

Iterative Synthesen: das Tor zu neuen Automationsprotokollen

Jan Hartwig und Andreas Kirschning*

Automation · Boronate · Iterative Synthesen · Kreuzkupplungen

Bereits vor mehr als 50 Jahren pflanzte Bruce Merrifield die Idee der Automation in die organische Chemie, indem er feste Trägermaterialien als eine so genannte „enabling“ Technologie einführt, um Synthese und Aufarbeitung zu vereinfachen.^[1] Die Zeit der kombinatorischen Chemie popularisierte die Festphasen-unterstützte Synthese, und über sie wurden weitere Technologien und technische Ausstattungen wie „Liquid Handling“-Systeme, Radiofrequenzmarkierung wie auch Mikrowellen- und induktive Heiztechniken zum Automationsrepertoire hinzugefügt (Schema 1).^[2] Nichtklassische Lösungsmittel, wie ionische Flüssigkeiten, perfluorierte Lösungsmittel und überkritische Reaktionsbedingungen bieten weitere Möglichkeiten zur Vereinfachung von organischer Synthese und Aufarbeitung. Kontinuierliche Mehrstufensynthese und angepasste Mikroreaktoren kombiniert mit computergestützter Echtzeitüberwachung gehören zu den aktuellen Forschungstrends in der Syntheseautomatisierung.^[3]

Neben „enabling“ Technologien und technischen Ausstattungen ist die Automation eng mit bestimmten Methoden und chemischen Konzepten verknüpft, zu denen Mehrkatalysatoren-Synthesen, Mehrkomponenten- und Domino-Reaktionen sowie iterative Synthesen zählen (Schema 1).^[4] Modularität und Iteration sind auch weit verbreitete Prozesskonzepte in der Natur, die sich u.a. in Polypeptiden, Oligonukleotiden und Oligosacchariden sowie Sekundärstoffwechselprodukten, wie Terpenen und Polyketiden, manifestieren.^[4] Aber auch in der organischen Synthese haben sich iterative Mehrstufenprozesse etabliert, da über ihren wiederkehrenden Prozessablauf ein hohes Maß an struktureller Komplexität aus einfachen Vorläufern erreichbar ist. Die bekanntesten Beispiele sind die Synthesen von Peptiden und Nukleinsäuren; in anderen Bereichen liegt ihr Potential aber noch brach. Die Gruppen um Aggarwal^[5] und Burke^[6] stellten kürzlich beeindruckende iterative Prozesse vor, die auf herausfordernden C-C-Bindungsknüpfungen fußen.

Aggarwals iterativer Prozess basiert auf der Homologisierung von Boronsäureestern **5** bei der Reaktion mit lithierten chiralen Benzoaten **6**. Nach einer Matteson-Umlage-

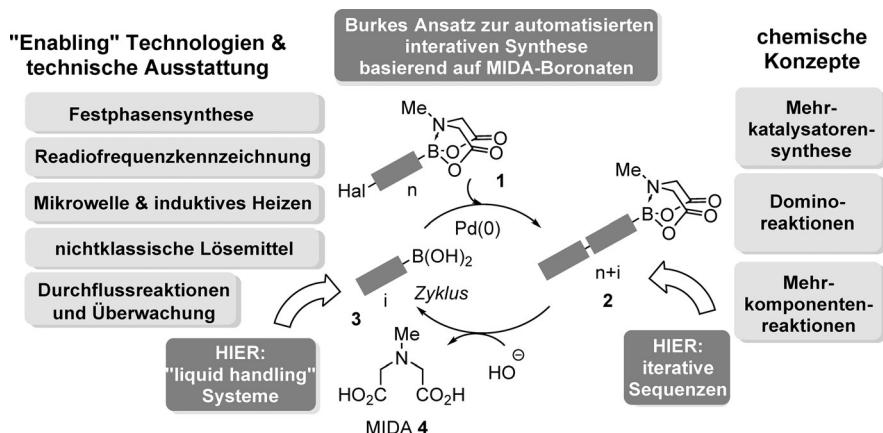
itung entsteht Boronat **7**, das als Ausgangsmaterial für den nächsten iterativen Schritt dient. Mithilfe dieser Homologisierung konnten enantiomerenangereichte, Alkyl-verzweigte Aliphaten nach neun iterativen Schritten und bei minimalem Reinigungsaufwand in hohen Ausbeuten erhalten werden (Schema 2).

