Polymergestützte parallele Flüssigphasensynthese



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades des Fachbereiches Chemie der Universität Hamburg

vorgelegt von

Carsten G. Blettner

aus Celle

Hamburg 1999

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom April 1996 bis Februar 1999 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. A. König am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. A. König für die konstruktive Betreuung, das angenehme und internationale Forschungsklima und insbesondere für seine fortwährende Unterstützung während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit, sowie für die Ermöglichung der aktiven Teilnahme an verschiedenen Tagungen und Fortbildungen.

- 1. Gutachter: Prof. Dr. W. A. König
- 2. Gutachter: Prof. Dr. C. Meier

Mündliche Prüfungen

26. 04. 1999	Organische Chemie	Prof. Dr. W. A. König, Prof. Dr. C. Meier
05. 05. 1999	Lebensmittelchemie	Prof. Dr. Dr. H. Steinhart, Prof. Dr. W. A. König
10. 05. 1999	Analytische Chemie	Prof. Dr. W. Dannecker, Prof. Dr. W. A. König

"Wissen ist eine Form des Glücks"

Aristoteles

Abkürzungen

CD	Cyclodextrin
d	Tage, Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
h	Stunde
HTS	Hochdurchsatzscreening (High-Throughput-Screening)
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie
LPCS	Kombinatorische Flüssigphasensynthese an PEG (Liquid-Phase Combinatorial
	Synthesis)
J	Kopplungskonstante
m	Multiplett
Me	Methyl
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
MALDI-TOF	matrixunterstützte Laserdesorptions/Ionisations - Flugzeit
	(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization - Time of Flight)
m/z	Masse pro Ladung
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PEG	Polyethylenglykol
mPEG	Polyethylenglykolmonomethylether
PS	Polystyrol
PTC	Phasentransferkatalysator
RPS	Schnelle Parallsynthese (Rapid Parallel Synthesis)
RT	Raumtemperatur
S	Singulett
SEC	Größenausschlußchromatographie (Size Exclusion Chromatography)
SPOC	Organische Festphasenchemie (Solid Phase Organic Chemistry)
SPPS	Festphasenpeptidsynthese (Solid Phase Peptide Synthesis)
t	Triplett
tBu	<i>tert</i> . Butyl
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett

1 Einführung	1
1.1 Organische Synthese in der Wirkstoffsuche	1
1.2 Kombinatorische Chemie - ein neues Syntheseprinzip	2
2 Zielsetzung	4
3 Allgemeiner Teil	5
3.1 Festphasensynthese	5
3.2 Synthese in Lösung	7
3.2.1 Flüssig-Flüssig-Extraktion	7
3.2.2 Festphasenextraktion	8
3.2.3 Kovalente Scavanger und Resin Capture	9
3.3 Synthese an löslichen polymeren Trägern	10
3.3.1 Anforderungen an lösliche Polymerträger	10
3.3.2 Eingesetzte lösliche Polymerträger	10
3.3.3 Synthese an Polyethylenglykol (PEG) und Derivaten, die Liquid-Phase Methode	12
3.3.4 Synthese an Dendrimeren	16
4 Spezieller Teil	17
4.1 Parallele Synthese an PEGs	17
4.1.1 Löslichkeits- und Kristallisationseigenschaften von PEGs	17
4.1.2 Die Wahl des passenden PEG für die Liquid-Phase Methode	18
4.1.3 Chemische und physikalische Stabilität der PEGs	20
4.1.4 Aufarbeitung der Reaktionsansätze	21
4.1.5 Analytik der PEG-gebundenen Moleküle	22
4.1.6 Abspaltung der PEG-gebundenen Produkte	28
4.2 Heck-Reaktionen an PEG	30
4.2.1 Einleitung	30
4.2.2 Heck-Reaktionen an PEG-4000 gebundenen Iodarylen	32
4.3 Synthese einer Bibliothek von 3,3-disubstituierten Propionaten	34
4.3.1 Einleitung	34
4.3.2 <i>E</i> -Selektive Synthese PEG-gebundener Acrylate	35
4.3.3 Stereoselektive Synthese 3,3-substituierter Acrylate an PEG	36
4.3.4 Umesterung und Hydrierung zu Propionaten	42
4.4 Synthese von Biaryl-Bibliotheken an PEG	43
4.4.1 Einleitung	43
4.4.2 Synthese von Biaryl-Bibliotheken an PEG-gebundenen Arylhalogeniden	45
4.5 Parallele Synthese einer biphenylischen Benzimidazol- und Imidazopyridin-Bibliothek	c51
4.5.1 Einleitung	51
4.5.2 Parallele Synthese biphenylischer Benzimidazole und Imidazopyridine	53

4.5.3 Parallele Aufarbeitung der Benzimidazole und Imidazopyridine durch	57
4.6 Synthese von sterisch und elektronisch anspruchsvollen Biarvlen in Wasser	
4.7 Mikrowallanuntaratiitzta Parallalaunthasa yan Pianul Pibliothakan in Wassar	67
4.7 I Drinzin der Milgenwellensunthese	02
4.7.1 Prinzip der Mikrowellensynthese siner sterisch und elektronisch ananmahsuellen D	02
Bibliothek in Wasser	
4.8 Steigern der Volumenausbeute löslicher PEG-Träger	73
4.8.1 Synthese verzweigter PEGs	73
4.8.2 Synthese an verzweigten PEGs	75
4.8.3 Vergleich der Sternpolymere zu linearem PEG	76
4.9 Aufarbeitung linearer mPEGs mit α -Cyclodextrin	77
4.9.1 Schnelle Parallelsynthese mit α -Cyclodextrin an mPEG 750	80
5 Zusammenfassung	83
6 Summary	87
7 Experimenteller Teil	90
7.1 Geräte und Reagenzien	90
7.2 Synthesen	92
7.2.1 Veresterung von PEG und Umesterung zum Methylester	92
7.2.2 Heck-Reaktionen an PEG	97
7.2.3 Synthese einer Bibliothek von 3,3-disubstituierten Propionaten	99
7.2.4 Synthese von Biaryl-Bibliotheken an PEG	108
7.2.5 Parallele Synthese einer biphenylischen Benzimidazol- und	
Imidazopyridin-Bibliothek	115
7.2.6 Synthese von sterisch und elektronisch anspruchsvollen Biarylen in Wasser	118
7.2.7 Mikrowellenunterstützte Parallelsynthese von Biaryl-Bibliotheken in Wasser	119
7.2.8 Synthese verzweigter PEGs	123
7.2.9 Synthese an verzweigten PEGs	124
7.2.10 Schnelle Parallelsynthese mit α-Cyclodextrin an mPEG 750	125
8 Publikationen	127
9 Literatur und Anmerkungen	128

1 Einführung

1.1 Organische Synthese in der Wirkstoffsuche

Häufig ist einer der ersten Schritte der Pharmawirkstoffsuche die Aufdeckung von pathobiochemischen Schlüsselmechanismen, die dem jeweiligen Krankheitsbild zugrunde liegen. Nach der Identifikation eines solchen biologischen Targets werden dann Testsysteme zu dessen therapeutischer Beeinflussung entwickelt, wodurch eine gezielte Auffindung von biologisch aktiven Molekülen und deren anschließende Strukturoptimierung möglich ist¹. Durch die rasanten Fortschritte der Molekularbiologie wurde einerseits eine ständig wachsende Zahl solcher pharmakologischer Targets zugänglich, während auf der anderen Seite vollautomatisierte *in-vitro*-Primärtestsysteme etabliert wurden, die eine schnelle biologische Testung sehr vieler Substanzen bei sehr geringem Substanzbedarf, ein Massenscreening, (*High Throughput Screening, HTS*) ermöglichen. Die Trefferrate beim HTS ist unterschiedlich, liegt meist jedoch deutlich unter 1%².



Abb. 1 Phasen der Pharmawirkstoffentwicklung

Zur Leitstruktursuche muß nicht nur eine ausreichende Zahl von Testsubstanzen bereitgestellt werden, sondern auch eine ausreichende Diversizität (Verschiedenheit) erreicht werden³. Für die dann anstehende Optimierung der gefundenen Leitstrukturen müssen diese möglichst vielfältig modifiziert werden. Das strukturchemische Umfeld der Leitstrukturen wird systematisch variiert und über die Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen gelangt man zu Kandidaten, die dann einer ausführlichen klinischen und toxikologischen Prüfung unterzogen werden¹. Hier stößt die traditionelle Synthese, eine Substanz nach der anderen herzustellen, an ihre Grenzen. Die Bereitstellung von Testsubstanzen, sowohl für die Leitstruktursuche, als auch für die Leitstrukturoptimierung, wird erstmals zum Engpaß in der Wirkstoffsuche. Die Notwendigkeit eine große Zahl möglichst diverser Moleküle in kurzer Zeit zugänglich zu machen, soll durch ein neues Syntheseprinzip, die "Kombinatorische Chemie" gelöst werden.

1.2 Kombinatorische Chemie - ein neues Syntheseprinzip

Innerhalb weniger Jahre hat sich die kombinatorische Chemie als eine feste Synthesestrategie in der Pharmawirkstofforschung etabliert⁴ und wird zunehmend auch in den Bereichen Katalyse⁵, Komplexchemie⁶, Materialwissenschaften⁷ sowie der Agrochemie⁸ angewendet. Das Ziel ist die gleichzeitige Herstellung vieler möglichst unterschiedlicher Produkte mit definierter Struktur. Die Idee ist der Natur entlehnt, die durch Kombination einer begrenzten Zahl einfacher Bausteine wie Aminosäuren, Monosacchariden und Nucleosiden eine fast unbeschränkte Anzahl von komplexen Biomolekülen aufzubauen vermag. So liefert die Kombination der 20 natürlichen Aminosäuren zu Hexameren bereits $20^6 = 64.000.000$ verschiedene Hexapeptide. Analog wird in einer kombinatorischen Synthese eine Synthesestufe nicht nur mit einem, sondern mit vielen strukturchemisch unterschiedlichen Synthesebausteinen - parallel oder in Mischung - umgesetzt.







Abb. 3 Kombinatorische organische Synthese

In jeder Stufe werden alle möglichen Kombinationen gebildet, so daß in nur wenigen Synthesestufen eine große Zahl an Produkten - eine Bibliothek - entsteht. Bei einer dreistufigen Synthese mit jeweils 10 Bausteinen erhält man bereits eine Substanzbibliothek mit 10.000 Produkten. Die Reaktionsbedingungen für eine Synthesestufe sind dabei für alle Synthesebausteine ähnlich oder sogar gleich¹.

Mit der zuerst von *Furka* beschriebenen Split and Combine Technik⁹ lassen sich komplexe Bibliotheken von äquimolaren Substanzmischungen synthetisieren. Die Identifizierung der aktiven Verbindung(en) erfolgt mittels dem iterativen Verfahren der Dekonvolution (Entfaltung). Dabei werden aktive Substanzmischungen zur Auffindung der aktiven Komponente(n) kosten-, zeit- und arbeitsaufwendig als weniger komplexe Teilbibliotheken oder Einzelverbindungen nachsynthetisiert. Da nicht immer die aktivste Substanz gefunden wird, kann der Zeitgewinn durch das Arbeiten mit Mischungen teilweise oder ganz verloren gehen.

Trotz später eingeführter Verbesserungen wie der rekursiven Dekonvolution¹⁰ findet die kombinatorische Synthese von Substanzmischungen derzeit kaum noch Anwendung in der pharmazeutischen Chemie¹¹, da Mischungen oft falsch-positive und -negative Testergebnisse zeigten und nach der Dekonvolution keine aktive Substanzen gefunden wurden¹². Heute stehen daher Verfahren im Fokus, die eine schnelle Parallelsynthese (*RPS, Rapid Parallel Synthesis*) diskreter Einzelverbindungen in ausreichender Menge und Reinheit ermöglichen.

2 Zielsetzung

Die kombinatorische Chemie und insbesondere schnelle Parallelsynthesen haben sich als neue Synthesestrategien fest etabliert. Aufgrund der noch zu diskutierenden Nachteile paralleler Synthesen in Lösung und an der festen Phase, sollten lösliche Trägersysteme verwendet und gegebenenfalls weiterentwickelt werden, die eine schnelle Parallelsynthese von pharmazeutisch interessanten Bibliotheken kleiner organischer Moleküle in homogener Phase zulassen.

Ausgehend von den Arbeiten von *Janda* sollten geeignete Polymere gefunden werden, die ein hohes Solubilisierungsvermögen zum Lösen aller Ausgangsmaterialien und der Zielmoleküle besaßen, die kommerziell erhältlich oder schnell und einfach herzustellen waren und die leicht und parallel mit einer hohen Beladung derivatisiert werden konnten. Die Polymere sollten unter vielfältigen organischen Reaktionsbedingungen stabil sein und eine parallele und kontrollierte Abspaltung der Zielmoleküle zulassen. Ferner sollten alle gängigen Analysemethoden der organischen Chemie anwendbar und die polymergebundenen Zwischenverbindungen effizient in paralleler Weise zu reinigen sein.

Es ergaben sich somit folgende Aufgaben:

- Systematische Auswahl oder Synthese geeigneter Polymerträger für die schnelle Parallelsynthese unter homogenen Reaktionsbedingungen und Etablierung von parallel durchführbaren effizienten Reinigungs- und Abspaltungsprotokollen.
- Etablierung geeigneter Analyseverfahren zur Reaktionsverfolgung und Quantifizierung polymergebundener Verbindungsbibliotheken.
- Ermittlung der allgemeinen Anwendbarkeit der parallelen polymergestützten Flüssigphasensynthese. Dazu sollten verschiedene Verbindungsbibliotheken unter möglichst vielfältigen Bedingungen parallel synthetisiert und der Einfluß des Trägers auf die Reaktionsprodukte ermittelt werden. Insbesondere sollten folgende Fragen geklärt werden:
 - Wie beeinflussen die Träger die zu wählenden Reaktionsbedingungen im Vergleich zu polymerungebundenen Reaktionen?
 - Beeinflussen die Träger die Selektivität von Reaktionen z.B. hinsichtlich einer Isomerenverteilung?
 - Können die Träger als Co-Solvenz oder sogar als Solvenz genutzt werden?
 - Können Reaktionen im Gegensatz zu Synthesen an Polystyrolharzen bei Temperaturen oberhalb von 150°C durchgeführt werden?
- Nach der Etablierung eines gut funktionierenden Trägersystems sollten Schwachstellen aufgedeckt und Lösungsansätze für weitere Untersuchungen ermittelt werden.

3 Allgemeiner Teil

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die kombinatorische Chemie kein scharf umrissener Begriff, sondern es handelt sich um eine Sammelbezeichnung für verschiedene in Weiterentwicklung begriffene Methoden. Sowohl für die ursprüngliche Synthese von Mischungen, als auch für die derzeit favorisierte schnelle Parallelsynthese von Einzelverbindungen, sind in letzter Zeit verschiedene technische Lösungsansätze vorgeschlagen worden. Neben der kombinatorischen Chemie an fester Phase werden hier verschiedene Methoden der kombinatorischen Chemie in Lösung, sowie die Synthese an löslichen Polymeren, die Liquid-Phase Methode, vorgestellt.

3.1 Festphasensynthese

Seit der Veröffentlichung der ersten Festphasenpeptidsynthese (SPPS, solid phase peptide synthesis) 1963 durch Merrifield¹³ hat die inzwischen automatisierte Festphasensynthese von Polypeptiden¹⁴, Oligonucleotiden¹⁵ und Oligosacchariden¹⁶ stark an Popularität gewonnen. Das Prinzip der Festphasensynthese (SPOC, Solid Phase Organic Chemistry) ist einfach: Ein Ausgangsstoff wird kovalent an einen unlöslichen, stabilen Träger gebunden. Dort verbleibt er gewöhnlich während der gesamten heterogenen Synthese und wird von löslichen Verunreinigungen durch Filtration gereinigt¹⁷. Die Bindung an den Träger erfolgt über Linkermoleküle, die eine einfache Bindungsbildung an den Träger ermöglichen, unter den Reaktionsbedingungen stabil sind und ein einfaches und selektives Abspalten des Zielmoleküls ermöglichen (Abb. 4)¹⁸. Durch hohe Überschüsse des Reaktionspartners werden vollständige Umsetzungen erzielt und Reaktionen beschleunigt. Schließlich wird das Zielmolekül polymeren Träger abgespalten, gegebenenfalls gereinigt vom und charakterisiert¹⁹.





Bereits früh wurde erkannt, daß *Merrifields* Entdeckung, die ihm 1984 den Nobelpreis einbrachte, nicht nur für Peptidchemiker vorteilhaft ist und vor allem *Fréchet*²⁰ und *Leznoff*²¹ haben in den 70er und frühen 80er Jahren weitere chemische Reaktionen am Harz eingeführt.

Die parallele und kombinatorische Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen an der Festphase²² ist allerdings noch weit von dem auf dem Peptid- und Nucleotidgebiet erreichten, sehr hohen Entwicklungsstand entfernt. Im Gegensatz zur überschaubaren Zahl von Bausteinen bei der Synthese von Biopolymeren, ist die strukturelle Vielfalt organischer Synthesebausteine und deren Reaktionsmöglichkeiten sehr viel höher.

Obwohl die in der Peptidchemie entwickelten Festphasenträger, wie quervernetztes *Polystyrol* (*PS*)²³-, Polyethylenglykol/PS Propfpolymere²⁴-, Polyethylenträger (Pins)²⁵ sowie Träger für spezielle Anwendungen²⁶ auch für viele organische Reaktionen verwendet werden, limitieren sie die Zahl der einsetzbaren Reaktionsmöglichkeiten erheblich. Auch derzeit gängige Linker, wie der Merrifield-^{13,14,27}, Wang-²⁸, Sasrin-²⁹, Rink-³⁰, oder Trityllinker³¹ wurden für die Biopolymersynthese entwickelt. Trotz der enormen Effizienz der Festphasenmethode verbleibt der einfache Transfer von Flüssigphasenchemie auf die feste Phase problematisch³². Die Ursache ist die unvermeidliche Verwendung heterogener Reaktionsbedingungen³³:

- Nichtlineares kinetisches Verhalten der Reaktion durch lokal unterschiedliche Reaktivitäten / Zugänglichkeiten der chemischen Reaktionszentren an der Polymermatrix
- 2) Probleme der Reaktionsverfolgung durch z.B. nur eingeschränkte Verwendung spektroskopischer Methoden
- 3) Inkompatibilitäten zwischen Quellverhalten des polymeren Trägers und den verwendeten Lösungsmitteln
- 4) Syntheseprobleme an der festen Phase (z.B. Temperatur, Träger-/ Linkerstabilität, Durchmischung, usw.)
- 5) Die sinnvolle Beladung eines polymeren Trägers liegt bei etwa 0.2 1.0 mmol/g Harz und schränkt damit die Synthese größerer Substanzmengen - auch aus finanziellen Gründen - stark ein

Der Bedarf an neuen Trägern und Linkern ist daher ungebrochen. Wird das unlösliche Polymer durch einen löslichen Träger ersetzt, z.B. durch ein lösliches Polymer, werden die bekannten Reaktionsbedingungen der organischen Synthese in homogener Phase gewahrt, die Reinigung der Zielmoleküle jedoch durch den löslichen Träger dominiert. Diese Methode vermeidet die Nachteile der Festphasensynthese, während die positiven Aspekte erhalten bleiben.

3.2 Synthese in Lösung

Die kombinatorische Synthese in flüssiger Phase³⁴ wird im homogenen Medium durchgeführt und vermeidet dadurch die Nachteile der heterogenen Reaktionsbedingungen der Festphasensynthese. Ein limitierender Faktor für die parallele oder kombinatorische Synthese in flüssiger Phase ist die z.T. sehr schwierige Aufreinigung der Reaktionsprodukte. Nur bei quantitativ verlaufenden Reaktionen können die Reaktanden äquimolar eingesetzt und das Lösungsmittel nach der Reaktion einfach eingeengt werden³⁵. Um schwer zu automatisierende Aufreinigungsschritte zu vereinfachen oder zu umgehen, sind in der letzten Zeit einige Ansätze unternommen worden, wobei vermehrt polymergestützte Reagenzien eingesetzt werden³⁶. Die derzeit gängigsten Methoden der kombinatorischen Chemie in Lösung werden im Folgenden vorgestellt. Auch hier wird die Synthese von Substanzgemischen zunehmend von der RPS-Methode verdrängt.

3.2.1 Flüssig-Flüssig-Extraktion

Bei flüssig-flüssig-Extraktionen wird der Verteilungskoeffizient einer bestimmten Substanz zwischen zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten ausgenutzt. In der kombinatorischen und parallelen Synthese wurden sowohl die klassische Säure/Base-Extraktion eines organischen Lösungsmittels angewendet, als auch die Synthese und selektive Extraktion von Substanzen an Fluorträgern (Abb. 5).

Säure/Base-Extraktionen

Dieses in der klassischen organischen Synthese etablierte Verfahren zur Extraktion von Carbonsäuren und Aminen wurde von *Boger et al.*³⁷ zur Aufreinigung von Bibliotheken kleiner organischer Moleküle verwendet. An ein Anhydrid wurden sequentiell Amino- und Carbonsäurederivate gekuppelt und die Zwischenprodukte jeweils durch Säure/Base-Extraktion von den Reagenzien gereinigt. Die Produktbibliothek von 125 Amiden konnte in hoher Reinheit (>90%) und in Mengen von 30 - 100 mg isoliert werden³⁸. Ein ähnlicher Ansatz wurde von *Zhu*³⁹ in der Synthese einer Bibliothek von Arylpiperazinen verfolgt. Generell ist diese Methode beschränkt auf saure oder basische Substrate und Reagenzien, sowie ihre Fähigkeit wasserlösliche Salze zu bilden.

Synthese an Fluorträgern

Das besondere physikalische Verhalten perfluorierter Kohlenwasserstoffe⁴⁰ wurde mit kombinatorischer Zielrichtung⁴¹ in den letzten zwei Jahren von *Curran et al.*⁴² untersucht. Generell sind perfluorierte Substanzen nicht in Wasser und nur wenig in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich⁴³.

Perfluorierte Reagenzien⁴⁴, Katalysatoren^{40b}, Substrate⁴⁵, Reaktanden⁴⁶ oder temporär gebundene Fluorträger^{41b} können daher durch Dreiphasenextraktion (wässrig/organisch/fluoriert) selektiv von den nicht fluorierten Reaktionsprodukten entfernt werden. Die Dielektrizitätskonstante perfluorierter Lösungsmittel (z.B. Perfluorohexan) ist nur wenig geringer als die der Kohlenwasserstoffe und die Dichte ist sehr hoch⁴⁷. Um organische Moleküle quantitativ in fluorierten Lösungsmitteln zu lösen, wird ein relativ großer fluorierter Träger benötigt^{40a} (Abb. 5). Bisher wurden entweder perfluorierte Zinnoder Silylträger verwendet:



Abb. 5 Fluorträger mit verschiedenen organischen Resten

Entwicklung genereller Syntheseprotokolle ist schwierig, Die da das fluorierte Extraktionsmittel stets dem Fluorträger angepaßt werden muß und da für jede Reaktion ein passendes Lösungsmittel gefunden werden muß, in dem sich alle Reagenzien, Substrate und/oder Katalysatoren lösen. Meistens wurden Diethylether, Tetrachlorkohlenstoff und THF lösen^{41a}. Lösungsmittel eingesetzt, sie fluorierte Verbindungen als da gut Trifluormethylbenzol (α, α, α -Trifluortoluol) kann als *Phasentransferkatalysator* (*PTC*) verwendet werden, da es sowohl für organische, als auch für fluorierte Reste gute Lösungseigenschaften besitzt⁴⁸.

3.2.2 Festphasenextraktion

Konzeptionell sind die flüssig-flüssig-Extraktion und die Festphasenextraktion⁴⁹ (auch festflüssig-Extraktion genannt) sehr ähnlich. In der Festphasenextraktion werden durch nichtkovalente Wechselwirkungen (Van-der-Waals, ionisch, hydrophobisch) Moleküle an einer festen Phase reversibel adsorbiert. Die Festphasenextraktion vermeidet daher die Bildung von Emulsionen, ist auch auf sehr verdünnte Lösungen anwendbar und kann leicht automatisiert werden. Als feste Phase dienen üblicherweise Silicagel, Reverse Phase (RP) Silicagel oder Polystyrol, wobei die Reaktionsmischung durch einfache Säulenfiltration gereinigt wird. Insbesondere in der RPS werden Ionenaustauscherharze eingesetzt⁵⁰, um Zielmoleküle⁵¹, Substrate⁵², sowie bekannte Neben- und Zwischenprodukte⁵³ mit basischen oder sauren Gruppen abzufangen und damit der Reaktionsmischung zu entziehen⁵⁴. Nicht abreagierte Isocyanate hat *Siegel*⁵¹ mit einem reaktiven Reagenz (Scavenger) umgesetzt und sie dadurch in ein ionisierbares Substrat, das an einem Ionenaustauscher adsorbiert wurde, umgewandelt. Die gereinigten Produkte wurden in hoher Reinheit (>90%) eluiert. Dieses Verfahren kann leicht auf größere Substanzmengen erweitert werden.

3.2.3 Kovalente Scavanger und Resin Capture

Während bei der Festphasenextraktion nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen dem Sorbens und der flüssigen Phase wirken, werden hier kovalente Bindungen zu immobilisierten reaktiven Gruppen (Scavanger) aufgebaut. Als Scavanger dienen funktionalisierte Harze mit nucleophilen oder elektrophilen Gruppen⁵⁵. **Kovalente Scavanger** werden verwendet, um nicht reagierte Ausgangsmaterialien^{56,48} oder bekannte Verunreinigungen⁵⁷ gezielt abzufangen (zu quenchen). *Kaldor et al.*⁵⁸ nutzte nucleophile Aminoharze, um überschüssige Isocyanate, Säurechloride und Sulfonylchloride zu quenchen. Mit harzgebundenen Isocyanaten und Säurechloriden konnten sekundäre Amine und mit Aldehydharzen überschüssige primäre Amine abgefangen werden. Die gereinigten Produkte verblieben in Lösung und wurden aus dem Harz in guten Ausbeuten und hohen Reinheiten eluiert.



Abb. 6 Scavanger an der Festphase

In dem **Resin Capture** - Konzept⁵⁹ werden die Produkte selektiv mit einem funktionalisiertem Harz gequencht und die Verunreinigungen verbleiben in Lösung^{60,59}. Gegebenenfalls nach weiterer Modifikation werden die gereinigten Produkte wieder abgespalten. Dieses Verfahren ist in der Vergangenheit mehrfach für analytische Zwecke beschrieben worden⁶¹. *Armstrong et al.*⁶² konnte durch Verwendung vinyloger Isonitrile Ugi-Reaktionsprodukte⁶³ an einem Wang-Harz immobilisieren und somit von den Edukten abtrennen.

3.3 Synthese an löslichen polymeren Trägern

3.3.1 Anforderungen an lösliche Polymerträger

Die Anforderungen an lösliche polymere Träger für die Flüssigphasensynthese ähneln denen der Festphasensynthese:

- 1) Gute mechanische und chemische Stabilität
- 2) Eine oder mehrere funktionelle Gruppen zur leichten Derivatisierung
- 3) Kommerziell erhältlich oder schnell und einfach zu präparieren
- 4) Löslich in allen gängigen organischen Lösungsmitteln
- 5) Ein hohes Solubilisierungsvermögen, um Ausgangsmaterialien zu lösen und die Entwicklung genereller Synthesemethoden unabhängig von den Zielmolekülen zu ermöglichen
- 6) Zulassen gängiger Analysemethoden der organischen Synthese
- 7) Einfach und zuverlässig von der Reaktionsmischung zu reinigen

Es sollte berücksichtigt werden, daß käufliche oder im Labor synthetisierte lösliche Polymere polydispers, also als Molmassenverteilung vorliegen und nicht nur eine diskrete Einzelmasse aufweisen. Da die Eigenschaften der Polymere durch die Kettenlänge beeinflußt werden, sollte die Dispersität der Molekülmasse gering sein. Mit steigender Molekülmasse sinkt die Beladungskapazität des löslichen Polymers. Gleichzeitig vereinfacht sich die Aufarbeitung und das Solubilisierungsvermögen steigt durch die stärkere Dominanz des Trägers. Es sollte ein Polymer gewählt werden, das einen sinnvollen Kompromiß zu diesen Eigenschaften darstellt. Bei hochfunktionalisierten Polymeren müssen Nachbargruppeneffekte durch die räumliche Nähe funktioneller Gruppen berücksichtigt werden.

3.3.2 Eingesetzte lösliche Polymerträger

Die polymeren Träger müssen unter den Reaktionsbedingungen der Flüssigphasensynthese stabil sein und folglich besitzen die meisten bisher verwendeten Träger Kohlenwasserstoffoder Alkyletherketten.

Die	wichtigsten löslicher	n Polymere,	die bishe	r in	der H	Flüssigph	asensynthese	von Pept	iden
(A),	Oligonucleotiden (1	B), Oligosa	cchariden	(C)	und	kleiner	organischer	Moleküle	(D)
verv	vendet wurden, sind in	n Tabelle 1	aufgeführt:						

Polymer	Verwendungszweck				
Struktur	Bezeichnung	Α	B	C	D
n n	Polystyrol ^{69-75,77}	+	+	+	
(), n OH	Polyvinylalkohol ⁶⁴	+	+	+	+
(~~o),	Polyethylenglykol ⁷⁶⁻¹⁰⁷	+	+	+	+
COOH	Polyacrylsäure ⁶⁴	+			
	Polyacrylamid ⁶⁵			+	
(~_N) ⁿ	Polyethylenimin ⁶⁶	+			
	Polyvinylalkohol-poly (1-vinyl-2-pyrrolidinon) ⁶⁷	+	+		
	Cellulose ⁶⁸		+		
A: Peptidsynthese	B: Oligonucleotidsynt	hese			

C: Oligosaccharidsynthese

B: Oligonucleotidsynthese

D: Synthese kleiner organischer Moleküle

Tabelle 1. Lösliche Polymerträger in der Flüssigphasensynthese

Da lediglich Polystyrol und *Polyethylenglykol (PEG)* die oben gestellten Anforderungen an lösliche Träger erfüllen, wird auf diese beiden Polymere näher eingegangen.

Flüssigphasensynthese an Polystyrol

Im Bewußtsein der Schwierigkeiten der Festphasensynthese schlug im Jahre 1965 eine russische Arbeitsgruppe in einer damals wenig beachteten Publikation vor, lineares chlormethyliertes Polystyrol mit einer Molekülmasse von 200.000 g/mol als löslichen polymeren Träger zu verwenden⁶⁹. Die Synthesen wurden in Dioxan oder DMF durchgeführt und das beladene Polymer mit Wasser ausgefällt⁷⁰. Zwar gelang die Synthese des Tetrapeptides (Gly-Gly-Leu-Gly) an einem mit 0.91 mmol Glycin/g beladenen linearem Polystyrol mit 65% Ausbeute⁶⁹, jedoch verursachte die durch die wachsende Länge der Peptidkette steigende Wasserlöslichkeit zunehmend unvollständige Fällungen⁷¹. Ferner durfte die Beladung von 0,5 mmol/g nicht überschritten werden⁷², damit das Polymer während der gesamten Synthesesequenz in Methylenchlorid löslich blieb.

Deutliche Vorteile gegenüber der Festphasenmethode zeigten lösliche Polystyrole nur bei der homogenen Kondensation von Oligopeptiden, bei denen ähnliche Kupplungsausbeuten wie mit Monomeren erhalten wurden⁷³. Die Techniken der homogenen Peptidsynthese wurden erfolgreich auf Oligonucleotid-⁷⁴ und Oligosaccharidsynthesen⁷⁵ übertragen, konnten sich aber auch hier nicht durchsetzen, da die Löslichkeitseigenschaften des Polystyrols stark durch die Modifikationen am Träger beeinflußt wurden. Außerdem vernetzte das lineare Polystyrol im Verlauf der Synthese, wodurch die durch Fällung des Polymers abzutrennenden Nebenprodukte stark zur Mitfällung neigten⁷⁷.

3.3.3 Synthese an Polyethylenglykol (PEG) und Derivaten, die Liquid-Phase Methode

Zumeist stellen die oben genannten Aufreinigungsmethoden keine generellen Anwendungsmöglichkeiten dar und sind auf mehr oder weniger eingeschränkte Spezialfälle limitiert. Einen universelleren Ansatz bietet die 1996 publizierte Synthesestrategie von Janda⁷⁶, die auf Arbeiten von Bayer und Mutter⁷⁷ aus den siebziger Jahren aufbaut und die Vorteile der Synthese in flüssiger Phase mit denen der Festphasensynthese kombiniert. Das Geheimnis des Erfolges dieser Methode besteht in der Wahl des richtigen Polymers. Als polymerer Träger wird chemisch und thermisch widerstandsfähiges Polyethylenglykol (PEG, MW: 2000 bis 20.000⁷⁸) eingesetzt, das die Reaktivitäts- und Diffusionsprobleme der Festphasenvariante überwindet unter gleichzeitiger Restaurierung von Bedingungen, wie sie für die Chemie in Lösung typisch sind⁷⁹.

Um diesen Ansatz von der Festphasensynthese (Solid Phase) und Flüssigphasensynthese (Solution Phase) zu unterscheiden, schlug Bayer den Begriff *Liquid-Phase* Methode^{77a} vor. PEG ist in zahlreichen organischen Lösungsmitteln und Wasser löslich⁸⁰ und läßt sich mit Überschüssen von geeigneten Fällungsmitteln wie z.B. Diethylether, *tert*-Butylmethylether oder Kohlenwasserstoffen (z.B. Hexan) ausfällen, wodurch die operativen Vorteile der Festphasensynthese erhalten bleiben. Unter sorgfältig überwachten Bedingungen läßt sich PEG in kaltem Ethanol oder Methanol ebenfalls ausfällen⁶⁴.

Inklusionen durch amorphe Niederschläge werden in der Liquid-Phase Methode weitgehend vermieden⁸¹, da die helikale Struktur der Polyethylenglykole (7₂-Helix)⁸² zu kristallinen Niederschlägen führt⁸³. Solange das Polyetherrückgrat während der Reaktion unverändert bleibt, kann jede Reaktionsstufe durch Kristallisation gereinigt und charakterisiert werden⁸⁴. Dieses Verfahren ist bequemer und schneller als die ursprünglich vorgeschlagene Ultrazentrifugation durch eine semipermeable Membran^{77a,84b}.

Kinetische Studien belegen, daß in der Liquid-Phase Methode vielfach die in Lösung erarbeiteten Reaktionsbedingungen angewendet werden können⁸⁵ und daß die Anwesenheit des Polymers oft keinen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. Unterschiedliche Reaktivitäten der freien zu PEG-gebundenen Substrate aus sterischen oder aus Löslichkeitsgründen sind ebenfalls berichtet worden⁸⁶. Durch die α , ω - Stellung der OH-Gruppen werden Nachbargruppeneffekte vermieden.

Das ausgeprägte Solubilisierungsvermögen der PEGs⁸³ bietet die Option, eine Bibliothek direkt in einer Vielzahl von Lösungsmitteln in homogener Phase auf biologische Aktivität zu prüfen, wobei die PEG-Konjugate in verschiedenen biologischen Assays die gleiche Aktivität zeigten⁸⁷, wie die entsprechenden freien Verbindungen. Abhängig von den anionischen Polymerisationsbedingungen der kommerziell erhältlichen Polyethylenglykole, kann die Polyetherstruktur entweder zwei freie endständige OH-Gruppen besitzen (PEG), oder aber Methoxyfunktion eine der einen Seite des Polymers (mPEG, an Polyethylenglykolmonomethylether).

Funktionalisierungen von PEG

Es sind verschiedene Derivatisierungen von PEG beschrieben worden⁸⁸ und seit kurzem sind einige funktionalisierte PEGs kommerziell erhältlich⁸⁹. Die wichtigsten Funktionalisierungen werden im Folgenden beschrieben. Terminal chloriertes oder bromiertes PEG läßt sich in quantitativer Ausbeute durch die Reaktion mit Thionylchlorid⁹⁰ bzw. Thionylbromid^{88c} erhalten. PEG mit terminalen primären Aminogruppen kann auf verschiedenen Wegen synthetisiert werden, wobei die unerwünschte Bildung sekundärer Amine durch das jeweils gewählte Syntheseverfahren ausgeschlossen werden kann⁹¹.

Aromatische Amine können durch Alkylierung von PEG-Alkoxiden mit p-Nitrobenzylbromid und anschließender Reduktion der Nitrogruppe erhalten werden. Die Reaktion von PEG-Tosylat mit Kaliumethylxanthat⁹² führt zu dem für die Modifikation von Proteinen sehr wichtigen Merkapto-PEG. Die Reaktivität von PEG-Succinimid ist vergleichbar mit der von aktiven Estern. Diese Derivate können quantitativ durch Behandlung mit Phosgen und anschließender Umsetzung mit N-Hydroxysuccinimid⁹³ erhalten werden. Terminale Epoxidgruppen^{24,94} können in hohen Ausbeuten mit Epichlorhydrin und einem PEG erhalten werden.

Peptidsynthese an PEGs

Mit der PEG-gestützten Flüssigphasensynthese sind eine Vielzahl von Peptiden^{95, 77b, 87a, 110}, darunter auch schwerlösliche Oligomere dargestellt worden. Das homogene Reaktionsmedium blieb durch das hohe Solubilisierungsvermögen des PEGs auch bei sehr hydrophoben Peptiden erhalten. Die erste Aminosäure wird üblicherweise mit *DCC* (*1,3-Dicyclohexylcarbodiimid*) an die terminalen OH-Funktionen des PEGs gekuppelt⁹⁶, wie in Abbildung 7 dargestellt:



Abb. 7 Direkte Veresterung von PEG mit Aminosäuren

Die weitere Peptidsynthese erfolgte mit >99% Ausbeute nach der DCC/*HOBT* (*1-Hydroxybenzotriazol*)-Methode. Dabei wurde durch Gaschromatographie an chiralen Phasen keinerlei Racemisierung festgestellt. Da PEG die Konformation der Peptide nicht beeinflußte, konnten die PEG-gebundenen Peptide direkt in Assays eingesetzt werden, in denen sie sonst nicht löslich gewesen wären. Die Peptide wurden ursprünglich über Ultrafiltration gereinigt^{77a,84b}, das Verfahren aber bald durch die schnellere und effizientere Kristallisationsmethode⁸⁴ abgelöst.

Der durchschnittliche Verlust pro Fällungsschritt betrug bei der optimierten Synthese eines Tetradecapeptides 0.5% und die Abspaltung erfolgte zu 64.6%⁹⁵. In weiteren Untersuchungen wurde eine geringe Abspaltung der Peptide während der DCC/HOBT-Kupplungen beobachtet, die vermutlich auf das HOBT zurückzuführen war.

Verschiedene Linker wurden getestet (Abb. 8, säure- und basenstabile Linker 5-8), um die Esterbindung zu ersetzen. Besonders erfolgreich waren hier photolabile Linker (Abb. 8, 1-4), die an PEG eine höhere photolytische Freisetzung der Peptide zeigten, als an festem Polystyrol:



Abb. 8 Photo- sowie säure/baselabile Linker zu PEG

Oligonucleotidsynthesen an PEG

Oligonucleotidsynthesen an löslichen PEGs wurden bereits 1972 von *Köster*¹⁰¹ an einem terminalen PEG-Tritylderivat durchgeführt. Weiterentwicklungen in der letzten Zeit führten zu der HELP (High Efficiency Liquid-Phase)-Methode¹⁰², wobei neben der Phosphortriester-¹⁰³ seit kurzem auch die Phosphoramiditchemie¹⁰⁴ eingesetzt werden kann. Die inzwischen automatisierte HELP-Methode¹⁰⁵ benötigt wegen der homogenen Reaktionsbedingungen nur geringe Reagenzüberschüsse und in einem Lauf können größere Mengen von Oligonucleotiden hergestellt werden. Ein Zwanzigeroligonucleotid wurde mit 85% Gesamtausbeute (99% pro Kopplungsschritt) an einem mPEG 12.000 synthetisiert. Etwa 1% des Polymers ging durch die Fällungsschritte verloren¹⁰⁴.

Kombinatorische und Parallele Synthesen an PEG

PEG wurde kürzlich als löslicher Träger für kombinatorische Synthesen³³ (LPCS, Liquidphase combinatorial synthesis) eingesetzt, um die Nachteile der heterogenen der Festphasensynthese zu Reaktionsbedingungen überwinden. Zunächst wurden Peptidbibliotheken^{106,33} synthetisiert und durch rekursive Dekonvolution¹⁰ analysiert. Eine kleinen Gruppe von sechs Sulfonamiden^{76a} konnte ebenfalls mit dieser Methode erhalten werden. Eine Bibliothek von Neomycin B - Analogen wurde in einer Ugi-Reaktion an einem PEG-Amin aufgebaut und nach dem Abspalten vom PEG erfolgreich getestet¹⁰⁷. Entsprechend den festphasengestützten Reagentien wurden z.B. auch bereits polymergestützte Katalysatoren¹⁰⁸ verwendet, die nach der Reaktion ausgefällt wurden. Verschiedene Oxazoline konnten in hoher Ausbeute an einem PEG-gestützten Burgess-Reagenz synthetisiert werden¹⁰⁹, das durch Säulenfiltration aus der Mischung entfernt wurde.

Vergleich von löslichem PEG mit PS/PEG-Copolymeren

Pfropfcopolymere aus Polystyrol und PEG (z.B. TentaGel)¹¹⁰ simulieren hinsichtlich ihrer Solubilisierungsund Quelleigenschaften zwar einem gewissen Grad zu Flüssigphasenbedingungen, die schon erwähnten Nachteile der heterogenen Reaktionsbedingungen und der umständlichen spektroskopischen Analytik lassen sich jedoch nicht beheben. So konnten z.B. asymmetrische Dihydroxylierungen erfolgreich am löslichen PEG, nicht aber am Tentagel durchgeführt werden¹¹¹. Zudem ist die chemische Stabilität der PS/PEG-Bindung häufig unzureichend und schränkt die Zahl der durchführbaren Reaktionen ein¹¹².

3.3.4 Synthese an Dendrimeren

Vielversprechend erscheint der Ansatz von *Kim*¹¹³, der eine kleine Indol-Bibliothek an kommerziell erhältlichen, löslichen Starburst Polyamidoamin (PAMAM)-Dendrimeren der ersten Generation synthetisiert hat. Dendrimere (dendron, griech. = Baum) sind verzweigte Oligomere mit definierter Architektur. Der Vorteil dieser Methode liegt in der hohen Beladungskapazität im Vergleich zu PS- oder PEG-Trägern. Die Reinigung der Dendrimere erster Generation erfolgte über parallelisierbare Größenausschlußchromatographie (*SEC, Size Exclusion Chromatography*) oder Ultrazentrifugation und die Reaktionen in homogener Phase können mit NMR, IR und massenspektrometrischen Methoden verfolgt werden. Die Verwendung von Amiden als Trägersubstanz schränkt die verwendbaren organischen Reaktionen jedoch stark ein und es bleibt abzuwarten, ob sich Polyether-Dendrimere¹¹⁴ oder andere dendritische Strukturen¹¹⁵ in der Flüssigphasensynthese durchsetzen können.

4 Spezieller Teil

4.1 Parallele Synthese an PEGs

4.1.1 Löslichkeits- und Kristallisationseigenschaften von PEGs

Die Verwendung von Polyethylenglykolen (PEGs) als polymere Träger für die Flüssigphasensynthese organischer Moleküle beruht auf deren besonderen Löslichkeits- und Kristallisationseigenschaften, die bisher durch kein anderes Polymer erreicht werden konnten. Hier wurden die Löslichkeitseigenschaften der Polyethylenglykol-monomethylether (mPEG 750, 2000, 5000; n = 17, 45, 115; n = mittlere Anzahl der Ethylenoxideinheiten), sowie der Polyethylenglykole (PEG 4000, 6000; n = 90, 135) untersucht.

