Synthese polymergebundener Antiphlogistika

Hermann J. Roth* und Georg Kallmeyer[1)]

Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen,
Auf der Morgenstelle 8, 7400 Tübingen

Eingegangen am 21. September 1987

Die kovalente Bindung der Antiphlogistika Mefenaminsäure, Flufenaminsäure und Indometacin an Eudragit® L 100 gelingt nach Derivatisierung mit einem N-tritylgeschützten Aminoalkohol und anschließender Abspaltung der Schutzgruppe. Die Fixierung der derivatisierten Arzneistoffe erfolgt mittels Carbonyldiimidazol. Die quantitative Bestimmung der Arzneistoffe am Polymer wird UV-spektroskopisch durchgeführt.

Synthesis of polymerbound antiphlogistic drugs

Covalent binding of the antiphlogistic drugs mefenamic acid, flufenamic acid and indometacin to Eudragit® L 100 was achieved after derivatizing these compounds with an N-trityl protected aminoalcohol followed by deprotection. Fixation of the derivatized drugs to the polymer-backbone is carried out with carbonyldiimidazol. The drugs bound to the polymer were determined quantitatively by UV-spectroscopy.

Polymergebundene Arzneistoffe (Synonyma: polymere Arzneistoffe, pharmakologisch aktive Polymere, polymeric drugs) sind in den letzten Jahren immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses gelangt[2), 3), 4), 5)]. Motivation für diese Forschungsrichtung waren Erreichung eines Depoteffektes, Beeinflussung der Verteilung eines Arzneistoffes im Körper, zielgerichtete Applikation, Verringerung der allergenen Wirkung von Arzneistoffen und anderen Haptenen und eine eventuelle Wirkungsverstärkung durch Auswahl geeigneter Träger[5)].

Ein polymerer Arzneistoff setzt sich zusammen aus dem Polymergrundgerüst (Polymerbackbone), einem Spacer (Abstandshalter) zwischen dem Grundgerüst und Arzneistoff und dem Arzneistoff selbst (*Ringsdorf*-Modell)[2), 4), 6)].

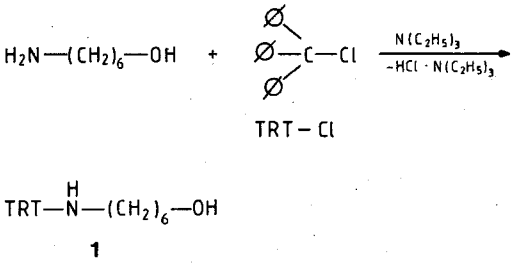
Im Rahmen unserer Untersuchungen über polymergebundene Arzneistoffe gelang es, Tetracyclin[7)] und β-Lactamantibiotika[8)] an Polyvinylpyrrolidon (PVP) kovalent zu binden. Die Aktivierung des Lactams im PVP erfolgte durch Alkylierung des Sauerstoffes mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat, woran sich die Aminolyse des entstandenen Immoniumsalzes durch Arzneistoffe und Spacer anschloß.

Als weiterer Wirkstoffträger (Carrier) bietet sich das in der Pharmazeutischen Technologie verwendete Tablettenüberzugsmittel Eudragit® L 100 an, das für magensaftresistente Tabletten und Dragees benötigt wird. Eudragit® L 100 ist ein Copolymerisat aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester im Verhältnis 1:1 mit einer relativen Molmasse von 135 000.

