

# Festphasensynthesen nichtoligomerer Naturstoffe\*\*

Christine Watson\*

## Einleitung

Die kombinatorische Chemie hat sich in den Bereichen pharmazeutische Forschung, Materialwissenschaften, molekulare Erkennung und asymmetrische Katalyse zu einem Standardwerkzeug bei der Suche nach neuen Verbindungen entwickelt.<sup>[1]</sup> Durch „Split-and-pool“-Verfahren und schnelle, automatisierte Reinigungsverfahren wurde die organische Festphasensynthese zur besten Methode für die Herstellung von Substanzbibliotheken. Seit den Pionierarbeiten von Merrifield<sup>[2]</sup> in den 60er Jahren werden Festphasensynthesen von Polypeptiden<sup>[3]</sup> und Oligonucleotiden<sup>[4]</sup> routinemäßig durchgeführt, und in letzter Zeit sind erhebliche Fortschritte bei der Synthese von Oligosacchariden<sup>[5]</sup> und kleinen organischen Molekülen<sup>[6]</sup> gemacht worden. Die weitere Entwicklung auf diesem Gebiet erfordert jedoch eine Ausweitung der Festphasenchemie und vor allem effizientere Reaktionen, die unter Festphasenbedingungen angewendet werden können.

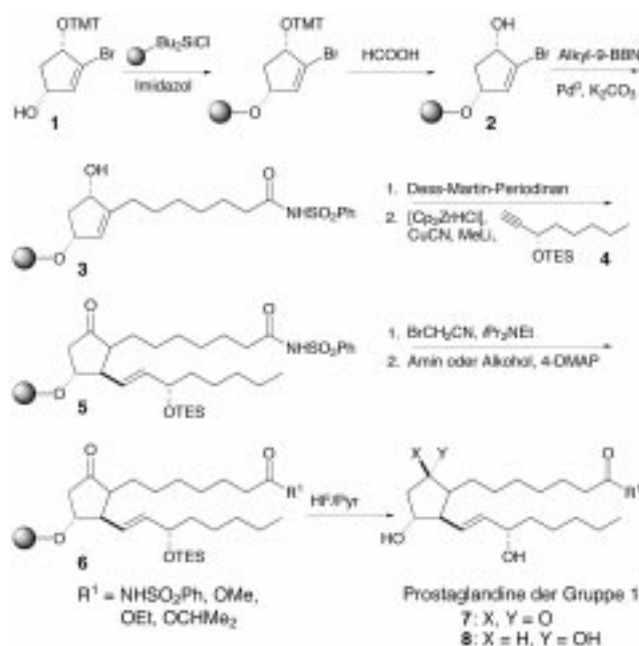
Seit den Anfängen der Organischen Chemie waren Naturstoffe faszinierender Ausgangspunkt für neue Synthesemethoden und -strategien. In der letzten Zeit wurden zahlreiche wegweisende Festphasensynthesen von nichtoligomeren Naturstoffen veröffentlicht, die zeigen, welche Phantasie und Kreativität nötig ist, um auf diesem anspruchsvollen Gebiet Erfolg zu haben. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die Synthesemethoden und modifizierten Synthesestrategien, die zum Aufbau von Substanzbibliotheken genutzt werden.

## Festphasensynthese von Prostaglandinen

Prostaglandine (PGs) haben Syntheschemiker jahrzehntelang inspiriert und herausgefordert. Ihre komplexen Strukturen mit vielen empfindlichen funktionellen Gruppen und ihre ausgeprägte biologische Aktivität haben zu zahlreichen Totalsynthesen und zur Herstellung von zahllosen Analoga für die pharmazeutische Wirkstoffforschung angeregt.<sup>[7]</sup> Selbst nach solch intensiven Forschungen auf dem Gebiet der klassischen Prostaglandinsynthese in homogen-flüssiger Phase bleibt ihre Herstellung an fester Phase eine große Herausforderung. Festphasenreaktionen erfordern oft völlig andere

Reaktionsbedingungen; zum Teil liegt dies an den Unterschieden der sterischen Hinderung und den hydrophoben Eigenschaften innerhalb der Polymermatrix. Sehr wichtig für eine erfolgversprechende Festphasensynthese ist das Trägerharz, das in dem gewählten Lösungsmittel ein gleichmäßiges Quellverhalten aufweisen muß und unter den Reaktionsbedingungen inert sein muß. Auch der Linker muß während der gesamten Synthesesequenz stabil sein, muß aber in der letzten Stufe die Abspaltung des vollständig aufgebauten Naturstoffs erlauben. Da unterschiedliche polymeregebundene Intermediate nicht getrennt werden können, ist es ferner erforderlich, daß die Reaktionen vollständig ablaufen und Nebenreaktionen möglichst vermieden werden, um die Bildung komplexer Gemische nach einer vielstufigen Synthese zu vermeiden.

Bei der Synthesemethode für Prostaglandine der Gruppe 1 von Ellman et al. wird die Cyclopentenkomponente **1** an ein Dibutylsilylchlorid-substituiertes Polystyrolharz gebunden (Schema 1).<sup>[8]</sup> Polystyrol ist in den gebräuchlichsten organischen Lösungsmitteln gut quellfähig. Es war geplant, das



Schema 1. Synthese von Prostaglandinen der Gruppe 1 nach Ellman et al.<sup>[8]</sup> 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, Pyr = Pyridin, TES = Triethylsilyl, TMT = Trimethoxytrityl.

