

## Der optimale Molekülsatz für Screening-Anwendungen: eine Synthesestrategie\*\*

Thomas E. Nielsen und Stuart L. Schreiber\*

Aufbau/Kupplung/Paarung · Diversitätsorientierte Synthese · Kleinmoleküle · Molekulare Diversität · Syntheseplanung

Die Entwicklung von niedermolekularen Sonden und Wirkstoffen umfasst mindestens drei Phasen: 1) eine Auffindungsphase, die oft die Synthese und das Screening von Wirkstoffkandidaten erfordert, 2) eine Optimierungsphase, die die Synthese und Analyse von Strukturvarianten erfordert, und 3) eine Produktionsphase, die eine effiziente Synthese der optimierten molekularen Sonde oder des optimierten Wirkstoffs erfordert. Der Einsatz spezialisierter Projektgruppen hat oft zur Folge, dass die einzelnen Stufen ohne vorherige Koordination der Aktivitäten ausgeführt werden; so können z. B. vertraglich gebundene („outgesourcete“) Chemiker in der ersten Stufe und unternehmensinterne Medizinal- und Prozesschemiker in den zweiten bzw. dritten Stufen eingesetzt werden. Eine koordinierte Planung im Vorfeld der ersten Screens findet oft nicht statt, und jede der Projektgruppen kann auf einen Flaschenhals stoßen, den man bei vorheriger Planung im Prinzip hätte vermeiden können. Die Herausforderung besteht deshalb darin, eine neue Art von Chemie zu entwickeln, die eine für ein Screening geeignete Sammlung biologisch aktiver Moleküle hervorbringt, die in allen drei Phasen der Sonden- oder Wirkstoffentwicklung eine erhöhte Erfolgswahrscheinlichkeit haben. Bis dahin ist es ein weiter Weg, erste Fortschritte sind aber zu verzeichnen. In diesem Kurzaufsatz fassen wir eine neuartige Strategie zur diversitätsorientierten Synthese niedermolekularer Verbindungen zusammen, die das Potenzial hat, diese Herausforderungen zu meistern.

### 1. Einleitung

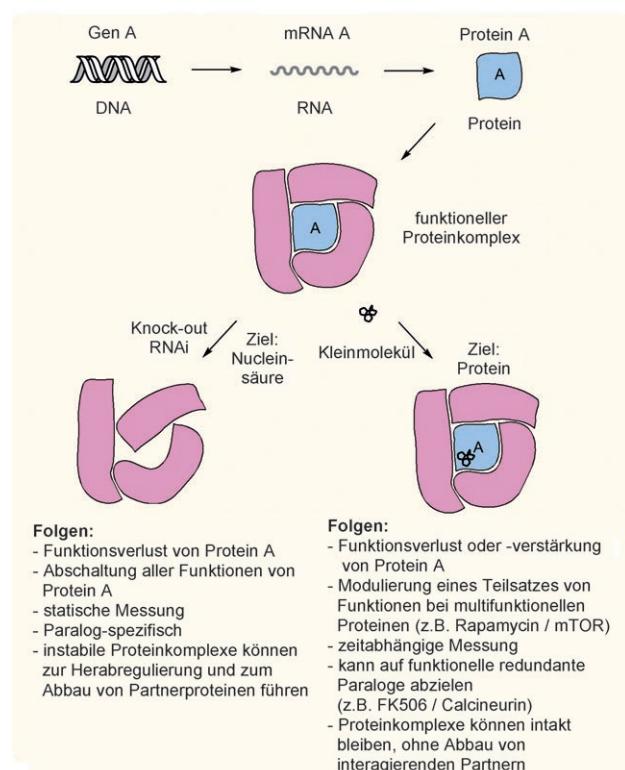
Niedermolekulare organische Verbindungen („Kleinmoleküle“) bilden den Großteil der heute vertriebenen Arzneistoffe. Daneben finden sie Anwendung als Sondenmoleküle für biologische Untersuchungen, z. B. von individuellen Funktionen multifunktioneller Proteine, von Zellkreisläufen und bei tierphysiologischen Studien, und in beiden Feldern werden sie in einem noch nie dagewesenen Ausmaß eingesetzt (siehe Abbildung 1). Folglich war ihr Einfluss auf die Life-Science-Forschung in den letzten Jahren dramatisch, zumal sie nicht nur neue Werkzeuge für die Forschung lebender Systeme bieten, sondern auch einen „glatteren“ Übergang von der Biologie zur Medizin ermöglichen.<sup>[1–6]</sup>

In jüngster Zeit führen kombinierte Ansätze zur Synthese und zum Screening von Kleinmolekülen sowie die Veröffentlichung dieser Daten in frei zugänglichen Foren (open data-sharing) zu einem immer besseren Verständnis darüber, welche Struktureigenschaften am ehesten geeignet sind, die Wirkungsweise und das Verhalten von Molekülen in biomo-

[\*] Prof. Dr. S. L. Schreiber  
Department of Chemistry and Chemical Biology  
Harvard University, Howard Hughes Medical Institute  
Chemical Biology Program, Broad Institute of Harvard and MIT  
7 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142 (USA)  
Fax: (+1) 617-324-9601  
E-Mail: stuart\_schreiber@harvard.edu  
Homepage: [http://www.broad.harvard.edu/chembio/lab\\_schreiber](http://www.broad.harvard.edu/chembio/lab_schreiber)

Dr. T. E. Nielsen  
Department of Chemistry and Chemical Biology  
Harvard University, Chemical Biology Program  
Broad Institute of Harvard and MIT (USA)

[\*\*] Unsere Forschungen werden durch das von der NIGMS finanzierte Center of Excellence in Chemical Methodology and Library Development (Broad Institute CMLD) unterstützt. T.E.N. dankt der Alfred-Benzon-Stiftung für ein Stipendium.



**Abbildung 1.** Unterschiede zwischen der nucleinsäurebasierten Modulierung von Proteinfunktionen und der Modulierung mithilfe von Kleinmolekülen. Die Gründe, weshalb die Verwendung von Kleinmolekülen eine zunehmende Verbreitung findet, werden deutlich.



Thomas E. Nielsen promovierte 2002 an der Technischen Universität von Dänemark (DTU) bei Professor David Tanner. Von 2003 bis 2005 war er Postdoktorand bei Professor Morten Meldal am Carlsberg-Laboratorium, bevor er sich 2006 der Arbeitsgruppe von Professor Stuart L. Schreiber im Rahmen des Chemical Biology Program am Broad Institute der Harvard University und des MIT anschloss. Er erhielt den Bert L. Schram Award der europäischen Peptidgesellschaft (2004), einen ESCS Young Investigator Award der europäischen Gesellschaft für kombinatorische Wissenschaften (2005) und ein Forschungsstipendium der Alfred-Benzon-Stiftung (2006).



