

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, Mainz, BRD

Pharmakologisch aktive Polymere, 5*)

Modellreaktionen zur Umsetzung von Pharmaka und Enzymen mit monomeren und polymeren reaktiven Estern

HANS GEORG BATZ, GISELHER FRANZMANN und HELMUT RINGSDORF

Herrn Prof. Dr. K. WINNACKER zum 70. Geburtstag gewidmet

(Eingangsdatum: 10. April 1973)

ZUSAMMENFASSUNG:

Die Darstellung reaktiver Ester der Acryl-, Methacryl- und *N*-Vinylcarbaminsäure wird beschrieben. Die Verbindungen sind im Gegensatz zu anderen reaktiven Säurederivaten wie Säurechloriden, -anhydriden und Isocyanaten kristalline Monomere, die gut zu handhaben sind. Sie lassen sich leicht zu unvernetzten, löslichen Polymeren homo- und copolymerisieren. Die Copolymerisationsparameter wurden bestimmt. Entsprechend wie die aus der Peptidchemie bekannten reaktiven Ester reagieren sie in monomerer wie in polymerer Form bei niedriger Temperatur selektiv und schonend mit Nucleophilen in guten Ausbeuten, z. B. mit Aminen in wäßriger Lösung. Dies eröffnet die Möglichkeit zur nebenreaktionsfreien Bindung von Pharmaka an Polymere.

SUMMARY:

The syntheses of esters of acrylic-, methacrylic-, and *N*-vinylcarbamic acid are described. In contrary to other reactive derivatives of acids as acid chlorides, anhydrides, and isocyanates, these compounds are well practicable, crystalline monomers. They easily may be homo- and copolymerized to linear, soluble polymers. Copolymerization reactivity ratios were determined. According to the reactive esters known from peptide chemistry, they react in monomeric and polymeric form at low temperature selectively and mildly with nucleophilic reagents in good yields, e.g. with amines in aqueous solution. This gives the possibility to bind pharmaca to polymers without side reactions.

1. Einleitung

Pharmakologisch aktive Polymere, denen man lange Zeit sehr skeptisch gegenüber stand, haben in den letzten Jahren steigendes Interesse gefunden^{1–7)}. Abgesehen von Enzymharzen⁸⁾ und Plasmaexpandern, wurden synthetische Polymere unter anderem bereits als Antisilicosemittel⁹⁾, als antiviral wirksame Substanzen, z. B. Interferoninduktoren¹⁰⁾, als Strahlenschutzsubstanzen^{2, 11)}, als polymere Enzymmodelle¹²⁾ sowie als Träger von Pharmaka^{1, 7)} untersucht. Dabei können die Polymeren selbst^{9, 11)} oder erst nach Abspaltung

*) Pharmakologisch aktive Polymere, 4, s. H. G. BATZ, V. HOFMANN, H. RINGSDORF, *Makromol. Chem.* **169**, 323 (1973).

von niedermolekularen Pharmaka wirksam sein¹³⁾. Das Interesse an pharmakologisch aktiven Polymeren beruht einerseits auf Langzeit- und Depoteffekten, zum anderen auf möglichen polymerspezifischen Eigenschaften, wie z. B. Membranadsorptionen^{9, 14)} und zellspezifischen Einlagerungen.

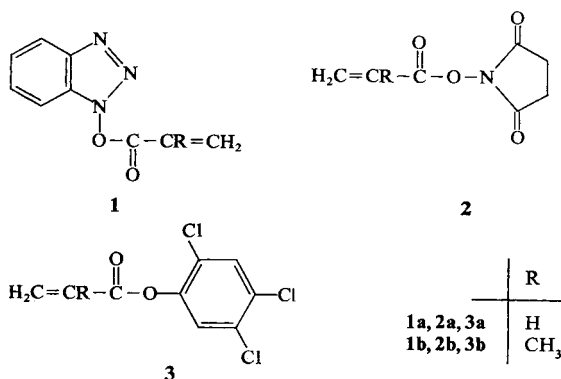
Ein im Bereich der Synthese pharmakologisch aktiver Polymerer trotz zahlreicher Möglichkeiten⁷⁾ noch nicht voll befriedigend gelöstes Problem ist die schonende Verknüpfung von Pharmaka mit Monomeren und Polymeren, die unter völliger Erhaltung der biologischen Aktivität und unter Vermeidung von Nebenreaktionen erfolgen muß. Hierzu wurde von uns die Anwendung von reaktiven Estern¹⁵⁾ und Imidazoliden¹⁶⁾ untersucht, wie sie z. B. aus dem Bereich der Peptidsynthese bekannt sind¹⁷⁻¹⁹⁾. Reaktive Ester gestatten zum Beispiel eine racemisierungsfreie Knüpfung der Peptidbindung bei Raumtemperatur oder darunter. Sie reagieren zum Teil selektiv mit Aminen auch in wäßriger Lösung. Zur Anknüpfung von Enzymen und Pharmaka an synthetische Polymere wurden bisher meist Säurechloride und -anhydride verwendet, die, da hochreaktiv, in vielen Fällen zu unspezifischen Reaktionen und Nebenreaktionen neigen. Durch die abgestufte Reaktionsfähigkeit verschiedener reaktiver Ester ist eine sehr viel selektivere, von der Nucleophilie des Reagenzes abhängige Anknüpfung von Pharmaka und Enzymen an Monomere und Polymere möglich.

2. Allgemeiner Teil

2.1. Synthese und Charakterisierung der monomeren reaktiven Ester

2.1.1. Acryl- und Methacrylsäureester

Wie bereits kurz beschrieben¹⁵⁾, wurden durch Umsetzung von Acryl- und Methacrylsäurechlorid mit 1-Hydroxybenztriazol, *N*-Hydroxysuccinimid und 2,4,5-Trichlorphenol ungesättigte reaktive Ester dargestellt:



Tab. 1. Eigenschaften der monomeren aktiven Acryl- und Methacrylsäureester

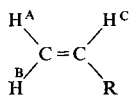
Verbindung	Schmp. in °C	% Ausb.	Leicht löslich in ^{a)}	Schwer löslich in ^{a)}	Hydrolyseempfindlich
1-Benzotriazolylacrylat (1a)	122	51	CH ₂ Cl ₂ , THF, EE	H ₂ O (Zers.), PÄ	+
1-Benzotriazolylmethacrylat (1b)	40	61	CH ₂ Cl ₂ , THF, EE	H ₂ O (Zers.), PÄ	+
Succinimidoacrylat (2a)	68	65	CH ₂ Cl ₂ , THF, EE	H ₂ O, PÄ	—
Succinimidomethacrylat (2b)	103	76	CH ₂ Cl ₂ , THF, EE (heiß)	H ₂ O, PÄ, EE (kalt)	—
2,4,5-Trichlorphenylacrylat (3a)	65	74	CH ₂ Cl ₂ , THF, PÄ (heiß)	H ₂ O, PÄ (kalt)	—
2,4,5-Trichlorphenylmethacrylat (3b)	60	65	CH ₂ Cl ₂ , THF, PÄ (heiß)	H ₂ O, PÄ (kalt)	—

^{a)} THF = Tetrahydrofuran; EE = Essigsäure-äthylester; PÄ = Petroläther.

