

1 Hz, 4H, <sup>b</sup>CH), 4.11 (s, 8H, <sup>d</sup>CH<sub>2</sub>), 5.64 (t, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 2H, <sup>c</sup>CH), 7.05–7.30 (m, 20H, <sup>k</sup>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.20–8.31 (m, 8H, <sup>l</sup>CH), 9.52–9.62 (m, 8H, <sup>m</sup>CH); UV/Vis (Toluol):  $\lambda_{\max}(\epsilon)$  = 678 nm (250000); MS (FAB): *m/z*: 1178 [M<sup>+</sup>].

**2:** Ausbeute 46%; Schmp. 168°C (Toluol/Diethylether); *T<sub>g</sub>*: 124°C; Elementaranalyse: ber. für C<sub>130</sub>H<sub>102</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub>Si: C 76.98, H 5.07, N 5.52; gef.: C 76.60, H 4.82, N, 5.62; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60°C):  $\delta$  = –0.69 (s, 4H, <sup>a</sup>CH<sub>2</sub>), 3.54 (d, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 4H, <sup>b</sup>CH), 4.02 (s, 8H, <sup>d</sup>CH<sub>2</sub>), 4.96 (s, 16H, <sup>c</sup>CH<sub>2</sub>), 5.64 (t, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 2H, <sup>e</sup>CH), 6.32 (d, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 8H, <sup>f</sup>CH), 6.46 (t, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 4H, <sup>g</sup>CH), 7.20–7.32 (m, 40H, <sup>k</sup>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.12–8.14 (m, 8H, <sup>l</sup>CH), 9.49–9.52 (m, 8H, <sup>m</sup>CH); UV/Vis (Toluol):  $\lambda_{\max}(\epsilon)$  = 680 nm (250000); MS (FAB): *m/z*: 2028 [M<sup>+</sup>].

**3:** Ausbeute 54%; *T<sub>g</sub>*: 110°C; Elementaranalyse: ber. für C<sub>242</sub>H<sub>198</sub>O<sub>30</sub>N<sub>8</sub>Si: C 78.00, H 5.36, N 3.00; gef. C 78.06, H 5.55, N 2.93; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 60°C):  $\delta$  = –0.71 (s, 4H, <sup>a</sup>CH<sub>2</sub>), 3.50 (d, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 4H, <sup>b</sup>CH), 3.97 (s, 8H, <sup>d</sup>CH<sub>2</sub>), 4.87–5.00 (m, 48H, <sup>e</sup>CH<sub>2</sub>, <sup>f</sup>CH<sub>2</sub>), 5.65 (t, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 2H, <sup>g</sup>CH), 6.30 (d, 8H, <sup>h</sup>CH), 6.44 (t, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 4H, <sup>i</sup>CH), 6.54 (t, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 8H, <sup>j</sup>CH), 6.65 (d, <sup>3</sup>J = 1 Hz, 16H, <sup>k</sup>CH), 7.24–7.38 (m, 80H, <sup>k</sup>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.12–8.14 (m, 8H, <sup>l</sup>CH), 9.49–9.52 (m, 8H, <sup>m</sup>CH); UV/Vis (Toluol):  $\lambda_{\max}(\epsilon)$  = 680 nm (250000), MS (FAB): *m/z*: 3726 [M<sup>+</sup>].

