

Synthese und Untersuchung des Aggregationsverhaltens von Oligo(*p*-benzamid) Rod-Coil-Blockcopolymeren

Dissertation zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Chemie
am Fachbereich für Chemie,
Pharmazie und Geowissenschaften der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Hannah Maria König
geboren in Mannheim-Neckarau

Mainz 2008

Kurzdarstellung

Oligo(*p*-benzamid)e bilden formtreue, lineare Stäbe auf molekularer Ebene, die, sehr ähnlich zu den auf bestimmten Aminosäuresequenzen basierenden β -Faltblattstrukturen, zu Wasserstoffbrückenbindungen befähigt sind. Aufgrund der Wasserstoffbrückenbindungen wird es möglich, supramolekulare Strukturen in vorhersagbarer Weise aufzubauen, wobei sich die Größenordnung der resultierenden Strukturen von wenigen Nanometern bis hin zu mehreren Mikrometern erstreckt.

In dieser Arbeit wird das erste Beispiel einer *automatisierten* Oligo(*p*-benzamid)synthese beschrieben, die an einem typischerweise zur sequenzkontrollierten Synthese von aliphatischen Aminosäuren verwendeten *Applied Biosystems Peptide Synthesizer* durchgeführt wurde.

Ausgehend von der bioabbaubaren *p*-Aminobenzoessäure wurde zunächst die Entwicklung und Optimierung der automatisierten Festphasensynthese von wohldefinierten Oligo(*p*-benzamid)en durchgeführt. Um Oligo(*p*-benzamid)e mit einer hohen Anzahl an Wiederholungseinheiten zu erhalten, wurde die *p*-Aminobenzoessäure mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe *N*-substituiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine *N*-Substitution des resultierenden Benzamids zu einem Übergang von der *trans*- in die *cis*-Konformation der Phenyle an der Amidbindung führt. Dadurch wird eine höhere Anzahl an Konformeren des Oligo(*p*-benzamid)s möglich, wodurch sich seine Löslichkeit deutlich verbessert. Zudem werden Aggregationen über Wasserstoffbrückenbindungen vermieden. Das Oligomer kann somit, im Anschluss an die Synthese, unabhängig von der Anzahl der Wiederholungseinheiten der Oligo(*p*-Benzamid)e säulenchromatographisch gereinigt werden.

Die auf diese Weise synthetisierten und gereinigten Oligo(*p*-benzamid)e wurden zu verschiedensten Block-*co*-polymeren umgesetzt und, nach Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe, die Lösungsaggregation der resultierenden Rod-Coil Block-*co*-polymere mithilfe der Transmissionselektronen-Mikroskopie untersucht. Es wurde festgestellt, dass sowohl das Volumen des Knäuelblocks als höchstwahrscheinlich auch das Dipolmoment des Oligo(*p*-benzamid) Blocks einen entscheidenden Einfluss auf das Aggregationsverhalten des Rod-Coil Block-*co*-polymers hat.

Unabhängig von der oben beschriebenen Entwicklung der automatisierten Synthese von Oligo(*p*-benzamid)en wurden außerdem zyklische Benzanilide synthetisiert, die über die ringöffnende Metathese-Polymerisation umgesetzt werden sollen.

Inhaltsverzeichnis

Kurzdarstellung	3
Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Aus dieser Arbeit hervorgegangene Veröffentlichungen	8
Einleitung.....	10
4.1 Peptid-Polymerhybride	10
4.1.1 Copolymere linearer Oligopeptide.....	11
4.1.2 Copolymere zyklischer Oligopeptide.....	14
4.2 Oligoamid-co-polymere	16
4.3 Bildung von Peptidfibrillen.....	18
4.4 Zusammenfassung und Ausblick	18
4.5 Aufgabenstellung	21
Syntheseentwicklung	22
5.1 Einleitung.....	22
5.2 Festphasensynthese von Oligo(<i>p</i> -bezamid)en	22
Prozessautomatisierung.....	28
6.1 Einleitung.....	28
6.2 Automatisierung der Oligo(<i>p</i> -benzamid)-Synthese.....	29
6.2.1 Zusammenfassung.....	41
6.3 Synthese von Rod-Coil Block-co-polymeren	43
6.3.1 Zusammenfassung.....	52
Untersuchung des Aggregationsverhaltens	53
7.1 Variation der Länge des Knäuelblocks	53
7.1.1 Exkurs zum Aggregationsverhalten in Substanz.....	60
7.1.2 Interpretation der Aggregation in Lösung.....	62
7.1.3 Zusammenfassung.....	66
7.2 Variation der chemischen Beschaffenheit des Knäuelblocks.....	67
7.2.1 Polynorbornen als Knäuelblock.....	67
7.2.2 Verzweigtes Carbosilan als Knäuelblock	68
7.2.3 Zusammenfassung.....	71
7.3 Variation der Länge des rigiden Blocks	72
7.3.1 Änderung des Dipolmoments des rigiden Blocks.....	76
7.3.2 Zusammenfassung.....	83

Zyklische Benzanilide.....	84
8.1 Ringschluss-Metathese	84
8.1.1 Synthesekonzept	85
8.2 Synthese zyklischer Benzanilide	86
8.2.1 Zusammenfassung.....	98
Zusammenfassung der erhaltenen Ergebnisse	100
Experimenteller Teil	106
Literaturverzeichnis.....	116
Curriculum Vitae.....	123

Abkürzungsverzeichnis

AFM	Atomic Force Microscopy (<i>deutsch</i> : Rasterkraftmikroskopie)
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BTC	Bis(trichloromethyl)carbonat, Triphosgen
°C	Grad Celsius
DBOP	4-(4, 6-Dimethoxy-1, 3, 5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchlorid
DCM	Dichlormethan
DIC	1, 3-Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-(<i>N, N</i> -Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N, N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC	Differential Scanning-Kalorimetrie
ESI MS	Elektronenspray Ionisation-Massenspektrometrie
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
Fmoc-Cl	9-Fluorenylmethoxychloroformiat
HBTU	<i>N</i> -[(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)(dimethylamino)methylen]- <i>N</i> -methylmethanaminium-hexafluorphosphat- <i>N</i> -oxid
HCTU	1 <i>H</i> -Benzotriazolium-1-[<i>bis</i> (dimethylamino)methylen]-5-chlor-1-hexafluorphosphat-3-oxid
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
IR	Infrarot
M_n	Zahlenmittel der Molekulargewichtsverteilung
<i>n</i>	Polymerisationsgrad, Anzahl an Wiederholungseinheiten
NMR	Nuclear Magnetic-Resonanzspektroskopie
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon
NOESY	Nuclear Overhauser Effect-Spectroscopy
PABA	<i>para</i> -Aminobenzoessäure
RP HPLC	Reversed Phase High-Performance Liquid-Chromatographie
SOCl ₂	Thionylchlorid
TEM	Transmissionselektronen-Mikroskopie
TFA	Trifluoressigsäure (<i>englisch</i> : <u>t</u> ri <u>f</u> luoro <u>a</u> cetic <u>a</u> cid)

Aus dieser Arbeit hervorgegangene Veröffentlichungen

- 1) "Learning from nature: β -sheet mimicking copolymers get organized"; Hannah M. König, Andreas F. M. Kilbinger; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8334-8340; *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8484-8490.
- 2) "Supramolecular PEG-co-OPBAs prepared on a peptide synthesizer"; Hannah M. König, Tatiana Gorelik, Ute Kolb, Andreas F. M. Kilbinger; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 704-708 (*Synfacts* **2007**, 4, 437).
- 3) "Solid-phase synthesis of oligo(p-benzamide) foldamers"; Hannah M. König, Robert Abbel, Dieter Schollmeyer, Andreas F. M. Kilbinger; *Org. Lett.* **2006**, 8, 1819-1822 (*Synfacts* **2006**, 7, 743).
- 4) "Synthesis of OPBA-b-PEG rod-coil block-co-polymers on solid support"; Hannah M. König, Andreas F. M. Kilbinger; *PMSE Preprints* **2006**, 95, 786-787.
- 5) "Automated large-scale synthesis of supramolecular OPBA block co-polymers"; Johannes Klos, Frederik Wurm, Hannah M. König, Andreas F. M. Kilbinger; *Macromolecules* **2007**, 40, 7827-7833.
- 6) "Janus Micelles Induced by Olefin Metathesis"; Frederik Wurm, Hannah M. König, Stefan Hilf, Andreas F. M. Kilbinger; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5876-5877.
- 7) "OPBAs – Versatile synthons for nanoscale organization of polymers"; Tobias Schleuss, Hannah M. König, Michael Gross, Michael Maskos, Rüdiger Berger, Andreas F. M. Kilbinger; *PMSE Preprints* **2006**, 95, 239-240.

Posterbeiträge

- 8) "Kinky poly(p-benzamide)-block-co-polymers", Hannah M. König, Andreas F. M. Kilbinger, 2007 STIPOMAT Conference (ESF), Les Diablerets/Schweiz (Oktober **2007**).
- 9) „OPBAs - Neue Synthesewege zu selbstorganisierten Nanostrukturen“, Hannah M. König, Helga Seyler, Tobias Schleuß, Johannes Klos, Stefan Hilf, Andreas F. M. Kilbinger, Makromolekulares Kolloquium, Freiburg (Februar **2007**).
- 10) "OPBA-b-PEG Rod-Coil Block Copolymers by synthesis on Solid Support", Hannah M. König, Andreas F. M. Kilbinger, Vortragstagung der GDCh-Fachgruppe Makromolekulare Chemie, Mainz (September **2006**).
- 11) "New building blocks for supramolecular chemistry by solid-phase synthesis of OPBA foldamers", Hannah M. König, Andreas F. M. Kilbinger, 232nd National Meeting of the American Chemical Society, San Francisco/USA, Sci-Mix Participation.

- 12) "Synthesis of OPBA-b-PEG Rod-Coil Block Copolymers on Solid Support", Hannah M. König, Andreas F. M. Kilbinger, 232nd National Meeting of the American Chemical Society, San Francisco/USA, Sci-Mix Participation.
- 13) "Solid-phase synthesis of OPBA foldamers"; Hannah M. König, Andreas F. M. Kilbinger, 15. Vortragstagung der GDCh-Fachgruppe Liebig-Vereinigung für Organische Chemie (ORCHEM), Bad Nauheim.
- 14) "Nano-Objekt Knäuel-Blockcopolymere", Tobias W. Schleuss, Hannah M. König, Michael Groß, Michael Maskos, Holger Frey, Rüdiger Berger, Andreas F. M. Kilbinger, Makromolekulares Kolloquium, Freiburg (Februar **2006**); (Ausgezeichnet mit dem Wiley-Posterpreis).

Einleitung

4.1 Peptid-Polymerhybride

Das Auffinden von Konzepten, die es ermöglichen Moleküle so zu strukturieren, dass sie durch Selbstorganisation funktionale Überstrukturen bilden, ist eine der großen gegenwärtigen Herausforderungen in Physik, Chemie und Materialforschung.¹ Von besonderem Interesse ist hierbei die supramolekulare Selbstorganisation von Polymeren, die ausschließlich über attraktive Wechselwirkungen hervorgerufen wird. Peptid-Polymer-Hybridstrukturen beispielsweise stellen deshalb eine interessante neue Materialklasse dar, die es ermöglicht, wichtige Einblicke in natürlich vorkommende Selbstorganisationsprozesse zu erlangen.²

Eine wichtige Methode, um Peptide in definierter Weise zu synthetisieren, wurde 1963 von R. B. Merrifield veröffentlicht.³ Seine nahezu revolutionäre Idee war, sequenzkontrollierte Peptidsynthesen mithilfe eines unlöslichen Polymersupports (oftmals auch als Harz oder Festphase bezeichnet, von *engl.* solid support oder solid phase) durchzuführen. Dafür verwendete er zu einem geringen Teil quervernetztes Poly(styrol), das mit Benzylchlorid endfunktionalisiert war und aufgrund seiner Unlöslichkeit als Festphase bezeichnet wurde. Durch das endständige Benzylchlorid gelang es Merrifield, α -Aminocarbonsäuren über die Aminogruppe an die Festphase zu binden. Dabei verwendete er Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) als Kupplungsreagenz, während er die Carboxylgruppe der α -Aminocarbonsäuren als Benzylester schützte.⁴

Woolley und dessen Mitarbeitern^{5,6} gelang 1981, indem sie anstelle der Benzylchloride Benzylalkohole als Endgruppen (Wang-Harz) verwendeten, α -Aminocarbonsäuren ausgehend von der Carboxylgruppe an die Festphase zu binden. In diesem Fall wird die Aminogruppe der α -Aminocarbonsäure während der Reaktion mit der Festphase mit der Fmoc-Schutzgruppe geschützt. Dieses Syntheseprinzip ist mittlerweile aufgrund seiner geringen Nebenreaktionen zu der am häufigsten verwendeten Methode zur Synthese von Peptiden geworden. Die Anbindung der α -Aminocarbonsäure über die Carboxylgruppe (C-Terminus) an die Festphase erfolgt, indem die α -Aminocarbonsäure zunächst zusammen mit einem geeigneten Kupplungsreagenz aktiviert und dann in einem zehnfachen Überschuss mit der Festphase umgesetzt wird. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, ist es dabei wichtig,

alle anderen funktionellen Gruppen der α -Aminocarbonsäure während dieses Syntheseschrittes zu schützen. Üblicherweise wird die Aminogruppe (*N*-Terminus) mit der Fmoc-Schutzgruppe substituiert. Nach der ersten Ankopplung einer α -Aminocarbonsäure an die Festphase wird zunächst der Überschuss an Reagenzien von der Festphase abgewaschen. Anschließend erfolgt die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe von der endständigen Aminogruppe durch Spülen der Festphase mit Piperidin. Es befindet sich nun primäres Amin an der Festphase, über das eine zweite α -Aminocarbonsäure an die Festphase gebunden werden kann. Ist dies geschehen, so führt die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe von dieser zweiten α -Aminocarbonsäure dazu, dass eine dritte α -Aminocarbonsäure an die Festphase gebunden werden kann. Die ständige Wiederholung dieser beiden Schritte, die Anknüpfung einer α -Aminocarbonsäure an die Festphase gefolgt von der Abspaltung von deren Fmoc-Schutzgruppe, führt zu einem Kreislauf, über den schließlich sequentiell α -Aminocarbonsäuren an die Festphase gebunden werden können, was zur Synthese von präzise definierten Peptiden führt. Diese können wiederum zur Darstellung von biologisch inspirierten Block-*co*-polymeren herangezogen werden.

4.1.1 Copolymere linearer Oligopeptide

Biologisch inspirierte Block-*co*-polymere haben in den letzten Jahren stark an Aufmerksamkeit gewonnen. Die Bandbreite der Forschungen reicht von der Untersuchung grundlegender Aspekte der Selbstorganisation auf der Nanometerskala bis hin zu möglichen Anwendungen in der Medizin. Eine Vielzahl von Konjugaten aus natürlichen Polymeren und Oligomeren – vor allem Proteinen – mit synthetischen Polymeren wurden bereits in der Literatur beschrieben und sind im Literaturverzeichnis zu finden.⁷⁻¹⁰ Erste Arbeiten über Peptid-Polymer-Konjugate stammen unter anderen von Gallot et al.¹¹⁻¹³, die allerdings polydisperse Peptide einsetzten. Lynn und dessen Mitarbeiter beschrieben erstmals die Anbindung eines β -Faltblattpeptids an eine Poly(ethylenglykol) (PEG)-Kette.¹⁴⁻¹⁶ Unter Verwendung eines PAP-TentaGel®-Harzes wurde durch Festphasensynthese eine Sequenz aus 26 zentralen Aminosäuren des Peptids β -Amyloid hergestellt. PAP-TentaGel®-Harze bestehen aus einer gering vernetzten Poly(styrol)matrix auf die Poly(ethylenglykol) (PEG) über eine Benzyletherbindung gepfropft wird. „PAP“ bedeutet dabei: „PEG Attached PEG-

modified compounds“.¹⁷ Dies bezeichnet die Tatsache, dass das PEG zusammen mit der an der Festphase synthetisierten Verbindung abgespalten wird, wodurch ein Diblock-co-polymer entsteht. Nach Abspaltung vom Harz wird das PEG-Peptid-Konjugat erhalten. Nach drei Tagen Aggregationszeit in einer wässrigen Lösung (der pH-Wert wurde mit Natrium-Azid auf 3 eingestellt), lagerte es sich zu einzelnen Fasern zusammen, deren Breite (ca. 8 nm) mit den molekularen Abmessungen des Peptids gut übereinstimmte. Es wurde gezeigt, dass sich die in Faserrichtung wachsenden β -Faltblätter zu Stapeln von bis zu sechs parallelen Schichten anordnen, die vom PEG-Block umgeben sind.¹⁸⁻²⁰

Weiterhin wurde festgestellt, dass die Peptidstränge vollständig gestreckt im Faltblatt vorliegen. Da die einzelnen Faltblätter leicht von der Coplanarität abweichen, kommt es zur Bildung von helicalen Fasern, die im Wesentlichen aus einem Stapel von sechs, schraubenförmig umeinander gewickelten β -Faltblättern bestehen. Es wurde vermutet, dass diese Verdrillung der entscheidende Faktor ist, der das Wachstum in Stapelrichtung einschränkt. Das native, nicht an das PEG konjugierte Peptid bildet irreversibel Faserbündel aus, wie sie in PEG-Konjugaten oder auch in Peptid-Copolymer-Mischungen nur selten beobachtet wurden. Es besteht die Annahme, dass die Oberfläche der Fasern vom PEG-Block umhüllt und dadurch die laterale Aggregation unterdrückt oder verlangsamt wird.

Sogah und seine Mitarbeiter synthetisierten segmentierte Block-co-polymere, in denen sich die Tetrapeptidsequenz Gly-Ala-Gly-Ala mit Oligo- oder Poly(ethylenglykol)-Ketten abwechselt.²¹⁻²⁵ Infolge der entstehenden β -Faltblattstrukturen konnte in dünnen Filmen des Copolymers eine Phasenseparation beobachtet werden. Amphiphile AB-Diblock- und ABA-Triblock-co-polymere aus einer β -Peptidsequenz (B) und PEG (A) wurden von den Arbeitsgruppen um Klok und Hamley synthetisiert. Die Diblock-co-polymere wurden an einem PAP-TentaGel®-Harz hergestellt, während die Triblock-co-polymere durch Konjugation des trägerfixierten Diblock-co-polymers mit PEG-Monocarbonsäure erhalten wurden. FTIR- und SAXS-/WAXS-Messungen (Klein- und Weitwinkelröntgenstreuung) am Festkörper belegten, dass die Block-co-polymere lamellare Überstrukturen bilden, in denen sich PEG-Schichten mit antiparallelen β -Faltblättern abwechseln.²⁶ Auch Collier und Messersmith führten vergleichende Studien nativer und PEG-konjugierter Peptide aus. AB-Diblock- und ABA-Triblock-co-polymere eines β -Faltblattpeptids (A) und einer monodispersen Undeca(ethylenglykol)-(B)-Kette wurden hergestellt.²⁷ Ähnlich wie in den vorherigen Beispielen verhinderte auch hier die PEG-Konjugation die laterale Aggregation der

faserbildenden Peptide. Es wurden Fasern von einheitlicher Breite (8 nm) beobachtet, die sich über Längen von mehreren hundert Nanometern erstreckten. Kelly et al. konnten zeigen, dass Diaden aus Threonin und Valin (Thr-Val)₂ durch räumliche Vororientierung Fasern aus β -Faltblättern bilden.²⁸ Die Vororientierung wurde durch Anbinden der Tetrapeptide an die 2- und 8-Position eines Dibenzofurans erreicht. Die linearen Analoga, d. h. Peptide der Struktur (Thr-Val)_x, bilden erst ab x=5 intermolekulare Assoziate.²⁹ Unter Verwendung einer Carbazol- anstelle der Dibenzofurangruppe konnten Börner et al. dieses Verhalten auch für das PEG-Konjugat bestätigen.³⁰ Geradlinige Fasern, die nur wenige Nanometer (4-3 nm) breit sind, sich aber über einige Mikrometer erstrecken, wurden mithilfe von Rasterkraftmikroskopie (AFM) und Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) nachgewiesen. Eine Aggregatbildung während der Festphasensynthese ließ sich durch *O*-Acylierung von Threoninresten unterdrücken. Börner et al. nutzten diese Strategie zur Synthese von Konjugaten des Typs H₂N-Gly-Trp-(Thr-Val)₅-Gly-PEG³¹ und Poly(butylacrylat)-(Thr-Val)₅-Phe-Gly-OH³². Die erhaltenen Hybridpolymere bildeten mikrometergroße faserartige Aggregate in Wasser, die dem PEG-Konjugat³¹ zugeordnet werden können, bzw. in Diethylether/Methanol-Mischungen, die dem Poly(butylacrylat)-Konjugat³² zugeordnet sind. Diese faserartigen Aggregate haben eine Breite von 2 nm und sind mehrere Millimeter lang. Derartige Abmessungen können nicht mehr direkt mit der Molekülstruktur erklärt werden und müssen daher durch hierarchische Selbstorganisation entstanden sein. Die große Diskrepanz zwischen der Größe der aggregierten Moleküle und den Abmessungen der Fasern lässt vermuten, dass mehrere Stufen von Selbstorganisationsprozessen durchlaufen werden. Die Autoren erklären die Bildung der Fasern mit der Stapelung antiparalleler β -Faltblätter entlang der Faserrichtung, wobei das Faserwachstum in die Breite durch das Gesamtdipolmoment der (nicht verdrillten) Fasern eingeschränkt wird. Im Unterschied dazu bildet das Poly(butylacrylat)-Peptid-Konjugat helicale Bänder aus umeinander gewundenen β -Faltblättern. Die Autoren schlagen vor, dass hierdurch die Dipolmomente der β -Faltblätter ausgeglichen werden, die in organischen Lösungsmitteln mit niedrigen Dielektrizitätskonstanten an Bedeutung gewinnen. AFM-Untersuchungen belegten, dass die helicalen β -Faltblätter über die Ausbildung von Doppel- und Dreifachhelices makroskopische Gele bilden.

Der Ansatz, Peptidblock-co-polymere mit β -Faltblattstruktur zur Ausrichtung funktioneller Gruppen in Lösung zu nutzen, wurde kürzlich von Frauenrath und seinen Mitarbeitern

entwickelt.^{33,34} Zunächst wurde ein Tetra(L-alanin)-Segment stufenweise am Kettenende einer hydrierten kurzen Poly(isopren)kette aufgebaut. Der *N*-Terminus des Peptids wurde weiter mit einer Diacetyleneinheit versehen. Es wurde beobachtet, dass das Copolymer parallele oder antiparallele β -Faltblattstrukturen in Dichlormethan bildet, je nachdem, ob der *N*-Terminus des Peptids mit einer Acetamidgruppe funktionalisiert wurde oder nicht. Nur im Falle der parallelen β -Faltblattstrukturen waren die Diacetylengruppen für eine topochemische Reaktion richtig ausgerichtet. In einem von den Autoren vorgeschlagenen Modell bilden zwei Bänder aus parallelen β -Faltblättern eine röhrenartige Doppelhelix. Im Einklang hiermit wurden in AFM-Untersuchungen doppelt helicale Fasern nachgewiesen, die sich über mehrere Mikrometer Länge erstreckten und einheitliche Breiten von ca. 5 nm aufwiesen. Eine ganz andere Syntheseroute zu Peptid-Polymer-Konjugaten wurde von van Hest et al. vorgestellt,³⁵ die Methoden des Protein-Engineerings zur Synthese der monodispersen Peptide ($[\text{Ala-Gly}]_3\text{-Glu-Gly}_n$) ($n=10$ oder 20) nutzten. Die Polypeptide trugen Cysteinreste am *C*- oder *N*-Terminus, wodurch die Anbindung von mit Maleinsäureimid funktionalisiertem PEG ermöglicht wurde. Nach Spincoating aus wässriger Lösung zeigten AFM-Bilder einzelne Fasern aus β -Faltblattpeptiden, die Höhen von 2 nm und Längen bis zu mehreren Mikrometern aufwiesen. Die Auflösung der AFM-Spitze ließ keine genaue Messung der Faserbreiten zu.

4.1.2 Copolymere zyklischer Oligopeptide

Selbstorganisierte, röhrenförmige Aggregate, die auf Hybridstrukturen diverser β -Faltblattpeptide^{36,37} oder kettensteifer Makrozyklen³⁸ beruhen, haben in jüngster Zeit starkes Interesse hervorgerufen. Die sequenzkontrollierte Synthese von zyklischen Oligopeptiden bietet einen Zugang zum Aufbau solcher Röhrenstrukturen. Das erste Beispiel eines zyklischen Peptids, das aus alternierenden D- und L-Aminosäurebausteinen aufgebaut wurde und zu ausgedehnten Röhren aggregierte, stammt von Ghadiri und seinen Mitarbeitern.³⁹⁻⁴² Die Strukturen, welche von diesen zyklischen Peptiden gebildet werden, sind eng verwandt mit den Poren der β -Helices, wie sie z.B. in den Tailspike-Proteinen der Bakteriophagen⁴³ oder in Bakterien-Proteinasen vorkommen.

In der Polymerchemie hat diese Art von Peptidstruktur erst in jüngster Zeit Beachtung gefunden. Das erste Beispiel eines zyklischen Peptid-Polymer-Konjugats wurde von Biesalski et al. beschrieben.⁴⁴ In diesem Fall dienten Lysinreste innerhalb des Peptids als

Bindungsstellen für Initiatoren der kontrollierten Atomtransferradikalpolymerisation (ATRP) von *N*-Isopropylacrylamid (NIPAM). Mittels AFM wurde gezeigt, dass sowohl das Peptid als auch das Peptid-Polymer-Konjugat röhrenförmige Strukturen in wässriger Lösung bilden, die im Falle des Copolymers ca. 80 nm lang und 12 nm hoch sind. Für das Peptid-co-polymer konnte außerdem eine Kern-Schale-Struktur nachgewiesen werden. Es wurde vorgeschlagen, dass die Stapel der ringförmigen zweidimensionalen β -Faltblätter den Kern und Poly(NIPAM) die Schale der beobachteten Aggregate bilden. Weiterhin wurde beobachtet, dass die Länge der Aggregate bis zu einer kritischen Länge des umhüllenden Polymerblocks konstant blieb.⁴⁵ Sehr lange Polymerblöcke führten jedoch dazu, dass die Aggregate aufbrachen und kleinere Partikel bildeten, was wahrscheinlich auf abstoßende Wechselwirkungen zwischen den Polymerketten zurückzuführen ist. Eine weitere Aggregation der Peptidröhren wurde nicht beobachtet.

Aufbauend auf Arbeiten über die Verwendung linearer Peptid-co-polymere als Peptidinitiatoren für die ATRP und RAFT-Polymerisation (reversibler Kettentransfer durch Addition und Fragmentierung)⁴⁶⁻⁴⁸ entwickelten Börner et al. eine Syntheseroute zur Herstellung eines zyklischen Peptid-Polymer-Konjugats in Mengen von mehreren Gramm. Durch AFM und TEM wurden röhrenartige Strukturen mit Breiten von ca. 5 nm nachgewiesen, die Netzwerke bildeten. Im Unterschied zu den von Biesalski et al. beschriebenen Systemen^{38,44,45} wurde eine laterale Aggregation der Peptidröhren festgestellt. Dies wurde über Verschlaufungen der umgebenden Polymerketten und durch die Bildung von Wasserstoffbrücken der L-Glutamin-Seitenketten zwischen einzelnen Röhren erklärt. Zyklische Peptide stapeln sich typischerweise in einer antiparallelen, dem β -Faltblatt ähnelnden Struktur. Für das Stapeln der Ringe gibt es mehrere Anordnungsmöglichkeiten, was dazu führen könnte, dass sich die umhüllenden Polymerketten auf beliebige Weise entlang des Aggregats anordnen. Sicher ist jedoch, dass jeder Ring völlig parallel mit dem vorherigen überlappt, was sich aufgrund der Aggregation über Wasserstoffbrückenbindungen erklären lässt. Die weitere Selbstorganisation zu höheren hierarchischen Aggregaten kann deshalb nur über nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen den umhüllenden Polymerketten bzw. zwischen den Peptidresten erfolgen.

4.2 Oligoamid-co-polymere

Die Verwendung von β -Faltblattpeptiden aus α -Aminosäuren bietet einen sehr vielversprechenden Syntheseansatz für strukturdirigierende Organisationsmotive. Zusätzlich werden durch die Zusammenführung dieser außerordentlichen Direktionsfähigkeit mit der synthetischen Polymerchemie neue, interessante Forschungsgebiete ermöglicht, wie aus den bereits vorgestellten Publikationen entnommen werden kann. Um allerdings Strukturen zu erhalten, die unabhängig von der Polarität des Lösungsmittels oder des pH-Wertes immer in vorhersagbarer Weise strukturdirigierend wirken, ist es notwendig, von diesen bereits vorgestellten, biologisch-inspirierten Verbindungen zu synthetischen Verbindungen überzugehen, die in der Lage sind, natürliche β -Faltblattstrukturen unabhängig von beispielsweise Lösungsmiteleinflüssen nachzuahmen.

Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang Oligo(*p*-benzamid)e (OPBA), die formtreue, lineare Stäbe auf molekularer Ebene bilden, bei denen Wasserstoffbrückendonatoren und -akzeptoren – ähnlich wie bei β -Strängen – abwechselnd zu beiden Seiten des flachen Oligomers ausgerichtet sind (*Abbildung 1*).

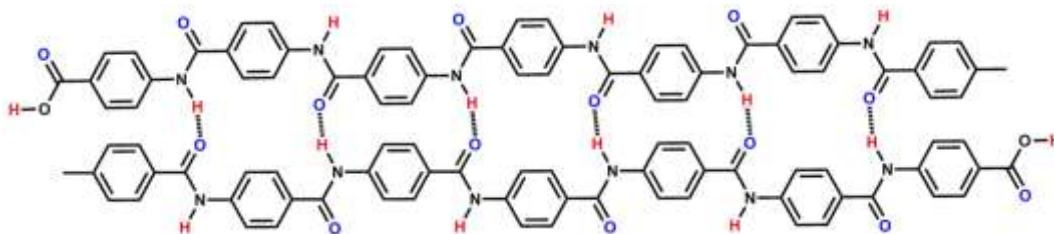


Abbildung 1. Lineare Oligo(*p*-benzamid)e ähneln β -Strängen in β -Faltblättern (Wasserstoffbrücken sind durch gestrichelte Linien dargestellt).

Die Formtreue des linearen Oligomers (d. h. dessen eingeschränkte konformative Freiheit) ermöglicht eine sichere Vorhersage der Molekülgeometrie und vereinfacht so die Korrelation zwischen Molekülform und Überstruktur. Da Oligo(*p*-benzamid)e, die länger als Trimere sind, in den meisten organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich sind, wurden zunächst mehrere Synthesewege zu geschützten, löslichen höheren Oligomeren oder löslichen Vorstufenverbindungen entwickelt. Die erste Synthesestrategie nutzte den Umstand, dass aromatische Amide in stabile Imidoylchloride überführt werden können. Bei diesen fehlt nicht nur der Wasserstoffbrückendonator; die benachbarten Phenylringe sind zudem stark gegeneinander verdrillt. Beide Effekte verbessern deutlich die Löslichkeit dieser

Verbindungen, so dass Imidoylchlorid-Vorstufen bis zum Tetramer in Lösung hergestellt werden konnten.⁴⁹ OPBA-PEG-*co*-polymere aggregieren sehr stark in unpolaren Lösungsmitteln.⁵⁰⁻⁵² In den AFM-Bildern wurden Micellen mit stark anisotropen, stabförmigen Kernen beobachtet, die von einer Schale aus PEG umgeben sind.⁴⁹ Im vorgeschlagenen Strukturmodell bilden wasserstoffverbrückte, parallele OPBA-Ketten den Kern der Micellen und ahmen somit ein β -Faltblatt nach.

Der Micellkern wird von den knäuelartigen PEG-Blöcken umhüllt. Die Breiten der micellaren Kerne korrelieren mit den Längen der stabartigen Oligomere. Das mit AFM beobachtete Aggregationsverhalten wurde durch TEM-Messungen an OPBA-*co*-polymeren, die über eine konvergente Syntheseroute hergestellt wurden, bestätigt.⁵³

Kürzlich wurde eine vollautomatisierte Synthese entwickelt, die es ermöglicht, OPBA schrittweise am nukleophilen Ende einer Polymerkette aufzubauen.⁵⁴ Durch abwechselnde Zugabe von 4-*N*-Sulfinylaminobenzoylchlorid und Wasser zu einem PEG mit Amin-Endgruppe wurden auf diese Weise OPBA-PEG-*co*-polymere in größerem Maßstab (150 g) hergestellt. Die in TEM-Aufnahmen beobachteten Aggregate glichen denjenigen, die definiert in Lösung hergestellt wurden.⁵⁵ Wie schon zuvor beobachtet, entsprach die Breite der Aggregate den molekularen Abmessungen der Oligomere. Der leichte Zugang zu größeren Mengen an OPBA-*co*-polymeren ermöglicht es, Materialeigenschaften zukünftig noch genauer zu untersuchen. Das Aggregationsmotiv der OPBA-Block-*co*-polymere ähnelt dem der β -Faltblattpeptide. Letztere bilden typischerweise Fasern durch zweidimensionale Aggregation (Wasserstoffbrücken und Stapel der Faltblätter) und zeigen oft weitere Aggregation zu größeren Aggregaten oder Netzwerken. OPBA-*co*-polymere bilden außergewöhnlich lineare und kettensteife Aggregate, was eine Folge der partiellen π -Konjugation und des Fehlens von chiralen Substituenten ist. Wasserstoffbrücken sind für die Aggregation parallel zur Faserrichtung verantwortlich, zusätzlich legen AFM-Aufnahmen den Schluss nahe, dass mehrere lineare Aggregate, wahrscheinlich über π -Wechselwirkungen, übereinander liegen.⁴⁹

4.3 Bildung von Peptidfibrillen

Die Bildung von Peptidfibrillen spielt eine bedeutende Rolle bei Krankheiten, die durch Amyloidablagerungen verursacht werden. Intensiv erforscht wird die Bildung von Fibrillen aber auch wegen ihres großen Anwendungspotenzials in der Bionanotechnologie, wo Hydrogele aus Peptidfibrillen als Zellgerüste und als Substrate für funktionelle und responsive Biomaterialien, Biosensoren und Nanodrähte Anwendung finden können. Die Bezeichnung „amyloid“ bezieht sich auf Proteinablagerungen mit einem Erscheinungsbild, das zuerst bei Stärke beobachtet wurde. „Amyloid“ bedeutet deshalb stärkeähnlich. Insbesondere werden solche Proteine als amyloid bezeichnet, die Fibrillen aus Protofilamenten mit der Cross- β -Struktur bilden, in denen die parallelen β -Faltblätter senkrecht zur Fibrillenachse orientiert sind. Die Entstehung der Fibrillen basiert auf der Anordnung der Peptide zu parallelen oder anti-parallelen β -Faltblättern (Sekundärstruktur). Diese wiederum ordnen sich in der Tertiärstruktur zu Protofilamenten, beispielsweise in der Anordnung der Cross- β -Struktur, zusammen. Ausgehend von diesen Protofilamenten bildet sich dann die Quartärstruktur, die Fibrille. Die Bildung von Fibrillen ist symptomatisch für viele Amyloidose-Krankheiten. Beispiele sind die Alzheimersche und die Creutzfeldt-Jakob Krankheit.⁵⁶⁻⁵⁸ Fibrillen haben oft Helixstrukturen, die aus der bevorzugten rechtshändigen Verdrillung der β -Faltblatteinheiten resultieren. Die Amyloidbildung ist mittlerweile umfangreich erforscht. Dieses Wissen kann nun zur Entwicklung neuartiger Peptide und Peptidverbindungen mit nützlichen Eigenschaften herangezogen werden.

4.4 Zusammenfassung und Ausblick

Copolymere von β -Faltblattpeptiden sowie ihre Lösungs- und Festkörpereigenschaften rufen seit einigen Jahren großes Interesse hervor. Zahlreiche Synthesewege, die zu solchen Materialien führen, wurden untersucht. Die konvergente Synthese, bei der das Peptid an der Festphase hergestellt wird, gewährleistet den höchsten Grad an struktureller Perfektion des Block-co-polymers, insbesondere bei schwer synthetisierbaren oder langen Peptidsequenzen. PAP-TentaGele® wurden ebenfalls erfolgreich für die Block-co-

polymersynthese eingesetzt. Um die vollständige Kupplung jeder Aminosäure sicherzustellen, muss sich allerdings jedem Kupplungsschritt eine genaue Analyse der trägerfixierten Spezies anschließen. Dieser Syntheseansatz ist besonders dann günstig, wenn kurze Peptidketten, insbesondere solche mit C-terminaler PEG-Konjugation dargestellt werden sollen. Peptid-ATRP- und RAFT-Initiatoren sind ebenfalls gut geeignet, um Fehlsequenzen zu vermeiden, da diese typischerweise vor der kontrollierten radikalischen Polymerisation aufgereinigt werden können.

Aus den bisher vorliegenden Ergebnissen über Block-*co*-polymere von linearen β -Faltblattpeptiden kann man schließen, dass die Hybridpolymere ein den nativen Peptiden sehr ähnliches Aggregationsverhalten aufweisen. Typischerweise bilden sich zunächst Bänder aus β -Faltblattpeptiden, bei denen die Breite des Aggregats mit den molekularen Abmessungen des Peptidstrangs korreliert.

Diese flachen Bänder können sich unbegrenzt stapeln, wie das Beispiel von van Hest et al. zeigt.³⁵ Durch Verdrillung kann die Zahl der Aggregate im Stapel begrenzt sein, wie etwa Lynn und seine Mitarbeiter untersuchten.^{14,18-20,35} Die Umhüllung des Aggregats mit einem synthetischen Polymerblock stellt eine Möglichkeit zur Unterdrückung der weiteren Aggregation der so gebildeten Fasern dar und verbessert so die Löslichkeit und somit die Charakterisierbarkeit des Aggregats.

Ein Großteil der Daten liegt bisher für wässrige Systeme vor. Jüngste Ergebnisse, die in organischen Lösungsmitteln mit niedriger Dielektrizitätskonstante erhalten wurden, legen nahe, dass die im Faltblatt vorhandenen Dipolmomente genutzt werden können, um weitere Aggregationsstrukturen zugänglich zu machen.^{31,32}

Beispiele, in denen die Lösungsstruktur der Peptide genutzt wird, um funktionelle Gruppen auszurichten, sind immer noch selten. Zyklische Peptide können sowohl am inneren wie auch am äußeren Rand des röhrenartigen Aggregats funktionelle Gruppen tragen, was z.B. zum Aufbau von künstlichen Ionenkanälen genutzt werden könnte.

Oligo(*p*-benzamid)e lassen sich leicht derivatisieren und bieten so die Möglichkeit, kettensteife Gerüste zu bilden, mit deren Hilfe funktionelle Gruppen in genau festgelegten Abständen positioniert werden können. Außerdem kann die definierte Kernstruktur von Copolymeraggregaten als anisotropes Templat fungieren. Nach dem Vernetzen der umhüllenden Polymerschalen wird das Templat entfernt, und man erhält poröse Polymernetzwerke mit festgelegten Porengrößen. Sämtliche oben beschriebenen

Aggregationsprozesse können als nichtkovalente Polymerisationen aufgefasst werden. Im Bereich der kovalenten Polymere gibt es eine Vielzahl von Methoden, um das Molekulargewicht und die Molekulargewichtsverteilung zu steuern, wohingegen nichtkovalente Polymere sehr viel weniger erforscht sind. Zwar korreliert bei vielen der oben beschriebenen Beispiele die Breite der beobachteten Aggregate mit den molekularen Abmessungen des Peptidbausteins; es fehlt jedoch an Möglichkeiten, die Länge der Aggregate zu steuern. Die Entwicklung entsprechender Methoden stellt derzeit eine der größten Herausforderungen auf diesem Gebiet dar.

Im Bereich der Polymerchemie werden formtreue, stäbchenartige Makromoleküle wie Polymerbürsten oder dendronisierte Polymere intensiv erforscht. Ähnlich komplexe und funktionelle makromolekulare Architekturen sind auch durch reversible nichtkovalente Selbstorganisation von Peptid-Polymer-Hybriden zugänglich.

Copolymere von β -Faltblattpeptiden sind ein sehr junges Forschungsgebiet der makromolekularen Chemie, das den Bogen von der synthetischen organischen Chemie über die Polymerchemie bis zu den Materialwissenschaften spannt.

Die grundlegenden Prinzipien der Bildung von β -Faltblatt-Sekundärstrukturen von Peptid-copolymeren sind von der Natur erfolgreich abgeschaut worden. Jetzt gilt es, das komplexe Regelwerk hinter den höheren hierarchischen Ordnungen zu entschlüsseln und zu nutzen.

4.5 Aufgabenstellung

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Aufgabe ist die Entwicklung einer neuen Synthesestrategie, die es erlaubt, Oligomere mit diskreten Molekulargewichten und Monomersequenzen wie sie typischerweise in Biopolymeren beobachtet werden auf der Basis der bioabbaubaren *p*-Aminobenzoesäure zu synthetisieren. Mithilfe der neu entwickelten Synthesestrategie sollen Rod-Coil Block-*co*-polymere synthetisiert werden, bei denen der kettensteife Block wohldefiniert vorliegt. Dies beinhaltet die Endgruppen-Modifizierung verschiedenster Knäuelpolymere, die Untersuchung der Konjugationsbedingungen zwischen dem rigiden Oligomer und dem flexiblen Polymerblock sowie die Erschließung geeigneter Aufreinigungsbedingungen des synthetisierten Rod-Coil Block-*co*-polymers. Anschließend wird das Aggregationsverhalten der erhaltenen Rod-Coil Block-*co*-polymere in Lösungsmitteln mit unterschiedlicher Dielektrizitätskonstante über die Transmissionselektronen-Mikroskopie untersucht.

Unabhängig von oben genannter Aufgabenstellung sollen zyklische Benzanilide synthetisiert werden, die es ermöglichen, aromatische Amide über die ringöffnende Metathese-Polymerisation umzusetzen.

Syntheseentwicklung

5.1 Einleitung

Formtreue, kettensteife Moleküle im Nanometerbereich stellen wichtige Bauelemente für supramolekulare Architekturen dar.^{59,60} Da die meisten dieser kettensteifen Moleküle oligomer sind, d. h. aus sich mehrfach wiederholenden, funktionellen Einheiten aufgebaut sind, bietet die Festphasenchemie ideale Möglichkeiten zur Darstellung solcher Moleküle. In diesem Zusammenhang wurden bereits wenige, fundamentale Arbeiten veröffentlicht. Nelson^{61,62} sowie Huang^{63,64} et al. beschrieben bereits Ende der 1990er Jahre die festphasengeträgerte Synthese von Oligo(phenylenethynylen)en. Die Arbeitsgruppe um Wang synthetisierte dendritische Phenylacetylene über Festphasensupport,⁶⁵ während Fréchet et al.⁶⁶ erfolgreich Oligo(thiophen)e bis zu einem Oligomerisationsgrad von fünf an der Festphase darstellten. Wohldefinierte Oligoamide sowie aromatische Oligoamide wurden von Levins et al.⁶⁷ und König^{68,69} sowohl in Lösung als auch an der Festphase synthetisiert. Die meisten kettensteifen Elemente, die in der supramolekularen Chemie verwendet werden, basieren auf ausgedehnten π -Systemen und aggregieren über schwache π - π Wechselwirkungen. Ausgedehntere kettensteife Elemente, die über gerichtete, nicht-kovalente zwischenmolekulare Wechselwirkungen verfügen sind rar.

5.2 Festphasensynthese von Oligo(*p*-bezamid)en

Nachstehend wird die erste festphasengeträgerte Synthese von wohldefinierten Oligo(*p*-benzamid)en bis zu einem Oligomerisationsgrad von zehn über die Acylierung sekundärer aromatischer δ - bzw. *p*-Aminocarbonsäuren beschrieben.

Als Festphasenträger wurde das Wang-Harz mit einer Beladungsdichte von 1,2 mmol OH/g gewählt, das sich leicht über endständige Hydroxylgruppen acylieren lässt. Das Wang-Harz besteht aus unlöslichem, quervernetztem (2-3%) Polystyrol, das endständige Benzylalkoholgruppen trägt. An diese Benzylalkohollinker können Aminocarbonsäuren über eine Esterbindung mit der Festphase verbunden werden. Normalerweise werden standardisierte Kupplungsreagenzien, wie DCC⁷⁰, DIC/HOBt oder HBTU⁷¹, zur Aktivierung der

Carboxylfunktion von α -Aminocarbonsäuren verwendet. Im Falle der aromatischen δ -Aminocarbonsäuren reicht die Reaktivität der gebildeten Aktivester nicht aus, um eine erfolgreiche Veresterung mit dem Wang-Harz zu gewährleisten. Deshalb wurde die Carboxylgruppe durch direkte Überführung in das Säurechlorid aktiviert. Dies wurde in Anlehnung an eine Veröffentlichung von Ueda et al.⁷² durchgeführt, wobei als Aktivierungsreagenz Thionylchlorid verwendet wurde. In Voruntersuchungen⁷³ wurde festgestellt, dass bei der Verwendung von aromatischen δ -Aminosäuren, die zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu benachbarten Amidfunktionen befähigt sind, keine hohen Oligomerisationsgrade erzielt werden können. In der Literatur wird von einem höchstmöglichen Oligomerisationsgrad unsubstituierter aromatischer Amide von vier berichtet.⁷⁴ Dies wird durch die Aggregation der Oligomere über π -Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen verursacht. Diesem Effekt kann durch die Überführung der primären Aminogruppe der *p*-Aminobenzoesäure in eine temporär geschützte, sekundäre Aminogruppe vorgebeugt werden. Werden *sekundäre p*-Aminobenzoesäuren zu tertiären *Amiden* umgesetzt, so sind diese aufgrund der *N*-alkylierten Amidbindung nicht mehr zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken befähigt. Es kann also keine Aggregation zwischen den Amidbindungen über Wasserstoffbrücken stattfinden. Zusätzlich tritt durch die Alkylierung der Amidbindung eine Konformationsänderung auf. Liegen die nicht *N*-alkylierten (sekundären) Amidbindungen in der *trans*-Konformation vor, so gehen die alkylierten (tertiären) Amidbindungen in die *cis*-Konformation über.

