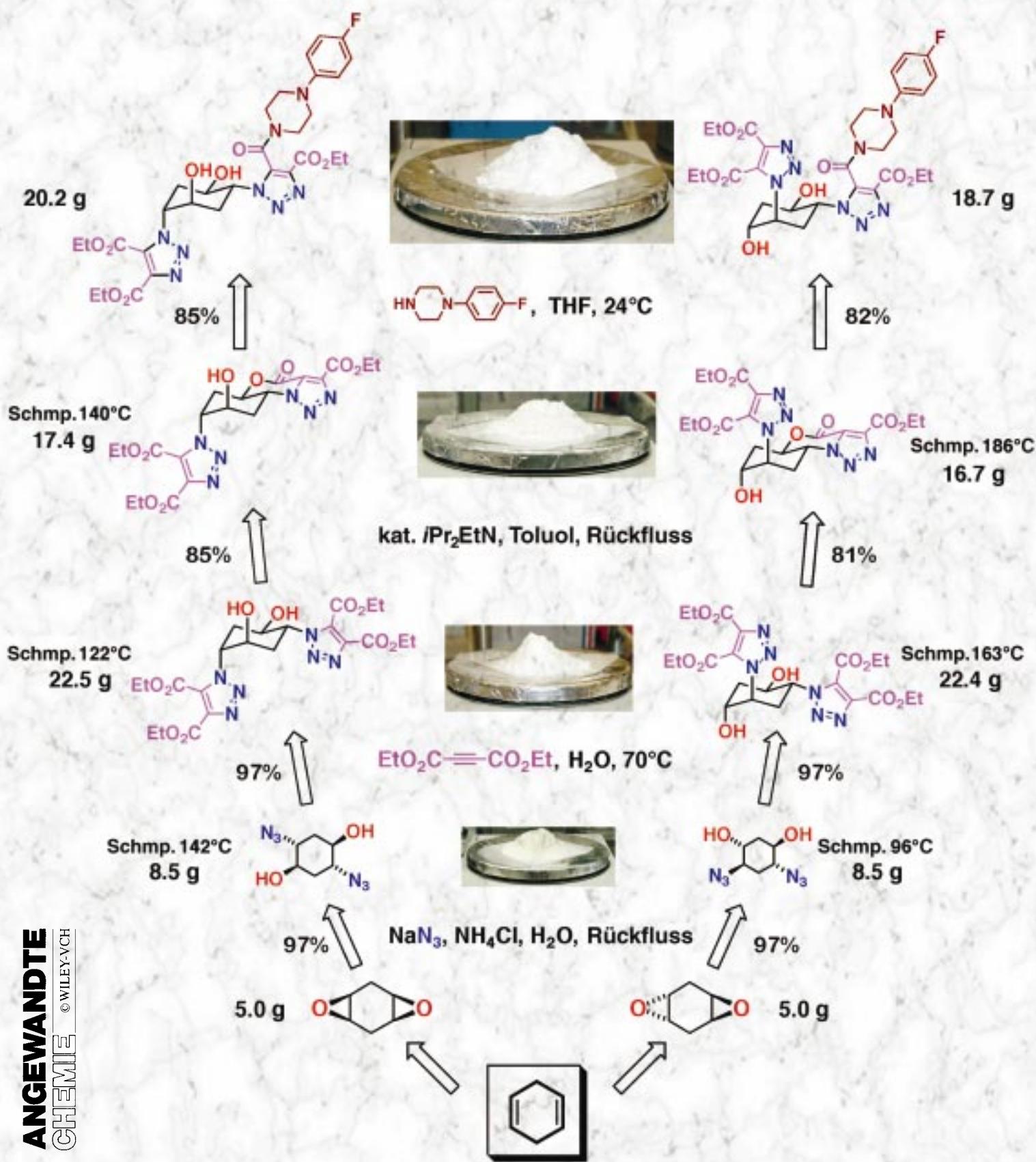


# „CLICK“-CHEMIE

Olefine, „gespannte“ Elektrophile und Heteroatom-Verknüpfungen sind die Schlüsselemente in einem schnellen, modularen und prozessorientierten Ansatz zur Entdeckung neuer Verbindungen.



# Click-Chemie: diverse chemische Funktionalität mit einer Handvoll guter Reaktionen

Hartmuth C. Kolb, M. G. Finn und K. Barry Sharpless\*

*Professor Daniel S. Kemp gewidmet*

Betrachtet man die in der Natur am häufigsten vorkommenden Verbindungen, so fällt auf, dass die Bildung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen gegenüber der von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen deutlich bevorzugt ist. Da zum einen Kohlendioxid die Basisverbindung der Natur ist und andererseits das Medium natürlicher Reaktionen zumeist Wasser ist, überrascht dies sicherlich nicht. Nucleinsäuren, Proteine und Polysaccharide sind polymere Kondensationsprodukte kleiner Untereinheiten, die durch Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen verknüpft sind. Sogar die etwa 35 Bauein-

heiten, aus denen diese essentiellen Verbindungen bestehen, enthalten nicht mehr als sechs aufeinander folgende C-C-Bindungen, sieht man einmal von den drei aromatischen Aminosäuren ab. Mit der Natur als Vorbild richteten wir unser Interesse auf die Entwicklung leistungsfähiger, gut funktionierender und selektiver Reaktionen für die effiziente Synthese neuartiger nützlicher Verbindungen sowie kombinatorischer Bibliotheken mittels Heteroatomverknüpfungen (C-X-C). Diese Synthesestrategie nennen wir „Click-Chemie“. Click-Chemie ist durch eine Auswahl einiger weniger

nahezu idealer Reaktionen charakterisiert, mit all ihren Grenzen und Möglichkeiten. In diesem Beitrag werden zum einen die strengen Kriterien, die Reaktionen erfüllen müssen, um die Bezeichnung „Click-Chemie“ zu verdienen, definiert, zum anderen werden Beispiele für molekulare Strukturen gegeben, die mit dieser spartanischen, aber dennoch leistungsfähigen Synthesestrategie leicht hergestellt werden können.

**Stichwörter:** Kombinatorische Chemie • Synthesizedesign • Wasserchemie • Wirkstoff-Forschung

## 1. Einführung: über das Paradigma der Carbonylchemie hinaus

Das Leben auf der Erde erfordert die Bildung von C-C-Bindungen im wässrigen Reaktionsmedium der Zelle. Hierfür nutzt die Natur hauptsächlich Carbonylreaktionen (Aldolreaktionen). Die dazu benötigten Kohlenstoffelektrophile (Carbonyle) und Nucleophile liegen nicht nur gemeinsam in Wasser vor, dieses Solvens ist auch die ideale Umgebung für den Protonenaustausch zwischen den Reaktionspartnern, den man für reversible Carbonylreaktionen benötigt.

Mit CO<sub>2</sub> als Kohlenstoffquelle und einigen effizienten, auf der Carbonylchemie basierenden Reaktionen erreicht die Natur eine erstaunliche strukturelle und funktionelle Diversität. Die Carbonylchemie wird zur Herstellung eines nur kleinen Kollektivs aus etwa 35 einfachen Baueinheiten genutzt, welche dann zu Biopolymeren zusammengefügt werden. Die enzymatisch aktiven Polymere dienen – unter Nutzung der von Adenosintriphosphat zur Verfügung gestellten Energieportionen – als selektive Katalysatoren, die verhindern, dass die auf der Carbonylchemie basierenden Synthesen der Natur ins Chaos münden. Da viele Biosynthesen spezifische Enzyme als Katalysatoren für jeden einzelnen Reaktionsschritt benötigen, war für die Entwicklung der enzymatisch kontrollierten Biosynthesen eine enorme Investition an Zeit und Ressourcen nötig. Mit einigen Milliarden Jahren und einem Planeten waren der Natur reichlich Zeit und Material zur Verfügung gestellt worden. Wir Chemiker sind allerdings nicht in dieser glücklichen Lage, nicht zuletzt, da wir an menschliche Daseinsdauern gebunden sind.

Dennoch waren auf der Carbonylchemie basierende Reaktionen für Studenten und organische Synthetiker immer von besonderem Charme. Wir sind dagegen der Überzeu-

[\*] Prof. K. B. Sharpless, Prof. M. G. Finn  
Department of Chemistry  
The Scripps Research Institute  
10550 North Torrey Pines Road  
La Jolla, CA 92037 (USA)  
Fax: (+1) 858-784-7562  
E-mail: sharples@scripps.edu  
Dr. H. C. Kolb  
Vice President of Chemistry  
Coelacanth Corporation  
East Windsor, NJ 08520 (USA)

gung, dass die Nachahmung der Carbonylchemie der Natur, wie sie von vielen Organikern zurzeit praktiziert wird, ungeeignet ist für die rasche und effiziente Synthese und Entdeckung neuer Verbindungen mit gewünschten spezifischen Eigenschaften.

Viele Carbonylreaktionen, bei denen „neue“ C-C-Bindungen entstehen, werden von einem nur schwachen thermodynamischen Potential getrieben. Besonders bei Gleichgewichts-Aldolreaktionen betragen die Energiegewinne häufig weniger als  $3 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>[1]</sup> Damit diese Reaktionen im Labor vollständig ablaufen, muss häufig nachgeholfen werden, etwa durch Anwendung des Le-Chatelier-Prinzips (z. B. azeotropes Entfernen von Wasser), durch Koppeln der gewünschten Reaktion mit einer exothermen Coreaktion (z. B. die Umsetzung einer starken „Base“ mit einer starken „Säure“) oder durch Zuhilfenahme günstiger entropischer Einflüsse (etwa intramolekulare Ringschlüsse), die nicht von Enthalpieverlusten betroffen sind (etwa durch Bildung gespannter Ringe). Entsprechend ist wegen des Verlusts eines „Äquivalentes“

Ester-Resonanzstabilisierung der erste Schritt der intermolekularen Claisen-Kondensation (zwei Moleküle Ethylacetat reagieren zu einem Ethylacetoacetat- und einem Ethanolmolekül) etwa  $11 \text{ kcal mol}^{-1}$  endotherm. Nur wenn eine Alkoxidbase in stöchiometrischen Mengen vorhanden ist, wird im nächsten, stark exothermen Schritt der Ketoester zum Enolat deprotoniert und die Reaktion zum vollständigen Umsatz geführt. Vor etwa 30 Jahren führte die Entwicklung der *kinetisch kontrollierten* Enolatchemie zur umfassendesten Reaktionskontrolle dieser Art. Dies wurde erst durch die Verwendung noch stärkerer Basen wie Lithiumdiisopropylamid ermöglicht. Naturstoffe von verblüffender Komplexität werden auf diese Weise nahezu routinemäßig von den besten Synthetikern der Welt hergestellt. Demnach handelt es sich offensichtlich um eine sehr erfolgreiche Strategie, und die besten Arbeiten auf diesem Gebiet liefern faszinierende und reichhaltige Aufschlüsse über die Faktoren, die die chemische Reaktivität beeinflussen. Wie weiter unten noch erläutert, sind wir hingegen der Meinung, dass diese Herangehensweise

*K. Barry Sharpless hat zusammen mit seinen Mitarbeitern eine Vielzahl von heute gern angewandten katalytischen Oxidationsverfahren entdeckt und entwickelt, darunter die ersten allgemein anwendbaren Methoden zur stereoselektiven Oxidation – die Sharpless-Reaktion zur asymmetrischen Epoxidierung, Di-hydroxylierung und Aminohydroxylierung von Olefinen. Seine Mentoren am Dartmouth College (BA-Abschluss, 1963), an der Stanford University (Promotion, 1968; anschließend Postdoc) und an der Harvard University (Postdoc) waren Prof. T. A. Spencer, Prof. E. E. van Tamelen, Prof. J. P. Collman bzw. Prof. K. Bloch. Danach war er am Massachusetts Institute of Technology (1970–1977, 1980–1990) und an der Stanford University (1977–1980) tätig, bevor er 1990 W. M. Keck Professor of Chemistry am Scripps Research Institute wurde. Er erhielt zahlreiche Auszeichnungen, darunter den Chemical Sciences Award der National Academy of Sciences (der er auch als Mitglied angehört), die Roger Adams and Arthur C. Cope Awards der American Chemical Society, den Tetrahedron Award, den King Faisal Prize, die Prelog Medal, den Wolf Prize sowie Ehrendoktorwürden von fünf US-amerikanischen und europäischen Universitäten. Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich weiter mit der Suche nach neuen homogenen Oxidationskatalysatoren und nach übergangsmetallkatalysierten asymmetrischen Verfahren.*



K. B. Sharpless



M. G. Finn



H. C. Kolb

*M. G. Finn promovierte am Massachusetts Institute of Technology bei Prof. K. B. Sharpless. Nach einem NIH-Postdoc-Aufenthalt bei Prof. J. P. Collman an der Stanford University ging er 1988 an die University of Virginia und 1998 an das Department of Chemistry und The Skaggs Institute for Chemical Biology am Scripps Research Institute. Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Reaktivität von Fischer-Carbenkomplexen, metallsubstituierten Phosphor-Ylidien und übergangsmetallkatalysierten Prozessen. Seine derzeitigen Forschungsinteressen beinhalten Methoden zur kombinatorischen Katalysatorsuche und die Verwendungsmöglichkeiten von Viren als molekulare Bausteine.*

*Hartmuth C. Kolb promovierte in präparativer Organischer Chemie mit einer unter der Anleitung von Prof. S. V. Ley am Imperial College in London angefertigten Arbeit. Nach einem zweijährigen Postdoc-Aufenthalt bei Prof. K. B. Sharpless am Scripps Research Institute war er im Zentralen Forschungslabor der Ciba-Geigy AG in Basel tätig. Vier Jahre später ging er nach Princeton, New Jersey, und trat in die von K. B. Sharpless und A. Bader gegründete Firma Coelacanth Corporation ein, wo er derzeit die Position Vice President of Chemistry innehat. Seine Forschunginteressen beinhalten die Synthese von Naturstoffen, insbesondere Kohlenhydraten, die Untersuchung von Reaktionsmechanismen, das Molecular Modeling, die Medizinische Chemie, chemische Verfahrenstechnik und die kombinatorische Chemie.*

langfristig zu einem ernsthaften Problem der Organischen Chemie führen wird, wobei das tückischste die Komplexität ist und das hierdurch bedingte Erfordernis umfangreicher Schutzgruppenoperationen an protischen funktionellen Gruppen.

*„The most fundamental and lasting objective of synthesis is not production of new compounds, but production of properties.“*

George S. Hammond, Norris-Award-Vorlesung,  
1968

Sind nützliche Eigenschaften das Ziel – etwa in Form wirksamerer Pharmazeutika – so ist die Verwendung komplizierter Synthesestrategien nur gerechtfertigt, wenn diese den besten Weg darstellen, um die gewünschten Eigenschaften zu erhalten. Im Allgemeinen reizen den Synthetiker solche bioaktiven Naturstoffe am meisten, die schwer synthetisierbare Gerüste aufweisen. Die Hauptschwierigkeit besteht zumeist darin, dass zu viele aufeinander folgende C-C-Bindungen enthalten sind. Die biologische Aktivität einer Verbindung ist allerdings nicht zwangsläufig an eine komplexe Struktur gebunden. Die lange und bewundernswerte Geschichte der Naturstoffsynthese, die sich zu einer schutzgruppenüberfrachteten kinetisch kontrollierten Carbonylchemie entwickelte, macht uns blind für die Entwicklung von Synthesestrategien, die ein viel schnelleres Auffinden und Herstellen von Verbindungen mit gewünschten Eigenschaftsprofilen ermöglichen.

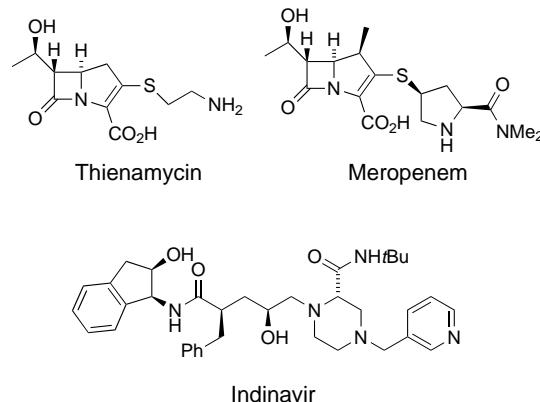
## 2. Das Problem aus der Sicht der Verfahrensentwicklung

Verbindungen, die von lebenden Organismen synthetisiert werden, haben die Organiker stets fasziniert und inspiriert. Mit unseren wachsenden Fertigkeiten und immer vielfältigeren Werkzeugen sind auch die Zielmoleküle der Synthetiker immer anspruchsvoller geworden. Es überrascht daher nicht, dass die heutigen Zielverbindungen zu den komplexesten Naturstoffen gehören, die jemals entdeckt wurden – die verschiedenen von Pflanzen und Mikroorganismen zur Selbstverteidigung hergestellten Sekundärmetaboliten. Keine Kosten und Mühen werden gescheut, um nur geringste Mengen dieser außergewöhnlichen Verbindungen zu synthetisieren.<sup>[2, 3]</sup>

Die pharmazeutische Industrie, die ein direkter Ableger der Naturstoffchemie ist,<sup>[4]</sup> hat sich bislang von schwierigen Synthesen nicht abschrecken lassen, und viele derzeit als potentielle Wirkstoffe untersuchte Verbindungen stellen erhebliche präparative Herausforderungen dar.<sup>[5]</sup> Während zwar einerseits die Fertigkeiten und der Zusammenhalt des Forschungsteams wachsen, hat andererseits die Entscheidung, eine komplexe Wirkstoffverbindung zu synthetisieren, unmittelbar zur Folge, dass enorme Einschränkungen hinsichtlich der zu untersuchenden Strukturvielfalt in Kauf genommen werden müssen. Sind Naturstoffe die Modelle, verschlingt die Synthese einer Serie von Analoga meist so viel Zeit, dass sogar die ambitioniertesten Syntheseanstrengungen objektiv gesehen häufig oberflächlich bleiben. Die Unter-

suchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen (structure-activity-relationships, SAR) bringt oft die Ironie mit sich, dass die „besten“ Moleküle in einem schwierigen Synthesefeld nahe der Grenze der „Zugänglichkeit“ aufgefunden werden. Auch werden Synthesen schwierig, wenn es gilt, ein neues patentierbares Strukturgebiet abzustecken, und die ursprünglichen Erfindungen von einem Konkurrenten stammen.

