

Experimentelles

LiGe(ND), das aus den Elementen im Schwebefeuert unter Argon hergestellt wurde, wurde in einer Belt-Apparatur unter Verwendung von Boronitrid- und Molybdän-Tiegeln bei typischerweise $p = 4$ GPa und $T = 900^\circ\text{C}$ in die HD-Phase überführt. Nach 20 min wurde die Heizung ausgeschaltet und nach weiteren 5 min der Druck entlastet. Aufheizen der neuen Phase bei 1 bar auf 300°C führt in exothermer Reaktion zur quantitativen Rückbildung der thermodynamisch stabilen ND-Phase. Es gelang, einen Kristall der neuen HD-Phase zu isolieren, die Drehkristall- und Weißenberg-Aufnahmen ($\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung) zufolge der Laue-Klasse 6/mmm (systematische Auslöschungen: hhl mit $l = 2n$) mit $a = 8.45$ und $c = 6.20 \text{ \AA}$ zuzuordnen ist. Für eine Vierkreisdiffraktometer-Messung reichte die Qualität des Kristalls nicht aus. Daher wurde die weitere Strukturbestimmung an Pulvern durchgeführt. Die Daten des Guinier-Diffraktogramms lieferten nach Patterson- und Fourier-Synthesen^[15] die angenäherten Ge- und Li-Positionen. Die Verfeinerung erfolgte nach dem Rietveld-Verfahren.^[16–18] Hexagonales LiGe(HD) fällt als Phasengemisch mit etwa 20% Germanium an (berechnet aus den Skalierungsfaktoren^[19] der Rietveld-Verfeinerung). Die beweglichen Li^+ -Ionen weisen aufgrund der extremen Herstellungsbedingungen große thermische Parameter auf.^[18]

Eingegangen am 15. August 2000,
veränderte Fassung am 21. November 2000 [Z15642]

- [1] J. Evers, G. Oehlinger, G. Sextl, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1532; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1442.
- [2] J. Evers, G. Oehlinger, G. Sextl, *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.* **1997**, *34*, 773.
- [3] E. Menges, V. Hopf, H. Schäfer, A. Weiß, *Z. Naturforsch. B* **1969**, *24*, 1351.
- [4] A. Grüttner, *Dissertation*, Universität Stuttgart, **1982**.
- [5] E. Zintl, *Angew. Chem.* **1939**, *52*, 1.
- [6] H. Schäfer, B. Eisenmann, W. Müller, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 742; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 694.
- [7] W. Müller, H. Schäfer, *Z. Naturforsch. B* **1973**, *28*, 246.
- [8] H. Nowotny, *Z. Metallkd.* **1941**, *33*, 388.
- [9] A. Zalkin, W. J. Ramsey, *J. Phys. Chem.* **1957**, *61*, 1413.
- [10] K. Schubert, F. Gauzzi, K. Frank, *Z. Metallkd.* **1963**, *54*, 422.
- [11] J. Evers, G. Oehlinger, G. Sextl, H.-O. Becker, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 69; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 76.
- [12] P. Sherwood, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2881.
- [13] W. Blase, G. Cordier, *Z. Kristallogr.* **1990**, *193*, 317.
- [14] V. G. Eremenko, *Sov. Phys. Solid State (Engl. Transl.)* **1975**, *17*, 1647.
- [15] G. M. Sheldrick, SHELXL, SHELXS, Universität Göttingen, **1997**.
- [16] D. B. Whiles, R. A. Young, *J. Appl. Crystallogr.* **1981**, *14*, 149.
- [17] J. Schneider, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1987**, *43*, 295, Suppl. C.
- [18] Kristallstrukturanalyse: Guinier-Pulverdiffraktogramm, Huber-G644-Diffraktometer, Durchmesser der Kapillare 0.24 mm, $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung, Quarz-Monochromator; Rietveld-Verfeinerung mit 2250 Messpunkten mit $5^\circ \leq \theta \leq 50^\circ$, Inkrement 0.02° , 70 s Messzeit pro Inkrement; $R = 0.0558$, $R_{\text{wp}} = 0.0777$, $R_{\text{Bragg}} = 0.0307$; 298 K; $a = 8.451(3)$, $c = 6.198(3) \text{ \AA}$; $Z = 12$; $P6_3/mmc$ (Nr. 194); 12Ge in 12k mit $x = 0.8296(1)$, $y = 0.6592(2)$, $z = 0.9565(3)$; 6Li in 6h mit $x = 0.50$; 2Li in 2b; 2Li in 2c; 2Li in 2d; $U_{\text{Ge}} = 0.014(1)$, $U_{\text{Li}} = 0.07(2) \text{ \AA}^{-2}$. Wegen des sehr geringen Streubeitrags der Li^+ -Ionen sind ihre thermischen Parameter nicht einzeln verfeinbar. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturerstellung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-411496 angefordert werden.
- [19] R. J. Hill, C. J. Howard, *J. Appl. Crystallogr.* **1987**, *20*, 467.

