

Bibliotheken niedermolekularer $\alpha\beta_3$ -Integrinantagonisten: On-Bead-Screening und massenspektrometrische Identifizierung ohne Codierung**

Christoph Gibson, Gábor A. G. Sulyok, Diane Hahn, Simon L. Goodman, Günter Hölzemann und Horst Kessler*

Im letzten Jahrzehnt hat sich die kombinatorische Synthese von einer kaum beachteten Randerscheinung zu einem wichtigen Teilgebiet der Wirkstoffforschung entwickelt.^[1] Insbesondere die Split-Synthese ermöglicht die rasche Herstellung umfangreicher Substanzbibliotheken.^[2] Solche Bibliotheken eröffnen die Möglichkeit, durch biologische On-Bead-Evaluierung die Harzpartikel, welche aktive Verbindungen tragen, direkt zu ermitteln.^[3] Die zur Identifizierung einer selektierten Substanz meistens erforderliche Codierungstechnik vermindert jedoch die Effizienz dieser Vorgehensweise.^[1]

Wir beschreiben hier die kombinatorische Festphasensynthese uncodierter Diacylhydrazin-Bibliotheken sowie deren biologische On-Bead-Evaluierung mit löslichem $\alpha\beta_3$ -Integrinrezeptor. Die orthogonale Verankerung über einen photolabilen Linker ermöglichte es, die Verbindungen auf selektierten Harzpartikeln photolytisch abzulösen und mittels Massenspektrometrie (MSⁿ) zuverlässig anhand der Fragmentierung zu identifizieren. Die Affinität der selektierten Diacylhydrazine zum $\alpha\beta_3$ -Rezeptor konnte in Rezeptorbindungsuntersuchungen der isoliert hergestellten Verbindungen bestätigt und so der Erfolg unserer Strategie untermauert werden. Unseres Wissens ist dies das erste Beispiel für die Anwendung des „One-Bead-one-Compound“-Konzepts auf uncodierte nichtpeptidische Verbindungsbibliotheken.^[3]

Die Inhibierung des $\alpha\beta_3$ -Integrinrezeptors gilt als vielversprechendes Ziel bei der Therapie diverser pathophysiologischer Prozesse wie tumorinduzierte Angiogenese, Restenose, Osteoporose und akutes Nierenversagen.^[4] Von der Aminosäuresequenz Arg-Gly-Asp (RGD), die neben dem $\alpha\beta_3$ -Rezeptor noch von mindestens zehn weiteren Integrinen erkannt wird,^[5] konnten in der Vergangenheit verschiedene $\alpha\beta_3$ -Inhibitoren abgeleitet werden.^[4]

In früheren Arbeiten konnten wir bereits zeigen, dass in cyclischen $\alpha\beta_3$ -selektiven RGD-Peptiden die Substitution

des Glycins durch ein Azaglycin unter Erhalt der Affinität und Selektivität verlaufen kann.^[6] Basierend auf diesen Ergebnissen entwarfen wir eine Diacylhydrazin-Bibliothek, die allen Anforderungen des „One-Bead-one-Compound“-Konzepts gerecht wird.^[3] Dazu wurde die Leitstruktur Arg-Gly-Asp in ein RGD-Mimetikum transformiert, welches gemäß der Fmoc-Strategie^[7] schrittweise aus den Bausteinen **A–D** an der Festphase aufgebaut werden konnte (Abbildung 1). Mit der Wahl des Photolinkers (PL)^[8] zur Verankerung der RGD-Mimetika sollte maximale Orthogonalität zu den unterschiedlichen Reaktionsbedingungen der Festphasensynthese gewährleistet werden.

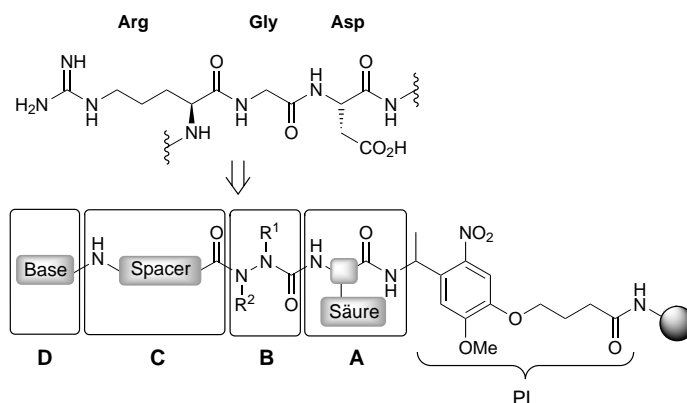


Abbildung 1. Transformation der RGD-Sequenz in ein modular aufgebautes RGD-Mimetikum.

