

Gerüstdiversitätsbasierte Synthese und ihre Anwendung bei der Sonden- und Wirkstoffsuche

Miguel Garcia-Castro, Stefan Zimmermann, Muthukumar G. Sankar und Kamal Kumar*

Gerüstdiversität · Gerüstsynthesen · Naturstoffe · Verbindungskollektionen · Wirkstoffsuche

Die Gerüstdiversität ist ein entscheidendes Merkmal von Verbindungskollektionen, das einen großen Einfluss auf deren Erfolg beim biologischen Screening hat. Die Synthese hochkomplexer und verschiedenartiger Gerüste, die beispielsweise auf Naturstoffen aufbauen könnte, ist eine mühsame Aufgabe, die in einer Reihe von Aspekten der organischen Synthese und Strukturanalyse Fachkompetenz erfordert. Diese Herausforderung wurde mithilfe etlicher Synthesemodelle angegangen, die Naturstoffe als Quelle der Gerüstdiversität einsetzen, passend gestaltete gängige Intermediate in verschiedene Molekülgerüste umwandeln oder zu hochpräzisen Synthesewegen für etliche unterschiedliche und komplexe Gerüste führen. In diesem Kurzaufsatz stellen wir neue Ansätze zur Synthese verschiedenartiger und komplexer Gerüste sowie die Anwendung der resultierenden Verbindungskollektionen bei der Suche nach Wirkstoffen und Sonden vor.

1. Einleitung

Die Kunst der organischen Synthese bietet Chemikern phantastische Möglichkeiten zur Schaffung neuartiger Strukturen mit neuen Eigenschaften und dadurch erstaunlichen Einflüssen auf das menschliche Leben.^[1] Seit Wöhlers Harnstoffsynthese hat dieses Gebiet unglaubliche Entwicklungen bei der Konstruktion kleiner wie komplexer Moleküle natürlichen Ursprungs erlebt und die medizinische Forschung maßgeblich unterstützt.^[2] Seit dem Jahr 2000 steht die organische Synthese, abgesehen von ihrer traditionellen Bedeutung für die Wirkstoffsuche, vor neuen Herausforderungen, was die Bereitstellung niedermolekularer Sonden für ein besseres Verständnis biologischer Prozesse betrifft.^[3] Der Einsatz niedermolekularer Verbindungen beispielsweise in der chemischen Biologie, der Nanomedizin und der chemi-

schen Genetik hat zweifelsohne den Horizont der chemischen Synthese erweitert.^[4] Im Zentrum dieser Anwendungen steht die Suche nach biologisch aktiven niedermolekularen Substanzen, die oftmals durch das biologische Screening von Verbindungsbibliotheken entdeckt werden. Lektionen, die aus dem Mitte der 1990er Jahre durchgeführten enttäuschenden Hochdurchsatz-Screening (HTS) von kombinatorischen Bibliotheken, die weitgehend aus strukturell ähnlichen Molekülen bestanden, gelernt wurden, markierten den Beginn divergenter Vorgehensweisen in der chemischen Synthese,^[5] insbesondere der Strategie der Diversitäts-orientierten Synthese (DOS), deren Pioniere die Gruppe um Schreiber war.^[6] Die Idee war, den existierenden chemischen Raum durch neue synthetische Moleküle zu erweitern, um so neuartige und bessere Wirkstoff- und Sondenmoleküle zu identifizieren,^[7] oder wie es Burke und Schreiber formulierten:^[6a] „*In an ideal DOS pathway all of the products of one diversity-generating process are substrates for another, thus making it possible to use split-pool synthesis to access combinatorially matrices of building blocks, stereochemical isomers, and even molecular skeletons.*“ Die DOS nutzte somit die Methoden der kombinatorischen Chemie geschickter für einen raschen Zugang zu neuen, verschiedenartigen und komplexen Molekülen.^[8] Unterdessen entwickelte die Gruppe von Waldmann die biologisch ausgerichtete Synthese (BIOS), ein interessantes, aber wohl anspruchsvolleres Konzept, das sich einerseits die Identifikation von auf Naturstoffen (NPs) basierenden gemeinsamen Liganden für funktionell unterschiedliche Proteine mit ähn-

[*] Dr. M. Garcia-Castro, S. Zimmermann, Dr. M. G. Sankar, Dr. K. Kumar
Abteilung Chemische Biologie
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)
E-Mail: kamal.kumar@mpi-dortmund.mpg.de
Homepage: <http://www.mpi-dortmund.mpg.de/74401/Kumar>

lichen Ligandenbindungsstellen zum Ziel gesetzt hat^[9] und andererseits den Einsatz von Verbindungskollektionen, die auf biologisch prävalidierten Gerüsten basieren,^[10] in der chemischen Biologie und der medizinischen Chemie.^[11] Damit wurde die Qualität der Verbindungsbibliotheken wichtig,^[12] und der Schwerpunkt der Synthesechemiker verlagerte sich auf die Diversität und die Komplexität der Grundstrukturen und -gerüste innerhalb einer Verbindungskollektion.^[13]

Das Gerüst ist die molekulare Grundstruktur, die die grundlegende Form, Rigidität oder Flexibilität eines Moleküls festlegt^[14] und an ihrer Peripherie im dreidimensionalen Raum diverse Substituenten exponiert, die mit biologischen Targets interagieren können. Die Gerüstdiversität ist daher die wichtigste Eigenschaft einer Verbindungsbibliothek und bestimmt deren Erfolg beim unvoreingenommenen phänotypischen Screening oder bei der Suche nach Modulatoren ungenau definierter oder neuartiger biologischer Targets, bei denen rationales Design von Liganden mühselig ist.^[15] In solchen Szenarien hat eine Verbindungskollektion mit hoher Gerüstdiversität bessere Chancen, Treffer und Leitmoleküle zu erkennen.^[16]

Interessant und auch besorgniserregend ist, dass die organische Synthese bisher nur einen geringen Teil des plausiblen chemischen Strukturraums ausgeschöpft hat.^[17] Der begrenzte Strukturraum, den die Pharmaindustrie in HTS-Kampagnen eingehend untersucht hat, trägt zusätzlich zur Willkür bei der Wirkstoffsuche bei.^[18] Das Fehlen effektiver Synthesen für etliche auf Naturstoffen basierende Gerüste, die eine potenzielle Quelle für Leitstrukturen in der Suche nach chemischen Sonden und Wirkstoffen sein könnten, bleibt ein Hauptgrund für die Tatsache, dass kommerzielle

Bibliotheken mit begrenzter Strukturdiversität und -komplexität bei Screenings noch immer bevorzugt werden.^[15c,19] Die Herstellung von Verbindungskollektionen mit hochkomplexen und entsprechend substituierten Molekülgerüsten erfordert eine Vorgehensweise, die die Logik und die Methodik der Naturstofftotalsynthesen oder der divergenten Totalsynthesen und die Effizienz kombinatorischer Methoden vereint. Zugleich könnten Reaktionen, die aus leicht zugänglichen Substraten einfach Komplexität erzeugen, praktische Ansätze für den Aufbau von Verbindungskollektionen aus strukturell vielfältigen niedermolekularen Verbindungen zur Verfügung stellen.

Gerüstdiversität ist ein wichtiges Ziel in der Pharmaforschung sowie für von akademischen Forschungsgruppen entwickelte Synthesemethoden, wie der DOS- oder der Leitstruktur-orientierten Synthese.^[20] Bei hochkomplexen Zielgerüsten sind die Maßgaben dieser Ansätze im Rahmen des Synthesedesigns allerdings oft nicht einfach zu verwirklichen. Beispielsweise mag die auf einem komplexen Naturstoffgerüst basierende De-novo-Synthese einer Verbindungskollektion in den für die DOS erforderlichen wenigen Schritten (5–6) grundsätzlich nicht durchführbar sein. Molekulare Komplexität kann die Optimierung selbst einfacher Umsetzungen extrem schwierig machen. Demzufolge sind Parallelsynthesen oder Split-Pool-Methoden mit strukturell verschiedenen und unterschiedlich substituierten Gerüsten nicht immer praktikabel. In diesem Kurzaufsatz konzentrieren wir uns auf neue Entwicklungen beim Aufbau von Verbindungskollektionen, die auf komplexen Molekülgerüsten basieren, insbesondere auf Naturstoffstrukturen. Außerdem stellen wir kurz die neuesten Trends beim Design von divergenten und fokus-



Miguel García-Castro wurde 1981 in Málaga geboren und schloss sein Chemiestudium an der Universität Málaga 2004 mit Auszeichnung ab. 2010 promovierte er bei Prof. F. Sarabia über das Design und die Synthese neuartiger chiraler Schwefelylide und deren Anwendungen in der asymmetrischen Naturstoffsynthese. Seit 2011 ist er Postdoktorand bei K. Kumar am Max-Planck-Institut (MPI) für molekulare Physiologie in Dortmund. Seine Forschungsinteressen gelten der Totalsynthese, neuen asymmetrischen Synthesen, Kaskadenreaktionen und der medizinischen Chemie.



Stefan Zimmermann wurde 1989 geboren, studierte chemische Biologie an der Technischen Universität Dortmund und fertigte seine Masterarbeit bei K. Kumar an. Seit April 2015 promoviert er im Arbeitskreis von Prof. H. Waldmann am MPI Dortmund. Seine Forschungen konzentrieren sich auf die Anwendung und Entwicklung von Cycloadditions- und Anellierungsreaktionen in der Synthese pharmazeutisch relevanter Leitstrukturen.



Muthukumar G. Sankar wurde 1980 in Tirunelveli (Indien) geboren. Nach dem Master an der dortigen Universität promovierte er 2010 am Indian Institute of Technology Madras in Chennai (Indien) bei Prof. S. Baskaran. Seit 2011 ist er Postdoktorand bei K. Kumar am MPI Dortmund und arbeitet im Bereich der Naturstoff-basierten Synthese von Verbindungskollektionen.



Kamal Kumar wurde in Amritsar (Indien) geboren. Er studierte Pharmazie an der Guru Nanak Dev University und promovierte dort bei Prof. M. P. S. Ishar. 2004 wechselte er an das MPI Dortmund, an dem er seit 2006 eine Arbeitsgruppe in der Abteilung Chemische Biologie leitet. Seine Forschungsinteressen umfassen die Entwicklung präziser Methoden für die Synthese von Naturstoff-basierten Bibliotheken, Kaskadenreaktionen, katalytische und asymmetrische Cycloadditionen/Anellierungen und die Untersuchung biologischer Funktionen mit niedermolekularen Verbindungen.

sierten Synthesen, die zu strukturell vielfältigen und komplexen Gerüsten führen, ebenso vor wie einige Anwendungen der resultierenden Verbindungskollektionen in der medizinischen Chemie und der chemischen Biologie. Für manche der präsentierten Beispiele ist eine Überlappung mit anderen Ansätzen zur divergenten Synthese unvermeidlich; wir lassen jedoch Beispiele für bereits ausführlich zusammengefasste Themen, wie die DOS, unberücksichtigt. An anderen Ansätzen zur divergenten Synthese und deren Anwendungen interessierte Leser werden auf die zitierten Arbeiten verwiesen.^[8,20,21]

1.1. Gerüste und Gerüstdiversität

Eine Definition des Begriffs „Gerüst“ ist sehr subjektiv und kann sowohl vom Chemiker als auch vom diskutierten Zusammenhang abhängen. Für einen Synthesechemiker kann ein Gerüst ein Ringsystem sein oder eine Zielstruktur, für die eine Synthesestrategie gesucht wird, während ein medizinischer Chemiker ein Gerüst als Leitstruktur definieren würde, die eine gegebene pharmakologische Aktivität garantiert, das Gerüst also ein Pharmakophor ist. Murcko et al. definierten ein Gerüst als eine von Molekülen abgeleitete Einheit ohne die Seitenkettenatome, während die Atome des Ringsystems oder die die Ringsysteme verknüpfenden Atome und die direkt an diese Atome gebundenen sp^2 -hybridisierten Atome erhalten sind.^[22] Jedes Molekül kann in weitere Ringe als Unterstrukturen der Stufen $n+1$ zerlegt werden, die beginnend mit der Stufe 0 (ein einziger verbleibender Ring) bis zur Stufe n (das gesamte Molekül) fortlaufend nummeriert werden. Die Stufe $n-1$ wird als „Murcko-Einheit“ oder „Murcko-Gerüst“ bezeichnet (Abbildung 1). Ein Gerüststrukturbau ist eine hierarchische Anordnung von Ringsystemen oder Gerüsten. Beispielsweise wird im Gerüststrukturbau

des Lysergsäureamids **I** durch Entfernen der Amid- und Methylsubstituenten das Molekül auf das Murcko-Gerüst **II** zurückgeführt.^[22] Eine weitere Zerlegung des komplexen Murcko-Gerüsts **II** durch Spaltung der Bindungen zwischen den Ringeinheiten führt zu weiterer Gerüstvereinfachung (Abbildung 1 a).^[23] Eine andere Terminologie wird im Konzept des cyclischen Gerüsts (CSK) verwendet.^[24] Hier werden nicht nur alle Substituenten entfernt, sondern zusätzlich alle Nicht-Wasserstoffatome in sp^3 -Kohlenstoffatome umgewandelt (**VI**; Abbildung 1 a). Damit repräsentiert jedes CSK mehrere äquivalente Gerüste, die sich nur in ihren Heteroatom-Gerüstbausteinen unterscheiden (z.B. Benzol und Pyridin). In einer weiteren, unter medizinischen Chemikern beliebten Definition handelt es sich beim Gerüst um das größte zentrale cyclische System, während kleinere cyclische Substituenten („decorations“) nicht zu ihm gehören.^[25]

Waldmann et al. entwickelten einen Ansatz zur strukturellen Klassifizierung von Naturstoffen (SCONP), der auf der hierarchischen Einteilung von Gerüsten basiert, die lediglich aus Ringsystemen und deren aliphatischen Linkern bestehen.^[10b] Der Gerüststrukturbau ermöglicht die Anordnung von Gerüsten zu einem baumartigen Muster, indem die Gerüste durch das Entfernen eines Rings nach dem anderen bis zum Elterngerüst als einfachste Einheit vereinfacht werden. Chromone sind beispielsweise die Elterngerüste von Flavonen und Isoflavonen (Abbildung 1 b). Es wurden Prioritätsregeln definiert, um zu gewährleisten, dass weniger charakteristische, periphere Ringe zuerst entfernt werden, um wohldefinierte Einheiten zu erhalten, und so die Klassifizierung für Chemiker beim Entwurf von Syntheseplänen chemisch intuitiv wird (Abbildung 1 c).

Eine allgemein akzeptierte für Verbindungsbibliotheken sinnvolle Definition eines Molekülgerüsts ist die der kleinsten Grundstruktur, die eine Verbindungskollektion repräsentiert und die räumliche Anordnung der Substituenten bestimmt.

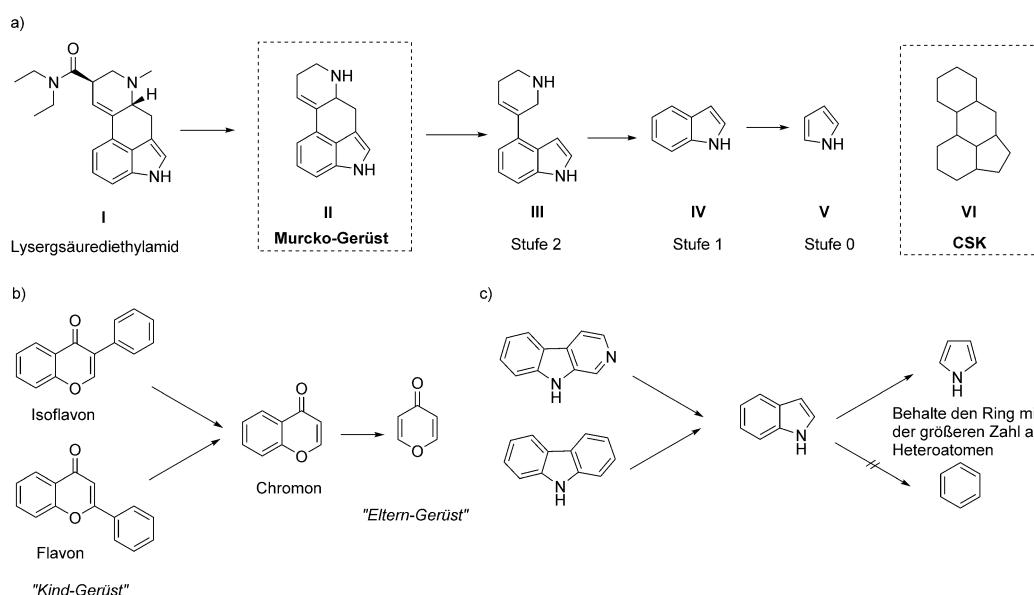


Abbildung 1. a) Der Gerüststrukturbau von Lysergsäurediethylamid mit unterschiedlichen Stufen und einem cyclischen Grundgerüst (im rechten Kasten). b) Erzeugung vereinfachter Naturstoffgerüste und c) eine der dreizehn Regeln zur Steuerung der Eltern-Kind-Zuordnung im neu entwickelten Algorithmus zur Aufstellung des Gerüststrukturbau.

Unterschiedliche Gerüste können dieselbe Funktionalität unterschiedlich ausrichten und eröffnen somit den Zugang zu Wechselwirkungen mit unterschiedlichen Zielproteinen.^[25] Tatsächlich bietet ein Gerüst mehr als die räumliche Ausrichtung der angebundenen funktionellen Gruppen. Sogar einfache carbocyclische Gerüste ohne jegliche Wasserstoffbrückenakzeptoren oder -donoren können mit anderen Molekülen wie Proteinen über Van-der-Waals-Kräfte, hydrophobe Effekte oder nichtklassische Wasserstoffbrücken wechselwirken^[26,27] und spielen somit eine bedeutende Rolle bei der Modulation der biologischen Aktivität. Eine Verbindungskollektion mit hoher Gerüstdiversität bietet mannigfaltige Möglichkeiten für Wechselwirkungen zwischen niedermolekularen Verbindungen und Makromolekülen.

