

DNA-Basen in der Lage sind, das Uracil-Radikalanion $\text{dU}^{\cdot-}$ zu protonieren. Darüber hinaus weisen diese Resultate darauf hin, dass der reduktive ET in DNA nicht an eine Protonierung gekoppelt ist. Die Lebenszeit von $\text{Py}^{+\cdot}\text{-dU}^{\cdot-}$ liegt in der Größenordnung von Nanosekunden, allerdings nur bei einem pH-Wert größer als 7. Unter der Annahme, dass sich die freie Energie dieses ET-Prozesses innerhalb von DNA nur wenig ändert, sollte **1** einen geeigneten Elektroneninjektor darstellen, weil der ET zu benachbarten DNA-Basen wahrscheinlich auf einer Zeitskala kürzer als Nanosekunden auftritt.

Experimentelles

Die Synthese von 5-(1-Pyrenyl)-2'-desoxyuridin **1** und eine kurze Beschreibung des Laseraufbaus sind in den Hintergrundinformationen beschrieben. Die Steady-State-Fluoreszenzspektren wurden mit einem Fluoromax-3 Fluorimeter (Jobin-Yvon) aufgenommen und wurden in ihrer Intensität korrigiert.

Eingegangen am 18. Januar 2002 [Z18917]

- [1] Z. B.: a) K. Fukui, K. Tanaka, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 167; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 158; b) V. Shafirovich, A. Dourandin, W. Huang, N. P. Luneva, N. E. Geacintov, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 10924; c) F. D. Lewis, X. Liu, J. Liu, S. E. Miller, R. T. Hayes, M. R. Wasielewski, *Nature* **2000**, *406*, 51; d) C. Wan, T. Fiebig, O. Schiemann, J. K. Barton, A. H. Zewail, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 14052; e) K. Nakatani, C. Dohno, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10041; f) G. B. Schuster, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 253; g) M. Kawai, M. J. Lee, K. O. Evans, T. M. Nordlund, *J. Fluoresc.* **2001**, *11*, 23; h) S. Hess, M. Götz, W. B. Davis, M. E. Michel-Beyerle, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10046; i) B. Giese, J. Amaudrut, A.-K. Köhler, M. Spormann, S. Wessely, *Nature* **2001**, *412*, 318.
- [2] a) E. M. Boon, D. Ceres, T. G. Drummond, M. G. Hill, J. K. Barton, *Nat. Biotechnol.* **2000**, *18*, 1096; b) N. M. Jackson, M. G. Hill, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, *5*, 209; c) M. C. Pirrung, *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 1326; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1276.
- [3] a) H.-W. Fink, C. Schönenberger, *Nature* **1999**, *398*, 407; b) D. Porath, A. Bezryadin, S. de Vries, C. Dekker, *Nature* **2000**, *403*, 635; d) C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 4128; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4128.
- [4] A. Schwögl, L. T. Burgdorf, T. Carell, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4082; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3918.
- [5] E. T. Kool, J. C. Morales, K. M. Guckian, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 990.
- [6] T. L. Netzel, M. Zhao, K. Nafisi, J. Headrick, M. S. Sigman, B. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9119.
- [7] T. Kubota, J. Kano, B. Uno, T. Konse, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3865.
- [8] S. Steenken, J. P. Telo, H. M. Novais, L. P. Candeias, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4701.
- [9] T. Fiebig, C. Wan, A. H. Zewail, *ChemPhysChem*, eingereicht.
- [10] S. Steenken, *Free Radical Res. Commun.* **1992**, *16*, 349.
- [11] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [12] M. Havelková, D. Dvůřák, M. Hocek, *Synthesis* **2001**, 1704.
- [13] a) H. Suenaga, K. Nakashima, T. Mizuno, M. Takeuchi, I. Hamachi, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1263; b) M. Beinhoff, W. Weigel, M. Jurczok, W. Rettig, C. Modrakowski, I. Brüdgen, H. Hartl, A. D. Schlüter, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3819.
- [14] T. Fiebig, K. Stock, S. Lochbrunner, E. Riedle, *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *345*, 81.
- [15] E. Pandurski, N. Amann, H.-A. Wagenknecht, T. Fiebig, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [16] T. Shida, *Electronic Absorption Spectra of Radical Ions*, Elsevier, New York, **1988**.
- [17] P. Foggi, L. Pettini, I. Santa, R. Righini, S. Califano, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 7439.

