

- [5] S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), WILEY-VCH, Weinheim, 1998, S. 99–167, zit. Lit.
- [6] a) S. Sengupta, S. Bhattacharya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1934–1943; b) S. Sengupta, S. Bhattacharya, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4475–4478; c) S. Bhattacharya, S. Majee, R. Mukherjee, S. Sengupta, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 651–657; d) M. Beller, K. Kühllein, *Synlett* **1995**, 441–442; e) S. Sengupta, S. Bhattacharya, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 231–236; f) G. Mehta, S. Sengupta, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8625–8626; g) zur Chemie von Diazoniumsalzen und Triazenen siehe: H. Zollinger, *Diazo Chemistry*, VCH, Weinheim, 1994, S. 385–404; h) Alkin-Kupplungen: M. M. Haley S. C. Brand, J. J. Pak, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 863–866; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 835–866. i) Parallele, identische Versuche in flüssiger als auch an fester Phase ergaben, daß die Reinheiten und Ausbeuten bei Verwendung von Festphasenträger deutlich höher sind.
- [7] O. Loiseleur, M. Hayashi, N. Schmees, A. Pfaltz, *Synthesis* **1997**, 1338–1345, zit. Lit.
- [8] X. H. Ouyang, R. W. Armstrong, M. M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1027–1032.
- [9] a) S. C. Schurer, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 166–167, zit. Lit.; b) J. C. Nelson, J. K. Young, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8160–8168; c) für eine funktionalisierende Abspaltung: S. Bräse, J. Köpperling, D. Enders, R. Lazny, M. Wang, S. Brandtner, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2105–2108.
- [10] Siehe auch: A. de Meijere, S. Bräse in *Transition Metal Catalysed Reactions* (Hrsg.: S. Murahashi, S. G. Davies), Blackwell Sciences, **1999**, S. 99–131.
- [11] Geminal substituierte Alkene wie Camphen sind ebenfalls als Substrate verwendbar. 1-Cyclohexencarbonsäuremethylester als neutrale Komponente für Heck-Reaktionen liefert als trisubstituiertes Alken das erwartete Produkt in schlechten Ausbeuten und deutlich geringerer Reinheit (65%).
- [12] Für Synthesen von hochfunktionalisierten Triazenen in der Totalsynthese von Vancomycin: a) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Natarajan, T.-Y. Yue, H. Li, S. Bräse, J. M. Ramanjulu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3421–3422; b) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2881–2883, zit. Lit.
- [13] Alle neuen Verbindungen wurden vollständig charakterisiert (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR, MS, Elementaranalyse oder HRMS), alle literaturbekannten Verbindungen durch Vergleich der spektroskopischen Daten.
- [14] a) S. Bräse, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2741–2743; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2545–2547; b) M. Catellani, G. P. Chiusoli, A. Mari, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 275, 129–138; c) M. Kosugi, H. Tamura, H. Sano, T. Migita, *Tetrahedron* **1989**, 45, 961–968.

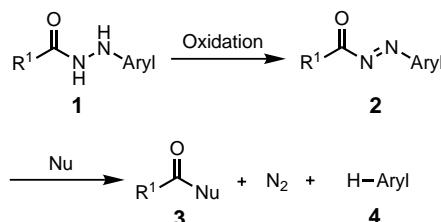
## Ein oxidationslabiler „spurloser“ Anker für die Festphasensynthese\*\*

