

- b) K. P. Ghiggino, T. A. Smith, *Prog. React. Kinet.* **1993**, *18*, 375; c) D. Kuciauskas, S. Lin, G. R. Seely, A. L. Moore, T. A. Moore, D. Gust, T. Drovetskaya, C. A. Reed, P. D. W. Boyd, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 15926.
- [17] Die Gibbs-Energie (ΔG_{cs}) für PET kann mit dem semiempirischen Ansatz von Weller (A. Weller, *Z. Phys. Chem. Neue Folge* **1982**, *133*, 93) abgeschätzt werden. Zur Berechnung von ΔG_{cs} für PET nach der Weller-Gleichung benötigt man die in MeCN ($\epsilon_s = 37.5$) gemessenen Redoxpotentiale des Donors (P) und Acceptors (MV^{2+}) ($E^{\text{ox}}(\text{D}) = 1.11$,^[16] $E^{\text{red}}(\text{A}) = -0.42$ eV^[11]), die Singulett-Energie des niedrigsten angeregten Zustandes von P ($E_{00} = 2.01$ eV^[16]), den räumlichen Abstand vom P-Zentrum zum MV^{2+} -Zentrum ($R_c = 10$ Å) und die effektiven Radien des Radikalionendonors und -acceptors ($r^+ \approx r^- = 4.5$ Å^[11]).
- [18] Der zweite Mechanismus ist nicht begünstigt, weil P und MV^{2+} über 23 σ -Bindungen getrennt sind; eine Superaustauschkopplung über diese Bindungen sollte schwach sein. Der erste Schritt beim dritten Mechanismus umfaßt einen schwach exergonischen Prozeß über einen relativ großen Verknüpfungsabstand und sollte deshalb unwirksam sein. Beim ersten Mechanismus tritt ein solvensvermittelter ET zwischen Chromophoren auf, die ca. 10 Å voneinander entfernt sind. Vorangegangene Experimente haben ergeben, daß dieser Mechanismus beim vorliegenden Abstand zwischen den Chromophoren effizient ist.^[3, 5]

Alternierende Ethen/Propen-Copolymerisation mit einem Metallocenkatalysator**

Margarete K. Leclerc und Robert M. Waymouth*

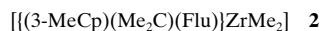
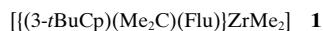
Metallocenkatalysatoren haben sich für den gezielten Aufbau von Polyolefinen mit definierter Struktur als geeignet erwiesen.^[1] Einblicke in den Reaktionsmechanismus der Polymerisation wurden durch Korrelation der Katalysatorstruktur mit der Struktur der resultierenden Polymere erhalten. So weist die syndiospezifische Propenpolymerisation mit Katalysatoren auf $\{[(\text{Cp})(\text{Me}_2\text{C})(\text{Flu})]\text{ZrCl}_2\}$ -Basis deutlich auf einen Cossee-Mechanismus^[2] hin, bei dem von einer alternierenden Olefininsertion an enantiotopen Koordinationsstellen ausgegangen wird (Cp = Cyclopentadienyl, Flu = Fluorenyl).^[3] Die Einführung einer Methylgruppe am Cp-Ring in diesen Verbindungen hat eine aspezifische und eine isospezifische Koordinationsstelle zur Folge, so daß z. B. bei der Propenpolymerisation durch alternierende Insertion hemiisotaktisches Polypropylen erhalten wird;^[4-6] die Einführung der noch größeren *tert*-Butylgruppe führt zu isotaktischem Polypropylen.^[7, 8] Dies wird durch einen „Chain-skipping“-Mechanismus erklärt, bei dem die Polymerkette vor erneuter Olefininsertion aus der sterisch anspruchsvollen Koordinationsstelle zurück zur ursprünglichen springt,

[*] Prof. Dr. R. M. Waymouth, Dr. M. K. Leclerc
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305 (USA)
Fax: (+1) 650-725-0259
E-mail: waymouth@leland.stanford.edu