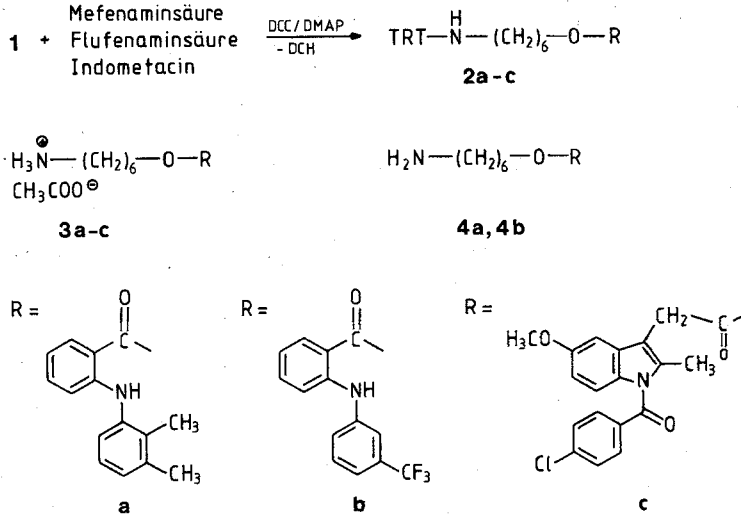
Nach dem *Ringsdorf*-Modell sollte zwischen Polymerbackbone und Arzneistoff ein Abstandshalter vorhanden sein, um eine bessere Interaktion mit den bindungsspaltenden Enzymen zu gewährleisten. Zur Polymerfixierung von Pharmaka werden diese zunächst mit einem Spacer umgesetzt, wobei die Verknüpfungsstelle der beiden eine hydrolysierbare Esterfunktion ist. Solche Spacer können von ihrer Struktur her bifunktionelle Verbindungen wie Aminoalkohole, ω-Aminosäuren oder Oligopeptide sein.

Für die nichtsteroidalen Antiphlogistika Mefenaminsäure, Flufenaminsäure und Indometacin eignet sich 6-Amino-1-hexanol mit dem optimalen Abstand von 6 Atomen zwischen Backbone und Arzneistoff[9)]. Bei der Veresterung der erwähnten Arzneistoffe mit dem Aminoalkohol muß zunächst ein selektiver Schutz der Aminogruppe erfolgen, um später die kovalente Bindung an das Polymer mittels einer Amidbindung zwischen Spacer und Makromolekül zu ermöglichen. Aus der Vielzahl der Aminoschutzgruppen in der Peptidchemie erwies sich bei unserer Problemstellung die Triphenylmethangruppe (Trityl-, TRT-)[10)] als günstigste Schutzgruppe.

Nach *Guttmann*[11)], der die Aminosäure Serin selektiv an der Aminogruppe in Chloroform/Triethylamin bei 0 °C tritylieren konnte, erhalten wir aus 6-Amino-1-hexanol und Tritylchlorid (TRT-Cl) unter denselben Reaktionsbedingungen den N-tritylgeschützten Aminoalkohol **1**.



Die Antiphlogistika-Ester **2a–c** lassen sich in sehr guten Ausbeuten aus den Arzneistoffen Mefenaminsäure, Flufenaminsäure und Indometacin und **1** in absol. Dichlormethan mittels der besonders in der Peptidchemie weit verbreiteten Dicyclohexylcarbodiimidmethode (DCC-Methode)[12)] herstellen. Als Katalysator dieser Veresterung fungiert 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, *Steglich*-Base)[13)].



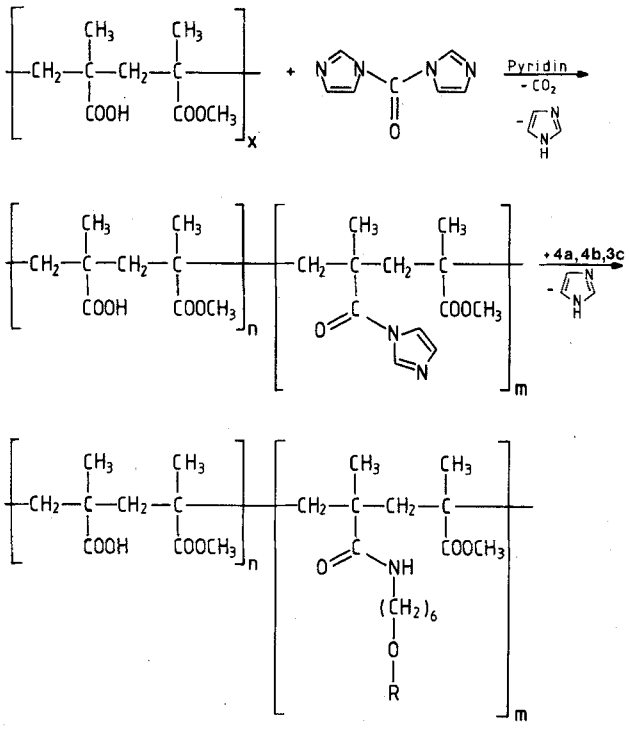
 © *VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1988* *0365–6233/88/0505–0273 $ 02.50/0*

