

Suche nach kleinen Molekülen

Eine Strategie für die Diversitäts-orientierte Synthese

Martin D. Burke und Stuart L. Schreiber*

Stichwörter:

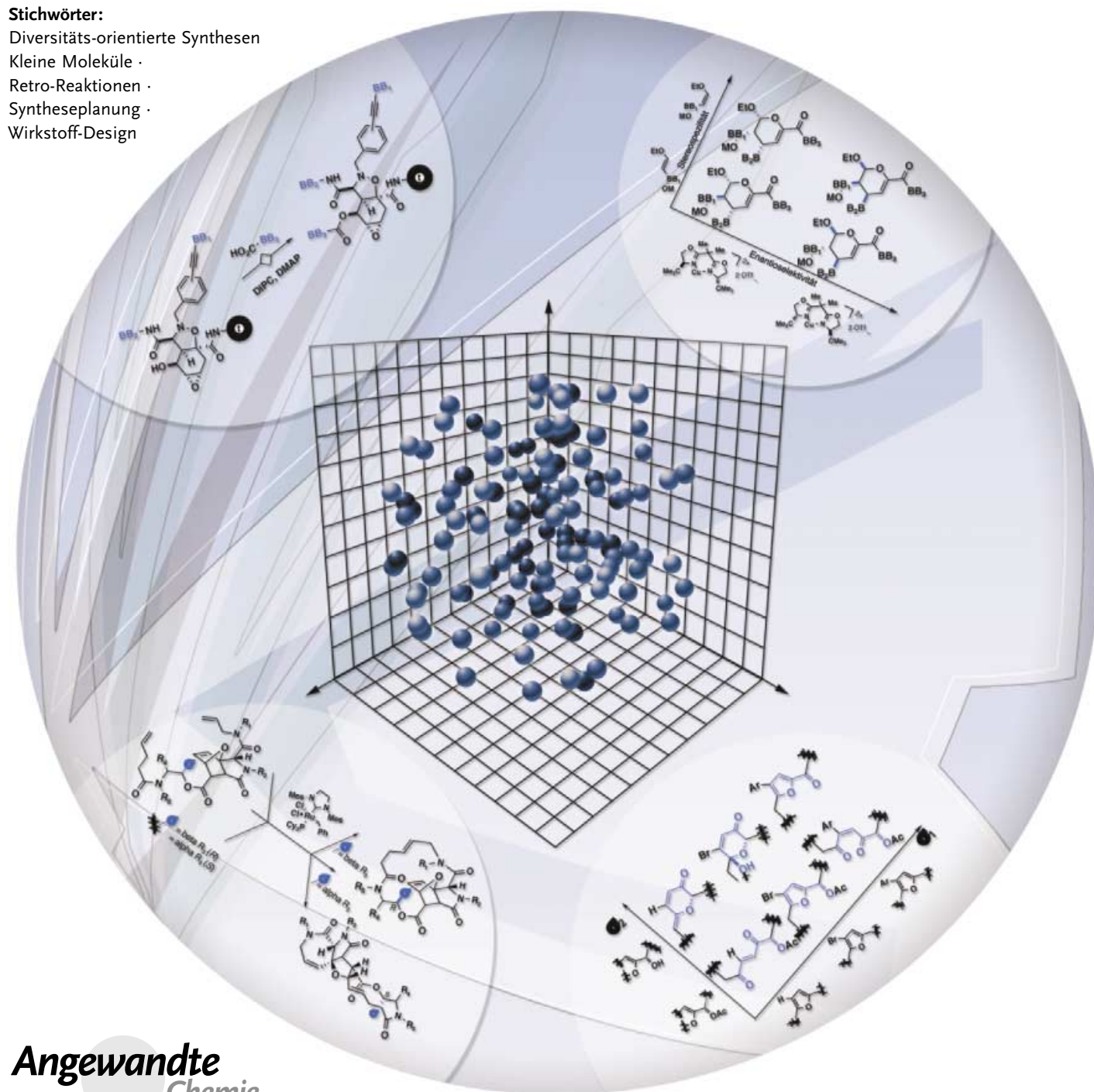
Diversitäts-orientierte Synthesen

Kleine Moleküle ·

Retro-Reaktionen ·

Syntheseplanung ·

Wirkstoff-Design



Angewandte
Chemie

Anders als die Target-orientierte Synthese (TOS) und die medizinische oder kombinatorische Chemie, die den Zugang zu einem bestimmten, oft engen Bereich des chemischen Raums anstreben, füllt die Diversitäts-orientierte Synthese (DOS) den chemischen Raum mit kleinen Molekülen unterschiedlichster Strukturen. Hauptziel von DOS ist es, einen effizienten, drei- bis fünfstufigen Zugang zu Kollektiven kleiner Moleküle mit hoher stereochemischer Diversität und Molekülgerüst-Diversität zu schaffen, die definierte Koordinaten im chemischen Raum einnehmen. Idealerweise erhält man dabei Verbindungen, die nach dem Screening regio- und stereoselektiv funktionalisiert werden können. Stereochemische Diversität und Molekülgerüst-Diversität stellen sicher, dass die Bausteine an der Moleküloberfläche in verschiedenen Ausrichtungen gebunden werden können. Die Retrosynthese war ein Fortschritt für TOS, für die medizinische und die kombinatorische Chemie. Obwohl die Ziele von DOS die Anwendung einer Retrosynthese nicht vorsehen, kann man eine komplementäre Vorgehensweise entwickeln: die vorwärtssynthetische Analyse (forward synthetic-analysis). Dieses Konzept erleichtert die Entwicklung, die Beschreibung und das Unterrichten von DOS.

1. Einleitung

Kleine Moleküle können in lebenden Systemen drastische Effekte auf die Funktion von Makromolekülen ausüben. Daher sind sie sowohl nützlich für die Forschung, um Lebensprozesse zu verstehen, wie auch als pharmakologische Wirkstoffe. Synthesechemiker erhalten diese Verbindungen mithilfe dreier genereller Methoden.

Bei der ersten Methode bedient man sich der Target-orientierten Synthese (TOS): Dieses Vorgehen stützt sich bei der Entdeckung kleiner Moleküle, die Makromoleküle beeinflussen, auf die Natur. Naturstoffe können beim Durchmustern von Extrakten identifiziert, isoliert und durch viele spektroskopische Methoden strukturell charakterisiert werden. Ist eine Wirkstoffstruktur einmal identifiziert, kann sie gezielt hergestellt werden. Das Ziel der Synthesen ist bei TOS der Zugang zu einem ganz bestimmten Bereich des chemischen Raums^[1] – oft definiert durch einen komplexen Naturstoff mit etablierter Wirkung (Abbildung 1 A).

Die zweite Strategie beruht auf medizinischen oder kombinatorischen Methoden. Sie zielt auf die Erforschung eines engen Bereichs des chemischen Raums in der Nähe einer genau bekannten Stelle, die für eine Verbindung mit nützlichen Eigenschaften steht (Abbildung 1 B). Als Ausgangs- oder Leitverbindungen dienen Naturstoffe, bekannte Wirkstoffe oder anhand einer mechanistischen Hypothese und/oder einer Kristallstruktur eines bestimmten Makromoleküls rational entwickelte Strukturen.

Die gezielten Synthesen von Naturstoffen und bekannten Wirkstoffen in einem genau bestimmten, eng begrenzten Bereich des chemischen Raums haben zu wichtigen Fort-

schriften in der Chemie und in den Life Sciences geführt. Gleichwohl bleibt eine Frage offen: Sind die so intensiv untersuchten Bereiche des chemischen Raums, die durch Naturstoffe und bekannte Wirkstoffe definiert worden sind, die besten und fruchtbarsten Bereiche für die Suche nach kleinen Molekülen zur Modulation von Makromolekülen? In Anbetracht des außergewöhnlichen Potenzials dieser kleinen Moleküle für das Verständnis von Krankheiten drängt diese grundlegende Frage auf eine Antwort. Dieser Herausforderung gerecht zu werden, ist ein wichtiges Ziel der Diversitäts-orientierten Synthese (DOS).^[2]

Das Produkt einer Diversitäts-orientierten Synthese ist eine Palette von Verbindungen mit breiter Verteilung im chemischen Raum, wozu auch im Augenblick noch kaum besetzte oder sogar leere Bereiche gehören. In Zukunft sollen so empirisch Bereiche gefunden werden, die mit bestimmten gewünschten Eigenschaften optimal korrelieren (Abbildung 1 C). Der erste Schritt in diese Richtung ist die Erkenntnis, dass die Fragestellung beim Zugang zu größeren Bereichen des chemischen Raums eine andere ist als beim Zugang zu genau definierten engen Bereichen – und unterschiedliche Aufgaben erfordern unterschiedliche Lösungen.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	49
2. Retrosynthese und vorwärtssynthetische Analyse	50
3. Komplexitäts-erzeugende Prozesse in DOS-Strategien (einfach→komplex)	51
4. Diversitäts-erzeugende Prozesse in DOS-Strategien (ähnlich→divers)	51
5. Integrierte vorwärtssynthetische Analyse zur Komplexitäts- und Diversitäts-Erzeugung (einfach und ähnlich→komplex und divers)	57
6. Die Rolle von DOS-Strategien bei der Suche nach kleinen Molekülen	58
7. Zusammenfassung und Ausblick	58

[*] Dr. M. D. Burke, Prof. S. L. Schreiber
Department of Chemistry and Chemical Biology
Howard Hughes Medical Institute
ICCB
Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-0751
E-mail: sls@slsiris.harvard.edu