[**] Wir danken der Amoco Chemical Company und der National Science Foundation (NSF-CHE-9615699) für die Unterstützung dieser Arbeit. RMW dankt für die Verleihung des NSF Alan T. Waterman Award. Wir danken Amoco für die Durchführung der GPC-Analysen und Prof. W. Kaminsky für die Mitteilung unveröffentlichter Ergebnisse.

was zu Polyinsertionen an nur einer isospezifischen Koordinationsstelle führt.^[9]

Bei der Verwendung als Copolymerisationskatalysatoren unterscheiden sich Metallocene von Heterogenkatalysatoren dadurch, daß mit ihnen eine größere statistische Comonomerverteilung und homogenere Zusammensetzung der resultierenden Copolymeren erreicht wird.^[1] Darauf hinaus bieten Metallocene die Möglichkeit, Katalysatorsysteme für eine nichtstatistische Copolymerisation zu entwerfen. Wir beabsichtigen, Katalysatoren für eine alternierende Copolymerisation von Olefinen durch alternierende Insertion an verbrückten Cp-Fluorenylkomplexen^[3-8] zu entwerfen. Hier berichten wir über die Ethen/Propen-Copolymerisation (EP-Copolymerisation) mit den Katalysatorsystemen **2**/MAO



und **3**/MAO (Abb. 1; MAO = Methylaluminoxan). Mit ihnen werden hochgradig alternierende Copolymeren (alt-EP) erhalten, die bis vor kurzem^[10, 11] nur durch Hydrierung von

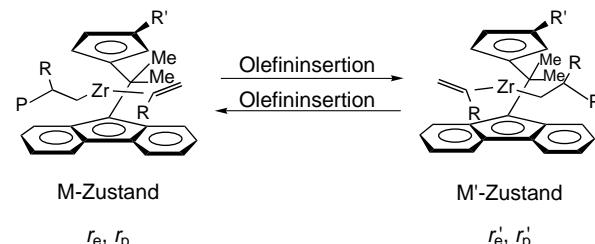


Abb. 1. Olefinpolymerisation mit **1**/MAO und **2**/MAO ($\text{R}' = t\text{Bu}$ bzw. Me). $\text{R} = \text{H}$, Me .

Polyisopren oder 1,4-Poly(pentadien) zugänglich waren.^[12, 13] Soga et al. beschrieben kürzlich, daß mit *meso*- $\{[(\text{Me}_2\text{Si})(\text{MeInd})]\text{ZrCl}_2\}$ /MAO-Katalysatorsystemen alternierende Ethen/Octen-Copolymeren erhalten werden (Ind = Indenyl).^[14]

Die Copolymerisation von Ethen und Propen mit **1-3**/MAO als Katalysatorsystemen wurde bei unterschiedlichen Monomerverhältnissen durchgeführt, und die Monomersequenz der Polymere wurde ^{13}C -NMR-spektroskopisch ermittelt. In Tabelle 1 sind die experimentellen Daten zusammengefaßt. Die mit dem Katalysatorsystem **1**/MAO erhaltenen Copolymeren weisen auch bei einem Ethengehalt von 44–51 % eine statistische Monomerverteilung auf, und auch bei gleichen Anteilen an Ethen und Propen werden EPE- und PEP-Triaden nicht bevorzugt gebildet.^[15] Die Copolymerisationsparameter r_1 und r_2 sowie deren Produkt $r_1 r_2 = 0.51 – 0.57$ sind in der Größenordnung von denen, die für andere Metallocenkatalysatoren ermittelt worden sind.^[16, 17] Die berechneten Triadenverteilungen stimmen mit den experimentellen Daten nur nach dem Markov-Modell 2. Ordnung gut überein (Tabelle 2), bei Anwendung des Markov-Modells 1. Ordnung wird eine geringere Übereinstimmung erhalten.

Tabelle 1. E/P-Copolymerisation, Reaktivitätsverhältnisse und Triadenverteilung.

