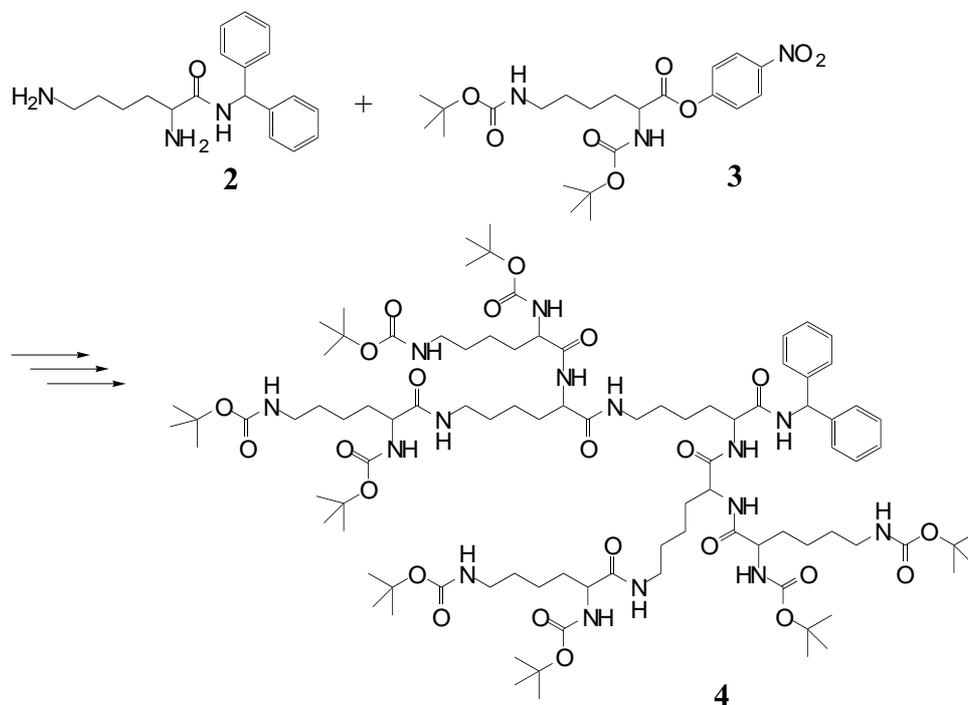


### 3. Allgemeiner Teil

#### 3.1. Synthese aminofunktionalisierter Dendrons

##### 3.1.1. Allgemeines

Amine und Amidbindung sind für die Dendrimersynthese von großem Interesse. Amine erlauben zum einen eine große Synthesevielfalt zum Aufbau der Dendrimere, zum anderen lassen sich durch einfache Modifikationen wie beispielsweise Quarternisierung der Amine die Eigenschaften des Dendrimers verändern. Ein weiterer Vorteil ist in der Vielfalt der bekannten Aminschutzgruppen zu sehen. Die ersten dendritischen Strukturen und deren Charakterisierung beschrieb Vögtle.<sup>[5]</sup> In einer iterativen divergenten Synthese (Kaskaden-Synthese) erhielt er ein Polyamin mit tertiären Aminen als Verzweigungsstelle und Propylketten als linearen Einheiten (siehe auch Schema 5).



Schema 4 : Aufbau der Denkewalter Dendrimere<sup>[35]</sup> aus L(+)-Lysin Einheiten.

Auch die Dendrimere von Denkewalter,<sup>[35]</sup> Tomalia<sup>[36]</sup> und diejenigen aus der Gruppe von Meijer<sup>[9]</sup> tragen Aminofunktionalitäten als Endgruppen.

Der schrittweise Dendrimeraufbau über Amidbindungen führt zu chemisch und thermisch stabilen Molekülen, so daß die Gefahr von Nebenreaktionen reduziert wird. Auch für die Amidkupplung sind in der Peptidchemie verschiedenste Verfahren entwickelt worden.<sup>[34]</sup> Die Anlehnung an die Peptidchemie beim Aufbau von Dendrimeren geht soweit, daß Denkewalters chirale Dendrimere **4** die natürlich vorkommende Aminosäure L(+)-Lysin als Baustein enthalten (Schema 4). Im zentralen unsymmetrischen G1-Fragment **2** ist die Carbonsäurefunktion mit Diphenylmethylamin als Amid geschützt. Der Aufbau des Dendrons erfolgt divergent über Amidkupplung mit dem Boc-geschützten p-Nitrophenylester des Lysins, **3**. Auch Tomalia nutzt zum Aufbau seiner Dendrimere die Amidbindung. Ausgehend von Ammoniak oder einem Diamin wird in einer Michael-Addition Acrylsäuremethylester addiert, anschließend wird die Esterfunktionalität mit einem Überschuß Ethylendiamin behandelt, so daß man das aminterminierte Dendron **5** erhält.

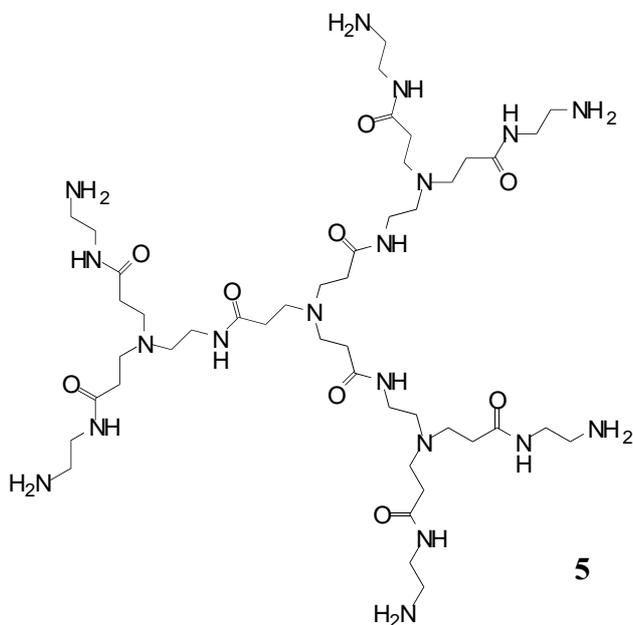
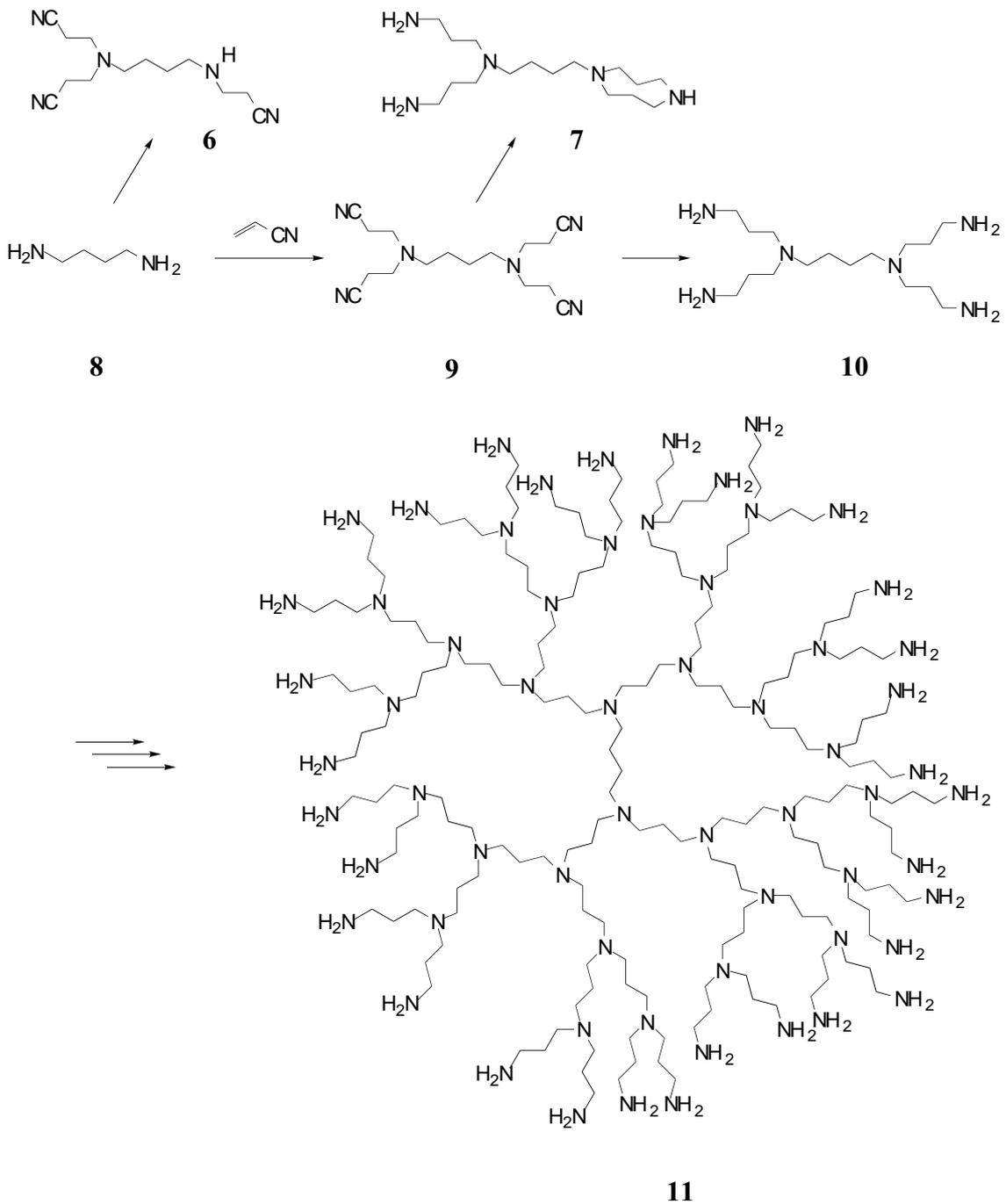


Abb. 5: Dendrimer nach Tomalia.<sup>[36]</sup>

Die Synthese der Poly(propylenimin) Dendrimere von Meijer (kommerziell erhältlich bei DSM) nutzt eine repetitive Reaktionssequenz, die analog zu Vögtles<sup>[5]</sup> ursprünglicher Kaskaden-Synthese ist (Schema 5).



Schema 5: Aufbau der Dendrimere nach Meijer<sup>[9]</sup> und mögliche Nebenreaktionen.

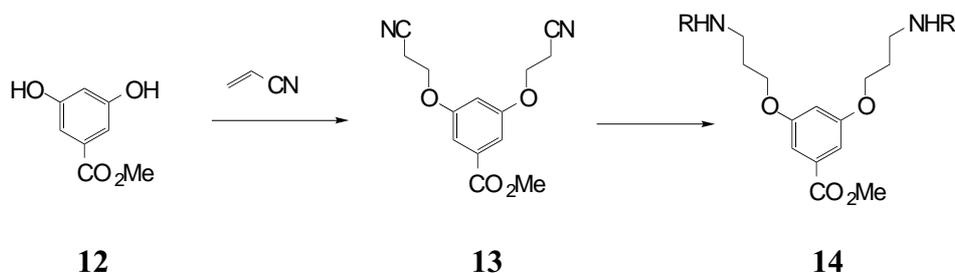
An das Diamin **8** werden je zwei Äquivalente Acrylnitril addiert, anschließende Hydrierung der Nitrile mit Raney-Kobalt liefert das Amin **9**, das wiederum in einer entsprechenden Additionsreaktion eingesetzt wird. Diese Sequenz kann solange fortgesetzt werden, bis Dendrimere der fünften Generation erreicht sind, dargestellt ist ein Dendrimer der dritten Generation (**11**).

Ein großes Problem bei diesen divergenten Synthesewegen ist die Reinheit der Zielstrukturen. Eine Abtrennung von fehlerhaftem Material (**6** und **7**, bzw höhere Generationen) ist nur in begrenztem Maß oder gar nicht möglich. Für die oben beschriebene Synthese sind verschiedene Nebenreaktionen bekannt (Schema 5). Mittels Elektronenspray-Massenspektrometrie konnte die Reinheit der erhaltenen Substanzen untersucht werden.<sup>[37]</sup> Dabei wurde festgestellt, daß eine Probe eines Dendrimers der fünften Generation bei einer Polydispersität von  $D=1.0024$  23.1% defektfreie Dendrimere enthält. Gemessen an Polymeren und deren Molmassenverteilungen ist die der DSM Dendrimere extrem eng. Für eine organische Synthese ist jedoch ein Material mit 77% Verunreinigungen nicht akzeptabel. An diesem Beispiel zeigt sich besonders deutlich, daß die Synthese dieser Makromoleküle im Grenzbereich zwischen klassischer organischer Synthese und Polymersynthese liegt. Es werden klassische Synthesestrategien angewandt, man gelangt jedoch bei der Reinigung und Analytik zwangsläufig in Bereiche der Polymerchemie.

Um eine höhere Kontrolle über das Ausmaß an Strukturdefekten zu erhalten, bieten sich konvergente Syntheseansätze an.<sup>[38]</sup> Von Zimmerman wurde eine Festphasen-Dendronsynthese ausgehend von modifiziertem Valin und Leucin über Amidbindungen beschrieben, bei der Reinheitsgrade von >95% bis zur dritten Generation erreicht wurden.<sup>[39]</sup> In der vierten Generation waren jedoch Defekte zu beobachten, die durch unvollständige Reaktion der funktionellen Gruppen in der Peripherie hervorgerufen wurden.

In einem früheren Projekt von Schlüter wurde das aminofunktionalisierte G1-Dendron **14** entwickelt, das über Amidbindungen verknüpft werden kann<sup>[40]</sup> (Schema 6). Ähnliche Strukturen, die sich in der Länge der Alkylketten unterscheiden, wurden auch

von Liskamp veröffentlicht.<sup>[41]</sup> Das G1-Fragment **14** enthält einen Aromaten als Verzweigungsstelle, die aminofunktionalisierten Seitenketten können über eine Williamson'sche Ethersynthese oder über Michael-Addition und anschließende Hydrierung an den Resorcylsäuremethylester **12** angebracht werden.



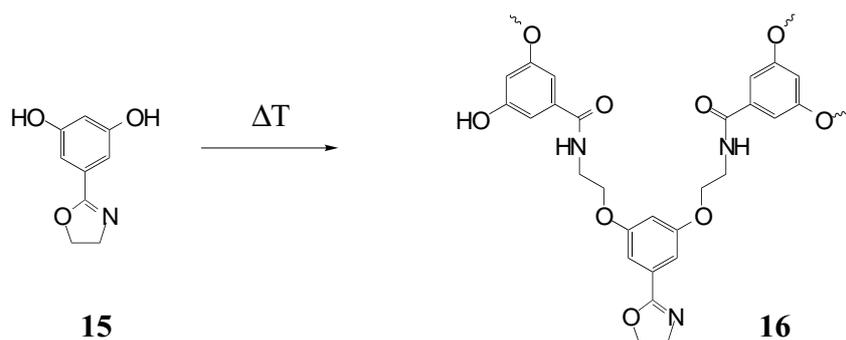
Schema 6: Synthese eines G1-Fragments als Baustein für Dendrimere höherer Generationen.

Für die konvergenten Synthesen ist der Einsatz von Schutzgruppen notwendig. Dabei müssen die in der Peripherie und am Focalpoint verwendeten Schutzgruppen orthogonal zueinander sein. Für Amine mit zentralem Ester bieten sich die Benzyloxycarbonyl-(Z)<sup>[50]</sup> und die *tert.*Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Boc)<sup>[59]</sup> an. Neben vielen anderen aus der Peptidchemie bekannten Aminschutzgruppen hat die Z-Schutzgruppe bei einem vergleichsweise geringen Preis den Vorteil, daß die bei der Abspaltung entstehenden Nebenprodukte (CO<sub>2</sub>, Toluol im Fall einer Hydrierung) sehr leicht abzutrennen sind, was besonders für Dendrons höherer Generation eine Rolle spielt. Die Boc-Schutzgruppe kann thermisch oder unter sauren Bedingungen abgespalten werden. Das Abspaltungsprodukt bei Säurezusatz ist Isobuten, das gasförmig entweicht.

Die erwähnten konvergenten Synthesen führen im Idealfall zu monodispersen Dendrons und Dendrimern, sie sind jedoch aufwendig und kostenintensiv. Für viele Anwendungen wie zum Beispiel im Polymerbereich als Beschichtungen (Coatings) und für Blends sind zwar die typischen Dendrimereigenschaften wie reduzierte Viskosität in Lösung und Schmelze von Interesse, eine absolute Kontrolle über Molekulargewicht und

Perfektion der Struktur spielen jedoch eine untergeordnete Rolle. Eine Alternative für derartige Anwendungen stellen hochverzweigte Polymere (hyperbranched polymers) dar.<sup>[42,43]</sup>

Im allgemeinen werden hochverzweigte Polymere in Ein-Topf-Verfahren aus  $AB_n$  Monomeren hergestellt. Dabei müssen nicht alle funktionellen Gruppen B mit einer funktionellen Gruppe A reagieren, so daß Polymergemische entstehen, die in der Anzahl der Verzweigungsstellen und linearen Einheiten variieren. Mit Hilfe derartiger Verfahren konnten Polymere hergestellt werden, deren lineare Einheiten und Verzweigungsstellen denen vom Tomalia Dendrimers **5** entsprechen.<sup>[44]</sup> Eine Struktur, ähnlich der der oben erwähnten Dendrons ausgehend von **14**, wurde bei Polymerisation des  $AB_2$  Monomers **15** mit zwei phenolischen Gruppen und einem Oxazolin erhalten<sup>[45]</sup> (Schema 7).



Schema 7: Aufbau eines hochverzweigten Polymers aus einem  $AB_2$  Monomer mit zwei phenolischen Gruppen und einem Oxazolin.

Die hochverzweigten Polymere besitzen durch die unkontrollierte Wachstumsreaktion eine breite Molekulargewichtsverteilung, so daß Dendrimere für solche Anwendungen Vorteile besitzen, bei denen es auf genau definierte und monodisperse Strukturen ankommt. So werden zum Beispiel beide Substanzklassen auf ihre Eignung als Wirkstoffträger untersucht. Hier zeigen erste Versuche, daß hochverzweigte Polymere trotz ähnlicher Struktur weniger geeignet sind als Dendrimere.<sup>[46]</sup> Offensichtlich spielt die Struk-

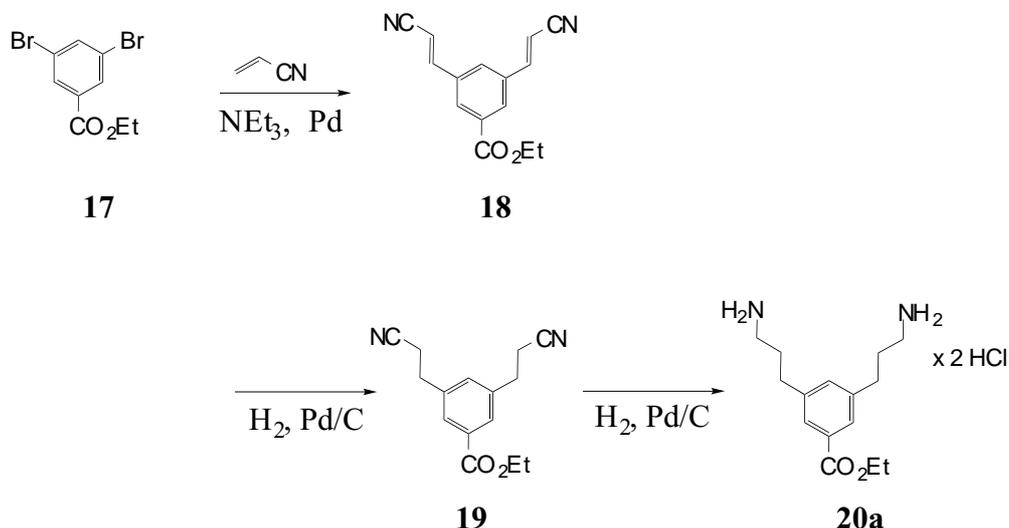
tur der Substanz eine große Rolle, schon kleine Veränderungen können zum Beispiel zu einer veränderten Toxizität führen. Da nur kleine Mengen eines Dendrimers benötigt werden, sind die höheren Kosten nicht unbedingt von Nachteil.

### 3.1.2. Z-geschützte Dendrons

Zum Ausbau eines Dendron-Baukastens sollte ein G1-Baustein entwickelt werden, der neben hoher chemischer Stabilität über orthogonale Schutzgruppen verfügt, um einen repetitiven Aufbau höherer Generationen zu ermöglichen. Die funktionellen Gruppen am Focalpoint und in der Peripherie müssen außerdem mit den bereits entwickelten Hydroxy- und Aminodendrons wie **14** kompatibel sein.<sup>[47,48]</sup> Der Aufbau höherer Generationen sollte über eine effektive Kupplungschemie erfolgen. Nach den ersten Erfahrungen hatte sich die Amidkupplung bewährt, so daß ein Ester und Amine als funktionelle Gruppen vielversprechend waren. In Analogie zur G1-Struktur **14** bot es sich an, den aromatischen Ring als Verzweigungsstelle im Dendron beizubehalten. Neben diesen strukturellen Gesichtspunkten galt es schließlich, die Polarität des Dendrons zu berücksichtigen. Damit könnte das neue Dendron zum Aufbau von Dendrimern mit Polaritätsgradienten genutzt werden. Solche Dendrimere würden dann im Inneren Hohlräume mit unterschiedlicher Polarität besitzen. Daher bot es sich an, die Seitenketten ohne Sauerstoff aufzubauen.

Durch das gewünschte Substitutionsmuster waren die Möglichkeiten einer CC-Bindungsknüpfung zum Anbringen der Seitenkette stark eingeschränkt. Eine Möglichkeit war eine Heck-Reaktion<sup>[49]</sup> des 3,5-Dibrombenzoesäureethylesters **17** mit Acrylnitril (Schema 8). Das erhaltene Dinitril **18** konnte durch Hydrierung in Gegenwart von Salzsäure mit einem Palladium-Katalysator stufenweise oder direkt in das Dihydrochlorid **20a** überführt werden. Bei einem Wasserstoffdruck von 1.8 bar über einen Zeitraum von 3 Stunden wurde fast ausschließlich das Dinitril **19** erhalten, eine Erhöhung des Drucks auf 3.0 bar lieferte das vollständig hydrierte **20a**, das so in einem Maßstab von 10 bis 15

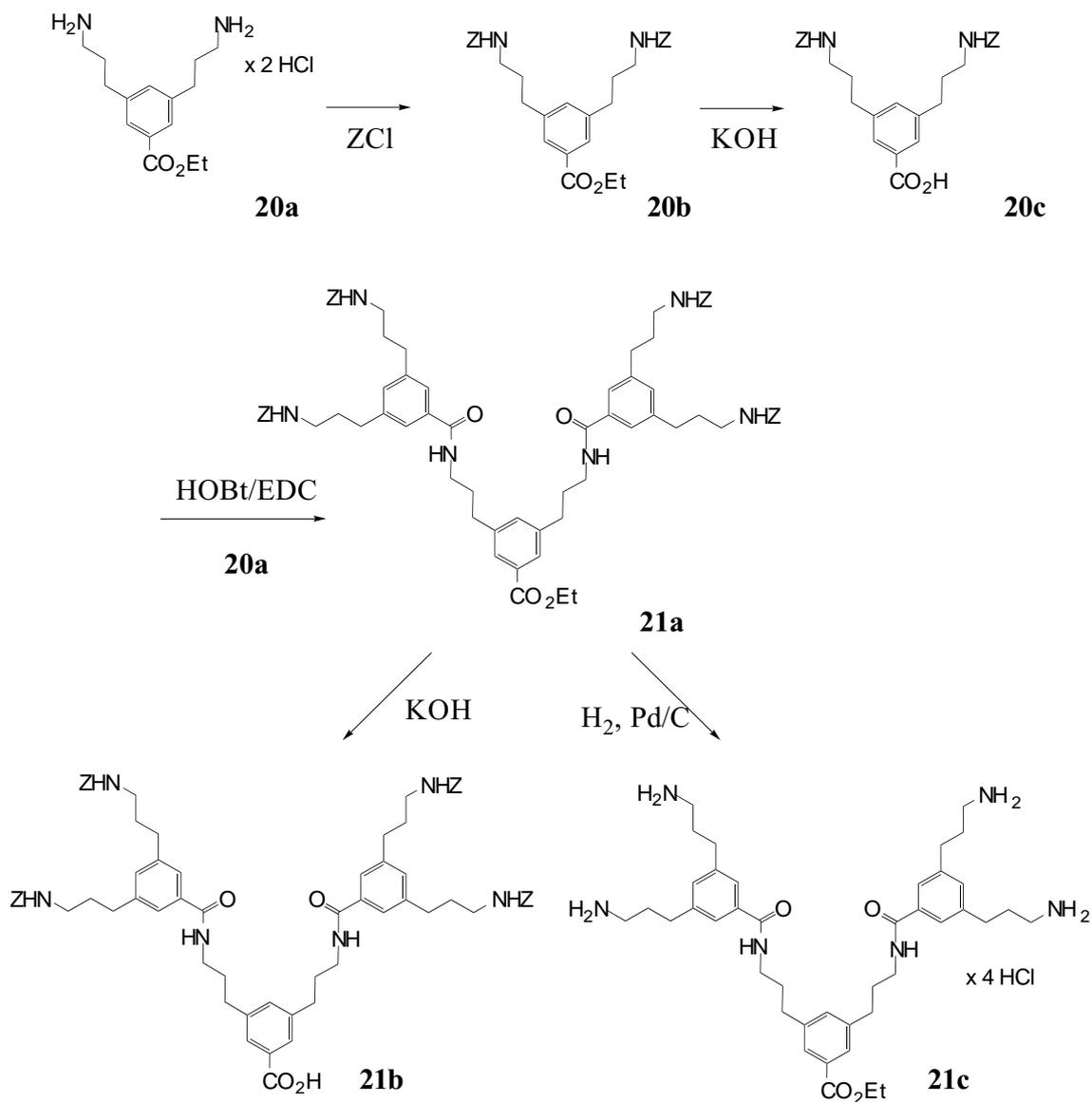
g dargestellt werden konnte. Der Baustein **20a** läßt einen Aufbau höherer Generationen über Amidkupplung zu, er ist mit anderen Bausteinen wie **14** beliebig kombinierbar.



