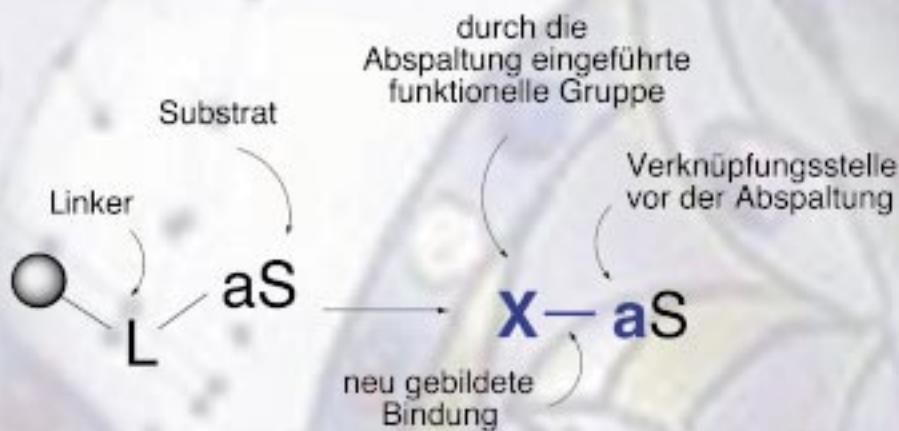


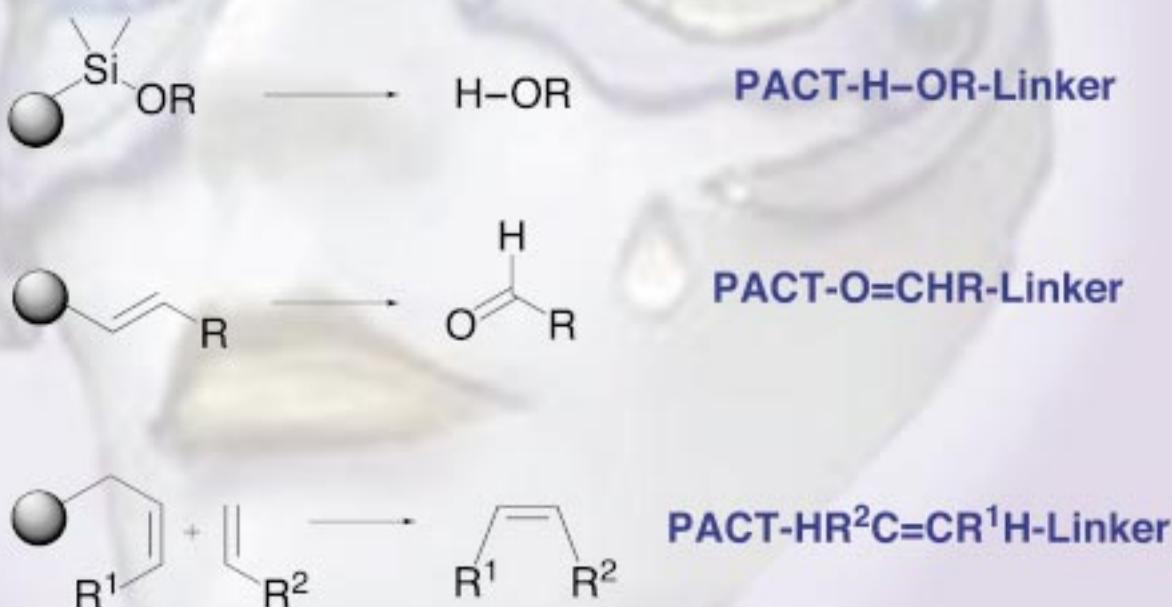
# Venezianischer Karneval in der Festphasensynthese? Spurlose Linker bleiben unerkannt!

## Erklärung der Nomenklatur



Der Verknüpfungspunkt (Point of Attachment) von S wird umgewandelt in X-a:

### PACT X-a



## Wahre Spurlosigkeit: eine Nomenklatur für Linker

Alex C. Comely\* und Susan E. Gibson\* (geb. Thomas)

Heutzutage findet sich nur selten eine Ausgabe einer wichtigen Chemiezeitschrift, die nicht mindestens einen Artikel über die Festphasensynthese enthält. Das überrascht kaum, denn dieses Verfahren verspricht das Ende mühsamer Aufarbeitungen und die leichtere Herstellung riesiger Substanzbibliotheken mit kombinatorischen Methoden. Die Festphasentechnik ist inzwischen nicht mehr nur für die Peptidsynthese interessant: Mittlerweile gelang die Herstellung und Isolierung von zahlreichen Substanzklassen durch Festphasensynthese. Dieser Aufsatz beschäftigt sich mit dem „Linker“, der Ankergruppe zwis-

schen polymerem Träger und Zielmolekül. Am Ende einer Synthese besteht die Aufgabe des Linkers darin, ein Produkt vom Träger in die Lösung freizusetzen: Dies geschieht ausnahmslos durch eine chemische Veränderung des Produkts an der vorherigen Verknüpfungsstelle. Einige Linker sind offenbar „spurlos“. Aber was genau ist „Spurlosigkeit“? Vor zwanzig Jahren, als die Spaltung eines Linkers eine polare Carbonsäure als Überrest (Spur) am Träger hinterließ, war diese Vorstellung sehr attraktiv. Heute stehen dem Chemiker zahllose neue Linker zur Verfügung, die Produkte mit den meisten Hauptfunktionalitäten an

der früheren Verknüpfungsstelle abspalten können, und wir wollen zeigen, dass der Begriff „spurlos“ zwar derzeit weit verbreitet, aber ohne Bedeutung ist. Stattdessen schlagen wir eine Neuordnung der Linker vor, die sich nach den bei der Spaltung frei werdenden funktionellen Gruppen richtet, und empfehlen eine Nomenklatur, um diese Einteilung zu untermauern. Wir hoffen, mit diesem Aufsatz auch Gebiete der Linkertechnik hervorzuheben, die weiterer Forschung bedürfen.

**Stichwörter:** Festphasensynthesen · Kombinatorische Chemie · Spurlose Linker

### 1. Einleitung

Die Saat von Merrifields bahnbrechender Festphasen-Peptidsynthese fiel in der akademischen Welt und der pharmazeutischen Industrie auf fruchtbaren Boden.<sup>[1]</sup> In den Jahren nach ihrer Erfindung gab es in der Tat weit reichende Entwicklungen, z.B. wurden mit dem Konzept der kombinatorischen Chemie<sup>[1a–h]</sup> und der „Mischen-und-Teilen-Methode“ (mix and split) umfangreiche Peptidbibliotheken hergestellt und untersucht. Erheblich erleichtert wurde dies durch die aufkommende Automatisierung und Fortschritte bei der Reaktionskontrolle. Ebenso erfolgreich verlief auch die Synthese von anderen Oligomeren wie Peptiden, Oligosacchariden, Oligocarbamaten und Peptidnucleinsäuren.

Als Arzneimittel werfen Peptide allerdings Probleme auf. Die rasche Hydrolyse und niedrige Bioverfügbarkeit schränkt ihren Wert ein, und die Übersetzung einer Peptid-Leitstruk-

tur in ein Nichtpeptid-Analogon ist alles andere als trivial. Unter diesem Aspekt änderte sich das Interesse in der chemischen Forschung und richtete sich auf die Festphasensynthese „kleiner organischer Moleküle“ und damit zwangsläufig auf die höheren Anforderungen durch die allgemeine Organische Chemie.<sup>[1i–o]</sup>

Was die Reaktionen an polymergebundenem Substrat betrifft, so gibt es derzeit nur noch wenige Reaktionsklassen, die dem Chemiker nicht zur Verfügung stehen; die von Forschern bei Organon jährlich zusammengestellten ausgezeichneten Übersichten<sup>[1p–r]</sup> sind nach Reaktionsklassen geordnet. Jede Festphasenmethode unterliegt allerdings zwangsläufig einer Einschränkung: Das Addukt aus Polymer und Produkt ist unter Reaktionsbedingungen instabil, die zur Abspaltung und Isolierung des Produkts führen.

Damit kommen wir vielleicht zu einem neuen Bereich der Forschung. Der Linker, die Struktureinheit, die den polymeren Träger und das zu verändernde Substrat vorübergehend verknüpft, ist von entscheidender Bedeutung.<sup>[1s–z]</sup> Er muss nicht nur die zur Modifizierung des Substrats verwendeten Bedingungen tolerieren, sondern auch unter Bedingungen gespalten werden, die mild genug sind, um nicht das Produkt anzugreifen. Leider schließen diese Bedingungen einen universellen, für jede Anwendung geeigneten Linker

[\*] Dr. A. C. Comely, Prof. S. E. Gibson (geb. Thomas)  
Department of Chemistry  
King's College, London, Strand  
London, WC2R 2LS (Großbritannien)  
Fax:(+44) 207-848-2810  
E-mail: alex.comely@kcl.ac.uk  
susan.gibson@kcl.ac.uk

aus, sodass eine Liste möglicher Linker mit einem geeigneten für jede Synthesesequenz erforderlich ist.

Der Linker legt die an der vorherigen Verknüpfungsstelle frei werdende funktionelle Gruppe (Restfunktionalität, Spur) des Produkts bei dessen Abspaltung eindeutig fest. Ein Erbe der Festphasen-Peptidsynthese ist die Ablösung von Carbonsäuren oder Amiden aus einem Ester- oder Amid-gebundenen Substrat. Diese polaren funktionellen Gruppen sind in der Peptidsynthese zwar durchaus zweckmäßig, auf anderen Gebieten aber nicht immer erwünscht. Die Bemühungen zur Lösung dieses Problems führten in den vergangenen Jahren zur Entwicklung so genannter „spurloser Linker“.

## Spurlose Linker

Eine Durchsicht der Literatur zu diesem Gebiet würde rasch zu Verwirrung führen. Was, genau, ist „Spurlosigkeit“? Der Begriff bezieht sich auf eine gewisse Eigenschaft des freigesetzten Produkts, aber die Meinungen darüber gehen offenbar auseinander, denn derzeit sind drei recht unterschiedliche Definitionen in Gebrauch. Diese lassen sich anhand der in Abbildung 1 schematisch dargestellten Klassifizierung von Linkertypen veranschaulichen. Die erste und gebräuchlichste Definition (Typ A) eines spurlosen Linkers bezieht sich auf die Einführung eines Wasserstoffatoms an der ursprünglichen Verknüpfungsstelle, also auf ein Alkyl- oder Aryl-gebundenes Gerüst. Angesichts der Häufigkeit des Vorkommens dieser C–H-„Funktionalität“ ist die Definition vielleicht gerechtfertigt. Langsames und zunehmendes Abweichen von diesem konzeptionellen „Ideal“ führt jedoch zu der schwammigen Bedeutung, die „Spurlosigkeit“ heute für die meisten Autoren auf diesem Gebiet hat. Die begriffliche

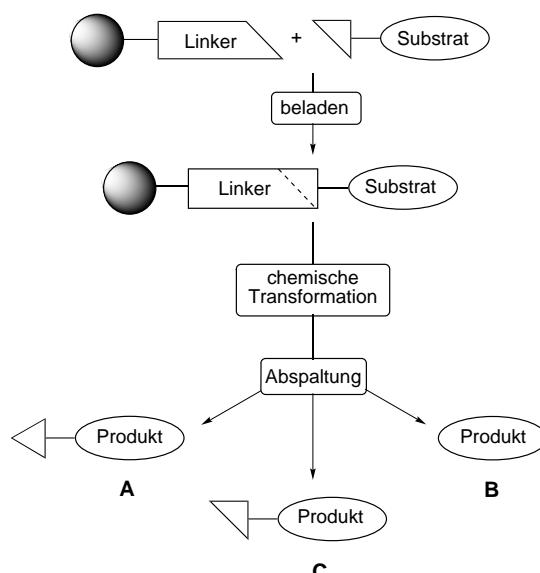


Abbildung 1. Schematische Darstellung der drei Linkertypen. Typ A: Bei der Spaltung entsteht eine andere Funktionalität. Typ B: Das Produkt hat einen geringeren Funktionalisierungsgrad als das Substrat vor der Spaltung. Typ C: Die bei der Spaltung frei werdende Funktionalität ist die gleiche wie beim Beladen des Trägers.

„Wasserstoff“-Definition ist inzwischen so erweitert, dass sie die Bildung von Alkenen, Aminen, Heteroarenen, Ethern, Alkoholen, Aldehyden, Ketonen und sogar Carbonsäurederivaten und damit neue Methoden umfasst, die ursprünglich umgangen werden sollten. Außer vielleicht in dem Sinn, dass die vorherige Bindungsstelle nun keine Ähnlichkeit mehr mit dem Linker vor der Spaltung aufweist, ist nicht leicht zu

*Sue E. Gibson erwarb ihr Diplom in Cambridge und promovierte in Oxford unter Anleitung von Professor Steve Davies. Im Anschluss daran arbeitete sie als Royal Society European Fellow an der ETH Zürich mit Professor Albert Eschenmoser. 1985 kehrte sie für einen Lehrauftrag in Organischer Chemie der University of Warwick nach Großbritannien zurück, wurde 1990 auf einen Lehrstuhl an das Imperial College, London, berufen und übernahm 1999 den Daniell Chair of Chemistry am King's College, London. Im Mittelpunkt ihrer Forschungsinteressen steht die Anwendung von Übergangsmetallen in der organischen Synthese. Zu den derzeitigen Forschungsprojekten gehören die Verwendung von Übergangsmetallen als Linker in der Festphasenchemie, die Immobilisierung von Übergangsmetallkatalysatoren an festen Trägern, die biologische und katalytische Anwendung konformativ eingeschränkter Aminosäuren und die Verwendung von chiralen Basen und Tricarbonylchrom(0)-Komplexen von Arenen in der Naturstoffsynthese sowie die Entwicklung von Katalysatoren.*



S. E. Gibson



A. C. Comely

*Alex C. Comely erhielt sein Diplom in Chemie 1996 am Imperial College, London. Unter Anleitung von Professor Susan Gibson und Neil Hales von AstraZeneca UK Ltd beschäftigte er sich in seiner Doktorarbeit mit der Chemie von Übergangsmetallcarbonylkomplexen und ihrer Immobilisierung an festen Trägern. Auf dem Gebiet der Festphasensynthese arbeitete er an der Verwendung von Chrom- und Cobaltcarbonylkomplexen als Linkern für Aren- und Alkin-Substrate. Er untersuchte zudem die katalytische Wirkung von Cobaltcarbonylkomplexen auf die Pauson-Khand-Cyclisierung in homogener Phase und am festen Träger. Derzeit arbeitet er als Postdoc bei Professor Ben Feringa in Groningen, Niederlande.*

erkennen, wie der Begriff „spurlos“ bedeutungsvoll oder sogar richtig bleiben soll.

Eine zweite Definition von Spurlosigkeit wurde Linkern des Typs B (Abbildung 1) zugewiesen, wobei die im Allgemeinen durch Aromatisierung oder Quaternarisierung eines Amins erfolgte Spaltung insgesamt als eine Verringerung des Funktionalisierungsgrads verstanden werden kann. Für Linker, die zu chemischen Änderungen oder anderen Bindungsverhältnissen führen, ist dieser Typ wohl der stärkste Konkurrent um den Titel „spurlos“.

Schutzgruppen-Linker, die ohne chemische Gesamtänderung an der Verknüpfungsstelle wirken, bilden die dritte in der Literatur als „spurlos“ bezeichnete Gruppe: Sie gehören zu den Linkern des Typs C in Abbildung 1 und sind „spurlos“ insofern, als die Verknüpfungsstellen des Substrats vor und nach der Immobilisierung identisch sind.

Der Begriff „Spurlosigkeit“ wurde gelegentlich auch in Fällen verwendet, bei denen z.B. durch die Spaltung einer C–H-Bindung in einem monosubstituierten Aren entsteht. Hier ist der Linker „spurlos“ in dem Sinne, dass die neue C–H-Bindung von den vier bereits vorhandenen nicht unterscheidbar ist.

Angesichts einer derart unklaren Definition überrascht es nicht, dass Autoren die Flagge „spurlos“ sehr einfach über neue Linkertechniken hissen konnten. Die Begriffsabgrenzung ist für einen wirkungsvollen Gedankenaustausch unerlässlich, und eine strengere und verständliche Terminologie würde die Nebel über einem unklaren Aspekt dieses sehr wichtigen Gebiets lichten.

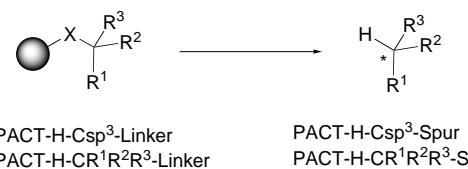
#### Eine Lösung...

Die abschließende Aufgabe des Linkers ist es, die Ablösung vom Träger zu ermöglichen. Ohne den Abspaltungsmechanismus und die Vorgeschichte der Reaktionssequenz zu berücksichtigen, kann ein Linker immer gemäß der Restfunktionalität des freigesetzten Produkts definiert werden. Eine hierauf beruhende Linkereinteilung, die sich nur auf die bei der Abspaltung von einem Träger gebildete funktionelle Gruppe des Produkts konzentriert, würde einen Autor in die Lage versetzen, einen Linker einfach und genau zu definieren. Außerdem dürfte eine derartige Klassifizierung die Anwendung auf eine bestimmte Zielverbindung erleichtern: Ein Linker könnte unter dem Aspekt der erwünschten (oder, in Wirklichkeit, tolerierbaren) Restfunktionalität ausgewählt werden – derzeit keine einfache Aufgabe.