Die Abspaltung der Tritylgruppe am Stickstoff gelingt nach *Amiard* und *Goffinet*[14] in hohen Ausbeuten in einer Eisessig-Wasser-Mischung (9:1) durch 10 min. Erhitzen unter Rückfluß, wobei sich während des Abkühlens schon Tritylalkohol abscheidet. Es entstehen die detritylierten Verbindungen **3a–c**. Rührt man die Acetate **3a** und **3b** in verdünntem Ammoniak, so entstehen die freien Basen **4a** und **4b**, die sich problemlos aus der wäßrigen Phase mit Ethylacetat extrahieren lassen. Die Extraktion der freien Base des Indometacinderivates **3c** gelingt unter diesen Bedingungen nicht. Zur kovalenten Bindung an das Polymerbackbone wird das Acetat eingesetzt, was aber keine negativen Auswirkungen auf den Umsetzungsgrad am Makromolekül hat.

Mit der Derivatisierung der Fenamate Mefenaminsäure und Flufenaminsäure und des Heteroarylessigsäurederivates Indometacin (Verbindungen **4a, 4b** und **3c**) werden Substanzen mit einer Aminogruppe erhalten, über die eine kovalente Fixierung an den Carboxylgruppen des Eudragit® L 100 möglich ist.

Nachdem die Verwendung von DCC zur Knüpfung der Amidbindung am Polymer zur Quervernetzung des Makromoleküls führt, und somit die entstehende Masse nicht aufgearbeitet werden kann, setzen wir Carbonyldiimidazol (CDI) ein, das sich durch seine hohe Reaktivität für die Knüpfung von Amidbindungen auszeichnet[15].

In absol. Pyridin bildet sich unter CO_2-Entwicklung und Imidazol-Abspaltung aus Eudragit® L 100 und Carbonyldiimidazol intermediär das Carbonsäureimidazolid, das mit den prim. Aminen **4a, 4b** und **3c** zu den polymeren Arzneistoffen **5a–c** weiterreagiert.



Polymere **5a-c**

R siehe **2a-c**

Die auf diese Weise erhaltenen Polymere werden durch mehrmaliges Umfällen aus geeigneten Lösungsmitteln in Ether und Salzsäure von niedermolekularen Verunreinigungen befreit (DC-Kontrolle) und der Gehalt durch quantitative UV-Spektroskopie bestimmt (**Tabelle 1**).

Tab. 1: Gewichtsanteile der Antiphlogistika in den Polymeren **5a–c**

	Anteil der Antiphlogistika in Gew. % bezogen auf das Gesamtpolymer	n:m
Polymer **5a**	20.4	3.59:1
Polymer **5b**	27.1	2.61:1
Polymer **5c**	25.9	4.04:1

Der Anwendung der UV-Spektroskopie bei der Polymeranalytik liegt die Tatsache zugrunde, daß das Extinktionsmaximum und der molare Extinktionskoeffizient einer Verbindung bei einer Derivatisierung außerhalb des Chromophorenbereichs unbeeinflußt bleiben. Es ist dadurch möglich, den Gehalt an gebundenem Arzneistoff in Gewichtsprozent zu bestimmen, indem man die UV-Absorption des polymergebundenen Arzneistoffes bei λ_{max} bestimmt und auf einer Eichgeraden des reinen Arzneistoffes auswertet[7), 8), 16)]. Aus dem Gehalt in Gewichtsprozent läßt sich der Umsetzungsgrad (n:m, **Tabelle 1**) berechnen.