Immobilisierung durch festphasengebundene Metalle als neuartige Phasenwechselmethode für die organische Synthese**

Steven V. Ley,* Alessandro Massi, Félix Rodríguez, David C. Horwell, Russell A. Lewthwaite, Martyn C. Pritchard* und Alison M. Reid

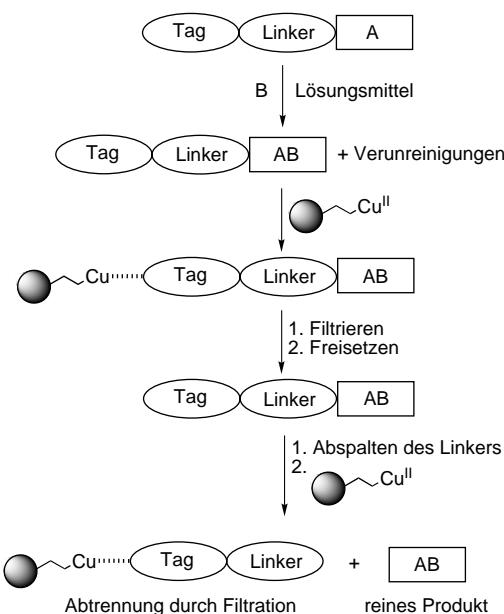
Der ständig steigende Bedarf an einer Vielzahl neuartiger Verbindungen für biologische Tests hat dazu geführt, dass sich präparativ arbeitende Chemiker um neue Techniken und Strategien bemühen, die eine schnelle, saubere und effiziente Synthese dieser Substanzen ermöglichen. Hierfür ist momentan die organische Festphasensynthese (solid-phase organic synthesis, SPOS) die am häufigsten verwendete Methode. Dabei kann ein Überschuss an Reagentien eingesetzt werden, und man erhält das immobilisierte Produkt am Ende der Reaktion durch einfaches Filtrieren.^[1] Leider gibt es bei dieser Methode aber auch erhebliche Einschränkungen. So verlaufen die Reaktionen häufig langsamer als die vergleichbaren Umsetzungen in der flüssigen Phase, weiterhin ist es schwierig, den Reaktionsverlauf zu beobachten, und schließlich benötigt man oft zeitaufwändige Optimierungsarbeit, um eine Reaktion von der flüssigen Phase auf die Festphase zu übertragen. Daher wird nach neuen Strategien gesucht, die die Vorteile der etablierten Synthesen in flüssiger Phase mit denen der Festphasensynthese kombinieren, sodass mehrstufige Synthesen mit einer Serie von immobilisierten Reagentien und Abfangreagentien möglich werden.^[2] Wege zur automatisierten und parallelen Reinigung der Produkte zu finden ist eine besondere Herausforderung bei kombinatorisch durchgeföhrten Reaktionen.^[3]