Die Analyse der Gerüstdiversität von Substanzdatenbanken findet zahlreiche Anwendungen in der medizinischen Chemie, bei der Wirkstoffsuche, einschließlich dem Bibliotheksdesign, der Beschaffung von Verbindungen, dem virtuellen Screening und der Auswertung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen. Eine solche Analyse von Verbindungskollektionen ist allerdings keine triviale Aufgabe und hängt von der konkreten Vorgehensweise zur Bildung der Gerüste sowie von der Größe der Datenbank ab. Es stehen mehrere Rechenmethoden zur systematischen und konsistenten Herleitung eines Molekülgerüsts sowie zur Untersuchung der Gerüstdiversität zur Verfügung. Eine detaillierte Diskussion dieser Methoden geht allerdings über das Thema dieses Kurzaufsatzes hinaus, und die Leser werden für weitere Informationen auf die zitierten Veröffentlichungen verwiesen.^[19,28] In wenigen Worten: Die Gesamtzahl an Gerüsten wird zusammen mit der Zahl der Gerüste angegeben, die durch nur eine Verbindung dieser Bibliothek repräsentiert werden (Singletons). Eine Häufigkeitsanalyse der Gerüste, d.h. die Ermittlung der Zahl an Gerüsten (Zahl der Gerüste im gesamten Datensatz) wie auch an Singletons relativ zur Größe des Datensatzes, ermöglicht eine Bewertung der Gerüstdiversität. Die Verteilung und die Diversität von Gerüsten in Verbindungskollektionen können auch mithilfe von Maßgrößen untersucht werden wie der Shannon-Entropie (SE) oder den kumulativen Scaffold-Recovery-Kurven (CSRs).^[29,30] Während die SE eine Aussage über die Gerüstverteilung innerhalb einer Bibliothek macht, wird bei der CSR der relative Anteil an Verbindungen gegen den relativen Anteil an Gerüsten aufgetragen, und der Gradient liefert den Grad der Gerüstdiversität für eine gegebene Verbindungskollektion. Der Parameter F_{50} spezifiziert den Gerüstanteil, der 50% der Moleküle einer gegebenen Bibliothek repräsentiert; je niedriger der Wert, umso höher die Diversität.

Molekulares Fingerprinting und verwandte Methoden, die Moleküle und deren Eigenschaften in eine Bit-Sequenz umwandeln, die einfach mit denen anderer Moleküle verglichen werden kann, sind gängige und beliebte Verfahren in der Wirkstoffsuche und dem virtuellen Screening zur strukturellen Einordnung einer gegebenen Verbindung.^[31-33] Die Fingerprints, die erweiterte Konnektivitäten berücksichtigen (ECFPs), können zur Untersuchung von Gerüststrukturen genutzt werden. Mit ECFP_6 werden beispielsweise alle Strukturmerkmale im Fingerprint berücksichtigt, die maximal sechs Bindungen von jedem Gerüstatom entfernt sind, und als

Substrukturen interpretiert.^[34,35] Dementsprechend deckt der Fingerprint die vollständige molekulare Umgebung ab. Der Tanimoto-Koeffizient dient als Maß für die Ähnlichkeit von Fingerprints und reicht von null für keine Ähnlichkeit bis eins für identische Strukturen.^[36]

Ein neuartiger zweidimensionaler Gerüst-Fingerprint (SFP) wurde von Rabal et al.^[37] für die Suche nach Ringfragmenten vorgestellt (Abbildung 2). Diese Methode codiert

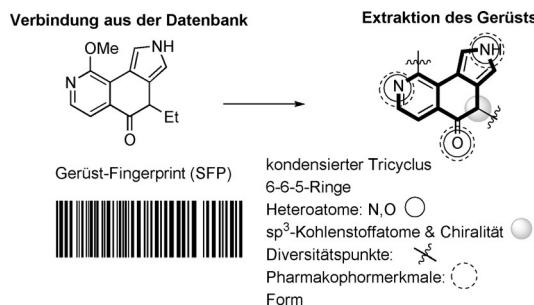


Abbildung 2. Erzeugung eines Gerüst-Fingerprints aus einer Struktur und Angabe der Parameter, die von den entsprechenden Strukturmerkmalen beeinflusst werden.

nicht nur die gewöhnlichen zwei- und dreidimensionalen Deskriptoren, wie die Form, die Topologie, Heteroatome, Brücken, spirocyclische Zentren, Diversitätspunkte, sp^3 -Kohlenstoffatome und die Chiralität, sondern auch Pharmakophoreigenschaften, wie die Zahl an Wasserstoffbrücken-donoren und -akzeptoren und ihre relative Ausrichtung (Vektoren), da sie eine entscheidende Rolle bei der Wirkstoffsuche spielen. Der SFP kann 1) helfen, einfach visuell oder mittels quantitativer Ähnlichkeitssuche alternative Chemotypen, einschließlich Bioisosteren, zu einem Referenz-Ringsystem zu finden und 2) in auf Chemotypen basierender Diversitätsselektion eingesetzt werden.

2. Wege zur Gerüstdiversität

Die Molekülarchitekturen von Naturstoffen bieten faszinierende und anspruchsvolle Syntheseziele, die zahlreiche Organiker dazu inspirieren, mühsame und zeitraubende Totalsynthesen auszuarbeiten. Oft liefern diese Bemühungen keine ausreichende Menge an den NPs sowie deren Derivaten für Screenings. Viele der verfügbaren chemischen Bibliotheken wurden bei der Suche nach molekularen Sonden und Wirkstoffen in HTS-Kampagnen verwendet.^[38] Da der erwartete Erfolg dieses Ansatzes ausblieb, konzentriert man sich inzwischen wieder auf die strukturelle Komplexität und Diversität der Verbindungsbibliotheken, wobei hauptsächlich zwei Zielvorgaben für die Synthese anvisiert wurden. Im ersten Fall wird strukturelle Diversität innerhalb einer gegebenen Klasse oder Art eines Gerüsts angestrebt. Beispielsweise diversifizieren Synthesemethoden, die einen verfügbaren NP in verschiedene Gerüste umwandeln, nicht nur dessen molekulare Komplexität, sondern ermöglichen auch einen Zugang zu neuartigen Strukturen mit Strukturmerkmalen des Ausgangsnaturstoffs eingebettet in ein neues Molekül. Im

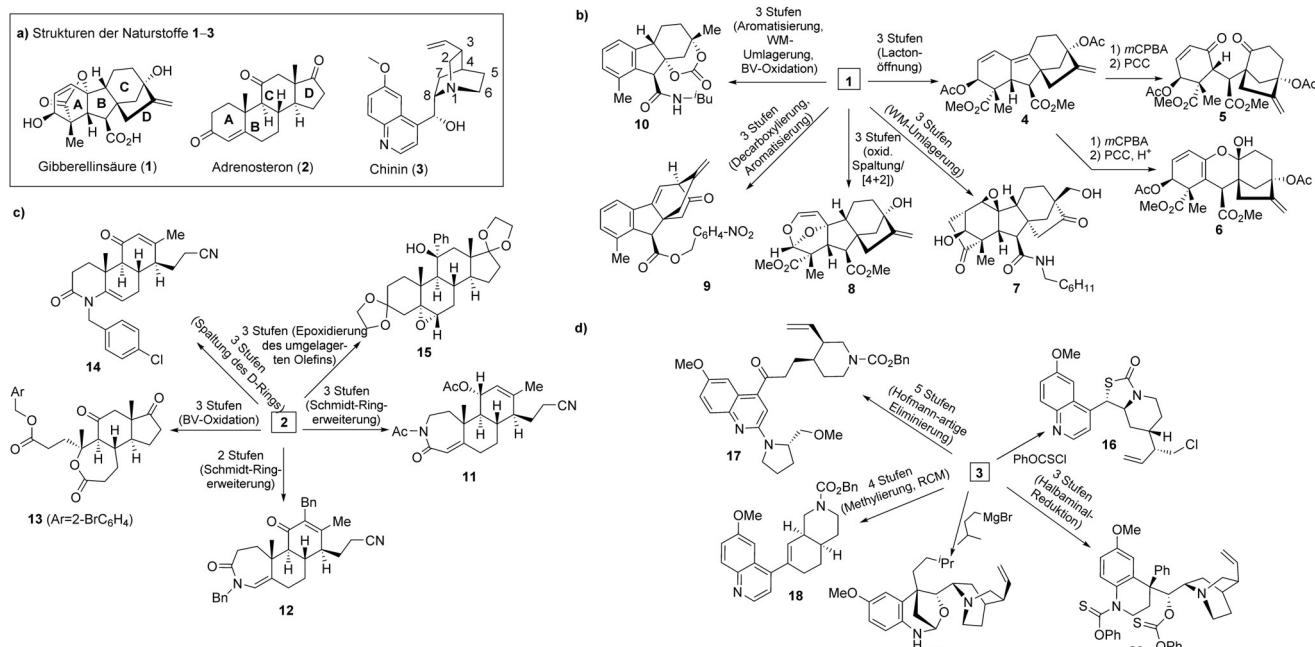
zweiten Fall ist das Ziel, eine eher unvoreingenommene Gerüstdiversität aufzubauen, allerdings auf eine sehr ökonomische und effiziente Weise. Ein Beispiel sind Synthesedesigns, die auf Kaskaden- oder Dominoreaktionen beruhen und diverse Gerüste mit variierender molekularer Komplexität zugänglich machen. Häufig ermöglicht hier ein gezielt entworfenes gemeinsames Vorläufermolekül oder Intermediat unterschiedliche inter- und intramolekulare Reaktionen, die zu hochkomplexen und verschiedenartigen Strukturen führen. Auf diese Art wird Gerüstdiversität rasch und effizient aufgebaut.

2.1. Schaffung von Gerüstdiversität ausgehend von Naturstoffgerüsten

Die meisten von Mikroorganismen oder Pflanzen produzierten NPs wurden eigentlich nicht zur Bindung an menschliche Proteine hergestellt; da die Strukturdomänen menschlicher Wirkstoffziele und der Targets dieser NPs jedoch hoch konserviert oder ähnlich sind, haben diese sekundären Metabolite dennoch einen privilegierten Status. Bei vielen der derzeit vermarkteteten Wirkstoffe, insbesondere auf den Gebieten der Onkologie und der Infektionskrankheiten, handelt es sich entweder um NPs oder um von NPs abstammende Moleküle.^[39] Die Strukturunterschiede zwischen Molekülen der kombinatorischen Chemie, Wirkstoffen und NPs deuten eindeutig darauf hin, dass NPs einen anderen und breiteren chemischen Raum erfassen.^[40] NPs weisen dreidimensionale komplexe Gerüste mit zahlreichen sp^3 -Zentren und anspruchsvoller Stereochemie sowie biologische Aktivitäten mit erstrebenswerten pharmakologischen Eigenschaften

ten auf. Diese Merkmale von NPs schürten großes Interesse am Aufbau von Bibliotheken, deren Moleküle die Strureigenschaften von NPs auf verschiedene Weisen erhalten und bei der Suche nach Sonden und Wirkstoffen genutzt werden können.^[5b, 41, 42] Um langwierige De-novo-Synthesen von komplexen auf NPs basierenden Molekülen zu vermeiden, können einfach zugängliche NPs selbst als Quelle für die Synthese neuartiger Molekülgerüste genutzt werden. Die folgenden Beispiele repräsentieren einige der genialen Syntheseleistungen bei der Umwandlung von NPs, die in den letzten Jahren beschrieben wurden und nicht nur den Anspruch an die Qualität der Moleküle in Verbindungsbibliotheken angehoben haben, sondern auch neue Impulse für das Konzept gegeben haben, Diversität ausgehend von auf NPs basierenden und von diesen abgeleiteten Gerüsten zu erzeugen.

Hergenrother et al. berichteten über einen neuartigen Syntheseansatz, in dem die ringförmige Grundstruktur einfach verfügbarer und strukturell komplexer NPs über Änderungen der Ringstruktur in durchschnittlich drei chemischen Stufen selektiv zu ausgesprochen verschiedenartigen und unterschiedlichen Grundgerüsten umgestaltet wurde (Schema 1).^[43] Die so erhaltenen Gerüste waren von Natur aus strukturell und stereochemisch komplex. Die Vorgehensweise nutzte Wissen darüber, wie die Natur diverse NPs aus gemeinsamen Intermediaten aufbaut,^[44] und wurde von zuvor um diese NPs herum entwickelten Prozessen beeinflusst. In der ersten divergenten Synthese zum Aufbau von Verbindungen mit hoher Gerüstdiversität mithilfe von NPs wurden Gibberellinsäure, Adrenosteron und Chinin durch eine Kombination aus Ringspaltungen, Ringerweiterungen, Fusionsen und Umlagerungen von Ringsystemen in eine Reihe



Schema 1. Hergenrothers Strategie über das Verändern von Ringstrukturen, um zu von Naturstoffen abgeleiteten verschiedenartigen Gerüsten zu gelangen (in den Klammern: Schlüsselreaktionen). a) Verwendete NPs, b)–d) Synthese unterschiedlicher Molekülgerüste ausgehend von Gibberellinsäure (b), Adrenosteron (c) bzw. Chinin (d). Bn = Benzyl, mCPBA = meta-Chlorperbenzoësäure, PCC = Pyridiniumchlorochromat.

neuartiger und verschiedenartiger Gerüste umgewandelt (Schema 1).

Gibberellinsäure (**1**) ist ein Pflanzenhormon mit einer tetracyclischen Diterpen-Grundstruktur und einer anellierten Lacton-, zwei Allylalkohol-, einer exocyclischen Olefin- und einer Carbonsäure-Einheit. Diese funktionellen Gruppen können die selektive und unabhängige Funktionalisierung jedes Rings der Grundstruktur über eine Vielzahl an Reaktionen vereinfachen, die das Ringsystem verändern und den Aufbau neuartiger Gerüste ermöglichen. Eine Öffnung des Lactonrings von Gibberellinsäure (**1**) und eine Derivatisierung der Carbonsäure- und der Hydroxyfunktionen ergaben das tetracyclische Trien **4** (Schema 1b). Aus der tetrasubstituierten Oleinfunktion in **4** waren dann unter neutralen bzw. sauren oxidativen Bedingungen zwei unterschiedliche Gerüste, **5** und **6**, zugänglich. Eine Umlagerung des anellierten Lactonrings in **1** unter basischen Bedingungen, gefolgt von einer Amidierung und Epoxidierung, produzierte über eine Wagner-Meerwein(WM)-Umlagerung die Verbindung **7**. In einer weiteren dreistufigen Gerüstumwandlung, die eine intramolekulare [4 + 2]-Cycloaddition als Schlüsselschritt einschließt, wurde das komplexe Acetal **8** gebildet. Über zwei andere dreistufige Reaktionssequenzen, die die Decarboxylierung und Aromatisierung von **1** oder eine WM-Umlagerung von **1** gefolgt von einer Baeyer-Villiger(BV)-Oxidation als Schlüsselschritte umfassen, wurden auf effiziente Weise die Gerüste **9** bzw. **10** aufgebaut.

Adrenosteron (**2**), ein in den Nebennierenrinden von Säugetieren produziertes Steroidhormon, enthält fünf benachbarte Stereozentren. Vier der carbocyclischen Ringe von **2** weisen eine Enon- oder Ketonfunktion auf. Diese Schlüsselselemente können als Ansatzpunkte zur Umwandlung von **2** in wenigen Syntheseschritten in eine Reihe unterschiedlicher Strukturen dienen. Mithilfe von Ringerweiterungsreaktionen – einer Schmidt-Reaktion und einer BV-Oxidation – sowie selektiven Ringöffnungsreaktionen konnten fünf unterschiedliche und komplexe Gerüste (**11–15**) mit funktionellen Gruppen für weitere Modifikationen hergestellt werden (Schema 1c).

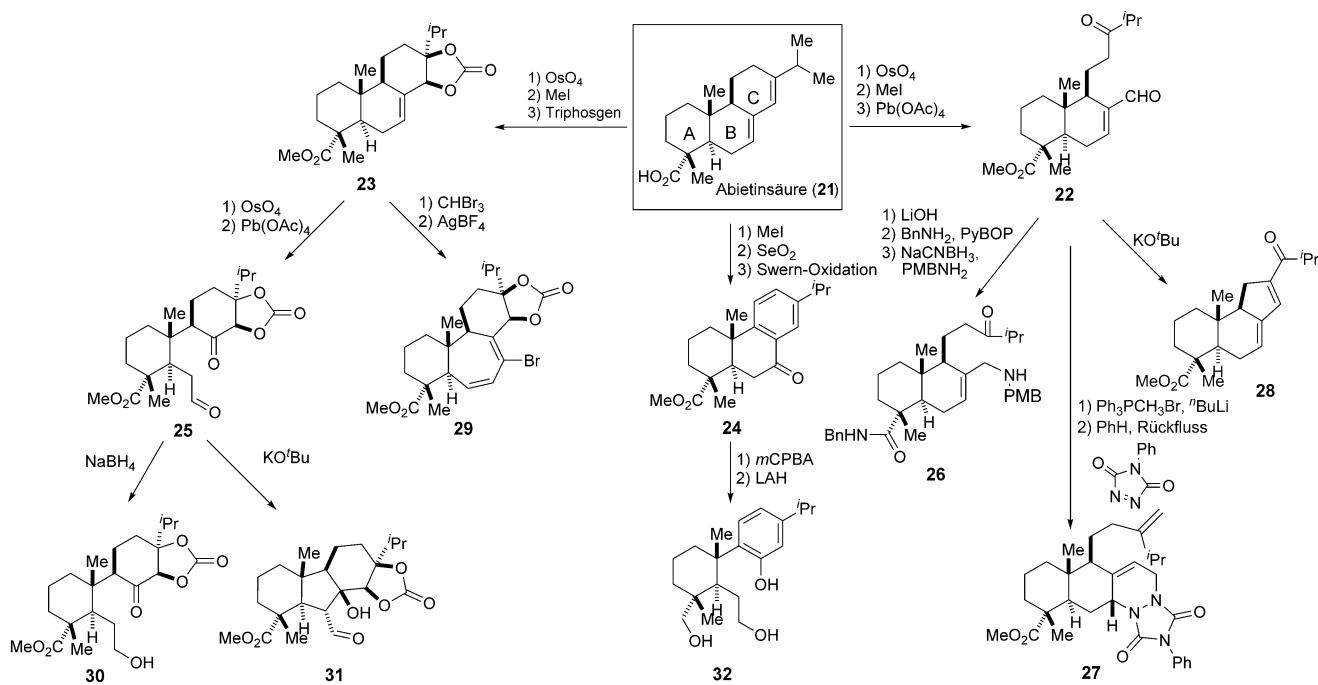
Das Alkaloid Chinin (**3**) mit zwei getrennten Ringsystemen und einer tertiären Amin-, einer sekundären Alkohol-, einer Olefin- und einer Chinolineinheit als Schlüsselementen ist ein idealer Kandidat zur Erzeugung diverser Molekülerüste durch Die Verzerrung von Ringstrukturen. Die selektive Spaltung des Chinuclidinrings an der N1-C2-Bindung mit Chlorthioameisensäure-*O*-phenylester löste eine diastereoselektive In-situ-Umlagerung der freien Alkoholfunktion aus, die zum Thiocarbamat **16** führte. Eine säurekatalysierte Hofmann-artige Eliminierung von **3** unter Spaltung der N1-C8-Bindung lieferte mit (*S*)-2-(Methoxymethyl)-pyrrolidin als externem Nucleophil in wenigen Schritten das Gerüst **17**. Alternativ führte die Ringschlussmetathese (RCM) eines gemeinsamen Intermediats zum Gerüst **18** mit einem [4.4.0]-Bicyclus (Schema 1d). In einer interessanten Cyclisierungsvariante folgte der nucleophilen Addition von Isoamylmagnesiumbromid an den Pyridinring in **3** die gleichzeitige Bildung eines cyclischen Halbaminals, wodurch **19** in diastereomerer Form entstand. Die Reduktion eines ähnlichen Halbaminals, das durch Zugabe von Phenyl-

magnesiumchlorid zu **3** und anschließende Bisacylierung entstanden war, lieferte als Hauptprodukt das Gerüst **20** (Schema 1d).