Schema 8: Synthese eines aminfunktionalisierten G1-Bausteins.

Eine zum Ethylester orthogonale Schutzgruppe für die Amine in der Peripherie des G1-Fragments **20a** ist die Z-Schutzgruppe.<sup>[50]</sup> Das Z-geschützte G1-Dendron **20b** (Schema 9) konnte problemlos in die freie Säure **20c** überführt werden.

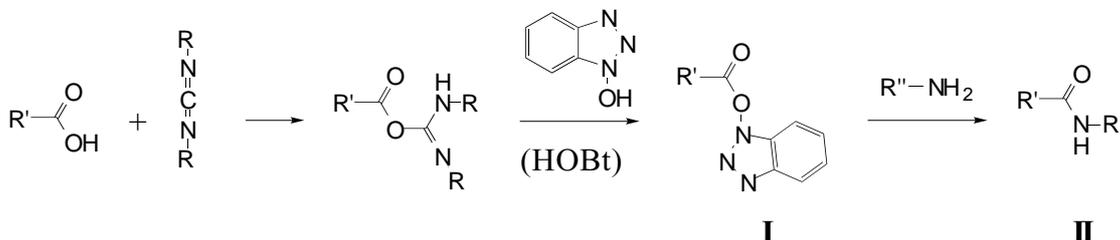
Für die Knüpfung der Amidbindung zwischen dem Hydrochlorid **20a** und der Säure **20c** wurden verschiedene Methoden untersucht. Zur Aktivierung der Säure wurde zunächst das Säurechlorid mit Thionylchlorid generiert. Das G2-Fragment **21a** konnte hierbei in 60% Ausbeute erhalten werden, wobei auf Grund schwer abtrennbarer Säurereste zum Teil eine leichte Braunfärbung der Produkte auftrat. Auch eine Kupplung mit Carbodiimidazol (CDI)<sup>[51]</sup> unter extremem Feuchtigkeitsausschluß führte im Gegensatz zu Erfolgen bei ähnlichen Dendrons<sup>[40]</sup> nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Bei dieser Methode erfolgt zunächst eine Aktivierung der Säure mit CDI zum Säureimidazolid und anschließend eine Reaktion mit dem Amin. Neben diesen Syntheseansätzen bot sich eine aus der Peptidsynthese bekannte Amidknüpfung mittels einer Variante der DCC-Methode<sup>[52]</sup> (Dicyclohexylcarbodiimid) an.



Schema 9: Amidkupplung zum Z-geschützten G2-Dendron.

Bei dieser dann auch hier angewandten Methode zur Amidkupplung wird N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC) als DCC-Analogon verwendet. Das als Nebenprodukt entstehende Harnstoff-Derivat ist wasserlöslich und kann dadurch leicht abgetrennt werden. Die Säure wird zunächst unter Verwendung von

EDC mit 1-Hydroxy-1H-benzotriazol (HOBt) in einen Aktivester (**I**, Schema 10) umgewandelt. Dieser Aktivester reagiert dann mit dem Amin zum Säureamid (**II**).

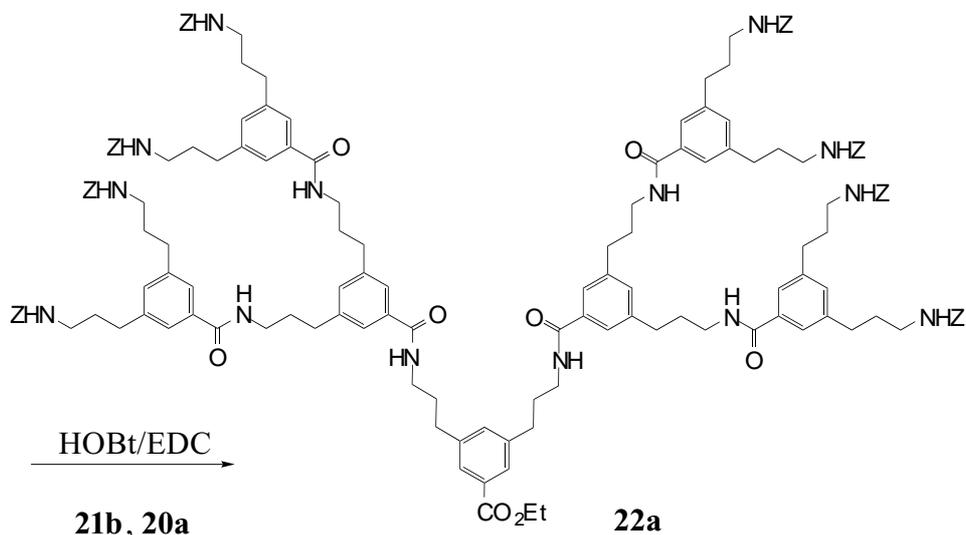


Schema 10: Prinzip der Amidbindungsknüpfung durch Aktivierung der Carbonsäure mit Carbodiimid und HOBt.

Diese Reaktionssequenz wurde entwickelt, um möglichst effizient und nebenreaktionsfrei Aminosäuren zu Peptiden verknüpfen zu können.<sup>[53]</sup> Die EDC/HOBt-Methode zur Knüpfung der Amidbindung hat erhebliche Vorteile gegenüber der CDI-Methode. Bei dieser Variante wirken sich unter anderem Wasserspuren in den schwer trockenbaren dendritischen Säuren nicht nachteilig aus. Die Kontrolle der Reaktion mittels DC ergab in den meisten Fällen die vollständige Bildung des Produkts. Das Nebenprodukt (Harnstoffderivat) konnte durch Extraktion mit Wasser weitgehend abgetrennt werden. Mit der EDC/HOBt-Methode konnte das G2-Dendron **21a** in 77% isolierter Ausbeute synthetisiert werden. Auch bei der zweiten Generation konnten die Z-Schutzgruppe und der Ethylester jeweils in Gegenwart der anderen Schutzgruppe problemlos abgespalten werden, die Säure **21b** und das Tetrahydrochlorid **21c** konnten in 84% und 82% Ausbeute isoliert werden, die Aufarbeitung führte hier allerdings in beiden Fällen zu Ausbeuverlusten. (Verseifen: Ausschütteln der Säure, Hydrieren: Abtrennung vom Katalysator mittels Filtration über Celite)

Die EDC/HOBt-Chemie erwies sich bei der Synthese des G2-Dendrons **21a** als effiziente Kupplungsmethode, so daß sie auch für die Synthese eines G3-Dendrons sinn-

voll erschien. Kupplung der G2-Säure **21b** und dem G1-Dihydrochlorid **20a** führte zum Z-geschützten Dendron der dritten Generation **22a** (Schema 11).



Schema 11: Synthese des Z-geschützten Dendrons der dritten Generation **22a**.

Die Kupplungen mit EDC/HOBt wurden meist in Methylenchlorid (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) durchgeführt. Bei derartiger Reaktionsführung bildete sich im Laufe der Reaktion ein farbloser, gelartiger Niederschlag, der neben der überschüssigen G2-Säure im wesentlichen das gewünschte G3-Dendron enthielt. Es wurde kein einfach gekuppeltes Produkt isoliert. Zusatz von Dimethylformamid (DMF) zum Reaktionsgemisch verhinderte ein Ausfallen, es konnte jedoch keine Verbesserung der Reaktion beobachtet werden. Daher wurde bei weiteren Ansätzen auf einen Zusatz von DMF verzichtet, das nur mühsam zu entfernen war. Das MALDI-Tof-Massen-Spektrum (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of Flight) des ausgefallenen Feststoffs zeigte noch einige Verunreinigungen, die aber durch säulenchromatographische Reinigung entfernt werden konnten. Das Elugramm der Verbindung **22a** zeigte keine Schulter oder niedermolekulare Verunreinigungen (Abb. 6b).

Bei der MALDI-Tof-Massenspektrometrie wird die zu untersuchende Substanz in eine Matrix eingebettet (hier: Dithranol), die bei einer bestimmten Wellenlänge Licht absorbiert. Durch das Bestrahlen der Probe mit einem Laser dieser Wellenlänge kommt es nach der Absorption zu einem Energietransfer von der Matrix auf die zu untersuchende Substanz und dadurch zu einer sehr schonenden Ionisierung.<sup>[54]</sup> Mit dieser Methode lassen sich sehr große Moleküle unfragmentiert untersuchen. Abbildung 6 zeigt die Signale des Natrium- (M=2670 g/mol) und Kalium-Addukts (M=2686 g/mol) von **22a**.

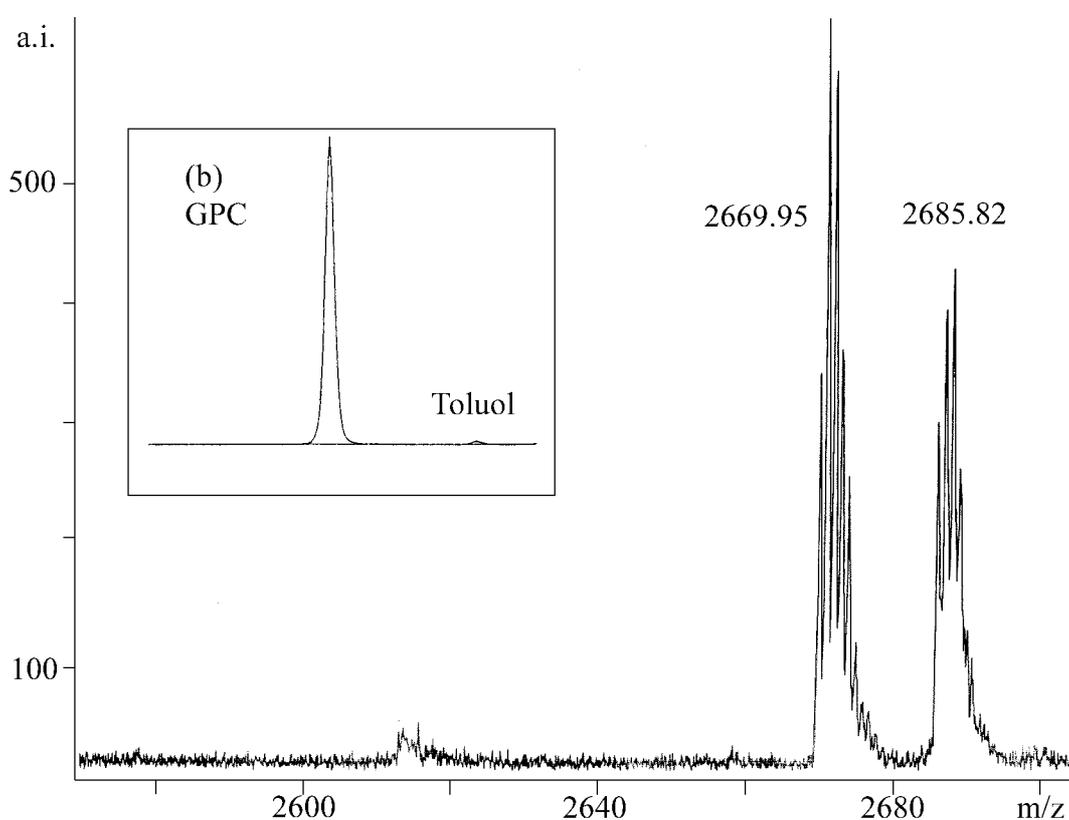


Abb. 6: MALDI-Tof-Massen-Spektrum des Z-geschützten G3-Dendrons **22a**, (b) GPC-Elugramm des G3-Dendrons.

Trotz des sauber scheinenden Massen-Spektrums traten im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 7) neben den erwarteten Signalen bei  $\delta=5.2$  und  $7.2$  ppm noch zwei weitere Signale auf, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten (markiert mit Pfeil).

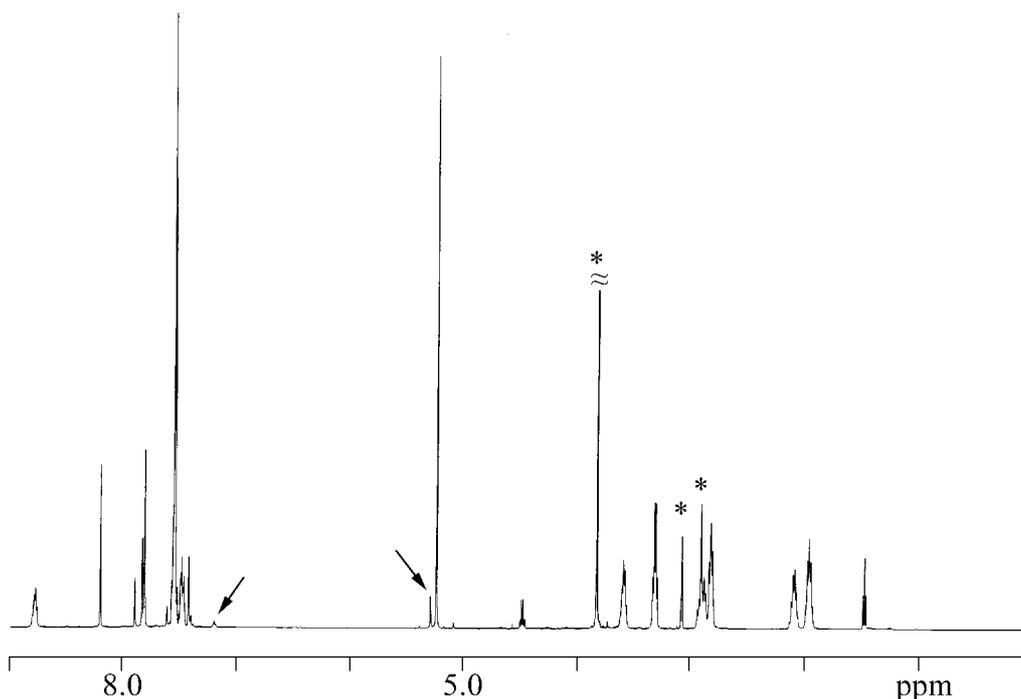


Abb. 7:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $[\text{D}_7]\text{DMF}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) des G3-Dendrons **22a**, markiert sind Lösemittel- und Wasser-Signale (\*).

Um festzustellen, ob es sich hierbei um eine Verunreinigung handelte oder um ein Aggregat wurden vom G3-Dendron temperaturabhängige  $^1\text{H-NMR}$  Spektren aufgenommen. Abbildung 8 zeigt, daß die mutmaßlich zu verschiedenen Aggregaten gehörenden Signale der benzylicchen und Urethan-Protonen im Spektrum aufeinander zulaufen und bei 323 K koaleszieren. Dies ist am deutlichsten an den Benzylsignalen der Schutzgruppe bei ca. 5.2 ppm zu erkennen, bei denen das kleine, leicht tieffeldig verschobene Signal bei 323 K im Hauptsignal verschwunden ist. Die NH-Protonen der Urethane, die bei tiefen Temperaturen unter den aromatischen Signalen liegen, zeigen einen kontinuierlichen Hochfeldshift bis 353 K. Diese Signalverschiebungen sind voll reversibel. Es ist jedoch nicht vollständig auszuschließen, daß es sich lediglich um eine temperaturabhängige Verschiebung und Verbreiterung der Signale und nicht um Koaleszenz handelt.

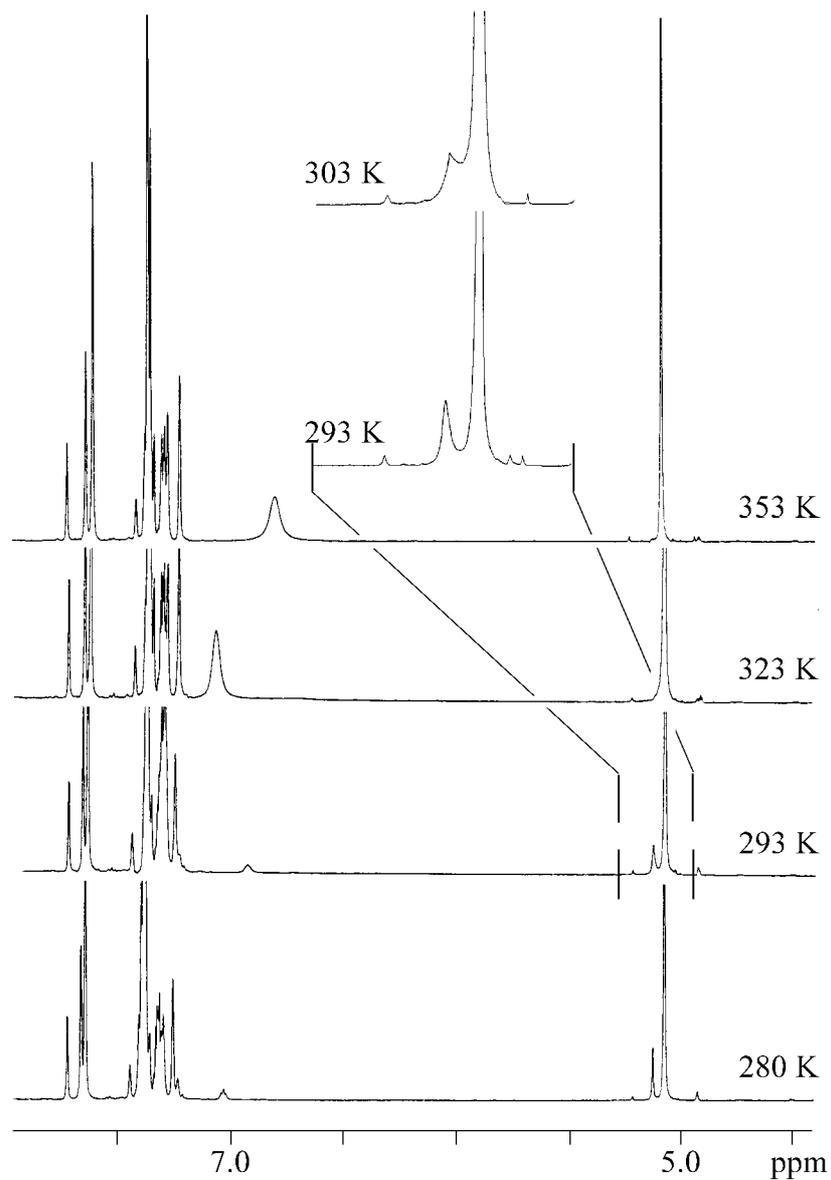


Abb. 8: Temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (500 MHz,  $[\text{D}_7]\text{DMF}$ ) des G3-Dendrons **22a**.

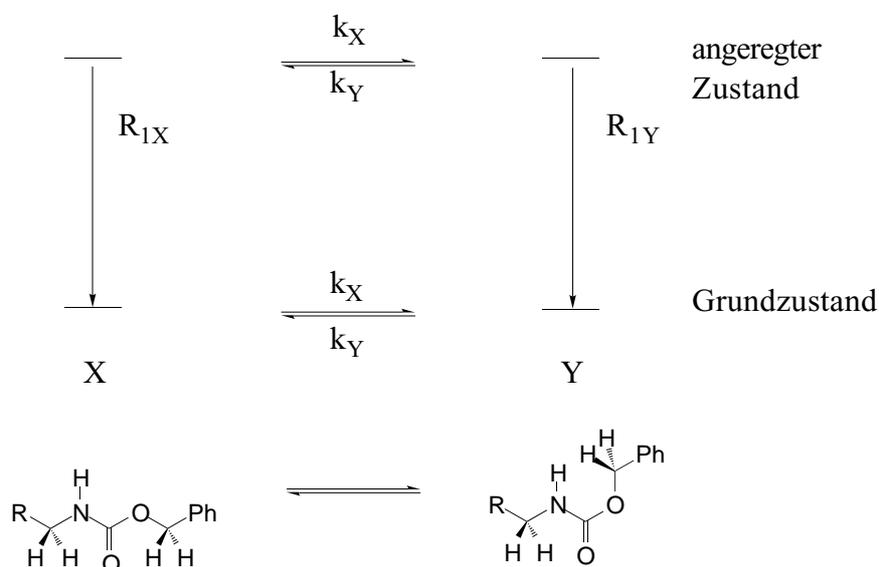
Um dieses Problem genauer zu untersuchen, wurden  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren in  $\text{CDCl}_3$  und  $[\text{D}_7]\text{DMF}$  bei unterschiedlichen Konzentrationen aufgenommen. Beide Lösemittel unterscheiden sich in ihrer Polarität (Dielektrizitätskonstante  $\text{DK}(\text{CDCl}_3)=5.1$ ;  $\text{DK}(\text{DMF})=37$ ) und der Fähigkeit, Wasserstoffbrücken-Bindungen auszubilden. Sollte

es sich bei den Aggregaten um Wasserstoffbrücken-Bindungen handeln, würden diese in DMF aufgebrochen werden. Das Verhältnis der Signalintensitäten sollte sich gegenüber den Messungen in  $\text{CDCl}_3$  deutlich verändern. Die Variation der Konzentration sollte Aufschluß darüber geben, ob es sich bei den angenommenen Aggregaten um intermolekulare oder intramolekulare handelt. Letztere sollten weitgehend unabhängig von der Konzentration sein. Bei Verdünnungen zwischen 0.01 und 0.001 molaren Lösungen blieb der Anteil des kleinen benzyllischen Signals im Verhältnis zu dem größeren in  $\text{CDCl}_3$  im Bereich der Messungengenauigkeit konstant bei etwa 13%, in DMF lag der Wert bei etwa 10%. Diese Konzentrationsunabhängigkeit des Auftretens der zusätzlichen Signale sowie ihre Intensität legen den Schluß nahe, daß es sich um ein intra- und nicht um ein intermolekulares Aggregat handelt.

Weiteren Aufschluß gaben Sättigungstransfer Experimente im  $^1\text{H-NMR}$ .<sup>[55]</sup> Ein langsamer chemischer Austausch, also eine Reaktion oder eine Konformationsänderung, kann mit Hilfe derartiger NMR-Experimente nachgewiesen werden. Hierbei wird mit der Resonanzfrequenz eines Protons angeregt, durch Sättigungstransfer ist eine Änderung der Signalintensität des anderen Protons zu beobachten, das mit dem angeregten durch den chemischen Austausch verbunden ist. Die kontinuierliche selektive Sättigung der Resonanzfrequenz der Form X (Schema 12) erhöht die Besetzung des angeregten Zustands. Ist der zu untersuchende chemische Prozeß schnell im Vergleich zur Relaxation, findet in verstärktem Maß eine Besetzung des angeregten Zustands von Y statt, die Signalintensität von Y ändert sich durch den Sättigungstransfer. Durch ein derartiges Sättigungstransferexperiment kann also eindeutig festgestellt werden, ob es sich bei den zusätzlich auftretenden Signalen tatsächlich um Signale eines Konformationsisomers handelt oder um eine Verunreinigung.

