphasensynthese hinaus von Bedeutung.

2.6. Erzielung unterschiedlichen Phasenverhaltens bei der Reaktion und der Reinigung

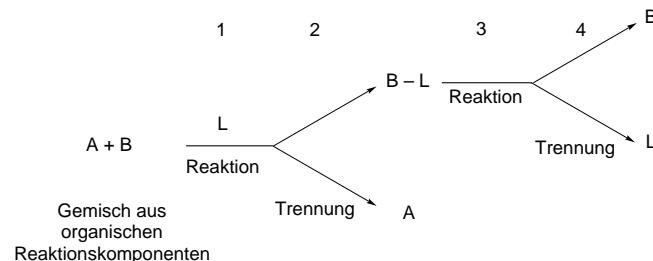
Es ist häufig wünschenswert, daß die Reaktionskomponenten unterschiedliches Phasenverhalten bei der Reaktion und der Reinigung aufweisen. Zwar werden Zweiphasenbedingungen gezielt und mit Vorteil bei einigen Arten von Reaktionen angewendet, doch sind Reaktionen, die (idealerweise) in einer homogenen, flüssigen Phase ablaufen, gebräuchlicher. Dagegen sind für jede Art von Trennung zumindest zwei Phasen erforderlich. In der Festphasensynthese mit unlöslichen Polymeren ist es nicht möglich, eine homogene, flüssige Phase zu erhalten. Dieses Problem wird durch das Design von Polymeren, die ein Verhalten in Lösung besser nachahmen, und die Entwicklung von Reaktionsbedingungen, die für Fest-flüssig-Reaktionen optimiert sind, überwunden.

In den meisten anderen Anwendungen, bei denen keine unlöslichen Polymere verwendet werden, ist es häufig möglich, homogene Reaktionsbedingungen herzustellen und eine Phasentrennung erst bei der Reinigung herbeizuführen. Da das Phasenverhalten sowohl von der Verbindung als auch von der Trennmethode abhängt, kann die Phasentrennung sowohl durch einen Wechsel der Phasentrennmethode als auch durch eine Modifizierung der Verbindung erreicht werden. Im vielleicht einfachsten Beispiel überführt die Reaktion selbst das lösliche Substrat in ein unlösliches Produkt und eine Fest-flüssig-Trennung tritt ein. Das Auskristallisieren des Produktes ist in der industriellen Chemie sehr von Nutzen und dementsprechend äußerst erwünscht, tritt aber selten ein. Die Abscheidung spezifischer Verbindungen wird dabei im allgemeinen auch durch einen Wechsel des Lösungsmittels oder durch eine Temperaturänderung herbeigeführt.

Die Anwendung löslicher Polymere bildet einen wesentlich allgemeineren Ansatz zur Lösung des Problems der Trennung durch Kristallisation oder Filtration. Einige Polymere sind unter bestimmten Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel,

Temperatur) löslich und können durch Wechsel des Lösungsmittels oder anderer Bedingungen auskristallisiert werden.^[22g, 23] Wenn diese Polymere als Phasenmarkierungen verwendet werden, kann die Kristallisation durch die Phasenmarkierung und nicht durch das markierte Substrat oder Reagens gesteuert werden. Bei Einsatz fluorhaltiger Verbindungen kann entweder durch abwechselndes Erhitzen und Abkühlen oder aber durch Anwendung verschiedener Solventien das Auftreten von einer Phase im Reaktions- und von zwei Phasen im Reinigungsabschnitt erreicht werden.^[8] In der Tat werden Techniken, die auf löslichen Polymeren und fluorhaltigen Verbindungen beruhen, häufig unter dem Begriff „Flüssigphasensynthese“ zusammengefaßt, wenn verschiedene Methoden klassifiziert werden. Da allerdings lösliche Polymere, fluorhaltige Markierungen (fluorous tags) und ähnliches für Trennungen eingesetzt werden und nicht für die Synthese, bevorzugen wir es, diese Techniken nach ihrem Phasenverhalten in den Trennverfahren gesondert einzurichten.

Es ist möglich, den Phasenzustand einzelner oder mehrerer Reaktionskomponenten gezielt so zu verändern, daß diese dann von einer Komponente oder einer Gruppe von Komponenten abgetrennt werden können, während vorher eine Trennung unmöglich war. Wir werden diese Technik im weiteren „Phasenwechsel“ (phase switching) nennen (Schema 9). Wie bereits erläutert, kann ein Phasenwechsel so einfach sein wie eine Säure-Base-Extraktion, bei der das eigentliche „Ereignis“ des Phasenwechsels die chemische Protonierung oder Deprotonierung einer Base bzw. einer Säure ist.



Schema 9. Die einzelnen Schritte beim Phasenwechsel (phase switching).
1) Selektive Markierung einer Komponente B mit einem Label L (Protonierung, Deprotonierung, Anbindung an ein Polymer, Verknüpfung mit fluorhaltigen Gruppen usw.); 2) Phasentrennung aufgrund der An- oder Abwesenheit des Labels; 3) und 4) Entfernung von L und erneute Trennung (nur wenn B isoliert werden soll).

Diese klassischen Techniken werden durch neuartige Methoden ergänzt, die auf der chemoselektiven Reaktion von Reaktionskomponenten basieren und zur Einführung oder zur Entfernung von Phasenmarkierungen wie polymeren oder fluorhaltigen Gruppen dienen. Das Anbringen/Entfernen kann dabei vor der Reaktion, als direktes Ergebnis der Reaktion oder aber nach der Reaktion stattfinden. Und jede Reaktionskomponente kann einem Phasenwechsel unterzogen werden, um eine Trennung herbeizuführen. Die wahrscheinlich wirksamsten Phasenwechsel betreffen aber die Reaktionsprodukte; wenn das Produkt selektiv in eine eigene Phase überführt werden kann, so kann es unabhängig von der Ausbeute der Reaktion in reiner Form isoliert werden.

3. Trennungsstrategien – die Praxis

3.1. Klassifizierung der Reinigungsschemata

Die im folgenden aufgeführten Reinigungsstrategien werden danach eingeteilt, ob sie einen Phasenwechsel beinhalten, und werden weiterhin nach der natürlichen Phase (im Trennungsschritt) des Substrates und/oder des Produktes in „organische Synthese“, „Festphasensynthese“, „fluorige Synthese“ usw. unterschieden. Diese Klassifizierung basiert auf der Vorstellung, daß es zwei grundlegend verschiedene Strategien gibt, um die Phasentrennung einer homogenen Reaktionsmischung herbeizuführen: 1) Die Reaktionsbedingungen in bezug auf das Lösungsmittel, die Temperatur usw. können geändert werden, und 2) eine oder mehrere Bestandteile der Reaktionsmischung können chemisch modifiziert werden, um das Phasenverhalten der Mischung bezüglich eines vorgegebenen Phasentrennprozesses zu ändern. Im Klassifizierungsschema werden Säure-Base-Extraktionen und verwandte Techniken als Phasenwechsel eingestuft, und die Protonierung oder Deprotonierung wird dabei zum entscheidenden Ereignis des Phasenwechsels.

3.2. Grundlegende Methoden ohne Phasenwechsel

In den meisten Anwendungen wird die natürliche Phase der Substrate und Produkte einer Mehrstufensynthese entweder überhaupt nicht verändert, oder aber die Änderung findet nur am Anfang und am Ende der Sequenz statt. Daraus resultiert dann eine (gegenwärtig) recht geringe Zahl von elementaren Wegen, organische Synthesen durchzuführen. Die Wahl einer grundlegenden Methode für eine Synthese ist eine Entscheidung auf der höchsten Ebene der strategischen Planung. Tatsächlich wurde diese „Wahl“ bis zum Aufkommen der Feststoffsynthese im wesentlichen aus Mangel an Alternativen getroffen, wobei sich dieser Mangel daraus ergab, daß man keine Wahl zu haben glaubte! Aus Mangel an besseren Namen werden die Standardmethoden, die auf „nichtmarkierten“ Substraten und Produkten basieren, unter dem Sammelbegriff „organische Synthese“ zusammengefaßt, wobei sich der Begriff „organisch“ wiederum auf niedermolekulare organische Verbindungen bezieht, die im allgemeinen in die organische flüssige Phase übergehen. Andere Methoden werden im Einklang mit den Eigenschaften der Markierungen klassifiziert, die zu Beginn an die Substrate angebunden werden. Die Merkmale jeder Methode bezüglich der Reaktion, der Reinigung sowie der Identifizierung und Analyse werden kurz bewertet.

3.2.1. Organische Synthese

Die ursprüngliche und immer noch bei weitem gebräuchlichste Strategie ist es, direkt die organischen Verbindungen selbst einzusetzen. Im Verlauf einer Reaktionssequenz werden intermediäre Produkte für alle möglichen Zwecke chemisch modifiziert, um z.B. spätere bindungsbildende Reaktionen vorzubereiten, reaktive funktionelle Gruppen zu

schützen und die Stereo- und Regioselektivität zu kontrollieren. Aber sie werden nicht derart modifiziert, daß sich ihr Phasenverhalten ändert.

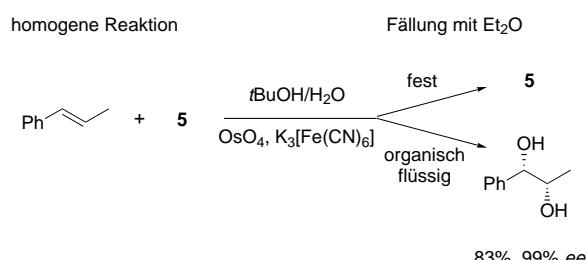
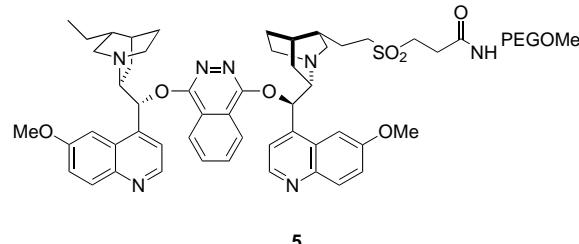
Gestützt auf Jahrzehnte intensiver Forschung und kontinuierlicher Verbesserungen^[1] ist die organische Synthese äußerst stark hinsichtlich der chemischen Reaktion. Sie ist ebenso sehr stark bezüglich der Identifizierung und Analyse, denn es gibt eine Vielzahl hochentwickelter spektroskopischer und chromatographischer Methoden, die speziell auf niedermolekulare organische Verbindungen zugeschnitten sind. Aber die traditionelle organische Synthese weist Schwächen in bezug auf die Reinigung auf – es ist eher die Ausnahme als die Regel, daß eine einzelne nichtflüchtige, organische Verbindung am Ende der Reaktion vorliegt. Die Abtrennung einer nichtflüchtigen, organischen Substanz von einer anderen erfordert aber oft chromatographische Methoden, denn die meisten organischen Moleküle gehen bei allen einfachen Phasentrenntechniken in die organische flüssige Phase über.

Während frühe Methoden der kombinatorischen Synthese nahezu ausschließlich auf Festphasentechniken basierten, treten nun wieder Flüssigphasenmethoden mit gewöhnlichen organischen Verbindungen als Substraten und Produkten stärker in den Vordergrund. Bei diesen Methoden wird in der Phasenplanung vorgegeben, daß sich sämtliche weitere Additive, die bei der Reaktion einer niedermolekularen organischen Verbindung zugegeben werden, in einer anderen Phase als der organischen flüssigen Phase anreichern.^[11]

Die Gasphasen- oder wäßrigen Methoden (mit flüchtigen bzw. anorganischen oder wasserlöslichen Additiven) sind bei Praktikern hochgeschätzt, werden hier aber nicht weiter behandelt. Ebenso werden polymergebundene Reagentien seit mehr als zwei Jahrzehnten eingesetzt^[22] und gewinnen immer weiter an Popularität. Neben dem Vorzug, eine leichte Reinigung durch Filtration zu ermöglichen, können sie auch gleichzeitig angewendet werden (Schema 6b). Darüber hinaus muß das Reagens nicht zwangsläufig polymergebunden sein; jeder unlösliche Feststoff ist geeignet: Heterogene Metallkatalysatoren, Tonkatalysatoren und Zeolithe sind Beispiele für andere unlösliche Feststoffe, die zunächst Reaktionen beschleunigen und nachfolgend von den Produkten durch Filtration abgetrennt werden können.^[5b]

Reagentien, die an „lösliche Polymere“ gebunden sind, sind besonders nützlich, denn sie können durch die chemische Reaktion löslich gemacht werden und dann bei der Reinigung durch einen Wechsel des Lösungsmittels oder der Temperatur zur Kristallisation gebracht werden.^[22g] Die gegenwärtig gebräuchlichsten und nützlichsten Reagentien dieser Klasse sind an Polyethylenglycolether (PEG) gebundene.^[23] PEG-Polymere entstehen durch Polymerisation von Ethylenoxid und sind mit verschiedenen Molekulargewichten erhältlich, wodurch sie sich in ihren Phasencharakteristika unterscheiden. PEG mit einer relativen Molekülmasse (M_r) von 2000 bis 20000 ist in vielen organischen Lösungsmitteln löslich und kann durch Zugabe von Diethylether gefällt werden. Eine Vielzahl von Reagentien und Katalysatoren sind bereits angebunden an PEG^[23] erhältlich; ein typisches Beispiel ist in Schema 10 gezeigt. Der PEG-gebundene Katalysator für die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) liefert heraus-

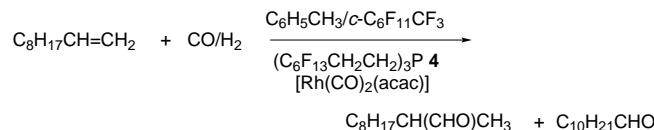
ragende Ergebnisse in repräsentativen Sharpless-AD-Reaktionen und kann ohne weiteres durch Fällung von den Produkten abgetrennt und für die Wiederverwendung zurückgewonnen werden.^[24] Dendrimere Reagentien bieten bisweilen ebenfalls interessante Möglichkeiten.^[25]



Schema 10. Ein Sharpless-AD-Katalysator, der an ein lösliches PEG-Polymer gebunden ist.

Verglichen mit anderen Gebieten steckt die Anwendung von fluorhaltigen Reagentien zur Vereinfachung der Trennung in traditionellen organischen Synthesen noch in den Kinderschuhen. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Methoden noch weiterentwickeln werden, um die bereits etablierten Alternativen zu ergänzen. Sie weisen allerdings einen erheblichen Vorteil im Vergleich zu den Methoden auf, die auf Polymeranbindung oder Säure-Base Chemie basieren: Die in der fluorhaltigen Markierung vorhandene Funktionalität ist hochgradig inert und sollte deshalb unter einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen stabil sein.