In Abbildung 2 sind die Bausteine zusammengestellt, die zur Synthese der Bibliotheken verwendet wurden.^[9] Die Herstellung der aktivierten Azabausteine **B**^{1–3} sowie deren Einbau am festen Träger wurde von uns vor kurzem beschrieben.^[10] Die Bausteine der Gruppen **A** und **C** wurden so ausgewählt, dass innerhalb dieser Bausteingruppen jede Molekülmasse nur einmal auftrat. Dies ermöglichte später die genaue Strukturzuordnung der selektierten RGD-Mimetika durch MSⁿ (siehe unten). Die Synthesesequenz zum Aufbau der RGD-Mimetika nach der Split-Methode^[2] ist in Schema 1 dargestellt. Zuerst wurden die Bausteine **A**^{1–5} unter Standardbedingungen an TentaGel-Harzmakropartikel gebunden. Baustein **A**⁶ konnte submonomer an der Festphase hergestellt werden. Dazu wurden PL-TentaGel-Harzmakropartikel mit 3-(Chlormethyl)benzoylchlorid acyliert und das resultierende harzgebundene Benzylchlorid mit *tert*-Butyl-3-aminopropionat zum harzgebundenen Baustein **A**⁶ umgesetzt. Nach Entfernen der Fmoc-Schutzgruppe wurden die aktivierten Azabausteine **B**^{1–3} eingeführt.^[10] Basische Entschützung, Kupplung der Spacer-Bausteine **C**^{1–10} und anschließendes Entfernen der temporären sowie der permanenten Schutzgruppen ergab zehn Amino-RGD-Mimetikabibliotheken mit jeweils 33 Verbindungen.^[11] Durch Guanylierung mit **D**¹ oder Pyrimidylierung mit **D**² und nachfolgende Entschützung konnten zwei weitere je 330 Verbindungen umfassende Bibliotheken hergestellt werden.^[12]

Unser Konzept sah vor, zur Qualitätskontrolle der RGD-Mimetikabibliotheken sowie nach biologischer On-Bead-Evaluierung die Verbindungen photolytisch von einzelnen

[*] Prof. Dr. H. Kessler, Dr. C. Gibson, G. A. G. Sulyok
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität München
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)
Fax: (+49) 89-289-13210
E-mail: kessler@ch.tum.de

D. Hahn, Dr. S. L. Goodman, Dr. G. Hölzemann
Merck KGaA, Präklinische Forschung
Frankfurter Straße 250, 64271 Darmstadt (Deutschland)

[**] Die Autoren danken M. Urzinger, B. Cordes, M. Kranawetter und A. Schröder für die technische Assistenz. Die Arbeit wurde unterstützt vom Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder vom Autor anzufordern.