Die Synthese von Succinimidoacrylat (**2a**) und Succinimidomethacrylat (**2b**) mit Hilfe der Carbodiimidmethode verlief mit geringeren Ausbeuten und war in der Aufarbeitung schwieriger. Dieser Syntheseweg für die beiden Monomeren wurde in der Zwischenzeit auch von FERRUTI, BETTELLI und FERÉ²⁰⁾ beschrieben. Die Monomeren wurden elementaranalytisch sowie NMR- und IR-spektroskopisch charakterisiert. In Tab. 1 sind die Eigenschaften der dargestellten Verbindungen zusammengefaßt.

Diese reaktiven Säurederivate sind im Gegensatz zu den entsprechenden Säurechloriden und -anhydriden kristalline Substanzen. Sie lassen sich ohne Polymerisationsinhibitor aufbewahren und sind gegen Hydrolyse wesentlich stabiler. Das Reaktionsvermögen der Verbindungen 1–3 mit Wasser und anderen nucleophilen Reagentien wie Aminen oder Alkoholen ist abgestuft und wird vom –I und –M-Effekt der Hydroxykomponente des reaktiven Esters bestimmt (vgl. Abschnitt 2.3.). In Tab. 2 sind die IR- und NMR-spektroskopischen Daten der dargestellten Verbindungen zusammengefaßt. Außerdem sind zum Vergleich die NMR-Daten von Acrylsäure-methylester, Acrylsäureanhydrid und Acrylsäurechlorid aufgenommen²¹⁾. Die chemischen Verschie-

Tab. 2. Spektroskopische Daten der monomeren aktiven Acryl- und Methacrylsäureester sowie bekannter Acrylsäurederivate^{a)}

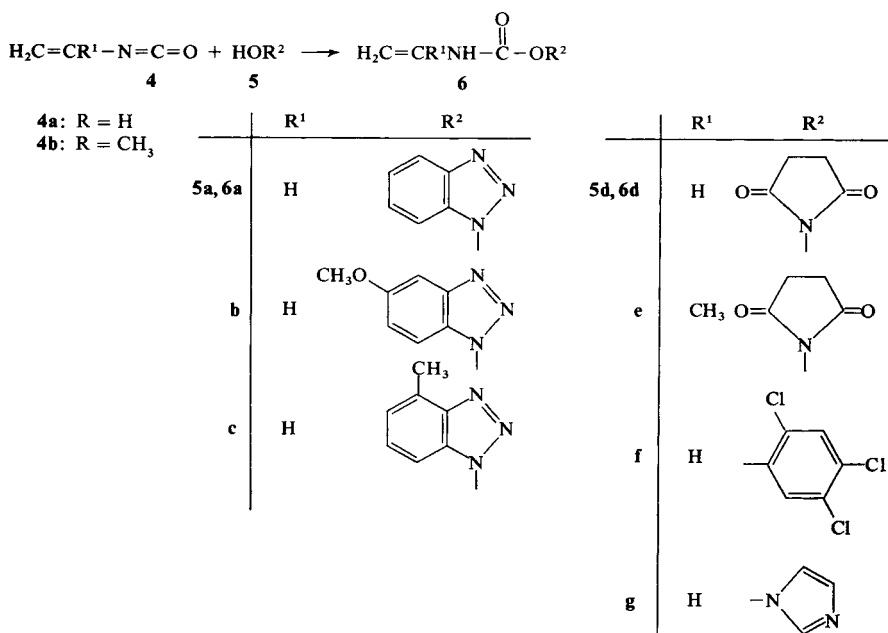
Verbindung	C=O-Bande im IR ν/cm^{-1}	NMR-Daten (Vinylgruppe)						
		H_A	H_B δ/ppm	H_C	J_{AB}	J_{AC} J/Hz	J_{BC}	
1a	1705	6,15	6,78	7,38	2,0	10,0	17,0	
1b	1785	6,0	6,57	—	—	—	—	
2a	1735/1775	6,13	6,70	6,50	3,8	10,5	15,8	
2b	1730/1760	5,95	6,45	—	—	—	—	
3a	1750	6,05	6,73	6,32	4,5	9,5	15,0	
3b	1740	5,82	6,42	—	—	—	—	
Acrylsäurechlorid		6,16	6,63	6,35	0,2	10,6	17,4	
Acrylsäureanhydrid		6,07	6,53	6,18	1,0	10,2	17,1	
Acrylsäure-methylester		5,83	6,40	6,14	1,5	10,6	17,4	

^{a)} cf. ²¹⁾.

bungen der Vinylprotonen der reaktiven Ester sind eher mit den entsprechenden Werten von Acrylsäurechlorid bzw. -anhydrid vergleichbar als mit den chemischen Verschiebungen der Vinylprotonen von Acrylsäure-methylester.

2.1.2. *N*-Vinyl- und *N*-Isopropenyl-carbaminsäureester

Durch Addition von 1-Hydroxybenztriazol, 1-Hydroxy-5-methoxybenztriazol, 1-Hydroxy-4-methylbenztriazol, *N*-Hydroxysuccinimid und 2,4,5-Trichlorphenol an Vinyl- und Isopropenylisocyanat (**4a,b**)²²⁾ wurden reaktive *N*-Vinyl- und *N*-Isopropenylcarbaminsäureester (**6a–g**) erhalten¹⁵⁾.



Die Monomeren wurden elementaranalytisch sowie NMR- und IR-spektroskopisch charakterisiert. In Tab. 3 sind die untersuchten Verbindungen zusammengefaßt.

Die Verbindungen **6a–g** sind als *N*-Vinyl- bzw. *N*-Isopropenylcarbamate hydrolyseempfindlich. Sie zerfallen z. B. rasch in Acetaldehyd, Ammoniak, Kohlendioxid und in die Hydroxyverbindung. Die von OVEBERGER, MONTAUDO und ISHIDA²³⁾ näher untersuchte Tautomerie von *N*-Vinylharnstoffen, die der Keto-Enol-Tautomerie entspricht, wurde auch bei den hier beschriebenen *N*-Vinylcarbamaten gefunden.

Im Gegensatz zu den entsprechenden sehr reaktiven Isocyanaten sind die reaktiven Carbamate **6a–g** auch ohne Polymerisationsinhibitoren bei Raum-

Tab. 3. Eigenschaften der monomeren reaktiven Carbaminsäurederivate

Verbindung	Schmp. in °C	% Ausb.	Leicht löslich in ^{a)}	Schwer löslich in ^{a)}
1-Benztriazolyl- <i>N</i> -vinyl-carbamat (6a)	140 (Zers.)	77	THF (heiß), DMSO	H ₂ O (Zers.), CHCl ₃ , PÄ
5-Methoxy-1-benztriazolyl- <i>N</i> -vinylcarbamat (6b)	140 (Z.p.)	70	THF (heiß), DMSO	H ₂ O (Zers.), CHCl ₃ , PÄ
4-Methyl-1-benztriazolyl- <i>N</i> -vinylcarbamat (6c)	105	61	THF, DMSO	H ₂ O (Zers.), CHCl ₃ , PÄ
Succinimido- <i>N</i> -vinyl-carbamat (6d)	111	68	CH ₂ Cl ₂ , THF	H ₂ O (Zers.), PÄ
Succinimido- <i>N</i> -isopropenyl-carbamat (6e)	128	47	CH ₂ Cl ₂ , THF	H ₂ O (Zers.), PÄ
2,4,5-Trichlorphenyl- <i>N</i> -vinylcarbamat (6f)	130	68	CH ₂ Cl ₂ , THF, EE ^{a)}	H ₂ O (Zers.), PÄ
1-Imidazolyl- <i>N</i> -vinyl-carbamat (6g)	111	80	CH ₂ Cl ₂ , THF (heiß)	THF (kalt), PÄ

^{a)} PÄ = Petroläther; EE = Essigsäure-äthylester.

temperatur haltbare, kristalline Substanzen. Sie lassen sich zu unvernetzten Polymeren homo- und copolymerisieren.