Lösungsmittel	mPEG	750	mPH	EG 2000	PEC	5 4000	mPE	G 5000	PEG	6000 f
	lösl.	unlösl.	lösl.	unlösl.	lösl.	unlösl.	lösl.	unlösl.	lösl.	unlösl.
H ₂ O	X		Х		х		х		Х	
DMF	x		Х		X		х		Х	
Dichlormethan	х		Х		X		х		Х	
DMSO	X		Х		Х		Х		х	
Pyridin	Х		Х		Х		Х		Х	
MeOH (+20°C)	Х		Х		Х		Х		Х	
MeOH (-18°C)		Х		Х		Х		Х		Х
EtOH (+30°C)	х		х		Х		Х		х	
EtOH (-8°C)		Х		Х		Х		х		х
1,4-Dioxan	X		Х		teill.		teill.		teill.	
EtOAc	X		teill.		teill.		teill.		teill.	
Aceton	Х		teill.		teill.		teill.		teill.	
THF	Х		teill.		teill.		teill.		teill.	
Toluol	Х		teill.		teill.		teill.		teill.	
2-Propanol	Х		teill.			Х		Х		Х
Diethylether	x (25°C)	X (0°C)		Х		Х		х		х
<i>tert</i> -Butyl- methylether	x (25°C)	X (0°C)		Х		Х		х		Х
iso-Hexan		Х		х		Х		х		Х
Cyclohexan		Х		X		Х		х		X

Taballa 7	Löglichkaitgaigangehat	tan dar Palvath	vlonglykolo
	LUSIIUIIKEILSEIZEIISUIAI	ICH UCH I UIVCUI	VICHEIVKUIC

Die Bezeichnung löslich (lösl.) und unlöslich (unlösl.) bezieht sich auf 100 mg PEG in 1.5 ml Lösungsmittel bei RT. Als teillöslich (teill.) wird hier eine bei RT (oder der angegebenen Temperatur) nicht völlig gelöste Probe bezeichnet, die bei 40°C eine klare, einphasige Lösung bildet und beim Abkühlen wieder ausfällt. PEGs mit Molmassen zwischen 2000 und 20.000 waren in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich (z.B. CH₂Cl₂, THF, Acetonitril, Methanol, Toluol, warmes Ethanol) und ergaben bei Fällung mit Diethylether, *tert*-Butylmethylether, Kohlenwasserstoffen, sowie -18°C kaltem Ethanol und Methanol¹¹⁶ aus allen in Tabelle 2 genannten organischen Lösungsmitteln aufgrund ihrer helikalen Struktur kristalline Niederschläge.

Da dies durch die ausgeprägten Solubilisierungseigenschaften von PEGs auch für die Konjugate mit Biopolymeren und kleinen organischen Molekülen galt, konnten Verunreinigungen einfach und schnell abgetrennt werden. Die Fällung mit *tert*-Butylmethylether ergab in einigen Fällen besser kristallisierte Niederschläge als mit Diethylether. Da *tert*-Butylmethylether im Gegensatz zu Diethylether nicht zu Peroxidbildung neigt, und da die Handhabung durch den höheren Flamm- und Siedepunkt gefahrloser war, wurde in der vorliegenden Arbeit fast ausschließlich *tert*-Butylmethylether für Fällungen verwendet. Mit Parallelisierung der Aufarbeitungsschritte erhielt man eine effiziente Methode, organische Reaktionen in Lösung durchzuführen.

4.1.2 Die Wahl des passenden PEG für die Liquid-Phase Methode

hohen Das Prinzip der Liquid-Phase Methode beruht einerseits auf dem Solubilisierungsvermögen der PEG-Konjugate, das eine Reaktionsführung in homogener Phase ermöglichte und andererseits auf der nahezu quantitativen Ausfällung dieser Konjugate aus dem Reaktionsgemisch, wodurch Verunreinigungen effizient abgetrennt werden konnten. Durch das hohe Solubilisierungsvermögen verblieben die PEG-Konjugate während der Reaktion in Lösung. Die Fällungseigenschaften der PEG-Konjugate wurden im wesentlichen vom Polyetherrückgrat des Trägers dominiert, wurden jedoch zusätzlich von verschiedenen anderen Faktoren beeinflußt:

<u>1. Die Kettenlänge der PEG:</u> Die Polyethylenglykole mit mittleren Molmassen zwischen 2000 g/mol und 6000 g/mol hatten eine Beladungskapazität von 1.0 bis 0.33 mmol/g und lagen bei Raumtemperatur kristallin vor. PEG mit einer kleineren Molmassenverteilung war bei Raumtemperatur wachsartig (PEG 750) bzw. flüssig (PEG 350). PEG mit einer größeren mittleren Molmasse war zwar kristallin, hatte aber eine verringerte Beladungskapazität. Diese Eigenschaften spiegelten sich in der Fällbarkeit mit Ethern wieder. PEG 350 ergab bei Zusatz von Diethylether bei RT ein zweiphasiges, flüssiges Gemisch, PEG 1000 einen schmierigen Niederschlag und PEG 4000 ein Mikrokristallisat.

Die Kristallinität der ausgefällten PEG-Konjugate nahm mit der Kettenlänge der Polymere zu, die relative Beladungskapazität (meq/g) jedoch ab. Einen sinnvollen Kompromiß zwischen der Kristallisierbarkeit der PEG-Konjugate und der Beladungskapazität boten PEG 4000 (0.5 meq/g) bis PEG 6000 (0.33 meq/g). Dies entspricht ungefähr der gängigen Beladungskapazität von unlöslichen Polymerträgern (Wang, Tentagel usw.). Wie in Tabelle 2 zu erkennen ist, nahm die Löslichkeit der PEGs in einigen Lösungsmitteln bei RT mit der Kettenlänge ab. Aus diesen Lösungsmitteln ließ sich das jeweilige PEG besonders gut ausfällen. Homogene Reaktionsbedingungen konnten in den meisten Mischungen dennoch problemlos durch Zusatz eines weiteren Lösungsmittels bei RT oder durch Erwärmung auf über 40°C erreicht werden.

<u>2. Substituenteneinflüsse</u>: Ein ungünstiges Verhältnis der Molmassenanteile von PEG-Träger und Konjugat bzw. polare Substituenteneinflüsse des Konjugat-Teils konnten die kristalline Ausfällung der PEGs mit Ether beeinträchtigen oder sogar verhindern. In der Syntheseplanung mußte dieser Einfluß der Endgruppen berücksichtigt werden und gegebenenfalls auf längerkettige PEGs mit geringerer Beladungskapazität ausgewichen werden.

<u>3. Die Temperatur</u>: Die Kristallinität der Niederschläge nahm mit steigender Temperatur stark ab. Bei Raumtemperatur wurden bis zu einer mittleren Molmasse von 2000 g/mol mit Ether keine oder schmierige Niederschläge erhalten. Mit kaltem Ether wurden bei kleinen und unpolaren Substituenten kristalline Niederschläge ab PEG 750 erhalten. Fällungen wurden deshalb generell mit auf -18°C vorgekühlten Lösungsmitteln durchgeführt.

<u>4. Lösungsmitteleinflüsse</u>: PEGs ließen sich aus allen in Tabelle 2 genannten organischen Lösungsmitteln als kristalline Niederschläge ausfällen, jedoch erschwerten DMF und insbesondere DMSO eine Ausfällung erheblich. Gegebenenfalls mußten die Mengen des Fällungsmittels deutlich erhöht, oder die störenden Lösungsmittel vor der Aufarbeitung z.B. durch azeotrope Destillation entfernt werden. Eine Fällung der PEGs aus Wasser war nicht möglich. Wasser wurde daher vor der Kristallisation azeotrop mit Toluol entfernt.

<u>5. Unlösliche und lösliche Verunreinigungen:</u> In den Fällungsmitteln unlösliche Verunreinigungen, wie kolloidales Palladiummetall, Salze oder Reagenzien konnten die Ausfällung der PEG-Konjugate (und den Reinigungseffekt) stark beeinträchtigen. Diese Verunreinigungen wurden daher vor der Ausfällung entfernt. Hierzu wurden die Reaktionsmischungen mit einem Überschuß Toluol versetzt und die unlöslichen Verunreinigungen abzentrifugiert.

Dieses Verfahren entfernte effektiv die Verunreinigungen aus der Lösung und war bei Verwendung von Schraubdeckelreagenzgläsern sehr gut parallelisierbar, da für die Zentrifugation die Reaktionsgefäße nicht gewechselt werden mußten.

Die Überstände wurden dann direkt in dem Fällungsmittel kristallisiert oder durch Einengen mit Toluol azeotrop getrocknet. Beeinträchtigten lösliche Verunreinigungen, wie eingesetzte Reagenzien oder Reaktionszusätze (z.B. Tetrabutylammoniumbromid) die kristalline Ausfällung, so wurde der Überschuß an Fällungsmitteln erhöht oder die Fällungstemperatur herabgesetzt. Durch Variation des Fällungsmittel (z.B. durch verschiedene Anteile von Ethanol) konnten unvollständige Fällungen ebenfalls vermieden werden. Gegebenenfalls mußten die Reaktionsbedingungen so geändert werden, daß die entsprechende Verunreinigung nicht entstehen konnte.

4.1.3 Chemische und physikalische Stabilität der PEGs

Der polymere Träger mußte unter den gewählten Reaktionsbedingungen sowohl chemisch als auch physikalisch stabil sein. Um die chemische und die physikalische Stabilität besser abschätzen zu können, wurden verschiedene PEGs und PEG-Ester harten Reaktionsbedingungen ausgesetzt und die Reaktionsprodukte massenspektrometrisch (MALDI-TOF-MS) und ¹H-NMR-spektroskopisch auf Fragmentierungen untersucht.

<u>Säuren und Basenstabilität:</u> Je eine Probe mPEG 5000 wurde jeweils in einem Überschuß 2 N HCl und 2 N NaOH gelöst und eine Woche auf 90°C erhitzt. Das Polymer wies in beiden Fällen keinerlei Veränderungen auf.

<u>Stabilität gegenüber Hydriden:</u> 1) *Lithiumaluminiumhydrid, LiAlH*₄: Eine Probe mPEG 5000 (1 eq OH) wurde mit 20 eq Lithiumaluminiumhydrid 30 min bei RT in THF gerührt und dann schrittweise auf Rückflußtemperatur erhitzt. Alle 30 min wurden Proben genommen. Alle Proben wiesen starke Fragmentierungen auf. 2) *Diisobutylaluminiumhydrid, DIBALH*: Eine Probe mPEG 5000 (1 eq OH) in Toluol wurde bei -78°C zu 2.5 eq DIBALH getropft. Der Ansatz wurde langsam auf RT erwärmt und alle 15 min Proben genommen. Das Polymer wies unter diesen Bedingungen auch nach 24h keinerlei Fragmentierungen auf. Reduktionen an derivatisierten PEG mit DIBALH sind also möglich.

<u>Stabilität gegenüber Oxidationsmitteln:</u> 1) *aktivierter Braunstein, MnO*₂: Die Polymerprobe (mPEG 5000) wurde mit der fünffachen Menge aktiviertem Braunstein versetzt und 24 h bei RT in CH₂Cl₂ gerührt. Das PEG zeigte keinerlei Veränderungen. 2) *Pyridiniumchlorchromat*: mPEG 5000 wurde mit der gleichen Gewichtsmenge Pyridiniumchlorchromat versetzt und 24 h bei RT gerührt. Das PEG wurde stark fragmentiert.

<u>Stabilität gegenüber Lewissäuren:</u> 1) BF_3 - $Et_2O/Thiol$: Aliphatische Methylether lassen sich meist durch BF_3 - Et_2O in Gegenwart von Ethanthiol demethylieren.¹¹⁷ Eine Probe von mit mPEG 2000 veresterter 4-Iodbenzoesäure wurde in einem Überschuß BF_3 - $Et_2O/Ethanthiol$ (0.1:1 / v:v) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Das Polymer wurde unter diesen Bedingungen fragmentiert. 2) *Aluminiumtrichlorid, AlCl_3*: Eine Lösung von mPEG 5000 in THF wurde mit 0.25 eq AlCl₃ versetzt und vier Tage bei RT gerührt. Das PEG wurde dabei nicht beschädigt.

<u>Mikrowellenstabilität:</u> Eine Lösung von 20 mg $Pd(OAc)_2$ und 1 g mPEG 750, PEG 4000 oder PEG 6000 in 400 µl Wasser wurde 15 min mit 900 W bestrahlt. Unter diesen Bedingungen blieb die Esterbindung bei derivatisierten PEGs vollständig erhalten und das Polyetherrückgrat zeigte keinerlei Fragmentierungen.

<u>Thermische Stabilität der PEGs</u>: Das Erhitzen von trockenem PEG auf 280°C für 60 h unter Argon führte zu keinerlei Fragmentierungen an dem Polymer.

4.1.4 Aufarbeitung der Reaktionsansätze

<u>1. Zentrifugation nach Kristallisation</u>: Diese Reinigungsmethode eignete sich gut für PEGs, die in dem Fällungsmittel keine filtrierbaren Niederschläge ergaben (z.B. PEG 2000 mit großen Substituenten) oder für die parallele Aufarbeitung kleinerer Mengen (bis 2 g) PEG-Konjugate. Um eine unerwünschte Mitfällung von Verunreinigungen zu vermeiden, sollten sich diese gut in eiskaltem Ethanol, *tert*-Butylmethylether, *iso-* und *n*-Hexan, Ether/Isopropanol- oder Ether/Ethanol-Gemischen lösen.

Das PEG wurde in dem Zentrifugengefäß mit etwa der zehnfachen Menge kaltem Fällungsmittel aus dem Reaktionslösungsmittel oder z.B. Ethanol mikrokristallin ausgefällt und der Niederschlag abzentrifugiert. Der Überstand wurde auf vollständige Fällung und Reinheit (DC) überprüft und dekantiert. Der Niederschlag wurde in z.B. Ethanol aufgenommen und die Ausfällung noch zweimal wiederholt. Dieser Reinigungsvorgang mußte häufiger wiederholt werden, wenn kein Fällungsmittel gefunden werden konnte, in dem sich die Verunreinigungen gut lösten. Die Zentrifugation ließ sich gut bis ca. 20 Reaktionen parallelisieren und war oft schneller und effizienter als die Filtration.

<u>2. Filtration nach Kristallisation:</u> Diese Reinigungsmethode wurde für die Reinigung größerer Mengen gut kristallisierbarer PEG-Konjugate verwendet. Die Verunreinigungen wurden in kaltem (-18°C) Ethanol, *tert*-Butylmethylether, Ether/Isopropanol- oder Ether/Ethanol-Gemischen gelöst. Das im Filter gewaschene PEG wurde in Methylenchlorid aufgenommen und von Unlöslichem abfiltriert.

Das Filtrat wurde auf seine Reinheit untersucht und gegebenenfalls weiter gereinigt. Vor der Filtration mußten Verunreinigungen wie kolloidal verteiltes Palladium oder Salze (z.B. durch Zentrifugation aus Toluol) abgetrennt werden, da sie eine kristalline Fällung beeinträchtigten oder den Filter verstopften. Entstand bei Raumtemperatur ein schmieriges Fällungsprodukt, so wurde bei tieferer Temperatur (-18°C) gearbeitet oder auf eine andere Reinigungsmethode ausgewichen.

<u>3. Umkristallisation</u>: Polyethylenglykole bildeten nicht nur mikrokristalline Niederschläge bei Zugabe großer Mengen eines Fällungsmittels, die dann zentrifugiert oder filtriert werden konnten, sondern kristallisierten aus einer heißen, gesättigten Ethanollösung beim Abkühlen langsam in großen Nadeln oder Kristallen aus. Dieser Umkristallisationsprozeß eignete sich ab PEG 4000 gut zur Reinigung der PEG-Konjugate. Die Umkristallisation war einfach durchzuführen und sehr gut parallelisierbar, für schnelle Parallelsynthesen jedoch zu zeitaufwendig, da der Prozeß mehrfach wiederholt werden mußte, um das PEG in hohen Ausbeuten zu erhalten.

4. Säulenfiltration: Die Säulenfiltration wurde in Polypropylen-Spritzenkörpern auf Kieselgel der Korngröße 63-200 µm im Verhältnis 20:1 zur Probenmenge durchgeführt. Das PEG mußte über Zentrifugation vorgereinigt werden, da starke Verunreinigungen das Laufverhalten des PEG beeinflußten. Das Polymer wurde z.B. als Lösung in Toluol, oder als Feststoff nach Fällung auf die Säule aufgetragen. Die Elution wurde nacheinander mit *tert*-Butylmethylether, Isopropanol, Toluol, Essigester, Aceton, Methylenchlorid und DMF (oder warmen Ethanol) durchgeführt, in dem das PEG zunehmend besser gelöst wurde. Dabei wurde, abhängig von den Verunreinigungen, vor der Säulenfiltration dünnschichtchromatographisch überprüft, welche der genannten Lösungsmittel für das spezielle PEG-Konjugat zum Einsatz kamen. Das ausgeprägte Tailing der PEGs infolge ihrer Polydispersität führte gelegentlich zu einer zu raschen Elution und wirkte sich nachteilig auf den Reinigungseffekt und die Ausbeute aus. Insbesondere die geringe Wiederfindungsrate der PEG-Konjugate einer Biphenylbibliothek von nur 52 bis 74% machte die Säulenfiltration zur uneffektivsten Reinigungsmethode, die trotz der guten Parallelisierbarkeit nur angewendet wurde, wenn Fällung oder Umkristallisation versagten. Ein zusätzlicher Nachteil war die einsetzende Fragmentierung von PEG nach einigen Stunden Kontaktzeit auf der Säule.

4.1.5 Analytik der PEG-gebundenen Moleküle

Ein schlagender Vorteil der Liquid-Phase-Synthesis gegenüber der Festphasen-Methodik besteht in der viel einfacheren Analytik. Zur Beurteilung der Reinheit und der Kupplungseffizienz der polymergebundenen organischen Verbindungen konnte das ganze aus der Chemie in Lösung bekannte Arsenal an spektroskopischen Methoden herangezogen werden. Die Umsetzungen während der Reaktionen konnten dünnschichtchromatographisch verfolgt werden. Die gereinigten PEG-Konjugate ließen sich NMR-spektroskopisch oder mit Hilfe der *MALDI-TOF*-Massenspektrometrie (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight*) untersuchen, wobei Aussagen, sowohl über den Reaktionsverlauf an den Endgruppen, als auch über den polymeren Träger möglich waren.

Dünnschichtchromatographie

Die *Dünnschichtchromatographie* (*DC*) während einer Reaktion liefert wertvolle Hinweise auf den Reaktionsverlauf. In der vorliegenden Arbeit wurde die DC zumeist verwendet, um schnelle Informationen zu erhalten, ob:

- eine Reaktion am Polymer stattgefunden hat,
- das Zielmolekül während der Reaktion abgespalten wurde,
- das mit Fällungsmitteln kristallisierte PEG-Konjugat sauber ist,
- abschließende Umesterungen der PEG-gebundenen Endprodukte quantitativ verlaufen.

Die jeweils verwendeten Laufmittel werden in den einzelnen Kapiteln genannt und die Detektion der PEG-Konjugate mit Hilfe von Sprühreagenzien ist im experimentellen Teil beschrieben.

NMR-Spektroskopie

Alle NMR-spektroskopischen Methoden konnten für PEG-gebundene Moleküle uneingeschränkt verwendet werden. Die Messungen ließen sich problemlos in gängigen deuterierten Lösungsmitteln wie CDCl3 durchführen und benötigten keine besondere Probenaufbereitung. Die Methylengruppen des PEG-Rückgrates verursachten ein scharfes ¹H-NMR-Signal bei 3.64 ppm (CDCl₃) mit einer Breite von etwa +/- 0.1 ppm. Wurden PEGmonomethylether eingesetzt, so konnte die Methoxygruppe ($\delta = 3.38$ ppm, 3H, s) gut als interner Standard verwendet¹¹⁸ und mit den Integralen identifizierter Signale des PEGgebundenen Zielmoleküls verglichen werden. Dadurch konnte für viele Reaktionen der Anteil von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial, von Nebenprodukten und vom Zielmolekül quantifiziert werden.

Quantifizierung der Reaktionen durch den Shift der α -Methylengruppen: Eine ausgesprochen interessante Quantifizierungsmöglichkeit der niedermolekularen Reaktionsprodukte gelang über die terminalen α -Methylengruppen des Polyethers. Durch die Veresterung der terminalen OH-Gruppe(n) der PEGs wurden die Signale der α - und β -Methylengruppe(n) zur Esterbindung tieffeldverschoben. Diese Signalverschiebung der α -Methylengruppen war abhängig vom jeweiligen Ester. Durch die meist unterschiedliche Tieffeldverschiebung der α -Methylengruppen des Eduktesters und des Produktesters, konnte der Reaktionsumsatz sowie die Entstehung von Nebenprodukten direkt aus dem ¹H-NMR quantifiziert werden. Beispielhaft sind hier die ¹H-NMR-Spektren (d_6 -DMSO) von 4-Iodbenzoesäure-PEG 6000ester (**A**, CH₂ (α): 4.38 ppm, t) und dem nach der Kreuzkupplung erhaltenen Bis-3,5trifluoromethylbiphenyl-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**C**, CH₂ (α): 4.44 ppm, t) dargestellt. Spektrum (**B**) zeigt eine Mischung von etwa 40% (**A**) und 60% (**C**) am PEG 6000, gut ablesbar an den Signalen der beiden unterschiedlichen α -Methylengruppen und quantifizierbar über deren Intergrale:



Abb. 9 Reaktionsverfolgung über den Shift der α-Methylengruppen am PEG-Ester

Quantifizierung von PEG-OH durch ¹H-NMR-Spektoskopie in d_6 **-DMSO:** Der Anteil freier OH-Gruppen am PEG konnte direkt durch die Aufnahme von ¹H-NMR-Spektren der Proben in d_6 -DMSO¹¹⁹ bestimmt werden. Die Hydroxylprotonen am Polymerterminus zeigten in d_6 -DMSO ein Triplett bei 4.56 ppm, das gut separiert von dem großen Signal der Methylengruppen des PEG-Rückgrates (3.51 ppm in d_6 -DMSO) und zumeist auch separiert von den Methylengruppen in α - und β -Stellung zur Esterbindung lag (Abb. 10). Das Signal der terminalen OH-Gruppen bei 4.56 ppm zeigte keinerlei Shift oder Linienverbreiterung in Abhängigkeit von der Konzentration des PEGs in der NMR-Probe, Anwesenheit von Verunreinigungen oder Wasser. Durch diese interessante Eigenschaft konnte die Stabilität der Esterbindung zu der Zielverbindungen direkt und quantitativ ermittelt werden, wie am Beispiel der Synthese von 3'-(Benzimidazol-2-yl)-biphenyl-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (CH₂ (α): 3.92 ppm, t) aus dem entsprechenden Formylbiphenyl deutlich wird:



Abb. 10 Quantifizierung der terminalen PEG-OH-Funktionen durch ¹H-NMR-Spektoskopie in *d*₆-DMSO

Aufgrund dieser analytischen Vorteile der Esterbindung wurde auf die Einführung von Linkern bewußt verzichtet, da dann die substituentenabhängige Tieffeldverschiebung der Methylengruppen nicht mehr stattgefunden hätte und die zusätzlichen Signale des Linkers im aromatischen Bereich die ¹H-NMR-Analytik der zumeist aromatischen Zielverbindungen beeinträchtigt hätten.

MALDI-TOF-Massenspektrometrie¹²⁰

Durch Laserdesorption intakter Molekülionen aus einer 4-Hydroxy-α-cyanozimtsäure-Matrix konnten die Massen der Natrium- und Kaliumaddukte der PEG-Konjugate auf mehr als 0.1% genau bestimmt werden. Da die Polymere polydispers vorlagen, konnten die einzelnen Signale der diskreten PEG-Konjugate (bzw. deren Natrium- oder Kaliumaddukte) aus der Molmassenverteilung zugeordnet werden. Abbildung 11 zeigt das Spektrum von underivatisiertem PEG 6000. Unter Berücksichtigung der Isotopenverteilung beträgt die Masse einer Ethylenoxideinheit 44.053 mmol/g.



Abb. 11 Molmassenverteilung des underivatisiertem, polydispersen PEG 6000

Das in Abbildung 11 berechnete Signal der Masse von 6384.3 g/mol entspricht einem Natriumaddukt eines Polyethylenglykols mit 143 Ethylenoxideinheiten (n = 142). Die Signale der Kaliumaddukte haben in diesem Spektrum etwa 20% der Intensität der Signale der Natriumaddukte und sind um die Masse +17 verschoben.

Mit der MALDI-TOF-Massenspektrometrie konnten ebenfalls Reaktionen verfolgt werden. Das PEG 6000 wurde in einem zweistufigen Prozeß zum Bis-3,5-trifluormethylbiphenyl-2carbonsäure-PEG 6000-ester derivatisiert. Die aus der Derivatisierung resultierende Zunahme der einzelnen Polyethylenglykolmolekülmassen ist im MALDI-TOF-Spektrum sehr gut zu erkennen (Abb. 12). Das Natriumaddukt des disubstituierten Polyethylenglykolmoleküls mit 143 Ethylenoxideinheiten (n = 142) hat ein Masse von 7017.1 g/mol. Da Kalium vor der massenspektrometrischen Messung gegen Natrium ausgetauscht wurde, sind in Abbildung 12 keine Kaliumaddukte zu sehen:



Abb. 12 Molmassenverteilung des terminal mit Bis-3,5-trifluoromethylbiphenyl-2-carbonsäure derivatisierten, polydispersen PEG 6000

Die Signale des underivatisierten PEG 6000 oder der Zwischenstufe sind im Spektrum nicht mehr zu erkennen, was bei einem ähnlichen Desorptionsverhalten der Proben auf einen vollständigen Umsatz hinweist. Quantitative Aussagen sind mit dieser Methode allerdings nicht möglich, da das Desorptionsverhalten der PEG-Konjugate bei Laserbeschuß maßgeblich von den Endgruppen, aber auch von der Matrix und der Konzentration der PEG-Konjugate in der Matrix bestimmt wird. Die Intensitäten der Molmassenverteilung von Ausgangssubstanz und Produkt konnten daher nicht uneingeschränkt zueinander ins Verhältnis gesetzt werden. Eventuelle Fragmentierungen konnten mit den oben genannten Einschränkungen aus der Molmassenverteilung der PEG-Konjugate durch eine Intensitätszunahme der Signale bei Molekülmassen festgestellt werden. stellte die MALDI-TOFkleineren Damit Massenspektrometrie eine wichtige Ergänzung zur NMR-Analytik dar.

4.1.6 Abspaltung der PEG-gebundenen Produkte

Die Abspaltungsbedingungen vom polymeren Träger sollten so gewählt werden, daß die Zielmoleküle möglichst schonend in kurzer Zeit und in hohen Ausbeuten erhalten werden. Um eine schnelle Parallelsynthese von Substanzbibliotheken zuzulassen, sollten die Aufarbeitungsschritte zudem gut parallel durchzuführen sein. Vier unterschiedliche Abspaltungsbedingungen wurden an Biphenyl-4-carbonsäure-mPEG 2000-ester getestet. Durch die starke Fluoreszenzlöschung der Aromaten ließ sich die Abspaltung gut dünnschicht-chromatographisch verfolgen:

- <u>Alkalische Esterhydrolyse mit anschließender Veresterung der Säure</u>: Der Biphenyl-4carbonsäure-mPEG 2000-ester wurde in methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert und anschließend in methanolischer H₂SO₄ zum Methylester umgesetzt.
- <u>Alkalische Esterhydrolyse mit anschließender Veresterung der Säure</u>: Der Biphenyl-4carbonsäure-mPEG 2000-ester wurde in methanolischer KOH-Lösung hydrolysiert und nach dem Ansäuern mit H₂SO₄ mit methanolischem BF₃ zum Methylester umgesetzt.
- 3) <u>Umesterung mit methanolischer Methanolatlösung</u>: Der Biphenyl-4-carbonsäuremPEG 2000-ester wurde in methanolischer Methanolatlösung aufgenommen. Das PEG war nach wenigen Minuten vollständig umgesetzt und wurde mit *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Zur Reinigung wurde die Lösung über eine kurze Kieselgelsäule filtriert.
- 4) <u>Umesterung mit 20% Triethylamin in Methanol</u>: Der Biphenyl-4-carbonsäure-mPEG 2000-ester wurde in 20% Triethylamin in Methanol gelöst und über Nacht bei 85°C unter Argon gerührt. Nach der Umesterung wurde die Mischung eingeengt und wie unter (3) aufgearbeitet.

Die alkalische Esterhydrolysen mit anschließender Veresterung der Biphenyl-4-carbonsäure (1, 2) führten in beiden Fällen zu starken Verlusten des Methylesters (Ausbeute 11% bzw. 8%) und die Extraktionsschritte ließen sich nur schlecht parallel durchführen. Zudem wiesen dünnschichtchromatographische Untersuchungen auf eine starke Fragmentierung der Produkte hin.

Die Umesterung der PEG-Konjugate in methanolischer Methanolatlösung (3) verlief sehr schnell und die Abspaltung erfolgte quantitativ. Da diese Methode sehr gut parallel durchgeführt werden konnte, eignete sie sich gut für die RPS-Methode. Empfindlichere Moleküle, wie z.B. Formylbiphenyle oder Olefine blieben unter diesen Bedingungen jedoch nicht stabil, so daß für derartige Verbindungen eine schonendere Abspaltungsmethode gefunden werden mußte. Umesterungen mit trockenem Triethylamin in Methanol (4) sind bereits an der Festphase beschrieben worden¹²¹ und ermöglichten eine nebenproduktfreie Gewinnung des Biphenyl-4-carbonsäuremethylesters.

Obwohl die Umesterung nicht ganz vollständig verlief (87%), war diese Reaktion für die RPS-Methode sehr gut geeignet, da sie sehr gut parallelisierbar war und die Polymere schnell dünnschichtchromatographisch auf Esterreste untersucht werden konnten. Bei unvollständigen Umsetzungen mußte die Reaktionszeit der Abspaltung verlängert oder der Triethylaminanteil erhöht werden. Diese Abspaltungsmethode war ausgesprochen schonend und wurde deshalb vor allem bei empfindlicheren Molekülen (z.B. Moleküle mit isomerisierbaren Doppelbindungen oder reaktiven Gruppen) verwendet.

4.2 Heck-Reaktionen an PEG

4.2.1 Einleitung

In den späten sechziger Jahren entdeckten *Moritani-Fujiwara*¹²² und *Heck*¹²³ unabhängig voneinander eine vinylische Substitutionsreaktion in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Palladium. 1971 wurde eine katalytische Version, unter Zugabe eines Pd(0) Reoxidationsmittels, entwickelt¹²⁴. Diese später oft als Heck-Reaktion¹²⁵ oder Heck-Kreuzkupplung bezeichnete C-C-Verknüpfungsreaktion ist definiert als palladiumkatalysierte Alkenylierung von Aryl- bzw. Vinylhalogeniden und Pseudohalogeniden:



Abb. 13 Heck-Reaktion

Die Heck-Reaktion stellt eine breit anwendbare Methode für C-C-Verknüpfungen dar, da sie eine große Anzahl funktioneller Gruppen toleriert. Zudem sind monofunktionalisierte vinylische Kohlenstoffe mit anderen Methoden nur schwer direkt zugänglich¹²⁶. Inzwischen sind eine Vielzahl von Heck-Reaktionen an der festen Phase¹²⁷ berichtet worden. Eine Heck-Reaktion in Liquid-Phase-Synthesis wurde bisher noch nicht untersucht. Die Heck-Reaktionen wurden in polar-aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril, DMF, NMP oder DMSO durchgeführt. Die Zahl der verwendbaren Abgangsgruppen X (Ar-X oder Vinyl-X) für die katalytische Heck-Reaktion war in den letzten Jahren ständig gewachsen. Neben den Halogenen wurden nun auch Gruppen wie ArCO-Cl, ArSO₂-Cl, Ar-N₂⁺X⁻, R-OP(O)(OR)₂, R-OSO₂CF₃, R-OSO₂Rf (Rf = Perfluoroalkyl), R-OSO₂F, R-OSO₂CH₃ und Ar-ArI⁺ beschrieben¹²⁸, die jedoch sehr unterschiedliche Reaktivitäten mit Palladium zeigten. Obwohl die Heck-Reaktion theoretisch unter vollständiger Retention verläuft, bereitet die Kontrolle der Stereo- und Regioselektivität bei der praktischen Durchführung häufig Probleme.

Mechanismus: Vor Beginn der Reaktion mußte der katalytisch wirksame 14-Elektronen $Pd(0)L_2$ -Komplex generiert werden. Dies erfolgte normalerweise *in situ* aus einem Pd(II)-Salz oder einem Pd(0)-Komplex und einem Liganden L. Die Reduktion des Pd(II) erfolgte durch das Alken¹²⁹, die Base¹³⁰ (z.B. Triethylamin, TEA), einem Phosphinliganden¹³¹ oder dem Lösungsmittel¹³².
Die freiwerdende starke Säure (z.B. TfOH, HBr) wurde durch die äquimolar eingesetzte Base gebunden. Der grundlegende Mechanismus der Heck-Reaktion ist simplifiziert in Abbildung 14 dargelegt:



Abb. 14 Mechanismus der Heck-Reaktion

1. Oxidative Addition: Die oxidative Addition des koordinativ ungesättigten $Pd(0)L_2$ an das Kupplungssubstrat R-X führt zu dem elektrophilen Addukt R-Pd(L₂)X, einem σ -alkenyl- oder einem σ -Arylpalladiumkomplex. Dabei wird die kovalente Ar-X-Bindung gespalten und zwei neue σ -Bindungen zum Palladium(0) aufgebaut. Pd(0) wird formal zu Pd(II) oxidiert.

2. π -Komplexbildung: Durch Ligandenaustausch und Koordination des Olefins entsteht der π -Komplex. Das Olefin koordiniert hierbei seitlich an den Palladiumkomplex und das gefüllte π -Orbital überlappt mit einem freien d-Orbital des Palladiumatoms. Zusätzlich wechselwirken die gefüllten 4d-Orbitale des Übergangsmetalls mit den leeren π^* -antibindenden Orbitalen des Olefins¹³³.

3. *Syn*-Insertion: Die *syn*-Insertion des Aryl-Pd-Komplexes stellt eine *cis*-selektive Addition an die C=C-Doppelbindung dar. Diese Carbopalladierung der Doppelbindung läuft vermutlich konzertiert über einen Vierzentren-Übergangszustand¹³⁴ und erzeugt einen instabilen σ -Organopalladiumkomplex. Die Regiochemie der Insertion wird bei unsymmetrischen Olefinen durch sterische und elektronische Faktoren beeinflußt.

4. Innere Rotation und \beta-Eliminierung: Das σ -Intermediat zerfällt durch β -Hydrid-Eliminierung und bildet *trans*-selektiv das Produktmolekül. Die fundamentalen Voraussetzungen für eine β -Eliminierung müssen hierfür erfüllt sein: Das Palladiumatom muß eine Koordinationsvakanz besitzen und ein β -ständiges H-Atom und die PdL₂X-Gruppe müssen *syn* zueinander angeordnet sein. Zum Abschluß des Katalyse-Zyklus wird eine Base benötigt, die das aktive Pd(0)L₂ aus dem Palladiumhydridkomplex freisetzt.

4.2.2 Heck-Reaktionen an PEG-4000 gebundenen Iodarylen

Um die potentielle Anwendung der Heckreaktion in der polymergestüzten parallelen Flüssigphasensynthese zu ermitteln, wurde die palladiumkatalysierte C-C-Verknüpfung an einer kleinen Bibliothek von vier Vinylarylen und einem Tolanderivat getestet. Als polymerer Träger diente PEG 4000, da dieses Polymer einen guten Kompromiß zwischen Volumenausbeute (0.5 meq/g) und der Reinigung über Kristallisation bietet. Exemplarisch ist die Synthese von 4-(2-Methoxycarbonylethenyl)-benzoesäuremethylester gezeigt:



Abb. 15 Parallele Heck-Reaktion an PEG 4000 gebundener 4-Iodbenzoesäure¹³⁵

Die beiden terminalen OH-Funktionen des PEG 4000 wurden nach der DCC/DMAP-Methode¹³⁶ mit der freien 4- und 2-Iodbenzoesäure verestert. Die Wiederfindung des Diesters betrug 96% für das 4-Iod- (<u>1a</u>) bzw. 98% für das 2-Iodderivat (<u>1b</u>) und die ¹H-NMRspektroskopisch bestimmte Reinheit 98% bzw. 97%. Die quantitative Veresterung der OH-Funktion der Polymere wurde durch Aufnahme von ¹H-NMR-Spektren in d_6 -DMSO¹¹⁹ bestätigt.

Für die Heck-Reaktion erwiesen sich geringfügig abgewandelte Reaktionsbedingungen von *Larock et al.*¹³⁷ am geeignetsten. Nach Temperaturerhöhung auf 110°C wurden die Iodbenzoesäuren ebenfalls mit allen Substraten vollständig umgesetzt, jedoch wurden die polymergebundenen Produkte <u>2a-e</u> sauberer erhalten als unter den beiden alternativ untersuchten Reaktionsbedingungen¹³⁸. Die Reaktion wurde durch den Zusatz von Triphenylphosphin nicht beeinflußt. Die Heck-Reaktion zu 2-(2-Dimethylcarbamoylethenyl)-benzoesäure-PEG 4000-ester <u>2d</u> führte zu 14% eines Isomers. Die Synthese von 2-(2-Carbamoylethenyl)-benzoesäure-PEG 4000-ester <u>2e</u> führte zu einem Gemisch von Stereo- und Regioisomeren.

Polymergebund	Methylester					
Struktur <u>2a-e</u>	Ausbeut	te [%]	Reinheit [%]	E/Z	Ausb	eute [%]
0 PEG 4000-0	^{CH} ³ <u>2a</u>	78	>95	E	<u>3a</u>	84
O PEG 4000 - O	<u>2b</u>	63	>95	-	<u>3b</u>	51
$\begin{array}{c} PEG 4000 - 0 \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ $	<u>2c</u>	80	>90	Е	<u>3c</u>	98
PEG 4000 O - O - O - O - O - O - O - O - O -	<u>2d</u>	56	>90	E	<u>3d</u>	94
PEG 4000 O	<u>2e</u>	60	>80	-	<u>3e</u>	91

Tabelle 3 Heckreaktion an 4- und 2-Iodbenzoesäure PEG 4000 ester

Die Wiederfindung der polymergebundenen Produkte betrug nach der Reinigung nur 56 bis 80%, da Bu₄NCl die Kristallisation mit Ether deutlich behinderte. Die Fällungen erfolgten unvollständig und der Reinigungseffekt war so stark herabgesetzt, daß statt der sonst üblichen 2-3 Kristallisationsschritte 4-6 mal kristallisiert werden mußte. Die Abspaltung der Zielmoleküle vom PEG erfolgte durch schonende Umesterung mit Methanol/Triethylamin (9:1). Dabei traten keine nachträglichen Isomerisierungen auf. Lediglich bei der Umesterung zu 4-(2-Methoxycarbonylethenyl)-benzoesäuremethylester <u>3a</u> wurden 10% Michael-Addukt NMR-spektroskopisch gefunden. Die Umesterung erfolgte parallel im Aluminiumheizblock. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel abgedampft, das Polyethylenglykol mit Ether gefällt und die Produkte durch Säulenfiltration nachgereinigt.

4.3 Synthese einer Bibliothek von 3,3-disubstituierten Propionaten

4.3.1 Einleitung

Derivate von 3,3-disubstituierten Propionaten sind in den letzten Jahren in verschiedenen pharmakologischen Anwendungsgebieten eingesetzt worden¹³⁹. Die parallele PEG-gestützte Flüssigphasensynthese der Bibliothek erfolgte *via* einer Sequenz aus *E*-stereoselektiven Wadsworth-Emmons-Reaktionen und hochstereoselektiven Heck-Reaktionen zu den *ortho-*, *meta-*, und *para-*substituierten 3,3-Arylacrylsäuren <u>**7a-z**</u>₂, die dann nach der Abspaltung vom Träger zu den 3,3-disubstituierten Propionaten <u>**9a-z**</u>₂ hydriert wurden:



Abb. 16 Syntheseschema zu 3,3-disubstituierten Propionaten

4.3.2 E-Selektive Synthese PEG-gebundener Acrylate

Die Wadsworth-Emmons-Reaktion ermöglichte erwartungsgemäß einen *E*-selektiven Zugang zu PEG-Acrylsäureestern. Wadsworth-Emmons-Reaktionen sind C=C-bildende Kondensationen zwischen dem Li-, Na- oder dem K-Salz eines β -Keto- oder β -(Alkoxycarbonyl)-phosphonsäuredialkylester-Anions und einer Carbonylverbindung. Dabei entstehen unter hochstereoselektiver Eliminierung eines Phosphorsäuredialkylester-Anions (*E*)-Alkenyl-Ketone, -Ester oder -Nitrile.

Durch Variation von Literaturvorschriften^{140,136} wurde in 93% iger Ausbeute der Diethylphosphonoessigsäure-mPEG 5000-ester dargestellt. Mit Natriumhydrid als Base zur Bildung des Phosphonat-Carbanions konnte <u>4</u> in trockenem THF quantitativ und *E*-selektiv zu den gewünschten olefinischen Produkten <u>5a</u>^{\prime} umgesetzt werden.

Durch die Verwendung von Natriumhydrid wurden aber bis zu 70% der Esterbindung zu dem Polymer gespalten, wie durch ¹H-NMR in d₆-DMSO¹¹⁹ ermittelt wurde. Mit Kalium*-tert*-butylat wurden die Produkte sogar vollständig vom Polymer abgespalten.

Eine milde und hochstereoselektive *E*-Olefinierung von <u>4</u> gelang schließlich unter Masamune-Bedingungen mit *DBU* (*1,8-Diazabicyclo*[*5.4.0*]*undec-7-en*) und LiCl¹⁴¹ in trockenem Acetonitril (Tabelle 4). Bei dieser Reaktionsführung wurde eine Esterspaltung von 5-12% toleriert. Das Verhältnis der *Z/E*-Isomeren konnte durch ¹H-NMR-Untersuchungen bestimmt werden. Die PEG-gebundenen Produkte <u>**5a-j**</u> wurden in hohen Ausbeuten und Reinheiten durch Kristallisation in *tert*-Butylmethyleter und Waschen mit Ethanol gewonnen.



Abb. 17 E-Stereoselektive Wadsworth-Emmons Olefinierung

-R	Base	<u>5</u>	Z/E	Esterspaltung [%]	Ausbeute [%]
Cyclohexyl	KOtBu	<u>5a´</u>	-	100	-
3-Indyl	NaH	<u>5a´</u>	5/95	70	93
Cyclohexyl	NaH	<u>5a´</u>	>1/99	64	95
Cyclopropyl	NaH	<u>5a´</u>	>1/99	51	89
4-Chinolyl	NaH	<u>5a´</u>	18/82	68	86
3-Pyridyl	NaH	<u>5a</u>	>1/99	15	98
Cyclohexyl	DBU / LiCl	<u>5b</u>	>1/99	10	95
2-Methoxyphenyl	DBU / LiCl	<u>5c</u>	4/96	11	96
1-Naphthyl	DBU / LiCl	<u>5d</u>	4/96	5	83
2-Tolyl	DBU / LiCl	<u>5e</u>	>1/99	12	94
4-Pyridyl	DBU / LiCl	<u>5f</u>	2/98	8	84
Phenyl	DBU / LiCl	<u>5g</u>	2/98	9	92
Cyclopropyl	DBU / LiCl	<u>5h</u>	>1/99	6	92
2,4-Dichlorphenyl	DBU / LiCl	<u>5i</u>	5/95	11	88
2,6-Dichlorphenyl	DBU / LiCl	<u>5j</u>	>1/99	5	90

Tabelle 4 E-Stereoselektive Wadsworth-Emmons Olefinierung

4.3.3 Stereoselektive Synthese 3,3-substituierter Acrylate an PEG

Obwohl 3,3-disubstituierte Acrylate nützliche Zwischenstufen pharmakologisch wichtiger Substanzen sind¹⁴², wurde die Synthese trisubstituierter Olefine über die Heck-Reaktion bisher nur wenig untersucht¹⁴³. Zur Zeit herrscht zwar ein großes Interesses an Heck-Reaktionen, das untersuchte Substitutionsmuster ist jedoch zumeist sehr simpel (Monosubstitution oder 1,1-Disubstitution)¹²⁵, da die Heck-Reaktion mit steigender sterischer Hinderung zunehmend schlecht verläuft. Die Reaktivität der Olefine als Substrate in Heck-Reaktionen nimmt in dieser Reihenfolge ab: Ethylen > endständiges Olefin > 1,2-disubstituierten Olefinen ist daher nur wenig bekannt. Prinzipiell sind 3,3-disubstituierte Acrylate über die Wadsworth-Emmons-Reaktion oder aldolkondensationsanaloge Reaktionen zugänglich, wobei jedoch immer Mischungen der *E*- und *Z*- Isomere erhalten werden¹⁴³.