Horváth und Rábai haben die „fluorige Zweiphasenkatalyse“ mit der Herstellung des fluorhaltigen Phosphans **4** und dessen Anwendung in einer Hydroformylierungsreaktion (Schema 11) eingeführt.^[8] Die Reaktion wird in einem Zwei-



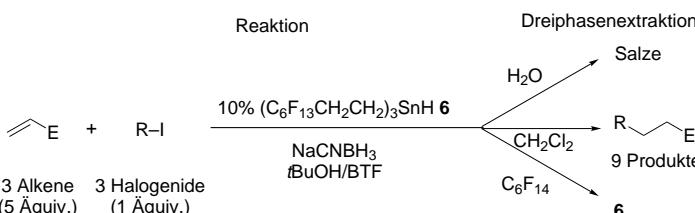
Schema 11. Fluorige Zweiphasenkatalyse. acac = Acetylacetonat.

phasensystem aus Toluol und Perfluormethylcyclohexan durchgeführt, und nach vollständiger Umsetzung werden die beiden Phasen getrennt. Die Hydroformylierungsprodukte werden durch Verdampfen der Toluolphase erhalten. Es besteht keine Notwendigkeit, das Perfluormethylcyclohexan abzudampfen, der fluorhaltige Katalysator bleibt in dieser Phase und kann so in einer nachfolgenden Reaktion erneut

eingesetzt werden. Einige weitere Katalysatoren für fluorige Zweiphasenreaktionen sind ebenfalls eingeführt worden, und die zugrundeliegende Taktik scheint ein außerordentlich hohes Potential aufzuweisen.^[8b, 26]

Der Einsatz von nicht mischbaren Phasen bei der chemischen Reaktion ist im Falle der traditionelleren Synthesen einschließlich kombinatorischer Anwendungen häufig nicht erstrebenswert. Homogene Reaktionsphasen können durch den Einsatz organischer Lösungsmittel (wie Diethylether) mit hoher Lösungsfähigkeit für fluorhaltige Verbindungen oder durch eine Kombination aus miteinander mischbaren organischen und fluorierten Lösungsmitteln erzielt werden. Tatsächlich werden einige Kombinationen von Lösungsmitteln, die bei Raumtemperatur nicht ineinander löslich sind, beim Erwärmen löslich, was sich als sehr nützlich für Reaktionen mit fluorhaltigen Katalysatoren erwiesen hat.^[8b, 26d,f] Einer der besten Wege, organische und fluorierte Lösungsmittel ineinander zu lösen, ist jedoch der Gebrauch von „Hybrid-Lösungsmitteln“ (hybrid solvents). Hierbei handelt es sich um einfache organische Lösungsmittel, die einige wenige Fluoratome enthalten, wie Benzotrifluorid (α,α,α -Trifluortoluol, $C_6H_5CF_3$), 4-Chlor- und 3,4-Dichlorbenzotrifluorid sowie Trifluorethanol.

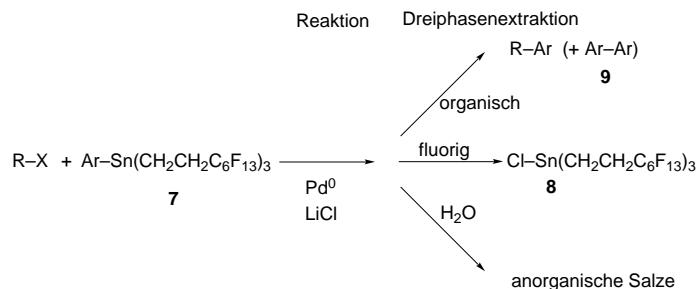
Das Schema 12 zeigt die Synthese einer kleinen Bibliothek aus Produkten einer radikalischen Additon, die in parallelen Giese-Reaktionen unter Anwendung des fluorhaltigen Zinnhydrids **6** hergestellt wurden.^[27] Dieses Zinnhydrid wird in katalytischen Mengen mit Natriumcyanoborhydrid als Co-Reduktionsmittel eingesetzt. Ähnliche Reaktionen gelingen



Schema 12. Fluorhaltige Reagentien/Katalysatoren: katalytische Reaktionen des fluorhaltigen Zinnhydrids **6**.

in organischen Lösungsmitteln wie Benzol (da das Zinnhydrid darin unlöslich ist) oder in fluorierten Lösungsmitteln wie Perfluorhexan (da die organischen Reaktanten darin unlöslich sind) nicht, verlaufen aber problemlos in Benzotrifluorid. Im Falle der katalytischen Umsetzungen wird *tert*-Butanol als Co-Solvans zugesetzt, das die Auflösung von Natriumcyanoborhydrid fördert. Nach der Umsetzung wird das Reaktionsgemisch eingeengt (wodurch überschüssiges Alken entfernt wird) und in einer Dreiphasenextraktion zwischen Wasser, einem organischen Solvens und einem fluorierten Lösungsmittel getrennt. Die wässrige Phase, die die anorganischen Salze enthält, wird verworfen, während das Einengen der organischen und der fluorigen Phase die entsprechenden Produkte liefert. Neun organische Produkte werden so in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneten Reinheiten aus der organischen Phase erhalten. Das fluorhaltige Produkt ist in allen Fällen das eingesetzte Zinnhydrid, so daß die fluorigen Phasen vereinigt und eingeengt werden können, um das Zinnhydrid zur erneuten Verwendung zurückzugewinnen.

In der oben aufgeföhrten, kleinen Bibliothek agiert das Zinnhydrid **6** als Katalysator und Natriumcyanoborhydrid als Reagens, die zusammen einen gleichbleibenden Bestandteil (ein Wasserstoffatom) zu jedem Produkt beisteuern. Die in Schema 13 dargestellte fluorige Variante der Stille-Kupplung liefert ein Beispiel für die Synthese einer kleinen Verbindungsbibliothek unter Anwendung von mehreren fluorhaltigen Reaktanten **7**.^[28] Im Unterschied zu Reagentien steuern



Schema 13. Fluorhaltige Reaktanten: die Stille-Kupplung.

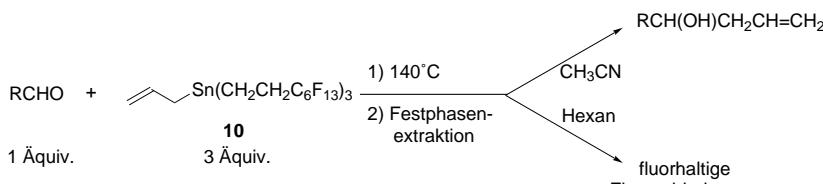
Reaktanten einen variablen Baustein zur Bibliothek bei.^[4] In diesem Fall wird bei der Stille-Kupplung der Arylring von der fluorhaltigen Markierung abgetrennt, so daß ein organisches Produkt entsteht. Die Reaktionen werden mit Standardkatalysatoren und -liganden in DMF oder DMF/THF durchgeführt. Die eingesetzten Zinnreagentien sind nicht vollständig löslich in warmem DMF, aber sie lösen sich zu einem gewissen Grad, und die Reaktionen scheinen nach mehreren Stunden homogen zu werden. Interessanterweise ist LiCl für eine schnelle und glatte Stille-Kupplung fluorhaltiger Zinnreagentien unerlässlich.

Die Reaktionsgemische werden auch hier durch eine Dreiphasenextraktion gereinigt, und das unausweichliche Nebenprodukt der Zinnreagentien, das fluorhaltige Organozinnchlorid **8**, wird in ausgezeichneter Ausbeute zurückgewonnen. In Reaktionen wie dieser kann der markierte Reaktant im Überschuß eingesetzt werden, sofern die Markierung einen effizienten Übergang des Zinnreagens in die fluorige Phase bewirkt. Wie Extraktionsexperimente ergaben, geht das eingesetzte Zinnreagens **7** zu einem erheblichen Anteil in fluorierte Lösungsmittel über. Allerdings bleibt laut der Analyse der Produktmischung kein Arylzinnreagens bei Reaktionsende übrig. Darüber hinaus wird mit 1.1 Äquivalenten Zinnreagens das Stille Kupplungs-Produkt in etwa der gleichen Ausbeute erhalten wie mit 3 Äquivalenten. Daraus folgt allgemein, daß in Reaktionen, in denen der fluorhaltige Reaktant vollständig umgesetzt wird, die Markierung lediglich eine ausreichende Größe und einen ausreichenden Fluorgehalt aufweisen muß, damit das aus dem Reagens hervorgehende und damit unvermeidliche Nebenprodukt in die fluorige Phase übergeht. Die Verteilung des Reagens zwischen den Phasen ist dagegen unerheblich.

Neben dem zwangsläufig anfallenden Organozinnchlorid entsteht durch die Homokupplung von **7** noch ein Reaktionsnebenprodukt, das Biaryl **9**. Dieses Produkt ist „organisch“ bezogen auf die fluorig-organische Flüssig-flüssig-Extraktion und kann von Kreuzkupplungsprodukten nicht durch eine

nichtchromatographische Methode abgetrennt werden. Dies ist ein generelles Problem, das nicht auf die fluorige Chemie beschränkt ist: Ein Nebenprodukt, das durch Ablösung der Markierung von einem Reagens, einem Reaktant oder einem Katalysator entsteht, ist üblicherweise organisch und durchläuft den Phasentrennprozeß zusammen mit dem erwünschten organischen Produkt. Im vorliegenden Fall wurde dieses Problem durch die Optimierung der Reaktionsbedingungen gelöst. So kann durch Zugabe von Kupfersalzen und/oder Durchführung der Reaktion unter Mikrowellenbedingungen die Bildung des Homokupplungsproduktes unterdrückt werden.^[29] Die Anwendung der Mikrowellentechnik weist den zusätzlichen Vorteil auf, daß die Reaktionszeit auf nur wenige Minuten verringert wird.

Allylierungen können unter Standardbedingungen mit dem Allylzinnreagens **10** durchgeführt werden, entweder unter thermischen Bedingungen ohne Lösungsmittel oder mit einem Standardkatalysator in Benzotrifluorid.^[30] Die im ersten Fall erhaltenen Reaktionsgemische (Schema 14) wurden sowohl durch Standard-Flüssig-flüssig-Extraktion als auch durch eine neuartige Technik, die fluorige Festphasenextraktion (fluorous solid phase extraction), gereinigt. Dabei



Schema 14. Reinigung durch fluorige Festphasenextraktion. Die Festphasenextraktion wird mit fluorhaltigem Umkehrphasen-Silicagel (Silicagel-OSiMe₂CH₂C₆F₁₃) durchgeführt.

wird „fluorhaltiges Umkehrphasen-Silicagel“^[31] eingesetzt, das durch das Standard-Silylierungsverfahren hergestellt wird, das auch bei der Fertigung von gewöhnlichem Umkehrphasen-Silicagel zur Anwendung kommt. Unser Silicagel wurde mit ClSi(CH₃)₂CH₂CH₂C₆F₁₃ silyliert. In der Festphasenextraktion wird das Reaktionsgemisch direkt auf die Säule mit fluorhaltigem Umkehrphasen-Silicagel aufgebracht, die dann mit Acetonitril eluiert wird. Organische Moleküle können dabei auf keine Weise mit dem Säulenmaterial wechselwirken und werden umgehend eluiert. Dagegen führen die nichtspezifischen Wechselwirkungen, die dafür sorgen, daß sich fluorhaltige Verbindungen ineinander lösen, auch dazu, daß die fluorhaltigen Zinnreagentien auf der Säule festgehalten werden. Diese Wechselwirkung wird jedoch durch Waschen mit einem fluorierten Lösungsmittel (oder aber auch einem sehr unpolaren, organischen Lösungsmittel wie Hexan) aufgehoben, und die Zinnfraktion wird dann eluiert.

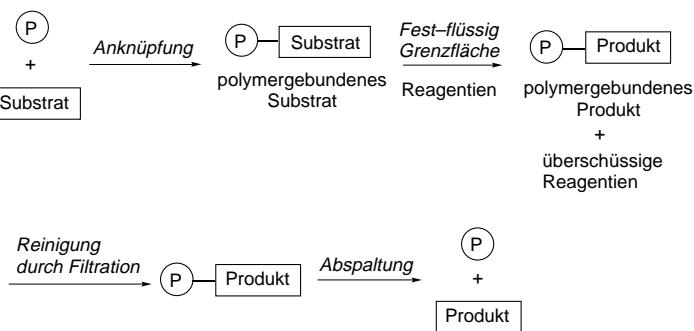
Derzeit arbeiten Hindsgaul und Mitarbeiter an einer ergänzenden Technik: der Umkehr-Festphasenextraktion (reversed solid phase extraction).^[32] Diese und verwandte Techniken der Festphasenextraktion gestatten technisch einfache und doch effiziente und generell anwendbare Trennungen in einer Vielzahl von Prozessen (siehe unten).

3.2.2. Festphasensynthese

Aus dem Blickwinkel der Phasenplanung war die Festphasensynthese die erste generelle strategische Alternative zur traditionellen organischen Synthese, und es ist bis heute die einzige mit Allgemeingültigkeit. Die Methoden der Festphasensynthese haben sich von ihren Anfängen in der Peptid- und Oligonucleotidsynthese explosionsartig entwickelt und werden heute bei Synthesen von Bibliotheken aus niedermolekularen Verbindungen^[2, 3] und seit kurzem auch in der Naturstoffsynthese eingesetzt.^[33] Der grundlegende Ansatz ist nun den meisten Chemikern ausreichend geläufig, so daß hier keine speziellen Beispiele aufgeführt werden; wir fassen lediglich die Strategie im Gesamtbild der Phasenplanung zusammen.

Darstellungen, wie die in Schema 15 gezeigte, werden häufig dazu verwendet, die Festphasensynthese auf ihre wesentlichen Elemente zurückzuführen. Eine niedermolekulare organische Verbindung wird zunächst über eine kovalente Bindung an ein Polymer oder eine andersartige feste Matrix gebunden. Dieser Vorgang ist eine Phasenmarkierung, und das Substrat und alle Produkte sind bis zu ihrer

Ablösung in jeder Fest-flüssig- (oder Fest-gasförmig-) Trennung als Feststoffe gebunden. Die meisten Anwendungen bedienen sich unlöslicher Polymere, und die Reaktionen finden dann an der Fest-flüssig-Grenzfläche statt, wobei andere Reaktionskomponenten in großen Überschüssen eingesetzt werden. Die Anwendung der Reagentien im Überschuß ist in der Festphasensynthese entscheidend, denn manche Reaktionen können anders nur wesentlich schwieriger zu vollständigem Umsatz getrieben werden. Die Reinigung von Reaktionsgemischen in der Festphasensynthese besticht durch ihre Schlichtheit und bedarf im allgemeinen nur einer Filtration, um die unlöslichen Produkte von den löslichen Reaktionskomponenten abzutrennen.



Schema 15. Festphasensynthese mit polymergebundenen Substraten.