Der Aufwand, der für SAR-Untersuchungen und anschließende Synthesen einer ausreichend hohen Zahl an Verbindungen mit verbesserten pharmakokinetischen und toxikologischen Profilen aufgebracht werden muss, ist enorm, erklärt aber letztlich, warum diese Phase der pharmazeutischen Forschung soviel Zeit beansprucht. In ihrer Euphorie über die erfolgreich abgeschlossene Herstellung komplexer Zielverbindungen scheinen sowohl die beteiligten Chemiker als auch die höchsten Entscheidungsträger der Industrie oft die Probleme zu vergessen, die mit dem präparativen Zugang dieser Verbindungen verknüpft waren. Ignoriert wird etwa die Tatsache, dass jedwede Leitstruktur- und Entwicklungsserie, die mit Nachschubproblemen zu kämpfen hat, dem Risiko nicht ausreichender SAR-Interpretationen und falscher Entwicklungsentscheidungen ausgesetzt ist. Die Geschichte des Antibiotikums Thienamycin<sup>[6–8]</sup> ist diesbezüglich aufschlussreich: Nach der ersten Synthese von Thienamycin vergingen sechs Jahre höchster Syntheseanstrengungen von industriellen und akademischen Forschungsgruppen, um zum fertigen Therapeutikum zu gelangen (Meropenem,<sup>[9]</sup> ein Thienamycin-Derivat).<sup>[10a]</sup> Der HIV-Proteaseinhibitor Crixivan (Indinavir) ist ein neueres Beispiel einer äußerst schwierigen Synthese eines Pharmawirkstoffs im Gebrauchschemikalienmaßstab.<sup>[10b]</sup>



Erst gegen Ende des Prozesses werden Probleme der Verfahrensentwicklung bedacht, und Synthesen im Produktionsmaßstab sind häufig kostspielig. Dennoch ist die Aussicht auf einen bahnbrechenden Wirkstoff für ein Syntheseteam eine derart große Motivation, dass die Synthesearbeit nahezu immer gelingt. Es ist ein wesentlicher Punkt, dass die Kosten, die eine komplexe Synthese eines fertigen Wirkstoffs verursacht, zwar erheblich sind, neben all den „versteckten“ Kosten, die durch eine – aufgrund derselben komplexen Art von Synthesen – langatmige und schwierige Entdeckungs-/Entwicklungsphase verursacht wurden, aber kaum ins Gewicht fallen. Mit anderen Worten *hat die Art und Weise, wie*

organische Synthese betrieben wird, beherrschende Einflüsse auf den gesamten Prozess der Wirkstoffentdeckung, -entwicklung und -herstellung. Würde sich eine mehr modulare, schnellere Art der Synthese als effektiv erweisen, bestünde ein Vorteil zumindest in den geringeren Produktionskosten. Leitstrukturen wären synthetisch weniger „kostspielig“, und man könnte leicht von einer zur anderen Serie springen. Momentan leiden die meisten Bemühungen bei der Wirkstoffsuche unter einer zu großen Fokussierung auf die Struktur, wo es doch die Funktion ist, nach der gesucht wird.

Man betrachte einmal, wie die Natur ihre wichtigsten Moleküle herstellt, die *Primärmetaboliten*. Während die erwähnten Sekundärmetaboliten ein ausgedehntes Netz aus C-C-Bindungen aufweisen und das Hauptaugenmerk der synthetisch arbeitenden Organiker auf sich ziehen, so sind es reversible unter Heteroatomverknüpfung ablaufende Kondensationen, die zum Aufbau von Polynucleotiden, Polypeptiden und Polysacchariden – der drei Gruppen von Makromolekülen, welche die zentrale Rolle in lebenden Organismen spielen – verwendet werden. Indem sie große Oligomere aus kleinen Baueinheiten aufbaut, zeigt sich die

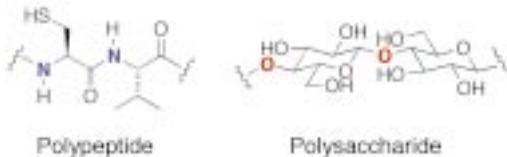
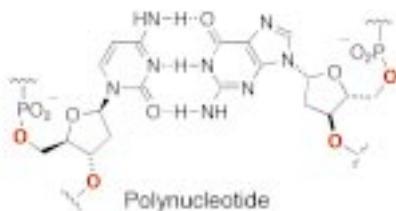
SAR-Untersuchungen) oder für die industrielle Produktion in großem Maßstab geeignet sein soll. Weniger problembeladen sind Synthesen, bei denen lediglich Reaktionspartner verknüpft, funktionalisiert und/oder umgelagert werden, ohne dass neue C-C-Bindungen geknüpft werden müssen. Werden allerdings derartige „neue“ C-C-Bindungen benötigt, so bildet man sie am besten intramolekular.<sup>[12]</sup> Trotz allem ist es vorteilhafter, die Bildung besonders schwierig aufzubauender C-C-Bindungen der Natur zu überlassen.<sup>[13]</sup>

Für Entdeckungen bleibt dennoch viel Raum: Guida et al. schätzten die Zahl akzeptabler Wirkstoffkandidaten, die  $\leq 500$  Nichtwasserstoffatome enthalten, deren Molekülmasse  $\leq 500$  ist, die nur aus H, C, N, O, P, S, F, Cl und Br bestehen und in Gegenwart von Wasser und Sauerstoff bei Raumtemperatur stabil sind, auf  $10^{62}$  bis  $10^{63}$  Einzelverbindungen.<sup>[14]</sup> Angesichts dieser verfügbaren Strukturvielfalt<sup>[15]</sup> behaupten wir, dass es wenig sinnvoll ist, in schwer zugänglichen strukturellen Umfeldern nach der gewünschten Funktion zu suchen. Stattdessen möchten wir in diesem Bericht Synthesemethoden zur Wirkstoffsuche vorstellen, für die eine Regel gilt: *Alle Suchen müssen auf Moleküle beschränkt sein, die leicht herzustellen sind*. Wir hoffen, die Leser davon überzeugen zu können, dass sehr viele verschiedene Verbindungen leicht herstellbar sind und die Chancen, auf die gewünschte biologische Aktivität zu stoßen, bei diesen Verbindungen mindestens ebenso gut sind wie bei den traditionellen Zielstrukturen, die derzeit von den Forschern auf dem Gebiet der medizinischen Chemie bevorzugt werden.

## 2.1. Click-Chemie

Dem Beispiel der Natur folgend, sind wir bestrebt, Verbindungen durch Zusammenfügen kleiner Einheiten über Heteroatombindungen (C-X-C) zu bilden. Das Ziel ist die Entwicklung einer wachsenden Gruppe von leistungsfähigen und selektiven modularen „Baueinheiten“, die bei Synthesen in kleinem und großem Maßstab mit hoher Zuverlässigkeit verwendbar sind. Diese Herangehensweise haben wir „Click-Chemie“ genannt und strenge Kriterien definiert, die ein Verfahren erfüllen muss, um in diesem Zusammenhang Anwendung zu finden. Die Reaktion muss *modular* und *breit anwendbar* sein, zu *sehr hohen Ausbeuten* führen und nur *nicht störende Nebenprodukte* liefern, die mit nichtchromatographischen Methoden einfach abgetrennt werden können. Außerdem muss die Reaktion *stereospezifisch* (wenngleich nicht notwendigerweise enantioselektiv) sein. Die Reaktion muss unter *einfachen Bedingungen* ablaufen und sollte idealerweise nicht gegenüber Sauerstoff und Wasser empfindlich sein sowie nur *leicht erhältliche Ausgangsverbindungen und Reagentien* benötigen. Weiterhin sollten nur *Lösungsmittel* verwendet werden, die einen *bequemen Einsatz* erlauben (wie etwa Wasser), die *leicht entferbar* sind und eine *einfache Produktisolierung* ermöglichen. Die Reinigung – sofern erforderlich – muss ohne Chromatographie möglich sein, etwa durch Umkristallisieren oder Destillieren, und das Produkt muss unter physiologischen Bedingungen stabil sein.

Es ist wichtig, sich klarzumachen, dass Click-Reaktionen die benötigten Charakteristika aus starken thermodynamischen



Natur auch als Meister der kombinatorischen Chemie.<sup>[11]</sup> Mit einem Arsenal von weniger als 40 Monomeren erzielt sie eine erstaunliche Diversität. Diese Baueinheiten enthalten mit Ausnahme der drei aromatischen Aminosäuren höchstens sechs aufeinander folgende C-C-Bindungen. Die Natur synthetisiert also bevorzugt Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen, und sie verwendet diese Strategie, um Information zu verschlüsseln und weiterzugeben.

Die Fähigkeit der Natur, biomolekulare Diversität zu schaffen und zu kontrollieren, hängt hauptsächlich von den zur Biosynthese verwendeten außerordentlich selektiven Katalysatoren ab. Unsere Möglichkeiten zur Reaktivitäts- und Selektivitätssteuerung sind dagegen deutlich stärker begrenzt, besonders, wenn es um die Bildung von C-C-Bindungen geht. Plant ein Chemiker daher eine Synthese, bei der C-C-Bindungen geknüpft werden müssen und diese auch nicht latent in einem der Reaktionspartner vorhanden sind (z.B.  $\text{CH}-\text{CX} + \text{Base} \rightarrow \text{C}=\text{C}$ ), so handelt er sich Probleme ein, besonders, wenn die Synthese eine hohe Substratbreite aufweisen (etwa für kombinatorische Leitstruktursuche oder

schen Triebkräften beziehen, die normalerweise Energiegewinne von mehr als  $20 \text{ kcal mol}^{-1}$  liefern. Derartige Reaktionen verlaufen schnell bis zum vollständigen Umsatz und haben die Tendenz, selektiv nur ein Produkt zu liefern – als ob sie von einer gespannten Feder in nur eine Reaktionsrichtung gezogen würden. Typische Reaktionen dieser Art sind Kohlenstoff-Heteroatom Verknüpfungen, wie die folgenden Beispiele demonstrieren:

- Cycloadditionen ungesättigter Verbindungen, besonders 1,3-Dipolare Cycloadditionen, allerdings auch Diels-Alder-Reaktionen;
- nucleophile Substitutionen, besonders Ringöffnungsreaktionen von gespannten heterocyclischen Elektrophilen wie Epoxiden, Aziridinen, Aziridiniumionen und Episulfoniumionen;
- nichtaldolartige Carbonylreaktionen, wie die Bildung von Harnstoffen, Thioharnstoffen, aromatischen Heterocyclen, Oximen, Hydrazonen und Amiden sowie
- Additionen an C-C-Mehrfachbindungen, besonders oxidative wie Epoxidierungen, Dihydroxylierungen, Aziridinierungen und Sulfenylhalogenadditionen, allerdings auch Michael-Additionen von Nu-H-Reaktanten.

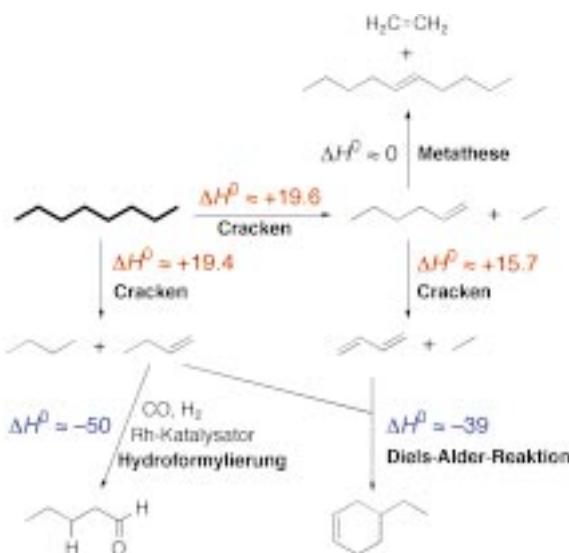
## 2.2. Auf Olefinen basierende organische Synthese

Als Kontrapunkt zur pharmazeutischen Industrie betrachte man die Welt der Petrochemikalien und Materialien (Textilien, Harze, Kunststoffe etc.), die sich mit rasanter Geschwindigkeit entwickelt hat. Die Ausgangsverbindungen der Petrochemiker sind „Gaben“, die von urzeitlichen Organismen auf der Grundlage der Carbonylchemie synthetisiert wurden. In fossilen Brennstoffen ist Energie in Form von der auf  $\text{CO}_2$  basierenden Photosynthese und – noch wichtiger – in Form von unzähligen C-C-Bindungen gespeichert. Allerdings sind die Bestandteile des natürlichen Erdöls, die meist vollständig gesättigt sind, für die meisten Zwecke der organischen Synthese nutzlos. Die Petrochemie basiert deshalb auf der Manipulation der C-C-„Bindungseinheit“, was einen Austausch von C-C- $\sigma$ -Bindungen gegen neue C-C- $\pi$ -Bindungen durch Cracken sowie Bilden neuer C-C- $\pi$ -Bindungen auf Kosten von C-H-Bindungen durch Reforming beinhaltet. Die Produkte dieser Verfahren sind wenige reaktive Monomere, die unter Verwendung eines Arsenals selektiver Katalysatoren in Myriaden nützlicher Verbindungen überführt werden. Die Herstellung petrochemischer Produkte basiert heute auf einer modularen und extrem effizienten Synthesestrategie und lässt den Energieaufwand, der zur Umwandlung gesättigter Kohlenwasserstoffe in Olefine nötig ist, unbedeutend erscheinen.

Im Grunde genommen haben die Chemie des Lebens und die Petrochemie die gleichen Strategien zur Synthese von Verbindungen mit diversen Funktionen/Eigenschaften entwickelt: die durch selektive Katalysatoren kontrollierte modulare Verknüpfung speziell hergestellter Monomere. Dass die Chemie des Lebens von *reversibler* Carbonylchemie und die Petrochemie von *irreversibler* Olefinchemie abhängt, sollte nicht davon ablenken, dass beide Ansätze im Kern sehr ähnlich sind. Weil uns ein realistisches Nachahmen der

natürlichen, modularen Carbonylchemie verwehrt ist (siehe oben), wählen wir den modularen, auf der Olefinchemie basierenden Ansatz, den wir den Petrochemikern verdanken.<sup>[16]</sup>

Das Konzept der C-C-Einfachbindung als „Währungseinheit“ ist für die Wertschätzung der Click-Chemie innerhalb der Organischen Chemie von zentraler Bedeutung. In Schema 1 sind Beispiele dafür gezeigt, wie die Währung umge-

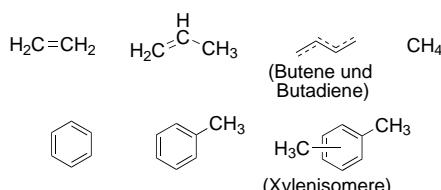


Schema 1. Die C–C-Bindung als „Währungseinheit“ ( $\Delta H^\circ$  in  $\text{kcal mol}^{-1}$ , der bei der Hydroformylierung angegebene Wert dient nur dem Vergleich von Olefin und Aldehyd). Beim Aufbau dieser Verbindungen werden keine neuen C-C-Bindungen geknüpft.

tauscht werden kann. Ein genaues Auszählen aller C-C-Bindungen liefert häufig, aber nicht zwangsläufig, Rückschlüsse über die Zahl der Transformationen, die zum Aufbau einer Verbindung geführt haben. Geht man von *n*-Octan aus, bleibt die Zahl der C-C-Bindungen konstant bei sieben, unabhängig davon, welche und wieviele Umwandlungen einer gesättigten C-C-Einfachbindung in eine C=C- $\pi$ -Bindung und eine H–C-Bindung erfolgen:  $\text{C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-H} \rightarrow \text{C}^1\text{-H} + \text{C}^2=\text{C}^3$ . Derartige Umsetzungen sind natürlich endotherm, lassen sich aber bei hohen Temperaturen dank eines beträchtlichen, positiven Entropieterms durchführen. Die petrochemische Industrie praktiziert das Steam-Cracking (Gasphasenreaktionen bei ca.  $850^\circ\text{C}$ ) in riesigen Maßstäben und macht so eine Gruppe billiger Olefine verfügbar. Die neu synthetisierten C=C- $\pi$ -Bindungen sind hochreaktiv und weisen einen um etwa  $22\text{--}25 \text{ kcal mol}^{-1}$  höheren Gehalt an Freier Energie<sup>[17]</sup> auf als eine C–C- $\sigma$ -Bindung; die zum Cracken verwendete Energie wird so teilweise in der C=C-Bindung gespeichert. Dies wird bei Reaktionen wie der Diels-Alder-Reaktion und der Hydroformylierung genutzt, denn hier werden ebenfalls  $\sigma$ -Bindungen durch Umlagern von C=C- $\pi$ -Bindungen dazugewonnen, ohne dass die Gesamtmenge der C-C-Bindungen sich ändert. Durch die Olefinmetathese können C=C-Bindungen umverteilt werden, die anschließend für weitere Umsetzungen zur Verfügung stehen. (Acetylenbindungen, die als 3C–C-Bindungen mit zwei instabilen  $\pi$ -Bindungen zu zählen sind, sind sogar noch besser als Olefine für derartige

$\pi \rightarrow \sigma$ -C-C-Bindungsumlagerungen geeignet). Reaktionen dieser Art funktionieren deshalb besonders gut, weil keine „neuen“ C-C-Bindungen gebildet werden, denn alle C-C-Bindungen sind bereits latent in den  $\pi$ -Bindungen der Reaktanten enthalten.