In Tab. 4 sind die IR- und NMR-spektroskopischen Daten der dargestellten Verbindungen zusammengefaßt. Außerdem sind zum Vergleich die NMR-Daten von Methyl-*N*-vinylcarbamat ²⁴⁾ aufgenommen. Wie man sieht, liegen die Daten der reaktiven *N*-vinylcarbamate in der gleichen Größenordnung. Die etwas erhöhten Werte für δH_A und δH_B lassen sich eventuell durch den -I- und -M-Effekt der Hydroxykomponente der reaktiven *N*-Vinylcarbamate erklären. In Tab. 3 und 4 sind außerdem zum Vergleich die Daten des 1-Imidazolyl-*N*-vinyl-carbamats (**6g**) ¹⁶⁾ angegeben.

2.2. Polymerisation der ungesättigten reaktiven Ester

2.2.1. Homopolymerisation

Die beschriebenen reaktiven Acrylate **1a–3a** und Methacrylate **1b–3b** sowie die Carbaminsäureester **6a–g** wurden radikalisch unter Standardbedingungen polymerisiert. Erwartungsgemäß polymerisieren die Methacrylsäure-

Tab. 4. Spektroskopische Daten der monomeren reaktiven Carbaminsäurederivate sowie von Methyl-*N*-vinylcarbammat^{a)}

Verbindung	C=O-Bande im IR ν/cm^{-1}	NMR-Daten (Vinylgruppe)					
		H_A	H_B	H_C	J_{AB}	J_{AC}	J_{BC}
			δ/ppm			J/Hz	
6a	1725	4,51	5,08	6,50	0	8,3	15,8
6b	1720	4,60	5,22	6,70	0	9,0	16,0
6c	1770	4,50	4,82	6,50	0	8,3	15,0
6d	1730/1770	4,39	4,68	6,57	0	8,3	15,0
6e	1720/1780	4,45	5,05		0	—	—
6f	1725	4,45	4,65	6,65	0	8,0	15,5
6g	1720	4,30	4,60	6,80	0	8,0	15,5
Methyl- <i>N</i> -vinylcarbammat		4,26	4,57	6,73	0	8,5	15,8

a) cf. 24).

ester langsamer als die Acrylsäureester, jedoch rascher als die *N*-Vinylcarbamate. Die Umsätze der Polymerisationen und die Löslichkeiten der Polymeren sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Tab. 5. Homopolymerisation der reaktiven Ester (THF, 0,5 mol/dm³ Monomeres, 0,3 % (mol/mol) 2,2'-Azoisobutyronitril, 60°C, 4 h)

Monomeres	% Umsatz zum Polymeren	Löslich in	Unlöslich in ^{a)}
1a	56	DMSO	THF, CHCl ₃ , PÄ
2a	65	DMSO	THF, CHCl ₃ , PÄ
3a	40	THF, CHCl ₃	PÄ, Äther, CH ₃ OH
1b	33	THF, CHCl ₃	PÄ, Äther, CH ₃ OH
2b	46	DMSO	THF, CHCl ₃ , PÄ
3b	24	THF, CHCl ₃	PÄ, Äther, CH ₃ OH
6a	12	DMSO	THF, CHCl ₃ , PÄ
6d	14	DMSO	THF, CHCl ₃ , PÄ
6f	10	THF, CHCl ₃	PÄ, Äther, CH ₃ OH

a) PÄ = Petroläther.

2.2.2. Copolymerisation

Um Copolymere darstellen zu können, die reaktive Estergruppen in vorausbestimmbaren Verhältnissen enthalten, wurden die Copolymerisationsparameter sowie die Q - und e -Werte der Monomeren bestimmt. Hierzu wurden verschiedene Monommischungen bei 60°C in THF polymerisiert. Die Einbauverhältnisse wurden mit Hilfe der Elementaranalyse bestimmt. Die r -Werte wurden sowohl nach der Methode von MAJO und LEWIS²⁵⁾ als auch nach FINEMAN und ROSS²⁶⁾ bestimmt. In Tab. 6 sind die r -Werte und die daraus berechneten Q - und e -Werte zusammengestellt.

Die Tab. 6 enthält außerdem Literaturwerte für Acryl- und Methacrylsäurederivate sowie für Methyl-*N*-vinylcarbamate.

Tab. 6. Copolymerisationsparameter sowie Q und e -Werte von aktiven Estern, von bekannten Acryl- und Methacrylsäurederivaten und von Methyl-*N*-vinylcarbamate

M_1	M_2	r_1	r_2	Q_1	e_1
2b	Styrol	$0,53 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$	1,50	0,70
Methacrylsäure	Styrol	0,7	0,15	2,34	$0,65^{27)}$
MMA ^{a)}	Styrol	0,46	0,52	0,74	$0,40^{27)}$
3b	Methacrylamid	$1,04 \pm 0,1$	$0,54 \pm 0,2$	1,05	0,48
Methacrylsäure	Methacrylamid	2,0	0,3	2,34	$0,65^{27)}$
MMA ^{a)}	Methacrylamid	1,5	0,47	0,74	$0,40^{27)}$
3a	Acrylamid	$0,49 \pm 0,1$	$1,23 \pm 0,2$	0,38	0,59
Acrylsäure	Acrylamid	0,36	1,38	1,15	$0,77^{27)}$
Acrylsäure-methylester	Acrylamid	0,05	1,30	0,42	$0,60^{27)}$
6d	<i>N</i> -Vinyl-	3,8	0,45	0,053	-0,4
Methyl- <i>N</i> -vinylcarbamate	pyrrolidon	0,42	2	0,12	$-1,62^{27)}$
2b	2-Vinylpyridin	$0,5 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	2,17	0,88
MMA ^{a)}	2-Vinylpyridin	0,44	0,77	0,74	$0,40^{27)}$

^{a)} MMA = Methylmethacrylat.

Die gefundenen r -, Q - und e -Werte stimmen in etwa mit den Literaturwerten überein. Eine detaillierte Diskussion der Parameter ist nicht möglich, da besonders für Monomere mit sterisch anspruchsvollen Gruppen eine Trennung der polaren und sterischen Einflüsse auf die Copolymerisationsfähigkeit von Vinylsystemen und insbesondere Vinylidensystemen nicht möglich ist. Dies zeigt ein Literaturvergleich der Q - und e -Werte einer großen Reihe von Acryl- und Methacrylverbindungen²⁷⁾. Mit Hilfe der e -Werte läßt sich also keine Aussage über die Acceptorwirkung der Hydroxykomponenten in den hier untersuchten Monomeren machen.