Die Reinigung ist deshalb die herausragende Stärke der Festphasensynthese. Im Unterschied zur traditionellen Synthese niedermolekularer Verbindungen weist die Festphasensynthese allerdings wegen der Inhomogenität Probleme bei der chemischen Reaktion auf. Weitere Einschränkungen

kommen im Identifizierungs- und Analysestadium hinzu, denn polymergebundene Substrate sind Gemische aus großen Makromolekülen. Die Standard-Chromatographie-Methoden liefern hier keine Informationen. Und während spektroskopische Techniken wie IR und NMR mit großem Nutzen angewendet werden können, sind sie häufig nicht einfach durchzuführen und liefern im Falle polymergetragener Substrate bisweilen nicht so reichhaltige Informationen wie bei niedermolekularen organischen Verbindungen.

Wie die Synthese mit unlöslichen Polymeren so ist auch die Anbindung von Substraten an lösliche Polymere wie PEG ein Ableger der Polypeptidsynthese. Wie Gravert und Janda gezeigt haben, weist diese Methode eine Vielzahl von reizvollen Eigenschaften für die Synthese von Bibliotheken auf.^[23] Zusätzlich zur Eigenschaft, im Reaktionsabschnitt löslich zu sein, sind PEG-gebundene Substrate in der Regel einfacher zu identifizieren als andere polymergebundene Substrate. Diese Substrate sind dabei nur an das Ende oder die Enden des linearen Polymers gebunden, und da das Ende eines Polymers sehr dem eines anderen ähnelt, verhalten sich die Substratmoleküle häufig, als seien sie separate Einheiten. So geben viele PEG-markierte Substrate gut aufgelöste, leicht interpretierbare NMR-Spektren. Lediglich die kleine Region in der Nachbarschaft der PEG-Methylengruppe ist nicht aufgelöst. Allerdings lässt ähnlich der nachfolgend beschriebenen fluorigen Synthese auch die PEG-gestützte Synthese die Eigenschaften der Fest-fest-Trennungen vermissen und kann nicht für Split-Synthese-Techniken, bei denen auf jedem Trägerkugelchen nur eine Verbindung vorliegt („one bead – one compound“), verwendet werden.

Die Tatsache, daß sich die Festphasensynthese so schnell und umfassend als eine der vorherrschenden Techniken etabliert hat, spricht Bände über die Reinigung. In den frühen 90er Jahren haben es Organiker als leichter erachtet, die Reaktions-, Identifizierungs- und Analyseprobleme bei der Festphasensynthese zu lösen, als eine Lösung für die Reinigungsprobleme bei der Synthese niedermolekularer Verbindungen zu finden. Diese – bewußt oder unbewußt – von den Organikern kollektiv getroffene Entscheidung hat dazu geführt, daß sich die Festphasensynthese zu einer wertvollen Standardmethode entwickelt hat und sich mit erheblicher Geschwindigkeit ständig weiterentwickelt.

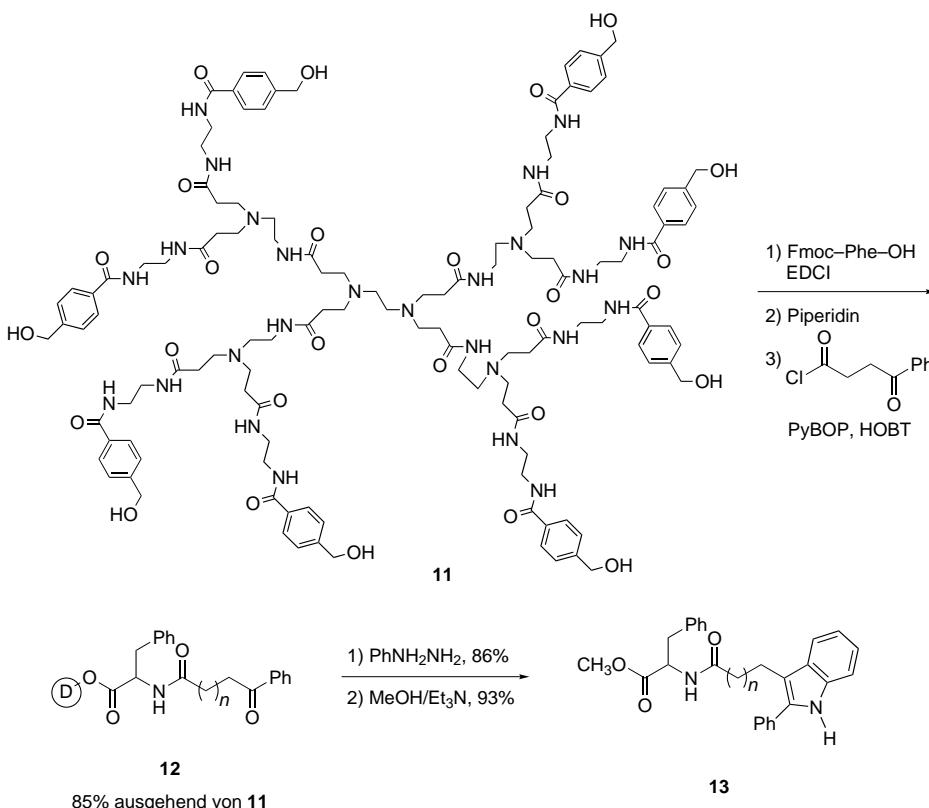
3.2.3. Dendrimergestützte Synthese

Die vor kurzem von Kim und Mitarbeitern bei Merck einge-

führte dendrimergestützte Synthese^[34] vereint die Markierung von Substraten durch Dendrimere mit der Ausschlußchromatographie (size exclusion chromatography) als Trennmethode. In der Ausschlußchromatographie wird ein geeigneter Träger mit einer zu reinigenden Mischung beladen und dann mit einem Solvens entwickelt. Kleinere Moleküle werden dabei vom Säulenmaterial besser festgehalten, während größere Moleküle schneller wandern. In der dendrimergestützten Synthese wird diese Technik in einer groben Form eingesetzt, um größere Moleküle von kleineren zu trennen, so daß die Reinigung eher einer Filtration als einer chromatographischen Trennung ähnelt.

Die Charakteristika dieser Methode werden in Schema 16 anhand der Fischer-Indolsynthese wiedergegeben; dabei findet nach jeder Stufe eine Reinigung durch Ausschlußchromatographie statt. Das eingesetzte Dendrimer **11** wurde durch Verknüpfung eines Poly(amidoamin)(PAMAM)-Starburst-Dendrimers^[35] der ersten Generation mit einem Hydroxymethylbenzoësäure-Linker hergestellt. Acylierungen mit 9-Fluorenyloxycarbonyl(Fmoc)-Phenylalanin und nachfolgend mit 4-Benzoylbuttersäure liefert das Substrat **12** für die Fischer-Indolsynthese. Die Reaktion dieses Substrates mit Phenylhydrazin und die anschließende Ablösung vom Linker führt zum Produkt **13** in exzellenter Ausbeute und Reinheit.

Die dendrimergestützte Synthese weist in jeder Stufe des Syntheseprozesses reizvolle Eigenschaften auf. Bei der chemischen Reaktion sollten Standardbedingungen für die Synthese niedermolekularer Verbindungen in Lösung häufig



Schema 16. Dendrimergestützte Synthese mit dem Starburst-Dendrimer **11**, das Linker für acht Substrate aufweist. PyBop = 1-Benzotriazolyloxytritypyrrolidinylphosphonium-hexafluorophosphat; HOBT = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol.

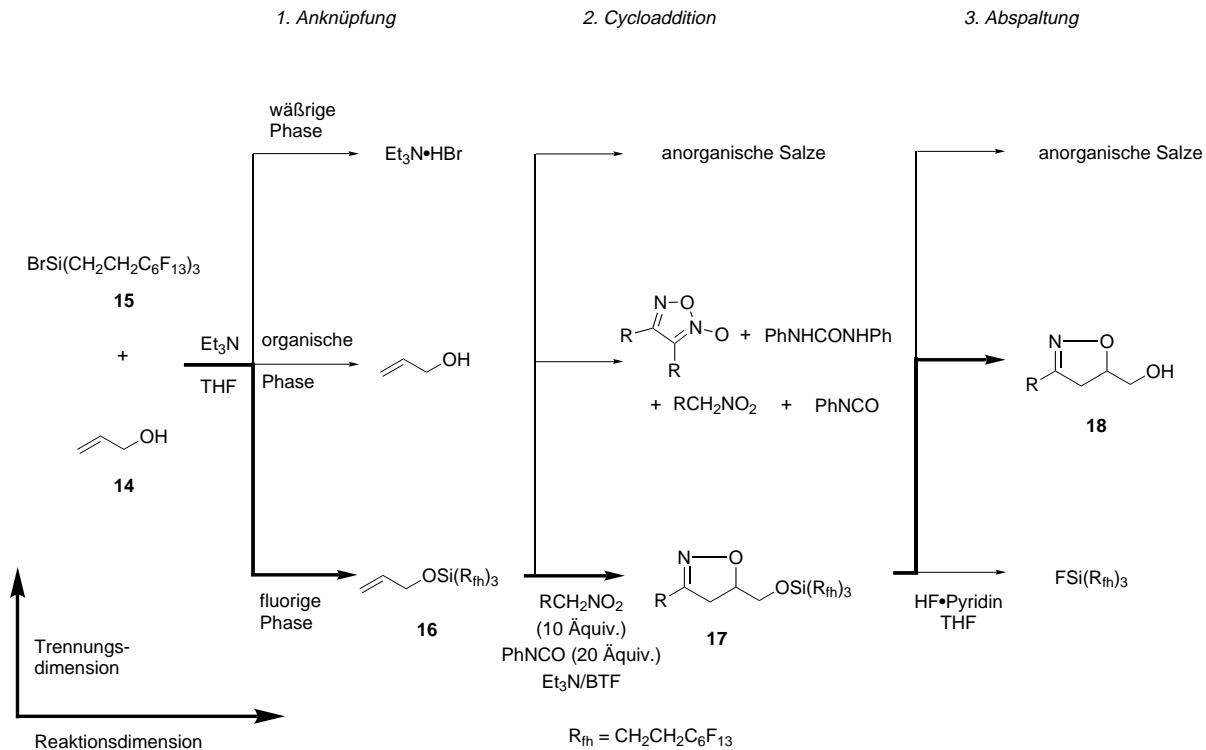
unverändert anwendbar sein, da es sich bei Dendrimeren generell um lösliche Moleküle handelt. Für die Reinigung gibt uns die Ausschlußchromatographie eine einfache Methode an die Hand, um dendritische von nichtdendritischen Molekülen zu unterscheiden. Hinsichtlich der Identifizierung und Analyse erweist sich die dendrimergestützte Synthese dadurch als attraktiv, daß die Produkte trotz recht hoher Molekulmassen immer noch separate, einheitliche Einheiten sind,^[36] die sich problemlos lösen. Obwohl viele Standardtechniken der Chromatographie nicht angewendet werden können, so sind die Dendrimerprodukte denselben spektroskopischen Methoden zugänglich, die für niedermolekulare Verbindungen genutzt werden. Selbst Massenspektren können durch Anwendung der Elektrospray-Methode erhalten werden. Und nicht zuletzt ist der „Belegungsgrad“ bei Dendrimeren im Vergleich zu typischen Belegungsgraden bei Polymeren sehr hoch.

Die Split-Synthese mit Dendrimeren liefert Mischungen aus Verbindungen, die mit einer Vielzahl von Methoden analysiert oder charakterisiert werden können. Kim und Mitarbeiter haben das anhand einer 3×3 -Split-mix-Synthese von 27 Indolen verdeutlicht, in der die Aminosäure, die Oxosäure und das Arylhydrazin die drei variablen Komponenten waren (Schema 16). Das Ergebnis waren drei Mischungen aus Indolen, die jeweils ein Hydrazinfragment enthielten, das jeweils mit den neun anderen möglichen Kombinationen der anderen beiden Fragmente verknüpft war. Wie in der Festphasensynthese so enthält jedes einzelne Dendrimer in jeder Mischung (idealerweise) achtmal das gleiche Indol. Aber zur Zeit gibt es noch keine Methode, dies zu nutzen, denn Dendrimere können noch nicht auf einfache Weise voneinander getrennt werden.

3.2.4. Fluorige Synthese und mehrschichtige Reaktionsschemata

Die neueste Ergänzung in der Liste grundlegender Synthesetechniken ist die fluorige Synthese (fluorous synthesis), die wir Anfang 1997 eingeführt haben.^[37] Der Ansatz ähnelt konzeptionell der Festphasensynthese (besonders der mit löslichen Polymeren wie in der PEG-Chemie) und der dendrimergestützten Synthese. Ein Substrat wird an eine fluorhaltige Phasenmarkierung angebunden, das einen ausreichenden Fluorgehalt aufweist, um das markierte Substrat und seine Folgeprodukte bei Anwendung einer geeigneten Trenntechnik in die fluorige Phase zu überführen. Bis heute haben wir lediglich fluorig-organische Flüssig-flüssig-Extraktionen angewendet, aber wir erwarten, daß bald auch die fluorige Festphasenextraktion mit Nutzen angewendet werden wird. Das Substrat wird dann einer oder mehreren Reaktionen unterworfen, bevor die fluorhaltige Markierung unter Freisetzung der gewünschten niedermolekularen Verbindung entfernt wird.

Diese Methode wurde erstmals anhand der Synthese einer Serie von Isoxazolen und Isoxazolininen vorgestellt. Diese wurden zunächst traditionell mit Isolierung und chromatographischer Reinigung aller Intermediate hergestellt; dann wurde die gesamte Sequenz anhand ausgewählter Beispiele nur mit einer Reinigung durch fluororg-organische Extraktion wiederholt (Schema 17). In Schema 17 wird ein Ansatz zum Erstellen „mehrschichtiger“ Reaktionsschemata vorgestellt, der den traditionellen Ansatz, Schemata so aufzustellen, daß alles auf einer Linie steht, erweitern soll. Das traditionelle Schema zur Aufzeichnung von Reaktionen ist bestens auf die Veranschaulichung von „zweiphasigen“ Reaktionen wie der



Schema 17. Mehrschichtiges Reaktionsschema einer fluorigen Synthese.

Polymersynthese (Fest-flüssig-Filtration) und der dendrimer-gestützten Synthese (Dendrimer/Nichtdendrimer-Filtration) abgestimmt. Bei diesen Zweiphasenmethoden ist es üblich, die Substrate und die Produkte vor bzw. hinter Pfeile zu schreiben, während die Reagentien und andere Zusätze ober- und unterhalb der Pfeile geschrieben werden. Bei dieser Darstellung sind z.B. die letztlich vorhandenen Festphasen von den Flüssigphasen-Reaktionskomponenten zwangsläufig getrennt aufgeführt. Aber die Verhältnisse werden unübersichtlicher, sobald mehr als zwei Phasen beteiligt sind oder ein Phasenwechsel durchgeführt wird.