Burkes Konzept nutzt bifunktionale MIDA-Boronate (MIDA = *N*-Methylamindessigsäure) **1** für die Iteration, und die Automation der chemischen Abläufe konnte zum ersten Mal durch einen einfachen technischen Aufbau basierend auf „Liquid-Handling“-Systemen realisiert werden.^[7] Unter typischen Bedingungen Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplungen zeigt **1** keine ausreichende Reaktionsfreude, jedoch kann die latente Reaktivität unter basischen hydrolytischen Bedingungen freigesetzt werden, indem die reaktivere Boronsäure **3** gebildet wird. Die Kreuzkupplung mit bifunktionalen MIDA-Boronaten führt zu verlängerten Addukten $n+i$ **2**, die ebenfalls ein funktionales MIDA-Boronat besitzen. Der iterative Zyklus wird geschlossen, indem das neu gebildete MIDA-Boronat den initialen, hydrolytischen Bedingungen ausgesetzt wird (Schema 1).^[6]

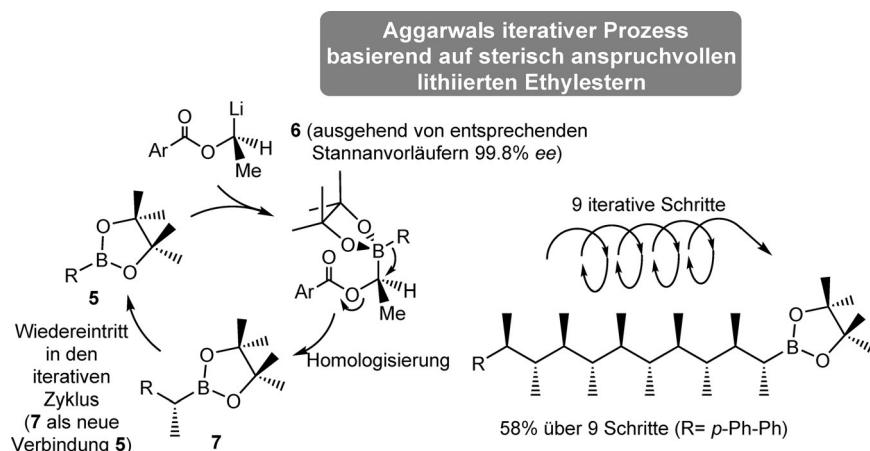
Die Automatisierung erfolgte durch Verwendung von einfachen „Liquid-Handling“-Systemen, die vergleichbar denen in der Festphasensynthese eingesetzten Automaten sind. Es ist aus einem Entschüttungs- (**D**), Kupplungs- (**C**) und Reinigungs-Modul (**P**) zusammengesetzt (Abbildung 1). Für die Handhabung von Lösungsmitteln, Lösungen und Reaktionsmischungen sind drei Spritzenpumpen verantwortlich. Das Entschüttungs-Modul **D** dient der Aktivierung der MIDA-Boronatgruppe sowohl im Ausgangsmaterial wie auch der Produkte, die nach jedem iterativen Kreislauf erhalten werden. Das Kupplungs-Modul **C** besteht aus einer Kartusche, die alle chemischen Komponenten, wie den bifunktionalen Verlängerungsbaustein mit Halogen- und MIDA-Boronat-Termini, den Katalysator und, falls benötigt, weitere Reagenzien, enthält. Das Reinigungs-Modul **P** setzt sich aus einer Fällungs-Kartusche zum Abtrennen von Salzen aus der Reaktionslösung und einer Filtersäule gefüllt mit Silicagel zum Beladen und Waschen des Produkts zusammen. Die „Haupt“-Pumpe ist von zentraler Bedeutung, da sie über die gesamte Prozessschleife bei allen Modulen **D**, **C** und **P** für das Injizieren und die Wiederaufnahme von Lösungsmitteln, Reaktionslösungen, oder Waschlösungen zum Einsatz kommt. Eine zweite Pumpe, die „Nass“-Pumpe gelangt nur bei Handhabung der wässrigen Phasen während der hydro-

