

**Entwicklung eines neuen,  
oxidationslabilen traceless Linkers  
für die kombinatorische Festphasensynthese**

**Zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
vom Fachbereich Chemie der  
Universität Dortmund  
angenommene**

**DISSERTATION**

**von  
Diplom-Chemiker  
Frank Stieber  
aus Hattingen**

**1. Gutachter: Prof. Dr. H. Waldmann  
2. Gutachter: Prof. Dr. P. Eilbracht  
Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2002**

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. H. Waldmann  
in der Zeit von Oktober 1997 bis Oktober 1999  
am Institut für Organische Chemie der Universität Fridericiana zu Karlsruhe (TH)  
und in der Zeit von November 1999 bis Dezember 2000  
am Fachbereich Chemie der Universität Dortmund  
sowie am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund  
angefertigt.

Meiner Familie gewidmet



---

# Inhaltverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>3</b>
2.1	Kombinatorische Synthese	3
2.2	Polymere Träger	6
2.3	Linker	8
2.3.1	Traceless Linker	9
2.4	Phenylhydrazide	13
2.4.1	Phenylhydrazide in Lösung	13
2.4.2	Phenylhydrazide in am polymeren Träger	14
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>Spezieller Teil</b>	<b>18</b>
4.1	Spaltung des Linkers am polymeren Träger	18
4.1.1	Einstufige oxidative Spaltung des Linkers	18
4.1.2	Zweistufige oxidative Spaltung des Linkers	24
4.1.3	Zusammenfassung	27
4.2	Entwicklung einer neuen Klasse von säurefunktionalisierten Harzen	29
4.2.1	Probleme mit den kommerziell erhältlichen säurefunktionalisierten Harzen bei der Entwicklung des traceless Phenylhydrazid-Linkers	29
4.2.2	Entwicklung neuer säurefunktionalisierter Harze	32
4.2.3	Zusammenfassung	37
4.3	Synthesen mit dem traceless Phenylhydrazid-Linker	38
4.3.1	Heck-Reaktionen mit polymergebundenen 4-Iodphenylhydraziden	38
4.3.2	Suzuki-Reaktionen mit polymergebundenen 4-Iodphenylhydraziden	40
4.3.3	Sonogashira-Reaktionen mit polymergebundenen 4-Iodphenylhydraziden	44
4.3.4	Stille-Reaktionen mit polymergebundenen 4-Iodphenylhydraziden	46

---

---

4.3.5	Pd-vermittelte CC-Bindungsknüpfungsreaktionen mit mehrfach substituierten Halogenphenylhydraziden	47
4.3.6	Wittig-Reaktionen mit dem Hydrazid-Linker	49
4.3.7	Grignard-Reaktionen mit dem Hydrazid-Linker	51
4.3.8	Zusammenfassung	54
4.4	Untersuchung der Stabilität des Phenylhydrazid-Linkers gegenüber Elektrophilen	55
4.4.1	Alkylierungen und Acylierungen mit dem Phenylhydrazid-Linker	55
4.5	Festphasensynthese eines Antibiotikums unter Verwendung des Phenylhydrazid-Linkers	60
4.6	Entwicklung einer 2-Aminothiazolbibliothek	64
4.7	Biologische Untersuchungen	79
4.7.1	Serin/Threonin-Kinasen	79
4.7.2	Tyrosin-Kinasen	80
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>83</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>91</b>
6.1	Messgeräte und Hilfsmittel	91
6.2	Versuche zu Kapitel 4.1	94
6.2.1	Versuche zu Kapitel 4.1.1 und 4.1.2	94
6.3	Versuche zu Kapitel 4.2	98
6.3.1	Versuche zu Kapitel 4.2.1	98
6.3.2	Versuche zu Kapitel 4.2.2	100
6.4	Versuche zu Kapitel 4.3	106
6.4.1	Versuche zu Kapitel 4.3.1	106
6.4.2	Versuche zu Kapitel 4.3.2	110
6.4.3	Versuche zu Kapitel 4.3.3	117
6.4.4	Versuche zu Kapitel 4.3.4	119
6.4.5	Versuche zu Kapitel 4.3.5	121
6.4.6	Versuche zu Kapitel 4.3.6	127
6.4.7	Versuche zu Kapitel 4.3.7	129
6.5	Versuche zu Kapitel 4.4	134

---

---

6.5.1	Versuche zu Kapitel 4.4.1	134
6.6	Versuche zu Kapitel 4.5	135
6.7	Versuche zu Kapitel 4.6	140
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>158</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>168</b>

---





# 1 Einleitung

Kaum eine andere Entwicklung in der Synthesechemie hat die Organische Chemie so massiv und nachhaltig beeinflusst wie die Entwicklung der Festphasensynthese. Dies wird durch den sprunghaften Anstieg an wissenschaftlichen Publikationen über den Einsatz von polymeren Trägern in der organischen Synthese in den letzten 15 Jahren deutlich. Den Grundstein hierfür legte 1963 Merrifield mit seinen Arbeiten zur Synthese von Peptiden an polymeren Trägern, die 1984 mit der Verleihung des Nobelpreises für Chemie honoriert wurden.<sup>[1,2]</sup> Diese Arbeiten fanden schnell Anwendung auf dem Gebiet der Peptidsynthese und wurden wenig später auch für die Synthese von Oligonukleotiden erfolgreich eingesetzt.<sup>[3,4]</sup> Vor etwa 15 Jahren wurden die ersten Konzepte zur parallelen und kombinatorischen Synthese von Peptidbibliotheken entwickelt, die in vielen Bereichen breite Anwendung fanden.<sup>[5,6]</sup> Dabei wurde vor allem die leichte Automatisierbarkeit der Festphasenpeptidsynthese zur Darstellung einer Vielzahl von Peptiden benutzt, um die biologische Aktivität dieser Verbindungen zu studieren. Aufbauend auf diesen Erfahrungen wurden auch in anderen Bereichen, wie z. B. der Katalysatorentwicklung, der homogenen Katalyse und der Verwendung polymergebundener Reagenzien, die Vorteile der Festphasenchemie genutzt.<sup>[4,7]</sup>

Die rasanten Entwicklungen in der Molekularbiologie und der Genomforschung mit dem Ziel der inzwischen abgeschlossenen Sequenzierung des menschlichen Genoms erlauben immer tiefere Einblicke in viele biologische Prozesse und werden voraussichtlich zu einer steigenden Zahl an biologisch attraktiven Targets für die Entwicklung von Wirkstoffen führen.<sup>[8,9]</sup> Mit Hilfe von Hochdurchsatzscreenings (engl.: High-Throughput-Screening (HTS)) ist es möglich, täglich Tausende von Verbindungen auf ihre biologische Wirksamkeit zu prüfen. Die Pharma- und Pflanzenschutzforschung griff diese Möglichkeiten zur Identifikation neuer Wirkstoffe auf, so dass die organische Chemie vor der Herausforderung stand, mit neuen Synthesemethoden die hohe Zahl an niedermolekularen organischen Verbindungen für diese Screeningmethoden bereitzustellen.

Dieses Ziel konnte mit der Weiterentwicklung der Festphasensynthese für die Darstellung „wirkstoffartiger“ Moleküle erreicht werden. Zu diesem Zweck war es erforderlich, die bisher auf die Synthese von Peptiden und Oligonukleotiden optimierten polymeren Träger und Ankergruppen (Linker), d.h. die Bindeglieder zwischen polymerem Träger und Substrat, den Bedürfnissen der organischen Synthese zur Wirkstoffentwicklung anzupassen. In der Folgezeit wurden intensive Anstrengungen unternommen, organische Reaktionen auf die feste Phase zu übertragen und mit Hilfe von neuen Trägermaterialien und Linkern die Bandbreite der

an der festen Phase darstellbaren Verbindungen zu erweitern.<sup>[10,11]</sup> Während in der Festphasenpeptidsynthese häufig Mischungen aus bis zu tausend Peptiden vom polymeren Träger abgespalten wurden und deren biologisches Profil untersucht wurde,<sup>[12,13]</sup> führte die Entwicklung der kombinatorischen Wirkstoffsynthese dazu, dass zunächst meist Mischungen aus maximal einigen Dutzend Verbindungen in einem Reaktionsgefäß synthetisiert und anschließend getestet wurden. Die enormen Fortschritte in der Automation machen es heute möglich, nahezu ausschließlich Einzelverbindungen am polymeren Träger zu synthetisieren. In den nachfolgenden biologischen Tests dieser einzelnen Verbindungen konnte gegenüber den Mischungstests vermieden werden, dass einzelne aktive Verbindungen unter vielen nicht aktiven Verbindungen verloren gehen oder durch Addition schwacher Aktivitäten ein falsches positives Testergebnis erhalten wird. Gleichzeitig konnte der Aufwand für die Dekonvolution, d.h. für die Identifizierung von aktiven Verbindungen in Mischungen, minimiert werden.<sup>[14]</sup>

Die Fortschritte in der Festphasensynthese führten zu immer komplexeren Molekülen, die an der festen Phase aufgebaut und in hohen Reinheiten abgespalten werden konnten. Allerdings erwies sich der anfängliche Glaube, dass allein durch die hohe Zahl an nach dem Zufallsprinzip hergestellten Verbindungen eine Vielzahl neuer Wirkstoffe detektiert und optimiert werden kann, als wenig erfolgreich. Die heutige Leitstruktursuche baut daher auf „wirkstoffartigen“ Verbindungen auf, d.h. sie enthalten häufig Grundgerüste von aktiven Wirkstoffen und Naturstoffen, um eine größere Wahrscheinlichkeit für die Interaktion mit dem gewünschten biologischen Target zu gewährleisten. Dabei gibt es einen enormen Bedarf an neuen Techniken und Werkzeugen zur Darstellung von Verbindungsbibliotheken mit möglichst hoher Diversität. Daher stellen die Entwicklung innovativer Linkersysteme und die Anpassung neuer Synthesen an die feste Phase eine große Herausforderung sowohl für die akademische als auch für die industrielle Forschung dar.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb die Entwicklung eines spurlosen (traceless) Linkers mit Phenylhydrazidstruktur beschrieben, der die Darstellung von Arylverbindungen an der festen Phase erlaubt und die Abspaltung ohne eine in dem Zielmolekül verbleibende funktionelle Gruppe ermöglicht.

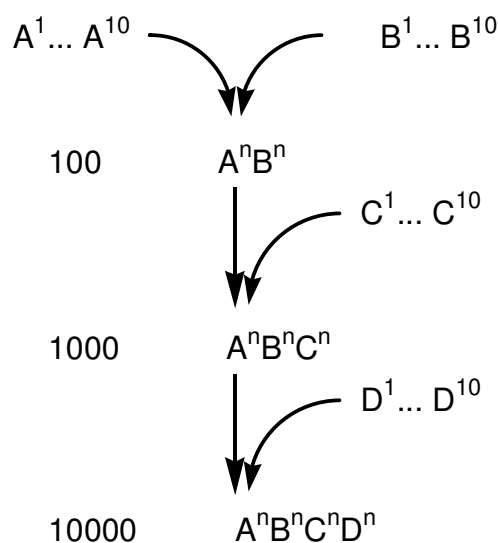
## 2 Allgemeiner Teil

### 2.1 Kombinatorische Synthese

Die Bereitstellung der Testsubstanzen wurde in dem letzten Jahrzehnt zunehmend zum Engpass in der Wirkstoffentwicklung, so dass Wege zur effizienteren Synthese entwickelt wurden. Neben der Ausbeute und der Selektivität wurde die Geschwindigkeit der Synthese, d.h. die Zahl der pro Zeiteinheit synthetisierten Substanzen, zu einem neuen Kriterium in der organischen Synthese. Die Aufgabe der kombinatorischen Chemie besteht heute darin, rasch eine Vielzahl strukturchemisch unterschiedlicher (= diverser) Strukturen darzustellen, um so in Kombination mit dem HTS sowohl die Suche nach neuen Leitstrukturen als auch deren Optimierung zu beschleunigen.

Die Anleitung zur kombinatorischen Synthese liefert die Natur. Ihr gelingt es, aus nur wenigen Synthesebausteinen – den 20 natürlichen Aminosäuren – nach kombinatorischen Prinzipien eine beliebig große Zahl an Peptiden mit unterschiedlichsten Funktionen aufzubauen.

Anstatt, wie bei der traditionellen Synthese, zwei Edukte A und B zu einem Produkt AB zu verknüpfen, setzt man in einer kombinatorischen Synthese strukturchemisch unterschiedliche Bausteine vom Typ A ( $A^1 \dots A^{10}$ ) mit Bausteinen vom Typ B ( $B^1 \dots B^{10}$ ) so um, dass jeder vom Typ A mit jedem vom Typ B reagiert. In diesem Beispiel erhält man mit je 10 Ausgangsverbindungen vom Typ A und B bereits 100 Produkte. Weitet man dieses Prinzip („Erzeuge in jeder Reaktion alle möglichen



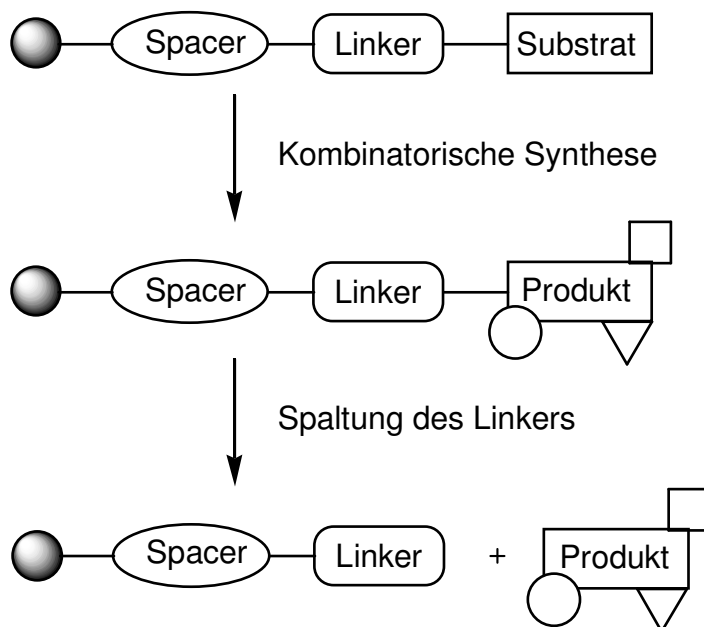
**Abb. 1:** Kombinatorische organische Synthese.

Kombinationen“) zum Beispiel auf eine dreistufige Synthese mit jeweils 10 Bausteinen vom Typ A, B, C und D aus (Abb. 1), so erhält man bereits 10 000 Produkte. Dies kann parallel, in getrennten Gefäßen bzw. Kompartimenten, oder simultan, in einer Mischung, wie bei der „Split-and-Mix“-Technologie, erfolgen.<sup>[15,16]</sup> Die Gesamtheit aller so hergestellten Substanzen bezeichnet man als „Bibliothek“.<sup>[17]</sup>

Um diese großen Verbindungszahlen generieren zu können, ist eine Automation bei der Reaktionsführung von entscheidender Bedeutung. Neben der parallelen Synthese in Lösung, die heute meist für ein- oder zweistufige Synthesen eingesetzt wird, hat sich die Festphasensynthese als geeignetes Werkzeug für die notwendige Automation etabliert. Hierbei wird an einen Spacer-modifizierten polymeren Träger das Substrat über einen Linker angeknüpft und durch mehrstufige Modifikationen in der gewünschten Weise verändert. Schließlich wird die gewünschte Zielverbindung am Ende der Festphasensynthese durch Spaltung des Linkers freigesetzt (Abb. 2).

Der Spacer gewährleistet einen größeren Abstand des Substrats vom Polymer und führt somit zu einer Umgebung, die dem Zustand in Lösung näher kommt, und damit eine einfachere Übertragung der Chemie in Lösung auf den polymeren Träger ermöglicht. Eine Modifikation des Spacers kann auch zu einer erhöhten oder erniedrigten Stabilität des Konstruktes aus Träger, Spacer und Linker führen und damit die Einsetzbarkeit des Systems beeinflussen.

Der Linker ist häufig ein von Schutzgruppen abgeleitetes Strukturelement, das die Anbindung des Substrates an den polymeren Träger ermöglicht und nach der Festphasensynthese selektiv gespalten werden kann. Dabei muss gewährleistet sein, dass der Linker zum einen ausreichend stabil ist, um die gewünschten



**Abb. 2:** Prinzip der kombinatorischen Festphasensynthese.

chemischen Umsetzungen mit dem polymergebundenen Substrat vornehmen zu können, und andererseits die Abspaltung des Produktes ohne die Zerstörung der aufgebauten Strukturen ermöglicht.

Die Festphasensynthese bietet im Vergleich zur konventionellen Synthese in Lösung eine Reihe von Vorteilen: Durch hohe Überschüsse des gelösten Reaktionspartners werden die Reaktionen beschleunigt und zu vollständigem Umsatz gezwungen. Komplexe Aufarbeitungs- und Reinigungsschritte werden durch einfaches Waschen und Filtrieren des Trägers am Ende einer jeden Reaktion ersetzt. Somit ermöglicht die Festphasensynthese eine vollständige Automatisierung auch mehrstufiger Synthesen in allen Arbeitsgängen. Weiterhin wird bei Trägern mit nicht zu hoher Beladung ( $< 0.8 \text{ mmol/g}$ ) unter dem Prinzip der hohen Verdünnung („Pseudoverdünnungsprinzip“) gearbeitet.<sup>[18]</sup> Durch die isolierte Stellung der am Polymer angehenden Edukte können unerwünschte Nebenreaktionen der Ausgangsmaterialien reduziert werden. Für die Anknüpfung der Substrate und die Abspaltung der Produkte werden jedoch bei der Festphasensynthese vergleichbar mit einer Schutzgruppe zusätzliche Reaktionsschritte erforderlich, und die aus der Lösungsschemie etablierten Reaktionen lassen sich somit oft erst nach Modifikationen der Reaktionsbedingungen erfolgreich am Polymer durchführen. Bei der Planung der Reaktionssequenz an der festen Phase ist die Wahl des polymeren Trägers und einer geeigneten Ankergruppe (Linker) von besonderer Bedeutung. Der Träger muss in den zu verwendenden Solventien ein günstiges Quellverhalten aufweisen und darf keine zusätzlichen funktionellen Gruppen enthalten, die unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ebenfalls unerwünscht reagieren können. Die Linker müssen u.a. mit einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen kompatibel und durch eine milde Reaktion spaltbar sein.

## 2.2 Polymere Träger

Quervernetzte Polystyrol-Harze wurden bereits 1963 erstmals von Merrifield in der organischen Synthese eingesetzt.<sup>[1]</sup> In einer radikalischen Polymerisation von Styrol und Divinylbenzol (DVB) wurde die polymere Basis aufgebaut, die anschließend durch Friedel-Crafts-Alkylierung mit Methoxymethylether und Zinn(IV)-chlorid in das chlormethylierte Polystyrolharz überführt wurde, an denen Merrifield im folgenden seine revolutionären Arbeiten zur Synthese von Peptiden an polymeren Trägern durchführte. Diese unlöslichen Träger haben in bestimmten Lösungsmitteln eine Gelartige Struktur, die es erlaubt, dass Reagenzien in das Innere der Polymerkügelchen diffundieren, um eine chemische Reaktion zu ermöglichen. Für die organische Synthese haben sich vor allem die mit 1-2% Divinylbenzol quervernetzten Polystyrolharze durchgesetzt, die in vielen aprotischen Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Toluol sehr gut quellen.

Bei den kommerziell erhältlichen Harzen liegt die Beladung zwischen 0.4 und 4 mmol/g, so dass der geeignete Beladungsgrad je nach Aufgabenstellung variiert werden kann. An diese Polystyrol-Grundharze werden Spacer und Linker meist über eine Etherbrücke angeknüpft. Sie dienen aber ebenso als Basis für die Herstellung hydroxyfunktionalisierter Harze durch Umsetzung mit Kaliumacetat und anschließender Verseifung oder Reduktion des Esters.<sup>[19]</sup> Ein weiterer Basisträger für die Festphasensynthese ist Aminopolystyrol, das entweder durch Umsetzung des chlormethylierten Trägers mit Kaliumphthalimid und anschließender Hydrazinolyse oder mittels direkter Aminomethylierung des unsubstituierten Polystyrols hergestellt werden kann.<sup>[20]</sup>

Vor wenigen Jahren wurde von Argonaut Technologies ein makroporöses, stark quervernetztes Polystyrolharz (ArgoPore) entwickelt, das eine sehr rigide Struktur besitzt, aber aufgrund der makroporösen Struktur in Lösungsmitteln unterschiedlichster Polarität ähnlich gut quillt. Dadurch können an diesem Polystyrolharz Reaktionen in Toluol, DMF, THF oder Methylenchlorid, aber auch in Wasser oder Methanol durchgeführt werden, in denen die oben beschriebenen Polystyrolharze nur unzureichend quellen. Der Aufbau des ArgoPore-Harzes führt im Vergleich zu den klassischen Polystyrolharzen zu einer effektiveren Entfernung von Nebenprodukten und ermöglicht ein schnelleres Trocknen des polymeren Trägers nach den einzelnen Reaktionsschritten.<sup>[21]</sup>

Die preiswerten und hoch funktionalisierten Polystyrolharze haben die Weiterentwicklung der Festphasensynthese entscheidend beeinflusst und sind die heute am häufigsten verwendeten Träger. Jedoch ist das Quellverhalten und damit der Zugang der funktionellen Gruppen im Inneren des polymeren Trägers durch die

hydrophobe Struktur der klassischen Polystyrolharze gerade in polaren Lösungsmitteln sehr begrenzt. Hier bieten die von Bayer und Rapp entwickelten TentaGel-Harze einen großen Vorteil.<sup>[22,23]</sup> Sie bestehen aus einer Polystyrolmatrix, an die Polyethylenglykol kovalent angeknüpft wird. Aufgrund ihrer Polyethylenglykoleinheiten quellen diese Harze sowohl in Methanol oder Wasser als auch in THF, Dioxan oder DMF sehr gut.

Die kommerziell erhältlichen TentaGel-Harze haben im Vergleich zum Polystyrol aufgrund der Polyethylenketten (50-70% des Gewichts) eine deutlich niedrigere Beladung von 0.2 bis 0.6 mmol/g.

Bei den Polyacrylamidharzen (PEGA) wird vollständig auf den Polystyrol-Träger verzichtet. Das Rückgrat dieser Träger ist in diesen Fällen durch eine peptidartige und daher sehr hydrophile Struktur ersetzt.<sup>[24,25]</sup> PEGA besitzt herausragende Quelleigenschaften in den verschiedensten Lösungsmitteln, vor allem in den sehr polaren protischen Lösungsmitteln wie Wasser, Alkoholen oder wässrigen Puffern. Die geringe mechanische Stabilität, die relativ niedrige Beladung und der hohe Preis haben bisher dazu geführt, dass diese Träger nur für spezielle Anwendungen wie z.B. Enzymreaktionen am polymeren Träger eingesetzt worden sind.<sup>[26]</sup>

**Tab. 1:** Vergleichende Übersicht über die verschiedenen Träger.

Träger	Vorteile	Nachteile
Polystyrol	preiswert hohe Beladung hohe mechanische Stabilität	Schlechtes Quellverhalten in polaren Lösungsmitteln wie Wasser oder Alkoholen
ArgoPore	gleiches Quellverhalten in allen Lösungsmitteln	teuer
TentaGel	gutes Quellverhalten auch in polaren Lösungsmitteln	Niedrige Beladung teuer
PEGA	sehr gutes Quellverhalten in polaren Lösungsmitteln	sehr niedrige Beladung geringe mechanische Stabilität sehr teuer

## 2.3 Linker

Für Reaktionen am polymergebundenem Substrat gibt es derzeit nur noch wenige Reaktionsklassen, die dem Chemiker nicht zur Verfügung stehen. Jede Festphasenmethode unterliegt allerdings zwangsläufig einer Einschränkung: Das Addukt aus Polymer und Produkt ist unter den Reaktionsbedingungen instabil, die zur Abspaltung und Isolierung des Produktes führen. Der Linker bestimmt die Reaktionsbedingungen, die während der Synthese zulässig sind. Die Forderung nach der Kompatibilität des Linkers mit den Reaktionsbedingungen und der Stabilität der Produkte schließt aus, dass es jemals einen in allen Fällen anwendbaren, universellen Linker gibt.<sup>[27,28]</sup>

Ein idealer Linker sollte eine einfache, quantitative Anbindung des Edukts an den polymeren Träger ermöglichen und zudem leicht zugänglich und preisgünstig sein. Von herausragender Bedeutung ist, dass der Linker gegenüber vielen und vor allem unter den für die Synthese der Zielmoleküle notwendigen Reaktionsbedingungen stabil ist. Am Ende der Synthese soll er eine effiziente Abspaltung ohne Zersetzung der synthetisierten Zielverbindungen gewährleisten.

Die meisten Linker können als doppelt funktionalisierte Schutzgruppe betrachtet werden, die eine stabile Bindung zu dem polymeren Träger ausbildet, z.B. als Alkan oder Ether. An diesen polymerfixierten Linker kann über eine selektiv spaltbare Bindung, z.B. als Ester, Urethan oder Silylether, das Substrat angeknüpft werden. Nach der Festphasensynthese kann das gewünschte modifizierte Substrat durch selektive Bindungsspaltung wieder freigesetzt werden.

Die bisher am häufigsten eingesetzten Linker stammen aus der Peptidsynthese, bei der die Substrate üblicherweise über eine Ester- oder Amidbindung an den polymeren Träger geknüpft werden. Die Syntheseprodukte werden am Ende der Reaktionssequenz meist unter sauren Bedingungen vom polymeren Träger abgespalten und weisen dann an der ehemaligen Verknüpfungsstelle zum Harz eine Säure- oder Amidfunktionalität auf, die nicht immer erwünscht ist.

Die Entwicklung neuer Linker ist häufig durch in Lösung etablierte Schutzgruppen inspiriert worden, so dass dem organischen Chemiker heute eine Vielzahl von Linkern zur Verfügung steht, die die Synthese von unterschiedlichen Substanzklassen am polymeren Träger ermöglicht. Es gibt darüber hinaus auch einige Linker, die nicht auf bekannten Schutzgruppenmethoden basieren, sondern eine Abspaltung der Zielmoleküle beispielsweise durch  $\beta$ -Eliminierung oder Zyklisierung ermöglichen.

Linker können also als Bindeglieder zwischen den synthetisierten Verbindungen und dem polymeren Träger beschrieben werden, die gespalten werden, um das



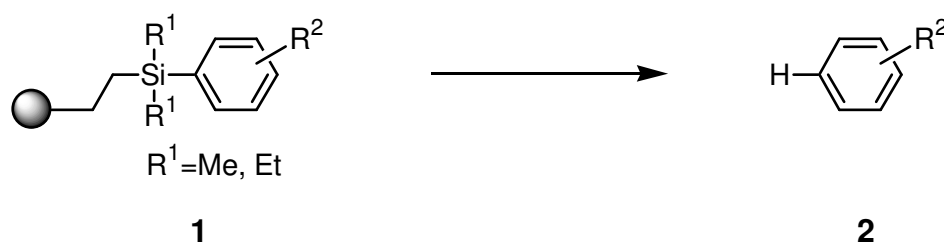
erwünschte Molekül freizusetzen. Die Bedingungen, um diese Spaltung zu erreichen, können vielfältig sein und führen zu einer Vielzahl an funktionellen Gruppen im Zielmolekül.

### 2.3.1 Traceless Linker

Der Linker legt die an der vorherigen Verknüpfungsstelle freiwerdende funktionelle Gruppe (Restfunktionalität) des Produktes bei dessen Abspaltung eindeutig fest. In der Festphasenpeptidsynthese wurden meist Carbonsäuren oder Amide ausgehend von ester- oder amidgebundenen Substraten vom polymeren Träger abgespalten. 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“ (engl.: traceless Linker).<sup>[29,30]</sup>

Die älteste und gebräuchlichste Definition von „spurlos“ bezieht sich auf die Einführung eines Wasserstoff-Atoms an der ursprünglichen Verknüpfungsstelle, also auf ein Alkyl- oder Aryl-gebundenes Gerüst. Diese „Wasserstoff-Definition“ ist inzwischen so erweitert, dass sie heute auch die Bildung von Alkenen beispielsweise durch Ringschlussmetathese, aber auch die Abspaltung von Ethern und sogar Alkoholen, Aldehyden, Ketonen oder Carbonsäurederivaten umfasst.<sup>[30]</sup> Aufgrund der minimalen biologischen und chemischen Aktivität des Wasserstoffatoms stellt die Ausbildung einer C-H-Gruppe an der Verknüpfungsstelle mit dem Harz ein besonders attraktives Konzept eines traceless Linkers dar und wird im folgenden anhand einiger Beispiele näher erläutert.

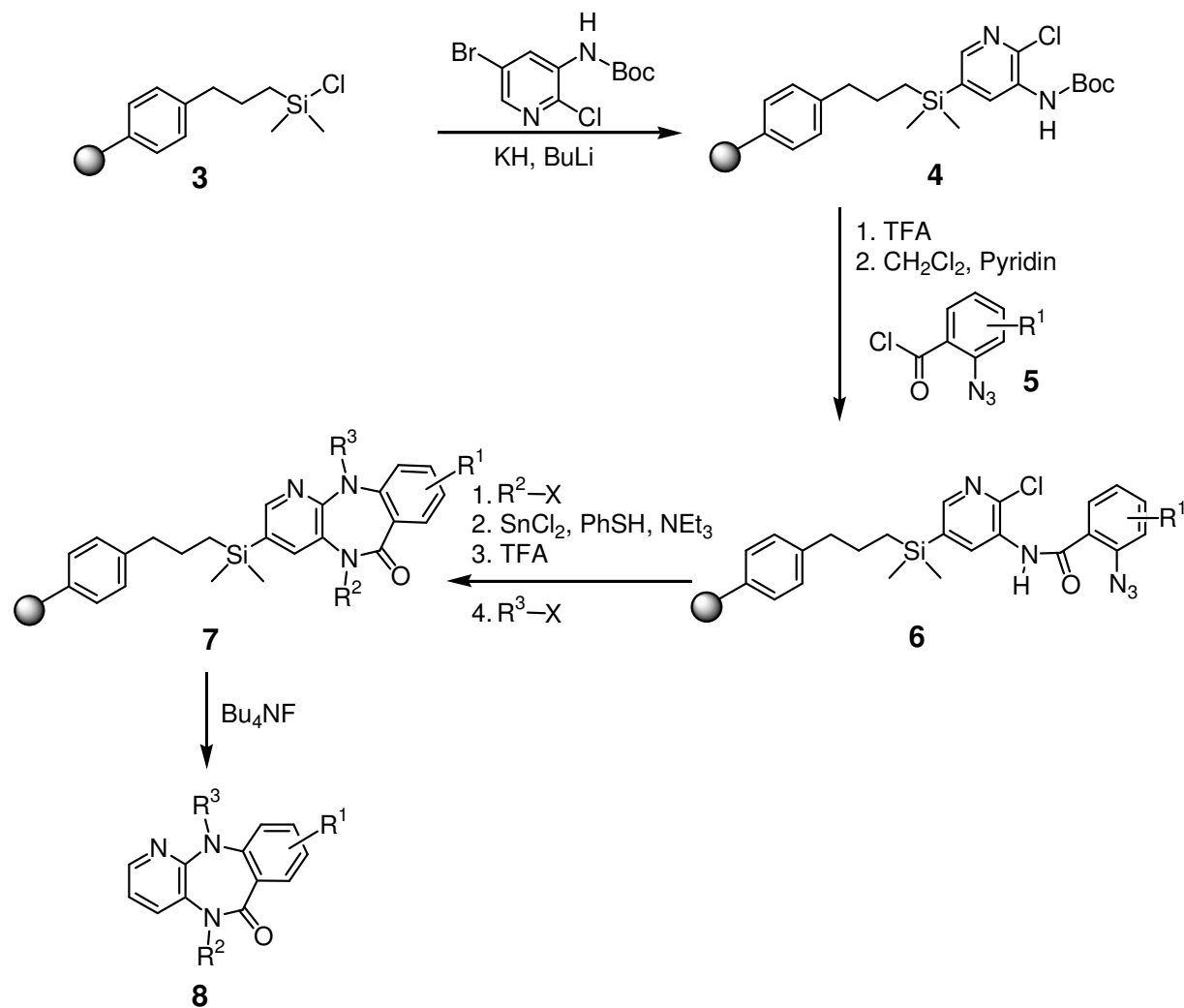
Die Arbeiten von Plunkett und Ellmann haben zu der Entwicklung des Silicium-Linkers geführt, der einen leichten Zugang zu aromatischen und heteroaromatischen Verbindungen ermöglicht.<sup>[31]</sup>



**Abb. 3:** Silicium-Linker **1**.<sup>[31]</sup>

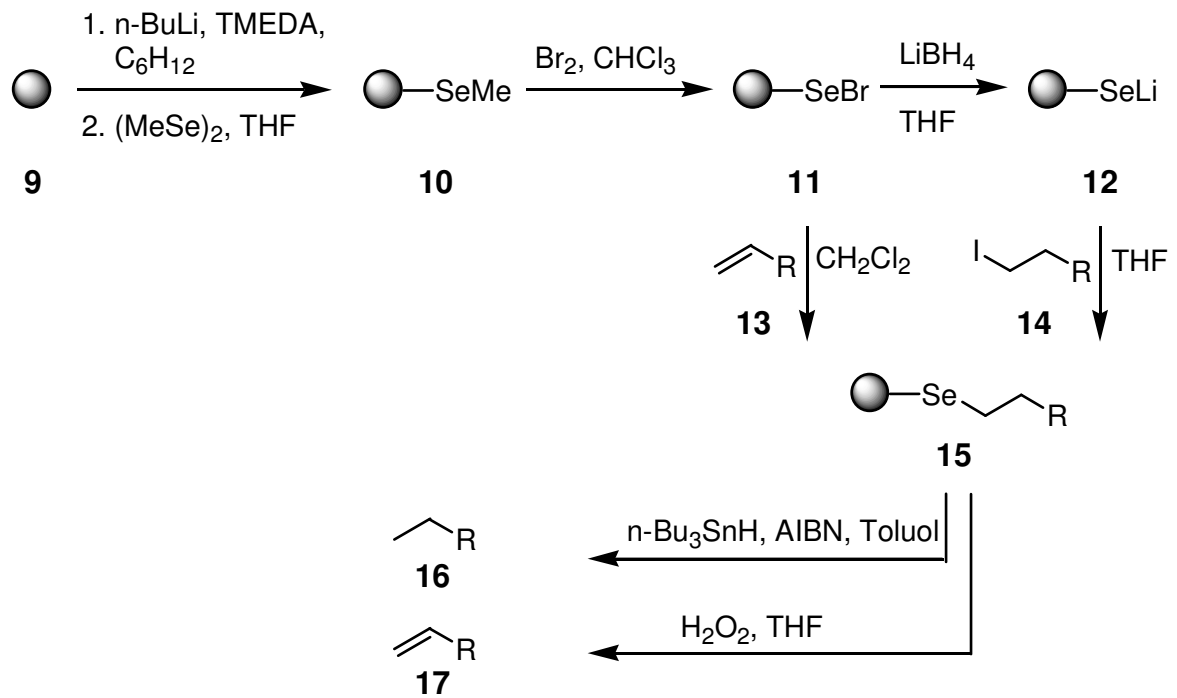
Die polymergebundenen Trialkylsilane können in einer elektrophilen *ipso*-Substitution gespalten werden, wobei die erforderliche Stärke der Säure für diese Spaltung von der chemischen Struktur des Linkers und der elektronischen Natur des Aromaten

abhängt. Neben der Spaltung des Silyllinkers mit starken Säuren ist auch die Verwendung von Fluorid-Salzen möglich, jedoch müssen diese nach der Abspaltung noch durch Extraktion entfernt werden. Dieser Linker, der als Meilenstein in der Festphasensynthese von kleinen organischen Molekülen eingestuft werden kann, wurde unter anderem zur Darstellung einer Benzodiazepin-Bibliothek eingesetzt (Abb. 4).<sup>[32]</sup>



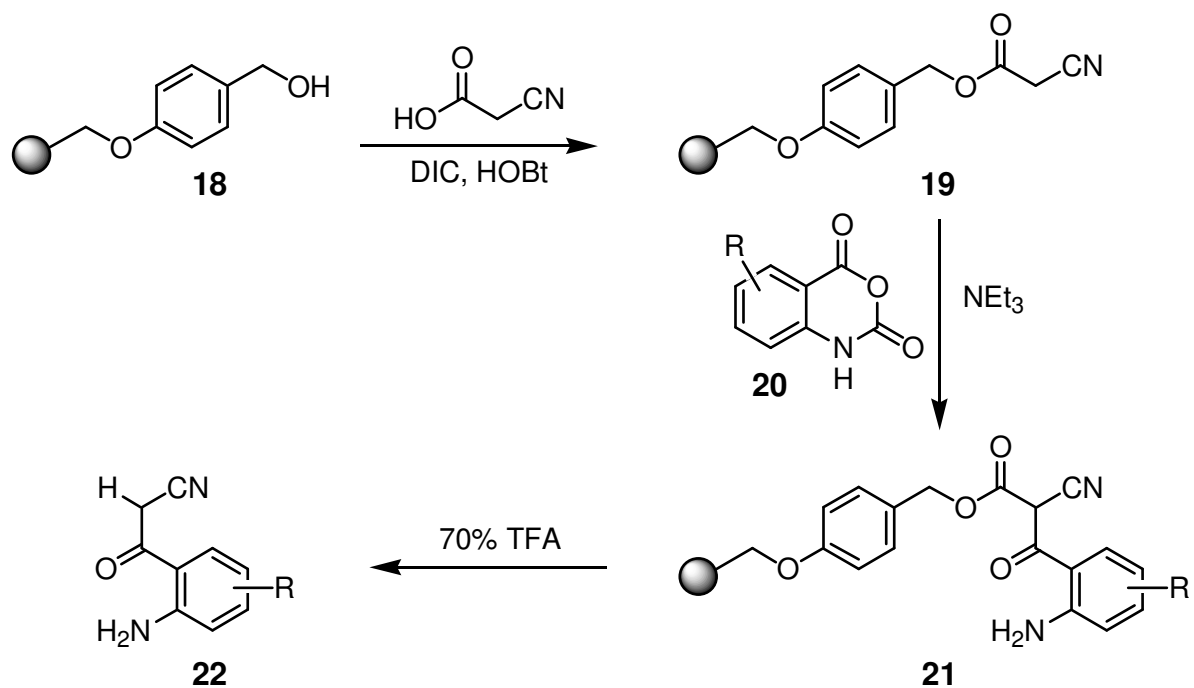
**Abb. 4:** Darstellung einer Benzodiazepin-Bibliothek mit Hilfe des Silicium-Linkers.<sup>[32]</sup>

Der von Ruhland et al.<sup>[33]</sup> und Nicolaou et al.<sup>[34]</sup> unabhängig entwickelte Selen-Linker ist bereits zur Herstellung von Substanzbibliotheken erfolgreich eingesetzt worden (Abb. 5).<sup>[35,36]</sup> Dieses System ermöglicht aufgrund der schwachen Se-C-Bindung eine homolytische Spaltung mit Tributylzinnhydrid/AIBN unter Freisetzung der aliphatischen Zielverbindungen **16**. Neben diesem reduktiven Verfahren gelingt unter dem Einfluss von Wasserstoffperoxid auch die Freisetzung von Alkenen **17**. Ein Nachteil dieses Linkers ist die Tatsache, dass bei der Darstellung der polymerfixierten Selenether mit sehr toxischen Verbindungen (Selenpulver oder  $\text{MeSeSeMe}$ ) der geeignete Vorläufer **11** hergestellt werden muss.



**Abb. 5:** Selen-Linker.<sup>[33-36]</sup>

Die Bildung einer aliphatischen C-H-Bindung durch Decarboxylierung stellt ein alternatives, intensiv untersuchtes Verfahren dar. Dieses Prinzip wurde beispielsweise zur Herstellung von  $\beta$ -Ketonitrilen eingesetzt (Abb. 6).<sup>[37,38]</sup>



**Abb. 6:** Synthese von  $\beta$ -Ketonitrilen durch decarboxylierende Abspaltung.<sup>[37,38]</sup>

Die Spaltung von polymerfixierten Triazenen wurde von Bräse et al. untersucht.<sup>[39,40]</sup>

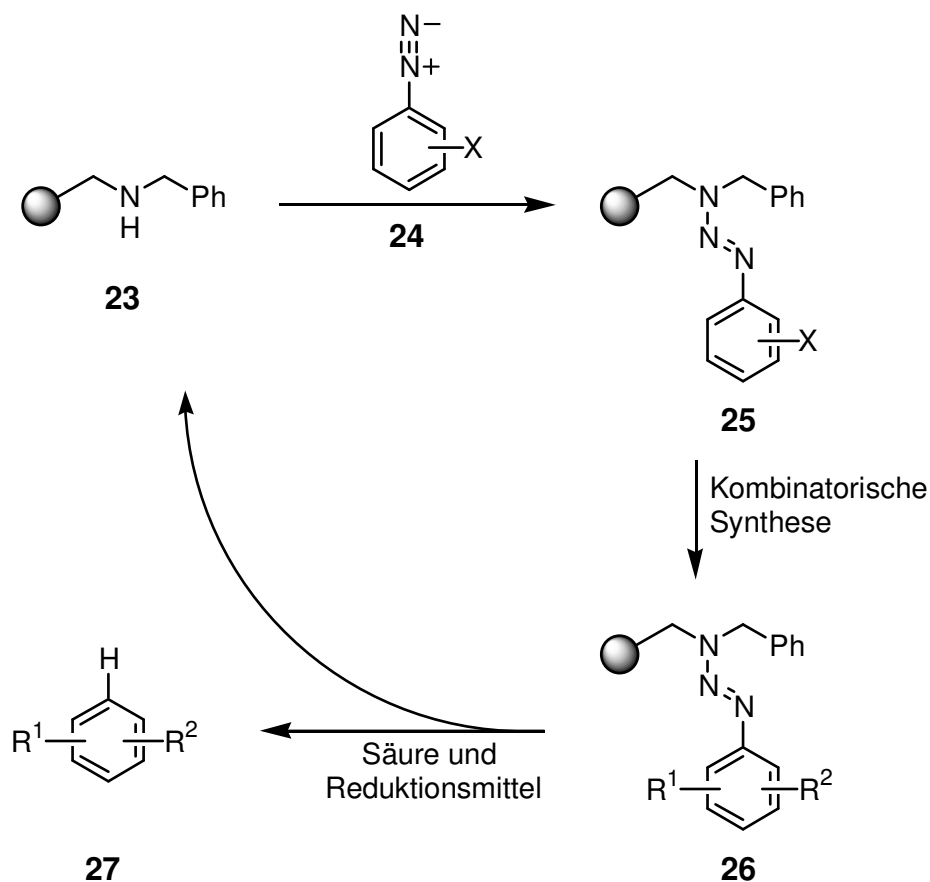


Abb. 7: Triazen-Linker **26**.<sup>[39,40]</sup>

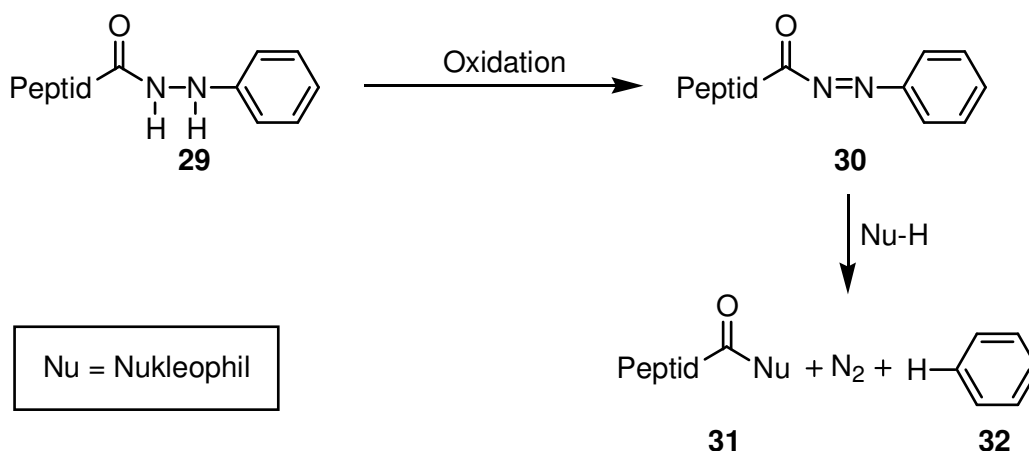
Dieser Linker ermöglicht die Freisetzung der Arylverbindungen **27** nach der Synthese unter sauren oder reduktiven Bedingungen bei gleichzeitiger Regenerierung des polymeren Trägers **23** (Abb. 7). An das Benzylamin-Harz **23** konnten verschiedene aromatische Diazoniumsalze **24** angeknüpft werden und die so gebildeten Triazine **25** erfolgreich in einer Reihe von Umsetzungen eingesetzt werden (z.B. Heck-Reaktionen und asymmetrische Dihydroxylierungen).

## 2.4 Phenylhydrazide

Phenylhydrazide stellen eine in der organischen Synthese vielseitig eingesetzte Substanzklasse dar, die besonders Bedeutung in der Synthese von Peptiden erlangt hat. So wurden Phenylhydrazide zum einen als C-terminale Schutzgruppe für die Peptidsynthese in Lösung und zum anderen als Linker in Festphasenpeptidsynthese eingesetzt.

### 2.4.1 Phenylhydrazide in Lösung

Bereits Ende der fünfziger Jahre wurde die Eignung von Arylhydraziden als C-terminale Schutzgruppe für Aminosäuren und Peptide beschrieben.<sup>[41,42]</sup> Das Prinzip ist in Abb. 8 dargestellt. Zur Entfernung der C-terminalen Schutzgruppe kann das Arylhydrazid **29** durch Oxidation in das elektrophile Acyldiazon **30** überführt werden, das anschließend durch einen nukleophilen Angriff von Wasser zum C-terminal freien Peptid **31**, Stickstoff und Benzol **32** gespalten wird.



**Abb. 8:** Prinzip der oxidationslabilen Phenylhydrazid-Schutzgruppe.<sup>[41]</sup>

Für diese oxidative Spaltung sind in der Literatur eine Vielzahl von Verfahren beschrieben worden. Hierbei unterscheidet man zwischen einstufigen Verfahren, bei denen die Oxidation und der nukleophile Angriff auf das intermediär entstehende Acyldiazon **30** in einem Reaktionsgefäß stattfinden, und zweistufigen Verfahren, bei denen das Acyldiazon isoliert und die Fragmentierung in einem zweiten Schritt durch die Zugabe eines Nukleophils initiiert werden kann.

Für die einstufige oxidative Spaltung der Phenylhydrazide **29** eignet sich beispielsweise FeCl<sub>3</sub> mit Wasser als Nukleophil.<sup>[41]</sup> Darüber hinaus können die Hydrazide **29** mit Braunstein in verdünnter Essigsäure gespalten werden.<sup>[43]</sup> Die Cu(II)-vermittelte

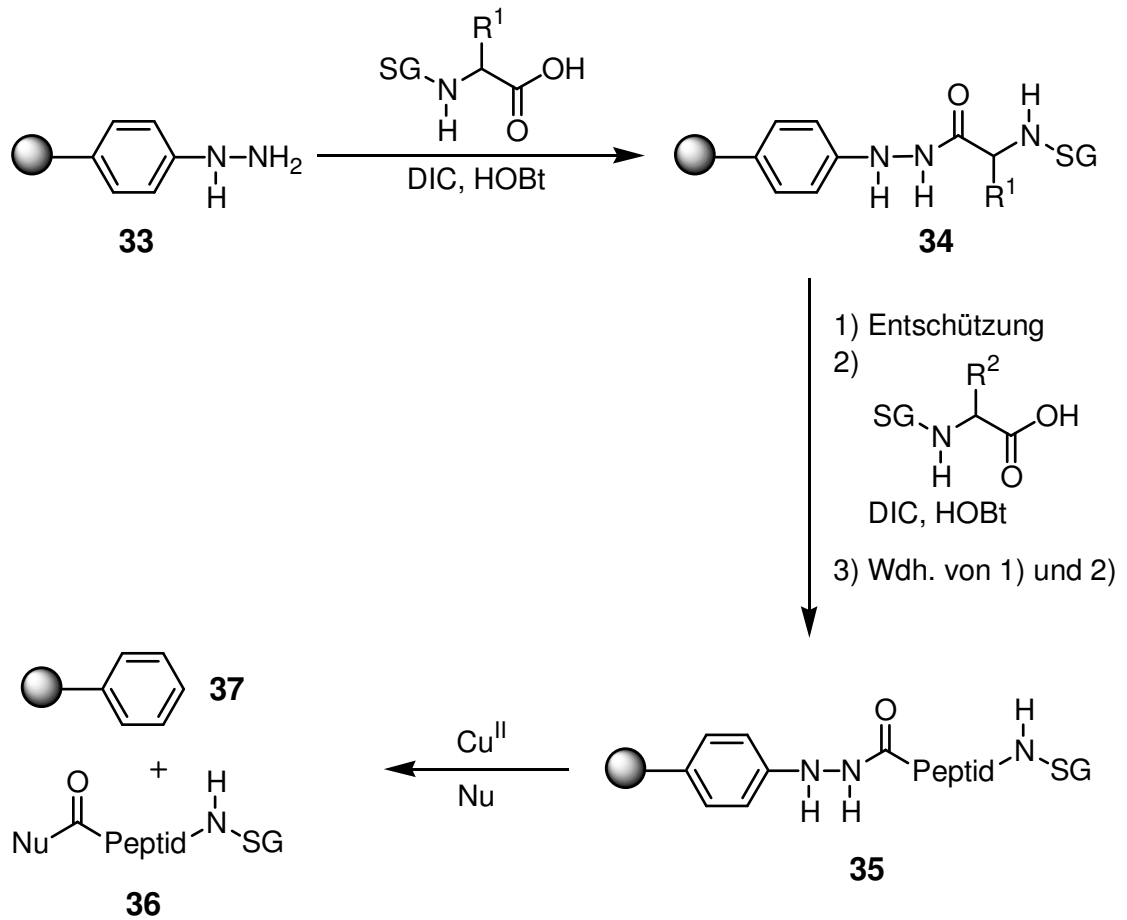
oxidative Spaltung der Phenylhydrazid-Schutzgruppe hat sich als besonders effizient erwiesen und ist beispielsweise von Semenov et al. erfolgreich zur konvergenten Synthese eines Hexadecapeptids eingesetzt worden.<sup>[41,44]</sup>

Die Isolierung des Acyldiazens **30** gelingt nach Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid und Pyridin<sup>[45]</sup> oder  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  in Methylenchlorid.<sup>[46]</sup> Anschließend kann durch Zugabe von Wasser, Alkoholen oder Aminen das Acyldiazen **30** in eine Säure, einen Ester beziehungsweise ein Amid überführt werden. Dieses Verfahren wurde in den sechziger Jahren zur Knüpfung von Amidbindungen eingesetzt, da das aktivierte Acyldiazen durch Zugabe einer *N*-terminal freien Aminosäure unter Bildung einer Peptidbindung gespalten werden kann.<sup>[46]</sup>

Besonders mild und selektiv verläuft die von Müller und Waldmann beschriebene enzymatische Spaltung der Phenylhydrazid-Schutzgruppe.<sup>[47]</sup> Durch die Umsetzung *N*-terminal geschützter Aminosäure- und Peptidphenylhydrazide mit der Tyrosinase aus dem gewöhnlichen Zuchtchampignon (*Agaricus bisporus*) konnten die entsprechenden Aminosäuren oder C-terminal freien Peptide in sehr hohen Ausbeuten (bis zu 99%) erhalten werden.

#### 2.4.2 Phenylhydrazide am polymeren Träger

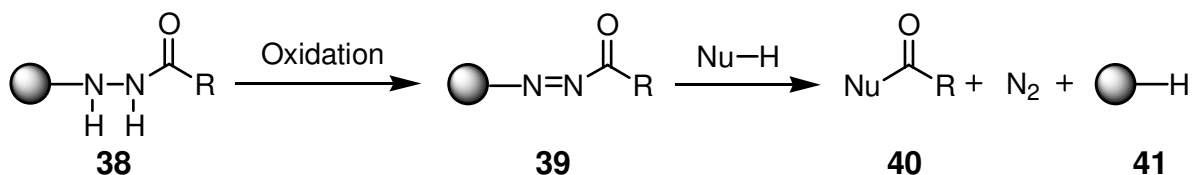
Wie in Kap 2.4.1 beschrieben wurde, konnte die Phenylhydrazid-Schutzgruppe erfolgreich für die Herstellung von Peptiden in Lösung eingesetzt werden. Wieland et al.<sup>[48]</sup> sowie Semenov und Gordeev<sup>[49]</sup> gelang es, Arylhydrazide an der festen Phase als oxidativ spaltbare Linkergruppen für die Synthese von Peptiden nutzbar zu machen (Abb. 9). Hierfür wurde ausgehend von einem polymerfixierten Phenylhydrazid **34** durch eine Reaktionssequenz aus Entschützung und Anknüpfung der nächsten Aminosäure ein Peptid an der festen Phase aufgebaut. Die oxidative Abspaltung des polymergebundenen Hydrazids **35** wurde beispielsweise mit Kupfer(II)sulfat in einem Lösungsmittelgemisch aus DMF, Essigsäure sowie Pyridin-Acetat-Puffer unter dem Einfluss von Sauerstoff erzielt. Dieses Verfahren wurde von Lowe et al. optimiert.<sup>[50]</sup> Dabei lassen sich unter Verwendung von verschiedenen Nukleophilen bei der  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -vermittelten Spaltung des Linkers neben Peptid-carbonsäuren (Nu = Wasser) auch die entsprechenden Ester (Nu = Alkohol) oder Amide (Nu = Amin) vom polymeren Träger abspalten.



**Abb. 9:** Festphasenpeptidsynthese mit dem Phenylhydrazid-Linker (Nu = Nukleophil).<sup>[48-50]</sup>

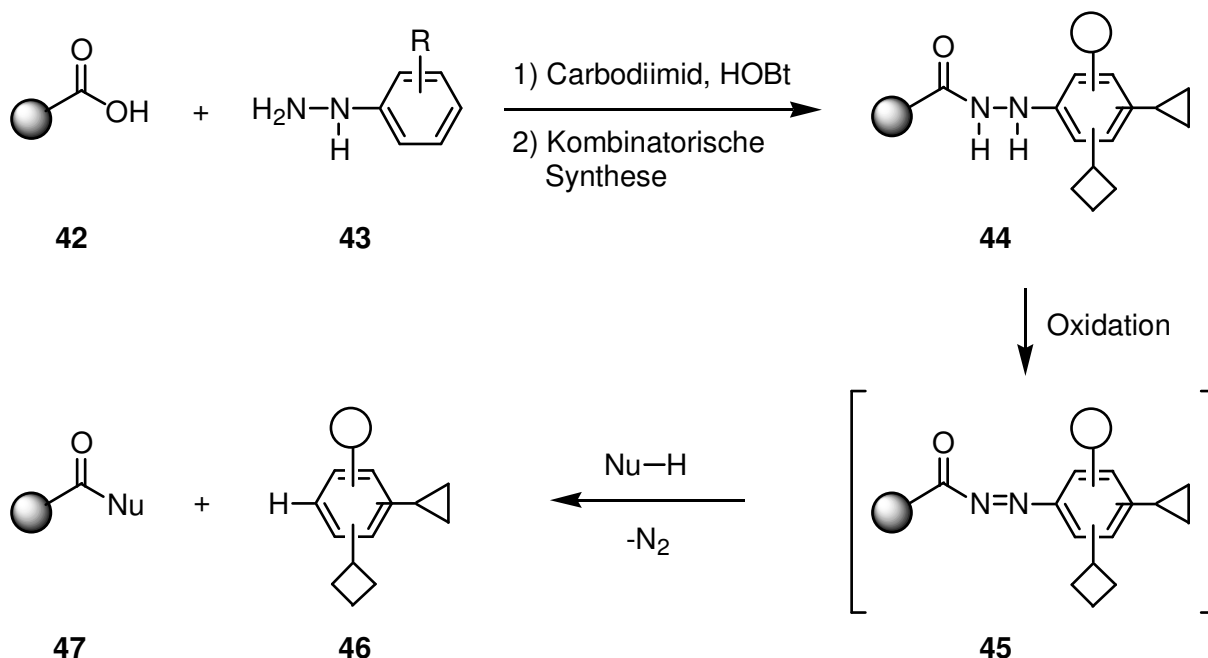
### 3 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines neuen oxidationslabilen traceless Linkers, der zum einen eine hohe Stabilität unter vielfältigen Reaktionsbedingungen aufweisen und zum anderen die Abspaltung der aufgebauten Strukturen unter milden oxidativen Bedingungen ermöglichen soll. Für diesen Zweck sollen oxidativ spaltbare Phenylhydrazide eingesetzt werden.



**Abb. 10:** Oxidative Spaltung von Phenylhydraziden.

Durch Umkehrung des in Abb. 10 dargestellten Prinzips sollte durch Anknüpfung von Arylhydrazinen **43** an säurefunktionalisierte Träger **42** und anschließender oxidativer Spaltung dieser Arylhydrazide die Möglichkeit zur Synthese von Arylverbindungen **46** nach dem traceless-Linker-Prinzip unter Zurückbleiben einer Aryl-Wasserstoff-Bindung möglich sein (Abb. 11).



**Abb. 11:** Oxidative Spaltung eines polymergebundenen Arylhydrazids **44** unter Ausbildung einer C-H-Bindung an der Verknüpfungsstelle mit dem Harz.

Dabei soll auch untersucht werden, ob eine zweistufige Spaltung praktikabel ist, bei der zunächst die Oxidation zum Acyldiazon **45** in Abwesenheit eines Nukleophils durchgeführt wird. Das Oxidationsmittel und mögliche Verunreinigungen können



dann durch einfaches Waschen mit einem nicht-nukleophilen Lösungsmittel entfernt werden und die Fragmentierung des Acyldiazens **45** durch die Zugabe eines Nukleophils initiiert werden.