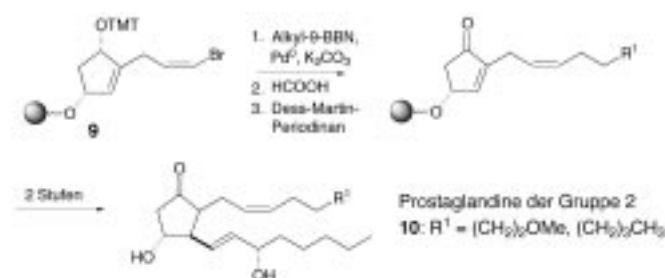
[\*] Dr. C. Watson  
c/o Prof. W. C. Still  
Department of Chemistry, Columbia University  
New York, NY 10027 (USA)  
Fax: (+1) 212-854-5429

[\*\*] C.W. dankt dem Wellcome Trust für ein Stipendium.

Endprodukt gleichzeitig mit den Silylschutzgruppen mit HF/Pyridin abzuspalten. Die Silylalkylgruppen mußten sorgfältig auf die funktionellen Gruppen des Ziel-Prostaglandins abgestimmt werden: Ein Diisopropylsilyl-Linker beispielsweise erforderte schärfere Abspaltungsbedingungen, die zur Eliminierung in der  $\beta$ -Hydroxyketoneinheit führten. Auch die Auswahl der Alkoholschutzgruppe war schwierig, da die Abspaltung der stabileren Dimethoxytritylgruppe mit einer teilweisen Abspaltung vom Harz einherging.

Die erste Seitenkette wurde durch eine Suzuki-Kupplung am Vinylbromid **2** eingeführt. Die Reaktionsbedingungen ähnelten denen der von Johnson und Braun beschriebenen Reaktion in homogen-flüssiger Phase.<sup>[9]</sup> **3** wurde mit Dess-Martin-Periodinan in THF unter Rückfluß zum entsprechenden Enon oxidiert. Die Effizienz der Synthese hätte vielleicht gesteigert werden können, indem die Enoneinheit wie bei Johnson und Braun zu Beginn der Synthese gebildet wird; dies führte aber zu einer teilweisen Zersetzung der basenempfindlichen  $\beta$ -Alkoxygruppe während der Suzuki-Reaktion. Die folgende Addition des aus **4** erhaltenen Cuprats lieferte das Keton **5**, wobei die Konfiguration der  $\alpha$ -Kette nicht angegeben wurde. Das Sulfonamid wurde durch die Umsetzung mit Bromacetonitril und verschiedenen Nucleophilen in die Säurederivate **6** überführt. Die Abspaltung der Prostaglandin- $E_1$ -Analoga **7** vom Harz erfolgte dann mit HF/Pyridin; die Ausbeute betrug 49–58 % bezogen auf **2**. Das Keton **5** konnte vor der Umsetzung mit Nucleophilen mit L-Selectrid reduziert werden, so daß nach der Abspaltung vom Harz die Prostaglandin- $F_{1\alpha}$ -Derivate **8** vorlagen.

Die Verwendung des Bromids **9** (Schema 2) als Edukt in einem ähnlichen Syntheseverfahren lieferte die Prostaglandine der Gruppe 2 **10**. Durch die Modifizierung der einzelnen Komponenten in den Syntheseschritten konnten Ellman et al. viele Verbindungen mit gleicher Grundstruktur synthetisieren und somit eine kleine Bibliothek von Prostaglandinen erstellen.



Schema 2. Synthese von Prostaglandinen der Gruppe 2 nach Ellman et al.<sup>[8]</sup>

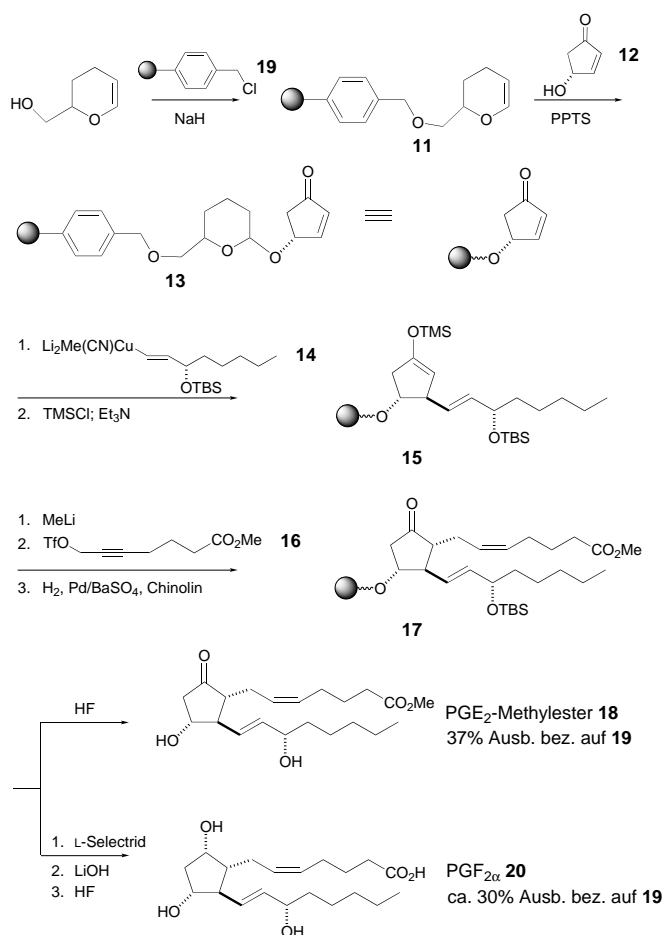
Anhand dieser Synthese lassen sich einige allgemeine Merkmale der organischen Festphasenchemie veranschaulichen. Bedingungen, die für Reaktionen in der homogen-flüssigen Phase bestens geeignet sind, lassen sich nicht einfach direkt auf Festphasenreaktionen übertragen, sondern müssen unter Festphasenbedingungen neu optimiert werden. Oft ist auch ein großer Überschuß an Reagentien erforderlich, um eine vollständige Umsetzung zu gewährleisten. Beispielsweise wurden in der oben genannten Suzuki-Reaktion 5 Äquivalente des Alkyl-9-BBN-Derivats eingesetzt, während in der

homogen-flüssigen Phase nur 1.5 Äquivalente nötig waren. Festphasenreaktionen erfordern oft höhere Temperaturen und längere Reaktionszeiten, da die Reaktionen am festen Träger meistens langsamer ablaufen als in der flüssigen Phase.

