

1 Einleitung

1.1 Helikale Strukturen in der Natur

Biomakromoleküle treten in der Natur in großer Vielfalt auf. Ihre Fähigkeit eine Vielzahl komplexer biologischer Funktionen auszuüben basiert auf der Eigenschaft spezifische, gefaltete Konformationen einnehmen zu können. Die Kontrolle über die sekundäre und tertiäre Architektur ist Voraussetzung für die Organisation des Lebens und wird von natürlichen Systemen sowohl durch ungerichtete solvophobe Wechselwirkungen, als auch durch Ausbildung dirigierender Wasserstoffbrücken garantiert. Der reversible Übergang zwischen helikaler und geknäuelter Konformation ist eins der Schlüsselemente hierarchischer Strukturbildung in der Natur. Die große Bedeutung des Helix-Struktur-Motives beruht auf den speziellen geometrische Eigenschaften: Helices sind chiral, verfügen über voneinander isolierte äußere und innere Oberflächen und können substituierte Seitenketten in genau definierter Weise im Raum positionieren, entscheidend für die molekulare Erkennung an Proteinoberflächen. Die helikale Architektur spielt in vielen biologischen Systemen eine entscheidende Rolle, so sind, z.B., Oligonukleotide Helices in Form der doppelsträngigen DNS verantwortlich für Speicherung und Weitergabe der genetischen Informationen,^[1] essentiell für die Organisation des Lebens (Abb.1, **A**). Peptid-Helices erfüllen eine Vielzahl biologischer Funktionen, wie an einigen Beispielen gezeigt werden soll (Abb. 1).

1) Molekulare Erkennung an der Helixoberfläche wie, z.B. im Bak-Peptid/Bcl-x_L-Proteinkomplex (Abb. 1, **B**). Das Bak-Protein besteht aus einer amphiphilen α -Helix die über elektrostatische und hydrophobe Wechselwirkungen mit der hydrophoben Bindungsstelle des Bcl-x_L-Proteins interagiert. Die Peptide Bak und Bcl-x_L gehören zu der wichtigen Klasse von Proteinen, die den programmierten Zelltod, die Apoptose regulieren ^[2, 3] Für jeden Organismus ist die Balance zwischen Zellwachstum (Proliferation) und Zelltod (Apoptose) überlebenswichtig.^[4, 5] Durch Virus oder genetische Mutationen geschädigte Zellen werden durch den Mechanismus selektiv eliminiert. Störungen im Ablauf der natürlichen Regulation können Krebserkrankungen auslösen.^[5, 6]

2) Als Gerüststruktur, z.B. zur Anordnung unterschiedlicher Bakteriochlorophyll-Pigmente im „light harvesting complex“ ^[7] durch eine starre helikale Struktur und klar definierter Bindungsstellen (Abb. 1, **C**).

3) Zum Aufbau supramolekularer, superhelikaler Fasern, die über eine hohe mechanische Belastbarkeit verfügen, wie z.B., im dreifach helikal gebündelten Kollagenkabel (Abb. 1, **D**).^[8]

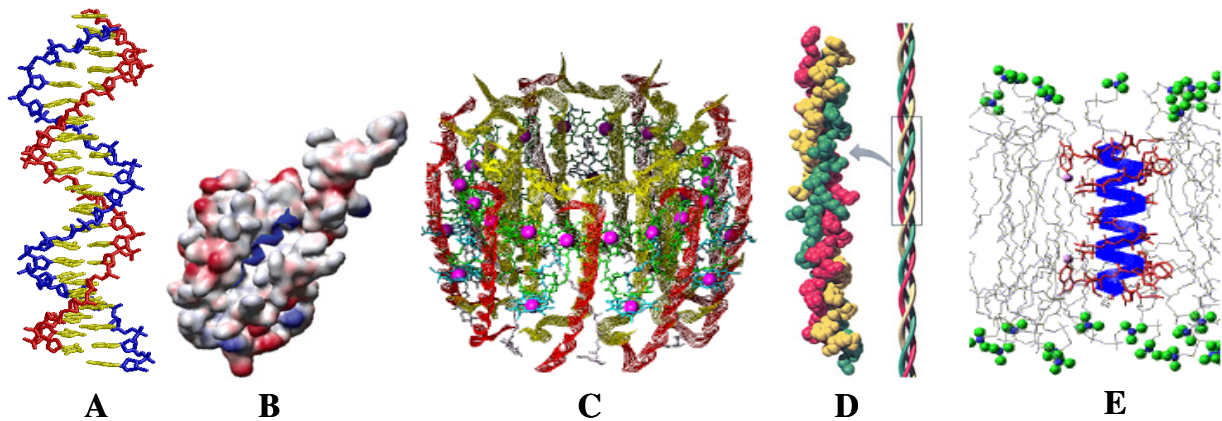


Abb. 1 Helikale Motive in der Natur: **A** DNS-Doppelstrang, **B** Bak/ Bcl-x_L-Proteinkomplex, **C** „light harvesting complex“ II, **D** Kollagen, **E** Gramicidin A, Kationen-Transmembrankanal.

4) Selektiver Transport auf molekularer Ebene durch einen helikalen Transmembrankanal, wie z.B., im Gramicidin A (Abb. 1, **E**). Das Peptid setzt sich aus alternierenden D- und L- α -Aminosäuren zusammen, die eine durch H-Brücken stabilisierte β -helikale Konformation einnehmen.^[9] In einer β -Helix weisen dabei alle Aminosäureseitenketten nach außen und es bildet sich entlang der Helixachse eine tubulare Struktur aus.^[10, 11] Der Single-Strang ist rechtshändig mit 6-7 Einheiten pro Windung. Erst die Dimerisierung ermöglicht eine Überbrückung von Lipid-Doppelschichten.

1.2 Künstliche Helices

Die einzigartigen Eigenschaften natürlicher Biomakromoleküle dienen als Vorbild und Inspiration für das Design synthetischer Systeme. Die Kontrolle innewohnender geometrischer Eigenschaften wie, z.B., Flexibilität, Aspekten-Verhältnis, innerer Käfigdurchmesser, definierte innere und äußere Oberfläche, stellt eine große Herausforderungen für Chemiker dar. Unterschiedliche tubulare und helikale Architekturen wurden in interessanten Review-Artikeln vorgestellt.^[12, 13]

Für die Organisation definierter Strukturen können neben ungerichteten solvophoben Effekten, auch dirigierende Wechselwirkungen gezielt eingesetzt werden. Die Orientierung aromatischer Oligoamide in eine helikalen Konformation beruht auf der Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen benachbarten Einheiten und der, aus der *meta*-Verknüpfung resultierenden, Krümmung des Rückgrates. Ein weiterer stabilisierender Effekt geht von aromatischen π,π -Wechselwirkungen aus.^[14] Beispiele dieser Substanzklasse werden in Kapitel 3 näher beschrieben. Generell können Makromoleküle mit helikaler Architektur in zwei große Klassen unterteilt werden:

1) in starre Helices, charakterisiert durch ein unflexibles, starres Rückgrat und sterische Wechselwirkungen, die in den statisch helikalen Polymeren^[15] repräsentiert sind, wie z.B., in Polyacetylenen, Polyisocyaniden, Polyisocyanaten oder Polymethacrylaten.

2) in dynamische Helices, die in helikalen Polymeren, mit flexiblen Rückgrat und niedriger Inversionsbarriere vorliegen, wie z.B. in Polysilanen. Bilden sich thermodynamisch bevorzugte Konformationen in Lösung aus, spricht man von so genannten Foldameren.^[16]

In Abhängigkeit der Helix-Inversionsbarriere, als die Aktivierungsenergie definiert, die einen helikalen Drehsinn in den anderen überführen kann, unterscheiden sich die dynamisch helikalen Polymere von den statisch helikalen Polymeren. Für Polymere mit einer hohen Inversionsbarriere können sowohl rechts, als auch linkshändige Helices existieren, während im Falle einer geringen Energiebarriere beide Helicitäten schnell ineinander übergehen. Die Energiebarriere hängt von verschiedenen Faktoren ab. Eine große Rolle spielt, neben der Flexibilität des Polymerrückgrates, die Größe und sterische Wechselwirkungen der Seitenketten. Im Falle hoher Inversionsbarrieren formt sich die helikale Konformation während der Polymerisation unter kinetischer Kontrolle. Jedes weitere dazukommende Monomer addiert sich an die helikale Struktur in stereochemisch definierter Art und Weise.

