

Stichwörter: Acidität • Alumosilicate • Heterogene Katalyse • Mesoporosität

- [1] A. Corma, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2373.
- [2] D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science* **1998**, 279, 548.
- [3] S. S. Kim, W. Zhang, T. J. Pinnavaia, *Science* **1998**, 282, 1302.
- [4] R. Mokaya, W. Jones, *Chem. Commun.* **1997**, 2185.
- [5] R. Ryoo, S. Jun, J. M. Kim, M. J. Jim, *Chem. Commun.* **1997**, 2225.
- [6] R. Mokaya, W. Jones, *Chem. Commun.* **1998**, 1839.
- [7] A. Corma, M. S. Grande, V. Gonzalez-Alfaro, A. V. Orchilles, *J. Catal.* **1996**, 159, 375.
- [8] R. Mokaya, W. Z. Zhou, W. Jones, *Chem. Commun.* **1999**, 51.
- [9] J. M. Kim, R. Ryoo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1996**, 17, 66.
- [10] D. W. Breck, *Zeolite Molecular Sieves*, R. E. Krieger Company, New York, **1974**, p. 441.
- [11] C. Breen, *Clay Miner.* **1991**, 26, 487.
- [12] R. Mokaya, W. Jones, S. Moreno, G. Poncelet, *Catal. Lett.* **1997**, 49, 87.
- [13] J. W. Ward, *J. Catal.* **1967**, 9, 225.
- [14] E. R. Parry, *J. Catal.* **1963**, 2, 371.

Naturstoffsynthese am polymeren Träger – Synthese und biologische Evaluierung einer Indolactam-Bibliothek**

Benjamin Meseguer, Daniel Alonso-Díaz, Nils Griebenow, Thomas Herget und Herbert Waldmann*

Die kombinatorische Synthese von Substanzbibliotheken an polymeren Trägern ist eine leistungsfähige Methode für die rasche Identifizierung neuer Verbindungen, die zum Beispiel effizient zum Studium biologischer Phänomene und für die Entwicklung neuer Wirkstoffe herangezogen werden können.^[1] Ihr Erfolg hängt jedoch entscheidend von der Auswahl geeigneter Molekülgerüste ab, an die im Verlauf der kombinatorischen Synthese verschiedene funktionelle Gruppen angeknüpft werden. Es reicht nicht allein aus, große Bibliotheken aufzubauen, die Grundstruktur der einzelnen Bestandteile der Bibliotheken muß biologisch relevant sein.

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dr. B. Meseguer, Dr. D. Alonso-Díaz
Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11, D-44227 Dortmund
Fax: (+49) 231-133-2499
E-mail: herbert.waldmann@mpi-dortmund.mpg.de
und
Fachbereich 3, Organische Chemie
Universität Dortmund
Dr. Nils Griebenow
Bayer AG
Zentrale Forschung – Wirkstoffforschung
Gebäude Q 18
D-51368 Leverkusen
Dr. T. Herget
Institut für Physiologische Chemie
Universität Mainz

[**] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Bayer AG gefördert.

Naturstoffe mit bekannter biologischer Aktivität enthalten solche Molekülgerüste. Die Entwicklung von Methoden für die kombinatorische Synthese von Substanzbibliotheken mit der molekularen Architektur von Naturstoffen^[2] muß daher von großem Interesse für die kombinatorische, die bioorganische und die medizinische Chemie sein. Hierfür werden Synthesetechniken und mehrstufige Reaktionssequenzen benötigt, die mit hoher Effizienz an polymeren Trägern durchgeführt werden können. Wir berichten hier über eine neue Methode für die Synthese des Proteinkinase C (PKC)-Aktivators Indolactam V und deren Anwendung für die erste Festphasensynthese von Indolactam-V-Analoga. Die Synthese ermöglicht es, Substituenten (R^1 – R^3 , siehe Abbildung 1) kombinatorisch zu variieren und so Bibliotheken potentieller PKC-Aktivatoren und Inhibitoren herzustellen.

