

Ringschlußreaktionen an polymeren Trägern – Bildung von sehr großen Makrocyclen durch intrapolymere Cyclo-Oligomerisierungen**

Manfred Rothe*, Manfred Lohmüller, Ulrich Breuksch und Günter Schmidtberg

Professor Theodor Wieland zum 80. Geburtstag gewidmet

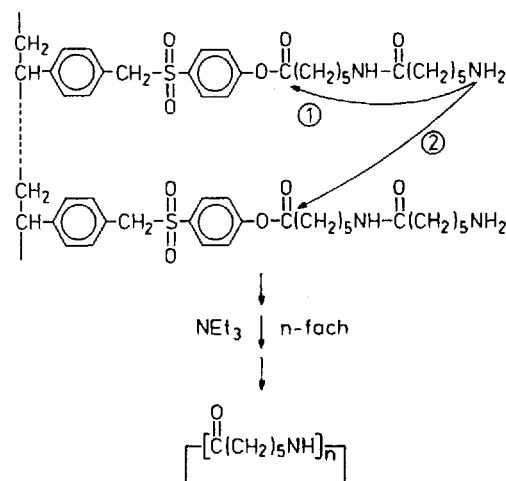
Eines der aktuellsten Probleme der Chemie an polymeren Trägern ist die Frage nach der räumlichen Trennung funktioneller Gruppen innerhalb der Polymere. Als Ziel bei unlöslichen, vernetzten Polymeren mit geringer Beladung wird die sterische Isolierung der reaktiven Gruppen innerhalb des in seiner Beweglichkeit erheblich eingeschränkten Trägers angestrebt, so daß diese nicht mehr wechselwirken können. Reaktive, trägergebundene Verbindungen sollten sich unter diesen Bedingungen wie in hoher Verdünnung verhalten^[1]. Wir berichten hier dagegen über Polykondensationen und anschließende Cyclisierungen innerhalb vernetzter, polymerer Träger, die erstmals zur Bildung von polymeren Ringen führten.

Das Problem der räumlichen Trennung funktioneller Gruppen wurde in den letzten Jahren in verschiedenen Teilgebieten der Organischen Chemie untersucht. Die sterische Isolierung wurde bei der Immobilisierung von harzgebundenen Übergangsmetall-Katalysatoren^[2] und kurzlebigen Spezies (Arenen)^[3] sowie der Monofunktionalisierung von bifunktionellen Molekülen^[4] gefunden. In anderen Fällen treten hauptsächlich intrapolymere Wechselwirkungen zwischen den funktionellen Gruppen auf, insbesondere bei Ringschlußreaktionen an polymeren Trägern, die die Verwendung großer Lösungsmittelmengen bei Anwendung des Verdünnungsprinzips vermeiden sollten. So erhielten wir bei der Cyclisierung von Tri-, Tetra- und Pentapeptiden, die kovalent an vernetztes Polystyrol gebunden waren, im Gegensatz zu den Ergebnissen in Lit.^[5, 6] keine oder nur geringe Ausbeuten an cyclischen Monomeren, wie sie durch sterische Isolierung der einzelnen Peptidketten am Träger entstehen sollten. Vielmehr hatten sich in erheblichem Ausmaß cyclische Di-, Tri- und Tetramere gebildet^[7]; in anderen Fällen wurden nur cyclische Dimere gefunden^[8].

Um das Ausmaß der Cyclo-Oligomerisierung trägergebundener, kettenförmiger Verbindungen und damit eine neue Möglichkeit zur Herstellung sehr großer Ringe zu untersuchen, haben wir das polymergebundene Oligoamid ϵ -Aminocaproyl- ϵ -aminocaprinsäure eingesetzt. Dabei zeigte sich, daß hier in einem bisher nicht vermuteten Umfang intrapolymere Reaktionen unter Bildung von Makrocyclen mit mindestens 300 Ringatomen stattfinden.