Da für den generell akzeptierten *E*-selektiven Mechanismus der Heck-Reaktion¹²⁵ eine *syn*-Insertion eines Organopalladium-Intermediates in das Olefin und eine *syn*-Eliminierung von Palladiumhydrid angenommen wird, sollte die hochstereoselektive Synthese *E*- und *Z*-3,3disubstituierter Acrylate möglich sein. Ob das jeweilige *E*- oder *Z*- Isomer gebildet wird, hängt davon ab, welcher Substituent zuerst über die *E*-selektive Wadsworth-Emmons Olefinierung eingeführt wird.

Wie bereits bei der Heck-Reaktion in Abschnitt 4.2.2 beobachtet, beeinträchtigt Bu₄NBr die Wiederfindung und den Reinigungseffekt durch die Kristallisation mit Ether erheblich. PEGs und mPEGs sind als thermisch stabile, wiedergewinnbare, billige und nicht-toxische *Phasen-Transfer-Katalysatoren (PTK)* in verschiedenen Reaktionen beschrieben worden¹⁴⁴. Ihre Eigenschaften ähneln denen von Kronenethern¹⁴⁵. Daher bot sich eine kombinierte Nutzung des PEGs als polymeren Träger mit zusätzlichen intrinsischen PTK-Eigenschaften an^{137,146}.

Tatsächlich ließ sich die Wiederfindungsrate durch Verzicht auf einen Bu₄NBr-Zusatz auf 82-98% steigern, ohne daß der Verlauf der Reaktionen beeinträchtigt worden wäre. Die quantitative Umsetzung der mPEG 5000 gebundenen *E*-3-monosubstituierten Acrylate <u>5a-j</u> gelang ohne PTK unter Jeffery-Larock Bedingungen (Pd(OAc)₂, NaHCO₃, DMF, Δ) mit 4-Iodotoluol, 4-*n*-Butyliodbenzol und 4-Iodanisol zu <u>7a-z</u> bei 145°C in 20 h.



Abb. 18 Stereoselektive Heck-Reaktion an E-3-monosubstituierten Acrylaten

Die Reaktion mit 1-Fluor-2-iodbenzol führte nach 72 h quantitativ zu den gewünschten Produkten. 2-Iodthiophen und 3-Iodpyridin konnten unter diesen Bedingungen nicht mit den mPEG 5000 gebundenen Acrylaten umgesetzt werden.

Der polymere Träger und auch die Esterbindung zu den Zielmolekülen blieb unter diesen Reaktionsbedingungen stabil, wie durch ¹H-NMR- und MALDI-TOF-MS-Untersuchungen gezeigt wurde. Die zur quantitativen Umsetzung von <u>5a-j</u> notwendigen langen Reaktionszeiten und hohen Temperaturen der Heck-Reaktion konnten durch Variation der Basen oder der Zugabe von Triphenylphosphin nicht gesenkt werden (Tabelle 5).

-R	-R´	Base	PTK / PPh ₃	Temp. [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	Umsatz [%]
Phenyl	2-Fluorphenyl	NaHCO ₃	Bu ₄ NBr	110	24	35	32
Phenyl	4-Tolyl	NaHCO ₃	Bu ₄ NBr	110	24	26	80
Phenyl	2-Methoxyphenyl	NaHCO ₃	Bu ₄ NBr	125	48	48	32
Phenyl	4-Methoxyphenyl	N-Methyl- morpholin	-	120	24	92	20
Phenyl	4-Methoxyphenyl	N-Methyl- morpholin	1 eq PPh ₃	120	24	86	15
Phenyl	4-Methoxyphenyl	DBU	1 eq PPh ₃	120	24	82	20
Phenyl	4-n-Butylphenyl	NaHCO ₃	-	120	24	91	90
Phenyl	3-Pyridyl	NaHCO ₃	-	140	20	90	0
Phenyl	4-Tolyl	NaOAc	-	140	20	90	0
Phenyl	2-Thiophenyl	NaHCO ₃	-	145	20	93	0
Phenyl	2-Fluorphenyl	NaHCO ₃	-	140	72	87	>95
Phenyl	4-Tolyl	NaHCO ₃	-	140	20	90	>95
Phenyl	4-Methoxyphenyl	NaHCO ₃	-	145	20	93	>95
Phenyl	4-Tolyl	NaHCO ₃	-	145	20	95	>95

Tabelle 5 Optimierung der Heck-Reaktion gezeigt an repräsentativen Beispielen

Eine mit steigender Temperatur wachsende Isomerisierung der ursprünglich stereodefinierten Alkene ist bei Heck-Reaktionen besonders in Gegenwart elektronenliefernder Substituenten berichtet worden. Überraschenderweise zeigten ¹H-NMR-Untersuchungen, daß alle Heck-Reaktionen trotz der hohen Temperatur von 145°C mindestens zu 73% das erwartete Stereoisomer bildeten. Das Verhältnis der Stereoisomeren der PEG-gebundenen 3,3disubstituierten Acrylate <u>7a-z</u> blieb in vielen Fällen sogar nach dreitägiger Reaktionsdauer bei 145°C erhalten.

Die in Tabelle 6 als korrigierte Z/E-Verhältnisse bezeichneten Isomerenverhältnisse beziehen sich ausschließlich auf die Heck-Reaktion und sind um die Z/E-Verhältnisse der Wadsworth-Emmons-Produkte <u>5a-i</u> (Tabelle 4) korrigiert. Für >99/1 wurde ausschließlich das Z-Isomer und für <99/1 ausschließlich das *E*-Isomer ¹H-NMR-spektrometrisch nachgewiesen.

5	-R	-R´	7	Z/E	Z/E-	Aus	beute
					Korrigiert	<u>7</u> [%]	<u>9</u> [%]
<u>5d</u>	1-Naphthyl	4-Tolyl	<u>7a</u>	97/3	>99/1	89	44
<u>5e</u>	2-Tolyl	4-Tolyl	<u>7b</u>	>99/1	>99/1	94	62
<u>5f</u>	4-Pyridyl	4-Tolyl	<u>7c</u>	72/28	74/26	82	53
<u>5g</u>	Phenyl	4-Tolyl	<u>7d</u>	22/74	24/76	90	49
<u>5b</u>	3-Pyridyl	4-Tolyl	<u>7e</u>	80/20	80/20	96	94
<u>5c</u>	2-Methoxyphenyl	4-Tolyl	<u>7f</u>	94/6	98/2	91	69
<u>5i</u>	2,4-Dichlorphenyl	4-Tolyl	<u>7g</u>	97/3	>99/1	93	-
<u>5j</u>	2,6-Dichlorphenyl	4-Tolyl	<u>7h</u>	>99/1	>99/1	94	-
<u>5a</u>	Cyclohexyl	4-n-Butylphenyl	<u>7i</u>	22/78	22/78	91	61
<u>5d</u>	1-Naphthyl	4-n-Butylphenyl	<u>7j</u>	96/4	>99/1	96	48
<u>5e</u>	2-Tolyl	4-n-Butylphenyl	<u>7k</u>	>99/1	<99/1	98	59
<u>5f</u>	4-Pyridyl	4-n-Butylphenyl	<u>71</u>	82/18	84/16	92	68
<u>5g</u>	Phenyl	4-n-Butylphenyl	<u>7m</u>	21/79	19/81	88	67
<u>5b</u>	3-Pyridyl	4-n-Butylphenyl	<u>7n</u>	86/14	86/14	87	73
<u>5c</u>	2-Methoxyphenyl	4-n-Butylphenyl	<u>70</u>	95/5	99/1	94	65
<u>5i</u>	2,4-Dichlorphenyl	4-n-Butylphenyl	<u>7p</u>	95/5	>99/1	92	-
<u>5j</u>	2,6-Dichlorphenyl	4-n-Butylphenyl	<u>7q</u>	>99/1	>99/1	90	-
<u>5a</u>	Cyclohexyl	2-Fluorphenyl	<u>7r</u>	>1/99	>1/99	91	58
<u>5b</u>	3-Pyridyl	2-Fluorphenyl	<u>7s</u>	3/97	3/97	94	72
<u>5e</u>	2-Tolyl	2-Fluorphenyl	<u>7t</u>	>99/1	>99/1	88	61
<u>5j</u>	2,6-Dichlorphenyl	2-Fluorphenyl	<u>7u</u>	>99/1	>99/1	91	-
<u>5d</u>	1-Naphthyl	4-Methoxyphenyl	<u>7v</u>	96/4	<99/1	95	49
<u>5e</u>	2-Tolyl	4-Methoxyphenyl	<u>7w</u>	>99/1	<99/1	94	82
<u>5f</u>	4-Pyridyl	4-Methoxyphenyl	<u>7x</u>	81/19	83/17	89	76
<u>5b</u>	3-Pyridyl	4-Methoxyphenyl	<u>7y</u>	83/17	83/17	90	90
<u>5c</u>	2-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	<u>7z</u>	94/6	98/2	94	57
<u>5g</u>	Phenyl	4-Methoxyphenyl	<u>7z</u> 1	29/71	27/73	93	92
<u>5i</u>	2,4-Dichlorphenyl	4-Methoxyphenyl	<u>7z</u> ₂	97/3	>99/1	88	-

Tabelle 6 Stereoselektive Heck-Reaktion an mPEG 5000

Die Isomerenreinheit der Reaktionsprodukte wurde ¹H-NMR-spektroskopisch festgestellt und die Zuordnung der Z/E-Isomeren an einigen Beispielen durch NOESY-Messungen bestätigt, wie hier am Beispiel von (*Z*)-3-(4-n-butylphenyl)-3-(2,4-Dichlorphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester <u>**7**</u> verdeutlicht:



Abb. 19 NOESY-Spektrum von (Z)-3-(2,4-Dichlorphenyl)-3-(4-n-butylphenyl)acrylsäure-mPEG 5000-ester

In Abbildung 19 ist die Kopplung des H₁ (6.67 ppm) mit den beiden H₂ (7.21 ppm) des 4-n-Butylphenyl-Substituenten gut zu erkennen. Diese Kopplung ist nur möglich, wenn die Carboxylfunktion und der 4-n-Butylphenyl-Substituent zueinander in *E*-Position, also die in Abbildung 19 angegebene Struktur richtig ist.

Hochstereoselektive Heck-Reaktionsprodukte wurden mit allen mPEG 5000 gebundenen E-3monoarylierten Acrylaten 5a-j erhalten, deren Phenylrest in ortho-Position sterisch gehindert war. Die Heck-Reaktion von (E)-3-(2-Methoxyphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester 5c mit drei verschiedenen Iodarylen führte mit einer Stereoselektivität von mindestens 98% zu den mechanistisch erwarteten Z-Produkten. Die in ortho-Position sterisch gehinderten 2-Tolyl-, 1-Naphthyl-, 2,4-Dichlorphenyl- und 2,6-Dichlorphenyl- substituierten Acrylsäuren reagierten ausschließlich zu den erwarteten Produkten. mit allen Iodarylen sogar Das Stereoisomerenverhältnis der E-3-monosubstituierten Acrylate 5a-j mit einem ortho-Substituenten am Aromaten war also identisch dem der Heck-Produkte 7a-z₂. Acrylate ohne ortho-Substituenten wurden zwar ebenfalls stereoselektiv zu den Heck-Produkten umgesetzt, ein Isomerenverhältnis von 87/13 konnte jedoch nicht übertroffen werden.

Da die hier beschriebenen Heck-Reaktionen zur Synthese trisubstituierter Olefine eine vergleichbare oder höhere Stereoselektivität aufwiesen als bisher berichtete Reaktionen¹⁴³ bei niedrigerer Temperatur, muß angenommen werden, daß der polymere Träger einen stabilisierenden Einfluß auf die Reaktion hat und die Stereoselektivität erhöht. Um den Einfluß ermitteln. wurde des polymeren zu (E)-2-Trägers Methoxyphenylacrylsäuremethylester mit 4-Iodtoluol unter den oben genannten Heck-Reaktionsbedingungen mit Tetrabutylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator (PTC) ohne die Anwesenheit von PEG (2.5 eq Bu₄NBr, 145°C, 20h) umgesetzt. Das korrigierte Z/E-Verhältnis des so erhaltenen (Z)-3-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-tolyl)-acrylsäuremethylesters war 90/10 gegenüber einem korrigierten Z/E-Verhältnis von 98/2 des polymer-gebundenen Produktes 7f. Dieses Ergebnis bestätigt tatsächlich einen stabilisierenden Einfluß des PEG auf die Heck-Reaktionsprodukte, wodurch die Isomerisierung der ursprünglich stereodefinierten Produkte bei erhöhter Temperatur verzögert wird.

Interessanterweise erscheint es möglich, daß auch elektronische Effekte einen Einfluß auf die Stereochemie der Reaktionsprodukte haben. Die Reaktionen mit dem elektronenarmen 2-Fluor-1-iodbenzol führte in allen Fällen zu hochstereoselektiven Heck-Produkten. Da der vander-Waals-Radius von Fluor lediglich 40% größer als der von Wasserstoff ist, sollte der Einfluß des Fluors in der ortho-Position geringer sein, als z.B. bei ortho-Methoxy-Substitution. 2-Fluor-1-iodbenzol wurde mit vier unterschiedlichen PEG-gebundenen ortho-Position Acrylaten 7r-u umgesetzt, wobei neben den in gehinderten polymergebundenen Acrylaten auch nicht gehinderte Acrylate zu mindestens 98% stereoselektiv umgesetzt wurden.

$\underbrace{\mathsf{mPEG 5000}}_{\mathbf{Ta-z_2}} - \underbrace{\mathsf{O}}_{\mathbf{R}'} \overset{(1) \mathsf{TEA/MeOH}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}}} \overset{(2) \mathsf{H_3C-O}_{\mathcal{H_3C}} \overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}} \overset{(2) \mathsf{H_3C-O}_{\mathcal{H_3C}} \overset{(2) \mathsf{H_3C}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}}} \overset{(2) \mathsf{H_3C-O}_{\mathcal{H_3C}} \overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}}} \overset{(2) \mathsf{H_3C-O}_{\mathcal{H_3C}} \overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}}}} \overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}{\overset{(2) \mathsf{H_2/Pd}}}}}}}}}}}$

4.3.4 Umesterung und Hydrierung zu Propionaten



Die Hydrierung der Acrylate sollte ursprünglich am polymeren Träger stattfinden, um eine schnelle und quantitative Umesterung der Propionate in 1 M Methanolat in Methanol zu ermöglichen. Gleichzeitig sollte die Hydrierung möglichst schonend durchgeführt werden, um empfindliche Substituenten nicht zu hydrieren. Da die Hydrierung an fünf repräsentativen Acrylaten am PEG sogar mit Palladiumhydroxid in 24 h nicht quantitativ erfolgte, polymerungebundene Acrylate jedoch schnell und quantitativ hydriert werden konnten, wurden die Acrylate vor der Hydrierung abgespalten. Als sehr mildes Verfahren wurde wiederum die Umesterung mit 20% TEA in Methanol gewählt. Alle 28 Umesterungen liefen ohne die Bildung von Nebenprodukten ab und das Verhältnis der Stereoisomeren der Methylacrylate blieb vollständig erhalten. Die Hydrierung der Methylacrylate mit 10% Palladium/Kohle erfolgte quantitativ in 12 h bei RT. Die 1-Naphthylsubstituenten wurden unter diesen Bedingungen bis zu 32% hydriert und mußten chromatographisch abgetrennt werden. Die chlorierten Verbindungen wurden dehalogeniert.

4.4 Synthese von Biaryl-Bibliotheken an PEG

4.4.1 Einleitung

Die Biaryleinheit ist ein wichtiges Pharmakophor in einer Vielzahl biologisch aktiver Verbindungen¹⁴⁷ und daher eine bedeutende Synthesezwischenstufe. Biaryle können in geringen Ausbeuten unter anderem über die Scholl-Reaktion¹⁴⁸ und die Gomberg-Reaktion¹⁴⁹ erhalten werden. Einen allgemeineren Zugang zu symmetrischen und unsymmetrischen Ullmann-Reaktion¹⁵⁰. Neben ermöglicht die einer Vielzahl Biarylen weiterer Synthesemethoden¹⁵¹ bieten nickel- oder palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen von elektrophilen Arylhalogeniden (Ar-X, X = I, Br, (Cl), ...) mit nucleophilen Arylmetallen (Ar-M; M = Mg, Sn, Zn, Al, Mn, Si, ...) einen schonenden Zugang zu unterschiedlich substituierten Biarylen. Eine der elegantesten Biarylsynthesen unter schonenden Bedingungen und mit breitem Anwendungsbereich ist die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Arylhalogeniden und Pseudohalogeniden mit Organoboronverbindungen, die Suzuki-Reaktion¹⁵²:

$$\mathbf{Ar} - \mathbf{X} + (\mathbf{HO})_2 \mathbf{B} - \mathbf{Ar}' \xrightarrow{\mathbf{Pd}(0) - \mathbf{Katalysator}} \mathbf{Ar} - \mathbf{Ar}' + \mathbf{B}(\mathbf{OH})_4^- + \mathbf{X}^-$$

Base

X = Abgangsgruppe (I, Br, OTf, Cl)

Abb. 21 Biarylsynthese über die Suzuki-Reaktion

Organoboronverbindungen galten zunächst als schlechte Kupplungspartner in Kreuzkupplungsreaktionen, da die organischen Gruppen am Boratom nur sehr schwache Nukleophile darstellen. 1981 veröffentlichte *Suzuki et al.*¹⁵³ die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Phenylboronsäure mit Arylhalogeniden in Gegenwart verschiedener Basen. Diese basenaktivierte Kreuzkupplung erwies sich als allgemein anwendbar und tolerierte eine Vielzahl funktioneller Gruppen. Die notwendige Verwendung von Basen führte zwar in einigen Fällen zu einer kompetitiven hydrolytischen Deboronierung, die aber in Dimethoxyethan als Lösungsmittel vermieden wurde.

Mechanismus: Wie bei den meisten palladiumkatalysierten Reaktionen muß zunächst der katalytisch wirksame 14-Elektronen $Pd(0)L_2$ -Komplex aus einem $Pd(0)L_4$ -Komplex oder durch Präreduktion aus einem Pd(II)-Salz *in situ* gebildet werden.





Abb. 22 Mechanismus der Suzuki-Reaktion

1. Oxidative Addition: Die oxidative Addition des koordinativ ungesättigten $Pd(0)L_2$ an das Kupplungssubstrat R-X führt zu dem elektrophilen Organopalladiumaddukt R-Pd(L₂)X, einem *trans*- σ -Palladium(II)-Komplex. Dabei wird die kovalente Ar-X-Bindung gespalten und zwei neue σ -Bindungen zum formal oxidiertem Palladium(II) aufgebaut.

2. Ligandenaustausch: Es ist bekannt, daß das Gegenion X durch Hydroxy- oder Alkoxyionen ausgetauscht wird. Es ist jedoch bisher ungeklärt, ob der $R-Pd(L_2)X$ - oder der elektrophilere $R-Pd(L_2)OH$ -Komplex die Transmetallierung eingeht.

3. Transmetallierug: Ein zweites Äquivalent Base wird zur Bildung des nucleophilen Boronations (Ar-B[OH]₃⁻) benötigt, das mit dem elektrophilen R-Pd(L₂)X- oder R-Pd(L₂)OH-Komplex die Transmetallierung zu dem Bisarylpalladium(II)addukt eingeht. Die Bildung des stabilen Borats (B[OH]₄⁻) unterstützt dabei die Transmetallierung.

4. Reduktive Eliminierung: Das Bisarylpalladium(II)addukt geht über die *cis*-Form die reduktive Eliminierung ein, wobei eine neue C-C- σ -Bindung zwischen die beiden Aromaten gebildet und der Palladium(0)-Katalysator wieder freigesetzt wird.

4.4.2 Synthese von Biaryl-Bibliotheken an PEG-gebundenen Arylhalogeniden

Mit der Synthese von Biaryl-Bibliotheken sollte die Eignung der Suzuki-Kreuzkupplung für die schnelle Parallelsynthese untersucht werden. Insbesondere sollten die geeignetsten polymeren Träger für die Synthese kleiner organischer Moleküle nach der Liquid-Phase Methode ermittelt werden. Ziel war eine sinnvolle Handhabung der polymeren Träger während des gesamten Syntheseprozesses bei einer möglichst hohen Beladungskapazität.

Geeignet erschienen die relativ kurzen Polyethylenglykole mPEG 2000, mPEG 5000, PEG 4000 und PEG 6000 mit einer Beladungskapazität von 0.5 bis 0.2 mmol/g. Gleichzeitig wurden unterschiedliche Aufarbeitungsmethoden für die PEG-Konjugate evaluiert und miteinander verglichen.

Die Biaryl-Bibliotheken mit unterschiedlichem Substitutionsmuster wurden über eine Suzuki-Reaktion an PEG-veresterten Iodbenzoesäuren und 5-Bromthiophensäure synthetisiert. Die Arylhalogenide wurden über eine Variation der DCC/DMAP-Methode¹⁵⁵ in hohen Ausbeuten und sehr hoher analytischer Reinheit mit den verschiedenen PEGs verestert:



Abb. 23 Synthese von PEG-Estern

<u>10</u>	Polymer	Iod	Ausbeute [%]
<u>10a</u>	mPEG 2000-OOC	-	73
<u>10b</u>	mPEG 5000-OOC	o-Iod	93
<u>10c</u>	PEG 4000-000-	<i>p</i> -Iod	96
<u>10d</u>		o-Iod	99
<u>10e</u>	[PEG 6000]-OOC	<i>m</i> -Iod	97
<u>10f</u>		<i>p</i> -Iod	89

 Tabelle 7
 Synthese der Arylhalogenid PEG-Ester (<u>10a-f</u>)

¹H-NMR-spektroskopisch wurden ausschließlich die erwarteten Produktsignale der Arylhalogenide <u>10a-f</u> gefunden. Die quantitative Veresterung wurde durch Spektren in d_6 -DMSO¹⁵⁶ bestätigt, in denen keine Signale der Hydroxylprotonen am Polymerterminus bei 4.56 ppm gefunden wurden. MALDI-TOF-MS-Untersuchungen belegten ebenfalls eine quantitative Umsetzung der polymeren Träger.

Die PEG-Ester <u>10a-f</u> wurden unter Modifikation von Standard-Suzuki-Reaktionsbedingungen in DMF bei 110°C mit wäßrigem Natriumcarbonat als Base zu den gewünschten Biarylen umgesetzt. Die polymergebundenen Arylhalogenide wurden durch den elektronenziehenden Effekt der Esterbindung für Kupplungsreaktionen aktiviert¹⁵⁷. Um die allgemeine Anwendbarkeit der Suzuki-Kreuzkupplung in der Liquid-Phase Methode zu belegen, wurden sowohl sterisch gehinderte Arylhalogenide als auch sterisch gehinderte und elektronenarme Boronsäuren gewählt.

Boronsäuren mit *ortho*-Substituenten oder elektronenziehenden Gruppen sind als schlechte Kupplungspartner bei Kreuzkupplungen beschrieben worden und führten häufig zu unvollständigen Umsetzungen oder zu kompetitiven hydrolytischen Deboronierungen¹⁵⁸. ¹H-NMR- und MALDI-TOF-MS-Untersuchungen belegen, daß unter den gewählten Bedingungen alle polymergebundenen Arylhalogenide mit allen Boronsäuren quantitativ zu den Biarylen <u>11a-z</u>² umgesetzt wurden.

Obwohl wäßriges Natriumcarbonat als Base eingesetzt wurde, blieben sowohl die Esterbindungen zu den polymeren Trägern als auch alle funktionellen Gruppen während der Reaktion stabil, wie durch ¹H-NMR-Spektroskopie in d_6 -DMSO¹⁵⁶ gezeigt wurde. Die PEGs zeigten ebenfalls keinerlei Fragmentierungen. Verglichen mit nicht polymergebundenen Arylhalogeniden, wurden für die quantitative Umsetzung aller Derivate mit der Liquid-Phase Methode höhere Temperaturen benötigt¹⁵⁹:



<u>10a-f</u>

<u>11a-z₂</u>

Abb. 24 Parallele Biphenylsynthese an PEG

Im letzten Schritt der Synthesesequenz wurde durch parallele Umesterung in Triethylamin/Methanol aus allen PEG-Konjugaten die gewünschten Methylester $\underline{12a}-\underline{z}_2$ analysenrein erhalten.



Abb. 25 Abspaltung der Biaryle als Methylester

Für schnelle Parallelsynthesen nach der Liquid-Phase Methode müssen effiziente und gut parallelisierbare Reinigungsmethoden zur Verfügung stehen. Deshalb wurde ein Teil der polymergebundenen Biaryle durch Kristallisation mit trockenen, auf -18°C vorgekühlten Fällungsmitteln (<u>11a-u</u>) und ein anderer Teil durch Säulenfiltration gereinigt (<u>11v-z</u>₂) und die beiden parallel durchgeführten Methoden miteinander verglichen.

Reinigung durch parallele Kristallisation

Die durch Kristallisation zu reinigenden Ansätze wurden zunächst parallel von unlöslichen Verunreinigungen durch Zentrifugation aus Toluol befreit. Um auch bei parallelen Kristallisationsschritten Niederschläge in hohen Ausbeuten zu erhalten, war die Wahl des richtigen Polymers entscheidend. Die Kristallinität der ausgefällten PEG-Konjugate nahm mit der Kettenlänge der Polymere zu, die Beladungskapazität jedoch ab. Die Volumenausbeute der mPEG 2000-Konjugate **11a** und **11b** war mit einer Beladungskapazität von 0.47 mmol/g in dem Bereich der Beladung fester Polystyrolharze¹⁶⁰. Durch Kristallisation wurden jedoch häufig schmierige Niederschläge erhalten, deren Isolierung in hohen Ausbeuten nur unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen möglich war. Die Ausbeute der Ausfällungen wurde zusätzlich stark durch Verunreinigungen und der Polarität des Zielmoleküls beeinflußt, weshalb mPEG 2000 für die schnelle Parallelsynthese größerer Verbindungsbibliotheken ungeeignet ist.

Die Kristallisationsmethode eignete sich sehr gut für die schnelle Parallelsynthese von Biaryl-Bibliotheken am mPEG 5000 und am PEG 6000. Die PEG-Konjugate konnten aus allen Ansätzen mit kaltem *tert*-Butylmethylether und *tert*-Butylmethylether/Ethanol-Gemischen durch dreifache Kristallisation in hoher Reinheit (>95%) und in guten bis fast quantitativen Ausbeuten (mPEG 5000: 86-98%, <u>11c-g</u> und PEG 6000: 90-98%, <u>11h-z</u>₂) erhalten werden. Die Niederschläge wurden parallel abzentrifugiert und von den Überständen abgetrennt.

<u>10</u>	<u>11</u>	Produkte <u>11a-u</u>	Ausbeute <u>12</u> [%]	<u>2</u> Au [%]	sbeute
<u>10a</u>	<u>11a</u>	mpeg 2000-ooc	97	<u>12a</u>	90
<u>10a</u>	<u>11b</u>	mPEG 2000-OOC	88	<u>12b</u>	83
10b 10b 10b 10b 10b 10b	11c 11d 11e 11f 11g 11h	COO-MPEG 5000	86 (R=2-CHO) 96 (R=3-CHO) 88 (R=4-CHO) 94 (R=2-OCH ₃) 86 (R=2-Cl, 4-Cl) 90	12c 12d 12e 12f 12g 12h	93 80 68 46 71 82
<u>10d</u> 10d	<u>11i</u> 11j	$\begin{array}{c} coo-PEG 6000\\ \hline \\ \hline \\ \hline \\ \\ \hline \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	97 (R=2-CHO) 98 (R=3-CHO)	<u>12i</u> 12j	65 87
<u>10e</u> <u>10e</u> <u>10e</u>	<u>11k</u> <u>111</u> <u>11m</u>	PEG 6000-OOC	90 (2-CHO) 93 (3-CHO) 96 (4-CHO)	<u>12k</u> <u>12l</u> <u>12m</u>	92 87 91
<u>10f</u> <u>10f</u> <u>10f</u> <u>10f</u> <u>10f</u> <u>10f</u>	<u>11n</u> <u>110</u> <u>11p</u> <u>11q</u> <u>11r</u> <u>11s</u>	PEG 6000-OOC	96 (R=2-CHO) 93 (R=4-CHO) 90 (R=2-Cl, 4-F) 28 (R=3-NH ₂) 86 (R=4-SCH ₃) 94 (R=H)	<u>12n</u> <u>12o</u> <u>12p</u> <u>12q</u> <u>12r</u> <u>12s</u>	91 68 69 32 87 86
<u>10f</u>	<u>11t</u>	PEG 6000-00C	89	<u>12t</u>	86
<u>10f</u>	<u>11u</u>	PEG 6000-00C-	97	<u>12u</u>	97

Tabelle 8Durch Kristallisation gereinigte Biaryl-Bibliotheken an mPEG 2000,
mPEG 5000 und PEG 6000

Mit einer Beladungskapazität von lediglich 0.2 mmol/g und der dadurch bedingten niedrigen Volumenausbeute für die Synthese größerer Substanzmengen war mPEG 5000 nur bedingt geeignet. Das an zwei terminalen OH-Gruppen derivatisierbare PEG 6000 bot dabei einen sinnvollen Kompromiß zwischen der Kristallisierbarkeit der PEG-Konjugate und der gegenüber dem mPEG 5000 um 65% erhöhten Beladungskapazität von 0.33 mmol/g.

Reinigung durch parallele Säulenfiltration in Spritzenkörpern

Die PEG-Konjugate wurden zunächst von unlöslichen Verunreinigungen durch Zentrifugation aus Toluol gereinigt und einmal mit *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Der Niederschlag wurde in Methylenchlorid aufgenommen und auf eine kurze Silicagelsäule gebracht. Dort wurden die Polymere sukzessive durch *tert*-Butylmethylether, Isopropanol, Toluol und Essigester gereinigt und von der Säule mit warmen Ethanol eluiert.

Durch die Polydispersität der PEGs wurde ein ausgeprägtes Tailing auf der Säule beobachtet. Obwohl die Säulenfiltration sehr gut parallelisierbar war, machte die geringe Wiederfindung der PEG-Konjugate von nur 52 bis 74% dieses Verfahren zur uneffektivsten Reinigungsmethode.

<u>10</u>	<u>11</u>	Produkte <u>11v-z</u> ₂		<u>12</u> Ausbeute
<u>10c</u>	<u>11v</u>		58 (R=3 -	<u>[%]</u> <u>12v</u> 69
<u>10c</u> <u>10c</u> <u>10c</u>	<u>11w</u> <u>11x</u> <u>11y</u>	PEG 4000-OOC	52 (R=4-Cl) 71 (R=2-CHO) 74 (R=H)	12w 91 12x 86 12y 46
<u>10c</u>	<u>11z</u>	PEG 4000-00C	74	<u>12z</u> 70
<u>10c</u>	<u>11z</u> 1	PEG 4000-000-	67	<u>12z</u> ₁ 76
<u>10c</u>	<u>11z</u> ₂	PEG 4000-00C	58	<u>12z</u> ₂ 57

Tabelle 9Durch Säulenfiltration gereinigte Biphenyl-Bibliothek an PEG 4000

Die Ergebnisse der parallelen Reinigung der biarylischen PEG-Ester $\underline{11v-z_2}$ nach der Kristallisationsmethode und nach der Reinigung durch Säulenfiltration sind in Tabelle 10 zusammengefaßt:

Polymer	Beladungskapazität [mmol/g]	PEG- Biaryle	Reinigungs- methode	Ausbeute [%]
mPEG 5000-OH	0.20	<u>11c-g</u>	Kristallisation	86-96
mPEG 2000 OH	0.47	<u>11a-b</u>	Kristallisation	88, 97
HO-(PEG 6000)-OH	0.33	<u>11h-u</u>	Kristallisation	90-98
HO-PEG 4000-OH	0.50	<u>11v-z</u> ₂	Säulenfiltration	52-74

Tabelle 10Beladungskapazität und Reinigungsmethode für die verwendeten PEG-
Konjugate

4.5 Parallele Synthese einer biphenylischen Benzimidazol- und Imidazopyridin-Bibliothek

4.5.1 Einleitung

Derivate von 2-substituierten Benzimidazolen¹⁶¹ entfalten eine Vielzahl biologischer Aktivitäten und werden u.a. verwendet als Fungizide¹⁶², Anthelmintica¹⁶³, Antitumor-Verbindungen¹⁶⁴ sowie als antivirale Substanzen¹⁶⁵. Eine verbreitete Methode zur Herstellung von Benzimidazolen ist der Aufbau der Amidinstruktur. Dazu werden aromatische *ortho*-Diaminoverbindungen mit Carbonsäuren und deren Derivaten (Ester, Amide, Säurechloride, Imidate und Anhydride) ein- oder zweistufig kondensiert. Bei der häufig verwendeten Phillips-Synthese werden die Reaktanden in Gegenwart starker Säuren wie Polyphosphorsäure oder Mineralsäuren mit Carbonsäuren oder ihren Derivaten erhitzt. Die Zahl der funktionellen Gruppen an den 2-substituierten Benzimidazolen ist dabei durch die stark sauren Bedingungen unter hohen Temperaturen erheblich eingeschränkt und die Ausbeuten sind selten hoch. Eine bessere Synthesemöglichkeit ist die oxidative Heterocyclisierung eines Aldehyds mit einem Diamin in Nitrobenzol als Oxidations- und Lösungsmittel. Dabei muß das als Zwischenstufe erhaltene Imin nicht isoliert werden, sondern wird unter oxidativem Ringschluß direkt zu dem Produkt umgesetzt. Zudem wurde berichtet, daß unter diesen Reaktionsbedingungen eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert wird¹⁶⁶.

Eine Bibliothek von 25 biarylischen Benzimidazolen, 1H-Imidazo[4,5-b]pyridinen und 1H-Imidazo[4,5-c]pyridinen <u>15a-v</u> wurde nach dieser Methode am PEG 6000 in drei Stufen synthetisiert. Dazu wurden alle Regioisomere der PEG-gebundenen Iodbenzoesäuren und der 5-Bromthiophensäure parallel mit den *ortho-*, *meta-* und *para-*Formylphenylboronsäuren *via* Suzuki-Kreuzkupplung zu den entsprechenden Formylbiarylen umgesetzt. Die PEG 6000-gebundenen Formylbiaryle <u>14a-i</u> wurden dann mit vier unterschiedlichen Diaminen in Nitrobenzol parallel zu den Zielverbindungen <u>15a-v</u> cyclisiert. Alle Arbeitsschritte dieser Synthese inklusive der Aufreinigung der Zwischenstufen und der als Methylester <u>16a-v</u> erhaltenen Benzimidazole und Imidazopyridine wurden parallel durchgeführt:



Abb. 26 Parallele Synthese einer biphenylischen Benzimidazol- und Imidazopyridin-Bibliothek

B)

C)

D)

X = N,

X = CH

Y = CH

X = CH, Y = CH, $Z = CH_2$

Y = N

Z = H

Z = H

4.5.2 Parallele Synthese biphenylischer Benzimidazole und Imidazopyridine

Die polymergebundenen Arylhalogenide <u>13a</u> und <u>13b</u> wurden in 89-99% Ausbeute (Wiederfindung des analytisch reinen PEG-Produktes) durch Abwandlung der DCC/DMAP-Methode¹⁵⁵ erhalten, wobei das Polymer quantitativ verestert wurde¹⁵⁶. Durch Kreuzkupplung mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator wurden in DMF mit 82-98% Ausbeute die polymergebundenen Formylbiaryle <u>14a-l</u> erhalten. Die Reaktionen wurden parallel in Schraubdeckelreagenzgläsern durchgeführt.



Abb. 27 Parallele Suzuki-Kreuzkupplung zu Formylbiarylen

<u>13</u>	Formylphenylboronsäure	<u>14</u>	Ausbeute [%]
<u>13a</u> , <i>o</i> -I	o-CHO	<u>14a</u>	97
<u>13a</u> , <i>o</i> -I	<i>m</i> -CHO	<u>14b</u>	98
<u>13a</u> , <i>o</i> -I	p-CHO	<u>14c</u>	83
<u>13a</u> , <i>m</i> -I	o-CHO	<u>14d</u>	90
<u>13a</u> , <i>m</i> -I	<i>m</i> -CHO	<u>14e</u>	94
<u>13a</u> , <i>m</i> -I	p-CHO	<u>14f</u>	94
<u>13a</u> , <i>p</i> -I	o-CHO	<u>14g</u>	96
<u>13a</u> , <i>p</i> -I	<i>m</i> -CHO	<u>14h</u>	85
<u>13a</u> , <i>p</i> -I	p-CHO	<u>14i</u>	80
<u>13b</u>	o-CHO	<u>14j</u>	89
<u>13b</u>	<i>m</i> -CHO	<u>14k</u>	85
<u>13b</u>	р-СНО	<u>141</u>	79

Tabelle 11	Parallele Synthese	von PEG 6000-gebundenen	Formylbiarylen
	v	0	

Als löslicher Polymerträger wurde PEG 6000 gewählt, da die α , ω -Diester von PEG 6000 auch mit polaren Substituenten gut parallel durch Kristallisation zu reinigen sind und trotzdem mit 0.33 mmol/g eine gute Beladungskapazität erreicht wurde. Unter diesen Bedingungen blieb sowohl die Esterbindung zum Polymer stabil¹⁵⁶, als auch das Polymer selber (MALDI-TOF-MS-Untersuchungen). Für die quantitative Umsetzung aller Formylbiaryle **14a-l** in Nitrobenzol als Oxidations- und Lösungsmittel wurden die Reaktionsansätze unter Wasserausschluß drei Tage bei 180°C gerührt. Verglichen mit in der Literatur beschriebenen Benzimidazol- und Imidazopyridinsynthesen ohne polymeren Träger mußte die Temperatur für die quantitative Umsetzung um 40-50°C erhöht werden. Die Ausbeute der literaturbeschriebenen Produkte betrug 65-90%¹⁶⁶. Da der Zweistufenprozeß in Nitrobenzol ohne die Isolierung des zunächst entstehenden Imins unter oxidativem Ringschluß direkt zu den Heterocyclen abläuft, konnten die PEG-gebundenen Zielverbindungen **15a-y** sofort nach der Reaktion mit einem geeigneten Fällungsmittel parallel ausgefällt und gereinigt werden.



Abb. 28 Parallele Synthese von 25 biarylischen Benzimidazolen, 1H-Imidazo-[4,5-b]pyridinen und 1H-Imidazo[4,5-c]pyridinen

Das Benzimidazol-Ringsystem besitzt zwei unterschiedliche N-Atome, ein sp³- und ein sp²hybridisiertes. Das Proton am sp³-hybridisiertem N-1-Atom ist acid. Gleichzeitig wirkt das sp²-hybridisierte Imin-N-3-Atom als Base und das Proton kann schnell zwischen den zwei resultierenden Tautomeren ausgetauscht werden. Die kristalline Fällung der PEG-gebundenen Benzimidazole und Imidazopyridine wurde durch diese Tautomerie erheblich erschwert. Obwohl mit PEG 6000 ein relativ großes Polymer verwendet wurde, das bei der Kristallisation die terminalen Substituenten stark dominierte und trotz Erhöhung des Fällungsmittelüberschusses wurden die PEG-gebundenen Produkte <u>15a-y</u> nur in Ausbeuten zwischen 63% und 96% erhalten. Kein Ausgangsmaterial konnte ¹H-NMR-Spektroskopisch am Polymer detektiert werden. Als Nebenreaktion trat eine zum Teil deutliche Esterspaltung vom Träger auf, die durch Aufnahme der Spektren in d_6 -DMSO quantifiziert wurde¹⁵⁶ (9-33%, fünf Proben). Die oben genannten Ausbeuten für die Produkte <u>15a-v</u> beziehen sich auf die Wiederfindung des Polymers, berücksichtigen also nicht die durch Abspaltung vom Polymer verursachten Verluste.

Die tatsächlichen Ausbeuten lagen also niedriger. Die PEG-veresterten *ortho*-Formylbiphenyle **14a**, **14d**, **14g** und **14j** konnten vermutlich durch sterische Hinderung nicht zu den entsprechenden Benzimidazolen und Imidazopyridinen umgesetzt werden. Infolge des hohen Solubilisierungvermögens von PEG 6000 konnten alle ¹H-NMR-Spektren in CDCl₃ aufgenommen werden, obwohl die Chloroformlöslichkeit der freien Benzimidazole und Imidazopyridine teilweise sehr gering war. MALDI-TOF-MS-Untersuchungen zeigten, daß das PEG unter den gewählten Reaktionsbedingungen stabil blieb. Die Umesterung wurde in Spritzenkörpern vorgenommen. Die gewünschten Methylester <u>16a-v</u> wurden durch parallele Umesterung mit Natriummethanolat in Methanol erhalten:



Abb. 29 Parallele Synthese von 25 biarylischen Benzimidazolen, 1H-Imidazo-[4,5-b]pyridinen und 1H-Imidazo[4,5-c]pyridinen

Für eine parallele Aufarbeitung der 25 Reaktionsansätze durch Kristallisation des polymeren Trägers waren die Löslichkeitsunterschiede zwischen den abgespaltenen Zielmolekülen und dem PEG 6000 in den gängigen Fällungsmitteln zu gering. Da das Reinigungsverfahren sehr gut parallelisierbar sein sollte und eine schnelle und effiziente Reinigung der als Methylester vorliegenden Benzimidazole und Imidazopyridine <u>16a-y</u> zulassen sollte, wurde eine Festphasenextraktion mit Ionenaustauschern gewählt.

