

Polymerisation von Ethylenoxid mit Alkylolithiumverbindungen und der Phosphazenbase „tBu-P₄“**

Beate Eßwein und Martin Möller*

Die ringöffnende anionische Polymerisation von Ethylenoxid findet über Alkoholat-Ionen als „lebende Polymerisation“ statt^[1]. Die Polymerisationsgeschwindigkeit hängt von der Assoziation und der Bildung von Ionenpaaren ab, die bis zu niedrigen Konzentrationen der wachsenden Enden und in stark polaren Lösungsmitteln wie Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) eine wichtige Rolle spielen^[2].

Die Additions geschwindigkeiten der Monomere können sich bei den verschiedenen Zuständen der Reaktionslösungen um mehrere Größenordnungen unterscheiden^[1]. Starke Dipol-Dipol-Wechselwirkungen konkurrieren erfolgreich mit der Solvatierung der Kationen^[2], so daß die Alkoholate der kleineren Alkalimetallkationen wie Li⁺ und Na⁺ unreaktive Assoziate bilden. Li⁺-Ionen neigen aufgrund ihrer Neigung zu kovalenten Bindungen^[3] am stärksten zur Assoziation. Es findet keine Wachstumsreaktion statt, obwohl Polyethylenoxid selbst Li⁺-Ionen sehr gut komplexiert^[4].

Die Komplexbildung des Alkalimetallkations durch Cryptanden^[5] verschiebt zwar das Gleichgewicht auf die Seite der reaktiven freien Anionen, was zu einer einfachen Polymerisationskinetik führt^[6-8], trotzdem haben die komplexierten Ionenpaare eine geringere oder eine genauso große Reaktivität bei der Polymerisation von Ethylenoxid wie die nichtkomplexierten Ionenpaare (Tabelle 1)^[3, 10]. Im Falle einer Mischung von RO⁻K⁺ mit [2.2.2]Cryptand^[3] wurde eine Dissoziationskonstante K_{Diss} von 3×10^{-7} gemessen; im Falle von RO⁻K⁺^[9] in THF bei 20 °C betrug dieser Wert 1.8×10^{-10} .

Tabelle 1. Wachstums geschwindigkeitskonstanten k_p der Ionenpaare und der freien Anionen der Polymerisation von Ethylenoxid in THF [10].

Monomer	k _p für Gegenionen [M ⁻¹ s ⁻¹]				k _p [M ⁻¹ s ⁻¹] freies Anion
	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺	
Ethylenoxid	—	—	0.05	0.12	1.7
Ethylenoxid + [2.2.2]Cryptand	—	—	0.025	0.09	

Der mit der Fuoss-Gleichung berechnete Ionenabstand von nur 4.6 Å ist aber signifikant niedriger als die Werte für Systeme mit lebendem Polypropylensulfid^[11] und für Tetraphenylborat in THF^[12] mit K⁺ als Gegenion in Gegenwart von Cryptanden. Dies bedeutet, daß entweder das K⁺-Ion nicht im Hohlraum lokalisiert ist, oder daß die Sauerstoffanionen in den Hohlraum des Kryptanden eindringen können.

Bei Li⁺-Alkoholaten wurde von uns und auch anderen grundsätzlich keine Polymerisation beobachtet^[13]. Dies war auch der Fall, als mit dem von Cram erstmals dargestellten Sphäranden ein noch stärkerer Komplexbildner für Li⁺-Kationen verwendet wurde^[14]. Unseres Wissens gibt es nur einen Bericht über die erfolgreiche Polymerisation von Ethylenoxid

[*] Prof. Dr. M. Möller, Dipl.-Chem. B. Eßwein

Institut für Organische Chemie III der Universität

Albert-Einstein-Allee 11, D-89069 Ulm

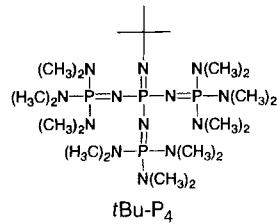
Telefax: Int. +731/502-2883

E-mail: martin.moeller@chemie.uni-ulm.de

[**] Wir danken Prof. Dr. S. Boileau, Collège de France, Paris, für die interessanten Diskussionen und Dr. U. Werz und U. Ziegler für die Durchführung der NMR-Experimente.

mit BuLi in Gegenwart von *N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin (tmmeda), der allerdings keine Daten über Polymerisationsgrad, Polydispersität oder Ausbeute enthält^[15].