Frank Stieber, Uwe Grether und Herbert Waldmann\*

Durch die kombinatorische Synthese von Verbindungsbibliotheken an polymeren Trägern können neue Verbindungen mit einem vorgegebenen Eigenschaftsprofil effizient gefunden und entwickelt werden.<sup>[1]</sup> Entscheidend für die Anwendung aller Festphasenmethoden ist die Verfügbarkeit geeigneter Ankergruppen („Linker“) zum Anknüpfen, Funktionalisieren und Ablösen der Zielverbindungen. In der Regel erfolgt die Anbindung an den polymeren Träger über eine in der Zielverbindung verbleibende funktionelle Gruppe. Diese kann jedoch nach der Abspaltung vom Träger am Ende einer Synthesesequenz die biologische und chemische Aktivität der Zielverbindungen in unerwünschter Weise beeinflussen. Daraus sind Linker, die nach der Ablösung der Reaktionsprodukte eine C-H-Bindung an Stelle der Verknüpfung mit dem Harz hinterlassen, von besonderem Interesse. Als vielfältig einsetzbare, „spurlose“ Ankergruppen („traceless linkers“)<sup>[2,3]</sup> wurden bisher besonders Arylsilane,<sup>[2a–f]</sup> Alkylsulfide und -sulfone,<sup>[2g]</sup> Alkylselenide<sup>[2h,i]</sup> sowie Aryltriazene<sup>[2j]</sup> eingeführt. Wir berichten hier, daß Arylhydrazide attraktive spurlose Ankergruppen sind, die unter äußerst milden oxidativen Bedingungen unter Freisetzung aromatischer Alkene, Alkine und Biaryle gespalten werden können.

Die oxidative Spaltung von Arylhydraziden **1** über ein intermediäres Acyldiazien **2** zu Carbonsäurederivaten **3**, Stickstoff und Arenen **4** wurde in der Peptidchemie in Lösung<sup>[4]</sup> und am festen Träger<sup>[5]</sup> bereits zur Synthese von Peptidcarbonsäuren, -amiden und -estern eingesetzt (Schema 1; R<sup>1</sup> = Peptid, Aryl = Phenyl oder an einen polymeren Träger angeknüpfte Phenylgruppe). Weiterhin eröffnet diese Umsetzung alternativ die Möglichkeit, Arylverbindungen unter Zurückbleiben einer Aryl-H-Bindung von polymeren Trägern abzulösen (Schema 1, R<sup>1</sup> = polymerer Träger, Aryl = substituierte aromatische Verbindung).

Um zu prüfen, ob sich Hydrazide als effiziente spurlose Anker eignen, wurden drei kommerziell erhältliche und häufig verwendete aminofunktionalisierte polymere Träger



Schema 1. Oxidative Hydrazidspaltung. Nu = Nucleophil.