ULTRA-hochbeladene Harze durch Quervernetzung von linearem Polyethylenimin – Steigerung der Atomökonomie in der Polymer-unterstützten Chemie**

Jörg Rademann* und Michael Barth

Die Verwendung unlöslicher Polymerträger für chemische Transformationen gehört zu den wichtigsten und weitreichendsten Innovationen in der Organischen Chemie der letzten Jahrzehnte.^[1] Die Methode hatte großen Einfluss, da sie nicht nur die Synthese von Peptiden, Oligonucleotiden, Heterocyclen und anderen Molekülklassen grundlegend veränderte, sondern auch die Entwicklung kombinatorischer Methoden für die Chemie und Biochemie anregte.^[2] In den letzten Jahren fanden Polymerträger auch breite Anwendung in der Festphasen-unterstützten Synthese in Lösung.^[3]

Bislang wird der überwiegende Teil der Festphasen-unterstützten Chemie auf quervernetzten, quellbaren Polymergele durchgeführt. Meistens werden Polystyrolgele verwendet.^[4] Ist ein Harz höherer Polarität erforderlich, wird mit Polyethylenglykolen (PEG) gepfropft Polystyrol bevorzugt.^[5] Durch die Quervernetzung von PEG-Ketten werden biokompatible Träger erhalten, die von kleinen und mittelgroßen biologischen Makromolekülen durchdrungen werden können und für biochemische Assays von großem Interesse sind.^[6]

Ein wesentlicher Nachteil der aktuellen Polymer-unterstützten Synthesemethoden ist ihre geringe Atomökonomie^[7] im Vergleich zur konkurrierenden Synthese in Lösung. Festphasen-unterstützte Chemie an konventionellen Harzen^[8] wird dadurch von ressourcen- und kostenintensiven Anwendungen ausgeschlossen wie Synthesen im größeren oder sogar technischen Maßstab. Die Verwendung von Polystyrolharzen ist außerdem in Bezug auf die Lösungsmittelauswahl, die thermische und chemische Stabilität sowie durch die starke Adsorption mancher Reagentien eingeschränkt.^[9]

Wenn es gelänge, eine neue Klasse von Trägerharzen ausgehend von effizient funktionalisierbaren Monomeren mit geringem Molekulargewicht zu synthetisieren, könnte die Trägerkapazität erheblich gesteigert werden. Polyethylenimine^[10] haben eine Beladung mit Aminen von

[*] Dr. J. Rademann, Dipl.-Chem. M. Barth
Institut für Organische Chemie
Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 18, 72076 Tübingen (Deutschland)
Fax: (+49) 7071-295-560
E-mail: joerg.rademann@uni-tuebingen.de

[**] Wir danken der Firma Personal Chemistry GmbH, Konstanz, für die zeitweilige Überlassung eines Mikrowellen-Syntheseautomaten. J.R. bedankt sich für Unterstützung bei Prof. G. Jung und Prof. M. E. Maier, Universität Tübingen, dem Strukturfonds der Universität Tübingen, der DFG (Projekt „Reaktive Intermediate in polymeren Gelen“ (Ra 895/2) und dem DFG-Graduiertenkolleg „Chemie in Interphasen“ (Projekt 6, Rademann) von dem M.B. ein Stipendium erhält. Ferner danken wir Rainer Fischer, Elke Gesele, Dr. Klaus Eichele und Nicole Sessler für analytische und apparative Unterstützung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