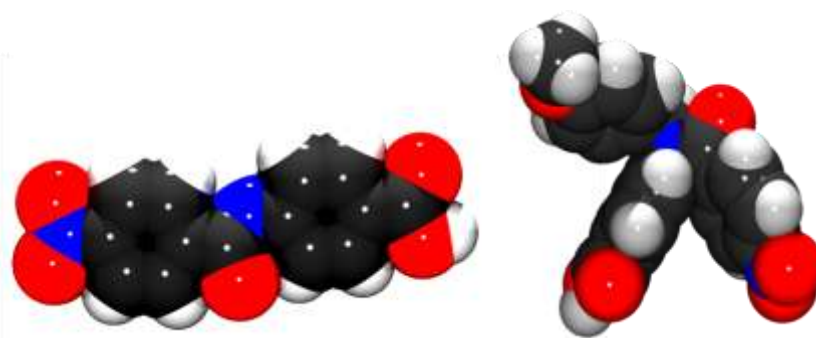


Abbildung 2. Einzelkristallröntgenstrukturen von Modellverbindungen I (*links*) und II (*rechts*). Die sekundäre Amidbindung führt zur *trans*-Konformation (*links*). Die Phenyle der Amidbindung liegen in einer Ebene. Die tertiäre Amidbindung führt zur *cis*-Konformation (*rechts*). Hier stehen sich die Phenyl gegenüber. Die Benzylgruppe zeigt von der Amidbindung weg.⁷⁶

Diese Konformationsänderung führt zu einer erhöhten Anzahl von Konformeren der Oligo(*p*-benzamid)e, besonders bei hohen Oligomerisationsgraden, und somit zu einer sehr guten Löslichkeit des aromatischen Oligoamids. Außerdem wird die Aggregation über π - π Wechselwirkungen der Aromaten verhindert. Diese Änderung der Konformation der Amidbindung von der *trans*- in die *cis*-Konformation wurde anhand der Synthese geeigneter Modellverbindungen demonstriert (siehe *Abbildung 2*), zudem sind zahlreiche Beispiele zu diesem Thema in der Literatur zu finden.^{53,75,76}

Um die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den Amidgruppen zu vermeiden und zusätzlich die Löslichkeit der Oligomere während der Synthese zu verbessern, fiel die Entscheidung, die aromatischen δ -Aminocarbonsäuren temporär zu schützen. Eine bewährte Schutzgruppe stellt die säurelabile *p*-Methoxybenzyl-schutzgruppe dar,^{77,78} die leicht durch reduktive Alkylierung des *p*-Anisaldehyds an die primäre Aminogruppe gebunden und ebenso schnell wieder unter Verwendung von Trifluoressigsäure (TFA) entfernt werden kann. Um die *p*-Methoxybenzylgruppe als Schutzgruppe einzuführen, wurde *p*-Aminobenzoesäure **1** mit *p*-Anisaldehyd **2** in einer Kondensationsreaktion umgesetzt, wobei das entstehende Wasser azeotrop durch die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch entfernt wurde.

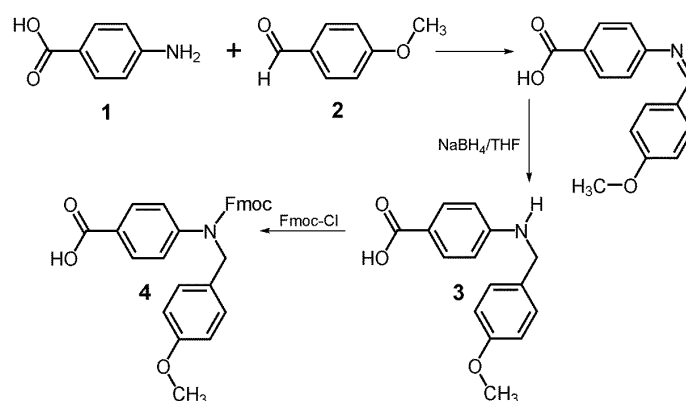


Abbildung 3. Synthesestrategie zur Darstellung von Monomer **4**. Monomer **3** konnte mit 70%iger Ausbeute erhalten werden, das *Fmoc*-geschützte Monomer **4** in 80%iger Ausbeute.

Das so entstandene kanarienvogelgelb gefärbte Imin wurde dann isoliert und mit Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran (THF) als Lösungsmittel zur *N*-(*p*-Methoxybenzyl)aminobenzoessäure **3** reduziert. Um während der Ankopplung des Monomers an die Festphase Nebenreaktionen der sekundären Aminogruppe zu vermeiden,

wurde zusätzlich die Fmoc-Schutzgruppe über das 9-Fluorenylmethylchloroformiat (Fmoc-Cl) eingeführt (siehe *Abbildung 3*). Durch die Überführung des Monomers **4** in das Säurechlorid **5** (*Abbildung 4 oben*) kann eine Umsetzung mit dem Wang-Harz in hohen Ausbeuten (90-95%) erreicht werden. Dazu wird Monomer **4** in trockenem NMP gelöst, mehrfach evakuiert und dann das Thionylchlorid im Stickstoffstrom zugegeben. Um die *N*-terminale Fmoc-Schutzgruppe abzuspalten und so das an die Festphase gebundene Monomer **5** für weitere Acylierungen zu befähigen, wird die Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin entfernt. Die an der Festphase befindliche Monomereinheit kann dadurch über die terminale Aminogruppe nukleophil mit weiterem Säurechlorid **5** reagieren.

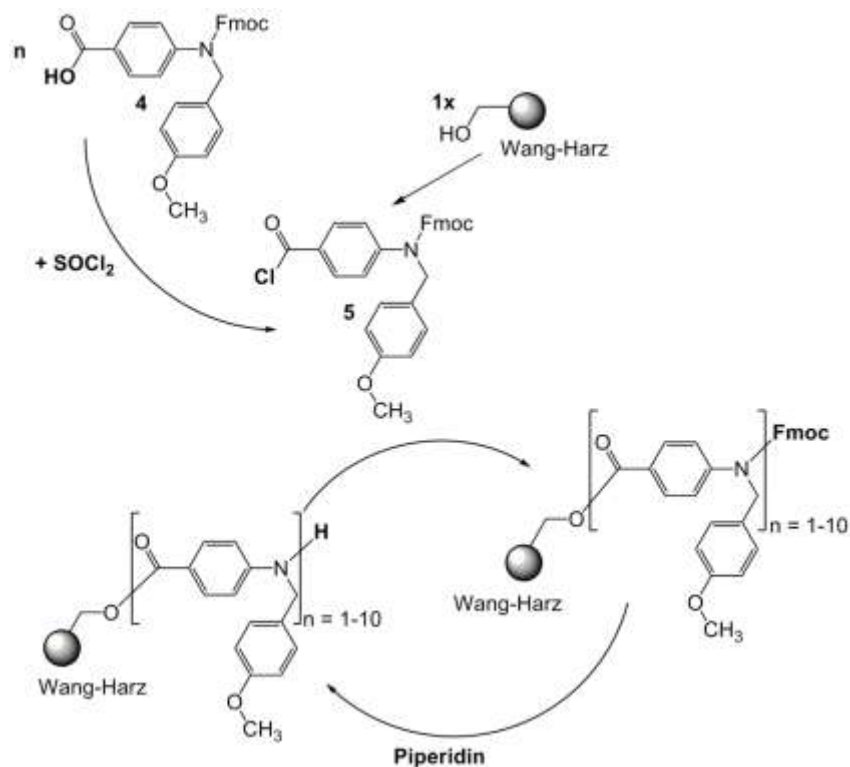


Abbildung 4.*Oben*: Aktivierung des Monomers **4** mit Thionylchlorid. Das daraus hervorgehende Säurechlorid wird als Monomer **5** bezeichnet. *Unten*: Synthese von Oligo(*p*-benzamid)en durch sequentielle Anbindung von Monomer **5**.

Durch die Wiederholung dieser beiden Schritte, der Acylierung des Wang-Harzes gefolgt von der Entfernung der Fmoc-Schutzgruppe, ergibt sich ein Kreislauf, über den sequentiell Aminobenzoesäuren in guten Ausbeuten an die Festphase gebunden werden können (siehe *Abbildung 4 unten*). Die Effektivität eines jeden Kupplungsschrittes kann am besten über die RP HPLC überprüft werden.

Durch die abnehmende Polarität der Oligo(*p*-benzamid)e mit zunehmender Anzahl an Wiederholungseinheiten kann leicht der Fortschritt der Oligomerisation verfolgt werden. Über diese Syntheseführung gelang es zum ersten Mal, ein wohl-definiertes Deca(*p*-benzamid) darzustellen. Das zur Reinigung und Analyse noch temporär geschützte Deca(*p*-benzamid) wurde sowohl über ESI MS als auch über den Vergleich der Elutionszeiten mit kürzeren Oligo(*p*-benzamid)en mithilfe der analytischen RP HPLC nachgewiesen.⁷⁶

5.2.1 Monomersynthese zur Darstellung gewinkelter Oligo(*p*-benzamid)e

Cavero und seine Mitarbeiter⁷⁹ veröffentlichten erstmals die Idee, Eigenschaften von Mesogenen zu untersuchen, deren kettensteife Elemente nicht in einer Ebene, sondern in der „dachartigen Anordnung“ vorliegen. Bei dieser Anordnung befinden sich die Flächen der kettensteifen Elemente nicht in einer Ebene, sondern stehen sich, nach einer Drehung um 90°, gegenüber. Dies wurde durch den Einbau eines BH₂-Pyrazabols als winkelverursachendes Element ermöglicht. Die so erhaltenen, gewinkelten Mesogene zeigen sehr ähnliche Eigenschaften wie Mesogene, deren kettensteife Elemente planar vorliegen.⁸⁰

Aromatische Amide können leicht durch *N*-Alkylierung der Amidbindung in die *cis*-Konformation überführt werden und bilden dadurch ideale Bauelemente für gewinkelte Mesogene, die in der „dachartigen Anordnung“ vorliegen. Durch Reaktion der *p*-Aminobenzoesäure **1** mit Hexanal **6** und anschließender Reduktion zum sekundären Amin **7** lässt sich ein Bauelement in permanenter *cis*-Konformation darstellen. Um das Monomer bei Umsetzungen an der Festphase vor Nebenreaktionen zu schützen, wurde zusätzlich die Fmoc-Schutzgruppe eingeführt. Um das Vorliegen der *cis*-Konformation der hexylierten Amidbindung zu belegen, wurde Modellverbindung III (siehe *Abbildung 5*) synthetisiert und deren Konformation sowohl in kristalliner Form über Röntgenstrukturanalyse als auch in Lösung über 2D-NMR Spektroskopie untersucht.⁷⁶ Anhand des COSY-NMR Experiments, das in *Abbildung 5 oben* dargestellt ist, können alle aromatischen Protonen eindeutig zugeordnet werden. Die Protonen in meta-Stellung zur Carboxylgruppe von Verbindung III können dem am stärksten hochfeldverschobenen Duplett zugeordnet werden, während im Vergleich dazu das Signal der Protonen in meta-Stellung zur Nitrogruppe etwas stärker tieffeldverschoben ist. Das wird auf den elektronenziehenden Effekt der Nitrogruppe

zurückgeführt. Die ausgeprägte Wechselwirkung der aromatischen Protonen **2** und **3** in ortho-Stellung zur Amidbindung, die im NOESY-Spektrum in *Abbildung 5 unten* deutlich wird, belegt eindeutig, dass die Phenyle an der Amidbindung auch in Lösung in der *cis*-Konformation zueinander stehen.

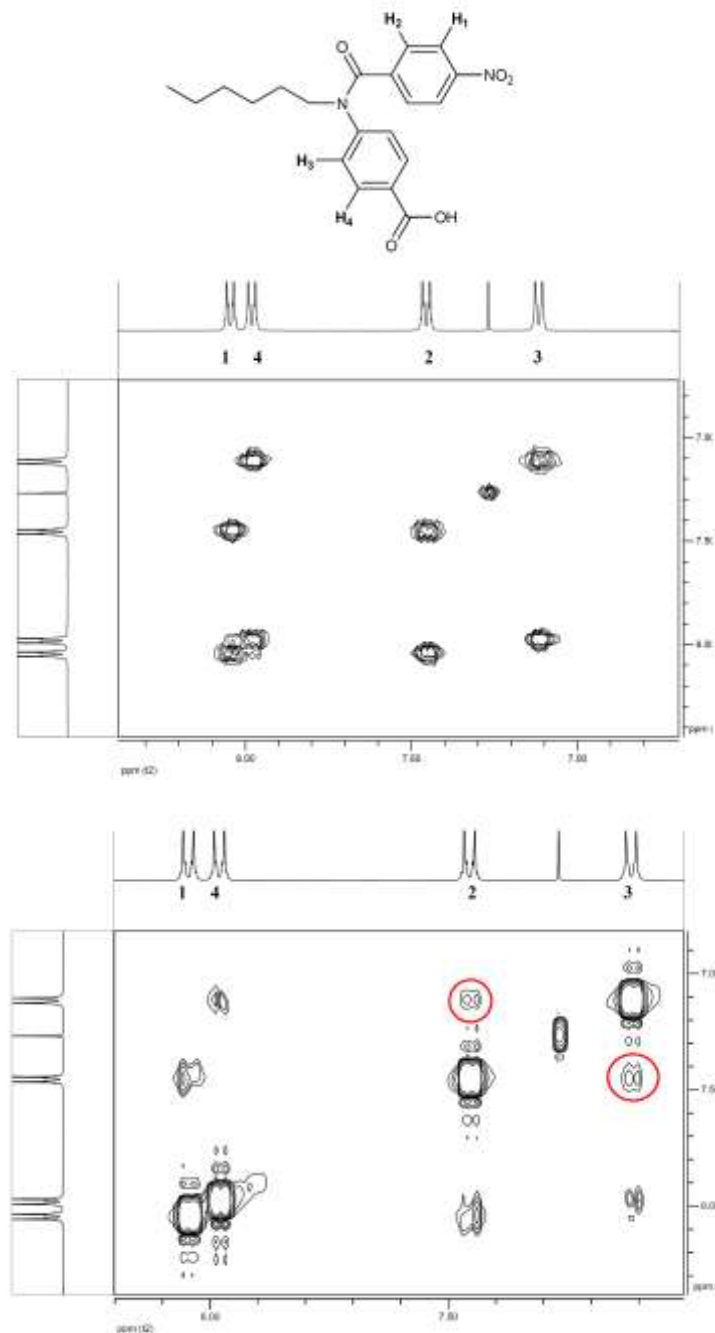


Abbildung 5. *Oben:* Modellverbindung III. *Mitte:* Die Zuordnung der aromatischen Protonen erfolgte über ein COSY-Experiment in CDCl₃. *Unten:* NOESY NMR Spektrum der Modellverbindung III in CDCl₃. Die ausgeprägte Wechselwirkung von Proton **2** mit Proton **3** verifiziert eindeutig die *cis*-Konformation der aromatischen Substituenten der Amidbindung zueinander.

Prozessautomatisierung

6.1 Einleitung

Mit der Entwicklung kontrollierter Polymerisationstechniken wurde es ermöglicht, definierte Polymerarchitekturen sowie Block-*co*-polymere zu synthetisieren und ihr Aggregationsverhalten sowohl in Lösung als auch in Substanz zu untersuchen. Allerdings können diskrete Molekulargewichte und Monomersequenzen, die typischerweise in Biopolymeren beobachtet werden, mit diesen Polymerisationstechniken nicht erhalten werden. Um diese Einschränkung zu umgehen, bewegen sich seit kurzem einige Arbeitsgruppen an der Grenzfläche zwischen Polymerchemie und organischer Chemie mit dem Ziel, neue Block-*co*-polymer-Architekturen zu synthetisieren, in denen wenigstens ein Block präzise definiert vorliegt.⁸¹ Eine bereits etablierte Vorgehensweise, um präzise definierte Oligomere und Polymere zu synthetisieren, ist die Verwendung von festphasengeträgerten Synthesemethoden. Die zugrunde liegende Idee wurde zum ersten Mal von Merrifield im Jahre 1963³ veröffentlicht und seitdem stetig weiterentwickelt sowie automatisiert. Es basiert auf der Anknüpfung des *N*-terminalen Endes von α -Aminocarbonsäuren an das Wang-Harz, das Benzylalkohole als Endgruppen trägt. Die α -Aminocarbonsäuren werden zur Vermeidung von Nebenreaktionen während der Anbindung an die Festphase mit der Fmoc-Gruppe geschützt. Nach Anbindung der α -Aminocarbonsäure an die Festphase und anschließender Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe können weitere α -Aminocarbonsäuren angebunden werden. Diese Methode wurde 1981 von Wooley und seinen Mitarbeitern⁵ veröffentlicht und ist seitdem die am häufigsten verwendete Methode, um Peptide über die Festphase zu synthetisieren, da über diese Syntheseroute Nebenreaktionen stark reduziert werden können. Bisher sind nur wenige Beispiele für die Anwendung der Festphasenchemie innerhalb der Materialwissenschaften zu finden. Cornack et al.⁸² berichteten von der Verwendung der Festphase zur Synthese von flüssigkristallinen Oligopeptiden. Die Arbeitsgruppen um Klok⁷ und Wooley^{83,84} verwendeten den Festphasensupport, um Peptid-Polymer Hybride zu synthetisieren, während in *Kapitel 5* dieser Arbeit die Synthese von Oligo(*p*-benzamid)en an der Festphase bis zu einem Oligomerisationsgrad von zehn vorgestellt wurde.⁷⁶ Der große Vorteil der Festphasensynthese liegt in der Möglichkeit der automatisierten Syntheseführung. Kommerziell erhältliche Peptidsynthese-automaten sind typischerweise für Boc- oder

Fmoc-Peptidsynthesen und für die Synthese aliphatischer Amide aus α -Aminocarbonsäuren mit etablierten Kupplungsprotokollen ausgelegt. Repetitive Synthesen von Oligomeren, die drastischere Reaktionsbedingungen benötigen, sind oft ohne größere Modifizierungen der Automaten nicht möglich. Daraus resultierend wird die Syntheseautomatisierung im Bereich der Materialwissenschaften sehr selten angewendet. In dieser Arbeit wird das erste Beispiel einer automatisierten Oligo-(*p*-benzamid)synthese vorgestellt, die an einem kommerziell erhältlichen Peptidsyntheseautomaten durchgeführt werden kann. Außerdem wird beschrieben, wie an der Festphase polydisperse Knäuelpolymere an wohldefinierte Oligo(*p*-benzamid)e geknüpft werden, wodurch Rod-Coil Block-co-polymere dargestellt werden können.

6.2 Automatisierung der Oligo(*p*-benzamid)-Synthese

Die in *Kapitel 5* beschriebene Aktivierung der aromatischen, sekundären δ -Aminocarbonsäuren mit Thionylchlorid wurde sowohl von Ueda et al.⁷² als auch von Zollinger und seinen Mitarbeitern⁸⁵ veröffentlicht. Wird die Synthese in Glasgeräten durchgeführt, stellt diese Methode eine durchaus wirkungsvolle und effiziente Möglichkeit dar, Chlorierungen von aromatischen δ -Aminocarbonsäuren durchzuführen.

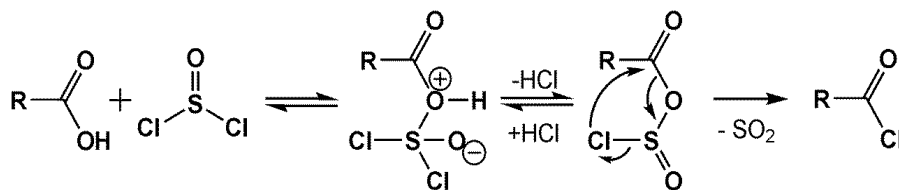


Abbildung 6. Bei der Aktivierung von Carbonsäuren mit Thionylchlorid entsteht korrosives SO_2 .⁸⁶

In *Abbildung 6* ist zu sehen, dass bei der Chlorierung mit Thionylchlorid korrosives SO_2 ⁸⁶ entsteht, das metallhaltige Reaktionsumgebungen oder Kunststoffe sehr stark angreift bzw. zersetzt. Handelsübliche Syntheseautomaten können deshalb unter Verwendung dieser Aktivierungsmethode nicht dauerhaft betrieben werden.

Um dieses Problem zu umgehen, wurden verschiedene Chlorierungsmittel, wie beispielsweise Oxalylchlorid und Phosgen, getestet, bei deren Umsetzung mit der

δ -Aminocarbonsäure keine korrodierenden Nebenprodukte auftreten. Aufgrund seiner hohen Reaktivität und leichten Dosierbarkeit fiel die Wahl auf Bis(trichlormethyl)carbonat, das auch als BTC oder Triphosgen bezeichnet wird, als Chlorierungsreagenz.

Es wurden drei verschiedenen Möglichkeiten zur Überführung von Monomer **4** in Monomer **5** (siehe *Abbildung 4*) getestet.

*1) Es wird eine Lösung von einem Äquivalent Monomer **4** mit drei Äquivalenten Triphosgen in NMP unter Rühren gelöst, wobei eventuell vorhandene Wasserspuren (NMP ist hygroskopisch), überschüssiges Phosgen oder CO₂ durch ein permanent anliegendes Vakuum während der Reaktion entfernt werden.*

Um eine zeiteffizientere Syntheseführung zu erhalten, wurde dann *Methode 2* entwickelt:

*2) Ein leichter Überschuss an Triphosgen wird zusammen mit Monomer **4** in einem Reaktionsgefäß des Peptidsyntheseautomaten (Kartusche, siehe auch *Abbildung 33*) vorgelegt. Durch die automatisierte Zugabe von NMP findet dann die Aktivierung von Monomer **4** statt.*

Triphosgen reagiert mit NMP stark exotherm unter CO₂-Entwicklung, so dass sich die Kartuschen nach der automatischen NMP-Zugabe aufblähen. Diesem Fall konnte durch einen Druckausgleich über die Ventile des Automaten entgegengewirkt werden. Allerdings verstopften teilweise ungelöste Reagenzien zusätzlich die Kapillaren und Schläuche des Automaten und führen dadurch zu einem Abbruch der automatisierten Synthese. Eine weitere Möglichkeit stellt die direkte Synthese der aktiven Chlorierungsspezies 2-Chlor-N-methyl-1-pyrroliniumchlorid (NMP-Cl) dar. Um das NMP-Cl zu erhalten, wird ein Äquivalent NMP in Diethylether vorgelegt und ein Äquivalent Thionylchlorid vorsichtig unter Eiskühlung zugetropft. Nach etwa 30 Sekunden beginnt das NMP-Cl als farblose Nadeln auszukristallisieren. Es wird isoliert und als Feststoff in den Kartuschen vorgelegt.

*3) 2-Chlor-N-methyl-1-pyrroliniumchlorid, das als eigentlich aktivierende Spezies vermutet wird,⁸⁷⁻⁹⁰ wird synthetisiert und zusammen mit Monomer **4** in der Kartusche vorgelegt. Durch die automatisierte Zugabe von NMP findet dann die Aktivierung von Monomer **4** statt, ohne dass CO₂-Entwicklung auftritt.*

Bei Verwendung von *Methode 3* konnte zwar die aktivierende Spezies 2-Chlor-N-methyl-1-pyrroliniumchlorid isoliert und erfolgreich zur Synthese von Oligo(*p*-benzamid)en eingesetzt

werden, allerdings handelt es sich bei NMP-Cl um eine stark hygroskopische Substanz, so dass eine längere Aufbewahrung in den Kartuschen des Syntheseautomaten während der Synthese zu einer Zersetzung des Aktivierungsreagenzes führt. Monomer **4** kann somit nicht mehr in das Säurechlorid überführt werden. Aus den oben aufgeführten Gründen blieb deshalb nur *Methode 1* als Aktivierungs-möglichkeit für Monomer **4** übrig. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit der Filtration der Lösung direkt vor der Befüllung der Kartuschen. Eine Schwachstelle, die engen Schläuche des Peptidsyntheseautomaten, kann damit zusätzlich umgangen werden. Um einen besseren Einblick in einen handelsüblichen Peptidsyntheseautomaten zu erhalten, ist in *Abbildung 7* die Schalttafel eines Applied Biosystems Model 431A Peptidsyntheseautomaten abgebildet.

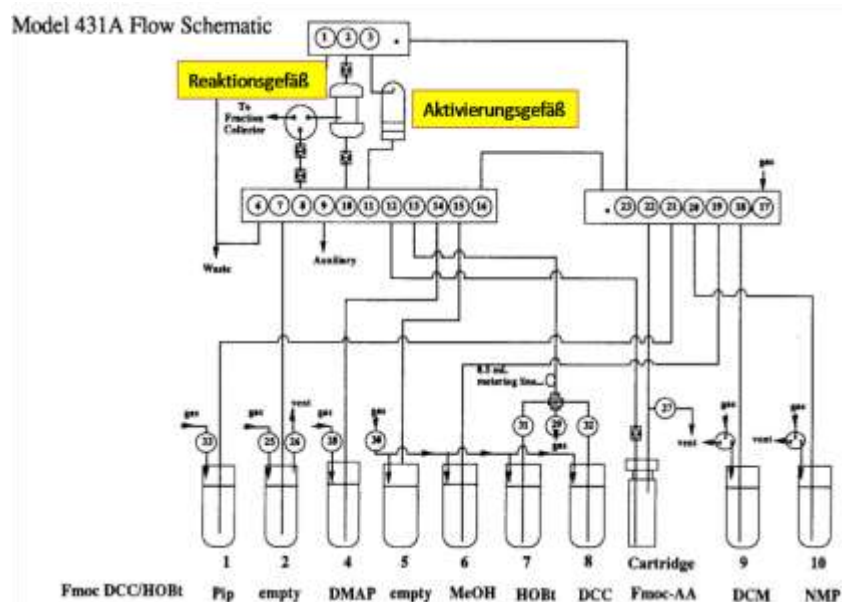


Abbildung 7. Schalttafel eines handelsüblichen Peptidsyntheseautomaten. Die zur Aktivierung der Aminosäuren notwendigen Reagenzien werden in Flaschen bereitgehalten (Nummer 1-8) und im Aktivierungsgefäß zusammen mit der α -Aminocarbonsäure gemischt.

Die konventionellen Programmierungen der handelsüblichen Peptid-syntheseautomaten sind auf die Verwendung bestimmter Aktivierungsreagenzien eingestellt, die als entsprechende Lösungen in Flaschen bereitgehalten und aus diesen in das Aktivierungsgefäß des Automaten überführt werden. Bei der Verwendung von Triphosgen als Aktivierungsreagenz ist dies aufgrund der bereits beschriebenen exothermen Reaktionsbedingungen nicht möglich. Die Aktivierungslösung wird deshalb extern, manuell hergestellt und in die Kartuschen des Peptidsyntheseautomaten gefüllt (siehe *Abbildung 8*).

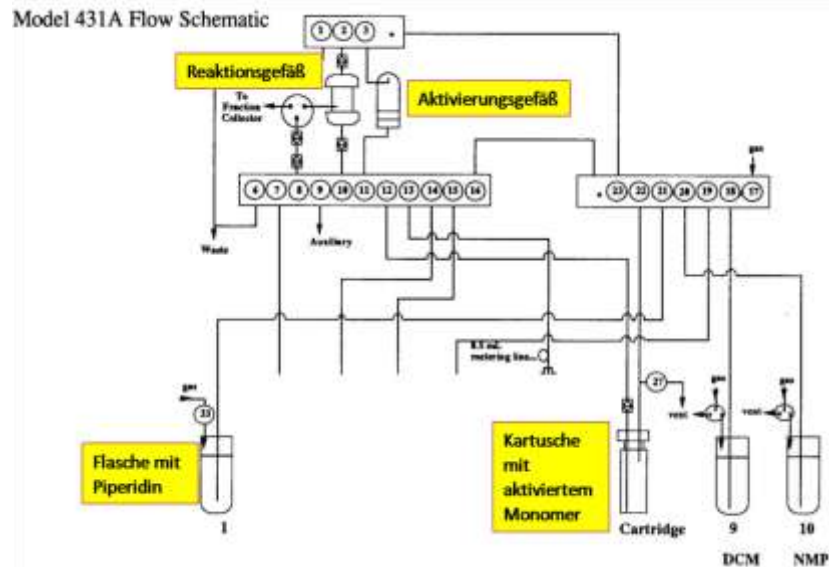


Abbildung 8. Schalttafel des unprogrammierten Peptidsyntheseautomaten. Das aktivierte Monomer wird direkt in Kartuschen vorgelegt und in das Aktivierungsgefäß überführt.

Dabei wird für jeden Kupplungsschritt eine Portion (5 Äquivalente) an voraktiviertem Säurechlorid in einer Kartusche vorgelegt und von dort direkt in das Aktivierungsgefäß überführt. Nach der Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe von der Festphase wird das Säurechlorid in das Reaktionsgefäß transferiert und es findet die Anbindung an die Festphase statt. Die eben beschriebene Syntheseführung wurde ermöglicht, indem das Standardkupplungsprotokoll des *Applied Biosystems Model 431A Peptide Synthesizers* umgeschrieben wurde. Es ist nachfolgend aufgeführt.

Syntheseprotokoll für den „Applied Biosystems Model 431A Peptide Synthesizer“:

431A Chemistry

Fmoc (Standard) [0.25 mmol]:

1 6 middle cycle with capping **GgbdefffGgeff**

7 1 deprotection and NMP wash **gbd**

8 1 NMP wash only **gd**

9 1 rinse cycle **E**

Beschreibung von Modul **g**: Waschen des Aktivierungsgefäßes mit NMP

Beschreibung von Modul **b**: Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mit Piperidin

Beschreibung von Modul **d**: Waschen des Harzes mit NMP

Beschreibung von Modul **e**: Überführung des aktivierten Monomers vom Aktivierungsgefäß in das Reaktionsgefäß

Beschreibung von Modul **f**: Kupplung von Monomer und Harz (Dauer: 20 min.)

Beschreibung von Modul **E**: Waschen des Harzes und der Kapillaren mit NMP und DCM

Beschreibung von Modul **G**:

Das mit 2-Chlor-N-methyl-1-pyrroliniumchlorid aktivierte Monomer **4** wird aus den Kartuschen des Syntheseautomaten in das Aktivierungsgefäß überführt.

Module: G -> Activated-Monomer Solution

1 5 Needle Down **10 (Zeit in Sekunden) 0 (Wiederholung)**
 2 58 Interrupts function 0 0
 3 62 Drain amino acid cartridge 30 0
 4 61 Vent amino acid cartridge 30 0
 5 6 Needle Up 10 0
 6 7 Eject Cartridge 10 0
 7 8 Advance Cartridge 10 0
 8 5 Needle Down 10 0
 9 20 Mix Activator 5 0
 10 22 Drain Activator 10 0
 11 11 #9 thru top valve block 1 0
 12 29 #9 to top of ACT with drain 4 0
 13 22 Drain Activator 40 0
 14 14 #10 thru bottom valve block 1 0
 15 10 Gas thru bottom valve block 6 0
 16 60 Mix amino acid cartridge 5 0
 17 24 Cartridge to Activator 30 0
 18 98 BEGIN LOOP 4 0
 19 24 Cartridge to Activator 5 0
 20 1 Wait 5 0
 21 99 END LOOP 1 0
 22 65 #10 to amino acid cartridge 2 0
 23 10 Gas thru bottom valve block 6 0
 24 20 Mix Activator 1 0
 25 14 #10 thru bottom valve block 1 0
 26 10 Gas thru bottom valve block 3 0
 27 14 #10 thru bottom valve block 1 0
 28 1 Wait 5 0
 29 10 Gas thru bottom valve block 6 0
 30 20 Mix Activator 1 0
 31 12 #9 thru bottom valve block 1 0
 32 1 Wait 5 0
 33 10 Gas thru bottom valve block 2 0
 34 14 #10 thru bottom valve block 1 0
 35 9 Gas thru top valve block 10 0
 36 10 Gas thru bottom valve block 10 0
 37 61 Vent amino acid cartridge 10 0
 38 62 Drain amino acid cartridge 10 0
 39 61 Vent amino acid cartridge 10 0
 40 62 Drain amino acid cartridge 10 0

Ein anderer großer Vorteil bei der Verwendung der automatisierten Syntheseführung ist die direkte Überprüfung der Kupplungseffizienz der einzelnen Syntheseschritte durch einen an den Syntheseautomaten angeschlossenen UV-Detektor. Nach jedem Kupplungsschritt wird automatisch die Fmoc-Schutzgruppe von den festphasengeträgerten Monomereinheiten abgespalten. Eine schematische Darstellung dieses Vorgangs ist in *Abbildung 9* zu sehen. Die Base Piperidin deprotoniert die an die Aminocarbonsäure gebundene Fmoc-Schutzgruppe und es entsteht das Carbanion, das die monomolekulare Eliminierung (E1cB) von CO₂ verursacht. Das führt zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe von der Festphase und zu

Ausbildung des Dibenzofulvens. Das Dibenzofulven reagiert mit Piperidin weiter zum Fulven-Piperidin Addukt.

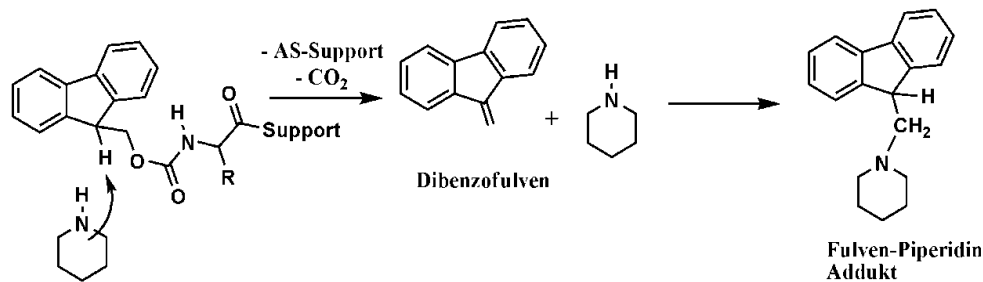


Abbildung 9. Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe in einer monomolekularen Eliminierung (E1cB) durch die Einwirkung von Piperidin.^{86,91} Das UV-Signal der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppe wird detektiert und spiegelt die Kupplungseffizienz wider.

Die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wird mit 20% Piperidin in NMP durchgeführt. Pro Monomereinheit erfolgen zwei Abspaltungsschritte, die beide eine Reaktionszeit von 3 Minuten benötigen. Bereits bei der Durchführung des ersten Abspaltungsschritts wird ein Großteil der Fmoc-Schutzgruppen von den Aminosäuren, die an die Festphase gebunden sind, abgespalten. Während des zweiten Abspaltungsschritts werden alle übrigen Fmoc-Schutzgruppen entfernt. Nach der ersten und nach der zweiten Durchführung des Entschützungsschrittes wird automatisch eine Stichprobe aus dem Reaktionsgefäß entnommen. In dieser Stichprobe befinden sich abgespaltene Fmoc-Schutzgruppen, die bei einer Wellenlänge von 301 nm absorbieren. Der UV-Detektor des Peptidsyntheseautomaten detektiert das UV-Signal der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen. Über den Vergleich der Intensitäten dieses UV-Signals kann abgeschätzt werden, wie hoch die Konzentration der in der Lösung enthaltenen Fmoc-Schutzgruppen ist.

Weil die Konzentration der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen proportional zur Anzahl der an die Festphase gebundenen Aminosäuren ist, spiegelt das UV-Signal auch die Anzahl der an die Festphase konjugierten Aminosäuren wider. Damit ist das UV-Signal der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen ein sehr guter Indikator für die Kupplungseffizienz des jeweiligen Konjugationsschrittes. Je mehr Fmoc-Schutzgruppen abgespalten werden, desto höher ist die Anzahl der sich an der Festphase befindlichen Monomereinheiten. Betrachtet man sich das UV-Elugramm in *Abbildung 10*, so kann prinzipiell pro Monomereinheit zwischen dem ersten und dem zweiten Entschützungsschritt sehr gut unterschieden werden. Während die

erste Stichprobe ein sehr hohes UV-Signal aufweist, zeigt die zweite Stichprobe eine sehr geringe Intensität. Dies wird zum einen durch die hohe Konzentration an abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen beim ersten Entschützungs-schritt verursacht, zum anderen demonstriert es auch, wie wichtig es ist, den Entschützungs-schritt zu wiederholen. Findet keine vollständige Abspaltung aller Fmoc-Schutzgruppen statt, so können in darauffolgenden Acylierungsschritten nicht alle potentiell vorhandenen Oligomere funktionalisiert werden und gehen dem weiteren Verfahren verloren. Hinzu kommt eine leichte Verbreiterung der Oligomerverteilung, denn in nachfolgenden Abspaltungsschritten können „vergessene“ Fmoc-Schutzgruppen entfernt werden, was zu einer weiteren Acylierung führt. Allerdings ist der Oligomerisationsgrad dieses Peptids dann im Vergleich zum Oligomerisationsgrad des Hauptprodukts um eine Monomereinheit verkürzt. Es handelt sich um eine Fehlsequenz.

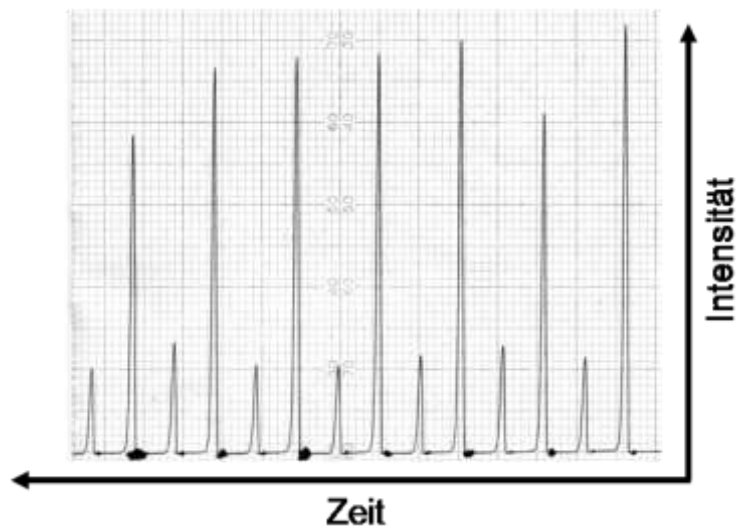


Abbildung 10. Schnelle Erkennung von Unregelmäßigkeiten in der Syntheseführung durch ein automatisiertes Detektionsverfahren. Das höhere UV-Signal wird bei der erstmaligen Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppen erhalten, das zweite, kleinere Signal nach einem weiteren Entschützungs-schritt. So kann sehr gut die Kupplungseffizienz der einzelnen Monomer-Ankopplungen überprüft werden.

So wird deutlich, wie wichtig die Sequenzkontrolle bei Festphasensynthesen ist. Gerade im Hinblick auf das Ziel, präzise definierte Oligomere zu synthetisieren, ist eine absolute Kontrolle des Prozessverfahrens notwendig. In *Abbildung 10* ist das UV-Eluogramm einer automatisierten Synthese dargestellt, bei der die Durchmischung aufgrund eines Ausfalls des Vortex, also des Motors, der für die Durchmischung der Reaktionslösung im Reaktionsgefäß des Peptidautomaten verantwortlich ist, unregelmäßig war. Bei Unregelmäßigkeiten

während einer manuell durchgeführten Synthese können solche detaillierten Abweichungen selten bzw. gar nicht detektiert werden. Um die prinzipiellen Synthesebedingungen für die automatisierte Darstellung von Oligo(*p*-benzamid)en zu untersuchen, wurde ein Monomer verwendet, das, im Gegensatz zum mit der *p*-Methoxybenzylgruppe geschützten Monomer **5**, leichter und kostengünstiger synthetisiert werden kann. Aus diesem Grund wurde die *p*-Aminobenzoesäure zunächst ausschließlich mit der Fmoc-Schutzgruppe substituiert und in dieser Form mit dem Wang-Harz umgesetzt (siehe *Abbildung 11*).

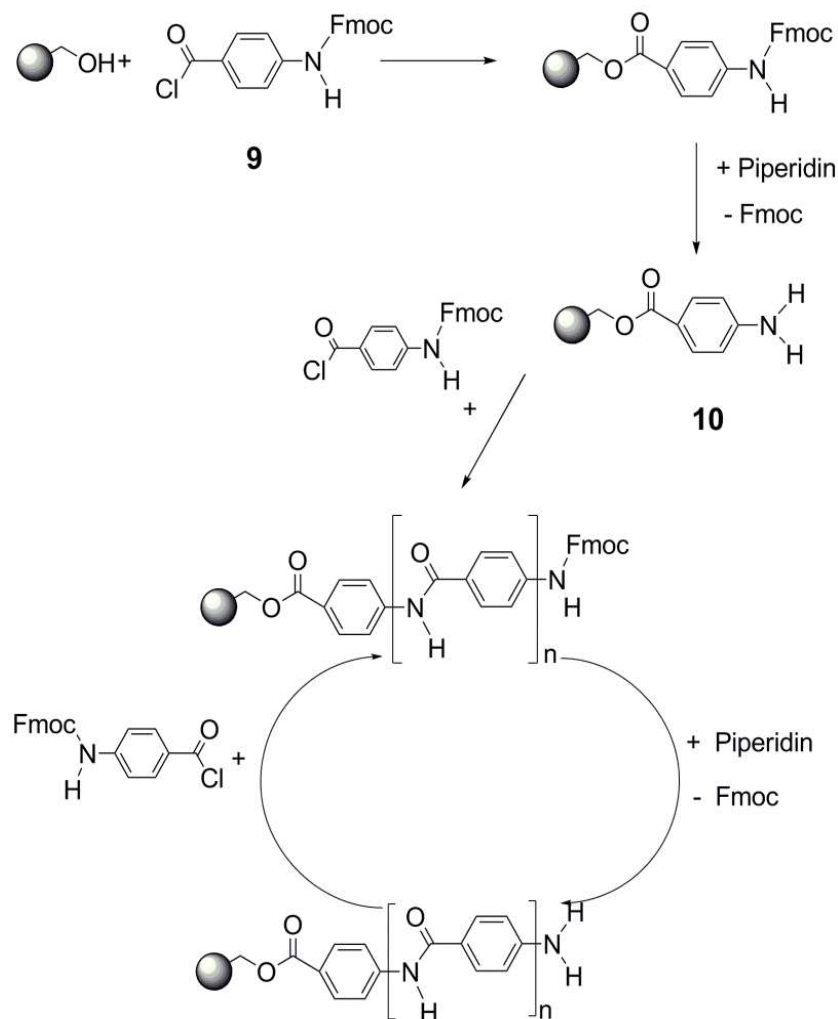


Abbildung 11. Reaktionszyklus der automatisierten Kupplung mit *p*-Amino-benzoesäure. Nach der externen Vorfunktionalisierung des Wang-Harzes mit Fmoc-geschützter *p*-Aminobenzoesäure, können die nachfolgenden Kupplungsschritte voll-automatisiert durchgeführt werden.

Um während der Oligomerisation an der Festphase eine Aggregation der aromatischen Amide untereinander zu vermeiden, wurde ein Wang-Harz gewählt, dessen Beladungsdichte

sehr gering ist (0,6 mmol OH / g). Nach der Vorfunktionalisierung des Wang-Harzes wird die vollautomatisierte Synthese von Oligo(*p*-benzamid)en an der Festphase durchgeführt. Die Kupplungseffizienz wurde anhand des UV-Signals der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen überprüft und ist in *Abbildung 12* dargestellt.

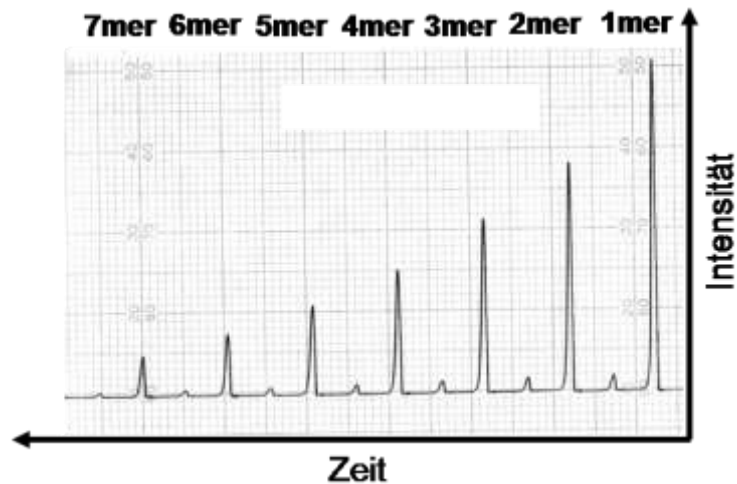


Abbildung 12. UV-Eluogramm der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen des ersten Hepta(*p*-benzamid)s, das automatisiert synthetisiert wurde.