Das Z-geschützte G3-Dendron wurde in  $[\text{D}_7]\text{DMF}$  bei der Resonanzfrequenz des kleinen und des großen benzyllischen Signals angeregt, in beiden Fällen war im Differenzspektrum eine Veränderung des jeweils anderen Signals deutlich zu erkennen. Um auszuschließen, daß lediglich der geringe Abstand der beiden Resonanzfrequenzen für

dieses Ergebnis verantwortlich war, wurde in einem weiteren Experiment mit einer Frequenz zwischen den beiden Resonanzfrequenzen angeregt, beide Signale blieben unverändert.



Schema 12: Vereinfachtes Energiediagramm zur Erläuterung des Sättigungstransfer-Experiments, beispielhaft ist eine mögliche gehinderte Rotation dargestellt.

Ein möglicher chemischer Austausch, der zum Auftreten von zwei Formen führen kann, ist eine (gehinderte) Rotation.<sup>[56]</sup> Auch die Carbonyl-C-N-Bindung besitzt einen partiellen Doppelbindungscharakter. Es sind viele Beispiele für Rotations-Isomere bekannt, die bei Raumtemperatur im Gleichgewicht miteinander vorliegen,<sup>[57]</sup> die Rotationsbarrieren liegen in Abhängigkeit vom Substituenten bei etwa 20 kcal/mol. Auch für Ester sind derartige Beispiele bekannt, Rotationsbarrieren wurden zum Beispiel für *tert.*Butylester zu etwa 10 kcal/mol bestimmt.<sup>[58]</sup> Eine gehinderte Rotation im Bereich der peripheren Carbonyle des G3-Dendrons scheint eine plausible Erklärung für die zusätzlichen NMR-Signale zu sein, die besonders die benzyllischen und die Urethan-Protonen in der Peripherie betrifft. Die Häufung der Gruppen führt im Vergleich zu den kleineren Dendrons zu einem größeren sterischen Anspruch in der Peripherie. Für das kleinere, sterisch

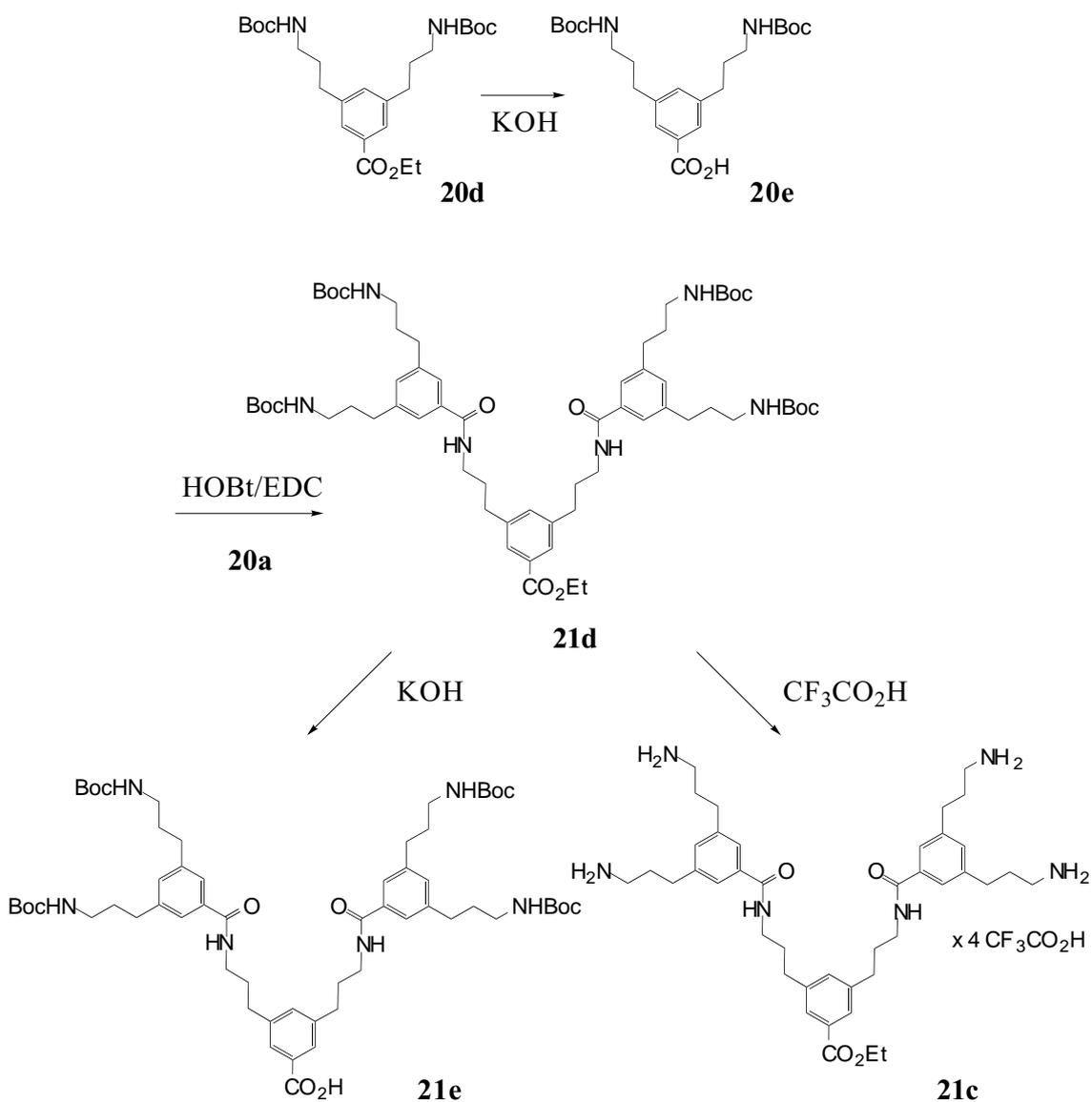
weniger belastete G1-Dendron **20b** konnte bei tieferen Temperaturen (280 K) ebenfalls eine Aufspaltung des benzylichen Signals bei 5.2 ppm im  $^1\text{H-NMR}$  beobachtet werden. Dieses Ergebnis vervollständigt das Bild, die Rotation ist beim G1-Dendron bei Raumtemperatur schnell, bei tieferen Temperaturen wird sie jedoch verlangsamt, so daß zwei Isomere beobachtet werden können. Für das G3-Dendron **22a** sollte auch im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ein zusätzliches Signal für den Carbonyl- und den benzylichen Kohlenstoff auftreten. Diese Signale des Isomers mit einer Intensität von etwa 10% konnten auf Grund des Signal-Rausch-Verhältnisses der vorliegenden Spektren nicht detektiert werden. Auf Basis dieser Daten soll kein Versuch unternommen werden, ein Strukturmodell zu entwickeln. Alle Ergebnisse beweisen jedoch, daß es sich bei Verbindung **22a** um eine Reinverbindung handelt, die in zwei isomeren Formen vorliegen kann.

Ausgehend von den G2-Fragmenten **21b** und **21c** wurde auch die Synthese des Z-geschützten G4-Dendrons versucht. Wie schon für die kleineren Dendrons wurde auch hier die EDC/HOBt-Methode genutzt. Im Unterschied zu den oben beschriebenen Experimenten wurde auf Grund der zu erwartenden Löslichkeit des G4-Dendrons jedoch ein  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$  Gemisch als Lösemittel verwendet. MALDI-Tof-Massen-Spektren verschiedener Rohansätze zeigten, daß das Dendron der vierten Generation mit  $M(\text{C}_{325}\text{H}_{372}\text{N}_{30}\text{O}_{48})=5460$  g/mol im Gemisch enthalten war.

Das G4-Dendron konnte jedoch weder mit Hilfe von Säulenchromatographie, noch mittels GPC isoliert werden. Vermutlich fand auf der Säule eine teilweise Zersetzung statt (14 Amide, 16 geschützte Amine), so daß das Dendron nicht mehr eluiert werden konnte. Die Versuche wurden an dieser Stelle nicht weiterverfolgt.

### 3.1.3. Boc-geschützte Dendrons

Um die mit der Z-Schutzgruppe verbundenen Löslichkeitsprobleme zu vermeiden, wurde die Eignung der Boc-Schutzgruppe untersucht, die ebenfalls orthogonal zum Ethylester sowie leicht und vollständig abspaltbar ist.

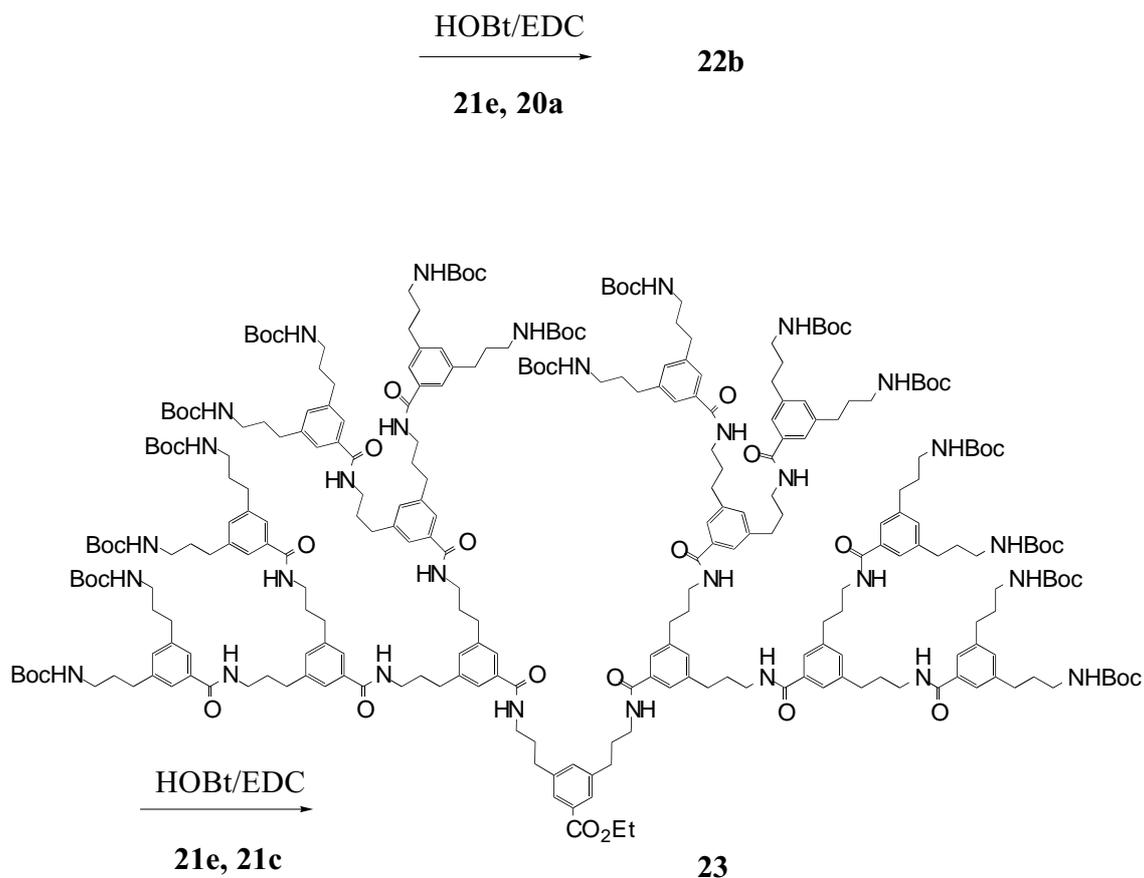


Schema 13: Synthese des Boc-G1-Dendrons **20d** und des G2-Dendrons **21d**.

Ausgehend vom Dihydrochlorid **20a** konnte das Boc-geschützte G1-Dendron **20d** synthetisiert werden. Auch die Verseifung zur Säure **20e** verlief problemlos (Schema 13). Für die Boc-geschützten Dendrons höherer Generation wurde als Aufbaureaktion wieder die Amidkupplung mit EDC/HOBt erfolgreich eingesetzt.

Das G2-Fragment **21d** wurde in einer Ausbeute von 88% als farbloses Öl isoliert. Diese im Vergleich zum Z-geschützten G2-Dendron höhere Ausbeute wurde auch für Boc- und Z-geschützte Dendrons ähnlicher Struktur beobachtet.<sup>[40]</sup> **21d** konnte sowohl am Focalpoint als auch in der Peripherie glatt entschützt werden. Die Säure **21e** wurde in 84% Ausbeute isoliert. Die Entschützung zu **21c** wurde mit einem Überschuß Trifluoressigsäure in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erreicht. Das erhaltene Produkt wurde nicht weiter gereinigt sondern als Tetratrifluoroacetat **21c** aus Wasser gefriergetrocknet. Die Boc-Gruppe hat gegenüber der Z-Schutzgruppe den Vorteil, daß die Nebenprodukte und Reagenzien der Entschützung sehr einfach abzutrennen sind. So mußte das entschützte polare G2-Dendron **21c** nicht wie nach der Abspaltung der Z-Schutzgruppe filtriert werden. Die Ausbeuteverluste, die selbst bei langwierigem Nachwaschen auftraten, konnten daher vermieden werden.

Die Amidkupplung der G2-Säure **21e** mit G1-Hydrochlorid **20a** beziehungsweise dem G2-Acetat **21c** führt zu den Dendrons der dritten (**22b**) und vierten Generation (**23**) (Schema 14). Für beide Reaktionen wurden 200 mg der G2-Säure **21e** eingesetzt. Sowohl **22b** als auch **23** sind Öle, die gefriergetrocknet werden konnten. Das G4-Dendron wurde zunächst säulenchromatographisch gereinigt. Letzte Verunreinigungen konnten jedoch erst mittels präparativer GPC (Gelpermeations-Chromatographie, siehe auch Kap. 3.2.1.) entfernt werden. Abbildung 9(c) zeigt das Elugramm nach der Trennung. Die GPC-Kurve weist noch eine Schulter auf, die jedoch nicht entfernt werden konnte. Beide Verbindungen konnten mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie sowie FAB-Massenspektrometrie (Fast Atom Bombardment) eindeutig charakterisiert werden.



Schema 14: Synthese der Boc-Geschützten Dendrons der dritten (**22b**) und vierten Generation (**23**).

Abbildung 9(a) und (b) zeigt die NMR-Spektren des G4-Dendrons **23**. Die Signale äquivalenter Gruppen verschiedener Generationen im  $^{13}\text{C}$ -NMR sind nicht wie noch bei der dritten Generation getrennt, sondern fallen zusammen, was einen Strukturnachweis erschwert. Da im FAB-Massenspektrum sowohl der Molpeak als auch eindeutige Fragmentationsprodukte detektiert werden konnten, kann davon ausgegangen werden, daß das G4-Dendron vorliegt. Wie jedoch das  $^1\text{H}$ -NMR deutlich zeigt, liegen Spuren von Verunreinigungen vor. Diese konnten auch durch wiederholte Reinigungsversuche nicht abgetrennt werden. Für das G4-Dendron **23** zeigt sich, daß die gängigen Reinigungs- und Charakterisierungsmethoden der organischen Synthese an ihre Grenzen stoßen. Es ist

zwar der Nachweis möglich, daß die Substanz vorliegt, aber eine vollständige Reinigung und ein Nachweis der Reinheit ist nur schwer möglich.

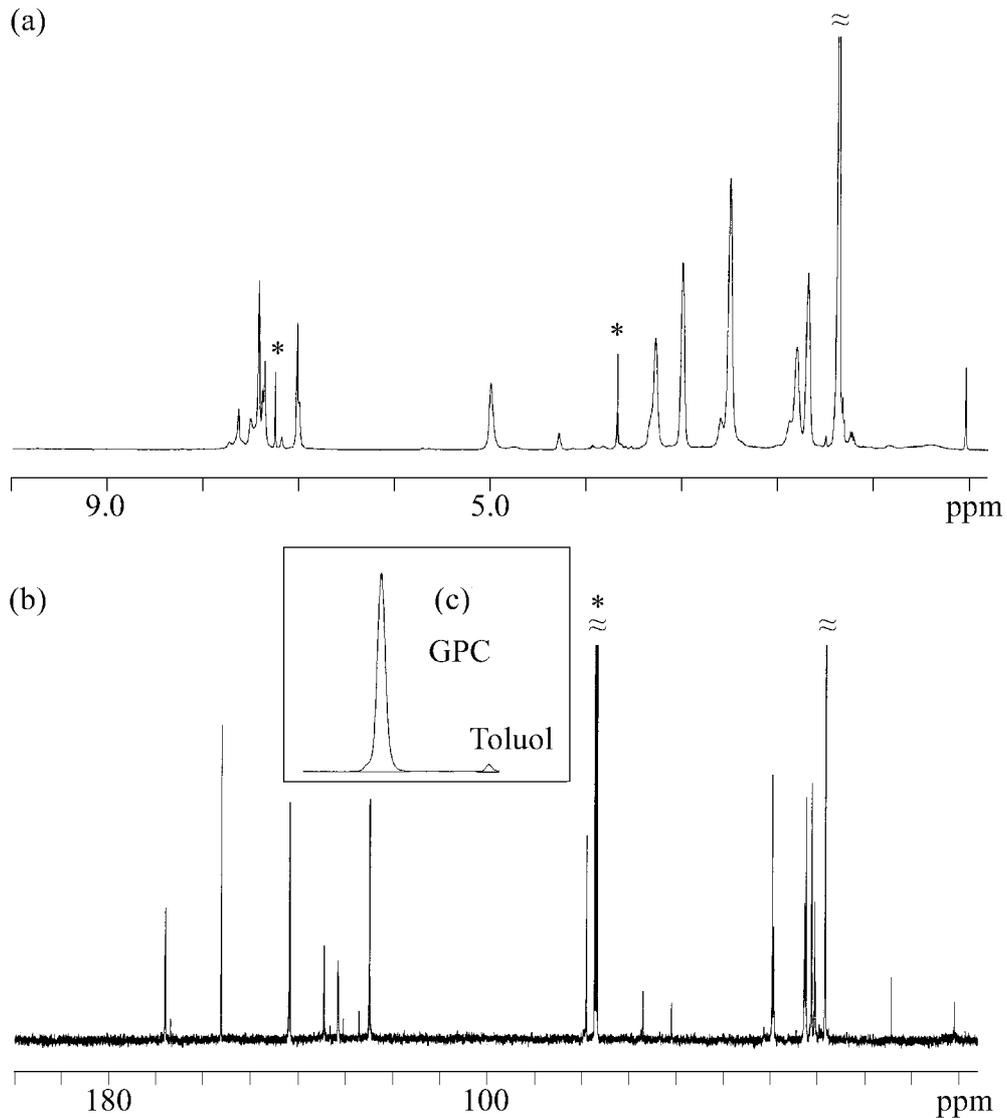


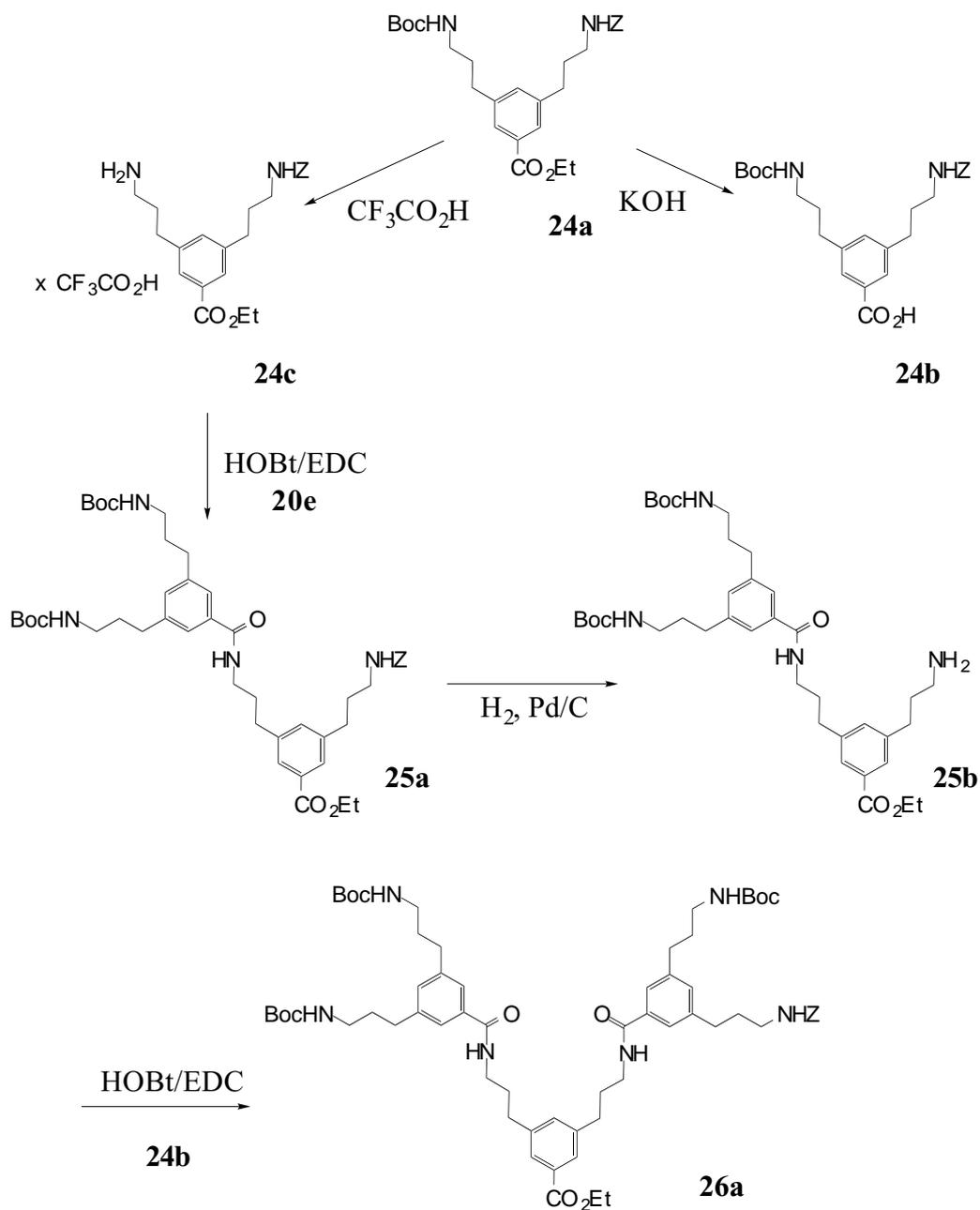
Abb. 9:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (270 bzw 125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C) sowie GPC-Eluogramm des Boc-geschützten G4-Dendrons **23**, markiert sind die Lösemittel-Signale (\*).

Im Vergleich erscheint die Boc-Schutzgruppe geeigneter für die Synthese größerer Dendrons. Bei ähnlicher Stabilität sind die Boc-geschützten Dendrons in den verwendeten Lösemitteln besser löslich als die entsprechenden Z-geschützten. So war für die Synthese der Verbindungen **22b** und **23** die Amidkupplung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ohne den Zusatz polarerer Lösemittel möglich, auch die mit den Löslichkeitsproblemen verbundene erschwerte Reinigung entfiel.

#### 3.1.4. Gemischt-geschützte Dendrons

Nachdem die Amidkupplung zur Synthese von aminoterminierten Dendrons sehr erfolgreich eingesetzt werden konnte, ergab sich die Frage ob neben den einheitlich geschützten Dendrons auch die Synthese von Dendrons mit variierendem Schutzgruppenmuster möglich wäre. Hierbei sollten zum einen der Focalpoint und die peripheren Amine orthogonal geschützt sein, zum anderen sollten die Amine unterschiedliche, zueinander orthogonale Schutzgruppen tragen. Für einige Anwendungen würden sich derartige Dendrons anbieten, da es möglich wäre, an ein und dasselbe Dendron verschiedene „Funktionseinheiten“ anzubringen, zum Beispiel einen Marker neben einem reaktiven Zentrum. Dies kann mit einem kombinatorischen Ansatz nur teilweise realisiert werden.<sup>[60]</sup> Bei einem kombinatorischen Ansatz ist zwar das Einführen verschiedener Gruppen möglich, aber eine Kontrolle über das Verhältnis der eingeführten Gruppen ist nur bedingt zu erreichen. Auch kann nicht wie bei einer gezielten Synthese die Lage der verschiedenen Gruppen zueinander kontrolliert werden.

Eine Schutzgruppenkombination, die sich bei Beibehaltung des G1-Bausteins für derartige Dendrons anbot, war der Ethylester am Focalpoint sowie die Z- und Boc-Schutzgruppe für die Amine. Diese beiden Aminschutzgruppen hatten den Vorteil, daß sie unter denselben Reaktionsbedingungen ins Molekül eingeführt werden können (Schema 15). Das Dihydrochlorid **20a** wurde mit einer Mischung von Benzylchloroformiat und Di-*tert.*butyldicarbonat behandelt.



Schema 15: Synthese des gemischt 1:1-geschützten G1-Dendrons **24a** und des 3:1-geschützten G2-Dendrons **26a**.