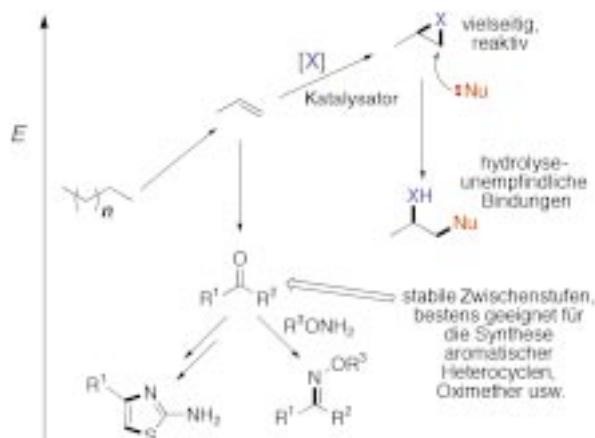
Olefine sind die interessantesten Ausgangsverbindungen für den Synthetiker, denn sie sind in großen Mengen und Variationen leicht zugänglich, besonders, wenn man die natürlich vorkommenden Terpene hinzuzählt. Die einfachsten sind die in Schema 2 gezeigten C<sub>1</sub>- bis C<sub>8</sub>-Baueinheiten. Diese werden von der petrochemischen Industrie im großen



Schema 2. Kleine, aus Erdöl stammende Kohlenstoffbaueinheiten.

Maßstab hergestellt und sind daher die mit Abstand wichtigsten Ausgangsverbindungen für etwa 90 Gew.-% aller von Menschen hergestellten organischen Verbindungen.<sup>[18]</sup> Die von Wilke entwickelten Cyclooligomerisierungen von Butadien zu Cyclooctadien und Cyclododecatrien sind neben anderen Fällen ideale Beispiele für Reaktionen, die es ermöglichen, Basis-Olefine über einen relativ kostengünstigen Prozess zugänglich zu machen.<sup>[19]</sup> Die  $\pi$ -Bindungen von Butadien werden vom Katalysator problemlos regio- und stereoselektiv umgelagert, wobei hochwertige neue Kohlenstoffgerüste entstehen und eine olefinische Bindung pro Butadienmonomer für Folgereaktionen zur Verfügung stehen. Neben natürlichen Olefinquellen (Terpene, Fettsäuren<sup>[20]</sup> etc.) und umgewandelten natürlichen Kohlenwasserstoffen (aus Erdöl erhaltene Olefine) sind wir von lebenden Organismen reichlich mit diversen olefinischen Ausgangsverbindungen versorgt worden. Wir sehen es als sinnvoll an, Überlegungen im Hinblick auf einen Entwurf kurzer Reaktionssequenzen anzustellen, in denen wir diese wie Geschenke anmutenden Olefine zu neuen Verbindungen mit nützlichen biologischen Funktionen umsetzen.

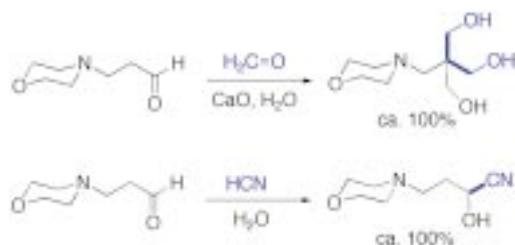
Die Bedeutung von Olefinen wird durch ihre Rolle als Vorstufen für noch energiereichere Zwischenverbindungen wie Epoxide, Aziridine, Episulfoniumionen und Aziridiniumionen noch erheblich verstärkt – alles für Click-Reaktionen nahezu perfekt geeignete Bausteine (Schema 3). Die Abfolge aus Oxidation von C-C-Mehrfachbindungen zur Bildung hochreaktiver Elektrophile und deren Reaktion mit Nucleophilen ermöglicht in idealer Weise die zentrale Verknüpfung verschiedener Bausteine. Eine solche Sequenz bildet den Kern der Click-Chemie. Damit eröffnet die Olefinchemie den Zugang zu vielfältigen Gerüststrukturen sowie – über oxidative Addition von Heteroatomen an speziell platzierte Olefinbindungen — das Anknüpfen und Verfügbarmachen unzähliger Funktionalitäten.<sup>[21]</sup> Die Robustheit dieser Reaktionen basiert auf der irreversiblen Abfolge von Transformationen, die von energiereichen Systemen zu energiearmen



Schema 3. Beispiele für die Bildung und die relativen Energien von Komponenten der Click-Chemie. Neue, mittels Click-Chemie geknüpfte Bindungen sind fett gezeichnet. Nu = Nucleophil.

führen. Für jeden Schritt existiert als *Condicio sine qua non* eine ausreichend hohe Triebkraft, die mit hoher Zuverlässigkeit zur Bildung *intermolekularer* Bindungen führt.

Demgegenüber sind Carbonylverbindungen thermodynamisch im Vergleich zu Olefinen und sogar im Vergleich zu ihren Kohlenwasserstoffvorstufen recht stabil. Folglich ist ihr Anwendungspotential für Click-Reaktionen begrenzt. Unter den wenigen allgemein anwendbaren und hochverlässlichen Reaktionen, bei denen Aldehyde oder Ketone die Reaktanten sind, finden sich die *zu Iminen führenden Kondensationen*, mit denen sich Oxime und Hydrazone sowie aromatische Heterocyclen erhalten lassen (siehe unten). Die wenigen auf der Carbonylchemie basierenden *intermolekularen* C-C-Verknüpfungen, die nahezu den Grad der Perfektion erreichen, sind allerdings bemerkenswert (Schema 4): 1) Hydroxyme-



Schema 4. *Intermolekulare* C-C-Bindungsknüpfungen mit starker Triebkraft.

thylierungen und Aminomethylierungen unter Verwendung von Formaldehyd, der am wenigsten stabilen Carbonylverbindung, sowie 2) Additionen von HCN an Carbonylverbindungen, deren Triebkraft die große Stabilität der resultierenden Cyanhydrineinheiten ist (hauptsächlich, weil die Nitrilgruppe über eine sp-hybridisierte Bindung verknüpft ist, die noch durch beträchtliche dipolare Beiträge verstärkt wird). Eine weitere bemerkenswerte auf der Carbonylchemie basierende Reaktion zur intermolekularen C-C-Verknüpfung ist die Michael-Reaktion, die Ausnahme von der Regel, da keine neue C-C-Bindung entsteht. Die Triebkraft der Reaktion von > 20 kcal mol<sup>-1</sup> entstammt der bei der Addition von H-Nu frei werdenden Energie der C=C-Bindung.

Da die Click-Chemie eine Grundlage für die schnelle Verknüpfung zu *neuartigen* und *reinen* molekularen Einheiten sein soll, ist die Beachtung der Stereochemie wichtig. Die idealen Click-Reaktionen basieren auf *stereospezifischen* Reaktionen. Allerdings muss der absolute stereochemische Verlauf nicht so streng kontrolliert werden. Ist nur ein stereogenes Zentrum vorhanden, wird in jedem Fall die Herstellung des Racemats für biologische Untersuchungen bevorzugt sein. Auch wenn zwei stereogene Elemente miteinander verbundenen sind oder bei einer Verknüpfung entstehen, sollte es vorteilhaft sein, zunächst die Racemate von zwei oder drei Diastereomeren am biologischen Target zu testen.<sup>[22]</sup> Mit der schneller werdenden Entwicklung verbesserter Analysenmethoden und Trenntechniken zur Dekonvolution komplexer Mischungen<sup>[23]</sup> können die stereochemischen Anforderungen an Aufbaureaktionen künftig sogar noch weiter gesenkt werden.

Unter Verwendung einzigartig selektiver Enzymkatalysatoren gelingen der Natur hochspezifische Synthesen komplexer Verbindungen. Dagegen müssen für den erfolgreichen Verlauf einer Click-Reaktion alle steuernden Elemente sowie die nötigen „Energiepaket“ bereits in den reaktiven Komponenten enthalten sein. Auf den ersten Blick mag dies unerreichbar erscheinen – wie könnten die „Baupläne“ und die Energie, welche die Reaktion gezielt zum gewünschten Endpunkt führen, in den reaktiven Komponenten enthalten sein? Glücklicherweise stellt sich heraus, dass dies so schwierig nicht ist. Voraussetzung ist allerdings, dass die Reaktionssequenz sorgfältig geplant wird und – wichtiger als alles andere – dass nur eine handverlesene Auswahl von „idealen“ Reaktionen, Click-Chemie-Reaktionen, für die entscheidenden Schritte zur intermolekularen Verknüpfung der einzelnen Synthesebausteine verwendet werden.

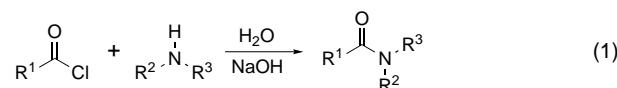
### 2.3. Click-Chemie in Wasser

Während der letzten zwei Jahre stellten wir fest, dass viele Reaktionen, die die Click-Kriterien erfüllen, häufig besser in Wasser als in organischen Lösungsmitteln ablaufen. Vermutlich ist dies eine Folge von einem oder mehreren der fünf im Folgenden aufgeführten Faktoren.

- 1) Click-Reaktionen verlaufen häufig problemlos in heißem Wasser, wobei oft nur ein einziges Produkt entsteht, *selbst wenn einer oder mehrere der Reaktionspartner sowie das Produkt in diesem Lösungsmittel unlöslich erscheinen*. Die Tatsache, dass Reaktionen organischer Verbindungen in wässriger Lösung weitaus höhere Bruttogeschwindigkeitskonstanten aufweisen können als in organischen Lösungsmitteln, wurde bereits vielfach von einigen Forschungsgruppen beschrieben und genutzt.<sup>[24]</sup> Unter den vielen dafür formulierten Erklärungen möchten wir insbesondere eine hervorheben: Die Freie Energie organischer Verbindungen ist wesentlich größer, wenn die Moleküle von Wasser schlecht solvatisiert werden. Die hierdurch gewonnene Erhöhung der Reaktivität kann ohne weiteres den nachteiligen Effekt einer geringen Konzentration an gelösten Molekülen kompensieren.<sup>[25]</sup>
- 2) Nucleophile Additionen an Epoxid(„Homocarbonyl“)-<sup>[26]</sup> und Aziridin(„Homoimin“)-Elektrophile (sowie an Aziri-

dinium- und Episulfoniumionen) laufen am besten in solchen Lösungsmitteln ab, die sich den während des Reaktionsverlaufs rasch ändernden Verhältnissen bezüglich der Wasserstoffbrücken-Situation flexibel anzupassen vermögen. Wasser ist in dieser Hinsicht einzigartig, und aus denselben Gründen ist es das perfekte Solvens für reversible Carbonylreaktionen.

- 3) Zwei wichtige Untergruppen von Click-Reaktionen mit Olefinen und Acetylenen sind Oxidationen durch elektrophile Reagentien und Cycloadditionen. Diese Reaktionen verlaufen entweder konzertiert oder unter Beteiligung polarisierbarer Nucleophile/Elektrophile, sodass Wasser auf solche Reaktionen meist keinen Einfluss hat.<sup>[27]</sup> Wasser hat die Fähigkeit, zwischen der Reaktivität von konkurrierenden „harten“ (nichtpolarisierbaren) und „weichen“ (polarisierbaren) Spezies zu differenzieren; dies dürfte die beste Voraussetzung dafür sein, einen zusätzlichen Selektivitätsgewinn zu erzielen.
- 4) Eine stark bevorzugte Reaktion zwischen zwei gelösten Stoffen (etwa in einer Konzentration von 0.1M) ist gewöhnlich viel schneller als eine Nebenreaktion, die einer der gelösten Stoffe mit nur geringer Triebkraft mit dem Solvens Wasser (55M) eingeht.<sup>[28]</sup> Die Schotten-Baumann-Synthese zur Herstellung von Amiden aus Acyl- oder Sulfonylhalogeniden in Wasser ist ein gut bekanntes Beispiel [Gl. (1)].<sup>[29]</sup>



- 5) Wasser ist wegen seiner hohen Wärmekapazität ein idealer Wärmeableiter, und es weist eine günstige Siedetemperatur auf; beides ist für Synthesen in großem Maßstab nützlich. Mit Blick auf die Umwelt und die geringen Kosten gilt Wasser als nahezu ideales Solvens. Es ist ein kaum gewürdigter, jedoch großer Vorteil, dass die meisten Hydroxy- sowie Amid-NH-Gruppen auf die in Wasser durchgeföhrten Click-Reaktionen keinen störenden Einfluss haben. Damit erübrigts sich das Anknüpfen und Entfernen von Schutzgruppen – zweifellos ein hoher Anreiz, diese Art der Synthese aufzugreifen. Nebenbei bemerkt, sehen wir viele der besten Reaktionen zur Einführung von Schutzgruppen als Click-Reaktionen an (siehe Abschnitt 3.3).

Diese Betrachtungen unterstreichen die Tatsache, dass die reaktiven Komponenten von Click-Reaktionen recht eng definierte Chemoselktivitätsprofile aufweisen und diese sich gegenüber enorm vielen Reagentien, Lösungsmitteln und anderen funktionellen Gruppen „orthogonal“ verhalten, obgleich sie notwendigerweise hochreaktiv sind. Dies ermöglicht verlässliche und saubere sequentielle Umsetzungen in hoher Anwendungsbreite.<sup>[30]</sup> So erhält man beispielsweise durch Öffnen von Epoxiden und Aziridinen mit „HN<sub>3</sub>“ einen hochreaktiven Angriffspunkt für [3+2]-Cycloadditionen mit Alkinen, allerdings einen, der für nahezu alle anderen funktionellen Gruppen „unsichtbar“ ist.

Reaktionen und besonders Reaktionsbedingungen, die in die Kategorie „Click-Chemie“ fallen, waren in der Organik-Literatur vor 50 bis 100 Jahren häufiger vertreten.<sup>[31]</sup> Wenige

Solventien fanden damals Anwendung, und zur Beschleunigung von Reaktionen nutzte man vorzugsweise Wärme. Der Mangel an verfügbaren Reinigungsmethoden führte zur Auswahl von Reaktionen, die zuverlässig zu einem einzigen, isolierbaren Produkt führten. Ohne einen Anspruch auf Vollständigkeit im Hinblick auf Click- oder ähnliche derartige Reaktionen<sup>[31]</sup> zu erheben, unternehmen wir den Versuch, die Breite dieser Herangehensweise an einigen repräsentativen Beispielen zu erläutern, die sowohl der Literatur als auch unseren eigenen Arbeiten entstammen. Wir konzentrieren uns auf die Öffnung reaktiver kleiner Ringe mit Nucleophilen, die einfach durch oxidative Addition von Heteroatomen an Olefine erreicht wird, sowie auf konzertierte Cycloadditionen und die Carbonyl-/Iminkondensationen, welche zu aromatischen Heterocyclen führen.

## 2.4. Bemerkungen zur „Festphasensynthese“

Wir schlagen hier die Verwendung von Click-Reaktionen in kombinatorischen Synthesen vor, um hochdiverse, strukturell und funktionell vielseitige Verbindungen herzustellen. Bei vielen Bibliothekssynthesen, die gegenwärtig in Universitäts- und Industrielaboratorien durchgeführt werden, nutzt man polymere Träger für den sequentiellen Aufbau von Produkten.<sup>[32]</sup> Unserer Ansicht nach sind organische Festphasensynthesen genau deshalb beliebt, weil sich hierbei auch solche Reaktionen zum gewünschten hohen Umsatz führen lassen, welche die eigentlichen Click-Kriterien nicht erfüllen – d. h. in Fällen, bei denen extrem hohe Ausbeuten und einfache Reinigungsverfahren nötig sind. Dies wird durch Verwendung eines großen Überschusses der in der mobilen Phase befindlichen Reaktionspartner möglich. Während diese Herangehensweise sich für die Synthese großer Bibliotheken als sehr effizient erwiesen hat, sind die Endprodukte für die bestmögliche Wechselwirkung mit biologischen Targets oft zu lipophil. Der hydrophobe Charakter solcher Bibliotheken ist teilweise durch das Fehlen protischer funktioneller Gruppen bedingt, die häufig mit Absicht oder aus anderen Gründen weggelassen werden, um weitere Schutzgruppenoperationen zu vermeiden.