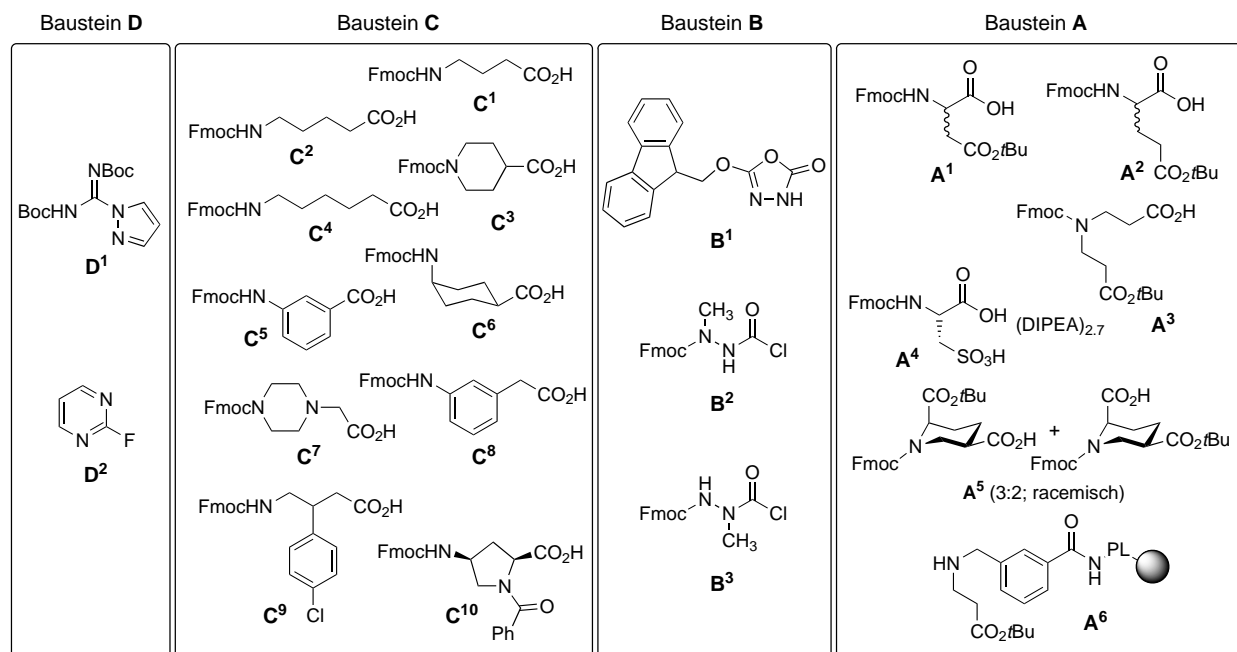
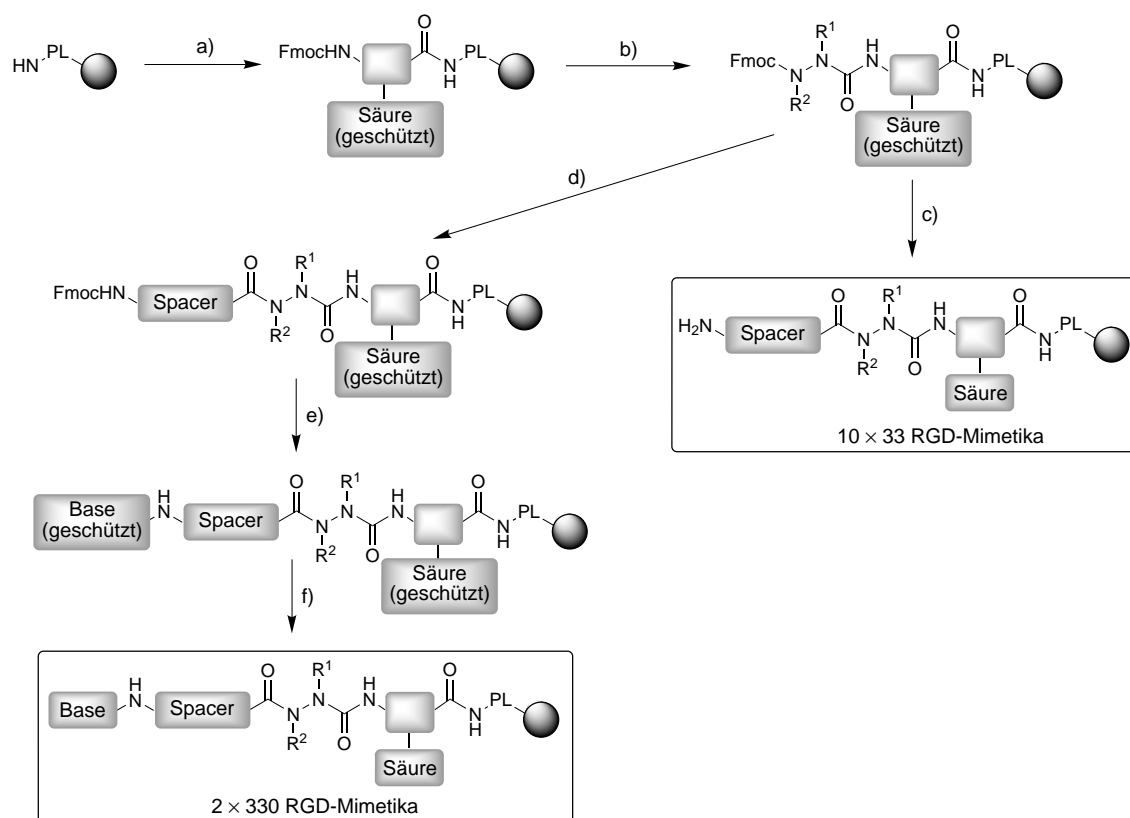


Abbildung 2. Zur Synthese der RGD-Mimetikabibliotheken verwendete Bausteine. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.