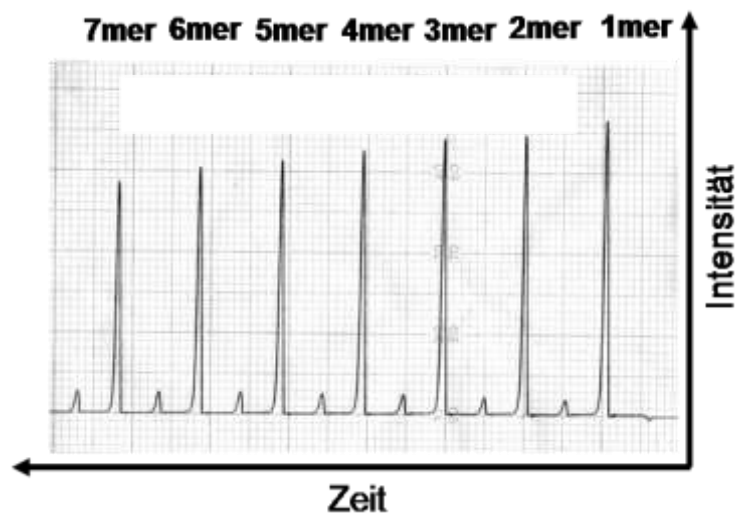


Abbildung 13. UV-Detektion der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen nachdem das Monomer mehrfach gefriergetrocknet wurde, um Wasserspuren zu entfernen.

In *Abbildung 12*, dem UV-Eluogramm der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppe, erkennt man sofort, dass die Kupplung mit der Festphase noch optimiert werden kann. Denn jeder Kupplungsschritt an das Wang-Harz ist mit einem Verlust funktioneller Gruppen von mindestens 20-30 % verbunden, wie es anhand der abnehmenden Intensität der UV-Signale erkennbar wird. Um auszuschließen, dass eventuell vorhandene Wasserspuren den

Reaktionsverlauf negativ beeinflussen, wurde das Monomer daraufhin zweimal mit Benzol gefriergetrocknet und nochmals im automatisierten Verfahren umgesetzt. Das Resultat ist in *Abbildung 38* zu sehen. Aus *Abbildung 13* wird ersichtlich, dass eine absolut wasserfreie Reaktionsführung bei der Verwendung von Säurechloriden als aktive Kupplungskomponente wirklich essentiell ist. Die Bedingungen für die Syntheseführung sind dementsprechend wie folgt:

- (1) Mehrfache Gefrier Trocknung des Monomers vor der Chlorierung
- (2) Destillation des hygroskopischen Lösungsmittels NMP
- (3) Verwendung von Triphosgen im Überschuss

Unter Einhaltung dieser Synthesebedingungen ist es möglich, selbst relativ unlösliche, ungeschützte aromatische Amide an der Festphase in moderaten Ausbeuten zu synthetisieren.

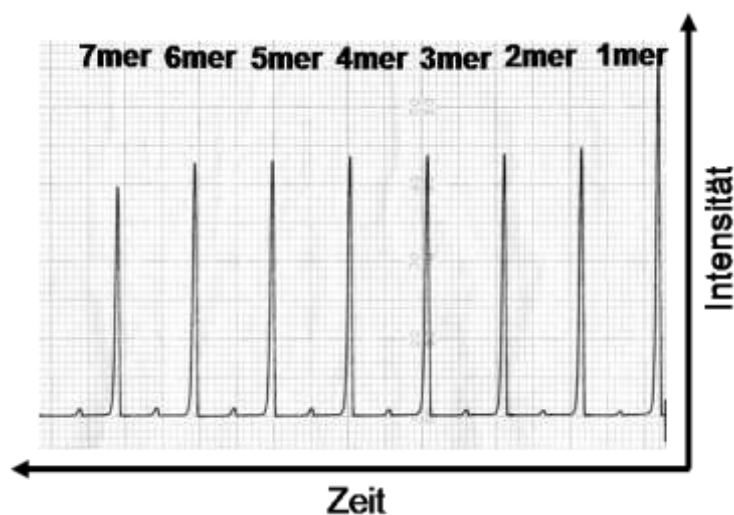


Abbildung 14. Sequenzkontrolle des *p*-methoxybenzyl-geschützten Hepta(*p*-benzamid)s über UV-Detektion der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen. Die automatisierte Erstanbindung an das Harz stellt den schwierigsten Schritt in der Syntheseführung dar.

Höhere Wiederholungseinheiten von Oligo(*p*-benzamid)en bedeuten eine abnehmende Löslichkeit des Oligomers und damit verbunden eine verstärkte Aggregation über Wasserstoffbrückenbindungen. Um dies zu umgehen, wurden die Synthesebedingungen für Monomer **5**, das mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe geschützt ist, optimiert. Dabei wurden mehrere Optimierungsschritte durchlaufen: Zum einen erwies sich der Veresterungsschritt, die erste Anbindung von Monomer **5** an die Festphase, als schwierig. Im

Vergleich zur Veresterung mit Thionylchlorid als Aktivierungsreagenz konnte der Aktivierungsweg mit Triphosgen nicht ganz so gute Resultate erzielen. Deshalb wurde das Wang-Harz mit einem zehnfachen Überschuss an Monomer **5**, das mit Thionylchlorid aktiviert wurde, extern vorfunktionalisiert und erst dann im automatisierten Verfahren eingesetzt. Selbst hierbei zeigten sich noch Schwierigkeiten bei der automatisierten Anbindung von Monomer **5** an die Festphase. Wie man anhand von *Abbildung 14* erkennt, scheint besonders die erste automatisierte Ankopplung an die Festphase problematisch zu sein. Zur Verdeutlichung ist das dazugehörige UV-Signal mit „**2mer**“ überschrieben. Trotz der externen Vorfunktionalisierung des Wang-Harzes (Anmerkung: das dazugehörige UV-Signal ist überschrieben mit **1mer**) ist die Kupplungseffizienz gerade beim ersten automatisierten Kupplungsschritt deutlich erniedrigt. Alle weiteren Kupplungsschritte sind dagegen leichter umzusetzen. Um die automatisierte Erstanbindung zu erleichtern, wurde das Wang-Harz mit Monomer **9** vorfunktionalisiert, welches nicht mit der *p*-Methoxybenzyl-schutzgruppe geschützt ist. Dazu wurde die *p*-Aminobenzoesäure **1** mit der Fmoc-Schutzgruppe substituiert, mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt und dann mit dem Wang-Harz umgesetzt (siehe *Abbildung 15*). Nach Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe von der Festphase liegt der Vorteil in der Verbesserung der Nukleophilie des endständigen Amins **10**. Das primäre Amin am Festphasensupport ist deutlich reaktiver als das zuvor verwendete Amin **3**, welches mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe geschützt vorliegt. Der Verzicht auf den temporären Schutz des Amins scheint der entscheidende Faktor für eine deutliche Verbesserung in der Syntheseführung zu sein, wie man anhand des in *Abbildung 15* dargestellten UV-Elugramms erkennen kann. Durch die Erhöhung der Nukleophilie des ersten Monomers an der Festphase (Anmerkung: UV-Signal ist überschrieben mit **1mer**) kann im automatisierten Verfahren eine nahezu quantitative Umsetzung mit dem Wang-Harz erfolgen. Die Ursache dafür ist allerdings noch nicht wirklich geklärt. Warum ausgerechnet die Nukleophilie der ersten Monomereinheit an der Festphase einen so entscheidenden Einfluss hat, ist nicht sicher und bedarf weiterer Nachforschungen, die im Rahmen dieser Arbeit nicht betrieben werden konnten. Über diese Syntheseführung gelingt es, wohldefinierte Oligo(*p*-benzamid)e bis zu einem Oligomerisationsgrad von 15 zu synthetisieren.

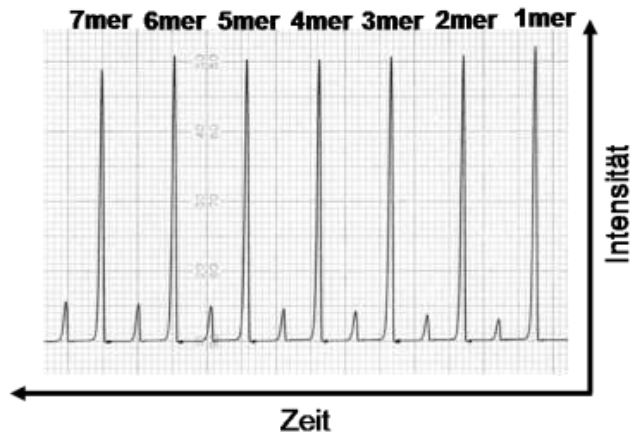


Abbildung 15. Nahezu quantitative Umsetzung mit dem Wang-Harz durch Verzicht auf die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe an der ersten festphasengeträgerten Monomereinheit.

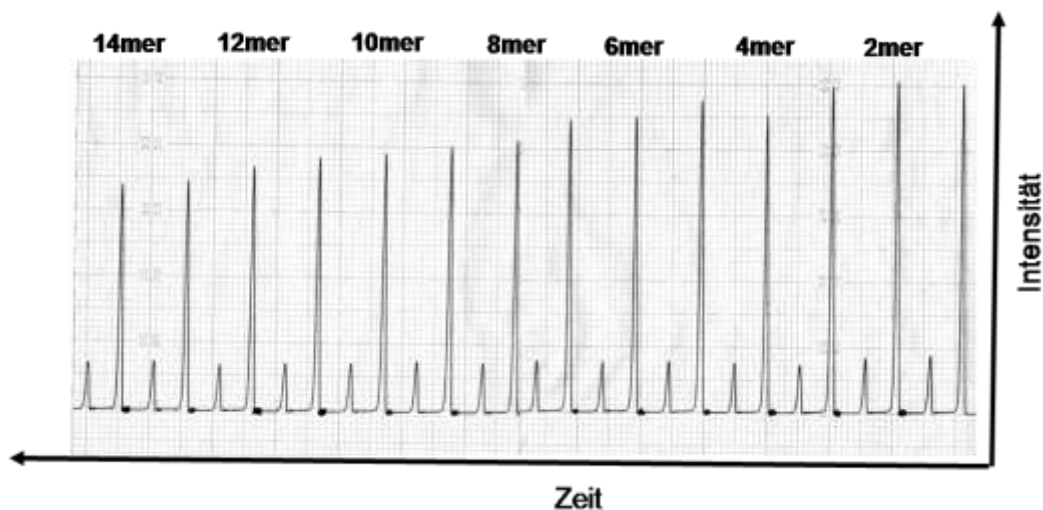


Abbildung 16. UV-Eluogramm eines wohldefinierten Oligo(*p*-benzamid)s mit einem Oligomerisationsgrad von 14. Über die Verwendung von Monomeren, die mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe geschützt sind, gelingt es, wohldefinierte Oligo(*p*-benzamid)e mit einem Oligomerisationsgrad von 14 zu synthetisieren.

Vergleicht man das UV-Eluogramm des 14mers (Abbildung 16) mit dem des 15mers (Abbildung 17), so fällt eine deutliche Abnahme in der Intensität des UV-Signals auf, nachdem die 14. Monomereinheit an die Festphase gebunden wurde. Dies liegt vermutlich an einer deutlichen Abnahme der Löslichkeit der Oligomere im verwendeten Lösungsmittel NMP beim Übergang vom 14mer zum 15mer.

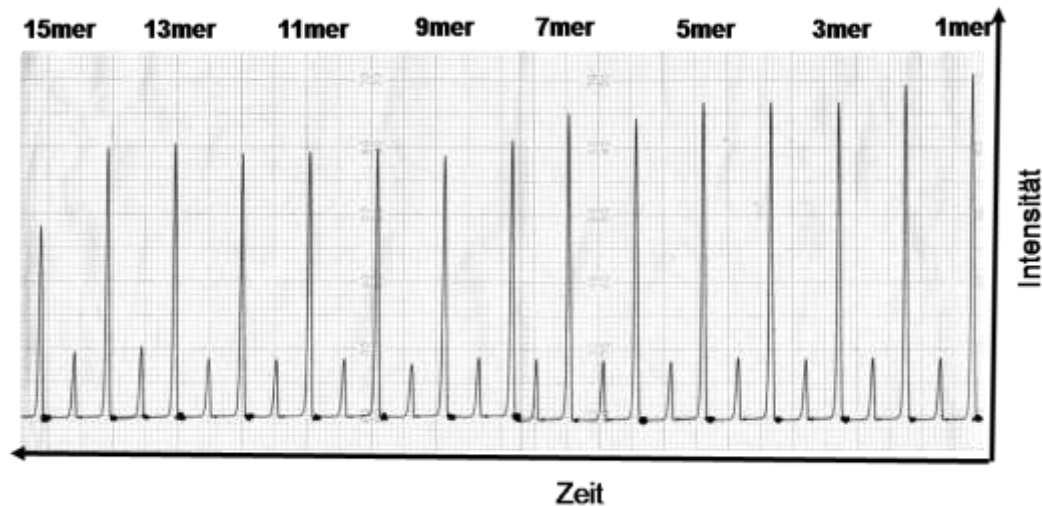


Abbildung 17. Präzise definiertes Oligo(*p*-benzamid) mit einem Oligomerisationsgrad von 15. Auch hier wurden Monomere verwendet, die mit der *p*-Methoxybenzylgruppe geschützt sind. Es fällt auf, dass nach der 14. Monomereinheit ein Einbruch in der Kupplungseffizienz stattfindet. Dies wird auf die abnehmende Löslichkeit des Oligomers im Reaktionsmedium NMP mit zunehmendem Oligomerisationsgrad zurückgeführt.

6.2.1 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde das erste Beispiel einer automatisierten Oligo(*p*-benzamid)synthese vorgestellt, die an einem *Applied Biosystems Peptide Synthesizer* durchgeführt wurde. Diese automatisierte Syntheseführung bietet einen schnellen Zugang zu formtreuen, molekularen Nanoobjekten, die leicht an synthetische oder Biomakromoleküle konjugiert werden können. Ausgehend von der *p*-Aminobenzoesäure wird zunächst die Entwicklung und Optimierung der automatisierten Festphasensynthese von wohldefinierten Oligo(*p*-benzamid)en beschrieben. Dabei wurden anfänglich mit der *p*-Aminobenzoesäure, die an der Aminogruppe mit der Fmoc-Schutzgruppe geschützt ist, die Acylierungsbedingungen mit dem Wang-Harz getestet. Es stellte sich heraus, dass eine externe Überführung der δ -Aminobenzoesäure in das Säurechlorid unter Verwendung von Triphosgen und NMP und anschließende, manuelle Befüllung der einzelnen Reaktionsreaktoren (Kartuschen) des Automaten die effizienteste Vorgehensweise darstellt. Auf diese Weise können sequentiell Oligo(*p*-benzamid)e an der Festphase synthetisiert werden, was anhand der Detektion des UV-Signals der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen nachverfolgt werden konnte. Um Oligo(*p*-benzamid)e auch für höhere Oligomerisationsgrade zugänglich zu machen, wurde die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe

eingeführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Substitution des Amids mit dieser Schutzgruppe zu einem Übergang von der *trans*-Konformation in die *cis*-Konformation der Phenyle führt. Dadurch wird eine höhere Anzahl an Konformeren des Oligo(*p*-benzamid)s möglich und die Löslichkeit des Oligomers verbessert sich deutlich. Zudem werden Aggregationen an der Festphase über Wasserstoffbrückenbindungen vermieden. Das Oligomer kann somit, unabhängig von der Anzahl der Wiederholungseinheiten, säulenchromatographisch über die präparative HPLC gereinigt werden. Über diese Syntheseführung ist es möglich, Oligo(*p*-benzamid)e bis zu einem Oligomerisationsgrad von 15 wohldefiniert zu synthetisieren. Allerdings ist ab der 15. Benzamideinheit an der Festphase ein deutlicher Rückgang in der Kupplungseffizienz zu beobachten. Dies liegt höchstwahrscheinlich an der abnehmenden Löslichkeit des Oligomers bei hoher Anzahl an Wiederholungseinheiten.

6.3 Synthese von Rod-Coil Block-*co*-polymeren

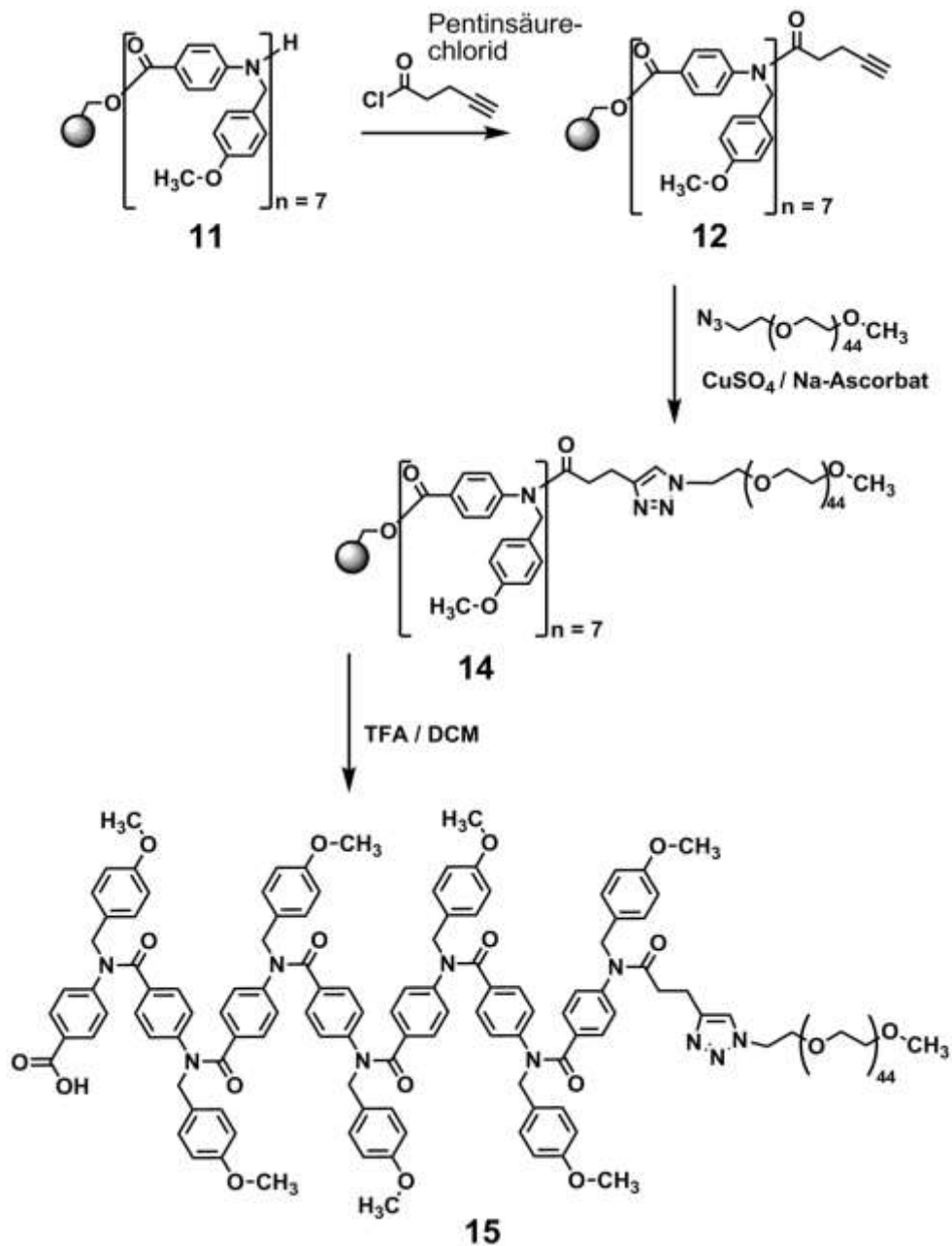


Abbildung 18. Reaktionsschema zur Darstellung von Rod-Coil Block-*co*-polymeren über Festphasensupport. Das Knäuelpolymer wurde über die 1,3-dipolare Cycloaddition an das mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe *N*-substituiertes Hepta(*p*-benzamid) gebunden.

In den vorhergehenden Kapiteln wurde die Synthese von Oligo(*p*-benzamid)en beschrieben, die durch die Verwendung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe sequenzkontrolliert an der Festphase bis zu einer Wiederholungseinheit von 15 synthetisiert werden können. Die Idee hinter dieser Art der Syntheseführung ist folgende:

Zunächst wird die Synthese geschützter, wohldefinierter Oligo(*p*-benzamid)e an der Festphase durchgeführt. Anschließend wird ein Knäuelpolymer an das wohldefinierte Oligo(*p*-benzamid), das sich noch immer an der Festphase befindet, gebunden und es entsteht so ein festphasengeträgertes Block-*co*-polymer. Das wird anschließend von der Festphase abgespalten und gereinigt. Nach der Reinigung werden die *p*-Methoxybenzylschutzgruppen vom Oligo(*p*-benzamid)-Block entfernt und die Konformation der aromatischen Amide des Oligomers wechselt von der *cis*-Konformation in die *trans*-Konformation. Aufgrund des zusätzlich zurückgewonnenen Protons an der Amidbindung ist nun die Aggregation über Wasserstoffbrückenbindungen möglich. Das so entstandene Rod-Coil Block-*co*-polymer kann nun in vorhersagbarer Weise über Wasserstoffbrückenbindungen aggregieren. Um diese Idee umzusetzen, wurde zunächst Poly(ethylenglykol) als Knäuelpolymer gewählt, das aufgrund seiner guten Löslichkeit in zahlreichen Lösungsmitteln und seiner kommerziellen Zugänglichkeit eine vergleichsweise unkomplizierte Umsetzung mit dem Oligo(*p*-benzamid) ermöglicht. Um das Poly(ethylenglykol) an der Festphase mit dem Oligo(*p*-benzamid) zu verbinden, fiel die Wahl auf die von Sharpless et al.⁹² definierte „Klick-Chemie“. Das Charakteristikum für Klick-Reaktionen ist die nahezu vollständige Umsetzung der beteiligten Reaktionspartner miteinander. Unter vielen anderen Möglichkeiten bietet besonders die 1,3-dipolare Cycloaddition ideale Voraussetzungen, um diesem Charakteristikum gerecht zu werden. Damit Klick-Reaktionen durchgeführt werden können, sind zwei komplementäre Komponenten notwendig. Während ein Reaktionspartner das Alkin darstellt, handelt es sich bei dem anderen um ein Organoazid. Die Reaktion von Alkinen mit Organoaziden ist seit bereits einem Jahrhundert bekannt.⁹³ Sie ist ein typisches Beispiel einer 1,3-dipolaren Huisgen-Cycloaddition.⁹⁴ Die niedrige Regioselektivität und die hohen Reaktionstemperaturen schränken jedoch die Anwendungsbreite dieser Reaktion ein. Die Arbeitsgruppen von Meldal⁹⁵ und Sharpless⁹⁶ berichteten unabhängig voneinander, dass Umsetzungen von terminalen Alkinen mit Aziden durch Kupfermetall-Präkatalysatoren oder Kupfersalze extrem beschleunigt wurden und mit perfekter Regiospezifität verliefen. Somit wird diese Umsetzung als Klickreaktion eingeordnet.⁹² Allgemein wird für diese Reaktion ein schrittweiser Reaktionspfad mit Kupfer(I)-acetylid-Katalysatoren und einem Kupfer(I)-triazolid-Intermediat angenommen.⁹⁹ Mechanistische Untersuchungen durch Fokin und Finn zeigten auf, dass am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Alkin-Azid-Klickreaktion

offenbar zweikernige Kupfer(I)-Komplexe beteiligt sind.¹⁰⁰ Um den kommerziell erworbenen Poly(ethylenglykol)₄₄-monomethylether für die 1,3-dipolare Cycloaddition zugänglich zu machen, wurde zunächst nach der Vorschrift von van Hest et al.³⁵ die endständige Hydroxylgruppe mit der Tosylgruppe funktionalisiert. Das tosylierte Polymer wurde dann mit Natriumazid in DMF in das Azid überführt. Um eine Klick-Reaktion mit dem festphasengebundenen Hepta(*p*-benzamid) zu ermöglichen, fand eine Endfunktionalisierung des Hepta(*p*-benzamid)s mit Pentinsäurechlorid statt. Die Pentinsäure wurde zunächst mit Thionylchlorid und NMP in das Säurechlorid überführt und dann mit dem automatisiert hergestellten Hepta(*p*-benzamid) an der Festphase umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde wurde das überschüssige Pentinsäurechlorid durch waschen des Harzes mit NMP und Dichlormethan entfernt. Ein fünffacher Überschuss an PEG-Azid **13** wurde in NMP unter Erhitzen gelöst und anschließend mithilfe der 1,3-dipolare Cycloaddition an das Hepta(*p*-benzamid) gebunden. Um eine Aufreinigung des Block-*co*-polymers **15** zu ermöglichen, wurde ein mit der *p*-Methoxybenzylgruppe *N*-geschütztes Hepta(*p*-benzamid) verwendet (siehe auch *Abbildung 18*). Es wurden zwei Möglichkeiten der Katalyse für die 1,3-dipolare Cycloaddition getestet, wobei sowohl CuI als auch CuSO₄ jeweils als Katalysator verwendet wurden. Beide Varianten katalysieren die 1,3-dipolare Cycloaddition über die Verwendung von Cu(I) und verlaufen dem entsprechend in ähnlich guten Ausbeuten. Anhand der RP HPLC-Elugramme in *Abbildung 19* kann man sehr gut den Umsatz des Hepta(*p*-benzamid)s mit dem PEG-Azid verfolgen. In *Abbildung 19 (a)* ist das Elugramm des Hepta(*p*-benzamid)s zu sehen. Das Oligomer eluiert nach circa 40 Minuten. In *Abbildung 19 (b)* befindet sich das Elugramm der CuI-katalysierten Umsetzung. Hier ist auch nach wiederholter Umsetzung des PEG-Azids mit dem Oligo(*p*-benzamid) nicht umgesetztes Oligomer bei der Elutionszeit von 40 Minuten zu erkennen. In *Abbildung 19 (c)* ist das Elugramm der CuSO₄-katalysierten Umsetzung dargestellt. Man erkennt eindeutig, dass die Signale des Hepta(*p*-benzamid)s verschwunden sind und stattdessen ausschließlich die wesentlich polareren Signale des Block-*co*-polymers **15** auftreten. Die *in situ* Aktivierung des Kupfers bei Verwendung von CuSO₄ in Verbindung mit Natrium-Ascorbat als Reduktionsmittel verläuft damit etwas besser als die Verwendung von CuI mit DBU, was über HPLC-Analytik festgestellt werden konnte. Deshalb wurden alle sich an diesen Vergleich anschließenden Umsetzungen unter CuSO₄-Katalyse durchgeführt.

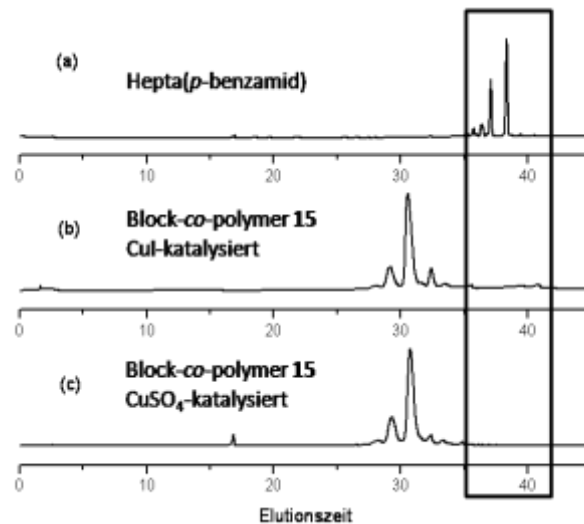


Abbildung 19. RP HPLC-Elugramme: (a) geschütztes Hepta(*p*-benzamid) **11** (b) Block-*co*-polymer über CuI katalysierte Klick-Reaktion **15** (c) Block-*co*-polymer **15** über CuSO₄ / Natrium-Ascorbat katalysierte Klick-Reaktion.

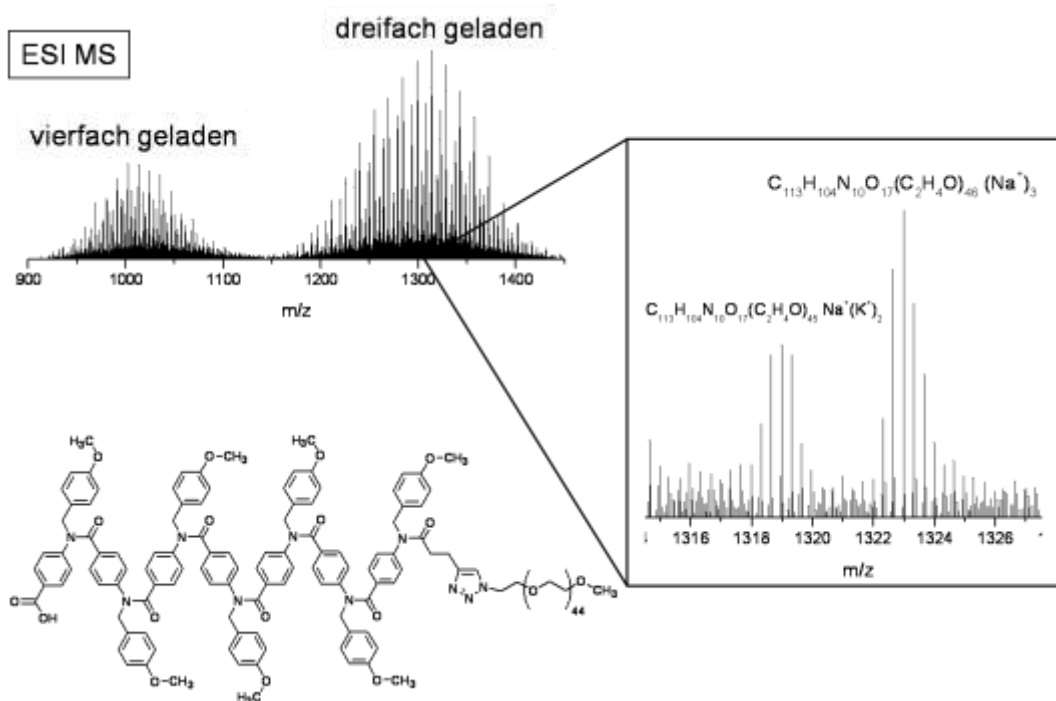


Abbildung 20. Analytik des über die präparative GPC aufgereinigten Block-*co*-polymers **15** über ESI-MS. Es zeigt eindeutig die durch das PEG verursachte Massenverteilung. In der Vergrößerung eines Ausschnittes des Spektrums kann eindeutig die exakte Masse des Block-*co*-polymers **15** bestätigt werden.

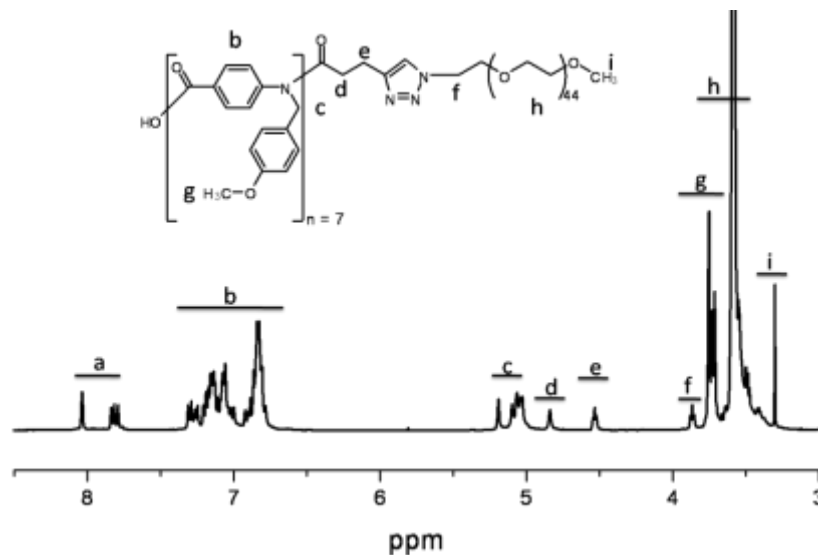


Abbildung 21. ^1H -NMR-Spektrum des geschützten Block-*co*-polymers **15** in DMSO-d_6 .

Nach der Abspaltung des Block-*co*-polymers **15** von der Festphase und der anschließenden Aufreinigung über die präparative GPC in DMF wurde Block-*co*-polymer **15** über ESI-MS, ^1H -NMR-Spektroskopie und die analytische GPC charakterisiert. Das ESI-Massenspektrum ist in *Abbildung 20* zu sehen. Es zeigt eindeutig eine Molekulargewichtsverteilung, was dafür spricht, dass das PEG-Azid **13** erfolgreich an das Hepta(*p*-benzamid) **12** addiert wurde. Wie es für Poly(ethylenglykol) typisch ist, wird auch diese Verteilung mehrfach geladen mit Natriumkationen, Kaliumkationen und Protonen als Gegenionen ionisiert. Durch Vergrößerung eines Ausschnittes des Spektrums kann jedoch exakt die erwartete Masse des Block-*co*-polymers **15** bestätigt werden.

Zusätzlich wurde das Block-*co*-polymer **15** auch über ^1H -NMR-Analytik untersucht. Das Spektrum ist in *Abbildung 21* zu sehen. In Bereich **a** des Spektrums befinden sich die Signale der Protonen von teilweise ungeschützten Amidn. Die partielle Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen wird durch die sauren Abspaltungsbedingungen vom Wang-Harz verursacht. In Bereich **b** liegen die Signale der aromatischen Protonen des Hepta(*p*-benzamid)s und der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe. Die Signale der benzylichen Methylenprotonen und die Methylprotonen der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe befinden sich in Bereich **c** und **g** des Spektrums. In Abschnitt **d** und **e** liegen die Dupletts der Methylenprotonen die sich in der Abbildung links vom Triazolring befinden, Abschnitt **f** kennzeichnet die Signale der Methylenprotonen, die sich in der Abbildung rechts vom Triazolring befinden. In Bereich **h** befindet sich das Signal der Methylenprotonen des

Poly(ethylenglykol)s und in Bereich **i** das Signal der drei Protonen der endständigen Methylgruppe des Poly(ethylenglykol)s.

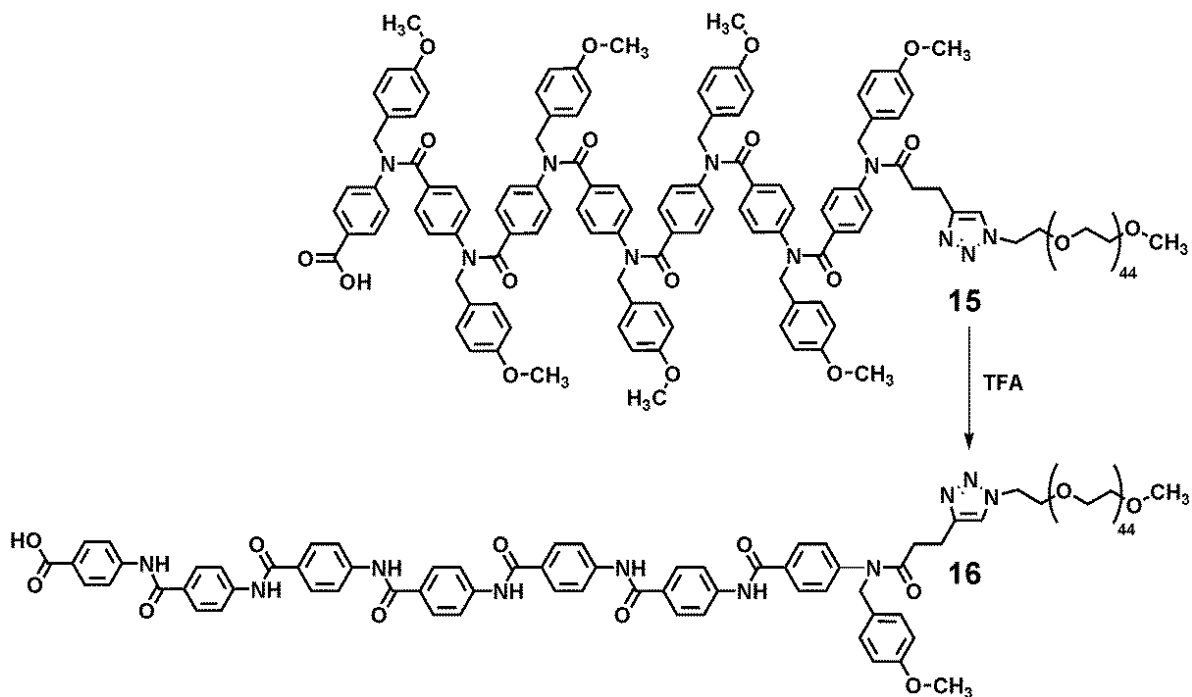


Abbildung 22. Die Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen von Block-*co*-polymer **15** führt zur Ausbildung des Rod-Coil Block-*co*-polymers **16**.

Nach der Reinigung und Charakterisierung von Block-*co*-polymer **15** wurden die *p*-Methoxybenzylschutzgruppen unter Einwirkung von TFA abgespalten (Abbildung 22). Die *p*-Methoxybenzylschutzgruppen wurden über die präparative GPC vom Rod-Coil Block-*co*-polymer **16** abgetrennt (Abbildung 23). In Abbildung 24 ist das ^1H -NMR-Spektrum und das zugehörige GPC-Eluogramm des Block-*co*-polymers **15** dargestellt. Beide sind rot markiert. Im Gegensatz dazu steht das ^1H -NMR-Spektrum und GPC-Eluogramm des ungeschützten Rod-Coil Block-*co*-polymers **16**.

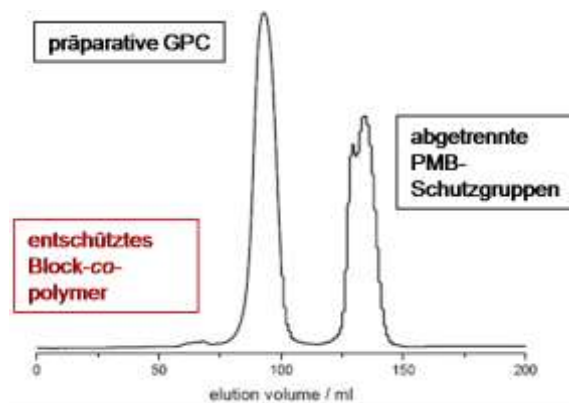


Abbildung 23. Abtrennung der abgespaltenen *p*-Methoxybenzylschutzgruppen von Rod-Coil Block-*co*-polymer **16** über die präparative GPC.

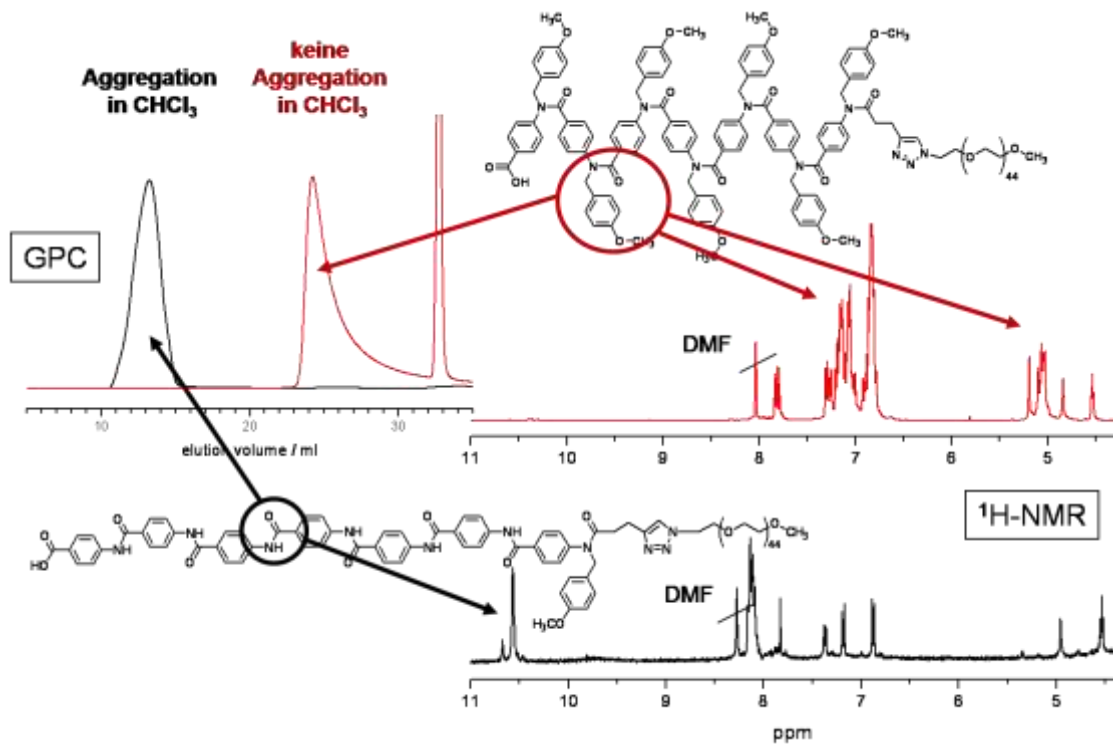


Abbildung 24. Der Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (rot: geschütztes Block-co-polymer **15**; schwarz: entschütztes Rod-Coil Block-co-polymer **16**) zeigt, dass nicht alle *p*-Methoxybenzylschutzgruppen entfernt werden können. Trotzdem findet in Chloroform die Aggregation des entschützten Rod-Coil Block-co-polymers **16** statt (schwarze GPC-Kurve).

Es wurde erhalten, indem die *p*-Methoxybenzylschutzgruppen mit TFA abgespalten wurden. Im direkten Vergleich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Block-co-polymers **15** (rot) mit dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des entschützten Rod-Coil Block-co-polymers **16** (schwarz) erkennt man, dass nicht alle *p*-Methoxybenzylschutzgruppen entfernt werden konnten. Dies wird durch die aliphatische Methylenkette der terminalen Amidgruppe verursacht. *p*-Methoxybenzylschutzgruppen lassen sich an aliphatischen Aminosäuren nur in siedender TFA entfernen.^{134,102,103} Die Protonierung des Sauerstoffs der Amidbindung ist dabei vermutlich der initiierende Schritt bei der Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe. Um diese Schutzgruppe von aliphatischen Aminosäuren zu entfernen, werden deutlich aggressivere Abspaltungsbedingungen benötigt, was höchstwahrscheinlich durch die reduzierte Konjugationsstabilisierung der protonierten Amidsauerstoffe verursacht wird. Um weitere, detailliertere Einblicke in das Aggregationsverhalten von Copolymeren in Lösung zu erhalten, bietet sich die Transmissionselektronen-Mikroskopie (TEM) an, die einen vergleichsweise großen Bildausschnitt bei hohem Auflösungsvermögen liefert. Eine gute Auflösung für Strukturen im Nanometerbereich erhält man, indem man auf möglichst kurze

Wellenlängen zurückzugreift. Mit der im Jahre 1924 von *de Broglie* postulierten Doppelnatur von Wellen- und Korpuskularstrahlen wurde es möglich, Elektronen der Masse m und Geschwindigkeit v eine Wellenlänge λ zuzuordnen. Werden Elektronen durch ein Potential U beschleunigt, so haben sie eine Energie von $Ue = \frac{1}{2} mv^2$ (e = Elektronenladung). Setzt man $\lambda = h/mv$ (h = Plancksches Wirkungsquantum), so ergibt sich eine Abhängigkeit der Wellenlänge des Elektrons von der angelegten Spannung. Je höher die angelegte Spannung ist, desto kürzer die Wellenlänge des Elektrons und desto höher das Auflösungsvermögen des Mikroskops. Diesen Effekt macht sich die Elektronenmikroskopie zunutze. Mit einer Beschleunigungsspannung von 40-100 kV ist es möglich, eine Auflösungsgrenze von $R_{\min} = 2 \text{ \AA}$ zu erreichen.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Um bessere Einblicke in das Aggregationsverhalten von Rod-Coil Block-co-polymers **16** zu erhalten, wurden Lösungen in Chloroform, Toluol und Wasser mit einer jeweiligen Konzentration von 0,5 mg/ml hergestellt. Sie wurden teilweise als Trockenpräparation, aber auch vitrifiziert als Cryo-TEM vermessen. Aufgrund des Dichteunterschiedes der beiden Blöcke und des dadurch hervorgerufenen Kontrastunterschiedes des kettensteifen Oligo(*p*-benzamid) Blocks, der wegen seiner höheren Dichte dunkler erscheint, und des Knäuelblocks, kann das Aggregationsverhalten von Rod-Coil Block-co-polymer **16** mithilfe der Elektronenmikroskopie sehr gut interpretiert werden.