Stuart L. Schreiber ist Morris Loeb-Professor am Department of Chemistry and Chemical Biology der Harvard University und Forscher am Howard Hughes Medical Institute am Broad Institute der Harvard University und des MIT, wo er außerdem der Abteilung für chemische Biologie und der angeschlossenen, vom NCI finanzierten Initiative for Chemical Genetics (ICG) sowie dem von der NIGMS finanzierten Center for Chemical Methodology and Library Development (CMLD) vorsteht. Seine Forschungen gelten der biologischen und medizinischen Wirkung von Kleinmolekülen.

dizinischen Tests zu beeinflussen.<sup>[\*][7-11]</sup> Ein Ziel dieser Forschungen ist es, die Identifizierung von Leitstrukturen möglichst effektiv zu gestalten, wobei die Experimente praktisch alle Schattierungen der Humanbiologie einschließlich der Krankheitsbiologie abdecken sollen.<sup>[\*\*]</sup>

Als besonders wertvoll haben sich Verbindungen erwiesen, die speziell vorbereitet wurden, um in Folgestudien optimiert oder, z.B. in einer Studie zur Zielstrukturidentifizierung, modifiziert zu werden. Eine Bedingung für den erfolgreichen Ausgang eines Projekts ist die einfache Herstellung von optimierten Verbindungen für präklinische oder klinische Untersuchungen, woraus sich eine dritte Anforderung ableitet, nämlich dass Synthesewege kurz und effizient sein sollten. Zusammengenommen stellen diese drei Punkte eine beträchtliche Herausforderung für die organische Synthese dar. Es stellt sich immer die Frage, welches die Strukturmerkmale von Kleinmolekülen sind, die am ehesten eine spezifische Modulation krankheitsrelevanter Funktionen bewirken. Wie leiten wir aus diesen Strukturmerkmalen Verbindungen ab, die am günstigsten für Optimierungen und Modifizierungen vorbereitet sind? Wie gestalten wir die Synthese von solchen Verbindungen, um später ein prozesstaugliches und skalierbares Verfahren für die endgültigen, optimierten Varianten zu gewährleisten? Können wir Strategien für die vollständige Synthese des optimalen Screening-Satzes von Kleinmolekülen auffinden?

Planung und Ausführung vollständiger Naturstoffsynthesen haben bisweilen den Nebeneffekt, Lücken in der Synthesemethodik aufzuzeigen, und in manchen Fällen bietet sich bei dieser Gelegenheit gleich eine Lösung an.<sup>[12-18]</sup> Diese „synergistische“ Beziehung zwischen Syntheseplanung und -methodik tritt insbesondere bei den neuartigen Herausforderungen in der organischen Synthese hervor, wie sie oben beschrieben wurden. Eine Syntheseplanung, die über das biochemische Repertoire von Zellen zur Synthese natürlich vorkommender Kleinmoleküle hinausgeht, erfordert komplett neue Strategien und Methoden.<sup>[19-22]</sup> Etliche Konzepte

[\*] Eine gründliche Diskussion der Wirkungsweise von Kleinmolekülen in krankheitsbezogenen Screens geht über den Rahmen dieses Kurzaufsatzes hinaus. Angemerkt sei aber, dass eine verbreitete Übereinstimmung darin besteht, dass es an Verbindlungsbibliotheken mangelt, weshalb es einen großen Bedarf an chemischen Strategien zur Erzeugung von Kleinmolekülen mit besseren Leistungsdaten gibt. Die unzureichende Wirkung der aktuell verwendeten Verbindungen spiegelt sich in Schlagwörtern wie „undruggable targets“ und „crowded intellectual property space“ wider. Die zurückgehenden Erfolge in der Wirkstoffsuche, die zumindest teilweise auf Unzulänglichkeiten der Synthesechemie zurückzuführen sind, haben zum weltweiten Nachlassen der Produktivitäten und der Erfolge in der pharmazeutischen Industrie beigetragen.

[\*\*] Sammlungen von Kleinmolekülen, die in jedem Bereich der Humanbiologie potenziell wirksam sind, spielen in der Wirkstoffsuche eine immer wichtigere Rolle. Fortschritte beim Kleinmolekül-Screening ermöglichen die Suche nach Verbindungen, die ein Umschalten von Zuständen (z.B. von einem Krankheits- in einen gesunden Zustand) bewirken, ohne dass man sich vorab auf eine bestimmte Zielstruktur oder einen bestimmten Stoffwechselpfad festlegen müsste. In Anbetracht der komplexen Vernetzungen des menschlichen Zellkreislaufs erwarten wir, dass es sehr viel mehr „therapeutische Ziele“ gibt, als bisher angenommen wurde.

für die Synthese von Kleinmolekülen, die zumindest einige der oben beschriebenen Merkmale haben, wurden in den letzten Jahren beschrieben,<sup>[23–34]</sup> darunter die „biologieorientierte Synthese“ (Waldmann),<sup>[35]</sup> „molekulares Editing“ (Danishefsky)<sup>[36]</sup> und „Bibliotheken aus Bibliotheken“ (Houghten).<sup>[23]</sup> Dieser Kurzaufsatz macht auf ein neues Konzept aufmerksam, das in einigen bemerkenswerten Beispielen diversitätsorientierter Synthesen seinen Niederschlag gefunden hat. Im Zentrum stehen kurze Synthesen von komplexen, stereochemisch und gerüstdiversifizierten Kleinmolekülen, die für eine weitere Optimierung vorbereitet sind.<sup>[\*][\*\*]</sup>

## 2. Planung diversitätsorientierter Synthesen auf der Grundlage der Aufbau/Kupplung/Paarung(B/C/P)-Strategie

Frühere Übersichten über Strategien zur Erzeugung von stereochemischer und gerüstbezogener Diversität haben Methoden wie reagensabhängige Differenzierungen und substratabhängige Faltungsprozesse in den Mittelpunkt gestellt. Bemerkenswert sind nun einige jüngere Arbeiten zur diversitätsorientierten Synthese, die einen systematischen und allgemeinen Prozess zur Erzeugung einer dichten Matrix von stereochemisch und gerüstdiversifizierten Produkten durch nur wenige Synthesestufen beschreiben. Diese Studien enthalten ein gemeinsames strategisches Merkmal, auf das wir in diesem Kurzaufsatz aufmerksam machen. Die Strategie ermöglicht den Zugang zu Produkten mit modularem Ursprung und chemisch orthogonalen Funktionalitäten – beides Eigenschaften, die für eine systematische Optimierung und Modifizierung von Molekülen von Vorteil sind. Wir bezeichnen diese aus drei Phasen bestehende Strategie als „Aufbau/Kupplung/Paarung“ (B/C/P; build/couple/pair):

- 1) Aufbau: Ausführung asymmetrischer Synthesen von chiralen Bausteinen mit orthogonalen Sätzen funktioneller Gruppen, die in anschließenden Kupplungs- und Paarungsschritten umgesetzt werden können; dieser Prozess bildet zusammen mit der Kupplungsphase die Grundlage der stereochemischen Diversität.
- 2) Kupplung: Ausführung intermolekularer Kupplungen zur Verknüpfung der Bausteine – im Idealfall ohne Auswirkungen auf die Stereochemie oder mit vollständiger Kontrolle der Stereochemie.

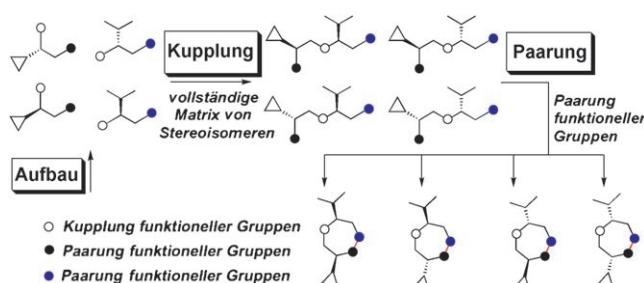
[\*] Das Optimieren der Wirkungsweise von Kleinmolekülen durch Modifizieren ihrer Struktur gelingt vor allem dann effizient, wenn die Synthesen kurz und modular sind und die Moleküle orthogonale chemische Funktionalitäten enthalten, die die Einführung verschiedenster Substituenten ermöglichen. Ein anderes Konzept, das in einigen der erfolgreichsten diversitätsorientierten Synthesen verfolgt wurde, ist das Diversifizieren von Kleinmolekülen durch Modifizieren der Stereochemie und Gerüststruktur anstatt der Substituenten.

[\*\*] Ziel dieses Kurzaufsatzen ist es, die Grundzüge der Syntheseplanung von B/C/P-Reaktionen und die experimentelle Realisierung solcher Strategien aufzuzeigen. Die Implementierung dieser Synthesen für Screening-Anwendungen, was für sich genommen ein schwieriges und wichtiges Thema ist, wird dagegen nicht behandelt.

