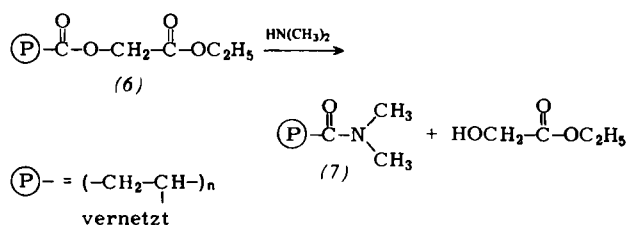


Azoisobutyronitril wurde tropfenweise unter N₂ bei einer Rührgeschwindigkeit von 720 Umdrehungen/min zu 250 ml einer Lösung von 3 g Polyvinylalkohol in Wasser gegeben. Nach 1 h Polymerisation bei 60°C, 2 h bei 70°C und 2 h bei 80°C wurde das Produkt mit heißem Wasser, Ethanol, Aceton, Benzol, Aceton, Ethanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Es wurde die Siebfraction 0.1–0.315 mm Durchmesser verwendet. Ausbeute an (6): 12.1 g (61%).

Die Perlpolymersate der Acrylsäureester sind weich, die der Methacrylsäureester hart und rieselfähig. Sie haben einen Quellungsgrad (Volumen nach Solvation im Vergleich zum Volumen der trockenen Perlen) in DMSO und Aceton von 6, in Dimethylformamid und Acetonitril von 4, in Benzol und Essigester von 2.

Die aktivierten Estergruppen im Polymerisat (6) bieten die Möglichkeit, andere funktionelle Gruppen in das Produkt einzuführen. So entsteht durch Umsetzung von (6) mit Dimethylamin das polymere Carbonsäureamid (7). Infolge der ausgezeichneten Mischungseigenschaften von *N,N*-Dimethylacrylamid mit den meisten Lösungsmitteln (z. B. Wasser, Alkohole, Benzol, Petrolether) ist ein Perlpolymersat (7) nur auf diesem Wege zugänglich.



Polymeres Carbonsäureamid (7)

Eine Suspension von 12.1 g Polymerisat (6) in 350 ml Aceton und 600 mg Eisessig wurden in einem Glasautoklaven auf 0°C gekühlt und mit 100 ml trockenem Dimethylamin versetzt. Die Mischung wurde 30 min bei Raumtemperatur und 24 h bei 50°C geschüttelt und das Polymerisat (7) nach Waschen mit Aceton, Ether, Aceton, Pyridin, Ethanol, Aceton und Ether im Vakuum bei 50°C getrocknet. Aus der Elementaranalyse (N 4.9 %) errechnet sich ein Gehalt von 34.7 Mol-% Amidgruppen. (7) besitzt ausgezeichnete Solvatationseigenschaften. Der Quellungsgrad beträgt in Pyridin 12, in Dimethylsulfoxid 15, in Dimethylformamid 10, in Wasser 5, in Ethanol 5 und in Wasser/Methanol (1:1, v/v) 12.

Die aktivierten Estergruppen in (6) lassen sich auch zunächst mit einem Unterschub an Nucleophil (primärer Reaktand) und anschließend mit einem zweiten Nucleophil (sekundärer Reaktand) umsetzen. Auf diese Weise kann die Menge des einzuführenden primären Reaktanden und die Solvatations-(Quellungs-)eigenschaft seiner Umgebung in weiten Grenzen variiert werden. In (7) läßt sich ein Teil der nach Umsetzung mit überschüssigem Dimethylamin erhaltenen *N,N*-Dimethylamidgruppen zu Carboxylgruppen hydrolysieren. Ein solches Polymerisat wird für die Festphasensynthese von Oligonucleotiden verwendet^[3].

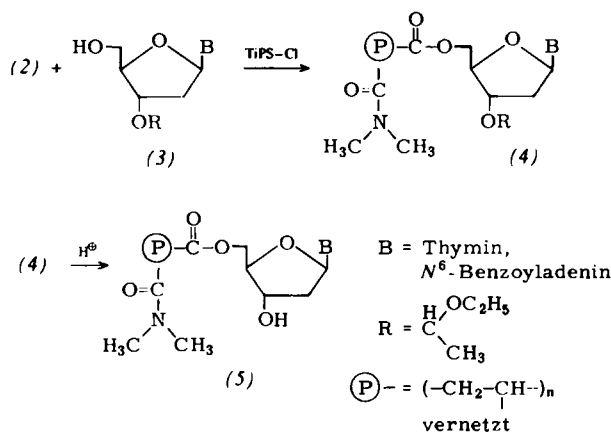
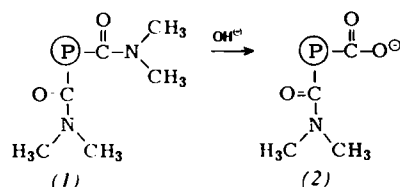
Eingegangen am 20. Mai 1976,
in veränderter Form am 16. Juni 1976 [Z 484a]