2.3. Umsetzungen der reaktiven Ester mit nucleophilen Reagenzien

2.3.1. Umsetzungen monomerer reaktiver Ester

Das Reaktionsverhalten der dargestellten reaktiven Ester gegenüber verschiedenen nucleophilen Reagenzien wurde untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

Das Reaktionsverhalten der Acrylate **1a–3a** und Methacrylate **1b–3b** wird von der Hydroxykomponente bestimmt. So hydrolysieren die Benztriazolester **1a,b** in neutralem Wasser und reagieren außer mit Aminen auch mit Methanol, während die Succinimidoester **2a,b** und die Trichlorphenylester **3a,b** sogar gegen Natriumhydrogencarbonatlösung stabil sind. Sie reagieren bei 22°C auch nicht mit Alkoholen, dagegen in guten Ausbeuten mit Aminen in wäßriger und in wasserfreier Lösung. Die Reaktionsgeschwindigkeit mit Aminen nimmt, wie bei gesättigten reaktiven Estern, in der Reihenfolge Benztriazolester > Succinimidoester > Trichlorphenylester stark ab. Wie zu erwarten, ergeben die Acrylate höhere Ausbeuten als die Methacrylate. Bei der Umsetzung mit dem schwach nucleophilen Anilin wird das besonders deutlich.

In einem Vergleichsversuch wurde Methacrylsäure-methylester als nicht reaktiver Ester unter den gleichen Bedingungen wie die monomeren reaktiven Ester mit Cyclohexylamin gemischt. Nach drei Tagen war kein Umsatz feststellbar. Die ungesättigten reaktiven Carbaminsäureester **6a–g** wurden nicht umgesetzt, da *N*-Vinylcarbamate und *N*-Vinylharnstoffe, wie bereits erwähnt, leicht unter Bildung von Acetaldehyd hydrolysieren. Daher wurde als gesättigte Modellverbindung Succinimido-*N*-butyl-carbamat aus Butylisocyanat und *N*-Hydroxysuccinimid dargestellt. Die Reaktion dieses reaktiven Carbamats mit Butylamin zu *N,N'*-Dibutylharnstoff verläuft mit vergleichbarer Geschwindigkeit wie die Reaktion der entsprechenden reaktiven Carbonsäureester **2a,b** zu Säureamiden (vgl. Tab. 7).

Diese Untersuchungen wurden in Methylenchlorid durchgeführt. In stärker polaren Lösungsmitteln werden höhere Ausbeuten erhalten, z. B. bei der Umsetzung von Succinimidomethacrylat mit Cyclohexylamin in Dioxan/Wasser.

2.3.2. Umsetzungen polymerer reaktiver Ester

Die bei den Monomeren gefundenen Reaktivitätsunterschiede gegenüber nucleophilen Reagenzien wurden auch bei den Umsetzungen an den Polymeren deutlich. Sie reagieren erwartungsgemäß langsamer und mit schlechteren Ausbeuten als die Monomeren, da im Polymerknäuel eine zusätzliche sterische Hinderung auftritt. Die langsameren Reaktionen sind teilweise auch damit zu erklären, daß die meisten der Polymeren in den verwendeten Lösungsmitteln

Tab. 7. Umsetzungen der monomeren reaktiven Ester mit nucleophilen Reagentien bei 22°C

Reaktiver Ester Typ	Konz. $c/\text{mol dm}^{-3}$	Nucleophiles Reagens Typ	Konz. $c/\text{mol dm}^{-3}$	Lösungsmittel	Reaktions- zeit t/h	% Umsatz	Nachweis- verfahren ^{a)}
MMA (Vergleichsversuch)	0,2	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	0,4	CH_2Cl_2	72	0	EA
1a	0,2	H_2O	1,0	THF	4, 48	50, 100	DC
	0,2	CH_3OH	1,0	CH_2Cl_2	6, 72	30, 70	DC
	0,2	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	0,4	CH_2Cl_2	6	100	DC
	0,2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	0,4	CH_2Cl_2	24	80	EA
1b	0,2	H_2O	1,0	THF	4	50	DC
	0,2	CH_3OH	1,0	CH_2Cl_2	6	30	DC
	0,2	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	0,4	CH_2Cl_2	6	100	DC
	0,2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	0,4	CH_2Cl_2	24	45	EA
2a	0,2	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	0,4	CH_2Cl_2	6	80	EA
	0,2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	0,4	CH_2Cl_2	24	70	EA
2b	0,2	H_2O	1,0	THF	24	0	DC
	0,2	CH_3OH	1,0	CH_2Cl_2	24	0	DC
	0,4	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$	0,4	Dioxan/ H_2O	6	80	EA
	0,2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	0,4	CH_2Cl_2	24	15	IR

Tab. 7. Fortsetzung

Reaktiver Ester Typ	Konz. $c/\text{mol dm}^{-3}$	Nucleophiles Reagens Typ	Konz. $c/\text{mol dm}^{-3}$	Lösungsmittel	Reaktions- zeit t/h	% Umsatz	Nachweis- verfahren ^{a)}
3a	0,2	H ₂ O	1,0	THF	24	0	DC
	0,2	CH ₃ OH	1,0	CH ₂ Cl ₂	24	0	DC
	0,2	C ₆ H ₁₁ NH ₂	0,4	CH ₂ Cl ₂	6 24	30 70	DC EA
	1,0	C ₆ H ₁₁ NH ₂	2,0	CDCl ₃	6	40	NMR
3b	0,2	C ₆ H ₁₁ NH ₂	0,4	CH ₂ Cl ₂	6	15	EA
Succinimido- N-butylcarbamat (Modellverbindung)	0,2	C ₄ H ₉ NH ₂	0,4	CH ₂ Cl ₂	6	80	EA

^{a)} EA = elementaranalytisch; DC = dünnstichtchromatographisch; NMR = NMR-spektroskopisch; IR = IR-spektroskopisch.

Tab. 8. Umsetzungen der polymeren reaktiven Ester^{a)} mit nucleophilen Reagentien bei 22°C

Reaktiver Ester Typ	Konz. c/mol dm ⁻³	Nucleophil Typ	Konz. c/mol dm ⁻³	Solvens	Reakt.- zeit t/h	% Um- satz ^{b)}	Reaktions- verlauf
Poly[(1-benzotriazolyl)oxycarbonyl- äthylen] Poly(1a)	0,2	H ₂ O	55	H ₂ O	24	100	10 h heterogen
	0,2	CH ₃ OH	1,0	CH ₂ Cl ₂	48	5	heterogen
	0,4	C ₆ H ₁₁ NH ₂	0,8	CH ₂ Cl ₂	24	100	nach 1 min homogen
	0,4	C ₆ H ₅ NH ₂	0,8	CH ₂ Cl ₂	120	95	nach 1 min homogen
Poly[1-(1'-benzotriazolyl)oxycarbonyl- 1-methyläthylen] Poly(1b)	0,2	H ₂ O	55	H ₂ O	72	10	heterogen
	0,2	CH ₃ OH	1,0	CH ₂ Cl ₂	24	0	homogen
Poly[(1-benzotriazolyl)oxycarbonyl- iminoäthylen] Poly(6a)	0,4	Na ₂ CO ₃ Lsg.	1,6	H ₂ O	48	80	24 h heterogen
Poly(succinimidooxycarbonyl)äthylen) Poly(2a)	0,1	NH ₃	1,3	H ₂ O	24	90	10 h heterogen
	0,4	C ₆ H ₁₁ NH ₂	0,8	CH ₂ Cl ₂	120	70	24 h heterogen
	0,4	C ₆ H ₅ NH ₂	0,8	CH ₂ Cl ₂	120	60	nach 1 h homogen
Poly(1-methyl-1-succinimidooxycarbonyl- äthylen) Poly(2b)	0,4	C ₆ H ₁₁ NH ₂	0,8	CH ₂ Cl ₂	120	60	72 h heterogen
	0,4	C ₆ H ₅ NH ₂	0,8	CH ₂ Cl ₂	120	0	heterogen
Poly(succinimidooxycarbonyl)imino- äthylen) Poly(6d)	0,4	C ₆ H ₁₁ NH ₂	0,8	CH ₂ Cl ₂	120	65	72 h heterogen
Poly[1-methyl-1-(2,4,5-trichlorphenyl)- oxycarbonyl)äthylen] Poly(3b)	0,4	C ₆ H ₁₁ NH ₂	0,8	CH ₂ Cl ₂	120	15	homogen

a) Nomenklatur nach: Nomenclature of Regular Single-strand Organic Polymers, in IUPAC Information Bulletin No. 29, 1972.

