

Untersuchung über die  
Synthese von amphiphilen  
Blockcopolymeren auf Basis von  
Cystein- bzw. Thiol-modifiziertem Polyethylenglykol

I n a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n

zur  
Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Patrick Casper**

aus Wiesbaden

Düsseldorf

2004



Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Herr Prof. Dr. H. Ritter

Korreferentin: Frau Prof. Dr. C. Staudt-Bickel

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit  
von Juli 2000 bis Dezember 2002  
am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
und  
von Januar 2003 bis September 2004  
am Institut für Organische und Makromolekulare Chemie II  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Helmut Ritter  
angefertigt.

*“I don’t know half of you half as well as I should like,  
And I like less than half of you half as well as you deserve.”*

Bilbo Baggins  
In  
J.R.R. Tolkiens “Lord of the Rings”  
- The Fellowship of the Ring -  
Book One



## Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater, Herrn *Prof. Dr. Helmut Ritter*, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in seinem Arbeitskreis zu arbeiten. Ich möchte ihm besonders danken für die interessante Themenstellung dieser Arbeit sowie die häufigen Diskussionen und Anregungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Frau *Dr. Moniralsadat (Mina) Tabatabai* danke ich für die zahlreichen fachlichen Diskussionen und das Korrekturlesen der Arbeit.

Für die Durchführung der NMR-Experimente an der Universität Mainz möchte ich mich bei Herrn *Heinz Kolshorn* bedanken. Herrn *Peter Behm* und den Mitarbeitern des Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie I der Universität Düsseldorf danke ich für die Aufnahme von zahlreichen NMR-Spektren. Des weiteren danke ich Herrn *Dr. Peter Tommes* und Herrn *Ralf Bürgel* für die Durchführung der massenspektrometrischen Untersuchungen. Frau *Gabriele Zerta* vom Institut für Pharmazeutische Chemie danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinen Laborkollegen in Mainz und Düsseldorf, Herrn *Johannes Gerber*, Herrn *Michael Roth*, Herrn *Dr. Joachim Storsberg*, Frau *Sonja Coors* und Frau *Steffi Manz*, für die gute Stimmung im Labor bedanken, die vieles einfacher machte. Für fachliche Diskussion danke ich auch Herrn *Dr. Michael Heinenberg*, Herrn *Dr. Alexander Theis*, Herrn *Dr. Stefan Kubik* und Herrn *Dr. Christian Goretzki*. Frau *Monika Schmelzer* danke ich für die Aufnahme einiger GPC-Messungen, genauso wie Herrn *Elmar Tepper* und Herrn *Dr. Alexander Theis*. Letzterem danke ich besonders für die Instandhaltung aller Computer und computergesteuerten Messanlagen in Mainz und der Hilfestellung bei der Übernahme dieser Arbeit in Düsseldorf. Vielen Dank auch an Herrn *Christopher Steffens* für die Arbeitsteilung der Computeradministration und dem Aufrechterhalten der „hessischen Babbelkultur“.

Frau *Ursel Grunwald*, Frau *Karin Mertens* und Frau *Maria Beuer* danke ich für organisatorische Tätigkeiten.

Ich möchte mich bei einigen Mitgliedern der Arbeitskreise in Mainz und Düsseldorf bedanken. Im einzelnen sind dies, neben den bereits genannten, Herrn *Dr. Arthur Bens*, Frau *Maggi Deptolla*, Frau *Alenka Dimec*, Herr *Dr. Patrick Glöckner*, Frau *Verena Görtz*, Frau *Uschi Grimm*, Herr *Guido Heinrichs*, Herr *Dr. Thomas Klabunde*, Frau *Andrea Krlej*, Herr *Mahesh Kumar S.*, Herr *Lorenzo Mejias Llanos*, Herr *Dr. Matthias Reihmann*, Herr *Carsten Reyheller*, Frau *Dr. Sabine Schwarz-Barac*, sowie Frau *Sabine Stüwe*.

Vielen Dank auch den Kollegen aus der OC I für die netten Grillfeiern und Cocktailabende.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner **Familie** und **Noelle** für die wertvolle Hilfe, die stützende Zuversicht, die Geduld und die notwendigen Freiräume während meines Studiums.



# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	V
1 Einleitung .....	1
1.1 Blockcopolymerer und amphiphiler Blockcopolymerer .....	2
1.2 Polyethylenglykol (Polyethylenoxid) .....	5
1.3 Radikalische Polymerisation .....	8
1.3.1 Initiierung .....	8
1.3.2 Kettenwachstum .....	8
1.3.3 Terminierung .....	8
1.3.4 Geschwindigkeitsgleichungen .....	9
1.3.5 Kinetische Kettenlänge .....	11
1.3.6 Zahlenmittlerer Polymerisationsgrad .....	12
1.3.7 Kettentransfer .....	12
1.4 Iniferter .....	16
1.5 Cysteinderivate und Mercaptane als Kettenüberträger in radikalischen Polymerisationen .....	20
1.6 Thiolhaltige Polyethylenglykole als Makroiniferter .....	24
1.7 Aufgabenstellung .....	27
2 Allgemeiner Teil .....	28
2.1 Synthese der Makroiniferter .....	28
2.1.1 Synthese der Cysteinderivate .....	30
2.1.1.1 Schutz der Thiol- und Aminogruppe .....	30
2.1.1.2 Schutz der Thiol- und Säuregruppe .....	35
2.1.2 Synthese der PEG-Derivate .....	40
2.1.2.1 PEG-Derivate mit nukleofugen Substituenten .....	40
2.1.2.2 Aminoderivate .....	42
2.1.2.3 Thio- und weitere PEG-Derivate .....	45
2.1.3 Verknüpfung der Cystein- und PEG-Derivate über die Cystein-Säuregruppe .....	50
2.1.3.1 Vorversuche zu verschiedenen Kupplungsmethoden .....	50
2.1.3.2 Kupplung mit Kupplungsreagenzien .....	59
2.1.3.3 Kupplung mit aktivierten Cysteinestern .....	64
2.1.3.4 Methode der gemischten Anhydride .....	68
2.1.4 Verknüpfung der Cystein- und PEG-Derivate über die Cystein-Aminogruppe .....	72
2.1.4.1 Kupplung durch nukleophile Substitution .....	72
2.1.4.2 Kupplung über aktivierte PEG-Säurederivate .....	76
2.1.4.3 Kupplung mit Kupplungsreagenzien .....	79
2.1.4.4 Addition von Aminoverbindungen an vinyloge Carbonylverbindungen .....	80
2.1.5 Freisetzen der Thiolgruppe aus den geschützten Cysteinderivaten .....	84

2.2	Versuchte Polymerisationen .....	89
2.3	Weitere Methoden zur Herstellung von cysteinhaltigen Blockcopolymeren ..	95
2.3.1	Kupplung von Cysteinderivaten mit Azoinitiatoren.....	95
2.3.2	Cysteinhaltige Phenolpolymere .....	100
2.3.3	Polycystinderivate durch Oxidation der Thiofunktion .....	101
3	Zusammenfassung und Ausblick .....	104
4	Experimenteller Teil .....	110
4.1	Arbeitsgeräte, Trennverfahren und Meßmethoden .....	110
4.2	Allgemeine Bemerkungen zu den Synthesen .....	112
4.3	Synthesen der geschützten Cysteinderivate.....	112
4.3.1	(4 <i>R</i> )-4-DMT-hydrochlorid ( <b>1</b> ) .....	112
4.3.2	(4 <i>R</i> )-4-DMT ( <b>2</b> ).....	113
4.3.3	(4 <i>R</i> )-3-Boc-4-DMT ( <b>3</b> ).....	114
4.3.4	(4 <i>R</i> )-3-Boc-4-DMT- <i>N</i> -hydroxysuccinimidylester ( <b>4</b> ).....	115
4.3.5	3-Boc-4-DMT-chlorid ( <b>5/6</b> ).....	116
4.3.6	(4 <i>R</i> )-4-THZ ( <b>7</b> ).....	117
4.3.7	(4 <i>R</i> )-3-Boc-4-THZ ( <b>8</b> ) .....	118
4.3.8	( <i>R</i> )- <i>S</i> -Benzyl-cysteinmethylesterhydrochlorid ( <b>9</b> ) .....	119
4.3.9	( <i>R</i> )- <i>S</i> -Trityl-cysteinmethylesterhydrochlorid ( <b>10</b> ) .....	120
4.3.10	<i>S</i> -Benzyl- <i>L</i> -cysteinmethylester ( <b>11</b> ).....	120
4.3.11	<i>S</i> -Trityl- <i>L</i> -cysteinmethylester ( <b>12</b> ).....	121
4.3.12	(4 <i>R</i> )-4-DMT-ethylesterhydrochlorid ( <b>13</b> ).....	121
4.3.13	(4 <i>R</i> )-4-DMT-ethylester ( <b>14</b> ) .....	122
4.3.14	(4 <i>R</i> )-4-THZ-ethylester ( <b>15</b> ) .....	123
4.3.15	(4 <i>R</i> )-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester ( <b>16</b> ) .....	124
4.3.16	3-(3-Carboxypropionyl)-2,2-dimethyl-4-THZ-ethylester ( <b>17</b> ).....	125
4.3.17	3-(3-Carboxypropionylchlorid)-4-THZ-ethylester ( <b>18</b> ) .....	125
4.3.18	<i>N</i> -(4-Hydroxyphenyl)-(4 <i>R</i> )-3-Boc-4-DMT-amid ( <b>84</b> ) .....	126
4.4	Synthese der PEG-Derivate.....	127
4.4.1	<i>O,O'</i> -Bis(2-chloroethyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>19</b> ) .....	127
4.4.2	<i>O</i> -(2-Chlorethyl)-PEGMME <sub>350, 750, 2000</sub> ( <b>20-22</b> ) .....	127
4.4.3	<i>O,O'</i> -Bis(2-methansulfonylethyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>23</b> ).....	128
4.4.4	<i>O</i> -(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>24</b> ).....	129
4.4.5	<i>O,O'</i> -Bis( <i>p</i> -toluolsulfonyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>25</b> ).....	130
4.4.6	<i>O</i> -( <i>p</i> -Toluolsulfonyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>26</b> ).....	130
4.4.7	<i>O</i> -(2-Mesitylsulfonyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>27</b> ) .....	131
4.4.8	<i>O</i> -(2,4,6-Triisopropylbenzensulfonyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>28</b> ) .....	132
4.4.9	<i>O</i> -Trifluoromethansulfonyl-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>29</b> ).....	132
4.4.10	<i>O,O'</i> -Bis(2-phthalimidoethyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>30</b> ).....	133
4.4.11	<i>O,O'</i> -Bis(2-aminoethyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>31</b> ) .....	134
4.4.12	<i>O</i> -(2-Phthalimidoethyl)-PEGMME <sub>350, 750, 2000</sub> ( <b>32-34</b> ) .....	134
4.4.13	<i>O</i> -(2-Aminoethyl)-PEGMME <sub>350, 750, 2000</sub> ( <b>35-37</b> ).....	135
4.4.14	<i>O,O'</i> -Bis(4-acetamidophenyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>38</b> ) .....	136
4.4.15	<i>O</i> -(4-Acetamidophenyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>39</b> ) .....	137

4.4.16	O,O'-Bis(4-aminophenyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>40</b> ) .....	138
4.4.17	O-(4-Aminophenyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>41</b> ) .....	139
4.4.18	O-[2-(1,6-Diaminohexyl)ethyl]-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>42</b> ) .....	139
4.4.19	O-(2-Propylaminoethyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>43</b> ) .....	140
4.4.20	PEG <sub>400</sub> -diacrylat ( <b>44</b> ) .....	140
4.4.21	O,O'-Bis(3-carboxypropionyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>45</b> ) .....	141
4.4.22	O,O'-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>46</b> ) .....	141
4.4.23	O,O'-Bis[2-(isothiuroniumchlorid)ethyl]-PEG <sub>400</sub> ( <b>47</b> ) .....	142
4.4.24	O-[2-(Isothiuroniumchlorid)ethyl]-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>48</b> ) .....	142
4.4.25	O,O'-Bis(2-mercaptoethyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>49</b> ) .....	143
4.4.26	O-(2-Mercaptoethyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>50</b> ) .....	144
4.4.27	O,O'-Bis(mercaptoethyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>51</b> ) .....	144
4.4.28	O-(2-Mercaptoethyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>52</b> ) .....	145
4.4.29	O-(2-Mercaptoethyl)-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>53</b> ) .....	146
4.4.30	O,O'-Bis(2-mercaptoethyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>54</b> ) .....	146
4.5	Kupplungsprodukte .....	147
4.5.1	1,6-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-hexan ( <b>55</b> ) .....	147
4.5.2	1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan ( <b>56</b> ) .....	148
4.5.3	Bis[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminocyclohexyl]-methan ( <b>57</b> ) .....	149
4.5.4	Bis[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-methan ( <b>58</b> ) .....	149
4.5.5	O-[6-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminohexyl-2-aminoethyl]-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>61</b> ) .....	150
4.5.6	$\alpha,\omega$ -Bis[N-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)]-polyetheramin ( <b>63/68</b> ) .....	150
4.5.7	O,O'-Bis[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-PEG <sub>400</sub> ( <b>64</b> ) .....	151
4.5.8	O-[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>65</b> ) .....	151
4.5.9	O-[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminoethyl]-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>66</b> ) .....	152
4.5.10	O,O'-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminoethyl]-PEG <sub>400</sub> ( <b>67</b> ) .....	152
4.5.11	3-PEGMME <sub>350</sub> -4-DMT-ethylester ( <b>69</b> ) .....	153
4.5.12	3-PEGMME <sub>350</sub> -4-THZ-ethylester ( <b>70</b> ) .....	154
4.5.13	O,O'-Bis[4-oxo-4-(2,2-dimethyl-4-carboxy-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]- PEG <sub>400</sub> ( <b>71</b> ) .....	154
4.5.14	O,O'-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG <sub>400</sub> ( <b>72</b> ) .....	155
4.5.15	O,O'-Bis[3-(4-(ethoxycarbonyl)-thiazolidin-3-yl)propionyl]-PEG <sub>400</sub> ( <b>73</b> )	156
4.5.16	O,O'-Bis[4-oxo-4-(1-ethoxycarbonyl-2-mercaptoethyl)-amino-butanoyl]- PEG <sub>400</sub> ( <b>74</b> ) .....	156
4.5.17	1,6-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-hexan-bis-trifluoroacetat ( <b>75</b> ) .....	157
4.5.18	1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis- hydrochlorid ( <b>76</b> ) .....	157
4.5.19	1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis- trifluoroacetat ( <b>77</b> ) .....	158
4.5.20	1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan ( <b>78</b> ) ....	159