Als polymere Träger dienten Polystyrole mit geringem Vernetzungsgrad (1 % Divinylbenzol; Bio-Beads S-X1, Bio-Rad, München), die nach Chlormethylierung mit *p*-Mercaptophenol zum polymeren Sulfid^[6] umgesetzt wurden. Anschließend wurde der Träger mit dem *tert*-Butyloxycarbonyl(Boc)-geschützten Dimer der ϵ -Aminocaprinsäure mit Hilfe von Carbodiimid und

4-Dimethylaminopyridin verestert (Beladung 0.9 mmol g^{-1}). Die Oxidation des Schwefelatoms mit *m*-Chlorperbenzoesäure^[6] lieferte das entsprechende Sulfon und damit einen Oligoamidaktivester von *p*-Sulfonylphenol (Schema 1). Danach spal-



Schema 1. $n = 2, 4, 6 \dots 38, 40$.

tete man die Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure ab und neutralisierte die protonierte Aminogruppe mit Triethylamin im Überschuß. Gleichzeitig cyclisiert der suspendierte, polymergebundene Aktivester in Dimethylformamid als stark quellendem Lösungsmittel bei Raumtemperatur. Die dabei spontan gebildeten cyclischen Caprolactamoligomere^[9, 10] werden beim Ringschluß vom Träger abgespalten und gehen in Lösung; lineare Oligokondensationsprodukte bleiben dagegen am Träger gebunden und können somit die Isolierung selbst von Makrocyclen mit Polyamid-ähnlichen Eigenschaften nicht stören. Geringe Mengen an Ninhydrin-positiven, linearen Oligoamiden, die bei der Aufarbeitung durch basenkatalysierte Solvolyse von unumgesetzten Aktivesterguppen in Lösung gehen, wurden in Trifluorethanol (TFE) mit Ionenaustauschern entfernt.

Das Gemisch cyclischer Amide (Ausbeute 69 %) wurde durch Gelchromatographie (GPC) an Sephadex LH 20 in TFE sowie durch semipräparative HPLC an RP18-Phasen (LiChrospher 100, 5 μm , Merck, Darmstadt) mit einem TFE/Wasser-Gradienten im mg-Maßstab getrennt. Alle polymerhomologen Ringe erwiesen sich nach analytischer HPLC (Superspher 100, 4 μm , Merck, Darmstadt) als rein. Die Charakterisierung der molekular einheitlichen Cyclo(oligoamide) der Struktur $c\text{-[NH(CH}_2)_5\text{C(O)]}_n$ mit $n = 1\text{--}20$ erfolgte durch FD- und Elektrospray(ESI)-Massenspektrometrie. Als größter monodisperser Ring wurde das Cyclo(tetracosamer) von Caprolactam mit 40 Monomerbausteinen (280 Ringatome, $M_{\text{ber.}} = 4526.4$, ESI-MS: $m/z = 4527 \text{ [MH}^+]$) isoliert. Noch höhere cyclische Oligomere ließen sich durch HPLC nachweisen. Molekular einheitliche, HPLC-reine cyclische Oligoamide von Nylon-6 bis zum Hexamer lassen sich bisher nur durch Ringschluß in Lösung nach dem Verdünnungsprinzip erhalten^[9, 10]. Dies zeigt die Bedeutung der Trägercyclisierung für Synthesezwecke. Caprolactamoligomere aus zehn und mehr Bausteinen haben eine ähnlich geringe Löslichkeit wie das entsprechende Polyamid Nylon-6 und lassen sich deshalb nach der neuen Methode ungleich besser von den nichtcyclisierten Ketten abtrennen als bei Ringschlußreaktionen in Lösung; deshalb konnten sie erstmals isoliert werden.

[*] Prof. Dr. M. Rothe, Dipl.-Chem. M. Lohmüller, Dr. U. Breuksch, Dr. G. Schmidtberg
Lehrstuhl Organische Chemie II und Sektion Massenspektrometrie der Universität
D-89069 Ulm
Telefax: Int. + 731/502-2038

[**] Lineare und cyclische Oligomere, 29. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 239) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Herrn Dr. F. Eisenbeiß, E. Merck, Darmstadt, danken wir für die Überlassung von HPLC-Material. – 28. Mitteilung: M. Rothe in *Chemistry and Physics of Macromolecules* (Hrsg.: W. Fischer, R. C. Schulz, H. Sillescu), VCH, Weinheim, 1991, S. 39.