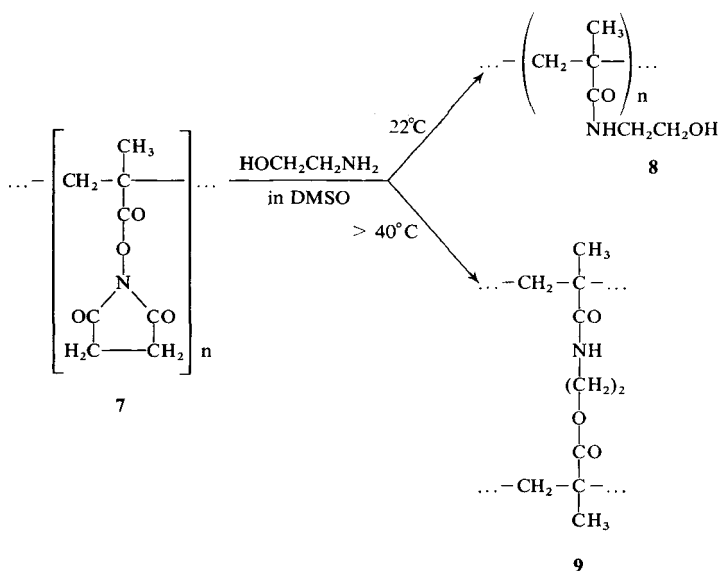
b) Alle Umsatzbestimmungen wurden elementaranalytisch durchgeführt. Die Endprodukte wurden IR- und z. T. NMR-spektroskopisch charakterisiert.

unlöslich sind und erst mit fortschreitender Reaktion in Lösung gehen. Untersuchungen über Nachbargruppeneffekte^{28, 29)} wurden an diesen Polymeren bisher nicht durchgeführt.

In Tab. 8 sind die Umsetzungen der polymeren reaktiven Ester mit nucleophilen Reagenzien zusammengefaßt. Alle beschriebenen Versuche wurden bei 22°C durchgeführt.

Bei einer Änderung der Hydroxykomponenten (R^2 in 5) fällt die Reaktivität der Polymeren ebenfalls in der Reihenfolge Benztriazolester > Succinimidoester > Trichlorphenylester. Während die polymeren Trichlorphenylester und Succinimidoester nur mit Aminen reagieren, lassen sich die reaktiveren Benztriazolester auch mit Wasser umsetzen, das Poly[(1-benztriazolyl)oxycarbonyläthylen] Poly(1a) mit geringem Umsatz auch mit Methanol. Eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit ist in allen Fällen durch Umsetzung der Polymeren in homogener Lösung (z. B. DMF, DMSO) bzw. durch Temperaturerhöhung möglich.

Ein gutes Beispiel für die Selektivität der Reaktion polymer reaktiver Ester mit unterschiedlich nucleophilen Reagenzien ist die Reaktion von Poly(1-methyl-1-succinimidooxycarbonyläthylen) [Poly(2b)] (7) mit Äthanolamin in DMSO. Diese führt bei 20°C zu unvernetztem Poly[N-(2-hydroxyäthyl)methacrylamid] (8), oberhalb von 40°C zu einem vernetzten Gel (9), da bei dieser Temperatur auch die Hydroxylgruppen mit den reaktiven Estergruppen reagieren. Mit aliphatischen Diaminen, z. B. Hexamethyldiamin, läßt sich schon bei Raumtemperatur eine Vernetzung erreichen.



Die benzotriazolhaltigen Polymeren, hergestellt aus **1a**, **b** und **6a**, hydrolysieren in wäßriger Natriumcarbonatlösung bereits bei Raumtemperatur. Wenn man Poly(**1a**), Poly(**1b**) und Poly(**6a**) partiell mit den Modellverbindungen umsetzt und dann hydrolysiert, kommt man zu Polymeren mit Carboxy- [aus Poly(**1a**) und Poly(**1b**)] oder Aminogruppen [aus Poly(**6a**)]. So wurde zum Beispiel durch Hydrolyse von Poly(**6a**) Poly(vinylamin) in 80proz. Ausbeute erhalten. Neutrale Polymere werden durch Umsetzung der restlichen reaktiven Estergruppen mit überschüssigem Amin oder Ammoniak erhalten.

Die untersuchten Reaktionsmöglichkeiten sind Modellreaktionen für die Umsetzung der polymeren reaktiven Ester und Carbamate mit Pharmaka, die entsprechende nucleophile Gruppen tragen. Entsprechende Umsetzungen mit Dipeptiden, Pharmaka und Enzymen wurden bereits durchgeführt. Darüber soll in einer folgenden Arbeit berichtet werden.

4. Experimenteller Teil

4.1. Darstellung monomerer reaktiver Ester und Carbamate

4.1.1. Darstellung monomerer reaktiver Acryl- und Methacrylester

Methode A: Zur Darstellung von **1a** und **1b**: Zu 0,5 mol des Natriumsalzes von 1-Hydroxybenzotriazol in 300 cm³ trockenem Methylenchlorid und 100 mg Dinitrobenzol tropft man unter Rühren und Eiskühlung 0,5 mol des Säurechlorids, gelöst in 60 cm³ Methylenchlorid, unter Feuchtigkeitsausschluß. Es wird 6 h bei Raumtemp. gerührt und 2 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird vom Kochsalz abdekantiert, das Methylenchlorid abgezogen und das Rohprodukt umkristallisiert.

Methode B: Zur Darstellung von **2a**, **b** und **3a**, **b**: Zu 0,5 mol der Hydroxyverbindung und 100 mg Dinitrobenzol in 200 cm³ trockenem Methylenchlorid tropft man unter Rühren und Eiskühlung gleichzeitig die Lösung von 0,5 mol Triäthylamin in 30 cm³ Methylenchlorid und die Lösung von 0,5 mol des Säurechlorids in 60 cm³ Methylenchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß. Es wird 6 h bei Raumtemp. gerührt und das entstandene Triäthylaminhydrochlorid abfiltriert. Die Lösung schüttelt man mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser aus. Anschließend wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird umkristallisiert.

4.1.2. Darstellung monomerer reaktiver *N*-Vinyl- und *N*-Isopropenylcarbamate

Zu 0,5 mol der Hydroxyverbindung in 300 cm³ trockenem THF wird die Lösung von 0,5 mol Vinylisocyanat bzw. Isopropenylisocyanat in 60 cm³ THF unter Rühren und Eiskühlung sowie unter Feuchtigkeitsausschluß zugetropft. Es wird noch 6 h bei Raumtemp. gerührt.