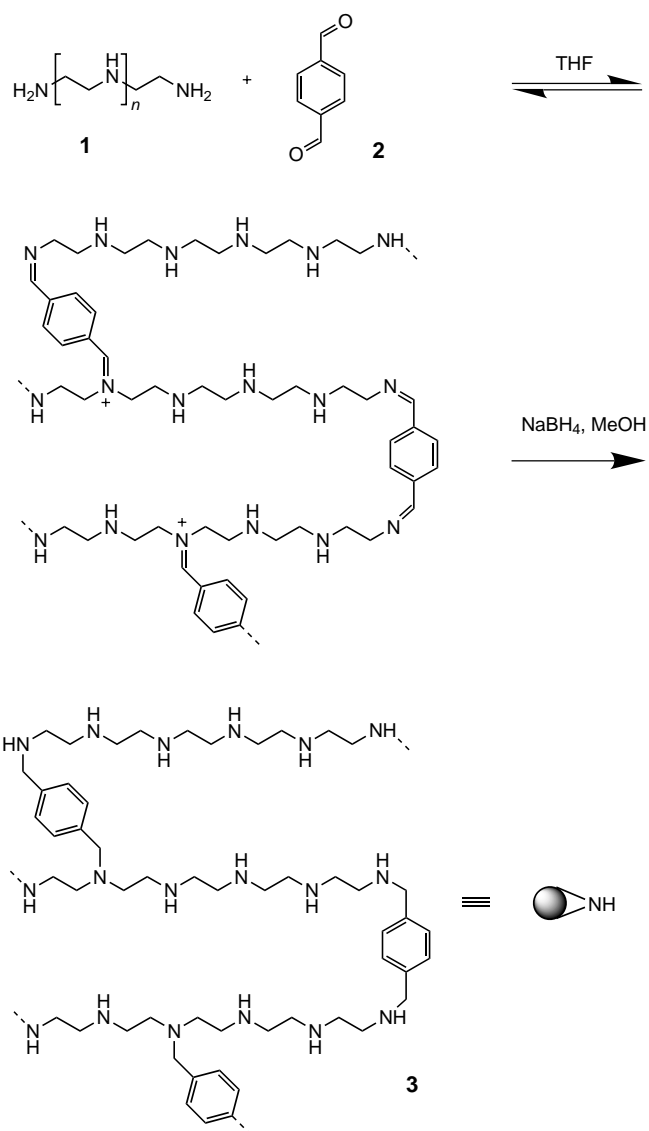
23 mmol g⁻¹, folglich könnten ULTRA-Harze auf der Basis von quervernetztem PEI Festphasenreaktionen mit signifikant höherer Atomökonomie zulassen als konventionelle Vergleichspolymere (Schema 1). Lineares Polyethylenimin **1** wurde als polymeres Ausgangsmaterial ausgewählt, da nur auf diese Weise der Grad der Quervernetzung und der Aminsubstitution im Harzprodukt genau kontrolliert werden kann. ULTRA-Harze wurden ebenfalls ausgehend von Tetraäthylenpentamin, einer definierten, linearen PEI-Fraktion, hergestellt.

M_{monomer} [g mol ⁻¹]	152.5	44	43
Beladung [mmol g ⁻¹]	6.6	22.7	23.3

Schema 1. Potenzielle Bausteine für ULTRA-Harze auf Basis von Poly-4-chlormethylstyrol, Polyvinylalkohol (PVA) und Polyethylenimin (PEI).

Polyaldehyde, Polysäuren und polyvalente Alkylierungsmittel wurden für die Quervernetzung untersucht. Polyaldehyde erzeugten die Harzstruktur über eine thermodynamisch kontrollierte Gleichgewichtsreaktion und waren aus diesem Grund am günstigsten. Sie erlaubten die Herstellung der Harze durch zuverlässige Synthesemethoden mit kostengünstigen und leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien. Die Reduktion des Kondensationsproduktes von linearem Polyethylenimin **1** mit Terephthaldialdehyd **2** lieferte das chemisch, mechanisch und thermisch robuste ULTRA-Harz **3** (Schema 2).^[11] Für die detaillierte Charakterisierung sowie für präparative Untersuchungen wurde ein Träger, der ausgehend von einem molaren Verhältnis von 1.67 Dialdehyden pro PEI-Kette synthetisiert wurde, ausgewählt. Mikropellets mit definiertem Größenbereich wurden durch Polymerextrusion im gequollenen Zustand und einem anschließendem Siebschritt erhalten.