Kristallstrukturanalyse von **2** (C<sub>130</sub>H<sub>102</sub>N<sub>8</sub>O<sub>14</sub>Si): *M<sub>r</sub>* = 2028.37, grüne Prismen (0.07 × 0.3 × 0.4 mm); triklin, Raumgruppe P<sub>1</sub> (Nr. 2), *a* = 14.079(3), *b* = 16.291(5), *c* = 12.710(3) Å,  $\alpha$  = 103.62(2),  $\beta$  = 109.30(2),  $\gamma$  = 71.83(2) $^{\circ}$ ; *V* = 2585(1) Å<sup>3</sup>; *Z* = 1;  $\rho_{\text{ber.}}$  = 1.303 g cm<sup>−3</sup>;  $\mu$  = 0.9 cm<sup>−1</sup>; Rigaku-AFC5R-Diffraktometer, monochromatische Mo<sub>Kα</sub>-Strahlung ( $\lambda$  = 0.71069 Å), 20°C,  $\omega$  – 2 $\theta$ -Scanmodus;  $2\theta_{\max}$  = 50.1 $^{\circ}$ ; 9709 gemessene Reflexe; 9175 unabhängig ( $R_{\text{int}}$  = 0.102); Verfeinerung mit 691 Parametern; 4023 Reflexe einbezogen; Lorentz-, Polarisations-, Absorptionskorrektur (Transmissionsfaktoren = 0.9331–1.0000;  $\mu$  = 0.9 cm<sup>−1</sup>); empirische Korrektur auf der Basis von 4.5% Intensitätsabnahme von drei Standardreflexen, Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXS86), Erweiterung durch Fouriertechniken (DIRDIF94); anisotrope Verfeinerung der Nicht-H-Atome, H-Atome auf idealisierten Lagen einbezogen, aber nicht verfeinert; Verfeinerung nach Vollmatrixverfahren der kleinsten Fehlerquadrate auf der Basis von 4023 beobachteten Reflexen ( $I > 2.50\sigma(I)$ ) und 691 variablen Parametern;  $R$  = 0.067;  $R_{\text{w}}$  = 0.052; die Peakmaxima und -minima der endgültigen Fourierdarstellung entsprachen 0.29 bzw. –0.24 e Å<sup>−3</sup>. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100742“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Eingegangen am 13. Oktober 1997 [Z11027]

**Stichwörter:** Dendrimere • Phthalocyanine • Silicium • Sterische Hinderung

- [1] Neuere Übersichten: a) G. R. Newcombe, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses and Perspectives*, VCH, Weinheim, 1996; b) J. M. J. Fréchet, *Science* **1994**, 263, 1710–1715; c) D. A. Tomalia, *Adv. Mater.* **1994**, 6, 529–539.
- [2] T. Nagasaki, O. Kimura, M. Ukon, I. Hamachi, S. Shinkai, S. Arimori, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 75–81.
- [3] G. R. Newkome, X. F. Lin, C. D. Weis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 957–960.
- [4] K. Lorenz, D. Höltner, B. Stühn, R. Mülhaupt, H. Fey, *Adv. Mater.* **1996**, 8, 414.
- [5] a) C. Wang, M. R. Bryce, A. S. Batsanov, L. M. Goldenberg, J. A. K. Howard, *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 1189–1197; b) M. R. Bryce, W. Devonport, A. J. Moore, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1862–1864; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1761–1763.
- [6] C.-F. Shu, H.-M. Shen, *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 47–52.
- [7] a) J. Essberger, F. Vögtle, L. De Cola, V. Balzani, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 706–712; b) S. Serroni, A. Juris, M. Venturi, S. Campagna, I. R. Resino, G. Denti, A. Credi, V. Balzani, *J. Chem. Mater.* **1997**, 7, 1227–1236, zit. Lit.

