

# Funktionalisierte Polymere – zukunftssträchtige Werkzeuge für die Chemie in Lösung und die automatisierte Parallelsynthese

Andreas Kirschning,\* Holger Monenschein und Rüdiger Wittenberg

Der Bedarf der pharmazeutischen und agrochemischen Forschung an Substanzbibliotheken hat eine verstärkte Suche der Industrie nach neuen Technologien, die die Automatisierung von Syntheseprozessen erlauben, zur Folge. Seit den Pionierarbeiten von Merrifield spielen polymere Trägermaterialien eine Schlüsselrolle in diesem Gebiet, doch werden jetzt immer häufiger Polymer-unterstützte Synthesen in Lösung unter Nutzung von funktionalisierten Polymeren als Träger für Reagentien oder Katalysatoren untersucht. Die Polymer-unterstützte Synthese in Lösung bietet gegenüber der konventionellen Lösungschemie vielerlei Vorteile, z.B. die leichte Abtrennbarkeit der Polymer-gebundenen Spezies vom Reaktionsgemisch durch Filtration oder Waschen sowie die Möglichkeit, das Reagens im Überschuss einzuset-

zen, um einen vollständigen Umsatz ohne Probleme bei der Aufarbeitung zu erzielen. Außerdem lassen sich mit diesem Konzept auf sehr einfache Weise Durchflussreaktoren betreiben. Verschiedene Strategien zum stöchiometrischen Einsatz von funktionalisierten Polymeren wurden entwickelt. Neben Reagentien, die kovalent oder ionisch an den polymeren Träger gebunden sind und in Anwesenheit eines geeigneten Substrats in Lösung gehen, spielen Abfangreagentien (scavenger) eine zunehmend größere Rolle bei der Reinigung von Reaktionsmischungen. Das Konzept funktionalisierter Polymere für die Synthese in Lösung erweist sich als nützlich für die automatisierte Parallelsynthese und in der Durchführung von mehrstufigen Synthesesequenzen. Bisher konnten Bibliotheken mit bis zu 88 Verbindungen

durch den Einsatz mehrerer, sukzessiv verwendeter Polymer-gebundener Reagentien erzeugt werden. Weiterhin wurden erstmals komplexe Naturstoffe wie die Alkaloide ( $\pm$ )-Oxomaritidin und ( $\pm$ )-Epimaritidin durch eine Reihe von fünf und sechs aufeinander folgenden, durch Polymer-verankerte Reagentien vermittelten Reaktionen synthetisiert. Noch bemerkenswerter erscheint die Herstellung des potenten Analgetikums ( $\pm$ )-Epibatidin, bei der zehn von zwölf linearen Stufen durch funktionalisierte Polymere realisiert wurden. Diese Entwicklungen zeigen die große Zukunft der Polymer-unterstützten Synthese in Lösung auf.

**Stichwörter:** Automatisierte Synthese • Funktionalisierte Polymere • Kombinatorische Chemie • Reagentien

## 1. Einleitung

Seit den frühen Arbeiten von Merrifield<sup>[1]</sup> auf dem Gebiet der Festphasensynthese haben unlösliche polymere Trägermaterialien in der Organischen Chemie schlagartig an Aufmerksamkeit gewonnen.<sup>[2]</sup> Diese Technik revolutionierte zunächst die Polypeptid- und die Nucleotidsynthese und vereinfachte dann auch den Einstieg in die kombinatorische Chemie zu Beginn der 90er Jahre.

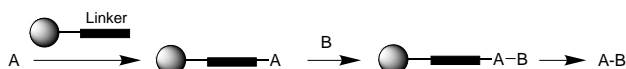
Diese konzeptionelle Revolution in der Organischen Chemie wurde maßgeblich durch die Notwendigkeit vorangetrieben, innerhalb kürzester Zeit große Substanzbibliotheken aufbauen zu können. In vielen Fällen wird die Entwicklung

neuer Synthesesequenzen auf einem polymeren Träger als Schlüssel zum Erfolg für die Erstellung solcher Bibliotheken angesehen (Schema 1; Methode A).<sup>[3]</sup>

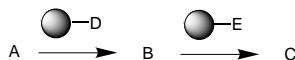
Im Schatten dieser tief greifenden Veränderungen entwickelte sich der Einsatz funktionalisierter Polymere als Reagentien und Katalysatoren in der Organischen Chemie eher schleppend.<sup>[4]</sup> Beim Einsatz solcher funktionalisierter Polymere bleibt das Substrat während eines Mehrstufenprozesses nicht bis zu seiner Abspaltung am festen Trägermaterial, stattdessen betreibt das Polymer-gebundene Reagens oder der Katalysator die chemische Transformation eines Substrates in Lösung. Auf den ersten Blick mag es unverständlich erscheinen, dass diese Technik zunächst wenig Verbreitung fand, erlaubt sie doch die parallele Synthese organischer Moleküle in Lösung.<sup>[5–7]</sup> Tatsächlich ist dieses Konzept dem präparativ arbeitenden Chemiker sehr vertraut, weil sich die Reaktionen mit bekannten Analysemethoden wie der Dünnschichtchromatographie verfolgen lassen.<sup>[8]</sup> In den 70er und

[\*] Prof. Dr. A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg  
Institut für Organische Chemie, Universität Hannover  
Schneiderberg 1B, 30167 Hannover (Deutschland)  
Fax: (+49) 511-762-3011  
E-mail: andreas.kirschning@oci.uni-hannover.de

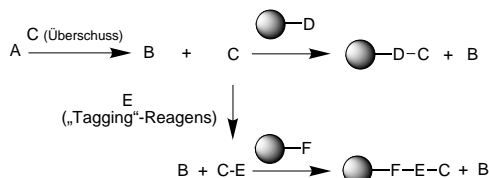
Methode A: Synthese an fester Phase



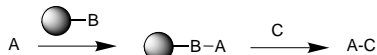
Methode B: Polymer-gebundene Reagentien und Katalysatoren



Methode C: Polymer-gebundene Abfangreagentien



Methode D: „Capture-Release“-Methode



Schema 1. Verschiedene Anwendungen für polymere Trägermaterialien in der organischen Synthese.

80er Jahren hatte man die Hoffnung, mit dem vielfältigen Einsatz funktionalisierter Polymere großtechnisch z. B. Feinchemikalien und pharmazeutische Zwischenprodukte herstellen zu können. Letztlich behinderte diese eingeschränkte

Sichtweise eine breite Ausweitung des neuen Konzepts.<sup>[9]</sup> Erst die rasanten Entwicklungen auf dem pharmazeutischen und agrochemischen Sektor und die daraus resultierende Notwendigkeit, zunehmend größere Substanzbibliotheken für das biologische Screening bereitstellen zu müssen, beförderte funktionalisierte Polymere aus dem akademischen Abseits und machte sie wieder für präparativ industrielle Anwendungen interessant.

Diese Methode, die wir hier als Polymer-unterstützte Synthese in Lösung bezeichnen, hat eine Reihe von Vorteilen gegenüber traditionellen Synthesestrategien in Lösung: 1. die einfache Abtrennung der immobilisierten Spezies durch Filtration und Waschen, 2. der Einsatz eines Reagentienüberschusses, um einen quantitativen Umsatz zu gewährleisten, ohne dadurch die Aufarbeitung und Isolierung zu erschweren, 3. die Wiederverwendbarkeit des Reagens oder des Katalysators nach erfolgter Regeneration, 4. eine unproblematische Verwendung in kontinuierlich betriebenen Durchflussreaktoren und in der automatisierten Synthese, 5. die verminderte Toxizität und Geruchsbildung der verankerten Spezies gegenüber den niedermolekularen und damit flüchtigeren löslichen Analoga, 6. verbesserte chemische Eigenschaften wie verlängerte Aktivitäten oder höhere Selektivitäten eines Katalysators auf polymerem Träger im Vergleich zu seinem löslichen Analogon.

Weiterhin zeigen die Polymer-unterstützten Synthesen in Lösung auch eine Reihe von Vorteilen gegenüber der Fest-

Andreas Kirschning wurde 1960 in Hamburg geboren. Er studierte Chemie an der Universität Hamburg und der University of Southampton. 1989 promovierte er in Hamburg bei Prof. E. Schaumann auf dem Gebiet der Organosiliciumchemie. Nach einem Postdoktorat an der University of Washington (Seattle) bei Prof. H. G. Floss begann er 1991 seine eigenständige Forschungstätigkeit an der Technischen Universität Clausthal, an der er 1996 seine Habilitation abschloss. 1997 war er als Vertretungsprofessor an der Humboldt-Universität Berlin und 1998 als Gastprofessor an der University of Wisconsin in Madison (USA) tätig. Im Sommer 2000 nahm er einen Ruf an die Universität Hannover an. Während seiner Laufbahn erhielt er ein DAAD-, ein Fritz-Prosiegel- und ein Feodor-Lynen-Stipendium. Seine Forschungsinteressen liegen in der präparativen Naturstoffchemie, der Polymer-unterstützten Synthese und der bioorganischen Chemie von Glycokonjugaten.



H. Monenschein

A. Kirschning

R. Wittenberg

Holger Monenschein wurde 1972 in Hannover geboren. Er studierte Chemie an der Technischen Universität Clausthal. Hier begann er 1998 im Arbeitskreis von A. Kirschning seine Doktorarbeit. Seine Forschungsinteressen sind die Entwicklung und Anwendung von Polymer-gebundenen Reagentien sowie die präparative Naturstoffchemie.

Rüdiger Wittenberg wurde 1973 in Karlsruhe geboren. Er studierte Chemie an der Technischen Universität Clausthal und der Universidad de Sevilla (Spanien). Seine Doktorarbeit begann er 1999 im Arbeitskreis von A. Kirschning. Seine Forschungsinteressen liegen auf dem Gebiet der präparativen Naturstoffchemie und hier im Besonderen in der Totalsynthese von ausgewählten Ansamycin-Antibiotika. Kürzlich erhielt er für seine Arbeiten den Jungchemikerpreis der Universität Hannover.

phasensynthese (Schema 1; Methode A). Tatsächlich sind sie in Entwicklung und Durchführung weitaus anspruchsloser, da Polymer-getragene Reagentien nur in einer Reaktionsstufe eingesetzt werden und nicht jedes Reaktionszentrum auf dem Trägermaterial aufgrund der üblicherweise verwendeten Überschüsse zur Reaktion kommen muss (Schema 1; Methoden B–D). Anhand diverser Beispiele wurde gezeigt, dass die Entwicklung neuer immobilisierter Reagentien und deren Anwendung wesentlich schneller realisierbar ist als bei der Festphasensynthese.

Trotzdem bleibt die Notwendigkeit hoher Beladungen im Falle von stöchiometrisch eingesetzten Reagentien ein kritischer Punkt. Hingegen nimmt beim Einsatz von Polymer-getragenen Katalysatoren nicht jedes aktive Zentrum an der Reaktion teil; geringere Beladungen sind also tolerierbar. Darüber hinaus eignet sich der zurückgewonnene Katalysator häufig für den direkten erneuten Einsatz. Eine Diskussion über funktionalisierte Polymere sollte ebenfalls eine kurze Übersicht ihrer Nachteile, insbesondere im Vergleich zu den löslichen Analoga beinhalten. Diese sind: 1. hohe Kosten, 2. geringere Reaktivitäten aufgrund von diffusionsbedingten Einschränkungen, 3. Schwierigkeiten bei der analytischen Charakterisierung der verankerten Spezies, 4. keine Möglichkeiten, Polymer-gebundene Verunreinigungen abzutrennen.

Bis vor kurzem waren stöchiometrisch verwendbare Polymer-gebundene Reagentien (Schema 1; Methode B) die bedeutsamste Gruppe funktionalisierter Polymere. Heute sind weitere Varianten für die Polymer-unterstützte Synthese in Lösung verfügbar. In diesem Aufsatz wird die folgende Terminologie verwandt: Polymer-gebundene Abfangreagentien (scavenger) werden zu einer Reaktionsmischung gegeben, um überschüssige Reaktanten und Nebenprodukte aus der Lösung zu entfernen (Schema 1; Methode C). Dabei kann als Variante eine zusätzliche Funktionalisierung des zu entfernenden Moleküls („tagging“) den Angriff des Polymer-verankerten Abfangreagens erleichtern. Zusätzlich gibt es eine weitere Gruppe funktionalisierter Polymere, die das „Fangen“ eines kleinen Moleküls (Substrat) als aktiviertes Polymer-gebundenes Intermediat erlaubt. Nach dem Entfernen löslicher Verunreinigungen durch Waschen werden diese Intermediate einer zweiten Transformation ausgesetzt, die das Produkt in die Lösung „entlässt“ (Schema 1; „Capture-Release“-Methode D). Da aber diese Hybridtechnik prinzipiell das Konzept der Festphasensynthese (Methode A) mit dem der Polymer-gebundenen Reagentien (Methode B) verbindet, wird sie anders als die Methoden B und C nicht in diesem Aufsatz diskutiert.

In den vergangenen Jahren erschienen mehrere exzellente Übersichten, die das steigende Interesse an funktionalisierten Polymeren und ihr Potential für die Synthese dokumentieren. Die meisten Artikel befassten sich mit der Herstellung und dem Umgang mit Polymer-gebundener Reagentien,<sup>[4]</sup> Katalysatoren<sup>[8]</sup> und den so genannten „Scavenger“-Techniken.<sup>[10]</sup> Das eigentliche Potential funktionalisierter Polymere wird jedoch erst durch den Einsatz in Mehrstufen-Synthesesequenzen und vor allem in der automatisierten Parallelsynthese zum Aufbau von Substanzbibliotheken deutlich. Bei dem Einsatz in Mehrstufen-Synthesesequenzen können Polymer-gebundene Reagentien und Katalysatoren in vielfältiger

Weise mit Abfangreagentien und „Capture-Release“-Techniken kombiniert werden, um auf diese Weise zu immer komplexeren Molekülen zu gelangen. In einer idealen mehrstufigen Synthese beschränken sich die Reinigungsschritte lediglich auf Filtration und Waschen, sodass eine Automatisierung in Lösung leicht möglich wird.

Aus diesem Grund liegt der Schwerpunkt dieses Aufsatzes auf den Methoden B und C (Schema 1) in Mehrstufen-Synthesesequenzen. Weiterhin spielt die Struktur des polymeren Trägermaterials eine entscheidende Rolle, da sich seine Beschaffenheit auf die Zugänglichkeit der aktiven Zentren und somit auf die Effizienz dieser Reagentien gerade im Bereich der Automatisierung auswirkt. Deshalb kann auf eine kurze Betrachtung der aktuellen Trends auf diesem Gebiet nicht verzichtet werden. Neuere Entwicklungen bei anorganischen Trägermaterialien werden im Ausblick dieses Aufsatzes diskutiert, da bisher nur wenige Beispiele der immobilisierten Reagentien in der Literatur beschrieben sind. Auf den sehr umfangreichen Bereich der Polymer-gebundenen Katalysatoren wird hier nicht im Detail eingegangen. Gerade ihr Einsatz in mehrstufigen Synthesesequenzen wurde bisher kaum realisiert, und die großen Hoffnungen, insbesondere auf dem Gebiet der Polymer-gebundenen Übergangsmetallkatalysatoren, haben sich, mit einigen Ausnahmen, noch nicht erfüllt. Ein Problem liegt in der Schwierigkeit, diese Metalle irreversibel auf dem festen Träger zu verankern. Auch haben sich diese Komplexe in vielen Fällen als nicht so stabil herausgestellt, wie zunächst vermutet. Wir glauben jedoch an die Zukunft der Polymer-verankerten Übergangsmetallkatalysatoren, schließlich vereinigen sie die Vorteile beider Welten: der heterogenen und homogenen Katalyse.

## 2. Trägermaterialien

Die Verankerung einer funktionellen Gruppe an einem polymeren Träger lässt sich entweder über physikalische Adsorption oder chemische Bindung erreichen. Die erste Variante ist jedoch häufig unpraktikabel. Relativ leicht einsetzende Dissoziation macht diese Methode beispielsweise unbrauchbar für Säulen- oder cyclische Durchflussreakortechnik. Die chemische Bindung hingegen wird einerseits durch ionische oder koordinative Wechselwirkungen wie bei Metallkomplexen oder immer häufiger durch kovalente Verknüpfungen erreicht. Ionische oder koordinative Wechselwirkungen findet man hauptsächlich in Ionenaustauscherharzen. Diese Reagentien lassen sich meistens sehr einfach regenerieren und werden häufig durch Behandeln des Harzes mit einem Überschuss des ionischen Reagens gewonnen. Bezüglich des polymeren Rückgrats von Festphasen-gebundenen Reagentien lassen sich zwei verschiedene Herstellungsstrategien unterscheiden. Zum einen werden diese Harze durch Polymerisation oder Copolymerisation von bereits funktionalisierten Monomeren erzeugt, zum anderen können vorhandene Polymere nachträglich funktionalisiert werden. Quervernetzte Poly(styrol-co-divinylbenzol)-Harze mit 1–2 % Quervernetzungsgrad haben hier besonders breite Anwendung gefunden. Sie zeichnen sich durch hohe Stabili-

tät, gute Quell-Eigenschaften und relativ hohe Beladungskapazitäten aus ( $> 1 \text{ mmol g}^{-1}$ ). Außerdem sind sie in diversen aprotischen Lösungsmitteln einsetzbar, und viele bereits funktionalisierte Analoga besonders auf Ionenaustauscherbasis sind kommerziell verfügbar.

Der andere Ansatz, bei dem bereits funktionalisierte Monomere polymerisiert werden, wurde vor allem in den „jungen Jahren“ der Festphasen-unterstützten Synthese in Lösung untersucht, z. B. bei der Herstellung von Polymer-verankerten Pyridin-<sup>[11]</sup> oder Chinonresten<sup>[12]</sup> und in Form von Benzaldehyd<sup>[13]</sup> oder Phosphan<sup>[14]</sup>-Funktionalitäten. Obwohl dieses Konzept von dem organischen Synthetiker profunde Kenntnisse der Makromolekularen Chemie, speziell der Polymerisation, verlangt, ist zu erwarten, dass es zukünftig an Bedeutung gewinnen wird, da viele der heute eingesetzten polymeren Träger noch weit vom Ideal entfernt sind (siehe auch anorganische Träger im Ausblick).

Für das erfolgreiche Design neuer Polymer-verankerter Reagentien, insbesondere hinsichtlich automatisierter Parallelsynthese und kombinatorischer Chemie, ist es wichtig, die Eigenschaften des polymeren Trägermaterials zu kennen.<sup>[15, 16]</sup> In vielen Fällen unterscheiden sich Reaktionen in Lösung in Bezug auf Effizienz und Selektivität kaum von der entsprechenden Festphasen-Variante. Dies ist beachtlich vor dem Hintergrund, dass sich 99 % der aktiven Spezies innerhalb der Polymermatrix eines Kügelchens von ca.  $100 \mu\text{m}$  Querschnitt befinden. Das hat zur Folge, dass fast alle an der Reaktion beteiligten Substratmoleküle ins Innere des Polymers gelangen müssen, um dort in einer Gelphase zu reagieren. Das Aufquellen des Polymers in organischen Lösungsmitteln ist eine Methode, eine bessere Erreichbarkeit der aktiven Zentren im Inneren des Polymers zu gewährleisten. Auch der bereits angesprochene Quervernetzungsgrad spielt eine entscheidende Rolle, da bei dessen Anstieg von 1 auf 2 % eine erhebliche Einschränkung des Quellvermögens zu beobachten ist. Die Wahl des Lösungsmittels ist somit entscheidend, und häufig lässt sich das für die homogene Reaktion günstigste Lösungsmittel nicht ohne Weiteres auf die korrespondierende Polymer-unterstützte Reaktion übertragen. Die Diffusion des Substrats ins Innere des Harzkügelchens bleibt jedoch in jedem Fall geschwindigkeitsbestimmend, sodass daraus in einigen Fällen interessante Selektivitäten erwachsen können, die allein durch die unterschiedliche Größe von gelösten Molekülen bestimmt werden.<sup>[15–17]</sup> Ein weiterer zu beachtender Effekt ergibt sich, wenn sich die Polarität der Mikroumgebung in der Polymermatrix signifikant von der des verwendeten Lösungsmittels unterscheidet. Dieser Effekt kann beides bewirken: Beschleunigung oder Hemmung der Reaktion. So wurde z. B. beobachtet, dass in der Reaktion mit Cumol Polymer-gebundenes *N*-Bromsuccinimid (NBS) die Dehydrobromierung des Bromierungsprodukts im Vergleich zu NBS in Lösung fördert.<sup>[18]</sup> Die Autoren machen die höhere Polarität in der Umgebung der Reaktionszentren innerhalb der Polymermatrix für dieses Verhalten verantwortlich.<sup>[15]</sup>

Generell ist man der Auffassung, dass aus der Bindung einer reaktiven Spezies auf einer unlöslichen Oberfläche die Abschirmung gegenüber anderen, gebundenen Funktionalitäten resultiert. Allerdings sind viele Beispiele bekannt, bei denen eine Interaktion zweier verankerter benachbarter

Gruppen eindeutig zu beobachten ist.<sup>[15, 19]</sup> Die typische Beladung funktioneller Gruppen auf Trägermaterialien auf Polystyrol-Basis liegt bei etwa  $1 \text{ mmol g}^{-1}$ . Daraus ergibt sich eine Konzentration der funktionellen Gruppen von ungefähr  $0.33 \text{ mol dm}^{-3}$ , sofern die Polymermatrix durch das Lösungsmittel um den Faktor 3 aufquillt. Nebenreaktionen benachbarter Funktionen, wie am Beispiel der Polymer-verankerten Wittig-Reagentien gezeigt, sind bekannt.<sup>[20]</sup> Um diese weitestgehend zu vermeiden, kann der Quervernetzungsgrad erhöht werden, was die Mobilität der einzelnen Polymerketten herabsetzt. Weiterhin gilt es zu beachten, dass das verankerte Molekül auch selbst als so genannte flexible „Spacer“-Gruppe fungieren kann, wodurch diese Art der Nebenreaktion auch begünstigt wird. Die Vorteile der Polymer-verankerten Reagentien (Schema 1; Methode B–D) werden im Vergleich zu der Festphasensynthese (Schema 1; Methode A) deutlich. Zum einen zeigt diese Nebenreaktion aufgrund der typischerweise geringen räumlichen Ausdehnung der Reagentien nur untergeordnete Bedeutung. Zum anderen lässt sich diesem Effekt durch Einsatz eines entsprechenden Reagentienüberschusses begegnen, ohne den Reaktionsansatz dabei zu verunreinigen.

Die Erreichbarkeit der aktiven Zentren im Polymer kann durch den Einsatz makroporöser oder makroretikularer Polymere verbessert werden.<sup>[21]</sup> Diese Polymere werden üblicherweise durch Suspensionspolymerisation erzeugt, wobei durch die Anwesenheit eines Porogens Polystyrol-Kügelchen mit einem Quervernetzungsgrad von 20–40 % erhalten werden. Diese Materialien zeichnen sich durch eine festgefügte poröse Struktur aus, welche in den meisten organischen Lösungsmitteln nicht mehr quellen kann. Einige kommerziell erhältliche, makroporöse Phasen, insbesondere Ionenaustauscherharze, eignen sich hervorragend zur Bereitstellung von Anionen in nichtwässrigen Lösungsmitteln.<sup>[22]</sup> Die Periodat-Form solcher Harze spaltet z. B. Diole in einer Vielzahl organischer Lösungsmittel wie Ethanol, Chloroform, Diethylether, Benzol, aber auch in Wasser.<sup>[23]</sup> Als weiterer Vorteil der makroporösen Harze ist deren Volumenkonstanz zu nennen, wodurch ihr Einsatz in Säulen erheblich erleichtert wird. Deshalb werden bei makroporösen Füllmaterialien im Unterschied zu gelartigen Polymeren deutlich verbesserte Durchflussgeschwindigkeiten erreicht.

Anders als beim Einsatz von quervernetzten Polystyrol-Harzen und makro- und mesoporösen Materialien werden unvernetzte Polystyrol-Copolymere verwendet, um eine bessere Erreichbarkeit der aktiven Stellen zu gewährleisten.<sup>[24]</sup> Diese Materialien sind in den meisten organischen Solventien löslich, lassen sich aber mit kaltem Methanol oder anderen Lösungsmitteln ausfällen.<sup>[25, 26]</sup> Sie stehen in einem engen Bezug zu dem aus der Festphasensynthese bekannten löslichen Poly(ethylenglykol) (PEG),<sup>[27]</sup> das ursprünglich von Bayer und Mutter untersucht wurde und kürzlich von Janda und Mitarbeitern wieder aufgegriffen wurde.<sup>[28]</sup> In den meisten Fällen verhalten sich diese löslichen Trägermaterialien wie Reaktanten in homogenen Systemen.<sup>[29]</sup> Allerdings wurden diese löslichen Polymere bisher nur selten als Trägermaterialien für Reagentien und Katalysatoren eingesetzt. Diese Tatsache hängt maßgeblich mit der schwierigen Handhabung solcher Materialien zusammen. PEG-Ether sind zum

Beispiel sehr hygroskopisch und haben typischerweise niedrige Beladungskapazitäten ( $0.2 \text{ mmol g}^{-1}$ ). Außerdem werden häufig große Lösungsmittelmengen benötigt, um eine quantitative Fällung des gelösten Polymers zu bewirken. Der Einsatz in der automatisierten Parallelsynthese wird somit maßgeblich erschwert. Eine wichtige Neuerung auf dem Gebiet löslicher Polymere wurde kürzlich von Frey und Haag publiziert. Sie beschrieben die kontrollierte Synthese von konstitutionell definierten hochverzweigten Polyglycerinen,<sup>[30]</sup> die sich wie verwandte Polymere<sup>[31]</sup> durch sehr hohe Beladungskapazitäten auszeichnen ( $4\text{--}8.8 \text{ mmol g}^{-1}$ ) und präparativ leichter zugänglich sind als konventionelle Dendrimere. Wie von den Autoren betont wird, lassen sich an diesen löslichen Trägern gebundene Reagentien und Katalysatoren mittels Membrantechniken leicht in kontinuierlichen Reaktoren einsetzen (siehe auch Ausblick).