Schema 1. a) **A**¹⁻⁵ (3.0 Äquiv.), HATU (2.8 Äquiv.), Collidin (30 Äquiv.), DMF, RT, 3 h; **A**⁶: 3-(Chlormethyl)benzoylchlorid (6.8 Äquiv.), DIPEA (14 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 75 min; *tert*-Butyl-3-aminopropionat (150 Äquiv.), DMF, 45 °C, 12 h; b) 20 % Piperidin in DMF; **B**¹ (3.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 3 h; **B**² (5.1 Äquiv.), DIPEA (6.0 Äquiv.), CH₂Cl₂, RT, 2.5 h oder **B**³ (5.1 Äquiv.), DIPEA (5.5 Äquiv.), DMF, RT, 15 h; c) 20 % Piperidin in DMF; **C**¹⁻¹⁰ (3.0 Äquiv.), HATU (2.8 Äquiv.), Collidin (30 Äquiv.), DMF, RT, 12 h; 20 % Piperidin in DMF; CH₂Cl₂/TFA/TIPS (50:50:5), RT, 1.5 h; 20 % DIPEA in CH₂Cl₂; d) 20 % Piperidin in DMF; **C**¹⁻¹⁰ (3.0 Äquiv.), HATU (2.8 Äquiv.), Collidin (30 Äquiv.), DMF, RT, 12 h; e) 20 % Piperidin in DMF; **D**¹ (19 Äquiv.), CHCl₃, 50 °C, 20 h oder **D**² (15 Äquiv.), DIPEA (15 Äquiv.), DMF, RT, 1 d, dann **D**² (30 Äquiv.), 5 Vol-% BF₃·Et₂O in DMF, RT, 7 d; f) CH₂Cl₂/TFA/TIPS (50:50:5), RT, 1.5 h; 20 % DIPEA in CH₂Cl₂. Fmoc = Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl, HATU = *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat, DIPEA = Diisopropylethylamin, TIPS = Triisopropylsilan.

Harzpartikeln abzulösen und anschließend durch LC-MS oder ESI-MSⁿ zu charakterisieren. Um die Eignung dieser Vorgehensweise auszuloten, wurden einige isoliert hergestellte aza-RGD-Mimetika mit Hilfe von MSⁿ untersucht. Abbildung 3 veranschaulicht das Ergebnis der MS²-Analyse der aza-RGD-Mimetika **1–3**. Die MS²-Spektren der $[M+H]^+$ -Ionen (siehe Abbildung 3, links) sowie der $[M+Na]^+$ -Ionen (siehe Abbildung 3, rechts) zeigen jeweils deutlich ausgeprägte Signale der Fragmentationen des Typs B_B und/oder A_B. Mit dieser Information kann der Baustein **A** identifiziert werden. Insbesondere die MS²-Spektren der $[M+Na]^+$ -Ionen der isomeren Verbindungen **2** und **3** weisen deutlich unterschiedliche Intensitätsverhältnisse für die B_B- und A_B-Fragmentationen auf: Die azaSar-haltige Verbindung **2** zerfällt mit einer 10:1-Selektivität zum B_B-Fragmentation, die azaAla-haltige Verbindung **3** mit etwa gleicher Selektivität zum A_B-Fragmentation. Damit kann also zwischen den regioisomeren Bausteinen **B** azaSar (**B**²) und azaAla (**B**³) eindeutig differenziert werden. Im MS²-Spektrum des $[M+H]^+$ -Ions von **2** ist zudem das schwach ausgeprägte Signal des B_C-Fragmentations zu erkennen. Dieses Fragmentation tritt hingegen in allen MS³-Spektren der B_B- sowie der A_B-Fragmentationen der protonierten Spezies von **1–3** mit deutlich höherer Intensität auf und ermöglicht die Zuordnung der Bausteine **B** und **C**. Somit können unsere Diacylhydrazine massenspektrometrisch vollständig sequenziert und eindeutig identifiziert werden. Die Zuverlässigkeit dieser Methode konnte anhand der MSⁿ-Analyse weiterer aza-RGD-Mimetika bestätigt werden. Die zu den Fragmentationen des Typs A und B korrespondierenden Fragmentationen des Typs X und Y wurden dabei ebenfalls beobachtet.

Durch Einführung einer „N-terminalen“ Boc-Schutzgruppe konnten die Ionisierungseigenschaften der Amino- sowie der Guanyl-RGD-Mimetika erheblich verbessert werden. Die untersuchten aza-RGD-Mimetika wiesen überwiegend ein