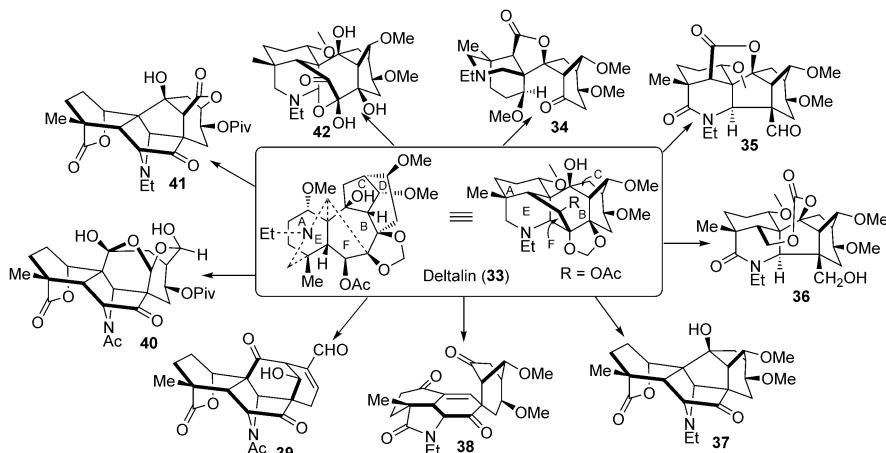
12 der 49 so erhaltenen Gerüste wurden durch Kupplungsreaktionen mit verschiedenen Bausteinen weiter funktionalisiert und ergaben so 119 zusätzliche Bibliothekselemente, was den Nutzen dieser Gerüste beim Aufbau fokussierter Verbindungskollektionen demonstriert. Der Vergleich dieser Kollektion aus von Naturstoffen abgeleiteten Verbindungen mit der kommerziellen ChemBridge-Bibliothek ergab, dass erstere stereochemisch anspruchsvoller war (durchschnittlich 5.2 statt 0.2 Stereozentren), einen größeren Anteil gesättigter Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen aufwies (durchschnittlicher C_{sp^3} -Gehalt: 0.59 statt 0.23) und zehn Mal weniger hydrophob war (durchschnittlicher $c_{lg} P$ 2.9 statt 4.0, wobei P der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient ist). Die molekularen Fingerprints der Gerüste zeichneten sich durch sehr geringe paarweise Ähnlichkeiten aus (Tanimoto-Koeffizienten), was auf eine hohe Strukturdiversität in der Verbindungskollektion hindeutet.

Hergenrother et al. wendeten eine ähnliche Methode, die von Komplexität zu Diversität führt (Complexity-to-Diversity-Methode), auf einen weiteren NP, Abietinsäure, an (Schema 2).^[45] Es wurden Reaktionssequenzen für eine rasche Modulation der Grundstruktur von Abietinsäure (**21**) entworfen. Dazu wurden unter oxidativen Reaktionsbedingungen einfache Ringexpansionen und -kontraktionen eingesetzt, die die neuen Gerüste **22–26** lieferten. Weitere ein- oder zweistufige Umwandlungen dieser Gerüste ergaben die NP-ähnlichen Moleküle **27–32** mit neuartigen Gerüsten, die für die Synthese von Verbindungskollektionen eingesetzt werden können. Insgesamt wurden 84 komplexe Verbindungen mit Ringsystemen niedrigerer oder höherer Ordnung bezogen auf das Gerüst des Ausgangs-NP hergestellt, die einen großen chemischen Raum um die gegebene NP-Struktur abdecken.

Bei dem C19-Diterpen Deltalin (**33**; Schema 3) handelt es sich um einen Antagonisten eines nikotinischen Acetylcholinrezeptors mit erstaunlich komplexer Molekülstruktur. Deltalin basiert auf einem hexacyclischen, käfigartigen, hochsubstituierten Gerüst und ist eine gewaltige Herausforderung für eine Synthese mit der Complexity-to-Diversity-Methode. Wang et al. passten die Ringveränderungsmethode erfolgreich für die Umwandlung von Deltalin in 32 hochkomplexe, mannigfaltige und einzigartige Strukturen in jeweils weniger als zehn Syntheseschritten im Milligramm- bis Multigrammstab an.^[46] Einige dieser aus Deltalin aufgebauten 32 Gerüste (**34–42**) sind in Schema 3 abgebildet. Welche Reaktionsart zur Gerüstumwandlung verwendet werden kann, hängt von den funktionellen Gruppen des NP ab. Im Fall von Deltalin, einem NP mit hohem Sauerstoffanteil und mehr als einer Hydroxygruppe, ergaben eine Pinakol-Umlagerung, eine Lactonisierung, eine Grob-Fragmentierung, eine Oxidation der Alkohol- zur Ketonfunktion und eine BV-Oxidation die neuartigen Ringsysteme. Besonders bemerkenswert ist, dass einfache Methoden und Reagenzien effiziente und einfache chemische Veränderungen bei eher komplexen Verbindungen ermöglichen können.



Schema 2. Durch das Verändern der Abietinsäure-Ringstrukturen zu diversen Molekülgerüsten. PMB = *para*-Methoxybenzyl, PyBOP = (Benzotriazol-1-yl)oxytritylpyridinophosphoniumhexafluorophosphat.



Schema 3. Durch das Verändern der Deltalin-Ringstrukturen zu diversen Molekülgerüsten. Piv = Pivaloyl.

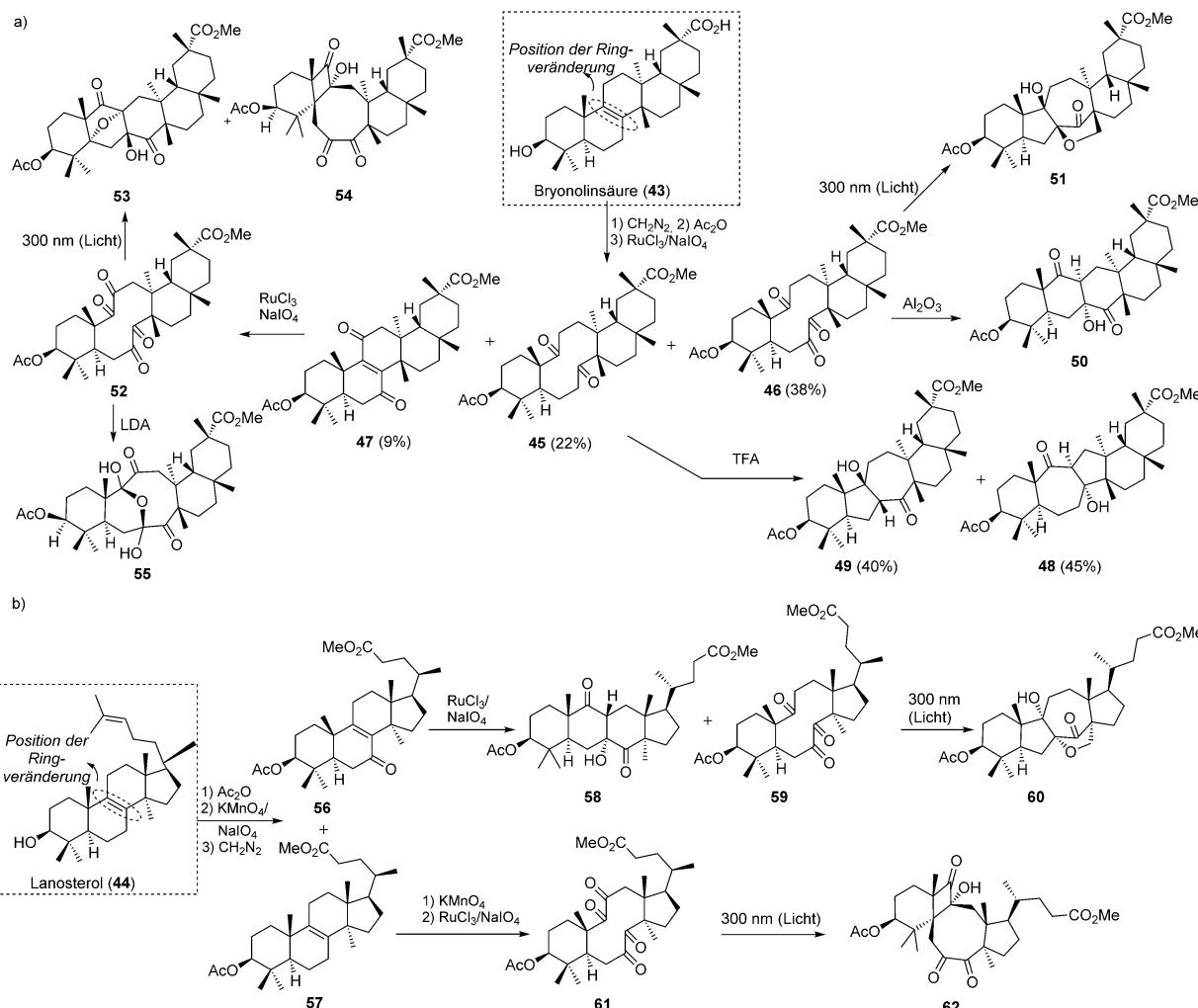
Bryonolinsäure (43), ein aus der gewöhnlichen Zucchini in Multigrammmengen (1.34% Ausbeute bezogen auf die Masse) isoliertes pentacyclisches Triterpenoid, und Lanosterol (44), ein Intermediat der biologischen Umwandlung von Squalen in Cholesterin, haben eine einzigartige Doppelbindung zwischen den Ringen B und C des Steroidgerüsts (Schema 4). Tochtrup et al. erforschten systematisch die oxidative Spaltung von geschützter Bryonolinsäure (43) und von Lanosterol (44), indem sie die Alkenfunktion für eine Umlagerung des carbocyclischen Gerüsts dieser häufigen NPs zum Aufbau von Verbindungen mit hoher Gerüstdiversität nutzten.^[47] Es wurden zwei chemische Ansätze auf die Di- und Triketonsubstrate 45–47 angewendet, die aus acylierter

Bryonolinsäure oder deren Derivaten durch oxidative Spaltung der Doppelbindung zwischen den Ringen B und C des Steroidgerüsts mithilfe von Rutheniumchlorid erhalten wurden (Schema 4a). Zum einen wurde die photochemische Reaktivität der Diketone 46 und 52 in einer Norrish-Yang-Reaktion genutzt, um die neuartigen Gerüste 51, 53 und 54 herzustellen. Zum anderen wurden sie durch transanulare Aldolreaktionen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in Moleküle mit von NPs abgeleiteten Gerüsten überführt (48–50, 55; Schema 4a).

Die Doppelbindung in den geschützten Lanosterolderivaten 56 und 57 wurde oxidativ unter Bildung der

entsprechenden Carbonylverbindungen 59 bzw. 61 gespalten, die in ähnlichen photochemischen Reaktionen die einzigartigen komplexen Gerüste 60 bzw. 62 lieferten (Schema 4b). Die Ausbeute einiger dieser photochemischen Reaktionen ist zwar relativ niedrig, die Photochemie wird dennoch derzeit wegen ihres enormen Potenzials bei der Synthese einzigartiger Molekülstrukturen, die nicht auf konventionellen Wegen aufgebaut werden können, intensiv erforscht.

Das Zurückgreifen auf einen NP als Substrat für den Aufbau von Molekülgerüsten ist in jedem Fall günstiger als die De-novo-Synthese komplexer Moleküle. Auf diese Art wird der Syntheseweg selbstverständlich kürzer, und daher können auch mäßige Ausbeuten einiger schwieriger Umset-



Schema 4. Ringdiversifizierung bei Polyketonen, die a) von Bryonolinsäure (43) und b) von Lanosterol (44) abstammen. LDA = Lithiumdiisopropylamid, TFA = Trifluoressigsäure.

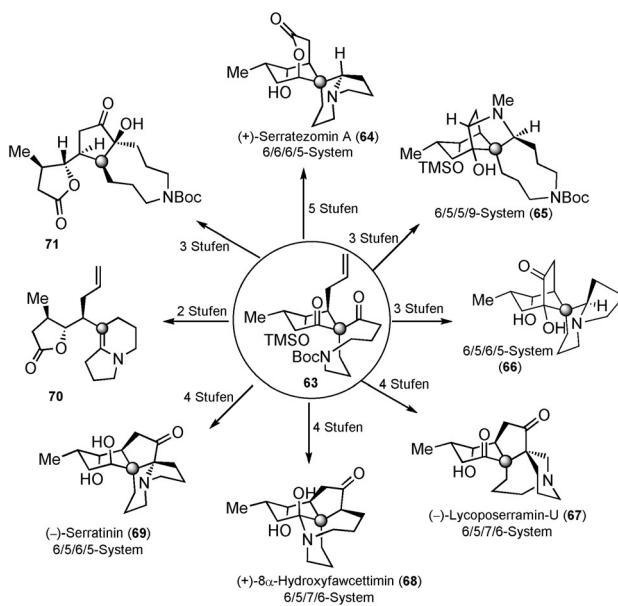
zungen, wie photochemischer Reaktionen, akzeptiert werden. Darüber hinaus erhöht die Übernahme der Strukturmerkmale sowie der Moleküleigenschaften von NPs das Potenzial der davon abgeleiteten Moleküle als Modulatoren für biologische Funktionen enorm. Eine wesentliche Einschränkung dieser Strategie bleibt aber die Verfügbarkeit von NPs, insbesondere von solchen mit zahlreichen chemischen Funktionalitäten, die den Aufbau von Gerüstdiversität erleichtern. Fortschritte bei den Verfahren zur Isolierung von NPs sowie in der präparativen Biosynthese könnten weitere Quellen für komplexe Moleküle für die Synthese von Substanzbibliotheken mit hoher Gerüstdiversität zur Verfügung stellen.

2.2. Neue Strategien für den präzisen und effizienten Aufbau komplexer und verschiedenartiger Gerüste

In den letzten Jahren wurde eine steigende Nachfrage nach Verbindungsbibliotheken beobachtet, die auf Gerüsten basieren, die in bereits in der Pharma industrie zur Verfügung stehenden Verbindungskollektionen fehlen oder unterrepräsentiert sind. Für einen Zugang zu biologisch relevantem und neuartigem chemischem Strukturraum, der die Entdeckung neuer Medikamente stark beeinflussen und beschleunigen könnte, zeigte die Pharmaindustrie ihre Bereitschaft, Risiken zu teilen und mit akademischen Forschungspartnern zusammenzuarbeiten. Ein gemeinsames Interesse und Ziel ist die Entwicklung kurzer, praktikabler und erschwinglicher sowie in einem gewissen Maße skalierbarer Synthesen strukturreicher Verbindungsbibliotheken. Infolgedessen entwickelten viele Forschungsgruppen kurze Synthesewege zu komplexen Molekülgerüsten. In der Tat könnten praktikable präparative Zugänge zu etlichen auf NPs basierenden Gerüsten das von vielen Pharmafirmen durch das Einstellen der Naturstoffforschung erzeugte Vakuum füllen. Ein aufstrebender Trend in dieser Richtung nutzt eine sorgfältig entworfene gemeinsame Vorstufe, die durch Cyclisierungs-/Cycloadditionsreaktionen verschiedeneartige Gerüste liefern kann.