Kat. ^[a] (T[°C])	% E im Comonomer	% E im Polymer	$r_1^{[b]}$	$r_2^{[b]}$	EEE	PEE + EEP	PEP	EPE	EPP + PPE	PPP
1/MAO (0)	14.7	51	3.94	0.144	8.6	24.8	18.0	19.6	19.9	9.1
1/MAO (20)	9.7	44	4.62	0.111	5.5	19.3	19.2	16.8	23.6	15.6
2/MAO (0)	9.7	49	1.56	0.022	1.9	11.3	37.4	35.9	11.6	1.9
2/MAO (20)	7.2	48	2.07	0.022	2.0	10.4	35.4	35.8	13.0	3.4
3/MAO (0)	7.1	48	1.59	0.017	0.9	10.0	37.7	39.3	9.8	2.3
3/MAO (20)	5.0	51	4.29	0.011	2.8	15.3	33.2	37.1	8.6	3.0

[a] $c[\text{Zr}] = 6.4 \times 10^{-6} - 1.76 \times 10^{-5} \text{ M}$; $c[\text{Al}] = 1.3 - 1.4 \times 10^{-2} \text{ M}$. [b] Aus der Dyadenverteilung berechnet.^[27]

Tabelle 2. Berechnete Triadenverteilung und Reaktivitätsverhältnisse.

Kat. (T[°C])	EEE	PEE + EEP	PEP	EPE	EPP + PPE	PPP	Abweichung [10 ⁻³] ^[a]	Berechnete Parameter	
Markov-Modell 1. Ordnung									
1/MAO (0)	8.6	25.0	18.2	19.6	22.3	6.3	16.1	r_1	r_2
1/MAO (20)	5.6	20.9	19.6	16.8	26.6	10.5	36.5	3.99	0.097
2/MAO (0)	0.8	10.8	37.4	35.9	13.8	1.3	8.6	4.98	0.085
2/MAO (20)	1.3	13.6	35.4	35.8	12.8	1.1	9.4	1.34	0.021
3/MAO (0)	1.0	12.3	37.7	39.3	9.1	0.6	7.0	2.46	0.014
3/MAO (20)	2.3	17.3	33.2	37.1	9.5	0.6	9.4	0.009	0.007
Markov-Modell 2. Ordnung									
1/MAO (0)	8.6	24.8	17.6	20.0	19.9	9.1	3.0	r_{11}	r_{22}
1/MAO (20)	5.5	19.3	19.1	16.9	23.6	15.6	0.9	4.04	0.157
2/MAO (0)	3.0	8.8	37.4	35.9	11.8	3.2	6.6	5.32	0.141
2/MAO (20)	3.4	11.3	35.4	35.8	10.5	3.6	8.7	0.058	0.018
3/MAO (0)	2.7	10.4	37.7	39.3	7.2	2.7	6.1	1.09	0.011
3/MAO (20)	2.8	15.8	33.2	37.1	8.1	3.0	2.6	7.61	2.05
Zweistellen-Modell									
2/MAO (0)	0.9	10.6	37.4	35.9	13.6	1.6	7.0	r_1	r_2
2/MAO (20)	2.3	12.7	35.4	35.8	11.9	21.9	8.9	1.14	0.048
								2.01	1.88
								0.12	0.012
								6.54	0.005

[a] χ^2 -Werte.

Die nach dem Markov-Modell 2. Ordnung erhaltenen Copolymerisationsparameter r_{11} und r_{21} weichen für unterschiedliche Reaktionsbedingungen nur wenig voneinander ab. Zudem sind die Monomerverteilungen von Polymeren, die mit **1/MAO** und mit dem unsubstituierten **4/MAO** erhalten werden, sehr ähnlich.^[18] Diese experimentellen Befunde, zusammen mit der Tatsache, daß mit **1/MAO** Copolymeren mit isotaktischen PP-Sequenzen erhalten werden,^[19] stützen die „Chain-skipping“-Hypothese,^[9] nach der die Kette auch in Gegenwart von Ethen nach einer Insertion zurück zur ursprünglichen Koordinationsstelle springt.