Die Proteinkinase C spielt in Signaltransduktionspfaden, die vielfältige zelluläre Prozesse regeln, z. B. Genexpression, Wachstum, Differenzierung, Apoptose und Tumorentstehung, eine entscheidende Rolle.^[3] Sie bildet eine Familie von mindestens elf eng verwandten Serin/Threonin-Kinase-Isoenzymen, die in allen Zelltypen exprimiert werden. Die verschiedenen Isoformen sind jedoch oft gewebespezifisch verteilt.^[3] Eine veränderte PKC-Aktivität ist mit vielen Krankheitsbildern verbunden, und Modulatoren der PKC-Aktivität könnten für die Behandlung von z. B. Krebs, Asthma, rheumatoider Arthritis, mit Diabetes verbundenen Komplikationen, Psoriasis und Störungen des zentralen Nervensystems eingesetzt werden.^[3c] Die PKC gilt daher als vielversprechender Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer medizinischer Leitverbindungen. Selektive Aktivatoren oder Inhibitoren der verschiedenen PKC-Isoenzyme sollten ebenfalls wertvolle Hilfsmittel für die Untersuchung von Signalpfaden in unterschiedlichen Geweben sein.^[4] Verschiedene Mitglieder der PKC-Familie werden durch den sekundären Botenstoff Diacylglycerin (DAG) aktiviert und zur Plasmamembran transportiert. Die Wirkung von DAG kann von extern applizierten Wirkstoffen, wie den Phorbolestern, nachgeahmt werden. Zum Studium der strukturellen Grundlagen der PKC-Aktivierung wurde insbesondere (–)-Indolactam V **1**, das die grundlegende Struktureinheit der tumorpromovierenden Teleocidine ist,^[3, 5] als zentrale Schlüsselverbindung herangezogen.^[4, 6] Abbildung 1 verdeutlicht, daß die Indolactamgrundstruktur verschiedene Substituenten in definierter räumlicher Anordnung enthält. Dieses Substitutionsmuster ermöglicht daher basierend auf einem biologisch relevanten Naturstoff-Templat den Aufbau einer multidimensionalen Substanzbibliothek.

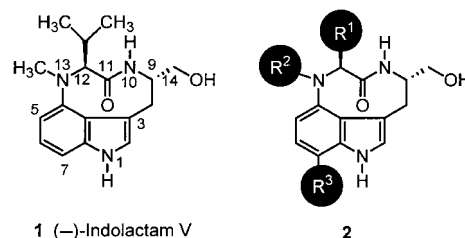


Abbildung 1. Struktur von (–)-Indolactam V **1** und Grundstruktur von Indolactam-V-Analoga **2**, die durch kombinatorische Synthese zugänglich sind.

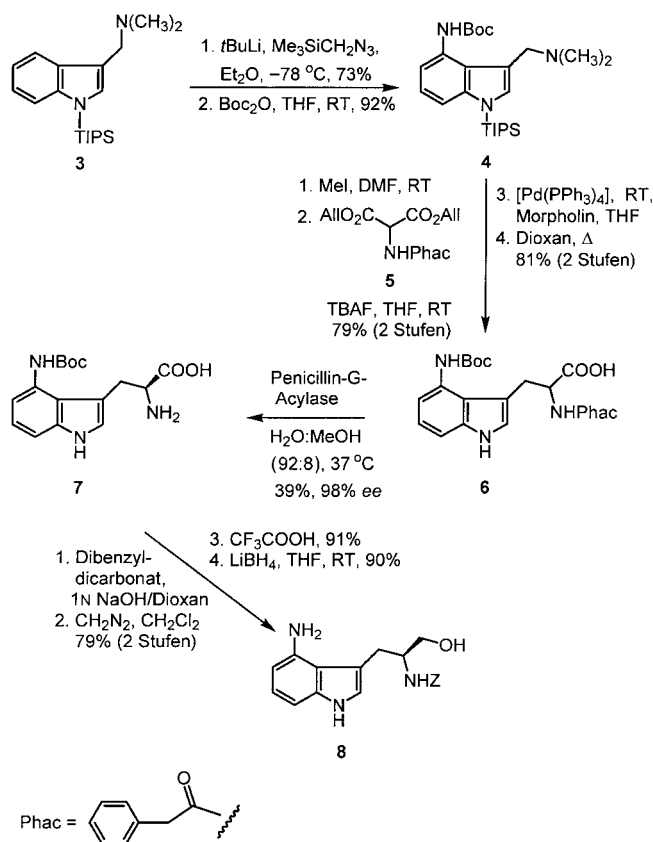
Beim Entwurf der Bibliothek und der Synthesestrategie mußte berücksichtigt werden, daß die Struktur der Substituenten an C12 und N13 die Konformation des neungliedrigen Lactamrings beeinflusst (Twist- oder Sofa-Form), die die Fähigkeit der Heterocyclus zur Bindung an die PKC bestimmt (die Twist-Form ist die biologisch aktive Konformation der Indolactame).^[6b] Weiterhin bestimmt der Substituent an C7 die Bindung der PKC-Aktivatoren an die Membran, und zur Gewährleistung biologischer Aktivität wird eine freie OH-Gruppe an C14 benötigt.^[7] Daher wurden die Indolactam-Analoga **2** als vielversprechende Zielverbindungen gewählt. Die Substituenten R¹–R³ sollten durch geeignete Reaktionen vorzugsweise an der festen Phase variiert werden, und der Indolactamgrundkörper sollte über die primäre OH-Gruppe an den polymeren Träger geknüpft werden.

