

Träger für die Festphasensynthese

**Vortrag im Rahmen des Seminars
zum organisch-chemischen
Fortgeschrittenenpraktikum**

5.2.2007

Matthias Ernst

Gliederung

1. Festphasensynthese

Konzepte, Schema, Vor- und Nachteile

2. Träger

Gängige Harze und Linker

3. Spezielle Harze

4. Spezielle Linker

5. Zusammenfassung

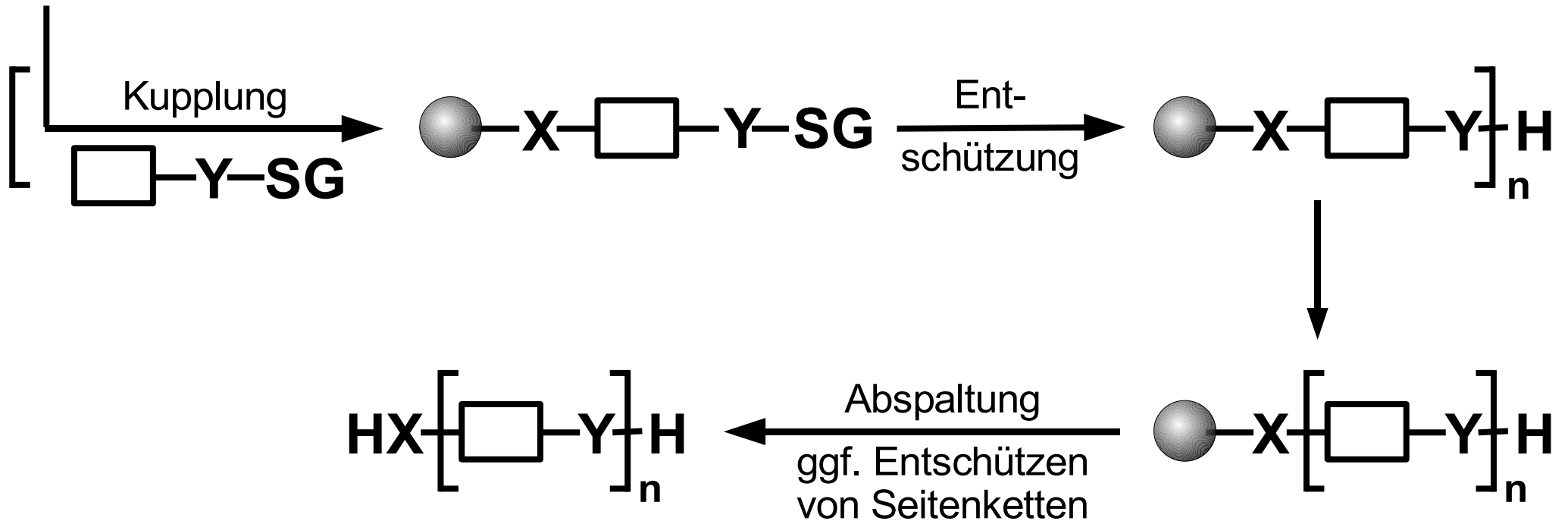
6. Literatur

Konzepte der Festphasensynthese

- Edukt kovalent an polymeres Trägermaterial („resin“) gebunden
- Bindung direkt oder über sog. „linker“
- Reaktion erfolgt durch Zugabe weiterer Reagenzien in Lösung
- Reinigung: Spülen, Waschen und Filtrieren
- Abspaltung des Produkts vom Träger

Schema

 **XH** Support



Vergleich mit **Synthese in Lösung**

Synthese in Lösung:

- Aufarbeitung
- Abtrennung der Reagenzien
- Reinigung

✓ Charakterisierung leichter

- Mehrstufen: Wiederholung aller Schritte (va. Reinigung)
- Zeitaufwendig

„Festphasensynthese“

- Produkt bleibt an Träger gebunden
- Reaktion in Filtergefäß
- Reinigung durch Waschen

✓ Charakterisierung schwieriger

- Wiederholung leicht möglich

Vorteile der Festphasensynthese

- Produkt einfach zu isolieren
- Geringe Verluste
- Überschuss verwendbar
- Dadurch höhere Ausbeute
- Keine aufwendige Reinigung
- Wenig(er) intermolekulare Reaktionen
- Mehrstufige Synthesen einfach durchzuführen
- automatisierbar