Inspiriert durch die Paarungsmuster der funktionellen Gruppen in Lycopodium-Alkaloiden entwickelten X. Lei et al. ein gemeinsames spirocyclisches Intermediat 63 zur Synthese strukturell komplexer und verschiedenartiger Ge-

rüste (Schema 5).^[48] Die Ermittlung unterschiedlicher Paarungen der funktionellen Gruppen in **63** bildete den Schlüssel für den erfolgreichen Aufbau mehrerer komplexer naturstoffähnlicher Gerüste. Auf diesem Weg waren zehn hoch-



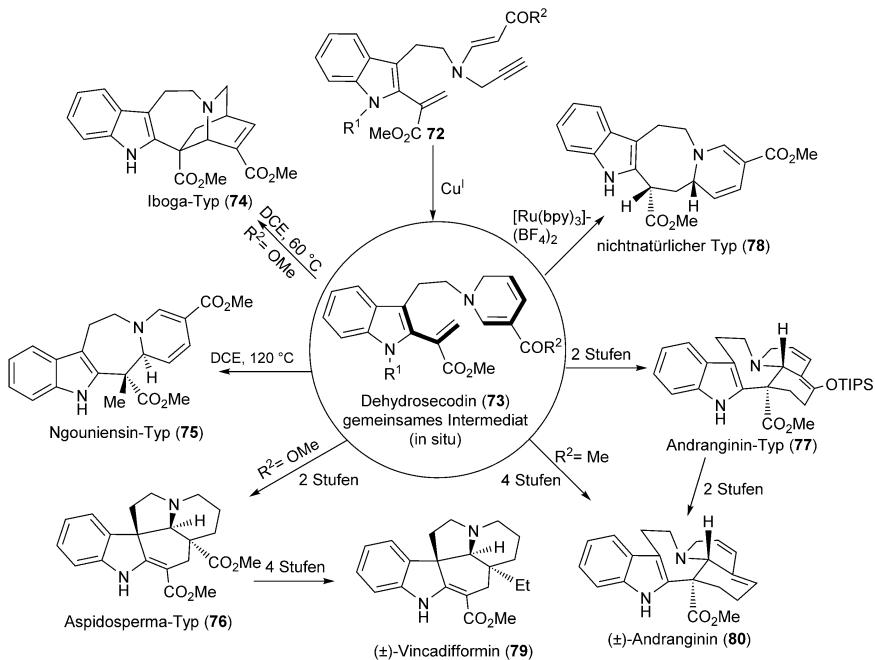
Schema 5. Synthese von auf den Lycopodium-Alkaloiden basierenden Molekülen. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, TMS = Trimethylsilyl.

komplexe naturstoffähnliche Alkaloidgerüste einschließlich vierer Naturstoffe zugänglich; die Naturstoffe sind (+)-Serratezomin A (**64**), (-)-Serratinin (**69**), (+)-8 α -Hydroxyfawcettimin (**68**) und (-)-Lycoposerramin-U (**67**; Schema 5).^[49]

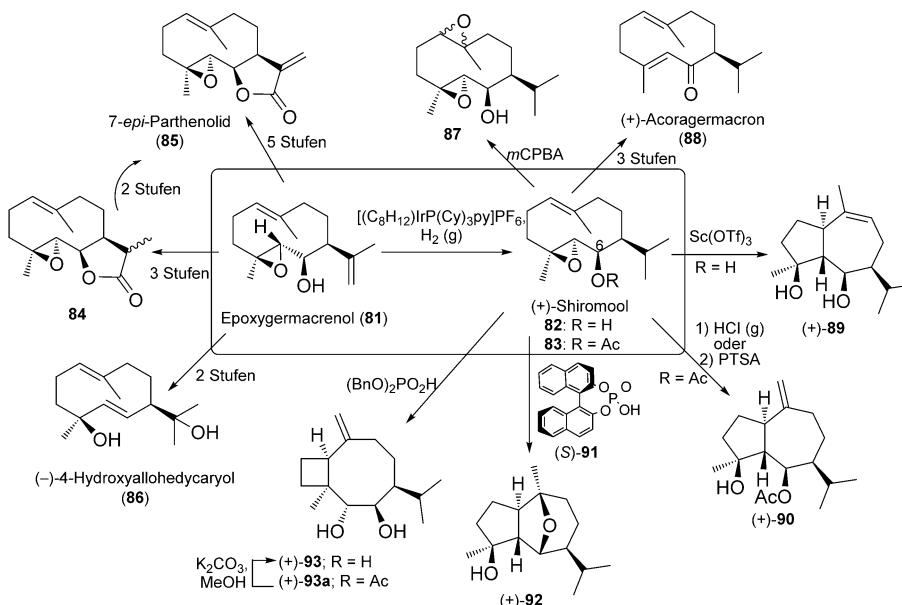
Die Art, wie in der Natur divergente intramolekulare Cyclisierungen eines gemeinsamen Intermediats zur Bildung vielfältiger Gerüste genutzt werden, inspirierte Mizoguchi et al. zur Verwendung von Dehydrosecodin (**73**; Schema 6) als gemeinsames Intermediat für den Aufbau unterschiedlicher polycyclischer Indolgerüste.^[50] Dehydrosecodin wurde als Intermediat in der Biosynthese vieler Naturstoffe der Indolalkaloide vorgeschlagen.^[51] Damit ist die chemische Information für den Aufbau architektonischer Komplexität und die Gerüstvariation der zu ihm verwandten Alkalioide bereits in der mehrfach ungesättigten Struktur von Dehydrosecodin kodiert.^[51] Das reaktive und oxidationsempfindliche Intermediat **73** wurde *in situ* aus der Eninvorstufe **72** erhalten (Schema 6). Ausgehend von diesem gemeinsamen Intermediat wurden Cyclisierungs- und Cycloadditionsreaktionen durchgeführt, die entweder direkt aus **73**

oder über wenige weitere Stufen hochkomplexe naturstoffähnliche Moleküle ergaben (Schema 6). Die divergente und kurze Methode führte zu vier natürlich vorkommenden Gerüsten (**74–77**) und einer nichtnatürlichen Variante **78**, und zwar jeweils über sechs bis neun Stufen ausgehend von Tryptamin. Die vielseitige Reaktivität des Intermediats **73**, das unterschiedliche Anellierungsreaktionen eingehen kann, wurde außerdem anhand der kurzen Synthese der NPs (+)-Vincadifformin (**79**) und (+)-Andranginin (**80**) demonstriert (Schema 6). Mit dieser Methode gelang somit die systematische Diversifizierung der Grundstruktur, der funktionellen Gruppen und der stereochemischen Eigenschaften von Alkaloiden ohne wesentliche Strukturvereinfachungen.

Für eine weitere durch die Natur inspirierte Erzeugung von Gerüstdiversität nutzten Baran et al. eine Reihe von Umsetzungen, um die Grundstruktur von zwei Schlüsselintermediaten, Epoxygermacrenol (**81**) und (+)-Shiromool (**82**), zu modifizieren; **81** und **82** sind in wenigen Schritten aus kommerziell erhältlichem Farnesol zugänglich und ermöglichen den Zugang zu Derivaten des Naturstoffs Germacren ebenso wie zu polycyclischen Sesquiterpengerüsten (Schema 7).^[52] In drei einfachen Schritten – Acetylierung, Hydroborierung und Oxidation des gebildeten Diols – wurde 11,13-Dihydro-*epi*-parthenolid (**84**) als Diastereomerengemisch erhalten. Durch eine α -Bromierung des Lactons **84** und eine anschließende Dehydrobromierung entstand 7-*epi*-Parthenolid (**85**). Hydroxyallohedycaryol (**86**) wurde in einer vierstufigen Sequenz aus Homoallylalkohol-gesteuerter Epoxidierung von **81**, chemoselektiver Reduktion des weniger gehinderten Epoxids, Mesylierung und reduktiver Eliminierung des entsprechenden Epoxymesylats mit Lithiumnaphthalid erhalten.



Schema 6. Von der Natur inspirierter Ansatz zur Synthese diverser Alkaloidgerüste. bpy = Bipyridin, DCE = 1,2-Dichloethan, TIPS = Triisopropylsilyl.



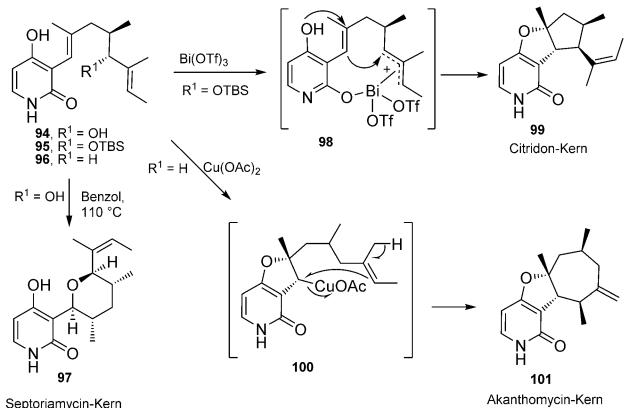
Schema 7. Enantioselektive Synthese von Germacrenen und ähnlichen Gerüsten. Cy = Cyclohexyl, PTSA = *para*-Toluolsulfonsäure, py = Pyridin, Tf = Trifluormethylsulfonyl.

Die chemoselektive Hydrierung der Isopropylidenseitenkette in **81** mit dem Crabtree-Katalysator ergab in guter Ausbeute (+)-Shiromool (**82**). Dessen Epoxidierung mit *m*CPBA führte in hervorragender Ausbeute zu einem 4:1-Diastereomerengemisch des natürlichen Gerüsts **87**. Eine dreistufige Reaktionssequenz ausgehend von acetyliertem (+)-Shiromool, **83**, lieferte (+)-Acoragermacron (**88**, Schema 7). Nach dem erfolgreichen Aufbau der Sesquiterpene **84**–**88** gelang die Konstruktion des Guaian-Gerüsts in den Verbindungen (+)-**90**, (+)-**92** und (+)-**93** mittels säurevermittelten und -katalysierter Reaktionen gemeinsamer (+)-Shiromool-Derivate (Schema 7). Diese Synthesereihe ist ein wichtiges Beispiel für einen divergenten Syntheseprozess, bei dem eine Reihe an Naturstoffen und Strukturvarianten davon mit mannigfaltiger Stereochemie und zahlreichen funktionellen Gruppen gebildet wird.

2011 beschrieben Zografos und Fotiadou basierend auf dem Konzept eines gemeinsamen Gerüsts für die Synthese einen einzigartigen Weg zu den strukturell vielfältigen Pyridonalkaloiden (Schema 8).^[53] Die Grundstrukturen der Naturstoffe Akanthomycin, Septoriamycin A und Citridon A wurden über hochselektive und neuartige Carbocyclisierungen aus Derivaten eines gemeinsamen Intermediats (**94**–**96**) hergestellt. Aus dem Intermediat **94** wurde beispielsweise durch Erhitzen auf 110°C über eine 1,5-Hydridverschiebung und eine intramolekulare Michael-Addition die Septoriamycin-Grundstruktur **97** in 66 % Ausbeute erhalten. Das geringfügig andere Substrat **95**, in dem die aliphatische Hydroxygruppe geschützt vorlag, ergab bei Behandlung mit Bismuttriflat (wahrscheinlich über den Bismutamidkomplex **98**) in 54 % Ausbeute die Citridon-Grundstruktur **99**. Bei der Reaktion der unsubstituierten Verbindung **96** ($R^1 = H$) mit Kupfer(II)-acetat wurde ein gänzlich anderer Reaktionsweg gefördert, der über eine radikalische 7-*endo*-dig-Cyclisierung

des Intermediats **100** zur Akanthomycin-Grundstruktur **101** führte.

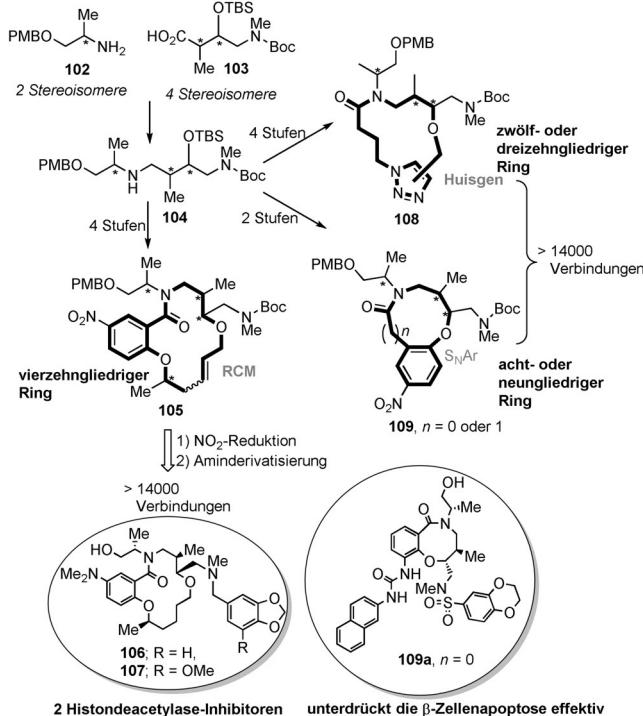
Makrocyclen bilden eine wichtige Klasse organischer Moleküle mit vielen verschiedenen beeindruckenden biologischen Aktivitäten. Derzeit befinden sich etliche Makrocyclen in der Entwicklung oder wurden von der FDA für klinische Anwendungen freigegeben.^[54] Die biologischen Aktivitäten natürlicher Makrocyclen können eine Folge ihrer Fähigkeit zur Präorganisation wie auch ihrer Flexibilität sein, die die Wechselwirkung mit biologischen Targets und die Bindung an sie vereinfacht. Bei Makrocyclen entsteht Gerüstdiversität aus Variationen in der Ringgröße und den Substituenten am Ring oder durch Änderungen bei den den Makrocyclus bilden-



Schema 8. Synthese von Septoriamycin sowie von Citridon- und Akanthomycin-Analoga. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

den Bindungen und kann zahlreiche Möglichkeiten für Wechselwirkungen mit biologischen Targets bieten.^[55] Marc Aurelle et al. entdeckten bei ihren Bemühungen, diverse Makrocyclen unterschiedlicher Größe, insbesondere mittlerer Größe, aufzubauen, dass es sich bei bestimmten makrocyclischen Lactonen um Histoneacetylase-Inhibitoren handelt.^[56]

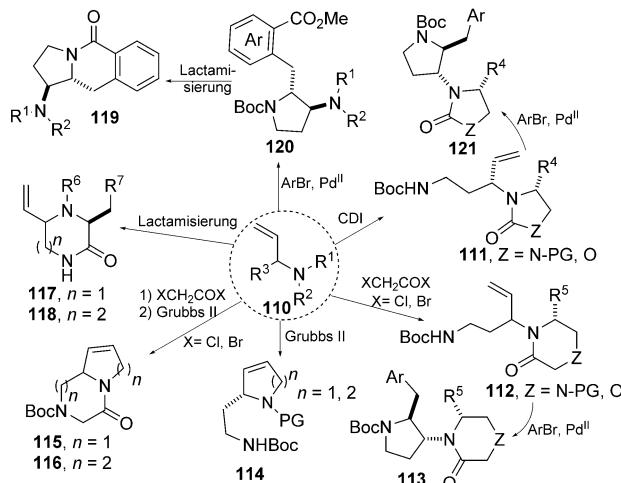
Zunächst wurden vier Stereoisomere einer Boc-geschützten γ -Aminosäure (**103**; Schema 9) mithilfe von asymmetrischen *syn*- und *anti*-Aldolreaktionen hergestellt. Die Kupplung von **103** mit den beiden Stereoisomeren eines O-PMB-geschützten Alaninols (**102**) und die anschließende Reduktion der Amidfunktion führten zu den acht Stereoisomeren des Amins **104** (Schema 9). Zum Aufbau von Makrocyclen aus **104** durch intramolekularen Ringschluss wurden drei Reaktionen genutzt: eine nucleophile aromatische Sub-



Schema 9. Marcaurelles Vorgehensweise zur Synthese von Makrocyclen.

stitution (S_NAr), eine Huisgen-[3+2]-Cycloaddition und eine RCM. Diese Strategie stellte von acht- bis zu vierzehngliedrigen Ringen viele Gerüste zur Verfügung (Schema 9). Die so gebildeten 48 Gerüste wurden mithilfe der SynPhase-Lantern-Technologie weiter derivatisiert und ergaben mehr als 30000 Verbindungen. Darüber hinaus führte die Verwendung dieser Bibliothek in verschiedenen biochemischen und zellbasierten Screenings zur Entdeckung mehrerer im niedrigen mikromolaren Bereich aktiver Histondeacetylase-Inhibitoren.^[56a] Eine weitere, ähnliche Bibliothek (mit 6488 Elementen) erbrachte ein achtgliedriges Makrolactam, das die Apoptose von β -Zellen effektiv unterdrückt (Schema 9).^[57] Wesentlich ist die Erkenntnis, dass für eine erste Bestimmung der stereochemischen und Strukturvoraussetzungen für zelluläre Aktivität alle Stereoisomere in der Kollektion zum Screening vorhanden sein mussten; das Ergebnis war ein etwa dreifacher Anstieg der Aktivität im Vergleich zum ursprünglichen Treffer.

Nelson et al., die bereits einen an Leitstrukturen orientierten Ansatz zur Synthese von Molekülen mit werkstoffähnlichen Moleküleigenschaften entwickelt hatten,^[20] erweiterten ihre Vorgehensweise auf eine kurze Synthese von Gerüsten, die diversen Leitstrukturen ähneln, indem sie substituierte chirale Amine **110** als gemeinsame Substrate für verschiedene Cyklisierungsreaktionen nutzten, die zu einer Vielzahl unterschiedlicher Heterocyclen führten (Schema 10).^[20a] So ergaben Reaktionen von geeignet funktionalisierten Verbindungen **110** mit Carbonyldiimidazol (CDI) Moleküle vom Typ **111**, und Reaktionen von **110** mit α -Halogenacetylhalogeniden lieferten mehrere Derivate **112**. Pd-katalysierte Aminoarylierungen von **110** lieferten die Gerüste

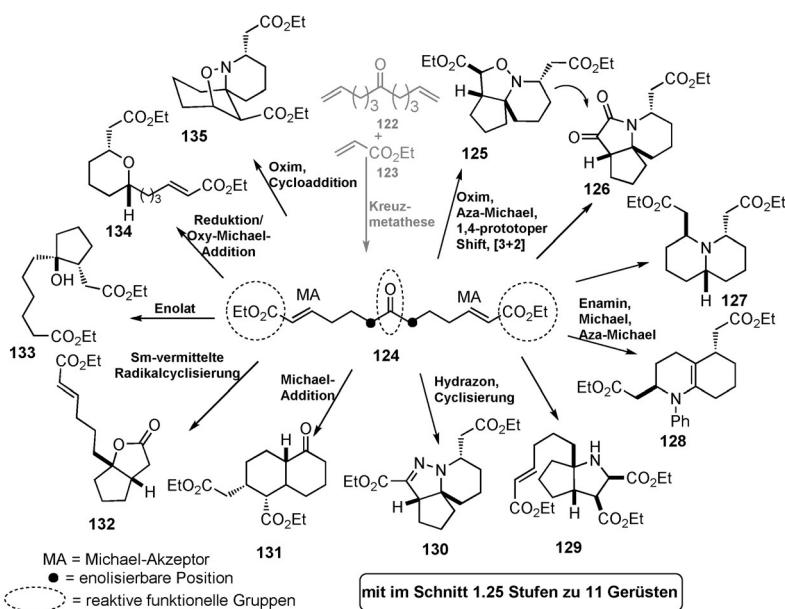


Schema 10. Nelsons Ansatz zur Synthese von Verbindungen, die diversen Leitstrukturen ähneln. PG = Schutzgruppe.

120 sowie (über **111** bzw. **112**) **121** und **113**. Während eine Lactamisierung von **110** die Verbindungen **117** und **118** sowie (über **120**) **119** erbrachte, ergab eine RCM die Gerüste **114**–**116**. Etliche unterschiedliche Molekülgerüste mit leitstrukturähnlichen Moleküleigenschaften wurden auf diese Weise synthetisiert. Diese Gerüste sind zudem für weitere chemische Derivatisierungen und Modifikationen passend funktionalisiert (Schema 10).

