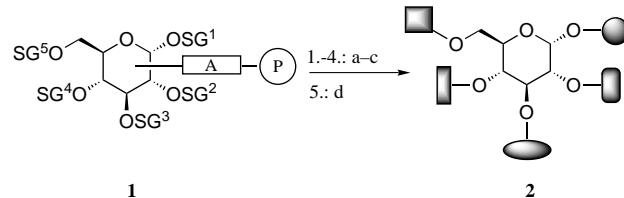


- [18] a) I. Haiduc, R. B. King in *Large Ring Molecules* (Hrsg.: J. A. Semlyen), Wiley, 1996, S. 525–597; b) A. Meller, H.-J. Füllgrabe, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 382–383; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 359–360.
- [19] Zum Vergleich: Wir berechneten die B-N-Bindungslänge in hexagonalen Bornitrid zu 1.436 Å und die in kubischem Bornitrid zu 1.547 Å. Die experimentell ermittelten Werte sind 1.446 bzw. 1.565 Å (K.-H. Hellwege, A. M. Hellwege in *Landolt-Börnstein, New Series, Group III, Vol. 7, Crystal Structure Data of Inorganic Compounds, Part C*, Springer, Berlin, 1978).
- [20] Bei beiden Strukturen, sowohl bei β -2- als auch bei α -1-Si₃B₃N₇, beträgt die mittlere Si-N-Bindungslänge 1.715 Å mit nur geringen Abweichungen. Dies entspricht nahezu den berechneten Werten für α - und β -Si₃N₄ von 1.713 bzw. 1.716 Å (experimentelle Ergebnisse: 1.738 Å (I. Kohatsu, J. W. McCauley, *Mater. Res. Bull.* **1974**, *9*, 917–920) und 1.732 Å (R. Grün, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1979**, *35*, 800–804)).
- [21] Es gibt keine A-priori-Beziehung zwischen dem Bulkmodul und der Härte. Trotzdem stellt man empirisch fest, daß für isotrope Materialien beide Werte proportional sind, zumindest solange keine plastischen Verformungen auftreten: R. G. Pearson, *Chemical Hardness*, WILEY-VCH, Weinheim, 1997, Kap. 6.
- [22] R. Hoffmann, *Solids and Surfaces: A Chemist's View of Bonding in Extended Structures*, VCH, New York, 1988.
- [23] Die Berechnung der elastischen Konstanten beider Strukturen ergab, daß sie das Born-Kriterium zur mechanischen Stabilität (positiv definiter Elastizitätstensor) erfüllen. Somit sind diese Strukturen gegen Verzerrungen stabil. Die genauen Werte werden in einer ausführlicheren Publikation veröffentlicht; sie ähneln denen von β -Si₃N₄.

dungen gelingt durch die sequentielle Kupplung von Bausteinen an festphasengebundene Substrate, wenn geeignete Kombinationen von Schutz- und Ankergruppen verwendet werden.^[1] Alternativ lassen sich Gerüste mit mehreren funktionellen Gruppen an fester Phase schrittweise und regioselektiv mit Seitenketten verknüpfen; auch diese Methode erfordert geeignete Schutz- und Ankergruppen.^[5]

Als Gerüste wurden neben Peptiden und Aminosäurederivaten^[1] funktionalisierte Aryl-^[6] und Desoxycholsäure-Template^[7] eingesetzt. Kohlenhydrate bieten gegenüber diesen und den kürzlich beschriebenen Quadratsäure-Templaten^[8] nicht nur mehr nutzbare funktionelle Gruppen, sondern auch eine Reihe wählbarer stereogener Zentren. Hirschmann et al. synthetisierten auf der Basis eines Glucosegerüstes mit Benzyletherschutzgruppen in 2-, 3- und 4-Stellung bereits ein biologisch wirksames Mimetikum von Somatostatin.^[9]