Nachteile der Festphasensynthese

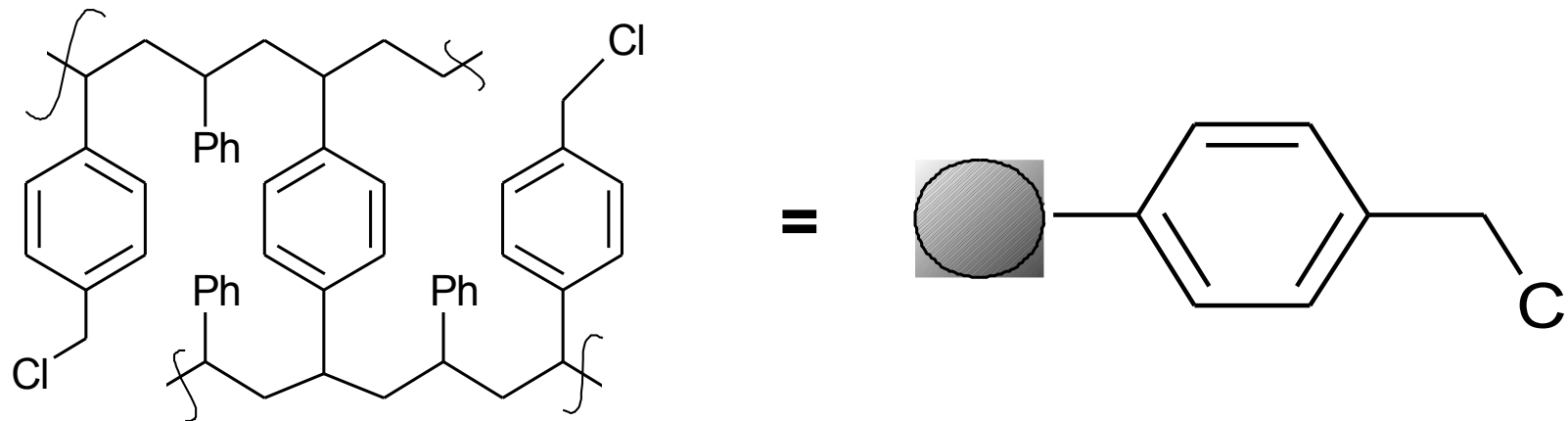
- Geringe abs. Mengen an Produkt
- Hoher Chemikalienverbrauch
- Spezielle inerte Träger nötig
- Hohe Kosten

- Sehr hohe Ausbeuten bei jedem Schritt nötig
- Optimierung notwendig
- Reaktionskinetik

- Charakterisierung schwierig
- Nicht alle Reaktionen aus Lösung übertragbar
- Evtl. zusätzliche Reaktionsschritte durch Spaltung

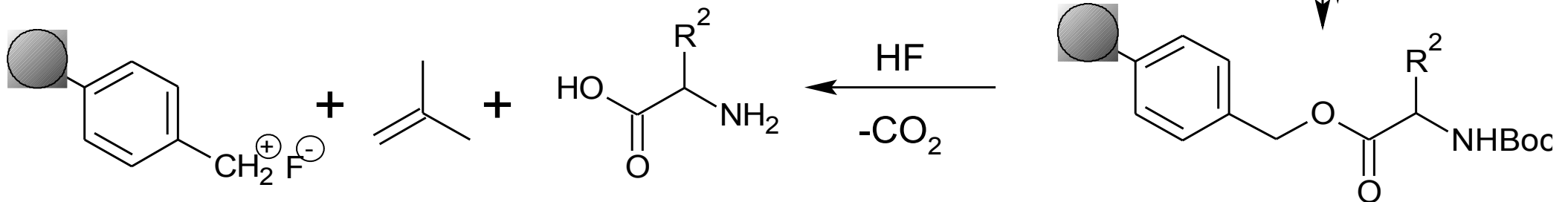
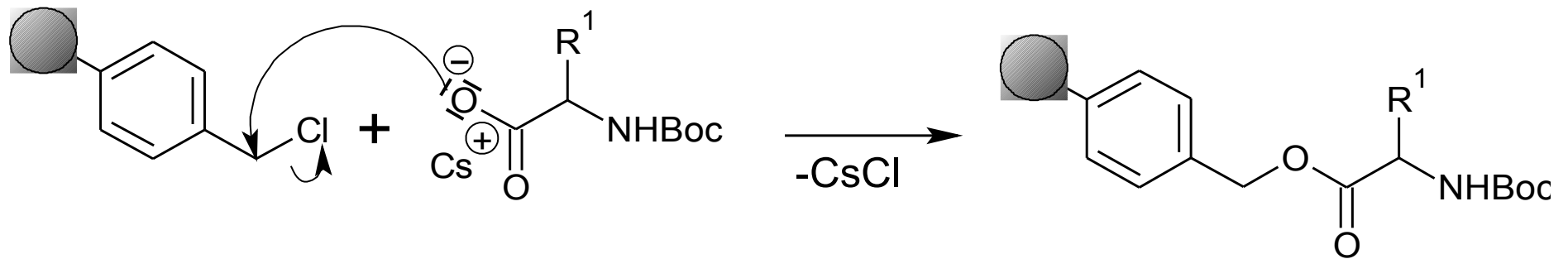
Polystyrol-Harz nach Merrifield

- Chlormethyliertes Copolymer aus Styrol und 1-2% Divinylbenzol
- Grundlage weiterer Harze (versch. Linker)
- Gute Quellfähigkeit in Dichlormethan, DMF, THF, Pyridin
- Nicht quellbar in Diethylether, Methanol, Wasser