Insbesondere ist die Festphasenchemie für verfahrensorientierte Entdeckungen zumeist schlecht geeignet. Sie ist sehr teuer und hinsichtlich des Verbrauchs an Reagentien und Lösungsmitteln verschwenderisch. Daneben ist auch die Herstellung von Produkten in großem Maßstab schwierig. Wenn derartige Synthesen dennoch in großem Maßstab durchgeführt werden, ist die Ausbeute pro Volumeneinheit schlecht. Hinzu kommt, dass an polymere Träger gebundene Zwischenstufen sich mit spektroskopischen Standardmethoden schlecht analysieren lassen. Ferner muss eine weitere chemische Technik angewendet werden – das Binden und Abspalten eines „Linkers“. Mit anderen Worten: Das wahrscheinlichste Ergebnis von kombinatorischen Festphasensynthesen zur Auffindung biologisch aktiver Verbindungen sind eher noch schwieriger herzstellende neue Wirkstoffe, denn die Festphasenstrategie braucht auf viele der Faktoren, welche für die praktische Durchführung einer organischen Synthese in Lösung ein Hindernis bedeuten, keine Rücksicht zu nehmen.

## 2.5. Herstellung von Modulen durch oxidative Addition von Heteroatomen an Olefine

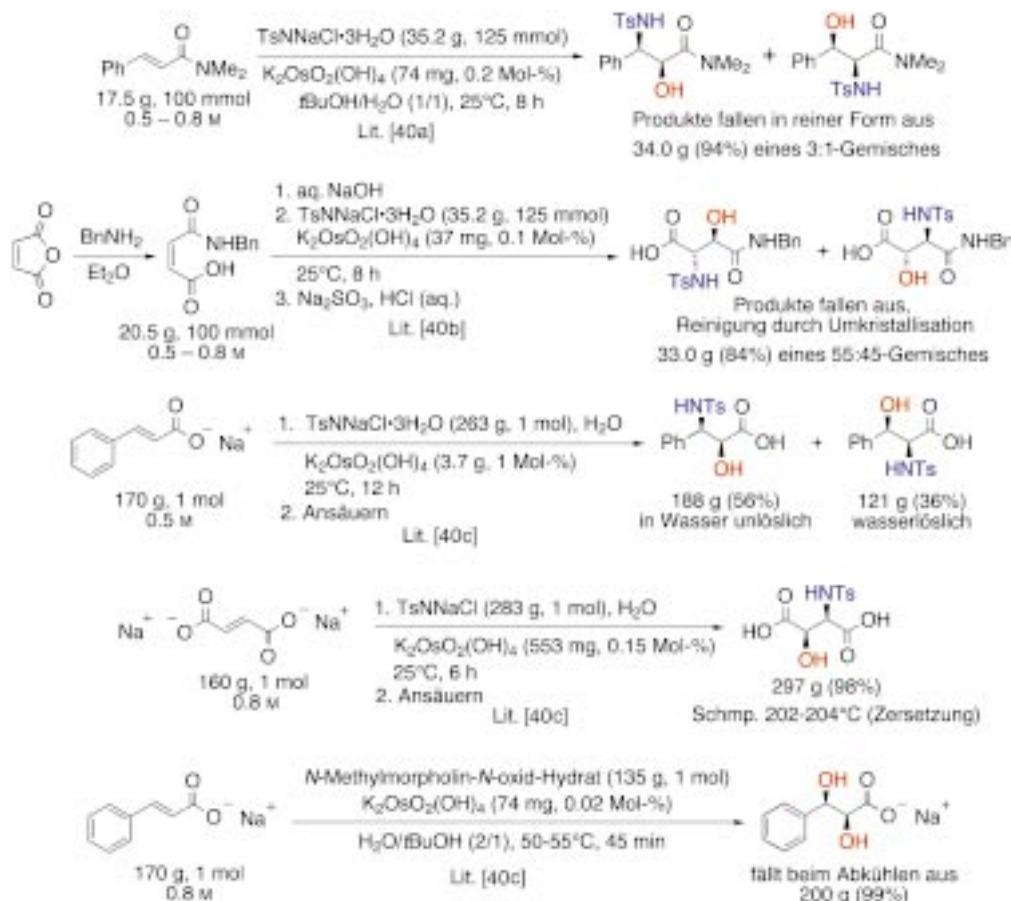
Das Potential von Olefinen, Strukturvielfalt hervorzubringen, erschließt sich durch deren oxidative Funktionalisierung. Ein Großteil unserer Anstrengungen der letzten drei Jahrzehnte hat sich hierauf konzentriert, und nützliche, gut funktionierende Umsetzungen dieser Art wurden in vielen Laboratorien einschließlich unseres eigenen entwickelt. Die breite Anwendbarkeit und die hohen Ausbeuten vieler Olefinoxidationen sowie die Tatsache, dass Olefine zu den Basis-Reaktanten der organischen Synthese zählen, machen diese Reaktionen zu den grundlegendsten Transformationen der Click-Chemie. Bei der Oxidation werden hochreaktive, gleichwohl stabile Zwischenstufen wie Epoxide und Aziridine gebildet. Sowohl die Oxidation zu den Intermediaten als auch deren nachfolgende Verknüpfung mit Nucleophilen verlaufen stereospezifisch und sind daher vorhersagbar; in Tabelle 1<sup>[33–39]</sup> sind die von uns am häufigsten genutzten Reaktionen gezeigt. Die meisten Oxidationen dieser Art werden durch Übergangsmetalle katalysiert, und entsprechend sind auch einige effiziente enantioselektive Varianten gut erforscht.

Tabelle 1. Verfahren zur Herstellung von oxidierten Elektrophilen oder deren Vorstufen aus Olefinen.<sup>[33–39]</sup>

			
racemisch	TsNNaCl, <sup>[a]</sup> PhNMe <sub>3</sub> <sup>+</sup> Br <sub>3</sub> <sup>-</sup>	kat. MeReO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , Pyridin	kat. OsO <sub>4</sub> , RN(Cl)Na, Cooxidans kat. OsO <sub>4</sub>
asymmetrisch	–	<i>Allylalkohole:</i> Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> , Dialkyltartrat, Me <sub>3</sub> COOH; Cinchona-nichtfunktionalisierte Olefine: [(salen)Mn <sup>III</sup> ] <sup>[b]</sup>	kat. OsO <sub>4</sub> , RN(Cl)Na, Cooxidans, kat. OsO <sub>4</sub> , Cinchonan alkaloid Oxidans

[a] Ts = H<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (Tosyl). [b] H<sub>2</sub>salen = Bis(salicylidene)ethylendiamin.

Ein nahezu idealer Fall ist die von uns kürzlich gemachte Entdeckung, dass bestimmte Olefine bei Osmium-katalysierten Aminohydroxylierungen und Dihydroxylierungen in Wasser oder Mischungen aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel eine einzigartige Reaktivität aufweisen. Anders als die meisten Olefine werden diese speziellen Substrate schnell und nahezu quantitativ aminohydroxyliert. Hierbei werden nur sehr geringe Katalysatormengen benötigt, es müssen *keine* Cinchonaalkaloid-Liganden zugesetzt werden, und es ist nur ein Äquivalent Halogenaminsalz erforderlich. Weiterhin lassen sich diese Reaktionen durchführen, wenn die Konzentration des Substrats bei 1M liegt, wohingegen asymmetrische Aminohydroxylierungen normalerweise am besten bei Konzentrationen  $\leq 0.1\text{M}$  verlaufen. Substrate, die eine solche erhöhte Reaktivität aufweisen, sind  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aminosäuren und -amide; in Schema 5 sind fünf Beispiele aufgeführt.<sup>[40]</sup>



Schema 5. Beispiele für ungewöhnlich effizient ablaufende Osmium-katalysierte Aminohydroxyierungen und Dihydroxyierungen von Olefinen. Ts = H<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub> (Tosyl), Bn = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (Benzyl).

### 3. Click-Reaktionstypen

Im Folgenden beschreiben wir die drei nützlichsten Click-Reaktionen, die gegenwärtig in unserem Labor Anwendung finden. Die besten sind *reine Verknüpfungsreaktionen*, d.h. die Summenformel des Produkts entspricht einer Addition der Summenformeln der beiden Reaktanten.<sup>[41]</sup> Diese lassen sich in zwei Klassen aufteilen: solche, in denen Protonen umgelagert werden müssen (z.B. Epoxidöffnung), und solche, in denen keine σ-Bindungen gelöst werden (Cycloadditionen, wovon die nützlichsten und verlässlichsten die Dipolaren Cycloadditionen nach Huisgen sind). Die zuerst genannten profitieren in hohem Maße von einer wässrigen Umgebung, während die letzteren nur wenig solvensabhängig sind und insgesamt die Ideale der Click-Chemie noch besser erfüllen; es lässt sich kaum eine bessere Reaktion als die [2+3]-Cycloaddition von Aziden an Alkine zu Triazolen nach Huisgen vorstellen. Dennoch sind es die „weniger idealen“ Epoxid- und Aziridin-Öffnungsreaktionen, die am häufigsten zur Einführung von Azid- oder Alkineinheiten verwendet werden, häufig im vorletzten Schritt der Synthesesequenz.

#### 3.1. Nucleophile Öffnung gespannter Ringe

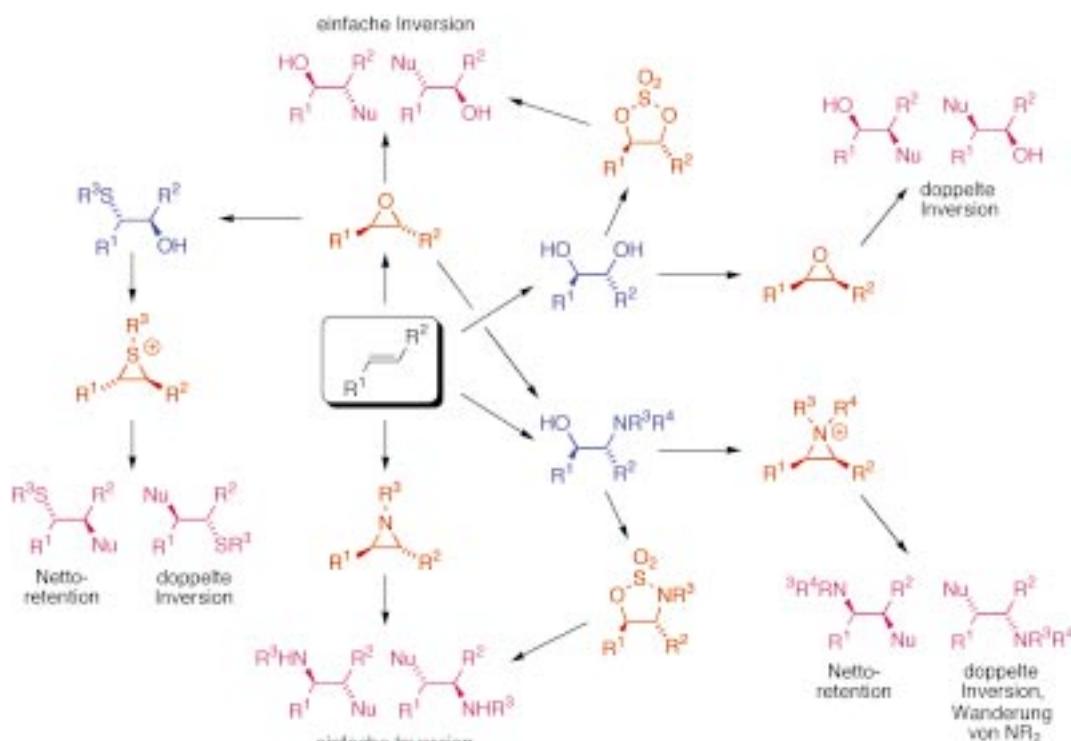
Die vier in Tabelle 1 gezeigten Primärprodukte von Olefin-oxidationen sind ihrerseits energiereiche Verbindungen oder

können leicht in derartige Intermediate überführt werden. S<sub>N</sub>2-artige Ringöffnungsreaktionen dieser Verbindungen – Epoxide, Aziridine, cyclische Sulfate, cyclische Sulfamidate, Aziridiniumionen und Episulfoniumionen – sind zuverlässig, stereospezifisch, häufig hochregioselektiv und nahezu quantitativ, mit einem Wort, unübertroffen nützlich (Schema 6). Wir konzentrieren uns hier auf die Chemie der elektrophilen heterocyclischen Dreiringe.

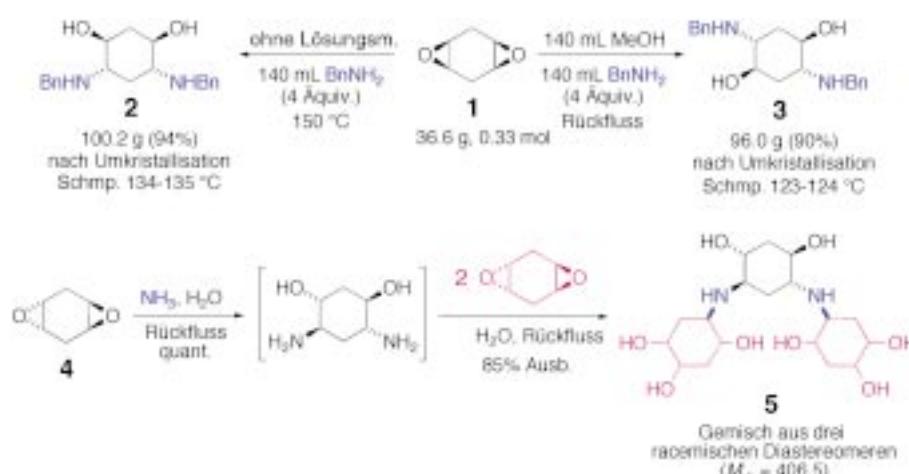
Der riesige Vorteil nucleophiler Ringöffnungsreaktionen an dreigliedrigen Ringen ist, dass konkurrierende Eliminierungen stereoelektronisch ungünstig sind,<sup>[42]</sup> was zu hohen Ausbeuten und einfach zu isolierenden Produkten führt. Alle in Schema 6 gezeigten Ringöffnungsreaktionen sind Verknüpfungen, und die meisten lassen sich ohne Solvens<sup>[43]</sup> oder in Wasser, Alkohol oder Wasser/Alko-

hol-Mischungen durchführen. In einigen Fällen lässt sich die Regioselektivität durch Wahl des Solvens steuern, wobei ein ideales Beispiel die Reaktion von *cis*-Cyclohexadienepoxid **1**<sup>[44]</sup> mit Aminen<sup>[45]</sup> ist (Schema 7). Ohne ein Lösungsmittel reagiert das Bis(epoxid) mit Aminen zum Aminoalkohol **2**, bei dem sich die eingetretenen Nucleophile in 1,3-Stellung befinden, in Gegenwart protischer Lösungsmittel entsteht aus denselben Reaktanten das Regioisomer **3** mit den Nucleophilen in 1,4-Stellung.<sup>[46, 47]</sup> In beiden Fällen lassen sich die Diaminodiole durch direktes Kristallisieren aus der Reaktionsmischung in hoher Reinheit isolieren, sodass diese Reaktion in jedem Maßstab durchgeführt werden kann. Ähnlich gut steuerbar ist die Regioselektivität bei der Ringöffnung des *trans*-Diepoxids **4**; das Beispiel in Schema 7 zeigt die als Eintopfsynthese durchgeführte Verknüpfung von drei Diepoxidmolekülen mit zwei Äquivalenten Ammoniak zu **5** (85% Ausbeute), das als Gemisch der drei möglichen racemischen Diastereomere anfällt.

Aziridine, die Stickstoffanaloga von Epoxiden, lassen sich leicht durch direkte Aziridinierung von Olefinen,<sup>[48]</sup> durch Umwandlung von Epoxiden<sup>[49]</sup> oder Aminoalkoholen<sup>[50]</sup> und durch Halogenazidierung von Olefinen mit nachfolgender reduktiver Cyclisierung herstellen.<sup>[51]</sup> Bedingt durch die variablen Substituenten am Stickstoffatom des Rings ist aus Aziridinen eine viel größere Produktvielfalt zugänglich als aus Epoxiden. Die Reaktivität gegenüber einer Ringöffnung



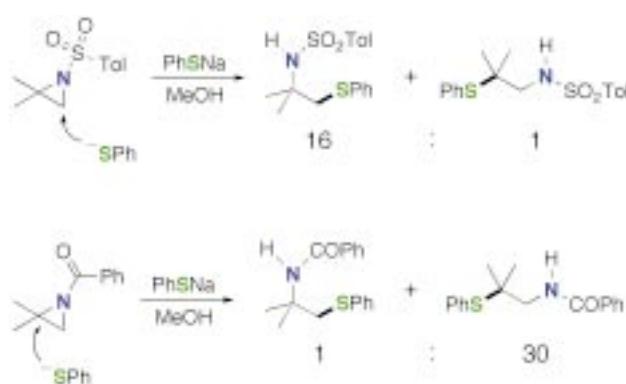
Schema 6. Bildung und Öffnungsreaktionen von gespannten cyclischen Elektrophilen (rot), die aus Olefinen oder deren Oxidationsprodukten (blau) erhalten wurden.



