

Technische Universität München  
Institut für Technische Chemie  
Lehrstuhl für Makromolekulare Stoffe

# **„Molecular Imprinting“ in hochverzweigten Polymeren**

**Thomas Griebel**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Naturwissenschaften**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr.-Ing. O. Nuyken  
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. G. Maier  
2. Univ.-Prof. Dr. Th. Bach

Die Dissertation wurde am 19.03.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 24.04.2001 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1997 bis Januar 2001 am Lehrstuhl für Makromolekulare Stoffe im Institut für Technische Chemie der Technischen Universität München unter der Leitung von Priv. Doz. Dr. Gerhard Maier durchgeführt.

Ich danke Priv. Doz. Dr. Gerhard Maier für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Möglichkeit auf dem hochinteressanten Arbeitsgebiet des „Molecular Imprinting“ arbeiten zu dürfen.

Herrn Prof. Dr.-Ing. Oskar Nuyken danke ich herzlich für die vertrauensvolle Aufnahme in seinem Arbeitskreis, sowie für die großzügige Bereitstellung einer optimalen Arbeitsumgebung. Besonders hervorzuheben ist die offenherzige, familiäre Atmosphäre und die allgegenwärtige Hilfsbereitschaft am Lehrstuhl, die maßgeblich von seinem Vorbild bestimmt wird und auch vor meiner andauernden Partylaune keinen Halt machte.

Frau Dr.-Ing. Heidi Samarian gilt mein besonderer Dank für Ihren unermüdlichen Einsatz zum Wohle des Lehrstuhls und die Freundschaft, die Sie mir entgegen gebracht hat.

Meinem Freund und ehemaligen Laborkollegen Christian Eschbaumer danke ich herzlich für seine Freundschaft und Unterstützung, sowie für sein stetiges Interesse am Fortschreiten und Gelingen dieser Arbeit.

Allen Kollegen im Arbeitskreis danke ich für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und die großzügige Hilfsbereitschaft.

Allen Mitgliedern unserer Lehrstuhlmannschaft „LS MAKRO“ danke ich für die erfolgreichen drei Spielzeiten.

Diese Arbeit wurde freundlicherweise von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziell unterstützt. Für die Korrektur des Manuskripts danke ich Martin „private“ Wagner.

MANUELA

UND MEINEN ELTERN

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIBN	Azobisisobutyronitril
Ar	Aryl
br	breit
d	Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung
DB	Degree of Branching (Verzweigungsgrad)
DB <sub>F</sub>	Verzweigungsgrad nach Fréchet
DB <sub>HF</sub>	Verzweigungsgrad nach H. Frey
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EA	Elementaranalyse
GPC	Gelpermeationschromatographie
h	Stunde
IR	Infrarot
Kap.	Kapitel
Kat.	Katalysator
m	Multipllett
MMA	Methylmethacrylat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
s	Singulett
t	Tripllett
T <sub>g</sub>	Glasübergangstemperatur
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1	Molekulares Prägen	5
2.1.1	<i>Prinzip</i>	5
2.1.2	<i>Anbindung der Template</i>	7
2.1.3	<i>Transport von Substraten</i>	9
2.1.4	<i>Auswahl der Template</i>	10
2.1.5	<i>Struktur der Polymermatrix</i>	11
2.2	Stand der Forschung	12
2.2.1	<i>Geprägte Materialien für die Säulenchromatographie</i>	12
2.2.1.1	Kovalente Anbindung der Template	12
2.2.1.2	Nichtkovalente Anbindung der Template	14
2.2.2	<i>Katalytisch aktive Polymere durch molekulares Prägen</i>	16
<b>3</b>	<b>Ziele und Problemstellung</b>	<b>25</b>
<b>4</b>	<b>Hochverzweigte Polymere</b>	<b>33</b>
4.1	Eigenschaften hochverzweigter Polymere	33
4.2	Verzweigungsgrad hochverzweigter Polymere	38
4.3	Synthese hochverzweigter Polyester	41
4.3.1	<i>Aliphatisch-aromatische hochverzweigte Polyester</i>	42
4.3.2	<i>Aliphatische hochverzweigte Polyester</i>	42
<b>5</b>	<b>Prägen in hochverzweigten Polymeren</b>	<b>45</b>
5.1	Das Konzept	45
5.2	Wasserstoffbrückenkomplexe verschiedener Heterocyclen	55
5.3	Synthese polymerisierbarer Wasserstoffbrückenbildner	57
5.3.1	<i>Synthese von 1,8-Naphthyridin-Derivaten</i>	57
5.3.1.1	Synthese von 2-Hydroxy-4-methyl-7-amino-1,8-naphthyridin ( <b>14</b> )	57
5.3.1.2	Synthese von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin ( <b>15</b> )	59
5.3.1.3	Synthese von N-(7-methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)-propionsäureamid ( <b>18</b> )	59
5.3.1.4	Synthese von 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthyridin ( <b>19</b> )	63
5.3.2	<i>Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthyridin (<b>15</b>) und Tri-O-acetylguanosin</i>	64
5.3.3	<i>Synthese des modifizierten Polyesters P1-F aus 2,2-Bis(hydroxy-methyl)-propionsäure (M2) und modifiziertem Monomer (<b>18</b>)</i>	67
5.3.4	<i>Synthese von N-Alkyl-Thymin-Derivaten</i>	72
5.3.4.1	Synthese von 1-Octylthymin ( <b>20</b> )	72
5.3.4.2	Synthese von 1-Hydroxypropylthymin ( <b>23</b> )	72
5.3.5	<i>Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 1-Octylthymin (<b>20</b>) und Derivaten</i>	

<i>des 2,6-Diaminopyridins</i>	75
5.3.5.1 Synthese von 2,6-Bis(acetamido)pyridin ( <b>24</b> )	75
5.3.5.2 Synthese von 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin ( <b>25</b> )	75
5.3.5.3 Komplexbildung	76
5.4 Synthese des modifizierten Polyesters P2-F aus 2,2-Bis(hydroxymethyl)-propionsäure und 1-Hydroxypropylthymine	79
5.4.1 "Core-Shell"-Funktionalisierung hochverzweigter Polyester	84
5.4.2 Intramolekulare Fixierung hochverzweigter Polyester	86
5.5 Anbindung von Substraten	88
5.6 Prägen des funktionalisierten Polyesters P2-F	91
5.7 Wiederbelegung und Selektivität des geprägten Polyesters P2-F	97
<b>6 Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>101</b>
<b>7 Experimenteller Teil</b>	<b>107</b>
7.1 Geräte und Hilfsmittel	107
7.2 Chemikalien und Lösungsmittel	108
7.3 Synthese der hochverzweigten Polyester	109
7.3.1 Polykondensation von 4,4-Bis(hydroxyphenyl)valeriansäure M1 zu P1-OH	109
7.3.2 Polykondensation von 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure M2 zu P2-OH	109
7.4 Synthese der 1,8-Naphthyridin-Derivate	110
7.4.1 Synthese von 2-Hydroxy-4-methyl-7-amino-1,8-naphthyridin ( <b>14</b> )	110
7.4.2 Synthese von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin ( <b>15</b> )	111
7.4.3 Synthese von 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthyridin ( <b>19</b> )	112
7.4.4 Synthese von N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxy-methyl)propionsäureamid ( <b>18</b> )	113
7.4.4.1 Synthese von 2,2,5-Trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäure ( <b>16</b> )	113
7.4.4.2 Synthese von N-(7-Methyl-1,8-Naphthyridinyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureamid ( <b>17</b> )	114
7.4.4.3 Synthese von N-(7-Methyl-1,8-Naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid ( <b>18</b> )	115
7.5 Synthese der Thymin-Derivate	116
7.5.1 Synthese von 1-Octylthymine ( <b>20</b> )	116
7.5.2 Synthese von 1-Hydroxypropylthymine ( <b>23</b> )	117
7.5.2.1 Synthese von 3-Brompropyl-t-butyl-dimethylsilylether ( <b>21</b> )	117
7.5.2.2 Synthese von 1-t-Butyl-dimethylsiloxyp-propylthymine ( <b>22</b> )	117
7.5.2.3 Synthese von 1-Hydroxypropylthymine ( <b>23</b> )	118
7.6 Synthese der Amide des 2,6-Diaminopyridins	120
7.6.1 Synthese von 2,6-Bis(acetamido)pyridin ( <b>24</b> )	120
7.6.2 Synthese von 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin ( <b>25</b> )	120
7.7 Synthese der modifizierten hochverzweigten Polyester	122
7.7.1 Cokondensation von 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure und N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid ( <b>18</b> ) zu	

---

<i>P1-F</i> .....	122
7.7.2 Cokondensation von <i>BMPA</i> und <i>1-Hydroxypropylthymine</i> zu <i>P2-F</i> ....	122
7.8 Prägen des funktionalisierten Polymers <i>P2-F</i> .....	124
7.8.1 Schützen der Hydroxygruppen als <i>Trimethylsilylether</i> .....	124
7.8.2 Belegen des geschützten Polyesters mit <i>2,6-Bis(acetamido)pyridin (24)</i> ..	124
.....	124
7.8.3 Intramolekulare Fixierung des geschützten Polyesters.....	125
7.9 Dialyse des geprägten Polymers ( <i>P2-F (gg)</i> ) .....	125
7.10 Durchführung der IR-Messungen.....	126
7.10.1 <i>Abbildung 5.37</i> .....	126
7.10.2 <i>Abbildung 5.38</i> .....	126
7.10.3 <i>Abbildung 5.42</i> .....	126
7.10.4 <i>Abbildung 5.43</i> .....	126
7.10.5 <i>Abbildung 5.44</i> .....	127
7.10.6 <i>Abbildung 5.45</i> .....	127
<b>8 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>129</b>





# 1 Einleitung

Molekulare Erkennung spielt bei biologischen Prozessen in der Natur eine entscheidende Rolle für die jeweilige biologische Wirkung. Die Immunantwort<sup>[1]</sup>, bei der Antikörper als Reaktion auf sehr kleine Mengen Antigen gebildet werden, oder die Energieeinsparung durch Enzyme, die den Übergangszustand einer zu katalysierenden Reaktion stabilisieren können<sup>[2]</sup>, sind Beispiele für eine spezifische Bindung zwischen biologischen Wirtmolekülen und bestimmten molekularen Strukturen. Die hohe Selektivität dieser natürlichen Systeme wird z.B. bei Enzymen durch eine sogenannte Bindungsspalte auf der Enzymoberfläche erreicht<sup>[2]</sup>, deren Form komplementär zu der des einzulagernden Substrates (geometrische Komplementarität) ist und die Haftgruppen in definierter räumlicher Anordnung als stabile Strukturerkennungselemente besitzt.

Chemiker versuchen seit gut 25 Jahren, in den letzten 10 Jahren mit zunehmendem Erfolg, mit biologischen Modellen diese Eigenschaften für die verschiedensten Anwendungen nachzubilden<sup>[3],[4],[5]</sup>. So könnten Strukturerkennungselemente, die eine starke und selektive Bindung zu Molekülen eingehen können, als strapazierfähige, empfindliche Rezeptoren in der Spurenanalyse von Verbindungen in Matrices eingesetzt werden<sup>[7]</sup>. Weitere Möglichkeiten sind das Abtrennen unerwünschter Verbindungen aus der Nahrung oder aus Körperflüssigkeiten (z.B. Blutreinigung<sup>[6]</sup>), eine bei der industriellen Herstellung von Feinchemikalien notwendige präparative Trennung<sup>[7]</sup> oder der Einsatz als künstliche Enzyme.

Strapazierfähige Strukturelemente zur molekularen Erkennung lassen sich heute mit molekularen Imprinting-Techniken herstellen<sup>[8]</sup>. Dabei wird - ähnlich wie man sich früher die Bildung von Antikörpern vorstellte<sup>[9]</sup> - um ein als Templat (Matrize, Schablone) wirkendes Molekül herum vernetzend polymerisiert und dieses anschließend wieder herausgelöst. Zurück bleibt im Polymer ein "Abdruck" bzw. Hohlraum mit zur Wechselwirkung befähigten Gruppen<sup>[10]</sup>, der als "imprint" bezeichnet wird. Durch den zusätzlichen Einbau von katalytisch wirksamen Gruppen sollte man wie bei katalytisch aktiven Antikörpern<sup>[11]</sup> zu enzymähnlichen Katalysatoren gelangen.

Bereits 1949 wurden die ersten Materialien dargestellt, die man heute dem Forschungsgebiet des "molecular imprinting" zuordnen könnte. Damals fällt Dickey<sup>[12]</sup>, inspiriert von Linus Pauling, Kieselgel in Gegenwart von Methylorange (Templat). Die erhaltenen Gele adsorbierten nach Trocknen und Auswaschen des Farbstoffes Methylorange bedeutend besser als Ethylorange, verglichen mit gewöhnlichen Kieselgelen.

23 Jahre später, 1972, wurde das Prägen von organischen Polymeren erstmals im Arbeitskreis von G. Wulff<sup>[13]</sup> zur Darstellung von "enzym-analog gebauten Polymeren" beschrieben. Seitdem wurde in zahlreichen Arbeiten<sup>[8],[10],[13],[14]-[40]</sup> gezeigt, daß durch die Technik des "molecular imprinting" spezifische Bindungsstellen, ähnlich denen in Enzymen oder Antikörpern, in vernetzten synthetischen Polymeren erzeugt werden können. Die ersten Erfolge verzeichnete man bei der Herstellung von Säulenfüllmaterialien, die selektiv nur ein Enantiomer einer Verbindung (z.B. Zuckerderivate<sup>[41]</sup>, Aminosäurederivate<sup>[42],[43]</sup>) binden, so daß effektive Racematspaltung durch einfache chromatographische Verfahren möglich ist. So zeigt ein mit Phenyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid geprägtes Polymer eine Selektivität von  $\alpha = 5.0$  (Verhältnis der Komplexbildungskonstanten) für das D-Enantiomer<sup>[8],[44],[45]</sup>. Durch den Einsatz von mit jeweils einem Enantiomer geprägten Polymeren als stationäre Phase in der Flüssigchromatographie gelang z.B. die Racematspaltung von  $\beta$ -Blockern, entzündungshemmenden Mitteln und Pentamidinen<sup>[22]</sup>. Die bislang stärkste katalytische Beschleunigung (270-fach) für molekular geprägte Polymere erreichten K. Mosbach et al. für die Diels-Alder-Reaktion zwischen Tetrachlorothiophendioxid und Maleinsäureanhydrid<sup>[31]</sup>. Die katalytische Aktivität molekular geprägter Systeme liegt folglich noch ungefähr einen Faktor  $10^2$  unter dem Wert, der für katalytische Antikörper erreicht wird, und weit entfernt von der katalytischen Aktivität natürlicher Enzyme, die eine Reaktion um das  $10^6$  bis  $10^{12}$ -fache beschleunigen können.

Ansatzpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Übertragung der Imprinting-Technik auf hochverzweigte, gut lösliche Polymermatrizes. Bisher verwendete Systeme auf Polystyrol- oder Polymethylmethacrylatbasis sind aufgrund des hohen Vernetzeranteils bei der Polymerisation unlöslich. Dadurch hat der Einsatz molekular geprägter Polymere, z.B.

als Katalysatoren, einen heterogenen Prozess zu Folge, der u. a. diffusionslimitiert ist. In diesem Punkt sollte der Austausch der unlöslichen Polymermatrix gegen lösliche Systeme die Transportbedingungen in geprägten Polymeren deutlich verbessern.

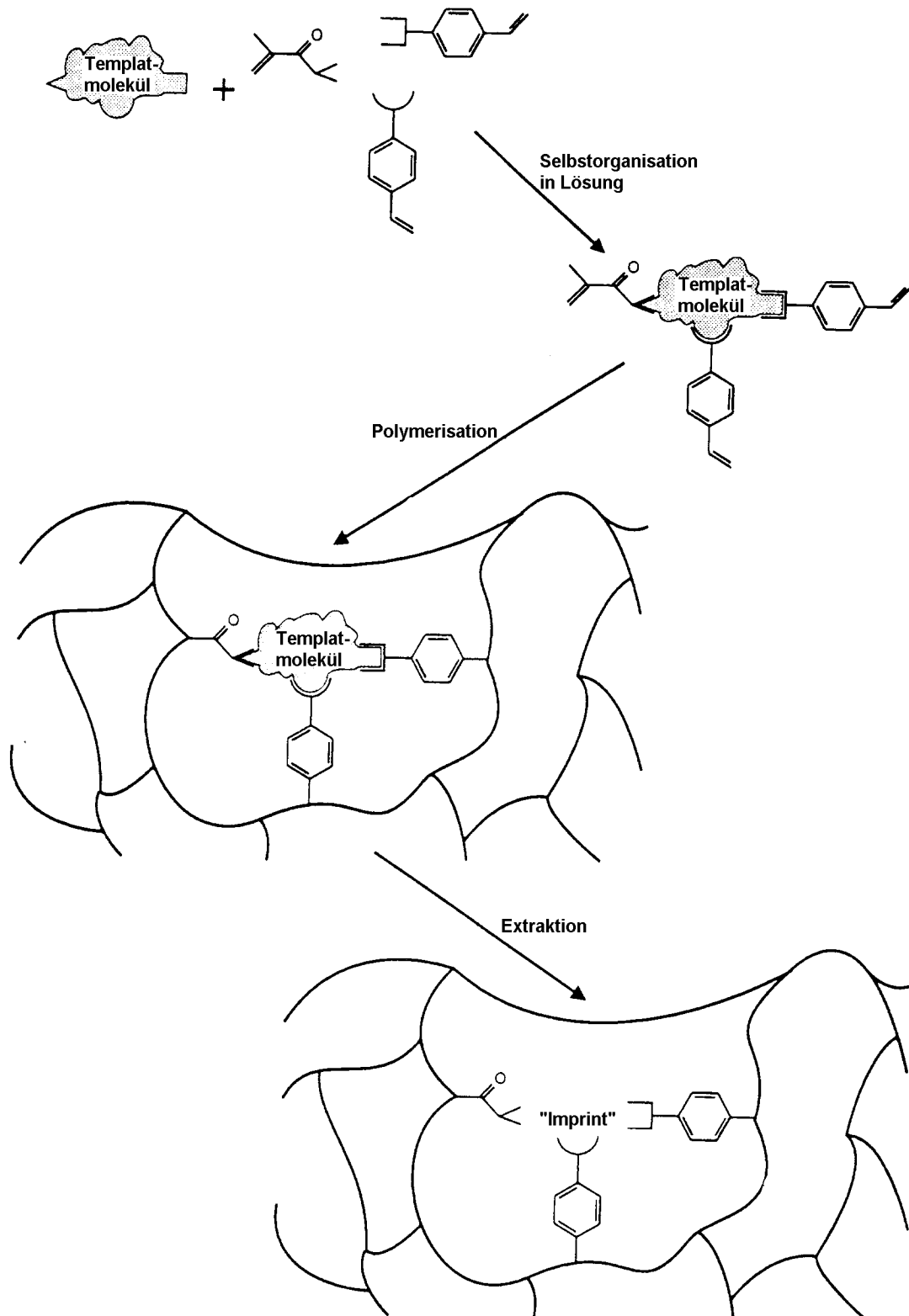


## 2 Grundlagen

### 2.1 Molekulares Prägen

#### 2.1.1 Prinzip

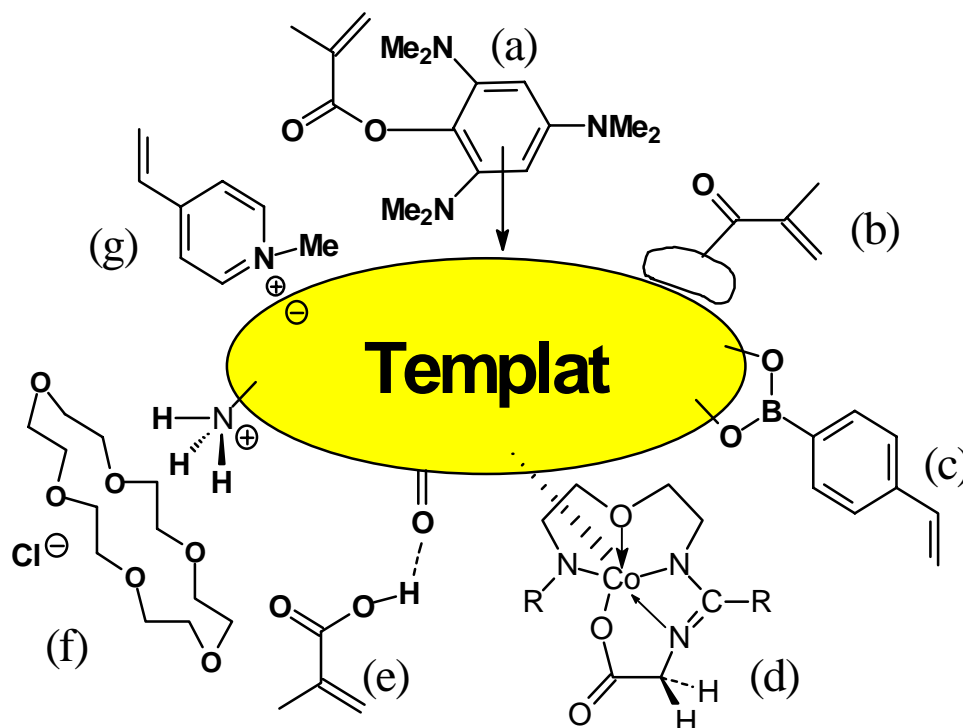
Das Prinzip des "molecular imprinting" kann folgendermaßen illustriert werden: Durch vernetzende Polymerisation eines geeigneten Monomer- (z.B. MAA, MMA, Styrol) und Vernetzergemisches (z.B. Ethylenglycoldimethacrylat, Ethylendimethacrylat, Divinylbenzol) in Gegenwart des Templates (Vorlage) wird ein Polymernetzwerk hergestellt. Die Vorlage für das Molekül, das später selektiv erkannt werden soll, wird dabei vom Polymer umschlossen. Anschließend wird die Vorlage wieder aus dem vernetzten Polymer herausgewaschen bzw. extrahiert, wobei Hohlräume (imprints) zurückbleiben, deren Form und Polaritätsverteilung (Dipole, H-Brückendonoren und -akzeptoren, Ladungen, hydrophobe Wechselwirkungen) zur Vorlage komplementär sind (*Abb. 2.1*). Derart geprägte Polymere zeigen bei der Wiederbelegung mit Substrat eine ausgeprägte Affinität für das zum Prägen verwendete Templat, weisen also entsprechende spezifische Bindungsstellen auf.



**Abb.2.1** Prägen eines synthetischen Polymers mit einem molekularen Templat (schematisch<sup>[30]</sup>).

## 2.1.2 Anbindung der Template

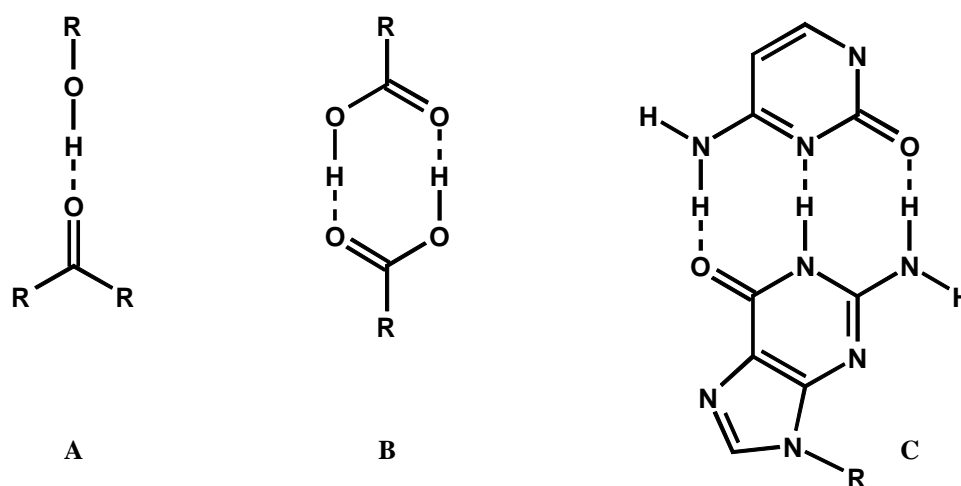
Eine besondere Bedeutung kommt bei der Technik des "molecular imprinting" der Anbindung der Template zu, da die Stabilität der Wechselwirkung zwischen polymerisierbarem Monomer und Templat die Qualität des "imprints" bestimmt. Hier werden seit den Anfängen der Methode zwei unterschiedliche Wege verfolgt. G. Wulff in Düsseldorf und K.J. Shea in Kalifornien arbeiten beispielsweise mit kovalenter Anbindung der Template an die polymerisierbaren Monomere, während z.B. K. Mosbach (Schweden) hauptsächlich nicht-kovalente Wechselwirkungen (ionische WW, H-Brücken, hydrophobe WW) verwendet. Eine kovalente Anbindung führt oft zu einem Optimum an Spezifität des Hohlräumens, ist jedoch auf wenige Systeme beschränkt, da die Anbindung reversibel sein muß und die Bindungen sehr schnell geknüpft und gespalten werden sollten, vor allem wenn Anwendungen in der Chromatographie in Betracht gezogen werden. Nach den Arbeiten von Wulff erwiesen sich unter den genannten Gesichtspunkten die Boronsäureester als ideal<sup>[15],[16],[41],[46]-[50]</sup>.



**Abb.2.2** Bindungsarten, die für den Prägeprozess ausgenutzt werden können: **a**  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung; **b** hydrophobe/Van der Waals-Wechselwirkungen; **c** kovalente Bindungen; **d** Metall-Ligand-Bindungen; **e** Wasserstoffbrücken; **f** Kronenether-Ion-Wechselwirkungen; **g** ionische Wechselwirkungen<sup>[30]</sup>.

Die nicht-kovalente Methode erlaubt dagegen den Einsatz einer Vielfalt an funktionalisierten Monomeren zur Anbindung an das Templatmolekül. Ausnutzen lassen sich hier u. a.  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken, hydrophobe/Van der Waals-Wechselwirkungen und ionische Wechselwirkungen (Abb. 2.2). Aus der schwächeren Bindung zwischen Templat und polymerisierbarem Monomer resultiert in den meisten Fällen ein Verlust an Spezifität des Hohlraumes. Vorteilhaft wirkt sich dagegen der potentiell bedeutend schnellere Substrataustausch aus. Darüber hinaus scheint die nicht-kovalente Methode hinsichtlich der Nachahmung von Wechselwirkungen in biologischen Prozessen das geeignetere System zu sein.

In vielen Fällen erweist sich die Ausnutzung von  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen oder Wasserstoffbrücken als guter Kompromiß zwischen Templatstabilität und der effektiven Abspaltung des Templats nach dem Prägen. Im Bereich der Wasserstoffbrücken ergeben sich für die Zukunft wahrscheinlich die meisten Möglichkeiten, besonders über "Vielfach-Wechselwirkungen" bis hin zu drei H-Brücken mit 6 Zentren (Abb. 2.3 C), wie sie bei der Basenpaarung der DNA auftreten.



**Abb. 2.3** Möglichkeiten zur Anbindung eines Templates über Wasserstoffbrücken: **A** 1 H-Atom, 2 Zentren; **B** 2 H-Atome, 4 Zentren; **C** 3 H-Atome, 6 Zentren<sup>[30]</sup>.

Von entscheidender Bedeutung ist neben der reversiblen Anbindung der Template auch die Zugänglichkeit der geschaffenen Hohlräume. Hier werden die besten Ergebnisse erzielt, wenn die vernetzende Polymerisation in Gegenwart einer optimalen Mischung aus Lösungsmittel und Fällungsmittel für das resultierende Polymer durchgeführt wird<sup>[8],[18],[30],[48],[51]</sup>. Dadurch wird eine hochporöse Morphologie erzeugt, bei der die



Bindungsstellen nicht tief im Polymerinneren liegen, sondern an der inneren Oberfläche der Poren. Damit wird die Diffusion der Substrate/Produkte erleichtert und der Einsatz eines starren Polymernetzwerkes (PS, PMMA, usw.) für die Formstabilität der Bindungsstellen ist möglich.

### 2.1.3 Transport von Substraten

In einem relativ starren System ist die Diffusion des Substrates in eine im inneren liegende, dreidimensionale Bindungsstelle stark behindert. Die dreidimensionale komplementäre Geometrie einer Bindungsstelle ermöglicht maximale, spezifische Wechselwirkung mit einem Substrat, und damit auch größtmögliche Selektivität. Enzyme lösen dieses Problem durch eine Art der Anpassung, die man als "induced fit" bezeichnet<sup>[77]</sup>. Dabei nimmt das Enzym in Abwesenheit des Substrates eine andere Konformation ein, als wenn das Substrat an die Bindungsstelle gebunden ist. Dies ermöglicht eine geschlossenere Struktur des Enzym/Substrat-Komplexes als in einem starren Schlüssel-Schloß-System, und erlaubt dabei gleichzeitig eine schnelle Eindiffusion des Substrates bzw. Abdiffusion der Produkte durch eine teilweise "Öffnung" der Bindungsstelle. Mit der Verwendung von hochverzweigten Polymeren als Matrixpolymere sollte es aufgrund der Flexibilität des Gesamtmoleküls möglich sein, einen "induced fit" zu erreichen. Hochverzweigte Polymere weisen eine höhere Segmentdichte und damit weniger konformative Freiheitsgrade auf als ihre linearen Analoga, so daß die Struktur des hochverzweigten Moleküls bereits durch geringe intramolekulare Vernetzung fixiert werden kann. Aufgrund des intramolekularen Charakters der Fixierung sollte daß System homogen bleiben und eine ungehinderte Diffusion ermöglichen. Die katalytisch aktive Gruppe soll sich dabei an der fokalen Position befinden, so daß pro Molekül genau eine katalytisch aktive Stelle in definierter Umgebung existiert. Für den erfolgreichen Einsatz von hochverzweigten Polymeren ist dann allerdings Voraussetzung, daß sich die templat-modifizierte fokale Gruppe während des Prägens, also der Fixierung der Konformation, im Polymerinneren befindet. In der Literatur gibt es bereits spektroskopische Untersuchungen hinsichtlich der Konformation von Dendrimersegmenten in unpolaren Lösungsmitteln, die hier als Modell dienen können. Fréchet et al. verknüpften N-Methyl-4-nitroanilin mit der fokalen Gruppe von Polyether-Dendrimersegmenten und untersuchten die Solvatochromie der Produkte in Abhängigkeit von der Generationenanzahl<sup>[78]</sup>. Beim Übergang von der dritten zur vierten Generation beobachteten sie eine deutliche Verschiebung des Absorptionsmaximums in Lösungsmitteln mit niedriger Polarität und ordneten dies dem Übergang von einer ausgedehnten zu einer kugelförmigen

Struktur, also dem "Umstülpen" des Dendrimersegments, zu.

Diese Befunde sprechen dafür, daß Dendrimersegmente höherer Generationen je nach Lösungsmittel kompakte, kugelförmige Strukturen aufweisen können. Hochverzweigte Polymere höherer Polymerisationsgrade weisen hier als nicht perfekt-verzweigte Verwandte der Dendrimeren ähnliches Verhalten auf.

Gegenüber den ebenfalls denkbaren klassischen Mikrogelen zeichnen sich die hochverzweigten Polymere dadurch aus, daß sie gezielt an der einzigen fokalen Gruppe funktionalisiert werden können, wodurch Systeme mit genau einer Bindungsstelle (Imprint) pro Polymermolekül, ähnlich wie bei Enzymen, realisieren lassen.

### **2.1.4 Auswahl der Template**

In vielen Fällen, darunter auch die geschilderten (s. *Kap. 2.2.2*), wurden sowohl zur Erzeugung katalytisch aktiver Antikörper als auch katalytisch aktiver geprägter Polymere die gleichen Vorlagen verwendet, wobei sich mit katalytisch aktiven Antikörpern meist die besseren Ergebnisse erzielen ließen. Daraus läßt sich aber immerhin ableiten, daß diese Vorlagen prinzipiell gut geeignet sind, eine Bindungsstelle mit der richtigen räumlichen Struktur und einer katalytisch aktiven Gruppierung in geeigneter Position in der Bindungsstelle (Hohlraum) zu induzieren. Geeignete Vorlagen lassen sich aber nicht nur im Bereich der katalytisch aktiven Antikörper finden. In jüngster Zeit erscheinen auch aus dem Bereich der organischen Chemie Publikationen, die sich mit der Entwicklung von "active site-Modellen" beschäftigen. So berichteten M. Kalesse et al.<sup>[76]</sup> über die Entwicklung einer synthetischen Ribonuclease für die Spaltung des Phosphorsäurediesters 2-Hydroxypropyl-p-nitrophenylphosphat. Katalytische Aktivität erreichte M. Kalesse durch Präorganisation der katalytisch aktiven Bis(guanidinium)-Gruppe und einer Imidazoleinheit als intramolekulare Base. Als Gerüst für die Anordnung der funktionellen Gruppen wurde Corticosteron verwendet, das an C-17 mit der Base und an C-11 mit der Bis(guanidinium)-Gruppe modifiziert wird. Das aktivste Steroid beschleunigte die Spaltung von 2-Hydroxypropyl-p-nitrophenylphosphat in Wasser immerhin um den Faktor 10. Ersetzt man das Steroidgerüst durch einen planaren, konjugierten Aromaten, verschwindet die katalytische Aktivität. Man kann die Bildung einer "hydrophoben Tasche" durch das Steroid diskutieren, die die Substratbindung erleichtert und damit für die katalytische Aktivität mitverantwortlich ist.

### 2.1.5 Struktur der Polymermatrix

Die Struktur der Polymermatrix spielt beim Molecular Imprinting ebenfalls eine wichtige Rolle. Die spezifische Hohlraumstruktur wird durch die Gesamtanordnung der Polymerketten (Topochemie) um ein niedermolekulares Molekül bestimmt. Daraus resultiert zum einen die Bezeichnung "enzym-analog" für die geprägten Polymere und zum anderen die Annahme eines Schlüssel-Schloß-Prinzips für die Einlagerung der Gastmoleküle in die Hohlräume. Bei der Polymeroptimierung fällt folgenden Gesichtspunkten eine zentrale Rolle zu<sup>[18]</sup>:

- a) Die Steifigkeit des Polymernetzwerkes läßt die Hohlräume auch nach dem Entfernen der Matrizenmoleküle ihre Form behalten und so eine hohe Selektivität aufweisen.
- b) Eine hohe Flexibilität der Polymerstruktur steht im Gegensatz zu Punkt a), ist aber für die Kinetik wesentlich, um eine schnelle Gleichgewichtseinstellung bei der Einlagerung des Substrats in den Hohlraum zu erreichen.
- c) Eine gute Zugänglichkeit möglichst vieler Hohlräume im hochvernetzten Polymer kann durch eine hochporöse Morphologie erreicht werden, bei der die Bindungsstellen nicht tief im Polymerinneren liegen, sondern an der inneren Oberfläche der Poren. Gleichzeitig führt die Lage der Bindungsstellen an der inneren Oberfläche dazu, daß nur ein Teil der möglichen Wechselwirkungen ausgenutzt werden kann, weil das Substrat nicht vollständig umschlossen wird.
- d) Die mechanische Stabilität der resultierenden, vernetzten Polymerpartikel ist für viele Anwendungen, z.B. in HPLC-Säulen bei hohem Druck oder als Katalysator im Rührkessel, von grundlegender Bedeutung.
- e) Thermische Stabilität der Polymere ermöglicht ihre Verwendung bei höheren Temperaturen, bei denen die Reaktionsgeschwindigkeit häufig wesentlich günstiger ist.

Die bisher verwendeten Systeme auf Polystyrol- und Polymethylmethacrylatbasis weisen aufgrund ihrer hohen Vernetzung und ihrer Unlöslichkeit bei den Punkten b) und c) sicher Defizite auf, die durch den Einsatz löslicher, hochverzweigter Polymermatrizes korrigiert werden könnten.

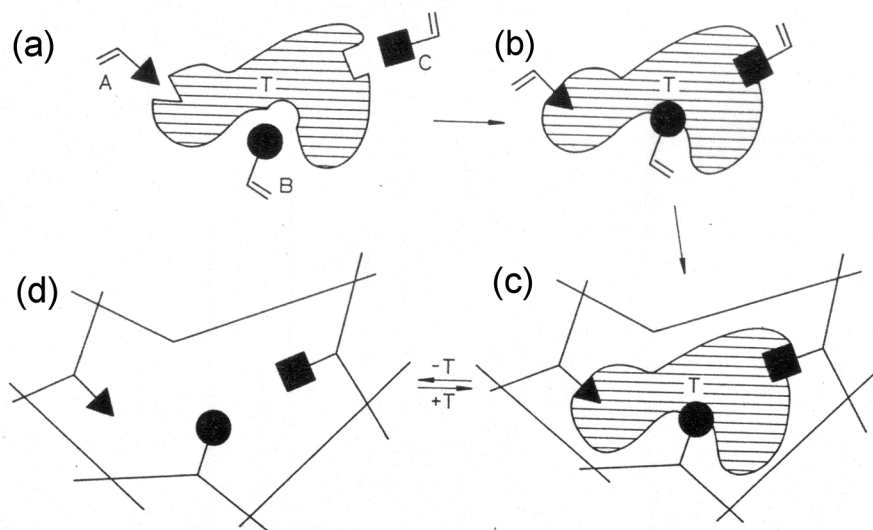
## 2.2 Stand der Forschung

Wie bereits in der Einleitung angedeutet, konnten mit der Technik des ‘‘Molecular Imprinting‘‘ die ersten Erfolge im Bereich der Trägermaterialien für die Säulenchromatographie erzielt werden, die seit Anfang der 90er Jahre im Labor genutzt werden<sup>[52]</sup>. Wenig später wurden auch die ersten Erfolge auf dem Katalysesektor erzielt, der sich allerdings bis zum heutigen Zeitpunkt nur sehr langsam entwickelt hat.

### 2.2.1 Geprägte Materialien für die Säulenchromatographie

#### 2.2.1.1 Kovalente Anbindung der Template

Die ersten molekular geprägten Polymere wurden nach der kovalenten Methode synthetisiert. *Abb. 2.4* zeigt dieses Konzept, das von G. Wulff entwickelt wurde.

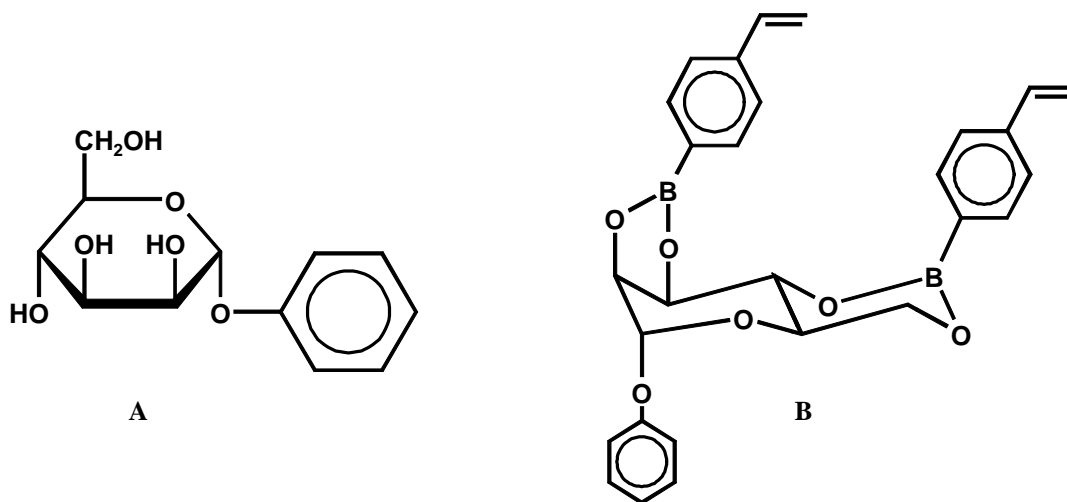


**Abb. 2.4** Schematische Darstellung des Imprintings spezifischer Hohlräume in einem vernetzten Polymer durch ein kovalent gebundenes Templat **T** mit drei verschiedenen Haftgruppen.

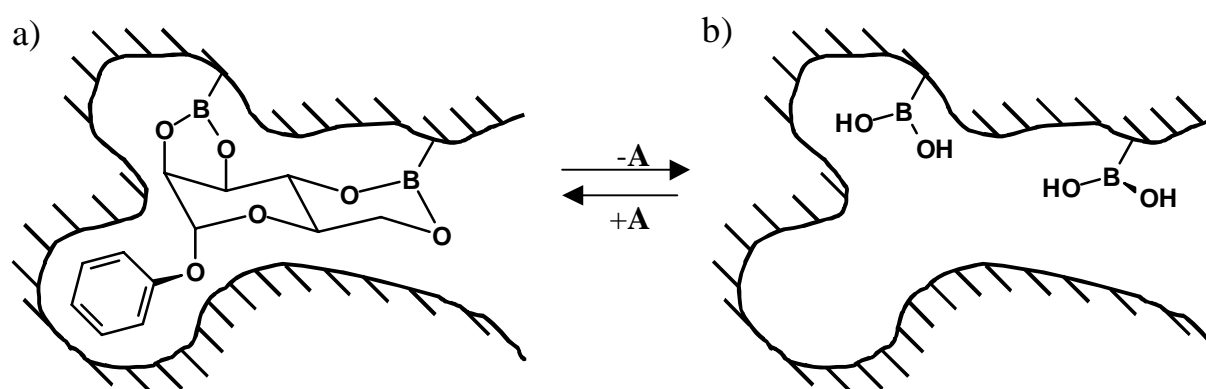
Die zum Fixieren des Templates **T** in das Polymer einzuführenden Gruppen (Haftgruppen **A**, **B** und **C** in *Abb. 2.4*) werden in Form von polymerisierbaren Vinylderivaten (a) an ein geeignetes Templat gebunden (b). Diese Vinylmonomere werden in Anwesenheit eines Inertlösungsmittels (Def.: Lösungsmittel für Monomer, Fällungsmittel für Polymer) mit Vernetzermolekülen copolymerisiert, so daß ein makroporöses Polymernetzwerk entsteht, in das das Templat eingebaut ist (c). Nach dem Entfernen des Templates

bleiben im Polymer spezifische Imprints zurück (d), deren Gestalt und Anordnung der funktionellen Gruppen komplementär zum eingesetzten Templat sind.

Als Beispiel für die Prägemethode soll die Polymerisation des Matrizenmonomers **A** beschrieben werden, da für dieses System bereits umfangreiche Optimierungsarbeiten durchgeführt wurden<sup>[15],[16],[41],[46]-[50]</sup>. Als Templat findet Phenyl- $\alpha$ -D-mannopyranosid **B** Verwendung, an das zwei Moleküle 4-Vinylboronsäureester durch Veresterung mit jeweils 2 OH-Gruppen gebunden werden. Die Boronsäure wurde als Bindungsstelle gewählt, weil sie eine schnelle und reversible Wechselwirkung mit Diolen eingeht (s. a. Kap. 2.1.2 ).



Das Monomer **B** wird mit einem hohen Anteil an bifunktionellem Vernetzer (Ethylendimethacrylat) in Gegenwart eines Inertlösungsmittels radikalisch copolymerisiert, wobei makroporöse Polymere mit hoher innerer Oberfläche und einer permanenten Porenstruktur erhalten werden. Die Matrize lässt sich durch Behandeln mit Wasser oder Methanol bis zu 95 % abspalten (Abb.2.5).

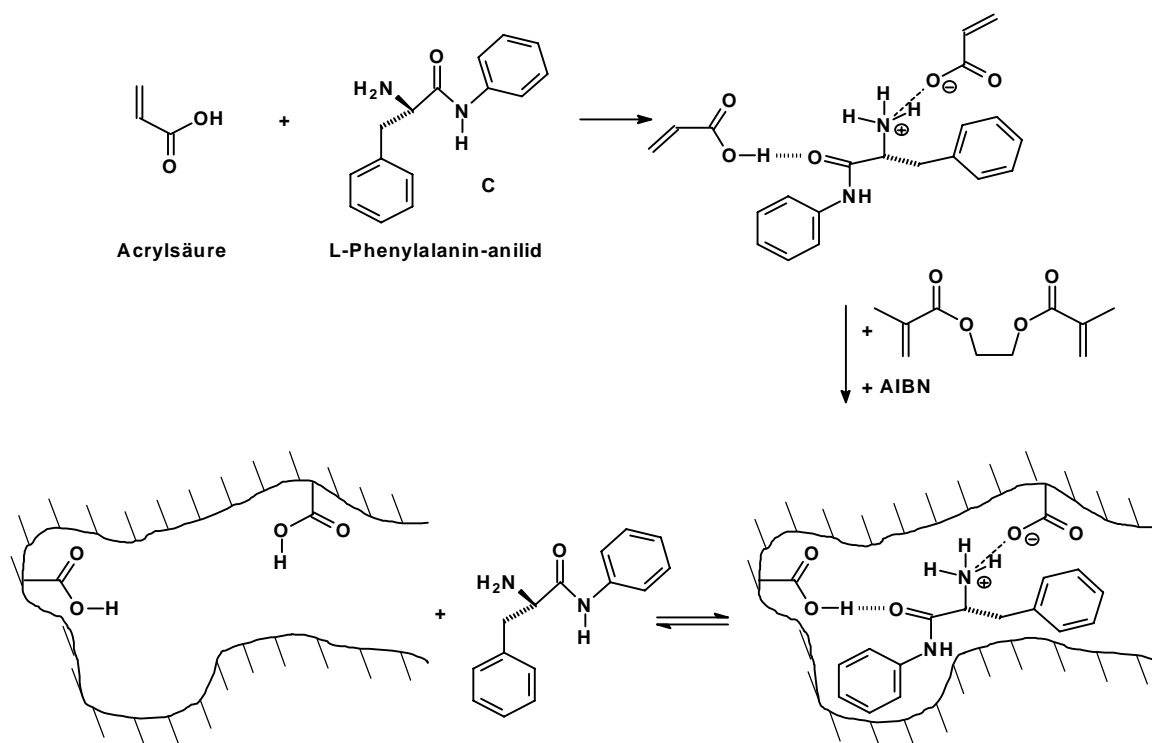


**Abb.2.5** Schematische Darstellung eines durch Polymerisation von **B** erhaltenen Hohlraumes (a). Mit Wasser oder Alkohol kann das Matrizenmolekül **A** entfernt werden (b). Durch Zugabe von **A** erhält man Wiederbelegung zu der in (a) gezeigten Form. Die Haftung des Matrizenmoleküls erfolgt in diesem Fall durch kovalente Bindung<sup>[53]</sup>.

Der korrekte Aufbau des Hohlraumes läßt sich durch Racematspaltungsversuche der optischen aktiven Matrizenverbindung **A** ermitteln. Dazu wird das von den Matrizenmolekülen befreite Polymer mit dem Racemat von **A** äquilibriert, wobei das als Matrize verwendete Enantiomer bevorzugt aufgenommen wird. Die Selektivität wird durch den aus der Chromatographie bekannten Trennfaktor  $\alpha$  (Verhältnis der Verteilungskoeffizienten von D- und L-Form zwischen Lösung und Polymer) ausgedrückt. In Abhängigkeit von der Polymerstruktur und den Äquilibrierungsbedingungen werden  $\alpha$ -Werte zwischen 1.2 und 6.0 erhalten, womit Basislinien-Trennungen der Racemate in der Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) erreicht werden<sup>[8]</sup>.

### 2.2.1.2 Nichtkovalente Anbindung der Template

Die hohen Selektivitäten bei der Racematspaltung, die unter *Kap. 2.2.1.1* beschrieben wurden, zeigen klar, daß definierte Hohlräume mit definierter Anordnung von funktionellen Gruppen durch molekulares Prägen erhalten werden können. Eine enorme Erweiterung der Anwendungsmöglichkeiten erfuhr das Verfahren 1988, als es K. Mosbach et al.<sup>[19]</sup> gelang, durch ausschließlich nichtkovalente Wechselwirkung eine effektive Prägung zu erreichen. Die polymerisierbaren Monomere besitzen funktionelle Gruppen, die zu intermolekularen Wechselwirkungen mit den Matrizenmolekülen fähig sind. Diese Monomere werden in Anwesenheit der Matrizenmoleküle mit Vernetzermolekülen copolymerisiert, damit man ein hochvernetztes, relativ starres Polymer erhält. Der Zusatz eines Porogens führt auch hier zur Bildung makroporöser Polymere.



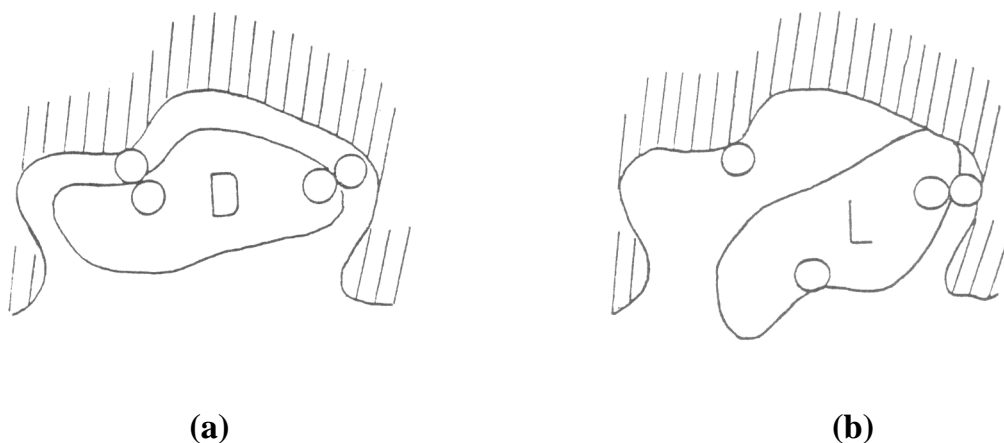
**Abb.2.6** Schematische Darstellung des nichtkovalenten Prägens mit L-Phenylalanin-anilid C als Matrize

Das Herauslösen der Matrizenmoleküle erfolgt durch Waschen/Extraktion mit geeigneten Lösungsmitteln, wobei nur noch die, relativ zu kovalenten Bindungen, schwachen Wechselwirkungen gebrochen werden müssen.

