

Polystyrolsulfonylechlorid – ein hochorthogonales Linkerharz für die Synthese von Stickstoffheterocyclen**

Matthias Mentel, Axel M. Schmidt, Michael Gorray, Peter Eilbracht und Rolf Breinbauer*

In memoriam Peter Welzel

Die organische Festphasensynthese (SPOS) ist wahrscheinlich das effizienteste Verfahren zur Synthese großer und diverser Substanzbibliotheken. Der Fokus hat sich dabei in den letzten Jahren zunehmend auf Bibliotheken immer komplexerer und strukturell diverser Substanzen (diversitätsorientierte Synthese, DOS)^[1] und Naturstoffe (Biologie-inspirierte Synthese, BIOS)^[2] verlagert. Damit einhergehend wurden auch die Grenzen der SPOS-Methode neu definiert. Für eine möglichst flexible Synthese bedarf es eines hochorthogonalen Linkersystems, d.h. die chemische Einheit, die das Substrat mit dem polymeren Träger verknüpft, soll einerseits unter möglichst vielen unterschiedlichen Reaktionsbedingungen stabil sein, andererseits aber unter sehr spezifischen, möglichst milden Bedingungen quantitativ gespalten werden.^[3] Die meisten verfügbaren und in der SPOS bewährten Linkersysteme zeigen jedoch eine begrenzte Orthogonalität. Hier berichten wir über den Einsatz von kommerziell erhältlichem Polystyrolsulfonylechloridharz^[4] als kostengünstiges Trägermaterial mit eingebauter Linkerfunktion für den Aufbau von Amin-basierten Substanzbibliotheken privilegierter Strukturen.^[5] Die überragende Stabilität dieses Linkers ermöglicht die Herstellung und Gerüstumlagerung von Stickstoffheterocyclen, die vom Harz spurlos durch Elektro-

nenstransfer mithilfe von Radikalanionen oder gemäß eines „Safety-catch“-Prinzips abgespalten werden können.

Die Arylsulfonyl-Einheit kann als eine der stabilsten Schutzgruppen für primäre und sekundäre Amine angesehen werden.^[6,7] Während sie stabil gegen die meisten sauren, basischen und oxidativen Reaktionsbedingungen sowie gängige Reduktionsmittel ist, kann sie unter Elektronentransferbedingungen – mit Na/NH₃,^[8] Radikalanionen,^[9] SmI₂^[10] oder elektrolytisch^[11] – auf milde Weise gespalten werden. Unser Interesse an der Implementierung von Elektronentransferbedingungen in der SPOS^[12] hat uns motiviert, diese Möglichkeiten zur Etablierung eines reduktiv spaltbaren Linkersystems zu nutzen.^[13]

Ausgehend von kostengünstigem Polystyrolsulfonylechlorid (**1**, Beladung 1.5 mmol g⁻¹, 1 % DVB, 100–200 mesh) wurden olefinische sekundäre Amine **2** am festen Träger immobilisiert. Die olefinischen Sulfonamide **3** wurden auf der festen Phase in einer Domino-Hydroformylierung/Fischer-Indolsynthese^[14–17] umgesetzt (Schema 1, Tabelle 1). Der Sulfonamidlinker erwies sich gegenüber den sauren Reaktionsbedingungen als stabil, während der Einsatz eines Hydroxymethylbenzoesäure(HMBA)-Linkers^[18] zur Abspaltung führte. Sowohl Benzhydryliden- (**4a,b**) als auch Benzy-

[*] Prof. Dr. R. Breinbauer
Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz
Stremayrgasse 16, 8010 Graz (Österreich)
Fax: (+43) 316-873-8740
E-Mail: breinbauer@tugraz.at

Dr. M. Mentel, Dr. A. M. Schmidt, Prof. Dr. P. Eilbracht,
Prof. Dr. R. Breinbauer
Fachbereich 3, Organische Chemie,
Technische Universität Dortmund
Otto-Hahn-Straße 6, 44221 Dortmund (Deutschland)