In diesem Aufsatz stellen wir eine derartige Einteilung vor und schlagen zudem eine Nomenklatur vor, die ihre Anwendung erleichtert. Das folgende Beispiel soll dies veranschaulichen.

#### ...und eine neue Nomenklatur

Bei der in Schema 1 gezeigten allgemeinen Umsetzung wird der Linker unter Bildung eines Alkylprodukts gespalten, das ein Wasserstoffatom an der ursprünglichen Verknüpfungsstelle trägt, die wie im gesamten Aufsatz mit einem Stern markiert ist. Der Verknüpfungspunkt wird umgewandelt in (PACT, Point of Attachment is Converted To) eine H–Csp<sup>3</sup>-Bindung. Dieser Linker kann daher als PACT-



Schema 1. Erläuterung der Nomenklatur an einer allgemein formulierten Abspaltungsreaktion, bei der der Verknüpfungspunkt in eine Alkyl-C–H-Bindung umgewandelt wird: „PACT-H–Csp<sup>3</sup>“- oder „PACT-H–CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>“-Linker.

H–Csp<sup>3</sup>-Linker oder PACT-H–CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-Linker bezeichnet werden.

Die Deskriptoren sind gleichermaßen geeignet; tatsächlich könnte jeder Ausdruck verwendet werden, der die betreffende Molekülstruktur exakt beschreibt. Im Mittelpunkt unserer Methode steht der Bindungsstrich (–), der die neu gebildete Bindung zu dem oder den verknüpfenden Atom(en) anzeigen. Auf der rechten Seite des Bindungsstrichs steht das Substratatom an der ursprünglichen Verknüpfungsstelle, auf der linken Seite das in diese Position eingeführte Atom.

Bezüglich des freigesetzten Produkts kann der Linker durch die mit dieser neuen Bindung zusammenhängenden Funktionalitäten exakt definiert werden. Zudem lassen sich aus der Länge und Komplexität dieses Terminus (der Strukturänderungen infolge der Spaltung und jede für die Spaltung benötigte Funktionalität angibt) weitgehende Aussagen über die Allgemeingültigkeit des Linkers machen. Mit der gleichen Nomenklatur kann das Produkt bezüglich des Linkers, von dem es abgelöst, mit dem Verweis auf eine PACT-H–Csp<sup>3</sup>-Spur oder eine PACT-H–CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>-Spur definiert werden.

## 2. Alkanbildung

### 2.1. Bildung aliphatischer C–H-Bindungen

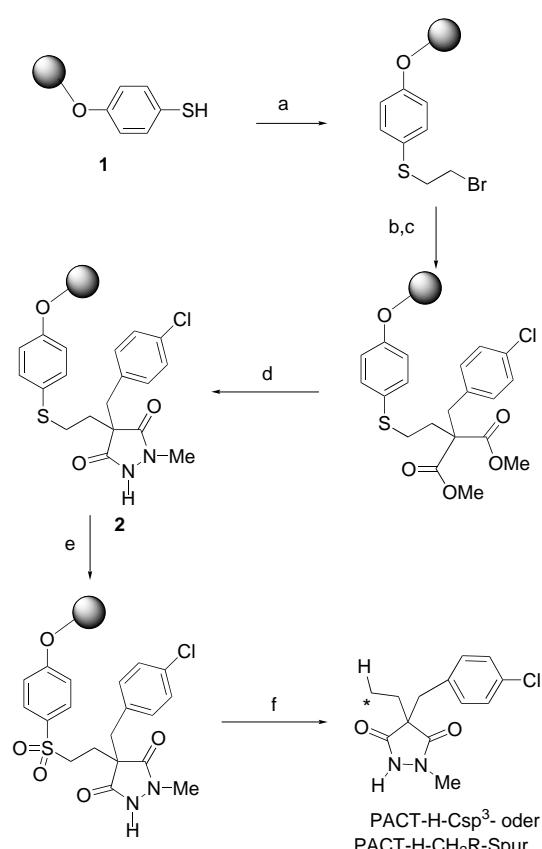
#### PACT-H–CR<sub>3</sub>- oder PACT-H–Csp<sup>3</sup>-Linker

Die Einführung eines aliphatischen Wasserstoffatoms bei der Abspaltung vom polymeren Träger ist eine sehr günstige und allgemein gebräuchliche Spur: ein kleines, ubiquitäres Atom, dessen Einfluss auf die biologische oder chemische Aktivität minimal ist. Darüber hinaus beansprucht der Linker nur eine Stelle der Moleküldiversität. Arbeiten über diese Art von Linkern, die als PACT-H–Csp<sup>3</sup>- oder H–CR<sub>3</sub>-Linker klassifiziert werden können, sind in Tabelle 1, Nr. 1–3, zusammengefasst.

Ein Beispiel für einen Linker dieses Typs (Tabelle 1, Nr. 1) ist das von Janda et al. entwickelte Sulfidsystem in Schema 2.<sup>[2a–c]</sup> Bei einer Anwendung auf die Synthese von Heterocyclen, die zur Behandlung von rheumatoider Arthritis und anderen Erkrankungen eingesetzt werden, wurde das Thiophenol **1** mit symmetrischen Alkyldihalogeniden alkaliert. Die Dialkylierung von Dimethylmalonat mit dem polymeren Halogenid und einem Benzylhalogenid liefert das Substrat für die anschließende Esterhydrolyse und die Bildung des polymergebundenen Heterocyclus **2** mit Methylhydrazin. Im Anschluss an die chemoselektive Sulfidoxidation

Tabelle 1. Bildung aliphatischer C–H- und C–C-Bindungen: PACT-H–Csp<sup>3</sup>- und PACT-Csp<sup>3</sup>–Csp<sup>3</sup>-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1		H–CH <sub>2</sub> R	[2a–h]
2		H–CH <sub>2</sub> R	[3a,b]
3		H–CH(R <sup>1</sup> )X	[4a–e]
4		R <sup>1</sup> –R <sup>2</sup>	[5]



Schema 2. PACT-H–CH<sub>2</sub>R- oder PACT-H–Csp<sup>3</sup>-Linker. Die Synthese von 3,5-Pyrazolidindionen an Polyethylenglycol (PEG) veranschaulicht die Abspaltung vom Polymer durch reduktive Desulfonylierung mit Natriumamalgam;<sup>[2a–c]</sup> a) BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; b) CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; c) p-Cl(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>2</sub>Cl, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; d) NaOH, MeNHNH<sub>2</sub>; e) KHSO<sub>5</sub>; f) Na/Hg, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.

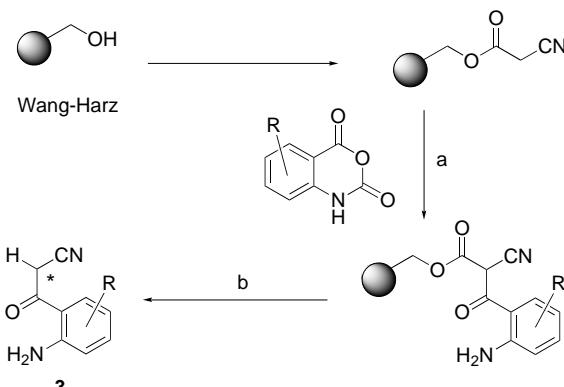
tion mit KHSO<sub>5</sub> erfolgt die reduktive Abspaltung des methylsubstituierten Produkts vom PACT-H–CH<sub>2</sub>R-Linker mit Na/Hg.

Diese Methode lässt sich nicht nur auf die Bildung von Methylgruppen (PACT-H–H<sub>2</sub>R), sondern auch auf Methylenheiten, die sich innerhalb einer Kohlenstoffkette befinden (PACT-H–CHR<sub>2</sub>), anwenden.<sup>[2d]</sup> Bei früheren Linkersystemen, die auch von Jung et al. entwickelt wurden, erübrigte sich die Thioether-Oxidation,<sup>[2e,f]</sup> aber die von ihnen verwendete

Hydrogenolyse mit Raney-Nickel ist mit reduktionsempfindlichen Alkenen, Alkinen oder Epoxiden nicht vereinbar. Ähnliche Umsetzungen haben Sucholeiki und Forman beschrieben,<sup>[2g,h]</sup> wobei unter photolytischer Abspaltung eine benzylike C–H-Bindung entsteht.

Ruhland et al.<sup>[3a]</sup> und Nicolaou et al.<sup>[3b]</sup> haben analoge Selenderivate (Tabelle 1, Nr. 2) beschrieben, bei denen ein Alkylhalogenid direkt mit trägergebundenem SeB(OEt)<sub>3</sub>–Na<sup>+</sup><sup>[3a]</sup> oder SeLi<sup>[3b]</sup> reagiert. Ruhland et al. verwendeten den Linker zum Aufbau einer kleinen Substanzbibliothek durch die Mitsunobu-Reaktion. Die homolytische Spaltung der Se–C-Bindung erfolgte mit Tributylzinnhydrid/Azobisisobutyronitril (AIBN).

Die Bildung einer aliphatischen C–H-Bindung durch Decarboxylierung (Tabelle 1, Nr. 3) geht auf Patchornik und Kraus zurück,<sup>[4a]</sup> die 1970 die Monoacylierung trägergebundener Ester und die Ablösung vom Träger unter Decarboxylierung beschrieben. Ganesan et al. haben diese Methode auf eine Synthese der β-Ketonitrile **3** angewandt (Schema 3).<sup>[4b,c]</sup> An die C-Acylierung der aktiven Methylengruppe schließt sich die Trifluoressigsäure(TFA)-katalysierte Ablösung mit gleichzeitiger CO<sub>2</sub>-Abspaltung an.



Schema 3. PACT-H–CHR<sub>2</sub>- oder PACT-H–Csp<sup>3</sup>-Linker. Synthese von β-Ketonitrilen durch Abspaltung unter Decarboxylierung:<sup>[4b]</sup> a) NEt<sub>3</sub>; b) 70-proz. TFA.

## 2.2. Bildung aliphatischer C–C-Bindungen

### PACT-R<sub>3</sub>C–CR<sub>3</sub>- oder PACT-Csp<sup>3</sup>–Csp<sup>3</sup>-Linker

Eine andere Methode, aliphatische Derivate freizusetzen, ist die Bildung einer C–C-Bindung. Showalter und Schiemann beschreiben die Ablösung der Produkte von einem Benzotriazol-Linker (Tabelle 1, Nr. 4) mit Grignard-Reagentien als C-Nucleophilen.<sup>[5]</sup>

## 3. Alkenbildung

### 3.1. Bildung von Alkenen mit internen Doppelbindungen

#### PACT-R<sub>2</sub>C=CR<sub>2</sub>- oder PACT-Csp<sup>2</sup>=Csp<sup>2</sup>(Alken)-Linker

Soll ein Produkt eine C=C-Bindung enthalten oder tolerieren, steht eine Reihe von Verknüpfungsmethoden zur Verfügung, um dieses Strukturmotiv bei der Abspaltung

einzuführen. Heutzutage sind Systeme mit dieser Eigenschaft strukturell wesentlich komplizierter als die bisher beschriebenen; abhängig vom verwendeten Verfahren werden zwischen zwei und vier Stellen der Moleküldiversität verbraucht. Aus anderer Perspektive gesehen geht die Abspaltung natürlich mit einer Zunahme der Moleküldiversität einher. Der „Doppelbindungsstrich“ im Deskriptor für diese Linker, PACT- $R_2C=CR_2$ , steht für die Bildung der neuen Doppelbindung.

In einer Strategie zur Festphasensynthese von Epothilon A beschreiben Nicolaou et al. eine Ringschlussmetathese (RCM, ring-closing metathesis), um die C-C-Doppelbindung bei der Produktabspaltung einzuführen (Tabelle 2, Nr. 1).<sup>[6a]</sup> Die für eine RCM erforderlichen Strukturmerkmale, zwei

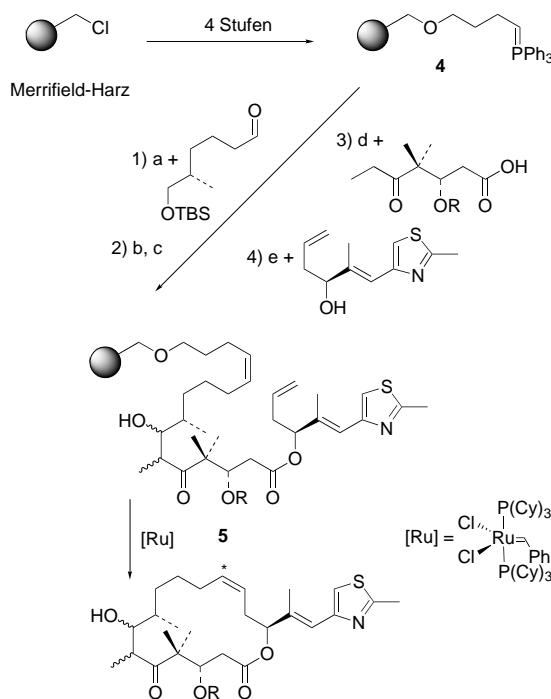
Tabelle 2. Alkenbildung: PACT- $R_2C=CR_2$ - oder PACT- $Csp^2=Csp^2$ (Alken)-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1		*	[6a-f]
2		*	[7a,b]
3		*	[8a-f]
4		*	[9a,b]

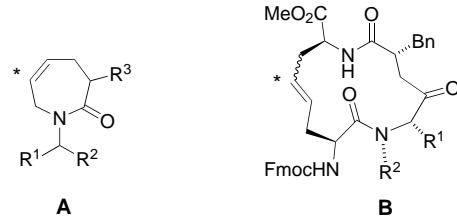
terminale Alkenylgruppen, werden in fünf Reaktionsschritten in das Ylid 4 eingebaut (Schema 4). Durch Behandeln des Diens 5 mit dem Grubbs-Rutheniumkatalysator wird das Produkt freigesetzt und das Alken gebildet. Nicolaou et al. epoxidierten nun diese funktionelle Gruppe und stellten nach dieser letzten Umsetzung in Lösung eine große Bibliothek aus Epothilon-Analoga her.<sup>[6b]</sup> Ähnliche Überlegungen stehen hinter der Synthese der Freidinger-Lactame (**A**) durch Piscopio et al.<sup>[6c,d]</sup> und van Maarseveen et al.<sup>[6e]</sup>. Auch Blechert et al. nutzten dieses Verfahren, um das makrocyclische Tetrapeptidderivat **B** mit einem PACT-C=C- oder PACT- $Csp^2=Csp^2$ -Linker durch RCM herzustellen.<sup>[6f]</sup>

In Tabelle 2 sind unter Nr. 2 und Nr. 3 die Horner-Wadsworth-Emmons-<sup>[7a,b]</sup> bzw. die Wittig-Reaktion<sup>[8a-f]</sup> aufgeführt. Nicolaou et al. verwendeten z.B. eine intramolekulare Ketophosphonatreaktion, um makrocyclische Lactone und die Vorläufer für eine (DL)-Muscon-Bibliothek herzustellen.<sup>[7a]</sup> Das von Hughes beschriebene, aus polymergebundenem Triphenylphosphan und einem Benzylbromid leicht erhältliche Phosphoniumsalz<sup>[8a]</sup> liefert durch intermolekulare Wittig-Reaktion Stilbene wie **6**, während unter wasserfreien Bedingungen eine intramolekulare Spaltung zu Indolen wie **7** induziert werden kann (Schema 5).

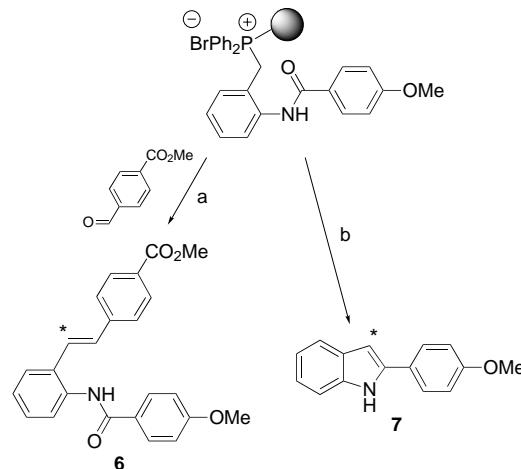
Kurth et al. entwickelten einen Allylsulfon-Linker (Tabelle 2, Nr. 4), der zur Bildung von trisubstituierten Alkenen



Schema 4. PACT-C=C- oder PACT- $Csp^2=Csp^2$ -Linker. Synthese von Epothilon A als Beispiel für eine Ringschlussmetathese:<sup>[6a]</sup> a) THF; b) HF · Py; c) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, NEt<sub>3</sub>; d) Lithiumdiisopropylamid (LDA), ZnCl<sub>2</sub>; e) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), DMAP. [Ru] = Grubbs-Katalysator



und Cyclobutylidenen führt.<sup>[9]</sup> Die nucleophile Substitution der Produkte gelang durch Allylierung mit Grignard-Reagentien<sup>[9a]</sup> oder – milder und allgemein anwendbarer – durch Palladiumkatalyse (PACT- $RH_2CHCsp^2=Csp^2R_2$ ).<sup>[9b]</sup>



Schema 5. PACT-C=C- oder PACT- $Csp^2=Csp^2$ -Linker. Produktabspaltung und Bildung von Alkenen in einer Wittig-Reaktion;<sup>[8a]</sup> a) NaOMe; b) KOtBu.