Im Gegensatz zum *tert*-Butyl-substituierten Katalysatorsystem **1/MAO** werden mit dem Methyl-substituierten **2/MAO** Copolymeren mit einem Anteil von bis zu 70% an EPE- und PEP-Triaden im etwa gleichen Verhältnis erhalten (Abb. 2). Die Copolymerisationsparameter und besonders das Produkt $r_1 r_2 = 0.034 - 0.046$ sind für Copolymeren, die mit Metallocenkatalysatoren erhalten wurden, ungewöhnlich klein.^[11] Für beide Systeme sind, wie bei Homogenkatalysatoren üblich, die Molkulargewichtsverteilungen eng ($M_n/M_w = 1.7 - 2.5$). Die Triadenverteilung der mit **2/MAO** erhaltenen Copolymeren weist auf eine hochgradig alternierende Struktur hin; der prozentuale Anteil der alternierenden Strukturen läßt sich aus der Triadenverteilung ermitteln und beträgt hier 81%.^[20]

Wir haben zur Interpretation der Comonomerverteilung in den Copolymeren, die mit Katalysatoren mit zwei unterschiedlichen Koordinationsstellen (wie **1/MAO** und **2/MAO**) erhalten werden, ein Modell aufgestellt. In diesem Modell

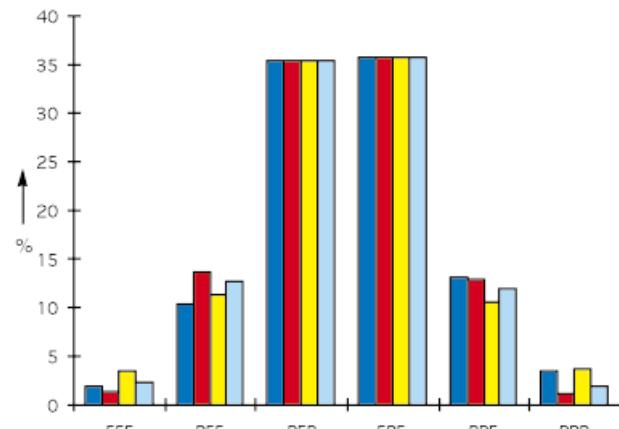
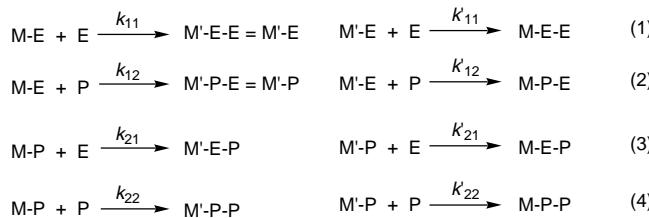


Abb. 2. Triadenverteilung von EP-Copolymeren, die mit **2/MAO** bei 20°C erhalten wurden. Dunkelblau: experimentelle Daten, rot: nach Markov-Modell 1. Ordnung, gelb: nach Markov-Modell 2. Ordnung, hellblau: nach dem Zweistellen-Modell.

wird eine Markov-Statistik 1. Ordnung für die beiden Koordinationsstellen angenommen, an denen die Monomere abwechselnd inserieren. Daraus resultieren zwei Zustände, M und M' [Abb. 1, Gl. (1-4)].^[21] Dieses Zweistellen-Modell liefert zwei Sätze von Copolymerisationsparametern, r_1 und r_2 sowie r'_1 und r'_2 , die aus der experimentellen Triadenverteilung über die Reaktionswahrscheinlichkeiten bei jedem Insertionsschritt ermittelt werden können.