Darüber hinaus soll die Kompatibilität des Linkers mit verschiedenen Reaktionsbedingungen anhand von unterschiedlichen, in der organischen Synthese häufig eingesetzten CC-Bindungsknüpfungsreaktionen geprüft werden. Geplant ist die Durchführung verschiedener Palladium-katalysierter Umsetzungen (Suzuki-, Stille-, Heck- und Sonogashira-Kupplung), sowie Grignard- und Wittig-Reaktionen.

Im zweiten Teil der Arbeit soll die Einsetzbarkeit des traceless Linkers für mehrstufige Synthesen biologisch relevanter Strukturen untersucht werden. Zum einen ist die Festphasensynthese eines neuen Antibiotikums gegen Tuberkulose auslösende Bakterien geplant. Weiterhin soll das Potential des Phenylhydrazid-Linkers mit der Herstellung einer Substanzbibliothek von 2-Aminothiazolen aufgezeigt werden.

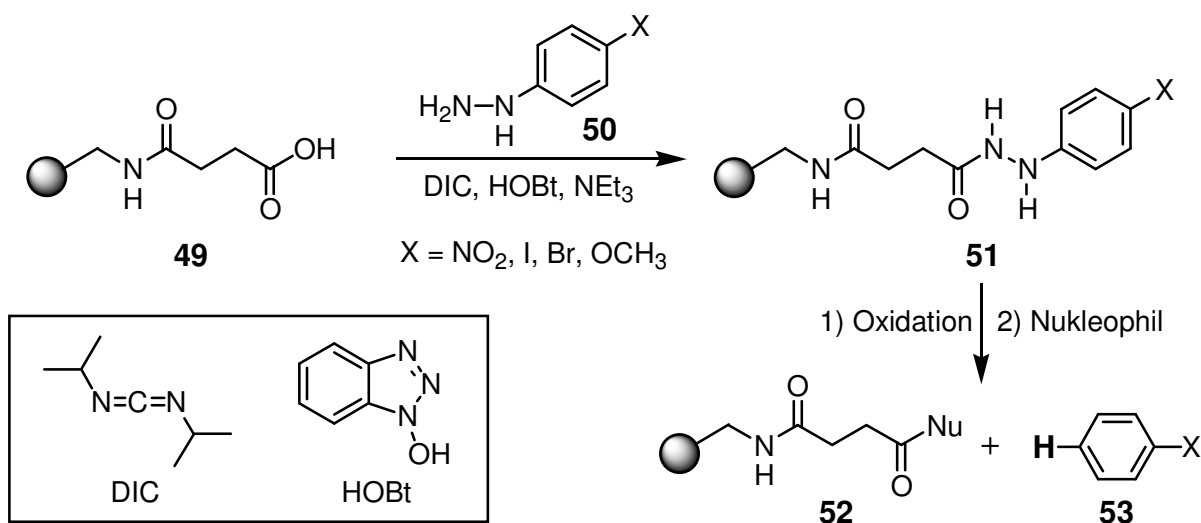
## 4 Spezieller Teil

### 4.1 Spaltung des Linkers am polymeren Träger

Um zu prüfen, ob sich die Phenylhydrazid-Gruppe als oxidationslabiler traceless Linker für die kombinatorische Festphasensynthese einsetzen lässt, wurden zunächst einfache Phenylhydrazine an kommerziell erhältliche säurefunktionalisierte Harze angeknüpft und die oxidative Spaltung der Phenylhydrazid-Gruppe am polymeren Träger verfolgt.

#### 4.1.1 Einstufige oxidative Spaltung von Phenylhydraziden

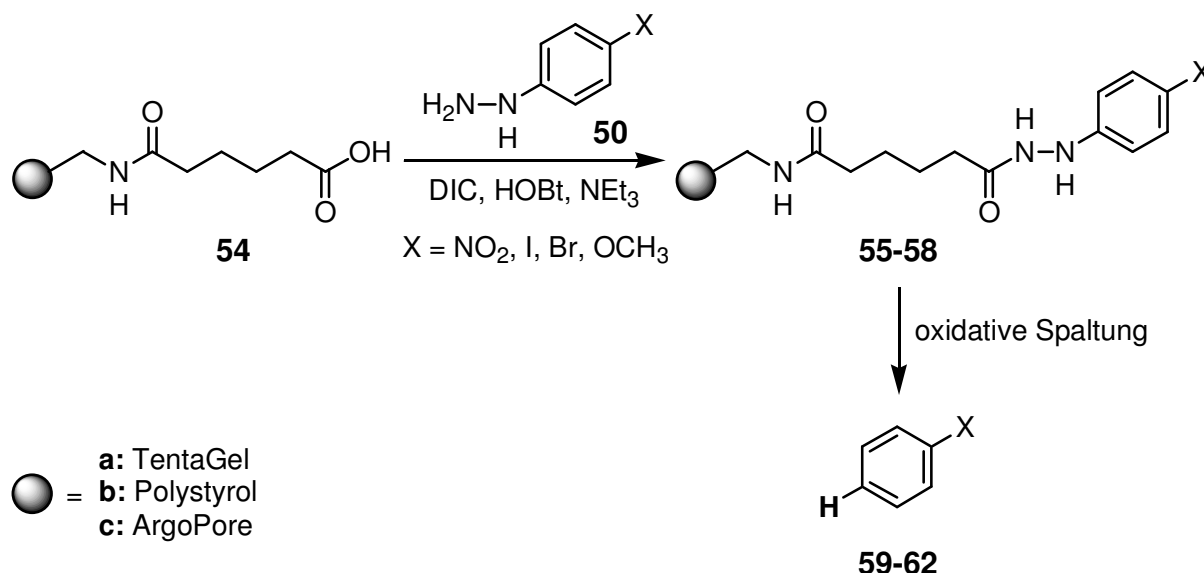
Die Anknüpfung der Phenylhydrazide an den polymeren Träger erfolgte nach den Standard-Bedingungen zur Knüpfung einer Amidbindung, die in der Synthese von Peptiden erfolgreich eingesetzt wurden.<sup>[51]</sup> Hierfür wurde säurefunktionalisiertes TentaGel-Harz (Rapp Polymere, 0.26 mmol/g, 130  $\mu\text{m}$ ) und Polystyrol-Harz (Rapp Polymere, 1.05 mmol/g, 100-200 mesh) mit *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) aktiviert und anschließend mit den Phenylhydrazinen **50** umgesetzt (Abb. 12). An diesen polymergebundenen Phenylhydraziden **51** wurden unterschiedliche oxidative Spaltungen durchgeführt und die abgespaltenen Verbindungen mittels HPLC und GC-MS analysiert. In den bisherigen Arbeiten zur Spaltung von polymerfixierten Phenylhydraziden am polymeren Träger haben sich Kupfer(II)-vermittelte Oxidationen als besonders effizient erwiesen, so dass diese Verfahren intensiv untersucht wurden.<sup>[49]</sup>



**Abb. 12:** Anknüpfung verschiedener Phenylhydrazine **50** an ein säurefunktionalisiertes Harz **49** und anschließende oxidative Spaltung.

Bereits die ersten Versuche mit den polymergebundenen Phenylhydraziden zeigten, dass mit den von Semenov et al. beschriebenen Kupfer(II)-vermittelten Oxidationsbedingungen (Kupfer(II)sulfat, Pyridin, Natriumacetat und Essigsäure in DMF) die gewünschten monosubstituierten Benzole von dem polymeren Träger abgespalten werden konnten.<sup>[49]</sup>

Bei diesen Arbeiten wurde bei der Verwendung der kommerziell erhältlichen säurefunktionalisierten Harze (TentaGel- und Polystyrol-Träger mit Bernsteinsäure-Spacer) eine unerwünschte Zyklisierung beobachtet, die die mögliche Beladung reduzierte und deshalb die Entwicklung neuer säurefunktionalisierter Träger erforderlich machte (siehe Kapitel 4.2). Durch die Verwendung eines Adipinsäure-Spacers konnten Säureharze **54** hergestellt werden, bei denen keine Zyklisierung beobachtet werden konnte.

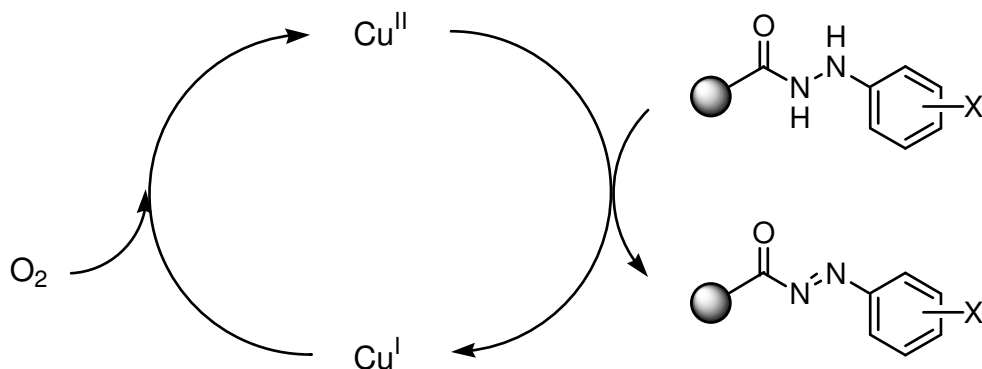


**Abb. 13:** Untersuchung der oxidativen Spaltung der unter Verwendung der neuen Säureharze **54** hergestellten polymerfixierten Phenylhydrazide **55-58**.

Diese neuen säurefunktionalisierten Harze **54** (Abb. 13) wurden in die polymergebundenen Phenylhydrazide **55-58** überführt und anschließend wurde mit verschiedenen oxidativen Methoden die Spaltung des Linkers untersucht. Mit den von Semenov et al. verwendeten Bedingungen konnten die gewünschten Benzolderivate **59-62** in 83-95% Ausbeute erhalten werden.<sup>[49]</sup> Bei der Wiederholung der Oxidation ließen sich nur noch Spuren der monosubstituierten Benzole vom polymeren Träger abspalten. Nach der Spaltung des Linkers mittels FT-IR-Spektroskopie konnte keine Phenylhydrazid-Bande mehr nachgewiesen werden. Die Spaltung des Linkers erfolgte bei der Verwendung von verschiedenen Substituenten am aromatischen Ring gleich gut (X = NO<sub>2</sub>, I, Br, OCH<sub>3</sub>). Die Isolierung des Produkts aus dem Gemisch aus Pyridin und Essigsäure in DMF ist jedoch aufwendig. Deshalb wurden andere Cu<sup>II</sup>-vermittelte Oxidationsbedingungen untersucht, um einerseits

eine vollständige und rasche Spaltung des Linkers unter milden Bedingungen zu erzielen und gleichzeitig eine einfache Aufarbeitung zu gewährleisten.

Dieses Ziel konnte mit den von Lowe et al. beschriebenen Bedingungen erreicht werden.<sup>[50]</sup> Dabei wurden polymerfixierte Phenylhydrazide mit katalytischen Mengen Kupfer(II)acetat in Gegenwart von Aminen oder von Alkoholen mit Pyridin (zur Komplexierung des Cu<sup>II</sup>-Salzes) erfolgreich zur oxidativen Spaltung eingesetzt, um Peptide von dem Polymer abzuspalten.



**Abb. 14:** Katalysezyklus des Kupfers.

Diese Bedingungen konnten erfolgreich auf die Spaltung des traceless Phenylhydrazid-Linkers übertragen werden. Bereits 0.5 Äquivalente des Kupfer(II)acetat reichten aus, um eine vollständige Oxidation des Linkers in *n*-Propylamin zu erzielen. Dieses Verfahren (Methode **A**) konnte bei allen untersuchten polymeren Trägern (TentaGel, Polystyrol, ArgoPore) ohne Einschränkungen eingesetzt werden. Das bei der Oxidation des Linkers gebildete Cu<sup>I</sup> wurde durch Sauerstoffdurchleitung rasch zum Cu<sup>II</sup> reoxidiert (Abb. 14). Für die Oxidation eines Phenylhydrazids waren 2 Moleküle Kupfer(II)acetat erforderlich, so dass jedes Cu<sup>II</sup> bei der Verwendung von 0.5 Äquivalenten Cu(OAc)<sub>2</sub> viermal den Katalysezyklus durchlaufen musste. Die Menge an eingesetztem Kupfer kann sogar noch weiter reduziert werden (0.1 Äquivalente), wobei sich jedoch die Reaktionszeiten von 2 h auf 10 h verlängerten.

**Tab. 2:** Oxidative Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers.

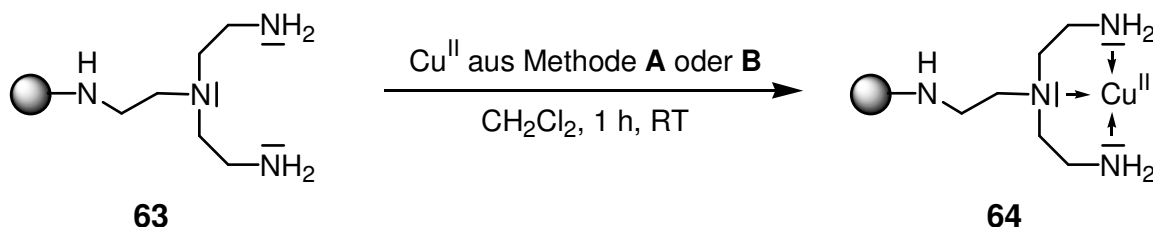
Methode <b>A</b>	Methode <b>B</b>
0.5 Äq. 5 mM Cu(OAc) <sub>2</sub> in <i>n</i> -Propylamin, O <sub>2</sub> , 2 h, RT	0.5 Äq. 5 mM Cu(OAc) <sub>2</sub> und 100 mM Pyridin in Methanol, O <sub>2</sub> , 2 h, RT

Der Einsatz von primären Aminen kann in manchen Fällen problematisch sein, da sich bei der Abspaltung von Aldehyden leicht das Imin bildete. Hier hat sich die

Verwendung von 0.5 Äquivalenten Kupfer(II)acetat und 10 Äquivalenten Pyridin zur Komplexierung des Kupfers in Methanol (Methode **B**) als vorteilhafter erwiesen. Auch bei Verwendung der Methode **B** konnte mit allen Trägermaterialien eine fast vollständige Spaltung des Linkers unter Sauerstoffdurchleitung erzielt werden (Ausbeute: 91-98%). Jedoch war im Falle der unpolaren Polystyrol- und ArgoPore-Harze die Zugabe von THF als Kosolvens erforderlich, da Polystyrolharze in protischen, polaren Lösungsmitteln wie Methanol nur sehr wenig quellen, so dass die im Innern des polymeren Trägers liegenden funktionellen Gruppen nicht erreicht werden konnten.

Das bei der Oxidation verwendete Kupfer ist zelltoxisch und musste deshalb vor der Durchführung biologischer Assays zur Identifikation neuer Wirkstoffe entfernt werden. Dies konnte mit den folgenden Aufarbeitungen erreicht werden:

Zur Isolierung der Produkte wurden die Abspatlösungen zunächst zur Trockne eingedampft, der Rückstand in gleichen Teilen Diethylether und 1 N HCl aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat eingeeengt. Mittels Atom-Absorptions-Spektroskopie (AAS) konnte gezeigt werden, dass mit dieser Aufarbeitung über 99.9% des eingesetzten Kupfers entfernt wurden. Alternativ konnte die Entfernung des Kupfers auch mittels einer Festphasenextraktion (SPE) erfolgen. Hierbei wurde die Abspatlösung eingedampft und anschließend mit aprotischen Laufmitteln durch eine Kieselgel-Festphasenkartusche filtriert. Dabei blieben anorganische Salze an dem Kieselgel haften, während die gewünschte Zielverbindung eluiert werden konnte. Auch mit diesem Verfahren wurden über 99.9% des Kupfers entfernt. Besonders effektiv war der Einsatz des Polyaminharzes (=Tris(2-aminoethyl)aminharz, Novabiochem, 200-400 mesh) **63** als Kupfer-Scavenger (Abb. 15).<sup>[52]</sup> Hierfür wurde die Abspatlösung zunächst eingedampft, in Methylenchlorid suspendiert und mit 10 Äquivalenten des Polyaminharzes **63** bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach einer Filtration und dem Eindampfen des Filtrats erhielt man die gewünschte Zielverbindung, wobei 99.99% des Kupfers entfernt wurden.

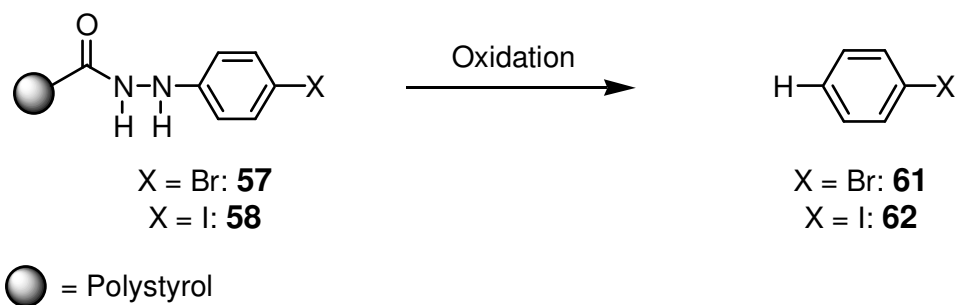


**Abb. 15:** Entfernung des  $\text{Cu}^{\text{II}}$  mit Hilfe des Polyamin-Scavengers **63**.

Die  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -vermittelten Oxidationen (Methode **A** und **B**) stellen somit milde und effiziente Methoden zur Spaltung des traceless Phenylhydrazid-Linkers dar. Die

Isolierung der abgespaltenen Produkte ist einfach und es wurden keine unerwünschten Nebenprodukte detektiert. Um alternative Bedingungen für die Spaltung des Linkers zu erarbeiten und die Stabilität des Linkers gegenüber verschiedenen Oxidationsmitteln zu prüfen, wurde eine Reihe weiterer Oxidationsmethoden untersucht.

Exemplarisch sind einige dieser Ergebnisse in Tab. 3 dargestellt. Die Verwendung von Cerammoniumnitrat (CAN), das erfolgreich für die Oxidation von Hydraziden in Lösung eingesetzt worden ist, lieferte am polymeren Träger nur Spuren der gewünschten Abspaltprodukte.<sup>[53]</sup> Der Phenylhydrazid-Linker erwies sich als inert gegenüber Wasserstoffperoxid, und auch der Einsatz von Natriumperodat führte nur zu einer minimalen oxidativen Spaltung des Linkers. Auch mit Braunstein ( $\text{MnO}_2$ ) wurde nur ein sehr geringer Umsatz erzielt.<sup>[54]</sup> Eisen(III)chlorid wurde bereits in Lösung für die Oxidation von Phenylhydraziden verwendet, jedoch konnten diese Ergebnisse nicht auf die feste Phase übertragen werden.<sup>[41]</sup> Die oxidative Spaltung des Linkers gelang trotz Variation der Lösungsmittel nur in geringen Ausbeuten (< 25%). Deutlich bessere Resultate wurden unter Verwendung des in Lösung zur Oxidation von Phenylhydraziden bereits erfolgreich eingesetzten Bleitetraacetats erzielt.<sup>[55]</sup> In 64% Ausbeute konnten die gewünschten Zielverbindungen freigesetzt werden, jedoch wurden erhebliche nicht identifizierbare Nebenprodukte beobachtet, die die Reinheit der Abspaltprodukte erniedrigen und somit die Einsetzbarkeit dieses Verfahrens limitieren.



**Abb. 16:** Untersuchung alternativer Oxidationsverfahren anhand des polymerfixierten Bromphenylhydrazids **57** und Iodphenylhydrazids **58**.

Eine quantitative Spaltung des Linkers wurde mit Eisen(III)nitrat Nonahydrat in DMF erzielt. Das polymergebundene Phenylhydrazid wurde zum Acyldiazon oxidiert und anschließend durch das Hydratwasser gespalten. Hierbei konnten keine Nebenprodukte identifiziert werden, jedoch ist die Aufarbeitung bei der Verwendung von 5 Äquivalenten des Oxidationsmittels in DMF sehr aufwendig. Eine deutliche Reduktion der Menge des Oxidationsmittels gelang nicht, da eine Reoxidation des  $\text{Fe}^{\text{II}}$  mit Sauerstoff nicht möglich ist. Die Verwendung von Eisen(III)nitrat führt somit zu einer nahezu quantitativen Spaltung des Linkers, jedoch limitiert der hohe

Salzballast und das hochsiedende Lösungsmittel und die damit verbundene zeitintensive Aufarbeitung den Einsatz dieses Verfahrens. Der Einsatz von anderen protischen oder aprotischen Lösungsmitteln als Alternative zu DMF lieferte deutlich schwächere Ergebnisse.

**Tab. 3:** Untersuchung verschiedener oxidativer Methoden zur Spaltung des polymerfixierten Bromphenylhydrazids **57**.

Oxidationsmittel	Ausbeute
5 Äq. CAN in Methanol oder Wasser	< 3%
Wasserstoffperoxid (30%)	< 3%
5 Äq. NaIO <sub>4</sub> in Methanol	< 10%, Nebenprodukte
5 Äq. MnO <sub>2</sub> in Wasser und Eisessig	16%
5 Äq. FeCl <sub>3</sub> in Methanol oder in Dioxan/Wasser	< 25%, Nebenprodukt
5 Äq. Pb(OAc) <sub>4</sub> in Methanol	64%, Nebenprodukte
5 Äq. Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> × 9H <sub>2</sub> O	99%

Ausbeuten und Reinheiten wurden mittels HPLC mit internem Standard bestimmt.

Bei der Entwicklung einer 2-Aminothiazolbibliothek (Kapitel 4.6) wurde eine Labilität des Linkers gegenüber sekundären Aminen beobachtet. Deshalb wurde die Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers unter dem Einfluss von Aminen mit Sauerstoff untersucht.

Es zeigte sich, dass Triethylamin als tertiäres Amin sowohl unter inerten Bedingungen als auch unter Sauerstoffatmosphäre keine Spaltung des Linkers verursacht (Nr. 1, Tab. 4).

Dagegen wurde bei der Verwendung von Piperidin p.a. unter Argonatmosphäre eine 10%ige Spaltung des Linkers nach 24 h beobachtet. Unter dem Einfluss von Sauerstoff wurden sogar 42% des polymergebundenen Hydrazids abgespalten (Nr. 2, Tab. 4). Dagegen konnte mit absolutgetrocknetem Piperidin unter Argon keine Spaltung des Linkers detektiert werden (Nr. 3, Tab. 4). Diese Ergebnisse demonstrieren, dass die Phenylhydrazide durch Piperidin unter Sauerstoffdurchleitung gespalten werden können, jedoch nach der Absoluttrocknung des Piperidins unter Argon inert sind.

Mit primären Aminen konnte teilweise eine noch effizientere Spaltung des Linkers erzielt werden. Mit *n*-Propylamin p.a. gelang auch ohne Kupferacetat die Spaltung des Hydrazid-Linkers. Unter Sauerstoffatmosphäre konnten nach 24 h Reaktionszeit 90% des gewünschten Produktes vom polymeren Träger abgespalten werden (Nr. 4,

Tab. 4). Dagegen war der Linker inert gegenüber absolutem *n*-Propylamin unter Argonatmosphäre. Bei der Verwendung von Ethylendiamin p.a. konnte eine noch effizientere Abspaltung erreicht werden. Sterisch anspruchsvollere primäre Amine waren weniger gut geeignet, gegenüber *tert*-Butylamin erwies sich der Phenylhydrazid-Linker als stabil (Nr. 8, Tab. 4).

**Tab. 4:** Untersuchung der Spaltung des polymerfixierten Iodphenylhydrazids **58** unter dem Einfluss von Aminen.

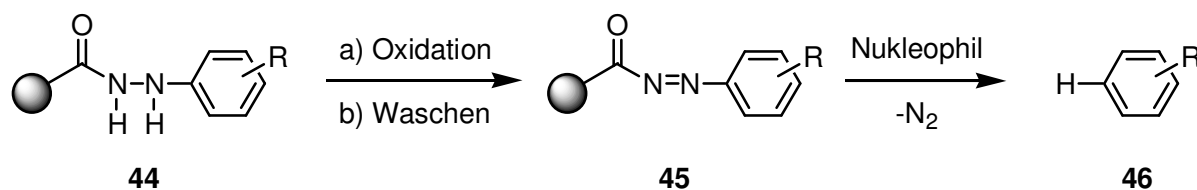
		Argon Ausbeute (%)	Sauerstoff Ausbeute (%)
1	Triethylamin <sup>1</sup>	< 3%	<3%
2	Piperidin <sup>1</sup>	10%	42%
3	Piperidin destilliert über CaH <sub>2</sub>	< 3%	35%
4	<i>n</i> -Propylamin <sup>1</sup>	55%	90%
5	<i>n</i> -Propylamin destilliert über CaH <sub>2</sub>	< 3%	88%
6	Ethylendiamin <sup>1</sup>	35%	97%
7	Cyclohexylamin <sup>1</sup>	8%	68%
8	<i>tert</i> -Butylamin <sup>1</sup>	< 3%	< 3%
9	Cu(OAc) <sub>2</sub> in <i>n</i> -Propylamin (Methode <b>A</b> )	-	100%

<sup>1</sup> diese kommerziell erhältlichen Amine (p.a.) wurden ohne Absoluttrocknung eingesetzt. Die Ergebnisse wurden mittels HPLC mit internem Standard bestimmt. Reaktionszeit: 24 h.

#### 4.1.2 Zweistufige oxidative Spaltung von Phenylhydraziden

Die oxidative Spaltung der Phenylhydrazide ist ein zweistufiger Prozess, bei dem zunächst die Oxidation zum Acyldiazen erfolgt und anschließend durch ein Nukleophil die Fragmentierung unter Freisetzung des gewünschten Abspaltungsproduktes stattfindet. Bei den bisher beschriebenen Verfahren erfolgte sowohl die Oxidation als auch die nukleophile Spaltung in einem Reaktionsgefäß. Ein zweistufiges Verfahren würde jedoch den Vorteil bieten, dass zunächst die Oxidation zum Acyldiazen **45** in Abwesenheit eines Nukleophils durchgeführt werden könnte, das Oxidationsmittel und mögliche Verunreinigungen durch einfaches Waschen mit einem nicht-nukleophilen Lösungsmittel entfernt und in einem zweiten Schritt die Fragmentierung des elektrophilen Acyldiazens **45** durch die Zugabe eines Nukleophils initiiert werden könnte.





**Abb. 17:** Prinzip der zweistufigen oxidativen Spaltung des Phenylhydrazids **44**.

**Tab. 5:** Untersuchung der zweistufigen Spaltung des polymergebundenen Bromphenylhydrazids **57**.

Nr.	Oxidationsmittel	Ausbeute
1	5 Äq. Cu <sup>II</sup> -Salz mit Pyridin, 2,6-Lutidin oder DABCO + Kosolvens	< 3%
2	5 Äq. FeCl <sub>3</sub> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> oder Aceton	< 3%
3	5 Äq. FeCl <sub>3</sub> in DMF	13%
4	5 Äq. Fe(acac) <sub>3</sub> in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> oder DMF	18-20%
5	5 Äq. CAN in DMF oder Acetonitril	3-7%
6	10 Äq. m-CPBA in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	< 3%
7	10 Äq. Dess-Martin-Periodan in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	< 3%
8	15 Äq. Iodbenzol Diacetat in THF, DMF oder CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	14-45%
9	10 Äq. NBS mit 10 Äq. Pyridin in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60%
10	10 Äq. NCS mit 10 Äq. Pyridin in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	< 10%

Ausbeuten und Reinheiten wurden mittels HPLC bestimmt. Die Ausbeuten beziehen sich auf die Beladung des Harzes.

Die bei den einstufigen Verfahren erfolgreiche Spaltung der Phenylhydrazide mit Cu<sup>II</sup>-Salzen in Gegenwart von Nukleophilen legt die Vermutung nahe, dass durch geeignete Variation der Lösungsmittel und der Reaktionsparameter ein Verfahren zur zweistufigen Spaltung des Linkers entwickelt werden kann. Doch trotz intensiver Untersuchungen dieser Reaktion konnte mit Kupfer(II)-Salzen (Cu(OAc)<sub>2</sub>, Cu(acac)<sub>2</sub>, CuSO<sub>4</sub>) in verschiedenen aprotischen Lösungsmitteln (Methylenchlorid, Chloroform, DMF und DMSO) mit unterschiedlichen Stickstoffheterozyklen (Pyridin, Lutidin, DABCO) zur besseren Komplexierung des Kupfers keine signifikante Spaltung des Linkers beobachtet werden.

Neben den Cu<sup>II</sup>-vermittelten Oxidationen wurde insbesondere die Verwendung von Fe<sup>III</sup>-Salzen zur zweistufigen Spaltung des Linkers untersucht (Nr. 2-4, Tab. 5). Während in Gegenwart von Nukleophilen häufig unerwünschte Nebenprodukte die

Reinheit der abgespaltenen Produkte erniedrigte, wurden bei der zweistufigen Reaktionsführung keine unerwünschten Nebenreaktionen beobachtet. Jedoch konnte selbst bei der Verwendung von 5 Äquivalenten Fe<sup>III</sup> maximal 20% des gewünschten Produktes vom polymeren Träger abgespalten werden. Auch die Verwendung von Cerammoniumnitrat (CAN) lieferte bei der zweistufigen Spaltung mit 3-7% nur unbefriedigende Ergebnisse (Nr. 5, Tab. 5).

Da die zweistufige oxidative Spaltung mit Metallsalzen nicht zu einem universell einsetzbaren System führte, wurde die Verwendung von organischen Oxidationsmitteln untersucht. Dabei konnte mit *m*-Chlorperbenzoesäure keine signifikante Oxidation beobachtet werden (Nr. 6, Tab. 5). Auch die Verwendung von Dess-Martin-Periodan<sup>[56]</sup> führte zu keiner Spaltung des Linkers (Nr. 7, Tab. 5), jedoch konnten mit Iodbenzol Diacetat bessere Ergebnisse erzielt werden. Die besten Ergebnisse wurden unter Verwendung von 15 Äq. Iodbenzol Diacetat in Methylenchlorid erhalten (Nr. 8, Tab. 5).<sup>[57]</sup> Die entsprechenden Aromaten ließen sich in 21-45% Ausbeute vom polymeren Träger abspalten. Dabei zeigte sich, dass stark elektronenziehende Substituenten die Oxidation zum Acyldiazon erschweren (X = NO<sub>2</sub>: 21%), während das entsprechende Bromderivat deutlich bessere Resultate lieferte (45%). Jedoch limitierten diese elektronischen Effekte die breite Einsetzbarkeit dieses Verfahrens und erforderten den Einsatz von großen Überschüssen des Oxidationsmittels.

Die Oxidation von Phenylhydraziden zu den entsprechenden Acyldiazonen wurde bereits unter Verwendung von NBS und Pyridin in Methylenchlorid beschrieben.<sup>[45,48]</sup> Die gebildeten Acyldiazene erwiesen sich als lichtempfindlich und wurden leicht von Nukleophilen angegriffen; dennoch lassen sich diese Verbindungen isolieren und sie sind unter Licht- und Feuchtigkeitsausschluss begrenzt stabil. Deshalb wurde geprüft, ob sich dieses Verfahren zur Spaltung des traceless Phenylhydrazid-Linkers eignet. Dafür wurde das polymergebundene Bromphenylhydrazid **57b** mit je 10 Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Pyridin in Methylenchlorid geschüttelt, das überschüssige Oxidationsmittel abgesaugt und das Harz mit Methylenchlorid gewaschen. In einem zweiten Schritt wurde die Fragmentierung des gebildeten Acyldiazons durch Zugabe von Methanol initiiert (Nr. 9, Tab. 5). Die Analyse zeigte, dass 59% des Brombenzols vom polymeren Träger abgespalten werden konnten. Mit diesem Verfahren wurde ein vielversprechender Ausgangspunkt für die Optimierung entdeckt. Die Verwendung von *N*-Chlorsuccinimid (NCS) als milderes Oxidationsmittel lieferte deutlich schlechtere Ergebnisse (Nr. 10, Tab. 5), so dass die Oxidation mit NBS optimiert wurde, obwohl zu erwarten war, dass dieses Verfahren gerade bei der Verwendung reaktiver Mehrfachbindungssysteme zu unerwünschten Bromierungen führen kann. Deshalb wurde bei der Optimierung der Abspaltbedingungen vor allem die Verwendung von geringen Überschüssen und kurzen

Reaktionszeiten untersucht, um mögliche Nebenreaktionen zu minimieren. Die besten Ergebnisse konnten mit 2 Äquivalenten NBS und 10 Äquivalenten Pyridin und sehr kurzen Reaktionszeiten von nur 5 min erzielt werden (Tab. 6).

Die Acyldiazene wurden mit Methylenchlorid gewaschen und die Fragmentierung durch Zugabe von Methanol initiiert. Nach 2 h wurde das Harz abgesaugt und das Produkt durch einfaches Eindampfen des Filtrats in exzellenten Reinheiten erhalten, wobei die oxidative Spaltung sowohl mit elektronenarmen als auch elektronenreichen Phenylhydraziden in sehr hohen Ausbeuten verläuft.

**Tab. 6:** Optimierung der zweistufigen oxidativen Spaltung des polymerfixierten Nitrophenylhydrazids **55b** unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid.

	5 min	15 min	45 min	180 min
2 Äq. NBS und 2 Äq. Pyridin in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94%	90%	88%	81%
2 Äq. NBS und 10 Äq. Pyridin in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	73%	78%	72%	62%
10 Äq. NBS und 10 Äq. Pyridin in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	64%	58%	60%	52%
10 Äq. NBS und 50 Äq. Pyridin in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	53%	51%	51%	42%

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt vor allem in der möglichen einfachen Automatisierbarkeit der Reaktionsführung. Durch einfaches Verdampfen des Lösungsmittels nach dem Abfiltrieren des Harzes lassen sich die Produkte in hervorragenden Ausbeuten in sehr hohen Reinheiten (> 95%) erhalten.

#### 4.1.3 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass der Phenylhydrazid-Linker als traceless Linker eingesetzt werden kann. Es wurden vier effektive Verfahren zur selektiven Spaltung des Linkers entwickelt. Die Cu<sup>II</sup>-vermittelten Verfahren (Methode **A** und **B**, Tab. 7) erlaubten eine rasche Spaltung des Linkers unter sehr milden Bedingungen und durch einfache und automatisierbare Aufarbeitungen ließen sich die gewünschten Zielverbindungen erhalten. Besonders attraktiv erscheint Methode **C**, da bei diesem zweistufigen Verfahren das Oxidationsmittel durch einfaches Waschen des Harzes entfernt werden konnte und die gewünschten Zielverbindungen ohne weitere Aufarbeitung zugänglich waren. Dies trifft auch auf Methode **D** zu, bei der im Gegensatz zu den Cu-vermittelten Abspaltungen längere Reaktionszeiten erforderlich waren, dafür aber eine einfachere Aufarbeitung ermöglicht wurde.

---

**Tab. 7:** Übersicht über die verschiedenen Verfahren zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers

---

Methode <b>A</b>	0.5 Äq. 5 mM Cu(OAc) <sub>2</sub> in <i>n</i> -Propylamin, O <sub>2</sub> , 2 h
Methode <b>B</b>	0.5 Äq. 5 mM Cu(OAc) <sub>2</sub> und 0.1 M Pyridin in Methanol, O <sub>2</sub> , 2 h
Methode <b>C</b>	1) 2 Äq. NBS und Pyridin in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 5 min, 2) Methanol, 2 h
Methode <b>D</b>	<i>n</i> -Propylamin, O <sub>2</sub> , 24 h

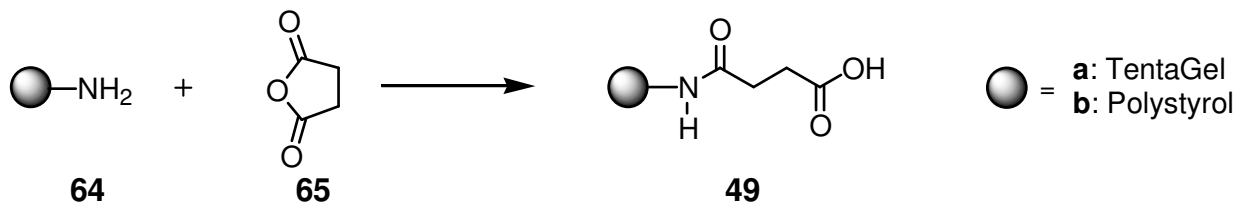
---

## 4.2 Entwicklung einer neuen Klasse von säurefunktionalisierten Harzen

Bei den Untersuchungen zur Entwicklung des traceless Phenylhydrazid-Linkers wurde festgestellt, dass die kommerziell erhältlichen säurefunktionalisierten Harze nicht mit diesem Konzept kompatibel sind. Nach der Anknüpfung der Phenylhydrazine konnten nur mäßige Ausbeuten der erwarteten substituierten Benzole beobachtet werden. Auch durch Wiederholung der Oxidation wurde kein weiteres Produkt abgespalten.

### 4.2.1 Probleme mit den kommerziell erhältlichen säurefunktionalisierten Harzen bei der Entwicklung des traceless Phenylhydrazid-Linkers

Das Konzept des traceless Phenylhydrazid-Linkers sieht die Anknüpfung von Phenylhydraziden an säurefunktionalisierte polymere Träger vor. Die kommerziell erhältlichen säurefunktionalisierten Harze werden meist ausgehend von Aminomethylpolystyrol oder aminofunktionalisiertem TentaGel durch Umsetzung mit Bernsteinsäureanhydrid hergestellt (Abb. 18).

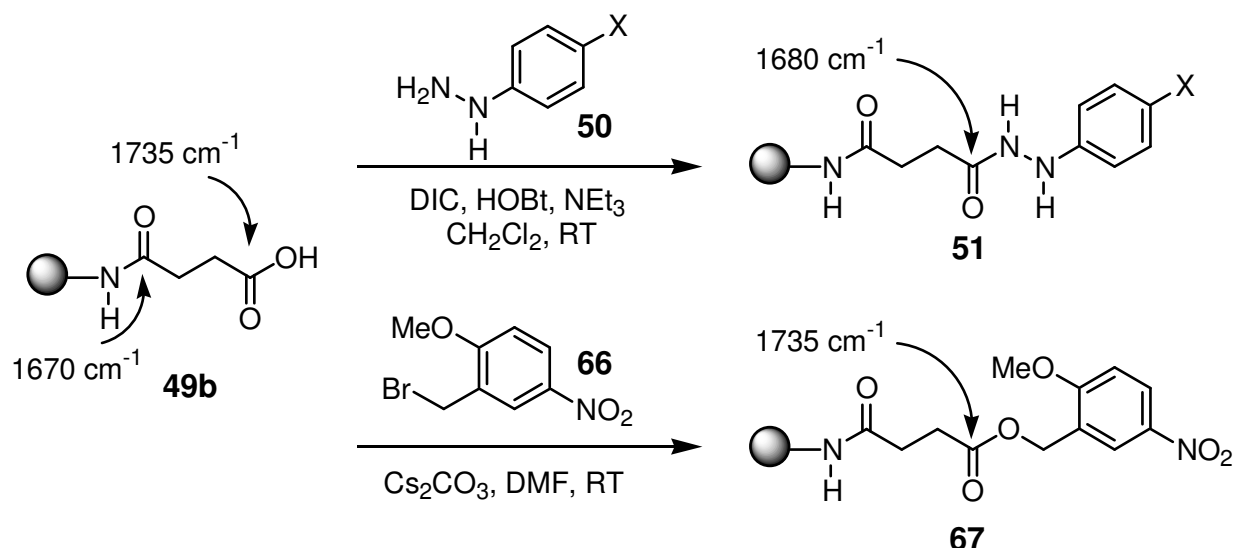


**Abb. 18:** Darstellung der kommerziell säurefunktionalisierten Polystyrol- und TentaGel-Harze.

Bei der Optimierung der oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers wurde beobachtet, dass die erzielten Ausbeuten nicht immer reproduzierbar waren und mit 30-50% deutlich unter den theoretischen Ergebnissen lagen. Durch die Wiederholung der oxidativen Spaltung des Linkers konnte kein weiteres Produkt detektiert werden. Mittels Infrarotspektroskopie konnte jedoch gezeigt werden, dass die gewünschten Verbindungen vollständig umgesetzt wurden, da nach der Oxidation kein polymergebundenes Phenylhydrazid mehr zu erkennen war.

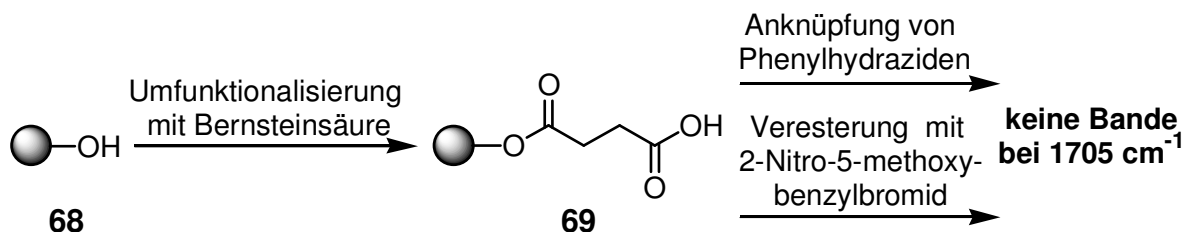
Sowohl bei der carbodiimidvermittelten Anknüpfung der Phenylhydrazine **50** an das säurefunktionalisierte Harz **49** als auch bei der Herstellung eines polymergebundenen Esters **67** durch Umsetzung mit 2-Methoxy-5-nitrobenzylbromid **66** mit Cäsiumcarbonat in DMF wurde eine intensive Bande bei  $1705\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum

beobachtet, die mit den erwarteten Produkten **51** und **67** nicht erklärt werden konnte (Abb. 19). Der polymergebundene 2-Methoxy-5-nitrobenzylester **67** wurde zur Bestimmung der Beladung hergestellt, da nach basischer Hydrolyse der abgespaltene 2-Methoxy-5-nitrobenzylalkohol UV-spektroskopisch bestimmt werden kann.<sup>[58]</sup>



**Abb. 19:** Zuordnung der IR-Banden der polymerfixierten Phenylhydrazide **51** und Ester **67**.

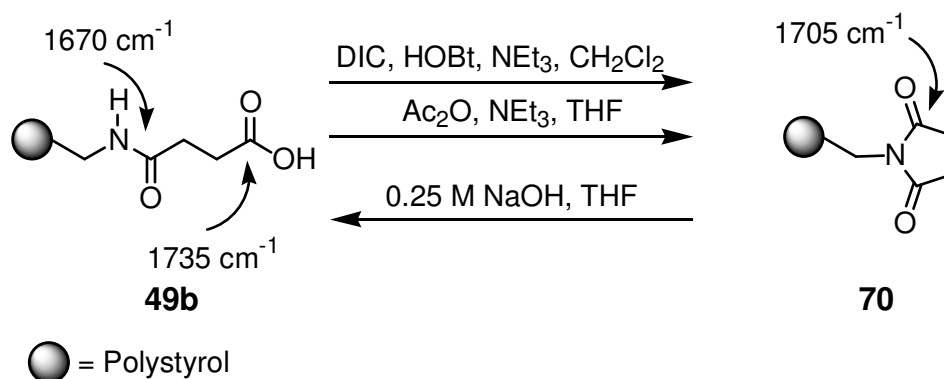
Um einen besseren Einblick in die Vorgänge am Harz zu gewinnen, sollte ein Doppellinker-System entwickelt werden, das eine einfache Reaktionskontrolle ermöglicht, ohne den Phenylhydrazid-Linker zu spalten. Ausgehend von hydroxyfunktionalisiertem TentaGel **68** (Rapp Polymere, 0.27 mmol/g, 130  $\mu$ m) wurde mit Bernsteinsäure das säurefunktionalisierte Harz **69** hergestellt, an das dann die Phenylhydrazine **50** angeknüpft wurden. Die Reaktionen an dem Phenylhydrazid konnten durch einfaches Verseifen des Esters verfolgt werden (Abb. 20).



**Abb. 20:** Umfunktionalisierung von Hydroxy-TentaGel **68** mit Bernsteinsäure.

Die zuvor bei den kommerziell erhältlichen Trägern beobachtete Bande bei  $1705\text{ cm}^{-1}$  wurde bei dem aus hydroxyfunktionalisiertem Trägerharz hergestellten Säureharz **69** weder bei der Herstellung des polymergebundenen Phenylhydrazids noch des polymergebundenen Benzylesters beobachtet.

Dies legt die Vermutung nahe, dass der Spacer-modifizierte Träger die Ursache der schwankenden Ausbeuten sein könnte. Möglicherweise trat bei der Aktivierung der Säurefunktionalität eine Zyklisierung auf, die die mögliche Beladung und somit auch die Menge des abgespaltenen Produkts reduzierte. Diese Zyklisierung kann bei dem aus Hydroxyharzen hergestellten Träger **69** nicht auftreten.

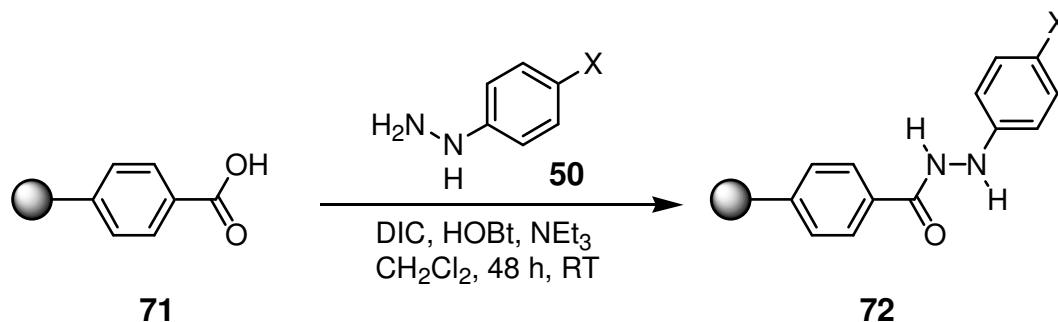


**Abb. 21:** Zyklisierung des Harzes **49b**.

Zur Bestätigung dieser Vermutung wurde anhand von Modellreaktionen gezeigt, dass bei der Aktivierung der Säurefunktion mit *N,N*-Diisopropylcarbodiimid oder als Anhydrid eine intensive Bande bei  $1705\text{ cm}^{-1}$  zu beobachten ist, die auf die Bildung des polymergebundenen Succinimids **70** zurückgeführt werden kann (Abb. 21). Durch Behandlung mit wässriger NaOH und THF als Kosolvens öffnet sich das Succinimid **70** wieder und das Ausgangsharz **49** wird zurückgebildet. Diese in Lösung bereits beobachtete Zyklisierung ist bei dem Einsatz Spacer-modifizierter Säureharze noch nicht beschrieben worden.<sup>[59,60]</sup>

Eine Alternative zu dem Polystyrolharz mit Bernsteinsäurespacer **49b** ist das Carboxypolystyrol **71** (Novabiochem,  $1.46\text{ mmol/g}$ , 100-200 mesh).<sup>[61,62,63]</sup> Bei dieser polymergebundenen Benzoesäure kann die Zyklisierung nicht auftreten, jedoch war für eine quantitative Anknüpfung der Phenylhydrazine eine Verdopplung der Reaktionszeit erforderlich. Die an diesen polymerfixierten Phenylhydraziden durchgeführten Reaktionen verliefen nicht vollständig und es bildeten sich bei der Abspaltung Nebenprodukte, die nicht identifiziert werden konnten. In der Literatur wurden einige Reaktionen beschrieben, in denen erst durch Einführung eines Spacers zwischen dem polymeren Träger und der angeknüpften Verbindung hohe Ausbeuten erzielt werden konnten. Die Ursachen hierfür liegen meist in der Tatsache, dass die unpolare Polystyrolmatrix häufig ein nicht optimales Reaktionsmedium darstellte. Erst durch die Einführung eines Spacers als Abstandshalter konnten diese Probleme umgangen werden.<sup>[64]</sup> Neben dem hohen Preis für Carboxypolystyrol ( $25\text{ €/g}$ , zum Vergleich: Aminomethylpolystyrol:  $2\text{ €/g}$ )

zeigten die durchgeführten Reaktionen, dass dieses Harz **71** für die Verwendung mit dem Phenylhydrazid-Linker nur eingeschränkt einsetzbar ist.

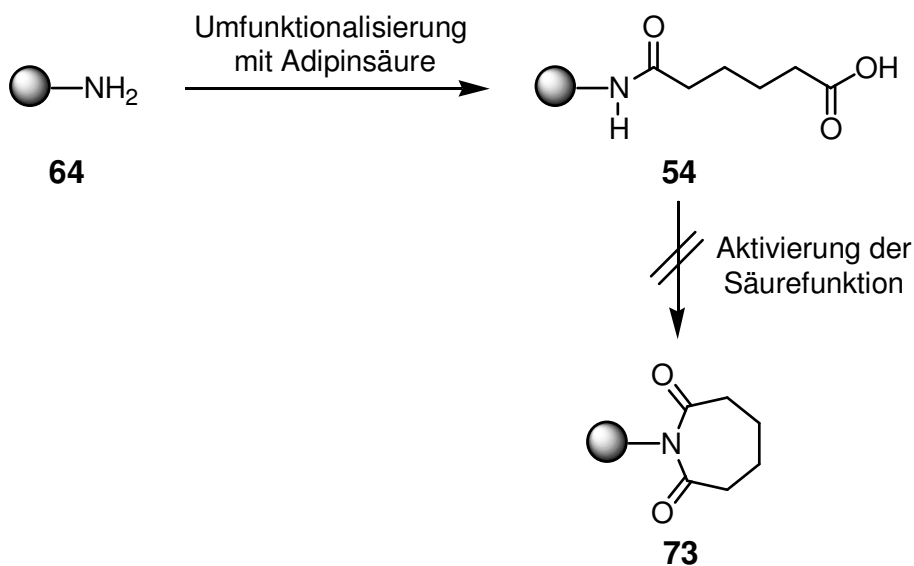


**Abb. 22:** Anknüpfung von Phenylhydrazinen an Carboxypolystyrol **71**:

Diese Beobachtungen machten die Entwicklung neuer säurefunktionalisierter Träger erforderlich. Die Umfunktionalisierung von Hydroxy-Trägern **68** mit Bernsteinsäure lieferte zwar Harze, bei denen eine Zyklisierung nicht mehr beobachtet werden konnte, jedoch limitiert die Anknüpfung des Spacers über eine Esterfunktionalität die breite Einsetzbarkeit des Trägers.

#### 4.2.2 Entwicklung neuer säurefunktionalisierter Harze

Wegen der unerwünschten Nebenreaktionen bei den mit Bernsteinsäure modifizierten Säureharzen wurde die Herstellung eines Säureharzes ausgehend von preiswerten Aminoharzen **64** mit einem Adipinsäurespacer geprüft. Die Zyklisierung würde in diesem Fall zu einem thermodynamisch und kinetisch ungünstigen siebengliedrigen Ring **73** führen und sollte deshalb nicht eintreten (Abb. 23).



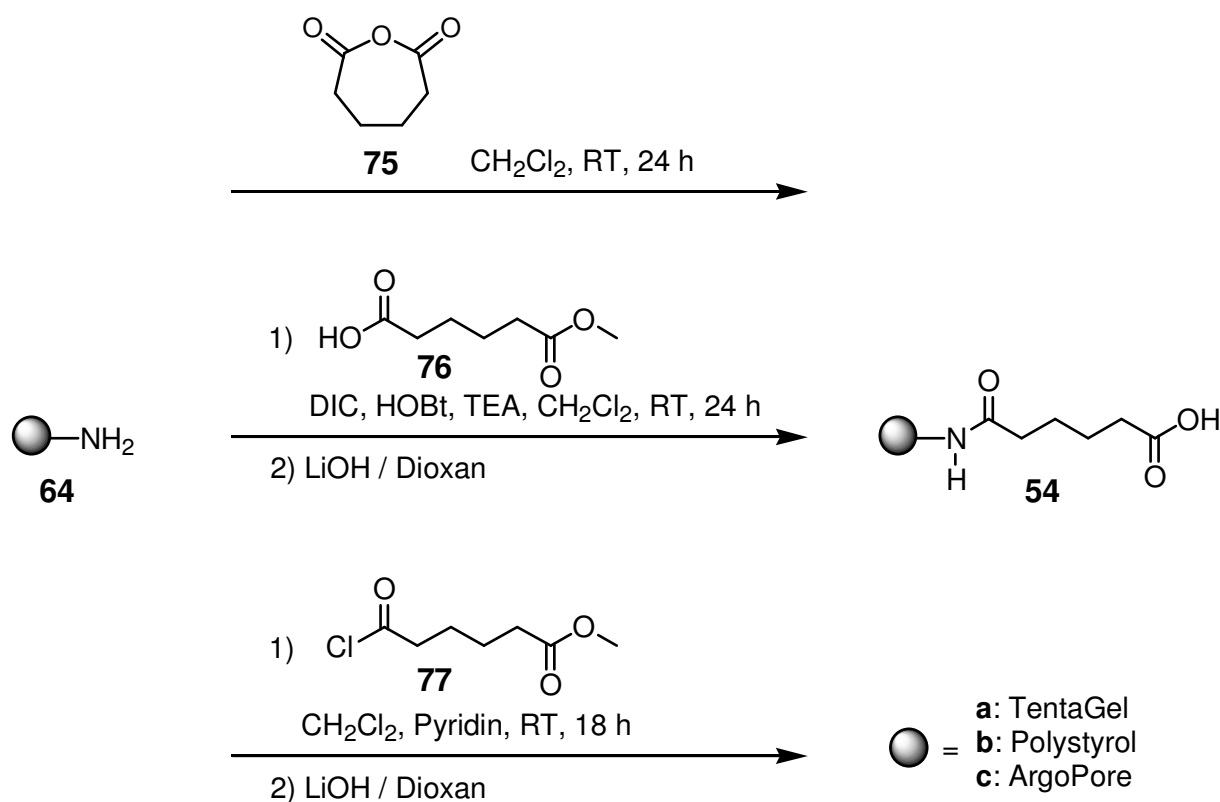
**Abb. 23:** Konzept eines Säureharzes mit Adipinsäurespacer **54**.



Dazu wurden verschiedene Aminoharze **64** (Polystyrol-NH<sub>2</sub>: 1.1 mmol/g, 100-200 mesh, Rapp Polymere; TentaGel-NH<sub>2</sub>: 0.42 mmol/g, 130  $\mu$ m, Rapp Polymere; ArgoPore-NH<sub>2</sub>, 1.13 mmol/g, 60-140 mesh, Argonaut Technologies) mit Adipinsäuredichlorid **74** in Methylenchlorid und Pyridin umgesetzt und anschließend wässrig aufgearbeitet. An das so hergestellte säurefunktionalisierte Harz **54** konnten Phenylhydrazine angeknüpft werden, ohne dass eine unerwünschte Zyklisierung beobachtet werden konnte. Die Verwendung von Adipinsäuredichlorid **74** führte jedoch zu erheblicher Quervernetzung der Aminogruppen des Ausgangsharzes **64**, wodurch die Zahl der Säurefunktionen deutlich sank (20-60% der theoretisch möglichen Beladung).

Eine höhere Beladung konnte einerseits durch den Einsatz von monofunktionellen Adipinsäurederivaten oder durch die Verwendung von Adipinsäureanhydrid **75** erreicht werden.

Die aminofunktionalisierten Träger **64** ließen sich mit frisch hergestelltem Adipinsäureanhydrid **75**<sup>[65]</sup> unter Argon in Methylenchlorid zum Säureharz **54** umfunktionalisieren (Abb. 24). Das so hergestellte Säureharz **54** besitzt keine freien Aminogruppen mehr, wie durch einen negativen Kaiser-Test<sup>[66]</sup> bestätigt werden



**Abb. 24:** Umfunktionalisierung von aminofunktionalisierten polymeren Trägern **64** mit Adipinsäureanhydrid **75** und Adipinsäuremonomethylester **76** und **77**.

konnte. Die Bestimmung der Beladung mit Hilfe des 2-Methoxy-5-nitrobenzylesters zeigte eine nahezu vollständige Umsetzung zum Säureharz (90-97%).<sup>[58]</sup>

Da Adipinsäureanhydrid **75** nach destillativer Aufarbeitung nur in mäßigen Ausbeuten erhalten werden konnte, wurde die Umfunktionalisierung mit Adipinsäuremonomethylester **76** untersucht. Sowohl die carbodiimidvermittelte Reaktion des Adipinsäuremonomethylesters **76** als auch die Überführung in das Säurechlorid **77** und anschließende Umsetzung mit dem Aminoharz **64** lieferten nach basischer Hydrolyse des Methylesters in 93-98% Ausbeute das gewünschte mit dem Adipinsäurespacer modifizierte Säureharz **54** (Abb. 24).

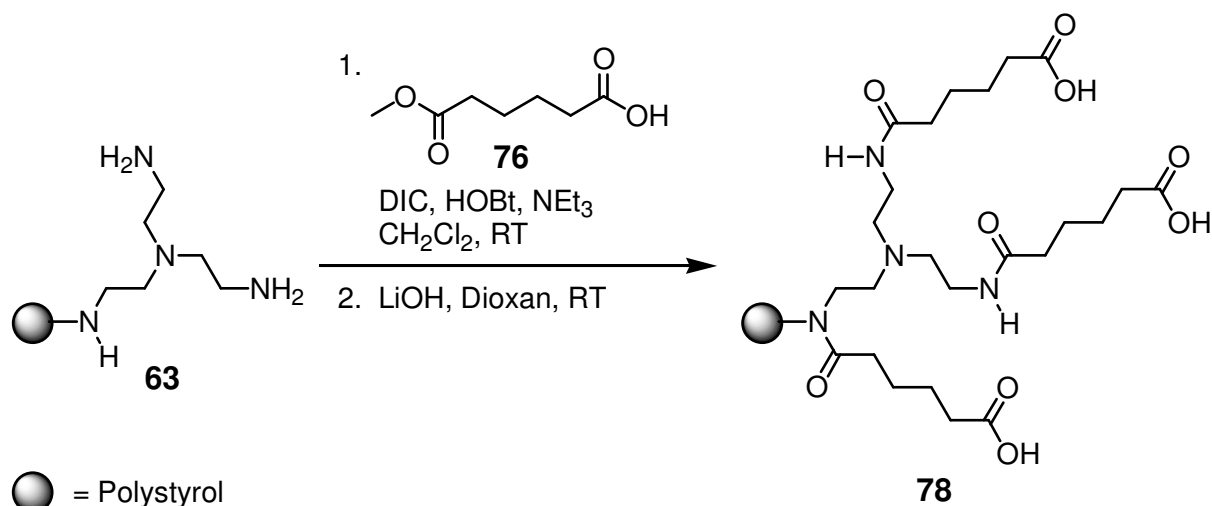
Diese Methoden boten den Vorteil, dass sie zuverlässig und in sehr hohen Ausbeuten mit preiswerten, kommerziell erhältlichen Edukten durchzuführen waren. Die in Abb. 24 beschriebenen Verfahren lieferten säurefunktionalisierte Träger, die sich von denen mit Adipinsäuredichlorid **74** hergestellten Harzen nur in der Beladung unterscheiden.