Wie bereits kurz erwähnt, bilden Foldamere eine bevorzugte, kompakte Konformation in Lösung aus.^[17] Der reversible Helix-Knäuel-Übergang ermöglicht die Population des globalen Energieminimums. Die Konformation wird von nicht kovalenten Wechselwirkungen benachbarter und nicht benachbarter Wiederholungseinheiten sowie entropischen Faktoren bestimmt. Die von der Lehn-Gruppe genutzten polyheterocyclischen Stränge aus 2,2'-Bipyridinen bilden in Lösung eine transoide, helikale Vorzugskonformation aus, und stellen daher einen wichtigen Vertreter aus der großen Gruppe der Foldamere dar.^[18] Die cisoide Konformation in 2,2'-Bipyridinen ist durch die elektrostatische Abstoßung der freien Elektronenpaare an den Stickstoffatomen und durch sterische Wechselwirkung der *ortho*-Protonen um 5.7 kcal/mol destabilisiert, während die transoide Konformation günstige elektrostatische Wechselwirkungen erlaubt (Abb. 2, F). Unterschiedliche Foldamerfamilien beruhen auf Weiterentwicklungen dieses Design-Grundprinzips.^[12]

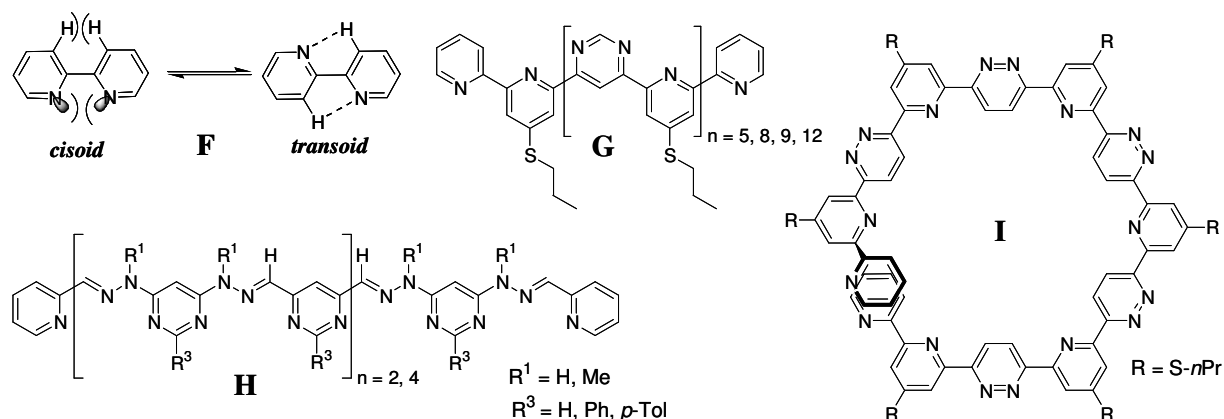


Abb. 2 Gleichgewicht zwischen cisoider und transoider Konformation in 2,2'-Bipyridinen **F**, *Oligo*(pyridin-*alt*-pyrimidin)e **G**; *Oligo*(hydrazone-*alt*-pyrimidin)e **H**; *Oligo*(pyridin-*alt*-pyridazin)e **I**.

Oligo(pyridin-*alt*-pyrimidin)e wurden 1995 als erstes helikales Rückgrat dieses Typs beschrieben. Ausgehend von der in 2,2'-Bipyridinen bevorzugten transoiden Konformation in Verbindung mit der *meta*-Verknüpfung von Pyridin- und Pyrimidineinheiten resultiert eine helikale Struktur, die zusätzlich durch π,π -Wechselwirkungen überlagernder aromatischer Einheiten stabilisiert wird (Abb. 2, **G**).

Die Pyridineinheit kann durch Hydrazoneinheiten substituiert werden, die auch die transoide Konformation stabilisieren können (Abb. 2, **H**).^[19, 20] Phenylsubstituenten in *Oligo*(hydrazone-*alt*-pyrimidin)e können die helikale Struktur noch zusätzlich durch aromatische π,π -Wechselwirkungen stabilisieren. Die helikale Struktur kann sowohl in Lösung, als auch im festen Zustand nachgewiesen werden. Zur Vergrößerung des Helixdurchmessers konnten *para*-verknüpfte Einheiten in das Oligomerrückgrat eingebaut werden. Die resultierenden *Oligo*(pyridin-*alt*-pyridazin)e nehmen eine helikale Konformation mit 12 Heterozyklen pro Windung ein, daraus resultiert ein innerer Käfig mit einem Durchmesser von $\sim 8-9$ Å (Abb. 2, **I**).^[21] Die *Oligo*(pyridin-*alt*-pyridazin)e zeigen eine ausgeprägte Tendenz zur Selbst-Aggregation durch intra- und intermolekulare π,π -Wechselwirkungen zwischen überlappenden und benachbarten aromatischen Einheiten, unter Ausbildung chiraler, ineinander gewundener Fasern mit Mikrometerlänge und einem Durchmesser von ~ 80 Å. Ein alternativer Weg zur Ausdehnung der helikalen Struktur ist die Substitution von Pyridinsegmenten durch Naphthyridineinheiten. Für die korrespondierenden *Oligo*(1,8-naphthyridin-*alt*-pyrimidin)e kann ebenfalls die Ausbildung einer helikalen Konformation, sowohl in Lösung, als auch im festen Zustand beobachtet werden.^[22] Aus dem schnell wachsenden Forschungsgebiet der Foldamere möchte ich mich im Folgenden auf die für meine Arbeit relevanten *Oligo*(phenylenethinyl)-Foldamere konzentrieren.^[17]

1.3 Eigenschaften von *meta*-Phenylethylen-Foldameren

Auf dem schnell wachsenden Gebiet der Foldamere, haben die Phenylethylen in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen, sie repräsentieren attraktive Bausteine zur Herstellung funktionaler Nanostrukturen. Dabei galt bisher besondere Aufmerksamkeit den *para*-verknüpften OPE's^[23] und -PPE's^[24], da sie, aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften, Anwendung in der molekularer Elektronik und Sensortechnologie finden. Erst in letzter Zeit ist das Interesse an ihren *meta*-verknüpften Verwandten stark gestiegen. Die große Besonderheit der PmPE's liegt in ihrer speziellen Fähigkeit eine helikale Konformation einnehmen zu können, wobei sich ein innerer Käfig ausbildet.

Da sich meine Dissertation auf diese Grundarchitektur stützt, werde ich mich an dieser Stelle genauer mit dieser Verbindungsklasse auseinandersetzen. Die von Moore und Mitarbeitern erstmals beschriebenen amphiphilen *Oligo(meta*-Phenylethylen)e (OmPE's) zeigen durch solvophobe Wechselwirkungen getriebene Faltung, ab einer diskreten Kettenlänge von $n > 8$ (Abb.3).^[17]

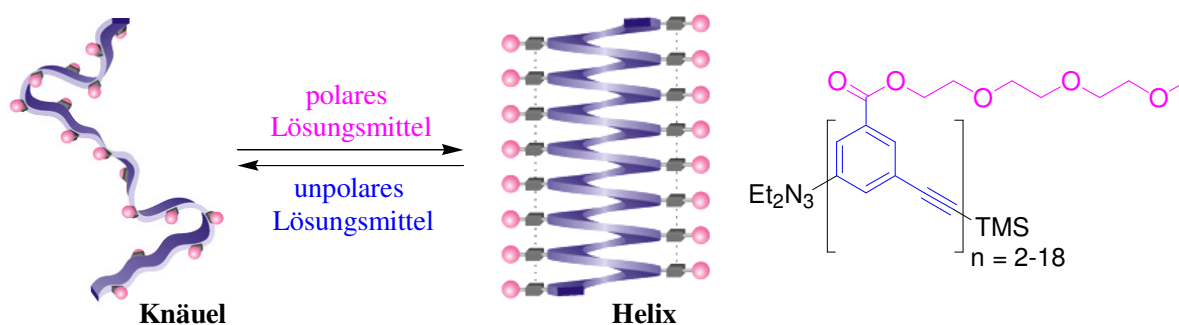


Abb. 3 Knäuel-Helix-Übergang in OmPE's mit polarer Triglymekette.