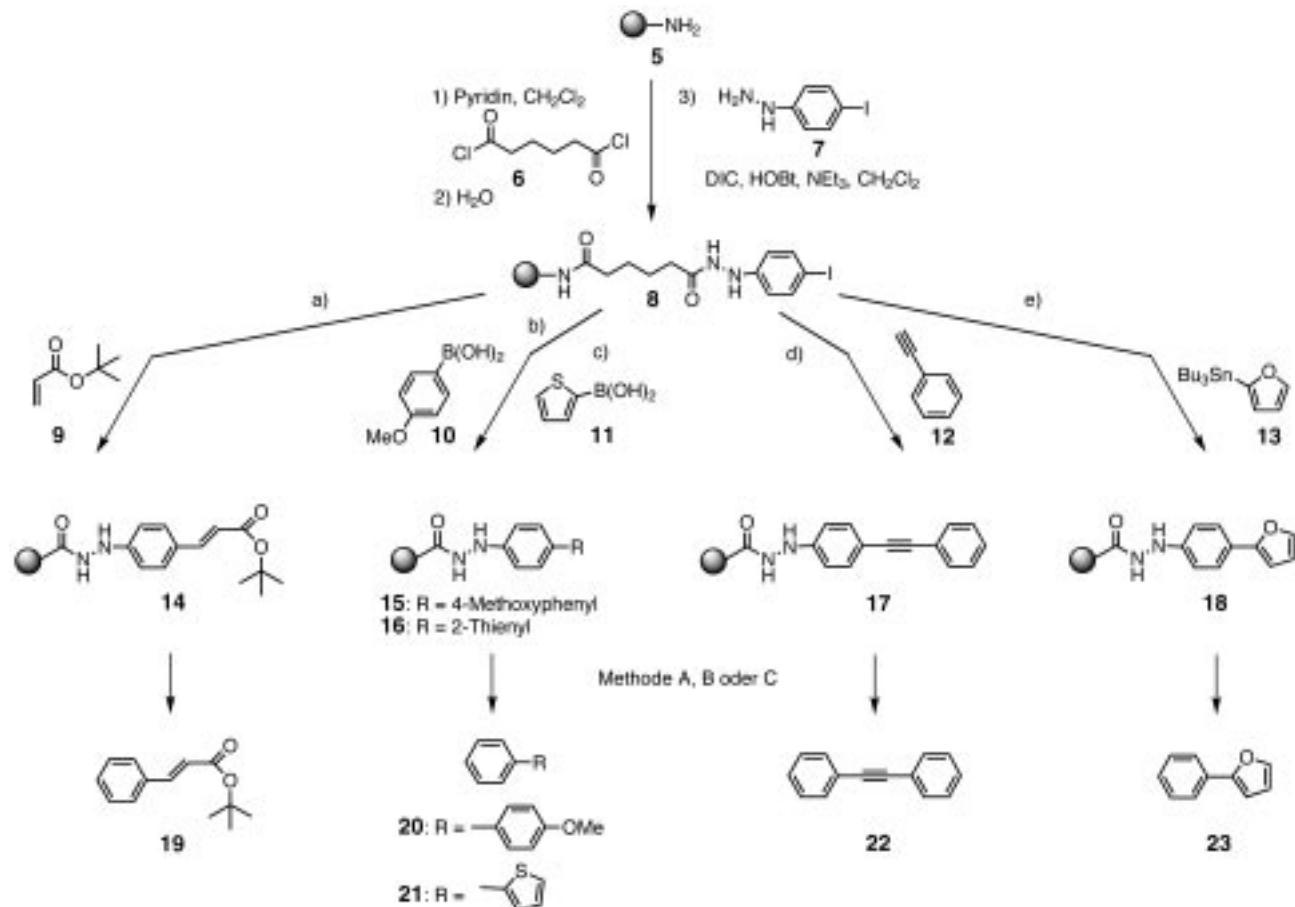
[\*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dipl.-Chem. F. Stieber, Dipl.-Chem. U. Grether  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe  
Fax: (+49) 721-608-4825  
E-mail: waldmann@ochhades.chemie.uni-karlsruhe.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, der BASF AG und vom Fonds der Chemischen Industrie (Kekulé-Stipendium für F.S.) gefördert.

**5** (Polystyrol-NH<sub>2</sub> [Fluka], TentaGel-NH<sub>2</sub> [Rapp Polymere], ArgoPore-NH<sub>2</sub> [Argonaut Technologies]) mit Adipinsäure-dichlorid **6** acyliert; nach der Hydrolyse wurden die entsprechenden carboxyfunktionalisierten Harze erhalten.<sup>[6]</sup> Diese Träger wurden dann mit 4-Iodphenylhydrazin **7** zu den poly-mergebundenen Phenylhydraziden **8** kondensiert (Schema 2). Die immobilisierten Aryliodide **8** wurden in verschiedenen Pd<sup>0</sup>-katalysierten Kupplungsreaktionen eingesetzt: So wurden sie in einer Heck-Reaktion mit Acrylsäure-*tert*-butylester **9**,<sup>[7]</sup> in einer Suzuki-Reaktion mit 4-Methoxyphenylboronsäure **10**<sup>[8a]</sup> und 2-Thienylboronsäure **11**,<sup>[8b]</sup> in einer Sonogashira-Reaktion mit Phenylacetylen **12**<sup>[7]</sup> sowie in einer Stille-Reaktion mit 2-Furanyltri-*n*-butylstannan **13** zur Reaktion gebracht (Schema 2). Die oxidative Ablösung der Kupplungsprodukte wurde mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in Methanol in Gegenwart von Pyridin (Methode A),<sup>[5b, 10]</sup> mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in *n*-Propylamin (Methode B)<sup>[5b, 10]</sup> oder durch Behandeln mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Dichlormethan in Gegenwart von Pyridin und nachfolgende Zugabe von Methanol erreicht (Methode C).<sup>[4]</sup> Im Verlauf dieser Reaktionen werden die Hydrazide zu den entsprechenden Acylidazenen umgesetzt (siehe **2**, Schema 1). Diese werden von einem Nucleophil angegriffen, das entweder bereits im Reaktionsgemisch vorhanden ist (z.B. Methanol oder *n*-Propylamin, Methode A)

