

Multikomponentenreaktionen in der kombinatorischen Chemie

Caroline Schweigert

Institut für Organische Chemie – Seminar zum Fortgeschrittenenpraktikum



Inhalt

- „Ideale Synthese“
- Definition **MCR**
- Beispiele für MCRs
- Definition **Kombinatorische Chemie**
- Aufbau einer Bibliothek
- Aufbau von Reaktionen an fester Phase
- „Split- & Mix-Verfahren“
- Wirkstoffe aus MCR-Bibliotheken
- „Take-Home-Message“
- Literaturempfehlung

Die Ideale Synthese

Idee: - wenig Syntheseschritte

- gute Ausbeute

- einfache und sichere Durchführung

- ressourcensparende und umweltverträgliche Reagenzien

Lösung: Multikomponentenreaktionen (MCR)

Multikomponentenreaktion

Definition:

- 3 oder mehr Edukte
- Eintopfreaktion
- Folge von Elementarreaktionen
- fasst alle Atome der Edukte finden sich im Produkt wieder

MCR-Typen



- mobiles GG zwischen Edukten, Zwischenprodukten, Produkten



- mobiles GG und der letzte Schritt ist irreversibel

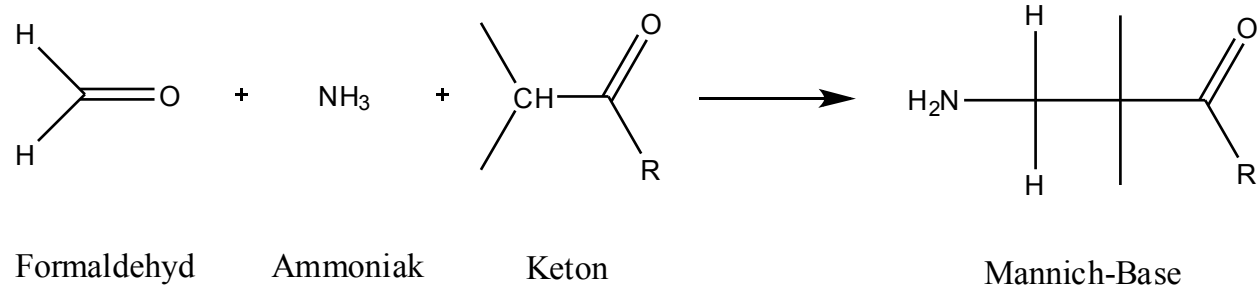


- alle Schritte sind irreversibel

MCRs mit Carbonylverbindungen

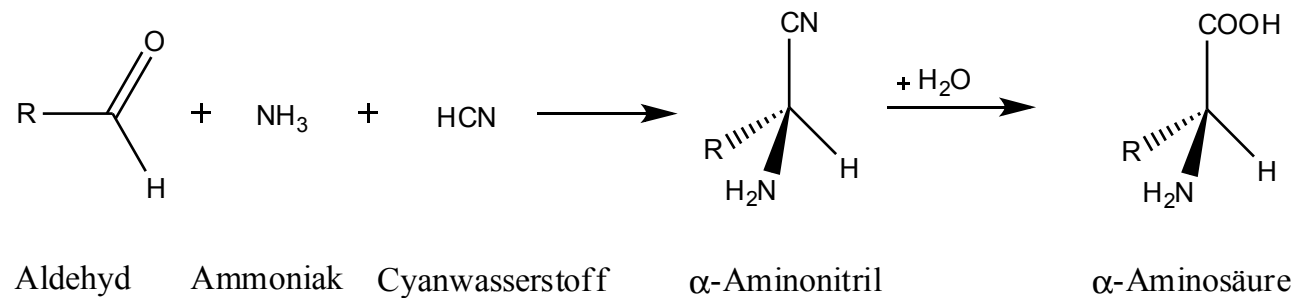
Mannich-Reaktion

(M-3CR)