4.5.21	4,4'-Azobis[4-cyano-1-(2,2-dimethylthiazolidin-3-yl-4-carbonsäureethylester)-pentan-1-on] ( <b>80/81</b> ) .....	159
4.5.22	4,4'-Azobis[4-cyano- <i>N</i> -(1-benzylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid] ( <b>82</b> ).....	160
4.5.23	4,4'-Azobis[4-cyano- <i>N</i> -(1-tritylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid] ( <b>83</b> ).....	161
4.6	Polymerisationen .....	162
4.6.1	PS- <b>77</b> -PS ( <b>79</b> ) .....	162
4.6.2	Polyphenol <b>85</b> .....	163
4.6.3	Polydisulfid <b>86</b> .....	163
4.7	Synthese der Kupplungsreagenz PyCloP .....	164
4.7.1	Tripyrrolidinophosphinoxid ( <b>59</b> ) .....	164
4.7.2	Chlorotripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat ( <b>60</b> ) .....	164
5	Anhang.....	166
5.1	Abbildungsverzeichnis .....	166
5.2	Literaturverzeichnis.....	173

## Abkürzungsverzeichnis

SI-Einheiten sowie allgemein gebräuchliche Maßeinheiten und Abkürzungen sind nicht aufgeführt.

### Allgemein

% (w/w)	Gewichtsprozent
Ac	Acetyl
AIBN	<i>N,N</i> -Azobisisobutyronitril; 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
aliph.	aliphatisch
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
d. Th.	der Theorie
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCU	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylharnstoff
DIEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
4-DMT	2,2-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure
DSC	<i>differential scanning calorimetry</i>
EI-MS	Elektronenstoßionisations-Massenspektrometrie
ESI	<i>electrospray ionisation</i>
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EtOH	Ethanol
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
FD-MS	Feld-Desorption-Massenspektrometrie
FT-IR	Fourier-Transformations Infrarot Spektroskopie
gef.	gefunden
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
konz.	konzentriert
M	Molekulargewicht
M <sub>n</sub>	zahlenmittleres Molekulargewicht
M <sub>w</sub>	gewichtsmittleres Molekulargewicht
Me	Methyl

MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MMA	Methylmethacrylat
MS	Massenspektrometrie
MsCl	Methansulfonylchlorid (Mesylchlorid)
n.b.	nicht bestimmt
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
PDI	Polydisperitätsindex
PE	Petrolether
PEG	Polyethylenglykol
PEGMME	Polyethylenglykolmonomethylether (O-Methyl-PEG)
PMMA	Poly(methylmethacrylat)
PS	Polystyrol
R <sub>p</sub>	Polymerisationsrate
R <sub>F</sub>	<i>ratio to front</i>
RI	<i>refractive Index</i> ; Brechungsindex
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
TFA	Trifluoressigsäure/-acetat
4-THZ	Thiazolidin-4-carbonsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
Vak.	Vakuum
Vis	<i>visible</i>
<i>NMR-Spektroskopie</i>	
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung
dd	Dublett von Dublett
gem	geminal
<i>J</i>	Kopplungskonstante
m	Multipllett
ppm	<i>Parts per million</i>
q	Quartett
s	Singulett

---

t	Triplett
vic	vicinal
<i>Schwingungsspektroskopie</i>	
br	breit
$\delta$	Deformationsschwingung
m	mittel
v	Valenzschwingung
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
oop	<i>out-of-plane</i>
sh	Schulter
v	<i>very</i> ; sehr
w	<i>weak</i> ; schwach



# 1 Einleitung

Das Thema der Arbeit „Untersuchung über die Synthese von amphiphilen Blockcopolymeren auf Basis von Cystein- bzw. thiolmodifiziertem Polyethylenglykol“ definiert einen synthetischen Schwerpunkt. Vor der Suche nach Methoden zur Modifizierung vom Polyethylenglykol und der Verwendung dieser zur Herstellung von amphiphilen Blockcopolymeren steht jedoch die Frage nach dem Nutzungspotential dieser Substanzen und der auf diesem Gebiet bisher schon erfolgten Untersuchungen. Aus diesem Grund soll hier zu Anfang eine Definition der Begriffe „Blockcopolymer“ und „amphiphiles Blockcopolymer“, gefolgt von einer kurzen Einführung in die verwendeten Substanzen und Methoden stehen. Anschließend folgt ein kurzer Überblick über die schon auf diesem und verwandten Gebieten erfolgten Arbeiten und Anwendungsmöglichkeiten.

Die Verwendung der Aminosäure Cystein zum Modifizieren von Polyethylenglykol erfolgt aus mehreren Gesichtspunkten. Aminosäuren sind Bestandteile von Peptiden und Proteinen die für Lebensprozesse unabdingbar sind. Sie spielen eine wichtige Rolle auf dem Gebiet der medizinischen Drogen, Tierfutter und Lebensmittel. Aufgrund der in letzter Zeit gemachten Verbesserungen bei der Fermentation und den organischen Synthesentechnologien sind optisch aktive und reine Aminosäuren mit geringen Kosten erhältlich. Endo *et al.*<sup>[1]</sup> haben eine Anzahl an Polymeren auf Basis von Aminosäuren und Peptiden entwickelt. Deren Synthese erfolgte durch Fermentation, Polykondensation, Polyaddition, ringöffnende Polymerisation sowie kationische, anionische und radikalische Polymerisation.

Die Aminosäure Cystein wird durch ihre Thiolgruppe charakterisiert. Diese zeigt eine Anzahl verschiedener Eigenschaften und Funktionen, wie z.B. das Binden von Schwermetallen und die Katalyse der Hydrolyse von Formamiden. Für diese Arbeit wichtig ist aber die Eigenschaft als Kettenüberträger<sup>[2-6]</sup> (s. Kapitel 1.5). Obwohl schon eine Anzahl an Polymeren mit Thiolgruppen bekannt ist<sup>[7-12]</sup>, wird über Polymere mit Cystein nur selten berichtet.

Die Vorteile in der Verwendung von Cystein und Polyethylenglykol liegen in deren "Ungiftigkeit". Dies ist umso wichtiger, da die entstehenden amphiphilen Blockcopolymere für kosmetische und pharmazeutische Produkte verwendet werden sollen. Aus diesem Grund soll die Verwendung von toxischen Reagenzien vermieden oder zumindest eingeschränkt werden. Im Fall von Cystein kommt als weiterer Vorteil noch die Trifunktionalität dieses Moleküls dazu, d.h. man hat nach der Ankupplung an das Polyethylenglykol neben der Thiolfunktion noch eine weitere funktionelle Gruppe, die vor oder nach der Polymerisation modifiziert werden kann. Dies ist bei den bisherigen literaturbekannten "Makroinifertern" für die Herstellung von PEG-b-PS, bzw. PEG-b-(Meth)acrylat nicht der Fall.

## 1.1 Blockcopolymere und amphiphile Blockcopolymere

Blockcopolymere werden definiert als lineare Anordnung von Blöcken unterschiedlicher Zusammensetzung.<sup>[13]</sup> D.h. ein Blockcopolymer ist eine Kombination aus zwei (AB-Diblockcopolymer) oder mehr (von ABA-Terpolymer zu  $(A)_n(B)_m$ -Multiblock- oder Segmentcopolymer) Polymeren, deren Enden kovalent verknüpft sind (Abbildung 1-1). Auch kompliziertere Architekturen wie sternförmige Blockcopolymere und die Beteiligung weiterer Monomerbausteine C sind möglich.



**Abbildung 1-1:** lineares AB-Diblockcopolymer und lineares ABA-Terblockcopolymer.

Als Folge ihrer chemischen Struktur besitzen Blockcopolymere sowohl im festen Zustand als auch in Lösung ein besonderes Phasenverhalten. Des weiteren haben sie grenzflächenaktive Eigenschaften und sind deshalb in der Lage, auch das Phasenverhalten gegebener Systeme grundlegend zu beeinflussen.

Die bei einer Mischung (Blend) zweier Homopolymere A und B zu beobachtende Makrophasenseparation, d.h. die Entmischung der beiden Bestandteile zu Domänen ( $\sim 0,1\text{-}10 \mu\text{m}$ ) aufgrund einer positiven freien Mischungsenthalpie  $\Delta G_m$ , lässt sich auch bei AB-Diblockcopolymeren beobachten. Durch die chemische Verknüpfung der beiden Blöcke kann die Entmischung aber nur auf der Längenskala des Gyrationradius der Kette ( $\sim 1\text{-}100 \text{ nm}$ ) erfolgen. In diesem Fall spricht man von einer Mikrophasenseparation. In einer Mischung aus zwei nicht mischbaren Homopolymeren A und B sowie einem Diblockcopolymer AB mit Blöcken, deren physikalische Eigenschaften jeweils ähnlich oder gleich einem der Homopolymere sind, kann die Makrophasenseparation und damit die Entmischung unterdrückt werden.

Auch in Lösung zeigen Blockcopolymere ein spezielles Mischungsverhalten in Abhängigkeit des Lösungsmittels. Blockcopolymere in einem selektiven Lösungsmittel, d.h. einem Lösungsmittel, das den einen Block gut und den anderen Block kaum oder gar nicht löst, zeigen ein typisch amphiphiles Verhalten. Die Copolymermoleküle aggregieren reversibel und bilden Micellen in Analogie zu der Aggregation klassischer oberflächenaktiver Substanzen. Die Micellenbildung ist spontan, wenn die kritische Micellenkonzentration (KMK) überschritten wird. Damit wird der Aufbau einer sphärischen "core-shell"-Struktur bevorzugt. Der Kern besteht aus dem gequollenen unlöslichen Block und wird von einer flexiblen Hülle aus gelöstem Block umgeben (Abbildung 1-2). Diese Copolymermicellen können z.B. unlösliche Substanzen in Lösung bringen, eine Eigenschaft, die auch Micellen aus niedermolekularen Tensiden zeigen. Weiterhin können diese Blockcopolymere an verschiedenen Oberflächen adsorbieren und sind damit in der Lage, kolloidale Dispersionen zu stabilisieren.



**Abbildung 1-2:** Blockcopolymermicelle in einem selektivem Lösungsmittel. Der unlösliche Block ist von dem solvatisierten Block umgeben

Amphiphile Blockcopolymer sind Copolymer, die aus kovalent gebundenen Blöcken oder Segmenten mit unterschiedlicher Hydrophobie und Hydrophilie, bestehen. Aufgrund der unterschiedlichen Strukturen bilden diese Blockcopolymer auch in wässrigem Medium Micellen aus.

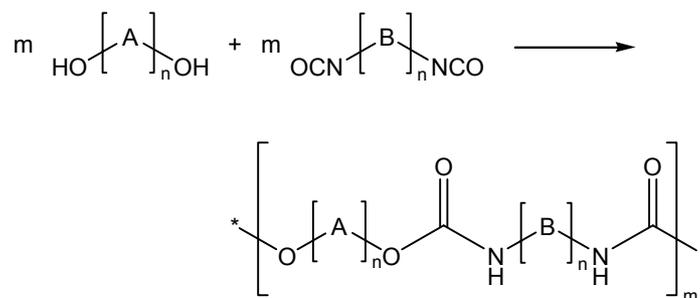
Sowohl Blockcopolymer als auch amphiphile Blockcopolymer können auf unterschiedliche Art und Weise aufgebaut werden:

*Sequentielle Polymerisation* (anionisch, kationisch, radikalisch, Gruppen-Transfer-Polymerisation, Ring-Öffnende-Metathese-Polymerisation).