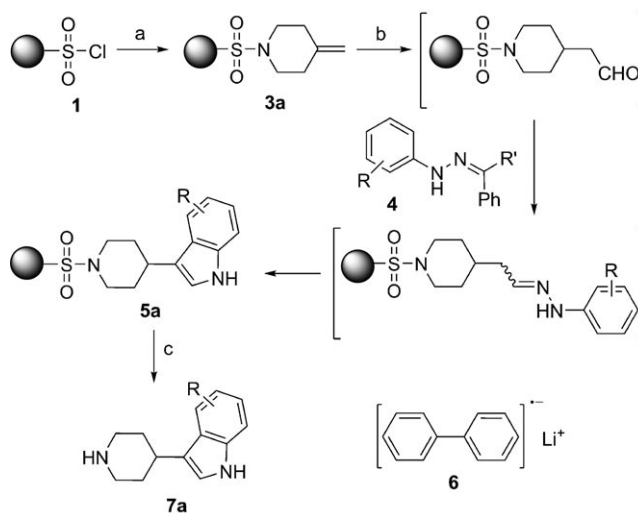
Dr. M. Mentel, Dipl.-Chem. M. Gorray, Prof. Dr. R. Breinbauer
Abteilung für Chemische Biologie,
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie
Otto-Hahn-Straße 11, 44227 Dortmund (Deutschland)

Dr. M. Mentel, Prof. Dr. R. Breinbauer
Institut für Organische Chemie, Universität Leipzig
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)

Dr. M. Mentel
Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL)
Meyerhofstraße 1, 69117 Heidelberg (Deutschland)


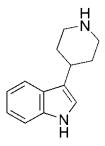
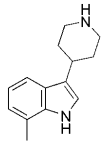
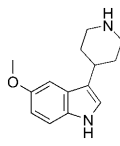

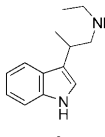
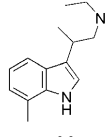
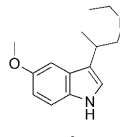
[**] Diese Arbeit wurde unterstützt von der Max-Planck-Gesellschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium für R.B.), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Br2324/1-1), dem Land Nordrhein-Westfalen und der Universität Leipzig.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200901643> zu finden.



Scheme 1. Immobilisierung von Olefinen, Domino-Hydroformylierung/Indolsynthese und Abspaltung mithilfe von Radikalanionen: a) **2a**, Py/THF 1:1, RT, über Nacht; b) 20 Mol-% [Rh(acac)(CO)₂], 50 bar CO, 10 bar H₂, **4a**, PTSA, THF, 80°C, 2 d; c) 10 Äquiv. **6** (1 M THF), THF, 0°C, 2 h. Py = Pyridin, THF = Tetrahydrofuran, acac = Acetylacetonat, PTSA = *para*-Toluolsulfonsäure.

Tabelle 1: Ausbeuten und Reinheiten [%] bei der Synthese von Tryptamin- und Homotryptaminderivaten aus den Olefinen **2a,b** und den Phenylhydrazonen **4a–c**.^[a]

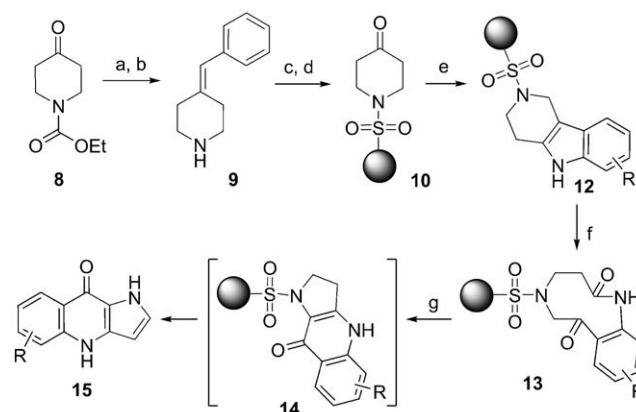
	4a R = H R' = Ph	4b R = <i>o</i> -Me R' = Ph	4c R = <i>p</i> -OMe R' = H
			
2a	7aa 36 (96/88)	7ab 27 (98/89)	7ac 38 (93/75)
			
2b	7ba 34 (73/85)	7bb 36 (84/88)	7bc 21 (70/83)