Die beschriebenen Umfunktionalisierungen wurden erfolgreich mit kommerziell erhältlichem aminofunktionalisierten Polystyrol-, TentaGel- und ArgoPore-Harz durchgeführt. Somit konnte die am besten geeignete polymere Matrix für eine Synthesesequenz einfach und effizient in die gewünschten mit Adipinsäure Spacer-modifizierten Säureharze überführt werden.

**Tab. 8:** Umfunktionalisierung verschiedener Aminoharze zu den Säureharzen **54**.

	TentaGel	Polystyrol	ArgoPore
Adipinsäurechlorid/Pyridin in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	59%	44%	36%
Adipinsäureanhydrid in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97%	96%	-
Adipinsäureester/DIC/HOBt in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	92%	95%	95%
Säurechlorid des Adipinsäureesters in Pyridin/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94%	97%	-

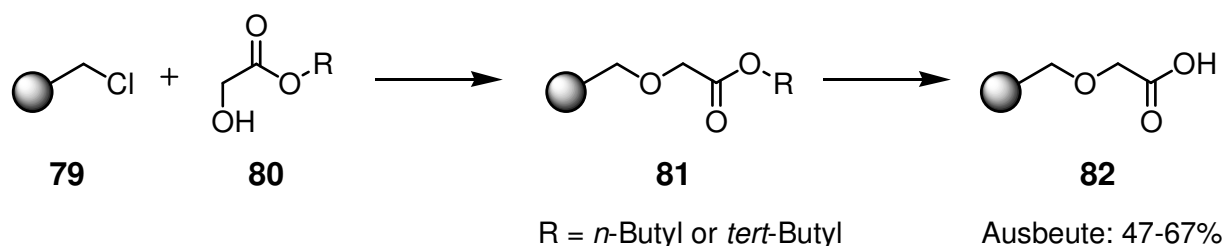
Ein besonders hoch beladenes säurefunktionalisiertes Harz konnte ausgehend von einem Polyaminharz (=Tris(2-aminoethyl)aminharz, Novabiochem, 2.10 mmol/g, 200-400 mesh) **63** hergestellt werden.<sup>[52]</sup> Polyaminharze wurden bisher vor allem als Scavenger in Flüssigphasensynthesen eingesetzt.<sup>[67]</sup> Die zweistufige Synthesesequenz aus carbodiimidvermittelter Amidbindungs knüpfung und anschließender basischer Hydrolyse lieferte in 96% Ausbeute ein säurefunktionalisiertes Harz **78** mit einer Beladung von 1.66 mmol/g. Dies zeigte, dass mit diesem Verfahren auch hochfunktionalisierte Carbonsäure-Harze leicht zugänglich sind (Abb. 25).



**Abb. 25:** Herstellung eines hochfunktionalisierten Säureharzes **78**.

Diese säurefunktionalisierten Harze hatten jedoch aufgrund ihrer Herstellung aus aminofunktionalisierten Harzen immer eine Amidfunktionalität, die in manchen Synthesen stören kann, vor allem aber die IR-spektroskopische Untersuchung der Harze als einfaches Instrument zur Reaktionskontrolle erschwert. Aus diesem Grunde sollte ein neuer Träger ohne Amidfunktionalität entwickelt werden, der jedoch die gleiche Stabilität aufweisen soll, um den vielfältigen Einsatz mit dem Hydrazid-Linker zu gewährleisten.

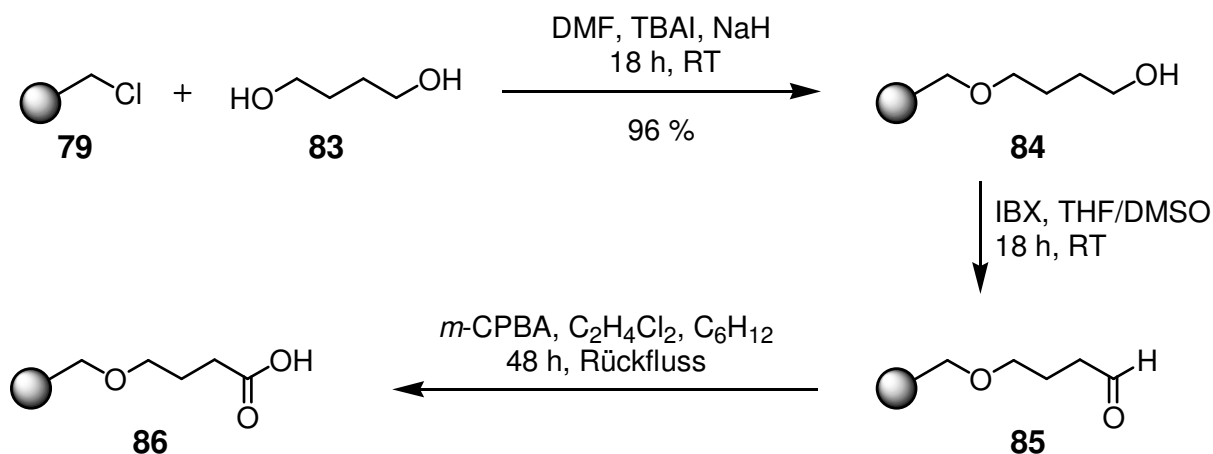
Dazu war die Umsetzung von chlormethyliertem Polystyrol (Advanced Chemtech, 0.9 mmol/g, 100-200 mesh) **79** mit Glykolsäureestern analog Abb. 26 geplant.<sup>[68]</sup> Die nukleophile Substitution des polymergebundenen Benzylchlorids mit dem deprotonierten Alkoholat und anschließende Verseifung des Esters lieferten das gewünschte Säureharz **82** jedoch nur in mäßigen Ausbeuten (47-67%).



**Abb. 26:** Umfunktionalisierung von chlormethyliertem Polystyrol **79**.

Eine alternative Route ist in Abb. 27 dargestellt. Ausgehend von Merrifield-Cl **79** wurde der polymerfixierte Alkohol **84** mit deprotoniertem Butandiol **83** und katalytischen Mengen Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) dargestellt.<sup>[69]</sup> Die Umsetzung des polymergebundenen Alkohols **84** mit Fmoc-Cl und anschließende

Fmoc-Bestimmung zeigte, dass der Alkohol in 96% Ausbeute hergestellt werden konnte.<sup>[70,71]</sup>

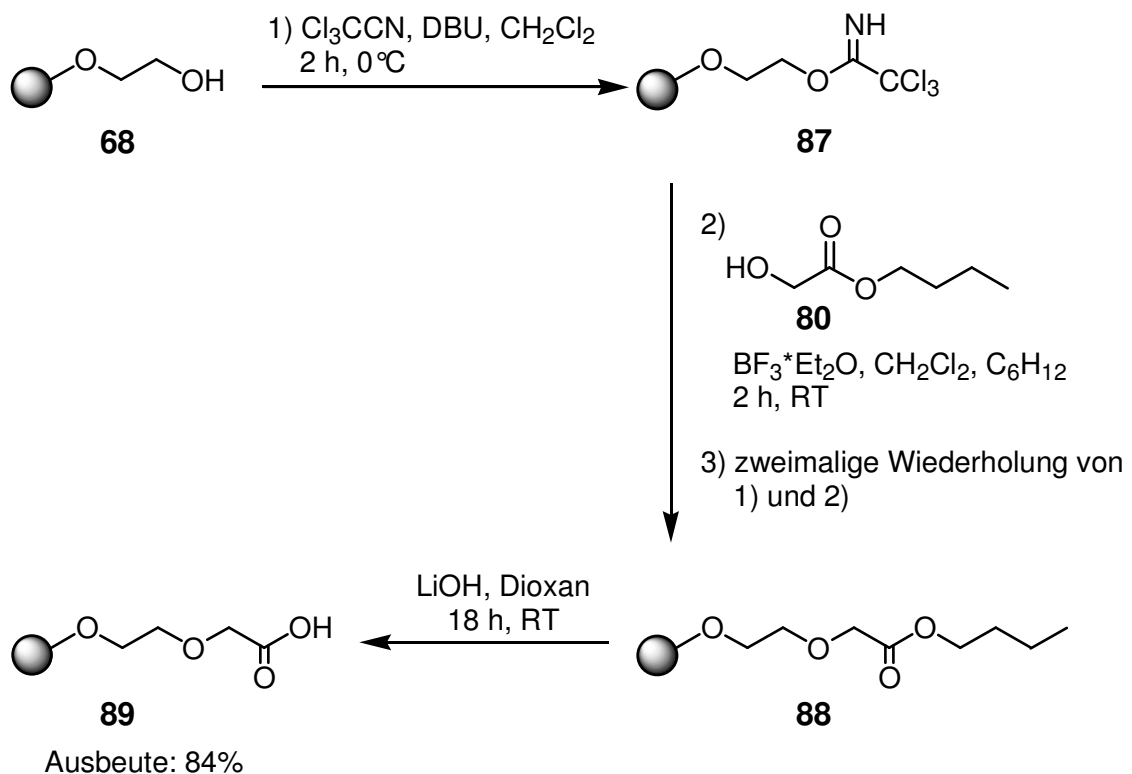


Ausbeute: 93 % über 3 Stufen

**Abb. 27:** Herstellung des säurefunktionalisierten Harzes **86** ohne Amidgruppe.

Die Oxidation zum Aldehyd **85** erfolgte mit 5 Äquivalenten 2-Iodoxybenzoesäure (IBX, 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on)<sup>[56,72]</sup> in DMSO/THF bei Raumtemperatur. Nach der Umsetzung konnte im IR-Spektrum keine OH-Schwingung mehr beobachtet werden, was auf eine quantitative Umsetzung hinweist. Die folgende Oxidation zur Säure mit 10 Äquivalenten *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA)<sup>[63]</sup> wurde in 1,2-Dichlorethan/Cyclohexan 1:1 bei Rückflusstemperatur durchgeführt. Die Zugabe von Cyclohexan führte zu einer Verringerung der Dichte des Lösungsmittels, wodurch das Harz auf den Boden sank und immer vollständig benetzt wurde. Mit diesem Verfahren ließ sich das Säureharz **86** in 93% Ausbeute über 3 Stufen ausgehend von chlormethyliertem Polystyrol **79** herstellen. Die direkte Oxidation des Alkohols zur Säure mit *m*-CPBA lieferte ein deutlich niedriger funktionalisiertes Säureharz (14-20%). Die Belegung der Säureharzes wurde auch hier mit Hilfe des polymergebundenen 2-Methoxy-5-nitrobenzylesters bestimmt (vgl. Seite 30).<sup>[58]</sup>

Ein säurefunktionalisiertes TentaGel-Harz ohne Amidfunktionalität konnte ausgehend von TentaGel-OH (**68**, Rapp Polymere, Beladung 0.41 mmol/g, 130  $\mu\text{m}$ ) mit der von Hanessian et al.<sup>[73]</sup> beschriebenen Trichloracetimidat-Methode dargestellt werden. Das Zielharz **89** ließ sich durch dreimalige Wiederholung der Reaktionssequenz aus Herstellung des polymergebundenen Trichloracetimidats **87** und anschließender Reaktion mit trockenem Glykolsäure-*n*-butylester **80** nach basischer Hydrolyse des Butylesters in 84% Ausbeute darstellen (Abb. 28).



**Abb. 28:** Herstellung eines säurefunktionalisierten TentaGel-Harzes **89** ohne Amidfunktionalität.<sup>[73]</sup>

#### 4.2.3 Zusammenfassung

Aufgrund der möglichen Succinimidbildung sind die kommerziell erhältlichen Säureharze mit Bernsteinsäurespacer für viele Anwendungen nur eingeschränkt einsetzbar. In der Literatur wurden bisher nur wenige Arbeiten mit Säureharzen beschrieben, was möglicherweise auf diese Probleme zurückzuführen ist.

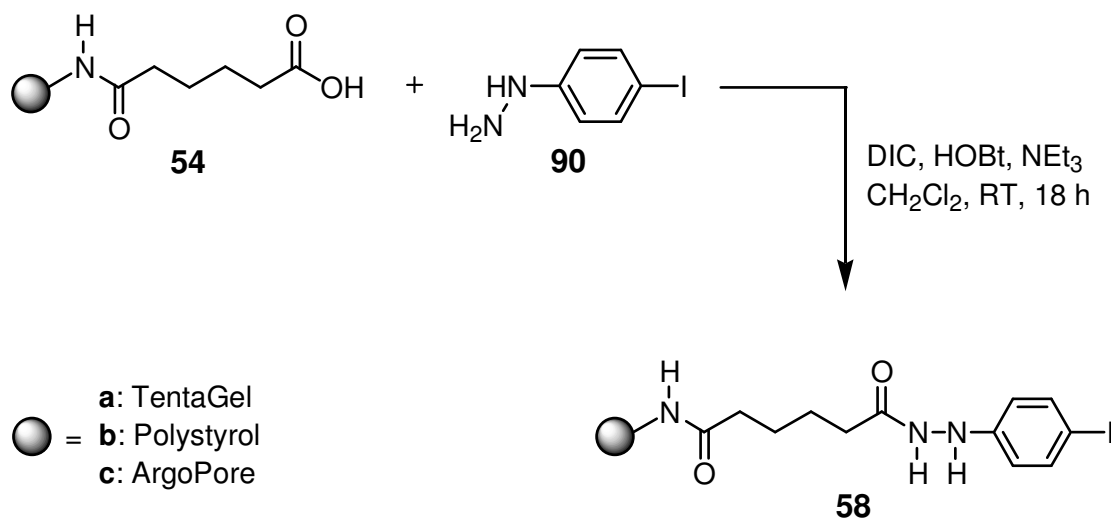
Durch die Entwicklung einfacher, zuverlässiger und im großen Maßstab durchführbarer Synthesen lassen sich nun ausgehend von preiswerten Ausgangsharzen verschiedene Spacer-modifizierte Säureharze mit unterschiedlichen Beladungen effizient darstellen. Diese neuen Säureharze sollten auch in anderen Synthesen einsetzbar sein und stellen somit eine attraktive Alternative zu den kommerziell erhältlichen Trägern dar.

### 4.3 Synthesen mit dem traceless Phenylhydrazid-Linker

In Kapitel 4.1 wurden effiziente Methoden beschrieben, mit denen der Phenylhydrazid-Linker von den in Kapitel 4.2 dargestellten säurefunktionalisierten Harzen gespalten werden kann. Um die breite Anwendbarkeit des Phenylhydrazid-Linkers in der kombinatorischen Festphasensynthese zu untersuchen, wurden verschiedene Pd<sup>0</sup>-katalysierte Reaktionen, Wittig- und Grignard-Reaktionen am polymeren Träger durchgeführt und die Kupplungsprodukte unter Ausbildung einer C-H-Bindung vom polymeren Träger abgespalten. Die Reaktionsbedingungen der Pd(0)-katalysierten Reaktionen am polymeren Träger (Kapitel 4.3.1 - 4.3.5) wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. U. Grether erarbeitet.<sup>[74,75]</sup>

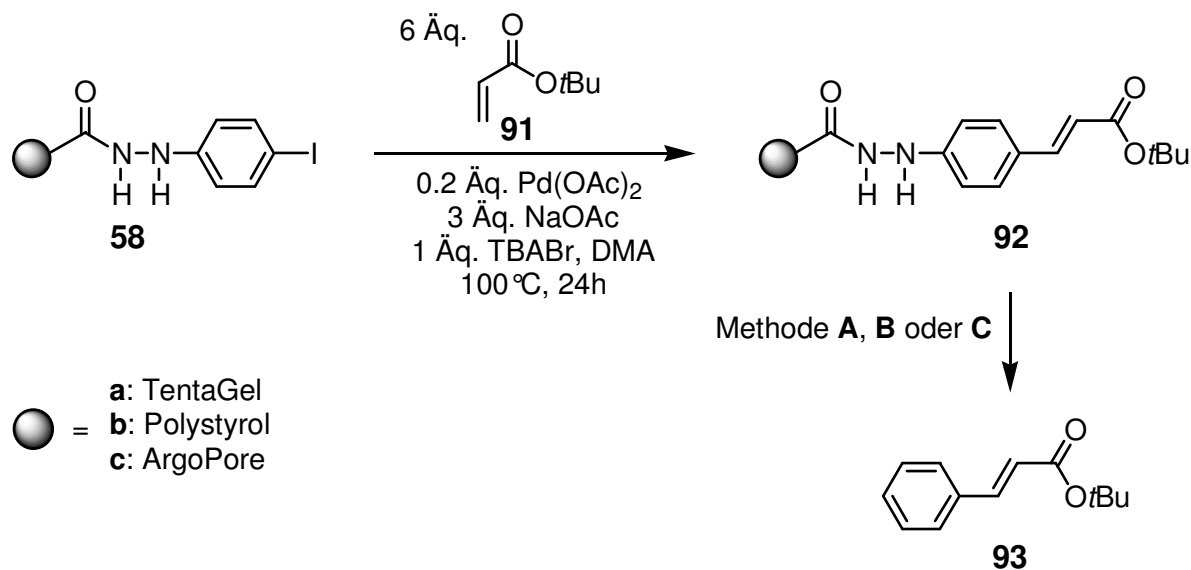
#### 4.3.1 Heck-Reaktionen mit polymergebundenen 4-Iodphenylhydraziden

Die Heck-, Suzuki-, Stille- und Sonogashira-Reaktionen gehören zu den in der organischen Synthese breit eingesetzten Pd<sup>0</sup>-vermittelten CC-Bindungsknüpfungsreaktionen.<sup>[76]</sup> Um die Verwendung des traceless Phenylhydrazid-Linkers für die palladiumvermittelte Knüpfung der CC-Bindungen zu prüfen, wurde zunächst 4-Iodphenylhydrazin **90** carbodiimidvermittelt an den säurefunktionalisierten Träger angeknüpft (Abb. 29).



**Abb. 29:** Anknüpfung von Iodphenylhydrazin **90** an säurefunktionalisierte Träger **54**.

Als erstes Beispiel einer Pd<sup>0</sup>-katalysierten Kupplungsreaktion wurde eine Heck-Reaktion mit Acrylsäure-*tert*-butylester **91** durchgeführt (Abb. 30).



**Abb. 30:** Heck-Reaktion zum polymergebundenen Zimtsäure-*tert*-butylester **92** und oxidative Abspaltung des Kupplungsprodukts **93**.

Die Umsetzung der Edukte **58** und **91** unter Verwendung des Katalysatorsystems Palladium(II)acetat, Triphenylphosphin und Tetrabutylammoniumbromid (TBABr) in DMF/Wasser/Triethylamin 9:1:1 bei Raumtemperatur lieferten nur geringe Mengen des polymergebundenen Zimtsäure-*tert*-butylesters **92**.<sup>[77]</sup> Der Wechsel des Lösungsmittelsystems zu DMF/Triethylamin 60:1 und die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C führte zu einer Steigerung der Ausbeute an **92** auf 75%, ermittelt durch HPLC- und GC-MS-Untersuchungen.<sup>[78]</sup> Durch Verwendung von Natriumacetat als Base und Dimethylacetamid (DMA) als Lösungsmittel konnte schließlich eine vollständige Umsetzung des polymerfixierten Aryliodids **58** an allen drei untersuchten polymeren Trägern erzielt werden.<sup>[79]</sup> Dies zeigte auch, dass Pd<sup>II</sup>-Ionen unter diesen Bedingungen nicht in der Lage sind, die Phenylhydrazide zu Acyldiazenen zu oxidieren.

Zur oxidativen Spaltung der polymergebundenen Hydrazide **92** wurde anschließend mit den in Kapitel 4.2 beschriebenen Abspaltungsmethoden **A**, **B** und **C** (siehe Tab. 2, S.20) durchgeführt und der Zimtsäure-*tert*-butylester **93** konnte in guten bis sehr guten Ausbeuten freigesetzt werden (Tab. 9).

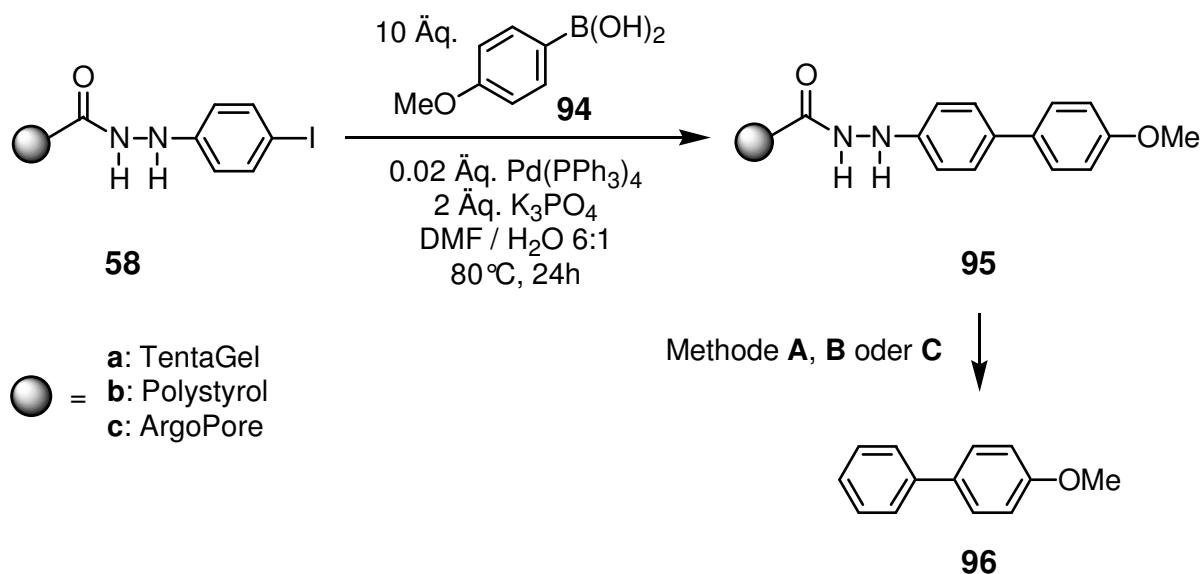
**Tab. 9:** Ausbeute an Zimtsäure-*tert*-butylester **93** nach 3 Stufen am polymeren Träger.

Polymer	Cu(OAc) <sub>2</sub> in <i>n</i> -Propylamin (Methode <b>A</b> )	Cu(OAc) <sub>2</sub> /Pyridin in Methanol (Methode <b>B</b> )	1) NBS/Pyridin 2) Methanol (Methode <b>C</b> )
TentaGel	65%	40%	83%
Polystyrol	84%	85%	-
ArgoPore	89%	96%	-

Alle Produkte wurden mit HPLC (260 nm), GC-MS und <sup>1</sup>H-NMR charakterisiert (Reinheit > 90%).

#### 4.3.2 Suzuki-Reaktionen mit polymergebundenen 4-Iodphenylhydraziden

Weiterhin wurden die polymergebundenen Aryliodide **58** in Suzuki-Kupplungen eingesetzt. Dazu wurde **58** in einer Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) katalysierten Reaktion mit K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> als Base in DMF/Wasser (6:1) mit 4-Methoxyphenylboronsäure **94** gekuppelt und das so dargestellte polymerfixierte Biphenyl **95** anschließend unter Verwendung der Methoden **A**, **B** und **C** (siehe Tab. 2, S.20) oxidativ gespalten (Abb. 31).<sup>[80]</sup> Dadurch konnte das Zielmolekül **96** nach

**Abb. 31:** Suzuki-Kupplung mit 4-Methoxyphenylboronsäure **94** und nachfolgende oxidative Abspaltung des Biaryls **96**.



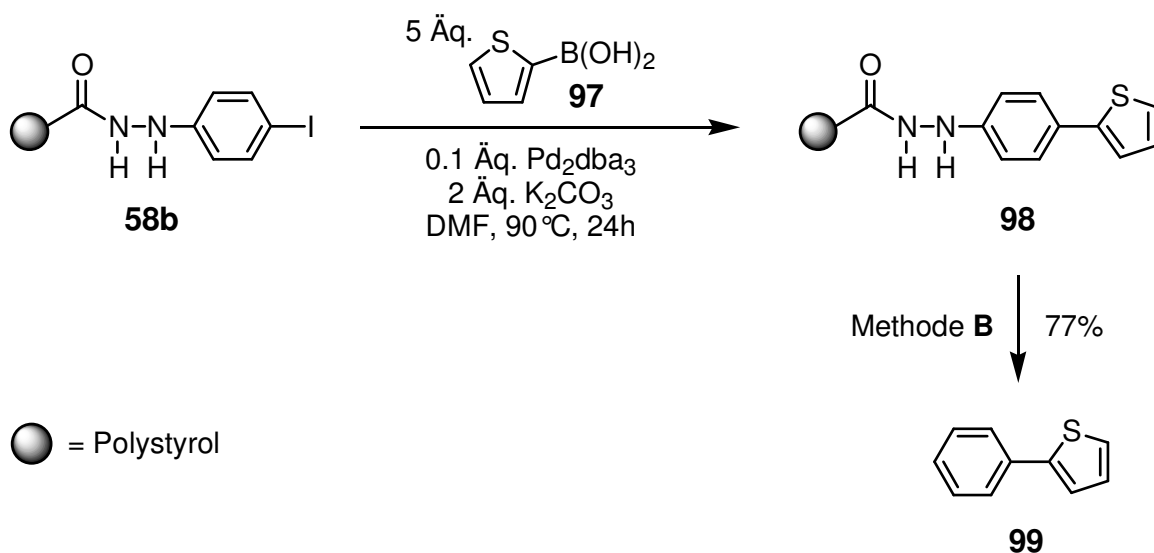
drei Stufen am polymeren Träger in Ausbeuten von 42-93% gewonnen werden (Tab. 10). Bemerkenswert ist die Tatsache, dass in der Abspalllösung keine signifikanten Nebenprodukte detektiert werden konnten, was auf eine äußerst effiziente Umsetzung des Aryliodids hinweist.

**Tab. 10:** Ausbeuten an Biaryl **96** nach 3 Stufen am polymeren Träger.

Polymer	Cu(OAc) <sub>2</sub> in <i>n</i> -Propylamin (Methode <b>A</b> )	Cu(OAc) <sub>2</sub> /Pyridin in Methanol (Methode <b>B</b> )	1) NBS/Pyridin 2) Methanol (Methode <b>C</b> )
TentaGel	93%	86%	74%
Polystyrol	67%	45%	52%
ArgoPore	60%	49%	44%

Alle Produkte wurden mit HPLC (260 nm), GC-MS und <sup>1</sup>H-NMR charakterisiert (Reinheit > 90%).

In einer weiteren Suzuki-Reaktion sollte geprüft werden, ob der Linker auch die Abspaltung von oxidationsempfindlichen Schwefelverbindungen wie beispielsweise Thiophenen erlaubt. Daher wurde das polystyrolgebundene 4-Iodphenylhydrazid **58b** mit 2-Thiophen-2-boronsäure **97** umgesetzt (Abb. 32).

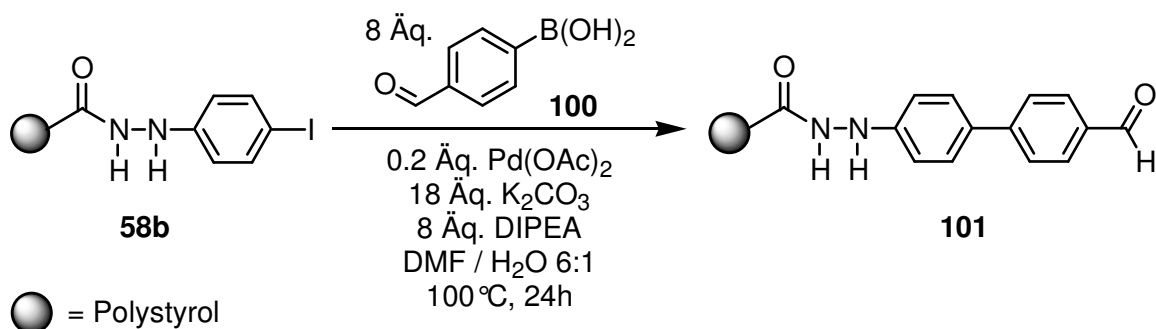


**Abb. 32:** Synthese und oxidative Spaltung des arylsubstituierten Thiophens **98**.

Unter Verwendung von Palladium(II)acetat als Katalysator und *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin als Base in Dioxan/H<sub>2</sub>O (6:1) als Lösungsmittel konnte das arylsubstituierte Thiophen **98** nur in einer Ausbeute von 20% gewonnen werden.<sup>[81]</sup> Nach einem Wechsel der Reaktionsbedingungen zu Kaliumcarbonat als Base und DMF als Lösungsmittel konnte die Ausbeute des polymerfixierten Thiophens **98** mit Hilfe des

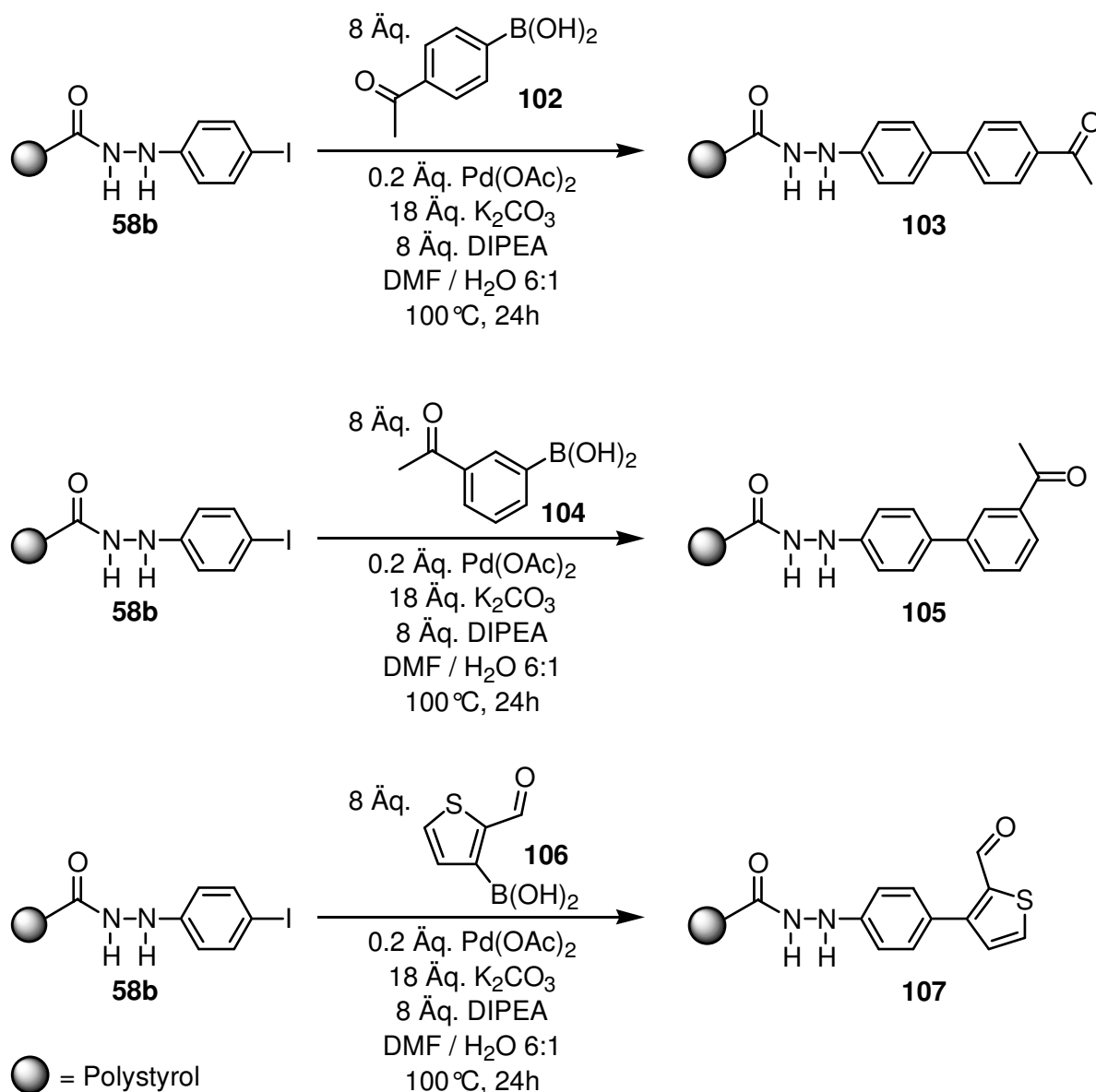
reaktiveren Katalysators  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  auf 66% gesteigert werden.<sup>[82]</sup> Durch einen zweiten Kupplungszyklus konnte schließlich eine quantitative Umsetzung des Aryliodids **58** erzielt werden. Anschließend wurde das gewünschte Produkt **99** durch oxidative Spaltung des Arylhydrazids **98** unter Verwendung von Methode **B** (siehe Tab. 2, S.20) in hoher Ausbeute von 77% vom polymeren Träger abgelöst (Abb. 32). Die in **98** enthaltene Thiophengruppe wurde unter den oxidativen Bedingungen nicht angegriffen. Durch HPLC konnte die Reinheit des abgespaltenen Produkts mit > 90% ermittelt werden.

Weiterhin wurde die Umsetzung des polymerfixierten 4-Iodphenylhydrazids mit Acetyl- und Formylboronsäuren untersucht. Da diese Arylboronsäuren im Vergleich zu den bisher eingesetzten Boronsäuren elektronenärmer und damit weniger reaktiv sind, mussten zunächst in Optimierungsversuchen die geeigneten Bedingungen erarbeitet werden, um eine hohe Kupplungsausbeute zu erzielen. Unter Verwendung von 0.2 Äquivalenten Palladium(II)acetat als Katalysator, 18 Äquivalenten Kaliumcarbonat sowie 8 Äquivalenten *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin konnte der gewünschte Biphenylaldehyd **101** schließlich in einer nahezu quantitativen Umsetzung dargestellt werden (Abb. 33).<sup>[81]</sup>



**Abb. 33:** Darstellung des polymerfixierten Biphenylaldehyds **101**.

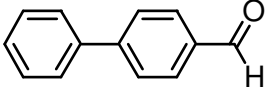
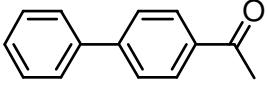
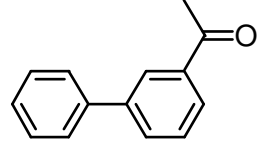
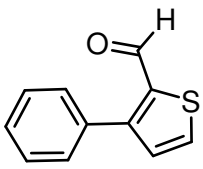
Die hierbei entwickelten Reaktionsbedingungen konnten auch auf die Acetylphenylboronsäuren **102** und **104** und die 2-Formylthienyl-3-boronsäure **106** übertragen werden. Auch hier konnten die gewünschten polymergebundenen Acetyl- und Formylverbindungen in hohen Ausbeuten dargestellt werden.



**Abb. 34:** Suzuki-Kupplung zu den formyl- und acetylsubstituierten Biarylen **103**, **105** und **107**.

Die Abspaltung dieser Produkte erfolgte mit Methode **B**, da die Verwendung von Methode **A** (siehe Tab. 2, S.20) die Bildung der entsprechenden Imine zur Folge hätte. Die Ergebnisse sind in Tab. 11 zusammengefasst.

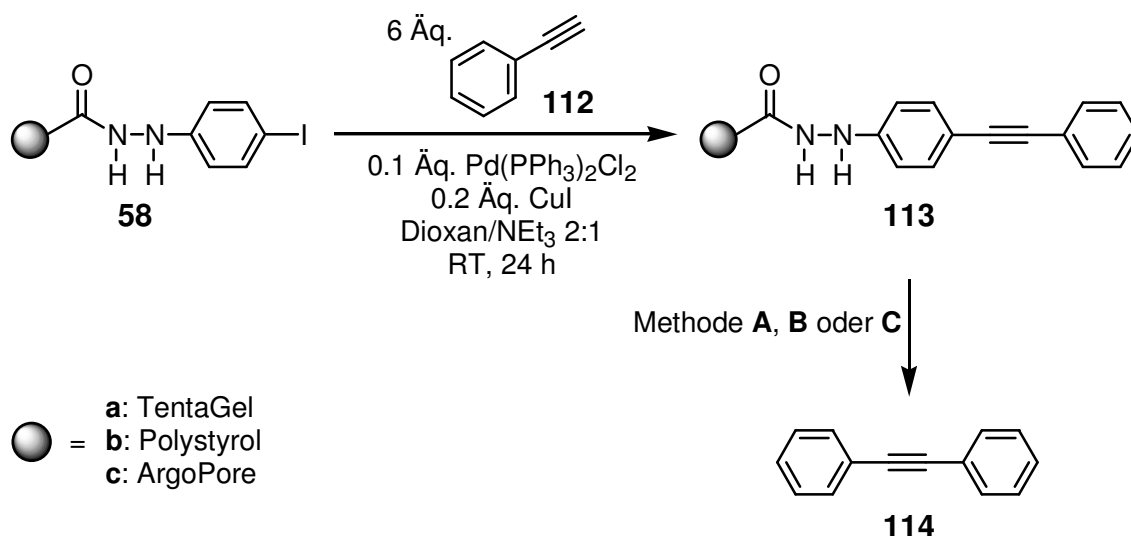
**Tab. 11:** Ausbeuten der Biaryle **108-111** nach 3 Stufen am polymeren Träger.

	Produkt	Cu(OAc) <sub>2</sub> /Pyridin in Methanol (Methode <b>B</b> )
<b>108</b>		39%
<b>109</b>		48%
<b>110</b>		40%
<b>111</b>		32%

Alle Produkte wurden mit HPLC (260 nm), GC-MS und <sup>1</sup>H-NMR charakterisiert (Reinheit > 90%).

#### 4.3.3 Sonogashira-Reaktionen mit polymergebundenen 4-Iodphenylhydraziden

Als dritte Palladium(0)-katalysierte CC-Bindungsknüpfungsreaktion wurde die Sonogashira-Reaktion untersucht. Dazu wurden die drei mit dem 4-Iodarylhydrazin beladenen Harze **58** mit Phenylacetylen **112** umgesetzt.<sup>[79]</sup> Als Katalysatoren für diese bereits bei Raumtemperatur ablaufende Kupplungsreaktion wurden Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Kupfer(I)iodid in Dioxan/Triethylamin (2:1) als Lösungsmittel verwendet. Nach 24 Stunden konnte mit allen drei polymeren Trägern nach der Spaltung des Linkers mittels HPLC und GC-MS ein quantitativer Umsatz des polymerfixierten Aryliodids festgestellt werden (Abb. 35).



**Abb. 35:** Darstellung des Alkins **113** durch Sonogashira-Reaktion und oxidative Freisetzung von Diphenylacetylen **114**.

Bei der Ablösung des Tolans **114** traten bei Methode **C** Nebenreaktionen auf. Das durch die Hydrobromierung der Dreifachbindung gebildete Vinylbromid wurde als Nebenprodukt isoliert. Dennoch konnte das gewünschte Alkin **114** in einer Ausbeute von 64% isoliert werden (Tab. 12). Bei der Kupfer(II)-vermittelten oxidativen Spaltung des Hydrazids **113** (Methode **A** und **B**, siehe Tab. 2, Seite 20) konnte die Zielverbindung **114** in Ausbeuten bis zu 93% gewonnen werden.

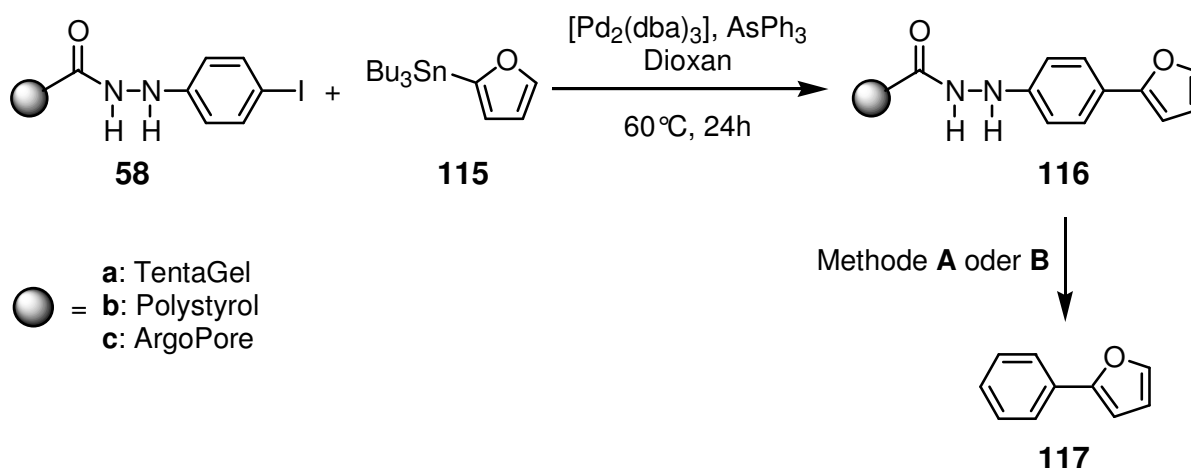
**Tab. 12:** Ausbeute an Alkin **114** nach 3 Stufen am polymeren Träger.

Polymer	Cu(OAc) <sub>2</sub> in <i>n</i> -Propylamin (Methode <b>A</b> )	Cu(OAc) <sub>2</sub> /Pyridin in Methanol (Methode <b>B</b> )	1) NBS/Pyridin 2) Methanol (Methode <b>C</b> )
TentaGel	50%	-	-
Polystyrol	92%	93%	64
ArgoPore	86%	69%	-

Die Reinheit der Produkte war bei Verwendung von Methode **A** und **B** in allen Fällen > 90% (HPLC, GC-MS, <sup>1</sup>H-NMR).

### 4.3.4 Stille-Reaktionen mit polymergebundenen 4-Iodphenylhydraziden

Nachdem gezeigt worden war, dass das Thiophen **99** durch die milden Abspaltungsbedingungen nicht beeinträchtigt wird, wurde untersucht, ob die Methode auch in Gegenwart von oxidationsempfindlichen Furanen anwendbar ist. Dazu wurden die Aryliodide **58** in einer Stille-Reaktion mit 2-Furanyltri-*n*-butylstannan **115** umgesetzt.<sup>[81]</sup> Durch Verwendung des Katalysatorsystems Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Triphenylarsan konnte in allen drei Fällen ein quantitativer Umsatz erreicht werden (Abb. 36).



**Abb. 36:** Stille-Reaktion zum arylsubstituierten Furan **116** und dessen Cu<sup>II</sup>-katalysierte oxidative Abspaltung.

Die Kupfer(II)-vermittelte oxidative Spaltung des Hydrazids **116** setzte anschließend das phenylsubstituierte Furan **117** in hohen bis sehr hohen Ausbeuten frei, ohne dass hierbei unerwünschte Zersetzungen des Furans auftraten (Tab. 13). Bei der Verwendung von Methode **C** konnte dagegen kein gewünschtes Produkt isoliert werden.

**Tab. 13:** Ergebnisse der Cu<sup>II</sup>-vermittelten Abspaltung des Furans **117** nach 3 Stufen am polymeren Träger.

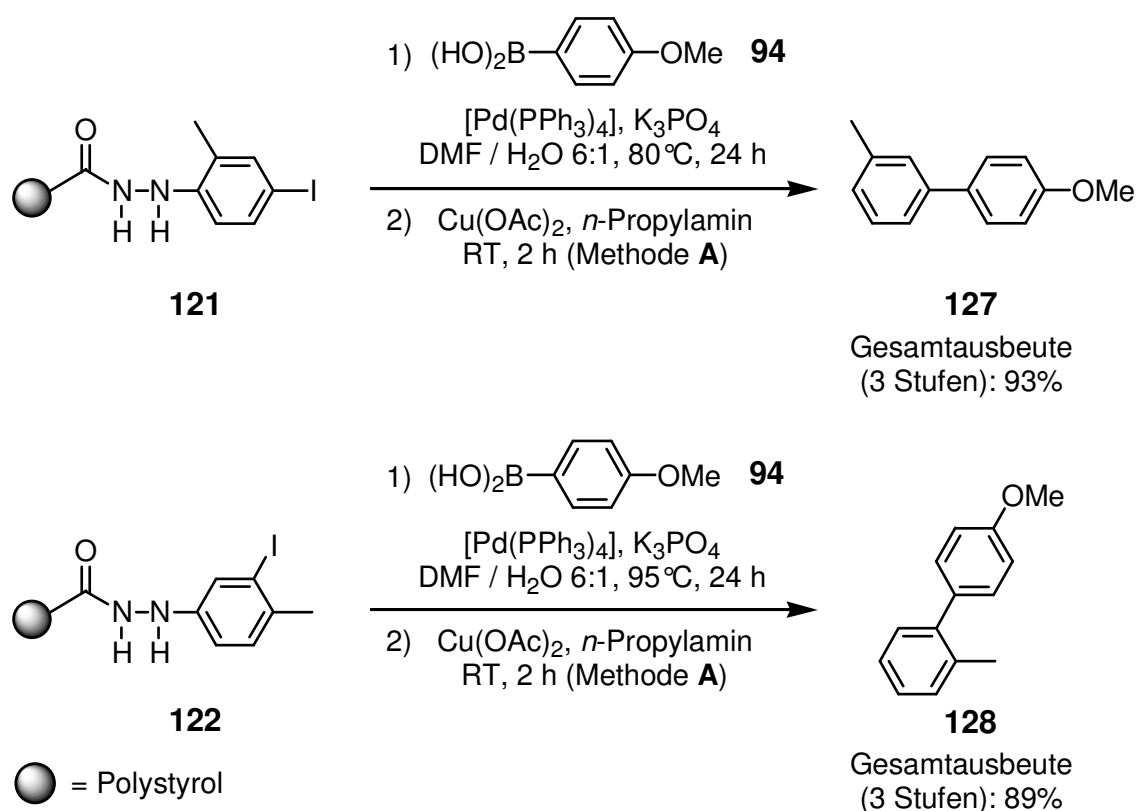
Polymer	Cu(OAc) <sub>2</sub> in <i>n</i> -Propylamin (Methode <b>A</b> )	Cu(OAc) <sub>2</sub> /Pyridin in Methanol (Methode <b>B</b> )
TentaGel	86%	-
Polystyrol	79%	79%
ArgoPore	80%	50%

Alle Produkte wurden mit HPLC (260 nm), GC-MS und <sup>1</sup>H-NMR charakterisiert (Reinheit > 90%).

### 4.3.5 Pd-vermittelte CC-Bindungsknüpfungsreaktionen mit mehrfach substituierten Halogenphenylhydraziden

Alle in Kapitel 4.3.1 bis 4.3.4 beschriebenen palladiumvermittelten CC-Bindungsknüpfungsreaktionen wurden mit polymergebundenem 4-Iodphenylhydrazid **58** durchgeführt. Um die Anwendungsbreite des vorgestellten Linkers zu erweitern, wurden auch andere Halogenarylhydrazine an die säurefunktionalisierten Träger **54** angebunden und in Pd<sup>0</sup>-katalysierten Reaktionen eingesetzt. Hierzu wurden zunächst ausgehend von kommerziell erhältlichem 4-Iod-2-methylanilin, 3-Iod-4-methylanilin sowie 4-Brom-3-fluoranilin die entsprechenden Phenylhydrazine **118-120** durch Diazotierung (Natriumnitrit in HCl) und nachfolgende Reduktion der entstandenen Diazoniumsalze (Zinn(II)chlorid in HCl) erzeugt.<sup>[83]</sup> Anschließend erfolgte die carbodiimidvermittelte Anknüpfung dieser Hydrazine an das Säureharz **54**.

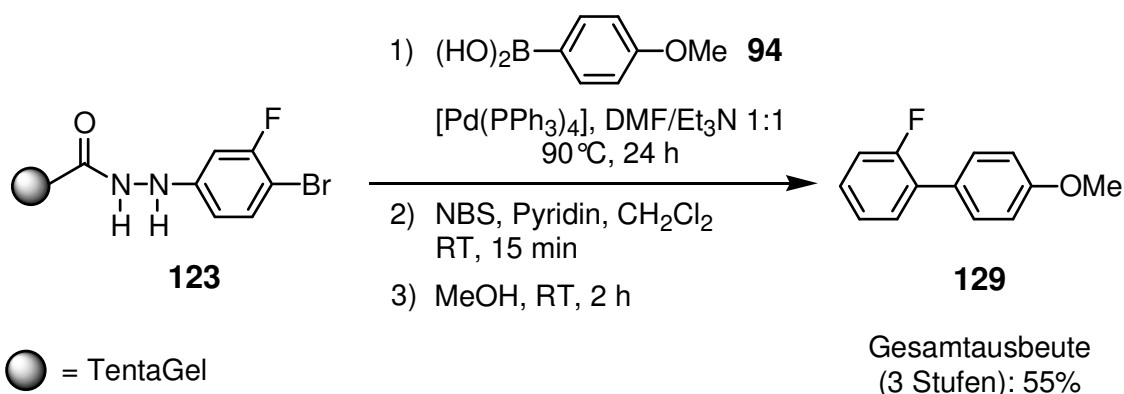
Die so erhaltenen Aryliodide **121** und **122** wurden nach einer Vorschrift von Piettre et al. in quantitativer Ausbeute zu den entsprechenden Biarylen umgesetzt (Abb. 37).<sup>[80]</sup> Für die Suzuki-Kupplung des sterisch anspruchsvolleren 3-Iod-4-methylsubstituierten Hydrazids **122** mit 4-Methoxyphenylboronsäure **94** war eine Erhöhung



**Abb. 37:** Pd<sup>0</sup>-katalysierte CC-Verknüpfungsreaktionen mit den Iodarylhydraziden **121** und **122** sowie oxidative Abspaltung der Kupplungsprodukte von den polymeren Trägern.

der Reaktionstemperatur von 80 auf 95 °C erforderlich. Durch Oxidation der polymergebundenen Biaryle mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin konnten die Zielmoleküle **127** und **128** in einer Gesamtausbeute von 93 bzw. 89% über drei Stufen am polymeren Träger gewonnen werden.

Bei der Umsetzung des 4-Brom-3-fluor-substituierten Hydrazids **123** mit Methoxyphenylboronsäure **94** lieferten die bisher für die Iodaryl-derivate etablierten Reaktionsbedingungen nur Spuren der gewünschten Zielverbindung (Abb. 38). Für das weniger reaktive Bromaryl-derivat mussten zunächst zahlreiche Optimierungsversuche durchgeführt werden, um schließlich durch die Verwendung von DMF/Triethylamin (1:1) als Reaktionsmedium und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) das gewünschte Produkt **129** in hohen Ausbeuten zu generieren.<sup>[84]</sup>



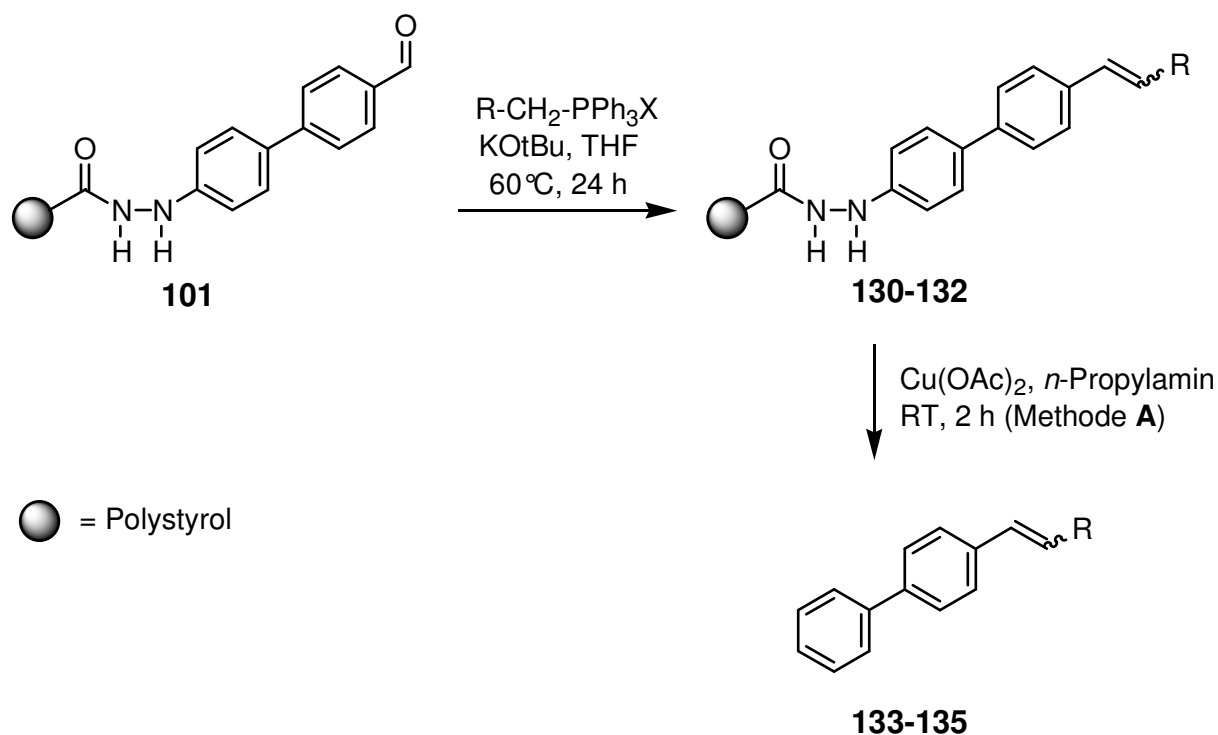
**Abb. 38:**  $\text{Pd}^0$ -katalysierte CC-Verknüpfungsreaktionen des Bromarylhydrazids **123** und oxidative Spaltung der Kupplungsprodukte vom polymeren Träger.

Dieses wurde anschließend mit NBS in Gegenwart von Pyridin zum Diazen oxidiert, das durch Zugabe von Methanol gespalten wurde, um das Biphenyl **129** in hoher Gesamtausbeute von 55% über drei Stufen freizusetzen.



### 4.3.6 Wittig-Reaktionen mit dem Hydrazid-Linker

Neben den Palladium-vermittelten CC-Bindungsknüpfungsreaktionen sollten auch andere CC-Bindungsknüpfungsreaktionen hinsichtlich ihrer Kompatibilität mit dem Phenylhydrazid-Linker geprüft werden. Dazu wurde der polymerfixierte Aldehyd **101** mit verschiedenen Phosphoniumsalzen umgesetzt.



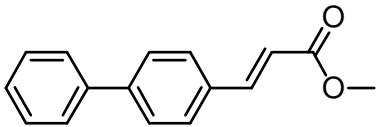
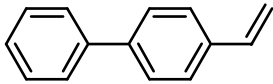
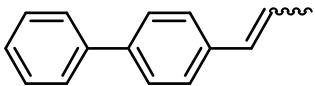
**Abb. 39:** Synthese und Abspaltung der Wittig-Produkte **133-135**.

Die zunächst erprobte Verwendung von 5 Äquivalenten Methylphosphoniumbromid in THF bei  $0^\circ\text{C}$  unter Verwendung von Kaliumhexamethyldisilazan als Base führte bei ca. 90%igen Umsatz zu den gewünschten Doppelbindungssystemen.<sup>[85,86]</sup> Dabei wurden mittels HPLC und GC-MS keine unerwünschten Nebenreaktionen beobachtet. Jedoch musste das Harz intensiv gewaschen werden, um das Triphenylphosphinoxid vollständig zu entfernen.

Durch die Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat als Base und höheren Temperaturen konnte der vollständige Umsatz der Carbonylverbindungen erreicht werden (Abb. 39). Dazu wurde das Phosphoniumsalz in THF bei Raumtemperatur vorgelegt, mit Kalium-*tert*-butanolat das intensiv gefärbte Ylid generiert, das dann mit dem anschließend zugegebenen polymergebundenen Biphénylaldehyd **101** bei  $60^\circ\text{C}$  umgesetzt werden kann.<sup>[87]</sup> Die gewünschten Zielverbindungen ließen sich nach Spaltung mit Methode **A** (siehe Tab. 2, S.20) und anschließender Festphasen-

extraktion in 27-45% Ausbeute und exzellenten Reinheiten (> 98%) nach vier Stufen vom polymeren Träger abspalten (Tab. 14).