In polaren Lösungsmitteln, wie z.B. Acetonitril, bildet sich eine helikale Konformation aus, da dadurch die Interaktion der polaren Triethylenglykol-Seitenketten mit dem polaren Lösungsmittel maximiert und gleichzeitig der Kontakt mit den hydrophoben aromatischen Einheiten minimiert wird. Die sekundäre helikale Struktur resultiert dabei aus der *meta*-Verknüpfung des PE-Rückgrates und wird zusätzlich durch π,π -Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Einheiten übereinander liegender Windungen stabilisiert. ESR-Studien an mit TEMPO-Radikalen spin-markierten Monomeren belegen, dass jede Windung, in Übereinstimmung mit der hexagonalen Symmetrie und den Bindungswinkeln von 120° zwischen den *meta*-Substituenten am Benzolring, aus 6 Monomereinheiten besteht.^[25] Die gefaltete Konformation umschließt einen tubularer Käfig mit einem Durchmesser von ungefähr 7 \AA (Abb.4).^[12]

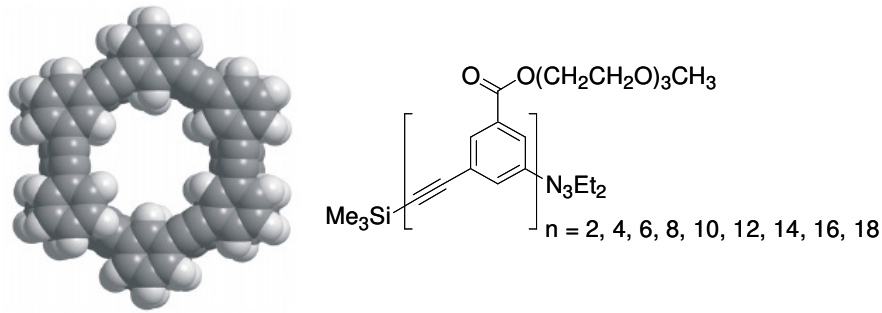


Abb. 4 Ausbildung des inneren Käfigs in der helikalen Konformation von *OmPE*'s.

Aus detaillierten Studien zu den *OmPE*'s geht hervor, dass ein enger Zusammenhang zwischen der Kettenlänge und den Faltungseigenschaften besteht. Oligomere, die sich aus weniger als 8 Einheiten zusammensetzen, zeigen kein Faltungsbestreben in polaren Lösungsmitteln.^[17] Ein Anstieg der Kettenlänge bewirkt eine zunehmende Stabilisierung der helikalen Konformation in Acetonitril, aufgrund anwachsender aromatischer π,π -Wechselwirkungen, der Titrationsübergang zwischen gefalteter und ungefalteter Konformation wird schärfer und verschiebt sich zu höheren Chloroformkonzentrationen.^[26] Quantitative Analysen gemäß der Helix-Knäuel-Theorie zeigen einen linearen Zusammenhang zwischen Kettenlänge und Stabilisierung der helikalen Konformationen.^[26, 27] Der lösungsmittelinduzierte Übergang zwischen ungeordneter, nicht gefalteter und geordneter, helikaler Struktur, kann gut mit optischen Messmethoden verfolgt werden. Die optoelektronischen Eigenschaften beider Konformationen unterscheiden sich auf charakteristische Weise voneinander. Im entfalteten Zustand treten im Absorptionsspektrum zwei Maxima auf, da die isolierten Einheiten des Phenylenethinyl-Chromophors, in der bevorzugt transoiden Anordnung ein anderes Absorptionsverhalten zeigen, als im Falle der helikalen Konformation, die sich ausschließlich aus cisoid angeordneten Einheiten zusammensetzt (Abb. 4). Im Fluoreszenzspektrum tritt aufgrund der aromatischen π,π -Wechselwirkungen, einander überlagernder Einheiten in der gefalteten Konformation eine excimerenartige Emission auf, während die ungefaltete Konformation durch transoid angeordnete, isolierte *mPE*-Einheiten charakterisiert ist, zu einer direkten Emission führen (Abb. 5).

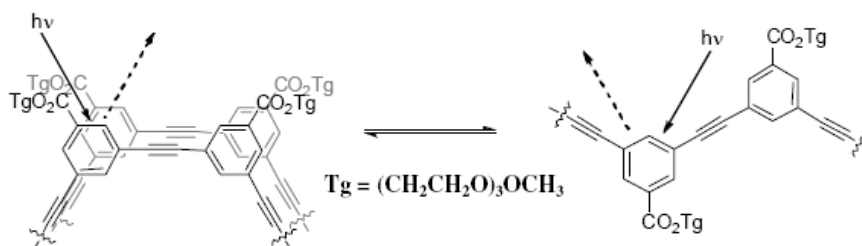


Abb. 5 Schematische Darstellung zur excimerenartigen- und direkten Emission in gefalteten- (links) und entfalteten Zustand (rechts) von *mPE*'s.

Im Fluoreszenzspektrum weist eine intensive Bande im Bereich von 345-350 nm auf eine ungefaltete Struktur hin, während sich für die helikale Konformation ein sehr breiter Signalverlauf, geringer Intensität und einem Emissionsmaximum zwischen 410 und 440 nm ergibt.

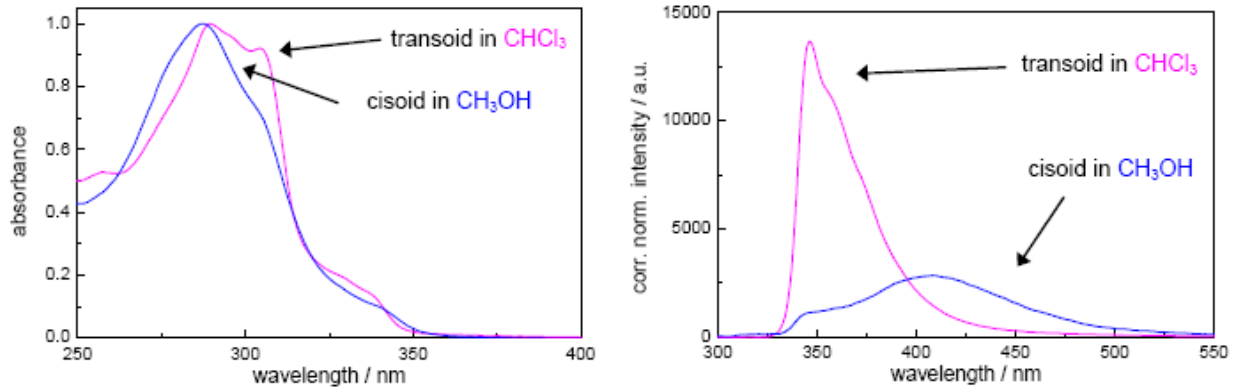


Abb. 6 Typische Absorptions- und Fluoreszenzspektren gefalteter und ungefalteter *PmPE*'s.