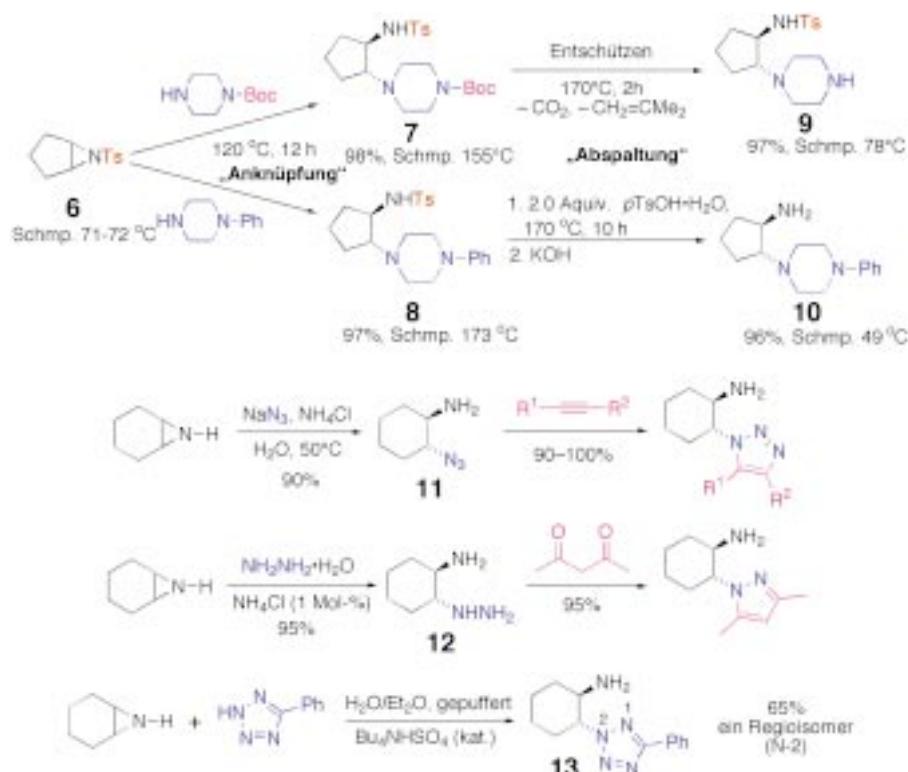
Schema 7. Umsetzungen von Cyclohexadienepoxiden mit Aminen.

kann über einen bemerkenswert weiten Bereich eingestellt werden,<sup>[52]</sup> und – was am wichtigsten ist – der Stickstoffsubstituent sowie die Art des Solvens lassen sich zur Steuerung der Regioselektivität der Ringöffnung bei unsymmetrischen Systemen nutzen.<sup>[53]</sup> Das in Schema 8 gezeigte Beispiel von Stamm et al. macht deutlich, wie drastisch der Einfluss des Stickstoffsubstituenten sein kann.<sup>[54]</sup> Aufgrund der Tatsache, dass das Stickstoffatom in Sulfonamiden eher eine pyramidale und in Amiden eher eine planare Geometrie annimmt, entsteht bei Verwendung von *N*-Sulfonylaziridinen normalerweise das Regioisomer, bei dem das Nucleophil am sterisch weniger gehinderten Zentrum angreift, während bei *N*-Acylaziridinen das andere Regioisomer bevorzugt gebildet wird.<sup>[53]</sup> Aziridine haben demnach aus Sicht der Click-Chemie ein sogar noch größeres Potential als Epoxide.<sup>[55]</sup>

Während *N*-H- und *N*-Alkylaziridine unter basischen Bedingungen vollkommen stabil sind, stellten wir und andere fest, dass sie mit Heteroatom-Nucleophilen unter gepufferten Bedingungen in unterschiedlichen Solventien, darunter Wasser, leicht geöffnet werden können.<sup>[56, 57]</sup> Die Beispiele in Schema 9 verdeutlichen die Praktikabilität der auf Aziridinen basierenden Click-Chemie.<sup>[58a]</sup> Häufig erübrigt sich die Verwendung eines Lösungsmittels,<sup>[58b]</sup> sodass die Ringöffnungsprodukte **7** und **8** durch solvensfreies Umsetzen von **6** mit dem geeigneten sekundären Amin



Schema 8. Einfluss des Stickstoffsubstituenten (Sulfonyl, Acyl) auf die Regioselektivität der Öffnung von Aziridinringen.<sup>[54]</sup> Tol =  $H_3CC_6H_4$  (Tolyl).



Schema 9. Verwendung aktivierter und nichtaktivierter Aziridine als Baueinheiten. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

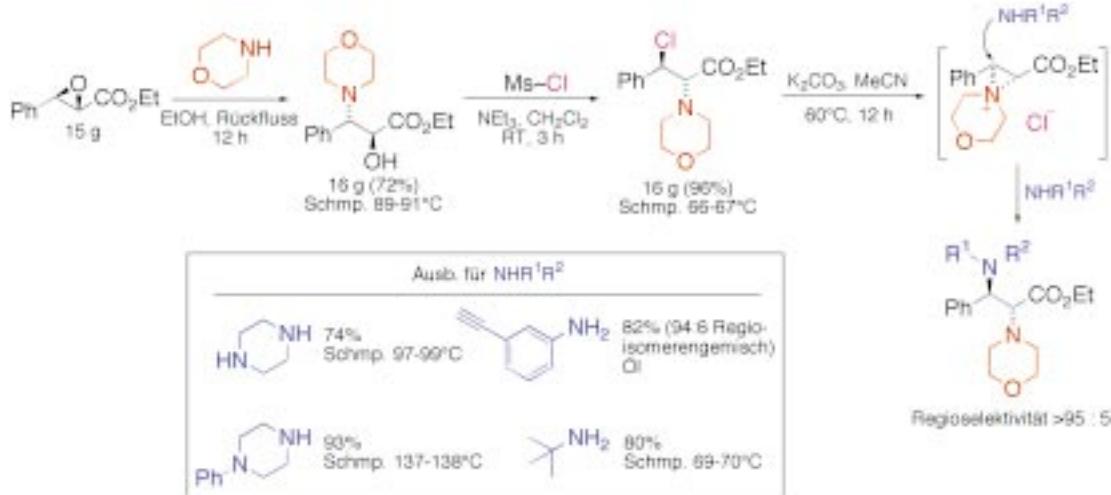
bei etwa 120 °C in reiner Form erhalten werden. Anschließend wird die *N*-Boc-Gruppe in **7** thermisch abgespalten, wobei das sekundäre Amin **9** entsteht, während das primäre Amin **10** durch Erhitzen von **8** auf 170 °C in Gegenwart von *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (2 Äquiv.) in ausgezeichneter Ausbeute erhalten wird – auch dies ohne Solvens. Die hohen Temperaturen, unter denen diese solvensfreien Umsetzungen ablaufen, verdeutlichen, mit welcher Zuverlässigkeit diese Verknüpfungsreaktion auch unter drastischen Bedingungen eintritt. Jede dieser Reaktionen kann auch in Standardlösungsmitteln bei ≤ 70 °C durchgeführt werden.

Sogar nichtaktivierte Aziridine lassen sich leicht in gepuffert wässriger Lösung durch Azid öffnen, wobei **11** bei 50 °C

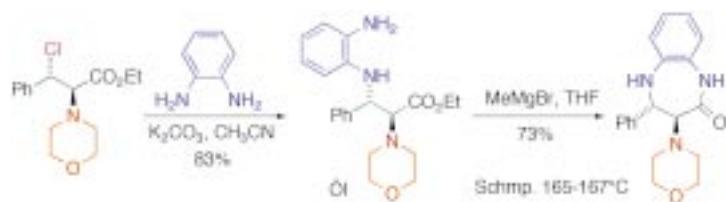
erhalten wird. Mit Hydrazin entsteht **12** bei 25 °C. Die resultierenden Intermediate sind sehr nützlich; ihr Einsatz bei Cycloadditionen und Kondensationen mit Alkinen bzw. β-Diketonen sind ebenfalls Click-Reaktionen im engeren Sinne (siehe Abschnitt 3.2). Wasser ist häufig das Solvens der Wahl, wie anhand des Beispiels einer Öffnung eines einfachen Aziridins mit 5-Phenyltetrazol unter Bildung des Heterocyclus **13** deutlich wird. Ein derartiger modularer Ansatz eröffnet den Zugang zu vielen nützlichen organischen Intermediaten.

Hochaktivierte Aziridiniumsysteme lassen sich leicht *in situ* durch Nachbargruppen-unterstützte nucleophile Substitution gewinnen, wobei Amidoalkohle<sup>[59]</sup> oder β-Halogenamine<sup>[60]</sup> und ähnliche Verbindungen als Reaktanten verwendet werden können<sup>[61]</sup> (Schema 6). Die Reaktionen der analogen Episulfoniumsysteme<sup>[62]</sup> laufen sogar noch leichter ab.<sup>[63]</sup> Alle diese Substitutionen verlaufen stereospezifisch und unter doppelter Inversion, d.h. insgesamt unter Retention der

Konfiguration bei Verbindungen, bei denen der nucleophile Angriff auf das Aziridinium- oder Episulfoniumion an der Position erfolgt, welche die Abgangsgruppe trägt, oder unter Inversion beider Zentren bei Verbindungen, bei denen die Amino- bzw. die Thioethergruppe eine 1,2-Verschiebung eingeht. Wegen der breiten Anwendbarkeit dieser Reaktionen und des leichten Zugangs zu den Reaktanten über die entsprechenden Epoxide sind diese Verbindungen in idealer Weise für den schnellen Aufbau von Synthesebausteinen und kombinatorischen Bibliotheken geeignet (Schema 10).<sup>[64]</sup> Ein Beispiel für den schnellen Zugang zu „wirkstoffartigen“ Verbindungen über die Aziridiniumchemie ist die Herstellung eines 1,5-Benzodiazepinderivats (Schema 11).

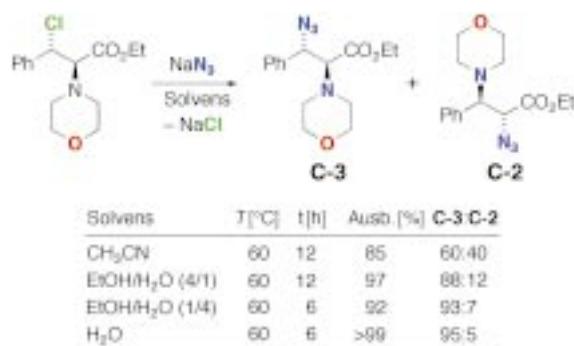


Schema 10. Aziridinium-Zwischenstufen in der kombinatorischen Synthese. Ms = H<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub> (Mesyl).



Schema 11. Effizienter Aufbau eines Benzodiazepins über eine Aziridinium-Zwischenstufe.

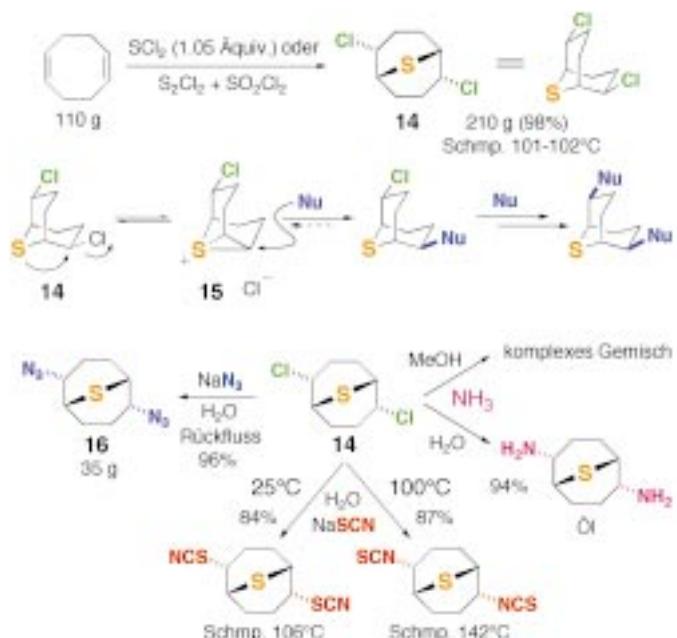
Die Aziridinium- und Episulfoniumchemie ist besonders für Reaktionen in wässriger Phase geeignet, da der gespannte Dreiring der Zwischenstufe eine positive Ladung aufweist, die vom Gegenion ausgeglichen wird, welches ursprünglich als Abgangsgruppe diente. Ist diese Abgangsgruppe Chlorid oder – noch besser – Sulfonat, sind die günstigen Einflüsse von Wasser am deutlichsten, während kaum oder gar keine Verbesserung festzustellen ist, wenn man von Acetonitril zu Wasser als Solvens wechselt und die Abgangsgruppe Iodid oder Bromid ist.<sup>[65]</sup> Die durch die starke protische Solvatisierung bedingte bessere Stabilisierung der härteren Anionen in Wasser ist wahrscheinlich der dominierende Einfluss. Weiterhin sind diese „Homocarbonylektrophile“ wie die Acylhalogenide, die an Schotten-Baumann-Reaktionen beteiligt sind, gegenüber vielen Heteroatom-Nucleophilen in Wasser wesentlich reaktiver als gegenüber dem Lösungsmittel selbst. Ein Beispiel für die günstigen Einflüsse von Wasser auf diese Reaktionen ist in Schema 12 aufgeführt: Sowohl Ausbeute als



Schema 12. Solvensabhängigkeit der Öffnung von Aziridiniumringen durch Azid.

auch Selektivität werden verbessert, wenn der Wassergehalt des Reaktionsmediums zunimmt. Unter den in den letzten beiden Zeilen in Schema 12 angegebenen Bedingungen, welche zu der höchsten Selektivität führen, sind weder die Ausgangsverbindung noch die Produkte im Solvens löslich.

In diesem Zusammenhang weisen wir ebenfalls darauf hin, dass auch Senfgas-artige Schwefelverbindungen direkt aus den Olefinen – entweder durch Addition von Sulfenylhalogeniden ( $\text{RSX}$ )<sup>[66]</sup> oder der anorganischen Stammverbindung  $\text{SCl}_2$ <sup>[67]</sup> – in sehr hohen Ausbeuten zugänglich sind (Schema 13 oben). Die Addition verläuft häufig unter thermodynamischer Kontrolle, sodass eine zuverlässige Vorhersage der Produkte möglich ist. Die außergewöhnliche Reaktivität der resultierenden Senfgas-artigen Verbindungen wie **14** ermöglicht über eine Nachbargruppenbeteiligung, die Episulfonium-



Schema 13. Bildung und Reaktionen des aktivierten Sulfonium(Thiranium)-Elektrophils **14**.

zwischenstufen wie **15** liefert, viele weitere Click-Umsetzungen.<sup>[68]</sup> Diese Reaktionswege und insbesondere die notwendige Abspaltung von Abgangsgruppen (z.B. Chlorid in **14**) wird von einer wässrigen Umgebung in idealer Weise unterstützt. In den in Schema 13 unten gezeigten Fällen<sup>[69]</sup> verlaufen die Reaktionen sauber und schnell als Feststoff-Feststoff-Umsetzungen in wässriger Suspension; vermutlich sind die Episulfoniumionen-Zwischenstufen die einzigen wasserlöslichen Spezies auf dem Weg von den Reaktanten zu den Produkten. Die deutlich voneinander abweichenden Ergebnisse der Reaktion von **14** mit Ammonium-gesättigten Methanol- und Wasserlösungen unterstreichen zum einen die Schlüsselrolle, welche die Solvatisierung bei diesen Substitutionen spielt, sowie zum anderen die speziellen Eigenschaften von Wasser als Lösungsmittel, insbesondere wenn die solvensvermittelte Trennung von Ionenpaaren und/oder ein effizienter Protonentransfer über ein Wasserstoffbrückennetz des Solvens wichtig sind.

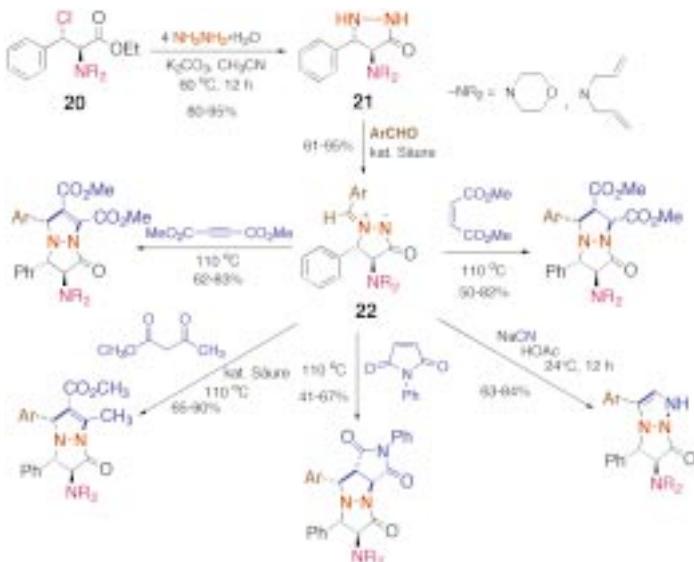
### 3.2. Cycloadditionen

Ein Paradebeispiel der Click-Chemie sind Cycloadditionen unter Beteiligung von Heteroatomen, etwa Hetero-Diels-Alder<sup>[70, 71]</sup> und besonders 1,3-Dipolare Cycloadditionen.<sup>[72–74]</sup> Diese modularen Verknüpfungsreaktionen verbinden zwei ungesättigte Reaktanten und gewähren einen raschen Zugang zu einer enormen Vielfalt interessanter fünf- und sechsgliedriger Heterocyclen.<sup>[75]</sup>

Wie bereits erwähnt, halten wir die Dipolare Cycloaddition von Aziden und Alkinen nach Huisgen<sup>[76]</sup> für die Crème de la crème dieser Gruppe leistungsfähiger konzenterter Click-Reaktionen. Dennoch wurden Umsetzungen dieser Art von den Forschern auf dem Gebiet der medizinischen Chemie

nicht gebührend beachtet – wahrscheinlich aufgrund von Sicherheitsbedenken gegenüber der Azideinheit.<sup>[77, 78]</sup> Der eigentliche Cycloadditionsschritt könnte bei anderen Typen von [2+3]-Reaktionen genauso zuverlässig funktionieren, jedoch ist die Azidgruppe die 1,3-dipolare Komponente, die bei weitem am einfachsten eingeführt und am besten in Folgeumsetzungen mitgeföhrt werden kann. Sie ist möglicherweise sogar die einzige, die hydrolysestabil ist und nicht dimerisiert. Obgleich Azide wegen ihrer leichten Einführbarkeit und Reduzierbarkeit zu primären Aminogruppen allgemein geschätzt werden, scheint die bemerkenswerte Stabilität (Orthogonalität) *aliphatischer* Azide gegenüber vielen Standardsynthesebedingungen der Organischen Chemie weitestgehend unbekannt zu sein. Von einigen interessanten Ausnahmen abgesehen, bleiben sie „unsichtbar“, außer in Gegenwart eines guten Dipolarophils.