Ausgehend vom Prinzip „catch and release“ (abfangen und freisetzen)^[4] berichten wir hier über eine neue Methode zur Synthese von Bibliotheken kleiner Moleküle. Unser Ziel war dabei, Zwischenprodukte innerhalb einer herkömmlich in flüssiger Phase durchgeföhrten Reaktion selektiv und reversibel zu immobilisieren (Schema 1). Durch eine reversible und selektive nichtkovalente Wechselwirkung zwischen einem an die Festphase gebundenen Metall und einer metallkomplexierenden Einheit (dem Label), welche an das eigentlich relevante Molekül gebunden ist, sollte unserer Meinung nach ein Phasenwechsel^[2] und damit eine Abtrennung möglich

[*] Prof. Dr. S. V. Ley, Dr. A. Massi, Dr. F. Rodríguez
Department of Chemistry, University of Cambridge
Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW (Großbritannien)
Fax: (+44) 1223-336442
E-mail: svl1000@cam.ac.uk

Dr. M. C. Pritchard, Dr. D. C. Horwell, Dr. R. A. Lewthwaite,
Dr. A. M. Reid
Pfizer Global Research and Development
Cambridge University Forvie Site
Robinson Way, Cambridge CB2 2QB (Großbritannien)
Fax: (+44) 1223-24106
E-mail: Martyn.Pritchard@pfiizer.com

[**] Wir danken Pfizer Global Research and Development für die finanzielle Unterstützung, der Universität von Ferrara (Italien, Postdoc-Stipendium für A.M.), der Europäischen Union (Marie-Curie-Stipendium für F.R.) und der Novartis (Novartis-Forschungsstipendium für S.V.L.).

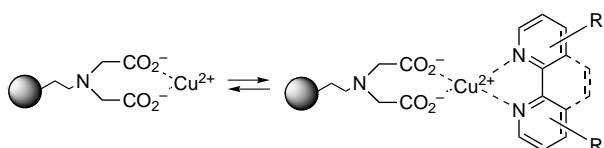


Schema 1. Konzept für die Synthese und Reinigung von Bibliotheken kleiner Moleküle.

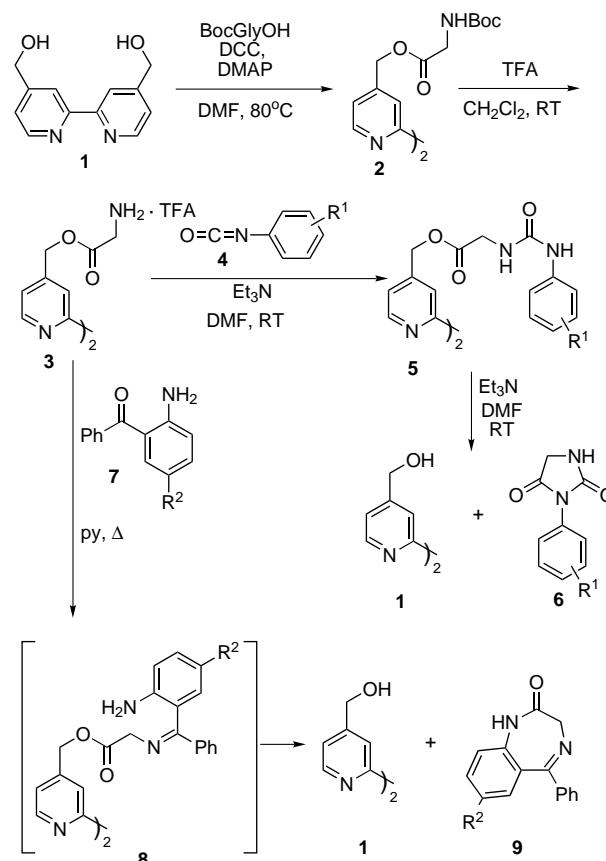
sein.^[5] Dazu muss nach Beendigung der Reaktion in flüssiger Phase durch Zugabe eines mit einem Metall beladenen Polymeren das lösliche Intermediat in einen unlöslichen Metallkomplex überführt werden (phase switching).^[2] Die im Überschuss vorliegenden Reagentien und Nebenprodukte können anschließend durch Waschen entfernt werden. Durch die nachfolgende Abtrennung vom Polymer erhält man das gereinigte Intermediat. Weiterhin kann bei richtiger Wahl des Labels dieses Intermediat auch durch einfaches Fällen und anschließendes Filtrieren isoliert und gereinigt werden.^[6] Die Abtrennung des Produkts vom Label ist dann der letzte noch erforderliche Schritt.