- [8] a) K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, F. Wudl, G. Srdanov, S. Shi, C. Li, M. Kao, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9836–9837; b) C. J. Hawker, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 925–926; c) P. J. Dandliker, F. Diederich, M. Gross, C. B. Knobler, A. Louati, E. M. Sanford, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1821–1823; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1739–1741; d) P. J. Dandliker, F. Diederich, J.-P. Gisselbrecht, A. Louati, M. Gross, *ibid.* **1995**, 107, 2906–2909 bzw. **1995**, 34, 2725–2728; e) R.-H. Jin, T. Aida, S. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1260–1262; f) M. Kimura, K. Nakada, Y. Yamaguchi, K. Hanabusa, H. Shirai, N. Kobayashi, *Chem. Commun.* **1997**, 1215–1216.
- [9] a) N. B. McKeown, J. Painter, *J. Mater. Chem.* **1994**, 4, 1153–1155; b) G. J. Clarkson, B. M. Hassan, D. R. Maloney, N. B. McKeown, *Macromolecules* **1996**, 29, 1854–1856; c) G. J. Clarkson, A. Cook, N. B. McKeown, K. E. Treacher, Z. Ali-Adib, *ibid.* **1996**, 29, 913–917; d) K. E. Treacher, G. J. Clarkson, N. B. McKeown, *Liq. Cryst.* **1995**, 19, 887–889; e) K. E. Treacher, G. J. Clarkson, Z. Ali-Adib, N. B. McKeown, *Chem. Commun.* **1996**, 73–75.
- [10] N. B. McKeown, *Phthalocyanine Materials: Synthesis, Structure and Function*, Cambridge University Press, Cambridge, im Druck.
- [11] H. S. Nalwa, J. S. Shirk in *Phthalocyanines: Properties and Applications*, Vol. 4 (Hrsg.: C. C. Leznoff, A. B. P. Lever), VCH, New York, **1996**, S. 83–181, zit. Lit.
- [12] a) W. J. Schutte, M. Sluytersrehbach, J. H. Sluyters, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 6069–6073; b) M. Fujiki, H. Tabei, T. Kurihara, *ibid.* **1988**, 92, 1281–1285.
- [13] a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1010–1013; b) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7638–7647; c) K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *ibid.* **1991**, 113, 4252–4261.
- [14] R. D. George, A. W. Snow, *Chem. Mater.* **1994**, 6, 1587–1588.
- [15] M. Emmelius, G. Pawłowski, H. W. Vollmann, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1475–1502; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1445–1470.
- [16] a) R. D. Joyner, M. E. Kenney, *Inorg. Chem.* **1962**, 1, 236–238; b) *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3379–3381; c) M. K. Lowery, A. J. Starshak, J. N. Esposito, P. C. Krueger, M. E. Kenney, *Inorg. Chem.* **1965**, 4, 128–129; d) W. E. Ford, M. A. J. Rodgers, L. A. Schechtman, J. R. Sounik, B. D. Rihter, M. E. Kenney, *ibid.* **1992**, 31, 3371–3377.
- [17] S. Hayashida, N. Hayashi, *Chem. Mater.* **1991**, 3, 92–95.

## Eine enzymlabile Ankergruppe für organische Synthesen an polymeren Trägern\*\*

Bernd Sauerbrei, Volker Jungmann und Herbert Waldmann\*

Die kombinatorische Chemie hat sich als neue, wertvolle Methode für die rasche Auffindung und Weiterentwicklung von Verbindungen mit einem vorgegebenen Eigenschaftsprofil besonders für die Wirkstoffforschung, aber auch für die asymmetrische Katalyse erwiesen.<sup>[1]</sup> In der überwiegenden Zahl der Fälle werden kombinatorische Synthesen an polymeren Trägern durchgeführt. Nach erfolgreicher Herstellung der gewünschten Verbindungen müssen diese selektiv und

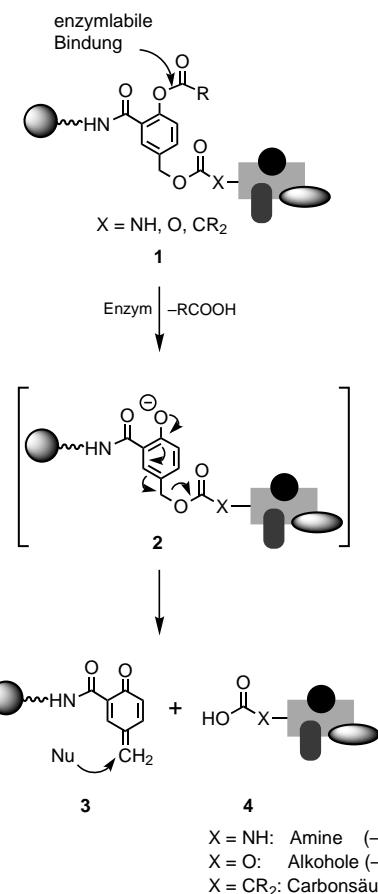
[\*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dr. B. Sauerbrei, Dr. V. Jungmann  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe  
Fax: (+49) 721-608-4825  
E-mail: waldmann@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, vom Fonds der Chemischen Industrie und von der BASF AG gefördert.