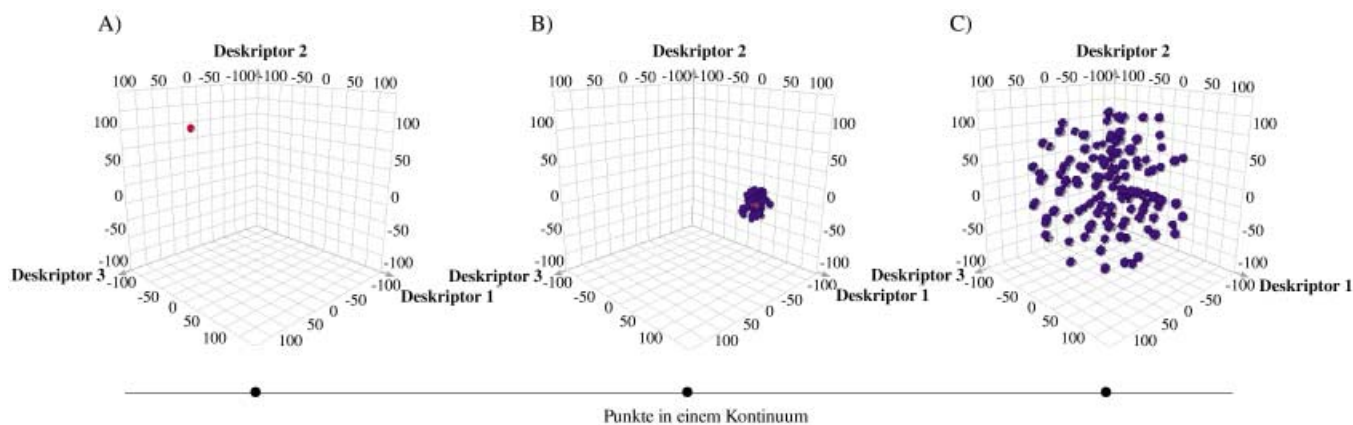


Abbildung 1. Vergleich von TOS (A), medizinischer und kombinatorischer Chemie (B) und DOS (C). Die Diagramme zeigen die jeweiligen Produkte (Verbindungen oder Kollektive) der Methoden. Die Achsen bezeichnen berechenbare oder messbare Deskriptoren eines kleinen Moleküls (z. B. Molekulargewicht, Löslichkeit). A) TOS: Synthese einer einzigen Zielstruktur mit bekannten oder vorhergesagten Eigenschaften (rote Kugel). B) Medizinische und kombinatorische Chemie: Synthese eines Kollektivs von Analoga (blaue Kugeln) einer Zielstruktur mit bekannten oder vorausgesagten Eigenschaften (rote Kugel). C) DOS: Synthese von komplexen und diversen Strukturen mit unbekannten Eigenschaften (blaue Kugeln) in unbekannten Bereichen des chemischen Raums. Diese drei Syntheseansätze für kleine Moleküle entsprechen Punkten in einem Kontinuum.

TOS und die medizinische und kombinatorische Chemie profitierten vor über 40 Jahren von der Entwicklung einer allgemeinen Planungsstrategie, der Retrosynthese.^[3] Hierbei wird eine komplexe Zielverbindung in immer einfachere Strukturen zerlegt, indem man formal chemische Reaktionen entgegengesetzt zur Syntheserichtung ausführt. Bis dahin wurden die Synthesen für einzelne Zielstrukturen von Fall zu Fall entworfen. Die Einführung einer allgemeinen Planungsstrategie revolutionierte diese Gebiete in drei Punkten: Sie vereinfachte die Planung effizienter Synthesen von komplexen Zielstrukturen, sie schuf eine Basis für die Verständigung von Forschern und die Entwicklung definierter Konzepte, und sie dient Generationen von Studenten der Organischen Chemie als didaktische Richtlinie.

Die Retrosynthese ist auf eine definierte Zielstruktur angewiesen. Da DOS keine einzelnen Zielstrukturen kennt, kann die Retrosynthese hier nicht effektiv angewendet werden. Ihrer Grundlagen bedient man sich jedoch (durch Anwendung einer parallelen Logik) bei der Entwicklung einer komplementären Strategie, die die Syntheseplanung, die Beschreibung und das Unterrichten von DOS erleichtert.

2. Retrosynthese und vorwärtssynthetische Analyse

Die Synthesewege bei TOS sind linear und konvergent. Sie werden retrosynthetisch geplant, man bewegt sich also in der Richtung komplex \rightarrow einfach. Im Gegensatz dazu verfolgt man bei DOS, wo man die strukturelle Komplexität der Verbindungen und die strukturelle Diversität des Kollektivs maximiert, verzweigte und divergente Synthesewege, die in Richtung auf das Syntheseziel hin geplant werden.^[4] Vorwärtssynthetische Analyse bedeutet, dass man sich ausgehend von den einfachen und ähnlichen Reaktanten zu den komplexen und diversen Produkten bewegt.

Zur Maximierung der Diversität und zur Korrelation der Struktur mit der Aktivität bieten sich computerchemische Methoden an. Diese wichtigen Elemente von DOS sind nicht Thema dieses Aufsatzes. Seit kurzem ist mit ChemBank^[5] eine Internet-Datenbank mit entsprechenden Informationen verfügbar. Die Beziehung zwischen DOS und Informationswissenschaft wird an anderer Stelle diskutiert.

Die Grundeinheit der Retrosynthese ist das *Transform*, die theoretische Umwandlung eines Produkts zu einem



Stuart L. Schreiber wurde 1956 in Virginia, USA, geboren. Er erhielt seinen BA 1977 an der University of Virginia, promovierte 1981 an der Harvard University unter Anleitung von R. B. Woodward und Y. Kishi und ging dann als Fakultätsmitglied an die Yale University. 1988 kehrte er nach Harvard zurück, wo er Morris Loeb Professor und Chair of the Department of Chemistry and Chemical Biology ist und am Howard Hughes Medical Institute systematisch die biologischen und medizinischen Wirkungen kleiner Moleküle erforscht.



Martin D. Burke wurde 1976 in Maryland, USA, geboren. Er schloss 1998 sein Chemiestudium an der Johns Hopkins University ab. Vor kurzem promovierte er unter der Anleitung von Prof. S. L. Schreiber an der Harvard University über ein Thema aus der organischen Synthesechemie.

Substrat durch formales Ausführen einer chemischen Reaktion in zur Synthese entgegengesetzter Richtung. Um ein Transform in einer Retrosynthese anzuwenden, muss man zuerst das entsprechende *Retron* bestimmen, d.h. die strukturelle Untereinheit in der Zielverbindung, auf die das Transform angewendet werden soll.

Bei der vorwärtssynthetischen Analyse ist die Grundeinheit der *Prozess*, die gemeinsame Umwandlung eines Kollektivs von Substraten durch chemische Reaktionen, die ein Kollektiv von Produkten liefert. Das Schlüsselement bei einem Prozess ist die gemeinsame Reaktivität, d.h. eine chemische Eigenschaft, die einem Kollektiv von Verbindungen gemeinsam ist und sie alle zu potenziellen Substraten für die gleichen Reaktionen macht. Bei einer effizienten DOS-Strategie mit iterativen Prozessen ist es entscheidend, dass den Produkten eines Prozesses eine chemische Reaktivität gemeinsam ist, die sie wiederum alle zu potenziellen Substraten für einen weiteren Prozess macht.

TOS und DOS verfolgen insoweit dasselbe Ziel, als sie einen effizienten Zugang zu komplexen Strukturen bieten wollen. Bei der Retrosynthese einer komplexen Zielstruktur ist es entscheidend, dass man Transforme wählt, die die Struktur vereinfachen. Die stufenweise Ausführung geeigneter Transforme kann zu einer effizienten Synthese führen.^[6] Im Gegensatz dazu sind bei der vorwärtssynthetischen Analyse einer Diversitäts-orientierten Synthese solche Reaktionen am wertvollsten, die die Komplexität steigern, da man hier einen effizienten Zugang zu Komplexität sucht. Außerdem können Reaktionssequenzen, bei denen das Produkt einer Komplexitäts-erzeugenden Reaktion das Substrat einer weiteren ist, in nur wenigen Synthesestufen zu hoch komplexen Produkten führen.

Während Diversität bei TOS unerwünscht ist, erzeugen medizinische und kombinatorische Chemie gezielt Diversität: Gewöhnlich werden Analoga einer bekannten Zielstruktur hergestellt. Dies kann effizient mit Festphasensynthesemethoden^[7] geschehen, oder dadurch, dass man verschiedene Reihen von Bausteinen an ein gemeinsames Molekülgerüst anbringt.^[8] Mithilfe der Retrosynthese entwickelt man dabei Strategien, bei denen im Laufe der Synthese verschiedene Sätze von Bausteinen in die Zielstruktur eingebaut werden können. Hat das gemeinsame Gerüst mehrere reaktive Stellen für eine potenzielle orthogonale Funktionalisierung, so steht mit der leistungsfähigen Split-Pool-Synthese^[9] ein effizienter Zugang zu allen denkbaren Kombinationen von Bausteinen, also zur ganzen Matrix, zur Verfügung.

Bei DOS, bei dem man nicht eine einzelne Zielstruktur kennt, unterscheidet man drei Komponenten der Diversität: Substituenten- (z.B. Bausteine und σ -Elemente; Abschnitt 4), stereochemische und Molekülgerüst-Diversität. Die vorwärtssynthetische Analyse, die auf den Zugang zu diesen Diversitätselementen abzielt, verlangt nach Diversitäts-erzeugenden Prozessen, also nach der Umwandlung eines Kollektivs verhältnismäßig einfacher Substrate in ein Kollektiv deutlicher voneinander verschiedener Produkte. Bei einer idealen DOS-Strategie sind alle Produkte eines Diversitäts-erzeugenden Prozesses Substrate für einen weiteren solchen Prozess. Mithilfe der Split-Pool-Synthese erhält man kombinatorische Matrices von Bausteinen, Stereoisomeren und sogar von Molekülgerüsten.