Oligonucleotidsynthese an einem polymeren Träger unter Vermeidung von Fehlsequenzen^{[1][**]}

Von Walter Heidmann und Hubert Köster^[*]

Merrifield und Gutte^[2] konnten an einem mit 1 % Divinylbenzol vernetzten, nicht makroporösen Polystyrol Polypeptidketten mit einem Molekulargewicht über 15000 synthetisieren. Da die für eine DNA-Synthese benötigten Decanucleotide nur ein Molekulargewicht von ca. 5000 besitzen^[3], sollte ein schwach vernetztes, nicht makroporöses Polymerisat hinreichend große Hohlräume besitzen, um sich als Träger für eine Oligonucleotidsynthese zu eignen. Von Nachteil für die Synthese von Oligonucleotiden nach der Diesterkonzeption war bisher, daß sich für das mit polaren Oligonucleotidketten versehene, unpolare Polymerisat keine befriedigenden Quellungsbedingungen finden ließen.

In der vorangegangenen Arbeit^[4] wurde die Synthese eines Trägers (1) beschrieben, bei dem diese Schwierigkeiten nicht auftreten. Die durch partielle Hydrolyse der Amidgruppen in (1) entstehenden Carboxylatgruppen in (2) dienen zur Verankerung des ersten Nucleosids (3). Dieses ist an der 3'-OH-Gruppe durch die säurelabile α -Ethoxyethylgruppe^[5] geschützt. Die Veresterung gelingt nach Aktivierung der Carboxylatgruppen von (2) mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid (TiPS-Cl).



Trägergebundenes Nucleosid (5)

4 g Träger (2) (1.6 mmol Carboxylatgruppen) wurden in 50 ml Pyridin, das 8 mmol TiPS-Cl enthielt, 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das aktivierte Polymerisat wurde unter Feuchtigkeitsausschluß mit Pyridin und Ether gewaschen und 24 h mit 7.2 mmol Base (3) in 20 ml Pyridin bei Raumtemperatur geschüttelt. Die nicht umgesetzten aktivierten Carboxylatgruppen wurden durch 6 h Schütteln mit überschüssigem Methanol blockiert. Das Produkt (4) wurde mit Pyridin und Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es enthielt 85 μmol (3)/g, das mit konz. wäßrigem Ammoniak in 16 h

[1] R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85, 2145 (1963).

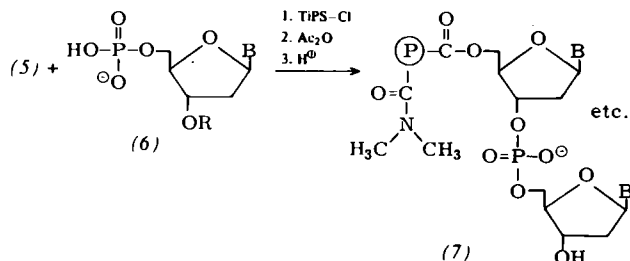
[2] R. Schwyzer, M. Feurer u. B. Iselin, Helv. Chim. Acta 38, 83 (1955); H. Köster u. W. Heidmann, noch unveröffentlicht.

[3] W. Heidmann u. H. Köster, Angew. Chem. 88, 577 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, Nr. 9 (1976).

[*] Priv.-Doz. Dr. H. Köster und Dr. W. Heidmann
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, 2000 Hamburg 13

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

bei Raumtemperatur oder mit 1 N wäßriger Natronlauge bei 0°C in 30 min wieder abgespalten werden kann. Die Abspaltung der α -Ethoxyethylgruppe vom trägergebundenen Nucleosid (4) gelingt quantitativ durch 15 h Schütteln in Eisessig/Wasser/Methanol (3:4:3, v/v) bei Raumtemperatur. Das Produkt (5) wird nach gründlichem Waschen mit Pyridin, Ethanol/Wasser (1:1, v/v) und Ether im Vakuum bei 40°C getrocknet.