### 3. Polymer-verankerte Reagentien, die nicht in katalytischen Mengen eingesetzt werden

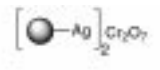
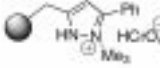
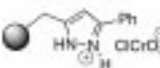
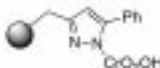
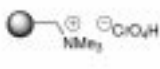
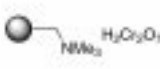



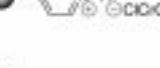
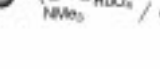
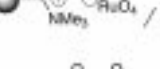
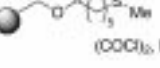
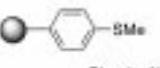

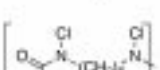
Gerade wegen der derzeit rasanten Entwicklungen und der zunehmenden Begeisterung für Festphasen-gebundene Reagentien und Katalysatoren (Schema 1; Methode B) als Werkzeuge für die Synthese in Lösung sollte nicht vergessen werden, dass der Grundstein dieser Synthesetechnik schon zu Beginn der 70er Jahre gelegt wurde und man einen großen Teil des heutigen Erfolges auch den Pionieren dieser Zeit zusprechen sollte. Allerdings kamen ihre Beiträge, wie eingangs erwähnt, weit vor der Zeit, zu der die Bereitstellung von Substanzbibliotheken zu einem wichtigen Ziel erhoben wurde. Im Folgenden werden zunächst stöchiometrisch genutzte Polymer-gebundene Reagentien, inklusive wichtiger Beiträge aus der Frühzeit, diskutiert.

Eine klare Klassifizierung dieser Reagentien ist nicht immer möglich, z. B. werden Polymer-gebundene Basen nicht nur zum Deprotonieren von in Lösung befindlichen Substraten eingesetzt, sondern auch für weitere Transformationen genutzt, wie die Immobilisierung von Gegenionen (siehe oben), wodurch eine nucleophile Substitution mit Alkylhalogeniden und Sulfonaten oder auch die Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung mit Aldehyden eingeleitet werden kann. Außerdem wurden sie in vielen Fällen als Polymer-gebundene Abfangreagentien (Schema 1; Methode C) und als Teil von „Capture-Release“-Methoden (Schema 1; Methode D) eingesetzt. Deshalb verfolgen wir in diesem Aufsatz eine Einteilung, die sich an den Reaktionstypen und nicht so sehr an die Art des Reagens anlehnt.

#### 3.1. Oxidationen

Immobilisierte Oxidantien gehören zu den am längsten genutzten Polymer-verankerten Reagentien überhaupt.<sup>[32]</sup> Viele dieser Reagentien wurden für die Oxidation von Alkoholen zu Carbonylverbindungen entwickelt. Wie in Tabelle 1 zusammengefasst, steigt die Zahl der mit  $\text{ClCrO}_3^-$ ,  $\text{HCrO}_4^-$ ,  $\text{ClO}^-$  und  $\text{RuO}_4^-$ -Ionen funktionalisierten Harze auch weiterhin stetig. Üblicherweise werden die oxidierenden

Tabelle 1. Oxidation von Alkoholen mit Polymer-gebundenen Oxidantien.

$\text{R-CH}_2\text{OH} \longrightarrow \text{R-CHO}$					
Nr.	Reagens/Co-Oxidans	Polymeres Rückgrat <sup>[a]</sup>	N <sup>[b]</sup>	Ausbeute [%]	Lit.
1	 $\text{ClCrO}_3^-$	PEI	10	73–98	[35]
2	 $\text{HCrO}_4^-$	PS (2% DVB) PS (2% EGDMA)	10 10	70–86 72–87	[36]
3	 $\text{ClCrO}_3^-$	PS (2% DVB) PS (2% EGDMA)	10 10	75–90 80–90	[36]
4	 $\text{ClCrO}_3^-$	PS (2% DVB) PS (2% EGDMA)	10 10	75–86 75–86	[36]
5	 $\text{ClO}^-$	Amberlyst A-26	15	73–98	[37]
6	 $\text{H}_2\text{CrO}_4$	PS (2% DVB)	13	0–89	[38]
7	 $\text{ClCrO}_3^-$	PS (2% DVB)	13	0–82	[38]
8	 $\text{N=OCH}_3$	P-4VP (Co-Polymer mit PS)	10	5–80	[39]
9	 $\text{ClO}_3^-$	P-4VP	15	94–>99	[40, 41]
10	 $\text{RuO}_4^-$ / $\text{O}_2$	Amberlyst IR 27	10	54–95	[42]
11	 $\text{RuO}_4^-$ / $\text{O}_2$	Amberlyst A-26	7	56–95	[43]
12	 $(\text{COCl})_2$ , $\text{NEt}_3$	PEG/PS	7	91–99	[44]
13	 $\text{Cl}_2$ oder $\text{NCS}$	Amberlite XE-305	5	53–>99	[45]
14	 $\text{ClO}^-$	IRA-900	5	60–98	[46]
15	 $\text{Cl}^-$	Nylon 66	11	5–97	[47]
16	 $\text{DMSO}$	PS	8	66–95	[48]

[a] PEI = Polyethylenimin, PS = Polystyrol, DVB = Divinylbenzol, EGDMA = Ethylenglykoldimethylacrylat, PEG = Polyethylenglykol, P-4VP = Poly-4-vinylpyridin. [b] Zahl der Beispiele.

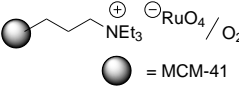


Spezies über unterschiedliche N-Heterocyclen oder wie bei Amberlyst A-26 einfach über quartäre Ammonium-Ionen an das Trägermaterial gebunden. Darüber hinaus wurden auch Festphasen-analoge Versionen der Swern-Oxidation<sup>[33]</sup> (Tabelle 1, Nr. 12) sowie der Corey-Oxidation<sup>[34]</sup> (Tabelle 1, Nr. 13) entwickelt.

Als weitere, in diesem Fall anorganische Trägermaterialien für Chrom- und andere Metall-Oxidantien haben sich Kieselgel und tonartige Materialien wie Montmorillonit K10 (Tabelle 2) bewährt. Auch diese Oxidationsmittel eignen sich hervorragend für die Oxidation von Alkoholen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen. Schließlich wurde

Tabelle 2. Oxidation von Alkoholen mit Oxidantien auf anorganischen Trägern.

$$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{OR} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ || \\ \text{R}^1-\text{C} \end{array}$$

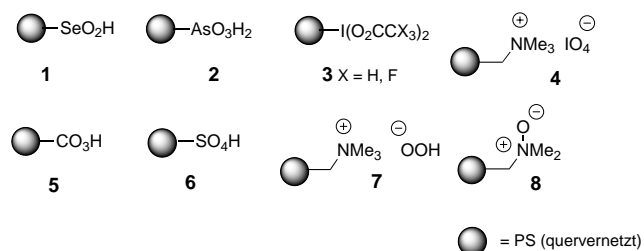
R	Oxidans	N <sup>[a]</sup>	Ausb. [%]	Lit.
H	Bis(trimethylsilyl)chromat/	22	71–99	[54]
SiMe <sub>3</sub>	SiO <sub>2</sub> oder	10	71–95	[49]
THP	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	18	72–90	[60]
H	Ammoniumchlorochromat/SiO <sub>2</sub>	16	70–95	[55]
H	Chrom(vi)-oxid / SiO <sub>2</sub>	7	46–85	[56]
H	Chrom(vi)-oxid/SiO <sub>2</sub> / (SiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O, Mikrowellenstrahlung	10	72–99	[57]
SiMe <sub>3</sub>	Eisen(III)-nitrat/Montmorillonit K10	8	70–95	[50]
H	 / O <sub>2</sub> = MCM-41	10	> 99	[58]
H	Chrom(II)-oxid (Magtrieve)	7	61–95	[59]

kürzlich die direkte oxidative Deblockierung von Trimethylsilyl- und THP-Ethern mittels Cr<sup>IV</sup>-Oxid beschrieben, welches entweder auf Kieselgel oder auf feuchtem Aluminiumoxid immobilisiert wurde.<sup>[49, 60]</sup> Alternativ eignet sich hierfür auch Eisen(III)-nitrat auf Montmorillonit,<sup>[50]</sup> welches das Repertoire Festphasen-gebundener Träger vergrößert. In ähnlicher Weise erfolgt die oxidative Spaltung von Oximen, Semicarbazonen und *p*-Nitrophenylhydrazonen durch verschiedene immobilisierte Metall-Oxidantien.<sup>[51]</sup>

Diesen Anwendungen verwandt sind Oxidationen mit Kaliumpermanganat, dass an Tone wie Montmorillonit<sup>[52]</sup> und Bentonit,<sup>[61]</sup> an Molekularsieb,<sup>[61]</sup> Aluminiumoxid<sup>[62]</sup> und besonders erfolgreich an Kieselgur<sup>[63]</sup> als Trägermaterialien gebunden ist. Erst jüngstens beschreiben Ley et al. Perruthenat als Oxidationsmittel, welches auf dem makroporösen anorganischen Material MCM-41 verankert wurde (Tabelle 2).<sup>[58]</sup> In Anwesenheit von Sauerstoff lassen sich mit diesem funktionalisierten, katalytisch wirksamen Träger effizient und selektiv Alkohole oxidieren. Ein weiteres bemerkenswertes Oxidans, Magtrieve, welches auf tetravalentem CrO<sub>2</sub> basiert, wurde von Lee und Donald aus dem Hause Du Pont entwickelt.<sup>[59a]</sup> Das Oxid ist in der Lage, Alkohole und darüber hinaus weniger reaktive Verbindungen wie Acetale und einige Alkane in Aldehyde zu überführen (Tabelle 2).<sup>[59b]</sup> Das Reagens fällt bei der großtechnischen Herstellung

magnetischer Pigmente an; es wird jedoch vor der reduktiven Oberflächenbehandlung von Magnetbändern isoliert. Da nur die Oberfläche des Reagens im Verlaufe einer Reaktion reduziert wird, bleibt der Kern ferromagnetisch, was die Entfernung des Materials durch Magnete erlaubt.

Weiterhin wurden die Polymer-verankerten Reagentien **1**–**8** für die Oxidation diverser funktioneller Gruppen entwickelt. So lassen sich 1,2-*trans*-Diole (41–89 %) aus den



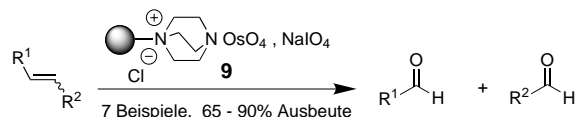
entsprechenden Alkenen sowie Ester (71–98 %) aus Ketonen durch das Dreiphasensystem aus Wasserstoffperoxid, Dichlormethan und Polymer-gebundener Phenylseleniger Säure **1** herstellen.<sup>[64]</sup> In Gegenwart von *tert*-Butylhydroperoxid kann das Reagens **1** auch für die selektive Oxidation von Benzylalkoholen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen sowie für die Umwandlung von Phenolen in Chinone genutzt werden.

Ein ähnlicher Ansatz mit arseniertem Polystyrol **2** wurde von Jacobson et al. beschrieben.<sup>[65]</sup> Mit diesem funktionalisierten Polymer und Wasserstoffperoxid gelingt die Transformation von Ketonen in die Baeyer-Villiger-Oxidationsprodukte, z.B. Lactone, in sehr guten Ausbeuten. Das vielseitige Polystyrol-Iodosobenzol-Diacetat **3** (X = H)<sup>[66]</sup> lässt sich für die  $\alpha$ -Oxidation von Ketonen einsetzen.<sup>[67]</sup> Außerdem initiiert **3** oxidative 1,2-Arylwanderungen von Alkylarylketonen, wobei die entsprechenden  $\alpha$ -Arylcarbon säureester gebildet werden.<sup>[68, 69]</sup>

Auch das für oxidative 1,2-Diolsplaltungen geeignete Periodation konnte erfolgreich auf Ionenaustauscherharzen unter Bildung des Reagens **4**<sup>[23, 70–72]</sup> oder auf anorganischen Trägern immobilisiert werden.<sup>[73]</sup> Ferner ist **4** geeignet, um Chinole in Chinone, Sulfide in Sulfoxide und Triphenylphosphan in Triphenylphosphanoxid zu überführen. Polymer-verankerte Persäuren **5** und **6**, die aus den entsprechenden Polymer-gebundenen Carbon-<sup>[74]</sup> oder Sulfonsäuren<sup>[75]</sup> gewonnen werden, konnten erfolgreich für die Oxidation von Thioethern und Sulfoxiden zu den entsprechenden Sulfonen eingesetzt werden. Weiterhin werden Alkene epoxidiert und cyclische Ketone im Sinne einer Baeyer-Villiger-Oxidation unter Bildung ringerweiterter Lactone oxidiert. In ähnlicher Weise kann das Polymer-gebundene Hydroperoxid **7** für Epoxidierungen von Alkenen und sogar von elektronen-armen Enonen herangezogen werden.<sup>[76]</sup> Die aus aminierten Polystyrol-Harzen erhältlichen *N*-Oxide **8** lassen sich für die selektive Oxidation von primären Alkylhalogeniden nutzen, wobei besonders primäre Iodide direkt zu den korrespondierenden Aldehyden reagieren.<sup>[77]</sup>

Verschiedene Varianten Festphasen-gebundenen Osmium-tetroxids sind bekannt. Obwohl diese so funktionalisierten

Träger üblicherweise als Katalysatoren in Anwesenheit unterschiedlicher Cooxidantien wie Trimethylamin-*N*-oxid, NMO oder *t*BuOOH<sup>[78]</sup> eingesetzt werden, soll in diesem Bericht eine komplexe Anwendung Erwähnung finden. So kann das Reagens **9** in Kombination mit Natriumperiodat die oxidative Spaltung von Alkenen einleiten und die entsprechenden Carbonylverbindungen generieren (Schema 2).<sup>[79]</sup> Bei der



Schema 2. Oxidative Spaltung von Alkenen mittels Polymer-gebundenem Osmiumtetroxid.

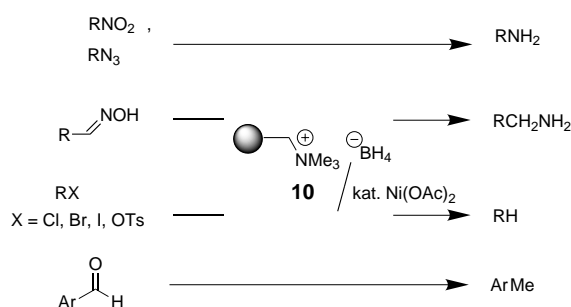
kontinuierlichen Regenerierung des Polymer-verankerten Osmiumtetroxids durch Natriumperiodat muss **9** nur in katalytischen Mengen verwendet werden. Schließlich kann die Epoxidierung verschiedener Alkene auch durch an Polystyrol oder Tentagele gebundenes Dioxiran und davon abgeleitete Analoga aus Trifluormethylketonen realisiert werden.<sup>[80]</sup> Die gleiche Reaktion gelingt auch mit einer katalytischen Menge des Bromations, immobilisiert an makroporösen Anionenaustauscherharzen (IRA-900), wobei die aktive Spezies elektrochemisch regeneriert werden kann.<sup>[81]</sup>

### 3.2. Reduktionen

Polymere Trägermaterialien eignen sich nicht nur hervorragend für die Immobilisierung von Oxidantien, sondern auch als Matrix für Reduktionsmittel.<sup>[82]</sup> Die chemische Beladung der quartären Ammoniumionen in Ionenaustauscherharzen, wie Amberlyst A-26, mit NaBH<sub>4</sub><sup>[83]</sup> und NaCNBH<sub>3</sub> wurde schon in den frühen 70er Jahren beschrieben; so konnten sehr selektive Reduktionsmittel gewonnen werden.<sup>[84]</sup> Diese Reagentien wurden kürzlich in Bezug auf das polymere Rückgrat optimiert.<sup>[84b]</sup> Tatsächlich wurde das chemische Potential dieser funktionalisierten Polymere bei vielen organischen Reaktionen wie der Reduktion von Aldehyden und Ketonen,<sup>[85]</sup>  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen,<sup>[86]</sup> Benzyl- und primären Alkylhalogeniden<sup>[87]</sup> sowie aliphatischen Säurechloriden<sup>[88]</sup> erfolgreich erprobt. Auch  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Cyanacetate<sup>[89]</sup> und Nitroalkene<sup>[90]</sup> konnten so selektiv reduziert werden. Die wichtige, in guten Ausbeuten (bis zu 98 %) realisierbare Reduktion von Arylaziden und Arylsulfonylaziden zu den aromatischen Aminen bzw. Sulfonamiden wurde ebenfalls beschrieben.<sup>[91]</sup> Selbst reduktive Aminierungen von Aldehyden und Ketonen in schwach sauren alkoholischen Lösungen gelingen mit diesen Polymer-verankerten Hydriden.<sup>[92]</sup> In den Abschnitten 5 und 6 werden weitere Anwendungen für diese Reagentien beschrieben.

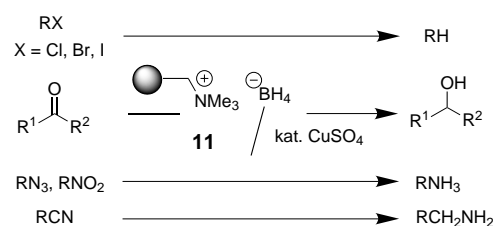
Eine andere interessante Anwendung der Borhydrid-Form von Ionenaustauscherharzen (borohydride exchange resins, BER) stellt ihre Dotierung mit Übergangsmetallsalzen dar.

So wurde das an quervernetztem Poly(4-vinylpyridin) verankerte Zinkborhydrid entwickelt, mit dem die selektive Reduktion von Aldehyden auch in Anwesenheit von Ketonen möglich ist.<sup>[93]</sup> Wird stattdessen Zr(BH<sub>4</sub>)<sub>4</sub> immobilisiert,<sup>[94]</sup> so erhält man ein funktionalisiertes Polymer, das auch Ketone reduziert, während konjugierte Doppelbindungen nicht angegriffen werden. Durch Zugabe katalytischer Mengen Nickel(ii)-acetat wird das sehr starke und chemoselektive<sup>[95]</sup> Reduktionsmittel **10** erzeugt, welches für die Reduktion von Nitroverbindungen<sup>[96]</sup> und Aziden<sup>[97]</sup> sowie Aryloximen<sup>[98]</sup> zu den entsprechenden primären Aminen genutzt werden kann. Alkyl- und Arylhalogenide,<sup>[99, 100]</sup> Tosylate<sup>[99]</sup> und bemerkenswerterweise auch Benzaldehydderivate<sup>[101]</sup> werden mit dem Reagens **10** in mittleren bis sehr guten Ausbeuten zu Alkanen reduziert (Schema 3).



Schema 3. Präparative Anwendung von BER und katalytischen Mengen Ni(OAc)<sub>2</sub>.

Wird Borhydrid an Amberlite IRA-400 immobilisiert und mit katalytischen Mengen CuSO<sub>4</sub> dotiert, resultiert daraus ein weiteres Reduktionsmittel, **11**, mit reduzierenden Eigenschaften gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen. Die Einsatzmöglichkeiten sind in Schema 4 zusammengefasst.<sup>[102]</sup> **11** eignet sich besonders für die Reduktion von



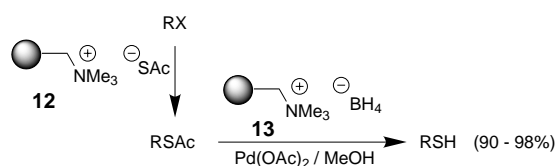
Schema 4. Präparative Anwendung von BER und katalytischen Mengen CuSO<sub>4</sub>.

Alkylhalogeniden, Aryliodide eingeschlossen, sowie für die Reduktion von Aziden, Aldehyden und Ketonen. Nitrile und insbesondere Ester und Amide werden nicht reduziert, während olefinische Doppelbindungen, gerade in Konjugation mit Aryl- oder Carbonyl-Gruppen, vollständig abgesättigt werden.

Auch die Synthese von Thiolen durch Palladium-katalysierte Methanolyse von Thioacetaten ist bekannt,<sup>[103]</sup> in diesem Fall fungiert das Reagens **13**, wiederum die Borhy-

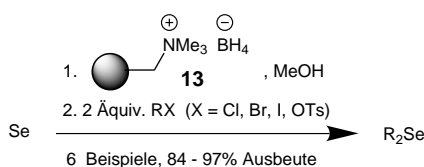


drid-Form von Amberlyst A-26, als Reduktionsmittel. Dabei werden vor dem Reduktionsschritt Alkylhalogenide mithilfe des funktionalisierten Polymers **12** in die Thioacetat-Vorstufe überführt. Dieser zweistufige Prozess gelingt interessanterweise auch als Eintopfreaktion (Schema 5).<sup>[103]</sup>



Schema 5. Ein präparatives Äquivalent zu Polymer-gebundenem SH<sup>-</sup>.

Borhydrid-beladene Ionenaustauscherharze eignen sich auch für die Reduktion von Selen in Methanol. Das vermutlich zwischenzeitlich gebildete Polymer-gebundene Selenid reagiert anschließend mit Alkylhalogeniden und -tosylaten unter Bildung von Dialkylseleniden weiter. Diese Umsetzung gelingt in hohen Ausbeuten und ohne die Bildung von toxischem Selenwasserstoff oder übelriechendem Selenol (Schema 6).<sup>[104]</sup>

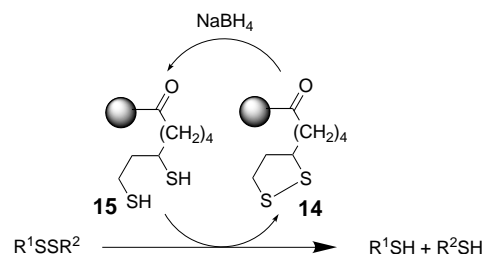


Schema 6. BER-vermittelte Synthese von Dialkylseleniden aus Selen.

Eine weitere sehr wichtige Gruppe von Reagentien mit reduzierenden Eigenschaften sind Polymer-gebundene Organozinn-Reagentien, insbesondere Zinnhydride.<sup>[105]</sup> Die Mo-

kovale Bindung zwischen dem Zinnatom und dem Polymerträger ermöglicht die Entwicklung dieser funktionalisierten Polymere hing mit dem Wunsch, gerade auch im pharmazeutischen Sektor, zusammen, bessere Reinigungsverfahren zu entwickeln und so Kontaminationen der Produkte durch Zinnverbindungen zu verhindern. Aus diesem Grund wurde eine Reihe dieser Polymer-gebundenen Reagentien eingeführt, die sich im Wesentlichen in der Länge des aliphatischen Linkers und der Natur des Trägermaterials unterscheiden. Alle Polymer-verankerten Zinnhydride wurden für die Reduktion von Sulfonsäureestern, Xanthaten oder Alkylhalogeniden, tertiäre Bromide, z.B. Adamantylbromid, eingeschlossen, genutzt (Tabelle 3). Es muss allerdings schon hier darauf hingewiesen werden, dass sich in einigen Fällen die radikalisch induzierte Cyclisierung ungesättigter Halogenide nicht vollständig unterdrücken lässt (siehe auch Tabelle 6).

Zum Abschluss sei ein von Patchornik und Gorecki entwickeltes biomimetisches Konzept für die Reduktion von Disulfiden vorgestellt (Schema 7).<sup>[112]</sup> Hierbei wird Liponsäure



Schema 7. Biomimetische Polymer-vermittelte Reduktion von Disulfiden.

kovalent an eine polymere Aminoethylmatrix gebunden. Die Behandlung des Disulfids **14** mit NaBH<sub>4</sub> lieferte das Polymer-gebundene Dithiol **15**, welches dann für die Reduktion von Glutathion und Cystin eingesetzt wurde.

Tabelle 3. Reduktionen mit Zinnhydriden auf polymerem Träger.

Reagens	Polymeres Rückgrat	Substrat	Produkt	N <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%]	Lit.
1		PS (5–7% DVB)		1	> 99	[106]
2				12	29–99	[107]
3		PS		17	44–98	[108, 109]
4		Amberlite XE 305		1	93	[110]
5		Amberlite XE 305		1	60	[111]

[a] Zahl der Beispiele. [b] X = Cl, Br, PhOC(S)O, MeSC(S)O.

### 3.3. Halogenierungen

Die Halogenierung organischer Verbindungen ist häufig ein entscheidender Schritt für die Synthese von reaktiven Zwischenstufen oder Endprodukten. Daher ist es nicht verwunderlich, dass verschiedene Polymer-gebundene Halogenierungsreagentien schon vor mehr als 20 Jahren in den Gründerjahren funktionalisierter Polymere entwickelt wurden.<sup>[11a, 18, 113, 114]</sup> Viele dieser Reagentien leiten sich von Ionenaustauscherharzen ab,<sup>[115]</sup> wobei bei vielen Beispielen die für Bromierungen besonders geeignete Perbromidform immobilisiert ist (Tabelle 4). Diese hochreaktiven Reagentien sind in der Regel stabil und lagerbar. Sie können in 1,2-Additionen von Alkenen und Alkinen verwendet werden<sup>[116]</sup> und eignen sich auch für die  $\alpha$ -Bromierung von Carbonylgruppen und Acetalen.<sup>[116]</sup>

Im Unterschied zu den vielen bekannten Festphasen-gebundenen Bromierungsreagentien kennt man kaum Beispiele für effiziente Polymer-unterstützte Chlorierungsmethoden.<sup>[122]</sup> Polymer-gebundenes Phosphan (Poly-TTP) in  $\text{CCl}_4$  **16** eignet sich für die Chlorierung primärer Alkohole unter nahezu neutralen Bedingungen.<sup>[123, 124]</sup> Das gleiche Reagentiensystem sowie die Kombination aus Poly-TTP und  $\text{Cl}_2$ <sup>[14d, 125]</sup> ermöglicht die Transformation von Carbonsäuren in Säurechloride. Mit Poly-TTP und  $\text{I}_2$  können Alkyljodide aus

Alkoholen oder auch N-geschützten  $\beta$ -Aminoalkoholen hergestellt werden.<sup>[126]</sup> Auch  $\alpha$ -Chlorierungen mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und der immobilisierten Chlorsulfonylspezies **18** sind möglich.<sup>[127]</sup> Weiterhin wurden Ionenaustauscherharze wie Amberlyst A-26 mit Interhalogenverbindungen beladen.<sup>[116]</sup> Reagentien wie das funktionalisierte Polymer **19** ermöglichen Chlorbromierungen von Doppel- und Dreifachbindungen. Ähnlich wie mit **19** können mit dem Polymer-verankerten Dichloriodat(II)-Ion **20** Iodchlorierungen von Alkenen und Alkinen, aber auch Monoiodierungen von Arenen durchgeführt werden.<sup>[128]</sup> Die Monohalogenierung an elektronenreichen Arenen gelingt auch mit einem Reagentiengemisch aus Iod und Poly[styrol(iodoso)diacetat] **3** ( $\text{X} = \text{H}$ ).<sup>[68, 69]</sup>

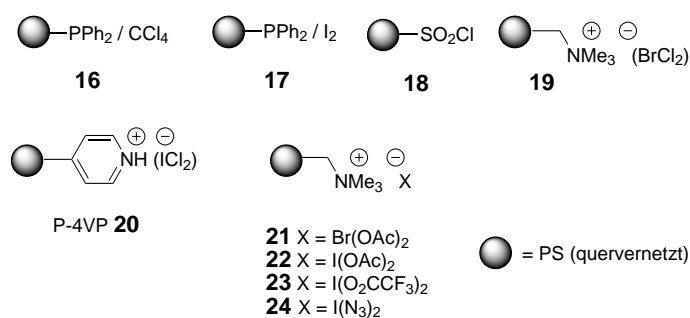
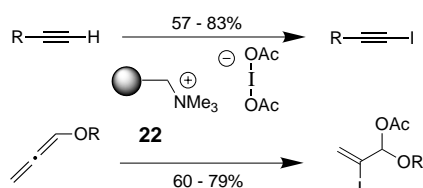


Tabelle 4. Funktionalisierte Polymere zur Bromierung.

