

$I > \sigma(I)$  in Strukturlösung und Vefinerung<sup>[7]</sup> für 665 Parameter;  $R = 0.032$ ,  $R_w = 0.039$ ,  $GOF = 1.271$ ,  $w^{-1} = \sigma^2(F_0)$ ; Wasserstoffatome des zweiten THF-Moleküls (gebunden an C23–C26) wurden als reitend behandelt, alle anderen Wasserstoffatome isotrop verfeinert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100936“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [7] MolEN, *An interactive Structure Solution Procedure*, Enraf-Nonius, Delft (Niederlande), 1990.
- [8] A. L. Spek, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, C34.
- [9] T. M. Klapötke, I. C. Tornieporth-Oetting, *Nichtmetallchemie*, VCH, Weinheim, **1994**, S. 254–255.
- [10] C. Boisson, J. C. Berthet, M. Ephritikhine, M. Lance, M. Nierlich, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *531*, 115–119.
- [11] Siehe auch: E. D. Jemmis, B. Kiran, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4076–4077 (B3LYP/6-31G(d)-Geometrie von  $\text{Si}_2\text{B}_{10}\text{H}_{12}$ ).
- [12] Anwendungen in der Boranchemie: X. Y. Yang, H. Jiao, P. von R. Schleyer, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4897–4899, zit. Lit.
- [13] a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; c) C. Lee, W. Yong, R. G. Parr, *Phys. Rev.* **1988**, *B37*, 785–789.
- [14] Alle Rechnungen wurden mit Gaussian 94 durchgeführt; M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
- [15] K. Wade, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* **1976**, *18*, 1–66; R. E. Williams, *Advances in Boron Chemistry* (Hrsg.: W. Siebert), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1997**.
- [16] F. Meyer, J. Müller, P. Paetzold, R. Boese, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1221–1222; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1227–1228.
- [17] M. E. Jung, H. Xia, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 297–300; K. Tamao, T. Hayashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2422–2423.
- [18] Die  $^{11}\text{B}$ - und  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Verschiebungen sind relativ zu  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  bzw. TMS angegeben. Da die Berechnung der magnetischen Abschirmung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ungünstig ist, wurde sie für  $\text{B}_2\text{H}_6$  berechnet und auf 16.6 ppm gesetzt (T. P. Onak, H. L. Landesman, R. E. Williams, I. Shapiro, *J. Phys. Chem.* **1959**, *63*, 1533–1535). Die absoluten chemischen Abschirmungen auf dem B3LYP-GIAO/6-311+G(d,p)/B3LYP/6-31G(d)-Niveau betragen 84.11 ppm ( $^{11}\text{B}$  von  $\text{B}_2\text{H}_6$ ) und 338.80 ppm ( $^{29}\text{Si}$  von TMS).
- [19] Für **5** und **6** liegen korrekte C,H-Analysen vor.

## Synthese und biologische Aktivität von Sarcodictyinen\*\*

K. C. Nicolaou,\* Sanghee Kim, Jeffrey Pfefferkorn, Jinyou Xu, Takashi Ohshima, Seijiro Hosokawa, Dionissios Vourloumis und Tianhu Li

Die Sarcodictyine,<sup>[1, 2]</sup> Eleutherobin<sup>[3, 4]</sup> und die Eleuthoside,<sup>[5]</sup> die alle aus Weichkorallen isoliert wurden, sind wegen ihres neuartigen Strukturtyps, ihrer biologischen Aktivität und des damit verbunden potentiellen medizinischen Nutzens ein wichtiges Synthesziel (Abb. 1). Besonders interessant ist

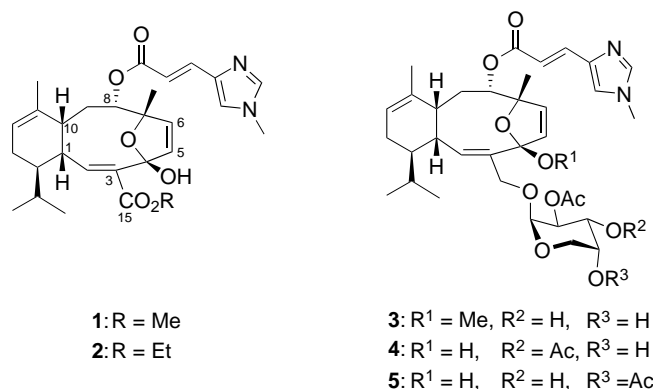


Abb. 1. Strukturen von Sarcodictyins A und B, **1** bzw. **2**, von Eleutherobin **3** und den Eleuthosiden A und B, **4** bzw. **5**.