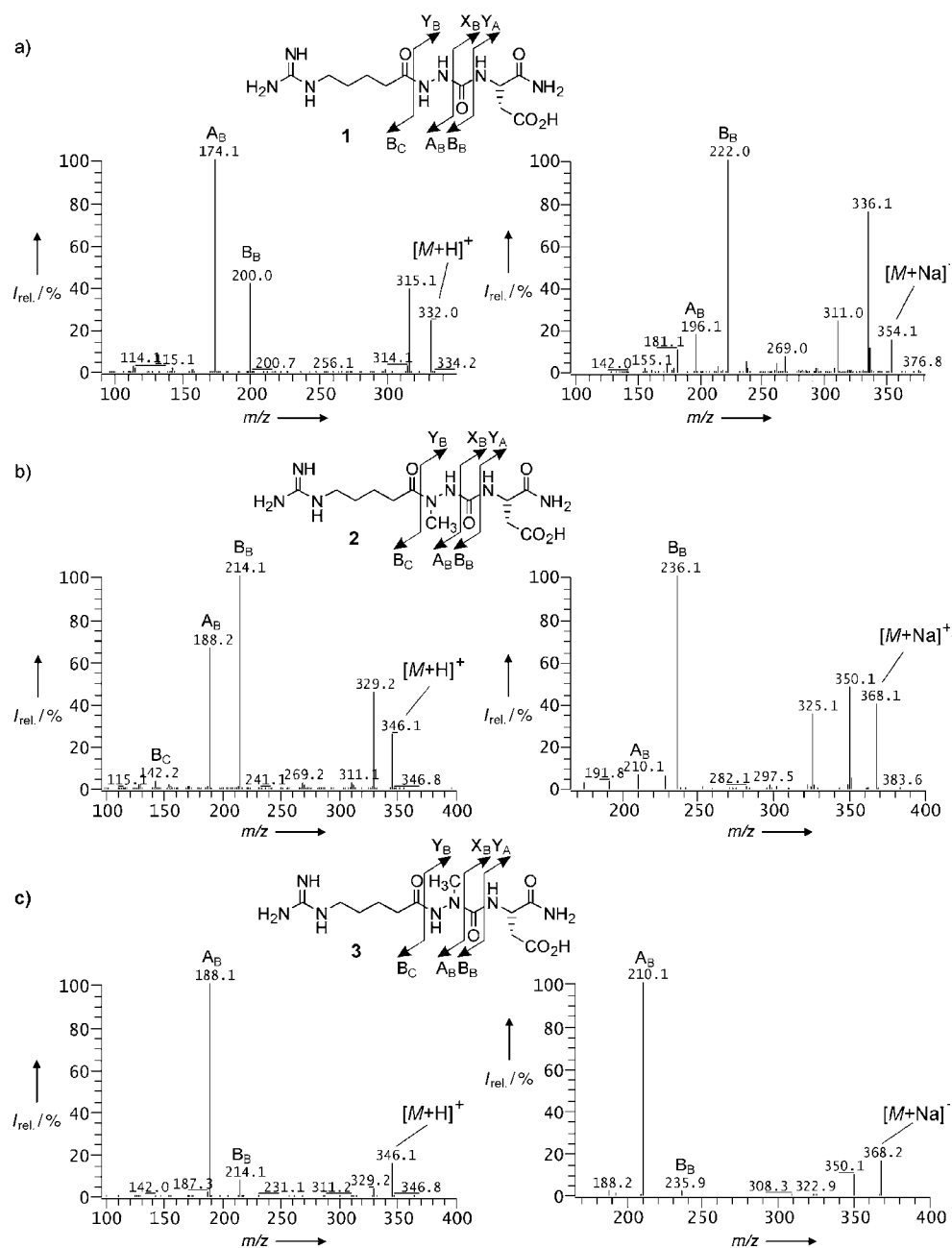


Abbildung 3. MS²-Analyse von aza-RGD-Mimetika mit azaGly (a), azaSar (b) und azaAla (c). (Man beachte, dass das $[M+Na]^+$ -Ion der azaSar-haltigen Verbindung **2** überwiegend Fragmentationen des Typs B_B, das $[M+Na]^+$ -Ion der azaAla-haltigen Verbindung **3** überwiegend Fragmentationen des Typs A_B lieferte. Um die Fragmentationen eindeutig zu definieren, wurden sie zusätzlich mit dem zur Fragmentierungsstelle benachbarten Baustein im Fragmentation indiziert). I rel.: relative Intensität.

hohes Maß an Reinheit auf, wobei etwa ein Drittel der LC-MS-Spektren zusätzlich eine um $m/z = 18$ leichtere Verbindung mit einem relativen Anteil von 30–70% aufwiesen.

Zur biologischen On-Bead-Evaluierung wurden die harzgebundenen RGD-Mimetika zuerst mit löslichem, biotinyliertem $\alpha_5\beta_3$ -Rezeptor und anschließend mit monoklonalem Biotinantikörper-Phosphatase-Konjugat inkubiert. Wurde vom Rezeptor eine Verbindung erkannt, konnte der entsprechende Harzpartikel mit dem gängigen Alkylphosphatase-Substrat 5-Brom-4-chlor-3-indolylphosphatdinatriumsalz (BCIP) angefärbt werden.^[13] In den Amino-Bibliotheken

wurden keine positiven Harzpartikel gefunden. Abbildung 4 zeigt die Harzpartikel der guanylierten sowie der pyrimidylierten Bibliothek nach der On-Bead-Evaluierung mit dem $\alpha_4\beta_3$ -Rezeptor. In der guanylierten Bibliothek waren vier intensiv gefärbte sowie zehn schwach gefärbte Harzpartikel, in der pyrimidylierten Bibliothek zwei schwach gefärbte Harzpartikel zu erkennen.

