

Future Trends

Computer assisted design of compound collections

- Diversity versus biological target
- Complexity and deconvolution
- Planning of reactions and pharmacophorpattern
- Logistics

Supports and linker systems

- New materials, special linkers
- Sets of building blocks adapted for combichem

Quality control and synthesis optimisation

- Fast, automated on/off bead analytics
- Structure identification (GC/LC-MS-MS; FT-ATR-IR, MAS-NMR)
- Analysis of collections, spectra prediction

Software and high-throughput data handling

- Coupling of high-throughput synthesis with analysis and screening
- Activity pattern recognition
- Lead structure optimization

Chemistry

- Organometallic reactions
- New Materials
- Convergent combinatorial chemistry

Automation and Robotic Systems

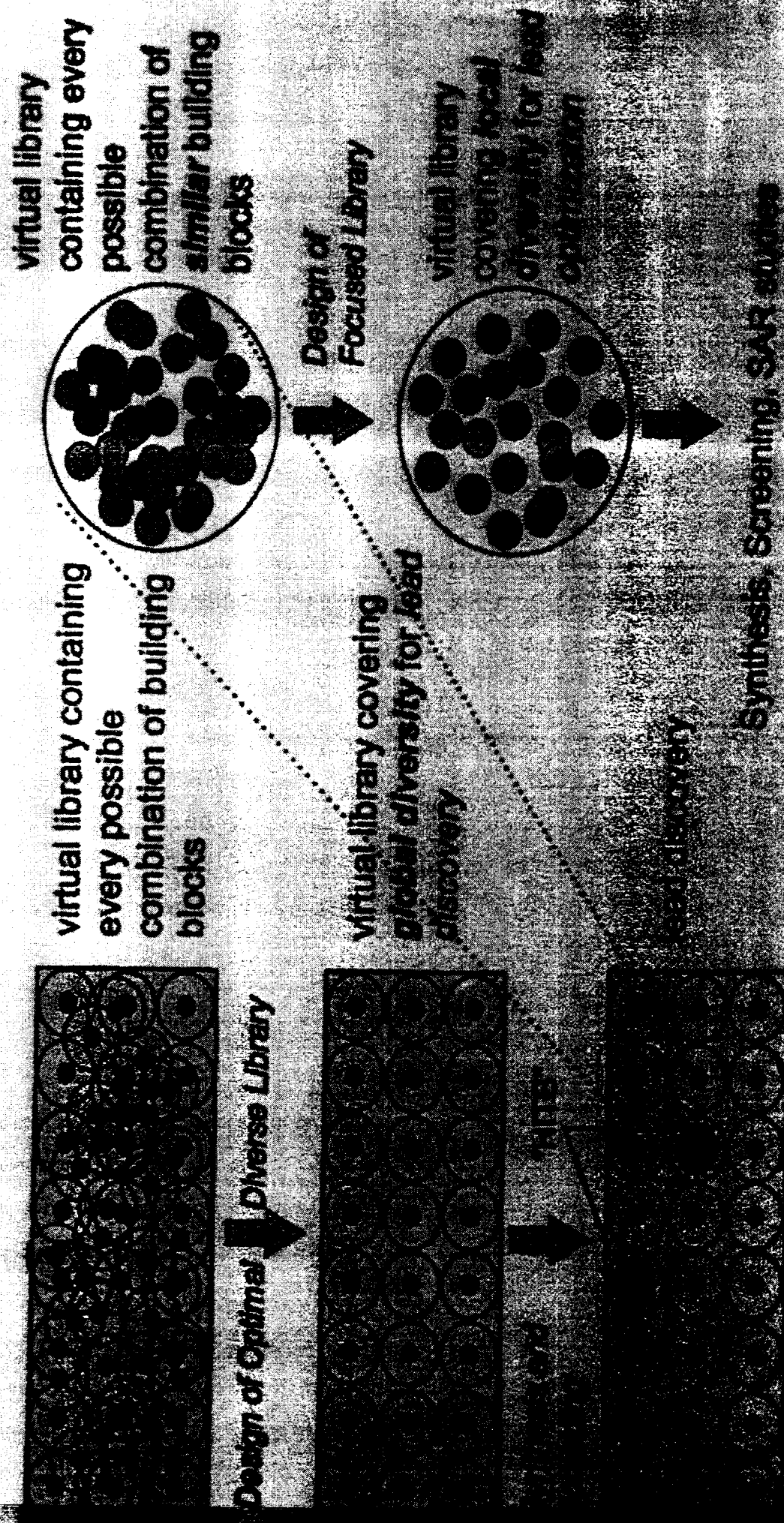
- Improved reactors
- Automated extractions

