

## Polymere als Reagentien für organische Synthesen<sup>[\*\*]</sup>

Von C. G. Overberger und K. N. Sannes<sup>[\*]</sup>

Polymere Reagentien bieten eine Reihe einzigartiger Vorteile. Intramolekulare Reaktionen, z. B. die Cyclisierung von Peptiden oder Dieckmann-Cyclisierungen, lassen sich erzwingen, wenn eine Polymerkette in genügend großen Abständen mit dem reaktiven Molekül beladen wird. Verankert man reaktive Moleküle dagegen in kleinen Abständen an einem polymeren Träger, treten intermolekulare Reaktionen ein, wie am Beispiel einer Ketonsynthese demonstriert wird. Neben diesen Nachbarschaftseffekten lassen sich kooperative Effekte ausnutzen, z. B. bei der Bildung eines 2:1-Komplexes aus einem Kronenäther und einem Alkalimetall-Ion. Am Beispiel der Hydrolyse eines Esters mit Polyvinylimidazol wird eingehend über hydrophobe Wechselwirkungen berichtet. Die einfache Trennung polymer-gebundener und niedermolekularer Verbindungen durch Filtration ist ein weiterer wesentlicher Vorteil.

### 1. Einführung

Zu den ersten Beispielen für die Anwendung eines Makromoleküls als „fester Träger“ bei organischen Synthesen gehörte die Peptidherstellung; das Verfahren leitete einen Umschwung ein. Die Möglichkeit, spezifische Aminosäuresequenzen an eine wachsende Peptidkette anzuknüpfen, die an einem unlöslichen Polymeren verankert ist, hat die Peptidsynthese zumindest im Prinzip von einem mühsamen, mit mannigfaltigen Trennungen verbundenen Verfahren in einen automatisierten Prozeß überführt. Auf dieses Gebiet<sup>[1]</sup> wird hier aber bis auf einige Untersuchungen, die mit dem diskutierten Thema eng zusammenhängen, nicht eingegangen.

[\*] Prof. Dr. C. G. Overberger und Dr. K. N. Sannes  
Department of Chemistry and Macromolecular Research Center,  
The University of Michigan  
Ann Arbor, Mich. 48104 (USA)

[\*\*] Nach einem Vortrag anlässlich der Eröffnung des Midland Macromolecular Institute in Midland, Michigan (USA) am 28. September 1972. Der Text wird auch in der Zeitschrift „International Journal of Polymeric Materials“ und in *H.-G. Elias: Trends in Macromolecular Science* (Midland Macromolecular Monographs, Vol. 1) bei Gordon & Breach, New York–London, erscheinen.

Stattdessen soll über Anwendungen von polymeren Reagentien in der synthetischen organischen Chemie berichtet werden, die unseres Erachtens neuartig sind. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird nicht erhoben.

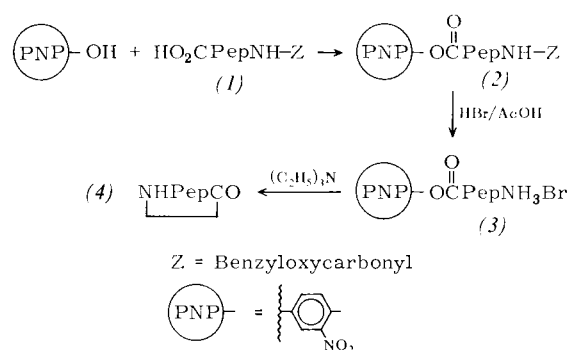
### 2. Nachbarschaftseffekte

#### 2.1. Verdünnungseffekte und Trennung von Reaktanden

Der Erfolg bei der chemischen Synthese hängt zu einem guten Teil davon ab, ob in einem gegebenen System die relativen Geschwindigkeiten von Konkurrenzreaktionen verändert werden können. Insbesondere gelingen Cyclisierungen nur dann, wenn die Geschwindigkeit des intramolekularen Ringschlusses höher ist als die der konkurrierenden intermolekularen Koppelungsreaktion. Bekanntlich verringert man die Geschwindigkeit der intermolekularen Reaktion durch Arbeiten bei hoher Verdünnung, wodurch die Ausbeute am gewünschten cyclischen Produkt zunimmt. Es ist einleuchtend, daß dieser Methode Grenzen gesetzt sind.

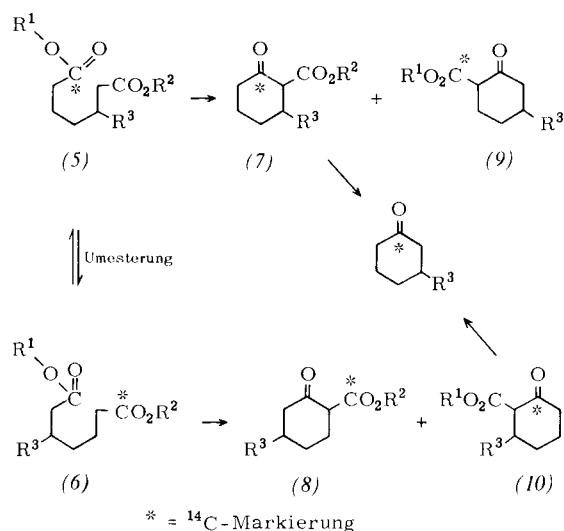
Bei einer anderen Methode, durch die man – zumindest theoretisch – die intermolekulare Reaktion zurückdrängen kann, wird das zu cyclisierende Molekül in solchen Abständen an einer funktionellen Gruppe entlang einer Polymerkette verankert, daß eine intermolekulare Reaktion (genau genommen eine „intrapolymerare Reaktion“) nicht mehr möglich ist.