Mit dem Ziel, diverse dreidimensionale Gerüste mit zahlreichen sp^3 -Zentren zu synthetisieren, entwarfen Stockman et al. eine bidirektionale Methode unter Verwendung eines symmetrischen linearen „Seil-ähnlichen“ Ketodienolats, das für den Aufbau von zwölf naturstoffähnlichen Gerüsten zwölf gesonderten Tandemreaktionen unterworfen wurde. Die so erhaltenen Gerüste trugen bereits funktionelle Gruppen für weitere Umwandlungen (Schema 11).^[58] Die zentrale Ketonfunktion in **124** wurde in viele nucleophile funktionelle Gruppen umgewandelt (z.B. in eine Oxim-, Imin-, Azomethinylid- oder Enolatfunktion), die dann mit den α - β -ungesättigten Estergruppen der Kettenenden reagierten (z.B. über [3+2]-Cycloadditionen oder konjugierte Amin-/Enolat-Additionen).^[59]

In einem weiteren auf einer Kaskadenreaktion basierenden Ansatz erforschte unsere Arbeitsgruppe die Eignung verschiedener elektrophiler Reste einer gemeinsamen Vorstufe zur Erzeugung von Gerüstdiversität.^[60] Im Laufe der Reaktionsoptimierung wurden mehrere Mono- und Dinucleophile ebenso wie nucleophile Zwitterionen ermittelt und erfolgreich mit Verbindung **136** zu dreizehn unterschiedlichen Gerüsten umgesetzt (Schema 12). Das verwendete Nucleophil entscheidet über die Art der ablaufenden Dominoreaktion ebenso wie über den entstehenden Gerüsttyp. Elf Nucleophile ergaben in neun unterschiedlichen Dominoreaktionen dreizehn unterschiedliche Gerüste (**137**–**149**). Diese neuartigen Chemotypen repräsentieren einen umfassenden chemischen Raum und verkörpern die Strukturfingerprints von Naturstoffen wie von medizinisch bedeutsamen Verbindungen. Die Verwendung von Tryptamin als Dinucleophil führte zur Entdeckung der Centrocountine **137**, Modulato-

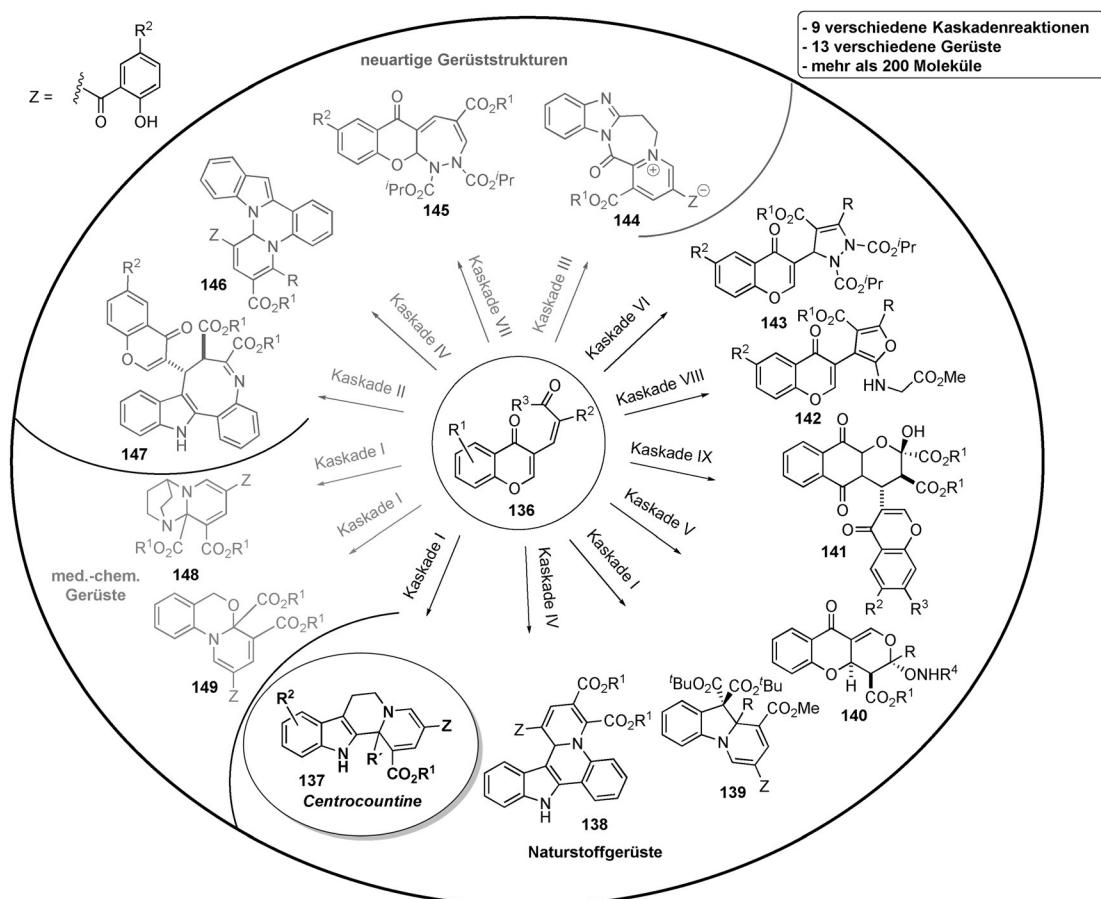


Schema 11. Stockmans bidirektionale Methode zur Umrwandlung eines symmetrischen linearen Substrats in diverse Gerüste mit zahlreichen sp^3 -Kohlenstoffatomen.

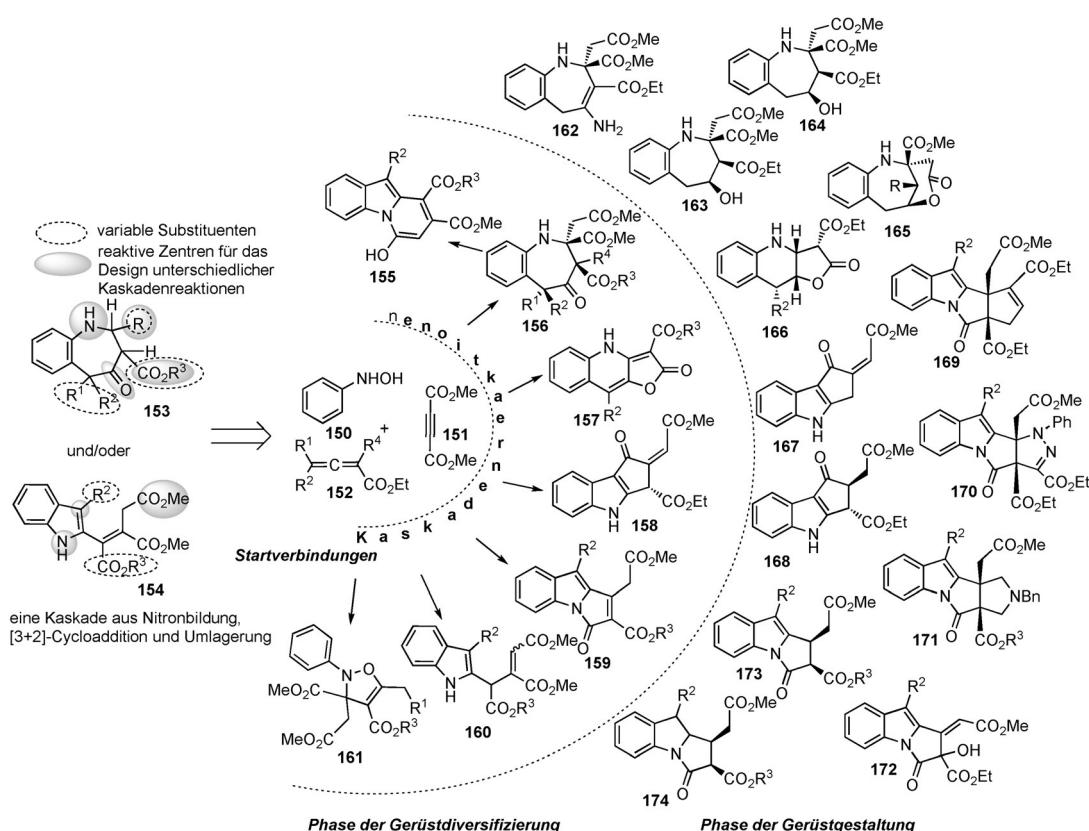
render der Mitose, die die zentrosomalen Proteine Nucleophosmin und Crm-1 als Target haben (Schema 12; siehe auch Abbildung 6).^[61]

Die meisten Synthesemethoden, die ein gemeinsames Intermediat zum Aufbau verschiedener Gerüste nutzen, erfordern mehrstufige Prozesse, um geeignet funktionalisierte Substrate zu erhalten. Ein seltener genutzter Syntheseweg geht für den Aufbau struktureller Diversität und Komplexität von einfachen Grundsubstraten aus. Unsere Gruppe beschrieb vor kurzem eine Methode über eine verzweigende De-novo-Kaskadenreaktion, die auf Umsetzungen kommerziell erhältlicher Substrate zum Aufbau von Verbindungen mit hoher Gerüstdiversität beruht.^[62] Interessanterweise ist in diesen einfachen Substraten noch keines der Ringsysteme enthalten, die später in den durch die Dominoreaktionen aufgebauten Gerüsten vorliegen. Insofern ähnelt diese Vorgehensweise der De-novo-Biosynthese diverser Naturstoffe aus acyclischen Startverbindungen. Unsere Strategie war von der Tatsache inspiriert, dass ein (in situ gebildetes) Nitron je nach den Reaktionsbedingungen in ein Benzazepinon **153** oder ein Vinylindol **154** umgewandelt werden kann (Schema 13). Die unterschiedlichen an diesen Intermediaten verfügbaren reaktiven Zentren konnten durch einfaches Variieren der Reaktionsbedingungen für diverse Cycli-

ma 13). Die unterschiedlichen an diesen Intermediaten verfügbaren reaktiven Zentren konnten durch einfaches Variieren der Reaktionsbedingungen für diverse Cyli-



Schema 12. Strategie der verzweigenden Kaskadenreaktionen zum Aufbau von Verbindungen mit hoher Gerüstdiversität.



Schema 13. Unsere verzweigende De-novo-Kaskadenreaktion zum Aufbau neu- und verschiedenartiger Gerüste.

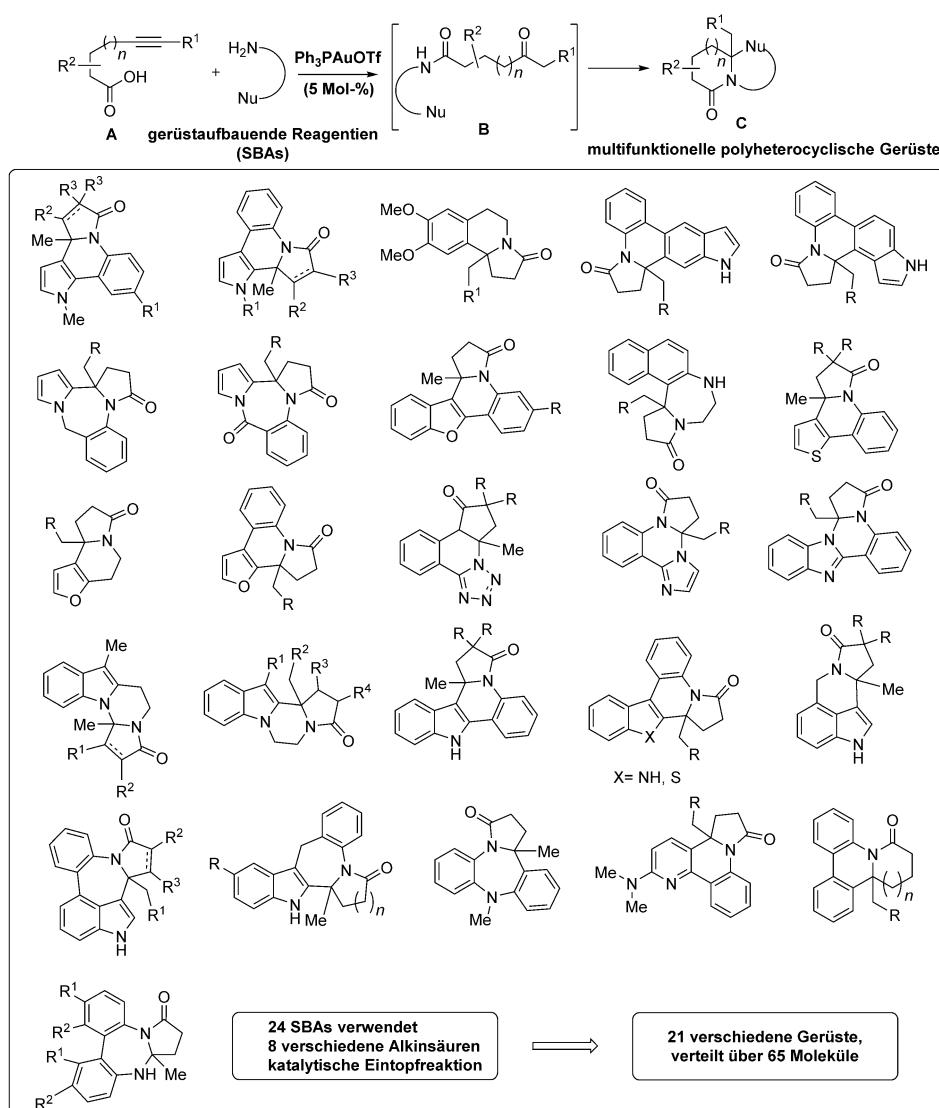
sierungsreaktionen genutzt werden. Die drei Startverbindungen *N*-Phenylhydroxylamin (**150**), Acetylenedicarbonsäuredimethylester (**151**) und das Allencarboxylat **152** bildeten über verschiedene Kaskadenreaktionen unter optimierten Bedingungen in der „Phase der Gerüstdiversifizierung“ (Scaffold diversity phase) sieben unterschiedliche Molekülgerüste (Schema 13). In der „Phase der Gerüstgestaltung“ (Scaffold elaboration phase) wurden vier dieser Gerüste in einstufigen Reaktionen in komplexe Molekülstrukturen umgewandelt. Drei Startverbindungen machten so eine Verbindungskollektion aus 61 Molekülen zugänglich, die 17 unterschiedliche Gerüste repräsentieren (Schema 13); diese wurden dann in biologischen Assays untersucht (siehe Abbildung 5 und begleitenden Text).

Patil et al. entwarfen eine Strategie über eine katalytische verzweigende Kaskadenreaktion, die wirkstoffähnliche Polyheterocyclen lieferte (Schema 14).^[63] Die Reaktion einer gemeinsamen Vorstufe, der Alkinsäure **A**, mit mehreren gerütaufbauenden Reagentien (SBAs, Variable) in Gegenwart eines geeigneten Metallkatalysators führte zu verschiedenen Ketoamidintermediaten **B**. Metallkatalysierte Cyclisierungskaskaden überführten letztere in diverse heterocyclische Gerüste **C**. Mit ihrer Methode einer katalytischen verzweigenden Kaskadenreaktion (relay catalytic branching cascade, RCBC) wurde eine Kollektion aus 65 Molekülen hergestellt, die 21 verschiedene Gerüste repräsentieren (Schema 14). Die Kollektion enthielt überdies Moleküle, die hochselektiv auf *Mycobacterium smegmatis* reagieren.^[23]

Mithilfe einer sehr innovativen und interessanten Vorgehensweise, die zu strukturreichen und verschiedenartigen Naturstoffgerüsten führt, erzeugten Waldvogel et al. elektrochemisch das Intermediat **176**, das zum Aufbau unterschiedlicher komplexer Molekülgerüste genutzt wurde (Schema 15).^[64] Die anodische Oxidation von 2,4-Dimethylphenol (**175**) an Platinelektroden mit $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ in Methanol als Elektrolyt ergab die sauerstoffreiche Verbindung **176**. Weitere einfache Umsetzungen von **176** (ein- oder zweistufig) führten nahezu selektiv und in annehmbaren Ausbeuten zu vierzehn auf vier unterschiedlichen Gerüsten basierenden Verbindungen.

3. Das Potenzial von Verbindungskollektionen mit hoher Gerüstvielfalt bei der Wirkstoff- und Sondensuche

Die mannigfaltige und komplexe Beschaffenheit biologischer Targets niedermolekularer Verbindungen erfordert ein ähnliches Ausmaß an struktureller Diversität und Komplexität der zu untersuchenden Bibliotheken. Bei einer gerüstreichen Bibliothek handelt es sich im Wesentlichen um eine Bibliothek von Bibliotheken, in der jedes enthaltene Gerüst gut durch Substanzen repräsentiert ist. Gerüstdiversität bringt auch funktionelle Diversität mit sich und führt somit zu einer Bibliothek aus Verbindungen mit verschiedenen biologischen Funktionen, die eine ideale Plattform für For-



Schema 14. Patils Methode über eine RCBC zur Erzeugung von Gerüstdiversität.

schungsprojekte im Bereich der medizinischen Chemie und der Suche nach molekularen Sonden bieten. Zwar wird sich das Potenzial kürzlich synthetisierter gerüstreicher Bibliotheken bei der Suche nach Wirkstoffen und Sonden nur allmählich zeigen, einige im Folgenden beschriebene interessante Fälle stützen die Entwicklung verschiedener Ansätze für die Synthese von Verbindungen mit hoher Gerüstdiversität aber stark.

Eine von Marcaurelle et al. synthetisierte aus Makrocyclen bestehende gerüstreiche Verbindungsbibliothek (siehe Schema 9) wurde von mehreren Arbeitsgruppen biologisch evaluiert.^[56,57] Fang et al. suchten in einer aus 100 000 Molekülen bestehenden Bibliothek nach niedermolekularen Verbindungen, die mit MCL1 (induced myeloid leukemia cell differentiation protein),^[65] einem anti-apoptotischen Protein, wechselwirken.^[66–68] Der Bindungsmodus des ersten Treffers wurde mithilfe eines Fluoreszenzpolarisations-Assays etabliert, der die Fähigkeit der Liganden zur konkurrierenden Bindung in Gegenwart des NOXA-BH3-Peptids maß, und

später mithilfe biophysikalischer Methoden wie der dynamischen Differenzfluorimetrie, der isothermen Titrationskalorimetrie und der dynamischen Differenzkalorimetrie bestätigt. Bei den ersten Untersuchungen zur Struktur-Bindungs-Beziehung, die sowohl die Konfiguration als auch die Substitution des Gerüsts berücksichtigten, wurde die Verbindung **181** identifiziert (siehe Abbildung 4), die in einem Fluoreszenzpolarisations-Assay einen IC_{50} -Wert von nur $4.5 \mu\text{M}$ aufwies. Der Bindungsmodus wurde schließlich mittels Röntgenstrukturanalyse eines cokristallisierten MCL1-Proteinkonstrukts des Makrolactams sowie anderer gut validierter MCL1-Liganden bestimmt (Abbildung 3). Das Lactam **181** ist der erste Ligand, der MCL1 ohne Beteiligung von R263 bindet und eine hydrophobe Bindungstasche nutzt, die von anderen bekannten MCL1-Liganden nicht besetzt wird (Abbildung 3a). Diese Erkenntnis eröffnet neue Möglichkeiten für die Entdeckung und das Design potenter MCL1-Inhibitoren.