Abb.2.6 zeigt ein Beispiel von vielen anderen Untersuchungen, die das Konzept des nichtkovalenten molekularen Prägens anwenden, mit L-Phenylalanin-anilid C als Matrize. Die Polymerisation erfolgt mit Acrylsäure als Comonomer unter den für A ermittelten Polymerisationsbedingungen. Eine Acrylsäureeinheit geht mit dem Matrizenmolekül C eine elektrostatische Wechselwirkung, eine andere eine Wasserstoffbrückenbindung ein. Nach umfangreichen Optimierungsarbeiten des Verfahrens in den Arbeitskreisen von K. Mosbach und K.J. Shea<sup>[42],[54]-[58]</sup> wurden ähnlich hohe Selektivitäten bei der Racematspaltung wie im Fall der kovalent gebundenen Borsäureester von G. Wulff erreicht (Trennfaktoren  $\alpha = 4 - 8$ ).

Die in Kap. 2.2.1.1 und Kap. 2.2.1.2 beschriebenen Polymere lassen sich, wie schon mehrfach angesprochen, als stationäre Phase in der Chromatographie verwenden. Besonders interessant ist hier die effektive Racematspaltung, wenn ein reines Enantiomer als Matrize verwendet wurde. Der Imprint im Polymer ist asymmetrisch aufgebaut, so daß sich nur das richtige Enantiomer, zu allen Haftgruppen optimal orientiert, einlagern kann.

Das falsche Enantiomer kann zwar die gleichen Wechselwirkungen mit den Haftgruppen des Polymers ausbilden, aber nicht alle gleichzeitig. Man spricht hier von der Zweipunktbindung des richtigen Enantiomers im Gegensatz zur Einpunktbindung des falschen Enantiomers, die für die Unterschiede in der Bindungskonstante verantwortlich sind.



**Abb.2.7** **a** Zweipunktbindung des richtigen Enantiomers, **b** die beim falschen Enantiomer nicht möglich ist.

Interessant sind auch Racematspaltungen von Substanzen, die den Matrizenverbindungen nur ähneln. Bei Untersuchungen an Glycerinsäureestern stellte sich heraus, daß Polymere, die mit einem chiralen Ester geprägt wurden, verschiedene andere Esterracemate trennen können, auch wenn der Alkoholrest im Racemat variiert wird (Methyl-, Ethyl-Benzyl- oder *p*-Nitrobenzyl). Bei gleicher Anordnung der funktionellen Gruppen ist die Qualität der Racematspaltung abhängig von Form und Größe des restlichen Moleküls. Man erreicht damit allerdings lediglich Selektivitäten  $\alpha$  von 1.1 bis 1.7<sup>[19]</sup>.

### 2.2.2 Katalytisch aktive Polymere durch molekulares Prägen

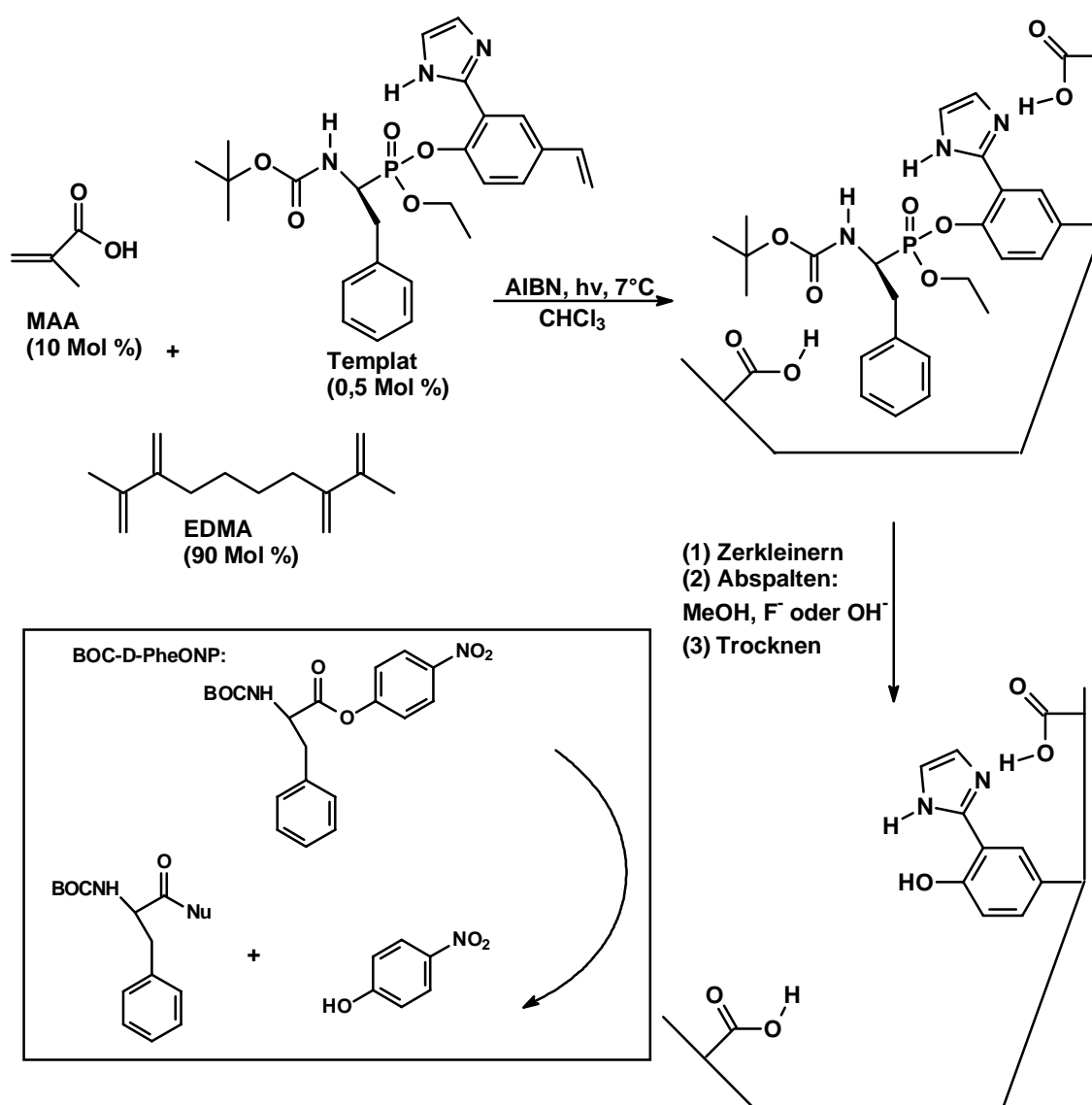
Neben der einfachen Erkennung stabiler chemischer Verbindungen (s. Kap. 2.2.1) wurden für geprägte Polymere schon Überlegungen dahingehend angestellt, ob eine katalytische Aktivität wie bei den katalytisch aktiven monoklonalen Antikörpern erzielt werden kann. Bemerkenswert ist bei katalytisch aktiven monoklonalen Antikörpern die Möglichkeit, Reaktionen mit Reagenzien durchzuführen, die in lebenden Zellen nicht vorkommen. Beispiele hierfür sind Oxidationen mit  $\text{NaIO}_4$ <sup>[59],[60]</sup> und Reduktionen mit  $\text{LiBH}_4$ <sup>[59],[61]</sup>. 1989 gelang Wulff<sup>[62]</sup> mit molekular geprägten Polymeren die beachtliche selektive Reduktion eines 3,17-Diketosteroids durch  $\text{LiAlH}_4$ . Die Synthese kataly-



tisch aktiver geprägter Polymere wird ähnlich wie bei der Gewinnung katalytisch aktiver Antikörper über die Verwendung von Übergangszustandsanaloga chemischer Reaktionen als Templat realisiert. Trotz anfänglicher Schwierigkeiten in den Jahren nach 1972 hat sich die Molecular Imprinting-Technologie gerade in den letzten 5-7 Jahren rasant entwickelt, so daß potentielle Anwendungsgebiete in den Bereichen Trennverfahren, künstliche Antikörper, Biosensoren und katalytisch aktive Polymere oder "Plastikenzyme" entstanden sind<sup>[23]</sup>. Im zuletzt genannten Bereich, in den auch die vorliegende Arbeit fällt, sind bis heute allerdings nur etwa zwei Dutzend Publikationen erschienen, die sechs verschiedene Reaktionstypen beschreiben:

- 1) Spaltung von Aminosäureestern (chymotrypsin-ähnliche Aktivität)<sup>[26],[63]-[66]</sup>, auch enantioselektiv<sup>[67]</sup>
- 2) Spaltung von aktivierten Estern wie *p*-Nitrophenylacetat<sup>[68]-[70]</sup>
- 3) Katalytisch aktive Polymere für Reaktionen unter Einbeziehung von Coenzymen, z.B. kat. Adduktbildung zwischen Pyridoxal und Phenylalaninanilid<sup>[20]</sup>
- 4)  $\beta$ -Eliminierungsreaktionen, z.B. HF-Abspaltung aus 4-Fluoro-4-(4'-nitrophenyl)-2-butanon<sup>[71],[72]</sup>
- 5) Künstliche Aldolasen für die Aldolkondensation von Acetophenon und Benzaldehyd<sup>[73]</sup>
- 6) Bimolekulare Diels-Alder-Reaktion<sup>[31]</sup>

Bei katalytisch aktiven Polymeren kommt zur Bildung einer geeigneten Bindungsstelle noch die Forderung nach einer "richtig" positionierten katalytisch aktiven Gruppe hinzu. Im Falle der Spaltung von *t*-BOC-Phenylalanin-*p*-nitrophenylester (Boc-D-PheONP) platzierten Sellergren und Shea<sup>[26]</sup> ein Nucleophil in Nachbarschaft zur reaktiven Carbonylgruppe und eine Imidazol- sowie Carboxylgruppe in Wasserstoffbrückendistanz zu dem Nucleophil. Das Templat T (s. Abb. 2.8) wurde in einer freien radikalischen Polymerisation mit Methacrylsäure und Ethylendimethacrylat als Vernetzer polymerisiert. Die anschließende Extraktion des Templates erfolgte auf unterschiedliche Weise (**i** Waschen in Methanol/Chloroform oder **ii** Soxhlet-Extraktion mit Methanol; anschließend **iii** CsF in Methanol bei 60 °C bzw. **iv** 0.5 M Natriumcarbonatlösung in Methanol bzw. **v** 1 M Natriumhydroxidlösung im Methanol), um die Effektivität der Templatabspaltung zu untersuchen.

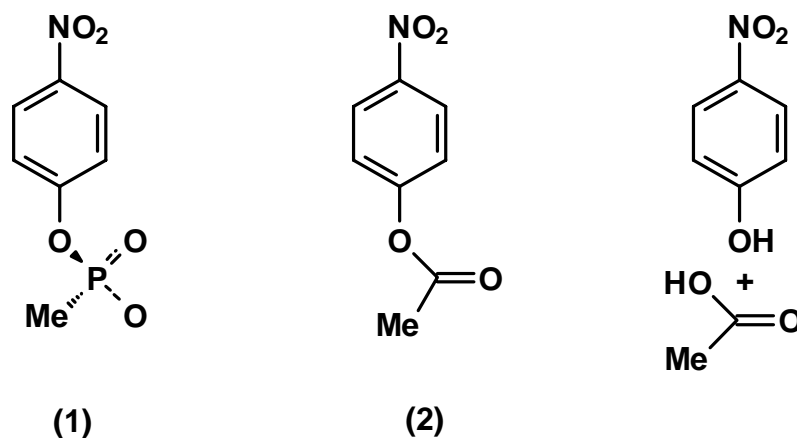


**Abb.2.8** Schematische Darstellung der Spaltung von *t*-BOC-Phenylalanine-*p*-nitrophenylester (Boc-D-PheONP) mit geprägten Polymeren

Während durch die Extraktion mit Methanol/Chloroform lediglich 23% des Templates abgespalten werden konnten, wurden unter Umesterungsbedingungen mit CsF beachtliche 98% der Matrize wieder aus dem geprägten Polymer heraus gewaschen. Den größten katalytischen Effekt (Faktor 2.54) zeigten die unter basischen Bedingungen gewaschenen Polymere, obwohl eine Katalyse nur bei pH-Werten kleiner 7 beobachtet werden konnte. Bei pH-Werten größer 7 inhibierten die Polymere die gewünschte Ester-spaltung.

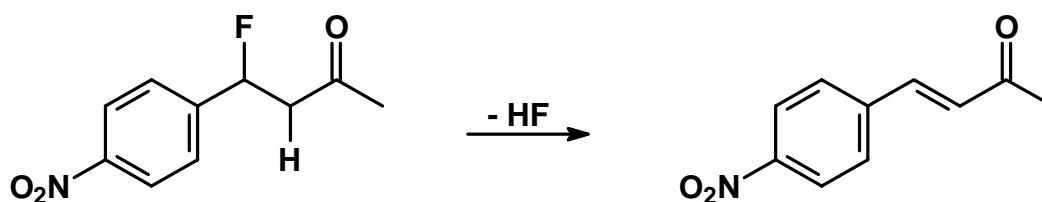
Analog gelingt die in Abb.2.9 gezeigte Spaltung von *p*-Nitrophenylacetat in einem mit *p*-Nitrophenyl-methylphosphonat geprägten Poly[4(5)-vinylimidazol]. Als bifunktionel-

len Vernetzer verwendeten Mosbach et al.<sup>[68]</sup> 1,4-Dibrombutan. Die Extraktion des Templates *p*-Nitrophenyl-methylphosphonat erfolgte durch intensive Waschzyklen mit Phosphonat-Puffer (pH=7) und Methanol.



**Abb.2.9** *p*-Nitrophenyl-methylphosphonat (1) als Übergangszustandsanalogon für die Hydrolyse von *p*-Nitrophenylacetat (2).

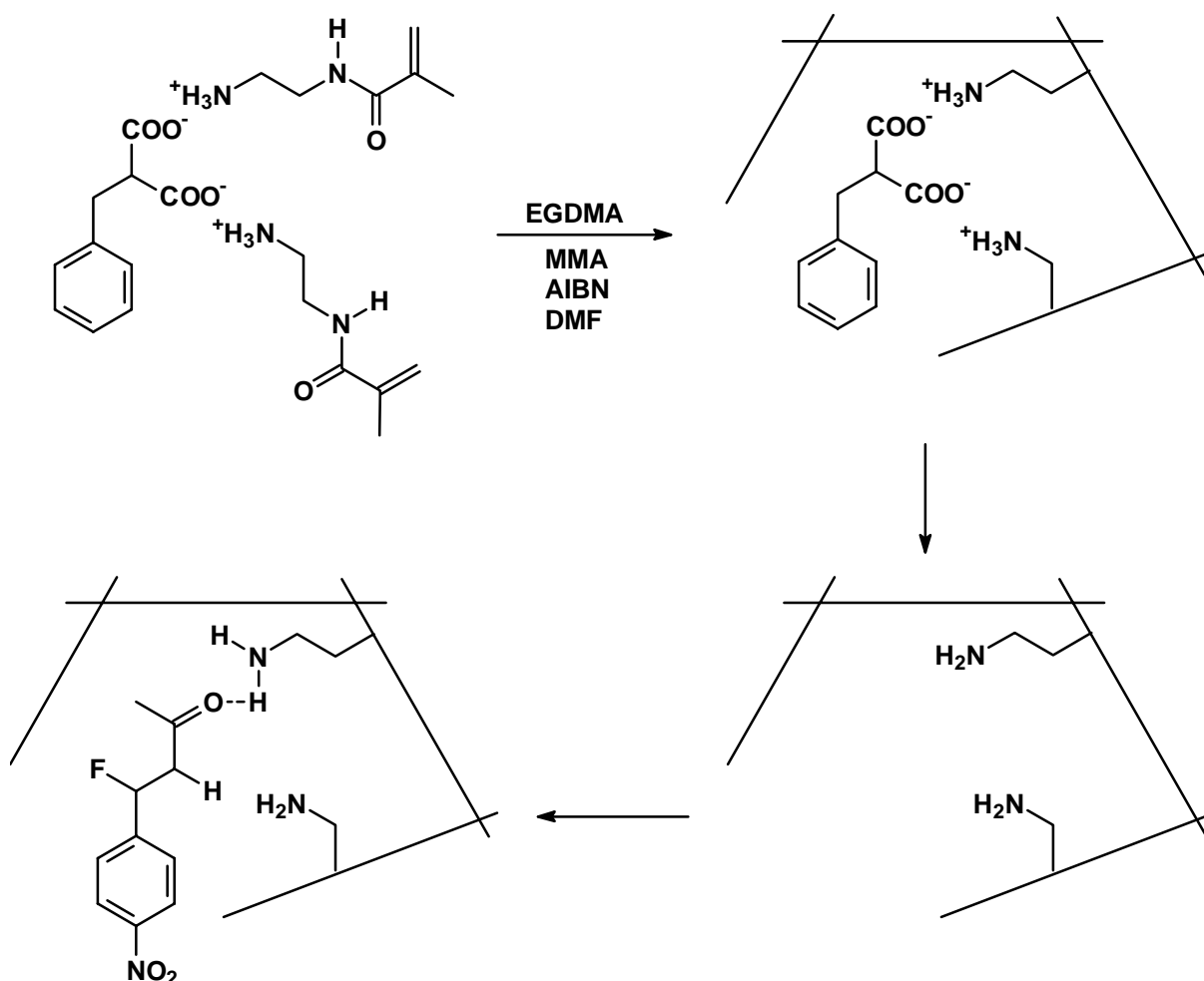
Mosbach et al.<sup>[71]</sup> versuchten im Falle der Dehydrofluorierung von 4-Fluor-4-(4'-nitrophenyl)-2-butanon, durch die Verwendung von Isopropylbenzylamin zum Prägen eines vernetzten Methacrylsäure/Ethylenglycoldimethacrylat-Copolymers, den Einbau einer als katalytisch aktive Gruppe geeigneten Carboxylatfunktion in einer relativ zum Substrat für die Dehydrofluorierung günstigen räumlichen Position zu erreichen. Die derart geprägten Polymere wiesen gegenüber analog aufgebauten, jedoch nicht geprägten Polymeren eine bis zu 2.4-fach höhere Beschleunigung der HF-Abspaltung auf.



**Abb.2.10** HF-Eliminierung aus 4-Fluor-4-(4'-nitrophenyl)-2-butanon.

Weitere Versuche von Shea<sup>[72]</sup> zeigten, daß die Beschleunigung in einem besser angepaßten System bis zum 8.6-fachen gesteigert werden kann. Shea verwendete als Matrixpolymer ein vernetztes Copolymer aus MMA, Ethylenglycoldimethacrylat und 2-Aminoethylacrylamid, um so Aminogruppen als basische katalytisch aktive Gruppen zu erhalten (Abb.2.11). Außerdem setzte er mit Benzylmalonsäure eine Vorlage ein, die nicht nur durch elektrostatische Wechselwirkung einer der Carboxylgruppen eine Ami-

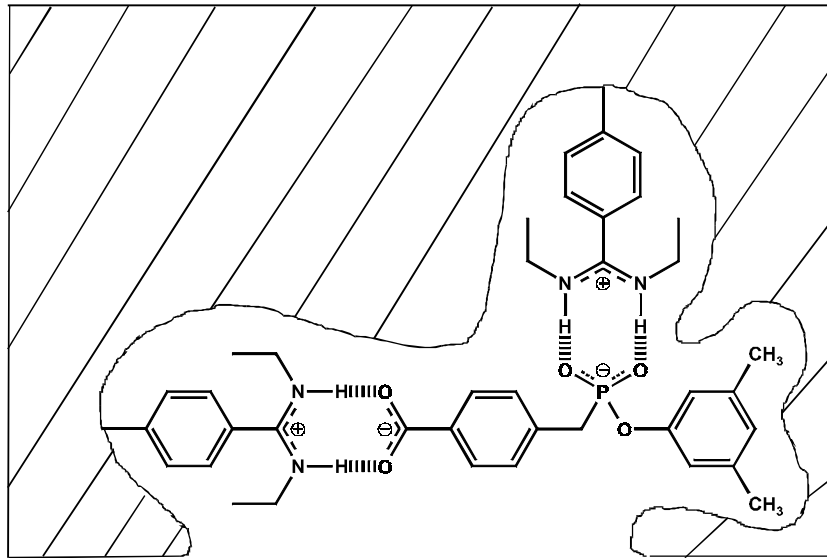
nogruppe als katalytisch aktive basische Gruppe induziert, sondern zusätzlich noch durch die zweite Carboxylgruppe eine weitere Aminogruppe in einer Position fixiert, die später durch eine Wasserstoffbrückenwechselwirkung mit der Carbonylgruppe des Substrates eine verstärkte Bindung in der richtigen Orientierung bewirkt.



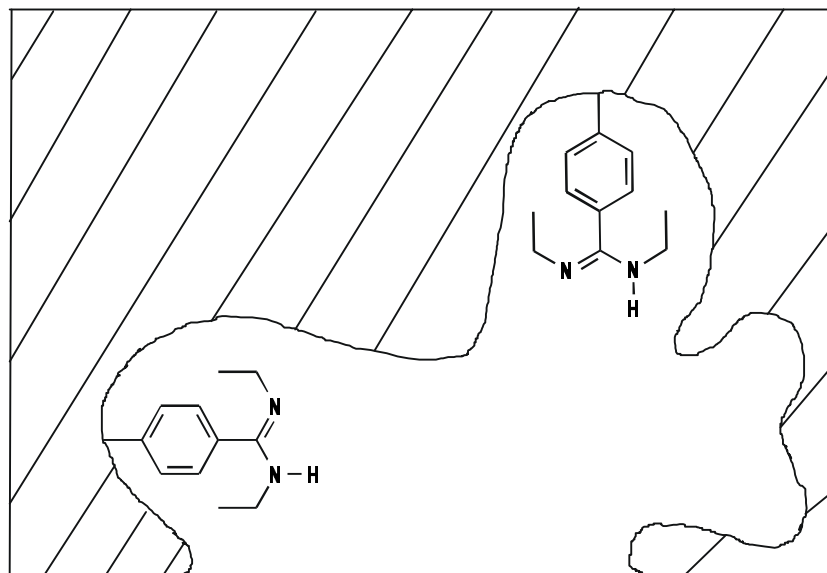
**Abb.2.11** Katalysatordesign für die Dehydrofluorierung von 4-Fluor-4-(4'-nitrophenyl)-2-butanon

Eine über 100-fache Beschleunigung erreichten Wulff et al.<sup>[32]</sup> 1997 für die basische Esterhydrolyse eines Homoterephthalsäureesters unter Verwendung von Amidgruppen, die während der Polymerisation als Haftgruppen und später im Polymer in Doppelfunktion als Haftgruppen und katalytisch aktive Gruppen fungieren. Als Templat und Übergangszustandsanalogon verwendete Wulff Phosphorsäuremonoester, wie sie bei der Gewinnung katalytisch aktiver monoklonaler Antikörper bereits mehrmals erfolgreich eingesetzt wurden. In unpolaren Lösungsmitteln bildet der Phosphorsäuremonoester mit zwei Äquivalenten der polymerisierbaren Amidinverbindung (*p*-N,N'-Diethylamidinstyrol) das Bisamidiniumsalz. Dieses Salz wird in Gegenwart eines Inertlösungs-

mittels (THF) mit Ethyldimethacrylat als Vernetzer copolymerisiert (Abb. 2.12).

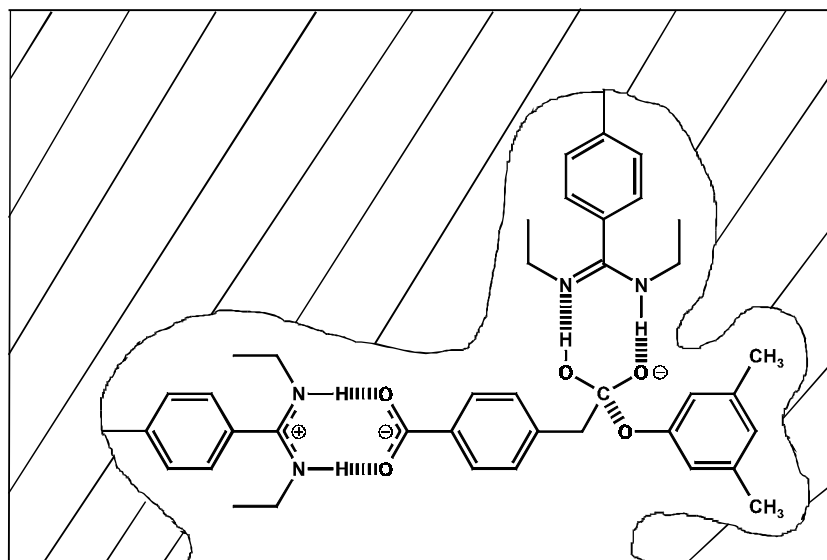


**Abb. 2.12** Schematische Darstellung des Hohlräum, der bei der Polymerisation des Bisamidiniumsalzes mit dem Phosphorsäuremonoester als Templat geprägt wurde.



**Abb. 2.13** Nach Abspaltung des Templates bleibt ein Hohlraum mit zwei N,N'-Diethylamidinresten zurück.

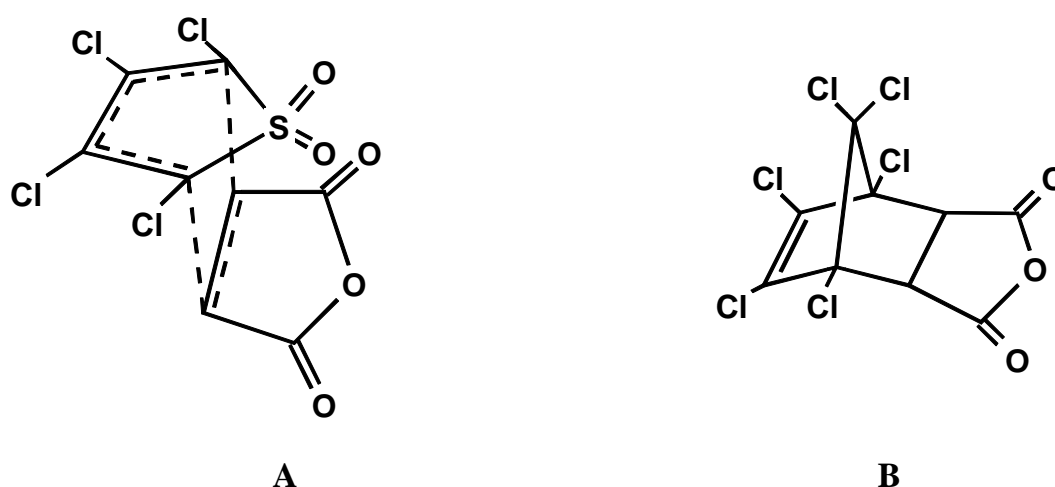
Nach Abspaltung des Templates bleibt ein Hohlraum mit zwei N,N' Diethylamidinresten zurück (s. Abb. 2.13), die den Übergangszustand der basischen Esterhydrolyse mittels Wasserstoffbrücken ideal stabilisieren können (s. Abb. 2.14).



**Abb.2.14** Basische Hydrolyse des Homoterephthalsäureesters durch das molekular geprägte Polymer; Stabilisierter Übergangszustand der Reaktion.

Zur Extraktion der Matrize wurde das Polymer zunächst in einer Soxhlethülse 24h mit Methanol gewaschen, anschließend wurde die Matrize durch zweimaliges Äquilibrieren mit 0.1 N wäßriger NaOH/Acetonitril-Lösung (1:1) abgespalten. Die abgespaltene Menge Matrize wurde mittels HPLC zu ca. 90 % bestimmt.

Die bislang stärkste katalytische Beschleunigung (270-fach) für molekular geprägte Polymere erreichten Mosbach et al.<sup>[31]</sup> für die Diels-Alder-Reaktion zwischen Tetrachlorthiophendioxid und Maleinsäureanhydrid, für die in der Vergangenheit bereits erfolgreich katalytisch aktive Antikörper synthetisiert wurden<sup>[74],[75]</sup>. Als Übergangszustandsanalogon verwendeten Mosbach et al. Chlorendicsäureanhydrid (1,4,5,6,7,7-Hexachlor-5-norbornen-2,3-dicarbonsäureanhydrid; *Abb.2.15*), das mit Methacrylsäure und Ethylenglycoldimethacrylat als Vernetzer polymerisiert wurde.



**Abb. 2.15** Übergangszustand **A** und Übergangszustandsanalogon **B** für die Diels-Alder-Reaktion zwischen Tetrachlorothiophendioxid und Maleinsäureanhydrid.

Die Extraktion der Matrize erfolgte mit einer Mischung aus Methanol und Essigsäure (9:1), bis die Absorptionsbande des Templats bei 257 nm in der UV-Spektroskopie ganz verschwunden war.

Das gereinigte geprägte Polymer zeigte während der Katalyse in Acetonitril Michaelis-Menten-Kinetik mit  $K_M = 42.5$  mM und konnte durch Zugabe der Matrize inhibiert werden.

Die beiden letztgenannten Systeme von Wulff und Mosbach bedeuteten für die Technik des "Molecular Imprinting" in Anbetracht der Tatsache, daß es sich um rigide, unlösliche Polymere mit "polyklonalen Hohlräumen"<sup>[32]</sup> handelt, die eine heterogene Reaktionsführung erfordern, einen erheblichen Sprung nach vorne dar.

Zur Erzeugung katalytisch aktiver Bindungsstellen muß mit Verbindungen geprägt werden, deren Struktur dem Übergangszustand der zu katalysierenden Reaktion in Geometrie und Polaritätsverteilung im wesentlichen entspricht. Die Überlegungen gehen hier in ähnliche Richtungen wie bei den katalytisch aktiven monoklonalen Antikörpern, bei denen bereits stattliche Erfolge im Hinblick auf Substratspezifität, Stereospezifität und auch Reaktionsbeschleunigung erzielt werden konnten.





### 3 Ziele und Problemstellung

Im Rahmen einer Diplomarbeit<sup>[79]</sup>, die thematisch dieser Dissertation vorausging, wurden durch vernetzende Polykondensation in einem heterogenen System in Gegenwart verschiedener organischer Phosphorsäureester Polymere hergestellt, die hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Katalyse der Verseifung bestimmter Carbonsäureester untersucht wurden. Es konnte gezeigt werden, daß die Vorlagenmoleküle in die Polymermatrix eingebaut wurden, und daß sie wieder herausgelöst werden konnten. Allerdings zeigten diese Polymere im Vergleich zu ähnlich aufgebauten, nicht geprägten Vergleichsmaterialien keine signifikante Beschleunigung der Verseifungsreaktion der zu Testzwecken ausgewählten Ester.

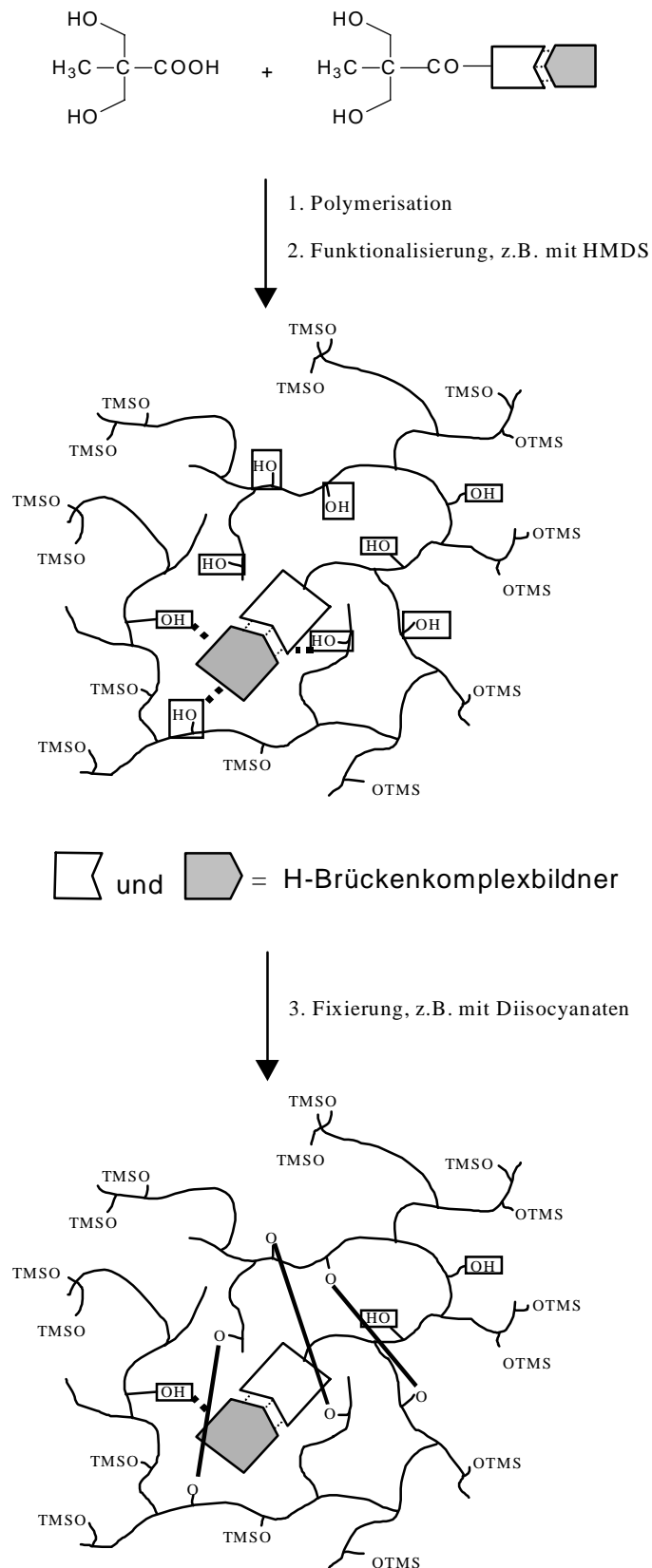
Das Ziel dieser Dissertation besteht daher in der Synthese neuartiger, molekular geprägter Polymere, die nach dem Prägevorgang noch löslich bleiben und somit ein homogenes System z.B. für die Katalyse bilden. Dazu soll die Imprinting-Technik von den bisher verwendeten unlöslichen Systemen auf Polystyrol- oder Polymethylmethacrylatbasis, in denen die Erkennung von Substraten aufgrund mangelnder Flexibilität der Polymermatrix nach dem starren Schlüssel-Schloß-Prinzip abläuft, auf hochverzweigte, gut lösliche Polymermatrizes übertragen werden. Die Unlöslichkeit der bisher verwendeten Systeme bedingt zudem eine Heterogenität aller Prozesse, die an oder mit dem geprägten Polymer angestrebt werden, und führt so zu folgenden Nachteilen:

- eingeschränkter Massentransport aufgrund Diffusionslimitierung
- aufwendige Optimierung der Porosität und der Porengröße
- Quellen und Schrumpfen der unlöslichen Matrix bei verschiedenen Waschvorgängen, wodurch die geprägten Hohlräume einen Verlust an Spezifität erleiden

Diese Probleme können durch die Entwicklung einer neuen, löslichen Polymermatrix eliminiert werden.

Als Matrixpolymere sollen hochverzweigte Polymere eingesetzt werden. Dieser Ansatz birgt mehrere Vorteile: Hochverzweigte Polymere weisen gegenüber ihren linearen Analoga eine höhere Segmentdichte auf, so daß sie weniger konformative Freiheitsgrade besitzen. Daher sollte eine Prägung bereits bei wesentlich geringerem Vernetzungsgrad als üblich erfolgreich sein. Dies ist wichtig für das vorliegende Konzept, da für das Gesamtmolekül eine gewisse Flexibilität erhalten bleiben soll, um einen "induced fit" Mechanismus zu ermöglichen. Die definierte fokale Gruppe (zentrale A-Funktion eines hochverzweigten  $AB_x$ -Polymers) von hochverzweigten Polymeren, die sich bei ausreichend hohem Polymerisationsgrad mit hoher Wahrscheinlichkeit im Inneren des Moleküls befindet, erlaubt die kontrollierte Einführung genau einer katalytisch aktiven Gruppe pro Polymermolekül. Die Vielzahl von funktionellen Endgruppen ermöglicht die Prägung in Anwesenheit der Vorlage durch nachträgliche Vernetzung, wobei durch geeignete Reaktionsführung eine überwiegend intramolekulare Vernetzung garantiert werden muß. Die Anbindung der Vorlage erfolgt gemäß den in *Kap. 2.1.2* genannten Parametern. Damit sich die katalytisch aktive Gruppe in definierter Position zum Übergangszustand bzw. Substrat befindet, erfolgt die Prägung mit einer Gruppierung, die kovalent an die fokale Gruppe gebunden ist und als Modell für den Übergangszustand unter Einbeziehung der katalytisch aktiven Gruppe dient. Nach Abspaltung des Modells für den Übergangszustand kann die endgültige katalytisch aktive Gruppe regeneriert werden. Die Löslichkeit derart synthetisierter Katalysatoren erlaubt durch homogene Reaktionsführung einen optimalen Kontakt zwischen Reaktanden und Katalysator, sowie eine ungehinderte spektroskopische Verfolgung des Reaktionsverlaufes.

Die folgende Abbildung zeigt schematisch den Arbeitsplan, der die Synthese dieser neuartigen Matrixpolymere ermöglichen soll:

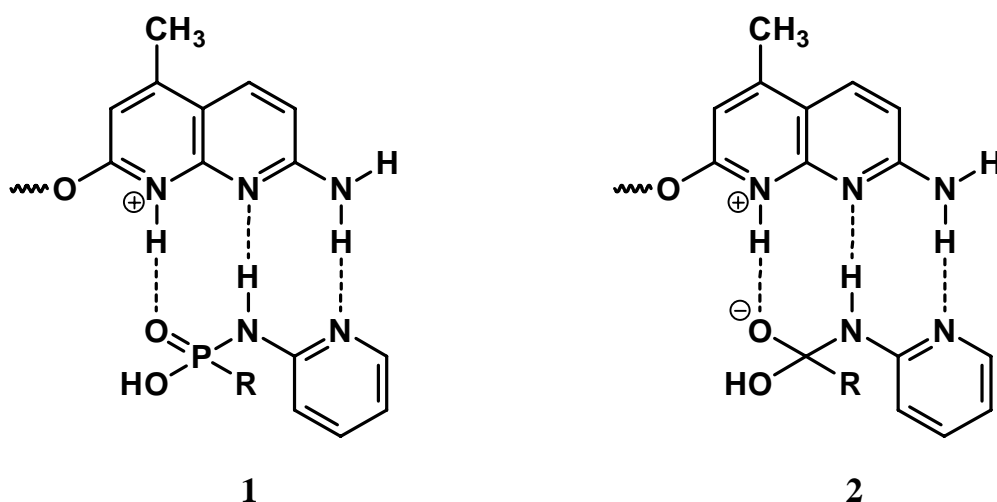


**Abb.3.1** Schematischer Aufbau der Synthese neuartiger löslicher Polymermatrizes für die Molecular Imprinting-Technik.

Schritt (1) in *Abb. 3.1* beschreibt die Synthese fokal modifizierter hochverzweigter Polymere durch Cokondensation eines normalen  $AB_2$ -Monomers mit einem funktionalisierten Monomer. Anschließend müssen die äußeren funktionellen Gruppen des hochverzweigten Polymers so geschützt werden, daß eine Core-Shell ähnliche Struktur entsteht (2), bei der alle funktionellen Gruppen an der Oberfläche reagiert haben, aber im Kern z.B. noch OH-Gruppen vorhanden sind, die für den Prägeschritt (3) mit Diisocyanaten verwendet werden können.

Als Templat, das in *Abb. 3.1* durch weiß und grau eingefärbten Fünfecke repräsentiert wird, sollen Wasserstoffbrückenkomplexe verwendet werden, die durch Vielfach-Wechselwirkungen mit bis zu drei Wasserstoffbrücken einerseits ausreichend stabil für den Prägevorgang sein sollten, und andererseits eine verlässliche Erkennung komplementärer Substrate zeigen.

In Vorarbeiten zu dieser Dissertation sollte ein Übergangszustandsanalogon der Spaltung von Amidinen des 2-Aminopyridins in Form eines Wasserstoffbrücken-Komplexes aus 2-Hydroxy-4-methyl-7-amino-1,8-naphthyridin und dem entsprechenden Amidinen synthetisiert werden. In *Abb. 3.2* sind Templat und Übergangszustand für die katalytische Spaltung gezeigt. Der mit der Vorlage **1** geprägte Katalysator sollte zwischen Amidinen des 2-Aminopyridins einerseits und Aniliden andererseits unterscheiden können, da nur die 2-Aminopyridinderivate gut an die katalytisch aktive Gruppe koordinieren können.

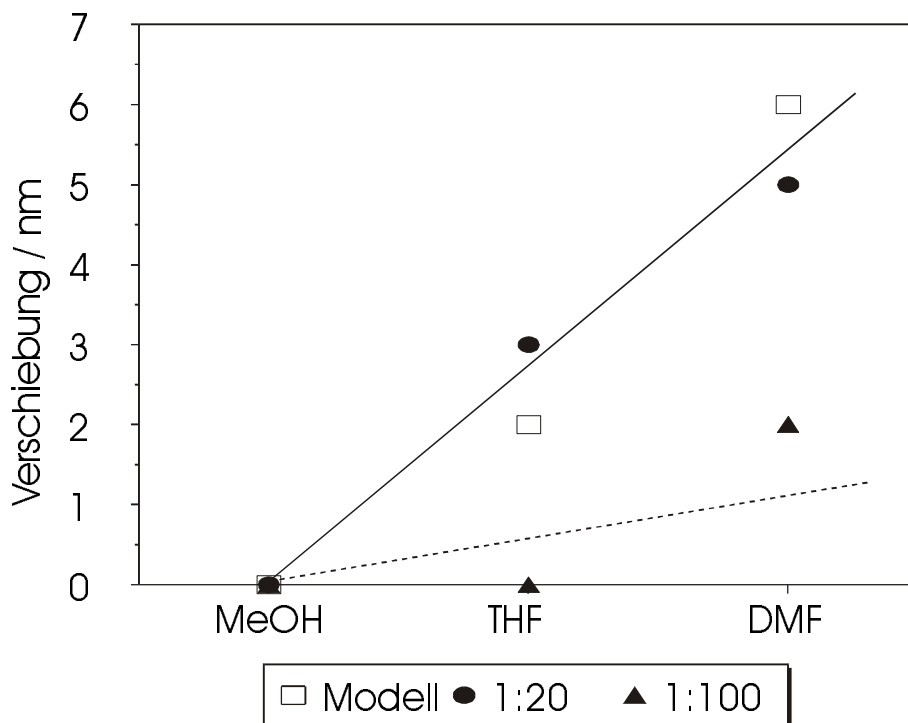


**Abb.3.2** Templat **1** und Übergangszustand **2** für die katalytische Spaltung von Amidinen des 2-Aminopyridins.

Die Experimente sollten zeigen, ob derartige Wasserstoffbrücken-Komplexe zum molekularen Prägen bei gleichzeitiger Einführung der katalytisch aktiven Gruppe in hochver-

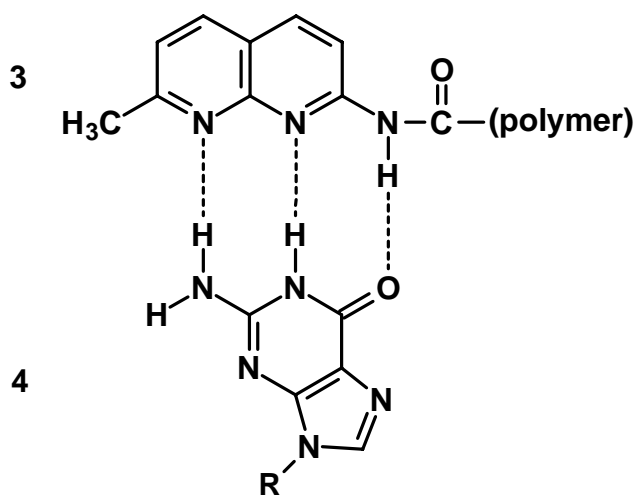
zweigigen Polyestern geeignet sind. Die Naphthyridinverbindung 2-Hydroxy-4-methyl-7-amino-1,8-naphthyridin konnte zwar dargestellt werden, erwies sich aber in allen zur weiteren Modifikation (Anknüpfung an ein AB<sub>2</sub>-Monomer) geeigneten Lösungsmitteln als unlöslich.

Weiterhin wurden bereits hochverzweigte Polyester aus 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure und 4,4-Bis(*p*-hydroxyphenyl)valeriansäure mit verschiedenen Chromophoren an der fokalen Gruppe dargestellt und spektroskopische Untersuchungen hinsichtlich der Konfiguration von hochverzweigten Polyestern durchgeführt. Dabei wurde die fokale Gruppe des aliphatischen Polyesters mit Anthracen verknüpft und die Verschiebung des Fluoreszenzmaximums bei 390nm in Polymeren verschiedener Polymerisationsgrade in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Die Modellverbindung und das Polymer niedriger Molmasse zeigen dabei ähnliche Verschiebungen, während sich das Fluoreszenzmaximum im Polymer höherer Molmasse deutlich abweichend verhält<sup>[80]</sup>. In Verbindung mit den Ergebnissen von Fréchet<sup>[78]</sup> kann damit als äußerst wahrscheinlich angenommen werden, daß die hochverzweigten Polyester in bestimmten Lösungsmitteln eine Konformation annehmen, bei der die fokale Gruppe im "Inneren" des Polymermoleküls angeordnet ist.



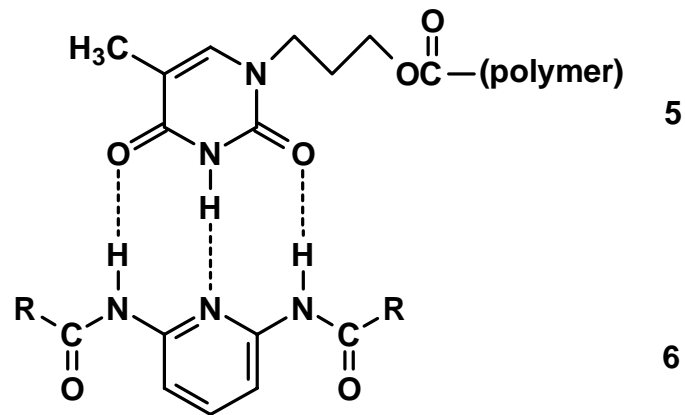
**Abb.3.3** Verschiebung des Fluoreszenzmaximums von Anthracen bei 390 nm in Polymeren verschiedener Polymerisationsgrade in verschiedenen Lösungsmitteln (1:20 und 1:100 beschreiben das Verhältnis von modifizierter fokaler Gruppe zu nicht-modifiziertem Monomer).

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde die Strategie zur Anknüpfung des Naphthyridins an die fokale Gruppe geändert (in *Abb. 3.2* über die 2-Hydroxy-Gruppe), so daß sich durch den Verzicht auf die Hydroxygruppe wesentlich besser lösliche Naphthyridinderivate synthetisieren lassen sollten. Als potentiell Beispiel ist in *Abb. 3.4* 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**3**) gezeigt, das z.B. mit Guanosin (**4**) ein stabilen Komplex über drei Wasserstoffbrücken bildet.



**Abb.3.4** Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**3**) und Guanosin (**4**).

Neben der Synthese geeigneter Wasserstoffbrückenbildner, die sich an die fokale Gruppe hochverzweigter Polyester anbinden lassen, stand auch die Untersuchung der Zugänglichkeit/Anbindung möglicher Substrate an die modifizierte fokale Gruppe von hochverzweigten Polyestern im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit. Dazu sollte der Wasserstoffbrückenkomplex zwischen Thymin und Amidin des 2,6-Diaminopyridins ausgenutzt werden (s. *Abb. 3.5*), den D. J. Duffy et al.<sup>[126],[127]</sup> bereits zur Untersuchung der “Release Kinetics“ aus Acrylatpolymeren verwendet haben. Im Gegensatz zu Duffy et al. sollten hier die Rollen der beiden Komplexpartner vertauscht werden, d.h. die fokale Gruppe der hochverzweigten Polyester wird mit Thymin (**5**) funktionalisiert und die 2,6-Diaminopyridinamide (**6**) werden als Substrate eingesetzt, während Duffy et al. die Pyridinverbindung in Form von 2,6-Diacrylamidopyridin in ihr Polymer einführen und N-Dodecyl-Thymin als Substrat verwendeten. Die Untersuchung der Komplexbildung soll mit FT-IR-Spektroskopie erfolgen, die für die Analyse von Wasserstoffbrücken zwischen Molekülen in Lösung sehr gut geeignet ist.



**Abb.3.5** Chemische Strukturen geeigneter Wirt- und Gastmoleküle, die einen Komplex über drei Wasserstoffbrücken bilden.





## 4 Hochverzweigte Polymere

Als Matrixpolymere sollen, wie schon mehrfach angesprochen, hochverzweigte Polymere - speziell Polyester - eingesetzt werden, da die Eigenschaften dieser Polymerklasse dem Projekt entgegenkommen und in der Arbeitsgruppe bereits Erfahrungen mit der Synthese und Charakterisierung hochverzweigter Polymere bestehen.