<u>14</u>	Dia X	min Y	<u>15</u>	Ausbe	ute <u>16</u>	Produkte <u>16a-y</u>	Ausbeute [%]
<u>14b</u>	СН	СН	<u>15a</u>	-	<u>16a</u>		60
<u>14b</u>	Ν	CH	<u>15b</u>	96	<u>16b</u>		54
<u>14b</u>	СН	Ν	<u>15c</u>	83	<u>16c</u>	Соосн,	12
<u>14c</u>	СН	СН	<u>15d</u>	85	<u>16d</u>		48
<u>14c</u>	Ν	СН	<u>15e</u>	96	<u>16e</u>	N X Y	43
<u>14c</u>	СН	Ν	<u>15f</u>	84	<u>16f</u>	СООСН ₃ П	49
<u>14e</u>	СН	СН	<u>15g</u>	84	<u>16g</u>		35
<u>14e</u>	Ν	CH	<u>15h</u>	92	<u>16h</u>) Y 49
<u>14e</u>	СН	Ν	<u>15i</u>	79	<u>16i</u>	CH ₃ OOC	x ^{≈1} 40
<u>14f</u>	СН	СН	<u>15j</u>	90	<u>16j</u>		53
<u>14f</u>	Ν	CH	<u>15k</u>	89	<u>16k</u>		.x [≠] 51
<u>14f</u>	СН	Ν	<u>151</u>	77	<u>161</u>	н₃соос′ н	41
<u>14h</u>	СН	CH	<u>15m</u>	63	<u>16m</u>		50
<u>14h</u>	Ν	CH	<u>15n</u>	90	<u>16n</u>	H ₃ COOC	Y 43
<u>14h</u>	СН	Ν	<u>150</u>	68	<u>160</u>	н	44
<u>14i</u>	СН	CH	<u>15p</u>	98	<u>16p</u>	H ₃ COOC	52
<u>14i</u>	Ν	CH	<u>15q</u>	95	<u>16q</u>		Y 33
<u>14i</u>	СН	Ν	<u>15r</u>	84	<u>16r</u>	Ĥ	x [*] 54
<u>14i</u>	-	-	<u>15s</u>	-	<u>16s</u>	H ₃ COOC-	CH ₃ 73
<u>14k</u>	СН	СН	<u>15t</u>	89	<u>16t</u>		54
<u>14k</u>	N	CH	<u>15u</u>	94	<u>16u</u>		V 58
<u>14k</u>	СН	Ν	<u>15v</u>	96	<u>16v</u>	L H	72
<u>141</u>	СН	СН	<u>15w</u>	86	<u>16w</u>		61
14 l	Ν	CH	15x	82	<u>16x</u>	H ₃ cooc—	93
<u>141</u>	СН	Ν	<u>15y</u>	91	<u>16y</u>	S N H	X 54

Tabelle 12Parallele Synthese von 25 biarylischen Benzimidazolen, 1H-Imidazo-
[4,5-b]pyridinen und 1H-Imidazo[4,5-c]pyridinen

4.5.3 Parallele Aufarbeitung der Benzimidazole und Imidazopyridine durch Festphasenextraktion

Die Reaktionsmischung wurde mit stark saurem Kationenaustauscher versetzt, bis kein Produkt mehr in Lösung nachgewiesen werden konnte. Das Ionenaustauscher-Harz wurde exzessiv gewaschen und die gereinigten Benzimidazole und Imidazopyridine <u>16a-y</u> mit einer 40% igen Lösung von Triethylamin in Methanol eluiert, wie hier am Beispiel der biphenylischen Verbindungen <u>16a-s</u> gezeigt wird:



Abb. 30 Festphasenextraktion der Benzimidazole und Imidazopyridine

Die Festphasenextraktion bot verschiedene Vorteile. Zum einen konnte die Bindung der Zielmoleküle an den Ionenaustauscher dünnschichtchromatographisch verfolgt werden und daher die Menge des eingesetzten Austauschers individuell immer so angepaßt werden, daß die Produkte quantitativ adsorbiert wurden. Die Elution der Produkte mit TEA in trockenem Methanol erfolgte nahezu quantitativ, wie durch Blindversuche mit schon gereinigten Zielmolekülen gezeigt wurde. Der Prozeß konnte an einer Vakuum-Arbeitsstation in Arbeitsstation 24 Spritzenkörpern sehr gut parallelisiert werden, wobei je Festphasenextraktionen parallel durchgeführt werden konnten:



Abb. 31 Parallele Festspasenextraktion an einer Vakuum-Arbeitsstation

Die so vorgereinigten Produkte wurden über eine kurze Säule chromatographiert oder mit der HPLC nachgereinigt.

4.6 Synthese von sterisch und elektronisch anspruchsvollen Biarylen in Wasser

Wie oben gezeigt, ermöglichte die Liquid-Phase Methode eine parallele Anwendung der Suzuki-Reaktion zur effizienten Synthese von Biaryl-Bibliotheken: Unter den gewählten Reaktionsbedingungen in wäßrig-organischem Medium konnten die Zielmoleküle in hohen Ausbeuten und Reinheiten erhalten werden. Das hohe Solubilisierungsvermögen der PEG-Träger ließ eine Reaktionsführung ohne zusätzliche organische Co-Solvenzien attraktiv erscheinen. Reaktionen in Wasser sind sicher, ökonomisch und umweltverträglich, werden aber oft durch geringe Löslichkeiten der Reagenzien limitiert. Tatsächlich ist die Kreuzkupplung von Iodbenzoaten und Iodphenolen in einem rein wäßrigen System¹⁶⁷ unter ligandenfreien Reaktionsbedingungen¹⁶⁸, also ohne die Zugabe von Triphenylphosphin oder ähnlichen Derivaten, mit Palladiumacetat als Katalysator beschrieben worden. Kürzlich wurden schwer wasserlösliche Arylhalogenide mit äquimolaren Mengen Tetrabutyl-ammoniumbromid erfolgreich in Wasser zu Biphenylen umgesetzt, wobei Aryliodide jedoch nur unvollständige Kupplungsausbeuten zeigten¹⁶⁹.

Die bereits bei der Synthese der 3,3-disubstituierten Propionate erfolgreiche Strategie der Nutzung der intrinsischen phasentransferkatalytischen und solubilisierenden Eigenschaften des polymeren PEG-Trägers sollte daher auf die Suzuki-Reaktion von PEG-gebundenen aromatischen Elektrophilen in Wasser übertragen werden. Um die allgemeine Anwendbarkeit der Suzuki-Reaktion an PEG-Konjugaten in Wasser zu belegen, wurden Boronsäuren mit *ortho*-Substituenten und/oder stark elektronenziehenden Gruppen gewählt, weil diese als zum Teil sehr schlechte Kupplungspartner beschrieben worden sind. Die PEG-Diester <u>17a</u> und <u>17b</u> wurden wie oben nach der DCC/DMAP-Methode synthetisiert und mit den Boronsäuren <u>18a-e</u> bei 70°C für 2 h in Wasser ohne Co-Solvenz gekuppelt:



Abb. 32 Suzuki-Reaktion von PEG-gebundenen Arylhalogeniden in Wasser mit PEG als intrinsischem Phasentransferkatalysator

<u>17a,b</u>	Boronsäure <u>18a-e</u>		Produkte	Abspaltung vom	Ausbeute
				Polymer [%]	[%]
<u>17a</u>	(HO) ₂ B	<u>18a</u>	<u>19a</u>	-	92
<u>17b</u>	(HO) ₂ B	<u>18a</u>	<u>20a</u>	3	91
<u>17b</u>	(HO) ₂ B-CHO	<u>18b</u>	<u>20b</u>	3	94
<u>17b</u>	(HO) ₂ B	<u>18c</u>	<u>20c</u>	6	89
<u>17b</u>	(HO) ₂ B	<u>18d</u>	<u>20d</u>	45	70
<u>17b</u>	(HO) ₂ B	<u>18e</u>	<u>20e</u>	5	92

Tabelle 13Suzuki-Reaktion von PEG-gebundenen Arylhalogeniden in Wasser mit
PEG als intrinsischem Phasentransferkatalysator

Die schnelle Parallelsynthese von Biarylen an den Polyethylenglykolestern von 4-Iodbenzoesäure und 5-Bromthiophensäure konnte mit fünf repräsentativen Arylboronsäuren in Wasser ohne zusätzlichen Phasentransferkatalysator eindrucksvoll demonstriert werden. Die Kreuzkupplung fand unter ligandenfreien Bedingungen mit Palladiumacetat als Katalysator und Kaliumcarbonat als Base statt. Aufgrund der zufriedenstellenden Ergebnisse hinsichtlich Kristallisierbarkeit und Beladungskapazität wurde wiederum PEG 6000 als polymerer Träger verwendet. Die Arylhalogenide <u>17a</u> und <u>17b</u> wurden mit fast allen Boronsäuren vollständig zu den Produkten <u>19a</u> und <u>20a-e</u> umgesetzt. Als einzige Nebenreaktion wurde unter diesen Reaktionsbedingungen die Esterhydrolyse der Zielmoleküle vom polymeren Träger beobachtet. Die Kupplung von <u>17b</u> mit der sehr elektronenarmen Bis-3,5-trifluormethylphenylboronsäure führte zu einer 45% igen Esterspaltung vom Polymer, wie durch ¹H-NMR-Analyse in d₆-DMSO¹⁷⁰ gefunden wurde. Die Umsetzung der 5-Bromthiophensäure am PEG 6000 betrug nur 70%. Der polymere Träger wurde unter diesen Bedingungen allerdings nicht angegriffen. Es wurde vermutet, daß die Hydrolyse der Esterbindung unter den wäßrigen, basischen Bedingungen durch eine kürzere Reaktionszeit vermindert oder sogar vermieden werden konnte. Da Mikrowellen einige Reaktionen in polaren Lösungsmitteln um bis zu einem Faktor von 1200 beschleunigen können, wurde versucht, die klassischen thermischen Bedingungen der polymergestützten palladiumkatalysierten Kreuzkupplung durch Mikrowellenbestrahlung zu ersetzen.

Mechanismus der Palladiumacetatkatalysierten Kreuzkupplungen in Wasser

Wie Abb. 22 darlegt, wird für den Mechanismus der Suzuki-Reaktion derzeit eine Sequenz aus oxidativer Addition des Arylhalogenides zu einem stabilisierten Pd(0)-Komplex, gefolgt von der Transmetallierung eines stabilisierten Ar-Pd-OH- oder Ar-Pd-X-Komplexes mit dem Arylboronat Ar'B(OH)₃⁻ M⁺ und einer abschließenden reduktiven Eliminierung zum Biaryl Ar-Ar' angenommen. Hierfür muß zunächst der katalytisch wirksame 14-Elektronen Pd(0)L₂-Komplex aus dem verwendeten Pd(II)-Acetat *in situ* gebildet werden. Obwohl unter den ligandfreinen Reaktionsbedingungen in Wasser ein bekanntes Reduktionsmittel wie tertiäres Phosphin¹⁷¹ fehlt, wurde bei allen Reaktionen kurz nach Zugabe des Katalysators und sofort beim Erwärmen der Mischung ein deutlicher Metallniederschlag beobachtet. Palladium(II) mußte also durch eine andere Komponente in der Lösung reduziert werden. Da neben basischen Alkoholen auch andere Lösungsmittel wie DMF, DMSO und Acetonitril als mögliche Reduktionsmittel beschrieben worden sind¹⁷², besteht auch hier die Möglichkeit, daß das Lösungsmittel oder das PEG die Reduktion fördern.

Pd(0)-Komplexe sind in Abwesenheit starker Donor- oder Akzeptorliganden in Lösung noch nie beobachtet worden¹⁷³. Da unter ligandfreien Bedingungen Triphenylphosphin oder ein ähnliches Derivat zur Stabilisierung der Pd(0)-Komplexe fehlen, müssen auch vollständig andere Katalysemechanismen als die in Abb. 22 beschriebenen erwogen werden. In einigen Fällen sind Kreuzkupplungen an metallischem Palladium(0) berichtet worden. Die ligandfreie Kreuzkupplung in Wasser mit PEG als Phasentransferkatalysator (PTC) könnte also auch in einem heterogenen Prozeß stattfinden¹⁷⁴. Da PEG als PTC vermutlich nach dem gleichen Mechanismus funktioniert wie die Kronenether, erscheint es möglich, daß PEG sowohl Pd(0), als auch die Ar-Pd-OH- und Ar-Pd-X-Komplexe in Lösung wirksam stabilisieren kann. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, daß wassermischbare, polare und schwach koordinierende Co-Solventien wie THF und DME die Geschwindigkeit und die Ausbeute von Kreuzkupplungen sowohl in Gegenwart von Triphenylphosphin, als auch unter ligandfreien Bedingungen deutlich erhöhen.

4.7 Mikrowellenunterstützte Parallelsynthese von Biaryl-Bibliotheken in Wasser

4.7.1 Prinzip der Mikrowellensynthese

Die Mikrowellenregion des elektromagnetischen Spektrums liegt zwischen den Wellenlängen von 1 cm und 1 m, dies entspricht einem Frequenzbereich von 30 GHz bis 30 MHz. Um Störungen von Radar- und Telekommunikationseinrichtungen, die ebenfalls in diesem Frequenzbereich operieren, zu vermeiden, ist die Betriebsfrequenz der meisten Haushalts- und Industriemikrowellen auf 2450 MHz festgelegt. Mikrowellen wurden schon vor über 40 Jahren genutzt, um Speisen schnell zu erwärmen und zu kochen. Seitdem ist die Mikrowellentechnologie in verschiedenen Prozessen, wie z.B. in der Polymertechnologie, der Abfallbehandlung, zur Probenvorbereitung in der Analytik, in der Wirkstofffreisetzung aber auch in der anorganischen sowie der Festkörperchemie eingesetzt worden.

Überraschenderweise ist erst 1986 der stark beschleunigende Effekt der Mikrowellen auf einige organische Synthesen berichtet worden¹⁷⁵. Seitdem wurden eine Vielzahl von mikrowellengestützten organischen Reaktionen publiziert¹⁷⁶, wobei einige Reaktionen um einen Faktor von über 1200 beschleunigt werden konnten. Die Reaktionen wurden üblicherweise in kleinem Maßstab in zum Teil modifizierten Haushalts- oder in extra entwickelten Labormikrowellenöfen durchgeführt.

Der Mikrowelleneffekt

Der Energietransfer der Mikrowellen zu einer organischen Reaktionsmischung (Mikrowelleneffekt) kann nicht wie bei thermischer Energiezufuhr ausschließlich mit Wärmekonduktion (Wärmeleitung) und Wärmekonvektion (Wärmetransport) erklärt werden. Vielmehr erwärmen Mikrowellen eine Probe von innen, also *in situ*, wodurch die Probe schnell und gleichmäßig erhitzt wird. Der Mikrowelleneffekt wird teilweise sehr kontrovers diskutiert, ist aber hauptsächlich auf zwei Mechanismen zurückzuführen¹⁷⁷: der Dipoloszillation und der Ionenleitung.

<u>1) Dipoloszillation:</u> Die Rotation polarer Moleküle wie z.B. Wasser wird durch elektromagnetische Felder in eine Vorzugsrichtung ausgerichtet und oszilliert im elektromagnetischen Wechselfeld mit den Feldkomponenten. Die Mikrobewegung der polaren Moleküle führt in der Probe zu Reibung, die dann im dielektrischen Stoff in Wärme umgewandelt wird. Dieser dielektrische Heizeffekt ist bei konstanter Frequenz (2450 MHz) eine Funktion der dielekrischen Relaxationszeit der Probe (Zeit der Polarisation der Probe), die wiederum abhängig von der Temperatur und der Viskosität der Probe ist. Bei steigender Temperatur und sinkender Viskosität der Reaktionsmischung wird also vermehrt Mikrowellenenergie an die Probe abgegeben.

Es für ist Mikrowellensynthesen sehr vorteilhaft, daß qualitativ die Mikrowellenenergieabgabe an die Probe mit der Dielektrizitätskonstanten (bei konstanter der Polarisierbarkeit) des Lösungsmittels Dichte proportional steigt. Die Dielektrizitätskonstanten der Lösungsmittel können also verwendet werden, um die Fähigkeit zur Mikrowellenabsorption abzuschätzen.

2) Ionenleitung: Die Gegenwart eines Elektrolyten erhöht die Mikrowellenenergieabsorption einer Lösung erheblich. Die Ionen werden vom oszillierenden elektromagnetischen Feld zu Bewegungen gezwungen, deren Energie durch Reibungsverluste in Wärmeenergie umgewandelt wird. Dieser Effekt ist von der Konzentration, der Ladung und vom Radius des verwendeten Elektrolyten, sowie den Wechselwirkungen mit der Reaktionsmischung abhängig.

jeweilige Anteil beiden Energieumwandlungsmechanismen Der der für den Mikrowelleneffekt ist zu einem großen Teil temperaturabhängig. Für niedermolekulare Moleküle wie z.B. Wasser, nimmt der Anteil der Dipoloszillation mit steigender Temperatur ab, da die Dielektrizitätskonstante abnimmt. Bei 300°C ähnelt die Polarität und die Dichte von überhitztem Wasser dem des Acetons bei Raumtemperatur. Wasser verhält sich dann als pseudoorganisches Lösungsmittel¹⁷⁸. Zusätzlich nimmt die Selbstionisation von Wasser bei hohen Temperaturen zu¹⁷⁹. Der Effekt der Ionenwanderung kann bei diesen Temperaturen den Effekt der Dipoloszillation übersteigen. Bei metallkatalysierten Reaktionen kann ein weiterer Mechanismus einen Einfluß auf den Mikrowelleneffekt haben¹⁸⁰.

Bildet sich bei der Reaktion ein Metallniederschlag, wie bei allen Suzuki-Reaktionen beobachtet, so entsteht eine Potentialdifferenz zwischen dem kolloidalen Metall und dem Mikrowellengehäuse. Die resultierende Spannung führt zu einer hohen Ladung auf der Metallgrenzfläche und zu einer starken Erhitzung des Metalls, das dann die Energie an die Reaktionslösung abgibt. Die eingestrahlte Mikrowellenenergie muß gegebenenfalls auf das Probenvolumen bzw. die Anzahl der Proben bei parallelen Synthesen abgestimmt werden. Eine geringere Probenmenge oder Probenanzahl führte bei sonst identischen Bestrahlungsbedingungen immer zu höheren Temperaturen der bestrahlten Proben. Dies liegt vermutlich daran, daß die Mikrowellenenergie im Ofen weniger Moleküle erhitzt. Die höhere Temperatur der Ansätze mit kleineren Probenmengen führte, wie unten diskutiert, nicht immer zu höheren Reaktionsausbeuten.

Lösungsmittel und Reaktionsgefäße

Alle polaren Lösungsmittel wie Wasser, Säuren, Ester, primäre Alkohole, Amine und Carbonylverbindungen absorbieren die Mikrowellenenergie gut und sind daher für Mikrowellensynthesen als Lösungsmittel prinzipiell geeignet. Die weniger polaren Ether, tertiären Amine und längerkettigeren Alkohole stellen weniger geeignete Absorber dar. Wie erwartet, absorbieren unpolare Lösungsmittel ohne nennenswertes Dipolmoment wie Tetrachlorkohlenstoff oder Kohlenwasserstoffe keine oder nur wenig Mikrowellenenergie. Mikrowellengestützte Reaktionen von (verdünnten) polaren Substraten in unpolaren Lösungsmitteln verlaufen sehr langsam, da nur die polaren Substratmoleküle die Mikrowellenenergie absorbieren. Die thermische Energie der Substratmoleküle wird dann erst langsam auf das unpolare Lösungsmittel durch Kollision der Moleküle untereinander übertragen. Unpolare Substanzen wie Teflon, Polyethylen oder Glas absorbieren ebenfalls kaum Mikrowellenenergie und eignen sich daher gut als Reaktionsgefäße für mikrowellengestützte Synthesen (Mikrowellentransparenz)¹⁷⁶.

Sicherheitsaspekte

Die Viskosität der PEG-haltigen Lösungen nimmt mit steigender Temperatur stark ab. Da die Mikrowellenabsorption mit sinkender Viskosität und steigender Temperatur zunimmt und zusätzlich die Selbstionisation von Wasser mit der Temperatur stark steigt, muß mit einer plötzlichen Überhitzung der Proben und mit resultierenden starken Überdrücken gerechnet werden¹⁷⁷. Aus Sicherheitsgründen wurden daher alle mikrowellengestützten Synthesen unter Schutzgas in Schraubdeckelreagenzgläsern durchgeführt, die mit einem durchlöcherten Septum versehen waren. Bei der Bestrahlung entstehender starker Überdruck konnte dadurch entweichen. Das Reaktionsvolumen wurde so bemessen, daß stets höchstens ein Drittel des Reaktionsgefäßes gefüllt war. Dadurch verblieb Platz für sich während der Mikrowellenbestrahlung aufbauenden Druck in dem Reaktionsgefäß.

Der Palladiumkatalysator muß im Reaktionsansatz gut verteilt vorliegen, da das Palladiumacetat schnell zum Palladiummetall reduziert wird und die ungleichmäßige Verteilung des Palladiums in der Reaktionsmischung zu starker lokaler Überhitzung und dadurch zur Zerstörung der Reaktionsgefäße und des Mikrowellengerätes führen kann! Alle Reaktionsmischungen wurden daher **vor** der Bestrahlung gut vermengt. Die parallelen Mikrowellensynthesen in Wasser wurden so durchgeführt, daß genügend Reaktionsvolumen für eine ausreichende Durchmischung der Reaktionspartner zur Verfügung stand. Während der Reaktionen war kein Mischen der Ansätze nötig, da sich die palladiumhaltigen Reaktionsansätze üblicherweise deutlich über den Siedepunkt des Wassers hinaus erhitzten.

4.7.2 Parallele Mikrowellensynthese einer sterisch und elektronisch anspruchsvollen Biaryl-Bibliothek in Wasser

Die bei der thermischen Synthese von Biarylen in Wasser beobachtete Hydrolyse der Esterbindung konnte vermutlich durch eine kürzere Reaktionszeit vermindert oder sogar vermieden werden. Da Mikrowellen einige Reaktionen in polaren Lösungsmitteln stark beschleunigen können¹⁷⁶, wurde die Kreuzkupplung an PEG-gebundenen Arylhalogeniden unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt. Palladiumkatalysierte Reaktionen unter Mikrowellenbestrahlung sind kürzlich an der Festphase beschrieben worden¹⁸¹.

Mikrowellengestützte Kreuzkupplungen an PEG-gebundenen Arylhalogeniden

Um die Suzuki-Reaktion unter Mikrowellenbestrahlung mit der konventionell geheizten Reaktion an PEG-Trägern vergleichen zu können, wurden alle Parameter der Kupplung aus Kapitel 4.4.3 übernommen. Die Kreuzkupplung der fünf repräsentativen Boronsäuren <u>18a-e</u> mit der PEG 6000-gebundenen 4-Iodbenzoesäure <u>17a</u> und 5-Bromthiophensäure <u>17b</u> wurde unter ligandenfreier Palladiumacetatkatalyse in Wasser ohne organisches Co-Solvenz durchgeführt.



Abb. 33 Mikrowellengestützte Suzuki-Reaktion von PEG-gebundenen Arylhalogeniden in Wasser mit PEG als intrinsischen Phasentransferkatalysator

Für RPS-Zwecke wurden die Synthesen an 200 mg Polymer vorgenommen, ließen sich aber ebenfalls problemlos an 2 g Polymer in den gleichen Gefäßen durchführen. Durch die Verwendung von Schraubdeckelreagenzgläsern konnten die Reaktionen sehr einfach parallel in Reagenzglashaltern in einem Haushaltsmikrowellengerät durchgeführt werden. Zunächst wurden 200 mg 4-Iodbenzoesäure-PEG 6000-ester (<u>17a</u>) in 1 ml Wasser mit 1.2 Äquivalenten Phenylboronsäure einer Mikrowellenenergie von 75 W bestrahlt. In nur 2 Minuten wurde quantitativ und ohne erkennbare Nebenreaktionen das erwartete Biphenyl erhalten. 5-Bromthiophensäure-PEG 6000-ester (<u>17b</u>) wurden unter diesen Bedingungen bereits in 1 Minute quantitativ umgesetzt. Da auch für sterisch gehinderte und elektronenarme Boronsäuren quantitative Umsetzungen der polymergebundenen Arylhalogenide erhalten werden sollten, wurden für die schnellen Parallelsynthesen die Reaktionszeiten sicherheitshalber verdoppelt.

Alle fünf Boronsäuren <u>18a-e</u> wurden bei 75 W quantitativ mit 4-Iodbenzoesäure-PEG 6000ester (<u>17a</u>) in vier Minuten zu den Produkten <u>21a-e</u> und mit 5-Bromthiophensäure-PEG 6000ester (<u>17b</u>) in zwei Minuten zu den Produkten <u>22a-e</u> umgesetzt. Lediglich die stark elektronenarme Bis-3,5-trifluoermethyl-phenylboronsäure <u>18d</u> zeigte in 2 Minuten mit <u>17b</u> nur eine Produktbildung von 73% und 8% des Esterbindung zum Zielmolekül <u>22d</u> wurden während der Reaktion hydrolysiert. Eine vollständige Umsetzung konnte durch eine Verlängerung der Mikrowellenbestrahlung auf 4 Minuten (75 W) oder durch Erhöhung der Mikrowellenenergie auf 200 W erhalten werden. Die polymergebundenen Produkte waren bemerkenswert stabil. ¹H-NMR-spektroskopische Messungen in d₆-DMSO¹⁷⁰ und MALDI-TOF-MS-Analytik belegen, daß sogar bei einer zehnminütigen Bestrahlung von 900 W alle Biaryle quantitativ gebildet wurden und sowohl der Polyethylenglykolträger, die Zielmoleküle, als auch die Esterbindungen zu den Zielmolekülen intakt blieben.

Vor der Reinigung der PEG-Konjugate durch Kristallisation mußten das als Lösungsmittel verwendete Wasser und unlösliche Verunreinigungen wie kolloidales Palladium oder Salze entfernt werden, um quantitative Niederschläge zu erhalten. Die unlöslichen Verunreinigungen wurden üblicherweise durch Zentrifugation aus Toluol entfernt, das dem Reaktionsmedium nach der Reaktion zugegeben wurde. Dieses Verfahren entfernte effektiv in Toluol unlösliche Verunreinigungen und war sehr gut parallelisierbar, da für die Zentrifugation die Reaktionsgefäße nicht gewechselt werden mußten. Anschließend konnte das Wasser einfach azeotrop abdestilliert werden.

Um die Aufarbeitung zu optimieren, wurde die minimale Wassermenge für einen quantitativen Reaktionsumsatz von 200 mg PEG-Konjugat in der Mikrowelle ermittelt. Durch Bestrahlung des wasserfreien, trockenen Gemisches der Reagenzien wurde eine Mischung aus dem gewünschten Produkt <u>21d</u> und dem Ausgangsmaterial <u>17a</u> am PEG 6000 erhalten (60% Produkt bei 400 W; 71% Produkt bei 900 W; 5 min).
Obwohl eine intensive Bestrahlung der Reaktionsmischungen nötig war, um das PEG-Konjugat zu schmelzen, blieben der polymere Träger und die Esterbindung intakt und am Polymer wurden kein Nebenprodukte gefunden. Durch Zugabe von 100 oder 200 μ l Wasser zu den Ansätzen mit 200 mg 4-Iodbenzoesäure-PEG 6000-ester (<u>17a</u>) konnten die teilweise quantitativen Umsetzungen nicht verläßlich reproduziert werden.

Offensichtlich die Homogenität der Reaktionsmischungen während war der Mikrowellenbestrahlung entscheidend für eine verläßlich reproduzierbare quantitative Umsetzung von <u>17a</u>. Auf homogene Reaktionsansätze sollte auch aus den oben diskutieren Sicherheitsaspekten geachtet werden. Reproduzierbar quantitativ verlaufende Suzuki-Reaktionen wurden mit 200 mg Polymer in 400ul Wasser erhalten. Das Wasser verdampfte üblicherweise während der Reaktion und die PEG-Konjugate mußten vor der parallelen Aufarbeitung nicht noch getrocknet werden. Die Wiederfindung der quantitativ umgesetzten PEG-Konjugate war stets größer als 90% und die gesamte Mikrowellensynthese war sehr gut parallelisierbar.

Aryl-	Boron-	Zeit	Energie	Produkt	Ums	etzun	g [%] ii	n Was	ser [µl]
halogenid	säure	[min]	[W]		0	100	200	400	1000
<u>17a</u>	<u>18d</u>	5	400	<u>21d</u>	60	-	-	-	-
<u>17a</u>	<u>18d</u>	5	900	<u>21d</u>	71	-	-	-	-
<u>17a</u>	<u>18a</u>	2	75	<u>21a</u>	-	-	-	-	>95
<u>17a</u>	<u>18a</u>	4	75	<u>21a</u>	-	67	-	>95	>95
<u>17a</u>	<u>18b</u>	4	75	<u>21b</u>	-	>95	-	>95	>95
<u>17a</u>	<u>18c</u>	4	75	<u>21c</u>	-	58	90	>95	>95
<u>17a</u>	<u>18d</u>	4	75	<u>21d</u>	-	75	>95	>95	>95
<u>17a</u>	<u>18e</u>	4	75	<u>21e</u>	-	71	93	>95	>95
<u>17b</u>	<u>18a</u>	1	75	<u>22a</u>	-	-	-	-	>95
<u>17b</u>	<u>18a</u>	2	75	<u>22a</u>	-	-	-	-	>95
<u>17b</u>	<u>18b</u>	2	75	<u>22b</u>	-	-	-	-	>95
<u>17b</u>	<u>18c</u>	2	75	<u>22c</u>	-	-	-	-	>95
<u>17b</u>	<u>18d</u>	2	75	<u>22d</u>	-	-	-	-	73
<u>17b</u>	<u>18e</u>	2	75	<u>22e</u>	-	-	-	-	>95

Tabelle 14Einfluß der Lösungsmittelmenge auf die Umsetzung der Arylhalogenide
bei Suzuki-Reaktionen in Wasser unter Mikrowellenbestrahlung

Die gewünschten Methylester der Biphenyle <u>23a-e</u> und die Methylester der Phenylthiophene <u>24a-e</u> wurden durch parallele Umesterung mit Triethylamin in Methanol erhalten und parallel aufgearbeitet. Die Ausbeuten der Umsetzung sind im Experimentellen Teil angegeben:



Abb. 34 Umesterung der Biaryle

Mikrowellenunterstützte Kreuzkupplungen an PEG-gebundenen Arylsulfonaten

Aryltriflate (Ar-OTf) sind gängige Kupplungspartner von Arylboronsäuren und wurden vielfach in Suzuki-Reaktionen beschrieben¹⁸². Die stark elektronenziehende Wirkung der CF₃SO₂-Gruppe scheint dabei wichtig für die schnelle oxidative Addition des Pd(0) an die C-O-Bindung des Aryltriflates zu sein. Unter wasserfreien Reaktionsbedingungen kann die Reaktivität der Abgangsgruppen üblicherweise in der folgenden Reihenfolge angenommen werden: I > Br > OTf¹⁸³. Kürzlich wurden Nonafluorbutansulfonate (Nonaflate, Ar-ONf) für Suzuki-Kupplungen vorgeschlagen und zeigten eine geringfügig höhere Aktivität als Triflate¹⁸⁴.

Arylmesylate (Ar-OMs) und para-Fluorbenzolsulfonate¹⁸⁵ konnten bei palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen nur in geringen Mengen umgesetzt werden. Aryltosylate (Ar-OTs) sind als Kupplungspartner in Suzuki-Reaktionen bisher nicht beschrieben worden. Aufgrund der ermutigenden Erfahrungen mit dem oben beschriebenen System sollten sie hier jedoch trotz ihrer vermuteten (reaktiven) Inertheit näher untersucht werden.

PEG 6000 wurde mit 4-Hydroxy-benzoesäure mit DCC als Kupplungsreagenz zu <u>25</u> ohne vorherige Einführung einer Phenol-Schutzgruppe verestert. Zu etwa 10-15% bildete sich hierbei ein Nebenprodukt, vermutlich das 4-Hydroxybenzoat von <u>25</u> (oder ein höheres Oligomer), das jedoch bei der weiteren Umsetzung von <u>25</u> zu den Sulfonaten <u>26-28</u> nicht störte. Durch Zugabe von DMAP konnten keine verbesserten Veresterungsausbeuten am PEG erhalten werden. Der 4-Hydroxy-benzoesäure-PEG 6000-ester wurde durch Variationen von Literaturvorschriften zu dem entsprechenden Triflat¹⁸² <u>26</u>, Nonaflat¹⁸⁴ <u>27</u> und Tosylat¹⁸⁶ <u>28</u> umgesetzt.

Für die Synthese der Nonaflate wurde dabei aus toxikologischen Gesichtspunkten nicht das Anhydrid (Nf₂O, Kp.: 50°C), sondern das Fluorid verwendet.



Abb. 35 Synthese der PEG 6000 gebundenen Arylsulfonate

Die Kreuzkupplung der PEG 6000-gebundenen Arylsulfonate <u>26-28</u> mit den fünf repräsentativen Boronsäuren <u>18a-e</u> wurde unter den für die Halogenide beschriebenen Bedingungen der ligandenfreien Palladiumacetat-Katalyse in 400 μ l Wasser mit Mikrowellenbestrahlung (75 W) durchgeführt.



Abb. 36 Mikrowellengestützte Suzuki-Reaktion von PEG-Aryl-Pseudohalogeniden

Als Base wurde Kaliumcarbonat verwendet. Mit Kaliumphosphat als Base wurde nur ein Umsatz von 26% mit <u>18d</u> erzielt. Das Triflat <u>26</u> wurde in 4 Minuten bei 75 W mit allen Boronsäuren in die entsprechenden Biphenyle <u>29a-e</u> überführt. Dabei wurde das Triflat zwar in allen Reaktionen vollständig umgesetzt, durch nicht weiter aufgeklärte Nebenreaktionen waren die meisten synthetisierten Biphenyle aber nicht analytisch rein, sondern wiesen bis zu 23% ¹H-NMR-spektroskopisch nachweisbare Verunreinigungen am Polymer auf. Die Umsetzung des Nonaflats <u>27</u> führte ebenfalls hauptsächlich zu den Produkten <u>29a-e</u> am Polymer.

Neben den erwarteten Produkten <u>29a-e</u> wurden ¹H-NMR-spektroskopisch einige nicht zugeordnete Signale, sowie bei <u>18b</u> geringe Mengen der Ausgangsverbindung <u>27</u> gefunden. Die prozentuale Zuordnung der Signale zu den Produkten, Nebenprodukten und Ausgangsverbindungen erfolgte über die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der α -Methylengruppen zu den Estergruppierungen im ¹H-NMR.

Das Aryltosylat <u>28</u> konnte nicht mit den fünf Arylboronsäuren gekuppelt werden. Mit steigender Mikrowellenenergie und Bestrahlungszeit zerfiel das Aryltosylat zunehmend in die PEG-gebundene 4-Hydroxy-benzoesäure und in PEG 6000. Das Polymer selber wurde blieb unter allen Reaktionsbedingungen stabil.

PEG-	Aryl	Boronsä	ure	Zeit	Energie	Produkt	Umsetzung	Reinheit
sulfon	ate	(18a-e)		[min]	[W]	(29a-e)	[%]	[%]
-OTf	<u>26</u>	-	<u>18a</u>	4	75	<u>29a</u>	>95	91
-OTf	<u>26</u>	4-CHO	<u>18b</u>	4	75	<u>29b</u>	>95	83
-OTf	<u>26</u>	$-C_4H_4$	<u>18c</u>	4	75	<u>29c</u>	>95	88
-OTf	<u>26</u>	3,5-CF ₃	<u>18d</u>	4	75	<u>29d</u>	>95	77
-OTf	<u>26</u>	3-OCH ₃	<u>18e</u>	4	75	<u>29e</u>	>95	>95
-ONf	<u>27</u>	3,5-CF ₃	<u>18d</u>	1	75	<u>29d</u>	28	86
-ONf	<u>27</u>	3,5-CF ₃	<u>18d</u>	2	75	<u>29d</u>	87	70
-ONf	<u>27</u>	3,5-CF ₃	<u>18d</u>	4	75	<u>29d</u>	92	65
-ONf	<u>27</u>	4-CHO	<u>18b</u>	4	75	<u>29b</u>	88	70
-ONf	<u>27</u>	$-C_4H_4$	<u>18c</u>	4	75	<u>29c</u>	>95	83
-OTs	<u>28</u>	4-CHO	<u>18b</u>	4	75	<u>29b</u>	0	-
-OTs	<u>28</u>	4-CHO	<u>18b</u>	4	100	<u>29b</u>	0	-
-OTs	<u>28</u>	4-CHO	<u>18b</u>	10	400	<u>29b</u>	0	-
-OTs	<u>28</u>	4-CHO	<u>18b</u>	4	900	<u>29b</u>	0	-
-OTs	<u>28</u>	4-CHO	<u>18b</u>	12	900	<u>29b</u>	0	-

Tabelle 15Suzuki-Reaktion von PEG-gebundenen Arylsulfonaten in Wasser
unter Mikrowellenbestrahlung

Mikrowellengestützte Kreuzkupplungen an 4-Iodbenzoesäuremethylester unter Zusatz von underivatisiertem PEG 6000

Um die generelle Anwendbarkeit der mikrowelleninduzierten palladiumkatalysierten Kreuzkupplung in Wasser zu ermitteln, wurden die Reaktionsbedingungen auf nicht polymergebundene Moleküle übertragen und 0.5 Äquivalente PEG 6000 als ungebundenen PTC hinzugegeben. Die Reaktionen wurden an 4-Iodbenzoesäuremethylester <u>30</u> mit den fünf Boronsäuren <u>18a-e</u> unter sonst identischen Bedingungen wie bei den PEG-gebundenen Arylhalogeniden <u>17a</u> und <u>17b</u> durchgeführt. Die erwarteten Zielmoleküle <u>31a-e</u> konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden (Tabelle 16).



Abb. 37 Mikrowellengestützte Kreuzkupplung mit underivatisiertem PEG 6000

Das underivatisierte PEG 6000 konnte nach der Reaktion leicht durch Kristallisation mit einem geeignetem Fällungsmittel, in dem die Zielmoleküle <u>**31a-e**</u> gut löslich waren, aus der Reaktionsmischung entfernt werden. Alternativ konnte PEG 6000 aus Toluol praktisch vollständig in Wasser¹⁸⁷ extrahiert werden. Nach dieser Vorbehandlung wurden die organischen Lösungen von PEG-Resten, kolloidal verteiltem Palladium und Salzen durch Filtration durch eine kurze Silicagel-Filtersäule gereinigt. 4-Iodbenzoesäuremethylester <u>30</u> wurde mit den fünf repräsentativen Boronsäuren <u>18a-e</u> in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den erwarteten Zielmolekülen <u>**31a-e**</u> umgesetzt:

Phen Boro	yl- onsäure	Zeit [min]	Energie [W]	Produkt	Wasser [ml]	Ausbeute (HPLC) [%]	Ausbeute [%]
<u>18a</u>	-	4	70	<u>31a</u>	1.5	86	78
<u>18b</u>	4-CHO	4	70	<u>31b</u>	1.5	72	66
<u>18c</u>	-C ₄ H ₄	4	70	<u>31c</u>	1.5	88	80
<u>18d</u>	3,5-CF ₃	4	70	<u>31d</u>	1.5	67	59
<u>18e</u>	3-0CH ₃	4	70	<u>31e</u>	1.5	91	86
<u>18c</u>	-C ₄ H ₄	4	100	<u>31e</u>	1.0	86	72
<u>18c</u>	-C ₄ H ₄	8	200	<u>31c</u>	2.0	98	76

Tabelle 16Suzuki-Reaktion an 4-Iodbenzoesäuremethylester unter Mikrowellen-
bestrahlung in Wasser mit underivatisiertem PEG 6000

Wie auch schon bei den polymergebundenen Verbindungen beobachtet, hatte sterische Hinderung der Arylboronsäuren durch ortho-Substitution keinen erkennbaren Effekt auf die mikrowelleninduzierte palladiumkatalysierte Kreuzkupplung in Wasser. Dieses Ergebnis stand in Übereinstimmung mit in der Literatur beschriebenen Suzuki-Reaktionen¹⁸⁸. Andererseits konnten erwartungsgemäß deutliche elektronische Einflüsse beobachtet werden: Ausbeuten wurden mit Phenylboronsäure bzw. Hohe mit Arylboronsäuren mit elektronenschiebenden Substituenten (18e) erzielt. Dagegen wurden Arylboronsäuren mit elektronenziehenden Substituenten (4-CHO, 18b, 3,5-CF₃, **18d**) unter diesen Reaktionsbedingungen nicht vollständig umgesetzt und erwiesen sich als die ungünstigsten Kupplungspartner. So entstand bei der Reaktion von 4-Iodbenzoesäuremethylester 30 mit der sehr elektronenarmen Bis-3,5-trifluormethyl-phenylboronsäure 18d in 4 Minuten bei 70 W das gewünschte Biphenylcarboxylat 31d lediglich in einer Ausbeute von 67%.

Die Reaktionsausbeuten in 1.5 ml Wasser mit einer Bestrahlungsintensität von 70 W waren ähnlich denen in der Literatur für thermische Umsetzungen beschriebenen^{185,189}. Wie ebenfalls bei den PEG-gebundenen Substraten beobachtet, wurde die Reaktionsausbeute direkt von der Homogenität der Reaktionsmischung beeinflußt. So wurde bei 70 W Mikrowellenbestrahlung in einer homogenen Lösung von 1.5 ml Wasser mit 4-Iodbenzoesäuremethylester <u>30</u> eine vergleichbare Umsetzung von <u>18c</u> erhalten, wie in der weniger homogenen Lösung von nur 1.0 ml Wasser mit einer auf 100 W erhöhten Bestrahlung (vergl. Tabelle 16). Durch die geringere Homogenität der Lösung in 1.0 ml Wasser wurde die Ausbeute also gedrückt. Durch weitere Erhöhung der Mikrowellenenergie auf 200 W und Erhöhung des Reaktionsvolumens auf 2.0 ml, konnten bei Palladiumacetatkatalyse in Wasser mit underivatisiertem PEG auch mit sehr elektronenarmen Boronsäuren fast quantitative Umsetzungen mit <u>30</u> zu <u>31c</u> erhalten werden.

4.8 Steigern der Volumenausbeute löslicher PEG-Träger

Für die oben genannten schnellen Parallelsynthesen haben sich PEGs mit einer mittleren Molmasse von 4000 bis 6000 bewährt. Das mPEG 2000 war als Träger für schnelle Parallelsynthesen nicht geeignet, konnte aber unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen für die Synthese wenig polarer Einzelverbindungen verwendet werden. Die Beladungskapazitäten der für die Synthese der Substanzbibliotheken verwendeten Träger variierten von 0.2 mmol/g beim mPEG 5000, 0.33 mmol/g beim PEG 6000 bis zu 0.5 mmol/g beim PEG 4000. Damit entsprach die Beladungskapazität der verwendeten PEGs im unteren bis mittleren Bereich der gängigen Beladung unlöslicher Polymerträger. Zur Steigerung der Beladungskapazität bei einer weiterhin effizienten Aufarbeitung der löslichen Träger mußten entweder Verzweigungen am PEG eingefügt werden, oder die Fällung kürzerer PEGs mußte durch Hilfsmittel zur Vollständigkeit gebracht werden.

4.8.1 Synthese verzweigter PEGs

Die von *Kim*¹⁹⁰ eingeführte Methode, Bibliotheken an löslichen Starburst Polyamidoamin-Dendrimeren der ersten Generation aufzubauen, steigert die Beladungskapazität auf 3.2 meq/g. Allerdings schränkt die der dendritischen Architektur zugrundeliegende Amidbindung das Repertoire der anwendbaren organischen Reaktionen stark ein. Polyethylenglykole sind chemisch wesentlich inerter und verzweigte PEGs sollten zusätzlich eine effiziente Reinigung der Polymere durch Kristallisation mit geeigneten Fällungsmitteln zulassen.

Durch die Synthese eines Sternpolymers mit der mittleren Molmasse von 3000 ließe sich die Beladungskapazität gegenüber dem underivatisierten, linearen mPEG 750 verdoppeln. Zunächst wurde ein Sternpolymer mit Pentaerithrit als verzweigende Einheit (Dendron) synthetisiert.



Abb. 38 Synthese von PEG-Sternpolymeren

Da die selektive Abspaltung der terminalen Methylethergruppe von unverzweigten mPEG 2000-Estern zu über 80% ohne nachweisbare Fragmentierung des Polyethers oder des Esters mit *Trimethylsilyl (TMS)*-Iodid¹⁹¹ oder TMS-Chlorid/NaI¹⁹² gelang, wurde zunächst Pentaerithrittetrabromid mit dem billig erhältlichen PEG 750-Monomethylether umgesetzt, um anschließend die terminalen Methylethergruppen selektiv, d.h. ohne nennenswerte Gerüstfragmentierung zu spalten.