Um Kohlenhydrate als Template in der kombinatorischen Festphasensynthese einzusetzen zu können, muß eine Strategie mit orthogonal stabilen Schutzgruppen entwickelt werden, damit jeweils eine Hydroxygruppe selektiv deblockiert werden kann. Gleichzeitig müssen die anderen Schutzgruppen bei der Einführung der potentiell pharmakophoren Seitenketten stabil bleiben. Da auch bereits vorhandene Seitenketten dabei nicht angegriffen werden dürfen, werden sie am besten über eine Etherbindung angeknüpft. Daher müssen die Schutzgruppen in **1** – mit Ausnahme derjenigen, die zuerst entfernt wird – unter den basischen Bedingungen der Ethersynthese stabil sein. Die Zahl der verwendbaren Schutzgruppen ist dadurch begrenzt und wird zusätzlich eingeschränkt, weil Benzylether oder andere durch heterogene Reaktionen spaltbare Schutzgruppen in der Festphasensynthese ungeeignet sind. Schließlich muß eine Verankerung an der festen Phase gefunden werden, die bei allen Schutzgruppen- und Seitenkettenreaktionen stabil bleibt, zum Schluß aber die Abspaltung der unzerstörten Zielverbindungen **2** vom Träger ermöglicht (Schema 1).



Schema 1. Schematische Darstellung der kombinatorischen Synthese mit Kohlenhydrat-Gerüsten. SG = Schutzgruppe, A = Anker, P = Polymer (Träger): a) selektive Deblockierung; b) Funktionalisierung; c) Waschen; d) Abspaltung des Ankers.

Für D-Glucopyranose als Kohlenhydrat-Templat synthetisierten wir aus 1,2,4,6-Tetra-O-acetyl-3-O-allyl- β -D-glucopyranose^[10] **3** und Bernsteinsäuremonocysteamid **4** zunächst das Thioglucosid **5** (Schema 2). Durch Zemplén-Umesterung wurden die Acetylgruppen an den Positionen 4 und 6 selektiv abgespalten, während die 2-O-Acetylgruppe in **6** wegen der benachbarten äquatorialen Substituenten erhalten bleibt.^[11] Die Umsetzung mit *tert*-Butylidiphenylsilylchlorid (TBDPS-Cl) liefert den 6-O-Silylether **7**, der mit Ethylvinylether zum 1-

Kohlenhydrate – multifunktionelle chirale Gerüste in der kombinatorischen Synthese

Tobias Wunberg, Christopher Kallus, Till Opatz,
Stefan Henke, Wolfgang Schmidt und Horst Kunz*

Professor Wolfgang Steglich zum 65. Geburtstag gewidmet

Kombinatorische Synthesen haben die Wirkstoffsuche in der Medizinischen Chemie grundlegend verändert.^[1] Da sie ihren Ursprung in der Festphasensynthese von Peptiden haben,^[2] wurden zunächst Substanzbibliotheken (Mischungen) durch Reaktionssequenzen an festphasengebundenen Substraten hergestellt. Sie wurden bald ergänzt durch Ein-topfreaktionen an ungeschützten polyfunktionellen Verbindungen^[3] und Mehrkomponentenreaktionen in Lösung^[4] oder an fester Phase,^[1f] die ebenfalls Substanzgemische liefern. Die heute angestrebte Parallelsynthese zahlreicher Einzelverbin-

