

Modellreaktionen zur Synthese pharmakologisch aktiver Polymerer über monomere und polymere reaktive Ester^[**]

Von Hans-Georg Batz, Giselher Franzmann und Helmut Ringsdorf^[*]

Pharmakologisch aktive Polymere haben in den letzten Jahren steigendes Interesse gefunden^[1]. Diese Polymeren können als solche oder erst durch die abgespaltenen niedermolekularen Pharmaka wirken. – Problematisch ist die schonende Verknüpfung^[2] von Pharmaka mit Monomeren und Polymeren, die unter völliger Erhaltung der biologischen Aktivität und unter Vermeidung von Nebenreaktionen verlaufen muß.

Wir überprüften reaktive Ester, wie sie aus der Peptidchemie bekannt sind^[3], auf ihre Eignung als Vorstufen für pharmakologisch aktive Polymere. Durch Umsetzung von ungesättigten Säurechloriden, Säureanhydriden, Estern und Isocyanaten mit *N*-Hydroxyverbindungen und Chlor- oder Nitrophenolen^[4] stellten wir die reaktiven ungesättigten Ester (1)–(9) dar (Tabelle 1).

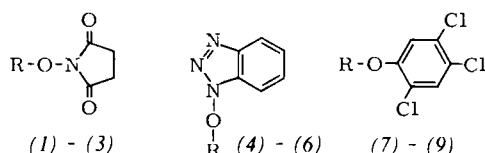


Tabelle 1. Reaktive Ester (1)–(9).

Verb.	R	Fp [°C]	Ausb. [%]	C=O-Bande [cm ⁻¹]	NMR (Vinyl) δH _A	δH _B	[ppm] δH _C
(1)	CH ₂ =CH–CO	68	65	1735–1775	6.13	6.70	6.50
(2)	CH ₂ =C(CH ₃)–CO	103	76	1730–1770	5.95	6.45	—
(3)	CH ₂ =CH–NH–CO	111	85	1730–1770	4.39	4.68	6.57
(4)	CH ₂ =CH–CO	122	30	1705	6.15	6.78	7.38
(5)	CH ₂ =C(CH ₃)–CO	40	30	1785	6.0	6.57	—
(6)	CH ₂ =CH–NH–CO	140	80	1725	4.51	5.08	6.50
(7)	CH ₂ =CH–CO	65	70	1750	6.05	6.73	6.32
(8)	CH ₂ =C(CH ₃)–CO	60	65	1740	5.82	6.42	—
(9)	CH ₂ =CH–NH–CO	130	40	1725	4.45	4.65	6.65

Die Monomeren (1), (2), (7) und (8) sind hydrolyse-stabil. Sie setzen sich bereits bei 0°C in neutraler oder schwach basischer Wasser/Dioxan-Lösung mit Aminen

zu den Amidan um (Ausbeuten bis 80%). Die Monomeren (4) und (5) reagieren bei Raumtemperatur außer mit Aminen auch mit Alkoholen und sind hydrolysierbar. Die Verbindungen (3), (6) und (9) wurden nur als Polymere umgesetzt, weil die Monomeren relativ leicht Acetaldehyd abgespalten^[5].

Alle Monomeren wurden radikalisch polymerisiert. Die Homopolymeren von (1)–(4) und (6) sind in Dimethylsulfoxid löslich, die übrigen Polymeren lösen sich auch in anderen polaren Lösungsmitteln, z. B. Tetrahydrofuran und Methylenchlorid. Durch Copolymerisation der Monomeren (1)–(9) mit *N*-Vinylpyrrolidon, Methacrylamid, Acrylamid und Styrol konnten Copolymere dargestellt werden, die sich in Wasser oder organischen Solventien lösen.

Analog zu den monomeren reagieren auch die polymeren aktiven Ester leicht mit nucleophilen Reagentien. Dies ermöglicht eine racemisierungs- und nebenreaktionsfreie Umsetzung von pharmakologisch aktiven Verbindungen mit Polymeren. Wir führten die in Tabelle 2 angegebenen Modellreaktionen mit Cyclohexylamin und Ammoniak durch. Polyacryl- und Polymethacrylsäure-methylester setzen sich unter den gleichen Bedingungen nicht um.

Die benzotriazolhaltigen Polymeren, hergestellt aus (4)–(6), hydrolysieren in wäßriger Natriumcarbonatlösung bereits bei Raumtemperatur. Wenn man polymeres (4)–(6) partiell mit den Modellverbindungen umgesetzt und dann hydrolysiert, kommt man zu Polymeren mit Carboxy- [aus Poly-(4) und Poly-(5)] oder Amino-

gruppen [aus Poly-(6)]. Neutrale Polymere werden durch Umsetzung der restlichen aktiven Estergruppen mit überschüssigem Amin oder Ammoniak erhalten.