Wir beschäftigten uns mit der Frage, ob die kürzlich entwickelten extrem starken Phosphazenenbasen^[16, 17] Lithium-Kationen wirksam komplexieren können, und die Polymerisation von Ethylenoxid mittels Lithium-Alkoholaten ermöglichen. Die Base „*t*Bu-P₄“ erfüllt ein wichtiges Kriterium für einen Cryptanden: Die polaren Aminogruppen sind innerhalb des kugelförmigen Moleküls lokalisiert; die äußere Schale wird durch die Alkylsubstituenten gebildet. Das freie Volumen innerhalb des Moleküls sollte genügend groß sein, um das Li⁺-Kation aufzunehmen.



Kürzlich haben wir bereits die protonierte Polyimino Phosphazenenbase [H-*t*Bu-P₄]⁺ zur Initiierung der anionischen Polymerisation von Ethylenoxid eingesetzt^[18].

Tabelle 2 faßt die Ergebnisse der Homopolymerisation von Ethylenoxid in THF mit BuLi/*t*Bu-P₄ als Initiatorsystem zusammen. Es wurden hohe Umsätze an Polyethylenoxid (>80% nach dem Ausfällen) mit geringer Polydispersität erreicht. Die experimentell bestimmten Molekulargewichte stimmen gut mit den theoretischen Molekulargewichten (M_n (th.): 2200, 6600 und 22000) überein.

Tabelle 2. Molekulargewichte und Polydispersitäten D von Polyethylenoxid PEO mit *t*Bu-P₄ und BuLi als Initiatorsystem, GPC-Daten wurden in Chloroform bei Raumtemperatur bestimmt.

	PEO 1	PEO 2	PEO 3
Lösungsmittel	THF	THF	THF
Ausbeute [a]	81%	89%	84%
M_n (th.) [g mol^{-1}]	2200	6600	22000
M_n [g mol^{-1}] [b]	1900	5900	18100
M_w [g mol^{-1}] [b]	2800	6900	23300
D	1.08	1.16	1.28

[a] Nach dem Ausfällen. [b] Relativ zu Polyethylenglycol-Standards.

Des weiteren wurde ein Diblockcopolymer Poly(styrol- β -ethylenoxid) in Toluol bei Raumtemperatur synthetisiert (Tabelle 3). Die eingesetzten Monomerkonzentrationen waren für einen Polymerisationsgrad von 100 für den Styrolblock und von 300 für den Polyethylenoxidblock berechnet.

Tabelle 3. Molekulargewichte und Polydispersitäten D vom Polystyrolblock und von Poly(styrol- β -ethylenoxid) (PSt- β -EO) mit *t*Bu-P₄/sBuLi als Initiatorsystem. GPC-Daten des Blockcopolymer wurden in Chloroform bestimmt, Daten des Styrolblocks in Toluol.

	PSt-Block	P(St- β -EO)
Ausbeute [a]	–	75%
M_n (th.) [g mol^{-1}]	10400	23600
M_n [g mol^{-1}] [b]	12000	20900
M_w [g mol^{-1}] [b]	13000	24000
D	1.09	1.15
Blocklänge (th.)	100	100:300 (PS:EO)
Blocklänge: $^1\text{H-NMR}$ [c]	–	115:215 (PS:EO)

[a] Nach dem Ausfällen. [b] Relativ zu Polystyrolstandards. [c] Gemessen in CDCl_3 , Standard TMS.

Zuerst wurde Styrol mit sBuLi als Initiator polymerisiert. Nach 3 h wurde eine Probe zur Kontrolle des Molekulargewichts mit Gelpermeationschromatographie (GPC) entnommen und daraufhin Ethylenoxid und *t*Bu-P₄ zu der lebenden Polystyryl-Lithium-Lösung gegeben. GPC- und $^1\text{H-NMR}$ -Messungen zeigen eine gute Übereinstimmung mit den theoretisch erwarteten Molekulargewichten und für die Zusammensetzung (Tabelle 3). Die Löslichkeit des Blockcopolymers in Wasser wie auch in Toluol lässt auf Micellenbildung schließen. Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen Mikrophasenseparation der beiden unverträglichen Blöcke.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Phosphazenenbase die Lithiumionen komplexieren kann. Diese Interpretation wurde durch die Ergebnisse der $^7\text{Li-NMR}$ -Untersuchungen an Li-Octanolat in $[\text{D}_8]\text{Toluol}$ bestätigt (Abb. 1).