Die experimentell ermittelten Triadenverteilungen der mit **2/MAO** erhaltenen Copolymeren können mit den drei stati-



stischen Modellen beschrieben werden (Abb. 2, Tabelle 2). Sowohl die aus dem Markov-Modell 1. Ordnung erhaltenen Copolymerisationsparameter ($r_1 r_2 = 0.026 - 0.034$) als auch die Parameter des Markov-Modells 2. Ordnung sprechen für die festgestellte alternierende Struktur. Die Copolymerisationsparameter des Zweistellen-Modells unterscheiden sich deutlich für die beiden Stellen (r_1 , r_2 und r'_1 , r'_2), was auf eine deutlich unterschiedliche Reaktivität gegenüber Ethen und Propen für die beiden Koordinationsstellen hinweist. Auch wenn die Einführung des Zweistellen-Modells zur Beschreibung der experimentell ermittelten Triadenverteilungen nicht notwendig ist (das Markov-Modell 1. Ordnung liefert ausreichende Übereinstimmung), so sind doch die daraus erhaltenen Reaktivitätsverhältnisse aufschlußreich. So werden für das bei 20 °C erhaltene Polymer Werte von $r_1 = 2.01$ und $r_2 = 0.12$ erhalten, die nahe bei denen liegen, die für 4/MAO ermittelt wurden ($r_1 = 1.3$, $r_2 = 0.20$).^[17] Im Unterschied dazu weisen die Parameter $r'_1 = 6.54$ und $r'_2 = 0.005$ deutlich auf eine bevorzugte Etheninsertion an der anderen Koordinationsstelle hin.

Wir untersuchten die EP-Copolymerisation mit dem symmetrisch substituierten Katalysatorsystem **3**/MAO, um zu prüfen, ob die Reaktivitätsverhältnisse den aus dem Zweistellen-Modell ermittelten Werten r'_1 und r'_2 für **2**/MAO entsprechen würden. Auch bei den Triadenverteilungen der mit **3**/MAO erhaltenen Copolymeren herrschen EPE- und PEP-Triaden vor. Der Anteil der alternierenden Struktur entspricht 83 % bei 0 °C Polymerisationstemperatur. Die experimentell ermittelten Triadenverteilungen der mit **3**/MAO erhaltenen Polymere können zufriedenstellend mit Markov-Modellen 1. und 2. Ordnung beschrieben werden (Tabelle 2). Das Produkt der Copolymerisationsparameter $r_1 r_2 = 0.027 - 0.047$ stützt die festgestellte alternierende Struktur. Zwar stimmen die für **3**/MAO bestimmten Reaktivitätsverhältnisse ($r_1 = 2.13 - 4.95$, $r_2 = 0.007 - 0.009$) gut mit den Parametern r'_1 und r'_2 überein, die für **2**/MAO aus dem Zweistellen-Modell ermittelt wurden. Die alternierende Comonomerinsertion bei **3**/MAO kann aber nicht mit dem gleichen Mechanismus erklärt werden wie bei **2**/MAO, da **3** enantiotope Koordinationsstellen hat, deren Reaktivitätsverhältnisse identisch sind. Erste Untersuchungen zur Mikrostruktur ergaben, daß mit **2**/MAO isotaktische alt-EP-Copolymeren erhalten werden, mit **3**/MAO hingegen ataktische.^[12] Dies ist ein deutlicher Hinweis auf einen unterschiedlichen Mechanismus für beide Katalysatorsysteme.

Die für **3**/MAO ermittelten Parameter r_1 (2.13–4.95) liegen nahe bei denen, die mit anderen Metallocenkatalysatoren erhalten wurden,^[16, 17] hingegen sind die Parameter r_2 ungewöhnlich klein. Dies bedeutet, daß entweder k_{22} klein oder k_{21} groß ist. Erste Untersuchungen der Propenhomopolymerisa-

tion mit **3**/MAO ergaben eine vergleichbare Aktivität wie mit **1**/MAO und **2**/MAO; k_{22} kann also nicht vernachlässigbar klein sein. Das niedrige Verhältnis von k_{22} zu k_{21} ist also wahrscheinlich auf einen relativ großen Wert für k_{21} zurückzuführen. Die Parameter, die aus dem Markov-Modell 2. Ordnung erhalten wurden, weisen in die gleiche Richtung: Die ungewöhnlich kleinen Parameter r_{22} und r_{12} sprechen für ein niedriges Verhältnis von Propen- zu Etheninsertion nach einer Propeninsertion. Vermutlich erzwingt das sperrige Ligandengerüst eine derartige Orientierung der Polymerkette nach einer Propeninsertion, daß das Verhältnis von Ethen- zu Propeninsertion ungewöhnlich klein wird. In weiterführenden Untersuchungen sollen die Faktoren aufgeklärt werden, die bei der Copolymerisation mit den hier beschriebenen Katalysatoren zu alternierenden Strukturen führen.