Reagens	Polymeres Rückgrat <sup>[a]</sup>	Substrat	Produkt	N <sup>[b]</sup>	Ausbeute [%]	Lit.
	Amberlyst A-162			9	60–98	[117]
	Amberlyst A-26			12	70–97	[116]
	Amberlyst A-26			5	55–78	[118]
	P-4VP			7	70–90	[119]
	P-4VP (Co-Polymer mit PS und DVB)			4	80–>99	[11a]
				9	55–>99	[11a, 113]
				9	63–85	[120]
	PM5VTHT			16	30–>99	[121]

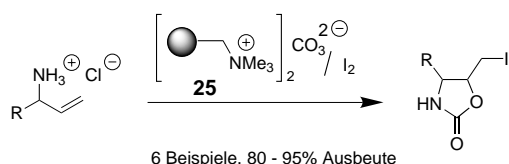
[a] PM5VTHT = Poly(4-methyl-5-vinylthiazol). [b] Zahl der Beispiele.

Kürzlich wurden von uns mehrere neuartige Halogenat(i)-Komplexe entwickelt,<sup>[129]</sup> welche sich bequem an Ionenaustauscherharzen verankern lassen. Mit den funktionalisierten Polymeren **21–24** sind 1,2-Cohalogenierungen, wie die Iodacetoxylierung von Alkenen, möglich, und zwar unter Bildung der *trans*-Additionsprodukte.<sup>[130]</sup> Weiterhin eignet sich das funktionalisierte Polymer **22** für die Iodierung von Alkinen und die chemo- und regioselektive Iodacetoxylierung von Alkoxyallen (Schema 8). **24** ist ein bemerkenswertes Beispiel für eine stabile, lagerfähige und nichtexplosive Form von Iodazid. Es zeigt, dass polymere Träger effektiv zu einer Separierung aktiver Zentren beitragen und damit hochreaktive Spezies stabilisieren können.



Schema 8. Funktionalisierung von Alkinen und Alkoxyallen mithilfe des Polymer-gebundenen Iodat(i)-Komplexes **22**.<sup>[130c]</sup>

Die Carboxylierung und anschließende Iod-induzierte Cyclisierung von Allylaminen zur Herstellung von Iodmethyl-substituierten Oxazolidinonen wurde mithilfe des bis-funktionalisierten Ionenaustauscherharzes **25**, bestehend aus dem basischen Carbonation und komplexiert mit molekularem Iod, erreicht (Schema 9).<sup>[131]</sup>



Schema 9. Polymer-unterstützte Herstellung von Oxazolidinonen ausgehend von Allylaminen.

Schließlich wurde eine Reihe funktionalisierter Polymere für selektive Fluorierungen von organischen Substraten entwickelt (Tabelle 5). So lassen sich primäre und sekundäre Alkylfluoride aus Alkylhalogeniden oder organischen Sulfo-

Tabelle 5. Polymer-unterstützte Fluorierung.

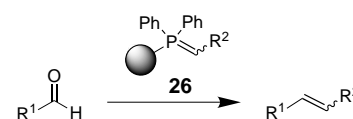
Reagens	Polymeres Rückgrat	Substrat	Fluoriertes Produkt	N <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%]	Lit.
1		Amberlyst RX <sup>[b]</sup> A-26	RF	13	20–>99	[132]
2		P-4VP	ROH	13	56–94	[133]
3		PS	Ph	6	85–96	[134]

[a] Zahl der Beispiele. [b] X = Br, Cl, OM, OTs.

naten durch Fluorid-beladene Ionenaustauscherharze gewinnen.<sup>[132]</sup> Die Kombination wasserfreier Flusssäure mit Poly-4-vinylpyridin (P-4VP) liefert ein funktionalisiertes Polymer, welches ein effizient einsetzbares Reagens zur Fluorierung von Alkoholen und Hydrofluorierung von Alkenen und Alkinen ist.<sup>[133]</sup> Schließlich gelingt die Fluorierung mehrerer Phenyl-substituierter Alkene mithilfe von immobilisiertem Aryliod(III)-difluorid, wobei die geminalen Difluoride nach einer Umlagerung entstehen.<sup>[134]</sup>

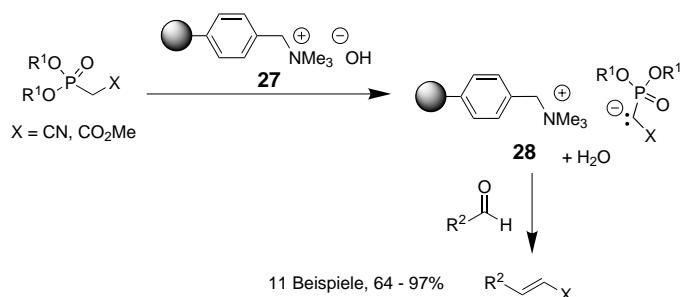
### 3.4 C-C-Kupplungsreaktionen

Die Wittig-Reaktion und die davon abgeleitete Organophosphorchemie<sup>[135]</sup> stellen die am besten untersuchten Beispiele für C-C-Verknüpfungsreaktionen dar, die mithilfe von funktionalisierten Polymeren durchgeführt werden können. Üblicherweise werden Polymer-gebundene Phosphorylide **26** eingesetzt, die im Hinblick auf Ausbeuten und Selektivitäten gleichwertig zur klassischen Chemie in Lösung sind (Schema 10).<sup>[136]</sup> Hochvernetztes makroporöses Polystyrol (mit 20% DVB quervernetzt) hat sich für diese Anwendungen als besonders geeignet herausgestellt.<sup>[14b, 137, 138]</sup>



Schema 10. Polymer-vermittelte Wittig-Olefinierungen. Bei R = Alkyl: Z-Selektivität und bei R = C(O)R<sup>2</sup>: E-Selektivität.

Polymer-unterstützte Horner-Emmons-Olefinierungen wurden erstmals von Cainelli et al. beschrieben (Schema 11).<sup>[139]</sup> Das Anionenaustauscherharz Amberlyst A-26 (OH<sup>-</sup>-Form) **27** ist basisch genug, um Phosphonate zu



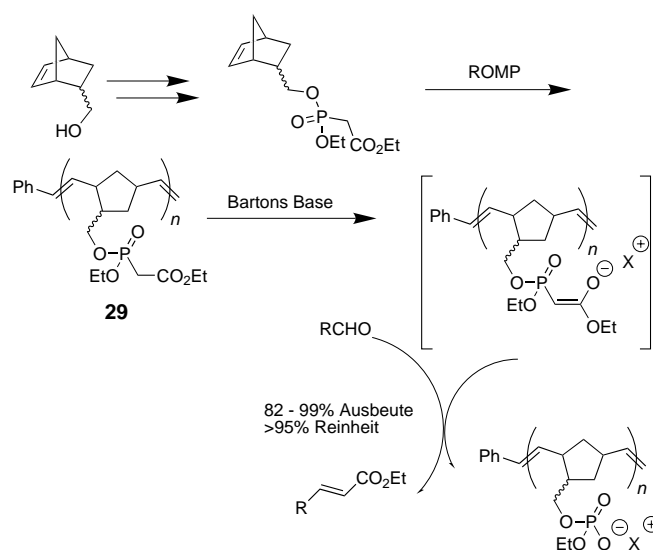
Schema 11. Polymer-vermittelte Horner-Emmons-Olefinierungen mit Ionenpaarreagentien.

deprotonieren und dadurch Polymer-gebundene Phosphonationen zu erzeugen. Diese funktionalisierten Harze werden mit Carbonylverbindungen umgesetzt, um so die gewünschten Alkene zu liefern. Als Ausweitung dieses Konzepts können Dioxolane mit Amberlyst A-15 (H<sup>+</sup>-Form) hydrolysiert werden, wodurch die Carbonylverbindungen freigesetzt werden, welche dann ganz analog in die korrespondierenden Alkene überführt werden können.

Ein alternativer Ansatz zur Durchführung von Polymer-unterstützten Horner-Emmons-Reaktionen wurde von Barrett et al. beschrieben (Schema 12).<sup>[140]</sup> Sie führten eine ROMP (ring-opening metathesis polymerization) mit Norbornenmethanolphosphonat durch und erhielten so das immobilisierte Phosphonat **29**, welches in Acetonitril in der Gegenwart von Bartons Base (*N*-*tert*-Butyl-*N'*,*N'*,*N'*,*N'*-tetramethylguanidin) zusammen mit Carbonylverbindungen ausschließlich die (*E*)-konfigurierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester liefert.

In ähnlicher Weise wurden auch Sulfoniumsalze auf quervernetztem Polystyrol verankert, aus denen dann Schwefelylide erzeugt wurden, die sich nach Gebrauch regenerieren lassen.<sup>[141]</sup> Solche funktionalisierten Polymere wurden ausgehend von Carbonylverbindungen erfolgreich für die Synthese von homologisierten Oxiranen eingesetzt.

Polymer-verankerte Organozinnverbindungen sind als Ausgangspunkt für radikalische C-C-Kupplungsreaktionen sehr geeignet (Tabelle 6); so können Allylstannane, die an lösliche Polystyrole gebunden sind, zur Allylierung von Alkylhalogeniden eingesetzt werden (fünf Beispiele; Ausbeuten 50–73 %).<sup>[142]</sup> Außerdem können Polymer-gebundene Distannane in Cyclisierungen ungesättigter Alkylhalogenide ebenso verwendet werden wie in radikalischen Additionen von Alkylhalogeniden an Alkine.<sup>[144]</sup> Die Funktionalisierung immobilisierter Zinnreagentien mit leicht übertragbaren Resten wie Vinyl- oder Arylsubstituenten erlaubt schließlich die Durchführung der Festphasen-unterstützten Variante der Palladium-katalysierten Stille-Reaktion.<sup>[145]</sup>



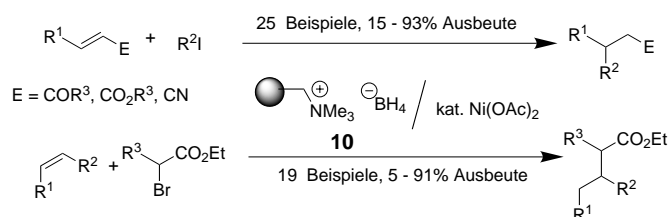
Schema 12. Polymer-gebundenes Phosphonat **29**, das durch Ringöffnungs-metathese-Polymerisation (ROMP) hergestellt wurde.

Tabelle 6. C-C-Verknüpfungen mit Polymer-gebundenen Organozinnverbindungen.

Reagens	Polymeres Rückgrat	Substrat	C-C-Kupplungs-Produkt $N^{[a]}$	Ausbeute [%]	Lit.
	PS (ohne Quervernetzung)			66	[142]
	PS			10–93	[106a, 110, 143]
	PS			89	[144]
	PS			66–78	[144]
	PS	$R^1X$	$R^1R$	51–96	[145]

[a] Zahl der Beispiele.

Nickel(II)-dotiertes, an polymeren Träger gebundenes Borhydrid **10** verhält sich insofern ähnlich wie Polymer-gebundenes Tributylzinnhydrid (siehe auch Schema 3), als es die radikalische Addition von Alkylidenen an elektronenarme Alkene erlaubt (Schema 13).<sup>[146]</sup> Aus  $\alpha$ -Bromcarbonsäuren können mit **10** C-Radikale erzeugt werden, die mit aliphatischen Alkenen und Vinylethern reagieren können.<sup>[147]</sup>



Schema 13. C-C-Kupplungsreaktionen mit Nickelborhydrid-BER **10**.

### 3.5. Nucleophile Substitutionsreaktionen

Basische Ionenaustauscherharze, die mit verschiedenen anorganischen und organischen Anionen beladen sind (siehe auch Tabelle 1), eignen sich in idealer Weise für Substitutionsreaktionen mit Organohalogenverbindungen oder Sulfonsäureestern. Hierbei zeigen Phenolate, Thiophenolate und Carboxylate ausgezeichnete Reaktivitäten. Es wird diskutiert, ob diese funktionalisierten Harze nicht besser als „Capture-Release“-Polymere eingestuft werden sollten (Schema 1; Methode D), denn zunächst wird das Anion immobilisiert und dann als Teil einer zweiten Reaktion in die Lösung freigesetzt. Allerdings sind viele Nucleophile, die

für  $S_N$ -Reaktionen geeignet sind, anorganischer Natur, und damit wäre die „Capture-Release“-Terminologie zu weit gefasst. Um die konzeptionelle Homogenität zu wahren, werden die organischen Nucleophile mit in Tabelle 7 aufgeführt.

### 3.6. Deprotonierungen

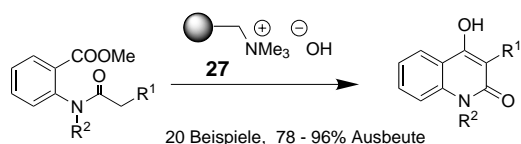
Polymer-gebundene Basen haben breite Anwendung bei der Deprotonierung von organischen Substraten sowie bei Alkylierungen und Acylierungen gefunden. Bekannte Ionen-

Tabelle 7. Polymer-gebundene nucleophile Anionen in  $S_N$ -Reaktionen.

Reagens	Polymeres Rückgrat	Substrat	Produkt	$N^{[a]}$	Ausbeute [%]	Lit.
	Amberlite IRA 900	RX, X = Cl, Br, I	ROAr	20	0 – > 99	[148]
	IRA 400	Me2SO4	MeOAr	11	40–92	[149]
	IRA 400	<i>t</i> BuMe2SiCl	<i>t</i> BuMe2SiOAr	7	65–96	[150]
	Amberlite IRA 400	MeC(O)CH2Cl		8	89–96	[151]
	PS	RX, R = Acyl, Allyl, X = Cl, Br	ROAr	11	47–98	[152]
		Ar'F	Ar'OAr	2	73–75	[152]
	Amberlite IRA 400	RX, X = Cl, Br	ArSR	8	93–99	[153]
	Amberlite IRA 400	RX, X = Br	RCN	7	52–98	[154]
	Amberlite IRA 400	RX, X = Cl, Br, I, OTs	RN3	16	60 – > 99	[155]
	Amberlyst A-26	RX, X = Cl, Br, OTs	CH3COSR	11	80–95	[156]
	Amberlyst A-26	RX, X = Cl, Br	RSCN	4	49–91	[159]
	Amberlite IRA 400			3	68–86	[157]
	Amberlyst A-26	RCH2X, X = Br, I	RCH2OH	7	90–95	[158]
	Amberlite IRA 400	RX, X = Cl, Br	RNO2	7	10 – > 99	[148]
	Amberlyst A-26	RX, X = Cl, Br		2	83–85	[159]
	Amberlyst A-26	RX, X = Cl, Br, I	RSePh	7	76 – > 99	[160]

[a] Zahl der Beispiele.

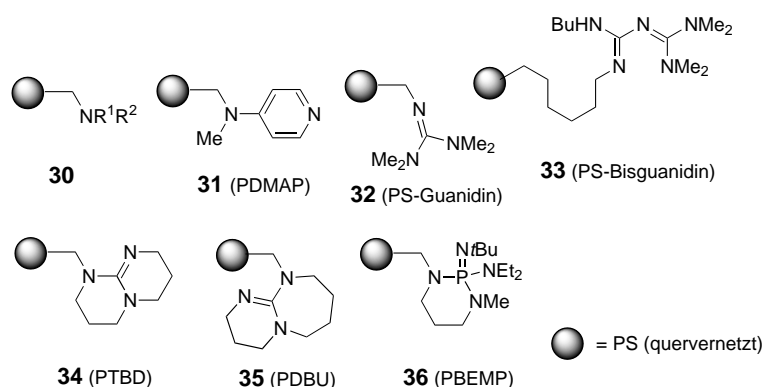
austauscherharze wie **27**<sup>[161]</sup> können für die Synthese von 4-Hydroxychinolin-2(1*H*)-onen mittels einer intramolekularen Claisen-artigen Reaktion eingesetzt werden (Schema 14).<sup>[162]</sup> Daneben sind auch immobilisierte Carbonate – relativ starke Basen in organischen Lösungsmitteln – und das weniger basische Acetat (siehe auch Schema 34) entwickelt worden. Die Reaktivitätsunterschiede dieser Basen erlauben selektive Transformationen.<sup>[163]</sup>



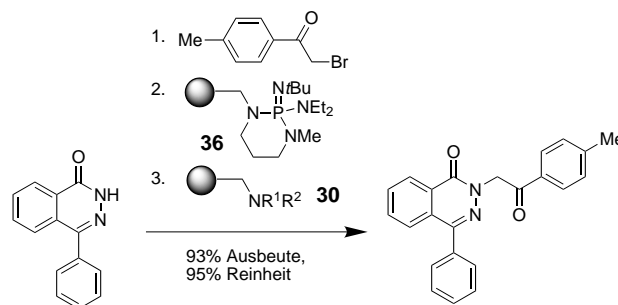
Schema 14. Intramolekulare Claisen-artige Kondensation, vermittelt durch den basischen Ionenaustauscher **27**.

Bei einigen Beispielen wird der polymere Träger selbst durch starke Basen wie Butyllithium oder durch Radikalanionen-induzierte reduktive Metallierung von Polymer-gebundenen Thioethern deprotoniert.<sup>[164]</sup> Dies liefert metallierte Polymere, welche ähnliche Eigenschaften wie LDA oder die lithiierte Tritylgruppe haben.<sup>[165]</sup> Weitere sehr wichtige Polymer-gebundene Basen werden nach Behandlung von Merrifield-Harzen mit primären oder sekundären Aminen erhalten. Durch diese Substitution können Aminomethylpolystyrole **30**, Polymer-gebundenes Dimethylaminopyridin **31** (PDMAP),<sup>[166]</sup> Guanidine **32**,<sup>[167]</sup> **33**<sup>[168]</sup> und hier besonders wichtig die cyclischen Analoga, z. B. 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en **34** (PTBD)<sup>[169]</sup> und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en **35** (PDBU),<sup>[169]</sup> hergestellt werden. Auch die Schwesinger-Basen **36**<sup>[170]</sup> kann leicht an einem polymeren Träger (PBEMP) ohne Verlust der stark basischen Eigenschaften ( $pK_{\text{BH}^+} = 27.5$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) immobilisiert werden.

Diese Basen wurden beispielsweise für die N-Benzylierung von Aminen<sup>[171]</sup> wie auch zur N-Alkylierung von wenig aciden aromatischen N-Heterocyclen<sup>[172]</sup> eingesetzt. So liefert die Behandlung von 2*H*-Phthalazin-1-onen mit  $\alpha$ -Bromketonen

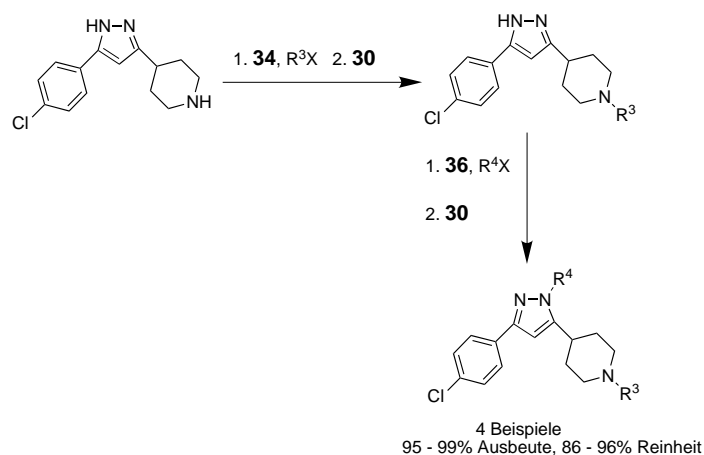


in Gegenwart von **36** die N-alkylierten Produkte in hohen Ausbeuten und Reinheiten (Schema 15).<sup>[166]</sup> Bei dieser Reaktion wurde zusätzlich **30** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ) zugesetzt, um das im Überschuss verwendete Alkylierungsreagens aus der Reaktionslösung zu entfernen.



Schema 15. Basen-induzierte Alkylierung von 4-Phenyl-2*H*-phthalazin-1-on.

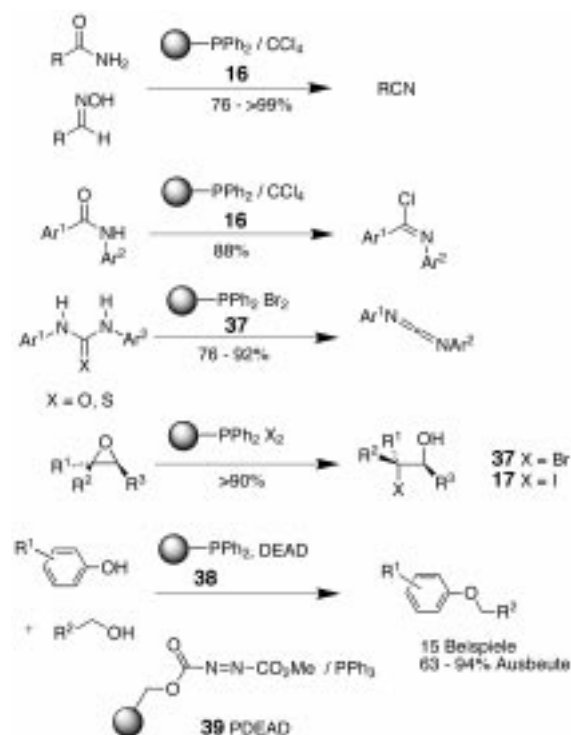
PTBD **34** ist weniger basisch als PBEMP **36** und hat sich daher als ungeeignet für die Deprotonierung von aromatischen N-Heterocyclen erwiesen. Allerdings gelingt mit **34** die Alkylierung von Piperidinen, was in einer zweistufigen Eintopf-Alkylierungskaskade, die zu alkyltierten Pyrazolen führt (Schema 16), genutzt wurde.<sup>[173]</sup>



Schema 16. Die Polymer-gebundenen Basen **30** ( $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ ), **34** und **36** in einer Zweistufen-Eintopf-Alkylierung ausgehend von einem Piperidin-nylpyrazol.

### 3.7. Verschiedenes

Verschiedene funktionalisierte Polymere, die sich von Triphenylphosphan ableiten, haben stark dehydratisierende Eigenschaften (Schema 17).<sup>[174]</sup> So lässt sich Poly-TPP/ $\text{CCl}_4$  **16** für die Transformation von primären Carboxamiden und Aryloximen in Nitrile einsetzen.<sup>[175]</sup> Wenn stattdessen sekundäre Amine eingesetzt werden, erhält man Imidoylechloride. Polymer-gebundenes Dibromphosphan **37** hat sich als besonders geeignet für die Synthese instabiler Carbodiimide aus Harnstoffen und Thioharnstoffen herausgestellt.<sup>[176]</sup> Außerdem beschleunigen die Poly-TPP-dihalogenide **17** und **37** die Veresterung von Carbonsäuren,<sup>[177]</sup> die Acetalisierung von Carbonylverbindungen<sup>[178a]</sup> und die Ringöffnung von Oxiranan zu den entsprechenden Halogenhydrinen. Wegen der milden Bedingungen bei der Aufarbeitung und der leichten Entfernbarkeit der Phosphanrückstände aus der Reaktionsmischung werden

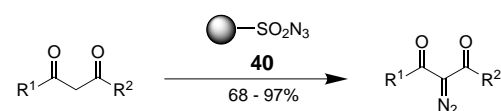


Schema 17. Reaktionen mit Polymer-gebundenem Triphenylphosphan.

die instabilen Produkte in der Regel in sehr guten Ausbeuten isoliert.<sup>[178b]</sup>

Eine weitere wichtige Anwendung von Polymer-gebundenem Triphenylphosphan **38** ist z. B. die Diethylazodicarboxylat(DEAD)-vermittelte Mitsunobu-Reaktion von Phenolen und Alkoholen zu Arylethern.<sup>[179]</sup> Außerdem konnten Polymer-gestützte Mitsunobu-Reaktionen mit auf Polystyrol immobilisierten Alkylazodicarboxylaten durchgeführt werden.<sup>[180]</sup> Reagentien wie **39** sind in der Lage, Hydroxygruppen mit Kohlenstoff-, Sauerstoff- und Stickstoffnucleophilen mit vergleichbarer Effizienz wie in Lösung zu ersetzen. Ferner vermittelt **38** die Isomerisierung von (*Z*)-Nitroolefinen zu den korrespondierenden (*E*)-Isomeren in hohen Ausbeuten und Selektivitäten.<sup>[181]</sup>

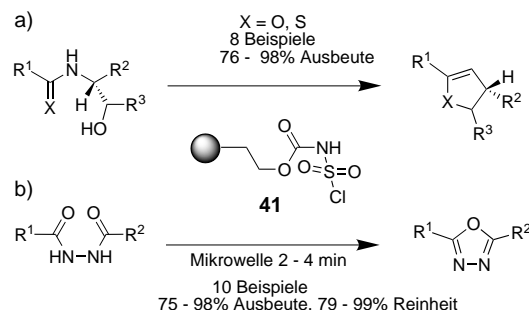
Polymer-gebundenes Tosylazid **40** wurde ausgehend von Amberlite XE-305 durch Chlorierung mit Chlorsulfonsäure und anschließende Substitution des intermediär entstehenden Polymer-gebundenen Sulfonylchlorids mit dem Azidanion hergestellt. Das Reagens **41** ermöglicht die Übertragung von Diazgruppen auf  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen (Schema 18).<sup>[182]</sup>



Schema 18. Diazgruppen-Übertragung mit einem Polymer-verankerten Sulfonylazid.