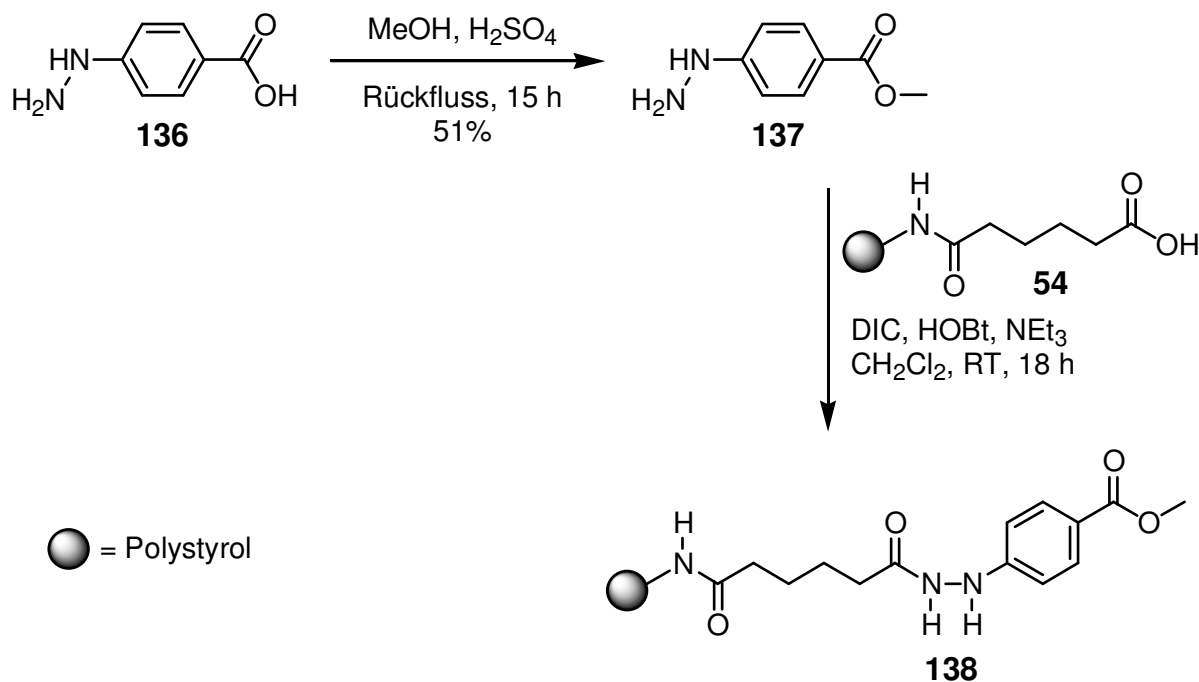
**Tab. 14:** Ergebnisse der Cu<sup>II</sup>-vermittelten Abspaltung (Methode **A**) der Wittig-Produkte **133-135**.

		Ausbeute
<b>133</b>		27%
<b>134</b>		45%
<b>135</b>		39% (cis:trans = 43:57)

Alle Produkte wurden mit HPLC (260 nm), GC-MS und <sup>1</sup>H-NMR charakterisiert (Reinheit > 98%).

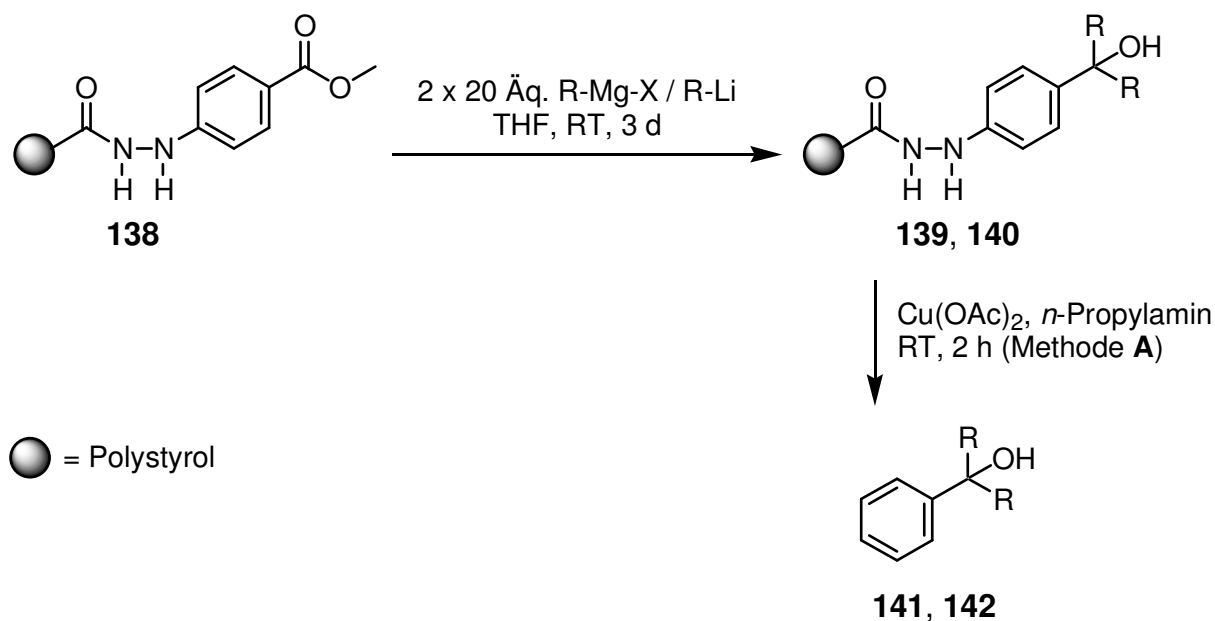
### 4.3.7 Grignard-Reaktionen mit dem Hydrazid-Linker

Eine weitere häufig angewandte Methode zur Knüpfung von CC-Bindungen ist die Grignard-Reaktion, deren Einsetzbarkeit an der festen Phase mit dem Phenylhydrazid-Linker geprüft werden sollte.<sup>[88]</sup> Dazu wurden polymergebundene Ester, Aldehyde und Ketone mit verschiedenen Grignard-Verbindungen umgesetzt.



**Abb. 40:** Darstellung des polymerfixierten Benzoessäureesters **138**.

Zunächst wurde der polymergebundene Benzoessäureester **138** hergestellt. Dazu wurde 4-Hydrazinbenzoessäure **136** in den entsprechenden Methylester **137** überführt und anschließend carbodiimidvermittelt an das säurefunktionalisierte Harz **54** angeknüpft (Abb. 40).<sup>[51]</sup> Anschließend wurde die Umsetzung von **138** mit verschiedenen Grignard-Reagenzien untersucht. Dabei wurde bei 0°C selbst bei der Verwendung von bis zu 20 Äquivalenten Grignard-Reagens keine vollständige Umsetzung des Edukts beobachtet.<sup>[89]</sup> Selbst bei Raumtemperatur war es vorteilhaft, eine sehr lange Reaktionszeit von 3 Tagen zu wählen, um eine möglichst vollständige Reaktion zu erreichen (Abb. 41).<sup>[90]</sup> Der Grund für die geringe Reaktionsgeschwindigkeit liegt wahrscheinlich in der Deprotonierung des Phenylhydrazids durch die basischen Grignard-Reagenzien und der damit verbundenen Deaktivierung der Carbonylgruppe. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50°C hatte keinen positiven Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Reinheit der abgespaltenen Verbindungen.



**Abb. 41:** Grignard-Reaktion mit dem polymergebundenen Ester 138.

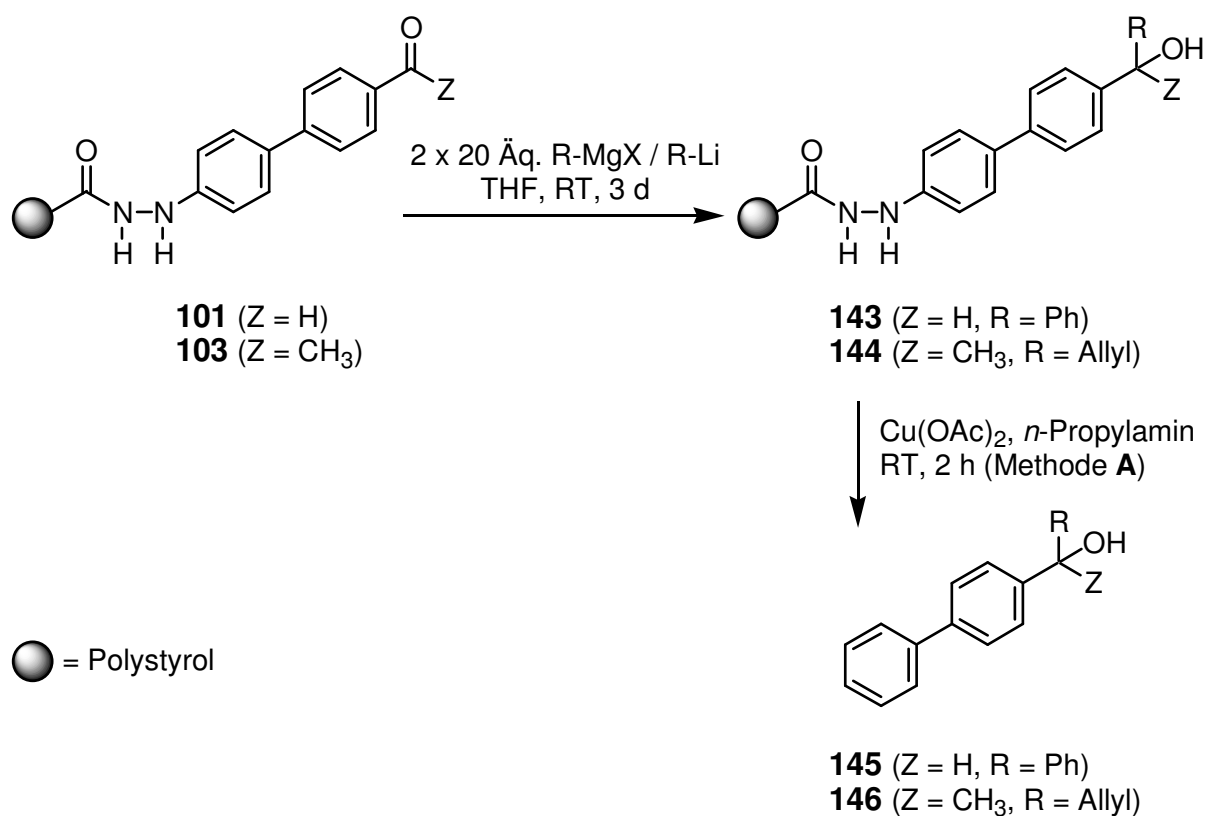
Die gewünschten Zielverbindungen konnten nach Abspaltung in guten Ausbeuten und hohen Reinheiten über drei Stufen isoliert werden. Die Ergebnisse sind in Tab. 15 dargestellt.

**Tab. 15:** Ergebnisse der  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -vermittelten Abspaltung (Methode A) der Grignard-Produkte 141 und 142.

Produkte	Ausbeute (über 3 Stufen)
<b>141</b>	60%
<b>142</b>	62%

Alle Produkte wurden mit HPLC (260 nm), GC-MS und  $^1\text{H-NMR}$  charakterisiert (Reinheit > 97%).

Diese optimierten Reaktionsbedingungen konnten auf die Grignard-Reaktion mit dem polymergebundenen Aldehyd **101** bzw. Keton **103** übertragen werden (Abb. 42).



**Abb. 42:** Grignard-Reaktion mit dem polymerfixierten Aldehyd **101** und dem Keton **103**.

Auch hier konnten nach 3 Tagen bei Raumtemperatur die gewünschten Zielverbindungen in hohen Reinheiten und ausreichenden Ausbeuten über vier Stufen isoliert werden. Die am polymeren Träger aufgebauten Benzylalkohole wurden somit von der kupfervermittelten oxidativen Spaltung des Linkers nicht beeinflusst.

**Tab. 16:** Ergebnisse der Cu<sup>II</sup>-vermittelten Abspaltung (Methode A) der Grignard-Produkte **145** und **146**.

	Produkte	Ausbeute (über 4 Stufen)
<b>145</b>		35%
<b>146</b>		37%

Alle Produkte wurden mit HPLC (260 nm), GC-MS und <sup>1</sup>H-NMR charakterisiert (Reinheit > 97%).

### 4.3.8 Zusammenfassung

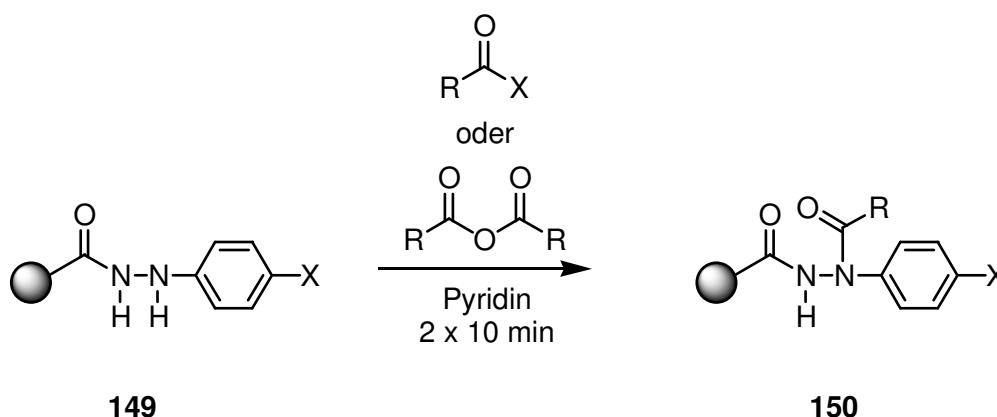
Durch die Abspaltung der über Palladium(0)-vermittelte CC-Bindungsknüpfungsreaktionen aufgebauten Aryle **93**, **96**, **99**, **114** und **117** konnte gezeigt werden, dass die oxidative Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers mit verschiedenen funktionellen Gruppen kompatibel ist. Beim Einsatz von Methode **A** oder **B** (siehe Tab. 2, S.20) blieben sowohl die Doppelbindung des Zimtsäure-*tert*-butylesters **93** als auch die Dreifachbindung des Diphenylacetylen **114** intakt. Weiterhin wurden weder die oxidationslabile Furangruppe des 2-Phenylfurans **117** noch die in dem 2-Phenylthiophens **99** vorhandene Thiophengruppe bei der oxidativen Spaltung des Hydrazid-Linkers beeinträchtigt. Auch bei Anwendung der Methode **C** gelang die Isolierung des gewünschten Zimtsäure-*tert*-butylesters **93** sowie des Biaryls **96**. Weiterhin belegen die Ergebnisse, dass diese Synthesesequenzen mit unterschiedlichen polymeren Trägern effizient durchgeführt werden konnten.

Bei Durchführung von Wittig- und Grignard-Reaktionen gelang die Isolierung der gewünschten Zielverbindungen in hohen Ausbeuten und Reinheiten.

## 4.4 Untersuchung der Stabilität des Phenylhydrazid-Linkers gegenüber Elektrophilen

### 4.4.1 Alkylierungen und Acylierungen mit dem Phenylhydrazid-Linker

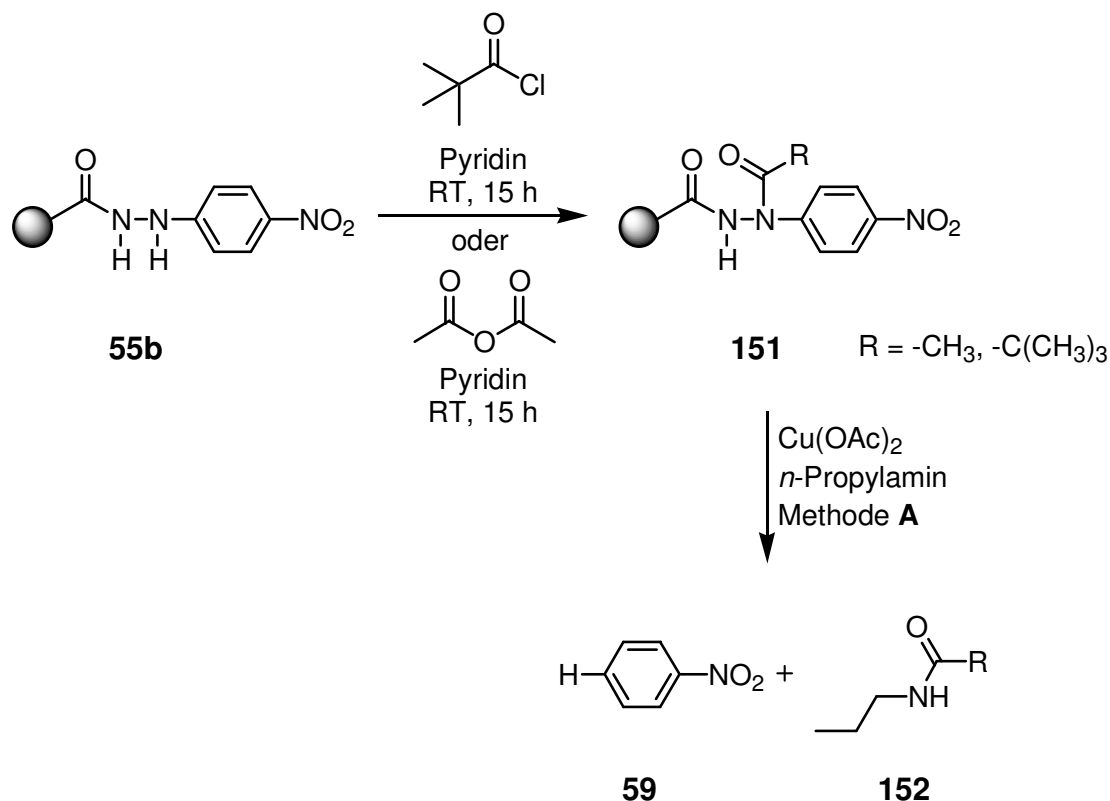
Neben den bisher beschriebenen Reaktionen sollte die Einsetzbarkeit des Phenylhydrazid-Linkers in Gegenwart von Elektrophilen untersucht werden. Aus der Literatur war bekannt, dass Phenylhydrazide mit sehr starken Elektrophilen reagieren können.<sup>[91]</sup> Dies könnte die Einsetzbarkeit des Linkers unter diesen Reaktionsbedingungen limitieren.



**Abb. 43:** Mögliche Acylierung polymergebundener Phenylhydrazide.

Es wurde zunächst ein polymerfixiertes Phenylhydrazid mit starken Acylierungsreagenzien (Essigsäureanhydrid, Pivalinsäurechlorid und Pivalinsäureanhydrid) in Pyridin behandelt (2 x 10 min) und die so dargestellten Phenylhydrazide vom polymeren Träger mit Methode **A** (Cu(OAc), *n*-Propylamin, siehe Tab. 2, S.20) abgespalten. Es konnte gezeigt werden, dass bei diesen kurzen Reaktionszeiten jeweils über 90% der Arylverbindung vom polymeren Träger abgespalten werden kann. Unter diesen Bedingungen wurde somit keine signifikante Beeinträchtigung der Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers nach der Umsetzung mit den elektrophilen Acylierungsreagenzien beobachtet.

Bei der Verlängerung der Reaktionszeit auf 15 h wurde dagegen im Falle der Reaktion mit Pivalinsäurechlorid eine drastische Produktabnahme bei der Abspaltung des Nitrobenzols **59** auf 42% der Theorie festgestellt, während bei der Verwendung von Essigsäureanhydrid und Pivalinsäureanhydrid kein Einfluss zu beobachten war. Die Untersuchung der Abspaltlösungen mittels GC-MS zeigte die Bildung von acetyliertem und pivaloyliertem *n*-Propylamin. Wahrscheinlich tritt eine



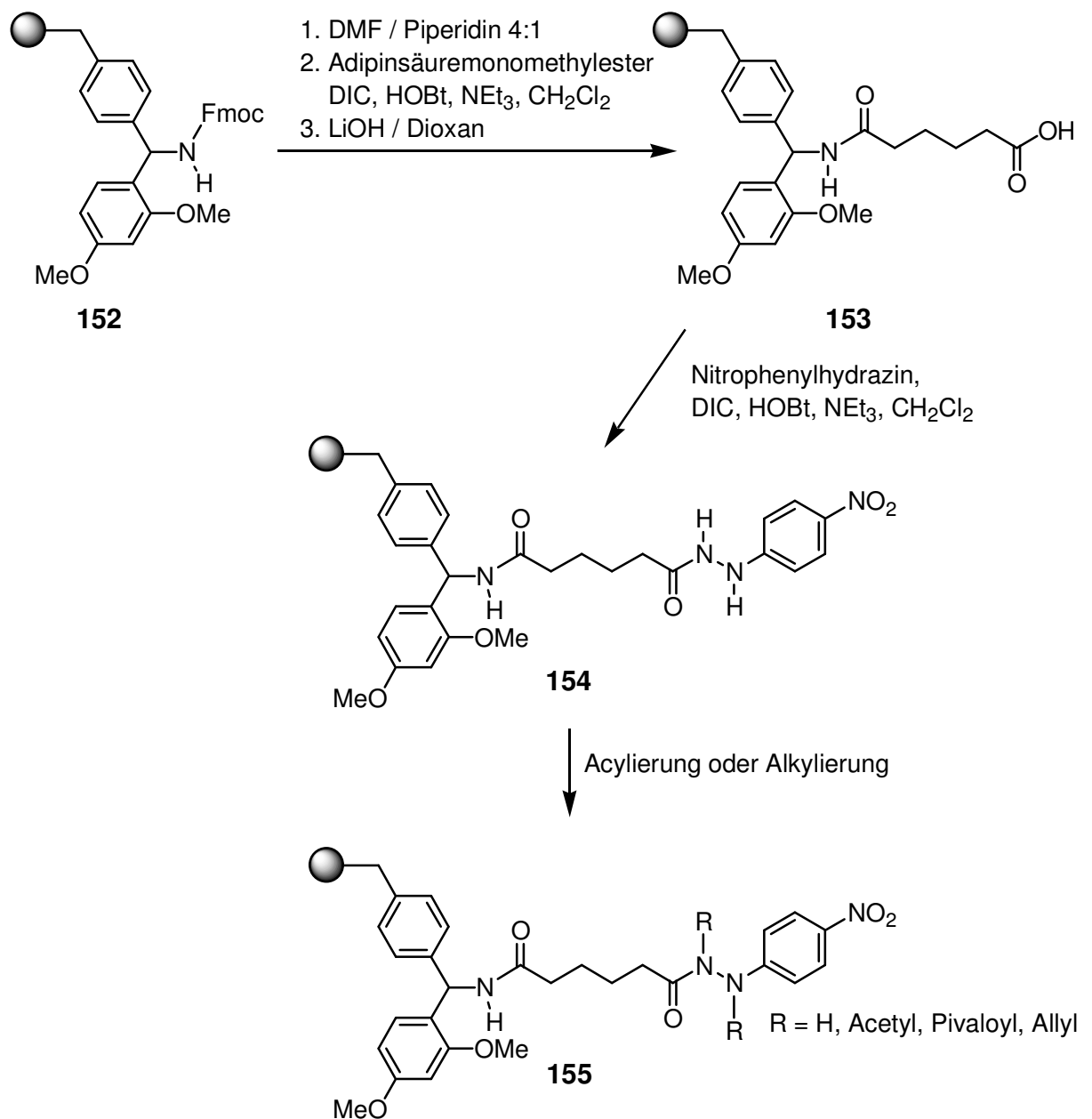
**Abb. 44:** Acylierung des polymerfixierten Phenylhydrazids **55** und anschließende oxidative Spaltung des acylierten Linkers.

Acylierung der Phenylhydrazide unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen auf. Bei der folgenden Spaltung mit Methode **A** findet vermutlich durch *n*-Propylamin eine Deacylierung statt und setzt das polymergebundene Phenylhydrazid frei, das in einem zweiten Schritt oxidativ gespalten wird. Dies würde bedeuten, dass zwar eine Acylierung des Linkers stattfindet, jedoch durch eine teilweise Deacylierung durch das Abspaltungsreagens die oxidative Spaltung der Produkte nicht beeinflusst wird (Abb. 44).

Um die Vorgänge am Harz besser beobachten und analysieren zu können, wurde ein Doppel-Linker Harz entwickelt, das eine zusätzliche Bruchstelle besitzt und das nach der Spaltung an dieser Bruchstelle die exakte Analyse der Spaltungsprodukte ermöglicht.

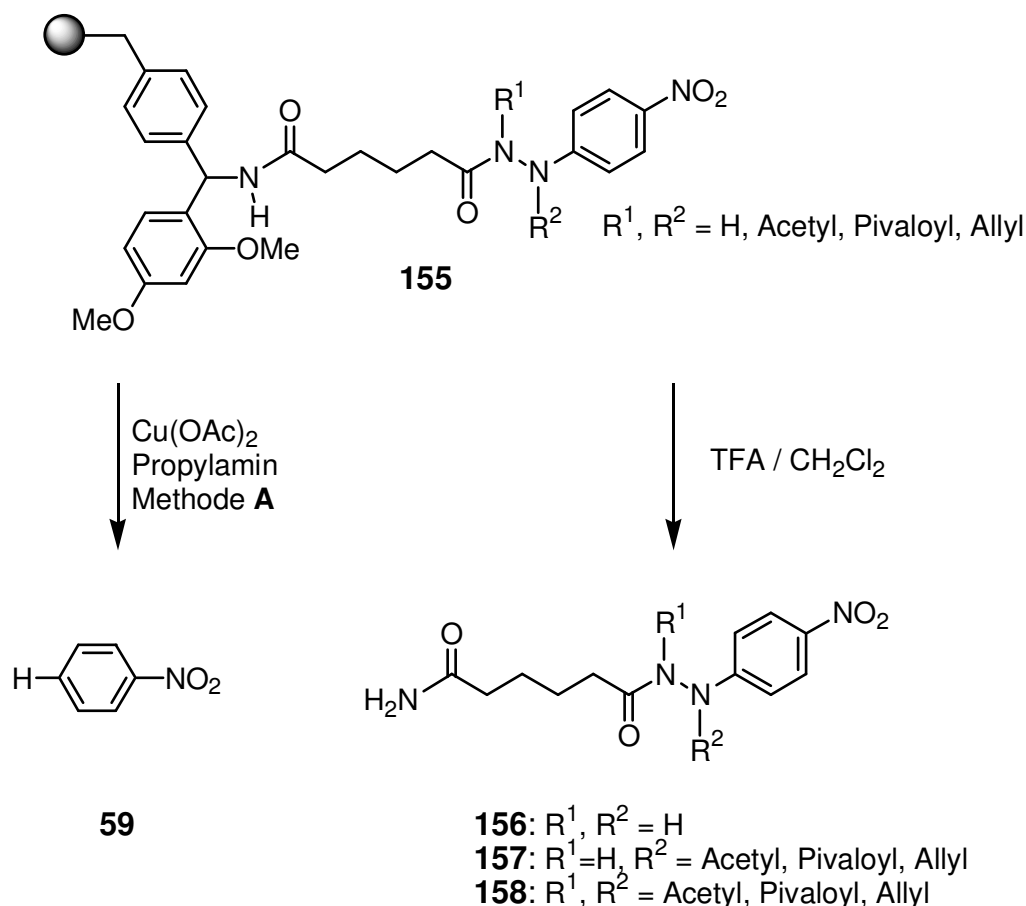
Ausgehend von einem Polystyrol-Rink-Harz **152** (Abb. 45) wurde nach Spaltung der Fmoc-Gruppe carbodiimidvermittelt mit Adipinsäuremonomethylester **76** wie in Kap 4.2 beschrieben acyliert und der Methylester zur Carbonsäure **153** basisch verseift.<sup>[92]</sup> Die Bestimmung der Beladung mit Hilfe des polymerfixierten 2-Methoxy-5-nitrobenzylesters **66** zeigte, dass das säurefunktionalisierte Harz **153** in sehr guter Ausbeute von 95% dargestellt werden kann. Anschließend wurde carbodiimidvermittelt 4-Nitrophenylhydrazin angeknüpft. Dieses Harz **154** wurde unter den in





**Abb. 45:** Darstellung des polymerfixierten Phenylhydrazids **154** und anschließende Alkylierung und Acylierung des Hydrazids.

Tab. 17 beschriebenen Bedingungen acyliert bzw. alkyliert. Die so erzeugten Phenylhydrazide **155** wurden zum Teil mit Methode **A** gespalten, um die Beeinflussung der Abspaltung zu analysieren. Außerdem wurde der Rink-Linker von **155** sauer gespalten und nachfolgend die Abspaltungsprodukte mittels HPLC-MS analysiert.



**Abb. 46:** Untersuchung der Acylierung und Alkylierung durch Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers und des Rink-Linkers.

**Tab. 17:** Acylierung und Alkylierung des Harzes **154** und anschließende Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers und des Rink-Linkers von **155** (s. Abb. 46).

Nr.	Reaktionszeit: 15 h	Menge des abgespaltenen Nitrobenzols <b>59</b> <sup>1</sup>	Spaltung des Rink-Linkers mit TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ und Untersuchung der Spaltungsprodukte <b>156-158</b>
1	$\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}$ 1:10	76%	4% <b>156</b> , 72% <b>157</b> , 21% <b>158</b>
2	Piv-Cl/Pyridin 1:10	47%	27% <b>156</b> , 73% <b>157</b>
3	Piv <sub>2</sub> O/Pyridin 1:10	99%	Nur <b>156</b>
4	Allylbromid/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:5	95%	<b>156</b> , weniger als 3% <b>157</b>
5	Allylbromid/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NEt}_3$ 1:5:1	91%	<b>156</b> , weniger als 3% <b>157</b>

<sup>1</sup> Spaltung von **155** mit Methode A ( $\text{Cu(OAc)}$  in *n*-Propylamin).

---

Während bei der Spaltung des polymerfixierten Phenylhydrazids **155** mit Methode **A** meist nur eine geringe bis mäßige Abnahme der Ausbeuten des gewünschten Abspaltungsproduktes Nitrobenzol zu beobachten war (Tab. 17), zeigte die Untersuchung der Spaltungsprodukte des Rink-Linkers ein völlig anderes Bild: Bei der Verwendung von Essigsäureanhydrid (Nr. 1, Tab. 17) konnten nur noch Spuren der nicht-acylierten Verbindung nachgewiesen werden, während das monoacylierte Produkt (72%) und sogar das bisacylierte Phenylhydrazid (21%) in hohen Ausbeuten nachgewiesen werden konnte. Ähnlich war das Ergebnis bei der Verwendung von Pivalinsäurechlorid (Nr. 2, Tab. 17), auch hier wurde eine massive Acylierung beobachtet, da nur 27% nicht-acyliertes neben 73% monoacyliertem Phenylhydrazid beobachtet werden konnte. Eine Bisacylierung wurde aufgrund des sterischen anspruchsvolleren Pivalinsäurerestes nicht beobachtet.

Dies bedeutet, dass unter diesen Bedingungen (Nr. 1 und 2, Tab. 17) eine erhebliche Acylierung des polymergebundenen Phenylhydrazids zu beobachten war, und dass nur aufgrund der Deacylierung mit *n*-Propylamin die Abspaltung des Nitrobenzols **59** mit Methode **A** in recht hohen Ausbeuten gelang.

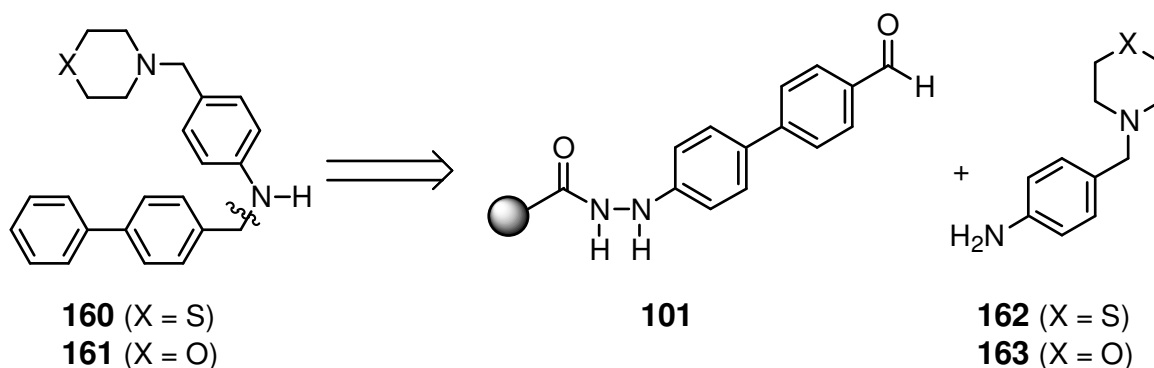
Dagegen wurde sowohl bei der Verwendung von Pivalinsäureanhydrid (Nr. 3, Tab. 17) als auch unter den drastischen Alkylierungsbedingungen (Nr. 4 und 5, Tab. 17) keine signifikante Acylierung oder Alkylierung beobachtet, so dass der Linker gegenüber diesen Reaktionsbedingungen inert ist.

Dieser Befund ist ebenfalls wichtig für den Einsatz des Hydrazid-Linkers in der Festphasensynthese von Peptiden,<sup>[50,93]</sup> da nicht umgesetzte Aminogruppen nach einer Kupplung üblicherweise mit Essigsäureanhydrid blockiert werden, um Fehlsequenzen zu vermeiden. Dieses hat, wie gezeigt werden konnte, auch eine Acylierung des Hydrazids zur Folge, jedoch können mit Pivalinsäureanhydrid selektiv und mild nur die Aminogruppen blockiert werden, ohne den Linker zu beeinflussen.

## 4.5 Festphasensynthese eines Antibiotikums unter Verwendung des Phenylhydrazid-Linkers

Ziel der Arbeit war die Entwicklung eines Linkersystems für den Aufbau von biologisch relevanten Strukturen an der festen Phase. Biphenyle sind Teilstrukturen einer Vielzahl pharmakologisch aktiver Verbindungen, wie z.B. von Vitronectinrezeptor-Antagonisten,<sup>[94]</sup> Angiotensinrezeptor-Antagonisten<sup>[95]</sup> oder neuartigen Antibiotika.<sup>[96]</sup> Deshalb wurde die Biphenyleinheit als Grundgerüst für die kombinatorische Synthese neuer potentieller Wirkstoffklassen vorgeschlagen.<sup>[97,98]</sup>

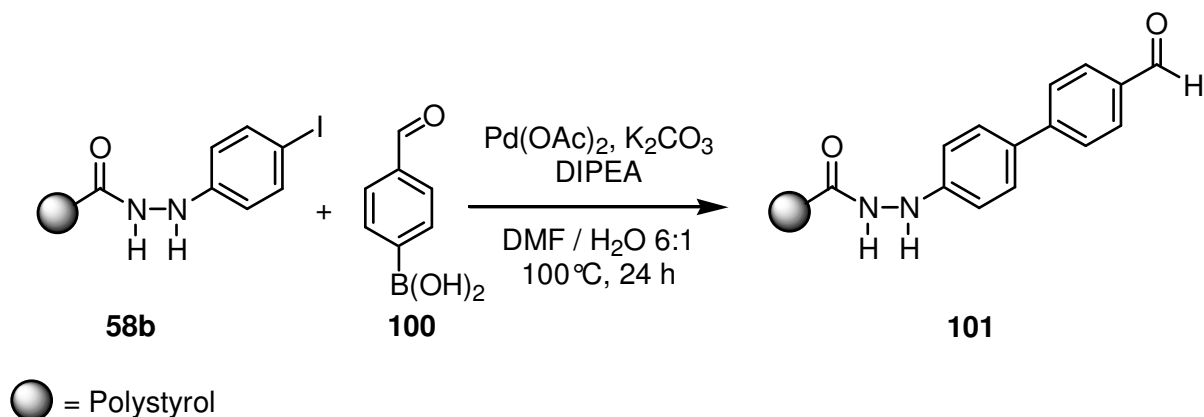
Als Beispiel für einen Wirkstoff mit einer Biphenyleinheit wurde die Verbindung **160** (Abb. 47) ausgewählt. Sie ist ein repräsentatives Beispiel einer neuen Antibiotikaklasse, die gegen *Mycobacterium tuberculosis* (das Tuberkulose auslösende Bakterium) sowie atypische Mycobakterien Aktivität zeigt.<sup>[96]</sup> Neben dem Antibiotikum **160** sollte mit Hilfe des Linkers auch das entsprechende Morpholin-Analogon **161** erzeugt werden.



**Abb. 47:** Retrosynthetische Analyse des Antibiotikums **160** und dessen Morpholin-Analogons **161**.

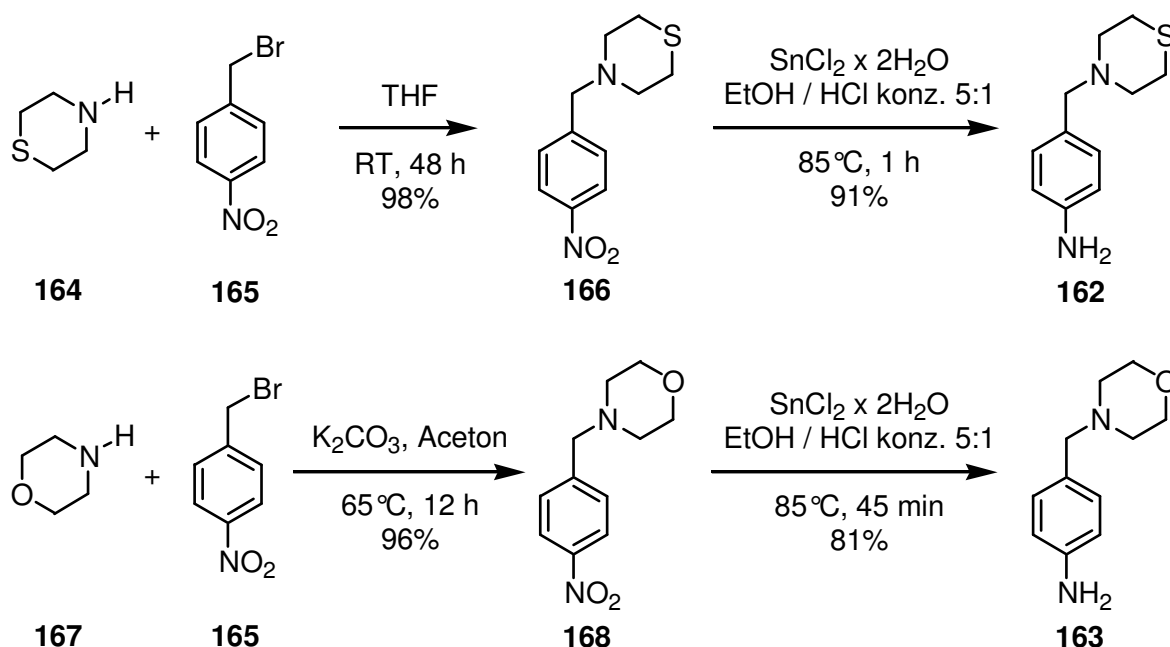
Zur Synthese des Antibiotikums **160** und seines Analogons **161** sollte die Biphenyleinheit ausgehend von dem polymerfixierten Iodphenylhydrazid **58b** in einer Pd<sup>0</sup>-katalysierten CC-Verknüpfungsreaktion aufgebaut werden. Die thiomorpholin- bzw. morpholinsubstituierten Aniline **162** und **163** sollten anschließend mit Hilfe einer reduktiven Aminierung des polymergebundenen Benzaldehyds **101** eingeführt werden.

Ausgehend von polystyrolgebundenem 4-Iodphenylhydrazid **58** wurde, wie in Kapitel 4.3.2 beschrieben, in einer Suzuki-Reaktion mit 4-Formylphenylboronsäure **100** der polymerfixierte Biphenylaldehyd hergestellt (Abb. 48).<sup>[81]</sup>



**Abb. 48:** Suzuki-Kupplung zum formylsubstituierten Biphenyl **101**.

Parallel dazu wurden die substituierten Aniline **162** und **163** aufgebaut (Abb. 49).

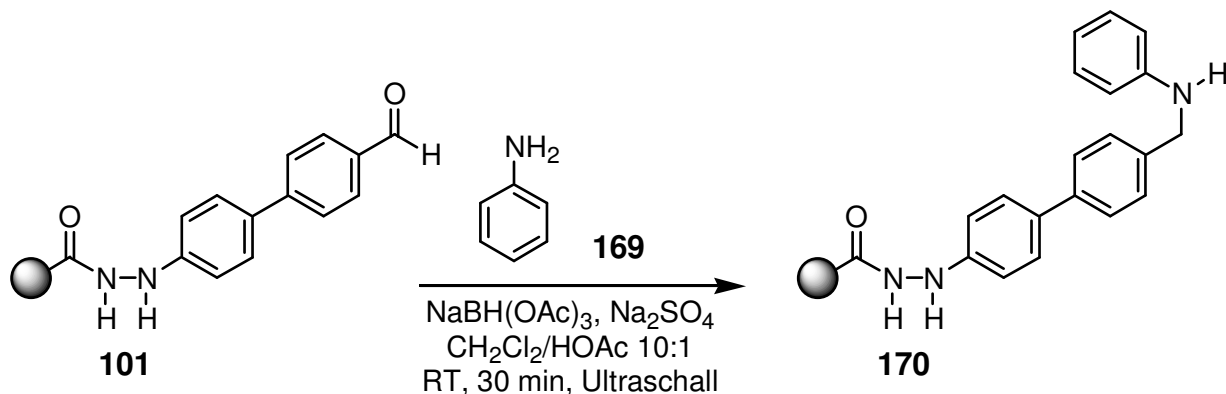


**Abb. 49:** Synthese der substituierten Aniline **162** und **163**.

In einer nukleophilen Substitutionsreaktion konnten ausgehend von 4-Nitrobenzylbromid **165** und Thiomorpholin **164** bzw. Morpholin **167** die tertiären Amine **166** und **168** in sehr hohen Ausbeuten (96-98%) dargestellt werden.<sup>[99,100]</sup> Die Reduktion der Nitroaromaten **166** und **168** zu den entsprechenden Anilinen **162** und **163** wurde mit Zinn(II)chlorid in Gegenwart von Salzsäure durchgeführt.<sup>[96]</sup>

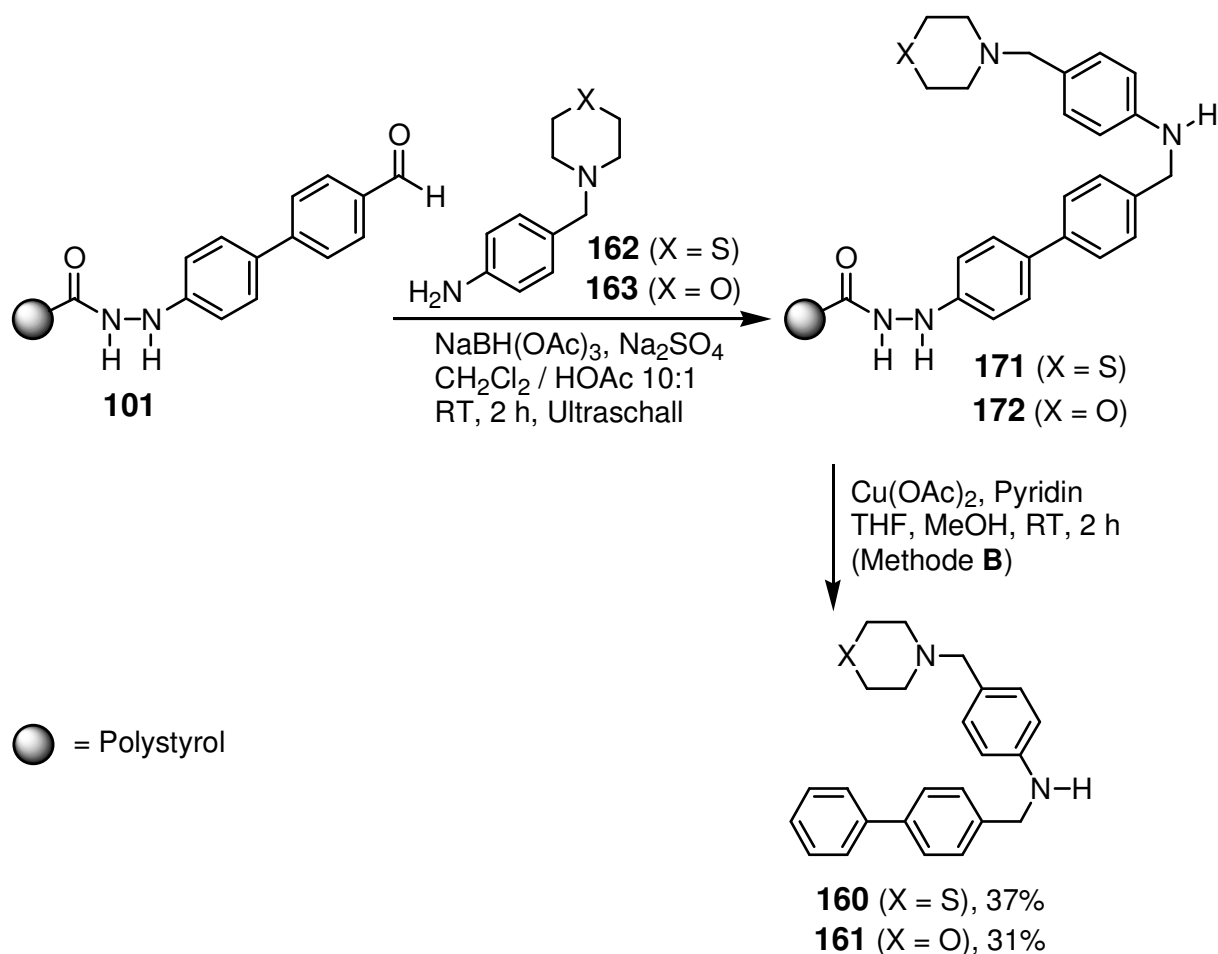
Bei der Entwicklung der geeigneten Reaktionsbedingungen für die reduktive Aminierung des polymergebundenen Aldehyds **101** mit den *para*-substituierten Anilinen **162** und **163** wurde zunächst Anilin **169** als Modellsystem untersucht (Abb. 50). In einem ersten Experiment wurde Natriumcyanoborhydrid in Methanol als Reduktionsmittel eingesetzt.<sup>[101]</sup> Dabei wurde das Aminierungsprodukt **170** zwar in

hohen Ausbeuten, allerdings verunreinigt erhalten. Darauf wurde nach Ley et al. Natriumtrisacetoxyborhydrid im Lösungsmittelsystem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{HOAc}$  10:1 und unter Verwendung von Natriumsulfat, um das bei der Reaktion freiwerdende Wasser zu entziehen, untersucht.<sup>[102]</sup> Unter diesen Bedingungen verlief die Umsetzung ohne Nebenreaktionen und war nach 30 Minuten Ultraschallbehandlung abgeschlossen (Abb. 50).



**Abb. 50:** Modelluntersuchungen zur reductiven Aminierung des polymerfixierten Aldehyds **101** mit Anilin **169**.

Die mit dem Modellsystem entwickelten Reaktionsbedingungen wurden anschließend auf die Synthese des polymergebundenen Antibiotikums **171** sowie dessen Analogon **172** übertragen (Abb. 51). Um eine vollständige Umsetzung des Aldehyds zu erreichen, war hierbei eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 2 Stunden erforderlich. Anschließend wurde der Linker unter Verwendung von Methode **B** (vgl. Tab. 7, Seite 28) gespalten. Das gewünschte Biphenylantibiotikum **160** bzw. das Morpholinanalogon **161** wurden in 37% bzw. 31% Gesamtausbeute über 4 Stufen am polymeren Träger gewonnen.



**Abb. 51:** Reduktive Aminierung des polymergebundenen Benzaldehyds **101** sowie oxidative Abspaltung des Antibiotikums **160** und dessen Morpholin-Analogons **161** vom polymeren Träger.

Bemerkenswerterweise treten bei der  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -vermittelten oxidativen Spaltung des Hydrazids **171** keine unerwünschten Nebenreaktionen mit der Thioetherseinheit auf. Das Antibiotikum **160** sowie sein Analogon **161** wurden durch einfache Extraktion mit wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Entfernen des organischen Lösungsmittels in einer Reinheit von > 95% isoliert.

## 4.6 Entwicklung einer 2-Aminothiazolbibliothek

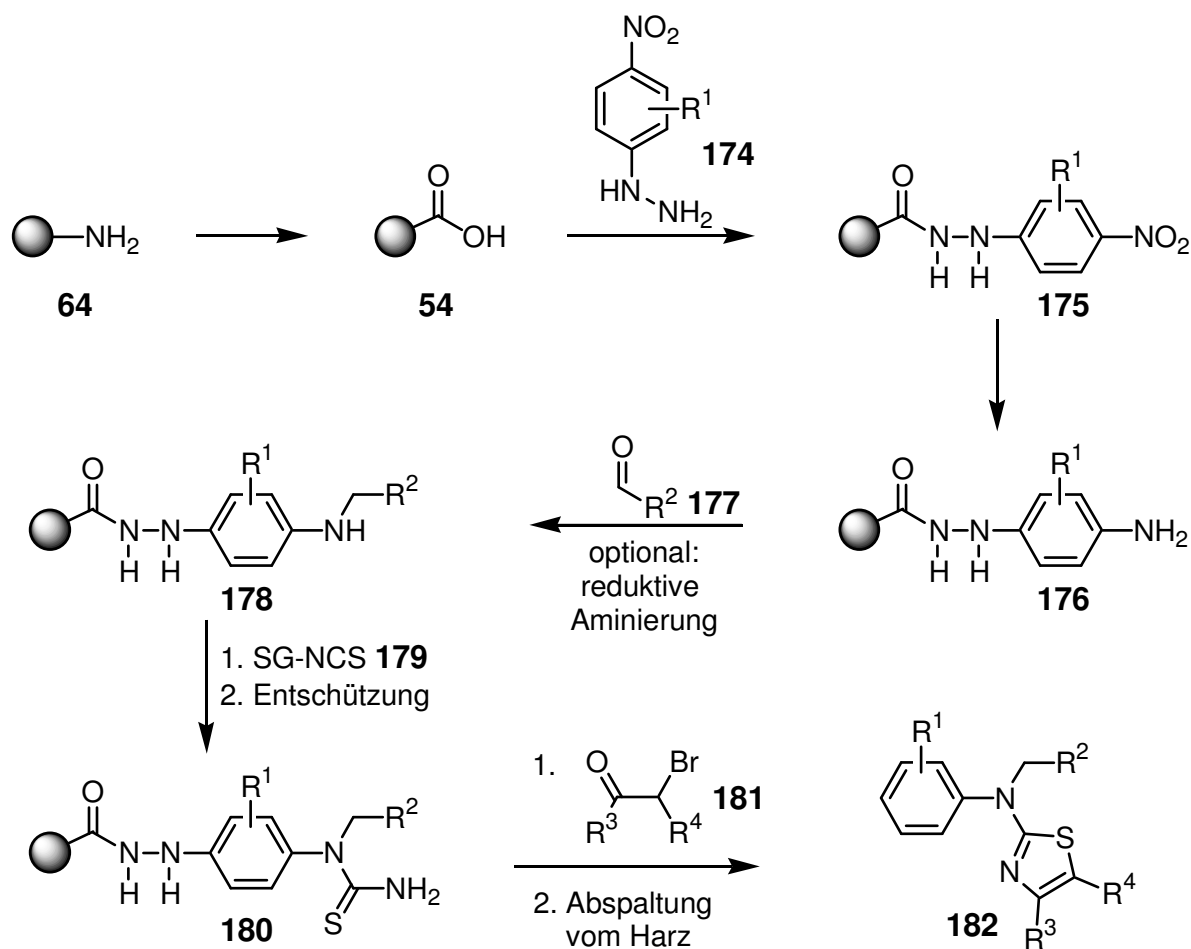
Die Wahl der geeigneten biologisch relevanten Grundgerüste nach dem Prinzip der „privilegierten Strukturklassen“, d. h. Verbindungsklassen, die die Wechselwirkung mit verschiedenen Proteinen ermöglicht, ist ein attraktives Konzept.<sup>[103,104]</sup> Eine in der letzten Zeit häufig in der Literatur beschriebene Verbindungsklasse mit attraktivem biologischen Profil sind 2-Aminothiazole.

So wurden beispielsweise *N*-Benzyl-2-aminothiazole als wirksame Inhibitoren für die Cyclooxygenase identifiziert, die für die Biosynthese von Prostaglandinen verantwortlich ist und somit ein attraktives Target für die Entwicklung von Schmerzmitteln darstellt.<sup>[105]</sup> *N,N*-Disubstituierte 2-Aminothiazole wurden als oral verfügbare Klasse von Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten (GpIIb-IIIa) eingeführt und ihre Wirksamkeit als Anti-Thrombose-Therapeutika intensiv untersucht.<sup>[106]</sup> Des Weiteren sind *N*-monosubstituierte 2-Aminothiazole bei der Suche nach einer neuen Klasse von Inhibitoren der bakteriellen DNA Gyrase B Untereinheiten als aktive Wirkstoffe identifiziert worden.<sup>[107]</sup> Bei der Entwicklung von Inhibitoren der Cyclin abhängigen Kinasen (CDKs) wurden 2-Aminothiazole als wichtige Struktureinheit identifiziert und zur Zeit befinden sich mindestens zwei *N*-arylsubstituierte 2-Aminothiazole in der klinischen Entwicklung.<sup>[108,123]</sup>

Dies zeigt die biologische Relevanz dieser Strukturklasse auf und beschreibt auch das Interesse an einer breit einsetzbaren Festphasensynthese, die den Zugang zu *N*-monosubstituierten sowie *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazolen ermöglicht. Aufgrund der Ergebnisse mit dem traceless Phenylhydrazid-Linker in den vorangegangenen Kapiteln wurde ein Konzept für eine Festphasensynthese von *N*-monosubstituierten sowie *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazolen entwickelt.

Zum Aufbau dieser Substanzklasse am polymeren Träger wurde die Anknüpfung von unterschiedlich substituierten Nitrophenylhydrazinen **174** an geeignete säurefunktionalisierte polymere Träger **54** gewählt. Nach der Reduktion zu den entsprechenden polymerfixierten Anilinderivaten **176** könnten diese optional in einer reduktiven Aminierung mit verschiedenen Aldehyden **177** in die sekundären Amine **178** überführt werden. Danach war geplant, mit einem geschützten Isothiocyanat **179** und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe die polymergebundenen Thioharnstoffe **180** zu generieren und diese in einer Hantzsch-Synthese mit  $\alpha$ -Bromcarbonylverbindungen **181** in die polymergebundenen 2-Aminothiazole zu überführen,<sup>[109]</sup> die danach unter oxidativen Bedingungen vom Träger abgespalten werden können und die gewünschten Aminothiazole **182** freisetzen (Abb. 52).

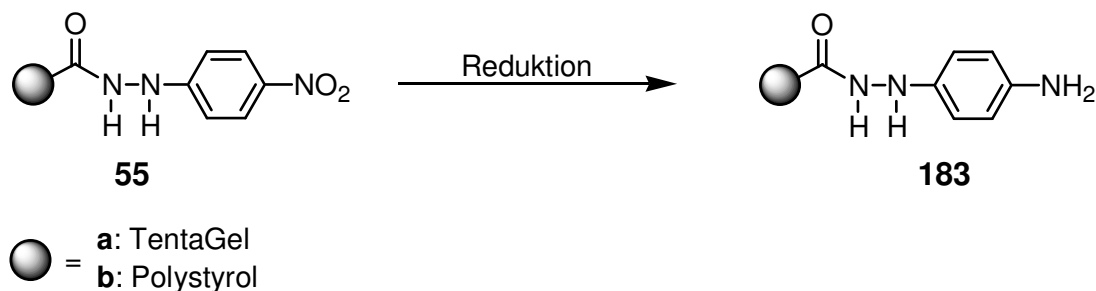




**Abb. 52:** Konzept der Festphasensynthese von 2-Aminothiazolen **15**.

Bei der Entwicklung der Synthese wurden zunächst unter den bereits beschriebenen Bedingungen Nitrophenylhydrazine carbodiimidvermittelt an die säurefunktionalisierten Träger angeknüpft (Kapitel 4.1.1).

Durch systematische Variation der Reduktionsmittel und der Reaktionsbedingungen konnte ein Verfahren zur Reduktion der Nitrogruppe **55** zum Anilinderivat **183** entwickelt werden, das sowohl mit Polystyrolharzen als auch mit TentaGel-Trägern kompatibel ist.



**Abb. 53:** Reduktion des polymerfixierten Nitrophenylhydrazids **55**.

Die Verwendung von 10 Äquivalenten  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  in Ethanol<sup>[110]</sup> bei Rückflusstemperatur lieferte nach Aufarbeitung nur geringe Mengen (< 10%) der gewünschten reduzierten Spezies **183**. Mit beiden polymeren Trägern konnten bei der Verwendung von 16 Äquivalenten Chrom(II)chlorid in DMF bei Raumtemperatur<sup>[111]</sup> deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden (Polystyrol: 79% Produkt, TentaGel: 59% Produkt). Durch den Wechsel des Reduktionsmittels konnte mit Zinn(II)chlorid in NMP<sup>[112]</sup> eine sehr gute Umsetzung der Nitrogruppe erzielt werden (93-96%). Die besten Resultate wurden durch den Wechsel des Lösungsmittels von NMP zu DMF<sup>[113]</sup> erreicht, wodurch das polymergebundene Anilin in einer nahezu quantitativen Reaktion (98-100%) erhalten wurde.

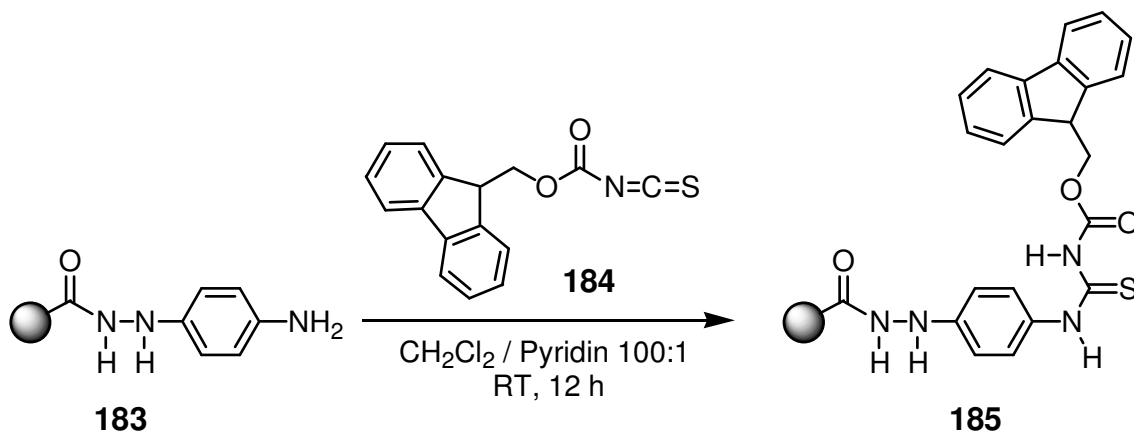
**Tab. 18:** Reduktion der polymergebundenen Nitroaryle **55** zum **183**.

Reaktionsbedingungen	Umsatz Polystyrol	Umsatz TentaGel
10 Äq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in Ethanol, 90 °C, 18 h	Spuren	<10%
16 Äq. $\text{Cr(II)Cl}_2$ in DMF, RT, 18 h	79%	59%
2 M $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ in NMP, RT, 18 h	96%	93%
2 M $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ in DMF, RT, 18 h	quant.	98%

Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels HPLC (260 nm) und GC-MS.