Der Ringschluß von polymer-gebundenen Aminosäuren zeigt, daß Reaktionen dieses Typs möglich sind<sup>[2, 3]</sup>. Die *N*-blockierte Aminosäure (1) wird an Poly-4-hydroxy-3-nitrostyrol unter Bildung des polymeren Esters (2) gebunden (Schema 1). Nach Entfernung der Schutzgruppe erhält man das Ammoniumsalz (3), das bei der Behandlung mit Triäthylamin unter gleichzeitiger Abspaltung vom unlöslichen polymeren Träger in das neue cyclische Peptid (4) übergeht.



Schema 1

Eine andere Arbeit zeigt die Möglichkeit, Dieckmann-Cyclisierungen mit Diestern durchzuführen, die an festen Trägern fixiert sind<sup>[4]</sup>. Die Kaliumsalze von <sup>14</sup>C-markierten Halbestern der Pimelinsäure wurden entweder mit chlormethyliertem Polystyrol oder mit Benzylchlorid zu den Verbindungen (5a), (5c), (5e) bzw. (5b) und (5d) umgesetzt (Schema 2). Bei der Behandlung von (5a), (5c) oder (5e) mit Basen erhält man die cyclisierten Produkte in 15–46% Ausbeute (Tabelle 1).



Schema 2

geheimerter Ester [1,1-Diäthylpropyl bei (5a) und (5c) anstelle von Äthyl bei (5e)] eingesetzt werden. Unter dieser Voraussetzung kann die Methode sehr schön zur Synthese von spezifisch markierten Ringverbindungen eingesetzt werden. Sie kann wahrscheinlich auch auf Systeme mit anderen Ringgrößen ausgedehnt werden.

Weiterhin wurde über die erfolgreiche Acylierung<sup>[5]</sup> und Alkylierung<sup>[6]</sup> von Estern, die aktive Methylengruppen enthalten und an polymere Träger gebunden sind, berichtet. Bei der Acylierung der aktiven Methylengruppe läßt sich die konkurrierende Selbstkondensation verhindern, wenn man die Ester in genügend großen Abständen an den Träger bindet, so daß eine intrapolymerare Reaktion nicht eintreten kann. Eine weitere unerwünschte Nebenreaktion, die Diacylierung, wird ebenfalls, vermutlich aus ähnlichen Gründen, unterdrückt. Die in Schema 3 abgebildeten Reaktionen ergeben in jedem Falle nur ein Keton (Tabelle 2). Bei den analogen Reaktionen ohne polymere Träger entstehen dagegen mehrere Ketone. Ist die Konzentra-

Tabelle 1. Beispiele für Dieckmann-Cyclisierungen der Diester (5) (s. Schema 2; (P) = Polymeres).

Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	(7) : (8)	Ausb. [Mol-%] (9) + (10)
a	(P)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	H	99.69:0.31	—
b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	H	98.30:1.70	10
c	(P)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	97.25:2.75	—
d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	96.80:3.20	21
e	(P)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Mischung	—

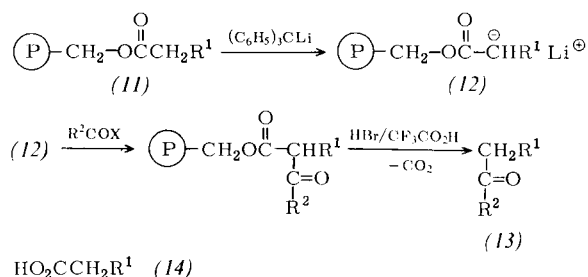
Der Einsatz der festen Trägersysteme bietet weitere Vorteile, die eine Diskussion rechtfertigen. Bei der Einwirkung von Basen ergibt (5b) z. B. zwei cyclische Produkte, den Alkyl- und den Benzylester (7b) bzw. (9b) (Tabelle 1). Außerdem nimmt in den Verbindungen (7b) und (9b) der Substituent R<sup>3</sup> verschiedene Ringpositionen ein. Bei der Behandlung von (5a) mit Basen kann sich zwar neben (9a) auch (7a) bilden, doch bleibt die cyclische Verbindung (9a) noch an den polymeren Träger gebunden und läßt sich von (7a) durch Filtrieren der Lösung abtrennen. Dadurch entfällt die sonst schwierige Trennung von zwei ähnlichen Ketoestern, wie sie bei der Reaktion von (5b) und (5d) entstehen. Offensichtlich muß aber zur Vermeidung von Umesterungsreaktionen ein sterisch

tion der Ester am polymeren Träger zu hoch, machen sich erwartungsgemäß die störenden intramolekularen Reaktionen bemerkbar<sup>[5]</sup>. Bei den erfolgreichen Acylierungsreaktionen ar-

Tabelle 2. Beispiele für die Darstellung von Ketonen (13) über polymer-gebundene Ester (11) mit aktiven Methylengruppen (s. Schema 3; (P) = Polystyrol).

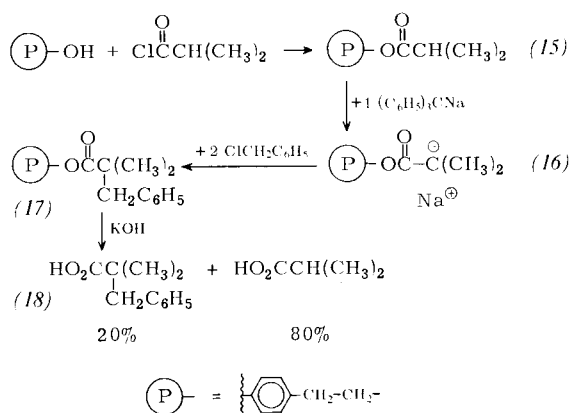
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> COX	(13), Ausb. [%]	(14), zurückgewonnen [%]
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl	43	40
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl	40	45
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	( $\alpha$ -C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> CH <sub>2</sub> CO) <sub>2</sub> O	40	55
H	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl	20	45

beitete man mit Konzentrationen von 0.1–0.3 mmol Ester pro Gramm Polymeres; die Konkurrenzreaktionen ließen sich bei Konzentrationen von 1.5–2.0 mmol Ester pro Gramm Polymeres nachweisen.