Janda et al.<sup>[10]</sup> stellten durch eine von Noyori et al.<sup>[11]</sup> entwickelte konvergente Dreikomponentenkupplung PGE<sub>2</sub>-Methylester her. Die Synthesebedingungen ähnelten eher einer Reaktion in homogen-flüssiger Phase als einer Festphasenreaktion, da nicht quervernetztes, chlormethyliertes Polystyrol als Träger verwendet wurde.<sup>[12]</sup> Dieser Träger ist in den meisten organischen Lösungsmitteln (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc, THF) löslich, so daß die Reaktionen und die Produktcharakterisierung unter den Standardbedingungen einer Reaktion in homogen-flüssiger Phase durchgeführt werden können. Da das Polymer in Methanol und Wasser unlöslich ist, können anorganische Verunreinigungen durch Extraktion der organischen Phase mit Wasser entfernt werden, und die anschließende Fällung des Trägermaterials mit Methanol liefert die gewünschten polymergebundenen Substanzen, während die ungebundenen organischen Nebenprodukte in Lösung bleiben. Wie bei Festphasensynthesen können auch bei Flüssigphasensynthesen die unterschiedlichen polymergebundenen Komponenten nicht getrennt werden. Folglich können viele bei der Verwendung von Flüssigphasenträgern gewonnene Erfahrungen in der Festphasensynthese umgesetzt werden. Organische Flüssigphasensynthesen sind somit auch zum Aufbau von Verbindungsbibliotheken geeignet.

Das lösliche Polystyrolharz wurde in das Tetrahydropyran-Derivat **11** überführt (Schema 3), das mit dem Cyclopentenon **12** unter Bildung des polymergebundenen Zwischenprodukts **13** reagiert. Das Cuprat **14** wurde unter ähnlichen Bedingungen wie bei der von Gooding beschriebenen Reaktion in homogen-flüssiger Phase<sup>[13]</sup> an das Enon addiert. Das gebildete Enolat wurde mit Chlortrimethylsilan zu **15** umgesetzt, das dann mit Methylolithium in das reaktivere Lithiumenolat überführt wurde. Die folgende Alkylierung mit dem Triflat **16** lieferte ein komplexes Alkin, das mit H<sub>2</sub> zu **17** reduziert wurde. Wie bei der Synthese in homogen-flüssiger Phase dient die Kombination des reaktiven Enolats mit dem reaktiven Elektrophil dazu, Probleme bezüglich des Enolatgleichgewichts und der oft in diesem System beobachteten  $\beta$ -Eliminierung zu vermeiden. Da der polymere Träger in einem Benzol/Cyclohexan-Gemisch löslich war, konnte die partielle heterogene Hydrierung des intermediären Alkins unter Standardbedingungen gezielt durchgeführt und NMR-spektroskopisch überwacht werden. Nach der Abspaltung mit HF lag der PGE<sub>2</sub>-Methylester in 37 % Ausbeute bezogen auf **19** vor. Die Reduktion von **17** mit L-Selectrid vor der Abspaltung führte zu PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  **20**.

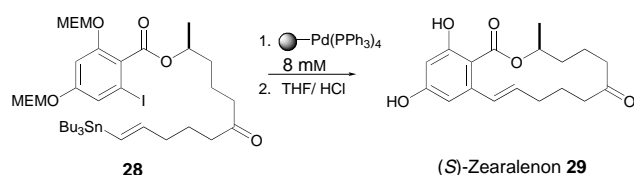
Einer der Vorteile der Dreikomponentenstrategie ist die Möglichkeit zur Erhöhung der Diversität. Durch die Verwendung verschieden funktionalisierter Cyclopenten-, Cuprat- und Triflatkomponenten ließe sich durchaus eine Bibliothek von Prostaglandin-Analoga aufbauen. Die Reaktionsbedingungen von Goodings Synthese in homogen-flüssiger Phase konnten nach nur geringfügigen Veränderungen in der Flüssigphasensynthese angewendet werden, da durch die Verwendung des löslichen Polystyrolharzes ein „lösungsähnliches“ Milieu geschaffen wurde.



Schema 3. Synthese von PGE<sub>2</sub>-Methylester und PGF<sub>2α</sub> nach Janda et al.<sup>[10]</sup> PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TfO = Trifluormethansulfonyl, TMS = Trimethylsilyl.