Die so synthetisierten polymergebundenen Aniline **183** wurden anschließend mit 9-Fluorenylmethyloxycarbonylisothiocyanat (**184**, Fmoc-NCS) umgesetzt, dessen Herstellung in Anlehnung an die Literatursynthese ausgehend von Fmoc-Cl durch Umsetzung mit Kaliumthiocyanat (KSCN) erfolgte.<sup>[114,115]</sup> Fmoc-NCS **184** wurde bereits erfolgreich zur Herstellung von Thioharnstoffen am polymeren Träger eingesetzt.<sup>[114]</sup> Diese Reaktionsbedingungen wurden auf das polymergebundene Anilin **183** übertragen. Die Umsetzung mit Fmoc-NCS **184** verlief jedoch nicht vollständig, wie mittels Kaiser-Test<sup>[66]</sup> und mittels Fmoc-Bestimmung<sup>[71]</sup> gezeigt werden konnte. Die Ursache für diese unvollständige Reaktion wurde in einer teilweisen Protonierung des Anilins vermutet. Bei der Reduktion der Nitrogruppe in **55** mit Zinn(II)chlorid wird HCl frei und kann mit dem polymergebundenen Anilin das Hydrochlorid bilden.

Durch die Zugabe von Base konnte eine signifikante Erhöhung der Umsetzung von Fmoc-NCS **184** mit dem polymergebundenen Anilin **183** beobachtet werden. Die Fmoc-Bestimmung der mit Fmoc-NCS umgesetzten Harze zeigte eine Beladung, die die berechnete Beladung bei einer vollständigen Umsetzung des Fmoc-NCS mit



**Abb. 54:** Geplante Reaktion des polymergebundenen Anilins **183** mit Fmoc-NCS **184**.

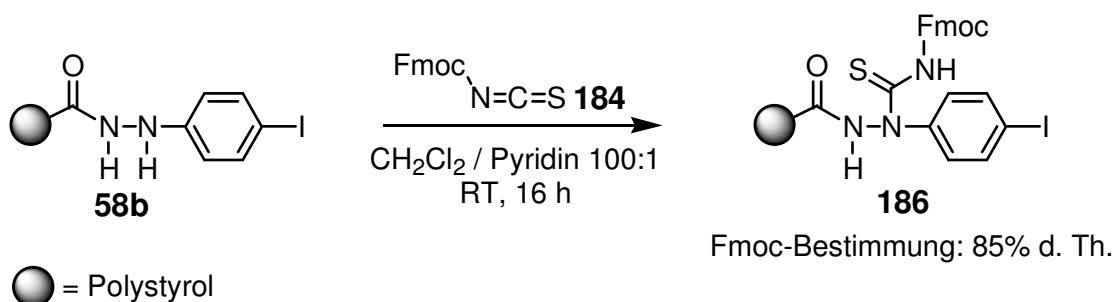
dem polymergebundenen Anilin überstieg (0.73 mmol/g). Dagegen zeigte der Kaiser-Test selbst in allen Fällen freie Aminogruppen.<sup>[66]</sup> Dies bedeutet, dass Fmoc-NCS **184** nicht nur mit der Aminogruppe in der gewünschten Weise reagierte, sondern dass es noch weitere reaktive Stellen an dem polymeren Träger gibt, die mit dem Fmoc-NCS reagieren könnten.

**Tab. 19:** Optimierung der Reaktion des Anilinderivats **183** mit Fmoc-NCS **184**.

Reaktionsbedingungen	Beladung <sup>1</sup>	Kaiser-Test
2 Äq. Fmoc-NCS in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 1 h	0.27 mmol/g	Positiv
5 Äq. Fmoc-NCS in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 16 h	0.73 mmol/g	Positiv
5 Äq. Fmoc-NCS in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /NEt <sub>3</sub> (100:1), 16 h	0.85 mmol/g	Positiv
5 Äq. Fmoc-NCS in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Pyridin (100:1), 16 h	0.99 mmol/g	Positiv

<sup>1</sup> Bestimmt mittels Fmoc-Bestimmung.

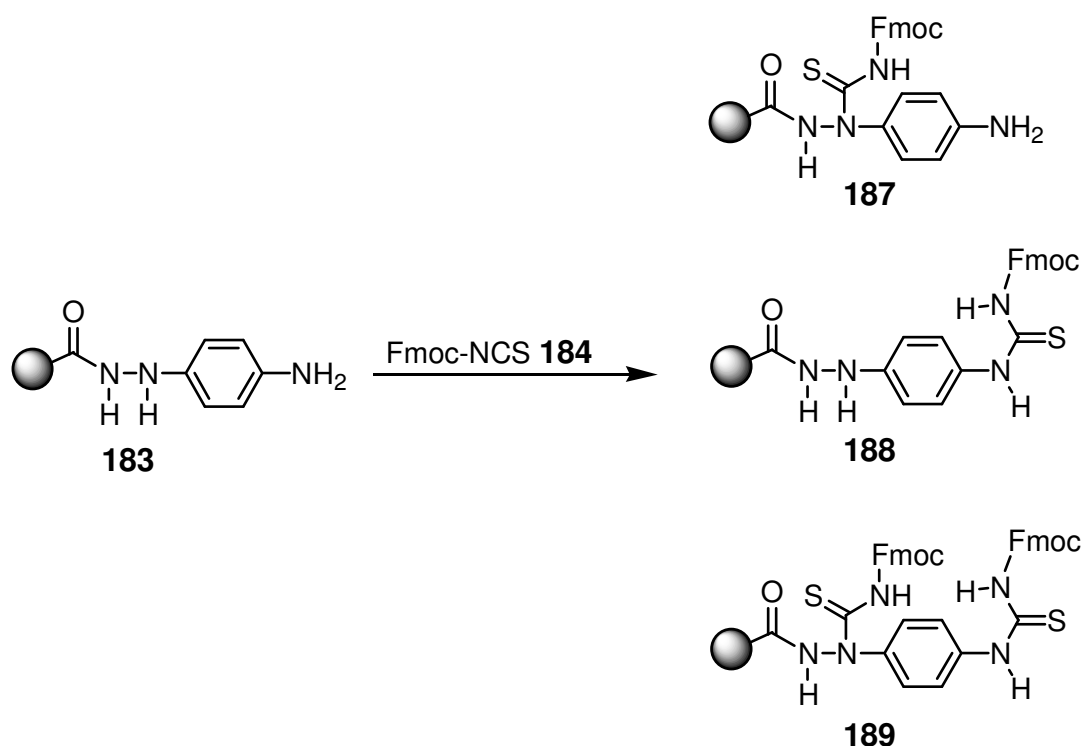
In Kapitel 4.4.1 wurde bereits darauf hingewiesen, dass mit starken Elektrophilen unerwünschte Nebenreaktionen auftreten können. Daher wurde untersucht, ob diese Reaktion auch mit dem starken Elektrophil Fmoc-NCS **184** abläuft.



**Abb. 55:** Reaktion des polymergebundenen Phenylhydrazids **58** mit Fmoc-NCS **184**.

Um diese Theorie zu bestätigen, wurde polymergebundenes Iodphenylhydrazid mit Fmoc-NCS **184** umgesetzt (Abb. 55). Dabei wurde im IR-Spektrum eine neue intensive Bande beobachtet, die auf die Reaktion des Fmoc-NCS **184** mit dem Phenylhydrazid hinweist. Anhand der Fmoc-Bestimmung konnte gezeigt werden, dass eine Umsetzung zu **186** stattgefunden hatte.<sup>[71]</sup>

Dies zeigt, dass im Falle des polymergebundenen Anilins **183** sowohl der Phenylhydrazid-Linker als auch die anilinische NH<sub>2</sub>-Gruppe mit Fmoc-NCS **184** reagieren können (Abb. 56), was durch die Fmoc-Bestimmung gezeigt werden konnte. Der positive Kaiser-Test zeigt weiterhin, dass nicht alle anilinischen NH<sub>2</sub>-Gruppen mit dem Elektrophil reagieren.<sup>[66]</sup>

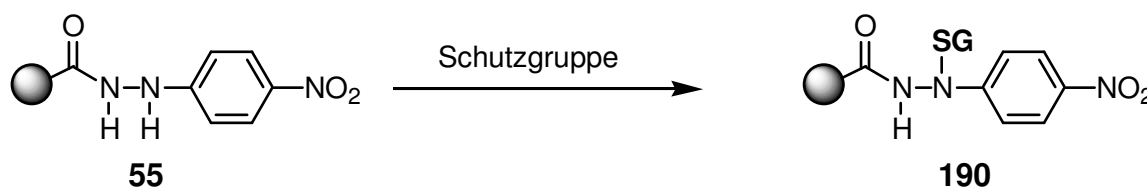


**Abb. 56:** Mögliche Reaktionsprodukte bei der Umsetzung des polymergebundenen Anilins **183** mit Fmoc-NCS **184**.

Durch die beobachtete unerwünschte Nebenreaktion mit starken Elektrophilen wird die Einsetzbarkeit dieses Linkersystems limitiert. Deshalb sollte die nukleophile Position des Linkers durch eine einfache Modifikation blockiert werden und die so eingeführte Schutzgruppe im Laufe der Synthese nach der elektrophilen Umsetzung wieder entfernt werden.

Eine klassische Aminoschutzgruppe kann für die temporäre Blockierung des Hydrazids eingesetzt werden (Abb. 57). In diesem Fall erschien es sinnvoll, zunächst die Verwendung der Fmoc-Schutzgruppe zu untersuchen, da durch die Umsetzung mit Fmoc-NCS **184** auf jeden Fall eine Fmoc-Schutzgruppe in der Synthese auftreten sollte und so alle Schutzgruppen nach der elektrophilen Reaktion in einem Schritt

abgespalten werden könnten.<sup>[70]</sup> Weiterführend sollte sich dieses Konzept auch auf andere Amino-Schutzgruppen übertragen lassen (z.B. Alloc-Schutzgruppe<sup>[116,117]</sup>), die die Anwendungsbreite dieses Konzepts durch die verschiedenen Abspaltungsbedingungen deutlich erhöhen würde.



**Abb. 57:** Konzept zur Erhöhung der Stabilität des Linkers gegenüber Elektrophilen.

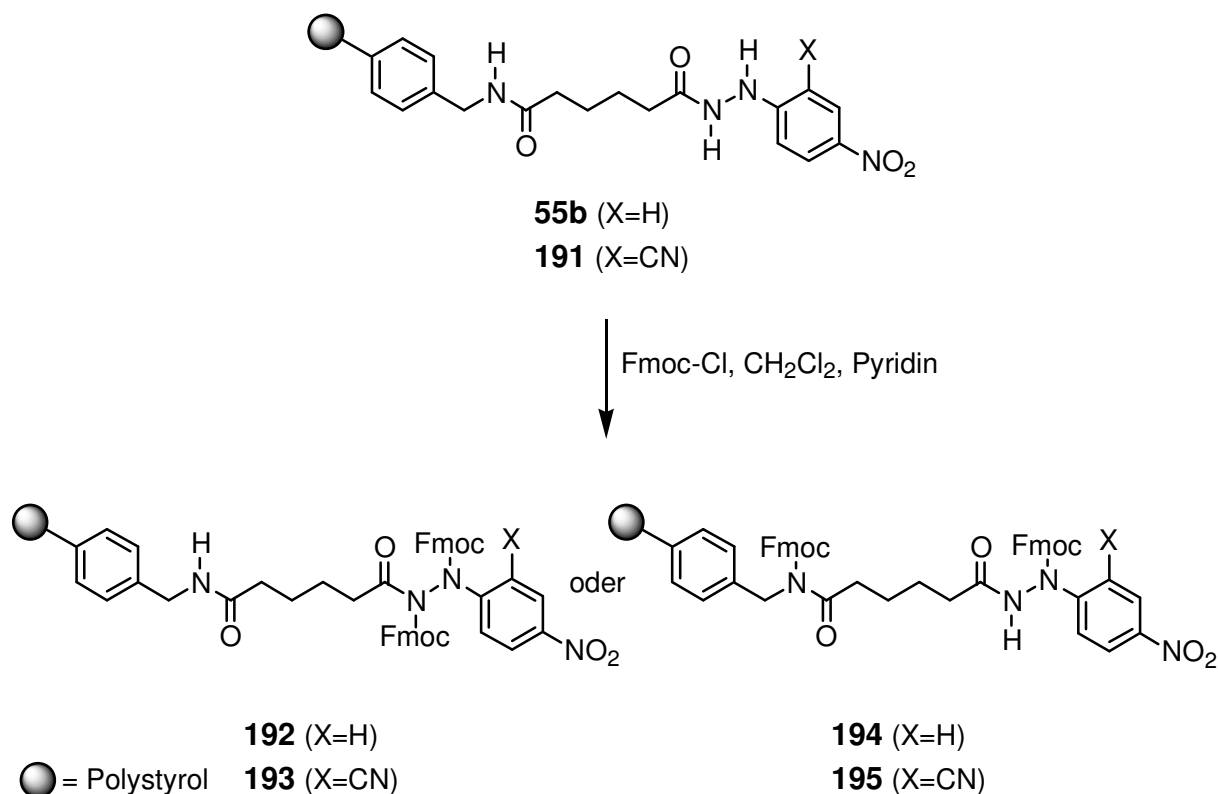
Bei der Schützung der polymergebundenen Phenylhydrazide ist zu beachten, dass selbst bei den elektronenarmen Hydraziden wie den Nitrophenylhydraziden eine vollständige Umsetzung der Aminofunktionalität erreicht werden muss, um unerwünschte Nebenreaktionen zu unterdrücken. Dies machte eine Optimierung der Reaktionsbedingungen erforderlich, bei denen sowohl Fmoc-Cl als auch Fmoc-OSu<sup>[118]</sup> eingesetzt und unter dem Einfluss verschiedener Basen untersucht wurden (Tab. 20). Die Umsetzungen wurden sowohl mittels IR-Spektroskopie als auch mittels Fmoc-Bestimmung verfolgt. Mit Fmoc-OSu konnte bei allen untersuchten Reaktionsbedingungen keine oder nur minimale Umsetzung beobachtet werden. Bei dem Einsatz von Fmoc-Cl hatte die verwendete Base sehr großen Einfluss auf das erzielte Ergebnis.

**Tab. 20:** Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Einführung der Fmoc-Schutzgruppe in das polymergebundene Phenylhydrazid **55b**. Der Umsatz wurde mittels Fmoc-Bestimmung quantifiziert.<sup>[71]</sup>

Reaktionsbedingungen	Umsatz
Dioxan:NaHCO <sub>3</sub> (5%) 4:1, 10 Äq. Fmoc-Cl, RT, 20 h	< 10%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :NEt <sub>3</sub> (20:1), 10 Äq. Fmoc-Cl, RT, 20 h	< 10%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :DIPEA (20:1), 10 Äq. Fmoc-Cl, RT, 20 h	75%
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :Pyridin (20:1), 10 Äq. Fmoc-Cl, RT, 20 h	quant.

Während die zum Schutz von Aminogruppen in Lösung häufig verwendeten Methoden mit NaHCO<sub>3</sub> in Dioxan oder Triethylamin in Methylenchlorid nur unbefriedigende Ergebnisse lieferten, zeigte die Verwendung von *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin (DIPEA) deutlich bessere Ergebnisse. Es konnte jedoch kein quantitativer Umsatz erzielt werden. Mit Pyridin als Base ergab die Fmoc-Bestimmung, dass pro

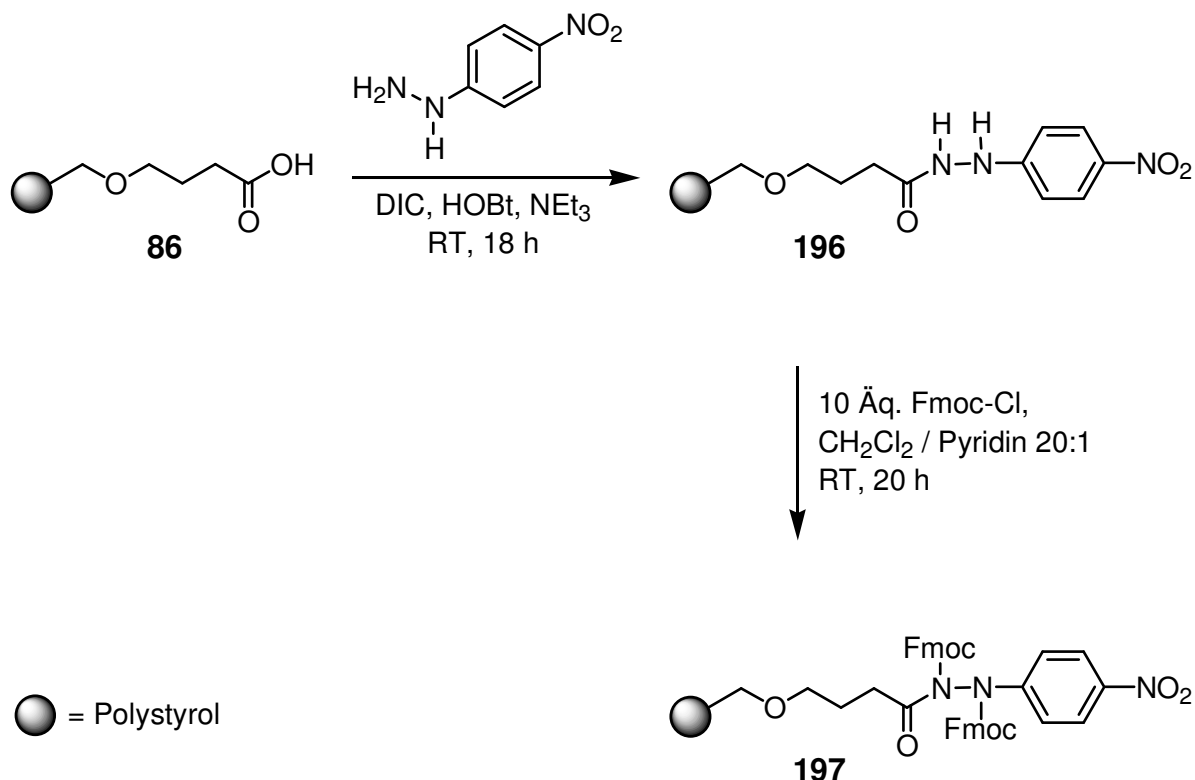
Phenylhydrazid zwei Fmoc-Schutzgruppen eingeführt wurden. Dies ließ sich nur mit einer doppelten Acylierung erklären (Abb. 58).



**Abb. 58:** Mögliche Produkte bei der Reaktion von Fmoc-Cl mit den polymergebundenen Nitrophenylhydraziden **55b** und **191**.

Allerdings musste nun geklärt werden, ob dieses Ergebnis auf eine doppelte Umsetzung des Fmoc-Cl mit dem Phenylhydrazid (**192/193**) oder auf eine Monoacylierung des Phenylhydrazids und Acylierung des Amids des säurefunktionalisierten Trägers (**194/195**) zurückzuführen war (Abb. 58).

Dies konnte mit Hilfe des in Kapitel 4.2.2 entwickelten säurefunktionalisierten Harzes ohne Amidfunktionalität **86** untersucht werden. Nach der Anknüpfung von Nitrophenylhydrazin wurde mit Fmoc-Cl umgesetzt (Abb. 59). Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes **197** zeigte keine Bande im NH-Bereich. Dies weist auf eine doppelte Acylierung des Linkers hin. Diese Vermutung wurde durch die Fmoc-Bestimmung bestätigt. Unter den gewählten Bedingungen wurde somit eine doppelte Acylierung des Phenylhydrazids erreicht.



**Abb. 59:** Darstellung des polymerfixierten Nitrophenylhydrazids **196** aus dem Säureharz **86** und nachfolgende Umsetzung mit Fmoc-Cl.

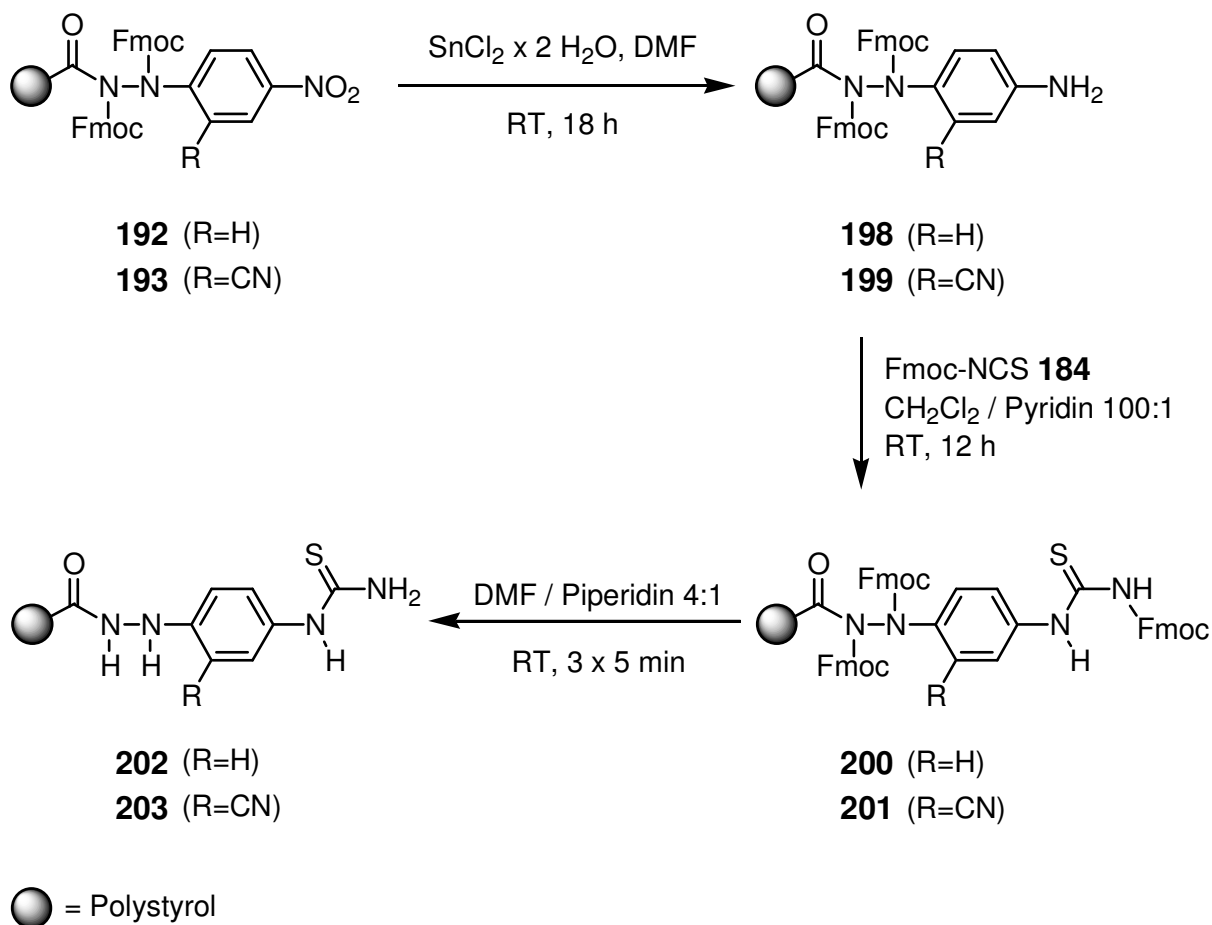
Die mit der Fmoc-Gruppe geschützten polymergebundenen Nitrophenylhydrazide **192** und **193** (Abb. 60) wurden mit Zinn(II)chlorid in DMF in die entsprechenden Anilinderivate **198** überführt. Hierbei wurden die Fmoc-Schutzgruppen auf dem Phenylhydrazid nicht angegriffen.

Die folgende Umsetzung mit Fmoc-NCS **184** verlief ohne unerwünschte Nebenreaktionen. Der Kaiser-Test auf freie Aminogruppen und die Fmoc-Bestimmung zeigten einen vollständigen Umsatz der polymergebundenen Aniline **198** und **199** zu den geschützten Thioharnstoffen **200** und **201** (Abb. 60).

Es war somit gelungen, die nukleophile Position des Phenylhydrazid-Linkers durch die einfache Umsetzung mit Fmoc-Cl zu blockieren und dadurch unerwünschte Reaktionen des Linkers mit starken Elektrophilen zu unterdrücken.

In Modelluntersuchungen konnte gezeigt werden, dass für die nachfolgende Reaktion der Thioharnstoffe **202** und **203** mit  $\alpha$ -Bromcarbonylverbindungen **181** die Fmoc-Schutzgruppen auf dem Phenylhydrazid nicht mehr erforderlich sind. Dafür wurde polymerfixiertes 4-Iodphenylhydrazin **58** mit verschiedenen Bromcarbonylverbindungen umgesetzt und der Linker anschließend gespalten. Hierbei wurde weder eine Beeinflussung der Ausbeute noch der Reinheit des abgespaltenen Iodbenzols beobachtet, so dass die Fmoc-Schutzgruppen von **200** und **201** für die

Hantzsch-Synthese nicht mehr erforderlich waren und mit Piperidin abgespalten werden konnten.<sup>[70]</sup>

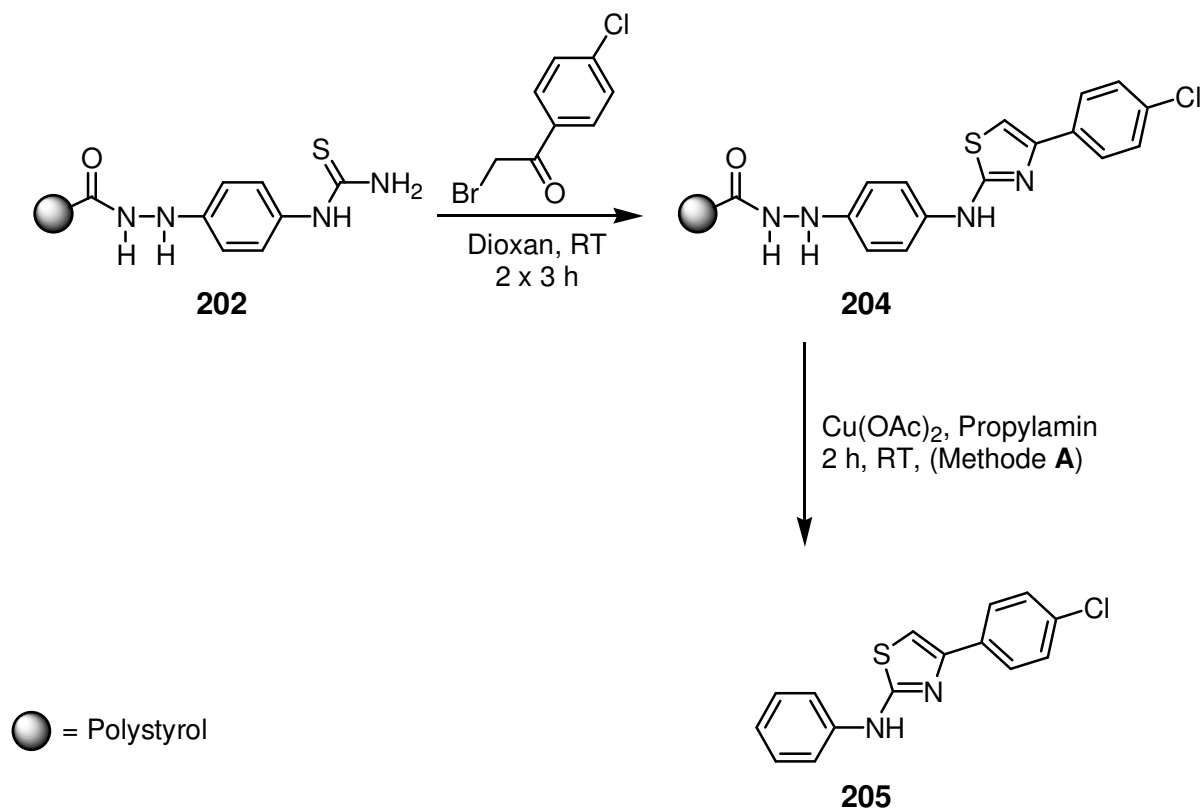


**Abb. 60:** Herstellung des polymergebundenen Thioharnstoffs **202**.

Die polymergebundenen 2-Aminothiazole wurden durch die Umsetzung der Thioharnstoffe **202** und **203** mit einer 0.1 M Lösung der  $\alpha$ -Bromcarbonylverbindung in Dioxan aufgebaut.<sup>[114]</sup> Die erzielten Ausbeuten und Reinheiten konnten durch eine doppelte Umsetzung verbessert werden.

Die Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers wurde mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin (Methode **A**, siehe Tab. 2, S.20) durchgeführt. Die abgespaltenen *N*-monosubstituierten 2-Aminothiazole wurden in einer 9-stufigen Reaktionssequenz in hohen Ausbeuten (19-69%, dies entspricht 84-96% pro Stufe) und Reinheiten (86-99%) dargestellt.





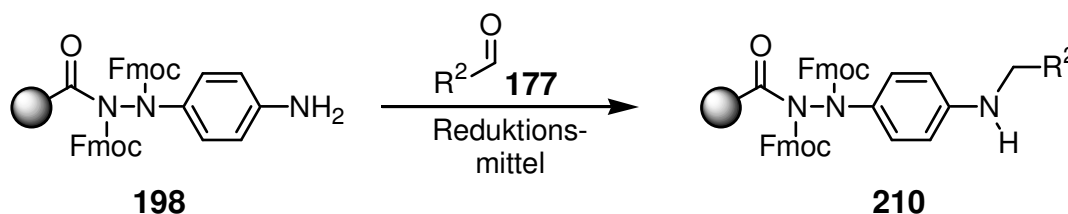
**Abb. 61:** Exemplarische Darstellung des 2-Aminothiazols **205**.

**Tab. 21:** Strukturen und Ausbeuten der dargestellten 2-Aminothiazole **205-209**.

Nr.	Struktur	Ausbeute	Nr.	Struktur	Ausbeute
<b>205</b>		69%	<b>206</b>		49%
<b>207</b>		34%	<b>208</b>		19%
<b>209</b>		29%			

Alle Produkte wurden mittels HPLC (260 nm), GC-MS und  $^1\text{H-NMR}$  charakterisiert (Reinheit: 86-99%).

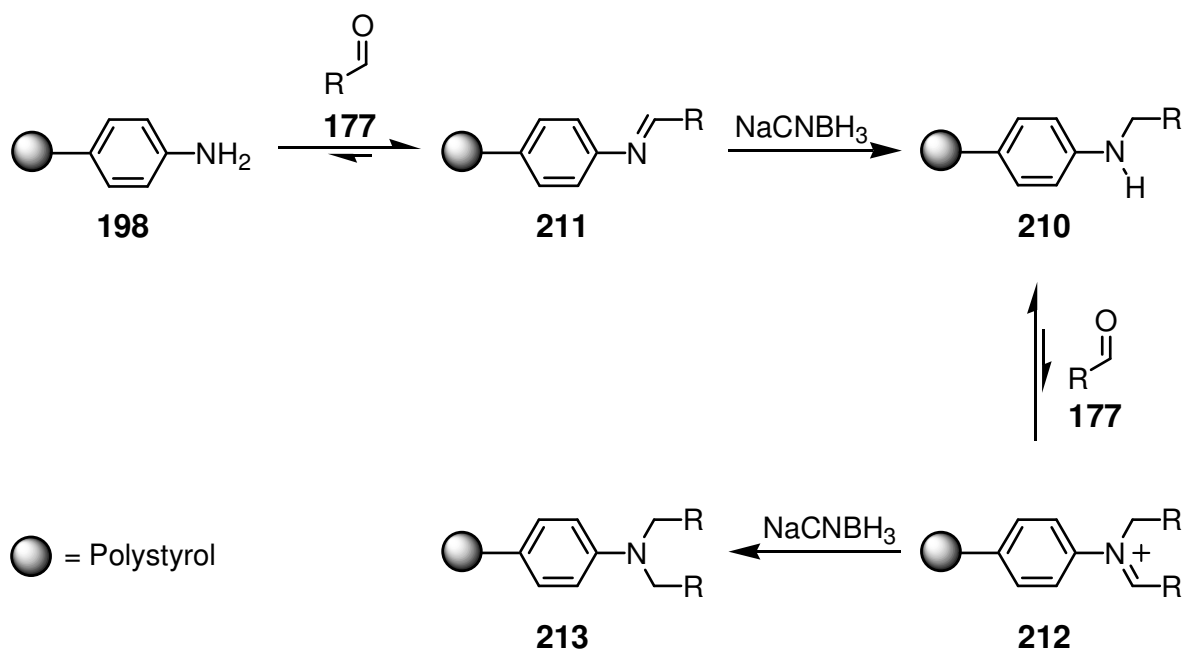
Darüber hinaus bietet diese Syntheseroute aber auch die Möglichkeit zur Herstellung von *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazolen. Hierfür sollte auf der Stufe des polymergebundenen Anilins **198** eine reduktive Aminierung durchgeführt (Abb. 62) und das so dargestellte sekundäre Amin **210** analog dem oben beschriebenen Syntheseweg weiter umgesetzt werden.



**Abb. 62:** Geplante reduktive Aminierung am polymergebundenen Anilin **198**.

Es mussten zunächst geeignete Bedingungen für die reduktive Aminierung erarbeitet werden, die mit verschiedenen Aldehyden zuverlässig und in hohen Ausbeuten zu den gewünschten Verbindungen führen soll.

Bei der Umsetzung des polymergebundenen Anilins **198** mit 10 Äquivalenten 4-Brombenzaldehyd in DMF:Trimethylorthoformat 2:1 mit 10 Äquivalenten Natriumtrisacetoxyborhydrid konnte zwar ein vollständiger Umsatz des Anilins **198** beobachtet werden, jedoch bildete sich nur das Imin **211**, die Reduktion zum sekundären Amin **210** konnte nicht beobachtet werden (Abb. 63).<sup>[119]</sup> Durch den Wechsel des Reduktionsmittels zu Natriumcyanoborhydrid (20 Äquivalente) in DMF:Essigsäure (100:1) unter Verwendung von 10 Äquivalenten Aldehyd konnten zwar 60% des gewünschten sekundärenamins **210** generiert werden, aber ca. 40%



**Abb. 63:** Mechanismus der doppelten reduktiven Aminierung.

lagen nach der Reaktion als Imin **211** vor.<sup>[120]</sup> Bei der von Brown et al. Beschriebenen Methode wurden 2 Äquivalente 4-Brombenzaldehyd und 2 Äquivalente Natriumcyanoborhydrid in THF:Essigsäure:Wasser (100:1:1) eingesetzt.<sup>[121]</sup> Hierbei wurden neben geringen Mengen des Edukts **198** (10%) und des Imins **211** (18%) 72% des reduzierten Produkts **210** gefunden.

Durch einen größeren Überschuss an Aldehyd (**177**, 10 Äquivalente) und Reduktionsmittel (Natriumcyanoborhydrid, 10 Äquivalente) in THF:Essigsäure (100:1) sollte eine quantitative Umsetzung zum gewünschten Amin **210** erreicht werden. Dabei wurde ein vollständiger Umsatz des Anilins **198** und des Imins **211** beobachtet. Allerdings wurde die Bildung des tertiärenamins **213** als Nebenprodukt beobachtet, das durch die Reduktion des aus dem sekundären Amin **210** und Aldehyd **177** intermediär gebildeten Iminium-Ions **212** entsteht (Abb. 63). Diese unerwünschte Nebenreaktion wurde durch eine zweistufige Reaktionsführung verhindert. Zunächst wurde aus dem polymergebundenen Anilin **198** und dem Aldehyd **177** das Imin **211** aufgebaut, der überschüssige Aldehyd **177** wurde durch Waschen mit absolutem THF abgetrennt und anschließend das Imin **211** mit Natriumcyanoborhydrid in THF:Essigsäure 100:1 zum sekundären Amin **210** reduziert (Nr. 5, Tab. 22). Diese Reaktionsbedingungen für die reduktive Aminierung konnten auf verschieden substituierte Benzaldehyde, auf heterozyklische und aliphatische Aldehyde übertragen werden.

**Tab. 22:** Optimierung der reduktiven Aminierung zum sekundären Amin **210**.

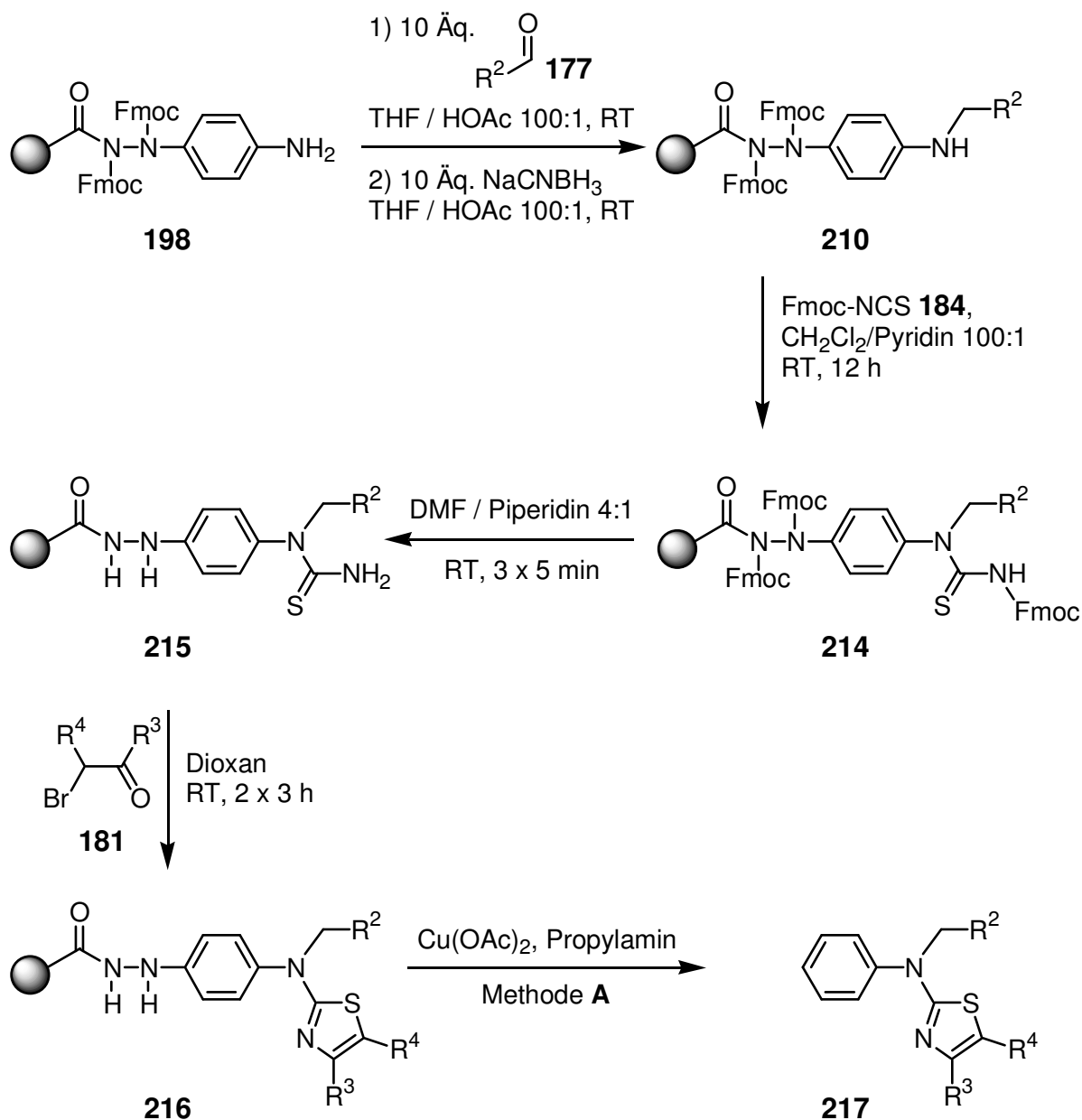
Nr.	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	10 Äq. RCHO, 10 Äq. NaBH(OAc) <sub>3</sub> , DMF:TMOF 2:1	Nur Imin
2	20 Äq. RCHO, 10 Äq. NaCNBH <sub>3</sub> , DMF:HOAc 100:1	60% Produkt, 40% Imin
3	2 Äq. RCHO, 2 Äq. NaCNBH <sub>3</sub> , THF:HOAc:H <sub>2</sub> O 100:1:1	10% Edukt, 18% Imin, 72% Produkt
4	10 Äq. RCHO, 10 Äq. NaCNBH <sub>3</sub> , THF:HOAc 100:1	80% Produkt, 20% tertiäres Amin
5	a) 10 Äq. RCHO, THF:HOAc 100:1, b) 10 Äq. NaCNBH <sub>3</sub> , THF:HOAc 100:1	Nur Produkt, kein tertiäres Amin

Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels GC-MS und HPLC.

Die folgenden Reaktionsschritte erfolgten analog der beschriebenen Synthese der *N*-monosubstituierten 2-Aminothiazole. Die Reaktion mit Fmoc-NCS **184** lieferte die geschützten Thioharnstoffe, die Schutzgruppen wurden entfernt und die

Thioharnstoffe wurden mit verschiedenen  $\alpha$ -Bromcarbonylverbindungen zur Reaktion gebracht (Abb. 64).<sup>[114]</sup>

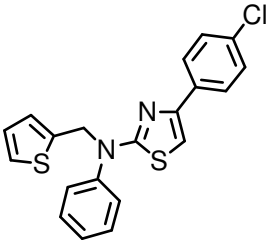
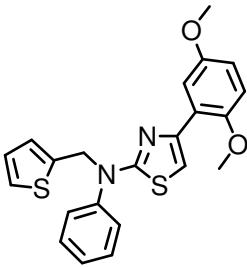
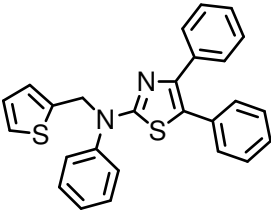
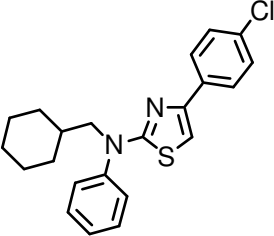
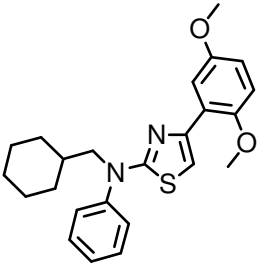
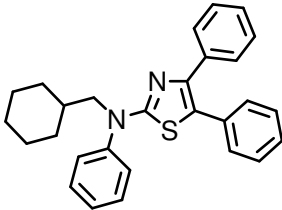
Nach der Cu<sup>II</sup>-vermittelten Abspaltung konnten die abgespaltenen *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazole in einer 10-stufigen Reaktionssequenz ausgehend von Aminomethylpolystyrol als Träger in hohen Reinheiten (81-99%) und Ausbeuten (19-47%, dies entspricht 85-93% pro Stufe) dargestellt werden.



**Abb. 64:** Synthese der *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazole **217**.

**Tab. 23:** Strukturen und Ausbeuten der dargestellten 2-Aminothiazole **218-235**.

Nr.	Struktur	Ausbeute	Nr.	Struktur	Ausbeute
<b>218</b>		38%	<b>219</b>		20%
<b>220</b>		28%	<b>221</b>		24%
<b>222</b>		42%	<b>223</b>		35%
<b>224</b>		35%	<b>225</b>		33%
<b>226</b>		35%	<b>227</b>		42%
<b>228</b>		28%	<b>229</b>		31%

<b>230</b>		31%	<b>231</b>		47%
<b>232</b>		30%	<b>233</b>		42%
<b>234</b>		20%	<b>235</b>		19%

Alle Produkte wurden mittels HPLC (260 nm), GC-MS und  $^1\text{H-NMR}$  charakterisiert (Reinheit: 81-99%).

## 4.7 Biologische Untersuchungen

Um die biologische Aktivität der synthetisierten 2-Aminothiazole zu untersuchen, wurden die Substanzen in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. A. Giannis von der Universität Karlsruhe und seinen Mitarbeitern Dipl.-Chem. R. Mazitschek und Dipl.-Chem. N. Soric auf die Inhibition verschiedener Serin/Threonin- und Tyrosinkinase getestet.

### 4.7.1 Serin/Threoninkinase

In gesunden Zellen wird die Zellvermehrung durch exogene Wachstumssignale (Mitogene) eingeleitet, die über eine Signalkaskade im Inneren der Zelle den Zellzyklus in Gang setzen. Bei Krebszellen kann sowohl ein Defekt in der Signalkaskade, als auch eine Fehlregulation des Zellzyklus vorliegen. In den meisten Krebsformen sind jedoch mehrere Defekte zusammen für die Entartung verantwortlich. Um neue Ansätze für die Behandlung von Krebs entwickeln zu können, wird daher intensiv an den molekularen Grundlagen der Signaltransduktion und des Zellzyklus geforscht.

Bei mehrzelligen Organismen müssen die einzelnen Phasen des Zellzyklus reguliert und zeitlich genau aufeinander abgestimmt werden, da sonst durch unvollständig oder fehlerhaft weitergegebene DNA mutierte Zellen entstehen und einen Tumor ausbilden können. Angetrieben wird der Zellzyklus hauptsächlich von Cyclin abhängigen Kinasen (CDKs),<sup>[122]</sup> die durch Phosphorylierung zahlreicher Proteine die verschiedenen Abläufe wie DNA-Replikation oder Zellteilung in Gang setzen und vorantreiben.

Von den vielfältigen biologischen Aktivitäten von 2-Aminothiazolen stellt die ATP-kompetitive Inhibition von Cyclin abhängigen Kinasen (CDK) ein besonders attraktiven Ansatz zur Krebstherapie dar.<sup>[108]</sup> Durch die Inhibition der CDKs kann die Zellteilung der Krebszellen verlangsamt oder sogar vollständig unterdrückt werden. Zurzeit werden mindestens zwei CDK-Inhibitoren zur Unterdrückung des Tumorwachstums in klinischen Studien untersucht.<sup>[123]</sup>

Aufgrund der Relevanz dieser Proteine wurden die 2-Aminothiazole **205-209** und **218-235** als mögliche Inhibitoren der CDK-2 und CDK-4 untersucht. Leider konnte keine inhibitorische Aktivität der synthetisierten Verbindungen beobachtet werden, was auf ein ungeeignetes Substitutionsmuster der dargestellten 2-Aminothiazole im Gegensatz zu den aktiven Verbindungen dieser Substanzklasse hinweist.

### 4.7.2 Tyrosinkinasen

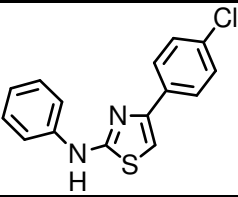
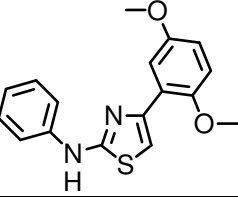
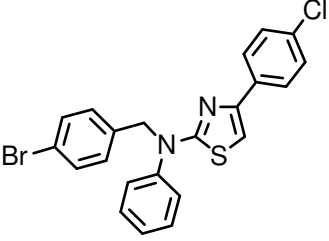
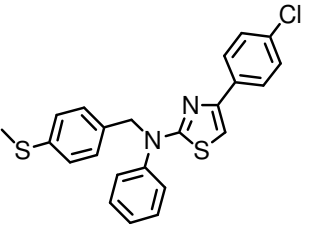
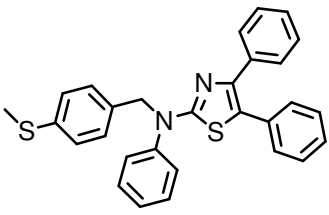
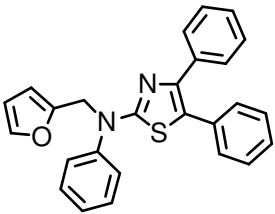
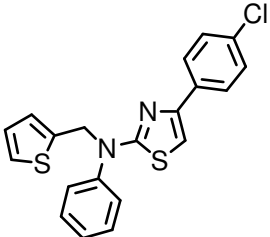
Aufgrund der großen strukturellen Ähnlichkeit der ATP-Bindungsdomäne von verschiedenen Proteinkinasen und dem Konzept, dass die evolutionäre, konservative Veränderung der Natur als Leitprinzip zur Entwicklung von Substanzbibliotheken dient („Domänenkonzept“),<sup>[124]</sup> wurden die dargestellten 2-Aminothiazole als potentielle Inhibitoren verschiedener Rezeptortyrosinkinasen (RTK) untersucht. Die Kinasen wurden aufgrund der Diversität ihrer biologischen Aktivität ausgewählt. Zu diesem Zweck wurden EGF-Rezeptor (ErbB-1), ErbB-2 (Her-2/Neu), IGF1-Rezeptor, FGF-Rezeptor 1, VEGF-Rezeptor 2 (KDR, flk-1) und 3 (flt-4) und Tie-2 ausgewählt.

ErbB-2 gehört zur Familie der EGF-Rezeptortyrosinkinasen und ist in ca. 30% aller primären Brust-, Eierstock- und Magentumore überexprimiert.<sup>[125]</sup> Der EGF-Rezeptor (EGF: epidermal growth factor, ErbB-1), der eng mit ErbB-2 verwandt ist, ist in die menschliche Tumorigenese, z.B. von Glioblastoma und einer großen Zahl weiterer Tumorerkrankungen epithelialen Ursprungs einschließlich Brust- und Speiseröhrenkrebs, involviert.<sup>[126]</sup> Die Wirkung des IGF-1-Rezeptors auf mitotische Prozesse, Transformation und Überleben der Zelle sowie insulinähnliche Wirkung wird durch die Bindung der Liganden IGF1 und IGF2 ausgeübt. Dieser Rezeptor beeinflusst die postnatale Entwicklung, und ein Zusammenhang zwischen seiner Aktivität und bösartigen Erkrankungen wie Brustkrebs wurde bereits nachgewiesen.<sup>[127]</sup> Angiogenese, die Entwicklung neuer Blutgefäße aus bestehenden, ist für die Wundheilung, Entzündungsprozesse und die embryonale Entwicklung von zentraler Bedeutung. Fehlgesteuerte Angiogenese gilt als Schlüsselschritt bei Tumorwachstum und Metastasenbildung.<sup>[128,129]</sup> Tumorzellen selbst produzieren Wachstumsfaktoren, die das Gefäßwachstum stimulieren, wie die Fibroblastenfaktoren FGF1 und FGF2.<sup>[130]</sup> Die Gefäßneubildung hängt auch von den vaskulären Endothel-spezifischen Rezeptortyrosinkinase ab, insbesondere von den VEGF-Rezeptoren 1-3 und dem Tie-2-Rezeptor.<sup>[131]</sup> Alle diese Rezeptoren wurden mit der tumorbedingten Angiogenese in Verbindung gebracht.<sup>[132,133]</sup> Die Antagonisierung von Tie-2, VEGFR-2 oder VEGF-D, einem Liganden von VEGFR-3 inhibiert das Tumorwachstum und die Metastasierung in vivo.<sup>[133,134]</sup> Die Entwicklung niedermolekularer Inhibitoren dieser Tyrosinkinasen ist einer der vielversprechendsten Ansätze zur Entwicklung neuer Tumortheraeutika, und einige VEGFR-2-Inhibitoren sind in klinischer Entwicklung.<sup>[135,136]</sup>

Die 2-Aminothiazole **205-209** und **218-235** wurden als Inhibitoren der oben beschriebenen Rezeptortyrosinkinasen geprüft. Die Substanzbibliothek enthielt keine Inhibitoren von EGFR, ErbB-2 und IGR1R, die Anlass zu einer weiteren Untersuchung gegeben hätten.



**Tab. 24:** IC50 [ $\mu\text{M}$ ] für verschiedene Rezeptortyrosinkinasen.

	Tie-2	VEGFR-2	VEGFR-3	FGFR-1	
	<b>205</b>	21	-	-	-
	<b>206</b>	13	-	-	-
	<b>218</b>	4.8	31	-	-
	<b>224</b>	-	12	41	-
	<b>226</b>	28	86	-	-
	<b>229</b>	9.8	7.4	44	8.6
	<b>230</b>	31	63	-	-

Zur Aktivitätsbestimmung der Inhibitoren wurde die durch die Kinasen katalysierte Phosphorylierung von Poly(Glu-Tyr) bei unterschiedlichen Inhibitorkonzentrationen bestimmt. Die Kinasen wurden als Fusionsproteine der Glutathion-S-Transferase und der jeweiligen Kinasedomäne verwendet. Der Anteil an phosphoryliertem Substrat wurde mit Antiphospho-

tyrosin-ELISA bestimmt. Hierzu wurde an Merretichperoxidase (POD) konjugierter Anti-phosphotyrosin-Antikörper verwendet. Nach Addition eines Chemolumineszenzsubstrats für POD wurden die gebundenen Antikörper anhand der Lichtemission bestimmt.<sup>[137]</sup>

Bemerkenswerterweise konnten jedoch sechs Verbindungen als Inhibitoren des Tie-2-Rezeptors und fünf Inhibitoren des VEGF-Rezeptors-2 aus der Bibliothek von nur 23 Aminothiazolen identifiziert werden. Weiterhin wurde festgestellt, dass zwei Verbindungen VEGFR-3 und eine FGFR-1 inhibieren (Tab. 24).

Dabei erwiesen sich die *N*-monosubstituierten Aminothiazole **205** und **206** als selektive Tie-2-Inhibitoren. Vermutlich verursacht die NH-Gruppe eine repulsive Wechselwirkung mit den anderen Tyrosinkinasen. Das Aminothiazol **224** inhibiert dagegen selektiv die VEGF-Rezeptoren 2 und 3.

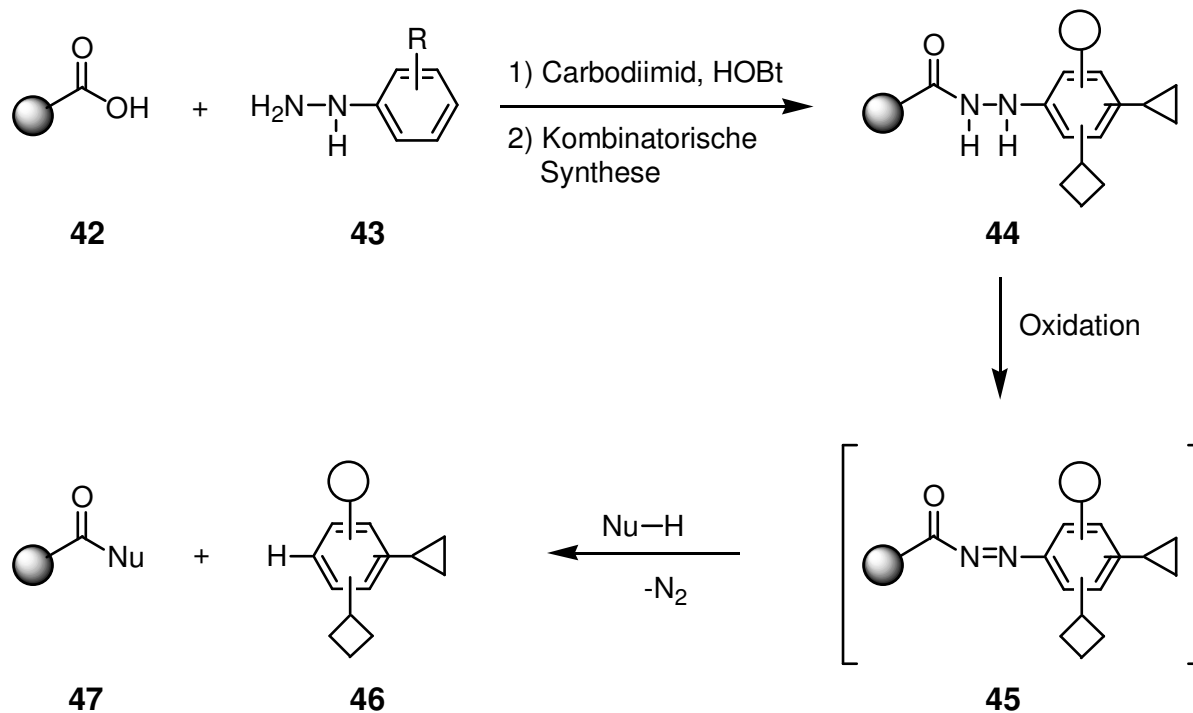
Besonders attraktive Tyrosinkinase-Inhibitoren stellen die 2-Aminothiazole **218**, **226** und **230** dar, die nicht nur VEGFR-2 inhibieren, sondern gleichzeitig eine gute Aktivität gegen Tie-2 besitzen. Es ist bekannt, dass die Kombination von VEGFR2-Inhibitoren mit Tie-2-Antagonisten die antiangiogene Wirkung noch verstärken sollte.<sup>[132c,138]</sup> Dieses Resultat legt die Vermutung nahe, dass besonders **218** aufgrund der hohen Aktivität gegen Tie-2 im niedrigen mikromolaren Bereich und der guten Aktivität gegen VEGFR-2 für die Inhibition der Angiogenese und zur Prävention der Lymphangiogenese von Interesse sein könnte.

Ein herausragendes Selektivitätsprofil besitzt jedoch **229**. Dieses Furylmethyl-substituierte Aminothiazol stellt einen hochwirksamen Inhibitor von Tie-2, VEGFR-2 und FGFR-1 dar und bietet somit die Möglichkeit, Angiogenese auf drei verschiedenen Wegen gleichzeitig zu unterdrücken.

Die Festphasensynthese einer kleinen Substanzbibliothek von 2-Aminothiazolen führte zu der Identifikation von potenten FGFR-1-, Tie-2-, VEGFR-2- und VEGFR-3-Inhibitoren. Diese Ergebnisse könnten neue Möglichkeiten zur Unterdrückung von Angiogenese liefern und zur Entwicklung neuer Krebstherapeutika beitragen.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein neuer oxidationslabiler, spurloser (traceless) Phenylhydrazid-Linker für die kombinatorische Festphasensynthese entwickelt und erfolgreich in einer Vielzahl von organischen Synthesen eingesetzt.