[*] J. Hartwig, Prof. Dr. A. Kirschning

Institut für Organische Chemie und Biomolekulares Wirkstoffzentrum (BMWZ), Leibniz-Universität Hannover
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)
E-Mail: andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de



Schema 1. Ausgewählte chemische Konzepte, Technologien und Geräte, die sich für automatisierte Synthesen eignen; Burkes iterativer Prozess.



Schema 2. Aggarwals iterativer Prozess ($\text{Ar}=2,4,6\text{-Triisopropylphenyl}$).

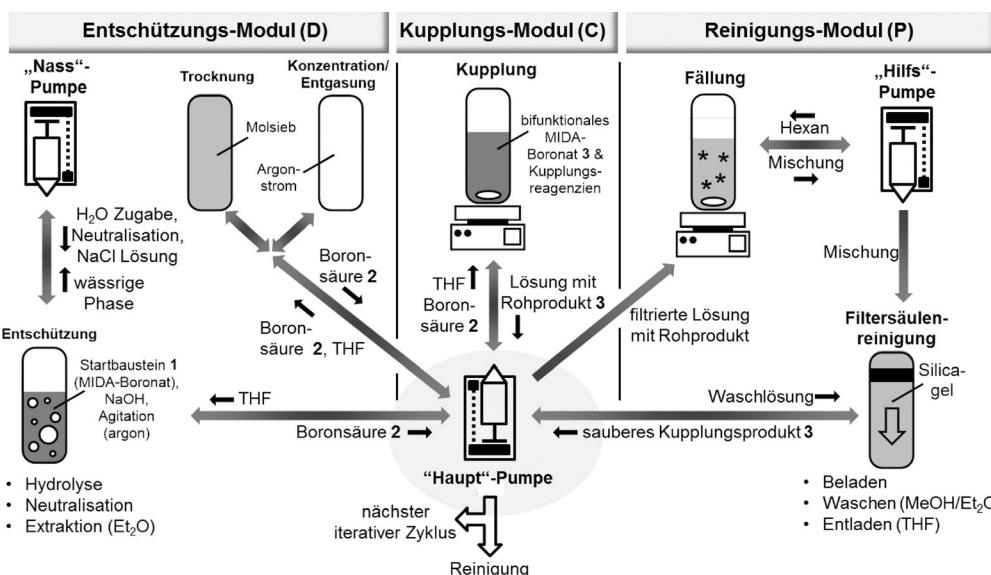


Abbildung 1. Schematische Darstellung des automatisierten Prozesses für eine iterative Schleife.

lytischen Entschüttung der MIDA-Boronate zum Einsatz, und die dritte Pumpe, die „Hilfs“-Pumpe, ist bei der ab-

schließenden Reinigung des Kreuzkupplungsprodukts **2** beteiligt.