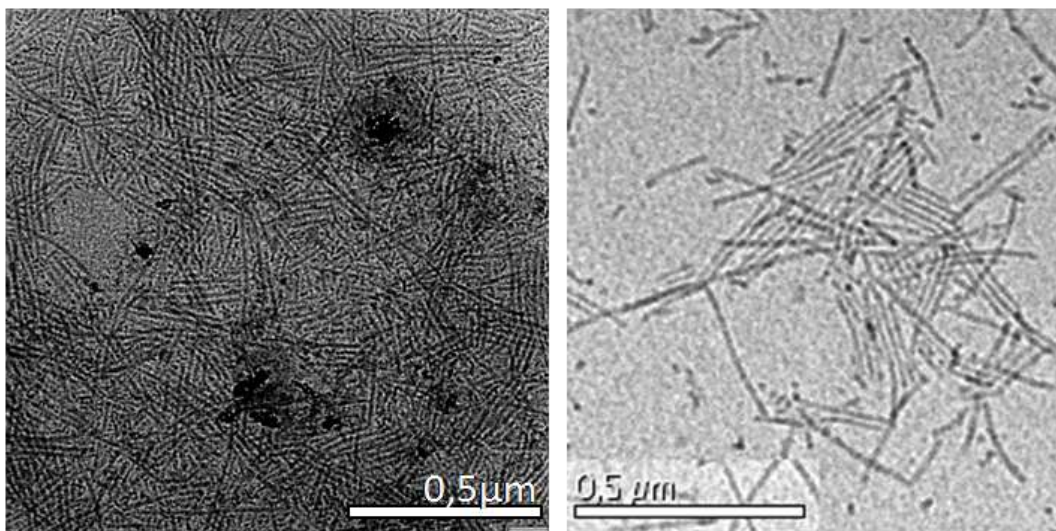


Abbildung 25. *Links*: Cryo-TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-co-polymer **16** in Chloroform. *Rechts*: TEM der Trockenpräparation von Rod-Coil Block-co-polymer **16** in Toluol. Der rigide Oligo(*p*-benzamid) Block hat eine höhere Dichte und damit einen höheren Kontrast als der Knäuelblock. Aufgrund der Breite des Aggregat-Kerns von 10 nm kann auf die Bildung von Bilayer-Micellen geschlossen werden.⁴⁹

In *Abbildung 25 links* ist das Cryo-TEM von Rod-Coil Block-*co*-polymer **16** in Chloroform zu sehen. Es zeigt lange Aggregate, die eine Kern-Schale Struktur aufweisen. Diese Kern-Schale Struktur wird durch den Dichteunterschied zwischen den kettensteifen Hepta(*p*-benzamid)en und dem im Lösungsmittel gequollenen Knäuelblock hervorgerufen. Die Hepta(*p*-benzamid)e aggregieren sehr engmaschig über Wasserstoffbrücken miteinander, was zu einer vergleichsweise hohen Dichte und damit zu einem guten Kontrast unter dem Transmissionselektronenmikroskop führt. Dagegen weist der Knäuelblock, der im Lösungsmittel Chloroform sehr gut löslich ist, nur einen sehr geringen bis gar keinen Kontrast auf. Zusätzlich führt die Phasenseparation des flexiblen und des rigiden Blocks zu einer sehr guten Unterscheidung zwischen beiden Blöcken. Aufgrund der Breite des Aggregat-Kerns und der Vorkenntnisse aus bereits publizierten Arbeiten von Tobias Schleuss,⁴⁹ der ebenfalls intensiv auf dem Gebiet der Aggregation von Oligo(*p*-benzamid)en forscht, kann auf die Bildung von Bilayer-Micellen geschlossen werden. Die Anordnung in Bilayer-Micellen wird durch die Aggregation der endständigen Carboxylgruppen über Wasserstoffbrückenbindungen verursacht (*Abbildung 26*). In *Kapitel 6.4* wird die Synthese von Rod-Coil Block-*co*-polymeren beschrieben, die auf der Basis von mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen geschützten, tertiären Oligo(*p*-benzamid)en synthetisiert werden. Über die in *Kapitel 6.3* vorgestellte automatisierte Festphasensynthese werden in ihrer Länge präzise definierte Oligo(*p*-benzamid)e dargestellt und an der Festphase über die Kupfer (I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition („Klick-Chemie“) mit Poly(ethylenglykol)₄₄-monomethylether als dem Knäuelblock gebunden.

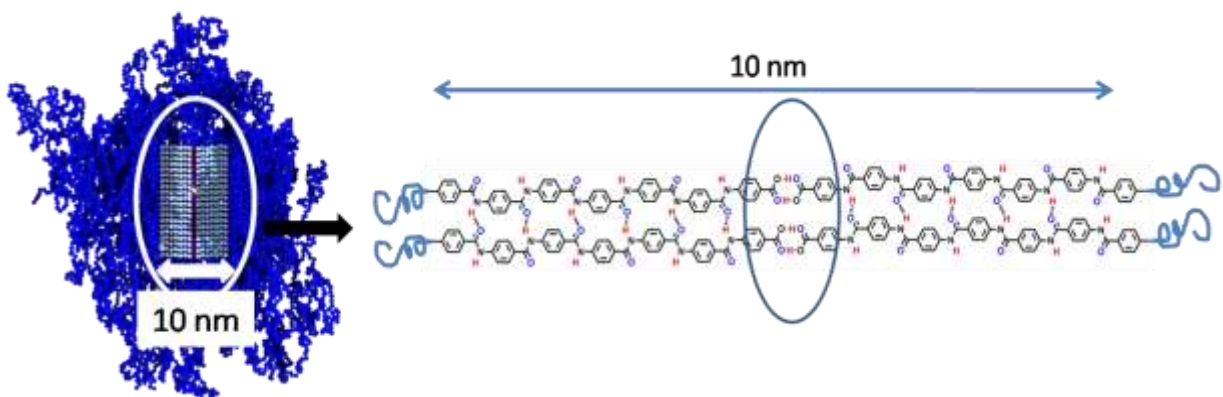


Abbildung 26. Anordnung von Rod-Coil Block-*co*-polymer **16** in Bilayer-Micellen.⁴⁹

6.3.1 Zusammenfassung

Nach der Abspaltung des Block-*co*-polymers vom Festphasensupport findet über die präparative GPC die Abtrennung von Oligo(*p*-benzamid)en statt, die nicht an das Knäuelpolymer gebunden sind. Um das Rod-Coil Block-*co*-polymer zu erhalten, werden dann die *p*-Methoxybenzylschutzgruppen vom Block-*co*-polymer abgespalten und über die präparative GPC abgetrennt. Die tertiären Amidbindungen werden dadurch zu sekundären, aggregationsfähigen Amidbindungen. Auf diese Weise entsteht Rod-Coil Block-*co*-polymer **16**, dessen kettensteifer Block aufgrund von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Amidbindungen zur Aggregation befähigt ist. Durch die Darstellung der Oligo(*p*-benzamid)e über die Festphasensynthese ist es möglich, den Oligomerisationsgrad der Benzamide präzise zu definieren und das Aggregationsverhalten in Abhängigkeit von der Anzahl der Wiederholungseinheiten des kettensteifen Blocks zu untersuchen. Bei der Darstellung eines Hepta(*p*-benzamid)s, das an Poly(ethylenglykol)₄₄monomethylether gebunden wurde, konnte in verschiedenen Lösungsmitteln die Aggregation in Bilayer-Micellen^{49,108} beobachtet werden. Ob dieses Verhalten durch die Länge des Oligo(*p*-benzamid)s verursacht wird, oder ob vielleicht doch auch das Knäuelpolymer einen entscheidenden Einfluss auf das Aggregationsverhalten hat, wird in den nachfolgenden Kapiteln untersucht.

Untersuchung des Aggregationsverhaltens

7.1 Variation der Länge des Knäuelblocks

Um gezielt das Aggregationsverhalten von Hepta(*p*-benzamid) Rod-Coil Block-co-polymeren in Abhängigkeit vom Molekulargewicht des Knäuelblocks zu untersuchen, wurde zunächst eine neue, deutlich effizientere Synthesestrategie entwickelt.

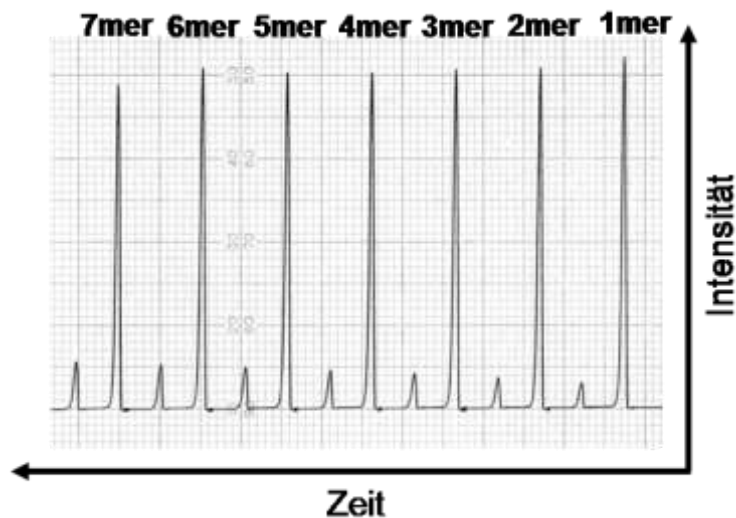


Abbildung 27. UV-Eluogramm der Detektion der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppe eines Hepta(*p*-benzamid)s, das ohne *p*-Methoxybenzylschutzgruppen an der Festphase synthetisiert wurde.

Bei dieser Vorgehensweise wird ein ungeschütztes Hepta(*p*-benzamid) an der Festphase synthetisiert (Abbildung 27) und dieses Oligomer über die Umsetzung mit dem Säurechlorid der Poly(ethylenglykol)monomethylethers in ein Rod-Coil Block-co-polymer überführt. Dabei wurde basierend auf der Veröffentlichung von Bredereck und Schuh⁷⁴ angenommen, dass Oligo(*p*-benzamid)e ab einer Wiederholungseinheit von vier aufgrund ihrer Aggregation über Wasserstoffbrückenbindungen aus der Lösung ausfallen. Damit beeinträchtigen sie, nach Abspaltung von der Festphase, das Aggregationsverhalten der Hepta(*p*-benzamid)e, die aufgrund ihrer Anbindung an das lösungsvermittelnde Knäuelpolymer in Lösung bleiben, nicht. Die aggregierten Oligomere können über Filtration durch einen Spritzenfilter vom gelösten Rod-Coil Block-co-polymer entfernt werden. Eine weitere Abtrennung der niederen Oligomere ist aufgrund der sehr zügigen Lösungsaggregation der Rod-Coil Block-co-polymer nicht möglich. Es wurden insgesamt drei in ihrer Länge unterschiedliche

Poly(ethylenglykol)monomethylether modifiziert. Dafür wurde ein sehr kurzes PEG₃₅₀, ein PEG₇₅₀ und ein PEG₅₀₀₀ gewählt und durch Oxidation mit Chrom(VI)-Oxid in die PEG-Säure überführt (Abbildung 28). Dabei wurde auf die Vorschrift von Lee-Ruff et al.¹⁰⁹ zurückgegriffen. Die Oxidationsbedingungen waren für alle drei Längen des Poly(ethylenglykol)monomethylethers dieselben und auch die ¹H-NMR-Spektren unterschieden sich nur in der Größe des Integrals über die Methylenprotonen.

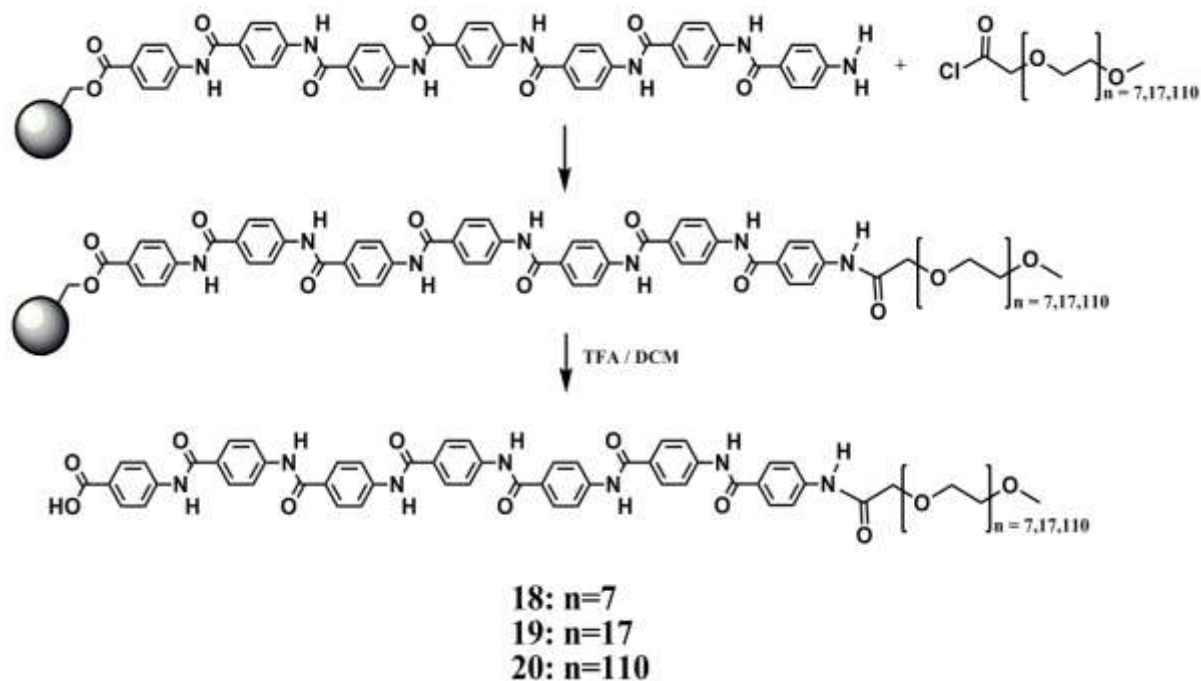


Abbildung 28. Syntheschema für Rod-Coil Block-*co*-polymer **18**, **19** und **20**.

Rod-Coil Block-*co*-polymer **18** wurde sowohl über ¹H-NMR-Spektroskopie als auch über MALDI-ToF Massenspektrometrie untersucht, allerdings konnte aufgrund der starken Aggregation des Polymers keine detaillierte Strukturanalyse durchgeführt werden. Das Aggregationsverhalten von Rod-Coil Block-*co*-polymer **18** in Lösung wurde ausschließlich in DMSO als Lösungsmittel untersucht. In Lösungsmitteln wie Chloroform oder Toluol, die die Aggregation über Wasserstoffbrückenbindungen unterstützen, konnte sich aufgrund der zu starken Aggregation des kettensteifen Blocks kein Aggregationsgleichgewicht einstellen. Geordnete Aggregation wurde dort nicht beobachtet. In *Abbildung 29a* ist die TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-*co*-polymer **18** in DMSO als Trockenpräparation zu sehen. Um das Aggregationsverhalten in Abhängigkeit von der Probenkonzentration zu untersuchen, wurden verschiedene Konzentrationen vermessen.

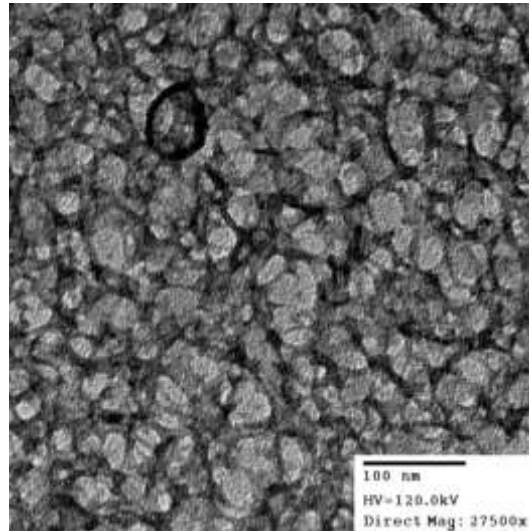


Abbildung 29a. TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-*co*-polymer **18** in DMSO, $c=2$ mg/ml. Bei den dunkel kontrastierten Protofilamenten handelt es sich um die Lösungsaggregate von Rod-Coil Block-*co*-polymer **18**, die helleren Flächen sind Hohlräume, die aufgrund der netzwerkartigen Aggregation der Protofilamente des Rod-Coil Block-*co*-polymers **18** entstehen.

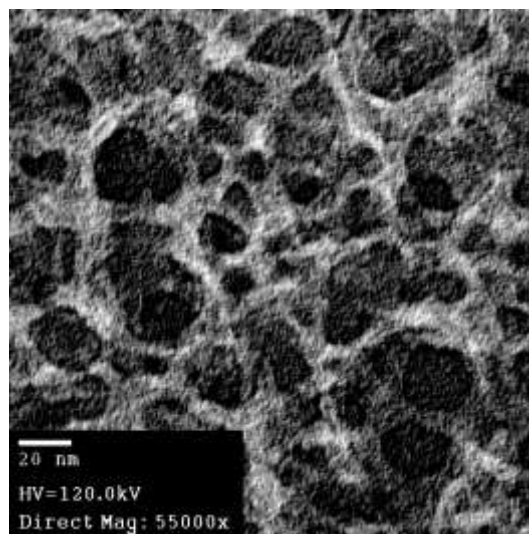


Abbildung 29b. TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-*co*-polymer **18**. Um einen besseren Kontrast zu erhalten, wurde über die Bildbearbeitung eine Kontrastumkehr eingestellt. Die hellen Fasern sind Protofilamente, bestehend aus Rod-Coil Block-*co*-polymer **18**, die dunklen Stellen sind Hohlräume.

Bei den hier abgebildeten TEM-Aufnahmen wurden relativ hohe Konzentration von $c = 2$ mg/ml verwendet. Die Probe wurde durch Eintauchen des Kupfer-Grids in die Lösung aufgebracht und das Lösungsmittel über Nacht bei 80°C im Vakuumofen entfernt.

Rod-Coil Block-*co*-polymer **18** zeigt Aggregate, die sich zu einem dichten Netzwerk anordnen (*Abbildung 29a*). Bei einer detaillierteren Betrachtung der Aggregation (*Abbildung 29b*) erkennt man, dass es sich bei den Untereinheiten, die das Netzwerk aufbauten, um Aggregate handelt, die sich, ähnlich wie die Protofilamente des Insulin-Amyloids (siehe *Abbildung 31*), umeinander winden. Es stellte sich heraus, dass bei der Verwendung von Nickel-Grids, bei gleicher Konzentration der Lösung, deutlich weniger Probe abgeschieden wird als auf den normalerweise verwendeten Kupfer-Grids. Über die Ursache kann nur spekuliert werden. Möglicherweise liegt dies an Dipolwechselwirkungen der Probe mit den Valenzelektronen der Grids. Zwar weisen sowohl Kupfer als auch Nickel die gleiche Elektronegativität nach Pauling auf, allerdings verhält sich Kupfer diamagnetisch, es weist nach außen hin also keine besondere Ordnungsvorliebe auf, während Nickel ferromagnetisch ist, also eine gewisse Ordnung in seiner elektronischen Struktur besitzt. Dies könnte aufgrund von Dipolwechselwirkungen mit den Aggregaten der Rod-Coil Block-*co*-polymere zu einer partiellen Abstoßung führen und dadurch die deutlich erniedrigte Aggregatdichte auf den Nickel-Grids verursachen. Was auch immer der Grund für diesen Effekt ist, er erlaubt es, wesentlich weniger Protofilamente des Rod-Coil Block-*co*-polymers **18** auf dem Nickel-Grid als auf dem Kupfer-Grid abzuscheiden und so einen detaillierteren Einblick in die zugrunde liegende Aggregation zu erhalten. Um die Strukturbildung von Rod-Coil Block-*co*-polymer **18** weiter zu untersuchen, wurde die Probe deshalb auch auf Nickel-Grids unter dem Transmissionselektronen-Mikroskop untersucht. In *Abbildung 30* sind einige Aggregate abgebildet. Deutlich erkennt man die für die Aggregation von Oligo(*p*-benzamid)en typische Kern-Schale Struktur dieser Aggregate. Die Ausbildung der Kern-Schale Struktur findet aufgrund der Phasenseparation des kettensteifen Blocks und des Knäuelblocks statt. Die auffällige Länge der Aggregate wird wahrscheinlich durch die Aggregation der Hepta(*p*-benzamid)e über Wasserstoffbrückenbindungen verursacht, die den Aggregat-Kern bilden. Die Schale der Aggregate entsteht durch das im Lösungsmittel gequollene Knäuelpolymer. Aufgrund der höheren Dichte der über Wasserstoffbrücken aggregierenden Hepta(*p*-benzamid)e ist deren Kontrast, verglichen mit dem Kontrast des gequollenen Knäuelpolymers, deutlich erhöht. Deshalb kann sehr gut die Breite des Aggregat-Kerns bestimmt werden, die 5 nm beträgt. Es wird angenommen, dass sich die Hepta(*p*-benzamid)e in Rod-Coil Block-*co*-polymer **18** zunächst, ähnlich wie die Peptidstränge in β -Faltblättern, anti-parallel zueinander anordnen. Denn nur so können sich

die in *Abbildung 29b* und *Abbildung 30* gezeigten Strukturen bilden, die eine Breite des Aggregat-Kerns von 5 nm aufweisen. Durch die Aggregation über Wasserstoffbrückenbindungen bilden sich lange Aggregate (Protofilamente) aus, die sich, möglicherweise aufgrund der lateralen Aggregation der Knäuelblöcke, dann weiter zu fibrillenartigen Strukturen ordnen (*Abbildung 29b*). Aufgrund der großen Ähnlichkeit der Aggregation von Rod-Coil Block-co-polymer **18** zu der anti-parallelen oder parallelen Aggregation von β -Faltblättern, wird deren Nomenklatur nachfolgend übernommen.

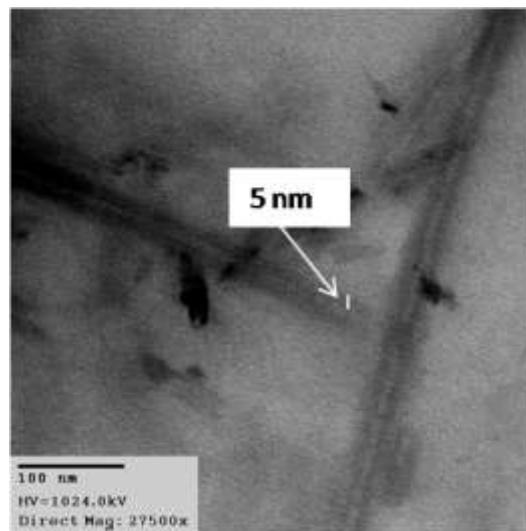


Abbildung 30. TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-co-polymer **18** auf einem Nickel-Grid. Die Aggregate (Protofilamente) haben die für Oligo(*p*-benzamid) Rod-Coil Block-co-polymeretypische Kern-Schale Struktur. Die Breite des Aggregat-Kerns beträgt 5 nm.

Um weitere Vergleichsmöglichkeiten zu haben und den Einfluss der Länge des Knäuelblocks auf das Aggregationsverhalten zu untersuchen, wurde ein weiteres Rod-Coil Block-co-polymer synthetisiert. Dazu wurde, wie bereits zu Anfang dieses Kapitels beschrieben, Poly(ethylenglykol)₁₇monomethylether mit Cr(VI)-Oxid zur PEG₇₅₀-Säure oxidiert und über das Säurechlorid an das festphasengeträgerte Hepta(*p*-benzamid) gebunden. Das MALDI-ToF-Spektrum des auf diese Weise synthetisierten Rod-Coil Block-co-polymer **19** ist in *Abbildung 32* zu sehen.

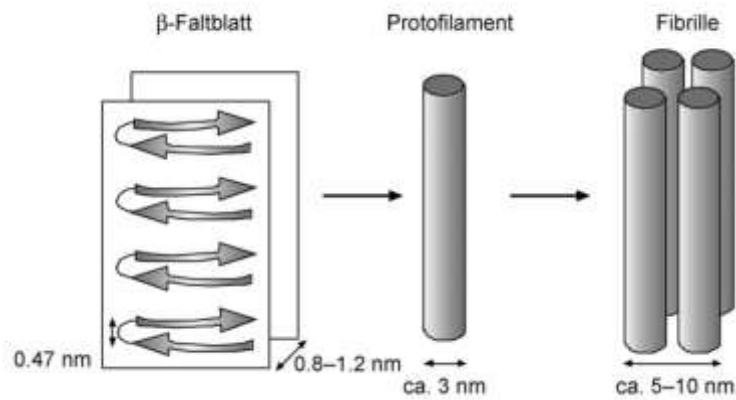


Abbildung 31. Hierarchische Aggregation von aus α -Aminocarbonsäuren bestehenden Peptiden in β -Faltblattstrukturen. Die β -Faltblätter aggregieren weiter zu Protofilamenten und diese lagern sich in Fibrillen zusammen. Die Aggregation von Rod-Coil Block-*co*-polymeren scheint möglicherweise ähnlich hierarchisch aufgebaut zu sein.

Um die Aggregation von Rod-Coil Block-*co*-polymer **19** aufzubrechen, wurde es im Ultraschallbad in DMSO gelöst und dann direkt mit der Matrix für die MALDI-ToF-Analytik vermischt und vermessen. Auf diese Weise konnte die Aggregation des Rod-Coil Block-*co*-polymers unterdrückt werden. Das Aggregationsverhalten von Rod-Coil Block-*co*-polymer **19** wurde dann unter dem Transmissionselektronen-Mikroskop untersucht. Auch hier wurde eine relativ hohe Konzentration von $c = 2 \text{ mg/ml}$ in DMSO hergestellt und die Probe sowohl auf einem Kupfer-Grid als auch auf einem Nickel-Grid vermessen.

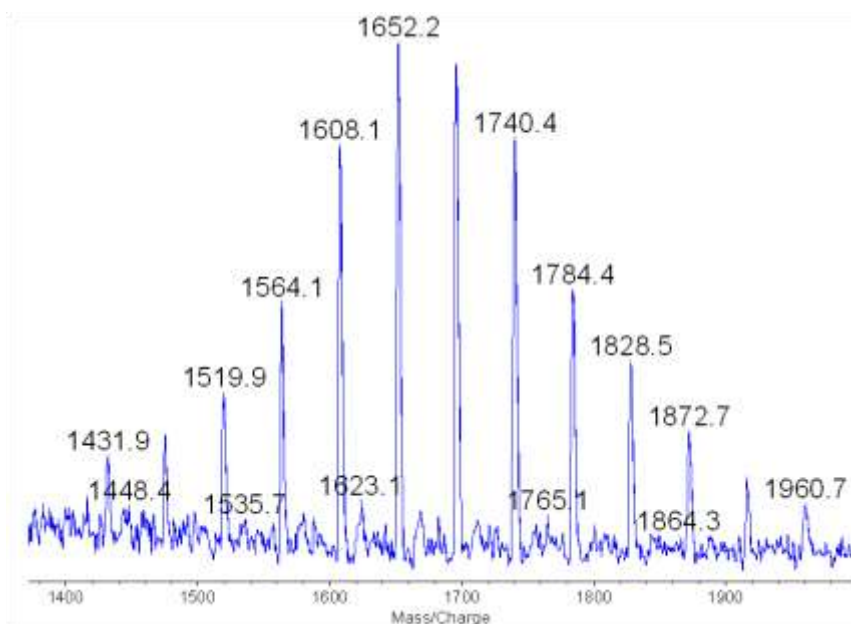


Abbildung 32. MALDI-ToF-Massenspektrum von Rod-Coil Block-*co*-polymer **19** in DMSO. Das Polymer wurde im Ultraschallbad in DMSO gelöst und dann direkt mit der Matrix vermischt und vermessen.

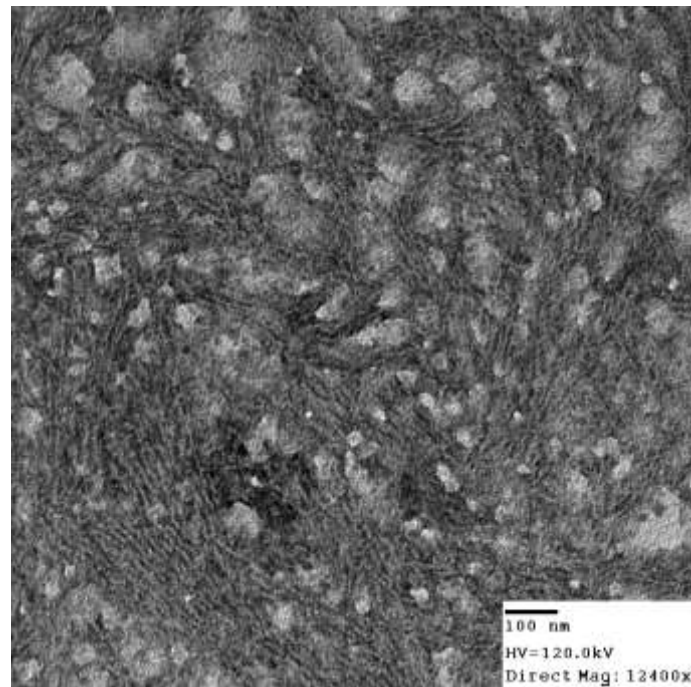


Abbildung 33. TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-*co*-polymer **19** bei einer Konzentration von $c=2$ mg/ml in DMSO. Die dunklen Bereiche kennzeichnen den „Aggregat-Kern“, die hellen Bereiche den Knäuelblock.

In *Abbildung 33* kann aufgrund des höheren Polymerisationsgrades des Knäuelblocks von Rod-Coil Block-*co*-polymer **19** sofort deutlich besser zwischen den lateral angeordneten Protofilamenten unterschieden werden. Durch Messungen bei höheren Vergrößerungen konnte eine Breite des Aggregat-Kerns, der durch über Wasserstoffbrücken aggregierende Hepta(*p*-benzamid)e gebildet wird, von 5 nm festgestellt werden. Wie bereits zu Beginn dieses Kapitels beschrieben, wurde auch die PEG₅₀₀₀-Säure synthetisiert, in das Säurechlorid überführt und an das festphasengebundene Hepta(*p*-benzamid) geknüpft. Das auf diese Weise synthetisierte Rod-Coil Block-*co*-polymer **20** wurde dann ebenfalls über MALDI-ToF Massenspektrometrie analysiert. Bei der Hauptverteilung handelt es sich um die Masse des Produktes abzüglich der Masse einer Benzoesäureeinheit. Da das UV-Elugramm der Fmoc-Abspaltung zeigt, dass das Hepta(*p*-benzamid) erfolgreich an der Festphase hergestellt wurde, ist es wahrscheinlich, dass diese Massendifferenz durch Zersetzungs Vorgänge im Massenspektrometer hervorgerufen wird.

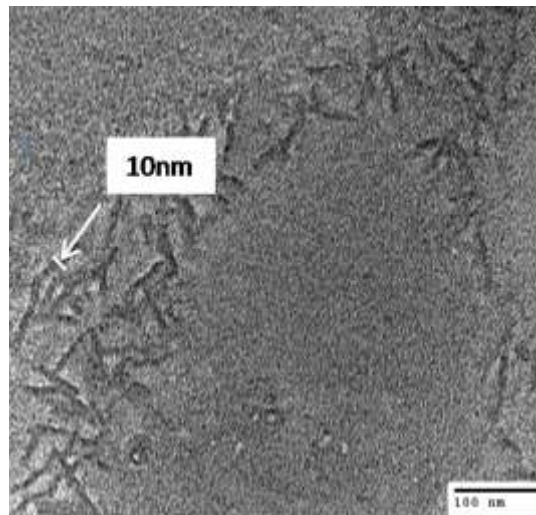


Abbildung 34. TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-*co*-polymer **20** in DMSO bei einer Konzentration von $c=2$ mg/ml. Der Aggregat-Kern hat den stärksten Kontrast und eine Breite von 10 nm, während der Knäuelblock nicht zu sehen ist.

Auch Rod-Coil Block-*co*-polymer **20** wurde in einer DMSO-Lösung von $c = 2$ mg/ml zur Aggregation gebracht und unter dem Transmissionselektronen-Mikroskop untersucht. Das Ergebnis ist in *Abbildung 34* dargestellt. Aufgrund der Breite des Aggregat-Kerns von 10 nm kann auf die Aggregation in Bilayer-Micellen geschlossen werden, wie es auch bei der Anknüpfung eines PEG₂₀₀₀ an das Hepta(*p*-benzamid) beobachtet wurde. Aufgrund der Tatsache, dass bei Rod-Coil Block-*co*-polymer **20** ein PEG₅₀₀₀ als Knäuelblock angehängt wurde, das mehr als doppelt so viele Wiederholungseinheiten hat als das PEG₂₀₀₀, werden deutlich verkürzte Bilayer-Hockey puck-Micellen^{49,108} erhalten. Dies kann auf den höheren Volumenanspruch des PEG₅₀₀₀ zurückgeführt werden.

7.1.1 Exkurs zum Aggregationsverhalten in Substanz

In *Kapitel 7.1* wird das Aggregationsverhalten von Hepta(*p*-benzamid) in Abhängigkeit von der Länge des Knäuelblocks untersucht. Um die Ergebnisse einordnen zu können und die Aggregationsmöglichkeiten von Rod-Coil Block-*co*-polymeren darzulegen, folgt nachstehend ein Exkurs in das Aggregationsverhalten von Rod-Coil Block-*co*-polymeren in Substanz, woraus sich wiederum eine Ableitung für das hier beobachtete Aggregationsverhalten ziehen lässt.

Im Jahre 1992 veröffentlichten Frederickson und Williams¹⁰⁸ ein theoretisch berechnetes Phasendiagramm, das das Aggregationsverhalten von Rod-Coil Block-*co*-polymeren in Substanz beschreibt. Insbesondere können vier Phasen für Rod-Coil Block-*co*-polymere unterschieden werden (*Abbildung 35*). Phase I besteht aus Bilayer-Lamellen, Phase II aus Monolayer-Lamellen, Phase III aus Bilayer-Hockeypuck-Micellen und Phase IV aus Monolayer-Hockeypuck-Micellen.

Dieses Phasendiagramm beschreibt die Phasenseparation von Rod-Coil Block-*co*-polymeren in Abhängigkeit des Wechselwirkungsparameters χ_s . In Berufung auf die Definition von Semenov und Vasilenko¹¹⁰ beschreibt χ_s das Wechselwirkungsverhalten zwischen dem flexiblen Block und dem Knäuelblock. λ steht für die Länge des Knäuelblocks und wird über die Anzahl der Segmente mit einem Volumen V bezogen auf eine konstante Länge des rigiden Blocks definiert. Unabhängig von der Temperatur ist die Stabilität einer Phase des Phasendiagramms geprägt vom Gleichgewicht zwischen dem Wechselwirkungsparameter χ_s und dem Streckungsfaktor des flexiblen Blocks. Dadurch, dass beide Blöcke, der flexible und der rigide Block, immer miteinander verbunden sind, ist eine komplette Phasenseparation der beiden Blöcke nicht möglich. Es gibt immer eine Grenzfläche zwischen beiden Blöcken. Je schärfer diese Grenzfläche ist, desto mehr müssen sich die flexiblen Ketten strecken, um eine möglichst gute Phasenseparation zu erreichen. Für sehr große Werte von χ_s , also einer hohen chemischen Unverträglichkeit des rigiden und des flexiblen Blocks, können die flexiblen Ketten als eine Art Mauer angenommen werden, die die rigiden Blöcke umgibt. Dieses Verhalten der flexiblen Ketten ist notwendig, um durch eine maximal mögliche Streckung den Wechselwirkungsparameter χ_s und damit den Kontakt zwischen beiden Blöcken auf ein Minimum zu reduzieren. Tritt dieser Fall auf, beginnt zusätzlich die Geometrie des Knäuelblocks eine Rolle zu spielen. Aufgrund von hohen sterischen Anforderungen in solchen Rod-Coil Block-*co*-polymeren findet dann beispielsweise ein Übergang von Lamellen zu Hockeypuck-Micellen statt.

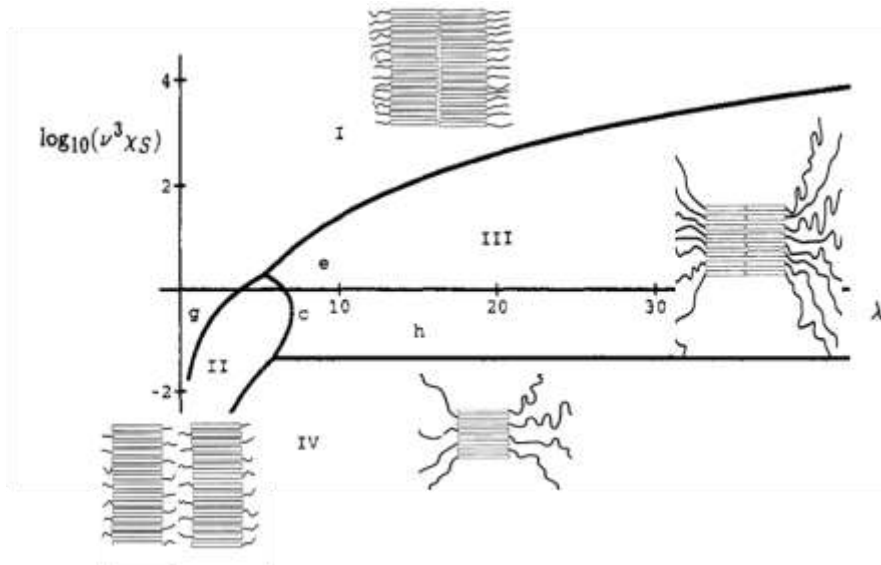


Abbildung 35. Phasendiagramm von Williams und Frederickson:¹⁰⁸ Phase I: Bilayer-Lamellen, Phase II: Monolayer-Lamellen und Phase III: Bilayer-Hockeypuck-Mizellen, Phase IV: Monolayer-Hockeypuck-Micellen.

Das Phasendiagramm von Williams und Frederickson ist gültig für Rod-Coil Block-co-polymere in Substanz. Lösungsmittelleffekte, die Abhängigkeit des Knäuelblockvolumens von der Lösungsmittelqualität und auch die Knäuelblockarchitektur können mit diesem Phasendiagramm nicht beschrieben werden. Für die dieser Arbeit zugrunde liegende Untersuchung der Lösungsaggregation von Rod-Coil Block-co-polymere kann dieses Phasendiagramm deshalb nicht uneingeschränkt angewendet werden. Trotzdem wurde im Rahmen der durchgeführten Experimente eine große Übereinstimmung der beobachteten Ergebnisse in Lösung und der theoretisch berechneten Aggregationsmodelle für Rod-Coil Block-co-polymere in Substanz festgestellt.

7.1.2 Interpretation der Aggregation in Lösung

Betrachtet man sich das Aggregationsverhalten der Rod-Coil Block-co-polymere **16**, **18**, **19** und **20**, so liegen in jedem Fall Kern-Schale Strukturen vor. Allerdings ist über die genauere Beobachtung der Aggregation über Transmissionselektronenmikroskopie ein Übergang von Monolayer-Micellen zu Bilayer-Micellen festzustellen (*Abbildung 36*), der mit einer zunehmenden Länge des Knäuelblocks korreliert.

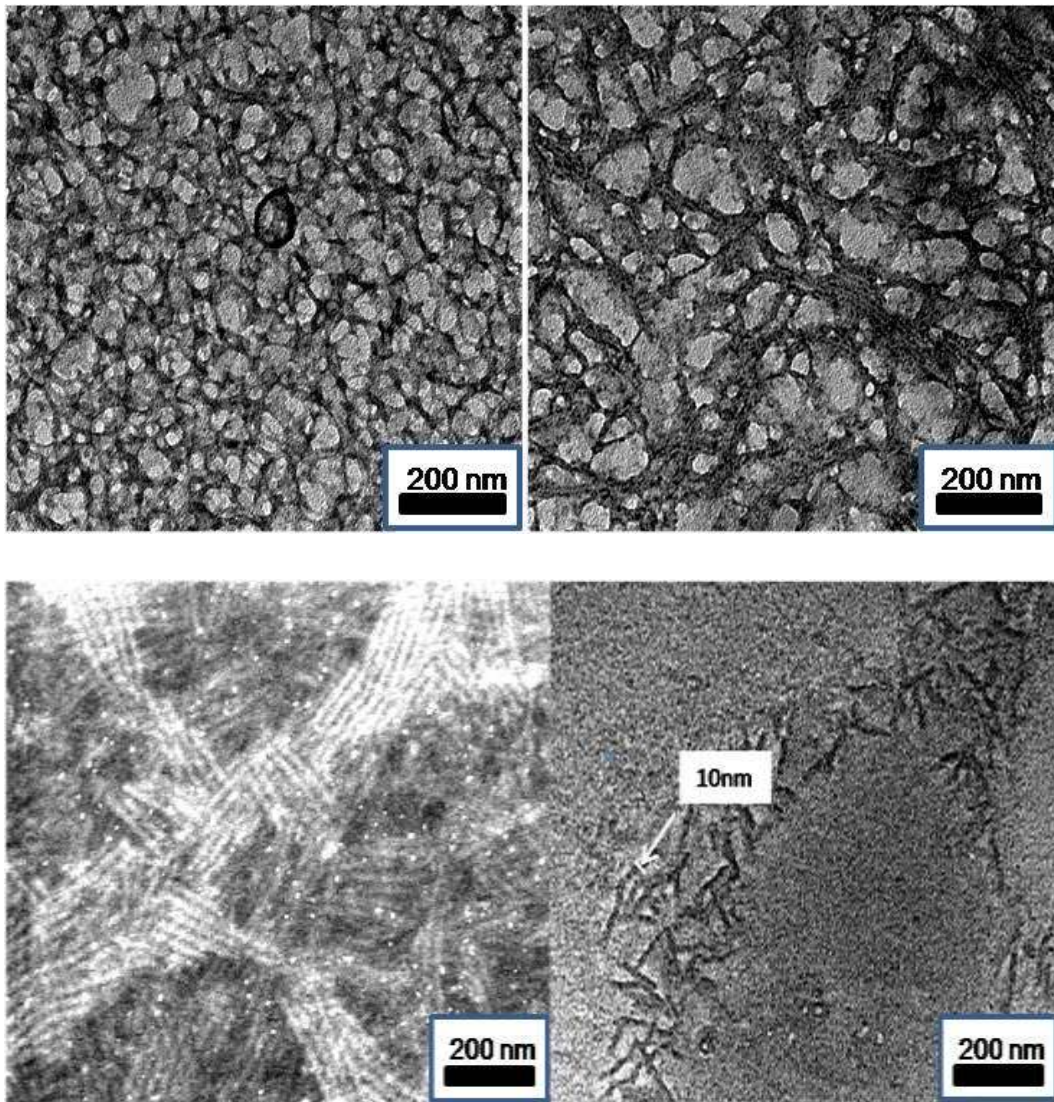


Abbildung 36. Untersuchung der Aggregation über die Transmissionselektronen-Mikroskopie. Bei gleichbleibender Länge des rigiden Hepta(*p*-benzamid) Blocks, ändert sich das Aggregationsverhalten mit zunehmender Länge des Knäuelblocks. Rod-Coil Block-co-polymer **18** (*oben links*) und **19** (*oben rechts*) ordnen sich in Monolayer-Micellen an, während Rod-Coil Block-co-polymer **16** (STEM *Dunkelfeldaufnahme*, *unten rechts*) und **20** (*unten links*) in Bilayer-Micellen aggregiert. (Erkennbar an der Breite des Aggregat-Kerns.)

Während bei geringer Anzahl von Wiederholungseinheiten bezüglich des Knäuelblocks, die Anordnung in Monolayer-Micellen erfolgt, was anhand der Breite der Aggregatkerne nachverfolgt werden kann (Verbindung **18** und **19**), so liegt im Fall von höheren Polymerisationsgraden des Knäuelblocks (Verbindung **16** und **20**) die Anordnung der rigiden Blöcke in Bilayern vor, die die doppelte Breite des Aggregat-Kerns der Monolayer-Micellen aufweisen.

Die Aggregation der Hepta(*p*-benzamid)e ist in *Abbildung 37* schematisch dargestellt. Die Hepta(*p*-benzamid)e aggregieren sehr wahrscheinlich über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Amidbindungen, wobei sich jedes Rod-Coil Block-*co*-polymer so anordnet, dass eine möglichst gute Phasenseparation des rigiden und des flexiblen Blocks auftritt. Diese ist dann gegeben, wenn das Knäuelpolymer durch Streckung seiner Polymerkette möglichst wenig Kontaktpunkte zum rigiden Block hat. Dabei bildet der rigide Block eine Art Gegengewicht zum flexiblen Block.

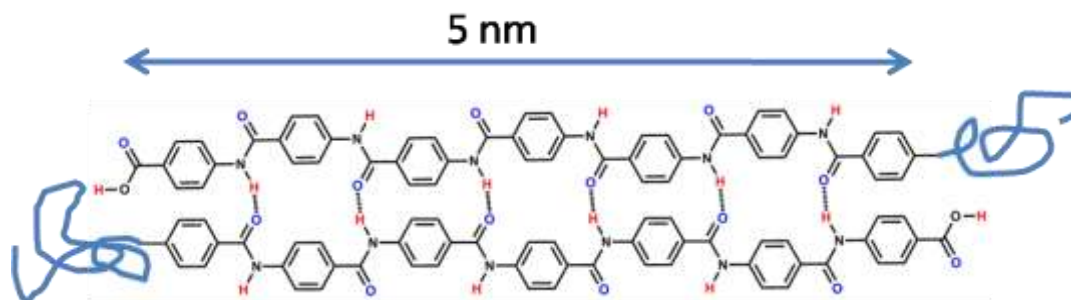


Abbildung 37. Aggregationsschema für Monolayer-Micellen. Die Hepta(*p*-benzamid)e aggregieren höchstwahrscheinlich anti-parallel über Wasserstoffbrückenbindungen und ermöglichen so eine maximale Phasenseparation des rigiden und flexiblen Blocks.