So gelangten wir zu polymergebundenen Antiphlogistika mit einer potentiell topischen Wirkung ohne die bekannten Nebenwirkungen auf andere Körperkompartimente. Durch die hydrolytisch spaltbare Esterbindung zwischen Arzneistoff und Spacer ist die Möglichkeit einer Depotform gegeben. Da die wirksame Form der Antiphlogistika die freie Carbonsäure darstellt, sind diese polymeren Arzneistoffe als „Prodrug-Form" anzusehen. Untersuchungen zur in-vitro-Hemmung der Leukotrien- und Prostaglandinsynthese durch die Polymere **5a–c** sind derzeit im Gange. Darüber hinaus werden die bisher unbekannten Antiphlogistikaester **2a–c, 3a–c, 4a** und **4b** auf in-vitro-Hemmung der Arachidonsäurekaskade getestet. Durch den Einsatz von Polymeren mit niedriger relativer Molmasse (M_R 5000–10 000) versprechen wir uns eine Verbesserung der Löslichkeitseigenschaften von polymergebundenen Arzneistoffen. Untersuchungen zu dieser Problemstellung werden durchgeführt.

Experimenteller Teil

Schmp.: Gallenkamp Schmelzpunktapparat (unkorrigiert). – FT-IR-Spektren: Perkin-Elmer FT-IR-Spektrometer 1750. – ^{1}H-NMR-Spektren: Bruker AC 80, TMS als int. Standard. – UV-Spektren: Beckman-DU-50-Spektrometer. – Elementaranalysen: Chemisches Institut der Universität Tübingen, Abteilung Elementaranalyse.

6-(Triphenylmethyl)amino-6-hexanol **(1)**

11.72 g (0.1 mol) 6-Amino-1-hexanol werden in 60 ml absol. Chloroform gelöst und mit 15 g Triethylamin versetzt. Unter Eis-Kochsalz-Kühlung tropft man 30.66 g (0.11 mol) Triphenylchlormethan in 90 ml absol. Chloroform hinzu und rührt 4 h unter 0 °C. Die Chloroformphase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. entfernt. Der harzartige Rückstand wird mit n-Hexan:Ether = 1:1 zur Kristallisation gebracht und abgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt

wird sc gereinigt (Kieselgel Merck Nr. 7734, Elutionsmittel Dichlormethan:Aceton = 9:1): Hellgelbe Kristalle, Ausb. 19.8 g (55.1 % d. Th.). Schmp. 102 °C. – $C_{25}H_{29}NO$ (359.1) Ber. C 83.5 H 8.29 N 3.9 Gef. C 84.1 H 8.13 N 3.9. – IR (KBr): 3440 (br. OH), 3020–3080 (Aromat), 2850–2920 (CH_2), 1590 (Aromat), 1480 (CH_2-Def.), 1440 (OH-Def.), 1020 (C-O-Val.). – ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) = 1.26 (br. m, 8H, CH_2), 2.0 (m, 2H, CH_2–N), 2.49 (m, 1H, NH, austauschbar), 3.38 (t, 2H, CH_2–O), 4.27 (t, 1H, OH, austauschbar), 7.0–7.56 (m, 15H, Aromat).