ohne Angriff auf das aufgebaute Molekülgerüst durch Spalten einer geeigneten Ankergruppe (Linker) von den Trägermaterialien abgelöst werden. Angesichts der Vielzahl unterschiedlicher, durch kombinatorische Synthese zugänglicher Verbindungsklassen und deren naturgemäß sehr stark variierenden Stabilität unter den Bedingungen der Abspaltung kommt der Entwicklung von breit einsetzbaren Linkern, die eine selektive Ablösung der Syntheseprodukte vom polymeren Träger unter sehr milden Bedingungen (möglichst bei pH 7 und Raumtemperatur) ermöglichen, große Bedeutung zu. Biokatalysierte Umsetzungen haben in vielen Fällen vorteilhafte Alternativen zu klassisch-chemischen Verfahren eröffnet, da enzymatische Reaktionen oft sehr schonend und mit ausgesprochener Chemo-, Regio- und Stereoselektivität ablaufen.<sup>[2]</sup> Die Verwendung enzymlabiler Ankergruppen könnte daher neue Möglichkeiten für die kombinatorische Chemie und die Festphasensynthese eröffnen. Ein breit einsetzbarer enzymlabiler Linker ist bislang jedoch noch nicht entwickelt worden.<sup>[3]</sup> Wir berichten hier über den Einsatz der 4-Acyloxy-3-carboxybenzyl-Gruppe als enzymlabile Linker für die Festphasensynthese. Die Ablösung der an dieser Ankergruppe aufgebauten Verbindungen gelingt unter milden Bedingungen durch enzyminitiierte Fragmentierung.

Beim Entwurf eines enzymlabilen Linkers haben wir auf unsere Erfahrung bei der Entwicklung enzymatisch abspaltbarer Schutzgruppen zurückgegriffen.<sup>[4]</sup> Die Ankergruppe wurde daher so konstruiert, daß sie a) eine funktionelle Gruppe enthält, die der Biokatalysator erkennt und angreift, daß b) nach Spaltung der enzymlabilen Bindung ein Intermediat entsteht, das eine spontane Fragmentierung unter Freisetzung der gewünschten Verbindung eingeht,<sup>[5]</sup> und daß c) eine weitere funktionelle Gruppe für die Anknüpfung des Linkers an die feste Phase vorhanden ist. In Schema 1 ist die Verwirklichung dieses Prinzips gezeigt. Der Linker wird über eine Carboxygruppe als Amid an die feste Phase geknüpft (→1). Er enthält eine Acylgruppe, z. B. eine Acetylgruppe, die von Lipasen oder Esterasen gespalten werden kann. Dabei wird ein Phenolation gebildet (→2), das unter Freisetzung der gewünschten, z. B. durch kombinatorische Synthese aufgebauten Verbindung 4 zu einem Chinonmethid 3 fragmentiert, welches an die feste Phase gebunden bleibt und dort von Wasser oder einem anderen Nucleophil abgefangen wird. Auf diese Weise können z. B. Amine (Anknüpfung als Urethan), Alkohole (Anknüpfung als Carbonat) und Carbonsäuren (Anknüpfung als Ester) vom polymeren Träger abgelöst werden. Die Substratspezifität des Enzyms gewährleistet dabei, daß nur die Estergruppe des Linkers gespalten wird, und die schonenden Bedingungen, unter denen die biokatalysierten Reaktionen ablaufen, garantieren, daß die an der festen Phase aufgebauten Verbindungen bei dieser Abspaltung nicht reagieren. Der Linker ist darüber hinaus so aufgebaut, daß der variable Teil der Substrate räumlich weit von der Stelle entfernt ist, an der der Biokatalysator angreift. Dadurch wird gewährleistet, daß die Substrattoleranz des Enzyms bei der Ablösung nicht durch elektronische oder sterische Wechselwirkungen mit den durch kombinatorische Synthese erhaltenen Substraten eingeschränkt wird.

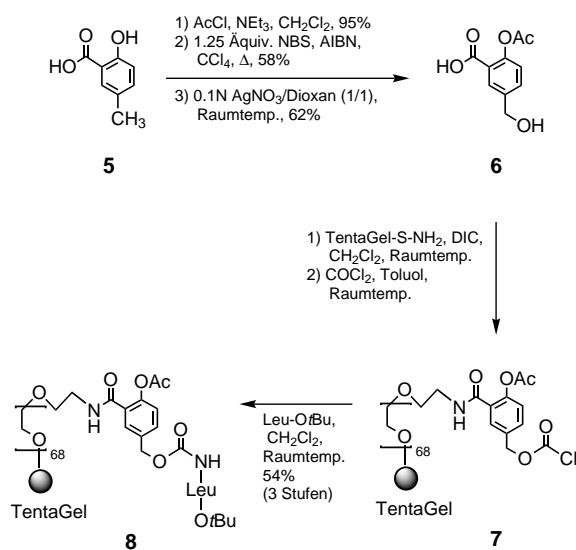
Für die Synthese des Linkerbausteins wurde 5-Methylsalicylsäure 5 zunächst O-acetyliert, dann durch Bromierung der