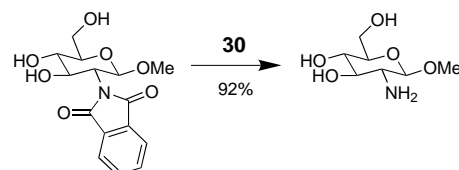
Das erste Beispiel für das Burgess-Reagens – immobilisiert auf einem löslichen polymeren Träger (auf PEG: **41**) – wurde von Wipf und Venkatraman vorgestellt.<sup>[183]</sup> Sie verwendeten

**41** zur Cyclodehydratisierung von  $\beta$ -Hydroxyamiden und Thioamiden, um Oxazoline bzw. Thiazoline herzustellen (Schema 19). Der Nutzen dieser Reagentien wurde außerdem anhand der Synthese von 1,3,4-Oxadiazolen, ausgehend von 1,2-Diacylhydrazinen und mit Hilfe von Mikrowellenbestrahlung, gezeigt (hier war **41** an ein Merrifield-Harz gebunden).<sup>[184]</sup>



Schema 19. Anwendungen des Polymer-gebundenen Burgess-Reagens; a) PEG-Polymer, b) quervernetztes PS-Polymer.

An Kohlenhydraten verankerte *N*-Phthalimidyl- und *N*-Tetrachlorphthalimidyl-Schutzgruppen lassen sich durch Polystyrol-immobilisierte Dialkylamine entfernen, wobei die Schutzgruppe an den polymeren Träger gebunden bleibt und der freie Zucker in die Lösung entlassen wird (Schema 20).<sup>[185]</sup>



Schema 20. Polymer-unterstützte Deblockierung der Phthalimidyl-Schutzgruppe an Kohlenhydraten ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = (CH_2)_2NH_2$ ).

Abschließend sei erwähnt, dass auch Acylierungen einschließlich Trifluoracetylierungen<sup>[186]</sup> von Aminen, Carbonsäuren<sup>[187]</sup> und Alkoholen<sup>[188]</sup> ebenso wie die Bildung von Internucleotidverknüpfungen<sup>[189]</sup> mit verschiedenen Polymer-gebundenen Reagentien erreicht wurden, von denen einige in Abschnitt 5 näher behandelt werden.

## 4. Polymer-unterstützte Reinigung

In der automatisierten Parallelsynthese in Lösung ist jeder wässrige extraktive Aufarbeitungsschritt mit zusätzlichem Optimierungsaufwand und häufig auch einer chromatographischen Reinigung verbunden. Polymer-unterstützte Reinigungstechniken bieten die Möglichkeit, diese Extraktionen und die Chromatographie zu vermeiden, indem im Überschuss eingesetzte Polymer-verankerte Reagentien mit komplementärer Reaktivität nicht umgesetzte Edukte und Nebenprodukte entfernen.<sup>[190]</sup> Hierfür wurden drei Strategien entwickelt: 1. Festphasen-gebundene Abfangreagentien (scavengers), 2. „tagging“ der Verunreinigung mithilfe so genannter

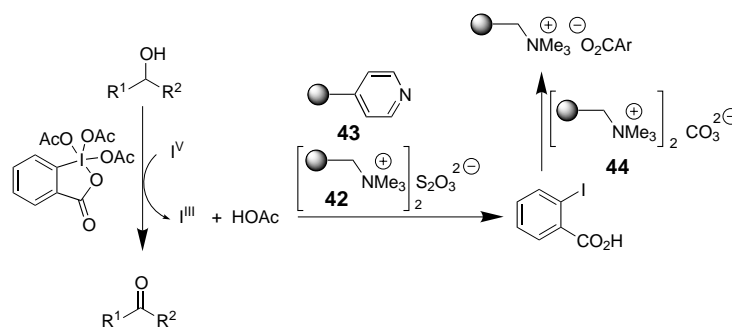


ter „sequestration enabling reagents“ (SER), gefolgt von dem Polymer-vermittelten Abfang und 3. Entfernung von Verunreinigungen durch nachgeschaltete Polymerisation. Diese drei Strategien werden im Folgenden kurz diskutiert.

#### 4.1. Abfangreagentien

1999 erschienen mehrere Übersichtsartikel über Polymer-verankerte Abfangreagentien (Schema 1; Methode C),<sup>[10, 190, 191]</sup> sodass hier nur ausgewählte Beispiele kurz skizziert werden. Diese Reagentien können grob in Abfänger für Elektrophile und solche für Nucleophile unterteilt werden. Es ist offensichtlich, dass das Prinzip hinter den Standardprozeduren immer das gleiche ist: Elektrophile reagieren mit Polymer-gebundenen Nucleophilen, und Säuren können mit polymeren Basen abgefangen werden – und umgekehrt. Diese komplementäre Reaktivität wird in fast allen Kohlenstoff-Heteroatom-Verknüpfungsreaktionen eingesetzt. Trotz der Fülle von Methoden zur Entfernung dieser funktionalisierten Verbindungen gibt es – wenn überhaupt – nur wenige Beispiele zum Abfangen von Reagentien aus C-C-Verknüpfungsreaktionen. Dies könnte mit dem mangelnden Bedarf zusammenhängen, da bisher nur wenige Methoden und Konzepte für Organometallreagentien in der automatisierten Parallelsynthese in Lösung ausgearbeitet wurden.

Für diese Reinigungstechnik werden häufig Ionenaustauscherharze als funktionalisierte Polymere genutzt. Sie können entweder als saure oder basische Katalysatoren in der Parallelsynthese eingesetzt werden oder aber zur Entfernung von Nebenprodukten oder zur Reinigung von Endprodukten. Ein großer Vorteil der Ionenaustauscherharze ist die leichte Regenerierbarkeit nach ihrem Einsatz. Diese Eigenschaft wurde bei der Ionenaustausch-Chromatographie zur Reinigung von protonierbaren Verbindungen durch saure Harze genutzt und in einigen Fällen mit saurer oder basischer Katalyse in vorausgehenden Reaktionen kombiniert.<sup>[148a, 192]</sup> Ein illustratives Beispiel stellt die Deblockierung von *tert*-Butoxycarbonyl(BOC)-geschützten Aminen mit Amberlyst A-15 und ihre Reinigung durch Einfang auf ionischen Harzen dar.<sup>[193]</sup> Um die Anwendungsmöglichkeiten von Ionenaustauscherharzen zu vergrößern, wurden diese mit anderen Gegenionen beladen, damit nicht nur eine Reinigung durch Neutralisation, sondern auch durch Oxidation oder Reduktion möglich wird (für Beispiele siehe auch Tabelle 7). Selbst inkompatible Funktionalitäten können in Mischbettreaktoren eingesetzt werden, wofür in Schema 21 ein Beispiel angegeben ist. Hierbei wurde überschüssiges Dess-Martin-Periodinan sowie die reduzierte Iod(III)-Form durch Amberlyst A-26 **42**, welches mit Thiosulfat beladen wurde, in *o*-Iodbenzoesäure umgewandelt. Zusätzlich wurde die dabei freigesetzte Essigsäure durch Poly-(4-vinylpyridin) **43** abgefangen. Schließlich wurde in einem dritten Reinigungsschritt die *o*-Iodbenzoesäure mit Carbonat-beladenem Amberlyst A-26 **44** oder anderen Polymer-gebundenen Basen wie **30** ( $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ) oder **34** entfernt. Bemerkenswerterweise war eine weitere Reinigung danach nicht mehr notwendig.<sup>[194]</sup>

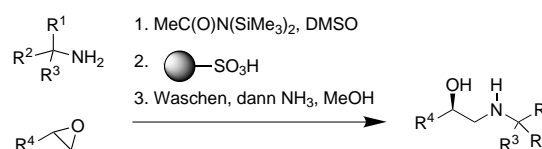


Lit. [194a]: 8 Beispiele; 68 - 97% Ausbeute

Lit. [194b]: 28 Beispiele; 9 - 94% Ausbeute, 68 - >99% LC-Reinheit

Schema 21. Polymer-unterstützte Abtrennung von Nebenprodukten aus der Dess-Martin-Oxidation.

Ethanolamine wurden mittels einer optimierten Dreikomponentenreaktion mit in situ N-silylierten primären Aminen synthetisiert, die mit verschiedenen Oxiranen umgesetzt wurden (Schema 22).<sup>[195]</sup> Diese Vorgehensweise unterdrückte die Dialkylierung des Amins. Abschließend wurde die so erzeugte aus 48 Verbindungen bestehende Bibliothek mithilfe eines Kationenaustauscherharzes gereinigt.



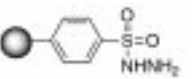
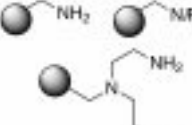
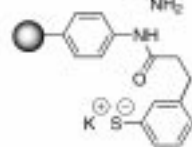

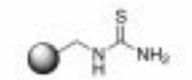

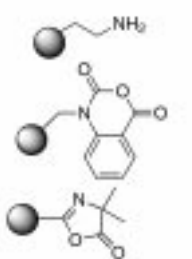
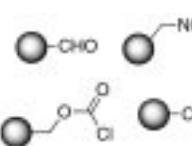

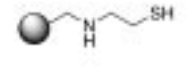


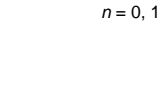

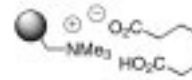
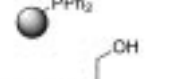
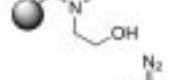
48 Beispiele  
14 - 99% Ausbeute, 67 - >99% Reinheit

Schema 22. Polymer-unterstützte Reinigung der Produkte aus der Aminolyse von Oxiranen.

Ferner wurden diverse kovalent gebundene Reagentien zum Abfang spezieller funktioneller Gruppen bekannt, von denen die wichtigsten in Tabelle 8 zusammengefasst sind. Eines der frühesten Beispiele für das Reinigen von Reaktionsmischungen durch funktionalisierte Polymere beschrieben Fréchet et al. in den frühen 80er Jahren.<sup>[196]</sup> Sie entwickelten eine Methode, um allergene  $\alpha$ -Methylen- $\gamma$ -butyrolactone aus natürlichen Ölen mithilfe von aminierten Polystyrol-Harzen zu entfernen (Tabelle 8, Nr. 5). In ihrer Studie untersuchten sie den Einfluss des Quervernetzungsgrades des Polymers, der Kettenlänge des Aminoalkylrestes und des Lösungsmittels auf die Effizienz des Einfangprozesses. Kürzlich stellten Coppola et al. ein neues Abfangreagens für Amine vor (Tabelle 8, Nr. 6).<sup>[197]</sup> Damit ist es möglich, Isatoylsäureanhydrid an einem Merrifield-Harz zu immobilisieren, welches dann mit Aminen reagiert und nur CO<sub>2</sub> als Nebenprodukt bildet.

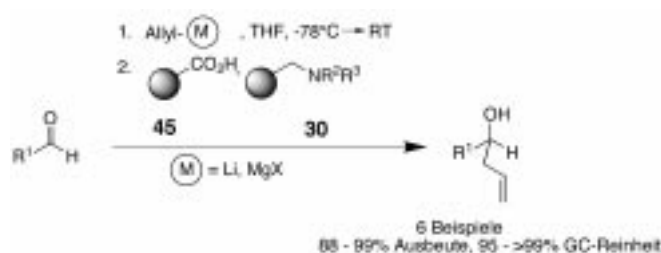
Aldehyde und Ketone werden unter milden Bedingungen mit Polymer-gebundenem *p*-Toluolsulfonylhydrazid (PS-Ts-NHNH<sub>2</sub>; Tabelle 8, Nr. 1) entfernt.<sup>[198]</sup> Dieses hat bessere Lagerungs- und Abfangeigenschaften als Polymer-gebundenes Benzylhydrazid. In umfassenden Studien wurde von Kaldor et al.<sup>[202]</sup> und Hodges et al.<sup>[204]</sup> gezeigt, dass Polymer-gebundene Amine wirksame Reagentien zum Abfangen von

Tabelle 8. Kovalent immobilisierte Abfangreagentien.

Nr.	Abzufangende funktionelle Gruppe	Reagens <sup>[a]</sup>	Lit.
1	RCHO, RCOR'		[198]
2	RCO <sub>2</sub> H, RSO <sub>3</sub> H, RCOCl, RSO <sub>2</sub> Cl, RNCO, RNCS, (RCO) <sub>2</sub> O, RCHO		[199–206]
3	RX		[207]
4			[208]
5			[196]
6	RNH <sub>2</sub>		[197]
7	R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> NH		[199–202, 209]
8	RLi, RMgX (X = Br, Cl)		[201]
9			[205]
10			[210]
11	Reduktive Aufarbeitung nach Ozonolyse		[211]
12	R <sub>2</sub> B-OH		[212, 213]
13 <sup>[b]</sup>	RCO <sub>2</sub> H		[214]

[a] Polystyrol (1–2 % quervernetzt mit DVB). [b] Wang-Harz.

Isocyanaten, Säurechloriden und vielen anderen elektrophilen funktionellen Gruppen sind (Nr. 2). Das polymere Äquivalent für Benzaldehyd wurde erfolgreich zum Entfernen von verschiedenen Nucleophilen, wie Aminen, Hydrazinen und Ketoestern, Reduktionsmitteln, C-Nucleophilen, z. B. Meldrums Säure, und Organometallverbindungen (Nr. 7) eingesetzt.<sup>[199–202, 209]</sup> Von besonderer Bedeutung ist, dass Polymergebundenes Isocyanat, das ähnliche Eigenschaften zeigt wie formyliertes Polystyrol, zwischen sekundären und tertiären Aminen zu differenzieren vermag.<sup>[204]</sup> Um  $\alpha$ -halogenierte Carbonylverbindungen aus komplexen Reaktionsmischungen zu entfernen, hat sich Polymergebundener Thioharnstoff als geeignetes Reagens erwiesen (Nr. 4).<sup>[208]</sup> Ein weiteres Abfangreagens, Polymergebundenes Guanidin, wurde entwickelt, um Reste von Tris(carboxyethyl)phosphan und Phosphanoxid wie auch HBr zu entfernen (Nr. 10).<sup>[210]</sup> Kürzlich wurde *N,N*-Diethanolaminomethylpolystyrol vorgestellt, das für die Reinigung nach einer Suzuki-Kupplung eingesetzt wird (Nr. 12).<sup>[213]</sup> Nucleophile Additionen von Alkylanionen an Carbonylverbindungen führen zu intermediären Alkoxiden, die durch das Ionenaustauscherharz **45** protoniert werden. Zusätzlich wurde überschüssiger Aldehyd durch **30** ( $R^2 = H$ ,  $R^3 = (CH_2)_2NH_2$ ) als Imin abgefangen (Schema 23).<sup>[201]</sup>

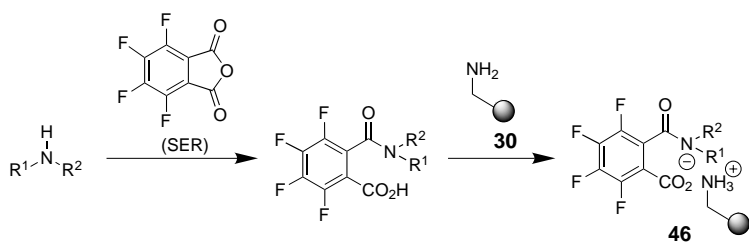


Schema 23. Polymer-unterstütztes Abfangen von Nebenprodukten nach der nucleophilen Alkylierung von Aldehyden.

## 4.2. „Tagging“-Reagentien

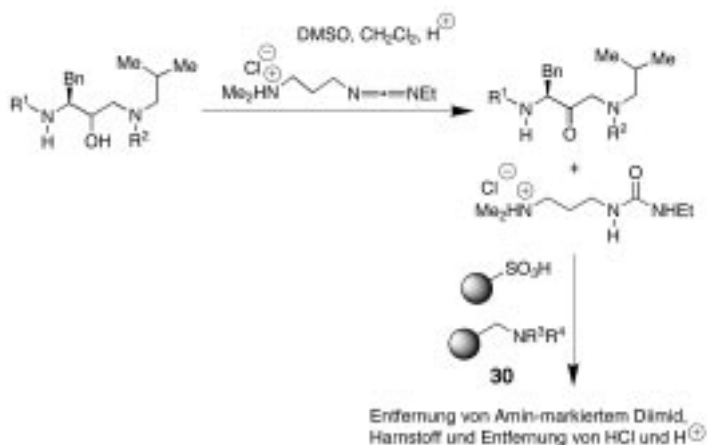
Zuweilen gibt es in Nebenprodukten funktionelle Gruppen, die nicht reaktiv genug sind, um quantitativ mit funktionalisierten Polymeren zu reagieren. Deshalb wurden bifunktionelle, hochaktive so genannte „sequestration enabling reagents“ (SERs) entwickelt. Diese Reagentien wandeln weniger reaktive funktionelle Gruppen in Lösung in leicht abzufangende Spezies um, wobei es sowohl nucleophile als auch elektrophile SERs gibt.<sup>[215]</sup> Aminogruppen werden in den meisten Fällen zusätzlich funktionalisiert. Sie spielen die Hauptrolle bei Einfangprozessen mit Einfangreagentien auf Polymerbasis, wie sie in Tabelle 8, Nr. 7, aufgeführt sind. Wird z. B. das überschüssige Amin mit dem sehr elektrophilen Tetrafluorphthalsäureanhydrid umgesetzt, so wird ein Additionsprodukt erhalten, das mithilfe von **30** als Polymer **46** aus der Lösung entfernt werden kann (Schema 24).<sup>[200, 216]</sup>

Das Konzept, eine Vorderderivatisierung mit bifunktionalisierten Reagentien durchzuführen, ist eng mit einer zweiten Variante verwandt, nämlich dem „tagging“ von löslichen Reagentien und Produkten. Ein aufschlussreiches Beispiel



Schema 24. Tetrafluorophthalsäureanhydrid, ein Derivatisierungsreagens zum Abfangen von Aminen.

hierfür findet sich in Schema 25. Parlow et al. entwickelten eine elegante Reinigungsstrategie für die Pfitzner-Moffatt-Oxidation von Alkoholen zu den korrespondierenden Carbonylverbindungen.<sup>[201]</sup> Die parallele Oxidation von  $\beta,\beta'$ -Diaminoalkohol wurde mit einem durch ein tertiäres Amin markiertes Carbodiimid in Verbindung mit DMSO und einer katalytischen Menge Säure durchgeführt. Der aus diesem Prozess hervorgehende Harnstoff und das Carbodiimid ebenso wie die Säure wurden anschließend durch zwei Ionenaustauscherharze aus der Lösung entfernt.



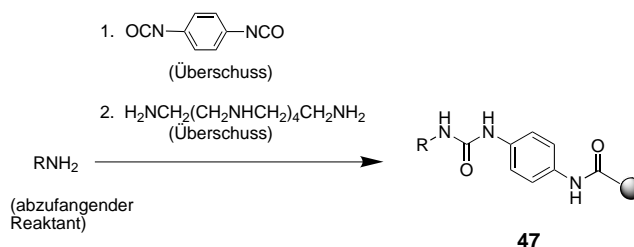
Schema 25. Funktionalisiertes („tagged“) Carbodiimid in Pfitzner-Moffatt-Oxidationen und Reinigung mithilfe von Ionenaustauscherharzen ( $R^3 = R^4 = \text{Methyl}$ ).

Nur in wenigen Fällen wurde das Produkt durch eine zusätzliche funktionelle Gruppe markiert. So können Peptide mit einem Kronenether funktionalisiert werden und so aus der Reaktionsmischung, durch Affinitätschromatographie an aminomethylierten (in der  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -Form) Polystyrolsäulen, entfernt werden.<sup>[217]</sup>

#### 4.3. Nachträgliche Polymerisation

Eine neue Variante der ständig wachsenden Zahl an Reinigungstechniken, die auf unlöslichen Materialien basieren, wurde von Barrett, Smith und Zecri beschrieben (Schema 26).<sup>[218]</sup> Diese Methode beruht allerdings nicht auf Polymer-gebundenen Reagentien. Stattdessen wird ein lösliches Polyamin der Reaktionsmischung zugesetzt, und der unlösliche Polymerträger bildet sich während des Einfangprozesses. Folglich wird nach einer Amid- oder Sulfonamid-

bildenden Reaktion das überschüssige Amin durch Zugabe von 1,4-Phenylendiisocyanat und nachfolgend Pentaethylenhexamin im Überschuss in einer Polymerisationsreaktion in ein Polyharnstoffderivat **47** eingebunden und durch Filtration entfernt. Diese Strategie erfordert aber eine sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen, um die Bildung von löslichen Verunreinigungen zu vermeiden, die bei der Nebenreaktion von Diisocyanat und zwei Äquivalenten des einzufangenden Amins entstehen.



Schema 26. Entfernung von Aminen aus der Lösung durch nachträglichen Einbau in eine Polyurethanmatrix.

Weiterhin können sich die Ausbeuten durch Einschluss des gewünschten Produktes im Polymer verringern. Trotzdem kann diese Technik zukünftig an Bedeutung gewinnen, da Lösungen eingesetzt werden, die eine Automatisierung mit „Liquid-Handling“-Systemen erlauben.

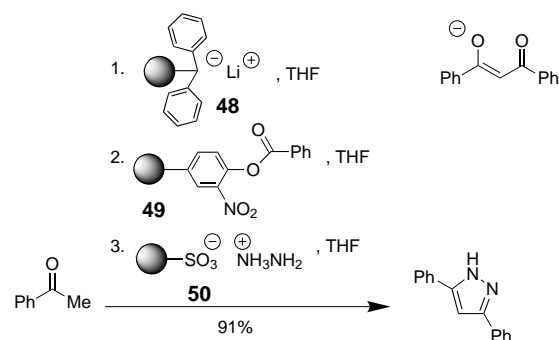
Trotz der Tatsache, dass hier nur ausgewählte Beispiele vorgestellt wurden, ist es offensichtlich, dass allein durch die große Zahl an Variationsmöglichkeiten, Polymere zu funktionalisieren oder lösliche Reagentien zu markieren, die Bedeutung der Reinigungstechniken durch Abfängerharze für die automatisierte Parallelsynthese in Lösung zukünftig zunehmen wird.

### 5. Polymer-unterstützte Mehrstufensynthesen

Das neu aufkeimende Interesse für funktionalisierte Polymere, ob katalytisch oder nicht katalytisch eingesetzt, wird sich nur dann erhalten oder verstärken, wenn sie sich zu einsatzfähigen Hilfsmitteln in der automatisierten Parallelsynthese und für Mehrstufensynthesen entwickeln lassen. Dies gelingt, wenn alle in den Abschnitten 3 und 4 vorgestellten Techniken und zusätzlich die zunehmend an Bedeutung gewinnenden Polymer-gebundenen Katalysatoren in einer intelligenten und kreativen Weise miteinander kombiniert werden. Mittlerweile gibt es viele Hinweise dafür, dass sich funktionalisierte Polymere und besonders Polymer-gebundene Abfangreagentien und die Anwendung der „Capture-Release“-Techniken (Schema 1; Methode D) für die automatisierte Parallelsynthese in Lösung eignen. Dafür kann eine konventionelle automatisierte Technik, die aus der Festphasensynthese und kombinatorischen Chemie bekannt ist, eingesetzt werden. Wie in Schema 32 gezeigt wird, lassen sich mit der Polymer-gestützten Synthese in Lösung Bibliotheken mit 88 Verbindungen herstellen. Bisher wurden allerdings nur wenige neue Synthesesequenzen durch die

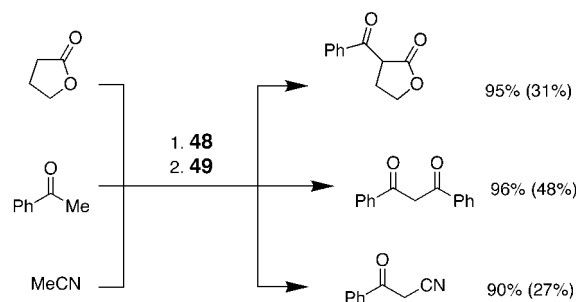
Nutzung funktionalisierter Polymere entwickelt. Solange es nur eine begrenzte Zahl von Polymer-gebundenen Reagentien gibt, folgen die Synthesesequenzen der konventionellen Lösungsschemie, indem schrittweise lösliche Reagentien durch ihre Polymer-gebundenen Gegenstücke ausgetauscht werden. Auf diesem Gebiet hat die Gruppe von Patchornik Pionierleistungen erbracht.<sup>[219]</sup> Im Gegensatz zu heute verwendeten Strategien begannen ihre Untersuchungen mit der Verankerung von zwei unterschiedlichen reaktiven Gruppen am selben polymeren Träger, nämlich einem enolisierbaren und einem nicht enolisierbaren Ester. Mit diesem Polymer untersuchten sie die Basen-induzierte „intrapolymer“ Kondensation, welche mit besseren Ausbeuten und höherer Reinheit als die in Lösung abläuft. In Fortsetzung dieser Arbeit konzentrierten sich Cohen, Patchornik et al. auf die Entwicklung der ersten Mehrstufensynthesesequenz, die durch an unterschiedliche polymere Träger gebundene Reagentien vermittelt wurde. Dieses Verfahren beschrieben sie als „Wolf-und-Schaf“-Reaktionen (nach Jesaja 11,6).<sup>[220]</sup> In Gegenwart von Acetophenon setzten sie die unlöslichen Polymer-gebundenen Reagentien **48** und **49** ein, die sich in Lösung wie „Antagonisten“ verhalten. Durch die Immobilisierung und damit räumliche Trennung der aktiven Spezies reagierten die funktionalisierten Polymere in der Mischung nicht miteinander (Schema 27). **48** fungiert als Base, während **49** als Acylierungsreagens dient.<sup>[221]</sup> Das Acylierungsprodukt, das Dibenzoylmethanion, wurde direkt mit Polymer-gebundenem Hydrazin **50** weiter umgesetzt und lieferte mit ausgezeichneter Ausbeute ein disubstituiertes Pyrazol. In einem Kontrolllexperiment in Lösung wurde das im ersten Schritt gebildete Keton in geringeren Ausbeuten (48 %) erhalten, denn es ist acider als das Ausgangsketon und protoniert dadurch das zu Beginn der Reaktion entstehende Enolat. Die wichtige Schlussfolgerung aus diesen Arbeiten war, dass zwei Reagentien, die in Lösung eine ausgeprägte Reaktivität zueinander zeigen, durch Bindung an zwei nicht lösliche Polymere keine Reaktionen mehr untereinander eingehen. In solchen Reaktionen unterscheiden sich die kinetischen Faktoren und die Gleichgewichtsbedingungen von denen in Lösung oder solchen, bei denen nur ein polymeres Reagens verwendet wird.<sup>[222]</sup>

In einer späteren, detaillierteren Studie wurde der Einsatz von starken Basen wie **48** oder Polymer-gebundenem LDA in



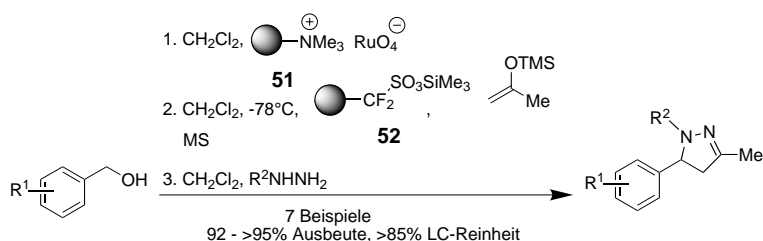
Schema 27. Die erste Dreistufensynthese unter Nutzung von Polymer-gebundenen Reagentien.