Wir testeten eine Reihe von Übergangsmetallen, mit Metallen versehenen Trägern und Komplexbildnern. Als optimal geeignet für die Beladung mit Kupfer(II) erwies sich das mit Iminodiessigsäure belegte preiswerte Polymer IRC-718.^[7] Von den metallkomplexierenden Verbindungen waren zweizähnige, Pyridin-haltige wie 1,10-Phenanthrolin und 2,2'-Bipyridin besonders geeignet (Schema 2), da sie zum einen eine große Affinität zu Kupfer(II) haben, zum anderen unter den Reaktionsbedingungen keine unerwünschten Nebenreaktionen eingehen.

Um die neue Methode zu evaluieren, wurde eine Reihe von Hydantoinen und Benzodiazepinen hergestellt (Schema 3), da für diese bereits eine Festphasensynthese beschrieben ist.^[8] Dabei wurde 4,4'-Bis(hydroxymethyl)-2,2'-bipyridin **1**^[9] als geeignetes Label identifiziert. Die Hydroxygruppen dieser



Schema 2. Immobilisierung eines Moleküls mit einer Bipyridin-Einheit als Label durch festphasengebundenes Kupfer(II).



Schema 3. Synthese der Hydantoinen **6** und Benzodiazepine **9**. DCC = Di-cyclohexylcarbodiimid, DMAP = Dimethylaminopyridin, DMF = Dimethylformamid.

Verbindung fungieren als Linker, über die eine einfache Verknüpfung zu den unterschiedlichsten Synthesebausteinen möglich ist. So ergab die in Lösung durchgeführte Acylierung von **1** mit *N*-*tert*-Butoxycarbonylglycin unter den üblichen Aminkupplungsbedingungen den Bisglycinylester **2**. Dieser wurde durch die Zugabe von an IRC-718 gebundenem Kupfer(II) immobilisiert. Anschließend wurden die Nebenprodukte und im Überschuss vorhandenen Reagentien durch Waschen des Polymeren entfernt. Zur Abspaltung von **2** vom Polymer wurde *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMA-DA) zugegeben und die Mischung 8 h geschüttelt.^[10] Nach dem Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man den Diester **2** in einer Ausbeute von 70 % und einer Reinheit von >95 % (laut ¹H-NMR-Spektrum). Sowohl das Immobilisieren als auch das Freisetzen von **2** können durch Dünn-schichtchromatographie oder Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) einfach verfolgt werden. Zum Abspalten der *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-Gruppe wurde Trifluoressigsäure (TFA) zugegeben. Nach dem Entfernen des überschüssigen Reagens wurde das Bis-TFA-Salz **3** quantitativ erhalten. Dieses setzten wir mit Isocyanaten **4** zu den Harnstoffderivaten **5** um.

Für die Reinigung der Produkte **5** gibt es zwei Möglichkeiten. Durch die Zugabe von festphasengebundenem Kupfer(II) zur Reaktionslösung wurde das Harnstoffderivat **5b** immobilisiert und konnte so in einer Ausbeute von 85 % (Reinheit >95 %) erhalten werden. Alternativ ließen sich die

Verbindungen **5a–f** auch einfach durch Zugabe einer Petrolether/Ethylacetat-Mischung ausfällen. Dabei wurden die Produkte ebenfalls in hohen Ausbeuten und in Reinheiten >90 % erhalten^[6] (Tabelle 1, Einträge 1–6). Nach der erfolgreichen Isolierung von **5a–f** wurde der letzte Schritt, die

Tabelle 1. Gemäß Schema 3 hergestellte Harnstoffe **5**, Hydantoine **6** und Benzodiazepine **9**. Die bei den Ausbeuten in Klammern angegebenen Reinheiten (in %) wurden ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt.