Während das polymere Salz **4** in organischen Lösungsmitteln nur geringfügig quoll, dehnte es sich in Wasser auf das enorme Gelvolumen von 180 mL g⁻¹ aus.^[12] Dieses Gelvolumen ist größer als bei allen kommerziell erhältlichen Harzen und könnte das Eindringen von sehr großen Molekülen in das Harz zulassen. Das freie Aminharz **3** hingegen zeigte wie auch die chemisch derivatisierten Harze **5–10** und **12–14** Quellvolumina von 3–8 mL g⁻¹ in verschiedenen Lösungsmitteln – durchaus brauchbar für die Polymer-unterstützte Chemie (Schema 3). Spektroskopische Harzanalysen wurden mit FT-ATR-IR, ¹³C-Suspensions-NMR und mit ¹H-Magic-Angle-Spinning(MAS)-Suspensions-NMR-Spektroskopie durchgeführt. Das Fehlen von Aldehyd-, Alkohol-, und primären Aminofunktionen im Polymernetzwerk **3** belegte die vollständige Quervernetzung und Reduktion der Imine. Das Verhältnis von PEI zu verquernetzendem Aromaten (1.55)

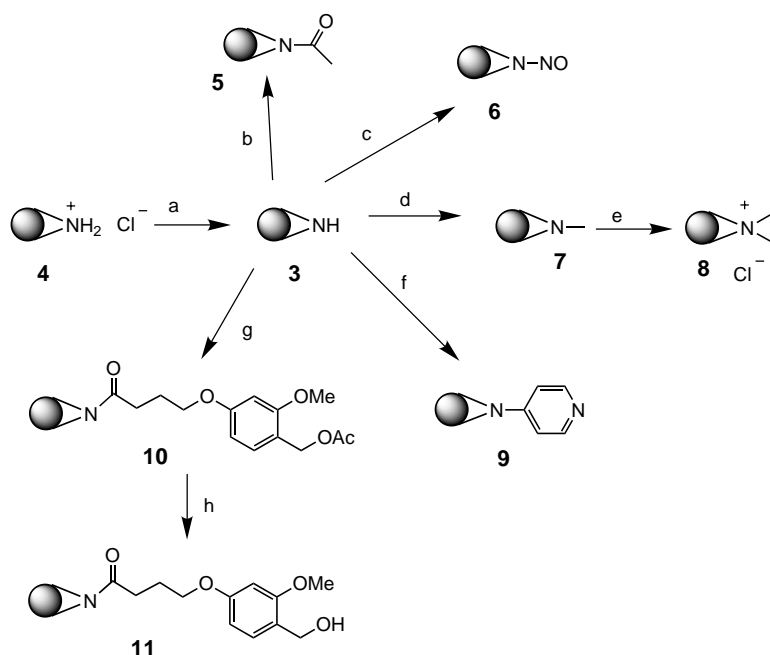


Schema 2. Herstellung des ULTRA-Harzes **3** aus linearem Polyethylenimin **1** und Terephthaldialdehyd **2**.

wurde aus dem integrierten ¹H-Spektrum ermittelt und war gegenüber dem Ausgangsgemisch nur geringfügig reduziert; das Verhältnis von sekundären zu tertiären Aminen in **3** wurde aus dem PEI/Quervernetzungsmittel-Verhältnis berechnet und lag bei 8:1.

Die synthetische Zugänglichkeit der sekundären Amine im ULTRA-Harz **3** – eine wesentliche Voraussetzung für erfolgreiche Polymer-unterstützte Chemie – wurde an Hand von Acylierungs- (**5** und **10**), Nitrosylierungs- (**6**) und Alkylierungsreaktionen (**7–9**) untersucht (Schema 3). Die Effizienz der Reaktionen wurde durch die vollständige Entfernung der NH-Bande im IR-Spektrum, die konsistente Massenzunahme der Harze und durch Elementaranalysen belegt.

ULTRA-Harze wurden zur Herstellung von Polymerreakgentien wie auch für die Festphasensynthese verwendet. ULTRA-Harz **4** kann direkt als polymere Base mit einer Beladung von 15.2 mmol g⁻¹ eingesetzt werden. Im Anschluss an die reduktive Aminierung mit Formaldehyd wurde das Harz **7** erhalten, das 13.2 mmol g⁻¹ tertiäre Amine enthält.