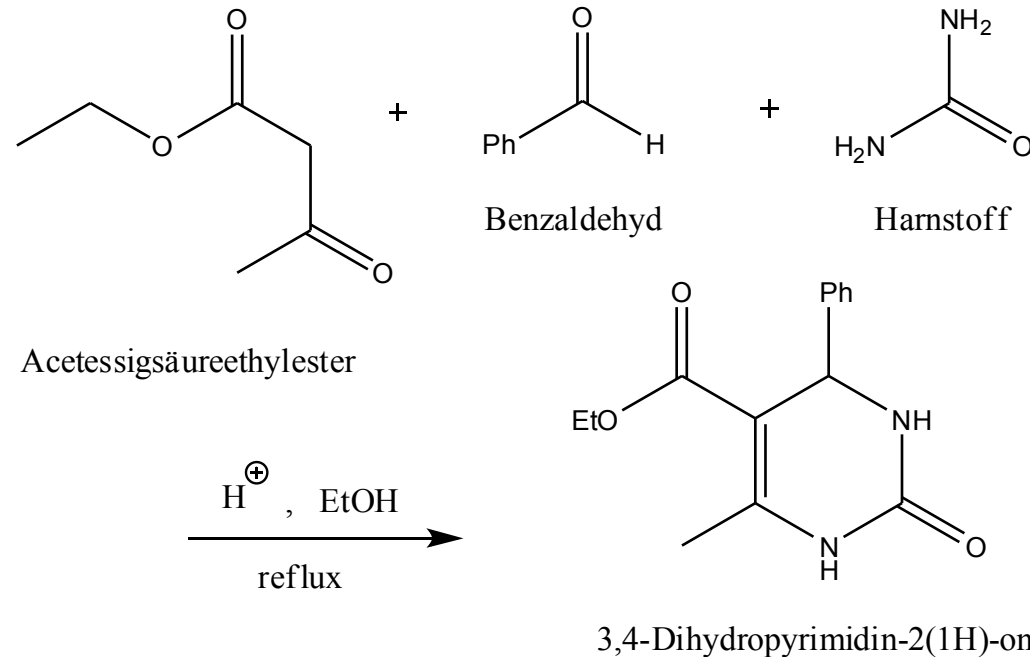
Strecker-Reaktion

(S-3CR)



MCRs mit Carbonylverbindungen

Biginelli-Reaktion (B-3CR)

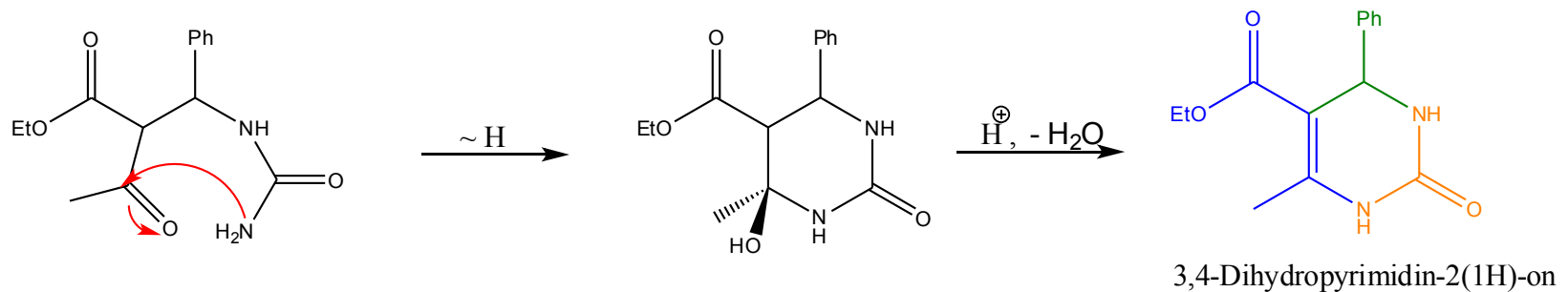
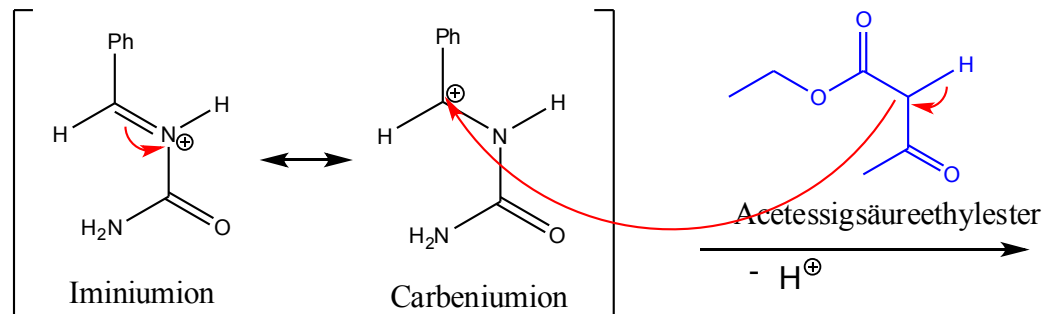
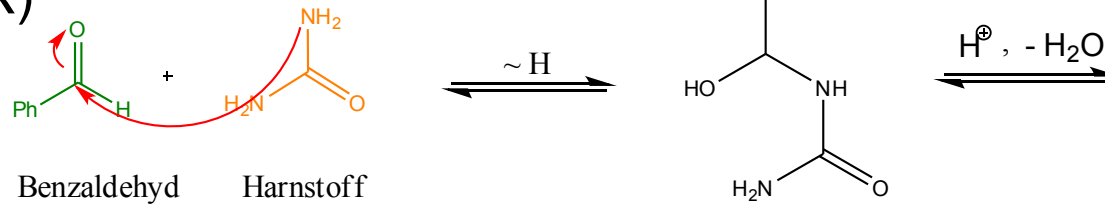