Diese Art der Polymerisation liefert gut definierte Strukturen, hat aber einen hohen Anspruch an die Reinheit des Lösungsmittels und des Monomers. Es muss unter Ausschluss von Feuchtigkeit gearbeitet werden und die Initiatoren müssen eine genügend hohe Reaktivität haben. Einzig die radikalische Polymerisation hat etwas geringere Ansprüche, ist aber aufgrund von irreversiblen Terminierungen nicht gut zu kontrollieren. Auch die sequentielle Addition von Monomeren ist nicht leicht auszuführen.

*Kupplung von Polymeren über funktionelle Gruppen.*

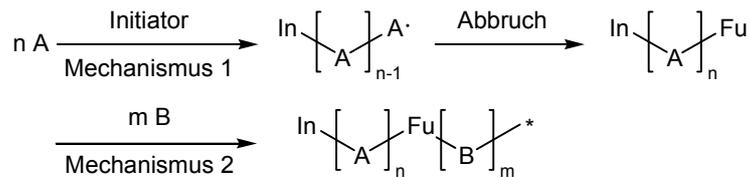
Diese Art des Aufbaus liefert nur geringe Ausbeuten, da die funktionellen Gruppen häufig durch die lange Polymerkette abgeschirmt werden. Mit bifunktionellen Blöcken lassen sich auf diese Art Multiblockcopolymer aufbauen (Abbildung 1-3).



**Abbildung 1-3:** Beispiel für den Aufbau von Multisegmentcopolymeren mittels Stufenreaktionen

*Wechsel des Polymerisationsmechanismus.*

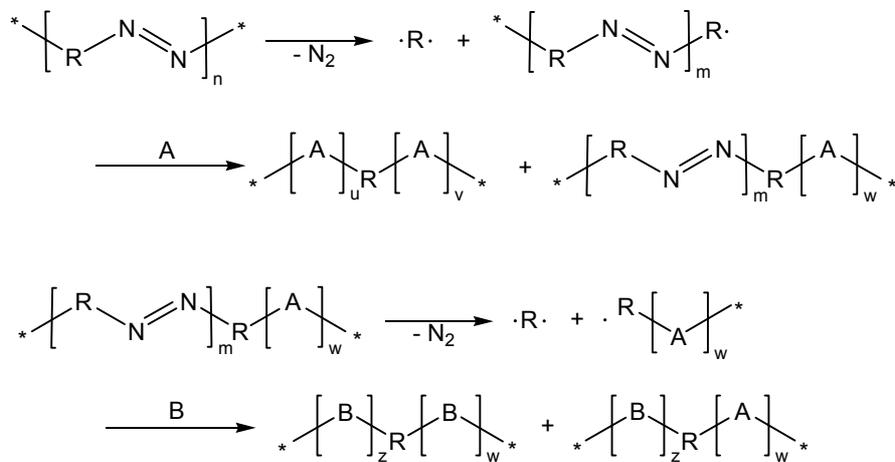
Diese Methode ist für die Kombination von Monomeren anwendbar, die nicht über den gleichen Mechanismus polymerisierbar sind. Mit einem Initiator (In) wird zuerst Monomer A nach Mechanismus 1 polymerisiert. Die Terminierung erfolgt mit einer Substanz, die eine startfähige Endgruppe (Fu in Abbildung 1-4) in das Polymermolekül einführt. Diese funktionelle Endgruppe startet dann die Polymerisation des Monomers B nach Mechanismus 2. Die Einführung der funktionellen Gruppe ist auch während der ersten Initiierung oder durch Transferreaktionen möglich.



**Abbildung 1-4:** Transformation des Polymerisationsmechanismus zur Herstellung von Blockcopolymeren

*Verwenden von Polyinitiatoren.*

Dies stellt eine Variation der vorigen Methode dar. Bei den Polyinitiatoren wird die funktionelle Gruppe in einem separaten Schritt eingeführt. Häufig werden für diese Methode Polyazoderivate verwendet:



**Abbildung 1-5:** Synthese von Blockcopolymeren durch schrittweise Zersetzung von Polyazoinitiatoren (Der Abbruch durch Kombination ist der Vereinfachung wegen nicht berücksichtigt)

Die Zersetzung der Polyazoderivate erfolgt in Gegenwart des ersten Monomers nur partiell und dann bei Anwesenheit des zweiten Monomers vollständig. In beiden Zersetzungsschritten können sowohl Mono- als auch  $\alpha,\omega$ -Diradikale gebildet werden, was in Verbindung mit den zwei möglichen Arten des Kettenabbruches letztlich zu Mischungen von Blockcopolymeren mit breiten Molekulargewichtsverteilungen (auch der einzelnen Blöcke) führt.

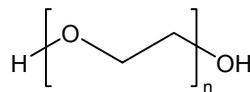
### *Chemische (polymeranaloge) Modifikation an einem Blockcopolymer.*

Die chemische Modifizierung eines Blockcopolymers verwandelt einen Block des Copolymers und führt so zu einem neuen Blockcopolymer. Oftmals verlaufen diese Umsetzungen nur unter drastischen Bedingungen und zumeist unvollständig.

Blockcopolymere mit Polyethylenglykol (PEG) oder Polyethylenoxid (PEO) als hydrophiles Segment werden im großen Umfang synthetisiert und studiert: amphiphile Blockcopolymere mit PEG/PEO-Segmenten (Pluronic) dienen aufgrund der Biokompatibilität von PEG/PEO als potentielle Transportmedien für die Freisetzung medizinischer Wirkstoffe.<sup>[14]</sup> PEO wird unter anderem verwendet, um Dispersionen und Emulsionen zu stabilisieren, um die rheologischen Eigenschaften von wässrigen Lösungen zu verändern und um inkompatible flüssige Phasen zu mischen.

## 1.2 Polyethylenglykol (Polyethylenoxid)

Polyethylenglykol bzw. Polyethylenoxid ist die Bezeichnung für zur Klasse der Polyether gehörende Polyalkylenglykole der allgemeinen Formel:

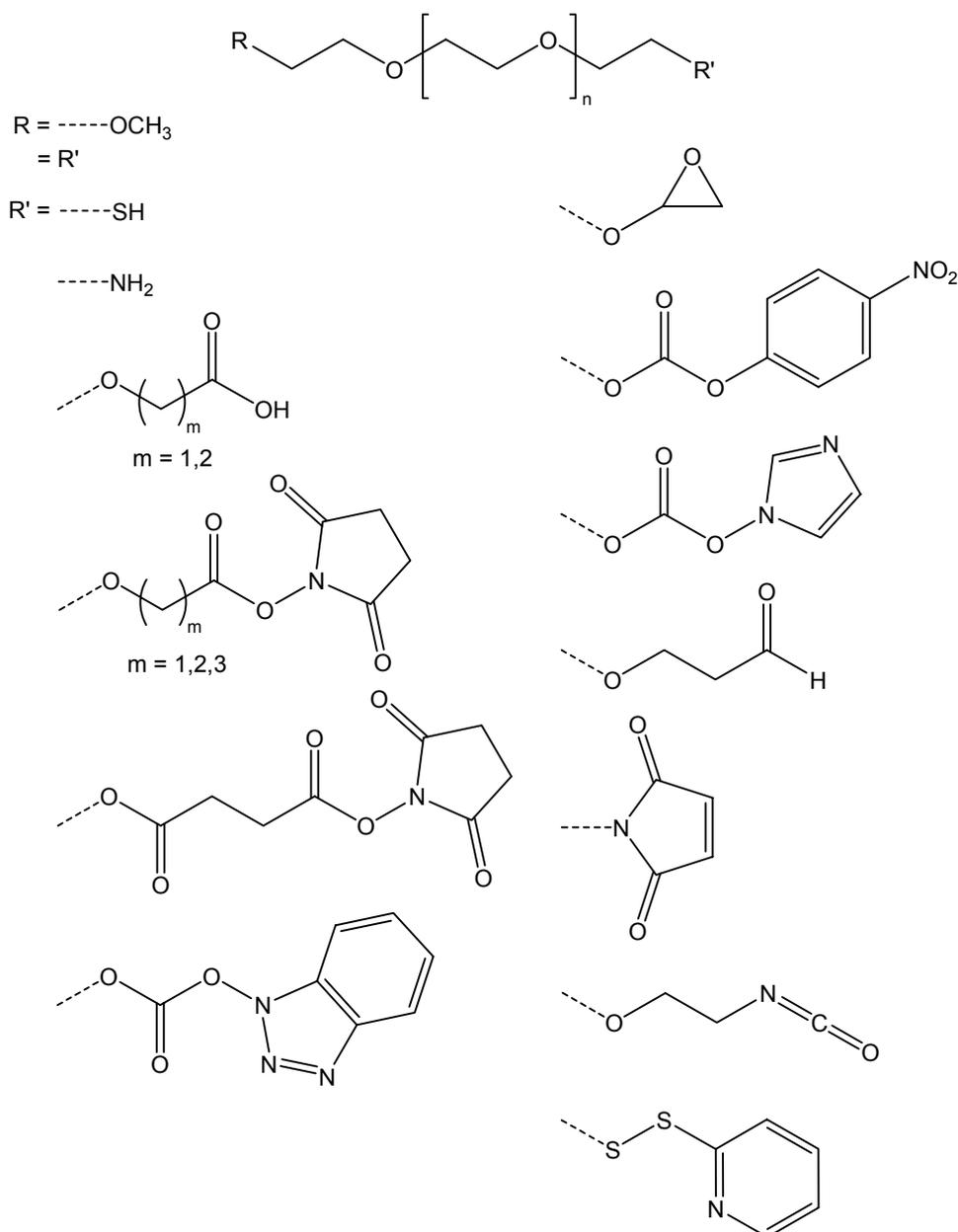


Polyethylenglykole werden technisch durch basisch katalysierte Polyaddition von Ethylenoxid (Oxiran) in meist geringe Mengen Wasser enthaltenden Systemen mit Ethylenglykol als Startmolekül hergestellt. Sie haben Molmassen im Bereich von ca. 200 – 5.000.000 g/mol, dies entspricht Polymerisationsgraden n von ca. 5 bis über 100.000. Im weiteren Sinne werden auch Produkte mit n = 2 – 4 (Di-, Tri- u. Tetraethylenglykol) zu den Polyethylenglykolen gerechnet; sie sind molekular-einheitlich herstellbar, während die Polyethylenglykole mit höheren Molmassen polymolekular sind, d.h. aus Kollektiven von Makromolekülen mit unterschiedlichen Molmassen bestehen.

Flüssige Produkte mit Molmassen kleiner als ca. 25000 g/mol werden als eigentliche Polyethylenglykole, Kurzzeichen PEG, die höhermolekularen festen (Schmelzpunkt ca. 65 °C) als Polyethylenoxide, Kurzzeichen PEOX, bezeichnet. Polyethylenoxide besitzen eine äußerst niedrige Konzentration an reaktiven Hydroxy-Endgruppen und zeigen nur noch schwache Glykol-Eigenschaften. Als Polyethylenglykole werden auch verzweigte Polyaddukte von Ethylenglykol an mehrwertige Alkohole bezeichnet. Polyethylenglykole sind flüssige bzw. wachsartige bis feste Produkte, die sich in Wasser bis ca. 100 °C und in vielen organischen Lösungsmittel gut lösen. Wässrige Lösungen haben auffallende rheologische Eigenschaften: verschiedene Lösungen zeigen z.T. starke Viskoelastizität. In fließendem Wasser bewirken schon minimale Polyethylenglykol-Mengen den sogenannten Toms-Effekt (Herabsetzung des Reibungswiderstands). Polyethylenglykole sind sehr hydrolysestabile, bei höheren Temperaturen aber oxidationsempfindliche Produkte. Ihre chemische Reaktivität wird

durch die terminalen Hydroxy-Gruppen bestimmt, die leicht verestert (zu Polyethylenglykolester) oder verethert (zu Polyalkylenglykoether) oder mit Isocyanaten zu Urethanen umgesetzt werden können.

Polyethylenglykole werden als toxikologisch unbedenklich eingestuft. Ihre biologische Abbaubarkeit ist stark Molmassen-abhängig; Produkte mit niedrigen Molmassen, z.B. 4000 g/mol, werden bis zu 80 % abgebaut.