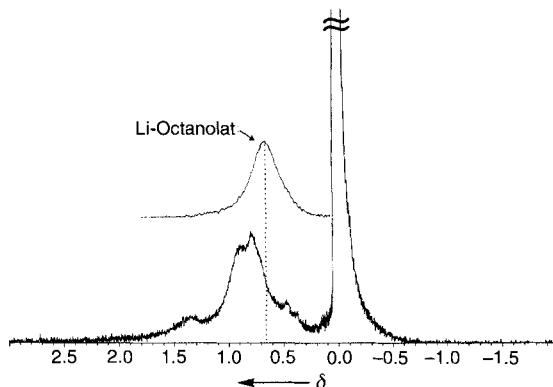


Abb. 1. $^7\text{Li-NMR}$ -Spektrum von Li-Octanolat und *t*Bu-P₄ in $[\text{D}_8]\text{Toluol}$.

Während reines Li-Octanolat in Toluol ein $^7\text{Li-NMR}$ -Signal bei $\delta = 0.68$ zeigt, führt die Zugabe von *t*Bu-P₄ zu einem aufgespaltenen Signal mit einem Maximum bei $\delta = 0.81$. Die veränderte chemische Verschiebung zeigt eine Änderung der Struktur des Li-Alkoholat-Ionenpaares an. Dabei ist vorerst nicht deutlich, warum das Spektrum einer Lösung mit *t*Bu-P₄ mehrere $^7\text{Li-NMR}$ -Signale zeigt. Polymerisationsexperimente mit variierenden Li⁺/*t*Bu-P₄-Verhältnissen ergaben gleiche Reaktivität aller Li-Alkoholate. Dies zeigt, daß die Aufspaltung des $^7\text{Li-NMR}$ -Signals nicht auf einen langsamen Austausch zwischen komplexiertem und nichtkomplexiertem Zustand zurückzuführen sein kann.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Phosphazenenbase einen [Li-*t*Bu-P₄]⁺-Komplex bilden kann, der offensichtlich die Ionenpaar-Assoziation unterdrückt. Im Hinblick auf die negativen Ergebnisse mit [2.2.1]Cryptand und dem Sphäranden erscheint die Aktivierung von Li-Alkoholaten durch *t*Bu-P₄ für die Polymerisation von Ethylenoxid bemerkenswert. Detaillierte NMR-Untersuchungen und kinetische Messungen über die besondere Art der Wechselwirkung sind im Gange.

Experimentelles

Verwendete Chemikalien: Ethylenoxid (Linde 2.7) wurde über CaH_2 getrocknet und in eine Ampulle destilliert. *t*Bu-P₄ (1.0 M Lösung in Hexan von Fluka), BuLi (Aldrich, 1.6 M in Hexan), sBuLi (Aldrich, 1.4 M in Cyclohexan), Essigsäure (Merck) und Dibutylmagnesium (Aldrich, 1.0 M in Heptan) wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. THF und Toluol (Merck p.a.) wurden über Kalium mit Benzophenon als Indikator unter Argon getrocknet. Styrol (Aldrich, 99%, GC) wurde zuerst über CaH_2 und dann mit Dibutylmagnesium direkt in eine Ampulle mit PTFE-Hähnen destilliert. Petrolether (Merck, technisch) und Diethylether (Merck, technisch) wurden destilliert. Die Reaktionen wurden an einer Hochvakuumlage durchgeführt, die mit Argon gefüllt werden konnte.

Homopolymerisation: 100 mL frisch destilliertes THF wurden auf -78°C abgekühlt und 10 mL (200 mmol) Ethylenoxid aus der Ampulle in das Reaktionsgefäß überkondensiert. Nach Zugabe von 250 μL (0.4 mmol) BuLi wurde die Reaktionsmischung 30 Minuten bei -78°C gerührt. Zu dieser Lösung wurden 0.4 mL (0.4 mmol) $t\text{Bu-P}_4$ zugegeben und die Lösung 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 0.1 mL Essigsäure abgebrochen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig THF gelöst und das Polymer in Diethylether ausgefällt. Das weiße pulvige Polymer wurde im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 7.4 g (84%). $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3.61\text{--}3.65 (\text{CH}_2\text{-O})$.