[a] Ausbeuten nach Abspaltung mit Lithiumbiphenyl und wässriger Aufarbeitung. In Klammern sind die GC-MS-/HPLC-UV (280 nm)-Reinheiten angegeben.

liden-geschützte Phenylhydrazine (**4c**) konnten erfolgreich eingesetzt werden. Die Tryptamin- und Homotryptamin-derivate **5** wurden unter Elektronentransferbedingungen mit Lithiumbiphenyl (**6**) in hoher Reinheit und guter Ausbeute (21–38 % über alle Schritte) von der festen Phase abgespalten (Schema 1, Tabelle 1).^[19,20]

Die Grenzen dieser Spaltungsmethode zeigten sich bei der Verwendung von bromsubstituiertem Phenylhydrazon, das nach Abspaltung die entsprechenden enthalogenierten Indole, jedoch in vergleichbaren Ausbeuten, lieferte. In der Dominoreaktion war der Einsatz des aus elektronischen Gründen für Fischer-Indolsynthesen problematischen nitrosubstituierten Phenylhydrazons nicht erfolgreich und lieferte nach Spaltung lediglich Phenylen-1,4-diamin, was durch reduktive Spaltung des festphasengebundenen Nitrophenylhydrazons erklärt werden kann.

In einer weiteren Synthese einer Bibliothek von Indolbasierten Stickstoffheterocyclen wurde polymergebundenes 4-Piperidon (**10**) ausgehend von Benzyliden-maskiertem Piperidon (**9**) erhalten; hierbei wurde **9** zunächst am Harz **1** immobilisiert, bevor die Ketonfunktion durch Ozonolyse freigesetzt wurde (Schema 2). Der Erfolg der Immobilisierung wurde qualitativ durch FT-IR-Spektroskopie (Carbonyl-Streckschwingung bei 1730 cm⁻¹) und quantitativ mithilfe der FmPH-Methode^[21] ermittelt. Auf diese Weise wurde das Piperidonharz **10** mit einer Beladung von 1.16 mmol g⁻¹ im 20-g-Maßstab erhalten. Die anschließende Überführung des Piperidons **10** in Indole unter Fischer-Bedingungen erwies sich zunächst als problematisch, was unter anderem auf die hohe Hydrolyseempfindlichkeit des intermediär gebildeten Phenylhydrazons zurückgeführt werden kann. Unter beträchtlichem Optimierungsaufwand wurden schließlich Wasser- und Sauerstoff-freie Bedingungen identifiziert, die durch Zugabe



Scheme 2. Immobilisierung von 4-Piperidon und Aufbau der Pyrrolo[3,2-*b*]chinolon-Bibliothek: a) BnPh₃Br, *n*BuLi, THF, 0 °C bis Rückfluss, 7 h; b) KOH, EtOH, Rückfluss, 19 h, 81 % (2 Stufen); c) **1**, Py/THF 1:1, RT, 2 d; d) O₃, CH₂Cl₂, –78 °C, 2 h; dann PPh₃ oder Py, RT, über Nacht, 85 % (2 Stufen); e) Phenylhydrazin **11**, ZnCl₂, THF, MS 4 Å, 70 °C, 18 h; f) O₃, CH₂Cl₂, –78 °C, 15 min; dann Py, bis RT, 1 h; g) Et₃N/DMF 1:1, 80 °C, über Nacht. Bn = Benzyl, MS = Molekularsieb, DMF = *N,N*-Dimethylformamid.

von Molekularsieb sowie „Entgasen“ des Harzes durch Quellen in Toluol und Verdampfen des Lösungsmittels die Fischer-Indolisierung unter ZnCl₂-Katalyse ermöglichen (Tabelle 2). Die geplante Abspaltung der Indole **12** unter reduktiven Bedingungen mithilfe von Radikalanionen lieferte in diesem Fall aber sehr variable Ausbeuten und Reinheiten der abgespaltenen Produkte.

Von diesen Problemen unberührt blieb unser Plan, die Diversität der Bibliothek durch die erstmalige Anwendung der Witkop-Winterfeldt-Reaktion, einer Gerüstumlagerung

Tabelle 2: Synthese von Pyrrolo[3,2-*b*]chinolonen.