ihr Taxol-artiger Wirkmechanismus,<sup>[6]</sup> der durch Tubulin-Polymerisation und Stabilisierung der Mikrotubuli zum Tod von Krebszellen führt. Wegen der geringen Verfügbarkeit und der hohen biologischen Aktivität dieser Verbindungen beschäftigen wir uns mit der Synthese dieser Naturstoffe. Vor kurzem publizierten wir die ersten Totalsynthesen von Sarcodictyins A **1**<sup>[7]</sup> und Eleutherobin **3**.<sup>[8]</sup> Wir berichten hier über die erste Totalsynthese von Sarcodictyins B **2**, über die Erstellung einer Sarcodictyins-Bibliothek und über die Tubulin-polymerisierenden und cytotoxischen Eigenschaften der Verbindungen aus dieser Bibliothek, z.B. über deren Wirkung gegen Taxol-resistente Tumorzelllinien.

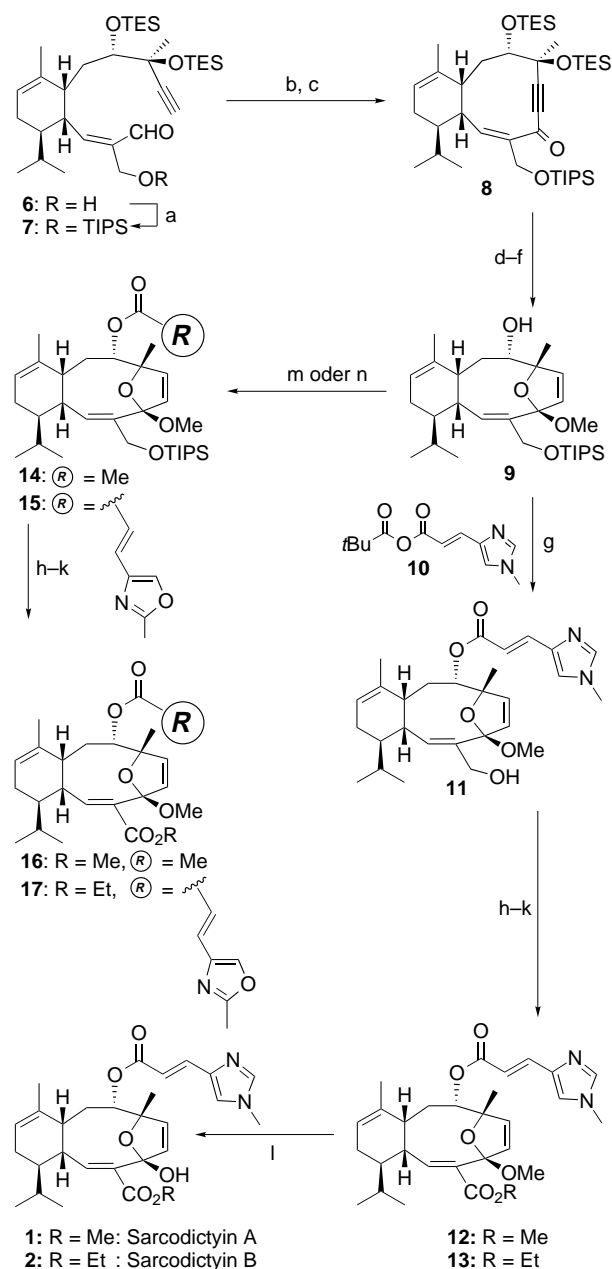
Um einen möglichst einfachen Zugang zu Verbindungen für die Sarcodictyins-Bibliothek zu erhalten, verbesserten wir den bereits bekannten Syntheseweg, indem wir effektivere

[\*] Prof. Dr. K. C. Nicolaou, Dr. S. Kim, J. Pfefferkorn, Dr. J. Xu, Dr. T. Ohshima, Dr. S. Hosokawa, Dr. D. Vourloumis, Dr. T. Li  
Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 619-784-2469  
E-mail: kcn@scripps.edu  
und  
Department of Chemistry and Biochemistry  
University of California, San Diego  
9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde durch das Skaggs Institute for Chemical Biology, die National Institutes of Health (USA), Novartis und von der CaP CURE Foundation, sowie durch Stipendien von Novartis (D.V.), der Japanese Society for the Promotion of Science for Young Scientists (S.H.) und dem Department of Defense (USA) (J.P.) gefördert.