### 4.1 Eigenschaften hochverzweigter Polymere

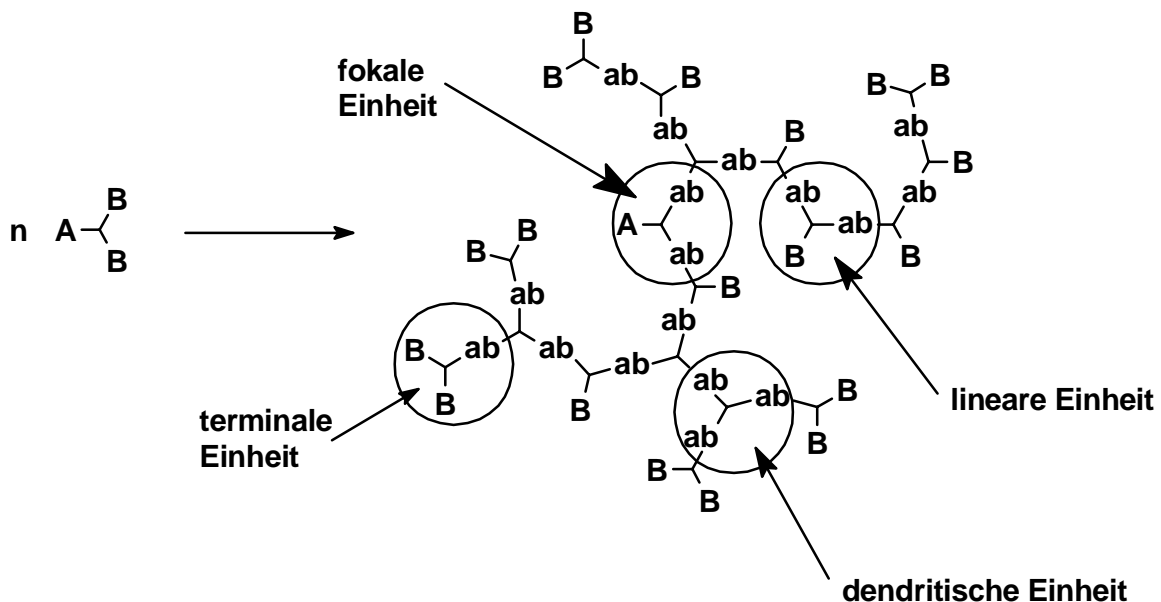
Der Begriff "hochverzweigte Polymere" wird in der Regel für alle aus Polykondensation oder Polyaddition von  $AB_x$ -Monomeren ( $x \geq 2$ ) erhältlichen Polymeren gleichbedeutend neben der engl. Bezeichnung "hyperbranched polymers" verwendet.

Erste synthetische Arbeiten wurden 1921 von Hunter et al. publiziert<sup>[81]</sup>. Eine theoretische Behandlung hochverzweigter Polymere erfolgte erstmals Anfang der 50er Jahre, als Flory<sup>[82]</sup> die Eigenschaften und Bedeutung dieser Substanzklasse beschrieb. Den natürlichen Vertretern der verzweigten Polymere, Glycogen und Amylopectin<sup>[83]-[85]</sup>, wurde seither eine breite Vielfalt unterschiedlicher synthetischer Vertreter nachempfunden<sup>[86]-[88]</sup>, wobei eine intensive Forschungsarbeit erst seit Beginn der 90er Jahre existiert. Die Untersuchung der hochverzweigten Systeme wurde dabei parallel zur Synthese und Charakterisierung der verwandten Dendrimere vorangetrieben.

Als Verbindungsklassen der heute bekannten hochverzweigten Polymere sind vor allem

Polyphenylene<sup>[89],[90]</sup>, Polyester<sup>[91]-[96]</sup>, Polyamide<sup>[97]</sup>, Polyether<sup>[98]</sup>, Poly(etherketon)e<sup>[99],[100]</sup>, Poly(ethersulfon)e<sup>[100]</sup>, Polyurethane<sup>[101]</sup>, Poly(siloxysilan)e<sup>[102]</sup> sowie flüssigkristalline<sup>[103],[104]</sup> und metallhaltige<sup>[105]</sup> hochverzweigte Polymere zu nennen.

Der prinzipielle Aufbau hochverzweigter Polymere ist exemplarisch in *Abb. 4.1* dargestellt:



**Abb. 4.1** Schematischer Aufbau einer hochverzweigten Struktur und Zuordnung der einzelnen Struktureinheiten (**A**, **B**: reaktive Gruppen; **ab**: durch Reaktion von A mit B entstehende Verknüpfungsstellen).

Im Gegensatz zu Dendrimeren bestehen hochverzweigte Polymere aus einer vielfältigen Mischung unterschiedlichster Spezies. Sie unterscheiden sich nicht nur in ihrer Molmasse, sondern auch in der lokalen und globalen Häufigkeit ihrer Verzweigungsstellen. Demnach muß die wesentlich einfachere Herstellung der hochverzweigten Polymere, die ohne Schutzgruppentechnik als "Eintopf-Reaktion" schnell und einfach durchgeführt werden kann, durch größere Abstriche bei der Perfektion in der Geometrie und der Einheitlichkeit der Moleküle erkauft werden.

Die in *Abb. 4.1* gezeigte hochverzweigte Struktur auf Basis eines  $AB_2$ -Monomers besitzt neben der einzigen fokalen Gruppe dendritische, lineare und terminale Einheiten, die wie folgt charakterisiert werden können:

1. **Terminale Einheit:** die A-Funktion hat reagiert, jedoch keine der beiden B-Gruppen. Das Wachstum ist an dieser Stelle beendet.
2. **Lineare Einheit:** die A-Funktion und eine der beiden B-Gruppen haben reagiert, die

zweite B-Gruppe bleibt unverändert.

3. **Dendritische Einheit:** die A-Funktion und beide B-Gruppen haben reagiert. Es ist eine neue Verzweigungsstelle entstanden.
4. **Fokale Einheit:** die A-Funktion hat *nicht* reagiert. Eine oder beide B-Gruppen haben reagiert

Analog zur Polykondensation linearer Systeme verläuft auch die Polykondensation eines  $AB_x$ -Monomers als eine Stufenreaktion. Dementsprechend gilt für verzweigende Polykondensationen ebenfalls die Carothers-Gleichung (1)<sup>[106]</sup>. Folglich ist auch im hochverzweigten Fall ein Umsatz  $> 98 \%$  erforderlich, wenn Polymere von großer Molmasse erzeugt werden sollen.

$$\bar{P}_n = \frac{1}{1 - p_A} \quad (1)$$

mit  $\bar{P}_n$  = Zahlenmittel des Polymerisationsgrades  
 $p_A$  = Umsatz an A-Gruppen

Kennzeichnend für hochverzweigte Polymere ist dabei, daß es trotz der hohen Umsätze der funktionellen Gruppen nicht zu Vernetzungsreaktionen kommt. In seinen frühen theoretischen Beschreibungen hochverzweigter  $AB_x$ -Systeme setzt Flory<sup>[82]</sup> voraus, daß alle A- und B-Funktionalitäten unabhängig von Fortschritt der Polykondensation gleiche Reaktivität besitzen. Diese Forderung kann jedoch auch dadurch ersetzt werden, daß die Möglichkeit der reversiblen Bindungsbildung, z.B. in Form von Umesterungsprozessen, zugelassen wird. Dann bleibt lediglich die Voraussetzung, daß die freie Energie einer Bindung zwischen A und B unabhängig von ihrer Lage innerhalb des Polymersmoleküls ist. Unter der Annahme, daß Nebenreaktionen oder Cyclisierungen<sup>[107]</sup> ausgeschlossen werden können, findet man folgende Strukturelemente im hochverzweigten Polymer:

- genau eine A-Funktion als fokale Einheit
- genau eine terminale Einheit mehr, als dendritische Einheiten vorhanden sind  
( $T = D+1$ )
- bei einem Polymerisationsgrad von  $n$  sind genau  $(n + 1)$  B-Gruppen in linearen und terminalen Einheiten enthalten.

Entsprechend Flory<sup>[82]</sup> erhält man für den allgemeinen Fall von  $AB_{f-1}$  ( $f \geq 3$ ) für die Anzahl der B-Funktionalitäten im hochverzweigten Polymer den Wert von  $(fn-2n+1)$ .

$AB_x$ -Systeme mit  $x > 2$  enthalten entsprechend weitere Strukturelemente, da jeweils keine oder maximal  $x$  B-Funktionalitäten reagiert haben können. Bei einer Copolykondensation eines  $AB_x$ -Moleküls mit einem Kernmolekül  $B_y$  erhält man Polymere ohne fokale Gruppe, statt dessen enthält das hochverzweigte Polymer dann genau eine Kerneinheit<sup>[95]</sup>. Flory konnte zeigen, daß die hochverzweigten Polymere erst bei exakt 100 % Umsatz den Gelpunkt erreichen werden. Dies entspricht dem vollständigen Umsatz aller A-Funktionalitäten in einem Makromolekül, das den gesamten Reaktionsansatz umfaßt. Werden lediglich hohe Umsätze bei der Synthese hochverzweigter Polymere erreicht, befindet sich das System nahe am Gelpunkt, kann diesen aber nicht erreichen.

Eine wichtige Kenngröße für die Betrachtung hochverzweigte Polymere ist der Verzweigungskoeffizient  $\alpha$ . Er gibt die Wahrscheinlichkeit an, daß zwei funktionelle Gruppen zweier Verzweigungseinheiten miteinander verknüpft sind. Im hochverzweigten Fall entspricht das der Wahrscheinlichkeit, daß eine beliebige B-Funktionalität reagiert hat, und damit dem Umsatz an B-Funktionen  $p_B$ . Man erhält:

$$\alpha = p_B$$

Da B-Funktionen nur mit A-Funktionen reagieren können, muß die Anzahl der reagierten A-Gruppen der der B-Gruppen entsprechen und es gilt:  $p_B(f-1) = p_A = p$ . Somit ergibt sich für  $\alpha$ :

$$\alpha = p/(f-1) \quad (2)$$

mit:  $\alpha$  = Verzweigungskoeffizient  
 $f$  = Gesamtzahl der funktionellen Gruppen im Monomer ( $AB_2$ -Monomer:  $f = 3$ )

Der Polydispersitätsindex  $PD = (\bar{P}_w / \bar{P}_n)$  steigt mit wachsendem Umsatz und erreicht den Wert unendlich für einen vollständigen Umsatz. Bereits Flory<sup>[82]</sup> hat für hochverzweigte Systeme die Entwicklung der Molmassen in Abhängigkeit von  $\alpha$  abgeleitet:

$$PD = \frac{\bar{P}_w}{\bar{P}_n} = \frac{1 - \alpha^2(f-1)}{1 - \alpha(f-1)} = \frac{f-1-p^2}{(1-p)(f-1)} \quad (3)$$

mit:  $\bar{P}_w$  = Gewichtsmittel des Polymerisationsgrades  
 $\bar{P}_n$  = Zahlenmittel des Polymerisationsgrades  
 $p$  = Umsatz an A- bzw. anteilig an B-Gruppen

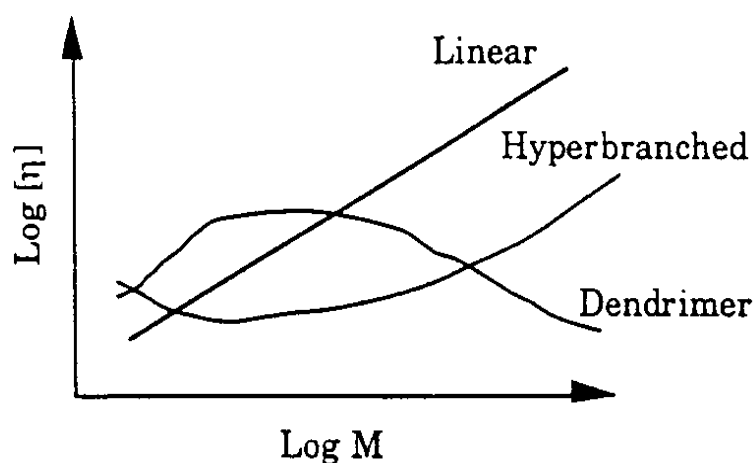
Für den Umsatz von 1 würde die Breite der Molmassenverteilung theoretisch unendlich. Wird ein intramolekularer Ringschluß jedoch formal ausgeschlossen, kann der kritische Umsatz von 100 % nie erreicht werden, da mindestens eine A-Funktionalität übrig bleibt.

Die Abhängigkeit der intrinsischen Viskosität von dem Gewichtsmittel der Molmasse ist gegeben durch die Mark-Houwink-Gleichung:

$$[\eta] = K \times M^a \quad (4)$$

mit:  $[\eta]$  = Intrinsische Viskosität  
 $K$  = Stoffkonstante  
 $M$  = Molmasse  
 $a$  = Mark-Houwink-Exponent

Trägt man in der sogenannten Mark-Houwink-Auftragung  $\log[\eta]$  gegen  $\log(\bar{M}_w)$  auf (Abb. 4.2), so kann man über die Steigung  $a$  in dieser Auftragung auf die geometrische Struktur der Polymere in Lösung schließen. Für kompakte Kugeln ist  $a = 0$ , für Stäbchen ist  $a = 2$  und statistische Polymerknäuel besitzen  $a$ -Werte zwischen 0.5 und 0.8. Viskositätsmessungen haben auch für hochverzweigte Polymere eine globuläre Gestalt ergeben. Der Mark-Houwink-Exponent  $a$  ist für hochverzweigte Strukturen sogar deutlich kleiner als 0.5.



**Abb.4.2** Schematische Darstellung von  $\log(\text{intrinsische Viskosität})$  als Funktion von  $\log(\text{Molmasse})$  für Dendrimere, lineare und hochverzweigte Polymere<sup>[108]</sup>.

Im Gegensatz zu Dendrimeren ändert sich dieser Wert kaum mit der Molmasse, d.h. die Gestalt hochverzweigter Strukturen ist bezüglich der Molmasse invariant<sup>[87],[94]</sup>. Sowohl Lösungs- als auch Schmelzviskositäten liegen deutlich unter den Werten für entsprechende lineare Polymere<sup>[94],[109]</sup>. Dies ergibt sich aus der Tatsache, daß die kompakte globulare Gestalt mit ihrer hohen Verzweigungsdichte kaum Möglichkeiten für entanglements bietet. Dieser Umstand ist auch für die Sprödigkeit derartiger Materialien verantwortlich. Wie bei Dendrimeren ist eine starke Abhängigkeit der Glasübergangstemperatur  $T_g$  von der Art der Endgruppen festzustellen. Die gute Kompatibilität mit anderen Materialien, die hohe Reaktivität aufgrund der hohen Dichte an Funktionalitäten und die ebenfalls darauf zurückzuführende exzellente Löslichkeit zeichnen diese Substanzklasse weiter aus<sup>[89],[110]</sup>. Die Endgruppen sind nicht wie bei perfekten Dendrimeren alle auf der Außenseite, sondern auch im Inneren des Moleküls angesiedelt. Die inneren Funktionalitäten sind in Abhängigkeit der Flexibilität des Gerüsts noch für Modifizierungsreaktionen zugänglich, ein Aspekt, der im Rahmen dieser Arbeit ausgenutzt wird.

Ihr Eigenschaftsprofil und die einfache Zugänglichkeit machen hochverzweigte Polymere für technische Anwendungen interessant. So werden hochverzweigte Polymere überwiegend zur Veränderung rheologischer oder mechanischer Eigenschaften eingesetzt<sup>[87]</sup>. Auch der Einsatz als Beschichtungsmaterialien im Lack- und Harzbereich<sup>[95],[96],[111],[112]</sup> gewinnt stetig an Bedeutung. Im vorliegenden Projekt wird die Eignung hochverzweigter Polymere als Matrixpolymere für *Molecular-Imprinting*-Verfahren<sup>[113]</sup> untersucht.

## 4.2 Verzweigungsgrad hochverzweigter Polymere

Florys Verzweigungskoeffizient  $\alpha$  beschreibt nur eine Reaktionswahrscheinlichkeit und kann daher nicht zwischen perfekten Dendrimeren und hochverzweigten Polymeren gleichen Polymerisationsgrades unterscheiden. Deshalb wurde der *Verzweigungsgrad DB* (engl. *Degree of Branching*) eingeführt.

Im Gegensatz zu Dendrimeren, die per Definition zu 100% verzweigt sind, weisen die hochverzweigten Polymere einen von statistischen Gesichtspunkten dominierten Verzweigungsgrad auf. Damit stellt der Verzweigungsgrad das wesentliche Kriterium zur Klassifizierung hochverzweigter Polymere dar. Der DB kann sowohl unter Verwendung chemischer<sup>[114]</sup> als auch spektroskopischer<sup>[93],[94]</sup> Methoden ermittelt werden. Der Ver-

zweigungsgrad der in dieser Arbeit verwendeten hochverzweigten Polyester läßt sich z.B. über die Integrale der linearen und terminalen OH-Gruppen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum berechnen.

Der Verzweigungsgrad korreliert im  $\text{AB}_2$ -Fall mit dem Gehalt an linearen Einheiten in der Polymerstruktur. Bei  $\text{AB}_x$ -Monomeren mit  $x \geq 2$  treten neben den linearen Einheiten (nur eine B-Funktion hat reagiert) noch  $x-2$  sogenannte semidendritische (zwei bis alle außer einer B-Funktion haben reagiert) Strukturelemente auf. Neben der breiten Molmassenverteilung wird mit dem Verzweigungsgrad zusätzlich ein Parameter eingebracht, der in zweierlei Weise zu Inhomogenitäten im hochverzweigten Polymerprodukt führt:

- Bei einer gegebenen Molmasse treten unterschiedliche Verzweigungsgrade auf.
- Solange keine zu hohe lokale Verzweigung und damit hohe Segmentdichte entsteht, kann eine beliebige Anordnung der unterschiedlichen Strukturelemente innerhalb des hochverzweigten Polymers erfolgen.

Aus diesen Gründen ist im Unterschied zu Dendrimeren keine exakte, einheitliche Strukturermittlung möglich, da aus spektroskopischen Daten nur Mittelwerte erhalten werden können. Auch die unterschiedlichen Berechnungen für den Verzweigungsgrad liefern nur Mittelwerte. Allerdings ist eine umsatzabhängige Berechnung der Entwicklung der Verzweigungsdichte möglich<sup>[115]</sup>. Der Verzweigungsgrad ergibt sich aus den Anteilen der verschiedenen Strukturelemente in der Polymerprobe.

Gemäß der weit verbreiteten Definition von Fréchet et al.<sup>[93]</sup> für den DB wird der Verzweigungsgrad eines  $\text{AB}_2$ -Systems als Verhältnis der Anzahl der verzweigten (D) und terminalen (T) Einheiten zur Gesamtzahl aller im hochverzweigten Polymer auftretenden Struktureinheiten, auch der linearen (L), angegeben:

$$DB_F = \frac{D + T}{D + T + L} \quad (5)$$

Hierbei handelt es sich um eine Näherung, die die fokale Gruppe vernachlässigt und nur für hohe Polymerisationsgrade gilt.

Bei gleicher Reaktivität aller funktionellen Gruppen wird im  $\text{AB}_2$ -Fall ein DB von 0.5 erwartet. In Abhängigkeit von der strukturellen Gestaltung des Monomers und sterischer Gegebenheiten konnten bislang Verzweigungsgrade in hochverzweigten Polymeren zwischen 15% und 70% nachgewiesen werden<sup>[116]-[118]</sup>. Statistisch gesehen sollte die Wahrscheinlichkeit, daß eine B-Funktion reagiert oder nicht reagiert jeweils 0.5 betragen. Die Wahrscheinlichkeit  $p_T$  für die Bildung einer terminalen Einheit ist demnach:  $p_T = 0.5 \times 0.5 = 0.25$ . Derselbe Wert ergibt sich für die Wahrscheinlichkeit

$p_D$ , daß beide B-Funktionen unter Bildung einer dendritischen Einheit reagiert haben:  $p_D = 0.5 \times 0.5 = 0.25$ . Bei linearen Einheiten hat jeweils eine B-Gruppe reagiert, die andere nicht. Dafür gibt es zwei verschiedene Anordnungen, so daß für die Wahrscheinlichkeit  $p_L$  der Bildung einer linearen Einheit gilt:  $p_L = 2 \times (0.5 \times 0.5) = 0.5$ .

$$\Rightarrow \quad DB_F = \frac{p_D + p_T}{p_D + p_T + p_L} = 0,5$$

Da jede Verzweigung eine weitere terminale Einheit bedingt und die erste terminale Einheit auch ohne jede Verzweigung bei quasi linearen Verlauf vorgegeben wäre, besteht in hochverzweigten Systemen zwischen terminalen (T) und dendritischen (D) Einheiten folgender Zusammenhang:

$$T = D + 1 \quad (6)$$

Im Bereich hoher Molmassen nähern sich die Werte für terminale und dendritische Einheiten mehr und mehr einander an, so daß für diesen Bereich näherungsweise  $T = D$  gesetzt werden kann. Im Bereich kleiner Polymerisationsgrade sind die Unterschiede jedoch gravierend, und es kommt im Oligomerenbereich zu einer Überbewertung des Anteils an terminalen Einheiten.

Eine angemessene Beschreibung der Verhältnisse im Oligomerenbereich konnte durch eine abgewandelte Definition des DB durch Frey et al.<sup>[119]</sup> erreicht werden:

$$DB_{HF} = \frac{2D}{2D + L} \quad (7)$$

Formel (7) basiert auf der Betrachtungsweise, daß ausgehend von der fokalen Gruppe aus jeder dendritischen Einheit tatsächlich zwei "Wachstumsrichtungen" hervorgehen. Die Anzahl aller möglichen Wachstumsrichtungen enthält darüber hinaus noch die einfache Anzahl an linearen Einheiten, da pro linearer Einheit eine mögliche Wachstumsrichtung nicht ausgeschöpft worden ist. Setzt man die tatsächlichen zu den maximal möglichen Wachstumsrichtungen in Bezug, ergibt sich der Verzweigungsgrad nach Frey. Für die frühere Annahme (s. oben) eines quasi linearen Verlaufs der Polymerisation von  $AB_2$ -Monomeren, erhält man bei dieser Art der Berechnung den korrekten Verzweigungsgrad von Null. Die entsprechende Beschreibung von  $AB_x$ -Systemen mit  $x \geq 2$  ist im Rahmen dieser Arbeit ohne Relevanz und wird daher nicht näher erläutert. Sie kann in der Originalliteratur nachgelesen werden<sup>[119],[120]</sup>.

Die Anzahl der funktionellen Gruppen im Molekül ist unabhängig vom Grad der Verzweigung. Ihre Anzahl setzt sich aus den zwei funktionellen Gruppen pro terminaler



Einheit und der einen nicht abreagierten Gruppe pro linearer Einheit zusammen. Dendritische Einheiten tragen keine Funktionalitäten. Da die Anzahl an verzweigten und terminalen Einheiten nahezu identisch ist (Gl. (6)), kann man im Mittel  $(n+1)$  funktionelle Gruppen im hochverzweigten Polymer annehmen. Dies ergibt sich auch aus der theoretischen Ableitung von Flory, der  $(n+1)$  B-Funktionen bei einem Polymerisationsgrad von  $n$  erhält.

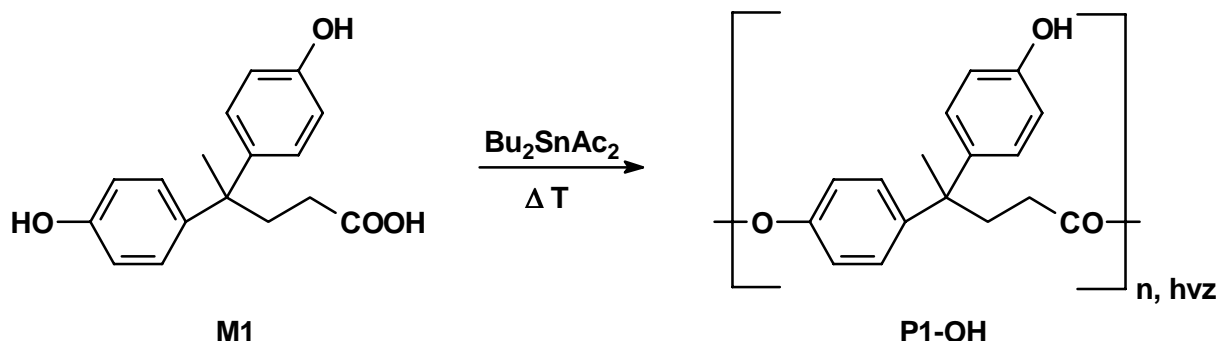
### 4.3 Synthese hochverzweigter Polyester

Hochverzweigte Polyester sind bereits in einer großen Strukturvielfalt bekannt, angefangen von aromatischen über aliphatisch-aromatischen bis zu aliphatischen Systemen<sup>[121]</sup>. Die Synthese der hochverzweigten Polyester wird gewöhnlich in einer einstufigen Reaktion von  $AB_x$ -Monomeren, die polykondensationsfähig sind, unter Säurekatalyse durchgeführt. Meist wird die Synthese in der Schmelze favorisiert (auch im Rahmen dieser Arbeit), aber auch eine Polykondensation in Lösung ist möglich. Die Reaktion in der Schmelze hat gegenüber der Kondensation in Lösung den Vorteil, daß hier die maximal mögliche Eduktkonzentration und somit die größt mögliche Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird. Die Polykondensation in der Schmelze wird üblicherweise in zwei Stufen durchgeführt. Zunächst werden die niedermolekularen Bruchstücke (hier: Wasser) durch einen leichten Stickstoffstrom ausgetragen, der über die Monomerschmelze mit Katalysator geleitet wird. Dadurch werden die Monomere zu Oligomeren umgesetzt, die bei Anlegen des Vakuums nicht mehr aus der Reaktionsschmelze destillieren. In der zweiten Stufe werden dann die niedermolekularen Bruchstücke im Vakuum entfernt, wodurch die Oligomeren zu hochmolekularen Produkten umgesetzt werden. Die Reaktionstemperatur bei der Schmelzpolymerisation wird - sofern möglich - oberhalb der Glasübergangstemperatur  $T_g$  gewählt, so daß man bis zum Ende der Umsetzung rühren kann. Neben dem Einfluß des Katalysators und der Reaktionstemperatur haben Dauer und Qualität des Vakuums entscheidenden Einfluß auf die Molmasse des Polymers. Im folgenden wird noch kurz auf die Synthese aliphatisch-aromatischer und aliphatischer hochverzweigter Polyester eingegangen. Die Synthese vollaromatischer hochverzweigter Polyester wird im Rahmen dieser Arbeit nicht betrachtet, da die entstehenden Polymersegmente zu vermutlich zu steif sind, um den angestrebten "induced-fit-Mechanismus" für die Anbindung von Substraten an die fokale Gruppe zu ermöglichen.

### 4.3.1 Aliphatisch-aromatische hochverzweigte Polyester

Aliphatisch-aromatische hochverzweigte Polyester wurden erstmals von Blount et al.<sup>[122]</sup> beschrieben. Die resultierenden Polymere besitzen Methylester- bzw. Säure-Endgruppen, die beide für anschließende Modifizierungsreaktionen interessant sind. Probleme bereitet die relativ aufwendige Monomersynthese und die intramolekulare Wasserabspaltung aus dem Monomer als Nebenreaktion. Diese Konkurrenzreaktion zu der Kondensation zweier Bausteine limitiert die Molmasse<sup>[123]</sup>.

Die Synthese des Polymers **P1-OH** wurde erstmals von Hawker et al. beschrieben<sup>[114]</sup>. Hawker setzte 4,4-Bis-(4'-hydroxyphenyl)valeriansäuremethylester als Monomer und Cobalt(II)-acetat als Katalysator ein. Im Rahmen dieser Arbeit wird ausschließlich die freie Säure **M1** mit Dibutylzinndiacetat als Katalysator polykondensiert (s. Abb. 4.3).



**Abb.4.3** Synthese des Polymers **P1-OH**.

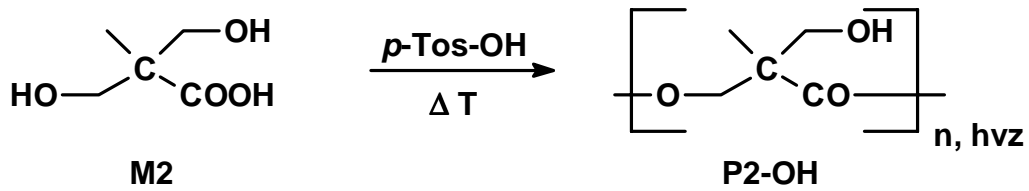
Das Monomer **M1** (4,4-Bis-(4'-hydroxyphenyl)valeriansäure) ist käuflich zu erhalten und kann ohne weitere Reinigung zur Synthese von **P1-OH** eingesetzt werden. Es ist daher gut geeignet, große Polymermengen zu synthetisieren und Modifizierungsreaktionen an den phenolischen Endgruppen zu testen.

### 4.3.2 Aliphatische hochverzweigte Polyester

Der aliphatische hochverzweigte Polyester **P2-OH** aus dem  $\text{AB}_2$ -Monomer 2,2-Bis-(hydroxymethyl)propionsäure wurde umfassend von Hult et al.<sup>[124]</sup> untersucht. Dabei wurde ein multifunktionelles Kernmolekül (2-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol) zur Regelung der Molmasse eingesetzt, so daß die Produkte keine fokale Gruppe besitzen. Die Katalyse der Polykondensation mit *p*-Toluolsulfonsäure führt zu guten Ergebnissen, während man bei Verwendung von Dibutylzinndiacetat als Kataly-

sator vernetzte Produkte erhält. Die Ursache dieser Vernetzungsreaktion konnte nicht genauer geklärt werden<sup>[125]</sup>.

Das im Rahmen dieser Arbeit beschriebene Polymer wurde sowohl durch Katalyse mit *p*-Toluolsulfonsäure, als auch mit Dibutylzinndiacetat und ohne multifunktionellen Kern synthetisiert. Eine Vernetzung der Produkte, speziell bei der Cokondensation von 2,2-Bis-(hydroxymethyl)propionsäure mit modifizierten Monomeren, konnte unter diesen Bedingungen nicht festgestellt werden.



**Abb.4.4** Synthese des Polymers **P2-OH**.



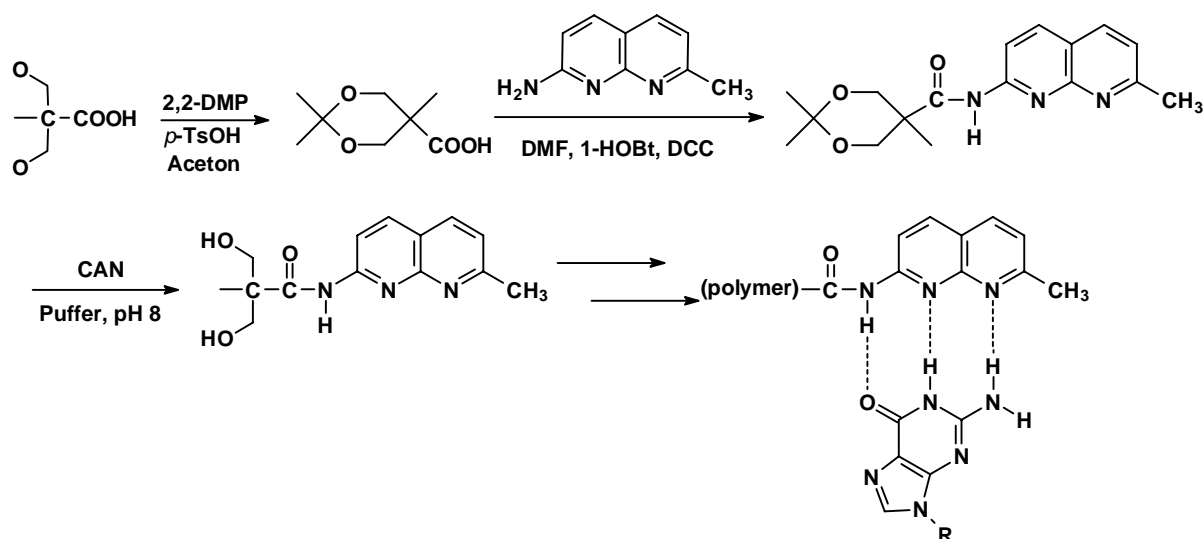
## 5 Prägen in hochverzweigten Polymeren

### 5.1 Das Konzept

Als Matrixpolymere werden hochverzweigte Polymere - hier speziell hochverzweigte Polyester - eingesetzt. Aufgrund der Geometrie von hochverzweigten Polymeren, befindet sich die fokale Gruppe (zentrale A-Funktion eines hochverzweigten  $AB_x$ -Polymers) bei ausreichend hohem Polymerisationsgrad im Inneren des Moleküls und erlaubt die kontrollierte Einführung genau einer katalytisch aktiven Gruppe pro Polymermolekül. Die Funktionalisierung der fokalen Gruppe mit dem Templat gelingt am vorteilhaftesten durch den Einbau bereits während der Polymersynthese. Das Templat wird dazu mit funktionellen Gruppen versehen, die mit der A-Gruppe eines  $AB_x$ -Monomers reagieren können. Wird beispielsweise ein hochverzweigter Polyester aus 2,2-Bis(hydroxymethyl)-propionsäure dargestellt, so kann das Templat leicht als fokale Gruppe eingeführt werden, wenn es eine oder mehrere OH-Gruppen enthält, die mit der Säurefunktion des Monomeren reagieren können. Das Templat verhält sich dann wie ein B, B<sub>2</sub>, oder B<sub>3</sub>-Comonomer mit einem  $AB_2$ -Monomer. Dieser Ansatz ist an die Arbeiten von Hult<sup>[95],[124],[128],[129]</sup> angelehnt, in denen B<sub>3</sub>/AB<sub>2</sub>-Monomermischungen so kondensiert wurden, daß hochverzweigte Polymere mit einem aus dem B<sub>3</sub>-Molekül hervorgegangenen Kern entstehen<sup>[124]</sup> (s. a. Kap. 4.3.2).

Die nachträgliche Funktionalisierung der fokalen A-Gruppe dürfte vor allem wegen der Vielzahl vorhandener B-Gruppen schwierig sein. Dies liegt daran, daß die A- und B-Gruppen ursprünglich so gewählt wurden, daß sie miteinander reagieren können. Soll daher nachträglich die fokale A-Gruppe umgesetzt werden, ohne daß sie dabei mit einer B-Gruppe reagiert, sind Schwierigkeiten zu erwarten, da nur graduelle Reaktivitätsunterschiede, nicht aber orthogonale Reaktivitäten ausgenutzt werden können. Mit dem Verlust von fokalen Gruppen durch intramolekulare Reaktion mit einer B-Gruppe ist dagegen nicht notwendigerweise zu rechnen<sup>[88]</sup>, zumal in unserem Fall durch die Cokondensation der AB<sub>2</sub>-Monomere mit funktionalisierten Monomeren vermehrt mit Templat "geschützte" A-Gruppen auftreten.

Zur bildlichen Veranschaulichung des Konzepts wird das System eines Wasserstoffbrückenkomplexes über drei H-Brücken herangezogen. Damit wird bereits eines der ausgewählten Systeme der vorliegenden Arbeit beschrieben, was zur Verständlichkeit der nachfolgenden Arbeiten sehr gut geeignet ist. Die folgende Abb. 5.1 zeigt die mögliche Synthese eines polymerisierbaren Monomers, das mit Tri-O-acetylguanodin einen stabilen Wasserstoffbrückenkomplex bildet.

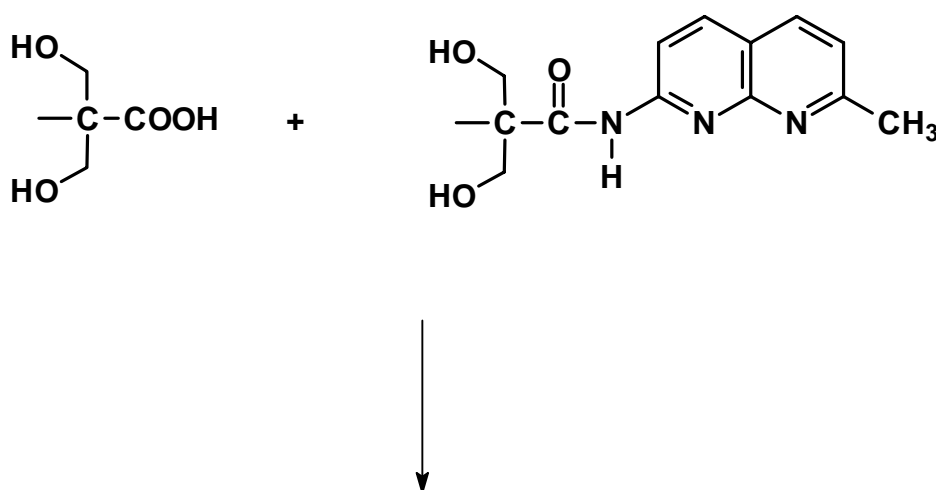


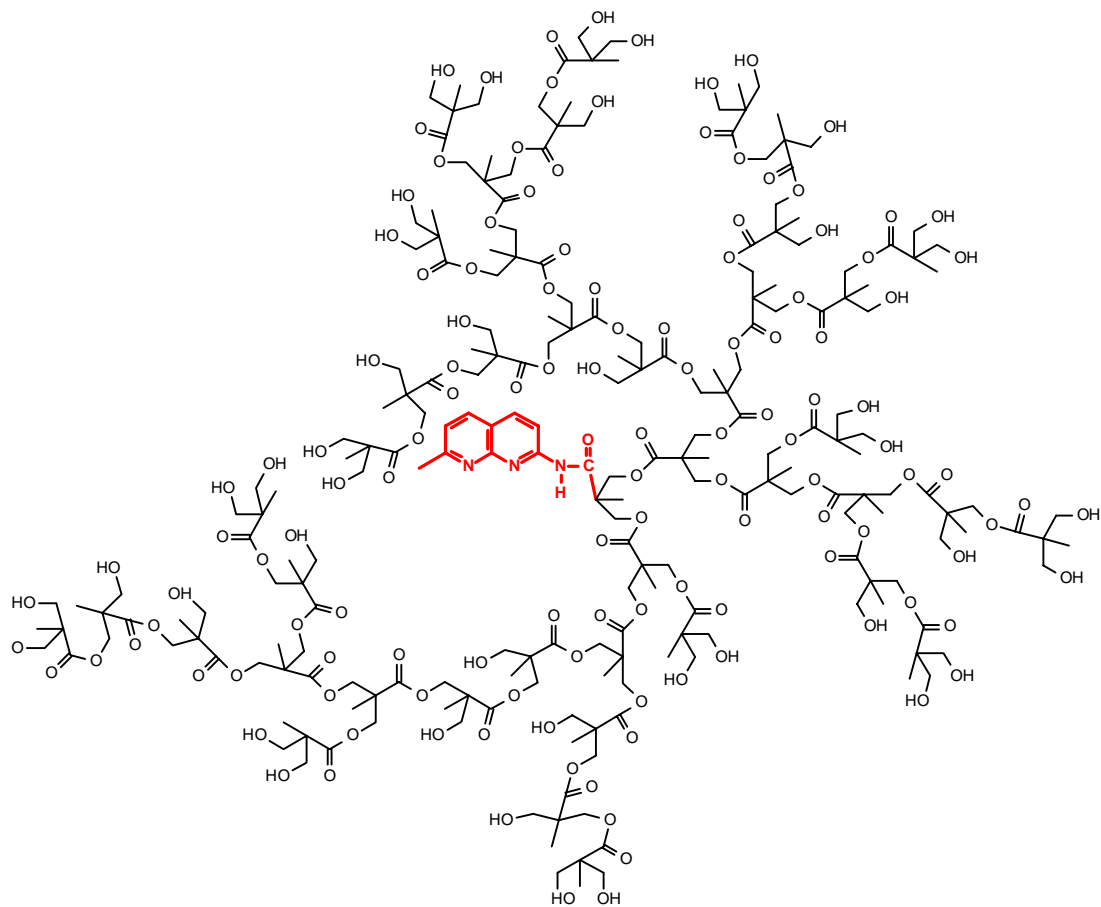
**Abb. 5.1** Funktionalisierung von Monomer **M2** mit einem 1,8-Naphthyridinderivat. Anschließend möglicher polymergebundener Wasserstoffbrückenkomplex mit Tri-O-acetylguanodin; 2,2-DMP=2,2-Dimethoxypropan; CAN=Cer(IV)ammoniumnitrat.

Dieses funktionalisierte Templat wird dann mit einem großen Überschuß (1:50 oder 1:100) mit 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**) kondensiert. Analog den Arbeiten von Hult<sup>[95],[124],[128],[129]</sup> ist dabei zu erwarten, daß die resultierenden hochverzweigten Polyester-moleküle durch Einbau des hydroxyfunktionalisierten Templat-

moleküls das Templat an der fokalen Gruppe enthalten. Erste Versuche, die von uns in dieser Richtung mit 9-Anthracenmethanol als fokale Gruppe in Modelluntersuchungen durchgeführt wurden, haben diese Annahmen verifiziert.<sup>[131]</sup>

Die Hydroxylgruppen sind annähernd statistisch über das Molekül verteilt. Sie können zur internen Vernetzung innerhalb der hochverzweigten Polymerelemente beispielsweise mit Diisocyanaten herangezogen werden, wobei allerdings vorher sichergestellt werden muß, daß die Vernetzung praktisch ausschließlich intramolekular und nicht intermolekular verläuft. Dazu müssen diejenigen funktionellen Gruppen, die sich an der "Außenseite" der hochverzweigten Polymerelemente befinden, vorher mit funktionellen Reagenzien abgesättigt werden (Core-Shell-Formation, s. später). Dies erfolgt am vorteilhaftesten in einer heterogenen Umsetzung, bei der der Polyester als Feststoff (Pulver) mit einer Lösung des Schutzreagens in Kontakt gebracht wird. Dabei werden die leicht zugänglichen Hydroxylgruppen schnell geschützt. Die Reaktion wird soweit fortgeführt, bis auch ein großer Teil der schwerer zugänglichen funktionellen Gruppen im Inneren der Polymerelemente silyliert ist, um eine vollständige Umsetzung der äußeren Hydroxylgruppen sicher zu erreichen. Die verbleibenden Hydroxylgruppen im Polymerinneren reichen zur internen Vernetzung aus. Der so vorbereitete funktionalisierte hochverzweigte Polyester wird dann durch Umsetzung mit einem Diisocyanat in Lösung intramolekular vernetzt, wobei durch die Anwesenheit der Vorlage (s. a. *Abb. 3.1*) an der fokalen Gruppe eine günstige Konformation fixiert wird, die später die molekulare Erkennung oder Stabilisierung des gewünschten Übergangszustandes erlaubt. *Abb. 5.2* faßt diese Reaktionsschritte an dem gewählten Beispiel zusammen.

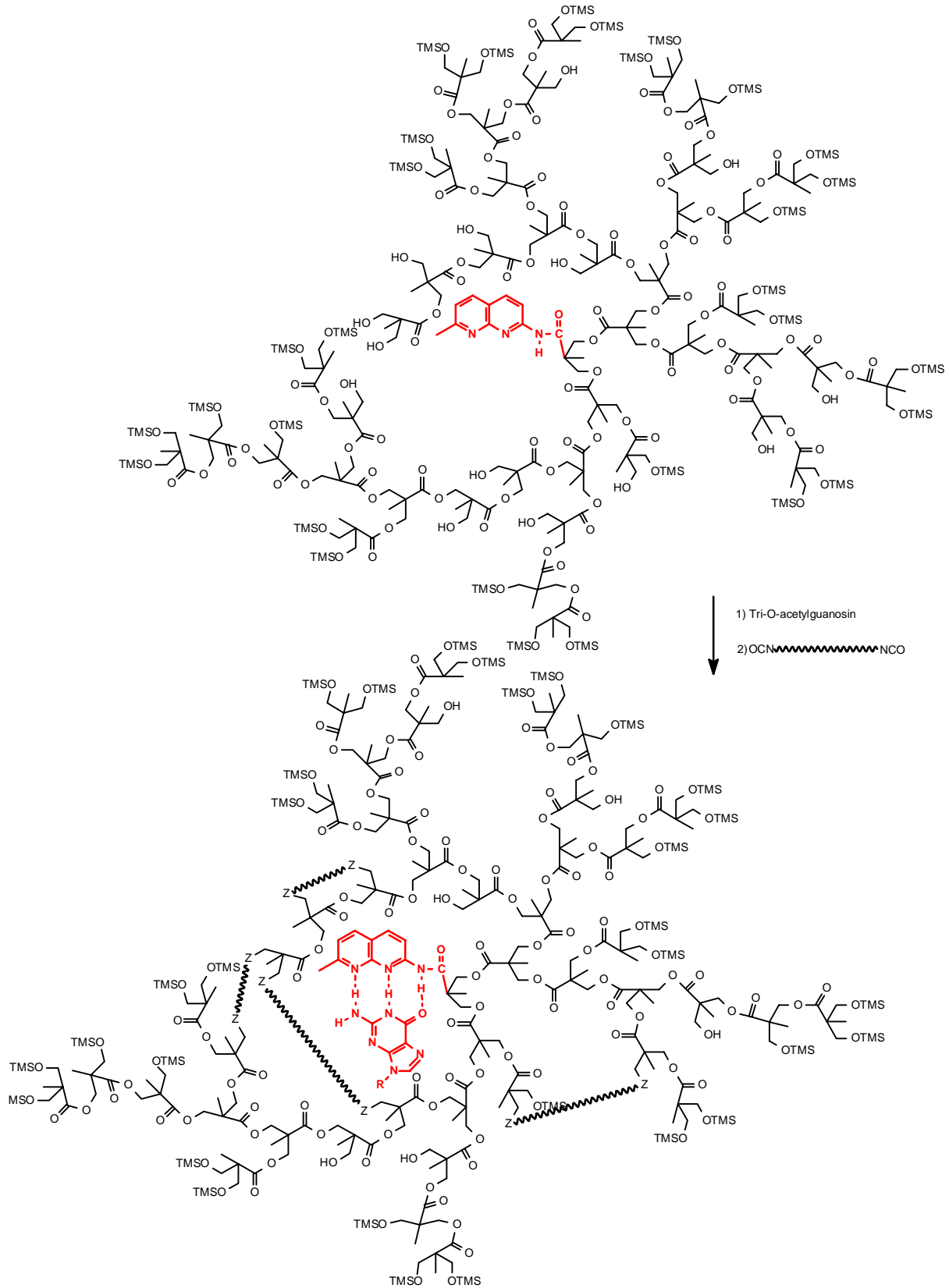




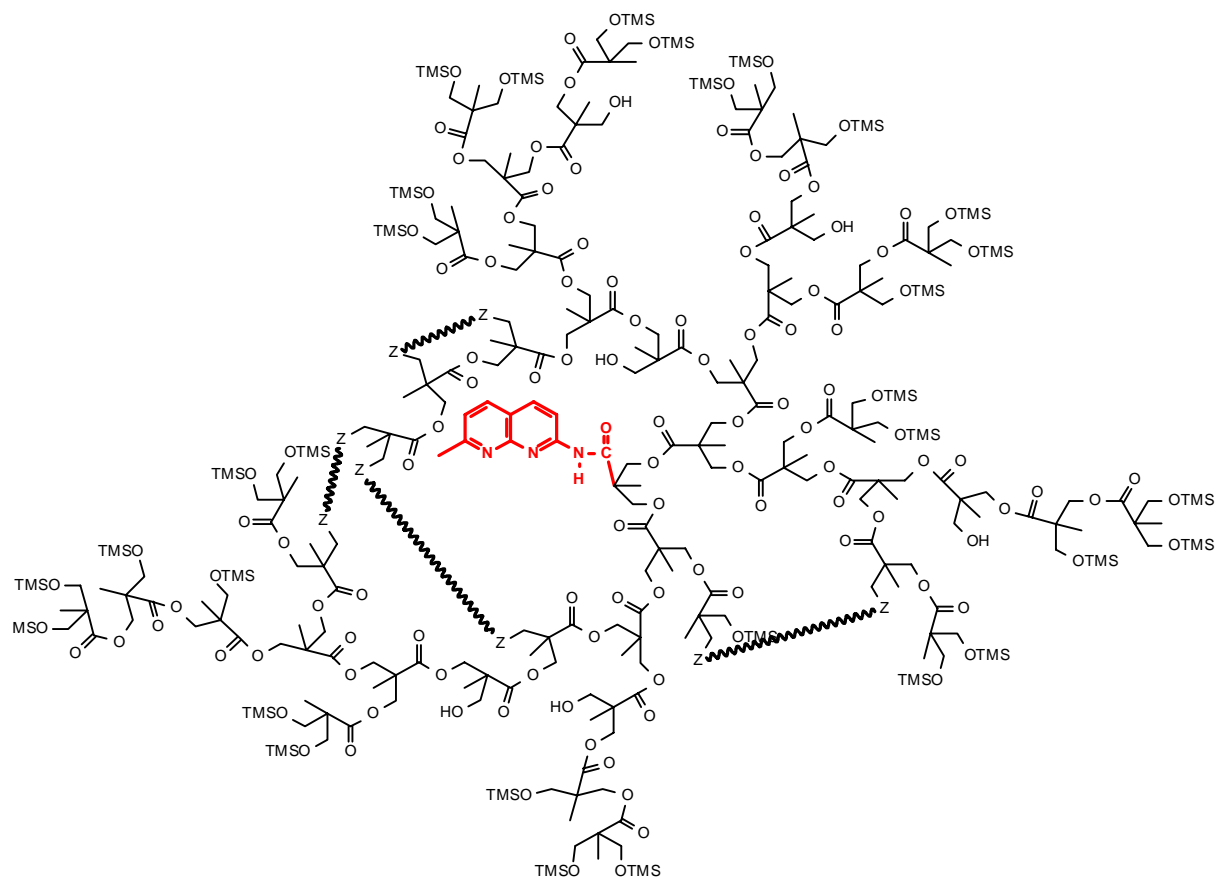
**Abb.5.2** Konkretes Beispiel für die Synthese eines geprägten Polymers auf Basis eines hochverzweigten Polyesters; **a** Einbau des modifizierten Monomers in einen hochverzweigten Polyester an der fokalen Gruppe.