oder B) oder nach dem Oxidationsschritt zugegeben wird (z.B. Methanol, Methode C). Dabei entsteht ein polymergebundener Ester oder ein Amid sowie Stickstoff; die gewünschten Produkte **19–23** werden in die Lösung freigesetzt.

Repräsentative Ergebnisse für diese dreistufige Sequenz sind in Tabelle 1 dargestellt. Der Zimtsäureester **19**, die Biaryle **20**, **21** und **23** sowie Diphenylacetylen **22** wurden in hohen bis sehr hohen Gesamtausbeuten von 50 bis 96 % über drei Stufen erhalten. Die Isolierung der Produkte war sehr einfach und bequem. Bei Verwendung von Methode A oder B wurden die nach der Spaltung der spurlosen Ankergruppe erhaltenen Lösungen zur Trockne eingedampft, der Rückstand in einem Gemisch aus Diethylether und 1N HCl aufgenommen und das organische Lösungsmittel nach der Phasentrennung abdestilliert. In allen Fällen waren die verbleibenden Produkte gemäß HPLC-, GC-MS- und NMR-Untersuchungen zu >90 % rein. Besonders die Anwendung von Methode C ist ausgesprochen praktikabel und attraktiv. Die Oxidation wird ohne Zusatz eines Nucleophils durchgeführt.<sup>[11]</sup> Das intermediär gebildete Acyldiazen bleibt daher polymergebunden; alle Nebenprodukte und Reagenzien werden einfach durch Waschen des Harzes entfernt. Anschließend erfolgt die Fragmentierung unter Freisetzung



Schema 2. Pd<sup>0</sup>-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen mit den polymergebundenen 4-Iodarylhydraziden **8** und spurlose oxidative Abspaltung der Kupplungsprodukte von den festen Trägern. Die Ausbeuten sind in Tabelle 1 angegeben. a) 6 Äquiv. **9**, 3 Äquiv. NaOAc, 1 Äquiv. Bu<sub>4</sub>NBr, 0.2 Äquiv. Pd(OAc)<sub>2</sub>, Dimethylacetamid, 100 °C, 24 h; b) 10 Äquiv. **10**, 2 Äquiv. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 0.02 Äquiv. [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], Dimethylformamid/Wasser (6:1), 80 °C, 24 h; c) 5 Äquiv. **11**, 2 Äquiv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1 Äquiv. [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Dimethylformamid, 90 °C, 24 h; d) 6 Äquiv. **12**, 0.2 Äquiv. CuI, 0.1 Äquiv. [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, Dioxan/Triethylamin (2:1), Raumtemp., 24 h; e) 5 Äquiv. **13**, 0.4 Äquiv. AsPh<sub>3</sub>, 0.1 Äquiv. [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Dioxan, 60 °C, 24 h. – dba = *trans,trans*-Dibenzylidenaceton, DIC = Diisopropylcarbodiimid, HOBT = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol.

Tabelle 1. Ergebnisse der dreistufigen Reaktionssequenz aus Hydrazidbildung, Pd<sup>0</sup>-katalysierter Kupplungsreaktion und oxidativer Spaltung des Hydrazidankers (Methode A, B oder C) am polymeren Träger.