[*] Prof. Dr. H. Kunz, Dr. T. Wunberg, Dipl.-Chem. C. Kallus,

Dipl.-Chem. T. Opatz

Institut für Organische Chemie der Universität

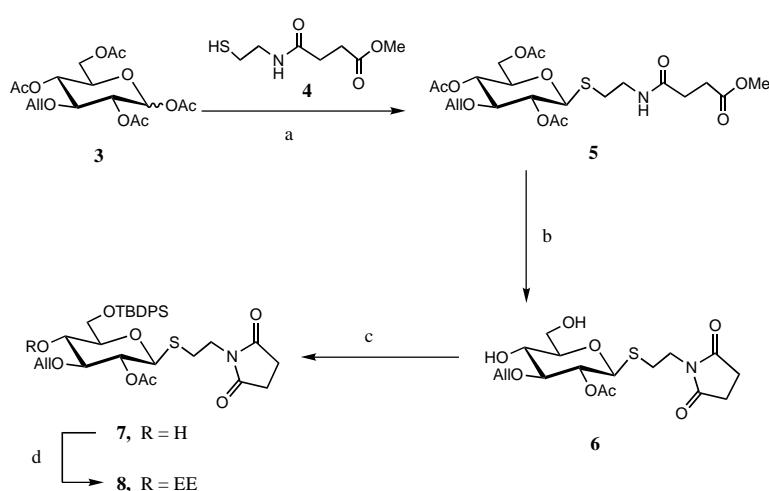
J.-J.-Becher-Weg 18–20, D-55099 Mainz

Fax: (+49) 6131-39-4786

E-mail: hokunz@goofy.zdv.uni-mainz.de

Dr. S. Henke, Dr. W. Schmidt

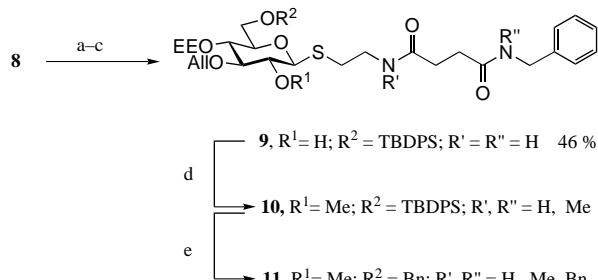
Hoechst-Marion Roussel, Zentrale Pharmaforschung, Frankfurt am Main



Schema 2. Synthese des Kohlenhydratgerüsts **8** mit orthogonal stabilen Schutzgruppen:
a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 85 %; b) NaOMe/MeOH , 90 %; c) TBDS-Cl , $\text{DMAP}^{[12]}$, CH_2Cl_2 , 90 %; d) $\text{EtOCH}=\text{CH}_2$, Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, CH_2Cl_2 , 98 %. $\text{TBDS} = \text{tert-Butyl}-\text{diphenylsilyl}$; $\text{DMAP} = 4$ -Dimethylaminopyridin.

Ethoxyethyl(EE)-Ether im vollständig differenzierbar geschützten Baustein **8** reagiert.

Entscheidend ist in diesem Konzept die Stabilität des in der Seitenkette funktionalisierten Thioglycosid-Ankers bei Schutzgruppenreaktionen und Alkylierungen.^[13] Um diese Voraussetzung zu prüfen, wird **8** nach Öffnen des Imids mit Benzylamin kondensiert.^[14] Durch Behandeln des Produkts mit Hydrazinhydrat entsteht die Modellverbindung **9** (Schema 3). Diese wird mit drei Äquivalenten Kalium-*tert*-butylat



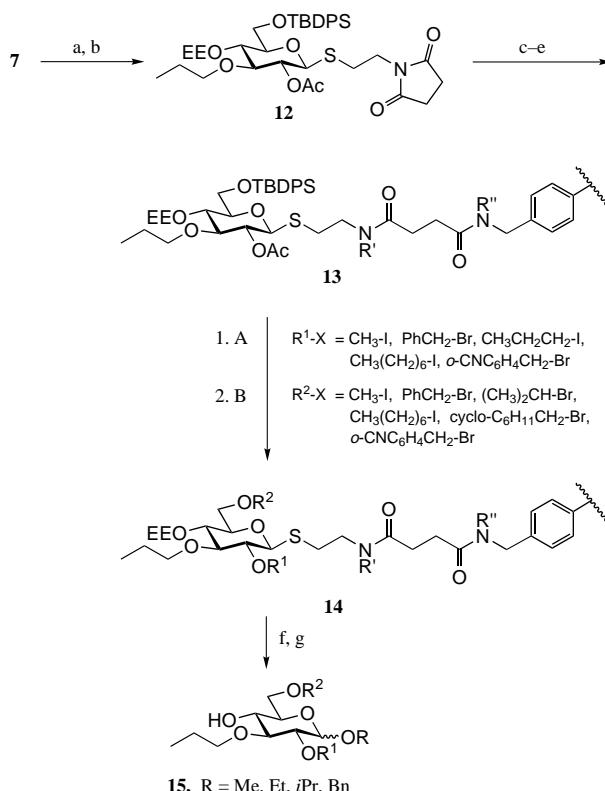
Schema 3. a) LiOH , $\text{THF}, \text{H}_2\text{O}$; b) BnNH_2 , DCC , N -Hydroxysuccinimid; c) Hydrazinhydrat, DMF ; d) 1. $\text{KO}t\text{Bu}$, DMF ; 2. CH_3I ; 63 %; e) 1. $t\text{Bu}_4\text{NF}$, THF , 80 %; 2. $\text{KO}t\text{Bu}$, DMF ; 3. BnBr , $t\text{Bu}_4\text{NI}$, 57 %. $\text{Bn} = \text{Benzyl}$; $\text{DCC} = \text{Dicyclohexylcarbodiimid}$.