#### Gleichzeitiger Ringschluß und Abspaltung vom festen Träger

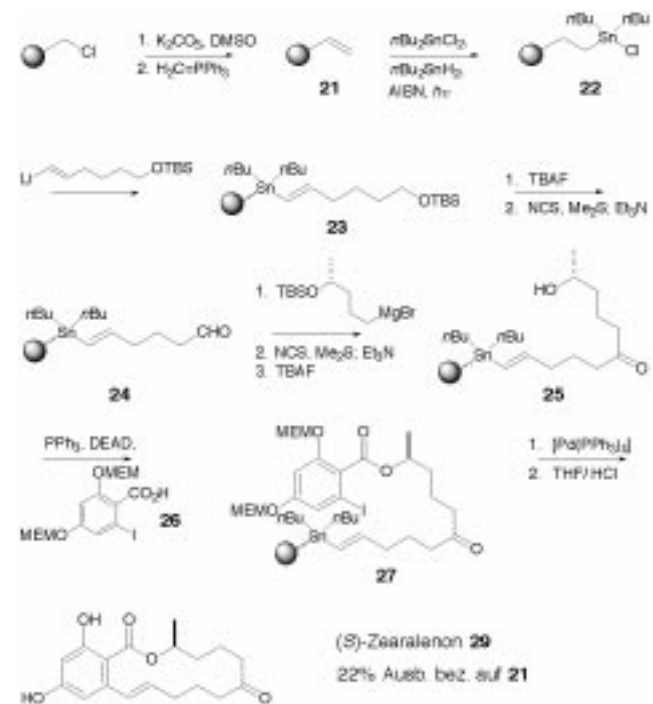
Während Prostaglandine eine für die Bindung an den polymeren Träger geeignete funktionelle Gruppe aufweisen, verlangen Naturstoffe ohne eine solche Gruppe eine andere Synthese-strategie. Nicolaou et al. nutzten bei den Synthesen der Naturstoffe Zearalenon, Muscon und Epothilon A verschiedene Cyclisierungsreaktionen, die in der letzten Stufe gleichzeitig die Abspaltung des Produkts vom Harz bewirkten. Die Festphasensynthese von Zearalenon<sup>[14]</sup> entspricht weitgehend der Synthese in homogen-flüssiger Phase von Hegedus et al. (Schema 4), in der der 14gliedrige Makrocyclus **29** bei hoher Verdünnung durch eine intramolekulare Stille-Reaktion aus **28** entsteht.<sup>[15]</sup> Nicolaou et al. beabsichtigten, die gleiche Abschlußreaktion zu verwenden; aber das Edukt



Schema 4. Synthese von (S)-Zearalenon in homogen-flüssiger Phase nach Hegedus et al.<sup>[15]</sup> MEM = 2-Methoxyethoxymethyl.

der Makrocyclisierung müßte über das Zinnatom an einem festen Träger gebunden sein.

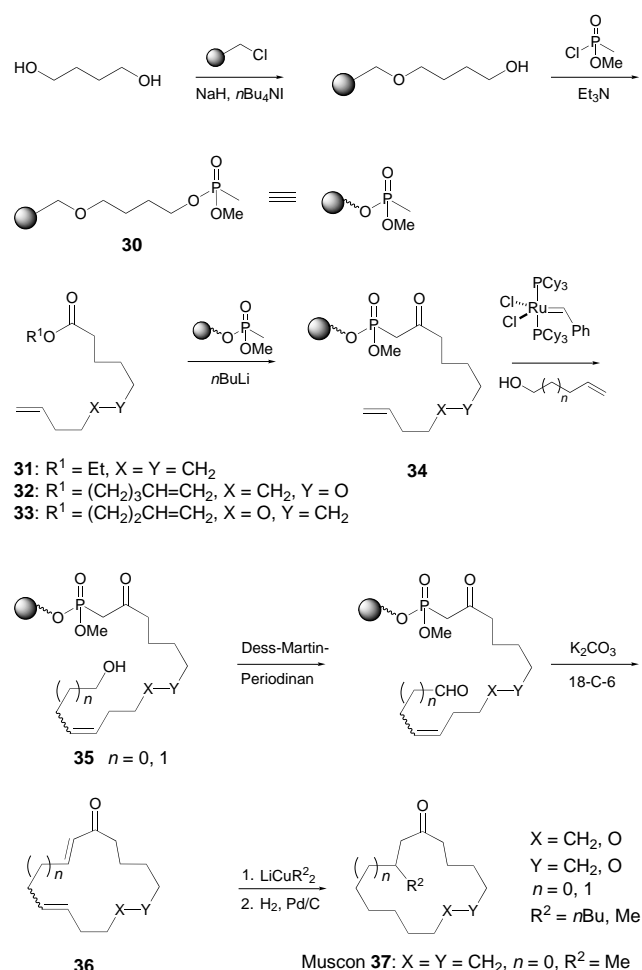
Zunächst mußte ein polymergebundenes Zinns-Substrat gebildet werden (Schema 5). Dazu wurden die Chlormethylgruppen des Merrifield-Harzes in Vinylgruppen überführt



Schema 5. Synthese of (S)-Zearalenon nach Nicolaou et al.<sup>[14]</sup> AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril, DEAD = Azodicarbonsäurediethylester, NCS = *N*-Chlorsuccinimid, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

( $\rightarrow$ **21**), an die  $\text{nBu}_2\text{SnHCl}$  in Gegenwart von AIBN addiert wurde. Die Umsetzung des funktionalisierten Harzes **22** mit einem Vinyl-lithiumreagens lieferte die intermediäre Vinylzinnverbindung **23**, die in den Aldehyd **24** umgewandelt wurde. Eine Grignard-Addition und anschließende Umwandlungen der funktionellen Gruppen führten zu **25**. Dessen Veresterung nach Mitsunobu mit **26** lieferte schließlich das polymergebundene Intermediat **27**, das **28** aus der Synthese in homogen-flüssiger Phase entspricht (Schema 4). Die folgende intramolekulare Stille-Reaktion verlief in Gegenwart eines  $\text{Pd}^0$ -Katalysators problemlos unter Freisetzung des geschützten Naturstoffs. Nach der sauren Abspaltung der MEM-Gruppen Zearalenon **29** in ungefähr 22% Gesamtausbeute bezogen auf **21** isoliert werden. Nachdem mit **23** erst einmal ein optimales Substrat auf dem Trägerharz gebildet worden war, konnten die nachfolgenden Reaktionen unter Bedingungen ablaufen, die denen in der homogen-flüssigen Phase sehr ähnlich waren, wenngleich allgemein ein größerer Überschuß an Reagentien eingesetzt wurde.