Allgemeine Vorschrift A zur Darstellung der Ester **2a–c**

10 mmol Carbonsäure, 10 mmol der Alkoholkomponente und 0.1 g (0.8 mmol) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, *Steglich-Base*) werden in 50 ml absol. Dichlormethan bei 0 °C gelöst oder suspendiert. Man tropft innerhalb von 30 min bei dieser Temp. 11 mmol Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 10 % Überschuß) in 40 ml absol. Dichlormethan hinzu und rührt noch 1 h bei dieser Temp., anschließend 12–16 h bei Raumtemp. Der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff (DCH) wird abfiltriert und das Filtrat mit N-HCl, dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Danach trocknet man die org. Phase mit Natriumsulfat, engt auf ein Drittel ein und filtriert den restlichen ausgefallenen Harnstoff ab. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der zurückbleibende harzartige Rückstand mit wenig absol. Ether zur Kristallisation gebracht. Nach 2 h Stehen im Kühlschrank saugt man ab und kristallisiert um oder reinigt das Produkt durch Rühren in Ether (DC-Kontrolle, Laufmittel Dichlormethan:Aceton = 9:1).

2-(2,3-Dimethylphenyl)-amino-benzoesäure-(6'-triphenylmethylamino-1'-hexyl)-ester **(2a)**

Nach Vorschrift A aus 2.41 g (10 mmol) Mefenaminsäure und 3.6 g (10 mmol) 6-Tritylamino-1-hexanol. Weiße Kristalle, Ausb. 5.02 g (86.1 % d. Th.). Schmp. 95 °C (Ethanol). – $C_{40}H_{42}N_2O_2$ (582.8) Ber. C 82.4 H 7.26 N 4.8 Gef. C 81.9 H 7.35 N 4.9. – IR (KBr): 3330 (NH), 3030, 3060 (Aromat), 2850, 2930 (CH_2, CH_3), 1675 (Ester), 1610 (Aromat), 1575 (NH) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1.1–2.2 (m, 10H, CH_2), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3) 4.27 (t, 2H, CH_2–O), 6.5–8.06 (m, 22H, Aromat), 9.25 (s, 1H, NH, Anthranilsäure).

2-(3-Trifluoromethylphenyl)-amino-benzoesäure-(6'-triphenylmethylamino-1'-hexyl)-ester **(2b)**

Analog Vorschrift A aus 2.95 g (10.5 mmol) Flufenaminsäure und 3.77 g (10.5 mmol) 6-Tritylamino-1-hexanol. Gelbes Öl, Ausb. 5.39 (82.4 % d. Th.). – $C_{39}H_{37}N_2O_2F_3$ (622.7). Die Substanz wird direkt detrityliert und als **4b** charakterisiert.

1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-3-essigsäure-(6'-triphenylmethylamino-1'-hexyl)-ester **(2c)**

Nach Vorschrift A aus 2.86 g (8 mmol) Indometacin und 2.88 g (8 mmol) 6-Tritylamino-1-hexanol. Gelbes Öl, Ausb. 4.94 g (88.3 % d. Th.). – $C_{44}H_{43}ClN_2O_4$ (699.3). Das Produkt wird direkt detrityliert und als **3c** charakterisiert.

Allgemeine Vorschrift B zur Abspaltung der Tritylgruppe

10 mmol der tritylgeschützten Verbindungen **2a–c** werden in 30 ml einer Eisessig-Wasser-Mischung (9:1) gelöst und 10 min unter Rückfluß erhitzt. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Danach versetzt man mit 25 ml Wasser und rührt 15 min. Der gebildete Tritylalkohol wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Den Rückstand bringt man mit Diethylether zur Kristallisation, rührt kräftig, saugt nach 2 h Stehen im Kühlschrank ab und kristallisiert um oder reinigt das Produkt durch Rühren in Diisopropylether.

2-(2,3-Dimethylphenyl)-amino-benzoesäure-(6'-amino-1'-hexyl)-ester-acetat **(3a)**

Gemäß Vorschrift B aus 4.87 g (8.36 mmol) **2a**. Gelbes Öl, Ausb. 2.8 g (86.7 % d. Th.). – $C_{22}H_{30}N_2O_4$ (386.5). Die Verbindung wird direkt zur Freisetzung der Base aus dem Acetat eingesetzt und als **4a** charakterisiert.