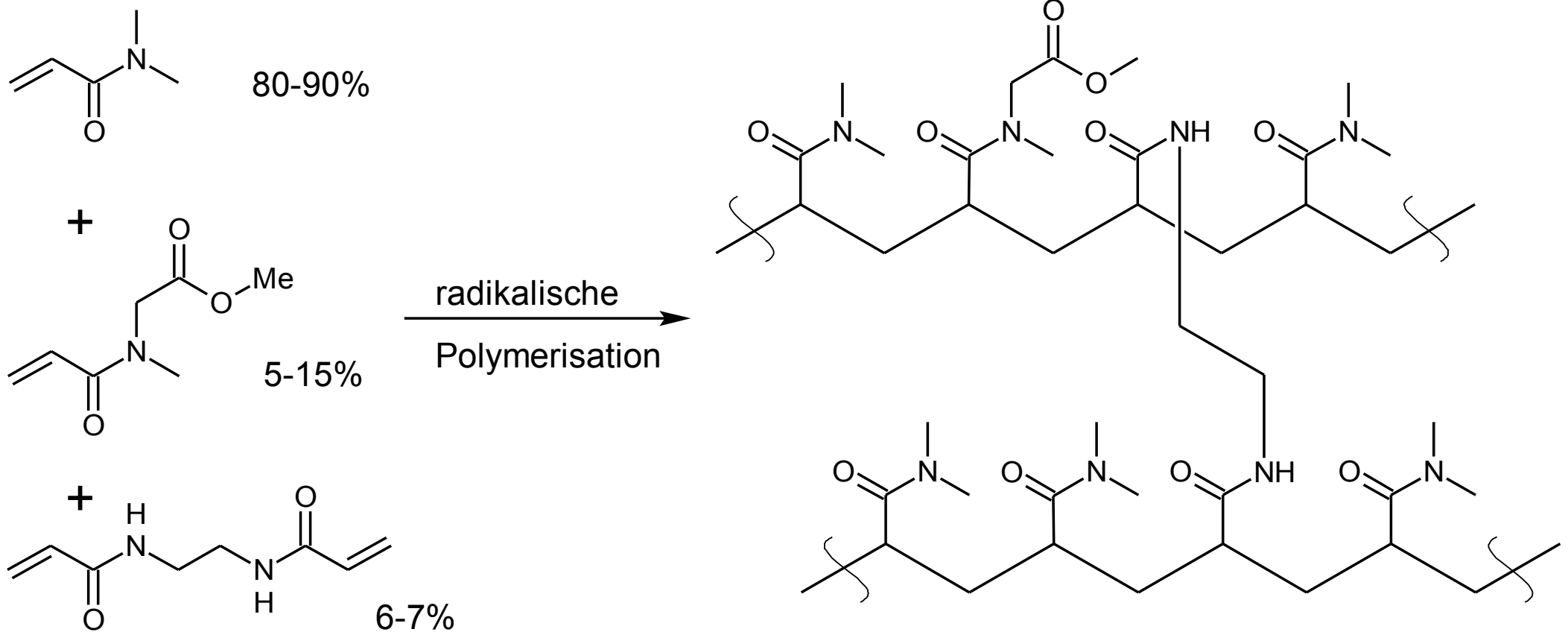
Polystyrol-Harz nach Merrifield

- Verknüpfung Monomer-Harz via Veresterung
- Abspaltung mit mittelstarken Säuren (z.B. wasserfreie HF)



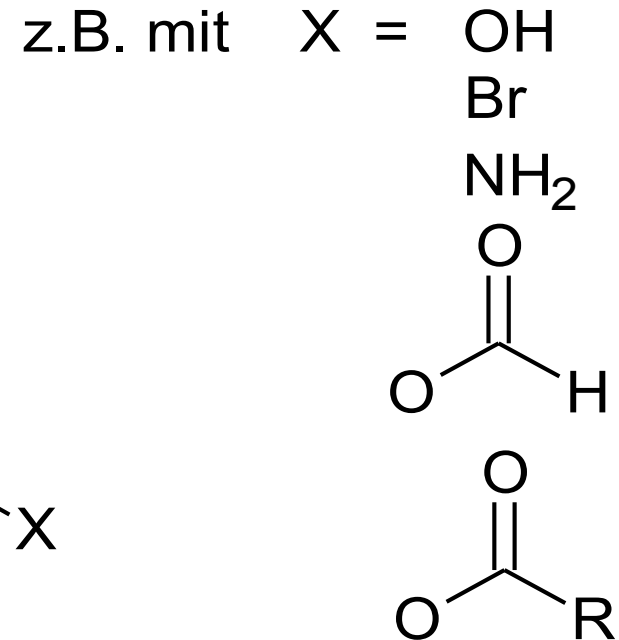
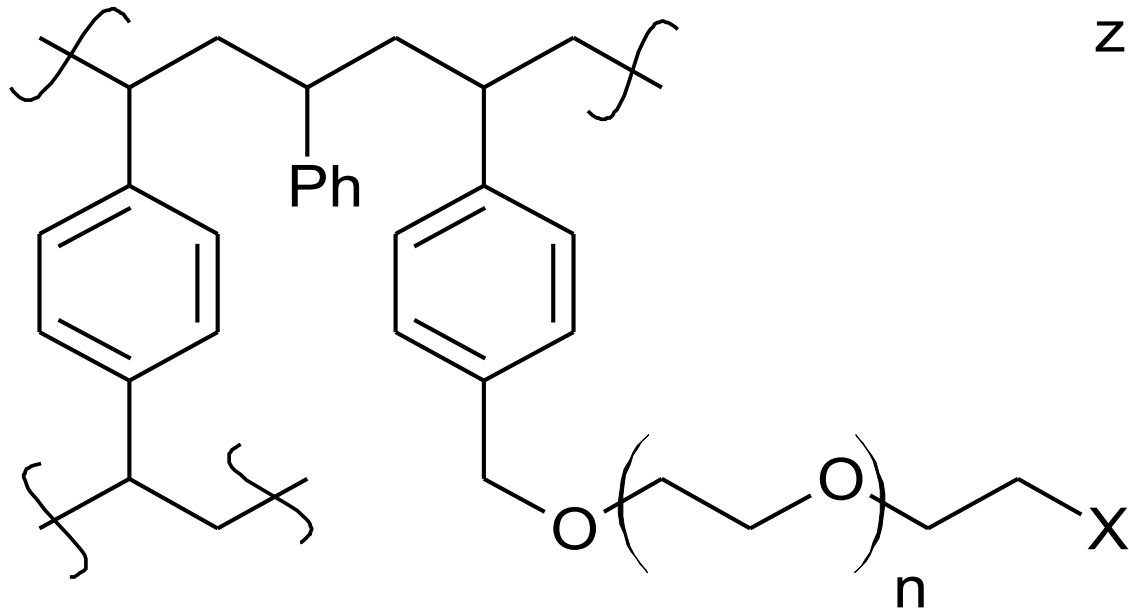
Polyacrylamidharze