Computational Design of Combinatorial Libraries

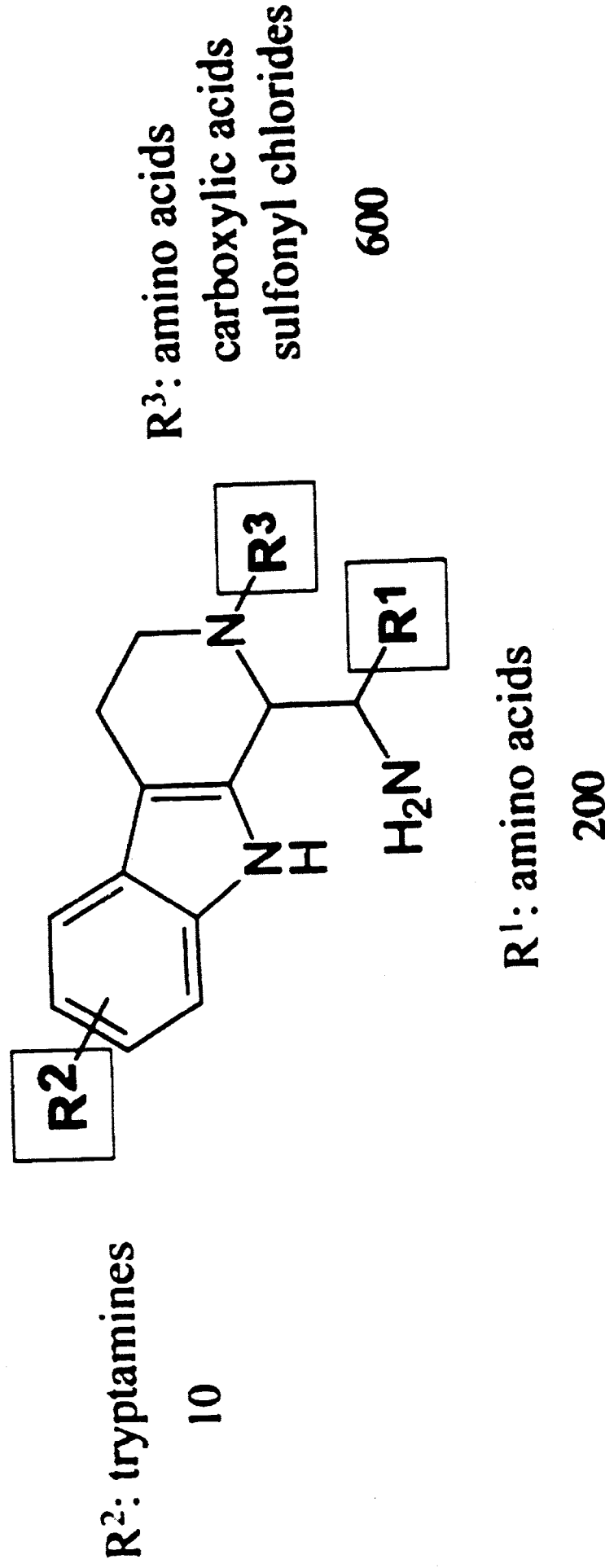
General Procedure

Broad Screening

Lead Optimization

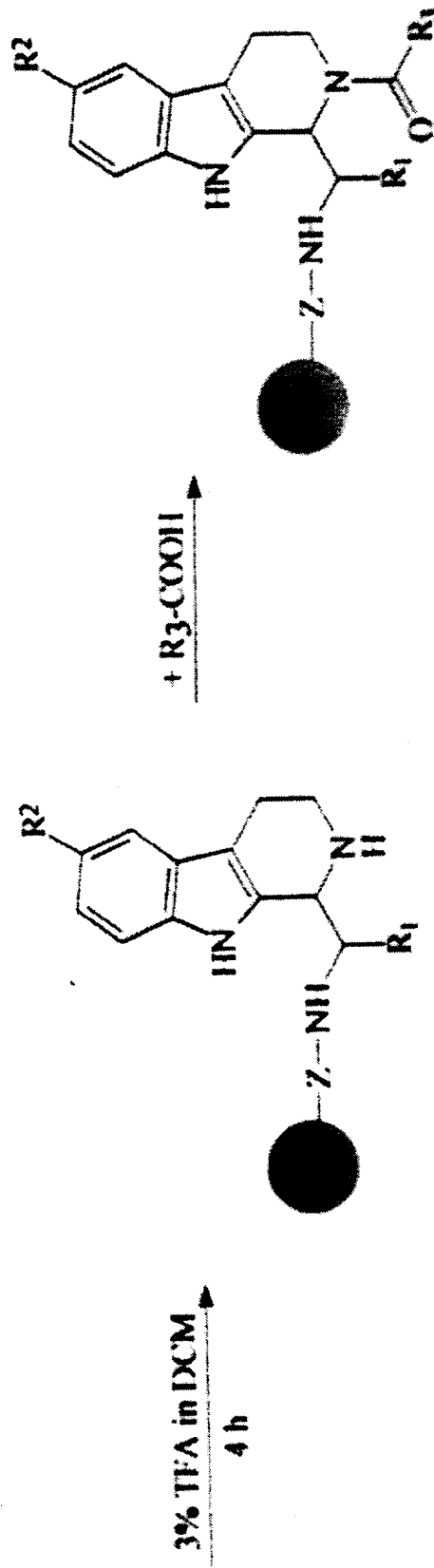
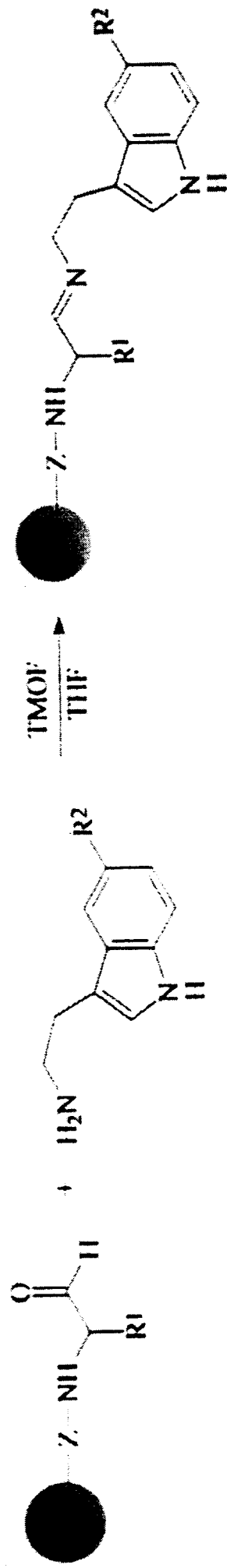