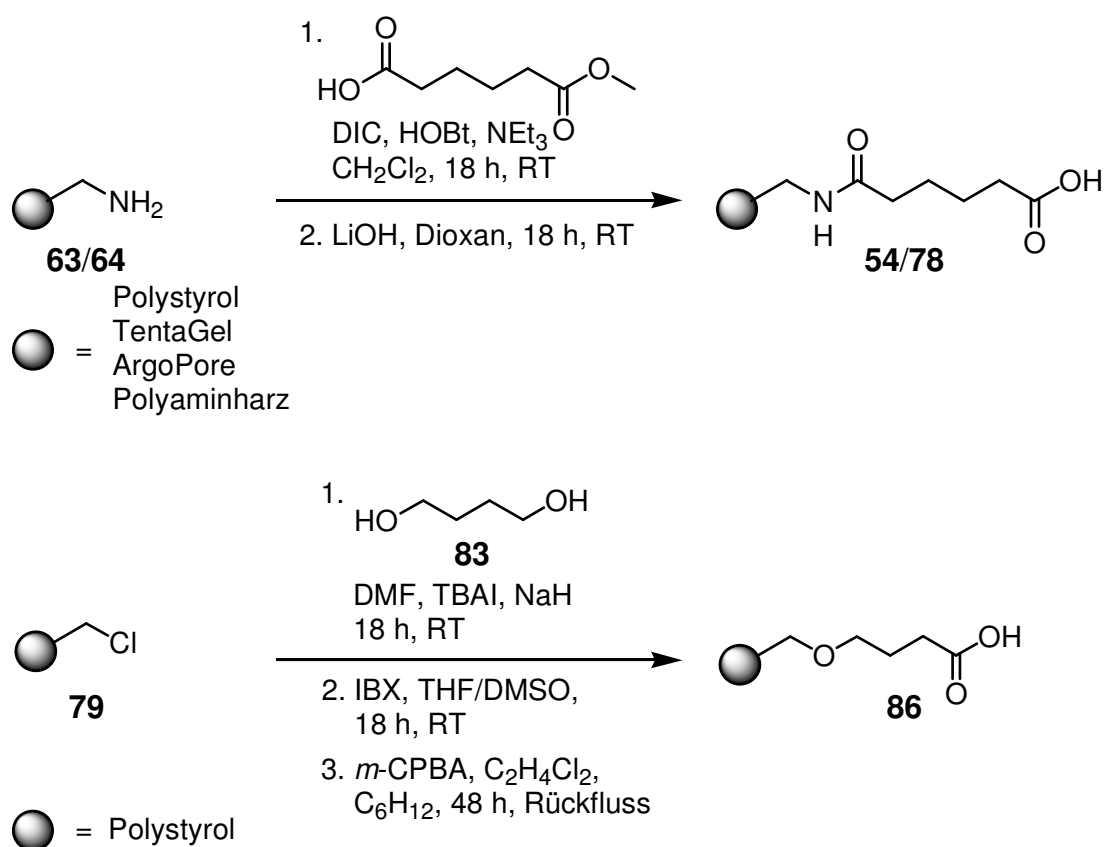


**Abb. 65:** Prinzip des traceless Phenylhydrazid-Linkers.

Das Konzept des traceless Phenylhydrazid-Linkers sieht die Anknüpfung von Phenylhydrazinen **43** an säurefunktionalisierte Harze **42** vor (Abb. 65). Die Hydrazide **44** können dann in einer kombinatorischen Synthese modifiziert werden und ermöglichen anschließend die Freisetzung der gewünschten Produkte **46** unter milden oxidativen Bedingungen.

Die kommerziell erhältlichen Säureharze werden meist durch Umfunktionalisierung von Aminoharzen mit Bernsteinsäureanhydrid dargestellt. Dieser Spacer neigt bei der Aktivierung der Säurefunktion zur Zyklisierung und reduziert somit die maximal mögliche Beladung der Harze. Daher wurden neue Spacer-modifizierte säurefunktionalisierte Träger entwickelt, mit denen diese unerwünschten Nebenreaktionen nicht mehr auftreten können (Abb. 66). Durch Umfunktionalisierung mit Adipinsäure konnten verschiedene Trägermaterialien (TentaGel-NH<sub>2</sub>, Polystyrol-NH<sub>2</sub>, ArgoPore-NH<sub>2</sub>, Tris(2-aminoethyl)aminopolystyrol) mit unterschiedlichsten Beladungen (0.3-2.1 mmol/g) in sehr hohen Ausbeuten von 93-98% in die gewünschten Säureharze überführt werden. Alternativ konnte in einer dreistufigen

Reaktionssequenz ausgehend von chlormethyliertem Polystyrol **79** ein Säureharz ohne Amidfunktionalität **86** in 93% Ausbeute generiert werden.



**Abb. 66:** Darstellung der neuartigen säurefunktionalisierten Träger **58/78** und **86**.

Diese neu entwickelten Träger haben die unproblematische Anknüpfung von Phenylhydrazinen ermöglicht. Zur oxidativen Spaltung des polymerfixierten Phenylhydrazids wurden einstufige bzw. zweistufige Verfahren entwickelt. Bei den einstufigen Verfahren verlief die Oxidation zum Acyldiazon **45** (Abb. 65) und die folgende Spaltung dieses aktivierten Intermediats mit einem Nukleophil in einem Reaktionsschritt ab. Die Verwendung von Kupfer(II)acetat in *n*-Propylamin (Methode **A**) bzw. in Methanol und Pyridin (Methode **B**) führte zu einer quantitativen Spaltung des Linkers. Weiterhin gelang in reinem *n*-Propylamin unter Sauerstoffatmosphäre bei Verlängerung der Reaktionszeit (Methode **D**) ebenfalls eine nahezu vollständigen Spaltung des Linkers (> 90%). Alternativ konnte mit *N*-Bromsuccinimid und Pyridin in Methylenechlorid die Oxidation zum Acyldiazon durchgeführt werden, die Oxidationslösung durch einfaches Waschen entfernt und anschließend durch Zugabe eines Nukleophils die Fragmentierung des Acyldiazons initiiert werden (Methode **C**).

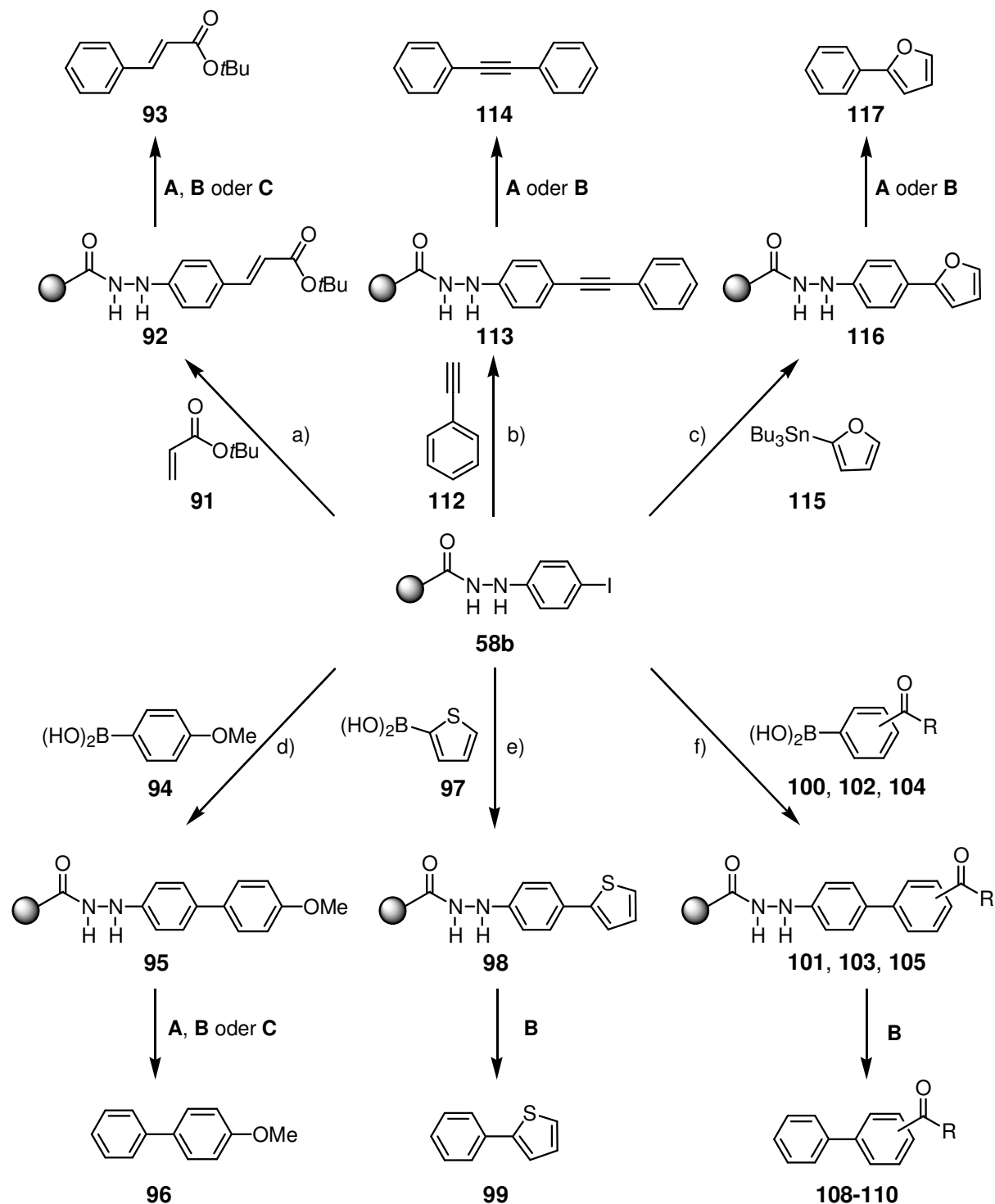
Um die Stabilität des Linkers gegenüber verschiedenen Reaktionsbedingungen und die Kompatibilität der Abspaltungsbedingungen mit den aufgebauten Strukturen zu prüfen, wurde 4-Iodphenylhydrazin **90** an die verschiedenen Säureharze angeknüpft

---

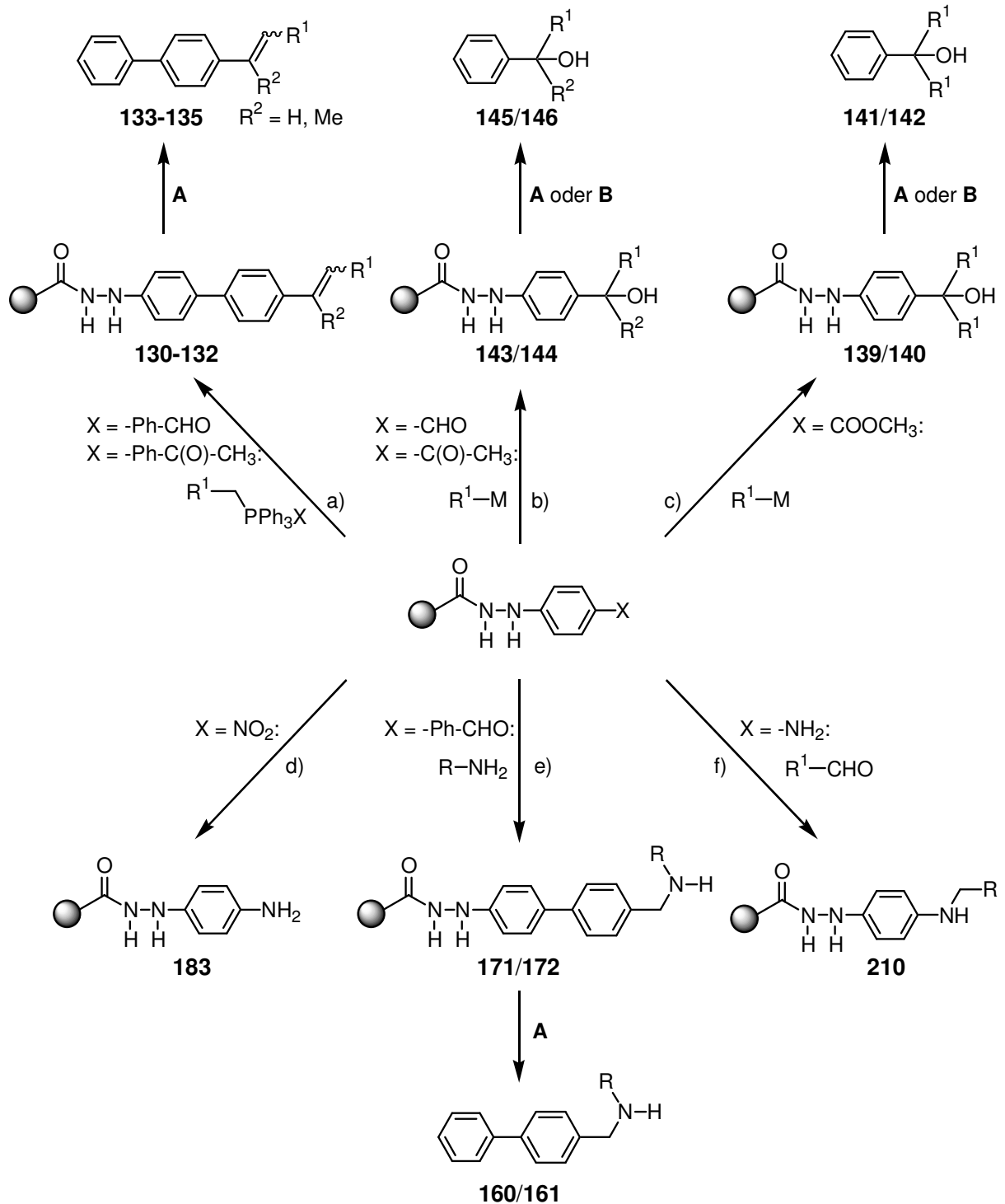
und erfolgreich in palladiumvermittelten CC-Bindungsknüpfungsreaktionen wie der Heck-, Stille, Suzuki- oder Sonogashira-Reaktionen eingesetzt (Abb. 67). Die Bedingungen für die oxidative Spaltung des Hydrazid-Linkers waren sehr mild, so dass bei dem Einsatz von Methode **A** oder **B** sowohl die Doppelbindung des Zimtsäure-*tert*-butylesters **93** als auch die Dreifachbindung des Diphenylacetylens **114** intakt blieben. Bemerkenswerterweise wurde weder das oxidationslabile 2-Phenylfuran **117** noch das 2-Phenylthiophen **99** bei der oxidativen Spaltung des Hydrazid-Linkers beeinflusst. Auch bei der Anwendung von Methode **C** gelang die Isolierung des gewünschten Zimtsäureesters **93** und des 4-Methoxybiphenyls **96**. Die Reinheit der am polymeren Träger aufgebauten Verbindungen wurde mittels HPLC, GC-MS und <sup>1</sup>H-NMR bestimmt und lag in allen Fällen über 90%.

Neben den palladiumvermittelten Reaktionen wurde auch die Möglichkeit der Durchführung anderer Reaktionsklassen geprüft. So konnten polymerfixierte Aldehyde und Ketone erfolgreich in Wittig-Reaktionen mit verschiedenen Phosphoniumsalzen umgesetzt werden (Abb. 68). Die Umsetzung von polymerfixierten Aldehyden, Ketonen und Carbonsäureestern mit Grignard-Reagenzien lieferte die gewünschten Alkohole in hohen Ausbeuten und Reinheiten.

Der Phenylhydrazid-Linker war gegenüber reduktiven Bedingungen weitgehend stabil. Polymergebundene Nitrobenzole konnten quantitativ zu den entsprechenden Anilinderivaten **183** reduziert werden (Abb. 68). Auch unter den Bedingungen der reduktiven Aminierung von polymerfixierten Aldehyden mit verschiedenen Anilinen und von polymerfixierten Anilinen mit verschiedenen Aldehyden erwies sich der Phenylhydrazid-Linker als stabil.



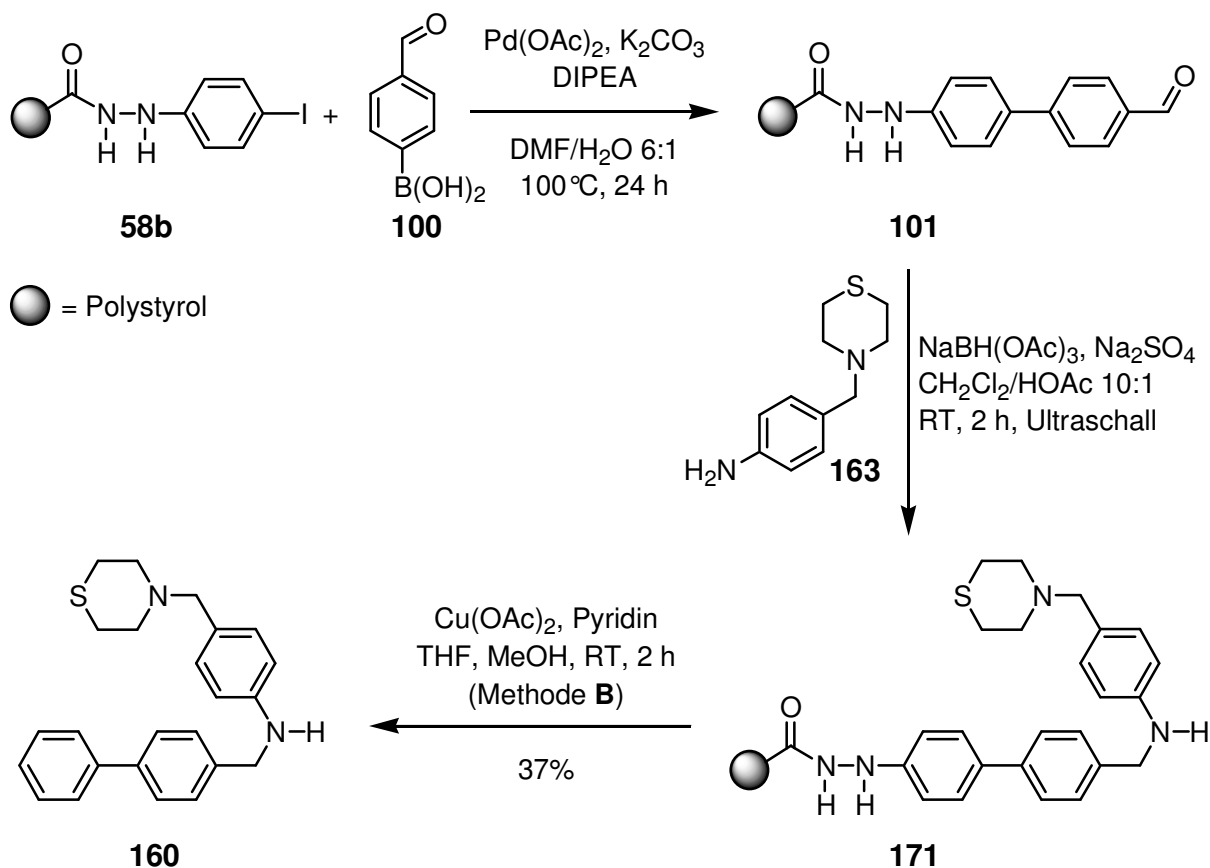
**Abb. 67:** Palladiumvermittelte CC-Bindungsknüpfungsreaktionen mit dem Phenylhydrazid-Linker. a) NaOAc,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , DMA, 24 h, 100 °C; b)  $\text{CuI}$ ,  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ , Dioxan/ $\text{Et}_3\text{N}$  (2:1), 24 h, RT; c)  $\text{AsPh}_3$ ,  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , Dioxan, 24 h, 60 °C d)  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (6:1), 24 h, 80 °C; e)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , DMF, 24 h, 90 °C; f)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DIPEA,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (6:1), 24 h, 100 °C.



**Abb. 68:** a) THF, KO<sup>t</sup>Bu, 24 h, 60 °C; b) THF, 72 h, RT; c) THF, 72 h, RT; d) SnCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O, DMF, 18 h, RT; e) NaBH(OAc)<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/HOAc (10:1), 2 h, RT, Ultraschall; f) i: 10 Äq. RCHO, THF:HOAc 100:1, ii: 10 Äq. NaCNBH<sub>3</sub>, THF:HOAc 100:1.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Einsetzbarkeit des traceless Linkers für mehrstufige Synthesen biologisch relevanter Strukturen anhand der Festphasensynthese des Antibiotikums **160** belegt (Abb. 69). Die Synthese erfolgte durch Suzuki-Reaktion des polymerfixierten Iodphenylhydrazids **58** mit 4-Formylphenyl-

boronsäure **100** und anschließender reduktiver Aminierung mit dem Thiomorpholin-derivat **162**. Die Abspaltung vom polymeren Träger mit Methode **B** lieferte in 37% Ausbeute und einer Reinheit von >95% das gewünschte Produkt **160** über 4 Stufen. Dabei traten keine unerwünschten Nebenreaktionen mit der in **160** vorhandenen Thioethereinheit auf.

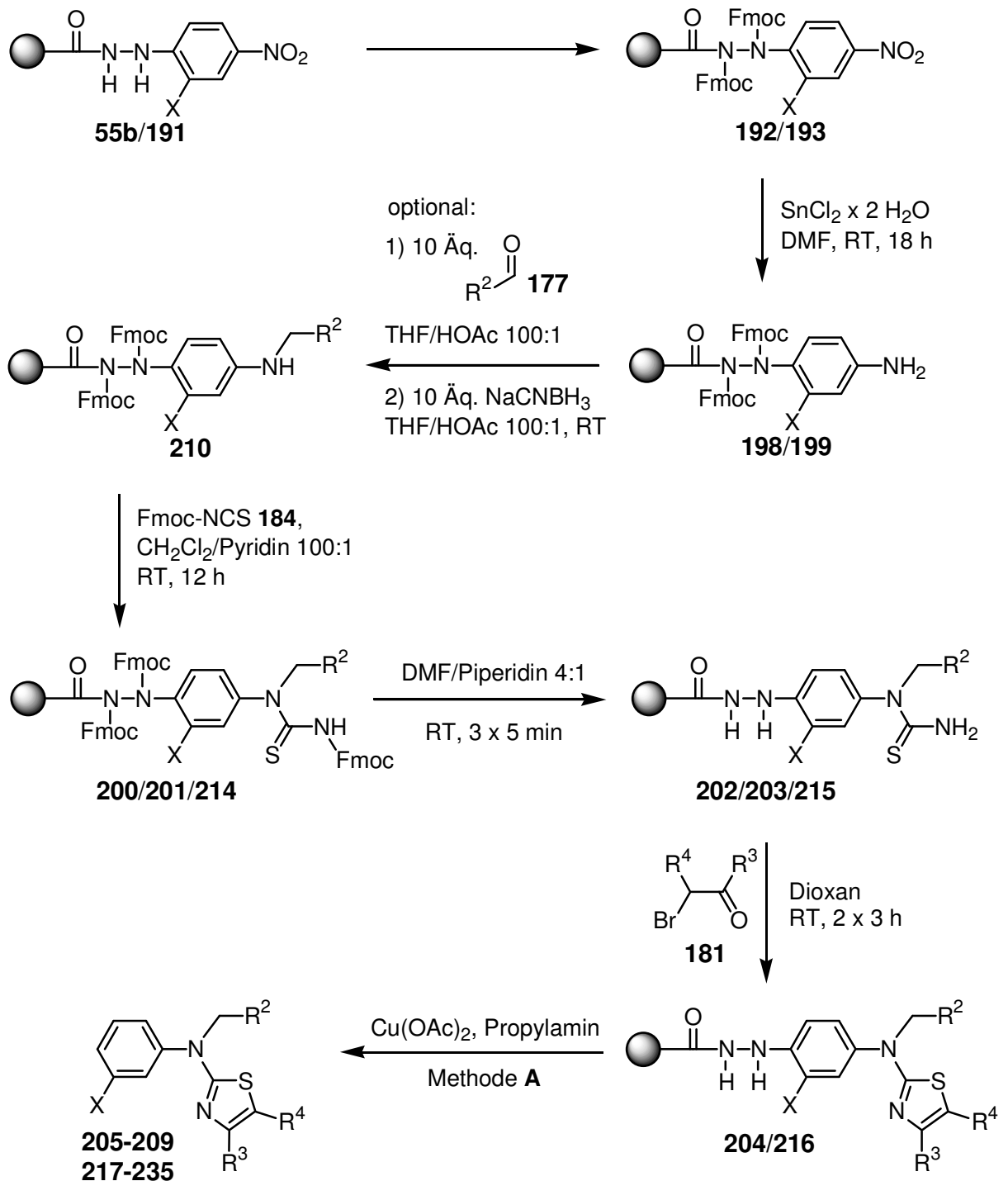


**Abb. 69:** Festphasensynthese des Antibiotikums **160**.

Darüber hinaus wurde die Einsetzbarkeit des Phenylhydrazid-Linkers in mehrstufigen Synthesen mit der Darstellung einer Verbindungsbibliothek aus *N*-mono- und *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazolen demonstriert (Abb. 70). Die polymerfixierten 4-Nitrophenylhydrazide **192** und **193** wurden mit Fmoc-Cl geschützt und anschließend mit Zinn(II)chlorid Dihydrat in DMF zu den polymerfixierten Anilinen **198/199** reduziert. Zur Darstellung der *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazole **218-235** wird mittels reduktiver Aminierung das substituierte Anilin **210** hergestellt. Die Umsetzung von **198**, **199** oder dem sekundären Anilin **210** mit 9-Fluorenyloxy-carbonylisothiocyanat **184** und nachfolgender Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen lieferte die abgeleiteten Thioharnstoffe. Nach der Umsetzung mit verschiedenen Bromcarbonylverbindungen **181** und anschließender oxidativer Freisetzung wurden die gewünschten Zielverbindungen freigesetzt. Somit konnten in 9 bzw. 10 Stufen die *N*-mono- und *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazole **205-209** und **218-235** in hohen



Reinheiten (81-99%) und guten Ausbeuten (19-69%, d.h. 84-96% pro Stufe) dargestellt werden.



**Abb. 70:** Festphasensynthese von 2-Aminothiazolen.

Um die biologische Aktivität der synthetisierten 2-Aminothiazole zu testen, wurden Untersuchungen mit verschiedenen Serin/Threonin- und Tyrosinkinasen durchgeführt. Dabei wurden sieben 2-Aminothiazole als wirksame Inhibitoren verschiedener Tyrosinkinasen identifiziert, die eine wichtige Rolle in der tumorbedingten Angiogenese besitzen. Es hat sich gezeigt, dass die *N*-mono-

substituierten 2-Aminothiazole **205** und **206** selektive Tie-2-Inhibitoren darstellen. Mit den *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazolen **218**, **226** und **230** wurden duale Inhibitoren von Tie-2 und VEGFR-2 identifiziert, bei denen sich die antiangiogene Wirkung durch die Inhibition dieser beiden Kinasen noch verstärken sollte. Ein besonders attraktives Wirkprofil besitzt das 2-Aminothiazol **228**, welches gleich drei in der Angiogenese relevante Kinasen (Tie-2, VEGFR-2 und FGFR-1) im niedrigen mikromolaren Bereich inhibiert, ohne dass Serin/Threoninkinasen wie CDK2 und CDK4 oder andere Tyrosinkinasen wie EGFR, ErbB-2 oder IGFR beeinflusst werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der traceless Phenylhydrazid-Linker in einer Vielzahl von verschiedenen Synthesen erfolgreich eingesetzt werden konnte. Mögliche Einsatzgebiete für den Linker sind die Leitstruktursuche und Leitstrukturoptimierung in der Wirkstoffentwicklung von Arylverbindungen.

Besonders die biologischen Ergebnisse der fokussierten 2-Aminothiazolbibliothek weisen darauf hin, dass eine weitergehende Optimierung der Leitstrukturen noch bessere Kinaseinhibitoren liefern könnte. Daher ist vor allem die Synthese von Derivaten mit höherer Diversität interessant, um schlüssige Struktur-Wirkungsbeziehungen ableiten zu können. Die Weiterentwicklung der *N*-monosubstituierten 2-Aminothiazole **205** und **206** zu noch potenteren Tie-2-Inhibitoren sollte Erfolg versprechend sein, wenn man berücksichtigt, dass bisher lediglich fünf *N*-monosubstituierte 2-Aminothiazole dargestellt worden sind. Durch die Verwendung von verschiedenen Nitrophenylhydrazinen (24 kommerziell erhältlich)<sup>[139]</sup> und verschiedenen substituierten 2-Bromacetophenonen (65 kommerziell erhältlich) ließen sich theoretisch 1560 *N*-monosubstituierte 2-Aminothiazole mit den beschriebenen Methoden synthetisieren.

Die *N,N*-disubstituierten 2-Aminothiazole haben sich als potente Inhibitoren mehrerer in der Angiogenese relevanter Kinasen erwiesen. Durch eine systematische Optimierung der Substituenten sollte es unter Verwendung der in dieser Arbeit entwickelten Methoden möglich sein, eine größere Bibliothek von Kinaseinhibitoren darzustellen, die zu einem hochselektiven und aktiven Wirkstoff führen.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Messgeräte und Hilfsmittel

#### **NMR-Spektroskopie:**

Die NMR-Spektren wurden auf folgenden Geräten gemessen:

Bruker AC 250: 250MHz  $^1\text{H}$ -NMR

Bruker AM 400: 400MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 100.5 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR

Bruker DRX 400: 400MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 100.5 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR

Bruker DRX 500: 500MHz  $^1\text{H}$ -NMR und 125.7 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR

Die chemischen Verschiebungen werden in ppm angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, dt = Doppeltriplett, q = Quartett, qn = Quintett, m = Multipllett, br = verbreitertes Signal. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben.

#### **UV/VIS-Spektroskopie:**

Die UV/VIS-Spektren wurden mit einem Lambda 2 UV/VIS-Spektrometer der Firma Perkin Elmer aufgenommen, wobei die verwendeten Lösungsmittel jeweils angegeben sind.

#### **Infrarot-Spektroskopie:**

FT-Infrarotspektren wurden mit den Spektrometern IFS 88 und Vektor 22 der Firma Bruker mit einer diffusen Reflektionseinheit A527 der Firma Spektra Tech aufgenommen.

#### **Massenspektroskopie:**

Die 70 eV-EI-Massenspektren wurden auf einem Finnigan MAT MS 70 Spektrometer gemessen.

### **GC-Massenspektrometrie (GC-MS):**

Die GC-MS-Messungen wurden mit einem Gerät von Hewlett-Packard (Agilent), bestehend aus Gaschromatograph 6890 Series, Kapillarsäule HP-5TA (0.33  $\mu\text{m}$ , 25m x 0.2 mm ID) und einem Massendetektor 5973 Series durchgeführt.

### **Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HR-MS):**

Die 70eV EI-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT MS 70 und einem Finnigan MAT 8200 gemessen.

### **Schmelzpunkte:**

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi Schmelzpunktmessgerät 530 und 540 gemessen und sind nicht korrigiert.

### **Chromatographie:**

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten (Kieselgel 60<sub>F254</sub>) der Firmen Merck und Macherey & Nagel verwendet.

Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlänge 254 nm und die folgenden Anfärbereagenzien verwendet:

- 1.) 2.5 g Molybdätophosphorsäure, 1 g Cer-(IV)-sulfat, 6 ml konz. Schwefelsäure und 94 ml Wasser.
- 2.) 300 mg Ninhydrin, 3 ml Essigsäure und 997 ml Ethanol.

Die entsprechenden Laufmittel und  $R_f$ -Werte sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Flash-Kieselgel MN60 (Korngröße 40-60  $\mu\text{m}$ ) der Firma Baker in geschlossenen Säulen bei ca. 0.2-0.8 bar Überdruck durchgeführt.

**HPLC:**

Für die HPLC stand eine L-6000A-Anlage der Firma Merck/Hitachi zur Verfügung. Die Detektion erfolgte mit einem Multi-Channel Photo Detector L3000. Weiterhin wurde eine HPLC-Anlage 1100 Series der Firma Agilent eingesetzt. Als Trennmateriale kam eine LiChrosorb<sup>®</sup>-RP-18-Säule der Firma Merck und eine C18PPN der Firma Macherey & Nagel zum Einsatz.

**HPLC-Massenspektrometrie (HPLC-MS):**

Die HPLC-MS-Messungen wurden mit einer HPLC-Anlage 1100 Series von Hewlett-Packard und einem Finnigan LCQ ESI-Spektrometer durchgeführt. Zur Trennung wurde eine C18PPN-Säule der Firma Macherey & Nagel und folgende Methode verwendet:

90/10 (v/v) H<sub>2</sub>O/Acetonitril (je 0.1% Ameisensäure), Fluss 1 ml/min, innerhalb von 30 min auf 10/90 (v/v).

**Chemikalien:**

Die polymeren Träger wurden von den Firmen Rapp Polymere, Fluka, Advanced Chemtech und Argonaut Technologies bezogen. Die übrigen verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Acros Chimica, Fluka, Sigma, Aldrich und Lancaster bezogen. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch über einem nach Laborstandard üblichen Trockenmittel destilliert und bei Bedarf nach literaturbekannten Verfahren absolutiert.<sup>[140]</sup> Alle Reaktionen - ausgenommen solche, an denen Wasser beteiligt war - wurden in absoluten Lösungsmitteln unter Argon als Schutzgas durchgeführt

## 6.2 Versuche zu Kapitel 4.1

### 6.2.1 Versuche zu Kapitel 4.1.1 und 4.1.2

#### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1):**

Eine Suspension des säurefunktionalisierten Harzes in Methylenchlorid wird mit 3 Äq. *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 3 Äq. 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 3 Äq. Triethylamin und 3 Äq. des Phenylhydrazins versetzt. Bei der Reaktion von Phenylhydrazin-Hydrochloriden werden 6 Äq. Triethylamin verwendet. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit Methylenchlorid, THF, THF/1 N HCl, THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

#### **Darstellung des an TentaGel gebundenen 4-Nitrophenylhydrazids 55a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 1 g (0.24 mmol) **54a** (TentaGel, 0.24 mmol/g), 111  $\mu$ l (0.72 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 110 mg (0.72 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 101  $\mu$ l (0.72 mmol) Triethylamin und 110 mg (0.72 mmol) 4-Nitrophenylhydrazin in 20 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.01 g, gelbes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3236 (NH, Amid, Hydrazid), 1668 (C=O, Hydrazid, Amid), 1350 (NO<sub>2</sub>), 1111 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken) cm<sup>-1</sup>.

#### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen 4-Nitrophenylhydrazids 55b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 1 g (1.1 mmol) **54b** (Polystyrol, 1.1 mmol/g), 510  $\mu$ l (3.3 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 505 mg (3.3 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 461  $\mu$ l (3.3 mmol) Triethylamin und 505 mg (3.3 mmol) 4-Nitrophenylhydrazin in 30 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.09 g, gelbes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3269 (NH, Amid, Hydrazid), 1677 (C=O, Hydrazid, Amid), 1351 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**Darstellung des an ArgoPore gebundenen 4-Nitrophenylhydrazids 55c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 2 g (0.70 mmol) **54c** (ArgoPore, 0.35 mmol/g), 324  $\mu\text{l}$  (2.10 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 322 mg (2.10 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 294  $\mu\text{l}$  (2.10 mmol) Triethylamin und 322 mg (2.10 mmol) 4-Nitrophenylhydrazin in 50 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.02 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3220 (NH, Amid, Hydrazid), 1669 (C=O, Hydrazid, Amid), 1349 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**Darstellung des an TentaGel gebundenen 4-Methoxyphenylhydrazids 56a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 1 g (0.24 mmol) **54a** (TentaGel, 0.24 mmol/g), 111  $\mu\text{l}$  (0.72 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 110 mg (0.72 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 202  $\mu\text{l}$  (1.44 mmol) Triethylamin und 126 mg (0.72 mmol) 4-Methoxyphenylhydrazin Hydrochlorid in 30 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.02 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3286 (NH, Amid, Hydrazid), 1667 (C=O, Hydrazid, Amid), 1110 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Darstellung des an Polystyrol gebundenen 4-Methoxyphenylhydrazids 56b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 2 g (0.84 mmol) **54b** (Polystyrol, 0.42 mmol/g), 390  $\mu\text{l}$  (2.52 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 385 mg (2.52 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 704  $\mu\text{l}$  (5.04 mmol) Triethylamin und 437 mg (2.52 mmol) 4-Methoxyphenylhydrazin Hydrochlorid in 50 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.02 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3307 (NH, Amid, Hydrazid), 1679 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Darstellung des an ArgoPore gebundenen 4-Methoxyphenylhydrazids 56c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 1 g (0.35 mmol) **54c** (ArgoPore, 0.35 mmol/g), 162  $\mu$ l (1.05 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 161 mg (1.05 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 294  $\mu$ l (2.10 mmol) Triethylamin und 183 mg (1.05 mmol) 4-Methoxyphenylhydrazin Hydrochlorid in 20 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.02 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3258 (NH, Amid, Hydrazid), 1672 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Darstellung des an Polystyrol gebundenen 4-Bromphenylhydrazids 57:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 1 g (0.42 mmol) **54b** (Polystyrol, 0.42 mmol/g), 195  $\mu$ l (1.26 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 193 mg (1.26 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 352  $\mu$ l (2.52 mmol) Triethylamin und 281 mg (1.26 mmol) 4-Bromphenylhydrazin Hydrochlorid in 40 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.03 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3302 (NH, Amid, Hydrazid), 1672 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Allgemeine Oxidationsverfahren:****Kupfer(II)-vermittelte Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers nach Semenov:<sup>[49]</sup>**

Zu einer Lösung aus 1 ml 1 N Pyridin in DMF, 1 ml 1 N Natriumacetat in DMF, 9 ml 20%ige Essigsäure, 1 ml 0.5 M  $\text{CuSO}_4$  und 8 ml DMF werden 0.5 Äquivalente des polymerfixierten Phenylhydrazids gegeben. Das Gemisch wird unter Sauerstoffdurchleitung 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird mittels HPLC und GC-MS untersucht.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin (Methode A, AAV2):**

Zu einer 5 mM  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -Lösung in *n*-Propylamin werden 2 Äq. polymerfixiertes Phenylhydrazid gegeben. Das Gemisch wird 2 h unter Sauerstoffdurchleitung bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und mit einem der drei folgenden Verfahren aufgearbeitet:



1. Der Rückstand wird in Diethylether/1 N HCl (1:1) aufgenommen und die organische Phase wird nach der Phasentrennung über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet.
2. Der Rückstand wird in Methylenchlorid suspendiert (5 ml pro 100 mg polymerfixiertes Phenylhydrazid) und mit 5 Äq. Tris(2-aminoethyl)aminharz **63** (Polyaminharz, Novabiochem, 200-400 mesh) versetzt. Die Suspension wird 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet.
3. Der Rückstand wird in Cyclohexan/Ethylacetat (10:1) oder Methylenchlorid/Cyclohexan (5:1) suspendiert, durch eine Kieselgel-Festphasenkartusche (500 mg  $\text{SiO}_2$  pro 200 mg polymerfixiertes Phenylhydrazid) filtriert und dreimal mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 bzw. Methylenchlorid eluiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

***Allgemeine Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in Methanol und Pyridin (Methode B, AAV3):***

Zu einer Lösung aus Kupfer(II)acetat (5 mM) und Pyridin (100 mM) in Methanol werden 2 Äq. polymerfixiertes Phenylhydrazid gegeben. Bei den Polystyrolharzen wird das gleiche Volumen THF zugegeben. Das Gemisch wird unter Sauerstoffdurchleitung 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Die Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck eingedampft und mit einem der drei unter Methode **A** (AAV2) beschriebenen Verfahren aufgearbeitet.

***Allgemeine Arbeitsvorschrift zur zweistufigen oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers mit N-Bromsuccinimid/Pyridin und Methanol (Methode C, AAV4):***

Zu einer Lösung aus N-Bromsuccinimid (15 mM) und Pyridin (15 mM) in Methylenchlorid werden 0.5 Äq. polymerfixiertes Phenylhydrazid gegeben. Das Gemisch wird 5 min bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird zweimal mit Methylenchlorid gewaschen. TentaGel-Harze werden mit Methanol (5 ml pro 100 mg Harz), Polystyrolharze werden mit Methanol/THF (1:1) (5 ml pro 100 mg Harz) versetzt. Das Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers mit *n*-Propylamin (Methode D, AAV5):**

Eine Suspension aus polymerfixiertem Phenylhydrazid in *n*-Propylamin (5 ml pro 100 mg Harz) wird 24 h unter Sauerstoffdurchleitung bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

## **6.3 Versuche zu Kapitel 4.2**

### **6.3.1 Versuche zu Kapitel 4.2.1**

#### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bestimmung der Beladung der säurefunktionalisierten Träger (AAV6):**

Zu einer Suspension aus 30-50 mg des säurefunktionalisierten Harzes in 10 ml abs. DMF werden 10 Äq.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  und 30 Äq. 2-Methoxy-5-nitrobenzylbromid **66** gegeben. Das Gemisch wird 20 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Der polymere Träger wird je zweimal mit THF/1 N HCl (1:1), THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zu einer exakt eingewogenen Menge des dargestellten polymerfixierten Benzylesters werden 10 ml Dioxan gegeben und nach 15 min wird mit 5 ml 0.5% wässriger Lithiumhydroxid-Lösung versetzt. Das Gemisch wird 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N HCl neutralisiert (pH 7-8) und anschließend unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Nach dem Trocknen im Vakuum wird der Rückstand mit exakt 20 ml Methanol versetzt und das Gemisch wird 15 min geschüttelt. Von dem Überstand wird ein UV-Spektrum (1 mm Küvette) aufgenommen und anhand der Absorption bei 307 nm ( $\epsilon = 10200 \text{ mol}^{-1}\text{dm}^3\text{cm}^{-1}$ ) die Konzentration des 2-Methoxy-5-nitrobenzylalkohols und somit die Belegung des Harzes bestimmt.<sup>[58]</sup>

Die Beladung des Harzes berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{Beladung} = \frac{1}{\frac{m \epsilon d}{\text{VA}} - 165 \text{ g/mol}}$$

m: Einwaage

$\epsilon$ : Extinktionskoeffizient

---

d: Küvettenlänge

V: Volumen

A: Absorption

### **Darstellung des säurefunktionalisierten Trägers 69:**

Eine Suspension aus 1.62 g (14 mmol) Bernsteinsäure und 10.2 ml (140 mmol) Thionylchlorid wird 5 h refluxiert und nach dem Abkühlen wird das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid gelöst und zu einer Lösung aus 2.60 g (0.7 mmol) TentaGel-OH **68** (Rapp Polymere, 0.27 mmol/g, 130  $\mu\text{m}$ ) in 50 ml Methylenchlorid/Pyridin (5:1) gegeben. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 2.63 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3512 (OH), 1737 (C=O, Säure), 1148 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Beladung:** 0.25 mmol/g (94% d. Th.).

### **Zyklisierung der kommerziell erhältlichen Säureharze 49 zu den polymerfixierten Succinimiden 70:**

**Methode 1:** Zu 100 mg TentaGel-COOH (Rapp Polymere, 0.27 mmol/g) in 5 ml Methylenchlorid werden 300  $\mu\text{l}$  (2.7 mmol) Essigsäureanhydrid und 100  $\mu\text{l}$  (0.71 mmol) Triethylamin gegeben. Das Gemisch wird 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Der polymere Träger wird intensiv mit Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Methode 2:** Zu 100 mg TentaGel-COOH (Rapp Polymere, 0.27 mmol/g) in 5 ml Methylenchlorid werden 125  $\mu\text{l}$  (0.81 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 124 mg (0.81 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 113  $\mu\text{l}$  (0.81 mmol) Triethylamin gegeben. Das Gemisch wird 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Der polymere Träger wird intensiv mit Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 1705 (C=O, Succinimid), 1112 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Öffnung des polymerfixierten Succinimids 70 zu den Säureharzen 49:**

Zu 50 mg des polymerfixierten Succinimids **70** in 3 ml Dioxan werden 1.5 ml 1% wässrige Natriumhydroxid-Lösung gegeben. Das Gemisch wird 15 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Der polymere Träger wird je zweimal mit THF, THF/HCl, THF, Methanol und Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 51 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3349 (OH, NH), 1735 (C=O, Säure), 1672 (C=O, Amid), 1111 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

**6.3.2 Versuche zu Kapitel 4.2.2*****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes 54 mit Adipinsäuredichlorid 74 (AAV7):***

Zu einer Suspension des aminofunktionalisierten Harzes in Methylenchlorid/Pyridin (5:1) werden 30 Äq. Adipinsäuredichlorid **74** unter Schütteln vorsichtig zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Darstellung von Adipinsäureanhydrid 75:<sup>[65]</sup>**

Eine Suspension aus 20 g (0.137 mmol) Adipinsäure in 80 ml Essigsäureanhydrid wird 4 h refluxiert. Das überschüssige Essigsäureanhydrid wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert.

**Ausbeute:** 3.5 g (27 mmol, 20%), farblose Flüssigkeit.

Das Produkt wird direkt weiter umgesetzt.

***Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes 54 mit Adipinsäureanhydrid 75 (AAV8):***

Zu einer Suspension des aminofunktionalisierten Harzes in Methylenchlorid werden 10 Äq. frisch destilliertes Adipinsäureanhydrid **75** gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit Methylenchlorid, THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

---

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes 54 mit Adipinsäuremonomethylester 76 (AAV9):**

Zu einer Suspension des aminofunktionalisierten Harzes in Methylenchlorid (20 ml pro g Harz) werden 3 Äq. *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 3 Äq. 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 3 Äq. Triethylamin und 3 Äq. Adipinsäuremonomethylester **76** gegeben. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit Methylenchlorid, THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Harz wird zur Hydrolyse des Methylesters in Dioxan suspendiert (20 ml pro g Harz), 15 min geschüttelt und mit 1%iger wässriger Lithiumhydroxid-Lösung (20 ml pro g Harz) versetzt. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes 54 mit dem Säurechlorid des Adipinsäuremonomethylesters 77 (AAV10):**

Eine Suspension aus Adipinsäuremonomethylester **76** in 20 Äq. Thionylchlorid wird 2 h refluxiert. Nach dem Abkühlen wird das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und zu einer Suspension des aminofunktionalisierten Harzes in Methylenchlorid/Pyridin (5:1) gegeben. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Harz wird zur Hydrolyse des Methylesters in Dioxan suspendiert (20 ml pro g Harz), 15 min geschüttelt, mit 200 ml 1%iger wässriger Lithiumhydroxid-Lösung versetzt. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Die verschiedenen aminofunktionalisierten Träger **64** wurden nach den oben beschriebenen Verfahren in die entsprechenden Säureharze **54** überführt. Die Zielharze unterscheiden sich dabei nur in der Beladung.

**Darstellung des TentaGel-Säureharzes 54a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der säurefunktionalisierten Harze mit Adipinsäuredichlorid **74** (AAV7) werden 5 g (2.10 mmol) TentaGel-HL-NH<sub>2</sub> (0.42 mmol/g, 130 µm, Rapp Polymere) und 9.0 ml (63 mmol) Adipinsäuredichlorid **74** in 150 ml Methylenchlorid/Pyridin (5:1) miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 5.18 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift): 3357 (OH), 1739 (C=O, Säure), 1667 (C=O, Amid), 1109 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken) cm<sup>-1</sup>.

**Beladung:** 0.24 mmol/g (59% d. Th.).

**Darstellung des TentaGel-Säureharzes 54a** entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes **54** mit Adipinsäureanhydrid **75** (AAV8):

**Beladung:** 0.39 mmol/g (97% d. Th.).

**Darstellung des TentaGel-Säureharzes 54a** entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes **54** mit Adipinsäuremonomethylester **76** (AAV9):

**Beladung:** 0.37 mmol/g (92% d. Th.).

**Darstellung des TentaGel-Säureharzes 54a** entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes **54** mit dem Säurechlorid des Adipinsäuremonomethylesters **77** (AAV10):

**Beladung:** 0.38 mmol/g (94% d. Th.).

**Darstellung des Polystyrol-Harzes 54b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der säurefunktionalisierten Harze mit Adipinsäuredichlorid **74** (AAV7) werden 5 g (5.5 mmol) Polystyrol-NH<sub>2</sub> (1.1 mmol/g, 100-200 mesh, Rapp Polymere) und 23.7 ml (165 mmol) Adipinsäuredichlorid **74** in 150 ml Methylenchlorid/Pyridin (5:1) miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 5.23 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3349 (OH), 1742 (C=O, Säure), 1658 (C=O, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Beladung:** 0.42 mmol/g (44% d. Th.).

**Darstellung des Polystyrol-Säureharzes 54b** entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes **54** mit Adipinsäureanhydrid **75** (AAV8):

**Beladung:** 0.93 mmol/g (96% d. Th.).

**Darstellung des Polystyrol-Säureharzes 54b** entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes **54** mit Adipinsäuremonomethylester **76** (AAV9):

**Beladung:** 0.92 mmol/g (95% d. Th.).

**Darstellung des Polystyrol-Säureharzes 54b** entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes **54** mit dem Säurechlorid des Adipinsäuremonomethylesters **77** (AAV10):

**Beladung:** 0.94 mmol/g (97% d. Th.).

**Darstellung des ArgoPore-Säureharzes 54c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der säurefunktionalisierten Harze mit Adipinsäuredichlorid **74** (AAV7) werden 5 g (5.65 mmol) ArgoPore-NH<sub>2</sub> (1.13 mmol/g, 60-140 mesh, Argonaut Technologies) und 24.3 ml (169.5 mmol) Adipinsäuredichlorid **74** in 150 ml Methylenchlorid/Pyridin (5:1) miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 5.15 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3412 (OH), 1742 (C=O, Säure), 1682 (C=O, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Beladung:** 0.35 mmol/g (36% d. Th.).

**Darstellung des ArgoPore-Säureharzes 54c** entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung des säurefunktionalisierten Harzes **54** mit Adipinsäuremonomethylester **76** (AAV9):

**Beladung:** 0.94 mmol/g (95% d. Th.).

**Darstellung des hochbeladenen Polystyrol-Säureharzes 78:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Darstellung der säurefunktionalisierten Harze mit Adipinsäuremonomethylester **76** (AAV9) werden 5.2 g (10.9 mmol) Polyamin-NH<sub>2</sub> (=Tris(2-aminoethyl)aminharz) **63** (Novabiochem, 2.1 mmol/g, 200-400 mesh), 5.06 ml (32.8 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 5.02 g (32.8 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 4.58 ml (32.8 mmol) Triethylamin und 4.50 ml (32.8 mmol) Adipinsäuremonomethylester **76** in 150 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 6.45 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3330 (breit, OH, Säure; NH, Amid), 1727 (C=O, Säure), 1658 (C=O, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Beladung:** 1.66 mmol/g (96% d. Th.).

**Darstellung des polymerfixierten Alkohols 84:**

Zu einer Lösung aus 1.54 ml (17.3 mmol) Butandiol **83** in 100 ml abs. DMF werden bei 0°C 692 mg (17.3 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 90 min bei 0°C geschüttelt. Zu dieser Lösung wird eine Suspension aus 4.81 g (4.33 mmol) chlormethyliertem Polystyrol **79** (Advanced Chemtech, 0.9 mmol/g) und 159 mg (0.433 mmol) Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) in 50 ml DMF gegeben. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit DMF, THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 4.82 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3448 (OH), 1099 (C-O, Alkohol) cm<sup>-1</sup>.

**Beladung:** 0.82 mmol/g (96% d. Th.). Die Bestimmung der Beladung erfolgte durch Umsetzung von 10 mg des polymerfixierten Alkohols **84** mit 10 Äq. Fmoc-Cl in Methylenchlorid/Pyridin (10:1). Das Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Harz wird je zweimal mit Methylenchlorid, THF und Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Beladung wurde durch UV-spektroskopische Quantifizierung des Piperidindibenzofulvens nach der Spaltung mit 10 ml DMF/Piperidin (4:1) bestimmt.<sup>[71]</sup>



**Darstellung des polymerfixierten Aldehyds 85:**

Zu einer Suspension aus 4.5 g (3.69 mmol) des polymerfixierten Alkohols **84** in 90 ml THF/DMSO (1:1) werden 2.99 g (11.07 mmol) IBX gegeben. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Polymer wird je zweimal mit THF/DMSO (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 4.45 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift): 2717 (C-H, CHO), 1727 (C=O, CHO).

**Darstellung des Säureharzes 86:**

Zu einer Suspension aus 4 g (3.28 mmol) des polymerfixierten Aldehyds **85** in 160 ml 1,2-Dichlorethan/Cyclohexan (1:1) werden 8.1 g (32.8 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA, 70%) gegeben. Das Gemisch wird 48 h refluxiert und nach dem Abkühlen filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit Methylenchlorid, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 3.98 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3325 (OH), 1743 (C=O, Säure) cm<sup>-1</sup>.

**Beladung:** 0.79 mmol/g (93% d. Th.).

**Darstellung des TentaGel-fixierten Glykolsäure-*n*-butylesters 88:**

Zu einer Suspension aus 542 mg (0.22 mmol) TentaGel-OH (Rapp Polymere, 90  $\mu$ m, 0.4 mmol/g) **72** in 10 ml Methylenchlorid werden bei 0 °C 1.5 ml Trichloracetonitril und 100  $\mu$ l DBU gegeben. Das Gemisch wird unter Schütteln auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit Methylenchlorid, THF, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zu einer Suspension aus 10 ml Methylenchlorid, 10 ml Hexan, 300  $\mu$ l Glykolsäure-*n*-butylester **80** und 500 mg Molsieb (4 Å) wird das Trichloracetimidat-Harz **87** gegeben und das Gemisch wird 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Zu dieser Suspension werden 50  $\mu$ l Bortrifluorid Dietherat gegeben. Das Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit Methylenchlorid, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Reaktionssequenz aus Darstellung des Trichloracetimidats und anschließender Lewis-Säure-katalysierter Umsetzung mit dem Glykolsäure-*n*-butylester wird zweimal wiederholt.

**Ausbeute:** 515 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift): 1764 (C=O, Ester), 1111 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Darstellung des TentaGel-Säureharzes 89:**

Zu einer Suspension von 500 mg polymerfixiertem Glykolsäure-*n*-butylester **88** in 10 ml Dioxan werden 10 ml 1%iger wässriger Lithiumhydroxid-Lösung gegeben. Das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 489 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3468 (OH, Säure), 1755 (C=O, Säure), 1112 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Beladung:** 0.34 mmol/g (86% d. Th.).

## **6.4 Versuche zu Kapitel 4.3**

### **6.4.1 Versuche zu Kapitel 4.3.1**

#### **Darstellung von Iodphenylhydrazin 90.<sup>[83]</sup>**

Zu einer Suspension aus 10 g (45.7 mmol) 4-Iodanilin in 35 ml halbkonz. HCl in einem 250 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer wird bei  $-15^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 60 min eine Lösung aus 3.46 g (50.2 mmol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser langsam zugegeben. Die intensiv braungelbe Reaktionslösung wird weitere 15 min intensiv gerührt. In einem weiteren Gefäß werden 31 g (137 mmol)  $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$  in 35 ml konz. HCl vorgelegt, in einem Aceton-Trockeneisbath auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlt und die Diazolösung portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h zur vollständigen Kristallisation im Eisbad gekühlt. Der beigefarbene Niederschlag wird abgesaugt und mit halbkonzentrierter HCl nachgewaschen. Der Rückstand wird in 30 ml Wasser suspendiert und mit 10 N Natriumhydroxid-Lösung bis zur stark basischen Reaktion versetzt. Anschließend wird mit 3 x 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt wird aus Cyclohexan:Ethylacetat (6:1, 150 ml) umkristallisiert.

**Ausbeute:** 6.95 g (29.7 mmol, 65%), gelbe Nadeln.

---

**Smp.:** 103 °C (Ref: 102-105 °C).<sup>[141]</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 7.51 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.1 Hz, 2H, arom. CH), 6.62 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.1 Hz, 2H, arom. CH), 5.22 (b, 1H, NH), 3.56 (b, 2H, NH<sub>2</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 234 (100) [M<sup>+</sup>], 218 (34), 127 (10), 107 (8), 91 (24), 77 (16), 63 (21).

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>: 234.04 g/mol.

### **Darstellung des an TentaGel gebundenen 4-Iodphenylhydrazids 58a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 1 g (0.24 mmol) des TentaGel-Säureharzes **54a**, 111 µl (0.72 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 110 mg (0.72 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 101 µl (0.72 mmol) Triethylamin und 168 mg (0.72 mmol) 4-Iodphenylhydrazin **90** in 20 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.03 g, gelbes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3296 (NH, Amid, Hydrazid), 1669 (C=O, Hydrazid, Amid), 1108 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken) cm<sup>-1</sup>.

### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen 4-Iodphenylhydrazids 58b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 1 g (0.42 mmol) des Polystyrol-Säureharzes **54b**, 195 µl (1.26 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 193 mg (1.26 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 176 µl (1.26 mmol) Triethylamin und 295 mg (1.26 mmol) 4-Iodphenylhydrazin **90** in 20 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.04 g, gelbes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3290 (NH, Amid, Hydrazid), 1661 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

### **Darstellung des an ArgoPore gebundenen 4-Iodphenylhydrazids 58c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 1 g (0.35 mmol) des ArgoPore-Säureharzes **54c**, 162 µl (1.05 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 161 mg (1.05 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol

(HOBt), 145  $\mu\text{l}$  (1.05 mmol) Triethylamin und 246 mg (1.05 mmol) 4-Iodphenylhydrazin **90** in 20 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.02 g, gelbes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3291 (NH, Amid, Hydrazid), 1665 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung des polymergebundenem Zimtsäure-*tert*-butylesters (AAV11):**

Eine Suspension aus polymergebundenem 4-Iodphenylhydrazid **58**, 3 Äq. Natriumacetat und 1 Äq. Tetrabutylammoniumbromid in Dimethylacetamid wird mit 6 Äq. Acrylsäure-*tert*-butylester **91** versetzt. Das Gemisch wird 20 min im Ultraschallbad entgast, mit 0.2 Äq. Palladium(II)acetat versetzt und unter vorsichtigem Rühren 24 h auf 100 °C erhitzt. Das Polymer wird abfiltriert und je dreimal mit DMF, Wasser, DMF, Ethylacetat sowie Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Darstellung des an TentaGel gebundenen Zimtsäure-*tert*-butylesters **92a**:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Zimtsäure-*tert*-butylester (AAV11) werden 650 mg (0.15 mmol) an TentaGel gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58a**, 37 mg (0.45 mmol) Natriumacetat, 48 mg (0.15 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 131  $\mu\text{l}$  (115 mg, 0.9 mmol) Acrylsäure-*tert*-butylester **91** und 7 mg (30  $\mu\text{mol}$ ) Palladium(II)acetat in 3 ml Dimethylacetamid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 641 mg, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3204 (NH, Hydrazid, Amid), 1699 (C=O, Ester), 1668 (C=O, Hydrazid, Amid), 1103 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des Zimtsäure-*tert*-butylesters **93** vom polymeren Träger **92a**:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 266 mg (34  $\mu\text{mol}$ ) **92a** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 4.5 mg (22  $\mu\text{mol}$ , 65%), gelbliches Öl.