in DMF deprotoniert und mit vier Äquivalenten Methyljodid zur 2-*O*-Methyl-Verbindung **10** umgesetzt, ohne daß das Thioglycosid angegriffen wird. Die Amidgruppierungen werden dabei zum Teil N-methyliert. Dies ist jedoch ebenso wie die Verluste bei der Reinigung für die kombinatorische Synthese an fester Phase nicht von Belang. Die Abspaltung der TBDS-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) und die nachfolgende Bildung des 6-*O*-Benzylethers **11** gelingen ebenfalls ohne Angriff auf das Thioglycosid.

Im Anschluß an diese Stabilitätsprüfung wird das Kohlenhydrat-Templat **8** in kombinatorischen Mehrstufenreaktionen eingesetzt. Erste Versuche ergaben, daß die Allyletherspaltung an fester Phase sowohl mit $[(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}]^{[15]}$ als auch mit

$\text{PdCl}_2^{[16]}$ oder dem Zirconocen-Reagens^[17] anders als in Lösung von Nebenreaktionen wie der Hydrierung begleitet ist. Aus diesem Grund wird der Allylether **7** mit Diimin^[18] zum Propylether hydriert und danach die 1-Ethoxyethylgruppe unter Bildung von **12** eingeführt (Schema 4). Nach dem Öffnen des Imidrings wird das Produkt an Aminomethylpolystyrol (AMPS; 1.3 mmol g⁻¹) zum festphasengebundenen Kohlenhydrat-Templat **13** (0.6 mmol Kohlenhydrat pro Gramm Harz) gekuppelt.^[19] Die Deprotonierungen (10 Äquiv. $\text{KO}t\text{Bu}$, Schütteln bei Raumtemperatur) und die anschließenden Alkylierungen (30 Äquiv. Alkylhalogenid, DMF, Raumtemperatur, 2 h) erfolgen parallel. Danach wird die TBDS-Gruppe mit TBAF (10 Äquiv., THF, Raumtemperatur, 16 h) abgespalten. Nach jedem Reaktionsschritt wird mit DMF, Toluol und dem Lösungsmittel für die nachfolgende Reaktion mehrfach gewaschen.

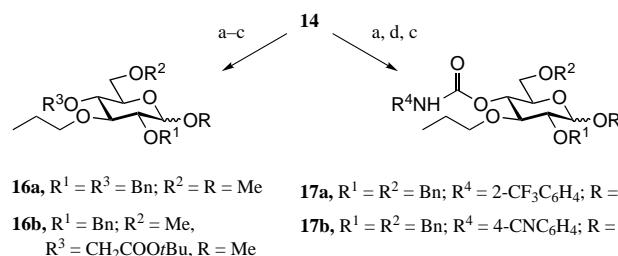
Nach kombinatorischer Substitution in 2- und 6-Stellung des Kohlenhydrats wird der Thioglycosid-Anker^[20] in **14** mit 3 Äquivalenten einer 1M Lösung von Brom in Dichlormethan unter Zusatz von 7.5 Äquivalenten 2,6-Di-*tert*-butylpyridin gespalten. Zu diesem Reaktionsgemisch gibt man 20 Äquivalente einer 25proz. Lösung des zu glycosylierenden Alkohols in Dichlormethan, 1 Äquivalent Tetraethylammoniumbromid und 6 Äquivalente Cyclohexen, das