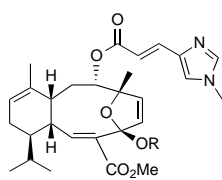
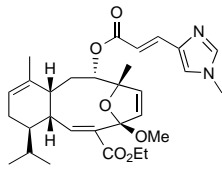
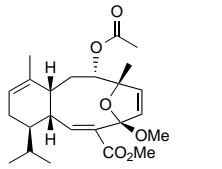
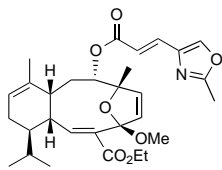
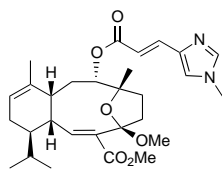
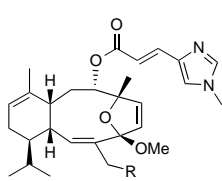
Schutzgruppen (6), einen effizienteren Hydrierkatalysator (8→9) und verschiedene Veresterungsverfahren verwendeten (Schema 1). Zuerst wurde dazu der kürzlich beschriebene Alkohol **6**<sup>[8]</sup> als TIPS-Ether (→**7**, 79%) geschützt (für Abkürzungen siehe Legenden). Dieser wurde durch Ringschluß (LiHMDS, –20°C) und Dess-Martin-Oxidation<sup>[9]</sup> in das Zehnring-Eninon **8** (89% über zwei Stufen) überführt. Durch Abspaltung der TES-Gruppen mit 3 HF·Et<sub>3</sub>N (78%) und selektive Hydrierung<sup>[10]</sup> der Dreifachbindung in Gegenwart von [Rh(nbd)(dppb)]BF<sub>4</sub> entsteht intermediär ein Dihydroxydienon, das durch Ringschluß das tricyclische Grundgerüst ergibt. Die Behandlung mit PPTS in Methanol lieferte das Methoxyketal **9** (80% über zwei Stufen), das als zentrale Ausgangsverbindung für die Totalsynthese von Sarcodictyin **2** und die Substanzen einer Sarcodictyin-Bibliothek diente. Die drei im Rahmen der Bibliotheks-Generierung durchgeführten Methoden zur Veresterung sind in Schema 1 exemplarisch durch die Synthesen der Zwischenstufen **11**, **14** und **15** dargestellt. So ergab die Umsetzung des Alkohols **9** mit dem gemischten Anhydrid **10** in Gegenwart von DMAP den Urocansäureester **11** in 83% Ausbeute.<sup>[7]</sup> Die nachfolgende Spaltung des Silylethers mit TBAF (100% Ausbeute), gefolgt von den drei Standard-Transformationen Dess-Martin- und NaClO<sub>2</sub>-Oxidation sowie Diazoalkan-Veresterung lieferte die Methyl- und Ethylester **12** bzw. **13** (88 bzw. 90% über drei Stufen). Daraus wurden die natürlichen Sarcodictyine A und B, **1** bzw. **2**, durch saure Hydrolyse mit Camphersulfonsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O hergestellt (80 bzw. 86%). Im zweiten Reaktionsweg wurde **9** mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von DMAP zum Acetat **14** verestert (95%), das dann analog zu der soeben beschriebenen Synthesesequenz in das Sarcodictyin-A-Analogon **16** überführt wurde.<sup>[7]</sup> Schließlich wurde **9** noch mit der (*E*)-3-(2-Methyloxazol-4-yl)propensäure in Gegenwart von DCC und DMAP verestert. Tabelle 1 zeigt weitere, an den Seitenketten modifizierte Analoga.