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**HPLC:** 96% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 7.58 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 14.6 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 7.35-7.55 (5H, arom. CH), 6.38 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 14.6 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 1.52 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**GC-MS**: m/z (rel. Int. %) = 204 (10) [M<sup>+</sup>], 147 (100), 131 (70), 103 (33), 77 (33), 57 (51), 51 (16), 41 (27), 29 (14).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[142]</sup>

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 204.12 g/mol.

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV3): 40%. **HPLC**: 94% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **C** (AAV4): 83%. **HPLC**: 91% (260 nm).

### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen Zimtsäure-*tert*-butylesters 92b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Zimtsäure-*tert*-butylester (AAV11) werden 800 mg (0.12 mmol) an Polystyrol gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **220b**, 30 mg (0.36 mmol) Natriumacetat, 37 mg (0.12 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 105 µl (92 mg, 0.72 mmol) Acrylsäure-*tert*-butylester **91** und 5 mg (24 µmol) Palladium(II)acetat in 6 ml Dimethylacetamid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute**: 786 mg, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3286 (NH, Hydrazid, Amid), 1704 (C=O, Ester), 1670 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

### **Abspaltung des Zimtsäure-*tert*-butylesters 93 vom polymeren Träger 92b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 205 mg (31 µmol) **92b** mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in *n*-Propylamin umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute**: 5.3 mg (26 µmol, 84%).

**HPLC**: 92% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV3): 85%. **HPLC**: 93% (260 nm).

### **Darstellung des an ArgoPore gebundenen Zimtsäure-*tert*-butylesters 92c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Zimtsäure-*tert*-butylester (AAV11) werden 231 mg (0.04 mmol) an ArgoPore gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **220c**, 10 mg (0.12 mmol) Natriumacetat, 13 mg (0.04 mmol) Tetrabutylammoniumbromid, 35 µl (31 mg, 0.24 mmol) Acrylsäure-*tert*-

butylester **91** und 2 mg (8  $\mu\text{mol}$ ) Palladium(II)acetat in 3 ml Dimethylacetamid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 224 mg, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3245 (NH, Hydrazid, Amid), 1700 (C=O, Ester), 1670 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Abspaltung des Zimtsäure-*tert*-butylesters **93** vom polymeren Träger **92c**:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 117 mg (20  $\mu\text{mol}$ ) **92c** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 3.7 mg (18  $\mu\text{mol}$ , 89%).

**HPLC:** 90% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV3): 96%. **HPLC:** 93% (260 nm).

#### **6.4.2 Versuche zu Kapitel 4.3.2**

##### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Biphenyle (AAV12):**

Eine Suspension von polymergebundenem 4-Iodphenylhydrazid **58**, 10 Äq. 4-Methoxyphenylboronsäure **94** und 2 Äq. Kaliumphosphat Trihydrat in DMF/Wasser (6:1) wird 20 min im Ultraschallbad entgast. Nach der Zugabe von 0.02 Äq.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  wird das Reaktionsgemisch 24 h bei 80°C vorsichtig gerührt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal mit DMF, Wasser, DMF, Methanol, Ethylacetat sowie Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

##### **Darstellung des an TentaGel gebundenen Biphenyls **95a**:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Biphenyle (AAV12) werden 525 mg (0.21 mmol) an TentaGel gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58a**, 319 mg (2.1 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure **94**, 112 mg (0.42 mmol) Kaliumphosphat Trihydrat und 5 mg (4.2  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 12 ml DMF und 2 ml Wasser miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 507 mg, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3323 (NH, Hydrazid, Amid), 1667 (C=O, Hydrazid, Amid), 1122 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 4-Methoxybiphenyls 96 vom polymeren Träger 95a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 107 mg (25  $\mu\text{mol}$ ) **95a** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 4.3 mg (23  $\mu\text{mol}$ , 93%), beigefarbener Feststoff.

**Smp.:** 85 °C (Ref.:<sup>[143]</sup> 90 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**HPLC:** 94% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  = 7.26-7.58 (7H, arom. CH), 6.93 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 184 (100) [ $\text{M}^+$ ], 169 (46), 141 (46), 115 (38), 63 (10), 44 (10), 32 (38), 28 (91).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[144,145]</sup>

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ : 184.23 g/mol.

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV3): 86%. **HPLC:** 95% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **C** (AAV4): 74%. **HPLC:** 91% (260 nm).

**Darstellung des an Polystyrol gebundenen Biphenyls 95b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Biphenyle (AAV12) werden 1.35 g (0.5 mmol) an Polystyrol gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **220b**, 760 mg (5.0 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure **94**, 266 mg (1.0 mmol) Kaliumphosphat Trihydrat und 12 mg (10  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in 12 ml DMF und 2 ml Wasser miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.27 g, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3224 (NH, Hydrazid, Amid), 1678 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 4-Methoxybiphenyls 96 vom polymeren Träger 95b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 82 mg (25  $\mu\text{mol}$ ) **95b** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 3.9 mg (23  $\mu\text{mol}$ , 67%).

**HPLC:** 96% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV3): 45%. **HPLC:** 91% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **C** (AAV4): 52%. **HPLC**: 94% (260 nm).

#### **Darstellung des an ArgoPore gebundenen Biphenyls 95c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Biphenyle (AAV12) werden 3.20 g (1.13 mmol) an ArgoPore gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **220c**, 1.72 g (11.3 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure **94**, 599 mg (2.25 mmol) Kaliumphosphat Trihydrat und 26 mg (23  $\mu\text{mol}$ ) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in 6 ml DMF und 1 ml Wasser miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 3.11 g, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3195 (NH, Hydrazid, Amid), 1679 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

#### **Abspaltung des 4-Methoxybiphenyls 96 vom polymeren Träger 95c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur zweistufigen oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 125 mg (41  $\mu\text{mol}$ ) **95c** mit *N*-Bromsuccinimid/Pyridin und Methanol (Methode **C**, AAV4) umgesetzt.

**Ausbeute:** 4.5 mg (25  $\mu\text{mol}$ , 60%).

**HPLC:** 96% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **A** (AAV2): 49%. **HPLC:** 95% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV3): 44%. **HPLC:** 91% (260 nm).

#### **Darstellung des polymergebundenen Arylthiophens 98:**

Eine Suspension aus 400 mg (73  $\mu\text{mol}$ ) des an Polystyrol gebundenen 4-Iodphenylhydrazids **58b**, 47 mg (0.37 mmol) 2-Thiophenboronsäure **97** und 20 mg (0.14 mmol) Kaliumcarbonat in 6 ml abs. DMF wird 20 min im Ultraschallbad entgast. Das Gemisch wird mit 8 mg (8  $\mu\text{mol}$ ) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> x CHCl<sub>3</sub> versetzt, 24 h bei 90 °C vorsichtig gerührt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal mit 6 ml DMF, Wasser, DMF, Ethanol, Ethylacetat sowie Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 387 mg, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3144 (NH, Hydrazid, Amid), 1668 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.



**Abspaltung des 2-Phenylthiophens 99 vom polymeren Träger 98:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **B**, AAV3) werden 170 mg (30  $\mu\text{mol}$ ) **98** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in Pyridin/Methanol umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 3.7 mg (23  $\mu\text{mol}$ , 77%), gelbes Öl.

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**HPLC:** 93% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  = 7.53 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.1 Hz, 1H, arom. CH, Thiophen), 7.25-7.40 (m, 5H, arom. CH), 7.02 (d + dd, 2H, arom. CH, Thiophen).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 160 (100) [ $\text{M}^+$ ], 128 (12), 115 (43), 89 (9), 28 (13).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[145]</sup>

$\text{C}_{19}\text{H}_8\text{S}$ : 160.24 g/mol.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Biphenylaldehyde und Ketone (AAV13):**

Eine Suspension aus polymergebundenem 4-Iodphenylhydrazid **58**, 8 Äq. Acetyl- oder Formylphenylboronsäure und 18 Äq. Kaliumcarbonat in Dioxan/Wasser (6:1) wird mit 10 Äq. *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin versetzt. Das Gemisch wird 15 min im Ultraschallbad entgast und mit 0.2 Äq.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  versetzt. Unter gelegentlichem Rühren wird die Mischung 24 h auf 95 °C erhitzt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal THF, THF/1 N HCl, THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Darstellung des an Polystyrol gebundenen Biphenylaldehyds 101:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Biphenylaldehyde und Ketone (AAV13) werden 400 mg (0.3 mmol) an Polystyrol gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58b**, 360 mg (2.4 mmol) 4-Formylphenylboronsäure **100**, 504 mg (5.4 mmol) Kaliumcarbonat und 420  $\mu\text{l}$  *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin mit 15 mg Palladium(II)acetat in 9 ml Dioxan und 1.5 ml Wasser miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 396 mg, braunes Harz.

**IR** ( $\text{SiO}_2$ , drift):  $\tilde{\nu}$  = 3307 (NH, Amid, Hydrazid), 2851 (CH, Aldehyd), 1680 (C=O, Amid, Hydrazid, Aldehyd)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 4-Biphenylaldehyds 108 vom polymeren Träger 101:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **B**, AAV3) werden 164 mg (126  $\mu\text{mol}$ ) **95a** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in Methanol und Pyridin umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 9.0 mg (49  $\mu\text{mol}$ , 39%), beigefarbener Feststoff.

**HPLC:** 93% (260 nm).

**Smp.:** 55 °C (Ref.:<sup>[146]</sup> 57-59 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 10.07 (s, 1H, CHO), 7.96 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.4 Hz,  $^4J(\text{H,H})$  = 1.8 Hz, 2H, arom. CH), 7.77 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.4 Hz,  $^4J(\text{H,H})$  = 1.6 Hz, 2H, arom. CH), 7.65 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.8 Hz,  $^4J(\text{H,H})$  = 1.4 Hz, 2H, arom. CH), 7.44-7.50 (m, 3H, arom. CH).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 182 (100) [ $\text{M}^+$ ], 152 (92), 127 (5), 102 (8), 76 (37), 63 (13), 51 (14).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[146]</sup>

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$ : 182.22 g/mol.

**Darstellung des an Polystyrol gebundenen Biphenylketons 103:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Biphenylaldehyde und Ketone (AAV13) werden 400 mg (0.3 mmol) an Polystyrol gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58b**, 394 mg (2.4 mmol) 4-Acetylphenylboronsäure **102**, 504 mg (5.4 mmol) Kaliumcarbonat und 420  $\mu\text{l}$  *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin mit 15 mg Palladium(II)acetat in 9 ml Dioxan und 1.5 ml Wasser miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 392 mg, braunes Harz.

**IR** ( $\text{SiO}_2$ , drift):  $\tilde{\nu}$  = 3412 (NH; Amid, Hydrazid), 1684 (C=O, Hydrazid, Amid, Aldehyd)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 1-Biphenyl-4-yl-ethanons 109 vom polymeren Träger 103:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **B**, AAV3) werden 183 mg (141  $\mu\text{mol}$ ) **103** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in Methanol und Pyridin umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 13.4 mg (68  $\mu\text{mol}$ , 48%), beigefarbener Feststoff.

**Smp.:** 117 °C (Ref.:<sup>[147]</sup> 119-120 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.34 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**HPLC:** 96% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 8.05 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.2 Hz, 2H, arom. CH), 7.70 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.2 Hz, 2H, arom. CH), 7.64 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.0 Hz, 2H, arom. CH), 7.42-7.51 (m, 3H, arom. CH), 2.65 (s, 3H, C(=O)-CH<sub>3</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 196 (60) [M<sup>+</sup>], 181 (100), 152 (63), 127 (11), 91 (4), 76 (11), 63 (3), 51 (3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[144]</sup>

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O: 196.24 g/mol.

### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen Biphenylketons 105:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Biphenylaldehyde und Ketone (AAV13) werden 400 mg (0.3 mmol) an Polystyrol gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58b**, 394 mg (2.4 mmol) 3-Acetylphenylboronsäure **104**, 504 mg (5.4 mmol) Kaliumcarbonat und 420 µl *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin mit 15 mg Palladium(II)acetat in 9 ml Dioxan und 1.5 ml Wasser miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 388 mg, braunes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, driff):  $\tilde{\nu}$  = 3395 (NH, Amid, Hydrazid), 1687 (C=O, Hydrazid, Amid, Aldehyd) cm<sup>-1</sup>.

### **Abspaltung des 1-Biphenyl-3-yl-ethanons 110 vom polymeren Träger 105:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 147 mg (113 µmol) **105** mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in Methanol und Pyridin (Methode **B**, AAV3) umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 8.9 mg (45 µmol, 40%), gelbliches Öl.

**HPLC:** 95% (260 nm).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.35 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 8.19 (s, 1H, arom. CH), 7.95 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.7 Hz, 1H, arom. CH), 7.80 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.4 Hz, 2H, arom. CH), 7.39-7.65 (m, 5H, arom. CH), 2.69 (s, 3H, C(=O)-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 196 (85) [M<sup>+</sup>], 181 (100), 152 (89), 127 (14), 90 (11), 76 (31), 63 (10), 51 (9).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[148]</sup>

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O: 196.24 g/mol.

### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen Thiophenaldehyds 107:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Biphenylaldehyde und Ketone (AAV13) werden 400 mg (0.3 mmol) an Polystyrol gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58b**, 374 mg (2.4 mmol) 2-Formylthienyl-3-boronsäure **106**, 504 mg (5.4 mmol) Kaliumcarbonat und 420 µl *N,N*-Diisopropyl-*N*-ethylamin mit 15 mg Palladium(II)acetat in 9 ml Dioxan und 1.5 ml Wasser miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 396 mg, schwarzes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3304 (NH; Amid, Hydrazid), 2714 (CHO), 1679 (C=O, Hydrazid, Amid, Aldehyd) cm<sup>-1</sup>.

### **Abspaltung des 3-Phenyl-thiophene-2-carbaldehyds 111 vom polymeren Träger 107:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **B**, AAV3) werden 140 mg (107 µmol) **107** mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in Methanol und Pyridin umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 6.3 mg (34 µmol, 32%), farbloses Öl.

**HPLC:** 93% (260 nm).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.31 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 9.90 (s, 1H, CHO), 7.75 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.1 Hz, 1H, Thiophen-C(5)H), 7.42-7.56 (m, 5H, arom. CH), 7.24 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.1 Hz, 1H, Thiophen-C(5)H).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 188 (60) [M<sup>+</sup>], 187 (100), 159 (9), 115 (41), 89 (9), 63 (6), 51 (3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[149]</sup>

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>OS: 188.03 g/mol.

### 6.4.3 Versuche zu Kapitel 4.3.3

#### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Diphenylacetylene (AAV14):**

Einer Suspension aus polymergebundenem 4-Iodphenylhydrazid **58** in Dioxan/Triethylamin (2:1) wird mit 6 Äq. Phenylacetylen **112** versetzt. Das Gemisch wird 20 min im Ultraschallbad entgast, mit 0.2 Äq. Kupfer(I)iodid und 0.1 Äq. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt, 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal mit DMF, Wasser, DMF, Methanol, Ethylacetat sowie Methylenechlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

#### **Darstellung des an TentaGel gebundenen Diphenylacetylen 113a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Diphenylacetylene (AAV14) werden 800 mg (0.12 mmol) an TentaGel gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58a**, 79 µl (0.72 mmol) Phenylacetylen **112**, 5 mg (24 µmol) Kupfer(I)iodid und 8 mg (12 µmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in 6 ml Dioxan und 3 ml Triethylamin miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 787 mg, braunes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3155 (NH, Hydrazid, Amid), 2211 (Alkin, Valenzschwingung der CC-Dreifachbindung), 1667 (C=O, Hydrazid, Amid), 1124 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken) cm<sup>-1</sup>.

#### **Abspaltung des Diphenylacetylen 114 vom polymeren Träger 113a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 180 mg (24 µmol) **113a** mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in *n*-Propylamin umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 2.1 mg (12 µmol, 50%), beigefarbener Feststoff.

**HPLC:** 91% (260 nm).

**Smp.:** 56 °C (Ref.:<sup>[150]</sup> 57-59 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.72 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 7.53 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.2 Hz, 4H, arom. CH), 7.28-7.38 (m, 6H, arom. CH).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 178 (100) [M<sup>+</sup>], 152 (12), 127 (15), 89 (12), 76 (15), 63 (6), 51 (4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[145]</sup>

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>: 178.23 g/mol.

### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen Diphenylacetylens 113b**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Diphenylacetylene (AAV14) werden 600 mg (0.24 mmol) an Polystyrol gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58b**, 158  $\mu$ l (1.44 mmol) Phenylacetylen **112**, 9 mg (48  $\mu$ mol) Kupfer(I)iodid und 17 mg (24  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einem Gemisch aus 8 ml Dioxan und 4 ml Triethylamin miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 589 mg, braunes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3122 (NH, Hydrazid, Amid), 2213 (Alkin, Valenzschwingung der CC-Dreifachbindung), 1669 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

### **Abspaltung des Diphenylacetylens 114 vom polymeren Träger 113b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 161 mg (37  $\mu$ mol) **113b** mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 6.1 mg (34  $\mu$ mol, 92%).

**HPLC:** 97% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV3): 93%. **HPLC:** 90% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **C** (AAV4): 64%. **HPLC:** 68% (260 nm).

### **Darstellung des an ArgoPore gebundenen Diphenylacetylens 113c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Diphenylacetylene (AAV14) werden 1.0 g (0.2 mmol) an ArgoPore gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58c**, 132  $\mu$ l (1.2 mmol) Phenylacetylen **112**, 8 mg (40  $\mu$ mol) Kupfer(I)iodid und 14 mg (20  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einem Gemisch aus 6 ml Dioxan und 3 ml Triethylamin miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 979 mg, braunes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3103 (NH, Hydrazid, Amid), 2214 (Alkin, Valenzschwingung der CC-Dreifachbindung), 1672 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Abspaltung des Diphenylacetylens 114 vom polymeren Träger 113c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 135 mg (25  $\mu\text{mol}$ ) **113c** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 3.9 mg (22  $\mu\text{mol}$ , 86%).

**HPLC:** 97% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV14): 69%. **HPLC:** 91% (260 nm).

**6.4.4 Versuche zu Kapitel 4.3.4****Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Furane (AAV15):**

Eine Suspension aus polymergebundenem 4-Iodphenylhydrazid **58** und 0.4 Äq. Triphenylarsin in Dioxan wird mit 5 Äq. 2-(Tributylstannyl)furan **115** versetzt. Das Gemisch wird 20 min im Ultraschallbad entgast, mit 0.1 Äq.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \times \text{CHCl}_3$  versetzt, 24 h bei 60 °C vorsichtig gerührt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal mit DMF, Wasser, DMF, Methanol, Ethylacetat sowie Methylchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Darstellung des an TentaGel gebundenen Furans 116a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Furane (AAV15) werden 539 mg (0.22 mmol) an TentaGel gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58a**, 26 mg (88  $\mu\text{mol}$ ) Triphenylarsin, 339  $\mu\text{l}$  (1.1 mmol) 2-Tributylstannyl)furan **115** und 22 mg (22  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \times \text{CHCl}_3$  in 5 ml Dioxan miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 512 mg, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3122 (NH, Hydrazid, Amid), 1666 (C=O, Hydrazid, Amid), 1108 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 2-Phenylfurans 117 vom polymeren Träger 116a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 152 mg (36  $\mu\text{mol}$ ) **116a** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 4.6 mg (34  $\mu\text{mol}$ , 86%), gelbes Öl.

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.61 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**HPLC:** 97% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 7.33-7.82 (m, 6H, arom. CH), 6.60-6.39 (m, 2H, arom. CH).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 144 (45) [M<sup>+</sup>], 115 (71), 89 (7), 63 (7), 32 (28), 28 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[145]</sup>

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O: 144.17 g/mol.

### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen Furans 116b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Furane (AAV15) werden 1.6 g (0.4 mmol) an Polystyrol gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **58b**, 49 mg (0.16 mmol) Triphenylarsin, 634 µl (2.0 mmol) 2-(Tributylstannyl)furan **115** und 42 mg (40 µmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> x CHCl<sub>3</sub> in 8 ml Dioxan miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.55 g, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3183 (NH, Hydrazid, Amid), 1663 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

### **Abspaltung des 2-Phenylfurans 117 vom polymeren Träger 116b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 85 mg (33 µmol) **116b** mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 3.8 mg (26 µmol, 79%).

**HPLC:** 94% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV3): 79%. **HPLC:** 91% (260 nm).

### **Darstellung des an ArgoPore gebundenen Furans 116c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung polymergebundener Furane (AAV15) werden 1 g (0.2 mmol) an ArgoPore gebundenes 4-Iodphenylhydrazid **220c**, 25 mg (80 µmol) Triphenylarsin, 315 µl (1.0 mmol) 2-(Tributylstannyl)furan **115** und 21 mg (20 µmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> x CHCl<sub>3</sub> in 4 ml Dioxan miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 975 mg, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3173 (NH, Hydrazid, Amid), 1671 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.



**Abspaltung des 2-Phenylfurans 117 vom polymeren Träger 116c:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 234 mg (44  $\mu\text{mol}$ ) **116c** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 5.1 mg (35  $\mu\text{mol}$ , 80%).

**HPLC:** 93% (260 nm).

Abspaltung entsprechend Methode **B** (AAV3): 50%. **HPLC:** 91% (260 nm).

**6.4.5 Versuche zu Kapitel 4.3.5****Darstellung von 4-Iod-2-methylphenylhydrazin 118:**

Zu einer Suspension aus 5 g (21.5 mmol) 4-Iod-2-methylanilin in 20 ml halbkonz. HCl in einem 100 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer wird bei  $-15^\circ\text{C}$  über einen Zeitraum von 60 min eine Lösung aus 1.56 g (22.6 mmol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser langsam zugetropft. Die braune Reaktionslösung wird weitere 15 min intensiv gerührt. In einem weiteren Gefäß werden 14.5 g (64.5 mmol)  $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$  in 20 ml konz. HCl vorgelegt, in einem Aceton-Trockeneisbühlbad auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlt und die Diazolösung portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h zur vollständigen Kristallisation im Eisbad gekühlt. Der beige-farbene Niederschlag wird abgesaugt und mit halbkonzentrierter HCl nachgewaschen. Der Rückstand wird in 30 ml Wasser suspendiert und mit 10 N Natriumhydroxid-Lösung bis zur stark basischen Reaktion versetzt. Anschließend wird mit 3 x 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt aus Hexan:Ethylacetat (4:1) umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1.47 g (29%), brauner Feststoff.

**Smp.:**  $97^\circ\text{C}$  (Ref.:<sup>[151]</sup>  $98^\circ\text{C}$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta = 7.47$  (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.9$  Hz, 1H, arom. CH), 7.36 (s, 1H, arom. CH), 6.79 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.9$  Hz, 1H, arom. CH), 5.89 (b, 1H, NH), 3.02 (b, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 248 (100) [ $\text{M}^+$ ], 231 (36), 127 (35), 104 (41), 77 (39), 63 (19), 51 (24), 39 (14), 28 (18).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{IN}_2$ : 248.06 g/mol.

**Darstellung des an Polystyrol gebundenen 4-Iod-2-methylphenylhydrazids 121:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 700 mg (0.20 mmol) **54b**, 93  $\mu\text{l}$  (0.60 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 92 mg (0.60 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 84  $\mu\text{l}$  (0.60 mmol) Triethylamin und 149 mg (0.60 mmol) 4-Iod-2-methylphenylhydrazin **118** in 30 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 712 mg, gelbes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3305 (NH, Amid, Hydrazid), 1673 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Darstellung des polymergebundenen Biphenyls 124:**

Eine Suspension aus 200 mg (0.08 mmol) an Polystyrol gebundenem 4-Iod-2-methylphenylhydrazid **121**, 122 mg (0.8 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure **94** und 43 mg (0.16 mmol) Kaliumphosphat Trihydrat in 3 ml DMF und 0.5 ml Wasser wird 20 min im Ultraschallbad entgast. Das Gemisch wird nach der Zugabe von 2 mg (2  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  24 h bei 80 °C vorsichtig gerührt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal mit 8 ml DMF, Wasser, DMF, Methanol, Ethylacetat sowie Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 189 mg, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3245 (NH, Hydrazid, Amid), 1667 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 4'-Methoxy-3-methylbiphenyls 127 vom polymeren Träger 124:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 313 mg (37  $\mu\text{mol}$ ) **124** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 6.8 mg (34  $\mu\text{mol}$ , 93%), gelber Feststoff.

**HPLC:** 90% (260 nm).

**Smp.:** 51 °C (Ref.:<sup>[152]</sup> 54 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  = 7.46 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.3 Hz, 2H, arom. CH), 7.30-7.44 (m, 3H, arom. CH), 7.07 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz, 1H, arom. CH), 6.91 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.3 Hz, 2H, arom. CH), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 198 (100) [ $\text{M}^+$ ], 183 (54), 155 (37), 128 (14), 115 (12), 63 (8).

---

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[151]</sup>

$C_{14}H_{14}O$ : 198.26 g/mol.

### **Darstellung von 3-Iod-4-methylphenylhydrazin 119:**

Zu einer Suspension aus 5 g (21.5 mmol) 3-Iod-4-methylanilin in 20 ml halbkonz. HCl in einem 100 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Innenthermometer wird bei  $-15^{\circ}\text{C}$  über einen Zeitraum von 60 min eine Lösung aus 1.56 g (22.6 mmol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser langsam zugetropft. Die braune Reaktionslösung wird weitere 15 min intensiv gerührt. In einem weiteren Gefäß werden 14.5 g (64.5 mmol)  $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$  in 20 ml konz. HCl vorgelegt, in einem Aceton-Trockeneiskühlbad auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt und die Diazolösung portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h zur vollständigen Kristallisation im Eisbad gekühlt. Der beigefarbene Niederschlag wird abgesaugt und mit halbkonzentrierter HCl nachgewaschen. Der Rückstand wird in 30 ml Wasser suspendiert und mit 10 N Natriumhydroxid-Lösung bis zur stark basischen Reaktion versetzt. Anschließend wird mit 3 x 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und das Rohprodukt aus Hexan:Ethylacetat (6:1) umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1.28 g (24%), brauner Feststoff.

**Smp.:**  $92^{\circ}\text{C}$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta = 7.34$  (s, 1H, arom. CH), 7.07 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 9.2$  Hz, 1H, arom. CH), 6.72 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 9.2$  Hz, 1H, arom. CH), 5.10 (b, 1H, NH), 4.15 (b, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 248 (100) [ $\text{M}^+$ ], 231 (40), 127 (10), 105 (52), 89 (17), 77 (47), 63 (20), 51 (27), 39 (14), 28 (8).

$C_7H_9IN_2$ : 248.06 g/mol.

**HR-MS:** 247.9802 [ $\text{M}^+$ ] (ber. 247.9810).

**Darstellung des an Polystyrol gebundenen 3-Iod-4-methylphenylhydrazids 122:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 700 mg (0.29 mmol) **54b**, 135  $\mu$ l (0.87 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 133 mg (0.87 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 122  $\mu$ l (0.87 mmol) Triethylamin und 216 mg (0.87 mmol) 3-Iod-4-methylphenylhydrazin **119** in 30 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 704 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3304 (NH, Amid, Hydrazid), 1676 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Darstellung des polymergebundenen, 2'-Methyl-substituierten Biphenyls 125:**

Eine Suspension aus 548 mg (0.22 mmol) an Polystyrol gebundenem 3-Iod-4-methylphenylhydrazid **122** in 3 ml DMF und 0.5 ml Wasser wird 20 min im Ultraschallbad entgast. Nach der Zugabe von 5 mg (4  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> wird 20 min gerührt und mit 117 mg (0.44 mmol) Kaliumphosphat Trihydrat und 333 mg (2.2 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure **94** versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 95 °C vorsichtig gerührt, das Polymer abfiltriert, unter langsamem Rühren dreimal mit je 8 ml DMF, Wasser, DMF, Methanol, Ethylacetat sowie Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 526 mg, schwarzes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3244 (NH, Hydrazid, Amid), 1673 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 4'-Methoxy-2-methylbiphenyls 128 vom polymeren Träger 125:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 127 mg (50  $\mu$ mol) **125** mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und durch Extraktion (Variante 1) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 8.9 mg (45  $\mu$ mol, 89%), gelbliches, zähes Öl.

**HPLC:** 91% (260 nm).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.58 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 7.21-7.32 (m, 7H, arom. CH), 6.97 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.0 Hz, 1H, arom. CH), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 198 (100) [M<sup>+</sup>], 183 (27), 165 (24), 155 (26), 128 (19), 115 (17), 55 (15).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[153]</sup>

---

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O: 198.26 g/mol.

### Darstellung von 4-Brom-2-fluorphenylhydrazin 120:

Zu einer Suspension aus 5 g (25.6 mmol) 4-Brom-2-fluoranilin in 25 ml halbkonz. HCl wird bei -15 °C über einen Zeitraum von 60 min eine Lösung aus 1.86 g (26.9 mmol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser langsam zugetropft. Die braune Reaktionslösung wird weitere 15 min intensiv gerührt. In einem weiteren Gefäß werden 17.3 g (76.8 mmol) SnCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O in 20 ml konz. HCl vorgelegt, in einem Aceton-Trockeneis-Kühlbad auf -10 °C gekühlt und die Diazolösung portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h zur vollständigen Kristallisation im Eisbad gekühlt. Der beigefarbene Niederschlag wird abgesaugt und mit halbkonzentrierter HCl nachgewaschen. Der Rückstand wird in 30 ml Wasser suspendiert und mit 10 N Natriumhydroxid-Lösung bis zur stark basischen Reaktion versetzt. Anschließend wird mit 3 x 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Rohprodukt aus Hexan umkristallisiert.

**Ausbeute:** 1.41 g (27%), brauner Feststoff.

**Smp.:** 88 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 6.92-7.22 (m, 3H, arom. CH), 5.41 (b, 1H, NH), 3.55 (b, 2H, NH<sub>2</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 206 (67) [M<sup>+</sup>], 204 (100) [M<sup>+</sup>], 188 (70), 161 (41), 108 (41), 94 (25), 81 (27), 75 (23).

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrFN<sub>2</sub>: 205.03 g/mol.

**HR-MS:** 203.9683 [M<sup>+</sup>] (ber. 203.9698).

### Darstellung des an TentaGel gebundenen 4-Brom-3-fluorphenylhydrazids 123:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 800 mg (0.13 mmol) **54a**, 60 µl (0.39 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 60 mg (0.39 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT), 54 µl (0.39 mmol) Triethylamin und 82 mg (0.39 mmol) 4-Brom-3-fluorphenylhydrazin **120** in 30 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 811 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3240 (NH, Amid, Hydrazid), 1666 (C=O, Hydrazid, Amid), 1108 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken) cm<sup>-1</sup>.

**Darstellung des polymergebundenen, 2'-Fluor-substituierten Biphenyls 126:**

Eine Suspension aus 400 mg (62  $\mu\text{mol}$ ) TentaGel-gebundenem 4-Brom-3-fluorphenylhydrazid **123** und 28 mg (0.19 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure **94** in 2 ml abs. DMF und 2 ml abs. Triethylamin wird 20 min im Ultraschallbad entgast. Das Gemisch wird mit 2 mg (2  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  versetzt, 24 h bei 90 °C vorsichtig gerührt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal mit 8 ml DMF, Wasser, DMF, Methanol, Ethylacetat sowie Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 379 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3298 (NH, Hydrazid, Amid), 1665 (C=O, Hydrazid, Amid), 1109 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 4'-Methoxy-2-fluorbiphenyls 129 vom polymeren Träger 126:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur zweistufigen oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 178 mg (27  $\mu\text{mol}$ ) **126** mit *N*-Bromsuccinimid/Pyridin und Methanol (Methode **C**, AAV4) umgesetzt.

**Ausbeute:** 3.0 mg (15  $\mu\text{mol}$ , 55%), gelber Feststoff.

**HPLC:** 93% (260 nm).

**Smp.:** 44 °C (Ref..<sup>[154]</sup> 48 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.51 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta$  = 7.15-7.65 (m, 6H, arom. CH), 6.92 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.1 Hz, 2H, arom. CH), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 202 (100) [ $\text{M}^+$ ], 187 (44), 159 (56), 133 (36).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[154]</sup>

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}$ : 202.22 g/mol.

#### 6.4.6 Versuche zu Kapitel 4.3.6

##### **Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Wittig-Reaktion mit dem polymerfixierten Biphenylaldehyd 101 (AAV16):**

Eine Suspension aus polymerfixiertem Biphenylaldehyd **101**, 10 Äq. Phosphoniumsalz und 10 Äq. Kalium-*tert*-butanolat in THF wird 24 h bei 60°C gerührt und anschließend filtriert. Der polymere Träger wird mit je zweimal THF, THF/1 N HCl (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

##### **Darstellung des polymerfixierten 4'-Acrylsäuremethylester-biphenyl-4-hydrazids 130:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Wittig-Reaktion mit dem polymerfixierten Biphenylaldehyd **101** (AAV16) werden 150 mg (0.117 mmol) **101** und 486 mg (1.17 mmol) Methoxycarbonylmethyl-triphenylphosphoniumbromid Natriumamid in 10 ml THF miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 151 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3309 (NH, Amid, Hydrazid), 1673 (C=O, Hydrazid, Amid), 1609 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

##### **Abspaltung des 4-Acrylsäuremethylester-biphenyls 133 vom polymeren Träger 130:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 142 mg (109  $\mu\text{mol}$ ) **130** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 6.8 mg (29  $\mu\text{mol}$ , 27%), gelblicher Feststoff.

**HPLC:** 99% (260 nm).

**Smp.:** 147°C (Ref.:<sup>[155]</sup> 148°C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.24 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**HPLC:** 96% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.75 (d,  $^3J_{\text{trans}}(\text{H,H}) = 16.0$  Hz, 1H, Ar-CH=CH-OCH<sub>3</sub>), 7.61-7.63 (m, 5H, arom. CH), 7.37-7.48 (m, 4H, arom. CH), 6.49 (d,  $^3J_{\text{trans}}(\text{H,H}) = 16.0$  Hz, 1H, Ar-CH=CH), 3.83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

**GC-MS:** 238 (100) [ $M^+$ ], 207 (66), 178 (95), 165 (44), 152 (41), 89 (24), 76 (19).

$C_{16}H_{14}O_2$ : 238.28 g/mol.

### Darstellung des polymerfixierten 4'-Vinylbiphenyl-4-hydrazid **131**:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Wittig-Reaktion mit dem polymerfixierten Biphenylaldehyd **101** (AAV16) werden 150 mg (0.117 mmol) **101**, 418 mg (1.17 mmol) Methyl-triphenylphosphoniumbromid und 131 mg (1.17 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 10 ml THF miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 153 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3272 (NH, Amid, Hydrazid), 1682 (C=O, Hydrazid, Amid), 1602 (C=C)  $cm^{-1}$ .

### Abspaltung des 4-Vinylbiphenyls **134** vom polymeren Träger **131**:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers werden 124 mg (96  $\mu$ mol) **131** mit  $Cu(OAc)_2$  in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 7.8 mg (43  $\mu$ mol, 45%), weißer Feststoff.

**Smp.:** 117 °C (Ref.:<sup>[156]</sup> 119-121 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.57 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**HPLC:** 98% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.57-7.62 (m, 4H, arom. CH), 7.44-7.51 (m, 4H, arom. CH), 7.35-7.39 (m, 1H, arom. CH), 6.79 (dd,  $^3J_{trans}(H,H) = 17.6$  Hz,  $^3J_{cis}(H,H) = 10.9$  Hz, 1H, Ar-CH=CH<sub>2</sub>), 5.82 (d, 1H,  $^3J_{trans}(H,H) = 17.6$  Hz, Ar-CH=CH<sub>2</sub>), 5.30 (d, 1H,  $^3J_{cis}(H,H) = 10.9$  Hz, Ar-CH=CH<sub>2</sub>).

**GC-MS:** 180 (100) [ $M^+$ ], 165 (36), 152 (26), 115 (9), 89 (13), 76 (19).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[157]</sup>

$C_{14}H_{12}$ : 180.25 g/mol.

### Darstellung des polymerfixierten 4'-Propenylbiphenyl-4-hydrazids **132**:

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Wittig-Reaktion mit dem polymerfixierten Biphenylaldehyd **101** (AAV16) werden 150 mg (0.117 mmol) **101**, 489 mg (1.17 mmol) Ethyl-triphenylphosphoniumiodid und 131 mg (1.17 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 10 ml THF miteinander umgesetzt.



**Ausbeute:** 148 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3313 (NH, Amid, Hydrazid), 1671 (C=O, Hydrazid, Amid), 1607 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Abspaltung des 4-Propenylbiphenyls 135 vom polymeren Träger 132:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 133 mg (102  $\mu\text{mol}$ ) **132** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 7.8 mg (40  $\mu\text{mol}$ , 39%, cis:trans 43:57 (best. mittels  $^1\text{H-NMR}$ )), gelblicher Feststoff.

**HPLC:** 99% (260 nm).

**Smp.:** 93 °C (Ref.:<sup>[158]</sup> 103-103.5 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.52 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.53-7.64 (m, 4H, arom. CH), 7.31-7.47 (m, 5H, arom. CH), 6.43-6.50 (m, 1H, Ar-CH=CH-CH<sub>3</sub>, cis+trans-Isomere), 6.30 (dq, 1H,  $^3J_{\text{trans}}(\text{H,H}) = 15.8$  Hz,  $^3J(\text{H,H}) = 6.5$  Hz, Ar-CH=CH-CH<sub>3</sub>, trans-Isomer), 5.84 (dq, 1H,  $^3J_{\text{cis}}(\text{H,H}) = 11.6$  Hz,  $^3J(\text{H,H}) = 7.3$  Hz, Ar-CH=CH-CH<sub>3</sub>, cis-Isomer), 1.97 (dd, 3H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.3$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 1.8$  Hz, Ar-CH=CH-CH<sub>3</sub>, cis-Isomer), 1.92 (dd, 3H,  $^3J(\text{H,H}) = 6.5$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 1.8$  Hz, Ar-CH=CH-CH<sub>3</sub>, trans-Isomer).

**GC-MS:** 194 (100) [ $\text{M}^+$ ], 178 (46), 165 (30), 152 (15), 115 (14), 89 (3), 63 (3).

Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[159]</sup>

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}$ : 194.27 g/mol.

## **6.4.7 Versuche zu Kapitel 4.3.7**

### **Darstellung von 4-Hydrazinbenzoesäuremethylester 137:**

Zu einer Lösung aus 10 g (66 mmol) 4-Hydrazinbenzoesäure in 300 ml abs. Methanol werden vorsichtig unter Rühren 3.5 ml (66 mmol) konz. Schwefelsäure getropft. Das Reaktionsgemisch wird 15 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in 700 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 3 x 150 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$

getrocknet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 6.8 g (51%) beigefarbener Feststoff.

**Smp:** 227 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO, 400 MHz):  $\delta$  = 10.40 (b, 2H, NH), 8.93 (b, 1H, NH), 7.90 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 7.00 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO, 100.6 MHz):  $\delta$  = 166.2 (-COOCH<sub>3</sub>), 150.1 (C-N), 130.9, 113.4 (4 arom. CH), 52.1 (OCH<sub>3</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 166 (97) [M<sup>+</sup>], 135 (100), 119 (11), 107 (14), 90 (17), 77 (9), 63 (10).

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 166.18 g/mol.

**HR-MS:** 166.0746 [M<sup>+</sup>] (ber. 166.0742).

### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen Benzoessäuremethylesters 138:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 5.0 g (5.05 mmol) **54b**, 2.4 ml (15.2 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 2.3 g (15.2 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 2.1 ml (15.2 mmol) Triethylamin und 3.1 g (15.2 mmol) 4-Hydrazinbenzoessäuremethylester **137** in 100 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 5.12 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3298 (N-H, Amid, Hydrazid), 1740 (C=O, Ester), 1666 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Grignard-Reaktion mit polymerfixierten Estern, Aldehyden oder Ketonen (AAV17):**

Eine Suspension des polymerfixierten Esters, Aldehyds oder Ketons in THF wird mit 20 Äq. Grignard-Reagens versetzt. Das Gemisch wird 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt, erneut mit 20 Äq. Grignard-Reagens versetzt und 48 h geschüttelt. Anschließend wird filtriert und der polymere Träger mit je zweimal THF, THF/halbkonz. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1:1), THF/Wasser (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Darstellung des polymerfixierten 4-Phenylhepta-1,6-dien-4-ols 139:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Grignard-Reaktion mit polymerfixierten Estern, Aldehyden oder Ketonen (AAV17) werden 200 mg (0.17 mmol) **138** mit 2 x 1.7 ml (3.4 mmol) 2 M Allylmagnesiumbromid in THF in 10 ml THF umgesetzt.

**Ausbeute:** 199 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3308 (OH; NH, Amid, Hydrazid), 1681 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 4-Phenylhepta-1,6-dien-4-ols 141 vom polymeren Träger 139:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 113 mg (97  $\mu\text{mol}$ ) **139** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 10.9 mg (58  $\mu\text{mol}$ , 60%), gelbliches Öl.

**HPLC:** 97% (260 nm).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.09-7.35 (m, 5H, arom. CH), 5.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 5.02 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ), 2.34-2.65 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 147 (57) [M-Allyl], 105 (100), 91 (22), 77 (75), 51 (16).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[160]</sup>

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ : 188.27 g/mol.

**Darstellung des polymerfixierten Triphenylmethanols 140:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Grignard-Reaktion mit polymerfixierten Estern, Aldehyden oder Ketonen (AAV17) werden 300 mg (0.26 mmol) **138** mit 2 x 2.6 ml (5.2 mmol) 2 M Phenyllithium in Cyclohexan/Diethylether (7:3) in 10 ml THF umgesetzt.

**Ausbeute:** 295 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3298 (OH; NH, Amid, Hydrazid), 1682 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des Triphenylmethanols 142 vom polymeren Träger 140:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 155 mg (96  $\mu\text{mol}$ ) **140** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 15.4 mg (60  $\mu\text{mol}$ , 62%), beigefarbener Feststoff.

**HPLC:** 99% (260 nm).

**Smp.:** 159 °C (Ref.:<sup>[161]</sup> 160-163 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.42 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.26-7.35 (m, 15H, arom. CH), 2.79 (s, 1H, OH).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 260 (29) [ $\text{M}^+$ ], 207 (21), 183 (100), 165 (20), 154 (32), 105 (97), 77 (54).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[161]</sup>

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}$ : 260.33 g/mol.

**Darstellung des polymerfixierten 4-Biphenyl-phenyl-methanols 143:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Grignard-Reaktion mit polymerfixierten Estern, Aldehyden oder Ketonen (AAV17) werden 200 mg (0.14 mmol) **101** mit 2 x 1.4 ml (2.8 mmol) 2 M Phenyllithium in Cyclohexan/Diethylether (7:3) in 10 ml THF umgesetzt.

**Ausbeute:** 204 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3315 (OH; NH, Amid, Hydrazid), 1676 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 4-Biphenyl-phenyl-methanols 145 vom polymeren Träger 143:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 125 mg (85  $\mu\text{mol}$ ) **143** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in *n*-Propylamin umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 7.7 mg (30  $\mu\text{mol}$ , 35%), weißer Feststoff.

**HPLC:** 98% (260 nm).

**Smp.:** 91 °C (Ref.:<sup>[162]</sup> 95 °C)

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.17 (Cyclohexan/Ethylacetat (5:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.56-7.60 (m, 4H, arom. CH), 7.30-7.48 (m, 10H, arom. CH), 5.91 (s, 1H, Benzyl-CH).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 260 (100) [M<sup>+</sup>], 181 (52), 155 (80), 105 (54), 77 (34).

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O: 260.33 g/mol.

#### **Darstellung des polymerfixierten 2-(4'-Biphenyl)-pent-4-en-2-ol 144:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Grignard-Reaktion mit polymerfixierten Estern, Aldehyden oder Ketonen (AAV17) werden 200 mg (0.14 mmol) **103** mit 2 x 1.4 ml (2.8 mmol) 2 M Allylmagnesiumbromid in THF in 10 ml THF umgesetzt.

**Ausbeute:** 201 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3333 (OH; NH, Amid, Hydrazid), 1681 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

#### **Abspaltung des 2-(4'-Biphenyl)-pent-4-en-2-ol 146 vom polymeren Träger 144:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **A**, AAV2) werden 158 mg (108 μmol) **144** mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in *n*-Propylamin umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Ausbeute:** 9.5 mg (40 μmol, 37%), farbloses Öl.

**HPLC:** 97% (260 nm).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.15 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.69-7.72 (m, 1H, arom. CH), 7.62 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.4 Hz, 2H, arom. CH), 7.42-7.51 (m, 5H, arom. CH), 7.34-7.38 (m, 1H, arom. CH), 5.64-5.75 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5.13-5.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 2.53-2.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 2.1 (b, 1H, OH), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 238 (1) [M<sup>+</sup>], 197 (100), 181 (17), 165 (7), 152 (39).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[163]</sup>

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O: 238.32 g/mol.

## 6.5 Versuche zu Kapitel 4.4

### 6.5.1 Versuche zu Kapitel 4.4.1

#### **Darstellung des mit Adipinsäuremonomethylester **76** umfunktionalisierten Rink-Harzes **153**:**

Eine Suspension aus 5.1 g (3.7 mmol) PS-AM-Rink-NH-Fmoc **152** (0.73 mmol/g, Novabiochem) in 100 ml DMF/Piperidin (4:1) wird 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt, das Harz wird abgesaugt, erneut mit 100 ml DMF/Piperidin (4:1) versetzt, 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Der polymere Träger wird je dreimal mit 40 ml DMF und Methylenchlorid gewaschen. Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Darstellung der säurefunktionalisierten Harze mit Adipinsäuremonomethylester **76** (AAV9) wird das Harz mit 1.75 ml (11.2 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 1.71 g (11.2 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 1.56 ml (11.2 mmol) Triethylamin und 1.54 ml (11.2 mmol) Adipinsäuremonomethylester **76** in 100 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt und anschließend basisch verseift.

**Ausbeute:** 4.65 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3429, 3323 (NH, Amid; OH, Säure), 1729 (C=O, Säure), 1670 (C=O, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Beladung:** 0.74 mmol/g (95% d. Th.).

#### **Darstellung des polymergebundenen 4-Nitrophenylhydrazids **154**:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 2 g (1.48 mmol) des Rink-Säureharzes **153**, 686  $\mu\text{l}$  (4.44 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 679 mg (4.44 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol, 620  $\mu\text{l}$  (4.44 mmol) Triethylamin und 679 mg (4.44 mmol) 4-Nitrophenylhydrazin in 50 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.03 g.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3368 (NH, Amid, Hydrazid), 1676 (C=O, Hydrazid, Amid), 1327 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

---

**Acylierung und Alkylierung des polymergebundenen 4-Nitrophenylhydrazids 154:**

Je 100 mg des 4-Nitrophenylhydrazids **154** werden mit 4 ml der folgenden Lösungen 15 h bei Raumtemperatur geschüttelt:

1. Essigsäureanhydrid/Pyridin (10:1)
2. Pivalinsäurechlorid/Pyridin (10:1)
3. Pivalinsäureanhydrid/Pyridin (10:1)
4. Allylbromid/Methylenchlorid (1:5)
5. Allylbromid/Methylenchlorid/Triethylamin (1:5:1)

Das Gemisch wird filtriert, der polymere Träger je zweimal mit Methylenchlorid, DMF, THF und Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Spaltung des Rink-Linkers 155:**

Zu 100 mg des acylierten oder alkylierten Harzes **155** werden 2 ml Methylenchlorid/Trifluoressigsäure (20:1) gegeben. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Der polymere Träger wird je zweimal mit Methylenchlorid gewaschen, die vereinigten Filtrate werden unter vermindertem Druck eingedampft und im Vakuum getrocknet. Die Identifikation der Spaltungsprodukte erfolgte mittels HPLC-MS, die Quantifizierung über die Absorption bei 260 nm unter der Annahme gleicher Extinktionskoeffizienten der Abspaltungsprodukte.

**6.6 Versuche zu Kapitel 4.5****Darstellung des 4-(4-Nitrobenzyl)thiomorpholins 166:**

Zu einer Lösung von 500 mg (2.3 mmol) 1-Brommethyl-4-nitrobenzol **165** in 10 ml abs. THF werden 659  $\mu$ l (6.9 mmol) Thiomorpholin **164** gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert, dreimal mit je 5 ml Aceton gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 537 mg (2.25 mmol, 98%), hellgelber Feststoff.

**Smp.:** 105 °C (Ref.: 106-107 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.25 (Cyclohexan/Ethylacetat (4:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 8.21 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.7 Hz, 2H, arom. CH), 7.60 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.6 Hz, 2H, arom. CH), 3.75 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>N), 2.69 (br. s, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**MS** (EI, 70eV, 55°C): m/z (rel. Int. %) = 239 (11) [M<sup>+</sup>+H], 238 (93) [M<sup>+</sup>], 210 (75), 191 (63), 164 (13), 136 (100), 106 (13), 90 (25).

**HR-MS**: 238.0760 [M<sup>+</sup>] (ber. 238.0776).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[96]</sup>

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: 238.31 g/mol.

### Darstellung des 4-Thiomorpholinomethylanilins 162:

Zu einer Lösung aus 1.12 g (4.7 mmol) 4-(4-Nitrobenzyl)thiomorpholin **166** in 60 ml Ethanol und 14.4 ml konz. Salzsäure werden 5.3 g (24 mmol) SnCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O gegeben und das Gemisch wird 1 h refluxiert. Mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung wird die Lösung auf pH=11 gebracht und fünfmal mit 70 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

**Ausbeute**: 893 mg (4.29 mmol, 91%), weißer Feststoff.

**Smp.**: 84 °C (Ref..<sup>[96]</sup> 84-85 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.23 (Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (4:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 7.08 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.1 Hz, 2H, arom. CH), 6.63 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.0 Hz, 2H, arom. CH), 3.64 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>N), 2.69 (s, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**MS** (EI, 70eV, 20°C): m/z (rel. Int. %) = 208 (29) [M<sup>+</sup>], 119 (7), 106 (100).

**HR-MS**: 208.1017 [M<sup>+</sup>] (ber. 208.1034).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[96]</sup>

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S: 208.32 g/mol.

### Darstellung des 4-(4-Nitrobenzyl)morpholins 168:

Eine Lösung aus 1 g (4.6 mmol) 1-Brommethyl-4-nitrobenzol **165** und 0.8 ml (9.2 mmol) Morpholin **167** in 20 ml Aceton wird zum Sieden erhitzt. Nach 24 h wird der weiße Niederschlag abfiltriert, zweimal mit je 5 ml Aceton gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute**: 983 mg (4.42 mmol, 96%), hellgelber Feststoff.

**Smp.**: 78 °C (Ref.: 79-80 °C).



**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.32 (Ethylacetat/Hexan (1:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 8.22 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.5 Hz, 2H, arom. CH), 7.60 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 9.5 Hz, 2H, arom. CH), 3.98 (br. s, 4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>N), 2.64 (br. s, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

**MS** (EI, 70eV, 40 °C): m/z (rel. Int. %) = 222 (100) [M<sup>+</sup>], 191 (39), 149 (10), 136 (86), 106 (14), 100 (15), 90 (20), 86 (29).

**HR-MS**: 222.0979 [M<sup>+</sup>] (ber. 222.1004).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[164]</sup>

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 222.24 g/mol.

### Darstellung des 4-Morpholinomethylanilins 163:

Zu einer Lösung aus 983 mg (4.4 mmol) 4-(4-Nitrobenzyl)morpholin **168** in 100 ml Ethanol und 20.4 ml konz. Salzsäure werden 5.0 g (22 mmol) SnCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O gegeben und 1 h refluxiert. Mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung wird die Lösung auf pH=11 gebracht und fünfmal mit 70 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

**Ausbeute**: 688 mg (3.58 mmol, 81%), weißer Feststoff.

**Smp.:** 100 °C (Ref.: 100.5-101.5 °C).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.19 (Ethylacetat/CHCl<sub>3</sub> (4:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ = 7.06 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.6 Hz, 2H, arom. CH), 6.67 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.8 Hz, 2H, arom. CH), 3.70 (br. s, 4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>N), 2.57 (br. s, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CD<sub>3</sub>OD, 100.6 MHz): δ = 148.57 (CNH<sub>2</sub>), 131.98 (2C, arom. CH), 125.07 (CCH<sub>2</sub>), 116.18 (2C, arom. CH), 67.02 (2C, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 63.68 (CCH<sub>2</sub>N), 53.94 (2C, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>).

**MS** (EI, 70eV, 20 °C): m/z (rel. Int. %) = 192 (22) [M<sup>+</sup>], 132 (1), 119 (4), 107 (7), 106 (100).

**HR-MS**: 192.1251 [M<sup>+</sup>] (ber. 192.1263).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[165]</sup>

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: 192.26 g/mol.

**Darstellung des an Polystyrol gebundenen Benzylamins 170:**

Eine Suspension aus 50 mg (8  $\mu\text{mol}$ ) an Polystyrol gebundenem Benzaldehyd **101**, 11 mg (75  $\mu\text{mol}$ ) Natriumsulfat und 8 mg (38  $\mu\text{mol}$ )  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  in 2 ml Methylenchlorid/Eisessig (10:1) wird mit 10  $\mu\text{l}$  (113  $\mu\text{mol}$ ) Anilin **169** versetzt. Das Gemisch wird 30 min mit Ultraschall behandelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal mit DMF, Isopropanol, Wasser, DMF, Methanol und Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 51 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu} = 1668$  (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Darstellung des an Polystyrol gebundenen, tetrazyklischen Thiomorpholins 171:**

Eine Suspension aus 300 mg (60  $\mu\text{mol}$ ) an Polystyrol gebundenem Benzaldehyd **101**, 85 mg (0.6 mmol) Natriumsulfat und 127 mg (0.6 mol)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  in 5 ml Methylenchlorid/Eisessig (10:1) wird mit 188 mg (0.9 mmol) 4-Thiomorpholinomethylanilin **162** versetzt. Das Gemisch wird 2 h mit Ultraschall behandelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal mit DMF, Isopropanol, Wasser, DMF, Methanol sowie Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 303 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu} = 3255$  (NH, Amid, Hydrazid), 1669 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Abspaltung des 4'-Biphenylmethyl-(4-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-amins 160 vom polymeren Träger 171:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **B**, AAV3) werden 179 mg (21  $\mu\text{mol}$ ) **171** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  in Methanol/Pyridin umgesetzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, in 10 ml Diethylether suspendiert und mit 0.25 N  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die Diethyletherphase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft.

**Ausbeute:** 2.9 mg (8  $\mu\text{mol}$ , 37%), gelbliches Öl.

**HPLC:** 97% (260 nm).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta = 7.54\text{-}7.63$  (m, 4H, arom. CH),  $7.39\text{-}7.47$  (m, 5H, arom. CH),  $7.12$  (d,  $^3J(\text{H,H}) = 9.1$  Hz, 2H, arom. CH),  $6.63$  (d,  $^3J(\text{H,H}) = 9.1$  Hz, 2H,

arom. CH), 4.38 (s, 2H, Ph-Ph-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.42 (s, 2H, Ph-Ph-CH<sub>2</sub>-NH-Ph-CH<sub>2</sub>-Thiomorpholin), 2.67 (s, 8H, Thiomorpholin-CH<sub>2</sub>).

**MS** (EI, 70eV, 135 °C): m/z (rel. Int. %) = 374 (44) [M<sup>+</sup>], 272 (100), 167 (97), 106 (25).

**HR-MS**: 374.1839 (ber.: 374.1817).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[96]</sup>

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S: 374.54 g/mol.

### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen, tetrazyklischen Morpholins 172:**

Eine Suspension aus 200 mg (30 µmol) an Polystyrol gebundenem Benzaldehyd **101**, 42 mg (0.30 mmol) Natriumsulfat und 64 mg (0.30 mol) NaBH(OAc)<sub>3</sub> in 4 ml Methylenchlorid/Eisessig (10:1) wird mit 86 mg (0.46 mmol) 4-Morpholinomethylanilin **163** versetzt. Das Gemisch wird 2 h mit Ultraschall behandelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je dreimal mit DMF, Isopropanol, Wasser, DMF, Methanol und Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute**: 197 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3301 (NH, Hydrazid, Amid), 1667 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

### **Abspaltung des 4'-Biphenylmethyl-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-amins 161 vom polymeren Träger 172:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers (Methode **B**, AAV3) werden 195 mg (23 µmol) **172** mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in Methanol/Pyridin umgesetzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, in 10 ml Diethylether suspendiert und mit 0.25 N NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die Diethyletherphase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft.

**Ausbeute**: 2.5 mg (7 µmol, 31%), gelbliches Öl.

**HPLC**: 94% (260 nm).

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 7.55-7.64 (m, 4H, arom. CH), 7.40-7.49 (m, 5H, arom. CH), 7.14 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 6.65 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 4.40 (s, 2H, Ph-Ph-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.58-3.81 (m, 6H, Ph-Ph-CH<sub>2</sub>-NH-Ph-CH<sub>2</sub>-Morpholin, 2 x CH<sub>2</sub>-O), 2.55 (b, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>-N).

**GC-MS**: m/z (rel. Int. %) = 358 (15) [M<sup>+</sup>], 281 (11), 270 (89), 207 (50), 135 (18), 90 (18), 44 (24), 28 (100).

$C_{24}H_{26}N_2O$ : 358.48 g/mol.