### 3.2. Bildung von Alkenen mit terminalen Doppelbindungen

PACT-H<sub>2</sub>C=C- oder -H<sub>2</sub>Csp<sup>2</sup>=Csp<sup>2</sup>- und PACT-C=CH<sub>2</sub>- oder -Csp<sup>2</sup>=Csp<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-Linker

Produkte mit einer terminalen Doppelbindung sind über mehrere Linkerverbindungen zugänglich. Ähnlich wie bei den im vorherigen Abschnitt besprochenen Linkern ist auch bei diesen ein hohes Maß an struktureller Komplexität erforderlich, damit die Abspaltung stattfinden kann; wenn man die in Tabelle 3 zusammengefassten Strukturmerkmale nicht spezifisch auswählt, sind diese Linker vielleicht weniger nützlich als, z. B. die PACT-H-CR<sub>3</sub>-Linker.

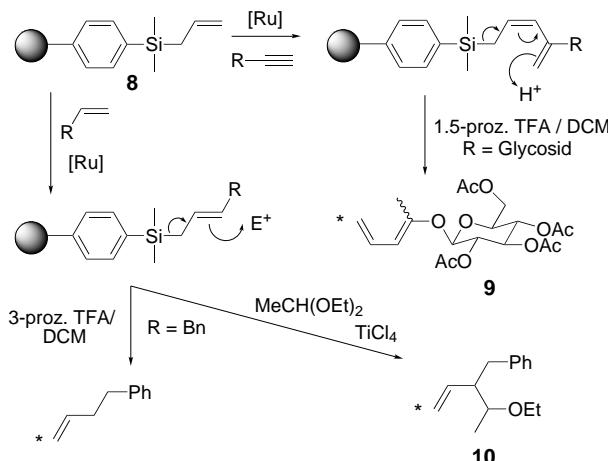
Tabelle 3. Bildung terminaler Alkene: PACT-H<sub>2</sub>C=C- oder PACT-H<sub>2</sub>Csp<sup>2</sup>=Csp<sup>2</sup>- und PACT-C=CH<sub>2</sub>- oder PACT-Csp<sup>2</sup>=Csp<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1			[10a,b]
2			[11a,b]
3			[12a,b]
4			[13a,b]
5			[3b]

Das in Tabelle 3, Nr. 1, gezeigte System ist komplementär zur RCM-Spaltung: Das freigesetzte Produkt trägt eine monosubstituierte Alkenylgruppe (PACT-H<sub>2</sub>C=C), während das Ringschlussprodukt am Träger verbleibt. Blechert und Peters synthetisierten auf diese Weise eine Reihe von Styrolderivaten,<sup>[10a]</sup> und Schmidt und Knerr verwendeten den Linker, um Oligosaccharide als 1-O-Allylderivate abzuspalten.<sup>[10b]</sup>

Blechert et al. entwickelten auch eine neue Allylsilyl-Linkermethode, die sich für eine elektrophile Spaltung eignet (Tabelle 3, Nr. 2). Das aus Allyldimethylsilylchlorid und lithiertem Polystyrol hergestellte Allyldimethylsilylpolystyrol-Harz **8** (Schema 6) reagiert in Gegenwart des Grubbs-Rutheniumkatalysators mit Alkinen<sup>[11a]</sup> oder Alkenen<sup>[11b]</sup> unter Kreuzmetathese. Mit Alkinen entstehen nach säurekatalysierter Desilylierung unter äußerst milden Bedingungen 1,3-Diene, z. B. das Glycosidderivat **9**. Auch die Bildung einer weiteren C–C-Bindung beim Ablösen des Produkts ist möglich: Durch Kreuzmetathese von **8** mit einem Alken und anschließende Addition des aus 1,1-Diethoxyethan und TiCl<sub>4</sub> erhaltenen Elektrophils entsteht **10**.<sup>[11b]</sup>

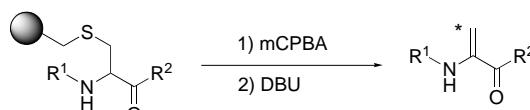
Bei einer dritten Methode derselben Arbeitsgruppe (Tabelle 3, Nr. 3) ist die nach der Ablösung verbliebene Funk-



Schema 6. PACT-C=CH<sub>2</sub>- oder PACT-Csp<sup>2</sup>=Csp<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-Linker. Eine Allylsilylverbindung liefert unter elektrophiler Spaltung terminale Alkene<sup>[11b]</sup> und Diene<sup>[11a]</sup>; [Ru]=Grubbs-Katalysator, DCM=Dichlormethan.

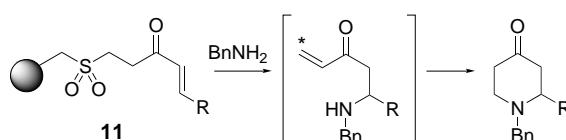
tionalität die gleiche, die auch für die Spaltung erforderlich ist. Weitere strukturelle Diversität wird bei einer Palladium(0)-katalysierten nucleophilen Spaltung eingeführt.<sup>[12a]</sup> Die Reaktion gelang sowohl mit Kohlenstoff- als auch mit Stickstoffnucleophilen: Brown und Fisher synthetisierten Pyrrolidine durch Cyclisieren mit einem angehängten sekundären Amin als Nucleophil.<sup>[12b]</sup>

Auch die β-Eliminierung mit DBU eines Sulfons, das durch Oxidation mit mCPBA eines trägegebundenen Sulfids hergestellt wurde (Tabelle 3, Nr. 4), kann zu einem terminalen Alken führen. Yamada et al. verwendeten diese Methode zur Synthese von Dehydroalaninderivaten (Schema 7).<sup>[13a]</sup> So-wohl der N- als auch der C-Terminus des angehängten Cysteins können modifiziert werden, denn der intermediäre Sulfidlinker ist gegenüber den meisten Reaktionsbedingungen stabil; durch Oxidation entsteht natürlich das Sulfon, das in Gegenwart einer Base rasch eliminiert.



Schema 7. PACT-C=CH<sub>2</sub>- oder PACT-Csp<sup>2</sup>=Csp<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-Linker. Die Eliminierung von Sulfon liefert Dehydroalaninderivate.<sup>[13a]</sup> mCPBA=m-Chlorperbenzoësäure, DBU=1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Auf ähnliche Weise synthetisierten Barco et al. eine Reihe substituierter Piperidin-4-one (Schema 8): Das durch Michael-Addition von Benzylamin an die Enone **11** erhaltene



Schema 8. PACT-C=CH<sub>2</sub>- oder PACT-Csp<sup>2</sup>=Csp<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-Linker. Synthese von Piperidin-4-onen: Benzylamin bewirkt die Eliminierung von Sulfon und gleichzeitige Aza-Michael-Addition.<sup>[13b]</sup>

trägergebundene sekundäre Amin induziert die Eliminierung und Ablösung, und nach einer zweiten Michael-Addition an das freigesetzte Enon in Lösung wird das gewünschte Produkt isoliert.<sup>[13b]</sup> Auch wenn es das Piperidinonprodukt nicht impliziert, ist der in Schema 8 gezeigte Linker hinsichtlich des in die Lösung freigesetzten Alkens (PACT-C=CH<sub>2</sub>) am geeignetesten. Dass das Alken eine Zwischenstufe ist, die in Lösung weiter umgesetzt wird, spiegelt den Ideenreichtum der Autoren und nicht die allgemeine Chemie der Linker wider.

Der in Abschnitt 2.1 beschriebene Selen-Linker von Nicolaou et al. wurde unter anderen Spaltungsbedingungen (Wasserstoffperoxidlösung) auch auf die oxidative Freisetzung von Alkenen mit terminalen Doppelbindungen angewendet (Tabelle 3, Nr. 5).<sup>[3b]</sup>

#### 4. Bildung von Alkinen

##### PACT-Csp≡Csp- oder PACT-RC≡CR-Linker

Bis vor kurzem gab es keine Linker, die bei der Spaltung eine Alkinylgruppe freisetzen konnten. In einem neuen Zugang zu Schutzgruppen-Linkern des Typs C (siehe Abbildung 1) beschreiben Gibson et al. die Immobilisierung von Alkinsubstraten an polymergebundenem Triphenylphosphan über  $\pi$ -Wechselwirkungen zu Dicobaltcarbonyl-Komplexen (Tabelle 4). Die Produkte mit einer PACT-Csp≡Csp-Spur werden durch oxidative Dekomplexierung mit Luftsauerstoff abgelöst.<sup>[14]</sup>

Tabelle 4. Alkinbildung: PACT-C≡C- oder PACT-Csp≡Csp-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1		R <sup>1</sup> — <sup>*</sup> —R <sup>2</sup>	[104]

#### 5. Bildung von Arenen und Heteroarenen

##### 5.1. Bildung von C—H-Bindungen in Arenen

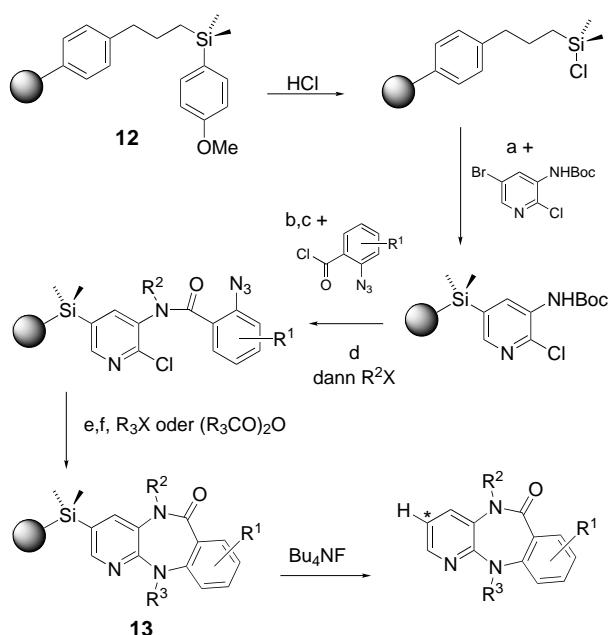
##### PACT-H—Csp<sup>2</sup>(Aren)-Linker

Aromatische und heteroaromatische Verbindungen sind in der Organischen Chemie äußerst verbreitet, und in der Literatur gibt es ausführliche Beschreibungen über zahlreiche Linker, die eine aromatische Verbindung mit einer C—H-Bindung als einziger Spur des Trägers freisetzen. Ähnlich wie viele Methoden zur Bildung von Alkyl-C—H-Bindungen verbrauchen diese Verknüpfungen nur eine Stelle der Moleküldiversität und wurden auf Phenyl-, Pyridin-, Thiophen- und Chinazolinsubstrate angewendet.

Die Arbeit von Ellman und Plunkett<sup>[15a]</sup> über einen Silicium-Linker (Tabelle 5, Nr. 1) ist weiterhin richtungsweisend und inspirierend für viele Arbeitsgruppen;<sup>[15b–q]</sup> Schema 9 gibt ein Beispiel für die Arbeiten von Ellman et al.<sup>[15b]</sup>

Tabelle 5. Bildung von C—H-Bindungen in Arenen: PACT-H—Csp<sup>2</sup>(Aren)-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1		(X)H— <sup>*</sup> —R	[15a–q]
2		H— <sup>*</sup> —R	[16]
3		(X)H— <sup>*</sup> —R	[17a–c]
4		H— <sup>*</sup> —R	[18a,b]
5		H— <sup>*</sup> —R	[19]



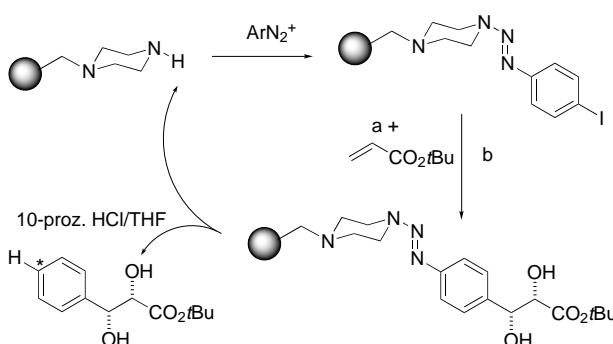
Schema 9. PACT-H—Csp<sup>2</sup>(Aren)-Linker. Synthese von Pyridinotricyclen, bei der eine aromatische C—H-Bindung über einen Siliciumlinker gebildet wird.<sup>[15b]</sup> a) KH, BuLi; b) TFA; c) DCM, Py; d) lithiertes Acetanilid; e) SnCl<sub>2</sub>, PhSH, NEt<sub>3</sub>; f) TFA; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

Das stabile silylierte Harz **12** kann leicht in zwei Schritten aus Bromphenyl-substituiertem Polystyrol hergestellt werden; die Aktivierung durch kurzes Einwirken von HCl/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> liefert ein unmaskiertes Silylchlorid, das an ein metalliertes Aren kuppelt. Durch Addition von Azidobenzoylchlorid, Alkylierung des Amids, Azidreduktion, Ringschluss zum Tricyclus und eine zweite N-Alkylierung werden drei Diversitätselemente eingebaut. Die Spaltung des trägergebundenen Produkts **13** und Bildung der C—H-Bindung im Aren gelingt mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF). (Der Silicium-Linker wurde auch von der festen auf die fluorhaltige Phase über-

tragen.<sup>[15p,q]</sup> Curran et al. nutzten die von Ugi und Biginelli beschriebenen Mehrkomponenten-Kondensationen für die Synthese von Fluor-markierten benzoylierten Aminosäure-amiden.<sup>[15q]</sup> Nach der Desilylierung mit TBAF wurde das Arenprodukt durch einfache Flüssig-Flüssig-Extraktion abgetrennt.)

Andere Bedingungen für die Abspaltung vom Träger sind Behandeln mit 30–50-proz. TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>[15c,f]</sup> oder mit unverdünnter TFA.<sup>[15g,h]</sup> Ein elektronenarmes Aren erfordert allerdings äußerst drastische Bedingungen, um die elektrophile *ipso*-Substitution von Silicium zu bewirken: Ellman und Plunkett verwendeten wasserfreies gasförmiges HF, um ein Benzodiazepin freizusetzen.<sup>[15i]</sup> Eine Lösung dieses Problems ist der Austausch von Silicium gegen das weniger säurestabile, aber ziemlich teure Germaniumderivat.<sup>[15i,j]</sup> Eine andere Lösung bieten Wustrow et al. (Tabelle 5, Nr. 2): Arylsulfonate mit elektronenarmen Arenen werden durch Palladium(0)-katalysierte Reduktion effektiv gespalten.<sup>[16]</sup>

Ein weiterer attraktiver Linker ist in Tabelle 5, Nr. 3 aufgeführt.<sup>[17a-c]</sup> Er ist nicht nur stabil und etwas leichter zugänglich als die bisher beschriebenen Silicium-Linker, sondern liefert auch das regenerierte Trägerharz bei der Ablösung des Produkts. Das in Schema 10 gezeigte Piperazin-Harz kuppelt an die Diazoniumsalze primärer aromatischer



Schema 10. PACT-H-Csp<sup>2</sup>(Aren)-Linker. Ein System mit wieder verwendbarem Trägerharz zur Bildung aromatischer C–H-Bindungen;<sup>[17a]</sup> a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>, DMF; b)  $\beta$ -AD-Mix.

Amine unter Bildung der Diazoverbindung, an der eine Reihe von Heck-Reaktionen und nachfolgende Umsetzungen des ungesättigten Substrats (darunter asymmetrische Dihydroxylierung, Diels-Alder-Reaktionen und Palladium-katalysierte Allylsubstitution) durchgeführt wurden. Die Spaltung des Triazens und Bildung der aromatischen C–H-Bindung erfolgte in Gegenwart einer Säure. Ein ähnlicher Linker ist das durch Oxidation des Arylhydrazids gebildete Aryldiazien (Tabelle 5, Nr. 4), das durch Alkoholyse oder Aminolyse gespalten wird.<sup>[18a,b]</sup>

Die in Abschnitt 2 ausführlich beschriebene Bildung der C–H-Bindung unter Decarboxylierung wurde ebenfalls auf ein aromatisches Substrat angewendet (Tabelle 5, Nr. 5).<sup>[19]</sup>

Ein weiterer interessanter Aspekt der beschriebenen Arylsilan-, Arylgerman- und Triazen-Linker (Tabelle 5, Nr. 1 und 3) ist ihre Spaltung durch elektrophile *ipso*-

Halogenierung mit ICl, Br<sub>2</sub> oder N-Chlorsuccinimid (NCS) zu Iodiden, Bromiden bzw. Chloriden [PACT-X-Csp<sup>2</sup>(Aren)].

## 5.2. Bildung von C–C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-Bindungen in Arenen

### PACT-C-Csp<sup>2</sup>(Aren)-Linker

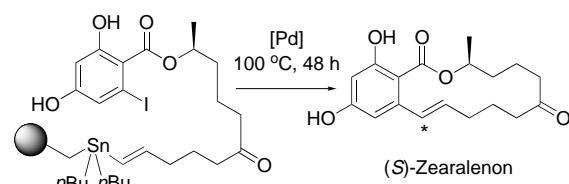
Die Bildung einer C–C-Bindung bei der Ablösung eines Produkts vom Trägerharz hat gegenüber der Bildung einer einfachen C–H-Bindung den Vorteil, dass eine weitere Diversitätsstufe eingebaut werden kann.

Für diese Umwandlung kann die Stille-Kupplung (Tabelle 6, Nr. 1) verwendet werden.<sup>[20a-c]</sup> Das System liefert

Tabelle 6. Bildung von C-Csp<sup>2</sup>-Bindungen in Arenen: PACT-C-Csp<sup>2</sup>(Aren)-Linker.