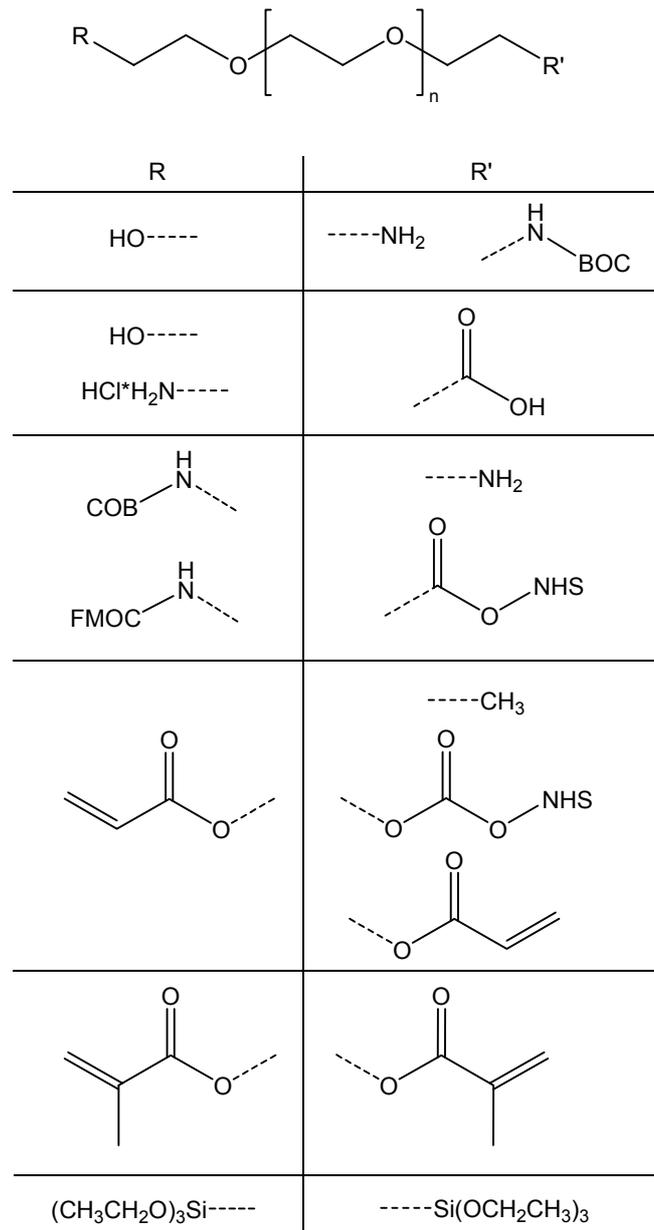


**Abbildung 1-6:** Nucleophile, carboxylsubstituierte, elektrophilaktivierte, sulfhydryl-selektive PEGs und PEGs mit aktivierten Esterendgruppen

Verwendung finden die Polyethylenglykole u.a. als Lösungsvermittler, Bindemittel, Konsistenzgeber, Emulgatoren, Dispergatoren, Schutzkolloide, Weichmacher oder Trennmittel für sehr unterschiedliche Einsatzgebiete; als Bindemittel für keramische Massen, Schlichtemittel, Flockungsmittel, Klebstoff-Komponenten, zur Verminderung

des Fließwiderstands wässriger Flüssigkeiten (drag-reduction), als Zwischenprodukt für Polymer-Synthesen, z.B. im großen Umfang für die Herstellung von Polyurethanen; hochmolekulare Polyethylenglykole als Stärkeersatz sowie zur Herstellung von Filmen und Folien. Eine große Anzahl und Varietät an Polyethylenglykolderivaten für verschiedene Anwendungen sind kommerziell erhältlich. Aber aufgrund der schwierigen Reinigungsprozesse während der Herstellung sind diese sehr teuer.

Abbildung 1-6 und Abbildung 1-7 zeigen nur eine kleine Auswahl der erhältlichen Derivate.



**Abbildung 1-7:** Heterofunktionelle PEGs, Vinyl-Derivate und Silane

## 1.3 Radikalische Polymerisation<sup>[15-17]</sup>

Radikalische Kettenpolymerisationen sind Kettenreaktionen die eine Sequenz von drei generellen Schritten aufweisen: *Initiierung*, *Kettenwachstum* und *Terminierung*.

### 1.3.1 Initiierung



$k_d$  = Geschwindigkeitskonstante der Dissoziation des Initiators

$k_i$  = Geschwindigkeitskonstante des Initiierungsschrittes

M = Monomer

$\text{P}_n\cdot$  = Polymerradikal mit n Monomereinheiten

Die *Initiierung* beinhaltet zwei Schritte. Der Erste ist die Generierung von freien Radikalen. In den meisten Fällen geschieht dies durch homolytische Dissoziation eines Initiators In. Der zweite Schritt der *Initiierung* beinhaltet die Addition dieses Radikals an das erste Monomer und generiert die ketteninitierende Spezies.

### 1.3.2 Kettenwachstum



$k_p$  = Geschwindigkeitskonstante des Kettenwachstums

Anlagerung von weiteren Monermolekülen an die wachsende Kette.

### 1.3.3 Terminierung



$k_{tc}$  = Geschwindigkeitskonstante der Rekombination

$k_{td}$  = Geschwindigkeitskonstante der Disproportionierung

Der *Kettenwachstum* wird im wesentlichen durch zwei Abbruchreaktionen gestoppt: Rekombination oder seltener Disproportionierung zweier Polymerradikale. Bei der Rekombination wird ein Polymer mit  $n + m$  Monomereinheiten gebildet, während bei der Disproportionierung die ursprüngliche Kettenlänge erhalten bleibt. Es wird jedoch ein Polymer mit einem gesättigten und eins mit einem ungesättigten Kettenende gebildet. Allgemein kann man schreiben:



$k_t$  = Geschwindigkeitskonstante der Terminierung

### 1.3.4 Geschwindigkeitsgleichungen

Die oben gezeigten Abläufe lassen sich durch Geschwindigkeitsgleichungen beschreiben. Die *Abnahme der Monomerkonzentration*  $[M]$ , die durch die Gleichungen (1.2) und (2) beschrieben ist, ist gegeben durch:

$$\frac{-d[M]}{dt} = v_i + v_p \quad (5)$$

$[X]$  = Konzentration der entsprechenden Spezies

$v_i$  = Geschwindigkeit der *Initiierung*

$v_p$  = Geschwindigkeit des *Kettenwachstums*

Dieser Ausdruck entspricht der *Polymerisationsgeschwindigkeit*.

Die Zahl der Monomermoleküle, die während der *Initiierung* reagieren, ist jedoch wesentlich geringer als die Zahl, die während des *Kettenwachstums* reagieren. In einer Näherung kann die erste Zahl vernachlässigt werden und die *Abnahme der Monomerkonzentration* vereinfacht sich zu:

$$\frac{-d[M]}{dt} = v_p \quad (6)$$

Die *Polymerisationsgeschwindigkeit* kann auch durch folgende Gleichung wiedergegeben werden:

$$v_p = k_p [P_n \cdot] [M] \quad (7)$$

In dieser Gleichung wird die Annahme gemacht, dass  $k_p$  unanhängig von der schon addierten Anzahl an Monomermolekülen ist.

Die Geschwindigkeit der *Terminierung* ist gegeben durch:

$$v_t = k_t [P_n \cdot]^2 \quad (8)$$

$v_t$  = Geschwindigkeit der Terminierung

Nach dem Bodenstein'schen Stationaritätsprinzip ist die Anzahl der gebildeten Radikale gleich der Anzahl der verschwindenden Radikale:

$$v_i = v_t \quad (9)$$

Da während der Initiierungssequenz die Dissoziation des Initiators der geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist, kann die Geschwindigkeit der *Initiierung* folgendermaßen geschrieben werden:

$$v_i = v_d = -\frac{d[I]}{dt} = 2fk_d[I_n] \quad (10)$$

$v_d$  = Geschwindigkeit der Disproportionierung des Initiators

$k_d$  = Geschwindigkeitskonstante der Disproportionierung des Initiators

$f$  = polymerisationswirksame Radikalausbeute

Die Geschwindigkeitsgleichung erhält dabei den Faktor 2, da zwei Radikale aus einem Initiatormolekül entstehen. Die polymerisationswirksame Radikalausbeute  $f$  ist kleiner als bzw. gleich 1.<sup>1</sup>

Aus (8), (9) und (10) folgt:

$$2fk_d[I_n] = k_t[P_n \cdot]^2 \quad (11)$$

und damit:

$$[P_n \cdot] = \left( \frac{2fk_d}{k_t} \right)^{0.5} [I_n]^{0.5} \quad (12)$$

Durch Einsetzen in Gleichung (7) folgt daraus die *Polymerisationsgeschwindigkeit*:

$$\begin{aligned} v_p &= \frac{-d[M]}{dt} = k_p \left( \frac{2fk_d}{k_t} \right)^{0.5} [M][I_n]^{0.5} \\ &= k_p \left( \frac{2fk_d}{k_t} \right)^{0.5} [I_n]^{0.5} [M]_0 (1-x) \end{aligned} \quad (13.1)$$

mit  $[I_n] = [I_n]_0 \exp(-2fk_d t) \quad (13.2)$

$[X]_0$  = Anfangskonzentration der Spezies X

$$x = \text{Umsatz} = \frac{[M]_0 - [M]}{[M]_0}$$

Wird die Initiatorkonzentration zu niedrig und/oder der Monomerumsatz zu hoch gewählt, wird u.U. der gesamte Initiator verbraucht, bevor alle Monomermoleküle polymerisiert sind. Der Umsatz erreicht dann nur Werte von

$$x_\infty = \frac{[M]_0 - [M]_\infty}{[M]_0} < 1 \quad (13.3)$$

---

<sup>1</sup> Primärradikale werden durch den *Initiierungsschritt*, durch Primärradikalterminierung  $[P_n \cdot + R \cdot \rightarrow P_n R + P_n H + R \text{ (minus H)}]$  und durch folgende Reaktion verbraucht:  $2R \cdot \xrightarrow{k_{cr}} RR \cdot$ . Bei höheren Molekulargewichten kann die Primärradikalterminierung vernachlässigt werden. Für  $f$  folgt daraus:

$$f = \frac{k_i[R \cdot][M]}{k_i[R \cdot][M] + k_{cr}[R \cdot]^2}$$

Die Polymerisation endet in einer „Sackgasse“ (*Dead End Polymerisation*).

Bei einer Initiierung durch thermischen Initiatorzerfall erhält man durch Kombination der Gl. (13.1) und (13.2) nach Trennung der Variablen:

$$\frac{-d[M]}{[M]} = k_p \left( \frac{2fk_d}{k_t} \right)^{0.5} [In]_0^{0.5} \exp(-fk_d t) dt \quad (14)$$

Die Integration von  $[M]_0$  bis  $[M]$  bzw. von  $t = 0$  bis  $t = t$  liefert:

$$\begin{aligned} -\frac{\ln[M]}{\ln[M]_0} &= k_p \left( \frac{2}{fk_t k_d} \right)^{0.5} [In]_0^{0.5} (1 - \exp(-fk_d t)) \\ -\frac{\ln[M]}{\ln[M]_0} &= k_p \left( \frac{2}{fk_t k_d} \right)^{0.5} [In]_0^{0.5} \left( 1 - \left( \frac{[In]}{[In]_0} \right)^{0.5} \right) \\ \frac{\ln[M]_0}{\ln[M]} &= k_1 [In]_0^{0.5} \left( 1 - \left( \frac{[In]}{[In]_0} \right)^{0.5} \right) \end{aligned} \quad (15.1)-(15.3)$$

mit  $k_1 = k_p \left( \frac{2}{fk_t k_d} \right)^{0.5}$

Wenn die Zeit gegen Unendlich geht, wird  $[M] \rightarrow [M]_\infty$  und  $t \rightarrow \infty$  ( $[In]_\infty = 0$ ):

$$\frac{\ln[M]_0}{\ln[M]_\infty} = k_1 [In]_0^{0.5} \quad (16)$$

Monomerumsätze von 100 % sind bei den üblichen Initiatorkonzentrationen Unmöglich. Gl. (16) berücksichtigt nicht die Primärradikalterminierung und den Monomerverbrauch während der *Initiierung*.

### 1.3.5 Kinetische Kettenlänge

Die *kinetische Kettenlänge*  $\nu$  einer radikalischen Kettenpolymerisation ist definiert als die durchschnittliche Zahl von Monomermolekülen die pro initiierenden Schritt verbraucht (polymerisiert) wird. Diese Größe ist gegeben als das Verhältnis aus der *Polymerisationsgeschwindigkeit* zu der Geschwindigkeit der *Initiierung*, bzw. der Geschwindigkeit der *Terminierung*:

$$\nu = \frac{V_p}{V_i} = \frac{V_p}{V_t} \quad (17)$$

Aus Gleichungen (10), (13.1) und (17) folgt:

$$\nu = \frac{k_p \left( \frac{2fk_d}{k_t} \right)^{0.5} [M][In]^{0.5}}{2fk_d[In]} = \frac{k_p[M]}{(2fk_d k_t)^{0.5} [In]^{0.5}} \quad (18)$$

### 1.3.6 Zahlenmittlerer Polymerisationsgrad

Der *zahlenmittlere Polymerisationsgrad*  $X_n$ , definiert als die durchschnittliche Zahl an Monomermolekülen im Polymermolekül, ist mit der *kinetische Kettenlänge*  $\nu$  verknüpft. Wenn die wachsende Polymerkette durch Rekombination (3.1) abgebrochen wird, ist das Polymermolekül aus zwei *kinetische Kettenlänge* zusammengesetzt und

$$X_n = 2\nu \quad (19)$$

Bei einem Abbruch durch Disproportionierung (3.2) ist die *kinetische Kettenlänge* gleich dem *zahlenmittlere Polymerisationsgrad*:

$$X_n = \nu \quad (20)$$

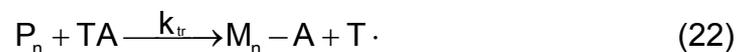
Das *zahlenmittlere Molekulargewicht*  $M_n$  eines Polymers ist gegeben durch

$$M_n = M_0 X_n \quad (21)$$

$M_0$  = Molekulargewicht des Monomers

### 1.3.7 Kettentransfer<sup>[18]</sup>

Während einiger Polymerisationen wird ein niedriger als erwartetes Molekulargewicht beobachtet. Dieser Effekt kommt durch eine verfrühte Terminierung der wachsenden Polymerketten durch Transfer eines Wasserstoff, eines anderen Atoms oder einer Gruppe zustande. Diese Gruppen können von einer im System vorhandenen Komponente stammen: Monomer, Initiator, Lösemittel oder zugesetztem Regler.