Schema 3. Derivatisierungen von **3**: a) 1. 2 M NaOH, 2. Triethylamin, DMF; b) Ac₂O, Pyridin. c) NaNO₂, HOAc, Wasser; d) CH₂O, NaCNBH₃. e) 1. MeI, 2. HCl, Wasser; f) 4-Chlorpyridiniumchlorid, Diisopropylethylamin (DIPEA), DMF, 220 °C, 10 min, Mikrowellenbestrahlung; g) 4-(4-Acetoxyethyl-3-methoxyphenoxy)-butansäure, *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-tetrafluoroborat, DIPEA, DMF (2 ×); h) NaOMe, MeOH.

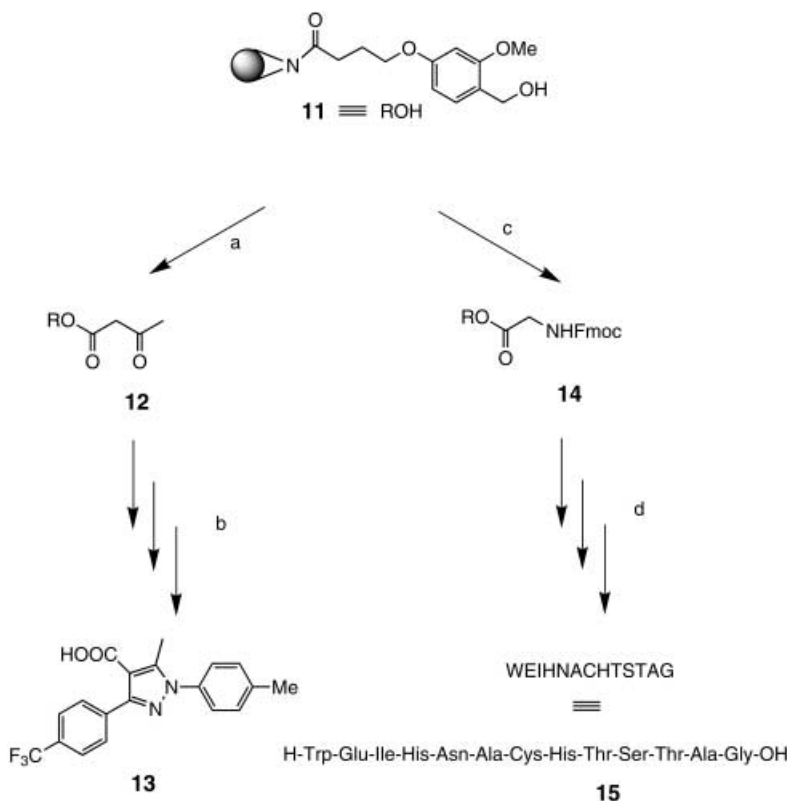
Das für den Ionenaustausch geeignete ULTRA Harz **8** wurde durch die Alkylierung von **7** mit Methyljodid hergestellt, die maximale Beladung des Harzes mit Chlorid lag bei 8 mmol g⁻¹ entsprechend einem Chlorgehalt von 28 %. Der Acylierungskatalysator **9** konnte ausgehend von **3** durch Mikrowellen-unterstützte Synthese bei 220 °C aufgebaut werden.^[17]

Ein ULTRA-Harz für die Festphasensynthese (**10**) wurde durch die Anknüpfung von 4-(4'-Acetoxymethyl-3'-methoxy-phenoxy) butyrat an **3** erhalten. Im Anschluss an die vollständige Desacetylierung (IR-Detektion) wurde **11** mit einer Beladung^[15] von 2.5 mmol g⁻¹ für die Synthese von Heterocyclen und von Peptiden verwendet. Die Pyrazolcarbonsäure **13** wurde an **11** mit der gleichen Vorschrift^[13] hergestellt, die ursprünglich für Wang-Polystyrol entwickelt wurde (Schema 4). Nach drei Stufen, die IR-spektroskopisch detektiert wurden, erhielt man ausgehend von 5 mg des ULTRA-Harzes **3** 8.8 mg des Produktes **13** (80 % Reinheit des Rohproduktes, 65 % Ausbeute nach chromatographischer Reinigung).