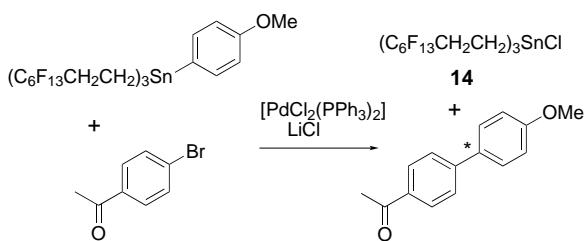
Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1			[20a-c]
2			[21a,b]
3			[22]
4			[23]

nicht nur die Styrylgruppe, wie die Synthese von (*S*)-Zearalenon (Schema 11) durch Nicolaou et al. zeigt,<sup>[20a]</sup> sondern eignet sich genauso zur Bildung von Dienen, Eninen



Schema 11. PACT-Csp<sup>2</sup>(Aren)-Csp<sup>2</sup>(Alken)-Linker. Eine Stille-Kuppung führt zur Abspaltung von Dien- oder Styrolderivaten.<sup>[20a]</sup>

oder Biarylen.<sup>[20b]</sup> Auch der Zugang über die fluorhaltige Phase lässt sich sehr elegant mit dieser Chemie verbinden: Curran und Hoshino synthetisierten zahlreiche Biaryle entsprechend Schema 12, wobei das Zinnchlorid **14** durch einfache Extraktion in hoher Ausbeute zurückgewonnen und wieder verwendet wurde.<sup>[20c]</sup>



Schema 12. PACT-Csp<sup>2</sup>(Aren)-Csp<sup>2</sup>(Aren)-Linker. Synthese von Biarylen durch eine Stille-Kupplung in fluorhaltiger Phase.<sup>[20c]</sup>

Ebenso erfolgreich verlief eine Heck-Kreuzkupplung (Tabelle 6, Nr. 2) mit dem bereits bei der Bildung der C–H-Bindung (aromatisch) eingesetzten Triazen-Linker (siehe Tabelle 5, Nr. 3).<sup>[21a,b]</sup> Die Suzuki-Kupplung wurde auf die Makrocyclisierung/Abspaltung von  $\beta$ -Schleifenmimetika mit einer Biarylkomponente angewendet (Tabelle 6, Nr. 3).<sup>[22]</sup>

Die nucleophile Substitution eines Thioether-verknüpften Chinazolins führt ebenfalls zur Bildung einer Csp<sup>2</sup>–C-Bindung (aromatisch) (Tabelle 6, Nr. 4). Hennequin und Piva-Le Blanc synthetisierten über einen derartigen Linker Ox-indolchinazoline, eine neue Reihe von Tyrosinkinase-Inhibitoren.<sup>[23]</sup>

### 5.3. Aromatisierung

#### PACT-Csp<sup>2</sup>–Xsp<sup>2</sup>- und PACT-Xsp<sup>2</sup>–Csp<sup>2</sup>(Aren/Heteroaren)-Linker

Es wurden zahlreiche Linkertechniken entwickelt, bei denen die Ablösung des Produkts mit einer Aromatisierung einhergeht (Tabelle 7).

Craig et al. synthetisierten auf diese Weise Naphthalin- und Isochinolinderivate durch Homo- und Hetero-Diels-Alder-Reaktionen eines trägergebundenen *o*-Chinodimethans (Tabelle 7, Nr. 1) mit Dimethylacetylenedicarboxylat, Benzochinon und Trichloracetonnitril als Dienophilen.<sup>[24]</sup>

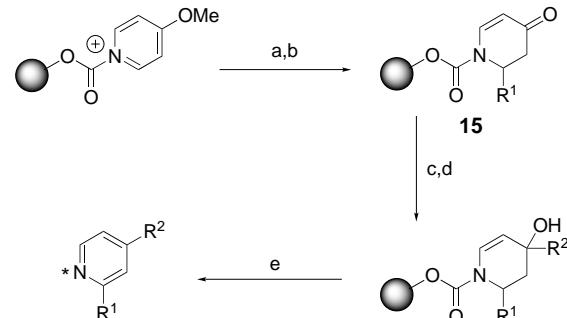
Ähnlich wie bei dem in Abschnitt 4 beschriebenen PACT-Csp≡Csp-Linker wurden auch Arene an einem harzgebundenen Phosphor durch  $\pi$ -Wechselwirkungen mit einem Chrom-dicarbonylkomplex immobilisiert (Tabelle 7, Nr. 2).<sup>[25]</sup> Die ( $\eta^6$ -Aren)-Tricarbonylchrom-Komplexe werden photolytisch an den Träger gebunden und im Anschluss an die Substratänderungen durch Luftoxidation oder mit siedendem Pyridin unter Dekomplexierung abgespalten.

Die Herstellung von Isochinolinderivaten ist in Tabelle 7, Nr. 3 skizziert. Die Vorstufe der Ablösung entsteht durch Umsetzung von trägergebundenem Benzoylchlorid mit Isochinolin und Trimethylsilylcyanid (TMSCN); nach Alkylierung an C1 wird das Produkt durch Reissert-Hydrolyse mit KOH abgespalten. Der Linker ist stabil gegenüber der Isoxazolinbildung<sup>[26a]</sup> und der Suzuki-Kupplung.<sup>[26b]</sup>

Eine von Munoz und Chen vorgeschlagene Methode (Tabelle 7, Nr. 4) ermöglicht die Funktionalisierung von Pyridinen.<sup>[27]</sup> Nach einer Alkylierung entsteht das Dihydropyridon **15** (Schema 13), welches dann nochmals durch 1,2-

Tabelle 7. Durch Aromatisierung freigesetzte Arene: PACT-Csp<sup>2</sup>–Xsp<sup>2</sup>- und PACT-Xsp<sup>2</sup>–Csp<sup>2</sup>(Aren/Heteroaren)-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1			[24]
2			[25]
3			[26a,b]
4			[27]
5			[28]
6			[29]
7			[30a,b]



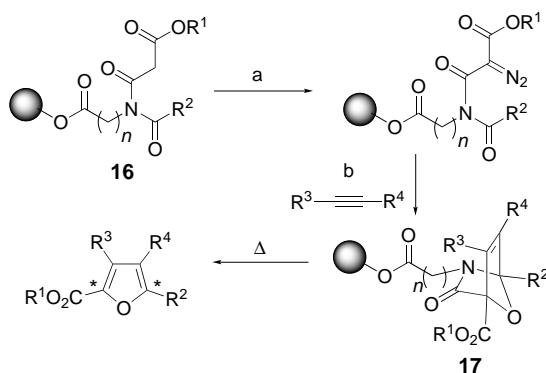
Schema 13. PACT-Csp<sup>2</sup>–Nsp<sup>2</sup>(Pyridin)-Linker. Regioselektive Alkylierungen und eine oxidative Abspaltung setzen ein Pyridinderivat frei, das keine weitere Spur des Polymers trägt;<sup>[27]</sup> a) R'MgX; b) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; c) CeCl<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>MgX; d) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; e) TFA, O<sub>2</sub>.

Addition mit einem Organocerreagens zum Enamidalkohol alkyliert wird. Unter oxidierenden Bedingungen und in Gegenwart von Säure aromatisiert dieser und [PACT-Csp<sup>2</sup>–Nsp<sup>2</sup>(Pyridin)] wird freigesetzt.

Der bereits zweimal erwähnte Triazen-Linker beweist seine Vielseitigkeit einmal mehr, indem er die Cyclisierung in Gegenwart eines geeigneten nucleophilen *ortho*-Substituenten begünstigt. Bräse et al. wendeten derartige Überlegungen

auf die cyclisierende Abspaltung von Cinnolinien an (Tabelle 7, Nr. 5), bei der Triazen-gebundene *ortho*-Alkinylarene mit wässriger HCl oder HBr cyclisiert werden.<sup>[28]</sup> Ähnlich verläuft die durch Säure vermittelte Cyclisierung/Abspaltung von 3-Aminobenzisoxazolen aus der in Tabelle 7, Nr. 6, gezeigten Aryloxim-Vorstufe.<sup>[29]</sup>

Das in Tabelle 7, Nr. 7, beschriebene Linkersystem ermöglicht die Ablösung tetrasubstituierter Furane durch eine Cycloreversion/Aromatisierung.<sup>[30]</sup> Die Synthese ist in Schema 14 zusammengefasst:<sup>[30b]</sup> Der Diazotransfer auf das in zwei Stufen an Wang-Harz synthetisierte Substrat **16** lieferte den Diazoester, der mit aktivierten Alkinen in Gegenwart von Rhodium(II) unter 1,3-dipolarer Cycloaddition reagiert. Das Cycloaddukt **17** lässt sich bei Raumtemperatur isolieren, sodass die Spaltung durch Erhitzen in einem getrennten Schritt erfolgen kann.



Schema 14. PACT-Csp<sup>2</sup>-Csp<sup>2</sup>(Furan)-Linker. Durch Rhodium(II)-perfluorbutyramid (pfbm) vermittelte 1,3-dipolare Cycloaddition und anschließende Cycloreversion/Aromatisierung entstehen Furane;<sup>[30b]</sup>  
a)  $\text{MsN}_3$ ,  $\text{NEt}_3$ ; b)  $\text{Rh}_2(\text{pfbm})_4$ .

## 6. Bildung von Aminen

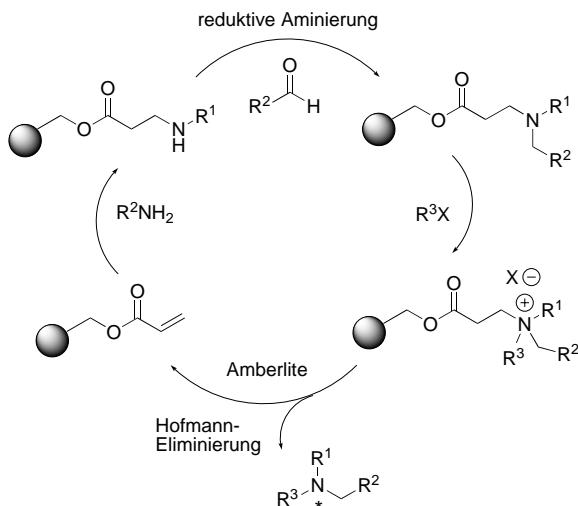
### PACT-NR<sub>3</sub>-, PACT-R<sup>1</sup>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>- und PACT-(H-)<sub>3</sub>CNR<sub>2</sub>-Linker

Der Einbau einer Amingruppe bei der Abspaltung vom Trägerharz gelingt auf mehrere Arten. Im Hinblick auf die Entdeckung von pharmazeutischen Wirkstoffen sind die häufig vorkommenden tertiären Amine besonders wichtig, da sie oft in Arzneimitteln vorkommen, die auf das Zentralnervensystem wirken.

In Tabelle 8, Nr. 1, ist die zuerst von Rees et al. entwickelte Abspaltung unter Eliminierung skizziert.<sup>[31a-g]</sup> Der fehlende Bindungsstrich im Deskriptor für Linker dieser Art, PACT-NR<sub>3</sub>, deutet eine Reduktion der Stickstoffvalenz bei der Abspaltung an (Linker-Typ B, Abbildung 1). Der erste Schritt zum Aufbau des quartären Ammoniumsalzes ist eine Aza-Michael-Addition eines sekundären Amins an ein trägegebundenes Acrylat. Die anschließende Quaternisierung mit einem Alkylhalogenid ermöglicht die basenkatalysierte Hofmann-Eliminierung, wobei das Acrylat-Harz in hoher Reinheit regeneriert wird. Murphy et al. haben das Verfahren durch eine reduktive Aminierung im Anschluss an die Michael-Addition verfeinert (Schema 15).<sup>[31c]</sup> Da die Eliminierung durch das Ionenaustauscherharz Amberlite unter-

Tabelle 8. Bildung von Aminen: PACT-NR<sub>3</sub>-, -R<sup>1</sup>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>- und -(H-)<sub>3</sub>CHR<sub>2</sub>-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1		$\text{R}^1\text{N}^*\text{R}^2\text{R}^3$	[31a-g]
2		$\text{R}^1\text{N}^*\text{R}^2\text{R}^3$	[32a-c]
3		$\text{R}^1\text{N}^*\text{R}^2\text{E}$	[33a-c]
4		$\text{H}_3\text{C}^*\text{N}^*\text{R}^1\text{R}^2$	[34a,b]
5		$\text{H}^*\text{N}^*\text{R}^1\text{R}^2$	[35a-c]
6		$\text{H}^*\text{N}^*\text{R}^1\text{R}^2$	[36a-d]
7		$\text{H}^*\text{N}^*\text{R}^1\text{R}^2$	[37]
8		$\text{H}^*\text{N}^*\text{R}^1\text{R}^2$	[38]
9		$\text{H}^*\text{N}^*\text{R}^1\text{R}^2$	[39]



Schema 15. PACT-NR<sub>3</sub>- oder -Nsp<sup>3</sup>-Linker. An den dreistufigen Aufbau des Amins durch Aza-Michael-Addition, reduktive Aminierung und Quaternisierung schließt sich die Hofmann-Eliminierung des Produkts an.<sup>[31c]</sup>

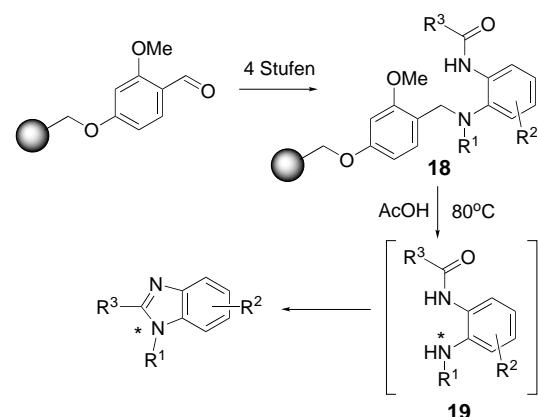
stützt wird, liefert einfaches Abfiltrieren von diesem neuen System aus zwei Trägerharzen die Produkte ohne weitere Reinigung. Ähnlich funktionieren Vinylsulfon-Linker, die gegenüber Nucleophilen wie Grignard-Reagentien<sup>[31f]</sup> oder den Bedingungen der Mitsunobu-Veresterung<sup>[31g]</sup> sehr stabil sind.

Auch ein Sulfonatharz wurde zur Herstellung tertiärer Amine eingesetzt (Tabelle 8, Nr. 2).<sup>[32a–c]</sup> Der aus einem Arylsulfonylchlorid-Träger und einem Alkohol gebildete Linker erwies sich als tolerant gegenüber zahlreichen Umsetzungen wie Grignard-Additionen, Wittig-Reaktionen, der Reduktion mit Natriumborhydrid, der reduktiven Aminierung und der Suzuki-Kupplung.<sup>[32b]</sup> Die nucleophile Substitution durch das Aminbildende Heteroatom liefert ein weiteres Diversitätselement (PACT-R–NR<sub>2</sub>). Andere Nucleophile wie Azid, Iodid oder Acetat (PACT-X–Csp<sup>3</sup>) ermöglichen weitere Abspaltungsbedingungen.<sup>[32d]</sup>

In einer ähnlichen Methode wurden Pyridazine aus einer Thiophenylanbindung durch S<sub>n</sub>Ar-Substitution mit primären oder sekundären Aminen gelöst,<sup>[33a]</sup> und bei Pyrimidinen, die an einem Sulfid-Linker aufgebaut wurden, ermöglicht die Oxidation zum Sulfon eine nucleophile Substitution (Tabelle 8, Nr. 3).<sup>[33b,c]</sup> Eine neue Anwendung der Carbamatankbindung ist in Tabelle 8, Nr. 4, gezeigt: Die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid setzt ein N-Methylamin frei.<sup>[34a,b]</sup> In diesem Fall werden die an der Bindung beteiligten Kohlenstoffvalenzen (wie zuvor durch einen Stern gekennzeichnet) bei der Reduktion durch Wasserstoff ersetzt (PACT-(H–)<sub>3</sub>CNR<sub>2</sub>). Bei den folgenden Linkern erfolgt die Spaltung durch Substitution der Stickstoffvalenz. Daher kann das gleiche Carbamat auch auf herkömmliche Weise durch Hydrolyse zu primären oder sekundären Aminen gespalten werden (Tabelle 8, Nr. 5; PACT-H–NR<sub>2</sub>).<sup>[35a–c]</sup>

Unter sauren Bedingungen lassen sich Amine von einem Benzylkohlenstoffatom abspalten, das ein Kation stabilisieren kann. Mehrere derartige Linker mit *ortho*- und *para*-Alkoxy-Substituenten, darunter der Rink-Amidlinker, wurden entwickelt (Tabelle 8, Nr. 6).<sup>[36a–d]</sup> Die in Schema 15 zusammengefasste Synthese von Benzimidazolen nutzt einen solchen Linker. Das in vier Stufen aus dem Aldehyd-Harz gebildete trägergebundene Substrat **18** cyclisiert über das Anilin **19** – eine Zwischenstufe in Lösung – zu den gewünschten Heteroarenen (PACT-H–NHArc).<sup>[36a]</sup>

Der Acetal-Linker in Tabelle 8, Nr. 7, wurde auf die Freisetzung von Indolen angewendet;<sup>[37]</sup> durch Hydrolyse und anschließendes Behandeln mit 2N NaOH kann das saubere Abspaltungsprodukt in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 16. PACT-H–NHArc- oder -H–Nsp<sup>3</sup>-Linker. Die Abspaltung von **19** und anschließende Cyclisierung/Aromatisierung in Lösung liefert die Benzimidazole.<sup>[36a]</sup>

ten werden. Ein Trägerharz auf der Basis der Tetrahydropyranyl(THP)-Schutzgruppe, das Substrate über ein Aminal anknüpft (Tabelle 8, Nr. 8), ist basenstabil und wird durch schwache Säuren gespalten.<sup>[38]</sup> Dies gilt auch für die von Bräse et al. beschriebene vielseitige Triazenanbindung (Tabelle 8, Nr. 9),<sup>[39]</sup> die umgekehrt schon zur Abspaltung von Arenen (siehe Tabellen 5 und 6) und Heteroarenen (siehe Tabelle 7) verwendet wurde.