- 3) Paarung: Ausführung intramolekularer Kupplungen, die paarweise Kombinationen von in der Aufbauphase eingeführten funktionellen Gruppen verknüpfen (von Porco und Mitarbeitern<sup>[37]</sup> als „Paarung funktioneller Gruppen“ bezeichnet); dieser Prozess bildet die Grundlage der Gerüstdiversität.

In der Aufbauphase werden die Bausteine synthetisiert. Chirale Bausteine können entweder durch enantio- und diastereoselektive Reaktionen oder ausgehend von Verbindungen aus dem „chiralen Pool“ erzeugt werden. Im Idealfall wird jedes mögliche Stereoisomer des chiralen Bausteins synthetisiert. Um die Gesamtzahl der Synthesestufen zu minimieren, sollten die funktionellen Gruppen, die für die anschließenden Kupplungen und Paarungen benötigt werden, schon während der Aufbauphase eingeführt werden; es gibt aber auch Beispiele dafür, dass funktionelle Gruppen erst nach dem Kupplungsschritt eingeführt wurden. In der einfachsten Form der B/C/P-Strategie befinden sich alle stereoigenen Elemente des Endprodukts in den chiralen Bausteinen und werden durch einen einfachen Mix-and-Match-Prozess erhalten.<sup>[38]</sup>

In der Kupplungsphase werden intermolekulare Kupplungen ausgeführt, die die Bausteine verknüpfen und Verbindungen mit einer hohen Dichte an funktionellen Gruppen liefern, die dann in spezifischen intramolekularen Reaktionen paarweise verknüpft werden. Um die vollständige Matrix der stereoisomeren Produkte zu erhalten, werden Kupplungsreaktionen verwendet, die entweder keine neuen stereoigenen Elemente erzeugen oder die jedes mögliche Stereoisomer liefern können. Vor allem letzteres ist eine beachtliche Herausforderung, wenn man die gegenwärtigen Grenzen verfügbarer Synthesemethoden bedenkt (z. B. fehlt es an allgemeinen Methoden, um Produkte von Diels-Alder-Reaktionen, die sich von *exo*-Übergangszuständen ableiten, selektiv zu erhalten). Die Bildung neuer Stereozentren im Verlauf der Kupplungs- und Paarungsschritte ergibt allgemein Produkte mit einem höheren Grad an Komplexität. Unvollständige Sammlungen von Stereoisomeren führen aber dazu, dass die Herleitung stereochemisch bedingter Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SARs) aus dem Primärscreening schwierig wird. Stereochemisch bedingte SARs können wichtige Informationen für Optimierungs- und Modifizierungsstudien liefern, die auf die Auffindung einer Leitstruktur folgen. Die volle Matrix stereoisomerer Produkte ist besonders schwierig zu erzielen, wenn in der Paarungsphase Reaktionen verwendet werden, die mit diastereofacialer Selektivität verlaufen. Mögliche Abhilfe bieten neuartige chirale Katalysatoren, die eine starke diastereochemische Kontrolle über die Reaktion ausüben und die sonst übliche Substratkontrolle außer Kraft setzen. Die stereochemische Kontrolle über den Gesamtprozess lässt sich derzeit am einfachsten dadurch erreichen, dass man Kupplungs- und Paarungsreaktionen anwendet, die keine Auswirkungen auf die Stereochemie haben. Die vollständige Kontrolle über die Stereochemie bleibt dann dem Aufbauschritt überlassen. In der Praxis ist es meist so, dass sich die Vorteile einer erhöhten strukturellen Komplexität einerseits und einer vollständigen stereochemischen Matrix andererseits die Waage halten (Abbildung 2).

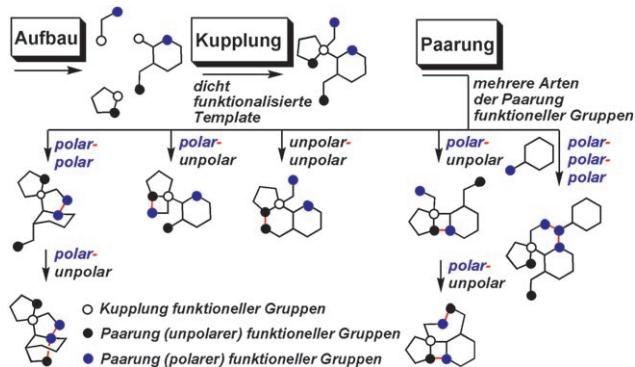


**Abbildung 2.** Erzeugung stereochemischer Diversität mit der Aufbau/Kupplung/Paarung-Strategie: Die vollständige Matrix stereoisomerer Produkte resultiert aus der Mischung aller stereoisomerer Bausteine. Die stereochemische Diversität kann erhöht werden, wenn in den Kupplungs- und Paarungsschritten neue Stereozentren entstehen. Im Idealfall besteht die Möglichkeit, jedes Stereoisomer selektiv zu erhalten.

In der Paarungsphase werden intramolekulare Kupplungen ausgeführt, die strategisch platzierte Molekülteile innerhalb der Bausteine verbinden und Verbindungen mit unterschiedlichen Molekülgerüsten ergeben.<sup>[3]</sup> Hierbei lässt sich die ganze Leistungsfähigkeit moderner Cyclisierungsreaktionen ausschöpfen (und insbesondere die Präferenz unterschiedlicher Übergangsmetalle für bestimmte funktionelle Gruppen), um eine dichte kombinatorische Matrix von Paarbildungen funktioneller Gruppen zu erzielen (siehe z. B. Kumagai et al. in Lit. [39]). Das Ergebnis dieses Prozesses sind gerüstdiversifizierte Produkte. Im Idealfall werden Paarungsreaktionen gewählt, die unabhängig von den stereogenen Elementen der Substrate verlaufen, sodass eine Kreuzmatrix von Stereoisomeren (aus der Aufbauphase) und Gerüstvarianten (aus der Paarungsphase) erhalten wird.

Eine der ersten Stufen bei der Planung von Syntheserouten im Rahmen des B/C/P-Konzepts umfasst die Identifizierung von Templaten, die Kombinationen funktioneller Gruppen enthalten, die für paarweise, intramolekulare Cyclisierungsreaktionen geeignet sind. Als nützliche Kupplungsreaktionen für die Synthese solcher Template bieten sich Mehrkomponentenreaktionen an, insbesondere solche, die unter stereochemischer Kontrolle des Katalysators oder eines Additivs stehen. Die funktionellen Gruppen, die für die nachfolgenden Paarungsreaktionen genutzt werden, sollten strategisch so platziert werden, dass möglichst viele Arten von Ringsschluss möglich sind. Die neuen funktionellen Gruppen, die aus den Paarungsreaktionen resultieren, können entweder für zusätzliche Paarungsreaktionen oder, in den späteren Optimierungsstudien, für Derivatisierungen genutzt werden. Für die selektive Kupplung der Paare funktioneller Gruppen („Choselektivität“) kann man auf mehrere Strategien zurückgreifen (Abbildung 3).

[\*] Wir benutzen den Begriff „Gerüst“ („skeleton“) für strukturversteifende Strukturelemente in Kleinmolekülen; hierbei kann es sich um Atomkonnektivitäten handeln, die entweder verknüpfte, anellierte, verbrückte und/oder spiroartige Ringe oder aber acyclische Konformationselemente hervorbringen, die eine wesentliche Strukturversteifung ergeben, indem sie nichtbindende Wechselwirkungen vermeiden.