Tabelle 2. Modellreaktionen zur Synthese pharmakologisch aktiver Polymerer [22°C, in Methylenchlorid, 0.4 mol/l Polymeres (Monomereinheiten), 0.8 mol/l Cyclohexylamin].

Verb.	Reagens	Reaktionsverlauf	Zeit [Tage]	Umsatz [%]
Poly-(4)	Cyclohexylamin	nach ca. 1 min homogen	1	100
Poly-(1)	Cyclohexylamin	1 d heterogen	5	70
Poly-(2)	Cyclohexylamin	3 d heterogen	5	60
Poly-(3)	Cyclohexylamin	3 d heterogen	5	60–70
Poly-(8)	Cyclohexylamin	homogen	5	15
Poly-(1)	Ammoniak [a]	10 h heterogen	1	90

[a] Lösungsmittel: H₂O, 0.1 mol/l Polymeres (Monomereinheiten); 1.3 mol/l NH₃.

[*] Dr. H.-G. Batz, Dipl.-Chem. G. Franzmann und Prof. Dr. H. Ringsdorf
Institut für organische Chemie der Universität
65 Mainz, Johann-Joachim-Becher-Weg 18

[**] Pharmakologisch aktive Polymere, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: H. Ringsdorf, A. G. Heisler, F. H. Müller, E. H. Graul u. W. Rüther, Biol. Aspects Rad. Protect. 1971, 138.

Methacrylsäure-*N*-hydroxysuccinimidester (2)^[6]

Zu 0.5 mol *N*-Hydroxysuccinimid in 200 ml wasserfreiem Methylenchlorid werden unter Rühren und Eiskühlung gleichzeitig 0.5 mol Triäthylamin und 0.5 mol Methacryloylchlorid (in je 150 ml CH₂Cl₂) getropft. Nach 6 Std.

Rühren bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Triäthylammoniumchlorid abgesaugt, das Filtrat mit Wasser, wenig gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus Essigester/Petroläther umkristallisiert; Ausbeute 70 g (77%).

Polymerisationsvorschrift

0.1 mol (2) in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden mit 0.5 Mol-% Azodiisobutyronitril 8 Std. bei 60°C gehalten. Das ausgefallene Polymerisat wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran digeriert, erneut abgesaugt und getrocknet; Ausbeute 15 g (81%).

Polyacrylsäurecyclohexylamid

1.89 g („0.01 mol“) Polyacrylsäurebenzotriazolester [Poly-(4)] werden in 25 ml Methylchlorid mit 2.26 ml (0.02 mol) Cyclohexylamin zusammengegeben. Die Lösung wird nach ca. 1 min homogen. Nach einem Tag wird in Äther ausgefällt und aus Methanol/Wasser umgefällt. Das Polyacrylsäurecyclohexylamid wurde elementaranalytisch sowie IR- und NMR-spektroskopisch charakterisiert. Der Umsatz betrug 100%.

Eingegangen am 23. Juni 1972, ergänzt am 16. Oktober 1972 [Z 725]

[1] H. Lee, *Polymer Reprints* 12, Nr. 2, S. 73 (1971); S. J. Kotenko u. Yu. J. Lisunkin, *Farm. Zh. (Kiev)* 26, 17 (1971); H. Ringsdorf, *Strahlentherapie* 32, 627 (1967); K. P. Khomyakov, A. Virnik u. Z. Rogovin, *Russ. Chem. Rev.* 33, 462 (1969).

[2] R. Axen u. S. Ernbäck, *Eur. J. Biochem.* 18, 351 (1971); E. M. Crook, K. Brocklehurst u. C. H. Warton in S. P. Colowick u. N. O. Kaplan: *Methods in Enzymology*. Academic Press, New York 1971, Bd. 19, S. 963 ff.; L. Goldstein, *ibid.* S. 935 ff.; H. P. Orth u. W. Brümmer, *Angew. Chem.* 84, 319 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, 249 (1972).

[3] G. W. Anderson, J. E. Zimmermann u. F. M. Callahan, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 1839 (1964); F. Weygand, D. Hoffmann u. E. Wünsch, *Z. Naturforsch.* 21b, 426 (1966); W. König u. R. Geiger, *Chem. Ber.* 103, 788 (1970).

[4] H. Morawetz, *J. Amer. Chem. Soc.* 83, 1738 (1961).

[5] G. Welzel, Dissertation, Universität Freiburg 1960; C. G. Overberger, G. Montano u. S. Ishida, *J. Polymer Sci. A* 1, 7, 35 (1969).

[6] H.-G. Batz, Dissertation, Technische Universität München 1970.