2-(3-Trifluoromethylphenyl)-amino-benzoesäure-(6'-amino-1'-hexyl)-ester-acetat **(3b)**

Analog Vorschrift B aus 5.1 g (8.19 mmol) **2b**. Weiße Kristalle, Ausb. 2.65 g (73.5 % d. Th.). Schmp. 92 °C. – $C_{22}H_{27}F_3N_2O_4$ (440.4). Die Verbindung wird direkt zur Freisetzung der Base aus dem Acetat eingesetzt und als **4b** charakterisiert.

1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-3-essigsäure-(6'-amino-1'-hexyl)-ester-acetat **(3c)**

Aus 4.3 g (6.15 mmol) **2c** nach Vorschrift B. Gelbliche Kristalle, Ausb. 2.65 g (83.3 % d. Th.). Schmp.: 94 °C. – $C_{27}H_{33}ClN_2O_6$ (517.0). Ber. C 62.7 H 6.43 N 5.4 Gef. C 62.4 H 6.51 N 5.5. – IR (KBr): 2850–2700 (Ammonium), 1735 (Ester), 1680 (Amid), 1600 (br. Ammon.) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) = 1.29 (m, 8H, 4 CH_2), 1.60 (s, 3H, Acetat), 2.23 (s, 3H, CH_3-Aryl), 2.60 (m, 2H, CH_2–N), 2.76 (s, 5H, CH_3O, CH_2), 4.04 (t, 2H, CH_2–O), 4.76 (br, s, Ammonium, austauschbar), 6.68–7.66 (m, 7H, Aromat).

2-(2,3-Dimethylphenyl)-amino-benzoesäure-(6'-amino-1'-hexyl)-ester **(4a)**

2.6 g (6.7 mmol) **3a** werden in 20 ml Wasser gelöst und mit 20 ml verd. Ammoniak versetzt. Man schüttelt 3 mal mit je 50 ml Ethylacetat aus und wäscht die org. Phase 3 mal mit je 50 ml Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Ethylacetat i. Vak. entfernt. Gelbes Öl, Ausb. 2.01 g (91.9 % d. Th.). – IR (KBr): 3320 (NH), 3260 (NH_2), 3030, 3060 (Aromat), 2930, 2860 (CH_2, CH_3), 1680 (Ester), 1605 (Aromat) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) = 1.37 (br, s, 8H, 4 CH_2), 1.74 (m, 2H, CH_2–N), 2.10 (s, 3H, CH_3-Aryl), 2.29 (s, 3H, CH_3-Aryl), 2.72 (br.s, 2H, NH_2), 4.28 (t, 2H, CH_2–O), 6.62–7.93 (m, 7H, Aromat), 9.18 (s, 1H, NH, Anthranilsäure).

2-(3-Trifluoromethylphenyl)-amino-benzoesäure-(6'-amino-1'-hexyl)-ester **(4b)**

Analog **4a** aus 2.5 g (6.57 mmol) **3b**. Gelbes Öl, Ausb. 2.13 g (85.2 % d. Th.). – $C_{20}H_{23}F_3N_2O_2$ (380.4). – IR (KBr): 3290 (br., NH, NH_2), 3050, 3025 (Aromat), 2860–2940 (CH_2), 1680 (Ester), 1600 (Aromat) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) = 1.34 (br.s, 8H, 4 CH_2), 1.69 (m, 2H, CH_2–N), 3.04 (br.s, 2H, NH_2, austauschbar), 4.25 (t, 2H, CH_2–O), 6.85–7.96 (m, 8H, Aromat), 9.31 (s, 1H, NH, Anthranilsäure).