Um Beschränkungen der tolerierten Produktgröße zu ermitteln, wurde eine Reihe von Peptiden unterschiedlicher Länge auf dem ULTRA-Harz **11** synthetisiert. Peptide mit 7, 9, 13 und 19 Aminosäuren wurden auf einem Syntheseroboter mit Fmoc-geschützten Aminosäuren und Aktivierung mit Carbodiimid-Hydroxybenzotriazol

(0.25 M) hergestellt, ohne dass Fehlsequenzen detektiert werden konnten. Die bemerkenswerte Ökonomie des ULTRA-Harzes wird in diesem Beispiel dadurch verdeutlicht, dass 3.4 mg des Ausgangsharzes **4** für die Synthese von 42 mg Harz mit vollständig geschütztem Tridecapeptid genügte. Das Rohprodukt wurde durch Fällung mit Diethylether in exzellenter Reinheit und Ausbeute (90 % Reinheit des Rohproduktes, 78 %, 13.1 mg nach präoperativer HPLC) erhalten.^[16]

In Form der neuen ULTRA-Harze haben wir durch die Quervernetzung von linearem PEI ein neues Trägerkonzept mit hohem Potenzial für die Polymer-unterstützte Synthese in Lösung wie auch für die Festphasensynthese realisiert. Im Unterschied zu den gegenwärtig zugänglichen Trägern, die durch radikalische, anionische oder kationische Polymerisationen synthetisiert werden, wird das ULTRA-Harz **3** unter thermodynamischer Kontrolle in einer Gleichgewichtsreaktion erhalten. Möglicherweise sind mit diesem Syntheseweg wichtige Auswirkungen auf die Polymerstruktur und die Eigenschaften der Träger verbunden.



Schema 4. Synthese von Pyrazolcarbonsäuren und Peptiden auf Linker-funktionalisiertem ULTRA-Harz **11**: a) Diketen, *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin;^[12] b) 1. 3 Äquiv. 4-Trifluormethylbenzaldehyd, DIPEA, *N*-Methylpyrrolidin-2-on, 16 h, 2. 3 Äquiv. 4-Methylphenylhydraziniumhydrochlorid, 3. CH₂Cl₂/HOAc, 30 min, 4. TFA/Wasser 95:5; c) Fmoc-Gly-OH, 2-Mesitylsulfonyl-3-nitro-1*H*-1,2,4-triazol, *N*-Methylimidazol, CH₂Cl₂, 2 × 2 h; d) 1. Aminosäure-Kupplung: geschützte Fmoc-Aminosäure, *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, 1-Hydroxybenzotriazol, DMF, 2. Entfernung der Fmoc-Gruppe: 20 % Piperidin, DMF, 3. TFA, Wasser (5 %), Triisopropylsilan (2.5 %), Ethandithiol (2.5 %).

ULTRA-Harze wurden mit sehr hohen Beladungen im Vergleich zu den heute verwendeten Standardharzen hergestellt. Die sekundären Amine der Harze waren für verschiedene effiziente Derivatisierungen zugänglich und auch größere Produktmoleküle konnten im Inneren der Harze erfolgreich aufgebaut werden. Aus diesen Gründen erlaubten die Harze Festphasen-unterstützte Synthesen mit deutlich verbesserter Atomökonomie, und sie könnten einen wesentlichen Beitrag zum effizienten Upscaling von Polymer-unterstützten Synthesen leisten. Momentan werden weitere Synthese-Untersuchungen durchgeführt, mit denen das Potenzial von PEI-basierten ULTRA-Harzen beurteilt werden soll. Außerdem werden Varianten dieses Konzeptes untersucht, die von alternativen Primärpolymeren und Quervernetzern ausgehen.