3. Komplexitäts-erzeugende Prozesse in DOS-Strategien (einfach \rightarrow komplex)

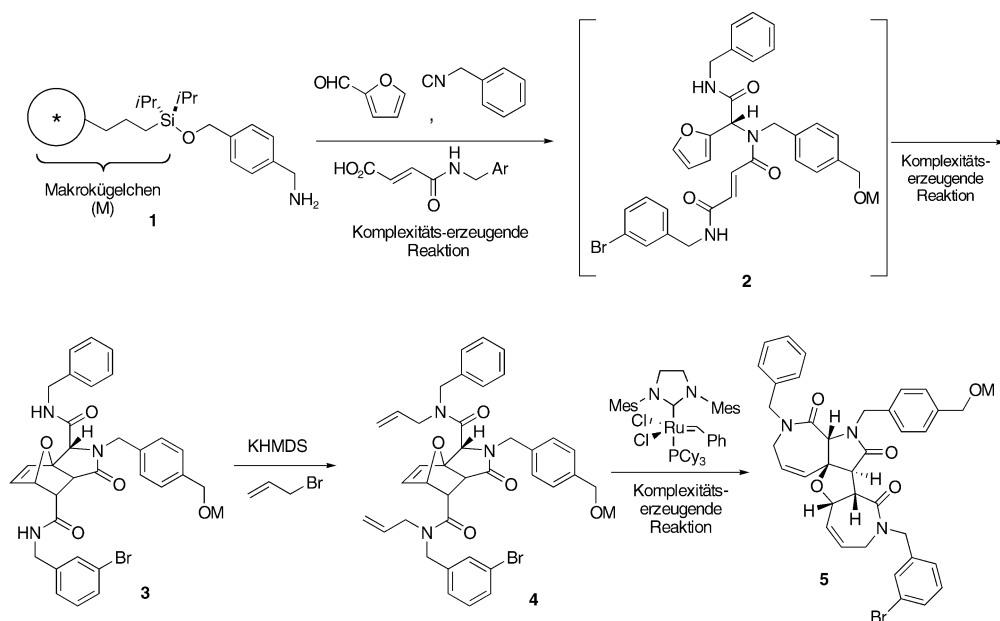
Beobachtungen an Naturstoffen legen nahe, dass eine positive Korrelation zwischen der strukturellen Komplexität, dem Einfluss auf ein Makromolekül und seiner Spezifität besteht. Besonders eindrucksvoll zeigt sich das bei kleinen Molekülen, die Protein-Protein-Wechselwirkungen unterbinden. Daraus ergibt sich für DOS das Ziel, einen Zugang zu kleinen Molekülen mit komplexem Molekülgerüst zu schaffen.^[10] Die Direktive der vorwärtssynthetischen Analyse ist dabei ein Fortschritt in der Richtung einfach \rightarrow komplex. Mehr noch: Im Unterschied zu den verhältnismäßig flachen Molekülgerüsten vieler Zielverbindungen der medizinischen und kombinatorischen Chemie, in denen die Substituenten oft radial abstehen, zielt DOS auf Verbindungen mit kugelförmigen Molekülgerüsten, die nach dem Screening an der gesamten Kugeloberfläche mit Substituenten funktionalisiert werden könnten.

Mit der Arbeitsmethode am ICCB^[11] (Ein-Kügelchen-eine-Stammlösung-Technologie) kompatible DOS-Strategien dürfen nicht mehr als fünf Schritte umfassen, eine Schutzgruppentechnik ist also zu aufwändig. Komplexe Molekülgerüste können mit DOS aber nur effizient aufgebaut werden, wenn Komplexitäts-erzeugende Reaktionen in rascher Folge ausgeführt werden können. Das Produkt einer Komplexitäts-erzeugenden Reaktion muss also das Substrat einer weiteren solchen Reaktion sein.^[12]

So verknüpft beispielsweise die Ugi-Vierkomponenten-Reaktion^[13] (Schema 1) einfache Ausgangsverbindungen in einem einzigen Schritt zu einem komplexen Produkt. Setzt man sowohl ein Dien als auch ein Dienophil ein, so entsteht in einem ersten Komplexitäts-erzeugenden Schritt die Verbindung **2**, die in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion direkt zu **3** weiterreagiert.^[14] Mithilfe dieser Reaktionssequenz erhält man aus einfachen Ausgangsverbindungen die Verbindung **3** mit einem komplexen Gerüst in einer einzigen Synthesestufe. Bisallylierung von **3** mit KHMDS und Allylbromid ergibt direkt das Substrat **4** für eine Komplexitäts-erzeugende Ringschlussmetathese.^[15] (Dieser Schritt der vorwärtssynthetischen Analyse ist analog zur Bestimmung partieller Retrons und zur Modifizierung funktioneller Gruppen, die bei Retrosynthesen die Anwendung von Transformatoren zur Vereinfachung der Struktur ermöglichen.) Mit dem Grubbs-Katalysator^[16] wird **4** in **5**, einen (7-5-5-7)-Tetracyclus mit hoch komplexem Molekülgerüst, überführt.

4. Diversitäts-erzeugende Prozesse in DOS-Strategien (ähnlich \rightarrow divers)

DOS-Strategien müssen geeignet sein, effizient aus ähnlichen Strukturen diverse Strukturen zu erzeugen, um breite Bereiche des chemischen Raums zugänglich zu machen. Bei der Planung muss daher darauf geachtet werden, dass die Produkte eines Diversitäts-erzeugenden Prozesses über eine gemeinsame chemische Reaktivität verfügen, sodass sie sich kollektiv als Substrate für den nächsten Diversitäts-erzeu-



Schema 1. Dreistufige Synthese eines polycyclischen (7-5-5-7)-Ringsystems mithilfe Komplexitäts-erzeugender Reaktionen. Die Produkte sind jeweils Substrate für die nächste Reaktion. (KHMDS = Kalium-hexamethyldisilazid, Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, Cy = Cyclohexyl.)

genden Prozess eignen. Die Beschreibung lässt sich vereinfachen, wenn man drei Diversitätselemente getrennt betrachtet: Substituenten-, stereochemische und Molekülgerüst-Diversität.

4.1. Diversität durch Substituenten

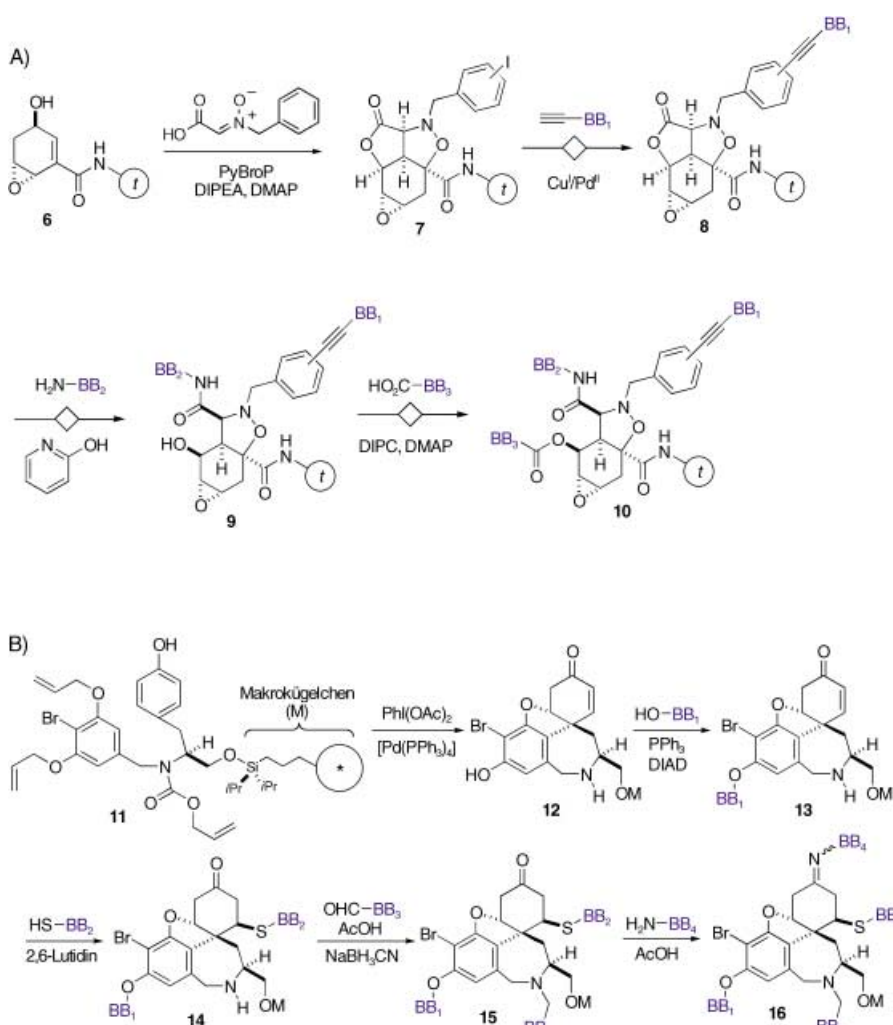
Den einfachsten Prozess zur Erzeugung von Diversität macht man sich bei der kombinatorischen Chemie zunutze: Durch Kupplungsreaktionen werden verschiedene Substituenten an ein Molekülgerüst gebunden. Bei der vorwärts-synthetischen Analyse nennt man dies Anbindungsprozess. Kann ein Molekülgerüst an mehreren reaktiven Stellen durch orthogonale Transformationen funktionalisiert werden, so bietet sich die leistungsfähige Split-Pool-Synthese an. Mithilfe von Kombinatorik (ein additiver Zuwachs an Reaktionsparametern führt zu einem multiplikativen Zuwachs an Produkten) erhält man effizient alle denkbaren Kombinationen von Substituenten (d. h. die komplette Matrix).

DOS geht ursprünglich auf eine Variante der kombinatorischen Chemie mit ausgefeilteren organischen Reaktionen zurück. Hierbei liefert ein Komplexitäts-erzeugender Schritt ein einziges komplexes Molekülgerüst mit mehreren reaktiven Positionen, das in einer Reihe von Diversitäts-erzeugenden Bindungsprozessen mit allen möglichen Kombinationen von Bausteinen funktionalisiert wird. Diese Methode mit einem Molekülgerüst pro Synthese erwies sich als allgemein anwendbar, und Millionen verschiedenster kleiner Moleküle wurden in nur drei bis fünf Syntheseschritten hergestellt.^[8,17,18]

So erhielt man bei einer Komplexitäts-erzeugenden Reaktionsfolge aus Umesterung und Cycloaddition in einem Schritt das tetracyclische Molekülgerüst **7**, das in einer Reihe

von Diversitäts-erzeugenden Anbindungsprozessen funktionalisiert wurde (Schema 2A).^[17] Mithilfe einer Sonogashira-Kupplung wird dabei zuerst durch Funktionalisierung der Iodarylgruppe von **7** mit verschiedenen Alkin-Bausteinen (BB₁) das Kollektiv **8** mit größerer Diversität erzeugt. Zwar unterscheiden sich die Verbindungen **8** in der BB₁-Gruppen, doch sind sie wegen der gemeinsamen elektrophilen Lactonfunktion ein Kollektiv von potenziellen Substraten für einen weiteren Anbindungsprozess: Durch die Öffnung des Lactonrings mit dem Amin H₂N-BB₂ entsteht das Kollektiv **9**. Analog zu **8** unterscheiden sich alle Glieder von **9** in BB₁ und BB₂, haben aber die sekundäre Hydroxygruppe gemeinsam, an der im dritten Anbindungsprozess durch Veresterung mit einem Kollektiv von Carbonsäuren die Bausteine BB₃ angekuppelt werden. Da die Produkte in dieser Reihe wiederum Substrate für den jeweils nächsten Schritt entsprechen, kann bei dieser vierstufigen Sequenz nach der Split-Pool-Methode die vollständige Matrix von Produkten **10** synthetisiert werden.