Schema 1. Anwendungsprinzip der enzymlabilen 4-Acyloxybenzyloxy-Ankergruppe. Die feste Trägerphase ist durch eine Kugel symbolisiert, die durch kombinatorische Synthese aufgebauten Zielverbindungen sind schematisch dargestellt (Rechtecke, Kreise, Stäbe, Ellipsen).

Methylgruppe mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in das Benzylbromid überführt und dieses schließlich durch Behandeln mit AgNO<sub>3</sub>-Lösung zum Benzylalkohol 6 hydrolysiert (Schema 2).

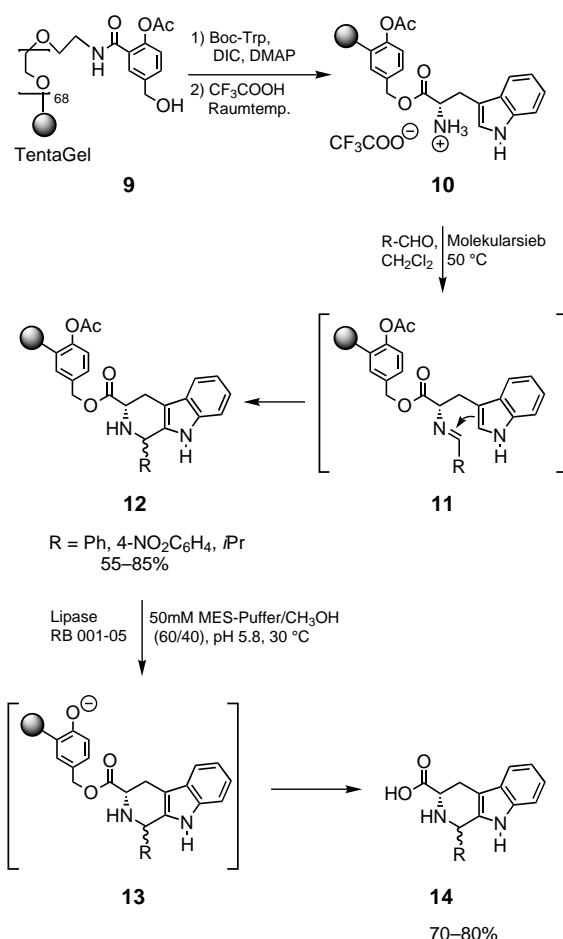
Als polymerer Träger für die nachfolgenden Umsetzungen an fester Phase wurde TentaGel S-NH<sub>2</sub> gewählt, ein Polystyrolharz, auf das terminal NH<sub>2</sub>-funktionalisierte Oligoethylenglycol-Einheiten aufgepropft wurden.<sup>[6]</sup> Die polare Oberfläche dieser Matrix und ihre Eigenschaft, in wässriger Lösung gut solvatisiert zu werden, bieten günstige Voraussetzungen für die enzymatische Spaltung des Linkers. Nach der Aktivierung mit DIC wurde 6 über die Carboxyfunktion an das Polymer gekuppelt und die benzylische Alkoholgruppe dann mit Phosgen unter Bildung des Chlorameisensäureesters 7 umgesetzt. Damit liegt der Linker in aktiver Form vor, an die eine breite Palette z. B. von Aminen und Alkoholen angeknüpft werden kann. Carbonsäuren können bereits mit dem entsprechenden polymerfixierten Benzylalkohol 9 kondensiert werden (siehe Schema 3). Um die besten Bedingungen für die enzyminduzierte Fragmentierung der Ankergruppe zu bestimmen, wurde als Modellverbindung Leucin-*tert*-butylester an 7 unter Bildung des Urethans 8<sup>[7]</sup> angeknüpft (Schema 2). Für die enzyminitiierte Fragmentierung des Linkers wurden mehrere kommerziell erhältliche Lipasen