Eintrag	R ¹ oder R ²	5	Ausbeute [%] ^[a]	6	Ausbeute [%] ^[b]	9	Ausbeute [%] ^[a]
1	H	5a	94 (>95)	6a	91 (>95)		
2	4-CF ₃	5b	93 (>95) ^[c]	6b	93 (>95)		
3	4-iPr	5c	96 (>92)	6c	99 (>95)		
4	4-F	5d	97 (>95)	6d	99 (>92)		
5	4-Br	5e	97 (>90)	6e	99 (>95)		
6	3-SMe	5f	96 (>95)	6f	97 (>95)		
7	H			9a	51 (>90)		
8	Cl			9b	49 (>90)		

[a] Bezogen auf den TFA-Diester **3**. [b] Bezogen auf das jeweilige Harnstoffderivat **5**. [c] Nach Reinigung mit Hilfe von immobilisiertem Kupfer(II) betrug die Ausbeute 85 %, und die Reinheit war >95 % (siehe Text).

Cyclisierung und die Abspaltung des Labels, mit Hilfe von Triethylamin durchgeführt. Das Label wurde an festphasengebundenem Kupfer(II) immobilisiert und mit diesem abfiltriert, und nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhielt man die Hydantoine **6a–f** in Ausbeuten und Reinheiten von über 90 % (Schema 3 und Tabelle 1, Einträge 1–6). Der Zusatz von TMEDA führte zur Freisetzung des Labels **1**, d.h., mit dieser Methode ist eine quantitative Wiedergewinnung und Wiederverwendung von **1** möglich.

Die Synthese der Benzodiazepine **9** erfolgte auf ähnliche Weise. Die Verbindung **3** wurde drei bis fünf Tage mit Aminoketonen **7** in Pyridin erhitzt. Die In-situ-Cyclisierung von **8** ergab die Benzodiazepine **9** und das freigesetzte Label **1** (Schema 3). Festphasengebundenes Kupfer(II) wurde in die Reaktionslösung gegeben, um das Label zu immobilisieren und durch anschließende Filtration zu entfernen. Die Benzodiazepine **9a, b** wurden so zwar nur in moderaten Ausbeuten, jedoch in hohen Reinheiten erhalten (Tabelle 1, Einträge 7 und 8). Auch hier waren die Rückgewinnung von **1** und seine Wiederverwendung in weiteren Reaktionen möglich.

Wir haben hier eine neue Methode vorgestellt, die für die parallele Synthese von kleinen Molekülen die Vorteile von Synthesen in der flüssigen und in der festen Phase vereint. Die wichtigsten Vorteile dieser Methode sind: 1) Ein Minimum an Optimierungsarbeit ist notwendig; da die Reaktion in Lösung stattfindet, kann sie mit einfachen Methoden wie der Dünnenschichtchromatographie oder der HPLC verfolgt werden. 2) Die Immobilisierung von Zwischenprodukten erleichtert deren Reinigen durch einfaches Filtrieren. Weiterhin besteht mit der Verwendung von Bipyridinen als Labels die Möglichkeit, einige Substanzen durch Ausfällen und anschließendes Filtrieren auf einfache Weise zu reinigen. Diese Methode könnte auch bei „Split-and-mix“-Synthesen angewendet werden. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet, z.B. zur Verwendung anderer Metall-chelatisierender Verbindungen, werden zurzeit durchgeführt.