- säurekatalysierte Cyclokondensation
- **LM**: Alkohole; aprotische LM (THF, Dioxan)
- **Variation der Edukte** → Mehrfach funktionalisierte Pyrimidinderivate

MCRs mit Carbonylverbindungen

Biginelli-Reaktion

(B-3CR)



IMCR

IMCR = isocyanid-basierende MCR

- **Isocyanide** sind besonders **reaktiv**

→ reagieren mit Nukleophilen und Elektrophilen am selben Atom

→ Bildung eines reaktiven **α -Addukts**

⇒ Basis für alle weiteren Bildungsschritte

→ **C(II) → C(IV)**

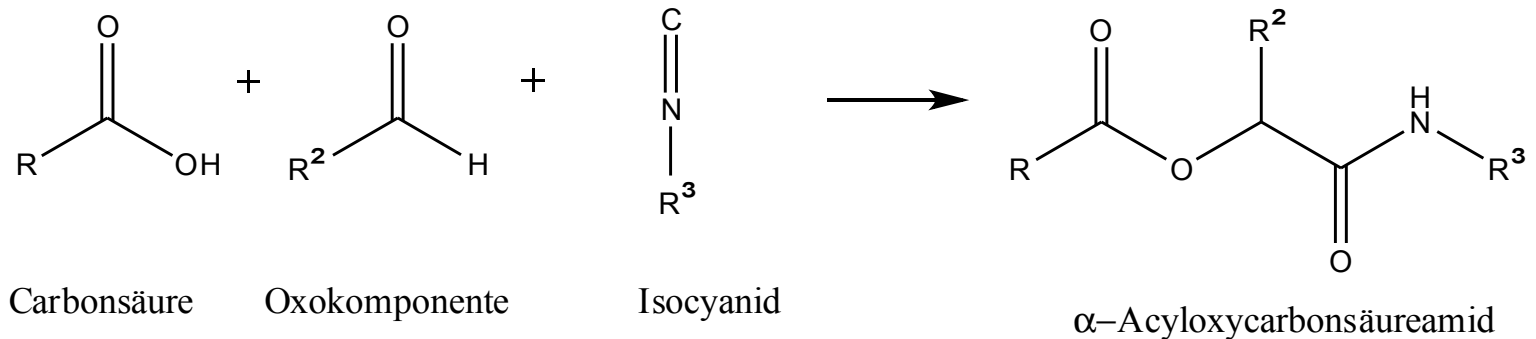
⇒ treibende Kraft

→ leichte Bildung von **Radikalen**

IMCR

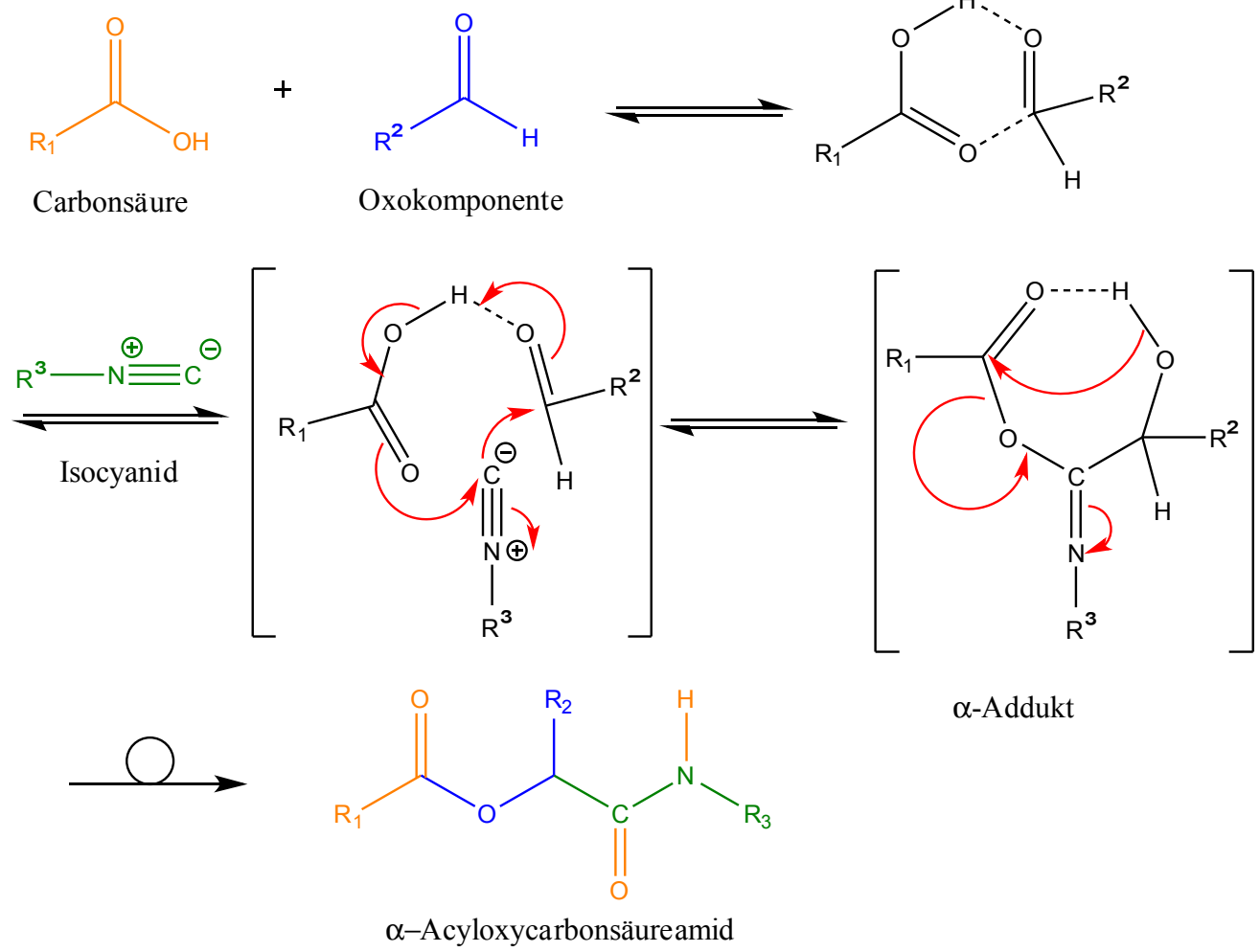
Passerini-Reaktion

(P-3CR)