Schema 3

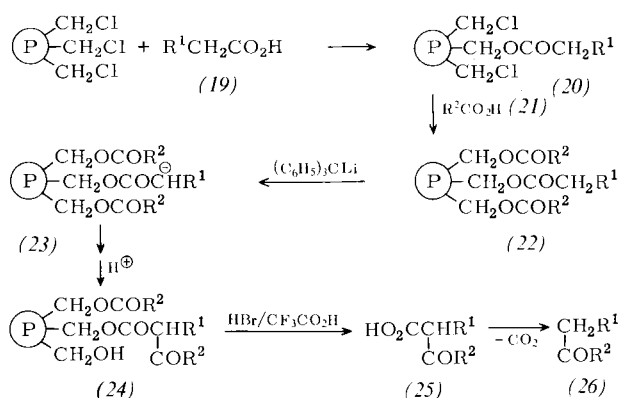
Die Benzilylierung von Isobuttersäure<sup>[6]</sup>, die mit einem Träger ohne Benzylgruppen verestert war, ergab gemäß Schema 4 nur 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionsäure (18) und nicht umgesetzte Isobuttersäure mit 20 bzw. 80 % Ausbeute.



Schema 4

## 2.2. Erzwungene Kombination von Einheiten am gleichen Makromolekül

Eine intermolekulare Reaktion kann dadurch verhindert werden, daß die Moleküle in größeren Abständen an einem Makromolekül verankert werden. Im Prinzip kann man auch ein System konstruieren, in welchem zwei Moleküle in so geringer Entfernung fixiert werden, daß die intrapolymere



Schema 5

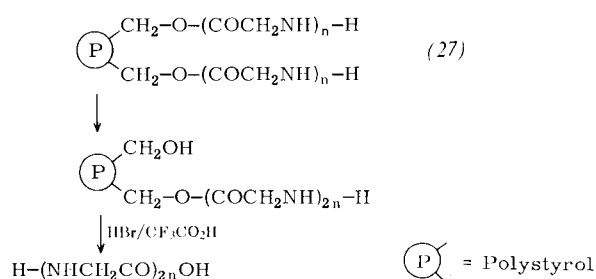
Reaktion praktisch erzwungen wird. In der Tat ist dieser Nachbarschaftseffekt an der in Schema 5 dargestellten Reaktion beteiligt<sup>[7]</sup>.

Tabelle 3. Beispiele für die intrapolymere Synthese von Ketonen (26) mit enolisierbaren Säuren R<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H (19) und nicht enolisierbaren Säuren R<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>H (21) (s. Schema 5: (P) = Polystyrol).

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	(26), Ausb. [%]	Ausb. [%] bei analoger Reaktion in Lösung
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35	30
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	45	—
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	42
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	95	—
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	20

Hier wurde ein geringer Teil (2.3–2.5 %) der chlormethylierten Polystyrolgruppen mit einer enolisierbaren Säure (19), der Rest mit einer nicht enolisierbaren Säure (21) zum gemischten Ester (22) umgesetzt.

Bei der Zugabe von Base erfolgt die interne Kondensation. Durch Verseifung und Decarboxylierung erhält man über (24) und (25) nur das Keton (26) und die Ausgangssäuren (19) und (21) (Tabelle 3). Bei analogen Reaktionen, die unter ähnlichen Bedingungen, aber ohne polymere Träger durchgeführt werden, entstehen kompliziertere Produktgemische. Der intrapolymere Charakter der Reaktion (23) → (24) in Schema 5 wurde dadurch bewiesen, daß kein Keton entstand, als zwei Ansätze polymer-gebundener Ester – der eine mit Estern einer enolisierbaren Säure, der andere mit Estern einer nicht enolisierbaren Säure – unter ähnlichen Bedingungen wie (22) miteinander umgesetzt und aufgearbeitet wurden. Dieser Befund steht mit der Tatsache in Einklang, daß ein größeres Verhältnis von R<sup>2</sup>:R<sup>1</sup> in (22) höhere Ausbeuten an (26) ergibt.



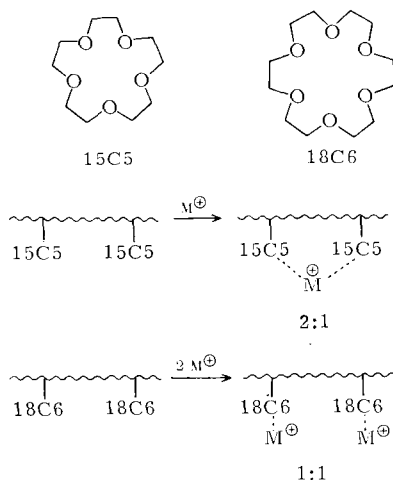
Schema 6

Bei der Festphasensynthese von Peptiden ist die Länge der synthetisierbaren Peptidketten durch Nebenreaktionen begrenzt. So wird bei der Merrifield-Synthese über eine „Kettenverdoppelung“ (Schema 6) berichtet<sup>[8]</sup>, die an die Kondensation von zwei an einer Polymerkette verankerten Estern erinnert. Die Kettenverdoppelung tritt nur dann ein, wenn der Abstand der Polymerketten in (27) es zuläßt. Man arbeitete mit Konzentrationen von 0.5 bis 0.7 mmol Peptid pro Gramm Peptidharz; durch Verringerung der Peptidkonzentration wird diese Nebenreaktion sicherlich zurückgedrängt. Andere Faktoren, die bei diesen intrapolymere Reaktionen wichtig sein könnten, sind die Länge der Peptidkette, die Art der polymeren Austrittsgruppe, der Vernetzungsgrad des Trägermaterials und das Lösungsmittelsystem.