Bei einer Mischung aus je zwei Äquivalenten wurde ausschließlich das Z-geschützte Dendron isoliert. Durch die Verwendung eines Gemisches aus einem Äquivalent Benzylchloroformiat und vier Äquivalenten Di-*tert*.butyldicarbonat gelang es aber, die

Reaktion so zu steuern, daß überwiegend das gemischt-geschützte G1-Dendron **24a** entstand. Dieses konnte auch in größeren Mengen bequem mittels Säulenchromatographie isoliert werden.

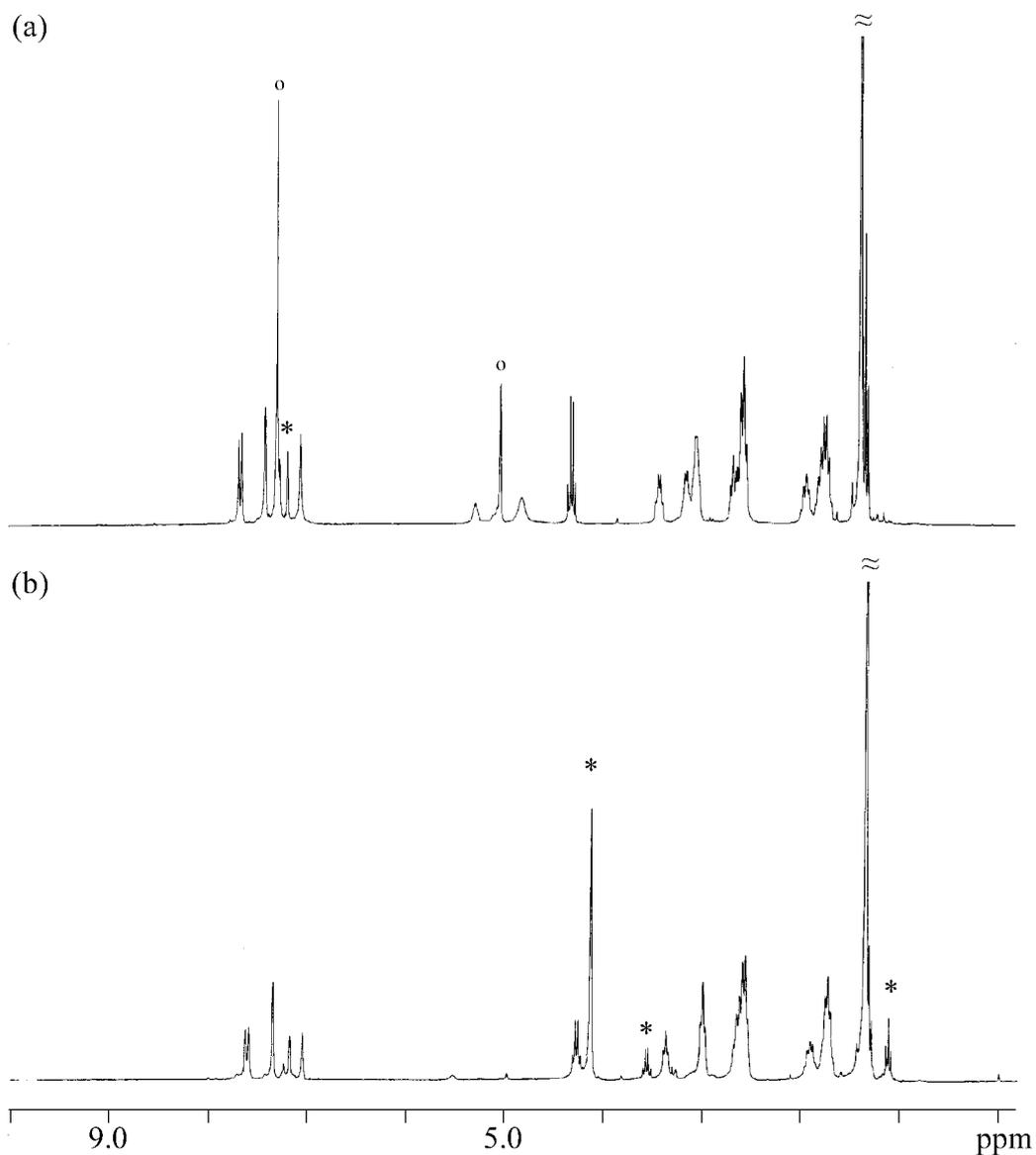


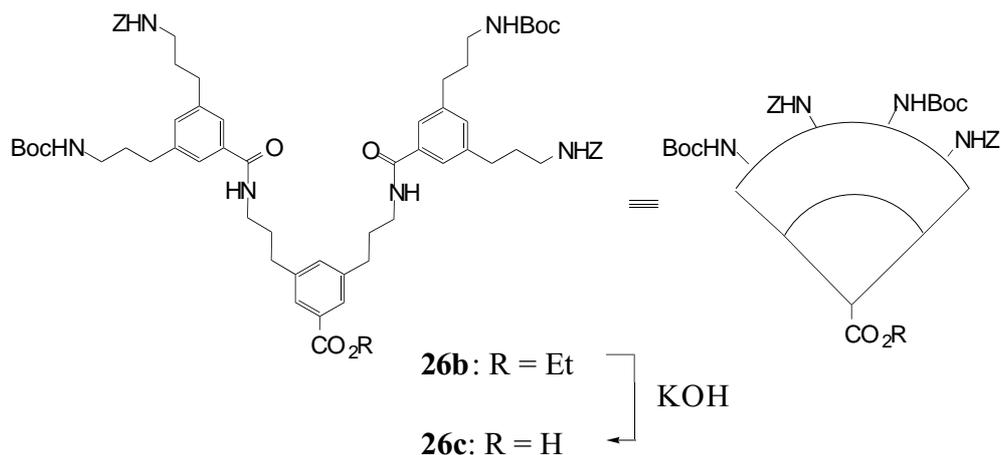
Abb. 10: (a)  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) des geschützten G1.5-Dendrons **25a**,  
(b)  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) von **25b**, markiert sind die  
Signale der Z-Schutzgruppe (o) und die Lösemittel-Signale (\*).

Durch Behandeln mit Trifluoressigsäure konnte die Boc-Schutzgruppe in **24a** in Gegenwart der Z-Schutzgruppe abgespalten werden. Die Stabilität der Z-Schutzgruppe gegenüber den Bedingungen der Entschützung konnte durch Integration der Signale in  $^1\text{H}$ -NMR bewiesen werden. Verbindung **24c** konnte auf dieser Stufe nicht vernünftig gereinigt werden, weshalb die Rohsubstanz in die nächste Reaktion eingesetzt wurde. Einfache Amidkupplung mit der Säure **20e** lieferte das G1.5-Dendron **25a**. Abbildung 10(a) zeigt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des G1.5-Fragments. Die Signale der  $\text{CH}_2$ -Gruppen in Nachbarschaft zum Stickstoff sind in drei Gruppen aufgespalten (3.1-3.8 ppm), diejenigen der beiden anderen  $\text{CH}_2$ -Gruppen fallen zusammen (1.8-2 ppm bzw. 2.5 ppm).

Zur selektiven Abspaltung der Z-Schutzgruppe in Gegenwart des Esters und der Boc-Schutzgruppen bot sich eine Hydrierung von **25a** an. Die entschützte Verbindung **25b** wurde jedoch auf Grund der Säurelabilität der Boc-Schutzgruppe nicht als Ammoniumsalz ausgefällt. Das freie Amin **25b**, das bei der Hydrierung anfiel, wurde nicht weiter gereinigt, sondern lediglich vom Katalysator abfiltriert und getrocknet. Abbildung 10(b) zeigt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der entschützten Verbindung. Die Signale der Z-Schutzgruppe (mit o markiert) sind vollständig verschwunden. Da in  $[\text{D}_4]$ Methanol gemessen wurde, sind die Signale der NH-Protonen bei 4.8 und 5.2 ppm ebenfalls verschwunden. Alle anderen Signale entsprechen denen des geschützten Fragments **25a**. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigt, daß die Boc-Schutzgruppen stabil gegenüber den Entschützungsbedingungen sind.

Bei Lagerung in Kontakt mit Luft und Feuchtigkeit verfärbte sich **25b** innerhalb von Tagen bräunlich, so daß diese Verbindung zügig weiter umgesetzt wurde. Amidkupplung mit Säure **24b** führte zum G2-Dendron **26a**, das eine Z-Schutzgruppe und drei Boc-Gruppen trägt.

Durch die Reaktion der Säure **24b** mit dem G1-Hydrochlorid **20a** wurde das G2-Dendron **26b** erhalten, das jeweils zwei identische Schutzgruppen trägt (Schema 16).



Schema 16: Synthese des gemischt 1:1-geschützten G2-Dendrons **26b**.

Mit diesen variabel geschützten G1 und G2-Dendrons konnten insgesamt drei neuartige Bausteine synthetisiert werden, die mit den einheitlich Z- und Boc-geschützten Dendrons voll kompatibel sind. Durch die orthogonalen Schutzgruppen ist der Aufbau völlig neuer Dendrimerarchitekturen möglich.

### 3.1.5. Modifizierte Dendrons

In einer Kooperation mit R. Duncan von der School of Pharmacy in London sollte in einem Teilprojekt der Arbeitsgruppe die oben beschriebenen Dendrons in Hinblick auf ihre Eignung als *drug delivery* Systeme untersucht werden.<sup>[61]</sup> Seit etwa 25 Jahren werden wasserlösliche Polymere als Wirkstoffträger zum Beispiel in der Krebsforschung eingesetzt. Die verwendeten Wirkstoffe haben meist niedrige Molekulargewichte, so daß sie in alle Zellen eindringen können und schnell wieder ausgeschieden werden. Um in den Krebszellen eine ausreichende Wirkung zu erzielen, sind hohe Dosen des Medikaments nötig. Verwendet man polymere Materialien als Träger, erhöht sich die Verweildauer im Körper. Durch Anbringung von zum Beispiel Zuckermolekülen kann eine Anreicherung in bestimmten Organen wie der Leber erreicht werden.



monodispers sind, aber trotzdem über viele gleichartige funktionelle Gruppen zur Anbringung von Wirkstoffmolekülen verfügen.

Eine grundlegende Anforderung an solche Wirkstoffträger ist ihre Wasserlöslichkeit. Um neben dem G1-Hydrochlorid **20a** und dem G2 Tetraacetat **21c** eine größere Bandbreite an Strukturen zur Verfügung zu haben, wurde das G1-Dendron in der Peripherie modifiziert (Schema 17). Die Umsetzung von **20a** mit Bernsteinsäureanhydrid lieferte die Dicarbonsäure **27**, Amidkupplung mit Boc-geschütztem Phenylalanin (Phe\*), Cystein und Methionin lieferte die Verbindungen **28**, **29** und **30**, die nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppen alle wasserlöslich sind. Ausgehend von der Phenylalanin-G1-Säure **28c** gelang außerdem die Synthese des Phenylalanin-modifizierten G2-Dendrons **31**.

Erste Untersuchungen betrafen zunächst die Toxizität der Substanzen, da es bis heute nicht möglich ist, die in vivo Toxizität organischer Verbindungen sicher vorherzusagen. Zu diesem Zweck wurde untersucht, inwieweit sie zu einer Auflösung oder zum Verklumpen von Zellen einer Zellkultur führen.<sup>[62]</sup> G1-Hydrochlorid **20a** bewirkte in ersten Versuchen eine Lysis nach einer Stunde von unter 10%, nach einigen Stunden stieg der Wert allerdings auf 60%. Sofern die Substanz schnell genug ausgeschieden wird, sind dies tolerierbare Werte. Leider brachte die Einführung der natürlich vorkommenden Aminosäuren nicht wie erhofft eine größere Verträglichkeit, die Zellauflösung trat bei allen drei Substanzen (**28c**, **29b**, **30b**) innerhalb kürzester Zeit ein.<sup>[61b]</sup>

### 3.1.6. Ausblick

Es konnte gezeigt werden, daß sich das Baukastenprinzip bis zur Synthese eines gemischt-geschützten Bausteins ausdehnen läßt, der zu den bereits vorhandenen Dendrons voll kompatibel ist. Mittlerweile wird eine alternative Synthese-Strategie zum gemischt 1:1-geschützten Dendron **24a** untersucht. Dabei wird die geschützte Seitenkette in einer

Suzuki-Reaktion<sup>[63]</sup> mit dem Aromaten verknüpft. Dies ermöglicht, beide Seitenketten nacheinander anzubringen.<sup>[64]</sup>

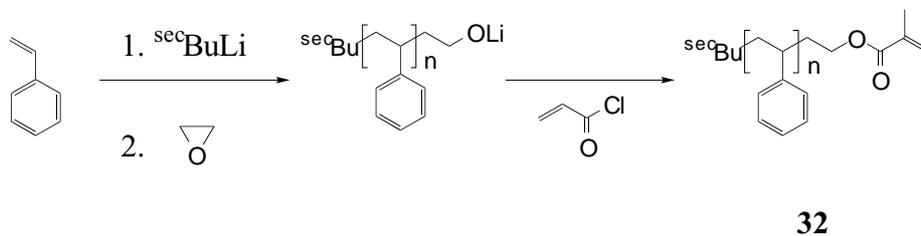
Mit einem derartigen Syntheseansatz wäre auch eine weitere Variation des Schutzgruppenmusters möglich, da die Seitenketten einzeln geschützt werden. Man ist also nicht auf zwei Schutzgruppen für die Amine beschränkt, die sich unter den gleichen Reaktionsbedingungen in einer statistischen Reaktion in das Molekül einführen lassen. Dies ist besonders für den Aufbau von Makromonomeren und Polymeren interessant. Die Möglichkeiten für Schutzgruppenmodifikationen am Polymer sind eingeschränkt, so daß die Auswahl der Schutzgruppe große Bedeutung für die geplanten Reaktionen am Polymer hat. Neben der Z- und Boc-Gruppe bieten sich als andere orthogonale Paare die Boc-Gruppe und Bpoc (2-(4-Biphenyl)-isopropoxycarbonyl) oder Fmoc (9-Fluorenylmethoxycarbonyl) an.<sup>[65]</sup> Bpoc wird unter leicht sauren Bedingungen abgespalten, Fmoc basisch mit Piperidin. Abgesehen von den Kosten sind beide Gruppen jedoch voluminöser als die Z- und die Boc-Schutzgruppe, was für die Polymersynthese den Nachteil größerer Makromonomere hätte. Außerdem wären die Produkte der Entschützung vom Polymer schlechter abtrennbar.

## 3.2. Polymersynthese und polymeranaloge Modifikationen

### 3.2.1. Allgemeines

Die Synthese dendronisierter Polymere ausgehend von Makromonomeren wurde in den letzten Jahren stark entwickelt.<sup>[66]</sup> Bei diesem Aufbauverfahren ist sichergestellt, daß jede Wiederholungseinheit die gewünschte Anzahl Dendrons trägt, sofern die Dendrons unter den Polymerisationsbedingungen stabil sind. Als Aufbaureaktionen wurden radikalische<sup>[67]</sup> und Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen wie ROMP,<sup>[68]</sup> Insertions-Polymerisation<sup>[69]</sup> und Suzuki-Polykondensation<sup>[70]</sup> eingesetzt. Für Makromonomere auf Vinylbasis bietet sich die radikalische Polymerisation an.

Die Polymerisation von Makromonomeren wurde von Tsukahara eingehend am Beispiel eines Methacrylat-Makromonomers mit Polystyrol-Seitenkette (**32**, Schema 18) untersucht.<sup>[71]</sup>



Schema 18: Methacrylat-Makromonomer nach Tsukahara.

Im Vergleich zu Polymerisationen von „kleinen“ Monomeren wird die Polymerisation von Makromonomeren durch hohe Viskosität des Polymerisations-Mediums von Beginn der Reaktion an, durch eine niedrige Konzentration der polymerisierbaren reaktiven Endgruppe sowie durch eine Wachstumsreaktion charakterisiert, in der Monomere mit polymeren Seitenketten miteinander reagieren. Das heißt, daß diffusionskontrollierte

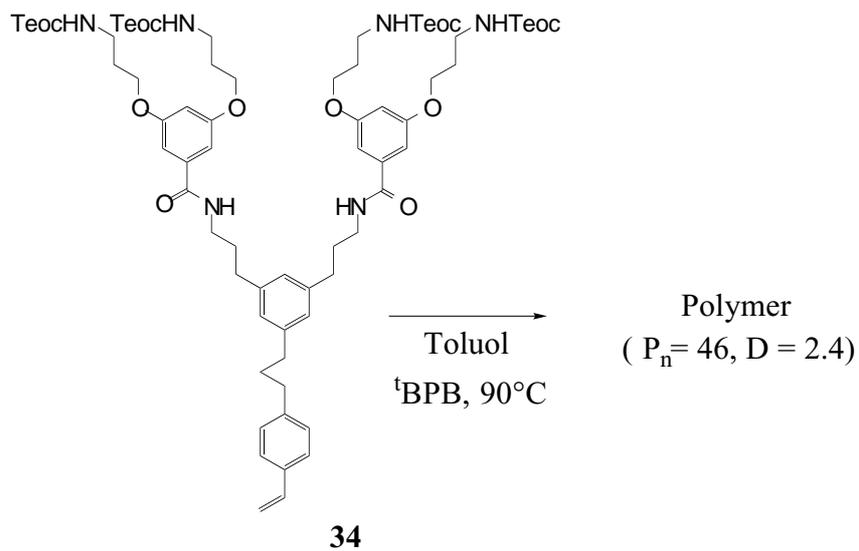
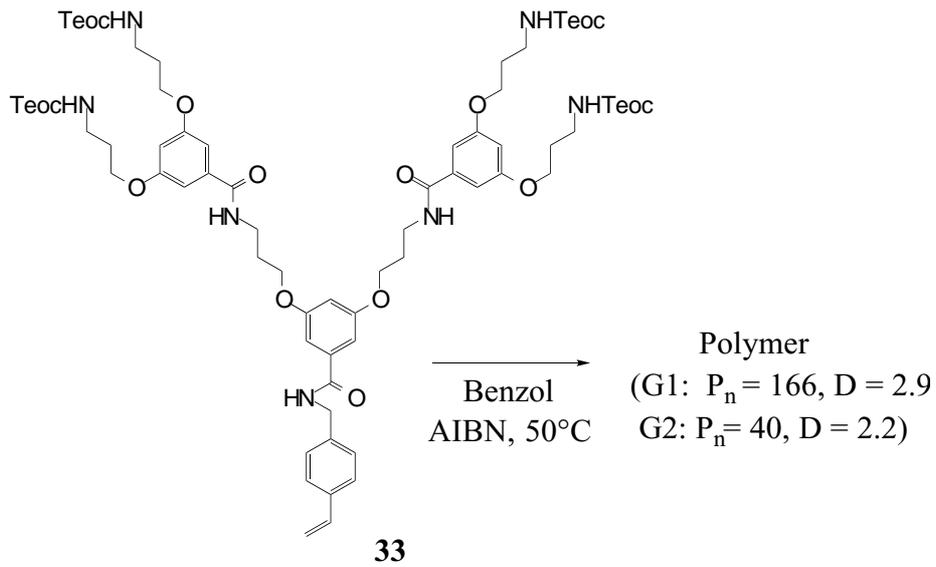
Schritte eine vergleichsweise große Bedeutung haben, Gel-Effekte (Trommsdorff-Norrish-Effekte)<sup>[72]</sup> treten auf.

Der Gel-Effekt tritt um so ausgeprägter auf, je konzentrierter die Lösung bei der Polymerisation ist. Idealerweise kann die Kinetik einer radikalischen Polymerisation kurz nach Beginn durch einen stationären Zustand beschrieben werden, bei dem pro Zeiteinheit genauso viele Radikale neu gebildet werden (Initiierung) wie durch Abbruch vernichtet werden. In konzentrierten und damit viskosen Lösungen kommt es zu einer Diffusionskontrolle der Reaktion, so daß die Abbruchsreaktion durch Rekombination zweier großer Makroradikale deutlich gegenüber der Polymerwachstumsreaktion benachteiligt wird.

Da aber die Wachstumsreaktion exothermer Natur ist, kommt es zu einer Selbstbeschleunigung der Polymerisation. Damit treten ein erhöhter Umsatz, höhere Kettenlängen und verbreitete Molmassenverteilungen, mitunter auch ernste Probleme mit dem Abführen der frei werdenden Reaktionswärme auf. Die Ursachen für den Gel-Effekt wurden lange in einem Verhaken der Makroradikalketten gesehen, neuere Untersuchungen zeigen jedoch, das dies nicht der Fall ist. Der Gel-Effekt scheint im wesentlichen von der Viskosität des Mediums bestimmt zu werden.<sup>[73]</sup>

Tsukahara beobachtete, daß Polymere mit hohem Molekulargewicht nur in einem engen Bereich von Monomerkonzentration erhalten werden. Mit steigendem Molekulargewicht des Monomers nimmt der Grenzwert der Molarität ab, bei dem die Polymerisation eintrat. Zur Darstellung von hochmolekularem Material wurden viskose Polymerisationslösungen benötigt.

Für dendronisierte Makromonomere wurden ganz ähnliche Beobachtungen gemacht.<sup>[74]</sup> So wurden für das Monomer **34** (Schema 19) nur in einem engen Bereich um 0.7 mol/l hohe Molekulargewichte erreicht. Unter 0.5 mol/l wurde keine nennenswerte Polymerisation beobachtet und bei höheren Konzentration als 0.7 mol/l fiel der erreichte Polymerisationsgrad wieder ab.<sup>[75]</sup>



Schema 19: Beispiele für polymerisierbare dendronisierte Styrol-Makromonomere.<sup>[74,75]</sup>

Eine mögliche Erklärung für das beobachtete Maximum könnte die Tatsache sein, daß nach einigen Wachstumsschritten das Oligomer eine sphärische Gestalt annimmt, bei der das Radikal im Inneren eingeschlossen ist. Bei niedrigen Konzentrationen entsteht ein starker Konzentrationsgradient vom Inneren zum umgebenden Medium, so daß die Diffusion des Monomers zum reaktiven Ende erschwert wird. Mit wachsender Konzen-

tration nimmt dieser Gradient ab und die Polymerisation setzt ein, bis bei weiterer Konzentrationserhöhung die Viskosität so hoch ist, daß keine Polymerisation mehr stattfindet. Für die Polymerisation von Makromonomeren höherer Generation werden also Trommsdorff-Bedingungen, die man bei Polymerisationen kleiner Monomere gerne zu vermeiden sucht, geradezu benötigt.

Percec<sup>[22]</sup> deutet Ergebnisse von G1-Polymerisationen dahingehend, daß zunächst eine Aggregation der Monomere zu molekularen „Reaktoren“ erfolgt, innerhalb derer dann die Polymerisation stattfindet. Es zeigt sich an diesen Beispielen, daß noch kein klares Bild des Zusammenhangs zwischen der Struktur von Monomeren und ihrer Polymerisierbarkeit existiert.