Die so synthetisierten Sarcodictyine wurden auf ihre Tubulin-polymerisierenden und cytotoxischen Eigenschaften hin getestet und mit Taxol und den Epothilonen A und B verglichen (Tabelle 1). Mit dem auf colorimetrischer Filtration beruhenden Tubulin-Polymerisations-Assay<sup>[11, 12]</sup> wurden die Effekte der Sarcodictyine **1**, **2**, **11–13** und **16–25** auf Tubulin quantitativ erfaßt. Die Tubulin-polymerisierenden Eigenschaften reichten dabei von 4.0 bis 85% (zum Vergleich: Taxol: 65%; Epothilon A: 72%; Epothilon B: 97%). Die Cytotoxizitätsuntersuchungen wurden an einer Gebärmutterkrebszelllinie (1A9) und an den Taxol-resistenten Krebszelllinien PTX10 und PTX22,<sup>[13]</sup> die von 1A9 abstammen, vorgenommen. Die Aktivität der synthetisierten Verbindungen hing dabei stark von der Struktur ab (Tabelle 1). Eine Reihe von Rückschlüssen auf die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (structure activity relationships, SARs) von Sarcodictyinen lassen sich aus diesen Ergebnissen ableiten. So ist die C8-Seitenkette sowohl für die Tubulin-polymerisierenden als auch die cytotoxischen Eigenschaften außerordentlich wichtig, was ein Vergleich der Daten für die Verbindungen **13** und **16** zeigt. Die Reduktion der Estergruppe an C15 zum primären Alkohol **11** verringert ebenfalls die Aktivität. Das Sarcodictyin-Pharmacophor scheint all-



Schema 1. Synthese von Sarcodictyin A und B, **1** bzw. **2**, sowie Analoga. a) TIPSOTf (5.0 Äquiv.), *i*Pr<sub>2</sub>NEt (10 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78°C, 1 h, 79%; b) LiHMDS (2.0 Äquiv.), THF, –20°C, 20 min; c) Dess-Martin-Periodinan (2.0 Äquiv.), Pyridin (6.0 Äquiv.), NaHCO<sub>3</sub> (6.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 1 h, 89% über 2 Stufen; d) 3 HF·Et<sub>3</sub>N (5.0 Äquiv.), THF, 25°C, 1.5 h, 78%; e) [Rh(nbd)(dppb)]BF<sub>4</sub> (0.05 Äquiv.), H<sub>2</sub>, Aceton, 25°C, 10 min; f) PPTS (0.5 Äquiv.), MeOH, 25°C, 10 min, 80% über 2 Stufen; g) **10** (5.0 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (20 Äquiv.), DMAP (2.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C, 48 h, 83%; h) TBAF (2.0 Äquiv.), THF, 25°C, 2 h, 100%; i) Dess-Martin-Periodinan (2.5 Äquiv.), NaHCO<sub>3</sub> (10 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C, 0.5 h; j) NaClO<sub>2</sub> (6.0 Äquiv.), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3.0 Äquiv.), 2-Methyl-2-buten (50 Äquiv.), THF, *t*BuOH, H<sub>2</sub>O; k) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> oder CH<sub>3</sub>CHN<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, 88% bzw. 90% (**12** bzw. **13**) über drei Stufen; l) CSA (2.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (10/1), 25°C, 48 h, 80 und 86% (**1** bzw. **2**); m) Ac<sub>2</sub>O (3.0 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (5.0 Äquiv.), DMAP (1.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C, 1 h, 95%; n) DCC (2.0 Äquiv.), (*E*)-3-(2-Methyloxazol-4-yl)propensäure (1.3 Äquiv.), DMAP (0.5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C, 36 h, 86%. CSA = Camphersulfonsäure, DCC = 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan, LiHMDS = Lithiumhexamethyldisilazid, nbd = 2,5-Norbornadien, PPTS = Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, TIPSOTf = Triisopropylsilyltrifluormethansulfonsäureester.

Tabelle 1. Tubulin-polymerisierende und cytotoxische Eigenschaften der Sarcodictyine.

Verbindung		Induktion der Tubulin-Poly- merisation [%]	Inhibierung des Krebszellenwachstums (IC <sub>50</sub> [nM])			
			1A9	1A9PTX10	1A9PTX22	
<b>1</b> <b>2</b>	Taxol	65.0	2.0	50	40	
	Epothilon A	72.7	2.0	1.9	4.0	
	Epothilon B	97.0	0.04	0.035	0.04	
	Sarcodictyin A	67.0	340	140	360	
	Sarcodictyin B	71.0	2.0	160	80	
<b>12</b> <b>18</b> <sup>[c]</sup> <b>19</b> <sup>[d]</sup>		R = Me	72.0	70	3.6	84
		R = Et	85.0	110	13	160
		R = <i>n</i> Pr	79.0	170	> 2000	130
<b>13</b>		46.0	2.0	0.6	6.0	
<b>16</b>		4.0	> 2000	1300	> 2000	
<b>17</b>		4.0	> 2000	800	385	
<b>20</b> <sup>[e]</sup>		52.0	510	1700	1800	
<b>11</b> <b>21</b> <sup>[f]</sup> <b>22</b> <sup>[g]</sup> <b>23</b> <sup>[h]</sup> <b>24</b> <sup>[i]</sup> <b>25</b> <sup>[j]</sup>		R = OH	37.5	800	> 2000	> 2000
		R = F	27.4	1850	> 2000	> 2000
		R = OAc	37.2	1050	> 2000	1620
		R = OBz	34.1	> 2000	> 2000	> 2000
		R = N <sub>3</sub>	47.0	> 2000	> 2000	1800
		R = OCONHPh	37.0	> 2000	> 2000	> 2000