In einer alternativen Messmethode kann auch der Zirkulare Dichroismus (CD) herangezogen werden. Ein auftretender Cotton-Effekt im Wellenlängenbereich der Absorption des aromatischen Rückgrates, deutet auf eine chirale Anordnung der Übergangsmomente der einzelnen Monomereinheiten hin. Der beobachtete charakteristische Signalverlauf („Bisignator“: negativ-positiv bzw. positiv-negativ), lässt auf die Händigkeit der Helix, entsprechend *P* bzw. *M*, schließen. Auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann zwischen ungefalteter und helikaler Konformation unterschieden werden. Die Überlagerung der Einheiten führt in gefalteter Struktur zu einer starken Abschirmung der Kerne, das verursacht eine Verbreiterung und Hochfeldverschiebung der Signale, während für ungefaltete Konformationen scharfe und gut aufgelöste Signale registriert werden können.

1.3.1 Chiralitätstransfer in helikalen *mPE*'s

In der gefalteten Struktur stehen *M* und *P*-helikale Konformationen miteinander im Gleichgewicht und verfügen über dieselbe Energie. Eine chirale Störung im System bewirkt eine energetische Diskriminierung zwischen den dann diastereomeren Zuständen, dadurch verschiebt sich das Gleichgewicht zu Gunsten der energieärmeren Helix (Abb. 7).^[15, 28]

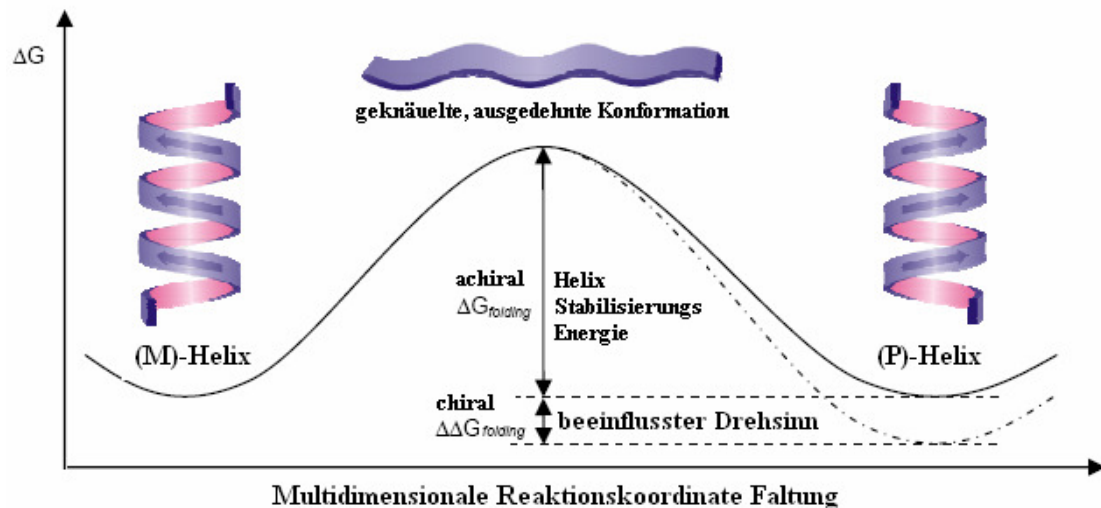


Abb. 7 Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen *P*- und *M*-helikaler Konformation durch chirale Einflüsse.

Der Zirkulare Dichroismus ist ein Maß, für die Verschiebung des Gleichgewichtes. Der dem CD-Signal zugrunde liegende Cotton-Effekt ist umso stärker ausgeprägt, je mehr Überschuss einer Händigkeit vorliegt, d.h., je größer der energetische Unterschied zwischen *P*- und *M*-Helix ist. Voraussetzung für das Auftreten eines Cotton-Effektes ist dabei eine klar definierte Sekundärstruktur, wie sie, z.B., in gefalteten *mPE*'s auftreten kann. Die chiralen Seitenketten können dann durch kooperative Wechselwirkungen, Chiralität auf das achirale aromatische *mPE*-Rückgrat übertragen. Der Einbau einer chiralen Methylgruppe in *OmPE*'s mit unpolare Seitengruppe^[29] (Abb. 8, A), als auch polarer Seitenkette^[30] (Abb. 8, B), bewirkt einen deutlichen Cotton-Effekt, ohne die helikale Konformation zu destabilisieren (Abb. 8).

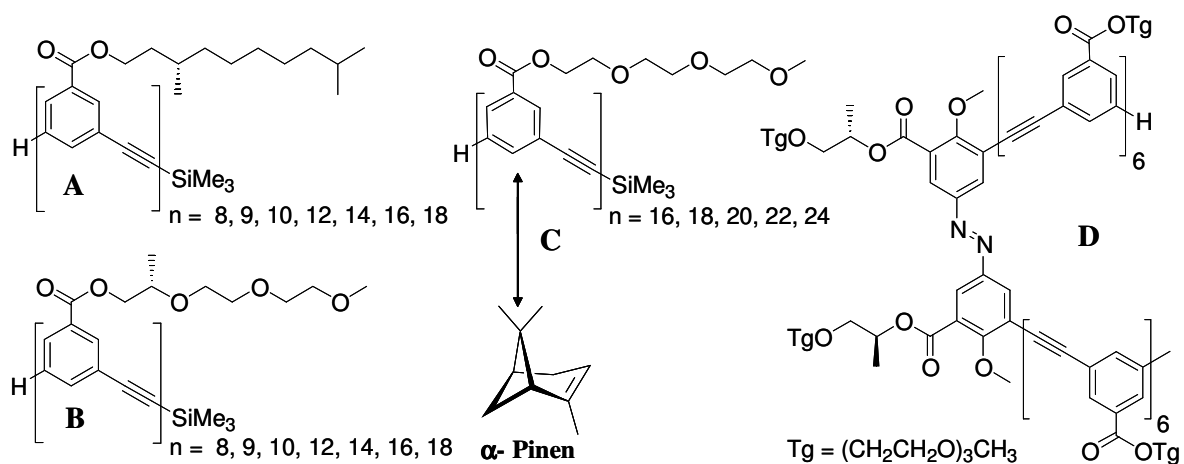


Abb. 8 Verschiedene *mPE*'s mit chiralen Seitengruppen A, B; chirale Induktion durch Wechselwirkung von α -Pinen mit achiralen *OmPE*'s C; Chiralitätstransfer durch eine inkorporierte chirale Azo-Einheit D.

Durch Einschluss chiraler Gastmoleküle, wie α -Pinen, in den hydrophoben Käfig der helikalen *OmPE*'s kann ebenfalls ein Chiralitätstransfer induziert werden (Abb. 8, C).^[31] Die in

das *m*PE-Gerüst eingebaute chirale Azo-Einheit bewirkt einen Cotton-Effekt im gefalteten Zustand, der durch Zugabe von (+)- α -Pinen verstärkt werden kann, während die Komplexierung mit dem Enantiomeren (-)- α -Pinen das CD-Signal zunächst verringert und für höhere Konzentrationen sogar invertiert (Abb. 8, D).^[32, 33]

Es sind weitere Beispiele zum Einbau chiraler Einheiten in das Polymerrückgrat bekannt (Abb. 9). So kann, z.B., ein optisch aktives Binaphtolderivat inkorporiert werden (Abb. 9, E).^[34] Der induzierte Cotton-Effekt ist am größten, wenn die chirale Einheit in der Mitte platziert wird und nicht am Rand. Dabei wird die helikale Konformation um 3-5 kcal/mol destabilisiert.