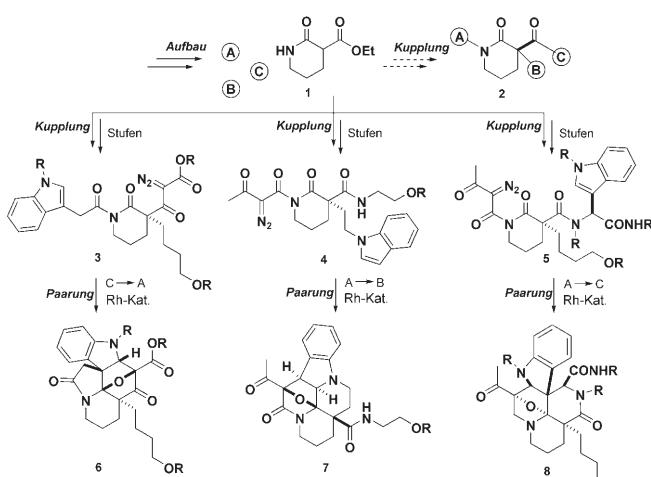


**Abbildung 3.** Erzeugung von Gerüstdiversität mit der Aufbau/Kupplung/Paarung-Strategie: In der Paarungsphase führt die choselektive und intramolekulare Verknüpfung von strategisch platzierten polaren (blau) und nichtpolaren funktionellen Gruppen (schwarz) zu diversifizierten Gerüsten.

Drei Kategorien von Kupplungen funktioneller Gruppen sind: 1) polar/polar (z. B. Kupplung eines Esters mit einem Amin zur Bildung eines Lactams); 2) unpolar/unpolar (z. B. Ringschlussmetathese zweier Alkene zur Bildung eines Cycloalkens); 3) polar/unpolar (z. B. Cycloacetalisierung eines Alkohols mit einem Alkin durch alkinophile Metallaktivierung). Paarungen funktioneller Gruppen können auch mit dem intermolekularen Einbau weiterer Molekülfragmente einhergehen, z. B. bei einer Pauson-Khand-Reaktion unter Alken-Alkin-Paarung mit CO-Einbau oder bei einer Acetalisierung zweier Hydroxygruppen mit Einbau eines externen Aldehyds.

### 3. Diversitätsorientierte Synthesen mittels B/C/P-Strategien

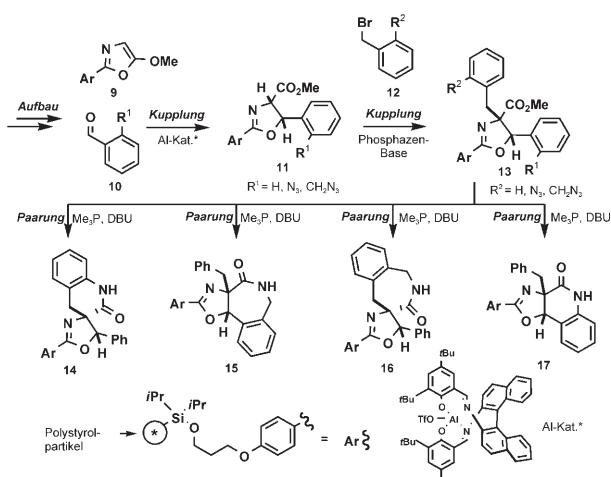
Eine B/C/P-Route, die die Anwendung einer von Padwa und Mitarbeitern entwickelten, rhodiumkatalysierten Cyclisierungs-/Cycloadditionskaskade umfasst,<sup>[40]</sup> wurde zur Herstellung mehrerer komplexer Gerüststrukturen eingesetzt, die mit natürlich vorkommenden Indolalkaloiden verwandt sind.<sup>[41]</sup> In der Kupplungsphase wurden unterschiedliche Kombinationen von  $\alpha$ -Diazoketocarbonylgruppen und Indol-Einheiten an definierten Positionen an einem Templat angebracht (Schema 1; **1**→**2**). In der anschließenden Paarungsphase gingen die intermedial entstandenen Carbonyl-ylide rhodiumkatalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen mit der elektronenreichen 2,3-Doppelbindung der benachbarten Indole ein. In der Theorie sollte dieser Ansatz sechs Arten der Cyclisierung einbeziehen, von denen drei beobachtet wurden (Schema 1); C→A, A→B und A→C). In der Paarungsphase wurde dann ein gemeinsames Reagens für die Verknüpfung der funktionellen Gruppen verwendet (ein Beispiel für einen substratabhängigen Faltungsprozess).<sup>[20]</sup> Die Gerüstdiversität resultiert aus den unterschiedlichen Positionen der Alken- und Diazogruppen. Die stereochemische Ausrichtung der reaktiven funktionellen Gruppen am Lactamkern in **3**, **4** und **5** bewirkt eine effektive faciale Selektivität. Dieses Beispiel illustriert, wie schwierig es ist, ste-



**Schema 1.** Die Platzierung von Paaren funktioneller Gruppen in der Kupplungsphase und die Ausführung Rh-katalysierter Cycloadditionen in der Paarungsphase ergibt diversifizierte Indolizidin-Gerüste. Die Schreibweise A→B steht für die Reaktion eines Carbonyl-ylids an der Position A mit einem Dipolarophil an der Position B.

reochemische Diversität in der Paarungsphase zu erzielen. Um die diastereofacialen Selektivitäten dieser Substrate zu überwinden, bedarf es sicher enormer Anstrengungen, einschließlich der Entwicklung einer neuen Generation chiraler Katalysatoren.

Shaw und Mitchell entwickelten eine konzeptuell verwandte B/C/P-Strategie, bei der Azid- und Methylestergruppen an einem kleinen heterocyclischen Templat angebracht wurden (Schema 2).<sup>[42]</sup> Die Studie ist insofern bemerkenswert, als bislang nur wenige metallkatalysierte asymmetrische Umwandlungen für Hochdurchsatz-Festphasensynthesen von biologisch aktiven Kleinmolekülen verwendet wurden. In der Kupplungsphase wurde eine optimierte Al-katalysierte

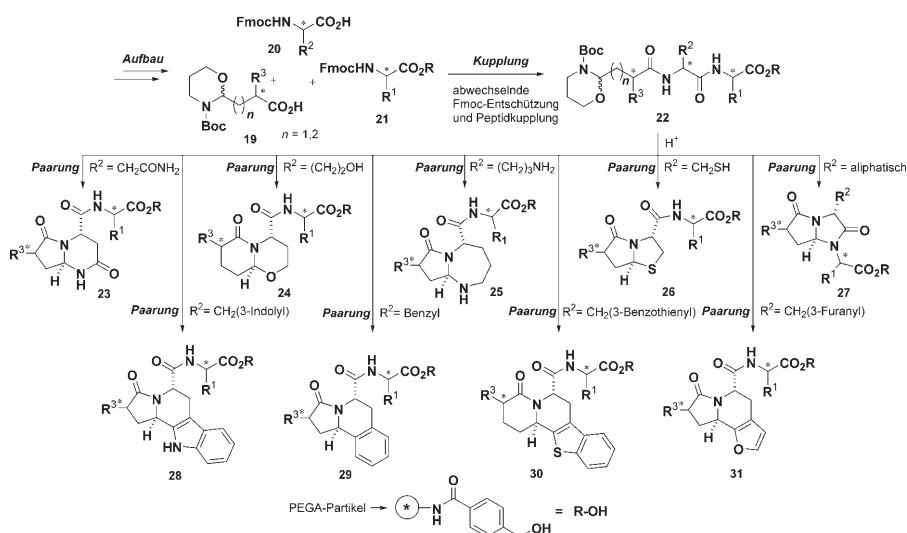


**Schema 2.** Katalytische enantioselektive Suga-Ibata-Festphasenreaktionen und diastereoselektive Enolatalkylierungen in der Kupplungsphase (Oxazol-Aldehyd- und Enolat-Benzylbromid-Kupplungen) mit anschließenden reduktiven Staudinger-Cyclisierungen in der Paarungsphase (Azid-Methylester-Paarung). DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; Tf = Trifluormethansulfonyl.

