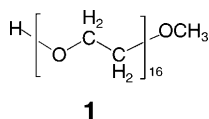


Polymer-Rückgrat-Konformation – eine schwierige Aufgabe für Datenbank-Suchaktionen

Dieter Seebach,* Engelbert Zass, W. Bernd Schweizer, Amber J. Thompson, Alister French, Benjamin G. Davis,* Gwenda Kyd und Ian J. Bruno*

Polyethylenglycol · Polymere · Kristallstrukturanalyse · Strukturdatenbanken

Anfang 2009 wurde in einer Zuschrift in der *Angewandten Chemie* über die Synthese von Ethylenoxid-Oligomeren einheitlichen Molgewichts (bis 48-mere) und über die Isolierung von Einkristallen des Hexadecaethylenglycolmonomethyl-ethers **1** berichtet, dessen Kristallstruktur bestimmt wurde.^[1]



Dieses Ergebnis ist unseres Erachtens wichtig wegen der heute üblichen Derivatisierung therapeutischer Peptide, Proteine und auch von Substanzen

niedrigen Molgewichts mit Polyethylenglycol-Ketten (PEGylierung, gewöhnlich mit Gauß-Verteilung von Kettenlängen), was zu Änderungen der Löslichkeit, der Stabilität, der immunologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften, ja sogar des Wirkmechanismus führen kann.^[2] Zweifelsohne ist der Aufbau solch großer „monodisperser“ Oligoethylenglycolderivate mit riesigem synthetischem Aufwand verbunden – wie auch derjenige von anderen einheitlichen hochmolekularen Oligomeren, z. B. von Oligoethylenen,^[3] Oligo(ε-aminocapronsäuren)^[4] oder Oligo(β-hydroxybuttersäureestern)^[5a]. Auch darf man die erste Röntgenstrukturanalyse des Einkristalls eines Oligoethylenglycolderivats, in dem *M*- und *P*-3₁₀-helicale Bausteine vorliegen,^[1] als Durchbruch bezeichnen. Andererseits wird in der Zuschrift der Eindruck erweckt, dass es sich hier um die erste kristallographische Strukturbestimmung von (CH₂-CH₂-O)_n-Ketten handelt, was, wie wir hier zeigen werden, nicht der Fall ist.

Unser gemeinsames Interesse an der Konformation von PEG^[1] und von Oligoethylenglycol-Konjugaten^[5b] hat uns zu einer intensiven Literatursuche geführt. Wir beschreiben hier, wie und warum frühere Literatur- und Struktursuchstrategien alte Arbeiten^[6] über PEG-Strukturen aus den 60er und 70er Jahren des letzten Jahrhunderts verpasst haben. Dabei werden sich Probleme der derzeitigen Konstruktion von und Datensuche in chemischen und kristallographischen Datenbanken auftun. Wir wollen also einerseits die Leser der *Angewandten Chemie* auf die alten Arbeiten von Polymerchemikern aufmerksam machen (Röntgenbeugung an PEG-Fasern und gefriergetrocknetem Material)^[6] und andererseits die Probleme bei der elektronischen Struktursuche von Polymeren beschreiben, aber auch Strategien für eine effizientere Datensuche vorschlagen.

Moleküle des Typs X-C-C-Y (X, Y = elektronegative Heteroatome) haben oft bevorzugt eine synklinale (und nicht eine antiperiplanare) Konformation um die C-C-Bindung;^[7] dieser *gauche*-Effekt^[8] führt zwangsläufig zu einer helicalen Rückgrat-Struktur in einem entsprechenden Polymer wie PEG, und es gibt verstreute Hinweise in Lehrbüchern über das „wohlbekannte“ helicale Rückgrat von PEG,^[9–11] aber wie findet man die zugehörige Originalliteratur?

Da im *Beilstein* eigentlich keine Polymere behandelt werden, konsultiert man zuerst die *Chemical Abstracts*-Datenbanken. Vor Einreichung des damaligen Manuskripts^[1] hat eine Suche in *SciFinder Scholar* (nach Struktur und Thema) das Zitat [6a] nicht zu finden vermocht. Ein „Topic Search“ in *SciFinder* nach „backbone of polyethylene glycol“ am 8.6.2009 ergab 859 Zitate, eine Zahl, die sich mit der Verfeinerung „helix (helical)“ auf 7 Zitate reduzierte, von denen aber keines direkt relevant war; auch die Verfeinerung mit „gauche“ war erfolglos. Eine vollständige „compound search“ ergab über 116000 Zitate, und mit der Begrenzung „crystal structure“ gab es immer noch 657 Zitate, mit der Verfeinerung „backbone“ nur noch drei (Lit. [6a] war nicht dabei).