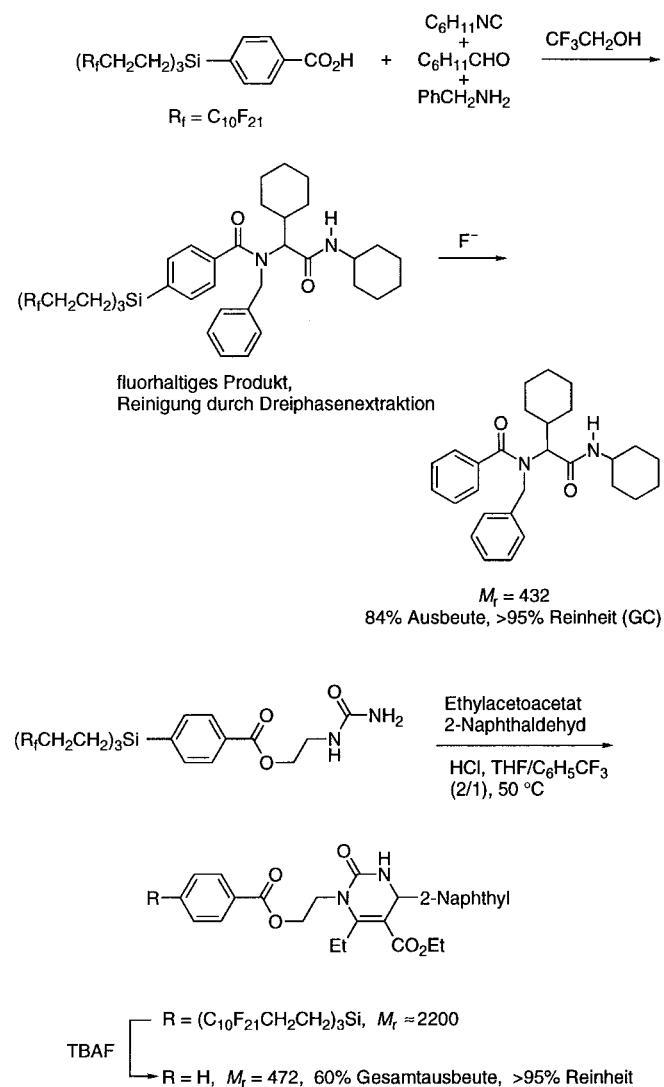
In Schemata mit mehreren Schichten, wie in dem in Schema 17 dargestellten, werden die Reaktions- und die Reinigungsstadien eines Prozesses in jeweils einer Richtung aufgetragen. In Schema 17 verläuft die Reaktionsdimension horizontal und die Trennungsdimension vertikal, und für jede Produktart wird eine Ebene eingezeichnet. Die fettgedruckte Linie kennzeichnet den Weg zu den Zielverbindungen. Die Reaktionsmischungen in Schema 17 werden alle durch Dreiphasenextraktionen mit Wasser, einem organischen Solvens und einem fluorierten Solvens gereinigt. Jede horizontale Linie repräsentiert den Inhalt einer dieser Phasen am Ende eines jeden Schrittes. In einigen der nachfolgenden Schemata stehen Reagentien unmittelbar neben den vertikalen Pfeilen, diese stehen für Reagentien, die während oder nach der Reaktion zugesetzt werden, um einen Phasenwechsel einer oder mehrerer Komponenten herbeizuführen. Diese mehrschichtigen Schemata können ohne weiteres an die vielfältigen Typen von Reinigungsmethoden angepaßt werden und helfen sowohl bei der Planung als auch bei der Veranschaulichung der Trennprozesse.

Durch Silylierung mit dem hoch fluorierten Silylhalogenid **15** wird der „organische“ Allyalkohol **14** in einen „fluorogen“ Allyalkohol überführt (Schema 17). Der Überschuß an Alkohol, der eingesetzt wird, um die Reaktion zu vollständigem Umsatz (bezogen auf die Markierungskomponente) zu treiben, wird in der darauffolgenden Dreiphasenextraktion in die organische Phase überführt. In der folgenden Nitriloxid-Cycloaddition unter Mukaiyama-Bedingungen werden eine Nitroverbindung und ein Phenylisocyanat in sehr großen Überschüssen (10 bzw. 20 Äquiv.) eingesetzt, wodurch eine quantitative Ausbeute des fluorhaltigen Isoxazolins **17** bezogen auf die Vorstufe **16** gewährleistet wird. Alle nichtumgesetzten Reagentien und die daraus entstandenen Nebenprodukte befinden sich in der organischen oder in der wäßrigen Phase. Die Desilylierung von **17** überführt das Endprodukt **18** in der letzten Dreiphasenextraktion wieder in die organische Phase.

Diese Nitriloxid-Cycloaddition erfordert es, den Alkohol (der ansonsten mit dem Phenylisocyanat reagieren würde), zu schützen. Dies wird üblicherweise über einen Trialkylsilyl-ether erreicht, doch wären auf dieser Route alle Zwischenprodukte auf der unteren (fluorogenen) Ebene in Schema 17 organisch und müßten jeweils von allen anderen organischen Produkten abgetrennt werden, die auf der mittleren (organischen) Ebene aufgeführt sind.

Mit dem 39 Fluoratom enthaltende Silylbromid **15** wurden niedermolekulare organische Verbindungen ($M_r \lesssim 200$) zu in bezug auf Flüssig-flüssig-Extraktionen „fluorogen“ umgesetzt;

größere derartig modifizierte Moleküle weisen dagegen bereits eine Tendenz auf, in die organische Phase überzugehen. Markierungen mit einem höheren Gehalt an Fluoratomen begünstigen allerdings auch den Übergang von bereits recht großen Molekülen in die fluorige Phase. So wurden die in Schema 18 gezeigte fluorhaltige Säure und das fluorhaltige Harnstoff-Derivat den Bedingungen der Ugi- bzw. der Biginelli-Reaktion unterworfen.^[37a,c] In beiden Fällen wurden die organischen Komponenten in sehr großem Überschuß eingesetzt, und die nicht oder nur teilweise umgesetzten



Schema 18. Fluorine variants of the Ugi- and the Biginelli-Reaktion.

organischen Komponenten wurden von den gewünschten, fluorhaltigen Produkten durch eine Flüssig-flüssig-Extraktion abgetrennt. Die abschließende Desilylierung der fluorhaltigen Produkte lieferte dann die in Schema 18 dargestellten organischen Ugi- und Biginelli-Produkte. Einige weitere Produkte mit Molekülmassen zwischen 300 und 500 wurden nach dieser Methode hergestellt.

Während es noch einiges zu klären gibt, bevor die fluorige Synthese allgemein angewendet werden kann, so bietet sie doch eine Vielzahl reizvoller Eigenschaften, die die For-

schung auf diesem Gebiet anregen sollten. Hinsichtlich der chemischen Reaktion eröffnet die fluorige Synthese die Möglichkeit, homogene Reaktionen unter Standardbedingungen durchzuführen, obwohl bisweilen die Lösungsmittel angepaßt werden müssen, um sicherzustellen, daß alle Reaktionskomponenten ausreichend löslich sind. So wurde in der Nitriloxid-Cycloaddition in Schema 17 Benzotrifluorid anstelle üblicher Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol eingesetzt, während in der Ugi-Reaktion in Schema 18 Trifluorethanol anstelle von Ethanol oder Methanol verwendet wurde.

Bei der Reinigung können aufgrund der fluorhaltigen Markierung markierte von nichtmarkierten Molekülen durch eine Flüssig-flüssig-Extraktion oder eine Festphasenextraktion abgetrennt werden. Jedoch unterscheiden sich derartige Markierungen grundsätzlich von den mit den gegenwärtig eingesetzten Polymeren oder Dendrimeren. Die Perfluoralkylketten sind gegenüber organischen Reaktionsbedingungen wesentlich widerstandsfähiger als die meisten Polymere oder Dendrimere, und die Markierungsmethode ähnelt dem Schützen funktioneller Gruppen. Deshalb geht man davon aus, daß fluorhaltige Markierungen die Möglichkeiten für den Einsatz von Reaktionsbedingungen, denen ein markiertes Substrat unterworfen werden kann, eher erweitern als einengen werden. Obwohl Linker für manche Anwendungen nützlich sein mögen, so werden sie im allgemeinen nicht benötigt. Wie Schutzgruppen werden die fluorhaltigen Markierungen an derselben Position angebunden und wieder abgelöst, was die Wiederverwendung der Markierungen erleichtert.

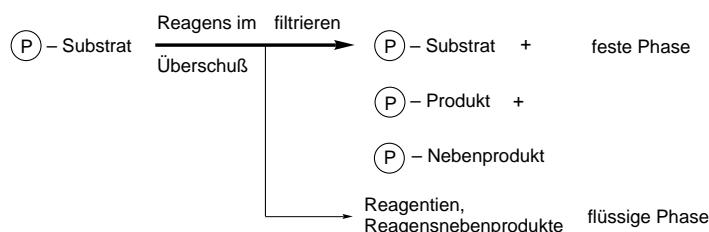
Hinsichtlich der Identifizierung und Analyse ähneln die fluorhaltigen Substrate niedermolekularen organischen Verbindungen wesentlich mehr als die markierten Substrate bei den anderen Methoden. Obwohl ihre relativen Molekülmasse recht hoch sind (1000–2500), sind die Substrate in der fluorigen Synthese sämtlich lösliche Verbindungen, die mit dem gesamten Spektrum der für niedermolekulare Verbindungen zur Verfügung stehenden Techniken identifiziert und analysiert werden können. Abgesehen von der Spin-Spin-Kopplung zu nahen Kernen fallen die Fluoratome nicht auf: Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der fluorhaltigen Substrate in den Schemata 17 und 18 gleichen denen von gewöhnlichen geschützten organischen Verbindungen. Aufgrund der Flüchtigkeit der Organofluorverbindungen sind Elektrospray-Methoden nicht notwendig, um Massenspektren zu erhalten. Standard-Ionisierungstechniken, wie Elektronenstoß- und chemische Ionisierung, genügen völlig, und es können sowohl niedrig- als auch hochaufgelöste Spektren erhalten werden.

Potentielle Vorteile erwachsen außerdem daraus, daß bei der fluorigen Synthese – im Unterschied zu den meisten anderen Methoden – nur *ein* Substrat an eine Markierung gebunden wird. Die Reaktionen können dünnenschichtchromatographisch verfolgt und die Produkte mit HPLC oder anderen Standardtechniken (aber in der Regel nicht gas-chromatographisch) analysiert werden. Zwar werden für fluorhaltige Verbindungen spezielle Methoden entworfen, um den Reinigungsaufwand zu minimieren, doch können fluorhaltige Verbindungen auch immer herkömmlich chromatographisch gereinigt werden. Polymere können im all-

gemeinen über ein Waschen hinaus nicht gereinigt werden. Während es möglich sein mag, Dendrimere in Reaktionen zu reinigen, die nicht mit vollständigem Umsatz bezüglich des angebundenen Substrats abgelaufen sind, so wäre diese Reinigung doch sinnlos, denn an jedem einzelnen Dendrimer wären bereits unterschiedliche Produkte gebunden.

3.3. Techniken des Phasenwechsels (phase switching)

Es treten zwei wohlbekannte Probleme auf, wenn man eine einzelne, fundamentale Synthesemethode durchgehend in einer Reaktionssequenz anwendet: 1) Reagentien und Reaktanten mit der gleichen natürlichen Phase wie das Substrat können nicht eingesetzt werden, und 2) die Reaktionen müssen mit quantitatativem Umsatz und in quantitativer Ausbeute bezogen auf das Substrat ablaufen. Das erstgenannte Problem ist am akutesten für die traditionelle organische Synthese, denn trotz intensiver Forschung sind heute nicht annähernd genügend polymere, fluorhaltige, dendritische etc. Reaktionskomponenten verfügbar, um eine umfangreiche Mehrstufensynthese, ausgehend von einem löslichen, organischen Molekül zu entwerfen, ohne an einer Stelle der Reaktionsfolge ein anderes organisches Molekül außer den gewünschten Produkten zu bilden oder hinzuzufügen. Das zweite Problem ist heimtückischer und betrifft alle Bereiche. Es ist in Schema 19 für polymergebundene Substrate darge-



Schema 19. Die Achilles-Ferse der Einphasensynthese (dargestellt anhand von Polymeren).

stellt. Wenn ein polymergebundenes Substrat in einer vorgegebenen Reaktion nicht umgesetzt wird, so kann es nicht vom polymergebundenen Produkt abgetrennt werden. Wenn das polymergebundene Substrat umgesetzt wird, aber zu zwei Produkten führt, so können diese beiden nicht voneinander getrennt werden. Das Problem ist für lösliche und unlösliche Polymere sowie für Dendrimere ähnlich. Wenn die Produkte oder Substrate organisch oder fluorig sind, so ist häufig eine chromatographische Trennung möglich, aber das erklärte Ziel des Synthesizedesigns ist es, gerade diese überflüssig zu machen.

Diese beiden Probleme werden durch die Methode des Phasenwechsels gelöst. Zur Lösung des ersten Problems werden Reaktanten, Reagentien oder daraus entstehende Nebenprodukte (in anderen Worten, einfach alles außer Substraten und Produkten) einem Phasenwechsel unterzogen. Daraus ergeben sich Methoden, um das Substrat und die Produkte von anderen Reaktionskomponenten zu befreien. Wenn die Reaktion mit quantitativer Ausbeute abläuft und

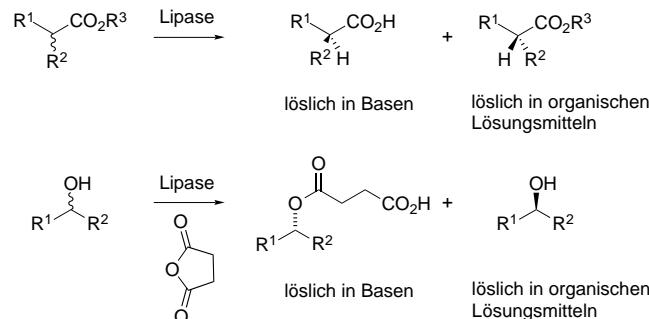
der Phasenwechsel erfolgreich ist, wird das Produkt in reiner Form erhalten. Das zweite Problem kann durch einen Phasenwechsel von Substraten oder Produkten, die aus den Substraten abgeleitet sind, gelöst werden. Diese Techniken sind weitaus leistungsfähiger, denn sie ermöglichen die Isolierung reiner Produkte aus Reaktionen, die nicht mit quantitativer Ausbeute ablaufen. Dies ist reizvoll für die Synthese von Bibliotheken, denn selbst „optimierte“ Reaktionsbedingungen führen bei Hunderten von verschiedenen Reaktionspartnern sehr wahrscheinlich nicht zu quantitativen Ausbeuten und Umsätzen.

Einige Techniken des Phasenwechsels sind nachfolgend zusammengefaßt und geordnet nach der Art der „nichtorganischen“ Phase, aus der oder in die ein Produkt oder eine Gruppe von Produkten überführt wird. Besondere Beachtung wird dabei dem Einsatz von Linkern geschenkt, die einen Phasenwechsel auf indirektem Wege möglich machen.