Ab einer bestimmten Länge des Knäuelblocks ist dessen Streckungsbedarf zur Ermöglichung der bestmöglichen Phasenseparation zwischen dem rigiden und dem flexiblen Block so hoch, dass die Anordnung in Monolayer-Micellen nicht mehr ausreicht. Um die energetisch notwendige, maximale Streckung des Knäuelblocks zu erreichen, muss deshalb zur Ausbildung von Bilayer-Micellen übergegangen werden (*Abbildung 38*). Dazu ordnen sich die Hepta(*p*-benzamid)e parallel zueinander an.

Der große Vorteil bei der Bildung des Bilayers ist eine Zunahme in der Stabilität des rigiden Blocks. Der rigide Block verdoppelt durch die parallele Aggregation, verbunden mit der Aggregation über die Wasserstoffbrücken der Carboxylendgruppen, die Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen, was eine Zunahme des Wasserstoffbrückeninkrementes bedeutet.¹¹¹⁻¹¹³

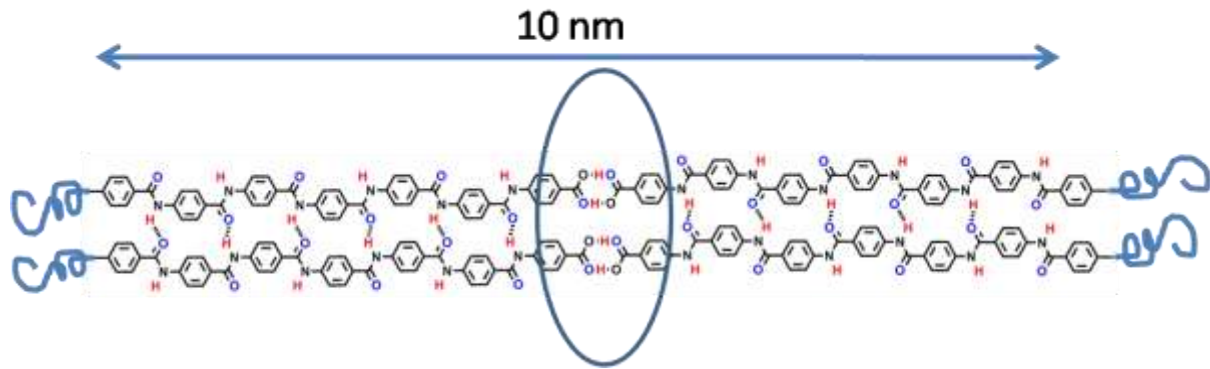


Abbildung 38. Schematische Darstellung eines Bilayers, der über die parallele Aggregation der Hepta(*p*-benzamid)e und der zusätzlichen Wasserstoffbrückenbindung über die Carboxylgruppen hervorgerufen wird.

Durch die Zunahme des Wasserstoffbrückeninkrements erfährt der rigide Block eine deutliche Steigerung in dem Bestreben der aromatischen Amide, über Wasserstoffbrückenbindungen miteinander zu aggregieren und bietet damit ein starkes Gegengewicht zum Streckungsbedarf des Knäuelblocks. Der Knäuelblock kann sich somit strecken, ohne die Aggregation insgesamt zu gefährden und das Aggregat zu zerbrechen. Die Wechselwirkung zwischen dem rigiden Block und dem flexiblen Block kann damit auf ein Minimum reduziert werden. Anhand der in *Abbildung 36* gezeigten TEM-Aufnahmen kann das Vorhandensein von Bilayer-Micellen demonstriert werden. Man sieht eindeutig anhand der Breite des Aggregat-Kerns für Rod-Coil Block-*co*-polymer **18** und **19** die Anordnung in Monolayer-Micellen, während sich Rod-Coil Block-*co*-polymer **16** und **20** in Bilayer-Micellen anordnen, was ebenfalls anhand der Breite des Aggregat-Kerns ermittelt werden kann. Im Gegensatz zur Breite des Aggregat-Kerns bei Monolayer-Micellen von 5 nm liegt hier eine Breite von 10 nm vor.

Zusätzlich nimmt mit zunehmendem Volumen des Knäuelblocks die Kettensteifigkeit der Protofilamente deutlich zu. Aufgrund dessen ist beim Übergang vom PEG₃₅₀, bei dem eine sehr starke Netzwerkbildung zu beobachten ist, zum PEG₇₅₀, die laterale Aggregation der Knäuelblöcke anzutreffen. Dieser Trend setzt sich sowohl bei der Anknüpfung von PEG₂₀₀₀ als auch bei der Anknüpfung von PEG₅₀₀₀ an das Hepta(*p*-benzamid) fort. Auch hier wird ausschließlich die laterale Aggregation der Knäuelblöcke beobachtet. Diese Anordnung bietet möglicherweise die bestmögliche Phasenseparation der rigiden und flexiblen Blöcke voneinander und somit eine drastische Energieminimierung des Gesamtsystems.

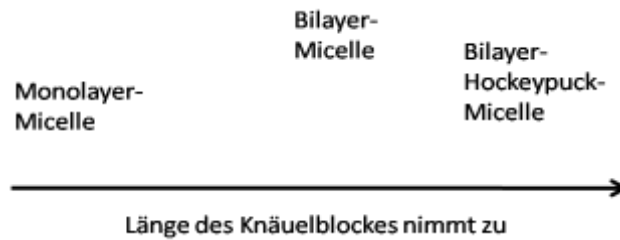


Abbildung 39. Empirisch bestimmtes Aggregationsverhalten von Rod-Coil Block-*co*-polymeren, die ein Hepta(*p*-benzamid) als kettensteifen Block tragen. Mit zunehmendem Volumen des Knäuelblocks findet ein Übergang in der Aggregation der Rod-Coil Block-*co*-polymere von Monolayer-Micellen zu Bilayer-Micellen statt.

7.1.3 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde beschrieben, welche Aggregationsmöglichkeiten sich bei der Verwendung von präzise definierten, rigiden Blöcken ergeben. Legt man das Hepta(*p*-benzamid) als kettensteifen Block zu Grunde, so ergeben sich in Abhängigkeit von der Länge des konjugierten Knäuelblocks vorhersagbare Möglichkeiten der Überstrukturbildung. Mit zunehmender Länge des Knäuelblocks, findet ein Übergang von Monolayer-Micellen zu Bilayer-Micellen statt. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass dem Knäuelblock, um eine möglichst gute Streckung zu gewährleisten, ein entsprechendes Gegengewicht zur Stabilisierung vorliegt. Ab einem bestimmten Streckungsbedarf des Knäuelblocks ist das Gegengewicht des rigiden Blocks nicht mehr ausreichend und dieser muss sich in der Bilayerstruktur anordnen, womit er die Anzahl der stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen verdoppelt. Der Knäuelblock kann sich dadurch wieder ausreichend weit vom rigiden Block entfernen, ohne dass das Aggregat zerbricht.

Bei einer weiteren Zunahme in der Länge des Knäuelblocks, beispielsweise bei Rod-Coil Block-*co*-polymer **20**, geht die energetisch günstigste Anordnung auf die Bilayer-Hockeypuck-Micelle über. Hier ist der Streckungsbedarf des Knäuelblocks so groß, dass die Stabilität der Bilayer-Micelle nur bedingt ausreicht, die Bilayer-Micelle zerfällt dann in Bilayer-Hockeypuck-Micellen.

7.2 Variation der chemischen Beschaffenheit des Knäuelblocks

7.2.1 Polynorbornen als Knäuelblock

Um das Aggregationsverhalten auch in Abhängigkeit von der Polarität des Knäuelblocks zu untersuchen, wurde im Gegensatz zum polaren Poly(ethylenglykol), ein sehr unpolares Polymer, das Poly(*N*-dodecylnorbornen-2,3-dicarboximid) {Poly(DNI)}, ausgewählt. Das von Stefan Hilf synthetisierte,¹¹⁴ mit der Hydroxylgruppe endfunktionalisierte Poly(DNI)-OH wurde zunächst tosyliert und anschließend in DMF in das Azid **21** überführt. Aufgrund der Überlagerung einzelner Signale im ¹H-NMR-Spektrum konnte das Poly(DNI)-Azid zunächst nicht eindeutig identifiziert werden und wurde deshalb anhand der MALDI-ToF Massenspektrometrie charakterisiert.

Das Poly(DNI)Azid **21** wurde über die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition an mit Pentinsäure enfunktionalisiertes Hepta(*p*-benzamid) gebunden (siehe *Abbildung 40*). Um eine bestmögliche Reinigung des Block-*co*-polymers zu ermöglichen und damit verbunden eine möglichst gute und vollständige Charakterisierung der bis dahin noch unveröffentlichten Synthese zu erhalten, wurde ein mit der *p*-Methoxybenzylgruppe geschütztes Hepta(*p*-benzamid) über die automatisierte Festphasensynthese hergestellt.

Obwohl das Poly(DNI)Azid **21** bereits sehr unpolar ist, ließ es sich zunächst durch Zufuhr von Wärme gut in DMF lösen. Nach der Zugabe der wässrigen Natrium-Ascorbat Lösung fiel es jedoch sofort aus. Um das Lösungsmittelgemisch etwas weniger polar zu gestalten, wurde deshalb solange THF zugegeben (circa 2 ml), bis das Knäuelpolymer wieder in Lösung ging. Die Wahl fiel auf THF als Lösungsvermittler aufgrund seiner guten Löslichkeit sowohl in polaren als auch unpolaren Medien. Außerdem besitzt es ein gutes Quellungsvermögen für das Wang-Harz.¹¹⁵ Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden wurde dann das Block-*co*-polymer **21** von der Festphase abgespalten. Die Reinigung des Block-*co*-polymers über die präparative GPC war nicht möglich, da niedermolekulare Oligo(*p*-benzamid)e und das Block-*co*-polymer zu ähnlich eluiert werden. Deshalb wurde Block-*co*-polymer **21** in Methanol gefällt und über einen Faltenfilter abfiltriert. Das so erhaltene Block-*co*-polymer **22** wurde dann über ¹H-NMR-Spektroskopie analysiert. Im Anschluss wurde versucht, Rod-Coil Block-*co*-polymer **23** sowohl in Lösungsmitteln, die eine gute Lösung des Knäuelblocks versprachen, beispielsweise Chloroform, als auch in Lösungsmitteln, die eine Lösung des rigiden Blocks bewirken sollten, beispielsweise DMSO oder DMF, zu lösen. Beide Varianten

fürten zu keinem Erfolg. Letztendlich gelang durch das Erhitzen in Toluol/TFA (3/2) eine Lösung des stark aggregierenden Rod-Coil Block-*co*-polymers **23**. Es stellt sich nun die Frage, warum ausgerechnet diese Lösungsmittelmischung eine Lösung des Polymers hervorruft. Wahrscheinlich löst das Toluol den Knäuelblock, das Poly(DNI) zunächst an, so dass die stark protischen und polaren Trifluoressigsäuremoleküle zu den aggregierenden Hepta(*p*-benzamid)en vordringen können und durch Protonierung der Amidbindungen deren Aggregation unterdrücken. Das Rod-Coil Block-*co*-polymer geht daraufhin in Lösung.

7.2.2 Verzweigtes Carbosilan als Knäuelblock

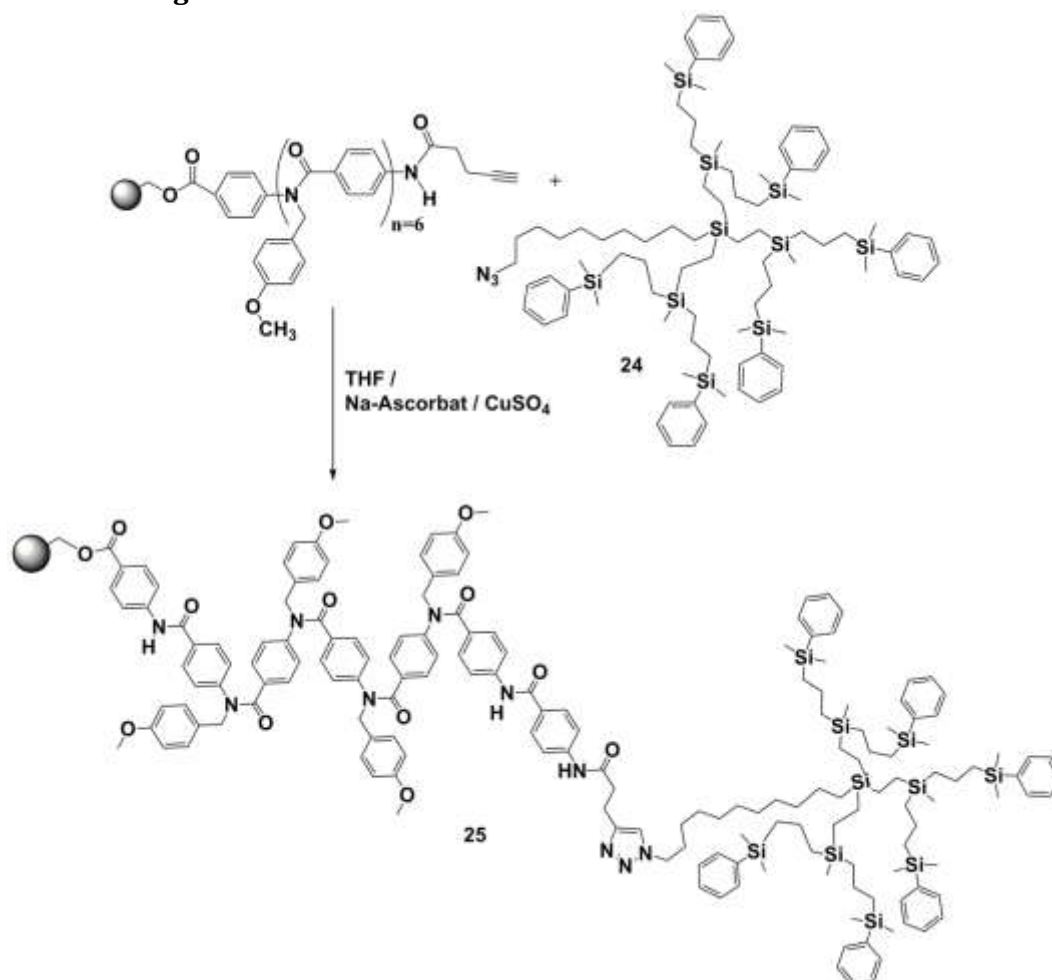


Abbildung 40. Synthese von Block-*co*-polymer **25** über die Cu (I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition.

Um den Einfluss auf das Aggregationsverhalten von Rod-Coil Block-*co*-polymeren zu untersuchen, die einen ähnlich volumenanspruchsvollen Knäuelblock wie Rod-Coil Block-*co*-polymer **20** und **23** tragen, wurde ein dendritisches Polymer als flexibler Block verwendet. Dabei fiel die Wahl auf ein verzweigtes Carbosilan. Das Carbosilan wurde im Rahmen der

Dissertation von Hanna Schüle dargestellt, so dass hier nicht weiter auf dessen Synthese eingegangen wird. Zunächst wurde über die in *Kapitel 6* detailliert beschriebene, automatisierte Festphasensynthese ein mit der *p*-Methoxybenzylgruppe geschütztes Hepta(*p*-benzamid) synthetisiert und an das mit Azid-funktionalisierte Carbosilan **24** über die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition gebunden. Das auf diese Weise synthetisierte Block-co-polymer **25** wurde dann mit TFA/DCM von der Festphase abgespalten und säulenchromatographisch über Silica aufgereinigt (*Abbildung 41*).

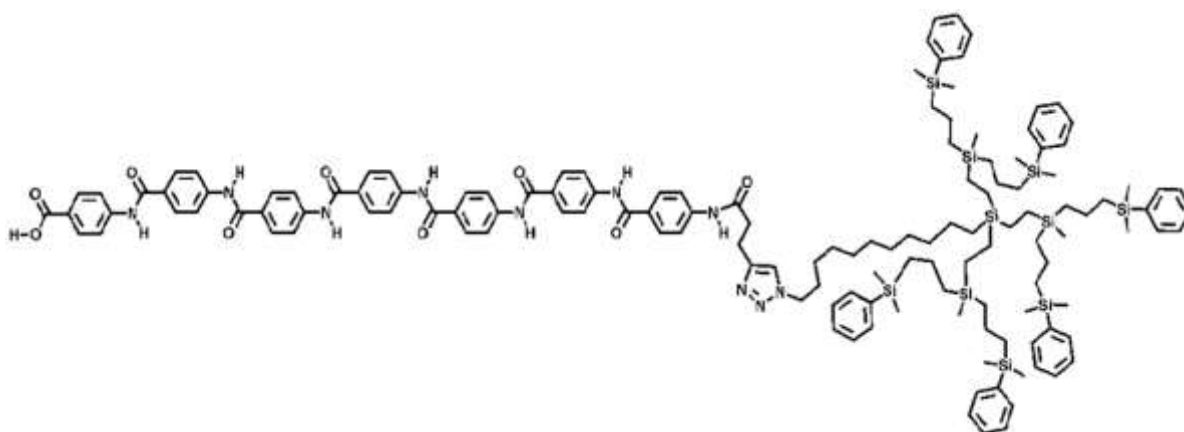


Abbildung 41. Die Entfernung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen von Block-co-polmyer **26** mit TFA führt zur Ausbildung von Rod-Coil Block-co-polymer **27**.

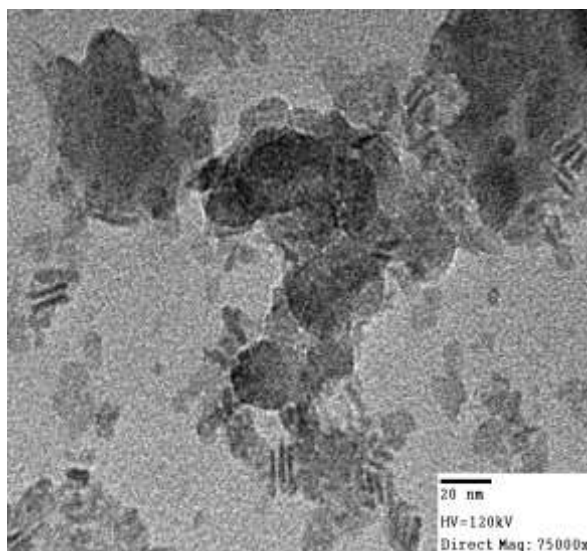


Abbildung 42. TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-co-polymer **27** in Chloroform. Es handelt sich um stäbchenförmige Aggregate mit einer Länge von 10-20 nm und einer Breite von 5 nm.

Block-*co*-polymer **26** wurde dann über die ^1H -NMR-Spektroskopie analysiert. Nach der Aufreinigung und Charakterisierung des Block-*co*-polymers **26** wurden die *p*-Methoxybenzylschutzgruppen entfernt und das Aggregationsverhalten des so erhaltenen Rod-Coil Block-*co*-polymers **27** unter dem Transmissionselektronen-Mikroskop untersucht. Es wurde Chloroform als Lösungsmittel verwendet.

In *Abbildung 42* ist die TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-*co*-polymer **27** zu sehen. Man erkennt kurze, stäbchenförmige Aggregate mit einer Breite von 5 nm und einer Länge von 10-20 nm. Den Kern der Aggregate kann, aufgrund der vermuteten Aggregation über Wasserstoffbrücken und der dadurch hervorgerufenen hohen Moleküldichte, den Hepta(*p*-benzamid)en zugeordnet werden, während die „Lücken“ zwischen den Aggregatkernen durch die kontrastarmen verzweigten Carbosilane hervorgerufen werden könnten. Verursacht durch den hohen Volumenanspruch der verzweigten Carbosilane und durch deren Bestreben, eine möglichst geringe Wechselwirkung mit dem rigiden Benzamidblock zu provozieren, liegen vermutlich nur sehr kurze Protofilamente vor. Längere Protofilamente würden vermutlich aufgrund dieses räumlichen Anspruchs zerbrechen. Basierend auf der auffallenden Kürze der Protofilamente von nur 10-20 nm kann man von Hockeypuck-Micellen sprechen. Die parallele Anordnung der Hockeypuck-Micellen wird eigentlich vor allem für Bilayer-Micellen beobachtet, im Fall von Rod-Coil Block-*co*-polymer **27** weist der Aggregat-Kern allerdings nur eine Breite von 5 nm auf, so dass hier von Monolayer-Hockeypuck-Micellen ausgegangen werden kann.

Damit konnte vermutlich durch die Anknüpfung eines verzweigten Carbosilans die von Williams und Frederickson¹⁰⁸ für Rod-Coil Block-*co*-polymere in Substanz beschriebene, vierte Phase für Rod-Coil Block-*co*-polymere erhalten werden: die Monolayer-Hockeypuck-Micelle. Phase IV bzw. die Monolayer-Hockeypuck-Micelle wird dann erhalten, wenn ein hoher Volumenanspruch des flexiblen Blocks vorliegt, der allerdings noch nicht so hoch ist, dass sich das Rod-Coil Block-*co*-polymer in Bilayer-Micellen anordnen muss. Aufgrund des hohen Volumenanspruchs des flexiblen Blocks sind auch die Protofilamente von Rod-Coil Block-*co*-polymer **27** gerade im Vergleich mit Rod-Coil Block-*co*-polymer **18** und **19** besonders kettensteif. Damit kann dem empirisch bestimmten Aggregationsbestreben eine weitere Aggregationsmöglichkeit, die Aggregation in die Monolayer-Hockeypuck-Micelle, hinzugefügt werden.

7.2.3 Zusammenfassung

In *Kapitel 7.2* wird die Synthese von Rod-Coil Block-co-polymeren beschrieben, die als kettensteifen Block das Hepta(*p*-benzamid) tragen, aber chemisch völlig verschiedene flexible Blöcke besitzen. Trotzdem kann auch mit diesen Polymeren die Aggregation in Monolayer-Micellen und Bilayer-Micellen beobachtet werden. Bei Anknüpfung eines verzweigten Carbosilans an das Hepta(*p*-benzamid) konnte sogar die im Phasendiagramm für Rod-Coil Block-co-polymere in Substanz¹⁰⁸ erwähnte, vierte Phase, die Monolayer-Hockeypuck-Micelle, erhalten werden.

7.3 Variation der Länge des rigiden Blocks

Betrachtet man sich Rod-Coil Block-*co*-polymer **20**, so basiert die Erklärung für die Ausbildung der Bilyer-Hockeypuck-Micellen auf der bestmöglichen Phasenseparation des rigiden und des flexiblen Blocks. Um diese zu erreichen, müssen die Hepta(*p*-benzamid)e in Bilayern aggregieren, um ein stabiles Gegengewicht zur Streckung des Knäuelblocks zu bilden. Würde man jetzt die Länge des Knäuelblocks von Rod-Coil Block-*co*-polymer **20** beibehalten, aber die Wiederholungseinheit des rigiden Blocks von 7 auf 14 erhöhen, so wäre dieses Rod-Coil Block-*co*-polymer nicht mehr unbedingt dazu gezwungen, die Bilyerformation einzugehen, denn der rigide Block wäre von Anfang an lang genug, um dem Streckungsbedarf des Knäuelblocks ein Gegengewicht zu bieten. Es wäre also theoretisch auch die Ausbildung von Monolayer-Micellen möglich. In Anlehnung an dieses Gedankenexperiment wurde Rod-Coil Block-*co*-polymer **28** synthetisiert.

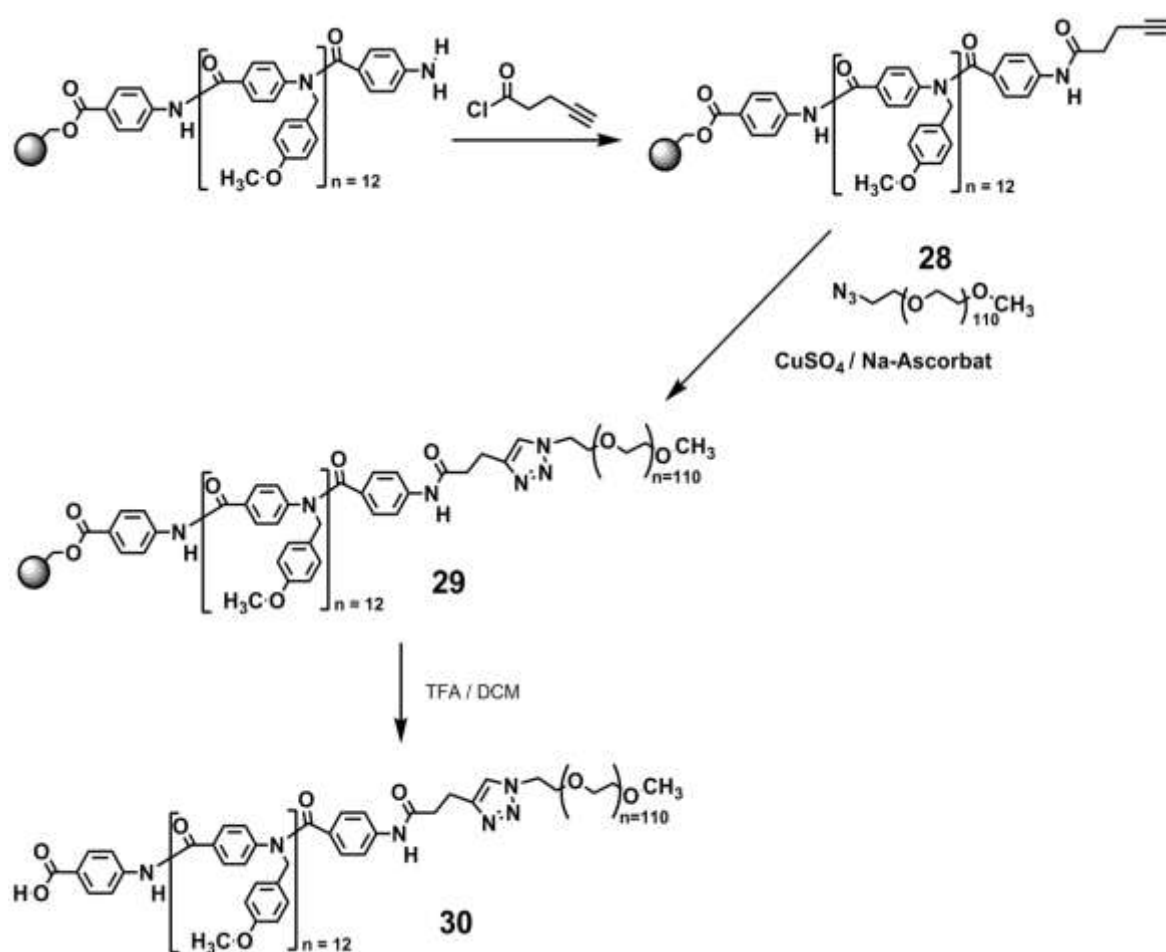


Abbildung 43. Syntheschema für Block-*co*-polymer **30**. PEG-Azid **28** wird über die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition an das festphasengeträgerte Tetradeca(*p*-benzamid) gebunden.

Dazu wurde, wie in *Kapitel 6* beschrieben, ein mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe geschütztes Oligomer an der Festphase synthetisiert, mit Pentinsäurechlorid endfunktionalisiert und über die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition ein PEG₅₀₀₀-Azid an die Festphase gekoppelt.

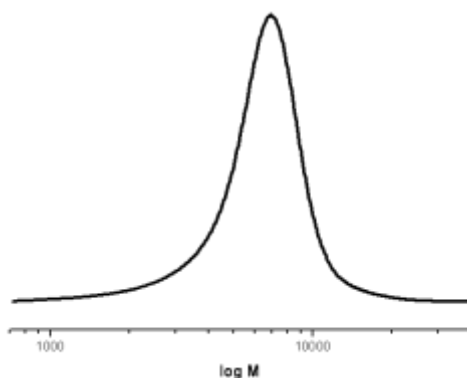


Abbildung 44. Analytische GPC von Block-*co*-polymer **30** in DMF nach der Aufreinigung über die präparative GPC.

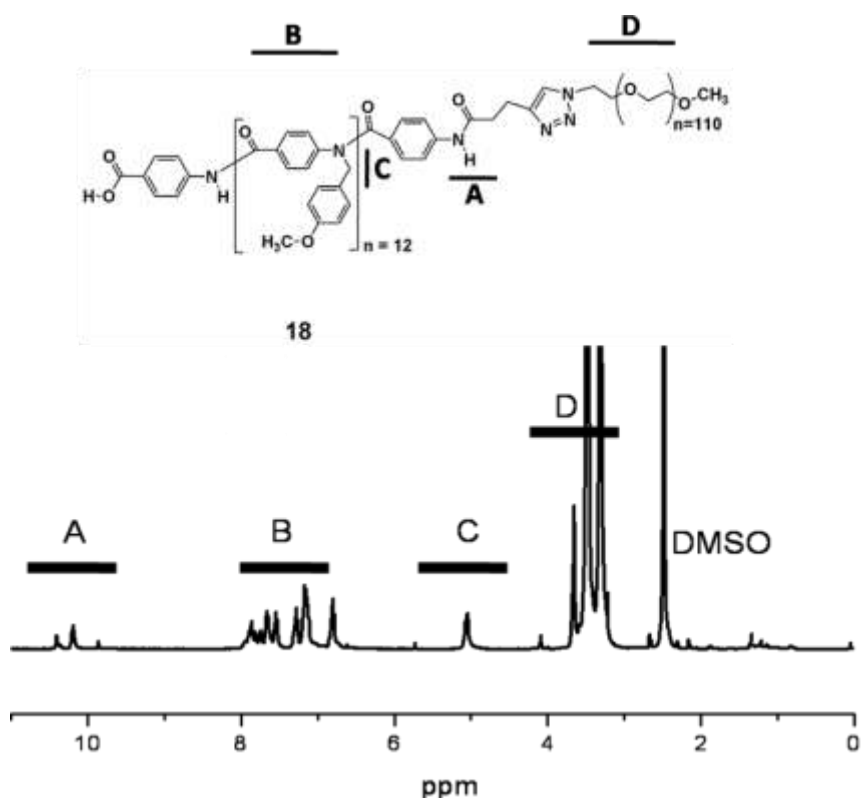


Abbildung 45. ¹H-NMR in DMSO-d₆ von Block-*co*-polymer **30**.

Dabei wurde Poly(ethylenglykol)₁₁₀ monomethylether zunächst nach der Vorschrift von van Hest et al.³⁵ tosyliert und dann mit Natriumazid in DMF in das PEG-Azid **28** überführt

(Abbildung 43). Das auf diese Weise synthetisierte, mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe geschützte Block-co-polymer **29** wurde dann von der Festphase abgespalten und in DMF über die präparative GPC aufgereinigt. Die Abtrennung von unfunktionalisierten Oligomeren verlief in eher moderaten Ausbeuten, weil sich diese vermutlich im restlichen Block-co-polymer lösten und sich deshalb über das Größenausschlussverfahren nicht abtrennen ließen.

Analytische GPC (Abbildung 44) und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (Abbildung 45) bestätigen, dass es sich um die gewünschte Verbindung, Block-co-polymer **30**, handelt. Anhand des UV-Signals der analytischen GPC (Abbildung 44) lässt sich vermuten, dass sich das synthetisierte Block-co-polymer **30** im angestrebten Massenbereich von 7000 g/mol befindet. Das dazugehörige $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in Abbildung 45 zu sehen. In Bereich **A** des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums sieht man die Signale der Amidprotonen des teilweise ungeschützten Benzamid-Blocks, die durch die sauren Abspaltungsbedingungen vom Wang-Harz entstehen. Außerdem wurde die erste und die letzte Benzamideinheit an der Festphase aus bereits beschriebenen Gründen nicht mit der *p*-Methoxybenzylgruppe geschützt (Verbesserung der automatisierten Erstanbindung an das Harz, Umgehung der nicht-Abspaltung der letzten *p*-Methoxybenzylschutzgruppe von der letzten Oligomereinheit, die an eine aliphatische Amidbindung geknüpft ist und deshalb unter den verwendeten Abspaltungsbedingungen nicht entschützt werden kann). Im Bereich **B** befinden sich die aromatischen Signale der Oligo(*p*-benzamid)e und der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen und im Bereich **C** die Signale der Benzylprotonen der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen. Bereich **D** kennzeichnet die Signale der Protonen des Poly(ethylenglykol)s. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde in DMSO-d_6 aufgenommen.

Nach der Reinigung des noch mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe geschützten Block-co-polymers **30** über die präparative GPC wurden dann die *p*-Methoxybenzylschutzgruppen in reiner TFA über Nacht abgespalten (siehe Abbildung 46).

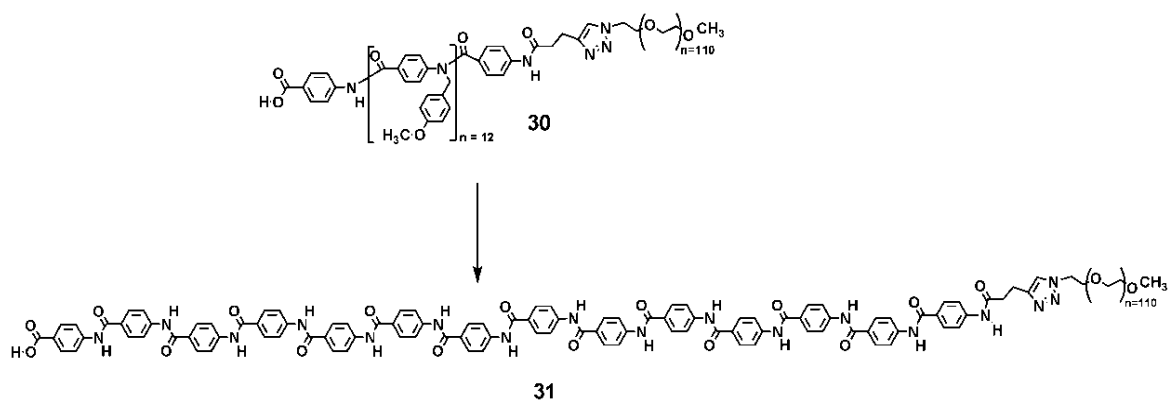


Abbildung 46. Die Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen führt zur Ausbildung der sekundären Amidbindungen und zur Aggregation des Rod-Coil Block-*co*-polymers **31** über Wasserstoffbrückenbindungen.

Die erfolgreiche Abspaltung der Schutzgruppen kann vor allem an der tiefroten Färbung der Lösung erkannt werden. Die nach der Abspaltung der Schutzgruppen deutlich viskosere Lösung wurde noch weiter mit TFA verdünnt und in der zehnfachen Menge an Dichlormethan ausgefällt. Das so erhaltene Rod-Coil Block-*co*-polymer **31** wurde über einen Faltenfilter abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Der verbleibende Filtrerrückstand wurde durch Erhitzen und Ultraschall in DMSO/Toluol (1/1) gelöst. Nach etwas 15 Minuten begann ein farbloses Gel aus der ansonsten gelbgefärbten Lösung auszufallen (siehe *Abbildung 47*). Bei gekreuzten Polfiltern des Lichtmikroskops (Inset *Abbildung 47*) erkennt man, dass es sich bei dem ausfallenden Gel um ein anisotropes Gel handeln muss. Um die zugrunde liegende Aggregation zu finden, wurde die DMSO/Toluol-Lösung auf ein Nickel-Grid getropft und unter dem Transmissionselektronen-Mikroskop untersucht. In *Abbildung 49* lassen sich Agglomerate identifizieren, die sich aus Kern-Schale Strukturen aufbauen. Die Protofilamente wiederum, die den Agglomeraten zugrunde liegen, haben eine Breite des Aggregat-Kerns von 7-10 nm. Dies spricht dafür, dass es sich um Monolayer-Micellen handelt.



Abbildung 47. Lichtmikroskopische Aufnahme des Gels bestehend aus Rod-Coil Block-*co*-polymer **31**. Inset: Aufnahme bei gekreuzten Polfiltern des Lichtmikrisko- ps. Man erkennt die Anisotropie des Gels.

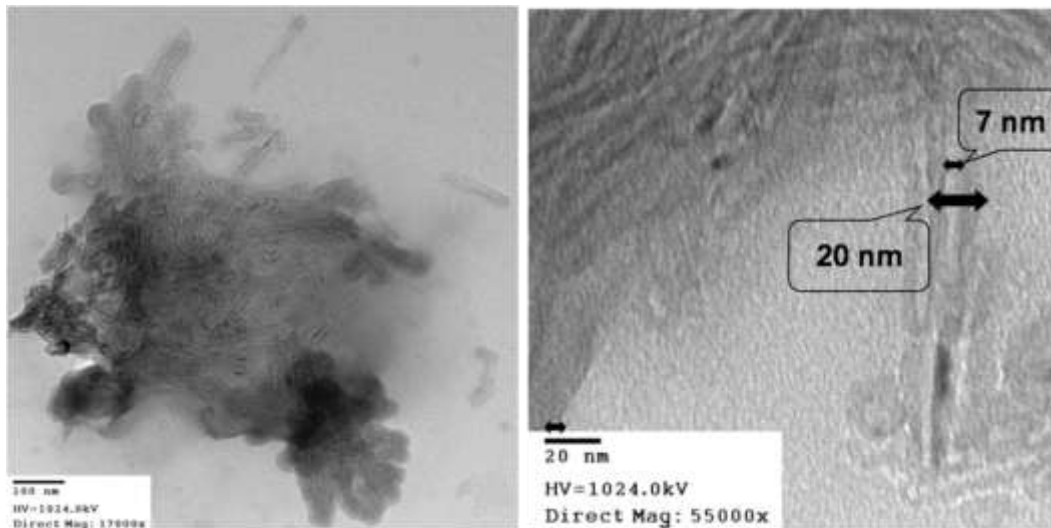


Abbildung 49. Die TEM-Aufnahmen von Rod-Coil Block-*co*-polmyer **31** in DMSO/Toluol zeigen Agglomeratbildung der Protofilamente. Dies legt die Vermutung nahe, dass sich die unter dem Lichtmikroskop beobachteten anisotropen Gele aus solchen geordneten Agglomeraten zusammensetzen.

7.3.1 Änderung des Dipolmoments des rigiden Blocks

Um die Auswirkung einer Dipoländerung des rigiden Blocks auf das Aggregationsverhalten des gesamten Rod-Coil Block-*co*-polymers zu untersuchen, wurden zunächst semiempirische Berechnungen für Moleküle in der Gasphase durchgeführt, wofür die AM1-Methode (Spartan 5.0) verwendet wurde. Dabei ergab sich, dass bei der Einführung eines Winkelelementes durch *N*-Substitution der Amidbindung in der Mitte des kettensteifen Blocks, das Dipolmoment eines Tetradeca(*p*-benzamid)s auf die Hälfte, also auf die Größe des Dipolmomentes eines Hepta(*p*-benzamid)s, herabgesetzt wird.

Um das Aggregationsverhalten eines solchen gewinkelten Pentadeca(*p*-benzamid) Blocks zu untersuchen, wurde zunächst nach der bereits beschriebenen Vorgehensweise das Wang-Harz mit *p*-Aminobenzoensäurechloriden, die mit der *p*-Methoxybenzylgruppe geschützt sind, ein Oligo(*p*-benzamid) mit einem Oligomerisationsgrad von 15 synthetisiert. Um ein permanentes Winkelement in die Mitte des rigiden Blocks einzubauen, wurde, basierend auf den in *Kapitel 5* beschriebenen Vorarbeiten, Monomer **8** eingesetzt, das *N*-hexylsubstituiert ist. Das Oligomer wurde mit Pentinsäurechlorid terminiert und mit PEG-Azid **28** in einer Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition umgesetzt. Das so synthetisierte Block-*co*-polymer **33** wurde genauso wie Block-*co*-polymer **30** über die präparative GPC aufgereinigt (siehe *Abbildung 50*).

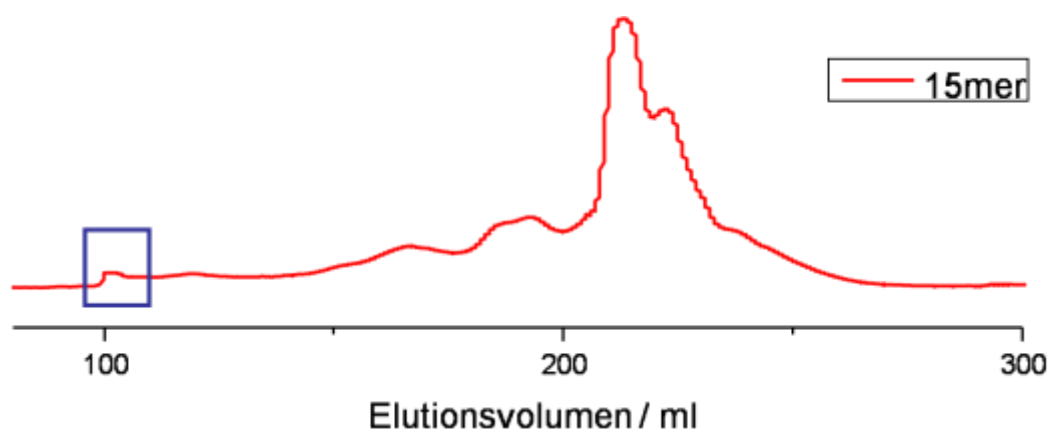


Abbildung 50. Elugramm der präparative GPC in DMF. Die Aufreinigung von Block-*co*-polymer **33** ist nur für einen kleinen, hochmolekularen Bereich möglich.

In *Abbildung 50* ist das Elutionselugramm der präparativen GPC von Block-*co*-polymer **33** dargestellt. Es zeigt eine sehr breite Verteilung, die es kaum möglich macht, einzelne Molekulargewichtsbereiche voneinander zu trennen. Über die analytische GPC einzelner gesammelter Fraktionen stellte sich heraus, dass sich im gesamten Massenbereich niedermolekulare Oligo(*p*-benzamid)e befinden. Diese niedermolekularen Oligomere sind während der Synthese gekappte Oligomere, die dem Gesamtprozess nicht mehr zur Verfügung stehen und somit nach Anbindung der letzten Benzamideinheit nicht an das Knäuelpolymer gebunden werden. Diese niedermolekularen Oligomere lösen sich nach Abspaltung von der Festphase teilweise im Block-*co*-polymer und können über das Größenausschlussverfahren nicht mehr abgetrennt werden. Nur der in *Abbildung 50* gekennzeichnete, hochmolekulare Bereich des Block-*co*-polymers **33** war ohne gekappte Oligo(*p*-benzamid)e erhältlich. Dies spiegelt sich auch in der analytischen GPC (*Abbildung 51*)

wider. Man erkennt, dass die Verteilung von Block-*co*-polymer **33** (15mer) gerade im Vergleich zu Block-*co*-polymer **30** (14mer) zu höheren Massen hin verschoben ist.

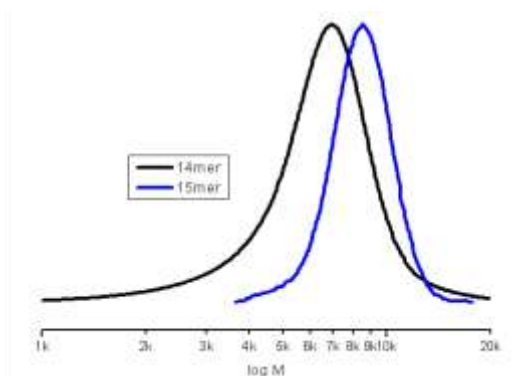


Abbildung 51. Analytische GPC in DMF von Block-*co*-polymer **30** (schwarz) und Block-*co*-polymer **33** (blau). Die Molare Masse von Block-*co*-polymer **33** (15mer) ist deutlich höher als die von Block-*co*-polymer **30** (14mer).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **33** ist in *Abbildung 52* zu sehen. Im Bereich **A** sind die Signale der Amidprotonen von ungeschützten Monomereinheiten zu sehen, die durch die sauren Abspaltungsbedingungen vom Wang-Harz teilweise entstehen. Außerdem wurde die erste und die letzte Benzamideinheit an der Festphase aus bereits beschriebenen Gründen nicht mit der *p*-Methoxybenzylgruppe geschützt (Verbesserung der automatisierten Erstanbindung an das Harz, Umgehung der nicht-Abspaltung der letzten *p*-Methoxybenzylschutzgruppe des Monomers, das an eine aliphatische Amidbindung geknüpft ist). In Bereich **B** des Spektrums befinden sich die Signale der aromatischen Protonen der geschützten und ungeschützten Oligo(*p*-benzamide), in Bereich **C** die Signale der Benzylprotonen der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen, in Bereich **D** die Signale der Methylenprotonen des Poly(ethylenglykol)s und in Bereich **E** die Signale der Methyl- und Methylenprotonen der Hexylgruppe.