Die Alkylierungsreaktion zu <u>32</u> konnte gut MALDI-TOF-massenspektrometrisch und ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Abbildung 39 zeigt das vierfach substituierte Sternpolymer neben geringen Mengen des dreifach umgesetzten Tetrabrompentaerithrits im MALDI-TOF-Massenspektrum:



Abb. 39 MALDI-TOF-Massenspektrum des PEG-Sternpolymers (32)

Das Löslichkeits- und Ausfällungsverhalten des verzweigten Sternpolymers <u>32</u> entsprach etwa dem eines PEG 3000. Die Verzweigung am Knoten des Sternpolymers setzte die Kristallinität der Niederschläge gegenüber den unverzweigten PEGs also nur unwesentlich herab. Somit sollten parallele Synthesen unpolarer Verbindungen an diesem verzweigten Polymer möglich sein und die Volumenausbeute konnte bei deutlich verbesserten Kristallisaionseigenschaften gegenüber dem mPEG 750 verdoppelt werden.

Die in Vorversuchen an linearem 3-Iodbenzoesäure-mPEG 2000-ester erfolgreiche Abspaltung der terminalen Methylgruppen ohne nachweisbare Fragmentierung des Polymers oder der Esterfunktion ließen die Vermutung zu, daß mit TMS-Iodid eine selektive Abspaltung der terminalen Methylethergruppen erreicht werden konnte. Die dann als Zwischenverbindung entstandenen PEG-Trimethylsilylether und PEG-Iodide¹⁹¹ konnten im Falle von 3-Iodbenzoesäure-mPEG 2000-ester vollständig zum Alkohol hydrolysiert werden, so daß der gewünschte monosubstituierte PEG-Ester erhalten wurde.

Das verzweigte Polymer wurde unter diesen Bedingungen jedoch fast vollständig abgebaut. Im MALDI-TOF-MS konnte das Produkt nur in geringen Mengen neben linearem PEG 750 und Fragmenten nachgewiesen werden. Diese Route wurde nicht weiter verfolgt, da ein PEG-Sternpolymer mit einer mittleren Molmasse von 7000 g/mol kommerziell erhältlich war und dieses für die weiteren Synthesen verwendet wurde.

4.8.2 Synthese an verzweigten PEGs

Für die Derivatisierung der verzweigten PEGs konnten die identischen Reaktionsbedingungen gewählt werden, wie für die linearen Polymere. Um einen direkten Vergleich mit linearen PEGs zu ermöglichen, ist hier exemplarisch die Synthese von 4'-(3H-Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-biphenyl-2-carbonsäure-PEG 6000-ester <u>36</u> gezeigt. Dieses Imidazopyridin wurde bereits an linearem PEG 6000 synthetisiert (<u>15f</u>). Der 2-Iodbenzoesäureester wurde durch Variation der DCC/DMAP-Methode erhalten und in Wasser unter ligandfreinen Bedingungen mit 4-Formylphenylboronsäure in 4 Minuten bei einer Mikrowellenbestrahlung von 75 W quantitativ zu <u>35</u> umgesetzt.



Die Zielverbindung wurde mit 3,4-Diaminopyridin durch oxidativen Ringschluß in Nitrobenzol erhalten:

Abb. 40 Synthese an einem verzweigten PEG 7000 Sternpolymer

4.8.3 Vergleich der Sternpolymere zu linearem PEG

Die Beladungskapazität des kommerziell erhältlichen Sternpolymers <u>33</u> von 0.55 mmol/g war in der gleichen Größenordnung wie die von mPEG 2000 mit 0.47 mmol/g. Die Polydispersität von <u>33</u> war mit einer Molmassenverteilung von 5000 bis 8000 deutlich höher, als die der vergleichbaren kommerziell erhältlichen linearen PEGs oder des PEG-Sternpolymers <u>32</u> (2400 bis 3900). Zudem enthielt <u>33</u> noch erhebliche Anteile linearer PEG-Ketten (ca. 30%) mit einer mittleren Molmasse von unter 1200 g/mol, die auch nach mehrfachem Reinigen des Polymers nicht vollständig entfernt werden konnten und die Kristallinität der Niederschläge verminderten. Die Fällungseigenschaften des PEG 7000 Sternpolymers entsprachen daher etwa einem PEG 2000 und die Wiederfindungsrate der Sternpolymer-Konjugate war gegenüber dem linearen PEG 6000 stark vermindert. Durch die vierfache Substitution wurde ein stärkerer Einfluß der Substituenten beobachtet, als bei den linearen PEGs. Trotz sorgfältig kontrollierter Bedingungen konnte das PEG-Formylbiphenyl <u>35</u> nach dreimaliger Kristallisation nur in 82% iger Ausbeute erhalten werden (79-98% bei RPS am PEG 6000). Der Einfluß der Substituenten auf die Wiederfindung nahm mit dem stark polaren Imidazopyridinsubstituenten deutlich zu und das PEG-Konjugat wurde nur in 34% iger Ausbeute erhalten, während am PEG 6000 beim gleichen Imidazopyridin (<u>151</u>) eine Ausbeute von 77% beobachtet wurde.

Die Fällungseigenschaften des hier verwendeten Sternpolymers mit einer mittleren Molmasse von 7000 zeigten also nicht die mit der steigenden Molmasse erwarteten Aufarbeitungsvorteile. Da zudem die Beladungskapazität des Sternpolymers <u>33</u> mit 0.55 mmol/g nicht wesentlich größer war als die des mPEG 2000 mit 0.47 mmol/g, wurde auf die weitere Verwendung des deutlich teureren Sternpolymers verzichtet.

4.9 Aufarbeitung linearer mPEGs mit α-Cyclodextrin

Die für die schnelle Parallelsynthese verwendeten PEGs ließen sich aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln gut mit einem geeigneten Fällungsmittel ausfällen und nahezu quantitativ zurückerhalten. Aus den niedrigen Beladungskapazitäten der PEG 4000 bis PEG 6000 von 0.33 bis 0.5 mmol/g resultierte eine relativ geringe Volumenausbeute der Reaktionsansätze. Kürzere lineare PEGs mit größeren Beladungskapazitäten bildeten nur schmierige, unvollständige Fällungen und waren daher für die RPS ungeeignet. Daher wurde versucht, auch kürzerkettige PEGs quantitativ zu fällen, zu reinigen und vollständig wiederzugewinnen.

PEGs bilden ab einer mittleren Molmasse 800 nahezu quantitativ von ca. Inklusionsverbindungen mit α -Cyclodextrin¹⁹³. Cyclodextrine (nach dem Entdecker auch Schardinger Dextrine) sind cyclische Oligosaccharide aus 6, 7 oder 8 α -(1 \rightarrow 4)-verknüpften Glucoseeinheiten (α -, β - und γ -Cyclodextrine) und werden biotechnologisch durch Abbau von Stärke durch Bacillus macerans oder Bacillus circulans unter Einwirkung von Cyclodextringlycosyltransferase hergestellt. PEGs bildeten mit α -Cyclodextrin tunnelförmige Einschlußverbindungen (Abb. 41) und die Inklusionen unterscheiden sich somit von den dichtesten Packungen mit kleineren organischen Molekülen¹⁹⁴. Wie durch Absorption bei 700 nm festgestellt wurde, erfolgte die Komplexbildung mit α -Cyclodextrin beim PEG 1000 am schnellsten^{193,195}. Die stöchiometrische Zusammensetzung dieser Inklusionskomplexe betrug 2:1 (Ethylenoxideinheit : α -CD)¹⁹⁶.

Mit kleineren Analogen, wie Ethylenglykol, Diethylenglykol oder Triethylenglykol wurden keine Kristallisate erhalten. Die Komplexbildung mit **a**-Cyclodextrinen setzte etwa ab einer Molekülmasse von 200 ein. Zur Ausbildung der Komplexe wurde also eine minimale Kettenlänge benötigt. Die Inklusion des PEGs in **a**-Cyclodextrin ist aus Entropiegründen ungünstig. Vermutlich wird die Komplexbildung aber durch Wasserstoffbrückenbindungen **a**-Cyclodextrinmolekülen begünstigt. Deshalb wird eine Kopf-zu-

Kopf und Schwanz-zu-Schwanz Anordnung von *a*-Cyclodextrin auf der PEG-Kette angenommen (Abb. 41).



Abb. 41 Angenommene Kopf-zu-Kopf und Schwanz-zu-Schwanz Anordnung bei a-Cyclodextrin-PEG-Komplexen

Werden beide terminalen Endgruppierungen der PEGs nach dem Auffädeln von *a*-Cyclodextrin blockiert, so ergeben sich Rotaxane¹⁹⁷. Für die Anwendung dieser komplexbildenden Eigenschaften in der schnellen Parallelsynthese wurde das Kristallisationsverhalten von *a*-Cyclodextrin an derivatisierten PEGs untersucht. Da der PEG-Träger zur Ausbildung der PEG-CD-Komplexe ein Auffädeln des *a*-Cyclodextrins von der einen Seite zulassen mußte, wurden mPEGs verwendet.

Zeit	2-Iodbenzoesäure mPEG 750 ester	2-Iodbenzoesäure mPEG 2000 ester	2-Iodbenzoesäure mPEG 5000 ester
sofort	trübe	-	-
1 min	grau	-	-
2 min	grau	trübe	-
3 min	weiß	grau	-
5 min	weiß	weiß	trübe
15 min	weiß	weiß	trübe
1 h	weiß	weiß	weiß
>1 d	weiß, fest	weiß, fest	weiß, fest

Die PEG-Konjugate wurden mit einem deutlichen Überschuß einer gesättigten α -CD-Lösung versetzt und die Entwicklung der Niederschläge beobachtet.

Tabelle 17: Fällungsgeschwindigkeit der Polyethylenglykolester mit α-Cyclodextrin

Bei den hier verwendeten mPEG-Konjugaten fiel das mPEG 750 am schnellsten aus. 2-Iodbenzoesäure-mPEG 5000-ester bildete erwartungsgemäß am langsamsten einen kristallinen Niederschlag. Die Kristallisationszeit des als Referenz parallel mitgefällten mPEG 5000 entsprach dem des 2-Iodbenzoesäure-mPEG 2000-esters, da α -Cyclodextrin bei dem PEG 2000-Ester nur von einer Seite aufgefädelt werden konnte. Nach Aufarbeitung der Ansätze wurden mindestens 82% der kristallinen Produkte erhalten. Unter Ultraschallbestrahlung bildeten sich die Inklusionskomplexe schon nach wenigen Minuten in hohen Ausbeuten. Mit terminal disubstituierten PEGs, wie 2-Iodbenzoesäure-PEG 4000-ester, ließen sich keine Niederschläge erhalten, da ein Auffädeln von α -Cyclodextrin blockiert war.

In Lösung bildete sich ein Gleichgewicht zwischen den Komplexen und seinen Komponenten aus. Polyethylenglykole ließen sich zwar noch aus verdünnten Lösungen (≤ 0.16 g/l, mPEG 750) ausfällen, bei zunehmender Verdünnung der α -Cyclodextrinlösung wurde die Fällungsausbeute aber beeinträchtigt, bis hin zu einem völligen Ausbleiben des Niederschlages. Mit β -Cyclodextrin wurde erwartungsgemäß kein Niederschlag erhalten. Pentadecafluor-1-octanol ließ sich durch β -Cyclodextrin ebenfalls in guten Ausbeuten ausfällen, wurde aber wegen den in der Einleitung diskutierten Nachteilen der Synthese perfluorierter Verbindungen (Kapitel 3.2.1) nicht weiter untersucht. Da β -Cyclodextrin ferner relativ schlecht wasserlöslich ist (18.5 g/l), waren hier große Lösungsmittelmengen nötig.

4.9.1 Schnelle Parallelsynthese mit a-Cyclodextrin an mPEG 750

Die schnelle Parallelsynthese ist hier am Beispiel der Umsetzung von mPEG 750 mit 2-Iodbenzoesäure gezeigt. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Überschuß gesättigter **a**-Cyclodextrinlösung unter Ultraschallbehandlung ausgefällt und der Komplex durch Extraktion

a-Cyclodextrinlösung, Diethylether und Ethanol gereinigt. Da *a*-Cyclodextrin in Methylenchlorid und Chloroform nahezu quantitativ ausfielen, sollten die PEGs durch Extraktion mit Methylenchlorid wieder zurückgewonnen werden:



Abb. 42 Schnelle Parallelsynthese mit a-Cyclodextrin an mPEG 750

Da mPEG 750 im Mittel 17 Ethylenoxideinheiten besitzt, wurden bei einer Komplexzusammensetzung von zwei Ethylenoxideinheiten zu einem Cyclodextrin für eine vollständige Fällung des PEGs acht α -Cyclodextrinmoleküle benötigt. Bei 30 mg zu reinigendem mPEG 750 mußten also mindestens 230 mg α -Cyclodextrin eingesetzt werden. Zur Ermittlung einer optimalen Aufarbeitung wurden die Ansätze mit unterschiedlichen Mengen α -Cyclodextrin gefällt und unterschiedlich aufgearbeitet.

PEG	α-Cyclodextrin	Inklusions	komplexe	Gereinigte PEGs
[mg]	[mg]	Reinigung	Masse [%]	Ausbeute [%]
30	725 / 5 ml	Wasser, Et ₂ O	149	20
30	145 / 1 ml	2 x Et ₂ O	42	12
30	290 / 2 ml	2 x Et ₂ O	88	47
30	435 / 3 ml	$2 \text{ x Et}_2 O$	120	76
30	725 / 5 ml	$2 \text{ x Et}_2 O$	220	70

Tabelle 18: Reinigung der PEGs durch Fällung mit α-Cyclodextrin

Alle Produkte enthielten wechselnde Mengen Dicyclohexylharnstoff und die in Tabelle 18 angegebenen Ausbeuten sind um diese ¹H-NMR-spektroskopisch quantifizierte die z.T. Verunreinigung korrigiert. Durch erhebliche Verunreinigung mit Dicyclohexylharnstoff und freiem α -Cyclodextrin wurde teilweise mehr als die doppelte Masse für den PEG-CD-Komplex gefunden, als erwartet. Für die Freisetzung des PEG-Konjugates 37 wurde der Inklusionskomplex in einem großen Überschuß Methylenchlorid aufgenommen und zwei Tage gerührt. Das zurückgewonnene Cyclodextrin wurden größenausschlußchromatographisch gereinigt und konnte für weitere Fällungen verwendet werden.

Reinigung des Produktes einer palladiumkatalysierten Reaktion

Exemplarisch für palladiumkatalysierte Reaktionen wurde das mPEG 750 gebundene Reaktionsprodukt <u>38</u> einer Suzuki-Kreuzkupplung durch Fällung mit *a*-Cyclodextrin gereinigt.



Abb. 43 Reinigung des Produktes einer palladiumkatalysierten Reaktion an mPEG 750 durch Fällung mit *a*-Cyclodextrin

Die Reinigung des Inklusionskomplexes erfolgte wie bei der Veresterungsreaktion durch Extraktion mit gesättigter *a*-Cyclodextrinlösung, Diethylether und Ethanol. Verunreinigungen wie metallisches Palladium oder Salze störten die Aufarbeitung wenig und nach zweitägigem Mischen in Methylenchlorid wurde das mPEG-Konjugat <u>38</u> in 71% iger Ausbeute und 94% iger Reinheit erhalten.

Dieses Verfahren war durch die Reinigung der Inklusionskomplexe arbeits- und zeitaufwendig und nur wenige Lösungsmittel standen zum Aufnehmen der Verunreinigungen zur Verfügung, die nicht mit dem Inklusionskomplex wechselwirkten. Zudem konnte die Inklusion der PEGs durch Verunreinigungen erschwert werden und die fast quantitative Wiederfindung der analysenreinen PEG-Konjugate durch Kristallisation mit geeigneten Fällungslösungsmitteln wurde nicht erreicht.

5 Zusammenfassung

Die schnelle Parallelsynthese (RPS) hat sich als eine leistungsfähige Synthesestrategie im Bereich der kombinatorischen Chemie bei der Pharmawirkstoffsuche etabliert. Obwohl die kombinatorische Chemie ihren Aufschwung hauptsächlich der Weiterentwicklung der ursprünglich von Merrifield für die Synthese von Biomolekülen entwickelten polymergestützten Festphasensynthese verdankt, ist diese mit einer Reihe methodischer Nachteile behaftet, die die Entwicklung alternativer RPS-Strategien stimuliert hat. Insbesondere bleibt der Transfer der konventionellen Flüssigphasenchemie auf die feste Phase durch die unvermeidliche Verwendung heterogener Reaktionsbedingungen problematisch und die Reaktionsanalytik ist erschwert. Beide Problemfelder können durch die Verwendung löslicher Polymerträger (Liquid-Phase Methode) umgangen werden, ohne gleichzeitig die operativen Vorteile der Festphasensynthese zu opfern. Als lösliche Polymerträger wurden mehrfach PEGs (Polyethylenglykole und Polyethylenglykol-monomethylether) für die Synthese von Biomolekülen (Peptide, Oligonucleotide, Oligosaccharide) beschrieben, die Synthese kleiner organischer Moleküle an PEGs ist jedoch noch weitgehend unerforscht. In den vorausgegangenen Kapiteln wurden nacheinander die Wahl der richtigen PEG-Polymere sowie analytische und verschiedene synthetische Beiträge beschrieben, die diese Methode in der schnellen Parallelsynthese kleiner organischer Molekülbibliotheken etabliert. Zusätzlich wurden alternative Methoden diskutiert, die höhere Beladungskapazitäten der Träger zuließen.

Da die untersuchten PEGs und deren Konjugate in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich waren, konnten die Reaktionen dünnschichtchromatographisch verfolgt und alle PEG-Konjugate durch ¹H-, ¹³C- oder zweidimensionale NMR-Techniken charakterisiert werden. Die unterschiedliche Tieffeldverschiebung der Signale der α -Methylengruppen in Abhängigkeit vom jeweiligen Ester ermöglichte eine exakte Quantifizierung der Reaktionsprodukte. Eventuelle Esterspaltungen vom Polymer wurden direkt durch die Aufnahme von ¹H-NMR-Spektren in d_6 -DMSO quantifiziert. Auch mit der MALDI-TOF-Massenspektrometrie konnten Reaktionen verfolgt und z.B. Fragmentierungen des Polyetherrückgrates detektiert werden.

Um die geeignetsten Träger sowie die optimale Aufarbeitungsmethode für die parallele Flüssigphasensynthese an löslichen PEG-Polymeren zu ermitteln, wurden kleinere Biaryl-Bibliotheken synthetisiert. Die quantitative Umsetzung der teilweise sterisch gehinderten Ausgangsverbindungen in homogener Phase wurde ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt. Exzellente Ausbeuten und analytisch reine Verbindungen wurden durch Kristallisation der PEG-Konjugate mit einem geeigneten Fällungsmittel erhalten, in dem die PEG-Konjugate nahezu quantitativ mikrokristalline Niederschläge bildeten und Verunreinigungen gut gelöst wurden.

Die Umkristallisation aus warmen Ethanol oder die Ultrazentrifugation erwiesen sich für schnelle Parallelsynthesen als zu zeitaufwendig. Infolge der Polydispersität der PEG-Träger wurde bei der parallelen Säulenfiltration über Kieselgel gelegentlich ein ausgeprägtes Tailing beobachtet, das den Reinigungseffekt und die Ausbeute verminderte. Alle weiteren Bibliotheken wurden daher parallel nach der Kristallisationsmethode gereinigt.

PEGs mit einer mittleren Molmasse von 4000 bis 6000 waren für die schnelle Parallelsynthese am geeignetsten, da sie hohe Beladungskapazitäten (0.50 mmol/g und 0.33 mmol/g) und gute Fällungseigenschaften besaßen. Die Beladungskapazität von mPEG 2000 war zwar ebenfalls gut, die Fällung der Konjugate wurde jedoch erheblich durch Verunreinigungen, Größe und Polarität der Substituenten beeinflußt. Die mPEG 2000-Konjugate wurden nur unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen in guten Ausbeuten erhalten und waren daher für die parallele Synthese wenig geeignet. Analytisch reine Verbindungen wurden zwar in guten Ausbeuten mit mPEG 5000 erhalten, nachteilig war hier allerdings die geringe Beladungskapazität von 0.2 mmol/g.

Die intrinsischen phasentransferkatalytischen Eigenschaften der PEGs eröffneten neue, synthetisch interessante Möglichkeiten. Dies wurde bei der hochstereoselektiven Synthese von 28 sterisch gehinderten (E)- und (Z)-3,3-disubstituierten Acrylsäureestern ausgenutzt. Die monosubstituierten (E)-Acrylsäuren wurden zunächst durch eine Wadsworth-Emmons Reaktion von aromatischen und cycloaliphatischen Aldehyden mit PEG-veresterter Diethylphosphonoessigsäure synthetisiert. Die Einführung eines zweiten Arylsubstituenten durch eine Heck-Reaktion führte quantitativ zu 3,3-disubstituierten Acrylaten. In der Literatur erfordert dieser Schritt den Zusatz quaternärer Ammoniumsalze als Phasentransferkatalysatoren. Dies war bei der Synthese an PEG-Estern unnötig. Überraschend wurde außerdem gefunden, daß die in der Literatur berichtete Isomerisierung der ursprünglich stereodefinierten Olefine unter thermodynamischen Bedingungen an den PEG-gebundenen Substraten nicht eintritt, obwohl unter deutlich höheren als in der Literatur beschriebenen Temperaturen gearbeitet wurde. ¹H-NMR-Untersuchungen zeigten, daß das Verhältnis der Stereoisomeren sogar bei 145°C im wesentlichen erhalten blieb. Hochstereoselektive Produkte wurden mit allen (E)-3-monoarylierten Acrylaten erhalten, deren Phenylrest in ortho-Position sterisch gehindert war. Durch Kontrollexperimente an nicht polymergebundenen Analogen konnte gezeigt werden, daß der polymere Träger die Stereoselektivität der Heck-Reaktion verbesserte.

Die Optimierung der schnellen Parallelsynthese erfolgte an einer Bibliothek von 25 biarylischen Benzimidazolen und Imidazopyridinen. In der ersten Stufe wurden PEG 6000 veresterte Formyl-biaryle durch die Kupplung von PEG-gebundenen Arylhalogeniden mit *o*-, *m*-, und *p*-Formyl-phenylboronsäuren erhalten.

Die Aldehyde wurden dann mit *o*-Aryldiaminen in Nitrobenzol als Oxidations- und Lösungsmittel zu den Zielmolekülen umgesetzt. Für die quantitative Umsetzung war dreitägiges Erhitzen auf 180 °C erforderlich. Im Gegensatz zu den in der Festphasensynthese verwendeten funktionalisierten Polystyrolharzen, deren thermische Stabilität auf maximal 150 °C begrenzt ist, blieb der polymere Träger unter diesen drastischen Reaktionsbedingungen stabil, wie durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie belegt wurde. Die PEG-Konjugate wurden parallel durch Kristallisation gereinigt. Die Zielmoleküle wurden mit Natriummethanolat in Methanol abgespalten und durch parallele Festphasenextraktion mit einem stark sauren Ionenaustauscher gereinigt.

In weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, daß durch das hohe Solubilisierungs- und Phasentransferpotential der PEGs Reaktionen auch in Wasser durchgeführt werden konnten. Beispielhaft wurden die PEG-Ester von Brom-, Iod-, Triflat-, und Nonaflat- parasubstituierten Benzoaten glatt mit sterisch gehinderten und elektronenarmen Arylboronsäuren unter phosphinfreien Bedingungen mit Palladiumacetat als Katalysator in Wasser umgesetzt. Die Reaktionen erfolgten ohne organische Co-Solventien unter konventionellen thermischen Bedingungen (70°C, 2h) und unter Mikrowellenbestrahlung (75 W, 2 bis 4 min). Der Polymerträger blieb unter beiden Reaktionsbedingungen stabil. Während unter thermischen Bedingungen eine Esterspaltung bis zu 45% erfolgte, trat diese Nebenreaktion bei Mikrowellenbestrahlung nicht auf. Die mikrowellengestützte Kreuzkupplung von 4-Iodbenzoesäuremethylester mit sterisch gehinderten und elektronenarmen Arylboronsäuren verlief ebenfalls unter hohen Ausbeuten in Wasser, wenn underivatisiertes PEG 6000 als Phasentransferkatalysator zugesetzt wurde.

Durch die Verwendung verzweigter PEG-Polymere konnte die Beladungskapazität der löslichen Träger gesteigert werden, die Kristallinität der Niederschläge wurde jedoch beeinträchtigt und die verzweigten Polymere zeigten keine Vorteile gegenüber den linearen PEGs mit gleicher Beladungskapazität. Kürzere PEGs mit einer höheren Beladungskapazität wie z.B. das mPEG 750, konnten mit einer gesättigten α -Cyclodextrinlösung in hohen Ausbeuten ausgefällt und nach der Reinigung wieder freigesetzt werden. Dieses Verfahren war jedoch aufwendiger und erreichte nicht die fast quantitative Wiederfindung der analysenreinen PEG-Konjugate durch Kristallisation mit geeigneten Fällungsmitteln.

Es wurde gezeigt, daß die Liquid-Phase Methode unter Verwendung von PEG-Trägern zur schnellen parallelen Synthese kleiner organischer Molekülbibliotheken geeignet ist. Gegenüber der heterogenen Synthese an funktionalisierten, quervernetzten Polystyrolen weist die parallele Flüssigphasensynthese an PEGs einige Vorzüge auf: Homogene Reaktionsbedingungen, dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktionen und die Anwendbarkeit spektroskopischer Analysemethoden sowie die einfachere Übertragung von konventionellen Syntheseprotokollen.

Die im Vergleich zu quervernetzten Polystyrolen höhere thermische Stabilität der PEG-Träger ermöglichte Reaktionen auch oberhalb von 150°C. Zusätzlich eröffneten die solubilisierenden und die intrinsischen phasentransferkatalytischen Eigenschaften der PEGs auch Reaktionen ohne organisches Co-Solvenz. Die parallele Aufarbeitung unter weitgehend standardisierten Bedingungen konnte ebenfalls verwirklicht werden, wogegen der hohe Automatisierungsgrad der Festphasen-Methodik bei der Liquid-Phase-Synthesis bisher nicht erreicht werden konnte.

6 Summary

Rapid Parallel Synthesis (RPS) is well established as an important tool within the area of Combinatorial Chemistry for the identification of drug candidates in the vast majority of pharmaceutical companies. Despite the efficiency of the purification method, the simple transfer of solution-phase chemistry to solid-phase supported synthesis originally developed by *Merrifield* for the synthesis of biomolecules remains problematic and the reaction-monitoring is limited, because of the inevitable use of heterogeneous reaction conditions. This has stimulated the development of alternative RPS-strategies. Utilising PEG as soluble support (liquid-phase method) provides a homogeneous reaction medium while maintaining the ease of solid phase synthesis. PEG has been used as a support for the synthesis of biomolecules (peptides, oligonucleotides, oligosaccharides) but PEG-supports have rarely been used for the synthesis of small organic molecules. In the previous chapters the choice of polymers as well as the analytical and various synthesis of small organic molecule libraries. Additionally, alternative methods to increase the loading of the polymers were discussed.

Since PEG and its conjugates are soluble in common organic solvents, all reactions could be monitored by thin layer chromatography and all PEG-conjugates were characterised by ¹H-, ¹³C- or two dimensional NMR-techniques. The chemical shift of the signal of the α -methylene group next to the ester bond allowed exact quantification of the product on the PEG by ¹H-NMR. Cleavage of the ester bond off the polymeric support could be detected by ¹H-NMR in *d*₆-DMSO. Most of the reactions could be monitored by MALDI-TOF-MS experiments which additionally allowed information about fragmentation of the polyether-backbone during the reaction sequence.

The optimal workup procedure and the right choice of PEG was evaluated during the syntheses of libraries of 28 biaryls. The reactions were run in the homogeneous phase and quantitative conversion in the Suzuki couplings including sterically hindered substrates was verified by ¹H-NMR analysis. It was shown that excellent yields and highly pure PEG-bound products could be obtained by crystallisation with suitable solvents inducing nearly quantitative precipitation of the PEG-polymer while impurities remained in solution. Recrystallisation of the PEGs from warm ethanol or ultra-centrifugation were too time-consuming for parallel synthesis. Due to the polydispersity of the PEGs distinct tailing was observed during parallel flash column filtration over silica gel affecting the purity and the recovery of the PEG-polymer. The crystallisation method was therefore the method of choice for the parallel workup of libraries.

It was shown that PEGs with an average molecular mass of 4000 to 6000 offered the best loading capacity (0.50 mmol/g and 0.33 mmol/g) and ease of workup *via* the parallel crystallisation method and were therefore the polymers of choice in most syntheses. mPEG 2000 esters provided a loading of 0.47 mmol/g, but the precipitation was strongly influenced by impurities, the size and the polarity of the ester residue. High recovery of the mPEG 2000 conjugates were only obtained under carefully controlled conditions not suitable for parallel synthesis. mPEG 5000 provided crystalline precipitates and high recoveries of the PEG-bound products, but the polymer suffered a loading capacity of only 0.2 mmol/g.

The intrinsic phase-transfer-catalytic properties of PEGs were utilised for the highly stereoselective preparation of 28 sterically hindered (*E*)- and (*Z*)-3,3-disubstituted acrylic acid esters. Stereoselective formation of the (*E*)-olefinic bond was achieved using PEG-esterified diethyl phosphono acetic acid in a Wadsworth-Emmons reaction with aromatic and cycloaliphatic aldehydes. Subsequent reaction of the PEG-bound (*E*)-olefin using a Heck reaction quantitatively produced the title 3,3-disubstituted acrylates. The addition of tertiary ammonium salts as phase-transfer-catalyst as described in the literature was not necessary when PEG-polymers were employed. Increasing isomerisation of the initially stereodefined alkene at higher temperatures has been reported. Surprisingly, the diastereomeric ratio was essentially maintained during the Heck reaction even under prolonged heating (3d) at 145°C as indicated by ¹H-NMR. Under these conditions highly stereoselective reactions were observed with an *ortho*-substituent present in 3-aryl acrylates. It could be shown that the polymeric support additionally improved the stereoselectivity of the Heck reaction.

The parallel methodology was optimised for the synthesis of 25 biaryl 1H-benzimidazoles, 1H-imidazo[4,5-b]pyridines and 1H-imidazo[4,5-c]pyridines. PEG 6000-esterified biaryl aldehydes were prepared in parallel fashion by coupling PEG-bound aryl halides with *o*-, *m*-, and *p*-formyl phenylboronic acid in a first step. Subsequently the aldehydes were treated with *o*-arylenediamines to form the title compounds. Nitrobenzene was used as solvent and oxidant in this one-pot conversion. MALDI-TOF-experiments showed that the polymeric supports remained stable under the drastic conditions (180°C, 3d) necessary for quantitative conversion whereas the thermal stability of solid-phase supports is limited to temperatures below 150°C. The parallel recovery of the PEG-bound products *via* the crystallisation method was good to excellent and the transesterification with sodium methanolate and subsequent purification by parallel solid phase extraction with strongly acidic ion exchange resin yielded the desired methyl esters.

Due to the high solubilising- and phase-transfer-catalytic power of PEG, reactions could also be performed in water. This was exemplified in the smooth cross-coupling of PEG-esters of bromo-, iodo-, triflate- and nonaflate parasubstituted benzoates with sterically hindered and electronically poor aryl boronic acids (Suzuki reaction) under phosphine-free palladium acetate-catalysis in water. The reactions proceeded without organic cosolvent under conventional thermal conditions (70 °C, 2h) and under microwave irradiation (75 W, 2 to 4 min). The polymeric support remained stable under both reaction conditions. Whereas conventional thermal conditions induced ester cleavage (up to 45%), this side reaction was suppressed when microwave conditions were employed. Non-polymer-bound aryl halides formed biaryls in good to excellent yields in water under microwave irradiation (4 min, 75 W) when underivatised PEG was employed as phase-transfer-catalyst.

The use of branched polymers with increased loading capacity led to less crystalline precipitation products and therefore hampered the parallel workup of the polymers and the branched polymers showed no advantage over linear PEGs with the same loading capacity. Linear PEGs with a higher loading capacity such as mPEG 750 could be precipitated in saturated α -cyclodextrin solutions and released after purification. Although this procedure could be performed in parallel fashion, the efficiency of the method and the purity of the compounds did not reach that of the crystallisation method.

It could be shown that the liquid-phase method with PEG as polymeric support is suitable for the rapid parallel syntheses of small organic molecule libraries. Because of the inevitable use of heterogeneous reaction conditions with functionalized, cross-linked polystyrene, the parallel liquid-phase synthesis on soluble PEG-supports shows various advantages: Homogeneous reaction conditions, reaction-monitoring by thin-layer-chromatography, spectroscopic methods and easy transfer of solution-phase protocols. Reactions on PEG could be run above temperatures of 150°C and the high solubilising- and phase-transfer-catalytic power of PEGs allowed reactions to proceed without an organic cosolvent. The workup of PEG-bound products could be usually performed in parallel fashion under standardised conditions, but the high grade of automation achieved in solid-phase synthesis could not jet be reached in the liquid-phase method.

7 Experimenteller Teil

7.1 Geräte und Reagenzien

NMR-Spektroskopie

Alle NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden von der Zentralen Analytik der Beiersdorf AG (Hamburg) oder des Instituts für Organische Chemie der Universität Hamburg an den Geräten DRX 500 (500 MHz für ¹H, 125.77 MHz für ¹³C) der Firma *Bruker* durchgeführt. Für die Beschreibung der Kopplungsmuster wurden die üblichen Abkürzungen s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, m = Multiplett verwendet.

Massenspektrometrie

Massenspektrometrische Analysen wurden an dem Quadrupol-Gerät MAT SSQ 70 der Firma *Finnigan* und hochauflösende Analysen an dem Sektorfeld-Gerät VG 70-250S der Firma *VG Analytical* durchgeführt. Wenn nicht anders erwähnt, erfolgten die Messungen mittels Elektronenstoßionisation (EI) bei 70 eV.

MALDI-TOF-Massenspektrometer

Massenspektrometrische Untersuchungen der PEG und der PEG-gebundenen Produkte wurden von der Zentralen Analytik-Abteilung der Beiersdorf AG (Hamburg) an einem Biflex[®]- MALDI-TOF-MS der Firma *Bruker* durchgeführt.

Elementaranalysen

Alle Elementaranalysen wurden von der Service-Abteilung des Instituts für Organische Chemie der Universität Hamburg an dem GC 1108 der Firma *Carlo Erba* durchgeführt.

Schmelzpunktbestimmung

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit der Schmelzpunktapparatur SMP-20 der Firma *Büchi* bestimmt und sind nicht korrigiert.

Mikrowellenreaktoren

Mikrowellenunterstützte Reaktionen wurden in einer Haushaltsmikrowelle der Firma *Moulinex* (Model Optimo, 2450 MHz) durchgeführt. Als Reaktionsgefäß wurden 20 ml-Schraubdeckel-Reagenzgläser der Firma *Schott* verwendet, die mit einem durchlöcherten Septum versehen wurden, um Überdruck entweichen zu lassen. Das Reaktionsvolumen füllte höchstens ein Drittel des Reaktionsgefäßes. Alle Reaktionen wurden unter Argon durchgeführt und die Reaktionsmischung vor der Bestrahlung gut vermischt, um extreme lokale Überhitzung, wie sie sonst bei metallkatalysierten Reaktionen auftreten kann, zu vermeiden.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Präparative HPLC-chromatographische Trennungen wurden auf einer C18-RP-Säule der Firma *Grom* (Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 11µm, 250 x 20 mm) mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten oder auf einer Cyan-Säule der Firma *Grom* (Grom-Sil 100 Cyano-2 PR. 5µl) mit einem Hexan/Essigester-Gradienten durchgeführt. Die Trennungen wurden auf einem Gerät der Firma *Gilson* vorgenommen.

Parallele Evaporation

Substanzlösungen wurden parallel in dem RapidVapTM Evaporation System (Model 79000) der Firma *Labconco* oder in der Vakuumzentrifuge RC 10.22 der Firma *Jouan* eingeengt. Die Substanzen wurden anschließend bei 4°C unter Argon gelagert.

Parallele Synthese

Alle parallelen Reaktionen wurden in 20 ml-Schraubdeckelreagenzgläsern der Firma *Schott* durchgeführt, wobei bis zu 16 parallel in einem Aluminiumblock beheizt und gerührt wurden.

Flüssigchromatographie / Säulenfiltration

Säulenchromatographische Reinigungen und Filtrationen durch kurze Kieselgelsäulen erfolgten bei 0.5 bar Überdruck (Flash-Bedingungen) an Kieselgel 60 (230-400 mesh) der Firma *Merck* in Polypropylen-Spritzenkörpern der Firma *International Sorbent Technology* mit 15, 25 oder 70 ml Fassungsvermögen. Die verwendeten Eluentenmischungen sind jeweils bei den experimentellen Vorschriften aufgeführt. Der R_F-Wert bezieht sich auf Dünnschichtchromatogramme, die in dem gleichen Laufmittel entwickelt wurden. Die parallele Flüssigchromatographie und Säulenfiltration erfolgte auf einer Vakuum-Arbeitsstation der Firma *Macherey-Nagel*, mit der bis zu 24 Spritzenkörper parallel abgesaugt werden konnten.

Dünnschichtchromatographie

Für die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien des Typs *DC-Alufolie*, *Kieselgel 60 F*₂₅₄ der Firma *Merck* verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption oder durch Sprühreagenzien.

Aldehyde/Ketone:	1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 8 ml Wasser, 5 ml konz. Schwefelsäure			
	in 25 ml Ethanol			
Amine:	0.3 g Ninhydrin, 3 ml Eisessig in 100 ml Butanol			
Kohlenwasserstoffe:	10%-ige ethanolische Schwefelsäure			
Olefine:	0.5% Kaliumpermanganat, 2.5% Natriumcarbonat in 100 ml Wasser			
Stickstoffverb./PEG:	0.85 g Bismutnitrat, 10 ml Eisessig in 40 ml Wasser = Lösung 1			
	20 g Kaliumiodid in 50ml Wasser = Lösung 2			
	1 ml Lösung 1 und 2 in 4 ml Eisessig und 20 ml Wasser			

Lösungsmittel und Reagenzien

Soweit im Text nicht anders beschrieben, wurden handelsübliche Lösungsmittel des Reinheitsgehaltes *p.a., absolut* der Firma *Merk* verwendet und ohne weitere Reinigung direkt eingesetzt. Alle anderen Lösungsmittel wurden destilliert, unter Argon gelagert und direkt eingesetzt. Reagenzien wurden von den Firmen *Aldrich, Fluka, Acros, Merck* und *Fisher Scientific* bezogen und ohne weitere Reinigung direkt eingesetzt. Deuterierte Lösungsmittel zur NMR-Spektroskopie wurden von der Firma *Deutero* bezogen. Für die HPLC wurden Lösungsmittel der Firma *Fisher Scientific* verwendet und direkt eingesetzt.

7.2 Synthesen

7.2.1 Veresterung von PEG und Umesterung zum Methylester

Veresterung von PEG

Zu einer Lösung von PEG 2000 bis PEG 6000 (1 eq OH), einem vierfachen Überschuß der entsprechenden Carbonsäure und 0.25 Äquivalenten DMAP in Methylenchlorid oder einer geeigneten Mischung aus CH₂Cl₂/THF wurde eine Lösung von vier Äquivalenten DCC in Methylenchlorid gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und der bei der Reaktion entstandene und ausgefallene Dicyclohexylharnstoff durch eine kurze Silicagelsäule abfiltriert. Das Volumen der Lösung wurde im Vakuum reduziert und in dem zwanzigfachen Volumen eiskalten *tert*-Butylmethylether ausgefällt.

Das kristalline Polymer wurde über eine G3-Fritte abfiltriert und mit kaltem *tert*-Butylmethylether und einer geringen Menge eiskaltem Ethanol gewaschen. Das Polymer wurde anschließend in Methylenchlorid aufgenommen und der Kristallisationsvorgang noch zweimal wiederholt. Das DC zeigte lediglich den polymergebundenen Produktester. Das Produkt wurde aus Toluol eingeengt und am Hochvakuum 12 h getrocknet. Die Reinheit, sowie der Grad der Veresterung wurden ¹H-NMR-spektrometrisch und mit MALDI-TOF-MS bestimmt und nur quantitativ umgesetzte Polymere für weitere Umsetzungen verwendet. Die Produkte wurden unter Argon bei 4°C gelagert. Im Folgenden sind alle dargestellten Ester aufgeführt. Sind die gleichen Ester an verschiedenen PEG synthetisiert worden, ist die Molekülmasse des Polymers nicht weiter spezifiziert, da die chemischen Verschiebungen der terminalen Substituenten identisch sind. Die Ausbeute findet sich in den entsprechenden Kapiteln. Sind sowohl PEGs, als auch die entsprechenden Monomethylether mPEGs verwendet worden, ist das `m´ eingeklammert:

2-*Iodbenzoesäure-(m)PEG-ester:* Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.98 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 5.03 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.20 Hz, 2H), 3.84-3.50 (m, PEG); <u>10b</u>: 93%, <u>10d</u>: 99%, <u>13a</u>: 96%.

3-Iodbenzoesäure-(m)PEG-ester: Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5.22 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 3.12 Hz, 2H), 3.84-3.49 (m, PEG); <u>10e</u>: 97%, <u>13a</u>: 99%.

4-Iodbenzoesäure-(m)PEG-ester: Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 4.50 Hz, 2H) 3.66-3.36 (m, PEG); <u>10c</u>: 96%, <u>10f</u>: 89%, <u>13a</u>: 89%, <u>17a</u>: 98%.

5-Bromthiophensäure-(m)PEG-ester: Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.43 (d, J = 3.65 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.67 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 4.59 Hz, 2H), 3.66-3.36 (m, PEG); <u>10a</u>: 73%, <u>13b</u>: 94%, <u>17b</u>: 94%.

Diethylphosphonoessigsäure-mPEG 5000-ester (<u>4</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.12 Hz, 4H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.99 (d, J = 21.45 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.03 Hz, 6H); 93%.

Propiolsäure-(m)PEG-ester: Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.34 (t, 2H), 3.78-3.55 (m, PEG), 3.08 (s, 3H).

Synthese von 4-Hydroxy-benzoesäure-PEG 6000-ester

Zu einer Lösung von 5 g (ca. 1.65 mmol) trockenem PEG 6000 in einer Mischung aus 30 ml THF und 100 ml Methylenchlorid wurden unter Argon 1.1 g (7.5 mmol, 4.5 eq) 4-Hydroxybenzoesäure und 1.24 g (6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid gegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Die Lösung wurde nach Zugabe von DCC spontan trübe. Die Mischung wurde durch einen Papierfilter filtriert, eingeengt und das Polymer mit 200 ml tert-Butylmethylether ausgefällt. Der Niederschlag wurde über eine G3-Fritte filtriert und mit 50 ml -18°C kaltem Ethanol gewaschen. Das kristalline Polymer wurde erneut in 25 ml Methylenchlorid aufgenommen, über eine G3-Fritte filtriert. um Reste von Dicyclohexylharnstoff abzutrennen, mit 200 ml - 18°C kaltem tert-Butylmethylether ausgefällt und wieder über eine G3-Fritte filtriert. Dieser Kristallisationsvorgang wurde noch einmal wiederholt. Das Produkt wurde aus einer Lösung von 15 ml Toluol eingeengt und im Hochvakuum 12 h getrocknet.

4-*Hydroxy-benzoesäure-PEG 6000-ester* (25): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSOd₆) δ 7.80 (d, J = 8.63 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.57 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 4.65 Hz, 2H) 3.66-3.36 (m, PEG); 87%.

Synthese von 4-(Trifluormethansulfonyloxy)-benzoesäure-PEG 6000-ester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.5 g (ca. 0.5 mmol) trockenem 4-Hydroxybenzoesäure-PEG 6000-ester und 200 mg Triethylamin in 25 ml trockenem Methylenchlorid wurden unter Argon 282 mg (1 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid gegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Der Ansatz wurde bis zur Trockne eingeengt, in 6 ml Methylenchlorid aufgenommen und das PEG-gebundene Produkt mit 70 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde wieder in 6 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 70 ml einer kalten Mischung (-18°C, 1:5) aus Ethanol und *tert*-Butylmethylether ausgefällt und abzentrifugiert. Dieser Vorgang wurde noch einmal wiederholt. Das Produkt wurde in 5 ml Toluol aufgenommen, eingeengt und im Hochvakuum 12 h getrocknet.