Eine Methode zur Untersuchung der erreichten Polymerisationsgrade ist die GPC (Gelpermeations-Chromatographie, Größenausschluß-Chromatographie).<sup>[76]</sup> Die GPC ist eine schnelle und bequeme Methode, um Molmassen von Polymeren bezogen auf einen Standard zu bestimmen. Als eine spezielle Form der Flüssigkeitschromatographie trennt sie die Verbindungen aber nach ihrem hydrodynamischen Volumen und nicht nach ihrer Affinität zum porösen Trägermaterial. Die Trennung erfolgt somit ausschließlich nach der Größe der Moleküle. In einer homologen Reihe von Makromolekülen ähnlicher Gestalt eluieren die Moleküle mit der höchsten Molmasse (größtes hydrodynamisches Volumen) zuerst. Sie haben das geringste Elutionsvolumen  $V_e$ . Der Effekt wird so gedeutet, daß die großen Moleküle nicht oder weniger gut in die Poren des Trägermaterials eindringen können und daher die geringste Verweilzeit (Retentionszeit  $t_{ret}$ ) besitzen. Zwischen der GPC-Retentionszeit  $t_{ret}$  bzw. dem Elutionsvolumen  $V_e$  auf der Säule, welches ein indirektes Maß für das hydrodynamische Volumen darstellt, und dem dekadischen Logarithmus des Molgewichts  $M$  einer Substanz besteht im Meßbereich (Permeationsbereich) ein im Idealfall linearer Zusammenhang (Gl. 1).<sup>[77]</sup>

$$\log M \sim V_e \sim t_{ret} \quad (\text{Gl. 1})$$

( $M$  - Molgewicht;  $V_e$  - Elutionsvolumen;  $t_{ret}$  - Retentionszeit)

Sehr hochmolekulare Materialien, deren Volumina oberhalb der Ausschlußgrenze der Poren liegen (außerhalb des Permeationsbereichs), durchströmen das Säulenmaterial ohne Verzögerung. Bei der GPC handelt es sich um eine Relativmethode. Um die Molmasse eines Polymers zu bestimmen, muß seine Retentionszeit ( $t_{\text{ret}}$ ) auf der Chromatographie-säule mit der einer Eichsubstanz verglichen werden. Zur Eichung benutzt man gewöhnlich Polystyrolproben mit unterschiedlichen, definierten Molekulargewichten und erstellt aus deren Retentionszeiten eine Eichgerade. Mit Hilfe dieser kann nun durch Vergleich mit der Retentionszeit eines beliebigen Polymers seine relative „GPC-Molmasse“ bestimmt werden. Die Retentionszeit auf der GPC-Säule ist, wie schon erwähnt, ein Maß für das hydrodynamische Volumen des Polymers. Ein Vergleich der hydrodynamischen Volumina muß jedoch falsche Ergebnisse liefern, wenn sich die strukturellen Eigenschaften des zu untersuchenden Moleküls stark von denen der Eichsubstanz unterscheiden. Die hier beschriebenen dendronisierten Polymere besitzen eine viel höhere Masse je Wiederholungseinheit des Polymers und haben dadurch eine höhere Dichte als das zur Kalibrierung benutzte Polystyrol. Die spezifische Dichte ähnlicher dendronisierter Polymere wurde zu 1.2-1.3 g/cm<sup>3</sup> bestimmt,<sup>[78]</sup> Polystyrol besitzt eine spezifische Dichte von 1.05 g/cm<sup>3</sup>. Als Folge der höheren Dichte sollte bei gleichem hydrodynamischen Volumen (gleiche Retentionszeit bei der GPC-Messung) eine unterschätzte reale Molmasse erhalten werden. Andererseits ist anzunehmen, daß die polymeren Dendrimere auf Grund ihrer voluminösen Substituenten eine signifikant höhere Kettensteifigkeit besitzen als das Polystyrol. Eine höhere Kettensteifigkeit müßte aber zu einem größeren hydrodynamischen Volumen führen, was wiederum ein Überschätzen der realen Molmasse bewirkt.<sup>[79]</sup> Bei ellipsoiden Teilchen wird bei dieser Meßmethode vermutlich nur die Achse der größten Ausdehnung berücksichtigt, was zu einem vorzeitigen Eluieren des Makromoleküls führt. Diese Effekte lassen sich nur sehr schwer quantifizieren. Es gibt bisher kaum systematische Untersuchungen von nicht flexiblen Polymeren zur GPC-Problematik, zumal das Elutionsverhalten zusätzlich noch von der Konzentration der Polymere abhängig ist.<sup>[80]</sup> Bei der GPC-Untersuchung sphärischer Dendrimere

beobachtete Fréchet, daß die Molgewichte der Dendrimere höherer Generation (>G3) auf Grund ihrer Kompaktheit (kleines hydrodynamisches Volumen) unterschätzt werden.<sup>[81]</sup> Diese Ergebnisse wurden von Percec bestätigt.<sup>[82]</sup>

Für dendronisierte Polymere konnte an fünf verschiedenen Beispielen durch einen Vergleich der GPC-Daten mit den Ergebnissen von Kleinwinkel-Neutronenstreuung (SANS) gezeigt werden, daß die reale Molmasse der Polymere durch die GPC unterschätzt wird.<sup>[83]</sup> Im Gegensatz zur GPC handelt es sich bei der Kleinwinkel-Neutronenstreuung um eine Absolutmethode. Bei fünf chemisch unterschiedlichen Polymeren mit Dendrons der ersten, zweiten und dritten Generation variierte der Faktor SANS/GPC dabei zwischen 1.6 und 3.9. Da zwischen den Ergebnissen der GPC und denen der SANS-Untersuchungen kein eindeutiger Zusammenhang besteht, können für dendronisierte Polymere die GPC-Werte allenfalls als Richtwerte dienen, die reale Molmasse ist vermutlich höher. Bei der GPC handelt es sich jedoch um eine weit verbreitete Standardmethode, so daß sie im allgemeinen auch für dendronisierte Polymere eingesetzt wird.

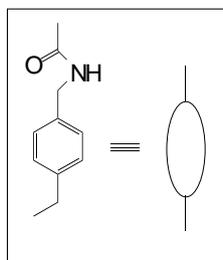
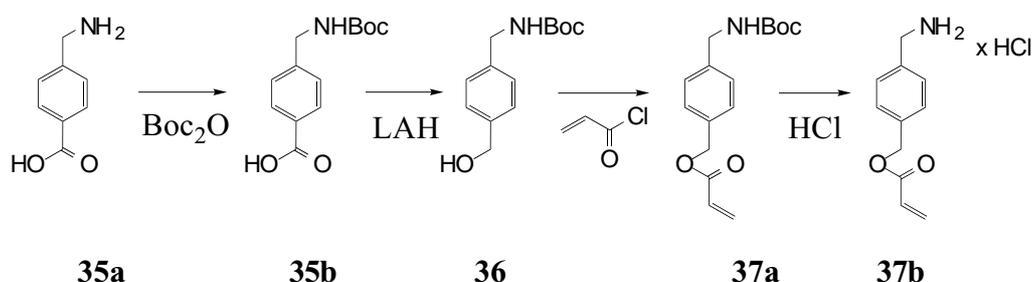
### 3.2.2. Acrylatmonomere

Neben den oben beschriebenen Styrolmonomeren erschien es interessant, andere polymerisierbare Gruppen auf ihre Eignung für die Synthese von Makromonomeren zu untersuchen. Verschiedene Polymerisationen von dendronisierten Acrylaten und Methacrylaten waren beschrieben,<sup>[22,84-86]</sup> wobei die erreichten Polymerisationsgrade stark variierten. Um hier zu einem besseren Verständnis des Zusammenhangs zwischen Struktur der Monomere und ihrer Polymerisierbarkeit zu gelangen, sollten in der vorliegenden Arbeit verschiedene Acrylat- und Methacrylat-Makromonomere mit funktionalisierten Dendrons synthetisiert und anschließend polymerisiert werden. Ein weiterer Aspekt war die Nutzung der funktionellen Gruppen am Polymer. Hierzu mußten zunächst Reaktionsbedingungen gefunden werden, die Schutzgruppenmodifikationen

und Amidkupplungen am Polymer erlauben. Diese sollten letztendlich auch auf andere dendronisierte Polymere übertragbar sein.

Von den in Kapitel 3.1. beschriebenen Dendrons boten sich die Boc-geschützten Vertreter **20** und **21** für die Synthese von Makromonomeren an. Obwohl sowohl die Boc- als auch die Z-Schutzgruppe für die Synthese und anschließende Polymerisation von Makromonomeren geeignet sein sollten, erschien die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe für polymeranaloge Entschützungen günstiger, weil sie unter sauren Bedingungen durchgeführt werden kann. Die gängige katalytische Hydrierung zur Abspaltung der Z-Schutzgruppe ist bei Reaktionen am Polymer möglicherweise erschwert, da der Katalysator nur unvollständig vom Polymer entfernt werden kann und diverse Katalysatoren von Polymeren durch Oberflächenadsorption deaktiviert werden.

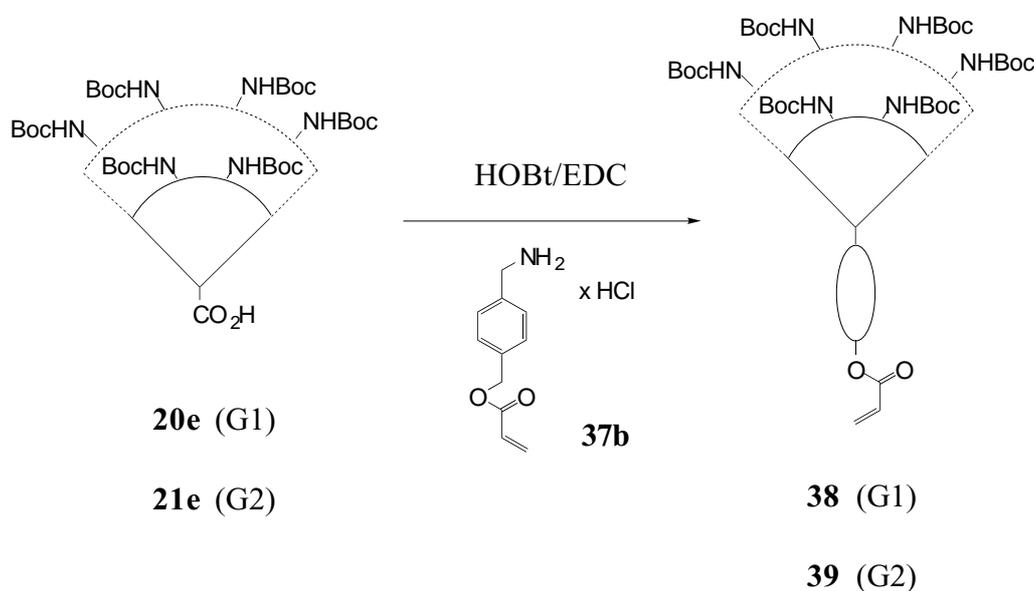
Aus ersten Experimenten mit Methacrylaten<sup>[78]</sup> war bekannt, daß die Polymerisation nur gelingt, wenn sich ein Abstandshalter (Spacer) zwischen der polymerisierbaren Gruppe und dem Dendron befindet, ähnlich wie es bei den Styrol-Makromonomeren mit dem integralen Benzolring der Fall ist. Deshalb wurde zunächst eine geeignete polymerisierbare Gruppe synthetisiert (Schema 20).



Schema 20: Synthese einer polymerisierbaren Gruppe mit Abstandshalter.

Ausgehend von p-(Aminomethyl)-benzoesäure **35a** wurde zunächst die Amin-Funktionalität Boc-geschützt, so daß **35b** dann problemlos mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) zum Benzylalkohol **36** reduziert werden konnte. Die polymerisationsfähige Gruppe wurde durch Veresterung mit Acrylsäurechlorid eingeführt. Durch Zugabe von zwei Äquivalenten Salzsäure in THF wurde die Boc-Schutzgruppe abgespalten, um eine Anknüpfung der Dendrons über eine Amidbindung zu ermöglichen. Das Acrylat **37b** war über diese einfache Sequenz mit Ausbeuten von 63-94% im 15g Maßstab zugänglich.

Die Synthese der Makromomere der ersten und zweiten Generation erfolgte durch Amid-Kupplung nach der EDC/HOBt-Methode (Schema 21).

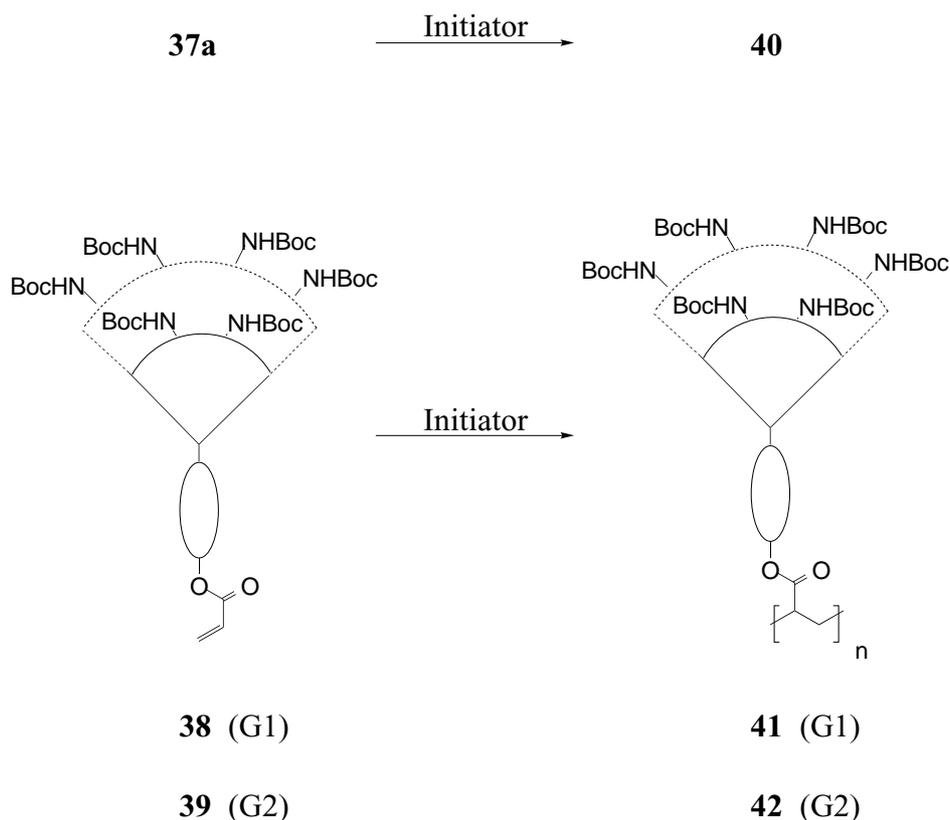


Schema 21: Synthese der Boc-geschützten G1- und G2-Acrylatmonomere **38** und **39**.

Das G1-Monomer **38** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in 75% Ausbeute im Gramm-Maßstab als farbloses Öl erhalten werden, das G2-Monomer **39** fiel ebenfalls als langsam erstarrendes Öl an. Die Ausbeute für die Amidkupplung lag bei 80%. Beide Acrylate konnten bequem aus Benzol und aus Dioxan gefriergetrocknet werden. Da für die anschließenden Polymerisationen Lösemittel wie Toluol oder Benzol benutzt werden sollten, wurden die Monomere bevorzugt aus Benzol gefriergetrocknet.

Die Struktur der Monomere wurde durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie sowie FAB-Massenspektrometrie gesichert (siehe Abb. 11(a) für **38**).

Um einem Eindruck von den nötigen Polymerisationsbedingungen zu gewinnen, wurden zunächst erste Versuche mit dem geschützten Acrylat **37a** durchgeführt (Schema 22, Tabelle 3.1).



Schema 22: Polymerisation des Modellsystems **37a** und der Makromonomere **38** und **39**.

In verschiedenen Versuchen konnte polymeres Material der Verbindung **40** mit einem Polymerisationsgrad um  $P_n=140$  (ermittelt durch GPC, Polystyrol-Standard) erhalten werden (siehe auch Tabelle 3.1). Die Polymerisationsbedingungen wie Monomerkonzentration, Lösemittel, Temperatur und Starterkonzentration wurden systematisch variiert. Die Polymerisationen wurden in frisch entgasten Lösemitteln unter Schutzgas-

atmosphäre durchgeführt. Dabei ergaben sich als optimale Bedingungen benzolische Lösungen mit Starterkonzentrationen von 1.0 mol-% bezogen auf die eingesetzte Monomermenge. Die Monomerkonzentration hatte für diesen Fall nur einen geringen Einfluß auf die Polymerisationsergebnisse. Eine Variation zwischen 0.5 und 1.5 molaren Lösungen beeinflusste die Länge der erhaltenen Polymere kaum. Wegen der kleinen Gesamtvolumina bei den Polymerisationen sind die angegebenen Molaritäten nicht exakt, weil das Monomervolumen in keinem der beschriebenen Experimente berücksichtigt worden ist. Der hierdurch entstandene systematische Fehler sollte jedoch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht beeinträchtigen. Bei einem Vergleich mit den Werten anderer Labors ist diese Vorgehensweise allerdings zu berücksichtigen.

Nach diesen orientierenden Experimenten war klar, daß prinzipiell die Polymerisation der Makromonomere **38** und **39** möglich sein sollte. Das Boc-geschützte Amin beeinträchtigte die Polymerisation offenbar nicht gravierend. Die Ergebnisse der Polymerisationen sind in Tabelle 3.1 zusammengefaßt.

Tabelle 3.1: Bedingungen und Ergebnisse der Polymerisation der Acrylatmonomere **37a**, **38** und **39** ([M] - Monomerkonzentrationen).

Monomer (Polymer)	[M] (mol/l), Lösungsmittel	Initiator (Konz. (mol-%))	T (°C)	Ausbeute <sup>a</sup> (%)	M <sub>n</sub> <sup>b</sup> (g/mol)	P <sub>n</sub> <sup>b</sup>	D <sup>b</sup>
<b>37a (40)</b>	1.0, Benzol	AIBN <sup>c</sup> (1.0)	60	95	42000	143	2.4
<b>38 (41)</b>	0.25, Benzol	AIBN (1.5)	60	91	53000	87	2.9
<b>39 (42)</b>	0.25, Toluol	<sup>t</sup> BPB <sup>d</sup> (3.0)	90	-	-	-	-

(a) bestimmt nach Fällung; (b) GPC-Daten versus Polystyrol(PS); (c) 2,2'-Azobisisobutyronitril; (d) *tert.*Butylperoxybenzoat.

Ausgehend von Makromonomer **38** konnte durch radikalische Polymerisation mit 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN) als Initiator mit 91% Ausbeute das G1-Polymer **41** erhal-

ten werden. Die Monomerkonzentration ist im Vergleich zu einigen Polymerisationen von Styrol-Makromonomeren niedrig,<sup>[29,75]</sup> eine Verbesserung der Ergebnisse konnte aber durch eine Variation der Konzentration leider nicht erreicht werden. Abbildung 11 zeigt die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Monomers **38** und des entsprechenden Polymers **41**.

Die Signale des Polymers zeigen erwartungsgemäß eine sehr viel größere Halbwertsbreite als die der entsprechenden niedermolekularen Verbindung (Abb. 11(a)), wodurch die Signalaufspaltung verloren geht. Der Grund für die breiten Signale liegt in der kürzeren Lebensdauer der angeregten Zustände, was über eine Verlängerung der longitudinalen Relaxationszeit zu einer Linienverbreiterung führt.

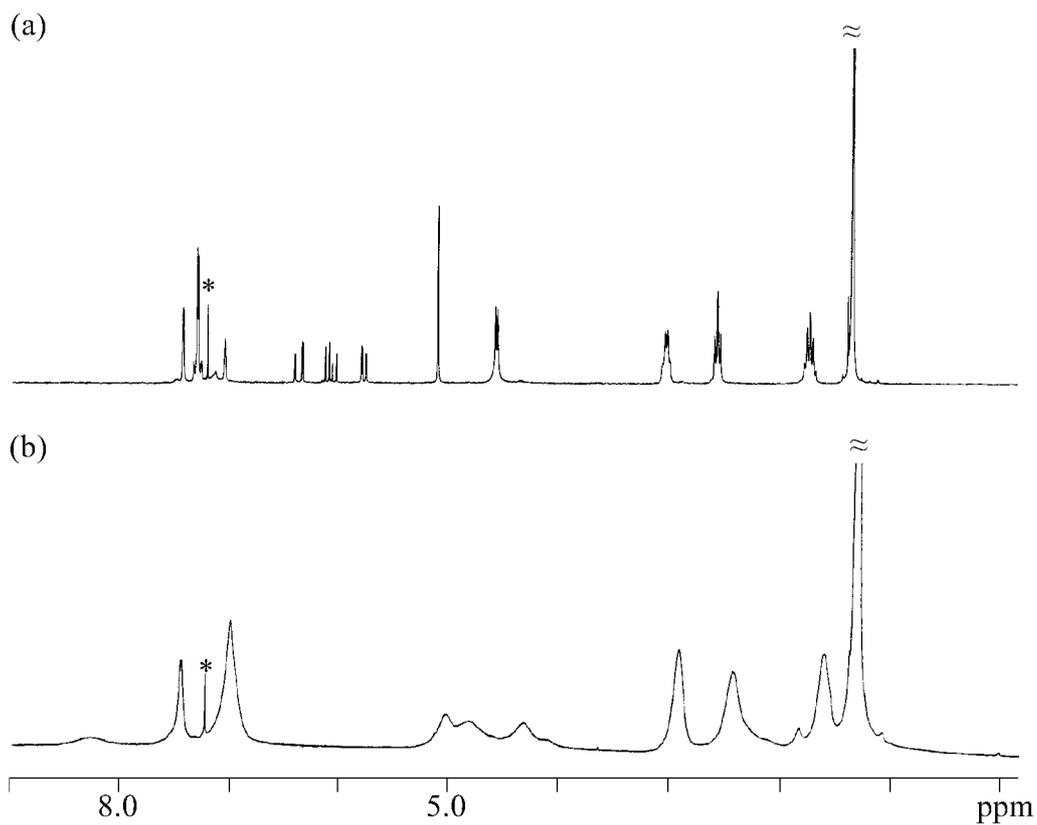


Abb. 11:  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) des G1-Monomers **38** (a) und des Polyacrylats **41** (b), markiert sind die Lösemittel-Signale (\*).

Die olefinischen Signale des Monomers zwischen 5.8 und 6.5 ppm sind erwartungsgemäß im Polymerspektrum nicht mehr zu beobachten. Statt dessen erscheinen die Protonen des Rückgrats im aliphatischen Bereich bei 1.0 bis 1.8 ppm. Alle anderen Signale entsprechen denen des Monomerspektrums. Bei 8.3 ppm tritt im Polymerspektrum das Signal der NH-Protonen auf, das im Monomerspektrum im Bereich zwischen 7.0 und 7.4 ppm von den Signalen der aromatischen Protonen verdeckt wird.

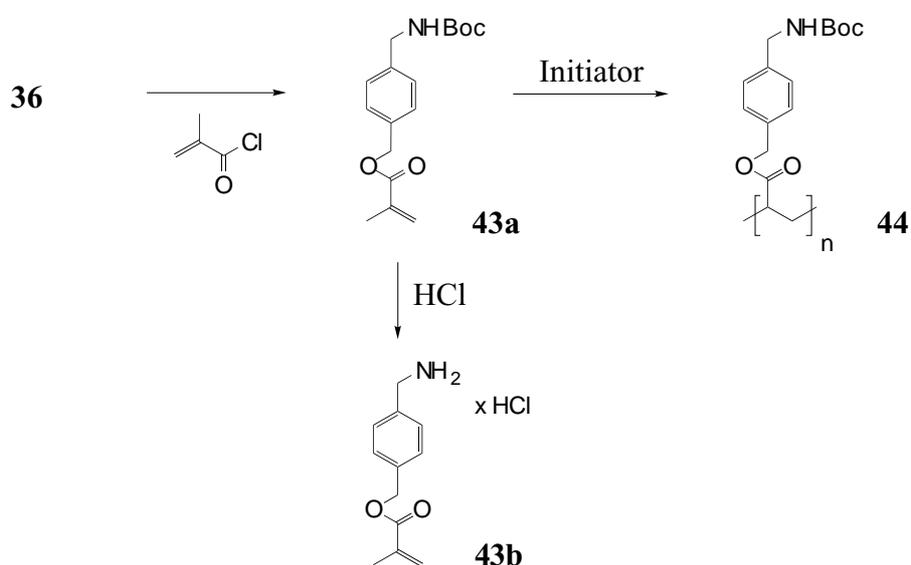
Der Polymerisationsgrad von  $P_n=86$  bei einer Poydispersität  $D=2.9$  für das Polyacrylat **41** wurde durch GPC bestimmt. Nach den positiven Ergebnissen des G1-Acrylats **38** wurde die Polymerisation des G2-Monomers **39** untersucht. Zur Polymerisation des sterisch anspruchsvolleren Monomers wurden drastischere Reaktionsbedingungen gewählt. Bei einer Reaktionstemperatur von 90°C wurde Benzol durch Toluol ersetzt, statt AIBN wurde *tert.*Butylperoxybenzoat (<sup>t</sup>BPB) als Initiator verwendet (siehe Tabelle 3.1). Der Starter wurde variiert, um bei verschiedenen Polymerisationstemperaturen ähnliche Konzentrationen freier Radikale zu erhalten. Trotz dieser schärferen Reaktionsbedingungen konnte kein Polymer erhalten werden. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen brachte keinen Erfolg. Das Ergebnis könnte auf den gestiegenen Raumbedarf des Substituenten im Vergleich zum G1-Makromonomer zurückzuführen sein. Auch aus Experimenten mit dendronisierten Styrol-Makromonomeren war bekannt, daß mit zunehmender Größe der Dendrons der Polymerisationsgrad abnimmt. Für die Acrylat-Monomere **38** und **39** wurden keine weiteren Polymerisationsversuche unternommen.