In einem zweiten Anlauf wurde die elektronische Version des *Ullmann*^[12] konsultiert. Eine Volltextsuche nach „polyethylene glycol“ ergab 135 Treffer (d. h. Kapitel im *Ullmann*), Beschränkung auf „chapter“ oder „section titles“ ergab gar keine Treffer. Die Volltextsuche mit der Einschränkung „polymers and plastics“ lieferte 26 Ergebnisse, wobei die Relevanz-Rangordnung das Kapitel „polyoxyalkylenes“ an

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dr. W. B. Schweizer
Laboratorium für Organische Chemie, Department für Chemie und Angewandte Biowissenschaften, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, HCI Hönggerberg H331, Wolfgang-Pauli-Strasse 10, 8093 Zürich (Schweiz)
E-Mail: seebach@org.chem.ethz.ch

Dr. E. Zass
Informationszentrum Chemie, Biologie, Pharmazie, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, HCI Hönggerberg J57.5, Wolfgang-Pauli-Straße 10, 8093 Zürich, (Schweiz)

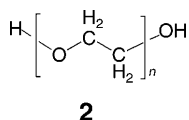
A. J. Thompson, A. French, Prof. Dr. B. G. Davis
Department of Chemistry, University of Oxford, Mansfield Road, Oxford OX1 3TA (Großbritannien)

G. Kyd, I. J. Bruno
Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ (Großbritannien)

die 16. Stelle setzte. Auf Seite 2 dieses Kapitels (in Tabelle 2) sind Strukturdaten von PEG mit drei Referenzen angegeben, von denen wieder keine direkt relevant ist, aber eine (über Raman-Spektren)^[13] in der Einleitung die Arbeit von Tadokoro et al.^[6a] zitiert. Es bedurfte also eines Chemiedatenbankspezialisten, um diese Originalarbeit zu finden.

Nun zur naheliegenden Frage nach der Struktursuche in der Cambridge Structural Database (CSD). Vor Einreichung des damaligen Manuskripts^[1] verwendete man bei der Fragmentsuche (mit dem Programm ConQuest)^[14,15] das Fragment „C-C-O-C-C-O“, was zu einer Vielzahl von Treffern führte (hauptsächlich Kronenether). Beim Verlängern des „(C-C-O)_n“-Bruchstücks auf $n = 7$ ergibt die derzeitige CSD-Version^[15] 141 Treffer, von denen keiner freies, unmodifiziertes PEG betrifft, sondern nur Derivate oder Metallkomplexe. Nachdem man so also die Arbeit von Tadokoro et al.^[6a] nicht gefunden hatte, wurde jetzt die Suche von „(C-C-O)₇“ auf „O-(C-C-O)₆“ umgestellt und mit „only allowed elements C H O“ kombiniert, was 35 Treffer ergab, unter denen sich eine Folgeveröffentlichung von Takahashi und Tadokoro^[6b] aus dem Jahr 1973 über eine verbesserte Röntgenbeugungsanalyse gestreckter PEG-Fasern befand; mit der „non-

cyclic bond“-Einschränkung des oben angegebenen Fragments blieben nur noch das Polymer **2** (mit Referenz [6b]) und ein Hexaethylenglycol-Cyclodextrin-Cokristall als einzige Treffer.



Der Grund für die aufgetretenen Schwierigkeiten ist die Komplexität polymerer Strukturen. Die CSD nimmt heutzutage Polymerstrukturen so auf, dass alle Atome der asymmetrischen Einheit plus ein Minimum zusätzlicher Atome zur vollständigen Darstellung der chemischen Struktur enthalten sind, wobei die Bindung zu den zusätzlichen Atomen mit dem „polymeric bond type“ des Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) zugeordnet werden. Für organische Polymere können zwei chemisch äquivalente Strukturen verschiedene asymmetrische Einheiten haben, was bei unserer gesuchten Verbindung im einen Fall zu „polymeric bonds“ zu Kohlenstoff, im anderen Fall zu „polymeric bonds“ zu Sauerstoff führen kann. Zusätzlich kann die Länge der asymmetrischen Einheit variieren, wodurch Ketten verschiedener Länge in der CSD gespeichert werden. Diese Variabilität kann den Erfolg einer Suche beeinträchtigen. So hat die Faserstruktur von Takahashi und Tadokoro^[6b] eine asymmetrische Einheit $\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_6\text{OCH}_2$, dargestellt als $\text{H}_2\text{C} \sim \text{CH}_2 - (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_6\text{OCH}_2 \sim \text{CH}_2$, wobei \sim den „polymeric bond type“ des CCDC angibt. Man hätte sich vorstellen können, dass diese Struktur mit der benutzten Suchformel „(C-C-O)₇“ gefunden worden wäre. Aber der „polymeric bond type“ (\sim) verbirgt die zugrundeliegende Art der Bindung, weshalb die Struktur nicht gefunden wurde. Interessanterweise gibt es im CSD noch eine andere PEG-Struktur (von gefriergetrockneten Partikeln), deren asymmetrische Einheit einfach OCH_2CH_2 ist;^[6c] sie wurde bei keiner der oben beschriebenen Suchaktionen gefunden, weil dort die Suchfragmente immer länger als „ OCH_2CH_2 “ waren! Das CCDC ist jetzt dabei, Methoden für die Suche nach Kristallstrukturen von Poly-

meren zu entwickeln, was künftig Suchen dieser Art in der CSD erleichtern wird.