Dockendorf et al. wiederum suchten nach Modulatoren des Scavenger-Rezeptors der Klasse B vom Typ I (SR-BI), dem Rezeptor für HDL-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C).^[69] SR-BI ist ein wichtiger Target-Rezeptor, der an der hepatischen Aufnahme von HDL-C beteiligt ist, und ein Corezeptor für den Eintritt von Pathogenen, einschließlich dem Hepatitis-C-Virus (HCV)

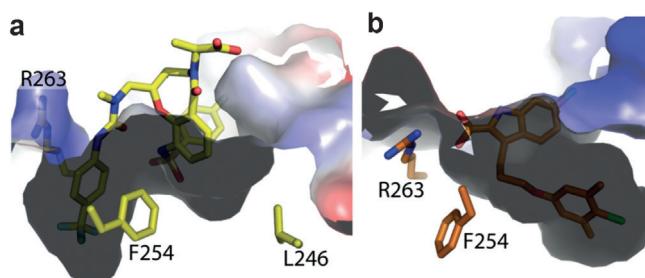
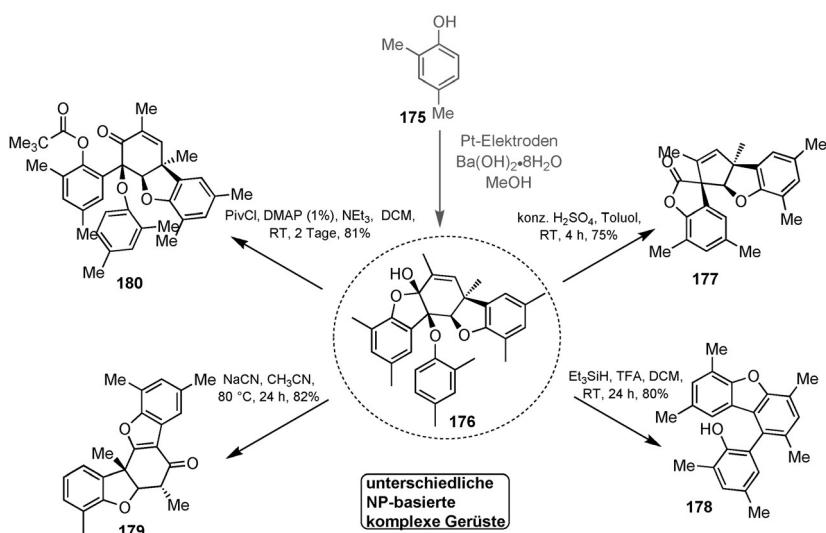


Abbildung 3. Kristallstrukturen von a) der einen neuen Bindungsmodus offenbarenden mit MCL1 cokristallisierten Verbindung **181** und b) einem wohlbekannten an MCL1 gebundenen MCL1-Indol-Inhibitor (aus Lit. [65]; Copyright 2014, ACS).



Schema 15. Waldvogels Vorgehensweise zum Aufbau von auf Naturstoffen basierender Gerüstdiversität. DCM = Dichlormethan, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

und Malaria (*Plasmodium*), in Hepatocyten. Abgesehen von seiner anerkannten Rolle im Lipidstoffwechsel und bei Infektionskrankheiten hat er auch einen großen Einfluss auf die Immunantwort und die weibliche Fruchtbarkeit. Mit einem Assay zur DiI-(HDL-C)-Aufnahme,^[69] der den Transfer des Fluoreszenzlipids DiI von HDL-C-Partikeln auf SR-BI überexprimierende CHO-Zellen misst, wurden potente Inhibitoren von SR-BI in der Makrocyclen-Bibliothek identifiziert.^[7b] Die Modifikation der Treffer, achtgliedrige Lactame, führte zur löslichen und nichttoxischen Verbindung **182** (Abbildung 4), für die eine ausgezeichnete Kombination aus Potenz (durchschnittlicher $IC_{50} = (100 \pm 20) \text{ nm}$) und Löslichkeit ($79 \mu\text{m}$ in PBS) festgestellt wurde und die als Sonde für SR-BI benannt wurde.

Die Auffassung, dass Gerüstdiversität einer Verbindungskollektion funktionelle Diversität zur Folge hat,^[70] wurde verifiziert, indem die Verbindungskollektion, die wir über die Strategie der verzweigenden De-novo-Kaskadenreaktion erzeugt hatten (Schema 13), in zwei phänotypischen zellbasierten Assays eingesetzt wurde.^[62] In der ersten Untersuchung wurden etwa sechzig Moleküle mit über siebzehn Gerüststrukturen hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Modulation des Hedgehog-Signalwegs untersucht.^[71] Dieser Signalweg spielt eine fundamentale Rolle bei der embryonalen und

postembryonalen Entwicklung von Tieren sowie der Tumorgenese, da eine anormale Hedgehog-Signalübertragung in mehreren Krebsarten nachgewiesen wurde. Daher sind niedermolekulare Modulatoren des Hedgehog-Signalwegs sehr gefragte Verbindungen in der Wirkstoffsuche ebenso wie in chemisch-biologischen Untersuchungen. Beim Screening der Verbindungskollektion wurden drei Moleküle mit unterschiedlichen Gerüsten als Inhibitoren des Hedgehog-Signalwegs ermittelt, nämlich **156a**, **157b** und **159c**, mit IC_{50} -Werten von 0.79 , 0.84 bzw. $0.16 \mu\text{m}$ (ohne Beeinflussung der Zellviabilität; Abbildung 5a, b). Die Purmorphamin-induzierte Expression des Hedgehog-Target-Gens Ptch1 in NIH/3T3-Zellen wurde durch diese Verbindungen unterdrückt (Abbildung 5c). Während mehrere Hedgehog-Inhibitoren über die Bindung und Inhibition des Transmembranproteins Smoothened (Smo) wirken, konnten die Verbindungen **156a**, **157b** und **159c** das BODIPY-Cyclopamin von Smo nicht ersetzen und binden daher sehr wahrscheinlich nicht an diesen Rezeptor (Abbildung 5d). Diese Verbindungen bieten sich somit für die Entwicklung von Sonden an, die die Rolle dieses Signalwegs bei zahlreichen Krankheitsbildern und bei auf der Hedgehog-Inhibition beruhenden Medikamenten aufklären können.^[72]

Ein anderer phänotypischer Hochdurchsatz-Assay, der Änderungen des Cytoskeletts und der DNA in HeLa-Zellen überprüfte, offenbarte, dass die Verbindung **158** eine Schädigung des Cytoskeletts (Abbildung 5f) und mitotischen Arrest (Abbildung 5e) gefolgt von Apoptose hervorruft. Durch 48-stündige Behandlung mit **158** wurde die Viabilität von HeLa-Zellen mit einem IC_{50} -Wert von $(3.87 \pm 0.01) \mu\text{m}$ verringert. In einem Konkurrenzexperiment ersetzte die Verbindung **158** (im Gegensatz zu Colchicin) in konzentrations-abhängiger Weise mit einer mittleren effektiven Konzentration (EC_{50}) von $(0.67 \pm 1.51) \mu\text{m}$ das fluoreszierende BODIPY-FL-Vinblastin in Tubulin (Abbildung 5g) und bindet daher sehr wahrscheinlich an die Bindungsstelle der Vinca-Alkaloide in Tubulin.

Mit der von unserer Gruppe entwickelten Strategie verzweigender Kaskadenreaktionen wurden Tetrahydroindolo-[2,3-*a*]chinolizine **137** zugänglich (Schema 12), die sich als Mitose-Inhibitoren erwiesen. Später beschrieb unsere Gruppe zusammen mit der Gruppe von Waldmann eine zwölfstufige Kaskadensynthese dieser Molekülklasse, die als Centrocountine bezeichnet wurde.^[61a] Ein phänotypisches Screening der Indolochinolizine mit dem Ziel, mitotischen Arrest in BSC-1- und HeLa-Zellen nachzuweisen, ergab, dass die Verbindung **137a** (Centrocountin 1) die Bildung zahlreicher mitotischer Spindeln und die Akkumulation mitotischer Zellen verursacht (Abbildung 6g–h). In weiteren Untersuchungen wurde deutlich, dass Centrocountin 1 ein Modulator der Zentrosomen-Integrität ist, der die Bildung fragmentierter und überzähliger Zentrosomen auslöst sowie Defekte bei der Chromosomenkongression, multipolare mitotische Spin-

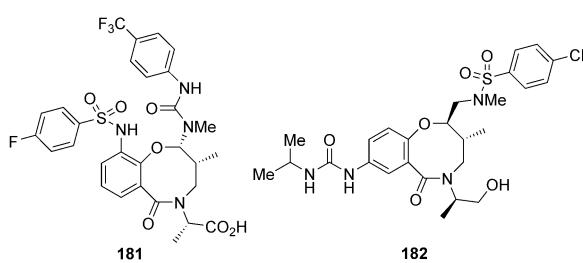


Abbildung 4. Makrocyclen **181** und **182**, die mit MCL1 bzw. SR-BI wechselwirken.

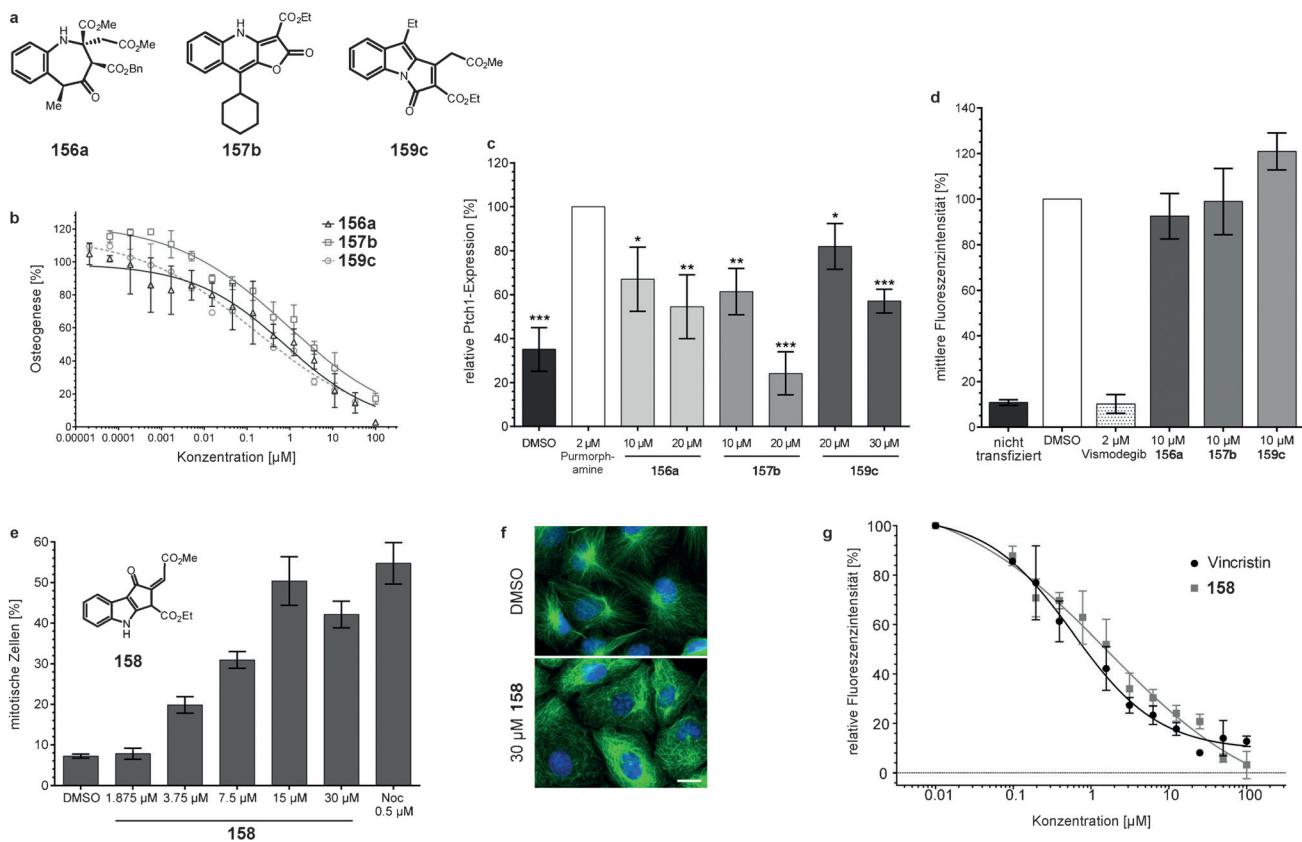


Abbildung 5. Biologische Evaluation der aktiven Verbindungen **156a**, **157b** und **159c**, die mithilfe der verzweigenden De-novo-Kaskadenreaktion synthetisiert wurden. a) Strukturen. Einfluss ihrer Zugabe b) auf die Porphorhamin-vermittelte Osteogenese in C3H10T1/2-Zellen basierend auf der Aktivität der alkalischen Phosphatase, c) auf die relative Expression von Ptc1- und d) auf die Bindung von BODIPY-Cyclopamin an Smo. e) Der konzentrationsabhängige Anstieg des prozentualen Anteils der mitotischen Zellen, der darauf hindeutet, dass **158** mitotischen Arrest induziert. f) Durch **158** in HeLa-Zellen beschädigtes Cytoskelett. g) Verdrängung von BODIPY-FL-Vinblastin aus Tubulin durch **158**.

dehn, azentrosomale Spindelpole und multipolare Zellteilungen hervorruft. Die Identifizierung von Targets mittels chemischer Proteomik ergab, dass die Pulldown(PD)-Sonde **183** (*R*-Enantiomer), nicht aber die Kontrollsonde **184** (*S*-Enantiomer; Abbildung 6b), an das nukleäre und zentrosomale Protein Nucleophosmin (NPM) bindet, das an der Regulierung der Zentrosomenduplikation während der Mitose beteiligt ist und außerdem die Biogenese von Ribosomen fördert.

Die reversible Bindung von NPM an **183** bestätigte ebenfalls, dass diese Verbindung ein Zielprotein ist (Abbildung 6c). Ein Komplex aus NPM und dem nukleären Exportrezeptor Crm1 reguliert die Zentrosomenduplikation. Eine weitere Vertiefung des Affinitäts-PD-Experiments mittels Immunblotting mit einem Crm1-spezifischen Antikörper deckte die Bindung von Crm1 an die immobilisierte Centriconin-Sonde auf (Abbildung 6c). Einen Nachweis für die direkte Wechselwirkung zwischen der Indolochinolizin-Sonde **185** und NPM, sowie Crm1, in HeLa-Zellen brachten FLIM-Experimente (FLIM = Fluoreszenzlebensdauermikroskopie; Abbildung 6d–f). Die Synthese von Verbindungen mit hoher Gerüstdiversität stellte damit nicht nur niedermolekulare Verbindungen mit potenzieller Antitumoraktivität zur Verfügung, sondern zeigte auch, dass NPM ein potenzi-

elles therapeutisches Target bei der Entwicklung von Antitumorwirkstoffen ist.^[73]

Vor kurzem inspirierte der Naturstoff Evodiamin (**186**) die Synthese von elf Indol-Polyheterocyclen und deren Derivaten mit hoher Gerüstdiversität (Schema 16).^[74] Zwar erforderte der Aufbau eines jeden Gerüsts eine mehrstufige Synthese, durch das Design wurde aber ein breiterer chemischer Raum abgedeckt, der dem pentacyclischen Grundmotiv des vielseitig bioaktiven Naturstoffs Evodiamin entsprach (Schema 16). Viele der auf Evodiamin basierenden Moleküle zeichnen sich durch eine gute bis hervorragende Antitumorwirkung gegen verschiedene Krebszelllinien aus. Insbesondere die Verbindung **188a** (Schema 16) war hochpotent und wies in vitro und in vivo eine hervorragende Antitumorwirkung bei geringer Toxizität auf. Beim Target-Profilinng stellte sich heraus, dass es sich bei dieser Verbindung um den ersten dreifachen Inhibitor der Topoisomerase I, der Topoisomerase II und von Tubulin dieser Klasse handelt. Die in dieser Untersuchung identifizierte Reihe hochpotenter Moleküle mit Antitumorwirkung und vielversprechenden Eigenschaften als Wirkstoffkandidaten ermutigt Chemiker weiter, nach neuartigen bioaktiven Molekülen für die Synthese von auf Naturstoffgerüsten basierenden Verbindungskollektionen zu suchen.