Allgemeine Vorschrift C zur Polymerbindung

1.0 g Eudragit® L 100 (5.38 mmol Carboxylgruppen) werden in 20 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 0.96 g (5.38 mmol + 10 % Überschuß) Carbonyldiimidazol versetzt (CO_2-Entwicklung). Die Lösung wird noch 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man tropft eine Lösung der Aminkomponenten **4a, 4b** oder **3c** in 30 ml wasserfreiem Pyridin zu, rührt 5 h bei 40 °C und anschließend 15 h bei Raumtemp. Das Polymer wird durch Eintropfen der Lösung in 1–1.5 l Diethylether gefällt, mit viel Ether nachgewaschen und i. Vak. getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt fällt man zur Abtrennung niedermolekularer Verunreinigungen mehrmals um. Die jeweiligen Lösungs- und Fällungsmittel sind bei den einzelnen Polymeren angegeben. Die Reinheit der Polymere wird dc kontrolliert, Laufmittel und Detektion sind bei den einzelnen Polymeren zu finden. Nach der Reinigung werden die polymeren Substanzen i. Vak. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Polymer **5a**

Analog Vorschrift C aus 1.4 g Eudragit® L 100 (7.6 mmol Carboxylgruppen), 2.48 g (7.6 mmol) **4a** (Aminkomponente Mefenaminsäurederivat) und 1.36 g (7.6 mmol + 10 %) CDI.
Das Polymer wird durch Umfällen gereinigt, zunächst aus Aceton:Methanol = 1:1 in Ether, dann zweimal aus Aceton:Methanol = 1:1 in 0.2-N HCl. Man trocknet im Vakuumexsiccator und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz und erhält 1.15 g eines hellgelben Pulvers, löslich in Methanol:Aceton = 1:1, Alkali, DMSO; unlöslich in Wasser und Ether. Die DC-Kontrolle auf Verunreinigungen wird mit Dichlormethan:Aceton:Triethylamin = 8:1:1 durchgeführt (Detektion UV-Löschung und Iod-Dampf) und zeigt ein reines Polymer am Startpunkt.
Quantitative UV-Spektroskopie: Eichgerade Mefenaminsäure, gemessen in Dichlormethan:Methanol = 1:1, λ_{max} = 283 nm. Mefenaminsäuregehalt: 20.4 Gewichtsprozent, d. h. es haben 21.8 % der Carboxylgruppen reagiert.
IR (KBr): 3430 (COOH), 3070 (Aromat), 2990, 2950 (CH_2, CH_3), 1730 ($COOCH_3$), 1685 (Anthranilsäureester), 1610 (Amid I), 1580 (Aromat), 1515 (Amid II) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) = 0.90 (CH_3, Polymer), 1.65 (CH_2, Polymer), 2.09 (s, CH_3 Mef.), 2.28 (s, CH_3 Mef.), 6.62–7.94 (m, Aromat), 7.63 (NH, Amid), 9.18 (NH, Mef.), 12.23 (COOH), (Mef. = Mefenaminsäure).

Polymer **5b**

Nach Vorschrift C aus 0.72 g Eudragit® L 100 (3.84 mmol Carboxylgruppen), 1.46 g (3.84 mmol) **4b** (Aminkomponente Flufenaminsäurederivat) und 0.69 g (3.84 mmol + 10 %) CDI. Die Reinigung von Polymer **5b** erfolgt analog Polymer **5a** (DC-Reinheitskontrolle s. dort). – Weißes Pulver, löslich in Methanol:Aceton = 1:1, Methanol:Dichlormethan = 1:1, Alkali, DMSO; unlöslich in Wasser und Ether, Ausb. 0.55 g.
Quantitative Bestimmung.(UV-Spektroskopie): Eichgerade Flufenaminsäure in Dichlormethan:Methanol = 1:1, λ_{max} = 289 nm. Flufenaminsäuregehalt 27.1 Gewichtsprozent, d. h. es haben 27.7 % der Carboxylgruppen reagiert.
IR (KBr): 3410 (COOH), 2990, 2950, 2860 (CH_2, CH_3), 1735 ($COOCH_3$, Polymer), 1685 (Anthranilsäureester), 1605 (Amid I), 1585 (Aromat), 1525 (Amid II) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) = 0.90 (CH_3, Polymer), 1.33 (CH_2, Spacer), 1.65, CH_2, Polymer), 3.51 ($COOCH_3$, Polymer), 4.25 (CH_2–O), 6.88–8.00 (m, Aromat), 9.35 (NH, Anthranilsäure), 12.19 (COOH).