	11 R =	15 R =	Rohprodukt Ausbeute (Reinheit) ^[a] [%]	Isoliert Ausbeute [%] ^[b]
a	H	H	59 (84)	15
b	4-Br	7-Br	67 (97)	14
c	4-OMe	7-OMe	30 (90)	8
d	4-Me	7-Me	26 (84)	8
e	4-SO ₂ NH ₂	7-SO ₂ NH ₂	25 (n.b.)	5
f	4- <i>t</i> Bu	7- <i>t</i> Bu	50 (94)	19
g	4-F	7-F	60 (91)	14
h	4-CN	7-CN	19 (26)	2
i	4-Triazolyl	7-Triazolyl	41 (82)	5
j	3-F	8-F	38 (27+71)	4
k	–	6-F	–	15
l	3-Me	8-Me	41 (53+43)	7
m	–	6-Me	–	13
n	3-NO ₂	8-NO ₂	21 (25+31)	–
o	–	6-NO ₂	–	2
p	2-Et	5-Et	32 (92)	12
q	2-Br	5-Br	72 (92)	15
r	2-F	5-F	64 (73)	20
s	2,3-Me ₂	5,6-Me ₂	53 (86)	3
t	2,4-F ₂	5,7-F ₂	74 (75)	10 ^[c]

[a] HPLC-Reinheiten bei 254 nm. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt über drei Stufen, bezogen auf die Beladung des Piperidonharzes **10**. [c] NMR-Ausbeute.

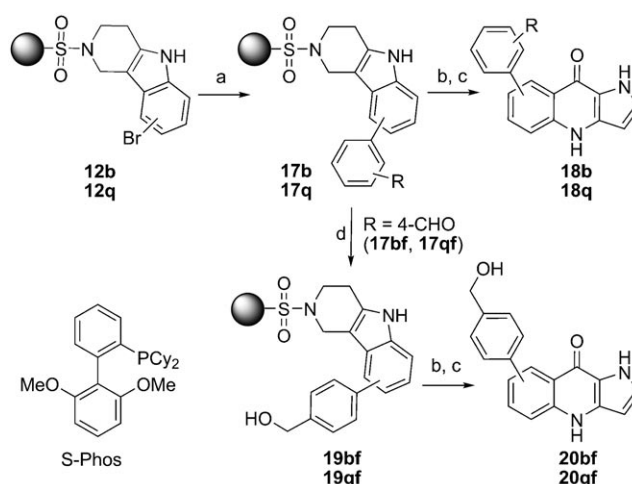
von Indolen zu Chinolonen,^[22] an der festen Phase zu erhöhen. Hierbei wurden die Indole **12** ozonolytisch zu Ketolactam-Intermediaten **13** gespalten, die folgend unter basischen Bedingungen zunächst selektiv zu γ -Chinolonen **14** kondensiert und darauf als Pyrrolo[3,2-*b*]chinolone **15** vom Harz abgespalten wurden. Eine derart einfache Detosylierung wurde für vergleichbare Sulfonamide bisher nicht beschrieben und profitiert von der Bildung eines ausgedehnten aromatischen Systems als Triebkraft (Schema 2, Tabelle 2).

Maßgebend für den Erfolg der Synthese ist die Selektivität der Ozonolyse für Indole und die nachfolgende selektive Spaltung der Oxidationsprodukte. Bei Verwendung von 3-substituierten Phenylhydrazinen (**11j**, **11l**, **11n**) werden in der Fischer-Indolsynthese Regioisomere erhalten, die nach Abspaltung vom Harz einfach durch HPLC isoliert werden können. Bemerkenswert ist die erfolgreiche [3,3]-sigmatrope Umlagerung der aus den elektronenarmen Sulfonamido-, Nitrilo- und Nitrophenylhydrazinen (**11e**, **11h**, **11n**) gebildeten Phenylhydrazone. Insgesamt konnten wir 20 unterschiedlich substituierte Pyrrolo[3,2-*b*]chinolone herstellen – ein heterocyclisches Grundgerüst, das bisher in der Literatur noch nicht beschrieben war.^[23] Die in absoluten Zahlen eher geringen Ausbeuten reflektieren zum einen die anspruchsvolle und vielstufige Reaktionssequenz und zum anderen die für elektronenarme Substrate nicht quantitativ verlaufende Indolumlagerung. Die gewünschten Pyrrolo[3,2-*b*]chinolone wurden meist in hoher Reinheit (> 80 % laut HPLC-Analyse) ohne Verunreinigung durch Phenylhydrazon-Intermediate oder nicht umgesetztes Piperidon erhalten. Für Screening-Zwecke wurden alle Verbindungen mithilfe von halbpräparativer RP-HPLC gereinigt.