Blockcopolymerisation: Zu 80 mL wasserfreiem Toluol wurden 8 mL (70 mmol) Styrol gegeben. Nach Zugabe von 600 μL (0.70 mmol) $s\text{BuLi}$ wurde die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde daraufhin auf -78°C abgekühlt, und es wurden 11 mL (220 mmol) Ethylenoxid zugegeben. Die rote Farbe der Lösung verschwand sofort. Nach 2 h Röhren wurden 720 μL (0.72 mmol) $t\text{Bu-P}_4$ zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde weitere 48 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion schließlich mit 0.1 mL Essigsäure abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in THF gelöst, in Petrolether ausgefällt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 12.8 g (75%). $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 3.61\text{--}3.65 (\text{CH}_2\text{-O})$, 7.16–6.20 ppm (arom. C-H), 2.06–1.14 (aliphat. C-H).

Charakterisierung: GPC-Messungen wurden in Chloroform mit Microstyragel-Säulen (Porengröße 10^5 , 10^4 und 10^3 \AA) durchgeführt. Die Molekulargewichtsmittelwerte wurden auf der Basis einer universellen Kalibrierung und relativ zu engverteiltem Polystyrol und Polyethylenoxid bestimmt. Zur Detektion wurde ein Differential-Refraktometer (Waters model 410) in paralleler Anordnung zu einem Differential-Viskosimeter (Viscotek model H502) verwendet.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in CDCl_3 auf einem Bruker AC-200-Spektrometer bei 200 MHz gemessen ($\delta(\text{TMS}) = 0$).

$^7\text{Li-NMR}$ -Spektroskopie wurde in $[\text{D}_6]$ Toluol auf einem Bruker-AMX-500 Spektrometer bei 194.4 MHz durchgeführt. Eine 4 M LiClO_4 -Lösung in D_2O wurde als externer Standard benutzt.

Eingegangen am 29. August 1995 [Z 8354]

Stichworte: Alkoxide · Cryptanden · Ethylenoxid · Phosphazene · Polymerisationen

- [1] S. Boileau in *Comprehensive Polymer Science*, Vol. 3 (Hrsg.: G. Allen, J. C. Bevington), Pergamon, Oxford, 1985.
- [2] C. C. Price, M. K. Akkapeddi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3972.
- [3] H. F. Mark, N. M. Bikales, C. G. Overberger, G. Menges, J. I. Kroschwitz, *Encycl. Polym. Sci. Eng.* 1985–, Vol. 2, 1985.
- [4] C. J. Chang, R. F. Kiesel, T. E. Hogen-Esch, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8446.
- [5] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *34*, 2885.
- [6] P. Sigwalt, S. Boileau, *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* **1978**, *62*, 51.
- [7] A. Deffieux, S. Boileau, *Polymer* **1977**, *18*, 1047.
- [8] S. Boileau, A. Deffieux, D. Lassalle, F. Menezes, B. Vidal, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *1767*.
- [9] A. A. Solovyanov, K. S. Kazanskii, *Vysokomol. Soedin Ser. A* **1972**, *14*, 1063, 1071.
- [10] „Use of Cryptates in Anionic Polymerization of Heterocyclic Compounds“: S. Boileau, *A. C. S. Symp. Ser.* **166**, 1981.
- [11] P. Hemery, S. Boileau, P. Sigwalt, *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* **1975**, *52*, 189.
- [12] S. Boileau, P. Hemery, J. C. Justice, *J. Solution Chem.* **1975**, *4*, 873.
- [13] S. Boileau (College de France, Paris), persönliche Mitteilung.
- [14] D. J. Cram, T. Kaneda, R. C. Helgeson, G. M. Lein, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6752.
- [15] K. Gonsalves, M. D. Rausch, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1986**, *24*, 1419.
- [16] R. Schwesinger, H. Schlempert, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1167.
- [17] R. Schwesinger, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 1214.
- [18] B. Eßwein, N. M. Steidl, M. Möller, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1996**, *17*, im Druck.