Zum Schluss sollen noch die Strukturen des Oligomers **1** und des Polymers **2** vergleichend dargestellt werden. Das PEG-Rückgrat in der Polymerstruktur ist zu einer 7_2 -Helix gefaltet (entspricht einer $3_{10,5}$ -Helix in der Bragg-Nomenklatur, siehe Abbildung 1 a). Wegen der überlappenden Packung

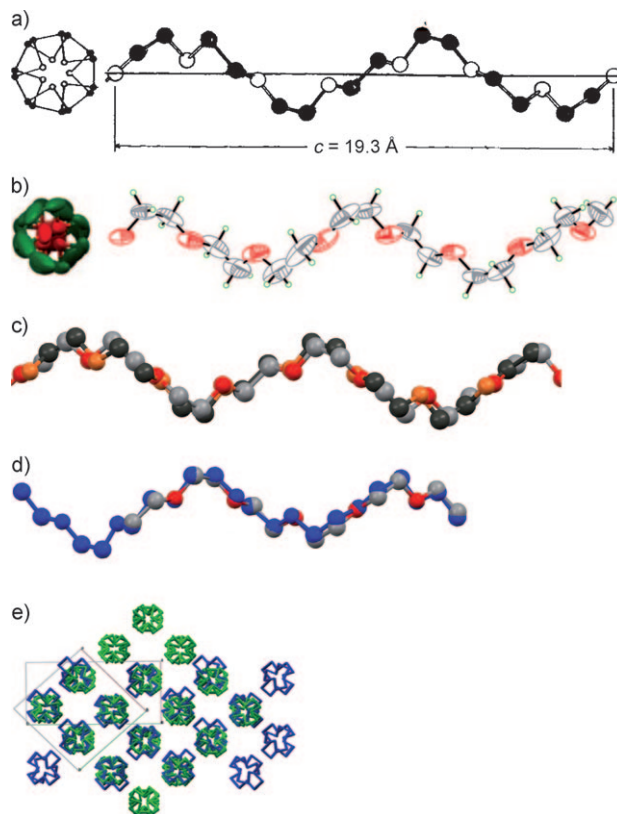


Abbildung 1. Die helicale Struktur der $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -Kette. a) Aus Lit. [6a]; b) aus Lit. [1]; c) Überlagerung des Rückgrats von $\text{H}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_{16}\text{-OCH}_3$ (**1**, rot/grau, aus den Koordinaten in der CSD, CCDC-Nr. 707050)^[1] und von Polyethylenglycol (**2**, orange/schwarz, aus den Koordinaten der in Lit. [6a] veröffentlichten Geometrie); d) Überlagerung des Rückgrats von **1** (rot/grau)^[1] und **2** (blau, CSD-Code WIMYIA)^[6b]; e) Überlagerung der Packungsbilder von Hexadecamer **1** (grün)^[1] und Polymer **2** (blau):^[6a] Die Sicht entlang der c -Achse zeigt die Ähnlichkeit der beiden Packungen. Alle Überlagerungen wurden mit dem Programm Mercury^[16] angefertigt.

der Enden und einer Periode der oligomeren Moleküle, die nicht der Periode der Helices oder des Gitters entspricht, wurde eine ununterbrochene Lösung der Einkristallstruktur von **1** vorgenommen,^[1] wobei die asymmetrische Einheit nur acht $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -Einheiten enthält, und das 16-mere effektiv als eine unendliche Kette in 3_{10} -helicaler Anordnung erscheint (Abbildung 1 b). Die Überlagerung der beiden Helices mit dem Programm Mercury^[16] (Abbildungen 1 c und d) zeigt, dass sie beinahe deckungsgleich sind. Die Überlagerung einer $2 \times 2 \times 2$ -„Superzelle“ der beiden Strukturen (Abbildung 1 e) zeigt zudem, dass auch die Packung ähnlich ist. Die Struktur des Methylethers **1** ist ein grobes, auf die kleinstmögliche Elementarzelle komprimiertes Modell (siehe Hin-

tergrundinformation in Lit. [1]), was zu einer Struktur hoher Symmetrie führt, und das ist der Hauptunterschied zwischen den Strukturen von **1** und **2**.^[17]

Im hier geschilderten Fall wird uns vor Augen geführt, dass weder heutige Datensuchstrategien (wie sie die Autoren nutzen) noch das Peer-Review-System (wie es Herausgeber nutzen) ausschließen können, dass bei Publikationen wissenschaftlicher Daten wegweisende frühere Arbeiten übersehen werden. Der Fall gibt uns auch Anlass, auf bessere Suchstrategien, vor allem für Strukturdaten von Polymeren, hinzuweisen, die vom CCDC empfohlen werden.