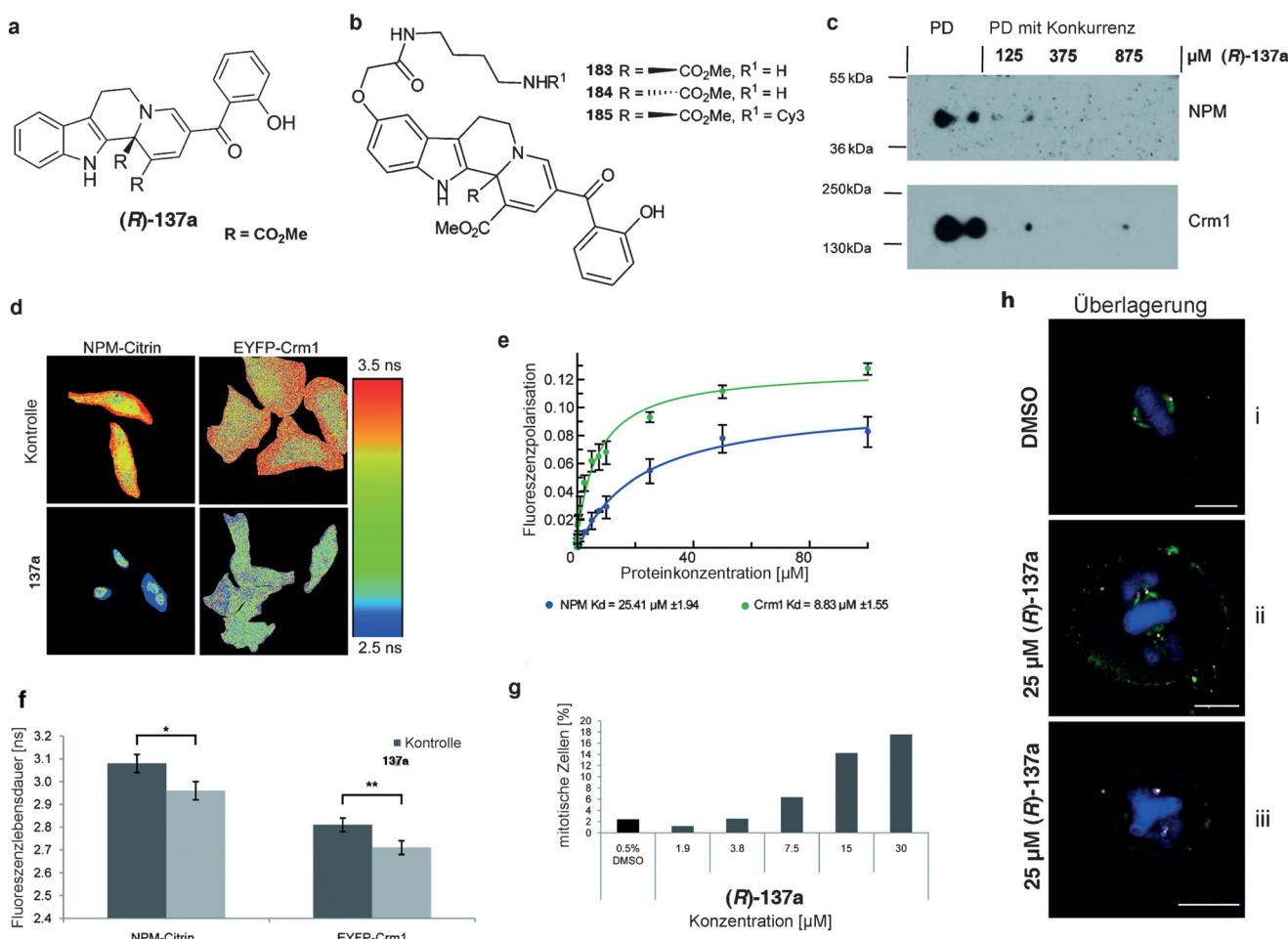
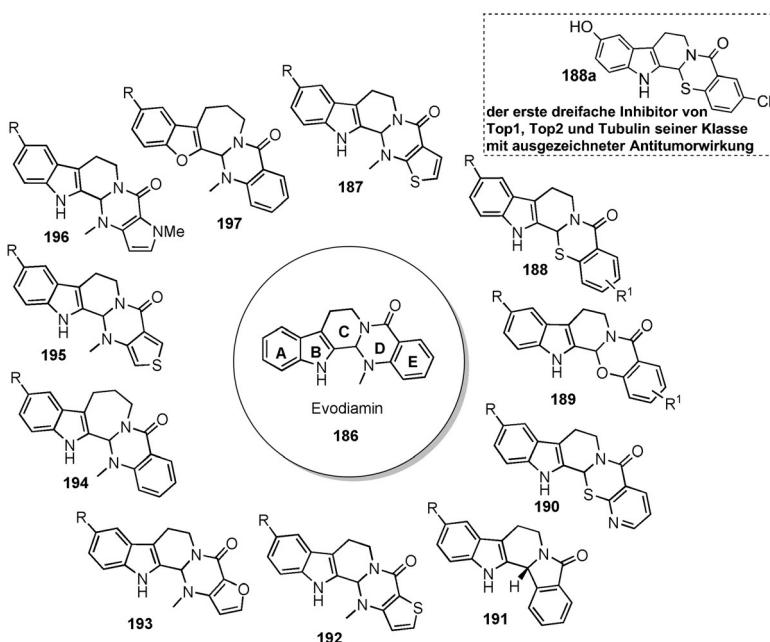


Abbildung 6. Biologische Evaluation von Centrocountin 1 (137a) sowie die Bestimmung und Validierung von Zielproteinen. Strukturen von a) Centrocountin 1 (137a) und b) den Sonden 183–185, die in PD-Experimenten verwendet wurden. c) Immundetektion von NPM und Crm1, die an die immobilisierte Verbindung 183 binden. d) FLIM der spezifischen Bindung von NPM-Citrin und EYFP-Crm1 (Donor) an die Cy3-markierte Verbindung 185 (Akzeptor). e) Mittels Fluoreszenzpolarisation ermittelte Bindung von 185 an NPM und Crm1. f) Abfall der Donor-Lebensdauer in Gegenwart von 137a im Vergleich zur Kontrolle (siehe (d)). g) Dosisabhängige Akkumulation mitotischer HeLa-Zellen bei der Behandlung mit Verbindung (R)-137a. h) Z-Projektionen zweier Bildstapel von mit DMSO oder (R)-137a inkubierten HeLa-Zellen, die zahlreiche Fehler bei der Spindelbildung in den Zentrosomen und den Zentriolen zeigen.

Während die evolutionäre Optimierung von Naturstoffen von den funktionellen Vorteilen für ihren Wirtsorganismus vorangetrieben wird, handelt es bei der Synthese von Molekülen und der Untersuchung ihrer Aktivität häufig um getrennte Entwicklungen. Inspiriert vom funktionsorientierten Synthesedesign der Natur entwickelten Nelson et al. einen aktivitätsgesteuerten Synthesearnsatz.^[75] Die Eignung von aus Diazoverbindungen hergestellten Rhodiumcarbenen zum Aufbau unterschiedlicher Ringsysteme durch verschiedene Cyclisierungsreaktionen wurde für eine Veredelung der Kollektion genutzt, die dann auf Androgenrezeptoragonisten hin untersucht wurde. Die Reaktionen wurden in einer Titerplatte mit 96 Löchern mit zwölf unterschiedlich substituierten α -Diazoarylamid-Substraten und verschiedenen Rhodiumkatalysatoren und Lösungsmitteln durchgeführt, was zu 96 verschiedenen Reaktionsbedingungen führte. Nach 48 Stunden wurden metallische Verunreinigungen und die Lösungsmittel entfernt, und die Reaktionsgemische wurden mit FRET-Techniken (FRET = Förster-Resonanzenergietrans-

fer) in einem Assay zur Bestimmung der Eignung der Produkte als Androgenrezeptoragonisten untersucht. Die vier Substrate, die hochaktive Produktgemische ergaben, wurden dann mit zwei inaktiven Negativkontrollen für die nächste Runde an Reaktionen/Screenings (Runde 2) genutzt. Lösungsmittel und Katalysator wurden variiert, und zudem wurde zur Identifizierung potenterer Moleküle die Konzentration der Verbindungen um den Faktor zehn verringert. Im dritten Durchgang wurden die beiden aktivsten Substrate der vorherigen Runde zusammen mit vier strukturell ähnlichen Substraten mit mehreren Lösungsmitteln und Katalysatoren getestet. In dieser Runde wurde die Konzentration noch einmal um den Faktor zehn herabgesetzt. Die acht Reaktionen, deren Produktgemische die höchste Aktivität aufwiesen, wurden dann hochskaliert, und die Hauptprodukte wurden isoliert und identifiziert (Abbildung 7).

Drei der Produkte wurden bei mehreren Konzentrationen hinsichtlich ihrer Aktivität als Androgenrezeptoragonisten getestet und wiesen EC_{50} -Werte von 340–470 nm auf, wobei



Schema 16. Durch den Naturstoff Evodiamin inspirierte Synthese diverser Gerüste.

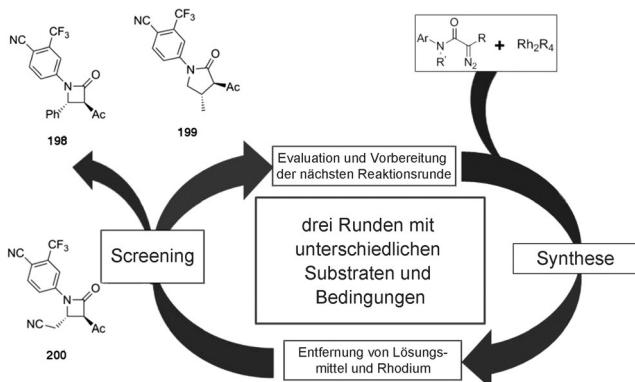


Abbildung 7. Von Nelson et al. entwickelter aktivitätsgesteuerter Syntheseansatz. Details sind im Text zu finden.

die β -Lactame **198** und **200** volle Agonisten des Androgenrezeptors waren, das γ -Lactam **199** hingegen ein partieller. Interessant ist, dass keinem der durch diese Verbindungen repräsentierten Gerüste zuvor eine Aktivität als Androgenrezeptoragonist zugeschrieben worden war. Der aktivitätsgesteuerte Syntheseansatz ist sehr nützlich für die Ermittlung interessanter Ausgangspunkte für die Suche nach Wirkstoffen und Sonden.

4. Ausblick

Obwohl die Pharmaindustrie die Phase der Brute-Force-Methoden hinter sich gelassen und sich effizienteren Strategien zur Wirkstoffsuche zugewendet hat, sind die Herausforderungen an die Produktivität, die sich aus den unerfüllten medizinischen Bedürfnissen ergeben,^[76] nach wie vor

enorm.^[77] Neue und wiederkehrende wirkstoffresistente Infektionen,^[78] aggressive Formen von Krebskrankungen^[79] und eine steigende Zahl neuer in Genomstudien erkannter wirkstoffassoziiierbarer Targetproteine^[80] erfordern dringend eine Pipeline reich an strukturell neuartigen bioaktiven niedermolekularen Verbindungen. Auch in der heutigen postgenomischen Ära ist unser Verständnis der Biologie des Menschen noch immer gering. Ein größeres Wissen über die unterschiedlichen Aspekte der Biologie im gesunden oder erkrankten Zustand würde uns bei der Bewältigung der mit der Wirkstoffsuche im Zusammenhang stehenden Herausforderungen sehr helfen. Es werden dringend etliche chemische Sonden benötigt, die Licht in die komplexen Signalwege und andere komplizierte biologische Funktionen bringen können. Leider wurden bisher aber nur wenige molekulare Sonden entdeckt, die universell für biologische Forschungen eingesetzt werden können.^[81] Der chemische Strukturraum, der bioaktive Moleküle mit neuen Wirkmechanismen als erste Wirkstoffkandidaten und/oder chemische Sonden einer neuen Substanzklasse zur Verfügung stellen kann, muss ermittelt, zugänglich gemacht und erkundet werden. Die Suche nach Modulatoren für biologische Funktionen erfordert daher schlüssige Syntheseansätze zur Schaffung strukturreicher Verbindungskollektionen mit verschiedenartig funktionalisierten niedermolekularen Verbindungen.

Trotz der neueren Entwicklungen bei der Synthese von Gerüsten natürlichen oder nichtnatürlichen (neuartigen) Ursprungs mangelt es insbesondere an Anstrengungen, jedes Gerüst in einer Bibliothek ausreichend zu repräsentieren, weswegen solche Bibliotheken tendenziell aus vielen Singletons und Gerüsten mit wenigen Substituenten bestehen. Eine spärliche Repräsentation einer Vielzahl an Molekülgerüsten wird weniger wahrscheinlich zur Entdeckung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen und damit bestätigten Treffern führen. Ebenso wichtig ist ein Bewusstsein für die erwünschten und unerwünschten Struktureigenschaften in einer aus niedermolekularen Verbindungen bestehenden Bibliothek. Handelt es sich bei einer von einer Hochschulgruppe entwickelten Verbindungskollektion um ein Nebenprodukt des ursprünglichen Forschungsziels, beispielsweise der Entdeckung einer Reaktion, konzentriert sich die Gruppe im Allgemeinen nicht auf eine Verbesserung der Strukturmerkmale oder der Moleküleigenschaften der Bibliothek. Die Entfernung oder die Modifikation unerwünschter Eigenschaften, zumindest für einige der Verbindungen, würde das Erkennen falsch positiver Ergebnisse erleichtern. Eine Zusammenarbeit zwischen akademischer Forschung und Industrie^[82] kann diese Schwierigkeiten einfach angehen und so helfen, eine wiederholte Ermittlung falscher Ausgangspunkte zu vermeiden. Eine einzigartige Zusammenarbeit zwischen akademischer Forschung und Industriepartnern ist beispielsweise das Konsortium European Lead Factory (ELF), das sich mit dem Aufbau einer gemeinschaftlichen europäischen Verbin-

dungsbibliothek (JECL) beschäftigt, die auf neuartigen und komplexen Gerüsten mit eher Wirkstoffen ähnelnden Moleküleigenschaften basiert. Das Ziel der ELF ist es, durch Screening der JECL innovative Ausgangspunkte für die Wirkstoffsuche sowie Methoden zur Weiterentwicklung unseres biologischen Verständnisses zur Verfügung zu stellen.^[83]

Naturstoffe waren in der Vergangenheit eine ergiebige Quelle für biologisch aktive Moleküle, und ihr chemischer Strukturraum bedarf weiterer Erkundung. Die Synthese strukturreicher und verschiedenartiger, auf Naturstoffen basierender oder von diesen abstammender Verbindungsbibliotheken ist eine große Herausforderung, die vom derzeitigen Fachwissen in der Totalsynthese und der divergenten Totalsynthese von Naturstoffen profitieren könnte. Beispiele erfolgreicher skalierbarer Synthesen von Naturstoffen deuten auf die mögliche Verwendung vollständig synthetischer Analoga komplexer Naturstoffe als Bestandteile künftiger Verbindungskollektionen für unterschiedliche Screenings hin.^[52,84] Methoden zur Beeinflussung der Biosynthese und zur Abwandlung strukturell komplexer Naturstoffe oder deren Vorstufen für divergente Synthesestrategien würden Wissenschaftlern, die nach neuen Wirkstoffen suchen, helfen, einen Ausweg aus der derzeitigen Produktivitätskrise zu finden.^[85] Die einfache Veränderung einer funktionellen Gruppe kann bei einem komplexen Molekül, wie einem Naturstoff, eine extreme Herausforderung sein.^[86] Die Zeit ist außerdem reif für neue chemoselektive Umwandlungen funktioneller Gruppen, die in komplexen dreidimensionalen Umgebungen eingesetzt werden können.

Danksagung

Wir danken der Max-Planck-Gesellschaft und der Innovative Medicines Initiative (115489) für die großzügige Forschungsförderung.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7586–7605
Angew. Chem. **2016**, *128*, 7712–7732

- [1] a) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 131–146; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 141–157; b) K. C. Nicolaou, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **2014**, *470*, 20130690.
- [2] a) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9128–9140; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9280–9292; b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, *Molecules That Changed the World*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [3] a) W. L. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11680–11684; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11848–11853; b) V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9245–9264; c) C. M. Dobson, *Nature* **2004**, *432*, 824–828; d) C. J. O'Connor, H. S. G. Beckmann, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444–4456; e) K. Hübel, T. Lessmann, H. Waldmann, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1361–1374.
- [4] a) C. J. O'Connor, L. Laraia, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4332–4345; b) W. R. J. D. Galloway, D. R. Spring, *Nature* **2011**, *470*, 43–43; c) E. Lenci, A. Guarna, A. Trabocchi, *Molecules* **2014**, *19*, 16506–16528.
- [5] a) L. M. Mayr, P. Fuerst, *J. Biomol. Screening* **2008**, *13*, 443–448; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022–1037.