Polymer **5c**

Gemäß Vorschrift C aus 1.22 g Eudragit® L 100, 3.4 g (6.58 mmol) **3c** (Aminkomponente Indometacinderivat) und 1.17 g (6.58 mmol + 10 %) CDI. Die Abtrennung niedermolekularer Verunreinigungen erfolgt wie bei den Polymeren **5a** und **5b** (DC-Kontrolle s. ebenfalls dort). Hellgelbes Pulver, löslich in Methanol:Aceton = 1:1, Methanol:Dichlormethan = 1:1, Alkali, DMSO; unlöslich in Wasser und Ether, Ausb. 1.65 g.
Quantitative Bestimmung (UV-Spektroskopie): Eichgerade Indometacin in Dichlormethan:Methanol = 1:1, λ_{max} = 320 nm. Indometacingehalt 25.9 Gewichtsprozent, d. h. 19.8 % der Carboxylgruppen haben reagiert.
IR (KBr): 3415 (COOH), 2990, 2935, 2860 (CH_2, CH_3), 1730 ($COOCH_3$, Polymer), 1690 (Amid I), 1615 (Amid, Indometacin), 1590 (Aromat), 1525 (Amid II) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ (ppm) = 0.38–2.15 (CH_3, Polymer, CH_2, Spacer, CH_2, Polymer), 2.22 (s, CH_3, Aryl), 3.51 ($COOCH_3$, Polymer), 3.76 (s, CH_3O, Aryl), 4.03 (CH_2–O), 6.62–7.65 (m, Aromat), 12.32 (COOH).

Herrn Dr. K. Lehmann, Röhm GmbH Darmstadt, danken wir für die Überlassung von Eudragit® L 100.

Literatur

1 Teil der Dissertation G. Kallmeyer, Tübingen 1987, Ref. H. J. Roth.
2 H. Ringsdorf, J. Polym. Sci. Polym. Symp. *51*, 135 (1975).
3 H. G. Batz, Adv. Polym. Sci., *23*, 25 (1975).
4 L. Gros, H. Ringsdorf und H. Schupp, Angew. Chem. *93*, 311 (1975).
5 R. Duncan und J. Kopecek, Adv. Polym. Sci. *57*, 51 (1984).
6 V. Hofmann, M. Przybylski, H. Ringsdorf und H. Ritter, Makromol. Chem. *177*, 1791 (1976).
7 G. Seidel, Dissertation Universität Bonn 1981, Ref. H. J. Roth.
8 B. Pfeifer, Dissertation Universität Tübingen 1986, Ref. H. J. Roth.
9 J. Labsky, F. Mikês, A. Blahnik und D. Vyprachtický, Makromol. Chem. *186*, 1773 (1985).
10 E. Wünsch in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 15/1, S. 266 ff., Thieme Verlag Stuttgart 1974.
11 S. Guttmann, Helv. Chim. Acta *45*, 2622 (1962).
12 A. Williams und I. T. Ibrahim, Chem. Rev. *67*, 107 (1981).
13 G. Höfle, W. Steglich und H. Vorbrüggen, Angew. Chem. *90*, 602 (1978).
14 G. Amiard und B. Goffinet, Bull. Soc. Chim. Fr. *1957*, 1133.
15 H. A. Staab, Angew. Chem. *74*, 407 (1962).
16 M. Przybylski, E. Fell, H. Ringsdorf und D. S. Zaharko, Makromol. Chem. *179*, 1719 (1978).

[Ph 394]