Schema 4. a) $\text{KOOC}=\text{NCOOK}$, AcOH , MeCN ; b) $\text{EtOCH}=\text{CH}_2$, TsOH ; c) LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; d) N,N -Diisopropylcarbodiimid/ N -Hydroxysuccinimid/AMPS, CH_2Cl_2 ; e) Hydrazinhydrat, DMF ; A: 1. $\text{KO}t\text{Bu}$, DMF ; 2. $R^1\text{-X}$; B: 1. $t\text{Bu}_4\text{NF}$, THF ; 2. $\text{KO}t\text{Bu}$, DMF ; 3. $R^2\text{-X}$; f) 1. Pyridinium-*p*-toluolsulfonat; 2. Br_2 , CH_2Cl_2 , 2,6-Di-*tert*-butylpyridin; g) R-OH , Cyclohexen, Et_4NBr . AMPS = Aminomethylpolystyrol; $\text{Ts} = p$ -Toluenesulfonyl.

überschüssiges Brom abfängt. Die Produkte **15** werden durch Filtrieren, Elution über eine kurze Kieselgelsäule und Verdampfen der flüchtigen Anteile im Hochvakuum isoliert. Sie fallen als Anomerengemische ($\alpha:\beta \approx 5:1$) an und werden chromatographisch (HPLC) und durch FAB-Massenspektrometrie identifiziert. Die Konfiguration am anomeren Zentrum von **15** ($R=R^1=Me$; $R^2=Bn$), **16a** und **17a** wurde durch 400-MHz-¹H-NMR-Spektren bestimmt. Die Umkehrphasen-HPLC ergibt für die Reinheit der Anomerengemische in der Regel 75–95 %, wobei Di-*tert*-butylpyridin die Hauptverunreinigung ist. Von den insgesamt 28 Verbindungen **15** (Schema 4) wurden nach fünf Synthesestufen an fester Phase und anschließender Glycosylierung 25 Anomerengemische **15** in Gesamtausbeuten von 30–80 % isoliert.

Die Diversität von Substanzbibliotheken lässt sich durch Einbeziehen der 4-Position erweitern: Nach Abspaltung der EE-Gruppe durch Umacetalisieren kann der vierte Substituent durch Alkylierung zu **16** oder durch Umsetzung mit Isocyanaten zu **17** variiert werden (Schema 5).



Schema 5. a) MeOH, Dioxan, Pyridinium-*p*-toluolsulfonat; b) KO*t*Bu, DMF, R^3X ; c) Br_2 , CH_2Cl_2 , 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, ROH, Et₄NBr, CH_2Cl_2 , Cyclohexen; d) R^4-NCO , DMAP, Dioxan.

Mit der hier vorgestellten Methode kann schon durch Nutzung von nur vier funktionellen Gruppen eine Vielzahl von Substanzen mit großer Diversität hergestellt werden. Über die Bildung von Carbamaten können verzweigte und heterocyclische Substituenten eingebracht werden, wenn nicht nur auf käufliche Komponenten zurückgegriffen wird. Die Einbeziehung der fünften funktionellen Gruppe und die Übertragung der kombinatorischen Festphasensynthese auf Stereoisomere des Glucosegerüstes (Galactose, Mannose) werden zur Zeit bearbeitet.

Eingegangen am 23. März,
ergänzte Fassung am 22. Juni 1998 [Z11622]

Stichwörter: Festphasensynthesen • Kohlenhydrate • Kombinatorische Chemie • Schutzgruppen • Thioglycoside

[1] Übersichten: a) L. A. Thomson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555; b) J. S. Fruchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17; c) F. Balkenhohl, C. von dem Busche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288; d) A. Netzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449.