### 3. Kooperative Effekte

Die Möglichkeit, reaktive Gruppen durch ihre Bindung an ein polymeres System in benachbarten Stellungen zu fixieren, bildet die Voraussetzung für einen weiteren Vorteil der polymeren Reagentien: ihre Eignung für „kooperative Effekte“. Die Reaktion von zwei polymer-gebundenen Molekülen mit einem Molekül aus der Lösung ist eine bimolekulare Reaktion, die weit weniger strenge Entropieanforderungen als eine termolekulare Reaktion stellt. Dieses Phänomen hat man zur Erklärung von kinetischen Ergebnissen an Enzymmodellsystemen herangezogen.

Eine neuere Arbeit beschäftigt sich mit Komplexen aus Alkalimetall-Ionen und polymeren „Kronenäthern“ sowie deren monomeren Analogen<sup>[9]</sup>. Die cyclischen monomeren Äther 15C5 und 18C6 (Schema 7) bilden 2:1- bzw. 1:1-Komplexe mit Fluorenylkalium in Tetrahydrofuran und kristalline Komplexe mit KCNS. Die Ergebnisse an den polymeren Äthern deuten auf eine analoge Stöchiometrie hin. Die unterschiedliche stöchiometrische Zusammensetzung der 15C5- und 18C6-Komplexe konnte man befriedigend mit den unterschiedlichen Ringdurchmessern der beiden Äther erklären. Im 15C5-System ist das Verhältnis der Komplexbildungstendenz von polymer-gebundenem und freiem Kronenäther generell größer als im 18C6-System (Tabelle 4). Diese Erscheinung kann zwanglos erklärt werden. Im 15C5-System werden zur Komplexbildung eines Alkalimetall-Ions zwei Ätherringe gebraucht. Wenn sie am Polymeren in enger Nachbarschaft fixiert sind, so kann sich der „polymere“ 2:1-Komplex leichter bilden als der analoge Komplex aus drei getrennten Einheiten im monomeren System. Bei den 1:1-Komplexen ist demnach kein so großer Unterschied zwischen monomeren und polymerem System zu erwarten.



Schema 7

Tabelle 4. Verhältnis der Komplexbildungstendenz von polymer-gebundenen und freien Kronenäthern ( $\textcircled{P}$  = Polymer, 15C5 und 18C6 s. Schema 7).

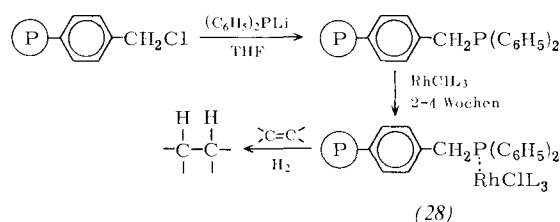
$M^+$	$\textcircled{P}$ -15C5:15C5	$\textcircled{P}$ -18C6:18C6
$Li^+$	> 10:1	6.2:1
$Na^+$	2.3:1	1.6:1
$K^+$	3.8:1	1.1:1
$Rb^+$	6.4:1	1.1:1
$Cs^+$	19.7:1	

### 4. Die Selektivität von Substraten

#### 4.1. Einfluß der Substratgröße

Befindet sich das „aktive Zentrum“ im Inneren einer halbgeordneten, unlöslichen Polymerkette, kann man sich unschwer eine Situation vorstellen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit von Substraten davon abhängt, wie sie zum aktiven Zentrum gelangen können; sicherlich wird dieser Vorgang wesentlich von der Substratgröße mitbestimmt.

Ein derartiges System wird in einer Arbeit über die selektive Hydrierung von Olefinen an einem polymer-gebundenen Rhodium(I)-Katalysator (28) beschrieben (Schema 8)<sup>[10]</sup>. Wie die Werte in Tabelle 5 zeigen, hängen die relativen Hydrierungsgeschwindigkeiten cyclischer Olefine von der Ringgröße ab, wenn der Katalysator wie in (28) an ein Makromolekül gebunden ist; dieser Effekt tritt nicht auf, wenn man Tris(triphenylphosphan)rhodium(I)-chlorid als Katalysator verwendet.



Schema 8

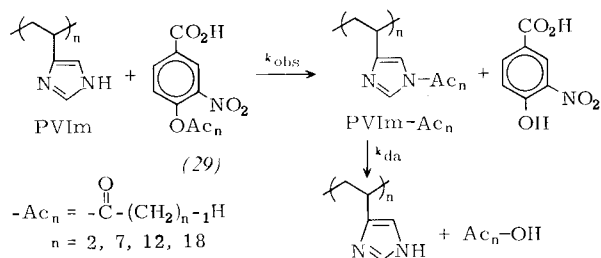
Tabelle 5. Beispiele für die Hydrierungsgeschwindigkeit cyclischer Olefine mit dem polymer-gebundenen Katalysator (28) und mit  $RhCl[P(C_6H_5)_3]_3$  (2.5 mmol/l) (s. Schema 8;  $\textcircled{P}$  = Polymer).