Nr.	Verb.	polymerer Träger	Methode <sup>[a]</sup>	Ausb. [%] <sup>[b]</sup> (3 Stufen)
1	<b>19</b>	TentaGel	C	83
2	<b>19</b>	Polystyrol	A	85
3	<b>19</b>	ArgoPore	A	96
4	<b>19</b>	ArgoPore	B	89
5	<b>20</b>	TentaGel	A	86
6	<b>20</b>	TentaGel	B	93
7	<b>20</b>	TentaGel	C	74
8	<b>20</b>	Polystyrol	B	67
9	<b>20</b>	ArgoPore	C	60
10	<b>21</b>	Polystyrol	A	77
11	<b>22</b>	TentaGel	B	50
12	<b>22</b>	Polystyrol	A	93
13	<b>22</b>	Polystyrol	B	92
14	<b>22</b>	ArgoPore	B	86
15	<b>22</b>	Polystyrol	C	64
14	<b>23</b>	TentaGel	B	90
15	<b>23</b>	Polystyrol	B	79
16	<b>23</b>	ArgoPore	A	50
17	<b>23</b>	ArgoPore	B	80

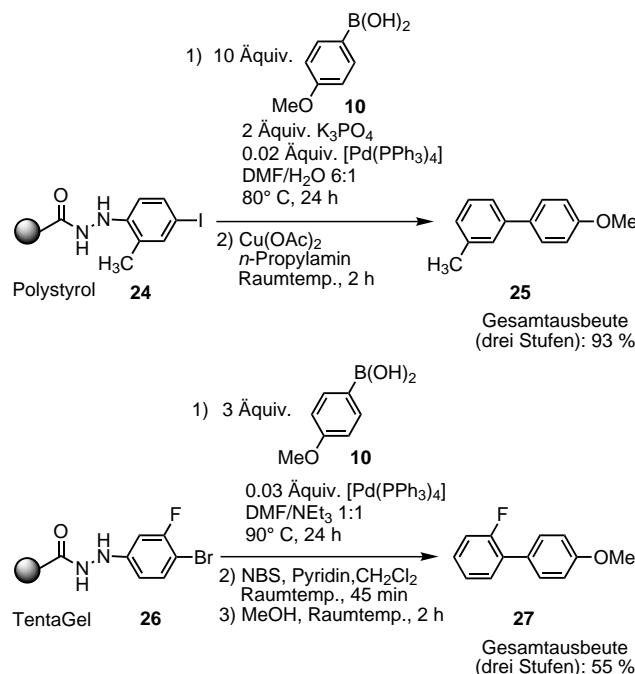
[a] Methode A: Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.5 Äquiv.), Methanol, Pyridin (10 Äquiv.), Raumtemp., 2 h; Methode B: Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.5 Äquiv.), n-Propylamin, Raumtemp., 2 h; Methode C: NBS (2 Äquiv.), Pyridin (2 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Raumtemp., 45 min.; nach Abfiltrieren und Waschen Zugabe von Methanol. [b] Bestimmt für ungereinigte Produkte. Die Reinheit der Produkte war in allen Fällen >90% (HPLC, GC-MS, NMR).

des gewünschten Produktes durch Zugabe von Methanol; eine extraktive Aufarbeitung wird somit unnötig. Die Kupplungsprodukte werden durch einfaches Abdestillieren des Lösungsmittels mit Reinheiten von >90% erhalten.

Die Bedingungen für die oxidative Spaltung des Hydrazidankers sind sehr schonend. Beim Einsatz von Methode A oder B blieben sowohl die Doppelbindung von **19** als auch die Dreifachbindung von **22** intakt. Bemerkenswerterweise wurden weder die oxidationslabile Furangruppe von **23** noch die in **21** vorhandene Thiophengruppe bei der oxidativen Spaltung des Hydrazidankers beeinträchtigt. Auch bei der Anwendung von Methode C gelang die Isolierung des gewünschten Acrylsäurederivats **19**, des Biaryls **20** sowie von Diphenylacetylen **22**. Im letztgenannten Fall traten unter diesen Bedingungen jedoch Nebenreaktionen auf.<sup>[12]</sup> Dennoch wurde das gewünschte Alkin in einer Ausbeute von 64% erhalten. Die in Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse belegen weiterhin, daß sich der Hydrazidanker bei Verwendung aller drei untersuchten polymeren Träger bewährt hat.