Ein zweites Beispiel für die Leistungsfähigkeit einer Komplexitäts-erzeugenden Reaktion zeigt Schema 2B: Die Synthese beginnt mit einer biomimetischen, Komplexitäts-erzeugenden oxidativen Cyclisierung, die die acyclische Vorstufe **11** in Verbindung **12** mit starrem Molekülgerüst und vier potenziell reaktiven Positionen überführt (zwei nucleophilen und zwei elektrophilen Positionen), die in einer Reihe von Diversitäts-erzeugenden Anbindungsprozessen nacheinander orthogonal funktionalisiert werden.^[18] Im ersten Anbindungsprozess koppelt man verschiedene Bausteine mit primären Hydroxyfunktionen durch eine Mitsunobu-Reaktion an die phenolische Hydroxyfunktion von **12**. Alle Produkte **13** dieses Prozesses haben eine cyclische Enon-Funktion, die durch die vinyloge Addition verschiedener Thiole (BB₂) selektiv funktionalisiert wird. Zwar unter-



Schema 2. Diversität von Bausteinen kann kombinatorisch erzeugt werden. A) Split-Pool-Synthese von Shikimisäure-Derivaten. (⊕ Festphasenanbindung). Der Pfeil mit einer Raute steht für einen Prozess, bei dem Bausteine durch die Split-Pool-Methode angebunden werden. B) Diversitäts-orientierte Synthese von Galanthamin-Derivaten. (PyBroP = Brom-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat, DIPEA = *N,N*-Diisopropylethylamin, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DIPC = Diisopropylcarbodiimid, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat.)

scheiden sich die Verbindungen **14** in BB_1 und BB_2 , doch sind sie alle wegen ihrer nucleophilen sekundären Aminogruppe Substrate für den dritten Anbindungsprozess, bei dem verschiedene Aldehyde, Säurechloride und Isocyanate als Bausteine (BB_3) angekuppelt werden (in Schema 2B sind nur die Aldehyde gezeigt). Alle Verbindungen des Kollektivs **15**, d. h. alle Kombinationen einer dreidimensionalen Matrix, verfügen über eine elektrophile Ketogruppe, die im letzten Anbindungsprozess mit verschiedenen Hydrazin- und Hydroxylamin-Derivaten (BB_4) funktionalisiert wird. Vier aufeinander folgende Reaktionen, in denen die Produkte erneut als Substrate dienen, garantieren in diesem Beispiel die effiziente Synthese einer vierdimensionalen kombinatorischen Matrix, in der diverse Bausteine an das komplexe Molekülgerüst von **16** gebunden sind.

Diese Methode mit einem Molekülgerüst pro Synthese hat sich zwar als allgemein anwendbar und hoch effizient

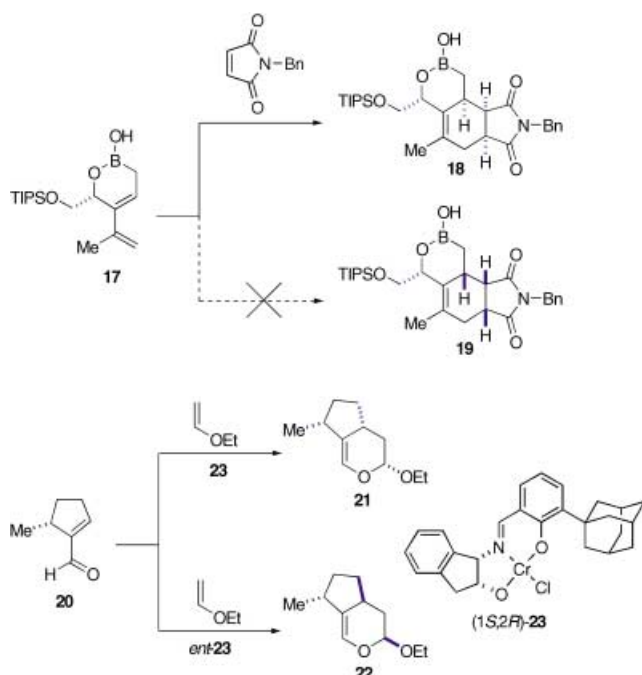
erwiesen,^[8] sie fand im akademischen und pharmazeutischen Bereich bis jetzt jedoch nur selten Anwendung.^[19] Ein Grund dafür könnte sein, dass die räumliche Ausrichtung der chemischen Information bei Verbindungen mit gleichem Molekülgerüst ähnlich ist. Dadurch ist die Auswahl möglicher Bindungspartner auf Makromoleküle mit einer komplementären dreidimensionalen Bindungsoberfläche begrenzt. Folglich besteht ein wichtiges und anspruchsvolles Ziel in der Entwicklung effizienter DOS-Strategien, die zu Produkten mit Diversität hinsichtlich der räumlichen Ausrichtung der chemischen Information führen. Dies erfordert einen effizienten Zugang zu Kollektiven mit stereochemischer Diversität und Molekülgerüst-Diversität.

4.2. Stereochemische Diversität

Stereochemische Diversität eines Kollektivs führt dazu, dass die kleinen Moleküle in einer größeren Anzahl von Orientierungen mit Makromolekülen wechselwirken können. Zur Erzeugung von stereochemischer Diversität eignen sich stereospezifische – enantio- oder diastereoselektive – Reaktionen, wie sie in der Retrosynthese ausgiebig genutzt werden. Da bei Diversitäts-erzeugenden Prozessen ein Kollektiv von Substraten in ein Kollektiv von Pro-

dukten umgewandelt wird, müssen die Prozesse zur Erzeugung stereogener Zentren selektiv verlaufen und allgemein anwendbar sein.^[20] Diastereoselektive Diversitäts-erzeugende Prozesse, die ein Kollektiv chiraler Substrate in Produkte mit größerer stereochemischer Diversität umwandeln, erfordern leistungsfähige Reagentien, wenn hoch selektiv diastereomere Produkte gebildet werden sollen.^[21]

So entstanden bei der diastereoselektiven intermolekularen Diels-Alder-Reaktion des chiralen Boronsäurediols **17** zum Cycloaddukt **18** drei neue stereogene Zentren (Schema 3).^[22] Diese Reaktion ist ein vielversprechendes Beispiel für einen Diversitäts-erzeugenden Prozess in einer DOS-Strategie. Sie veranschaulicht auch, dass hoch stereoselektive Reaktionen ein zweischneidiges Schwert sein können: Die Diastereoselektivität dieser Umwandlung wird durch ein leistungsfähiges Substrat gesteuert (wegen sterischer Wechselwirkungen mit der TIPS-Schutzgruppe findet



Schema 3. Oben: selektive Bildung eines Stereoisomers durch Substratkontrolle. Unten: Das chirale Reagens **23** kann die stereochemische Präferenz eines chiralen Substrats überwinden. Auf diese Weise könnte stereochemische Diversität in DOS eingeführt werden. (TIPS = Triisopropylsilyl, Bn = Benzyl.)

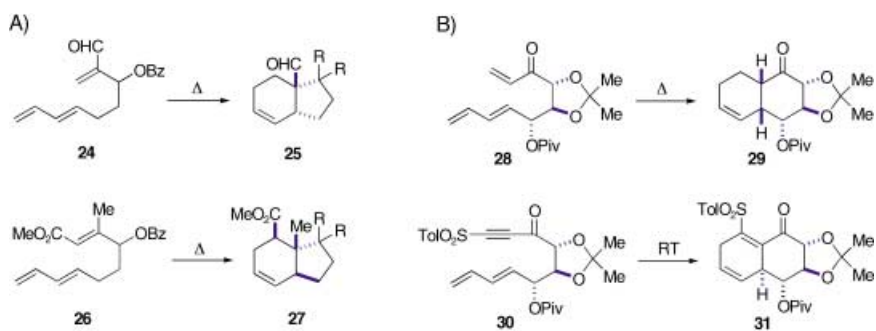
die Cycloaddition an der sterisch weniger gehinderten Seite des Diens statt). Daher müssen für die Synthese des Diastereomers **19** andere Wege gefunden werden.

Weitere Fortschritte wurden mit zweifach (allgemeiner mit mehrfach) diastereoselektiven Reaktionen erzielt.^[23] Jacobsen et al. konnten mit dem chiralen Katalysator **23** die stereochemische Präferenz eines chiralen Substrats überwinden und diastereomere Produkte mit hoher Selektivität herstellen.^[24,25] Da Umwandlungen mit diesem Katalysator reagenstrolliert sind, können beide Enantiomere von **23** in diastereoselektiven Diversitäts-erzeugenden Reaktionen eingesetzt werden. So erhält man aus einem einzigen chiralen Substrat ein Kollektiv von Produkten mit stereochemischer Diversität. In Gegenwart von (1*S*,2*R*)-**23** wird das chirale Enal **20** in einer Katalysator-kontrollierten diastereoselektiven Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf in das Dihydropyran **21** umgewandelt.^[25] Mit dem anderen Enantiomer des Katalysators, (1*R*,2*S*)-**23**, wird diese stereochemische Präferenz des chiralen Substrats überwunden, und das diastereomere Dihydropyran **22** entsteht. Der Einsatz dieser leistungsfähigen Reagentien in DOS-Strategien ist entscheidend für die Erzeugung stereochemischer Diversität. Zwar können Katalysatoren wie **23** die Seitenselektivität eines Reaktanten (z.B. des chiralen Enals **20**) steuern, doch benötigt man doppelt diastereoselektive

Reagentien, die die Seitenselektivität *beider* Kuppungspartner überwinden können, um in der Diels-Alder-Reaktion *exo*- anstelle von *endo*-Selektivität zu erzielen. Hoch effiziente Katalysatoren für die enantioselektive *endo*-Diels-Alder-Addition von Cyclopentadien und Acrolein konnten bereits entwickelt werden – ein entsprechender Katalysator, der enantioselektiv das *exo*-Produkt ergibt, ist hingegen noch nicht bekannt.