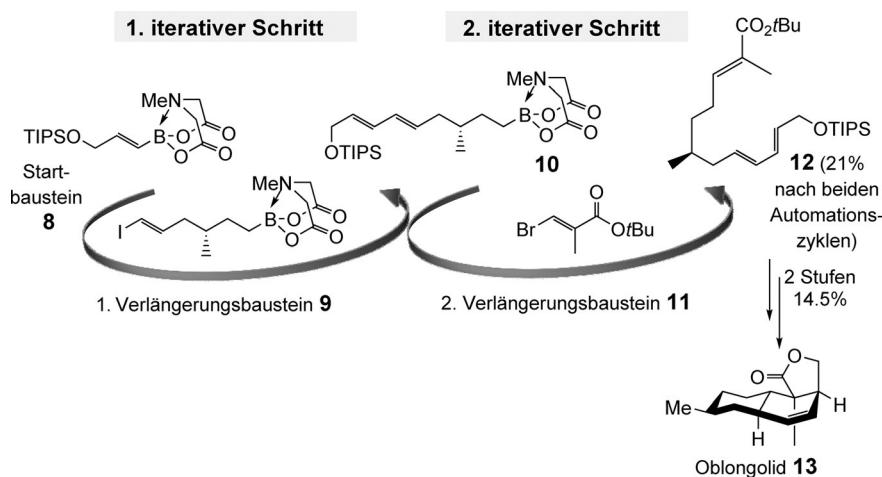
Folgend wird der gesamte Prozess, inklusive der Funktion der Pumpen und Module, im Detail beschrieben. Zunächst wird die hydrolytische Spaltung des MIDA-Boronats durch den Einsatz von zwei Pumpen erreicht. Die „Haupt“-Pumpe gibt THF und die „Nass“-Pumpe Wasser in die Entschüttungs-Kartusche, in der bereits der halogenfreie MIDA-Boronat-Startbaustein und NaOH vorliegen. Die Hydrolyse wird durch Eintrag von Phosphatpuffer (pH 6) oder gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung durch die „Nass“-Pumpe beendet. Über die „Haupt“-Pumpe gelangt Diethylether in die Kartusche, und die Phasen werden durch einen pulsierenden Stickstoffstrom vermischt. Im Anschluss wird die das Nebenprodukt **4** enthaltende wässrige Phase durch die „Nass“-Pumpe entfernt und entsorgt. Die organische Phase enthält die Boronsäure **3** und wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, und die wässrige Phase wird entfernt. Die „Haupt“-Pumpe nimmt nun die organische Phase auf injiziert sie in und saugt sie aus der Trocknungs-Kartusche. Nach dem Trocknen wird die Lösung in die Konzentrations/Entgasungs-Kartusche geleitet und die Trocknungs-Kartusche über die „Haupt“-Pumpe mit THF gewaschen. Die organischen Phasen werden in der Konzentrations/Entgasungs-Kartusche vereinigt, und dort wird das Volumen per Argonstrom so weit eingeengt, dass die Reaktions-Kartusche das gesamte verbliebene Volumen aufnehmen kann.

Dann wird die gelöste Boronsäure **3** aus der Konzentrations/Entgasungs-Kartusche durch die „Haupt“-Pumpe aufgenommen und langsam zu der Lösung im Kupplungs-Modul **C** gegeben. Die Lösung im Kupplungs-Modul **C** enthält das bifunktionale MIDA-Boronat **1** gelöst in THF, den Metallkatalysator und weitere Reagentien, wie den Liganden und eine Base. Nach Abschluss der Reaktion wird die Reaktionslösung durch einen Filter von der „Haupt“-Pumpe aufgenommen, um Feststoffe abzutrennen. Für die Reinigung des Kupplungsprodukts **2** wird die Fällungs-Kartusche mit Hilfe der „Hilfs“-Pumpe mit Hexan befüllt und dazu ein Teil der Reaktionslösung mit dem Rohprodukt **2** zugegeben. Dann wird die Lösung mit der „Hilfs“-Pumpe durch die Silicagel-Filtersäule gezogen und entsorgt. Auf der Säule ver-