Um die Anwendungsbreite der vorgestellten Ankermethode zu erweitern, wurden die polymergebundenen Hydrazide **24** und **26** wie oben beschrieben hergestellt<sup>[13]</sup> (Schema 3) und in einer Suzuki-Kupplung mit der Phenylboronsäure **10** umgesetzt.<sup>[8a, 2f]</sup> Nach Spaltung des spurlosen Ankers wurden die Biphenylderivate **25** und **27** in einer Gesamtausbeute von 93 bzw. 55% über drei Stufen isoliert.

Diese Resultate belegen, daß sich die von uns entwickelte Methode beispielsweise für die rasche und unproblematische Synthese von Biphenylbibliotheken eignen sollte. Biphenyleinheiten sind in einer Vielzahl pharmakologisch aktiver Verbindungen enthalten, z.B. in Vitronectinrezeptor-Ant-

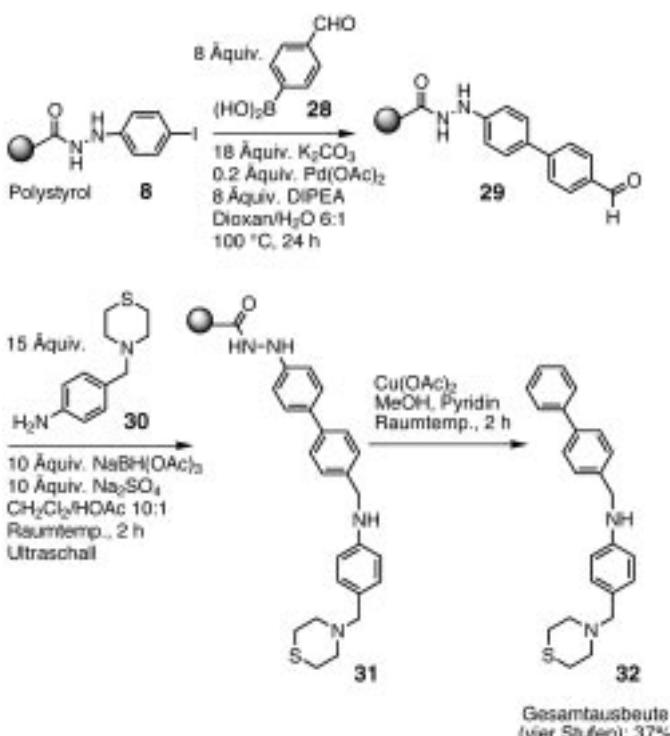


Schema 3. Pd<sup>0</sup>-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen mit den polymergebundenen 4-Iodarylhydraziden **24** und 4-Bromarylhydraziden **26** sowie spurlose oxidative Abspaltung der Kupplungsprodukte von den polymeren Trägern.

agonisten,<sup>[14]</sup> Angiotensinrezeptor-Antagonisten,<sup>[15]</sup> Inhibitoren der Transthyretin-vermittelten Bildung amyloider Fibrillen<sup>[16]</sup> oder neuartigen Antibiotika.<sup>[17]</sup> Darüber hinaus wurde die Biphenyleinheit als Grundgerüst für die kombinatorische Synthese neuer Wirkstoffkandidaten vorgeschlagen.<sup>[18]</sup>

Um die Tragfähigkeit unserer Methode zu belegen, haben wir mit Hilfe des spurlosen Hydrazidankers das Biphenyldecarboxylat **32** synthetisiert. Verbindung **32** ist ein repräsentatives Beispiel einer neuen, gegen *Mycobacterium tuberculosis* (das Tuberkulose auslösende Bakterium) sowie atypische Mycobakterien aktiven Antibiotikaklasse.<sup>[17]</sup> Das Antibiotikum **32** wurde durch Kupplung von polymergebundenem 4-Iodphenylhydrazid **8** mit 4-Formylphenylboronsäure **28**<sup>[9]</sup> aufgebaut (Schema 4). Der entstandene Biphenylaldehyd **29** ergab nach reduktiver Aminierung<sup>[19]</sup> mit dem Thiomorpholinderivat **30** das polymerverknüpfte sekundäre Amin **31**. Schließlich wurde der spurlose Hydrazidanker unter den oben beschriebenen Bedingungen gespalten. Das gewünschte Biphenylantibiotikum **32** wurde in 37% Gesamtausbeute erhalten. Bemerkenswerterweise treten bei der kupfervermittelten oxidativen Spaltung des Hydrazids keine unerwünschten Nebenreaktionen mit der in **31** vorhandenen Thioetherseinheit auf. Das Antibiotikum **32** wurde einfach durch Extraktion mit wäßriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2proz.) und Abdestillieren des organischen Lösungsmittels mit einer Reinheit von >95% isoliert.