Während der stereochemische Verlauf (z.B. die *exo*- und *endo*-Seitenselektivität von Diels-Alder-Reaktionen) bei intermolekularen Reaktionen manchmal nur schwer zu beeinflussen ist, gibt es einige Beispiele für eine vergleichbare stereochemische Kontrolle bei intramolekularen Umwandlungen. Bei intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen wird die „*endo*-Regel“ oft nicht befolgt.^[26] Hier können kleine Änderungen in der Substratstruktur die Konfiguration neu gebildeter stereogener Zentren der Produkte entscheidend beeinflussen.^[26–28]

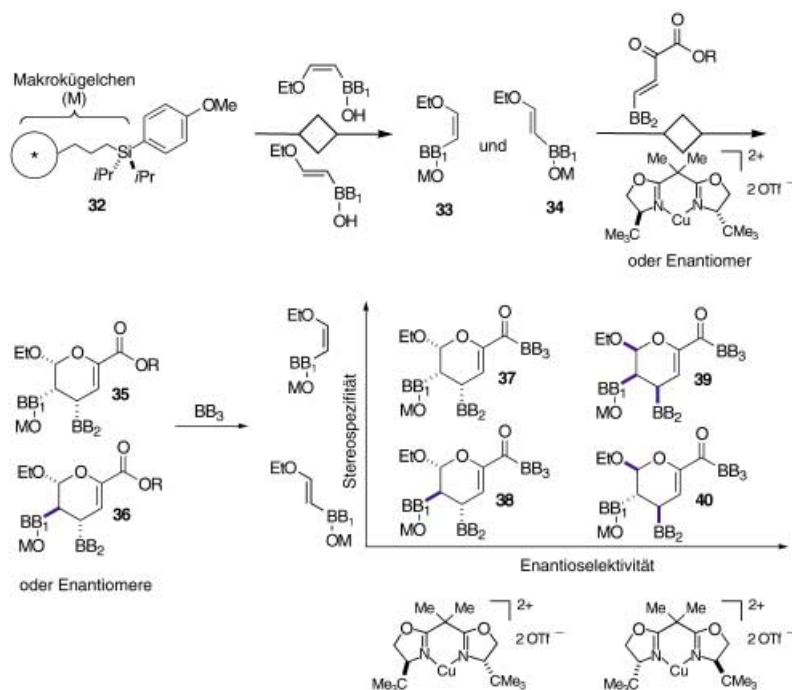
Beispielsweise fanden Roush et al., dass die Stellung der aktivierenden Carbonylgruppe des Dienophils in Substraten wie **24** und **26** die *exo*- bzw. *endo*-Selektivität bei intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen bestimmt (Schema 4A).^[26] Mit dem Aldehyd **24** entsteht vorwiegend der *cis*-verknüpfte Perhydroindanring (*exo*-Produkt). Bei der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion von **26** mit einer terminalen Alkoxy-carbonylfunktion erhält man hingegen das *trans*-verknüpfte



Schema 4. Schon geringfügige Änderungen der Substratstruktur können bei intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen die Konfiguration neu gebildeter stereogener Zentren ändern. (Bz = Benzoyl, Tol = Toly, Piv = Trimethylacetyl.)

Cycloaddukt als Hauptprodukt (*endo*-Addition). Sulikowski et al. berichteten über die intramolekularen Diels-Alder-Cycloadditionen des Vinylketons **28** und des Alkinons **30**, die mit entgegengesetzter Diastereoselektivität verlaufen (Schema 4B).^[28] Solche stereochemische Diversität erzeugende Umwandlungen könnten mit räumlich getrennten Substratmischungen unter gleichen Reaktionsbedingungen ausgeführt werden.

Durch eine vorwärtssynthetische Analyse, die eine Folge aus mehreren stereochemische Diversität erzeugenden Prozessen vorsieht, sollte die kombinatorische Erzeugung stereochemischer Diversität genauso möglich sein wie die kombinatorische Erzeugung von Diversität durch Anbindung von Bausteinen. Ein frühes Beispiel hierfür ist die DOS-Strategie in Schema 5, bei der sowohl stereospezifische als



Schema 5. Kombinatorisch erzeugte stereochemische Diversität: Eine Sequenz aus stereospezifischen und enantioselectiven Diversitäts-erzeugenden Prozessen liefert eine kombinatorische Matrix aus vier Stereoisomeren. (Tf = Trifluormethansulfonyl.)

auch enantioselective Prozesse zur Erzeugung stereochemischer Diversität eingesetzt wurden. So erhielt man eine kombinatorische Matrix aus vier Stereoisomeren.^[29]

4.3. Molekülgerüst-Diversität

Kollektive von Produkten mit unterschiedlichen Molekülgerüsten sind besonders wichtig, um chemische Funktionalitäten auf viele unterschiedliche Arten im dreidimensionalen Raum anzuordnen. Diese Kollektive sind durch zwei DOS-Strategien zugänglich.

Bei der ersten Strategie setzt man ein Substrat mit diverser Reaktivität mit unterschiedlichen Reagentien zu einem Kollektiv von Produkten mit verschiedenen Molekülgerüsten um (Abbildung 2 A).^[2,30] Dieses Verfahren ist analog dem natürlichen Prozess der Zelldifferenzierung, bei der eine

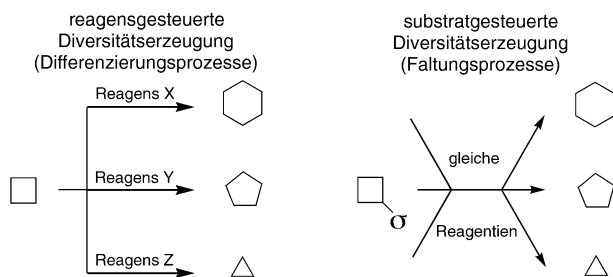
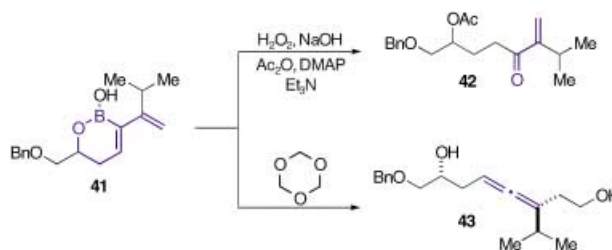


Abbildung 2. Zwei allgemeine Strategien für die Erzeugung von Gerüstdiversität.

pluripotente Stammzelle durch verschiedene Differenzierungsfaktoren in unterschiedliche Zellarten umgewandelt wird. Daher bezeichnet man diese reagenskontrollierten Gerüstdiversitäts-erzeugenden Umwandlungen als Differenzierungsprozesse. Der ungesättigte cyclische Dialkenylboronsäureester **41** ist ein Beispiel für ein Substrat mit diverser Reaktivität, das mit verschiedenen Reagentien Produkte mit verschiedenen Molekülgerüsten ergibt (Schema 6).^[31] Mit Wasserstoffperoxid und Natriumhydroxid wird **41** zum Enon **42** oxidiert, mit 1,3,5-Trioxan kann dasselbe Substrat in das trisubstituierte Allen **43** überführt werden.

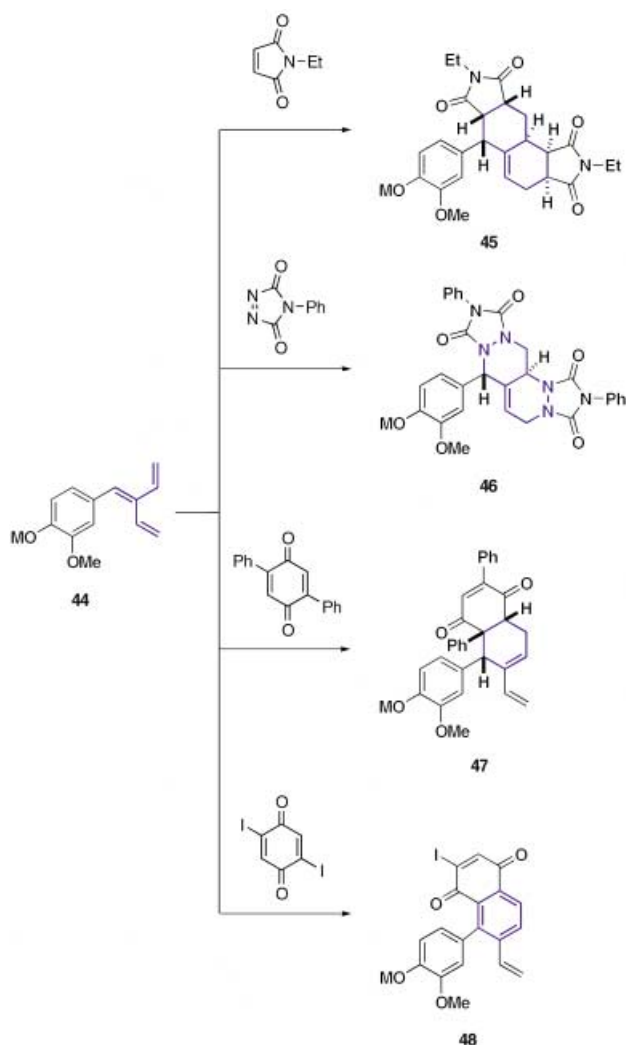
Ein weiteres Beispiel für diesen reagensgesteuerten Ansatz zur Erzeugung von Gerüstdiversität zeigt Schema 7: Das pluripotente Trien **44**^[32] kann ebenfalls durch unterschiedliche Reagentien in ein Kollektiv von Produkten mit verschiedenen Molekülgerüsten umgewandelt werden.^[33] Mit dem hoch reaktiven cyclischen disubstituierten Dienophil Ethylmaleimid reagiert **44** unter doppelter Cycloaddition zu einem ungesättigten Decalingerüst **45**, das mit von Maleimid abgeleite-



Schema 6. Ein Differenzierungsprozess: Verschiedene Reagentien wandeln ein pluripotentes Substrat in Produkte mit unterschiedlichen Molekülgerüsten um.

ten Bausteinen funktionalisiert ist. Dasselbe Substrat ergibt mit einem substituierten Triazol-3,5-dion in einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion das ungesättigte Tetraazadecalingerüst **46**. Mit weniger reaktiven tri- und tetrasubstituierten Dienophilen erfolgt nur eine Cycloaddition, und man erhält funktionalisierte Cyclohexenderivate wie **47**. Alternativ hierzu reagiert **44** mit halogenierten Chinonen in einer Cycloadditions-Dehydrohalogenierungs-Sequenz unter Aromatisierung zu Benzolderivaten wie **48**.