↓  
Hexamethyldisilazan  
(HMDS)



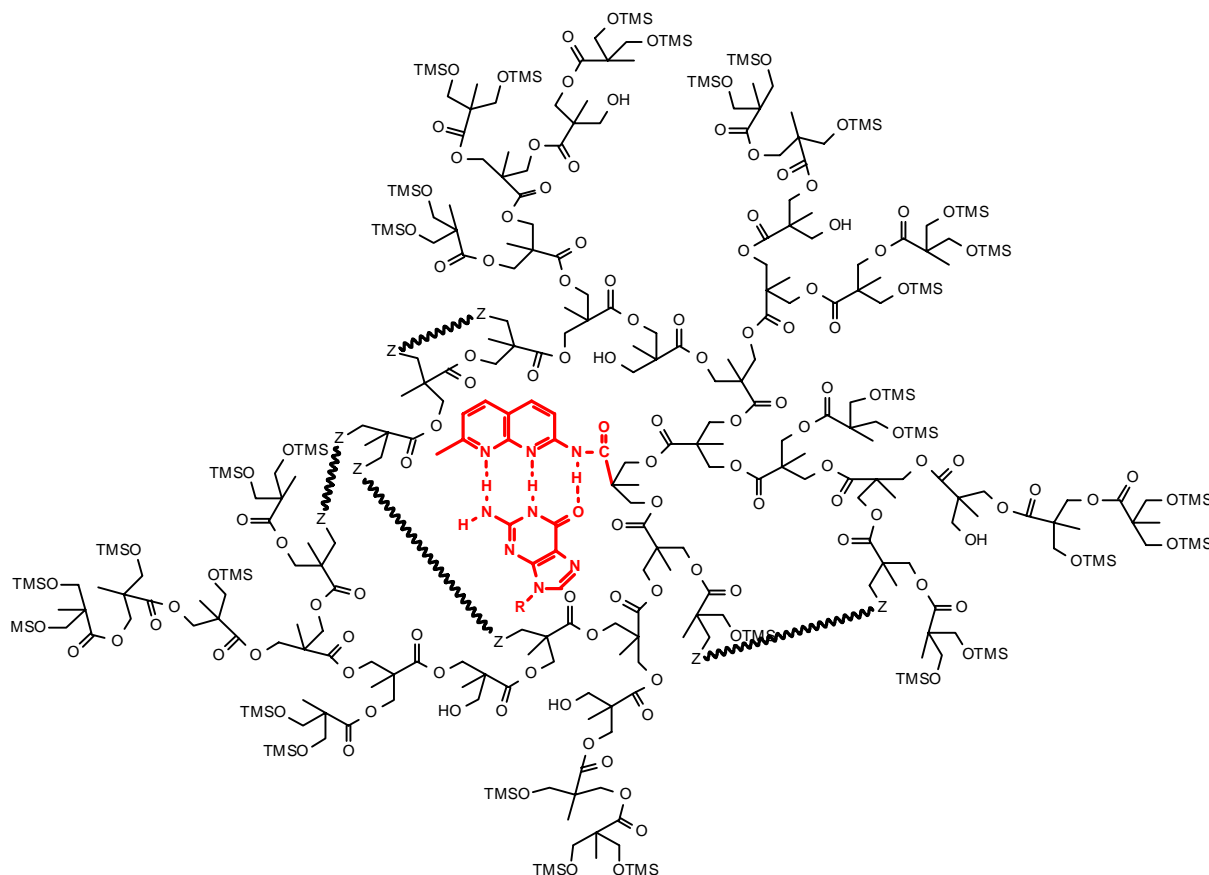


**Abb.5.2** Konkretes Beispiel für die Synthese eines geprägten Polymers auf Basis eines hoch verzweigten Polyesters; **b** Blockieren der funktionellen Gruppen an der Außenseite, Belegen mit Substrat und interne Vernetzung.



**Abb.5.2** Konkretes Beispiel für die Synthese eines geprägten Polymers auf Basis eines hoch verzweigten Polyesters; **c** Extraktion des Substrats durch Spalten der Wasserstoffbrückenbindungen.

*Abb. 5.3* zeigt auf der folgenden Seite am gleichen Beispiel, wie sich der Wasserstoffbrückenkomplex bei der Wiederbelegung mit Substrat in der Bindungsstelle ausbildet.



**Abb.5.3** Konkretes Beispiel für die Synthese eines geprägten Polymers auf Basis eines hoch verzweigten Polyesters; **d** Wiedererkennung des Substrats.

Ein hochverzweigter Polyester als Basis bietet den Vorteil der einfachen Zugänglichkeit, einer relativ großen Bandbreite möglicher Monomerstrukturen sowie der Verfügbarkeit reaktiver, vielseitig einsetzbarer Hydroxy- oder Carboxygruppen für anschließende Modifikationen. Dem steht die mögliche Hydrolyseanfälligkeit gegenüber, so daß die Reaktionsbedingungen sowohl für die Erzeugung der katalytisch aktiven Gruppe und der selektiven Bindungsstelle, als auch für die später zu katalysierende Reaktion entsprechend angepaßt werden müssen. Ähnliches gilt für Polyamide, wobei sich hier zusätzlich als möglicher Vorteil die Ausbildung zahlreicher Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Matrixpolymer und Vorlage bzw. Übergangszustand (ähnlich wie in Enzymen) ergibt. Dadurch wird sicherlich ein Beitrag zur Stabilisierung des Übergangszustandes und damit zur katalytischen Aktivität geleistet. Allerdings besteht auch die Gefahr, daß die Bindungsstelle in Abwesenheit der Vorlage durch die Ausbildung unkontrollierter H-Brückenbindungen zwischen verschiedenen Polymersegmenten irreversibel deformiert wird und so verloren geht oder zumindest ihre Selektivität verliert.

Da aber ein teilweiser Polymerabbau während der verschiedenen Schritte des Prägens wahrscheinlich toleriert werden kann, sollten vor allem wegen der einfachen Zugänglichkeit und der Beteiligung einfach zu funktionalisierender OH- und COOH-Funktionen für den Start des Projektes zunächst hochverzweigte Polyester aus vorwiegend aliphatischen Monomeren eingesetzt werden.

Der Aufbau der hochverzweigten Matrixpolymere über Etherbindungen hat den Nachteil, daß der für hohe Molmassen erforderliche hohe Umsatz der funktionellen Gruppen nur in wenigen Systemen (Poly(arylether), Poly(benzylether)) erreicht werden kann. Zudem ist zu erwarten, daß die Einführung aromatischer Monomere in diesen Systemen zu einer unerwünschten Versteifung des Polymerrückgrates führt. Dadurch wird die Anpassung der Bindungsstelle an die Vorlage erschwert.

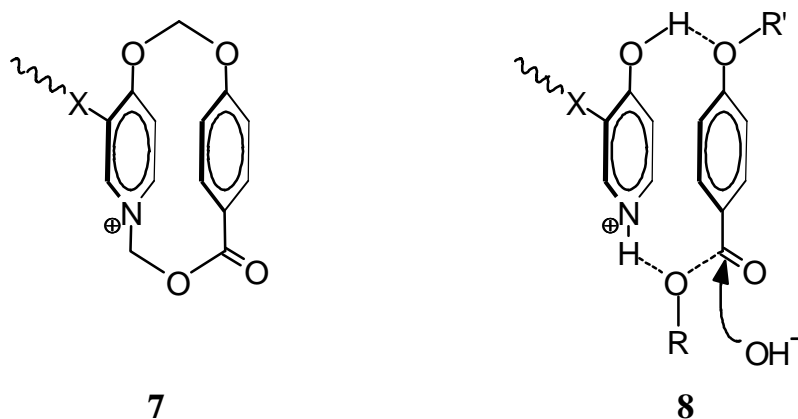
CC-Verknüpfungen als Polymerisationsreaktionen erfordern meist funktionelle Gruppen (Halogene, Olefine, funktionelle Aromaten), die nicht ohne weiteres für weitere Modifikationen genutzt werden können.

Nach der Synthese des funktionalisierten, hochverzweigten Polymers (vgl. *Abb. 5.2a*) müssen die Hydroxygruppen an der Oberfläche der Polymermoleküle weitestgehend zu unreaktiven Derivaten umgesetzt werden, damit die anschließende Reaktion mit dem difunktionellen Vernetzer intramolekular und nicht intermolekular verläuft. Dazu mußte in der vorliegenden Arbeit eine eigene Synthesevorschrift erarbeitet werden, bei der der Polyester als Feststoff (Pulver) in einer quasi-heterogenen Umsetzung so reagiert, daß eine vollständige Umsetzung der äußeren Hydroxylgruppen erreicht wird, aber möglichst noch genügend reaktive Gruppen im Inneren für das Prägen übrigbleiben.

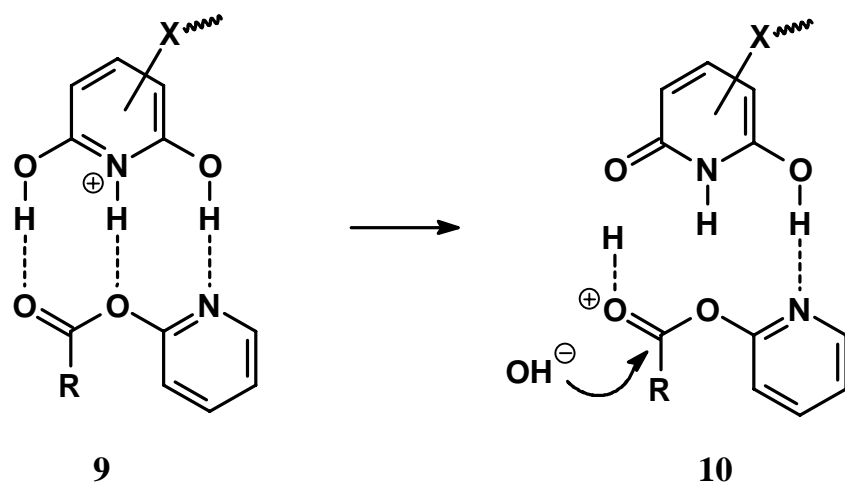
Der nächste Schritt, die Umsetzung mit einem difunktionellen Vernetzer, erfolgt dann in Lösung. Da im vorherigen Schritt die Hydroxylgruppen an der Außenseite der Polymermoleküle geschützt wurden, stehen zur Reaktion mit dem difunktionellen Vernetzer, z.B. einem Diisocyanat, nur mehr einige Hydroxylgruppen im Inneren der Polymermoleküle zur Verfügung. Auf diese Weise wird sichergestellt, daß die Vernetzung praktisch ausschließlich intramolekular erfolgt (vgl. *Abb. 5.2b* unten). Damit wird die Konformation der Polymersegmente in der Nachbarschaft der Vorlage, also die geometrische Form der späteren Bindungsstelle, durch teilweise Vernetzung fixiert. Da diese Vernetzung aber nur intramolekular zwischen Segmenten ein und desselben Polymermoleküls erfolgt, bleibt das Polymer löslich. Dadurch wird erreicht, daß beim späteren Einsatz des Produktes, z.B. als Katalysator die Diffusion des Substrates zur Bindungsstelle nicht durch mehr oder weniger gut gequollene Polymernetzwerke makroskopischer Dimensionen erfolgen muß, sondern nur auf molekularer Ebene, ähnlich wie bei Enzymen.

Schließlich erfolgt die Spaltung der Vorlage, wobei die eigentliche katalytisch aktive Gruppe erzeugt wird. Nach Auswaschen der Spaltprodukte bleibt der der Vorlage angepaßte Hohlraum als Bindungsstelle mit der katalytisch aktiven Gruppe in der "richtigen" Position zurück. Dabei kann die Affinität der Bindungsstelle noch gesteigert werden, wenn charakteristische, stark polare Gruppen in bestimmte Positionen der Vorlage eingeführt werden. Beispielsweise wurde bei der Herstellung katalytisch aktiver Antikörper häufig gefunden, daß die Substratbindung verbessert werden kann, wenn Nitrogruppen in Vorlage und Substrat anwesend sind.

Die folgenden Abbildungen *Abb. 5.4* und *Abb. 5.5*, sowie *Abb. 3.2* zeigen weitere Überlegungen für Verbindungen bzw. Komplexe, die als Vorlage zur Prägung und gleichzeitig zur Einführung einer katalytisch aktiven Gruppe in der richtigen Position der Bindungsstelle genutzt werden könnten. Dabei handelt es sich ausschließlich um über Wasserstoffbrückenbindungen vermittelte Komplexe, und nicht um kovalente Verbindungen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit lag das Interesse allerdings verstärkt auf der Etablierung der neuen löslichen Matrixpolymere, einschließlich Synthese der fokal modifizierten Polyester, der Entwicklung der Prägetechnik für diese Polymerklasse und erster Versuche zur reversiblen Anbindung von Substraten.



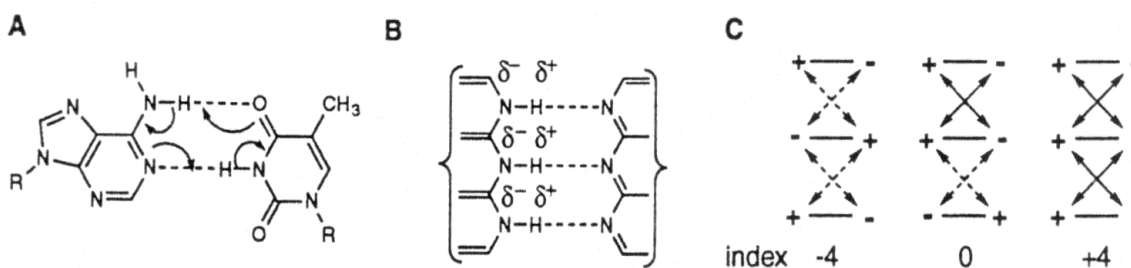
**Abb.5.4** Vorlage **7** und Übergangszustand **8** für die katalytische Spaltung der Ester verschiedener Derivate der 4-Alkoxybenzoesäure.



**Abb.5.5** Vorlage **9** und Übergangszustand **10** der katalytischen Spaltung von Estern des 2-Hydroxypyridins.

## 5.2 Wasserstoffbrückenkomplexe verschiedener Heterocyclen

Heterocyclen mit mehreren Wasserstoffbindungsstellen haben nach Zimmermann et al.<sup>[136]</sup> immer wieder ihre Nützlichkeit für den Einsatz in Gast-Wirt-Systemen unter Beweis gestellt. Viele der heterocyclischen Wirtsmoleküle wurden dabei mit spezieller Anordnung der Wasserstoffbindungsstellen synthetisiert, so daß sie sich komplementär zu bestimmten Gastmolekülen verhalten. Erfolgreiche Beispiele heterocyclischer Wirtsmoleküle wurden inzwischen beschrieben für Nukleinbasen<sup>[136]</sup>, Harnstoffe<sup>[137]</sup> und zahlreiche andere biologisch relevante Gastmoleküle<sup>[138]</sup>. Vor dem Hintergrund der Basenpaarung wurde vorgeschlagen, daß sowohl A-T als auch G-C Basenpaare von der sogenannten “ $\pi$ -Cooperativity“ profitieren, d.h. die cyclische Anordnung erlaubt die gegenseitige Verstärkung der Wasserstoffbrücken (Abb. 5.6 A)<sup>[139]</sup>. Die “ $\pi$ -Cooperativity“ favorisiert auch die alternierende Anordnung von Wasserstoffbrücken, wie man sie AD·DA und DAD·ADA-Komplexen findet. Entsprechend würde die Polarisierung bei gleichgerichteten Wasserstoffbrücken (Abb. 5.6 B) die Bildung von AA·DD und AAA·DDD-Komplexen wegen elektrostatischer Abstoßung benachteiligen. Eine andere theoretische Betrachtung der Stabilität von H-Brücken nach Jorgensen et al.<sup>[140]</sup> besagt, daß ADA·DAD-Komplexe vier abstoßende sekundäre elektrostatische Wechselwirkungen beinhalten, während AAD·DDA und AAA·DDD-Komplexe null bzw. vier attraktive sekundäre elektrostatische Wechselwirkungen besitzen (Abb. 5.6 C).

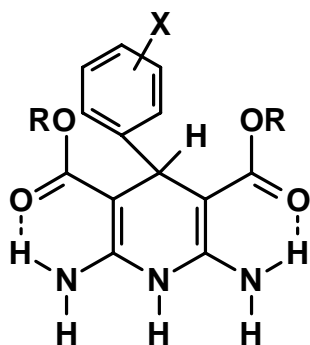


**Abb.5.6** **A** “ $\pi$ -Cooperativity“; **B** Polarisierung von Wasserstoffbrücken in DDD·AAA-Komplexen; **C** Jorgensen’s Modell sekundärer elektrostatischer Wechselwirkungen; “+“ entspricht einem Akzeptor (A), “-“ einem Donor (D); — primäre Wasserstoffbrücke,  $\longleftrightarrow$  anziehende, und  $\dashrightarrow$  abstoßende sekundäre Wechselwirkung.

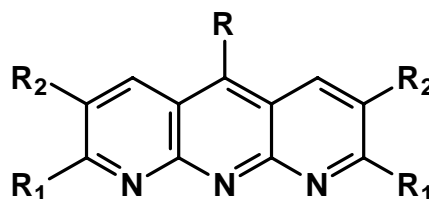
Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen zwischen Heterocyclen haben darüberhinaus ihren Platz im schnell wachsenden Gebiet selbstorganisierender Systeme (engl. self-assembly) gefunden.<sup>[141]</sup>

Die in dieser Arbeit synthetisierten Komplexe weisen jeweils drei Wasserstoffbrücken

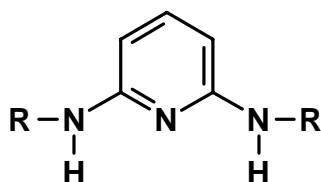
auf. Aus diesem Grund erfolgt nun eine kurze Betrachtung von Komplexen zwischen Heterocyclen mit jeweils drei benachbarten Wasserstoffbindungsstellen. Drei benachbarte Wasserstoffbrückendonator- (D) bzw. Akzeptorstellen (A) können auf sechs verschiedene Arten angeordnet werden: DDD, AAA, AAD, ADD, ADA, DAD. Die folgende Abb. 5.7 zeigt für die aufgezählten Bausteine jeweils ein repräsentatives Beispiel.



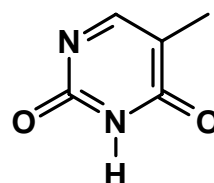
**1,4-Dihydro-2,6-diamino  
pyridin  
(DDD)**



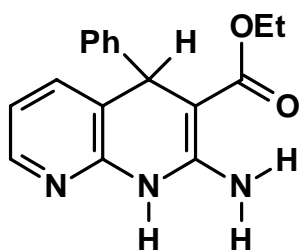
**1,8,9-Triazaanthracen  
(AAA)**



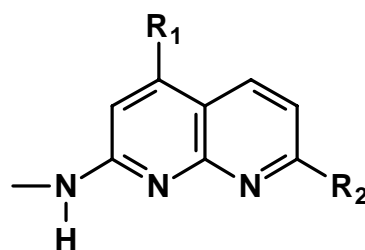
**2,6-Diaminopyridin  
(DAD)**



**Thymin  
(ADA)**



**ADD**



**2-Amino-1,8-naphthyridin  
(AAD)**

**Abb.5.7** Ausgewählte Beispiele für Wasserstoffbrückendonator- (D) und -Akzeptor (A)-Komponenten.



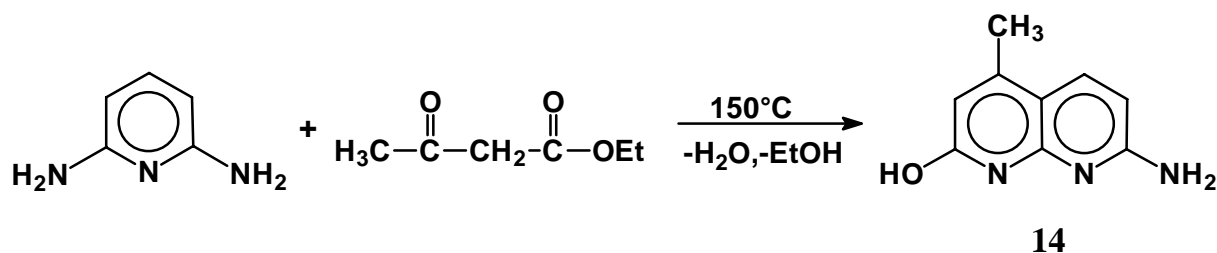
Zur näheren Betrachtung im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Komplexsysteme mit jeweils drei Wasserstoffbrücken ausgewählt. Zunächst wurde ein AAD·DDA-System, bestehend aus einem funktionalisierten 2-Amino-1,8-naphthyridinderivat (AAD) und Guanosin (DDA) untersucht, und anschließend ein alternierendes DAD·ADA-System mit den Komponenten 2,6-Diaminopyridin (DAD) und Thymin (ADA). Diese Systeme stellen einen guten Kompromiß bezüglich Stabilität während des Prägevorgangs und Spaltbarkeit des Komplexes zur Extraktion von Substraten dar. Ein extrem stabiler DDD·AAA-Komplex würde wahrscheinlich eine Substratextraktion stark erschweren oder unmöglich machen, da die Extraktion des Substrats aus Rücksicht auf die hydrolyseanfällige Polyestermatrix nur durch einen Wechsel in der Polarität des Lösungsmittels erfolgen soll und nicht durch den Zusatz von Säuren (zum Protonieren) zum Extraktionslösemittel.

## 5.3 Synthese polymerisierbarer Wasserstoffbrückenbildner

### 5.3.1 Synthese von 1,8-Naphthyridin-Derivaten

#### 5.3.1.1 Synthese von 2-Hydroxy-4-methyl-7-amino-1,8-naphthyridin (14)

Als Übergangszustandsanalogon wurde zunächst der in *Abb. 3.2* dargestellte Wasserstoffbrücken-Komplex des 2-Hydroxy-4-methyl-7-amino-1,8-naphthyridins (**14**) ausgewählt. Die Synthese von **14** gelingt durch die Umsetzung von 2,6-Diaminopyridin mit Acetessigsäureethylester bei 145 - 150 °C entsprechend der Literatur<sup>[130]</sup> (s. *Abb. 5.8*).



**Abb.5.8** Synthese von 2-Hydroxy-4-methyl-7-amino-1,8-naphthyridin (**14**).

Das 2,6-Diaminopyridin löst sich in Acetessigsäureethylester, d.h. die Reaktion konnte ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Nach ca. 90 min beginnen Wasser und Ethanol abzudestillieren, nach 4 Stunden wird der Kolbeninhalt fest und die Reaktion ist beendet. Die Isolierung des Produkts erfolgte durch Überführen des Kolbeninhalts in

eine Glasfritte und Waschen mit Diethylether. **14** fällt als gelbes kristallines Pulver an, das mit Hilfe des gut kristallisierenden Hydrochlorids gereinigt werden kann. Abb. 5.9 zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **14**.

Die Verbindung **14** erwies sich als nahezu unlöslich in allen üblichen organischen Lösungsmitteln, sogar Pyridin, Eisessig, und *o*-Dichlorbenzol lösen sie nicht merklich. Etwas besser ist die Löslichkeit in heißem DMSO oder siedendem Chinolin, aus denen sich **14** beim Abkühlen aber wieder abscheidet. Nach den erfolglosen Versuchen, die 4-Methyl-Gruppe durch einen *t*-Butyl- oder Phenylsubstituenten zu ersetzen<sup>[131]</sup>, scheiterten auch Versuche, die 2-Hydroxy- bzw. die 7-Aminogruppe mit Alkyl- oder sperrigen Silylresten umzusetzen, um so die Löslichkeit zu verbessern. Auch die direkte Kopplung der 2-Hydroxygruppe von **14** mit der Carboxylgruppe des Monomers 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**) war im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolglos.

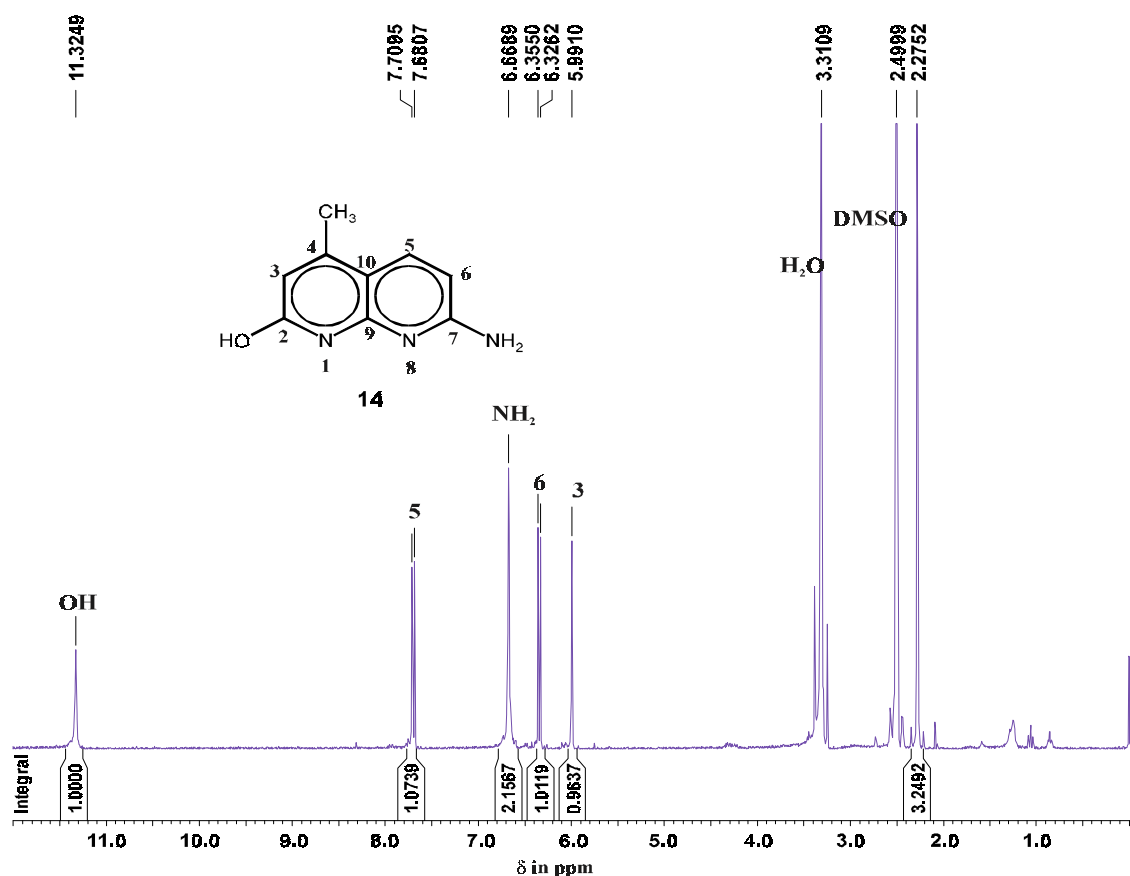


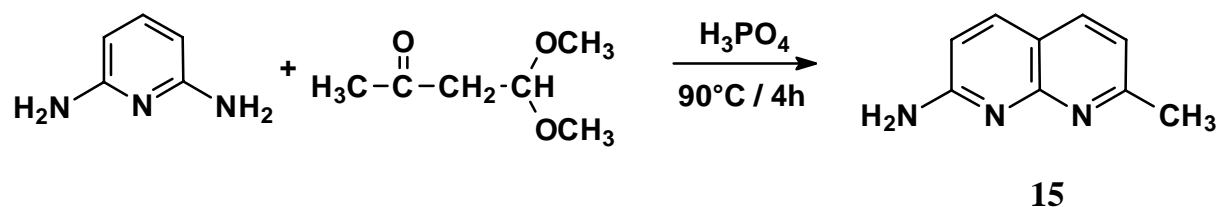
Abb.5.9  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **14** in  $d_6$ -DMSO.

Die Unlöslichkeit von 2-Hydroxy-4-methyl-7-amino-1,8-naphthyridins (**14**) beruht wahrscheinlich auf starken intermolekularen Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxy- und Aminogruppen von **14**. Aus diesem Grund wurde ein weiteres 1,8-Naph-

thyridinderivat synthetisiert, bei dem die 2-Hydroxyfunktion durch eine Methylgruppe ersetzt wird, wodurch sich die Tendenz zu intermolekularen Wasserstoffbrücken erniedrigen und die Löslichkeit drastisch verbessern sollte.

### 5.3.1.2 Synthese von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**)

Die Synthese von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) gelingt leicht und in guten Ausbeuten nach einer Vorschrift von E.V. Brown<sup>[132]</sup> aus dem Jahre 1965. Dabei werden die Edukte 2,6-Diaminopyridin und 3-Ketobutanal-1,1-dimethylacetal in äquivalentem Verhältnis in Phosphorsäure gelöst (s. *Abb. 5.10*) und 4 h bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Säure mit Kaliumhydroxidlösung neutralisiert, wodurch das Produkt **15** ebenfalls in neutralem Zustand ausfallen sollte, so daß eine Extraktion mit Chloroform möglich wird.



**Abb.5.10** Synthese von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**).

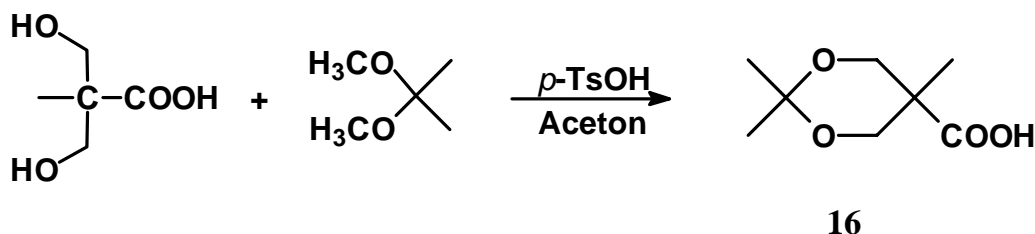
Während der Aufarbeitung zeigte sich allerdings, daß ein Großteils des Produkts bereits schon im geladenen Zustand ausfällt, so daß die Extraktion mit Chloroform erfolglos blieb. Die Isolierung von **15** wurde daraufhin so abgeändert, daß der Niederschlag nach der Neutralisation abgetrennt und über Nacht in Chloroform mit Kaliumcarbonat als heterogener Base gerührt wurde. Auf diesem Weg ließ sich die Ausbeute an 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) auf über 90 % steigern, bei gleichzeitig hoher Reinheit des Produktes.

Aus der Aufarbeitung wird schon ersichtlich, daß sich **15** in Chloroform löst und damit prinzipiell für die Ausbildung von Wasserstoffbrücken in Lösung geeignet ist. Als nächster Schritt folgt die Kopplung des eben synthetisierten Naphthyridins **15** an ein polymerisierbares Monomer wie 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**).

### 5.3.1.3 Synthese von N-(7-methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)-propionsäureamid (**18**)

Die Amidkupplung von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) mit 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**) erfolgt analog zur Kupplung von Peptiden mit 1-Hydroxy-

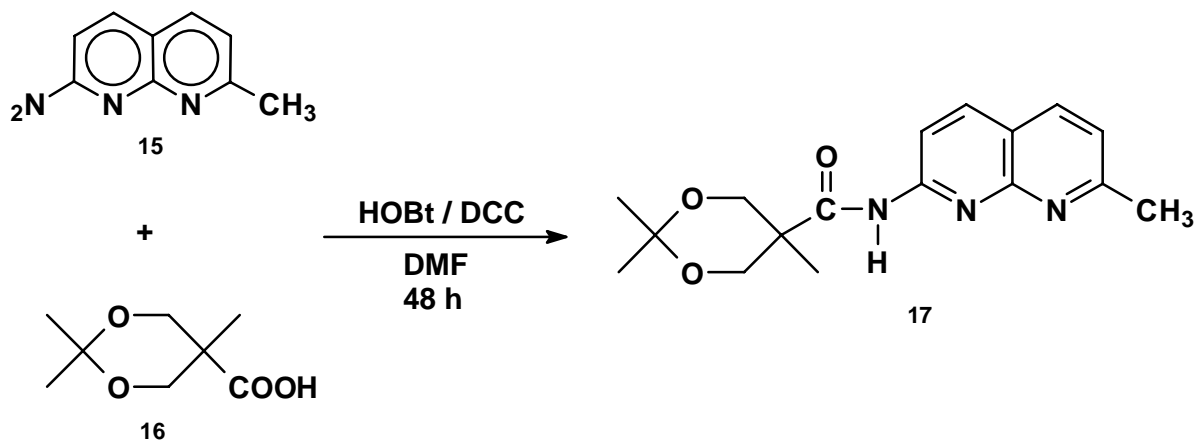
benzotriazol (1-HOBt) und 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC). Unter diesen Bedingungen werden Hydroxygruppen nicht toleriert, so daß der 1,3-Diol-Anteil der 2,2-Bis(hydroxymethyl)-propionsäure (**M2**) vor der Kupplung geschützt werden mußte. Dazu wurde die Säure **M2** mit 2,2-Dimethoxypropan zum Ketal (**16**) umgesetzt (s. *Abb. 5.11*).



**Abb.5.11** Synthese von 2,2,5-Trimethyl-1,3-Dioxan-5-carbonsäure (**16**).

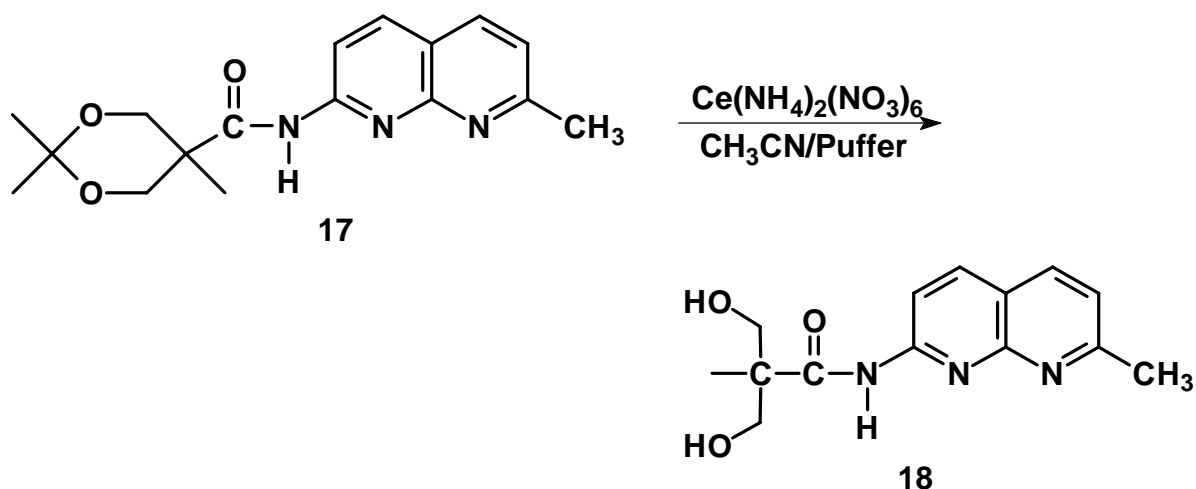
Die Umsetzung gelingt in wasserfreiem Aceton mit einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure in sehr guten Ausbeuten.

Die anschließende Kupplung von **15** und **16** zu N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureamid (**17**) erfolgte in Dimethylformamid (DMF) mit Hilfe der Peptidkupplungsreagenzien 1-HOBt und DCC. Zunächst wurde die 2,2,5-Trimethyl-1,3-Dioxan-5-carbonsäure (**16**) in DMF gelöst und 15 Min. mit 1-HOBt gerührt. Danach wurde das DCC zugegeben und weitere 3 h gerührt. Diese beiden Schritte dienen zur Aktivierung der Carbonsäure, bevor die Aminkomponente (**15**) zugegeben wird. Nach Zugabe von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Isolierung des Produkts erfolgte ebenfalls in Anlehnung an die Peptidchemie, d.h. Entfernen des Lösungsmittels DMF, Aufnehmen des Rückstandes in Ethylacetat und anschließend Waschen der organischen Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser.



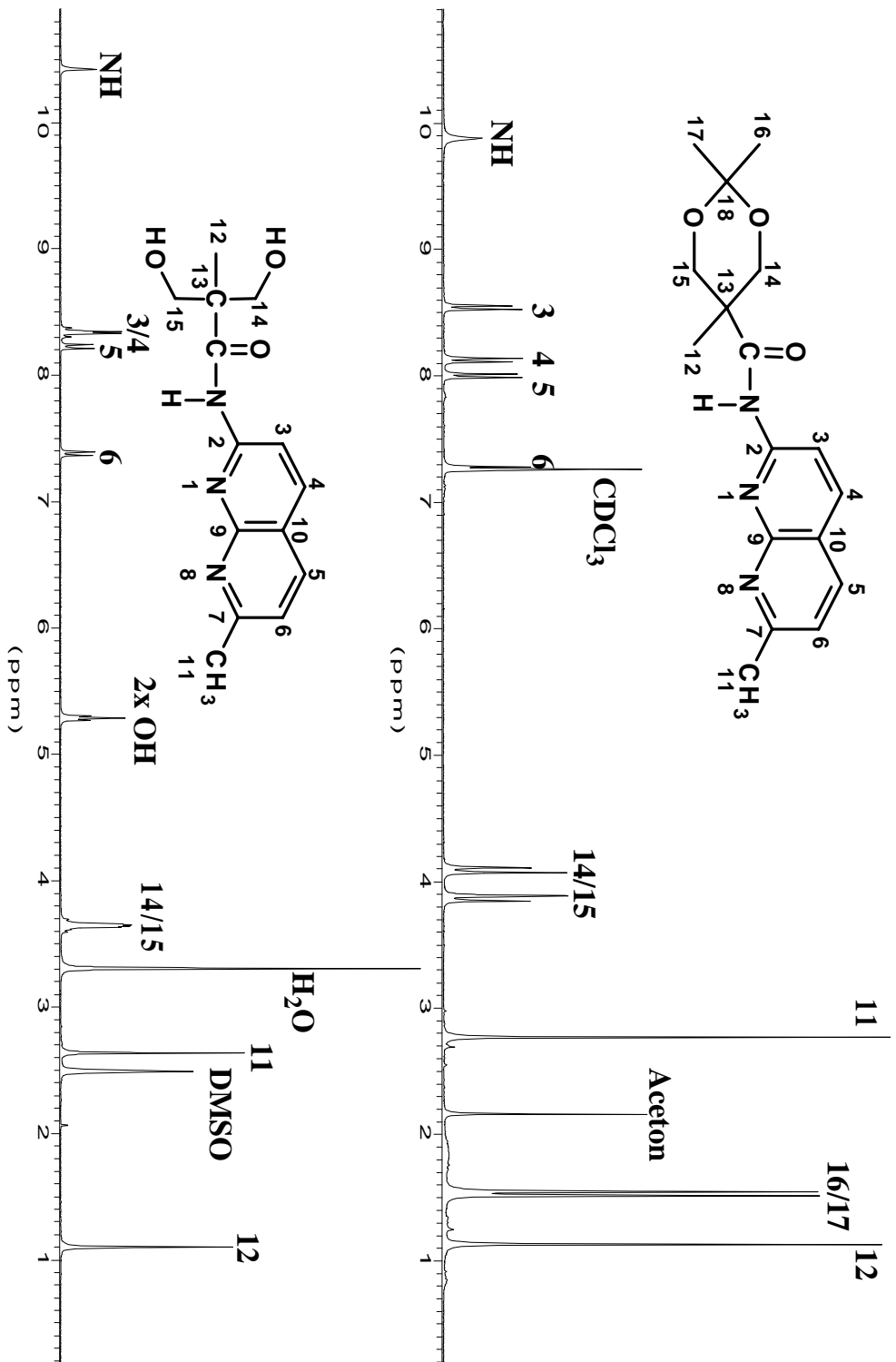
**Abb.5.12** Kupplung von **15** und **16** zu N-(7-methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureamid (**17**)

Die anschließende Hydrolyse des Ketals wurde nach I.E. Markó<sup>[133]</sup> durch Katalyse mit Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) durchgeführt. Diese noch junge Vorschrift von 1999 erlaubt die Hydrolyse von Acetalen und Ketalen unter schwach basischen Bedingungen, was für unser System optimal ist, da eine zur Spaltung des Ketals katalytische Menge Säure durch die basischen Stickstoffatome des Naphthyridins abgefangen würde. Die Reaktion erfolgte in einem 1:1-Gemisch aus Acetonitril und Borat/HCl-Puffer (pH 8) bei 60 °C. Das resultierende Diol N-(7-methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**) fiel dabei aus der Reaktionsmischung aus (s. *Abb. 5.13*).



**Abb.5.13** Synthese von N-(7-methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**) durch Entschützen von **17** mit Cer(IV)ammoniumnitrat bei pH=8.

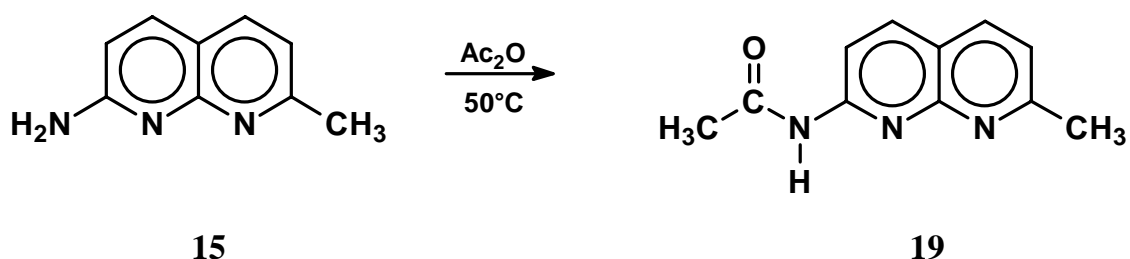
Die folgende *Abb. 5.14* zeigt die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureamid (**17**) und N-(7-methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**) im Vergleich. Daraus ist ersichtlich, daß sich das funktionalisierte Comonomer **18** in hinreichender Reinheit für die Polykondensation darstellen läßt. Weiterhin interessant sind die Signale der beiden Methylengruppen 14 und 15. Im Falle der geschützten Verbindung **17** sind die beiden Protonen jeder Methylengruppe diastereotop und erscheinen jeweils als Dublett (4.09 ppm, 3.87 ppm), wobei ein Dublett zu den Protonen oberhalb der Sechsringe Ebene gehört und das andere entsprechend die Protonen unterhalb der Ringe Ebene repräsentiert. Durch die Entschützung wird das cyclische Ketal geöffnet und die Protonen der Methylengruppen sind wieder identisch. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ergibt sich konsequenterweise nur noch ein Singulett bei 3.64 ppm.



**Abb.5.14** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von N-(7-methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureamid (**17**, oben) und N-(7-methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**, unten) im Vergleich.

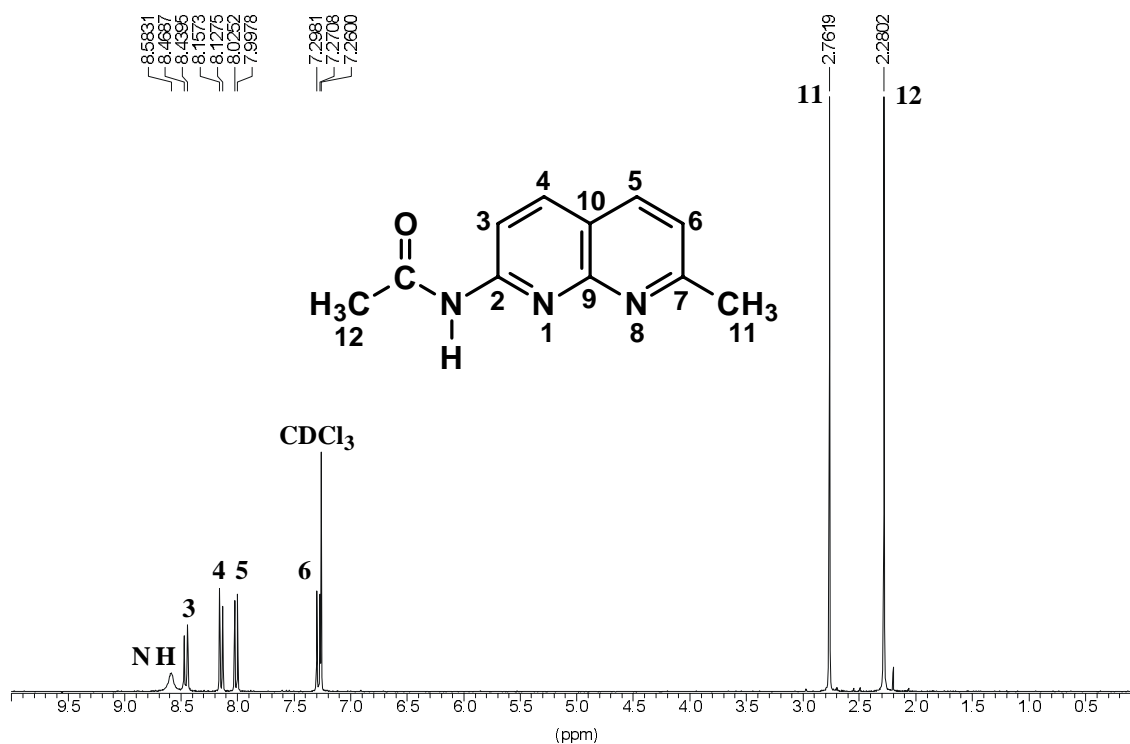
### 5.3.1.4 Synthese von von 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthyridin (**19**)

Für die Vorversuche zur Komplexbildung des 1,8-Naphthyridins, die im nächsten Kapitel beschrieben wird, wurde nicht das synthetisch aufwendige 2-(2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäureamid)-7-methyl-1,8-Naphthyridin (**18**) verwendet, sondern das 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthridin (**19**) als Modell. Diese Verbindung stellt das einfach acylierte Produkt von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) dar und sollte bezüglich der elektronischen Struktur der an dem Wasserstoffbrückenkomplex beteiligten Atome hinreichend identisch zu Verbindung **18** sein. Die Synthese gestaltete sich wiederum einfach durch Aufschlännen von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) in Acetanhydrid und kurzzeitiges Erwärmen auf 5 0°C (s. *Abb. 5.15*).



**Abb.5.15** Acylierung von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) zu 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthridin (**19**) mit Acetanhydrid als Reagenz und Lösungsmittel.

Die Aminkomponente **15** löst sich beim Erwärmen in Acetanhydrid auf, während das Acetamid **19** unlöslich ist und ausfällt. Zur Aufarbeitung wird der Niederschlag isoliert und gründlich mit Wasser und nachfolgend mit Diethylether gewaschen, um alle Spuren von Essigsäure zu entfernen, die spätere Komplexbildungsversuche über Wasserstoffbrücken stark beeinträchtigen würden. *Abb. 5.16* zeigt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthridin (**19**). Interessant ist hier vor allem die Lage des NH-Signals, da sich das Amidproton bei der Beteiligung an einer Wasserstoffbrücke stark tieffeld verschoben wird.

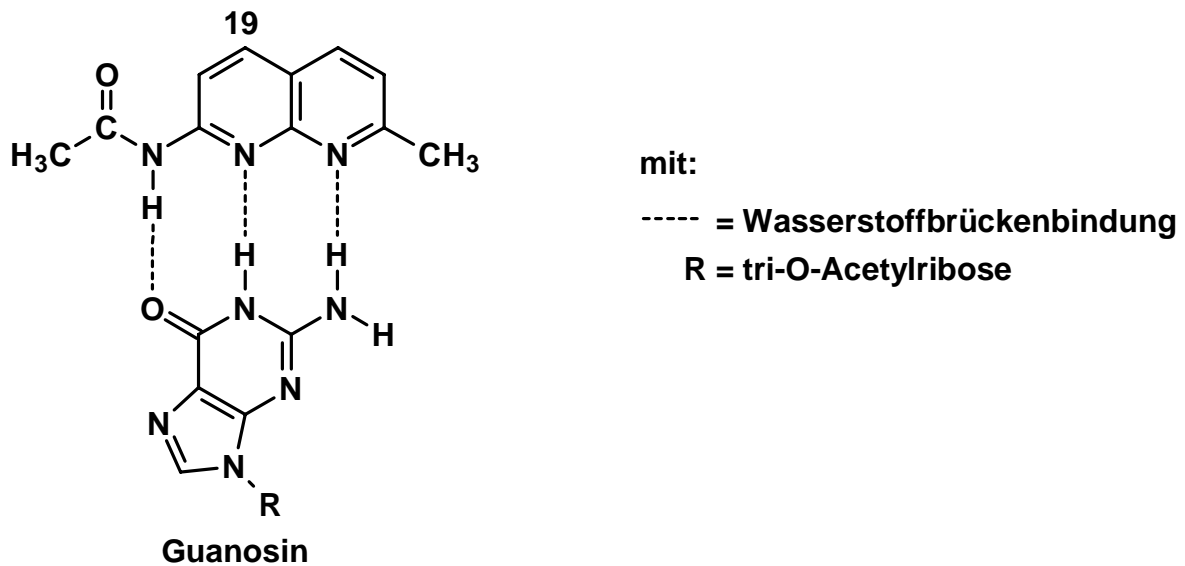


**Abb. 5.16**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthyridin (**19**). Die Verschiebung des Amidprotons in  $\text{CDCl}_3$  liegt bei 8.58 ppm.