### 3.2.3. Methacrylatmonomere

Die bereits beschriebenen Ergebnisse der Acrylat-Polymerisationen bestätigen, daß eine Polymerisation von Makromonomeren mit Amid- und Amin-haltigen Dendrons im Prinzip möglich ist. Die vergleichsweise niedrigen erreichten Polymerisationsgrade zeigen jedoch, daß die Reaktivität des Acrylats in radikalischen Polymerisationen unter den

beschriebenen Bedingungen nicht ausreichte, um dendronisierte Polymere mit hohen Molekulargewichten zu erhalten. Eine Variationsmöglichkeit der polymerisierbaren Gruppe stellte der Austausch des Acrylats gegen ein Methacrylat dar.

Das zum Aufbau der Makromonomere benötigte Methacrylat **43** konnte ausgehend vom Benzylalkohol **36** in Analogie zur Synthese von Acrylat **37** im Gramm-Maßstab dargestellt werden. Schon die ersten Polymerisationsversuche am Modell-System **43a** (Schema 23) zeigten die größere Polymerisationsneigung des Methacrylats. Es konnte Polymer **44** mit einem Polymerisationsgrad  $P_n=660$  erhalten werden (Siehe auch Tabelle 3.2).

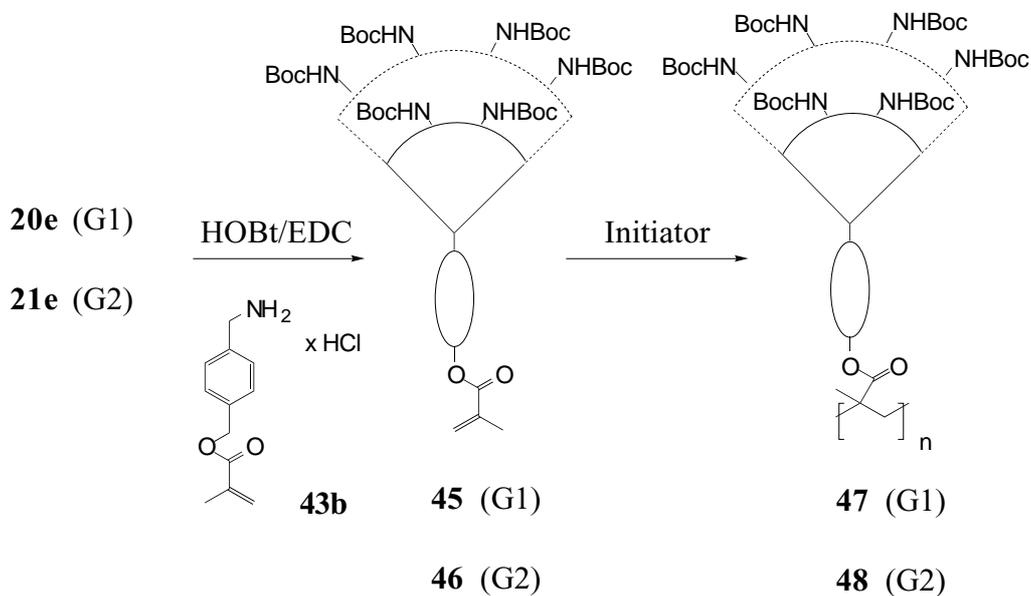


Schema 23: Synthese und Polymerisation des Methacrylat-Spacers **43**.

Bei der Synthese des G1- und des G2-Makromonomers **45** und **46** wurde wiederum die EDC/HOBt-Methode zur Amidknüpfung zwischen den Carbonsäuren **20e** und **21e** und dem Hydrochlorid des Methacrylatspacers **43b** benutzt (Schema 24). Die Monomere konnten bei Ausbeuten um 80% im Gramm-Maßstab synthetisiert und anschließend säulenchromatographisch gereinigt werden. Wegen der hohen Polymerisations- und Vernetzungsneigung wurden sie bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert. Noch ungesülte Rohmaterialien, die

bei Raumtemperatur gelagert wurden, waren nach wenigen Stunden weitgehend unlöslich. Das gelartige Produkt quoll eher, als daß es sich löste. GPC Messungen der löslichen Anteile einer solchen Probe ergaben für Makromonomer **45** ein Molekulargewicht von  $M_n=4400$  g/mol ( $D=1.25$ ), was für ein lineares Polymer einem Polymerisationsgrad von  $P_n=7$  entspricht.

Die Ergebnisse der Methacrylat-Polymerisationen sind in Tabelle 3.2 zusammengefaßt. Die Molekulargewichte wurden auch hier mittels GPC gegen einen Polystyrol-Standard bestimmt. Mit dem G1-Makromonomer **45** wurde nach wenigen Stunden Reaktionszeit ein Polymerisationsgrad von  $P_n=177$  erzielt. Dies ist auch im Vergleich zu den in der Arbeitsgruppe untersuchten Styrol-Makromonomeren<sup>[29,75]</sup> und anderen radikalisch polymerisierten Makromonomeren der ersten Generation<sup>[27,84,85]</sup> das höchste Molekulargewicht, das für Monomere mit funktionalisierten Dendrons erhalten wurde.



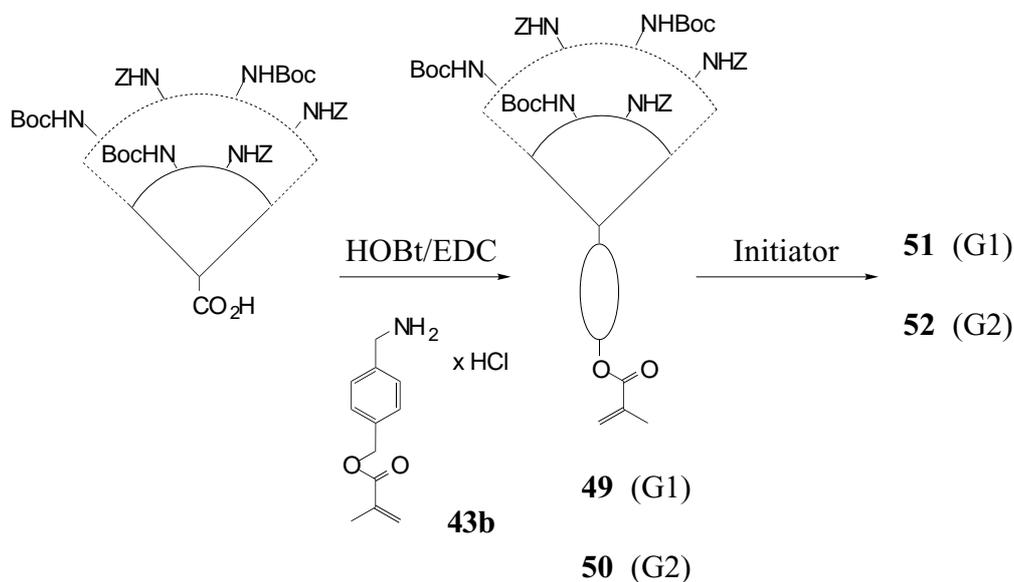
Schema 24: Synthese und Polymerisation der G1- und G2-Methacrylatmonomere **45** und **46**.

Tabelle 3.2: Bedingungen und Ergebnisse der Polymerisation der Methacrylatmonomere **43a**, **45** (G1) und **46** (G2) ([M] - Monomerkonzentrationen).

Monomer (Polymer)	[M] (mol/l), Lösemittel	Initiator (Konz. (mol-%))	T (°C)	Ausbeute <sup>a</sup> (%)	M <sub>n</sub> <sup>b</sup> (g/mol)	P <sub>n</sub> <sup>b</sup>	D <sup>b</sup>
<b>43a</b> ( <b>44</b> )	0.75, Benzol	AIBN (1.5)	60	91	202000	664	1.9
<b>45</b> ( <b>47</b> )	0.65, Benzol	AIBN (2.0)	55	94	112000	177	2.2
<b>46</b> ( <b>48</b> )	0.5, Toluol	<sup>t</sup> BPB (3.0)	100	40	10000	7	1.2

(a) bestimmt nach Fällung; (b) GPC-Daten versus PS.

Die Methacrylat Polymerisationen mit G1-Monomer **45** wurden bei verschiedenen Konzentrationen durchgeführt, es konnte jedoch keine deutliche Abhängigkeit der erzielten Molekulargewichte von der Monomerkonzentration zu Beginn der Polymerisation beobachtet werden, wie sie bei ähnlichen Styrol-Monomeren höherer Generation auftritt.<sup>[75]</sup> Die G1-Monomere unterliegen offensichtlich noch nicht ausgeprägt der von Tsukahara beobachteten Kinetik für Makromonomere.



Schema 25: Synthese und Polymerisation von gemischt 1:1-geschützten Makromonomeren der ersten und zweiten Generation **49** und **50**.

Nach den positiven Ergebnissen wurden auch mit den gemischt geschützten Dendrons **24b** und **26c** Makromonomere der ersten (**49**) und zweiten Generation (**50**) synthetisiert (Schema 25). Ein resultierendes Polymer könnte dann partiell entschützt werden, was synthetisch völlig neue Möglichkeiten eröffnet. Auch die Polymerisation des G1-Monomers **49** mit je einer Boc- und einer Z-Schutzgruppe lieferte unter ähnlichen Bedingungen wie das Boc-geschützte Monomer **45** Polymere mit hohen Molekulargewichten. In diesem Fall konnten laut GPC Polymere mit  $P_n=166$  erhalten werden.

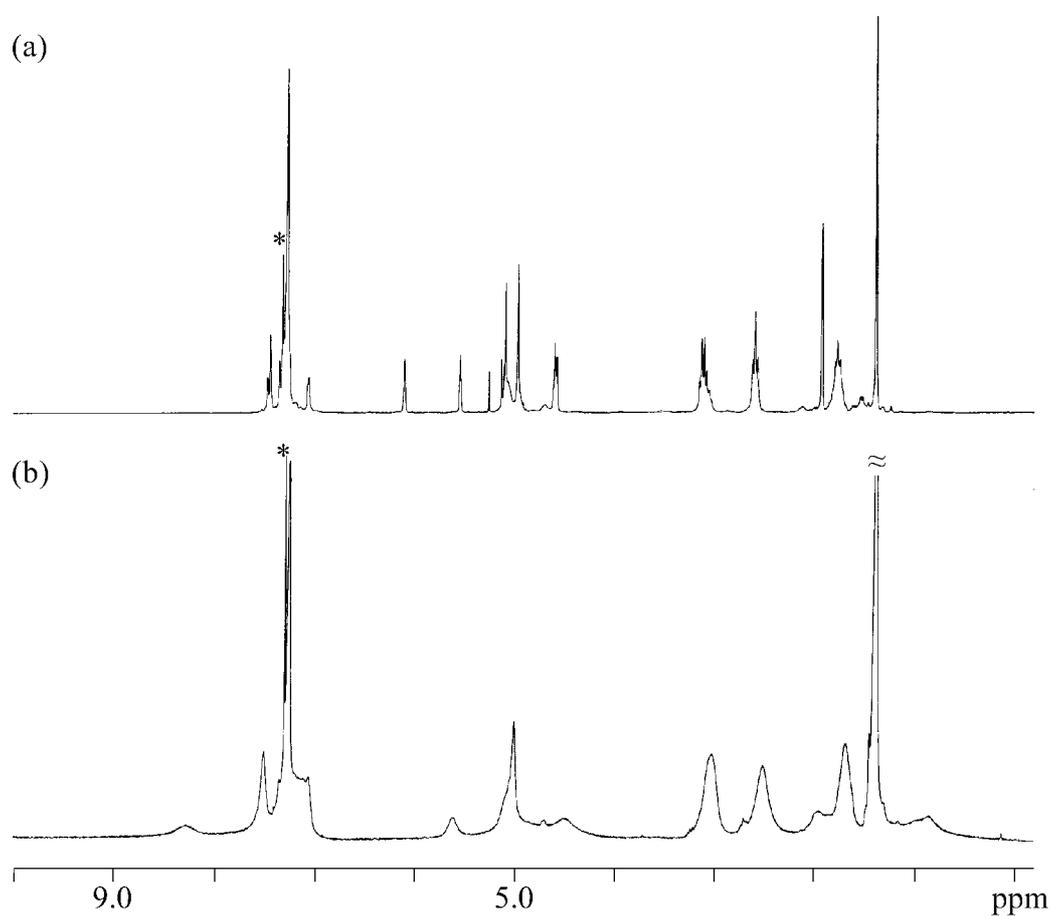


Abb. 12:  $^1\text{H}$ -NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) des Monomers **49** (a) und des gemischt geschützten Polymers **51** (b), markiert sind die Lösemittel-Signale (\*).

Die geschützten Amino-Polymere **47** und **51** wurden durch ihre  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren charakterisiert. Die Spektren zeigen keine Anzeichen dafür, daß während der Polymerisation Zersetzung oder Nebenreaktionen auftreten. Abbildung 12 zeigt die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des gemischt geschützten G1-Monomers **49** und des resultierenden Polymethacrylats **51**.

Auch hier ist bei dem Polymerspektrum von **51** eine Verbreiterung der Signale zu beobachten, die besonders im aliphatischen Bereich (1.0-3.2 ppm) zu einer Überlappung der Signale führt.

Tabelle 3.3: Bedingungen und Ergebnisse der Polymerisation der gemischt-geschützten Methacrylatmonomere **49** (G1) und **50** (G2) ([M] - Monomerkonzentrationen).

Monomer (Polymer)	[M] (mol/l), Lösemittel	Initiator (Konz. (mol-%))	T (°C)	Ausbeute <sup>a</sup> (%)	$M_n^b$ (g/mol)	$P_n^b$	$D^b$
<b>49 (51)</b>	0.6, Benzol	AIBN (2.0)	65	89	110000	166	2.4
<b>50 (52)</b>	0.5, Toluol	<sup>t</sup> BPB (3.0)	100	50	7000	5	1.3

(a) bestimmt nach Fällung; (b) GPC-Daten versus PS.

Diese Ergebnisse der G1 Polymerisationen zeigen, daß die Methacrylat-Gruppe für die Synthese von Makromonomeren und anschließende Polymerisation sehr geeignet ist. Um so erstaunlicher ist es, daß für die G2-Makromonomere **46** und **50** kein polymeres Material erhalten werden konnte. Abbildung 13 zeigt, daß im  $^1\text{H}$ -NMR des Monomers **46** keine Verunreinigungen zu erkennen sind, die eine Polymerisation inhibieren würden.

Erste Polymerisationsversuche von Monomer **46** unter ähnlichen Bedingungen wie zur Polymerisation des G2-Acrylats **39** (Toluol, 90°C) ergaben nach wenigen Stunden ein festes Reaktionsgemisch. GPC-Messungen zufolge handelt es sich bei dem Rohmaterial um ein Gemisch aus Monomer und Oligomeren mit einem Polymerisationsgrad von  $P_n=7$  bei einer engen Molekulargewichtsverteilung ( $D=1.10$  bis  $1.24$ , siehe Abb. 14). Auf Grund von Ergebnissen für Polymerisationen ähnlicher G2-Styrol-

Makromonomere wurde die Monomerkonzentration an **46** erhöht, doch obwohl sich das Monomer in Toluol löste, wurde die Reaktionslösung nach wenigen Minuten bei hohen Temperaturen trübe und erstarrt bald. Es war davon auszugehen, daß keine weitere Polymerisation stattfinden konnte.

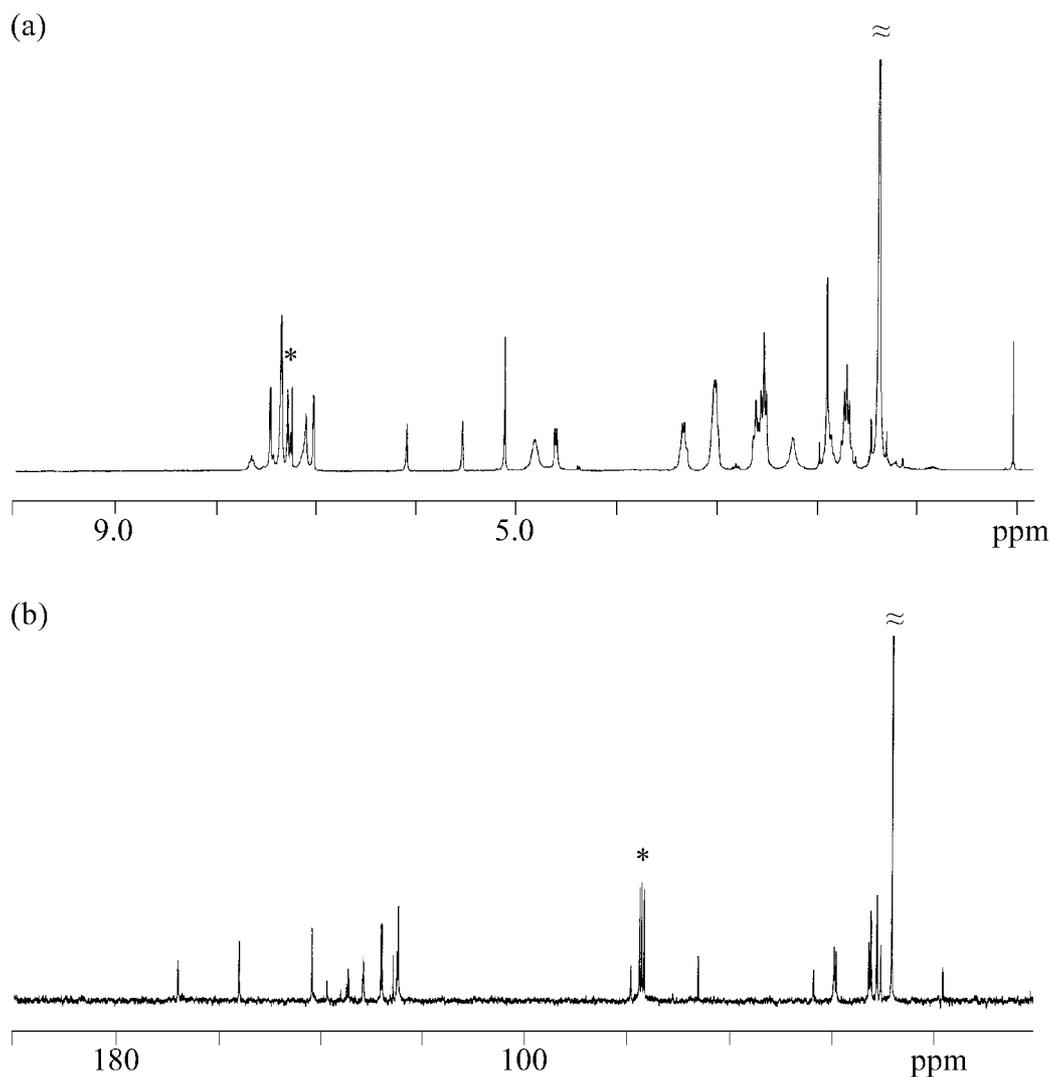


Abb. 13: (a)  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) und (b)  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) des G2-Makromonomers **46**, markiert sind die Lösemittel-Signale (\*).

Tabelle 3.4: Bedingungen zur Polymerisation des G2-Makromonomers **46** ([M] - Monomerkonzentration)

Lösemittel	[M] (mol/l)	Initiator (Konz. (mol-%))	T (°C)	Oligomer <sup>a</sup> (%)	Monomer <sup>a</sup> (%)	P <sub>n</sub> <sup>b</sup>	D <sup>b, c</sup>
Benzol	0.01	<sup>t</sup> BPB (3.0)	70	-	78	-	-
	0.025	<sup>t</sup> BPB (3.0)	70	-	84	-	-
	0.05	<sup>t</sup> BPB (3.0)	70	-	83	-	-
	0.075	<sup>t</sup> BPB (3.0)	70	-	80	-	-
	0.1	AIBN (3.0)	RT	-	88	-	-
	0.1	AIBN (1.5)	65	22	60	9	1.18
	0.2	AIBN (1.5)	65	52	27	6	1.32
	0.3	AIBN (1.5)	65	-	88	-	-
	0.3	BPO (3.0)	65	36	42	6	1.16
	0.4	AIBN (1.5)	65	-	87	-	-
	0.4	BPO (3.0)	65	5	70	7	-
	0.5	AIBN (1.5)	65	2	80	7	-
	0.5	BPO (3.0)	65	12	44	7	1.07
	0.6	AIBN (1.5)	65	2	74	-	-
	0.65	AIBN (1.5)	65	24	53	7	1.31
	0.7	AIBN (1.5)	65	2	80	-	-
	0.75	AIBN (1.5)	65	17	49	7	1.29
Toluol	0.01	AIBN (2.0)	60	20	50	3	1.04
	0.01	<sup>t</sup> BPB (3.0)	80	58	10	7	1.22
	0.1	<sup>t</sup> BPB (3.0)	100	36	29	7	1.13
	0.25	<sup>t</sup> BPB (3.0)	100	47	28	7	1.21
	0.5	<sup>t</sup> BPB (3.0)	100	49	31	7	1.23
	0.65	<sup>t</sup> BPB (3.0)	90	33	33	6	1.15
	0.7	<sup>t</sup> BPB (3.0)	100	40	36	6	1.24

Lösemittel	[M]	Initiator	T	Oligomer <sup>a</sup>	Monomer <sup>a</sup>	P <sub>n</sub> <sup>b</sup>	D <sup>b, c</sup>
	(mol/l)	(Konz. (mol-%))	(°C)	(%)	(%)		
Toluol	0.75	<sup>t</sup> BPB (3.0)	90	27	30	9	1.13
	0.85	<sup>t</sup> BPB (3.0)	100	28	28	6	1.19
THF	0.1	AIBN (3.0)	60	44	25	9	1.08
	0.1	AIBN (3.0)	70	31	35	7	1.08
	0.2	AIBN (3.0)	60	60	17	8	1.16
	0.2	AIBN (3.0)	70	48	24	9	1.12
	0.25	AIBN (3.0)	60	62	14	9	1.11
	0.25	AIBN (3.0)	70	48	21	9	1.14
	0.3	AIBN (3.0)	60	25	36	7	1.10
	0.3	AIBN (3.0)	70	49	28	8	1.18
	0.4	AIBN (3.0)	60	13	42	7	1.07
	0.5	AIBN (3.0)	60	14	36	8	1.05
	0.6	AIBN (3.0)	60	4	64	7	1.06
Chlorbenzol	0.25	AIBN (3.0)	60	-	76	-	-
Diethylketon	0.25	AIBN (2.0)	60	-	77	-	-
DMF	0.25	AIBN (3.0)	65	-	70	-	-
Aceton	0.25	AIBN (3.0)	RT	20	58	2	1.06
Ethanol	0.25	AIBN (2.0)	60	7	80	8	1.06
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.25	AIBN (2.0)	RT	-	82	-	-

(a) aus Roh-GPC; (b) GPC-Daten versus PS; (c) angegeben ist die Dispersität des Oligomer-Signals.

Die Polymerisationsbedingungen wurden systematisch variiert (Tabelle 3.4), es wurden verschiedene Lösemittel (Benzol, Toluol, THF, DMF, Chlorbenzol, Diethylketon, Aceton), unterschiedliche Monomerkonzentrationen (von 0.1 bis 0.85 mol/L, höhere Konzentrationen konnten wegen der unzureichenden Löslichkeit des Monomers nicht ange-

wandt werden), verschiedene Temperaturen (von 50°C bis zu 110°C) und Initiatoren (AIBN, 'BPB, BPO - Dibenzoylperoxid) sowie unterschiedliche Initiator Konzentrationen versucht. Alle Lösemittel und Initiatoren hatten sich für ähnliche Systeme als geeignet erwiesen.