TA = Monomer, Initiator, Lösemittel oder Regler

A = Atom oder Gruppe die übertragen wird

Die Geschwindigkeit des Kettentransfers ist gegeben durch:

$$v_{tr} = k_{tr} [P_n \cdot] [TA] \quad (23)$$

$v_{tr}$  = Geschwindigkeit des Kettentransfers

Der Kettentransfer liefert ein neues Radikal, welches dann eine neue Polymerisation initiiert:



$k_{ri}$  = Geschwindigkeitskonstante der Reinitiiierung

Die Effekte des Kettentransfers hängen maßgeblich von den Geschwindigkeiten der Polymerisation und der Reinitiiierung ab.

Fall	Relative Geschwindigkeitskonstanten für Transfer, Polymerisation und Reinitiiierung		Art des Effekts	Effekt auf $v_p$	Effekt auf $X_n$
	$k_p \gg k_{tr}$	$k_{ri} \cong k_p$			
1	$k_p \gg k_{tr}$	$k_{ri} \cong k_p$	Normaler Kettentransfer	keiner	Verminderung
2	$k_p \ll k_{tr}$	$k_{ri} \cong k_p$	Telomerisierung	keiner	große Verminderung
3	$k_p \gg k_{tr}$	$k_{ri} < k_p$	Retardation	Verminderung	Verminderung
4	$k_p \ll k_{tr}$	$k_{ri} < k_p$	Degradierender Kettentransfer	große Verminderung	große Verminderung

Wenn die neue Kette mit der gleichen Geschwindigkeit weiterwächst wie die ursprüngliche Polymerkette (Fälle 1 und 2), ändert sich die *Polymerisationsgeschwindigkeit* nicht. Die gleiche Anzahl an Monomermolekülen wird pro Zeiteinheit verbraucht während eine größere Anzahl an kürzeren Polymermolekülen gebildet wird. Die relative Abnahme von  $X_n$  hängt von der Größenordnung der Transferkonstante ab. Wenn die Geschwindigkeitskonstante des Kettentransfers sehr viel größer ist als die der Polymerisation (Fall 2), resultiert ein relativ kurzketziges Polymer ( $X_n \cong 1-5$ ). Dieses wird auch als Telomer bezeichnet. Wenn die Reinitiiierung langsam ist verglichen mit dem *Kettenwachstum* (Fälle 3 und 4), beobachtet man einen Rückgang sowohl von  $v_p$ , als auch von  $X_n$ . Die Größenordnung des Rückgangs wird durch die relativen Werte von  $k_p$  und  $k_{tr}$  bestimmt.

Für die Fälle 1 und 2 muss der zahlenmittlere Polymerisationsgrad neu definiert und die Geschwindigkeit des Kettentransfers mit berücksichtigt werden. Es gilt für Polymerisationen mit *Terminierung* durch Rekombination bzw. Disproportionierung:

$$X_n = \frac{v_p}{\frac{1}{\alpha} v_i + v_{tr}} \quad (25)$$

Dabei ist  $\alpha = 1$  für *Terminierung* durch Disproportionierung und  $\alpha = 2$  für *Terminierung* durch Rekombination.

Daraus folgt mit (10), (13.1) und (23):

$$X_n = \frac{k_p \left( \frac{fk_d}{k_t} \right)^{0.5} [M][In]^{0.5}}{\frac{1}{\alpha} 2fk_d[In] + k_{tr}[P_n \cdot][TA]} \quad (26)$$

Für den gesamten Kettentransfer gilt, je nach dem ob die Kettenübertragung auf das Monomer M, das Lösemittel S, den Initiator In und/oder den zugesetzte Regler R erfolgt:

$$k_{tr}[P_n \cdot][TA] = k_{tr,M}[P_n \cdot][M] + k_{tr,S}[P_n \cdot][S] + k_{tr,I}[P_n \cdot][In] + k_{tr,R}[P_n \cdot][R] \quad (27)$$

$k_{tr,X}$  = Geschwindigkeitskonstante für den Transfer auf die Spezies X

Wird dies in Gleichung (26) eingesetzt, erhält man:

$$X_n = \frac{k_p \left( \frac{fk_d}{k_t} \right)^{0.5} [M][In]^{0.5}}{\frac{1}{\alpha} 2fk_d[In] + k_{tr,M}[P_n \cdot][M] + k_{tr,S}[P_n \cdot][S] + k_{tr,I}[P_n \cdot][In] + k_{tr,R}[P_n \cdot][R]} \quad (28)$$

Durch Bilden des Kehrwertes und einsetzen von Gleichung (12) ergibt sich folgende Gleichung:

$$\frac{1}{X_n} = \frac{2fk_d[In]}{\alpha k_p \left( \frac{fk_d}{k_t} \right)^{0.5} [M][In]^{0.5}} + \frac{k_{tr,M}}{k_p} + \frac{k_{tr,S}[S]}{k_p[M]} + \frac{k_{tr,I}[In]}{k_p[M]} + \frac{k_{tr,R}[R]}{k_p[M]} \quad (29)$$

Eine Kettenübertragungskonstante  $C_X$  für eine Substanz X ist definiert als das Verhältnis aus der Geschwindigkeitskonstante für den Kettentransfer zur Substanz X  $k_{tr,X}$  und der Geschwindigkeitskonstante des Kettenwachstums  $k_p$ :

$$\begin{aligned} C_M &= \frac{k_{tr,M}}{k_p} \\ C_S &= \frac{k_{tr,S}}{k_p} \\ C_I &= \frac{k_{tr,I}}{k_p} \\ C_R &= \frac{k_{tr,R}}{k_p} \end{aligned} \quad (30.1)-(30.4)$$

Die Kombination der Gleichungen (29) und (30.1)-(30.4) ergibt:

$$\begin{aligned} \frac{1}{X_n} &= \frac{2(fk_t k_d)^{0.5} [In]^{0.5}}{\alpha k_p [M]} + C_M + C_S \frac{[S]}{[M]} + C_I \frac{[In]}{[M]} + C_R \frac{[R]}{[M]} \quad (31.1), (31.2) \\ \frac{1}{X_n} &= K \frac{[In]^{0.5}}{[M]} + C_M + C_S \frac{[S]}{[M]} + C_I \frac{[In]}{[M]} + C_R \frac{[R]}{[M]} \end{aligned}$$

Gleichung (31.2) wird auch Mayo-Gleichung genannt.

Der erste Term auf der rechten Seite von Gleichung (31) gibt den Kehrwert des Polymerisationsgrades ohne einen Kettentransfer zu einer Spezies TA an:

$$\frac{1}{X_n} = \frac{1}{X_{n,0}} + C_M + C_S \frac{[S]}{[M]} + C_I \frac{[In]}{[M]} + C_R \frac{[R]}{[M]} \quad (32.1)$$

Besteht der einzige Unterschied zwischen zwei Polymerisationen in der Zugabe eines Reglers, so kann der Kettentransfer zum Monomer, zum Lösungsmittel und zum Initiator mit dem ersten Term auf der rechten Seite zusammengefasst werden und die Gleichung vereinfacht sich zu:

$$\frac{1}{X_n} = \frac{1}{X_{n,0}} + C_R \frac{[R]}{[M]} \quad (32.2)$$

In einer Auftragung von  $\frac{[R]}{[M]}$  gegen  $\frac{1}{X_n}$  kann die Übertragungskonstante des Reglers

als Steigung der entstehenden Geraden abgelesen werden.

Das Verhältnis aus der Geschwindigkeit der Kettentransferreaktion zum Regler (23) und der *Polymerisationsgeschwindigkeit* (7) liefert:

$$\frac{v_{tr,R}}{v_p} = \frac{-d[R]/dt}{-d[M]/dt} = \frac{k_{tr,R}[P_n \cdot][R]}{k_p[P_n \cdot][M]} = C_R \frac{[R]}{[M]} \quad (33)$$

Durch Integration erhält man:

$$\frac{d(\ln[R])}{d(\ln[M])} = C_R \quad (34)$$

Das Verhältnis aus Abnahme der logarithmierten Reglerkonzentration zur Abnahme der logarithmierten Monomerkonzentration ergibt den  $C_R$ -Wert. Eine Bestimmung des mittleren Polymerisationsgrades  $X_n$  ist nicht nötig.

Umformen der Gleichung (32.2) nach dem mittleren Polymerisationsgrad  $X_n$  führt zu:

$$X_n = \frac{1}{\frac{1}{X_{n,0}} + C_R \frac{[R]}{[M]}} \quad (35)$$

Anhand dieser Gleichung kann der zu erwartende Polymerisationsgrad  $X_n$  bei unterschiedlicher Regler-/Monomerkonzentration berechnet werden.



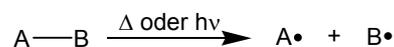


**Abbildung 1-10:** Polymere mit zwei Initiatorfragmenten an den Kettenenden durch Kettenübertragungsreaktionen

Dabei können die Initiatoren auch eine symmetrische Struktur aufweisen, d.h.  $R = R'$  und die beiden identischen Radikale nehmen sowohl an der Initiierung als auch an der Primärradikalterminierung teil. In den anderen Fällen ist, z.B.,  $R\cdot$  das reaktive Radikal, das nur an der Initiierung teilnimmt und  $R'\cdot$  das „nicht-reaktive“ Radikal, das nicht an der Initiierung teilnehmen kann und nur als Primärradikalterminator fungiert. Diese radikalische Polymerisation kann man einfach als eine Insertion der Monomermoleküle in die  $R-R'$ -Bindung des Initiators ansehen. Mit dieser Methode kann die Endgruppenstruktur von Polymeren durch den Initiator kontrollieren werden, da nur Polymere mit der Struktur  $RMR'$  entstehen..

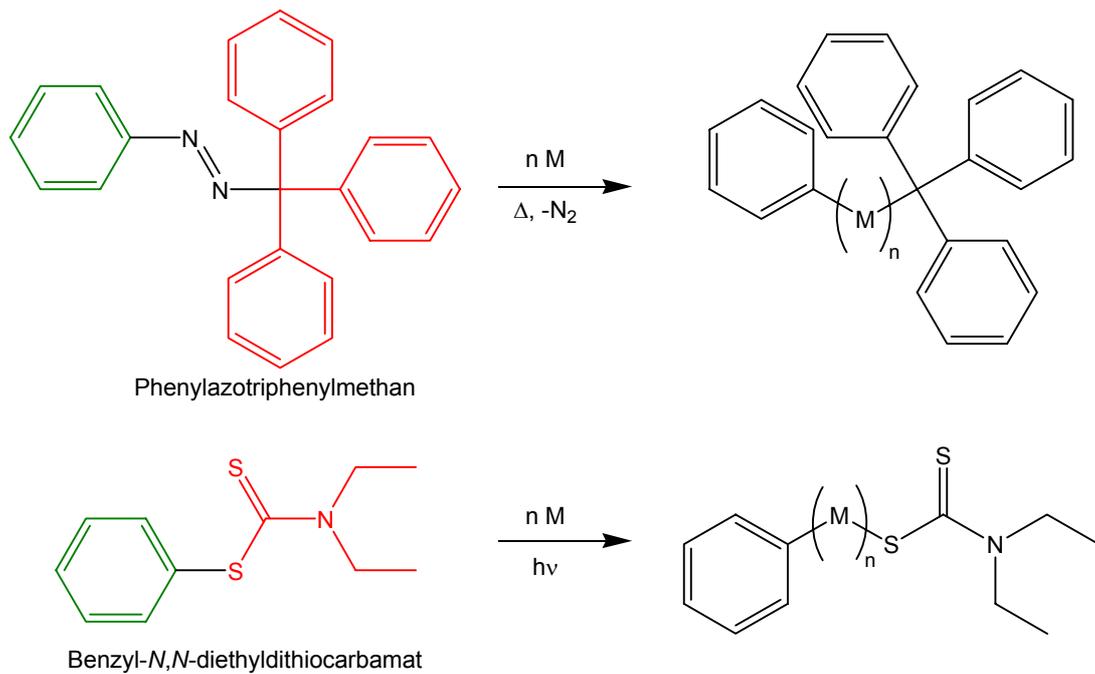
Otsu<sup>[19]</sup> hat für diese Art der Initiatoren den Namen „Iniferter“ (*initiator-transfer agent-terminator*) vorgeschlagen. Viele Radikalinitiatoren, wie Peroxide, Azoverbindungen, Tetraphenylethanderivate und organische Schwefelverbindungen, können bei geeigneten Monomeren und Polymerisationsbedingungen als Iniferter fungieren. Einige Peroxide weisen eine relativ hohe Kettenübertragungsreaktivität auf, die zu der Bildung von bifunktionellen Oligomeren oder Polymeren führt. Aliphatische Azoverbindungen hingegen zeigen keine Kettenübertragungsreaktivität. Um so wichtiger ist aber die Tatsache, dass bei Verwendung von einigen unsymmetrischen sowie Tetraphenylazoverbindungen Primärradikalterminierung auftritt. Organische Schwefelverbindungen, wie Alkyl- oder Arylsulfide und -disulfide, haben hohe Kettentransferreaktivitäten und ein Teil der gebildeten Thiylradikale kann zu Primärradikalterminierung führen, da sie für die Reinitiierungen der Polymerisation nicht reaktiv genug sind.