Olefin	rel. Geschwindigkeit (28)	$RhCl[P(C_6H_5)_3]_3$
Cyclohexen	1	1
Cycloocten	0.39	1
Cyclododecen	0.22	0.67
2-Cholesten	0.03	0.72

#### 4.2. Hydrophobe Effekte und Wechselwirkungen

In wäßriger Lösung wird die katalytische Esterhydrolyse mit polymeren Katalysatoren u. a. durch unpolare (hydrophobe) Bindungen zwischen hydrophoben Molekülen beschleunigt. Ein Beispiel ist die Hydrolyse der Esterbindung in 3-Nitro-4-dodecanoyloxybenzoesäure (29),  $n = 12$  (Schema 9) mit dem synthetischen makromolekularen Katalysator Polyvinylimidazol (PVIIm)<sup>[13]</sup>, die  $10^3$ mal schneller als mit monomeren Imidazol (Im) verläuft<sup>[14]</sup>. Da die Hydrolysegeschwindigkeiten kritisch auf die Kettenlänge des Acyloxyrestes des Substrates und auf die Lösungsmittelzusammensetzung reagierten, schrieb man den Hauptanteil der Geschwindigkeitserhöhung der unpolaren (hydrophoben) Assoziation von Katalysator und Substrat zu.





Schema 9

Bei der Untersuchung der polyvinylimidazol- und imidazol-katalysierten Hydrolyse der Ester (29) in Äthanol-Wasser-Gemischen verschiedener Zusammensetzung wurde ein interessanter autokatalytischer oder *selbstbeschleunigender kinetischer Effekt* beobachtet (Abb. 1). Die Reaktionsgeschwindigkeit steigt kontinuierlich an, so daß bei 75% Umsatz die Geschwindigkeit fünfmal größer war als die Anfangsgeschwindigkeit.

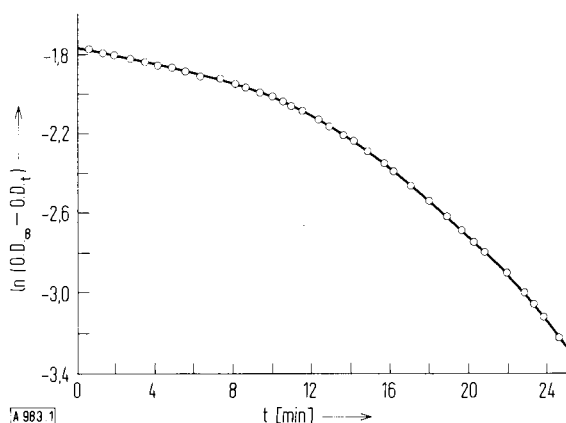


Abb. 1. Kinetik der selbstbeschleunigenden Hydrolyse pseudo-erster Ordnung des Esters (29),  $n = 12$ . 40 Vol.-% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/H<sub>2</sub>O, [PVIm] =  $5.0 \cdot 10^{-4}$  mol/l, [(29),  $n = 12$ ] =  $5.0 \cdot 10^{-5}$  mol/l,  $\mu = 0.02$ , [Tris-Puffer] = 0.02 mol/l, pH = 8.0, 26 °C. O. D. = optische Dichte.

Bei der Verfolgung der Desacylierungsgeschwindigkeit der polymeren Acylimidazole PVIm-Ac<sub>n</sub> (Schema 9) zeigte sich, daß in den Fällen, in denen die Hydrolyse von (29) autokatalytisch verlief, die Desacylierung des Zwischenproduktes geschwindigkeitsbestimmend war. Das beweist wiederum den Einfluß hydrophober Bindungen auf die Geschwindigkeit der Esterhydrolyse. Das acylierte Polymere ist hydrophober als das nicht acylierte!

Tabelle 6 zeigt die überraschend große Abhängigkeit der Desacylierungsgeschwindigkeit von der Kettenlänge der Acylgruppe. Diese Beobachtung kann man erklären, wenn man annimmt, daß sich bei zunehmender Acylierung des Polymeren mit langkettigen Gruppen eine polyseifenartige Struktur ausbildet<sup>[15]</sup>.

In Abbildung 2 ist der Einfluß unterschiedlich starker Acylierung von PVIm mit Dodecansäure auf die Hydrolyse von (29),  $n = 7$  und (29),  $n = 2$  dargestellt. Besonders bei (29),  $n = 7$  nimmt die Hydrolysegeschwindigkeit mit steigendem Gehalt des PVIm an der langkettigen Acylgruppe zu. Aufgrund dieser Ergebnisse konnten die autokatalytischen Effekte erklärt werden<sup>[15]</sup>. Durch die steigende intramolekulare Micellenbildung entlang der Polymerkette wird das Molekül zuneh-

Tabelle 6. Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung für die Hydrolyse von Estern (29) und die Desacylierung des Zwischenproduktes (s. Schema 9 und Abb. 1) [a].

(29), n	$k_{\text{obs}}$ [min <sup>-1</sup> ] [b]	$k_{\text{da}}$ [min <sup>-1</sup> ] [c]
2	0.022	0.250
7	0.013	0.242
12	0.090 [d]	0.041
18	0.500 [d]	0.006

[a] 40 Vol.-% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/H<sub>2</sub>O,  $\mu = 0.02$ , pH = 8.0, 26 °C.

[b] [PVIm] =  $5.0 \cdot 10^{-4}$  mol/l, [(29)] =  $5.0 \cdot 10^{-5}$  mol/l.

[c] Bestimmt für >90proz. Desacylierung; die Desacylierung ist selbstbeschleunigend.

[d] Selbstbeschleunigendes kinetisches Verhalten,  $k_{\text{obs}}$  bei ca. 75proz. Umsatz bestimmt.

mend stärker unpolar, was wiederum die unpolare Assoziation von Substrat und Katalysator verstärkt. Wie aus der Kinetik der Hydrolyse hervorgeht, tritt bei der Polyseifenbildung zweifellos eine Konformationsänderung ein.