### 5.3.2 Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) und Tri-O-acetylguanotin

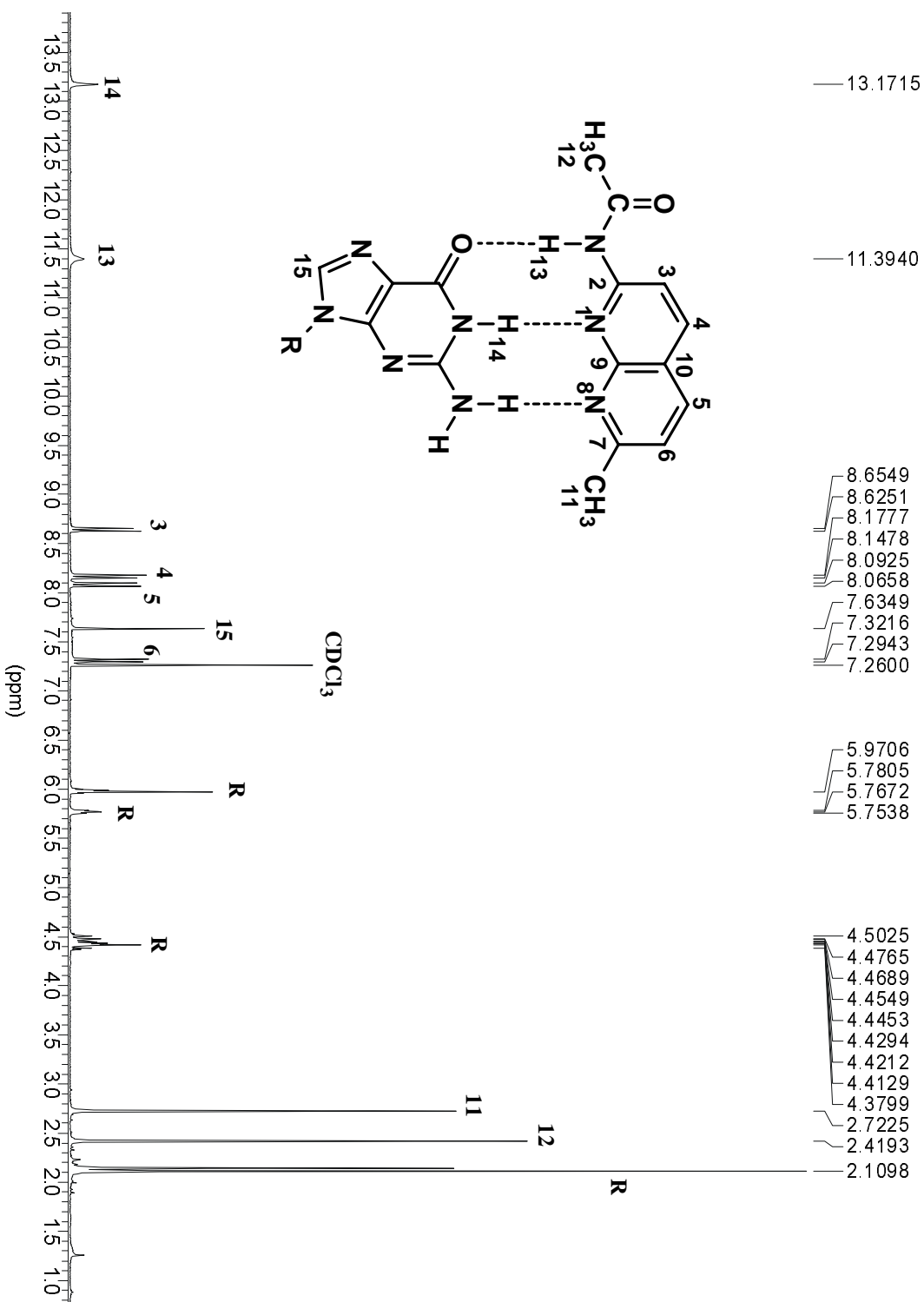
2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) bildet mit Guanotin in Chloroform einen stabilen Wasserstoffbrückenkomplex vom Typ AAD·DDA (s. *Abb. 5.17*). Die Assoziationskonstante für einen ähnlichen Komplex zwischen 2-Acetamido-5,7-dimethyl-1,8-naphthyridin und Guanotin in *d*-Chloroform wurde von S.C. Zimmermann et al.<sup>[142]</sup> mit  $K_{\text{assoc}} > 10^4 \text{ M}^{-1}$  bestimmt.





**Abb. 5.17** Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthyridin (**19**) und Tri-O-acetylguanosin in Chloroform.

Die Komplexbildung des zwischen 2-Acetamino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**19**) und Tri-O-Acetylguanosin kann in Chloroform sogar optisch verfolgt werden, da sich Guanosin allein nicht in Chloroform löst. Erst nach Zugabe des komplementären gut löslichen Komplexbildners **19** wird auch das Guanosin löslich. Die Komplexbildung lässt sich sehr gut mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verfolgen, da bei den an Wasserstoffbrücken beteiligten Protonen eine starke Tieffeldverschiebung zu beobachten ist (s. *Abb. 5.18*). Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt zwei der drei Wasserstoffbrücken mit einer Verschiebung von 13.17 bzw. 11.39 ppm. Die nicht bezeichnete dritte Wasserstoffbrücke lässt sich nur bei tiefen Temperaturen detektieren.



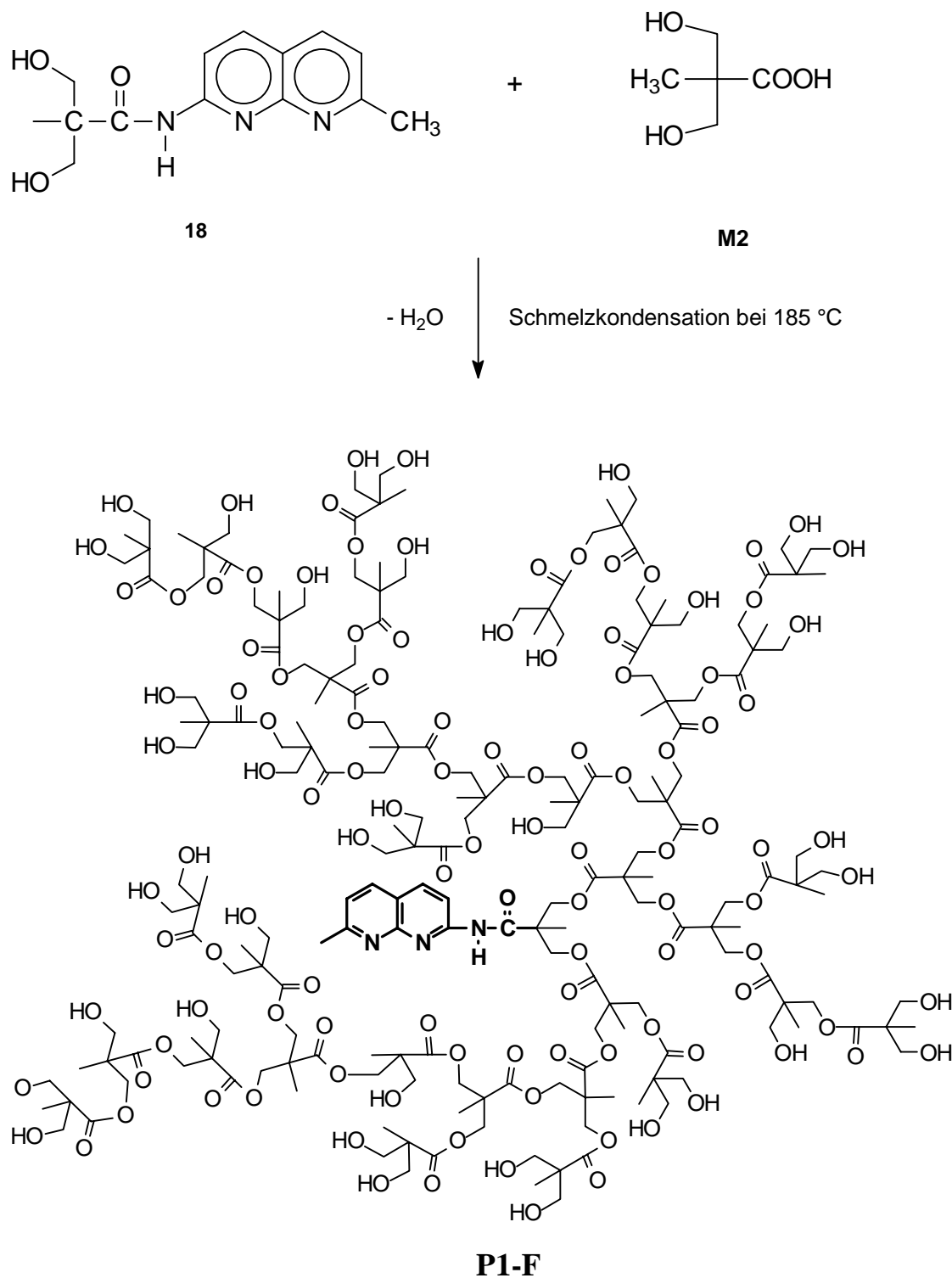
**Abb. 5.18** Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthyridin (**19**) und Tri-O-acetylguanosin in Chloroform. Die an den Wasserstoffbrücken beteiligten Protonen erscheinen tieffeldverschoben bei 13.17 und 11.39 ppm.

### 5.3.3 Synthese des modifizierten Polyesters **P1-F** aus 2,2-Bis(hydroxymethyl)-propionsäure (**M2**) und modifiziertem Monomer (**18**)

Die Synthese des modifizierten Polyesters **P1-F** erfolgte durch Cokondensation des modifizierten Monomers N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)-propionsäureamid (**18**) als "Kern" zusammen mit dem ursprünglichen Monomer **M2** (vgl. *Abb. 3.1*, 1.). Das modifizierte Monomer wurde dabei im Verhältnis 1 : 100 eingesetzt, so daß entsprechend den Ergebnissen aus *Abb. 3.3* die fokale Gruppe im Polymerinneren lokalisiert sein sollte.

Die Synthese von modifizierten hochverzweigten Polyestern kann prinzipiell auch durch nachträgliche Einführung des Templates (hier: 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin) erfolgen. Dieser Weg dürfte aber mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden sein, da die Konzentration der fokalen Säuregruppen gering ist und die umgebende Polymermatrix noch zusätzlich sterisch hinderlich ist. Desweiteren müßte noch untersucht werden, in welchem Maße eine nachträgliche Funktionalisierung des fertigen Polymers zum Polymerabbau beiträgt. Aus diesen Gründen wurde im Rahmen dieser Arbeit der Weg der vorgelagerten Monomermodifizierung (s. früher) verfolgt.

Bei der Polykondensation handelt es sich um einen statistischen Prozeß, so daß wahrscheinlich nicht jedes einzelne hochverzweigte Polyestermolekül an seiner fokalen Gruppe funktionalisiert ist, doch bei entsprechend hohem Umsatz sollte zumindest die überwiegende Mehrzahl der Moleküle mit N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**) an der fokalen Gruppe funktionalisiert sein. Die gemischte Polykondensationen von **18** mit 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**) erfolgte in der Schmelze in zwei Stufen, analog zur Synthese des nicht modifizierten Polyesters **P2-OH**. In *Abb. 5.19* wird die Reaktion von N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**) mit 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**) zu dem erwarteten modifizierten Polyester **P1-F** dargestellt.



**Abb.5.19** Synthese des modifizierten hochverzweigten Polyesters **P1-F**. Schematischer Ausschnitt aus der Struktur.

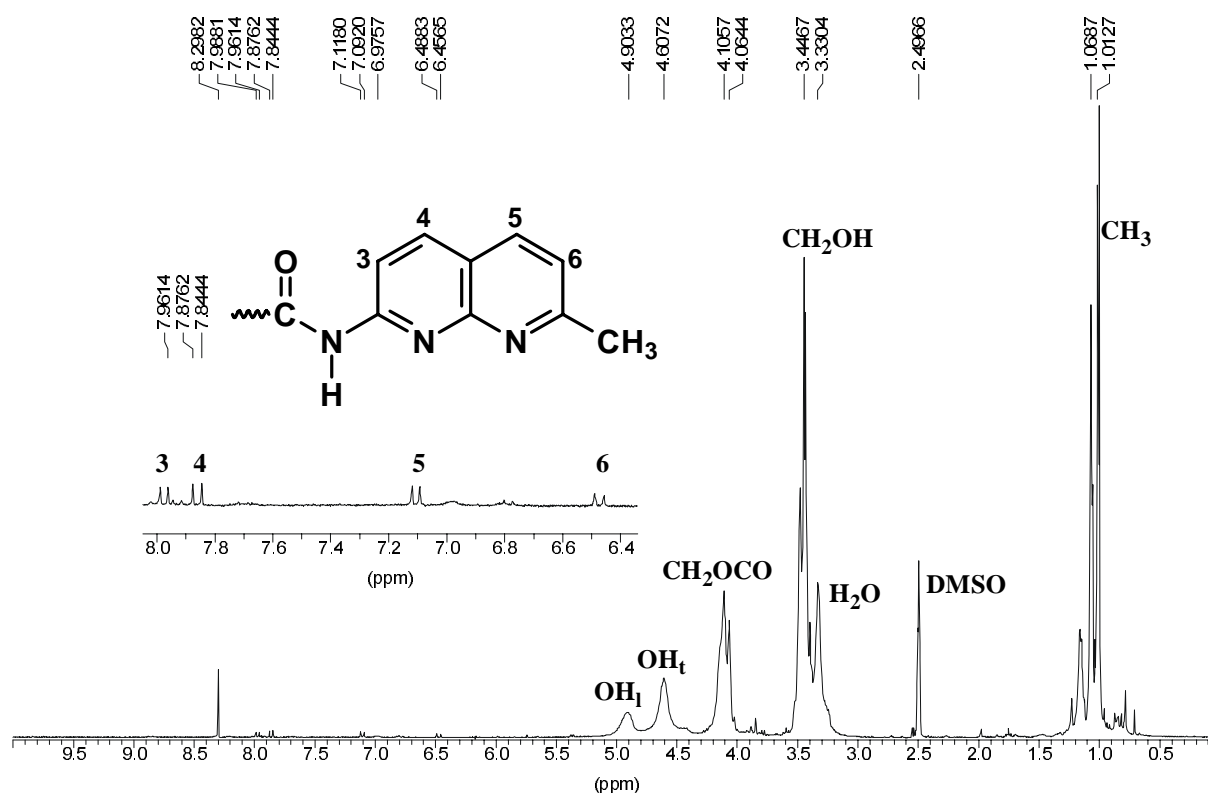
Die folgende Tabelle faßt alle wesentlichen Reaktionsparameter für die Synthese des modifizierten hochverzweigten Polyesters **P1-F** zusammen.

**Tab. 1.** Reaktionsbedingungen für die Synthese des modifizierten Polyesters PF-1

Polymer	Monomer	Modifiz. Monomer	Temperatur T / °C	N <sub>2</sub> -Strom	Endvakuum bei Synthese
P1-F	M2	18	185	1,5 h	9 h (0,06 mbar)

Als Katalysator für die Polykondensation wurde Dibutylzinndiacetat verwendet, da bei Verwendung der ebenfalls möglichen *p*-Toluolsulfonsäure die basischen Stickstoffatome des Naphthyridins protoniert werden können. Damit würde das 1,8-Naphthyridin seine Eigenschaft als Wasserstoffbrückenakzeptor verlieren und könnte nicht mehr in der erwarteten Art und Weise agieren.

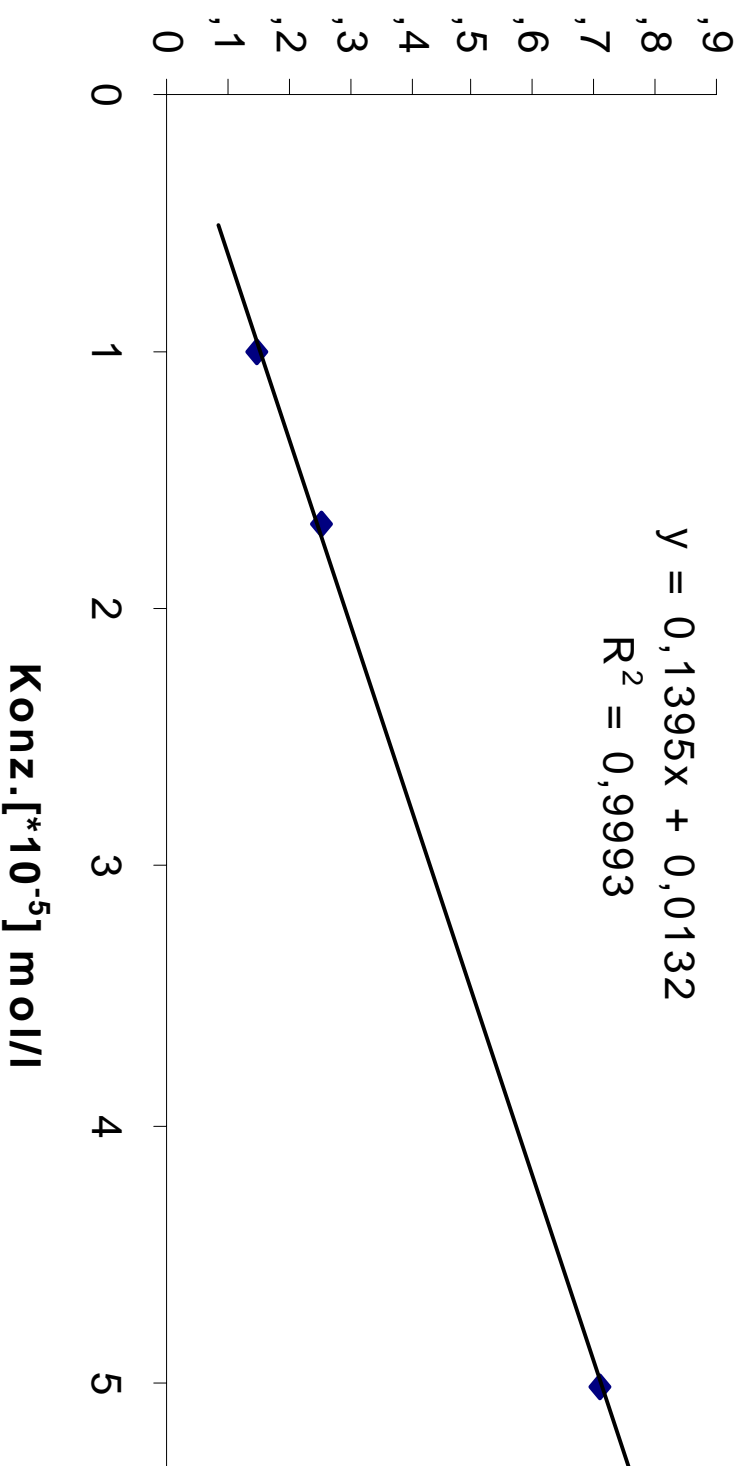
Die Charakterisierung der modifizierten Polyester erfolgte durch NMR-Spektroskopie (s. Abb. 5.20). Die Bestimmung der Molmassen erfolgte mittels GPC. Um vollständige Elution zu gewährleisten, wurden die hydroxyterminierten Polyester vor der Messung mit N-Methyl-N-(*t*-butyldimethylsilyl)-trifluoracetamid silyliert.<sup>[123]</sup>

**Abb. 5.20** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von P1-F. Die Vergrößerung zeigt die Signale der 1,8-Naphthyridineinheit an der fokalen Gruppe.

Das tatsächliche Einbauverhältnis der modifizierten Monomere lässt sich durch Vergleich der Integrale des Templats mit den Integralen der aliphatischen Protonen im

---

## Kalibrierkurve Naphthylridin



**Abb.5.21** Kalibrierkurve zur Bestimmung des Einbauverhältnisses von N-(7-Methyl-1,8-naphthylridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**). Die Meßlösungen wurden aus 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthridin (**19**) hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmen, ist aber wegen der geringen Intensität der Templatsignale mit einem größeren Fehler belastet. Aus diesem Grund wurde die UV-Aktivität des Naphthyridinderivates ausgenutzt, um das Einbauverhältnis mittels UV/Vis-Spektroskopie zu bestimmen. Dazu wurde mit Hilfe von 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthridin (**19**) eine Kalibrierkurve für 1,8-Naphthyridine aufgestellt. Bei bekannter Polymereinwaage der Meßlösung, sowie bekannter Ausbeute der Polymersynthese (hier: **P1-F**) läßt sich damit schnell und einfach analysieren, wieviel des eingesetzten modifizierten Monomers jeweils einpolymerisiert wurde.

**Tab.2.** Einbauverhältnis des modifizierten Monomers **18** ermittelt über UV/Vis-Spektroskopie

Polymer	Molmasse [g/mol]	M2 eingesetzt [mmol]	18 eingesetzt [mmol]	18 eingebaut [mmol]	18 eingebaut [%]
P1-F	3500	25	0,25	0,22	90

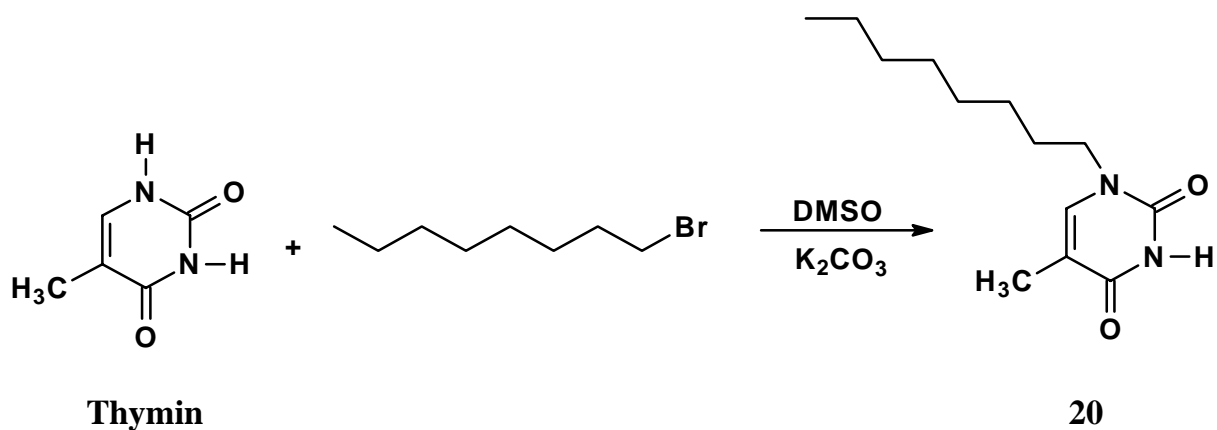
Wie erwartet wurde das funktionalisierte Monomer N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**) aufgrund seiner analogen Struktur zum "normalen" Monomer 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**) fast vollständig eingebaut. Allerdings ergibt sich aus der gemessenen Molmasse von 3500 g/mol eine durchschnittliche Zahl an Monomerwiederholungseinheiten pro Polymermolekül von 30. Bei dem gewählten Verhältnis der Monomere von 1 : 100 (18 : M2) müßte für die Funktionalisierung aller Polymermoleküle die Zahl der Wiederholungseinheiten 100 betragen. Der Umkehrschluß besagt somit, daß im vorliegenden Fall jedes dritte Polymermolekül an seiner fokalen Gruppe die 1,8-Naphthyridineinheit trägt. Für die angestrebten Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit spielte das aber keine entscheidende Rolle, da noch ein weiteres Problem auftrat. Die anschließenden Untersuchungen zur Anbindung von Substraten an die fokale Gruppe sollten mit Hilfe der IR-Spektroskopie durchgeführt werden, da die Konzentration der fokalen Gruppen für eine Analyse der Wasserstoffbrückenkomplexbildung zu mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zu gering war. Von dem Substrat Tri-O-acetylguanotin konnte wegen Löslichkeitsproblemen aber kein Einzelspektrum in Dichlormethan aufgenommen werden, so daß eine sichere Identifizierung von IR-Banden, die der Komplexbildung zugeordnet werden können, durch Spektrenvergleich unmöglich war. Aus diesem Grund wurde mit Thymin/2,6-Diaminopyridin ein weiteres System ausgewählt, das die notwendigen Löslichkeiten in Dichlormethan und Chloroform besitzt. Außerdem waren von dem Wasserstoffbrückenkomplex zwischen Thyminderivaten und 2,6-Diaminopyridinamiden aufgrund der Arbeiten von Duffy et al. (s. Kap. 3) bereits IR-spektroskopische Untersuchungen bekannt.

### 5.3.4 Synthese von N-Alkyl-Thymin-Derivaten

Ein weiteres System, das zur Funktionalisierung der fokalen Gruppe von hochverzweigten Polyestern geeignet ist, besteht aus Thymin und Amiden des 2,6-Diaminopyridins (s. a. *Abb. 3.5*). Zur Untersuchung der Komplexbildungseigenschaften von Thymin ist die Synthese eines in unpolaren Lösungsmitteln löslichen Thyminderivates notwendig. Durch die Alkylierung des N(1)-Stickstoffs in Thymin lassen sich sehr gut chloroform-lösliche Thyminverbindungen darstellen. Auch die Hydroxyalkylierung von Thymin (zur späteren Verwendung als Comonomer in der Polykondensation) läßt sich mit einem kleinen Umweg in der gleichen Art und Weise durchführen.

#### 5.3.4.1 Synthese von 1-Octylthymin (20)

Durch direkte Alkylierung des N(1)-Stickstoffs in Thymin mit einem Octylrest ließ sich ein sehr gut lösliches Thyminderivat synthetisieren. Dazu wurde entsprechend der Vorschrift<sup>[134]</sup> Thymin in trockenem Dimethylsulfoxid aufgelöst und mit 1-Bromoctan und wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt (*Abb. 5.22*). Die Suspension wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eiswasser gegeben. Die wäßrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert und das gewonnene Produkt **20** aus heißem Ethanol umkristallisiert.



**Abb.5.22** Synthese von 1-Octylthymin (**20**) durch direkte Alkylierung.

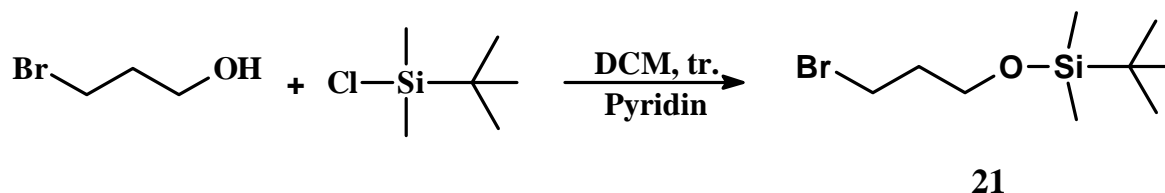
Für die Abbildung des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 1-Octylthymin wird auf *Abb. 5.30* verwiesen. Die Verschiebung des NH-Protons liegt in  $\text{CDCl}_3$  bei 8.83 ppm.

#### 5.3.4.2 Synthese von 1-Hydroxypropylthymin (23)

Die Synthese von 1-Hydroxypropylthymin (**23**) gelingt im Prinzip analog zur eben beschriebenen Alkylierung. Als Alkylierungsreagenz diente jetzt 1-Brompro-



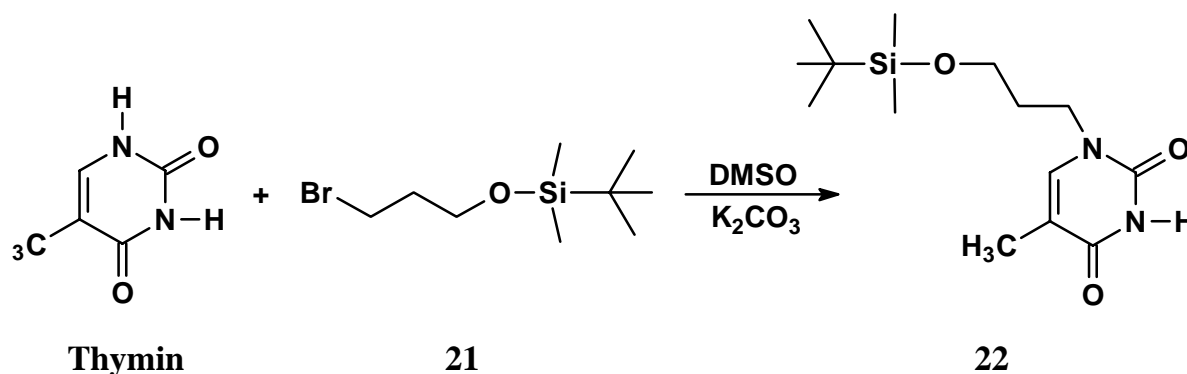
panol, der allerdings nicht direkt eingesetzt werden konnte, da die Hydroxygruppe mit der heterogenen Base Kaliumcarbonat abreagiert. Aus diesem Grund wurde die OH-Funktionalität vor der Alkylierungsreaktion als basen- und säurestabiler *t*-Butyldimethylsilylether (**21**) geschützt (s. *Abb. 5.23*).



**Abb.5.23** Synthese von 3-Brompropyl-*t*-butyldimethylsilylether (**21**).

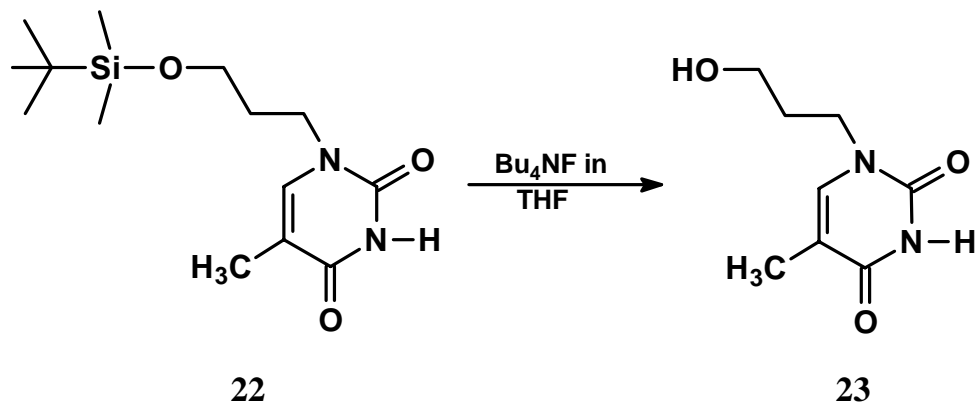
Die Synthese erfolgte aus den Edukten 1-Brompropanol und *t*-Butyldimethylchlorosilan in wasserfreiem Dichlormethan mit Pyridin als Base. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt, wobei Pyridinhydrochlorid ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Nach dieser Aufarbeitung resultiert 3-Brompropyl-*t*-butyldimethylsilylether (**21**) als farblose Flüssigkeit.

Anschließend konnte die Alkylierungsreaktion von Thymin mit 3-Brompropyl-*t*-butyldimethylsilylether (**21**) zu 1-*t*-Butyldimethylsiloxypropylthymin (**22**) entsprechend der Darstellung von 1-Octylthymin durchgeführt werden (s. *Abb. 5.24*).



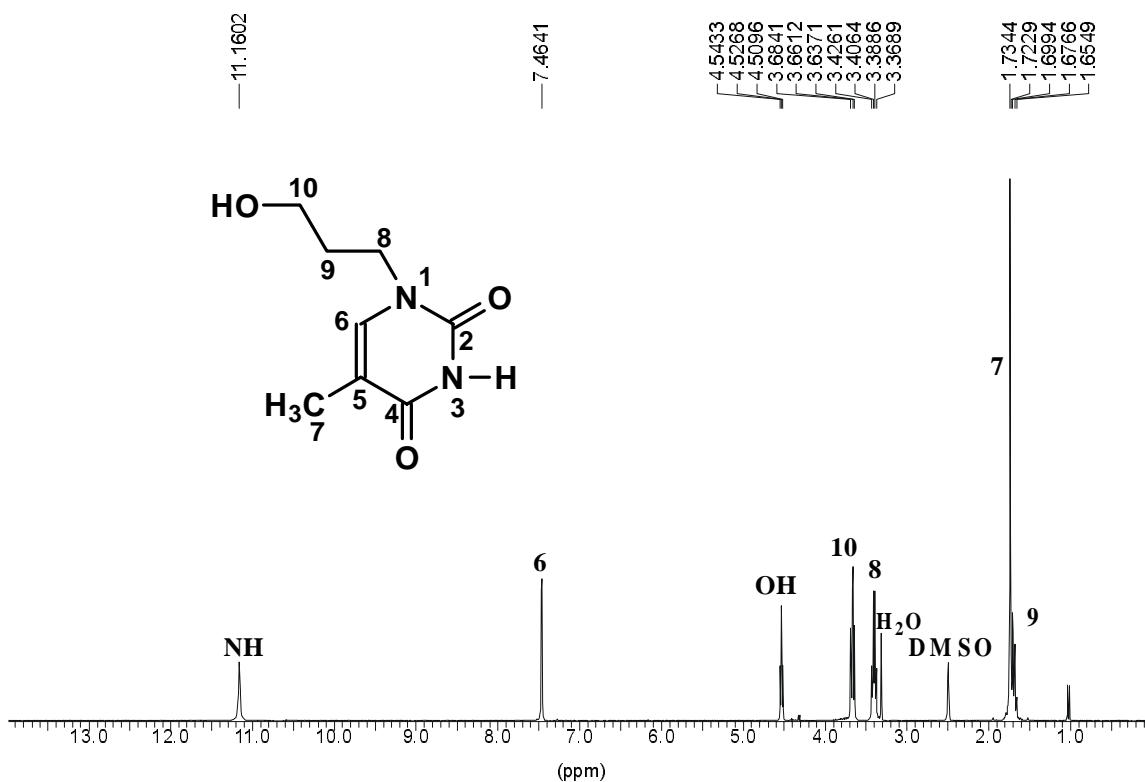
**Abb.5.24** Synthese von 1-*t*-Butyldimethylsiloxypropylthymin (**22**).

Die quantitative Freisetzung des Alkohols 1-Hydroxypropylthymin (**23**) gelingt durch Rühren von 1-*t*-Butyldimethylsiloxypropylthymin (**22**) in einer Lösung aus Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (s. *Abb. 5.25*)<sup>[135]</sup>.



**Abb.5.25** Entschützen von 1-(Propyl-*t*-butyldimethylsilylether)thymin (**22**) mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid zu 1-Hydroxypropylthymin (**23**).

Die Isolierung des Produkts **23** erfolgt durch säulenchromatographische Abtrennung des Entschützensreagenz Tetrabutylammoniumfluorid sowie der abgespaltenen Schutzgruppe. Abschließende Umkristallisation aus heißem Isopropanol liefert **23** in sehr hoher Reinheit (s. *Abb. 5.26*).

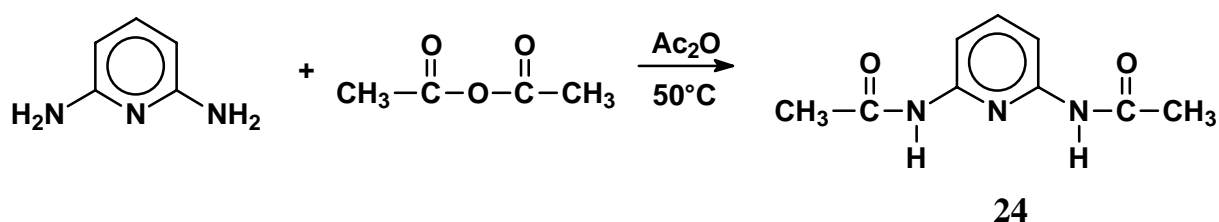


**Abb.5.26**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 1-Hydroxypropylthymin (**23**).

### 5.3.5 Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 1-Octylthymidin (20) und Derivaten des 2,6-Diaminopyridins

#### 5.3.5.1 Synthese von 2,6-Bis(acetamido)pyridin (24)

Die Synthese von 2,6-Diacetyldiaminopyridin (**24**) gelingt analog zur Darstellung von 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthridin (**19**) (vgl. *Abb. 5.15*) durch Acylierung von 2,6-Diaminopyridin mit Acetanhydrid (s. *Abb. 5.27*).

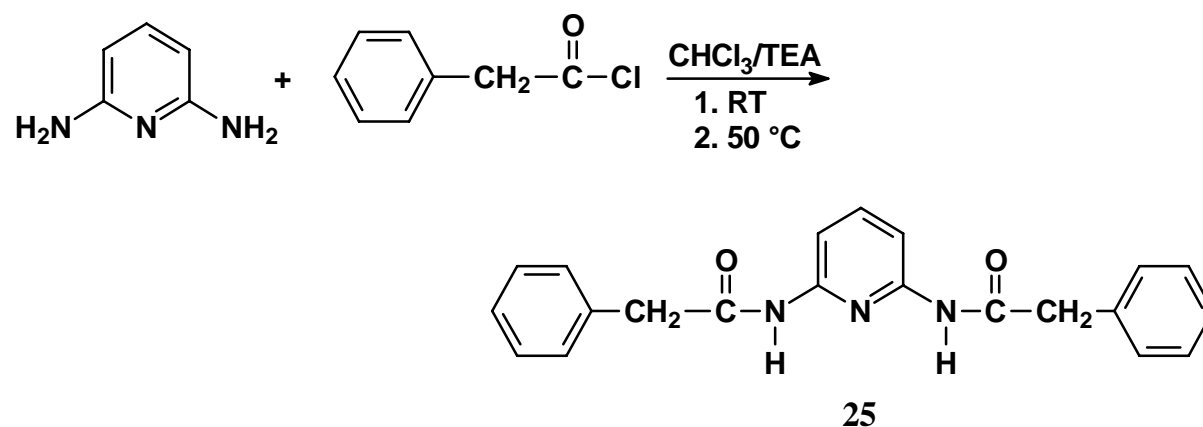


**Abb. 5.27** Synthese von 2,6-Diacetyldiaminopyridin (**24**) durch Acylierung von 2,6-Diaminopyridin mit Acetanhydrid.

Zur Reinigung wurde der Niederschlag gründlich mit Wasser und abschließend mit Diethylether gewaschen, um alle Spuren von Essigsäureresten zu entfernen.

#### 5.3.5.2 Synthese von 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (25)

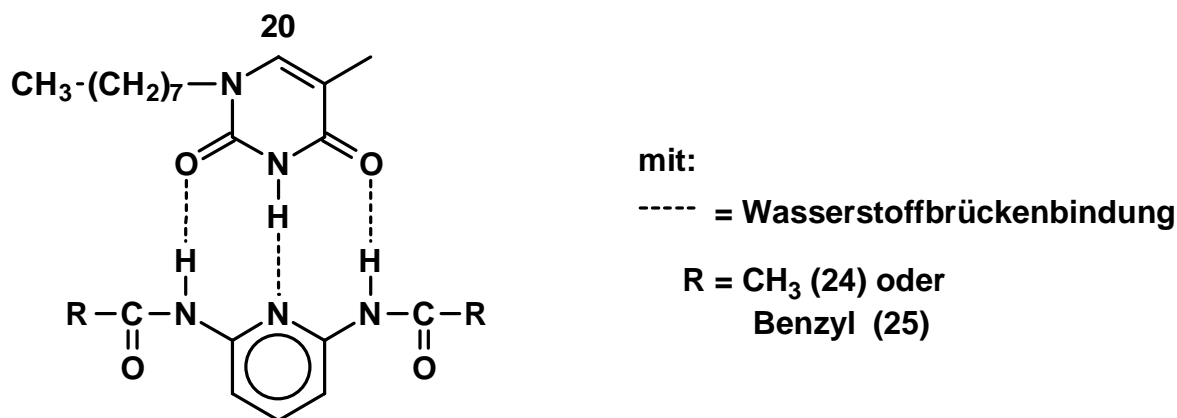
Die Synthese von 2,6-Dibenzoyldiaminopyridin (**25**) gestaltete sich im Vergleich zu **24** schwieriger, da das Produkt nicht aus der Lösung des Anhydrids ausfiel, sondern unter Mehrfachacylierungen an den Stickstoffatomen weiterreagierte. Ein Ausweg konnte mit Hilfe der Vorschrift von O. Eizo et al.<sup>[143]</sup> gefunden werden, die die Acylierung von 2,6-Diaminopyridinen mit Säurechloriden in sehr verdünnter Lösung beschreibt (s. *Abb. 5.28*).



**Abb. 5.28** Synthese von 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**).

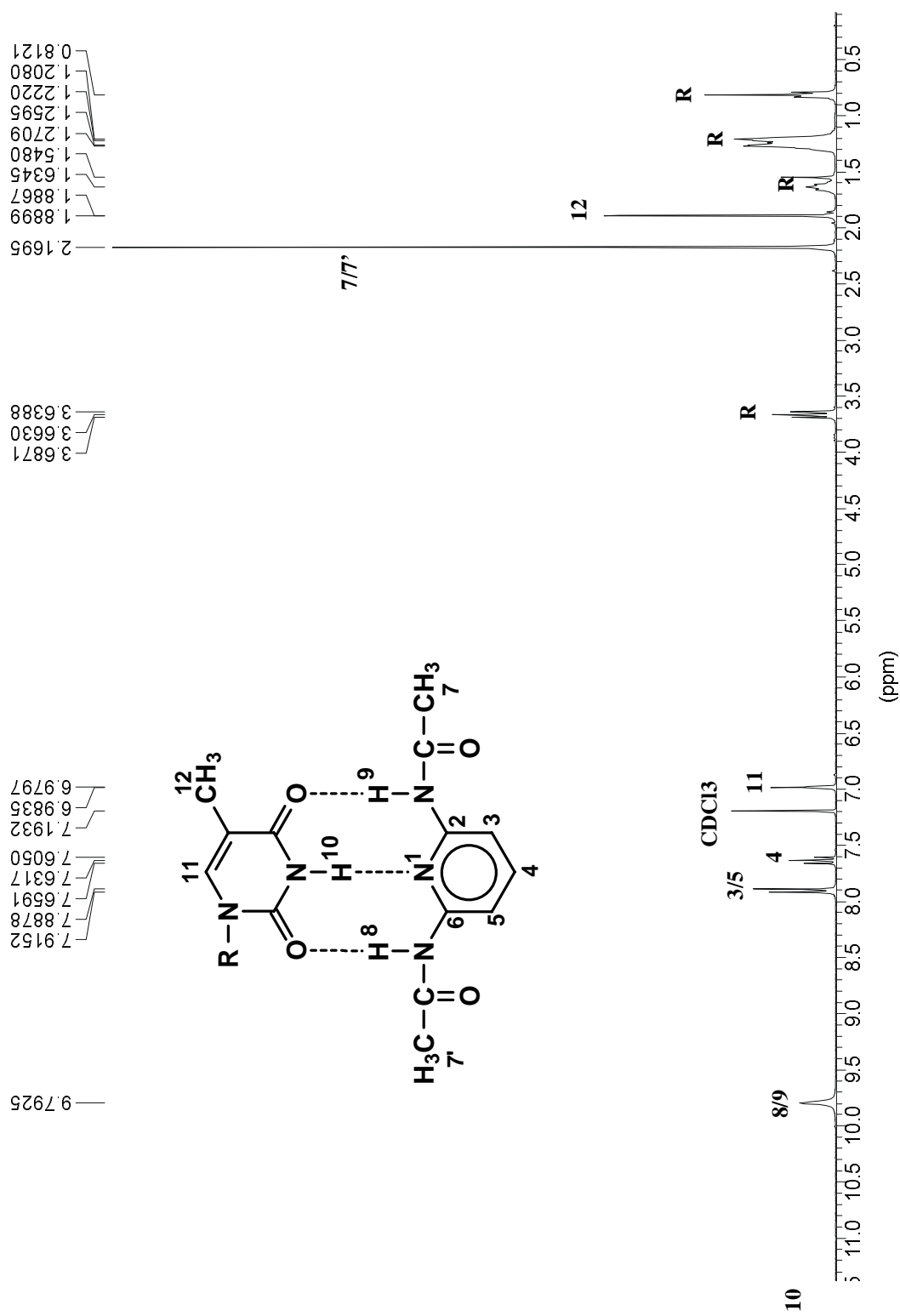
### 5.3.5.3 Komplexbildung

1-Octylthymin (**20**) bildet mit Bisamiden des 2,6-Diaminopyridins in Chloroform einen stabilen Wasserstoffbrückenkomplex vom Typ ADA·DAD (s. *Abb. 5.29*). Die Assoziationskonstante für einen vergleichbaren Komplex mit 1-Dodecylthymin wurde von Kyogoku et al.<sup>[144]</sup> mit  $K_{assoc} \sim 10^2 \text{ M}^{-1}$  bestimmt. Die Bestimmung erfolgte in *d*-Chloroform.

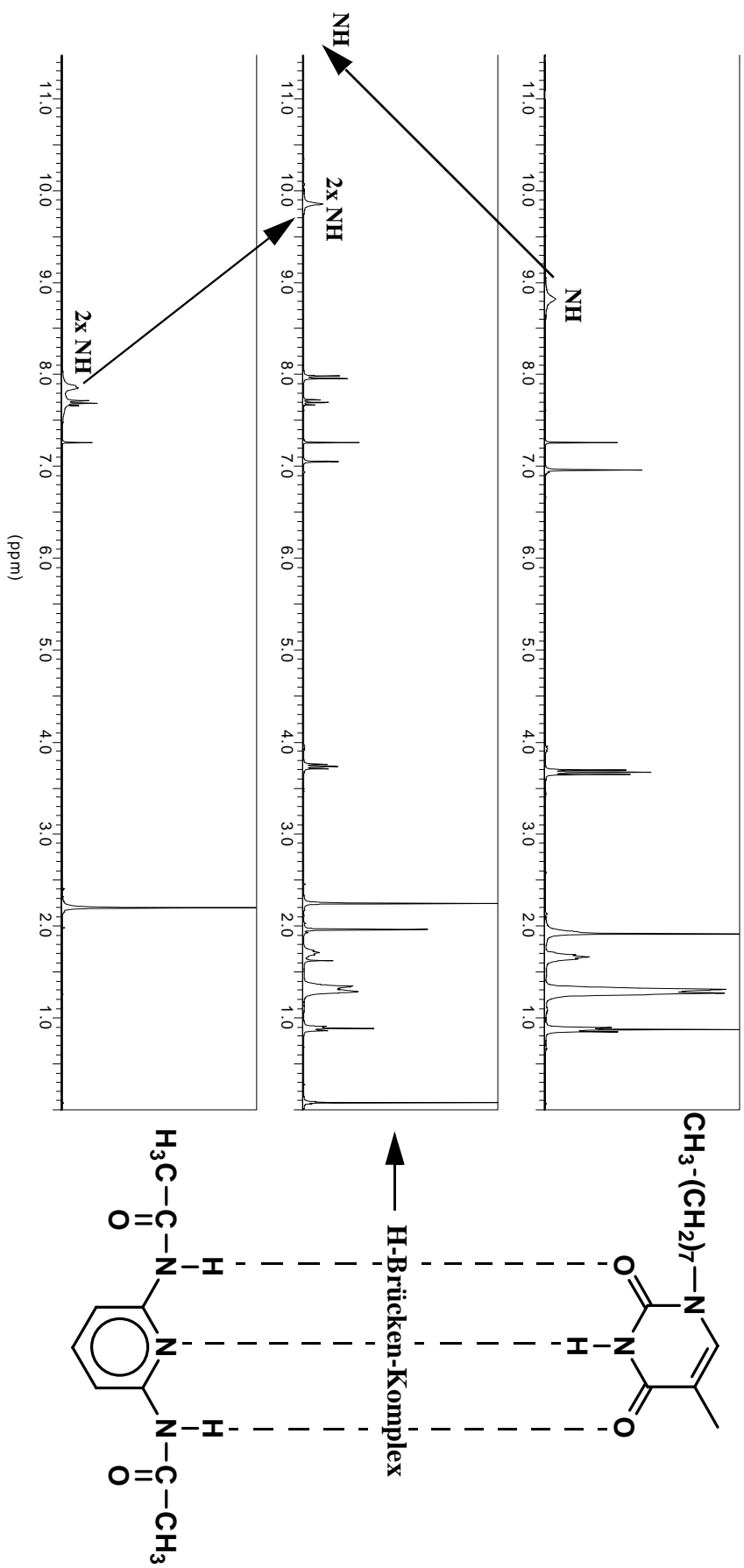


**Abb. 5.29** Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 1-Octylthymin (**20**) und 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) bzw. 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**).

Auch hier läßt sich die Komplexbildung sehr gut mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verfolgen (s. *Abb. 5.30*).



**Abb. 5.30** Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 1-Octylthymine (20) und 2,6-Bis(acetamido)pyridin (24) in Chloroform. Die an den Wasserstoffbrücken beteiligten Protonen erscheinen tieffeldverschoben bei 11.56 und 9.79 ppm.



**Abb. 5.31**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 1-Octylthymine (**20**, oben), 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**, unten) und dem Wasserstoffbrückenkomplex aus **20** und **24**. Die Pfeile deuten die Verschiebung der NH-Protonen bei der Komplexbildung an.