Experimentelles

Synthese des Hydantoins **6c** aus **3**: Zu einer Lösung von **3** (0.07 mmol) in DMF (0.5 mL) wurden bei Raumtemperatur 4-Isopropylphenylisocyanat (0.56 mmol) und Triethylamin (0.28 mmol) gegeben. Nach 30 min Rühren wurde die Lösung mit einer 1:1-Mischung aus Petrolether und Ethylacetat (4 mL) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Petrolether (2 mL) gewaschen. Man erhielt das Harnstoffderivat **5c** (Ausbeute 96 %, Reinheit >92 %). **5c** wurde in DMF (1 mL) gelöst und mit Triethylamin (0.5 mL) versetzt. Nach drei Tagen Röhren wurde Dichlormethan (2 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit dem mit Kupfer(II) beladenen Polymer (0.5 g) und drei Tropfen Wasser versetzt. Die Mischung wurde 30 min geschüttelt und anschließend filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verblieb **6c** (99 % Ausbeute, Reinheit >95 %). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H; ArH), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H; ArH), 6.09 (brs, 1H; NH), 4.04 (s, 2H; CH₂), 2.87 (hept, J = 6.9 Hz, 1H; CH), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H; 2CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 157.8, 149.7, 129.2, 127.7, 126.5, 46.8, 34.3, 24.6; MS(EI): m/z (%): 218 (62) [M⁺], 203 (100), 146 (52), 69 (35); hochauflösendes MS(EI): ber.: C₁₂H₁₄O₂N [M⁺] 218.1055, gef.: 218.1057.

Eingegangen am 30. Oktober 2000 [Z 16020]

- [1] a) R. C. D. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 3293; b) R. C. D. Brown, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 216; c) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5643.
- [2] S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 3815.
- [3] Zur Extraktion mit fluorigen Phasen siehe: a) D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1174; zur Anwendung von löslichen Polymeren siehe: b) P. H. Toy, K. D. Janda, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 546; c) E. Bayer, M. Mutter, *Nature* **1972**, 237, 512; zur Anwendung hydrophober Absorptionstechniken siehe: d) A. R. Brown, S. L. Irving, R. Ramage, G. Raphy, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11815; zur Anwendung der Ionenaustausch-Chromatographie siehe: e) M. G. Siegel, P. J. Hahn, B. A. Dressman, J. E. Fritz, J. R. Grunwell, S. W. Kaldor, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3357; f) L. M. Gayo, M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 513; g) R. M. Lawrence, S. A. Biller, O. M. Poss, *Synthesis* **1997**, 553; zu Säure-Base-Extraktionen siehe: h) J. Yoshida, K. Itami, K. Mitsudo, S. Suga, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3403; zum Ausfällen in Form von Chinolinen siehe: i) H. Perrier, M. Labelle, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2110.
- [4] S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6331.
- [5] Immobilisierte komplexbildende Metalle werden häufig bei der Proteinaffinitäts-Chromatographie eingesetzt: J. Porath, J. Carlsson, I. Olsson, G. Belfrage, *Nature* **1975**, 278, 598.
- [6] Dasselbe Konzept der Verknüpfung einer Reaktionskomponente mit einem löslichen Label wurde von Janda et al. mit löslichen Polymeren entwickelt; siehe Lit. [3b].
- [7] Das Polymer ist bei der Sigma-Aldrich Company erhältlich. Anbindung von Kupfer(II): Netzförmige IRC-718-Kügelchen wurden 30 min in einer 2 M wässrigen Kupfer(II)-sulfat-Lösung geschüttelt. Die blauen Polymerkügelchen wurden abfiltriert und mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach dem Trocknen sind sie an Luft stabil.
- [8] S. Hobbs DeWitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. Reynolds, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 6909.
- [9] **1** wurde in 70 % Ausbeute aus 4,4'-Dimethyl-2,2'-bipyridin erhalten; siehe: O. Kocian, R. J. Mortimer, P. D. Beer, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5069; kürzlich wurde eine Synthese des Diols **1** im großen Maßstab beschrieben: A. P. Smith, P. S. Corbin, C. L. Fraser, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2787.
- [10] Ein Freisetzen von Kupfer wurde während der für eine vollständige Reaktion erforderlichen Zeit (<8 h) auch bei einem Überschuss an TMEDA nicht beobachtet.