Im Unterschied zu Anbindungsprozessen sind diese Differenzierungsprozesse noch nicht zur kombinatorischen Erzeugung von Molekülgerüst-Diversität eingesetzt worden. Eine Voraussetzung dafür sind Differenzierungsprozesse, in denen alle Produkte eines Schritts potenzielle Substrate für den nächsten Schritt sind. Alle Produkte aus einem Differenzierungsprozess müssen – obwohl sie sich im Gerüst unterscheiden – eine gemeinsame Reaktivität aufweisen. Diese Syntheseplanung ist hier insofern eine Herausforderung.



Schema 7. Die Umsetzungen eines pluripotenten Substrats mit verschiedenen Reagentien liefern Produkte mit unterschiedlichen Molekülgerüsten.

rung, als man nach einem Kompromiss für zwei widersprüchliche Ziele sucht: Die strukturelle Diversität soll maximiert werden, aber gleichzeitig muss eine gemeinsame Reaktivität erhalten bleiben.

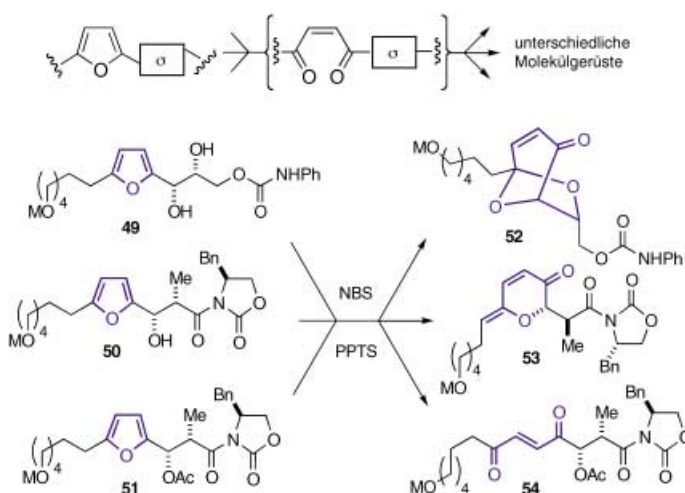
Eine alternative Synthesestrategie umgeht diesen Konflikt: Man kann kombinatorisch zu diversen Molekülgerüsten gelangen, indem man ein Kollektiv von Substraten mit verschiedenen σ -Elementen, d.h. Substituenten, die bereits Gerüstinformation codieren, unter identischen Reaktionsbedingungen in ein Kollektiv von Produkten mit unterschiedlichen Molekülgerüsten umwandelt (Abbildung 2B).^[34] Diese Strategie ist der natürlichen Proteinfaltung analog,^[35] bei der Strukturinformationen, die bereits in der Aminosäuresequenz codiert sind, mithilfe ein und desselben Puffers durch Faltung in strukturell diverse Makromoleküle umgewandelt werden. Darum werden diese Gerüstdiversitätserzeugenden Umwandlungen bei der vorwärtssynthetischen Analyse als Faltungsprozesse bezeichnet. Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, dass man Sätze

von σ -Elementen bestimmen kann, die kombiniert wirken können. Eine Matrix von σ -Elementen codiert also im Voraus alle unterschiedlichen Gerüste.

Bei diesen Faltungsprozessen geht man von einer verhältnismäßig unreaktiven Kernstruktur aus, die mit milden Reagentien in ein reaktiveres Zwischenprodukt umgeformt wird. Bestimmte gewünschte Molekülgerüste können dann in einem Kollektiv von Substraten vorab codiert werden, indem man die gemeinsame Kernstruktur mit verschiedenen σ -Elementen substituiert, die komplementär mit dem latenten reaktiven Zwischenprodukt reagieren. Wird das reaktive Zwischenprodukt unter milden Reaktionsbedingungen generiert, so führt die codierte, komplementäre Reaktivität zur Bildung der unterschiedlichen Molekülgerüste.

Der aromatische Furanring ist beispielsweise eine geeignete, verhältnismäßig wenig reaktive Kernstruktur, die durch milde Oxidationsmittel in ein reaktives elektrophiles Zwischenprodukt, ein *cis*-Endion, umgewandelt werden kann.^[36] Durch Substitution einer gemeinsamen Furaneinheit mit drei unterschiedlichen Seitenketten mit zwei, einer oder keiner nucleophilen Hydroxygruppe entstehen drei strukturell ähnliche Substrate, die in einer gemeinsamen Reaktionsfolge aus oxidativen und sauren Bedingungen (NBS bzw. PPTS) drei Produkte mit unterschiedlichen Molekülgerüsten bilden (Schema 8). Das Furanderivat **49** mit zwei nucleophilen Hydroxygruppen unterliegt einer NBS-vermittelten oxidativen Ringerweiterung mit anschließender Ketalisierung^[37] zum bicyclischen [3.2.1]Ketal **52**. Im Unterschied dazu reagiert das Evans-Aldolprodukt **50** mit einer Hydroxygruppe in der Seitenkette durch oxidative Ringerweiterung und sauer katalysierte Wasserabspaltung zum Alkylidenpyran-3-on **53**. Schließlich entsteht aus dem Furanderivat **51** ohne nucleophile Hydroxygruppe unter denselben Bedingungen das *trans*-Endion **54** als Folge einer oxidativen Öffnung des Furanrings mit anschließender Olefinisomerisierung.^[38]

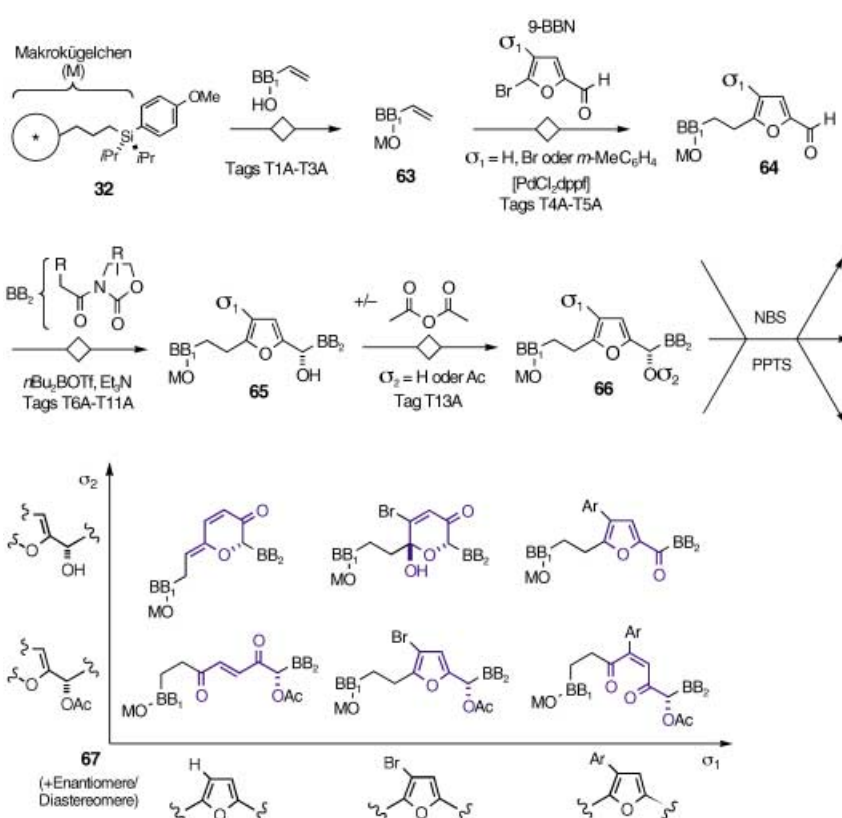
Die substratgesteuerte Methode zur kombinatorischen Erzeugung von Molekülgerüst-Diversität erzielt durch additiven Zuwachs an gebundenen Substituenten einen multiplikativen Zuwachs an Molekülgerüsten. Dazu bedarf es



Schema 8. Ein Faltungsprozess zur Erzeugung von Molekülgerüst-Diversität: Die Substrate mit verschiedenen σ -Elementen ergeben in einer gemeinsamen Reaktionssequenz Produkte mit unterschiedlichen Molekülgerüsten.

mindestens zweier Sätze von σ -Elementen, die an unterschiedlichen Stellen gebunden werden und die gemeinsam die entstehende Matrix aus unterschiedlichen Molekülgerüsten im Voraus codieren. Beispielsweise codieren auch verschiedene Substituenten in 4-Stellung des Furankerns unterschiedliche Molekülgerüste. Zwei unterschiedliche σ -Elemente können eine vollständige kombinatorische Matrix aus sechs unterschiedlichen Molekülgerüsten codieren. (Schema 9; H, Br oder Aryl in 4-Stellung des Furans ergibt zusammen mit OH oder OAc am α -C-Atom des Substituenten in 2-Stellung eine 3×2 -Matrix).