Durch LC-MS und MSⁿ konnten alle RGD-Mimetika, die an die auserwählten positiven Harzpartikel gebunden waren, eindeutig charakterisiert werden. Die vier intensiv gefärbten Harzpartikel trugen ausnahmslos die aromatische Verbindung **5** (siehe Tabelle 1). Von den zehn schwach gefärbten Harzpartikeln aus derselben Bibliothek wurde noch einmal **5**, fünfmal **6**, dreimal **7** sowie einmal **8** gefunden. Auf den beiden aus der pyrimidyltierten Bibliothek selektierten Harzpartikel wurde jeweils die zum RGD-Mimetikum **5** analoge Verbindung **9** nachgewiesen. Zur Bestimmung der Inhibierungskonstanten bezüglich des isolierten $\alpha_V\beta_3$ -, $\alpha_V\beta_3^{[4b]}$ - und $\alpha_{IIb}\beta_3^{[14]}$ -Rezeptors wur-

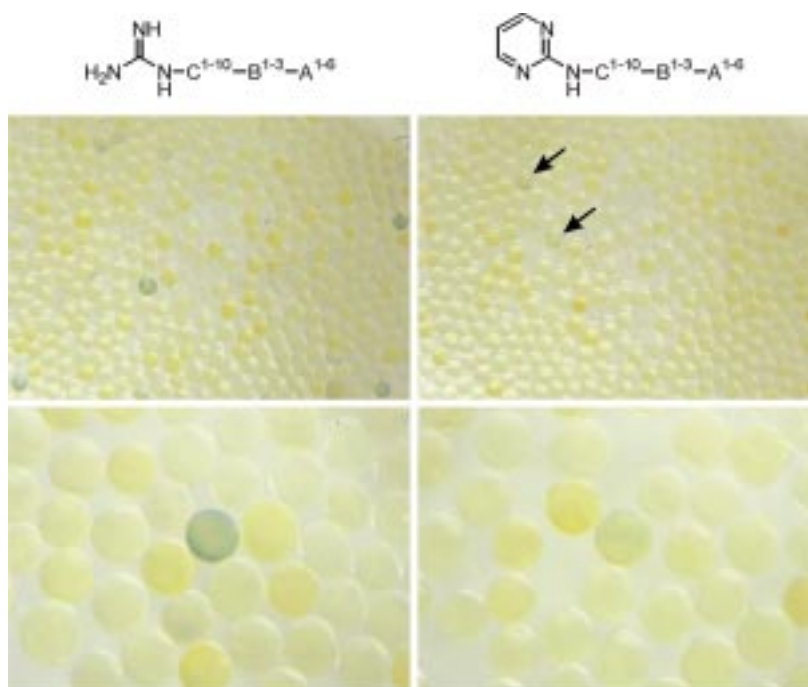
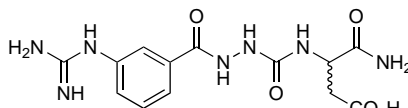
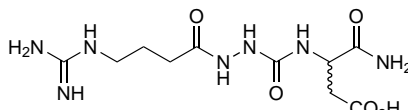
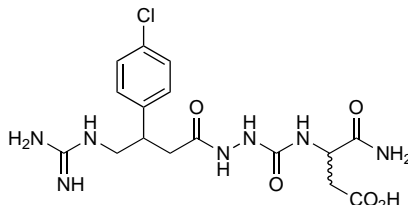
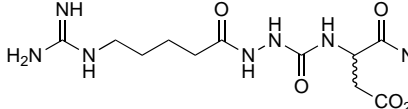
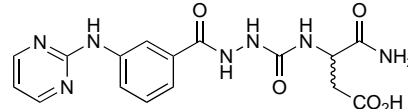
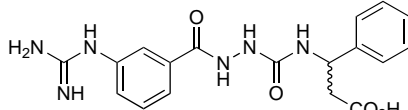


Abbildung 4. TentaGel-Harzmakropartikel nach dem On-Bead-Rezeptortest mit dem $\alpha_v\beta_3$ -Integrin. Oben: 5-fache Vergrößerung, unten: 15-fache Vergrößerung

Tabelle 1. Inhibierungsverhalten der verschiedenen RGD-Mimetika bezüglich der Bindung von Vitronectin an den isolierten $\alpha_v\beta_3$ - bzw. $\alpha_v\beta_5$ -Rezeptor sowie Bindung von Fibrinogen an den isolierten $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor. Als Standard gilt das lineare Peptid GRGDSPK **4**.