trisubstituted 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolines

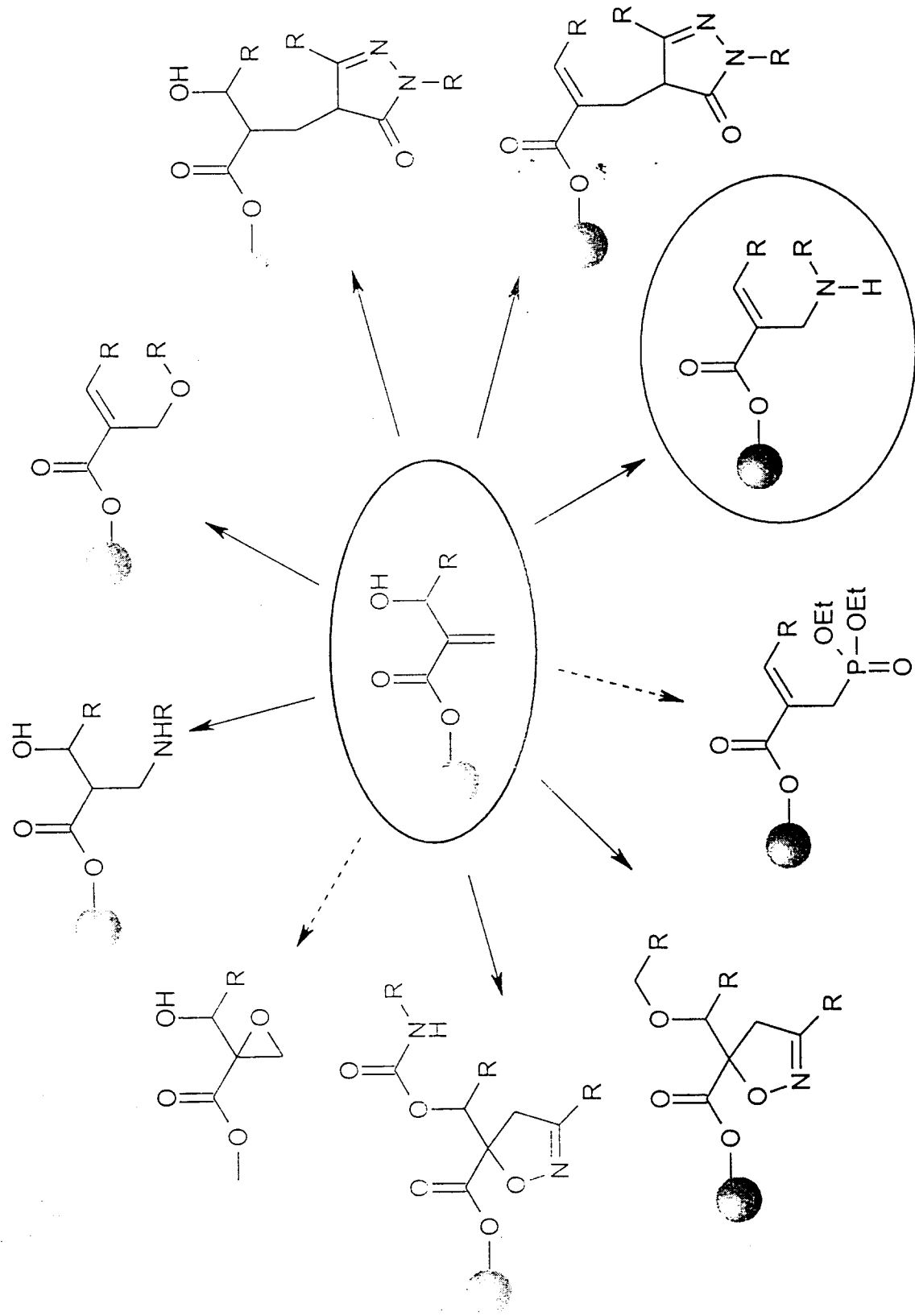


size of the virtual library: $200 \times 10 \times 600 = 1.200.000$ compounds

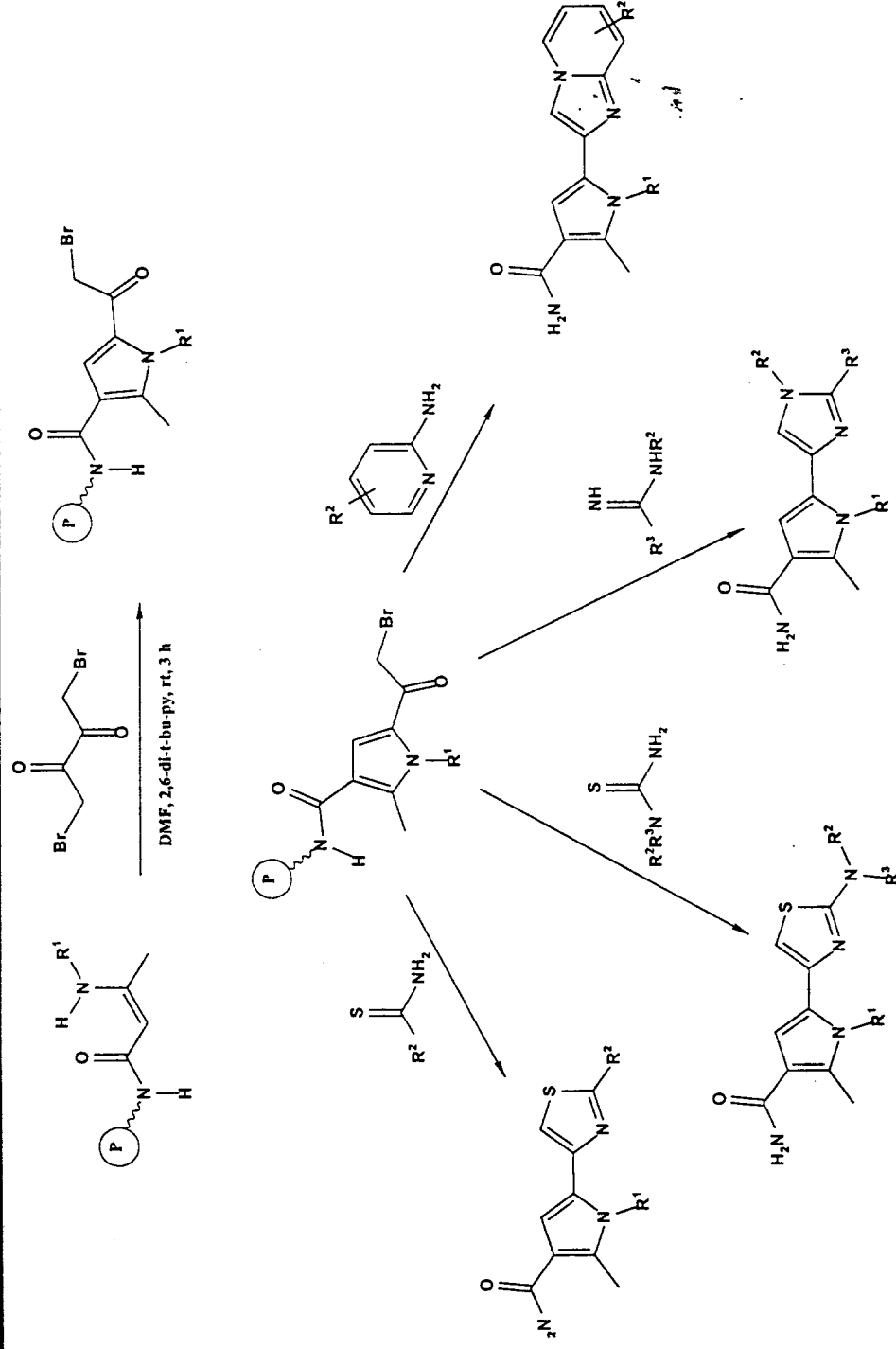
Synthetic Strategy on Polymer-Z-Resin



Allylalkohole für die Synthese von 'Multiple Core Structure Libraries'

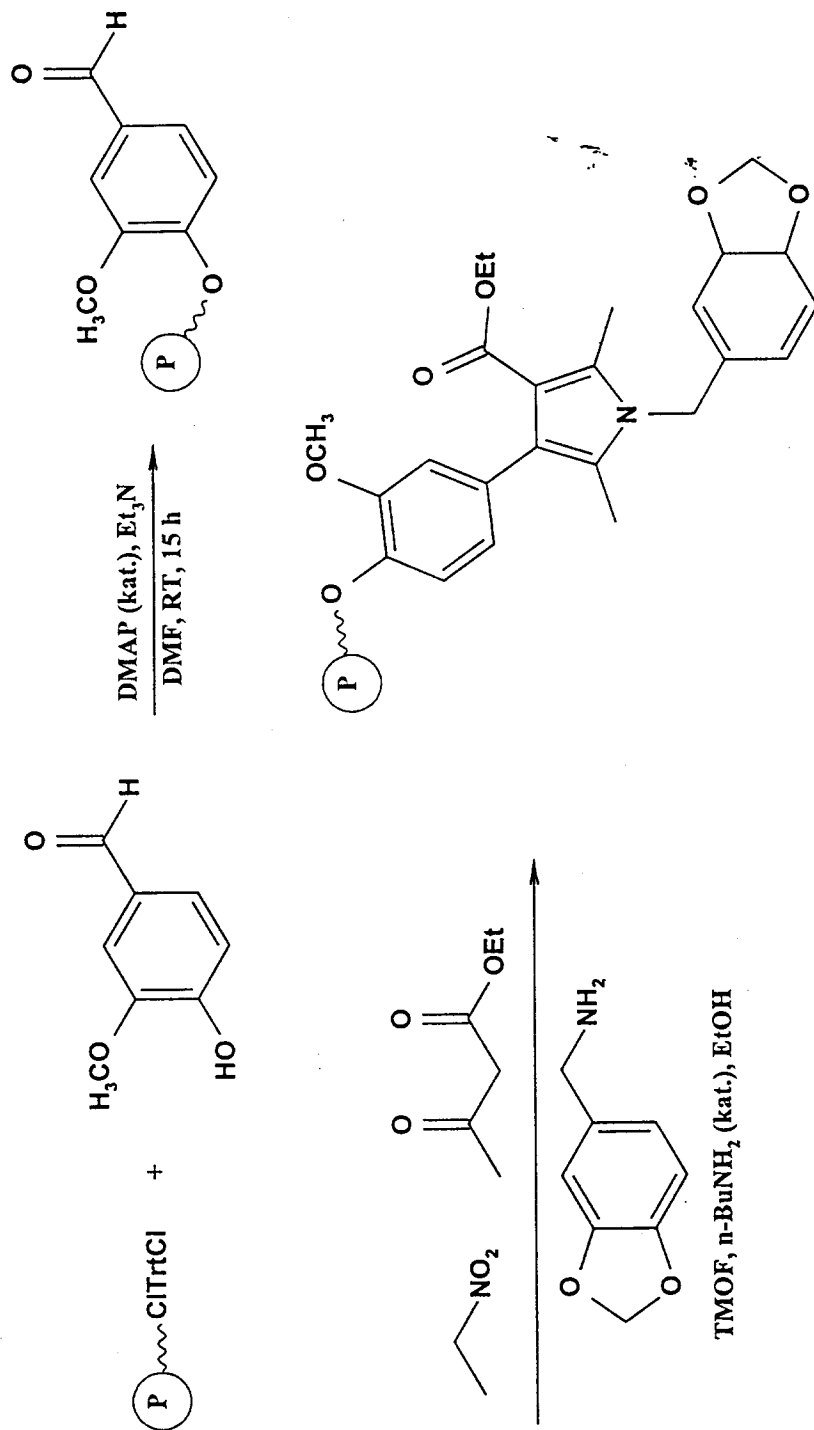


Synthese von Pyrrolylhetarylen



- Durch Einsatz von 1,4-Dibrombutanon in der Hantzsch-Synthese wurde ein Building Block erhalten, der Zugang zu verschiedenen Pyrrolylhetarylen ermöglicht, deren Synthese momentan optimiert wird

4CC-Variante

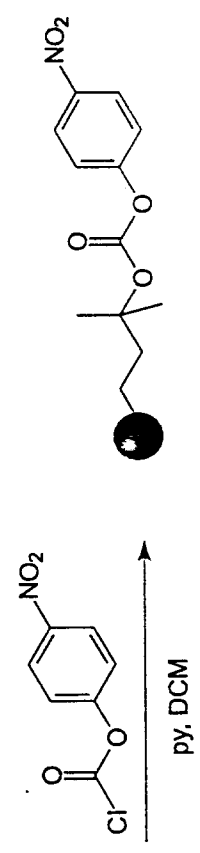
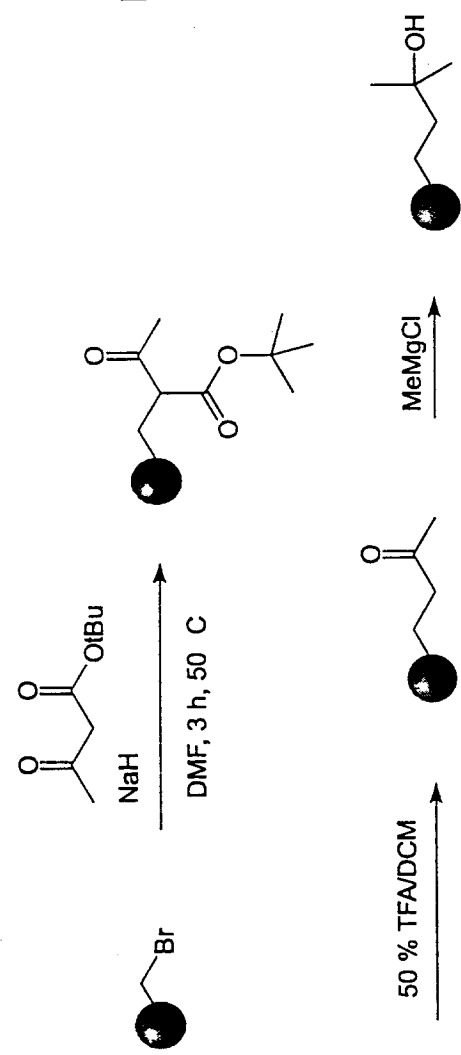


- Reaktionsbedingungen: Acetessigester + Piperonylamin + TMOF, 8h bei RT, dann Zugabe von Harz, Nitroethan und n-Butylamin, 15 h bei 70°C

Polymer-Boc-Schutzgruppe -

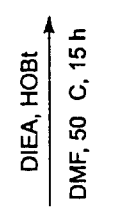
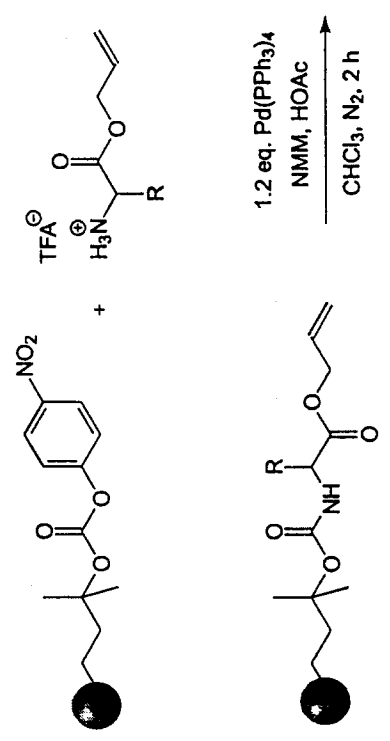
Träger mit sehr hoher Stabilität gegenüber Nukleophilen