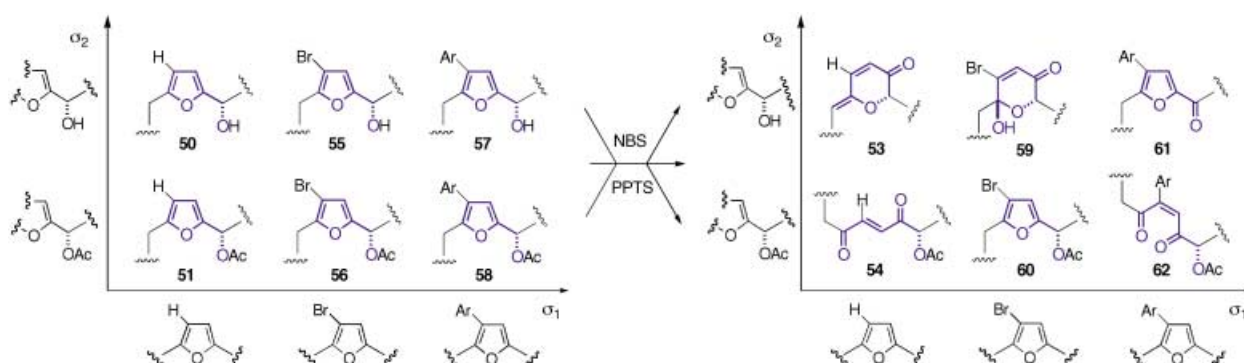
Anders als bei Strategien, die auf einem einzigen Molekülgerüst beruhen (das gewöhnlich in den ersten Stufen der Synthese gebildet wird), kann man einen Faltungsprozess zur Erzeugung von neuen Molekülgerüsten am Ende der Synthese einsetzen. Diese Methode erleichtert die Herstellung funktionalisierter Molekülgerüste, die auf anderem Weg schwer zugänglich sind, z.B. wenn Bausteine über C-C-Bindungen an stereogene quartäre Kohlenstoffzentren gebunden sind wie in **59**, und/oder wenn potenziell instabile Strukturelemente vorliegen wie in den Endionen **54** und **62**. Darüber hinaus können σ -Elemente an ein gemeinsames Molekülgerüst mithilfe von Anbindeprozessen angehängt werden (ähnlich wie Bausteine bei Ein-Molekülgerüst-Synthesen angehängt werden). Dass die strukturelle Ähnlichkeit und damit die gemeinsame Reaktivität bis in die letzten Schritte der Synthese beibehalten wird, erleichtert die Anwendung der Split-Pool-Methode bei dieser Strategie. Diese Vorteile zeigten sich in einer fünfstufigen, vollständig codierten Split-Pool-Synthese: Die Kollektive von enantiomeren und diastereomeren Produkten entsprachen überlappenden kombinatorischen Matrices von Molekülgerüsten mit gebundenen Bausteinen (Schema 10).



Schema 10. Split-Pool-Synthese eines Kollektivs von Verbindungen mit allen möglichen Kombinationen von Baustein-, stereochemischen und Gerüst-Diversitätselementen. (9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen.)

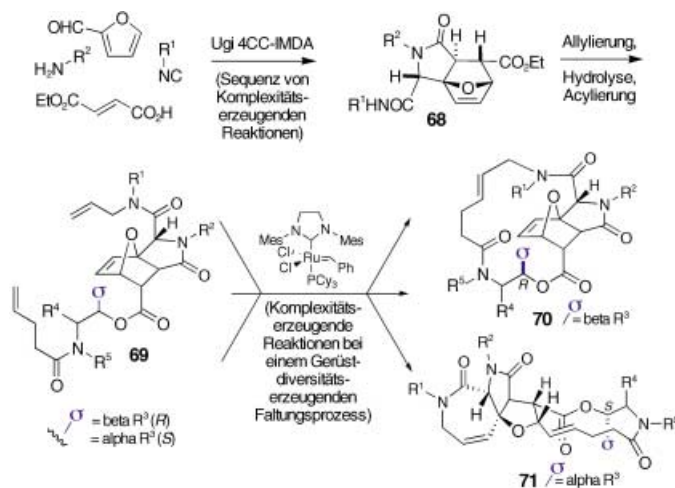
5. Integrierte vorwärtssynthetische Analyse zur Komplexitäts- und Diversitäts-Erzeugung (einfach und ähnlich \rightarrow komplex und divers)

In den Abschnitten 3 und 4 wurden zwei Ziele von DOS, die effiziente Erzeugung struktureller Komplexität und struktureller Diversität, unabhängig voneinander betrachtet. Die einzelnen Ziele kann man mit verschiedenen Strategien erreichen. Will man allerdings sowohl die Komplexität als auch die Diversität mit einer einzigen DOS-Strategie ver-



Schema 9. Kombinatorische Erzeugung von Gerüstdiversität: Ein Kollektiv von Substraten mit einer kombinatorischen Matrix von σ -Elementen an einem gemeinsamen Molekülgerüst liefert ein Kollektiv von Produkten, das eine vollständige kombinatorische Matrix verschiedener Molekülgerüste darstellt. (NBS = *N*-Bromsuccinimid, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat.)

größern, dann ist eine integrierte vorwärtssynthetische Analyse erforderlich. Eine logische Methode besteht darin, dass man Komplexitäts-erzeugende Reaktionen in Prozesse einbaut, bei denen stereochemische Diversität oder Gerüstdiversität erzeugt wird. Dass man auch diese Aufgabe meistern kann, zeigen jüngste Fortschritte (Schema 11).^[39]



Schema 11. Molekülgerüst-Komplexität und -Diversität durch die Kombination von Komplexitäts-erzeugenden Reaktionen mit einem Diversitäts-erzeugenden Faltungsprozess. Ein einziges Stereozentrum im Substrat **69** bestimmt, welches der hoch komplexen Produkte **70** oder **71** mit sehr unterschiedlichen Molekülgerüsten entsteht. Dieses Beispiel zeigt auch das Potenzial von Faltungsprozessen zur Verbindung von stereochemischer Diversität mit Gerüstdiversität.

6. Die Rolle von DOS-Strategien bei der Suche nach kleinen Molekülen

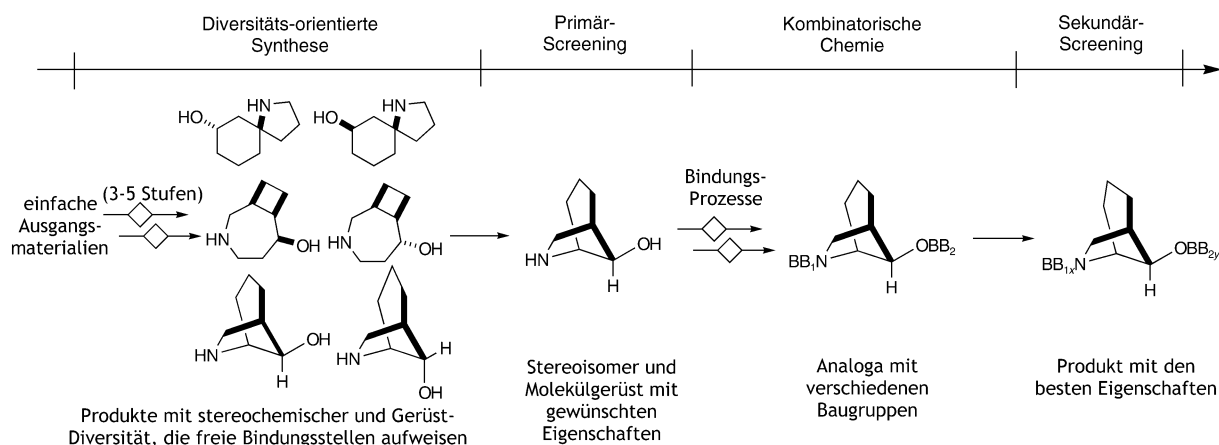
DOS-Strategien machen heute bereits Kollektive kleiner Moleküle mit reicher stereochemischer Diversität und Gerüstdiversität durch effiziente drei- bis fünfstufige Synthesen zugänglich. Außerdem zeigte sich das Potenzial von

DOS zur regio- und stereoselektiven Funktionalisierung mit Substituenten nach dem Screening (Schema 12). Wir widersprechen früheren DOS-Strategien und Methoden der medizinischen und kombinatorischen Chemie insofern, als unserer Ansicht nach der Bindung von Substituenten (außer σ -Elementen) in der eigentlichen Synthese geringere Bedeutung zukommen sollte.

Die bisher ungenutzte nachträgliche Funktionalisierung von DOS-Produkten nach dem Primär-Screening vereinfacht die Optimierung von Eigenschaften, die beim Primär-Screening noch nicht untersucht wurden. In dieser Hinsicht nimmt die DOS-Syntheseplanung eine wahrscheinlich erforderliche Optimierung vorweg und bietet eine allgemein anwendbare Lösung an, die unseres Wissens bei anderen Synthesestrategien fehlt. Berücksichtigt man diese Überlegungen bei künftigen DOS-Strategien, dann kann man die Stärken von DOS und der kombinatorischen Chemie in einem Syntheschema synergistisch verbinden (Schema 12). Dabei werden zuerst aus dem großen Kollektiv möglicher DOS-Produkte Teilmengen selektiert. Bei der anschließenden kombinatorischen Synthese lässt man sich von errechneten molekularen Deskriptoren leiten, die mit Werten für vorher ausgewählte kleine Moleküle verglichen werden. Mithilfe von Filtern können unerwünschte Eigenschaften wie schlechte Löslichkeit umgangen werden.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Die Ziele von DOS können nur durch fortschrittliche Strategien erreicht werden. Zwar entwickelt sich die Logik der Diversitäts-orientierten Synthese stetig weiter, doch haben sich einige grundlegende Prinzipien für eine vorwärtssynthetische Analyse bereits herauskristallisiert. Strukturelle Komplexität führt man durch Komplexitäts-erzeugende Reaktionen ein, idealerweise in einer Reaktionsfolge, in der das Produkt einer Komplexitäts-erzeugenden Reaktion als Substrat einer weiteren Reaktion eingeht. Zu struktureller Diversität gelangt man mithilfe von Diversitäts-erzeugenden



Schema 12. Ein mögliches allgemeines Schema für die Suche nach kleinen Molekülen mit nützlichen Eigenschaften beginnt mit der effizienten Synthese eines Kollektivs kleiner Moleküle mit struktureller Komplexität, stereochemischer Diversität und Gerüstdiversität, die freie Bindungsstellen zur Funktionalisierung mit Substituenten aufweisen.