Ursprünglich gingen wir davon aus, daß zum Aufbau alternierender EP-Copolymeren Komplexe mit zwei unterschiedlichen Koordinationsstellen (wie in **2**) notwendig sind, doch lassen die bemerkenswerten Ergebnisse mit dem Katalysatorsystem **3**/MAO erkennen, daß auch Katalysatoren mit symmetrischen Koordinationsstellen für die alternierende EP-Copolymerisation entworfen werden können.^[11] Wir haben hiermit also die alternierende EP-Copolymerisation mit symmetrischen und unsymmetrischen Katalysatoren des Typs $[(\text{RCp})(\text{Me}_2\text{C})(\text{Flu})]\text{ZrMe}_2/\text{MAO}$ beschrieben.^[11] Diese Untersuchungen demonstrieren das Potential von Metallocenkatalysatoren für die Synthese von Copolymeren mit definierter Monomersequenz, wobei die Reaktivitätsverhältnisse durch die Wahl der Liganden gesteuert werden können.

Experimentelles

Allgemeines: Die Copolymerisationen wurden in einer Mischung aus 100 mL flüssigem Propen und 20 mL Toluol durchgeführt; durch eine konstante Zufuhr von Ethen unter eingestelltem Druck wurde das gewünschte E/P-Verhältnis erhalten.^[22, 23] Die Reaktion wurde durch Einspritzen einer Lösung des Dimethylmetallocens und MAO in 20 mL Toluol unter Ar-Druck in den mit 100 mL Propen gefüllten und mit Ethen bei einem Gesamtdruck von 5650–11030 hPa gesättigten Autoklaven initiiert. Durch geringen Umsatz und konstanten Gesamtdruck wurde ein konstantes Monomerverhältnis sichergestellt. Nach 30–60 min wurde die Reaktion durch Einspritzen von 20 mL Methanol beendet. Die Copolymeren wurden in 200 mL Methanol ausgefällt und bei 40 °C i. Vak. getrocknet. 300 mg der Copolymeren wurden in 4 mL einer Mischung aus *o*-Dichlorbenzol und 10 % $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ gelöst, um ^{13}C -NMR-Spektren zur Bestimmung der Polymerzusammensetzung aufzunehmen. Die Comonomerzusammensetzung wurde über die Fugazitätsgleichung und experimentell bestimmte Fugazitätskoeffizienten für Ethen und Propen berechnet.^[23, 24]

3: $[(3,4-\text{Me}_2\text{Cp})(\text{Me}_2\text{C})(\text{Flu})]\text{ZrCl}_2$ wurde aus dem Lithiumsalz des Liganden und ZrCl_4 in CH_2Cl_2 hergestellt.^[4] Die erhaltenen roten Kristalle wurden mit 2.2 Äquiv. MeLi in Diethylether zu **3** umgesetzt. Das Produkt wurde durch Extraktion mit Pentan isoliert und einmal aus Toluol/Pentan umkristallisiert. ^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 8.07$ (d, 2 H; arom.), 7.50 (d, 2 H; arom.), 7.32 (m, 2 H; arom.), 7.07 (m, 2 H; arom.), 5.15 (s, 2 H; CH), 1.89 (s, 6 H; CH_3), 1.87 (s, 6 H; CH_3), –1.17 (s, 6 H; CH_3). C-H-Analyse: ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Zr}$ (419.75): C 71.53, H 6.74; gef.: C 71.27, H 7.01.