3.3.1. Säure-Base-Chemie

Säure-Base-Extraktionen sind lange Zeit als Reinigungsschritt bei Aufarbeitungen verwendet worden, aber sie haben sich bis vor kurzem nur wenig verändert. Wie bereits erwähnt, wird der Phasenwechsel einer Säure-Base-Extraktion durch eine Protonierung oder Deprotonierung herbeigeführt. Dieser Ionisierungsschritt überführt häufig Moleküle in einer Flüssig-flüssig-Extraktion von der organischen in die wäßrige Phase. Säure-Base-Extraktionen werden in der Regel nicht als effiziente Reinigungsmethode angesehen, aber wie die neuesten Ergebnisse andeuten, sind Säure-Base-Extraktionen weitaus leistungsfähiger, als traditionell angenommen wird.

Ein klassisches Beispiel für einen Säure-Base-Wechsel ist in Schema 20 wiedergegeben. Die Hydrolyse einer racemischen Mischung aus Estern durch eine Lipase liefert die Säure des einen Enantiomers, während das andere unumgesetzt zurückbleibt.^[38] In hocheffizienten kinetischen Racematspaltungen

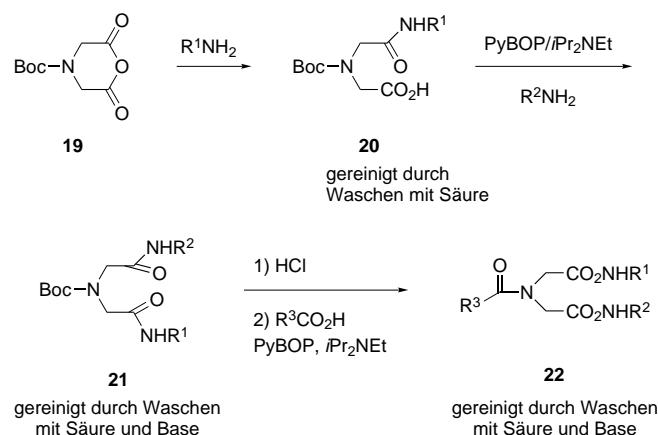


Schema 20. Enantioselektive Säure-Base-Phasenwechsel.

dieses Typs können die beiden Produkte mit einer geeigneten Säure-Base-Extraktion in enantiomerenreiner Form isoliert werden. Wenn Funktionalitäten, die in ionische überführt werden können, nicht von vornherein vorhanden sind, so können sie im jeweiligen (chemischen) Prozeß „gebildet“ werden, womit ein Phasenwechsel erreicht wird. So liefert die enzymkatalysierte Acylierung von racemischen Alkoholen üblicherweise zwei organische Produkte – einen Alkohol und

einen Ester. Wenn aber zur Veresterung ein Reagens wie Bernsteinsäureanhydrid verwendet wird, so wird durch die Acylierung selektiv auch eine Säurefunktion an eines der Produkte gebunden.^[39] Durch eine Säure-Base-Extraktion werden die Produkte dann – auf der Stereoselektion im Acylierungsschritt beruhend – in organische und wasserlösliche getrennt. In diesen beiden einfachen Beispielen ist die Trennung direkt mit der vorausgehenden Chemie verbunden; die enantioselektiven Reaktionen haben einen entscheidenden Einfluß auf den Phasenwechsel. Die Chemoselektion wird auch in den nachfolgenden Beispielen genutzt.

In ersten Untersuchungen zur Synthese von Bibliotheken einzelner, reiner Verbindungen in Lösung haben Boger und Mitarbeiter einige „universelle“ Dipeptidmimetica hergestellt.^[40] Ein repräsentatives Beispiel für diesen Ansatz ist in Schema 21 wiedergegeben. Das Templat **19** wird mit einem ersten Amin im Überschuß zum Säureamid **20** umgesetzt. Bei der Reinigung durch eine wäßrig-organische Extraktion mit Säure geht das überschüssige Amin nach einem Phasenwechsel in die wäßrige Phase über, so daß das reine Produkt **20** aus der organischen Phase isoliert werden kann. Der nächste



Schema 21. Parallele Synthese löslicher organischer Produkte mit einer Reinigung durch Säure-Base-Extraktion.

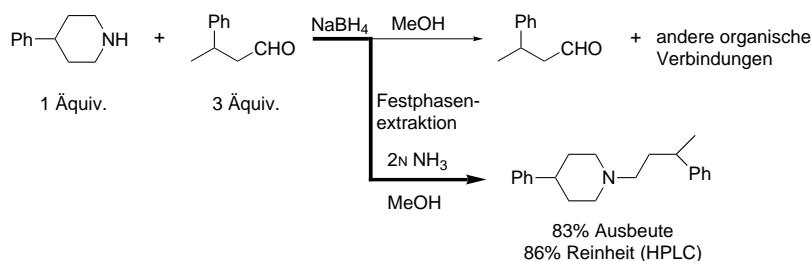
Schritt ist eine Kupplung mit einem zweiten Amin in Gegenwart von PyBOP. Durch aufeinanderfolgende Säure- und Base-Extraktionen werden das übriggebliebene Amin und PyBOP sowie dessen Nebenprodukte entfernt, das reine Amid **21** bleibt in der organischen Phase zurück. Eine säurekatalysierte Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppen, eine erneute Kupplung mit einer Säure in Gegenwart von PyBOP und Waschen mit Säure und Base liefern die Endprodukte **22**.

In dieser Sequenz werden die Säure-Base-Extraktionen eingesetzt, um sowohl die Reagentien (PyBOP) und die daraus entstandenen Nebenprodukte als auch die zahlreichen Reaktanten (Säuren und Amine), die zwecks vollständigen Umsatzes im Überschuß eingesetzt worden sind, und die nichtumgesetzten Edukte, soweit sie in ionische Spezies überführbar sind, zu entfernen. Die eigentlichen Produkte werden dabei durchgehend in der organischen Phase gehalten, vermutlich deshalb, weil die Reaktionen mit so hohen Ausbeuten ablaufen, daß eine Reinigung dieser Produkte

über einen Phasenwechsel nicht notwendig ist. Nichtsdestotrotz könnten einige Produkte in ionische Verbindungen überführt und so zumindest prinzipiell durch eine geeignete Säure-Base-Extraktion gereinigt werden. Bei diesem Ansatz ist es erforderlich, daß alle dem Substrat zugesetzten Substanzen entweder wasserlöslich sind oder durch Protonierung oder Deprotonierung wasserlöslich gemacht werden können. Mit diesem Synthesearnsatz wurden Bibliotheken aus über 1000 Verbindungen in Größenordnungen von zehn bis zu einigen hundert Milligramm und mit ausgezeichneten Reinheiten (üblicherweise > 90 %) hergestellt.

Die Forschungsgruppen bei den Firmen Lilly,^[41] Signal,^[42] Monsanto,^[43] Bristol Myers,^[44] Roche^[45] und Argonaut^[46] haben in den letzten beiden Jahren mehrere Beispiele veröffentlicht, in denen die Festphasenextraktion die Flüssig-flüssig-Extraktion als Trenntechnik zur Durchführung von Säure-Base-Phasenwechseln ersetzt. Festphasenextraktionen sind einfacher zu automatisieren und parallel nebeneinander durchzuführen als Flüssig-flüssig-Extraktionen, und mögliche Schwierigkeiten mit Emulsionen werden umgangen. Darüber hinaus gehen nicht alle in eine ionische Form überführbaren organischen Verbindungen aus der organischen flüssigen Phase in die wäßrige Phase über, aber durch Festphasenextraktionen sollten neutrale und ionische Verbindungen zumindest in gewissem Maß voneinander getrennt werden können. Einzelheiten der Technik der Festphasenextraktion wurden bereits in Schema 5 dargestellt. Im allgemeinen wird die in ionischer Form vorliegende Komponente dabei während des ersten Durchlaufs auf der Säule zurückgehalten und eine neutrale Fraktion eluiert. Wenn das gewünschte Produkt neutral ist, so kann die Säule nun einfach verworfen werden (zumindest bei Arbeiten in kleinem Maßstab). Wenn das gewünschte Produkt dagegen als ionische Spezies vorliegt, so muß es in einem zweiten Durchgang mit einem geeigneten, komplementären Laufmittel von der Säule gewaschen werden. So könnte mit Ammoniaklösung ein Amin von einem sauren und mit Essigsäure eine Säure von einem basischen Ionenaustauscherharz gewaschen werden. Ein Beispiel für einen derartigen Austauschprozeß ist in Schema 22 dargestellt. Die geradlinige Reaktions- und Reinigungssequenz wurde bei Lilly^[41] unter Einsatz einer Auswahl verschiedener Alkylierungsreaktionen zur Herstellung von Hunderten sekundärer und tertiärer Amine genutzt. Die Reinheiten belaufen sich üblicherweise auf ≥ 85 %. Andere Forschungsgruppen können auf verwandten Gebieten ähnliche Erfolge bei anderen Reaktionen aufweisen.^[42–46]

Die Trennung zweier, nicht in ionische Spezies überführbarer Verbindungen kann durch eine Anbindung erreicht werden. Im Beispiel in Schema 22 wurde die in eine ionische Form überführbare Gruppe in eine der ursprünglichen Reaktionskomponenten eingeführt. Sie kann allerdings auch nach der chemischen Reaktion angeknüpft werden, indem man einen geeigneten Linker als Abfangreagens zusetzt, das rasch und chemoselektiv mit dieser funktionellen Gruppe reagiert.^[41, 43] Auch hier diktieren die Chemie die Trennungsoptionen. Schema 23 zeigt das mehrschichtige Reaktionsschema

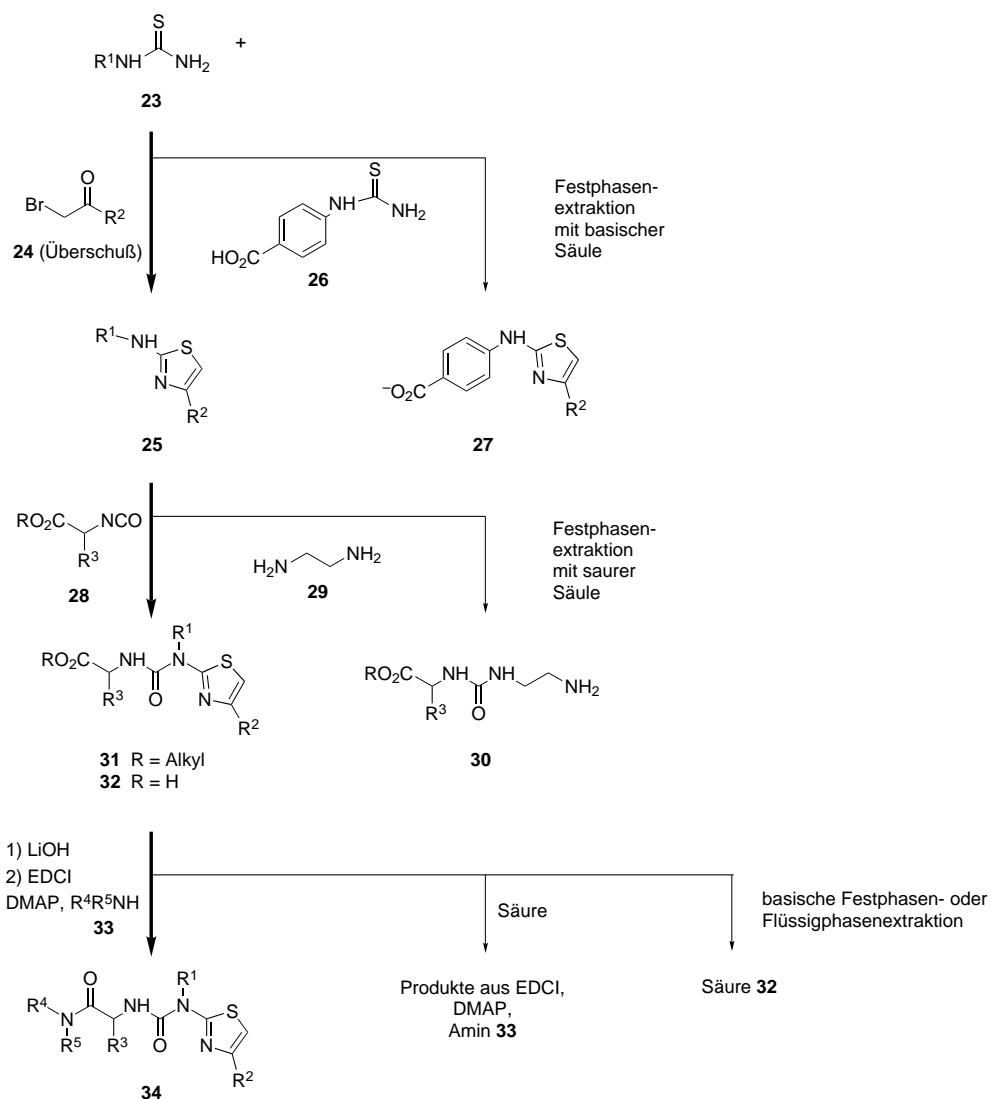


Schema 22. Festphasenextraktion an einem sauren Ionenaustauscher.

der vierstufigen Synthese einer Bibliothek, wobei in drei der Stufen eine Festphasenextraktion sowie in zwei dieser Stufen die Anbindung erfolgt.^[45] In dieser Darstellung sind die Reaktionen in vertikaler und die Trennungen in horizontaler Richtung aufgetragen. Die Reaktion des Thioharnstoffs **23** mit dem Bromketon **24** im Überschuß lieferte das Thiazol **25**. Der Thioharnstoff **26** wurde am Ende der Reaktion im Überschuß zugesetzt, um das neutrale Bromketon **24** in das saure Thiazol **27** zu überführen, das durch Festphasenextraktion entfernt wurde. In der nachfolgenden Kupplung von **25** mit dem Isocyanat **28** wurde das überschüssige Isocyanat nach vollendeter Reaktion mit Ethylen diamin **29** verknüpft und der entstandene Aminoharnstoff **30** durch Festphasenextraktion vom gewünschten Produkt **31** abgetrennt. Die nachfolgende Hydrolyse ist ein klassischer Fall, in dem die Reinigung des Produktes lediglich die Entfernung anorganischer Nebenprodukte erfordert, was durch eine Flüssig-flüssig-Extraktion (nicht dargestellt) erreicht wurde. Abschließend wurde die Säure **32** in Gegenwart von EDCI mit dem Amin **33** im Überschuß gekoppelt. Durch eine geeignete Säure-Base-Extraktion wurde **34** als einzige organische Verbindung erhalten.