Wir haben eine neue „Traceless-linker“-Technik für die Festphasenchemie entwickelt. Die Methode ist mit mehreren Reaktionen kompatibel, die in der kombinatorischen Chemie breit eingesetzt werden (Heck-, Suzuki-, Sonogashira- und Stille-Kupplungen, reduktive Aminierung). Der Anker wird unter äußerst milden, oxidativen Bedingungen gespalten, wobei Doppel- und Dreifachbindungen sowie Furane, Thio-



Schema 4. Festphasensynthese des Antibiotikums **32** unter Verwendung des spurlosen Hydrazidankers. DIPEA = Diisopropylethylamin.

phene, Sulfide und Amine nicht angegriffen werden. Zusammen mit den Kenntnissen über Hydrazide aus der Peptidchemie<sup>[4, 5]</sup> (Hydrazide sind säure- und basenstabil) zeigen unsere Resultate, daß der spurlose Phenylhydrazidanker generell in der Festphasensynthese und in der kombinatorischen Chemie einsetzbar sein sollte.

Eingegangen am 21. Dezember 1998 [Z12801]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1073–1077

**Stichwörter:** Antibiotika • Festphasensynthesen • Hydrazide • Kombinatorische Chemie • Oxidationen

[1] a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; c) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600; d) D. Obrecht, J. M. Villagordo, *Solid-supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon, New York, **1998**.

[2] Für die Entwicklung „spurloser“ Ankergruppen („traceless linkers“) siehe: a) F. X. Woolard, J. Paetsch, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6102–6103; b) M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2885–2893, zit. Lit.; c) K. A. Newlander, B. Chenera, D. F. Veber, N. C. F. Yim, M. L. Moore, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6726–6732, zit. Lit.; d) M. Schuster, N. Lucas, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 823–824; e) T. L. Boehm, H. D. H. Showalter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6498–6499; f) Y. Han, S. D. Walker, R. N. Young, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2703–2706; g) K. W. Jung, X. Zhao, K. D. Janda, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6645–6652, zit. Lit.; h) T. Ruhland, K. Andersen, H. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204–9211; i) K. C. Nicolaou, J. Pastor, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1998**, 1947–1948; j) S. Bräse, D. Enders, J. Köbberling, F. Avemaria, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3614–3616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3413–3415; k) F. Zaragoza, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7921–7924; l) P. Garibay, J. Nielsen, T.

Hoeg-Jensen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2207–2210; m) M. M. Sim, C. L. Lee, A. Ganeshan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6399–6402; n) S. Jin, D. P. Holub, D. J. Wustrow, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3651–3654; o) für eine Übersicht über neue Entwicklungen siehe: B. J. Backes, J. A. Ellman, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 86–93.