## 6.7 Versuche zu Kapitel 4.6

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion der polymerfixierten Nitrophenylhydrazide zu den Anilinderivaten (AAV18):**

Zu den polymerfixierten Nitrophenylhydraziden wird 2 M  $SnCl_2 \times 2 H_2O$  in DMF gegeben, das Gemisch 18 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird mit je zweimal DMF, THF, THF:Wasser (1:1), THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

### **Darstellung des an TentaGel gebundenen Anilins 183a:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Reduktion der polymerfixierten Nitrophenylhydrazide zu den Anilinderivaten (AAV18) werden 2 g (0.46 mmol) **55a** mit 10 ml 2 M  $SnCl_2 \times 2 H_2O$  in DMF umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.94 g, beigefarbenes Harz.

**IR** ( $SiO_2$ , drift):  $\tilde{\nu}$  = 3311 ( $NH_2$ , NH, Amid, Hydrazid), 1672 (C=O, Hydrazid, Amid), 1108 (C-O-C, TentaGel-Etherbrücken)  $cm^{-1}$ .

### **Darstellung des an Polystyrol gebundenen Anilins 183b:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Reduktion der polymerfixierten Nitrophenylhydrazide zu den Anilinderivaten (AAV18) werden 4 g (3.88 mmol) **55b** mit 50 ml 2 M  $SnCl_2 \times 2 H_2O$  in DMF umgesetzt.

**Ausbeute:** 3.89 g, beigefarbenes Harz.

**IR** ( $SiO_2$ , drift):  $\tilde{\nu}$  = 3270 (NH, Hydrazid, Amid), 1666 (C=O, Hydrazid, Amid)  $cm^{-1}$ .

### **Darstellung von 9-Fluorenyloxycarbonylthiocyanat (Fmoc-NCS) 184:**

Zu einer Suspension aus 19.4 g (0.2 mol) Kaliumthiocyanat in 500 ml Ethylacetat bei 0°C unter Argon werden über einen Zeitraum von 30 min 25.8 g (0.1 mol) 9-Fluorenyloxycarbonylchlorid (Fmoc-Cl) in 250 ml Ethylacetat getropft. Die Reaktion wird mittels GC-MS verfolgt. Nach 9 h wird über Celite filtriert, mit 100 ml Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan:Ethylacetat (30:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 19.7 g, gelbliches zähes Öl.

**R<sub>f</sub>-Wert** = 0.45 (Cyclohexan:Ethylacetat (10:1)).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.79 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.6 Hz, 2H, arom. CH), 7.60 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.0 Hz, 2H, arom. CH), 7.44 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.3 Hz, 2H, arom. CH), 7.35 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.3 Hz, 2H, arom. CH), 4.48 (d, 2H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.28 (t, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.5 Hz, 1H, Fluoren-CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 100.6 MHz): δ = 150.57 (O-C(=O)-N), 147.46 (N=C=S), 142.76, 141.30, 128.11, 127.28, 125.04, 120.20 (12 arom. C), 70.70 (CH-CH<sub>2</sub>-O), 46.28 (CH-CH<sub>2</sub>-O).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 281 (12) [M<sup>+</sup>], 178 (100), 165 (50), 152 (9), 89 (9).

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift): 1996 (C=S), 1759 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[114]</sup>

C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S: 281.33 g/mol.

### **Reaktion des Fmoc-NCS 184 mit dem an Polystyrol gebundenen Iodphenylhydrazid 58b:**

Zu einer Suspension aus 100 mg (81 μmol) **58b** in 2 ml Methylenchlorid/Pyridin (100:1) werden 114 mg (410 μmol) Fmoc-NCS **184** gegeben. Das Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird dreimal mit Methylenchlorid gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 106 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3286 (NH, Amid, Hydrazid), 1752 (C=O, Fmoc), 1670 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Fmoc-Bestimmung:** 0.69 mmol/g (85% d. Th.).

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Fmoc-geschützten polymerfixierten Nitrophenylhydrazide (AAV19):**

Zu einer Suspension des polymerfixierten Nitrophenylhydrazids in Methylenchlorid/Pyridin (10:1) werden 10 Äq. Fmoc-Cl gegeben. Das Gemisch wird 15 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit Methylenchlorid, THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

### **Darstellung des Fmoc-geschützten 4-Nitrophenylhydrazids 192:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Fmoc-geschützten polymerfixierten Nitrophenylhydrazide (AAV19) werden 10 g (9.2 mmol) **183** und 23.1 g (92 mmol) Fmoc-Cl in 200 ml Methylenchlorid/Pyridin (10:1) miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 13.7 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3308 (NH, Amid), 1759 (C=O, Fmoc), 1668 (C=O, Hydrazid, Amid), 1350 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**Fmoc-Bestimmung:** 0.57 mmol/g (84% d. Th. ausgehend vom Aminomethylpolystyrol).

#### **Darstellung des polymergebundenen 2-Cyano-4-nitrophenylhydrazids 191:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 5 g (5.5 mmol) **54b**, 2.55 ml (16.5 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 2.52 g (16.5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 2.3 ml (16.5 mmol) Triethylamin und 2.93 g (16.5 mmol) 2-Cyano-4-nitrophenylhydrazin in 150 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 5.12 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3302 (NH, Amid, Hydrazid), 1682 (C=O, Hydrazid, Amid), 1341 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

#### **Darstellung des Fmoc-geschützten 2-Cyano-4-nitrophenylhydrazids 193:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Fmoc-geschützten polymerfixierten Nitrophenylhydrazide (AAV19) werden 5 g (4.5 mmol) **191** und 11.3 g (45 mmol) Fmoc-Cl in 100 ml Methylenchlorid/Pyridin (10:1) miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 7.4 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3314 (N-H, Amid), 1741 (C=O, Fmoc), 1672 (C=O, Hydrazid, Amid), 1351 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**Fmoc-Bestimmung:** 0.55 mmol/g (82% d. Th. ausgehend vom Aminomethylpolystyrol)

#### **Darstellung des polymerfixierten Nitrophenylhydrazids 196:**

---

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur carbodiimidvermittelten Anknüpfung von Phenylhydrazinen an säurefunktionalisierte Harze (AAV1) werden 100 mg (75  $\mu\text{mol}$ ) **86**, 35  $\mu\text{l}$  (0.225 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 34 mg (0.225 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 31  $\mu\text{l}$  (0.225 mmol) Triethylamin und 34 mg (0.225 mmol) 4-Nitrophenylhydrazin in 5 ml Methylenchlorid miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 101 mg, gelbes Harz.

**IR** (KBr, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3268 (NH, Hydrazid), 1695 (C=O, Hydrazid), 1343 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Darstellung des Fmoc-geschützten 4-Nitrophenylhydrazids 197:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Fmoc-geschützten polymerfixierten Nitrophenylhydrazide (AAV19) werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) **196** und 171 mg (0.68 mmol) Fmoc-Cl in 5 ml Methylenchlorid/Pyridin (10:1) miteinander umgesetzt.

**Ausbeute:** 115 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** ( $\text{SiO}_2$ , drift):  $\tilde{\nu}$  = 1768-1670 (C=O, Fmoc, Hydrazid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Fmoc-Bestimmung:** 0.52 mmol/g (98% d. Th.).

#### **Reduktion des polymergebundenen Nitrophenylhydrazids 192 zum Anilin 198:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Reduktion der polymerfixierten Nitrophenylhydrazide zu den Anilinderivaten (AAV18) werden 10 g (6.6 mmol) **192** mit 130 ml 2 M  $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$  in DMF umgesetzt.

**Ausbeute:** 9.65 g, beigefarbenes Harz.

**IR** ( $\text{SiO}_2$ , drift):  $\tilde{\nu}$  = 3355 (NH, Amid), 1752 (C=O, Fmoc), 1671 (C=O, Hydrazid, Amid)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Fmoc-Bestimmung:** 0.56 mmol/g (83% d. Th. ausgehend vom Aminomethylpolystyrol).

#### **Reduktion des polymergebundenen Nitrophenylhydrazids 193 zum Anilin 199:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Reduktion der polymerfixierten Nitrophenylhydrazide zu den Anilinderivaten (AAV18) werden 2 g (1.3 mmol) **193** mit 30 ml 2 M  $\text{SnCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$  in DMF umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.92 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3303 (NH<sub>2</sub>, NH, Amid), 1759 (C=O, Fmoc), 1670 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Fmoc-Bestimmung:** 0.54 mmol/g (81% d. Th. ausgehend vom Aminomethylpolystyrol).

***Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymerfixierten Fmoc-geschützten Thioharnstoffe (AAV20):***

Zu einer Suspension des polymerfixierten Anilinderivats in Methylenchlorid/Pyridin (100:1) werden 5 Äq. Fmoc-NCS **184** gegeben. Das Gemisch wird 15 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit Methylenchlorid, THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Darstellung des polymerfixierten Thioharnstoffs 200:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymerfixierten Fmoc-geschützten Thioharnstoffe (AAV20) werden 2 g (1.3 mmol) **198** mit 1.82 g (6.5 mmol) Fmoc-NCS **184** in 40 ml Methylenchlorid:Pyridin (100:1) umgesetzt.

**Ausbeute:** 2.08 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3358 (NH, Amid), 1747 (C=O, Fmoc), 1672 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Fmoc-Bestimmung:** 0.46 mmol/g (80% d. Th. ausgehend vom Aminomethylpolystyrol).

**Darstellung des polymerfixierten Thioharnstoffs 201:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymerfixierten Fmoc-geschützten Thioharnstoffe (AAV20) werden 1.5 g (0.97 mmol) **199** mit 1.37 g (4.88 mmol) Fmoc-NCS **184** in 30 ml Methylenchlorid:Pyridin (100:1) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.53 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3276 (NH, Amid), 1731 (C=O, Fmoc), 1665 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Fmoc-Bestimmung:** 0.45 mmol/g (79% d. Th. ausgehend vom Aminomethylpolystyrol).



---

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen (AAV21):**

Eine Suspension des Fmoc-geschützten Thioharnstoffs in DMF/Piperidin (4:1) wird zweimal je 5 min bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit DMF, THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**Darstellung des polymerfixierten Thioharnstoffs 202:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen (AAV21) werden 2 g (1.1 mmol) **200** zweimal mit je 20 ml DMF/Piperidin (4:1) umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.22 g, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3314 (NH, Amid, Hydrazid), 1672 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Fmoc-Bestimmung:** < 0.01 mmol/g.

**Darstellung des polymerfixierten Thioharnstoffs 203:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Entfernung der Fmoc-Schutzgruppen (AAV21) werden 1.5 g (0.95 mmol) **201** zweimal mit je 20 ml DMF/Piperidin (4:1) umgesetzt.

**Ausbeute:** 910 mg, beigefarbenes Harz.

**IR** (SiO<sub>2</sub>, drift):  $\tilde{\nu}$  = 3323 (NH, Amid, Hydrazid), 1681 (C=O, Hydrazid, Amid) cm<sup>-1</sup>.

**Fmoc-Bestimmung:** < 0.01 mmol/g.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen 2-Aminothiazole und anschließende Abspaltung der 2-Aminothiazole (AAV22):**

Eine Suspension des entschützten polymerfixierten Thioharnstoffs wird zweimal mit einer 0.1 M Lösung einer 2-Bromcarbonylverbindung in Dioxan 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit Dioxan, THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Zur oxidativen Spaltung des Phenylhydrazid-Linkers wird das Harz mit Cu(OAc)<sub>2</sub> in *n*-Propylamin (Methode **A**, AAV2) umgesetzt und mittels SP-Extraktion (Variante 3) aufgearbeitet.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 205:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen 2-Aminothiazole und anschließender Abspaltung der 2-Aminothiazole (AAV22) werden 100 mg (94  $\mu\text{mol}$ ) **202** zweimal mit 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-4'-chloracetophenon in Dioxan umgesetzt und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 18.6 mg (65  $\mu\text{mol}$ , 69% über 9 Stufen, d.h. 96% pro Stufe).

**HPLC:** 96% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.79 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 7.35-7.44 (m, 6H, arom. CH), 7.11 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.8 Hz, 1H, arom. CH), 6.81 (s, 1H, Thiazol-CH).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 286 (100) [ $\text{M}^+$ ], 168 (19), 150 (16), 133 (14), 125 (13), 104 (8), 89 (12), 77 (9).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{S}$ : 286.78 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 206:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen 2-Aminothiazole und anschließender Abspaltung der 2-Aminothiazole (AAV22) werden 100 mg (94  $\mu\text{mol}$ ) **202** zweimal mit 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2',5'-dimethoxyacetophenon in Dioxan umgesetzt und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 14.4 mg (46  $\mu\text{mol}$ , 49% über 9 Stufen, d.h. 92% pro Stufe).

**HPLC:** 99% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.76 (d,  $^4J(\text{H,H})$  = 3.1 Hz, 1H, arom. CH), 7.24-7.44 (m, 4H, arom. CH), 7.08 (t,  $^3J(\text{H,H})$  = 7.0 Hz, 1H, arom. CH), 6.82-6.93 (m, 3H, arom. CH, Thiazol-CH), 3.92, 3.85 (2 s, 6H, 2  $-\text{OCH}_3$ ).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 312 (100) [ $\text{M}^+$ ], 281 (16), 265 (15), 194 (18), 179 (26), 161 (37), 149 (14), 136 (11), 77 (13).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 312.39.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 207:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen 2-Aminothiazole und anschließender Abspaltung der 2-Aminothiazole (AAV22) werden 100 mg (94  $\mu\text{mol}$ ) **202** zweimal mit 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2-phenylacetophenon in Dioxan umgesetzt und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 10.5 mg (32  $\mu\text{mol}$ , 34% über 9 Stufen, d.h. 89% pro Stufe).

**HPLC:** 86% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.25\text{-}7.36, 7.51\text{-}7.54$  (2 m, 15H, arom. CH).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 328 (100) [ $\text{M}^+$ ], 251 (6), 210 (10), 178 (17), 165 (4), 150 (17), 121 (6), 104 (8), 77 (8).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[166]</sup>

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$  : 328.43 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 208:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen 2-Aminothiazole und anschließender Abspaltung der 2-Aminothiazole (AAV22) werden 100 mg (92  $\mu\text{mol}$ ) **203** zweimal mit 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2-phenylacetophenon in Dioxan umgesetzt und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 6.2 mg (17  $\mu\text{mol}$ , 19% über 9 Stufen, d.h. 84% pro Stufe).

**HPLC:** 99% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.21\text{-}7.92$  (m, 14H, arom. CH).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 353 (100) [ $\text{M}^+$ ], 276 (3), 250 (2), 210 (10), 178 (26), 165 (25), 121 (6), 104 (7).

$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ : 353.44 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 209:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Darstellung der polymergebundenen 2-Aminothiazole und anschließender Abspaltung der 2-Aminothiazole (AAV22) werden 100 mg (92  $\mu\text{mol}$ ) **203** zweimal mit 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2',5'-dimethoxyacetophenon in Dioxan umgesetzt und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 9.0 mg (27  $\mu\text{mol}$ , 29% über 9 Stufen, d.h. 87% pro Stufe).

**HPLC:** 89% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.82 (d, <sup>4</sup>J(H,H) = 3.2 Hz, 1H, arom. CH), 7.76 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 3.2 Hz, 2H, arom. CH), 7.23-7.41 (m, 2H, arom. CH), 6.82-6.93 (m, 3H, arom. CH, Thiazol-CH), 3.91, 3.89 (2 s, 6H, 2 -OCH<sub>3</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 337 (100) [M<sup>+</sup>], 304 (16), 290 (9) 194 (17), 179 (29), 161 (53), 151 (9), 102 (7).

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S : 337.40 g/mol.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur reduktiven Aminierung der polymergebundenen Aniline (AAV23):**

Eine Suspension des polymergebundenen Anilins in THF:Essigsäure (100:1) wird mit 10 Äq. Aldehyd versetzt. Das Gemisch wird 6 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird mit THF gewaschen, mit THF:Essigsäure (100:1) und 10 Äq. NaCNBH<sub>3</sub> versetzt. Das Gemisch wird 12 h bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend filtriert. Das Polymer wird je zweimal mit THF, Methanol, Methylenchlorid und Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

### **Darstellung des 2-Aminothiazols 218:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68 µmol) des polymerfixierten Anilins **198** mit 126 mg (680 µmol) 4-Brombenzaldehyd reduktiv aminiert (AAV23), mit 96 mg (340 µmol) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-4'-chloracetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 11.8 mg (26 µmol, 38% über 10 Stufen, d.h. 91% pro Stufe).

**HPLC:** 99% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 7.79 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.8 Hz, 2H, arom. CH), 7.24-7.44 (m, 11H, arom. CH), 6.68 (s, 1H, Thiazol-CH), 5.24 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 456 (70) [M<sup>+</sup>], 364 (11), 285 (100), 245 (45), 168 (63), 90 (23), 77 (18).

C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrClN<sub>2</sub>S: 455.80 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 219:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu$ mol) des polymerfixierten Anilins **198** mit 126 mg (680  $\mu$ mol) 4-Brombenzaldehyd reduktiv aminiert (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu$ mol) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2',5'-dimethoxyacetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 6.5 mg (13.5  $\mu$ mol, 20% über 10 Stufen, d.h. 85% pro Stufe).

**HPLC:** 82% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.73 (d,  $^4J(\text{H,H})$  = 3.0 Hz, 1H, arom. CH), 7.24-7.44 (m, 9H, arom. CH), 7.16 (s, 1H, Thiazol-CH), 6.90 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.0 Hz, 1H, arom. CH), 6.83 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 9.0 Hz,  $^4J(\text{H,H})$  = 3.0 Hz, 1H, arom. CH), 5.32 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 3.89, 3.83 (2 s, 6H, 2 - $\text{OCH}_3$ ).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 482 (100) [ $\text{M}^+$ ], 480 (93) [ $\text{M}^+$ ], 449 (14), 390 (19), 311 (100), 281 (95), 194 (26), 171 (40), 90 (25), 77 (17).

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ : 481.41 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 220:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu$ mol) des polymerfixierten Anilins **198** mit 126 mg (680  $\mu$ mol) 4-Brombenzaldehyd reduktiv aminiert (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu$ mol) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen (AAV21) entfernt. Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2-phenyl-acetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 9.5 mg (19  $\mu$ mol, 28% über 10 Stufen, d.h. 88% pro Stufe).

**HPLC:** 93% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.47 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.2 Hz,  $^4J(\text{H,H})$  = 1.8 Hz, 2H, arom. CH), 7.14-7.36 (m, 17H, arom. CH), 5.16 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 498 (39) [ $\text{M}^+$ ], 496 (38) [ $\text{M}^+$ ], 404 (24), 327 (97), 210 (100), 178 (15), 165 (21), 90 (11), 77 (10).

$\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{S}$ : 497.45 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 221:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 113 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-4'-chloracetophenon in Dioxan wird das polymeregebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 7.1 mg (16  $\mu\text{mol}$ , 24% über 10 Stufen, d.h. 87% pro Stufe).

**HPLC:** 99% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.82 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.5 Hz, 2H, arom. CH), 6.76-7.50 (m, 10H, arom. CH), 6.68 (s, 1H, Thiazol-CH), 5.19 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 3.88, 3.87 (2 s, 6H, 2 - $\text{OCH}_3$ ).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 436 (9) [ $\text{M}^+$ ], 285 (3), 168 (6), 151 (100), 107 (6).

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ : 436.95 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 222:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 113 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2',5'-dimethoxyacetophenon in Dioxan wird das polymeregebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 13.2 mg (29  $\mu\text{mol}$ , 42% über 10 Stufen, d.h. 92% pro Stufe).

**HPLC:** 82% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.91 (d,  $^4J(\text{H,H})$  = 3.2 Hz, 2H, arom. CH), 6.76-7.50 (m, 9H, arom. CH), 6.68 (s, 1H, Thiazol-CH), 5.19 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 3.88, 3.87, 3.85, 3.77 (4 s, 12H, 4 - $\text{OCH}_3$ ).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 462 (17) [ $\text{M}^+$ ], 370 (16), 281 (7), 227 (9), 151 (100), 107 (6).

$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : 462.56 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 223:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 113 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd reaktiv aminiert (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2-phenylacetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 11.4 mg (24  $\mu\text{mol}$ , 35% über 10 Stufen, d.h. 90% pro Stufe).

**HPLC:** 86% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.58 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 7.0$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 2.0$  Hz, 2H, arom. CH), 7.20-7.39 (m, 11H, arom. CH), 7.00 (d,  $^4J(\text{H,H}) = 2.0$  Hz, 1H, arom. CH), 6.90 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 8.4$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 1.9$  Hz, 2H, arom. CH), 6.78 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.0$  Hz, 2H, arom. CH), 5.25 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 3.86, 3.79 (2 s, 6H, 2  $-\text{OCH}_3$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 478 (19) [ $\text{M}^+$ ], 368 (11), 327 (9), 227 (9), 210 (18), 151 (100), 107(5).

$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 478.61 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 224:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 103 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) 4-Mercaptomethylbenzaldehyd reaktiv aminiert (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-4'-chloracetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 10.1 mg (24  $\mu\text{mol}$ , 35% über 10 Stufen, d.h. 90% pro Stufe).

**HPLC:** 84% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.83 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.8$  Hz, 2H, arom. CH), 7.24-7.44 (m, 9H, arom. CH), 7.18 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.6$  Hz, 2H, arom. CH), 6.61 (s, 1H, Thiazol-CH), 5.46 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 2.46 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 424 (6) [ $\text{M}^+$ ], 422 (13) [ $\text{M}^+$ ], 285 (5), 250 (4), 213 (5), 168 (9), 137 (100), 122 (13), 77 (5).

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{S}_2$ : 423.00 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 225:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu$ mol) des polymerfixierten Anilins **198** mit 103 mg (680  $\mu$ mol) 4-Mercaptomethylbenzaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu$ mol) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2',5'-dimethoxyacetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 10.1 mg (22  $\mu$ mol, 33% über 10 Stufen, d.h. 90% pro Stufe).

**HPLC:** 85% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 7.81 (d, <sup>4</sup>J(H,H) = 3.3 Hz, 1H, arom. CH), 7.12-7.35 (m, 8H, arom. CH), 6.85 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.8 Hz, 1H, arom. CH), 6.76 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J(H,H) = 3.3 Hz, 1H, arom. CH), 6.38 (s, 1H, Thiazol-CH), 5.19 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 3.85, 3.79 (2 s, 6H, 2 -OCH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 448 (30) [M<sup>+</sup>], 417 (11), 356 (10), 309 (13), 281 (15), 213 (15), 137 (100), 122 (13).

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 448.60 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 226:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu$ mol) des polymerfixierten Anilins **198** mit 103 mg (680  $\mu$ mol) 4-Mercaptomethylbenzaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu$ mol) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2-phenylacetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 11.0 mg (24  $\mu$ mol, 35% über 10 Stufen, d.h. 90% pro Stufe).

**HPLC:** 81% (260 nm).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 7.18-7.60 (m, 19H, arom. CH), 5.38 (s, 2H, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 2.47 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 464 (35) [M<sup>+</sup>], 372 (17), 327 (25), 210 (38), 165 (10), 137 (100), 122 (12).

C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 464.65 g/mol.



**Darstellung des 2-Aminothiazols 227:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 65 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) Furan-2-carbaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-4'-chloracetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 10.5 mg (29  $\mu\text{mol}$ , 42% über 10 Stufen, d.h. 92% pro Stufe).

**HPLC:** 99% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.12-7.78 (m, 10H, arom. CH), 6.67 (s, 1H, Thiazol-CH), 6.19-6.32 (m, 2H, arom. CH), 5.20 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 366 (70) [ $\text{M}^+$ ], 337 (9), 285 (38), 274 (10), 250 (17), 168 (35), 157 (17), 81 (100).

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ : 366.86 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 228:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 65 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) Furan-2-carbaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2',5'-dimethoxyacetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 6.4 mg (16  $\mu\text{mol}$ , 28% über 10 Stufen, d.h. 88% pro Stufe).

**HPLC:** 99% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.91 (d,  $^4J(\text{H,H}) = 3.2$  Hz, 1H, arom. CH), 7.24-7.42 (m, 8H, arom. CH), 7.24 (s, 1H, Thiazol-CH), 6.90 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 9.0$  Hz, 1H, arom. CH), 6.82 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 9.0$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 3.2$  Hz, 1H, arom. CH), 5.21 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 3.89, 3.86 (2 s, 6H, 2 - $\text{OCH}_3$ ).

**GC-MS:**  $m/z$  (rel. Int. %) = 392 (100) [ $\text{M}^+$ ], 361 (54), 311 (56), 300 (27), 281 (70), 179 (25), 157 (20), 81 (58).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 392.47 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 229:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 65 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) Furan-2-carbaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2-phenylacetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 8.6 mg (21  $\mu\text{mol}$ , 31% über 10 Stufen, d.h. 89% pro Stufe).

**HPLC:** 92% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.21-7.59 (m, 16H, arom. CH), 6.40 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 3.2$  Hz, 1H, arom. CH), 6.32 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 3.3$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 1.8$  Hz, 1H, arom. CH), 5.29 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 408 (72) [ $\text{M}^+$ ], 327 (100), 316 (14), 210 (80), 165 (17), 81 (18).

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$ : 408.52 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 230:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 76 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) Thiophen-2-carbaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff (AAV20) überführt und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-4'-chloracetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 8.1 mg (21  $\mu\text{mol}$ , 31% über 10 Stufen, d.h. 89% pro Stufe).

**HPLC:** 84% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.87 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.6$  Hz, 2H, arom. CH), 7.20-7.45 (m, 8H, arom. CH), 7.00 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 3.1$  Hz, 1H, arom. CH), 7.92 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 3.1$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 1.8$  Hz, 1H, arom. CH), 6.68 (s, 1H, Thiazol-CH), 5.44 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 384 (15) [ $\text{M}^+$ ], 382 (35) [ $\text{M}^+$ ], 285 (21), 250 (10), 168 (25), 97 (100), 77 (9).

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{S}_2$ : 382.93 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 231:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu$ mol) des polymerfixierten Anilins **198** mit 76 mg (680  $\mu$ mol) Thiophen-2-carbaldehyd reduktiv aminiert (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu$ mol) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2',5'-dimethoxyacetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 13.1 mg (32  $\mu$ mol, 47% über 10 Stufen, d.h. 93% pro Stufe).

**HPLC:** 81% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 8.02 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.3 Hz, 1H, arom. CH) 7.12-7.43 (m, 7H, arom. CH), 6.80-6.97 (m, 4H, arom. CH, Thiazol-CH), 5.37 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 3.89, 3.86 (2 s, 6H, 2 x  $-\text{OCH}_3$ ).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 408 (100) [ $\text{M}^+$ ], 377 (44), 316 (69), 296 (24), 281 (78), 194 (17), 179 (28), 173 (43), 97 (99), 77 (14).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ : 408.54 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 232:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu$ mol) des polymerfixierten Anilins **198** mit 76 mg (680  $\mu$ mol) Thiophen-2-carbaldehyd reduktiv aminiert (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu$ mol) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2-phenylacetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 8.7 mg (20  $\mu$ mol, 30% über 10 Stufen, d.h. 89% pro Stufe).

**HPLC:** 87% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.63 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 8.0 Hz,  $^4J(\text{H,H})$  = 1.8 Hz, 1H, arom. CH), 7.20-7.45 (m, 15H, arom. CH), 7.03 (d,  $^3J(\text{H,H})$  = 3.0 Hz, 1H, arom. CH), 6.93 (dd,  $^3J(\text{H,H})$  = 5 Hz,  $^4J(\text{H,H})$  = 3.5 Hz, 1H, arom. CH), 5.46 (s, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 424 (53) [ $\text{M}^+$ ], 327 (100), 210 (73), 173 (19), 165 (15), 97 (27).

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2$ : 424.58 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 233:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 76 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) Cyclohexancarbaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-4'-chloracetophenon in Dioxan wird das polymeregebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 7.5 mg (20  $\mu\text{mol}$ , 29% über 10 Stufen, d.h. 92% pro Stufe).

**HPLC:** 92% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.78 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.8$  Hz, 2H, arom. CH), 7.22-7.55 (m, 7H, arom. CH), 6.69 (s, 1H, Thiazol-CH), 3.92 (b, 2H, Cyclohexyl- $\text{CH}_2$ ), 1.12-1.84 (m, 11H, Cyclohexan-CH).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 384 (9) [ $\text{M}^+$ ], 382 (23) [ $\text{M}^+$ ], 299 (29), 286 (100), 223 (9), 196 (11), 168 (12), 134 (7), 91 (25).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{S}$ : 382.95 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 234:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu\text{mol}$ ) des polymerfixierten Anilins **198** mit 76 mg (680  $\mu\text{mol}$ ) Cyclohexancarbaldehyd reduktiv aminierte (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu\text{mol}$ ) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2',5'-dimethoxyacetophenon in Dioxan wird das polymeregebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 5.6 mg (14  $\mu\text{mol}$ , 20% über 10 Stufen, d.h. 85% pro Stufe).

**HPLC:** 86% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.85 (d,  $^4J(\text{H,H}) = 3.0$  Hz, 1H, arom. CH), 7.29-7.49 (m, 5H, arom. CH), 7.14 (s, 1H, Thiazol-CH), 6.90 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 8.8$  Hz, 1H, arom. CH), 6.82 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 8.8$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 3.0$  Hz, 1H, arom. CH), 3.97 (b, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CH}_2$ ), 3.89, 3.85 (2 s, 6H, 2  $-\text{OCH}_3$ ), 1.07-1.80 (m, 11H, Cyclohexyl-CH).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 408 (44) [ $\text{M}^+$ ], 377 (13), 325 (23), 312 (100), 249 (19), 235 (16), 162 (12), 91 (18).

$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 408.56 g/mol.

**Darstellung des 2-Aminothiazols 235:**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschriften werden 100 mg (68  $\mu$ mol) des polymerfixierten Anilins **198** mit 76 mg (680  $\mu$ mol) Cyclohexancarbaldehyd reduktiv aminiert (AAV23), mit 96 mg (340  $\mu$ mol) Fmoc-NCS **184** in den Fmoc-geschützten Thioharnstoff überführt (AAV20) und die Fmoc-Schutzgruppen entfernt (AAV21). Mit zweimal 3 ml einer 0.1 M Lösung aus 2-Brom-2-phenylacetophenon in Dioxan wird das polymergebundene 2-Aminothiazol erzeugt (AAV22) und mit Methode **A** (AAV2) vom polymeren Träger abgespalten.

**Ausbeute:** 5.5 mg (13  $\mu$ mol, 19% über 10 Stufen, d.h. 85% pro Stufe).

**HPLC:** 98% (260 nm).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 7.18-7.58 (m, 15H, arom. CH), 3.99 (br., 2H, Cyclohexyl- $\text{CH}_2$ ), 1.09-1.85 (m, 11H, Cyclohexan-CH).

**GC-MS:** m/z (rel. Int. %) = 424 (35) [ $\text{M}^+$ ], 341 (19), 328 (100), 251 (12), 210 (20), 178 (14), 165 (12), 91 (12).

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}$ : 424.60 g/mol.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [2] R.B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 801-812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 799-810.
- [3] C.C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 327-333.
- [4] J.M.J. Fréchet, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 663-683.
- [5] H.M. Geysen, R.H. Meloen, S.J. Barteling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 3998-4002.
- [6] R.A. Houghton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 5131-5135.
- [7] N.K. Mathur, C.K. Narang, R.E. Williams, *Polymers as Aids in Organic Chemistry*, Academic Press, New York **1980**.
- [8] J.C. Venter et al., *Science* **2001**, *291*, 1304-1351.
- [9] Y. Baba, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *13*, 3-4.
- [10] P.H.H. Hermkens, H.C.J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527-4554.
- [11] K. Burgess, *Solid-Phase Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2000**.
- [12] J.M. Ostresh, J.H. Winkle, V.T. Hamashin, R.A. Houghton, *Biopolymers* **1994**, *34*, 1681-1689.
- [13] H.M. Geysen, S.J. Rodda, T.J. Mason, *Mol. Immunol.* **1986**, *23*, 709-715.
- [14] V. Krchnak, M. Lebl, *Mol. Diversity* **1996**, *1*, 193-216.
- [15] Á. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1991**, *37*, 413-418.
- [16] Á. Furka, *Drug Dev. Res.* **1995**, *36*, 1-12.
- [17] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436-2487; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288-2337.
- [18] J.S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19-46; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 17-42.
- [19] S.-S. Wang, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1235-1239.

- [20] A.R. Mitchell, S.B.H. Kent, B.W. Erickson, R.B. Merrifield, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *40*, 3795-3798.
- [21] Argonaut Technologies AG, St. Jakob Straße 148, P.O. Box 43, 4132 Muttenz, Schweiz, Internet: [www.argotech.com](http://www.argotech.com).
- [22] E. Bayer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 117-133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 113-129.
- [23] W. Rapp, in G. Jung (Ed.): *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries*, VCH, Weinheim **1996**, 425-464.
- [24] E. Atherton, M.J. Gait, R.C. Sheppard, B.J. Williams, *Bioorg. Chem.* **1979**, *8*, 351-370.
- [25] M. Meldal, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3077-3080.
- [26] M. Meldal, F.-I. Auzanneau, O. Hindsgaul, M.M. Palcic, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1849-1850.
- [27] I.W. James, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855-4964.
- [28] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2157.
- [29] S. Bräse, S. Dahmen, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1899-1905.
- [30] A.C. Comely, S.E. Gibson, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1042-1063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1012-1032.
- [31] M.J. Plunkett, J.A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6006-6007.
- [32] F.X. Woolard, J. Paetsch, J.A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6102-6103.
- [33] T. Ruhland, K. Andersen, H. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204-9211.
- [34] K.C. Nicolaou, J. Pastor, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1998**, 1947-1948.
- [35] K.C. Nicolaou, J.A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 750-755; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 734-739.
- [36] K.C. Nicolaou, G.-Q. Cao, J.A. Pfefferkorn, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 755-759; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 739-743.
- [37] M.M. Sim, C.L. Lee, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2195-2198.
- [38] M.M. Sim, C.L. Lee, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6399-6402.
- [39] S. Bräse, M. Schroen, *Angew. Chem.* **1999**, *109*, 1139-1142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1071-1073.

- [40] S. Bräse, D. Enders, J. Köbberling, F. Avemaria, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3614-3616; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3413-3415.
- [41] H.B. Milne, J.E. Halver, D.S. Ho, M.S. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 637-639.
- [42] H.B. Milne, C.-H. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 645-648.
- [43] R.B. Kelly, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 453-456.
- [44] A.N. Semenov, I.V. Lomonosova, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1994**, *43*, 113-117.
- [45] H.B. Milne, W. Kildal, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 64-66.
- [46] H.B. Milne, J.C.F. Most, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 169-175.
- [47] G. Müller, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3549-3552.
- [48] T. Wieland, J. Lewalter, C. Birr, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *740*, 31-47.
- [49] A.N. Semenov, K. Y. Gordeev, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1995**, *45*, 303-304.
- [50] C.R. Millington, R. Quarrell, G. Lowe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7201-7204.
- [51] a) H. Benz, *Synthesis* **1994**, 337-358; b) J. Izdebski, A. Orłowska, R. Anulewicz, E. Witkowska, D. Fiertek, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1994**, *43*, 184-189; c) Y.M. Angell, C. Garcia-Echeverria, D.H. Rich, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5981-5984; d) M.-A. Poupart, G. Fazal, S. Goulet, L.T. Mar, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1356-1361.
- [52] R.J. Booth, J.C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882-4886.
- [53] a) T.-L. Ho, H.C. Ho, C.M. Wong, *Synthesis* **1972**, 562-563; b) B. Štefane, M. Kocěvar, S. Polanc, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4429-4432.
- [54] R.B. Kelly, G.R. Umbreit, W.F. Liggett, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1273-1275.
- [55] a) J.B. Aylward, R.O.C. Norman, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 2399-2402; b) D.H.R. Barton, P.G. Sammes, M. Girijava, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1972**, 929-932.
- [56] D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [57] P.J. Stang, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123-1178.
- [58] U. Grether, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 959-971.
- [59] W. Flitsch, P. Russkamp, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *7*, 1398-1412.
- [60] K. Kamaike, M. Takahashi, K. Utsugi, K. Tomizuka, Y. Ishido, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 91-94.



- [61] T.M. Fyles, C.C. Letznoff, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 935-942.
- [62] H.V. Meyers, G.J. Dilley, T.L. Durgin, T.S. Powers, N.A. Winssinger, H. Zhu, M.R. Pavia, *Mol. Diversity* **1995**, *1*, 13-20.
- [63] X. Beebe, N.E. Schore, M.J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10061-10062.
- [64] S.C. Schürer, S. Blechert, *Synlett* **1998**, 166-168.
- [65] a) J.W. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 4110-4114; b) W. Mormann, S. Hoffmann, W. Hoffmann, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 285-290.
- [66] E. Kaiser, R.L. Colescott, C.D. Bossinger, P.I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595-598
- [67] a) C. Blackburn, B. Guan, P. Flemming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635-3638; b) M.W. Creswell, G.L. Bolton, J.C. Hodges, M. Meppen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3983-3998
- [68] H.R. Kricheldorf, J. Kaschig, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 882-890.
- [69] 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. Ray, V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2181-2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2097-2103.
- [70] L.A. Carpino, G.Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3404-3409.
- [71] M.F. Gordeev, G.W. Luehr, H.C. Hui, E.M. Gordon, D.V. Patel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15879-15890.
- [72] a) T. Wirth, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2893-2895; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812-2814; b) M. Frigerio, S. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276.
- [73] S. Hanessian, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 733-736.
- [74] U. Grether, *Dissertation* **2000**, Universität Karlsruhe.
- [75] F. Stieber, U. Grether, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1142-1145; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1073-1077.
- [76] R.E. Sammelson, M.J. Kurth, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 137-202.
- [77] M. Hiroshige, J.R. Hauske, P. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4567-4570.
- [78] K.-L. Yu, M.S. Desphande, D.M. Vyas, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8919-8922.

- [79] S. Berteina, S. Wendeborn, W.K.-D. Brill, A.D. Mesmaeker, *Synlett* **1998**, 676-678.
- [80] S.R. Piettre, S. Baltzer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1197-1200.
- [81] S. Wendeborn, S. Berteina, W.K.-D. Brill, A.D. Mesmaeker, *Synlett* **1998**, 671-675.
- [82] J.W. Guiles, S.G. Johnson, W.V. Murray, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5169-5171.
- [83] *Organikum*, Barth, Leipzig, *19. Aufl.* **1993**.
- [84] Y. Han, S.D. Walker, R.N. Young, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2703-2706.
- [85] D.P. Rotella, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12246-12247.
- [86] B.J. Hall, J.D. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6593-6596.
- [87] N.W. Hird, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7111-7114.
- [88] R.G. Franzen, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 685-691.
- [89] a) M.E. Fraley, R.S. Rubino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3365-3368; b) O.B. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4939-4342; c) E.W. Baxter, J.K. Rueter, S.O. Nortey, A.B. Reitz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 979-982.
- [90] S. Chandrasekhar, M.B. Padmaja, A. Raza, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 246-248.
- [91] V.B. Avdeev, I.S. Berdinskii, Z.D. Belykh, N.V. Bykova, *J. Org. Chem. UDSSR* **1983**, *19*, 1917-1920.
- [92] H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787-3790.
- [93] C. Rosenbaum, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5677-5680.
- [94] B.R. Neustadt, E.M. Smith, N. Lindo, T. Nediuta, A. Bronnenkant, A. Wu, L. Armstrong, C. Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2395-2398.
- [95] P.R. Bovy, J.T. Collins, G.M. Olins, E.G. McMahon, W.C. Hutton, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2410-2414.
- [96] M. Artico, A. Mai, G. Sbardella, S. Massa, G. Lampis, D. Deidda, R. Pompei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1493-1498.
- [97] M.R. Pavia, M.P. Cohen, G.J. Dilley, G.R. Dubuc, T.L. Durgin, F.W. Forman, M.E. Hediger, G. Milot, T.S. Powers, I. Sucholeiki, S. Zhou, D.G. Hangauer, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 659-666.

- [98] a) K.E. Pryor, J.G.W. Shipps, D.A. Skyler, J.J. Rebek, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4107-4124; b) P.J. Hajduk, M. Bures, J. Praestgaard, S.W. Fesik, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3443-3447.
- [99] W.J. Houlihan, P.G. Munder, D.A. Handley, S.H. Cheon, V.A. Parrino, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 234-240.
- [100] R.S. Varma, S. Rajendra, K.K. Verma, *Indian J. Chem. Sect. B* **1986**, *25*, 877-879.
- [101] A.M. Bray, D.S. Chiefari, R.M. Valerio, N.J. Maeji, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5081-5084.
- [102] S.V. Ley, D.M. Mynett, W.-J. Koot, *Synlett* **1995**, 1017-1020.
- [103] S.L. Schreiber, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1127-1157.
- [104] D.G. Hall, S. Manku, F. Wang, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 125-150.
- [105] J.S. Carter, S. Kramer, J.J. Talley, T. Penning, P. Collins, M.J. Graneto, K. Seibert, C.M. Koboldt, J. Masferrer, B. Zweifel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1171-1174.
- [106] A. Badorc, M.F. Bordes, P. deCointet, P. Savi, A. Bernat, A. Lale, M. Petitou, J.P. Maffrand, J.M. Herbert, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3393-3401.
- [107] J. Rudolph, H. Theis, R. Hanke, R. Endermann, L. Johannsen, F.-U. Geschke *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 619-626.
- [108] a) W.K.M. Chong, S.S. Chu, R.R. Duvadie, L. Li, W. Xiao, Y. Yang (Agouron Pharmaceuticals Inc.), WO 9921845, **1999**; b) K.S. Kim, S.D. Kimball, M.A. Poss, R.N. Misra, Z.-W. Cai, D.B. Rawlins, K. Webster, J.T. Hunt, W.-C. Han, WO 9924416.
- [109] a) A.R. Hantzsch, J.H. Weber, *Ber.* **1887**, *20*, 3118; b) C.P. Joshua, P.N.K. Nambisan, *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 118-119; c) N. Bailey, A.W. Dean, D.B. Judd, D. Middlemiss, R. Storer, S.P. Watson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1409-1414.
- [110] I. Hughes, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7595-7598.
- [111] A. Hari, B.L. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 245-248.
- [112] D. Tumelty, M.K. Schwarz, K. Cao, M.C. Needels, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6185-6188.

- [113] a) J.P. Mayer, J. Zhang, K. Bjergarde, D.M. Lenz, J.J. Gaudino, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8081-8084; b) A.S. Kiselyov, R.W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6163-6166; c) J. Rademan, J. Smerdka, G. Jung, P. Grosche, D. Schmid, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 390-393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 381-385.
- [114] P.C. Kearney, M. Fernandez, J.A. Flygare, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 196-200.
- [115] a) P.C. Kearney, M. Fernandez, J.A. Flygare, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2663-2666; b) M. Fu, M. Fernandez, M.L. Smith, J.A. Flygare, *Organic Lett.* **1999**, *1*, 1351-1353.
- [116] H. Kunz, C. Unverzagt, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 426-427; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 436-437.
- [117] H. Waldmann, D. Sebastian, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 911-937.
- [118] a) A. Paquet, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 976-980 ; b) L. Lapatsanis, G. Miliadis, K. Froussios, M. Kolovos, *Synthesis* **1983**, 671-673; c) G.F. Sigler, W.D. Fuller, N.C. Chaturvedi, M. Goodman, M. Verlander, *Biopolymers* **1983**, *22*, 2157-2162.
- [119] T. Okayama, A. Burritt, V.J. Hruby, *Organic Lett.* **2000**, *2*, 1787-1790.
- [120] J. Green, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4287-4290.
- [121] E.G. Brown, J.M. Nuss, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8457-8460.
- [122] a) D.O. Morgan, *Nature* **1995**, *374*, 131-134; b) D.O. Morgan, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **1997**, *13*, 261-291.
- [123] a) T.M. Sielecki, J.F. Boylan, P.A. Benfield, G. L. Trainor, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1-18; b) N. Gray, L. D tivaud, C. Doernig, L. Meijer, *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 859-875; c) P. Cohen, *Nature Rev. Drug Disc.* **2002**, *1*, 309-315; d) A.J. Bridges, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2541-2571.
- [124] R. Breinbauer, I. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem.*, in press.
- [125] a) D.J. Slamon, G.M. Clark, S.G. Wong, W.J. Levin, A. Ullrich, W.L. McGuire, *Science* **1987**, *235*, 177-182; b) R.M. Hudziak, A. Ullrich, *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 24109-24115; c) E.M. Dobrusin, D.M. Fry, *Annu. Rep. Med. Chem.* **1992**, *27*, 169-178.
- [126] C. Heldin, L. R nnstrand, *Oncogenes and Tumor Suppressors*. (Eds: G. Peters, K. Vousden), Oxford University Press, Oxford, **1997**, p. 62.

- [127] M.J. Ellis, S. Jenkins, J. Hanfelt, M.E. Redington, M. Taylor, R. Leek, K. Siddle, A. Harris, *Breast Cancer Res. Treat.* **1998**, *52*, 175-184.
- [128] a) J. Folkman, *Nat. Med.* **1995**, *1*, 27-31; b) A. Giannis, F. Rübsam, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 606-609, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 588-590.
- [129] a) J. Folkman, *N. Engl. J. Med.* **1971**, *285*, 1182-1186; b) P. Carmeliet, R.K. Jain, *Nature* **2000**, *407*, 249-257.
- [130] a) Y. Wang, D. Becker, *Nat. Med.* **1997**, *3*, 887-893; b) A. Compagni, P. Wilgenbus, M.A. Impagnatiello, M. Cotten, G. Christofori, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 7163-7169.
- [131] G.D. Yancopoulos, S. Davis, N.W. Gale, J.S. Rudge, S.J. Wiegand, J. Holash, *Nature* **2000**, *407*, 242-248; P.C. Maisonpierre, C. Suri, P.F. Jones, S. Bartunkova, S.J. Wiegand, C. Radziejewski, D. Compton, J. McClain, T.H. Aldrich, N. Papadopoulos, T.J. Daly, S. Davis, T.N. Sato, G.D. Yancopoulos, *Science* **1997**, *277*, 55-60.
- [132] a) S. Hiratsuka, Y. Maru, A. Okada, M. Seiki, T. Noda, M. Shibuya, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1207-1213; b) H. Kubo, T. Fujiwara, L. Jussila, H. Hashi, M. Ogawa, K. Shimizu, M. Awane, Y. Sakai, A. Takabayashi, K. Alitalo, Y. Yamaoka, S.I. Nishikawa, *Blood* **2000**, *96*, 546-553; c) A. Stratmann, T. Acker, A.M. Burger, K. Amann, W. Risau, K.H. Plate, *Int. J. Cancer* **2001**, *91*, 273-82; d) M. Skobe, T. Hawighorst, D.G. Jackson, R. Prevo, L. Janes, P. Velasco, L. Riccardi, K. Alitalo, K. Claffey, M. Detmar, *Nat. Med.* **2001**, *7*, 192-198.
- [133] S.A. Stacker, C. Caesar, M.E. Baldwin, G.E. Thornton, R.A. Williams, R. Prevo, D.G. Jackson, S. Nishikawa, H. Kubo, M.G. Achen, *Nat. Med.* **2001**, *7*, 186-191.
- [134] a) P. Lin, J.A. Buxton, A. Acheson, C. Radziejewski, P.C. Maisonpierre, G.D. Yancopoulos, K.M. Channon, L.P. Hale, M.W. Dewhirst, S.E. George, K.G. Peters, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 8829-8834; b) J. Dreves, I. Hofmann, H. Hugenschmidt, C. Wittig, H. Madjar, M. Muller, J. Wood, G. Martiny-Baron, C. Unger, D. Marme, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 4819-4824.
- [135] D.H. Boschelli, *Drugs Future* **1999**, *24*, 515-537.
- [136] See for example: G. Bold, K.-H. Altmann, J. Frei, Marc L., P.W. Manley, P. Traxler, B. Wietfeld, J. Brügggen, E. Buchdunger, R. Cozens, S. Ferrari, P. Furet, F. Hofmann, G. Martiny-Baron, J. Mestan, J. Rösel, M. Sills, D. Stover, F. Acemoglu, E. Boss, R. Emmenegger, L. Lässer, E. Masso, R. Roth, C.

- Schlachter, W. Vetterli, D. Wyss, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2310-2323, and references therein.
- [137] P. Stahl, L. Kissau, R. Mazitschek, A. Giannis, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1222-1226, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1174-1178.
- [138] G. Siemeister, M. Haberey, K.-H. Thierauch, WO 0197850 A2.
- [139] Substruktursuche der kommerziell erhältlichen Verbindungen mittels ACDFind, MDL Information Systems, Inc.
- [140] D.D. Perrin, W.L.F. Armstrong, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford **1988**.
- [141] Westphal, Stroh, *Z. Chem.* **1967**, *7*, 192-198.
- [142] B. Ravindranath, P. Srinivas, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1623-1628.
- [143] M. Neeman, M.C. Caserio, J.D. Roberts, W.S. Johnson, *Tetrahedron* **1959**, *6*, 36-47.
- [144] M.E. Mowery, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3266-3270.
- [145] S.K. Kang, T.-G. Baik, S.Y. Song, *Synlett* **1999**, 327-329.
- [146] G. Cahiez, F. Lepifre, P. Ramiandrasoa, *Synthesis* **1999**, 2138-2144.
- [147] A.M. Echavarren, R.M. Williams, J.A. Hendrix, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.
- [148] M.F. Rafferty, R.T. Borchardt, G.L. Grunewald, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1204-1208.
- [149] C. Gozzi, L. Lavenot, K. Ilg, V. Penalva, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867-8870.
- [150] V. Mouriès, R. Waschbüsch, J. Carran, P. Savignac, *Synthesis* **1998**, 271-274.
- [151] Fichter, *J. Prakt. Chemie* **1906**, 314-316.
- [152] M.S.C. Rao, G.S.K Rao, *Synthesis* **1987**, 231-233.
- [153] C.-G. Huang, P. Wan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4846-4853.
- [154] S. Becker, Y. Fort, R. Vanderesse, P. Caubère, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4848-4853.
- [155] M.K. Hoffman, E. Berliner, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 745-749.
- [156] Sigma-Aldrich-Chemie GmbH, Katalog **2000**.

- [157] J. Rümper, V.V. Sokolov, K. Rauch, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 1193-1195.
- [158] M.N. Magerramov, S.T. Akhmedov, N.S. Sadyhov, C.A. Yusifov, *J. Org. Chem. USSR* **1973**, *9*, 566-568.
- [159] S. Uemura, K. Ohe, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1990**, 907-910.
- [160] B. Hamann-Gaudinet, J.L. Namy, H.B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 39-47.
- [161] M.P. Sibi, M. Marvin, R. Sharma, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5016-5023.
- [162] J.D. Young, G.S. Stevenson, N.L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8790-8794.
- [163] J.-Y. Zhou, Y. Jia, G.-F. Sun, S.-H. Wu, *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 1899-1906.
- [164] G. A. Russell, K. Wang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3475-3479.
- [165] R. Beckert, R. Mayer, *J. Prakt. Chem.* **1981**, *323*, 511-515.
- [166] K. Dridi, M.L. Efrif, B. Baccar, H. Zantouir, *Synth. Comm.* **1998**, *28*, 176-174.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionspektroskopie
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AIBN	Azo- <i>bis</i> -isobutyronitril
Äq.	Äquivalente
arom.	aromatisch
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
br.	breit
CAN	Cerammoniumnitrat
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
CDK	Cyclin-abhängige Kinasen
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Methylenchlorid
Cu(OAc) <sub>2</sub>	Kupfer(II)acetat
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
dd	Doppeldublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DIC	<i>N,N</i> -Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyl- <i>N</i> -ethylamin
DMA	Dimethylacetamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
DVB	Divinylbenzol
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor
EI-MS	Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektroskopie
ESI-MS	Elektronenspray-Ionisations-Massenspektroskopie
EV	Elektronenvolt
ε	Extinktionskoeffizient
FGFR	Fibroblastenwachstumsfaktor
Fmoc-Cl	9-Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid
Fmoc-NCS	9-Fluorenylmethyloxycarbonylisothiocyanat
FT	Fourier-Transformation
GC-MS	Gaschromatograph mit Massendetektor
h	Stunde
HCl	Salzsäure
HOAc	Essigsäure



---

HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochdruckflüssigchromatographie
HR-MS	Hochaufgelöste Massenspektroskopie
HTS	High-Throughput-Screening (Hochdurchsatzscreening)
Hz	Hertz
IBX	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i> )-on
IGFR	Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-Rezeptor
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante in Hertz
KSCN	Kaliumthiocyanat
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
<i>m</i>	Multipllett
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
MS	Massenspektroskopie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
p.a.	zur Analyse
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
ppm	parts per million
PS	Polystyrol
<i>q</i>	Quartett
quant.	quantitativ
R <sub>f</sub> -Werte	Retentionszeit für die Dünnschichtchromatographie
RT	Raumtemperatur
RTK	Rezeptortyrosinkinasen
<i>s</i>	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
SPE	Festphasenextraktion
SiO <sub>2</sub>	Kieselgel
<i>t</i>	Triplett
TBABr	Tetrabutylammoniumbromid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TFA	Trifluoressigsäure
TG	TentaGel
Tie-2	Endothelial-spezifische Rezeptortyrosinkinase
THF	Tetrahydrofuran
TMOF	Trimethylorthoformat
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
VEGFR	Vaskulärer endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor

---



## Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Waldmann gilt mein Dank für die interessante Themenstellung, die kritischen und anregenden Diskussionen und seine Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Uwe Grether danke ich für die gute Kooperation bei Planung und Durchführung der gemeinsamen Experimente.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich für die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die zahlreichen gemeinsamen Unternehmungen. Mein besonderer Dank gilt Dr. Rolf Breinbauer, Carsten Peters, Claudia Rosenbaum und Lars Wittenberg für die Überarbeitung des Manuskripts.

Den analytischen Abteilungen des Instituts für Organische Chemie der Universität Fridericiana zu Karlsruhe (TH), der Fakultät für Chemie der Universität Dortmund und des Max-Planck-Instituts für Molekulare Physiologie Dortmund danke ich für die Durchführung der Analysen und die Aufnahme von Spektren.

Frau Nadja Bischoff danke ich für die Unterstützung beim experimentellen Teil dieser Arbeit.

Für die finanzielle Unterstützung meiner Promotion danke ich dem Land Baden-Württemberg (Landesgraduierenförderung) und dem Fonds der chemischen Industrie (Kekulé-Stipendium).

Ganz besonders bedanke ich mich bei Dr. Dirk Brohm und Reinhard Reents für die Labornächte und „JBO“ und „Sea of Sin“ für die niveauevolle musikalische Untermalung. Weiterhin danke ich Borussia Dortmund für die spannenden Spiele und das Erreichen der Deutschen Meisterschaft, wozu bestimmt auch die diversen bengalischen Feuer beigetragen haben.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Freundin Claudia Rosenbaum für ihre endlose Geduld, verständnisvolle Rücksichtnahme und liebevolle Unterstützung.

---

## Lebenslauf

**Geburtsdatum und -ort:** 28. Februar 1972 in Hattingen

**Familienstand:** ledig

### Schulbildung:

- 1978 - 1982 Harkort-Grundschule, Witten
- 1982 - 1991 Albert-Martmöller-Gymnasium, Witten
- Juni 1991 Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

- WS 1991/92 bis WS 1996/97 Student an der Universität Dortmund, Fachbereich Chemie
- August bis September 1995 Praktikum am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund
- Bestandene Prüfungen: Vordiplom nach dem Sommersemester 1993 ("sehr gut"), Diplomprüfungen nach dem Wintersemester 1995/96 ("sehr gut")
- Juli 1996 bis März 1997 Diplomarbeit bei der Bayer AG, Leverkusen, „Synthese neuartiger Analoga des Insekten-neuropeptids Proctolin“, Betreuer: Dr. A. Plant, Bayer AG, Leverkusen, Prof. Dr. W. Kreiser, Universität Dortmund
- Oktober 1997 bis Oktober 1999 Dissertation bei Prof. Dr. H. Waldmann, Universität Karlsruhe
- November 1999 bis Dezember 2000 Fortführung der Dissertation bei Prof. Dr. H. Waldmann, Universität Dortmund und Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie, Dortmund

### Auslandsaufenthalte:

- Oktober 1994 bis April 1995 University of Reading, England
  - März 1997 bis August 1997 Praktikum bei der Bayer Corporation, West Haven, Pharmaceutical Division (Supervisor: S. C. Miller, R. Connell)
-

**Berufserfahrung:**

- Januar 1994 bis Juni 1996      studentische Hilfskraft bei der INBUREX GmbH, Hamm, Internationales Büro für Explosionsschutz und Anlagensicherheit
- Seit Januar 2001                Laborleiter, Medizinische Chemie, Semaia Pharmaceuticals GmbH&Co.KG, Dortmund

**Veröffentlichungen:**

- 1) F. Stieber, U. Grether, H. Waldmann, „Ein oxidationslabiler „spurloser“ Anker („traceless linker“) für die Festphasensynthese“, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1142-1145; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1073-1077.
  - 2) A. Plant, F. Stieber, J. Scherkenberg, P. Lösel, H. Dyker, „Synthesis of Analogues of the Insect Neuropeptide Proctolin Containing an Oxazole Ring as an Amide Bond Replacement“, *Organic Letters* **2001**, *3*, 3427-3430.
  - 3) J. Scherkenbeck, A. Plant, F. Stieber, P. Lösel, H. Dyker, „Synthesis of Depsipeptide Analogues of the Insect Neuropeptide Proctolin“, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1625-1628.
  - 4) F. Stieber, H. Waldmann, „Development of New Acid-Functionalized Resins for Combinatorial Synthesis on Solid Support“, *Chem. Commun.* **2002**, 1748-1749.
  - 5) F. Stieber, R. Mazitschek, N. Soric, A. Giannis, H. Waldmann, „Traceless Solid-Phase Synthesis of 2-Aminothiazoles: Identification of a New Class of Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors with Dual Selectivity for Tie-2 and VEGFR-2“, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, im Druck.
  - 6) F. Stieber, U. Grether, H. Waldmann, „Development of the Traceless Phenylhydrazide-Linker for the Solid-Phase Synthesis“, Full Paper in Vorbereitung.
  - 7) F. Stieber, R. Mazitschek, N. Soric, A. Giannis, H. Waldmann, „Solid-Phase Synthesis of biologically active compounds utilizing the Traceless Phenylhydrazide Linker“, Full Paper in Vorbereitung.
-