Aufarbeitung:

Nach Methode a: Zur Darst. von **6a**, **b**: Die Carbamate fallen sofort aus. Das Lösungsmittel wird zur Hälfte abgezogen, gekühlt und das Rohprodukt abgesaugt.

Tab. 9. Experimentelle Daten der monomeren reaktiven Ester und Carbamate

Ver- bin- dung	Darstellung u. Aufarbeitung nach Methode	% Aus- beute	Schmp. T/°C	Um- kristallisiert aus ^{a)}	Analyse							
					Ber.			Gef.				
					C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
1a	Aa	51	122–125	Essigester/ CHCl ₃ /PÄ (1:1:4)	57,14	3,65	22,22	—	55,90	4,08	22,06	—
1b	Aa	61	40	Essigester/PÄ (1:2)	59,11	4,43	20,65	—	59,32	4,55	21,03	—
2a	Ab	65	68–69	Essigester/PÄ (1:2)	49,70	4,15	8,28	—	49,39	3,95	8,12	—
2b	Ab	77	103	Essigester/PÄ (1:2)	52,46	4,92	7,65	—	52,59	5,08	7,74	—
3a	Ab	74	65	PÄ	42,94	1,99	—	42,35	43,21	2,19	—	42,46
3b	Ab	65	60	PÄ	45,25	2,64	—	40,11	45,11	2,81	—	40,22
6a	Ba	77	135–140 (Zers.-P.)	THF	52,94	3,92	27,45	—	50,79	3,65	27,83	—
6b	Ba	70	140 (Zers.-P.)	THF	50,85	4,24	23,75	—	50,67	4,13	23,71	—
6c	Ba	61	105	THF/PÄ (1:2)	54,55	4,55	25,45	—	54,21	4,34	25,31	—
6d	Bb	85	111	THF/PÄ (1:2)	45,65	4,35	15,22	—	46,50	4,74	14,81	—
6f	Bc	68	130	PÄ	40,53	2,25	5,25	39,97	40,66	1,75	5,94	40,42
6e	Bb	75	128	THF/PÄ (1:2)	48,49	5,05	14,14	—	48,63	4,71	14,22	—

^{a)} PÄ = Petroläther.

Nach Methode b: Zur Darst. von **6c,d,e**: Das Lösungsmittel wird zur Hälfte abgezogen, die doppelte Menge Petroläther zugesetzt und im Eisschrank kristallisieren lassen. Das Reinprodukt wird abgesaugt.

Nach Methode c: Zur Darst. von **6f**: Das Lösungsmittel wird völlig abgezogen, das Rohprodukt wird umkristallisiert.

Experimentelle Daten und Elementaranalysen der dargestellten Verbindungen sind in Tab. 9 zusammengefaßt.

4.1.3. Darstellung von Succinimido-*N*-butylcarbamat

Aus *N*-Hydroxysuccinimid und Butylisocyanat nach Methode Bb.

Ausb.: 82,5 g (80 %); Schmp. 94°C.

$C_9H_{14}N_2O_4$ (214,2) Ber. C 50,47 H 6,54 N 13,08

Gef. C 49,94 H 6,53 N 12,87

4.2. Polymerisation der aktiven ungesättigten Ester und Carbamate

4.2.1. Homopolymerisation

Jeweils 0,02 mol der monomeren aktiven Ester **1a,b**, **2a,b**, **3a,b**, **6a,d,f** und 10 mg 2,2'-Azoisobutyronitril wurden in 40 cm³ trockenem THF 4 h bei 60°C polymerisiert. Die Monomeren **1a**, **2a**, **2b**, **6a**, **6d** lieferten in THF unlösliche Polymere (Fällungspolymerisation). Diese Polymeren wurden abgesaugt, mit THF gewaschen und getrocknet. Die Polymeren von **1b**, **3a**, **3b** und **6f** wurden in Petroläther ausgefällt, abgesaugt und getrocknet.

Tab. 10 gibt eine Übersicht über die experimentellen Daten und Elementaranalysen der dargestellten Polymeren.

Tab. 10. Experimentelle Daten der polymeren reaktiven Ester und Carbamate

Verbindung	% Ausb.	Analyse							
		Ber.				Gef.			
		C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
Poly(1a)	62	57,14	3,65	22,22	—	56,05	3,54	22,15	—
Poly(1b)	33	59,11	4,43	20,65	—	57,71	4,38	20,90	—
Poly(2a)	65	49,70	4,15	8,28	—	50,22	5,00	7,62	—
Poly(2b)	46	52,46	4,92	7,65	—	51,85	4,70	8,17	—
Poly(3a)	40	42,94	1,99	—	42,35	43,44	2,25	—	42,05
Poly(3b)	24	45,25	2,64	—	40,11	45,44	2,88	—	40,16
Poly(6a)	12	52,94	3,92	27,45	—	52,13	3,85	26,89	—
Poly(6d)	14	45,65	4,35	15,22	—	44,63	4,91	15,94	—
Poly(6f)	10	40,53	2,25	5,25	39,97	39,25	1,89	5,08	38,76

4.2.2. Copolymerisation

Zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter r_1 und r_2 wurden die Monomeren in verschiedenen Mischungsverhältnissen bei 60°C in trockenem THF polymerisiert. Die Monomerkonzentration betrug 0,5 mol/dm³, die Initiatorkonzentration 0,3 mol AIBN pro 100 mol Monomerem. Die Einbauverhältnisse wurden mit Hilfe der Elementaranalyse bestimmt. Die r_1 - und r_2 -Werte wurden sowohl nach der Methode von MAJO und LEWIS²⁴⁾ als auch nach FINEMAN und ROSS²⁵⁾ bestimmt (vgl. Tab. 6, Allgemeiner Teil 2.2.2.). Die verwendeten Gleichungen sind im folgenden angegeben:

$$\text{MAJO, LEWIS: } r_2 = \frac{a}{b} r_1 + \left(\frac{a}{b} - a \right)$$

$$\text{FINEMAN, ROSS: } - \left(\frac{a}{b} - a \right) = r_1 \cdot \frac{a^2}{b} - r_2$$

$$b = \frac{MG_2}{MG_1} \cdot \frac{X_2 - X_{\text{gef.}}}{X_{\text{gef.}} - X_1} \quad \begin{array}{l} X_1 = \% \text{ C, H, N oder Cl in } M_1 \\ X_{\text{gef.}} = \% \text{ C, H, N oder Cl im Copolymerisat} \end{array}$$

$$a = \frac{M_1}{M_2} \quad b = \frac{m_1}{m_2}$$

M_1 und M_2 : Anteile der Monomeren M_1 und M_2 in der Monomermischung (in mol)

m_1 und m_2 : Anteile von M_1 und M_2 im Copolymerisat (in mol)

Es wurde jeweils in fünf verschiedenen Mischungsverhältnissen von 4:1 bis 1:4 copolymerisiert. (Bei *N*-Vinylpyrrolidon/*N*-Vinylcarbaminsäure-succinimidoester nur 3:1 und 2:1.) Zur Reinigung wurden die Copolymeren umgefällt und anschließend 1–2 Tage i. Vak. bei 60°C getrocknet. Die angegebenen Copolymerisationsparameter stellen Mittelwerte der aus b_C , b_H , b_N und b_{Cl} nach MAJO, LEWIS bzw. FINEMAN, ROSS berechneten Parameter dar.

4.3. Umsetzungen reaktiver Ester mit nucleophilen Reagenzien

4.3.1. Umsetzungen monomerer reaktiver Ester

Bei allen beschriebenen Versuchen wurde zunächst der reaktive Ester gelöst und das nucleophile Reagens bei 0°C unter Rühren eingetropft. Anschließend wurde bei 22°C weitergerührt. Reaktionszeiten, Konzentrationen und Ergebnisse sind Tab. 7 zu entnehmen. Bei den dort mit EA bezeichneten Versuchen wurde der Umsatz durch Isolierung und elementaranalytische Charakterisierung der Endprodukte bestimmt. Bei den mit DC bezeichneten Versuchen wurde aus dem Reaktionsgemisch nach den angegebenen Zeiten eine kleine Probe entnommen und der Umsatz mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie abgeschätzt. Bei dem mit NMR bezeichneten Versuch wurde die Reaktion NMR-spektroskopisch verfolgt und der Umsatz aus den Integralen der NMR-Peaks von freiem und acyliertem Trichlorphenol bestimmt.

4.3.2. Umsetzungen polymerer reaktiver Ester

Alle beschriebenen Umsetzungen wurden bei 22°C durchgeführt. Die Polymere wurden zunächst in dem angegebenen Lösungsmittel gelöst oder suspendiert, dann wurde das Rea-

gens unter Rühren zugegeben. Konzentrationen und Ergebnisse sind der Tab. 8 zu entnehmen. Nach der dort angegebenen Reaktionszeit wurde in geeigneten Fällungsmitteln ausgefällt, das Polymere durch Umfällen von niedermolekularen Reaktionsprodukten gereinigt und der Umsatz elementaranalytisch bestimmt.

Umsetzung von Poly[(1-benztriazolyl)oxycarbonyläthylen] [Poly(1a)] mit Wasser:

Umsatz: ca. 100 %. NMR und IR-Spektrum liefern keinen Hinweis auf Benztriazolgruppen.

$C_3H_4O_2$ (72,1)	Ber.	C 50,00	H 5,56	N 0,00
	Gef.	C 46,93	H 5,47	N 0,00

Die berechneten Werte beziehen sich auf Polyacrylsäure.

Umsetzung von Poly(1a) mit Methanol:

Elementaranalyse des Reaktionsproduktes:

Ber. für Poly(1a)	C 57,14	H 3,65	N 22,22
Ber. für Poly(methylacrylat)	C 55,81	H 6,98	N 0,00
Gef.	C 55,16	H 3,98	N 19,95

Ber. Umsatz nach H-Gehalt = 4,1 %, nach N-Gehalt = 4,9 %; Mittelwert: ca. 4,5 %.

Umsetzung von Poly(1a) mit Cyclohexylamin:

Umsatz: ca. 100 %. NMR und IR-Spektren liefern keinen Hinweis auf Benztriazolgruppen.

$C_9H_{15}NO$ (153,2)	Ber.	C 70,59	H 9,80	N 9,15
	Gef.	C 67,90	H 9,12	N 8,61

Die berechneten Werte beziehen sich auf Poly(N-cyclohexylacrylamid).

Umsetzung von Poly[1-(1'-benztriazolyl)oxycarbonyl-1-methyläthylen] [Poly(1b)] mit Wasser

Elementaranalyse des Reaktionsproduktes:

Ber. für Poly(1b)	C 59,11	H 4,43	N 20,65
Ber. für Polymethacrylsäure	C 55,81	H 6,97	N 0,00
Gef.	C 58,26	H 4,50	N 19,65

Ber. Umsatz nach H-Gehalt = 6,3 %, nach N-Gehalt = 7,5 %. Mittelwert: ca. 10 %. Gemäß NMR-Spektrum sind ca. 15 % der aktiven Estergruppen hydrolysiert.

Umsetzung von Poly(1b) mit Methanol:

Es erfolgte kein Umsatz, wie die Elementaranalyse zeigt:

Ber. für Poly(1b)	C 59,11	H 4,43	N 20,65
Gef.	C 57,71	H 4,38	N 20,90

Umsetzung von Poly[(1-benztriazolyl)oxycarbonyliminoäthylen] [Poly(6a)] mit wäßrigem Natriumcarbonat:

2,04 g (0,01 mol) Poly(6a) werden mit 25 cm³ Wasser und 4,96 g (0,04 mol) Na₂CO₃ · H₂O 2 Tage gerührt. Die Lösung wird mit HCl angesäuert und Poly(aminoäthylenhydrochlorid)

in Äthanol, welches 1 % konz. HCl enthält, ausgefällt, wobei viel Kochsalz mit ausfällt. Das Gemisch wird mit Äthanol/Wasser (1:1) behandelt und das nicht gelöste Polymere aus HCl ($c = 1 \text{ mol/dm}^3$)/Äthanol umgefällt.

Elementaranalyse des Reaktionsproduktes:

Ber. für Poly(6a)	C 52,94	H 3,92	N 27,45	Cl 0,00
Ber. für Poly(aminoäthylenhydrochlorid)	C 30,20	H 7,55	N 17,60	Cl 44,65
Gef.	C 42,75	H 5,98	N 19,05	Cl 27,43

Ber. Umsatz nach C-Gehalt = 65 %, nach H-Gehalt = 77 %, nach N-Gehalt = 94 %, nach Cl-Gehalt = 83 %; Mittelwert: *ca.* 80 %.

Umsetzung von Poly(succinimidooxycarbonyläthylen) [Poly(2a)] mit Ammoniak:

Elementaranalyse des Reaktionsproduktes:

Ber. für Poly(2a)	C 49,70	H 4,15	N 8,28
Ber. für Polyacrylamid	C 50,70	H 7,04	N 19,72
Gef. für Polyacrylamid	C 46,69	H 6,70	N 17,93
Gef.	C 46,50	H 6,50	N 14,20

Ber. Umsatz, bezogen auf die gef. Werte für Polyacrylamid: nach C-Gehalt = 91 %, nach H-Gehalt = 97 %, nach N-Gehalt = 85 %; Mittelwert: *ca.* 90 %.

Umsetzung von Poly(2a) mit Cyclohexylamin:

Elementaranalyse des Reaktionsproduktes:

Ber. für Poly(2a)	C 49,70	H 4,15	N 8,28
Ber. für Poly(N-cyclohexylacrylamid)	C 70,59	H 9,80	N 9,15
Gef.	C 63,39	H 8,53	N 8,08

Ber. Umsatz nach C-Gehalt = 68 %, nach H-Gehalt = 79 %; Mittelwert: *ca.* 70 %.

Umsetzung von Poly(1-methyl-1-succinimidooxycarbonyläthylen) [Poly(2b)] mit Cyclohexylamin:

Elementaranalyse des Reaktionsproduktes:

Ber. für Poly(2b)	C 52,46	H 4,92	N 7,65
Ber. für Poly(N-cyclohexylmethacrylamid)	C 71,86	H 10,18	N 8,38
Gef.	C 62,41	H 7,95	N 8,09

Ber. Umsatz nach C-Gehalt = 54 %, nach H-Gehalt = 60 %, nach N-Gehalt = 62 %. Mittelwert: *ca.* 60 %.