## 7. Bildung ungesättigter Stickstoffgruppen

PACT-R<sub>2</sub>C=NR- oder -Csp<sup>2</sup>=Nsp<sup>2</sup>(Isoxazolin/Guanidin)- und PACT-R'N=CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(Guanidin)-Linker

Kobayashi und Akiyama verwendeten die 1,3-dipolare Cycloaddition trägergebundener Nitrone mit Alkenen, um die polymere Vorstufe in Tabelle 9, Nr. 1, herzustellen, aus

Tabelle 9. Bildung ungesättigter Stickstoffgruppen:  
PACT-R<sub>2</sub>C=N-, PACT-R<sub>2</sub>Csp<sup>2</sup>=Nsp<sup>2</sup>(Isoxazolin/Guanidin)-Linker und PACT-N=CR<sub>2</sub>(Guanidin)-Linker (Nr. 4).

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1			[40]
2			[41]
3			[42a–c]
4			[43]

der durch oxidative Spaltung 2-Isoxazoline erhalten werden.<sup>[40]</sup> Ein weiteres typisches Beispiel für diesen Linkertyp haben Houghton et al. beschrieben.<sup>[41]</sup> Durch vollständige Reduktion von trägergebundenen N-acylierten Dipeptiden entsteht die in Tabelle 9, Nr. 2, gezeigte Spaltungsgrundlage. Behandeln mit Thiocarbonyldiimidazol liefert das N-verknüpfte bicyclische Guanidin, das mit Fluorwasserstoff abgelöst wird. Guanidine wurden auch durch andere, gebräuchlichere Methoden freigesetzt: Die in Tabelle 9, Nr. 3, schematisch dargestellte Amidverknüpfung kann unter sauren Bedingungen gespalten werden,<sup>[42a–c]</sup> während die Spaltung von Isothioharnstoffen (Tabelle 9, Nr. 4) durch Aminolyse erfolgt.<sup>[43]</sup>

## 8. Bildung von Carbonsäureederivaten

Carbonsäureederivate, die aufgrund der Festphasen-Peptidsynthese eine besondere Stellung in der Entwicklung neuer

Linker-Technologien haben, sind als Antithese zum Begriff der „Spurlosigkeit“ aufzufassen. Eine zusammenfassende Übersicht über dieses umfangreiche Gebiet kann hier nicht gegeben werden; wichtige Einzelheiten wie Art des Trägerharzes, Linker und Spaltungsbedingungen sind aber in mehreren ausgezeichneten Übersichten vollständig dokumentiert.<sup>[1]</sup> Der folgende Abschnitt veranschaulicht den PACT-Ansatz anhand ausgewählter Entwicklungen.

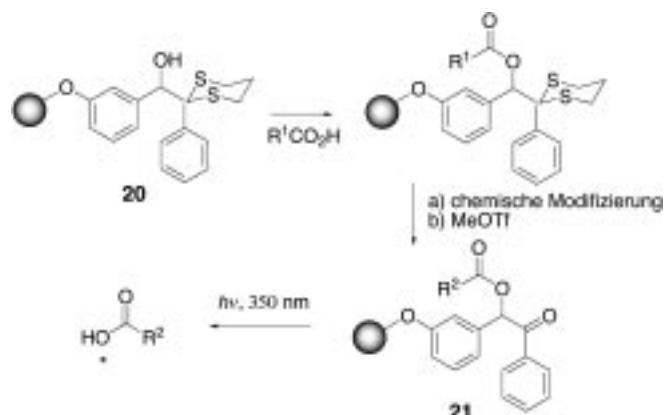
### 8.1. Bildung von Carbonsäuren

#### PACT-H-O<sub>2</sub>CR- und PACT-HO-C(O)R-Linker

Die klassische Immobilisierung einer wachsenden Peptidkette über eine Esterbindung zum C-Terminus einer Aminosäure führte bei saurer Hydrolyse zur Freisetzung einer Carbonsäure: PACT-H-O<sub>2</sub>C-Spur. Merrifields Benzylester erforderten mit HF eine sehr starke Säure, erste Verbesserungen wie die Wang- (50-proz. TFA) und die Sasrin-Linker (1-proz. TFA) wurden durch Veränderung der Elektronendichte im Phenylring des Linkers erreicht.

Den Wang-Linker nutzten z.B. Murray und Sun, um polyheterocyclische Verbindungen durch Diels-Alder-Reaktionen aufzubauen,<sup>[44a]</sup> und Ley et al. zur Synthese von Bicyclo[2.2.2]octan-Derivaten durch aufeinander folgende Michael-Additionen.<sup>[44b]</sup> Gallop et al. setzten den Sasrin-Linker erfolgreich bei einer kombinatorischen Synthese von hochfunktionalisierten monocyclischen  $\beta$ -Lactamen ein.<sup>[44c]</sup>

Eine andere Spaltungsstrategie als Zugang zu Carbonsäuren nutzt so genannte „Sicherungs“-Linker: Hulme et al. beschreiben die Aktivierung eines Benzamid-Linkers durch einen Boc-Rest<sup>[45a]</sup> unmittelbar vor der Spaltung mit LiOH (PACT-HO-C(O)), und Ellman und Backes verwenden Kenner-Acylsulfonamid-Linker,<sup>[45b]</sup> der unter basischen Bedingungen stabil ist, mit LiOH aber für die nucleophile Substitution durch N-Methylierung mit Diazomethan aktiviert wird. Auf ähnliche Weise cyclisiert ein ungewöhnliches Linkersystem mit redoxempfindlichem *p*-Benzochinonkern (Schema 17) bei der Reduktion zum Hydrochinon unter



Schema 18. PACT-H-O<sub>2</sub>C-Linker. Photoabspaltung aus einem Benzoin unter Verwendung einer Dithian-„Sicherung“.<sup>[46b]</sup>

pylcarbodiimid, die nachfolgende chemische Veränderungen des Substrats an der Festphase ermöglicht.<sup>[46b]</sup> Die Dithianeinheit dient als „Sicherung“ gegen eine vorzeitige Photoabspaltung und wird durch Alkylieren mit Methyltriflat entfernt. Aus dem so erhaltenen photolabilen Linker **21** wird das Produkt in ausgezeichneter Ausbeute freigesetzt.

### 8.2. Allgemeine Amidbildung

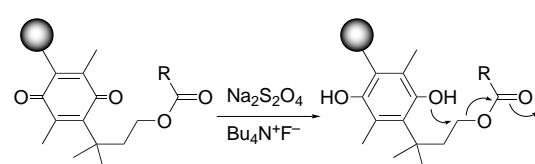
#### PACT-N-C(O)- und PACT-H-NC(O)-Linker

Die Bildung der Amidbindung wurde im Laufe der Jahre optimiert und wird häufig bei Festphasen-Verfahren und kombinatorischen Synthesen genutzt. Als Bestandteil des Pharmakophors zahlreicher Therapeutika kommt die Amidbindung neben ihrer einfachen Form auch in vielen anderen Varianten vor (Tabelle 10).

#### 8.2.1. Bildung acyclischer Amide

Die Abspaltung einfacher linearer Amide, z.B. **22** (Tabelle 10), ist gründlich dokumentiert: Bekannte Methoden wie die saure Abspaltung eines Amids vom Rink-Amidträger<sup>[47a-d]</sup> und die photolytische Ablösung von einem *o*-Nitrobenzyl-Linker<sup>[47c]</sup> können als PACT-H-NC(O) definiert werden. Die Aminolyse von Estern<sup>[44b, 47e-n]</sup> oder Linkern auf der Basis von *N,N*-Methylacylsulfonamid (Kenner-„Sicherungs“-Linker)<sup>[45b, 47o,p]</sup> liefert sekundäre oder tertiäre Amide (PACT-N-C(O)). Harnstoffe **23** (Tabelle 10) sind durch Aminolyse von trägegebundenen Carbamaten<sup>[48a-d]</sup> zugänglich und Hydroxamsäuren **24** (Tabelle 10) durch Aminolyse von Estern mit Hydroxylamin.<sup>[49a,b]</sup> Die proteolytische Abspaltung von einem immobilisierten Trityl-<sup>[49e-e]</sup> oder *p*-Alkoxybenzylhydroxamat<sup>[49f-h]</sup> liefert ebenfalls Hydroxamsäuren (PACT-H-ON(H)C(O) oder PACT-RON(-H)-C(O)<sup>[49h]</sup>).

Eine interessante Variante ist die Acylierung/Desalkylie rung von trägegebundenen tertiären Benzylaminen mit Säurechloriden<sup>[47q]</sup> oder Chlorameisensäureestern.<sup>[47r]</sup> Diese Beispiele gehören zum Linkertyp B (siehe Abbildung 1), wobei die Abspaltung von einer elektronenreichen Benzylanknüpfung nach der Quaternisierung des verknüpfenden



Schema 17. PACT-H-O<sub>2</sub>C-Linker. Reduktion zum Hydrochinon und basenkatalysierte Bildung eines cyclischen Enolethers bewirken die Abspaltung des Produkts.<sup>[45c]</sup>

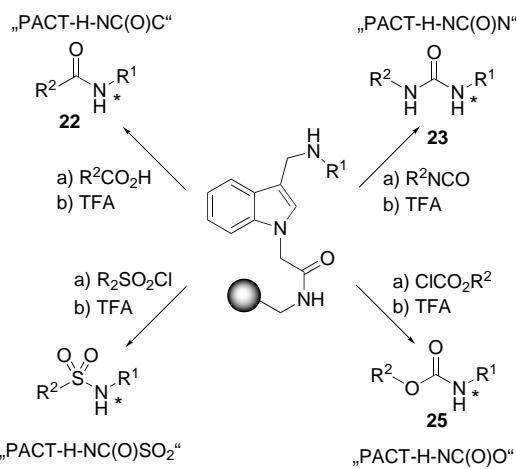
Abspaltung der Säure.<sup>[45c]</sup> Die schonende Reduktion und basenkatalysierte Bildung des Cycloethers (mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> oder Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup>) bieten eine Alternative, wenn saure Bedingungen nicht erwünscht sind.

Auch zahlreiche lichtempfindliche Träger, im Allgemeinen auf der Basis einer *o*-Nitrobenzyleinheit,<sup>[46a]</sup> setzen Carbonsäuren frei. Vor kurzem berichteten z.B. Balasubramanian und Lee über die Kupplung einer Carbonsäure an das Dithianderivat **20** (Schema 18) in Gegenwart von Diisopro-

Tabelle 10. Allgemeine Bildung von Amiden: Mit PACT-H-NC(O)- und PACT-N-C(O)-Linkern erhältliche acyclische und cyclische Produkte.

Amidstruktur	Formelnummer und Lit.
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$	<b>22</b> <sup>[44b,45b,47a-s]</sup>
$\text{R}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$	<b>23</b> <sup>[47s,48a-d]</sup>
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHOH}$	<b>24</b> <sup>[49a-h]</sup>
$\text{R}^1\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^2\text{R}^3$	<b>25</b> <sup>[47r,s]</sup>
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 \\   \\ \text{R}^3 \end{array}$	<b>26</b> <sup>[50a-i]</sup>
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{NH} \\ \text{cyclisches Peptid} \end{array}$	<b>27</b> <sup>[51a-g]</sup>
$\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{NH} \\ (\text{---})_n \end{array}$	<b>28</b> <sup>[52a-c]</sup>
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 \\   \\ \text{R}^4 \end{array}$	<b>29</b> <sup>[53]</sup>
$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\   \\ \text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 \end{array}$	<b>30</b> <sup>[54a-c]</sup>
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 \\   \\ \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^3 \end{array}$	<b>31</b> <sup>[55a-m]</sup>
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 \\   \\ \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^3 \end{array}$	<b>32</b> <sup>[56a-d]</sup>
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 \\   \\ \text{R}^3 \end{array}$	<b>33</b> <sup>[57a-d]</sup>
$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\   \\ \text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{XR}^2 \end{array}$	<b>34</b> <sup>[58]</sup>

Amidstickstoffatoms erfolgt (PACT-RRNC(O)). Ähnlich ist eine besonders vielseitige Verknüpfung von Estern et al., die eine Reihe funktioneller Gruppen dieser Art freisetzt (Schema 19).<sup>[47s]</sup> Primäre, über ein Indol an das Harz gebundene Amine werden durch reduktive Aminierung eines trägergebundenen Aldehyds erhalten. Durch Umsetzung mit Elek-



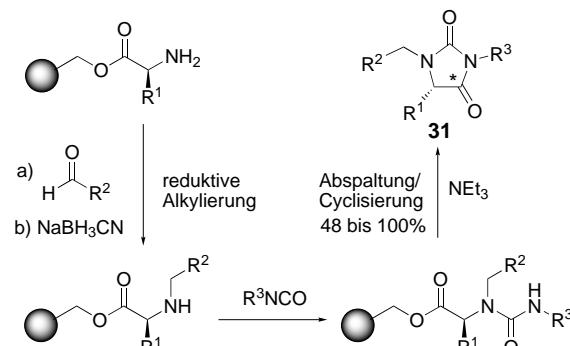
Schema 19. Ein vielseitiger Träger zur Abspaltung von Amidgruppen,<sup>[47s]</sup> über den Amide, Harnstoffe, Carbamate und Sulfonamide zugänglich sind.

trophilen wie Carbonsäuren, Isocyanaten, Chlorameisensäureestern oder Sulfonylchloriden entstehen trägergebundene sekundäre Amide, die beim Behandeln mit 2–5-proz. TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als primäre Derivate frei werden (Amide **22**, Harnstoffe **23**, Carbamate **25** oder Sulfonamide).

### 8.2.2. Bildung cyclischer Amide

Von wenigen Ausnahmen abgesehen werden cyclische Amide von einem festen Träger durch Lactamisierung abgespalten; dieses Verfahren ist eine Folge der weit verbreiteten Festphasen-Peptidsynthese, bei der eine Aminosäure oder ihr Derivat über den C-Terminus immobilisiert wird. Eine an die lineare Produktvorstufe angehängte NH-Funktion bewirkt folglich die intramolekulare Spaltung der Esterbindung unter Bildung der Amidspur (PACT-N-C(O)). Für jeden der in Tabelle 10 aufgeführten Heterocyclen gibt es zahlreiche Linker dieser Art: Diketopiperazine **26**,<sup>[50a-i]</sup> cyclische Peptide **27**,<sup>[51a-g]</sup> Lactame **28**,<sup>[52a-c]</sup> Benzodiazepine **29**,<sup>[53]</sup> 1,4-Benzodiazepin-2,5-dione **30**,<sup>[54a-c]</sup> Hydantoine **31**,<sup>[55a-m]</sup> Chinazolin-2,4-dione und Pyrimidin-2,4-dione **32**,<sup>[56a-d]</sup> Pyrazolone **33**,<sup>[57a-d]</sup> und 3*H*-Chinazolin-4-one **34**.<sup>[58]</sup>

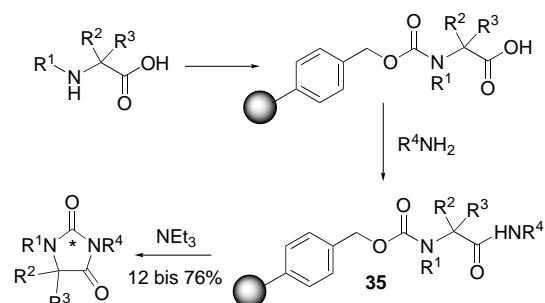
Ein repräsentatives Beispiel für das allgemeine Verfahren ist in Schema 20 genauer wiedergegeben.<sup>[55c]</sup> Darin beschrei-



Schema 20. PACT-N-C(O)(Hydantoin)-Linker. Die Aminosäure ist C-terminal über einen Ester immobilisiert – ein Zugang zur Amidfunktionalität durch Cyclisierung und Abspaltung.<sup>[55c]</sup>

ben Matthews und Rivero Synthesen von 1,3,5-trisubstituierten Hydantoinen, deren Vorteil die Vielzahl der dafür benötigten kommerziell erhältlichen Aminosäuren, primären Amine und Aldehyde ist. Die reduktive Alkylierung einer C-terminal gebundenen  $\alpha$ -Aminosäure mit Aldehyden, Acylierung des sekundären Amins mit einem Isocyanat zu einer acyclischen Harnstoffvorstufe und die anschließende, durch Basen geförderte Abspaltung unter gleichzeitiger Cyclisierung liefert das Produkt **31** in befriedigender bis quantitativer Ausbeute.