- Gute Quellfähigkeit in polaren Lösungsmitteln, schlechte in unpolaren



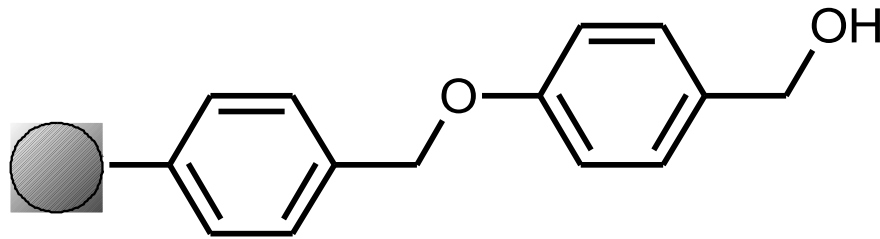
TentaGel

- Pfropfpolymer: Polyethylenglycol an Polystyrol verankert
- Quellbar in protischen LM, ähnelt THF/Ether als Lösungsmittel
- Hohe Flexibilität durch PEG-“Tentakel“
- Direkte Reaktionskontrolle: NMR in Gelphase
- Geringe Beladbarkeit

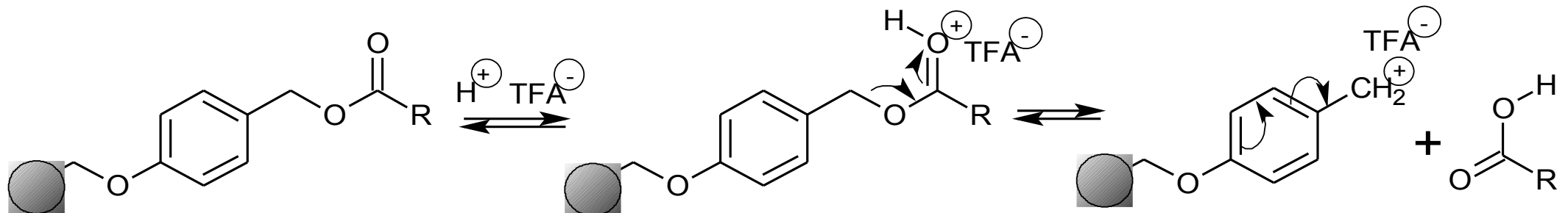


Wang-Harz

- Quervernetztes Polystyrol, ähnlich dem Merrifield-Harz
- Auch als HMP-Harz bekannt
- Auch Varianten auf Basis von Polyacrylamid und TentaGel