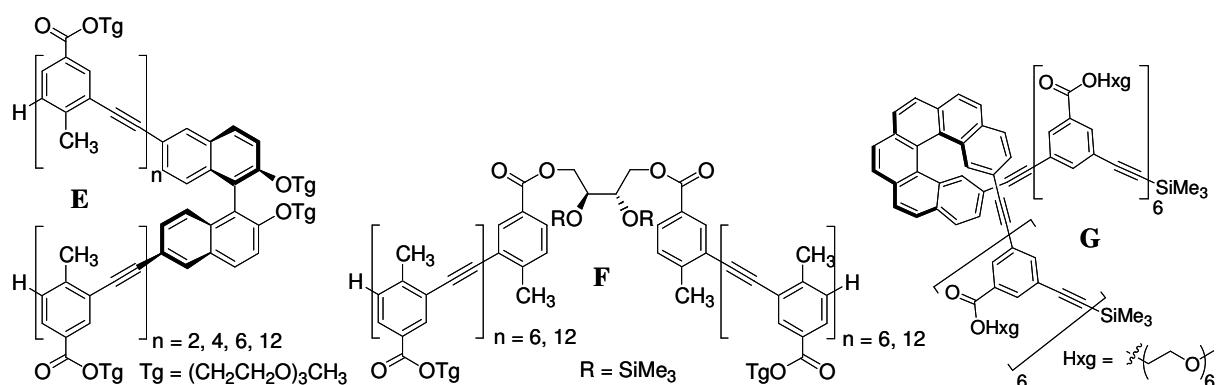


Abb. 9 Chirale Induktion durch in das *m*PE-Gerüst eingebettete chirale Segmente: substituierte Binaphtole **E**, TMS-geschützte Weinsäurederivate **F** und starres Hexahelicene **G**.

Der Einbau von chiralen (+)-Weinsäurederivaten induziert eine helikale Konformation im *m*PE-Oligomerrückgrat und damit verbunden auch einen Cotton-Effekt aber nur im Falle von Trimethylsilylschutzgruppen (Abb. 9, F).^[35] Die Verwendung von Isopropyliden-Schutzgruppen inhibiert dagegen die Helixformierung und es kann keine CD-Intensität gemessen werden. Die Moore-Gruppe berichtet auch von der Verwendung einer chiralen, starrer Hexaheliceneinheit für den Chiralitätstransfer in wasserlöslichen *Oligo(meta-Phenyleneethynylene)*en (Abb. 9, G).^[36] Der beobachtete intensive Cotton-Effekt in Acetonitril/ Wasser und dessen Ausrichtung wird stark von der Lösungsmittelzusammensetzung beeinflusst.

1.3.2 *meta*-Phenyleneethinylene mit modifizierter Architektur

In der Literatur sind eine Vielzahl weiterer helikaler *m*PE's beschrieben worden, dabei beschränkt sich die Mehrheit der Publikationen auf Oligomere genau definierter Länge (Abb.10).

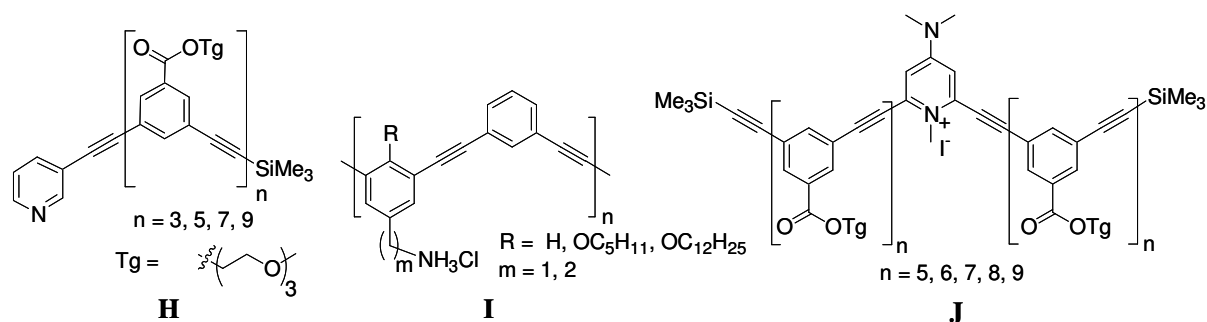


Abb. 10 Modifizierte *OmPE*'s: mit Pyridin-Endgruppe zur Pd-Komplexierung **H**; kationisches *PmPE* **I**; *OmPE* mit inkorporierter Methylpyridinium-Einheit **J**.

Das durch Verknüpfung eines oligomeren Phenyleneethynylstranges mit einer terminalen Pyridineinheit erhältliche Ligandensystem (Abb. 10, **H**) kann an Palladiumdichlorid koordinieren.^[37] Im Komplex liegen zwei Oligomereinheiten übereinander, daraus ergibt sich eine für Faltungsphänomene ausreichende Länge, während in Abwesenheit von Palladium keine helikale Konformation beobachtet werden kann.

Durch Einbau einer Methylpyridinium-Einheit in das *mPE*-Rückgrat kann die Stabilität der helikalen Konformation erhöht werden (Abb. 10, **J**).^[38] In Titrationsexperimenten verschiebt sich der Schwerpunkt der Titrationskurven zu höheren Chloroformkonzentrationen. Die erhöhte Stabilität beruht auf den starken aromatischen π,π -Wechselwirkungen zwischen dem Pyridinsegment und überlagernden Phenyleneethynylen-Einheiten und beträgt etwa 1.8 kcal/mol. *Poly(meta-ethinylpyridin)e* mit Dialkylaminogruppen formen helikale Komplexe mit Sacchariden.^[39] Der auftretende Cotton-Effekt nimmt durch Zugabe von Trifluoressigsäure weiter zu bis die Hälfte der Pyridineinheiten protoniert ist. Die resultierende dimere Pyridin-Pyridinium-Struktur verfügt über eine größere Bindungskonstante. Die Saccharose-Komplexierung kann daher über den pH-Wert reguliert werden. Neben den *Oligo(meta-phenyleneethynylen)e* (*OmPE*'s) wurden auch *Poly(meta-phenyleneethynylen)e* (*PmPE*'s) mit polarer Triglyme- und unpolare 2-Ethylhexyl-Seitenkette beschrieben.^[40] Auch von *PmPE*'s mit anionischen^[41]- und kationischen^[42] Seitenketten (Abb. 10, **I**) wurde berichtet. Die Ammoniumgruppen von *PmPE* **I** sind dabei, in der gefalteten Konformation, im Inneren des helikalen Käfigs orientiert. Die Polymerisation von *meta*-Phenyleneethynylen-Iminen in Acetonitril führt zu hochmolekularen *Poly(meta-phenyleneethynylen)-Iminen*.^[43] Das Kettenwachstum der reversiblen Imin-Metathesereaktion wird dabei von der Helixstabilisierungsenergie getrieben. Eine Umsetzung in weniger polaren Lösungsmittelgemischen ergibt geringere Kettenlängen. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Helixstabilität im Lösungsmittel und dem Molekulargewicht der korrespondierenden Oligomere.