- [3] Die Abspaltung von Molekülen von festen Trägern durch Cyclisierungsreaktionen, z. B. durch Ringschlüsselmetathese oder Amidbildung, eröffnet auch Möglichkeiten für die Entwicklung spurloser Ankergruppen. Dabei werden normalerweise aber keine C-H-Bindungen geknüpft. Siehe Lit. [1] und [2o] für Beispiele und weitere Diskussionen.
- [4] H. B. Milne, C. F. Most, Jr., *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 169–175, zit. Lit.
- [5] a) A. N. Semenov, K. Y. Gordeev, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1995**, *45*, 303–304; b) C. R. Millington, R. Quarrell, G. Lowe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7201–7204. Die Autoren schlagen in dieser Arbeit ebenfalls vor, daß Arylhydrazide als spurlose Anker für aromatische Kohlenwasserstoffe nutzbar sein sollten. Entsprechende Experimente wurden jedoch nicht mitgeteilt. Als diese Arbeit erschien, hatten wir bereits unabhängig die hier beschriebene grundlegende Methode entwickelt.
- [6] Die aminofunktionalisierten Harze wurden mit 30 Äquiv. Adipinsäuredichlorid in Pyridin/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> behandelt, dann wurde die zweite Säurechloridfunktion mit wäßriger Säure hydrolysiert. Die Beladung der Harze wurde durch Überführen der polymergebundenen Säure in den zugehörigen 2-Nitro-5-methoxybenzylester bestimmt (10 Äquiv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 30 Äquiv. 2-Nitro-5-methoxybenzylbromid). Nach basischer Hydrolyse des polymergebundenen substituierten Benzylesters (wässrige NaOH/THF) wurde die Menge des freigesetzten 2-Nitro-5-methoxybenzylalkohols UV-spektroskopisch bestimmt (Detektion bei 307 nm). Die typische Beladung für TentaGel war 0.25, für Polystyrol 0.42 und für ArgoPore 0.4 mmol g<sup>-1</sup>.
- [7] S. Berteina, S. Wendeborn, W. K.-D. Brill, A. De Mesmaeker, *Synlett* **1998**, 676–678.
- [8] a) S. R. Piettre, S. Baltzer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1197–1200; b) J. W. Guiles, S. G. Johnson, W. V. Murray, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5169–5171.
- [9] S. Wendeborn, S. Berteina, W. K.-D. Brill, A. De Mesmaeker, *Synlett* **1998**, 671–675.
- [10] Zur Gewährleistung einer raschen Oxidation wurden 0.5 Äquiv. Cu<sup>II</sup>-Salz verwendet; gebildetes Cu<sup>I</sup> wird durch Luftsauerstoff zu Cu<sup>II</sup> reoxidiert. Auch nach Durchführung der Pd-katalysierten Reaktionen blieben die Kupplungsprodukte an den polymeren Trägern gebunden. Pd<sup>II</sup> ist demnach nicht in der Lage, die Hydrazide zu Acylazenen zu oxidieren.
- [11] Bei der Oxidation werden Bromidionen freigesetzt. Da die Acylazene polymergebunden bleiben, scheint die Nucleophilie von Br<sup>-</sup> nicht auszureichen, um die oxidierte Ankergruppe zu spalten.
- [12] Das durch Hydrobromierung der Dreifachbindung gebildete Vinylbromid wurde als Nebenprodukt isoliert.
- [13] Die bei der Synthese der Hydrazide eingesetzten Phenylhydrazine wurden durch Diazotierung der entsprechenden kommerziell erhältlichen Aniline (NaNO<sub>2</sub>/HCl) und Reduktion der entstandenen Diazoniumsalze (SnCl<sub>4</sub>/HCl) hergestellt.
- [14] B. R. Neustadt, E. M. Smith, N. Lindo, T. Nediuta, A. Bronnenkant, A. Wu, L. Armstrong, C. Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2395–2398.
- [15] P. R. Bovy, J. T. Collins, G. M. Olins, E. G. McMahon, W. C. Hutton, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2410–2414.
- [16] P. W. Baures, S. A. Peterson, J. W. Kelly, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1389–1401.
- [17] M. Artico, A. Mai, G. Sbardella, S. Massa, G. Lampis, D. Deidda, R. Pompei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1493–1498.
- [18] a) M. R. Pavia, M. P. Cohen, G. J. Dilley, G. R. Dubuc, T. L. Durgin, F. W. Forman, M. E. Hediger, G. Milot, T. S. Powers, I. Sucholeiki, S. Zhou, D. G. Hangauer, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 659–666; b) K. E. Pryor, G. W. Shipp斯, Jr., D. A. Skyler, J. Rebek, Jr., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4107–4124.
- [19] S. V. Ley, D. M. Mynett, W.-J. Koot, *Synlett* **1995**, 1017–1020.