Schema 2. Synthese der Ankergruppe **6** und deren Anknüpfung an den polymeren Träger TentaGel-S-NH<sub>2</sub>. AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril, DIC = Diisopropylcarbodiimid, Leu = Leucin.

und Esterasen geprüft. Die weitaus besten Resultate konnten dabei mit der Lipase RB 001-05 (Recombinant Biocatalysis, Diversa, San Diego, USA) erzielt werden. Dieser Biokatalysator spaltet den Leucin-*tert*-butylester bei pH 5.8 und 40 °C in 0.05 M β-Morpholinoethansulfonsäure(MES)-Puffer/Methanol (60/40), d. h. unter sehr milden Bedingungen ab. Der Aminosäureester wurde in 73 % Ausbeute isoliert. Auch die Lipase aus *Mucor miehei* vermag diese Reaktion unter ähnlich schonenden Bedingungen (0.1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Puffer, pH 6, 37 °C) zu katalysieren, das Produkt wurde jedoch in niedrigerer Ausbeute (50 %) erhalten.

Die Anwendbarkeit der neuen enzymlabilen Ankergruppe in mehrstufigen Umsetzungen an der Festphase, die z. B. für den Aufbau von Bibliotheken bei der Wirkstoffforschung relevant sind, wurde durch die Synthese von Tetrahydro-β-carbolinen durch Pictet-Spengler-Reaktion<sup>[8]</sup> und deren enzymvermittelte Ablösung belegt (Schema 3). Dafür wurde die benzylische OH-Gruppe des an TentaGelS-NH<sub>2</sub> gebundenen Linkers **9** zunächst mit Boc-L-Tryptophan verestert und die Boc-Gruppe dann durch Behandeln mit Trifluoressigsäure abgespalten. Das an den Träger gebundene Tryptophan **10** wurde dann in Gegenwart von Molekularsieb bei 50 °C mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden zu den Iminen **11** kondensiert, die unter den Reaktionsbedingungen sofort zu den Tetrahydro-β-carbolinen **12** cyclisieren. Diese heterocyclischen Amine entstanden dabei, ausgehend von **9**, in 55–85 % Ausbeute.<sup>[7]</sup> Auch die Ablösung der Pictet-Spengler-Addukte vom polymeren Träger gelang durch lipaseinitiierte Fragmentierung der Ankergruppe unter sehr milden Bedingungen. Beim Behandeln von **12** mit der Lipase RB 001-05 bei pH 5.8 in einem MES-Puffer/Methanol-Gemisch (60/40) griff das Enzym selektiv das in den Linker inkorporierte Acetat an und überführte es in das zugehörige Phenolat (→**13**), das dann spontan fragmentierte. Durch diese enzymvermittelte Spaltung der Ankergruppe wurden die gewünschten Tetrahydro-β-carbolinen **14** in 70–80 % Ausbeute freigesetzt.<sup>[9]</sup> Der Befund, daß die Fragmentierung des Linkers

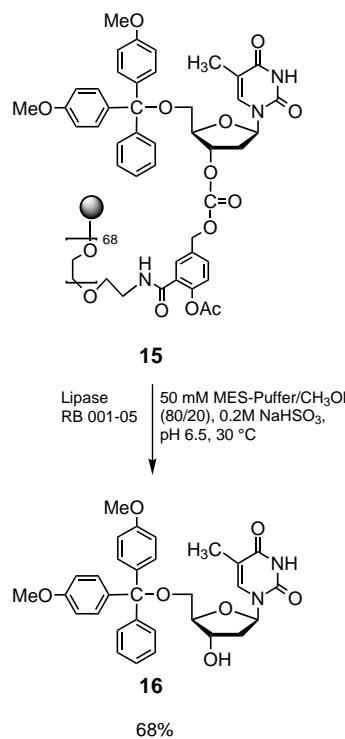


Schema 3. Festphasensynthese von Tetrahydro-β-carbolinen und deren nachfolgende Ablösung (→**14**) durch enzyminitiierte Fragmentierung der Ankergruppe. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Trp = Tryptophan, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

bereits bei pH 5.8 eintritt, ist nicht selbstverständlich, da bei der nichtenzymatischen Spaltung von 4-Acyloxybenzyloxy-Gruppen der pH-Wert auf mindestens 10–11 angehoben werden muß, um das entsprechende Phenol zu deprotonieren und damit seine Umwandlung in das Chinonmethid einzuleiten.<sup>[10, 11]</sup> Eine aktive Beteiligung des Enzyms an der Fragmentierung, z. B. durch basische Aminosäureseitenketten im aktiven Zentrum oder in dessen Nähe, ist daher sehr wahrscheinlich.