Verbindung mit Acylierungsreagentien wie **49** und verschiedenen CH-aciden organischen Verbindungen verifiziert (Schema 28).<sup>[165]</sup> Ein Vergleich der Ausbeuten der isolierten Endprodukte zeigte eindeutig die Überlegenheit des Polymer-unterstützten Verfahrens gegenüber der Lösungsvariante.



Schema 28. Polymer-unterstützte  $\alpha$ -Acylierung von CH-aciden Verbindungen. Die Ausbeuten in Klammern beziehen sich auf die Reaktion in Lösung.

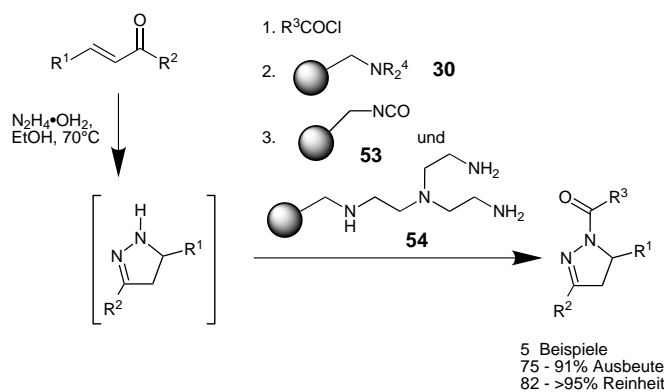
Für die Herstellung einer Bibliothek aus 4,5-Dihydro-1H-pyrazolen wurden die beiden polymeren Reagentien **51** und **52** erfolgreich eingesetzt (Schema 29).<sup>[223]</sup> Die dafür nötige Reaktionssequenz wurde mit der Oxidation von sechs ver-



Schema 29. Polymer-unterstützte Synthese von 4,5-Dihydro-1H-pyrazolen (Version 1). MS = Molekularsieb (4 Å).

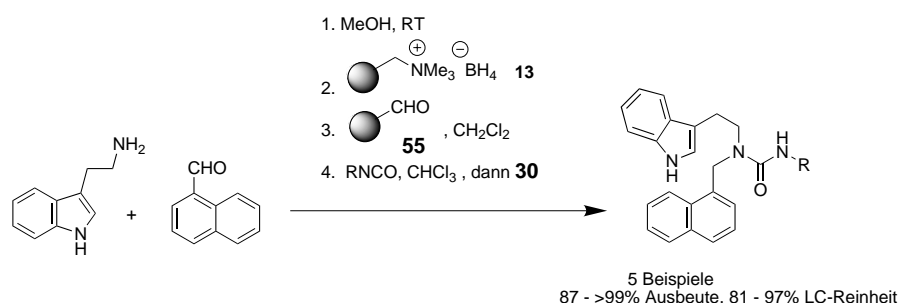
schiedenen Benzylalkoholen zu den entsprechenden Benzaldehyden eingeleitet. Im weiteren Verlauf wurden diese in einer Mukaiyama-Aldol-Reaktion mit Silylenolethern gekuppelt, wobei die Reaktion durch Polymer-gebundenes TMSOTf (Nafion-TMS) **52** in Gegenwart von Molekularsieb als dehydratisierendem Reagens vermittelt wurde. Diese Reaktion zeigt, dass sich Umsetzungen mit funktionalisierten Polymeren auch bei tiefen Temperaturen durchführen lassen. Im letzten Schritt wurden die intermediär gebildeten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone mit Hydrazin oder Methylhydrazin versetzt, und nach Entfernung der flüchtigen Verunreinigungen konnten die heterocyclischen Zielverbindungen in guten Ausbeuten erhalten werden.

Ein alternativer, Polymer-unterstützter Zugang zu Pyrazolen gelingt z.B. durch die Behandlung von Chalkonen mit Hydrazin-monohydrat.<sup>[224]</sup> Die dabei gebildeten labilen Pyrazolin-Intermediate (Schema 30) wurden direkt in Anwesenheit der Polymer-gebundenen Base **30** mit Elektrophilen umgesetzt, wobei N-acylierte Pyrazoline entstanden. Ein Abfang-„Cocktail“ aus Polymer-verankertem Isocyanat **53** und Triamin **54** erlaubte dann die Entfernung von noch vorhandenem Pyrazolin und überschüssigem Elektrophil.



Schema 30. Polymer-unterstützte Synthese von Pyrazolen (Version 2) ( $R^2 = R^3 = 2$ -Propyl).

Dreifach substituierte Harnstoffe ließen sich mit drei Synthesebausteinen herstellen (Schema 31).<sup>[199]</sup> Hierfür wurden Aldehyde und Amine durch reduktive Aminierung mit Polymer-gebundenem Borhydrid **13** gekuppelt.<sup>[225]</sup> Die im



Schema 31. Polymer-unterstützte Synthese von dreifach substituierten Harnstoffen ( $R^1 = R^2 = H$ ).

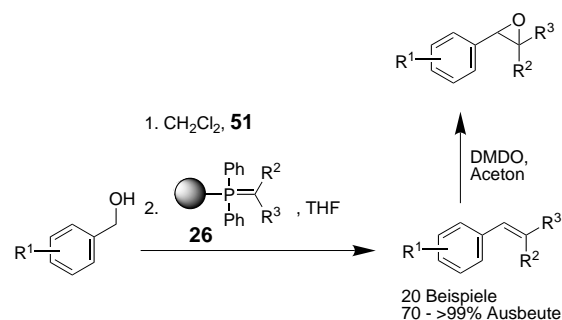
Überschuss eingesetzte Aminkomponente wurde mit Polystyrolcarbaldehyd **55** entfernt. Nach einer Filtration und der Zugabe verschiedener Isocyanate wurde eine kleine Bibliothek von Harnstoffderivaten erhalten. Zum Abschluss dieser Sequenz entfernte das Polymer-gebundene Amin **30** ( $R^1 = R^2 = H$ ) überschüssiges Isocyanat aus der Lösung.

Bibliotheken bestehend aus Aminen und Sulfonamiden konnten in einem Dreistufenprozess, der vollständig mit Polymer-gebundenen Reagentien durchgeführt wurde, erzeugt werden (Schema 32).<sup>[226]</sup> Eine Auswahl von Benzylalkoholen wurde zu den entsprechenden Benzaldehyden oxidiert und dann in der üblichen Weise mit **51** und **56** reduktiv

aminiert (siehe auch Schema 29 und 31). Die Autoren wiesen darauf hin, dass sich die Polymer-unterstützte Synthese in Lösung mit der gleichen technischen Ausrüstung wie die der kombinatorischen Synthese durchführen lässt. So wurden z. B. die primären Oxidationsprodukte in den 96 Vertiefungen einer Mikrotiterplatte verteilt, welche bereits das Polymer-gebundene Reduktionsmittel enthielten. Ein Syntheseautomat wurde dann eingesetzt, um verschiedene Amine in Methanol dazuzugeben. Schließlich wurden die sekundären Amine durch Zugabe von sulfoniertem und an einem polymeren Träger immobilisiertem Aminopyridin **57** zu den Sulfonamiden umgesetzt. Auf diese Weise konnte eine Substanzbibliothek mittlerer Größe hergestellt werden.

Ein weiterer Zugang zu Verbindungsbibliotheken mithilfe von Polymer-gebundenen Reagentien nutzt immobilisierte Phosphor-Ylide **26**, die mit in bekannter Weise erzeugten Aldehyden zu di- und trisubstituierten Alkenen umgesetzt wurden (Schema 33).<sup>[227]</sup> Die *Z/E*-Selektivität war moderat, wobei das beste Verhältnis bei 6:1 lag. Vielfältige Strukturen konnten dann durch eine Epoxidierung der Produkte mit Dimethyldioxiran erhalten werden.

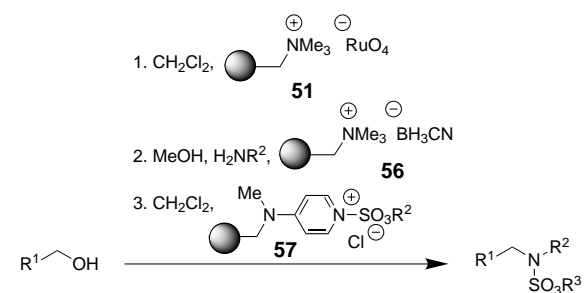
Aldehyde, die aus entsprechenden Alkoholen hergestellt wurden (Tabelle 1; Nr. 10 und 11), konnten durch Kondensation mit primären Hydroxylaminen in Nitrone überführt werden



Schema 33. Mehrstufen-Synthesen mit auf polymeren Trägern immobilisierten Phosphor-Yliden **26** (DMDO = Dimethyldioxiran).

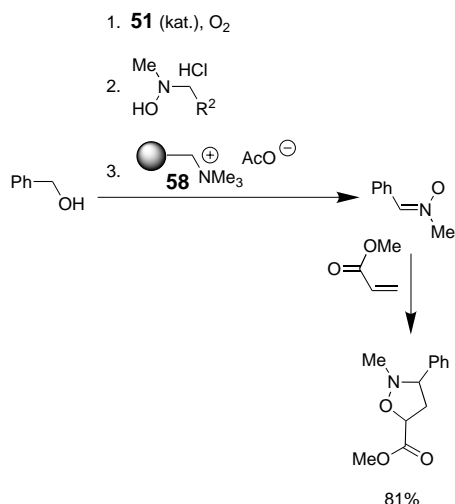
(Schema 34).<sup>[228]</sup> Die Hydroxylamine ließen sich in situ mithilfe des Polymer-gebundenen Acetats **58** erzeugen. Durch Cycloaddition mit Methylacrylat entstanden Isoxazolidine wie *N*-Methyl-5-methoxycarbonyl-3-phenylisoxazolidin. Dieses Produkt wurde in einer Eintopfreaktion mit einer Gesamtausbeute von 81 % hergestellt.

Das Polymer-gebundene Carbodiimid **59** wird in Synthesen verwendet, bei denen Anhydride aus heterocyclischen Carbonsäuren hergestellt werden (Schema 35).<sup>[214c]</sup> Ein besonderer Vorteil der Reaktion ist die hohe Dehydratisierungskraft von **59**. Die Anhydride wurden mit einem substituierten Anilin umgesetzt und lieferten verschiedene Carboxamide.

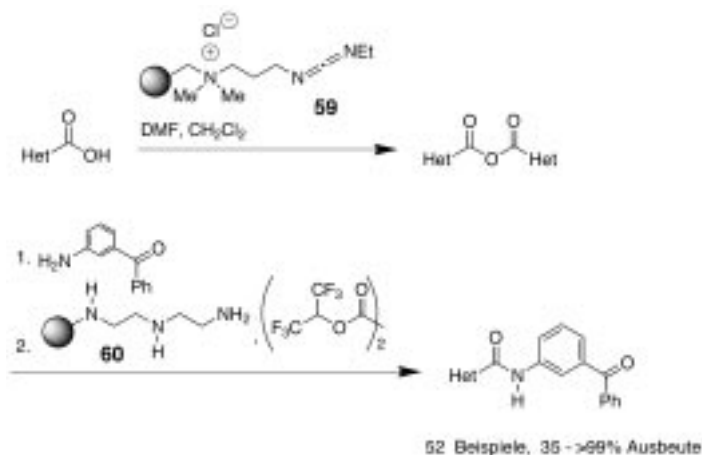


Intermediäre Amine: 88 Beispiele, 35 - 92% LC-Reinheit, keine Angaben über Ausbeuten  
Sulfonamide: 7 Beispiele, >82% Ausbeute, > 90% LC-Reinheit

Schema 32. Polymer-unterstützte Herstellung von Sulfonamiden.



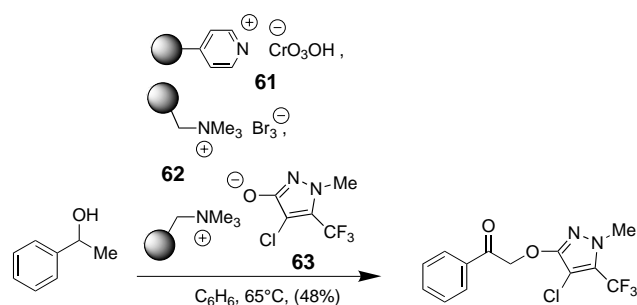
Schema 34. Polymer-unterstützte Synthese von Isoxazolidinen.



Schema 35. Herstellung von Carboxamiden mit der SER-Technik (het = heterocyclischer Rest).

Gibt man bestimmte Zusätze zum Reaktionsansatz, können sowohl die aciden als auch die basischen nicht umgesetzten Reaktanten aus der Lösung entfernt werden. Außerdem wurden die Anhydride und Carbonsäurespuren durch Zugabe des Polymer-gebundenen Amins **60** abgefangen. Zusätzlich wurde Hexafluorisopropoxyalat als bifunktionalisiertes Derivatisierungsreagens zugegeben (siehe auch Abschnitt 4.2), um nicht umgesetztes Anilin in das Monoamid zu überführen. Sowohl das Oxalat als auch das Monoamid konnten dann ebenfalls mit **60** entfernt werden.

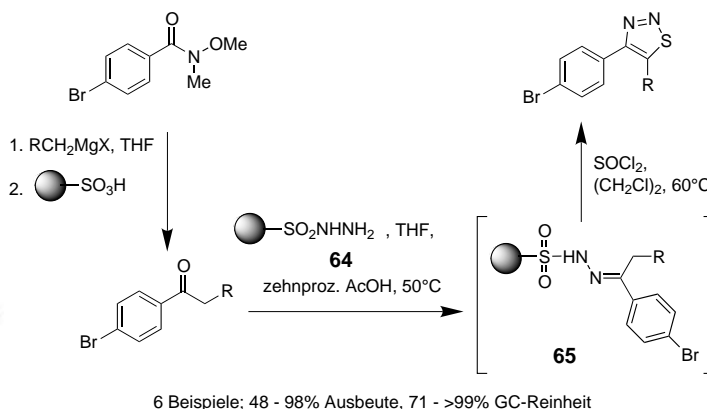
Parlow und Mitarbeiter entwickelten ein Konzept für eine dreistufige Synthese mit Polymer-gebundenem Dichromat **61**, Perbromid auf Amberlyst A-26 **62** und Amberlite IRA-900, das mit 4-Chlor-1-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-3-ol **63** beladen war, um substituierte Phenylethanone herzustellen (Schema 36).<sup>[229]</sup> Obwohl sie nur ein Produkt synthetisierten, zeigt die Arbeit eindeutig, dass verschiedene Polymer-gebundene Reagentien gleichzeitig in einem Reaktionsgefäß eingesetzt werden können, unter Bedingungen, die es dem löslichen Substrat erlauben, alle drei Polymere zu erreichen. Die Ausbeute verringerte sich auf 42%, wenn die Reagentien nacheinander eingesetzt wurden, sodass in die-



Schema 36. Polymer-unterstützte Synthese von substituiertem Phenylethanon.

sem Fall die Eintopf-Mehrstufen-Strategie eindeutige Vorteile hat.

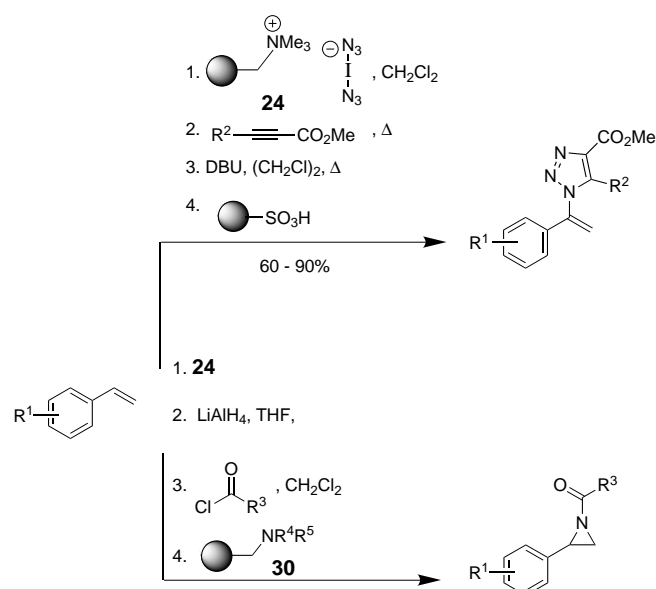
1,2,3-Thiadiazole wurden ausgehend von Weinreb-Amiden, die mit verschiedenen Grignard-Reagentien zu den entsprechenden Ketonen alkyliert wurden, synthetisiert. Dabei wurde eine auf makroporösem Träger verankerte Sulfonsäure zum Abbruch der Reaktion eingesetzt, die die tetragonale Zwischenstufe zerstörte (Schema 37).<sup>[230]</sup>  $\alpha$ -Methylenketone



Schema 37. Polymer-unterstützte Synthese von 1,2,3-Thiadiazolen.

sind ideale Ausgangsverbindungen für Hurd-Mori-Cyclisierungen.<sup>[231]</sup> Hierbei wurden gelartige Polystyrylsulfonylhydrazid-Harze **64** verwendet. Das Polymer-gebundene Reagens, welches ursprünglich als Abfangreagens für Carbonylverbindungen entwickelt wurde (Abschnitt 4), ließ sich hier im Sinne einer „Capture-Release“-Technik (Schema 1; Methode D) verwenden. **64** reagiert mit der Ketogruppe, und aus dem Polymer-gebundenen Zwischenprodukt **65** können mit Thionylchlorid die gewünschten Thiadiazole in guter Ausbeute und hoher Reinheit erhalten werden.

Die Iodazidierung von Alkenen gelingt mithilfe des neuartigen Polymer-verankerten Halogenat(i)-Komplexes **24**, ein nützliches Reagens für die Herstellung verschiedener Stickstoff-Heterocyclen (Schema 38).<sup>[130, 232]</sup> So wurden die primären Additionsprodukte als 1,3-Dipole in Cycloadditionen mit elektronenarmen Alkinen eingesetzt. Nach der Entfernung des überschüssigen Alkins im Vakuum wurde das Iodid eliminiert und so die Triazole erhalten. Die Eliminierung gelang mit DBU, das anschließend mit einem sauren Ionenaustauscherharz entfernt wurde. Als alternative Reaktions-



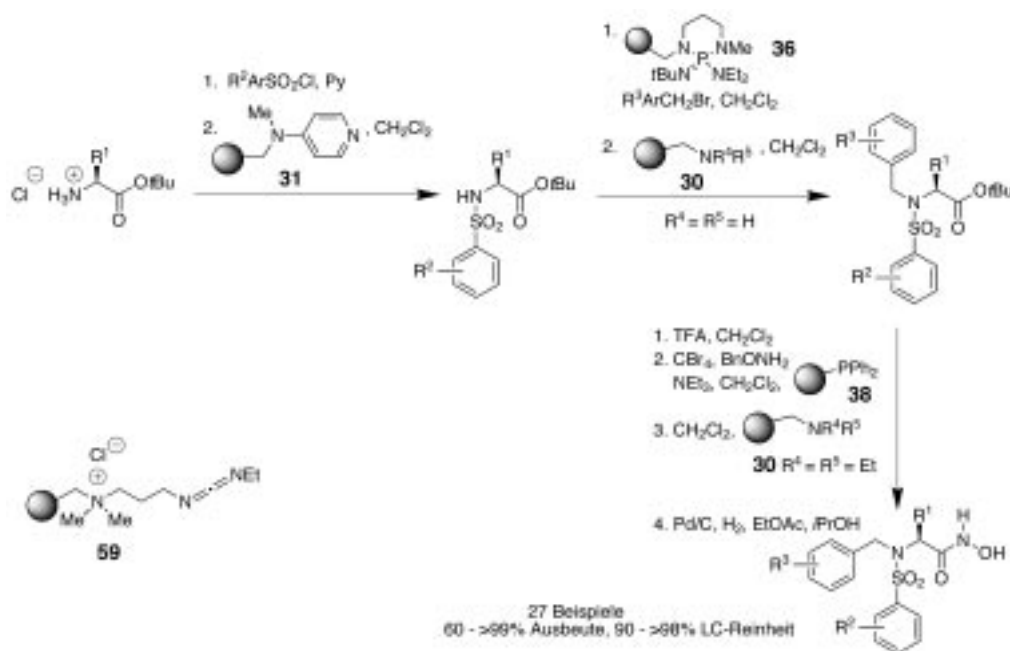
Schema 38. Polymer-unterstützte Synthese von Triazolen und Acylaziridinen (DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en,  $R^4 = H$ ,  $R^5 = CH_2CH_2NH_2$ ).

folge bietet sich die Umsetzung der  $\alpha$ -Iodazide zu ungeschützten Aziridinen an, die dann acyliert werden können. Auch in diesem Beispiel wurde das überschüssige Acylierungsreagens mit dem basisch funktionalisierten Polymer **30** ( $R^4 = H$ ,  $R^5 = CH_2CH_2NH_2$ ) abgefangen.

Hydroxamsäuren üben einen hemmenden Effekt auf die Enzymklasse der Metallomatrixproteine (MMP) aus. Polymer-gebundene Reagentien erwiesen sich als nützliche Werkzeuge für die Synthese einer kleinen Bibliothek chiraler Hydroxamsäuren (Schema 39).<sup>[233]</sup> Die *tert*-Butylesterhydrochloride von Glycin, Valin und Phenylalanin wurden unter klassischen Bedingungen in die Arylsulfonamide überführt,

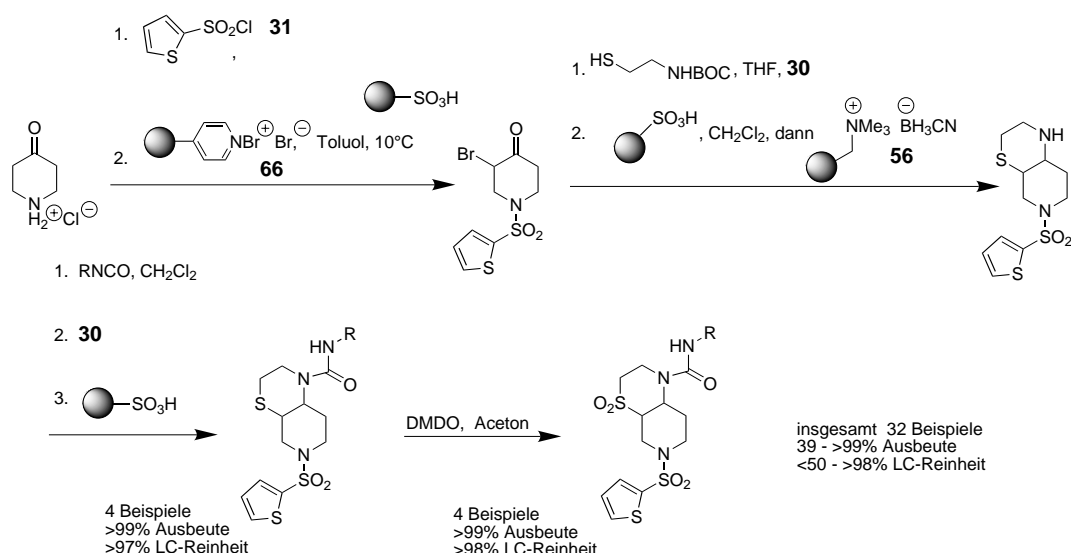
wobei die Reaktionslösung zunächst mit Aminomethylpolystyrol und dann mithilfe von Amberlyst A-21 entsalzt wurde. Alternativ konnte dieses Ergebnis auch nach Aktivierung der Aminogruppe mit dem Polymer-gebundenen Dimethylaminopyridin-Analogon **31** erzielt werden. Dazu wurde die Stickstofffunktion mit drei Äquivalenten Benzylbromid und der immobilisierten Phosphazenen-Base **36** benzyliert. Das überschüssige Alkylierungsreagens wurde mit Aminomethylpolystyrol abgefangen. Die Abspaltung der *tert*-Butylgruppe und die Aktivierung der intermediär entstehenden Carbonsäure in Gegenwart von Tetrabromkohlenstoff und Polymer-gebundenem Triphenylphosphan **38** lieferte labile Acylbromide, die direkt mit *O*-Benzylhydroxylamin zu den entsprechenden Hydroxamsäuren gekuppelt wurden. Die Entfernung der Säureanhydride sowie von Carbonsäurespuren gelang wiederum durch Zugabe von Aminomethylpolystyrol **30**. Die mehrstufige Synthese wurde schließlich durch katalytische Hydrierung abgeschlossen. Bemerkenswerterweise gelang es nicht, die Hydroxamsäuren direkt aus den Carbonsäuren und *O*-Benzylhydroxylamin in Anwesenheit von Polymer-gebundenem Cyclohexylcarbodiimid **58** herzustellen.