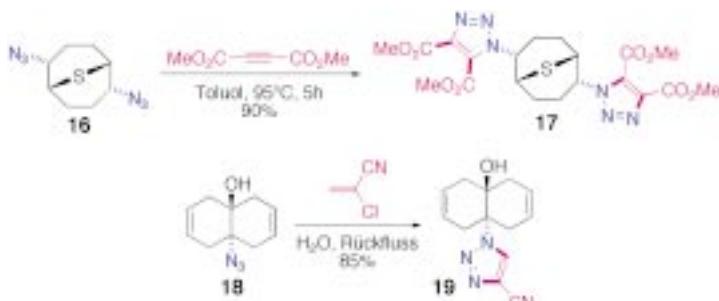
Zwei typische Beispiele für Cycloadditionen mit Aziden sind in Schema 14 gezeigt.<sup>[79]</sup> An das Bis(azid) **16** lassen sich leicht zwei Alkinmoleküle addieren, wobei das Bis(triazol) **17**



Schema 15. Cycloadditionen mit dem [2+3]-Dipol **22** – einem Hydrazinderivat.<sup>[80a]</sup>

auf. Dementsprechend liefern säurekatalysierte Reaktionen mit Aldehyden und Ketten 1,3-Dioxolane in hohen Ausbeuten. Sollte man Acetale, Ketale und einige ihrer Stickstoffanaloga statt sie hauptsächlich als Schutzgruppen für Diole zu verwenden nicht besser als interessante Heterocyclen für die Anwendung in der medizinischen Chemie sehen? Sie sind unter physiologischen pH-Bedingungen generell stabil<sup>[81a]</sup> und wurden bereits als Komponenten oral einnehmender Medikamente genutzt,<sup>[81b]</sup> sie weisen mehrere Wasserstoffbrückenacceptorstellen auf und darüber hinaus interessante Dipoleffekte, sind räumlich definierte Gerüste mit wohldefinierten Ausrichtungen sowie räumlich gerichteten Substituenten, sind aus modularen und häufig vorkommenden Komponenten aufgebaut und nicht zuletzt eine der wenigen Click-Chemie-Module, die auf *reversibler* Carbonylchemie basieren.

Die fünf Acetal-artigen Derivate **23–26** und *ent*-**26** ließen sich leicht im Gramm-Maßstab aus den entsprechenden Diolen und Hydroxysulfonamiden herstellen.<sup>[82]</sup> Als Folge



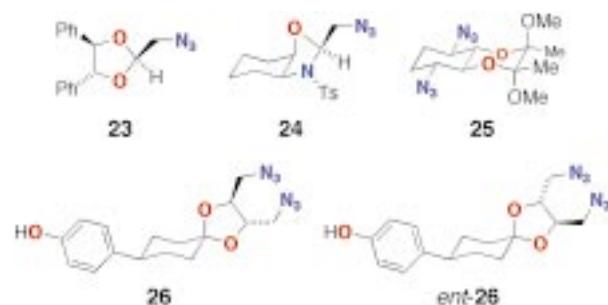
Schema 14. Beispiele für Cycloadditionen mit Aziden.

entsteht. Für solche Reaktionen lassen sich eine Vielzahl von Alkinen (insbesondere elektronenarme) verwenden. Das Azid **18** reagiert mit dem Cyanacetylen-Äquivalent 2-Chloracrylnitril unter Bildung nur eines Regiosomers des Triazols **19**, dessen isolierte Olefineinheiten für weitere Umsetzungen erhalten bleiben.

Wie anhand der Beispiele in Schema 15 gezeigt, liefern andere 1,3-Dipole Cycloadditionen (d.h. solche ohne Azide) interessante fünfgliedrige Heterocyclen in guten Ausbeuten.<sup>[80]</sup> Die Reaktionsfolge beginnt mit der Addition von Hydrazin an die aus **20** erhaltene Aziridinium-Zwischenstufe. Das resultierende cyclische Hydrazid **21** bildet in einer Kondensationsreaktion mit aromatischen Aldehyden die Azomethinylide **22**, die sich mit vielen ungesättigten Verbindungen zu [3+2]-Cycloaddukten umsetzen lassen. Diese Verbindungen weisen eine vielseitige Ausstattung an Funktionalität auf und sind damit für den Einsatz in der kombinatorischen Chemie prädestiniert.

### 3.3. „Schutzgruppenreaktionen“

Während Hydroxygruppen in wässrigen Lösungen nahezu „unsichtbar“ sind, weist ein Paar *benachbarter* Hydroxygruppen in Abwesenheit von Wasser eine besondere Reaktivität

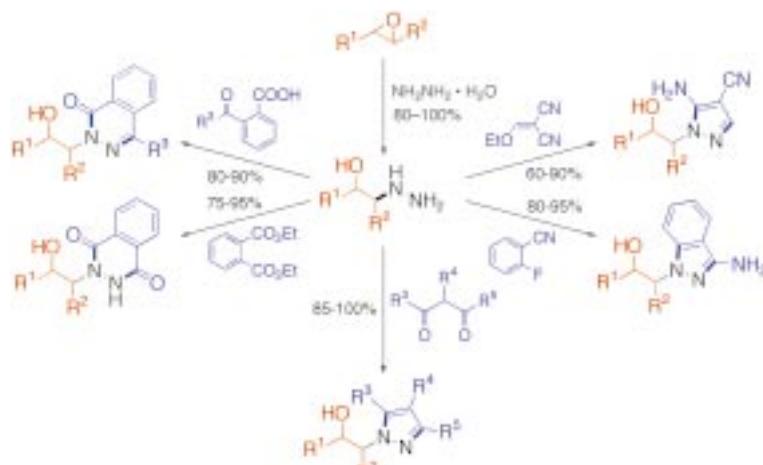


der induktiven Effekte der Heteroatomsubstituenten sind sie gegenüber Standardhydrolysebedingungen im Sauren stabil und sind sogar noch stabiler, wenn die Azidgruppe zum Amin reduziert wird. Die gesättigten Dioxolankerne können – unter den meisten physiologischen und chemischen Bedingungen – als permanente Strukturelemente der Bausteine angesehen

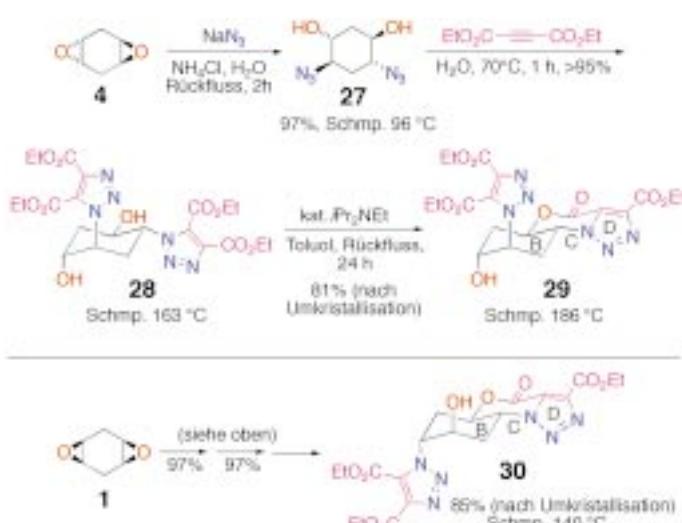
werden, und sofern weitere Umsetzungen gewünscht sein sollten, eröffnet sich über die Azid-substituenten eine große Vielfalt an gut funktionierenden Optionen.

#### 4. Beispiele für Click-Chemie-Sequenzen – Diversität mit Leichtigkeit

Komplexe Strukturen lassen sich schnell unter Verwendung kurzer, aus Click-Reaktionen bestehender Synthesesequenzen herstellen. Ein Beispiel ist die Bildung des Tricyclus **29** in nur drei Schritten. Die Synthese lässt sich sequentiell ausgehend vom Bis(epoxid) **4**<sup>[34, 44]</sup> als Eintopfverfahren durchführen (Schema 16).<sup>[83]</sup> Die nucleophile Öffnung von **4** mit Azid in gepufferter Lösung verläuft hochregioselektiv und führt zur Bildung des kristallinen Azidalkohols **27** in ausgezeichneter Ausbeute. Das Bis(triazol) **28**, das durch 1,3-Dipolare Addition des Bis(azids) mit Diethylacetylenedicarboxylat erhalten wird, lässt sich aus der Reaktionsmischung durch Filtrieren abtrennen. In einer basenkatalysierten Lactonisierung wird dann die *C*<sub>2</sub>-Sym-



Schema 17. Click-Chemie-Sequenzen mit Epoxiden und Hydrazin.<sup>[84]</sup>



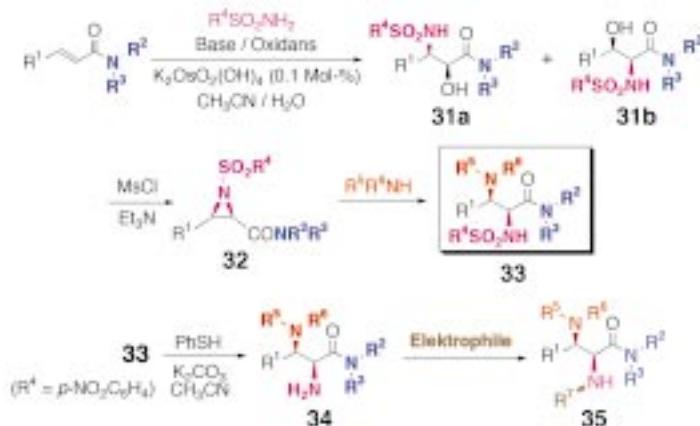
Schema 16. Aus Cyclohexadienepoxiden aufgebaute steroidartige Gerüste.

metrie des Systems unter Bildung des Lactons **29** aufgehoben, dessen drei Ringe an die Ringe B–D in Steroiden erinnern. Das analoge *cis*-Diepoxid **1** reagiert über dieselben drei Reaktionsschritte zum verwandten Lacton **30**, das mit Ausnahme der beiden „B-Ring“-Substituenten, die ihre Positionen getauscht haben, mit **29** identisch ist. Sämtliche Einzelschritte beider Sequenzen verlaufen in hervorragenden Ausbeuten. (Das Vortitelbild zeigt im großen Maßstab durchgeföhrte Reaktionssequenzen.)

Die Eignung derartiger Reaktionssequenzen für den Aufbau von Bibliotheken veranschaulicht Schema 17. Durch Öffnung des Epoxidrings mit Hydrazin und anschließende Kondensationen mit unterschiedlichen  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen oder anderen Bis-Elektrophilen ist eine enorm große

Vielfalt an Heterocyclen zugänglich. Die Synthese von Bibliotheken über diese Verfahren ist hocheffizient, und aus dem großen Pool verfügbarer Epoxide lassen sich hochdiverse Verbindungen herstellen.<sup>[84]</sup>

Die einfache Osmium-katalysierte Aminohydroxylierung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Amiden ist ebenfalls ein interessanter Ausgangspunkt zur Synthese vielfältiger Verbindungen, der auf dem bislang seltenen  $\alpha,\beta$ -Diaminosäurestrukturmotiv beruht (Schema 18). Bei dieser Sequenz liefern die bei der



Schema 18. Click-Chemie-Bibliothek aus  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Amiden.<sup>[88]</sup>

Aminohydroxylierung entstehenden Hydroxysulfonamid-Regiosomere **31a** und **31b** durch einfache Cyclisierung beide die *cis*-*N*-Sulfonylaziridin-Zwischenstufen **32**.<sup>[85]</sup> Eine regioselektive Aziridinringöffnung durch primäre und sekundäre Amine liefert dann die *threo*-3-Amino-2-sulfonamide **33**. Verwendet man bei der Aminohydroxylierung das Chloramminsalz von *p*-Nosylsulfonamid erhält man die  $\beta$ -Aminosulfonamide **33** ( $R^4 = p$ -NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (*p*-Nosyl))), deren Sulfonamidgruppe nach der Methode von Fukuyama unter Bildung von **34** gespalten wurde.<sup>[86]</sup> Die primären 2-Aminogruppen in **34** wurden bislang mit mehr als 60 Elektrophilen umgesetzt, beispielsweise mit Säurechloriden, Sulfonylchloriden, Anhydriden, Isocyanaten und Isothiocyanaten, wodurch Produkte der allgemeinen Struktur **35** erhalten wurden.<sup>[87]</sup> Die bio-

logischen Aktivitäten, die bei verschiedenen Screenings dieser Bibliothek bestimmt wurden, werden an anderer Stelle beschrieben.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben hier die grundlegenden Elemente einer neuen Art der organischen Synthese oder, vielleicht präziser, die Wiedereinführung einer alten Art der organischen Synthese beschrieben. Unsere Absicht ist es, die Entdeckung von Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften zu beschleunigen, wobei wir den Schwerpunkt auf neue medizinische Wirkstoffe gelegt haben. Das Konzept entwickelte sich unter Berücksichtigung der Präferenz der Natur für bestimmte Synthesemethoden, versucht aber, diese nicht zu stark nachzuahmen. Die Natur ist ein Meister der Knüpfung von C-C-Bindungen, und wir schlagen vor, die schwierige Aufgabe der C-C-Verknüpfung weitestgehend ihr zu überlassen. Stattdessen halten wir es für vernünftig, sich auf schnelle und leicht durchführbare chemische Reaktionen zu spezialisieren, welche die Natur nur selten verwendet. Dabei konzentrieren wir uns auf Reaktionen, die von Olefinen ausgehen und mit hoher Triebkraft ablaufen. Olefine werden von der Natur entweder direkt (z.B. Terpene) oder indirekt über die petrochemische Industrie zur Verfügung stellt.

Angesichts des hohen Energiegehaltes der olefinischen  $\pi$ -Bindung ist es kein Zufall, dass an so vielen gut funktionierenden und nützlichen Reaktionen Olefine, ihre ungesättigten Analoga oder ihre auf spezielle Weise durch oxidative Addition eines Heteroatoms zugänglichen Produkte beteiligt sind. Die zuletzt genannten Verbindungen sind entweder selbst die reaktiven Bausteine oder können zu diesen umgesetzt werden. Solche Bausteine sind in idealer Weise für den schnellen, irreversiblen Aufbau (z.B. durch Click-Chemie) vielfältiger Verbindungen mit wirkstofftypischen Strukturmerkmalen geeignet. Der dreidimensionale Raum wird durch stereospezifische nucleophile Öffnungsreaktionen solcher gespannter Ringe effizient genutzt, und wenn die zu öffnenden Einheiten Teil eines Cyclohexangerüsts sind, erreicht das Maß an Kontrolle über Regio- und Stereoselektivität, das zur Steuerung von Folgereaktionssequenzen zur Modifizierung der Kernstruktur zur Verfügung steht, ein Maximum. Zwar nutzt die Natur Verknüpfungen über Heteroatome, nicht jedoch auf diese Weise. Daher sind die durch Öffnen von Aziridinen und Epoxiden erhaltenen Strukturen gewöhnlich neuartig, was fast zwangsläufig so ist, wenn die Aufbausequenz aus mehr als zwei derartigen Verknüpfungen besteht.

Die gigantischen Moleküle der Natur sind aus einer kleinen Menge an Baueinheiten unter Verwendung nur weniger reversibler Kondensationsreaktionen hervorgegangen. Wenn kleine Moleküle aufgebaut werden sollen, um mit diesen diversen, großen Strukturen spezifisch in Wechselwirkung zu treten, werden wir mehr Komponenten brauchen, als die Natur hervorgebracht hat. Neue Bausteine werden zwar stets willkommen sein, wir erwarten jedoch, dass für eine Reihe von Zielverbindungen etwa 500 Bausteine ausreichen werden.

Unser Verständnis von C-C-Bindungen als Geschenk der Natur war stets eine reichhaltige Quelle der Inspiration beim Aufbau und bei der kontinuierlichen Verfeinerung unserer minimalistischen Synthesestrategie. In jedem Fall scheint die Bemühung, diese besonderen Baueinheiten zu Verbindungen mit diversen und nützlichen Funktionen umzusetzen, ein geeigneter Weg zu sein, dieses reichhaltige Vermächtnis der Natur gebührend zu nutzen.