Bei der Synthese einer Bibliothek von racemischen Muscon-Analoga nutzten Nicolaou et al. eine Cyclisierungsreaktion nach Horner-Wadsworth-Emmons zur Abspaltung.<sup>[16]</sup> Durch die Kupplung von  $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OMe})\text{Cl}$  an mit einem C<sub>4</sub>-Linker versehenen Merrifield-Harz wurde ein Phosphonat-funktionalisiertes Trägerharz (**30**, Schema 6) hergestellt. Die



Schema 6. Synthese von Muscon und einer Bibliothek von Muscon-Analoga nach Nicolaou et al.<sup>[16]</sup> 18-C-6=[18]Krone-6.

Bibliothek wurde sehr effizient nach dem „Split-and-pool“-Verfahren aufgebaut, wobei einzelne Verbindungen durch Radiofrequenz-Verschlüsselung identifiziert wurden.<sup>[17]</sup> Dazu wurden Gruppen funktionalisierter Polymerkügelchen in verschiedene SMART-Mikroreaktoren (SMART=„single or multiple addressable radiofrequency tag“) eingeschlossen, die mit einem Halbleiterchip zur Speicherung der Radiofrequenzstrahlung versehen waren. Jeder Mikroreaktor war für eine einzige Reihe von Reagentien zuständig, und die Syntheseinformationen wurden als Radiofrequenzcode aufgezeichnet. Im ersten Schritt wurde das Methylphosphonat **30** mit  $n\text{BuLi}$  und verschiedenen Estern (**31**–**33**) unter Bildung der  $\beta$ -Oxophosphonate **34** umgesetzt.

Eine weitere Gelegenheit, die Diversität zu erhöhen, bot sich bei der folgenden Olefinmetathese. **34** reagierte mit verschiedenen Alkenen ohne Stereokontrolle zu den Alkoholen **35**, die mit dem Dess-Martin-Reagens oxidiert wurden. Es folgte eine intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion, die die Abspaltung vom Harz unter gleichzeitigem Ringschluß bewirkte. Die cyclischen Enone **36** wurden in 35–65% Ausbeute erhalten. Die Synthese wurde in homogen-flüssiger Phase durch eine Cuprataddition und eine Hydrierung abgeschlossen. Man erhielt eine Reihe von gesättigten Makrocyclen, darunter Muscon **37**. Auf jeder Stufe der

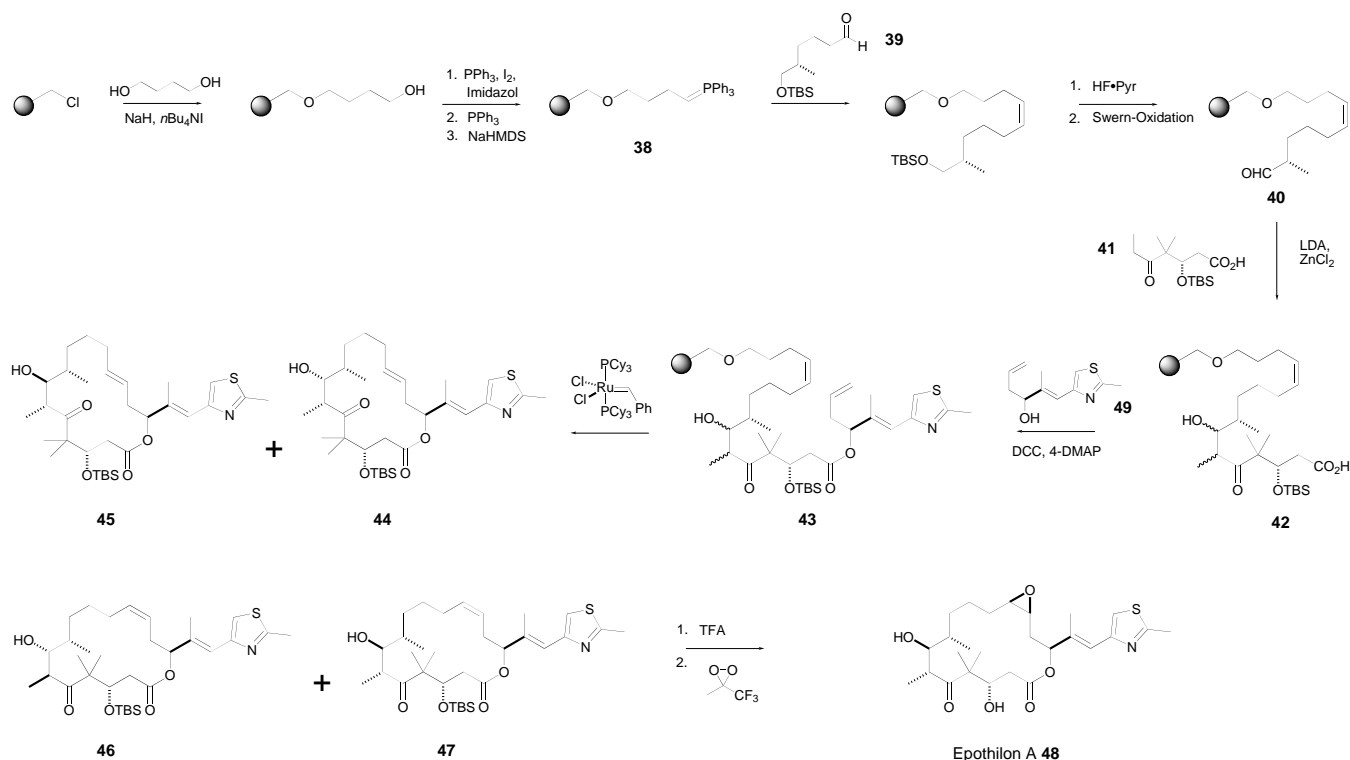
Festphasensynthese konnte der Fortschritt der Reaktionen kontrolliert werden. Hierzu wurde das intermediäre Phosphonat mit Benzaldehyd und Kaliumcarbonat umgesetzt, wodurch das Intermediat vom polymeren Träger abgespalten wurde und anschließend vollständig charakterisiert werden konnte.