4-(*Trifluormethansulfonyloxy*)-*benzoesäure-PEG 6000-ester* (**<u>26</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.66-3.36 (m, PEG); 92%.

Synthese von 4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonyloxy)-benzoesäure-PEG 6000-ester

Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 1.5 g (ca. 0.5 mmol) trockenem 4-Hydroxybenzoesäure-PEG 6000-ester und 76 mg Triethylamin in 25 ml trockenem Methylenchlorid wurden unter Argon 604 mg (2 mmol) Perfluorbutan-1-sulfonsäurefluorid gegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 6 h gerührt. Der Ansatz wurde bis zur Trockne eingeengt, in 6 ml Methylenchlorid aufgenommen und das PEG-gebundene Produkt mit 70 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde wieder bis zur Trockne eingeengt, in 6 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 70 ml einer kalten Mischung (-18°C, 1:3) aus Ethanol und *tert*-Butylmethylether ausgefällt und abzentrifugiert. Dieser Vorgang wurde noch einmal wiederholt. Das Produkt wurde in 5 ml Toluol aufgenommen, eingeengt und im Hochvakuum 12 h getrocknet.

4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutan-1-sulfonyloxy)-benzoesäure-PEG 6000-ester ($\underline{27}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.66-3.33 (m, PEG); 86%.

Synthese von 4-(Toluol-4-sulfonyloxy)-benzoesäure-PEG 6000-ester

In einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 1.5 g (ca. 0.5 mmol) trockenem 4-Hydroxybenzoesäure PEG 6000 ester und 953 mg (5 mmol) Tosylchlorid in 25 ml trockenem Methylenchlorid wurden unter Argon 237 mg (3 mmol) Pyridin gegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Der Ansatz wurde mit 5 ml Toluol versetzt und bis zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und je zweimal mit 10 ml einer Lösung von KH_2PO_4 in 0.5 N HCl, 0.5 M Na₂CO₃ und gesättigter NaCl extrahiert. Die organische Phase wurde mit 10 ml Toluol versetzt, bis zur Trockne eingeengt und im Hochvakuum 12 h getrocknet.

4-(*Toluol-4-sulfonyloxy*)-*benzoesäure-PEG 6000-ester* (**<u>28</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.68-3.37 (m, PEG), 2.43 (s, 3H); 37%.

Umesterung zum Methylester

Um eine schnelle Parallelsynthese von Substanzbibliotheken zuzulassen, wurden vier unterschiedliche Abspaltungsbedingungen an Biphenyl-4-carbonsäure mPEG 2000 ester untersucht:

- <u>Alkalische Esterhydrolyse mit anschließender Veresterung der Säure</u>: 200 mg des PEG-Esters wurden in 2 ml trockener 1 N methanolischer KOH-Lösung 15 Minuten auf 60°C erhitzt. Die abgekühlte Probe wurde mit der doppelten Menge 1 N methanolischer H₂SO₄ versetzt und über Nacht unter Argon bei 50°C gerührt. Die Mischung wurde eingeengt, in *tert*-Butylmethylether aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. 11% Biphenyl-4-carbonsäuremethylester.
- 2) <u>Alkalische Esterhydrolyse mit anschließender Veresterung der Säure</u>: 200 mg des PEG-Esters wurden in 2 ml trockener 0.4 N methanolischer KOH-Lösung 30 Minuten auf 60°C erhitzt und die abgekühlte Probe mit 1 N methanolischer H₂SO₄ auf pH 2 eingestellt. Die Probe wurde mit dem doppelten Volumen 10% BF₃ in Methanol versetzt und über Nacht unter Schutzgas bei 85°C verestert. Die Lösung wurde wie unter (1) aufgearbeitet. 8% Biphenyl-4-carbonsäuremethylester.
- 3) <u>Umesterung mit methanolischer Methanolatlösung</u>: 200 mg Biphenyl-4-carbonsäuremPEG 2000-ester wurden in 2 ml trockener 1 N methanolischen Methanolatlösung gelöst. Nach etwa 10 Minuten war der Ester vollständig umgesetzt und die Lösung wurde eingeengt, das underivatisierte PEG mit *tert*-Butylmethylether ausgefällt und des Produkt über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. 99% Biphenyl-4-carbonsäuremethylester.
- 4) <u>Umesterung mit 20% Triethylamin in Methanol</u>: Die Probe wurde in trockenem 20% Triethylamin in Methanol gelöst und über Nacht bei 85°C unter Argon gerührt. Nach der Umesterung wurde die Mischung eingeengt und wie unter (3) aufgearbeitet. 87% Biphenyl-4-carbonsäuremethylester.

7.2.2 Heck-Reaktionen an PEG

200 mg Iodbenzoesäure-PEG 4000-diester (ca. 0.091 mmol Endgruppen, 1 eq) wurden unter Argon in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas zu einer Lösung von 9 mg Palladiumacetat (0.041 mmol, 0.45 eq), 18 mg Tetrabutylammoniumbromid (0.063 mmol, 0.7 eq) und 0.55 mmol Olefin bzw. Alkin (6 eq) in 3 ml destilliertem DMF gegeben und mit 32.8 mg Triethylamin (0.324 mmol, 3.5 eq) versetzt.

Die Reaktionsmischung wurde 12 h unter Argon bei 110°C gerührt, Unlösliches abfiltriert und der Überstand eingeengt. Der Feststoff wurde in 1 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit 20 ml *tert*-Butylmethylether ausgefällt und zentrifugiert. Der Niederschlag wurde wieder in 1 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 20 ml *tert*-Butylmethylether ausgefällt und dieser Vorgang noch dreimal wiederholt. Die fünf Produkte wurden parallel eingeengt und unter reduziertem Druck bei 4°C in einer Argonatmosphäre gelagert.

4-(2-*Methoxycarbonylethenyl*)-*benzoesäure-PEG 4000-ester* (<u>2a</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 16.02 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 16.04 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.78-3.51 (m, PEG); 78%.

4-Phenylethinyl-benzoesäure-PEG 4000-ester (**<u>2b</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 3.35 Hz, 2H), 7.36 (s, 3H), 4.48 (t, J = 4.62 Hz, 2H), 3.78-3.51 (m, PEG); 63%.

2-(2-*Carbamoylethenyl*)-*benzoesäure-PEG 4000-ester* (**<u>2c</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 15.74 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.24 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.48 (d, J = 15.69, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18-3.92 (m, PEG); 80%.

2-(2-Dimethylcarbamoylethenyl)-benzoesäure-PEG 4000-ester (**<u>2d</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, J = 15.44 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.71 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.37 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.48 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.78-3.51 (m, PEG), 3.17 (s, 3H), 3.07 (s, 3H); 56%.

2-(2-Carbamoylpropenyl)-benzoesäure-PEG 4000-ester (2e): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 7.75, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.90 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.00 (3H), 4.44 (s, 2H), 3.78-3.51 (m, PEG); 60%.

Umesterung der PEG 4000-gebundenen Heck-Reaktionsprodukte

120 bis 175 mg polymergebundenes Heck-Reaktionsprodukt wurden in 6 ml trockener 20% iger TEA-Lösung in Methanol gelöst und 3 d bei 85°C in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas unter Argon gerührt. Die Umesterung wurde dünnschichtchromatographisch (CH₂Cl₂/EtOH 95:5, R_F: ca. 0.8) verfolgt. Das Polymer wurde nach vollständiger Umsetzung mit 40 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und das PEG abzentrifugiert.

Der Niederschlag wurde dreimal in 1 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit eiskaltem *tert*-Butylmethylether ausgefällt und wieder abzentrifugiert. Die vereinigten Zentrifugationsüberstände wurden parallel durch eine Silicagelsäule (6 g Silicagel in einem 25 ml-Spritzenkörper) in CH₂Cl₂/EtOH 95:5 chromatographiert, das gereinigte Produkt eingeengt und unter Argon bei 4°C gelagert.

4-(2-*Methoxycarbonylethenyl*)-*benzoesäuremethylester* (<u>3a</u>): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 7.90 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 16.06 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 16.05 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). MS (EI) 220 (43), 189 (100), 161 (22); 84%.

4-Phenylethinyl-benzoesäuremethylester (<u>3b</u>): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 3.35 Hz, 2H), 7.37 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). MS (EI) 236 (86), 205 (100), 176 (69), 151 (22); 51%.

4-(2-Carbamoylethenyl)-benzoesäuremethylester ($\underline{3c}$): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.35, 1H), 7.42 (t, J = 7.45 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 15.78, 1H), 5.82-5.73 (m, 2H), 3.93 (s, 3H). MS (EI) 205 (11), 173 (20), 161 (100), 146 (74); 98%.

4-(2-Dimethylcarbamoylethenyl)-benzoesäuremethylester ($\underline{3d}$): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J = 15.44 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.71 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.37 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.48 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.07 (s, 3H). MS (EI) 233 (23), 189 (25), 174 (100), 161 (50), 145 (33); 94%.

4-(2-Carbamoylpropenyl)-benzoesäuremethylester (<u>3e</u>): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 7.75, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.90 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). MS (EI) 219 (20), 219 (23), 187 (64), 175 (100), 161 (48); 91%.

7.2.3 Synthese einer Bibliothek von 3,3-disubstituierten Propionaten

Wadsworth-Emmons Reaktion an Diethylphosphonoessigsäure-mPEG 5000-ester (4a-j)

Die Synthese von 3-(2-Methoxyphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ist repräsentativ für die parallele Synthese der 9 monosubstituierten Acrylsäurederivate: Zu einer Lösung von 10 g (ca. 2 mmol, 1 eq) Diethylphosphonoessigsäure-mPEG 5000-ester in 25 ml Acetonitril in einem 50 ml-Schraubdeckelreagenzglas wurden unter Argon 85 mg (2 mmol, 1 eq) LiCl, 306 mg (2 mmol, 1 eq) DBU und 544 mg (8 mmol, 4 eq) 2-Methoxybenzaldehyd zugegeben und die Lösung für 20 h bei Raumtemperatur gerührt.

Zu der Reaktionsmischung wurden 30 ml warmes Toluol gegeben und der unlösliche Niederschlag abzentrifugiert (je vier Proben parallel). Der Überstand wurde unter Argon in 200 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und durch eine G3-Fritte filtriert. Der Niederschlag wurde mit 30 ml eiskaltem Ethanol gewaschen, in 40 ml warmen Methylenchlorid aufgenommen und mit 200 ml einer kalten Mischung (-18°C, 1:1) aus Ethanol und *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Dieser Vorgang wurde noch einmal wiederholt (DC in CH₂Cl₂:EtOH 98:2 zeigte nur polymergebundenes Material) und die gereinigten Produkte bei 4°C unter Argon gelagert.

3-Pyridin-3-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester (<u>4a</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.45 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.90 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.56 (d, J = 16.05 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 86%.

3-Cyclohexyl-acrylsäure-mPEG 5000-ester (**<u>4b</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (dd, J = 6.61 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 15.76 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.78-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.14-2.13 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 5H), 1.31-1.13 (m, 5H); 95%.

3-(2-Methoxyphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester (5c): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 16.13 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.14 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.57 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 4.82 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 96%.

3-Naphth-1-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester (**<u>5d</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 15.74 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.39 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 9.49 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.19 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 6.57 (d, J = 15.74 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.74 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 83%.

3-(2-Tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester (<u>5e</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 15.87 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 6.40 (d, J = 15.87 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 4.42 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); 94%.

3-Pyridin-4-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester (**<u>5f</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J = 5.25 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 16.03 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.25 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 16.05 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 84%.

3-Cyclopropyl-acrylsäure-mPEG 5000-ester (<u>5h</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.47-6.42 (m, 1H), 5.91 (d, J = 15.40 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 1.59-1.56 (m, 1H), 0.95 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 0.64 (s, 2H); 87%.

3-(2,4-Dichlorphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{5i}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 16.03 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.05 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 4.71 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 92%.

3-(2,6-Dichlorphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester (**5**<u>j</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 16.37 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.06 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 16.37 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.67 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 88%.

Stereoselective Heckreaktion an PEG-gebundenen Acrylaten (7a-z2)

Die Synthese von 3-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ist repräsentativ für die in Teilschritten parallelisierte stereoselective Heckreaktion an PEG-gebundenen monosubstituierten Acrylaten zu dreifach substituierten Olefinen: 1 g (ca. 0.2 mmol, 1 eq) 3-(2-Methoxyphenyl)-acrylsäure-PEG 5000-ester wurden in 5 ml destilliertem DMF in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas aufgenommen und 234 mg 1-Iod-4-Methoxybenzol (4-Iodoanisol) (1 mmol, 5 eq), 22.5 mg Palladiumacetat (0.1 mmol, 0.5 eq) und 42 mg Natriumhydrogencarbonat (0.5 mmol, 2.5 eq) zu der Lösung gegeben. Die Mischung wurde unter Argon bei 145°C für 20 h gerührt (für 1-Fluor-2-iodbenzol betrug die Reaktionszeit 3 d).

Zu der erkalteten Reaktionsmischung wurden 15 ml Toluol gegeben und der unlösliche Niederschlag abzentrifugiert (je vier Proben parallel). Der Überstand wurde eingeengt, in 6 ml Methylenchlorid aufgenommen und das PEG-gebundene Produkt mit 70 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde in 6 ml warmen Ethanol aufgenommen und mit 70 ml einer kaltem Mischung (-18°C, 1:1) aus Ethanol und *tert*-Butylmethylether ausgefällt und abzentrifugiert. Dieser Vorgang wurde noch einmal wiederholt (DC in CH_2Cl_2 : EtOH 98:2 zeigte nur polymergebundenes Material) und die gereinigten Produkte bei 4°C unter Argon gelagert.

(*Z*)-3-Naphth-1-yl-3-(4-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester (**<u>7a</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.00 Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 4H), 7.08 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.75 (t, J = 4.73 Hz, 2H), 3.74-3.54 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); 89%.

(Z)-3-(3-Tolyl)-3-(4-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester (<u>7b</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.03 (m, 8H), 6.54 (s, 1H), 4.11 (t, J = 7.87 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); 94%.

(*Z*)-3-Pyridin-4-yl-3-(4-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7c}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, J = 5.61 Hz, 2H), 7.36-7.09 (m, 6H), 6.48-6.47 (s, 1H), 4.16 (t, J = 7.53 Hz, 2H), 3.74-3.54 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H); 82%.

(*E*)-3-Phenyl-3-(4-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7d}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.09 (m, 9H), 6.39-6.34 (s, 1H), 4.15 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); 90%.

(*Z*)-3-Pyridin-3-yl-3-(4-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7e}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 7.55-7.11 (m, 6H), 6.47 (s, 1H), 4.16 (t, J = 4.62 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); 96%.

(Z)-3-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester (**<u>7f</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-6.94 (m, 8H), 6.48 (s, 1H), 4.14 (t, J = 4.80 Hz, 2H), 3.79-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); 91%.

(*E*)-3-Cyclohexyl-3-(4-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7f'}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J = 7.50 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.75 Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 4.28 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.66-3.33 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 93%.

(Z)-3-(2,4-Dichlorphenyl)-3-(4-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester (**7g**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.17 (t, J = 5.65 Hz, 2H), 3.80-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); 93%.

(Z)-3-(2,6-Dichlorphenyl)-3-(4-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7h}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.13 (m, 7H), 6.67 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.79-3.49 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); 94%.

(*E*)-*3*-(*4*-*n*-*Butylphenyl*)-*3*-*cyclohexyl*-*acrylsäure-mPEG* 5000-*ester* (<u>7</u>i): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.13-7.02 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 1H), 1.71-0.92 (m, 19H); 91%. (Z)-3-(4-n-butylphenyl)-3-Naphth-1-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester (**7**<u>i</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 5.37 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.24 (d, J = 5.55 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.80 (t, J = 4.83 Hz, 2H), 3.75-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.59-2.56 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.25 Hz, 3H); 96%.

(*Z*)-*3*-(*4*-*n*-*Butylphenyl*)-*3*-(*3*-*tolyl*)-*acrylsäure-mPEG* 5000-*ester* (**7**<u>k</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.02 (m, 8H), 6.54 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.30 Hz, 3H); 98%.

(Z)-3-(4-n-Butylphenyl)-3-pyridin-4-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester (**7**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 2H), 7.37-7.12 (m, 6H), 6.48 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.61-2.58 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.27 Hz, 3H); 92%.

(*E*)-3-(4-*n*-Butylphenyl)-3-phenyl-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7m}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.12 (m, 9H), 6.40 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.32 Hz, 3H); 88%.

(Z)-3-(4-n-Butylphenyl)-3-pyridin-3-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester (7n): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.82 Hz, 1H), 7.56-7.12 (m, 6H), 6.48 (s, 1H), 4.16 (t, J = 4.62 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.63-2.62 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.25 Hz, 3H); 87%.

(*Z*)-3-(4-*n*-Butylphenyl)-3-(2-methoxy)-acrylsäure-mPEG 5000-ester (<u>70</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 2H), 7.24-7.13 (m, 6H), 6.49 (s, 1H), 4.16 (t, J = 4.52 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.63-2.60 (m, 2H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.28 Hz, 3H); 94%.

(Z)-3-(4-*n*-butylphenyl)-3-(2,4-Dichlorphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7p}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 1.85 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.16 (t, J = 5.70 Hz, 2H), 3.81-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.72, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.40 Hz, 3H); 92%.

(Z)-3-(4-n-butylphenyl)-3-(2,6-Dichlorphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7q}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.15 (m, 7H), 6.67 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78-3.49 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.63-2.59 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.25 Hz, 3H); 90%.
(*E*)-3-Cyclohexyl-3-(2-fluorphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7r}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.12 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.45 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 9.33 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 4.52 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG), 3.44 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.22-3.21 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.03-0.76 (m, 11H); 91%.

(*E*)-3-(2-Fluorphenyl)-3-pyridin-3-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester (<u>7s</u>): Weiße Kristalle; Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.90 Hz,1H), 7.53 (t, J = 6.35 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.63, 1H), 7.04 (t, J = 9.60, 1H), 4.89 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 3.81-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 92%.

(*Z*)-*3*-(2-*Fluorphenyl*)-*3*-(*3*-tolyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester (<u>**7t**</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.15 (m, 8H), 6.59 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.80-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 94%.

(Z)-3-(2-Fluorphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7u}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.14 (m, 4H), 7.06-6.82 (m, 4H), 5.16 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.56 Hz, 2H), 3.85-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 88%.

(Z)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-naphth-1-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7v}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.13 (m, 11H), 6.69 (s, 1H), 3.79 (t, J = 5.54 Hz, 2H), 3.80-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 95%.

(*Z*)-*3*-(*4*-*Methoxyphenyl*)-*3*-(*3*-*tolyl*)-*acrylsäure-mPEG 5000-ester* ($\underline{7w}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.15 (m, 5H), 7.02 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.79 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.11 (t, J = 4.66 Hz, 2H), 3.81-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); 94%.

(Z)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-pyridin-4-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7x}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J = 5.73 Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.89 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.16 (t, J = 5.12 Hz, 2H), 3.85-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 89%.

(Z)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-pyridin-3-yl-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7v}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.57 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 6.15 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.16 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.80-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 90%.

(Z)-3-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7z}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (t, J = 5.00 Hz, 1H), 7.28-6.96 (m, 5H), 6.82 (d, J = 8.74 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.12 (t, J = 4.13 Hz, 2H), 3.81-3.51 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 94%.

(*E*)-3-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7z}_1$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.14 (m, 7H), 6.83 (d, J = 8.65 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.14 (t, J = 5.56 Hz, 2H), 3.85-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 93%.

(Z)-3-(2,6-Dichlorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester ($\underline{7z}_2$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J = 1.90 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.82 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.83 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.17 (t, J = 2.65 Hz, 2H), 3.81-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 88%.

Umesterung und Hydrierung der PEG-gebundenen disubstituierten Acrylsäuren (9a-z2)

Die Umesterung und anschließende Hydrierung des 3-(2-Methoxyphenyl)-3-(4methoxyphenyl)-acrylsäure-mPEG 5000-ester in 20% TEA/Methanol ist repräsentativ für die parallele Umesterung und Hydrierung der 26 disubstituierten Acrylsäuren.

<u>Umesterung:</u> 1 g (ca. 0.19 mmol) 3-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-acrylsäuremPEG 5000-ester wurde in 8 ml trockenem 20% TEA/Methanol gelöst und in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas 3 d bei 95°C unter Argon gerührt. Die Umesterung wurde dünnschichtchromatographisch (MTBE/*iso*-Hexan, 1:2, R_f: 0.63) verfolgt, die Lösung nach vollständiger Umesterung mit 60 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und das Polymer abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde dreimal in 4 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 60 ml eiskaltem *tert*-Butylmethylether ausgefällt und abzentrifugiert. Die vereinten Zentrifugationsüberstände wurden über eine kurze Silicagelsäule (2 g Silicagel in einem 15 ml-Spritzenkörper) filtriert, das Lösungsmittel eingeengt und der gereinigte 3-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-acrylsäuremethylester als farbloses Öl unter Argon bei 4°C gelagert.

Hydrierung: Der Methylester wurde in 6 ml trockenem Methanol aufgenommen und bei 0.5 bar über Palladium/Kohle bei Raumtemperatur 12 h mit Wasserstoffgas in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas hydriert. Der Katalysator wurde durch Zentrifugation entfernt und das Produkt durch Filtration durch eine Filtersäule (1 g Kieselgel in einem 15 ml-Spritzenkörper) und anschließender HPLC gereinigt und als farbloses Öl bei 4°C unter Argon gelagert.

3-Naphth-1-yl-3-(4-tolyl)-propionsäuremethylester (**9a**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.05 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.05 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.05 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.90 Hz, 2H), 5.35 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.27 (s, 3H); MS (EI) 304 (36), 231 (100), 215 (52), 133 (48); R_f (EtOH): 0.83; 44%.

3-(2-Tolyl)-3-(4-tolyl)-propionsäuremethylester (**9b**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.06 (m, 8H), 4.71 (t, J = 7.87 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); MS (EI) 268 (24), 195 (100), 178 (20); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.85, 141.82, 140.50, 136.69, 136.31, 131.13, 129.65, 128.17, 126.85, 126.59, 52.05, 42.98, 41.36, 21.39, 20.20; MS (EI) 242 (100), 211 (75); R_f (EtOH): 0.83; 62%.

3-Pyridin-4-yl-3-(4-tolyl)-propionsäuremethylester (**9**c): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 2H), 7.17-7.08 (m, 6H), 4.50 (t, J = 7.90 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.71, 151.49, 148.95, 137.70, 135.80, 128.51, 126.48, 121.89, 50.81, 44.93, 38.71, 19.96; MS (EI) 255 (29), 195 (100), 182 (84), 167 (50), 135 (26), 91 (30), 73 (37); R_f (MTBE): 0.65; 53%.

3-Phenyl-3-(4-tolyl)-propionsäuremethylester (**<u>9d</u>**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.07 (m, 9H), 4.52 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.04 (d, J = 7.90, 2H), 2.29 (s, 3H); R_f (CH₂Cl₂/EtOH, 95:5): 0.80; 49%.

3-Pyridin-3-yl-2-(4-tolyl)-propionsäuremethylester (**<u>9e</u>**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.54 (t, J = 7.95 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.82, 149.29, 147.99, 139.31, 136.62, 135.05, 129.52, 127.43, 51.81, 44.30, 40.23, 21.00; MS (EI) 255 (38), 195 (74), 182 (100), 167 (50); R_f (CH₂Cl₂/EtOH, 95:5): 0.58; 94%.

3-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-tolyl)-propionsäuremethylester (**<u>9f</u>**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.11 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.65 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 7.48 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.1Hz, 2H), 4.91 (t, J = 8.0Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.28 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.65, 156.86, 140.19, 135.68, 132.20, 129.00, 127.78, 127.55, 120.52, 110.84, 55.46, 51.57, 39.96, 39.54, 21.03; MS (EI) 284 (83), 211 (100), 121 (66); R_f (MTBE/*iso*-Hexan, 1:2): 0.63; 69%.

3-Cyclohexyl-3-(4-tolyl)-propionsäuremethylester (**<u>9</u>g**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08 (d, J = 7.85 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.74-1.07 (m, 17H); MS (EI) 260 (20), 186 (24), 178 (32), 155 (21), 135 (65), 118 (40), 99 (100); R_f (MTBE/*iso*-Hexan, 1:3): 0.76; 55%.

3-(4-n-Butylphenyl)-3-cyclohexyl-propionsäuremethylester (**9i**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (d, J = 7.75 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.80 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.80-2.78 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.49 (t, J = 7.50 Hz, 3H), 1.74-0.73 (m, 17H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.53, 140.68, 140.16, 128.06, 51.37, 47.70, 42.88, 38.29, 35.27, 33.56, 31.01, 30.74, 26.51, 26.41, 22.45, 13.99; MS (EI) 302 (24), 228 (42), 220 (49), 177 (100), 160 (50), 117 (41); MS (EI) 302 (28), 228 (42), 220 (46), 177 (100), 160 (50), 147 (31), 117 (42); 61%.

3-naphth-1-yl-3-(4-n-Butylphenyl)-propionsäuremethylester (**9j**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 8.05 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.05 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.05 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.35 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.53 (t, J = 7.73 Hz, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.25 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.44, 141.10, 140.50, 139.20, 134.12, 131.57, 128.82, 128.60, 127.64, 127.39, 126.15, 125.52, 125.32, 124.12, 123.80, 51.73, 42.20, 41.25, 35.21, 33.50, 29.74, 22.42, 13.96; MS (EI) 346 (46), 273 (100), 229 (25), 217 (37), 215 (48); R_f (EtOH): 0.83; 48%.

(4-*n*-Butylphenyl)-3-(2-tolyl)-propionsäuremethylester (**9k**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (t, J = 5.35 Hz,1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 6H), 4.71 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.53 (t, J = 7.73 Hz, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.31-1.29 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.25 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.49, 141.47, 140.94, 140.28, 136.36, 130.74, 128.52, 127.73, 126.46, 126.10, 51.65, 42.61, 41.01, 35.22, 33.57, 22.43, 19.85, 13.98 ; MS (EI) 310 (29), 237 (100), 193 (24), 178 (27); R_f (CH₂Cl₂/EtOH, 95:5): 0.89; 59%.

3-(4-n-Butylphenyl)-3-pyridin-4-yl-propionsäuremethylester (**91**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 2H), 7.15-7.08 (m, 6H), 4.49 (t, J = 7.90 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.80 Hz, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.33 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.78, 152.50, 150.00, 141.85, 138.90, 128.86, 127.48, 123.05, 51.83, 46.02, 39.81, 35.19, 33.51, 22.39, 13.94; MS (EI) 297 (46), 237 (100), 224 (85), 194 (63), 180 (28), 152 (36); R_f (MTBE): 0.62; 68%.

3-(4-*n*-Butylphenyl)-3-phenyl-propionsäuremethylester (**<u>9m</u>**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.07 (m, 9H), 4.52 (t, J = 7.95 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.04 (d, J = 7.90 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.78 Hz, 2H), 1.58-1.52 (m, 3H), 1.36-1.29 (m, 3H), 0.90 (t, J = 7.33 Hz); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.39, 143.74, 141.10, 140.68, 128.59, 128.55, 127.67, 127.46, 126.48, 51.65, 46.66, 40.71, 35.21, 33.55, 22.42, 13.96; MS (EI) 296 (23), 236 (40), 223 (100), 165 (25), 149 (25), 73 (27); R_f (CH₂Cl₂/EtOH, 95:5): 0.77; 67%.

3-(4-*n*-Butylphenyl)-3-pyridin-3-yl-propionsäuremethylester (**9n**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.79 Hz, 4H), 4.54 (t, J = 7.94 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.06 (t, J = 5.00 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.50 Hz, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.33 Hz, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.85, 149.37, 147.99, 141.63, 139.47, 139.15, 135.09, 127.39, 123.49, 51.80, 44.33, 40.26, 35.18, 33.52, 22.38, 13.94; MS (EI) 297 (34), 237 (49), 224 (100), 194 (33), 180 (32); R_f (CH₂Cl₂/EtOH, 95:5): 0.55; 73%.

3-Cyclohexyl-3-(2-fluorphenyl)-propionsäuremethylester (**<u>9r</u>**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.12 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.45 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 9.33 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.22-3.21 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 2.03-0.76 (m, 11H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.21, 162.09, 160.14, 129.99, 129.60, 127.77, 123.77, 115.49, 51.46, 41.94, 41.69, 37.07, 30.96, 30.80, 26.35; MS (EI) 264 (20), 190 (24), 182 (53), 122 (100), 109 (34), 55 (28); R_f (MTBE): 0.95; 58%.

3-(2-Fluorphenyl)-3-pyridin-3-yl-propionsäuremethylester (**<u>9s</u>**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.90 Hz,1H), 7.53 (t, J = 6.35 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.63, 1H), 7.04 (t, J = 9.60, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.17-3.12 (m, 2H); R_f (MTBE): 0.71; 72%.

3-(2-Fluorphenyl)-3-(2-tolyl)-propionsäuremethylester (**<u>9t</u>**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J = 4.59 Hz,1H), 7.23-7.08 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 2H), 5.04 (t, J = 7.95 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.03 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H); MS (EI) 272 (34), 199 (100), 197 (60), 183 (28); R_f (MTBE/*iso*-Hexan, 1:3): 0.56; 61%.

3-(2-Fluorphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-propionsäuremethylester (**<u>9u</u>**): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.15 (m, 4H), 7.06-6.83 (m, 4H), 5.16 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.12-3.00 (s, 3H); R_f (MTBE/*iso*-Hexan, 1:2): 0.63; 74%.

3-(4-Methoxyphenyl)-3-Naphth-1-yl-propionsäuremethylester (9v): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 8.14 Hz,1H), 7.82 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.15 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.15 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.65 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.33 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.20-3.09 (m, 2H); MS (EI) 320 (34), 247 (100), 215 (25); 49%.

3-(4-Methoxyphenyl)-3-(2-tolyl)-propionsäuremethylester (9w): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J = 8.75 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 4H), 6.79-6.77 (m, 2H), 4.68 (t, J = 7.90 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.28 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.44, 158.05, 141.49, 136.26, 135.17, 130.74, 128.86, 126.44, 126.07, 113.86, 55.18, 51.64, 42.20, 41.05, 19.75; MS (EI) 284 (34), 211 (100); R_f (MTBE/*iso*-Hexan, 1:2): 0.83; 82%.

3-(4-Methoxyphenyl)-3-pyridin-4-yl-propionsäuremethylester (9x): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, J = 1.45 Hz, 2H), 7.14-7.11 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.65 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 7.90 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.75, 158.63, 152.65, 150.01, 133.79, 128.69, 122.88, 114.23, 55.26, 51.85, 45.58, 39.91; MS (EI) 271 (42), 198 (100); R_f (MTBE): 0.59; 76%.

3-(4-Methoxyphenyl)-3-pyridin-3-yl-propionsäuremethylester (**9**y): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 6.15 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 4.53 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.05 (d, J = 7.85 Hz, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.80, 158.48, 149.24, 147.97, 139.23, 135.01, 134.36, 128.57, 123.46, 114.19, 55.24, 51.80, 43.87, 40.35; MS (EI) 271 (34), 198 (100); R_f (CH₂Cl₂/EtOH, 95:5): 0.50; 90%.

3-(2-Methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-propionsäuremethylester (**9***z*): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.15 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.51 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.13Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 8.0Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.65, 157.96, 156.82, 135.30, 132.32, 128.88, 127.66, 127.55, 120.52, 113.68, 110.85, 55.47, 51.57, 39.64; MS (EI) 300 (53), 227 (100), 121 (92); R_f (MTBE/*iso*-Hexan, 1:2): 0.63; Calcd. C₁₈H₂₀O₄: C, 71.98; H, 6.71. Found: C, 71.81; H, 6.77; 57%.

3-(4-Methoxyphenyl)-3-phenyl-propionsäuremethylester ($9z_1$): Farbloses Öl; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.14 (m, 7H), 6.72 (d, J = 8.65 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.03 (d, J = 8.05, 2H); MS (EI) 270 (38), 197 (100), 84 (96), 47 (58); R_f (CH₂Cl₂/EtOH, 95:5): 0.75; 92%.

7.2.4 Synthese von Biaryl-Bibliotheken an PEG

Die Synthese von 2',4'-Dichloro-biphenyl-2-carbonsäure-mPEG 5000-ester ist repräsentativ für die parallele Synthese der 28 Biaryle. Die Biaryle am PEG 6000 und am mPEG 5000 wurden durch die Kristallisation mit kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether und eiskaltem ethanolischem *tert*-Butylmethylether (1:1) gereinigt, während die polymergebundenen Biphenyle am PEG 4000 säulenchromatographisch über Silicagel gereinigt wurden:

Suzuki-Reaktionsbedingungen: 1 g (ca. 0.19 mmol, 1 eq) 2-Iodbenzoesäure-mPEG 5000-ester wurden in einer Lösung von 73 mg (0.38 mmol, 2 eq) 2,4-Dichlorphenylboronsäure, 11.6 mg (0.01 mmol, 0.05 eq) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und 0.25 ml (0.5 mmol, 2.5 eq) 2 M Natriumcarbonat in 5 ml destilliertem DMF unter Argon gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas für 10 h bei 110°C gerührt.

Aufarbeitung durch teilweise parallele Kristallisation: Zu der erkalteten Reaktionsmischung wurden 10 ml Toluol gegeben und unlösliche Niederschläge abzentrifugiert (je vier Proben parallel). Der Überstand wurde eingeengt und in 70 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Der Niederschlag wurde zentrifugiert, in 4 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 70 ml einer kalten Mischung (-18°C, 1:1) aus Ethanol und *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Dieser Vorgang wurde noch einmal mit kaltem *tert*-Butylmethylether als Fällungsmittel wiederholt. Das DC (CH₂Cl₂:EtOH, 98:2) zeigte nur das polymergebundene Produkt auf der Grundlinie. Die 19 Produkte wurden parallel unter reduziertem Druck eingeengt und nach dem Trocknen im Hochvakuum in einer Argonatmosphäre bei 4°C gelagert.

5-Naphth-1-yl-thiophen-2-carbonsäure-mPEG 2000-ester (**<u>11a</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 3.35 Hz, 1H), 8.05 (d, 7.70 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.44 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.45 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 97%.

5-Naphth-2-yl-thiophen-2-carbonsäure-mPEG 2000-ester (<u>11b</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 4H), 7.73 (t, J = 9.90 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.10 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.81-3.34 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 83%.

2'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-mPEG 5000-ester (<u>11c</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.79 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.64 Hz ,1H), 7.99 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.29 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 4.96 Hz, 1H), 3.78-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 97%.

3'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-mPEG 5000-ester (**<u>11d</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.80 Hz ,1H), 7.88 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.55 Hz, 3H), 7.47 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 4.73 Hz, 1H), 3.78-3.50 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 98%.

4'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-mPEG 5000-ester (<u>11e</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 7.93 (t, J = 8.20 Hz, 3H), 7.59 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.00 Hz, 3H), 7.56 (d, J = 6.20 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 4.75 Hz, 2H), 3.80-3.48 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 83%.

2'-*Methoxybiphenyl-2-carbonsäure-mPEG 5000-ester* (<u>11f</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.86 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.46 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 3.17 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.49 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 6.89 (d, 8.13 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.73 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85-3.49 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 94%.

2',4'-Dichlorobiphenyl-2-carbonsäure-mPEG 5000-ester (**<u>11g</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, 8.2 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.49-3.79 (m, PEG), 3.38 (s, 3H); 86%.

5-(4-Formylphenyl)-thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>11h</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); MS (EI) 246 (100), 215 (29), 143 (31); 90%.

2'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>11i</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.79 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.64 Hz ,1H), 7.99 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.29 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 4.96 Hz, 1H), 3.78-3.50 (m, PEG); 97%.

3'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>11</u>j**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.80 Hz ,1H), 7.88 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.55 Hz, 3H), 7.47 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 4.73 Hz, 1H), 3.78-3.50 (m, PEG); 98%.

2'-Formylbiphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>11k</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.95 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.15 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.68 Hz, 2H), 3.80-3.49 (m, PEG); 90%.

3'-Formylbiphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>111</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.11 (s, 1H), 8.30 (s,1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.30 (m, 3H), 4.52 (t, J = 4.62 Hz, 1H), 3.78-3.50 (m, PEG); 93%.

4'-Formylbiphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>11m</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.68 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.75 Hz, 2H), 3.78-3.50 (m, PEG); 96%.

2'-Formylbiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>11n</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 4.51 (t, J = 4.64 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG); 96%.

4'-Formylbiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>110</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.63-3.40 (m, PEG); 93%.

3'-Chlor-4'-fluorbiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>11p</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.10 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.49 (t, J = 4.73 Hz, 2H), 3.85-3.49 (m, PEG); 90%.

3'-Aminobiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>11q</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 8.01 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.75 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 4.24 Hz, 2H), 3.84-3.50 (m, PEG); 28%.

4'-*Methylthiobiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester* (<u>11r</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 7.95 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.85 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.82 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.93 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 4.51 Hz, 2H), 3.88-3.53 (m, PEG); 86%.

Biphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>11s</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.31 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.47 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 94%.

4-*Naphth-1-yl-benzoesäure-PEG 6000-ester* (<u>11t</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 7.64-7.48 (m, 4H), 4.46 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.66-3.40 (m, PEG); 89%.

4-*Naphth-2-yl-benzoesäure-PEG 6000-ester* (<u>11u</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.96-7.76 (m, 6H), 7.52 (t, J = 3.42 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 4.52 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 97%.

Aufarbeitung durch parallele Flash-Säulenchromatographie: Die erkalteten sechs Reaktionsmischungen wurden durch einen Papierfilter filtriert, eingeengt und mit 70 ml eiskaltem *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Der Niederschlag wurde in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und direkt auf eine mit 25 g Silicagel gefüllte 70 ml-Spritzenkörper gegeben. Danach wurde sukzessiv nach zunehmender Löslichkeit des PEG mit 100 ml *tert*-Butylmethylether, i-Propanol, Toluol und Essigester gereinigt und mit 150 ml 30°C warmen Ethanol eluiert. Die säulenchromatographische Reinigung der Polymere mußte zügig geschehen, da PEG auf Silicagel unter Sauerstoffbeteiligung fragmentieren konnte. Durch die Polydispersität wurde ein starkes Tailing der Polymere auf den Säulen beobachtet und ein Teil der Polymere verblieb auf der Säule. Die 15 Produkte wurden parallel unter reduziertem Druck eingeengt und nach dem Trocknen im Hochvakuum in einer Argonatmosphäre bei 4°C gelagert.

3'-Acetamidobiphenyl-4-carbonsäure-PEG 4000-ester (<u>11v</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.24 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 11.31 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.49 (t, J = 3.65 Hz, 2H), 3.85-3.49 (m, PEG), 3.38 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); 58%.

4'-Chlorobiphenyl-4-carbonsäure-PEG 4000-ester (<u>11w</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.45 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 4.73 Hz, 2H), 3.88-3.53 (m, PEG); 52%.

2'-Formylbiphenyl-4-carbonsäure-PEG 4000-ester (<u>11x</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 4.51 (t, J = 4.64 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG); 71%.

Biphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>11v</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.31 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.47 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 92%.

1'-Benzofuranphenyl-4-carbonsäure-PEG 4000-ester (**<u>11z</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 7.96 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 7.94 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.53 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.49 (t, J = 4.73 Hz, 2H), 3.85-3.49 (m, PEG); 74%.

4-*Thiophen-2-yl-benzoesäure-PEG 4000-ester* (**<u>11</u>z₁): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) \delta 8.07 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.49 (t, J = 4.73 Hz, 2H), 3.85-3.49 (m, PEG); 67%.**

4-*Naphth-2-yl-benzoesäure-PEG 4000-ester* (<u>11z</u>₂): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.96-7.76 (m, 6H), 7.52 (t, J = 3.42 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 4.52 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 58%.

Umesterung der PEG-gebundenen Biphenyl-Bibliotheken

Die Umesterung des 2´,4´-Dichloro-biphenyl-2-carbonsäure-mPEG 5000-ester in 20% TEA/Methanol ist repräsentativ für die parallele Umesterung der 28 Biphenyle:

1 g 2',4'-Dichloro-biphenyl-2-carbonsäure-mPEG 5000-ester wurde in 10 ml trockenem 20% TEA/Methanol gelöst und in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas 3 d bei 85°C unter Argon gerührt. Die Umesterung wurde dünnschichtchromatographisch (AcOEt/*iso*-Hexan; 4:1, R_F : 0.68) verfolgt und die Lösung nach vollständiger Umesterung mit 40 ml -18°C kaltem *tert*-Butylmethylether ausgefällt und das Polymer abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde dreimal in 4 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit eiskaltem *tert*-Butylmethylether ausgefällt und abzentrifugiert. Die vereinten Zentrifugationsüberstände wurden über eine Silicagelsäule (10 g Silicagel in einem 70 ml-Spritzenkörper in CH₂Cl₂/EtOH 95:5) chromatographiert, das gereinigte Produkt eingeengt und unter Argon bei 4°C gelagert.

Vor der Umesterung durch Kristallisation/Zentrifugation gereinigte PEG-Konjugate:

5-Naphth-1-yl-thiophen-2-carbonsäuremethylester (**12a**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.87 (d, J = 3.77 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.86 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.23 (d, J = 3.77, 1H), 3.93 (s, 3H); MS (EI): 268 (100), 237 (48), 208 (23), 165 (25); 90%.

5-Naphth-2-yl-thiophen-2-carbonsäuremethylester (**<u>12b</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 2.48 Hz, 1H), 7.87-7.80 (m, 4H), 7.73 (t, J = 9.90 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.10 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); MS (EI): 268 (100), 237 (48), 208 (23), 165 (25); 83%.

2'-Formylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (<u>12c</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.79 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.64 Hz ,1H), 7.99 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.29 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H); MS (EI): 240 (20), 211 (38), 181 (100), 152 (74), 76 (33); 93%.

3'-Formylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (**<u>12d</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.55 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H); MS (EI): 240 (92), 209 (80), 181 (86), 152 (100), 76 (21); 80%.

4'-Formylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (<u>12e</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 7.93 (t, J = 8.20 Hz, 3H), 7.59 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.00 Hz, 3H), 7.56 (d, J = 6.20 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H); MS (EI): 240 (65), 209 (100), 181 (55), 152 (74), 76 (30); 68%.

2'-*Methoxybiphenyl-2-carbonsäuremethylester* (<u>12f</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.86 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.46 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 3.17 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.49 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 6.89 (d, 8.13 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 (s, 3H); MS (EI, 70 eV), 242 (60), 211 (100), 196 (36), 168 (30), 139 (32); 46%.

2',4'-Dichlorbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (<u>12g</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, 8.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H); MS (EI, 70 eV), 245 (100), 230 (28), 186 (22), 152 (20); Calcd. $C_{14}H_{10}Cl_2O_2$: C, 59.81; H, 3.59; Cl, 25.22. Found: C, 60.00; H, 3.53; Cl, 25.24; 71%.

5-(4-Formylphenyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester (<u>12h</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.92, 2H), 7.80 (d, J = 4.44 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.92 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 191.66, 162.76, 149.48, 139.36, 136.48, 134.82, 134.38, 130.91, 126.94, 125.71, 52.76; MS (EI) 246 (100), 215 (91), 143 (28); Calcd. C₁₃H₁₀O₃S: C, 63.39; H, 4.09. Found: C, 63.66; H, 4.28; 82%.

2'-Formylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (<u>12i</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.79 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.64 Hz ,1H), 7.99 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.29 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H); MS (EI): 240 (20), 211 (38), 181 (100), 152 (74), 76 (33); 93%.

3'-Formylbiphenyl-2-carbonsäuremethylester (**<u>12i</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, J = 2.55 Hz, 3H), 7.43 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H); MS (EI): 240 (92), 209 (80), 181 (86), 152 (100), 76 (21); 80%.