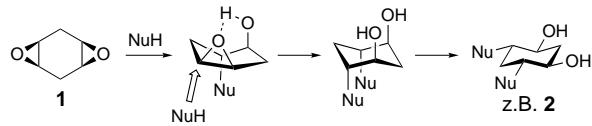
*Den folgenden Mitarbeitern danken wir für ihre Bereitschaft, die Gewässer der Click-Chemie zu befahren, besonders denen, die mehrere Jahre darauf warten mussten, ihre Leistungen gedruckt zu sehen: Michael Bartsch, Kristina Burow, John Cappiello, Han-Ting Chang, Bin Chao, Zhengming Chen, Jay P. Chiang, Tsung-Huang Chuang, Antonella Converso, Zachary Demko, Klaus R. Dress, Valery Fokin, Alexander V. Gontcharov, Vincent Jeanneret, Jae-uk Jeong, Dongyeol Lim, Hong Liu, Susan Maddock, Andreas Marzinik, Dominique Michel, David S. Nirschl, Janet Elizabeth Pease, Wallace C. Pringle, K. Laxma Reddy, Paul Richardson, A. Erik Rubin, Zhi-Cai Shi, Erland Stevens, Beata Tao, Allen A. Thomas, Andrew R. Vaino, Koenraad P. M. VanHessche, Martin A. Winter, Andrei Yudin und Zhi-Min Wang. Weiterhin danken wir Dr. Thomas Archibald (Aerojet Fine Chemicals, Inc.), der uns beigebracht hat, wie man Azide und andere reaktive Verbindungen sicher handhabt, sowie Prof. Joseph Gajewski (Indiana University) für nützliche Diskussionen über mechanistische Aspekte. Prof. Subhash Sinha (The Scripps Research Institute) danken wir für die Durchführung der auf der Vortelseite gezeigten Reaktionen.*

Eingegangen am 28. August 2000 [A427]  
Übersetzt von Dr. Markus Hölscher, Aachen

- [1] Gleichgewichtskonstanten einiger einfacher Aldolreaktionen: J. P. Guthrie, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 962–973.
- [2] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, 1989; K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, 1996.
- [3] Übersichten: a) I. T. Baldwin, C. A. Preston, *Planta* **1999**, 208, 137–145; b) O. C. Yoder, *Dev. Plant Pathol.* **1998**, 13, 3–15; c) T. Hartmann, *Entomol. Exp. Appl.* **1996**, 80, 177–188; d) E. Haslam, *Chemoecology* **1995**, 5/6, 89–95; Übersicht über Sekundärmetaboliten: D. P. Singh, A. K. Pant, R. K. Rai, *Chem. Environ. Res.* **1993**, 2, 3–18.
- [4] Ein eloquenter Beitrag zur Geschichte der medizinischen Chemie findet sich in: W. Sneader, *Drug Prototypes and their Exploitation*, Wiley, New York, 1996. Sneader führt die Ursprünge der modernen Medizin auf etwa 200 natürliche Produktprototypen zurück, von denen die meisten toxische Sekundärmetaboliten sind, die von Pflanzen und Mikroorganismen zur Selbstverteidigung hergestellt werden.
- [5] Einige erfreuliche Ausnahmen sind bekannt, etwa Celebrex (Celecoxib): T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347–1365.
- [6] Strukturbestimmung: G. Albers-Schönberg, B. H. Arison, O. D. Hensen, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, E. A. Kaczka, R. E. Rhodes, J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. W. Ratcliffe, E. Walton, L. J. Ruswinkle, R. B. Morin, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6491–6499.

- [7] Antibakterielle Eigenschaften: F. P. Tally, N. V. Jacobus, S. L. Gorbach, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, *14*, 436–438; S. S. Weaver, G. P. Bodey, B. M. LeBlanc, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1979**, *15*, 518–521; J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, J. Birnbaum, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1–12.
- [8] Verfahrensoptimierung: D. G. Melillo, I. Shinkai, T. Liu, K. Ryan, M. Sletzinger, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2783–2786; I. Shinkai, T. Liu, R. A. Reamer, M. Sletzinger, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4899–4902; siehe auch D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487–6491.
- [9] a) Meropenem-Synthese: M. Sunagawa, H. Matsumura, T. Inoue, M. Fukasawa, K. Masatomo, M. Kato, EU-A EP126587, **1984**; a. S. Prashad, N. Vlahos, P. Fabio, G. B. Feigelson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7035–7038; b) Struktur-Wirkungs-Diskussion: M. Sunagawa, H. Matsumura, T. Inoue, M. Fukasawa, M. Kato, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 519–532.
- [10] a) Synthese: D. B. R. Johnston, S. M. Schmitt, F. A. Bouffard, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 313–315; T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161–6163; b) S. Redshaw, G. J. Thomas, *Emerging Drugs* **1997**, *2*, 127–154.
- [11] Während die Natur *der erste* nach kombinatorischen Methoden arbeitende Chemiker war, ist Ivar Ugi *zweifellos der zweite*. Seine Idee, einstufige Prozesse in Lösung durchzuführen – etwa seine Vierkomponentenkupplung –, war bei derartigen Anwendungen ein Geniestreich und der Zeit etwa 30 Jahre voraus: „Since four different starting materials take part in the four-component condensation, the reaction is extremely versatile. If, for example, 40 each of the different components are reacted with one another, the result is  $40^4 = 2560\,000$  reaction products, which is quite a high Figure considering that it is of the same order of magnitude as the total number of chemical compounds described to date.“ (G. Gokel, G. Lüdke, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry* (Hrsg.: I. Ugi), Academic Press, New York, **1971**, S. 145–199; siehe auch I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386). Als die pharmazeutische Industrie die kombinatorische Chemie etwa 20 Jahre später „entdeckte“, wurde die von Merrifield entwickelte Festphasensynthese großer Biopolymere auf die Bedürfnisse von vielstufigen Synthesen von „wirkstoffartigen“ Verbindungen angepasst. Erst kürzlich wurde seitens der Wirkstoff-Forschung unter Führung von ArQule die Effizienz der Ugi-Idee zur schnellen Herstellung vielfältiger Verbindungen über robuste, gleichwohl einfache Reaktionskaskaden erkannt, mit der Mehrkomponentensysteme in Lösung aufgebaut werden können.
- [12] Die berühmte Anellierungssequenz nach Robinson ist ein Beispiel. Die Komponenten werden zuerst intermolekular durch eine Michael-Reaktion verknüpft (keine neuen C–C-Bindungen entstehen, nur der energetisch günstige Austausch einer  $\pi$ - durch eine  $\sigma$ -Bindung findet statt;  $\Delta H < -20 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), und erst dann wird der schwierige Teil (die Aldolreaktion) intramolekular durchgeführt. Die Dieckman-Kondensation weist eine enorme Anwendungsbreite auf, da sie intramolekular verläuft, während die intermolekulare Stammreaktion (die Claisen-Kondensation) nur in den einfachsten Fällen zuverlässig funktioniert ( $R = H$  in  $RCH_2COOR'$ ).
- [13] Wir betrachten hierbei nicht die zahlreichen Polymerisationsreaktionen (Ziegler-Natta) von Olefinen und Acetylenen sowie ähnliche Prozesse, nach denen die überwiegende Zahl der von Menschen hergestellten Materialien synthetisiert wird, die auf kontinuierlichen C–C-Netzen beruhen. Da sie stark exotherm und sehr effizient sind, erfüllen diese Polymerisationsreaktionen eindeutig die Kriterien von Click-Reaktionen. Allerdings sind solche Reaktionen im Hinblick auf eine schrittweise, „modulare“ Herstellung kleiner Moleküle, wie sie weiter oben erläutert wurde, nur schwer zu kontrollieren.
- [14] R. S. Bohacek, C. McMartin, W. C. Guida, *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 3–50. K.B.S. dankt Prof. Daniel Rich dafür, dass er ihn während eines Besuchs an der University of Wisconsin (1997) auf diese Publikation aufmerksam gemacht hat.
- [15] Der Anteil der bislang synthetisierten potentiellen Wirkstoffe liegt im Verhältnis zum gesamten Wirkstoff-„Universum“ bei etwa  $1:10^{57}$ . Grob verglichen ist dies das Verhältnis der Masse eines Protons zur Masse der Sonne! Um lediglich 25 Größenordnungen unterscheiden sich die Länge von einem Meter ( $10^0 \text{ m}$ ) und der Abstand zwischen der Erde und dem Ende des sichtbaren Universums ( $10^{25} \text{ m}$ ): P. Morrison, P. Morrison, *Powers of Ten*, Scientific American, New York, **1982**; P. Morrison, P. Morrison, *Zehn hoch*, Springer, Heidelberg, **1991**.
- [16] Weitere Erläuterungen zu diesem Ansatz sowie zu verfahrenstechnischen Aspekten finden sich im Vorwort von: K. B. Sharpless in *Practical Process Research & Development* (Hrsg.: N. G. Anderson), Academic Press, San Diego, **2000**.
- [17] Die Freie Energie der Hydrierung von Ethylen zu Ethan beträgt  $-24.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ , die der Hydrierung von Acetylen zu Ethylen liegt bei  $-33.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Andere einfache Vergleiche, etwa die in Schema 1 gezeigten, lassen sich unter Verwendung der Gruppenadditivitätsmethode nach Benson durchführen: S. W. Benson, *Thermochemical Kinetics*, 2. Aufl., Wiley, New York, **1976**.
- [18] H. A. Wittcoff, B. G. Reuben in *Industrial Organic Chemicals*, Wiley, New York, **1996**.
- [19] a) G. Wilke, A. Eckerle, *Appl. Homogeneous Catal. Organomet. Compd.* **1996**, *1*, 358–373; b) P. W. Jolly, G. Wilke, *The Organic Chemistry of Nickel*, Vol. I und II, Academic Press, New York, **1975**; c) G. W. Parshall, W. A. Nugent, *CHEMTECH* **1988**, *18*, 314–320.
- [20] U. Biermann, W. Friedl, S. Lang, W. Lühs, G. Machmüller, J. O. Metzger, M. Rüschen, Klaas, H. J. Schäfer, M. P. Schneider, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2292–2310; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2206–2224.
- [21] Man sollte anerkennen, dass die Natur nur selten Gebrauch von der Olefinchemie macht. Ihre hohe Reaktivität gegenüber Oxidationen und Additionen macht Olefine für die Biologie grundsätzlich ungeeignet, da schädliche, irreversible Reaktionen möglich werden. Aus puren Notwendigkeit kommt es aber gelegentlich auch zu spektakulären Ausnahmen, etwa bei der kationischen Cyclisierung von Squalenepoxid zu Lanosterol. Bei dieser und ähnlichen Polyencyclisierungen wird deutlich, dass die Natur die einzigartige Effizienz von Olefinoligomerisierungen zur Umsetzung instabiler C–C-Doppelbindungen zu stabilen C–C-Einfachbindungen einige Jahre vor den Petrochemikern erkannt hat.
- [22] a) *Tetrahedron* **1998**, *54*(16) (Sonderheft zur kombinatorischen Chemie in Lösung); b) H. An, P. D. Cook, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3311–3340.
- [23] Siehe: R. H. Griffey, H. An, L. L. Cummins, H. J. Gaus, B. Haley, R. Herrmann, P. D. Cook, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4067–4076.
- [24] a) C.-J. Li, T.-H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, **1997**; b) *Aqueous Phase Organometallic Catalysis* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; c) *Organic Synthesis in Water* (Hrsg.: P. A. Grieco), Blackie, London, **1998**; d) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159–164; e) R. Breslow, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1933–1938.
- [25] J. J. Gajewski, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 219–225.
- [26] Siehe beispielsweise: F. Fringuelli, O. Piermattei, F. Pizzo, L. Vaccaro, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6094–6096.
- [27] Beispiel für die günstigen Einflüsse von Wasser als Solvens bei 1,3-Dipolaren Cycloadditionen: D. van Mersbergen, J. W. Wijnen, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8801–8805.
- [28] Unter Einhaltung der angegebenen Konzentrationen und unter der Annahme einer Kinetik zweiter Ordnung muss die Click-Reaktion eine Geschwindigkeitskonstante aufweisen, die etwa 50 000-mal größer ist als die der konkurrierenden Reaktion mit Wasser, damit das Nebenprodukt nicht in einem höheren Anteil als 1% gebildet wird. Bei Raumtemperatur entspricht dies einem Unterschied in der Aktivierungsenergie von ca.  $6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Die Lage ist komplizierter, wenn entweder eine der beiden Komponenten oder beide in Wasser schlecht löslich sind, was häufig der Fall ist.
- [29] Man beachte allerdings, dass die Ausbeuten bei der Knüpfung von Amidbindungen nach dieser oder anderen Methoden trotz der Tatsache, dass diese Bindungen thermodynamisch sehr stabil sind, häufig nicht so hoch sind. Dennoch ist die Reaktion allgemein und einfach anwendbar und erlaubt eine einfache Produktisolierung, sodass sie als Click-Reaktion gelten kann. Man vergleiche etwa Amidsynthesen mit Synthesen von Harnstoffen aus Aminen und Isocyanaten. Bei der zuletzt genannten Reaktion handelt es sich um eine nahezu ideale Umsetzung, und wie jede der besten Click-Reaktionen ist sie eine reine Verknüpfungsreaktion, bei der keine

- Hilfsstoffe irgendwelcher Art benötigt werden. Bei der Bildung der Amidbindung hingegen werden gewöhnlich externe Reagentien benötigt und nichttriviale Nebenprodukte gebildet, was dazu beiträgt, dass der Ausgang unter veränderten Bedingungen unklar sein wird. Reaktionen wie diese sind gut genug für die Herstellung von Bausteinen, aber nicht für die abschließenden Aufbausquenzen.
- [30] Ein ähnliches Leitmotiv gilt auch für die Entwicklung sequentieller Reaktionsschemata („Dominoreaktionen“) zur schnellen Synthese von Einzelverbindungen oder Verbindungsbibliotheken. Beispiele: L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; L. F. Tietze, M. E. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 363–371; L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; A. Orita, Y. Nagano, K. Nakazawa, J. Otera, *Synlett* **2000**, 599–602.
- [31] Der *Houben-Weyl: Methods of Organic Chemistry*, Thieme, Stuttgart, ist und bleibt konkurrenzlos die beste Quelle für Informationen dieser Art.
- [32] a) J. I. Crowley, H. Rapoport, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 135–144; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; c) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527–4554; d) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643–5678.
- [33] Aziridinsynthese: a) J. U. Jeong, B. Tao, I. Sagasser, H. Henniges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844–6845; b) A. V. Gontcharov, H. Liu, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 783–786.
- [34] Olefinepoxidierungen unter Verwendung von Methylrheniumtrioxid als Katalysator in Gegenwart von Aminzusätzen: a) H. Adolfsson, A. Converso, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3991–3994; b) W. A. Herrmann, R. W. Fischer, D. W. Marz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1638–1641; c) W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 169–180; d) J. Rudolph, K. L. Reddy, J. P. Chiang, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6189–6190.
- [35] Übersichten zur asymmetrischen Epoxidierung von Allylalkoholen: a) T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, *48*, 1–299; b) R. A. Johnson, K. B. Sharpless in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 101–158.
- [36] Übersichten zur asymmetrischen Epoxidierung von nichtfunktionalisierten Olefinen: a) T. Katsuki, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *113*, 87–107; b) E. N. Jacobsen, in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, New York, **1993**, S. 159–202.
- [37] Osmium-katalysierte Dihydroxylierung von Olefinen: a) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Transition Met. Org. Synth.* **1998**, *2*, 219–242; b) H. C. Kolb, M. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [38] Übersichten zur Osmium-katalysierten Aminohydroxylierung von Olefinen: a) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Transition Met. Org. Synth.* **1998**, *2*, 243–260; b) G. Schlingoff, K. B. Sharpless in *Asymmetric Oxidations Reactions: A Practical Approach* (Hrsg.: T. Katsuki), Oxford University Press, im Druck; c) aminosubstituierte Heterocyclen als Stickstoffquelle: L. J. Goossen, H. Liu, K. R. Dress, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1149–1152; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 1080–1083; K. R. Dress, L. J. Goossen, H. Liu, D. M. Jerina, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7669–7672; d) Z. P. Demko, M. Bartsch, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2221–2223.
- [39] Übersicht über asymmetrische Synthesen von Aziridinen aus Aminoalkoholen, Epoxiden, Alkenen und Iminen: H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693–1715.
- [40] a) A. E. Rubin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2751–2754; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2637–2640; b) W. Pringle, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse; c) V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.*, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed.*, im Druck; d) siehe auch: W. Pringle, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5151–5154.
- [41] Für eine Würdigung der Vorteile von Verknüpfungsreaktionen unter dem Gesichtspunkt der „Atomökonomie“ siehe: B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [42] a) Die Tatsache, dass stereoelektronische Faktoren Eliminierungen in kleinen Ringen erschweren, hat die stereoselektive  $\alpha$ -Alkylierung von Carbonsäuren mit Sauerstoff-haltigen funktionellen Gruppen in  $\beta$ -Stellung ermöglicht, und zwar über heterocyclische Enolate, die eine exocyclische Doppelbindung aufweisen (D. Seebach, J. D. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194–1216). Andere Anwendungen von Oxiranylionen: b) T. Satoh, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3303–3325; c) Y. Mori, *Rev. Heterat. Chem.* **1997**, *17*, 183–211; d) T. Satoh, S. Kobayashi, S. Nakanishi, K. Horiguchi, S. Irisa, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2515–2528; e) Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4557–4558.
- [43] Bei diesen reaktiven Elektrophilen muss man Sorgfalt walten lassen, da die Ringöffnungen exotherm und häufig autokatalytisch verlaufen, wenn sie ohne ein Lösungsmittel mit basischen Aminen als Nucleophil durchgeführt werden. Bei solvensfreien Anwendungen in großem Maßstab ist es unbedingt erforderlich, die Reaktion bei einer Temperatur zu starten, von der man sicher weiß, dass sie ausreicht, um die Reaktion nach dem Starten ohne weiteres Zutun weiterlaufen zu lassen. Bei dieser Temperatur sollte das Amin so zugegeben werden, dass sich die gewünschte Temperatur nicht verändert. Wenn Wasser allein als Solvens ungeeignet ist, verwenden wir häufig siedendes *n*-Propanol oder siedendes Toluol (je nachdem, ob eine protische oder aprotische Umgebung gewünscht wird<sup>[44b, 45]</sup>); im zuerst genannten Fall kann das Produkt häufig durch Zugabe von Wasser nach dem Abkühlen ausgefällt werden.
- [44] Synthese von *cis*-1,4-Cyclohexadienepoxidien: a) T. W. Craig, G. R. Harvey, G. A. Berchtold, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3743–3749; b) G. Kavadias, S. Velkof, B. Belleau, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 404–409; c) T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino, Y. Funaki, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 456–461; Ringöffnungsreaktionen sechsgliedriger Di- und Triepoxide: d) R. Kuehlmeyer, R. Keller, R. Schwesinger, T. Netscher, H. Fritz, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1765–1800; e) J. Schubert, R. Keller, R. Schwesinger, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2524–2545; f) C. Rucker, H. Müller-Bötticher, W. D. Braschwitz, H. Prinzbach, U. Reifenstahl, H. Irngartinger, *Liebigs Ann.* **1997**, 967–989; g) S. Kagabu, C. Kaiser, R. Keller, P. G. Becker, K. H. Mueller, L. Knothe, G. Rihs, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 741–756.
- [45] a) H. T. Chang, J. P. Chiang, K. L. Reddy, M. Winter, A. K. Yudin, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse; b) frühere Untersuchungen zur Regioselektivität der Ringöffnung von *cis*- und *trans*-1,4-Cyclohexadienepoxidien: G. Kavadias, R. Droghini, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1870–1876; F. Haviv, B. Belleau, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2677–2680; T. Suami, S. Ogawa, H. Uchino, Y. Funaki, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 456–461.
- [46] Die 1,3-Selektivität der ohne Solvens durchgeföhrten Reaktion (z. B. **1** → **2**, Schema 7) wird wahrscheinlich durch das Zusammenspiel zweier Einflüsse bedingt: die *trans*-diaxiale Öffnung des Epoxids und die intramolekulare Epoxidaktivierung durch die Hydroxygruppe, welche im ersten Schritt gebildet wird (Schema 19). Der zweite Einfluss nimmt in Gegenwart eines protischen Solvens ab, wodurch es möglich wird, die Hydroxyepoxidzwischenstufe aus der anderen, der stabileren Sesselkonformation heraus umzusetzen. Hierdurch wird das aus einem 1,4-Angriff herrührende Diamin gebildet (z. B. **1** → **3**, Schema 7).