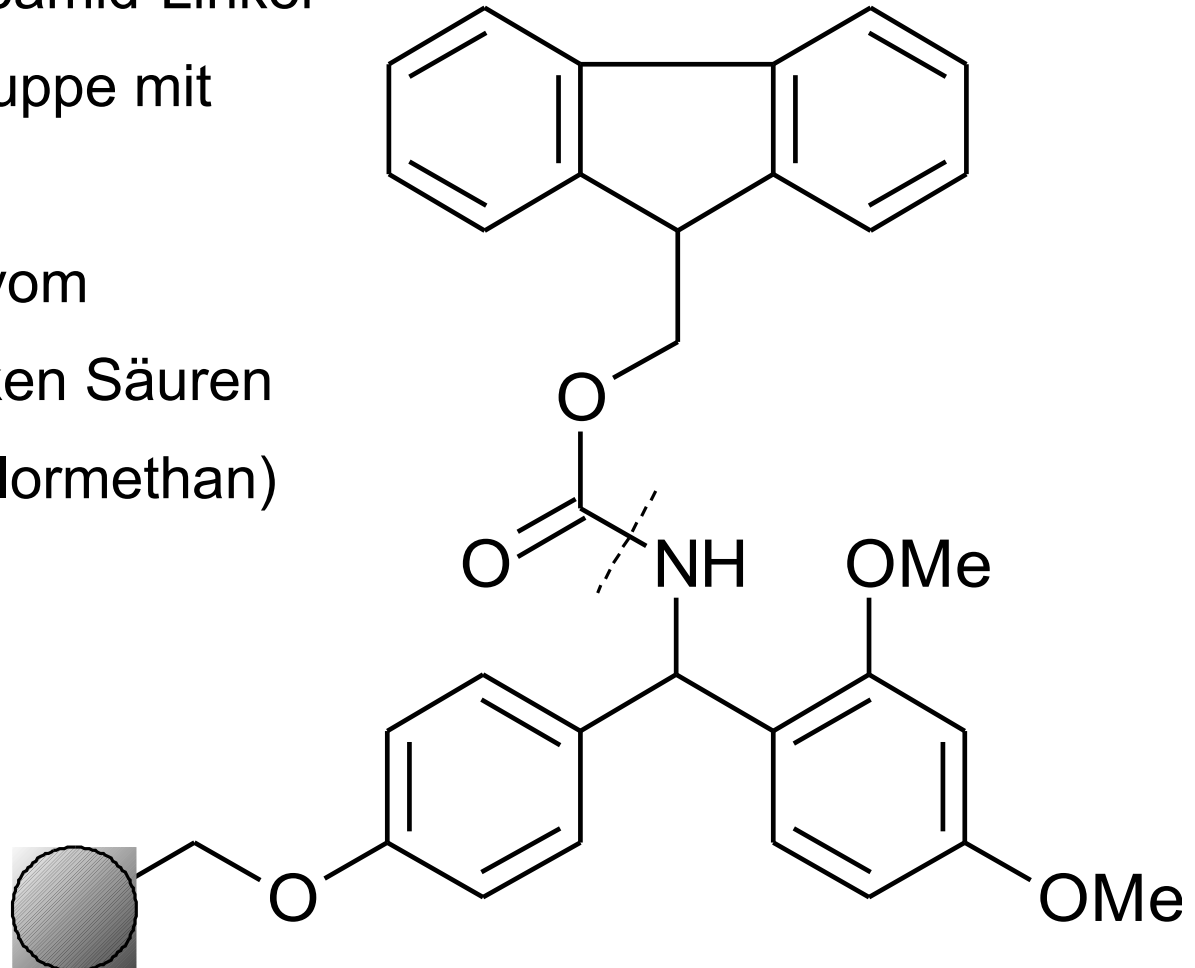


- Bei Peptidsynthese Schutz von Seitenketten per Fmoc
- Kupplung als Ester
- Abspaltung mit mittelstarken Säuren (z. B. 50% TFA in Dichlormethan):



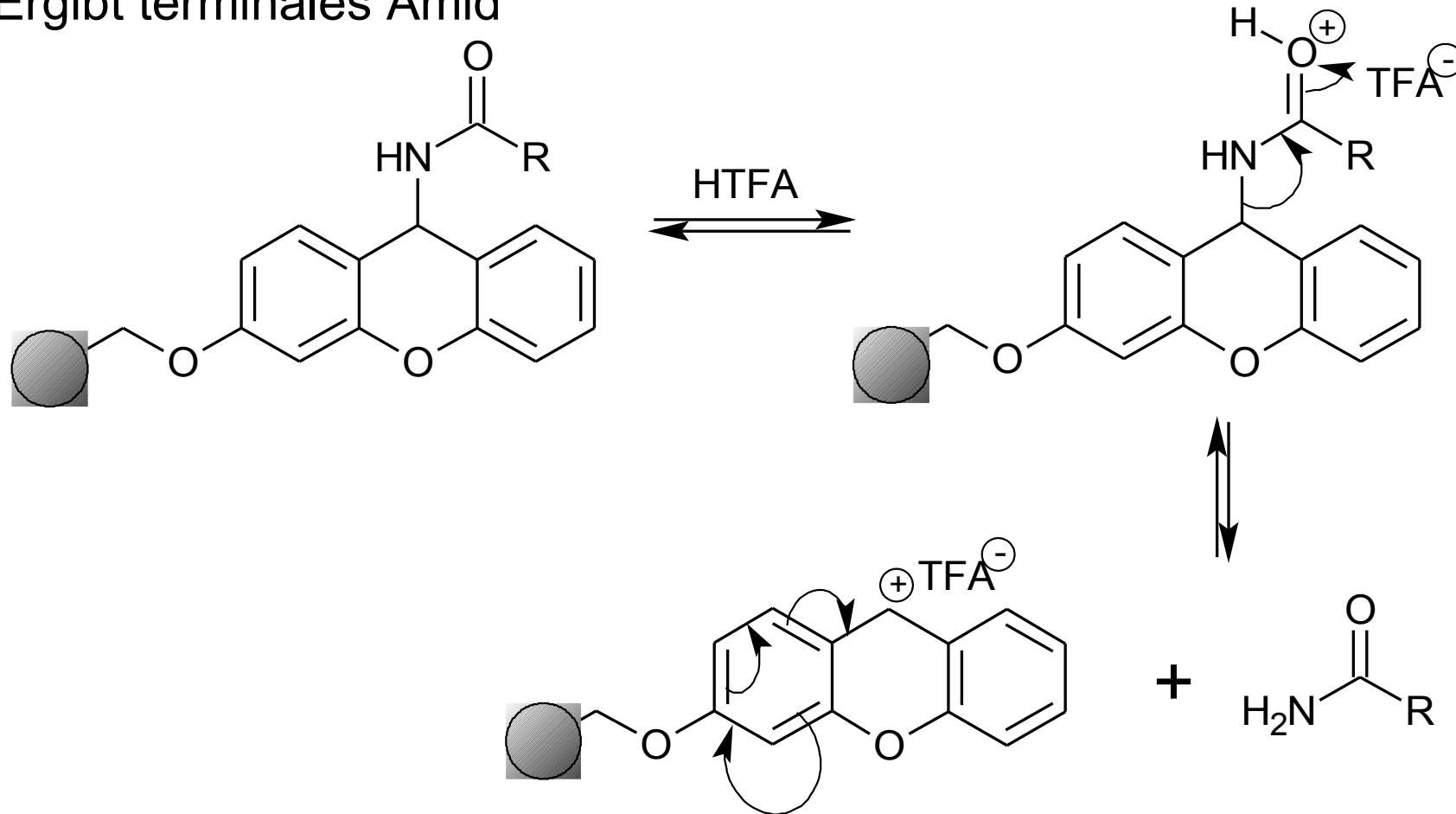
Rink-Amid-Linker

- Säurelabiler Carbonsäureamid-Linker
- Abspaltung der Fmoc-Gruppe mit Piperidin
- Abspaltung des Peptids vom Support mit mittel starken Säuren (z. B. 50% TFA in Dichlormethan)