Synthese:



Beladung durch Allylester:

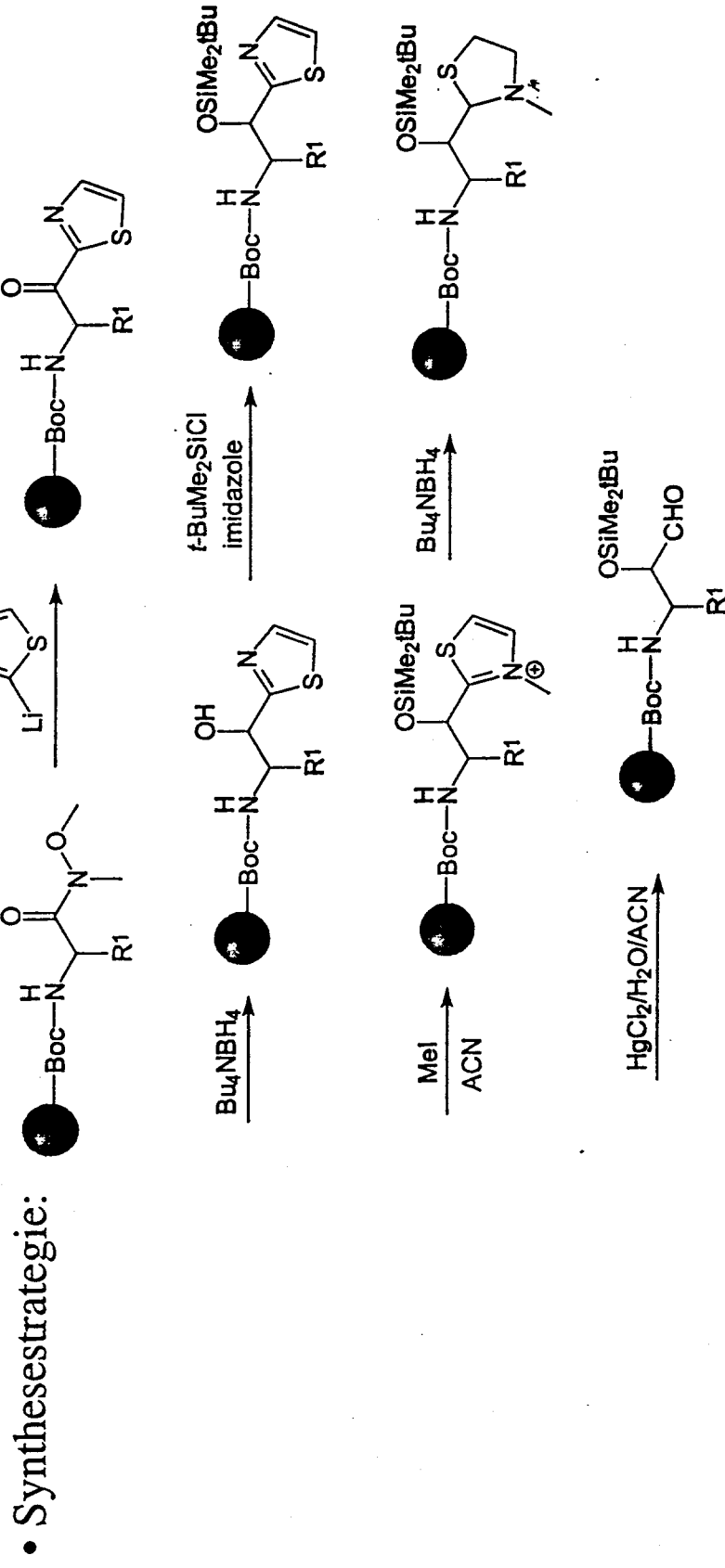
(sterische Hinderung erfordert Erwärmung und verlängerte Reaktionszeit)



- Umsetzungen mit Lithiumorganyleen bei RT, 0°C möglich
- bei Tritel-Harz, Polymer-Z-Harz erfolgt Abspaltung unter diesen Bedingungen
- milde Abspaltungsbedingungen

C-terminale Modifizierungen von Aminosäuren - C1-Kettenverlängerung nach Dondoni

- Evaluierung einer Mehrstufenreaktion



13 steps

Which Way Should Be Used ?

An Estimation

○ Amino acid on a Wang-Resin

- ⇨ 100 Fmoc-amino acids (the cheapest), 200 aromatic aldehydes, 200 alkenes:
4 000 000 different compounds.

○ Hydroxybenzaldehyde on a Trityl-Resin

- ⇨ 20 hydroxybenzaldehydes, 50 amino acid esters,
200 alkenes:
200 000 different compounds.

○ Maleic acid anhydrid on the resin

- ⇨ 100 Fmoc amino acids, 1000 amines, 200 aromatic aldehydes, 200 alkenes
4 000 000 000 different compounds.

Automatisierte, multiple parallele Synthese Beispiel: Synthese und Modifikation von Pyrrolidinen

Jörg Früchtel und Axel Trautwein

GCH-Kurs "Kombinatorische Chemie"
Universität Tübingen

Der Roboter

- TECAN, modifiziert von MultiSyn Tech.
- Ursprünglich in der Peptidchemie eingesetzt.
- Flexiblere Software erlaubt Einsatz in der SPOS.

Das Programm

- Jedem Edukt (derivate) wird eine Arbeitsvorschrift (chemfile) zugeordnet.
- Sequenzieller Aufbau der Synthese. Unterschiedliche Chemfile an gleicher Sequenzposition werden parallel bearbeitet.
- Aber: 3 Buchstabencode für Edukte nötig.

Die Blöcke

- Reaktor- und Reagenzienblöcke wurden an der Universität Tübingen gefertigt.
- 60 Reaktoren bis 1 gr. Harz.
- 35 Edukte bis 10 ml.
- z. Zt. 17 Reagenzien bis max 250 ml.
- 3 Systemflüssigkeiten (DMF, THF, DCM).
- Reaktoren heiz- und kühlbar.
- Schutzgasatmosphäre möglich.

Synthesebeispiel [1]

- Es wurden Pyrrolidine durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition dargestellt.
 - Modifikation der Pyrrolidine durch:
 - Acylierung, Alkylierung
 - Mitsunobu-Reaktion
 - Synthese benötigt incl. Belegung ca. 3 Tage.
 - Zu Demonstrationszwecke wurde die Synthese gekürzt
 - Die Reaktion umfaßt fünf Stufen
 - 1 Immobilisierung eines Aldehyds
 - 2 Bildung eines Imins
 - 3 Thermische Generierung eines 1,3-Dipols und Cycloaddition
 - 4 Acylierung bzw. Alkylierung
 - 5 MITSUNOBU-Reaktion.
 - Sequenz resin-HBA-PHE-HMI-ESC-IBI
- [1] J. S. Früchtel, W. J. Haap, A. W. Trautwein, G. Jung, submitted 1996.

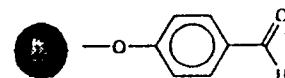
Chemfile: Belegung

Flush both sides 5 times
add 1 M Et₃N/DMF 100 ul
add 0,1 M DMAP/DMF 10 ul
add derivate 300 ul
hold 150 min
repeat from step 5 4 times
empty 3 min
wash DMF 500 ul 3 times
wash DCM 500 ul 3 times
wash THF 500 ul 3 times
empty 3 min