Diese Situation ähnelt im Prinzip den bei bestimmten Enzymen auftretenden *allosterischen Effekten*<sup>[16]</sup>. Die katalytische Funktion von Enzymen kann durch Wechselwirkung mit kleinen Molekülen nicht nur direkt am aktiven Zentrum, sondern auch indirekt an entfernteren Stellen beeinflusst werden. Allosterische Effekte werden von Konformationsänderungen begleitet. Das hier beobachtete autokatalytische Verhalten legt eine prinzipiell ähnliche Erscheinung beim synthetischen, makromolekularen Katalysator Polyvinylimidazol nahe.

Es ist bekannt, daß Hydroxylamin bei der Umacylierung von Acylimidazol etwa 10<sup>5</sup>mal wirksamer ist als Wasser<sup>[17]</sup>. Abbildung 3 zeigt die Wirkung von Hydroxylamin auf das autokatalytische Verhalten. Die Beschleunigung in diesem System läßt mit steigender Hydroxylaminkonzentration nach, was mit einer Abnahme der Konzentration der Zwischenstufe erklärt werden kann. Schließlich wird der autokatalytische Effekt sogar völlig unterbunden; daraus geht hervor, daß die Zwischenstufe schneller zerstört als das Substrat hydrolysiert wird. Der Viskositätsverlauf von PVIm in Äthanol-Wasser-Gemischen wechselnder Zusammensetzung (Abb. 4) deutet auf eine Kontraktion des Makromoleküls bei niedrigen und hohen Äthanolkonzentrationen hin. Die Kontraktion des Polymerknäuels bei niedrigen Äthanolkonzentrationen kann auf intra- und intermolekulare hydrophobe Wechselwirkungen, die bei hohen Äthanolkonzentrationen dagegen primär auf intra- und intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt

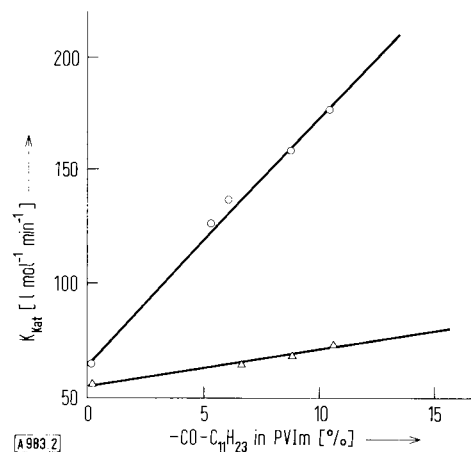


Abb. 2. Katalytische Hydrolyse der Ester (29),  $n = 7$  (○-○) und (29),  $n = 2$  (△-△) mit unterschiedlich stark dodecanoyliertem PVIm. 33 Vol.-% C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH/H<sub>2</sub>O,  $\mu = 0.02$ , [Tris-Puffer] = 0.02 mol/l, pH = 8.0, 26 °C.

werden<sup>[18]</sup>. In Abbildung 5 sind die kinetischen Auswirkungen dieser Konformationsänderungen auf die Hydrolyse von *p*-Nitrophenylacetat und *p*-Nitrophenylheptanoat dargestellt.

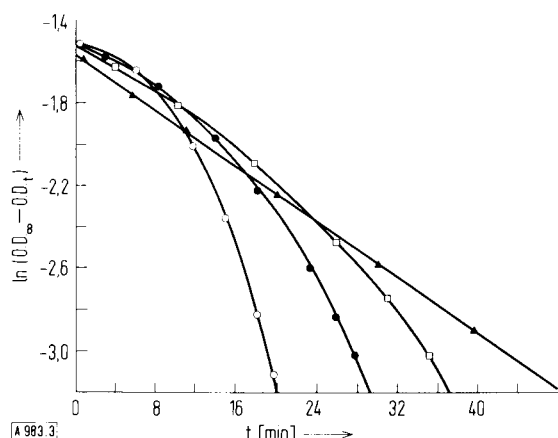


Abb. 3. Auswirkungen zunehmender Hydroxylaminkonzentration auf die Selbstbeschleunigung bei der Hydrolyse des Esters (29),  $n=12$ . 40 Vol.-%  $C_2H_5OH/H_2O$ ,  $[PVIIm] = 5.0 \cdot 10^{-4}$  mol/l,  $[(29), n=12] = 5.0 \cdot 10^{-5}$  mol/l ( $\circ - \circ$ ); mit  $[NH_2OH] = 3.0 \cdot 10^{-4}$  mol/l ( $\bullet - \bullet$ );  $4.5 \cdot 10^{-4}$  mol/l ( $\square - \square$ );  $11.1 \cdot 10^{-4}$  mol/l ( $\blacktriangle - \blacktriangle$ ). O. D. = optische Dichte.

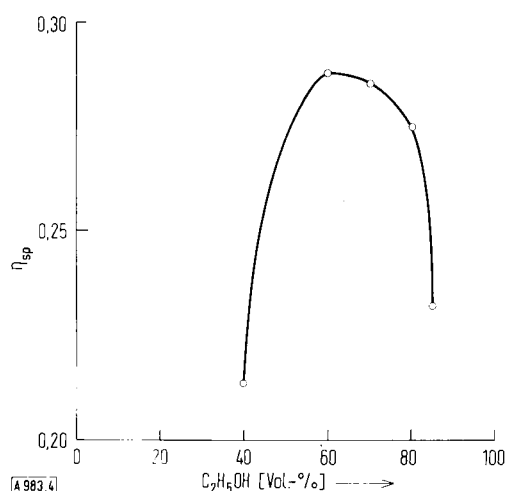


Abb. 4. Viskosität einer Polyvinylimidazolösung als Funktion der Äthanolkonzentration (Äthanol-Wasser);  $[PVIIm] = 4.229$  g/l,  $\mu = 0.02$ ,  $26^\circ C$ .