Experimentelles

Lineares Polyethylenimin **1**: Elementaranalyse: C 53.1, H 11.9, N 34.5. C/N = 1.54. Der Polymerisationsgrad (n) wurde aus dem C/N Verhältnis berechnet ($n = 0.583/(N/C - 0.583)$) und betrug 8.74 entsprechend einem durchschnittlichen Molekulargewicht von $M_n = 393.5 \text{ g mol}^{-1}$ ($M_n = 43.07n + 17.03$). M_n wurde vom Hersteller mit 423 g mol^{-1} angegeben.

ULTRA-Harz **3**: **1** (4.17 g, Aldrich, $M_n = 393.5 \text{ g mol}^{-1}$, $n = 8.74$, 10.6 mmol, 103.2 mmol Amin) wurde in THF (5 mL) in einem 50 mL Rundkolben ausgerüstet mit einem Magnetrührer gelöst. Zu der Lösung wurde Terephthalaldehyd **2** (2.38 g, 17.7 mmol, in 17.5 mL THF) schnell hinzugegeben. Nach 30 s hatte sich der Kolben auf 40 °C erwärmt, und nach 4–6 min war die Viskosität soweit erhöht, dass der Rührer still stand. Das anfangs transparente Polymergel trübte sich nach 10 min langsam. 3 h nach Start der Reaktion wurde das Polymer im Porzellanmörser zerkleinert und in einem Becherglas mit NaBH₄ (1 g in 100 mL trockenem MeOH) 1 h lang behandelt. Nach Zugabe von Wasser (100 mL) wurde das Polymer gefiltert und gewaschen (1 M HCl, Wasser, THF). Das Polymer wurde unter Zugabe von MeOH durch ein Metallsieb (400 µm Poren) extrudiert und die erhaltenen Mikropellets mit definiertem Größenbereich wurden auf einer Porzellanfritte (P3, ca. 40 µm max. Porengröße) erneut gewaschen (THF, CH₂Cl₂) und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet (4.8 g). Das Hydrochloridharz **3** wurde durch Quellen mit 2 M NaOH in das freie Aminharz **4** umgesetzt und anschließend nacheinander mit Wasser, 20 % Triethylamin in DMF, DMF, THF, und CH₂Cl₂ gewaschen.

3: ¹H-NMR (250 MHz, D₂O, HR-MAS mit 4500 Hz Rotation): $\delta = 2.7\text{--}3.5$ (m, PEI-CH₂, rel. Integration 100), 4.31 (bs, N-CH₂-aryl, 14.6), 7.4–7.6 ppm (bs, aryl-H, 17.7). FT-ATR-IR: $\tilde{\nu} = 1443, 1590, 2768, 2950, 3371 \text{ cm}^{-1}$. Elementaranalyse: C 41.9, H 8.0, N 14.5 (10.4 mmol g⁻¹), Cl 23.3.

4: ¹³C-NMR (62.9 MHz, D₂O, DEPT-135): $\delta = 49.7$ (CH₂), 54.5 (CH₂), 131.4 ppm (CH). FT-ATR-IR: $\tilde{\nu} = 1110, 1164, 1331, 1392, 1554, 2826, 2941, 3291 \text{ cm}^{-1}$. Elementaranalyse: C 61.8, H 10.5, N 21.3 (15.2 mmol g⁻¹).

13: ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.36$ (s, 3 H, PhMe), 2.52 (s, 3 H, 5-Me), 7.25 (dd, 4 H, 1-Ph), 7.60, 7.78 ppm (2 d, 4 H, 3-Ph). Berechnet (C₁₉H₁₅F₃N₂O₂): 360.33 Da, gefunden (ESI-MS, pos. Modus): 361.0 *m/z*; (ESI-MS, neg. Modus) 359.0 *m/z*.

15: Berechnet (C₆₀H₈₇N₁₉O₂₀S₁): 1425.61 Da, gefunden (ESI-MS, pos. Modus): 1426.6 *m/z*.

Weitere Spektren der ULTRA-Harze sind in den Hintergrundinformationen enthalten.