Ley und Mitarbeiter entwickelten ein Synthesekonzept zur Herstellung von Stickstoff-Schwefel-Heterocyclen unter Verwendung mehrerer Polymer-gebundener Reagentien (Schema 40).<sup>[234]</sup> Zuerst wurde die sekundäre Aminofunktion des 4-Piperidinonhydrochlorid-Hydrats in unterschiedliche Sulfonamidreste überführt. **31** fungierte hierbei als Base, und Amberlyst 15 wurde später als Abfangreagens für verbliebenes Amin dazugegeben. Hieran schloss sich eine  $\alpha$ -Bromierung der Ketofunktion mit dem Polymer-verankerten Pyridiniumbromidperbromid **66** an. Das  $\alpha$ -Bromketon wurde dann mit N-BOC-geschütztem 1-Aminoethan-2-thiol umgesetzt, wobei die Substitution durch Zugabe von basischem Amberlyst A-21 **30** ( $R^1 = R^2 = Me$ ) realisiert wurde. Nach der Ionenaustauscher-vermittelten Deblockierung, Imin-Bildung und Polymer-unterstützten Reduktion mit Cyanoborhydrid

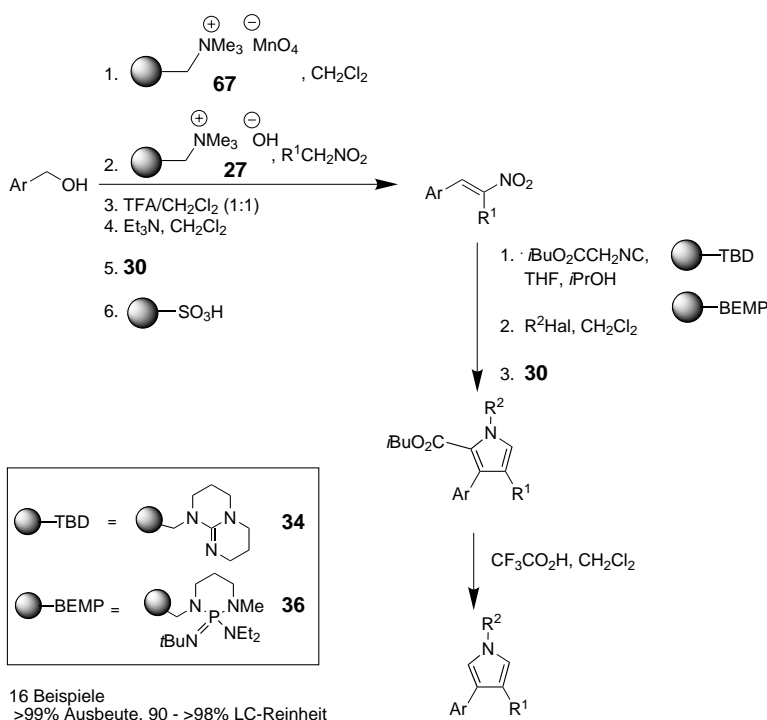


Schema 39. Polymer-unterstützte Mehrstufigensynthese einer Hydroxamsäurebibliothek.





Schema 40. Polymer-unterstützte Mehrstufensynthese zweier schwefelhaltiger Morpholinderivate.



Schema 41. Polymer-unterstützte Mehrstufensynthese von Pyrrolen (**30**:  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ ).

den Benzylalkoholen gewonnen wurden. Danach erfolgte eine Henry-Reaktion, wobei die Nitroalkane mit Amberlite IRA-420 **27** deprotoniert wurden.<sup>[161]</sup> Nach Trifluormethylacylierung der 1-Hydroxy-2-nitro-Verbindungen gelang die Eliminierung mit Triethylamin. Die Reaktionsmischung wurde mit zwei Abfangreagentien entsalzt und die verschiedenen Nitroalkene isoliert. Der Aufbau des Pyrrolrings erfolgte dann durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit *tert*-Butylisocyanacetat in Gegenwart der Polymer-gebundenen Guanidinbase (PTBD) **34**. Die Alkylierung des Stickstoffatoms wurde durch die sehr starke Schwesinger-Base **36** ermöglicht, sodass tetrasubstituierte Pyrrole erhalten wurden. In Verbindung

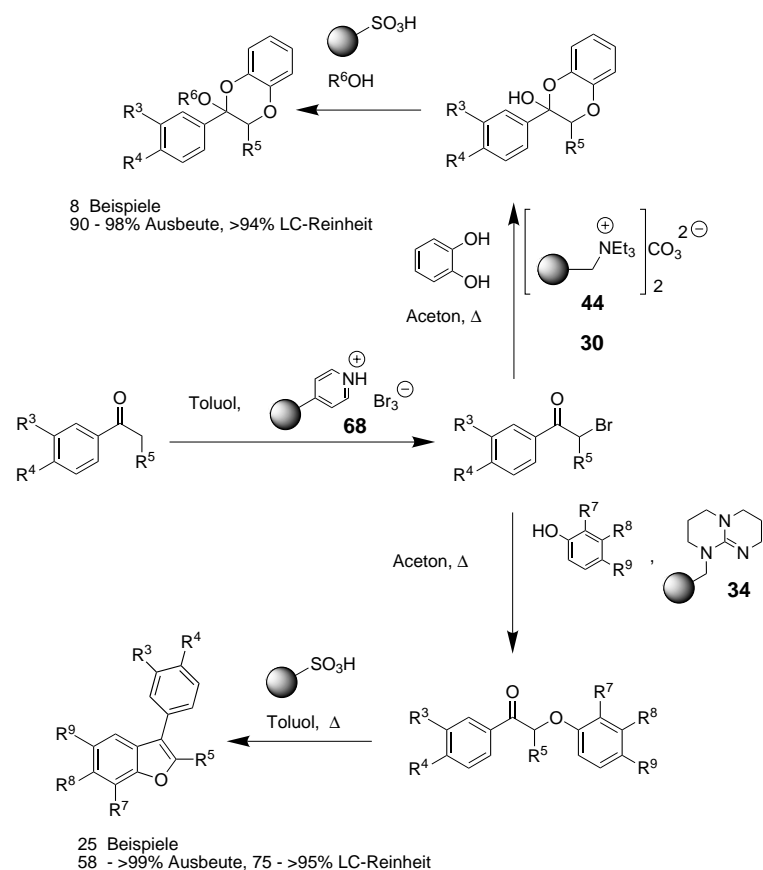
mit Aminomethylpolystyrol **30** konnte überschüssiges Alkylierungsreagens entfernt werden, nach Behandlung mit Trifluoressigsäure trat Decarboxylierung ein, und es bildeten sich die trisubstituierten Pyrrole.

Auch eine Dreistufensequenz zur Polymer-unterstützten Synthese von substituierten Benzodioxanderivaten wurde entwickelt (Schema 42).<sup>[236, 237]</sup> Zunächst wurden substituierte Acetophenone mit Polymer-verankertem Pyridiniumtribromid **68** in der  $\alpha$ -Stellung bromiert. Das Behandeln mit Catechin in Gegenwart von zwei Äquivalenten immobilisiertem Carbonat **44** lieferte die Benzodioxane als Mischung der offenkettigen und der cyclischen Tautomere. Die Aufarbeitung umfasste die Zugabe von Aminomethylpolystyrol **30**, welches überschüssige Catechine und Spuren der  $\alpha$ -Bromketone entfernte. Abschließend wurden durch Transacetalisierung mit saurem Ionenaustauscherharz in Methanol oder Ethanol die 1,4-Benzodioxane erhalten.

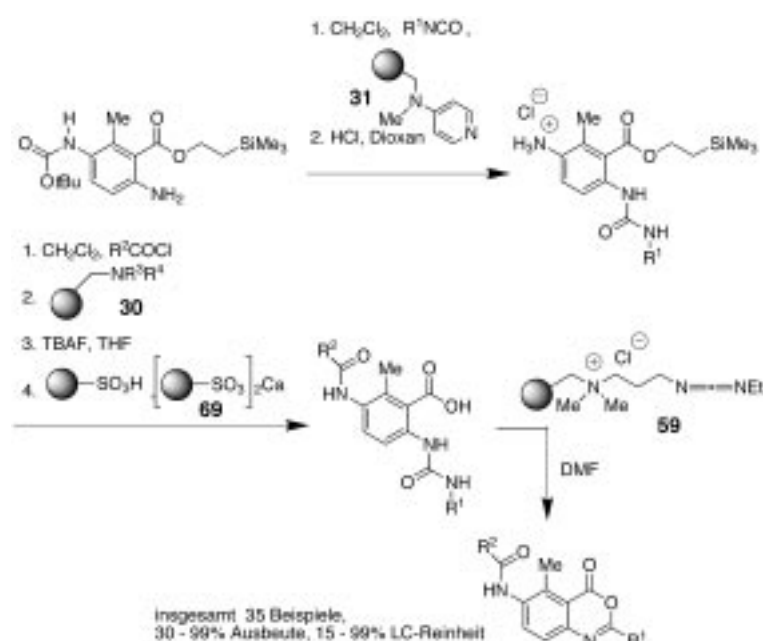
In ähnlicher Weise ließen sich substituierte 3-Phenylbenzofurane in drei Stufen ausgehend von Acetophenonen mit Pyridiniumtribromid **68**, Triazabicyclodecen **34** und Amberlyst 15 herstellen (Schema 42). Wie bei den meisten der bisher entwickelten Polymer-unterstützten Mehrstufensequenzen in Lösung ist auch in diesem Fall für die Herstellung einer kleinen

Bibliothek von 25 Verbindungen keine chromatographische Reinigung erforderlich. Wurden diese  $\alpha$ -bromierten Acetophenone mit starken Polymer-gebundenen Basen und Thioharnstoff behandelt, so konnten 2-Amino-1,3-thiazole (vier Beispiele) in guten Ausbeuten (47 - > 95 %) und mit ausgezeichneten Reinheiten (> 95 %) synthetisiert werden.<sup>[236]</sup>

1998 wurde von Parlow und Flynn eine fünfstufige, Polymer-unterstützte Synthese in Lösung einer Benzoxazin-Bibliothek ausgearbeitet (Schema 43).<sup>[238]</sup> Hierbei diente geschütztes bisfunktionalisiertes Anilin, das orthogonal geschützt werden kann, als Grundgerüst. Die Acylierung der Aminofunktion wurde durch Polymer-gebundenes Dimethyl-



Schema 42. Synthesen von Benzodioxanen und Benzofuranen mit festphasengebundenen Reagentien (**30**:  $R^1 = R^2 = H$ ).



Schema 43. Polymer-unterstützte Synthese einer Benzoxazinon-Bibliothek ( $R^3 = R^4 = Me$ ).

aminopyridin **31** ermöglicht, welches gleichzeitig als immobilisiertes Abfangreagens für überschüssige Acylierungsreagentien diene. Protonen-induzierte Entfernung der BOC-Schutzgruppe führte zu den Anilinhydrochloriden. Dies

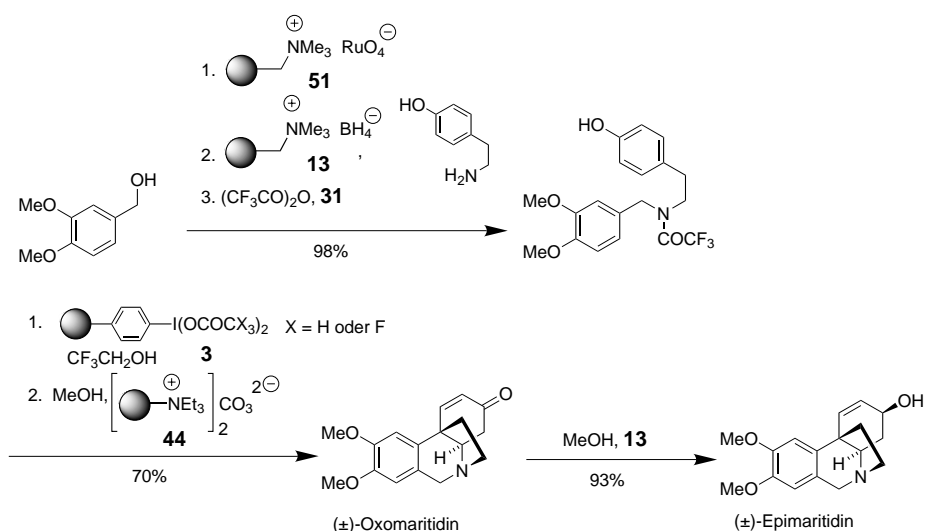
eröffnete die Option zur Acylierung der zweiten Aminofunktion. Auch hier erfolgte die Reinigung durch Zugabe eines Polymer-gebundenen Amins **30** ( $R^3 = R^4 = Me$ ). Nach der Deblockierung des 2-(Trimethylsilyl)ethers unter klassischen Bedingungen (TBAF) wurden zwei Polymer-gebundene Reagentien eingesetzt, um die Reaktionsmischung effizient zu entsalzen. Während ein sulfonsaurer Ionenaustauscher die Tetrabutylammoniumionen abfing, führte die Einwirkung des immobilisierten Calciumsalzes **69** zur Bildung von unlöslichem Calciumfluorid.<sup>[200]</sup> Der letzte Schritt ist der Ringschluss mit Polymer-gebundenem Carbodiimid **59**, sodass die gewünschten Benzoxazinone in paralleler Vorgehensweise erhalten wurden. Anzumerken ist noch, dass diese fünfstufige Synthese in einer kommerziell erhältlichen automationsfähigen Parallelsynthese-station durchgeführt wurde.

## 6. Naturstoffsynthesen mit funktionalisierten Polymeren

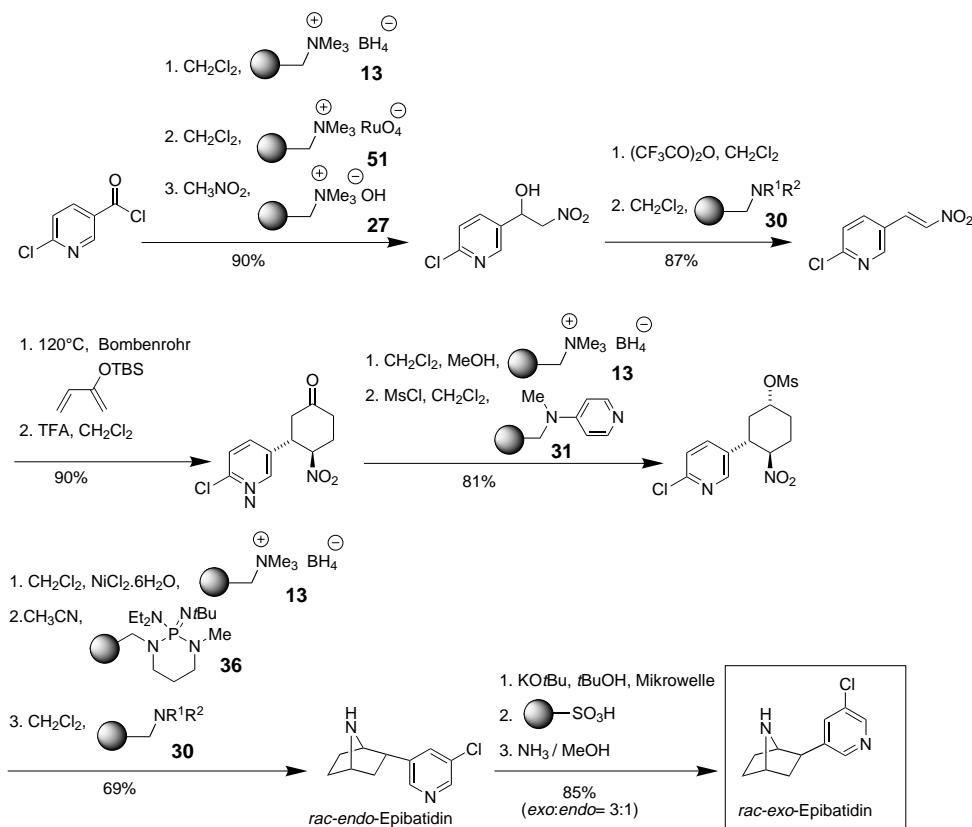
Ley und Mitarbeiter trugen viel zu den Fortschritten auf dem Gebiet der Polymer-unterstützten Synthese in Lösung bei. Neu entwickelte, mehrstufige Synthesesequenzen, die fast ausschließlich durch Polymer-verankerte Reagentien realisiert wurden, ermöglichten die Totalsynthese von Naturstoffen, insbesondere von Alkaloiden.

In diesem Zusammenhang wurde eine Synthese für die Naturstoffe ( $\pm$ )-Oxomaritidin und ( $\pm$ )-Epimaritidin aus fünf bzw. sechs aufeinander folgenden Stufen entwickelt (Schema 44).<sup>[239]</sup> In Anlehnung an Arbeiten von Kita et al.<sup>[240]</sup> und ausgehend von einem substituierten Benzylalkohol gelang die dreistufige Transformation in ein Trifluoracetamid (90%) mit den funktionalisierten Polymeren **51**, **13** und **31**. Mit Polymer-gebundenem Diacetoxyiodbenzol **3** ( $X = H$ ) bzw. dem Trifluoracetat-Analogon ( $X = F$ ) gelang die oxidative Ringschlussreaktion des Phenols. Die Behandlung dieses *para-para*-verknüpften Zwischenprodukts mit dem Carbonat **44** führte zur schnellen Deblockierung und spontanen 1,4-Addition des intermediär gebildeten Amins, wobei das gewünschte ( $\pm$ )-Oxomaritidin in hohen Ausbeuten entsteht. Dieses kann dann mit Polymer-gebundenem Borhydrid **13** zum ( $\pm$ )-Epimaritidin reduziert werden.

Für die Synthese des äußerst schmerzlindernden Alkaloids ( $\pm$ )-Epibatidin, das aus dem ecuadorianischen Gifffrosch *Epipedobates tricolor*<sup>[241]</sup> isoliert wird, konnte eine noch längere (10 lineare Stufen), überwiegend auf Polymer-gebundene Reagentien aufbauende Synthesesequenz<sup>[242]</sup> entwickelt werden (Schema 45).<sup>[243]</sup> Ausgehend von einem Carbonsäurechlorid begann die Synthese mit der Reduktion dieser Funktion und anschließenden Oxidation zum Aldehyd mit den Festphasengebundenen Reagentien **13** und **51**. Die sich daran anschlie-



Schema 44. Polymer-unterstützte Totalsynthese von (±)-Oxamaritidin und (±)-Epimaritidin. Die beiden Synthesen liefern das Racemat, gezeigt sind die aktiven Isomere.



Schema 45. Polymer-unterstützte Synthese von (±)-Epibatidin.

Bende Henry-Reaktion mit Nitromethan und der Base **27** ergab den labilen Nitroalkohol, der unter „klassischen“ Bedingungen in das Trifluoracetat überführt wurde. Eliminierung mit Dimethylaminomethyl-Polystyrol **30** ( $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$ ) führte zu dem intermediär entstehenden *trans*-Alken. Die thermische Diels-Alder-Cycloaddition in einem verschlossenen Bombenrohr lieferte den cyclischen Silylenol-ether, der nach Entfernung des überschüssigen Diens unter vermindertem Druck die Isolierung des *trans*-konfigurierten

Cyclohexanons erlaubte. Nach diesem kurzen Intermezzo „klassischer“ Lösungsschemie wurde im weiteren Verlauf der Synthese wieder auf immobilisierte Reagentien zurückgegriffen. So wurde die Carbonylgruppe mithilfe der funktionalisierten Polymere **13** und **31** zunächst reduziert und der Alkohol dann mesyliert. Der anschließenden Reduktion der Nitrogruppe mit dem Nickel-modifizierten Polymer **13**<sup>[244]</sup> folgte eine transanulare Ringschlussreaktion mit der Festphasen-gebundenen Variante der Schwesinger-Base **36** und eine abschließende Abtrennung von Säurespuren durch das basische Polymer **30** ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ). Durch diese Sequenz entsteht das *endo*-Isomer von (±)-Epibatidin (>85% Reinheit gemäß LC-MS). Die Epimerisierung gelang unter reaktionsbeschleunigenden Bedingungen in einem abgeschlossenen Reaktionsgefäß mithilfe von Mikrowellenstrahlung. Anschließend wurde das Produkt und verschiedene basische Komponenten durch ein saures Abfängerharz aus dem Reaktionsgemisch entfernt und dann durch Einwirkung einer  $\text{NH}_3$ -Lösung in Methanol wieder vom Harz gewaschen.

In Analogie zu der „Teebeutel“-Methode, welche für die „Split-and-Combine“-Technologie innerhalb der kombinatorischen Chemie breit angewendet wird, wurden auch in dieser Synthese kleine, mit immobilisierten Reagentien gefüllte Beutelchen eingesetzt. Somit kann nach erfolgter Reaktion das Reagens mühelos entfernt und gewaschen werden; der nächste Reaktionsschritt erfolgt dann ohne weitere Reinigung durch Zugabe eines weiteren gefüllten Beutelchens. Die Auto-

ren weisen darauf hin, dass die gesamte Synthese ohne chromatographische Reinigungsschritte durchgeführt werden kann. Außerdem konnten bei den meisten Stufen exzellente Ausbeuten mit einem Minimum an Optimierungsaufwand erzielt werden.

Diese beiden letzten Beispiele demonstrieren anschaulich die großen Vorteile der Festphasen-gebundenen, stöchiometrisch einsetzbaren Reagentien und unterstreichen ihre Zukunftschancen.

## 7. Ausblick

Festphasen-gebundene Reagentien sind seit etwa vier Jahrzehnten bekannt. In dieser Zeit war das Interesse an ihnen unterschiedlich groß, was zum Teil mit ihrem relativ hohen Preis im Vergleich zu den Lösungsvarianten zusammenhängt. Eine Möglichkeit, die Akzeptanz für diese Synthesetechnik zukünftig zu vergrößern, besteht darin, vermehrt stöchiometrisch einsetzbare und regenerierbare Reagentien zu entwickeln. Das präparative Potential dieser Reagentien wurde aber erst seit kurzer Zeit in Verbindung mit einer vereinfachten Syntheseführung in Lösung und der Herstellung von Verbindungsbibliotheken offenbar. Polymer-gebundene Reagentien werden in zunehmendem Maße bei Ein- und Mehrstufensynthesen zum Einsatz kommen und schließlich als Routinewerkzeuge Eingang in die automatisierte Parallelsynthese finden; so können dann Verbindungsbibliotheken erzeugt werden, die durch Festphasensynthese nur schwer zugänglich sind. Um dieses Ziel zu erreichen, wird eine rasante Entwicklung und Verbesserung nötig sein, besonders auf den folgenden Gebieten: 1. die Suche nach neuen funktionalisierten Polymeren, 2. die Entwicklung neuer Trägermaterialien, die besonders auf diesen präparativen Zweck hin optimiert wurden, 3. die Entwicklung neuer mehrstufiger Synthesesequenzen, 4. die Automatisierung mit verbesserter technischer Ausrüstung und schließlich 5. die Miniaturisierung. Diese Punkte werden im Folgenden etwas detaillierter erläutert.