Als zentraler enantiomerenreiner Baustein für die kombinatorische Einführung der Substituenten R¹–R³ an der festen Phase wurde das 4-Amino-substituierte Indolderivat **8** wie in Schema 1 gezeigt aufgebaut. *N*-TIPS-geschütztes Gramin **3** (TIPS = Triisopropylsilyl) wurde regioselektiv in der 4-Position lithiiert,^[8] und durch Umsetzen des Aryllithium-Intermediats mit Trimethylsilylmethylazid^[9] gelang die Einführung einer NH₂-Gruppe. Nach Schützen der Aminogruppe wurde das Graminderivat **4** in das entsprechende substituierte Tryptophan überführt. Hierfür wurde die tertiäre Amineinheit *N*-methyliert und nachfolgend die TIPS-Gruppe durch Fluoridionen abgespalten. Die Entschützung ging mit einer Eliminierung von Trimethylamin einher und führte zur

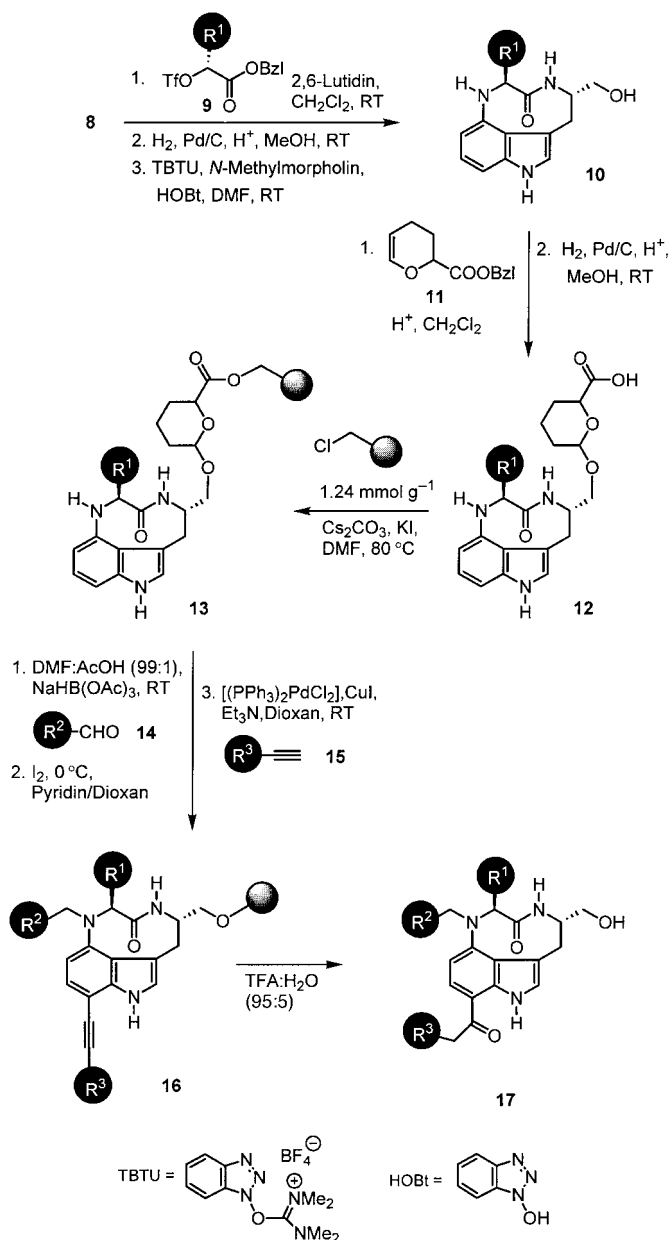
Bildung eines *exo*-Methylenimin-Intermediats, das mit Phenylacetamidomalonsäurediallylester **5** nach Art einer Mannich-Reaktion reagierte. Der resultierende α -alkylierte Malonsäurediester wurde durch Pd⁰-vermittelten Allyltransfer auf Morpholin^[10] geschützt, und die dabei gebildete Malonsäure wurde in hoher Ausbeute zum 4-Aminotryptophan-Derivat **6** decarboxyliert. Um enantiomerenreine Indolactam-Analoga aufbauen zu können, wurde die Phenylacetamidogruppe der racemischen Aminosäure **6** mit Penicillin-G-Acylase enantioselektiv hydrolysiert.^[11] Die enzymatische Hydrolyse verlief nur bis zu einem Umsatz von 50 %, und aus dem Reaktionsgemisch wurde die gewünschte *L*-Aminosäure in 39 % Ausbeute (maximale Ausbeute 50 %) und mit einem Enantiomerenüberschuß von >98 % isoliert.^[12] Darüber hinaus wurde das nicht umgesetzte *D*-Aminosäurephenylacetamid als Methylester in 40 % Ausbeute (2 Stufen; maximale Ausbeute 50 %) und mit einem Enantiomerenüberschuß von >98 % isoliert. Mit dieser Methode sind damit beide Enantiomere von 4-*N*-Boc-Tryptophan in vorteilhafter und effizienter Weise zugänglich. Die *L*-Aminosäure **7** wurde dann durch Schutzgruppenmanipulationen und Reduktion des intermediär gebildeten Methylesters zum Alkohol in 65 % Gesamtausbeute zum selektiv maskierten Aminoalkohol **8** umgesetzt. Das 4-Aminoindolderivat **8** war bereits früher als fortgeschrittenes Intermediat in einer Indolactam-V-Synthese synthetisiert worden.^[13] Die in Schema 1 dargestellte Reaktionssequenz stellt daher eine neue formale Totalsynthese dieses PKC-Aktivators dar.