Eingegangen am 7. Januar 2002 [Z18844]

- [1] a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2151; b) F. Zaragoza Dörwald, *Solid-Phase Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; c) D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 333–360, 403–457.
- [2] a) *Combinatorial chemistry—Synthesis, analysis, screening* (Hrsg.: G. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; b) *Combinatorial peptide and nonpeptide libraries*, (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**.
- [3] a) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. M. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J.*

Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **2000**, *23*, 3815–4195; b) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679; c) J. Rademann, J. Smerdka, G. Jung, P. Grosche, D. Schmid, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 390–393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 381–385; d) J. Rademann, W. Kraas, B. Dörner, *Nachr. Chem.* **2000**, *48*, 280–283; e) S. Weik, G. Nicholson, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1489–1492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1436–1439; f) G. Sorg, A. Mengel, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4532–4535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4395–4397.

- [4] D. C. Sherrington, *Chem. Commun.* **1998**, 2275–2286.
- [5] W. Rapp, L. Zhang, R. Häblich, E. Bayer in *Peptides 1988*, *Proc. Eur. Pept. Symp.* (Hrsg.: G. Jung, E. Bayer), Walter de Gruyter, Berlin, **1989**, S. 199–201.
- [6] a) M. Meldal, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3077–3080; b) J. Rademann, M. Meldal, K. Bock, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1218–1225; c) J. Rademann, M. Groetli, M. Meldal, K. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5459–5465; d) T. Groth, M. Grøtli, L. P. Miranda, W. D. Lubell, M. Meldal, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 4258–4264.
- [7] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1991**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 214–234.
- [8] Konventionelle Harze weisen Beladungen zwischen 0.2 und 1 mmol g⁻¹ auf. Durch die Synthese von Dendrimeren oder durch Pfropfpolymerisation kann die Beladung erhöht werden: V. Swali, N. J. Wells, G. J. Langley, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4902–4903; C. W. Lindsey, J. C. Hodges, D. M. Leonard, G. F. Filzen, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 550–559.
- [9] J. Rademann, M. Barth, R. Brock, H.-J. Egelhaaf, G. Jung, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3884–3889.
- [10] Verzweigtes PEI wird als Prozesschemikalie in der Papierindustrie verwendet und durch die kationische Ringöffnungspolymerisation von Aziridin in kt-Mengen hergestellt. Verzweigtes PEI wurde zum Ionenaustausch und zur Enzymimmobilisierung quervernetzt: a) E. J. Shepherd, J. A. Kitchener, *J. Chem. Soc.* **1957**, 86–92; b) G. Manecke, S. Heydolph, *Makromol. Chem.* **1981**, *182*, 2641–2657.
- [11] Die Stabilität des Harzes wurde unter stark basischen (10 % NaOH) und stark sauren Reaktionsbedingungen (37 % HCl) sowie bei 220 °C (DMF, Mikrowellenbestrahlung) untersucht ohne eine Modifikation der Harzstruktur und -morphologie zu beobachten.
- [12] Die Quellvolumina wurden durch eine Kompression von gequollenen Harzproben in einer 5 mL Spritze mit einem Gewicht von 2 kg ermittelt, indem das Harzvolumen nach der Dekomprimierung gemessen wird.
- [13] P. Grosche, A. Hölzel, T. B. Walk, A. W. Trautwein, G. Jung, *Synthesis* **1999**, 1961–1970.
- [14] B. Blankemeyer-Menge, M. Nimtz, R. Frank, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1701–1704.
- [15] Die Beladung von Hydroxyharzen wurde durch die Anknüpfung von Fmoc-Gly-OH unter Anwendung der in Lit. [14] beschriebenen Methode, gefolgt von der Fmoc-Abspaltung und spektrophotometrischen Bestimmung bei 267, 289 und 301 nm bestimmt.
- [16] Die Effizienz der Acylierungen auf den ULTRA-Harzen wurde dadurch unterstrichen, dass das Hauptnebenprodukt (6 %) nicht durch Kettenabbruch, sondern durch die unvollständige Entschützung des 13mer-Peptides gebildet wurde (**15** + *tert*-Butyl).
- [17] Mikrowellen-unterstützte Synthesen wurden auf einem SmithSynthesizer von Personal Chemistry AB, Uppsala, Schweden, durchgeführt.