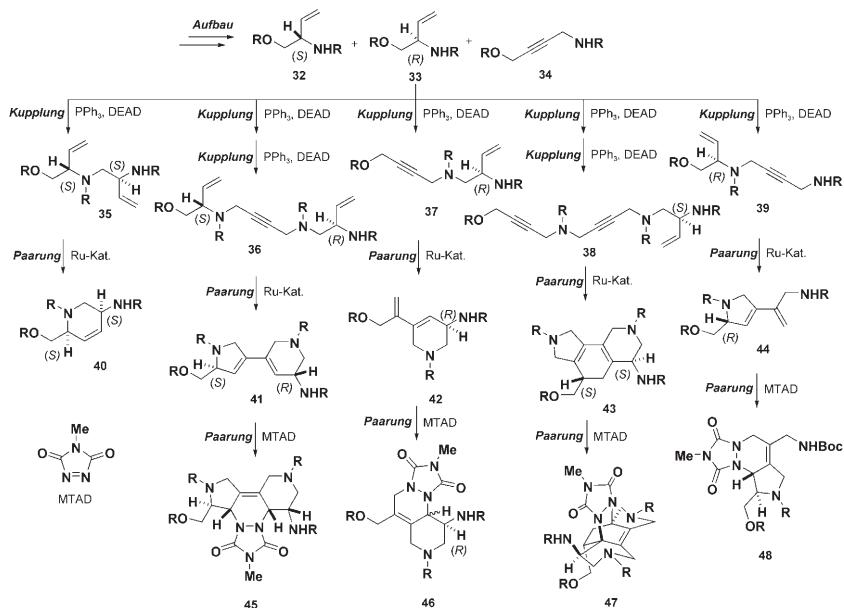
asymmetrische Suga-Ibata-Reaktion des Oxazols **9** mit *ortho*-substituierten aromatischen Aldehyden genutzt, an die sich eine diastereoselektive Enolatalkylierung mit Phosphazhen-Basen und *ortho*-substituierten Benzylbromiden anschloss. Die Umsetzung lieferte eine Sammlung von Oxazolinen **13**, die für nachfolgende Paarungsreaktionen geeignet waren. Ein Zusatz von Trimethylphosphan/DBU löste die Reaktion der Azid- mit den Methylestergruppen aus, und es wurde eine Sammlung von spiroartigen und anellierte tricyclischen Lactamen erhalten. Die gesamte Reaktionssequenz verläuft mit nahezu vollständigen Umsätzen und sehr guten Enantio- und Diastereoselektivitäten. Die stereochemische Diversität wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass es weder in der Suga-Ibata-Reaktion noch in der Enolatalkylierung möglich ist, die faciale Selektivität zu verändern. In späteren Bibliotheksynthesen wurde das Problem mangelnder Diversität teilweise dadurch gelöst, dass man beide Enantiomere des Katalysators einsetzte. Die Reaktivität der neu gebildeten Amid-NH-Gruppe des Lactams wurde genutzt, um eine Serie von Alkylierungen und Acylierungen auszuführen.

Geschützte natürliche und nichtnatürliche  $\alpha$ -Aminosäuren können leicht synthetisiert werden oder sind einfach aus kommerziellen Quellen erhältlich. Als Bausteine für B/C/P-Synthesen sind  $\alpha$ -Aminosäuren hervorragend geeignet, da sie, nicht zuletzt dank Jahrzehntelanger Erfahrungen in der Optimierung von Peptidsynthesemethoden, eine vollständige stereochemische Kontrolle in der Kupplungsphase ermöglichen. In einer Serie von Studien nutzten Meldal und Mitarbeiter Standardverfahren zur Peptidkupplung, um  $\alpha$ -Aminosäuren zu maskierten Peptidaldehyden der allgemeinen Struktur **22** zu verknüpfen (Schema 3). Durch Einwirkung von Säure wird der entsprechende Aldehyd freigesetzt, der sofort mit dem Amid-Rückgrat zu einem *N*-Acyliminium-Intermediat kondensiert. Mit unterschiedlichen nucleophilen Gruppen in der Seitenkette  $R^2$  einer strategisch platzierten Aminosäure wurden unterschiedliche Ringsysteme erhalten.<sup>[43-45]</sup> Das Wasserstoffatom am neu gebildeten stereogenen Zentrum steht immer in *cis*-Beziehung zu  $R^2$ , z. B. bei der intramolekularen Pictet-Spengler-Cyclisierung, die zu **28-31** führt. Die relative Konfiguration der  $R^1$ - und  $R^3$ -Substituenten bleibt von der Cyclisierung des *N*-Acyliminiums unbeküllt, sodass dieser Ansatz **8** der 16 möglichen Stereoisomere der Produkte **23-31** liefert. Dies bedeutet, dass auch hier die stereochemische Diversität eingeschränkt bleibt, da die *N*-Acyliminium-Intermediate eine substratkontrollierte faciale Stereoselektivität bewirken.

Eine kürzlich beschriebene B/C/P-Route basiert auf der iterativen Kupplung dreier einfacher Monomereinheiten, die jeweils in elektrophiler und nucleophiler Form erzeugt wurden.<sup>[38]</sup> In der Aufbauphase wurden die nichtracemischen Monomere **32** und **33** durch enzymatische Veresterung ausgehend von racemischem *N*-Boc-Vinylglycinol hergestellt (Schema 4). Hierbei wurden die Alkohole (einschließlich des achiralen Propargylalkohols **34** ( $R = H$ )) und die entsprechenden Benzoate erhalten, und die *N*-Boc-Gruppen wurden in die nucleophilen *N*-Brosyl- (im Fall der Dimere) oder *N*-Nosyl-Gruppen (im Fall der Trimere) umgewandelt (Brosyl = *p*-Brombenzolsulfonyl, Nosyl = *p*-Nitrobenzolsulfonyl). In der Kupplungsphase wurden die Bausteine (Monomere)



**Schema 3.** Festphasengestützte Peptid-Entschützungen und Bildung von Amidbindungen in der Kupplungsphase (Kupplung von Aminen mit aktivierten Carbonsäuren) mit anschließender Aldehyd-Amid-Kondensation und Addition eines Nucleophils an ein Iminium-Intermediat in der Paarungsphase (Paarung von *N*-Acyliminiumionen mit heteroaromatischen Ringen, aromatischen Ringen, Aminen, Carbamylen, Amiden, Alkoholen und Thiolen).



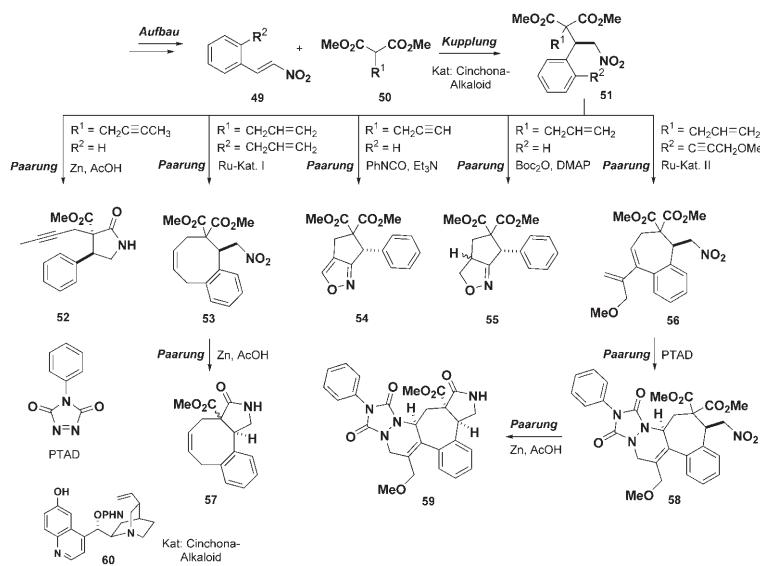
**Schema 4.** Fukuyama-Mitsunobu-Reaktionen in der Kupplungsphase (Kupplung eines Alkohols mit einer *N*-Brosyl- oder *N*-Nosyl-Gruppe) mit anschließender Ru-katalysierter Ringschlussmetathese in der Paarungsphase (Alken-Alken- oder Alken-Alkin-Paarung). Weitere Gerüstmodifizierungen wurden mithilfe von Diels-Alder-Cycloadditionen vorgenommen (Dien-Triazolindion-Paarung). DEAD = Diethylazodicarboxylat.