Automatisierte Festphasensynthese platinierter Oligonucleotide via Nucleosidphosphonate**

Jürgen Schliepe, Ulrich Berghoff, Bernhard Lippert und Dieter Cech*

Verbindungen des Platins, speziell *cis*-Diammin dichloroplatin(II) (Cisplatin, CDDP) und einige seiner Derivate, werden heute in großem Umfang bei der Behandlung einer Reihe von Tumorerkrankungen eingesetzt^[1]. Die cancerostatische Aktivität dieser Verbindungen steht ursächlich mit einer Reaktion mit Zell-DNA sowie der Bildung kovalenter Addukte im Zusammenhang^[2]. Auf der Grundlage umfangreicher Studien an Modellnucleobasen, Nucleosiden, Nucleotiden sowie kurzen DNA-Fragmenten glaubt man heute, grundlegende Aspekte dieser Wechselwirkungen zu verstehen^[3]. Studien zur Platinierung von Oligonucleotiden wurden bisher ausnahmslos an vorsynthetisierten Präparaten vorgenommen^[4]. Unseres Wissens gibt es bisher keinen Bericht über ein platinieretes Oligonucleotid, das über die direkte Einführung eines platiniereten Nucleotid-Bausteins in die vollautomatische DNA-Synthese erhalten worden wäre, obwohl gerade dieser Weg unübersehbare Vorteile im Hinblick auf Variationsmöglichkeiten bietet.

Wir beschreiben nun am Beispiel *trans*-(NH_3)₂Pt^{II}-modifizierter Oligonucleotide deren automatisierte Synthese über ein 3'-phosphityliertes Platin-Nucleosid-Synthon. Erste Studien zeigten, daß es zweckmäßig ist, die Phosphitylierung vor der Platinierung durchzuführen. Für diese Vorgehensweise geben wir aus Gründen der höheren Stabilität den Hydrogenphosphonaten^[5] gegenüber den gängigeren Phosphoramiditen^[6] den Vorzug. Bisher haben wir uns auf die Umsetzung des 5'-dimethoxytritylierten Thymidin-3'-phosphonats **1** mit *trans*-(NH_3)₂PtCl₂] (TDDP) konzentriert (Schema 1). **1** wurde gemäß Vorschrift synthetisiert^[7], mit KOH zu **2** deprotoniert^[8] und anschließend mit *trans*-(NH_3)₂PtCl₂] zum Pt-Komplex **3** umgesetzt^[9]. **3** wurde elementaranalytisch sowie $^1\text{H-NMR}$, $^{195}\text{Pt-NMR}$ - und IR-spektroskopisch charakterisiert^[10]. Das $^{195}\text{Pt-NMR}$ -Signal von **3** ($\delta = -2265$, $[\text{D}_7]\text{DMF}$) liegt im für eine PtN₃Cl-Koordinationssphäre erwarteten Bereich^[11], und seine chemische Verschiebung unterscheidet sich klar von denen für freies *trans*-(NH_3)₂PtCl₂] und dessen DMF-Solvolyseprodukte. Das Thymin-H6-Resonanzsignal in **3** ist gegenüber dem von **1** erwartungsgemäß hochfeldverschoben, wird aber von Resonanzsignalen der Dimethoxytritylgruppe überlagert^[12]. Ihre Existenz kann jedoch mit ^1H , $^1\text{H-COSY}$ -Experimenten (Kopplung mit C(5)CH₃ des Thymins) eindeutig belegt werden. Die Formulierung von **3** als einem KCl-Addukt ergibt sich aus den analytischen Daten^[10] und ist möglicherweise auf die von uns mehrfach beschriebene Neigung^[13] von N3-platiniertem Thymin oder Uracil zur Anlagerung weiterer Kationen über O4 bzw. O2 zurückzuführen.

Die modifizierten Oligodesoxyribonucleotide 5'-d(CXCA) sowie 5'-d(ATAGTAXACAGA) mit X = *trans*-(NH_3)₂Pt^{II}-T wurden unter Verwendung von **3** mit einem vollautomatischen Syntheseapparat (Gene Assembler, Pharmacia) dargestellt^[14]. Die Kopplung von **3** an die unmodifizierten Nucleotide erfolgte entsprechend gängigen Syntheseprotokollen. Um die Ausbeute zu verbessern, wurden **3** und das darauffolgende Phosphonat im

[*] Prof. Dr. D. Cech, Dipl.-Chem. J. Schliepe
Fachbereich Chemie der Humboldt-Universität
Hessische Straße 1–2, D-10099 Berlin
Telefax: Int. + 30/2897 2479

Dipl.-Chem. U. Berghoff, Prof. B. Lippert
Fachbereich Chemie der Universität Dortmund

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