

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

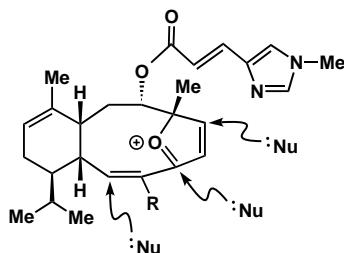


Abb. 2. Alkylierende Eigenschaften von Sarcodictyinen und Eleutherobinen.

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 Molekül- design und chemische Synthese möglich. Die hier beschriebenen ersten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen könnten wichtige Leitlinien für weitere biologisch-chemische Studien an Sarcodictyinen sein.^[14]

Eingegangen am 22. Januar 1998 [Z11393]

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

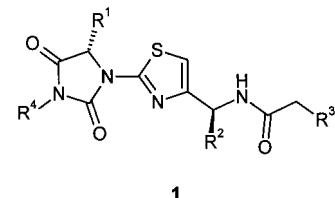
- [1] a) M. D'Ambrosio, A. Guerriero, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 2019–2027; b) *ibid.* **1988**, *71*, 964–976.
- [2] M. Ciomei, C. Albanese, W. Pastori, M. Grandi, F. Pietra, M. D'Ambrosio, A. Guerriero, C. Battistini, Abstract 30, *Proc. Am. Ass. Canc. Res.* **1997**, *38*, 5.
- [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. Giannakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181–2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097–2103.

- [13] P. Giannakou, 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 Thiazolylhydantoine**

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

Kombinatorische Chemie^[1] und damit verbundene Festphasensynthesen^[2] nichtpeptidisches 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 Thiazolylhydantoine der allgemeinen Formel **1** durch Festphasensynthese hergestellt werden können. Die Anwendung eines intrinsischen Reinigungsprinzips

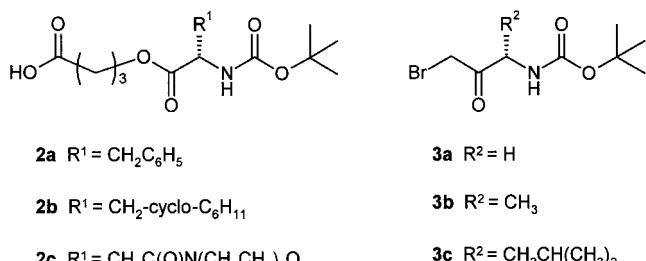


führt dabei nach neun Syntheseschritten und Abspaltung vom polymeren Träger zu Produkten mit ausgezeichneter Reinheit. Als Bausteine zum Aufbau einer repräsentativen Molekülbibliothek verwendeten wir die von *N*-Butoxycarbonyl-(Boc)-Aminosäuren abgeleiteten Derivate **2a–c**^[3] (auf die strategische 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 α-Bromketone **3a–c**^[4], die Carbonsäuren **4a,b** sowie exemplarisch Allylisocyanat **5**.

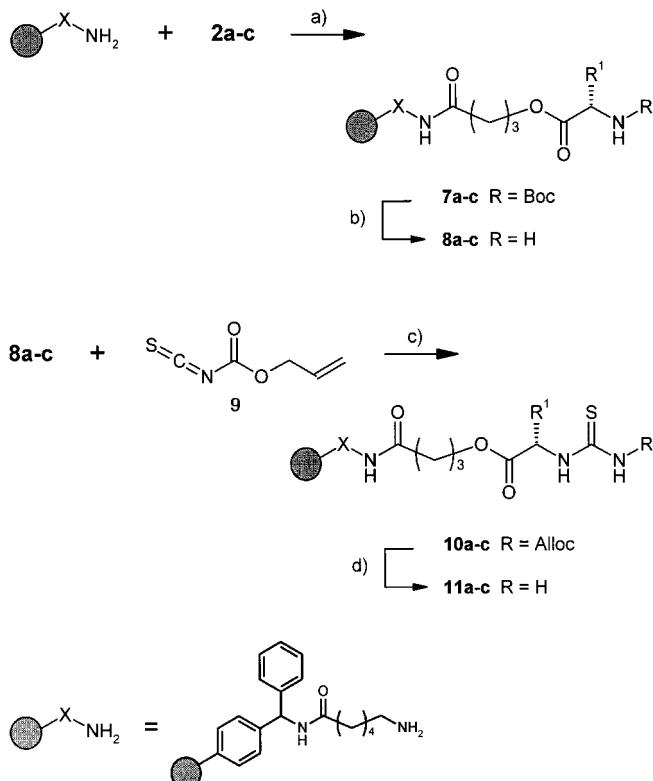
[*] Dr. J. Stadlwieser,^[+] Dr. W. Bannwarth^[+]
Präklinische Forschungsabteilung, Hoffmann La-Roche AG
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (Schweiz)
Dr. E. P. Ellmerer-Müller, Dr. A. Takó, Dr. N. Maslouh
Institut für Organische Chemie der Universität
Innrain 52a, A-6020 Innsbruck (Österreich)

[+] 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.