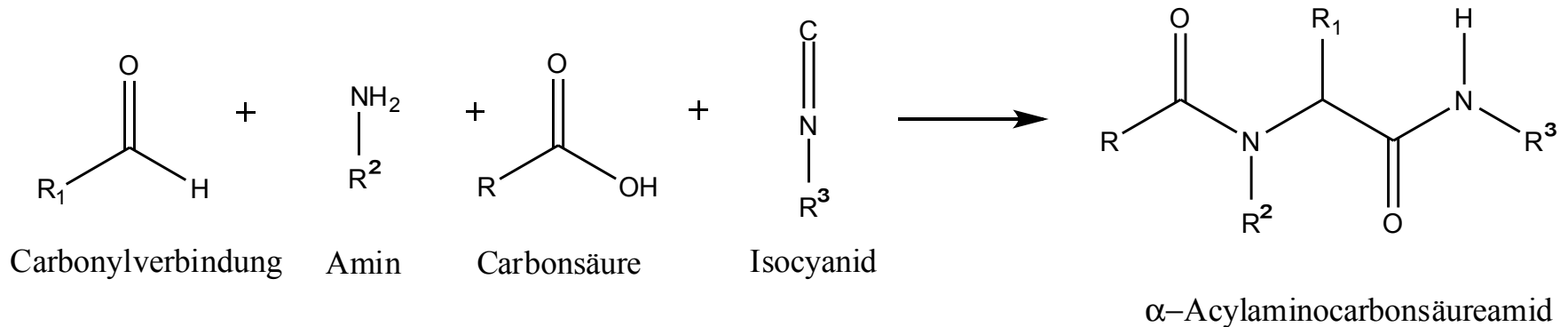
- **aprotische LM:** THF, Dichlormethan, Pyridin
- **exotherme Reaktion** → bei Raumtemperatur oder unter Kühlung
- **Edukte** in hohen Konzentrationen
- α,β -ungesättigte Systeme und sterisch gehinderte Ketone führen zu keiner Reaktion

Passerini-Reaktion (P-3CR)



IMCR

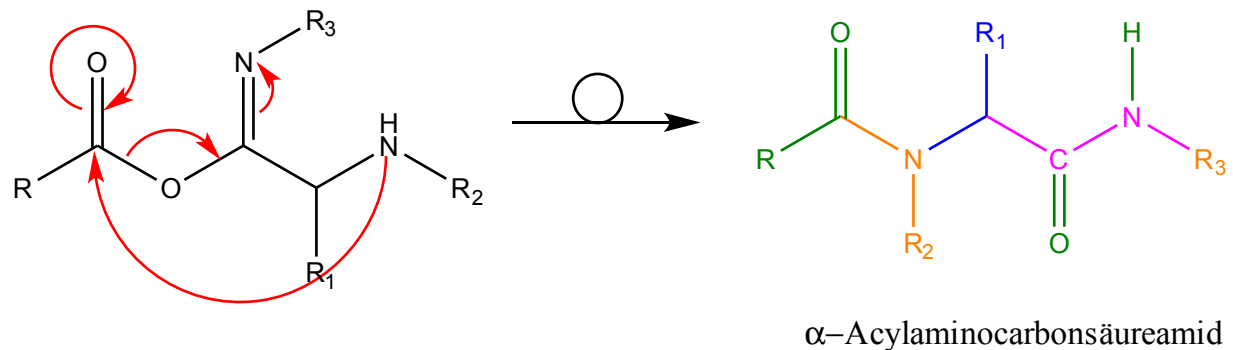
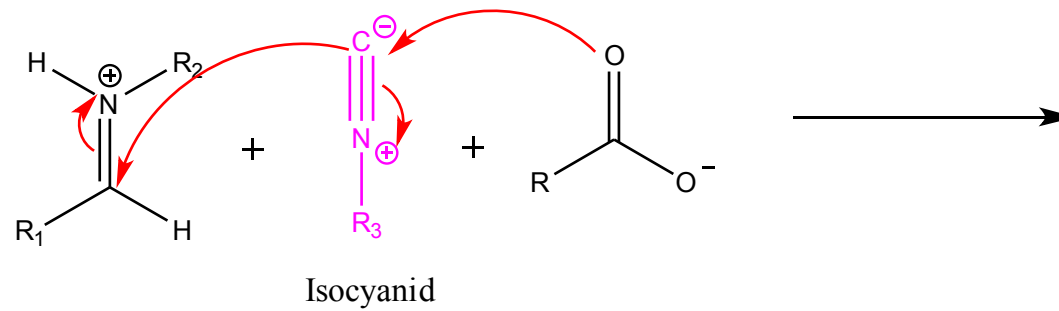
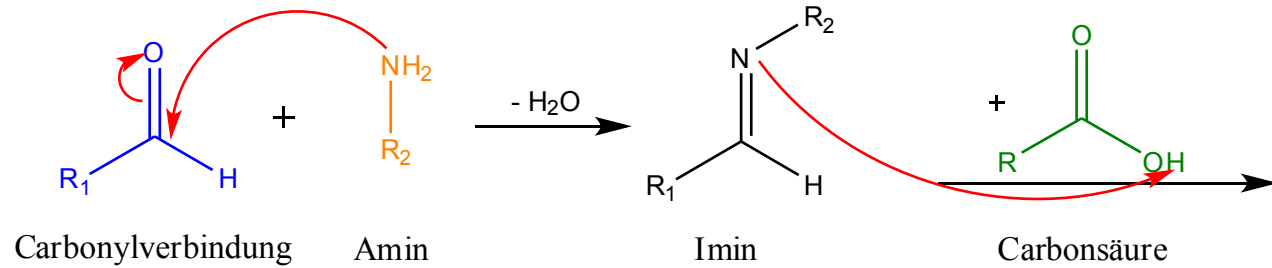
Ugi-Reaktion (U-4CR)