durch die Fukuyama-Mitsunobu-Reaktion zu linearen Dimeren und Trimeren kombiniert, die polare Benzoat-, *N*-Brosyl- und *N*-Nosyl- sowie unpolare Alken- und Alkin-Gruppen tragen. In der Paarungsphase wurden ausschließlich die unpolaren Gruppen durch Ru-katalysierte Metathesereaktionen verknüpft (Alken-Alken- und Alken-Alkin-Paarung). Zusätzlich zu ihrer Rolle in der Kupplungsphase wurden die polaren Gruppen genutzt, um spätere Optimie-

rungsstudien auszuführen, die sich an die Auffindung von Leitstrukturen anschlossen. Aus drei Paaren von Monomeren wurden alle neun möglichen Dimeren ( $3 \times 3$ ) und eine Teilmenge der 27 möglichen Trimeere ( $3 \times 3 \times 3$ ) synthetisiert und gleichen Arten von Paarungsreaktionen unterzogen. Von den zahlreichen neuen Gerüststrukturen, die auf diese Weise erhalten wurden, sind einige in Schema 4 dargestellt. Die fast vollständige Matrix der stereochemischen Isomere konnte deshalb aus der einfachen iterativen Kupplung der (*R*)- und (*S*)-konfigurierten Bausteine resultieren, weil sowohl in den Kupplungs- als auch in den Paarungsreaktionen keine neuen stereogenen Zentren eingeführt wurden (von der Bildung der *Z*-konfigurierten Cycloalkenringe abgesehen). Die stereogenen Zentren der Endprodukte **40–44** stammen fast allesamt aus den monomeren Bausteinen; die einzige Ausnahme ist das Produkt **43**, das aus einer substratkontrollierten 1,5-Hydridverschiebung mit anschließender  $6\pi$ -Elektrocyclisierung des ursprünglich gebildeten En-In-In-Metatheseprodukts herrührt.

Die aus En-In-Metathesen stammenden Diene **41–44** können in Optimierungs- oder Modifizierungsstudien eingesetzt oder aber weiteren Gerüstdiversifizierungen unterzogen werden. Allerdings unterliegen die Diels-Alder-Reaktionen, die in letzterem Fall angewendet wurden, einer strikten Substratkontrolle, sodass nur eine Teilmenge der möglichen stereoisomeren Produkte erhalten wurde. Dieser Nachteil macht abermals deutlich, dass ein Bedarf an allgemeinen Methoden zur Steuerung der absoluten faciellen Selektivitäten von Substraten in Cycloadditionsreaktionen besteht, und für gewöhnlich schließt dies beide Reaktionspartner ein.

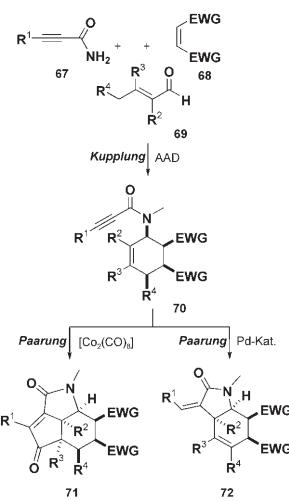
Die jüngste Studie von Porco und Mitarbeitern, die den Begriff der „Paarung funktioneller Gruppen“ aufbrachten, ist in Schema 5 zusammengefasst.<sup>[37]</sup> Bausteine wie die  $\beta$ -Nitrostyrole **49** und die  $\alpha$ -substituierten Malonate **50** wurden in der Aufbauphase auf einfache Weise synthetisiert. In der Kupplungsphase wurden die Bausteine durch eine asymmetrische Michael-Addition in Gegenwart des katalytischen Cinchona-



**Schema 5.** Enantioselektive Michael-Additionen in der Kupplungsphase (Malonat-Nitroalken-Kupplung) mit anschließenden Nitrogruppenreduktionen/Lactamisierungen (Nitro-Ester-Paarung), Diels-Alder-Cycloadditionen (Dien-Triazolindion-Paarung) und 1,3-dipolaren Cycloadditionen (Nitro-Alken- und Nitro-Alkin-Paarungen) in der Paarungsphase. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

Alkaloids **60** verknüpft. Die resultierende Kernstruktur wurde mit funktionellen Gruppen in definierter stereochemischer Ausrichtung versehen, die in diversifizierenden Paarungsreaktionen umgesetzt werden können. Die dicht funktionalisierten Template gehen auch konsekutive Paarungsreaktionen ein, wie in Schema 5 anhand der drei zum anellierten Pentacyclus **59** führenden Paarungsreaktionen dargestellt ist.

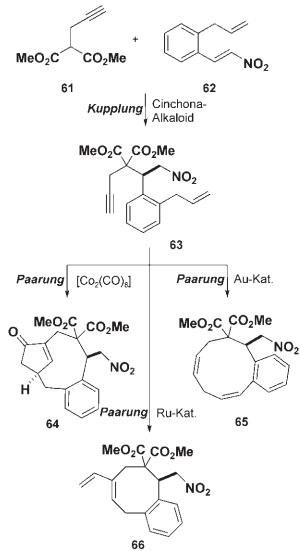
Diese Studie macht deutlich, dass bestimmte Kombinationen funktioneller Gruppen unterschiedliche Arten von Paarungsreaktionen eingehen können, wenn unterschiedliche Katalysatoren und Reagentien eingesetzt werden (ein Bei-



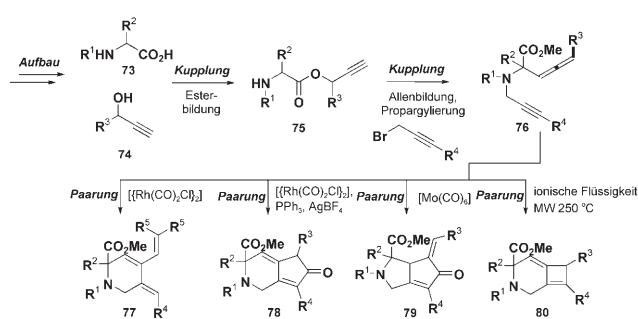
**Schema 7.** Verwendung von Aldehyd/Amid/Dienophil-Mehrkomponentenreaktionen in der Kupplungsphase und von metallvermittelten Cyclisierungen in der Paarungsphase. EWG = elektronenziehende Gruppe.

spiel für eine reagensabhängige Differenzierung;<sup>[20]</sup> Schema 6). In jüngster Zeit wurden mehrere Ansätze zur Synthese von Kleinmolekülen beschrieben, die sich diese Strategie zunutze gemacht haben, um einen effizienten Zugang zu vielfältigen Gerüststrukturen zu erzielen (Schema 7). Beller und Mitarbeiter verwendeten Aldehyd/Amid/Dienophil(AAD)-Mehrkomponentenreaktionen in der Kupplungsphase<sup>[46]</sup> sowie katalysator- (Pd) und reagenskontrollierte ( $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ ) Reaktionen eines Enin-Substrats **70** in der Paarungsphase.<sup>[47]</sup> Diese Strategie ermöglichte die effiziente Bildung der strukturell diversifizierten und komplexen Moleküle **71** und **72**, die sich für vielfältige Substitutionen anbieten. Eine Schwäche dieser B/C/P-Route ist aber, dass keine chiralen Bausteine eingesetzt wurden und dass in den Kupplungs- und Aufbauphasen nur ein Stereoisomer erhalten wird.