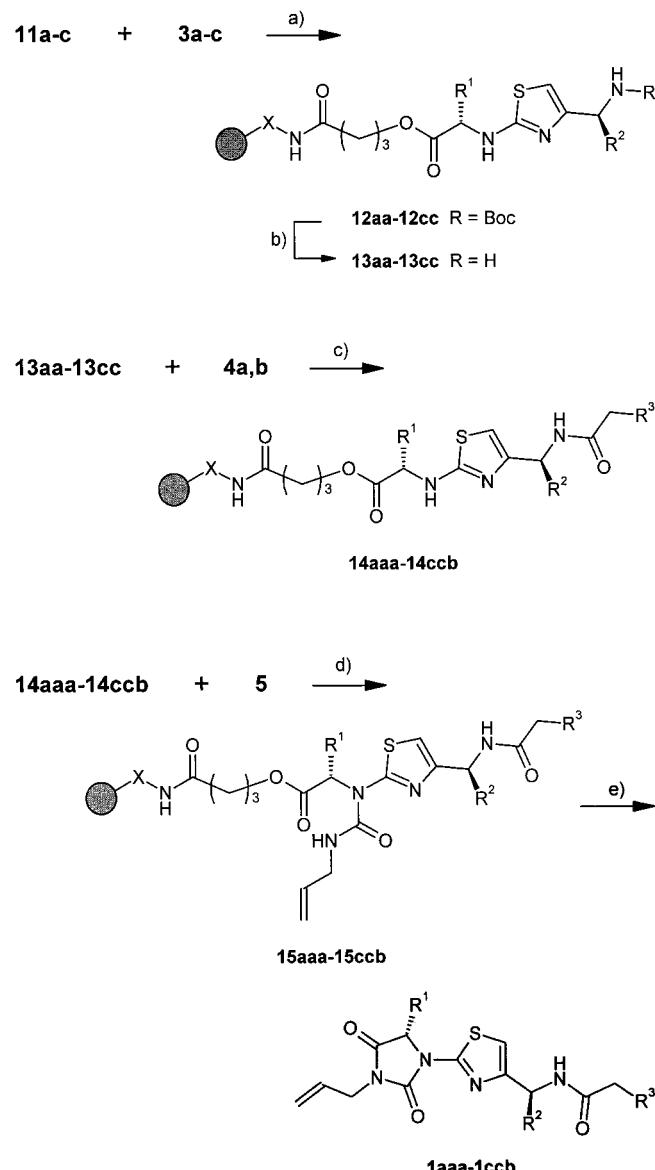


Die Bausteine **2a–c** wurden in einem ersten Reaktionsschritt über ihre freie Säurefunktion mit 1,1,3,3-Tetramethyl-O-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)uronium-tetrafluoroborat (TPTU)^[5] an ein mit 6-Aminohexansäure modifiziertes Benzhydrylaminharz unter Bildung von **7a–c** gekuppelt. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe wurden die freien Aminofunktionen in **8a–c** durch Reaktion mit Allyloxycarbonyl-(Alloc)-Isothiocyanat **9**^[6] in die entsprechenden Alloc-ge schützten Thioharnstoffe **10a–c** überführt. Die Pd⁰-katalysierte Spaltung der Alloc-Schutzgruppe^[7] lieferte die Thioharnstoffe **11a–c** als Ausgangsverbindungen für den nachfolgenden Aufbau von 2-Aminothiazol-Templaten (Schema 1).