Tatsächlich werden die Vorteile von polymeren Trägern für die organische Synthese voll zum Tragen kommen, wenn die verschiedenen Techniken und Methoden miteinander kombiniert werden. Dies betrifft nicht nur die in dieser Übersicht detailliert beschriebenen Verfahren, sondern auch immobilisierte Katalysatoren. Katalytisch aktive Polymere, besonders die auf der Basis von Übergangsmetallen, haben ein großes Anwendungspotential. Sobald einige Nachteile und Schwierigkeiten, wie Stabilität und Rückgewinnung des Katalysators sowie das Auswaschen der Metalle, gelöst sind, werden sie eine wichtige Rolle in mehrstufigen Synthesen, besonders für C-C-Verknüpfungen, spielen. Diese Reaktionen werden dann wohl auch mit optimierten Abfangtechniken (Abschnitt 4) kombiniert sein, was entscheidend für die Entfernung von Nebenprodukten oder überschüssigen Reaktanten ist. Bald werden auch „Hybrid“-Techniken zur Verfügung stehen, bei denen sich an ein Festphasen-Konzept der Einsatz von Polymer-gebundenen Reagentien zur Derivatisierung des zuvor vom Polymer abgespaltenen Substrats anschließt.<sup>[245]</sup> Damit steigen wiederum auch die Anwendungsmöglichkeiten von löslichen polymeren Trägern für die automatisierte Parallelsynthese. So könnten diese Materialien mit einem Substrat beladen werden, das mit unlöslichen Polymer-gebundenen Reagentien oder Katalysatoren weiter umgesetzt wird. Auf dieser Stufe ließen sich lösliche Verunreinigungen durch Polymer-gebundene Abfangreagentien entfernen. Außerdem ließe sich das am löslichen Träger gebundene Produkt vor seiner Abspaltung zusätzlich durch Fällung reinigen. Noch vielversprechender wäre jedoch die Nutzung von filtrationsfähigen Membranen. Allerdings ergibt sich aus der obigen Diskussion auch, dass das Trägermaterial stärker auf

Anwendungen in der Polymer-unterstützten Synthese hin verbessert werden muss.<sup>[246]</sup> Und tatsächlich ist dies bereits ein sehr dynamisches interdisziplinäres Feld. Gefragt sind funktionalisierte Polymere und Trägermaterialien mit einer geeigneten Form, die das Schütteln während der Reaktion und nachgeschaltete Filtrationen problemlos erlaubt. Die Ladungskapazität sollte mindestens zwischen 1.0 und 1.5 mmol g<sup>-1</sup> liegen. Außerdem müssen diese Polymere aus sich wiederholenden Struktureinheiten aufgebaut sein, die, wenn nicht anders gewünscht, nicht mit den unterschiedlichen Chemikalien während einer mehrstufigen, kombinatorisch geführten Synthesesequenz reagieren. Eine Möglichkeit, Polymere mit verbesserten Eigenschaften zu entwickeln, liegt darin, die Polymerisation mit längeren, quervernetzenden Bausteinen als Divinylbenzol durchzuführen.<sup>[247]</sup> Auf einer ähnlichen Idee basieren Tentagele, bei denen die hydrophoben Eigenschaften quervernetzter Polystyrole durch eine auf der Oberfläche durchgeführte, nachgeschaltete Polymerisation mit Ethylenoxid aufgehoben sind.<sup>[248]</sup> Sie stellen deshalb einen großen Fortschritt dar, allerdings sind die Beladungskapazitäten (ungefähr 0.2 mmol g<sup>-1</sup>) der meisten Tentagele bis jetzt zu gering für stöchiometrisch geführte Umsetzungen. Interessanterweise werden manchmal auch magnetische Trenneigenschaften in der Festphasen-unterstützten Organischen Chemie angewendet, so konnte gezeigt werden, dass ein ferromagnetischer Kern in ein stark quervernetztes Polymer eingebettet werden kann.<sup>[249]</sup> Hieraus entstehen größere polymere Zusammensetzungen, die chemisch funktionalisiert sind und eine geringere Quervernetzung haben (1–2 % Vernetzungsgrad).<sup>[250]</sup>

Unserer Ansicht nach werden die größten Fortschritte bei festen Trägern für Reagentien und Katalysatoren auf dem Feld der makroporösen, anorganischen Materialien stattfinden.<sup>[251]</sup> Anorganische Träger quellen meistens nicht und eignen sich damit besonders für Anwendungen in Durchflussreaktoren. Mesoporöse Phasen basierend auf Zeolithen, Glas und Metalloxiden, von denen MCM-41 wohl der prominenteste Vertreter ist, haben sich bereits als vielversprechende Trägermaterialien hauptsächlich auf dem Gebiet der Katalysatoren erwiesen.<sup>[252, 253]</sup> Diese Materialien, die mithilfe von Micellen-artigen Templaten hergestellt wurden, haben sehr große Oberflächen (> 1000 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>). Mittlerweile sind Methoden etabliert, die die Konstruktion solcher Materialien mit genau definierter Porengröße ermöglichen.<sup>[254]</sup> Diese Materialien haben geordnete Porenstrukturen, die meistens aus hexagonal gepackten anorganischen Röhren mit einem Durchmesser von etwa 20–100 Å bestehen. Ein weiteres Merkmal der Materialien ist die gleichmäßige Porengrößenverteilung. Die Porengrößen lassen sich je nach Bedarf in einem Bereich von 2–15 nm einstellen. Co-Kondensation mit einer reaktiven Spezies während der Synthese des mesoporösen Trägers erlaubt das Einbringen von funktionellen Gruppen in die Wände des Tunnelsystems.<sup>[255]</sup> Mit diesem Verfahren ließen sich bereits Organometallkomplexe, welche eigentlich für die homogene Katalyse in Lösung entwickelt wurden, irreversibel immobilisieren.<sup>[256]</sup> Reaktionen,<sup>[257]</sup> die schon mit diesen Festphasen-gebundenen Katalysatoren realisiert werden konnten, sind Heck-Reaktionen,<sup>[258]</sup> Epoxidierungen,<sup>[259]</sup> C-H-Aktivierungen<sup>[260]</sup> und Ziegler-Natta-Poly-

merisationen.<sup>[261]</sup> Die Entwicklungen auf diesem Gebiet werden immer schneller, so wurde erst kürzlich das erste stabile organische Analogon der Zeolithe synthetisiert,<sup>[262]</sup> welches katalytische Aktivität in der Basen-vermittelten Knoevenagel-Kondensation zeigte. In dieser beeindruckenden Arbeit setzten die Autoren lyotrope Flüssigkristalle ein, die sich im wässrigen Medium in hexagonalen Kanälen ausrichten. Es entsteht nun in Abhängigkeit vom Wasseranteil eine umgekehrte supramolekulare Struktur, bei der die polaren Carboxylat-Funktionen in den Tunnelbereich zeigen, in dem sich auch die korrespondierenden dicht gepackten Gegenkationen befinden. Diese Konglomerate wurden in Anwesenheit von Divinylbenzol quervernetzt, wodurch die zylindrische hexagonale Struktur gewissermaßen eingefroren wurde.

Neben diesen Verbesserungen werden sicherlich bald auch mikrostrukturierte Systeme<sup>[263]</sup> in der kombinatorischen Synthese sowie in der Polymer-unterstützten Synthese in Lösung angewendet werden. Die Hoffnungen, die mit der Verkleinerung verbunden werden, liegen in der Möglichkeit der Parallelisierung. Andere mögliche Vorteile sind Automatisierung, verringertes Aufkommen von Abfall, größere Präzision und Genauigkeit bei der Reaktionsführung. Minireaktoren<sup>[264]</sup> sollten sich besonders gut für die Vorderivatisierung von analytischen und diagnostischen Proben sowie für die chemische Modifizierung von Medikamenten und wertvollen Naturstoffen im submillimolaren Maßstab verwenden lassen.

Während der Anfertigung dieses Aufsatzes wurden weitere Beispiele Polymer-gebundener Reagentien in der Literatur beschrieben, z.B. Polymer-verankerte Ammonium/Uroniumsalze für die Peptidsynthese<sup>[265]</sup> und Festphasen-gebundenes Thiophenol für das Entfernen überschüssiger Alkylierungsmittel aus der Lösung.<sup>[266]</sup> Viele neuere Arbeiten finden sich auch in zwei erst kürzlich erschienenen Übersichtsartikeln.<sup>[267]</sup> Wir entschuldigen uns bei all den Forschern und Kollegen, deren Arbeiten hier nicht zusammengefasst werden konnten.

*Unsere Beiträge zu diesem Gebiet wurden durch den Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Weiterhin sind wir der Bayer AG (Leverkusen, Deutschland) sowie Novabiochem (Läufelfingen, Schweiz) für finanzielle und technische Förderung dankbar. Wir danken M. Ries für technische Unterstützung und M. Jesberger, G. Sourkouni-Argirusi, N. Merayo und A. Schönberger für exzellente präparative Hilfe. Schließlich sind wir Prof. S. L. Ley (Cambridge, Großbritannien) für die Zusendung von unveröffentlichten Ergebnissen dankbar.*

Eingegangen am 9. März 2000 [A 399]

- [1] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149–2154.
- [2] a) F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Support*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) N. K. Terrett, *Combinatorial Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1998**; c) D. Obrecht, J. M. Villalgordo, *Solid-supported combinatorial and parallel synthesis of small-molecular-weight compound libraries*, Pergamon, Oxford, **1998**; d) S. R. Wilson, A. W. Czarnik, *Combinatorial Chemistry, Synthesis, Application*, Wiley, New York, **1997**.
- [3] a) D. E. Bergbreiter, *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 439–450; b) S. F. Oliver, C. Abell, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 299–306; c) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17–42; d) F. Balkenhohl, C. von dem Bus-

- sche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2437–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288–2337; e) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555–600.
- [4] Übersichten über Polymer-gebundene Reagentien: a) D. H. Drewry, D. M. Coe, S. Poon, *Med. Res. Rev.* **1999**, 19, 97–148; b) S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis* **1997**, 1217–1239; c) C. U. Pittman, Jr., *Polym. News* **1998**, 23, 416–418; d) S. W. Kaldor, M. G. Siegel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1, 101–106; e) P. Laszlo, *Preparative Chemistry using Supported Reagents*, Academic Press, San Diego, **1987**; f) „Polymeric Reagents and Catalysts“, *ACS Symp. Ser.* **1986**, 308; g) A. Akelah, D. C. Sherrington, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 557–587; h) J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron* **1981**, 37, 663–683; i) A. Akelah, *Synthesis* **1981**, 413–438; j) N. K. Mathur, C. K. Narang, R. E. Williams, *Polymers as Aids in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, **1980**; k) *Polymer Supported Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Hodge, D. C. Sherrington), Wiley, New York, **1980**; l) M. A. Kraus, A. Patchornik, *Macromol. Rev.* **1980**, 15, 55–106; m) M. A. Kraus, A. Patchornik, *CHEMTECH* **1979**, 118–128; n) C. C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 327–333; o) W. Heitz, *Adv. Polym. Sci.* **1977**, 23, 1–23; p) N. K. Mathur, R. E. Williams, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. C* **1976**, 15, 117–142; q) N. M. Weinsheimer, G. A. Crosby, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1976**, 11, 261–270; r) D. C. Neckers, *J. Chem. Edu.* **1975**, 52, 695–702; s) A. Patchornik, M. A. Kraus, *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 503–526; t) C. G. Overberger, K. N. Sannes, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 139–145; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 99–104; u) C. C. Leznoff, *Chem. Soc. Rev.* **1974**, 3, 65–85; v) C. U. Pittman, G. O. Evans, *CHEMTECH* **1973**, 560–566.
- [5] Kürzlich wurde die automatisierte Synthese in Lösung durch eine Flüssig/flüssig-Separationstechnik erweitert: a) D.-W. Zhu, *Synthesis* **1993**, 953–954; b) I. T. Horváth, J. Rábai, *Science* **1994**, 266, 72–75; c) A. Studer, S. Hadida, R. Ferritto, S.-Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *Science* **1997**, 275, 823–826; d) J.-i. Yoshida, K. Itami, K. Mitsudo, S. Suga, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3403–3406.
- [6] Beispiele für polyfluorierte Reagentien finden sich in: a) D. P. Curran, S. Hadida, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2531–2532; b) D. P. Curran, S. Hadida, S.-Y. Kim, Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6607–6615; c) D. P. Curran, S. Hadida, S.-Y. Kim, *Tetrahedron* **1999**, 29, 8997–9006; d) B. Linclau, A. K. Sing, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2835–2842.
- [7] Alternative Strategien für die Synthese in Lösung finden sich in: a) A. Chucholowski, T. Masquelin, D. Obrecht, J. Stadlwieser, J. M. Villalgordo, *Chimia* **1996**, 50, 525–530; b) H. An, P. D. Cook, *Rec. Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, 2, 474–488, zit. Lit.; c) L. M. Mayo, *Biotechnol. Bioeng.* **1998**, 61, 95–106.
- [8] Übersichten über Polymer-gebundene Katalysatoren finden sich in Lit. [4] und a) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2476–2514; b) E. Lindner, T. Schneller, F. Auer, H. A. Mayer, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2288–2309; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2154–2174; c) J. H. Cameron in *Solid state organometallic chemistry: Methods and applications* (Hrsg.: M. Gielen, R. Willem, B. Wrackmeyer), Wiley, Chichester, **1999**, S. 473–519; c) J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 303–310; d) D. C. Bailey, S. H. Langer, *Chem. Rev.* **1981**, 81, 109–148.
- [9] Saure Ionenaustauscherharze finden sich in der industriellen Anwendung, so z.B. als Katalysatoren bei der Synthese von *tert*-Butylmethylether aus Methanol und Isobuten: F. Ancilotti, M. M. Mauri, E. Pescarollo, *J. Catal.* **1977**, 46, 49–57.
- [10] Übersicht über Polymer-gebundene Abfangreagentien: J. J. Parlow, R. V. Devraj, M. S. South, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, 3, 320–336.
- [11] a) J. M. J. Fréchet, M. J. Farrell, L. Nuyens, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1977**, A11, 507–514; b) J. M. J. Fréchet, J. Warnock, M. J. Farrell, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2618–2621; c) J. A. Greig, D. C. Sherrington, *Polymer* **1978**, 19, 163–172.
- [12] a) G. Manecke, G. Ramlow, *J. Polym. Sci. Part C* **1969**, 22, 957–963; b) G. Manecke, C.-S. Rühl, G. Wehr, *Makromol. Chem.* **1972**, 154, 121–128; c) G. Manecke, W. Storck, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 903–904; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 659–660.
- [13] H. Kamogawa, S. Odabe, M. Nananawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1917–1919.

- [14] a) S. V. McKinley, J. W. Rakshys, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 134–135; b) C. U. Pittman, Jr., R. M. Hanes, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1974**, 239, 76–87; c) H. M. Relles, R. W. Schlunz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6469–6475; d) W. Heitz, R. Michels, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 296–297; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 298–299.
- [15] P. Hodge, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 417–424, zit. Lit.
- [16] a) D. C. Sherrington in *Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Hodge, D. C. Sherrington), Wiley, New York, **1980**, S. 1–82; b) J. I. Crowley, H. Rapoport, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 135–144; siehe auch Lit. [40].
- [17] R. H. Grubbs, L. C. Kroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3062–3063.
- [18] C. Yaroslavsky, A. Patchornik, E. Katchalski, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3629–3632.
- [19] „Polymeric Reagents and Catalysts“: W. T. Ford, *ACS Symp. Ser.* **1986**, 308, Kap. 11.
- [20] P. Hodge, E. Khoshdel, *React. Polym.* **1985**, 3, 143–150.
- [21] a) F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Science* **1996**, 273, 205–211; b) F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, 38, 34–48.
- [22] Der Einfluss des polymeren Rückgrats auf die Oxidationskraft komplexer Chromate wurde eingehend untersucht von: T. Brunelet, C. Joutiteau, G. Gelbard, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4016–4022.
- [23] C. R. Harrison, P. Hodge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 509–511, siehe auch Lit. [70–72].
- [24] „Polymeric reagents and catalysts“: D. E. Bergbreiter, *ACS Symp. Ser.* **1986**, 308, 17–41.
- [25] E. J. Enholm, J. P. Schulte II, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1275–1277.
- [26] K. J. Lee, A. Angulo, P. Ghazal, K. D. Janda, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1859–1862.
- [27] a) M. Mutter, H. Hagenmaier, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 883–884; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 811–812; b) E. Bayer, M. Mutter, *Nature* **1972**, 237, 512–513.
- [28] Übersichten über lösliche Polymere: a) P. Wentworth, Jr., K. D. Janda, *Chem. Commun.* **1999**, 1917–1924; b) D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489–509; c) K. E. Geckeler, *Adv. Polym. Sci.* **1995**, 121, 31–79; d) J. M. Harris in *Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnology and Biomedical Applications* (Hrsg.: J. M. Harris), Plenum, New York, **1992**, S. 326–371.
- [29] Ein illustratives Beispiel eines an PEG gebundenen Triflats findet sich bei: A. D. Wentworth, P. Wentworth, Jr., U. F. Mansoor, K. D. Janda, *Org. Lett.* **2000**, 2, 477–480.
- [30] a) A. Sunder, R. Mühlhaupt, R. Haag, H. Frey, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 235–239; b) A. Sunder, R. Hanselmann, H. Frey, R. Mühlhaupt, *Macromolecules* **1999**, 32, 4240–4246; c) R. Haag, J.-F. Stumbé, A. Sunder, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 112, 2954–2955; d) A. Sunder, R. Mühlhaupt, R. Haag, H. Frey, *Macromolecules* **2000**, 33, 253–254.
- [31] A. B. Kantchev, J. R. Parquette, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8049–8052.
- [32] „Polymer reagents and catalysts“: R. T. Taylor, *ACS Symp. Ser.* **1986**, 308, 132–154.
- [33] A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165–185, zit. Lit.
- [34] E. J. Corey, C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7586–7587.
- [35] N. Goudarzian, P. Ghahramani, S. Hossini, *Polym. Int.* **1996**, 39, 61–62.
- [36] S. Abraham, P. K. Rajan, K. Sreekumar, *Polym. Int.* **1998**, 45, 271–277.
- [37] G. Cainelli, G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 6737–6738.
- [38] H. Yang, B. Li, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1521–1526.
- [39] T. Brunelet, G. Gelbard, *Nouv. J. Chim.* **1983**, 7, 483–490.
- [40] J. M. J. Fréchet, J. Warnock, M. J. Farrall, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2618–2621.
- [41] J. M. J. Fréchet, P. Darling, M. J. Farrall, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1728–1730.
- [42] B. Hinzen, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1907–1908.
- [43] B. Hinzen, R. Lenz, S. V. Ley, *Synthesis* **1998**, 977–979.
- [44] a) J. M. Harris, Y. Liu, S. Chai, M. D. Andrews, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2407–2409; b) Y. Liu, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7856–7859.
- [45] G. A. Crosby, N. M. Weinshenker, H.-S. Uh, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2232–2235.
- [46] M. Schneider, J.-V. Weber, P. Faller, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 364–365.
- [47] a) H. Schuttenberg, G. Klump, U. Kaczmar, S. R. Turner, R. C. Schulz, *J. Macromol. Sci. Chem. A* **1973**, 7, 1085–1095; b) H. Schuttenberg, R. C. Schulz, *Angew. Makromol. Chem.* **1971**, 18, 175–182.
- [48] a) N. M. Weinshenker, C.-M. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3281–3284; b) N. M. Weinshenker, C.-M. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3285–3288.
- [49] M. M. Heravi, D. Ajami, K. Tabar-Heydar, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1009–1012.
- [50] M. M. Mojtahedi, M. R. Saidi, M. Bolourtchian, M. M. Heravi, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3283–3287.
- [51] V. K. Jadhav, P. P. Wadgaonkar, P. L. Joshi, M. M. Salunkhe, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1989–1995.
- [52] R. Sreekumar, R. Padmakumar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5143–5146.
- [53] a) H. Gong, G.-S. Zhang, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2591–2596; b) G.-S. Zhang, H. Gong, D.-H. Yang, M.-F. Chen, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1165–1170.
- [54] J. G. Lee, J. A. Lee, S. Y. Sohn, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 543–549.
- [55] G.-S. Zhang, Q.-Z. Shi, M.-F. Chen, K. Cai, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3691–3696.
- [56] B. Khadilkar, A. Chitnavis, A. Khare, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 205–210.
- [57] M. M. Heravi, D. Ajami, K. Tabar-Heydar, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 163–166.
- [58] A. Bleloch, B. F. G. Johnson, S. V. Ley, A. J. Price, D. S. Shephard, A. W. Thomas, *Chem. Commun.* **1999**, 1907–1908.
- [59] a) R. A. Lee, D. S. Donald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3857–3860; b) K.-Y. Ko, S.-T. Park, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6025–6027.
- [60] M. M. Heravi, D. Ajami, M. Ghassemzadeh, *Synthesis* **1999**, 393–394;
- [61] S. L. Regen, C. J. Koteed, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3837–3838.
- [62] V. M. Thuy, P. Maitte, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1989**, 98, 877–878.
- [63] J.-D. Lou, W.-X. Lou, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3697–3699.
- [64] R. T. Taylor, L. A. Flood, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5160–5164.
- [65] S. E. Jacobson, F. Mares, P. M. Zambri, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6938–6946.
- [66] Die Herstellung und präparativen Eigenschaften von Polystyrol-gebundenem Iodosobenzoldiacetat wurden erstmals bereits im Jahre 1972 beschrieben: M. L. Hallensleben, *Angew. Makromol. Chem.* **1972**, 27, 223–227.
- [67] S. V. Ley, A. W. Thomas, H. Finch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 669–671.
- [68] a) H. Togo, G. Nogami, M. Yokoyama, *Synlett* **1998**, 534–536; b) H. Togo, S. Abe, G. Nogami, M. Yokoyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 2351–2356.
- [69] G.-P. Wang, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 2859–2866.
- [70] N. B. Karalkar, M. M. Salunke, *Ind. J. Chem.* **1998**, 37, 1184–1185.
- [71] M. Bessodes, K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1305–1306.
- [72] C. R. Harrison, P. Hodge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 2252–2254.
- [73] a) Y.-L. Zhong, T. K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2622–2624; b) C. Venkatachalapathy, M. Rajarajan, H. S. Banu, K. Pitchumani, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4071–4076.
- [74] a) J. M. J. Fréchet, K. E. Haque, *Macromolecules* **1975**, 8, 130–134; b) T. Takagi, *J. Appl. Polymer Sci.* **1975**, 19, 1649–1662; c) C. R. Harrison, P. Hodge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 605–609; d) T. Takagi, *J. Polym. Sci. Polym. Lett.* **1974**, 12, 679–683.
- [75] C. S. Pande, N. Jain, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1271–1279.
- [76] C. W. Jefford, G. Bernadinelli, J.-C. Rossier, S. Kohmoto, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 615–618.
- [77] J. M. J. Fréchet, M. J. Farrall, G. Darling, *React. Polym.* **1982**, 1, 27–34.
- [78] a) S. Nagayama, M. Endo, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6094–6095; b) G. Cainelli, M. Contento, F. Manescalchi, L. Plessi, *Synthesis* **1989**, 45–47. Übersichten über Polymer-unterstützte Varianten der asymmetrischen Dihydroxylierung: P. Salvadori, D. Pini, A. Petri, *Synlett* **1999**, 1181–1190.
- [79] G. Cainelli, M. Contento, F. Manescalchi, L. Plessi, *Synthesis* **1989**, 47–48.
- [80] a) T. R. Boehlow, P. C. Buxton, E. L. Grocock, B. A. Marples, V. L. Waddington, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1839–1842; b) A. Shiney, P. K. Rajan, K. Sreekumar, *Polym. Int.* **1996**, 41, 377–381.

- [81] J.-i. Yoshida, J. Hashimoto, N. Kawabata, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3575–3577.
- [82] A. Kirschning, *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 508–5011.
- [83] H. W. Gibson, F. C. Baily, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 815–816.
- [84] a) R. O. Hutchins, N. R. Natale, I. M. Taffer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 1088–1089; b) S. Yakabe, M. Hirano, T. Morimoto, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 295–302.
- [85] N. M. Yoon, K. B. Park, Y. S. Gyoung, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5367–5370.
- [86] A. R. Sande, M. H. Jagdale, R. B. Mane, M. M. Salunkhe, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3501–3504.
- [87] J. V. Weber, P. Faller, M. Schneider, *C. R. Acad. Sci. Ser. 2* **1984**, 299 (18), 1259–1264.
- [88] K. Y. Gordeev, G. A. Serebrennikova, R. P. Evstigneeva, *J. Org. Chem. USSR Engl. Transl.* **1986**, 21, 2393–2399.
- [89] A. Nag, A. Sarkar, S. K. Sarkar, S. K. Palit, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1007–1013.
- [90] N. M. Goudgaon, P. P. Wadgaonkar, G. W. Kabalka, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 805–811.
- [91] G. W. Kabalka, P. P. Wadgaonkar, N. Chatla, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 293–299.
- [92] N. M. Yoon, E. G. Kim, H. S. Son, J. Choi, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 1595–1599.
- [93] H. Firouzabadi, B. Tamami, N. Goudarzian, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 2275–2285.
- [94] B. Tamami, N. Goudarzian, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1079.
- [95] N. M. Yoon, K. B. Park, Y. S. Gyoung, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5367–5370.
- [96] N. M. Yoon, J. Choi, *Synlett* **1993**, 135–136.
- [97] N. M. Yoon, J. Choi, Y. S. Shon, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 3047–3053.
- [98] B. P. Bandgar, S. M. Nikat, P. P. Wadgaonkar, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 863–869.
- [99] N. M. Yoon, H. J. Lee, J. H. Ahn, J. Choi, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4687–4688.
- [100] N. M. Yoon, J. Choi, H. J. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1993**, 14, 543–545.
- [101] B. P. Bandgar, S. N. Kshirsagar, P. P. Wadgaonkar, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 941–945.
- [102] T. B. Sim, N. M. Yoon, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 1101–1107.
- [103] J. Choi, N. M. Yoon, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2655–2663. Vgl. Pd-dotierte Borhydrid-Ionenaustauscher, die in Gegenwart von CsI für die partielle Hydrierung von Alkinen zu *cis*-Alkenen verwendet werden: N. M. Yoon, K. B. Park, H. J. Lee, J. Choi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8527–8528.
- [104] K. Yanada, T. Fujita, R. Yanada, *Synlett* **1998**, 971–972.
- [105] B. Delmond, G. Dumartin in *Solid state organometallic chemistry: Methods and applications* (Hrsg.: M. Gielen, R. Willem, B. Wrackmeyer), Wiley, Chichester, **1999**, S. 445–471.
- [106] a) U. Gerigk, M. Gerlach, W. P. Neumann, R. Vieler, V. Weintritt, *Synthesis* **1990**, 448–452; b) W. P. Neumann, M. Peterseim, *React. Polym.* **1993**, 20, 189–205. Polymer-unterstützte, aber nicht auf Polystyrol-Basis beruhende Zinnreagentien: A. Chemin, H. Deleuze, B. Maillard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 137–142.
- [107] D. P. Dygutsch, W. P. Neumann, M. Petersheim, *Synlett* **1994**, 363–365.
- [108] M. Gerlach, F. Jördens, H. Kuhn, W. P. Neumann, M. Peterseim, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5971–5972.
- [109] W. P. Neumann, M. Petersheim, *Synlett* **1992**, 801–802.
- [110] a) G. Dumartin, M. Pourcel, B. Delmond, O. Donard, M. Pereyre, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4663–4666; b) G. Ruel, N. K. The, G. Dumartin, B. Delmond, M. Pereyre, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 444, C18–C20.
- [111] a) G. Dumartin, G. Ruel, J. Kharboulit, B. Delmond, M.-F. Connil, B. Jousseau, M. Pereyre, *Synlett* **1994**, 952–954; b) G. Ruel, G. Dumartin, B. Delmond, B. Lalère, O. F. X. Donard, M. Pereyre, *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, 9, 591–595.
- [112] M. Gorecki, A. Patchornik, *Biochim. Biophys. Acta* **1973**, 303, 36–43.
- [113] Y. Johar, M. Zupan, B. Šket, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2059–2062.
- [114] M. Zupan, B. Šket, Y. Johar, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1982**, A17, 759–769.
- [115] Mikroporöses Montmorillonit K10 kann ebenfalls mit Brom beladen werden und für die Bromierung von organischen Substraten verwendet werden: M. A. Esteves, N. Narender, B. Gigante, M. J. Marcelo-Curto, F. Alvarez, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 275–280.
- [116] A. Bongini, G. Cainelli, M. Contento, F. Manescalchi, *Synthesis* **1980**, 143–146.
- [117] F. Rahaingoson, B. Kimpiobi-Ninafidind, Z. Mouloungui, A. Gaset, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1923–1927.
- [118] S. Cacchi, L. Caglioti, *Synthesis* **1979**, 64–66.
- [119] B. Zajc, M. Zupan, *Tetrahedron* **1989**, 45, 7869–7878.
- [120] B. Šket, M. Zupan, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 929–931.
- [121] A. Babadjamian, A. Kessat, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2203–2209.
- [122] a) B. Šket, M. Zupan, P. Zupet, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1603–1606; b) B. Šket, M. Zupan, *Tetrahedron* **1984**, 40, 2865–2870; c) C. Yaroslavsky, E. Katchalski, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5173–5174; d) B. Šket, P. Zupet, M. Zupan, D. Doleng, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 3406–3408.
- [123] P. Hodge, G. Richardson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 622–623.
- [124] S. L. Regen, D. P. Lee, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1669–1670.
- [125] A. Wells, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1715–1719.
- [126] a) R. Caputo, E. Cassano, L. Longobardo, G. Palumbo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 167–168; b) R. Caputo, E. Cassano, L. Longobardo, G. Palumbo, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12337–12350; c) R. Caputo, C. Ferreri, G. Palumbo, *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1629–1636.
- [127] K. M. Brummond, K. D. Gesenberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2231–2234.
- [128] a) B. Šket, P. Zupet, M. Zupan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 2279–2281; b) B. Šket, P. Zupet, M. Zupan, *Tetrahedron* **1990**, 46, 2503–2510.
- [129] a) A. Kirschning, Md. A. Hashem, H. Monenschein, L. Rose, K.-U. Schöning, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6522–6526; b) A. Kirschning, Md. A. Hashem, L. Rose, *Synlett* **1998**, 195–197; c) A. Kirschning, C. Plumeier, L. Rose, *Chem. Commun.* **1998**, 33–34.
- [130] a) A. Kirschning, H. Monenschein, C. Schmeck, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2720–2722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2594–2596; b) A. Kirschning, M. Jesberger, H. Monenschein, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8999–9002; c) H. Monenschein, G. Sourkouni-Argirusi, K. M. Schubotho, T. O'Hare, A. Kirschning, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2101–2104.
- [131] G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 713–717.
- [132] G. Cainelli, F. Manescalchi, *Synthesis* **1976**, 472–473.
- [133] G. A. Olah, X.-Y. Li, *Synlett* **1990**, 267–269.
- [134] M. Zupan, A. Pollak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 715–716.
- [135] „Polymer Reagents and Catalysts“: W. T. Ford, *ACS Symp. Ser.* **1986**, 308, 155–185.
- [136] M. Bernhard, W. T. Ford, E. C. Nelson, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3164–3168; b) S. D. Clarke, C. R. Harrison, P. Hodge, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1375–1378; c) J. Castells, J. Font, A. Virgili, *J. Chem. Soc.* **1979**, 1–6.
- [137] a) F. Camps, J. Castells, J. Font, F. Vela, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1715–1716; b) S. V. McKinley, J. W. Rakshys, Jr., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 134–135; c) W. Heitz, R. Michels, *Liebigs. Ann. Chem.* **1973**, 227–230; d) F. Camps, J. Castells, F. Vela, *An. Quim.* **1974**, 70, 374–375.
- [138] M. Bernard, W. T. Ford, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 326–332.
- [139] G. Cainelli, M. Contento, F. Manescalchi, R. Regnoli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2516–2519.
- [140] A. G. M. Barrett, S. M. Cramp, R. S. Roberts, F. J. Zecri, *Org. Lett.* **1999**, 1, 579–582.
- [141] M. J. Farall, T. Durst, J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 203–206.
- [142] E. J. Enholm, M. E. Gallaher, K. M. Moran, J. S. Lombardi, J. P. Schulte II, *Org. Lett.* **1999**, 1, 689–691.
- [143] a) C. Bokelmann, W. P. Neumann, M. Peterseim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3165–3166.
- [144] M. Harendza, K. Leßmann, W. P. Neumann, *Synlett* **1993**, 283–285.
- [145] H. Kuhn, W. P. Neumann, *Synlett* **1994**, 123–124.
- [146] T. B. Sim, J. Choi, M. J. Joong, N. M. Yoon, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2357–2361.