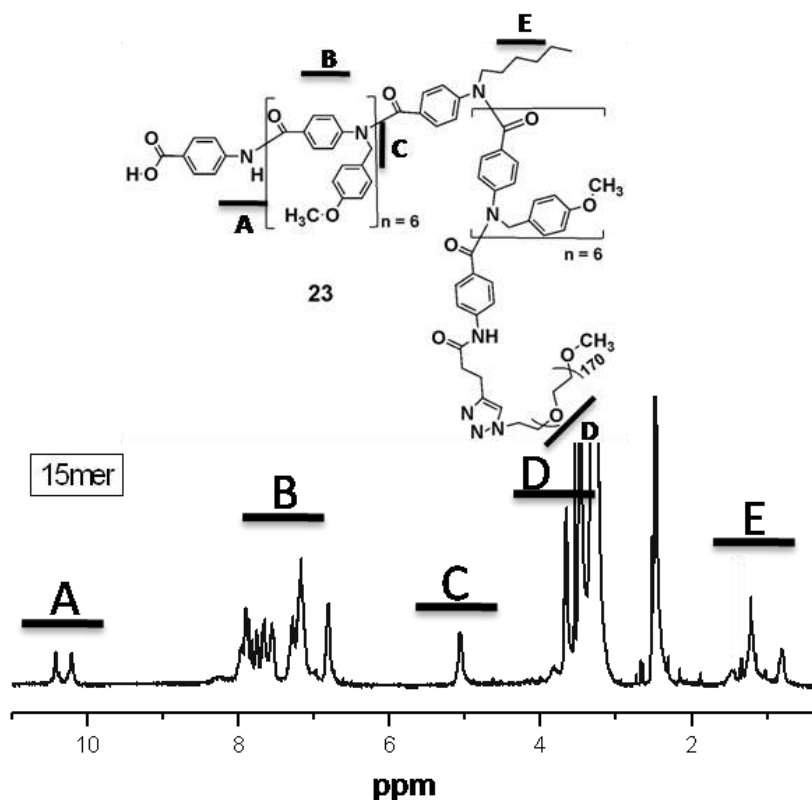


Abbildung 52. ^1H -NMR-Spektrum in DMSO-d_6 von Block-*co*-polymer **33**.

Nach der Reinigung über die präparative GPC und der Charakterisierung über die analytische GPC und ^1H -NMR-Spektroskopie, wurden die *p*-Methoxy-benzylschutzgruppen in reiner TFA abgespalten (Abbildung 53), wodurch sich das gewinkelte Pentadeca(*p*-benzamid) bildete. Die Ausbildung des Winkels von 65° wird durch die Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen verursacht. Durch deren Entfernung ändert sich die Konformation des BenzamidBlocks von der *cis*-Konformation bezüglich der phenylsubstituierten Amidbindungen, in die *trans*-Konformation. Die einzige *N*-Alkylierung, die erhalten bleibt, ist die der mittelständigen Monomereinheit. Diese ist *N*-hexylsubstituiert und kann unter Einwirkung von TFA nicht „entschützt“ werden. Dadurch bleibt an der mittleren Monomereinheit die *cis*-Konformation erhalten, was zur Ausbildung eines Winkels von 65° innerhalb des ansonsten rigiden Blocks führt.

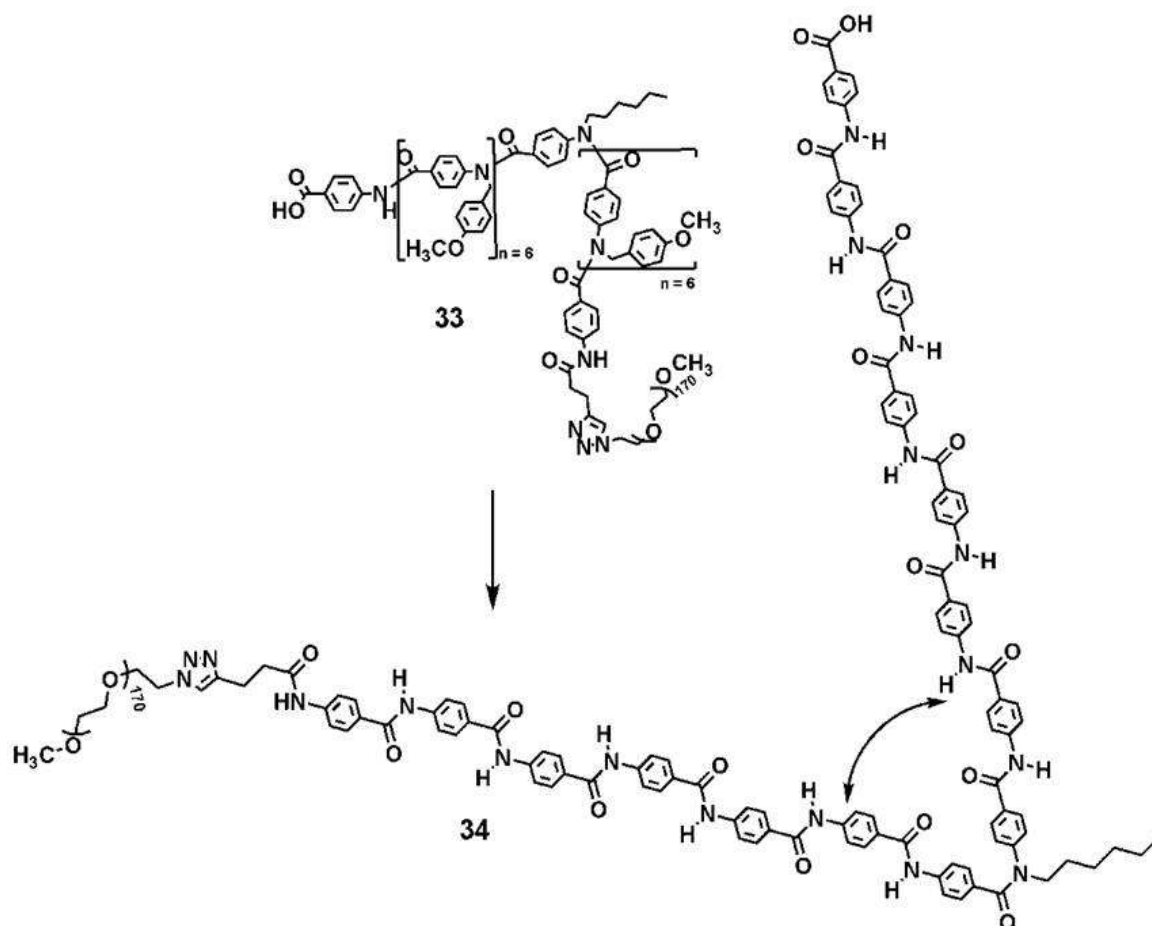


Abbildung 53. Die Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen führt zur Bildung der sekundären Amidbindungen in *trans*-Konformation. Nur bei der mittleren Monomereinheit der ansonsten rigiden Kette bleibt die tertiäre Amidbindung erhalten, was zur Ausbildung eines Winkels von 65° führt.

Die tiefrot gefärbte, viskose Lösung wurde anschließend mit etwas TFA verdünnt und dann in Dichlormethan ausgefällt. Das gefällte Polymer wurde über einen Faltenfilter abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und in DMSO unter Einwirkung von Hitze und Ultraschall gelöst. Auch hier fiel in DMSO nach 15 Minuten ein anisotropes Gel aus, das allerdings gelb gefärbt war. Leider konnte in diesem Lösungsmittel kein Einblick in die zugrunde liegende Aggregation von Rod-Coil Block-*co*-polymer **34** über Messungen mit dem Transmissionselektronen-Mikroskop erhalten werden. Im Gegensatz zu Rod-Coil Block-*co*-polymer **31** war Rod-Coil Block-*co*-polymer **34** jedoch auch in Chloroform, einem sehr guten Lösungsmittel für den Knäuelblock, löslich. Dies kann auf den höheren Polymerisationsgrad des Knäuelblocks zurückgeführt werden. Auch hier fand nach einer Aggregationszeit von zwei Tagen Gelbildung statt (siehe *Abbildung 54*).

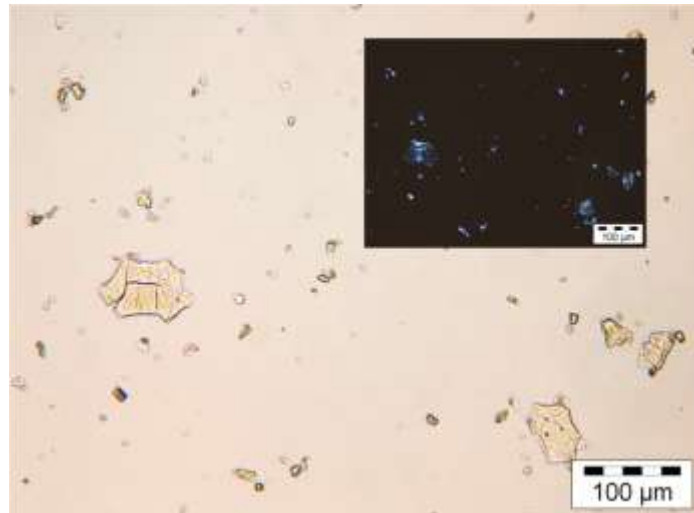


Abbildung 54. Lichtmikroskopische Aufnahme des ausfallenden Gels vom gewinkelten Rod-Coil Block-*co*-polymer **34** in Chloroform. Unter gekreuzten Polfiltern (Inset) erkennt man die Anisotropie des Gels.

Die Untersuchung der Chloroform-Lösung unter dem Transmissions-elektronen-Mikroskop zeigte Protofilamente. Aufgrund deren Breite von 7-10 nm kann auf die Aggregation in Bilayer-Micellen geschlossen werden. (Abbildung 55).

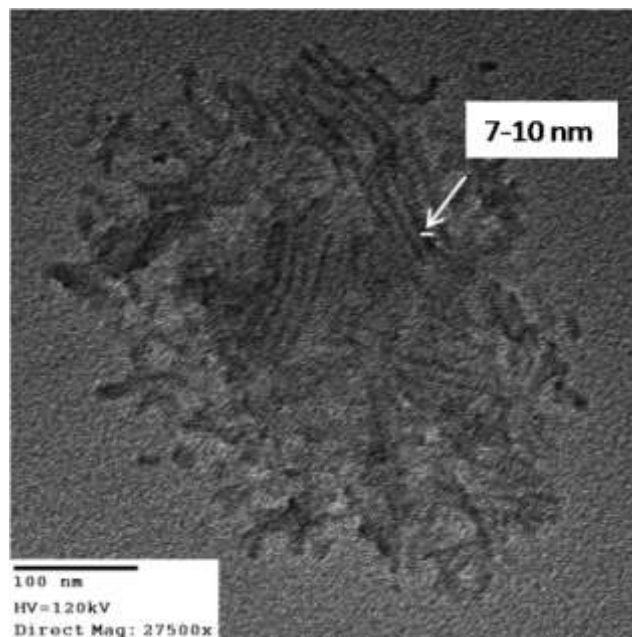


Abbildung 55. TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-*co*-polymer **34** in Chloroform. Aufgrund der Breite der Protofilamente von 7-10 nm wird die Bildung von Bilayer-Micellen vermutet.

Unter Vernachlässigung des Lösungsmiteleinflusses auf das Dipolmoment des Pentadeca(*p*-benzamid)s, scheint das Aggregationsverhalten möglicherweise durch das Dipolmoment des rigiden Blocks beeinflussbar zu sein. Die theoretisch mögliche Anordnung in Bilayer-Micellen

ist in *Abbildung 56* zu sehen. Aufgrund der unter dem Transmissionselektronen-Mikroskop ermittelten Breite des Aggregat-Kerns des Rod-Coil Block-co-polymers **34** von 7-10 nm, kann angenommen werden, dass diese Anordnung auch unter experimentellen Bedingungen erhalten wird. Dies könnte ein Indiz für den Einfluss der Größe des Dipolmomentes auf das Aggregationsverhalten des gesamten Rod-Coil Block-co-polymers sein. Während das lineare Tetradeca(*p*-benzamid) Rod-Coil Block-co-polmyer **31** zu Monolayer-Micellen aggregiert, aggregiert das gewinkelte Rod-Coil Block-co-polymer **34** zu Bilayer-Micellen.

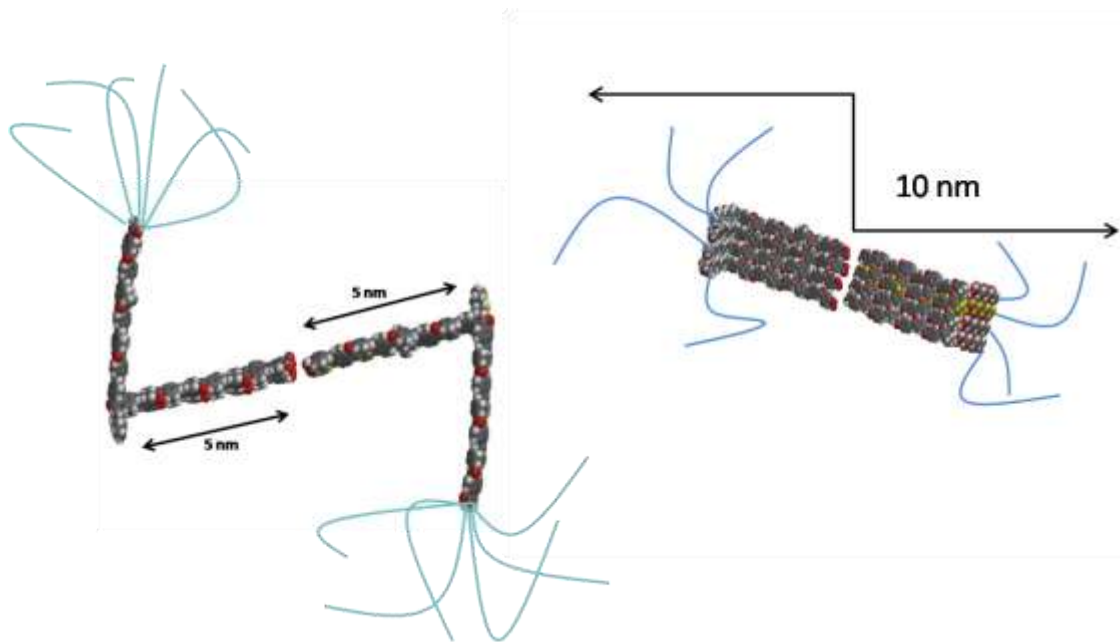


Abbildung 56. Theoretisch mögliche Anordnung des gewinkelten Rod-Coil Block-co-polymers **34** in Bilayer-Micellen. *Links*: Seitenansicht des theoretischen möglichen Bilayers. *Rechts*: Ansicht auf den Bilayer aus der „Nano-Vogelperspektive“. Der theoretisch mögliche Bilayer sollte eine Breite von circa 10 nm aufweisen. Diese Annahme stimmt mit den experimentell ermittelten Ergebnissen überein.

Der einzige Unterschied zwischen beiden Polymeren ist, dass der lineare, rigide Block von Polymer **31** ein Dipolmoment von 47 Debye aufweist, während der gewinkelte, rigide Block von Polymer **34** ein Dipolmoment von 26 Debye besitzt. Dieses Dipolmoment ist damit genauso groß wie das des Hepta(*p*-benzamid)s. Es scheint deshalb wahrscheinlich, dass die Größe des Gesamtdipolmomentes des Oligo(*p*-benzamid) Blocks einen Einfluss auf das Aggregationsverhalten des gesamten Rod-Coil Block-co-polymers hat.

7.3.2 Zusammenfassung

In *Kapitel 7.3* wird das Aggregationsverhalten von Tetradeca(*p*-benzamid) Rod-Coil Block-co-polymeren untersucht. Es stellte sich heraus, dass Oligo(*p*-benzamide) dieser Größenordnung auch bei vergleichsweise hohen Molekulargewichten für den Knäuelblock in Monolayer-Micellen aggregieren. Dabei bilden sich anisotrope Gele aus den Agglomeraten der Monolayer-Protofilamente. Über semi-empirische Berechnungen konnte ermittelt werden, dass der Einbau des winkelverursachenden Monomers **8** eine Reduktion des Dipolmomentes des Tetradeca(*p*-benzamid)s hervorruft. Das Dipolmoment des Pentadeca(*p*-benzamid)s ist in diesem Fall genauso groß, wie das Dipolmoment des Hepta(*p*-benzamid)s. Es wurde deshalb überlegt, ob aufgrund dieser Reduktion auch bei hohen Molekulargewichten für den rigiden Block, Bilayer-Micellen erwartet werden können. Durch Verwendung verschiedener Lösungsmittel für den Knäuelblock konnte gezeigt werden, dass das Dipolmoment gewinkelter Rod-Coil Block-co-polymere wirklich einen Einfluss auf deren Aggregationsverhalten hat. Dies stützt die Annahme, dass die Bildung von Bilayer-Strukturen nicht nur aufgrund der Verdoppelung an Amidbindungen und der damit verbundenen Verdopplung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den kettensteifen Blöcken der Rod-Coil Block-co-polymere zustande kommt, sondern dass auch Dipolwechselwirkungen zwischen den einzelnen kettensteifen Blöcken eine Rolle spielen. Sowohl bei Rod-Coil Block-co-polymer **31** als auch bei Rod-Coil Block-co-polymer **34** ist die Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen gleich hoch. Um eine möglichst gute Phasenseparation des rigiden und des flexiblen Blocks zu ermöglichen, wäre es energetisch betrachtet also nicht notwendig, in Bilayer-Micellen zu aggregieren, wie es beim linearen Rod-Coil Block-co-polymer **31** auch der Fall ist. Trotzdem ordnet sich das gewinkelte Rod-Coil Block-co-polymer **34** in der Bilayer-Struktur an. Die einzige Erklärung hierfür liegt im deutlich kleineren Dipolmoment des gewinkelten Blocks.

Zyklische Benzanilide

8.1 Ringschluss-Metathese

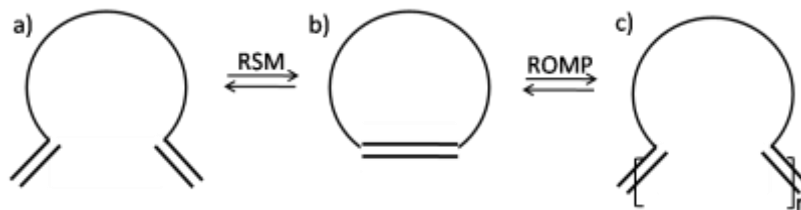


Abbildung 57. Schematische Darstellung der Ringschluss-Metathese (RSM) und der ringöffnenden Metathese-Polymerisation (ROMP).

Das Prinzip der Metathese-Reaktionen soll mithilfe von *Abbildung 57* veranschaulicht werden. In *Abbildung 57(a)* ist schematisch eine Verbindung dargestellt, die aufgrund ihrer beiden Doppelbindungen zu einer Ringschluss-Metathese (RSM) befähigt ist. Durch die Einwirkung geeigneter Katalysatoren, die die Aktivierung der Doppelbindungen hervorrufen, wird unter Abspaltung eines Ethylenmoleküls ein zykliches Monomer synthetisiert, was in *Abbildung 57(b)* dargestellt ist. Dabei ist es wichtig, bei sehr hohen Verdünnungen zu arbeiten und das entstehende Ethylen durch Wärmezufuhr aus dem Reaktionsgleichgewicht zu entfernen. Das auf diese Weise synthetisierte Monomer wird dann unter deutlich höheren Konzentrationen weiter über die ringöffnende Metathese-Polymerisation umgesetzt. Auch hier ist es wichtig, geeignete Katalysatoren zu verwenden. Beispielsweise Grubbs-Katalysatoren der ersten Generation. Sowohl die Ringschluss-Metathese als auch die ringöffnende Polymerisation stellen Gleichgewichtsreaktionen dar. Für die ringöffnende Metathese-Polymerisation können prinzipiell nur zykliche Olefine verwendet werden. Ein wichtiger Faktor ist dabei die Ringspannung des Monomers (*Abbildung 57(b)*). Weniger gespannte Ringe können aufgrund von Einschränkungen auf Seiten der momentan zur Verfügung stehenden Katalysatoren nicht polymerisiert werden. Ein weiteres Problem kann die sterische Hinderung an der Doppelbindung des Olefins sein. Substituierte Doppelbindungen und *trans*-Olefine können oft nur in deutlich moderateren Ausbeuten umgesetzt werden. Der große Vorteil der Metathese-Polymerisation liegt in der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und der sehr guten Molekulargewichtskontrolle des Polymers. Diese kann generell leicht über das Verhältnis von Monomer zu Katalysator

eingestellt werden und ist insbesondere mit lebenden Metathese-Polymerisationstechniken sehr gut durchführbar.

Auf diese Weise lassen sich beispielsweise Block-co-polymere durch die sequentielle Zugabe unterschiedlicher Monomere synthetisieren. Die erhaltenen Materialien zeichnen sich dadurch aus, dass die verschiedenen Blöcke durchaus sehr unterschiedliche Eigenschaften aufweisen können und untereinander nicht mischbar sind, was zur Ausbildung supramolekularer Strukturen auf der Basis phasenseparierter Blöcke führen kann.^{116,117}

8.1.1 Synthesekonzept

Basierend auf den Konformationsuntersuchungen zu Oligo(*p*-benzamid)en in *Kapitel 5* ist bekannt, dass *N*-alkylierte aromatische Amidbindungen^{53,73,76} in der *cis*-Konformation vorliegen.

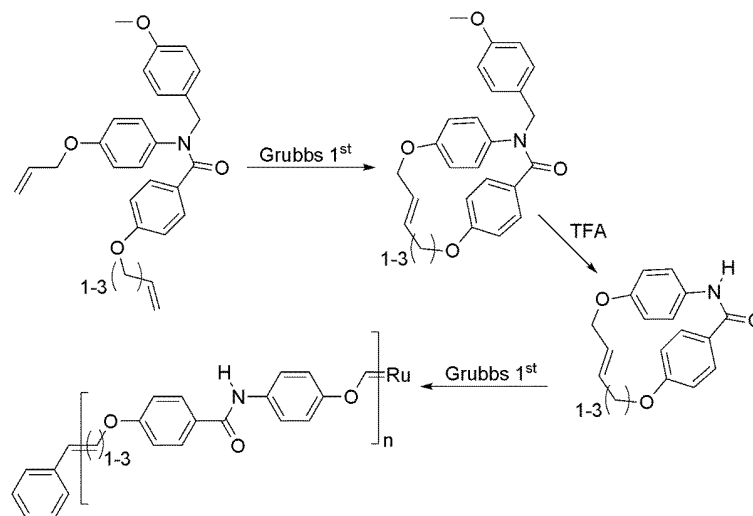


Abbildung 58. Synthesestrategie zur Ringschluss-Metathese von tertiären Benzaniliden und deren anschließende ringöffnende Metathese-Polymerisation.

Unter Ausnutzung dieses Effektes ist es möglich, über die Ringschluss-Metathese (RSM) zyklische Benzanilide zu synthetisieren, die anschließend über die ringöffnende Metathese-Polymerisation (ROMP) umgesetzt werden können. Das Synthesekonzept ist in *Abbildung 58* dargestellt. Ausgehend von einem mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe *N*-alkylierten Benzanilid, dessen beiden Aromaten jeweils in *p*-Stellung zur Amidbindung mit einer

Allylgruppe verethert sind wird eine Ringschluss-Metathese (RSM) durchgeführt (*Abbildung 58 oben*). Nach dieser Zyklisierung und der sich anschließenden Aufreinigung des Monomers, wird die *p*-Methoxybenzyl-schutzgruppe abgespalten. Aufgrund der Ringspannung des zyklisierten Benzanilids bleibt jedoch zunächst die *cis*-Konformation erhalten. Das nun ungeschützt vorliegende, zyklische Benzanilid wird beispielsweise mit dem Katalysator Grubbs I in einer ringöffnenden Metathese-Polymerisation umgesetzt und reagiert zu Oligo(benzanilid)en. Aus *Unterkapitel 8.1* geht hervor, dass es sich bei Metathese-Reaktionen um Gleichgewichtsreaktionen handelt. Im Falle des zyklischen Benzanilids wird jedoch aufgrund der *trans*-Konformation der ungeschützten Amidbindung nach der Ringöffnung, eine Rückreaktion des Benzanilids verhindert (*Abbildung 58 unten*). Die Reaktion kann somit nur in Richtung des Produktes, des Oligo(benzanilid)s, ablaufen.

8.2 Synthese zyklischer Benzanilide

Um zyklische Benzanilide zu synthetisieren, wurde folgendes Synthesekonzept entwickelt. Im ersten Schritt wird die *p*-Hydroxyaminobenzoesäure mit Allylbromid zur *p*-Allyloxybenzoesäure **35** umgesetzt. Das ¹H-NMR-Spektrum des ersten Vorproduktes ist in *Abbildung 59* zu sehen. Parallel zu Reaktion 1 wird *p*-Aminophenol mit *p*-Anisaldehyd in einer Kondensationsreaktion umgesetzt und mit Natriumborhydrid zu *N*-(4-Methoxybenzyl)-4-aminophenol (**36**) reduziert. Dies stellt den zweiten Schritt dar. Das ¹H-NMR-Spektrum der reduzierten Verbindung **36** ist in *Abbildung 60* dargestellt. Verbindung **35** wird mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt und mit Verbindung **36** zum Anilid **37** umgesetzt. Die Hydroxylgruppe von Verbindung **37** wird mit Allylbromid in Aceton unter basischen Bedingungen allyliert und es entsteht *N,N*-[(4-Methoxybenzyl)-(4-allyloxybenzoyl)]-4-allyloxyaminobenzol (**38**). In Anlehnung an die Vorschrift von Grubbs et al.¹¹⁸ wird dann der Ringschluss von Verbindung **38** durchgeführt. Das ¹H-NMR ist in *Abbildung 61* zu sehen.

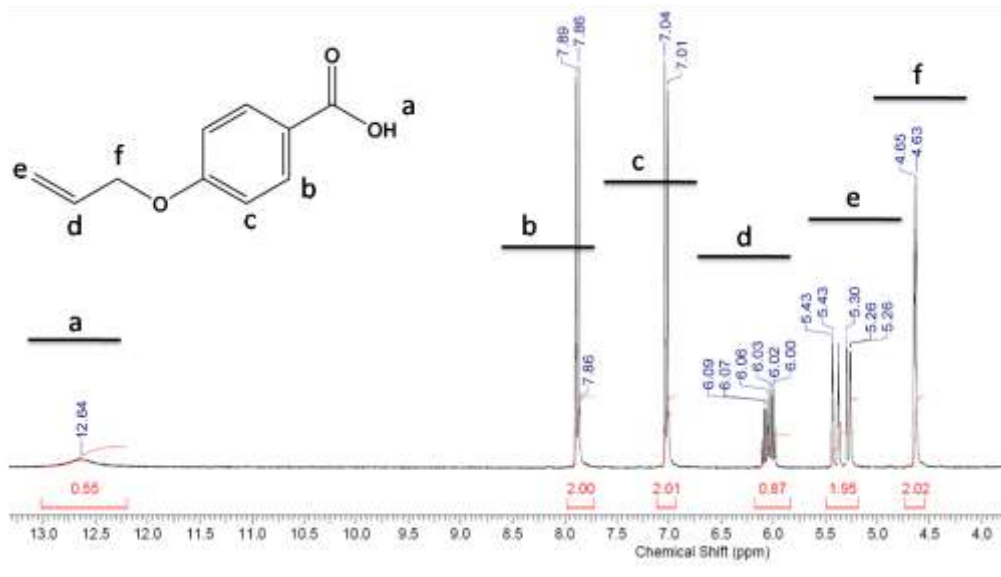


Abbildung 59. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **35** in DMSO- d_6 .

In Bereich **a** des Spektrums befindet sich das Signal des Protons der Carboxylgruppe, in Bereich **b** und **c** die aromatischen Dupletts, wobei Duplett **b** aufgrund seiner Nähe zur Carboxylgruppe etwas stärker tieffeldverschoben ist als Duplett **c**. Das Multipllett in Abschnitt **d** kann dem Proton **d** zugeordnet werden. Es kommt aufgrund der Wechselwirkung mit den Protonen **e** und **f** zustande. In Bereich **e** befinden sich die endständigen Protonen der allylischen Doppelbindung und in Bereich **f** die aliphatischen Protonen des Phenoleters.

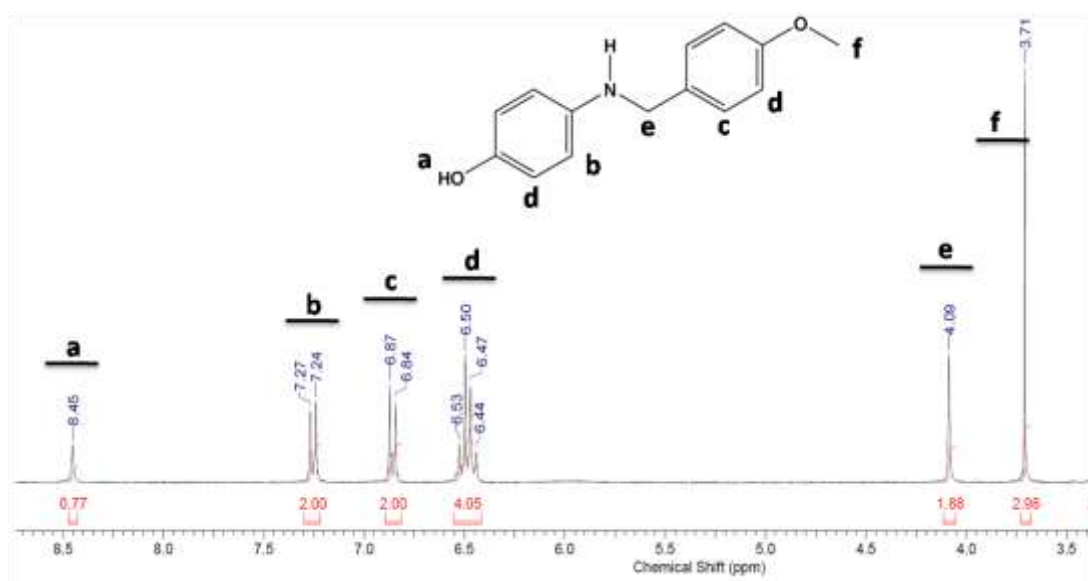


Abbildung 60. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **36** in DMSO- d_6 .

In Bereich **a** des Spektrums lässt sich das Signal des Protons des sekundären Amins finden. In Bereich **b** und **c** die Protonen in ortho-Stellung zur Aminbindung, wobei das Duplett **c** den Protonen der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe zugeordnet werden kann, das aufgrund des +M-Effektes der Methoxygruppe weiter hochfeldverschoben ist. In Bereich **d** befinden sich die Signale der Protonen in direkter Nachbarschaft zur Hydroxylgruppe und zur Methoxygruppe, aufgrund des jeweiligen +M-Effektes sind diese aromatischen Protonen am stärksten hochfeldverschoben. Die Signale der benzylichen Protonen **e** und der Methylgruppe **f** sind im aliphatischen Bereich des Spektrums zu finden.

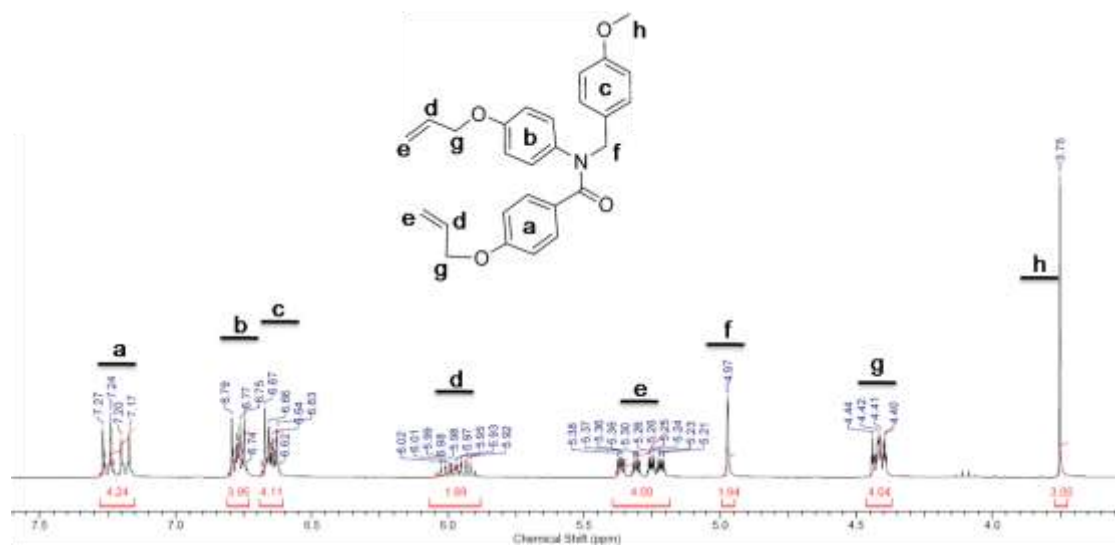


Abbildung 61. ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **38** in Chloroform.

In Bereich **d** des Spektrums ist das Multiplett des Allylprotons **d** zu sehen, es wechselwirkt sowohl mit den Protonen **e** als auch mit den Protonen **g**. Bereich **f** kennzeichnet die benzylichen Protonen und Bereich **h** die Protonen der Methoxygruppe der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe. Das ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **38** ist in *Abbildung 113* dargestellt. In Bereich **a** des ¹H-NMR-Spektrums von Verbindung **38** sind zwei Dupletts der vier Protonen von Aromat **a**, in Bereich **b** zwei Dupletts der vier Protonen von Aromat **b** und in Bereich **c** zwei Dupletts der vier Protonen von Aromat **c** zu sehen. Die Signale von Aromat **a** ist aufgrund seiner Nähe zur Carbonylgruppe der Amidbindung am stärksten tieffeldverschoben, während die Signale von Aromat **c** aufgrund der Substitution mit der elektronenschiebenden Methoxygruppe der am wenigsten tieffeldverschobene Aromat ist.

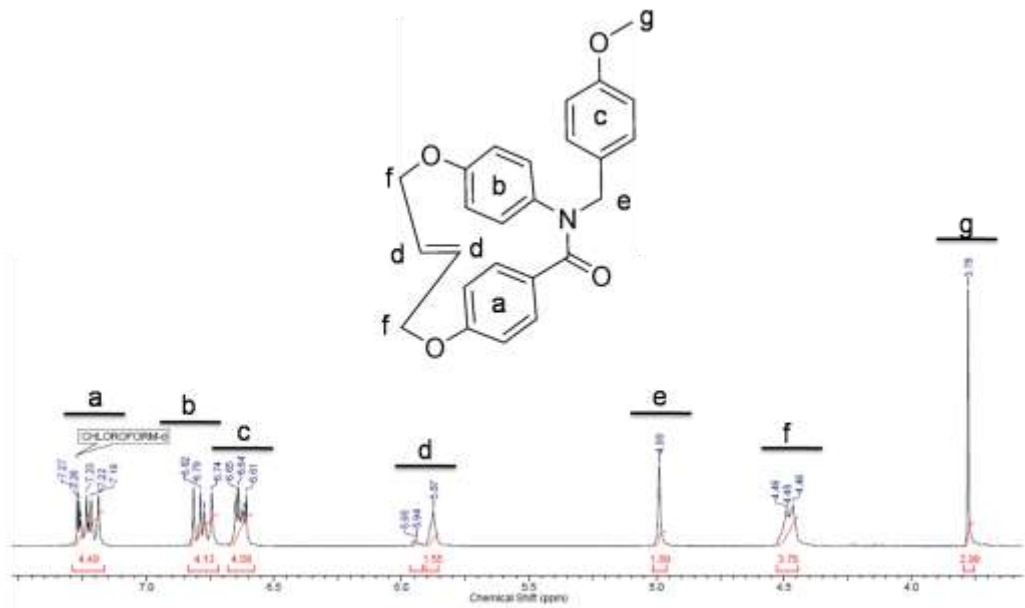


Abbildung 62. ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **39** in Chloroform.

In Bereich **a-c** des Spektrums befinden sich die Signale von Aromat **a**, **b** und **c**. Aufgrund des elektronenziehenden Effekts der Amidgruppe, sind die Protonen von Aromat **a** am stärksten tieffeldverschoben, während die Protonen des Aromaten **b** und **c** aufgrund des +M-Effekts der *p*-Methoxygruppe an Aromat **c** mehr in Richtung Hochfeld verschoben sind. Abschnitt **d** kennzeichnet die beiden Protonen an der aliphatischen Doppelbindung, Abschnitt **e** die benzylichen Protonen der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe. In Bereich **f** liegen die aliphatischen Methylenprotonen und in Bereich **g** die Methylprotonen der Methoxygruppe an Aromat **c**.

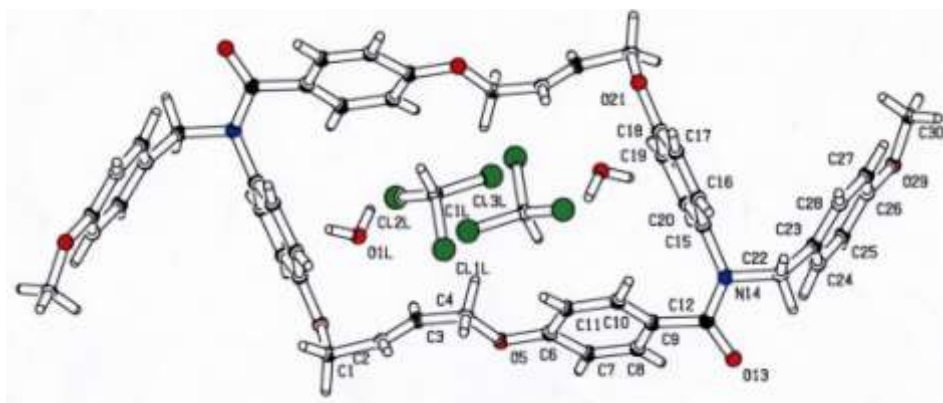


Abbildung 63. Einzelkristallröntgenstrukturanalyse. Bei Verbindung **39** handelt es sich nicht um den angestrebten *Monomer*-Ring, sondern um einen *Dimer*-Ring.

Obwohl das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in *Abbildung 62* keine Verunreinigungen aufweist, zeigt das zugehörige RP HPLC-Elugramm in Acetonitril eindeutig zwei Signale an. Als Ursache dafür kommt nur eine Möglichkeit in Frage: es müssen zwei, in ihrer Polarität deutlich verschiedene, Konformationsisomere vorliegen. Dies kann allerdings nur eintreffen, wenn der Ringschluss nicht zu einem *Monomer*-Ring, sondern zu einem *Dimer*-Ring geführt hat. Nur in diesem Fall kann sowohl ein zentrosymmetrisches als auch ein spiegelsymmetrisches Konformer gebildet werden. Um herauszufinden, ob sich die theoretischen Überlegungen zu Verbindung **39** bestätigen lassen, wurden die beiden Signale von Verbindung **39** über die präparative HPLC von einander getrennt und verschiedenen Kristallisationsversuchen unterworfen. Dabei kristallisierte nur der polarer eluierte Peak des Hauptproduktes aus. Über Einzelkristallröntgenstrukturanalyse konnte ermittelt werden, dass es sich bei diesem Peak, der auch das Hauptprodukt darstellt, um das zentrosymmetrische Konformer des Dimer-Ringes handelt (siehe *Abbildung 63*). Obwohl nicht der erwartete *Monomer*-Ring synthetisiert wurde, sondern ein *Dimer*-Ring, wurden die *p*-Methoxybenzylschutzgruppen von Verbindung **39** abgespalten und die dadurch erhaltene Verbindung **40** auskristallisiert. Zum einen sollte getestet werden, ob ein gespanntes System wie dieses die harschen Abspaltungsbedingungen mit TFA überlebt, zum anderen war interessant, welche Konformation das zyklische System nach Abspaltung der Schutzgruppen einnehmen würde.

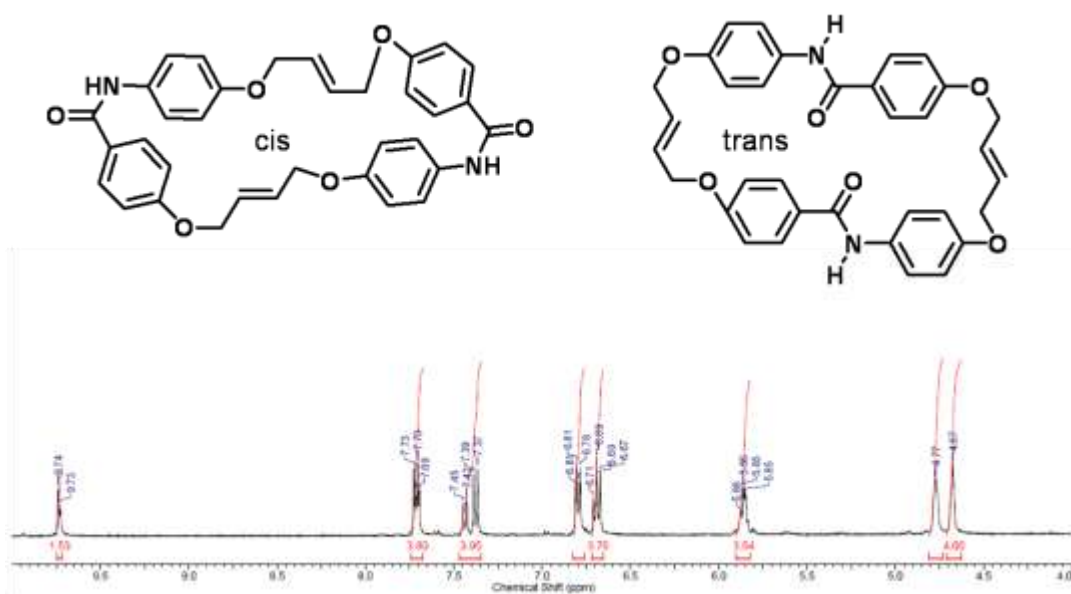


Abbildung 64. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **40** in DMSO-d_6 . Es geht nicht hervor, ob die Amidbindungen in *cis*- oder *trans*-Konformation vorliegen.

Das Ergebnis ist sowohl in *Abbildung 64* als auch in *Abbildung 65* zu sehen. Anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums in *Abbildung 64* ist zu erkennen, dass alle *p*-Methoxybenzylschutzgruppen erfolgreich entfernt werden können, ohne dass der Dimer-Ring dabei beschädigt wird. Allerdings geht anhand des $^1\text{H-NMR}$ Experiments nicht hervor, ob eine Konformationsänderung der Amidbindungen stattfindet. Deshalb wurde Verbindung **40** zusätzlich in Chloroform auskristallisiert.

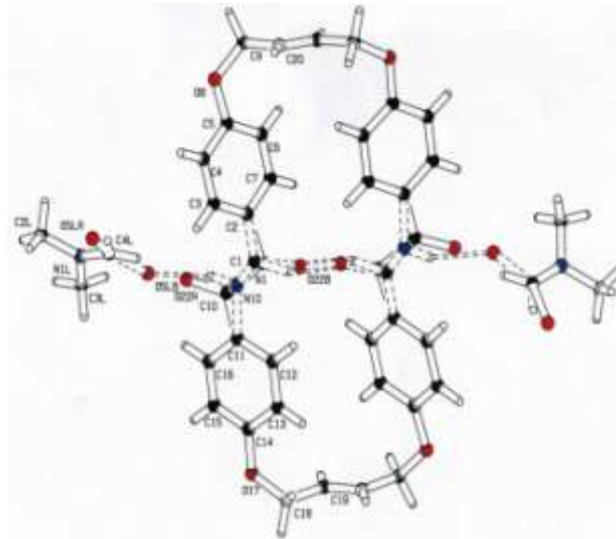


Abbildung 65. Einzelkristallröntgenstrukturanalyse von Verbindung **40**.

In *Abbildung 65* ist die Einzelkristallröntgenstrukturanalyse von Verbindung **40** dargestellt. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei Verbindung **40** um ein gespanntes, da zyklisches System handelt, findet nach Entfernung der Schutzgruppen eine Konformationsänderung der Benzanilidbindung statt. Die Bindung geht von der *cis*- in die *trans*-Konformation über. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in einer Reduzierung der Ringspannung des zyklischen Systems, verbunden mit einer Resonanzstabilisierung der Benzanilidbindung, was zu einem Energiegewinn führt. Dies bietet eine außerordentlich interessante Grundlage für weitere Synthesen und Untersuchungen auf dem Gebiet der ringöffnenden Metathese-Polymerisation von zyklischen Benzaniliden, bei der die normalerweise typischen Gleichgewichtsbedingungen aufgrund der Konformationsumkehr der Benzanilidbindung umgangen werden können. Um den Ringschluss für deutlich gespanntere Benzanilid-Monomer-Ringe zu ermöglichen, wurde sukzessive, ausgehend von Verbindung **37**, eine Verlängerung der Allylkette um eine, zwei und um drei CH_2 -Gruppen durchgeführt. Bei der Verlängerung um *eine* CH_2 -Gruppe konnten weder *Dimer*- noch *Monomer* Ringe erhalten

werden, was über die RP HPLC analysiert wurde. Deshalb wurde eine weitere Methylengruppe eingeführt. Dies wurde erreicht, indem Verbindung **37** mit 1-Brom-5-penten zu Verbindung **41** umgesetzt wurde. Das dazugehörige $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in *Abbildung 66* zu sehen.