Mit Hilfe des NMR-Spektrums wurde der Umsatz aus dem Intensitätsverhältnis der Protonen des Succinimidoestes und des Protons am C-1 des Cyclohexylrestes zu *ca.* 57 % berechnet.

Umsetzung von Poly(succinimidooxycarbonyliminoäthylen) [Poly(6d)] mit Cyclohexylamin:

Elementaranalyse des Reaktionsproduktes:

Ber. für Poly(6d)	C 45,65	H 4,35	N 15,22
Ber. für Poly[N-(Cyclohexylaminocarbonyl)aminoäthylen]	C 64,29	H 9,52	N 16,65
Gef.	C 56,52	H 8,11	N 16,14

Ber. Umsatz nach C-Gehalt = 61 %, nach H-Gehalt = 74 %, nach N-Gehalt = 66 %; Mittelwert: 60–70 %.

Umsetzung von Poly[1-methyl-1-(2,4,5-trichlorphenyl)oxycarbonyläthylen] [Poly(3b)] mit Cyclohexylamin:

Elementaranalyse des Reaktionsproduktes:

Ber. für Poly(3b)	C 45,25 H 2,64 N 0,00 Cl 40,11
Ber. für Poly(N-cyclohexylmethacrylamid)	C 71,86 H 10,18 N 8,38 Cl 0,00
Gef.	C 46,24 H 3,56 N 1,19 Cl 36,80

Ber. Umsatz nach C-Gehalt = 6 %, nach H-Gehalt = 18 %, nach N-Gehalt = 21 %, nach Cl-Gehalt = 13 %; Mittelwert: ca. 15 %.

Herrn Dr. R. GEIGER, Farbwerke Hoechst, danken wir für die Ausgangssubstanzen 5b und 5c.

- ¹⁾ K. P. KHOMYAKOV, A. D. VIRNIK, Z. A. ROGOVIN, Russian Chemical Reviews **33**, 462 (1964).
- ²⁾ H. RINGSDORF, Strahlentherapie **132**, 627 (1967).
- ³⁾ C. SCHUERCH, Advan. Polymer Sci. **10**, 173 (1972).
- ⁴⁾ D. M. KRÄMER, K. LEHMANN, FEBS-Letters **22**, 49 (1972).
- ⁵⁾ B. Z. WEINER, M. TAHAN, H. ZILKHA, J. Med. Chem. **15**, 410 (1972).
- ⁶⁾ S. I. KOTENKO, YU. I. LISUNKIN, V. YA. POCHINOK, Farm. Zh. (Kiev) **27** (1), 19 (1972); C. A. **77**, 164u (1972).
- ⁷⁾ W. KABAIWANOW, M. GEORGIEWA, Plaste und Kautschuk **19**, 886 (1972).
- ⁸⁾ H. D. ORTH, W. BRÜMMER, Angew. Chem. **84**, 319 (1972).
- ⁹⁾ H. W. SCHLIPKÖTER, A. BROCKHAUS, Klin. Wschr. **39**, 1182 (1961); H. W. SCHLIPKÖTER, A. BROCKHAUS, Dtsch. med. Wschr. **93**, 2479 (1968); H. ANTWEILER, T. T. DJIE, Beitr. Silikoseforsch. (Pneumokon.) **23**, 61 (1971).
- ¹⁰⁾ A. BILLIAU, J. J. MUYEMBE, P. DE SOMER, Nature New Biology **232**, 183 (1971).
- ¹¹⁾ H. RINGSDORF, A. G. HEISLER, F. H. MÜLLER, E. H. GRAUL, W. RÜTHER, in "Biological Aspects of Radiation Protection", Hrsg. T. SUGAHARA, O. HUG, Igaku Shoin Ltd., Tokio 1971, S. 138.
- ¹²⁾ C. G. OVERBERGER, T. ST. PIERRE, N. VORCHHEIMER, S. YAROSLAVSKY, J. Am. Chem. Soc. **85**, 3513 (1963); *ibid.* C. G. OVERBERGER, T. ST. PIERRE, N. VORCHHEIMER, S. YAROSLAVSKY, **87**, 296 (1965); *ibid.* C. G. OVERBERGER, T. ST. PIERRE, S. YAROSLAVSKY, **87**, 4310 (1965); I. M. KLOTZ, G. P. ROYER, I. S. SCARPA, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **68**, 263 (1971); H. C. KIEFER, W. I. CONGDON, I. S. SCARPA, I. M. KLOTZ, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **69**, 2155 (1972).
- ¹³⁾ H. JATZKEWITZ, Z. Naturforsch. **10b**, 27 (1955); H. JATZKEWITZ, Z. Physiol. Chem. **297**, 149 (1954).
- ¹⁴⁾ V. HOFMANN, Diplomarbeit, Univ. Mainz 1973; H. G. BATZ, V. HOFMANN, H. RINGSDORF, Makromol. Chem. **169**, 323 (1973).

- ¹⁵⁾ G. FRANZMANN, Diplomarbeit, Univ. Mainz 1972; DBP P 2237083.8 (1972); H. G. BATZ, G. FRANZMANN, H. RINGSDORF, *Angew. Chem.* **84**, 1189 (1972); H. G. BATZ, G. FRANZMANN, H. RINGSDORF, *Angew. Chem., Intern. Ed.* **11**, 1103 (1972).
- ¹⁶⁾ H. G. BATZ, G. FRANZMANN, H. RINGSDORF, *Makromol. Chem.*, in Vorbereitung.
- ¹⁷⁾ Y. S. KLAUSNER, M. BODANSKY, *Synthesis* **4**, 453 (1972).
- ¹⁸⁾ W. KÖNIG, R. GEIGER, *Chem. Ber.* **103**, 788, 2034, 2028 (1970).
- ¹⁹⁾ F. WEYGAND, D. HOFFMANN, E. WÜNSCH, *Z. Naturforsch.* **21b**, 426 (1966).
- ²⁰⁾ P. FERRUTTI, A. BETTELLI, A. FERÉ, *Polymer* **13**, 462 (1972).
- ²¹⁾ W. BRÜGEL, *Kernresonanzspektrum und Chemische Konstitution*, Steinkopff, Darmstadt 1967, Bd. I, S. 90.
- ²²⁾ G. WELZEL, Dissertation, Univ. Freiburg 1960; R. HART, *Bull. Soc. Chim. Belges* **65**, 291 (1956).
- ²³⁾ C. G. OVERBERGER, G. MONTAUDO, S. ISHIDA, *J. Polym. Sci. Part A-1*, **7**, 35 (1969).
- ²⁴⁾ B. MIELKE, Dissertation, Univ. Marburg 1972.
- ²⁵⁾ F. R. MAJO, F. M. LEWIS, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1594 (1944).
- ²⁶⁾ M. FINEMAN, S. D. ROSS, *J. Polym. Sci.* **5**, 259 (1950).
- ²⁷⁾ J. BRANDRUP, E. H. IMMERGUT, *Polymer Handbook*, Interscience Publ., New York 1967, Bd. II, S. 341.
- ²⁸⁾ H. MORAWETZ, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1738 (1961).
- ²⁹⁾ C. G. OVERBERGER, H. MAKI, *Macromolecules* **3**, 214 (1970); C. G. OVERBERGER, S. SITARAMAIAK, T. ST. PIERRE, S. J. YARODLAVSKY, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 3270 (1965).