- [147] M. J. Joung, J. H. Ahn, D. W. Lee, N. M. Yoon, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2755–2757.
- [148] a) J. J. Parlow, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5257–5260. Siehe auch b) S. V. Damle, P. N. Patil, M. M. Salunkhe, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1639–1644; c) G. Gelbard, *Synthesis* **1977**, 113–116.
- [149] A. Sarkar, B. Ram, *New J. Org. Chem.* **1991**, 23, 208–210.
- [150] B. P. Bandgar, S. D. Unde, D. S. Unde, V. H. Kulkarni, S. V. Patil, *Ind. J. Chem.* **1994**, 33B, 782–784.
- [151] M. M. Salunkhe, A. R. Sande, A. S. Kanade, P. P. Wadgaonkar, *Synth. Commun.* **1997**, 27, 2885–2891.
- [152] W. Xu, R. Mohan, M. M. Morrissey, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7337–7340.
- [153] a) B. P. Bandgar, P. K. Ghorpade, N. S. Shrotri, S. V. Patil, *Ind. J. Chem.* **1995**, 34B, 153–155; b) K. Ramadas, N. Janarthanan, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1003–1007.
- [154] a) M. Gordon, M. L. DePamphilis, C. E. Griffin, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 698–700; b) C. R. Harrison, P. Hodges, *Synthesis* **1980**, 299–301.
- [155] A. Hassner, M. Stern, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 479–480; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 478–479.
- [156] G. Cainelli, M. Contento, F. Manescalchi, M. C. Mussatto, *Synthesis* **1981**, 302–303.
- [157] M. Lakshman, D. V. Nadkarni, R. E. Lehr, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4892–4897.
- [158] G. Cardillo, M. Orena, G. Porzi, S. Sandri, *Synthesis* **1981**, 793–794.
- [159] G. Cainelli, F. Manescalchi, M. Panunzio, *Synthesis* **1979**, 141–144.
- [160] J. V. Weber, P. Faller, G. Kirsch, M. Schneider, *Synthesis* **1984**, 1044–1045.
- [161] a) G. Rosini, R. Ballini, M. Petrini, *Synthesis* **1986**, 46–48; b) G. Cardillo, M. Orena, G. Porzi, S. Sandri, *Synthesis* **1981**, 793–794.
- [162] B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Chem. Commun.* **1998**, 785–786.
- [163] G. Cardillo, M. Orena, G. Porzi, S. Sandri, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1309–1311.
- [164] S. Itsuno, K. Shimizu, K. Kamahori, K. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6339–6342.
- [165] B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7620–7629.
- [166] S. Shinkai, H. Tsuji, Y. Hara, O. Manabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 631–632.
- [167] U. Schuchardt, R. M. Vargas, G. Gelbard, *J. Mol. Catal. A* **1996**, 109, 37–44.
- [168] G. Gelbard, F. Vielfaure-Joly, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2743–2746.
- [169] K. Iijima, W. Fukuda, M. Tomoi, *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* **1992**, A29, 249–261.
- [170] R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1055–1082.
- [171] M. G. Organ, C. E. Dixon, *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 71, 71–77.
- [172] W. McComas, L. Chen, K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3573–3576.
- [173] W. Xu, R. Mohan, M. M. Morrissey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 1089–1092.
- [174] „Polymer Reagents and Catalysts“: A. Patchornik, E. Nov, K. A. Jacobson, Y. Shai, *ACS Symp. Ser.* **1986**, 308, 231–246.
- [175] C. R. Harrison, P. Hodge, W. J. Rodgers, *Synthesis* **1977**, 41–43.
- [176] A. Akelah, M. El-Borai, *Polymer* **1980**, 21, 255–257.
- [177] a) R. Caputo, E. Corrado, C. Ferreri, G. Palumbo, *Synth. Commun.* **1986**, 16, 1081–1087; b) R. Caputo, E. Cassano, L. Longobardo, D. Mastroianni, G. Palumbo, *Synthesis* **1995**, 141–143.
- [178] a) R. Caputo, C. Ferreri, G. Palumbo, *Synthesis* **1987**, 386–389; b) R. Caputo, C. Ferreri, S. Noviello, G. Palumbo, *Synthesis* **1986**, 499–501.
- [179] a) A. R. Tunoori, D. Dutta, G. I. Georg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8751–8754; b) J. C. Pelletier, S. Kincaid, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 797–800.
- [180] a) L. D. Arnold, H. I. Assil, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3973–3976; b) M. C. Desai, L. M. S. Stramiello, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7685–7688; c) M. Adamczyk, J. R. Fishpaugh, P. G. Mattingly, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8345–8346; d) M. Adamczyk, J. R. Fishpaugh, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4305–4308.
- [181] P. Stanetty, M. Kremslehner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 811–812.
- [182] W. R. Roush, D. Feitler, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1391–1392.
- [183] P. Wipf, S. Venkatraman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4659–4662.
- [184] C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3275–3278.
- [185] P. Stangier, O. Hindsgaul, *Synlett* **1996**, 179–181.
- [186] a) P. I. Svirskaya, C. C. Leznoff, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1362–1364; b) M. B. Shambhu, G. A. Digenis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 619–620; c) M. B. Shambhu, G. A. Digenis, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1627–1629.
- [187] M. Gosselet, B. Seville, R. Buvet, *Eur. Polym. J.* **1979**, 15, 1079–1082.
- [188] T. L. Ang, H. J. Harwood, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1973**, A7, 1079–1083.
- [189] M. Rubinstein, A. Patchornik, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2881–2884.
- [190] a) J. C. Hodges, *Synlett* **1999**, 152–158; b) D. L. Flynn, R. V. Devraj, J. J. Parlow, *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **1998**, 1, 41–50; c) L. M. Gayo, *Biotechnol. Bioeng.* **1998**, 61, 95–106; d) R. J. Booth, J. C. Hodges, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 18–26; e) D. L. Flynn, R. V. Devraj, J. J. Parlow, in *Solid Phase Organic Synthesis* (Hrsg.: K. Burgess), Wiley, New York, **2000**, S. 149–194.
- [191] D. L. Flynn, R. V. Devraj, N. Naing, J. J. Parlow, *Med. Chem. Res.* **1998**, 8, 219–243.
- [192] a) L. M. Gayo, M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 513–516; b) M. J. Suto, L. M. Gayo-Fung, M. S. S. Palanki, R. Sullivan, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4141–4150; c) R. M. Lawrence, S. A. Biller, O. M. Fryszman, M. A. Poss, *Synthesis* **1997**, 553–558.
- [193] Y.-S. Liu, C. Zhao, D. E. Bergbreiter, D. Romo, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3471–3473.
- [194] a) J. J. Parlow, B. L. Case, M. S. South, *Tetrahedron* **1999**, 55, 6785–6796; b) M. S. South, T. A. Dice, J. J. Parlow, *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, 71, 51–57. Weitere Beispiele für Abfangreagentien (Ascorbat und Bicarbonat): T. L. Deegan, O. W. Gooding, S. Baudart, J. A. Porco, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4973–4976.
- [195] A. J. Shuker, M. G. Siegel, D. P. Matthews, L. O. Weigel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6149–6152.
- [196] A. Cheminat, C. Benezra, M. J. Farral, J. M. J. Fréchet, *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 1405–1414.
- [197] a) G. M. Coppola, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8233–8236; b) J. A. Tripp, J. A. Stein, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Org. Lett.* **2000**, 2, 195–198.
- [198] a) D. W. Emerson, R. R. Emerson, S. C. Joshi, E. M. Sorensen, J. M. Turek, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4634–4640; b) H. Kamogawa, A. Kanzawa, M. Kodoya, T. Naito, M. Nanasawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 762–765; c) O. Galioglu, A. Akar, *Eur. Polym. J.* **1989**, 25, 313–316.
- [199] B. Raju, J. M. Kassir, T. P. Kogan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3043–3048.
- [200] J. J. Parlow, D. L. Flynn, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4013–4031.
- [201] D. L. Flynn, J. Z. Crich, R. V. Devraj, S. L. Hockerman, J. J. Parlow, M. S. South, S. Woodard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4874–4881.
- [202] a) S. W. Kaldor, M. G. Siegel, J. E. Fritz, B. A. Dressman, P. J. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7193–7196; b) B. A. Dressman, P. J. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3631–3634.
- [203] J. M. Fréchet, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 492–496.
- [204] R. J. Booth, J. C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4882–4886.
- [205] S. E. Ault-Justus, J. C. Hodges, M. W. Wilson, *Biotechnol. Bioeng.* **1998**, 61, 17–22.
- [206] Nebenprodukte aus Acyltransfer-Reaktionen wie Phenole, Hydroxy-succinimid und Hydroxybenzotriazole können mit verschiedenen Polymer-gebundenen Basen abgefangen werden: J. J. Weidner, J. J. Parlow, D. L. Flynn, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 239–242.
- [207] R. B. Nicewonger, L. Ditto, L. Varady, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2323–2326.
- [208] J. S. Warmus, T. R. Ryder, J. C. Hodges, R. M. Kennedy, K. D. Brady, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2309–2314.
- [209] a) C. C. Leznoff, D. M. Dixit, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3351–3355; b) H. V. Meyers, G. J. Dilley, T. L. Durgin, T. S. Powers, N. A. Winssinger, H. Shu, M. R. Pavia, *Molec. Diversity* **1995**, 1, 13–17.
- [210] A. J. Souers, A. A. Virgilio, S. S. Schürer, J. A. Ellman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2297–2302.
- [211] R. B. Appell, I. A. Tomlinson, I. Hill, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3589–3595.
- [212] P. Ferraboschi, C. Gambero, M. N. Azadani, E. Santaniello, *Synth. Commun.* **1986**, 16, 667–672.
- [213] D. G. Hall, J. Tailor, M. Gravel, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3250–3252; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3064–3067.

- [214] G. Bhalay, A. R. Dunstan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7803–7806.
- [215] Andere Beispiele für lösliche, bifunktionelle „Tagging“-Reagentien finden sich in Lit. [191] und a) G. W. Starkey, J. J. Parlow, D. L. Flynn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2385–2390; b) A. Chucholowski, T. Masquelin, D. Obrecht, J. Stradlwieser, J. M. Villalgordo, *Chimia* **1996**, 50, 525–530; c) J. J. Parlow, D. A. Mischke, S. S. Woodard, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5908–5919; d) P. P. Kung, P. D. Cook, *Biotechnol. Bioengin.* **1998**, 61, 119–125; e) M. M. Sim, A. Ganesan, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3230–3235; f) S. S. Nikam, B. E. Kornberg, S. E. Ault-Justus, M. F. Rafferty, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1121–1124; g) M. G. Siegel, P. J. Hahn, B. A. Dressman, J. E. Fritz, J. R. Grunwell, S. W. Kaldor, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3357–3360.
- [216] J. J. Parlow, W. Naing, M. S. South, D. L. Flynn, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7959–7962. Weniger reaktive Phthalsäureanhydride können in ähnlicher Weise eingesetzt werden.
- [217] S. Zhang, K. Fukase, S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7479–7483.
- [218] A. G. M. Barrett, M. L. Smith, F. J. Zecri, *Chem. Commun.* **1998**, 2317–2318.
- [219] M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 7325–7327.
- [220] B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4165–4167.
- [221] Siehe auch: K. Kim, K. Le, *Synlett* **1999**, 1957–1959.
- [222] Die gleichzeitige Verwendung zweier Polymer-gebundener Reagentien wurde mehrfach für den Nachweis von kurzlebigen Intermediaten genutzt: J. Rebek, Jr., *Tetrahedron* **1979**, 35, 723–731, zit. Lit.
- [223] F. Haunert, M. H. Bolli, B. Hinzen, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2235–2237.
- [224] U. Bauer, B. J. Egner, I. Nilsson, M. Berghult, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2713–2717.
- [225] M. G. Siegel, M. O. Chaney, R. F. Bruns, M. P. Clay, D. A. Schober, A. M. Van Abbema, D. W. Johnson, B. E. Cantrell, P. J. Hahn, D. C. Hunden, D. R. Gehlert, H. Zarrinmayeh, P. L. Ornstein, D. M. Zimmerman, G. A. Koppel, *Tetrahedron* **1999**, 55, 11619–11639.
- [226] S. V. Ley, M. H. Bolli, B. Hinzen, A.-G. Gervois, B. J. Hall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2239–2241.
- [227] M. H. Bolli, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2243–2246.
- [228] B. Hinzen, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1–2.
- [229] J. J. Parlow, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1395–1396.
- [230] Y. Hu, S. Baudart, J. A. Porco, Jr., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1049–1051.
- [231] C. D. Hurd, R. I. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5359–5364.
- [232] A. Kirschning, H. Monenschein, D. Häbich, C. Schmeck, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [233] M. Caldarelli, J. Habermann, S. V. Ley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2049–2052.
- [234] J. Habermann, S. V. Ley, J. S. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3127–3130.
- [235] M. Caldarelli, J. Habermann, S. V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 107–110.
- [236] a) J. Habermann, S. V. Ley, J. J. Scicinski, J. S. Scott, R. Smits, A. W. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2425–2427.
- [237] J. Habermann, S. V. Ley, R. Smits, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 2421–2423.
- [238] J. J. Parlow, M. L. Vazquez, D. L. Flynn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2391–2394.
- [239] S. L. Ley, O. Schucht, A. W. Thomas, P. J. Murray, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1251–1252.
- [240] Y. Kita, M. Arisawa, M. Gyoten, M. Nakajima, R. Hamada, H. Tohma, T. Takada, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6625–6633.
- [241] Übersicht: C. Szántay, Z. Kardos-Balogh, C. Szántay, Jr. in *The Alkaloids*, Vol. 46 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1995**, S. 95–125.
- [242] J. Habermann, S. V. Ley, J. S. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1253–1255.
- [243] Diese Syntheseroute lehnt sich an eine Variante in Lösung an: E. Albertini, A. Barco, S. Benetti, C. De Risi, G. P. Pollini, R. Romagnoli, V. Zanirato, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9297–9300.
- [244] Die Autoren erwähnen, dass  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -dotiertes Polymer-gebundenes Borhydrid dem Natriumborhydrid überlegen ist. Im Unterschied zu Hydrierungen ( $\text{H}_2$  und  $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Pd}/\text{C}$  oder  $\text{PtO}_2$ ) oder Transferhydrierungen ( $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ ,  $\text{Pd}/\text{C}$ ) greift bei Reduktionen dieses Polymer-gebundene Reduktionsmittel den labilen Chlor-Substituenten am Pyridinring nicht an.
- [245] X. Ouyang, R. W. Armstrong, M. M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1027–1032.
- [246] X. Guo, A. Weiss, M. Ballauff, *Macromolecules* **1999**, 32, 6043–6046.
- [247] a) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, T. Maruyama, S. Nakahama, J. M. J. Fréchet, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 304–310; b) K. S. Kumar, V. N. R. Pilai, *Tetrahedron* **1999**, 55, 10437–10446.
- [248] E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 117–133; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 113–129.
- [249] a) M. J. Szymonifka, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1597–1600; b) S. Rana, P. White, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8137–8140.
- [250] I. Sucholeiki, J. M. Perez, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3531–3534.
- [251] Übersichten über mikroporöse feste Träger: a) J. Y. Ying, C. P. Mehnert, M. S. Wong, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 58–82; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 56–77; b) S. Biz, M. L. Ocelli, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1998**, 40, 329–407; c) K. Möller, T. Bein, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 2950–2963; d) A. Corma, *Top. Curr. Catal.* **1997**, 4, 249–260; e) C. J. Brinker, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1996**, 1, 798–805; f) N. K. Raman, M. T. Anderson, C. J. Brinker, *Chem. Mater.* **1996**, 8, 1682–1701; g) D. M. Antonelli, J. Y. Ying, *Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.* **1996**, 1, 523–529; h) X. S. Zhao, G. Q. Lu, G. J. Millar, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, 35, 2075–2090; i) P. Behrens, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 561–564; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 515–518.
- [252] a) D. C. Locke, *J. Chromatogr. Sci.* **1973**, 11, 120–128; b) J. J. Kirkland, J. Destefano, *J. Chromatogr. Sci.* **1970**, 8, 309–314; c) W. Parr, K. Grohmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2633–2636; d) W. Parr, K. Grohmann, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 266; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 314–315; e) R. Eby, C. Schuerch, *Carbohydr. Res.* **1975**, 39, 151–155; f) L. A. Carpino, E. M. E. Mansour, C. H. Cheng, J. R. Williams, R. MacDonald, J. Knapczyk, M. Carman, A. Lopusinski, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 661–665; g) L. A. Carpino, E. M. E. Mansour, J. Knapczyk, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 666–669; h) J. H. Clark, S. J. Tavener, S. J. Barlow, *J. Mater. Chem.* **1995**, 5, 827–830.
- [253] a) G.-J. Kim, J.-H. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6827–6830; b) I. C. Chisem, J. Rafelt, M. T. Shieh, J. Chisem (née Bovey), J. H. Clark, R. Jachuck, D. Macquarrie, C. Ramshaw, K. Scott, *Chem. Commun.* **1998**, 1949–1950; c) J. Chisem (née Bovey), I. C. Chisem, J. S. Rafelt, D. J. Macquarrie, J. H. Clark, *Chem. Commun.* **1997**, 2203–2204; d) J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 303–310.
- [254] a) D. M. Antonelli, J. Y. Ying, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 461–464; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 426–430; b) D. M. Antonelli, A. Nakahira, J. Y. Ying, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3126–3136; c) D. M. Antonelli, J. Y. Ying, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2202–2206; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2014–2017; d) C. T. Kresge, M. E. Leonowitz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, 359, 710–712; e) J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T.-W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins, J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10834–10843.
- [255] a) D. S. Shepard, W. Zhou, T. Maschmeyer, J. M. Matters, C. L. Roper, S. Parsons, B. F. G. Johnson, M. J. Duer, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2847–2851; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2719–2723; b) S. Inagaki, S. Guan, Y. Fukushima, T. Ohsuna, O. Terasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9611–9614.
- [256] a) C. Liu, X. Ye, Y. Wu, *Catal. Lett.* **1996**, 36, 263–266; b) J. F. Diaz, K. J. Balkus, Jr., F. Bedioui, V. Kurshev, L. Kevan, *Chem. Mater.* **1997**, 9, 61–67; c) S. O'Brian, J. Tudor, S. Barlow, M. J. Drewitt, S. J. Heyes, D. O'Hare, *Chem. Commun.* **1997**, 36, 641–642.
- [257] MCM-41 wurde kürzlich als acides Trägermaterial zur Deblockierung der Triethylsilylgruppe eingesetzt: A. Itoh, T. Kodama, Y. Masaki, *Synlett* **1999**, 357–359.
- [258] C. P. Mehnert, J. Y. Ying, *Chem. Commun.* **1997**, 2215–2216.
- [259] a) C.-J. Liu, W.-Y. Yu, S.-G. Li, C.-M. Che, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7364–7369; b) P. Sutra, D. Brunel, *Chem. Commun.* **1996**, 2485–2486; c) Y. V. S. Rao, D. E. De Vos, T. Bein, P. A. Jacobs, *Chem. Commun.* **1997**, 355–356; d) C.-J. Liu, S.-G. Li, W.-Q. Pang, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **1997**, 65–66.

- [260] a) T. Maschmeyer, R. D. Oldroyd, G. Sankar, J. M. Thomas, I. J. Shannon, J. A. Klepetko, A. F. Masters, J. C. Beattie, C. R. A. Catlow, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1713–1716; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1639–1642; b) W. Zhang, J. Wang, P. T. Tanev, T. J. Pinnavaia, *Chem. Commun.* **1996**, 979–980.
- [261] a) Y. S. Ko, T. K. Han, J. W. Park, S. I. Woo, *Macromol. Rapid Commun.* **1996**, *17*, 749–750; b) J. Tudor, D. O'Hare, *Chem. Commun.* **1997**, 603–604.
- [262] S. A. Miller, E. Kim, D. H. Gray, D. L. Gin, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3206–3210; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3022–3026.
- [263] a) M. Freemantle, *Chem. Eng. News* **1999**, *77*, 27–36; b) S. Latta, *The Scientist* **1997**, *11*, 1–7; c) A. M. Castellino, *Genome Res.* **1997**, *7*, 943–946; d) M. Ward, *New Sci.* **1997**, *1*(3), 22–26.
- [264] a) A. V. Lemmo, J. T. Fisher, H. M. Geysen, D. J. Rose, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 543–551; b) H. Salimi-Moosavi, T. Tang, D. J. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8716–8717.
- [265] R. Chinchilla, D. J. Dodsworth, C. Nájera, J. M. Soriano, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2463–2466.
- [266] M. Ermann, N. M. Simkovsky, S. M. Roberts, D. M. Parry, A. D. Baxter, J. G. Montana, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2483–2485.
- [267] a) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Chem. Euro. J.* **2000**, 4445–4450; b) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815–4195; c) G. Bhalay, A. Dunstan, A. Glew, *Synlett* **2000**, 1846–1859.

+++ THE LINK TO INTERNATIONAL CHEMISTRY +++

## More of the Best, Every Year



**More Content:**

Year	Volume
2000	4,378
1999	3,518
1998	3,864
1997	2,548
1996	1,346
1995	1,000

**More Quality as Evidenced by the Impact Factor:**



**More Service:**

- 1996: - Notification of forthcoming "Hot Papers" on the Internet
- 1997: - Supporting Information available on the Internet
- 1998: - Press releases on important communications
- 1999: - *Angewandte Chemie* goes Online with Wiley InterScience ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com))
- Notification of VIPs (Very Important Papers)
- Simultaneous Publication of German and English versions
- 2000: - New section Essays have its debut
- *Angewandte* is now covered by Medline in addition to a plethora of other databases

What else would you like to see in *Angewandte*?  
E-mail your suggestions to:

WILEY-VCH, P.O. Box 10 11 51, 69451 Weinheim, Germany  
Phone +49 (6201) 606-325, Fax +49 (6201) 606-348  
e-mail: [sales-journals@wiley-vch.de](mailto:sales-journals@wiley-vch.de), <http://www.wiley-vch.de>

 **WILEY-VCH**