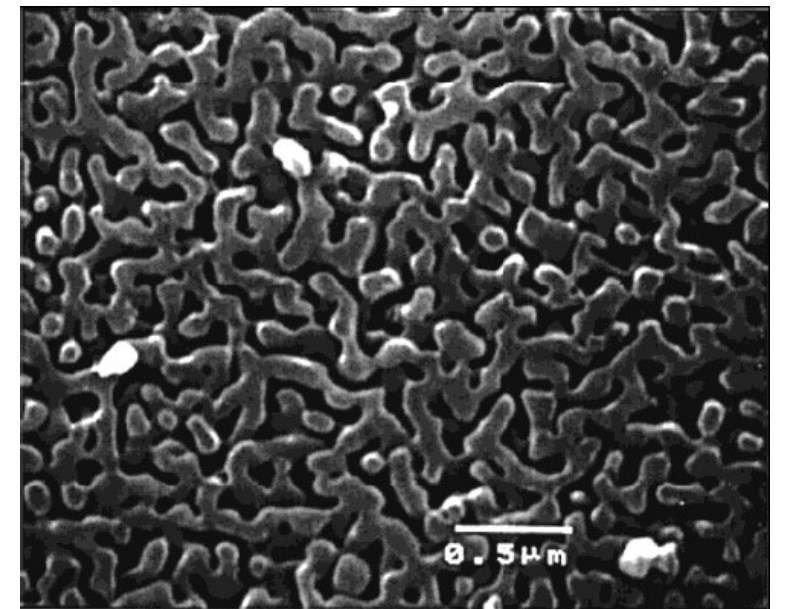
Sieber-Linker

- Als säurelabiler Linker für Verwendung von Fmoc-basierter Peptidsynthese entwickelt
- Spaltung mit verd. Säure (1% TFA in Dichlormethan)
- Ergibt terminales Amid



Controlled pore Glass CPG

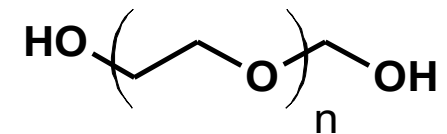
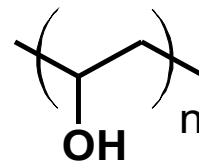
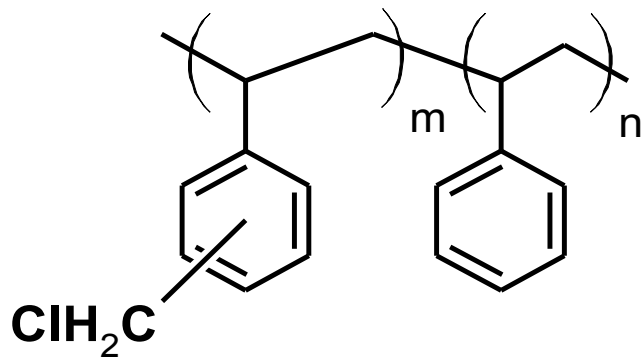
- Poröses Glas mit definierter Porengröße als Träger
- Funktionalisiert mit langkettigen Alkylaminen
- Wichtigster Träger für DNA- und RNA-Synthese
- ✓ Starr, schwillt nicht
- ✓ Chemisch stabil von pH1 bis 14, thermisch stabil
- ✓ Große unregelmäßig geformte Oberfläche
- x Geringe Dichte an funktionellen Gruppen
- x Polare Oberfläche
- x Labil gegenüber Fluorid
- x Hohe Kosten



„Soluble supports“

- Einsatz löslicher Polymerträger -> „liquid phase synthesis“
- Versuch, positive Eigenschaften der Synthese in Lösung mit denen der Festphasensynthese zu verbinden
- Abtrennung meist durch Ausfällen

Wichtigste Vertreter: unvernetztes Polystyrol (PS), Polyvinylalkohol (PVA) und Polyethylenglycol (PEG)