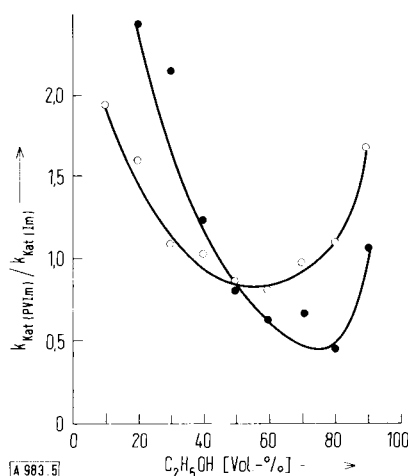
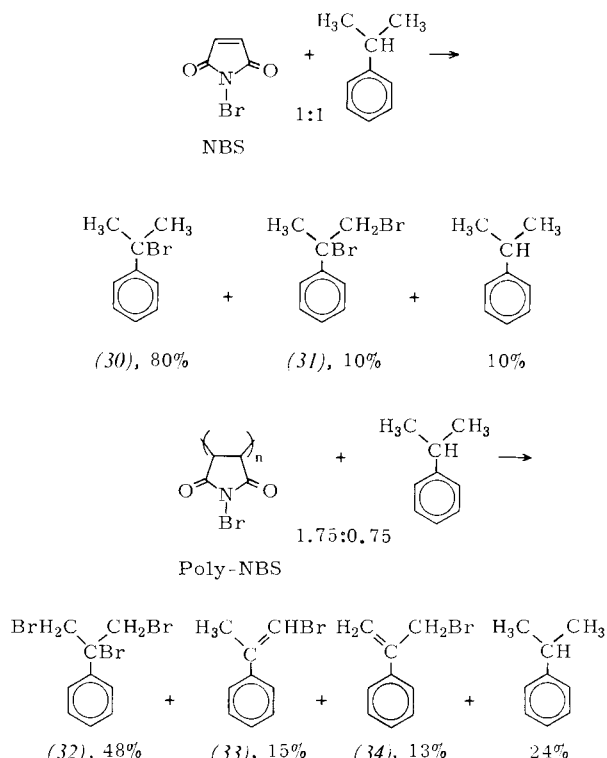


Abb. 5. Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die polyvinylimidazol- und die imidazol-katalysierte Solvolyse von *p*-Nitrophenylacetat ( $\circ - \circ$ ) und von *p*-Nitrophenylheptanoat ( $\bullet - \bullet$ ) als Funktion der Äthanolkonzentration (Äthanol-Wasser).  $pH \approx 8$ ,  $\mu = 0.02$ ,  $26^\circ C$ .

## 5. Änderungen des Reaktionsverlaufs

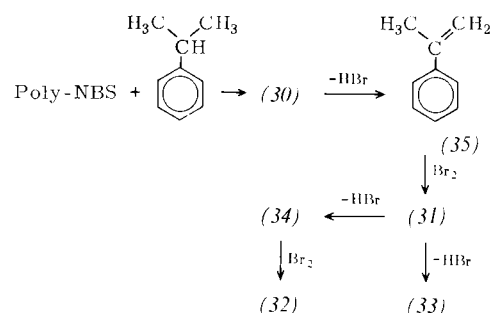
Bei der Bromierung von Cumol mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Tetrachlorkohlenstoff entsteht wie erwartet das in der Benzylstellung bromierte Produkt (30) und das Dibromprodukt (31) (Schema 10). Verwendet man dagegen Poly-*N*-brom-



Schema 10

succinimid (Poly-NBS) (1.5 h, in  $CCl_4$  mit Benzoylperoxid), das durch Bromierung von Polymaleinsäureimid hergestellt wird, erhält man völlig andere Reaktionsprodukte (Schema 10 und 11)<sup>[11]</sup>. (Das Brom stammt aus der Umsetzung von Poly-NBS und HBr.) Diese Reaktion demonstriert eine weitere Eigenschaft makromolekularer Reagentien: Durch die Verankerung der funktionellen Gruppe an einem großen Trägermolekül kann der Reaktionsverlauf geändert werden.

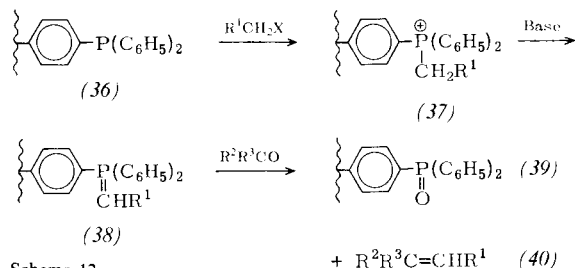
Dabei kann hier das durch die benachbarten Succinimidgruppen in Poly-NBS gebildete polare Medium für den veränderten Reaktionsverlauf (speziell für die wiederholten Dehydrobromierungen) und die veränderten Reaktionsprodukte verantwortlich sein. Diese Vorstellung findet eine Stütze in der Tatsache, daß bei der Bromierung von Cumol mit NBS in einem stärker polaren Lösungsmittel wie Acetonitril ähnliche Produkte wie mit Poly-NBS in Tetrachlorkohlenstoff erhalten werden.