1.4 Sonogashira-Hagihara-Kreuzkupplungsreaktion

Die Sonogashira-Hagihara-Reaktion^[44], ist eine der wichtigsten Methoden zur Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplung. Sie ist ein wertvolles Werkzeug zur Knüpfung von C-C-Bindungen und zeichnet sich, dank der milden Reaktionsbedingungen, durch große Gruppentoleranz und Vielseitigkeit aus. Generell können Arene, aber auch kondensierte Ringsysteme und Heteroaromaten, wie z.B. Pyridine, Thiophene und Pyrrole, verknüpft werden. Als Kupplungspartner werden meistens Iodide und Bromide aber auch Triflate, Tosylate oder Mesylate verwendet. Die Kreuzkupplung terminaler Alkine mit Arylhalogen-Verbindungen ermöglicht die Darstellung von Arylethynlen-Bindungen. Die Wahl des katalytischen Systems ist von entscheidender Wichtigkeit für den Aufbau langer und defektfreier *Poly(phenylenethynlen)*e (PPE)s. Die Sonogashira-Reaktion wird durch Palladiumverbindungen katalysiert. Dieses Übergangsmetall eignet sich besonders gut, da es die Oxidationsstufen 0 und +2 bevorzugt und dadurch die Regeneration der katalytisch aktiven Pd-Spezies gut möglich ist, gleichzeitig treten im Reaktionszyklus keine störenden Radikalreaktionen auf. Für die Kreuzkupplung können sowohl zweiwertiges Palladium in Form von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ oder auch Palladium⁽⁰⁾-Verbindungen, wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, eingesetzt werden. Diese sind aber lichtempfindlich, zersetzen sich allmählich bei Luftkontakt und verfügen nur über eine begrenzte Stabilität. Bei der Synthese hochmolekularer Polymere mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ treten jedoch auch Probleme auf. Da $\text{Pd}^{(0)}$ die katalytisch aktive Spezies im Kupplungszyklus darstellt, muss sie in der Reaktionslösung zunächst generiert werden. Die Reduktion zu $\text{Pd}^{(0)}$ kann dabei durch Oxidation zweier terminaler Alkine, unter Diinbildung, erfolgen (Abb.11, A). Solche Defektstrukturen können sich in unerwünschter Weise auf die Architektur des Polymerrückgrates auswirken, die Stabilität und die photophysikalischen Eigenschaften des Polymers werden ungünstig beeinflusst. Des Weiteren verändert sich das stöchiometrische Verhältnis der Reaktionspartner in kaum kontrollierbarer Weise und kann dadurch das Entstehen von Polymeren mit hohem Molekulargewicht verhindern. Das stöchiometrische Verhältnis kann zwar durch die Verwendung eines kleinen Überschusses an terminalen Alkinen angeglichen werden, aber die Diinbildung wird dadurch nicht vermieden. Zur Lösung dieses Problems können statt Pd^{II} - auch Palladium⁽⁰⁾-Verbindungen genutzt werden. Es ist jedoch erforderlich, unter sauerstofffreien Bedingungen zu arbeiten, da Kupferacetylidverbindungen in den Kupplungszyklus involviert sind, die bei der Anwesenheit von Sauerstoff, in einer Glaser-Kupplung, ebenfalls Diine bilden können (Abb.11, G). Die Sonogashira-Reaktion wird daher zweckmäßig unter Schutzgasatmosphäre, mit entgasten Lösungsmitteln durchgeführt. Im Kupplungszyklus entsteht

durch Dissoziation von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, die koordinativ ungesättigte, katalytisch aktive Spezies $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, die sich in die Aryl-Halogen-Bindung insertiert (Abb.11 **B**).

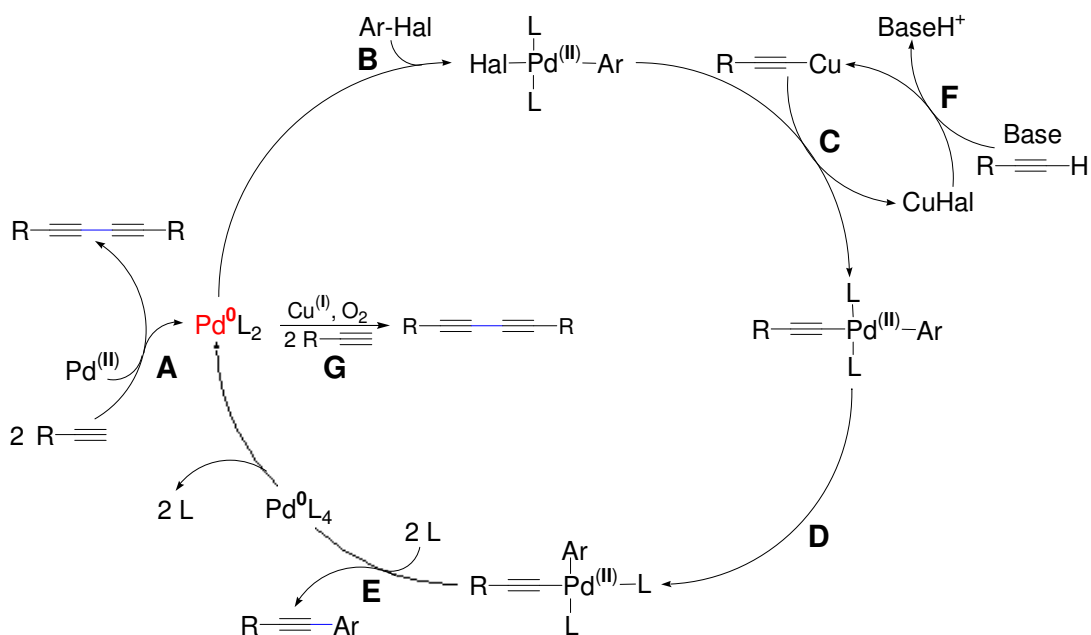


Abb. 11 Sonogashira Kupplungszyklus von terminalen Alkinen mit Arylhaliden unter Bildung von Aryl-ethynylen-Bindungen.

Die oxidative Addition wird dabei durch elektronenziehende Substituenten am Aromat begünstigt, da die Insertion über einen elektronenreichen Palladiumkomplex verläuft. Als Reaktionspartner eignen sich sowohl Arylbromide als auch Aryliodide. Letztere sind aufgrund der geringeren Bindungsdissoziationsenergie der C-I-Bindung deutlich reaktiver und setzen sich schon bei Raumtemperatur langsam um. Die Bromide reagieren erst bei Temperaturen von 60-70°C, was die Wahrscheinlichkeit struktureller Defekte im Polymerrückgrat erhöht. Im zweiten Kupplungsschritt kommt es während der Transmetallierung zu einer Übertragung des Alkynylliganden, vom zuvor generierten Kupferacetylid, auf den Palladiumkomplex (Abb. 1 **C**), während das entstandene Kupferhalogenid in den zweiten katalytisch wirksamen Zyklus, den Kupferzyklus^[45] zurückkehrt. Aus einem terminalen Alkin und Kupferiodid bildet sich hier, unter Abspaltung des Alkinprotons, Kupferacetylid (Abb.11, **F**). Der pH-Wert wird durch einen Überschuss an organischen Aminen stabil gehalten, die die Protonen unter Salz- bildung abfangen können.

Die Aryl- und Ethynylenliganden reorganisieren sich um das Pd-Zentrum, gehen dabei von der trans- zu einer cis-Anordnung über (Abb. 11, **D**). Aus dem umgelagerten Palladiumkomplex spaltet sich im letzten Schritt, unter Rückbildung von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, das Kupplungsprodukt ab (Abb. 11, **E**). Typische Nebenreaktionen sind die β -H-Eliminierung, die aus einer

Hydridübertragung β -ständiger Wasserstoffatome auf das Palladiumzentrum resultiert und Dehalogenierungsreaktionen, infolge thermischer Zersetzung des Pd-Komplexes. Ein größeres Problem beruht, wie bereits erwähnt, auf der Bildung von Diin-Defektstrukturen. Diese Nebenreaktion kann selbst durch Verwendung von Pd⁽⁰⁾ Katalysatoren, unter Sauerstoffausschluss nicht vollständig unterdrückt werden, da die Dimerisierung von Alkinen durch CuI katalysiert wird. Unter den Standardversuchsbedingungen kann auf die Verwendung von Kupferverbindungen jedoch nicht verzichtet werden, da ohne Aktivierung des Alkins die Reaktion nur träge oder gar nicht mehr abläuft. Kupfer beschleunigt die Acetylenaufnahme im Kupplungszyklus.^[46] Es gab zahlreiche Bestrebungen das Problem der Diinbildung, durch Änderung der Reaktionsbedingungen zu umgehen. So kann, z.B., Palladium auch durch ultrafeines Nickelpulver^[47] ersetzt werden. Die Verwendung von Aminophosphinliganden ermöglicht effiziente Palladium katalysierte Sonogashira-Kupplungen auch in Abwesenheit von CuI.^[48] Eine weitere kupferfreie Kreuzkupplungsvariante kann sogar unter aerobischen Bedingungen in Wasser erfolgen, wenn PdCl₂, in Gegenwart von Pyrrolidin,^[49] als Katalysator eingesetzt wird, oder auch ligandenfrei mit Palladiumacetat.^[50] Eine weitere Strategie beruht auf der Verwendung von TMS-Acetylen.^[51] Die Schutzgruppe wird erst während der Reaktion abgespalten, dadurch ist die Konzentration an freien Acetylenen in der Reaktionslösung sehr gering, und die Diinbildung wirksam unterbunden.^[52, 53] Das Konzept der „in situ“ Aktivierung kann auch in einem durch Mikrowellen beschleunigten Reaktionsverlauf einer Sonogashira-Polykondensation, für die Synthese langer, defektfreier *PmPE*'s angewendet werden.^[40] Der Einsatz der Mikrowellentechnologie^[54] bringt große Vorteile für die Sonogashira-Polykondensation.^{[55],[56],[57]} Durch deutlich kürzere Reaktionszeiten ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenreaktionen, z.B. verursacht durch eindringenden Sauerstoff, deutlich geringer.