Hendekacäsiumtrioxid Cs_{11}O_3 [**]

Von Arndt Simon und Edgar Westerbeck [1]

Metallreiche Oxide (Suboxide) des Cäsiums haben seit langem [1] als Cs_7O , Cs_4O , Cs_5O_2 und Cs_3O Eingang in die Literatur gefunden. Aber nur wenige Untersuchungen an diesen Verbindungen sind bekannt [2, 3], obwohl die ungewöhnliche Stöchiometrie interessante Bindungsverhältnisse erwarten läßt. Ferner wurde bereits auf die mögliche technische Bedeutung der Alkalimetall-Suboxide hingewiesen [4]: Die in gängigen Photo-Kathoden auf oberflächlich oxidiertes Silber sowie auf Cs_2O -Schichten aufgedampften Cäsium-Schichten reagieren nach experimentellen Befunden [5] beim anschließenden Erhitzen („Formieren“) unter Suboxid-Bildung, so daß chemische Gründe

[*] Prof. Dr. A. Simon und Dipl.-Chem. E. Westerbeck
Anorganisch-chemisches Institut der Universität
44 Münster, Gievenbecker Weg 9

[**] 5. Mitteilung über Alkalimetall-Suboxide. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. – 4. Mitteilung: [5].

den veränderten Photoeffekt (spektrale Verschiebung, Empfindlichkeit) solcher zusammengesetzter Kathoden bewirken können.

Neuere Untersuchungen [4, 6, 7] haben gezeigt, daß die Suboxide von Rubidium und Cäsium zu einem strukturell einheitlichen Verbindungstyp gehören, der mit dem Begriff „Komplexmetall“ zu umschreiben ist [6]. Auch das bisher als Cs_7O_2 formulierte Suboxid, dem nach Ergebnissen thermoanalytischer und röntgenographischer Messungen jedoch die Formel Cs_{11}O_3 zukommt, weist enge strukturelle Beziehungen zu den näher untersuchten Verbindungen Cs_7O , Rb_6O und Rb_9O_2 auf.

Cs_{11}O_3 bildet permanganatfarbene, äußerst luftempfindliche Kristallspeife, die inkongruent bei 52°C schmelzen. Eine Phasenbreite ist nicht nachweisbar. Im Mark-Röhrchen können in Gegenwart eines Cäsiumüberschusses millimeterlange Einkristalle gezüchtet werden, die eine Strukturbestimmung ermöglichen [8].

Die Verbindung kristallisiert monoklin, Raumgruppe $\text{Pc}(\text{C}_s^2)$, mit $Z=4$; $a_0=17.610$, $b_0=9.218$, $c_0=24.047$ Å; $\beta=100.24^\circ$; $d_{\text{pyk}}=2.61$, $d_{\text{rönt}}=2.610$ g·cm⁻³. Die Gitterparameter ergeben sich aus modifizierten [9] Guinier-

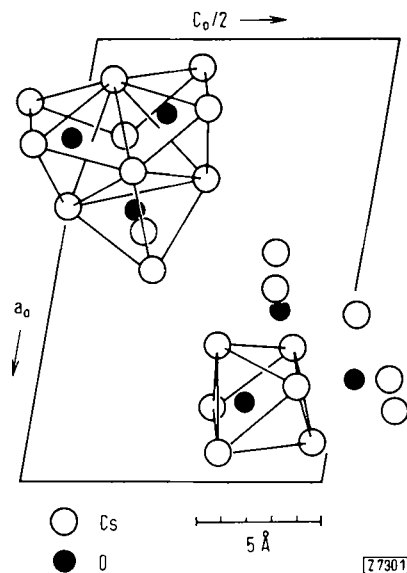


Abb. 1. Kristallstruktur von Cs_{11}O_3 , Projektion der Atomschwerpunkte längs [010].

Aufnahmen von poly- und einkristallinen Proben. – Das Strukturmodell basiert auf 1386 unabhängigen Reflexen h0l bis h3l (Diffraktometer „Pailred“; absorptionskorrigiert, anisotrop verfeinert; $R=0.09$, $R'=0.11$). Abbildung 1

[1] E. Rengade, *Bull. Soc. Chim. Fr.* [4] 5, 994 (1909).

[2] G. Brauer, *Z. Anorg. Chem.* 255, 101 (1947).

[3] K.-R. Tsai, P. M. Harris u. E. N. Lassette, *J. Chem. Phys.* 60, 345 (1956).

[4] A. Simon, *Naturwissenschaften* 58, 622 (1971).

[5] A. Simon, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, im Druck.

[6] A. Simon, *Naturwissenschaften* 58, 623 (1971).

[7] A. Simon, *Naturwissenschaften* 58, 623 (1971).

[8] E. Westerbeck, Diplomarbeit, Universität Münster 1971.

[9] A. Simon, *J. Appl. Cryst.* 3, 11, 18 (1970); 4, 138 (1971); vgl. auch *Angew. Chem.* 83, 216 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, 831 (1971).