Es wurden aber auch andere Methoden genutzt, um ein cyclisches Amid freizusetzen. Die N-terminale Immobilisierung einer Aminosäure oder ihres Derivats über einen Carbamat-Linker bietet ebenfalls ein Gerüst, das sich für eine Lactamisierung bei der Abspaltung eignet: Cyclische Peptide **27**,<sup>[51e]</sup> Chinazolin-2,4-dione **32**<sup>[56c,d]</sup> und Hydantoin **31**<sup>[55j]</sup> wurden auf diese Weise hergestellt. Das System in Schema 21 ist dem in Schema 20 ähnlich. Die N-terminale Kupplung einer Aminosäure an ein aktiviertes Carbonatharz sowie Standardreaktionen an dem linearen Substrat **35** bilden die Grundlage der baseninduzierten Abspaltung und Cyclisierung des trägergebundenen Carbamats.<sup>[55j]</sup>



Schema 21. PACT-N-C(O)(Hydantoin)-Linker. Die Aminosäure ist N-terminal über ein Carbamat gebunden – ein Zugang zur Amidfunktionalität durch Cyclisierung und Abspaltung.<sup>[55j]</sup>

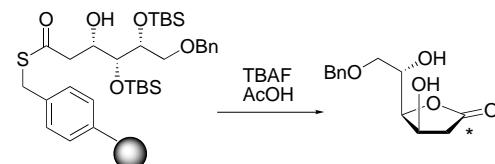
### 8.3. Bildung von Estern und Lactonen

#### PACT-O-C(O)- oder PACT-O=C(OR)-Linker

Die Abspaltung von Estern<sup>[45a, 59a–f]</sup> und Lactonen<sup>[60a–h]</sup> von einem festen Träger ist in vielerlei Hinsicht ähnlich wie bei den bereits besprochenen Amiden. Acyclische Ester wurden durch Alkoholyse von einfachen Estern<sup>[59a]</sup> und Silylestern<sup>[59b]</sup> (Umesterung) oder von Amiden freigesetzt (PACT-RO-C(O)R).<sup>[45a, 59c]</sup>

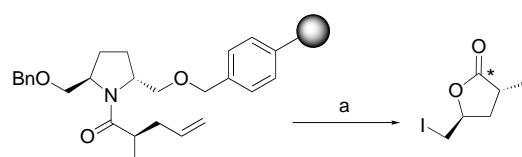
Ein anderes weit verbreitetes Verfahren ist die Bildung von Acetaten aus Benzylether-gebundenen Substraten durch Lewis-Säure(ZnBr<sub>2</sub>)-katalysierte Reaktion mit Acetyl-bromid.<sup>[59d]</sup> Ähnlich werden 1-O-Acetylglycoside aus einer Glycosylether-Anbindung mit Ac<sub>2</sub>O/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> abgelöst.<sup>[59e,f]</sup>

Kobayashi et al. entwickelten eine intramolekulare Variante der Festphasensynthese von Monosaccharidderivaten (Schema 22),<sup>[60a]</sup> bei der eine Thioesterverknüpfung durch eine angehängte Hydroxygruppe im Substrat gespalten wird. Nach dem gleichen Konzept wurden auch Homoserinlactone<sup>[60b]</sup> und Phthalide<sup>[60c]</sup> hergestellt, wobei durch Lactonisierung ein Amid-Linker gespalten wird. Auch die nucleophile



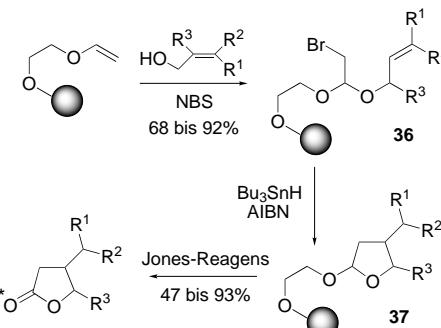
Schema 22. PACT-O-C(O)(Lacton)-Linker. Monosaccharidsynthese mit einem Lactonisierungs-Abspaltungsschritt.<sup>[60a]</sup>

Ringöffnung von Epoxiden, die an der Festphase synthetisiert wurden, leitet die Abspaltung und gleichzeitige Cyclisierung von Oxazolidinonen<sup>[60d]</sup> sowie  $\gamma$ - und  $\delta$ -Lactonen ein.<sup>[60e]</sup> Eine Variante dieser Reaktion wurde von Kurth et al. beschrieben: Bei einer Iodlactonisierung<sup>[60f,g]</sup> induziert die Verknüpfung mit einem Pyrrolidin hohe Diastereoselektivität (Schema 23).



Schema 23. PACT-O-C(O)(Lacton)-Linker. Durch ein Pyrrolidin induzierte diastereoselektive Iodlactonisierung:<sup>[60g]</sup> a) I<sub>2</sub>, THF, H<sub>2</sub>O. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Bei einer anderen Abspaltungsstrategie entstehen durch Oxidation trägergebundener cyclischer Acetale mit dem Jones-Reagens ebenfalls  $\gamma$ -Lactone (Schema 24).<sup>[60h]</sup> Dazu wurde eine Reihe von  $\beta$ -Bromacetalen **36** durch Umsetzung



Schema 24. PACT-O=C(OR)(Lacton)-Linker. Radikalische Cyclisierung und oxidative Abspaltung.<sup>[60h]</sup>

des immobilisierten Vinylathers mit Allylalkoholen in Gegenwart von *N*-Bromsuccinimid (NBS) hergestellt. Die radikalische Cyclisierung – ein an der Festphase selten genutztes Verfahren – ergab mit Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN die Fünfringlacton-Vorstufen **37** als einzige Produkte. Die anschließende oxidative Spaltung lieferte in hoher Ausbeute die gewünschten Lactone (PACT-O=C(R)OR).

### 9. Aldehydbildung

#### PACT-H-C(O)R- und PACT-O=CHR-Linker

Die an der Festphase verhältnismäßig wenig untersuchte Freisetzung der Aldehydfunktion wird hauptsächlich bei der Synthese C-terminaler Peptidaldehyde genutzt, die als Inhi-

Tabelle 11. Aldehydbildung: PACT-H-C(O)R- oder PACT-O=CHR-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1			[61a-d]
2			[62a-d]
3			[63]
4			[64a-e]
5			[65]

bitoren mehrerer Enzymklassen von Interesse sind. In Tabelle 11 sind fünf unterschiedliche Methoden zusammengefasst.

Aldehyde wurden durch Reduktion eines trägegebundenen Weinreb-Amids mit Lithiumaluminumhydrid gebildet (Tabelle 11, Nr. 1; PACT-H-C(O)R).<sup>[61a,b]</sup> Mit dieser Methode gelang auch die Synthese kleiner nichtpeptidischer Verbindungen.<sup>[61c,d]</sup> Im Allgemeinen sind die Ausbeuten allerdings niedrig und es tritt, insbesondere bei Peptidsynthesen, häufig Racemisierung bei der Reinigung auf.

Aus der trägegebundenen Produktvorstufe Nr. 2 in Tabelle 11, die eine Alkenylgruppe enthält, wird nach einer Ozonolyse das Aldehydprodukt freigesetzt, PACT-O=C(H)R.<sup>[62a-d]</sup> Die Ozonolyse verläuft ohne nachweisbare Racemisierung eines Peptidsubstrats und hat damit eindeutige Vorteile gegenüber dem zuvor beschriebenen Linkersystem. Ein ähnliches Verfahren ist die oxidative Spaltung einer Weinsäure-Verknüpfung (Tabelle 11, Nr. 3).<sup>[63]</sup> Die während der chemischen Modifizierung des Substrats als Acetonid geschützte 1,2-Diolgruppe wird mit Natriumperiodat zu  $\alpha$ -Ketoaldehyden gespalten.

Auch bei der Immobilisierung von Aldehyden in Form ihrer Acetale<sup>[64a-d]</sup> oder Oxazolidinderivate<sup>[64e]</sup> werden die bekannten Schutzgruppenreaktionen genutzt, und die Spaltung erfolgt durch saure Hydrolyse (Tabelle 11, Nr. 4). Eine Semicarbazone-Anbindung ist ebenfalls bekannt (Tabelle 11, Nr. 5),<sup>[65]</sup> hat aber zwei Nachteile: Der Linker wird vor der Verknüpfung mit dem Trägerharz in Lösung gebildet, und die Produkte werden mit Formaldehyd freigesetzt.

## 10. Bildung von Ketonen

### PACT-R<sup>1</sup>-C(O)R<sup>2</sup>- und PACT-O=CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-Linker

Ketone sind weit verbreitet und kommen nicht nur in einfacher Form, sondern auch in Konjugation mit einem ungesättigten Kohlenstoffgerüst oder als Enolautomere vor. In Tabelle 12 sind die Methoden zusammengefasst, mit denen Ketone zugänglich sind.

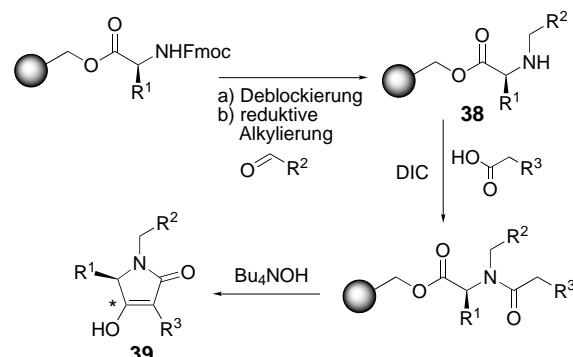
Tabelle 12. Ketonbildung: PACT-R<sup>1</sup>-C(O)R<sup>2</sup>- oder PACT-O=CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1			[66a-c]
2			[61c,d;67a-e]
3			[68a-e]
4			[69]
5			[70a-c]
6			[71]

Die Verwendung einer Semicarbazone-Verknüpfung als Anker und reversible Schutzgruppe ist in Tabelle 12, Nr. 1 dargestellt.<sup>[66a]</sup> Da die Verbindung gegenüber milden basischen und wasserfreien sauren Bedingungen stabil ist, wird das Ketonprodukt mit wässriger HCl freigesetzt (PACT-O=CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>). Über ein Imin<sup>[66b]</sup> oder Hydrazin<sup>[66c]</sup> immobilisierte Ketone werden genauso abgespalten.

Substrate, die über eine Ester- oder Amidbindung an den Träger gebunden sind, werden durch ein C-Nucleophil als Ketone abgespalten (Tabelle 12, Nr. 2; PACT-R<sup>1</sup>-C(O)R<sup>2</sup>). Auf gleiche Weise wird auch der schon bei der Synthese von Aldehyden beschriebene Weinreb-Amidlinker mit Grignard-Reagentien gespalten.<sup>[61c,d]</sup>

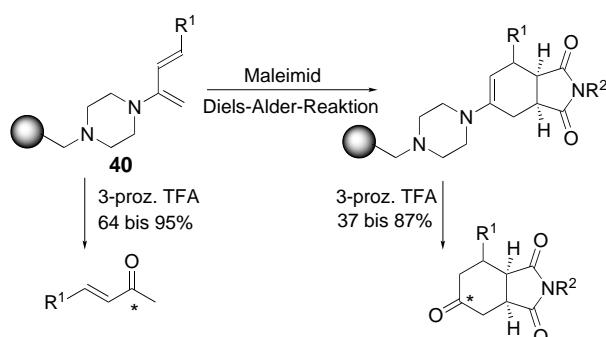
Aus der Dieckmann-Kondensation bekannte, durch Baseninduktion gebildete C-Nucleophile wurden ebenfalls genutzt.<sup>[67a-e]</sup> Die bei der Abspaltung vom Trägerharz unter gleichzeitiger Cyclisierung frei werdenden Ketone, die eine  $\beta$ -Keto- oder Estergruppe tragen, liegen natürlich als Enolautomere vor. Schema 25 veranschaulicht eine von mehreren Festphasensynthesen von Tetraminsäuren.<sup>[67b]</sup> An Wang-Harz gebundene Aminosäuren werden nach Entfernen der Fmoc-



Schema 25. PACT-R(OC)C=CROH-Linker. Synthese von Tetraminsäuren, bei der eine Dieckmann-Cyclisierung die Abspaltung und Enolbildung bewirkt.<sup>[67b]</sup>

Schutzgruppe ( $\text{Fmoc} = 9\text{-Fluorenylmethoxycarbonyl}$ ) und reduktiver Alkylierung mit einem Aldehyd zu **38** mit einem Essigsäurederivat acyliert. Die Abspaltung unter Cyclisierung gelang mit Tetrabutylammoniumhydroxid als Base, das nach der Reaktion mit saurem Amberlyst-A-15-Harz wirksam abgefangen wird, sodass die Produkte **39** in ausgezeichneter Ausbeute isoliert wurden ( $\text{PACT-R(OC)C=CROH}$ ).

Aus einer Enaminbindung, schematisch dargestellt in Tabelle 12, Nr. 3, werden beim Behandeln mit schwacher Säure ebenfalls Ketone freigesetzt (Schema 26). Bei der Synthese von trägergebundenen 2-Aminobutadienen als Substrate für eine [4+2]-Cycloaddition wurde Propargylphosphoniumbromid über eine Piperazinabindung immobilisiert und in einer Wittig-Reaktion zu **40** umgesetzt. Durch direkte Spaltung mit TFA entstehen Enone,<sup>[68a]</sup> während das durch Diels-Alder-Reaktion gebildete Enamin gesättigte cyclische Ketone mit einer  $\text{PACT-O=C(R)CR}_2\text{H}$ -Spur liefert.<sup>[68b]</sup>

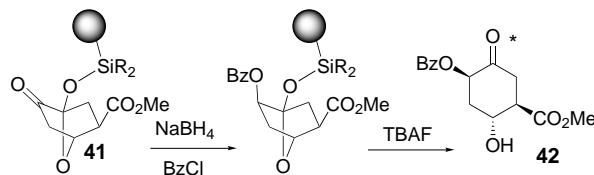


Schema 26. PACT- $\text{O=C(R}^1\text{)}\text{CR}_2\text{H}$ -Linker. 2-Aminobutadiene als Diels-Alder-Substrat, die unter schwach sauren Bedingungen gespalten werden.<sup>[68a,b]</sup>

Ähnlich verlaufen Verfahren, die einen trägergebundenen Enolether<sup>[68c]</sup> oder ein Silyloxydien<sup>[68d]</sup> verwenden. Weiterhin ist in Tabelle 12, Nr. 4, ein säurelabiler Ketonlinker aufgeführt, der für die Synthese zahlreicher 2-Cyclohexenone eingesetzt wurde.<sup>[69]</sup>

Wie Aldehyde können auch Ketone über ein Acetal<sup>[70a]</sup> oder Thioacetal<sup>[70b,c]</sup> immobilisiert werden (Tabelle 12, Nr. 5). Das Acetal wird auch hier mit Säure gespalten, während die Ketone aus den analogen Schwefelverbindungen durch oxidative Desulfurierung mit [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol oder wasserfreier Periodensäure frei werden.

Schema 27 zeigt ein von Schlessinger und Bergstrom beschriebenes Beispiel für die Verwendung des strukturell komplizierteren Linkers Nr. 6 in Tabelle 12. Das durch Diels-Alder-Reaktion eines trägergebundenen Furans erhaltenen immobilisierte Substrat **41** wird vor der Fluorid-induzierten



Schema 27. PACT- $\text{O=C(R)CR}_2\text{CR}_2\text{C(R)OH}$ -Linker. 4-Hydroxycyclohexanone werden aus einer Silyloxy-Anbindung durch Fluorid freigesetzt.<sup>[71]</sup>

Spaltung stereoselektiv reduziert.<sup>[71]</sup> In diesem speziellen Fall entsteht während der Spaltung auch der 4-Hydroxysubstituent des Cyclohexanons **42**, und der Linker kann dementsprechend als  $\text{PACT-O=C(R)CR}_2\text{CR}_2\text{C(R)OH}$  bezeichnet werden. Dies ist ein Beispiel dafür, dass die Länge des „PACT“-Terms häufig proportional zur generellen Einsetzbarkeit des Linkers ist.

## 11. Bildung von Alkoholen und Thiolen

### PACT-H-OR-, PACT-H-SR- und PACT-HO-R-Linker

Zu den ersten neuen Linkertechniken, die nicht auf der Bildung von Carbonsäurederivaten beruhen, gehörten die zur Immobilisierung und Abspaltung von Alkoholen. Inzwischen wurden zahlreiche Linker für diesen Zweck entwickelt (Tabelle 13).

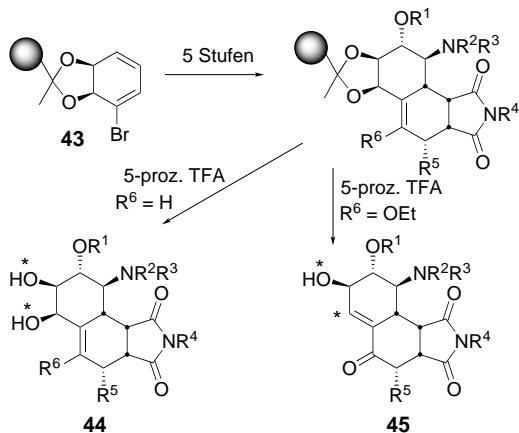
Der von Ellman et al. beschriebene Linker auf der Basis der Tetrahydropyranyl(THP)-Schutzgruppe entspricht dem einfachen trägergebundenen Vinylether von Wang und wird unter den üblichen sauren Bedingungen gespalten (PACT-H-OR; Tabelle 13, Nr. 1).<sup>[72a-e]</sup> Auch die säurelabile Trityl-Schutzgruppe wurde auf die Festphase übertragen (Tabelle 13, Nr. 2) und von Leznoff et al. für die Synthese mehrerer Insektenpheromone verwendet.<sup>[73a-g]</sup>

Auch Acetale wurden zur Immobilisierung und Abspaltung von 1,2-Diolen oder Brenzcatechinen verwendet, z.B. Nr. 3 in Tabelle 13.<sup>[74a-c]</sup> Wendeborn et al. nutzten ein derartiges System, um das trägergebundene Cyclohexadienol **43** durch

Tabelle 13. Bildung von Alkoholen und Thiolen: PACT-H-OR-, H-SR- und HO-R-Linker.