Eingegangen am 7. August 2009

Online veröffentlicht am 4. November 2009

-
- [1] A. C. French, A. L. Thompson, B. G. Davis, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1248.
- [2] G. Pasut, A. Guiotto, F. M. Veronese, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2004**, *14*, 859.
- [3] K. S. Lee, G. Wegner, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1985**, *6*, 203.
- [4] M. Rothe in *Chemistry and Physics of Macromolecules: Final Report of the Sonderforschungsbereich Chemie und Physik der Makromoleküle* (Hrsg.: E. W. Fischer, R. C. Schulze, H. Sillescu), Verlag Chemie, Weinheim, **1991**, S. 30.
- [5] a) U. D. Lengweiler, M. G. Fritz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 670; D. Seebach, M. G. Fritz, *Int. J. Biol. Macromol.* **1999**, *25*, 217; b) „ β -Peptide Conjugates: Syntheses, CD and NMR Investigations of β/α -Chimeric Peptides, of a DPA- β -Decapeptide and of a PEGylated- β -Heptapeptide“: J. Gardiner, R. I. Mathad, B. Jaun, J. V. Schreiber, Oliver Flögel, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, im Druck.
- [6] a) H. Tadokoro, Y. Chatani, T. Yoshihara, S. Tahara, S. Murahashi, *Makromol. Chem.* **1964**, *73*, 109; b) Y. Takahashi, H. Tadokoro, *Macromolecules* **1973**, *6*, 672; c) Y. Takahashi, I. Sumita, H. Tadokoro, *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* **1973**, *11*, 2113.
- [7] Siehe Lehrbücher der Stereochemie. Neuere ausführliche Veröffentlichung: I. V. Alabugin, T. A. Zeidan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3175, zit. Lit.
- [8] Nicht zu verwechseln mit dem *gauche*- oder anomeren Effekt in Molekülen, die (:X-C-Y:)-Einheiten enthalten, z. B. Oligo- und Polymethylenoxid: E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*, CRC, Boca Raton, **1995**; S. Eppacher, G. Giester, J. W. Bats, C. R. Noe, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 581.
- [9] J. Dale, *Stereochemistry and Conformational Analysis*, Universitetsforlaget, Oslo, **1975**; *Stereochemie und Konformationsanalyse*, Verlag Chemie, Weinheim, **1978**, S. 98: „Dieser... *Helix*typ ist von einer ... Form des Polyethylenglykols ... her bekannt“ [no reference!].
- [10] E. Juaristi, *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, Wiley, New York, **1991**, S. 301: „... in polyoxyethylene the OCH_2CH_2O gauche arrangement is preferred“ [reference to secondary literature only].
- [11] Eine Suche in *Google Scholar* („polyethylene glycol structure“) lieferte als ersten Treffer eine Arbeit, in der die Untersuchungen von PEG mit polarisierter IR-Strahlung beschrieben wird. In der Zusammenfassung dieser Veröffentlichung steht: „The most likely model (TGT) contains seven repeating units and two helical turns per fiber period of 19.25 Å“: T. Miyazawa, K. Fukushima, Y. Ideguchi, *J. Chem. Phys.* **1962**, *37*, 2764. Wir danken Professor J. D. Dunitz für diesen Hinweis.
- [12] *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*: <http://mrw.interscience.wiley.com/emrw/9783527306732/home/>.
- [13] J. L. Koenig, A. C. Angood, *J. Poly. Sci. Polym. Phys. Ed.* **1970**, *8*, 1787.
- [14] F. H. Allen, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 380; I. J. Bruno, J. C. Cole, P. R. Edgington, M. Kessler, C. F. Macrae, P. McCabe, J. Pearson R. Taylor, *Acta Crystallogr. Sect. B* **2002**, *58*, 389.
- [15] Version 5.30; November 2008, einschließlich Updates 1–3.
- [16] C. F. Macrae, I. J. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470.
- [17] Die mit Material aus gefriergetrocknetem PEG erhaltene Struktur ist nicht helical, vielmehr hat das $(CH_2-CH_2-O)_n$ -Rückgrat eine Zickzack-Anordnung (wie Polyethylen!). Dies zeigt, dass Strukturen von der Probenbereitung abhängen können (vgl. die Erscheinung der Polymorphie).
-