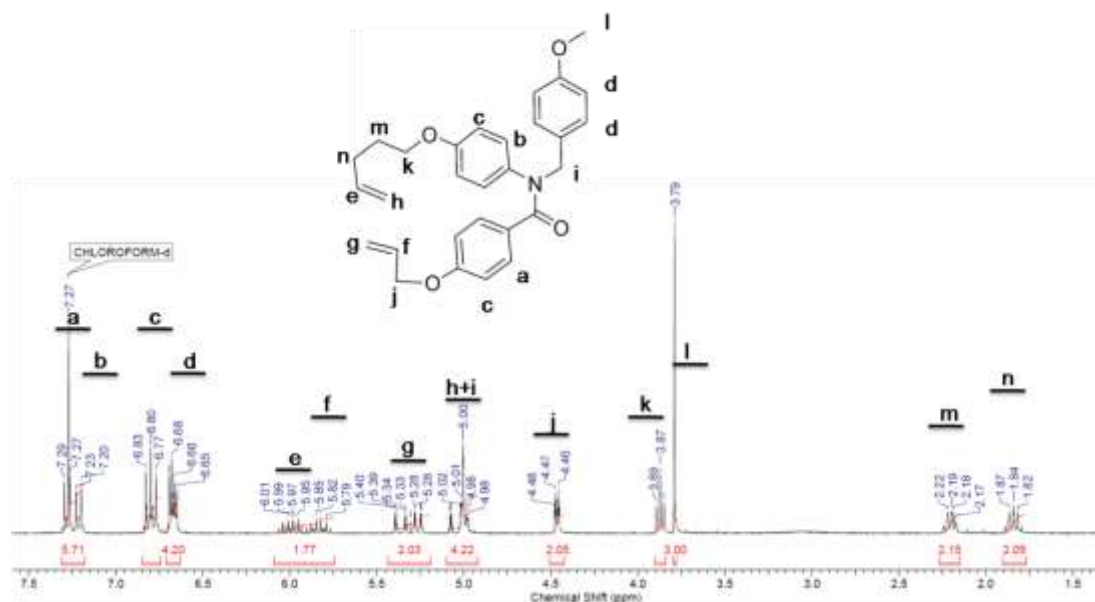


Abbildung 66. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **41** in Chloroform.

Aufgrund des elektronenziehenden Effekts der Amidgruppe, sind die Signale der Protonen **a** und **b** am stärksten tieffeldverschoben, während die Protonen **c** und **d** aufgrund des +M-Effekts der *p*-Methoxygruppe mehr in Richtung Hochfeld verschoben sind. Abschnitt **e** und **f** kennzeichnet die Signale der Protonen an der aliphatischen Doppelbindung die mit den endständigen Protonen **g** und **h** der Allylgruppe sowie mit den aliphatischen Protonen **j** und **n** wechselwirken. In Abschnitt **i** sind die Signale der benzyliischen Protonen und in Abschnitt **l** die Signale der Protonen der Methoxygruppe der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe zu sehen. In Bereich **k**, **m** und **n** befinden sich die Signale der Methylenprotonen der Pentengruppe, wobei **k** die CH_2 -Gruppe neben dem Phenolether kennzeichnet.

Der erneute Ringschluss wurde mit dem Katalysator Grubbs I unter Rückfluss in Dichlormethan durchgeführt. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung des zyklisierten Produktes **42** fand die Charakterisierung über die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie statt (*Abbildung 67*).

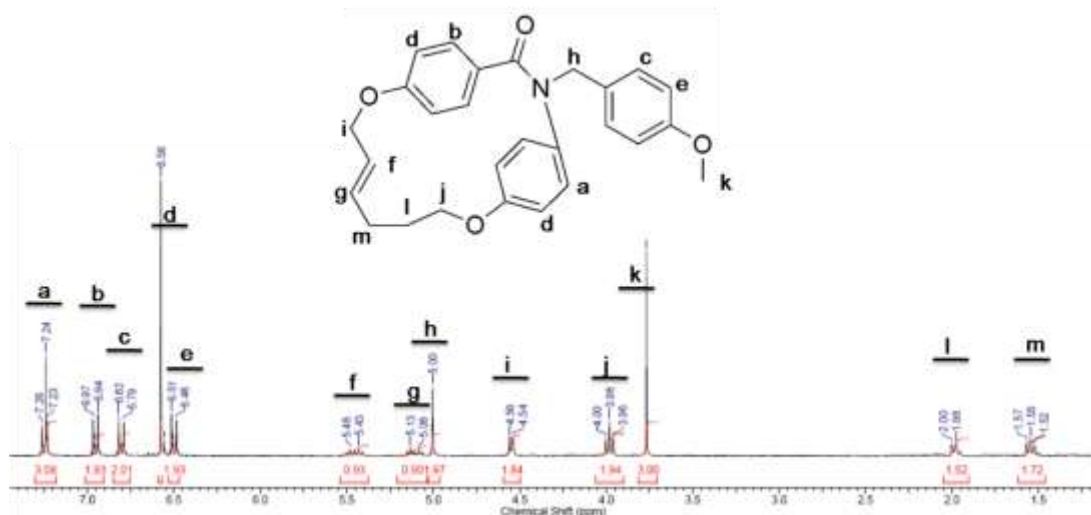


Abbildung 67. ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **42** in Chloroform.

Durch den elektronenziehenden Effekt der Amidbindung, sind die Signale der Protonen **a**, **b** und **c** am stärksten tieffeldverschoben, während die Signale der vier Protonen in ortho-Stellung zum Phenoylether, gekennzeichnet mit dem Buchstaben **d**, aufgrund des +M-Effekts des Ethers mehr in Richtung Hochfeld verschoben sind. Abschnitt **e** kennzeichnet die Signale der Protonen in ortho-Stellung zur Methoxygruppe der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe. Das Multiplett **f** und **g** kann den Protonen an der aliphatischen Doppelbindung zugeordnet werden. Diese wechselwirken mit den benachbarten Protonen **i** und **m**. In Abschnitt **h** sind die Signale der benzylichen Protonen und in Abschnitt **k** die Signale der Protonen der Methoxygruppe der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe zu sehen. In Bereich **l**, **m** und **j** befinden sich die Methylenprotonen der Pentengruppe, wobei **j** die CH_2 -Gruppe neben dem Phenoylether kennzeichnet.

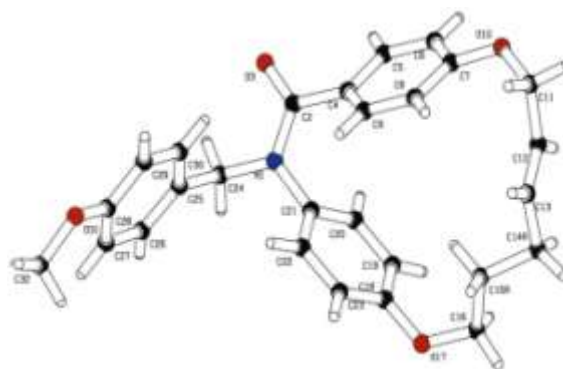


Abbildung 68. Einzelkristallröntgenstrukturanalyse von Verbindung **42**. Es handelt sich eindeutig um einen *Monomer*-Ring.

In *Abbildung 68* ist die zum Produkt gehörige Einzelkristallröntgenstrukturanalyse abgebildet. Es handelt sich bei Verbindung **42** eindeutig um einen *Monomer*-Ring. Auch hier wurde die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe mit TFA abgespalten.

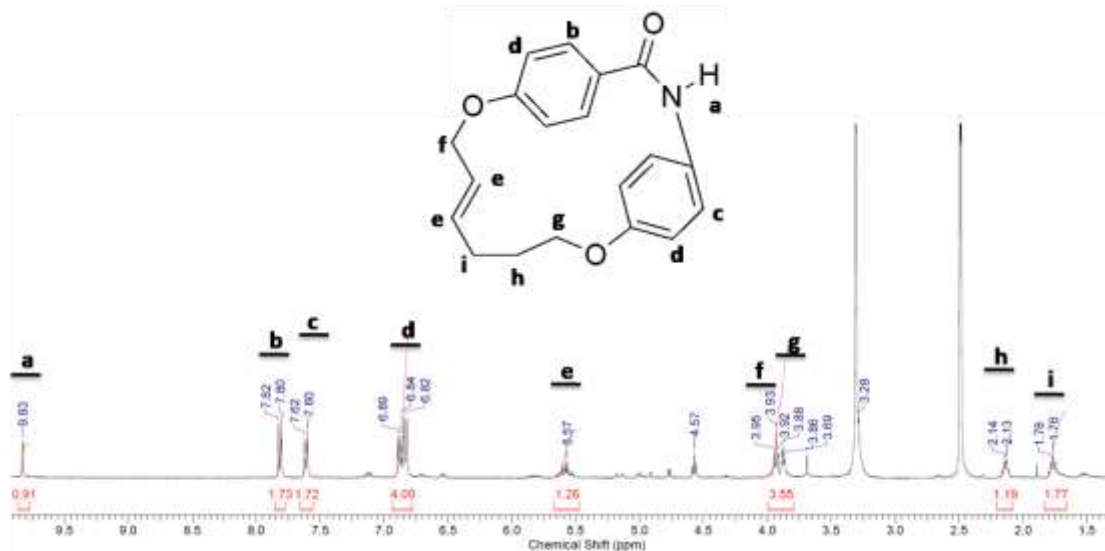


Abbildung 69. ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung **43** in DMSO-d_6 .

Das ^1H -NMR-Spektrum ist in *Abbildung 69* dargestellt. Es zeigt eindeutig, dass die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe entfernt wurde, was anhand des Protons des ungeschützten sekundären Benzanilids festgestellt werden kann (*Abbildung 69*).

In Bereich **a** des Spektrums ist das Signal des Amidproton zu sehen. Sein Auftreten spricht eindeutig dafür, dass die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe entfernt wurde. Duplett **b** und **c** können den Protonen in ortho-Stellung zur Amidbindung zugeordnet werden, die aromatischen Protonen in ortho-Stellung zum Phenolether sind in Bereich **d** des Spektrums zu finden. In Abschnitt **e** befinden sich die beiden Protonen der Doppelbindung, in Abschnitt **f** und **g** die aliphatischen Methylenprotonen des Phenolethers.

Obwohl die Ausgangsverbindung **42**, über die präparative HPLC gereinigt wurde, also sehr sauber war, sieht das Spektrum von Verbindung **43** leicht verunreinigt aus. Dies wird auf die Tatsache zurückgeführt, dass aufgrund der hohen Ringspannung von Verbindung **42** die Abspaltungsbedingungen für die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe mit TFA zu aggressiv sind. Anhand der Signale, die nicht dem erwarteten Produkt, Verbindung **43**, zugeordnet werden können, legt die Interpretation nahe, dass während der Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe mit TFA auch die Phenolether des gespannten Systems protoniert wurden und durch eine Umlagerung der Doppelbindung eine Ringöffnung

stattgefunden hat. Um diesen Effekt zu überprüfen, wurde ein weiteres Monomer synthetisiert, dessen Ring um eine Methylengruppe erweitert wurde.

Dafür wurde Verbindung **37** mit 1-Brom-6-hexen zu Verbindung **44** umgesetzt. Das zugehörige $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in *Abbildung 70* zu sehen. In Bereich **a-d** des Spektrums befinden sich die Signale der Protonen der drei Aromaten. Anhand des elektronenziehenden Effektes der Amidbindung kann man eindeutig Duplett **a** und **b** als die ortho-Protonen zur Amidbindung festlegen. Multipllett **c** wird durch die Protonen in ortho-Stellung zum Phenoether verursacht und Multipllett **d** durch die vier Protonen des Aromaten der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe. Die Multipletts **e** und **f** werden durch die Wechselwirkung des Protons **e** mit den Protonen **g** und **h** hervorgerufen. Außerdem findet auch noch eine Wechselwirkung mit den Methylenprotonen **o** und **j** statt. Die Signale der benzylichen Protonen der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe befinden sich im Bereich **i** des Spektrums und die Methylprotonen der Methoxygruppe im Bereich **l**. Bereich **j** und **k** des Spektrums können den aliphatischen Protonen des Phenoethers zugeordnet werden.

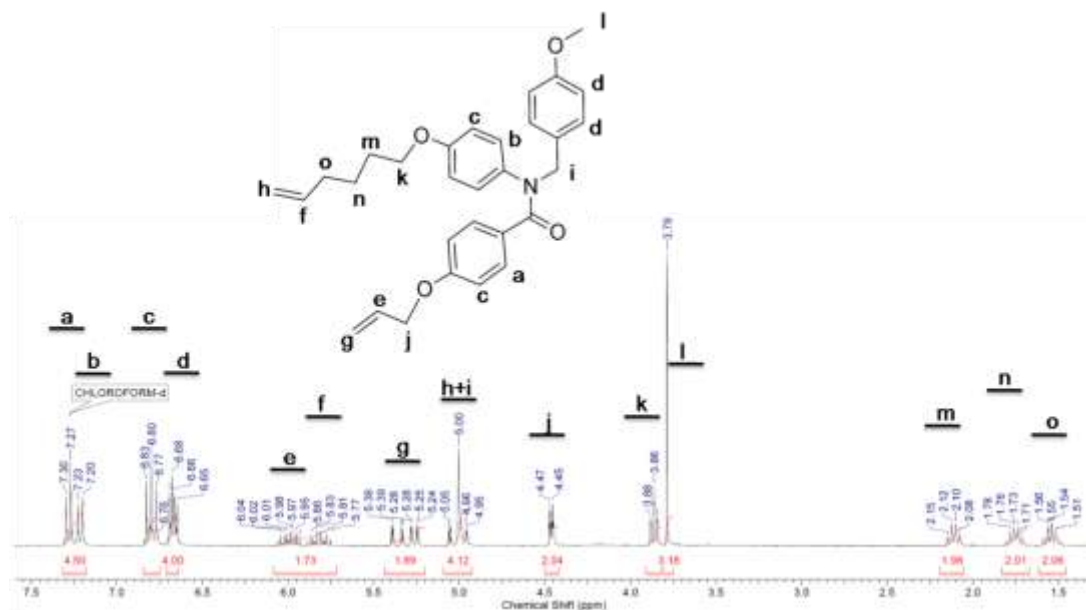


Abbildung 70. $^1\text{H-NMR}$ von Verbindung **44** in Chloroform.

Verbindung **44** wurde dann in einer sehr verdünnten Dichlormethanlösung mit dem Katalysator Grubbs 1 zyklisiert. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der daraus entstandenen Verbindung **45** ist in *Abbildung 71* zu sehen.

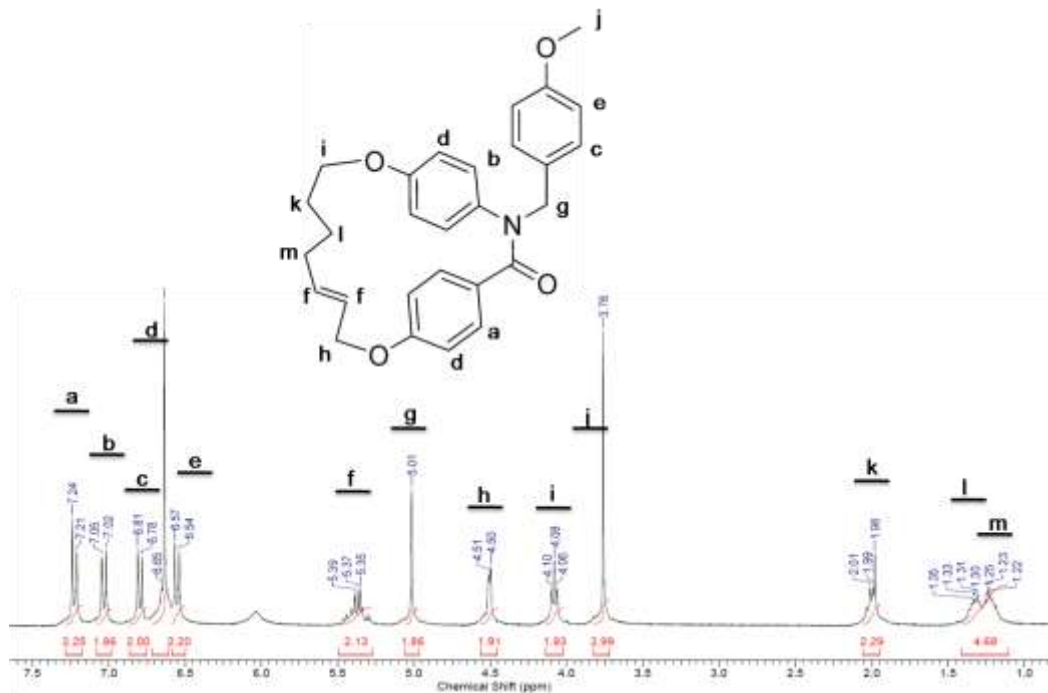


Abbildung 71. ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **45** in Chloroform.

Durch den elektronenziehenden Effekt der Amidbindung, sind die Signale der Protonen **a**, **b** und **c** am stärksten tieffeldverschoben, während die vier Protonen in ortho-Stellung zum Phenoylether, gekennzeichnet mit dem Buchstaben **d**, aufgrund des +M-Effekts des Ethers mehr in Richtung Hochfeld verschoben sind. Abschnitt **e** kennzeichnet die Signale der Protonen in ortho-Stellung zur Methoxygruppe der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe. Das Multiplett **f** kann den Protonen an der aliphatischen Doppelbindung zugeordnet werden. Diese wechselwirken mit den benachbarten Protonen **h** und **m**. In Abschnitt **g** sind die Signale der benzylichen Protonen zu finden und in Abschnitt **j** die Signale der Protonen der Methoxygruppe der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe zu sehen. In Bereich **l**, **m** und **k** befinden sich die Methylenprotonen der Hexengruppe, wobei **k** die Methylengruppe neben dem Phenoylether darstellt.

Die Einzelkristallröntgenstrukturanalyse von Verbindung **45** ist in *Abbildung 72* zu sehen. Sie spricht eindeutig dafür, dass es sich bei dem Produkt um einen *Monomer*-Ring handelt.

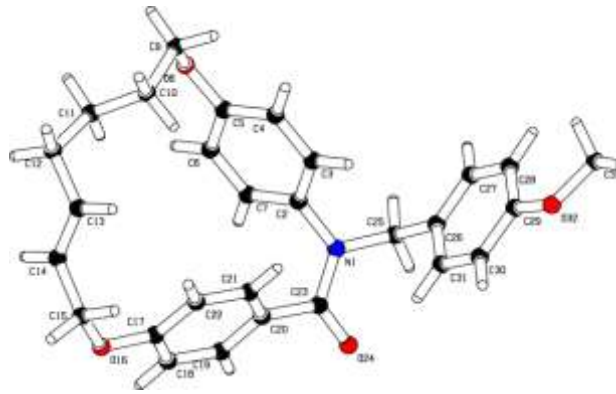


Abbildung 72. Die Einzelkristallröntgenstrukturanalyse von Verbindung **45** bestätigt die Bildung eines *Monomer-Rings*.

Unter Verwendung von TFA als Abspaltungsreagenz wurde dann die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe entfernt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der daraus resultierenden Verbindung **46** ist in *Abbildung 73* zu sehen. In Bereich **a** des Spektrums ist das Signal des Amidprotons zu sehen. Sein Auftreten spricht eindeutig dafür, dass die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe entfernt wurde. Duplett **b** und **c** können den Signalen der Protonen in ortho-Stellung zur Amidbindung zugeordnet werden, die aromatischen Protonen in ortho-Stellung zum Phenoylether sind in Bereich **d** des Spektrums zu finden. In Abschnitt **e** befinden sich die beiden Signale der Protonen der Doppelbindung, in Abschnitt **f** und **g** die Signale der aliphatischen Methylenprotonen des Phenoylethers. In Abschnitt **h**, **i** und **j** befinden sich die Signale der aliphatischen Methylgruppen.

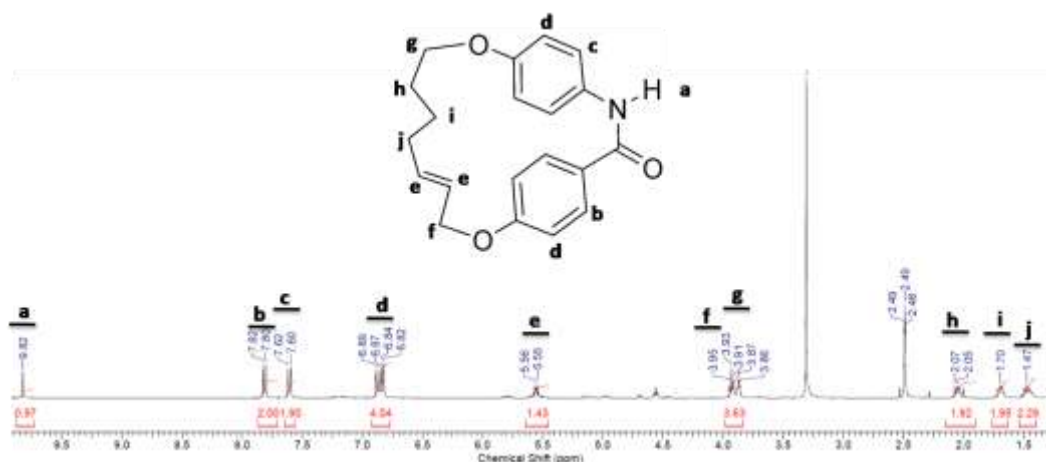


Abbildung 73. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **46** in DMSO-d_6 .

Obwohl auch hier die Ausgangsverbindung **44** sehr sauber war, sieht das Spektrum von Verbindung **46** leicht verunreinigt aus. Dies kann ebenfalls auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass aufgrund der Ringspannung von Verbindung **44** die Abspaltungsbedingungen mit TFA zu aggressiv sind. Allerdings fallen die Verunreinigungen durch teilweise geöffnete Phenoetherbrücken deutlich geringer aus als für Verbindung **43**. Dies kann auf eine leichte Abnahme der Ringspannung durch die zusätzliche Einführung einer Methylengruppe zurückgeführt werden.

8.2.1 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wird die Entwicklung eines Monomers beschrieben, das über die ringöffnende Metathese-Polymerisation zu Oligo(benzaniliden)en polymerisiert werden kann. Basierend auf den Konformationsuntersuchungen zu Oligo(*p*-benzamid)en in *Kapitel 5* ist bekannt, dass *N*-alkylierte, aromatische Amidbindungen^{53,73,76} in der *cis*-Konformation vorliegen. Unter Ausnutzung dieses Effektes ist es möglich, über die Ringschluss-Metathese (RSM) zyklische Benzanilide zu synthetisieren, die anschließend über die ringöffnende Metathese-Polymerisation (ROMP) umgesetzt werden können. Nach der Zyklisierung des Benzamids über die Ringschluss-Metathese, wird die *cis*-Konformation verursachende *p*-Methoxybenzylschutzgruppe abgespalten. Dadurch entsteht ein sekundäres Benzanilid, das aufgrund der Ringspannung zunächst in der *cis*-Konformation verharret. Anhand der Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **40** kann gezeigt werden, dass selbst gespannte Benzanilidzyklen aufgrund des Energiegewinns durch Resonanzstabilisierung, von der *cis*-Konformation in die *trans*-Konformation übergehen. Deshalb wird angenommen, dass dies auch nach Ringöffnung des Benzanilidzyklus über die ringöffnende Metathese-Polymerisation auftritt und die Benzanilidbindung in die *trans*-Konformation übergeht. Dadurch wird die für Metathese-Polymerisationen typische Rückreaktion des zyklischen Monomers ausgeschaltet und die Polymerisation kann nur in die Richtung des Produktes ablaufen. Die Synthese des zyklischen Monomers beruht auf der Umsetzung von *p*-Hydroxyaminobenzoessäure mit Allylbromid zur *p*-Allyloxybenzoessäure **35**. Parallel dazu wird *p*-Aminophenol mit *p*-Anisaldehyd in einer Kondensationsreaktion umgesetzt und mit Natriumborhydrid zu *N*-(4-Methoxybenzyl)-4-aminophenol (**36**) reduziert. Verbindung **35** wird mit Thionylchlorid in das Säurechlorid überführt und mit Verbindung **36** zum Amid **37**

umgesetzt. Die Hydroxylgruppe von Verbindung **37** wird mit Allylbromid in Aceton unter basischen Bedingungen allyliert und es entsteht *N,N*-[(4-Methoxybenzyl)-(4-Allyloxybenzoyl)]-4-allyloxyaminobenzol (**38**). Die beidseitige Allylierung der Phenolgruppen reichte nicht aus, um gespannte Monomerringe zu synthetisieren. Es entstanden Dimer-Zyklen, deren Ringspannung nicht ausreicht, um eine ringöffnende Metathese-Polymerisation durchzuführen. Erst durch die Verlängerung der aliphatischen Kette um zwei Methylengruppen, konnten ausschließlich Monomer-Zyklen erhalten werden. Diese Ringe sind so gespannt, dass bereits bei der Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe zu einem geringen Teil einige Ringe geöffnet werden. Durch Verlängerung der aliphatischen Kette um eine weitere, dritte Methylengruppe, konnte dieser Effekt reduziert werden.

Zusammenfassung der erhaltenen Ergebnisse

Mit der Entwicklung kontrollierter Polymerisationstechniken eröffnete sich den Materialwissenschaften die Möglichkeit, definierte Polymerarchitekturen, sowie Block-co-polymere, zu synthetisieren und deren Aggregationsverhalten sowohl in Lösung als auch in Substanz zu untersuchen. Allerdings können diskrete Molekulargewichte und Monomersequenzen, die typischerweise in Biopolymeren beobachtet werden, mit diesen Polymerisationstechniken nicht erreicht werden. Um diese Einschränkung zu umgehen, bewegen sich seit kurzem einige Arbeitsgruppen an der Grenzfläche zwischen Polymerchemie und organischer Chemie mit dem Ziel, neue Block-co-polymer-Architekturen zu synthetisieren, in denen wenigstens ein Block präzise definiert vorliegt.⁸¹ Eine bereits etablierte Vorgehensweise, um präzise definierte Oligomere und Polymere zu synthetisieren, ist die Verwendung von festphasengeträgerten Synthesemethoden. Die zugrunde liegende Idee wurde zum ersten Mal von Merrifield im Jahr 1963³ veröffentlicht und seitdem stetig weiterentwickelt sowie automatisiert. Es basiert auf der Anknüpfung des *N*-terminalen Endes von α -Aminocarbonsäuren an das Wang-Harz, das Benzylalkohole als Endgruppen trägt. Die α -Aminocarbonsäuren werden zur Vermeidung von Nebenreaktionen während der Anbindung an die Festphase mit der Fmoc-Gruppe geschützt. Nach Anbindung der α -Aminocarbonsäure an die Festphase und anschließender Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe, können weitere α -Aminocarbonsäuren angebunden werden. Diese Methode wurde 1981 von Wooley und seinen Mitarbeitern⁵ veröffentlicht und ist seitdem die am häufigsten verwendete Methode, um Peptide an der Festphase zu synthetisieren, da über diese Synthesestrategie Nebenreaktionen stark reduziert werden können. Die Verwendung von β -Faltblattpeptiden, die auf der Basis von α -Aminosäuren synthetisiert werden, bietet einen sehr vielversprechenden Syntheseansatz für strukturdirektierende Organisationsmotive. Zusätzlich eröffnen sich durch die Zusammenführung dieser außerordentlichen Direktionsfähigkeit mit der synthetischen Polymerchemie neue, interessante Forschungsgebiete, wie aus den bereits vorgestellten Publikationen entnommen werden kann. Um allerdings Strukturen zu erhalten, die, unabhängig von der Polarität des Lösungsmittels oder des pH-Wertes, immer in vorhersagbarer Weise strukturdirektierend wirken, ist es notwendig, von diesen bereits vorgestellten, biologisch-inspirierten Verbindungen abzulassen und stattdessen Verbindungen zu finden, die in der Lage sind,

natürliche β -Faltblattstrukturen unabhängig von beispielsweise Lösungsmiteleinflüssen nachzuahmen. Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhang Oligo(*p*-benzamid)e (OPBA), die formtreue, lineare Stäbe auf der molekularen Ebene bilden, bei denen Wasserstoffbrückendonatoren und -akzeptoren – ähnlich wie bei β -Strängen – abwechselnd zu beiden Seiten des flachen Oligomers ausgerichtet sind (Abbildung 74).

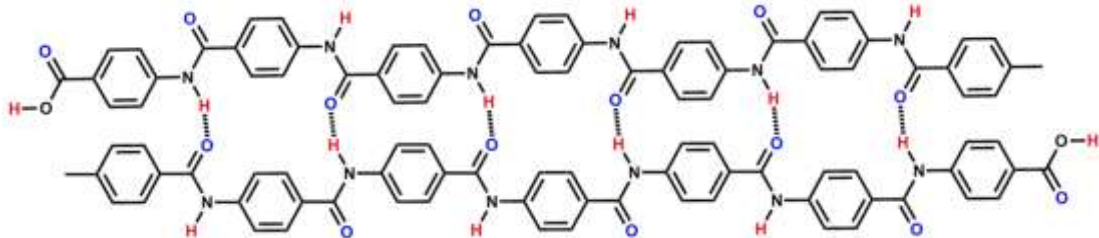


Abbildung 74. Die phenylischen Amidbindungen in linearen Oligo(*p*-benzamid)en bieten ähnliche strukturdirigierende Organisationsmotive wie die Peptidbindungen in β -Faltblättern (Wasserstoffbrücken sind durch gestrichelte Linien dargestellt).

In dieser Arbeit wird das erste Beispiel einer automatisierten Oligo(*p*-benzamid)synthese vorgestellt, die an einem kommerziell erhältlichen *Applied Biosystems Model 431A Peptide Synthesizer* durchgeführt wurde. Diese automatisierte Syntheseführung bietet einen schnellen Zugang zu formtreuen, molekularen Nanoobjekten, die leicht an synthetische oder Biomakromoleküle konjugiert werden können. Ausgehend von der *p*-Aminobenzoesäure wurde zunächst die Entwicklung und Optimierung der automatisierten Festphasensynthese von wohldefinierten Oligo(*p*-benzamid)en beschrieben. Dabei wurden anfänglich mit der *p*-Aminobenzoesäure, die an der Aminogruppe mit der Fmoc-Schutzgruppe geschützt ist, die Acylierungsbedingungen mit dem Wang-Harz getestet. Es stellte sich heraus, dass eine externe Überführung der δ -Aminobenzoeäure in das Säurechlorid unter Verwendung von Triphosgen und NMP und anschließende manuelle Befüllung der einzelnen Reaktionsreaktoren (Kartuschen) des Syntheseautomaten die effizienteste Vorgehensweise ist. Auf diese Weise konnten sequentiell Oligo(*p*-benzamid)e an der Festphase hergestellt werden, was anhand der Detektion des UV-Signals der abgespaltenen Fmoc-Schutzgruppen nachverfolgt wurde. Um Oligo(*p*-benzamid)e auch für höhere Oligomerisationsgrade zugänglich zu machen, wurde die *p*-Methoxybenzylschutzgruppe eingeführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine *N*-Substitution des Amids mit dieser Schutzgruppe zu einem Übergang von der *trans*- in die *cis*-Konformation der Phenyle führt. Dadurch wird eine höhere Anzahl an Konformeren des Oligo(*p*-benzamid)s möglich und die Löslichkeit des

Oligomers verbessert sich deutlich. Zudem werden Aggregationen an der Festphase über Wasserstoffbrückenbindungen vermieden. Dadurch kann das Oligomer, unabhängig von der Anzahl der Wiederholungseinheiten, säulenchromatographisch über die präparative HPLC gereinigt werden. Über diese Syntheseführung ist es möglich, Oligo(*p*-benzamid)e bis zu einem Oligomerisationsgrad von 15 wohldefiniert zu synthetisieren. In *Kapitel 6.3* wird die Synthese von Rod-Coil Block-*co*-polymeren beschrieben, die auf der Basis von mit der *p*-Methoxybenzylschutzgruppen geschützten, tertiären Oligo(*p*-benzamid)en synthetisiert werden. Über die in *Kapitel 6.2* vorgestellte automatisierte Festphasensynthese werden in ihrer Länge präzise definierte Oligo(*p*-benzamid)e dargestellt und an der Festphase über die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition, die auch unter der Bezeichnung „Klick-Chemie“ bekannt ist, mit Poly(ethylenglykol)₄₄-monomethylether als dem Knäuelblock verbunden. Nach der Abspaltung des Block-*co*-polymers vom Festphasensupport findet über die präparative GPC die Abtrennung von Oligo(*p*-benzamid)en statt, die nicht an das Knäuelpolymer gebunden sind. Um das eigentliche Rod-Coil Block-*co*-polymer zu erhalten, werden dann die *p*-Methoxybenzylschutzgruppen vom Block-*co*-polymer abgespalten und über die präparative GPC abgetrennt. Die tertiären Amidbindungen werden dadurch zu sekundären, aggregationsfähigen Amidbindungen. Auf diese Weise entsteht Rod-Coil Block-*co*-polymer **16**, dessen kettensteifer Block über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Amidbindungen zur Aggregation befähigt ist. Durch die Darstellung der Oligo(*p*-benzamid)e über die Festphasensynthese ist es möglich, den Oligomerisationsgrad der Benzamide präzise zu definieren und das Aggregationsverhalten in Abhängigkeit von der Anzahl der Wiederholungseinheiten des kettensteifen Blocks zu untersuchen. Bei der Darstellung eines Hepta(*p*-benzamid)s, das an Poly(ethylenglykol)₄₄monomethylether gebunden wurde, konnte in verschiedenen Lösungsmitteln die Aggregation in Bilayer-Micellen^{49,108} beobachtet werden (*Abbildung 75*). Ob dieses Verhalten durch die Länge des Oligo(*p*-benzamid)s verursacht wird, oder ob vielleicht doch auch das Knäuelpolymer einen entscheidenden Einfluss auf das Aggregationsverhalten hat, wurde in *Kapitel 7* diskutiert. Um das Aggregationsverhalten in Abhängigkeit von der Länge des Knäuelblocks zu untersuchen, wurden Rod-Coil Block-*co*-polymere synthetisiert, die alle eine konstante Länge des rigiden Hepta(*p*-benzamid)-Blocks aufweisen, aber unterschiedlich lange Knäuelblöcke tragen.

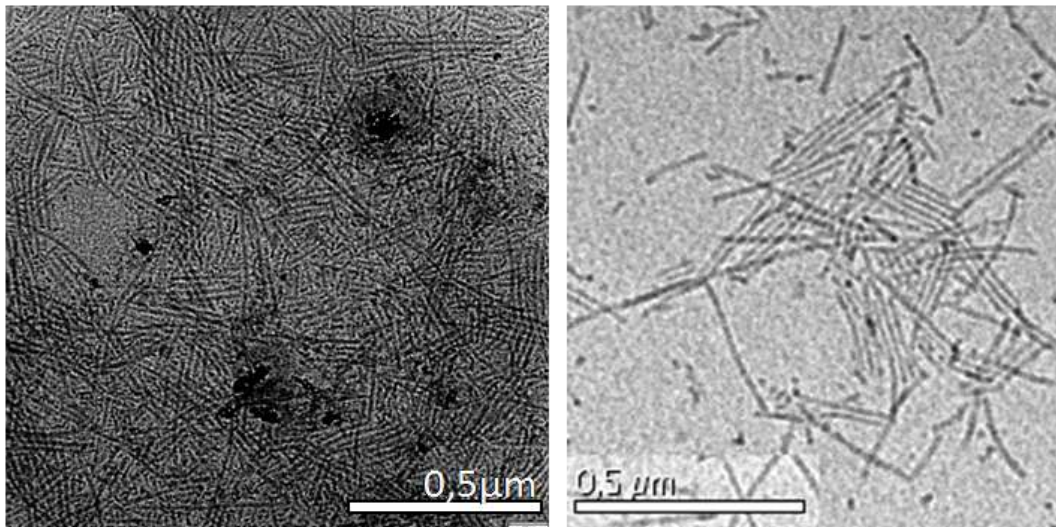


Abbildung 75. *Links:* Cryo-TEM-Aufnahme von Rod-Coil Block-*co*-polymer **16** in Chloroform. *Rechts:* TEM der Trockenpräparation von Rod-Coil Block-*co*-polymer **16** in Toluol. Der rigide, aggregierende Oligo(*p*-benzamid)-Block hat eine höhere Dichte und damit einen höheren Kontrast als der Knäuelblock. Aufgrund der Breite des Aggregat-Kerns von 10 nm kann auf die Bildung von Bilayer-Micellen geschlossen werden.⁴⁹

Als Knäuelblock wurde wieder das Poly(ethylenglykol) gewählt, das mit einem Molekulargewicht von $M_n=350$ (Verbindung **18**), $M_n=750$ (Verbindung **19**) sowie $M_n=5000$ (Verbindung **20**) an das Hepta(*p*-benzamid) gebunden wurde. Das Aggregationsverhalten wurde dann im Lösungsmittel DMSO bei einer Konzentration von 2 mg/ml unter dem Transmissionselektronen-Mikroskop untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass bei geringer Anzahl von Wiederholungseinheiten bezüglich des Knäuelblocks (Verbindung **18** und **19**), die Anordnung in Monolayer-Micellen erfolgt, was anhand der Breite der Aggregatkerne nachverfolgt wurde. Im Fall von höheren Polymerisationsgraden des Knäuelblocks (Verbindung **16** und **20**) erfolgt die Anordnung der rigiden Blöcke in Bilayern, die die doppelte Breite des Aggregat-Kerns der Monolayer-Micellen aufweisen. Die Hepta(*p*-benzamid)e aggregieren sehr wahrscheinlich über Wasserstoffbrücken-bindungen zwischen den Amidbindungen, wobei sich jedes Rod-Coil Block-*co*-polymer so anordnet, dass eine möglichst gute Phasenseparation des rigiden und flexiblen Blocks auftritt. Diese ist dann gegeben, wenn das Knäuelpolymer durch Streckung seiner Polymerkette möglichst wenig Kontaktpunkte zum rigiden Block hat. Dabei bildet der rigide Block eine Art Gegengewicht zum flexiblen Block. Ab einer bestimmten Länge des Knäuelblocks ist dessen Streckungsbedarf zur Ermöglichung der bestmöglichen Phasenseparation zwischen dem rigiden und dem flexiblen Block so hoch, dass die Anordnung in Monolayer-Micellen nicht

mehr ausreicht. Um die energetisch notwendige, maximale Streckung des Knäuelblocks zu erreichen, wird deshalb zur Ausbildung von Bilayer-Micellen übergegangen. Dazu ordnen sich die Hepta(*p*-benzamid)e parallel zueinander an. Der große Vorteil bei der Bildung des Bilayers ist eine Zunahme des Aggregationsbestrebens über die Wasserstoffbrücken des rigiden Blocks. Der rigide Block verdoppelt, ausgehend von der Aggregation über die endständigen Carboxylgruppen des Hepta(*p*-benzamid)-Blocks die Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen insgesamt, was eine Zunahme des Wasserstoffbrückeninkrementes verursacht.¹¹¹⁻¹¹³ Durch die Zunahme des Wasserstoffbrückeninkrementes wird wiederum eine deutliche Zunahme der Stabilität der einzelnen Wasserstoffbrückenbindungen innerhalb des Oligo(*p*-benzamid)-Blocks hervorgerufen, so dass der Streckungsbedarf des Knäuelblocks die Aggregation insgesamt nicht mehr gefährdet. Die Wechselwirkung zwischen dem rigiden Block und dem flexiblen Block kann auf diese Weise auf ein Minimum reduziert werden. In *Kapitel 7.2* wurde die Synthese von Rod-Coil Block-*co*-polymeren beschrieben, die zwar als kettensteifen Block das Hepta(*p*-benzamid) tragen, aber chemisch völlig verschiedene flexible Blöcke besitzen. Trotzdem konnte auch mit diesen Polymeren die Aggregation der Hepta(*p*-benzamid)e in Monolayer-Micellen und Bilayer-Micellen beobachtet werden. Bei Anknüpfung eines verzweigten Carbosilans an das Hepta(*p*-benzamid) wurde sogar die im Phasendiagramm für Rod-Coil Block-*co*-polymere in Substanz¹⁰⁸ erwähnte, vierte Phase, die Monolayer-Hockeypuck-Micelle, erhalten. In *Kapitel 7.3* wird das Aggregationsverhalten der Oligo(*p*-benzamid) Rod-Coil Block-*co*-polymere in Abhängigkeit von der Länge und des resultierenden Dipolmoments des kettensteifen Oligo(*p*-benzamid)-Blocks untersucht. Dabei wurde über die automatisierte Festphasensynthese ein Tetradeca(*p*-benzamid) Rod-Coil Block-*co*-polymer synthetisiert. Es stellte sich heraus, dass Oligo(*p*-benzamid)e dieser Größenordnung, auch bei vergleichsweise hohen Molekulargewichten für den Knäuelblock, in Monolayer-Micellen aggregieren. Dabei bilden sich anisotrope Gele aus den Agglomeraten der Monolayer-Protofilamente. Über semiempirische Berechnungen wurde ermittelt, dass der Einbau des winkelerzeugenden Monomers **8** eine Reduktion des Dipolmoments des Tetradeca(*p*-benzamid)s hervorruft. Das Dipolmoment des Pentadeca(*p*-benzamid)s ist in diesem Fall genauso groß, wie das Dipolmoment des Hepta(*p*-benzamid)s. Es wurde deshalb überlegt, ob aufgrund dieser Reduktion des Dipolmoments auch bei hohen Molekulargewichten für den rigiden Block, Bilayer-Micellen erwartet werden können. Diese

Überlegung wurde durch experimentelle Ergebnisse bestätigt. Sowohl bei Rod-Coil Block-co-polymer **31**, das einen linearen Oligo(*p*-benzamid)-Block bestehend aus 14 Wiederholungseinheiten trägt, als auch bei Rod-Coil Block-co-polymer **34**, das zwar gewinkelt vorliegt, aber ebenfalls 14 Wiederholungseinheiten des stark aggregationsfähigen Oligo(*p*-benzamid)-Blocks aufweist, ist die Anzahl an Wasserstoffbrückenbindungen gleich hoch. Trotzdem ordnet sich das gewinkelte Rod-Coil Block-co-polymer **34** in der Bilayer-Struktur an, was anhand von TEM-Aufnahmen gezeigt wurde, während Rod-Coil Block-co-polymer **31**, in Monolayer-Micellen aggregiert. Die einzige Erklärung für dieses unterschiedliche Aggregationsverhalten liegt, bei dem zurzeit aktuellen Wissensstand, im deutlich kleineren Dipolmoment des gewinkelten Oligo(*p*-benzamid)-Blocks. In *Kapitel 8* wurde die Entwicklung eines Monomers beschrieben, das über die ringöffnende Metathese-Polymerisation zu Oligo(benzanilid)en umgesetzt werden kann. Basierend auf den Konformationsuntersuchungen zu Oligo(*p*-benzamid)en in *Kapitel 5* ist bekannt, dass *N*-alkylierte, aromatische Amidbindungen^{53,73,76} in der *cis*-Konformation vorliegen. Unter Ausnutzung dieses Effektes ist es möglich, über die Ringschluss-Metathese (RSM) zyklische Benzanilide zu synthetisieren, die anschließend über die ringöffnende Metathese-Polymerisation (ROMP) umgesetzt werden können. Nach der Zyklisierung des Benzanilids über die Ringschluss-Metathese, wird die *cis*-Konformation verursachende *p*-Methoxybenzylschutzgruppe abgespalten. Dadurch entsteht ein sekundäres Benzanilid, das aufgrund der Ringspannung zunächst in der *cis*-Konformation verharrt. Anhand der Röntgenstrukturanalyse von Verbindung **40** konnte gezeigt werden, dass selbst gespannte Benzanilidzyklen aufgrund des Energiegewinns durch Resonanzstabilisierung von der *cis*- in die *trans*-Konformation übergehen. Deshalb wird angenommen, dass dies auch nach Ringöffnung des Benzanilidzyklus über die ringöffnende Metathese-Polymerisation auftritt und die Benzanilidbindung in die *trans*-Konformation übergeht. Dadurch wird die für Metathese-Polymerisationen typische Rückreaktion des zyklischen Monomers ausgeschaltet und die Polymerisation kann nur in die Richtung des Produktes ablaufen.

Experimenteller Teil

Technische Lösungsmittel wurden von Acros Organics bezogen, p.a.-Qualitäten von Fisher Scientific. Andere Reagenzien wurden entweder bei Acros Organics oder Aldrich bestellt und ohne weitere Reinigung verwendet. Deuterierte Lösungsmittel wurden von der Deutero GmbH bezogen. Dichlormethan wurde frisch von Calciumhydrid oder Phosphorpentoxid abdestilliert. NMP wurde von der BASF AG Ludwigshafen gespendet. ^1H -NMR-Spektren wurden bei 300 oder 400 MHz auf einem Bruker AC 300 oder AMX 400 Spektrometer gemessen und intern auf Protonensignale der deuterierten Lösungsmittel geeicht. Die Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) wurde in Chloroform oder DMF mit einer Apparatur bestehend aus einem Waters 717 plus Autosampler, einer TSP Spectra Series P 100 Pumpe und einem Säulensatz bestehend aus drei PSS SDV Säulen (104/500/50 Å) durchgeführt. Die Messsignale lieferte ein TSP Spectra System UV 2000 (UV bei 254 nm wenn nicht anders beschrieben) und ein Wyatt Optilab DSP (Brechungsindex). Die Apparatur wurde mit Hilfe mehrerer Polystyrol-Standardproben von Polymer Standards Service (PSS) geeicht. MALDI-TOF-Messungen (Matrix-Assisted Laser Desorption and Ionization Time-Of-Flight) wurden auf einem Shimadzu Axima CFR MALDI-TOF Massenspektrometer, ausgestattet mit einem Stickstofflaser, der 3ns-Laserpulse bei 337nm liefert, gemessen. Als Matrix wurde Dithranol (1,8,9-Trihydroxyanthracen) verwendet. Die Proben wurden durch Mischen von 10µl einer Lösung von 10g/l Polymer in Chloroform mit 10µl einer Lösung von 10g/l der Matrix und 1µl einer 0,1-molaren Lösung von Silbertrifluoroacetat (Kationisierungsagens) hergestellt. Die Proben wurden entweder im linearen Modus oder in Reflektionsmodus des Spektrometers vermessen. TEM/STEM/*cryo*-TEM-Messungen wurden an einem Philips EM 420 Transmissionselektronen-Mikroskop durchgeführt. Es wurde eine LaB_6 -Kathode mit einer Beschleunigungsspannung von 120 kV verwendet. STEM-Aufnahmen wurden an TEI Tecnai F30 mit einer Beschleunigungsspannung von 300 kV erhalten und *Cryo*-TEM-Aufnahmen an FEI Tecnai F12 mit einer Beschleunigungsspannung von 120 kV. TEM-Grids (carbon film on copper, 300 mesh) wurden bei Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA, USA bestellt. Für die *Cryo*-TEM-Aufnahmen wurden Quantifoil R1.2/1.3 Kupfer-Grids verwendet.