Bei den Inifertern unterscheidet man zwei Typen: A-B und B-B. Iniferter vom A-B-Typ dissoziieren thermisch oder photochemisch in zwei unterschiedliche Radikale  $A\cdot$  und  $B\cdot$ .



**Abbildung 1-11:** Thermolytische bzw. photolytische Dissoziation von Inifertern des A-B-Typs

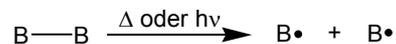
$A\cdot$  sind dabei die reaktiven Radikale, die nur in der Initiierung teilnehmen, während  $B\cdot$  weniger- oder nichtreaktiven Radikale sind, die eine Polymerisierung nicht initiieren können und nur die wachsende Radikalkette terminieren. Phenylazotriphenylmethan und Benzyl-*N,N*-diethyldithiocarbamat sind Beispiele für diesen Typ (Abbildung 1-12). Sie dissoziieren thermisch oder photochemisch an den schwachen Bindungen und die Monomere werden dann durch Kettenwachstumsschritte eingefügt. Anschließend folgt die Terminierung der wachsenden Kette und/oder ein Kettentransfer. Dabei entstehen Polymere, die an beiden Kettenenden Iniferterbindungen beinhalten und die deshalb als polymere Iniferter wirken können.



**Abbildung 1-12:** Phenyltriphenylmethan und Benzyl-*N,N*-diethyldithiocarbamat als Iniferterbeispiele für den A-B-Typ (Der grüne Molekülteil bildet das reaktive Radikal, der Rote das weniger- bzw. nichtreaktive Radikal)

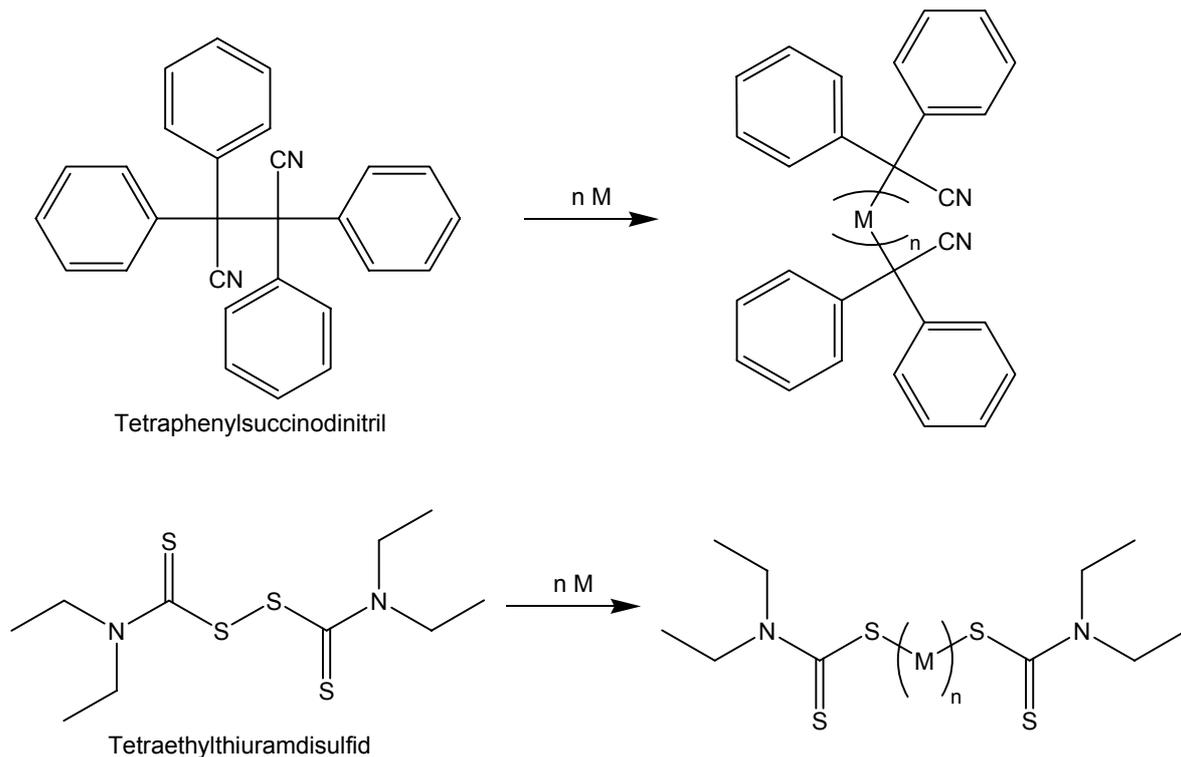
In der Abbildung Abbildung 1-12 sind die Molekülteile, die das reaktive Radikal bilden, grün markiert, während die weniger- bzw. nichtreaktiven Radikalanteile rot gekennzeichnet sind.

Der zweite Typ von Inifertern dissoziiert in zwei identische Radikale:



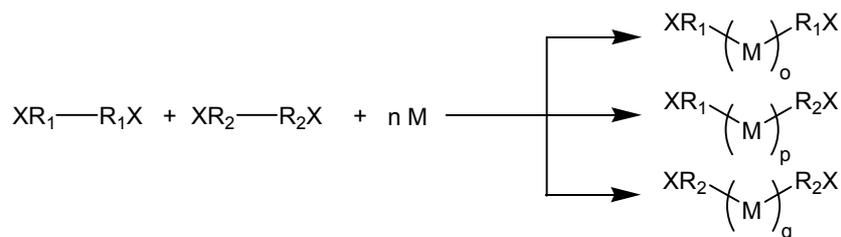
**Abbildung 1-13:** Thermolytische bzw. photolytische Dissoziation von Inifertern des B-B-Typs

Hierbei sind  $B\cdot$  weniger reaktive Radikale, die sowohl den Kettenwachstum starten, als auch die Radikalkette terminieren können. Beispiele hierfür sind u.a. Tetraphenylsuccinodinitril und Tetraethylthiuramdisulfid (Abbildung 1-14). Sie bilden während der radikalischen Polymerisation Polymere mit identischen Iniferterfragmenten an beiden Kettenenden. Sie sind somit auch polymere Iniferter. Weiterhin haben Otsu *et al.*<sup>[20]</sup> ein Zwei-Komponenten Inifertersystem vorgeschlagen. In diesem werden die Wirkungsweisen eines Iniferters und eines Kettenüberträgers kombiniert, um die Struktur der Polymerkettenenden zu kontrollieren, wenn dies mit nur einer Komponente schwierig ist. Das System besteht aus zwei Komponenten, die die gleiche funktionelle Gruppe tragen (Abbildung 1-15). Bei der einen Komponente handelt es sich um einen Iniferter oder einen Initiator ( $XR_1-R_1X$ ) und bei dem anderen um den Kettenüberträger ( $XR_2-R_2X$ ). Wenn die radikalische Polymerisation in Gegenwart dieser beiden Substanzen durchgeführt wird, werden Polymere mit drei Typen von Endgruppen produziert (Abbildung 1-15).

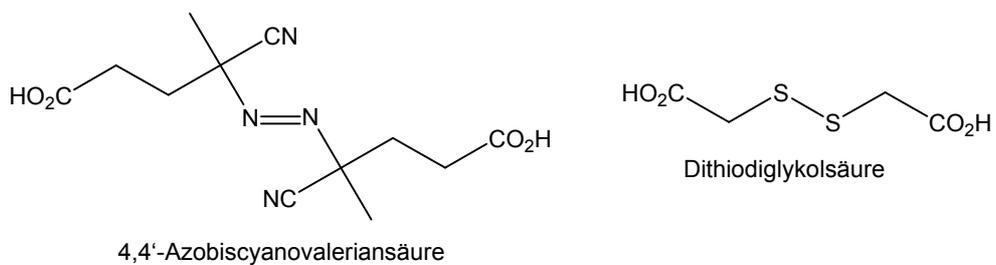


**Abbildung 1-14:** Tetraphenylsuccinodinitril und Tetraethylthiuramdisulfid als Iniferterbeispiele für den B-B-Typ

Die funktionelle Endgruppe X an beiden Kettenenden ist aber bei allen Polymeren gleich. Mit diesem Zwei-Komponenten System können daher telechele Polymere leicht synthetisiert werden. Eine Beispiel für ein solches System ist die Verwendung von 4,4'-Azobiscyanovaleriansäure als Initiator und Dithioglykolsäure als Kettenüberträger um Polymere mit Carbonsäureendgruppen zu synthetisieren.



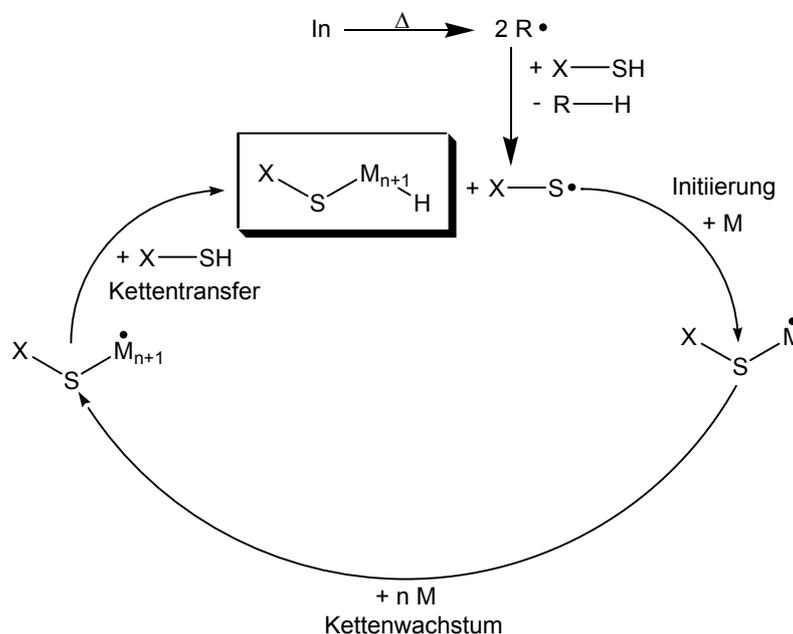
**Abbildung 1-15:** Produkte bei der Polymerisation mit einem Zwei-Komponenten-Iniferter



**Abbildung 1-16:** Zweikomponenten-Iniferter-System bestehend aus 4,4'-Azobisvaleriansäure und Dithioglykolsäure

## 1.5 Cysteinderivate und Mercaptane als Kettenüberträger in radikalischen Polymerisationen

Cystein und seine Derivate gehören zur Stoffklasse der Mercapto- $\alpha$ -amino-monocarbonsäuren. Mercaptane sind dafür bekannt, dass sie bei radikalischen Polymerisationen durch H-Übertragungsreaktionen den Polymerisationsgrad beeinflussen (s. 1.3.7). Der Wasserstoff der Thiofunktion des Cysteins wird durch die Übertragungsreaktion an die wachsende Polymerkette gebunden und bewirkt damit die Terminierung der wachsenden Kette. Das entstandene Thiylradikal seinerseits startet eine neue Polymerkette und bewirkt damit die Funktionalisierung des Polymers (Abbildung 1-17).