Trägergebundenes Dinucleotid (7)

1 g Träger (5) (85 μ mol gebundenes Nucleosid) wird in 10 ml Pyridin mit 4 mmol Nucleotid (6) und 8 mmol TiPS-Cl 8 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach wird mit Pyridin gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es folgen 16 h Schütteln mit Acetanhydrid/Pyridin (1:1, v/v, 10 ml) bei Raumtemperatur, Waschen mit Pyridin und Ether sowie die Abspaltung der α -Ethoxyethylgruppe. Nach Waschen und Trocknen von (7) kann die Nucleotidkette erneut verlängert werden.

Die Verwendung einer alkalilabilen Verankerung und einer säurelabilen 3'-O-Schutzgruppe ermöglicht es, die in einer

möglich ist, unter denen die *N*-Acylgruppen erhalten bleiben, können die Rumpfsequenzen nach chromatographischer Isolierung erneut verwendet werden.

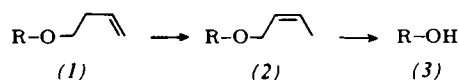
Eingegangen am 20. Mai 1976,
in veränderter Form am 16. Juni 1976 [Z 484b]

- [1] Festphasensynthese von Oligonucleotiden, 10. Mitteilung. – 9. Mitteilung: H. Köster u. S. Geussenhainer, *Angew. Chem.* 84, 712 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 713 (1972).
- [2] B. Gutte u. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 501 (1969).
- [3] H. Köster, H. Blöcker, R. Frank, S. Geussenhainer u. W. Kaiser, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 356, 1585 (1975).
- [4] H. Köster u. W. Heidmann, *Angew. Chem.* 88, 576 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, Nr. 9 (1976).
- [5] A. Holy u. J. Smrt, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 31, 3800 (1966).

Spaltung von Allylethern mit Pd/C^[**]

Von Roland Boss und Rolf Scheffold^[*]

Allylether (1) sind unter basischen und sauren Bedingungen weitgehend stabil. Dieser Eigenschaften wegen wird die Allylgruppierung oft als Schutzgruppe für Alkohole verwendet. Die Entfernung der Schutzgruppe geschieht meistens durch



Isomerisierung des Allylethers zum entsprechenden Enolether (2) mit anschließender, durch H⁺ oder Hg²⁺^[1] katalysierter Hydrolyse oder oxidativer Spaltung^[2].

Tabelle 1. Umgesetzte Allylether.

| Allylether | Reaktionsbedingungen [a] | Produkt | Ausb. [%] [b] |
|------------|--|---------|---------------|
| (4) | Pd/C Methanol/H ₂ O/H ⁺ 6 Std. Rückfluß | (4a) | >95 |
| (5) | Pd/C Methanol/H ₂ O/H ⁺ 6 Std. Rückfluß | (5a) | >95 |
| (6) | Pd/C H ₂ O/H ⁺ 6 Std. 80°C | (6a) | >95 |
| (7) | Pd/C Methanol/H ₂ O/H ⁺ 24 Std. Rückfluß | (7a) | >95 |
| (8) | Pd/C wasserfr. Methanol/TsOH 20 Std. Rückfluß | (8a) | 84 |
| (9) | Pd/C Dioxan/H ₂ O/H ⁺ 6 Tage Raumtemperatur | (9a) | 78 |
| (10) | Pd/C Ethanol/H ₂ O/H ⁺ 3 Std. Rückfluß | (10a) | 84 |

[a] Wo nicht anders vermerkt, wurde als Säure (H⁺) Perchlorsäure in Konzentrationen von 1 bis 5 mmol/Liter verwendet.

[b] Die Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Material.

Kondensationsreaktion nicht umgesetzten 3'-OH-Gruppen durch Acylierung zu blockieren und damit das Auftreten von Fehlsequenzen zu vermeiden. Außerdem können so vor jeder Kondensation auch die heterocyclischen Basen nachacyliert werden. Da die Abspaltung vom Träger unter Bedingungen

[*] Lic. Chem. R. Boss und Prof. Dr. R. Scheffold
Institut für Organische Chemie der Universität
Erlachstraße 9a, CH-3012 Bern (Schweiz)

[**] Diese Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 2.298-0.74) unterstützt.