2-Chloro-*N*-methyl-1-pyrroliniumchlorid:

NMP (1 g, 10 mmol) wird über Phosphorpentoxid getrocknet, destilliert, in Diethylether gelöst (10 ml) und anschließend in einem Eisbad gekühlt. Dann wird BTC (0.97 g, 3.3 mmol) in absolutem Diethylether (10 ml) gelöst und tropfenweise zu der zuvor hergestellten NMP-Diethyletherlösung gegeben. Nach einer Reaktionszeit von ca. 2 Minuten fällt ein farbloser Niederschlag aus, der nach 30 Minuten Reaktionszeit abfiltriert und mit Diethylether gewaschen wird. Der Diethylether wird im Vakuum entfernt und das Produkt anschließend unter Inertgas über Phosphorpentoxid gelagert. Das Produkt wird in 90%iger Ausbeute erhalten (1.4 g, 9 mmol). Bei Verwendung von Thionylchlorid anstelle von BTC wird eine deutlich schlechtere Ausbeute erhalten.

***p*-(Methoxybenzyl)aminobenzoesäure (3):**

p-Anisbenzaldehyd **2** (80.0 g, 0.587 mol) und *p*-Aminobenzoesäure **1** (80.0 g, 0.583 mol, 1.0 eq) werden in 400 ml Toluol suspendiert und 24 Stunden unter Dean-Stark-Bedingungen refluxiert, wobei Gelbfärbung eintritt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der feste Rückstand in 400 ml THF aufgenommen und mit Natriumborant (46.0 g, 1.216 mol, 2 eq) versetzt. Nach 24 Stunden wird die Reaktion vorsichtig unter Kühlung mit Eiswasser gequenchet und anschließend mit 1M HCl neutralisiert. Der weiß-gelbe Niederschlag wird abfiltriert, 107.0 g (71 %) (Lit.^[1]: 69 %). ¹H-NMR: DMSO-d₆, 300 MHz; δ_H in ppm: 3.72 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 4.23 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.57 (d, 2H, arom.-H), 6.87 (d, 2H, arom.-H), 7.25 (d, 2H, arom.-H), 7.62 (d, 2H, arom.-H), 12.00 (s, 1H, H₂OOC-Ar.).

***N,N*-[(9-Fluorenylmethyloxycarbonyl)-4-(methoxybenzyl)]-4-aminobenzoesäure (4):**

3 (20.0 g, 0.077 mol) wurde in 150 ml trockenem *N*-Methylpyrrolidon gelöst, mit 9-Fluorenylmethylchloroformiat (20.1 g, 0.077 mol, 1.00 eq) versehen und 15 h unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit 200 ml Wasser beendet und die resultierende Suspension 24 h bei 4°C gelagert, wodurch die Lösungsmittelphase aufklarte. Nach Abfiltrieren erhielt man einen weißen Feststoff als Rohprodukt (35.0 g, 0.073 mol, 95%, Lit.^[1]: 85%). Dieses wurde aus Ethanol umkristallisiert, 32.5 g, 0.068 mol, 88%. Schmelzpunkt: 154 °C (ETOH); Lit.^[1]: 154 °C. ¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz; δ_H in ppm: 3.76 (s, 3H), 4.10 (t, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.97 – 7.37 (m, 8H), 7.67 (d, 2H), 7.96 (d, 2H).

***N, N*-[(9-Fluorenylmethyloxycarbonyl)-hexyl]-4-aminobenzoesäure (8):**

p-Aminobenzoesäure **1** (11.07 g, 0.05 mol) wird unter Rühren und Kühlen in einer 8 % Natriumcarbonat-Lösung gelöst (100 ml). Zu dieser Lösung wird Dioxan (50 ml) gegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 9-Fluorenylmethyl-chloroformiat (13 g, 0.052 mol), das in Dioxan (75 ml) gelöst wurde. Die Lösung wird für eine Stunde bei 0°C und dann für 22 Stunden bei 30°C gerührt. Während der Reaktion fällt ein farbloser Niederschlag aus, der nach Beendigung der Reaktion abfiltriert wird.

Das Dioxan wird im Vakuum entfernt und die wässrige Phase zweimal mit Ether extrahiert, um Nebenprodukte zu entfernen. Während der Kühlung der wässrigen Phase in einem Eisbad, wird sie mit 1 M HCl auf einen pH-Wert von 1 gebracht. Der ausfallende, farblose Niederschlag wird abfiltriert und mit Eiswasser neutral gewaschen. Anschließend erfolgt die Kristallisation aus Ethanol/Wasser (1:2), die farblose Kristalle des Produktes ergibt (18.03 g, 81 %), Schmelzpunkt: 206° C. ¹H NMR:CDCl₃, 300 MHz, δ_H in ppm: 0.85 (t, 6.8 Hz, 3 H), 1.19 – 1.28 (m, 6 H), 1.4 (t, 6.6 Hz, 2 H), 3.61 (t, 7.2 Hz, 2 H), 4.12 (t, 6.0, 1 H), 4.52 (d, 6.0 Hz, 2 H), 7.16 – 7.23 (m, 4 H), 7.36 (q, 7.5 Hz, 4 H), 7.7 (d, 7.8 Hz, 2 H), 8.05 (d, 8.5, 2 H) ¹³C-NMR:CDCl₃, 300 MHz, δ_C in ppm: 13.97, 22.51, 26.23, 28.23, 31.39, 47.15, 50.11, 67.2, 119.9, 124.76, 126.79, 126.91, 126.95, 127.62, 131.02, 141.34, 143.7, 146.78, 154.85, 171.15

N*-(Fluorenylmethyloxycarbonyl)-4-aminobenzoesäure (9):¹¹⁹*Vorfunktionalisierung des Wang-Harzes (10):**

Das Wang-Harz mit einer Beladungsdichte von 0,6 mmol/g (5 g, 3 mmol) wird in einer minimalen Menge an NMP für 30 Minuten gequollen. Aminosäure **9** (10 g, 30 mmol) wird in 100 ml NMP gelöst, dann erfolgt die Zugabe von Thionylchlorid (2,2 ml, 30 mmol). Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde, wird die aktivierte Aminosäure **9** zum Wang-Harz gegeben. Die Reaktionszeit beträgt 24 Stunden. Nach fünfmaligem Waschen des Harzes mit NMP, wird das vorfunktionalisierte Harz mit 4-Nitrobenzoylchlorid (4 g, 40 mmol) gekappt und über die RP HPLC der Funktionalisierungsgrad bestimmt. Dieser beträgt meist 99%.

***N*-(*p*-Methoxybenzyl) geschütztes Hepta(*p*-benzamid) (11):**

Das vorfunktionalisierte Wang-Harz (500 mg, 0.25 mmol) wird im Reaktionsgefäß des Peptidsyntheseautomaten vorgelegt. Eine Mischung aus Aminosäure **4** (2.4 g, 5 mmol) und Triphosgen (0.5 g, 5 mmol) wird in NMP (8 ml) gelöst, wobei ein Vakuum von 2×10^{-3} mbar angelegt wird. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde wird die gelbe Lösung durch einen 400 µm Spritzenfilter filtriert und auf 5 Kartuschen des Automaten verteilt. Die gleiche Vorgehensweise wird bei der Aktivierung der letzten, ungeschützten Monomereinheit angewendet. Dafür wird Aminosäure **9** (360 mg, 1 mmol) mit Triphosgen (100 mg, 1 mmol) in NMP (2 ml) aktiviert und in die siebte Kartusche des Automaten gegeben. Nach jeder Monomeranbindung wird ein Kappungsschritt durchgeführt. Dafür wird pro Kartusche mit an zubindender Monomereinheit, eine Kartusche mit in NMP (2 ml) gelöstem 4-Nitrobenzoylchlorid (185 mg, 1 mmol) hergestellt, filtriert und ebenfalls in eine Kartusche gefüllt. Diese Kartuschen werden dann zwischen die Kartuschen der anzubindenden Monomere gestellt.

Es handelt sich hier um die Beschreibung des Syntheseprotokolls, das die besten Resultate erzielt hat. Unter Austausch der Monomere kann es aber auf alle in dieser Arbeit verwendeten Synthesestrategien angewendet werden. Wichtig ist dabei, dass alle verwendeten Monomere absolut trocken sind und dass die Lösungen in den Kartuschen möglichst hoch konzentriert sind.

Funktionalisierung von Hepta(*p*-benzamid) mit Pentinsäurechlorid (12):

Pentinsäure (200 mg, 2 mmol) wird in getrocknetem NMP (2 ml) gelöst. Dann erfolgt die Zugabe von SOCl_2 (130.5 µl, 1.8 mmol). Die Lösung reagiert unter Rühren für 10 Minuten. Die NMP-Lösung wird dann zum Hepta(*p*-benzamid) an der Festphase gegeben und für eine Stunde in einem Schnappdeckelglas auf einem Schütteltisch umgesetzt. Nach anschließender Reinigung des Harzes mit NMP und Dichlormethan können weitere Reaktionsschritte erfolgen.

Poly(ethylenglykol)monomethylether-Azid (13):

Poly(ethylenglykol)monomethylether (40 g, 0.02 mol) wird in Pyridin (200 ml) gelöst und 4-Toloulsulfonylchlorid (38.2 g, 0.2 mol) hinzugegeben. Nach 20 stündiger Reaktionszeit wird die Lösung in Eiswasser gegeben (200 ml) und mit DCM extrahiert. Die organische Phase

wird solange mit kalter HCl (6 M) gewaschen, bis sie klar ist. Im Anschluss erfolgt die dreimalige Wäsche mit kaltem, destilliertem Wasser. Dann wird die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende farblose Niederschlag wird in DMF (200 ml) gelöst. Im Anschluss erfolgt die Zugabe von Natriumazid (13 g, 0.2 mol). Die gelbe Lösung wird unter Rühren für 24 Stunden bei 120 °C gehalten, bis die Farbe der Lösung in einen rötlichen Farbton umschlägt. Dann wird das Lösungsmittel entfernt, der resultierende Niederschlag in DCM gelöst und dann in Ether ausgefällt. Das aufgefällte Produkt wird durch Filtration abgetrennt und im Vakuumofen getrocknet. (34 g, 0.017 mol, 85 %). FT-IR [cm^{-1}]: 2874 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2104 ($-\text{N}_3$); ESI-MS: $[\text{2019.15} + \text{Na}]^+$.

Poly(*N*-dodecylnorbornen-2,3-dicarboximid)-Azid (21) wird prinzipiell nach der gleichen Vorschrift synthetisiert wie Verbindung **13**, allerdings sollte bei der Umsetzung mit Natriumazid auf 80°C erhitzt werden. Nach Entfernung von DMF wird **21** in Methanol gefällt und es erfolgt anschließend eine Gefriertrocknung in Dioxan. Die Charakterisierung findet über MALDI-ToF Massenspektrometrie statt: $[\text{3845,9} + \text{H}]^+$.

Huisgen [2+3]-Cycloaddition katalysiert mit $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ / Natrium-Ascorbat:

Das Wang-Harz wird zusammen mit dem festphasengebundenen Oligo(*p*-benzamid) **12** in einer minimalen Menge NMP gequollen. Dann erfolgt die Zugabe eines dreifachen Überschusses an Polymer **13** gelöst in NMP (3 ml). Dazu wird wässrige Natrium-Ascorbatlösung (1 M, 0.6 ml) und wässrige $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ (1 M, 0.4 ml) gegeben und die Suspension für 24 Stunden bei Raumtemperatur auf einem Schütteltisch geschüttelt. Das festphasengebundene Block-*co*-polymer wird durch Waschen des Harzes mit NMP (3x) und DCM (5x) erhalten.

*Diese Reaktionsvorschrift wurde für alle in dieser Arbeit verwendeten Klick-Reaktionen verwendet. Um eine bessere Löslichkeit der verwendeten Polymere zu erreichen, wurde im Fall von Polymer **22** und **26** solange THF zugegeben (circa 2 ml), bis eine vollständige Mischbarkeit der organischen und der wässrigen Phase eintrat. Im Fall der Verwendung von Poly(ethylenglykol) als Knäuelblock war dies nicht notwendig. Allerdings musste hier, um eine vollständige Lösung des Polymers in NMP (3 ml) zu ermöglichen, bei hohen Polymerisationsgraden des PEGs erhitzt werden.*

Abspaltung und Reinigung von *N*-(*p*-Methoxybenzyl)-hepta(*p*-benzamid)-*b*-poly-(ethylen-glykol)monomethylether (15):

Das Block-*co*-polymer wird durch TFA/DCM (1:1; 3 ml) vom Wang-Harz abgespalten. Nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten, wird das Lösungsmittel im Luftstrom entfernt und das Block-*co*-polymer durch Filtration erhalten. Das Rohprodukt (800 mg, 0.2 mmol, 83 %) wird dann über die präparative GPC in DMF gereinigt (260 mg, 0.06 mmol, 31 %). ESI MS: [1313.64 + K⁺ + 2 Na⁺]⁺⁺⁺; ¹H-NMR: DMF-*d*₇, δ_H ppm: 7.82 (m, 3 H), 7.3-6.77 (m, 53 H), 5.18-5.01 (m, 14 H), 4.83 (s, 1 H), 4.53 (t, 2 H, 5.3 Hz), 3.87 (t, 2 H, 5.3 Hz), 3.74 (m, 21 H), 3.58 (s, 176 H), 3.29 (s, 3 H).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Poly(ethylen-glykol)monomethylethersäure:

5 g Polyethylen-glykolmono-methylether (mPEG₄₂-OH, M_n = 1880 g/mol, Fluka; mPEG₁₀₈-OH, M_n = 4770 g/mol, Nippon Oil and Fat) werden unter Rühren in 30 ml 25%iger Schwefelsäure gelöst. Ein leichter auf die Elektronen-Äquivalente bezogener Überschuss an Chromtrioxid wird in 5 ml Wasser gelöst und zur PEG-Lösung gegeben. Es findet ein Farbumschlag von orange nach dunkelgrün statt. Nach 24 Stunden wird auf das zweifache Volumen mit Wasser verdünnt und viermal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, auf ein Zehntel des ursprünglichen Volumens eingengt und in 400 ml kalten Diethylether getropft. Die überstehende Lösung wird abdekantiert und der Niederschlag aus Benzol gefriergetrocknet. ¹H-NMR: 4,11 ppm (-CH₂-COOH, 1,41 Protonen), 3,9 – 3,4 ppm (Methylen-H, 186 Protonen), 3,35 ppm (Methoxy-H, 3 Protonen) → DF = 70 %.

Diese Vorschrift wurde für alle synthetisierten PEG-COOH verwendet.

Reduktion von überschüssigem Cr⁶⁺: Cr⁶⁺ kann krebserregend wirken und sollte nach Beendigung der Reaktion zum weniger schädlichen Cr³⁺ reduziert werden. Dazu werden am Anschluss an die Synthese alle wässrigen Phasen vereint und in eine schwefelsaure Na₂S₂O₅-Lösung getropft. Auch alle Glasgeräte sollten mit dieser Lösung gespült werden. Anschließend wird vorsichtig mit Natronlauge neutralisiert.

p-Allyloxybenzoesäure (35):

In einem Dreihalsrundkolben (500 ml) werden 45.0 g (0.325 mol) 4-Hydroxybenzoesäure in

200 ml Methanol bei Raumtemperatur gelöst. Es entsteht eine bräunliche Lösung. Vorsichtig wird eine Lösung aus 53.0 g (0.95 mol) KOH in 60 ml Wasser zugegeben und das Gemisch zum Sieden erhitzt. Dann wird über den Zeitraum von einer Stunde 45.0 g (0.372 mol, 1.15 eq) Allylbromid zugetropft und eine Nacht unter Rückfluss gekocht. Am nächsten Tag werden ca. 125 ml Methanol im Vakuum entfernt, die entstehende Suspension in 500 ml Wasser gelöst und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, um unpolare Verunreinigungen zu entfernen. Im Folgenden wird bei Höchstens 40 °C mit halbkonzentrierter Salzsäure neutralisiert, wobei das Produkt als voluminöser, flockiger Niederschlag erhalten wird. Die Umkristallisation erfolgt in Ethanol, 38.8 g (67%), Schmelzpunkt: 165 °C (Lit.¹²⁰: 60%) ¹H-NMR: CDCl₃: 300 MHz, δ_H in ppm: 4.81 (d, 2H, -CH₂-O), 5.28 (q, 2H, CH₂=CH-), 5.98(m, 1H, =CH-), 6.89 (d, 2H, arom.-H), 7.98 (d, 2H, arom.-H).

N-(4-Methoxybenzyl)-4-aminophenol (36):

4-Aminophenol (80.1 g, 0.735 mol) und Anisbenzaldehyd (100 g, 0.735 mol, 1.0 eq) werden in 560 ml Toluol suspendiert und 24 Stunden unter Dean-Stark-Bedingungen refluxiert, wobei Gelbfärbung eintritt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, worauf der feste Rückstand in 500 ml THF aufgenommen und mit Natriumborant (57.5 g, 1.52 mol, 2 eq) versetzt wird. Nach 24 Stunden wird die Reaktion vorsichtig unter Kühlung mit Eiswasser gequench und anschließend mit 1 M HCl neutralisiert. Der weiß-gelbe Niederschlag wird abfiltriert, 113.0 g (75 %). ¹H-NMR: DMSO-d₆: 300 MHz, δ_H in ppm: 3.71 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 4.09 (s, 2H, N-CH₂-Ar), 6.50 (q, 4H, arom.-H), 6.84 (d, 2H, arom.-H), 7.24 (d, 2H, arom.-H), 8.45 (s, 1H, HO-Ar.).

N,N-[(4-Methoxybenzyl)-(4-allyloxybenzoyl)]-4-aminophenol (37):

35 (10.0 g, 0.056 mol) und **36** (13 g, 0.056 mol) werden bei Raumtemperatur in 100 ml NMP gelöst, dabei entsteht eine grün-braune Lösung. Die Lösung wird 30 Minuten lang unter Vakuum mit einem Magnetrührer gerührt, bevor die vorsichtige Zugabe von Thionylchlorid (8.0 g, 0.067 mol, 1.2 eq) erfolgt. Das Gemisch wird weitere 12 Stunden unter Vakuum gerührt und dann langsam, unter Rühren mit einem Magnetrührer, in kaltes Wasser getropft, worauf das Produkt in Form weißer Kristalle abgeschieden wird. DC (Essigester: Petrolether = 1:1) ergibt zwei Spots: Spot₁: R_f = 0.38; Spot₂: R_f = 0.76 Hierbei fällt auf, dass Spot₂ ein wesentlich intensiveres Signal liefert. ¹H-NMR: CDCl₃: 300 MHz, δ_H in ppm: 3.75 (s, 1H, -O-

CH_3), 4.41 (d, 2H, =CH- CH_2 -O-), 4.96 (s, 2H, N- CH_2 -Ar.), 5.42 (m, 2H, CH_2 =CH-), 5.91 (m, 1H, =CH-), 6.58 (m, 8H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.15 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.23 (d, $\underline{\text{H}}$ -arom.).

***N,N*-[(4-Methoxybenzyl)-(4-allyloxybenzoyl)]-4-allyloxyaminobenzol (38):**

37 (2 g, 0.005 mol), Allylbromid (0,725 g, 0.006 mol, 1.2 eq) und Pottasche (1 g, 2.5 eq) werden in Acetonitril (50 ml) gelöst und 20 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre refluxiert. Anschließend wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das überschüssige Kaliumcarbonat durch Zugabe von Wasser (50 ml) gelöst. Es entstehen zwei Phasen: eine farblose Phase (unten) und eine gelbe Phase (oben). Die beiden Phasen werden 2 Stunden im Kühlschrank gelagert und dann im Scheidetrichter voneinander getrennt. Die obere, gelbe Phase wird im Vakuum eingeengt und nach einer Aufreinigung über Silica (EE:PE 3:7) wird das Produkt mit einer Ausbeute von 60 % erhalten. $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 : 300 MHz, δ_{H} in ppm: 3.79(s, 1H, -O- CH_3), 4.43 (m, 4H, =CH- CH_2 -O-), 5.00 (s, 2H, N- CH_2 -Ar.), 5.24 (m, 4H, CH_2 =CH-), 5.95 (m, 2H, =CH-), 6.66 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 6.77 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.20 (d, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.23 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.).

***N,N*-[(4-Methoxybenzyl)-(4-Allyloxybenzoyl)]-5-pentenylxyaminobenzol (42):**

37 (2 g, 0.005 mol), 5-Pentenylbromid (1 ml, 0.01 mol) und Pottasche (1 g, 2.5 eq) werden in Acetonitril (50 ml) gelöst und 20 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre refluxiert. Anschließend wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das überschüssige Kaliumcarbonat durch Zugabe von Wasser (50 ml) gelöst. Es fällt ein braunes Öl aus. Das überstehende Lösungsmittel wird abdekantiert und in Dichlormethan aufgenommen. Es wird etwas Wasser zum Öl zugegeben und beide Phasen im Scheidetrichter voneinander getrennt. Die Dichlormethanphase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt über Silica (PE: EE 7:2) gereinigt. Ausbeute 65 % $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 : 300 MHz, δ_{H} in ppm: 1.87 (m, 2H, - CH_2 -), 2.2 (m, 2H, - CH_2 -), 3.79 (s, 3H, -O- CH_3), 3.9 (t, 2H, -O- CH_2 -), 4.43 (m, 4H, =CH- CH_2 -O-), 5.00 (s, 2H, N- CH_2 -Ar.), 5.24 (m, 4H, CH_2 =CH), 5.95 (m, 2H, =CH-), 6.66 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 6.77 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.20 (d, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.23 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.).

***N,N*-[(4-Methoxybenzyl)-(4-Allyloxybenzoyl)]-6-hexenylxyaminobenzol (44):**

37 (2 g, 0.005 mol), 6-Hexenylbromid (1,3 ml, 0.01 mol) und Pottasche (1 g, 2.5 eq) werden in Acetonitril (50 ml) gelöst und 20 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre refluxiert.

Anschließend wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und das überschüssige Kaliumcarbonat durch Zugabe von Wasser (50 ml) gelöst. Es wird mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt über Silica (PE: EE 7:2) gereinigt. Ausbeute 80 % $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 : 300 MHz, δ_{H} in ppm: 1.55 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.78 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.15 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.79 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 3.9 (t, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 4.43 (m, 4H, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 5.00 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ar.}$), 5.24 (m, 4H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.95 (m, 2H, $=\text{CH}-$), 6.66 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 6.77 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.20 (d, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.23 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.).

*Der Ringschluss wird nach der Vorschrift von Grubbs und Kilbinger¹¹⁸ durchgeführt. 400 mg von Verbindung **38**, **42** und **44** werden in 500 ml destilliertem Dichlormethan gelöst, wobei unter einer Inertgasatmosphäre gearbeitet wird. Im Stickstoffstrom werden dann 40 mg des Katalysators Grubbs I zugegeben. Die Zyklisierung wird unter Rückfluss bei einer Reaktionszeit von 24 Stunden durchgeführt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ethylvinylether beendet und das Dichlormethan im Vakuum entfernt. Die zyklischen Benzanilide **39**, **43** und **45** wurden über die präparative HPLC aufgereinigt und über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie charakterisiert:*

Verbindung **39**: $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 : 300 MHz, δ_{H} in ppm: 3.78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.49 (d, 4H, $-\text{OCH}_2-$), 5.0 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.8 (m, 2H, $\text{RHC}=\text{CHR}$), 6.65 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 6.8 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.2 (m, $\underline{\text{H}}$ -arom.);

Kristalldaten: Summenformel: $\text{C}_{100}\text{H}_{92}\text{N}_4\text{O}_{16} \times 2\text{CHCl}_3 \times 2\text{H}_2\text{O}$, Raumgruppe: $\text{P2}_1/\text{c}$, Kristallgröße: $0.03 \times 0.03 \times 0.52 \text{ mm}^3$, Gitterkonstanten: $a = 11.312 \text{ \AA}$, $b = 24.45 \text{ \AA}$, $c = 10.217 \text{ \AA}$, $V = 2619.8 \text{ \AA}^3$, Dichte: $d_{\text{rön}} = 1.541 \text{ gcm}^{-3}$.

Verbindung **43**: $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 : 300 MHz; δ_{H} in ppm: 1.57 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.0 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.0 (t, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 4.5 (d, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 5.0 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.1-5.4 (m, 2H, $\text{RHC}=\text{CHR}$), 6.65 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 6.8 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 6.9 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.2 (d, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.);

Kristalldaten: Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$, Molgewicht = 429.5 g/mol, Raumgruppe: A b a 2 (orthorhombisch), Kristallgröße: $0.064 \times 0.32 \times 0.512 \text{ mm}^3$, Gitterkonstanten: $a = 20.525 \text{ \AA}$, $b = 23.654 \text{ \AA}$, $c = 9.411 \text{ \AA}$, $V = 4569.2 \text{ \AA}^3$, Dichte: $d_{\text{rön}} = 1.249 \text{ gcm}^{-3}$.

Verbindung **45**: $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 : 300 MHz, δ_{H} in ppm: 1.2 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.3 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.0 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.78 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.1 (t, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 4.5 (d, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 5.0 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 5.4 (m, 2H, $\text{RHC}=\text{CHR}$), 6.5 (m, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 6.6 (s, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 6.8 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.0 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.2 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.);

Kristalldaten: Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_4$, Molgewicht = 443.5 g/mol, Raumgruppe: $\text{P}2_1/c$ (monoklin), Kristallgröße: $0.4 \times 0.5 \times 0.6 \text{ mm}^3$, Gitterkonstanten: $a = 12.645 \text{ \AA}$, $b = 11.367 \text{ \AA}$, $c = 16.366 \text{ \AA}$, $V = 2352.0 \text{ \AA}^3$, Dichte: $d_{\text{rön}} = 1.253 \text{ gcm}^{-3}$.

*Die p-Methoxybenzylschutzgruppe wird mit Trifluoressigsäure abgespalten. Dadurch entstehen Verbindung **41**, **43** und **46**. Um die abgespaltene p-Methoxybenzylschutzgruppe vom zyklischen Benzanilid zu entfernen, wird die Trifluoressigsäure im Luftstrom entfernt und die verbleibenden Substanzen in Acetonitril gelöst. Durch geringe Wasserzugabe wird das entschützte Benzanilid ausgefällt bzw. kristallisiert, abfiltriert, dann im Vakuumofen getrocknet und analysiert. Die entsprechenden Charakterisierungen sind unten stehend aufgeführt.*

Verbindung **41**: $^1\text{H-NMR}$: $\text{DMSO-}d_6$: 300 MHz, δ_{H} in ppm: 4.6 (m, 4H, $-\text{OCH}_2-$), 4.7 (m, 4H, $-\text{OCH}_2-$), 5.8 (m, 4H, $\text{RHC}=\text{CHR}$), 6.6 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 6.8 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.4 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.7 (m, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 9.7 (d, 2H, $\text{N-}\underline{\text{H}}$);

Kristalldaten: Summenformel: $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \times 2\text{DMF}$, Molgewicht = 708.79 g/mol, Raumgruppe: $\text{C} 2/c$ (monoklin), Kristallgröße: $0.03 \times 0.08 \times 0.1 \text{ mm}^3$, farblose Platte, Gitterkonstanten: $a = 16.546 \text{ \AA}$, $b = 7.901 \text{ \AA}$, $c = 28.159 \text{ \AA}$, $V = 3664 \text{ \AA}^3$, Dichte: $d_{\text{rön}} = 1.285 \text{ gcm}^{-3}$.

Verbindung **43**: $^1\text{H-NMR}$: $\text{DMSO-}d_6$: 300 MHz, δ_{H} in ppm: 1.7 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.1 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.0 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.92 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 3.95 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 5.5 (m, 2H, $\text{RHC}=\text{CHR}$), 6.9 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.6 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.8 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 9.8 (s, 1H, $\text{N-}\underline{\text{H}}$).

Verbindung **46**: $^1\text{H-NMR}$: $\text{DMSO-}d_6$: 300 MHz, δ_{H} in ppm: 1.4 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.7 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.1 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.92 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 3.95 (m, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 5.5 (m, 2H, $\text{RHC}=\text{CHR}$), 6.9 (m, 4H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.6 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 7.8 (d, 2H, $\underline{\text{H}}$ -arom.), 9.8 (s, 1H, $\text{N-}\underline{\text{H}}$).

Literaturverzeichnis

- (1) Förster, S.; Plantenberg, T. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, *41*, 689-714.
- (2) König, H. M.; Kilbinger, A. F. M. *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, *46*, 8334-8340.
- (3) Merrifield, R. B. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 2149-2154.
- (4) Merrifield, R. B. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 2149.
- (5) Atherton, E.; Hübscher, W.; Sheppard, R. C.; Wooley, V. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1981**, *362*, 833-839.
- (6) Fields, G. B.; Noble, R. L. *International Journal of Peptide Protein Research* **1990**, *35*, 161-214.
- (7) Klok, H. A. *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **2005**, *43*, 1-17.
- (8) Smeenk, J. M.; Lowik, D. W. P. M.; van Hest, J. C. M. *Current Organic Chemistry* **2005**, *9*, 1115-1125.
- (9) Vandermeulen, G. W. M.; Klok, H. A. *Macromolecular Bioscience* **2004**, *4*, 383-398.
- (10) Börner, H. G. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2007**, *208*, 124-130.
- (11) Billot, J. P.; Douy, A.; Gallot, B. *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Chemistry and Physics* **1976**, *177*, 1889-1893.
- (12) Billot, J. P.; Douy, A.; Gallot, B. *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Chemistry and Physics* **1977**, *178*, 1641-1650.
- (13) Perly, B.; Douy, A.; Gallot, B. *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Chemistry and Physics* **1976**, *177*, 2569-2589.
- (14) Burkoth, T. S.; Benzinger, T. L. S.; Jones, D. N. M.; Hallenga, K.; Meredith, S. C.; Lynn, D. G. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 7655-7656.
- (15) Deming, T. J. *Peptide Hybrid Polymers* **2006**, *202*, 1-18.
- (16) Löwik, D. W. P. M.; Ayres, L.; Smeenk, J. M.; Hest, J. C. M. v. *Peptide Hybrid Polymers* **2006**, *202*, 1-18.
- (17) Rapp-Polymere-GmbH *TentaGel Resins, A Technical Overview*.

- (18) Burkoth, T. S.; Benzinger, T. L. S.; Urban, V.; Lynn, D. G.; Meredith, S. C.; Thiyagarajan, P. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 7429-7430.
- (19) Burkoth, T. S.; Benzinger, T. L. S.; Urban, V.; Morgan, D. M.; Gregory, D. M.; Thiyagarajan, P.; Botto, R. E.; Meredith, S. C.; Lynn, D. G. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 7883-7889.
- (20) Thiyagarajan, P.; Burkoth, T. S.; Urban, V.; Seifert, S.; Benzinger, T. L. S.; Morgan, D. M.; Gordon, D.; Meredith, S. C.; Lynn, D. G. *Journal of Applied Crystallography* **2000**, *33*, 535-539.
- (21) Rathore, O.; Sogah, D. Y. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **2001**, *222*, U359-U359.
- (22) Rathore, O.; Sogah, D. Y. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 5231-5239.
- (23) Rathore, O.; Sogah, D. Y. *Macromolecules* **2001**, *34*, 2394-2394.
- (24) Rathore, O.; Sogah, D. Y. *Macromolecules* **2001**, *34*, 1477-1486.
- (25) Rathore, O.; Winningham, M. J.; Sogah, D. Y. *Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry* **2000**, *38*, 352-366.
- (26) Rosler, A.; Klok, H. A.; Hamley, I. W.; Castelletto, V.; Mykhaylyk, O. O. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 859-863.
- (27) Collier, J. H.; Messersmith, P. B. *Advanced Materials* **2004**, *16*, 907-910.
- (28) Lashuel, H. A.; LaBrenz, S. R.; Woo, L.; Serpell, L. C.; Kelly, J. W. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 5262-5277.
- (29) Janek, K.; Behlke, J.; Zipper, J.; Fabian, H.; Georgalis, Y.; Beyermann, M.; Bienert, M.; Krause, E. *Biochemistry* **1999**, *38*, 8246-8252.
- (30) Eckhardt, D.; Groenewolt, M.; Krause, E.; Börner, H. G. *Chemical Communications* **2005**, 2814-2816.
- (31) Hentschel, J.; Krause, E.; Börner, H. G. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 7722-7723.
- (32) Hentschel, J.; Börner, H. G. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 14142-14149.
- (33) Jahnke, E.; Lieberwirth, I.; Severin, N.; Rabe, J. P.; Frauenrath, H. *Angewandte Chemie-International Edition* **2006**, *45*, 5383-5386.
- (34) Jahnke, E.; Millerioux, A. S.; Severin, N.; Rabe, J. P.; Frauenrath, H. *Macromolecular Bioscience* **2007**, *7*, 136-143.

- (35) Smeenk, J. M.; Otten, M. B. J.; Thies, J.; Tirrell, D. A.; Stunnenberg, H. G.; van Hest, J. C. M. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 1968-1971.
- (36) Block, M. A. B.; Hecht, S. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 6986-6989.
- (37) Block, M. A. B.; Kaiser, C.; Khan, A.; Hecht, S. *Functional Molecular Nanostructures* **2005**, *245*, 89-150.
- (38) Couet, J.; Biesalski, M. *Soft Matter* **2006**, *2*, 1005-1014.
- (39) Ghadiri, M. R. *Advanced Materials* **1995**, *7*, 675-677.
- (40) Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; Mcrec, D. E.; Khazanovich, N. *Nature* **1993**, *366*, 324-327.
- (41) Ghadiri, M. R.; Kobayashi, K.; Granja, J. R.; Chadha, R. K.; Mcrec, D. E. *Angewandte Chemie-International Edition* **1995**, *34*, 93-95.
- (42) Hartgerink, J. D.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; Ghadiri, M. R. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 43-50.
- (43) Steinbacher, S.; Seckler, R.; Miller, S.; Steipe, B.; Huber, R.; Reinemer, P. *Science* **1994**, *265*, 383-386.
- (44) Couet, J.; Jeyaprakash, J. D.; Samuel, S.; Kopyshv, A.; Santer, S.; Biesalski, M. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 3297-3301.
- (45) Couet, J.; Biesalski, M. *Macromolecules* **2006**, *39*, 7258-7268.
- (46) Rettig, H.; Krause, E.; Börner, H. G. *Macromolecular Rapid Communications* **2004**, *25*, 1251-1256.
- (47) ten Cate, M. G. J.; Rettig, H.; Bernhardt, K.; Börner, H. G. *Macromolecules* **2005**, *38*, 10643-10649.
- (48) ten Cate, M. G. J.; Severin, N.; Börner, H. G. *Macromolecules* **2006**, *39*, 7831-7838.
- (49) Schleuss, T. W.; Abbel, R.; Gross, M.; Schollmeyer, D.; Frey, H.; Maskos, M.; Berger, R.; Kilbinger, A. F. M. *Angewandte Chemie-International Edition* **2006**, *45*, 2969-2975.
- (50) Abbel, R.; Frey, H.; Schollmeyer, D.; Kilbinger, A. F. M. *Chemistry-a European Journal* **2005**, *11*, 2170-2176.
- (51) Abbel, R.; Schleuss, T.; Frey, H.; Berger, R.; Rietzler, U.; Kilbinger, A. F. M. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **2005**, *229*, U916-U917.
- (52) Abbel, R.; Schleuss, T. W.; Frey, H.; Kilbinger, A. F. M. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2005**, *206*, 2067-2074.

- (53) Seyler, H.; Berger-Nicoletti, E.; Kilbinger, A. F. M. *Journal of Materials Chemistry* **2007**, *17*, 1954-1957.
- (54) Klos, J.; Wurm, F.; König, H. M.; Kilbinger, A. F. M. *Macromolecules* **2007**, *40*, 7827-7833.
- (55) König, H. M.; Gorelik, T.; Kolb, U.; Kilbinger, A. F. M. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 704-708.
- (56) Goedert, M.; Spillantini, M. G. *Science* **2006**, *314*.
- (57) Roberson, E. D.; Mucke, L. *Science* **2006**, *314*, 781.
- (58) Teplow, D. B. *Amyloid* **1998**, *5*.
- (59) Schwab, P. F. H.; Levin, M. D.; Michl, J. *Journal of Chemical Reviews* **1999**, *99*, 1863-1933.
- (60) Schwab, P. F. H.; Smith, J. R.; Michl, J. *Journal of Chemical Reviews* **2005**, *105*, 1197-1279.
- (61) Nelson, J. C.; Young, J. K.; Moore, J. S. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 8160-8168.
- (62) Young, J. K.; Nelson, J. C.; Moore, J. S. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 10841-10842.
- (63) Huang, S.; Tour, J. M. *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 8898-8906.
- (64) Huang, S.; Tour, J. M. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 4908-4909.
- (65) Chi, C.; Wu, J.; Wang, X.; Zhao, X.; Li, J.; F., W. *Macromolecules* **2001**, *34*, 3812-3814.
- (66) Malenfant, P. R. L.; Fréchet, J. M. J. *Chemical Communications* **1998**, 2657-2658.
- (67) Lenvins, C. G.; Schafmeister, C. E. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 4702-4703.
- (68) König, B.; Papke, U.; Rödel, M. *New Journal of Chemistry* **2000**, *24*, 39-45.
- (69) König, B.; Rödel, M. *Chemical Communications* **1998**, 605-606.
- (70) Chan, W. C.; White, P. D. *Fmoc Solid-Phase Peptide Synthesis, A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, Great Britain, 2000.
- (71) Wurtz, N.; Turner, J. M.; Baird, E. E.; Dervan, P. B. *Organic Letters* **2001**, *4*, 1201-1203.
- (72) Washio, I.; Shibasaki, Y.; Ueda, M. *Organic Letters* **2003**, *5*, 4159-4161.

- (73) König, H. M. *Diplomarbeit - Johannes Gutenberg-Universität Mainz* **2005**.
- (74) Berdereck, H.; Schuh, H. v. *Chemische Berichte* **1948**, *81*, 215-221.
- (75) Shudo, K.; Azamaya, I.; Kagechika, H.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5277-5290.
- (76) König, H. M.; Abbel, R.; Schollmeyer, D.; Kilbinger, A. F. M. *Organic Letters* **2006**, *8*, 1819-1822.
- (77) Brooke, G. M.; Mohammed, S.; Whiting, M. C. *Chemical Communications* **1997**, 1511-1512.
- (78) Yokozawa, T.; Ogawa, M.; Sekino, A.; Sugi, R.; Yokoyama, A. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 15158-15159.
- (79) Cavero, E.; Lydon, D. P.; Uriel, S.; de la Fuente, M. R.; Serrano, J. L.; Gimenez, R. *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, *46*, 5175-5177.
- (80) Cavero, E.; de la Fuente, M. R.; Beltran, E.; Romero, P.; Serrano, J. L.; Gimenez, R. *Chemistry of Materials* **2007**, *19*, 6230-6239.
- (81) Hawker, C. J.; Wooley, K. L. *Science* **2005**, *309*, 1200-1205.
- (82) Cornack, P. A.; Moore, B. D.; Sherrington, D. C. *Chemical Communications* **1996**, 353-354.
- (83) Becker, M. L.; Liu, J.; Wooley, K. L. *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 220-228.
- (84) Becker, M. L.; Liu, J.; Wooley, K. L. *Chemical Communications* **2003**, 180-181.
- (85) Bossard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Helvetica Chimica Acta* **1959**, *176*, 1653-1658.
- (86) Schwetlick, K. *Organikum* **2000**, *21*, 497.
- (87) Dannhardt, G.; Bauer, A. *Pharmazie* **1996**, *51*, 805-810.
- (88) Brederick, H.; Beredereck, K. *Chemische Berichte* **1961**, *94*, 2278-2295.
- (89) Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 348-354.
- (90) Eilingsfeld, H.; Seefelder, M.; Weidinger, H. *Chemische Berichte* **1963**, *96*, 2670-2690.
- (91) Applied-Biosystems *User Bulletin Model 431A* **1993**, 38.
- (92) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, *40*, 2004-+.
- (93) Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94.

- (94) Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604.
- (95) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 3057.
- (96) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sparpless, K. B. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, 41, 2596.
- (97) Kirmse, W.; Horner, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 614, 1.
- (98) Pachon, L. D.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 811.
- (99) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 51.
- (100) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2250.
- (101) Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2147-2149.
- (102) Yokozawa, T.; Ogawa, M.; Sekino, A.; Sugi, R.; Yokoyama A. J. *Am. Chem. Soc.* 2002, 15158-15159. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 15158-15159.
- (103) Brooke, G. M.; Mohammed, S.; Whiting, M. C. *Chemical Communications* **1997**, 1511-1512.
- (104) Picht, J.; Heydenreich, J. *Einführung in die Elektronenmikroskopie* **1966**.
- (105) Reimer, L. *Elektronenmikroskopische Untersuchungs- und Präparationsmethoden* **1967**.
- (106) Schimmel, G. *Elektronenmikroskopische Methodik* **1969**.
- (107) Heimendahl, M. v. *Einführung in die Elektronenmikroskopie* **1970**, Band 1, 2-14.
- (108) Williams, D. R. M.; Frederickson, G. H. *Macromolecules* **1992**, 25, 3561-3568.
- (109) Fishman, A.; Acton, A.; Lee-Ruff, E. *Synthetic Communications* **2004**, 34, 2309-2312.
- (110) Semenov, A. N.; Vasilenko, S. V. *Sov. Phys. JETP* **1986**, 63, 70.
- (111) Schneider, H. J. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1991**, 30, 1417-1436.
- (112) Schneider, H. J. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1993**, 32, 848-850.
- (113) Sartorius, J.; Schneider, H. J. *Chemistry-a European Journal* **1996**, 2, 1446-1452.

- (114) Hilf, S.; Kilbinger, A. F. M. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, *28*, 1225-1230.
- (115) Dörwald, F. Z. *Organic Synthesis on Solid Phase, Wiley-VCH Verlag* **2002**.
- (116) Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis, Wiley-VCH, Weinheim* **2003**.
- (117) Hilf, S. *Diplomarbeit* **2006**.
- (118) Kilbinger, A. F. M.; Cantrill, S. J.; Waltman, A. W.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Angewandte Chemie-International Edition* **2003**, *42*, 3281.
- (119) Schleuss, T. W. *Dissertation* **2008**.
- (120) Apfel, M. A.; Finkelmann, H.; Janini, G. M.; Laub, R. J.; Luehmann, B. H.; Price, A.; Roberts, W. J.; Shaw, T. J.; Smith, D. A. *Anal. Chem.* **1985**, *53*, 651-658.

Curriculum Vitae

Name:	Hannah Maria König
Geboren:	10.02.1981, Mannheim-Neckarau
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Ausbildung:	
Seit 18.06.2008	Doktor der Naturwissenschaften (doctor rerum naturalium) im Promotionsfach Chemie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
11/2005-03/2008	Dissertation unter Betreuung von Dr. habil. Andreas F. M. Kilbinger und Prof. Dr. Holger Frey am Institut für Organische Chemie, Abteilung für Makromolekulare Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Seit 29.09.2005	Diplom-Chemikerin, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
04/2005-09/2005	Diplomarbeit, unter der Betreuung von Dr. habil. Andreas F. M. Kilbinger und Prof. Dr. Holger Frey, Abteilung für Makromolekulare Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
03/2004-04/2004	Industriepraktikum bei der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH unter Betreuung von Dr. Markus Follmann und Prof. Dr. Horst Kunz
10/2003-03/2004	Auslandssemester, Institute of Bioinorganic and Materials Chemistry, Nottingham Trent University, England unter Betreuung von Prof. Dr. Carole C. Perry
08/2003-10/2003	Hilfswissenschaftlerin am Institut für Physikalische Chemie, Abteilung für Physik der Makromoleküle der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter Betreuung von Prof. Dr. Manfred Schmidt
14.11.2002	Diplom-Vorprüfung in Chemie, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
10/2000-04/2001	Fachschaftsrat Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
06.06.2000	Allgemeine Hochschulreife (Abitur), Rudi-Stephan-Gymnasium, Worms
06/1987	Einschulung, Grundschule Worms-Herrnsheim