Nr.	polymere Vorstufe	freigesetzte Verbindung	Lit.
1		H- <sup>*</sup> OR	[72a-e]
2		H- <sup>*</sup> OR	[73a-g]
3		HO- <sup>*</sup> CH(R)-CH(R)-OH	[74a-c]
4		HO- <sup>*</sup> C6H4-OR	[75a,b]
5		H- <sup>*</sup> OR	[77a-f]
6		H- <sup>*</sup> OR	[79a-g]
7		H- <sup>*</sup> OR	[80a-d]
8		H-OH- <sup>*</sup> R	[44b,82a-h]
9		H-SR	[83a,b]

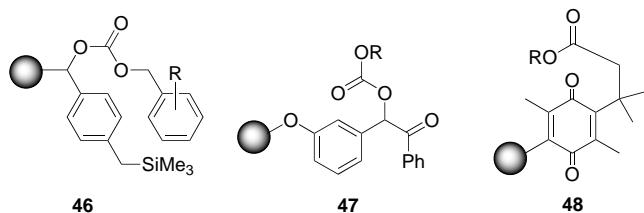
Epoxidierung, nucleophile Ringöffnung, Palladium(0)-katalysierte Kreuzkupplung und Diels-Alder-Reaktionen umzusetzen (Schema 28).<sup>[74a]</sup> Die so erhaltenen, hochfunktionalisierten Produkte werden unter sauren Bedingungen vom Träger abgespalten, wobei je nach Substitutionsmuster Diole **44** (PACT-H-OCR<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>O-H-Spur) oder  $\gamma$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -enone **45** (PACT-H-OCR<sub>2</sub>CH=CRC(O)R-Spur) entstehen.



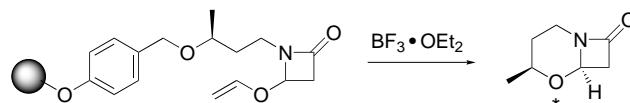
Schema 28. PACT-H-OCR<sub>2</sub>CR<sub>2</sub>O-H- und PACT-H-OCR<sub>2</sub>CH=CRC(O)R-Linker. Immobilisierung von Cyclohexadienolen über ein Ketal und Abspaltung als 1,2-Diole oder  $\gamma$ -Hydroxyenone.<sup>[74a]</sup>

Durch oxidative Spaltung trägergebundener Arylboronsäuren mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Natriumhydroxid entstehen in hohen Ausbeuten Phenole (Tabelle 13, Nr. 4).<sup>[75a,b]</sup> Die Umesterung oder die saure Hydrolyse führt zum Boronsäureester<sup>[75a]</sup> bzw. zur Boronsäure.<sup>[75b]</sup> Der Boronsäurelinker enthält aber auch ein trägergebundenes Diol: Die umgekehrte Anbindung, bei der der Boronsäureester an den Träger gebunden ist, ermöglicht die Abspaltung von Diolen;<sup>[76a-c]</sup> diese Methode wird zum selektiven Schützen von *cis*-Hydroxygruppen in Kohlenhydraten angewendet.

Aus Trialkylsilyl-,<sup>[73g, 77a-e]</sup> Dialkylarylsilyl-<sup>[77e]</sup> und Dialkyloxysilyl-Linkern<sup>[77f]</sup> (Tabelle 13, Nr. 5) wurden Alkohole erfolgreich durch Fluoridolyse abgespalten; diese Bedingungen wurden auch bei der Bildung von Benzylalkoholen aus dem komplexeren Silyl-aktivierten Linker **46** verwendet.<sup>[78]</sup>



Über die *p*-Alkoxybenzylanbindung (Tabelle 13, Nr. 6) sind sowohl phenolische als auch alkoholische Produkte zugänglich. Die Benzyletherbindung wird im Allgemeinen mit TFA gespalten,<sup>[79a-d]</sup> die Spaltung gelingt aber auch mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ).<sup>[79e]</sup> Eine interessante Anwendung für derartige Linker beschreiben Chmielewski et al. mit der Synthese von 1-Oxacephamen (Schema 29).<sup>[79f,g]</sup>

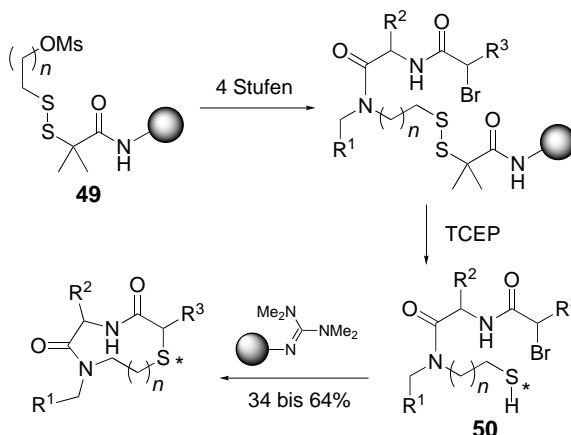


Schema 29. PACT-H-OR-Linker. Synthese von 1-Oxacepham durch nucleophile Substitution an C4 des Azetidin-2-on-Rings.<sup>[79f,g]</sup>

Durch Lewis-Säure-induzierte Abspaltung des Vinyloxysubstituenten entsteht ein Carbokation, das vom Benzylsauerstoffatom unter Cyclisierung und Abspaltung abgefangen wird.

Alkohole oder Phenole, die über eine einfache Esterbindung an den Träger gebunden sind (Tabelle 13, Nr. 7) können durch basische Hydrolyse freigesetzt werden.<sup>[80a,b]</sup> Verschiedene Linker stehen dabei zur Verfügung: **47** ist photolabil<sup>[80c]</sup> und daher eine Alternative zum *o*-Nitrobenzyl-Linker,<sup>[46a, 81a,b]</sup> während **48**, das den redoxempfindlichen *p*-Benzochinon-kern enthält, bei der Reduktion mit Natriumdithionit zum Hydrochinon das Produkt unter Cyclisierung abspaltet.<sup>[80d]</sup> Auch die Bildung primärer Alkohole durch reduktive Spaltung von Estern,<sup>[44b, 82a,b,h]</sup> Thioestern<sup>[82c-f]</sup> oder Amiden<sup>[82g]</sup> mit DIBAL-H (Diisobutylaluminiumhydrid), LiAlH<sub>4</sub> oder LiBH<sub>4</sub> wurde beschrieben (Tabelle 13, Nr. 8).

Ellman et al. haben einen interessanten Linker beschrieben, der Thiole freisetzen kann (Tabelle 13, Nr. 9).<sup>[83a,b]</sup> Bei der in Schema 30 skizzierten Synthese von  $\beta$ -Schleifenmimetika



Schema 30. PACT-H-SR-Linker. Synthese mutmaßlicher  $\beta$ -Schleifenmimetika. An die Disulfidspaltung mit TCEP schließt sich eine durch trägergebundenes Guanidin katalysierte intramolekulare S<sub>N</sub>2-Reaktion an.<sup>[83a,b]</sup>

werden in das trägergebundene Mesylat **49** durch Aminsubstitution, Kupplung mit einer Aminosäure und Acylierung drei Diversitätsstufen eingebaut. Die acyclischen Mimetika **50** entstehen durch Spaltung der Disulfidbrücke mit Tris-(2-carboxyethyl)phosphan (TCEP), und die anschließende Cyclisierung wird durch eine trägergebundene Guanidinbase induziert, die auch überschüssiges Reagens und Nebenprodukte abfängt. Bezeichnenderweise wurden beim Screening einer mit diesem Verfahren hergestellten Mimetika-Bibliothek wirksame Liganden für Somatostatin-Rezeptoren identifiziert.<sup>[83b]</sup>

## 12. Zusammenfassung und Ausblick

In den vergangenen Jahrzehnten ist nur wenigen Bereichen der Chemie eine so sprunghafte Zunahme des Interesses zuteil geworden wie der Festphasenchemie. Obwohl sie für die Peptidsynthese geplant wurde, sind die Zeiten vorbei, in denen die Technik einzig diesem Zweck diente; das Repertoire organischer Reaktionen an der Festphase ist beträchtlich und nähert sich dem der konventionellen Chemie in Lösung.

In Übereinstimmung mit und als Ergänzung zu den Veränderungen auf diesem Gebiet haben wir das rasche Wachstum neuer Linker-Techniken belegt, und inzwischen können die meisten wichtigen funktionellen Gruppen an der ursprünglichen Verknüpfungsstelle eines Produkts beim Abspalten vom Träger eingebaut werden.

Einige dieser Linker sind eher unspezifisch und können theoretisch auf die Abspaltung zahlloser Produktklassen angewendet werden, z.B. die PACT-Alkyl- oder PACT-Aryl-Linker, andere hingegen sind nur für spezielle funktionelle Gruppen geeignet. Beide Linkerarten müssen hinsichtlich der Abspaltungsbedingungen die Vollständigkeit eines Produkts gewährleisten und auch in automatisierten Verfahren einsetzbar sein.

Berücksichtigt man nur die bei der Abspaltung freigesetzten Funktionalitäten, so ermöglicht die in diesem Aufsatz vorgeschlagene Einteilung eine allgemein anwendbare Linker-Nomenklatur, die mehrdeutige Bezeichnungen wie „spurlos“ vermeidet. Es ist zu erwarten, dass eine derartige Klassifizierung auch die Wahl eines Linkers in der Festphasensynthese im Hinblick auf ein gegebenes Zielmolekül erleichtert.

Eingegangen am 17. April 2000,  
ergänzte Fassung am 6. Juli 2000 [A 407]  
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

[1] Die Internet-Seite zur Moleküldiversität von M. Lebl und Z. Leblova („Dynamic database of references in molecular diversity“, <http://www.5z.com>) ist eine nützliche bibliographische Quelle; zu Übersichten über die Festphasensynthese und kombinatorische Chemie siehe: a) N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135; b) F. Balkenhohl, C. von dem-Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288; c) A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghton, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449; d) S. Hobbs DeWitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 114; e) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123; f) J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 132; g) E. M. Gordon, M. A. Gallop, D. V. Patel, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 144; h) C. D. Floyd, C. Leblanc, M. Whitaker, *Prog. Med. Chem.* **1999**, *36*, 91; i) J. M. Nuss, P. A. Renhowe, *Curr. Opin. Drug. Disc. Dev.* **1999**, *2*, 631; j) K. Gordon, S. Balasubramanian, *Curr. Opin. Drug. Disc. Dev.* **1999**, *2*, 342; k) R. C. D. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 3293; l) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17; m) A. R. Brown, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheim, D. Rees, *Synlett* **1998**, 817; n) S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis* **1997**, 1217; o) G. Bhalay, *Chem. Br.* **1999**, *35* (3), 25; p) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheim, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4257; q) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheim, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643; r) S. Booth, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheim, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385; s) I. W. James, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855; t) A. B. Reitz, *Curr. Opin. Drug. Disc. Dev.* **1999**, *2*, 358; u) M.

Pátek, M. Lebl, *Biopolymers* **1998**, *47*, 353; v) K. Gordon, S. Balasubramanian, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1999**, *74*, 835; w) J. R. Morphy, *Curr. Opin. Drug. Disc. Dev.* **1998**, *1*, 59; x) B. J. Backes, J. A. Ellman, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 86; y) B. Dörner, R. Steinauer, P. White, *Chimia* **1999**, *53*, 11; z) H.-M. Eggewiler, *Drug Discovery Today* **1998**, *3*, 552.

- [2] a) X. Zhao, W. A. Metz, F. Sieber, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8433; b) X. Zhao, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5437; c) X. Zhao, K. D. Janda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2439; d) X. Zhao, K. W. Jung, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 977; e) K. W. Jung, X. Zhao, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6491; f) K. W. Jung, X. Zhao, K. D. Janda, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6645; g) I. Sucholeiki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7307; h) F. W. Forman, I. Sucholeiki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 523.
- [3] a) T. Ruhland, K. Andersen, H. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204; b) K. C. Nicolaou, J. Pastor, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1998**, 1947.
- [4] a) A. Patchornik, M. A. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7588; b) M. M. Sim, C. L. Lee, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6399; c) M. M. Sim, C. L. Lee, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2195; d) P. Garibay, J. Nielsen, T. Hoeg-Jensen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2207; e) F. Zaragoza, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7291.
- [5] K. Schiemann, H. D. H. Showalter, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4972.
- [6] a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097; c) A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2667; d) A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7143; e) J. H. van Maarseveen, J. A. J. den Hartog, V. Engelen, E. Finner, G. Visser, C. G. Kruse, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8249; f) J. Pernerstorfer, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 1949.
- [7] a) K. C. Nicolaou, J. Pastor, N. Winssinger, F. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5132; b) C. R. Johnson, B. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9253.
- [8] a) I. Hughes, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7595; b) M. Bernard, W. T. Ford, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 326; c) „Polymeric Reagents and Catalysts“: W. T. Ford, *ACS Symp. Ser.* **1986**, *308*, 155; d) S. V. McKinley, J. W. Rakshys, Jr., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 134; e) F. Camps, J. Castells, J. Font, F. Vela, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1715; f) W. Heitz, R. Michels, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 296; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 298.
- [9] a) C. Halm, J. Evarts, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7709; b) W.-C. Cheng, C. Halm, J. B. Evarts, M. M. Olmstead, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8557.
- [10] a) J.-U. Peters, S. Blechert, *Synlett* **1997**, 348; b) L. Knerr, R. R. Schmidt, *Synlett* **1999**, 1802.
- [11] a) M. Schuster, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2295; b) M. Schuster, N. Lucas, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 823.
- [12] a) S. C. Schürer, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 166; b) R. C. D. Brown, M. Fisher, *Chem. Commun.* **1999**, 1547.
- [13] a) M. Yamada, T. Miyajima, H. Korikawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 289; b) A. Barco, S. Benetti, C. De Risi, P. Marchetti, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7591.
- [14] A. C. Comely, S. E. Gibson (née Thomas), N. J. Hales, *Chem. Commun.* **1999**, 2075.
- [15] a) M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6006; b) F. X. Woolard, J. Paetsch, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6102; c) S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7076; d) Y. Hu, J. A. Porco, Jr., J. W. Labadie, O. W. Gooding, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4518; e) N. D. Hone, S. G. Davies, N. J. Devereux, S. L. Taylor, A. D. Baxter, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 897; f) Y. Han, S. D. Walker, R. N. Young, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2703; g) K. A. Newlander, B. Chenera, D. F. Veber, N. C. F. Yim, M. L. Moore, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6726; h) B. Chenera, J. A. Finkelstein, D. F. Veber, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11999; i) M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2885; j) A. C. Spivey, C. M. Diaper, A. J. Rudge, *Chem. Commun.* **1999**, 835; k) T. L. Boehm, H. D. H. Showalter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6498; l) F. X. Woolard, J. Paetsch, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*,