- **Polares LM:** niedermolekulare Alkohole
- Edukte werden in hohen Konzentrationen gekühlt vorgelegt
- Reaktion bei Raumtemperatur
- Größte Eduktvielfalt im Vergleich zu anderen MCRs
→ auch sterisch anspruchsvolle Edukte möglich

IMCR

Ugi-Reaktion (U-4CR)



Kombinatorische Chemie

Definition:

- Kombination und Variation verschiedener Reste an ein Grundgerüst
- Herstellung einer Vielzahl von Molekülen (Leitstruktur)
 - hochdiverse Bibliotheken

⇒ Automatisierung der Synthese

Anwendung: Medizinische Chemie, Pharmakologie

Bibliotheken

- virtuelle Erstellung
- Anzahl möglicher Produkte N^X

N: Anzahl Edukte
X: Anzahl Kassen

	A	B	C	D
1	A1	B1	C1	D1
2	A2	B2	C2	D2
3	A3	B3	C3	D3
4	A4	B4	C4	D4

Bsp.: Ugi-4CR

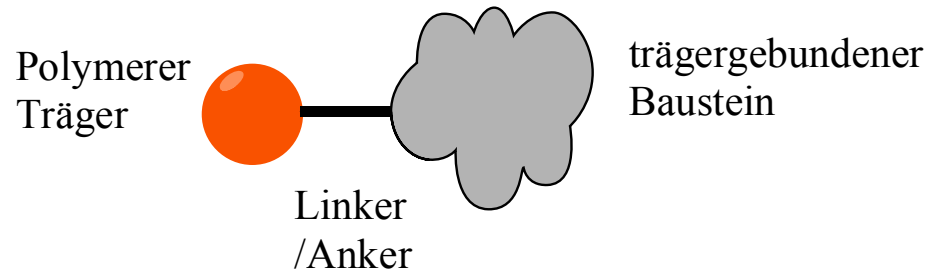
X=4 : RCOOH; R'NH₂; R''CHO; R'''NC

N=10

⇒ 10000 Produkte aus 400 Edukten

Chemie an der festen Phase

Prinzipieller Aufbau:



Polymerer Träger:

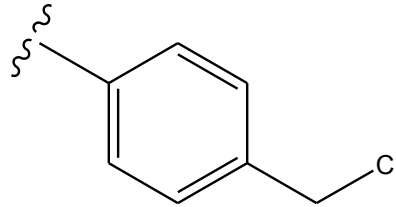
- Polystyrol-Harze, Polyethylen, Hexamethyldiaminpolyacryl, Kieselgur, poröse Glasperlen
- dient als **Schutzgruppe**

Linker:

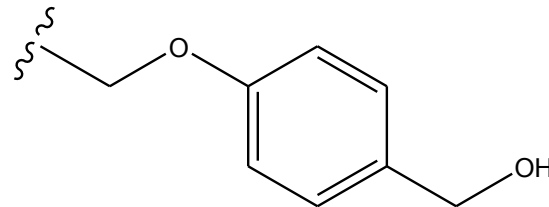
- einfache, milde Anknüpfung und Abspaltung org. Verbindungen

Chemie an der festen Phase

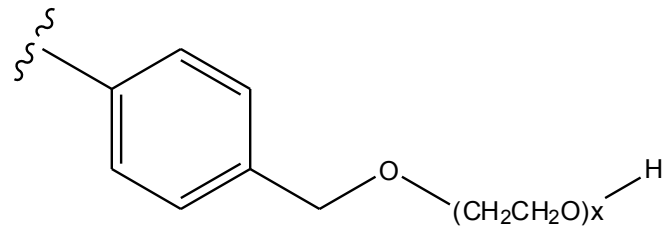
Verschiedene Harze:



Merrifield-Harz



Wang-Harz



Tentagel-Harz

Split- & Mix-Verfahren

Problem: - unterschiedliche Reaktivität von Reagenzien

→ keine äquimolaren Mengen der gebildeten Verbindungen

Idee: - partikelgebundene Edukte

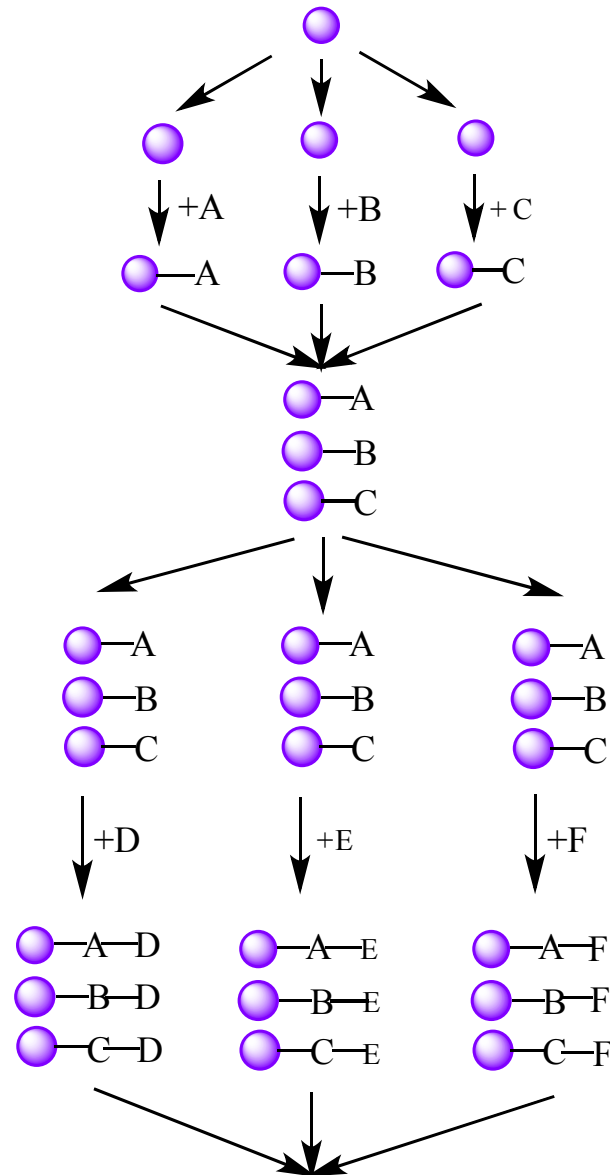
- räumliche Auftrennung von Reaktionen

- Vermischen nach Reaktion

- erneutes Aufteilen und Mischen

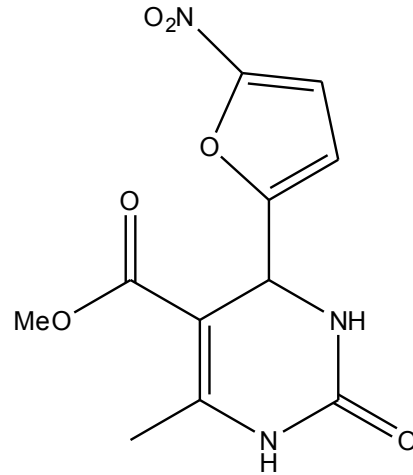
⇒ parallele Synthesestrategie

Split- & Mix-Verfahren

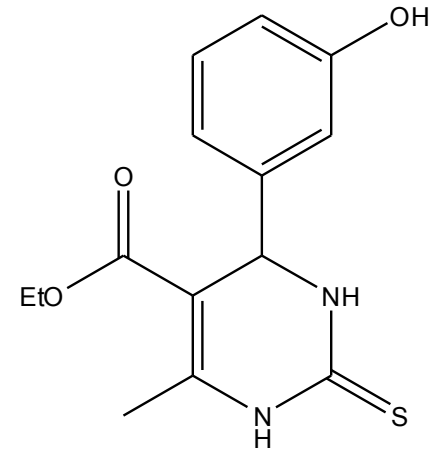


Wirkstoffe aus MCR-Bibliotheken

- B-3CR:

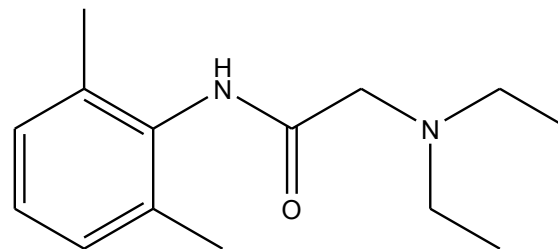


Nitracin



Monastrol

- U-4CR:



Xylocain

„Take-Home-Message“

- große **Vorteile** der MCRs gegenüber der klassischen Synthese:
 - nur ein präparativer Schritt zum Edukt
 - ⇒ schnellere, einfachere Durchführung
 - ⇒ höhere Effizienz für Naturstoffsynthesen
 - größere Atomökonomie
 - ressourcenfreundliche, leicht zugängliche Edukte
 - ⇒ günstiger und umweltfreundlicher
- Die kombinatorische Chemie ermöglicht durch Verwendung von MCRs in Kombination mit der Split- & Mix-Methode an fester Phase den einfachen, schnellen, umweltfreundlichen und effizienten Aufbau kombinatorischer Bibliotheken --
 - ⇒ neue und optimierte Wirkstoffe für die Medizinische Chemie und Pharmakologie

„Take-Home-Message“

Nachteile:

- alle MCR-Edukte müssen kompatibel sein mit dem Trägermaterial und dem Anker
 - durch fehlende Zwischenreinigungen müssen alle Reaktionsschritte quantitativ verlaufen
 - eine analytische Verfolgung der Reaktion ist durch das polymere Trägermaterial erschwert
 - bekannte Reaktionen aus Lösungen müssen kompatibel gemacht werden für Festphasenbedingungen
- ⇒ **Neue MCRs sind schwierig zu finden !**

Literatur

- 1.) W.Bannwarth, E.Felder, *Combinatorial Chemistry – A Practical Approach*, 2. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kapitel 2.2 und 5.
- 2.) T.Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, 5. Auflage, Vieweg + Teubner GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden, **2009**, S.223-226 und S.319-320.
- 3.) A.Dömling, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2000**, 4, 318.
- 4.) A. Dömling, *Organic Chemistry Highlights*, **2004**, April 5.
- 5.) A.Dömling , *Angewandte Chemie*, **2000**, 112, 3300-3344.
- 6.) A. Ulaczyk Lesanko, D.G. Hall, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2005**, 9, 266-276.
- 7.) C.O. Kappe, *J.Organic Chemistry*, **1997**, 62, 7201-7204.

Literatur

- 8.) Barbara E. Beck, *Neue Arbeiten zur Chemie der Multikomponentenreaktionen*, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität München Lehrstuhl I für Organische Chemie für Prof. Dr. Ivar Ugi, München, **2003**, S.1-8.
- 9.) Holger Bandel, *Kombinatorische Festphasensynthese von Peptidomimetika*, Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen für Prof. Dr. G. Jung, Tübingen, **2000**, S.11-16.