Die Schmelzpunkte der meisten cyclischen Oligomere (Tabelle 1) liegen weit über dem des entsprechenden linearen Polyamids (225 °C), sinken jedoch mit steigender Ringgröße und erreichen den Wert des Polymers erst bei mehr als 280 Ringatomen. Dies ist im Hinblick auf die Verwendung von Makrocyclen als molekular einheitliche Modelle für die Kettenfaltung in Polymeren von Bedeutung.

Tabelle 1. Cyclische Oligoamide der α -Aminocapronsäure mit 1–40 Monomereinheiten (n).

n	Ringgröße	M	FD-MS		Schmp. [°C]
			$[M^+]$	$[M^+ + Na]$	
1	7	113.2			69.5
2	14	226.3			348
4	28	452.6	226	249	256–257
6	42	679.0	452	475	260
8	56	905.3	678	701	253
10	70	1131.6	904	927	258
12	84	1357.9	1130	1153	261–262
14	98	1584.2	1356	1379	261–263
16	112	1810.6	1606	1631	260–261
18	126	2036.9	1808	1831	258–260
20	140	2263.2	2036	2060	257
22	154	2489.5	2261	2284	248–250
24	168	2715.9	[a]		254
26	182	2942.2	[a]		248–250
28	196	3168.5	[a]		249–250
30	210	3394.8	[a]		246
32	224	3621.1	3392	3315	234
34	238	3847.4	[a]		228–230
36	252	4073.8	[a]		229–231
38	266	4300.1	[a]		229–231
40	280	4526.4	4527	4552	229

[a] Die Identifizierung extrem großer Ringe mit $n > 20$ erfolgte auch durch Auftragung des Elutionsvolumens bei der HPLC-Analyse gegen $\lg M$, bei der die Werte aller Ringe erwartungsgemäß auf einer Geraden liegen; die Werte der entsprechenden linearen Oligoamide liegen auf einer Geraden mit deutlich unterschiedlicher Steigung. Die IR-Spektren stimmen mit den angegebenen Strukturen überein. Sie gleichen sich mit zunehmender Ringgröße an und sind ab $n = 12$ identisch.

Intrapolymerer Umsetzungen unter Bildung von cyclischen Oligomeren finden bereits zu Anfang der Reaktion statt. Sehr große Ringe entstehen hauptsächlich bei langen Reaktionszeiten (etwa 48 h). Erste Versuche zur Cyclisierung an vernetzten Polystyrolen mit sehr geringer Beladung ($0.024 \text{ mmol g}^{-1}$ Boc-di- α -aminocaproyl-Polymer), also einer etwa 40mal höheren Verdünnung auf dem Träger, lieferten erwartungsgemäß nicht mehr die extrem großen Ringe, zeigten aber trotzdem einen bemerkenswert hohen Grad an intrapolymeren Reaktionen unter Bildung von cyclischen Oligomeren mit bis zu zehn Monomereinheiten, entsprechend einer viermaligen Oligomerisierung^[11]. Bei allen Cyclisierungen auf dem Träger werden bei gleicher Konzentration wie in Lösung deutlich höhere Oligomerisierungsgrade erreicht. Offenbar liegen bei trägergebundenen Ketten im Polymerknäuel bestimmten Stellen höhere Konzentrationen an aufgepfropften Oligoamiden vor als in homogener Lösung.