1.5 Synthesestrategien zur Darstellung von *PmPE*'s

Für den Aufbau hochmolekularer *PmPE*'s bieten sich verschiedene Synthesewege an. So kann die Sonogashira-Polykondensation mit A₂ und BB' Komponenten durchgeführt werden. Der Buchstabe A bezeichnet dabei das halogensubstituierte System und B steht für die Ethinylfunktionalität. Von B' spricht man im Falle geschützter Acetyleneinheiten. Die Syntheseroute führt auch in mikrowellenbeschleunigten Umsetzungen zu langen, defektfreien *PmPE*'s, vorausgesetzt, das stöchiometrische Verhältnis wird genau eingehalten (Abb. 12).^[40]

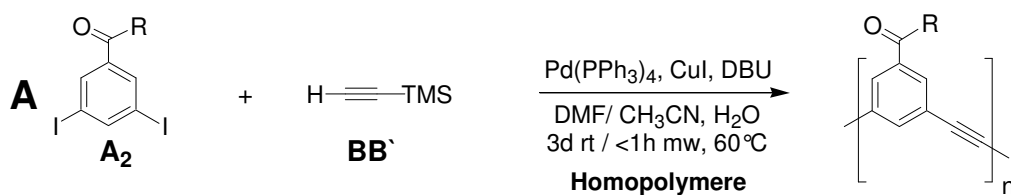


Abb. 12 Reaktionsschema zur Sonogashira-Polykondensation, A₂ BB' Protokoll (Das A steht für die Halogen-substitution und das B für eine Acetyleneinheit. Im Falle der TMS-geschützten Acetyleneinheit verwendet man ein B' als Symbol. R: Amid- und Estersubstituenten).

Ein großer Vorteil liegt in der leichten Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen. TMS-Acetylen ist kommerziell erhältlich und aromatische Verbindungen mit A₂-Substitutionsmuster können in wenigen Reaktionsschritten, dargestellt werden. Für die Darstellung hochmolekularer Polymere ist, in der schrittweise wachsenden Polymerisation, der Einsatz äquimolarer Stoffmengen an Substraten entscheidend. Die A₂ Komponente kann zwar genau abgewogen werden, dabei muss die Reinheit des Monomers natürlich genau bekannt sein, die exakte Mengenbestimmung des leichtflüchtigen TMS-Acetylen, über das Volumen, ist dagegen schwieriger. Methode A ist daher für die Synthese geringer Polymermengen, im Bereich <100 mg, nicht gut geeignet, für Umsetzungen im Grammbereich dagegen die Methode der Wahl, da sich dann kleine Ungenauigkeiten im stöchiometrischen Verhältnis weniger stark auswirken. Anstelle der BB'-Komponente TMS-Acetylen kann, in leichter Abwandlung des Syntheseprotokolls **A**, auch ein aromatisches Monomer mit B₂'-Substitution verwendet werden, das leicht aus der entsprechenden Halogenverbindung zugänglich ist (Abb. 13).

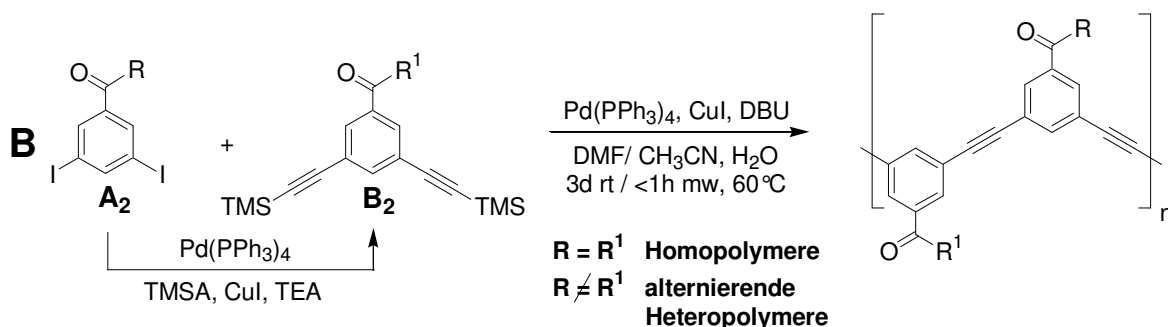


Abb. 13 Reaktionsschema zur Sonogashira Polykondensation, A₂B₂ Protokoll und Herstellung alternierender Heteropolymere.

Im Falle identischer Seitenketten resultieren dann aus der Polykondensation ebenfalls Homopolymere. Die Methode umgeht die direkte Verwendung von TMS-Acetylen, das stöchiometrische Verhältnis kann daher leichter eingehalten werden. Das Verfahren ist synthetisch etwas aufwendiger, da die B₂' Komponente zunächst synthetisiert werden muss. Die große Bedeutung von Variante **B** liegt in der Herstellung streng alternierender Heteropolymere, die

im Falle unterschiedlicher Substitutionsmuster resultieren. Wie Methode **A** ist auch dieses Verfahren für die Umsetzung größerer Substanzmengen am Besten geeignet.

Syntheseverfahren **C** geht von Monomeren mit AB' Substitution aus. Die Herstellung der Ausgangsverbindungen ist aufwendig. Für die Polykondensation sind jedoch keine großen Substanzmengen erforderlich. Die Methode eignet sich hervorragend zur Darstellung kleiner Polymermengen, da die perfekte stöchiometrische Balance bereits durch die Monomerarchitektur festgelegt ist (Abb. 14).

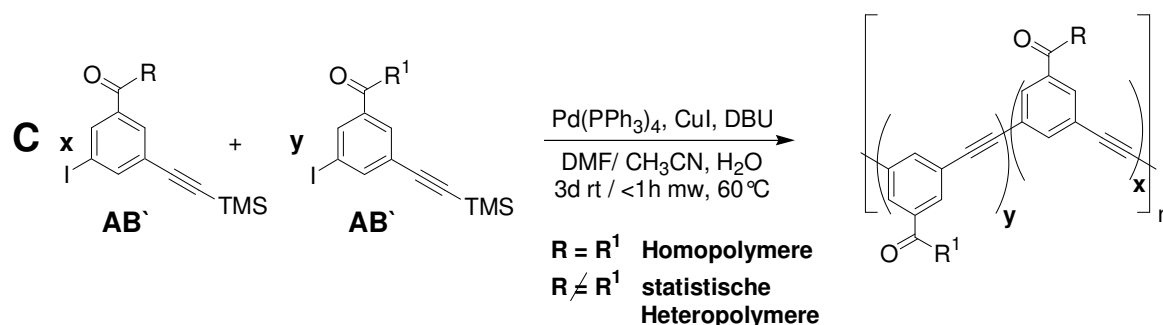


Abb. 14 Reaktionsschema zur Sonogashira Polykondensation, AB' Protokoll und Herstellung statistischer Heteropolymere.

Neben der Herstellung von Homopolymeren eignet sich die Methode auch zur Herstellung statistischer Heteropolymere. Dafür können unterschiedlich substituierte Monomere in beliebigem Verhältnis polymerisiert werden.