Als weiteres Beispiel, mit dem die breite Einsetzbarkeit der enzymlabilen Ankergruppe unter Beweis gestellt werden sollte, wurde der polymergebundene Chlorameisensäureester **7** mit dem sehr säurelabilen 5'-O-Dimethoxytrityl(DMTr)-geschützten Thymidin verknüpft (NaH, THF). Durch Behandeln des dabei gebildeten immobilisierten Nucleosids **15** (Schema 4) mit der Lipase RB 001-05 bei pH 6.5 konnte die Fragmentierung des Linkers auch hier ausgelöst werden, und das DMTr-geschützte Thymidin **16** wurde unter schonenden Bedingungen von der Festphase abgespalten.

Die vorgestellten Ergebnisse belegen, daß der 4-Acetoxybenzyloxy-Anker die biokatalysierte Ablösung von Aminen (wie Leucin-*tert*-butylester), Carbonsäuren (wie den Tetrahydro-β-carbolinen **14**) und Alkoholen (wie dem geschützten Nucleosid **16**) vom polymeren Träger unter sehr



Schema 4. Ablösung von DMTr-geschütztem Thymidin vom polymeren Träger durch enzyminitiierte Fragmentierung der Ankergruppe.

milden Bedingungen (pH 6–7, Raumtemperatur) und mit vollständiger Selektivität ermöglicht. Diese Befunde sind nicht nur für die kombinatorische Chemie von Bedeutung, sie legen darüber hinaus nahe, daß Enzyme auch generell wertvolle Reagenzien für Umsetzungen an festen Phasen sein können.<sup>[12]</sup>

Eingegangen am 12. November 1997 [Z11151]

**Stichwörter:** Enzymkatalyse · Festphasensynthesen · Kombinatorische Chemie · Lipasen · Spaltungsreaktionen

- [1] Übersichten: a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2437; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *ibid.* **1996**, *108*, 19 bzw. **1996**, *35*, 17; c) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555.
  - [2] *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**.
  - [3] Nur in wenigen Fällen wurde über die Ablösung von Peptiden und Kohlenhydraten von festen Trägern durch eine Protease bzw. eine Phosphatase berichtet: a) D. T. Elmore, D. J. S. Guthrie, A. D. Wallace, S. R. E. Bates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1033; b) M. Schuster, P. Wang, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1135; c) K. Yamada, I. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9493.
  - [4] Übersichten: a) T. Kappes, H. Waldmann, *Liebigs Ann.* **1997**, 803; b) M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056.
  - [5] Anwendungen dieses Konzepts in der Schutzgruppenchemie: a) H. Waldmann, E. Nägele, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2259; b) H. Waldmann, M. Schelhaas, E. Nägele, J. Kuhlmann, A. Wittinghofer, H. Schroeder, J. R. Silvius, *ibid.* **1997**, *109*, 2334 bzw. **1997**, *36*, 2238; c) T. Pohl, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6702.
  - [6] W. Rapp in *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**, S. 425.

- [7] Charakteristische IR-Daten (FT-IR) von **8**:  $\bar{\nu} = 1776$  (C=O, Ester), 1724 (C=O, Urethan), 1666  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, Amid). Zur Bestimmung der Belegungsdichte wurde Leucin-*tert*-butylester aus **8** durch Behandeln mit Methanol/0.1N NaOH (1/1) abgespalten. Pro Gramm Harz wurden dabei 0.154 mmol des abgelösten Esters isoliert. Bezogen auf die ursprüngliche Beladung des Harzes von 0.29 mmol  $\text{g}^{-1}$  entspricht dies einer Gesamtausbeute über drei Stufen von 54 %. Die Beladung des Harzes **12** mit den Tetrahydro- $\beta$ -carbolinen wurde analog bestimmt.