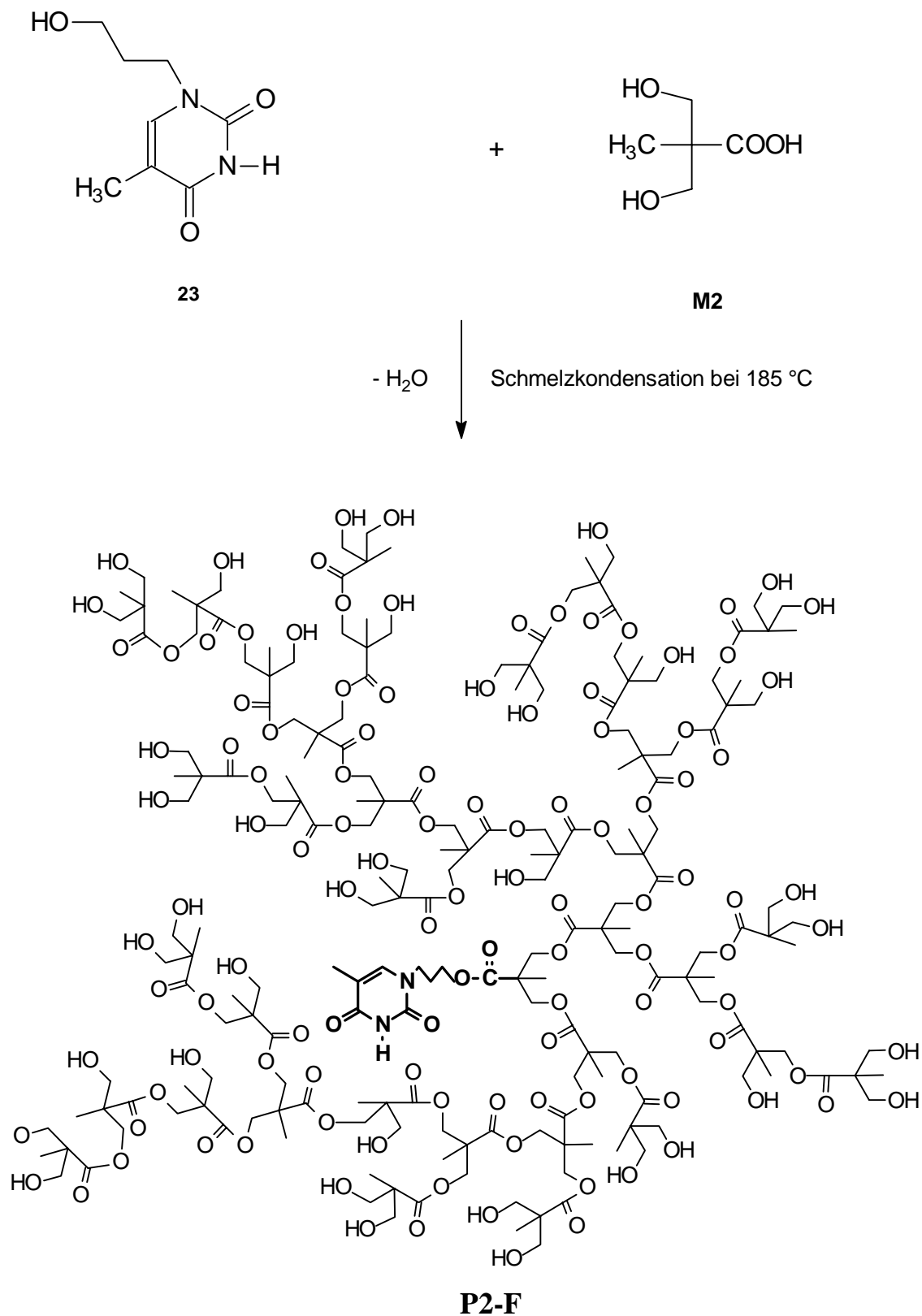
## 5.4 Synthese des modifizierten Polyesters P2-F aus 2,2-Bis(hydroxymethyl)-propionsäure und 1-Hydroxypropylthymine

Die Synthese des modifizierten Polyesters **PF-2** erfolgte durch Cokondensation des modifizierten Monomers 1-Hydroxypropylthymine (**23**) als "Kern" zusammen mit den ursprünglichen Monomer **M2** (vgl. *Abb. 3.1*, 1.). Das modifizierte Monomer wurden im Gegensatz zum Polyester **PF-1** im Verhältnis 1 : 50 eingesetzt, um mehr Polyester-moleküle an der fokalen Gruppe zu funktionalisieren.

Die gemischte Polykondensationen von **23** mit 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**) erfolgte in der Schmelze in zwei Stufen, analog zur Synthese des modifizierten Polyesters **P1-F**. In *Abb. 5.32* wird die Reaktion von 1-Hydroxypropylthymine (**23**) mit 2,2-Bis(hydroxymethyl)-propionsäure (**M2**) zu dem modifizierten Polyester **P2-F** dargestellt.

**Tab.3.** Reaktionsbedingungen für die Synthese des modifizierten Polyesters **P2-F**

Polymer	Monomer	Modifiz. Monomer	Temperatur T / °C	N2-Strom	Endvakuum bei Synthese
P2-F	M2	23	185	1,5 h	10 h (0,056 mbar)



**Abb.5.32** Synthese des modifizierten hochverzweigten Polyesters **P2-F**. Schematischer Ausschnitt aus der Struktur.



Die Charakterisierung des modifizierten Polyesters erfolgte durch NMR-Spektroskopie (s. Abb. 5.33). Die Bestimmung der Molmasse erfolgte mittels GPC. Um vollständige Elution zu gewährleisten, wurde der hydroxyterminierte Polyester vor der Messung mit N-Methyl-N-(*t*-butyldimethylsilyl)-trifluoracetamid silyliert.

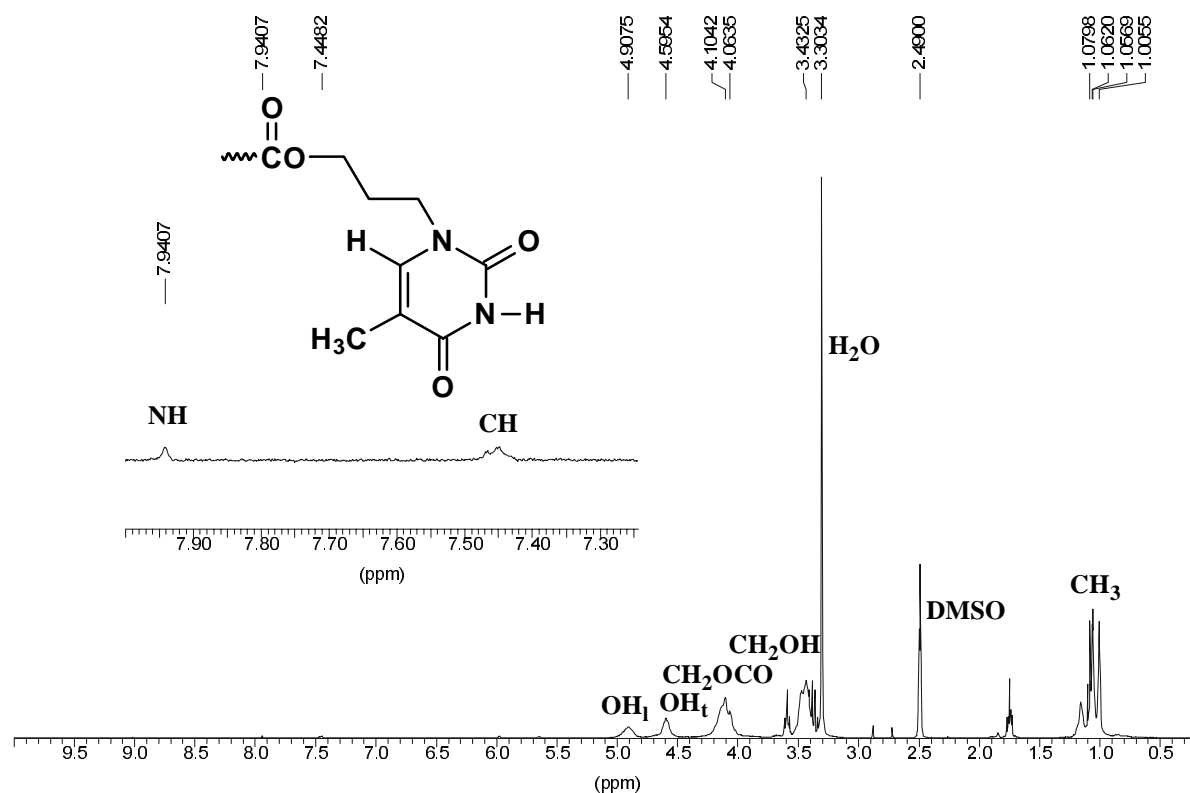
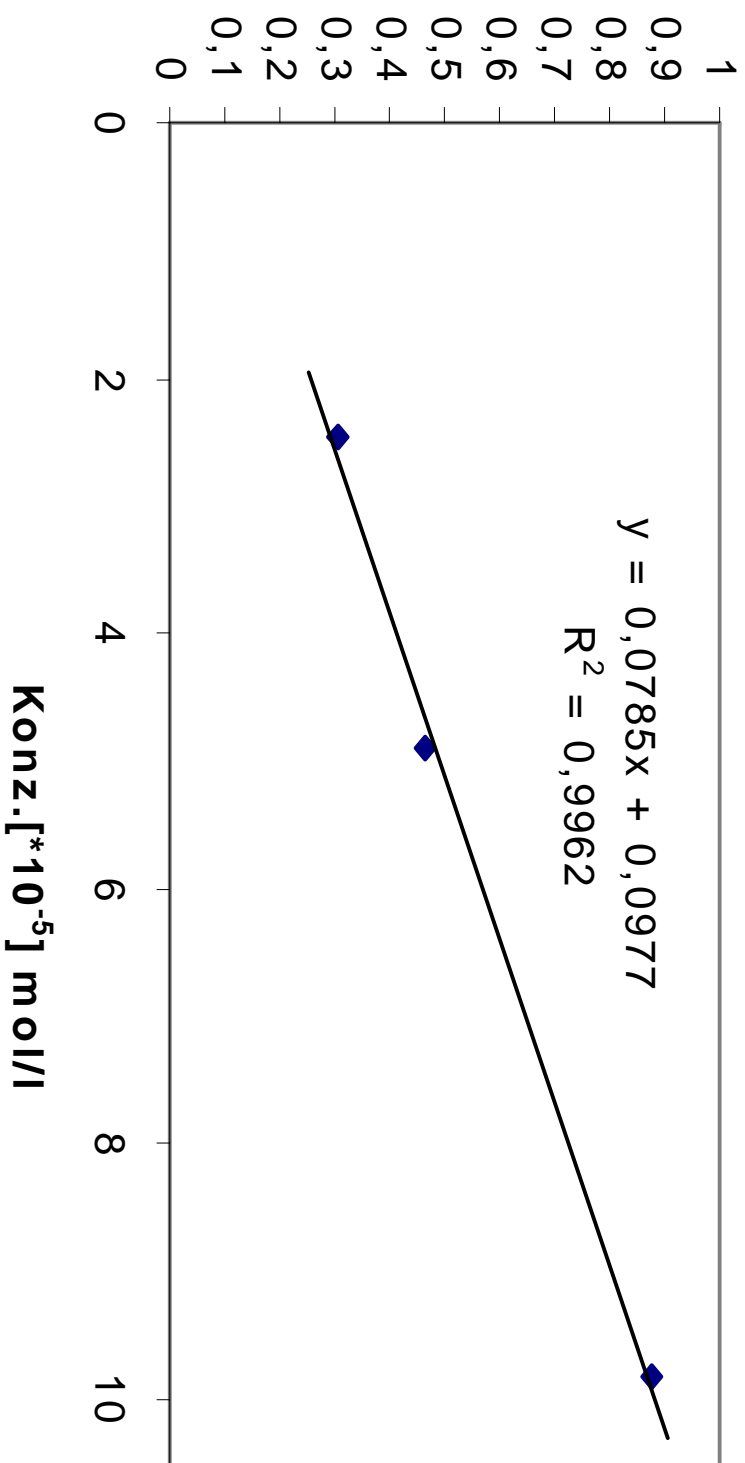


Abb. 5.33 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von P2-F.

Für die Bestimmung des Einbauverhältnisses von modifiziertem Monomer **23** konnte wie im Falle des Naphthyridins die UV-Aktivität von Thymin ausgenutzt werden. Mit Hilfe von 1-Octylthymin (**20**) wurde eine Kalibrierkurve aufgenommen (s. Abb. 5.34) und anschließend das Einbauverhältnis bestimmt.

---

### Kalibrierkurve Thymin



**Abb. 5.34** Kalibrierkurve zur Bestimmung des Einbauverhältnisses von 1-Hydroxypropylthymin (**23**). Die Messlösungen wurden aus 1-Octylthyminein (**20**) hergestellt.

**Tab.4.** Einbauverhältnis des modifizierten Monomers **23** ermittelt über UV/Vis-Spektroskopie

Polymer	Molmasse [g/mol]	M2 eingesetzt [mmol]	23 eingesetzt [mmol]	23 eingebaut [mmol]	23 eingebaut [%]
P2-F	5800	50	1	0,66	66

Das modifizierte Monomer **23** wurde erwartungsgemäß nicht so häufig eingebaut wie zuvor das N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**), da hier nicht die analoge Struktur zu **M2**, sondern lediglich eine OH-Gruppe für die Einpolymerisation vorhanden war. Mit 66 % ist das Einbauverhältnis jedoch befriedigend hoch, zumal die Molmasse von 5800 g/mol genau 50 Monomerwiederholungseinheiten entspricht, so daß bei dem gewählten Monomerverhältnis von 1 : 50 (**23** : **M2**) 66 % der Polymere an der fokalen Gruppe das Thyminderivat tragen.

Mit dem Polyester **P2-F** konnten nach entsprechender Behandlung (Schützen der OH-Gruppen, Prägen), die im folgenden Kapitel behandelt wird, die angestrebten Untersuchungen bezüglich der Anbindung/Extraktion von Substraten durchgeführt werden.

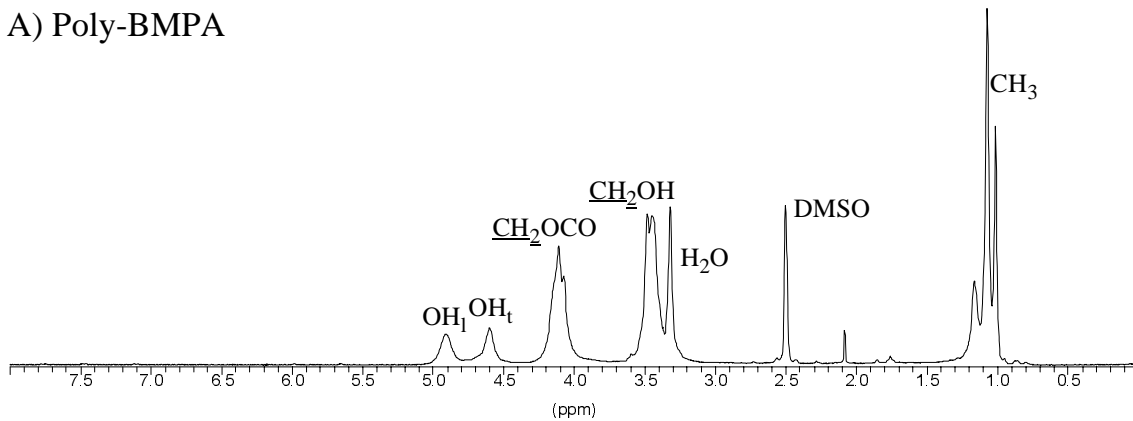
### 5.4.1 "Core-Shell"-Funktionalisierung hochverzweigter Polyester

Die Vernetzung hochverzweigter Polyester wie **P2-OH** (Poly-bis(hydroxymethyl)propionsäure) mit Diisocyanaten würde aufgrund der großen Zahl an Hydroxygruppen in einer intermolekularen Vernetzung der Polymermoleküle resultieren und damit zur Gelbildung führen. Daher ist für unseren Ansatz essentiell, daß die Vernetzungsreaktion ausschließlich intramolekular verläuft, damit der Prägevorgang stattfindet, aber gleichzeitig keine intermolekulare Vernetzung. In diesem Sinne muß die Mehrheit der Hydroxygruppen des hochverzweigten Polyesters, insbesondere die an der Oberfläche, vor der Vernetzungsreaktion geschützt werden (vgl. *Abb. 3.1, 2.*). Zu diesem Zweck wurde zunächst versucht, die oberflächlichen Hydroxygruppen des Polyesters in einer heterogenen Reaktion mit Acetylchlorid zu schützen. Dazu wurde der Polyester in einem Kolben mit aufgesetzter Umkehrfritte in Acetylchlorid gerührt. Die anfänglich gewählte Kontaktzeit zwischen Polymer und Säurechlorid von 10 Sekunden wurde bis auf drei Minuten ausgedehnt, ohne daß eine ausreichende Funktionalisierung stattgefunden hätte. Mit zunehmender Reaktionsdauer trat vielmehr Polymerabbau durch freigesetzte HCl auf. Mit dem Übergang zu Trimethylsilylchlorid als Silylierungsreagenz für die Hydroxygruppen konnte ebenfalls nur minimaler Umsatz der Hydroxygruppen zu Trimethylsilylthern erreicht werden. Damit war offensichtlich der ausschließlich heterogene Weg nicht gangbar, so daß die weiteren Versuche in einer Suspension des Polyesters in einem Nichtlösungsmittel pseudo-heterogen durchgeführt wurden. Als Lösungsmittel wurde Dichlormethan gewählt und als Schutzreagenz Hexamethyldisilazan (HMDS). HMDS bietet den Vorteil, daß bei der Silylierung der Hydroxygruppen keine Säure als Nebenprodukt entsteht, sondern lediglich gasförmiger Ammoniak, der mit einem leichten Stickstoffstrom gut aus dem Reaktionsgefäß entfernt werden kann. Dieser Ansatz führte schließlich zum Erfolg, sowohl im Bezug auf die Funktionalisierung der Hydroxygruppen, als auch in der Vermeidung von Polymerabbau. Es konnte folgende maßgeschneiderte Synthesevorschrift erarbeitet werden:

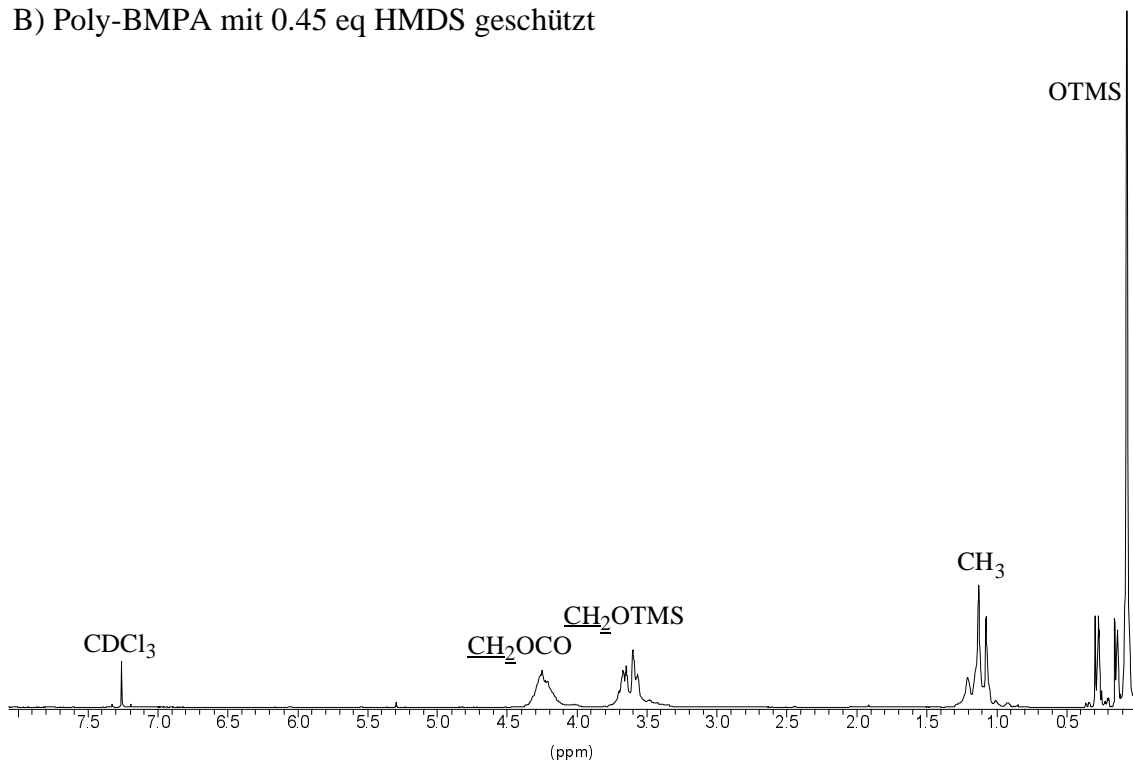
Die Hydroxyterminierten Polyester (s. *Abb. 5.35*, Spektrum A) wurden in einer pseudo-heterogenen Reaktion mit einer stöchiometrischen Menge Hexamethyldisilazan (HMDS, 0.45 eq) in wasserfreiem Dichlormethan silyliert. Dichlormethan ist für die Polyester ein Nichtlösungsmittel, so daß zunächst eine Suspension entsteht. Mit zunehmender Silylierung der Hydroxygruppen, die aufgrund der Heterogenität von außen nach innen verläuft, geht der Polyester mit fortschreitender Reaktionszeit in Lösung. Hochverzweigte Polyester besitzen aufgrund ihrer Struktur im Mittel eine OH-Funktion pro Wiederholungseinheit, so daß mit der gewählten Stöchiometrie von 0.45 Äquivalenten HMDS (difunktionell) maximal 90 % der vorhandenen Hydroxygruppen umge-

setzt werden können ( $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum: 84 %, berechnet durch Vergleich der Integrale der neuen Trimethylsilylethergruppen und der Methylgruppen des Polyesters). Somit verbleiben ungefähr 10 % der Hydroxygruppen für die intramolekulare Vernetzung. Die erfolgreiche Silylierung wurde mittels NMR-Spektroskopie durch das Signal der Trimethylsilylethergruppen bei 0.06 ppm (s. *Abb. 5.35*, Spektrum B) bestätigt. Desweiteren bildet der ursprünglich feste Polyester nach der Silylierung ein farbloses Öl.

## A) Poly-BMPA



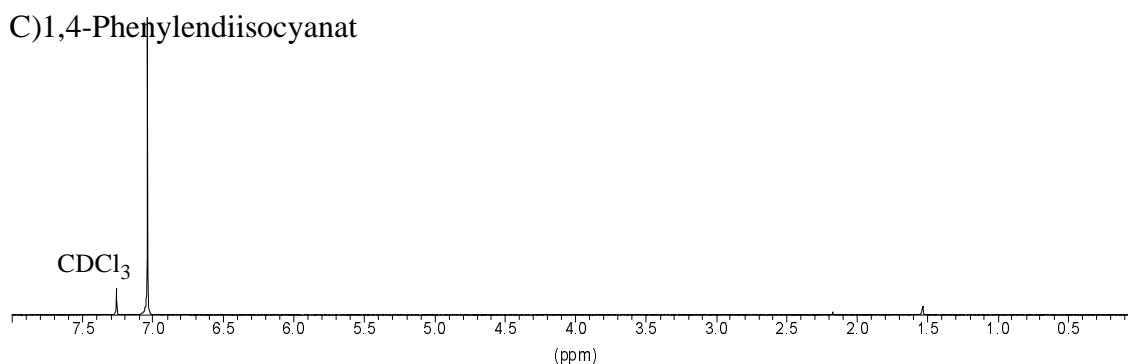
## B) Poly-BMPA mit 0.45 eq HMDS geschützt



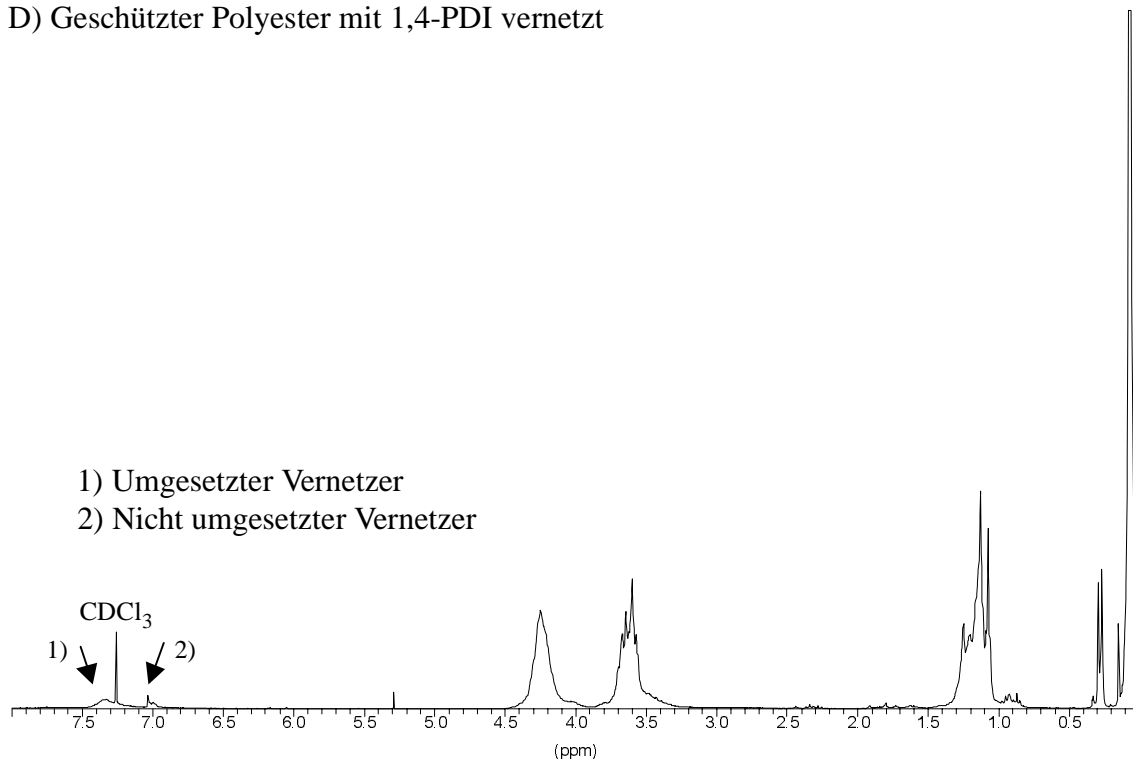
**Abb. 5.35**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von A) poly-BMPA (**P2-OH**); B) TMS-geschütztes poly-BMPA;

### 5.4.2 Intramolekulare Fixierung hochverzweigter Polyester

Die intramolekulare Fixierung der hochverzweigten Polyester (vgl. *Abb. 3.1, 3.*) wurde mit folgenden verfügbaren (d.h. kommerziell erhältlichen) Diisocyanaten - Hexamethylen-diisocyanat, 1,3-Bis(isocyanatomethyl)benzol und 1,4-Phenylendiisocyanat - getestet. Die Reaktion der Isocyanatgruppen mit den Hydroxygruppen konnte nur bei 1,4-Phenylendiisocyanat unbeeinträchtigt von Polymersignalen mittels NMR-Spektroskopie verfolgt werden, so daß für alle weiteren Versuche dieser Vernetzer gewählt wurde. Für die Vernetzungsreaktion wurde der silylierte Polyester (vgl. *Kap. 5.4.1*), 1,4-Phenylendiisocyanat und Dibutylzinndilaurat als Katalysator in wasserfreiem Chloroform gelöst und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Wärme und Reaktionszeit sollten einen kompletten Umsatz aller noch vorhandenen Hydroxygruppen mit dem Diisocyanat gewährleisten. Die Urethanbildung aus den Isocyanatgruppen des Vernetzers und den OH-Funktionen des Polyesters konnte NMR-spektroskopisch verfolgt werden, da sich die Signale der aromatischen Protonen des Vernetzers durch die Verwendung des aliphatischen Polyesters leicht identifizieren und integrieren ließen. In  $\text{CDCl}_3$  verschieben sich die Protonensignale des 1,4-Phenylendiisocyanats von 7.04 ppm tieffeld zu 7.32 ppm nach erfolgreicher Vernetzung (s. *Abb. 5.35*, Spektrum D). Inkrementenberechnungen lieferten für die aromatischen Protonen in Phenylurethan eine Verschiebung von 7.31 ppm, so daß hier mit der gemessenen Verschiebung von 7.32 ppm von einer Reaktion beider Isocyanatgruppen mit einer OH-Funktion ausgegangen werden kann. Für den Fall, daß eine oder beide Isocyanatgruppen nicht oder mit Wasser reagieren, erhält man rechnerisch Verschiebungen bei wesentlich höherem Feld (z.B. 6.26 ppm für *p*-Aminoanilin; 6.49 bzw. 6.81 ppm für *p*-Isocyanatoanilin; 6.35 bzw. 7.13 für *p*-Aminophenylurethan). Löslichkeitsversuche nach der Fixierungsreaktion zeigten außerdem keinerlei Anzeichen von Gelbildung, so daß mit hoher Wahrscheinlichkeit keine intermolekulare Vernetzung der Polyester-moleküle über die Diisocyanate auftritt.



D) Geschützter Polyester mit 1,4-PDI vernetzt



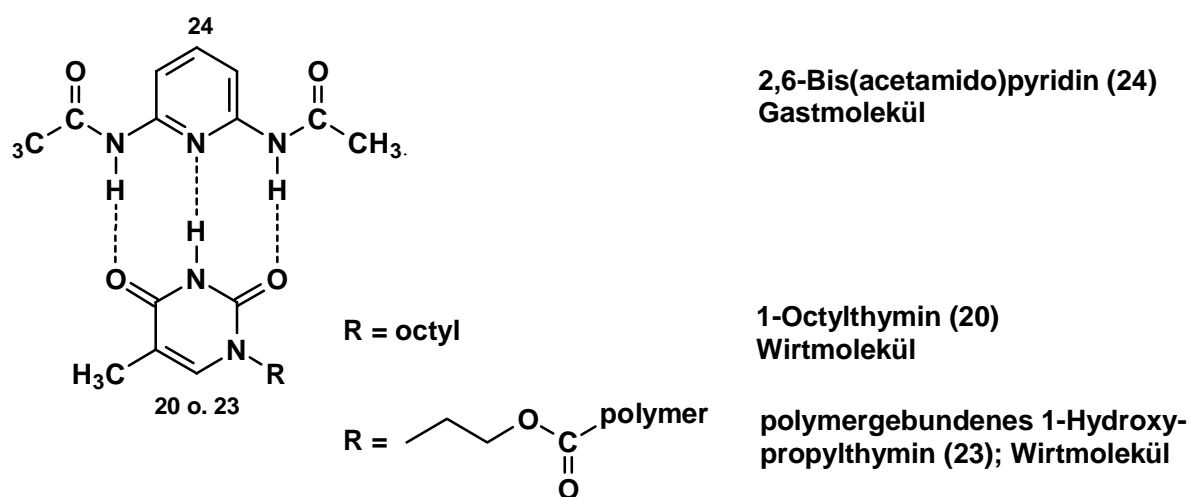
**Abb.5.35** C) Vernetzer 1,4-Phenylendiisocyanat; D) poly-BMPA mit 1,4-Phenylendiisocyanat vernetzt.

In diesem Kapitel wurde gezeigt, daß man die Hydroxygruppen hochverzweigter Polyester in der gewünschten Weise selektiv schützen kann und daß die anschließende Vernetzungsreaktion, die dem Prägevorgang entspricht, prinzipiell möglich ist. Weiterhin konnte bei der Fixierungsreaktion kein Vergelen der Polymere beobachtet werden, was auf eine eindeutige intramolekulare Reaktion der Diisocyanate schließen läßt. Im nächsten Abschnitt wird nun die Anbindung von Substraten an fokal modifizierter Polyester diskutiert.

## 5.5 Anbindung von Substraten

Die Untersuchungen zur Anbindung von Substraten an die modifizierte fokale Gruppe hochverzweigter Polyester und damit gleichbedeutend zur Zugänglichkeit der im Polymerinneren lokalisierten fokalen Gruppe wurden mit dem System Thymin / 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) durchgeführt. Die Analytik der Komplexbildung sowohl für die Einzelmoleküle als auch polymergebunden erfolgte zu diesem Zweck mittels FT-IR-Spektroskopie, da die IR-Spektroskopie i) für die Analyse von Wasserstoffbrücken in Lösung sehr gut geeignet ist, ii) gegenüber der NMR-Spektroskopie die niedrigere Nachweisgrenze aufweist und iii) für das gewählte System die Lage der charakteristischen IR-Banden der Wasserstoffbrücken leicht identifizierbar ist. Als Modellsystem wurde der Komplex zwischen 1-Octylthymin (**20**) und 2,6-Bis(acetamido)-pyridin (**24**) (Abb. 5.36) gewählt.

### Gast-Wirt-Komplex

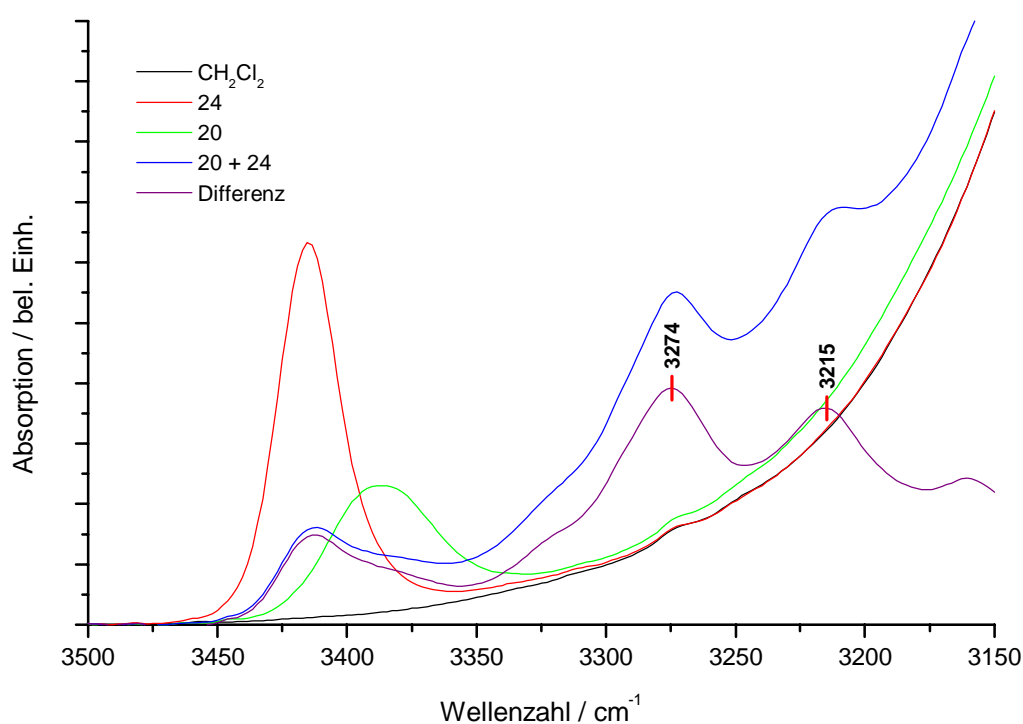


**Abb.5.36** Chemische Struktur der Gast- und Wirtmoleküle, die einen Komplex über drei Wasserstoffbrücken bilden.

Die folgende Abb. 5.37 zeigt die IR-Spektren von **20**, **24** und den entsprechenden Wasserstoffbrückenkomplex. Die charakteristischen Banden der Wasserstoffbrücken im IR-Spektrum zwischen Wirt- (Thyminderivat **20**) und Gastmolekül (2,6-Bis(acetamido)-pyridin **24**) wurden durch Analyse der Einzelspektren von Gast- und Wirtmolekül in Methylenchlorid identifiziert. Ein Vergleich dieser isolierten Einzelspektren mit dem Spektrum einer equimolaren Mischung von Gast- und Wirtmolekül gleicher Konzentration in Methylenchlorid lieferte 2 charakteristische Banden bei 3215 und 3274  $\text{cm}^{-1}$



für die Wasserstoffbrücken in diesem System. Damit läßt sich der Bereich der NH-Streckschwingungen zwischen  $3200$  und  $3400\text{ cm}^{-1}$  für den Nachweis der Komplexbildung in dem gewählten System heranziehen. Die Konzentration der Meßlösungen wurde für die Substrate und die niedermolekularen Thyminverbindungen jeweils auf  $1 \times 10^{-2}\text{ mol/l}$  eingestellt. Bei den Polymerproben wurden jeweils  $10\text{ mg/mL}$  eingewogen, so daß bei den Komplexbildungsversuchen mit Polymerbeteiligung immer ein Substratüberschuß vorlag. Damit wird auch die Komplexbildung begünstigt, was sich in im vorliegenden Fall wegen der relativ schwachen Komplexbildungskonstante ( $\sim 10^2$ ) natürlich positiv auswirkt.

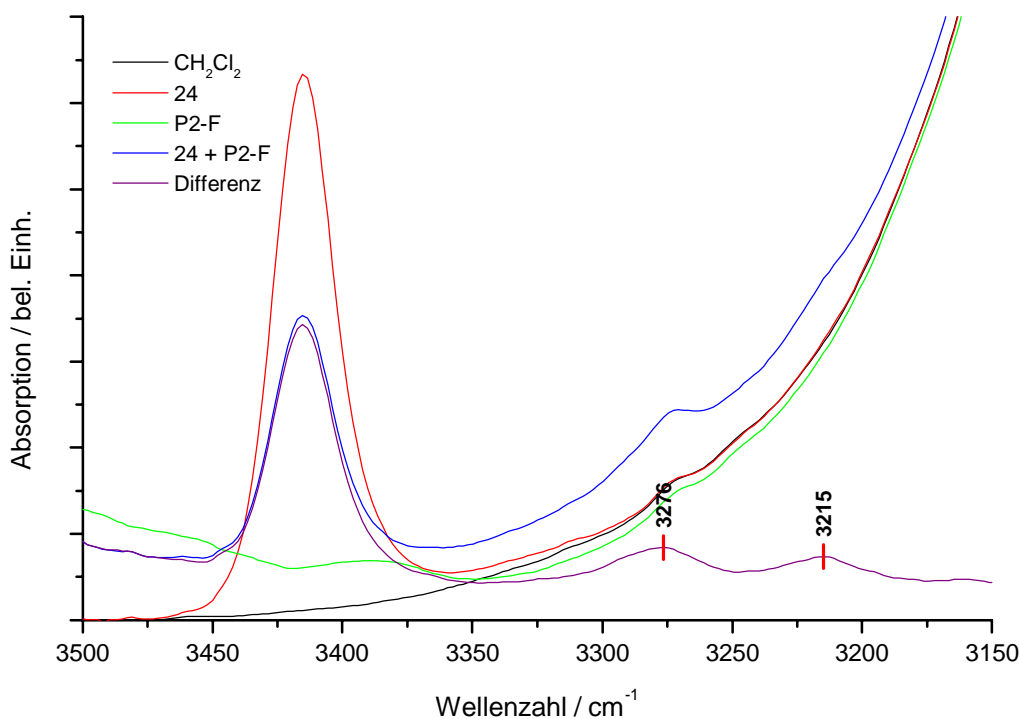


**Abb. 5.37** Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 1-Octylthymidin (**20**) und 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**). Die IR-Spektren der Einzelverbindungen und des Komplexes in Methylenchlorid sind gezeigt. Das violette Differenzspektrum entspricht dem Spektrum des Komplexes abzüglich Lösungsmittel.

Für die Untersuchung der Anbindung des Gastmoleküls 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) an die fokale Gruppe des Polyesters **P2-F** (s. Abb. 5.32), wurde dieser gemäß der Arbeitsvorschrift in Kap. 5.4.1 silyliert, um die Löslichkeit in Methylenchlorid zu erreichen. Die erfolgreiche Anbindung an die funktionalisierte fokale Gruppe zeigt, daß bei der Silylierungsreaktion keine Silylierung der fokalen Thymineinheit erfolgt. Damit ist ein wei-

terer Hinweis erreicht, daß einerseits die fokale Gruppe wie erwartet im Polymerinneren lokalisiert ist, und andererseits die pseudo-heterogenen Reaktionsbedingungen ausreichend sind, um eine von der Polymeroberfläche nach innen fortschreitende Silylierung der Hydroxygruppen zu gewährleisten.

Abb. 5.38 zeigt die IR-Spektren des Gastmoleküls (= Templat) 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**), des funktionalisierten Polyesters **P2-F** und der Mischung von Gast- und Polyester (**24 + P2-F**). Das IR-Spektrum der Komplexmischung zwischen hochverzweigtem Polymer mit der Thyminereinheit als fokaler Gruppe (**24 + P2-F**) zeigt ebenfalls die Banden bei  $3276$  und  $3215\text{cm}^{-1}$ , die charakteristisch sind für den Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 2,6-Bis(acetamido)pyridin und Thymin (s. Abb. 5.37).



**Abb. 5.38** Wasserstoffbrückenkomplex zwischen fokal modifiziertem Polymer **P2-F** und 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**). Die IR-Spektren der Einzelverbindungen und des Komplexes in Methylenchlorid sind gezeigt. Das violette Differenzspektrum entspricht dem Spektrum des Komplexes abzüglich Lösungsmittel.

Damit konnte einerseits nachgewiesen werden, daß die fokale Gruppe zugänglich ist und andererseits, daß die Substraterkennung nach dem gleichen Mechanismus funktioniert wie im niedermolekularen Modellsystem aus 1-Octylthymin (**20**) und 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) (s. Abb. 5.37).

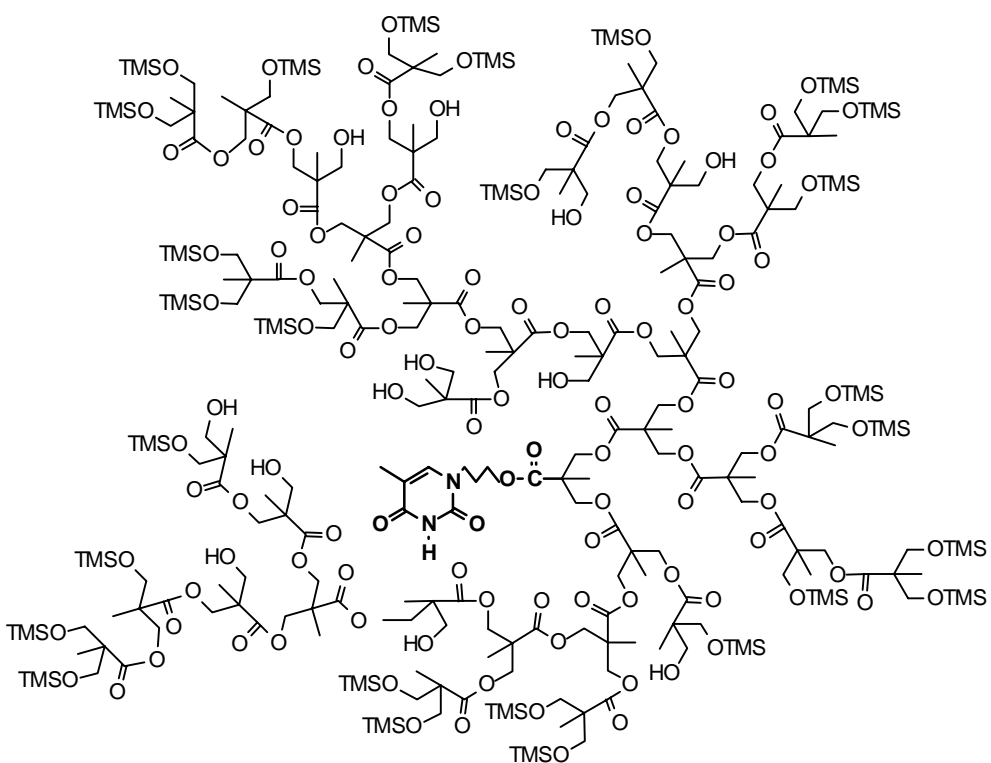
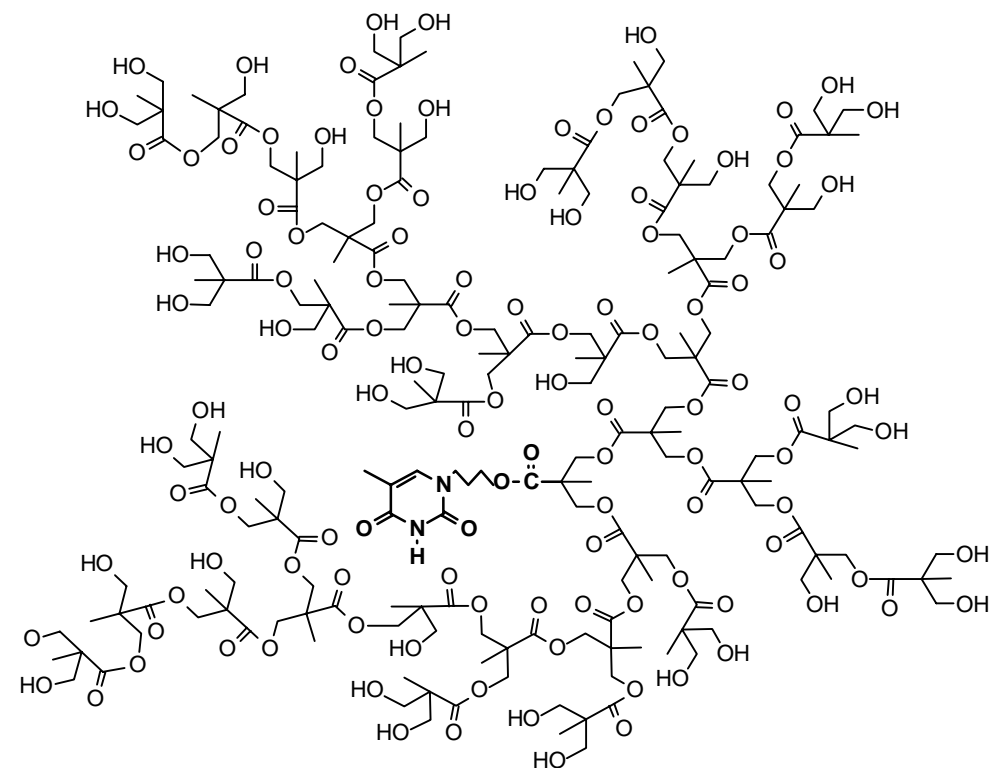
## 5.6 Prägen des funktionalisierten Polyesters **P2-F**

Zum Prägen des funktionalisierten Polyesters **P2-F** wurde das in *Kap. 5.5* vorgestellte Modellsystem verwendet, damit die nachfolgenden Versuche zur Wiedererkennung des Substrats und zur Selektivität analog zu Untersuchung der Anbindung durchgeführt werden konnten. Als Substrat kam 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) zum Einsatz. Der Prägevorgang umfaßt die folgenden drei Schritte :

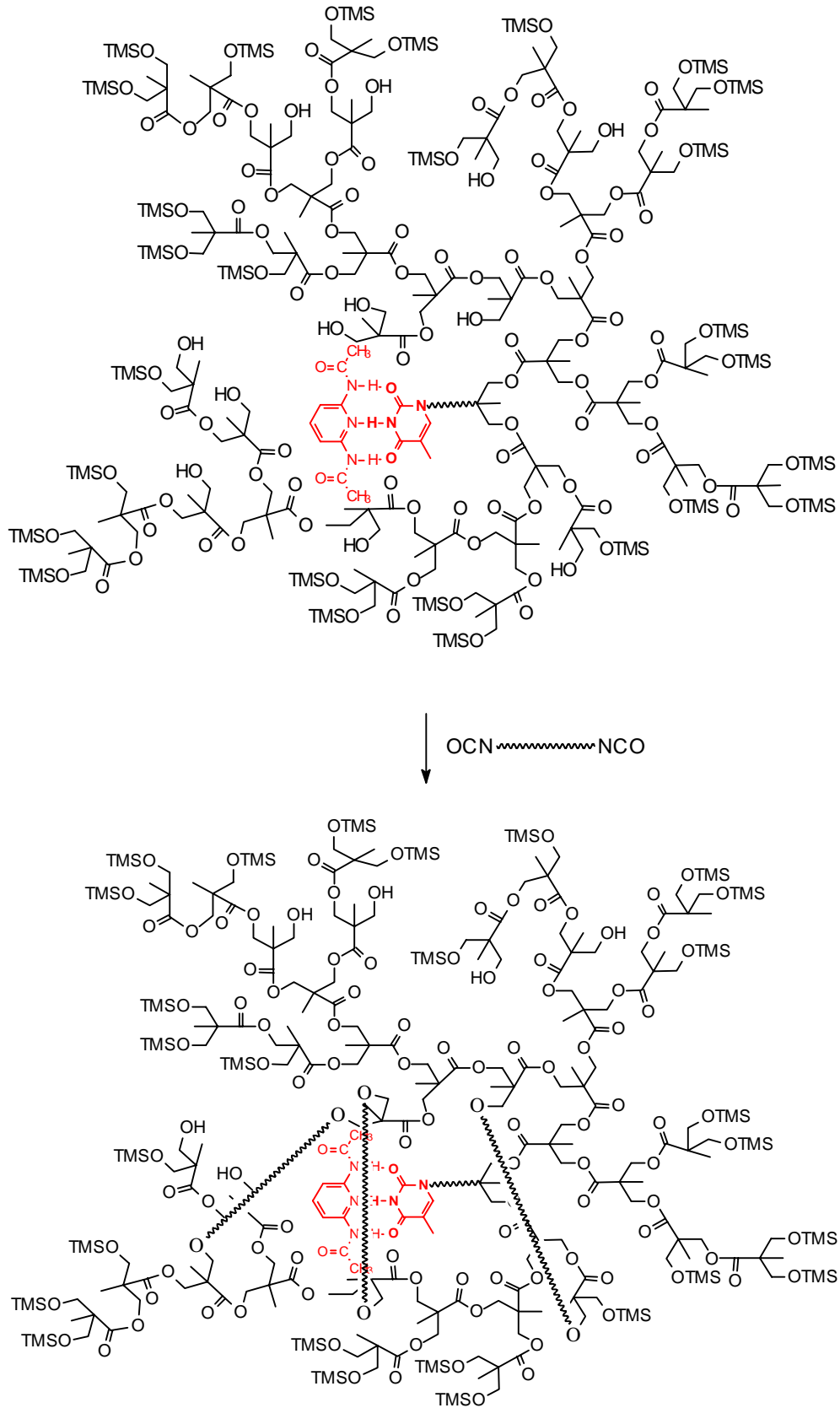
1. "Core-Shell"-Funktionalisierung des modifizierten Polyesters **P2-F**
2. Belegen der fokalen Thymingruppen mit Substrat **24**
3. Intramolekulare Fixierung des Matrixpolymers mit 1,4-Phenylendiisocyanat

Im Anschluß an die intramolekulare Fixierung erfolgten Extraktionsversuche des Substrats mittels Dialyse, da andere Extraktionsmethoden (z.B. Soxhlet) aufgrund der öligen Konsistenz der silylierten Polyester schwierig handhabbar waren.