Um die Diversität der Bibliothek zu erhöhen, versuchten wir, die Bromderivate **12b** und **12q** durch eine Suzuki-Kreuzkupplung zu derivatisieren (Schema 3, Tabelle 3). Erst durch Doppelkupplung mit einem S-Phos-Palladium-Katalysator^[24] gelang die Reaktion mit den sehr reaktionsträgen, weil elektronenreichen Indolderivaten mit Umsätzen von 85–100 %.

Die durch Suzuki-Kupplung mit 4-Formylphenylboronsäure (**16f**) erhaltenen Kupplungsprodukte **17bf** und **17qf** wurden an der festen Phase mit Natriumcyanoborhydrid in die Benzylalkohole **19** überführt und lieferten nach Abspaltung und säulenchromatographischer Reinigung die Pyrrolo[3,2-*b*]chinolone **20**.

Zusammenfassend haben wir mit Polystyrolsulfonchlorid ein kostengünstiges Linkerharz zur Synthese von Bibliotheken privilegierter Stickstoffheterocyclen (Indole, Chinolone) vorgestellt, das unter Elektronentransferbedingungen gespalten werden kann. Die außergewöhnliche Orthogonalität des Linkerharzes ermöglichte die Synthese einer kleinen Bibliothek neuartiger Pyrrolo[3,2-*b*]chinolone, in der wir saure (Fischer-Indolsynthese), basische und übergangsmetallvermittelte (Suzuki-Kupplung), oxidative (Witkop-Winterfeldt-Oxidation) und reduktive Bedingungen (Borhydrid-Reduktion) in einer einzigen Sequenz auf der festen Phase realisieren konnten. Wir sind überzeugt, dass sich mit der Entwicklung weiterer solcher hochorthogonaler Linkersysteme neue Möglichkeiten für die SPOS öffnen werden.



Scheme 3. Suzuki-Kreuzkupplung polymergebundener Bromindole, Aldehyd-Reduktion und Spaltung nach Witkop-Winterfeldt-Oxidation: a) 0.2 Äquiv. Pd(OAc)₂, 0.8 Äquiv. S-Phos, ArB(OH)₂ (**16**), K₃PO₄, THF, 80 °C, 24 h, Doppelkupplung; b) O₃, CH₂Cl₂, –78 °C, 15 min; dann Py, bis RT, 1 h; c) Et₃N/DMF 1:1, 80 °C, über Nacht; d) 1 % AcOH/THF, NaBH₃CN, RT, über Nacht.

Tabelle 3: Ausbeuten [%] an Phenylpyrrolo[3,2-*b*]chinolonen.^[a]

	Ar =	18b (7-Ar)	18q (5-Ar)
16a	3-MeC ₆ H ₄	10	7
16b	4-FC ₆ H ₄	11 ^[b]	16
16c	3-MeOC ₆ H ₄	9 ^[c]	13
16d	4-MeOC ₆ H ₄	7	13
16e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3	21
16f	4-CHOC ₆ H ₄	3 ^[d] (20bf)	6 ^[d] (20qf)

[a] Ausbeuten an isoliertem Produkt über vier Stufen, bezogen auf die Beladung des Piperidonharzes **10**. [b] NMR-Ausbeute. [c] Kupplungsbedingungen: Toluol/THF/H₂O 1.45:1.45:0.1, 90 °C, 40 h (Einfachkupplung). [d] Ausbeute über fünf Stufen.