2'-Formylbiphenyl-3-carbonsäuremethylester (<u>12k</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.95 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.15 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (EI) 240 (84), 211 (22), 195 (100), 165 (89), 152 (98), 76 (36); 92%.

3'-Formylbiphenyl-3-carbonsäuremethylester (**<u>12l</u>**): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.11 (s, 1H), 8.30 (s,1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.30 (m, 3H), 3.63 (s, 3H); MS (EI) 240 (100), 209 (68), 181 (86), 165 (20), 152 (62); 87%.

4'-Formylbiphenyl-3-carbonsäuremethylester (<u>12m</u>): ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.08 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.68 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H); 240 (60), 209 (100), 181 (23), 152 (58), 76 (35); 91%.

2'-Formylbiphenyl-4-carbonsäuremethylester (<u>12n</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 3.60 (s, 3H); 96%.

4'-Formylbiphenyl-4-carbonsäuremethylester (<u>120</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H); MS (EI): 240 (66), 209 (100), 181 (22), 152 (64), 76 (32); 96%.

3'-Chlor-4'-fluor-biphenyl-4-carbonsäuremethylester (<u>12p</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.11 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 3.95 (s, 3H); 69%.

3'-Aminobiphenyl-4-carbonsäuremethylester (**<u>12q</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 8.01 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.75 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.56 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.72 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); 32%.

4'-Methylthiobiphenyl-4-carbonsäuremethylester (<u>12r</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.18 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H); MS (EI) 218 (88), 187 (100), 159 (24), 115 (83), 84 (36); 258 (100), 243 (21), 227 (44), 212 (21), 152 (52), 87%.

Biphenyl-4-carbonsäuremethylester (<u>12s</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.48 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.74 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.21 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); MS (EI) 212 (86), 181 (100), 152 (94), 127 (21), 91 (33), 76 (88); 86%.

4-*Naphth-1-yl-benzoesäuremethylester* (<u>12t</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 3.97 (s, 3H); MS (EI) 262 (100), 231 (36), 202 (83), 100 (21); 86%.

4-*Naphth-2-yl-benzoesäuremethylester* (**12u**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSOd₆) δ 8.15 (d, J = 8.17 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.70 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 3.42 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H); MS (EI) 262 (100), 231 (89), 202 (97), 101 (63); 97%.

Vor der Umesterung chromatographisch gereinigte PEG-Konjugate:

3'-Acetamidobiphenyl-4-carbonsäuremethylester ($\underline{12v}$): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (t, J = 8.24 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 11.31 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (EI) 269 (68), 227 (100), 196 (84), 167 (45), 139 (32); 69%.

4'-*Chlorbiphenyl-4-carbonsäuremethylester* (**<u>12w</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.45 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H); MS (EI) 269 (68), 227 (100), 196 (84), 167 (45), 139 (32); 91%.

2'-Formylbiphenyl-4-carbonsäuremethylester (<u>12x</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 3.95 (s, 3H); MS (EI): 240 (66), 225 (56), 209 (44), 181 (90), 152 (100), 76 (55); 86%.

Biphenyl-4-carbonsäuremethylester (**<u>12v</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.48 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.74 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.21 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); MS (EI) 212 (86), 181 (100), 152 (94), 127 (21), 91 (33), 76 (88); 46%.

1'-Benzofuranphenyl-4-carbonsäuremethylester (**<u>12z</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 7.96 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.94 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.12 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.53 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.32 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.94 (s, 3H); MS (EI) 252 (100), 221 (68), 165 (38), 111 (22), 82 (36); 70%.

4-*Thiophen-2-yl-benzoesäuremethylester* (<u>12z</u>₁): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.27 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), MS (EI) 218 (88), 187 (100), 159 (24), 115 (83), 84 (36); 76%.

4-*Naphth-2-yl-benzoesäuremethylester* (**12** z_2): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSOd₆) δ 8.15 (d, J = 8.17 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.70 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 3.42 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H); MS (EI) 262 (100), 231 (89), 202 (97), 101 (63); 57%.

7.2.5 Parallele Synthese einer biphenylischen Benzimidazol- und Imidazopyridin-Bibliothek

Die Synthese von 4'-Formylbiphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester ist repräsentativ für die parallele Synthese der 9 möglichen regioisomeren Formylbiphenylcarbonsäureester und für die drei Formylphenyl-thiophencarbonsäureester: 9 g (ca. 2.79 mmol, 1 eq) 3-Iodbenzoesäure-PEG 6000-ester wurden in einer Lösung von 1.67 g (11.16 mmol, 4 eq) 4-Formylphenylboronsäure, 322.4 mg (0.28 mmol, 0.1 eq) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 3.5 ml (7.0 mmol, 2.5 eq) 2 M Natriumcarbonat in 15 ml destilliertem DMF unter Argon gelöst. Die Reaktionsmischung wurde in einem 50 ml-Schraubdeckelreagenzglas für 10 h bei 110°C gerührt.

Zu der erkalteten Reaktionsmischung wurden 50 ml Toluol gegeben und unlösliche Niederschläge abzentrifugiert (je vier Proben parallel). Der Überstand wurde eingeengt, in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und in 220 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Der Niederschlag wurde über eine G3-Fritte filtriert und mit 40 ml eiskaltem Ethanol gewaschen. Der Rückstand wurde in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 150 ml einer kaltem Mischung (-18°C, 1:1) aus Ethanol und *tert*-Butylmethylether ausgefällt und über eine G3-Fritte filtriert. Dieser Vorgang wurde noch einmal mit kaltem *tert*-Butylmethylether als Fällungsmittel wiederholt. Das DC (CH₂Cl₂:EtOH, 98:2) zeigte nur das polymergebundene Produkt auf der Grundlinie. Die 12 Produkte wurden parallel unter reduziertem Druck getrocknet und in einer Argonatmosphäre bei 4°C gelagert.

2'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>14a</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.79 (s, 1H), 8.08 (d, J = 7.64 Hz ,1H), 7.99 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.29 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 4.96 Hz, 1H), 3.78-3.50 (m, PEG); 97%.

3'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>14b</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.05 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.80 Hz ,1H), 7.88 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.55 Hz, 3H), 7.47 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 4.73 Hz, 1H), 3.78-3.50 (m, PEG); 98%.

4'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>14c</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 7.93 (t, J = 8.20 Hz, 3H), 7.59 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.00 Hz, 3H), 7.56 (d, J = 6.20 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 4.75 Hz, 2H), 3.80-3.48 (m, PEG); 83%.

2'-Formylbiphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>14d</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.95 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.15 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.68 Hz, 2H), 3.80-3.49 (m, PEG); 90%.

3'-Formylbiphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>14e</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.11 (s, 1H), 8.30 (s,1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.30 (m, 3H), 4.52 (t, J = 4.62 Hz, 1H), 3.78-3.50 (m, PEG); 94%.

4'-Formylbiphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>14f</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.08 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.55 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.68 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.75 Hz, 2H), 3.78-3.50 (m, PEG); 94%.

2'-Formylbiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>14g</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 4.51 (t, J = 4.64 Hz, 2H), 3.79-3.51 (m, PEG); 96%.

3'-Formylbiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>14h</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.15-7.36 (m, 8H), 4.51 (t, J = 4.64 Hz, 2H), 3.80-3.50 (m, PEG); 85%.

4'-Formylbiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (<u>14i</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 80%.

5-(4-Formylphenyl)-thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>14i</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); MS (EI) 246 (100), 215 (91), 143 (28); 79%.

Parallele Benzimidazol- und Imidazopyridinsynthese aus Formylbiarylen

Die Synthese von 4'-(3H-Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000ester **151** ist repräsentativ für die parallele Synthese der 25 Benzimidazole- und Imidazopyridine an PEG 6000-gebundenen Formylbiarylen: Zu einer Lösung von 1 g (ca. 0.3 mmol) trockenem 4'-Formylbiphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester in 5 ml trockenem Nitrobenzol in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas wurde unter Argon 327 mg (3 mmol, 10 eq) trockenes 2,3-Diaminopyridin gegeben und die Reaktion bei 180°C für drei Tage in einem Aluminiumblock gerührt. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur durch eine G3-Fritte filtriert und direkt in 80-120 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und zentrifugiert. Der Niederschlag wurde in 5 ml Toluol aufgenommen, zentrifugiert. Das Polymer wurde in 4 ml Methylenchlorid aufgenommen und der Fällungsvorgang wiederholt. Die 25 Produkte wurden aus 4 ml Toluol eingeengt und parallel im Hochvakuum 12 h getrocknet.

4'-(*3H-Imidazo*[4,5-c]*pyridin-2-yl*)-*biphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester* (**<u>151</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, MeOH): 8.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 3H), 8.08 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.65 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 5.65 Hz, 1H) 7.65 (t, J = 7.75 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.50 Hz, 2H), 3.76-3.49 (m, PEG); 87%.

Parallele Umesterung der biarylischen Benzimidazole- und Imidazopyridine

Die Umesterung von 4'-(3H-Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000ester zum entsprechenden Methylester <u>161</u> ist repräsentativ für die parallele Umesterung der biarylischen Benzimidazole- und Imidazopyridine: 0.29 g (ca. 0.09 mmol) trockener 4'-(3H-Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-biphenyl-3-carbonsäure-PEG 6000-ester wurden in 5 ml trockener 1 M NaOMe/MeOH-Lösung gelöst und 60 min in einem 70 ml-Spritzenkörper unter Argon stehengelassen. Die Umesterung wurde dünnschichtchromatographisch (*iso*-Hexan/EtOAc/EtOH 4.7:5:0.3, R_F : 0.67) verfolgt.

Stark saurer Ionenaustauscher (Amberlyst 15) wurde zu der Lösung gegeben, bis im Überstand kein Produkt mehr dünnschichtchromatographisch detektiert werden konnte. Das Polystyrolharz wurde dreimal mit 15 ml Methanol versetzt und das Lösungsmittel nach 10 min abgesaugt. Die Produkte wurden durch dreimaliges Waschen mit einer trockenen, 40% igen TEA/MeOH-Lösung für je 2 h vom Ionenaustauscher eluiert und die Lösungen abgesaugt. Die vereinten Lösungen wurden mit 4 ml Toluol eingeengt und die Produkte über eine Silicagelsäule (8 g Silicagel in einem 70 ml-Spritzenkörper) mit dem DC-Laufmittel chromatographiert.

4'-(*3H-Imidazo*[4,5-*c*]*pyridin-2-yl*)-*biphenyl-3-carbonsäuremethylester* (**<u>16</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, MeOH): 8.91 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.37 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.67 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); EIMS (70 eV), m/z 329, 298, 270, 135, 91, 43; HRMS: Berechnet für $C_{20}H_{15}N_{3}O_{2}$, 329.1164; gef., 329.1154; 41%.

7.2.6 Synthese von sterisch und elektronisch anspruchsvollen Biarylen in Wasser

Die Synthese von 5-(3-Methoxyphenyl)-thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester ist repräsentativ für die parallele Synthese der PEG 6000-gebundenen Biaryle in Wasser: In einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas wurden unter Argon 1 g (ca. 0.31 mmol Arylhalogenid, 1 eq) 5-Bromthiophensäure-PEG 6000-ester in 5 ml Wasser gelöst und 57 mg (0.37 mmol, 1.2 eq) 3-Methoxyphenylboronsäure, 7 mg (10 mol%) Palladiumacetat und 107 mg (0.78 mmol, 2.5 eq) Kaliumcarbonat zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit Argon gespült und 2 h bei 70°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde mit 10 ml Toluol eingeengt, in 15 ml Toluol aufgenommen und die Mischung zentrifugiert. Die klare Lösung wurde mit 60 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt, zentrifugiert und der Niederschlag in 5 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die Kristallisation wurde zweimal wiederholt, das Lösungsmittel parallel im Vakuum entfernt und die Produkte in einer Argonatmosphäre bei 4°C gelagert.

Biphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>19a</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.31 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.47 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 92%.

5-Phenylthiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**20a**): Weiße Kristalle. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 3.77 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.46 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 3.74 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.42 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.65-3.42 (m, PEG); 91%.

5-(4-Formylphenyl)-thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**20b**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 94%.

5-*Naphth-1-yl-thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester* (**20c**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 3.35 Hz, 1H), 8.05 (d, 7.70 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.44 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.45 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 89%.

5-(*Bis-3,5-trifluoromethylphenyl*)-*thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester* (**20d**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.91 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 4.81 Hz), 4.40 (t, J = 4.60 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 70%.

5-(3-Methoxyphenyl)-thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**20e**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, J = 3.76 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.82 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (d, J = 6.70 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.41 (m, PEG); 92%.

7.2.7 Mikrowellenunterstützte Parallelsynthese von Biaryl-Bibliotheken in Wasser

Die Synthese von 3',5'-Bis-trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester ist repräsentativ für die parallele mikrowellenunterstützte Synthese der 12 Biaryle an PEG-Wasser: Arylhalogeniden Pseudohalogeniden einem 20 und in In ml-Schraubdeckelreagenzglas, das mit einem durchlöchertem Silikonseptum verschlossen wurde, wurden unter Argon 0.2 g (ca. 0.062 mmol Arylhalogenid, 1 eq) 4-Iodobenzoesäure-PEG 6000-ester in 400 µl Wasser gelöst und 19 mg (0.37 mmol, 6 eq) 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylboronsäure, 1.4 mg (10 mol%) Palladiumacetat und 21 mg (0.16 mmol, 2.6 eq) Kaliumcarbonat zugegeben.

Die Reaktionsmischung wurde mit Argon gespült und bis zur Homogenität durchmischt (einige Proben wurden erwärmt, bis eine homogene Mischung erhalten wurde).

Vorsicht!! Eine ungleichmäßige Verteilung des Palladiumkatalysators in der Reaktionsmischung kann zu extremer lokaler Überhitzung führen, die zur Zerstörung des Reaktionsgefäßes oder sogar des Mikrowellengeräts führen kann!! Der Ansatz wurde 4 min mit 75 W bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde parallel mit anderen Proben mit 0.2 ml Toluol in einer Vakuumzentrifuge für 4 h bei 80°C eingeengt, in 10 ml Toluol aufgenommen und die Mischung zentrifugiert.

Die klare Lösung wurde mit 60 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt, zentrifugiert und der Niederschlag in 2 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die Kristallisation wurde zweimal wiederholt, das Lösungsmittel parallel im Vakuum entfernt und die Produkte in einer Argonatmosphäre bei 4°C gelagert. Die Ausbeuten der Biphenyle beziehen sich auf die Substanzen <u>21a-e</u>.

Biphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>21a</u>**, **<u>29a</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 7.31 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.47 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 97%.

4'-Formylbiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>21b</u>**, **<u>29b</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 96%.

4-Naphth-1-yl-benzoesäure-PEG 6000-ester (**<u>21c</u>**, **<u>29c</u>**): Weiße Kristalle. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 7.64-7.48 (m, 4H), 4.46 (t, J = 4.65 Hz, 2H), 3.66-3.40 (m, PEG); 98%.

3',5'-Bistrifluourmethylbiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>21d</u>**, **<u>29d</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.45 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 4.75 Hz, 2H), 3.78-3.37 (m, PEG); 98%.

3'-Methoxybiphenyl-4-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>21e</u>**, **<u>29e</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.01 (d, 8.20 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.62 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60-3.41 (m, PEG); 96%.

5-Phenylthiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**22a**): Weiße Kristalle. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 3.77 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.46 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 3.74 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.42 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.16 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.65-3.42 (m, PEG); 96%.

5-(4-Formylphenyl)-thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>22b</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 4.55 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 95%.

5-Naphth-1-yl-thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**<u>22c</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 3.35 Hz, 1H), 8.05 (d, 7.70 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.44 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.45 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 92%.

5-(*Bis-3*,5-*trifluoromethylphenyl*)-*thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester* (**<u>22d</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J = 3.91 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.90 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 4.60 Hz, 2H), 3.65-3.41 (m, PEG); 98%.

5-(3-Methoxyphenyl)-thiophen-2-carbonsäure-PEG 6000-ester (**22e**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, J = 3.76 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.82 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.88 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.99 (d, J = 6.70 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.41 (m, PEG); 92%.

Mikrowellenunterstützte Suzuki-Kreuzkupplung an Iodbenzoesäuremethylester in Wasser unter Zusatz von PEG als PTC

Die Synthese von 4-Naphth-1-yl-benzoesäuremethylester ist repräsentativ für die parallele mikrowellenunterstützte Synthese der fünf Biphenyle aus 4-Iodbenzoesäuremethylester in mit freiem PEG 6000 als PTA: 87 mg (0.33 mmol, 1 eq) Wasser 4-Iodbenzoesäuremethylester, 69 mg (0.4 mmol, 1.2 eq) 1-Naphthbenzolboronsäure, 3.7 mg (5 mol%) Palladiumacetat, 114 mg (0.825 mmol, 2.5 eq) Kaliumcarbonat, 1.0 g PEG 6000 und 1.5 ml Wasser wurden unter Argon in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas zusammengegeben und das Reaktionsgefäß mit einer durchlöcherten Silikonabdeckung versehen. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Homogenität gevortext (einige Proben wurden erwärmt, bis eine homogene Mischung erhalten wurde). Vorsicht!! Eine ungleichmäßige Verteilung des Palladiumkatalysators in der Reaktionsmischung kann zu extremer lokaler Überhitzung führen, die zur Zerstörung des Reaktionsgefäßes oder sogar der Mikrowelle führen kann!! Die Reaktionsmischung wurde mit Argon gespült und 4 min mit 70 W bestrahlt. Zu der Lösung wurden 2 ml Toluol gegeben, die Mischung zentrifugiert und der Überstand eingeengt. Der Niederschlag wurde in 4 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 70 ml kaltem (-18°C) tert-Butylmethylether ausgefällt. Die Kristallisation wurde zweimal wiederholt und die vereinigten Zentrifugationsüberstände eingeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Die Produkte wurden in einer Argonatmosphäre bei 4°C gelagert.

Umesterung der PEG-gebundenen Biphenyl-Bibliotheken

Die Umesterung des 5-(4-Formylphenyl)-thiophene-2-carbonsäure-PEG 6000-ester in 20% TEA/Methanol zu dem entsprechenden Methylester ist repräsentativ für die parallele Umesterung der 10 Biaryle:

Zu 0.5 g (ca. 0.15 mmol) trockenem 5-(4-Formylphenyl)-thiophene-2-carbonsäure-PEG 6000ester wurden in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas 15 ml trockene 20% ige TEA/MeOH gegeben und für 3 d bei 85°C unter Argon gerührt. Die Umesterung wurde dünnschichtchromatographisch (CH₂Cl₂/EtOH 95:5) verfolgt und die Lösung nach vollständiger Umesterung mit 60 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und das Polymer abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde zweimal in 2 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit eiskaltem *tert*-Butylmethylether ausgefällt und zentrifugiert. Die vereinigten Zentrifugationsüberstände wurden eingeengt und die Produkte mit präparativer HPLC gereinigt. Die Produkte wurden in einer Argonatmosphäre bei 4°C gelagert. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die Substanzen <u>23a-e</u> und <u>24a-e</u>.

Biphenyl-4-carbonsäuremethylester (**23a**, **31a**): Weiße Kristalle; mp 115.5-116.5 (lit.'117-118°C); 94%.

4'-Formylbiphenyl-4-carbonsäuremethylester (23b, 31b): Weiße Kristalle; mp 107-108°C (Lit.¹⁹⁸ 108°C); 92%.

4-*Naphth-1-yl-benzoesäuremethylester* (**23c**, **31c**): Weiße Kristalle; mp 65.5-66.5°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 3.97 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.47, 146.00, 139.55, 134.20, 131.65, 130.54, 130.00, 129.47, 128.81, 128.69, 127.34, 126.76, 126.38, 126.02, 125.74, 52.59; MS (EI) 262 (100), 231 (36), 202 (83), 100 (21); Calcd. C₁₈H₁₄O₂: C, 82.42; H, 5.38. Found: C, 82.23; H, 5.45; 88%.

3',5'-Bistrifluourmethylbiphenyl-4-carbonsäuremethylester (**23d**, **31d**): Weiße Kristalle; mp 103-104.5°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.88, 143.00, 142.78, 132.91, 132.64, 130.91, 127.76, 124.73, 122.56, 122.12, 52.71; MS (EI) 348 (64), 317 (100), 269 (55), 220 (20); Calcd. C₁₆H₁₀F₆O₂: C, 55.19; H, 2.90. Found: C, 55.02; H, 2.94; 96%.

3'-Methoxybiphenyl-4-carbonsäuremethylester (**23e**, **31e**): Weiße Kristalle; mp 55°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.66 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 1.66 Hz, 1H), 6.94-6.92 (dd, 8.21 Hz, 2.11 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.37, 160.46, 145.91, 141.92, 130.48, 130.36, 130.12, 129.62, 127.72, 127.51, 120.17, 113.92, 113.46, 55.76, 52.53; MS (EI) 242 (100), 211 (75); Calcd. C₁₅H₁₄O₃: C, 74.36; H, 5.82. Found: C, 74.29; H, 5.94; 84%. 5-Phenylthiophen-2-carbonsäuremethylester (**<u>24a</u>**): Weiße Kristalle; mp 97°C (Lit.¹⁹⁹ 98°C), 87%.

5-(4-Formylphenyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester (**<u>24b</u>**): Weiße Kristalle; mp 125.5-127°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.92, 2H), 7.80 (d, J = 4.44 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.92 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 191.66, 162.76, 149.48, 139.36, 136.48, 134.82, 134.38, 130.91, 126.94, 125.71, 52.76; MS (EI) 246 (100), 215 (91), 143 (28); Calcd. C₁₃H₁₀O₃S: C, 63.39; H, 4.09. Found: C, 63.66; H, 4.28; 96%.

5-Naphth-1-yl-thiophen-2-carbonsäuremethylester (**<u>24c</u>**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.87 (d, J = 3.77 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.86 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.23 (d, J = 3.77, 1H), 3.93 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.14, 149.58, 134.25, 134.09, 133.54, 131.85, 131.77, 129.75, 128.89, 128.71, 128.53, 127.29, 126.69, 125.72, 125.62, 52.62; MS (EI): 268 (100), 237 (48), 208 (23), 165 (25); HRMS: Calcd. C₁₆H₁₂O₂S, 268.0552; Found, 268.0558; 97%.

5-(*Bis-3,5-trifluoromethylphenyl*)-*thiophen-2-carbonsäuremethylester* (**24d**): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J = 3.91 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.86 Hz, 1H), 3.93 (m, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.50, 147.35, 135.94, 134.82, 133.20, 132.94, 126.44, 126.02, 124.50, 122.33, 52.85; MS (EI): 354 (53), 323 (100), 251 (48); HRMS: Calcd. C₁₄H₈F₆SO₂ - CH₃O, 322.9986; Found, 322.9986; 89%.

5-(3-Methoxyphenyl)-thiophen-2-carbonsäuremethylester (**<u>24e</u>**): Weiße Kristalle; mp 41-42°C; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 3.85 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.66 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 1.99 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.21 Hz, 2.15 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.07, 160.47, 151.53, 135.12, 134.72, 132.48, 130.55, 124.21, 119.18, 114.76, 112.26, 55.77, 52.57; MS (EI) 248 (100), 217 (89), 145 (26), 99 (67); Calcd. C₁₃H₁₂O₂S: C, 62.89; H, 4.87. Found: C, 62.92; H, 5.07; 91%.

7.2.8 Synthese verzweigter PEGs

Synthese der verzweigten PEG-Polymere

8.85g (11 mmol) mPEG 750 wurden unter Argon in 20 ml Diglymedimethylether aufgenommen, mit 300 mg (12.5 mmol) Natriumhydrid versetzt und 2 h bei RT gerührt. 0.95 g (2.5 mmol) Pentaerythrittetrabromid wurden in fünf Portionen der Reaktionslösung hinzugefügt und die Mischung bei 160°C 20 h gerührt. Die Polyethylenglykole wurden mit 120 ml *tert*-Butylmethylether ausgefällt und zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen, der Niederschlag in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und wiederum mit 120 ml *tert*-Butylmethylether gefällt. <u>32</u>, 31.4%.

Abspaltung der Methylschutzgruppen

200 mg <u>32</u> (0.063 mmol) wurden unter Argon in 5 ml trockenem Methylenchlorid aufgenommen und mit 300 mg (1.51 mmol, 6 eq) frischem Trimethylsilyliodid versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei RT gerührt und dann 3 ml Wasser hinzugegeben. Nach 30 min wird die Lösung zweimal mit 10 ml Toluol azeotrop eingeengt.

7.2.9 Synthese an verzweigten PEGs

Synthese von 2-Iodbenzoesäure-Stern-PEG 7000-ester:

Zu einer Lösung von 10 g Sternpolymer PEG 7000 (5.5 mmol) in 15 ml Methylenchlorid wurden 198 mg (8 mmol) 2-Iodbenzoesäure, 122 mg (1 mmol, 0.25 eq) DMAP und 1.0 g (4.8 mmol) DCC gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt und der bei der Reaktion entstandene und ausgefallene Dicyclohexylharnstoff durch eine kurze Silicagelsäule (2 g Silicagel) abfiltriert. Das Filtrat wurde in dem zwanzigfachen Volumen kalten (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt. Das kristalline Polymer wurde über eine G3-Fritte abfiltriert und mit kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether gewaschen. Das Polymer wurde anschließend in Methylenchlorid aufgenommen und der Kristallisationsvorgang noch einmal wiederholt. Das DC zeigte lediglich den polymergebundenen Produktester. Das Produkt wurde aus Toluol eingeengt und am Hochvakuum 12 h getrocknet. Die quantitative Umsetzung des verzweigten Polymers wurde ¹H-NMR-spektrometrisch und mit MALDI-TOF-MS bestätigt. Das analysenreine Produkt <u>34</u> wurde unter Argon bei 4°C gelagert.

2-*Iodbenzoesäure-Stern-PEG 7000-ester:* Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 7.85 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.98 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 5.03 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.20 Hz, 2H), 3.84-3.50 (m, Stern-PEG); <u>34</u>: 82%.

Synthese von 4´-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-Stern-PEG 7000-ester (35):

In einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas, das mit einem durchlöchertem Silikonseptum verschlossen wurde, wurden unter Argon 2.0 g (ca. 0.4 mmol Arylhalogenid) 4-Iodobenzoesäure-Stern-PEG 7000-ester in 3 ml Wasser gelöst und 150 mg 4-Formylphenylboronsäure, 50 Palladiumacetat 1.04 einer mg und ml 2 Μ Kaliumcarbonatlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit Argon gespült und bis zur Homogenität geschüttelt.

Vorsicht!! Die oben genannten Sicherheitsvorkehrungen bei Mikrowellenbenutzung beachten! Der Ansatz wurde 4 min mit 75 W bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde mit 4 ml Toluol eingeengt, in 20 ml Toluol aufgenommen und die Mischung zentrifugiert. Die klare Lösung wurde mit 120 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt, zentrifugiert und der Niederschlag in 4 ml Methylenchlorid aufgenommen. Die Kristallisation wurde zweimal wiederholt, das Lösungsmittel parallel im Vakuum entfernt und das verzweigte PEG-Produkt in einer Argonatmosphäre bei 4°C gelagert.

4'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-Stern-PEG 7000-ester (35): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 7.93 (t, J = 8.20 Hz, 3H), 7.59 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.00 Hz, 3H), 7.56 (d, J = 6.20 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 4.75 Hz, 2H), 3.80-3.48 (m, Stern-PEG), 82%.

Synthese von 4´-(3H-Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-biphenyl-2-carbonsäure 36

Zu einer Lösung von 1 g (ca. 0.55 mmol Formylkomponente, 1 eq) trockenem 4'-Formylbiphenyl-2-carbonsäure-Stern-PEG 7000-ester in 5 ml trockenem Nitrobenzol in einem 20 ml-Schraubdeckelreagenzglas wurde unter Argon 327 mg (3 mmol, 10 eq) trockenes 3,4-Diaminopyridin gegeben und die Reaktion bei 180°C für drei Tage in einem Aluminiumblock gerührt. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur durch eine G3-Fritte filtriert, direkt in 80-120 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und zentrifugiert. Der Niederschlag wurde in 5 ml Toluol aufgenommen, zentrifugiert und der Überstand mit 75 ml kaltem (-18°C) *tert*-Butylmethylether ausgefällt und zentrifugiert in 4 ml Methylenchlorid aufgenommen und der Fällungsvorgang wiederholt. Das verzweigte PEG-Konjugat wurde aus 4 ml Toluol eingeengt und im Hochvakuum 12 h getrocknet.

4'-(*3H-Imidazo*[4,5-*c*]*pyridin-2-yl*)-*biphenyl-2-carbonsäure-Stern-PEG 7000-ester* (<u>36</u>): Weiße Kristalle; ¹H-NMR (500 MHz, MeOH): 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.92 (d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.65 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 4.52 (t, J = 4.50 Hz, 2H), 3.76-3.49 (m, Stern-PEG); 34%.

7.2.10 Schnelle Parallelsynthese mit α -Cyclodextrin an mPEG 750

Reinigung durch Inklusionskomplexbildung

Die eingeengte Reaktionslösung mit 15 mg PEG wurden mit 1 ml gesättigter α -Cyclodextrinlösung versetzt, 15 min mit Ultraschall behandelt und dann 4 h bei 4°C kristallisiert. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert und mit gesättigter α -CD-Lösung gewaschen sowie zweimal mit Diethylether extrahiert. Der Niederschlag wurde mit 2 ml Ethanol versetzt, kurz durchmischt, abzentrifugiert und bei 60°C unter Ar getrocknet.

Freisetzung des PEGs aus dem Inklusionskomplex

Der extrahierte Niederschlag oder das getrocknete Pulver wurde in 40 ml Methylenchlorid aufgenommen und 28 h gerührt. Die Mischung wurde über eine G3-Fritte filtriert, gewaschen und das Filtrat eingeengt.

8 Publikationen

- C. Blettner, M. Bradley *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 467-470 Asparagine as a Masked Dehydroalanine Residue in Solid Phase Peptide Synthesis
- C.G. Blettner, T. Schotten, W. Stenzel, W.A. König

 in: Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis & Combinatorial Libraries, 1998, Proceedings of the 5th International Symposium, (Epton, R. ed.), Mayflower Ltd, Birmingham, 1999, 63, 263-266
 PEG Polymer Supported Liquid Phase Parallel Synthesis of Suzuki and Heck Products
- C.G. Blettner, W.A. König, W. Stenzel, T. Schotten Synlett 1998, 295-297 Poly(ethylene glycol) Supported Liquid Phase Synthesis of Biaryls
- C.G. Blettner, W. Stenzel, G. Rühter, W.A. König, T. Schotten Synlett 1999, 307-310 Parallel Synthesis of Polyethylene Glycol Supported Biaryl Benzimidazoles and Imidazopyridines
- C.G. Blettner, W.A. König, W. Stenzel, T. Schotten *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2101-2102 Highly Stereoselective Preparation of 3,3-Disubstituted Acrylates on Polyethylene Glycol
- C.G. Blettner, W.A. König, W. Stenzel, T. Schotten J. Org. Chem., 1999, in press. Microwave Assisted Synthesis of Biaryls

9 Literatur und Anmerkungen

- ¹ K. Frobel, T. Krämer *Chemie in unserer Zeit* **1996**, *6*, 270-285 Kombinatorische Synthese
- ² N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele Tetrahedron **1995**, *51*, 8135-8173 Combinatorial Synthesis - The Design of Compound Libraries and their Applications to Drug Discovery
- ³ F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel Angew. Chem. **1996**, 108, 2436-2488 Kombinatorische Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen
- ⁴ L. A. Thompson, J. A. Ellmann *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600 Synthesis and applications of small molecule libraries
- ⁵ B. M. Cole, K.D. Shimizu, C.A. Krueger, J.P.A. Harrity, M.L. Snapper, A.H. Hoveyda Angew. Chem. **1996**, 108, 1776-1779 Entwicklung von chiralen Katalysatoren durch kombinatorische Ligandenvariationen - Ti-katalysierte enantioselektive Addition von TMSCN an meso-Epoxide
- ⁶ M. B. Francis, N. S. Finney, E. N. Jacobsen
 J. Am. Chem. Soc. 1996, *118*, 8983-8984
 Combinatorial Approach to the Discovery of Novel Coordination Complexes
- ⁷ X.-D. Xiang, X. Sun, G. Briceño, Y. Lou, K.-A. Wang, H. Chang, W.G. Wallace-Freedman, S.-W. Chen, P.G. Schultz *Science* **1995**, *268*, 1738-1740 A Combinatorial Approach to Materials Discovery
- ⁸ J. J. Parlow, J. E. Normansell Mol. Diversity **1995** 1, 271-274 Discovery of a herbicidal lead using polymer-bound activated esters in generating a combinatorial library of amides and esters
- A. Furka, F. Sebestyen, M. Asgedum, G. Dibo Int. J. Pept. Protein Res. 1991, 37, 487-491 A new method for the syntheses of peptide libraries
- ¹⁰ E. Erb, K. D. Janda, S. Brenner
 Proc. Natl Acad. Sci. USA 1994, *91*, 11422-11426
 Recursive deconvolution of combinatorial chemical libraries
- ¹¹ K. D. Janda
 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **1994**, *91*, 10779-10785
 Tagged versus untagged libraries: Methods for the generation and screening of combinatorial chemical libraries
- a) N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele *Chem. Eur. J.* 1997, *3*, 1917-1920
 Drug Discovery by Combinatorial Chemistry - The Development of a Novel Method for the Rapid Synthesis of Single Compounds

- ¹³ R. B. Merrifield
 J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 2149- 2154
 Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide
- ¹⁴ R. B. Merrifield
 Angew. Chem. 1985, 97, 801-892
 Festphasen-Synthese (Nobel-Vortrag)
- ¹⁵ a) F. X. Montserrat, A. Grandas, R. Eritja, E. Pedroso *Tetrahedron* 1994, *50*, 2617-2622 Criteria for the Economic Large Scale Solid-Phase Synthesis of Oligonucleotides

b) R. T. Pon, S. Yu *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 3331-3334
Rapid Automated Derivatisation of Solid-Phase Supports For Oligonucleotide Synthesis Using Uronium or Phosphonium Coupling Reagents

- ¹⁶ M. Schuster, P. Wang, J. C. Paulson, C.-H. Wong J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 1135-1136
 Solid-Phase Chemical-Enzymatic Synthesis of Glycopeptides and Oligosaccharides
- ¹⁷ C. Blackburn, F. Albericio, S.A. Kates
 Drugs Fut. 1997, 22, 1007-1025
 Functionalized resins and linkers for solid-phase synthesis of small molecules
- ¹⁸ E. Atherton, R. C. Sheppard
 1989, IRL Oxford **1989**, 63
 Solid phase peptide synthesis a practical approach
- ¹⁹ E. Atherton, R. C. Sheppard
 1989, IRL Oxford **1989**, 14
 Solid phase peptide synthesis a practical approach
- ²⁰ J.M. J. Fréchet *Tetrahedron* 1981, 37, 663-683 Synthesis and Applications of organic Polymers as Supports and Protecting Groups
- ²¹ C. C. Leznoff
 Acc. Chem. Res. 1978, *11*, 327-333
 The Use of Insoluble Polymer Supports in General Organic Synthesis
- a) A. R. Brown, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees Synlett 1998, 817-827 Solid Phase Synthesis

b) J. S. Früchtel, G. Jung Angew. Chem. **1996**, 108, 19-46 Organische Chemie an fester Phase

- ²³ E. Atherton, R. C. Sheppard 1989, IRL Oxford **1989**, 16 Solid phase peptide synthesis a practical approach
- E. Bayer
 Angew. Chem. 1991, 103, 117-133
 Auf dem Weg zur chemischen Synthese von Proteinen

- ²⁵ H. M. Geysen, R. H. Meloen, S. J. Barteling
 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **1984**, *81*, 3998-4002
 Use of peptide synthesis to probe viral antigens for epitopes to a resolution of a single amino acid
- ²⁶ a) A. Dryland, R. C. Sheppard
 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1986, 125-137
 Peptide Synthesis. A System for Solid-phase Synthesis Under Low Pressure Continuous Flow Conditions

b) P. W. Small, P. C. SherringtonJ. Chem. Soc. Chem. Commun. 1989, 21, 1589-1591Design and Application of a New Rigid Support for High Efficiency Continuous-flow Peptide Synthesis

c) M. Meldal*Synthesis* 1992, *33*, 3077-3080PEGA: A Flow Stable Polyethylene Glycol Dimethyl Acrylamide Copolymer for Solid Phase

d) F. Albericio, M. Pons, E. Pedroso, E. GiraltJ. Org. Chem. 1989, 54, 360-366Comparative Study of Supports for Solid-Phase Coupling of Protected-Peptide Segments

a) W. D. F. Meutermans, P. F. Alewood *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 7709-7712 The Solid Phase Synthesis of Dihydro- and Tetrahydroisoquinolines

b) M. J. Kurth, L. A. Ahlberg Randall, C. Chen, C. Melander, R. B. Miller J. Org. Chem. 1994, 59, 5862-5864
Library-Based Lead Compound Discovery: Antioxidants by an Analogous Synthesis/Deconvolutive Assay Strategy

²⁸ S.-S. Wang

30

J. Am. Chem. Soc. **1973**, *95*, 1328-1333 p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments

- ²⁹ M. Mergler, R. Tanner, J. Gosteli, P. Grogg *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4005-4008
 Peptide Synthesis by a Combination of Solid-phase and Solution Methods I: A New Very Acid-Labile Anchor Group for the Solid Phase Synthesis of Fully Protected Fragments
 - a) H. Rink *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3787-3790
 Solid-Phase Synthesis of Peptide Fragments Using a Trialkoxy-Diphenyl-Methylester Resin

b) H. Rink, P. Sieber *Peptides* 1988, Walter de Gruyer & Company, Berlin **1989**, 139-141

 ³¹ a) K. Barlos, D. Gatos, I. Kallitsis, D. Papaioannou, P. Sotiriou Liebigs Ann. Chem. 1988, 1079-1081
 Anwendung von 4-Polystyryltriphenylmethylchlorid zur Synthese von Peptiden und Aminosäure-Derivaten

b) Y. Kiso, T. Fukui, S. Tanaka, T. Kimura, K. Akaji *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3571-3574
A New Reductive Acidolysis Final Deprotection Strategy in Solid Phase Peptide Synthesis. Use of a New Safety-Catch Linker

- ³² A. M. Vandersteen, H. Han, K. D. Janda *Mol. Diversity* 1996, 2, 89-96
 Liquid-phase combinatorial synthesis: In search of small-molecule enzyme mimics
- ³³ H. Han, M. M. Wolfe, S. Brenner, K. D. Janda
 Proc. Natl. Sci. USA 1995, 92, 6419-6423
 Liquid-phase combinatorial synthesis
- ³⁴ a) R. Storer
 Drug Discovery Today 1996, 1 (6), 248-254
 Solution-phase synthesis in combinatorial chemistry: Applications in drug discovery

b) M. Reggelin Nachr. Chem. Tech. Lab. **1997**, 45, 1002-1006 Renaissance der löslichen Polymere

c) D. M. Coe, R. Storer *Annu. Rep. Comb. Chem. Mol. Diversity* 1997, 1, 50-58
Solution-phase synthesis in combinatorial chemistry: Applications in drug discovery

d) R. Ferritto, P. Seneci *Drugs Fut.* 1998, 23, 643-654
High throughput purification methods in combinatorial solution phase synthesis

- ³⁵ N. Bailey, A. W. Dean, D. B. Judd, D. Middlemiss, R. Storer, S. P. Watson Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1409-1414
 A Convenient Procedure for the Solution Phase Preparation of 2-Aminothiazole Combinatorial Libraries
- ³⁶ J. J. Parlow
 Tetrahedron Lett. 1995, *36*, 1395-1396
 Simultaneous Multistep Synthesis Using Polymeric Reagents
- ³⁷ a) D. L. Boger, C. M. Tarby, P. L. Myers, L. H. Caporale
 J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2109-2110
 Generalized dipeptidomimetic template: Solution phase parallel synthesis of combinatorial libraries

b) S. Cheng, C. M. Tarby, D. D. Comer, D. L. Boger *Bioorg. Med. Chem.* 1996, *4*, 727-737
A solution-phase strategy for the synthesis of chemical libraries containing small organic molecules: A universal and dipeptide mimetic template

c) D. L. Boger, R. S. Ozer, C. -M. Andersson *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 1903-1904
Generation of targeted C2-symmetrical compound libraries by solution-phase combinatorial chemistry

d) D. L. Boger, W. Chai, R. S. Ozer, C. -M. Andersson *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 463-468 Solution-phase combinatorial synthesis via the olefin metathesis reaction

- ³⁸ S. Cheng, D. D. Comer, J. P. Williams, P. L. Myers, D. L. Boger J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2567-2573
 Novel solution phase strategy for the synthesis of chemical libraries containing small organic molecules
- ³⁹ L. Neuville, Z. Zhu *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4091-4094 Solution phase combinatorial synthesis of arylpiperazines

40 a) I. T. Horvath, H. Rabai Science 1994, 266, 72-75 Facile catalyst separation without water: Fluorous biphase hydroformylation of olefins b) B. Cornils Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1994, 36, 2057-2059 Fluorous biphase systems: The new phase-separation and immobilization technique 41 a) D. P. Curran Chemtracts: Org. Chem. 1996, 9, 75-87 Combinatorial organic synthesis and phase separation: Back to the future b) A. Studer, S. Hadida, R. Ferritto, S. -Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran Science 1997, 275, 823-826 Fluorous synthesis: A fluorous-phase strategy for improving separation efficiency in organic synthesis 42 D. P. Curran, S. Hadida, M. He J. Org. Chem. 1997, 62, 6714-6715 Thermal allylations of aldehydes with a fluorous allylstannane. Separation of organic and fluorous products by solid phase extraction with fluorous reverse phase silica gel 43 D.-W. Zhu Synthesis 1993, 953-954 A Novel Reaction Medium: Perfluorocarbon Fluids 44 a) D. P. Curran, S. Hadida J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2531-2532 Tris(2-(perfluorohexyl)ethyl)tin hydride: A new fluorous reagent for use in traditional organic synthesis and liquid phase combinatorial synthesis b) I. Ryu, T. Niguma, S. Minakata, M. Komatsu, S. Hadida, D. P. Curran Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7883-7886 Hydroxymethylation of organic halides. Evaluation of a catalytic system involving a fluorous tin hydride reagent for radical carbonylation c) J. H. Horner, F. N. Martinez, M. Newcomb, S. Hadida, D. P. Curran Tetrahedron Lett. 1997, 38, 2783-2786 Rate constants for reaction of a fluorous tin hydride reagent with primary alkyl radicals d) S. Hadida, M. S. Super J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7406-7407 Radical reactions with alkyl and fluoroalkyl (fluorous) tin hydride reagents in supercritical CO₂ 45 a) A. Studer, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran J. Org. Chem. 1997, 62, 2917-2924 Fluorous Synthesis: Fluorous protocol for the Ugi and Biginelli mulitcomponent condensations b) A. Studer, D. P. Curran Tetrahedron. 1997, 53, 6681-6696 A strategic alternative to solid phase synthesis: Preparation of a small isoxazoline library by "fluorous synthesis" 46 a) M. Hoshino, P. Degenkolb, D. P. Curran J. Org. Chem. 1997, 62, 8341-8349 Palladium-catalyzed Stille couplings with fluorous tin reactants

b) D. P. Curran, M. Hoshino J. Org. Chem. 1996, 61, 6480-6481 Stille couplings with fluorous tin reactants: Attractive features for preparative organic synthesis and liquid-phase combinatorial synthesis c) M. Larhed, M. Hoshino, S. Hadida, D. P. Curran, A. Hallberg J. Org. Chem. 1997, 62, 5583-5587 Rapid fluorous Stille coupling reactions conducted under microwave irradiation 47 M. Hudlicky Zweite Auflage, Ellis-Horwood: NY, 1992, 543-552 Chemistry of Organic Fluorine Compounds 48 A. Ogawa, D. P. Curran J. Org. Chem. 1997, 62, 450-451 Benzotrifluoride: A useful alternative solvent for organic reactions currently conducted in dichloromethane and related solvents 49 L. A. Berrueta, B. Gallo, F. Vicente Chromatographia. 1995, 40, 474-483 A review of solid phase extraction: Basic principles and new developments 50 B. A. Kulkarni, A. Ganesan Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 2454-2455 Ion-exchange resins for combinatorial synthesis: 2,4-Pyrrolidinediones by Dieckmann condensation 51 M. G. Siegel, P. J. Hahn, B. A. Dressman, J. E. Fritz, J. R. Grunwell, S. W. Kaldor Tetrahedron Lett. 1997, 38, 3357-3360 Rapid purification of small molecule libraries by ion exchange chromatography 52 a) L. M. Gayo, M. J. Suto Tetrahedron Lett. 1997, 38, 513-516 Ion-exchange resins for solution phase parallel synthesis of chemical libraries b) R. M. Lawrence, S. A. Biller, O. M. Fryszman, M. A. Poss Synthesis 1997, 553-558 Automated synthesis and purification of amides. Exploitation of automated solid-phase extraction in organic syntheis 53 J. J. Parlow Arvl and Heteroarvl Ethers 1996, 37, 5257-5260 The Use of Anion Exchange Resins for the Synthesis of Combinatorial Libraries 54 M. G. Siegel, P. J. Hahn, B. A. Dressman, J. E. Fritz, J. R. Grunwell, S. W. Kaldor Chromatography 1997, 38, 3357-3360 Rapid Purification of Small Molecule Libraries by Ion Exchange 55 A. J. Shuker, M. G. Siegel, D. P. Matthews, L. O. Weigel Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6149-6152 The application of high-throughput synthesis and purification to the preparation of ethanolamines 56 S. W. Kaldor, J. E. Fritz, J. Tang, E. R. McKinney Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 3041-3044 Discovery of antirhinoviral leads by screening a combinatorial library of ureas prepared using covalent scavangers