Eingegangen am 8. September 1997 [Z 10898]

Stichwörter: Alkene · Copolymerisationen · Homogene Katalyse · Polymere · Sandwichkomplexe

- [1] H. H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mülhaupt, B. Rieger, R. M. Waymouth, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1255–1283; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1143–1170.
- [2] J. Boor, *Ziegler-Natta Catalysts and Polymerizations*; Academic Press, New York, **1979**.
- [3] J. A. Ewen, R. L. Jones, A. Razavi, J. D. Ferrara, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6255–6256.
- [4] J. A. Ewen, M. J. Elder, R. L. Jones, L. Haspelshag, J. L. Atwood, S. G. Bott, K. Robinson, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1991**, *48/49*, 253–295.
- [5] A. Razavi, J. L. Atwood, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *497*, 105–111.
- [6] N. Herfert, G. Fink, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1993**, *66*, 157–178.
- [7] J. A. Ewen, M. J. Elder in *Ziegler Catalysts* (Hrsg.: G. Fink, R. Mülhaupt, H. H. Brintzinger), Springer, Berlin, **1995**, S. 99–109.
- [8] A. Razavi, J. L. Atwood, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 115–120.
- [9] G. Guerra, L. Cavallo, G. Moskardi, M. Vacatello, P. Corradini, *Macromolecules* **1996**, *29*, 4834–4845.
- [10] Nachdem wir diesen Beitrag eingereicht hatten, teilte uns Prof. Kaminsky ähnliche Resultate seiner Arbeitsgruppe mit: M. Arndt, W. Kaminsky, A.-M. Schauwienold, U. Weingarten, *Macromol. Chem. Phys.*, im Druck.
- [11] Kürzlich wurde darüber berichtet, daß Bisfluorenylmetallocene sehr geringe $r_1 r_2$ -Werte bei der EP-Copolymerisation aufweisen, was eine Tendenz zum alternierenden Aufbau nahelegt: a) Z. Yu, M. Marques, M. Rausch, J. C. W. Chien, *J. Polym. Sci. A* **1995**, *33*, 2795–2801; b) M. Galimberti, L. Resconi, E. Albizzati, *Eur. Pat. Appl.* **632066**, **1995** [Chem. Abstr. **1995**, *J23*, 11617r].
- [12] L. Zetta, G. Gatti, G. Audisio, *Macromolecules* **1978**, *11*, 763–766.
- [13] H. Chien, D. McIntyre, J. Cheng, M. Fone, *Polymer* **1995**, *36*, 2559–2565.
- [14] T. Uozumi, K. Miyazawa, T. Sano, K. Soga, *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 883–889.
- [15] Kürzlich wurde über die Synthese von alternierenden Ethen/Norbornen-Copolymeren mit diesem Katalysator berichtet: W. Kaminsky, M. Arndt, I. Beulich, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1997**, *76*, 18–19.
- [16] T. Uozumi, K. Soga, *Makromol. Chem.* **1992**, *193*, 823–831.
- [17] A. Zambelli, A. Grassi, M. Galimberti, R. Mazzocchi, F. Piemontesi, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1991**, *12*, 523–529.
- [18] N. Herfert, P. Montag, G. Fink, *Makromol. Chem.* **1993**, *194*, 3167–3182.
- [19] I. Tritto, Z.-Q. Fan, P. Locatelli, M. C. Sacchi, I. Camurati, M. Galimberti, *Macromolecules* **1995**, *28*, 3342–3350.
- [20] Zwei Arten von Fehlern werden in Betracht gezogen: eine Sequenz von drei aufeinanderfolgenden Monomereinheiten (PPP oder EEE) und eine Sequenz von zwei aufeinanderfolgenden Monomereinheiten (PP oder EE). Der Anteil der PPP- und EEE-Fehler kann direkt aus den PPP- und EEE-Triaden berechnet werden. Der Anteil der PP(EE)-Fehler wird aus der Häufigkeit der EEP- und PEE (EPP- und PPE-) Triaden abzüglich der doppelten Häufigkeit der PPP(EEE)-Triaden bestimmt (da jede EEE (PPP)-Triade doppelt in die Häufigkeit der EEP- und PEE (PPE- und EPP-) Triaden einfließt). Somit ergibt sich für den Anteil n an nichtalternierender Insertion: $n = [EEP + PEE] + [PPE + EPP] - [EEE] - [PPP]$.
- [21] Eine detaillierte Beschreibung dieses Modells wird an anderer Stelle veröffentlicht werden.
- [22] Durch diese Methode wird eine konstante Comonomerzusammensetzung während der Polymerisation gewährleistet.
- [23] R. Kravchenko, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **1998**, *31*, 1–6.
- [24] J. B. Maxwell, *Databook on Hydrocarbons*, Van Nostrand Reinhold, New York, **1950**.
- [25] W. Mengele, J. Diebold, C. Troll, W. Röll, H.-H. Brintzinger, *Organometallics* **1993**, *12*, 1931–1935.
- [26] K. J. Stone, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1849–1853.
- [27] Y. Doi, R. Ohnishi, K. Soga, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1983**, *4*, 169–174.