Eingegangen am 25. März 2009

Online veröffentlicht am 6. Juli 2009

Stichwörter: Chinolone · Dominoreaktionen · Festphasensynthesen · Sulfonamidlinker · Witkop-Winterfeldt-Oxidation

- [1] a) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48–60; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58; b) T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 52–61; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48–56.
- [2] A. Nören-Müller, I. Reis-Corrêa, Jr., H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 10606–10611. Ausgewählte Übersichten: a) L. A. Wessjohann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 303–309; b) R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890; c) P. M. Abreu, P. S. Branco, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 675–712; d) A. Ganesan, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2004**, *15*, 584–

- 590; e) M. Mentel, R. Breinbauer, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 278, 209–241.
- [3] Übersichten: a) S. Bräse, S. Dahmen in *Handbook of Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 59–169; b) F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2091–2157; c) I. W. James, *Tetrahedron* **1999**, 55, 4855–4946.
- [4] Anwendungen von Polystyrolsulfonylechlorid zur Immobilisierung von Reagentien: a) W. R. Roush, D. Feitler, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 1391–1392; b) F. Gaviña, P. Gil, B. Palazón, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 15, 1333–1336; c) K. Kamahori, S. Tada, K. Ito, S. Itsuno, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2547–2555; d) J.-b. Hu, G. Zhao, Z.-d. Ding, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1143–1145; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1109–1111; e) G. Wang, Y. Liu, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1873–1879; f) S. Itsuno, S. Arima, N. Haraguchi, *Tetrahedron* **2005**, 61, 12074–12080; g) A. Porcheddu, G. Giacomelli, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7057–7059.
- [5] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2235–2246.
- [6] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Aufl., Wiley, New York, **1999**.
- [7] Ein mit Thiolen spaltbarer Nitrobenzolsulfonamidlinker: a) M. S. Congreve, C. Kay, J. J. Scicinski, S. V. Ley, G. Williams, P. J. Murray, S. C. McKeown, S. P. Watson, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4153–4156; b) C. Kay, P. J. Murray, L. Sandow, A. B. Holmes, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6941–6944.
- [8] V. du Vigneaud, O. K. Behrens, *J. Biol. Chem.* **1937**, 117, 27–36.
- [9] S. Ji, L. B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank, W. D. Closson, P. Wriede, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5311–5312.
- [10] E. Vedejs, S. Lin, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1602–1603.
- [11] L. Horner, H. Neumann, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3462–3469.
- [12] a) S. Nad, R. Breinbauer, *Synthesis* **2005**, 3654–3665; b) S. Nad, R. Breinbauer, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2347–2349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2297–2299; c) eine Übersicht über Anwendungen von Elektronentransferreagentien in der SPOS: M. Mentel, R. Breinbauer, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4283–4292.
- [13] Ein verwandter Ansatz, bei dem Elektroden mit Sulfonamidlinkern funktionalisiert wurden: a) J. F. Pilard, G. Marchand, J. Simonet, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9401–9414; b) G. Marchand, J. F. Pilard, B. Fabre, J. Rault-Berthelot, J. Simonet, *New J. Chem.* **1999**, 23, 869–875; c) G. Marchand, J. F. Pilard, J. Simonet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 883–885; d) J. F. Pilard, C. Cougnon, J. Rault-Berthelot, A. Berthelot, C. Hubert, K. Tran, *J. Electroanal. Chem.* **2004**, 568, 195–201.
- [14] a) P. Köhling, A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3213–3216; b) A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5528–5535; c) P. Linnepe (née Köhling), A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 302–313; d) B. P. Bondzić, P. Eilbracht, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3433–3436; e) B. P. Bondzić, A. Farwick, J. Liebich, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3723–3731; f) B. P. Bondzić, P. Eilbracht, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4059–4063.
- [15] M. Ahmed, R. Jackstell, A. M. Seayad, H. Klein, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 869–873.
