

Institut für Organische Chemie der Universität Mainz, D-65 Mainz

Kurzmitteilung

Pharmakologisch aktive Polymere, 4^{*)}

Monomere und polymere Alkylsulfinyl-alkylacrylate und -methacrylate als mögliche Resorptionsvermittler

H. G. BATZ, V. HOFMANN und H. RINGSDORF

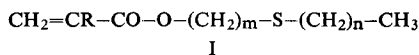
(Eingegangen am 13. März 1973)

Polymere als Pharmaka sind in letzter Zeit wegen ihrer Langzeit- und polymerspezifischen Wirkung¹⁾ als Chemotherapeutika oder als Träger für Enzyme und Effektoren²⁾ im „enzyme engineering“ und in der Labordiagnostik interessant geworden. So sind z.B. polymere Substanzen als Antisilicosemittel (Polyvinylpyridin-*N*-oxid³⁾), als Strahlenschutzmittel⁴⁾ oder als Heparinantagonisten (partiell *N*-oxidierte Polyallyldiäthylamine⁵⁾) untersucht worden.

Die Variationsfähigkeit der Polymerpharmaka, z.B. durch Verwendung verschiedener Comonomerer, ermöglicht es eventuell, zell- oder membranspezifische Resorptionsvermittler in die Polymeren einzubauen. In diesem Zusammenhang sind niedermolekulare Dialkylsulfoxide als hochaktive Sorptionsvermittler bekannt⁶⁾. So wurde Dimethylsulfoxid z.B. als Sorptionsvermittler für Antibiotika⁷⁾, Hormone⁸⁾ und Antitumorsubstanzen⁹⁾ verwendet.

Im Rahmen von Untersuchungen über pharmakologisch aktive Polymere^{4, 10)} war es interessant, SO-haltige Monomere darzustellen und ihr Polymerisationsverhalten zu untersuchen¹¹⁾. Durch Veresterung von

Tab. 1. Charakterisierung der Alkylthio-alkylacrylate und -methacrylate

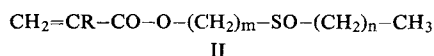


Ver- bindung	R	m	n	% Ausbeute	Sdp. T/°C (p/Torr)	n _D ²⁵
Ia	H	2	0	71	38 (0,06)	1,4796 ¹²⁾
Ib	H	3	1	52	59 (0,06)	1,4762 ¹²⁾
Ic	H	4	1	50	66 (0,04)	1,4810
Id	CH ₃	2	0	73	45 (0,1)	1,4783
Ie	CH ₃	3	1	70	71 (0,1)	1,4746
If	CH ₃	4	1	69	73 (0,04)	1,4752

*) 3. Mitteilung, cf. ¹⁰⁾.

ω -Hydroxydialkylsulfiden mit Acrylsäure- und Methacrylsäurechlorid wurden die in Tab. 1 zusammengefaßten Alkylthio-alkylacrylate und -methacrylate dargestellt.

Die selektive Oxidation der ungesättigten Sulfide I mit NaJO_4 in Wasser bei 0°C führte mit Ausbeuten bis zu 70 % zu den gewünschten Alkylsulfinylalkylacrylaten und -methacrylaten II



Alle Monomeren wurden elementaranalytisch sowie IR- und NMR-spektroskopisch charakterisiert. Sie sind hygroskopisch und außer in Wasser auch in den meisten organischen Lösungsmitteln (außer Petroläther) gut löslich. Die dargestellten SO-haltigen Monomeren II sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2. Alkylsulfinylalkylacrylate und -methacrylate II

Ver- bindung	R	m	n	% Ausbeute	Schmp. $T/^\circ\text{C}$	n_D^{25}
IIa	H	2	0	70	34	—
IIb	H	3	1	45	— a)	1,4860
IIc	H	4	1	43	10	1,4885
IId	CH_3	2	0	52	43–44	—
IIe	CH_3	3	1	47	— a)	1,4856
IIf	CH_3	4	1	45	3–5	1,4873

a) IIb und IIe fielen als Öle an und polymerisierten bei der Destillation im Vakuum.

Alle SO-haltigen Monomere II konnten mit 2,2'-Azoisobutyronitril (AIBN) bei 60°C in DMF polymerisiert werden. Die Polymeren sind wie die Monomeren hygroskopisch und außer in Äther, Petroläther und Benzol in vielen organischen Lösungsmitteln und in Wasser löslich. Sie wurden elementaranalytisch sowie IR- und NMR-spektroskopisch charakterisiert.