Prozessen; für effiziente DOS-Reaktionswege benötigt man Prozesse, bei denen die Produkte eines Diversitäts-erzeugenden Prozesses als Substrate für einen weiteren dienen. Verfügt man über einen effizienten Zugang sowohl zu stereochemischer Diversität als auch zu Gerüstdiversität, so kann man chemische Information divers im dreidimensionalen Raum anordnen. Stereochemische Diversität erzeugende Prozesse sind stark auf die Entwicklung leistungsfähiger Reagentien angewiesen, die die stereochemischen Präferenzen der Substrate überwinden und idealerweise alle diastereomeren Produkte selektiv zugänglich machen. Zu Gerüstdiversität kann man sowohl durch reagengesteuerte (Differenzierung), als auch durch substratgesteuerte Strategien (Faltung) gelangen. Das Potenzial der Faltung für die kombinatorische Erzeugung von Gerüstdiversität wurde bereits bestätigt. Um effizient sowohl Komplexität als auch Diversität zu erzielen, ist eine integrierte vorwärtssynthetische Analyse erforderlich, beispielsweise die Kombination Komplexitäts-erzeugender Reaktionen mit Prozessen, in denen stereochemische Diversität und Gerüstdiversität erzeugt wird.

Versprechen die Bereiche des chemischen Raums, die durch bis heute intensiv untersuchte Naturstoffe und pharmazeutische Wirkstoffe definiert sind, wirklich am meisten Erfolg für die Suche nach kleinen Molekülen, die Makromoleküle beeinflussen können? Vermutlich nicht, denn in den großen bisher unerforschten Bereichen des chemischen Raumes wird man wahrscheinlich kleine Moleküle mit außergewöhnlichen Eigenschaften finden, die entscheidend zum Verständnis und zur Therapie von Krankheiten beitragen können. Glücklicherweise können wir diese Hypothese experimentell überprüfen, wenngleich eine hoch effiziente und allgemeine Synthesestrategie für die außergewöhnlichen kleinen Moleküle in diesen unerforschten Bereichen noch entwickelt werden muss.^[40] DOS ist das Konzept der Wahl für dieses Vorhaben – und Syntheschemiker haben schon viele vergleichbare Aufgaben gemeistert.

Glossar

Chemischer Raum: n -dimensionaler Raum, der durch die Werte von n Deskriptoren definiert ist. Die chemischen oder biologischen Deskriptoren können berechnet oder gemessen sein.

Molekülgerüst: die Kombination von Elementen (kovalente Bindungen, nichtkovalente Bindungen und nichtbindende Wechselwirkungen), durch die die dreidimensionale Form eines Moleküls definiert ist. Ein komplexes Molekülgerüst enthält eine große Anzahl und/oder Vielfalt solcher Elemente.

Target-orientierte Synthese

Retrosynthese: Eine Methode zur Umwandlung der Struktur einer Zielverbindung in einer Sequenz immer einfacher werdender Strukturen entlang eines Reaktionsweges zu einfachen oder kommerziellen Ausgangsverbindungen für die chemische Synthese der Zielverbindung.

Transform: die exakte Umkehrung einer Synthesereaktion.
Retron: die Schlüsseluntereinheit einer Zielverbindung, die die Anwendung eines Transforms ermöglicht.

Diversitäts-orientierte Synthese

Vorwärtssynthetische Analyse: ein Konzept, mit dem die Umwandlung eines Kollektivs einfacher und einander ähnlicher Ausgangsverbindungen in ein Kollektiv komplexerer und diverser Produkte geplant werden kann.

Prozess: die Umwandlung eines Kollektivs von Substraten in ein Kollektiv von Produkten.

Wir danken den Kollegen am Department of Chemistry and Chemical Biology der Harvard University und am ICCB, besonders M. D. Shair, E. J. Corey, D. Brittain und G. Lalic für hilfreiche Diskussionen. M.D.B. ist HHMI-Stipendiat. Wir danken E. Keller für den Entwurf des Vortitels und Dr. R. Reents für Hinweise zur deutschen Übersetzung von Fachbegriffen.

Eingegangen am 19. August 2003 [A626]

- [1] Der chemische Raum ist mehrdimensional, jede Dimension ist durch den Wert eines Deskriptors definiert. Die biologischen oder chemischen Deskriptoren werden entweder berechnet oder gemessen.
- [2] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964; S. L. Schreiber, *Chem. Eng. News* **2003**, 81(9), 51.
- [3] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1995**; E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 469; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 455 (Nobel Lecture); E. J. Corey, *Pure. Appl. Chem.* **1967**, 14, 19; E. J. Corey, W. T. Wipke, *Science* **1969**, 166, 178; E. J. Corey, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1971**, 25, 455.
- [4] M. R. Spaller, M. T. Burger, M. Fardis, P. A. Bartlett, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1, 47.
- [5] <http://chembank.med.harvard.edu/>.
- [6] Übersichtsartikel hierzu: „Cascade Reactions“: *Tetrahedron Symposium in Print*, No. 62 (Hrsg.: R. Grigg), Elsevier, New York, **1996**; F. E. Ziegler in *Comprehensive Organic Synthesis, Combining C-C π -Bonds*, Vol. 5 (Hrsg.: L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 7.3; T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**.
- [7] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149; C. C. Leznoff, J. Y. Wong, *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2892; F. Camps, J. Castells, M. J. Ferrando, J. Font, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 1713; F. Camps, J. Castells, J. Pi, *An. Quim.* **1974**, 70, 848; A. Patchornik, M. A. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7857; J. I. Crowley, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6363; V. Yedida, C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 1140; M. J. Farrell, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3877; J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron* **1981**, 37, 663.
- [8] B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10997; R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Hübner, D. A. Jewell, S. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, D. C. Spellmeyer, R. Tan, A. D. Frankel, D. V. Santi, F. E. Cohen, P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, 89, 9367; S. H. Dewitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. R. Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 6909; P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4527; P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5643; R. E. Dolle, K. H. Nelson, Jr., *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 235; R. E. Dolle, *J. Comb.*

- Chem.* **2000**, 2, 383; R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 477; R. E. Dolle, *J. Comb. Chem.* **2002**, 4, 369.
- [9] A. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibó, in *Highlights of Modern Biochemistry, Proceedings of the 14th International Congress of Biochemistry, Prague, Czechoslovakia* (VSP, Utrecht, Niederlande), **1988**, 13, 47; A. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibó, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, 37, 487; R. A. Houghten, C. Pinilla, S. E. Blondelle, J. R. Appel, C. T. Dooley, J. H. Cuervo, *Nature* **1991**, 354, 84; K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersh, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature* **1991**, 354, 82.
- [10] Es ist hilfreich, das Gerüst eines kleinen Moleküls als Kombination von Elementen (kovalenten Bindungen, nichtkovalenten Bindungen und nichtbindenden Wechselwirkungen) zu betrachten, die seine dreidimensionale Gesamtgestalt definieren. In diesem Sinne ist ein komplexes Molekülgerüst durch eine große Zahl und/oder Vielfalt von Elementen definiert, die es zu einem starren Gebilde werden lassen.
- [11] <http://iccb.med.harvard.edu/>.
- [12] Eine Übersicht über solche Umwandlungen: L. F. Tietze, U. A. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131.
- [13] I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, 18, 115.
- [14] K. Paulvannan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1851; D. Lee, J. K. Sello, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2000**, 2, 709.
- [15] W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6634; W. J. Zuercher, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4291; R. Stragies, S. Blechert, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8179; O. Arjona, A. G. Csáky, M. C. Murcia, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9739.
- [16] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 953; A. K. Chatterjee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1751.
- [17] D. S. Tan, M. A. Foley, M. D. Shair, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8565.
- [18] H. E. Pelish, N. J. Westwood, Y. Feng, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6740.
- [19] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3002; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2878.
- [20] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445; T. P. Dang, H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **1971**, 481; W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567.
- [21] K. B. Sharpless, *Chem. Scr.* **1985**, 25, 71; S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1; S. Masamune, *Heterocycles* **1984**, 21, 107; S. Y. Ko, A. W. M. Lee, S. Masamune, L. A. Reed III, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *Science* **1983**, 220, 949; B. A. Harrison, G. L. Verdine, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2157; T. M. Gierasch, Z. Shi, G. L. Verdine, *Org. Lett.* **2001**, 3, 621.
- [22] G. C. Micalizio, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 160; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 152.
- [23] O. I. Kolodiaznyi, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5953.
- [24] A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2549; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2398; G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1795; K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3185; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3059.
- [25] D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2563.
- [26] W. R. Roush, S. M. Peseckis, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6696.
- [27] J. W. Coe, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 915; F. K. Brown, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2297; J. D. White, B. G. Sheldon, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2273; D. F. Taber, C. Campbell, B. P. Gunn, C. I. Chiu, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5141; eine Übersicht über die diastereofaciale Selektivität bei Ringschlussreaktionen: T. Tokoroyama, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2397.
- [28] K. Kim, U. S. M. Maharoof, J. Raushel, G. A. Sulikowski, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2777.
- [29] R. A. Stavenger, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3417.
- [30] D. Lee, J. Sello, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10648.
- [31] G. C. Micalizio, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3406; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3272.
- [32] Triene mit ähnlicher Struktur: S. Woo, N. Squires, A. G. Fallis, *Org. Lett.* **1999**, 1, 573.
- [33] O. Kwon, S. B. Park, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13402.
- [34] M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, 302, 613.
- [35] C. B. Anfinsen, *Science* **1973**, 181, 223.
- [36] N. Clauson-Kaas, P. Dietrich, J. T. Nielson, *Acta Chem. Scand.* **1953**, 7, 845; N. Elming, *Adv. Org. Chem.* **1960**, 2, 67.
- [37] O. Achmatowicz, Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973; J. M. Harris, G. A. O'Doherty, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 183.
- [38] Y. Kobayashi, M. Nakano, G. B. Kumar, K. Kishihara, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7505.
- [39] J. K. Sello, P. R. Andreana, D. Lee, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4125.
- [40] Die Ziele von DOS können nur mithilfe von Rechenmethoden aus der Computer- und Informationswissenschaft umgesetzt werden, da die Komplexität eines mehrdimensionalen Raums aus biologischen und chemischen Deskriptoren nur so bewältigt werden kann.