[a] Die Tubulin-Polymerisations-Messungen wurden bei 37 °C wie beschrieben durchgeführt.<sup>[11, 12]</sup> abgesehen von den Einstellungen für die Wirkstoffkonzentration (100 µM) und Inkubationszeit (90 min). [b] Die Cytotoxizitätsuntersuchungen wurden wie beschrieben durchgeführt.<sup>[12, 13]</sup> [c] Aus Sarcodictyin A **1** durch Umsetzung mit CSA/EtOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (98 %). [d] Aus Sarcodictyin A **1** durch Umsetzung mit CSA/*n*PrOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 %). [e] Nebenprodukt durch Überreduktion der Dreifachbindung und nachfolgende Ketalisierung. [f] Aus **11** durch Umsetzung mit DAST (99 %). [g] Aus **11** durch Umsetzung mit Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N und DMAP (100 %). [h] Aus **11** durch Umsetzung mit BzCl, Et<sub>3</sub>N und DMAP (95 %). [i] Aus **11** durch Umsetzung mit (PhO)<sub>2</sub>PON<sub>3</sub>, DEAD und Ph<sub>3</sub>P (74 %). [j] Aus **11** durch Umsetzung mit PhNCO und Et<sub>3</sub>N (95 %). Bz = Benzyl, CSA = Camphersulfonsäure, DAST = (Diethylamino)-schwefeltrifluorid, DEAD = Azodicarbonsäurediethylester, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

gemein relativ empfindlich auf Modifikationen an C15 (Reduktion) zu reagieren, wie aus den Eigenschaften der Verbindungen **21–25** ersichtlich ist. Dagegen scheint eine zunehmende Größe der Alkylgruppe am C4-Ketal einen geringen Effekt auf die biologische Aktivität dieser Verbindungen zu haben (siehe Verbindungen **1, 12, 18, 19**).

Die offensichtliche Inkonsistenz von Tubulin-polymerisierender Aktivität und Cytotoxizität bei einer Reihe unserer Verbindungen (z.B. **13, 17, 20**) deutet auf einen zusätzlichen Wirkmechanismus dieser Verbindungen hin. Tatsächlich zeigt eine genauere Betrachtung der Struktur der Sarcodictyine und Eleutherobine, daß sie unter sauren Bedingungen als

Alkylierungsmittel wirken (Abb. 2) und somit mit der DNA und anderen zellulären Rezeptoren wechselwirken können. Untersuchungen, um dies zu bestätigen, sind derzeit im Gange.

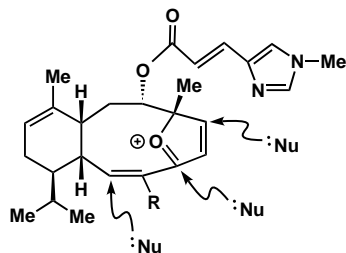


Abb. 2. Alkylierende Eigenschaften von Sarcodictyinen und Eleutherobinen.

Die hier vorgestellte Chemie und biologische Aktivität zeigt, daß die Sarcodictyine eine neue Klasse von potentiellen Antitumormitteln sind. Ein Zugang zu weiteren Derivaten und eine genauere Untersuchung ist nun durch Moleküldesign und chemische Synthese möglich. Die hier beschriebenen ersten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen könnten wichtige Leitlinien für weitere biologisch-chemische Studien an Sarcodictyinen sein.<sup>[14]</sup>

Eingegangen am 22. Januar 1998 [Z11393]

**Stichwörter:** Cytostatica • Sarcodictyin • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen • Totalsynthesen • Tubulin-Polymerisationen