Die folgenden Abbildungen (*Abb. 5.39*) zeigen den Prägevorgang anschaulich an dem gewählten Modellsystem aus Polyesters **P2-F** als Matrixpolymer und 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) als Substrat. Zur Synthese des Polyesters wird auf *Kap. 5.4* verwiesen.



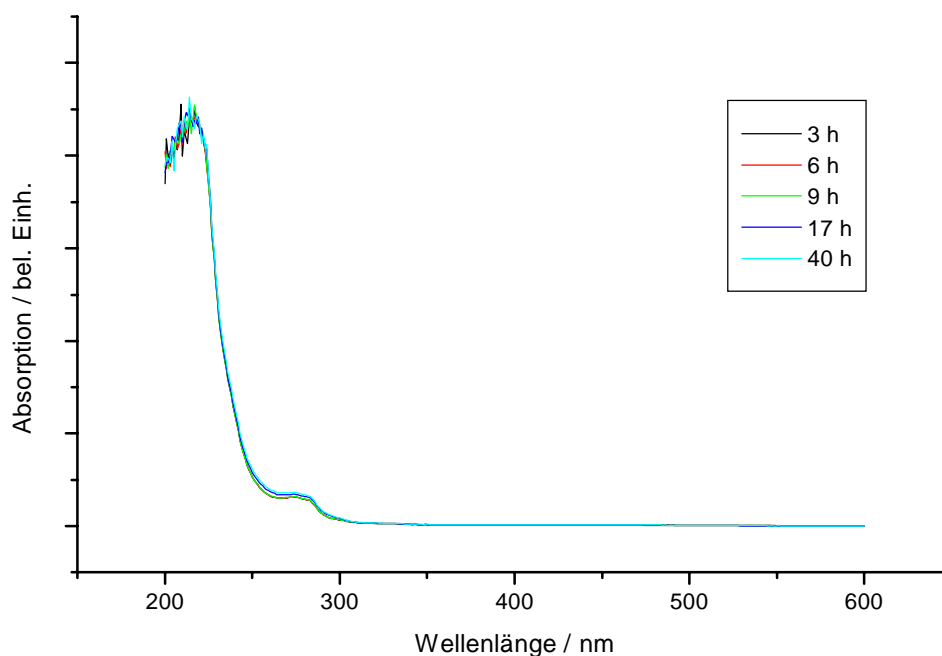
↓ (24)



**Abb.5.39** Schematische Übersicht des Prägevorgangs für den fokally modifizierten Polyester P2-F.

Die Belegung des geschützten Polyesters mit 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) erfolgte auf Basis des mittels UV-Spektroskopie festgestellten Einbauverhältnisses von 1-Hydroxypropylthymidin (**23**). Bezogen auf den ermittelten Thymingehalt wurden 0,8 eq Substrat zugegeben, so daß im Polymer ausschließlich komplexgebundenes Substrat und kein freies Substrat vorhanden war. Mit Hilfe dieser Maßnahme konnte für die nachfolgenden Extraktionsversuche sichergestellt werden, daß nur ursprünglich gebundenes Substrat herausgelöst wird und die Ergebnisse nicht durch ungebundene Substratmoleküle verfälscht werden. Dieser Sachverhalt war wiederum wichtig für die Erwartungshaltung an die Extraktionsversuche. Zunächst sollte die Dialyse mit unpolarem Chloroform getestet werden, da Chloroform selbst keine Wasserstoffbrücken bildet, und damit keine Extraktion des Substrats aus dem stabilen Komplex erfolgen sollte. Mit dem anschließenden Wechsel des Dialysiermittels von Chloroform auf Methanol, sollte aufgrund des guten Wasserstoffbrückenbildners Methanol das Substrat problemlos von der fokalen Gruppe verdrängt werden können. Die Anbindung des Substrats wurde wie in *Kap. 5.5* beschrieben mittels IR-Spektroskopie bestätigt.

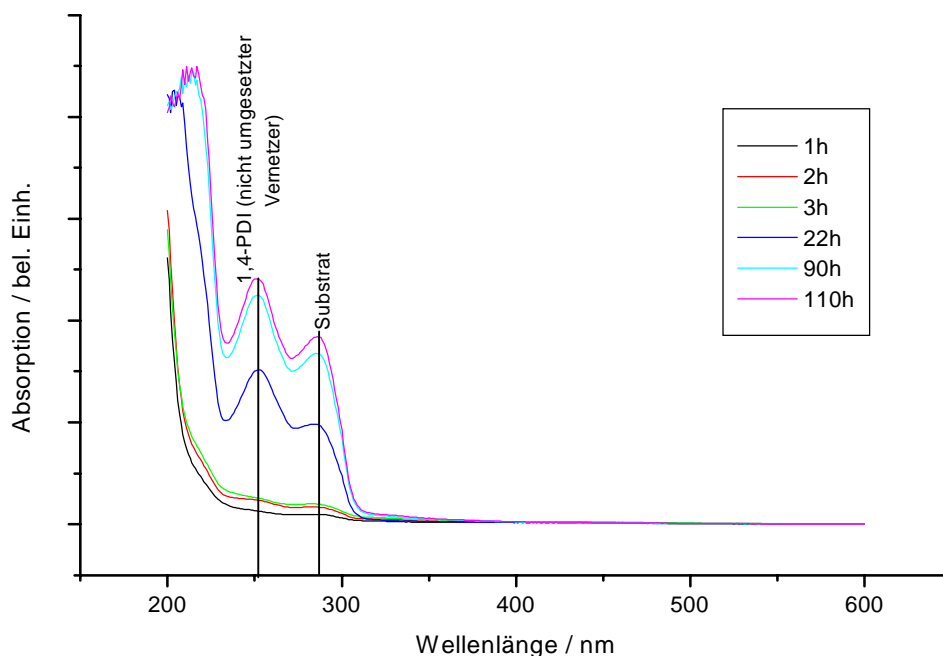
Für die Beobachtung des Extraktionsvorgangs wurde analog zur Bestimmung des Einbaus von Thymin die UV-Aktivität des 2,6-Diaminopyridinderivats ausgenutzt, das ein Absorptionsmaximum bei 292 nm (in Chloroform) besitzt. Die Extraktionsversuche konnten nicht auf herkömmliche Art in einer Soxhlet-Apparatur durchgeführt werden, da die silylierten Polyester eine ölige Konsistenz aufweisen, so daß die Benutzung von Soxhlet-Hülsen nicht praktikabel war. Die Extraktion mittels Dialyse ließ sich dagegen leicht und effektiv bewerkstelligen. Zur Anwendung kam eine Dialysemembran der Fa. Spectrum aus regenerierter Cellulose mit einem MWCO von 1000 (MWCO, engl. Molecular Weight Cut Off). Aufgrund der globulären Gestalt unseres hochverzweigten Polymers mit einer Molmasse von 5800 g/mol, sollte bei dieser extrem niedrigen Ausschlußgrenze kein nennenswerter Anteil an Polymer die Membran passieren können. Wie oben angesprochen, wurde als Dialysiermittel zunächst Chloroform verwendet. Während der Dialyse wurden regelmäßig Proben des Dialysiermittels gezogen und im UV-Spektrometer gemessen. Die Vorüberlegungen, die diese Extraktion mit Chloroform begleiteten, wurde durch das in *Abb. 5.40* gezeigte Ergebnis bestätigt: Es erfolgte keine Extraktion des Substrats, da Chloroform aufgrund seines unpolaren Charakters und der Unfähigkeit, selbst Wasserstoffbrücken zu bilden, nicht in der Lage ist, den stabilen Komplex über drei Wasserstoffbrücken zu spalten.



**Abb. 5.40** Dialyse des mit 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) geprägten Polyesters **P2-F** in Chloroform.

Dieses Ergebnis ist ein weiterer Hinweis, wenn nicht sogar Beweis, daß das Substrat tatsächlich an der fokalen Gruppe lokalisiert ist, und sich nicht frei oder beliebig koordiniert an einer der zahlreichen polaren Gruppen des Polyesters aufhält.

Nach 40 Stunden Dialyse ohne Ergebnis wurde das Dialysiermittel Chloroform gegen Methanol ausgetauscht. Methanol als polares Lösungsmittel und guter Wasserstoffbrückenbildner sollte das Substrat problemlos von der fokalen Thymineinheit verdrängen können. Die Extraktionsergebnisse sind in *Abb. 5.41* zusammengefaßt.



**Abb.5.41** Dialyse des mit 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) geprägten Polyesters **P2-F** in Methanol.

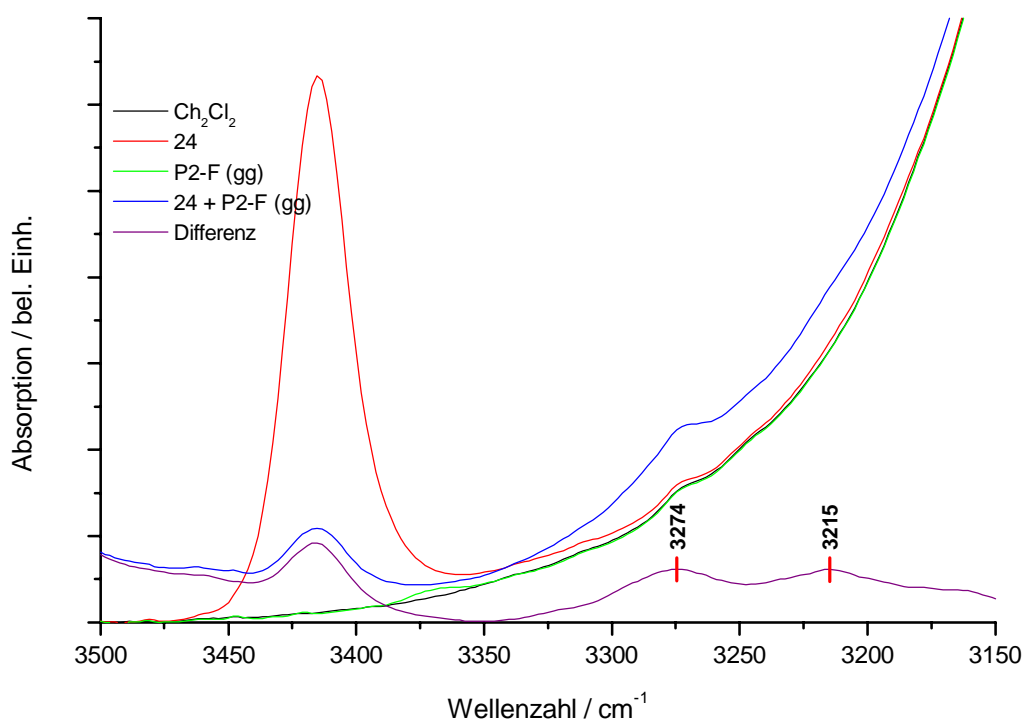
In *Abb. 5.41* läßt sich klar das Anwachsen der Absorptionsbande des Substrats bei 292 nm erkennen. Mit Methanol läßt sich das Substrat also wie erwartet problemlos extrahieren. Auch die Extraktion der Reste des Diisocyanatvernetzlers (Absorption bei 251 nm) lag im Erwartungsrahmen, da bei der Reaktionskontrolle der intramolekularen Fixierung mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt wurde, daß nicht 100 % des zugegebenen 1,4-Phenylendiisocyanats nicht reagiert hatten. Die Extraktion des unverbrauchten Diisocyanats tritt wahrscheinlich auch während der Dialyse mit Chloroform auf, läßt sich aber wegen der Eigenabsorption des Chloroforms bei 250 nm nicht detektieren.

Somit konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, daß sich das gewählte Substrat aus einem geprägten hochverzweigten Polyester wieder herauswaschen läßt. Die absolute Menge an wiedergewonnenem Substrat ließ sich allerdings nicht bestimmen, da zusätzlich noch die angesprochenen Vernetzerreste und geringe Mengen Oligomer die Dialysemembran passierten. Aber ein UV-Spektrum des aufgearbeiteten dialysierten Polyesters zeigte keine substratspezifische Absorption mehr, so daß von einer nahezu vollständigen Extraktion ausgegangen werden kann.



## 5.7 Wiederbelegung und Selektivität des geprägten Polyesters P2-F

Nach der erfolgreichen Abspaltung und Extraktion des 2,6-Bis(acetamido)pyridins (**24**, Substrat, Templat) war natürlich die Frage nach der Möglichkeit zur Wiederbelegung mit Substrat von großem Interesse. Dazu wurde der mit Thymin modifizierte, geprägte Polyester **P2-F (gg)** erneut mit Hexamethyldisilazan silyliert, da nach der 4-tägigen Dialyse in Methanol fast alle Trimethylsilylether abgespalten waren. Hier muß in Zukunft über stabilere Schutzgruppen nachgedacht werden, da die Trimethylsilylether grundsätzlich labil sind gegenüber Luft und Feuchtigkeit. Auch der Wechsel des Dialysiermittels schafft hier keine Vorteile, da alle der erforderlichen polaren Lösungsmittel (zur Komplexspaltung) während der Dialyse Feuchtigkeit aufnehmen. Der neu silylierte Polyester wurde in Methylenchloridlösung wieder mit Substrat belegt und IR-spektroskopisch untersucht (s. *Abb. 5.41*).

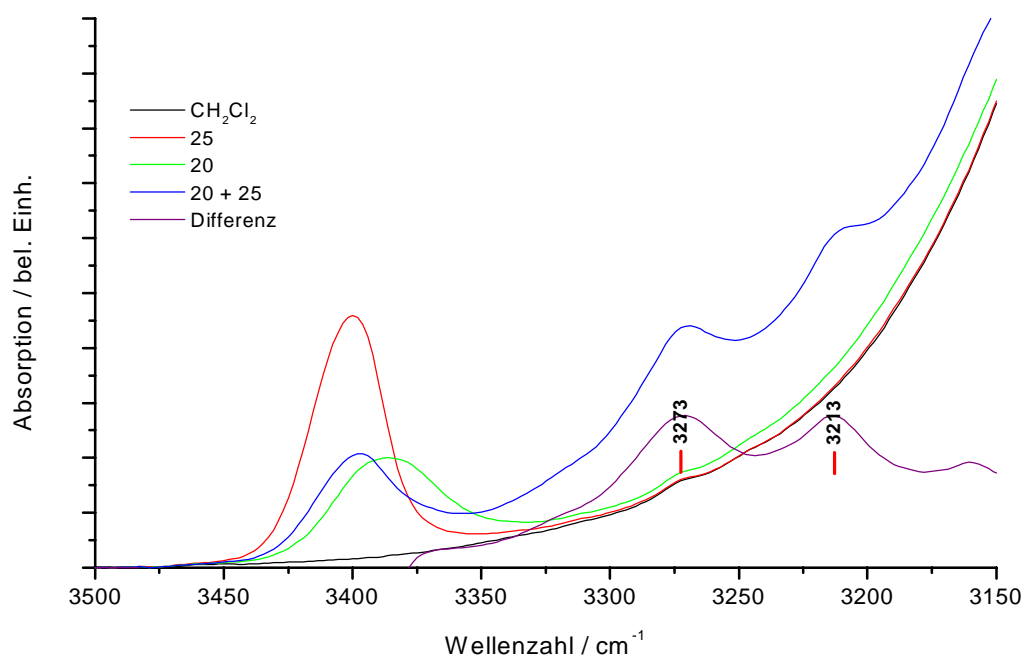


**Abb. 5.42** Wiedererkennung von 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) durch das geprägte Polymer **P2-F (gg)**. Die IR-Spektren der Einzelverbindungen und des Komplexes in Methylenchlorid sind gezeigt. Das violette Differenzspektrum entspricht dem Spektrum des Komplexes abzüglich Lösungsmittel.

*Abb. 5.42* zeigt die IR-Spektren des Substrats 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**), des

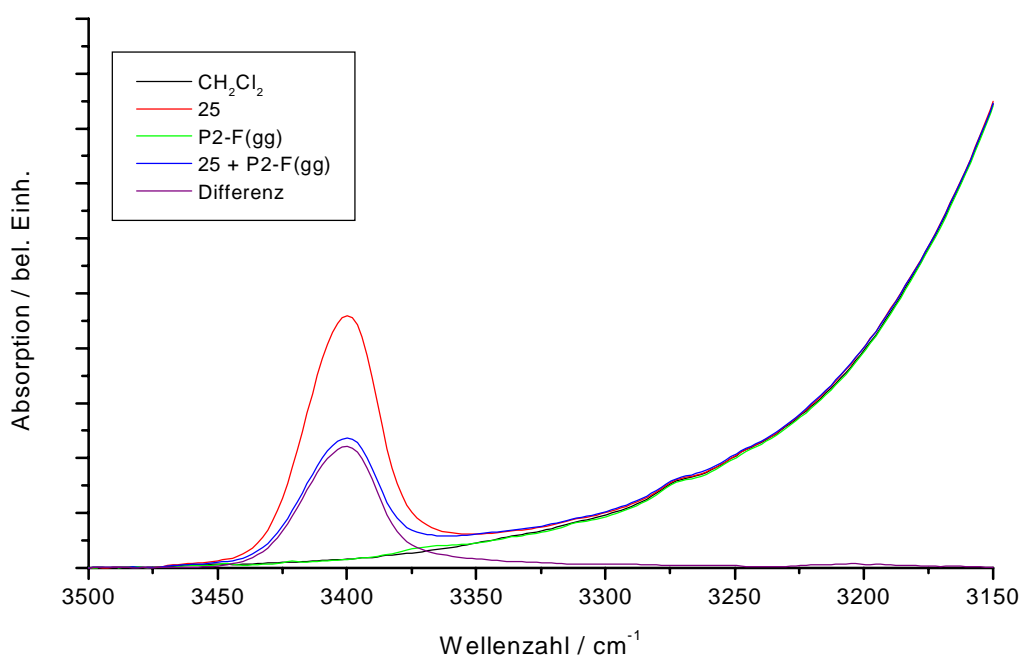
geprägten und dialysierten Polyesters **P2-F (gg)** und der Mischung von Substrat- und Polyesteremolekül (**24 + P2-F (gg)**). Das IR-Spektrum der Komplexmischung zwischen hochverzweigtem geprägtem Polymer mit der Thymineinheit als fokaler Gruppe (**24 + P2-F (gg)**) zeigt die bekannten Banden bei  $3274$  und  $3215\text{ cm}^{-1}$ , die charakteristisch sind für den Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 2,6-Bis(acetamido)pyridin und Thymin. Damit konnte gezeigt werden, daß nach der erfolgreichen Substratex-traktion aus dem geprägten Polymer auch die Wiederbelegung des Polymers mit dem zum Prägen verwendeten Substrat möglich ist.

Als letzter Aspekt der vorliegenden Arbeit soll gezeigt werden, daß durch den Präge-vorgang in hochverzweigten Polymeren eine gewisse Substratselektivität des imprints um die fokale Gruppe erreicht werden kann. Dazu wurden mit dem geprägten Polyester **P2-F (gg)** Erkennungsversuche mit 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) durchgeführt. 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) stellt ein strukturelles Analogon zu dem zum Prägen verwendeten 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) dar, wobei die beiden Methylgruppen durch die sterisch wesentlich anspruchsvolleren Benzylgruppen ersetzt wurden. Zur Synthese von **25** wird auf *Abb. 5.28* verwiesen.



**Abb. 5.43** Wasserstoffbrückenkomplex zwischen 1-Octylthymidin (**20**) und 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**). Die IR-Spektren der Einzelverbindungen und des Komplexes in Methylchlorid sind gezeigt. Das violette Differenzspektrum entspricht dem Spektrum des Komplexes abzüglich Lösungsmittel.

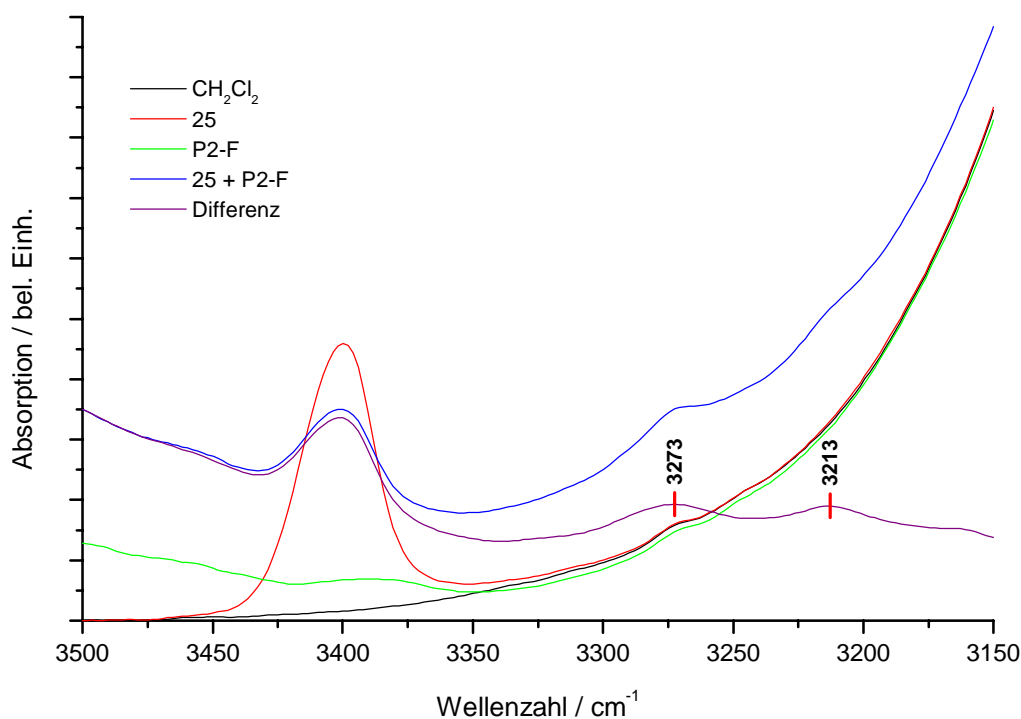
Aus *Abb. 5.43* wird ersichtlich, daß auch 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) im Komplex mit 1-Octylthymine (**20**) die charakteristischen IR-Banden bei  $3271$  und  $3213\text{ cm}^{-1}$  zeigt. Mit dieser Erkenntnis ließen sich die Erkennungsversuche mit dem sterisch anspruchsvollen Substrat (**25**) in Analogie zu den Wiedererkennungsversuchen von 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) durchführen. Dazu wurde eine Methylenchlorid-Lösung des geprägten Polymers **P2-F(gg)** mit einer Lösung von 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) in Methylenchlorid gemischt und IR-spektroskopisch analysiert. Das Ergebnis zeigt *Abb. 5.44*.



**Abb. 5.44** Erkennungsversuch zwischen 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) und geprägtem Polymer **P2-F(gg)**. Die IR-Spektren der Einzelverbindungen und des Komplexes in Methylenchlorid sind gezeigt. Das violette Differenzspektrum entspricht dem Spektrum des Komplexversuches abzüglich Lösungsmittel.

Weder das IR-Spektrum der Mischung noch das Differenzspektrum der Mischung zeigen die charakteristischen Signale um  $3270$  und  $3210\text{ cm}^{-1}$ . Damit verlief der Erkennungsversuch mit dem sterisch anspruchsvollen Derivat eindeutig negativ, d.h. der geprägte Hohlraum besitzt offensichtlich nicht die richtige Form, um das deutlich größere Substratmolekül aufzunehmen und eine Erkennung zu zulassen. Damit ist bereits eine gewisse Selektivität gegeben. Um sicherzustellen, daß diese Selektivität auf das vorangegangene Imprinting zurückzuführen ist, wurde abschließend noch die Gegenprobe durchgeführt, d.h. der Erkennungsversuch wurde mit einem fokal modifi-

zierten Polymer wiederholt, das die Thymingruppe als Erkennungssequenz trägt, aber nicht geprägt wurde. Damit das vorliegende Konzept funktioniert, müßte in diesem Fall die Erkennung positiv verlaufen.



**Abb. 5.45** Erkennung zwischen 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) und dem fokal funktionalisiertem Polyester **P2-F** (nicht geprägt). Die IR-Spektren der Einzelverbindungen und des Komplexes in Methylenchlorid sind gezeigt. Das violette Differenzspektrum entspricht dem Spektrum des Komplexes abzüglich Lösungsmittel.

Das IR-Differenzspektrum (violett) der Mischung aus 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) und funktionalisiertem Polyester **P2-F** zeigt ganz deutlich wieder die charakteristischen IR-Banden für den erwarteten Wasserstoffbrückenkomplex. Damit war die Erkennung des sterisch anspruchsvollen Substrats wie erwartet positiv verlaufen und die negative Erkennung im geprägten Polymer zuvor kann folglich einer erfolgreichen selektiven Prägung zugeschrieben werden.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

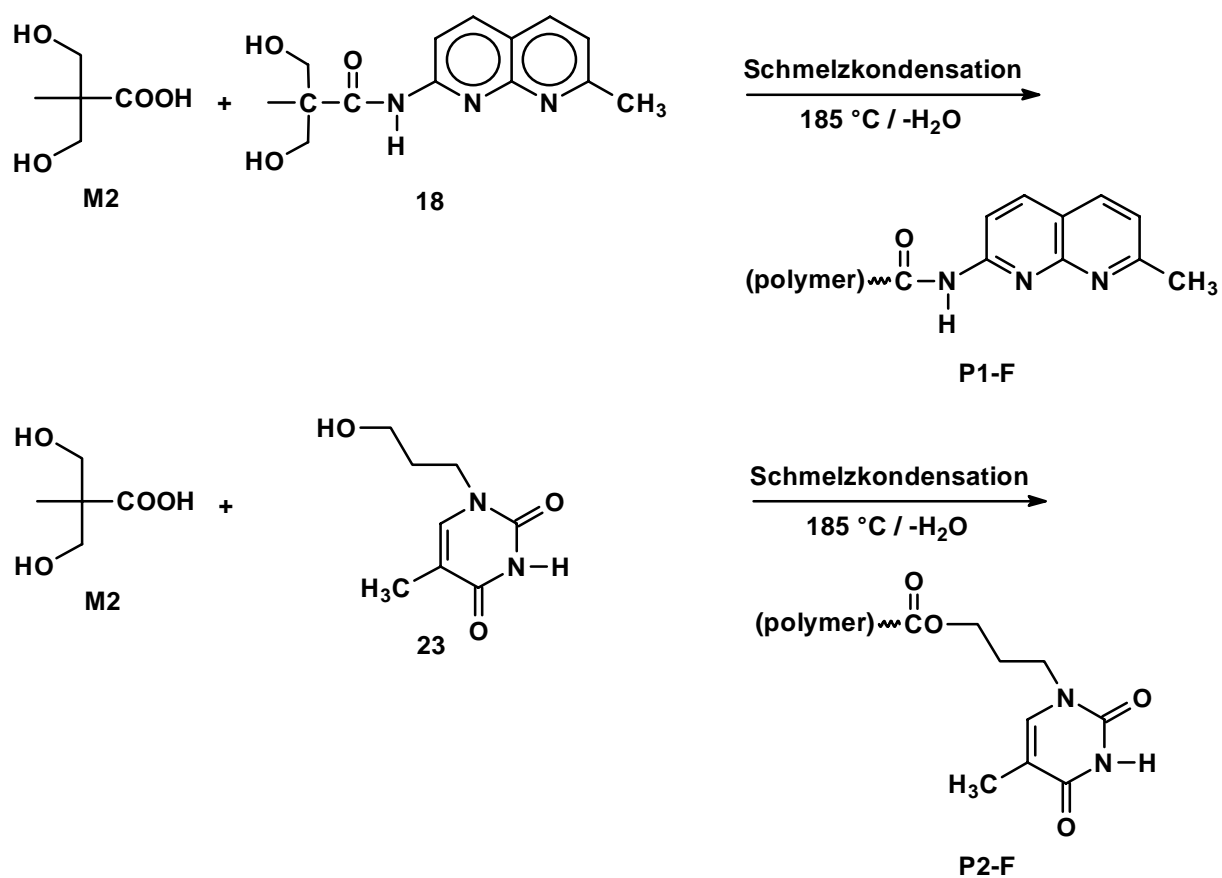
Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Technik des „Molecular Imprinting“ von den bisher verwendeten vernetzten und daher unlöslichen Polystyrol- oder Polymethylmethacrylat-systemen auf hochverzweigte, gut lösliche Polymermatrices übertragen werden. Ansatzpunkt war hierbei, daß die bisher zur Katalyse eingesetzten geprägten Polymere im besten Fall nur eine Beschleunigung um den Faktor 300 erreichen. Ein Grund dafür ist vermutlich u.a. Diffusionslimitierung, da die katalytischen Prozesse aufgrund der Unlöslichkeit der hochvernetzten Polystyrol- und Polymethylmethacrylatmatrixpolymere heterogener Natur sind. Durch die Synthese **neuer, löslicher Matrixpolymere** auf Basis hochverzweigter Polymere sollte hier eine deutliche Verbesserung bezüglich des Massentransports der Substraten erreicht werden. Darüberhinaus sollte die Verwendung von flexiblen hochverzweigten Polymeren eine Änderung des Erkennungsmechanismus von dem starren Schlüssel-Schloß-Prinzip auf einen “induced-fit“-Mechanismus bewirken.

Das Hauptaugenmerk lag einerseits auf der Darstellung und Prägung fokal modifizierter Polyester, sowie andererseits in der IR-spektroskopischen Untersuchung der Zugänglichkeit und Selektivität der geprägten Polymere.

Als Template für die Modifizierung der fokalen Gruppe wurden stabile Wasserstoffbrückenkomplexe (über drei H-Brücken) ausgewählt, da diese unter den vorliegenden Bedingungen ein Optimum an Stabilität und Spaltbarkeit aufweisen. Dabei wurde einkalkuliert, daß ein Polyester keine stabile Matrix darstellt, sondern zum Abbau durch

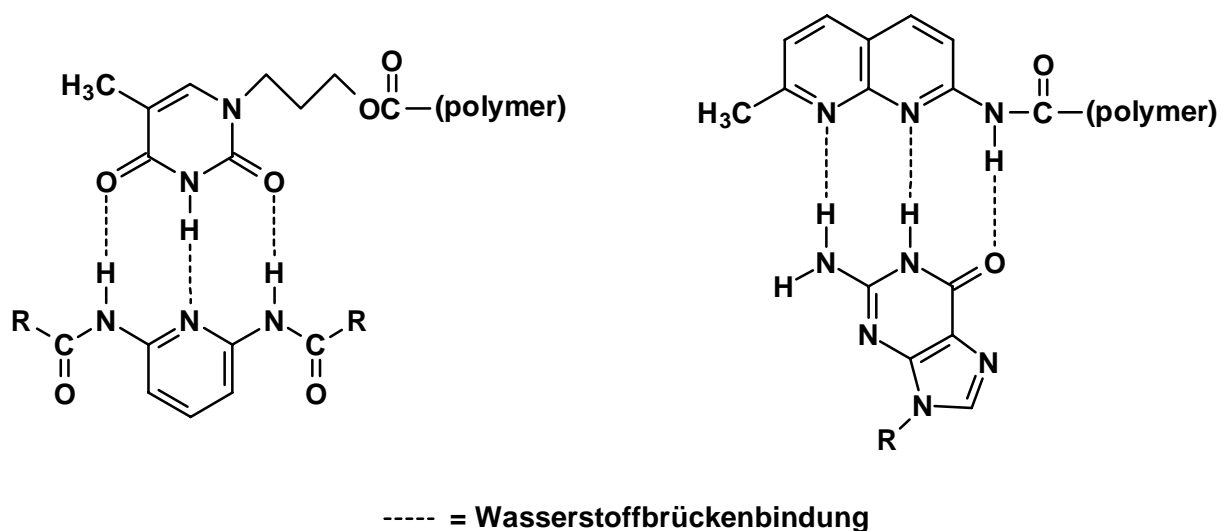
Hydrolyse neigt, weshalb zur Absplattung des Templats nach dem Prägevorgang keine beliebig drastischen Reaktionsbedingungen gewählt werden können. Der Komplex muß aber auch während des Prägens stabil sein, um ein Maximum an Spezifität des geprägten Hohlraums zu erreichen.

Für die Modifizierung der fokalen Gruppen wurden als Kompromiß sowohl ein Thyminderivat (ADA-Motiv), als auch ein 1,8-Naphthyridinderivat (AAD-Motiv) ausgewählt, die beide als gute Komplexbildner bekannt sind. Als polymerisierbare, funktionalisierte Monomere wurden N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**) und 1-Hydroxypropylthymin (**23**) synthetisiert (s. *Abb. 5.10* bis *Abb. 5.13* bzw. *Abb. 5.23* bis *Abb. 5.25*). Die Ergebnisse der jeweiligen Cokondensation faßt *Abb. 6.1* zusammen.



**Abb. 6.1** Darstellung der focal modifizierten hochverzweigten Polyester **P1-F** ( $\bar{M}_n = 3500$ , Funktionalisierungsgrad 0,3) und **P2-F** ( $\bar{M}_n = 5800$ , Funktionalisierungsgrad 0,66) durch Cokondensation in der Schmelze.

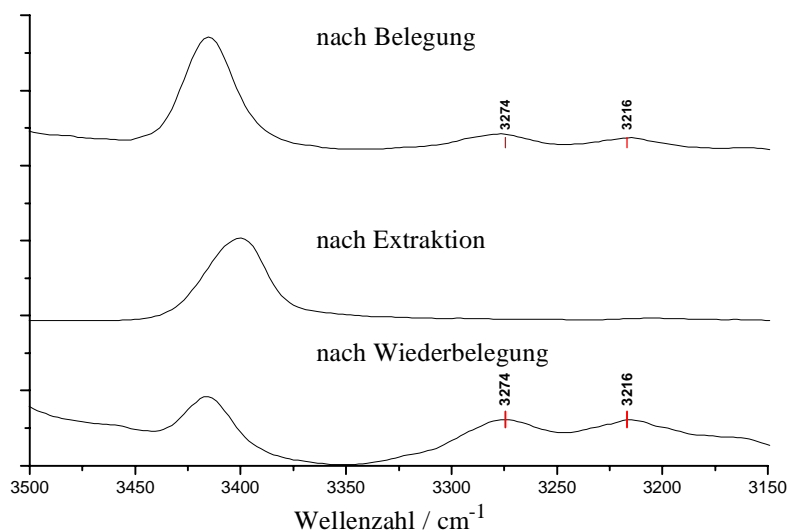
Als Komplexpartner des AAD-Motivs der 1,8-Naphthyridine wurde Tri-O-Acetylguanosen (DDA) verwendet, während Thymin mit Bisamiden des 2,6-Diaminopyridins (DAD) stabile Komplexe formt (s. *Abb. 6.2*).



**Abb. 6.2** Analytierte Wasserstoffbrückenkomplexe der Motive ADA·DAD und AAD·DDA.

Die Assoziationskonstanten der gewählten Komplexe in Chloroform liegen bei  $K_{assoc} \sim 10^2 \text{ M}^{-1}$  für den ADA·DAD-Komplex zwischen Thymin und 2,6-Bis(acetamido)pyridin bzw.  $K_{assoc} \sim 10^4 \text{ M}^{-1}$  für den AAD·DDA-Komplex zwischen 1,8-Naphthyridin und Guanosin. Die erhöhte Stabilität des letzteren Komplexes äußerte sich auch im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des entsprechenden Komplexes durch die drastische Tieffeldverschiebung des Ring-NH-Protons von Guanosin auf über 13 ppm (s. *Abb. 5.18*), während das Ring-NH-Proton von Thymin bereits bei 11,6 ppm erscheint (s. *Abb. 5.30*).

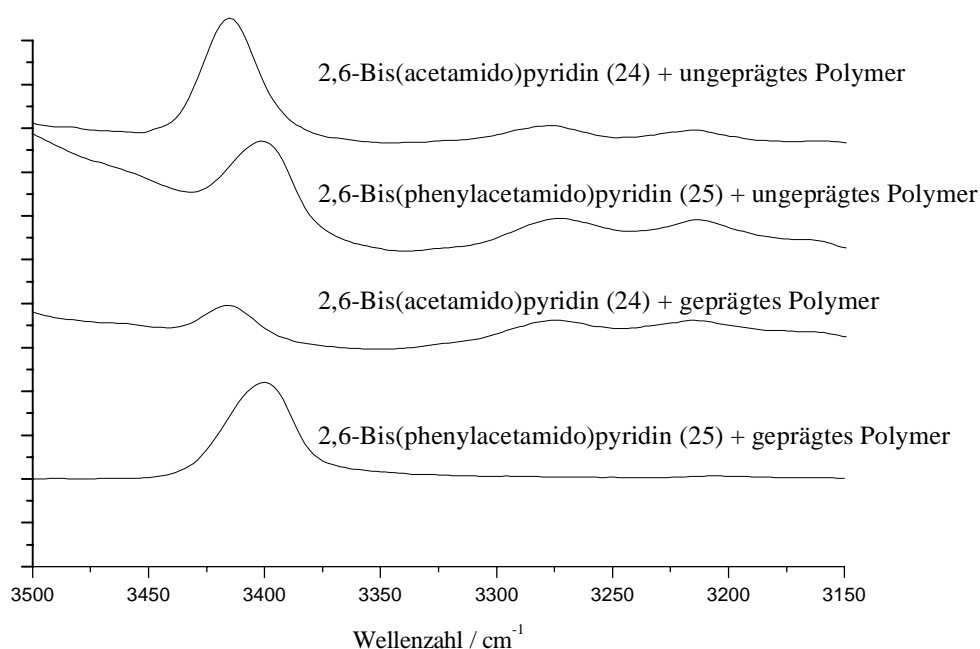
Ein weiterer wichtiger Aspekt der vorliegenden Arbeit waren die Untersuchungen zur Zugänglichkeit der im Polymerinneren lokalisierten fokalen Gruppe des geprägten Polyesters **P2-F(gg)**. Dazu wurde die Komplexbildung mittels IR-Spektroskopie in Lösung verfolgt, da hier für das System Thymin / 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) zwei charakteristische Banden im Bereich der NH-Streckschwingungen bei  $3270$  und  $3210 \text{ cm}^{-1}$  identifiziert und beobachtet werden konnten. *Abb. 6.3* zeigt die interessanten Ausschnitte der IR-Spektren zwischen  $3500$  und  $3150 \text{ cm}^{-1}$  für das angesprochene System. Die drei Differenzkurven repräsentieren die Belegung des Polyesters **P2-F** mit Substrat zum Prägen (oben), die Extraktion des Substrats nach dem Prägevorgang (mitte) und die Wiederbelegung des geprägten Polyesters **P2-F(gg)** mit dem Substrat (unten), das zum Prägen verwendet wurde.



**Abb. 6.3** Differenz-IR-Spektren des geprägten Polyesters P2-F(gg) nach Belegung (oben), nach Extraktion (mitte) und nach Wiederbelegung (unten).

Abschließend konnte für den mit 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) geprägten Polyester **P2-F(gg)** selektive Erkennung nachgewiesen werden. Für das Substratanalogon 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**), bei dem die beiden Acetylreste durch zwei sterisch wesentlich anspruchsvollere Benzylgruppen ausgetauscht wurden, ließ sich IR-spektroskopisch keine Erkennung durch das geprägte Polymer **P2-F(gg)** nachweisen. Der gleiche Erkennungsversuch mit einem Polymer, das zwar die Thymineinheit an der fokalen Gruppe trug, aber nicht geprägt war, verlief dagegen positiv (s. *Abb. 6.4*). Damit konnte zumindest ein größenselektiver Imprint in dem hochverzweigten Polyester realisiert werden. Die Frage nach der Formselektivität muß in weiteren Arbeiten noch untersucht werden. Auch die Effekte, die zur Erkennung (Ausbilden der H-Brücken) und zur Selektivität (Imprinting) führen, müssen noch intensiver erforscht werden.





**Abb. 6.4** Differenz-IR-Spektren der Komplexbildung der verwendeten Substrate 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) und 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**), jeweils mit geprägtem Polymer und nicht-geprägtem Polymer.

Weitere interessante Aufgaben bietet die Übertragung der erreichten Ergebnisse auf andere hochverzweigte Polymermatrices, die z.B. nicht die Hydrolyseanfälligkeit der hochverzweigten Polyester aufweisen. Der Gedanke geht hier in Richtung hochverzweigte Polyamide, da hier kürzlich von Jikei et al.<sup>[145]</sup> mit 3,5-Bis(4-aminophenoxy)-benzoesäure ein interessantes AB<sub>2</sub>-Monomer vorgestellt wurde, das die direkte Synthese eines hochverzweigten Polyamids erlaubt.

Darüberhinaus sollten für die Core-Shell-Funktionalisierung der hochverzweigten Polyester andere Möglichkeiten gefunden werden, da sich die Trimethylsilylether relativ instabil bei der Lagerung und der Extraktion trimethylsilylgeschützter Polymerproben zeigten. Eine Möglichkeit dazu beschrieben kürzlich Haag et al.<sup>[146]</sup>, die hochverzweigte Polyglycerole mit Natriumhydroxid und Methyljodid mittels Phasentransferkatalyse methylierten. Eine Übertragung dieser Reaktion auf hochverzweigte Polyester sollte möglich sein.

Mit der vorgelegten Arbeit wurde damit die Grundlage geschaffen für weitere Arbeiten, die als Fernziel die Realisierung katalytisch aktiver hochverzweigter Polymere beinhalten.



## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Geräte und Hilfsmittel

#### **Differential Scanning Calorimetry (DSC).**

Perkin Elmer DSC 7 (Aluminiumpfännchen ohne Loch); Substanzmenge jeweils 5 bis 10 mg; Aufheizrate:  $20 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$  (2 Heizläufe).

#### **Elementaranalyse**

Mikroanalytisches Labor des Anorganisch Chemischen Instituts der Technischen Universität München; Herr Barth.

Mikrolabor des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität München; Herr Richter.

#### **FT-IR -Spektroskopie**

BRUKER IFS-55

Die Auflösung der gemessenen Spektren beträgt  $4 \text{ cm}^{-1}$ ; die abgebildeten Spektren wurden basislinienkorrigiert.

#### **Gelpermeationschromatographie (GPC)**

WATERS MOD 510

Detektoren: Waters 486 [UV  $\lambda=254 \text{ nm}$ ] und Waters 410 [Brechungsindex (RI)]

Säulen: Waters Styragel HR-2, Ultrastyrigel  $10^4$  Å, Ultrastyrigel  $10^5$  Å.  
Lösungsmittel: THF mit 0,5 mL/min.  
Kalibrierstandard: Polystyrol.

Es wurde ausschließlich der RI-Detektor zur Auswertung herangezogen. Alle Polymere mit OH-Endgruppen wurden vor der Injektion mit MTBSTFA silyliert.

### **Magnetische Kernresonanzspektroskopie (NMR)**

BRUKER ARX 300

$^1\text{H}$ -NMR: 300,13 MHz;  $^{13}\text{C}$ -NMR: 75,47 MHz

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der synthetisierten Verbindungen werden in deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen. Das Restsignal des nicht-deuterierten Lösungsmittels dient als interner Standard, da den Proben grundsätzlich kein Tetramethylsilan zugesetzt wurde. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm angegeben.

### **Schmelzpunktbestimmung:**

BÜCHI SMP 20

### **UV/VIS-Spektroskopie**

VARIAN CARY 3

### **Gaschromatographie (GC-MS)**

GC: Hewlett-Packard, Mod. HP 5890 Series 90;

Detektor: massensensitiver Detektor Hewlett-Packard, Mod. HP 5970 B;

Säule: Kapillarsäule HP-1 (crosslinked-methyl-silicone-gum, 0.2 mm Innendurchmesser, 25 m Länge);

Trägergas: Helium (Kopfdruck  $7 \cdot 10^3$  Pa).

## **7.2 Chemikalien und Lösungsmittel**

Die verwendeten Lösungsmittel wurden über Füllkörperkolonnen destilliert und - falls nicht anders erwähnt - ohne weitere Trocknung eingesetzt. Die Chemikalien wurden von den Firmen ALDRICH, FLUKA, LANCASTER, MERCK und SIGMA in unterschiedlichen Reinheitsgraden bezogen und soweit nicht anders angegeben ohne weitere Reinigung eingesetzt.

## 7.3 Synthese der hochverzweigten Polyester

### 7.3.1 Polykondensation von 4,4-Bis(hydroxyphenyl)valeriansäure **M1** zu **P1-OH**

#### Synthesevorschrift

14,3 g 4,4-Bis(hydroxyphenyl)valeriansäure **M1** (BPVA, 0.05 mol) werden im Reaktionskolben vorgelegt. Der Kolben wird evakuiert und danach mit Stickstoff gefüllt. Das Evakuieren und N<sub>2</sub>-Einleiten wird ein zweites Mal wiederholt. Anschließend erhitzt man auf 120 °C und fügt eine Spatelspitze Dibutylzinn-diacetat zu. Dann wird 4 h bei 200 °C unter starkem Rühren in einem Stickstoffstrom polymerisiert - dabei destilliert H<sub>2</sub>O ab. Danach wird der Umsatz und die Molmasse durch weitere Polymerisation im Vakuum (0.05 mbar) erhöht. Die Reaktion wird so lange fortgesetzt, bis keine Blasen mehr entstehen (ca. 8 h). Nach dem Belüften und Abkühlen wird das Polymer in 50 mL Aceton gelöst und in 2 L Wasser gefällt. Das cremefarbene Polymer wird abfiltriert und im Vakuum bei 50 °C getrocknet.

#### Charakterisierung

Ausbeute:	12.6 g <b>P1-OH</b>
IR (KBr, $\nu$ in cm <sup>-1</sup> )	3384 (m, br; OH), 2968 (m; C-H), 1733 (s; C=O), 1612, 1511, 1436 (m, s, m; C=C <sub>arom.</sub> ), 1171 (m), 1014 (s), 833 (s)
<sup>1</sup> H-NMR (d <sub>6</sub> -Aceton):	8.29 (br; OH, 1H), 7.24, 7.05 und 6.78 (je br; ArH, 8H), 2.50 (m; CH <sub>2</sub> , 2H), 2.35 (m; CH <sub>2</sub> , 2H), 1.60 (m; CH <sub>3</sub> , 3 H)
<sup>13</sup> C-NMR (d <sub>6</sub> -Aceton):	172 (CO), 156 (C <sub>arom.</sub> ), 140 (C <sub>arom.</sub> ), 139 (C <sub>arom.</sub> ), 128 (C <sub>arom.</sub> ), 122 (C <sub>arom.</sub> ), 115 (C <sub>arom.</sub> ), 45 (C <sub>3</sub> C-C), 37 (CH <sub>2</sub> ), 31 (CH <sub>2</sub> ), 27 (CH <sub>3</sub> )
GPC:	$\overline{M}_n = 6100$ , $\overline{M}_w = 8600$ , $\overline{M}_z = 11800$ ; $\overline{M}_w / \overline{M}_n = 1.4$
DSC:	T <sub>g</sub> = 94 °C (DSC, -30 bis 150 °C)

### 7.3.2 Polykondensation von 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure **M2** zu **P2-OH**

#### Synthesevorschrift

13.4 g 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure **M1** (BMPA, 0.1 mol) und 48 mg *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.25 mmol, 0.25 mol%) werden im Reaktionskolben ge-

mischt, der Kolben wird evakuiert und danach mit Stickstoff gefüllt. Das Evakuieren und N<sub>2</sub>-Einleiten wird ein zweites Mal wiederholt. Anschließend wird 90 min bei 185 °C unter starkem Rühren in einem Stickstoffstrom polymerisiert - dabei destilliert H<sub>2</sub>O ab. Danach wird der Umsatz und die Molmasse durch weitere Polymerisation im Vakuum (0,05 mbar) erhöht. Die Reaktion wird so lange fortgesetzt, bis keine Blasen mehr entstehen (ca. 9 h). Nach dem Belüften und Abkühlen wird das Polymer durch Refluxieren in 50 mL THF (+ 2 Tropfen DMF) gelöst und in 2 L kaltem Diethylether gefällt. Das weiße Polymer wird abfiltriert und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

### Charakterisierung

Ausbeute: 7.4 g **P2-OH**

IR (KBr,  $\nu$  in cm<sup>-1</sup>): 3435 (m, br; OH), 2982 (m; C-H), 1735 (s; C=O), 1475 (m), 1399 (w), 1237 (m), 1127 (s; C-OH), 1046 (s), 764 (w), 554 (w)

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 4.91 (br; OH), 4.60 (br; OH), 4.11 (m; CH<sub>2</sub>), 3.46 (m; CH<sub>2</sub>), 3.32 (H<sub>2</sub>O), 1.25-1.0 (m; CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 175 (CO), 174 (CO), 65 (C<sub>3</sub>C-C), 51 (CH<sub>2</sub>-O), 49 (CH<sub>2</sub>-O), 18 (CH<sub>3</sub>)

Verzweigungsgrad: 52 % (OH-Signale im <sup>1</sup>H-NMR)

GPC:  $\overline{M}_n$  = 5400,  $\overline{M}_w$  = 10800,  $\overline{M}_z$  = 18400;  $\overline{M}_w / \overline{M}_n$  = 2.02

DSC: Es sind zwei Übergänge zu beobachten: 1. T = -10.9 °C (Bewegung der Endgruppen), 2. T<sub>g</sub> = 24.3 °C (DSC, -30 bis 150 °C)

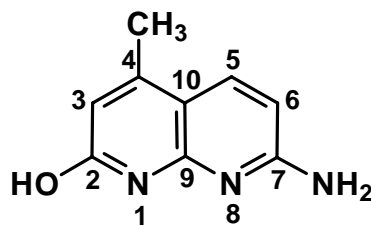
## 7.4 Synthese der 1,8-Naphthyridin-Derivate

### 7.4.1 Synthese von 2-Hydroxy-4-methyl-7-amino-1,8-naphthyridin (**14**)

#### Synthesevorschrift

5.5 g Diaminopyridin (0.05 mol) und 6.5 g Acetessigsäureethylester (0.05 mol) werden 4 h auf 145 - 150 °C erhitzt. Anfangs löst sich das Diaminopyridin im Ester auf, nach einiger Zeit färbt sich die Reaktionslösung dunkel und schäumt leicht, während Alkohol und Wasser abdestillieren, die im gewogenen Kolben aufgefangen werden. Nach ungefähr 2 h wird der Kolbeninhalt fest, und beim weiteren Erhitzen gehen nur noch geringe Mengen Destillat über. Das Reaktionsprodukt wird mit Ethanol aus dem Kolben herausgespült, abfiltriert und mit Ethanol und Diethylether nachgewaschen. Auf diese Weise gewonnen, stellt **14** ein hellgelbes, kristallines Pulver dar, das im Vakuumofen getrock-

net wird.