Lines und Spritzen durchspülen.
Base zugeben.
Katalysator zugeben
Zugabe des Hydroxybenzaldehyds
Reaktionszeit 12,5 h

absaugen
waschen

trocknen

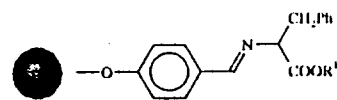


resin-HBA

Chemfile: Iminbildung

wash DMF 500 ul 3 times
add 1 M TMOF/DMF 100 ul
add derivate 200 ul
hold 150 min

waschen und quellen
Katalysator zugeben.
Aminosäure zugeben
Reaktionszeit 2,5 h



resin-HBA-PHE

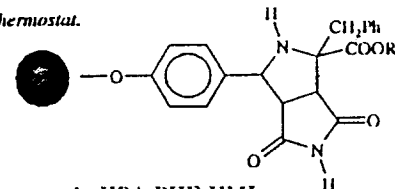
Chemfile: Dipolare Cycloaddition

wash DMF 500 ul 3 times
add derivate 300 ul
heating 150 min
hold 150 min
repeat from step 3 1 times
empty 3 min
wash NMP/H₂O 500 ul 3 times
wash NMP/IAc 500 ul 1 times
wash NMP/H₂O 500 ul 3 times
wash THF 500 ul 3 times
empty 3 min

waschen und quellen
Zugabe des Alkens
Relais öffnet Ventil zum Thermostat.
Reaktionszeit 5 h

absaugen
waschen

entfernen des Wassers
trocknen



resin-HBA-PHE-HMI

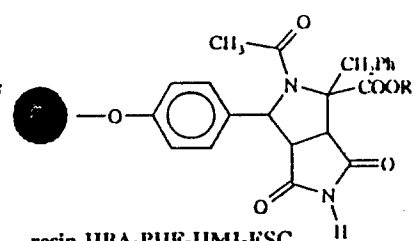
Chemfile: Acylierung/Alkylierung

wash DMF 500 ul 3 times
add 1 M Et₃N/DMF 100 ul
add 0,1 M DMAP/DMF 10 ul
add derivate 300 ul
hold 150 min
repeat from step 5 1 times
empty 3 min
wash DMF 500 ul 3 times
wash DCM 500 ul 3 times
wash THF 500 ul 3 times
empty 3 min

waschen und quellen
Base zugeben.
Katalysator zugeben
Zugabe des Halogenids
Reaktionszeit 5 h

absaugen
waschen

trocknen



resin-HBA-PHE-HMI-ESC

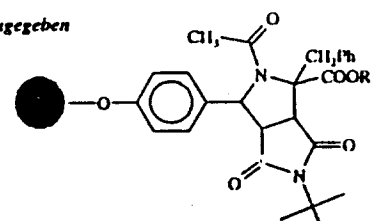
Chemfile: MITSUNOBU-Reaktion

wash THF 500 ul 3 times
add 1 M DIAD 200 ul
add 0,1 M Et₃N/THF 200 ul
add 0,1 M PPh₃/THF 200 ul
hold 150 min
add derivate 200 ul
hold 150 min
repeat from step 7 1 times
empty 3 min
wash DMF 500 ul 3 times
wash DCM 500 ul 3 times
wash THF 500 ul 3 times
empty 3 min

waschen und quellen
DIAD zugeben.
Hilfsbase zugeben
Triphenylphosphin wird zugegeben
Reaktionszeit 2,5 h
Zugabe des Alkohols
Reaktionszeit 5 h

absaugen
waschen

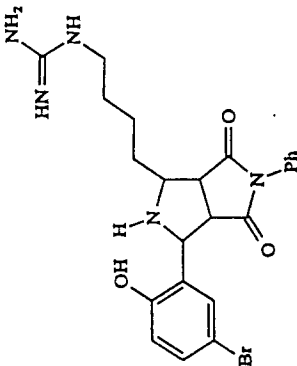
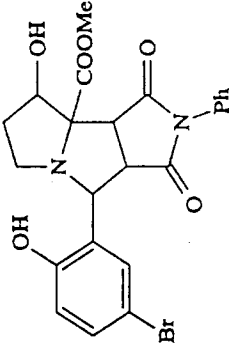
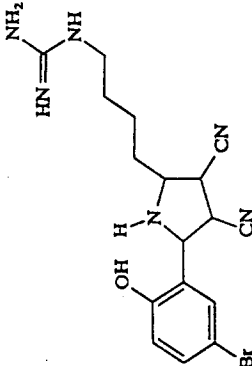
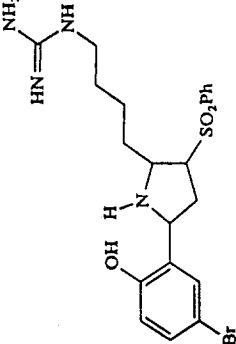
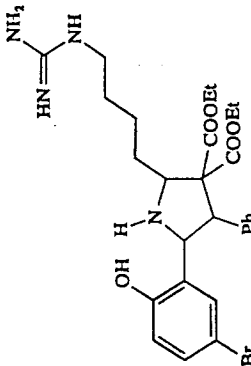
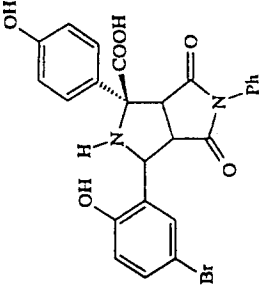
trocknen



resin-HBA-PHE-HMI-ESC-IBI

Results

Representative pyrrolidines synthesized using either 2-chlorotriethylchloride- or triethylchloride-resin

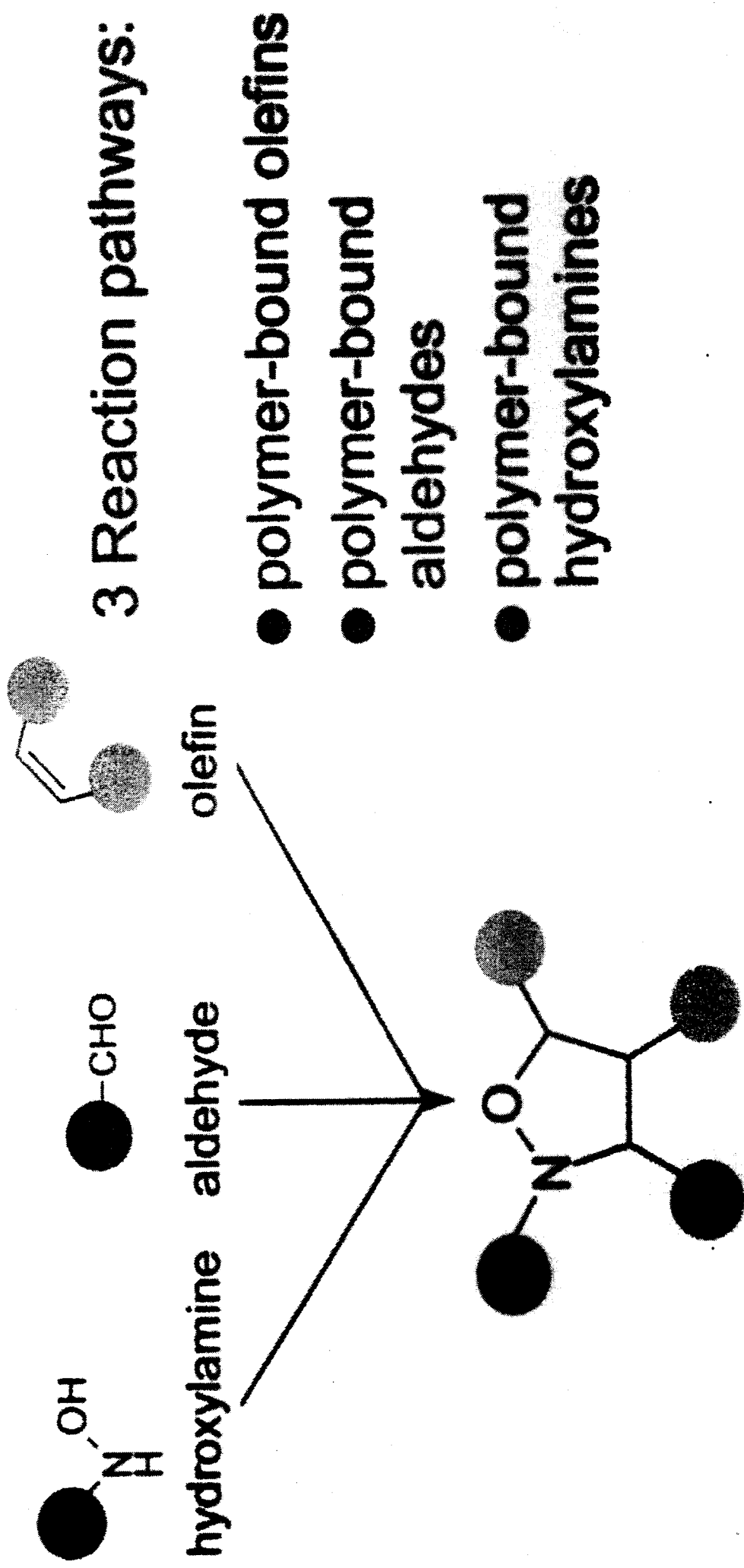
compound	purity ^(a)	compound	purity ^(a)
	70 %		93 %
	63 %		66 %
	47 %		76 % (53 % ^(b))

[a] purity determined using RP-HPLC at 214 nm

[b] PS/DVB-Tritylchlorid-resin was used, otherwise PS/DVB-(2Cl)-Tritylchloride was used