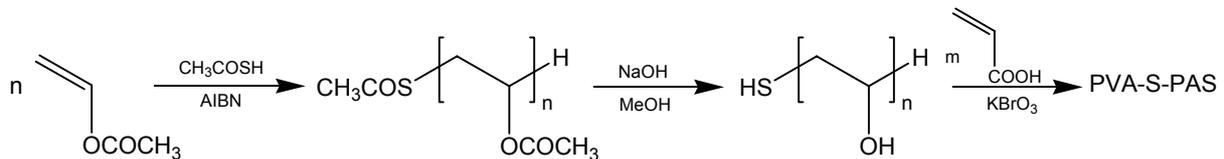
**Abbildung 1-17:** Idealer Polymerisationszyklus unter Verwendung von thiolhaltigen Kettenüberträgern

Eine Polymerisation mit einem ähnlichen Kettenübertragungsmechanismus führten Rimmer *et al.*<sup>[21]</sup> mit 3-Methylbutan-2-on als nicht-thiolhaltigen Kettenüberträger und *N*-Vinylpyrrolidinon als Monomer erfolgreich durch.

Während Cysteinderivate als Regler für die radikalische Polymerisation relativ häufig verwendet werden, ist die Nutzung dieser als Kettenüberträger in radikalischen Polymerisationen noch nicht so häufig durchgeführt worden.

Maiti und Palit<sup>[2]</sup> verwendeten 1971 Cystein und Kaliumbromat als Redoxsystem für die Polymerisation von MMA im wässrigen Medium. Obwohl der Mechanismus noch nicht klar war, nahmen sie an, dass in der Redoxreaktion ein Thiylradikal entstand, welches dann die Polymerisation startete. Einige Jahre später wurde über die Polymerisation von Acrylamid im wässrigen Medium mit einem Redoxsystem aus Thioglykol und Kaliumbromat berichtet.<sup>[3]</sup> Sato *et al.*<sup>[4, 5]</sup> synthetisierten Polyvinylalkohole (PVA) mit reaktiven Thiolgruppen an einem Ende (PVA-SH). Mit PVA-SH als Reduktant und Kaliumbromat als Oxidant führten sie die wässrige

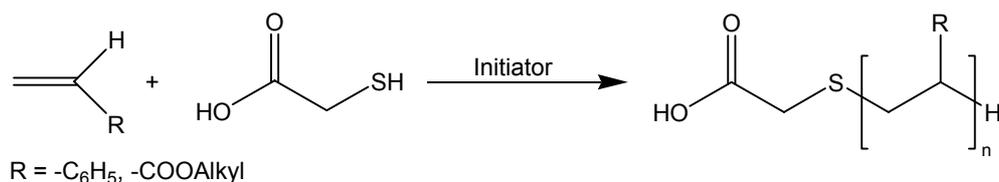
Polymerisation von Acrylsäure (AS), Acrylamid (AA) und anderen Vinylmonomeren durch. Sie nahmen an, dass es sich bei den entstandenen wasserlöslichen Polymeren um Blockcopolymer handelt, in denen der PVA-Block durch eine Thioethergruppe mit dem zweiten Block verbunden ist.



**Abbildung 1-18:** PVA-*b*-PAS durch radikalische Polymerisation von Vinylacetat in Gegenwart von Thioessigsäure, alkalische Methanolyse und anschließende Block-polymerisation von Acrylsäure mit einem Redoxinitiator

Okaya *et al.*<sup>[6, 22]</sup> verwendeten Cystein und Kaliumbromat für die Polymerisation von Acrylamid im wässrigen Medium. Anhand von kinetischen Untersuchungen fanden sie, dass das „Wurzel-I“-Gesetz näherungsweise erfüllt wird und es sich somit um ein typisches Initiatorsystem für freie radikalische Polymerisationen handelt. Aufgrund der bestimmten Aktivierungsenergien handelt es sich aber auch um ein typisches Redoxinitiatorsystem. Weitere Untersuchungen zeigten, dass Cystein auch die Rolle eines Kettenüberträgers, d.h. in diesem Fall eines Reglers, einnimmt und den Polymerisationsgrad kontrolliert.

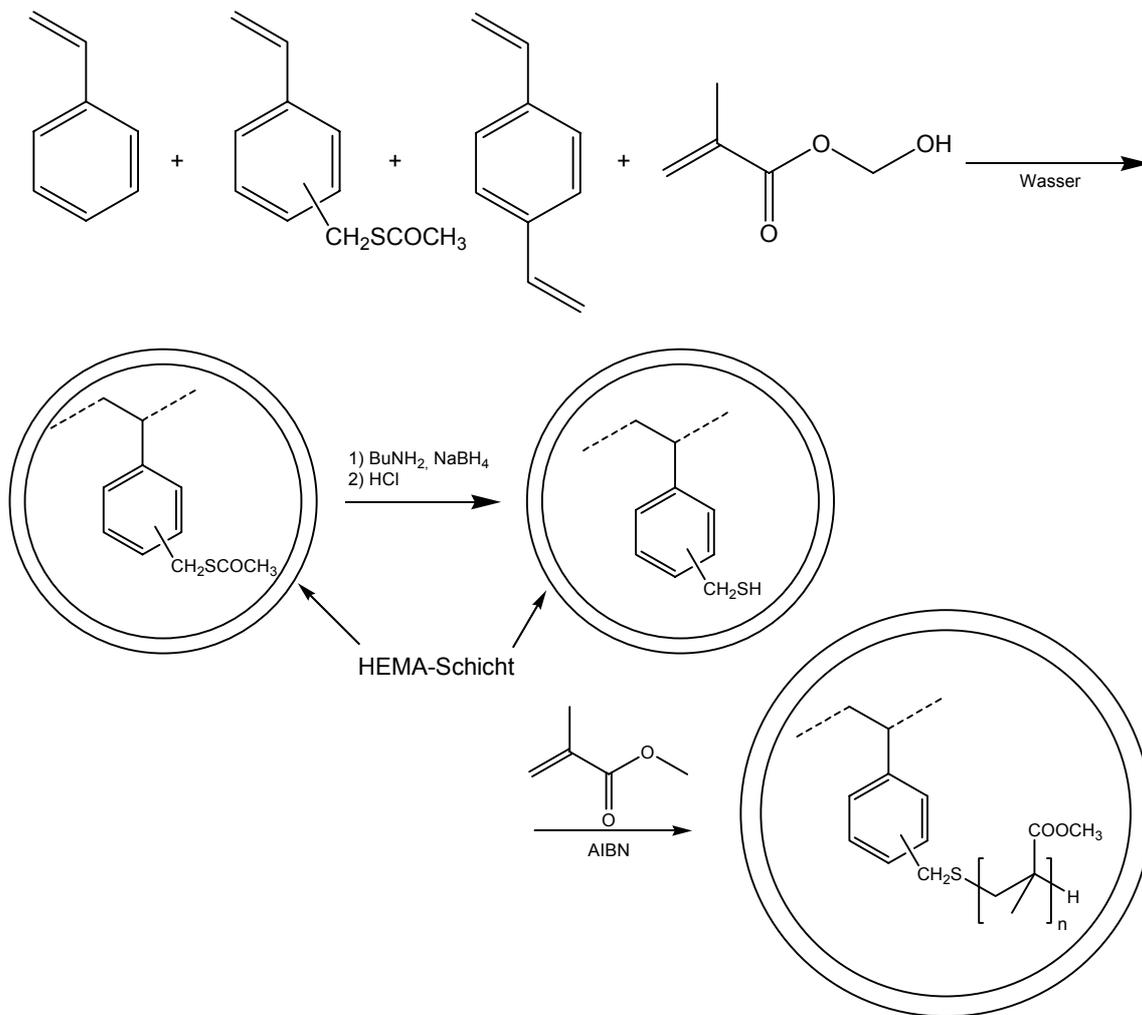
Diese Kettenübertragung bei radikalischen Polymerisationen wurde auch bei der Synthese von Makromonomeren<sup>[23, 24]</sup> sowie bei funktionalisierten Oligomeren und Polymeren verwendet. Yamashita *et al.*<sup>[25, 26]</sup> untersuchten die Polymerisation verschiedener Vinylmonomere in Anwesenheit von Thioglycolsäure (Abbildung 1-19) und Thiomaleinsäure.



**Abbildung 1-19:** radikalische Polymerisation unter Einsatz eines funktionalisierten Mercaptans als Regler

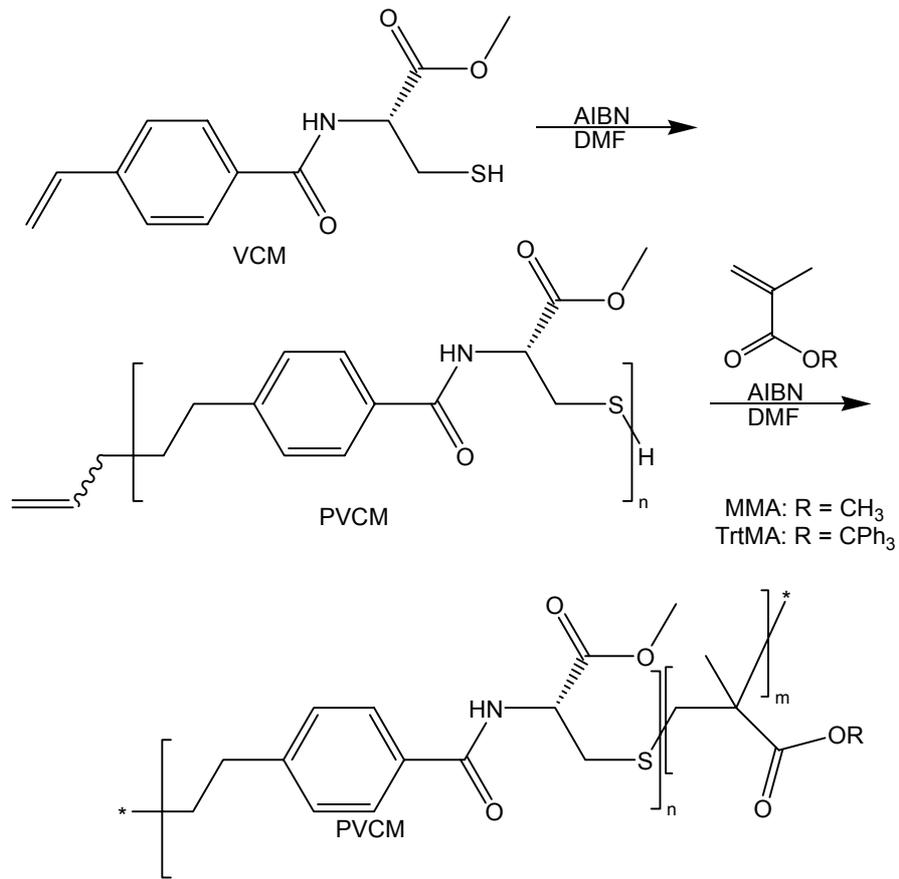
Darüber hinaus wurden bisher Iodessigsäure<sup>[27]</sup>, 3-Mercaptopropionsäure<sup>[28, 29]</sup> und 2-Mercaptoethanol<sup>[30-33]</sup> als Übertragungsreagenz bei der radikalischen Polymerisation zum Aufbau von Makromonomeren verwendet.

Auch Polymere mit mehreren Thiolgruppen wurden als Kettenüberträger bei Pfropfpolymerisationen verwendet. Kihara *et al.*<sup>[7]</sup> synthetisierten ein Mikrogel aus (Vinylbenzyl)-*S*-thioacetat mit Styrol, HEMA und Divinylbenzol. Nach Aminolyse mit Butylamin und NaBH<sub>4</sub> zum entfernen der *S*-Acetylgruppe erhielten sie das entsprechende Mikrogel mit freien Thiolgruppen. Methylmethacrylat wurde dann in Gegenwart dieses Mikrogels radikalisch polymerisiert und sie erhielten nach entfernen von Homo-PMMA das PMMA-gepfropfte Mikrogel:



**Abbildung 1-20:** Thiolhaltiges Mikrogel als Kettenüberträger in Propylpolymerisationen

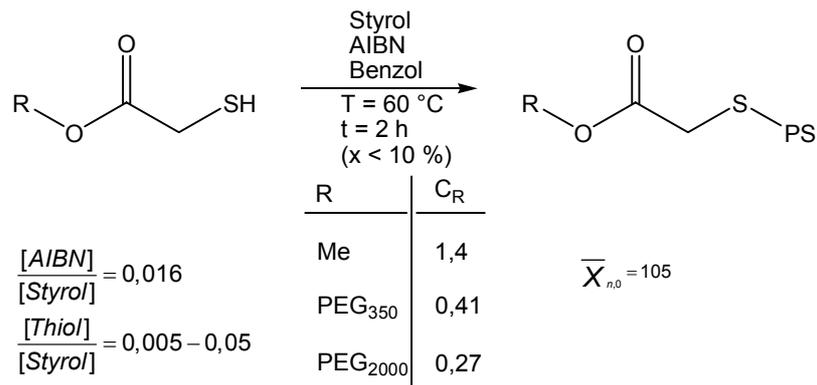
Endo *et al.*<sup>[34]</sup> stellten schließlich aus *N*-4-Vinylbenzoyl-*L*-cysteinmethylester (VCM) mittels radikalischer Polyaddition in Gegenwart von AIBN als Initiator das sowohl thiol- als auch olefinterminierte Polymer Poly(*N*-4-vinylbenzoyl-*L*-cysteinmethylester) (PVCM) her. Dieses wurde dann zusammen mit MMA bzw. Tritylmethacrylat (TrtMA) und AIBN in DMF polymerisiert. Bei den entstandenen Polymeren handelt es sich um die entsprechenden Blockcopolymeren (PVCM-*block*-PMMA bzw. PVCM-*block*-PTrtMA). Die Initiierung dieser Polymerisationen war die Addition eines Thylradikals des PVCM-Endes an MMA bzw. TrtMA. Die Thiolkomponente fungierte in diesem Fall also als Makroiniferter.