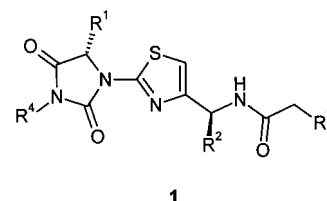
- [1] a) M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 2019–2027; b) *ibid.* **1988**, 71, 964–976.
- [2] M. Ciomei, C. Albanese, W. Pastori, M. Grandi, F. Pietra, M. D'Ambrosio, A. Guerriero, C. Battistini, Abstract 30, *Proc. Am. Ass. Canc. Res.* **1997**, 38, 5.
- [3] W. H. Fenical, P. R. Jensen, T. Lindel (University of California), US-A 5,473,057, **1995** [*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 194297z].
- [4] a) T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8744–8745; b) B. H. Long, A. M. Casazza, J. Carboni, C. R. Fairchild, T. Lindel, P. R. Jensen, W. Fenical, *Cancer Res.*, eingereicht.
- [5] S. Ketzinel, A. Rudi, M. Schleyer, Y. Benayahu, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.* **1987**, 59, 873–875.
- [6] P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, 277, 665–667.
- [7] K. C. Nicolaou, J. Y. Xu, S. Kim, T. Ohshima, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11353–11354.
- [8] K. C. Nicolaou, F. van Delft, T. Oshima, D. Vourloumis, J.-Y. Xu, S. Hosokawa, J. Pfefferkorn, S. Kim, T. Li, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2630–2634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2520–2524.
- [9] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.
- [10] R. R. Schrock, J. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2143–2144.
- [11] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, 55, 2325–2333.
- [12] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2181–2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2097–2103.

- [13] P. Giannakakou, D. L. Sackett, Y.-K. Kang, Z. Zhan, J. T. M. Buters, M. S. Fojo, M. S. Poruchynsky, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 17118–17125.
- [14] a) X.-T. Chen, C. E. Gutteridge, S. K. Bhattacharya, B. Zhou, T. R. R. Pettus, T. Hascall, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 195–197; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 185–187; b) X.-T. Chen, B. Zhou, S. K. Bhattacharya, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 835–838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 789–792.

## Kombinatorische Festphasensynthese strukturell komplexer Thiazolyldhyantoine\*\*

Josef Stadlwieser,\* Ernst P. Ellmerer-Müller, Andreas Takó, Najib Maslouh und Willi Bannwarth

Kombinatorische Chemie<sup>[1]</sup> und damit verbundene Festphasensynthesen<sup>[2]</sup> nichtpeptidischer Molekülbibliotheken konnten sich innerhalb der letzten Jahre in der pharmazeutischen Forschung bei der Auffindung und Optimierung von Leitverbindungen in zunehmendem Maße als neue Werkzeuge etablieren. In eigenen Arbeiten entwickelten wir eine Synthesestrategie, mit der in effizienter Weise Bibliotheken strukturell komplexer Thiazolyldhyantoine der allgemeinen Formel **1** durch Festphasensynthese hergestellt werden können. Die Anwendung eines intrinsischen Reinigungsprinzips



führt dabei nach neun Syntheseschritten und Abspaltung vom polymeren Träger zu Produkten mit ausgezeichneter Reinheit. Als Bausteine zum Aufbau einer repräsentativen Molekülbibliothek verwendeten wir die von *N*-Butoxycarbonyl-(Boc)-Aminosäuren abgeleiteten Derivate **2a–c**<sup>[3]</sup> (auf die strategische Bedeutung der Esterfunktion dieser Bausteine für die spätere Ablösung der Zielverbindungen vom polymeren Träger sei bereits jetzt hingewiesen), die ebenfalls von *N*-Boc-Aminosäuren abgeleiteten  $\alpha$ -Bromketone **3a–c**<sup>[4]</sup>, die Carbonsäuren **4a, b** sowie exemplarisch Allylisocyanat **5**.

[\*] Dr. J. Stadlwieser,<sup>[+]</sup> Dr. W. Bannwarth<sup>[+]</sup>  
Präklinische Forschungsabteilung, Hoffmann La-Roche AG  
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (Schweiz)  
Dr. E. P. Ellmerer-Müller, Dr. A. Takó, Dr. N. Maslouh  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Innrain 52 a, A-6020 Innsbruck (Österreich)

[+] Derzeitige Adresse:  
Byk Gulden Pharmazeutika  
Byk-Gulden-Straße 2, D-78467 Konstanz

[\*\*] Wir danken Dr. D. Obrecht und A. Trzeciak für wertvolle Anregungen sowie S. Heulle-Décard und S. Ulsemer für experimentelle Mitarbeit.