Eine neue Markierungstechnik für die kombinatorische Chemie nach der „Misch-und-Sortier“-Methode

Joseph W. Guiles,* Carolina L. Lanter und Ralph A. Rivero

Die Festphasensynthese (solid phase synthesis, SPS) ist ein wesentlicher Bestandteil der Verfahren der kombinatorischen Chemie, die weltweit von akademischen und industriellen Institutionen hervorgebracht werden.^[1] Die Ausweitung der Festphasenpeptidsynthese^[2] auf die Herstellung kleiner wirkstoffähnlicher Moleküle ist ein Bereich mit intensiver Forschung.^[3] Die SPS zeichnet sich durch eine schnelle Durchführbarkeit, Proben hoher Reinheit und Möglichkeiten zur Automatisierung aus. Diese Eigenschaften werden genutzt, um Bibliotheken von Einzelsubstanzen oder von Substanzgemischen herzustellen. Gegenwärtig bestehen große Unterschiede im Einsatz von Einzelsubstanzen und Substanzgemischen in der kombinatorischen Chemie, wie Berk und Chapman kürzlich zeigten.^[4] Entscheidend ist dabei, wie sich Synthese- und Screeningdauer auf die Geschwindigkeit auswirken, mit der Informationen erhalten werden können (z. B. um Struktur/Aktivitäts-Beziehungen zu entwickeln). Bis jetzt bestimmen diese Faktoren, in welchem Schritt der Wirkstoffentwicklung welcher der beiden Wege angewendet wird.

Tabelle 1 zeigt einen Vergleich der Geschwindigkeitsmerkmale von kombinatorischen Methoden und die Anwendungen dieser Methoden in der Wirkstoffentwicklung. Da mit der Parallelsynthese ausreichende Probenmengen (z. B. >10 mg) in verlässlicher Reinheit erhalten werden können, ist sie die Methode der Wahl, um Leitstrukturen zu optimieren. Durch kürzlich erreichte Verbesserungen in der Automatisierung wurde sie zu einem durchsatzstärkeren (Higher-throughput-) Verfahren. Der Zeitaufwand für die vielfachen Pipettierschritte, die normalerweise manuell durchgeführt werden, wurde dabei reduziert. Da jedoch die Leistungsfähigkeit dieser Methode durch die Größe der parallelen Arbeitsplatte beschränkt ist, konnten nur geringfügige Durchsatzsteigerungen realisiert werden. Durch die „Misch-und-Split“-Methode mit chemischer Codierung können dagegen bei mittlerer Auswertungsgeschwindigkeit umfangreiche Bibliotheken in kurzer Zeit synthetisiert werden.^[5] Bei einer weiteren Technik mit chemischer Codierung sind Farbstoffe kovalent mit den

[*] Dr. J. W. Guiles,^[+] C. L. Lanter
R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute
1000 Rt. 202, PO Box 300
Raritan, NJ 08869 (USA)
Fax: (+1) 908-526-6469

Dr. R. A. Rivero
R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute
Welsh & McKean Roads
Spring House, PA 19447 (USA)
Fax: (+1) 215-628-3297

[+] Gegenwärtige Adresse:
Hoechst Marion Roussel, Inc.
Route 202-206, PO Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800 (USA)
Fax: (+1) 908-231-4774
E-mail: joseph.guiles@hmrag.com