Der Aminoalkohol **8** diente als zentrales Intermediat bei der geplanten Festphasensynthese von Indolactam-V-Analoga. Das zweite für das Indolactamgerüst charakteristische Stereozentrum wurde durch Alkylierung der Aminofunktion mit unterschiedlichen α -Hydroxysäureester-Triflaten **9** eingeführt. Die hydrogenolytische Abspaltung der *Z*-Schutzgruppe und der Benzylesterfunktion sowie die nachfolgende Amidbildung lieferten die neungliedrigen Lactame **10** in hohen Ausbeuten (Schema 2). Die direkte Anknüpfung der Indolylalkohole **10** an ein mit einem Tetrahydropyran(THP)-Linker ausgestattetes Polystyrolharz^[14a] verlief nur wenig effizient. Durch Acetalbildung mit der Linker-Vorstufe **11**,^[14b] Hydrogenolyse der Benzylestergruppe und Kupplung des resultierenden Linker/Substrat-Konjugats **12** an chlormethylierte Polystyrolkugeln durch nucleophile Veresterung konnte dieses Problem jedoch umgangen werden. Auf diesem Weg wurden die Harze **13** mit typischen Beladungsdichten von ca. 0.9–1 mmol g⁻¹ erhalten.^[15] Dies entspricht einer Kupplungsausbeute von 73–81 % (Tabelle 1).

In einer Vierstufensequenz wurden dann die Substituenten R² und R³ in die am Harz verankerten Indolderivate **13** eingeführt und die gewünschten Indolactam-Derivate vom festen Träger abgelöst (Schema 2). In Voruntersuchungen wurde die Reaktionssequenz für die Verbindungen **17/1**–**17/4** etabliert (Tabelle 2). Dabei wurde der Indolactamgrundkörper an N13 durch reduktive Aminierung mit den Aldehyden **14** und NaHB(OAc)₃ unter Bildung der entsprechenden immobilisierten tertiären Amine *N*-alkyliert und nachfolgend C7 des aromatischen Systems durch Behandeln mit Iod in Pyridin/Dioxan bei 0 °C^[16] regioselektiv iodiert. Eine Sonogashira-Kupplung der resultierenden Aryliodide mit den



Schema 1. Enantioselektive Synthese des 4-Amino-substituierten Tryptophanderivats **8** – eine formale Totalsynthese von (–)-Indolactam **1**. All = Allyl; Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl; RT = Raumtemperatur; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid; Z = Benzyloxycarbonyl.



Schema 2. Festphasensynthese der Indolactam-Analoga **17**. Bzl = Benzyl; Tf = Trifluormethansulfonyl; TFA = Trifluoressigsäure.

Tabelle 1. Ergebnisse der Synthesen der harzgebundenen Indolderivate **13**.

R^1	8 → 10		10 → 12		12 → 13	
	Verb.	Ausb. [%]	Verb.	Ausb. [%]	Verb.	Ausb. [%]
CH_3	10a	76	12a	25	13a	81
<i>i</i> Pr	10b	67	12b	50	13b	73
CH_2Ph	10c	65	12c	68	13c	77

Acetylenen **15** an fester Phase^[17] lieferte die immobilisierten Alkine **16**. Schließlich gelang die Abspaltung der mehrfach substituierten Indolderivate vom polymeren Träger durch Spaltung des Acetalankers mit wäßriger Trifluoressigsäure. Unerwarteterweise wurden die Alkylgruppen an C7 unter diesen Bedingungen zu den entsprechenden Ketonen **17** hydratisiert.^[18] Mit dieser vierstufigen Reaktionsfolge waren

Tabelle 2. Ergebnisse der Festphasensynthesen der Indolactam-V-Analoga **17**.^[a]