Aufgrund der speziellen Eigenschaften von Verfahren **C** (Abb. 14), wurde dieses zur Herstellung von Homo- und Heteropolymeren in der Dissertation eingesetzt. Das Syntheseprotokoll erlaubt die Darstellung einer Vielzahl verschieden substituierter und durch die Anwendung spezieller Reaktionsbedingungen,^[40] defektfreier, für optische Untersuchungen geeigneter Polymere. Als experimentelle Grundlage für die Polykondensationen diente das von Anzar Khan (Hecht-Gruppe) optimierte Polymerisationsprotokoll mit „in situ-Aktivierung“^[52, 53] und Mikrowelleneinstrahlung, durch das Strukturdefektbildung vermieden werden kann.^[40]

1.6 Zielsetzung/ Fragestellung

In systematischen Studien soll das Faltungsverhalten unterschiedlich substituierter PmPE's ergründet werden. Der Einfluss diverser kritischer Parameter, wie Polymerlänge, Seitenketten-substitution, Lösungsmittel und Temperatur, soll mit Hilfe verschiedener unabhängiger optischer (Absorptions-, Fluoreszenz- und CD-Spektroskopie) sowie NMR-spektroskopischer Methoden analysiert werden.

haltens und dem Einfluss intramolekularer H-Brückenbildung im Amidpolymer ergründet werden.

Kapitel 6

In diesem Kapitel findet sich eine kurze Zusammenfassung meiner Ergebnisse in Deutsch und in Englisch. Im Ausblick sind weitere Ideen und Ansätze kurz skizziert.

1.7 Literatur

- [1] J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature (London, United Kingdom)* **1953**, 171, 737.
- [2] A. Degtarev, A. Lugovskoy, M. Cardone, B. Mulley, G. Wagner, T. Mitchison, J. Yuan, *Nature Cell Biology* **2001**, 3, 173.
- [3] H. Liang, S. W. Fesik, *Journal of Molecular Biology* **1997**, 274, 291.
- [4] S. Lahiri, J. L. Thompson, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 11315.
- [5] C. B. Thompson, *Science FIELD Publication Date:1995*, 267, 1456.
- [6] M. Sattler, H. Liang, D. Nettlesheim, R. P. Meadows, J. E. Harlan, M. Eberstadt, H. S. Yoon, S. B. Shuker, B. S. Chang, A. J. Minn, C. B. Thompson, S. W. Fesik, *Science (Washington, D. C.)* **1997**, 275, 983.
- [7] G. McDermott, S. M. Prince, A. A. Freer, A. M. Hawthornthwaite-Lawless, M. Z. Papiz, R. J. Cogdell, N. W. Isaacs, *Nature (London)* **1995**, 374, 517.
- [8] D. S. Jackson, M. E. Grant, *Nature (London, United Kingdom)* **1974**, 249, 406.
- [9] P. De Santis, S. Morosetti, R. Rizzo, *Macromolecules* **1974**, 7, 52.
- [10] D. W. Urry, *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA FIELD Publication Date:1971 Mar*, 68, 672.
- [11] R. R. Ketchum, W. Hu, T. A. Cross, *Science (Washington, DC, United States)* **1993**, 261, 1457.
- [12] M. A. B. Block, C. Kaiser, A. Khan, S. Hecht, *Topics in Current Chemistry* **2005**, 245, 89.
- [13] J. D. Hartgerink, T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *Chemistry--A European Journal* **1998**, 4, 1367.
- [14] I. Huc, *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 17.
- [15] T. Nakano, Y. Okamoto, *Chemical Reviews (Washington, D. C.)* **2001**, 101, 4013.
- [16] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chemical Reviews (Washington, D. C.)* **2001**, 101, 3893.
- [17] J. C. Nelson, J. G. Saven, J. S. Moore, P. G. Wolynes, *Science* **1997**, 277, 1793.
- [18] G. S. Hanan, J.-M. Lehn, N. Kyritsakas, J. Fischer, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1995**, 765.
- [19] K. M. Gardinier, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chemistry--A European Journal* **2000**, 6, 4124.
- [20] J.-L. Schmitt, A.-M. Stadler, N. Kyritsakas, J.-M. Lehn, *Helvetica Chimica Acta* **2003**, 86, 1598.
- [21] L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, J.-C. Homo, M. Schmutz, *Angewandte Chemie, International Edition* **2000**, 39, 233.
- [22] A. Petitjean, L. A. Cuccia, J.-M. Lehn, H. Nierengarten, M. Schmutz, *Angewandte Chemie, International Edition* **2002**, 41, 1195.
- [23] J. M. Tour, *Accounts of Chemical Research* **2000**, 33, 791.
- [24] U. H. F. Bunz, *Chemical Reviews (Washington, D. C.)* **2000**, 100, 1605.

- [25] K. Matsuda, M. T. Stone, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 11836.
- [26] R. B. Prince, J. G. Saven, P. G. Wolynes, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 3114.
- [27] B. H. Zimm, J. K. Bragg, *Journal of Chemical Physics* **1959**, *31*, 526.
- [28] Y. Okamoto, T. Nakano, *Chemical Reviews (Washington, DC, United States)* **1994**, *94*, 349.
- [29] L. Brunsveld, R. B. Prince, E. W. Meijer, J. S. Moore, *Organic Letters* **2000**, *2*, 1525.
- [30] L. Brunsveld, E. W. Meijer, R. B. Prince, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 7978.
- [31] R. B. Prince, S. A. Barnes, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 2758.
- [32] A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht, *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)* **2005**, *46*, 161.
- [33] A. Khan, C. Kaiser, S. Hecht, *Angewandte Chemie, International Edition* **2006**, *45*, 1878.
- [34] M. S. Gin, T. Yokozawa, R. B. Prince, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 2643.
- [35] M. S. Gin, J. S. Moore, *Organic Letters* **2000**, *2*, 135.
- [36] M. T. Stone, J. M. Fox, J. S. Moore, *Organic Letters* **2004**, *6*, 3317.
- [37] M. T. Stone, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 5928.
- [38] J. M. Heemstra, J. S. Moore, *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2004**, 1480.
- [39] H. Abe, N. Masuda, M. Waki, M. Inouye, *Journal of the American Chemical Society FIELD Publication Date:2005*, *127*, 16189.
- [40] A. Khan, S. Hecht, *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2004**, 300.
- [41] C. Tan, M. R. Pinto, M. E. Kose, I. Ghiviriga, K. S. Schanze, *Advanced Materials (Weinheim, Germany)* **2004**, *16*, 1208.
- [42] L. Arnt, G. N. Tew, *Macromolecules* **2004**, *37*, 1283.
- [43] D. Zhao, J. S. Moore, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 9996.
- [44] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Letters* **1975**, 4467.
- [45] C. Amatore, A. Jutand, *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 314.
- [46] K. Osakada, R. Sakata, T. Yamamoto, *Organometallics* **1997**, *16*, 5354.
- [47] L. Wang, P. Li, Y. Zhang, *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2004**, 514.
- [48] J. Cheng, Y. Sun, F. Wang, M. Guo, J.-H. Xu, Y. Pan, Z. Zhang, *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 5428.
- [49] B. Liang, M. Dai, J. Chen, Z. Yang, *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 391.
- [50] J.-H. Li, Y. Liang, Y.-X. Xie, *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 4393.
- [51] H. Haeger, W. Heitz, *Macromolecular Chemistry and Physics* **1998**, *199*, 1821.
- [52] J. Mio Matthew, C. Kopel Lucas, B. Braun Julia, L. Gadzikwa Tendai, L. Hull Kami, G. Brisbois Ronald, J. Markworth Christopher, A. Grieco Paul, *Organic letters FIELD Publication Date:2002*, *4*, 3199.
- [53] R. R. Tykwinski, *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, *42*, 1566.
- [54] C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. J. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chemical Society Reviews* **1998**, *27*, 213.
- [55] R. S. Varma, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1235.
- [56] P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.
- [57] G. W. Kabalka, L. Wang, V. Namboodiri, R. M. Pagni, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 5151.