Die Copolymeren aus IIa (M_1) und Acrylsäure (M_2) wurden aus sechs verschiedenen Monomerkonzentrationsverhältnissen mit jeweils einer Gesamtkonzentration von 1 mol/dm^3 in DMF bei 60°C und einer Initiatorkonzentration von 1 % (mol/mol) AIBN bei Umsätzen kleiner als 8 % dargestellt. Durch Titration mit Natronlauge wurden die Copolymerisationsparameter der beiden Monomeren zu $r_1 = 1,05$ und $r_2 = 0,6$ bestimmt. Die Copolymerisation von 17α -Methyl-3-oxo-4-androsten- 17β -

ylmethacrylat¹³⁾ mit Methylsulfinyl-äthylmethacrylat (II d) führte zu einem wasserlöslichen polymeren Hormonderivat, das auf Antitumor-Wirksamkeit untersucht werden soll¹³⁾.

Das Homopolymere aus II a Poly[(methylsulfinyläthoxycarbonyl)-äthylen] (Poly[methylsulfinyläthylacrylat]) hat sich bei pharmakologischen Untersuchungen an Neuseelandkaninchen als sehr gut haut- und gut gewebeverträglich erwiesen¹¹⁾.

Die Polymeren und Copolymeren mit Pharmakagruppierungen sollen auf ihr Resorptionsverhalten und ihre mögliche permeationsfördernde Wirkung an Zellsystemen untersucht werden. Außerdem sind die stark polaren SO-haltigen Homopolymeren eventuell auch als antiviral wirksame Substanzen von Interesse. Niedermolekulare Modellverbindungen z. B. des Copolymeren mit Acrylsäure wurden bereits als antiviral wirksam beschrieben¹⁴⁾.

- 1) H. JATZKEWITZ, Z. Naturforsch. **10 b** (1955) 27; W. KABAINOW und M. GEORGIEWA, Plaste Kautschuk **19** (1972) 886.
- 2) H. D. ORTH und W. BRÜMMER, Angew. Chem. **84** (1972) 319; H. C. KIEFER, W. I. CONGDON, I. S. SCARPA und I. M. KLOTZ, Proc. Natl. Acad. Sci. US **69** (1972) 2155.
- 3) H. ANTWEILER und T. T. DJIE, Beitr. Silikoseforsch. (Pneukon.) **23** (1971) 61; A. DOLGNER, A. BROCKHAUS und H. W. SCHLIPKÖTER, Beitr. Silikoseforsch., S-Bd. Grundfragen Silikoseforsch. **6** (1965) 213.
- 4) H. RINGSDORF, Strahlentherapie **132** (1967) 627; H. RINGSDORF, A. G. HEISLER, F. H. MÜLLER, E. H. GRAUL und W. RÜTHER, in T. SUGUHARA und O. HUG, Biological Aspects of Radiation Protection, Igaku Shoin Ltd., Tokio 1971, S. 138.
- 5) M. A. MARCHISIO, C. SBERTOLI, G. FARINA und P. FERRUTTI, European J. Pharm. **12** (1970) 236.
- 6) J. BERGER und H. G. HAUTHAL, in D. MARTIN und H. G. HAUTHAL, Dimethylsulfoxid, Akademie-Verlag, Berlin 1971, S. 445.
- 7) S. KAMIYA, T. WAKAO und K. NISHIOKA, J. Clin. Ophthal. (Jap.) **20** (1966) 143.
- 8) T. J. DJAN und D. L. GRUNBERG, Ann. N. Y. Acad. Sci. **141** (1967) 406.
- 9) C. L. MADDOCK, M. N. GREEN und B. C. BROWN, Vortrag American Association for Cancer Research, Denver, Colorado (USA), 28. Mai 1966, zitiert in ⁶⁾ S. 455; K. W. KITZMILLER, zitiert in S. W. JACOB und D. C. WOOD, Arzneimittel-Forsch. **17** (1967) 1086.
- 10) H. G. BATZ, G. FRANZMANN und H. RINGSDORF, DBP Nr. P 2237083 AT 28. 7. 72; H. G. BATZ, G. FRANZMANN und H. RINGSDORF, Angew. Chem. **84** (1972) 1189.
- 11) V. HOFMANN, Dipl.-Arbeit, Mainz 1973.
- 12) R. M. MCCURDY und J. H. PRAGER, US-Pat. 2925406 (1960); C. A. **55** (1961) 11921 a.
- 13) H. RITTER, Universität Mainz, unveröffentlicht.
- 14) ORSYMONE S. A., Niederl. Pat. 6605863 (1966); C. A. **66** (1967) 65110 t.