Verb.	R^1	R^2	R^3	Ausb. [%]
17/1	CH_2Ph	<i>n</i> Bu	<i>n</i> Pr	40
17/2	CH_2Ph	<i>n</i> Bu	Ph	50
17/3	CH_3	<i>i</i> Pr	<i>n</i> Pr	43
17/4	CH_3	<i>i</i> Pr	Ph	47
17/5	<i>i</i> Pr	CH_3	<i>n</i> Pr	20
17/6	CH_2Ph		CH_2Ph	13
17/7	CH_2Ph			17
17/8	CH_2Ph		<i>t</i> Bu	21
17/9	CH_2Ph			52
17/10	CH_2Ph		Ph	20
17/11	CH_2Ph		$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	33
17/12	CH_2Ph		CH_2Ph	10
17/13	CH_2Ph			30
17/14	CH_2Ph		Ph	11
17/15	CH_2Ph		$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	20
17/16	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	CH_2Ph	12
17/17	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$		14
17/18	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	<i>t</i> Bu	15
17/19	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	17
17/20	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$		56
17/21	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	65
17/22	CH_2Ph	<i>n</i> Bu	CH_2Ph	20
17/23	CH_2Ph	<i>n</i> Bu		22
17/24	CH_2Ph	<i>n</i> Bu	<i>t</i> Bu	15
17/25	CH_2Ph	<i>n</i> Bu		49
17/26	CH_2Ph	<i>n</i> Bu	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	53
17/27	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	CH_2Ph	18
17/28	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$		16
17/29	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$		53
17/30	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	Ph	17
17/31	CH_2Ph	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	51

[a] Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die gesamte Reaktionsfolge **13** → **17**.

die Indolactam-Analoga **17/1**–**17/4** in Ausbeuten von 40–50% zugänglich, d.h. mit hoher Gesamteffizienz (durchschnittliche Ausbeute je Stufe: 80–84%). Nachdem somit eine effiziente Festphasensynthese entwickelt worden war, wurde eine Bibliothek von Indolactam-Analoga aufgebaut (Tabelle 2). Hierbei diente besonders das harzgebundene Indolderivat **13c** als Ausgangsmaterial, das mit einer Reihe unterschiedlicher Aldehyde und Alkine in Parallelsynthesen^[19] entsprechend der vorstehend beschriebenen Vorgehensweise umgesetzt wurde. Die in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse belegen, daß in der von uns ausgearbeiteten Festphasensequenz unterschiedlich substituierte Aldehyde

und Alkine mit zusätzlichen funktionellen Gruppen erfolgreich eingesetzt werden können. Unter Verwendung von drei α -Hydroxysäure-Triflaten, sieben Aldehyden und acht Alkinen wurde eine Bibliothek von 31 Indolactam-Analoga in Gesamtausbeuten zwischen 65 % und 10 % aufgebaut (durchschnittliche Ausbeute je Schritt: 90 % bis 57 %).

Zahlreiche weitere Aldehyde, Alkine und α -Hydroxysäuren sind leicht zugänglich. Weiterhin können die Aryliodid-Intermediate auch in Pd⁰-katalysierten Suzuki-, Stille- und Heck-Reaktionen eingesetzt werden, so daß vielfältige Aryl- und Alkenylgruppen eingeführt werden können. Die entwickelte Syntheseroute sollte damit einen effizienten und flexiblen Zugang zu zahlreichen weiteren Indolactam- und Teleocidin-Analoga eröffnen.

Um zu prüfen, ob die oben beschriebenen Indolactam-Analoga wirklich PKC-Aktivatoren sind, wurden elf ausgewählte Verbindungen aus der Substanzbibliothek in einem zellulären System getestet. Bei diesem Assay werden Swiss-3T3-Fibroblasten mit PKC-Modulatoren behandelt. Die Aktivierung von PKC verursacht die Phosphorylierung des Hauptsubstrates von PKC, MARCKS (myristoylated alanine-rich C kinase substrate),^[20] eines 80-kDa-Proteins. Das nichtphosphorylierte MARCKS ist über seine N-terminale myristoylierte Domäne und die in der Mitte des Proteins befindliche nichtphosphorylierte Phosphorylierungs-Domäne an Membranen gebunden (Abbildung 2 A). MARCKS ist ein

spezifisches Substrat für die PKC.^[21] Nach der Aktivierung von PKC wird MARCKS in der Phosphorylierungs-Domäne phosphoryliert, was zu einer schnellen und effizienten Translokation von MARCKS von der Membran ins Cytosol führt. Daher kann durch Analyse der subzellulären MARCKS-Lokalisation (membrangebunden oder cytosolisch) die Aktivierung von PKC bestimmt werden. Konfluente, ruhende Kulturen von Swiss-3T3-Zellen wurden 30 min mit Phorbol-12,13-dibutyrate (PDB) in einer Sättigungskonzentration von 200 nM inkubiert, um eine maximale Aktivierung der PKC zu erreichen. Die Zellen wurden homogenisiert und die Extrakte in cytosolische und membranboundene Fraktionen getrennt.