Unsere Ergebnisse zeigen damit, daß Cyclisierungen an polymeren Trägern weniger zur Synthese kleinerer cyclischer Monomere geeignet sind als zur Herstellung von sehr großen Ringen mit weit über 100 Ringatomen. Solche Ringgrößen konnten bisher nur bei einigen Cycloalkanen durch Hydrierung von makrocyclischen Oligoalkinen erhalten werden^[12]. Ihre leichte Synthese durch Oligomerisierung von α,ω -Dialkinen nach Sondheimer et al.^[13] beruht auf dem Prinzip der „starrten Gruppen“, das durch drastische Einschränkung der konformativen Flexibi-

lität der gebildeten Oligomerketten bei geeigneter Konformation den Ringschluß begünstigt. Die von uns entwickelte Methode zur Synthese sehr großer Ringe mit mehreren Hundert Ringatomen durch Cyclisierung polymergebundener Ketten an wenig vernetzten, stark beladenen Trägern läßt sich dagegen auch auf konformativ hochbewegliche Ketten anwenden, z.B. auf längere Oligoamide unter Bildung noch größerer Ringe.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die bisher verwendeten polymeren Träger bei relativ geringer Vernetzung eben nicht so starr sind, daß eine tatsächliche sterische Isolierung funktioneller Gruppen erreicht wird, sofern nicht die Reaktionen schneller erfolgen als sich die Polymerketten bewegen. Das Auftreten umfangreicher intrapolymerer Reaktionen zeigt vielmehr, daß die Synthese an Trägern eben keine Synthese an fester Phase ist, sondern an hochsolvatisierten, flexiblen Polymerkettenabschnitten stattfindet.

Eingegangen am 14. Januar,
veränderte Fassung am 30. Mai 1994 [Z 6619]

- [1] J. I. Crowley, H. Rapoport, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 135.
- [2] W. D. Bonds, C. H. Brubaker, E. Chandrasekaran, C. Gibbons, R. H. Grubbs, L. C. Kroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2128.
- [3] S. Mazur, P. Jayalekshmy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 677.
- [4] C. C. Leznoff, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 327.
- [5] M. Fridkin, A. Patchornik, E. Katachalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4646.
- [6] E. Flanigan, G. R. Marshall, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2403.
- [7] M. Rothe, A. Sander, W. Fischer, W. Mästle, B. Nelson, *Proc. Am. Pept. Symp.* **5th**, 1977 **1977**, 506.
- [8] A. R. Mitchell, R. B. Merrifield, *Proc. Am. Pept. Symp.* **9th** 1985 **1985**, 289.
- [9] M. Rothe, F. W. Kunitz, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *609*, 88.
- [10] H. Zahn, H. Determann, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2176.
- [11] N. Huppmann, Diplomarbeit, Universität Ulm, **1992**.
- [12] K. S. Lee, G. Wegner, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1985**, *6*, 203.
- [13] F. Sondheimer, Y. Amiel, R. Wolovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4600.

Spektroskopie von matrixisoliertem 2-Adamantyliden, einem Dialkylcarben mit Singulett-Grundzustand**

Thomas Bally*, Stephan Matzinger, Leo Truttmann, Matthew S. Platz* und Scott Morgan

Die Bestimmung der Multiplizität des Grundzustands von Carbenen (Singulett, S, oder Triplett, T) ist für die synthetische wie auch für die mechanistische und die theoretische Chemie von grundlegender Bedeutung. Im Falle von Triplett-Carbenen, die unter kryogenen Versuchsbedingungen stabil sind, ist diese Aufgabe meist einfach zu lösen, da solche Carbene durch ESR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden können. Außerdem kann mit der gleichen Methode festgestellt werden, ob der

[*] Prof. T. Bally, Dipl.-Chem. S. Matzinger, L. Truttmann
Institut de Chimie Physique de l'Université de Fribourg
Pérolles, CH-1700 Fribourg (Schweiz)
Fax: Int. + 37/826488; e-mail: Thomas.Bally@unifr.ch

Prof. M. S. Platz
Department of Chemistry, The Ohio State University
120 West 18th Avenue, Columbus, OH 43210-1173 (USA)
Fax: Int. + 614/2921685; e-mail: mplatz@magnus.acs.ohio-state.edu
Dr. S. Morgan
Department of Chemistry, Dana College
Blair, NE 68008 (USA)

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt-Nr. 20.34071-92) und von der National Science Foundation der USA (No. CHE-8814950) gefördert.