Nr.	Struktur und Häufigkeit	Isomer von A	$\alpha_v\beta_3$	$IC_{50} [\mu M]$ $\alpha_v\beta_5$	$\alpha_{III}\beta_3$
4	GRGDSPK		0.40	42	1.1
5		4 von 4; 1 von 10 L-Asp-NH ₂ D-Asp-NH ₂	0.15 7.2	7.2 > 100	> 100 > 100
6		5 von 10 L-Asp-NH ₂ D-Asp-NH ₂	3.1 50	57 > 100	> 100 > 100
7		3 von 10 L-Asp-NH ₂ D-Asp-NH ₂	5.0 41	> 100 > 100	> 100 > 100
8		1 von 10 L-Asp-NH ₂ D-Asp-NH ₂	6.8 47	> 100 > 100	> 100 > 100
9		2 von 2 L-Asp-NH ₂ D-Asp-NH ₂	15 53	> 100 > 100	> 100 > 100
10			0.0026	0.280	8.3

den die selektierten RGD-Mimetika jeweils als L- bzw. D-Enantiomer an Rink-Amid-MBHA-Harz (MBHA = 4-Methylbenzylhydramin) isoliert hergestellt. Alle RGD-Mimetika zeigen eine messbare Aktivität bezüglich des $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptors, wobei die L-Enantiomere grundsätzlich höhere Affinität zum $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor als die analogen D-Enantiomere aufweisen. Mit einem IC_{50} -Wert von 150 nM zeigt **5** die höchste Affinität zum $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor aller selektierten aza-RGD-Mimetika. Demnach korreliert die Farbintensität der positiven Harzpartikel deutlich mit der Affinität der harzgebundenen RGD-Mimetika zum Rezeptor.

Zum $\alpha_v\beta_5$ -Rezeptor weisen lediglich die L-Isomere von **5** und **6** schwache Affinität auf, die jedoch in beiden Fällen weniger ausgeprägt ist als die zum $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor. Alle selektierten aza-RGD-Mimetika inhibieren die Bindung des Blutplättchenrezeptors $\alpha_{IIb}\beta_3$ an Fibrinogen mit IC_{50} -Werten $> 100 \mu M$. Somit zeigen alle selektierten aza-RGD-Mimetika eine klare Präferenz für den $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor.

Die gefundene Leitstruktur **5** weist eine relativ hohe Polarität auf. Daher ist für diese Verbindung ein ungünstiges pharmakokinetisches Profil zu erwarten. In der Vergangenheit konnte jedoch schon wiederholt gezeigt werden, dass ein hydrophober Rest in β -Position zur Carboxygruppe vom $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor toleriert wird.^[4d] Somit schien es naheliegend, die terminale Carbamoylgruppe durch einen Phenylrest zu ersetzen. Tatsächlich gelang es so, unter Erhaltung der Selektivität und erheblicher Steigerung der Aktivität am $\alpha_v\beta_3$ -Rezeptor von **5** das unpolare RGD-Mimetikum **10** abzuleiten.

Die Tragfähigkeit unseres Konzepts, mit Hilfe kombinatorischer Festphasensynthese, biologischer On-Bead-Evaluierung und massenspektrometrischer Analyse der selektierten Verbindungen neue niedermolekulare Integrinliganden zu finden, konnte mit diesen Ergebnissen belegt werden.

Eingegangen am 30. Juni 2000,
veränderte Fassung am 9. Oktober 2000 [Z15368]

- [1] a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2289–2337, zit. Lit.; b) P. Wentworth, K. D. Janda, *Curr. Opin. Biotechnol.* **1998**, *9*, 109–115, zit. Lit.; c) R. S. Houghten, C. Pinilla, J. R. Appel, S. E. Blondelle, C. T. Dooley, J. Eichler, A. Nefzi, J. M. Ostresh, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3743–3778, zit. Lit.
- [2] A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487–493.
- [3] K. S. Lam, S. E. Salmon, E. M. Hersch, V. J. Hruby, W. M. Kazmierski, R. J. Knapp, *Nature* **1991**, *354*, 82–84.
- [4] a) R. Haubner, D. Finsinger, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1440–1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1374–1389, zit. Lit.; b) J. Samanen, Z. Jonak, D. Rieman, T.-L. Yue, *Curr. Pharm. Des.* **1997**, *3*, 545–584, zit. Lit.; c) M. S. Goligorsky, H. Kessler, V. I. Romanov, *Nephrol. Dial. Transplant.* **1998**, *13*, 254–263, zit. Lit.; d) R. M. Scarborough, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 971–981, zit. Lit.
- [5] a) E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Cell* **1986**, *44*, 517–518; b) E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Science* **1987**, *238*, 491–497; c) T. A. Springer, *Nature* **1990**, *346*, 425–434; d) M. Pfaff in *Integrin–Ligand Interaction* (Hrsg.: J. A. Eble), Springer, Heidelberg, **1997**, S. 101–121.
- [6] a) J. Wermuth, Dissertation, Technische Universität München, **1996**; b) J. S. Schmitt, Dissertation, Technische Universität München, **1998**.
- [7] G. B. Fields, R. L. Noble, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1990**, *35*, 161–214, zit. Lit.
- [8] a) C. P. Holmes, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2370–2380; b) C. P. Holmes, D. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2318–2319.