[2] a) „Highlight of Modern Biochemistry“: A. Furka, F. Sebesteyn, M. Asgedom, G. Dibo, *Proc. 14th Int. Congress Biochem.*, Utrecht (Niederlande), **1988**, *5*, 47; b) H. M. Geysen, R. H. Meloen, S. J. Barteling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 3998; c) R. A. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 5131.

- [3] a) T. Carell, E. A. Winter, A. Bashir-Hashemi, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2159; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2161; b) H. An, L. L. Cummins, R. H. Griffey, R. Bharadwaj, B. D. Haly, A. S. Fraser, L. Wilson-Lingardo, L. M. Risen, J. R. Wyatt, P. D. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3696.
- [4] M. Goebel, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6043.
- [5] Siehe z.B.: M. Patek, B. Drake, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9169.
- [6] Siehe z.B.: J. Green, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4287.
- [7] a) G. Wess, K. Bock, H. Kleine, M. Kurz, W. Guba, H. Hemmerle, E. Lopez-Calle, K.-H. Baringhaus, H. Glombik, A. Ehnsen, W. Kramer, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2222; b) R. Boyce, G. Li, H. P. Nestler, T. Suenaga, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7955.
- [8] P. A. Tempest, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7607.
- [9] R. Hirschmann, K. C. Nicolaou, S. Pietramico, J. Salvino, E. M. Lealy, W. C. Shakespeare, P. S. Spangler, P. Hamley, A. B. Smith, T. Reisine, K. Raynor, C. Donaldson, W. Vale, L. Macchler, R. M. Freidinger, C. D. Strader, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12550; siehe auch: K. C. Nicolaou, J. I. Trujillo, K. Chibale, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8751.
- [10] K. Takeo, T. Nakaji, K. Shinmatsu, *Carbohydr. Res.* **1984**, *133*, 275.
- [11] Z. Szurmai, A. Liptak, G. Snatzke, *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 201; M. Kaltenbach, Dissertation, Universität Mainz, **1994**.
- [12] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569.
- [13] Das ist ein kritischer Punkt, da Thioglycoside durch Elektrophile, insbesondere Alkylierungsmittel, aktiviert werden: a) H. Lönn, *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 115; b) H. B. Meregata, V. R. Kulkarni, D. Ravi, G. V. Sharma, B. V. Rao, G. B. Reddy, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 545; c) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503.
- [14] F. Weygand, D. Hoffmann, E. Wünsch, *Z. Naturforsch. B* **1966**, *21*, 426.
- [15] E. J. Corey, J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3224.
- [16] T. Ogawa, S. Nakabayashi, T. Kitajima, *Carbohydr. Res.* **1983**, *114*, 225.
- [17] Y. Hanzawa, H. Ito, T. Taguchi, *Synlett* **1995**, 299.
- [18] S. Hünig, H. R. Müller, W. Thier, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 368; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 271.
- [19] Die Beladung wurde durch Elementaranalyse (Schwefel) und gravimetrisch bestimmt.
- [20] Zu einem Thioglycosid-Anker in der Oligosaccharidsynthese und einer anderen Spaltung siehe: J. Rademann, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3989.

Induzierte und konstitutiv emittierte Pflanzendüfte: Mevalonat-unabhängige Biosynthese terpenoider Duftstoffe**

Jörn Piel, Jens Donath, Katja Bandemer und Wilhelm Boland*

Professor Lothar Jaenicke zum 75. Geburtstag gewidmet

Mit Duftstoffen überwinden Pflanzen viele Einschränkungen ihrer ortsgebundenen Lebensweise. Über weite Distanzen werden Bestäuber^[1, 2] oder von carnivoren Pflanzen sogar Nahrung angelockt.^[3] Fraßinduzierte Pflanzendüfte fungieren bei carnivoren Insekten als Marker und Wegweiser zu ihrer

[*] Prof. Dr. W. Boland, Dipl.-Chem. J. Piel, Dr. J. Donath, K. Bandemer Max-Planck-Institut für Chemische Ökologie
Tatzendpromenade 1 a, D-07745 Jena
Fax: (+49) 3641-643670
E-mail: Boland@ice.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 284 und SPP 716) unterstützt.