- ⁵⁷ R. J. Booth, J. C. Hodges
 J. Am. Chem. Soc. 1997, *119*, 4882-4886
 Polymer-supported quenching reagents for parallel purification
- ⁵⁸ S. W. Kaldor, M. G. Siegel, J. E. Fritz, B. A. Dressman, P. J. Hahn *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7193-7196 Use of solid supported nucleophiles and electrophiles for the purification of non-peptide small molecule libraries
- ⁵⁹ S. D. Brown, R. W. Armstrong J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6331-6332 Synthesis of tetrasubstituted ethylenes on solid support via resin capture
- ⁶⁰ S. D. Brown, R. W. Armstrong
 J. Org. Chem. 1997, 62, 7076-7077
 Parallel synthesis of Tamoxifen and Derivatives on Solid Support via Resin Capture
- ⁶¹ a) A. Cheminat, C. Benezra, M. H. Farrall , J. M. J. Fréchet *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 617-618 Use of polymeric nucleophiles for the selective binding and removal of alpha-methylene-gammabutyrolactone allergens from complex mixtures

b) A. Cheminat, C. Benezra, M. H. Farrall, J. M. J. Fréchet *Can. J. Chem.* 1981, 59, 1405-1414
Removal of allergens form natural oils by selective binding to polymer supports. II. Application of aminated resins to isoalantolactone and costus oil

c) J. M. J. Fréchet, M. H. Farrall, C. Benezra, A. Cheminat *Polym. Prep., Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1980**, *21*, 101-102 Removal of allergens form natural oils by selective binding to polymer supports

⁶² a) T. A. Keating, R. W. Armstrong
 J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7842-7843
 Molecular Diversity via a Convertible Isocyanide in the Ugi Four- Component Condensation

b) T. A. Keating, R. W. Armstrong
J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2574-2583
Postcondensation Modifications of Ugi Four-Component Condensation Products: 1-Isocyanocyclohexene as a Convertible Isocyanide. Mechanism of Conversation, Synthesis of Diverse Structures, and Demonstration of Resin Capture

- ⁶³ I. Ugi
 Angew. Chem. 1982, 94, 826-835
 Von Isocyaniden via Vierkomponenten-Kondensation zu Antibiotica-Synthesen
- ⁶⁴ E. Bayer, M. Mutter *Peptides* 1979, 2, 285-332 The liquid-phase method for peptide synthesis
- ⁶⁵ U. Zehavi
 Carbohydr. Res. 1984, *128*, 160-168
 Polyacrylamide as soluble support for peptide synthesis
- ⁶⁶ H. Blecher, P. Pfänder
 Liebigs Ann. Chem. 1973, 1263-1268
 Polyathylenimin als wasserlöslicher Träger bei der N-Carboxyanhydrid-Methode

- ⁶⁷ K. Geckeler, B. Bayer *Makromol. Chem.* **1974**, *175*, 1995-2001 Copolymerisation von Aminosäure-alkenylestern
- ⁶⁸ K. Kamaike, Y. Hasegawa, Y. Ishido *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 647-650 Efficient syntheses of an oligonucleotide on a cellulose acetate derivative as a novel polymer-support using phosphotriester approach
- ⁶⁹ M. M Shemyakin, Y. A. Ovchinnikov, A. A. Kiryushkin, I. V. Kozhevnikova *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2323-2327 Synthesis of Peptides in Solution on a Polymeric Support, I. Synthesis on Glycylglycyl-L-Leucylglycine
- ⁷⁰ a) B. Green, L.R. Garson *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 401-405
 Peptide Synthesis by the Soluble-polymer Technique

b) S. Isokawa, H. Arai, M. Narita *Pept. Chem.* 1980, 17, 103-106
Liquid Phase Peptide Synthesis by the Fragment Condensation on a Soluble Polymer Support: The Effect of Additives in the Azide Method

- ⁷¹ R. H. Andreatta, H. Rink *Helv. Chim. Acta* 1973, 56, 120-121
 Zur Problematik der Peptidsynthese an Trägern: Beitrag eines neuen Verfahrens mit löslichen Trägern
- ⁷² J. J. Maher, M. E. Furey, L. J. Greenberg *Tetrahedron Lett.* 1971, 27-28
 Improved Solid Phase Peptide Synthesis on Non-Crosslinked Resins
- ⁷³ S. Isokawa, N. Kobayashi, R. Nagano, M. Narita *Makromol. Chem.* **1984**, *185*, 2065-2075 Liquid phase peptide synthesis by fragment condensation on a soluble polymer support, 6 The influence of peptide-chain lengths of Boc-oligopeptides on the coupling efficiencies of their Cterminal amino acids in coupling reactions with polymer-bound amino acids
- ⁷⁴ F. Cramer, R. Helbig, H. Hettler, K.H. Scheit, H. Seliger Angew. Chem. 1966, 5, 640-641
 Oligonucleotid-Synthese an einem löslichen Polymeren als Träger
- ⁷⁵ R. D. Guthrie, A. D. Jenkins, J. Stehlícek
 J. Chem. Soc. (C) 1971, 2690-2696
 Synthesis of Oligonucleotides an Polymer Supports. Part I. 6-O-(p-Vinylbenzoyl) Derivatives of Glucopyranose and Their Copolymers with Styrene
- ⁷⁶ a) K. Janda
 WO 96/034118 **1996**Soluble Combinatorial Libraries

b) D. J. Gravert, K. D. Janda Drugs Fut. **1997**, 22 (10), 1147-1150 Soluble polyethylene glycol supports for liquid-phase combinatorial synthesis

⁷⁷ a) E. Bayer, M. Mutter *Nature (London)* 1972, 237, 512-513
Liquid Phase Synthesis of Peptides

b) M. Mutter, H. Hagenmaier, E. Bayer Angew. Chem. 1971, 22, 883-884 Eine neue Methode zur Synthese von Polypeptiden 78 Korrekt müßte es Poly(oxyethylen), POE heißen. Per Konvention werden Poly(oxyethylene) mit einem MW größer als 20.000 als Polyethylenoxide (PEO) und Poly(oxyethylene) mit einem MW kleiner als 20.000 als Polyethylenglykole (PEG) bezeichnet: J. M. Harris J. M. Harris, Ed.; Plenum Press; New York, 1992, 2-16 In Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications 79 R. F. Service Science 1996, 272, 1266-1268 Combinatorial Chemistry Hits the Drug Market 80 E. Bayer, M. Mutter, J. Polster, R. Uhmann Pept. Proc. Eur. Pept. Symp. 13th 1974, 129-136 Rapid Method for Liquid Phase Peptide Synthesis, The "Crystallization Method" 81 M. Mutter, E. Bayer Angew. Chem. 1974, 2, 101-102 Schnellverfahren zur "Liquid-Phase" - Peptidsynthese: Die Kristallisationsmethode 82 H. Tadokoro, S. Murahashi, T. Yoshihara, S. Tahara, S. Murahashi Macromol. Chem., 1964, 73, 109-127 Structural Studies on Polyethers, [-(CH₂)_m-O-]_n. II. Molecular Structure of Polyethylene Oxide 83 a) V. N. Pillai Rajasekharan, M. Mutter Acc. Chem. Res. 1981, 14, 122-130 Conformational Studies of Poly(oxyethylene)-Bound Peptides and Protein Sequences b) J. M. Harris J. M. Harris, Ed.; Plenum Press; New York, 1992, 2-16 In Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications 84 D. J. Gravert, K. D. Janda Chem. Rev. 1997, 97, 489-509 Organic Synthesis on Soluble Polymer Supports: Liquid-Phase Methodologies 85 E. Bayer, M. Mutter, R. Uhmann, J. Polster, H. Mauser J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7333-7336 Kinetic Studies of the Liquid-Phase Peptide Synthesis 86 D. E. Bergarbeiter, T. Kimmel, J. W. Caraway Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4757-4760 Modification of Substrate Reactivity Using Polymeric Supports 87 a) E. Bayer, M. Mutter Chem. Ber. 1974. 107. 1344-1352 Synthesis of the biologically active undecapeptide substance P with the liquid-phase method b) H. Han, M.M. Wolfe, S. Brenner, K. D. Janda Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 92, 6419-6423 Liquid-phase combinatorial synthesis

⁸⁸ a) S. Zalipsky

Bioconjugate Chem. **1995**, *6*, 150-165 Functionalized Poly(ethylene glycol) for Preparation of Biologically Relevant Conjugates

b) M. Sépulchre, G. Paulus, R. Jérôme Makromol. Chem. 1983, 184, 1849-1859
Specific Functionalization of Polyoxirane by Amino, Carboxyl, Sulfo and Halogeno End Groups

c) A. F. Brückmann, M. Morr, G. Johansson *Makromol. Chem.* **1981**, *182*, 1379-1384 Functionalization of Poly(ethylene glycol) and Monomethoxy-Poly(ethylene glycol)

- ⁸⁹ Shearwater Polymers
 2305 Spring Branch Rd., Huntswille, AL 35801, USA
- ⁹⁰ A. F. Brückmann, M. Morr, M.-R. Kula Biotechnol. Appl. Biochem. 1987, 9, 258-268
 Preparation of Technical Grade Polyethylene Glycol (PEG) (Mr 20,000)-N6-(2-Aminoethyl)-NADH by a Procedure Adaptable to Large-Scale Synthesis
- ⁹¹ (a) A. X. Swamikannu, M. H. Litt
 J. Polym. Sci. 1984, 22, 1623-1632
 Preparation and Characterization of p-Toluene Sulfonyl Ester and Amino Derivatives of Tri- and Poly(ethylene Glycol)

(b) J. Loccufier, J. Crommen, J. Vandorpe, E. Schacht *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1991**, *12*, 159-165 Facile methods for the introduction of an a-amino end-group

(c) V. N. R. Pillai, M. Mutter, M. Bayer, I. Gatfield
J. Org. Chem. 1980, 45, 5364-5370
New, Easily Removable Poly(ethylene glycol) Supports for the Liquid-Phase Method of Peptide Synthesis

(d) S. Zalipsky, J. L. Chang, F. Albericio, G. Barany *Reactive Polym.* 1994, 22, 243-258
Preparation and applications of polyethylene glycol-polystyrene graft resin supports for solid-phase peptide synthesis

- ⁹² S. Zalipsky, F. Albericio, U. Slomczynska, G. Barany *Int. J. Peptide Protein Res.*. **1987**, *30*, 740-783 A convenient general method for synthesis of N^α- or N^ω-dithiasuccinoyl (Dts) amino acids and dipeptides: application of polyethyleneglycol as a carrier for functional purification
- ⁹³ S. Shafer, J. M. Harris
 J. Polym. Sci. 1986, 24, 375-378
 Preparation of Cyanuric-Chloride Activated Poly(Ethylene Glycol)
- ⁹⁴ K. Bergström, K. Holmberg, A. Safranj, A. S. Hoffman, M. J. Edgell, A. Kozlowski, B. A. Hovanes, J. M. Harris
 J. Biomed. Mat. Res. 1992, 26, 779-790
 Reduction on fibrinogen adsorption on PEG-coated polystyrene surfaces

95	H. Z. Hagenmaier <i>Physiol. Chem.</i> 1975 , <i>356</i> , 777-785 Untersuchungen zur Optimierung der Peptidsynthese an polymeren Trägern, IV Synthese und Charakterisierung des geschützten Deamido-Calcitonin-M-(19-32)-Tetradecapeptids an dem löslichen Träger Polyäthylenglykol und Kupplung des Syntheseprodukts an den unlöslichen Polystyryl- benzhydrylamin-Träger
96	M. Mutter, R. Uhmann, E. Bayer Justus Liebigs Ann. Chem. 1975 , 901-915 Die Liquid-Phase-Methode zur Peptidsynthese; Strategie und experimentelle Grundlagen
97	C. S. Pande, S. K. Gupta, J. D. Glass <i>Indian J. Chem.</i> 1987 , <i>26B</i> , 957-961 New photolabile linkages for liquid-phase peptide synthesis
98	 FS. Tjoeng, E. K. Tong, R. S. Hodges <i>J. Org. Chem.</i> 1978, 43, 4190-4193 Liquid-Phase Syntheses of Protected Peptides on the New 3-Nitro-4-(bromomethyl)benzoylpoly(ethylene glycol) Support
99	 V. N. R. Pillai, M. Mutter, E. Bayer <i>Tetrahedron Lett.</i> 1979, 3409-3412 3-Nitro-4-Aminomethylbenzoylderivate von Polyethylenglykolen: Eine neue Klasse von Photosensitiven löslichen Polymeren Trägern zur Synthese von C-terminalen Peptidamiden
100	FS. Tjoeng, G. A. Heavner <i>Tetrahedron Lett.</i> 1982 , 4439-4442 4-(2-Cholorpropionyl)phenylacetoxy-polyethylene glycol: A New Photolabile Support for Liquid-Phase Peptide Synthesis
101	H. Köster <i>Tetrahedron Lett.</i> 1972 , 1535-1538 Polymer Support Oligonucleotide Synthesis VIII, Use of Polyethyleneglycol
102	G. M. Bonora <i>Appl. Biochem. Biotechnol.</i> 1995 , <i>54</i> , 3-17 Polyethylene glycol: a high-efficiency liquid phase (HELP) for the large-scale synthesis for the oligonucleotides
103	G. M. Bonora <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1987 , <i>117</i> , 379-380 Use of polyethylene glycol (PEG) as a soluble polymeric support in the oligonucleotide synthesis. A proposal for a new liquid-phase method
104	G. M. Bonora, G. Biancotto, M. Maffini, C. L. Scremin <i>Nucleic Acids Res.</i> 1993 , <i>21</i> , 1213-1217 Large scale, liquid phase synthesis of oligonucleotides by the phosphoramidite approach
105	 A. Bagno, S. Bicciato, C. Di Bello, G. M. Bonora J. Chem. Tech. Biotechnol. 1998, 71, 77-83 Automatization of the liquid-phase synthesis of biopolymers
106	H. Han, K. D. Janda <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1996 , <i>118</i> , 2539-2544 Azatides: Solution and Liquid Phase Syntheses of a New Peptidomimetic
- 107 W. K. C. Park, M. Auer, H. Jaksche, C. -H. Wong J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 10150-10155 Rapid Combinatorial Synthesis of Aminoglycoside Antibiotic Mimetics: Use of a Polyethylene Glycol-Linked Amine an a Neamine-Derived Aldehyde in Multiple Component Condensation as a Strategy for the Discovery of New Inhibitors of the HIV RNA Rev Responsive Element 108 S. Kobayashi, S. Nagayama J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 8977-8978 A New Methodology for Combinatorial Synthesis. Preparation of Diverse Ouinoline Derivatives Using a Novel Polymer-Supported Scandium Catalyst 109 P. Wipf, S. Venkatraman Tetrahedron Lett. 1996, 27, 4659-4662 An Improved Protocol for Azole Synthesis with PEG-Supported Burgess Reagent 110 E. Bayer Angew. Chem. 1991, 103, 117-222 Auf dem Weg zur chemischen Synthese von Proteinen 111 a) H. Han, K.D. Janda Angew. Chem., to be submitted b) H. Han, K. D. Janda Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1527-1530 A Soluble Polymer-Bound Approach to the Sharpless Catalytic Asymmetric Dihydroxylation (AD) Reaction: Preparation and Application of a [(DHQD)₂PHAL-PEG-OMe] Ligand ¹¹² E. Bayer Angew. Chem. 1991, 103, 117-133 Auf dem Weg zur chemischen Synthese von Proteinen 113 R.M. Kim, M. Manna, S.M. Mutchins, P.R. Griffin, N. Yates, A. Bernick, K. T. Chapman Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, 10012-10017 Dendrimer-supported combinatorial chemistry 114 D. A. Tomalia, J. R. McConnell J. Org. Chem. 1987, 52, 5305-5312 Starburst Polyether Dendrimers 115 G. R. Newcome, C. N. Moorefield, G. R. Baker Aldrichimica Acta 1992. 25, 31-38 Building Blocks for Dendritic Macromolecules 116 E. Bayer, M. Mutter Peptides, 2 1979, 285-332 The liquid-phase method for peptide synthesis 117 M. Node, H. Hori, E. Fujita Perkin 1 1966, 2237-2240 Demethylation of Aliphatic Methyl Ethers with a Thiol and Boron Trifluoride 118 S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 5095-5097
 - Polymer-Supported Solution Synthesis of Oligosaccharides

 ¹¹⁹ a) J. M. Dust, Z. Fang, J. M. Harris Macromolecules 1990, 3742-3746
 Proton NMR Characterization of Poly(ethylene glycols) and Derivatives

b) J. B. Lambert, H. F. Shurvell, L. Vebit, R. G. Cooks, G. H. Stout In *Organic Structural Analysis*; Macmillan: New York, **1976**, 16-38

- M. Karas, U. Bahr Mass Spectrom. Reviews 1991, 10, 335-357 Matrix-assisted laser desorption mass spectrometry
- ¹²¹ C. Blettner, M. Bradley *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 467-470 Asparagine as a Masked Dehydroalanine Residue in Solid Phase Peptide Synthesis
- ¹²² a) I. Moritani, Y. Fujiwara *Tetrahedron Lett.* 1967, 1119-1122 Aromatic Sustitution of Styrene-Palladium Chloride Complex

b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi*J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 7166-7169Aromatic Substitution of Olefins. VI. Arylation of Olefins with Palladium(II) Acetate

¹²³ a) R. F. Heck

J. Am. Chem. Soc. **1968**, *90*, 5526-5531 The Arylation of Allylic Alcohols with Organopalladium Compounds. A New Synthesis of 3-Aryl Aldehydes and Ketones

b) R. F. Heck *Ibid.* **1968**, *90*, 5531-5534 Allylation of Aromatic Compounds with Organopalladium Salts

c) R. F. Heck *Ibid.* 1968, 90, 5535-5538
The Palladium-Catalyzed Arylation of Enol Esters, Ethers, and Halides. A New Synthesis of 2-Aryl Aldehydes and Ketones

d) R. F. Heck *Ibid.* **1968**, *90*, 5538-5542 Aromatic Haloethylation with Palladium and Copper Halides

- ¹²⁴ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki
 Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 581
 Arylation of Olefine with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium
- ¹²⁵ Lesenswerte Reviews zur Heck-Reaktion finden sich unter:
 a) A. de Meijere, F. E. Meyer
 Angew. Chem. 1994, *106*, 2473-2506
 Kleider machen Leute: Heck-Reaktion im neuen Gewand

b) R. F. Heck Org. React. **1982**, 27, 345-390 Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides

- ¹²⁶ C-C-Verknüpfungen durch formale Substitution eines vinylischen Wasserstoffes können auch durch Meerwein-Arylierungsreaktionen erhalten werden:
 C. S. Rondeswedt
 Org. React. 1976, 24, 225-258
 Arylation of Unsaturated Compounds by Diazonium Salts (The Meerwein Arylation Reaction)
- ¹²⁷ Ausgewählte Heck-Reaktionen an der festen Phase:
 a) S. Hanessian, F. Xie
 Tetrahedron Lett. 1998, *39*, 737-740
 Exploring Functional and Molecular Diversity with Polymer-Bound p-Alkoxybenzyl Ethers Scope and Applications of Preparatively Useful Organic Reactions

b) K. Akaji, Y. Kiso *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1466-1468 Macrocyclization on Solid Support using Heck Reaction

c) M. C. Fagnola, I. Candiana, G. Visentin, W. Cabri, F. Zarini *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2307-2310 Solid-Phase Synthesis of Indoles Using the Palladium-Catalyzed Coupling of Alkynes with Iodoaniline Derivatives

d) K. A. Beaver, A. C. Siegmund, K. L. Spear *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 1145-1148
Application of the Sulfonamide Functional Group as an Anchor for Solid Phase Organic Synthesis (SPOS)

e) W. Yun, R. Mohan *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7189-7192 Heck Reaction on Solid Support: Synthesis of Indole Analogs

¹²⁸ J. Tsuji

Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Chemistry John Wiley & Sons: Chichester **1995**, 125-148

- ¹²⁹ B. M. Trost, D. J. Murphy
 Organometallics 1985, 4, 1143-1145
 A Model for Metal-Templated Catalytic Asymmetric Induction via π-Allyl Fragments
- ¹³⁰ R. McCrindle, G. Ferguson, G. Arsenault, A. J. McAlees
 J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 571-572
 Reaction of Tertiary Amines with Bis(benzonitrile)dichloropalladium(II). Formation and Crystal Structure Analysis of Di-μ-chloro-dichlorobis[2-(N,N-di-isopropyliminio)ethyl-C]dipalladium(II)
- ¹³¹ C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki
 Organometallics 1995, 14, 1818-1826
 Rates and Mechanism of the Formation of Zerovalent Palladium Complexes from Mixtures of Pd(OAc)₂
 and Tertiary Phosphines and Their Reactivity in Oxidative Additions
- ¹³² A. S. Carlström, T. Frejd
 Acta Chem. Scandinavica 1992, 46, 163-171
 Aspects of the Palladium-Catalyzed Coupling between Aryl Halides and 2-Amidoacrylates
- ¹³³ B. Cornils, W. A. Herrmann
 VCH: Weinheim 1996, 132-155
 Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds

134

E.-I. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y. Liu Chem. Rev. 1996, 96, 365-393 Cyclic Carbopalladation. A Versatile Synthetic Methodology for the Construction of Cyclic Organic Compounds 135 C.G. Blettner, T. Schotten, W. Stenzel, W.A. König Proceedings of the 5th Interntl. Symp. on Solid Phase Synthesis and Combinatorial Libraries **1997**, in press. PEG Polymer Supported Liquid Phase Parallel Synthesis of Suzuki and Heck Products 136 Die quantitative Veresterung von Polyethylenglykolen ist beschrieben in: S. Zalipsky, C. Gilon, A. Zilkha J. Macromol. Sci. Chem. A21 1984, 839-845 Esterification of Polyethylene Glycols 137 a) R. C. Larock, E. K. Yum, M. J. Doty, K. K. C. Sham J. Org. Chem. 1995, 60, 3270-3271 Synthesis of Aromatic Heterocycles via Palladium-Catalyzed Annulation of Internal Alkynes b) R. C. Larock, S. Babu Tetrahedron Lett. 1987, 28, 5291-5294 Synthesis of Nitrogen Heterocycles via Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyclization 138 a) M. Hiroshige, J. R. Hauske, P. Zhou Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4567-4570 Formation of C-C Bond In Solid Phase Synthesis Using The Heck Reaction b) D. A. Goff, R. N. Zuckermann J. Org. Chem. 1995, 60, 5748-5749 Solid-Phase Synthesis of Highly Substituted Peptoid 1(2H)-Isoquinolinones 139 K. Take, K. Okumura, K. Tsubaki, F. Terai, Y. Shiokawa Chem. Pharm. Bull. 1993, 41, 507-515 Agents for the Treatment of Overactive Detrusor. IV. Synthesis and Structure-Acitvity Relationships of Cyclic Analogues of Terodiline 140 M. P. Cooke, K. P. Biciunas Synthesis 1981, 283-285 A New Synthesis of Unsaturated Acylphosphoranes by the Wittig-Horner Olefination 141 M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai Tetrahedron Lett. 1984, 25, 2183-2186 Horner-Wadsworth-Emmons Reaction: Use of Lithium Chloride and an Amine for Base-Sensitive Compounds ¹⁴² C. Almansa, E. Carceller, C. S. Gonzáles, M. C. Torres, J. Bartroli Eur. Pat. EP 669. 1995, 333-362 143 a) M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, A. Roglans Synlett 1997. 1157-1158 Stereospecific Preparation of (E) and (Z)-3,3-Diarylacrylonitriles by Heck Reaction b) M. Moreno-Mañas, M. Pérez, R. Pleixats Tetrahedron Lett. 1996, 41, 7449-7452 Stereospecific Preparation of Ethyl (E) and (Z)-3-Aryl-3-phenylpropenoates by Heck Reaction

- ¹⁴⁴ a) J. M. Harris
 - In *Poly(Ethylene Glycol) Chemistry. Biotechnological and Biomedical Applications*; Harris, J. M., Ed.; Plenum Press: New York; **1992**, 1-12 Indroduction to Biotechnical and Biomedical Applications of Poly(Ethylene Glycol)

b) G. W. Gokel, D. M. Goli, R. A. Schultz *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2837-2842
Binding Profiles for Oligoethylene Glycols and Oligoethylene Glycol Monomethyl Esters and an Assessment of Their Abilities To Catalyze Phase-Transfer Reactions

c) J. M. Harris, N. H. Hundley, T. G. Shannon, E. C. Struck J. Org. Chem. 1982, 47, 4789-4791
Poly(ethylene glycols) as Soluble, Recoverable, Phase-Transfer Catalysts

- ¹⁴⁵ G. W. Gokel, D. M. Goli, R. A. Schultz
 J. Org. Chem. 1983, 48, 2837-2842
 Binding Profiles for Olitoethylene Glycols and Oligoethylene Glycol Monomethyl Ethers and an Assessment of Their Abilities To Catalyze Phase-Transfer Reactions
- ¹⁴⁶ B. Sauvagnat, F. Lamaty, R. Lazaro, J. Martinez *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 821-824
 Polyethylene Glycol (PEG) as Polymeric Support and Phase-transfer Catalyst in the Soluble Polymer Liquid Phase Synthesis of α-Anion Esters
- ¹⁴⁷ J. V. Duncia, J. D. Carini, A. T. Chiu, A. L. Johnson, W. A. Price, P. C. Wong, R. R. Wexler, R. R.; P. B. M. W. M. Timmermans *Medical Research Reviews*, **1992**, *12*, 149-191 Active Nonpeptide Angiothesin II Receptor Antagonist
- ¹⁴⁸ Ein interessanter Reviewartikel zur Scholl-Reaktion:
 J. Kovacic, M. B. Jones
 Chem. Rev. 1987, 87, 357-379
 Dehydro Coupling of Aromatic Nuclei by Catalyst-Oxidant Systems: Poly(*p*-phenylene)
- ¹⁴⁹ Ein interessanter Reviewartikel zur Gomberg-Reaktion:
 W. Bolton, G. H. Williams
 Chem. Soc. Rev. 1986, 15, 261-289
 Hmomlytic Arylation of Aromatic and Polyfluoroaromatic Coumpounds
- ¹⁵⁰ Ein interessanter Reviewartikel zur Ullmann-Reaktion:
 P. E. Fanta
 Synthesis 1974, 9-21
 The Ullmann Synthesis of Biaryls
- ¹⁵¹ G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich Angew. Chem. 1993, 102, 1006-1019 Der gezielte Aufbau von Biarylverbindungen: moderne Konzepte und Strategien
- ¹⁵² Interessante Reviewartikel zur Suzuki-Reaktion:
 a) A. R. Martin, Y. Yang
 Acta Chem. Scand. 1993, 47, 221-230
 Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboronic Acids with Organic Electrophiles

b) A. Suzuki *Pure & Appl. Chem*, **1994**, *66*, 213-222 New synthetic transformations via organoboron compounds c) N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483 Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds

- ¹⁵³ N. Miyaura, Y. Yanagi, A. Suzuki Synth. Commun. 1981, 11, 513-519 The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases
- ¹⁵⁴ M. Moreno-Mañas, M. Mérez, R. Pleixats
 J. Org. Chem. 1996, 61, 2346-2351
 Palladium-Catalyzed Suzuki-Type Self-Coupling of Arylboronic Acids. A Mechanistic Study
- ^{155.} S. Zalipsky, C. Gilon, A. Zilkha J. Macromol. Sci. Chem. A21 1984, 839-845 Esterification of Polyethylene Glycols
- ¹⁵⁶ J. M. Dust, Z. Fang, J. M. Harris Macromolecules 1990, 3742-3746
 Proton NMR Characterization of Poly(ethylene glycols) and Derivatives
- ¹⁵⁷ S. Gronowitz, V. Bobosik, K. Lawitz
 Chem. Scripta 1984, 23, 120-122
 Palladium Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Bithienyls form Thiopheneboronic Acids and Halothiophenes
- ^{158.} T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki Synlett 1992, 207-210
 Synthesis of Sterically Hindered Biaryls via the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylboronic Acids of their Esters with Haloarenes
- ¹⁵⁹ C. G. Blettner, W. A. König, W. Stenzel, T. Schotten Synlett 1998, 295-297
 Poly(ethylene glycol) Supported Liquid Phase Synthesis of Biaryls
- ¹⁶⁰ F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel Angew. Chem. **1996**, 108, 2436-2488 Kombinatorische Synthese niedermolekularer organischer Verbindungen
- ¹⁶¹ P. N. Preston
 Chem. Rev., **1974**, *74*, 279-314
 Synthesis, Reactions, and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles
- ¹⁶² P. L. Langcake, P.J. Kuhn, M. Wade In *Progress in Pesticide Biochemistry and Toxicology*, **1983**, *3*, 1-109 The mode of action of systemic fungicides
- (a) L. B. Townsend, D. S. Wise
 Parasitol. Today, **1990**, *6*, 107-112
 The Synthesis and Chemistry of Certain Anthelmintic Benzimidazoles

(b) P. Actor, E. L. Anderson, D. J. Dicuollo *Nature (London)*, **1967**, *215*, 321-322 New Broad Spectrum Anthelmintic, Methyl 5(6)-Butyl-2-benzimidazolecarbamate ¹⁶⁴ a) G. Atassi, C. Schmaus, J. M. Tagnon *Eur. J. Cancer*, **1975**, *11*, 609-614 R17934-NSC238159: A New Antitumor Drug-II. Effect on Mitotic Cycle of L1210 Leukemia Cells *In Vitro* and Synergism with Cytosine Arabinoside (NSC 63878)

(b) M. D. Nair, K. Nagarajan *Prog. Drug Res.*, **1980**, *27*, 163-252 Nitroimidazoles as chemotherapeutic agents

- ¹⁶⁵ D. Binder, C. R. Noe, H. Kollmann, B. Rosenwirth Arch. Pharm. (Weinheim Ger.), 1985, 318. 40-48
 Substituierte Thieno[2,3-d]imidazole als potentiell antivirale Wirkstoffe
- ¹⁶⁶ B. Yadagiri, J. W. Lown Synth. Commun. 1990, 20, 955-963 Convenient Routes to Substituted Benzimidazoles and Imidazolo[4,5-b]pyridines using Nitrobenzene as Oxidant
- ¹⁶⁷ N. A. Bumagin, V. V. Bykow, I. P. Beletskaya,
 Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.) 1990, 38, 2206
 Synthesis of Diaryls from Phenylboric Acid and Aryl Iodides in al Aqueous Medium
- ¹⁶⁸ T. I. Wallow, B. M. Novak
 J. Org. Chem. 1994, 59, 5034-5037
 Highly Efficient and Accelerated Suzuki Aryl Couplings Mediated by Phosphine-Free Palladium Sources
- ¹⁶⁹ D. Badone, M. Baroni, R. Cardamone, A. Ielmini, U. Guzzi
 J. Org. Chem. 1997, 62, 7170-7173
 Highly Efficient Palladium-Catalyzed Boronic Acid Coupling Reactions in Water: Scope and Limitations
- ¹⁷⁰ J. M. Dust, Z. Fang, J. M. Harris Macromolecules 1990, 3742-3746
 Proton NMR Characterization of Poly(ethylene glycols) and Derivatives
- ¹⁷¹ C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M`Barki
 Organometallics 1995, 14, 1818-1826
 Rates and Mechanism of the Formation of Zerovalent Palladium Complexes from Mixtures of Pd(OAc)₂
 and Tertiary Phosphines and Their Reactivity in Oxidative Additions
- (a) A.-S. Carlström, T. Frejd
 Acta Chem. Scandinavica 1992, 46, 163-171
 Aspects of the Palladium-Catalyzed Coupling between Aryl Halides and 2-Amidoacrylates

(b) T. A. Stephenson, S. M. Morehouse, A. R. Powell, J. P. Heffer, G. J. Wilkinson *J. Chem. Soc.* **1965**, 3632-3640 Carboxylates of Palladium, Platinum, and Rhodium, and their Adducts

- ¹⁷³ P. M. Maitlis, P. Espinet, M. J. H. Russell in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, 1st ed.; G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel, Eds.; Pergamon: Oxford, **1982**, 243-264 Complexes of Palladium (0)
- ¹⁷⁴ (a) C.-M. Andersson, A. J. Hallberg
 J. Org. Chem. 1988, 53, 235-239
 Synthesis of β-Arylvinyl Ethers by the Palladium-Catalyzed Reactions of Aroyl Chlorides with Vinyl Ethers

	 (b) N. Miyaura, A. Suzuki <i>J. Organomet. Chem.</i> 1981, 213, C53-C56 The Pallaium-Catalyzed Head-to-Tail Cross-Coupling Reaction of 1-Alkenylboranes with Phenyl or 1- Alkenyl Iodides. A Novel Synthesis of 2-Phenyl-1-Alkenes or 2-Alkyl-1,3-Alkadienes Via Organoboranes
	 (c) A. Sekiya, N.Ishikawa J. Organomet. Chem. 1977, 125, 281-290 Palladium Metal-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Iodides with Arylmagnesium Bromides
175	R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera <i>Tetrahedron Lett.</i> 1986 , <i>27</i> , 279-282 The Use of Microwaves ovens for Rapid Organic Reactions
176	Interessante Reviews zur Mikrowellensynthese finden sich unter: a) S. Caddick <i>Tetrahedron</i> 1995 , <i>51</i> , 10403-10432 Microwave Assisted Organic Reactions
	b) R. N. Gedye, F. E. Smith, K. C. Westaway <i>Can. J. Chem.</i> 1988 , <i>66</i> , 17-26 The rapid synthesis of organic compounds in microwave ovens
177	M. Larhed Dissertation, Universität Uppsala, Schweden, 1997 Regio-Controlled and Fast Intermolecular Heck Reactions
178	K. S. Pitzer <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> 1983 , 80, 4574-4576 Reactions in superheated solvents
179	B. Kuhlmann, E. M. Arnett, M. Siskin <i>J. Org. Chem.</i> 1994 , <i>59</i> , 3098-3101 Classical Organic Reactions in Pure Superheated Water
180	D. M. P. Mingos, D. R. Baghurst <i>Chem. Soc. Rev.</i> 1991 , <i>20</i> , 1-47 Applications of Microwave Dielectric Heating Effects to Synthetic Problems in Chemistry
181	a) G. Lindeberg, M. Larhed PCT WO 97/43,230 Method for Organic Reactions
	 b) M. Larhed, G. Lindeberg, A. Hallberg <i>Tetrahedron Lett.</i> 1996, <i>37</i>, 8219-8222 Rapid Microwave-Assisted Suzuki Coupling on Solid-Phase
182	Hervorragende Reviews zu Sulfonaten als Abgangsgruppen: a) K. Ritter Synthesis 1993 , 735-762 Synthetic Transformations of Vinyl and Aryl Triflates
	 b) P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian Synthesis 1982, 85-126 Perfluoroalkanesulfonic Esters: Methods of Preparation and Applications in Organic Chemistry

- ¹⁸³ T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki
 J. Org. Chem. 1993, 58, 2201-2208
 Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Organoboron Compounds with Organic Triflates
- ¹⁸⁴ a) M. Rottländer, P. Knochel

Org. Chem. **1998**, *63*, 203-208 Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions with Aryl Nonaflates: A Practical Alternative to Aryl Triflates

b) L. R. Subramanian, H. Bentz, M. Hanack Synthesis 1973, 293-294Improved Synthesis of Nonafluorbutansulfonates (Nonaflates)

- ¹⁸⁵ V. Percec, J.-Y. Bae, D. H. Hill J. Org. Chem. **1995**, 60, 1060-1065 Aryl Mesylates in Metal Catalyzed homocoupling and Cross-Coupling Reactions. 2. Suzuki-Type Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Arenesulfonates and Aryl Mesilates with Arylboronic Acids
- ¹⁸⁶ M. Mutter

Tetrahedron Lett. **1978**, *31*, 2839-2842 Soluble Polymers in Organic Synthesis: I. Preparation of Polymer Reagents Using Polyethylene Glycol with Terminal Amino Groups as Polymeric Component

- ¹⁸⁷ H. M. Harris, M. G. Case
 J. Org. Chem. 1983, 48, 5390-5392
 Poly(ethylene glycol) Ethers as Recoverable Phase-Transfer Agents in Permanganate Oxidations
- (a) V. Snieckus
 Pure Appl. Chem. 1990, 62, 671-680
 Regioselective synthetic processes based on the aromatic directed metalation strategy

(b) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki Synth. Commun. **1981**, *11*, 513-519 The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases

- ¹⁸⁹ Y. Hatanaka, K. Goda, Y. Okahara *Tetrahedron* 1994, *50*, 8301-8316 Highly selective cross-coupling reactions of aryl(halo)silanes with aryl halides: a general and practical route to functionalized biaryls
- ¹⁹⁰ R.M. Kim, M. Manna, S.M. Mutchins, P.R. Griffin, N. Yates, A. Bernick, K. T. Chapman *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 10012-10017 Dendrimer-supported combinatorial chemistry
- ¹⁹¹ a) M. E. Jung, M. A. Lyster
 J. Org. Chem. 1977, 42, 3761-3764
 Quantitative Dealkylation of Alkyl Ethers via Treatment with Trimethylsilyl Iodide. A New Method for Ether Hydrolysis

b) T. W. Greene Wiley & Sons, Inc. New York, **1981**, 44-49 Protective Groups in Organic Synthesis

¹⁹² a) T. Morita, Y. Okamoto, H. Sakurai
 J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1978, 371-372
 Novel Method for Dealkylation of Esters, Ethers, and Acetals by Chlorotrimethylsilane-Sodium Iodide

b) G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, R. Malhotra
J. Org. Chem. 1979, 44, 1247-1251
Synthetic Methods and Reactions. 62. Transformations with Chlorotrimethylsilane/ Sodium Iodide, a Convenient in Situ Iodotrimethylsilane Reagent

- ¹⁹³ M. Lautens, A. S. Abd-El-Aziz, G. Schmidt *Macromolecules* **1990**, *23*, 2821-2823 Complex Formation between Poly(ethylene glycol) and α-Cyclodextrin
- ¹⁹⁴ a) K. Takeo, T. Kuge
 Agr. Biol. Chem. **1970**, *34*, 1787-1794
 Complexes of Starchy Materials with Organic Compounds Part V. X-Ray Diffraction of α-Cyclodextrin Complexes

b) G. Gattuso, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1615-1617 Kohlenhydrat-Nanoröhren

- ¹⁹⁵ A. Harada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2823-2824 Formation of Inclusion Complexes of Monodisperse Oligo(ethylene glycol)s with α-Cyclodextrin,
- ¹⁹⁶ A. Harada, J. Li, M. Kamachi
 Macromolecules 1993, 26, 5698-5703
 Preparation of Inclusion Complexis of Poly(ethylene glycol) with α-Cyclodextrin
- ¹⁹⁷ A. Harada, J. Li, T. Nakamitsu, M. Kamachi
 J. Org. Chem. 1993, 58, 7524-7528
 Preparation and Characterization of Polyrotaxanes Containing Many Threaded α-Cyclodextrins
- ¹⁹⁸ H. R. Meyer, K. Burdeska DE 2848193, 39-67
- ¹⁹⁹ J. Liebscher, H. Hartmann DD 97205, 3-22

Danksagungen

Mein Dank gilt allen Personen, die das Erscheinen der Arbeit in dieser Form ermöglicht haben.

An der Universität Hamburg danke ich allen Mitgliedern meines Arbeitskreises für die gute Zusammenarbeit und die freundliche Atmosphäre. Dazu haben insbesondere die aktiven und ehemaligen Mitglieder Klaus Scharwächter, Claudia Paul, Nils Bülow, Kolja Wihstutz, Martin Pietsch, Andre Krüger, Andrea Arcamone, Ute Warmers, Nikola Rogmann, Joachim Rösecke, Helmutt Dittmann, Christiane Fricke, Annegret Meiners sowie Dr. Detlev Hochmuth beigetragen. Herrn Dr. Detlev Hochmuth danke ich ferner für die Unterstützung bei der Anfertigung der elektronischen Version der Dissertation. Gerald Weseloh danke ich dafür, mir seine luxuriöse Wohnung für die Zeit der Dissertation als Untermieter zu überlassen.

Ich danke dem Abteilungsleiter der Syntheseabteilung der Lilly Forschung GmbH Herrn Dr. W. Stenzel und dem Laborleiter Herrn Dr. T. Schotten für die interessanten Diskussionen und Anregungen und für den Beitrag zur Anfertigung der fünf Publikationen. Dem Laborleiter Herrn Dr. Rühter danke ich für die stete Hilfsbereitschaft. Besonders zu danken habe ich dem Geschäftsführer Herrn Dr. W. C. Vladuchick, sowie Frau A. Messmer und Frau C. Beyer für ihre offene und konstruktive Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt den Laborleitern Herrn Dr. B. Henkel, Herrn Dr. J. Ammenn sowie Frau Dr. B. Evers für die kollegiale Aufnahme in ihr Büro und insbesondere für die freundschaftliche Zusammenarbeit und zahlreichen konstruktiven Diskussionen während und nach der Arbeit.

Den Laboranten meines Labors Herrn K. Läger und Herrn M. Mohr danke ich für ihre freundliche Aufnahme und hilfreichen Anregungen. Für die zahllosen weiteren kleineren und größeren Tätigkeiten danke ich allen weiteren Laboranten der Syntheseabteilung der Lilly Forschung GmbH, sowie der Sekretärin Frau G. Metz.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der Analytik-Abteilung der Beiersdorf AG, Herrn Dr. P. M. Arlt, Herrn Dr. D. Emeis und Herrn A. Tyagi, die trotz der außergewöhnlichen Belastung durch meine zahlreichen NMR-Proben für viele anregende Diskussionen offen waren. Herrn Dr. H. Bartsch und besonders Herrn J.-P. Vietzke danke ich für die bereitwillige Aufnahme der MALDI-TOF-Spektren.

Gleichzeitig möchte ich meiner Familie ebenso wie allen meinen Freunden für die Unterstützung während dieser Zeit danken.