Schema 11

## 6. Einfache Abtrennungsmöglichkeiten von polymeren Reagentien

Die in Schema 12 gezeigten polymeren Phosphorane (38) wurden mit Carbonylverbindungen zu Olefinen umgesetzt<sup>[12]</sup>. Diese Wittig-Reaktionen an polymeren Trägern ergeben vergleichbare Ausbeuten wie beim Einsatz monomerer Phosphorane. Die entstandenen Phosphanoxide können aber durch einfache Filtration abgetrennt werden, da die PO-Gruppe wie



Schema 12

in (39) an den polymeren Träger gebunden bleibt. Wie bei der Festphasen-Peptidsynthese liegt der prinzipielle Vorteil in der Leichtigkeit, mit der die Reaktionsprodukte sich trennen lassen.

Eingegangen am 15. Juni 1973 [A 983]  
Übersetzt von Dr. R. Würmb, Heidelberg

[1] Zusammenfassung s. G. R. Stark: Biochemical Aspects of Reactions on Solid Supports. Academic Press, New York 1971, Kap. 3.

- [2] M. Fridkin, A. Patchornik u. E. Katchalski, J. Amer. Chem. Soc. 87, 4646 (1965).  
[3] A. Patchornik, M. Fridkin u. E. Katchalski, Proc. Eur. Peptide Symp. 8th, Noordwijk 1967, 91.  
[4] J. I. Crowley u. H. Rapoport, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6363 (1970).  
[5] A. Patchornik u. M. A. Kraus, J. Amer. Chem. Soc. 92, 7587 (1970).  
[6] a) F. Camps, J. Castells, M. J. Ferrando u. J. Font, Tetrahedron Lett. 1971, 1713; b) M. A. Kraus u. A. Patchornik, Isr. J. Chem. 9, 269 (1971).  
[7] M. A. Kraus u. A. Patchornik, J. Amer. Chem. Soc. 93, 7325 (1971).  
[8] H. C. Beyerman, E. W. B. De Leer u. W. van Vossen, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 929.  
[9] S. Kopelow, T. E. Hogen u. J. Smid, Macromolecules 4, 359 (1971); vgl. C. J. Pedersen u. H. K. Frensdorff, Angew. Chem. 84, 16 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 16 (1972).  
[10] R. H. Grubbs u. L. C. Kroll, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3062 (1971).  
[11] C. Yaroslavsky, A. Patchornik u. E. Katchalski, Tetrahedron Lett. 1970, 3629.  
[12] a) S. V. McKinley u. J. W. Rakshys, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 134; b) F. Camps, J. Castells, J. Font u. F. Vela, Tetrahedron Lett. 1971, 1715.  
[13] Zusammenfassung s. C. G. Overberger u. J. C. Salamone, Macromolecules 2, 553 (1969).  
[14] C. G. Overberger, M. Morimoto, I. Cho u. J. C. Salamone, Macromolecules 2, 553 (1969).  
[15] C. G. Overberger u. R. C. Glowaky, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.  
[16] H. R. Mahler u. E. H. Cordis: Biological Chemistry. 2. Aufl. Harper and Row, New York 1971, S. 299.  
[17] W. P. Jencks u. J. Carrioulo, J. Biol. Chem. 234, 1272, 1280 (1959).  
[18] C. G. Overberger u. M. Morimoto, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3222 (1971).

## Kunststoffe in der Medizin<sup>[\*\*]</sup>

Von Donald J. Lyman<sup>[\*]</sup>

Die Probleme der Verwendung von Kunststoffen in der Medizin werden hier vor allem am Beispiel des künstlichen Herzens behandelt. Um ein geeignetes Material zu finden, sind umfangreiche Untersuchungen durchgeführt worden, u. a. über die Adsorption von Proteinen an Kunststoff-Oberflächen und über die Passivierung solcher Oberflächen durch Beschichtung mit Proteinen oder durch die Züchtung von Zellkulturen. Auch die Entwicklung passiver Kunststoffe macht Fortschritte.

### 1. Einleitung

Die Verwendung von Fremdmaterial zur Reparatur oder zum Ersatz von beschädigten, erkrankten oder zerstörten Geweben und Organen im Körper ist nicht neu. Zum ersten Mal wurde 1588 erwähnt, daß eine Gaumenspalte mit einer Goldplatte

geschlossen wurde. Aus dem 19. Jahrhundert gibt es zahlreiche Berichte, nach denen Knochenbrüche durch Anbringen von Metallplatten oder durch Einschlagen von Nägeln aus Metall behandelt wurden. Als durch die industrielle Entwicklung von Kunststoffen eine Vielzahl von Substanzen zugänglich wurden, die eine gewisse Ähnlichkeit mit körpereigenen Stoffen aufweisen, nahm die Verwendung von Kunststoffen in der Chirurgie – ganz besonders seit Mitte der fünfziger Jahre dieses Jahrhunderts – einen großen Aufschwung.

Der Anwendungsbereich dieser Stoffe ist recht groß; er umfaßt Hilfsmaterial, das nur kurze Zeit im Körper verbleibt, wie Nahtmaterial, Klammern, chirurgische Klebstoffe, Plasmaexpander, Knochennägel und -klammern, verhältnismäßig einfache künstliche Teile für länger dauernden Gebrauch wie künstliche Blutgefäße, Herzklappen, hydrocephale Abflußröh-

[\*] Prof. Dr. D. J. Lyman  
Division of Artificial Organs (College of Medicine) und  
Division of Materials Science and Engineering (College of Engineering)  
University of Utah, Salt Lake City, Utah 84112 (USA)

[\*\*] Nach einem Vortrag anlässlich der Eröffnung des Midland Macromolecular Institute in Midland, Michigan (USA), am 29. September 1972. Der Text wird auch in der Zeitschrift „International Journal of Polymeric Materials“ und in H.-G. Elias: Trends in Macromolecular Science (Midland Macromolecular Monographs, Vol. 1) bei Gordon & Breach, New York-London, erscheinen.