Die Menge des MARCKS-Proteins in diesen Fraktionen wurde durch Western-Blot-Analysen mit einem Antiserum gegen ein rekombinantes GST-MARCKS-Fusionsprotein (GST = Glutathion-S-Transferase) bestimmt. Mit diesem Antiserum wird eine einzelne Bande detektiert, die dem MARCKS-Protein entspricht.^[20] In ruhenden Zellen wurden nur geringe Mengen von MARCKS in der cytoplasmatischen Fraktion gefunden (Abbildung 2 B; Kontrolle), während die Hauptmenge des Proteins membranassoziiert war (Daten nicht gezeigt). Wir nutzten dann dieses System, um elf Indolactam-Derivate (200 nM) aus unserer Bibliothek auf ihre Eigenschaft als Aktivatoren von PKC in 3T3-Fibroblasten zu prüfen und eine Translokation von MARCKS zu induzieren. Alle getesteten Verbindungen verursachten eine drastische Translokation von MARCKS (Abbildung 2 B). Die densitometrische Auswertung der Autoradiographien ergab eine durch die Indolactam-V-Derivate induzierte Steigerung der MARCKS-Translokation um das Drei- bis Fünffache. Sie sind damit etwas weniger effizient als Indolactam V selbst oder der Phorbol-ester PDB (siebenfache Steigerung für beide; Abbildung 2 B). Die Präinkubation der Swiss-3T3-Zellen mit 2.5 μ M GF109203X, einem spezifischen PKC-Inhibitor, verhinderte vollständig die MARCKS-Translokation (Daten nicht gezeigt). Die Phosphorylierung von MARCKS ist eine Voraussetzung für die MARCKS-Translokation. Daher belegen diese Resultate, daß die Indolactam-V-Derivate effiziente PKC-Aktivatoren sind.

MARCKS ist ein spezifisches Substrat für alle konventionellen und neuen PKC-Isoformen in vitro und in Fibroblasten.^[21] Unsere Ergebnisse zur unterschiedlich starken PKC-Aktivierung in Swiss-3T3-Zellen durch verschiedene Indolactam-Analoga können dadurch erklärt werden, daß diese Verbindungen unterschiedlich stark an die PKC binden und sie aktivieren können. Ein solcher Befund würde neue Wege für die Etablierung von Struktur-Funktions-Beziehungen eröffnen. Alternativ könnten die verschiedenen getesteten Indolactam-Analoga mit unterschiedlicher Effizienz an einzelne Mitglieder der PKC-Familie binden. In diesem Zusammenhang sollte man beachten, daß die von uns verwendeten Swiss-3T3-Mäusefibroblasten hauptsächlich die konventionelle PKC-Isoform α , die neuen Isoformen δ und ϵ sowie die atypische Isoform ζ exprimieren.^[22]