Die Autoren heben die ausgezeichnete Reinheit der Cyclisierungsprodukte hervor, die teilweise darauf zurückzuführen ist, daß die unvollständige Umsetzung und Nebenreaktionen zu polymergebundenen Verbindungen führen, die nicht mehr durch Ringschluß abgespalten werden können. Weiterhin ist bekannt, daß im unmittelbaren Bereich des Trägerharzes in einigen Fällen eine so hohe Verdünnung auftreten kann, daß die Bildung von Dimeren und Makrocyclen höherer Ordnung eingeschränkt ist.<sup>[18]</sup>

Die Epothilone, eine Gruppe von cytotoxischen Naturstoffen, haben ein so großes Interesse bei den Syntheschemikern geweckt, daß gleich mehrere Arbeitsgruppen (Danishefsky, Nicolaou, Schinzer und Mulzer) Totalsynthesen entwickelten.<sup>[19]</sup> Wegen ihrer Stereozentren, Doppelbindungen und komplexen makrocyclischen Struktur sind die Epothilone anspruchsvolle Syntheseeziele, auch angesichts des riesigen Repertoires an Reaktionen, die Chemikern heute zur Verfügung stehen. Die Festphasensynthese solcher Verbindungen wäre eine hervorragende Leistung und würde einen bedeutenden Fortschritt im Umgang mit komplexen Strukturen und in der Durchführung hochentwickelter Reaktionen an fester Phase darstellen.

Nach der Synthese von Epothilon A in der homogen-flüssigen Phase<sup>[19c]</sup> beabsichtigten Nicolaou et al., die Herstellung von Analoga für biologisches Screening zu vereinfachen, indem sie eine Festphasensynthese entwickelten.<sup>[20]</sup> Der Schlüsselschritt dieser Synthesestrategie war die Olefinmetathese, die gleichzeitig zur Bildung des Makrocyclus und zur Abspaltung vom Harz führen sollte. Die erste Alkeneinheit wurde durch eine Wittig-Reaktion eingeführt. Dazu wurde das Merrifield-Harz mit  $\text{C}_4$ -Linker in ein Phosphoniumsalz überführt, das zum entsprechenden Phosphoran **38** deprotoniert wurde (Schema 7). Dessen Umsetzung mit dem Aldehyd **39** lieferte die gewünschte Doppelbindung für die Metathese. Die frühe Einführung dieser Doppelbindung erleichterte die Überwachung der Festphasenreaktionen, da die polymergebundenen Intermediate mit Ozon abgespalten und anschließend analysiert werden konnten. Die Addition des aus dem Keton **41** erhaltenen Enolats an den Aldehyd **40** führte, da die Reaktion nicht stereoselektiv verlief, zu einem Gemisch (**42**). Die Acylierung dieser Säure lieferte die Vorstufe **43** der Makrocyclisierung. Die Metathese verlief glatt unter Freisetzung von vier Verbindungen (**44**–**47**) als Folge der unselektiven Aldoladdition und der Bildung von *cis/trans*-Isomeren bei der Cyclisierung. Aus **47**, das die richtige Konfiguration von Epothilon A aufwies, konnte der Naturstoff **48** in homogen-flüssiger Phase in zwei Schritten hergestellt werden.

Im allgemeinen konnten die Reaktionen der Synthese in homogen-flüssiger Phase in leicht veränderter Form problemlos auf die Festphasensynthese übertragen werden; z. B. erforderte die Acylierung an fester Phase fünf Äquivalente des Alkohols **49** gegenüber zwei Äquivalenten in der homo-



Schema 7. Synthese von Epothilon A nach Nicolaou et al.<sup>[19c]</sup> DCC = 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid, LDA = Lithiumdiisopropylamid, NaHMDS = Natriumbis(trimethylsilyl)amid, TFA = Trifluoressigsäure.

gen-flüssigen Phase. Da der Überschuß an Reagentien nach der Reaktion am festen Träger einfach durch Waschen entfernt werden kann, wird die Reinigung der Produkte nicht erschwert; allerdings ist ein so großer Überschuß an aufwendig synthetisierten Verbindungen sehr kostspielig.

Wegen ihrer Konvergenz ist diese Synthesemethode geradezu prädestiniert für den Aufbau einer Bibliothek von Epothilon-Analoga,<sup>[21]</sup> da **39**, **41** und **49** leicht variiert werden können und somit eine große Zahl von Strukturen gebildet werden kann. Unter Anwendung einer „Split-and-pool“-Strategie mit Radiofrequenz-Verschlüsselung wurde durch die Verwendung verschiedener Aldehyde, Ethylketone und heterocyclischer Alkohole eine Bibliothek mit 47 Substanzen erstellt.