Schema 1. a) TPTU, iPrNEt₂, DMF, 15 min; b) Trifluoressigsäure(TFA)/CH₂Cl₂, 1/2, 30 min; c) Toluol, 60 min; d) Me₂NSiMe₃, CF₃COOSiMe₃, [Pd(PPh₃)₄], CH₂Cl₂, 6 h.^[6]

Durch Umsetzung aliquoter Teile der Harze **11a–c** mit den α -Bromketonen **3a–c** erhielt man die 2-Aminothiazole **12aa–12cc**, die im weiteren Syntheseverlauf durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in die freien Amine **13aa–13cc** überführt wurden. Erneute Aliquotierung der Harze **13aa–13cc** und Kupplung der primären Aminofunktion mit den Carbonsäuren **4a, b** lieferte die Amide **14aaa–14ccb**. Erste Versuche in Lösung hatten bereits gezeigt, daß eine Kupplung mit Carbonsäuren ausschließlich an der primären Aminogruppe erfolgt. Die unmittelbar am Heterocyclus gebundene Aminogruppe ging unter den gewählten Kupplungsbedingungen keine Reaktion mit Carbonsäuren ein. Die Reaktion von **14aaa–14ccb** mit Allylisocyanat **5** führte schließlich zu den Harnstoffen **15aaa–15ccb**, die unter Nutzung der Esterfunktion der Bausteine **1a–c** (auf deren Bedeutung wurde bereits hingewiesen) durch baseninduzierte Cyclisierung zu den gewünschten Hydantoinen **1aaa–1ccb**^[8] vom polymeren Träger abgelöst wurden^[9] (Schema 2). Alle erhaltenen Ver-



Schema 2. a) Dioxan, 60 °C, 16 h; b) TFA/CH₂Cl₂, 1/2, 30 min; c) TPTU, iPrNEt₂, DMF, 15 min; d) Dioxan, 70 °C, 16 h; e) Dioxan/Et₃N, 95/5, 60 °C, 6 h.

Tabelle 1. Ausbeuten und physikalische Daten von **1aaa**–**1ccb**.

Verbindung	Bausteine	Ausb. ^[a]	<i>m/z</i> [<i>M</i> + H ⁺]	<i>R_t</i> (HPLC) [min] (Intensität) ^[b]
1aaa	2a, 3a, 4a	130	479	4.26 (96.0)
1aab	2a, 3a, 4b	137	491	5.03 (90.0)
1aba	2a, 3b, 4a	69	505	4.78 (99.7)
1abb	2a, 3b, 4b	165	493	5.59 (98.7)
1aca	2a, 3c, 4a	111	535	6.02 (99.8)
1acb	2a, 3c, 4b	88	547	6.76 (96.5)
1baa	2b, 3a, 4a	80	485	5.57 (98.6)
1bab	2b, 3a, 4b	122	497	6.26 (97.2)
1bba	2b, 3b, 4a	113	499	6.03 (99.3)
1bbb	2b, 3b, 4b	117	511	6.81 (95.1)
1bca	2b, 3c, 4a	105	541	7.16 (94.1)
				7.42 (5.8)
1bcb	2b, 3c, 4b	121	553	8.19 (82.8)
				8.52 (6.1)
1caa	2c, 3a, 4a	134	516	2.14 (97.9)
1cab	2c, 3a, 4b	142	528	2.67 (82.1)
1cba	2c, 3b, 4a	91	530	2.44 (99.0)
1cbb	2c, 3b, 4b	191	542	3.19 (94.8)
1cca	2c, 3c, 4a	140	572	3.85 (96.4)
1ccb	2c, 3c, 4b	166	584	4.68 (97.9)

[a] Die Ausbeute ist angegeben in Milligramm Produkt pro Gramm Harz.

[b] Retentionszeit *R_t*, in Klammern ist die relative Intensität in Flächenprozent angegeben; bei **1bca** und **1bcb** treten Diastereomere auf, die durch partielle Racemisierung der Aminosäurebausteine entstanden sind.

bindungen wurden durch HPLC und MS auf ihre Reinheit und Identität geprüft (Tabelle 1).

Die hohe Reinheit der erwarteten Produkte, nach einer immerhin neunstufigen Festphasensynthese, kann in direktem Zusammenhang mit der angewendeten intrinsischen Reinigung gesehen werden. Das Verfahren beruht darauf, daß nach der Umsetzung mit Isocyanaten nur die Moleküle durch Cyclisierung vom Harz abgelöst werden, die unter erfolgreichem Aufbau des 2-Aminothiazol-Templates hergestellt wurden. Durch sorgfältige Auswahl der Synthesestrategie konnte somit nachgewiesen werden, daß sich eine vielstufige Festphasensynthese zum Aufbau strukturell komplexer und qualitativ hochwertiger Molekülbibliotheken eignet.