- [6] a) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48–60; b) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- [7] a) E. Comer, J. A. Beaudoin, N. Kato, M. E. Fitzgerald, R. W. Heidebrecht, M. duPont Lee IV, D. Masi, M. Mercier, C. Mulrooney, G. Muncipinto, A. Rowley, K. Crespo-Llado, A. E. Serrano, A. K. Lukens, R. C. Wiegand, D. F. Wirth, M. A. Palmer, M. A. Foley, B. Munoz, C. A. Scherer, J. R. Duvall, S. L. Schreiber, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8496–8502; b) C. Dockendorff, P. W. Faloon, J. Pu, M. Yu, S. Johnston, M. Bennion, M. Penman, T. J. Nieland, S. Dandapani, J. R. Perez, B. Munoz, M. A. Palmer, S. L. Schreiber, M. Krieger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2100–2105; c) W. R. J. D. Galloway, A. Isidro-Llobet, D. R. Spring, *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 80.
- [8] a) D. S. Tan, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 74–84; b) D. S. Tan, M. A. Foley, M. D. Shair, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565–8566; c) O. Kwon, S. B. Park, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13402–13404; d) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *302*, 613–618.
- [9] a) A. Nören-Müller, I. Reis-Correa, H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 10606–10611; b) H. Waldmann, *Drugs Future* **2009**, *34*, 24–25; c) W. Wilk, T. J. Zimmermann, M. Kaiser, H. Waldmann, *Biol. Chem.* **2009**, *391*, 491–497; d) R. S. Bon, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1103–1114; e) W. Wilk, T. J. Zimmermann, M. Kaiser, H. Waldmann, *Biol. Chem.* **2010**, *391*, 491–497; f) S. Wetzel, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800–10826; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10990–11018.
- [10] a) S. Renner, W. A. L. van Otterlo, M. D. Seoane, S. Mocklinghoff, B. Hofmann, S. Wetzel, A. Schuffenhauer, P. Ertl, T. I. Oprea, D. Steinhilber, L. Brunsveld, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 585–592; b) P. E. A. Schuffenhauer, S. Roggo, S. Wetzel, M. A. Koch, H. Waldmann, *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 47–58; c) L. Arve, T. Voigt, H. Waldmann, *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 449–456.
- [11] a) J. D. Umarye, T. Lessmann, A. B. Garcia, V. Mamane, S. Sommer, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3305–3319; b) W. Wilk, A. Nören-Müller, M. Kaiser, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11976–11984; c) S. Basu, B. Ellinger, S. Rizzo, C. Deraeve, M. Schürmann, H. Preut, H. D. Arndt, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6805–6810; d) A. Nören-Müller, W. Wilk, K. Saxena, H. Schwalbe, M. Kaiser, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5973–5977; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6061–6066; e) A. P. Antonchick, S. Lopez-Tosco, J. Parga, S. Sievers, M. Schürmann, H. Preut, S. Höing, H. R. Schöler, J. Sterneckert, D. Rauh, H. Waldmann, *Chem. Biol.* **2013**, *20*, 500–509; f) P.-Y. Dakas, J. A. Parga, S. Höing, H. R. Schöler, J. Sterneckert, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9576–9581; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9755–9760; g) R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmann, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12892–12896; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13130–13134; h) H. Takayama, Z. J. Jia, L. Kremer, J. O. Bauer, C. Strohmann, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12404–12408; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12630–12634; i) T. Voigt, C. Gerdling-Reimers, T. N. T. Tuyen, S. Bergmann, H. Lachance, B. Schölermann, A. Brockmeyer, P. Janning, S. Ziegler, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 410–414; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 428–432; j) T. J. Zimmermann, S. Roy, N. E. Martinez, S. Ziegler, C. Hedberg, H. Waldmann, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 295–300.
- [12] A. Reayi, P. Arya, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 240–247.
- [13] a) P. A. Clemons, J. A. Wilson, V. Dancik, S. Muller, H. A. Carrinski, B. K. Wagner, A. N. Koehler, S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6817–6822; b) J. Y. Cui, J. Hao,

- O. A. Ulanovskaya, J. Dundas, J. Liang, S. A. Kozmin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6763–6768; c) S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6699–6702.
- [14] P. Ertl, S. Jelfs, J. Mühlbacher, A. Schuffenhauer, P. Selzer, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4568–4573.
- [15] a) G. L. Thomas, E. E. Wyatt, D. R. Spring, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2006**, *9*, 700–712; b) E. E. Wyatt, S. Fergus, W. R. J. D. Galloway, A. Bender, D. J. Fox, A. T. Plowright, A. S. Jessiman, M. Welch, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2006**, 3296–3298; c) A. A. Shelat, R. K. Guy, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 442–446.
- [16] W. R. J. D. Galloway, D. R. Spring, *Diversity-Oriented Synth.* **2012**, *21*–28.
- [17] A. H. Lipkus, Q. Yuan, K. A. Lucas, S. A. Funk, W. F. Bartelt, R. J. Schenck, A. J. Trippe, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4443–4451.
- [18] J. W. Scannell, A. Blanckley, H. Boldon, B. Warrington, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2012**, *11*, 191–200.
- [19] M. Krier, G. Bret, D. Rognan, *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46*, 512–524.
- [20] a) R. G. Doveston, P. Tosatti, M. Dow, D. J. Foley, H. Y. Li, A. J. Campbell, D. House, I. Churcher, S. P. Marsden, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 859–865; b) T. James, P. MacLellan, G. M. Burslem, I. Simpson, J. A. Grant, S. Warriner, V. Sridharan, A. Nelson, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2584–2591; c) P. MacLellan, A. Nelson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2383–2393; d) T. James, L. Simpson, J. A. Grant, V. Sridharan, A. Nelson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6094–6097; e) R. Doveston, S. Marsden, A. Nelson, *Drug Discovery Today* **2014**, *19*, 813–819.
- [21] a) R. J. Spandl, M. Diaz-Gavilan, K. M. G. O’Connell, G. L. Thomas, D. R. Spring, *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 129–142; b) P. Arya, R. Joseph, Z. H. Gan, B. Rakic, *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 163–180; c) A. Nadin, C. Hattotuwagama, I. Churcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1114–1122; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1140–1149; d) D. J. Foley, R. G. Doveston, I. Churcher, A. Nelson, S. P. Marsden, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11174–11177; e) G. L. Thomas, R. J. Spandl, F. G. Glansdorp, M. Welch, A. Bender, J. Cockfield, J. A. Lindsay, C. Bryant, D. F. Brown, O. Loiseleur, H. Rudyk, M. Ladlow, D. R. Spring, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2808–2812; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2850–2854; f) A. Robinson, G. L. Thomas, R. J. Spandl, M. Welch, D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2978–2981; g) D. M. Marsden, R. L. Nicholson, M. E. Skindersoe, W. R. J. D. Galloway, H. F. Sore, M. Givskov, G. P. C. Salmond, M. Ladlow, M. Welch, D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5313–5323; h) A. Isidro-Llobet, T. Murillo, P. Bello, A. Cilibri, J. T. Hodgkinson, W. R. J. D. Galloway, A. Bender, M. Welch, D. R. Spring, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6793–6798; i) M. Díaz-Gavilán, W. R. J. D. Galloway, K. M. G. O’Connell, J. T. Hodgkinson, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 776–778; j) C. Serba, N. Winssinger, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4195–4214.
- [22] G. W. Bemis, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2887–2893.
- [23] X. Q. Lewell, A. C. Jones, C. L. Bruce, G. Harper, M. M. Jones, L. M. McLay, J. Bradshaw, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3257–3274.
- [24] Y. J. Xu, M. Johnson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2001**, *41*, 181–185.
- [25] P. Ertl, *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54*, 1617–1622.
- [26] R. C. Johnston, P. H. Cheong, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5057–5064.
- [27] Z. S. Derewenda, L. Lee, U. Derewenda, *J. Mol. Biol.* **1995**, *252*, 248–262.
- [28] N. Brown, E. Jacoby, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1217–1229.
- [29] A. B. Yongye, J. Waddell, J. L. Medina-Franco, *Chem. Biol. Drug Des.* **2012**, *80*, 717–724.
- [30] J. L. Medina-Franco, K. Martínez-Mayorga, A. Bender, T. Scior, *QSAR Comb. Sci.* **2009**, *28*, 1551–1560.
- [31] C. M. Richardson, M. J. Lipkin, D. W. Sheppard, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2089–2095.
- [32] P. Willett, *Mol. Inf.* **2014**, *33*, 403–413.
- [33] A. Cereto-Massagué, M. J. Ojeda, C. Valls, M. Mulero, S. García-Vallvé, G. Pujadas, *Methods* **2015**, *71*, 58–63.
- [34] D. Rogers, R. D. Brown, M. Hahn, *J. Biomol. Screening* **2005**, *10*, 682–686.
- [35] S. C. Sukuru, J. L. Jenkins, R. E. Beckwith, J. Scheiber, A. Bender, D. Mikhailov, J. W. Davies, M. Glick, *J. Biomol. Screening* **2009**, *14*, 690–699.
- [36] J. S. Delaney, *Mol. Diversity* **1996**, *1*, 217–222.
- [37] O. Rabal, F. I. Amr, J. Oyarzabal, *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, *55*, 1–18.
- [38] D. C. Swinney, J. Anthony, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 507–519.
- [39] a) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335; b) A. Ganesan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 306–317.
- [40] a) M. Feher, J. M. Schmidt, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218–227; b) K. Grabowski, K. H. Baringhaus, G. Schneider, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 892–904.
- [41] J. Hert, J. J. Irwin, C. Laggner, M. J. Keiser, B. K. Shoichet, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 479–483.
- [42] G. T. Carter, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1783–1789.
- [43] R. W. Huigens III, K. C. Morrison, R. W. Hicklin, T. A. Flood, Jr., M. F. Richter, P. J. Hergenrother, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 195–202.
- [44] S. E. O’Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532–547.
- [45] R. J. Rafferty, R. W. Hicklin, K. A. Maloof, P. J. Hergenrother, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 220–224; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 224–228.
- [46] Q. F. Chen, F. P. Wang, X. Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8946–8950.
- [47] V. A. Ignatenko, Y. Han, G. P. Tochtrop, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 410–418.
- [48] J. Zhang, J. Wu, B. Hong, W. Ai, X. Wang, H. Li, X. Lei, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4614.
- [49] a) B. K. Hong, H. H. Li, J. B. Wu, J. Zhang, X. G. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1011–1015; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 1025–1029; b) H. H. Li, X. M. Wang, B. K. Hong, X. G. Lei, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 800–821; c) H. H. Li, X. M. Wang, X. G. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 491–495; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 506–510.
- [50] H. Mizoguchi, H. Oikawa, H. Oguri, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 57–64.
- [51] J. M. Finefield, D. H. Sherman, M. Kreitman, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4802–4836; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4886–4920.
- [52] K. Foo, I. Usui, D. C. G. Götz, E. W. Werner, D. Holte, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11491–11495; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11659–11663.
- [53] A. D. Fotiadou, A. L. Zografos, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4592–4595.
- [54] a) E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 608–624; b) H. R. Hoveyda, E. Marsault, R. Gagnon, A. P. Mathieu, M. Vezina, A. Landry, Z. G. Wang, K. Benakli, S. Beaubien, C. Saint-Louis, M. Brassard, J. F. Pinault, L. Ouellet, S. Bhat, M. Ramaseshan, X. W. Peng, L. Foucher, S. Beauchemin, P. Bherer, D. F. Veber, M. L. Peterson, G. L. Fraser, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8305–8320; c) E. Marsault, M. L. Peterson, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961–2004; d) M. D. Cummings, T. I. Lin, L. Hu, A. Tahri, D. McGowan, K. Amssoms, S. Last, B. Devogelaere, M. C. Rouan, L. Vijgen, J. M. Berke, P. Dehertogh, E. Fransen, E. Cleiren, L. van der Helm, G. Fanning, K. Van Emelen, O. Nyanguile, K. Simmen, P. Raboisson, S. Vendeville, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4637–4640; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4715–4718.
- [55] a) H. S. G. Beckmann, F. L. Nie, C. E. Hagerman, H. Johansson, Y. S. Tan, D. Wilcke, D. R. Spring, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 861–867; b) A. Isidro-Llobet, K. H. Georgiou, W. R. J. D. Galloway, E. Giacomini, M. R. Hansen, G. Mendez-Abt, Y. S. Tan, L. Carro, H. F. Sore, D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4570–

- 4580; c) A. Grossmann, S. Bartlett, M. Janecek, J. T. Hodgkinson, D. R. Spring, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13093–13097; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13309–13313.
- [56] a) L. A. Marcaurelle, E. Comer, S. Dandapani, J. R. Duvall, B. Gerard, S. Kesavan, M. D. Lee, H. B. Liu, J. T. Lowe, J. C. Marie, C. A. Mulrooney, B. A. Pandya, A. Rowley, T. D. Ryba, B. C. Suh, J. Q. Wei, D. W. Young, L. B. Akella, N. T. Ross, Y. L. Zhang, D. M. Fass, S. A. Reis, W. N. Zhao, S. J. Haggarty, M. Palmer, M. A. Foley, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16962–16976; b) S. Dandapani, J. T. Lowe, E. Comer, L. A. Marcaurelle, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8042–8048; c) M. E. Fitzgerald, C. A. Mulrooney, J. R. Duvall, J. Q. Wei, B. C. Suh, L. B. Akella, A. Vrcic, L. A. Marcaurelle, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 89–96.
- [57] D. H. Chou, J. R. Duvall, B. Gerard, H. Liu, B. A. Pandya, B. C. Suh, E. M. Forbeck, P. Faloon, B. K. Wagner, L. A. Marcaurelle, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 698–702.
- [58] D. Robbins, A. F. Newton, C. Gignoux, J. C. Legeay, A. Sinclair, M. Rejzek, C. A. Laxon, S. K. Yalamanchili, W. Lewis, M. A. O'Connell, R. A. Stockman, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2232–2235.
- [59] a) P. Aggarwal, G. Procopiou, D. Robbins, G. Harbottle, W. Lewis, R. A. Stockman, *Synlett* **2012**, 423–427; b) T. E. Storr, S. J. Cully, M. J. Rawling, W. Lewis, D. Hamza, G. Jones, R. A. Stockman, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2621–2628.
- [60] W. Liu, V. Khedkar, B. Baskar, M. Schürmann, K. Kumar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6900–6905; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7032–7037.
- [61] a) H. Dückert, V. Pries, V. Khedkar, S. Menninger, H. Bruss, A. W. Bird, Z. Maliga, A. Brockmeyer, P. Janning, A. Hyman, S. Grimme, M. Schürmann, H. Preut, K. Hübel, S. Ziegler, K. Kumar, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 179–184; b) V. Eschenbrenner-Lux, H. Dückert, V. Khedkar, H. Bruss, H. Waldmann, K. Kumar, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2294–2304.
- [62] M. Garcia-Castro, L. Kremer, C. D. Reinkemeier, C. Unkelbach, C. Strohmann, S. Ziegler, C. Ostermann, K. Kumar, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6516.
- [63] a) A. H. Bansode, A. C. Shaikh, R. D. Kavthe, S. Thorat, R. G. Gonnade, N. T. Patil, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2319–2323; b) N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Sridhar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2251–2255; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2307–2311.
- [64] J. Barjau, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1415–1419; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1451–1455.
- [65] C. Fang, B. D'Souza, C. F. Thompson, M. C. Clifton, J. W. Fairman, B. Fulroth, A. Leed, P. McCarren, L. Wang, Y. Wang, C. Feau, V. K. Kaushik, M. Palmer, G. Wei, T. R. Golub, B. K. Hubbard, M. H. Serrano-Wu, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 1308–1312.
- [66] J. D. Levenson, H. Zhang, J. Chen, S. K. Tahir, D. C. Phillips, J. Xue, P. Nimmer, S. Jin, M. Smith, Y. Xiao, P. Kovar, A. Tanaka, M. Bruncko, G. S. Sheppard, L. Wang, S. Gierke, L. Kategaya, D. J. Anderson, C. Wong, J. Eastham-Anderson, M. J. Ludlam, D. Sampath, W. J. Fairbrother, I. Wertz, S. H. Rosenberg, C. Tse, S. W. Elmore, A. J. Souers, *Cell Death Dis.* **2015**, *6*, e1590.
- [67] W. Pierson, B. Cauwe, A. Policheni, S. M. Schlenner, D. Frankskaert, J. Berges, S. Humblet-Baron, S. Schonefeldt, M. J. Heerold, D. Hildeman, A. Strasser, P. Bouillet, L. F. Lu, P. Matthys, A. A. Freitas, R. J. Luther, C. T. Weaver, J. Dooley, D. H. Gray, A. Liston, *Nat. Immunol.* **2013**, *14*, 959–965.
- [68] R. J. Youle, A. Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9*, 47–59.
- [69] D. C. Faloon et al., probe reports from the NIH molecular libraries program, National Center for Biotechnology Information (US), **2010**; erhältlich unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133438/>.
- [70] H.-J. Roth, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 293–295.
- [71] a) S. X. Atwood, A. L. S. Chang, A. E. Oro, *J. Cell Biol.* **2012**, *199*, 193–197; b) R. McMillan, W. Matsui, *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 4883–4888.
- [72] D. Amakye, Z. Jagani, M. Dorsch, *Nat. Med.* **2013**, *19*, 1410–1422.
- [73] E. Colombo, M. Alcalay, P. G. Pelicci, *Oncogene* **2011**, *30*, 2595–2609.
- [74] S. Z. Wang, K. Fang, G. Q. Dong, S. Q. Chen, N. Liu, Z. Y. Miao, J. Z. Yao, J. Li, W. N. Zhang, C. Q. Sheng, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 6678–6696.
- [75] a) G. Karageorgis, S. Warriner, A. Nelson, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 872–876; b) G. Karageorgis, M. Dow, A. Aimon, S. Warriner, A. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13538–13544; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 13742–13748.
- [76] D. H. Drewry, R. Macarron, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 289–298.
- [77] A. L. Hopkins, *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 682–690.
- [78] D. J. Payne, M. N. Gwynn, D. J. Holmes, D. L. Pompliano, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 29–40.
- [79] a) M. N. Pollak, W. D. Foulkes, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 297–303; b) E. Sahai, *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 737–749.
- [80] a) M. P. H. Stumpf, T. Thorne, E. de Silva, R. Stewart, H. J. An, M. Lappe, C. Wiuf, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 6959–6964; b) D. W. Walke, C. S. Han, J. Shaw, E. Wann, B. Zambrowicz, A. Sands, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, *12*, 626–631.
- [81] C. H. Arrowsmith, J. E. Audia, C. Austin, J. Baell, J. Bennett, J. Blagg, C. Bountra, P. E. Brennan, P. J. Brown, M. E. Bunnage, C. Buser-Doepner, R. M. Campbell, A. J. Carter, P. Cohen, R. A. Copeland, B. Cravatt, J. L. Dahlin, D. Dhanak, A. M. Edwards, S. V. Frye, N. Gray, C. E. Grimshaw, D. Hepworth, T. Howe, K. V. M. Huber, J. Jin, S. Knapp, J. D. Kotz, R. G. Kruger, D. Lowe, M. M. Mader, B. Marsden, A. Mueller-Fahrnow, S. Muller, R. C. O'Hagan, J. P. Overington, D. R. Owen, S. H. Rosenberg, B. Roth, R. Ross, M. Schapira, S. L. Schreiber, B. Shoichet, M. Sundström, G. Superti-Furga, J. Taunton, L. Toledo-Sherman, C. Walpole, M. A. Walters, T. M. Willson, P. Workman, R. N. Young, W. J. Zuercher, *Nat. Chem. Biol.* **2015**, *11*, 536–541.
- [82] Q. Michaudel, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 712–721.
- [83] a) <https://www.europeanleadfactory.eu/>; b) H. Laverty, K. M. Orrling, F. Giordanetto, M. Poinot, E. Ottow, T. W. Rijnders, D. Tzalis, S. Jaroch, *J. Med. Dev. Sci.* **2015**, *1*, 20–33.
- [84] a) N. Z. Burns, I. N. Krylova, R. N. Hannoush, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9172–9173; b) A. Mendoza, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 21–25; c) J. Shi, G. Manolikakes, C. H. Yeh, C. A. Guerrero, R. A. Shenvi, H. Shigehisa, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8014–8027; d) S. Su, R. A. Rodriguez, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13922–13925; e) T. J. Maimone, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3652–3665.
- [85] G. T. Carter, P. Crews, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6556–6556.
- [86] a) M. C. White, *Science* **2012**, *335*, 807–809; b) E. M. Stang, M. C. White, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2094–2097; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2142–2145; c) E. M. Stang, M. C. White, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 547–551; d) J. H. Gui, Q. H. Zhou, C. M. Pan, Y. Yabe, A. C. Burns, M. R. Collins, M. A. Ornelas, Y. Ishihara, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4853–4856.

Eingegangen am 20. September 2015,
veränderte Fassung am 19. Januar 2016
Online veröffentlicht am 17. Mai 2016
Übersetzt von Dr. Farina Schill (Göttingen)