Ein interessantes Merkmal der Linker-Strategie ist, daß geeignete Linker zugesetzt werden können, um jede beliebige Reaktionskomponente, wie die Ausgangsverbindung(en) oder ein bekanntes (oder erwartetes) Nebenprodukt, abzufangen. Deshalb können reine Produkte auch durch Reaktionen erhalten werden, die nicht mit quantitativen Ausbeuten ablaufen. Vom Standpunkt der Reinigung betrachtet, ist es am interessantesten, das Produkt selbst anzubinden. Vorausgesetzt, dies kann selektiv erfolgen und die Trennung ist erfolgreich, so wird unabhängig von der Ausbeute der Reaktion und von der Art der Nebenprodukte ein reines Produkt isoliert.

Zwar erweitert der Einsatz von Linkern die Anwendbarkeit des Säure-Base-Wechsels erheblich, doch gibt es immer noch Einschränkungen. Die abzutrennende(n) Verbindung(en) muß (müssen) gegenüber mittelstarken bis starken Säuren und/oder Basen kurzfristig beständig sein. Darüber hinaus darf (dürfen) sie keine in ionische Form überführbaren funktionellen Gruppen aufweisen, die im Widerspruch zur Trenntechnik stehen. So darf eine Bibliothek, die von Aminen befreit werden soll, keine Verbindungen enthalten, die durch Säuren in eine ionische Form überführt werden. Wie auch die anderen, nachfolgend diskutierten Methoden, so beinhaltet die Säure-Base-Methode manchmal einen „doppelten Phasenwechsel“. So wird ein Amin zunächst durch eine Protonierung in die wäßrige Phase und dann durch



Schema 23. Reinigung durch Festphasenextraktion mit Linkern.

Deprotonierung zurück in die organische Phase überführt. Hier gibt es also zwei Möglichkeiten zur Reinigung, aber die Säure-Base-Chemie profitiert im Sinne der Reinigung nahezu ausschließlich aus dem ersten Phasenwechsel, während der zweite Phasenwechsel einfach nur der Rückgewinnung des Produktes dient, das überführt worden ist. Der Wechsel der polymeren (festen) und der der fluorigen Phase, die beide nachfolgend beschrieben werden, folgen analog dem Prinzip des Säure-Phasenwechsels. Sie weisen jedoch einzigartige, interessante Eigenschaften auf, die es ihnen ermöglichen, die Säure-Base-Phasenwechsel sowohl zu erweitern als auch zu ergänzen.

3.3.2. Festphasenwechsel

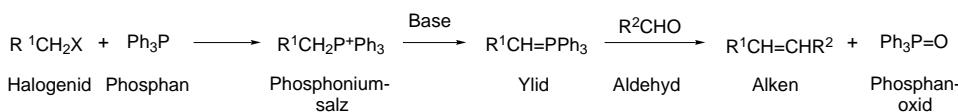
In der traditionellen Festphasensynthese ist ein Substrat an einen Linker gebunden und wird vor der Ablösung einer Sequenz von Stufen unterworfen. Obwohl der Anbindungs- und der Ablösungsschritt Wechsel in die feste bzw. aus der festen Phase sind, weisen sie doch selten wirkliche Reinigungsmerkmale auf. Diese Merkmale können jedoch durch

die Anbindung von Reaktionskomponenten an die Festphase während einer Reaktion oder aber durch deren Ablösung von der Festphase nach Beendigung der Reaktion zum Tragen kommen. Bereits in den frühen Tagen der Festphasensynthese war das Prinzip bekannt und wurde zunächst als „Fishing-out“-Prinzip zur Reinigung von Produkten mit einer Festphase bezeichnet.^[22e]

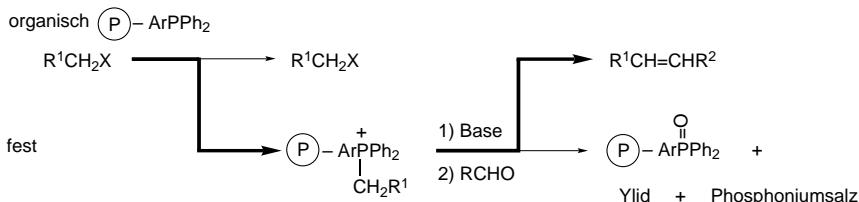
Die Wittig-Reaktion wurde als eine der ersten C-C-Verknüpfungen an der Festphase untersucht^[47] und verdeutlicht anschaulich einige der reizvollen Merkmale des Festphasenwechsels. Eine Standard-Wittig-Reaktion in Lösung ist in der oberen Hälfte des Schemas 24 dargestellt. Unter der Annahme, daß das Alken bezogen auf den Aldehyd in quantitativer Ausbeute entsteht, muß das Alken immer noch von Triphenylphosphinoxid sowie von nichtumgesetztem Triphenylphosphan, Ylid oder Phosphoniumsalz und Halogenid abgetrennt werden. Eine erfolgreiche Festphasensynthese bietet für all diese Trennprobleme Lösungen.

Die Reaktion eines organischen Halogenids mit einem polymergebundenen Phosphan liefert das intermediäre Phosphoniumsalz, welches von nichtumgesetztem Halogenid durch Filtration abgetrennt werden kann, da das Substrat nun nicht mehr organisch ist, sondern festphasengebunden vorliegt. Durch die Festphasen-Wittig-Reaktion wird aus dem festen Substrat wieder ein organisches. Das gebundene Reagens und all seine Derivate (Phosphan, Phosphoniumsalz, Ylid, Phosphinoxid) sind Feststoffe, die einfach vom organischen Produkt abgetrennt werden können. Dabei wird auch eines der organischen Substrate (das Halogenid) vom organischen Produkt (dem Alken) durch den doppelten Phasenwechsel abgetrennt. Und auch das intermediär anfallende Oxyphosphoniumsalz kann prinzipiell (wenn auch in der Praxis vielleicht nicht so einfach) durch eine Filtration vom nichtumgesetzten Aldehyd abgetrennt werden. Diese Reaktion verdeutlicht anschaulich die Leistungsfähigkeit einer Reaktion, die derart angelegt worden ist, daß der Phasenzustand eines intermediären Produktes sich sowohl von dem der Edukte als auch dem der Produkte unterscheidet. In einem solchen Prozeß wird eine Reaktionskomponente aus einer Phase extrahiert, physikalisch von dieser getrennt und dann mit einer anderen Reaktionskom-

traditionelle Synthese



Festphasensynthese



Schema 24. Vergleich einer traditionellen Wittig-Reaktion mit einer Festphasenwechsel-Variante.

ponente im gleichen Phasenzustand wie der der ursprünglichen Phase umgesetzt. Der Dreiphasentest (siehe Schema 6 a) verbindet zwei Festphasenkomponenten durch eine Flüssigphasenkomponente, während die Wittig-Reaktion zwei Flüssigphasenkomponenten durch eine Festphasenkomponente miteinander verbindet.

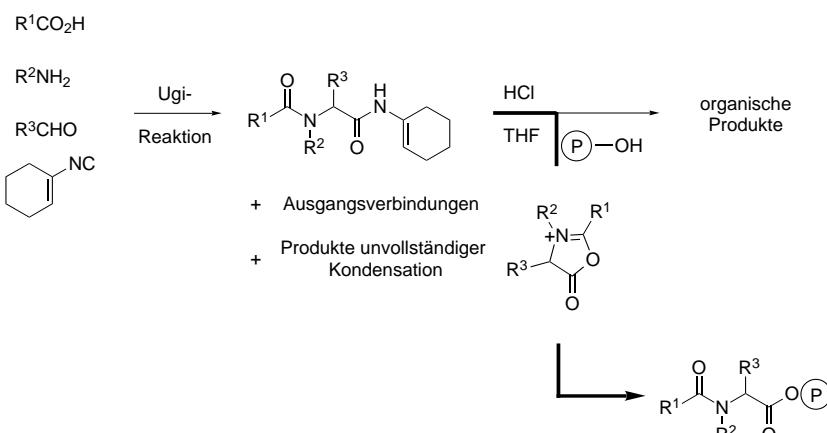
Mit der „Resin-capture“-Technik haben Armstrong und Mitarbeiter Ugi-Reaktionen in Lösung durchgeführt und die Produkte durch Acylierung einer Festphase abgefangen (Schema 25).^[48] Während eine der Verbindungen schon vor der Ugi-Reaktion an die Festphase gebunden hätte sein können (und es in der Tat auch war^[31]), ist es mit der „Resin-capture“-Strategie möglich, die komplexe, mehrstufige Ugi-Reaktion in Lösung durchzuführen, während eine einfachere, schnellere Reaktion (die Acylierung) an die Fest-flüssig-Grenzfläche verlagert wird. Eine außerordentlich interessante Eigenschaft dieses Prozesses ist, daß keine der ursprünglichen Reaktionskomponenten die Abfangreaktion eingeht; nur das vollständige Ugi-Produkt wird an der Festphase acyliert. Damit können auch in nichtquantitativen Reaktionen reine Produkte erhalten werden. Dagegen erfor-

dern Standard-Ugi-Reaktionen quantitative Ausbeuten bezüglich der Festphasenkomponenten, um reine Produkte zu erhalten. Der Prozeß in Schema 25 erfordert für den Übergang in die Festphase eine Cyclisierung, so daß er auch die logische Umkehr der Spaltung unter Cyclisierung (siehe unten) ist. Er verläuft ebenfalls analog zu den Säure-Base-Phasenwechseln, die in Abschnitt 3.3.1 beschrieben wurden, sowie zu den in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen fluorigen Phasenwechseln. Das Alkohol-Abfangreagens ist ein Polymer und nicht ein Reagens, das eine in eine ionische Form überführbare Gruppe enthält, so daß hier eher eine Filtration gefragt ist als eine Säure-Base- (oder fluorig-organische) Extraktion.

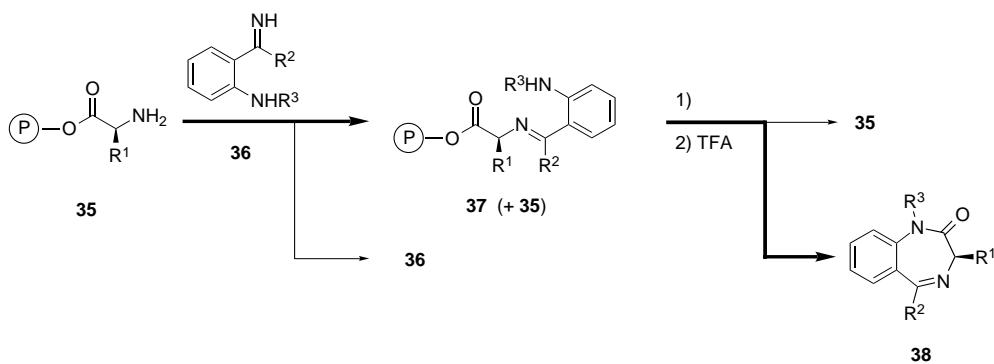
Es wurde bereits frühzeitig in der Festphasensynthese erkannt, daß die Spaltung unter Cyclisierung (cyclative cleavage) die ungewöhnliche Eigenschaft aufwies, nach dem Abfang durch Harze auch reine Produkte in solchen Reaktionssquenzen zu liefern, die nicht mit quantitativen Ausbeuten abgelaufen waren. Ein typisches Beispiel für eine Spaltung unter Cyclisierung ist in Schema 26 wiedergegeben.^[49] Nur die Produkte **37**, in die im Verlauf der Synthesesequenz sowohl die Aminosäure **35** als auch das Isomer **36** eingegangen sind, werden auch im abschließenden Schritt von der Festphase entfernt. Im erweiterten Sinne ist die Spaltung unter Cyclisierung ein Beispiel für einen Phasenwechsel fest-organisch. Wie beim Resin-capture-Prozeß beruht auch bei diesem Verfahren die Selektivität darauf, daß nur das Zwischenprodukt reagiert, in dem bereits alle Komponenten des Produktes vorliegen. Daran wird deutlich: Je chemoselektiver ein Phasenwechsel bezüglich eines Produktes im Vergleich zu den Verunreinigungen ist, desto besser. Verfahren, die auf eine einzelne funktionelle Gruppe in einem

der Edukte abzielen, sind durchaus nützlich, denn sie ermöglichen die Überführung von Reaktionskomponenten, die in der organischen Phase löslich sind, in andere Phasen. Dennoch sind Prozesse, die auf eine Eigenschaft abzielen, die allein in den Produkten auftritt, noch wertvoller.

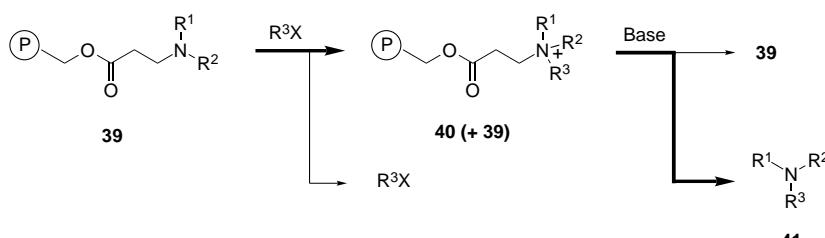
Die Spaltung unter Cyclisierung ist nicht die einzige Methode, einen selektiven Phasenwechsel von der festen in die organische Phase zu erreichen. Morphy und Mitarbeiter haben die Festphasensynthese tertiärer Amine beschrieben (Schema 27).^[50a] Die Quaternisierung des polymergebundenen Amins **39** liefert das Salz **40**, das durch eine selektive β -Eliminierung vom Harz unter Bildung von **41** abgespalten wird. Dieses Verfahren zielt auf quartäre Ammonium-



Schema 25. „Resin-capture“-Technik mit Ugi-Reaktionsprodukten: ein produktselektiver Festphasenwechsel.



Schema 26. „Cyclative cleavage“, ein Beispiel für einen selektiven Phasenwechsel fest-organisch. TFA = Trifluoressigsäure.