- [9] Zur Synthese der Bausteine **A**^{3–6} siehe Hintergrundinformationen. Obwohl die Regioisomere von **A**⁵ durch präparative HPLC getrennt werden konnten, wurden sie zur Bibliothekssynthese als Isomerenmisch eingesetzt.
- [10] C. Gibson, S. L. Goodman, D. Hahn, G. Hölzemann, H. Kessler, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7388–7394.
- [11] Zur Bibliothekssynthese wurden sechs verschiedene Bausteine **A** verwendet, wobei Baustein **A**¹ sowie **A**² als Racemat und Baustein **A**⁵ als Racemat und Regioisomerenmisch eingesetzt wurden. Werden die isomeren Bausteine **A** berücksichtigt, resultieren insgesamt elf verschiedene Bausteine **A**.
- [12] Die Guanlylierung erfolgte modifiziert nach: Y. Wu, G. R. Matsueda, M. Bernatowicz, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2055–2060; die Pyrimidylisierung erfolgte nach: C. Gibson, H. Kessler, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1825–1828.
- [13] Das Substrat BCIP wird üblicherweise zusammen mit dem Oxidationsmittel *p*-Nitroblautetrazoliumchlorid (NBT) eingesetzt. NBT erwies sich jedoch als nicht kompatibel mit unseren Bibliotheken, da dieses Oxidationsmittel mit einigen harzgebundenen Verbindungen reagierte und so zu falsch-positiven Treffern führte.
- [14] I. Ojima, S. Chakravarty, Q. Dong, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 337–360, zit. Lit.

Synthese von 1,4-Diazidobuta-1,3-dienen durch elektrocyclische Ringöffnung: Vorstufen für Bi-2H-azirin-2-yle und deren Valenzisomerisierung zu Diazabenzolen**


Klaus Banert* und Frank Köhler

Professor Horst Kunz zum 60. Geburtstag gewidmet

Bicycloprop-2-enyl **1** wurde erst 1989 als letztes der Benzol-Valenzisomere isoliert (Schema 1).^[1] Die Verbindung, die nach Berechnungen^[2] die energiereichste (CH)₆-Spezies sein soll, polymerisiert oberhalb von $-10^\circ C$,^[1] während andere Bicycloprop-2-enyle, z. B. **2**,^[3] beim Erhitzen zu Benzolderivaten isomerisieren. Für diese Aromatisierungen wurden zahlreiche Reaktionsmechanismen vorgeschlagen.^[4] Bisher hatten alle Versuche, die heterocyclischen Analoga **4** herzustellen, keinen Erfolg: Weder durch zweifache Neber-Reaktion noch durch eine Kupplungsreaktion von **5b** konnten die Bi-2H-azirin-2-yle **4** generiert werden.^[5a] Später berichteten Storr et al.^[6] über die Umsetzung von **5c** mit Lithium, die zu **6c** (10%) und **7c** (10%), nicht aber zu Tetraphenylpyridazin **10c** führen soll. Die postulierte Zwischenstufe **4c** konnte dabei nicht beobachtet werden. Versuche, **4a** aus dem Diazid **3a** zu erzeugen, scheiterten schon an dessen Synthese.^[5] Unseres Wissens sind 1,4-Diazidobuta-1,3-diene bisher gänzlich unbekannt.

[*] Prof. Dr. K. Banert, Dipl.-Chem. F. Köhler
Lehrstuhl für Organische Chemie
Technische Universität Chemnitz
Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz (Deutschland)
Fax: (+49) 371-531-1839
E-mail: klaus.banert@chemie.tu-chemnitz.de

[**] Reaktionen ungesättigter Azide, 13. Mitteilung. Diese Arbeit wurde durch den Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken Dr. M. Hagedorn, Dr. J. Lehmann und Jana Buschmann für die Durchführung einiger Versuche. – 12. Mitteilung: Lit. [21b].

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder vom Autor anzufordern.