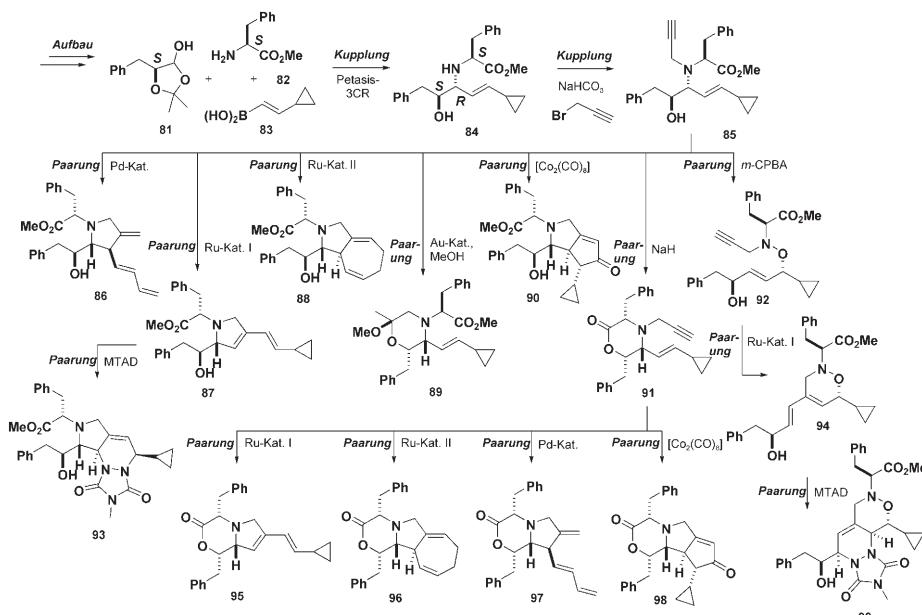
Brummond und Mitarbeiter haben eine B/C/P-Route untersucht, die die Fähigkeit bestimmter Metalle und Liganden nutzt, einen zentralen Strukturkern in Produkte mit unterschiedlichsten Gerüststrukturen umzuwandeln. Die divergierende Reaktionsroute verläuft über die Bildung von Alkinylallenen (Schema 8).<sup>[48,49]</sup> Das gemeinsame Templat **76** wurde in vier Arten von Gerüststrukturen umgewandelt: Die



**Schema 6.** Drei Gerüststrukturen, die durch metallvermittelte Paarung der funktionellen Gruppen eines Enin-Substrats gebildet werden.



**Schema 8.** Vier Molekülgerüste, die durch metallvermittelte Paarung der funktionellen Gruppen von Alkinylallenen gebildet wurden.



**Schema 9.** Petasis-Dreikomponentenreaktionen in der Kupplungsphase (Kupplung von  $\alpha$ -Hydroxyaldehyden mit Aminen und Vinylboronsäuren) mit anschließenden reagenskontrollierten Reaktionen in der Paarungsphase, die zu vielfältigen Gerüststrukturen führen (polar: Hydroxy-, Amino-, Estergruppen; unpol: Alken, Alkin, Cyclopropan). *m*-CPBA = *meta*-Chlorperbenzoësäure.

kreuzkonjugierten Triengerüste **77** wurden durch rhodiumkatalysierte allenische Alder-En-Reaktion gebildet, zwei Arten von allenischen Pauson-Khand-Reaktionen lieferten die 4-Alkylidencyclopentone **78** bzw. die  $\alpha$ -Alkylidencyclopentenone **79**, und eine thermische [2+2]-Cycloaddition wurde genutzt, um das Bicyclo[4.2.0]octadien **80** zu synthetisieren.

Die zusätzliche Anwendung von Mehrkomponentenkupplungen zur Synthese dicht funktionalisierter Kernstrukturen, die die Fähigkeit haben, mehrfache Paarungsreaktionen einzugehen und auf diese Weise vielfältige Kombinationen funktioneller Gruppen und konsekutive Paarungsreaktionen ermöglichen, ist in Schema 9 dargestellt. In der Kupplungsphase wurde eine Petasis-Dreikomponentenkupplung (Borsäure-Mannich-Reaktion) des (*R*)- oder (*S*)- $\alpha$ -Hydroxyaldehyds **81** (geschützt als Lactol) mit dem (*R*)- oder (*S*)-Phenylalaninmethylester **82** und der (*E*)-2-Cyclopropylvinylboronsäure **83** sowie eine Propargylierung des entstehenden Amins ausgeführt. Nachfolgende reagenskontrollierte Reaktionen zur Gerüstdiversifizierung lieferten eine Serie komplexer Strukturen. Pd- und Ru-Katalysatoren vermittelten selektive Paarungen der unpolaren Alken-, Alkin- und Cyclopropangruppen in **85** und ergaben die Cycloisomerisierungsprodukte **86–88**. Die selektive Paarung unpolarer mit polaren funktionellen Gruppen gelang durch *m*-CPBA-vermittelte Meisenheimer-Umlagerungen (Alken mit *N*-Oxid), goldkatalysierte Cycloketalisierungen (Alkin mit Hydroxy) und Pauson-Khand-Reaktionen (Alkin oder Alken mit CO), die zu den Produkten **89, 90** bzw. **92** führten. Für die selektive Paarung polarer funktioneller Gruppen wurde die NaH-vermittelte Lactonisierung genutzt, die das Morphinolingerüst **91** ergab, das durch übergangsmetallkatalysierte Paarungsreaktionen in die multicyclischen Verbindungen **95–98** mit charakteristischen Gerüststrukturen überführt wurde.

Die obige B/C/P-Route beginnt mit einer Aufbauphase, die vier Arten von Bausteinen liefert. Die (*R*)- und (*S*)-Stereoisomere der beiden chiralen Bausteine sind dabei leicht zugänglich. Die Kupplungsphase verwendet eine Reaktion, die ein neues stereogenes Kohlenstoffzentrum erzeugt. Die diastereofaciale Selektivität des Imin-Intermediats wird vom  $\alpha$ -Hydroxy-Substituenten festgelegt und führt unabhängig von der Konfiguration des  $\alpha$ -Amino-Substituenten des Aminoesters zum *anti*-Aminoalkohol.

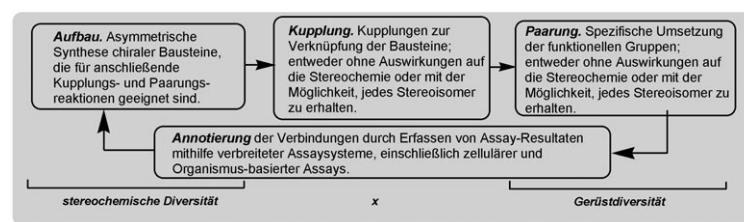
Auf diese Weise werden vier der acht möglichen Stereoisomere synthetisiert. Wie schon mehrfach beschrieben, ist auch hier keine vollständige Matrix von Stereoisomeren erhältlich, da die diastereofaciale Selektivität der

Imin-Addition (Petasis-Kupplung) nicht zu überwinden ist. Wie in den übrigen Fällen hängt der stereochemische Verlauf der Paarungsreaktion ausschließlich von den stereogenen Eigenschaften der Substrate ab. Dies führt im Ergebnis zu hoch stereoselektiven Reaktionen, wie sie für die gezielte Synthese einer Zielstruktur benötigt werden, die für eine diversitätsorientierte Synthese dagegen hinderlich sind. In letzterem Fall muss die Reaktion mit weiteren diversifizierenden Methoden gekoppelt werden, um alle möglichen Stereoisomere zu erhalten.

#### 4. Die Zukunft

Wir haben in diesem Kurzaufsatz die Hypothese aufgestellt, dass Kleinmoleküle, die mithilfe der B/C/P-Strategie erzeugt werden, größere Erfolgsaussichten bei der Auffindung, Optimierung und Herstellung von molekularen Sonden und medizinischen Wirkstoffen versprechen. Wie können wir wissen, dass diese Hypothese stimmt?