Trotz der breiten Variation der Reaktionsbedingungen konnten keine hohen Molekulargewichte erreicht werden. So blieb zum Beispiel eine 0.5 molare Lösung in THF für mindestens 15 Stunden klar und homogen, aber die GPC-Kurve der erhaltenen Rohsubstanz war fast identisch mit der oben beschriebenen: die Rohsubstanz enthielt neben Monomer nur Oligomere mit einem  $P_n=8$ . Auch das Verhältnis von Monomer und Oligomeren blieb annähernd identisch. In Abbildung 14 sind die erhaltenen Roh-GPC-Kurven drei verschiedener Polymerisationsansätze gegenübergestellt, die erreichten Molekulargewichte ( $M_n$ ) sind angegeben. Alle drei Kurven sind in ihrem Verlauf nahezu identisch. Für die Polymerisation des Monomers **50** wurden die Bedingungen ebenfalls variiert, wenn auch nicht im selben Ausmaß. Hier konnten ebenfalls keine hohen Molekulargewichte erhalten werden. Es ist nicht klar, welche Faktoren die Polymerisation der G2-Monomere **46** und **50** inhibieren, da alle strukturellen Elemente des G2-Monomers wie polymerisierbare Gruppe, Amid-Bindung und Schutzgruppen bereits im G1-Monomer (**45** und **49**) enthalten sind. Wie die Polymerisationen in THF zeigen, kann die Löslichkeit nicht die einzige Erklärung sein, da nach einigen wenigen Reaktionsschritten keine weitere Polymerisation ablief, obwohl die Lösung noch Monomer enthielt und für mehrere Stunden homogen blieb. Auch in einem Experiment mit mehrfacher Starterzugabe konnte kein höherer Polymerisationsgrad erhalten werden. Es ist interessant, daß die Molekulargewichtsverteilung der Proben sehr eng ist und daß das Verhältnis von Monomer und Oligomer ähnlich bleibt. Offensichtlich tritt eine Selbst-Terminierung auf, sobald ein gewisses Molekulargewicht erreicht wird. Das könnte darauf hindeuten, daß eine zyklische Konformation bevorzugt wird, bei der das wachsende Kettenende auf die Kette selbst zurückfaltet.<sup>[86]</sup> Die naheliegende Idee, daß Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen den Amidgruppen innerhalb des Dendrons diesen Rückfaltungsprozeß unterstützen,

ist fraglich, da Styrol-Monomere mit ähnlichen Dendrons der zweiten Generation polymerisiert werden konnten.<sup>[75]</sup>

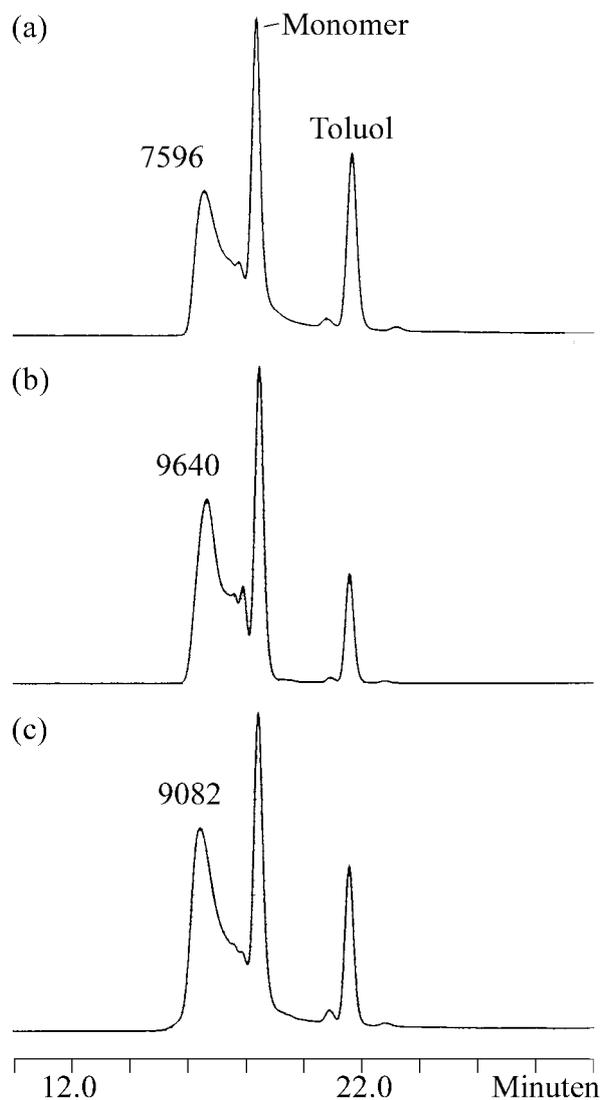


Abb. 14: Roh-GPC-Kurven verschiedener Polymerisationsansätze: (a) 0.3 M, Benzol, 65°C; (b) 0.1 M, THF, 70°C; (c) 0.5 M, Toluol, 100°C, angegeben sind die erreichten Molekulargewichte ( $M_n$  in g/mol).

Um eine mögliche Vorzugskonformation zu erklären, wurden rein qualitative Modell-Rechnungen durchgeführt (MD, MM2, 10 fs, 300 K, Vakuum).<sup>[92]</sup> Hierbei wurden

verschiedene Oligomere im Vakuum berechnet, Abbildung 15 zeigt das Ergebnis für ein Oligomer mit neun Wiederholungseinheiten. Die Atome des Polymerrückgrats sind gelb markiert. Sie sind weitgehend abgeschirmt, eine Reaktion mit einem weiteren Monomer wäre nach diesem Modell nur unter Aufgabe der kugeligen Form möglich. Die vereinfachten Berechnungen zeigen, daß für die Oligomere eine sphärische Gestalt angenommen wird. Mit wachsender Länge der Kette wird diese Kugel immer kompakter, bis für ein Oligomer mit zehn oder mehr Wiederholungseinheiten keine kugelartige Form mehr angenommen werden kann, die Einhüllende wird länglich verzerrt.

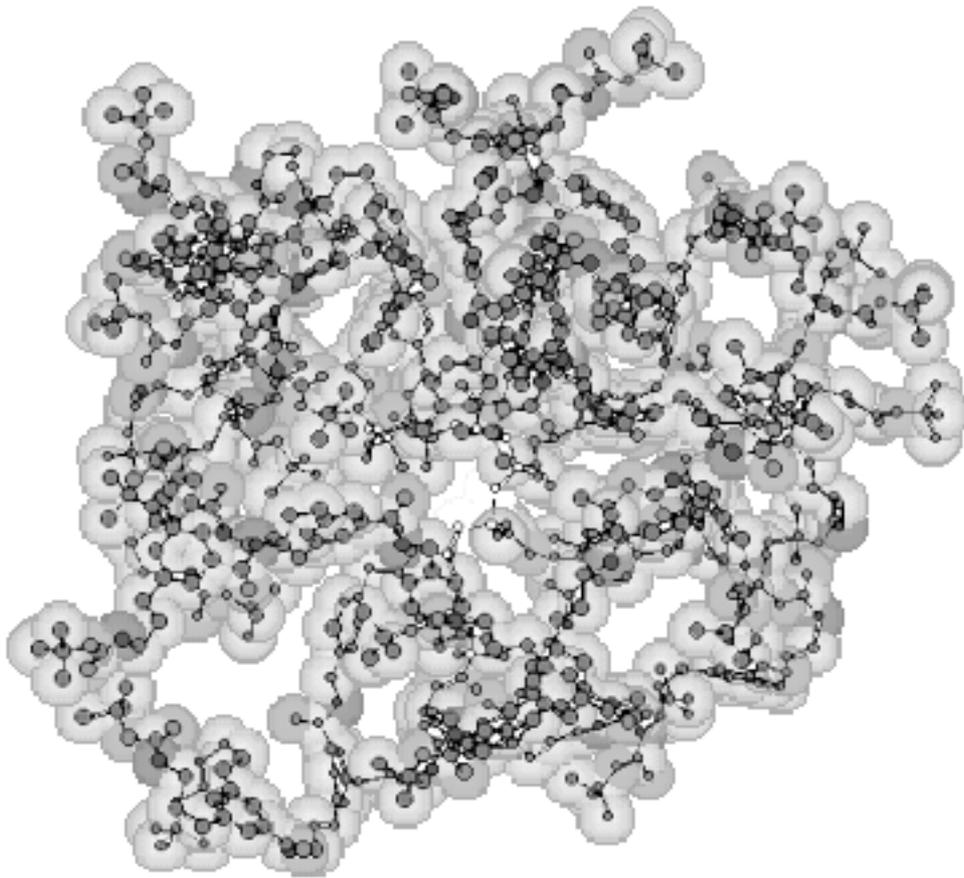
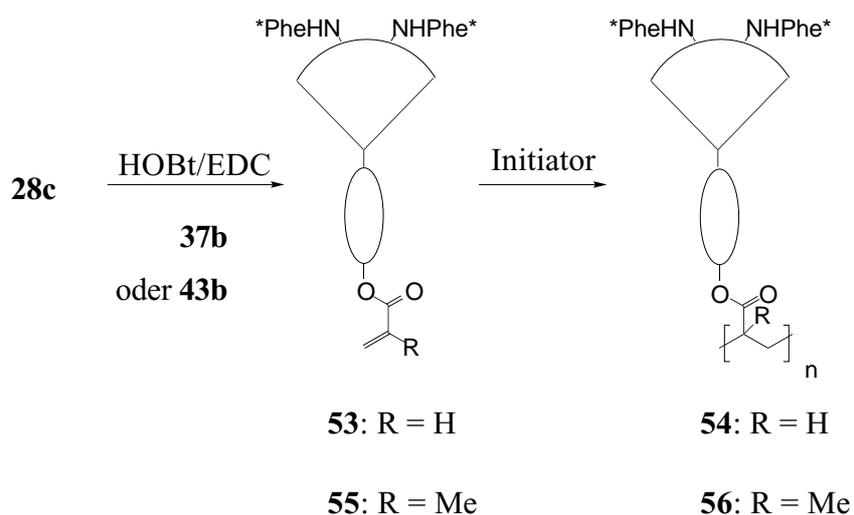


Abb. 15: Ergebnis einer Moleküldynamik-Rechnung (MD, MM2, 10 fs, 300 K, Vakuum) eines Oligomers mit neun Wiederholungseinheiten der Struktur **48**.

Das raumerfüllende Modell (Abb. 15, zur Verdeutlichung ist zusätzlich ein Kugel-Stab-Modell dargestellt) zeigt, daß für ein Oligomer mit neun Wiederholungseinheiten das reaktive Kettenende (Rückgrat: gelb) durch die Dendrons weitgehend abgeschirmt ist. Möglicherweise wird dadurch eine Reaktion mit einem weiteren Monomer verhindert. Anhand dieses vereinfachten Modells soll jedoch kein Versuch unternommen werden, einen Zusammenhang zwischen Monomerstruktur und Polymerisierbarkeit herzustellen. Hierzu sind weitere Beispiele von Methacrylat-Polymerisationen nötig.

### 3.2.4. Modifizierte Polymere

Neben den Boc-geschützten Dendrons **20** und **21** wurde auch das mit Phenylalanin belegte Dendron **28** zur Synthese eines Makromonomers eingesetzt (Schema 26). Ein Phenylalanin-tragendes Polymer ist auf Grund seiner biomimetischen Oberfläche ein interessantes Syntheseziel. Das aus der Säure **28b** und dem Acrylat **37b** erhaltene Monomer **53** beziehungsweise **55** liegt im Massenbereich zwischen den Monomeren der ersten und zweiten Generation, eine Polymerisation könnte also noch möglich sein.



Schema 26: Synthese und Polymerisation der Phenylalanin-tragenden G1-Monomere **53** und **55**.

Die Makromonomere **53** und **55** konnten mit Ausbeuten von 73 und 78% im Gramm-Maßstab synthetisiert und durch Säulenchromatographie analytisch rein erhalten werden. Im Gegensatz zu den Monomeren **38** und **39** handelt es sich nicht um Öle, sondern um Feststoffe. Bei der Polymerisation der Phe\*-G1-Monomere trat nun das Problem auf, daß die Löslichkeit in Benzol bei Raumtemperatur und auch bei 60°C gering war. Erst bei höheren Temperaturen in Toluol konnten die zur Polymerisation erforderlichen Konzentrationen erreicht werden. Das Polymer **54** konnte durch die Reaktion aber lediglich mit einem Polymerisationsgrad  $P_n=6$  (GPC vs PS) erhalten werden, für **56** konnte mittels GPC ein Polymerisationsgrad  $P_n=10$  ermittelt werden (Tabelle 3.5). Dies könnte wie auch im Fall des G2-Makromonomers **39** an der hohen Molmasse des Monomers liegen, möglicherweise behindert auch die Aminosäure selbst die radikalische Polymerisation. So berichtete Ritter, daß die Polymerisation von Aminosäure-haltigen Makromonomeren nur zu kurzen Polymeren führte.<sup>[87]</sup>

Die Polymerisation der Phenylalanin-tragenden Monomere **53** und **55** wurde außerdem durch die gegenüber den einfachen Boc-geschützten Makromonomeren geringere Löslichkeit erschwert. So wurde im Fall des Methacrylatmonomers **55** DMF für die Polymerisation verwendet. Trotzdem wurde die Polymerisationslösung nach wenigen Stunden trübe, die Lösung war nicht länger homogen. Es ist anzunehmen, daß keine weitere Polymerisation ablaufen konnte.

Tabelle 3.5: Bedingungen und Ergebnisse der Polymerisation Phenylalanin-Monomere **53** (Acrylat) und **55** (Methacrylat) ([M] - Monomerkonzentrationen).

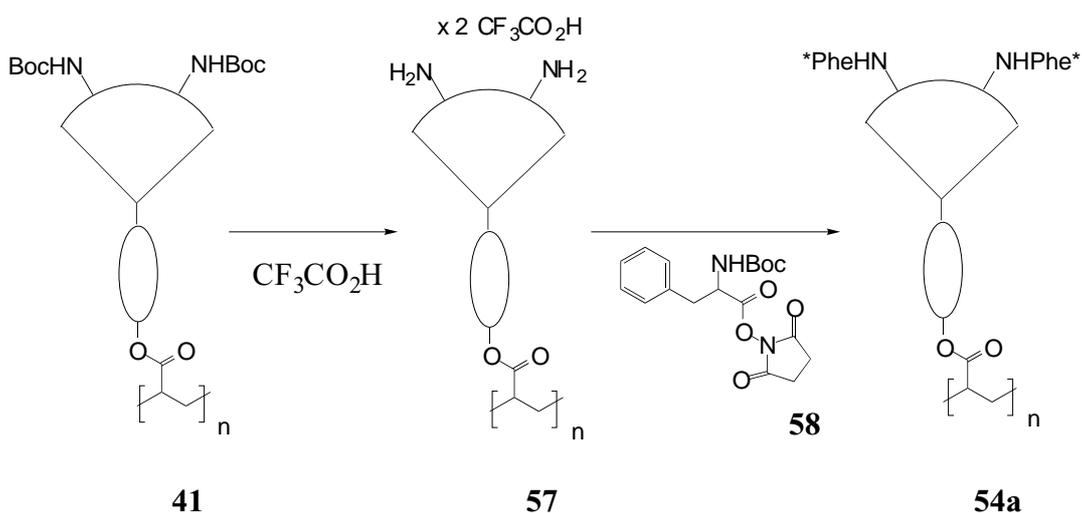
Monomer (Polymer)	[M] (mol/l), Lösemittel	Initiator (Konz. (mol-%))	T (°C)	Ausbeute <sup>a</sup> (%)	$M_n^b$ (g/mol)	$P_n^b$	$D^b$
<b>53 (54)</b>	0.5, Toluol	AIBN (2.0)	90	20	6000	6	1.2
<b>55 (56)</b>	0.6, DMF	<sup>t</sup> BPB (3.0)	70	65	10000	10	1.5

(a) bestimmt nach Fällung; (b) GPC-Daten versus PS.

### 3.2.5. Polymeranaloge Modifikation der Polyacrylate

Ein alternativer Syntheseweg zu Polymer **54**, einem Polyacrylat mit einem Phenylalanin tragenden G1-Dendron pro Wiederholungseinheit, ist ein polymeranaloge Reaktion. Dieser Ansatz ermöglicht es, hohe Polymerisationsgrade (von kleinen Makromonomeren) mit einer Verdickung des Polymers und einer Modifizierung der Peripherie zu verbinden. Wie bereits erwähnt ist ein entscheidender Nachteil der polymeranalogen Synthese, daß bei unvollständig ablaufenden Reaktionen die entstehenden Fehlstellen nur schwer detektierbar und kaum abzutrennen sind. Dies stellt hohe Anforderungen an eine Reaktion, die quantitativ ablaufen muß, damit sie am Polymer mit n Wiederholungseinheiten eingesetzt werden kann.

Die synthetisierten G1-Polyacrylate boten sich für polymeranaloge Reaktionen an, da die Boc-Schutzgruppe sich effizient unter sauren Bedingungen abspalten läßt, die auch am Polymer bequem anzuwenden sind (Schema 27). Im Gegensatz zu Entschütungen am Dendron wurde für die polymeranaloge Reaktion das Polyacrylat **41** direkt in Trifluoressigsäure gelöst, die Reaktionszeit wurde von zwei auf 24 Stunden erhöht.



Schema 27: Polymeranaloge Entschützung des G1-Polyacrylats **41** und anschließende Belegung des Polymers mit Boc-geschütztem Phenylalanin.

Das entschützte G1-Polyacrylat **57** wurde nicht ausgefällt, sondern lediglich aus Wasser gefriergetrocknet. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigt, daß die Entschützung quantitativ im Bereich der Fehlergrenzen ist (Abb. 16(b)). Das Signal der Boc-Schutzgruppen bei 1.2 ppm ist verschwunden, durch Integration konnte der Entschützungsgrad zu >98% bestimmt werden. Bei 1.2 ppm ist jetzt das Signal der Rückgrat-Protonen zu erkennen, das im Spektrum 14(a) vom Schutzgruppen-Signal verdeckt wird. Das NMR-Spektrum zeigt keine Anzeichen von Zersetzung unter den Reaktionsbedingungen. Versuche, das Polymer auszufällen und anschließend zu trocknen führten zur Unlöslichkeit der Substanz. Auch durch Ultraschall konnte die Probe nicht gelöst werden. Eine Ursache für diese Unlöslichkeit könnte eine intermolekulare Vernetzung der Polymere durch Wasserstoffbrücken-Bindungen sein.

Um das Polymer weiter zu modifizieren, wie zum Beispiel durch Anheften eines *building blocks*, einer Aminosäure, wurden die freien Amino-Gruppen in der Peripherie der Dendrons genutzt. Für diese polymeranaloge Reaktion bot sich die EDC/HOBt-Methode nicht an. Das entschützte Polymer **57** war zum einen nur in polaren Lösemitteln wie Methanol und Wasser löslich, zum anderen schien es vorteilhaft, nur wenige Reagentien zu benutzen, die nach der Reaktion vom Polymer abgetrennt werden mußten. Deshalb wurden für Amid-Kupplungen am Polymer der Hydroxysuccinimid-Aktivester der Carbonsäure eingesetzt.<sup>[88]</sup> Diese Aktivester können als kristalline Substanzen isoliert und gelagert werden, die Reaktion mit einem Amin kann in Methanol oder sogar Wasser durchgeführt werden und keine weiteren Reagentien außer einer Base zum neutralisieren der quarternisierten Amine sind nötig. Polymer **57** wurde mit einem Überschuß N-Boc-phenylalanin-hydroxysuccinimidester **58** umgesetzt. Nach 24 Stunden wurde das Lösemittel teilweise entfernt, das Polymer **54a** konnte durch Fällung isoliert werden.

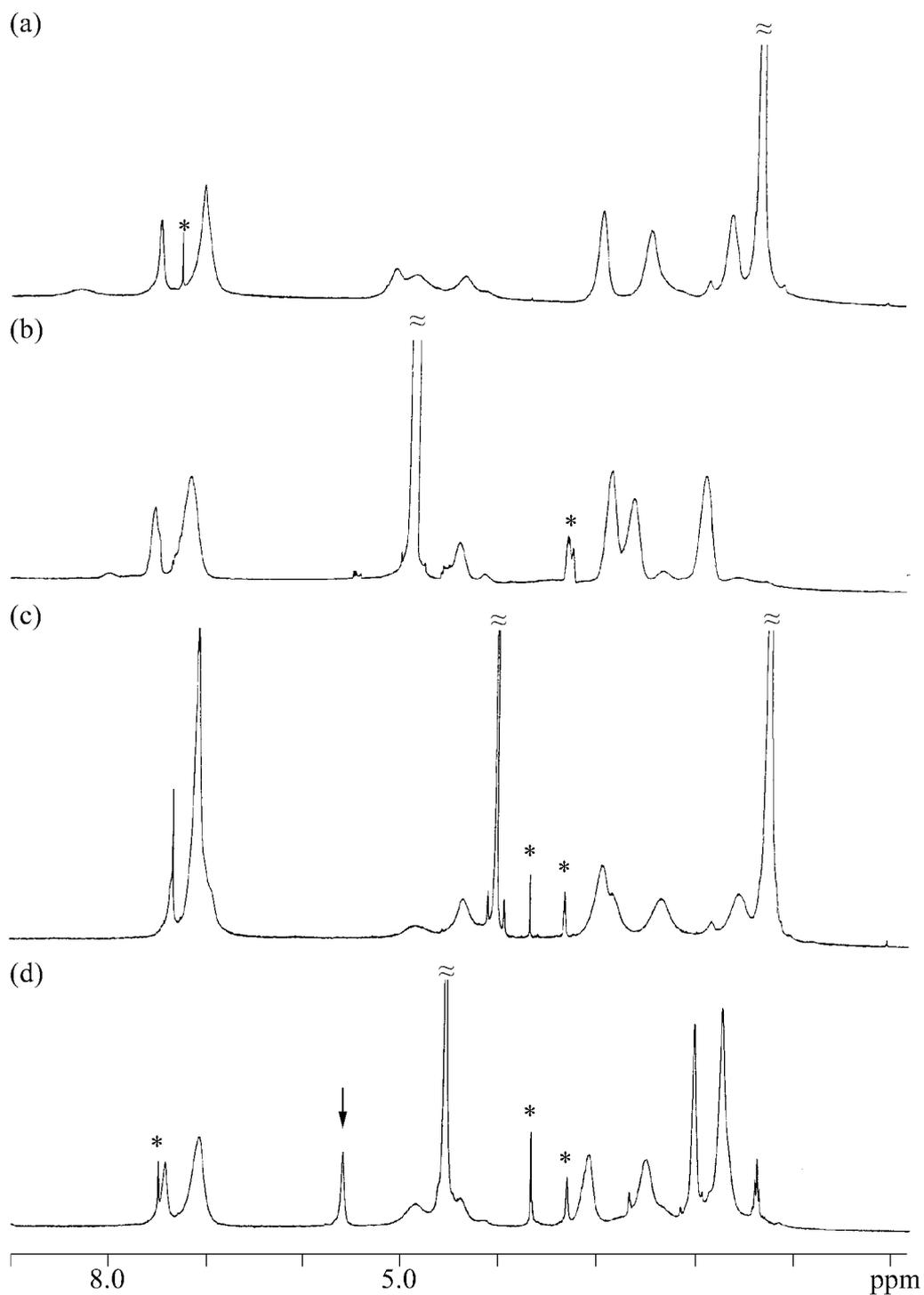


Abb. 16: <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (270 Mhz, 25°C) des geschützten Polymers **41** in CDCl<sub>3</sub> (a), des entschützten **57** in [D<sub>4</sub>]Methanol (b), des Polymers **54a** mit Phenylalanin in der Peripherie in CDCl<sub>3</sub>/[D<sub>4</sub>]Methanol (c) und des mit 2,2-Dimethylacrylat belegten **62** in CDCl<sub>3</sub>/[D<sub>4</sub>]Methanol (d), markiert sind die Lösemittel-Signale (\*) sowie das Signal der Doppelbindungs-Protonen (↓).

Um das Polymer **54a** vollständig vom Aktivester zu trennen und in analytisch reiner Form zu erhalten, waren mehrere aufeinanderfolgende Fällungen notwendig. Eine Alternative bot sich in Form der Dialyse. Die Dialyse wurde in Ethanol mit einem Schlauch aus regenerierter Cellulose (Spectra/Por 3, MWCO 3500, Porengröße ca. 10 nm) für viermal 20 Stunden durchgeführt. In den meisten Fällen wurde das mit Ausbeuteverlust verbundenen mehrfachen Fällen der langwierigeren Dialyse vorgezogen.

Um die Vollständigkeit einer polymeranalogen Reaktion zu ermitteln, kann die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie herangezogen werden. Der Belegungsgrad ergibt sich durch Vergleich der Signalintensitäten eindeutig zuordenbarer Signale vom Polymer und der eingeführten Gruppe. Die Bestimmung des Belegungsgrads durch Integration ist erschwert, da das Verhältnis der Protonen der eingeführten Gruppe und denen des Polymers ungünstig ist. Die Löslichkeit des Phenylalanin-Polymers **54a** war gering in den meisten Lösemitteln. NMR-Spektren konnten aber in  $[\text{D}_7]\text{DMF}$  oder bei leichten Qualitätseinbußen in  $\text{CDCl}_3/[\text{D}_4]\text{Methanol}$  erhalten werden. Auf Grund des Polymercharakters und des gelartigen Lösungsverhalten von **54a** sind die Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum breit und überlappen in dem Bereich zwischen 1.5 und 3.0 ppm sowie im Aromatenbereich (Abb. 16(c)). Die Integration und damit die Bestimmung des Belegungsgrades wurde zusätzlich erschwert. Ein Vergleich der Integrale verschiedener Gruppen von Signalen, die dem Dendron oder dem Rückgrat zugeordnet werden konnten, mit charakteristischen Signalen des Boc-geschützten Phenylalanins wiesen jedoch auf einen hohen Belegungsgrad hin. So konnte beispielsweise das Signal einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe des Dendrons bei 2.2-2.5 ppm mit dem Signal bei 2.9-3.2 ppm verglichen werden, das von einer weiteren  $\text{CH}_2$ -Gruppe des Dendrons und der  $\text{CH}$ -Gruppe des Phenylalanins stammt.