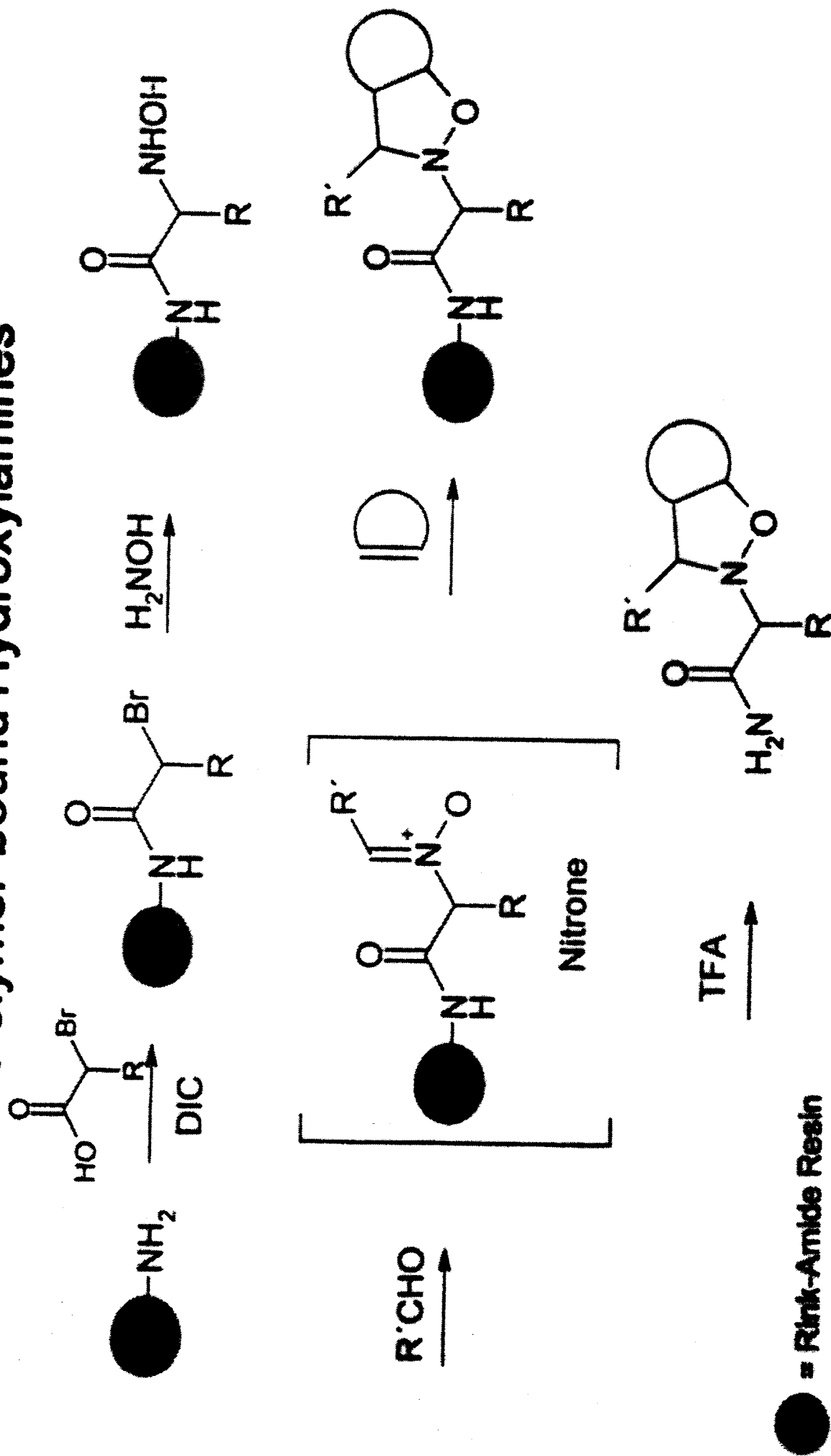
Synthesis of Isoxazolidines

3 component 1,3-dipolar cycloaddition



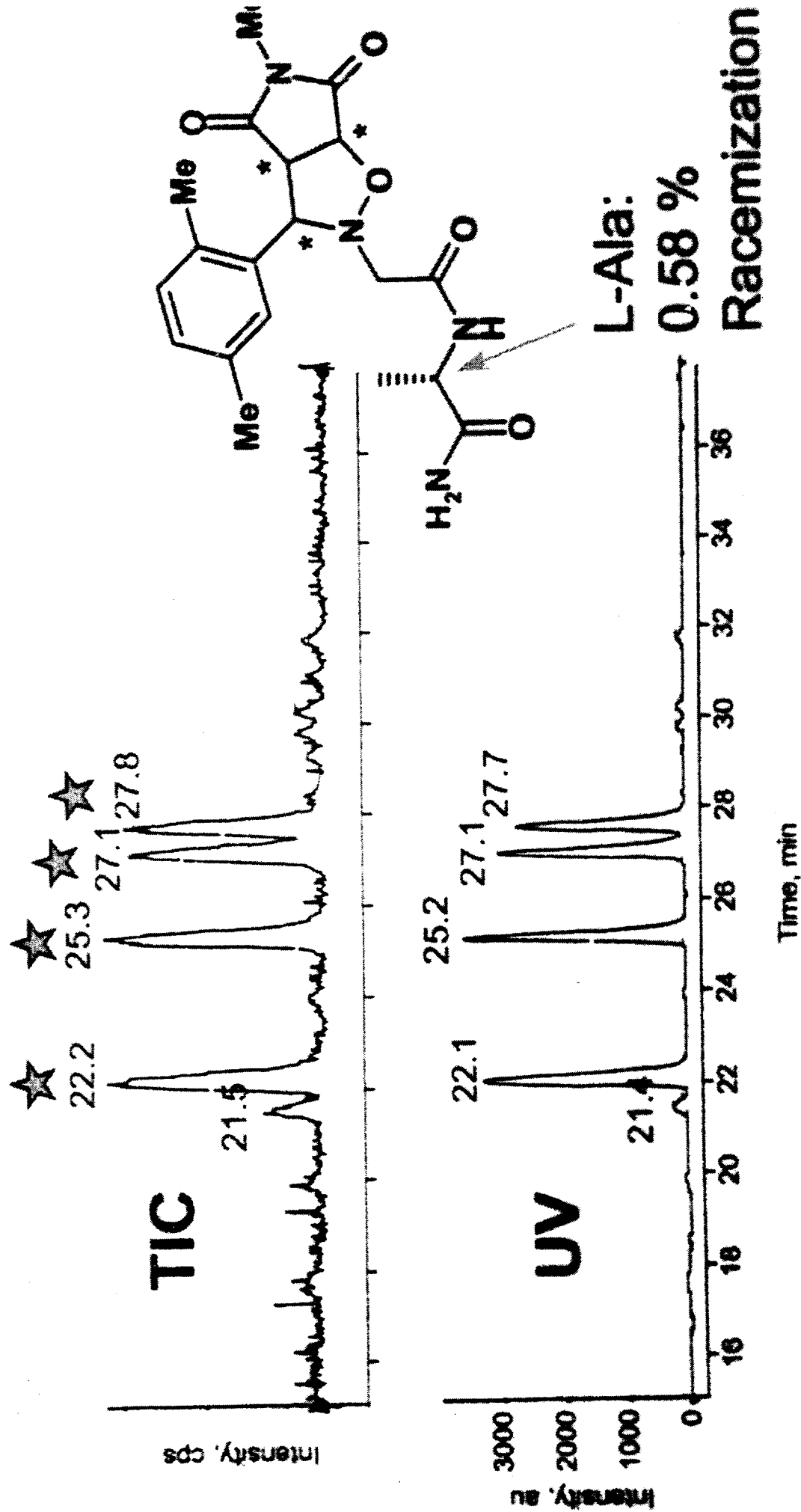
Synthesis III

Polymer-bound Hydroxylamines



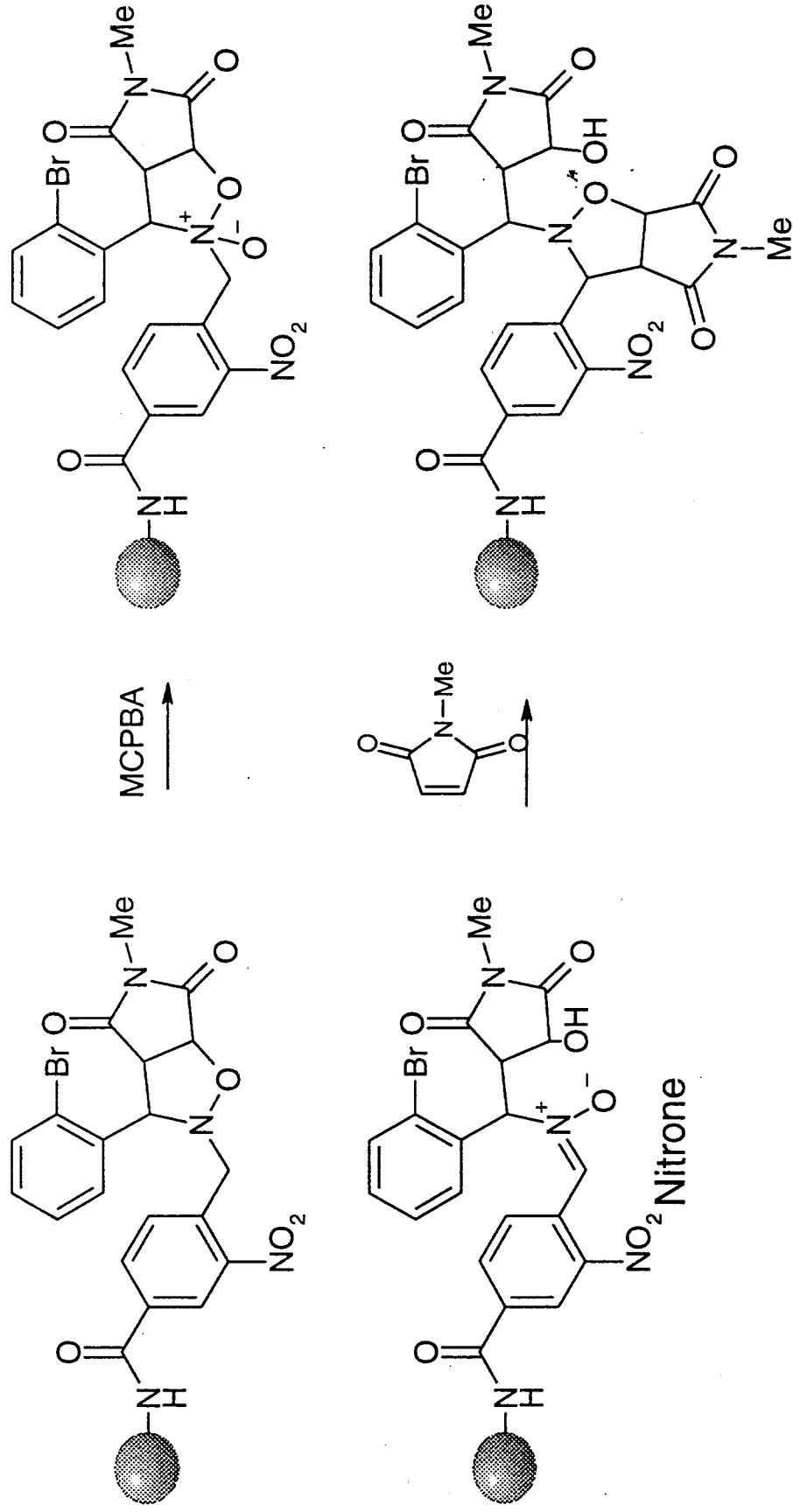
Stereochemistry of the Cycloaddition

Example 2, HPLC-MS (Crude Product)



Isloxazolidines - 2nd Generation

Example

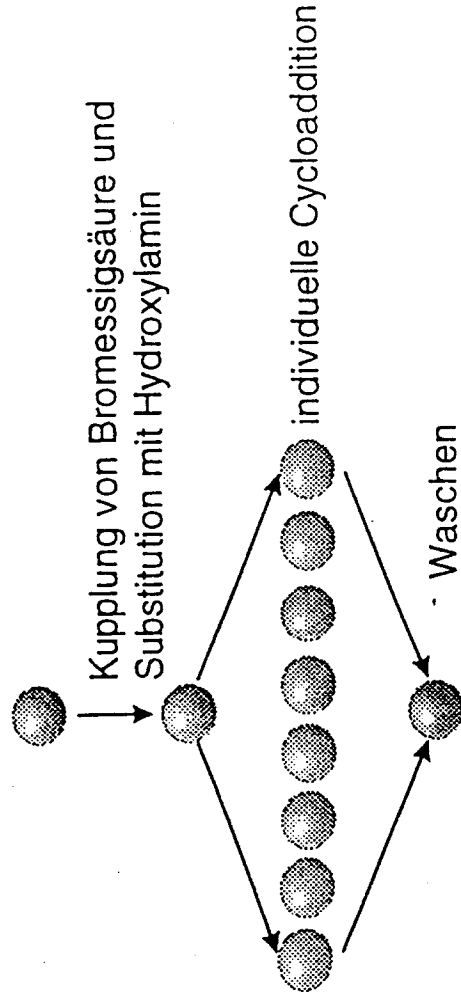


 = Rink-Amid-Resin