- 6102; m) Y. Lee, R. B. Silverman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8407; n) S. Curtet, M. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8563; o) C. A. Briehn, T. Kirschbaum, P. Bäuerle, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 352; p) A. Studer, S. Hadida, R. Ferritto, S.-Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *Science* **1997**, *275*, 823; q) A. Studer, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2917.
- [16] S. Jin, D. P. Holub, D. J. Wustrow, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3651.
- [17] a) S. Bräse, D. Enders, J. Köbberling, F. Avemaria, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3614; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3413; b) J. K. Young, J. C. Nelson, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10841; c) J. C. Nelson, J. K. Young, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8160.
- [18] a) C. R. Millington, R. Quarrell, G. Lowe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7201; b) F. Stieber, U. Grether, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1073.
- [19] J. M. Cobb, M. T. Fiorini, C. R. Goddard, M.-E. Theoclitou, C. Abell, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1045.
- [20] a) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. Murphy, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2677; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2534; b) H. Kuhn, W. P. Neumann, *Synlett* **1994**, *123*; c) D. P. Curran, M. Hoshino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6480.
- [21] a) S. Bräse, M. Schroen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1139; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1071; b) A. de Meijere, H. Nüske, M. Es-Sayed, T. Labahn, M. Schroen, S. Bräse, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3881; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3669.
- [22] W. Li, K. Burgess, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6527.
- [23] L. F. Hennequin, S. Piva-Le Blanc, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3881.
- [24] D. Craig, M. J. Robson, S. J. Shaw, *Synlett* **1998**, 1381.
- [25] S. E. Gibson (née Thomas), N. J. Hales, M. A. Peplow, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1417.
- [26] a) B. A. Lorsbach, R. B. Miller, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8716; b) B. A. Lorsbach, J. T. Bagdanoff, R. B. Miller, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2244.
- [27] C. Chen, B. Munoz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3401.
- [28] S. Bräse, S. Dahmen, J. Heuts, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6201.
- [29] S. D. Lepore, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4547.
- [30] a) M. R. Gowararam, M. A. Gallop, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6973; b) D. L. Whitehouse, K. H. Nelson, Jr., S. N. Savinov, D. J. Austin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7139.
- [31] a) J. R. Murphy, Z. Rankovic, D. C. Rees, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3209; b) A. R. Brown, D. C. Rees, Z. Rankovic, J. R. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3288; c) X. Ouyang, R. W. Armstrong, M. M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1027; d) A. S. Kiselyov, S. Eisenberg, Y. Luo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2465; e) X. Ouyang, A. S. Kiselyov, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5827; f) F. E. K. Kroll, J. R. Murphy, D. C. Rees, D. Gani, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8573; g) P. Heinonen, H. Lönnberg, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8569.
- [32] a) J. K. Rueter, S. O. Nortey, E. W. Baxter, G. C. Leo, A. B. Reitz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 975; b) E. W. Baxter, J. K. Rueter, S. O. Nortey, A. B. Reitz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 979; c) P. ten Holte, L. Thijss, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7407; d) T. Takahashi, S. Tomida, H. Inoue, T. Doi, *Synlett* **1998**, 1261.
- [33] a) I. Parrot, C.-G. Wermuth, M. Hibert, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7975; b) D. Obrecht, C. Abrecht, A. Grieder, J. M. Villalgoro, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 65; c) L. M. Gayo, M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 211.
- [34] a) C. Y. Ho, M. J. Kukla, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2799; b) J. J. N. Veerman, F. P. J. T. Rutjes, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6079.
- [35] a) Y. Lee, R. B. Silverman, *Synthesis* **1999**, 1495; b) C. Chen, I. A. McDonald, B. Munoz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 217; c) W. Huang, R. M. Scarborough, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2665.
- [36] a) J. M. Smith, V. Krchňák, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7633; b) A. Mazurov, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7; c) J. F. Tolborg, K. J. Jensen, *Chem. Commun.* **2000**, 147; d) M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 924.
- [37] J. Kraxner, M. Arlt, P. Gmeiner, *Synlett* **2000**, 125.
- [38] A. L. Smith, G. I. Stevenson, C. J. Swain, J. L. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8317.
- [39] S. Bräse, J. Köbberling, D. Enders, R. Lazny, M. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2105.
- [40] S. Kobayashi, R. Akiyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9211.
- [41] J. M. Ostresh, C. C. Schoner, V. T. Hamashin, A. Nefzi, J.-P. Meyer, R. A. Houghten, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8622.
- [42] a) L. J. Wilson, S. R. Klopfenstein, M. Li, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3999; b) J. A. Josey, C. A. Tarlton, C. E. Payne, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5899; c) H. M. Zhong, M. N. Greco, B. E. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9326.
- [43] D. S. Dodd, O. B. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5701.
- [44] a) S. Sun, W. V. Murray, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5941; b) S. V. Ley, D. M. Mynett, W. J. Koot, *Synlett* **1995**, 1017; c) B. Ruhland, A. Bhandari, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 253.
- [45] a) C. Hulme, J. Peng, G. Morton, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7227; b) B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11171; c) A. Zheng, D. Shan, X. Shi, B. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7459.
- [46] a) R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, H. M. Geysen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7653; b) H. B. Lee, S. Balasubramanian, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3454.
- [47] a) D. A. Goff, R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5744; b) D. A. Goff, R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5748; c) C. T. Bui, A. M. Bray, F. Ercole, Y. Pham, F. A. Rasoul, N. J. Maeji, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3471; d) S. J. Miller, H. E. Blackwell, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606; e) I. E. Pop, B. P. Déprez, A. L. Tartar, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2594; f) M. Adamczyk, J. R. Fishbaugh, P. G. Mattingly, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 463; g) K. Kaljuste, J. P. Tam, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9327; h) D. R. Barn, J. R. Morphy, D. C. Rees, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3213; i) O. Prien, K. Rölfing, M. Thiel, H. Künzer, *Synlett* **1997**, 325; j) N. Voyer, A. Lavoie, M. Pinette, J. Bernier, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 355; k) I. Vlattas, J. Dellureficio, R. Dunn, I. I. Sytwu, J. Stanton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7321; l) J. G. Breitenbacher, H. C. Hui, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8207; m) J. G. Breitenbacher, C. R. Johnson, M. Haight, J. C. Phelan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1295; n) D. L. Marshall, I. E. Liener, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 867; o) B. J. Backes, A. A. Virgilio, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3055; p) B. J. Backes, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2322; q) M. W. Miller, S. F. Vice, S. W. McCombie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3429; r) P. Conti, D. Demont, J. Cals, H. C. J. Ottenheijm, D. Leysen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2915; s) K. G. Estep, C. E. Neipp, L. M. Stephens Stramiello, M. D. Adam, M. P. Allen, S. Robinson, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5300.
- [48] a) M. A. Scialdone, S. W. Shuey, P. Soper, Y. Hamuro, D. M. Burns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4802; b) B. A. Dressman, U. Singh, S. W. Kaldor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3631; c) L. J. Fitzpatrick, R. A. Rivero, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7479; d) M. A. Scialdone, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8141.
- [49] a) S. M. Dankwardt, *Synlett* **1998**, 761; b) E. Thouin, W. D. Lubell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 457; c) S. L. Mellor, C. McGuire, W. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3311; d) U. Bauer, W.-B. Ho, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7233; e) S. I. Khan, M. W. Grinstaff, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8031; f) C. D. Floyd, C. N. Lewis, R. Patel, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8045; g) R. Grigg, J. P. Major, F. M. Martin, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7709; h) K. Ngu, D. V. Patel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7088.
- [50] a) A. van Loevezijn, J. H. van Maarseveen, K. Stegman, G. M. Visser, G.-J. Koomen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4737; b) E. Pedroso, A. Grandas, X. de las Heras, R. Eritja, E. Giralt, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 743; c) A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 6573; d) D. W. Gordon, J. Steele, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 47; e) J. Kowalski, M. A. Lipton, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5839; f) E. Giralt, R. Eritja, E. Pedroso, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3779; g) P. P. Fantauzzi, K. M. Yager, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1291; h) W.-R. Li, S.-Z. Peng, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7373; i) M. del Fresno, J. Alsina, M. Royo, G. Barany, F. Albericio, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2639.
- [51] a) G. Ösapay, J. W. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6046; b) G. Ösapay, A. Profit, J. W. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6121; c) N. Nishino, M. Xu, H. Mihara, T. Fujimoto, Y. Ueno, H. Kumagai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1479; d) L. S. Richter, J. Y. K. Tom, J. P. Burnier, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5547; e) L. Yang, G. Morriello, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8197; f) M. Xu, N. Nishino, H. Mihara, T. Fujimoto, N. Izumiya, *Chem. Lett.* **1992**, *191*; g) H. Mihara, S. Yamabe, T. Niidome, H. Aoyagi, H. Kumagai, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4837.

- [52] a) W. Huang, A. G. Kalivretenos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9113; b) S. C. Schürer, S. Blechert, *Synlett* **1999**, 1879; c) A. Bhandari, B. Li, M. A. Gallop, *Synthesis* **1999**, 1951.
- [53] S. Hobbs DeWitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. Reynolds Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 6909.
- [54] a) J. P. Mayer, J. Khang, K. Bjergarde, D. M. Lenz, J. J. Gaudino, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8081; b) L. Moroder, J. Lutz, F. Grams, S. Rudolph-Böhner, G. Ösapay, M. Goodman, W. Kolbeck, *Biopolymers* **1996**, *38*, 295; c) C. G. Boojamra, K. M. Burow, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5742.
- [55] a) K.-H. Park, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5841; b) Y.-D. Gong, S. Najdi, M. M. Olmstead, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3081; c) J. Matthews, R. A. Rivero, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6090; d) A. Boeijen, J. A. W. Kruytzer, R. M. J. Liskamp, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2375; e) J. Stadlwieser, E. P. Ellmerer-Müller, A. Takó, N. Maslouh, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1487; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1402; f) S. Hanessian, R.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5835; g) S. W. Kim, S. Y. Ahn, J. S. Koh, J. H. Lee, S. Ro, H. Y. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4603; h) L. J. Wilson, M. Li, D. E. Portlock, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5135; i) S.-H. Lee, S.-H. Chung, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9469; j) B. A. Dressman, L. A. Spangle, S. W. Kaldor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 937; k) K.-H. Park, M. M. Olmstead, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6579; l) G. Peng, A. Sohn, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8342; m) K.-H. Park, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9297.
- [56] a) S. A. Kolodziej, B. C. Hamper, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5277; b) H. Sho, M. Colucci, S. Tong, H. Zhang, A. L. Castellano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7235; c) A. L. Smith, C. G. Thomson, P. D. Leeson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1483; d) L. Gouilleux, J.-A. Fehrentz, F. Winteritz, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7031.
- [57] a) L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 667; b) L. F. Tietze, A. Steinmetz, F. Balkenhohl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1303; c) S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, O. Okitsu, H. Oyamada, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1341; d) O. A. Attanasi, P. Filippone, B. Guidi, T. Hippe, F. Mantellini, L. F. Tietze, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9277.
- [58] J. M. Villalgoro, D. Obrecht, A. Chucholowsky, *Synlett* **1998**, 1405.
- [59] a) P.-C. Pan, C.-M. Sun, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6443; b) Y. Hu, J. A. Porco, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3289; c) J. D. Winkler, W. McCull, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4935; d) W.-R. Li, Y.-C. Yo, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9085; e) A. Wållberg, D. Weigelt, N. Falk, G. Magnusson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4285; f) D. Weigelt, G. Magnusson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2839.
- [60] a) S. Kobayashi, T. Wakabayashi, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4868; b) D.-H. Ko, D. J. Kim, C. S. Lyu, I. K. Min, H.-S Moon, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 297; c) P. Garibay, P. H. Toy, T. Hoeg-Jensen, K. D. Janda, *Synlett* **1999**, 1438; d) H.-P. Buchstaller, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3465; e) C. L. Hetet, M. David, F. Carreaux, B. Carboni, A. Saulieu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5153; f) H.-S. Moon, N. E. Schore, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6088; g) H.-S. Moon, N. E. Schore, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8915; h) Y. Watanabe, S. Ishikawa, G. Takao, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3411.
- [61] a) J. A. Fehrentz, M. Paris, A. Heitz, J. Velek, F. Winteritz, J. Martinez, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6792; b) J. A. Fehrentz, M. Paris, A. Heitz, J. Velek, C. F. Liu, F. Winteritz, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7871; c) T. Q. Dinh, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1161; d) J. M. Salvino, M. Mervic, H. J. Mason, T. Kiesow, D. Teager, J. Airey, R. Labaudiniere, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1823.
- [62] a) J. M. Fréchet, C. Schuerch, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492; b) C. Pothion, M. Paris, A. Heitz, L. Rocheblave, F. Rouch, J. A. Fehrentz, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7749; c) M. Paris, A. Heitz, V. Guerlavais, M. Cristau, J. A. Fehrentz, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7287; d) B. J. Hall, J. D. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6593.
- [63] J. S. Fruchart, H. Gras-Masse, O. Melnyk, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6225.
- [64] a) S. Chamoin, S. Houldsworth, C. G. Kruse, W. Iwema Bakker, V. Sniekus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4179; b) C. C. Leznoff, J. Y. Wong, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3756; c) C. C. Leznoff, W. Sywanyk, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3203; d) T. Vojkovsky, A. Weichsel, M. Pátek, J. Org. Chem. **1998**, *63*, 3162; e) N. J. Ede, A. M. Bray, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7119.
- [65] A. M. Murphy, R. Dagnino, Jr., P. L. Vallar, A. J. Trippe, S. L. Sherman, R. H. Lumpkin, S. Y. Tamura, T. R. Webb, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3156.
- [66] a) M. A. Poupart, G. Fazal, S. Goulet, L. T. Mar, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1356; b) P. M. Worster, C. R. McArthur, C. C. Leznoff, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 255; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 221; c) A. Lee, L. Huang, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9907.
- [67] a) J. I. Crowley, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6363; b) B. A. Kulkarni, A. Ganeshan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4369; c) J. Matthews, R. A. Rivero, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4808; d) L. Weber, P. Iaiza, G. Biringer, P. Barbier, *Synlett* **1998**, *1156*; e) T. T. Romoff, L. Ma, Y. Wang, D. A. Campbell, *Synlett* **1998**, *1341*.
- [68] a) N. W. Hird, K. Irie, K. Nagai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7111; b) M. Crawshaw, N. W. Hird, K. Irie, K. Nagai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7115; c) C. Chen, B. Munoz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6781; d) C. Chen, B. Munoz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3491; e) E. M. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3285.
- [69] M. E. Fraley, R. S. Rubino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3365.
- [70] a) Z. H. Xu, C. R. McArthur, C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1405; b) C. M. Huwe, H. Künzer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 683; c) V. Bertini, F. Lucchesini, M. Poccia, A. De Munno, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9263.
- [71] R. H. Schlessinger, C. P. Bergstrom, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2133.
- [72] a) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9333; b) E. K. Kick, J. A. Ellman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1427; c) G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7712; d) J. S. Koh, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4494; e) S. Huang, J. M. Tour, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8898.
- [73] a) C. C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 327; b) C. C. Leznoff, T. M. Fyles, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 251; c) J. M. J. Fréchet, L. J. Nuyens, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 926; d) C. C. Leznoff, T. M. Fyles, J. Weatherston, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1143; e) T. M. Fyles, C. C. Leznoff, J. Weatherston, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 4135; f) C. Chen, L. A. Ahlberg Randall, R. B. Miller, A. D. Jones, M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2661; g) C. W. Lindsley, L. K. Chan, B. C. Goess, R. Joseph, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 422.
- [74] a) S. Wendeborn, A. De Mesmacker, W. K. D. Brill, *Synlett* **1998**, 865; b) G. T. Wang, S. Li, N. Wideburg, G. A. Krafft, D. J. Kempf, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2995; c) S. Hanessian, H. K. Huynh, *Synlett* **1999**, 102.
- [75] a) B. Carboni, C. Pourbaix, F. Carreaux, H. Deleuze, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7979; b) D. G. Hall, J. Tailor, M. Gravel, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3250; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3064.
- [76] a) E. Seymour, J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1149; b) E. Seymour, J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3669; c) J. M. J. Fréchet, L. J. Nuyens, E. Seymour, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 432.
- [77] a) T. Doi, I. Hijikuro, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6749; b) Y. Hu, J. A. Porco, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2711; c) T. Doi, M. Sugiki, H. Yamada, T. Takahashi, J. A. Porco, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2141; d) K. Nakamura, N. Hanai, M. Kanno, A. Kobayashi, Y. Ohnishi, Y. Ito, Y. Nakahara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 515; e) J. T. Randolph, K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5712; f) K. A. Savin, J. C. G. Woo, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4183.
- [78] A. Routledge, H. T. Stock, S. L. Flitsch, N. J. Turner, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8287.
- [79] a) M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3306; b) S. Hanessian, J. Ma, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4631; c) S. Hanessian, H. K. Huynh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 671; d) S. Hanessian, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 737; e) T. L. Deegan, O. W. Gooding, S. Baudart, J. A. Porco, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4973; f) B. Furman, R. Thürmer, Z. Kaluza, R. Lysek, W. Voelter, M. Chmielewski, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1193; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1121; g) B. Furman, R. Thürmer, Z. Kaluza, R. Lysek, W. Voelter, M. Chmielewski, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5909.
- [80] a) N. E. Schore, S. D. Najdi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 441; b) J. S. Panek, B. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12022; c) A. Routledge, C. Abell, S. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1227; d) A. Zheng, D. Shan, B. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 156.

- [81] a) D. A. Goff, R. N. Zuckermann, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5748; b) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. DeRoose, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 449.
- [82] a) M. J. Kurth, L. A. Ahlberg Randall, C. Chen, C. Melander, R. B. Miller, K. McAlister, G. Reitz, R. Kang, T. Nakatsu, C. Green, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5862; b) L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Angew. Chem. 1996*, *108*, 682; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 651; c) S. Kobayashi, I. Hachiya, S. Suzuki, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2809; d) S. Kobayashi, I. Hachiya, M. Yasuda, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5569; e) S. Kobayashi, M. Moriwaki, R. Akiyama, S. Suzuki, I. Hachiya, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7783; f) S. Kobayashi, M. Moriwaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4251; g) K. Burgess, D. Lim, *Chem. Commun.* **1997**, 785; h) G. J. Kuster, H. W. Sheeren, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 515.
- [83] a) A. A. Virgilio, S. C. Schürer, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6961; b) A. J. Souers, A. A. Virgilio, A. Rosenquist, W. Fenuik, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1817.

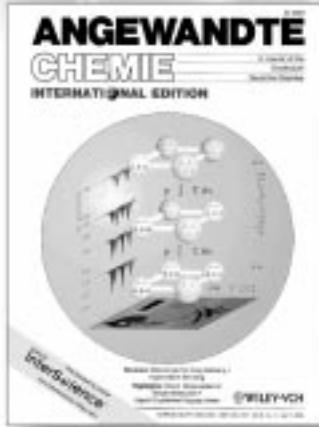
+++ THE LINK TO INTERNATIONAL CHEMISTRY +++

## Make the Right Choice:

Whenever you choose *Angewandte*, you choose well! *Angewandte* is available as German or English version, you can use the printed or online edition. Simply select the one you like.

Search for additional information through Wiley InterScience.

[www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)



If you've not yet subscribed, use the Order Form on the last page of this issue.

WILEY-VCH, P.O. Box 10 11 61, 69451 Weinheim, Germany  
Phone +49 (6201) 606-328, Fax +49 (6201) 606-348  
e-mail: sales-journals@wiley-vch.de, <http://www.wiley-vch.de>

WILEY-VCH