Zumindest für die Auffindungsphase lässt sich eine klare Antwort finden. Wissenschaftler, die an der Synthese von Kleinmolekülen und der Entwicklung von medizinalchemischen Tests für Screening-Projekte arbeiten, tun dies in einer offenen Forschungsumgebung, die einen gegenseitigen Datenaustausch befördert. Frei zugängliche Datenbanken, die den Zugang zu den Ergebnissen dieser Studien ermöglichen – insbesondere solche wie ChemBank, die neben den Rohdaten der Screens auch Analysewerkzeuge zur Verfügung stellen –, bieten die Möglichkeit, die Wirkungsweise von Verbindungen unterschiedlichen Ursprungs, einschließlich solchen aus B/C/P-Synthesen, zu vergleichen und zu bewerten (Abbildung 4).



**Abbildung 4.** Kleinmoleküle, die aus unterschiedlichen Quellen stammen, z. B. aus Synthesen mithilfe der in diesem Kurzaufsatz beschriebenen B/C/P-Strategie, werden hinsichtlich ihrer Wirkungsweise untersucht, wobei verbreitete Screening-Verfahren in großer Zahl angewendet werden. Die chemische Forschung könnte damit bald in eine neue Phase eintreten, in der Intuition und „Vorahnung“ bezüglich der Wirkungsweise von Kleinmolekülen durch quantitative Analysen ersetzt werden.

Tatsächlich gibt es bereits erste Studien, die dieses Konzept näher beleuchten.<sup>[8,50]</sup>

Uns sind derzeit keine Projekte bekannt, die sich der Frage widmen würden, welchen Einfluss die Herkunft von Verbindungen auf die Effektivität anschließender Optimierungs- und Synthesestudien hat. Wir erwarten, dass der Fortschritt auf diesem Gebiet von frei verfügbaren Analyse-Tools profitieren wird, die insbesondere die synthesechemische und die chemisch-biologische Forschung in die Lage versetzen können, mehr zu sein als die Summe ihrer Teile.

*Wir danken unseren Kollegen und Mitarbeitern des Chemical Biology Program, der Chemical Biology Platform und des CMLD am Broad Institute in Harvard und am MIT für viele interessante Diskussionen, insbesondere Damian W. Young, Lisa Marcaurelle, Annaliese K. Franz, Ryan E. Looper, Alexander M. Taylor, John Rearick, Xiang Wang, David A. Spiegel, Teruhisa Tokunaga, Takuya Uchida, Jared T. Shaw, Jeremy R. Duvall, B. Lawrence Gray und Mike A. Foley.*

Eingegangen am 10. Juli 2007  
Übersetzt von Dr. Frank Maaß, Weinheim

- [1] S. L. Schreiber, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1127–1152.
- [2] U. S. Eggert, T. J. Mitchison, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, 10, 232–237.
- [3] C. M. Dobson, *Nature* **2004**, 432, 824–828.
- [4] B. R. Stockwell, *Nature* **2004**, 432, 846–854.
- [5] D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 472–482.
- [6] S. Ding, P. G. Schultz, *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 383–395.
- [7] R. L. Strausberg, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, 300, 294–295.
- [8] Y.-k. Kim, M. A. Arai, T. Arai, J. O. Lamenzo, E. F. Dean, N. Patterson, P. A. Clemons, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14740–14745.
- [9] N. Tolliday, P. A. Clemons, P. Ferraiolo, A. N. Koehler, T. A. Lewis, X. Li, S. L. Schreiber, D. S. Gerhard, S. Eliasof, *Cancer Res.* **2006**, 66, 8935–8942.
- [10] ChemBank ist eine frei zugängliche, Web-basierte Informatikumgebung, die im Rahmen des Chemical Biology Program am Broad Institute eingerichtet wurde und größtenteils durch die Initiative for Chemical Genetics (ICG) des US-amerikanischen Krebsforschungsinstituts finanziert wird. Die Datenbank enthält allgemeine und aus Screenings gewonnene Daten von Kleinmolekülen und stellt außerdem Ressourcen für die Datenanalyse unter biologischen und medizinischen Aspekten zur Verfügung. Ziel ist es, Chemikern einen Leitfaden für die Synthese neuartiger Verbindungen oder Verbindungsbibliotheken an die Hand zu geben und Biologen bei der Suche nach Kleinmolekülen zu helfen, die in spezifische biologische Mechanismen eingreifen. Auf diese Weise sollte es gelingen, die Entwicklung neuer und wirksamer Medikamente zu unterstützen. Siehe: <http://chembank.broad.harvard.edu>.
- [11] PubChem ist eine im Rahmen der Molecular Libraries Roadmap Initiative der National Institutes of Health eingerichtete Datenbank, die Informationen über die biologische Aktivität von Kleinmolekülen bereitstellt. Siehe: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
- [12] E. J. Corey, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 469–479; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1991**, 30, 455–465.
- [13] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1995.
- [14] K. C. Nicolaou, E. J. Sorenson, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 1996.
- [15] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 46–126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44–122.
- [16] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [17] K. C. Nicolaou, S. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 11929–11936.
- [18] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1036–1069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1012–1044.
- [19] R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4293–4305.
- [20] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964–1969.
- [21] M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, 302, 613–618.
- [22] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 48–60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46–58.
- [23] A. Nefzi, J. M. Ostresh, J. Yu, R. A. Houghten, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3603–3609.
- [24] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3002–3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2878–2890.
- [25] F. J. Dekker, M. A. Koch, H. Waldmann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 232–239.
- [26] L. Arve, T. Voigt, H. Waldmann, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, 25, 449–456.
- [27] P. Arya, R. Joseph, Z. Gan, B. Rakic, *Chem. Biol.* **2005**, 12, 163–180.
- [28] A. Reayi, P. Arya, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 240–247.
- [29] D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3867–3870.
- [30] G. L. Thomas, E. E. Wyatt, D. R. Spring, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2006**, 9, 700–712.
- [31] D. S. Tan, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2004**, 7, 631–643.
- [32] S. Shang, D. S. Tan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 248–258.
- [33] D. S. Tan, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, 1, 74–84.
- [34] A. B. Beeler, S. E. Schaus, J. A. Porco, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 277–284.
- [35] A. Nören-Müller, I. Reis-Corrêa, H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiwe, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 10606–10611.
- [36] T.-C. Chou, H. Dong, A. Rivkin, F. Yoshimura, Ana E. Gabarda, Y. S. Cho, W. P. Tong, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4910–4915; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4762–4767.
- [37] E. Comer, E. Rohan, L. Deng, J. A. Porco, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2123–2126.
- [38] D. A. Spiegel, F. C. Schroeder, J. R. Duvall, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14766–14767.
- [39] N. Kumagai, G. Muncipinto, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3717–3720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3635–3638.
- [40] J. M. Mejía-Oneto, A. Padwa, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3241–3244.

- [41] H. Oguri, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 47–50.
- [42] J. M. Mitchell, J. T. Shaw, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1754–1758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1722–1726.
- [43] T. E. Nielsen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3765–3773.
- [44] T. E. Nielsen, M. Meldal, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 599–610.
- [45] T. E. Nielsen, S. L. Quement, M. Meldal, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3601–3604.
- [46] D. Strübing, H. Neumann, S. Klaus, S. Hübner, M. Beller, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11333–11344.
- [47] D. Strübing, H. Neumann, S. Hübner, S. Klaus, M. Beller, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11345–11354.
- [48] K. M. Brummond, B. Mitasev, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2245–2248.
- [49] K. M. Brummond, D. Chen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3473–3475.
- [50] A. K. Franz, P. D. Dreyfuss, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1020–1021.