#### Festphasensynthese von Sarcodictyinen

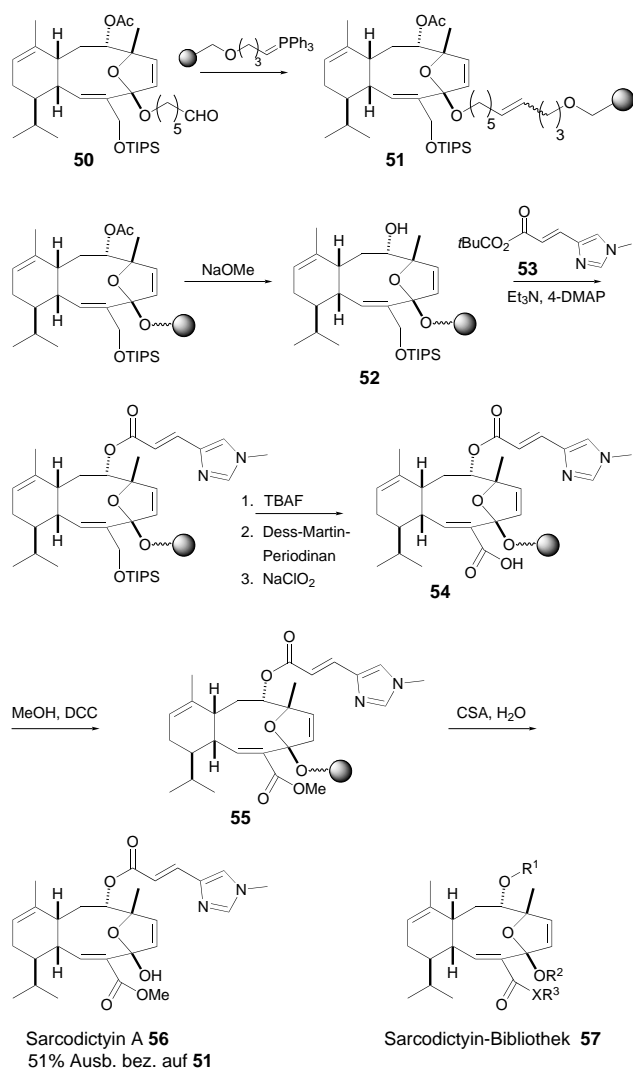
Erst kürzlich berichteten Nicolaou et al. über die Festphasensynthese von Sarcodictyin A und den Aufbau einer Bibliothek von Analoga (Schema 8).<sup>[22]</sup> Wie die Epothilone rückte diese Naturstoffklasse wegen ihrer Antitumorstoffwirkung und des Problems, bedeutende Mengen aus den natürlichen Quellen zu isolieren, in den Mittelpunkt des Interesses der Syntheschemiker.<sup>[23]</sup> Die Festphasensynthese von Sarcodictyin A begann mit der Verknüpfung des komplexen Intermediats **50**, das den Grundkörper des Naturstoffs enthält, mit einem Polystyrolharz. Nach der Bildung von **51** durch eine Wittig-Reaktion wurde die Acetatgruppe verseift. Der freie Alkohol **52** wurde mit dem gemischten Säureanhydrid **53** acyliert. Hier böte sich die erste Möglichkeit, die Sarcodictyin-Bibliothek zu erweitern.

Der TIPS-geschützte primäre Alkohol wurde in die Säure **54** überführt, die mit Methanol unter Bildung von **55** verestert wurde. Durch die Verwendung verschiedener Nucleophile könnte auf dieser Stufe die Diversität der Bibliothek zum zweiten Mal erhöht werden. Der Naturstoff (**56**) wurde schließlich unter sauren Bedingungen vom Träger in 51 % Ausbeute (bezogen auf **51**) abgespalten. Auch in diesem letzten Schritt könnte die Diversität durch die Umketalisierung mit verschiedenen Alkoholen gesteigert werden. Alle angesprochenen Möglichkeiten, die Diversität zu steigern, wurden genutzt, um eine Bibliothek von 66 Sarcodictyin-Analoga des Typs **57** zu erstellen. Es ist noch zu erwähnen, daß bei der Einführung der heterocyclischen Seitenkette durch Acylierung in einigen Fällen geringe Ausbeuten auftraten und diese Verbindungen deshalb in homogen-flüssiger Phase synthetisiert werden mußten.

An diesem Beispiel sieht man, daß der Nutzen von Festphasensynthesen für Naturstoffsynthesen immer noch begrenzt ist. Der Aufbau des Grundgerüsts der Sarcodictyine war durchaus der herausforderndste und reizvollste Aspekt der beschriebenen Synthesen in homogen-flüssiger Phase. Die Festphasenchemie konnte dagegen erst später, nachdem das Grundgerüst bereits aufgebaut worden war, genutzt werden.

#### Zusammenfassung

Die Festphasenchemie hat seit den Arbeiten von Merrifield und den Peptidsynthesen bedeutende Fortschritte gemacht. Die Synthese von komplexen organischen Molekülen an festen Polymerträgern ist ein realistisches Ziel, obgleich natürlich noch gewaltige Aufgaben zu bewältigen sind. Entscheidend für den Erfolg einer Festphasensynthese ist



Schema 8. Synthese von Sarcodictyin A und einer Bibliothek von Sarcodictyin-Analoga nach Nicolaou et al.<sup>[22]</sup> CSA = Campher-10-sulfonsäure, TIPS = Triisopropylsilyl.

die Wahl des Trägerharzes und des Linkers, so daß neue, speziell funktionalisierte polymere Träger eine willkommene Bereicherung der Festphasenchemie sind. Die von Janda beschriebene Flüssigphasensynthese bietet unter anderem den Vorteil, die Reaktionen direkt NMR-spektroskopisch verfolgen zu können. Um ein Zwischenprodukt der anderen Festphasensynthesen zu charakterisieren, war zuvor dessen Abspaltung vom Harz notwendig: eine zeitaufwendige und mit Substanzverlust verbundene Methode. Neue Anwendungen der MAS-NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und „Single-bead“-IR-Spektroskopie werden sicherlich die Analytik von polymergebundenen Verbindungen verbessern und zur Optimierung von Festphasenreaktionen erheblich beitragen.<sup>[24]</sup>