- [16] Wichtige Übersichten über Dominoreaktionen: a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; b) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [17] Beispiele für SPOS von Indolen: a) M. C. Fagnola, I. Candiani, G. Visentin, W. Cabri, F. Zarini, N. Mongelli, A. Bedeschi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2307–2310; b) H.-C. Zhang, K. K. Brumfield, B. E. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2439–2442; c) H. Stephensen, F. Zaragoza, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5799–5802; d) H.-C. Zhang, H. Ye, A. F. Moretto, K. K. Brumfield, B. E. Maryanoff, *Org. Lett.* **2000**, 2, 89–92; e) L. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6981–6984; f) D. M. Ketcha, L. J. Wilson, D. E. Portlock, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6253–6257; g) H.-C. Zhang, H. Ye, K. B. White, B. E. Maryanoff, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4751–4754; h) T. Y. H. Wu, S. Ding, N. S. Gray, P. G. Schultz, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3827–3830; i) C. Macleod, R. C. Hartley, D. W. Hamprecht, *Org. Lett.* **2002**, 4, 75–78; j) S.-H. Lee, B. Clapham, G. Koch, J. Zimmermann, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 188–196; k) H. Tanaka, H. Ohno, K. Kawamura, A. Ohtake, H. Nagase, T. Takahashi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1159–1162; l) C. Rosenbaum, C. Katzka, A. Marzinzik, H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2003**, 1822–1823; m) K. Knepper, S. Bräse, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2829–2832; n) H. Ohno, H. Tanaka, T. Takahashi, *Synlett* **2004**, 508–511; o) C. Rosenbaum, P. Baumhof, R. Mazitschek, O. Müller, A. Giannis, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 226–230; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 224–228; p) H.-S. Mun, W.-H. Ham, J.-H. Jeong, *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 130–135; q) M. Koppitz, G. Reinhardt, A. van Lingen, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 911–914; r) T. Yao, D. Yue, R. C. Larock, *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 809–812; s) L.-P. Sun, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7413–7416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7255–7258; Übersichten: t) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2415–2437; u) J. Tois, R. Franzén, A. Koskinen, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5395–5405.
- [18] Beispiele für Indolsynthesen an fester Phase unter Verwendung des HMBA-Linkers: a) R. M. Kim, M. Manna, S. M. Hutchins, P. R. Griffin, N. A. Yates, A. M. Bernick, K. T. Chapman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 10012–10017; b) S. M. Hutchins, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4869–4872; c) Y. Cheng, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1497–1500.
- [19] In ersten Experimenten haben wir neben Lithiumbiphenyl auch Lithium-di-tert-butylbiphenyl und Lithiumnaphthalin als Radikalanionen untersucht, die ebenfalls die Spaltung von polymergebundenen Sulfonamiden in vergleichbaren Ausbeuten ermöglichen.
- [20] Über eine Spaltung vom polymeren Träger durch reduktive Desulfonierung wurde berichtet: a) Y. F. Chang, C.-Y. Liu, C.-W. Guo, Y.-C. Wang, J.-M. Fang, W.-C. Cheng, *Mol. Diversity* **2003**, 6, 33–41; b) Y. F. Chang, C.-Y. Liu, C.-W. Guo, Y.-C. Wang, J.-M. Fang, W.-C. Cheng, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7197–7203.
- [21] Die Quantifizierung erfolgt durch Derivatisierung mit FmPH-Reagens und anschließende Fmoc-Bestimmung: S. K. Shannon, G. Barany, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4586–4594.
- [22] M. Mentel, R. Breinbauer, *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 159–176.
- [23] Die hier beschriebenen Pyrrolo[3,2-b]chinolone sind als Teilstruktur in Chindolinon-Alkaloiden zu finden: a) R. C. Crouch, A. O. Davis, T. D. Spitzer, G. E. Martin, M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff, C. H. Phoebe, A. N. Tackie, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1077–1080; N-isomere Dihydropyrrolo[3,4-b]chinolone: b) B. Willemsens, I. Vervest, D. Ormerod, W. Aeltermann, C. Fannes, N. Mertens, I. E. Markó, S. Lemaire, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 1275–1281; c) X. Li, S. Branum, R. K. Russell, W. Jiang, Z. Sui, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 640–645.
- [24] K. L. Billingsley, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 3564–3568; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3484–3488.