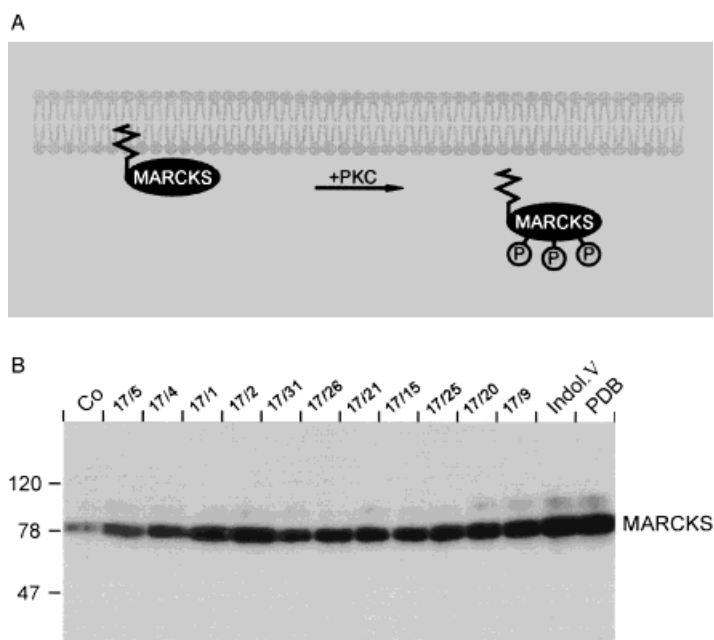


Abbildung 2. Die Aktivierung von PKC induziert die Translokation von MARCKS. A) Das PKC-Substrat MARCKS ist im nichtphosphorylierten Zustand membranbounden. Phosphorylierung durch PKC verursacht eine schnelle und effiziente Translokation von MARCKS von der Membran ins Cytosol. B) Ruhende Swiss-3T3-Zellen blieben unbehandelt (Kontrolle; Co = control) oder wurden 30 min mit der angegebenen Verbindung (200 nM) behandelt. Die Zellen wurden gewaschen, homogenisiert und die so erhaltenen Extrakte durch Hochgeschwindigkeitszentrifugation fraktioniert. Cytoplasmatische Proteine wurden durch eine Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgel-Elektrophorese (SDS-PAGE) getrennt und durch Western Blotting mit einem polyklonalen MARCKS-Antiserum und verstärkter Chemilumineszenz analysiert. Die Positionen der Proteine des Molekulargewichtsmarkers sind links (in kDa) angegeben. Indol.V = Indolactam V.

Eingegangen am 15. Februar, veränderte Fassung am 5. Juli 1999 [Z13032]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2902–2906

Stichwörter: Alkaloide • Kombinatorische Chemie • Signaltransduktion • Totalsynthesen • Wirkstoff-Forschung

- [1] a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17; c) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555; d) D. Obrecht, J. M. Villagordo, *Solid-supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon, New York, **1998**.
- [2] In einigen Fällen wurde die Synthese von Bibliotheken auf der Basis von Naturstoffen beschrieben. Siehe: a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. A. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hansel, *Nature* **1997**, 387, 268; b) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Oshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J.-Y. Xu, T. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10814; c) K. C. Nicolaou, J. A. Pastor, N. Winssinger, F. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5132; d) L. A. Thompson, F. L. Moore, Y.-C. Moon, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2066; e) S. Chen, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8724; f) J. Nielsen, L. O. Lynsco, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8439.
- [3] a) Y. Nishizuka, *Science* **1986**, 233, 305; b) Y. Nishizuka, *Science* **1992**, 258, 607; c) D. Bradshaw, C. H. Hill, J. S. Nixon, S. E. Wilkinson, *Agents Actions* **1993**, 38, 135.
- [4] Für die Anwendung eines Isoenzym-selektiven PKC-Inhibitors mit gewebespezifischer Wirkung siehe: H. Ishii, M. R. Jirouselz, D. Koya, C. Tatagaki, P. Xia, A. Clermont, S.-E. Bursell, T. S. Kern, L. M. Ballas, W. F. Heath, L. E. Stramm, E. P. Femer, G. L. King, *Science* **1996**, 272, 728.
- [5] Übersichtsartikel: H. Fugitzi, T. Sugimura, *Adv. Cancer Res.* **1987**, 49, 223.
- [6] a) A. P. Kozikowski, S. Wang, D. Ma, J. Yao, S. Ahmad, R. I. Glazer, K. Bogi, P. Acs, S. Modarres, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1316, zit. Lit.; b) I. Irie, T. Isaka, Y. Iwata, Y. Yanai, Y. Nakamura, F. Koizumi, H. Ohgashi, P. A. Wender, Y. Satomi, H. Nishino, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10733, zit. Lit.; c) O. A. Moreno, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8180; d) Y. Endo, M. Hasegawa, A. Itai, K. Shudo, M. Tori, Y. Asakawa, S. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1069; e) G. Zhang, M. G. Kazanietz, P. M. Blumberg, J. H. Hurley, *Cell* **1995**, 81, 917; f) I. Irie, S. Okuno, S. Kajiyama, K. Koshimizu, H. Nishino, A. Iwashima, *Carcinogenesis* **1991**, 12, 1883; g) G. Krauter, C. W. Von Der Lieth, R. Schmidt, E. Hecker, *Eur. J. Biochem.* **1996**, 242, 417; h) Y. Endo, M. Ohno, S. Takehana, P. E. Driedger, S. Stabel, K. Shudo, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 424; i) L. Qiao, S. Wang, C. George, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6629; j) Y. Kishi, R. R. Rando, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 163, zit. Lit.
- [7] Y. Endo, K. Shudo, A. Itai, M. Hasegawa, S. Sakai, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5905.
- [8] M. Iwao, *Heterocycles* **1993**, 36, 29.
- [9] K. Nishiyama, N. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1322.
- [10] S. Friedrich-Bochnitschek, H. Waldmann, H. Kunz, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 751.
- [11] M. Nettekoven, M. Psiorz, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1425.
- [12] Der *ee*-Wert wurde durch HPLC an einer Chirobiotic-T-Säule (250 × 4.6 mm; Partikelgröße 5 µm; ASTEC) mit H₃CCN/MeOH/NEt₃/AcOH (545/455/4/2) als Eluens bei einer Flußgeschwindigkeit von 1 mL min⁻¹ oder 0.4 mL min⁻¹ bestimmt.
- [13] Totalsynthesen von Indolactam V: T. P. Kogan, T. C. Somers, M. C. Kenuti, *Tetrahedron* **1990**, 46, 6623, zit. Lit.
- [14] a) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9333; b) H. P. Hsieh, Y.-T. Wu, S. T. Chen, K.-T. Wang, *Chem. Commun.* **1998**, 649.
- [15] Die Beladungsdichte wurde anhand der Massenbalance nach Abspalten der Verbindung vom Harz mit TFA/H₂O (95:5) bestimmt.
- [16] Y. Endo, Y. Sato, K. Shudo, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2241.
- [17] S. Berteina, S. Wendeborn, W. K.-D. Brill, A. De Mesmaeker, *Synlett* **1998**, 676, zit. Lit.
- [18] Für eine ähnliche Beobachtung siehe: F. Persico, B. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1993**, 53, 95.
- [19] Die parallele Festphasensynthese wurde mit einem Reaktionsblock (Robbins Scientific) durchgeführt.
- [20] a) T. Herget, E. Rozengurt, *Eur. J. Biochem.* **1994**, 225, 539; b) T. Herget, S. Broad, E. Rozengurt, *Eur. J. Biochem.* **1994**, 225, 549.
- [21] a) T. Herget, S. A. Oehrlein, D. J. C. Pappin, E. Rozengurt, P. J. Parker, *Eur. J. Biochem.* **1995**, 233, 448; b) F. Überall, S. Giselsbrecht, K. Hellbert, F. Fresser, B. Bauer, M. Gschwendt, H. H. Grunicke, G. Baier, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 4072.
- [22] D. R. Olivier, P. J. Parker, *J. Cell Physiol.* **1992**, 240.