Die erhaltenen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren für **54a** stimmten auch gut mit denen überein, die die durch Polymerisation erhaltenen Proben des kurzen Polymers **54** lieferten. Um diese Ergebnisse zu stützen, wurde ein integriertes  $^{13}\text{C-NMR}$  der Verbindung **54a** angefertigt (Abb. 17). Die unterschiedlichen Relaxationszeiten wurden bei der angewandten

Pulssequenz berücksichtigt. Der Vergleich von klar zugeordneten Signalen ähnlicher Intensität ergab eine gute Übereinstimmung mit den  $^1\text{H-NMR}$  Ergebnissen.

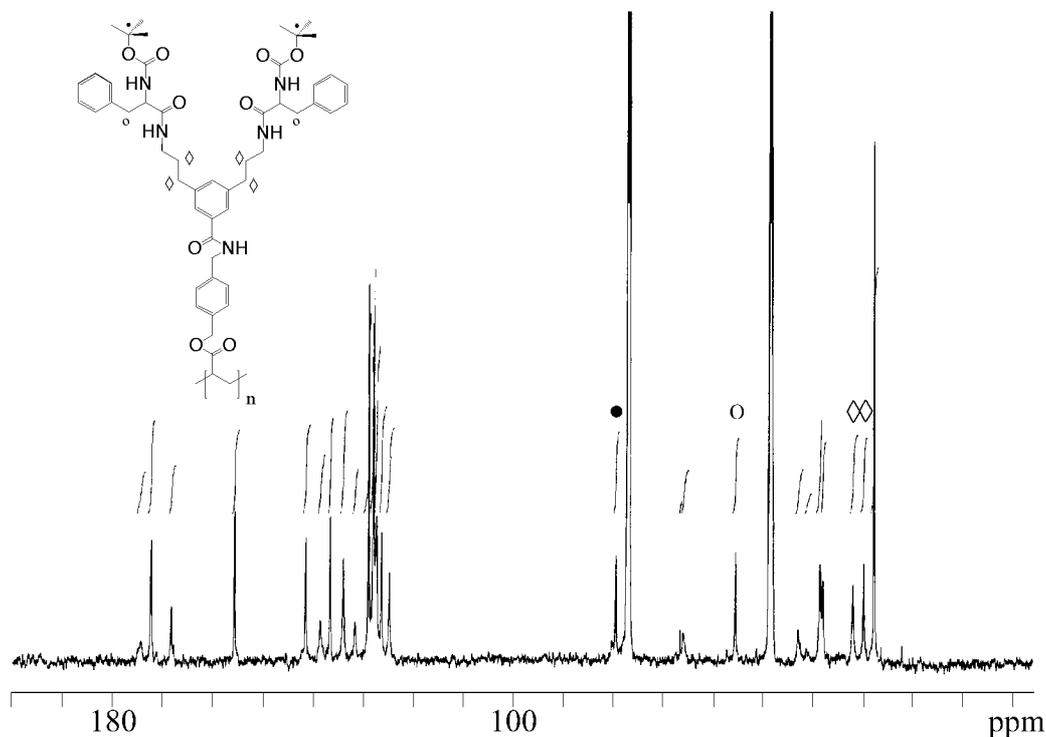
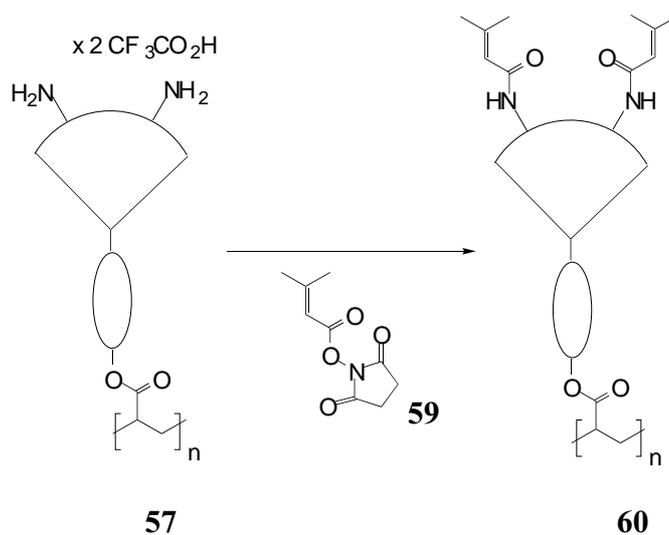


Abb. 17: Integriertes  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (125 MHz,  $\text{CDCl}_3/[\text{D}_4]\text{Methanol}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ) des Phenylalanin-Polymers **54a**, einige charakteristische Signale sind markiert.

In Abbildung 17 sind zwei Signale der Seitenketten des Dendrons markiert ( $\diamond$ ) sowie die in der Reaktion ins Molekül eingeführten charakteristischen Gruppen des Phenylalanins (o benzylicher Kohlenstoff, • ter. Kohlenstoff der Boc-Gruppe), jedes Signal entspricht dabei zwei Kohlenstoff-Atomen. Die Integrale weisen auf eine vollständige Belegung hin. Der Fehler dieser Methode liegt allerdings bei etwa 10%, so daß der Belegungsgrad lediglich zu 90% bestimmt werden konnte.

Eine Möglichkeit, um den Belegungsgrad der Reaktion am Polymer mit einem Hydroxysuccinimid-Aktivester genauer zu bestimmen, war die Variation der anzubringenden Gruppe. Hierbei sollte eine Gruppe in das Molekül eingeführt werden, die ein

charakteristisches Signal aufweist, das einfach integriert werden kann. Das  $^1\text{H-NMR}$  des entschützten Polymers **57** weist kein Signal im Bereich von 5.5 bis 7.0 ppm auf. Es bot sich daher an, ein kleines Molekül zur Synthese eines Hydroxysuccinimid-Aktivesters zu verwenden, das olefinische Protonen besitzt.



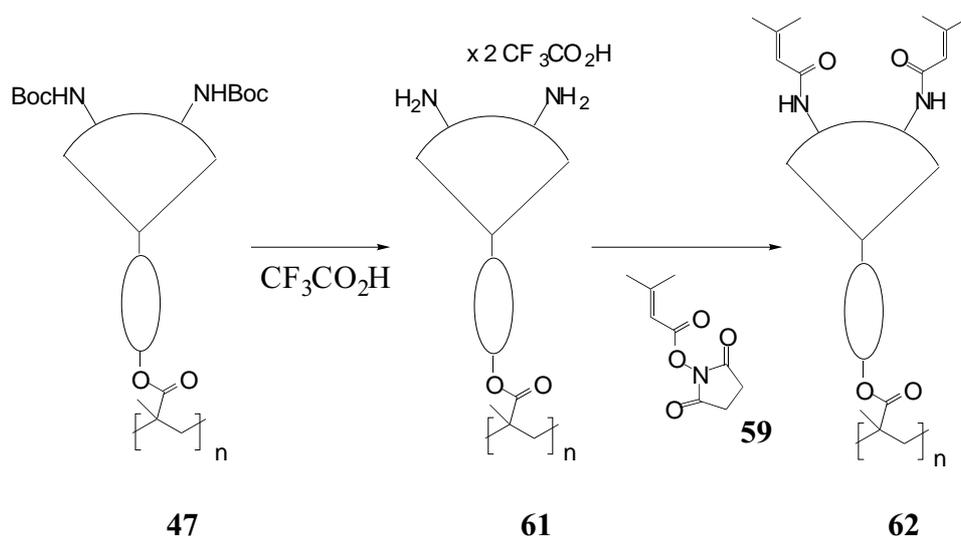
Schema 28: Reaktion des entschützten Polymers **57** mit dem Hydroxysuccinimidestern **59**.

Die 2,2-Dimethylacrylsäure hat ein charakteristisches Signal im  $^1\text{H-NMR}$  bei 5.8 ppm, ein Bereich, in dem keine Signale des Polymers **41** liegen. Nach Standardmethoden wurde der Aktivester der 2,2-Dimethylacrylsäure **59** synthetisiert<sup>[89]</sup> (Schema 28), die Reaktion mit dem Polymer erfolgte nach der oben beschriebenen Methode. Abbildung 16(d) zeigt das Spektrum von **60** im Vergleich mit **54a**, markiert ist das Signal der Doppelbindungsprotonen ( $\downarrow$ ). Eine Integration und der Vergleich der Signalintensitäten konnte in diesem Fall einfach durchgeführt werden. Der Belegungsgrad wurde mit >95% bestimmt. Die Amid-Kupplung mit Hydroxysuccinimid-Aktivestern verläuft also gut genug, um für eine Modifikation des Polymers eingesetzt zu werden.

Es konnten sowohl für die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe als auch für die Amidkupplung Bedingungen gefunden werden, die Modifikationen der peripheren funktionellen Gruppen des Polymers zulassen. Die angewandten Reaktionen verlaufen nahezu vollständig und ohne Nebenreaktionen unter Bedingungen, die leicht auf ein ähnliches Polymer übertragen werden können.

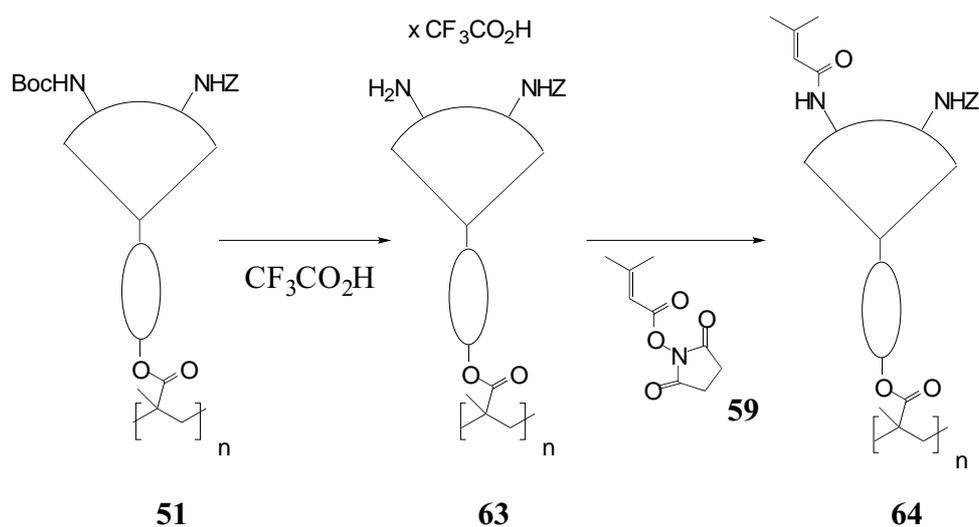
### 3.2.6. Polymeranaloge Modifikation der Polymethacrylate

Nach der oben beschriebenen Methode konnten auch die Polymethacrylate in der Peripherie modifiziert werden (Schema 29). Das G1-Polymer mit Boc-Schutzgruppen an den Amin-Funktionalitäten ließ sich glatt mit Trifluoressigsäure entschützen. Die Reaktion des entschützten Polymers **61** mit dem Hydroxysuccinimidester **59** lieferte das Polymer **62**, das durch NMR-Spektroskopie charakterisiert wurde. Auch hier konnten nach dem Entschützen im NMR-Spektrum keine Anzeichen von Zersetzung detektiert werden.



Schema 29: Entschützung und Modifizierung des Polymethacrylats **47**.

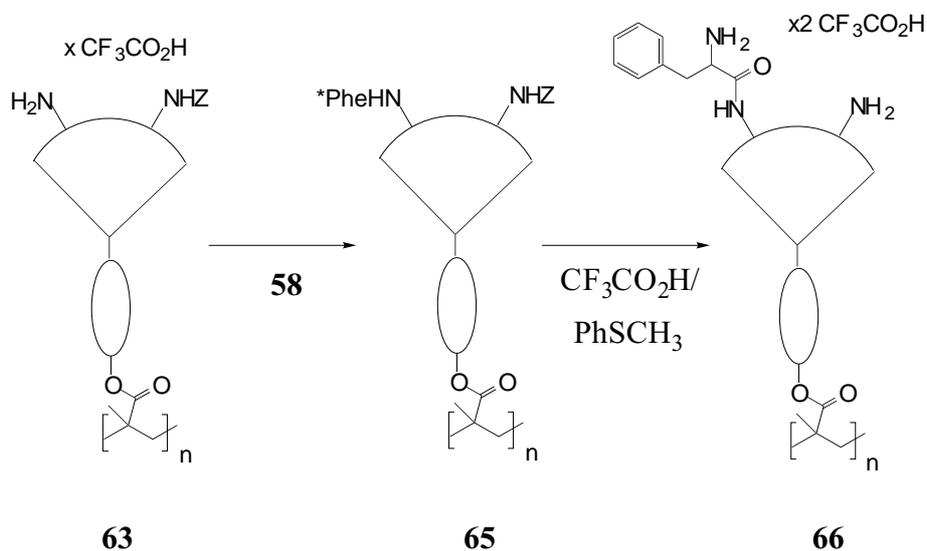
Für das G1-Polymer **51** mit je einer Boc- und einer Z-Schutzgruppe lieferte die Behandlung mit Trifluoressigsäure das partiell entschützte Polymer **63**. Integration des  $^1\text{H-NMR}$  zeigte, daß die Z-Schutzgruppen auch unter den drastischeren Bedingungen der polymeranalogen Reaktion stabil sind.



Schema 30: Polymeranaloge Reaktion mit **59** am gemischt-geschützten Polymethacrylat **51**.

Polymer **63** konnte nicht durch Fällung gereinigt werden, da das partielle Entschützen der Amino-Gruppen in einer schlechten Löslichkeit des Polymers resultierte. Das Polymer war weder in polaren noch in unpolaren Lösemitteln gut löslich, eine vollständige Reinigung war damit nicht möglich. Verschiedenste Lösemittelreste konnten nicht vollständig entfernt werden. Auf Grund der gemischten Polarität verliefen Gefriertrocknungen weder aus Benzol noch aus Wasser befriedigend, schließlich konnten lediglich Gemische mit mäßigem Erfolg benutzt werden. Die nachfolgende Amid-Kupplung wurde wegen der schlechten Löslichkeit nicht in reinem Methanol (wie für die komplett entschützten Polymere **57** und **61** beschrieben), sondern in einem Gemisch aus Methanol und Dichlormethan durchgeführt. Das Polymer **63** wurde mit einem Überschuß des betreffenden Hydroxysuccinimidesters (**59** und **58**) behandelt (Schema 31 und 32),

wobei das Produkt bei beiden Umsetzungen durch Fällung erhalten werden konnte. Die Löslichkeit der Polymere **64** und **65** war ebenfalls niedrig, beide Substanzen quollen eher, als in Lösung zu gehen.



Schema 31: Belegung des partiell entschützten **63** mit Phenylalanin und anschließende vollständige Entschützung von **65**.

NMR-Spektren mit einer entsprechend reduzierten Qualität konnten für beide Substanzen in  $[\text{D}_7]\text{DMF}$  aufgenommen werden. Beide NMR-Proben hatten einen gelartigen Charakter, was zu einer zusätzlichen Signalverbreiterung führte. Das Überlappen der breiten Signale im  $^1\text{H}$ -NMR erschwerte eine Integration und damit die Bestimmung eines Belegungsgrades. Auch das zuvor als „Sonde“ nutzbare charakteristische Signal des Doppelbindungs-Protons fällt im Fall von **64** bei 5.6-5.9 ppm mit den benzyllischen Protonen der Z-Schutzgruppe zusammen (Abb. 18(b)). Die NMR-Spektren beider Polymere (**64**, **65**) zeigen, daß eine Reaktion an den freien Aminogruppen zu einem hohen Anteil (>85%) stattgefunden hat, aber eine genaue Bestimmung war mit den erhaltenen Spektren nicht möglich.

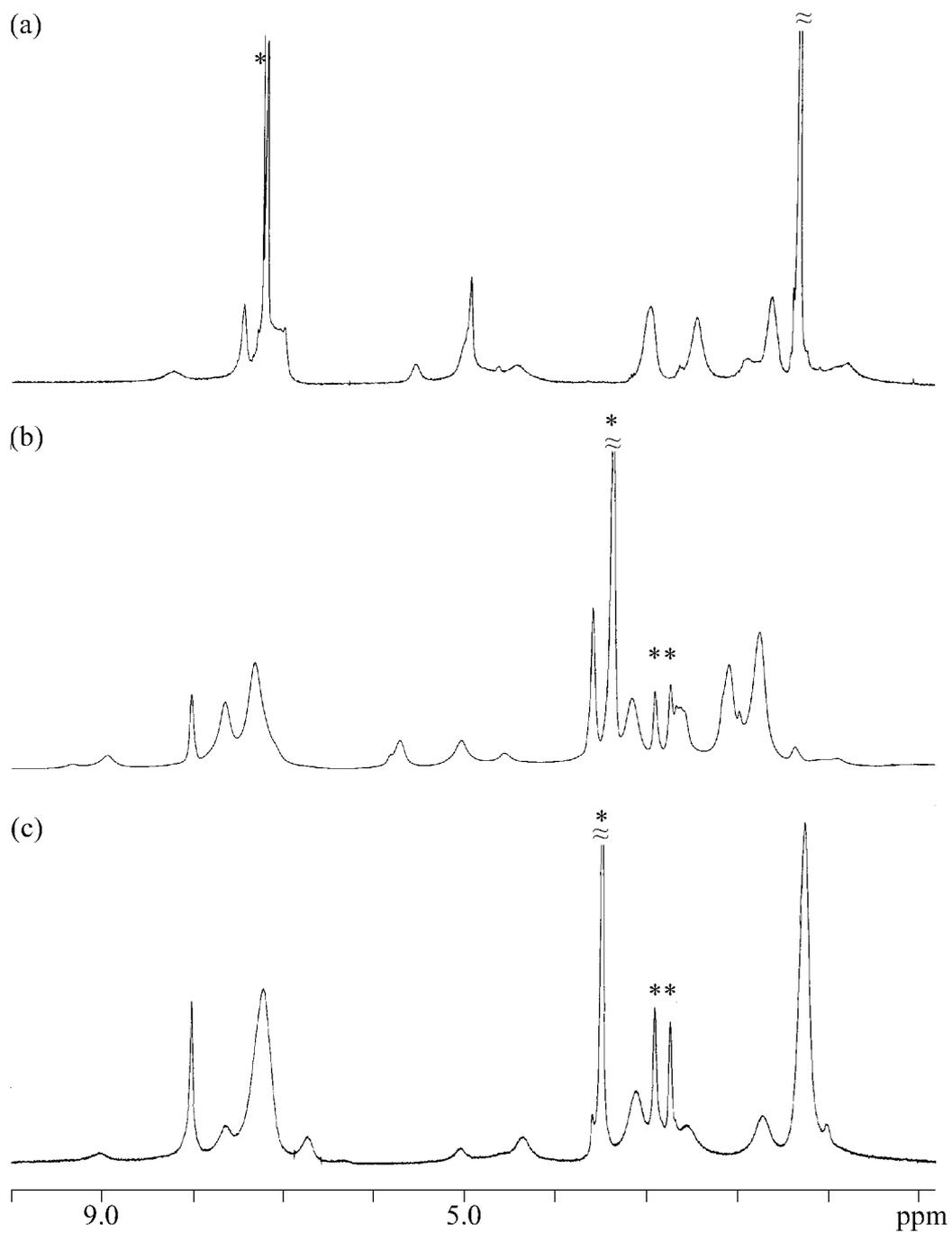


Abb. 18: <sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, 25°C) des gemischt geschützten Polymers **51** in CDCl<sub>3</sub> (a); sowie nach Amidkupplung mit 2,2-Dimethylacrylsäure (b) und Phenylalanin in [D<sub>7</sub>]DMF (c); markiert sind die Lösemittel-Signale (\*).

Die geringe Löslichkeit der Polymere **64** und **65** erschwerte auch weitere polymeranaloge Umsetzungen, in diesem Fall die Abspaltung der Z-Schutzgruppen. Für eine polymeranaloge Reaktion kam die Hydrierung zur Entschützung nicht in Frage, da eine Abtrennung des Katalysators vom Polymer nicht möglich gewesen wäre. Z-Schutzgruppen können auch unter stark sauren Bedingungen abgespalten werden, allerdings werden unter diesen Bedingungen Boc-Schutzgruppe ebenfalls abgespalten. Drastische Bedingungen wie Behandeln eines Z-geschützten Dendrons mit Bromwasserstoff in Eisessig führten zu einer Zersetzung. Eine mildere Methode stellte Trifluoressigsäure unter Zusatz von Thioanisol dar.<sup>[90]</sup> Zunächst wurde diese Methode am Z-geschützten G2-Dendron **21a** erprobt. Das Produkt der Reaktion war identisch mit dem durch Hydrierung erhaltenen **21c**.

Diese Methode konnte erfolgreich zum Entschützen des Polymers **65** eingesetzt werden, die Löslichkeit von **64** reichte für eine weitere polymeranaloge Umsetzung nicht aus. Das Polymer **65** wurde in Trifluoressigsäure gelöst und mit einem Überschuß Thioanisol versetzt. Nach 24 Stunden wurde das Lösemittel vollständig entfernt. Das entschützte Polymer **66** war wasserlöslich und konnte aus Wasser gefriergetrocknet werden. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren des Rohmaterials konnten in [D<sub>4</sub>]Methanol gemessen werden. Der gelartige Charakter der Probe und Wasserspuren führten zu einer Verbreiterung der Signale in den NMR-Spektren. Neben den breiten Signalen wurde eine Bestimmung des Entschütungsgrades aus dem <sup>1</sup>H-NMR dadurch verhindert, daß alle Signale der abgespaltenen Z-Schutzgruppe entweder im aromatischen Bereich liegen oder im benzyllischen. In beiden Fällen fallen sie mit Signalen des Polymerrückgrats zusammen. Bei der Qualität des erhaltenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums war eine Detektion von Restsignalen der Z-Schutzgruppe durch Integration nicht möglich. Im <sup>13</sup>C-NMR (125 Mhz, 17200 Scans) ist jedoch kein Signal des charakteristischen Benzyl-Kohlenstoffs der Z-Schutzgruppe zu erkennen, was den Grad der Entschützung bei dem gegebenen Signal-Rausch-Verhältnis zu >90% bestimmt. Bei der Qualität der erhaltenen Spektren sind

diese Ergebnisse jedoch nicht zuverlässig. Weitere Experimente zur Erprobung der Abspaltung der Z-Schutzgruppe am Polymer sind nötig.

Die erprobten Bedingungen zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und zur Amidkupplung mit Hydroxysuccinimid-Aktivester konnten auf das gemischt-geschützte Polymer übertragen werden. Auch zur Abspaltung der Z-Schutzgruppe konnten Bedingungen gefunden werden, die für polymeranaloge Reaktionen anwendbar sind. Prinzipiell ist damit die gezielte Anbringung verschiedener Gruppen am Polymer möglich. Es muß dabei jedoch auf löslichkeitsvermittelnde Seitenketten geachtet werden, um weitere Reaktionen am Polymer zu ermöglichen.

### 3.2.7. Ausblick

Die Synthese und anschließende Polymerisation von aminofunktionalisierten dendronisierten Makromonomeren zu hochmolekularen Polymeren wurde beschrieben. Mit den neuartigen gemischt-geschützten Methacrylat-Monomeren konnten Polymere synthetisiert werden, die zwei orthogonale Aminschutzgruppen in der Peripherie tragen.

Es konnte eine Amid-Kupplungs-Chemie erfolgreich am Polymer eingesetzt werden. Der nächste Schritt sollte darin bestehen, in der polymeranalogen Reaktion Gruppen in das Molekül einzuführen, die die Löslichkeit verbessern. Damit wären weitere Reaktionen am Polymer erleichtert. Auch die Schutzgruppe am eingeführten Baustein könnte variiert werden. Eine Schutzgruppe, die leicht unter polymeranalogen Bedingungen abgespalten werden kann und gleichzeitig unter den Bedingungen der Z-Entschützung stabil ist, würde weitere schrittweise Reaktionen am Polymer erlauben. Bei der Auswahl der Schutzgruppe ist allerdings, wie in Kapitel 3.1.6. bereits ausgeführt, nicht nur auf die Abspaltungsbedingungen zu achten, sondern auch, ob die Nebenprodukte vom Polymer abtrennbar sind.