[8] Pictet-Spengler-Reaktionen an polymeren Trägern: a) K. Kaljuste, A. Undén, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9211; b) R. Mohan, Y.-L. Chou, M. M. Morrissey, *ibid.* **1996**, 37, 3963; c) S. Hutchins, K. Chapman, *ibid.* **1996**, 37, 4865; c) L. Yang, L. Guo, *ibid.* **1996**, 37, 5041; d) J. P. Mayer, D. Bankaitis-Davis, J. Zhang, G. Beaton, K. Bjergarde, C. M. Andersen, B. A. Goodman, C. J. Herrera, *ibid.* **1996**, 37, 5633.

[9] **14a** (R = Ph): 75 % Ausbeute;  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 25 °C, TMS):  $\delta = 7.28 - 7.49$  (m, 6 H, H-7, H-14 – 18), 7.12 (dd, 1 H, H-10,  $J = 6.8, J' = 1.4$  Hz), 6.96 (td, 1 H, H-9,  $J = 6.9, J' = 1.3$  Hz), 6.90 (td, 1 H, H-8,  $J = 6.9, J' = 1.4$  Hz), 5.99 (br. s, 1 H, H-1 (*trans*))), 5.84 (br. s, 1 H, H-1 (*cis*))), 4.12 – 4.26 (m, 1 H, H-3), 3.35 – 3.51 (br. m, 2 H, H-4).

[10] G. Le Corre, E. Guibé-Jampel, M. Wakselman, *Tetrahedron* **1978**, 34, 3105.

[11] Wenn eine Aminogruppe intramolekular als Nucleophil fungieren kann, erfolgt die Fragmentierung (in diesem Fall unter Cyclisierung) bereits ab pH 8. Dieses Prinzip kann auch für die Entwicklung einer mit klassisch-chemischen Methoden spaltbaren Ankergruppe herangezogen werden: B. Atrash, M. Bradley, *Chem. Commun.* **1997**, 1397.

[12] Für biokatalysierte Umsetzungen an festen Phasen siehe Lit.<sup>[3]</sup> sowie: a) R. L. Halcomb, H. Huang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11315; b) S. Körper, *Carbohydr. Res.* **1994**, 265, 161; c) M. Meldal, F.-I. Auzanneau, O. Hindsgaul, M. M. Palcic, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1849; d) H. Waldmann, A. Reidel, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 642; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 647.

## Totalsynthese von Spirotryprostatin A\*\*

Scott D. Edmondson und Samuel J. Danishefsky\*

Immer mehr formal aus L-Tryptophan abgeleitete Alkalioide, die einen Pyrrolring in Verbindung mit einem Diketopiperazinsystem enthalten, wirken als Modulatoren des Zelleyclus.<sup>[1]</sup> Unsere Gruppe beschäftigt sich besonders mit Mitgliedern dieser Klasse, die zusätzlich noch einen 3-Methylbut-2-enyl- oder einen 2-Methylprop-1-enyl-Rest enthalten. Als Auftakt zu multidisziplinären Untersuchungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) und Wirkmechanismen widmen wir uns der Totalsynthese dieser Verbindungen. Bisher beschrieben wir die Totalsynthesen von Amauramin, den Ardeeminen, Gypsetin und Tryprostatin B.<sup>[2]</sup>

[\*] Prof. S. J. Danishefsky,<sup>[+]</sup> Dr. S. D. Edmondson  
 Department of Chemistry, Columbia University  
 Havemeyer Hall, New York, NY 10021 (USA)  
 Fax: (+1) 212-772-8691

[+] Weitere Adresse:  
Laboratory for Bioorganic Chemistry  
The Sloan-Kettering Institute for Cancer Research  
1275 York Ave., Box 106, New York, NY 10021 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (NIH) gefördert (HL25848). S.D.E. dankt den NIH für ein Postdoktorandenstipendium (GM18335-02). Weiter danken wir Vinka Parmakovich und Barbara Sporer von der Columbia University für die Aufnahme der Massenspektren sowie Dr. Osada (RIKEN) für die Überlassung von Spektren des Naturstoffs.