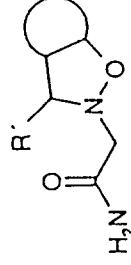
Analytik polymer-gebundener Isoxazolidine durch FT-IR-Mikroskopie

Synthese einer "Mini-Library" nach Methode III a

- Split/Combine- Synthese nach Methode III a
- "One-Bead-One-Compound"
- 4x2 Kombinationen



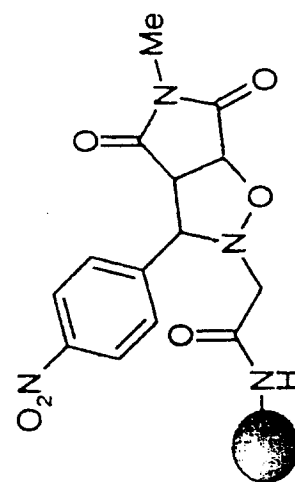
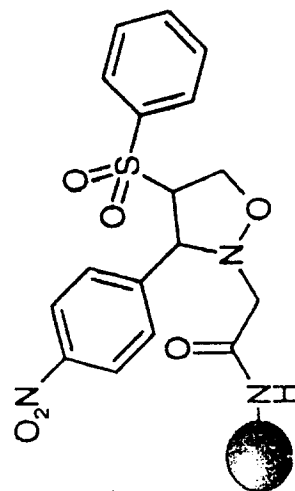
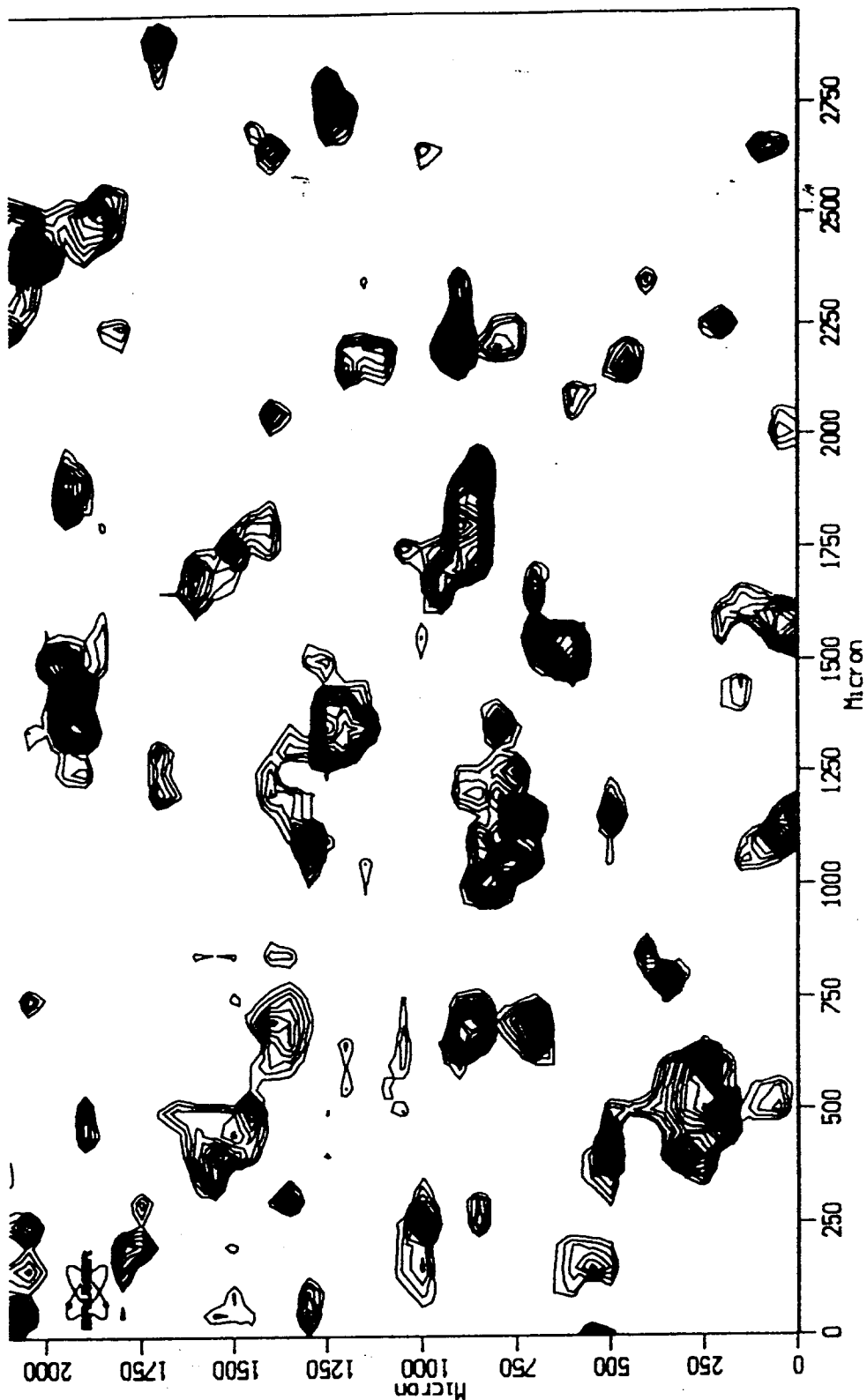
Bausteine der Library und Reinheiten der abgespaltenen Einzelverbindungen:



R'	CN	COOMe	NO ₂	Br
Reinheiten:	95%-81%	80%-66%	65%-51%	

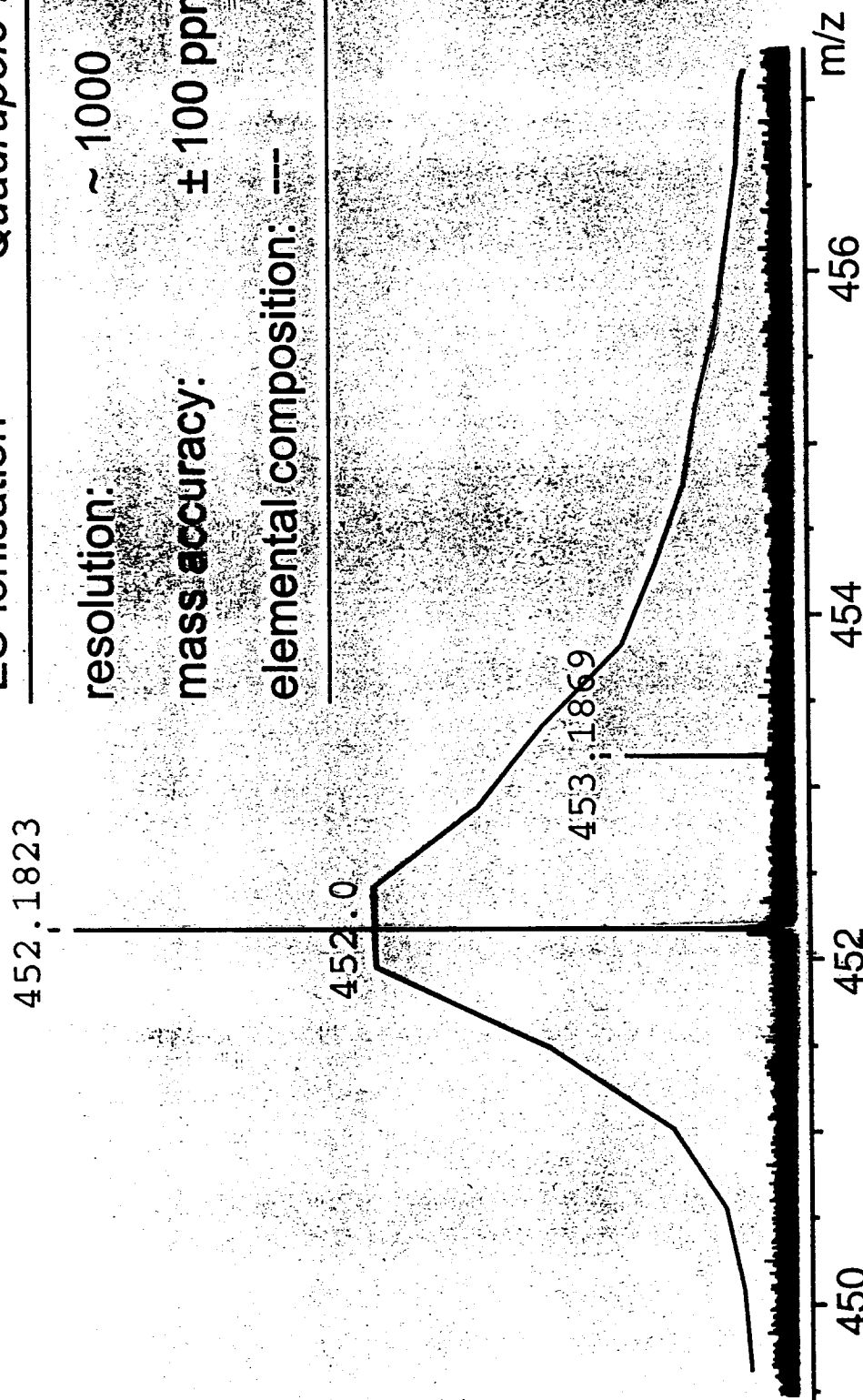
(HPLC 214 nm)

FT-IR Library Map - Nitro Beads

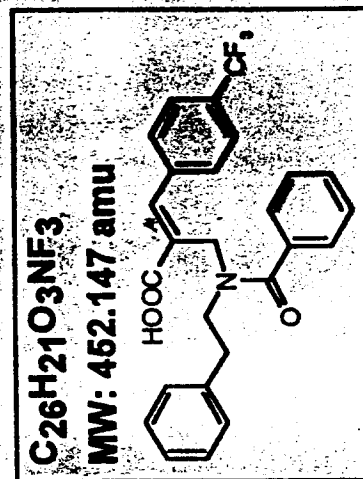
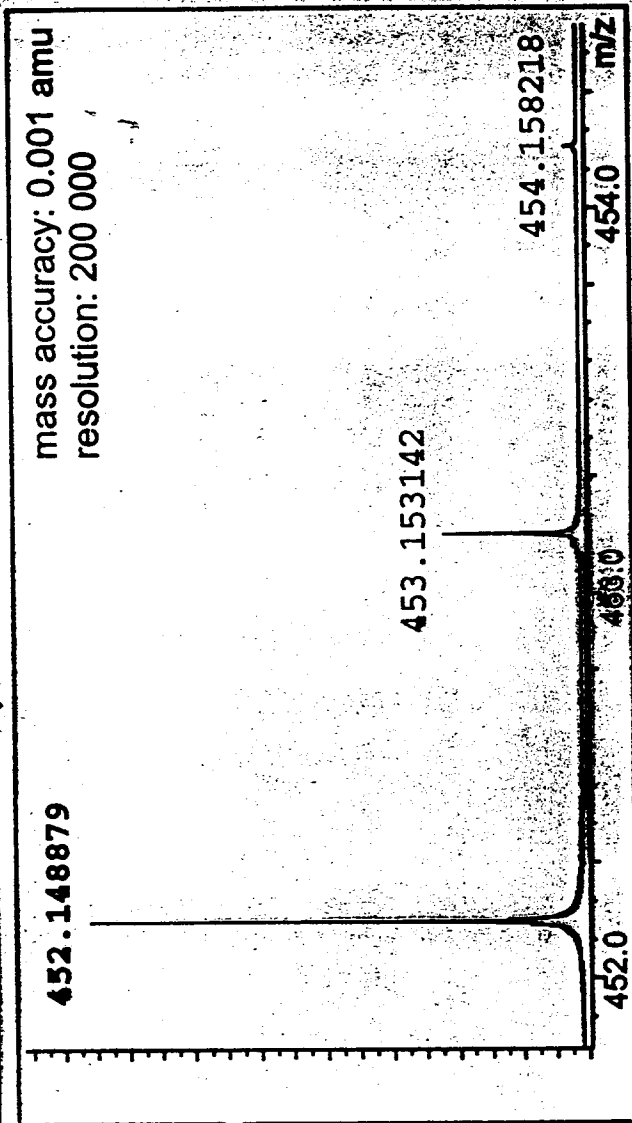


Comparison of Resolution/Mass Accuracy

ES-ionisation	Quadrupole-MS	FT-ICR-MS
resolution:	~ 1000	350 000 (4.7)
mass accuracy:	± 100 ppm	± 1 ppm
elemental composition:	---	+++ (< 700 amu)



Elemental Composition



	C	O	N	F	H	mass	error
1	26	3	1	3	21	452.1478911	9.879e-04
2	23	4	1	4	22	452.1490330	1.540e-04
3	22	9	0	1	25	452.1487937	8.532e-05
4	21	4	7	1	19	452.1487936	8.542e-05
5	18	4	4	5	21	452.1488336	4.542e-05
6	17	9	3	2	24	452.1485943	2.847e-04
7	16	4	10	2	18	452.1485942	2.848e-04
8	15	4	1	9	23	452.1488736	5.420e-06

452.148879
 453.153142
 454.158218