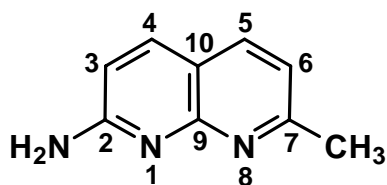
### Charakterisierung

Ausbeute:	3.5 g (40 %)
IR (KBr, $\nu$ in $\text{cm}^{-1}$ ):	3371, 3145 (s; NH), 1623, 1524, 1425 (m, m, m; C=C <sub>arom.</sub> , C=N), 1370 (s), 1064 (s)
$^1\text{H-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO):	11.32 (s; OH, 1H), 7.69 (d; H5, 1H), 6.67 (s; NH <sub>2</sub> , 2H), 6.34 (d; H6, 1H), 5.99 (s; H3, 1H), 3.30 (H <sub>2</sub> O), 2.27 (s; CH <sub>3</sub> , 3H)
$^{13}\text{C-NMR}$ ( $d_6$ -DMSO):	164 (C2), 161 (C7), 148 (C9), 145 (C4), 135 (C5), 118 (C3), 116 (C10), 105 (C6), 19 (CH <sub>3</sub> )
EA (C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O):	Ber. C 61.68 H 5.18 N 24.00 Gef. C 61.08 H 5.15 N 23.61

### 7.4.2 Synthese von 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**)

#### Synthesevorschrift

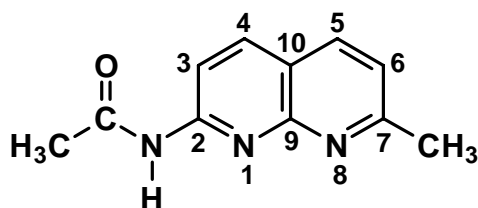
5.45 g 2,6-Diaminopyridin (50 mmol) und 6.6 g 3-Ketobutanal-1,1-dimethylacetal werden in 50 mL Phosphorsäure gelöst und auf 90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung verfärbt sich von gelborange über rot nach schwarz. Nach 4 h wird die Heizung abgeschaltet und die Phosphorsäure mit konz. KOH neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und über Nacht gerührt. Dabei wird das protonierte Produkt deprotoniert und geht in CHCl<sub>3</sub> in Lösung. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus einem heißem Xylol/Toluol-Gemisch (1:2) umkristallisiert.

Charakterisierung

Ausbeute:	10.5 g (63 %)
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):	7.83 (d; H5, 1H), 7.80 (d; H4, 1H), 7.07 (d; H6, 1H), 6.71 (d; H3, 1H), 5.01 (s; $\text{NH}_2$ , 2H), 2.69 (s; $\text{CH}_3$ , 3H)
$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):	162 (C2), 159 (C7), 151 (C9), 138 (C4), 136 (C5), 119 (C6), 115 (C10), 111 (C3), 25 ( $\text{CH}_3$ )
IR (KBr, $\nu$ in $\text{cm}^{-1}$ ):	3330, 3138, 1636, 1601, 1514, 1440, 1387, 1137, 838, 792,
EA ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$ ):	Ber. C 67.91 H 5.70 N 26.40 Gef. C 66.89 H 5.05 N 26.05

7.4.3 Synthese von 2-Acetamido-7-methyl-1,8-naphthyridin (**19**)Synthesevorschrift

0.8 g (5 mmol) 2-Amino-7-methyl-1,8-naphthyridin (**15**) werden in 20 mL kaltem Acetanhydrid suspendiert. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Ölbad auf  $50^\circ\text{C}$  erwärmt. Dabei wird die Suspension zur Lösung, aus der nach 10 Min. ein gelblicher Feststoff ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und der Filterkuchen je 2x mit Wasser und Diethylether gewaschen.

Charakterisierung

Ausbeute:	0.8 g (79 %)
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):	9.18 (br; NH, 1H), 8.43 (d; H3, 1H), 8.11 (d; H4, 1H), 7.99 (d; H5, 1H), 7.22 (d; H6, 1H), 2.72 (s; $\text{CH}_3$ , 3H), 2.25 (s; $\text{CH}_3\text{CO}$ , 3H)



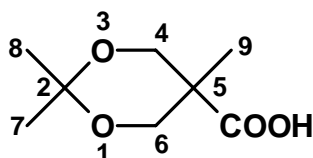
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):	170 (C=O), 164 (C7), 154 (C2), 154 (C9), 140 (C4), 137 (C5), 122 (C6), 119 (C10), 114 (C3), 26 ( $\text{CH}_3$ ), 25 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ )
IR (KBr, $\nu$ in $\text{cm}^{-1}$ ):	3173, 3127, 3057, 1701, 1608, 1504, 1435, 1322, 1280, 852, 790
EA ( $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ ):	Ber. C 65.66 H 5.51 N 20.88 Gef. C 65.19 H 5.10 N 20.89
GC-MS:	201 (M+), 159, 132, 43

#### 7.4.4 Synthese von N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**)

##### 7.4.4.1 Synthese von 2,2,5-Trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäure (**16**)

##### Synthesevorschrift

6.7 g 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (50 mmol), 9.2 mL (75 mmol) 2,2-Dimethoxypropan und 0.3 g (2 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat werden in 50 mL Aceton gelöst. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Katalysator mit etwa 0.5 mL  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$ -Lösung (50:50) neutralisiert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 150 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen und 2x mit je 20 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **16** resultiert als weiße Kristalle.



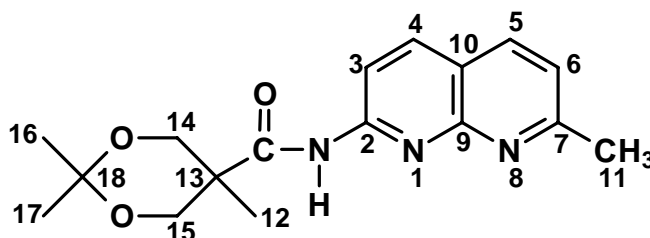
##### Charakterisierung

Ausbeute:	8.0 g (92 %)
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):	4.18, 3.67 (2x d; H4/H6, je 2H), 1.44, 1.41 (2x s; H7/H8, je 3H), 1.21 (s; H9, 3H)
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):	180 (C=O), 98 (C2), 66 (C4/C6), 42 (C5), 25 (C7), 22 (C8), 18 (C9)
IR (KBr, $\nu$ in $\text{cm}^{-1}$ ):	3429, 2995, 2891, 2794, 2761, 2646, 2535, 1722, 1457, 1387, 1260, 1073, 828, 717

#### 7.4.4.2 Synthese von *N*-(7-Methyl-1,8-Naphthyridinyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureamid (**17**)

##### Synthesevorschrift

Zu einer Lösung von 2,2,5-Trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäure (**16**) (1.74 g, 10 mmol) in 20 mL DMF gibt man 1-Hydroxybenzotriazol (1-HOBT, 1.62 g, 12 mmol) und rührt bei Raumtemperatur für 15 Minuten. Danach gibt man 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, 2.47 g, 12 mmol) zu und rührt für drei weitere Stunden. Dabei kann bereits der Niederschlag von Dicyclohexylharnstoff beobachtet werden. Nach diesen drei Stunden gibt man das Amin **15** (1.73 g, 12 mmol) zu und rührt 48 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit 5%-iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 x 50 mL) und Wasser (2 x 50 mL) extrahiert. Das Ethylacetat wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt *N*-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureamid (**17**) resultiert als gelblicher Feststoff.



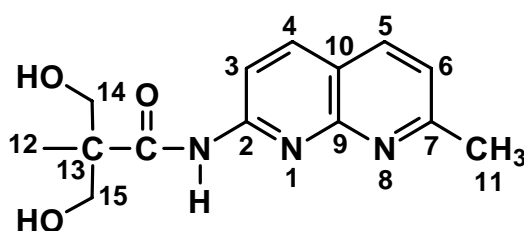
##### Charakterisierung

Ausbeute:	1.5 g (48 %)
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):	9.88 (br; NH, 1H), 8.54 (d; H3, 1H), 8.11 (d; H4, 1H), 8.00 (d; H5, 1H), 7.26 (d; H6, 1H), 4.09, 3.87 (2x d; H14/H15, 4H), 2.76 (s; H11, 3H), 1.55, 1.51 (2x s; H16/H17, 6H), 1.13 (s; H12, 3H)
<sup>13</sup> C-NMR (d <sub>6</sub> -DMSO):	175 (C=O), 163 (C7), 155 (C2), 154 (C9), 140 (C4), 137 (C5), 122 (C6), 119 (C10), 114 (C3), 98 (C18), 66 (C14/C15), 42 (C13), 27 (C17), 26 (C16), 21 (C11), 18 (C12)
IR (KBr, ν in cm <sup>-1</sup> ):	3268, 3199, 2979, 2850, 1701, 1612, 1580, 1510, 1330, 1059, 789

### 7.4.4.3 Synthese von *N*-(7-Methyl-1,8-Naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**)

#### Synthesevorschrift

*N*-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäureamid (**17**) (320 mg, 1 mmol) wird in einem Gemisch aus 10 mL Acetonitril und 10 mL einer Borat/HCl-Pufferlösung (Merck; pH 8) gelöst. Unlöslicher Rückstand besteht aus Resten von Dicyclohexylharnstoff und wird abfiltriert. Nach der Zugabe von festem Cerammoniumnitrat (CAN; 55 mg, 10 Mol-%) wird die schwach gelbe Lösung 2 h auf 60°C erwärmt. Der cremefarbene Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.



#### Charakterisierung

Ausbeute: 144 mg (52 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 10.42 (s; NH, 1H), 8.36, 8.32 (2x d; H3/H4, 2H), 8.22 (d; H5, 1H), 7.38 (d; H6, 1H), 5.28 (t; OH, 1H), 3.64 (m; H14/H15, 4H), 2.63 (s; H11, 3H), 1.10 (s; H12, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 175 (C=O), 163 (C7), 155 (C2), 154 (C9), 140 (C4), 137 (C5), 122 (C6), 118 (C10), 114 (C3), 65 (C14/C15), 50 (C13), 25 (C11), 18 (C12)

IR (KBr,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3530, 3188, 2934, 2864, 1693, 1610, 1509, 1440, 1327, 1060, 1038, 791

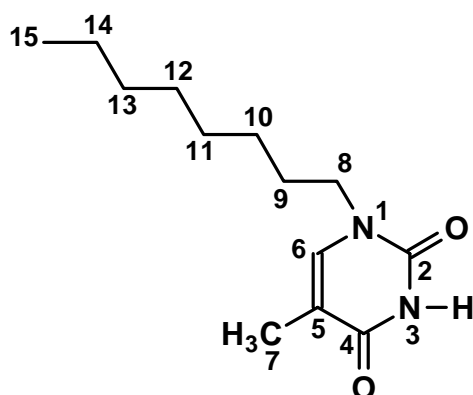
EA ( $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ ): Ber. C 61.08 H 6.22 N 15.26  
Gef. C 61.36 H 7.23 N 14.30

## 7.5 Synthese der Thymin-Derivate

### 7.5.1 Synthese von 1-Octylthymin (**20**)

#### Synthesevorschrift

Thymin (5.0 g, 40 mmol) wird in 130 mL trockenem Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Dazu werden Octylbromid (2.89 g, 15 mmol) und wasserfreies Kaliumcarbonat (5.5 g, 44 mmol) gegeben. Die resultierende Suspension wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend filtriert ( $K_2CO_3$  abtrennen) und das DMSO unter Vakuum entfernt. Der wachsartige Rückstand wird mit 300 mL Wasser gemischt und die entstehende Suspension mit Chloroform extrahiert (3x 100 mL). Die vereinigten Chloroformphasen werden mit  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der resultierende weiße Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert.



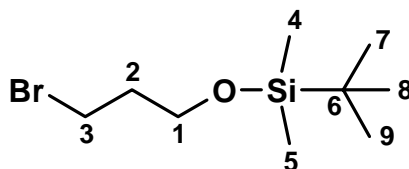
#### Charakterisierung

Ausbeute:	3.3 g (92 %)
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):	8.83 (br; NH, 1H), 6.96 (s; H6, 1H), 3.66 (t; H8, 2H), 1.91 (s; H7, 3H), 1.65 (q; H9, 2H), 1.30, 1.25 (m; H10-H14, 10H), 0.87 (t; H15, 3H)
$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):	164 (C4), 151 (C2), 140 (C6), 110 (C5), 49 (C8), 32 (C13), 29 (C9), 29 (C11/C12), 26 (C10), 23 (C14), 14 (C7), 12 (C15)
IR (KBr, $\nu$ in $cm^{-1}$ ):	3161, 3067, 3027, 2955, 2854, 1692, 1642, 1477, 1422, 1250, 944, 766, 684
EA ( $C_{13}H_{22}N_2O_2$ ):	Ber. C 65.52 H 9.30 N 11.75 Gef. C 65.79 H 9.38 N 11.59

## 7.5.2 Synthese von 1-Hydroxypropylthymine (23)

7.5.2.1 Synthese von 3-Brompropyl-*t*-butyldimethylsilylether (21)Synthesevorschrift

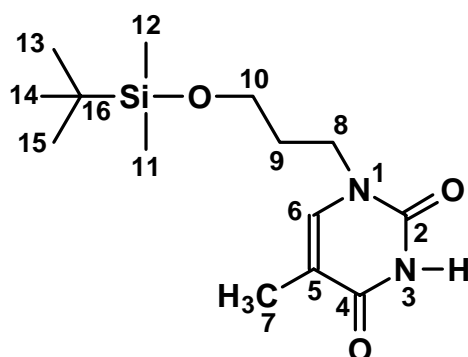
*t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl, 15.2 g, 0.1008 mol) wird unter Schutzgas in einen 250 mL Schlenkkolben gegeben und in 100 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Anschließend wird Brompropanol (14.2 g, 0.102 mol) zugegeben und zuletzt Pyridin (9.5 g, 0.12 mol) als Säurefänger unter Eiskühlung eingespritzt. Die Reaktionsmischung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt, dabei entsteht feiner, weißer Niederschlag von Pyridinium-Hydrochlorid. Der Niederschlag wird abfiltriert und die organische Phase mit Wasser (2x 50 ml) gewaschen. Das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt resultiert als klare Flüssigkeit.

Charakterisierung

Ausbeute:	22.5 g (88 %)
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):	3.72 (t; H1, 2H), 3.50 (t; H3, 2H), 2.02 (q; H2, 2H), 0.89 (s; H7/H8/H9, 9H), 0.06 (s; H4/H5, 6H)
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):	59 (C1), 37 (C2), 28 (C3), 25 (C7/C8/C9), 15 (C6), -6 (C4/C5)

7.5.2.2 Synthese von 1-*t*-Butyldimethylsilyloxypropylthymine (22)Synthesevorschrift

Thymin (5.0 g, 40 mmol) wird in 130 mL trockenem Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Dazu werden 3-Brompropyl-*t*-butyldimethylsilylether (21) (3.80 g, 15 mmol) und wasserfreies Kaliumcarbonat (5.5 g, 44 mmol) gegeben. Die resultierende Suspension wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend filtriert (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> abtrennen) und das DMSO unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 300 mL Wasser gemischt und die entstehende Suspension mit Chloroform extrahiert (4x 100 mL). Die vereinigten Chloroformphasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 1-*t*-Butyldimethylsilyloxypropylthymine (22) resultiert als weißer Feststoff.



### Charakterisierung

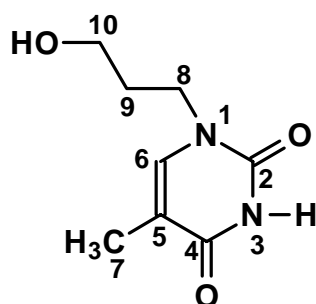
Ausbeute:	3.5 g (78 %)
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):	9.30 (br; NH, 1H), 7.04 (s; H6, 1H), 3.79 (t; H10, 2H), 3.61 (t; H8, 2H), 1.88 (m; H7/H9, 5H), 0.89 (s; H13/H14/H15, 9H), 0.04 (s; H11/H12, 6H)
$^{13}\text{C-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):	164 (C4), 151 (C2), 142 (C6), 109 (C5), 60 (C10), 45 (C8), 32 (C9), 26 (C13/C14/C15), 18 (16), 12 (C7), -5 (C11/C12)
IR (KBr, $\nu$ in $\text{cm}^{-1}$ ):	3164, 3060, 3030, 2954, 2857, 1670, 1472, 1212, 1103, 835, 775

### 7.5.2.3 Synthese von 1-Hydroxypropylthymine (**23**)

#### Synthesevorschrift

1-(Propyl-*t*-butyldimethylsilyloxy)thymine (**22**) (3.40 g, 12 mmol) wird 12 h bei Raumtemperatur mit einer 1.0 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (THF) geschützt. Anschließend wird das THF durch Rotationsverdampfung entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Silica; Laufmittel: THF) gereinigt. Das Produkt 1-Hydroxypropylthymine (**23**) wird aus heißem Isopropanol umkristallisiert und resultiert als weiße Kristalle.

Alternativ wurde das Entfernen der TBDMS-Schutzgruppe mit saurem Ionenaustauscher (Dowex 50x8, stark sauer) oder PPTS (Pyridiniumsalz der *p*-Toluolsulfonsäure) in MeOH durchgeführt.



### Charakterisierung

Ausbeute: 1.5 g (68 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 11.16 (s; NH, 1H), 7.46 (s; H6, 1H), 4.52 (t; OH, 1H), 3.66 (t; H10, 2H), 3.40 (t; H8, 2H), 1.70 (m; H7/H9, 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 164 (C4), 151 (C2), 142 (C6), 109 (C5), 58 (C10), 45 (C8), 32 (C9), 12 (C7)

IR (KBr,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3492, 3155, 3036, 2827, 1681, 1470, 1341, 1219, 1121

EA ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ ): Ber. C 52.17 H 6.57 N 15.21

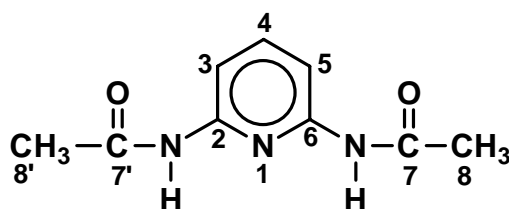
Gef. C 52.04 H 6.69 N 14.95

## 7.6 Synthese der Amide des 2,6-Diaminopyridins

### 7.6.1 Synthese von 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**)

#### Synthesevorschrift

2,6-Diaminopyridin (1.09 g, 10 mmol) werden in 25 mL kaltem Acetanhydrid suspendiert. Anschließend wird die Reaktionsmischung im Ölbad auf 50°C erwärmt. Dabei wird die Suspension zur Lösung, aus der nach 10 Min. ein cremefarbener Feststoff ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und der Filterkuchen je 2x mit Wasser und Diethylether gewaschen.



#### Charakterisierung

Ausbeute: 1.1 g (51 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 10.01 (s; NH, 2H), 7.69 (m; H3/H4/H5, 3H), 2.09 (s; H8/H8', 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 169 (CO), 150 (C2/C6), 140 (C4), 109 (C3/C5), 24 (C8/C8')

IR (KBr,  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3253, 3046, 1678, 1584, 1528, 1450, 1301, 1242, 1148, 1001, 796,

EA ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ ): Ber. C 55.95 H 5.74 N 21.75

Gef. C 55.85 H 5.62 N 22.05

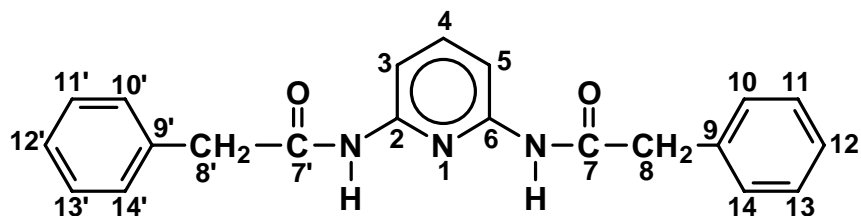
### 7.6.2 Synthese von 2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**)

#### Synthesevorschrift

2,6-Diaminopyridin (0.5 g, 4.6 mmol) und eine 0.64 mL Triethylamin (0.47 g, 1 eq) werden in 35 mL Chloroform gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre werden 2,1 eq Phenyl-essigsäurechlorid (1.48 g, 9.6 mmol), gelöst in 30 mL Chloroform, zugetropft. Das Zutropfen erfolgt bei Raumtemperatur unter Rühren über einen Zeitraum von 90 min. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min. bei Raumtemperatur, anschließend 60 min. bei 50°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und anschließend mit verdünnter Kalilauge (3x 20 mL) und Wasser (3x 25 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über



MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der feste gelbliche Rückstand wird aus heißem Ethanol umkristallisiert.



### Charakterisierung

Ausbeute:	1.0 g (63 %, nach umkristallisieren)
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):	7.85 (d; H3/H5, 2H), 7.61 (t; H4, 1H), 7.53 (br; NH, 2H), 7.34-7.22 (m; H10/H10' - H14/H14', 10H), 3.63 (s; H8/H8', 4H)
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):	169 (CO), 149 (C2/C6), 140 (C4), 133 (C9/C9'), 129.3 (C10/C10'/C14/C14'), 129.1 (C11/C11'/C13/C13'), 127 (C12/C12'), 109 (C3/C5), 45 (C8/C8')
IR (KBr, ν in cm <sup>-1</sup> ):	3382, 3252, 3199, 3028, 1701, 1688, 1584, 1514, 1449, 1322, 1299, 1243, 1143, 803, 742
EA (C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ):	Ber. C 73.03 H 5.54 N 12.17 Gef. C 72.86 H 5.58 N 12.16

## 7.7 Synthese der modifizierten hochverzweigten Polyester

### 7.7.1 Cokondensation von 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure und N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxymethyl)propionsäureamid (**18**) zu **P1-F**

3.4 g 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**) (25 mmol, 100 eq) und 70 mg N-(7-Methyl-1,8-naphthyridinyl)-2,2-bis(hydroxy-methyl)propionsäureamid (0.25 mmol, 1 eq) werden mit Dibutylzinndiacetat (Spatelspitze) im Reaktionskolben gemischt, der Kolben wird evakuiert und danach mit Stickstoff gefüllt. Das Evakuieren und N<sub>2</sub>-Einleiten wird ein zweites Mal wiederholt. Anschließend wird 90 min bei 185 °C unter starkem Rühren in einem Stickstoffstrom polymerisiert - dabei destilliert H<sub>2</sub>O ab. Danach wird der Umsatz und die Molmasse durch weitere Polymerisation im Vakuum erhöht. Die Reaktion wird so lange fortgesetzt, bis keine Blasen mehr entstehen (ca. 9 h, Endvakuum 6,0 x 10<sup>-2</sup> mbar). Nach dem Belüften und Abkühlen wird das Polymer durch Refluxieren in 50 mL THF (+ 2 Tropfen DMF) gelöst und in 2 L kaltem Diethyl-ether gefällt. Das weiße Polymer wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

#### Charakterisierung

Ausbeute: 2.50 g **P1-F**

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 11.66, 7.97, 7.86, 7.10, 6.47 (Signale der fokalen Naphthyridin-gruppe, 4.91 (br; OH), 4.60 (br; OH), 4.08 (m; CH<sub>2</sub>), 3.43 (m; CH<sub>2</sub>), 3.30 (H<sub>2</sub>O), 1.10-1.01 (m; CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 177 (CO), 65 (C<sub>3</sub>C-C), 51 (CH<sub>2</sub>-O), 49 (CH<sub>2</sub>-O), 18 (CH<sub>3</sub>)

GPC:  $\overline{M}_n=3500$ ,  $\overline{M}_w=4500$ ,  $\overline{M}_z=5300$ ;  $\overline{M}_w / \overline{M}_n = 1.3$

### 7.7.2 Cokondensation von BMPA und 1-Hydroxypropylthymin zu **P2-F**

6.7 g 2,2-Bis(hydroxymethyl)propionsäure (**M2**) (50 mmol, 50 eq) und 184 mg 1-Hydroxypropylthymin (1 mmol, 1 eq) werden mit Dibutylzinndiacetat (Spatelspitze) im Reaktionskolben gemischt, der Kolben wird evakuiert und danach mit Stickstoff gefüllt. Das Evakuieren und N<sub>2</sub>-Einleiten wird ein zweites Mal wiederholt. Anschließend wird 2 h bei 185 °C unter starkem Rühren in einem Stickstoffstrom polymerisiert - dabei destilliert H<sub>2</sub>O ab. Danach wird der Umsatz und die Molmasse durch weitere Polymerisation im Vakuum erhöht. Die Reaktion wird so lange fortgesetzt, bis keine Blasen mehr entstehen (ca. 9 h, Endvakuum 5,6 x 10<sup>-2</sup> mbar). Nach dem Belüften und Abkühlen wird das Polymer durch Refluxieren in 50 mL THF (+ 2 Tropfen DMF) gelöst und in 2 L kal-

tem Diethylether gefällt. Das weiße Polymer wird abfiltriert und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

### Charakterisierung

Ausbeute: 3.0 g **P2-F**

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 11.19, 7.45, 3.59, 3.40, 1.75 (Signale der fokalen Thymingruppe), 4.91(br; OH), 4.60 (br; OH), 4.10 (m;  $\text{CH}_2$ ), 3.43 (m;  $\text{CH}_2$ ), 3.30 ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 1.08-1.01 (m;  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): 178 (CO), 67, 65, 64 ( $\text{C}_3\text{C-C}$ ), 50 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 48 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 17 ( $\text{CH}_3$ )

GPC:  $\overline{M}_n=5800$ ,  $\overline{M}_w=7600$ ,  $\overline{M}_z=6000$ ;  $\overline{M}_w / \overline{M}_n=1.31$

## 7.8 Prägen des funktionalisierten Polymers P2-F

### 7.8.1 Schützen der Hydroxygruppen als Trimethylsilylether

#### Synthesevorschrift

Poly-bis(hydroxymethyl)propionsäure **P2-F** (1.16 g, 10 mmol) werden in 50 mL trockenem Dichlormethan suspendiert. Dazu gibt man 0.71g Hexamethyldisilazan (0.9 mL, 4.5 mmol, 0.45 eq) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur in einem leichten Stickstoffstrom, um das Reaktionsnebenprodukt Ammoniak auszublasen. Die Suspension wird durch die fortschreitende Silylierung zur klaren Lösung.

#### Charakterisierung

Ausbeute:	1.67 g <b>P2-F<sub>silyl</sub></b>
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):	4.25 (br; CH <sub>2</sub> ), 3.60 (br; CH <sub>2</sub> ), 1.23-1.08 (m; CH <sub>3</sub> ), 0.06 (s; ((CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -Si)
<sup>13</sup> C-NMR (CDCl <sub>3</sub> ):	174 (CO), 65, 64 (C <sub>3</sub> C-C), 50 (CH <sub>2</sub> -O), 48 (CH <sub>2</sub> -O), 17 (CH <sub>3</sub> ), -0.6 ((CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -Si)
GPC:	$\overline{M}_n = 4800$ , $\overline{M}_w = 6460$ , $\overline{M}_z = 5650$ ; $\overline{M}_w / \overline{M}_n = 1.35$

### 7.8.2 Belegen des geschützten Polyesters mit 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**)

#### Synthesevorschrift

1.67 g des silylierten Polyesters **P2-F<sub>silyl</sub>** (8.8 mmol, ex 1.10.1) werden in 50 mL trockenem, deuteriertem Chloroform gelöst (zur Reaktionskontrolle mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie) und mit 2,6-Bis(acetamido)pyridin (20 mg, 0.10 mmol) als Substrat versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, damit möglichst alle Substratmoleküle die fokalen Thymingruppen belegen können.

#### Charakterisierung

Entfällt, Weiterreaktion in situ.

### 7.8.3 Intramolekulare Fixierung des geschützten Polyesters

#### *Synthesevorschrift*

Zu dem mit Substrat belegten silylierten Polyester (in 50 mL  $\text{CDCl}_3$ ) **P2-F<sub>silyl</sub>** (ex 1.10.2) werden 0.2 Äquivalente (bezüglich der ursprünglich vorhandenen OH-Gruppen) 1,4-Phenylendiisocyanat (320 mg, 2mmol) und Dibutylzinndilaurat (Spatelspitze, Katalysator) gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Rückfluß gekocht. Nach NMR-spektroskopischer Reaktionskontrolle wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das resultierende farblose Öl eingefroren.

#### *Charakterisierung*

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.35 ( $\text{H}_{\text{aryl}}$ , umgesetzter Vernetzer, 70%), 7.03 ( $\text{H}_{\text{aryl}}$ , nicht umgesetzter Vernetzer, 30%), 4.25 (br;  $\text{CH}_2$ ), 3.60 (br;  $\text{CH}_2$ ), 1.25-1.07 (m;  $\text{CH}_3$ ), 0.06 (s; TMS)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 175 (CO), 67, 65, 64 ( $\text{C}_3\text{C-C}$ ), 55 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 53 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 18 ( $\text{CH}_3$ ), 11 ( $(\text{CH}_3)_3\text{-Si}$ )

### 7.9 Dialyse des geprägten Polymers (P2-F (gg))

1.6 g geprägtes Polymer (8.5 mmol, ex 7.10.3) werden in einen Dialyseschlauch Spectropor 7, MWCO 1000 eingewogen und über 110 h in Methanol dialysiert. Während des Dialyseprozesses werden kontinuierlich Proben gezogen und UV-spektroskopisch vermessen, um die Extraktion des Substrats 2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) zu verfolgen.

## 7.10 Durchführung der IR-Messungen

### 7.10.1 Abbildung 5.37

LM: Methylenchlorid; Temperatur: 20 °C; V(LM-Zelle): 0.15 mL

Konzentrationen: 1-Octylthymine (**20**) =  $1 \times 10^{-2}$  mol/l

2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) =  $1 \times 10^{-2}$  mol/l

Komplex (**20** + **24**) =  $5 \times 10^{-3}$  mol/l, durch Zusammengeben gleicher Volumina der Einzellösungen und Rühren für 1h

### 7.10.2 Abbildung 5.38

LM: Methylenchlorid; Temperatur: 20 °C; V(LM-Zelle): 0.15 mL

Konzentrationen: Polymer **P2-F<sub>silyl</sub>** = 10 mg/mL

2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) =  $1 \times 10^{-2}$  mol/l

Komplex (**P2-F<sub>silyl</sub>** + **24**) durch Zusammengeben gleicher Volumina der Einzellösungen und Rühren für 1h

### 7.10.3 Abbildung 5.42

LM: Methylenchlorid; Temperatur: 20 °C; V(LM-Zelle): 0.15 mL

Konzentrationen: Polymer **P2-F(gg)** = 10 mg/mL

2,6-Bis(acetamido)pyridin (**24**) =  $1 \times 10^{-2}$  mol/l

Komplex (**P2-F(gg)** + **24**) durch Zusammengeben gleicher Volumina der Einzellösungen und Rühren für 1h

### 7.10.4 Abbildung 5.43

LM: Methylenchlorid; Temperatur: 20 °C; V(LM-Zelle): 0.15 mL

Konzentrationen: 1-Octylthymine (**20**) =  $1 \times 10^{-2}$  mol/l

2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) =  $1 \times 10^{-2}$  mol/l

Komplex (**20** + **25**) =  $5 \times 10^{-3}$  mol/l, durch Zusammengeben gleicher Volumina der Einzellösungen und Rühren für 1h

## 7.10.5 Abbildung 5.44

LM: Methylenchlorid; Temperatur: 20 °C; V(LM-Zelle): 0.15 mL

Konzentrationen: Polymer **P2-F(gg)** = 10 mg/mL

2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) =  $1 \times 10^{-2}$  mol/l

Komplex (**P2-F(gg)** + **25**) durch Zusammengeben gleicher Volumina der Einzellösungen und Rühren für 1h

## 7.10.6 Abbildung 5.45

LM: Methylenchlorid; Temperatur: 20 °C; V(LM-Zelle): 0.15 mL

Konzentrationen: Polymer **P2-F<sub>silyl</sub>** = 10 mg/mL

2,6-Bis(phenylacetamido)pyridin (**25**) =  $1 \times 10^{-2}$  mol/l

Komplex (**P2-F<sub>silyl</sub>** + **25**) durch Zusammengeben gleicher Volumina der Einzellösungen und Rühren für 1h





## 8 Literaturverzeichnis

- [1] R.A. Mariuzza, S.E.V. Phillips, R.J. Poljak, *Annu. Rev. Biophys. Chem.* **1987**, *16*, 139
- [2] D. Voet, J.G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim, **1994**
- [3] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347
- [4] P.A. Brady, J.K.M. Sanders, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 327
- [5] G. Street, *Highly Selective Separations in Biotechnology*, Blackie, Glasgow, **1994**
- [6] Dr. T. Rohr, *persönliche Mitteilung*, TU Wien, **2000**
- [7] B.Sellergren, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1071
- [8] G. Wulff, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1958
- [9] L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2643
- [10] G. Wulff, A. Sarhan, K. Zarbrocki, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *44*, 4329
- [11] P.G. Schultz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1336
- [12] F.H. Dickey, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1949**, *35*, 277
- [13] G. Wulff, A. Sarhan, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 364
- [14] G. Wulff, A. Sarhan, DOS 2 242 796 (1974); US Pat. 4 127 730 (1978); *Chem. Abstr.* **1975**, *83*, 60300w
- [15] G. Wulff, W. Vesper, R. Grobe-Einsler, A. Sarhan, *Makromol. Chem.* **1977**, *178*, 2799
- [16] G. Wulff, W. Vesper, R. Grobe-Einsler, A. Sarhan, *Makromol. Chem.* **1977**, *178*, 2817
- [17] G. Wulff, *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 2093
- [18] G. Wulff, in: "Polymeric Reagents and Catalysts", *ACS Symp. Ser.* **1986**, *308*, 186
- [19] B. Sellergren, M. Lepistö, K. Mosbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5853
- [20] L. I. Andersson, K. Mosbach, *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1989**, *10*, 491
- [21] B. Ekberg, K. Mosbach, *Trends Biotechnol.* **1989**, *7*, 92
- [22] G. Wulff, *Trends Biotechnol.* 1993, *11*, 85
- [23] K. Mosbach, *Trends Biochem. Sci.* **1994**, *19*, 9
- [24] K.J. Shea, *Trends Polym. Sci.* **1994**, *2*, 166
- [25] S. Mallik, S.D. Plunkett, P.K. Dhal, R.D. Johnson, D. Pack, D. Shnek, S.H. Arnold, *New J. Chem.* **1994**, *18*, 299
- [26] B. Sellergren, K.J. Shea, *Tetrahedron Asymm.* **1994**, *Vol. 5*, 1403
- [27] F. Flam, *Science* **1994**, *263*, 1221
- [28] B. Sellergren, *J. Chromatogr. A* **1994**, *673*, 133
- [29] M. Kempe, K. Mosbach, *J. Chromatogr. A* 1995, *694*, 3
- [30] I.R. Dunkin, J.H.G. Steinke, D.C. Sherrington, *Adv. Polym. Sci.* **1995**, *123*, 81

- [31] X.-C. Liu, K. Mosbach, *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1997**, *18*, 609
- [32] G. Wulff, T. Groß, R. Schönfeld, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2049
- [33] C. Yu, K. Mosbach, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4057
- [34] D. Spivak, M.A. Gilmore, K.J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4388
- [35] D. Spivak, K.J. Shea, *Macromolecules* **1998**, *31*, 2160
- [36] D. Spivak, K.J. Shea, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4627
- [37] A. Katz, M.E. Davis, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4113
- [38] B.R. Hart, D.J. Rush, K.J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 460
- [39] Ch. Lübke, M. Lübke, M.J. Whitcombe, E.N. Vulfson, *Macromolecules* **2000**, *33*, 5098
- [40] N. Kirsch, C. Alexander, M. Lübke, M.J. Whitcombe, *Polymer* **2000**, *41*, 5583
- [41] G. Wulff, M. Minarik, *J. Liq. Chromatogr.* **1990**, *13*, 2987
- [42] A. Moradian, K. Mosbach, *J. Mol. Recogn.* **1989**, *2*, 167
- [43] L.I. Andersson, D.J. O'Shannessy, K. Mosbach, *J. Chromatogr.* **1990**, *513*, 167
- [44] G. Wulff, S. Schaubhoff, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 395
- [45] G. Wulff, J. Haarer, *Makromol. Chem.* **1991**, *192*, 1329
- [46] G. Wulff, W. Vesper, *J. Chromatogr.* **1978**, *167*, 171
- [47] G. Wulff, H.-G. Poll, M. Minarik, *J. Liq. Chromatogr.* **1986**, *9*, 385
- [48] G. Wulff, J. Vietmeier, H.-G. Poll, *Makromol. Chem.* **1987**, *188*, 731
- [49] G. Wulff, H.-G. Poll, *Makromol. Chem.* **1987**, *188*, 741
- [50] G. Wulff, G. Kirstein, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 706
- [51] B. Sellergren, K.J. Shea, *J. Chromatogr.* **1993**, *654*, 17
- [52] G. Wulff, M. Minarik, S. Schaubhoff, *GIT Fachz. Lab.* **1991**, *35*, 10
- [53] G. Wulff, R. Kemmerer, J. Vietmeier, H.-G. Poll, *Nouv. J. Chim.* **1982**, *6*, 681
- [54] D.J. O'Shannessy, L.I. Andersson, K. Mosbach, *J. Mol. Recogn.* **1989**, *2*, 1
- [55] M. Lepistö, B. Sellergren, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6010
- [56] B. Sellergren, *Makromol. Chem.* **1989**, *190*, 2703
- [57] M. Kempe, K. Mosbach, *Anal. Lett.* **1991**, *24*, 1137
- [58] B. Sellergren, K.J. Shea, *J. Chromatogr.* **1993**, *635*, 31
- [59] P.G. Schultz, R.A. Lerner, *Science* **1995**, *269*, 1835
- [60] L.C. Hsieh, J.C. Stephans, P.G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2167
- [61] L.C. Hsieh, S. Yonkovich, L. Kochersperger, P.G. Schultz, *Science* **1993**, *260*, 337
- [62] G. Wulff, J. Vietmeier, *J. Makromol. Chem.* **1989**, *190*, 1727
- [63] A. Leonhardt, K. Mosbach, *React. Polym.* **1987**, *6*, 285
- [64] K. Ohkubo, Y. Funakoshi, Y. Urata, S. Hirota, S. Usui, T. Sagawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2143

- [65] K. Ohkubo, Y. Urata, S. Hirota, Y. Funakoshi, T. Sagawa, S. Usui, K. Yoshinaga, *J. Mol. Catal.* **1995**, *101*, L111
- [66] R.N. Karmalkar, M.G. Kulkarni, R.A. Mashelkar, *Macromolecules* **1996**, *29*, 1366
- [67] B. Sellergren, R.N. Karmalkar, K.J. Shea, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4009
- [68] D.K. Robinson, K. Mosbach, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 969
- [69] K. Ohkubo, Y. Urata, S. Hirota, Y. Honda, T. Sagawa, *J. Mol. Catal.* **1994**, *87*, L21
- [70] K. Ohkubo, Y. Urata, S. Hirota, Y. Honda, Y. Fujishita, T. Sagawa, *J. Mol. Catal.* **1994**, *93*, L189
- [71] R. Müller, K. Mosbach, *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1993**, *14*, 637
- [72] J.V. Beach, K.J. Shea, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 379
- [73] J. Matsui, I.A. Nicholls, K. Mosbach, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5414
- [74] D. Hilvert, K.W. Hill, K.D. Nared, M.M. Auditor, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261
- [75] A.C. Braisted, P.G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7430
- [76] T Oost, M. Kalesse, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8421
- [77] Moran, Scrimgeour, Horton, Ochs, Rawn: "Biochemistry", Printice Hall, T. Englewood Cliffs 1994, 7-27
- [78] C.J. Hawker, K.L. Wooley, J.M.J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4375
- [79] M. Dietlmeier, *Diplomarbeit*, TU München **1996**
- [80] T. Griebel, G. Maier, Posterpräsentation GDCh-Fachgruppentagung "Makromolekulare Chemie", Mainz **1998**
- [81] W.H. Hunter, G.H. Wollet, *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 135
- [82] P.J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2718
- [83] C.O. Beckmann, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1953**, *57*, 384
- [84] S. Erlander, D. French, *J. Polym.* **1956**, *20*, 7
- [85] W. Burchard, *Makromol. Chem.* **1971**, *150*, 63; *ibid Macromolecules* **1972**, *5*, 604
- [86] D.A. Tomalia, A.M. Naylor, W.A. Goddard III, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 119
- [87] a) B.I. Voit, S.R. Turner, *Angew. Makromol. Chem.* **1994**, *223*, 13; b) B.I. Voit, *Acta Polym.* **1995**, *46*, 87 und dort zitierte Literatur
- [88] J.M.J. Fréchet, C.J. Hawker, "Synthesis and Properties of Dendrimers and Hyperbranched Polymers" in: G. Allen Comprehensive Polymer Science, 2<sup>nd</sup> suppl., S.L. Aggarwal, S. Russo, Eds., Pergamon Press, Oxford 1996, p. 87ff und dort zitierte Literatur
- [89] Y.H. Kim, US-Pat. 4857630 (1989); *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 78260
- [90] Y.H. Kim, O.W. Webster, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4592; *ibid Macromolecules* **1992**, *25*, 5561
- [91] A.S. Baker, D.J. Walbridge, US-Pat. 3669939, 1972; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*,

- 128968
- [92] H.R. Kricheldorf, Q.-Z. Zang, G. Schwarz, *Polymer* **1982**, 23, 1821
- [93] C.J. Hawker, R. Lee, J.M.J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4583
- [94] a) S.R. Turner, B.I. Voit, T.H. Mourey, *Macromolecules* **1993**, 26, 4617; b) S.R. Turner, F. Walter, B.I. Voit, T.H. Mourey, *Macromolecules* **1994**, 27, 1611
- [95] M. Johansson, E. Malmström, A. Hult, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1993**, 31, 619
- [96] D.J. Massa, K.A. Shriner, S.R. Turner, B.I. Voit, *Macromolecules* **1995**, 28, 3214
- [97] Y.H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4947
- [98] K.E. Uhrich, C.J. Hawker, J.M.J. Fréchet, S.R. Turner, *Macromolecules* **1992**, 25, 4583
- [99] F. Chu, C.J. Hawker, *Polym. Bull.* **1992**, 25, 4583
- [100] T.M. Miller, T.X. Neenan, E.W. Kwock, S.M. Stein, *Macromol. Symp.* **1994**, 77, 35
- [101] R. Spindler, J.M.J. Fréchet, *Macromolecules* **1993**, 26, 1453
- [102] L.J. Mathias, T.W. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4043
- [103] V. Percec, M. Kawasumi, *Macromolecules* **1992**, 25, 3843
- [104] S. Bauer, H. Fischer, H. Ringsdorf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1589
- [105] M.N. Bochkarev, V.B. Cilkin, L.B. Mayorova, G.A. Razuvaev, U.D. Cemchkov, V.E. Sherstyanyuk, *J. Organomet. Chem. (USSR)* **1988**, 1, 115
- [106] H.W. Carothers, *Trans. Faraday Soc.* **1936**, 32, 39
- [107] F. Chu, C.J. Hawker, P.J. Pomery, D.J.T. Hill, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1997**, 35, 1627
- [108] E. Malmström, A. Hult, *Rev. Macromol. Chem. Phys.* **1997**, C37(3), 555
- [109] J.M.J. Fréchet, C.J. Hawker, *React. Funct. Poly.* **1995**, 26, 127
- [110] a) K.L. Wooley, J.M.J. Fréchet, C.J. Hawker, *Polymer* **1994**, 35, 4489; b) K.L. Wooley, R. Lee, J.M.J. Fréchet, C.J. Hawker, *Polym. J.* **1994**, 26, 187
- [111] E. Malmström, F. Liu, R.H. Boyd, A. Hult, U.W. Gedde, *Polym. Bull. (Berlin)* **1994**, 32, 679
- [112] W. Shi, B. Ranby, *J. Appl. Polym. Sci.* **1996**, 59, 1951
- [113] a) T. Griebel, G. Maier, GDCh Fachgruppentagung, Mainz **1998**; b) T. Griebel, G. Maier, Makromolekulares Kolloquium, Freiburg **2000**; c) T. Griebel, G. Maier, ACS National Meeting, San Francisco **2000**; d) T. Griebel, G. Maier, *Polymer Preprints* **2000**, 41(1), 89; e) T. Griebel, G. Maier, *Polym. Mat. Sci. Eng.* **2001**, 84, angenommen
- [114] P. Kambouris, C.J. Hawker, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 1, 2717
- [115] U. Beginn, C. Drohmann, M. Möller, *Macromolecules* **1997**, 30, 4112

- [116] M. Suzuki, A. Ii, T. Saegusa, *Macromolecules* **1992**, *25*, 7071
- [117] C.J. Hawker, F. Chu, *Macromolecules* **1996**, *29*, 4370
- [118] L.J. Hobson, W.J. Feast, A.M. Kenwright, *Polym. Mat. Sci. Eng.* **1997**, *77*, 220
- [119] D. Hölter, A. Burgath, H. Frey, *Acta Polymer* **1997**, *48*, 30
- [120] A. Burgath, H. Frey, *GIT Fachz. Lab.* **1998**, *42*, 516
- [121] B.I. Voit, S.R. Turner, "Hyperbranched Polyesters" in "Polymeric Materials Encyclopedia", Vol. 5, CRC Press, Boca Raton **1996**, 3177
- [122] W.W. Blount jr., J.R. Zoeller, US-Pat. 5025086 (1991)
- [123] D. Schmaljohann, *Diplomarbeit*, TU München **1995**
- [124] E. Malmström, M. Johansson, A. Hult, *Macromolecules* **1995**, *28*, 1698
- [125] D. Schmaljohann, *Dissertation*, TU München **1998**
- [126] D.J. Duffy, K. Das, S.L. Hsu, J. Penelle, V.M. Rotello, H.D. Stidham, *Polymer Preprints* **2000**, *41(1)*, 69
- [127] K. Das, D.J. Duffy, S.L. Hsu, J. Penelle, V.M. Rotello, *Polymer Preprints* **2000**, *41(2)*, 1173
- [128] A. Hult, M. Johansson, E. Malmström, *Macromol. Sym.* **1995**, *98*, 1159
- [129] M. Johansson, A. Hult, *J. Coat. Technol.* **1995**, *67*, 35
- [130] Seide, *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 2468
- [131] T. Griebel, *Diplomarbeit*, TU München **1997**
- [132] E.V. Brown, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1607
- [133] István E. Markó, A. Ates, A. Gautier, B. Leroy, J.-M. Plancher, Y. Quesnel, J.-C. Vanherck, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3411
- [134] D.T. Browne, in "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Vol. 1, Interscience Publishers, New York **1968**
- [135] E.J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190
- [136] S.C. Zimmermann, W. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8054
- [137] (a) T.W. Bell, J. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3673; (b) C. Hung, T. Hopfner, R.P. Thummel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12601
- [138] (a) R.P. Sijbesma, P.M. Kentgens, R.J. Nolte, *J. Org. Chem.* *1991*, *56*, 3199; (b) T.R. Kelly, M.P. Maguire, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6549; (c) A.M. Kelly-Rowley, L.A. Cabell, E.V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9687
- [139] G.A. Jeffrey, W. Saenger, in *Hydrogen Bonding in Biological Structures*; Springer-Verlag, Berlin **1991**, S. 35-37
- [140] (a) W.L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008; (b) J. Pranata, S.G. Wierschke, W.L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2810
- [141] (a) S.C. Zimmermann, B.F. Duerr, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2215; (b) J.-M. Lehn, M. Mascal, A. DeCian, J. Fischer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 461

- [142] T.J. Murray, S.C. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4010
- [143] O. Eizo, M. Kiyoshi, A. Toshiki, *J. Polym. Sci: Part A, Polym. Chem.* **1993**, *31*, 457
- [144] Y. Kyogoku, R. C. Lord, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1967**, *57*, 250
- [145] M. Jikei, K. Fujii, G. Yang, M. Kakimoto, *Macromolecules* **2000**, *33*, 6228
- [146] R. Haag, J.-F. Stumbé, A. Sunder, H. Frey, A. Hebel, *Macromolecules* **2000**, *33*, 8158