Experimentelles

HPLC: LiChroCART 125-4, Lichrospher, RP-select B; Laufmittelzusammensetzung: CH₃CN/H₂O, 1/1 (1 min), CH₃CN/H₂O, 1/1 → 3/1 (4 min), CH₃CN/H₂O, 3/1 (3 min); Fließgeschwindigkeit 1 mL·min⁻¹.

2a–c: Hergestellt durch Veresterung von 4-Hydroxybuttersäurebenzylester^[3] mit entsprechenden *N*-Boc-Aminosäuren (*N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), CH₂Cl₂) und anschließender Hydrogenolyse der Benzylester (H₂, 10% Pd auf Aktivkohle, EtOH).

Modifiziertes Benzhydrylaminharz: Benzhydrylaminharz (0.9 mmol NH₂-Gruppen pro Gramm) wurde mit 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-geschützter 6-Aminohexansäure (PTPU, iPrNEt₂, DMF) gekuppelt, und anschließend wurde die Fmoc-Gruppe abgespalten (20% Piperidin in DMF). Bei allen Festphasenreaktionen wurden die Reagenzien im Überschuß eingesetzt (1.2–1.5 mmol g⁻¹). Nach beendeter Reaktion wurden die Harze mehrfach mit DMF, iPrOH und Et₂O gewaschen. Nach Abspaltung vom polymeren Träger wurden die Produktlösungen durch eine möglichst geringe Menge an neutralem Aluminiumoxid (Aktivität 3) filtriert und unter vermindertem Druck vollständig eingedampft.

Eingegangen am 5. September 1997 [Z10892]

Stichwörter: Festphasensynthesen • Heterocyclen • Kombinatorische Chemie

- [1] a) A. Nefzi, J. M. Ostresh, A. Hougen, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449–472; b) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; c) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600; d) N. K. Terret, M. Gardener, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135–8173; e) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233–1251, 1385–1401.
- [2] a) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4527–4554; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42.
- [3] F. Dardoize, C. Goasdoué, N. Goasdoué, H. M. Laborit, G. Topall, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7783–7794.
- [4] J. Podlech, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1217–1228.
- [5] R. Knorr, A. Trzciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927–1930.
- [6] a) A. Takamizawa, K. Hirai, K. Matsui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 1214–1220; b) P. Hebeisen, persönliche Mitteilung.
- [7] A. Merzouk, F. Guibé, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 477–480.
- [8] Kürzlich beschriebene Festphasensynthesen von Hydantoinen: a) S. W. Kim, S. Y. Ahn, J. S. Koh, J. H. Lee, S. Ro, H. Y. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4603–4606; b) B. A. Dressman, L. A. Spangle, S. W. Kaldor, *ibid.* **1996**, *37*, 937–940; c) S. W. Hobbs DeWitt, J. S. Kieley, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. Reynolds Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6909–6913.
- [9] Festphasensynthesen unter Nutzung von intramolekularen Abspaltungsreaktionen: a) L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 667; b) L. F. Tietze, A. Steinmetz, F. Balkenhohl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1303–1306.

Kooperative Haarnadel-Dimere für die Erkennung von DNA durch Pyrrol/Imidazol-Polyamide**

John W. Trauger, Eldon E. Baird und Peter B. Dervan*

Kleine Moleküle, die in die Zelle eindringen können und dort an DNA-Abschnitte sequenzspezifisch binden, können gezielt zur Kontrolle der Genexpression verwendet werden.^[1,2] Kürzlich wurde gezeigt, daß ein Polyamid mit acht heterocyclischen Einheiten an einen DNA-Abschnitt aus sechs aufeinanderfolgenden Basenpaaren bindet und die Transkription des entsprechenden Gens in einer Zellkultur

[*] Prof. P. B. Dervan, J. W. Trauger, E. E. Baird
Arnold and Mabel Beckman Laboratories of Chemical Synthesis
California Institute of Technology
Pasadena, CA 91101 (USA)
Fax: (+1) 626-568-8824
E-mail: dervan@cco.caltech.edu

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health gefördert (GM-27681). Wir danken der National Science Foundation und der Ralph M. Parsons Foundation (J.W.T.) sowie dem Howard Hughes Medical Institute (E.E.B.) für Doktorandenstipendien. – Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder vom Autor anzufordern.