Schema 19.

- [47] Nucleophile Öffnung von Epoxiden, die sich von Tetrahydronaphthalin und Hexahydroanthracen ableiten: a) E. Vogel, F. Kuebart, J. A. Marco, R. Andree, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6982–6983; b) E. Vogel, W. Klug, A. Breuer, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1988**, *6*, 862–865; c) E. Vogel, M. Biskup, A. Vogel, H. Günther, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 755–756; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 734–735; d) A. K. Yudin, J. P. Chiang, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [48] Siehe Lit. [33a]; Synthese durch Übergangsmetall-katalysierte Aziridinbildung aus Olefinen: H. Kwart, A. A. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951–1953; D. Mansury, J.-P. Mahy, D. Annie, B. Gustave, P. Battioni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1161–1163; D. A.

- Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744–6746; E. Vedejs, H. Sano, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3261–3264; M. J. Sodergren, D. A. Alonso, A. V. Bedekar, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6897–6900; asymmetrische Übergangsmetallkatalysierte Aziridinsynthese aus Olefinen: D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, B. A. Anderson, D. M. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328–5329; R. E. Rowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373–7376; Z. Li, K. B. Conser, E. N. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326–5327; H. Nishikori, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9245–9248; Aziridinierung von Olefinen mit PhI=NTs: Y. Yamada, T. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1975**, 361.
- [49] a) D. Tanner, C. Birgersson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2533–2536; b) D. Tanner, A. Almario, T. Höglberg, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6061–6070; c) Z. Wang, L. S. Jimenez, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 816–818; d) P. Besse, H. Veschambre, R. Chenevert, M. Dickman, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1727–1744; e) P. Wipf, P. C. Fritch, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4875–4886; f) V. C. O. Njar, R. W. Hartmann, C. H. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 985–991; g) P. Crotti, V. Di Bussolo, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 779–786; h) N. A. J. M. Sommerdijk, P. J. J. A. Buynsters, H. Akdemir, D. G. Geurts, R. J. M. Nolte, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4955–4960.
- [50] a) H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 2328; b) P. A. Leighton, W. Perkins, M. L. Renquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1540; c) C. F. H. Allen, F. W. Spangler, E. R. Webster, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, *4*, 433–435; d) A. Galindo, L. Orea, D. Gnecco, R. G. Enríquez, R. A. Toscano, W. F. Reynolds, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2877–2879.
- [51] a) I.-C. Chiu, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2857–2866; b) D. van Ende, A. Krief, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 311–312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 279–280.
- [52] Untersuchung des Einflusses von Lewis-Säuren auf das Verhältnis zwischen der nucleophilen Öffnung von *N*-Acylaziridinen und deren Umlagerung zu Oxazolinen: D. Ferraris, W. J. Drury III, C. Cox, T. Lectka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4568–4569.
- [53] a) H. Stamm, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 319–331; b) K. Bellos, H. Stamm, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5661–5666.
- [54] P.-Y. Lin, K. Bellos, H. Stamm, A. Onitschenko, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2359–2372.
- [55] Beispiele: a) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 625–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599–619; b) Y. L. Bennani, G.-D. Zhu, J. C. Freeman, *Synlett* **1998**, 754–756.
- [56] H.-T. Chang, Z. Chen, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [57] Öffnung von Aziridinen mit Thiolen: a) G. Meguerian, L. B. Clapp, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2121–2124; b) J. Legters, L. Thijss, B. Zwanenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *III*, 1–15; c) H. Shao, Q. Zhu, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 790–791.
- [58] a) Z. Wang, E. Pease, K. R. Dress, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse. b) **Warnung:** Wurde die solvensfreie Synthese von **7** (Schema 9) im 3-Gramm-Maßstab durchgeführt, kam es zu einer Überreaktion, die von einem lauten Knall begleitet war, und das weiße, kristalline Produkt fand sich anschließend überwiegend an der Decke des Abzugs wieder. Die in Lit. [43] erwähnte Autokatalyse ist bei solchen solvensfrei durchgeführten Aminöffnungen von *N*-Sulfonylaziridinen besonders ausgeprägt, denn die neu entstandene Sulfonamid-N-H-Bindung ist nahezu 10<sup>6</sup>-mal saurer als eine Alkohol-OH-Gruppe, wodurch die Öffnungsreaktion besonders gut unterstützt wird. Bei Ansätzen ≥ 5 mmol muss man Lösungsmittel zusetzen.
- [59] Ausgewählte Beispiele: a) S. E. De Sousa, P. O'Brien, P. Poumellec, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 1483–1492; b) P. A. Grieco, W. A. Carroll, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4401–4404; c) S. V. D'Andrea, E. T. Michalson, J. P. Freeman, C. G. Chidester, J. Szmuszkovicz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3133–3137; d) P. Gmeiner, *Heterocycles* **1991**, *32*, 1499–1504; e) R. K. Dieter, N. Deo, B. Lagu, J. W. Dieter, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1663–1671; f) S. Zhao, J. P. Freeman, C. G. Chidester, P. F. von Voigtlander, S. A. Miszak, J. Szmuszkovicz, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4043–4048; g) H. H. Wasserman, C. B. Vu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9779–9782; h) S. Zhao, A. Ghosh, S. V. D'Andrea, J. P. Freeman, P. F. von Voigtlander, D. B. Carter, M. W. Smith, J. R. Blinn, J. Szmuszkovicz, *Heterocycles* **1994**, *39*, 163–170; i) D.-K. Kim, G. Kim, Y.-W. Kim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 803–808; j) G. Miao, B. E. Rossiter, J. S. Bradshaw, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8424–8427; k) C. Perrio-Huard, C. Ducandas, M. C. Lasne, B. Moreau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 2925–2932.
- [60] Ausgewählte Beispiele: a) T. R. Webb, C. Eigenbrot, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3009–3016; b) M. Shrimali, R. Kalsi, S. S. Parmar, J. P. Barthwal, *Arzneim. Forsch.* **1991**, *41*, 101–103; c) S. Corsano, G. Strappaghetti, A. Codagnone, R. Scapicchi, G. Marucci, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 545–549; d) M. A. Williams, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3616–3625; e) T. Morie, S. Kato, H. Harada, I. Fujiwara, K. Watanabe, J. Matsumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2565–2569; f) S. Corsano, G. Strappaghetti, R. Scapicchi, G. Marucci, *Arch. Pharm.* **1996**, *329*, 468–470; g) E. J. Corey, R. Naef, F. J. Hannon, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7114–7116; h) L. F. Lindoy, B. W. Skelton, S. V. Smith, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 363–375.
- [61] P. F. Richardson, L. T. J. Nelson, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9241–9244.
- [62] a) J. A. J. M. Vincent, P. Schipper, A. deGroot, H. M. Buck, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1989–1992; b) W. H. Mueller, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 475–484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 482–492.
- [63] K. Burow, B. Tao, A. Converso, M. G. Finn, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [64] T.-H. Chuang, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1435–1437.
- [65] T.-H. Chuang, A. Converso, K. Burow, K. L. Reddy, A. Marzinkzik, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [66] Übersicht: E. Kühle, *Synthesis* **1971**, 563–586.
- [67] a) Übersicht: M. Mühlstädt, D. Martinetz, *Z. Chem.* **1974**, *14*, 297–304; b) Bildung von Makrocyclen durch Umsetzung nichtkonjugierter Diene mit  $\text{SCl}_2$ : M. Mühlstädt, M. Ecke, K. Hollmann, M. Möder, DE-B 288603 A5, **1983**; c) Additionen von  $\text{SCl}_2$  an Cycloheptadienone: P. H. McCabe, W. Routledge, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 85–86; d) Reaktionen mit Allylallylethern: M. Mühlstädt, K. Hollmann, R. Widera, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3203–3204; Reaktionen mit acyclischen nichtkonjugierten Dienen: F. Lautenschlaeger, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2620–2627; e) Reaktionen mit cyclischen Polyolefinen: F. Lautenschlaeger, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2627–2633; F. Lautenschlaeger, *Chemistry in Sulfides Conference* (Hrsg.: A. V. Tobolsky), Interscience, New York, **1968**, S. 73–81; E. D. Weil, K. J. Smith, R. J. Gruber, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1669–1679; F. Lautenschlaeger, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1679; E. J. Corey, E. Block, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1663–1668; F. Lautenschlaeger, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 2813–2817; f) Reaktionen mit Vinylcyclohexenen: G. A. Tolstikov, B. M. Lerman, N. G. Komissarova, L. M. Zelenova, *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 321–332; G. A. Tolstikov, B. M. Lerman, N. G. Komissarova, *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 299–310.
- [68] A. Converso, A. Marzinkzik, A. R. Vaino, K. Burow, K. P. VanHessche, H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [69] A. Converso, K. Burow, A. Marzinkzik, K. B. Sharpless, M. G. Finn, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [70] Übersicht zur Anwendung von Hetero-Diels-Alder-Reaktionen: L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1–120.
- [71] Übersicht zur asymmetrischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion: H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535–551.
- [72] a) R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 1–176; b) A. Padwa in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1069–1109.
- [73] Übersicht zur asymmetrischen 1,3-Dipolaren Cycloaddition: K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863–909.
- [74] Übersicht zu Syntheseanwendungen: J. Mulzer, *Org. Synth. Highlights* **1991**, 77–95.
- [75] a) W.-Q. Fan, A. R. Katritzky in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 4 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 101–126; b) R. N. Butler in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 4 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 621–678; c) K. Banert, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 911–918.
- [76] a) R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613–628; b) R. Huisgen, G. Szeimies, L. Moebius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507; c) W. Lwowski in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, Kap. 5; d) J. Bastide, J. Hamelin, F. Texier, V. Q. Ven, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2555–2579; J. Bastide, J.

- Hamelin, F. Texier, V. Q. Ven, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2871–2887.
- [77] Die „Azidphobie“ scheint weitestgehend darauf zu beruhen, dass einige Metallazide stoßempfindlich sind. Allerdings sind auch bestimmte organische Azide, besonders niedermolekulare Azide, explosiv. Auf Folgendes ist zu achten: Natriumazid ist – vor allem in wässriger Lösung – recht sicher handhabbar, es sei denn, man gibt Säure zu, denn hierbei bildet sich das leichtflüchtige und hochtoxische  $\text{HN}_3$ . Bei organischen Aziden ist die „Sechserregel“ sehr nützlich: Sechs Kohlenstoffatome (oder andere Atome von etwa derselben Größe) pro energiereicher funktioneller Gruppe (wie Azid, Diazo, Nitro) mildern die Zersetzungseigenschaften soweit ab, dass die Verbindung relativ gefahrlos gehandhabt werden kann. Man beachte, dass Acetylengruppen oder andere energiereiche Gruppen in einem Azid das Gefahrenpotential erhöhen können. Die Zersetzung organischer Azide kann durch bestimmte Übergangsmetallverbindungen (besonders durch solche der Eisen- und der Cobaltriade) sowie durch starke Säuren katalysiert werden (d.h. durch dieselben Verbindungen, die auch die Zersetzung organischer Peroxide am effizientesten katalysieren). Direkt an Olefin-, Aren- und Carbonyleinheiten gebundene Azidgruppen sind weitaus weniger stabil und unter gleichen Bedingungen gefährlicher als aliphatische Azide (die Aktivierungsenergien für die unimolekulare Freisetzung von  $\text{N}_2$  betragen ungefähr 29 bzw. 49 kcal mol<sup>-1</sup>). Aus diesen Gründen sollten Azide nicht destilliert oder unachtsam behandelt werden. Wendet man allerdings gesunden Menschenverstand an, lassen sie sich ohne weiteres herstellen, lagern und ohne Risiko im typischen organisch-chemischen Labor verwenden: Wir hatten bislang mit diesen Verbindungen keine Sicherheitsprobleme. M. Peer, *Spec. Chem.* **1998**, 18, 256–263.
- [78] Neuere Beispiele zur Verwendung dieser Reaktionen: a) M. Yamashita, K. Suzuki, Y. Kato, A. Iida, K. Ikai, P. M. Reddy, T. Oshikawa, *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, 18, 915–935; b) M. Moore, P. Norris, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7027–7030; c) D. J. Hlasta, J. H. Ackerman, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6184–6189; d) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Pagalday, *Heterocycles* **1994**, 38, 95–102; e) W. H. Pearson, S. C. Bergmeier, J. A. Chytra, *Synthesis* **1990**, 156–159.
- [79] a) A. Marzinik, A. Gontcharov, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse; b) R. Portmann (Novartis AG), WO-A 9802423, **1998** [*Chem. Abstr.* **1998**, 128, 140707].
- [80] a) T.-H. Chuang, K. B. Sharpless, *Helv. Chim. Acta* **2000**, 83, 1734–1743; b) J. Svetec, A. Preseren, B. Stanovnik, L. Golic, S. Golic-Gradadolnik, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1323–1328.
- [81] a) P. Deslongchamps, Y. L. Dory, S. Li, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3533–3537, zit. Lit. b) Oral zu verabreichende Wirkstoffe müssen gegenüber den sauren Bedingungen im Magen stabil sein. Beispiele für Acetale und Ketale: M. Jung, S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1003–1006; Ketoconazole, Itraconazole und Derivate: J. Heeres, L. J. J. Backx, J. H. Mostmans, J. Van Cutsem, *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1003–1005; T. Bergan, *Antiinfect. Drugs Chemother.* **1995**, 13, 149–150; N. Sonino, F. Fallo, M. Boscaro, *Med. Sci. Res.* **1989**, 17, 131–134; J. Bolos, S. Gubert, L. Anglada, A. Sacristan, J. A. Ortiz, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1709–1713; L.-F. Huang, J.-W. Kim, L. Bauer, G. Doss, *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 469–476.
- [82] Z. Demko, D. Michel, B. Chao, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [83] M. Winter, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [84] E. Stevens, A. V. Gontcharov, K. B. Sharpless, noch unveröffentlichte Ergebnisse.
- [85] Siehe Lit. [40a] zur Herstellung dieser kristallinen Aziridine im 10- bis 100-Gramm-Maßstab.
- [86] T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373–6374.
- [87] Bemerkenswert ist, dass das einfache 1,2-Diaminstructurmotiv in dem bislang untersuchten Teil des „Moleküluversums“ potentieller Wirkstoffe mit einer Molekülmasse  $\leq 500$  Dalton nahezu vollständig fehlt, was an einer bedauernswert seltenen Verwendung von Aziridinen als Zwischenstufen in der medizinisch-chemischen Forschung liegt. Diese Tatsache verweist auf die ungeheuer weiten Regionen des aus den  $10^{63}$  Wirkstoffkandidaten von Guida et al.<sup>[14]</sup> bestehenden strukturellen und funktionellen „Raumes“, der hinsichtlich biologisch aktiver Verbindungen noch unerforscht ist.
- [88] a) A. E. Rubin, Dissertation, The Scripps Research Institute (USA), **1999**; b) D. S. Nirschl, Dissertation, The Scripps Research Institute (USA), **2000**.