Schema 27. Ein ammoniumselektiver Phasenwechsel fest-organisch.

salze wie **40** ab, so daß andere Verunreinigungen wie das tertiäre Amin **39**, das aus der unvollständigen N-Alkylierung hervorgeht, an der festen Phase verbleiben. Ein weiteres, aktuelles Beispiel für einen Wechsel fest-organisch wurde von Ito und Ogawa beschrieben. Sie knüpften zwei Monosaccharide an ein Polymer und lösten diese dann unter gleichzeitiger Bildung eines β -Mannose-artig verknüpften Disaccharids wieder ab.^[50b]

Ein Festphasenwechsel kann auch durchgeführt werden, ohne das gewünschte Produkt an ein Polymer zu binden.^[41, 43, 51] Festphasenwechsel, durch die überschüssige Reagenzien, Reaktanten und Nebenprodukte entfernt werden können, sind noch im Entwicklungsstadium, aber es ist bereits zu erkennen, daß diese V erfahren zu den einfachsten und damit zu den leistungsfähigsten gehören. So können polymere Säurechloride als Abfangreagentien für Nucleophile und polymere Amine als Abfangreagentien für Elektrophile fungieren. Ein Beispiel von Booth und Hodges ist in Schema 28 wiedergegeben.^[51] In einem Ansatz, der sich an die dendrimergestützte Synthese anlehnt, wird das polymere, primäre Diamin **42** hergestellt, dessen Quench-Kapazität doppelt so groß ist wie die des gebräuchlichen Aminomethyl-Polystyrol-Harzes. Das Harz **42** kann zur Abtrennung von Isonitrilen, Säurechloriden und anderen reaktiven Elektrophilen, die im Überschuß eingesetzt worden sind, verwendet werden. Dieses Verfahren kommt als Batch-Prozeß zur Anwendung und ist damit noch einfacher durchzuführen als die Festphasenextraktion. Ein Abfang-Harz wird der Reaktionsmischung zugesetzt, und nach einiger Zeit, in der sich der

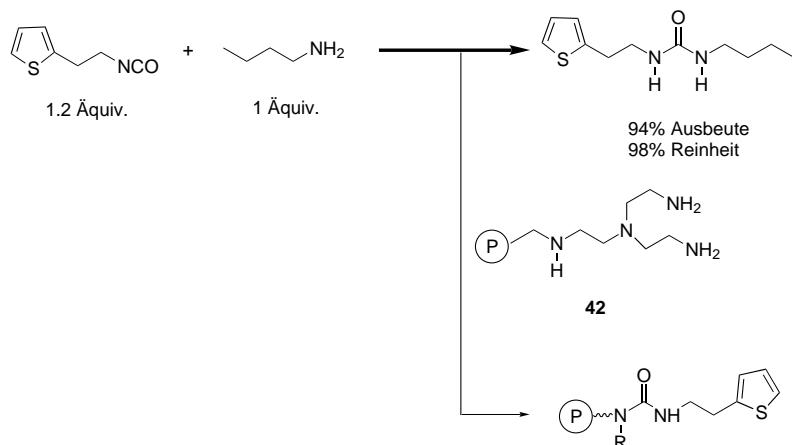
Phasenwechsel vollzieht, wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Produkt durch Verdampfen der organischen Phase isoliert.

Alle möglichen Arten des Festphasenwechsels können vom Einsatz von Linkern profitieren. Wie in der Säure-Base-Chemie so zielt auch hier ein Ende des Linkers auf eine Funktionalität der zu reinigenden Verbindung und das andere auf eine komplementäre funktionelle Gruppe oder auf

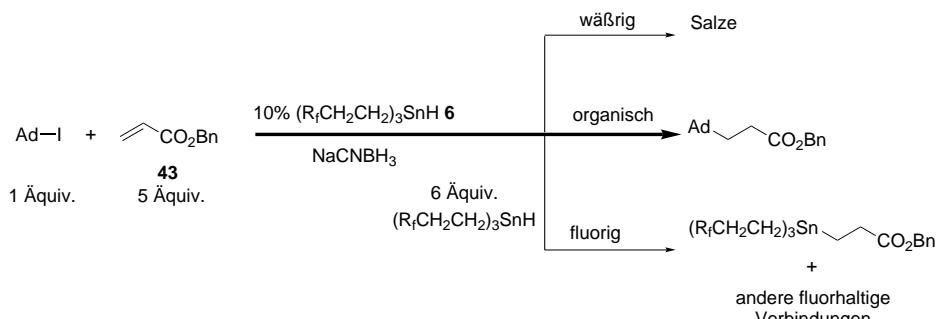
eine Kombination von Gruppen am Polymer ab. Dies ermöglicht den Einsatz einer einfachen, schnellen (zweiphasigen) Reaktion zur Anbindung an das Polymer. Ebenso kann – unter Variation eines Endes des Linkers – eine recht große Zahl von Abfangprozessen mit nur einigen wenigen Polymertypen durchgeführt werden. In der traditionellen Festphasensynthese wird der Linker zunächst an das Polymer angebunden und dann die organische Verbindung an den Linker gekuppelt. Aber eine Abänderung und Anpassung der Reihenfolge dieser Schritte eröffnet wertvolle Möglichkeiten sowohl für die Synthese als auch für die Reinigung.

3.3.3. Fluoriger Phasenwechsel

Ein fluoriger Phasenwechsel kann aufbauend auf jedem der vorstehend beschriebenen Elementen entwickelt werden, indem das Polymer oder die in eine ionische Form überführbare funktionelle Gruppe durch ein fluorhaltiges Analogon ersetzt wird. So haben wir die in Schema 29 dargestellte fluorige Quench-Methode zur Abtrennung überschüssiger Alkene durch Hydrostannierung entworfen.^[52] Dieses ist eine Erweiterung des in Schema 12 wiedergegebenen Prozesses, bei dem



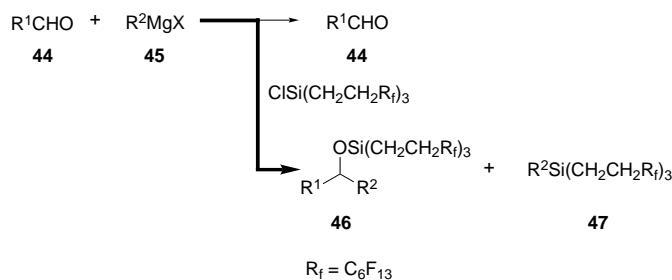
Schema 28. Abfangreaktion mit einem Polymer: Die Entfernung von Verunreinigungen durch einen Phasenwechsel organisch-fest.



Schema 29. Quenching durch Hydrostannierung mit einem fluorhaltigen Reagens. Ad = Adamantyl.

flüchtige Alkene im Überschuß eingesetzt und dann durch Verdampfen entfernt wurden. In Schema 29 wird ein Überschuß des nichtflüchtigen Alkens **43** eingesetzt, und am Ende der Reaktion wird zusätzliches Zinnhydrid **6** zugegeben, um das nichtumgesetzte Alken **43** vollständig zu verbrauchen. Die fluorig-organische Extraktion liefert dann die reinen Produkte in der organischen Phase. Dieses Verfahren kann auf jede Reaktion übertragen werden, deren Produkte nicht mit dem Zinnhydrid reagieren und bei der Alkene verwendet werden, die dies tun.

Wir haben außerdem einige einfache fluorige Phasenwechsel eingeführt, die interessante Trenneigenschaften aufweisen und auf andere Methoden übertragen werden können. So kann die in Schema 30 wiedergegebene Standard-Grignard-Reaktion mit einer Silylierung des intermediären Alkoxids zu einem fluorhaltigen Silylether verbunden werden. Der daraus resultierende doppelte Phasenwechsel organisch-fluorig-organisch erinnert in vielerlei Beziehung an eine Säure-Base-Extraktion. Aber anders als bei den Säure-Base-Prozessen ist der Wechsel von fluorig zurück nach organisch nicht die Umkehrung des Überganges von organisch nach fluorig. Jeder Phasenwechsel ist demnach ein eigenständiges Ereignis mit eigenen, auf der Chemoselektion basierenden Reinigungsmöglichkeiten. Beispielsweise wird bei einer Reaktion mit einem Aldehyd **44** im Überschuß nach Silylierung und Trennung der überschüssige Aldehyd mit der organischen Phase entfernt. Der Wechsel vom fluorhaltigen Ether **46** zurück zum organischen Alkohol **48** durch Desilylierung mit Fluorid ist keine weitere Reinigung. Wird jedoch das Grignard-Reagens **45** im Überschuß eingesetzt, so erfolgt die Reinigung im zweiten Schritt: **46** wird in **48** überführt, aber **47** bleibt als fluorhaltige Reaktionskomponente erhalten. Für Reaktionen, die unvollständig verlaufen (wie in Schema 30),

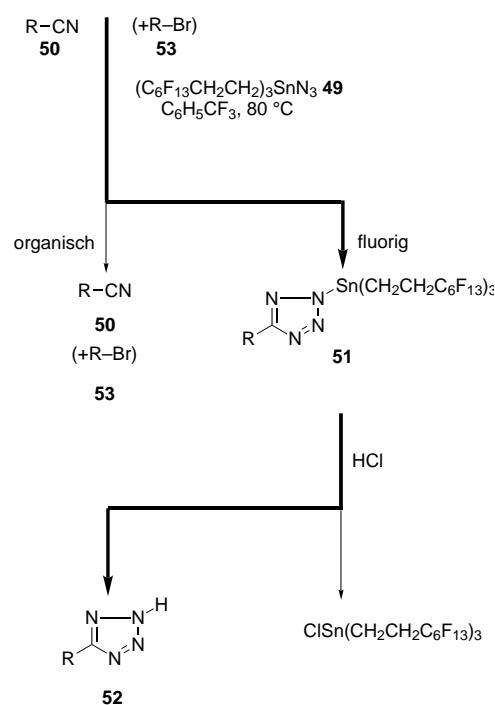


Schema 30. Ein doppelter Phasenwechsel (organisch-fluorig/fluorig-organisch). TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

bewirken beide Schritte unabhängige Trennungen. Gut geplante doppelte Phasenwechsel können also besonders wirkungsvoll sein.

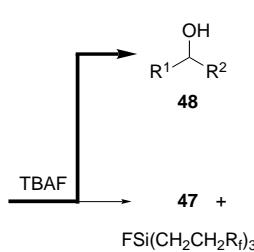
Schema 31 zeigt anhand eines einfachen Beispiels, wie ein Reagens, das fluorhaltige Azid **49**, eine auf Chemoselektion beruhende Reinigung der Zielverbindung ermöglicht. Die Reaktion von drei Äquivalenten eines Nitrils **50** mit **49** führt zur Bildung des Tetrazols **51** in der fluorigen Phase, während

das überschüssige Nitril in einer fluorig-organischen Flüssig-flüssig-Extraktion in der organischen Phase verbleibt. Im Unterschied zur Silylierung in Schema 30 oder zum Abfang-



Schema 31. Verwendung der fluorhaltigen Verbindung **49** sowohl als Reagens als auch als Markierung.

durch Harze in Schema 25 ist die eigentlich Reaktion bei diesem Verfahren nicht vom Markierungsschritt getrennt.



Nur die Azide (oder allgemeiner die Produkte, die in der Reaktion mit **49** gebildet werden und das Zinn enthalten) sind bei dieser Methode mit fluorhaltigen Resten markiert. Dieser und in der Tat jeder andere Prozeß, der den Phasenzustand des gewünschten Produktes verändert, hat die Eigenschaft, vorherige Reinigungsprobleme in einer Synthese „korrigieren“ zu können. Wenn beispielsweise das Nitril **50** aus

einem Bromid **53** hergestellt worden wäre und die vorherige Alkylierung unvollständig verlaufen wäre, so entstünde eine Mischung aus einem Nitril und einem Bromid (denn beide sind organisch). Doch für die darauffolgende Tetrazolsynthese besteht keinerlei Notwendigkeit diese Mischung zu trennen, denn das Bromid **53** reagiert nicht mit dem Azid **49**. Dieses verdeutlicht die Leistungsfähigkeit eines Phasenwechsels der Produkte im Vergleich mit der eines Phasenwechsels jeder anderen Reaktionskomponente. Sobald die parallele Synthese länger und komplexer wird, werden die Phasenwechsel von Produkten zu Kernelementen des Reinigungskonzeptes.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im vorliegenden Übersichtsartikel wurden Argumente vorgebracht, die belegen, daß die Reinigung ein strategisch wichtiger Aspekt ist, der bereits in der Planungsphase einer jeden Synthese berücksichtigt werden sollte. Vom Standpunkt der Reinigung betrachtet, ist die „ideale Synthese“ so angelegt, daß ausschließlich einfache Reinigungstechniken wie Verdampfung, Filtration und Extraktion zur Trennung benötigt werden. Es wird eine Grundlage für die Phasenplanung präsentiert, indem scheinbar völlig separate Konzepte und Ergebnisse zusammengestellt werden. Im Prinzip sind viele der Konzepte, die in der Säure-Base Chemie, der polymergestützten Synthese und in neueren Techniken wie der dendrimergestützten Synthese und der fluorigen Synthese angewendet werden, mehr oder wenig auswechselbar. Mehrschichtige Reaktionsschemata werden eingeführt, um die Phasenplanung zu vereinfachen und einige der effizienteren Verfahren zu illustrieren. Diese Methoden sind häufig so konzipiert, daß die Chemie der Reaktion die Trennung diktieren.

Einige der Methoden erfordern einen Überschuß an Reagens sowie den Zusatz von Quench-Reagentien und sind damit von Natur aus unwirtschaftlich aus dem Blickwinkel der „Atomökonomie“. Diese Ansätze sind vorrangig auf die Anwendungen der parallelen Synthese und der kombinatorischen Synthese ausgerichtet, bei denen der Maßstab klein ist und an der Zeit und nicht am „Atom“ gespart werden muß. Aber viele der anderen Methoden sind über die ganze Bandbreite der Synthese anwendbar, von der Entwicklung bis zur Produktion. Und selbst die „unwirtschaftlichen“ Techniken, wie das Quenching zur Entfernung von Nebenprodukten, könnte im Produktionsmaßstab immer noch ökonomischer sein als die anderen Alternativen der Reinigung. Die besten Verfahren liefern am Ende des Gesamtprozesses nicht nur ein, sondern zwei oder mehrere Produkte in verschiedenen Phasen. Eines dieser Produkte ist das Ziel dieser Synthese, während das andere entweder ein Katalysator oder eine Form eines zurückgewonnenen Reagens ist, das zu einem späteren Zeitpunkt erneut eingesetzt werden kann.

Viele der bestehenden Techniken und Konzepte zur strategischen Reinigung müssen erweitert und verallgemeinert werden, um ihr gesamtes Potential zu entfalten. So ließen sich die Quench-Techniken allgemeinverständlich anhand der Amidchemie verdeutlichen, aber die oben vorgestellten An-

sätze zu Quench-Prozessen sind grundlegender und können durch eine Verknüpfung mit geeigneten Reaktionen über die ganze Breite der organischen Synthese angewendet werden. Die Nutzung von Linkern, die bisher eine zumeist sehr spezielle Rolle bei der Anbindung von Substraten an Polymere zu Beginn einer Festphasensynthese gespielt haben, steht nun kurz davor, in Verbindung mit neuen Phasenwechseln weiterentwickelt zu werden. Die Methoden des Phasenwechsels bei Substraten, Intermediaten oder Produkten haben ein bisher ungenutztes Potential. Bei sorgfältiger Planung und Durchführung können sie benutzt werden, um in Reaktionssequenzen, die nicht mit quantitativen Ausbeuten verlaufen, zu reinen Produkten zu kommen. Dies ist hinsichtlich der Herstellung von Bibliotheken wichtig, bei der es unter Berücksichtigung des Faktors Zeit effizienter sein könnte, einfach ein wirkungsvolles Synthese- und Reinigungsschema zu entwerfen als alle Reaktionsbedingungen zu optimieren. Besonders begehrte sind Phasenwechsel, die mit einem oder mehreren Schritten der Synthesesequenz einhergehen oder auf Funktionalitäten abzielen, die nur in einem Satz an Produkten vorliegen.