Festphasensynthesen von Naturstoffen zum Aufbau von Bibliotheken komplexer organischer Moleküle zu nutzen, ist äußerst schwierig. Es scheint in diesem Stadium unwahrscheinlich, daß die hohen Ausbeuten und die Zuverlässigkeit der Peptidsynthesen bei den Festphasensynthesen nichtoligomerer Naturstoffe erreicht werden, was die Herstellung

großer Bibliotheken besonders behindert. Aber dieser Beitrag zeigt, daß kleine Bibliotheken von Verbindungen mit sehr komplexen Strukturen effizient am festen Träger erstellt werden können, mit deren Hilfe neue Wirkstoffe mit interessanten biologischen Aktivitäten entdeckt werden können.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1903–1908

**Stichwörter:** Festphasensynthesen • Kombinatorische Chemie • Naturstoffe • Totalsynthesen

- [1] Übersichten: a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288–2337; b) M. A. Gallop, R. W. Barret, W. J. Dower, S. P. A. Foder, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1233–1251; c) E. M. Gordon, R. W. Barret, W. J. Dower, S. P. A. Foder, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1385–1401; d) E. M. Gordon, M. A. Gallop, D. V. Patel, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 144–154; e) N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135–8173.
- [2] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149–2154.
- [3] E. Atherton, R. C. Sheppard, *Solid-phase peptide synthesis: A practical approach*, IRL, Oxford, Großbritannien, **1989**.
- [4] a) J. M. Gait, *Solid phase oligonucleotide synthesis: A practical approach*, IRL, Oxford, Großbritannien, **1989**; b) M. H. Caruthers, *Science* **1985**, 230, 281–285.
- [5] G.-J. Boons, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1095–1121.
- [6] Übersichten: a) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555–600; b) R. C. D. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3293–3320; c) R. Brown, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 216–237.
- [7] Beispiele: a) E. J. Corey, N. M. Weinshenker, T. K. Schaaf, W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5675–5677; b) E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker, N. M. Weinshenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 397–398; c) B. H. Lipshutz, M. R. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11689–11702; d) P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1533–1564.
- [8] L. A. Thompson, F. L. Moore, Y.-C. Moon, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2066–2067.
- [9] C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11014–11015.
- [10] a) S. Chen, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3943–3946; b) S. Chen, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8724–8725.
- [11] M. Suzuki, Y. Morita, H. Koyano, M. Koga, R. Noyori, *Tetrahedron* **1990**, 46, 4809–4822.
- [12] D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489–509.
- [13] O. W. Gooding, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4209–4211.
- [14] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. Murphy, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2677–2680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2534–2537.
- [15] A. Kalivretenos, J. K. Stille, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2883–2894.
- [16] K. C. Nicolaou, J. Pastor, N. Winssinger, F. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5132–5133.
- [17] K. C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A. Senyeci, M. P. Nova, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2476–2479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2289–2291.
- [18] M. Hiroshige, J. R. Hauske, P. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11590–11591.
- [19] a) Übersicht: K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2120–2153; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2014–2045; ausgewählte Lit.: b) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2801–2803; c) Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 170–172; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 166–168; d) D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 543–544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 523–524; e) J. Mulzer, A. Mantoulidis, E. Ohler, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8633–8636.

- [20] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, 387, 268–272.
- [21] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2181–2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2097–2103.
- [22] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Ohshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J.-Y. Xu, T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10814–10826.
- [23] a) K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Ohshima, D. Vourloumis, J. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2631–2634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2520–2524; b) K. C. Nicolaou, T. Ohshima, S. Hosokawa, F. L. van Delft, D. Vourloumis, J. Y. Xu, J. Pfefferkorn, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8674–8680; c) X.-T. Chen, B. Zhou, S. K. Bhattacharya, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 835–838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 789–792; d) K. C. Nicolaou, J.-Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11353–11354; e) K. C. Nicolaou, J. Y. Xu, S. Kim, J. Pfefferkorn, T. Ohshima, D. Vourloumis, S. Hosokawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8661–8673.
- [24] Übersicht: B. Yan, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 621–630.

### Zitieren von Zeitschriften

Im Literaturverzeichnis von Beiträgen in der *Angewandten Chemie* soll der Name einer Zeitschrift nicht durch „*ibid.*“ ersetzt werden, wenn sie mehrmals hintereinander zitiert wird, da in elektronischen Datenbanken eine Suche nach „*ibid.*“ nicht sinnvoll ist und für die Zukunft geplante Hyperlinks zu zitierten Beiträgen der *Angewandten Chemie* bei der elektronischen Version der Zeitschrift nicht möglich sind, wenn die Abkürzung „*ibid.*“ verwendet wird. Deshalb sollen *immer* die nach dem Chemical Abstracts Service Source Index abgekürzten Namen einer Zeitschrift aufgeführt werden. Entsprechend sollten stets alle Autoren angegeben werden, wenn mehrere Beiträge derselben Autoren hintereinander zitiert werden. Beispiele:

- [1] a) J. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 198–202; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 187–190; b) M. M. Hayward, R. M. Roth, K. J. Duffy, P. I. Dalko, K. L. Stevens, J. Guo, Y. Kishi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 202–206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 190–196.
- [2] a) R. Mokaya, W. Jones, *Chem. Commun.* **1996**, 981–982; b) R. Mokaya, W. Jones, *Chem. Commun.* **1996**, 983–984.