Nichtkatalysierte organische Synthese in überkritischem Wasser: bemerkenswertes Verhalten in der Nähe des kritischen Punkts

Yutaka Ikushima,* Kiyotaka Hatakeda, Osamu Sato, Toshirou Yokoyama und Masahiko Arai

Die Industrie hat sich in den letzten Jahren verstärkt bemüht, Alternativen für die gebräuchlichen unpolaren Lösungsmittel zu finden, denn diese sind oft toxisch und umweltschädlich. Diese Entwicklung führt zu neuen Herausforderungen u. a. für die Verfahrens- und Umwelttechnik sowie für die Umwelt- und Materialwissenschaften. Überkritisches Wasser (scH₂O), das Temperaturen und Drücken jenseits des kritischen Punkts, 374 °C und 22.1 MPa, ausgesetzt wurde, sollte eine solche Alternative darstellen, denn es ist nicht nur das umweltverträglichste, in der Natur am weitesten verbreitete und billigste Lösungsmittel, sondern seine physikochemischen Eigenschaften können, abhängig von Druck und Temperatur, auch in hohem Maße variiert werden.^[1] So liegt die statische Dielektrizitätskonstante des Wassers in der flüssigen Phase bei 80 und fällt bei 30 MPa und 400 °C im überkritischen Bereich auf 6.0 ab.^[1b] Die Eigenschaften von überkritischem Wasser unterscheiden sich deutlich von denen des flüssigen oder überhitzten Wassers; so sind unpolare organische Verbindungen sehr gut hierin löslich oder hiermit mischbar.^[1c] Diese besondere Beschaffenheit sowie sein hohes Diffusionsvermögen und seine niedrige Viskosität sollten scH₂O zu einem idealen Ersatz für unpolare organische Lösungsmittel machen. Überkritisches Wasser und überhitztes Wasser wurden bislang hauptsächlich für den „Abbau“ organischer Reaktanten eingesetzt, z. B. für die Vernichtung organischer Abfälle,^[2a] für die Pyrolyse und Hydrolyse von Kohle und Biomasse^[2b] sowie für geochemische Reaktionen.^[3a]

Daneben gibt es jedoch auch einige Arbeiten über die Verwendung von scH₂O als Katalysator, Reaktant oder auch

[*] Dr. Y. Ikushima, Dr. K. Hatakeda, Dr. O. Sato, Dr. T. Yokoyama
National Industrial Research Institute of Tohoku
4-2-1 Nigatake, Miyagino-ku, Sendai 983-8551 (Japan)
Fax: (+81) 22-237-5224
E-mail: ikushima@tniri.go.jp
Dr. M. Arai
Institute for Chemical Reaction Science, Tohoku University
2-1-1 Katahira, Aoba-ku, Sendai 980-8577 (Japan)