Dieser Beitrag bietet vier generelle Strategien zur Abänderung an sich organischer Moleküle in „nichtorganische“ bezüglich eines gegebenen Phasentrennverfahrens über einen Prozeß, der Phasenmarkierung genannt wird: die Säure-Base-, die Festphasen-, die dendrimergestützte und die fluorige Synthese. Es gibt sicherlich noch weitere fundamentale Wege, dieses Ziel zu erreichen, und es ist lohnenswert, diese zu finden. So befestigten Ramage et al. heptacyclische Analoga von Fmoc in der Peptidsynthese an Aminosäuren und trennten dann die markierten von den nichtmarkierten Peptiden durch Absorption der markierten Peptide an porösem, turbostratischem Graphit.^[53] Prinzipiell sollte diese Technik über die Peptidsynthese hinaus verallgemeinert werden können. Und auch die von Hindsgaul et al. entwickelte Anwendung von Verbindungen mit langen Kohlenwasserstoffketten zur Markierung von Kohlenhydraten und zur Erzielung von polar-unpolaren Trennungen an Umkehrphasen-Silicagel-Säulen sollte allgemein anwendbar sein.^[32]

Die Entwicklung neuartiger Methoden verbindet eine geeignete Markierung mit einer gegebenen Trenntechnik, welche die Moleküle im Idealfall in eine Fraktion mit und eine ohne Markierung aufteilt. So scheinen Methoden zur molekularen Erkennung hier kurz vor einer stürmischen Entwicklung zu stehen, denn die fluorige Festphasenextraktion könnte man im Sinne einer (sehr unspezifischen) molekularen Erkennung verstehen, bei der die fluorige Markierung (Gast) von der gebundenen Phase der Säule (Wirt) erkannt wird. Selektivere Techniken unter Nutzung kleinerer Markierungen wären von Nutzen. So betrachtet, beginnt der Prozeß der Markierung der Affinitätschromatographie zu ähneln.

Die Ausbeute in jeder vorgegebenen Reaktionssequenz wird nicht nur durch die Effizienz des (der) chemischen Prozesse(s), sondern auch durch die Notwendigkeit eingeschränkt, das gewünschte Produkt nach jedem Prozeß aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren. Idealerweise ist das Reaktionsgemisch das reine Produkt, aber dieses idealisierte Szenario ist äußerst selten und wird es auch bleiben. Gut

geplante Synthesen sollten nicht nur sämtliche allgemein akzeptierten Eigenschaften aufweisen, sondern auch speziell entworfene Strategien für die Trennung beinhalten, die zu reinen Produkten führen und dabei den Aufwand an Zeit (für entdeckungsorientierte Synthesen) sowie die Kosten und das Auftreten von Abfallprodukten (für produktionsorientierte Synthesen) auf ein Minimum verringern.

Ich danke den talentierten und engagierten Studenten und Postdoktoranden meiner Gruppe, die sich den Herausforderungen der fluorigen Chemie gestellt haben, besonders denen, die 1995 die Pionierarbeiten auf diesem Gebiet geleistet haben: Dr. Sabine Hadida, Dr. Masahide Hoshino und Dr. Armido Studer. Ich möchte weiterhin den Professoren Anders Hallberg, Marty Newcomb, Tara Meyer, Ilhyong Ryu und Peter Wipf und ihren Mitarbeitern für hilfreiche Beiträge danken. Die Idee zu diesem Artikel entwickelte sich in zahlreichen stimulierenden Diskussionen mit mehreren Forschungsgruppen aus der Industrie, die sich mit parallelen Synthesen beschäftigen; besonders danke ich hier Dr. John Saunders (CombiChem), Dr. John Hodges (Parke-Davis) und Dr. Steven Kaldor (Lilly). Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health und der National Science Foundation sowie von den Firmen Parke-Davis, CombiChem und OxyChem gefördert.

Eingegangen am 21. Juli 1997 [A 246]

Übersetzt von Dr. Jörg Junggebauer, Iserlohn-Letmathe

- [1] a) E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**; b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorenson, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [2] a) *Combinatorial Peptide and Non Peptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**; b) F. Balkenhol, C. von dem Büsse-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288; c) M. Rinnova, M. Lebl, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 171; d) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *109*, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17.
- [3] a) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527; b) *ibid.* **1997**, *53*, 5643; c) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555.
- [4] Die Ausdrücke in Schema 1 wurden im Hinblick auf kombinatorische Anwendungen verwendet. In einer kombinatorischen Synthese werden „Substrate“ mit „Reaktanten“ in Gegenwart von „Reagentien“ und/oder „Katalysatoren“ (oder „Additiven“) verknüpft, was zu „Produkten“ und „Nebenprodukten“ führt. Die „Substrate“ und „Produkte“ sind die Verbindungen, die weiter durch die Synthese geführt werden, während „Nebenprodukte“ unerwünschte Produkte sind, die irgendeiner Quelle entstammen und von den Produkten abgetrennt werden müssen. „Katalysatoren“ und „Reagentien“ unterscheiden sich in ihrer Stöchiometrie und steuern entweder keine Atome zur Produktbibliothek bei oder aber liefern das gleiche Atom oder die gleiche Gruppe zu allen Produkten. Sie sind insofern für die Reaktion unerlässlich, steuern aber nichts zu der Vielfalt der Produkte bei. Eine Vielzahl von „Reaktanten“ wird in einer kombinatorischen Synthese eingesetzt, die zu den Produkten der Bibliothek unterschiedlichen Gruppen von Atomen beisteuern, wenn sie mit einzelnen oder mehreren Substraten umgesetzt werden. Der Sammelbegriff „Reaktionskomponenten“ wird zur Umschreibung all dieser Klassen von an der Reaktion beteiligten Spezies verwendet.
- [5] a) T. Lard, *Chem. Brit.* **1996**, *32/8*, 43; b) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 2 (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, Kap. 3.1.1, S. 575.
- [6] a) P. A. Wender, B. L. Miller in *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Vol. 2 (Hrsg.: T. Hudlicky), Jai Press, Greenwich, **1993**, S. 27; b) P. A. Wender, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1 (dieser kurze Artikel ist die Einführung einer Sonderausgabe von *Chem. Rev.* über „Frontiers in Organic Synthesis“); c) P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 765.
- [7] Ein alternativer Ausdruck zu „Phasenmarkierung“ (phase labelling) ist „Phasenkennzeichnung“ (phase tagging). Diese Ausdrücke sollten nicht mit den in der Feststoffsynthese gebräuchlichen Techniken der chemischen, Laser- oder Radiofrequenz-Kennzeichnung oder -Markierung zur Identifizierung von Polymerkugeln verwechselt werden.
- [8] a) I. T. Horváth, J. Rábai, *Science* **1994**, *266*, 72; b) Übersicht über neueste Entwicklungen auf dem Gebiet der fluorigen Zweiphasenkatalyse: B. Cornils, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2057.
- [9] a) R. L. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4090; b) J. H. Hildebrand, D. F. R. Cochran, *ibid.* **1949**, *71*, 22; c) M. Hudlicky, *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, Ellis Horwood, New York, **1992**.
- [10] D.-W. Zhu, *Synthesis* **1993**, 953.
- [11] D. P. Curran, *Chemtracts: Org. Chem.* **1996**, *9*, 75.
- [12] a) T. Carell, E. A. Wintner, A. J. Sutherland, J. Rebek, Jr., Y. M. Dunayevskiy, P. Vouros, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 171; b) T. Carell, E. A. Wintner, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2061; c) T. Carell, E. A. Wintner, A. Bashir-Hashemi, J. Rebek, Jr., *ibid.* **1994**, *106*, 2159 bzw. **1994**, *33*, 2059.
- [13] Die Chromatographie von Aggregat-Mischungen ist vor kurzem beschrieben worden: a) H. An, L. L. Cummins, R. H. Griffey, R. Bharadwaj, B. D. Haly, A. S. Fraser, L. Wilson-Lingardo, L. M. Risen, J. R. Wyatt, P. D. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3696; b) H. An, P. D. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7233.
- [14] a) K. S. Lam, M. Lebl, V. Krchnak, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 411; b) in Lit.^[14c], S. 173; c) A. Furka in Lit.^[14c], S. 111; d) *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**.
- [15] J. Rebek, Jr., *Tetrahedron* **1979**, *35*, 723.
- [16] a) J. J. Parlow, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1395; b) B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7620.
- [17] A. J. Kirby, *Adv. Phys. Org. Chem.* **1980**, *17*, 183.
- [18] Dies kann entweder über eine geeignete Copolymerisation oder durch „Aufpropfen“ des Reagens auf ein gegebenes Polymer erreicht werden.
- [19] B. M. Kim, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3003.
- [20] W.-S. Huang, Q.-S. Hu, X.-F. Zheng, J. Anderson, L. Pu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4313.
- [21] J. C. Sheehan, P. Preston, P. A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2942.
- [22] a) C. G. Overberger, K. N. Sannes, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 99; b) G. Manecke, W. Storck, *ibid.* **1978**, *90*, 657 bzw. **1978**, *17*, 657; c) A. Akelah, *Synthesis* **1981**, 413; d) C. W. Pittman in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 553; e) D. C. Sherrington, P. Hodge, *Syntheses and Separations Using Functional Polymers*, Wiley, New York, **1988**; f) P. Hodge in Lit.^[22e], S. 108; g) D. E. Bergbreiter, *CHEMTECH* **1987**, 686.
- [23] D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489.
- [24] a) H. Han, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7632; b) H. S. Han, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1527; c) C. Bolm, A. Gerlach, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 773; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 741.
- [25] a) J. W. J. Knapen, A. W. Vandermade, J. C. Dewilde, P. W. N. M. van Leeuwen, P. Wijkens, D. M. Grove, G. van Koten, *Nature* **1994**, *372*, 659; b) M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1526.
- [26] a) S. G. DiMango, P. H. Dussault, J. A. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5312. H. V. R. Dias, H. J. Kim, *Organometallics* **1996**, *15*, 5374; b) G. Pozzi, F. Montanari, S. Quici, *Chem. Commun.* **1997**, 69; R. P. Hughes, H. A. Trujillo, *Organometallics* **1996**, *15*, 286; c) G. Pozzi, I. Colombani, M. Miglioli, F. Montanari, S. Quici, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6145; d) I. Klement, H. Lütjens, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1454; e) J. J. J. Juliette, I. T. Horváth, J. A. Gladysz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1682; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1610; f) M.-A. Guillevic, A. M. Arif, I. T. Horváth, J. A. Gladysz, *ibid.* **1997**, *36*, 1612 bzw. **1997**, *36*, 1612.

- [27] a) D. P. Curran, S. Hadida, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2531; b) J. H. Horner, F. N. Martinez, M. Newcomb, S. Hadida, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2783; c) A. Ogawa, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 450; d) I. Ryu, T. Niguma, S. Minakata, M. Komatsu, S. Hadida, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7883.
- [28] a) D. P. Curran, M. Hoshino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6480; b) D. P. Curran, M. Hoshino, P. Degenkolb, *ibid.* **1997**, *62*, 8341; c) zur Synthese und Anwendung eines fluorhaltigen Zinn-Cp-Reagens siehe: N. Spetseris, S. Hadida, D. P. Curran, T. Y. Meyer, *Organometallics*, im Druck
- [29] M. Larhed, M. Hoshino, S. Hadida, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5583.
- [30] D. P. Curran, S. Hadida, M. He, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6714.
- [31] N. D. Danielson, L. G. Beaver, J. Wangsa, *J. Chromat.* **1991**, *544*, 187.
- [32] V. J. Nilsson, E. Fournier, O. Hindsgaul, *Bioorg. Med. Chem.*, im Druck. Ich danke Prof. Hindsgaul für einen Vorabdruck dieser Veröffentlichung.
- [33] K. C. Nicolaou, N. Wissinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268.
- [34] R. M. Kim, M. Manna, S. M. Hutchins, P. R. Griffin, N. A. Yates, A. M. Bernick, K. T. Chapman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 10012.
- [35] a) D. A. Tomalia, *Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 91; b) J. Issberner, R. Moors, F. Vogtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2507; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2413.
- [36] Dies gilt allerdings nur, wenn jedes Substrat nur ein Produkt gibt. Wenn beispielsweise aus einem chiralen Substrat völlig unselektiv ein chirales Produkt entsteht, so liegen die dendrimergebundenen „racemischen“ niedermolekularen Verbindungen als diastereomere Dendrimere vor.
- [37] a) A. Studer, S. Hadida, R. Ferritto, S. Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *Science* **1997**, *275*, 823; b) A. Studer, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6681; c) A. Studer, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2917.
- [38] C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1994**.
- [39] a) A. Gutman, *Manuf. Chemist.* **1995**, *66*, 23; b) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1997**, *75*(20), 34.
- [40] a) D. L. Boger, C. M. Tarby, P. L. Myers, L. H. Caporale, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2109; b) S. Cheng, D. D. Comer, J. P. Williams, P. L. Myers, D. L. Boger, *ibid.* **1996**, *118*, 2567; c) J. P. Whitten, Y. F. Xie, P. E. Erickson, T. R. Webb, E. B. DeSouza, D. E. Grigoriadis, J. R. McCarthy, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4354; d) C. Chen, R. Dagnino, Jr., E. B. DeSouza, D. E. Grigoriadis, C. Q. Huang, K.-I. Kim, Z. Liu, T. Moran, T. R. Webb, J. P. Whitten, Y. F. Xie, J. R. McCarthy, *ibid.* **1996**, *39*, 4358.
- [41] M. G. Siegel, P. J. Hahn, B. A. Dressman, J. E. Fritz, J. R. Grunwell, S. W. Kaldor, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3357.
- [42] L. M. Gayo, M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 513.
- [43] D. L. Flynn, J. Z. Crich, R. V. Devraj, S. L. Hockerman, J. J. Parlow, M. S. South, S. Woodard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4874.
- [44] R. M. Lawrence, S. A. Biller, O. M. Fryszman, M. A. Poss, *Synthesis* **1997**, 553.
- [45] A. Chucholowski, T. Masquelin, D. Obrecht, J. Stadlwieser, J. M. Villalgordo, *Chimia* **1996**, *50*, 525.
- [46] T. L. Deegan, O. W. Gooding, S. Baudant, J. A. Porco, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4973.
- [47] S. V. McKinley, J. W. Rakshys, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 134.
- [48] a) T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574; b) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123; c) S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6331.
- [49] S. H. DeWitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 114.
- [50] a) A. R. Brown, D. C. Rees, Z. Rankovic, J. R. Morphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3288; b) Y. Ito, T. Ogawa, *ibid.* **1997**, *119*, 5562.
- [51] R. J. Booth, J. C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882.
- [52] S.-Y. Kim, University of Pittsburgh, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [53] A. R. Brown, S. L. Irving, R. Ramage, G. Raphy, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11815.