bleibt das Kupplungsprodukt **2**. Der Prozess wird wiederholt bis die Kupplungs-Kartusche **C** leer ist. Zum Abschluss wird die Kupplungs-Kartusche **C** mit THF gespült und die Waschlösung ebenfalls zum Reinigungs-Modul **P** geleitet. Nun wird das gebundene Produkt **2** durch die „Haupt“-Pumpe mit einem Gemisch aus Diethylether und 1.5% Methanol gewaschen. Die Waschlösung wird mit der „Hilfs“-Pumpe durch die Filtersäule gezogen und entsorgt. Der Vorgang wird mit reinem Diethylether wiederholt. Anschließend kann das saubere MIDA-Boronat **2** von dem Kieselgel per reinem THF freigesetzt werden und durch die „Haupt“-Pumpe in das Entschüttungs-Modul weitergeleitet werden, welches bereits mit NaOH beladen ist. Damit schließt sich die iterative Prozessschleife.

Ein repräsentatives Beispiel aus vielen in Ref. [7] beschriebenen Beispielen ist Oblongolid **13** (Schema 3). Beginnend mit MIDA-Boronat **8** liefert der erste Automationszyklus nach Kreuzkupplung mit dem bifunktionalen MIDA-Boronat **9** das Produkt **10** und nach dem zweiten Iterationszyklus mit dem Vinylbromid **11** den linearen Vorläufer **12**. Nach Entschüttung und einer intramolekularen Diels-Alder-Cycloaddition gefolgt von der Lactonisierung wurde Oblongolid **13** erhalten.

Eine Lehre der kombinatorischen Chemie bleibt weiterhin aktuell, die Suche nach weiteren Automationsverfahren der organischen Synthese. Als technische Lösungen für die automatisierte Mehrstufensynthese dienen zum einen Durchflussreaktoren zum anderen „Liquid-Handling“-Systeme, wie sie für die Peptid- und Nukleinsäuresynthesen etabliert sind. Burke et al. stellten nun anspruchsvolle C-C-Kupplungen als iterative Schlüsselschritte in einem automatisierten, iterative Syntheseprozess vor. Die Synthesemaschine steht sicherlich noch am Anfang ihrer Möglichkeiten, z.B. weil noch keine computergesteuerte on-line-Überwachung vorliegt und weiterhin manuelle Eingriffe nötig sind. Sicherlich stellt die Arbeit einen bedeutenden Startpunkt dar und Burkes wie auch Aggarwals Ansätze haben die Bedeutung von iterativen Syntheseprozessen ganz oben auf die Agenda der organischen Synthese gesetzt.



Schema 3. Automatisierte, iterative Synthese von Trien **12**, dem Vorläufer von Oblongolid **13** (**8** entspricht **1** ohne Halogenfunktion; **9** entspricht **1**; **10** entspricht **2**; **11** entspricht **1** ohne MIDA-Boronat-Funktion).

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10412–10414
Angew. Chem. **2015**, *127*, 10554–10557

- [1] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
- [2] K. C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A. Senyei, M. P. Nova, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2289–2291; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2476–2479.
- [3] a) S. V. Ley, D. E. Fitzpatrick, R. J. Ingham, R. M. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3449–3464; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3514–3530; b) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583–4592.
- [4] G. Jürjens, A. Kirschning, D. Candito, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 723–737.
- [5] M. Burns, S. Essafi, J. R. Bame, S. P. Bull, M. P. Webster, S. Balieu, J. W. Dale, C. P. Butts, J. N. Harvey, V. K. Aggarwal, *Nature* **2014**, *513*, 183–188.
- [6] J. Li, S. G. Ballmer, E. P. Gillis, S. Fujii, M. J. Schmidt, A. M. E. Palazzolo, J. W. Lehmann, G. F. Morehouse, M. D. Burke, *Science* **2015**, *347*, 1221–1226.
- [7] E. M. Woerly, J. Roy, M. D. Burke, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 484–491.

Eingegangen am 21. Mai 2015
Online veröffentlicht am 14. Juli 2015