Abkürzung

PS

PVA

PEG

Ausfällen mit

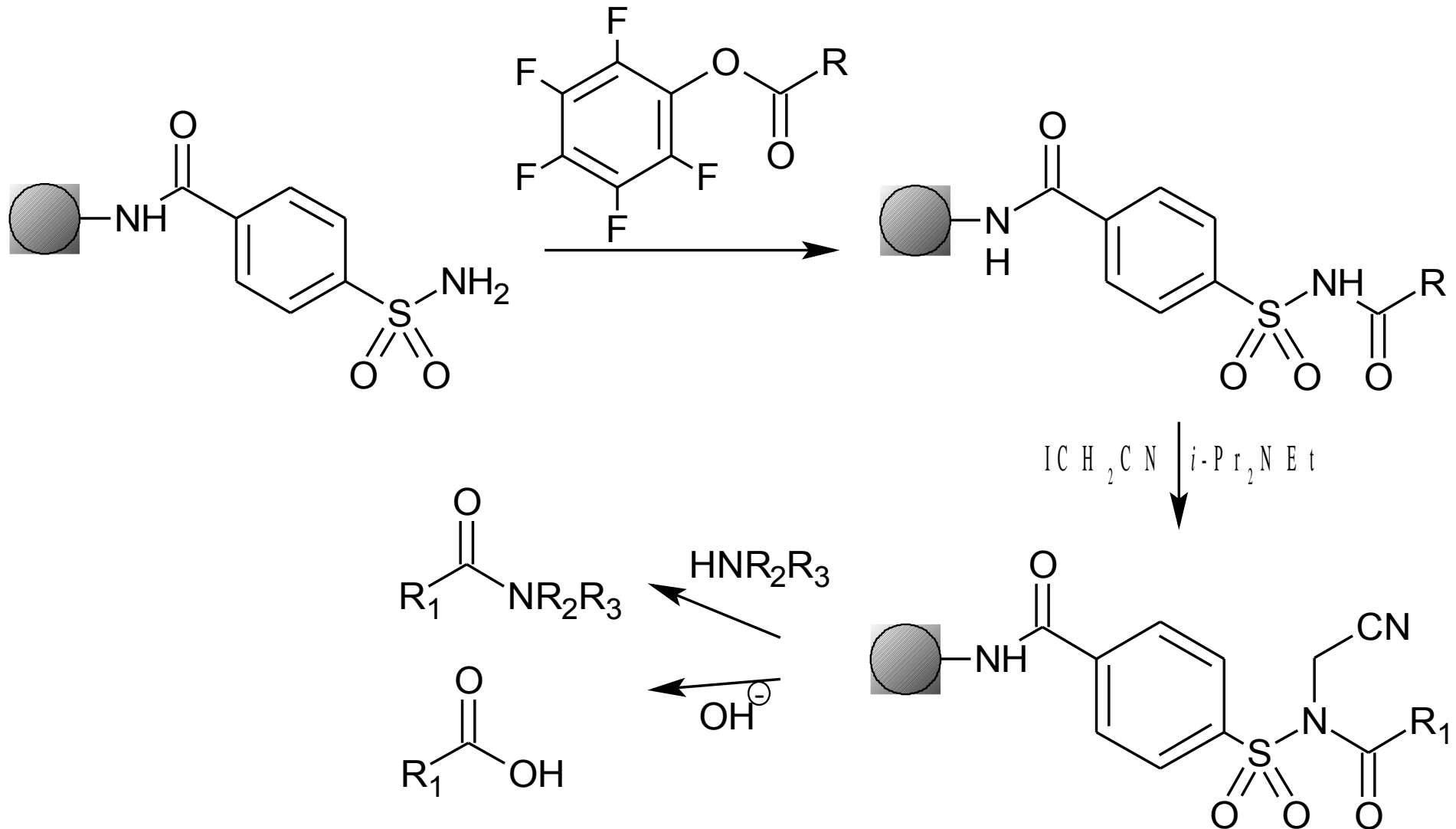
Wasser aus DMF

MeOH aus CH₂Cl₂

Diethylether aus CH₂Cl₂

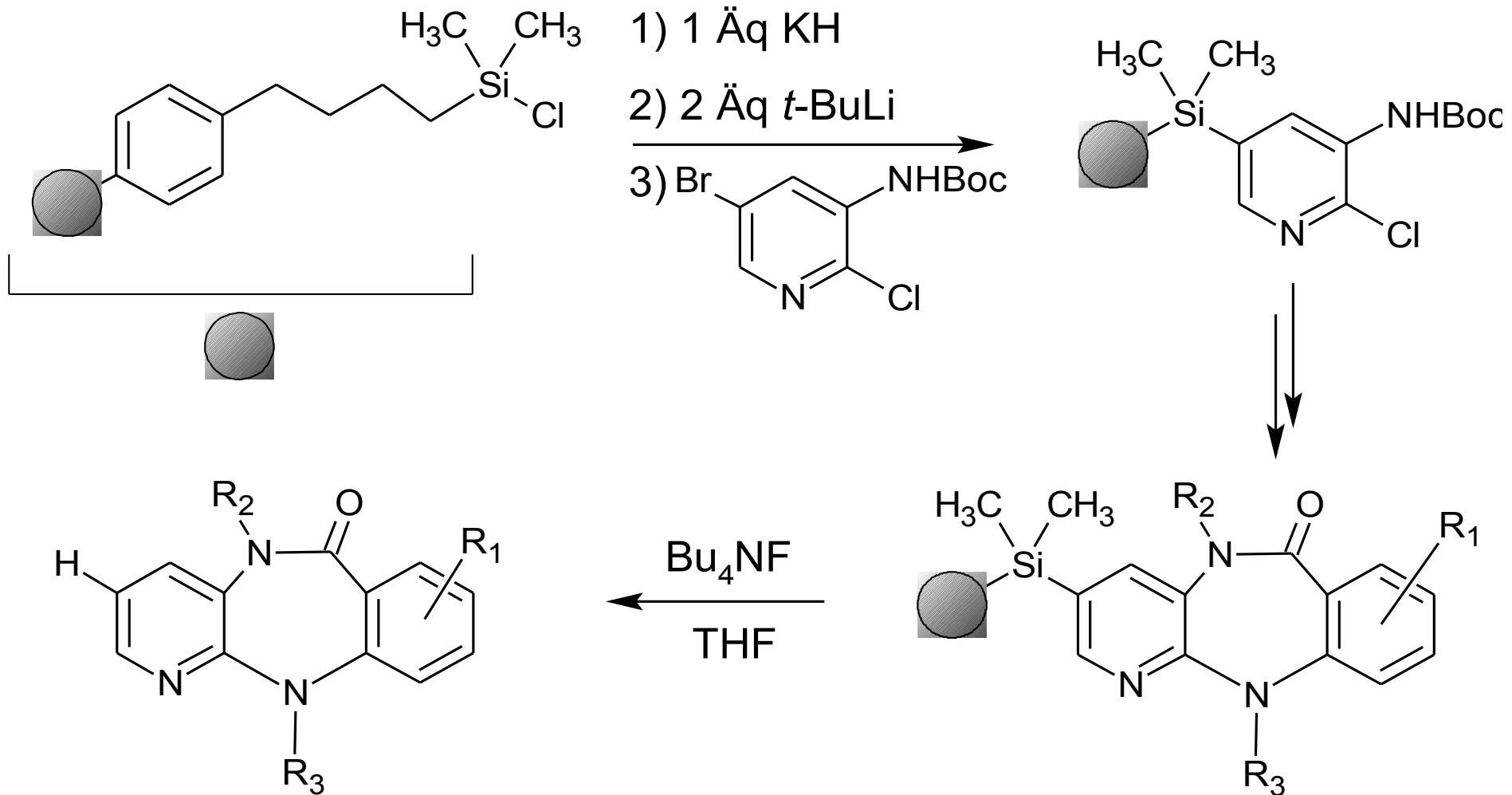
„Safety catch linker“

- Linker gegenüber breitem Spektrum an Reaktionsbedingungen inert
- Nach Aktivierung ist Produkt unter milden Bedingungen abspaltbar



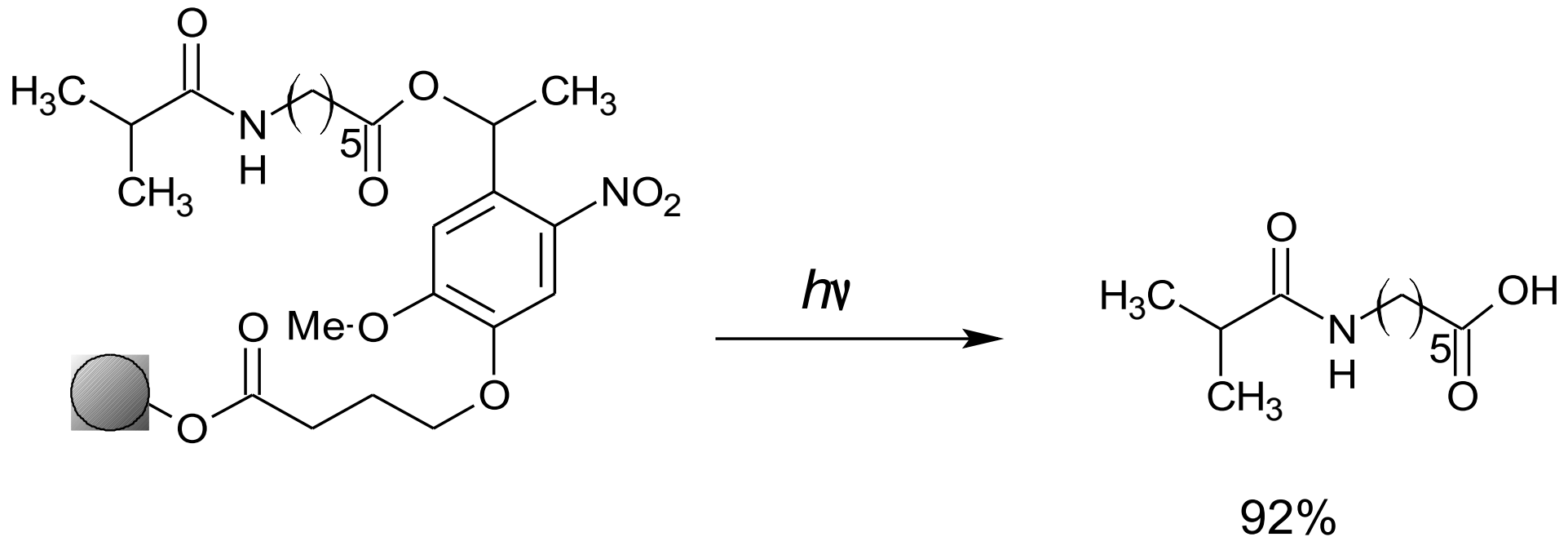
„Traceless Linker“

- Nach Abspaltung des Linkers kein Rest (funkt. Gruppe) im Molekül



Photolabile Linker

- Abspaltung des Linkers durch Licht
- Einfach steuerbar
- Orthogonal zu vielen Schutzgruppen



Zusammenfassung

- „Resin“ als makromolekulare Schutzgruppe, meist in Form von „Beads“
- Hohe Reinheit, gute Ausbeuten durch Überschuss
- Einfache Aufarbeitung durch Waschen und Filtrieren

- Optimierte Synthesestrategien (Schutzgruppen) und Trägermaterialien erforderlich
- Sehr hohe Ausbeuten in jedem Schritt nötig

- Wichtige Zielmoleküle:
 - Peptide
 - DNA/RNA (Oligonucleotide)
 - Oligosaccharide

- Grundlage für die kombinatorische Chemie

Literatur

D. J. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 333.

D. J. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 403.

D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489.

F. X. Woolard, J. Paetsch, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6102.

D. L. Whitehouse, S. N. Savinov, D. J. Austin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7851.

N. K. Terret, *Kombinatorische Chemie*, Springer, Schwabach, **1998**.

G. Barany, M. Kempe in *A Practical Guide to Combinatorial Chemistry* (Hrsg: A. W. Czarnik, S. H. DeWitt), American Chemical Society, Washington D.C., **1997**, 51.

W. Bannwarth in *Combinatorial Chemistry* (Hrsg: W. Bannwarth, B. Hinzen), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 33.

novabiochem Catalog, Merck, Darmstadt, **2002**.

Photolabile Linker

Mechanismus der Spaltung:

