

- [3] P. Knochel in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, 1991, S. 865.
- [4] B. M. Trost, C. Li, *Synthesis* 1994, 1267.
- [5] a) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 340; b) J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 813; c) E. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. van Horn, N. Okukado, *ibid.* 1987, 109, 2393; d) B. Jiang, Y. Xu, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 511.
- [6] Ti- und Zr-katalysierte Cyclisierung von Dienen zu exocyclischen Dienen: a) W. A. Nugent, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 6422; b) E. Negishi, S. J. Holm, J. M. Tour, J. A. Miller, F. E. Cederbaum, D. R. Swanson, T. Takahashi, *ibid.* 1989, 111, 3336.
- [7] a) R. van Asselt, C. J. Elsevier, *Organometallics* 1992, 11, 1999; b) *Tetrahedron* 1994, 50, 323.
- [8] a) K. Moseley, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971, 1604; b) T. Ito, Y. Takahashi, Y. Ishii, *ibid.* 1972, 629; c) H. tom Dieck, C. Munz, C. Müller, *J. Organomet. Chem.* 1990, 384, 243; d) R. van Asselt, C. J. Elsevier, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Inorg. Chem.* 1994, 33, 1521.
- [9] Für 2 wurden zufriedenstellende spektroskopische und analytische Daten erhalten; die Konfigurationen an den Doppelbindungen der Dienleinheit wurden durch Kristallstrukturanalyse bestätigt (noch unveröffentlichte Ergebnisse).
- [10] a) R. van Asselt, C. J. Elsevier, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, R. Benedix, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1994, 113, 88; b) R. van Belzen, R. A. Klein, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, R. Benedix, C. J. Elsevier, *ibid.* 1996, 115, 275.
- [11] a) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* 1992, 25, 83; b) P. K. Beyers, A. J. Canty, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1722; c) M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* 1988, 346, C27; d) W. de Graaf, J. Boersma, D. Grove, A. L. Spek, G. van Koten, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1988, 107, 299.
- [12] $[Pd^0(NN)(MeO_2CC \equiv CCO_2Me)]$ wurde 1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopisch (ca. 20% Gleichgewichtskonzentration) bei der Reaktion von $[Pd(dba)_2]$ mit Ph-bip und Dimethylbutindioat zu 1 nachgewiesen. Eventuell (teilweise) abdissoziierte NN-Liganden könnten DMF katalytisch zersetzen.
- [13] Wahrscheinlich gebildet durch Transmetallierung des Addukts, welches durch Phenylpalladierung von $[Pd^0(NN)(MeO_2CC \equiv CCO_2Me)]$ entsteht.
- [14] a) R. Usón, J. Fornies, R. Navarro, *J. Organomet. Chem.* 1975, 96, 307; b) R. van Asselt, E. Rijnberg, C. J. Elsevier, *Organometallics* 1994, 13, 706; c) R. van Asselt, C. J. Elsevier, *ibid.* 1994, 13, 1972.
- [15] 1H -NMR-Daten für die $PdC(CO_2CH_3)_2$ - und die $PdC=C(CO_2CH_3)_2$ -Gruppen ($CDCl_3$): **B** (223 K): δ = 3.61 bzw. 3.57 (*iPr*₂-bip-Derivat), 3.72 bzw. 3.58 (Ph-bip-Derivat); **I**: (223 K): δ = 2.66 bzw. 3.46 (*iPr*₂-bip-Derivat), 2.93 bzw. 3.65 (Ph-bip-Derivat).
- [16] 1H -NMR-Daten für die $(CH_3)_2CH$ -Gruppen des 2,6-*iPr*₂-bip-Derivats ($CDCl_3$): **B** (200 K): δ = 1.26 (d), 0.52 (d); **I** (200 K): δ = 1.32, 0.54; **4** (223 K): δ = 1.39 (d), 1.27 (d), 1.09 (d), 0.60 (d) (keine C₂-Ebene senkrecht zur Pd(X)CN₂-Ebene in **4**).
- [17] Für **4** wurden zufriedenstellende spektroskopische und analytische Daten erhalten; eine Kristallstrukturanalyse des iodanalogen Derivats von **4** (NN = bpy) wurde angefertigt (noch unveröffentlichte Ergebnisse).
- [18] a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4981; b) B. M. Trost, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* 1993, 105, 1130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1085; c) G. Dyker, *ibid.* 1994, 106, 117 bzw. 1994, 33, 103; d) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Brossmer, *ibid.* 1995, 107, 1992 bzw. 1995, 34, 1848; e) M. Catellani, L. Ferioli, *Synthesis* 1996, 769; f) M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem.* 1997, 109, 142; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 119.

Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless mit polymerfixiertem Substrat und Ligand**

Hyunsoo Han und Kim D. Janda*

Seit der ersten Festphasensynthese von Oligopeptiden durch Merrifield^[1] hat die Verwendung von Polymeren als Träger, Reagens oder sogar Katalysator für ganz verschiedenartige Re-

aktionen stetig zugenommen.^[2] In den letzten Jahren fand dieses Arbeitsgebiet aufgrund des Einsatzes der kombinatorischen Chemie in der Wirkstoffforschung sehr hohe Aufmerksamkeit.^[3] Obwohl also das Interesse an Polymeren in der organischen Synthese wieder auflebte, wurde in die Aufklärung der Strukturparameter der Polymere nur wenig Arbeit investiert. Dies gilt vor allem für den Bereich der automatisierten organischen Synthese.

Kürzlich gelang es uns, einen chiralen Liganden auf einem löslichen Polymer zu binden, wodurch eine ungehinderte ligandenbeschleunigte Katalyse (ligand accelerated catalysis, LAC) ermöglicht wurde.^[4] Der umgekehrte Fall, bei dem ein kleines organisches Substrat, an eine polymere Matrix gebunden, in einer LAC-Reaktion umgesetzt wird, wurde bisher nicht untersucht. Die Bedeutung einer Kombination dieser beiden Herangehensweisen – Immobilisierung des Liganden und des Substrats – liegt darin, daß eine Multipolymer-LAC-Reaktion realisierbar sein könnte. Wir berichten hier über den Einfluß der Struktur von Polymeren in fester und flüssiger Phase auf die asymmetrische Dihydroxylierung (AD) nach Sharpless. Auf diesen Ergebnissen aufbauend war es uns möglich, eine Multipolymer-Sharpless-AD-Reaktion durchzuführen.

Bisher wurde eine Vielfalt von Trägermaterialien in der organischen Synthese verwendet.^[5] Diese lassen sich gewöhnlich in drei Kategorien einordnen: 1) Minimal vernetzte Trägermaterialien, die gut solvatisierte Gele bilden;^[6] 2) poröse, aber starre Trägermaterialien mit einem hohen Vernetzungsgrad;^[7] 3) lineare, lösliche Polymere, die auch als Flüssigphasenträger bekannt sind.^[8] Drei Trägermaterialien der ersten Kategorie wurden eingesetzt: zwei gering Divinylbenzol-vernetzte Polystyrol-Kügelchen (Merrifield- und Wang-Harz) und das Pfropfcopolymerisat Polystyrol-Polyethylenglycol (Tentagel). Diese Harze wurden aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen Eigenschaften ausgewählt. Merrifield- und Wang-Harze haben ein relativ hydrophobes Grundgerüst, während Tentagel als hydrophiles Tentakel-Polymer mit „lösungsmittelähnlichen“ Eigenschaften angesehen wird.^[8b] Als Trägermaterial der dritten Kategorie wurde Polyethylenglycol (PEG) verwendet. Dieses Homopolymer erfüllt nicht nur die Kriterien der 3. Gruppe, sondern es wurde auch deshalb aufgenommen, weil es eine ganz andere Reaktivität als Tentagel zeigt.

Auf allen vier Polymeren wurde *trans*-Zimtsäure immobilisiert (Abb. 1). So wurde sichergestellt, daß an alle Trägermate-

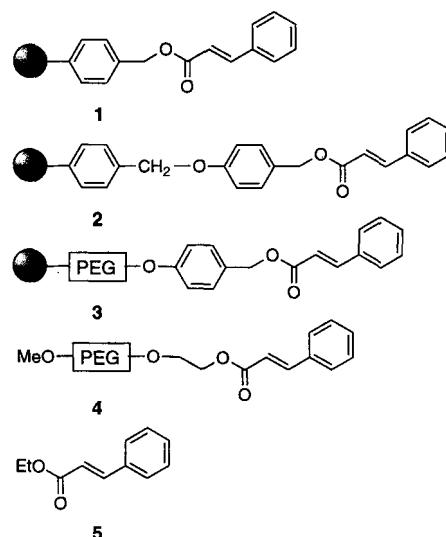


Abb. 1. Die für die AD-Reaktion nach Sharpless verwendeten polymergebundene *trans*-Zimtsäureester 1–4 sowie die Vergleichssubstanz 5.

[*] Prof. K. D. Janda, Dr. H. Han
The Scripps Research Institute
Department of Chemistry and
The Skaggs Institute for Chemical Biology
10550 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-2595
E-mail: kdjanda@scripps.edu

[**] Diese Arbeit wurde von dem R. W. Johnson Pharmaceutical Institute und dem Skaggs Institute for Chemical Biology unterstützt.

rialien das Olefin als Ester gebunden ist und die Gesamtreaktivität nur durch die räumliche Anordnung des Polymers bestimmt wird. Da die AD-Reaktion von *trans*-Zimtsäureethylester unter Verwendung des 1,4-disubstituierten 1,4-Phthalazin-Liganden (DHQD)₂PHAL **7** bekannt ist,^[9] war es möglich, die Reaktionen in Lösung und an Polymeren zu vergleichen [Gl. (1)].

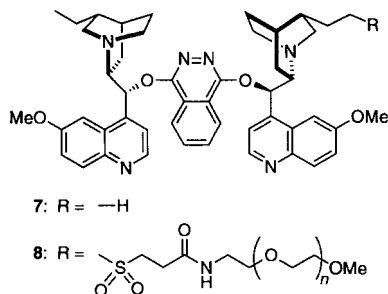


Tabelle 1 faßt unsere Ergebnisse der AD-Reaktion der vier polymergebundenen *trans*-Zimtsäureester **1–4** unter Verwendung der Liganden **7** und **8** zusammen. Die notwendige Menge Metall/Ligand, die Reaktionszeit und der Enantiomerenüberschuß *ee* hängen stark vom Trägermaterial ab. Mit dem nicht vernetzten löslichen Polymer **4** (Tabelle 1, Nr. 6 und 10) wurde

Tabelle 1. Die mit den *trans*-Zimtsäureestern **1–5** durchgeführten AD-Reaktionen unter Verwendung der Liganden **7** und **8**.

Nr.	Olefin	<i>t</i> [h]	OsO ₄ [a]	Methode [b]	Umsatz [%] [c]	<i>ee</i> [%] [d]
1	1	72	0.01	A	–	–
2	2	72	0.01	A	–	–
3	3	24	0.01	A	3	99
4	3	24	0.02	A	63	98
5	3	24	0.10	A	96	99
6	4	0.5	0.10	A	100	99
7	1	24	0.01	B	100	88
8	2	24	0.01	B	100	90
9	3	24	0.01	B	100	87
10	4	24	0.008	A	80	97
11	5	24	0.008	A	100	97
12 [e]	3	24	0.02	A	60	98
13 [e]	3	24	0.10	A	98	98

[a] OsO₄-Äquivalente in bezug auf das Olefin. [Ligand]/[OsO₄] = 2.5. [b] Methode A: K₃Fe(CN)₆ und *t*BuOH/H₂O = 1/1, Raumtemperatur; Methode B: *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) und Aceton/Wasser = 10/1, 4 °C. [c] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt über das Verhältnis der Signale der Diolprotonen- und der verbleibenden Olefinprotonen. Die absoluten Ausbeuten (Nr. 4–13) betragen 25–85%. [d] ¹H-NMR-spektroskopisch anhand der entsprechenden Bis-Mosher-Ester des Diols bestimmt. [e] Die Reaktion wurde mit dem polymergebundenen Ligand **8** durchgeführt ([**8**]/[OsO₄] = 2.5).

das beste Gesamtergebnis im Hinblick auf Reaktionszeit und Metall/Ligand-Verhältnis erzielt. Es ähnelt dem Ergebnis der Umsetzung des einfachen Ethylesters **5** (Nr. 11).

Unter den drei unlöslichen Trägermaterialien erwies sich bei Verwendung von K₃Fe(CN)₆ als Oxidationsmittel Tentagel **3** als das geeignetste (Nr. 1–5); verwendet man dagegen *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) als Oxidations- und ein Aceton/

Wasser-Gemisch als Lösungsmittel, dann gelingt die Reaktion auch mit den vernetzten Polystyrol-Trägermaterialien **1** und **2** (Nr. 7 bzw. 8). Die Vermutung liegt nahe, daß das Unvermögen der Trägermaterialien **1** und **2**, die AD-Reaktion mit K₃Fe(CN)₆ zu unterstützen, in den schlechten Quelleigenschaften dieser Polymere im Solvens *tert*-Butylalkohol/Wasser begründet ist.^[6] Die Folge einer schlechten Quelleigenschaft ist eine eingeschränkte Mobilität der Ketten, wodurch die Positionierung und das Vermischen von Katalysator und Olefin innerhalb dieser Matrizen beeinträchtigt wird.

Die große Menge Metall und Ligand, die im Falle des Tentagel-Harzes **3** für eine akzeptable Reaktionszeit, hohen Umsatz und hohe Enantioselektivität benötigt wurde (vgl. Nr. 3–5), überraschte etwas; es scheint für die Menge Katalysator, die benötigt wird, um überhaupt eine Umwandlung zum Diol zu sehen, einen Schwellenwert zu geben (vgl. Nr. 3 und 4). Diesen Aspekt haben wir näher untersucht. Wurden in Reaktion Nr. 4 (Tabelle 1) am Ende, d. h. nach 24 h, zum Reaktionsgemisch sowohl freies Olefin **5** (0.125 mmol) als auch OsO₄ (0.02 Äquiv. in bezug auf das Olefin), K₂CO₃ (3.0 Äquiv.) und K₃Fe(CN)₆ (3.0 Äquiv.) zugesetzt, so waren nach weiteren 10 h nur 10% **5** zu **6c** umgesetzt worden. Wurde während der gesamten Reaktionsabfolge Olefin **5** eingesetzt, so reagierte auch das nach 24 h neu zugesetzte **5** innerhalb von 2.5 h vollständig zu **6c**. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß sich der Katalysator in dem unlöslichen Träger „verheddert“ und in seiner Verfügbarkeit eingeschränkt wird. Das Harz **3** ist also, obwohl es stärker hydrophil ist als **1** und **2**, nur als eine „quasi-homogene“ Matrix zu betrachten, die zum Teil dieselben Nachteile wie unlösliche Harze aufweist.

In Kenntnis dieser Befunde vermuteten wir, daß eine gut gewählte Kombination eines löslichen und eines unlöslichen Polymers, d. h. eine Multipolymer-Reaktion prinzipiell für die Durchführung der AD-Reaktion geeignet sein könnte. Die Idee, gleichzeitig oder aufeinanderfolgend mehrere polymere Reagentien und Katalysatoren zu verwenden, wurde bereits verwirklicht, aber bis heute wurde davon nur beschränkt Gebrauch gemacht.^[10] Für die Multipolymer-Reaktion wurde die Kombination des Tentagels **3** mit dem MeO-PEG-[(DHQD)₂-PHAL] **8**^[4, 11] untersucht. Wie Nr. 12 und 13 (Tabelle 1) belegen, kann diese Polymer-Kombination in der LAC erfolgreich eingesetzt werden. Obwohl die beiden Polymere physikalisch recht unterschiedlich sind, ermöglicht diese Vorgehensweise eine unkomplizierte Produktabtrennung und Wiedergewinnung des Liganden. Diese Technik könnte bei automatisierten Synthesen angewendet werden.^[3, 12]

Experimentelles

Dichlormethan und Methanol wurden über CaH₂ bzw. Magnesiumpulver getrocknet. Polyethylenglycolmonomethylether (Aldrich, MeO-PEG, *M*_n = 5000) wurde vor Gebrauch über P₂O₅ im Vakuum getrocknet. Die Merrifield-, Wang- und Tentagel-Harze wurden von der Firma Novabiochem gekauft. Alle anderen Lösungsmittel und Chemikalien wurden von handelsüblichen Quellen bezogen und, wenn nicht anders angemerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die NMR-Spektren wurden auf einem Bruker-AM-300-Spektrometer erhalten.

1–4: *trans*-Zimtsäure wurde an das jeweilige Harz in Dichlormethan mit Hilfe des Kupplungsreagens EDC/DMAP gebunden; im Falle des löslichen Polymers MeO-PEG (Darstellung von **4**) wurde die Kombination Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)/DMAP verwendet. Nach Beendigung der Reaktion wurde der entstandene Harnstoff durch Filtration abgetrennt. Nach der Zugabe von Diethylether zum Filtrat konnte **4** als farbloser Feststoff vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Der Beladungsgrad der einzelnen Polymere lag oberhalb 98%. Zur Bestimmung wurde Zimtsäure und ihr Methylester durch Trifluoressigsäure (TFA)/CH₂Cl₂ (v/v, 95/5) bzw. eine methanolische Natriummethanolatlösung freigesetzt.

Asymmetrische Dihydroxylierung: Methode A: Eine kleine Menge OsO₄ in *t*BuOH [2.5proz. (Gew.-%) Lösung, für die jeweils verwendete Menge siehe Tabelle 1] wurde zu einem Gemisch von Liganden (siehe Tabelle 1), K₃Fe(CN)₆ (0.250 g, 6 Äquiv. in

bezug auf das Olefin), K_2CO_3 (0.052 g, 3 Äquiv.) und Methansulfonamid (0.012 g, 1 Äquiv.) in einem $tBuOH/H_2O$ -Gemisch (1/1, v/v, 4 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Nach 10 min Rühren wurde das polymeregebundene Olefin (0.125 mmol, 1 Äquiv.) in einer Portion zugegeben. Nach 24 h Rühren wurde festes $Na_2S_2O_5$ (0.400 g) zugegeben und weitere 5 min gerührt. Anschließend wurde filtriert und nacheinander mit Aceton und Dichlormethan gewaschen. Die Trocknung des Harzes erfolgte im Vakuum über Na_2SO_4 . Das Resultat der Reaktion wurde auf zwei Wegen bestimmt: 1) Das Harz wurde in TFA/CH_2Cl_2 (v/v, 95/5) suspendiert. Nach 30 min wurde das Harz abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockene eingengt. Der Umsatz der Reaktion vom Olefin zum AD-Produkt wurde durch NMR-Spektroskopie bestimmt. 2) Das Harz wurde in einer methanolischen Natriummethanolatlösung suspendiert und die Suspension 2 h bei Raumtemperatur gerührt; danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die chromatographische Trennung über eine Silicagelsäule (Ethylacetat/Hexan, 1/1) ergab den erwünschten Diolmethylester. Der Enantiomerenüberschuß des Produktes wurde durch die NMR-Analyse der entsprechenden Bis-Mosher-Ester bestimmt. – **Methode B:** Die Vorgehensweise entspricht Methode A mit dem Unterschied, daß als Lösungsmittel ein Aceton/Wasser-Gemisch und als Oxidationsmittel N -Methylmorpholin- N -oxid (NMO) verwendet wurde. Das Reaktionsgemisch enthielt eine kleine Menge OsO_4 in $tBuOH$ (OsO_4 2.5proz. Lösung, 13 μL , 0.01 Äquiv. in bezug auf das Olefin), den Liganden (0.0025 g, 0.025 Äquiv.), NMO (0.022 g, 1.5 Äquiv.) und Tetraethylammoniumacetat-Tetrahydrat (0.033 g, 1.0 Äquiv.) in einem Aceton/Wasser-Gemisch (10/1, v/v, 4 mL) bei 4 °C.

Eingegangen am 12. Dezember 1996
veränderte Fassung am 12. März 1997 [Z 9881]

Eine einfache Methode zur Schließung mittlerer und großer Ringe durch Cycloisomerisierung von Allenen**

Barry M. Trost,* Pierre-Yves Michellys und
(teilweise) Vincent J. Gerusz

Die enorme Bedeutung von Makrocyclen zeigt sich an der großen Zahl biologisch wichtiger Verbindungen mit diesem Gerüsttyp, seien es Carbo- oder Heterocyclen.^[1, 2] Man könnte solche Ringsysteme als einen Kompromiß betrachten, in dem Versuch, konformationelle Starrheit in acyclische Strukturen einzuführen, um deren biologische Wirksamkeit zu erhöhen. Bei kleinen und normalen Ringen führt die begrenzte Flexibilität dazu, daß der Ligand dem Rezeptor genau entsprechen muß, um zu passen. Mittlere und große Ringe nehmen ebenfalls wohldefinierte Konformationen ein, häufig existieren jedoch mehrere Konformationen, die energetisch nahe beim absoluten Minimum liegen. Somit könnten sich die Moleküle auch bei nicht ganz perfektem Design einem Rezeptor ohne übermäßigen Energieaufwand anpassen. Eine derartige Strategie zur Verbesserung der biologischen Wirksamkeit von Wirkstoffen könnte routinemäßig genutzt werden, vorausgesetzt eine geeignete Methodik zum Aufbau der schwer zugänglichen Ringsysteme wäre verfügbar.^[3] Aufgrund unseres Interesses an einfachen Additionsreaktionen entwickelten wir eine Methode zur intramolekularen Addition von Pronucleophilen an Allene.^[4, 5] Mit ihr lassen sich Makrocarbocyclen und Makrolactone mit neun bis siebzehn Ringgliedern herstellen, ohne daß die üblichen Hochverdünnungstechniken zur Unterdrückung der Polymerisation notwendig sind.^[6]

Zunächst untersuchten wir die Cyclisierung des Allens **1**, das nach Reaktion (1) leicht zugänglich ist. Die Nutzung der Allenfunktion als Proelektrophil bei der Pd^0 -katalysierten Reaktion ermöglicht eine einfache Differenzierung gegenüber anderen elektrophilen funktionellen Gruppen, wie sich gerade in diesem Beispiel zeigt: Das Allenyliodid fungiert als chemodifferenziertes Bis-Elektrophil für zwei Alkylierungsschritte. Bei unseren ersten Experimenten setzten wir **1** mit einem Katalysator um, der aus 5 Mol-% π -Allylpalladiumchlorid-Dimer **2** und 12.5 Mol-% 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan **3** in Gegenwart einer Base in THF bei 100 °C (abgeschmolzenes Glasrohr) erzeugt wurde. Die Entscheidung für einen zweizähligen Liganden basiert auf Ergebnissen von Untersuchungen, in denen monodentate Liganden bei Reaktionen von 1,3-Dienen zur Oligomerisierung geführt hatten.^[7] Erste Ergebnisse signalisierten, daß methanolisches Natriummethoxid (50–100 Mol-%) wirksamer ist als Kalium-*tert*-butoxid. Setzte man eine 0.01 M Lösung des Substrats **1a** in einer Batchreaktion um (keine langsame Addition), so erhielt man den 17gliedrigen Ring **4a**^[8] in einer Ausbeute von 68–68% als einziges Isomer. Die 15.5 Hz-Kopplung der Vinylprotonen ($\delta = 5.97$ und 5.32) im 1H -NMR-Spektrum weist auf eine (*E*)-Konfiguration hin. Benutzte man 1,3-Bis(2-methoxyphenylphosphino)propan als Ligand, so erhielt man aus **1a** unter ähnlichen Bedingungen den Makrocyclus **4a** in 47%.

[*] Prof. Dr. B. M. Trost, Dr. P.-Y. Michellys, Dr. V. J. Gerusz
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305-5080 (USA)
Telefax: Int. + 415/725-0259
E-mail: bmtrost@leland.stanford.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und dem General Medical Sciences Institute der National Institutes of Health (NIH) gefördert. Wir danken der Bourse Lavoisier und Rhône-Poulenc für Unterstützung von P. Y. M. bzw. V. J. G. Massenspektren wurden von der massenspektrometrischen Abteilung der University of California in San Francisco aufgenommen, die von der NIH Division of Research Resources unterstützt wird.

- [2] a) J. L. Crowley, H. Rappoport, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 135–144; b) C. C. Leznoff, *ibid.* **1978**, *11*, 327–333; c) G. Manecke, W. Storck, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 691–704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 657–670; d) J. M. J. Frechet, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 663–688; e) P. Hodge in *Synthesis and Separations Using Functional Polymers* (Hrsg.: D. C. Sherrington, P. Hodge), Wiley, New York, **1988**, S. 43.
- [3] a) *Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: I. M. Chaikin, K. D. Janda), American Chemical Society, Washington, D. C., USA, **1996**; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; c) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *ibid.* **1996**, *108*, 2436–2487 bzw. **1996**, *35*, 2288–2337; K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 10779–10785.
- [4] H. Han, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7632–7633.
- [5] a) N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steel, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135–8173; b) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *555*–600; c) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527–4554.
- [6] R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 801–812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 799–810.
- [7] A. Gugot, M. Bartholin, *Prog. Polym. Sci.* **1982**, *8*, 277–332.
- [8] a) K. E. Geckeler, *Adv. Polym. Sci.* **1995**, *121*, 31–79; b) E. Bayer, *Angew.*
- [9] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennan, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [10] Beispiele in der Peptidsynthese: a) G. Heusel, G. Bovermann, W. Göhring, G. Jung, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 681–682; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 642–643; b) H. Frank, H. Hagenmaier, *Experientia* **1975**, *31*, 131–133; Beispiele außerhalb der Peptidchemie: c) B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4165–4167; d) C. V. Pittman, L. R. Smith, *ibid.* **1975**, *97*, 1749–1754; e) J. P. Collman, K. M. Kosydar, M. Bressan, W. Lamanana, T. Garrett, *ibid.* **1984**, *106*, 2569–2579; f) D. E. Bergbreiter, R. Chandran, *ibid.* **1987**, *109*, 174–179; g) *ibid.* **1985**, *107*, 4792–4793; h) J. J. Parlow, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1395–1396; i) F. Svec, J. M. J. Frechet, *Science* **1996**, *273*, 205–211. Zum Nachweis hochreaktiver Intermediate mit zwei polymeren Reagentien („Dreiphasentest“) siehe: J. Rebek, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 723–731, zit. Lit.
- [11] H. Han, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 977–980.
- [12] a) A. R. Frisbee, M. H. Nantz, G. W. Kramer, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7143–7145; b) S. H. Dewitt, A. W. Czarnik, *Curr. Biol.* **1995**, *6*, 640–645; c) G. W. Kramer, P. L. Fuchs, *Chemtech* **1989**, *19*, 682–688; d) S. Hobbs Dewitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 114–122.