**Abbildung 1-21:** Synthese von PVCM und anschließende radikalische Polymerisation mit MMA bzw. TrtMA

## 1.6 Thiolhaltige Polyethylenglykole als Makroiniferter

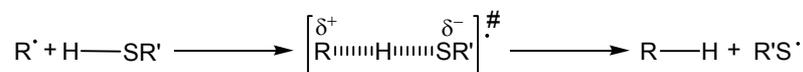
In der Literatur sind mehrere Beispiele für Polyethylenglykole mit Thiolendgruppen in der radikalischen Polymerisation bekannt. Vor allem Gnanou *et al.*<sup>[35]</sup> haben auf diesem Gebiet einige Synthesen veröffentlicht. Ihr System basiert auf Mercaptoessigsäure, welche über eine Esterfunktion an verschiedene Polyethylenglykole angebunden wurde. Sie führten dann mit diesen Makroinifertern Styrolpolymerisationen in Benzol durch.



**Abbildung 1-22:** Polymerisation von Mercaptoessigsäureestern mit Styrol in Benzol

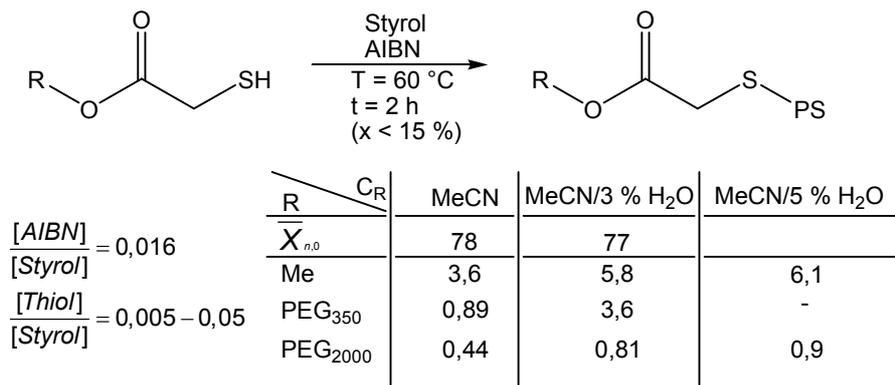
In diesem Beispiel ist die Mayo-Gleichung näherungsweise erfüllt (s. Theorie zur radikalischen Polymerisation, Kap. 1.3). Sie fanden heraus, dass die Übertragungskonstante mit steigender PEG-Kettenlänge sank. Dies schrieben sie der Inkompatibilität zwischen Polymerkette und Thiolkomponente, sowie der Größe der Thiolkomponente und der daraus resultierenden verringerten Erreichbarkeit der Überträgerfunktion zu.

Tronche *et al.*<sup>[36]</sup> fanden einen stark polarisierten Übergangszustand für den Wasserstofftransfer bei Thiolen. Daraus folgt, dass in polareren Lösungsmitteln der radikalische Übergangszustand stabiler und damit die Rate der Thiolreaktion erhöht ist:



**Abbildung 1-23:** Polarisierter Übergangszustand beim Wasserstofftransfer

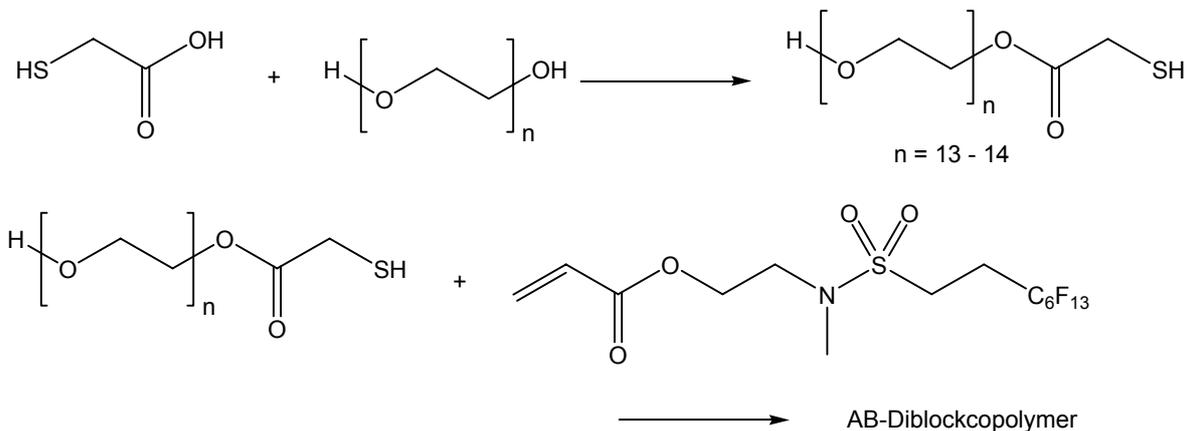
Aufgrund dieser Ergebnisse führten Gnanou *et al.*<sup>[37]</sup> Styrolpolymerisationen in Acetonitril und Acetonitril-Wasser-Gemischen durch.



**Abbildung 1-24:** Polymerisation von Mercaptoessigsäureestern mit Styrol in Acetonitril und Acetonitril-Wasser-Mischungen

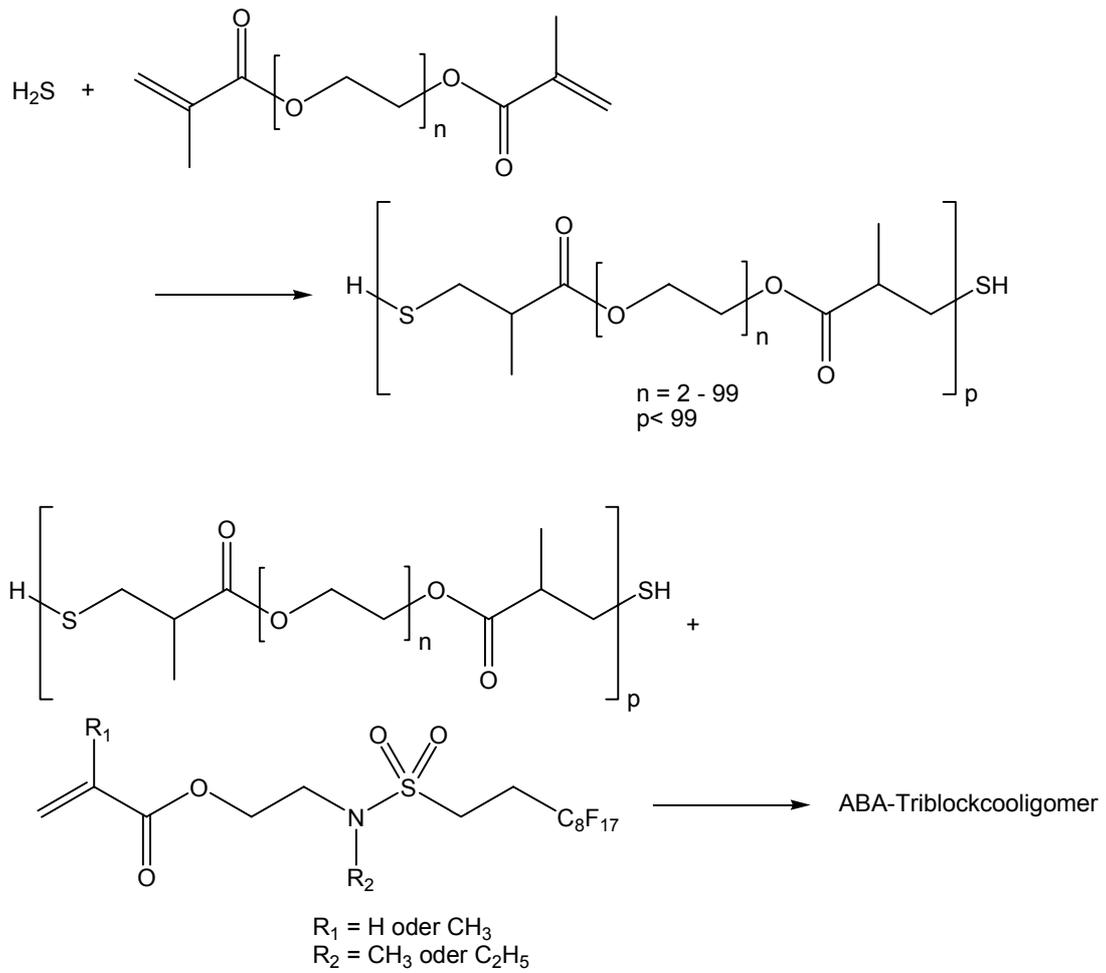
Hier steigt die Übertragungskonstante mit steigender Polarität des Lösungsmittels bei polarisierbaren Thiolen (R = Me). Auch bei auf PEG basierenden Thiolen nimmt  $C_R$  zu. Dies liegt an der freien Zugänglichkeit der transferierenden Funktion für wachsende PS-Makroradikale und der Polarisierung der Transferfunktion. Im Fall von MeCN/5 % H<sub>2</sub>O ist die Übertragungskonstante fast ideal, d.h.  $k_{tr,R} = k_p \cdot [Thiol]/[Styrol] \approx$  konstant für die gesamte Polymerisation. Daraus resultieren gut definierte PEG-b-PS Blockcopolymer. Mit steigender Polarität des Lösungsmittels steigt aber auch die Terminierung durch Disproportionierung. Ein zu hoher Wasseranteil im Lösungsmittel oder eine zu geringe Menge an Thiol-PEG-Derivat führt zum frühzeitigem Ausfallen des Polymers.

Dieser Makroiniferter auf Basis von Mercaptoessigsäure und PEG wird auch kommerziell genutzt<sup>[38, 39]</sup>.



**Abbildung 1-25:** Polymerisation von Mercaptoessigsäureestern mit fluorierten Acrylaten

Dieses Produkt wird unter dem Namen Foraperle<sup>®</sup> kommerziell vertrieben. Weitere Systeme auf Basis von modifiziertem Polyethylenglykol entstehen durch die Polyaddition von Bismethacrylaten und Schwefelwasserstoff zu Polysulfiden<sup>[40-42]</sup>.



**Abbildung 1-26:** Polysulfide aus PEG-Bismethacrylaten und Schwefelwasserstoff und deren radikalische Polymerisation mit fluorierten Acrylaten und Methacrylaten

## 1.7 Aufgabenstellung

Ziel dieser Forschungsarbeit ist die Synthese eines neuen "Macroiniferter" ("initiator", "transfer agent" und/oder "terminator"), basierend auf Polyethylenglykol als Polymer-Grundkörper mit Cystein oder Thiolendgruppen als Transferfunktionalität. Dieser hydrophile "Makroiniferter" soll dann als Zwei-Komponenten-Iniferterssystem mit einem Initiator in einer radikalischen Polymerisation mit hydrophoben Monomeren zum Aufbau von amphiphilen Blockcopolymeren verwendet werden.

Entsprechend der vorausgegangenen Ausführungen ergaben sich folgende Arbeitsschritte für die vorliegende Arbeit:

1. Synthese und Schutz der Cysteinderivate
  - 1.1. Schutz der Amino- und Thiolfunktion
  - 1.2. Schutz der Säure- und Thiolfunktion
2. Synthese der Polyethylenglykolderivate
  - 2.1. Synthese von geeigneten Aminoderivaten für eine Kupplung über die Säurefunktion der Cysteinderivate
  - 2.2. Synthese von geeigneten Polyethylenglykolderivaten mit nukleofugen Gruppen für eine Kupplung über die Aminofunktion der Cysteinderivate
3. Kupplung der Cysteinderivate mit kurzkettigen Aminen unter Verwendung verschiedener Kupplungstechniken
4. Kupplung der Cysteinderivate mit den Polyethylenglykolderivaten
  - 4.1. Anwenden der mit den kurzkettigen Aminen gemachten Erkenntnisse für die Kupplung über die Säurefunktion der Cysteinderivate
  - 4.2. Kupplung der Cystein- und Polyethylenglykolderivate über die Aminofunktion der Cysteinderivate
5. Freisetzen der Thiolfunktion aus den geschützten Cysteineinheiten im Makroiniferter
6. Polymerisation der erhaltenen Makroiniferter mit hydrophoben Monomeren
7. Weitere Methoden zur Synthese von thiolhaltigen Initiatoren und Makroinifertern

Eine weitere Anforderung war, dass diese Synthesen so „einfach“ wie möglich gestaltet werden, um sie ohne viel Aufwand und Kosten in industrielle Prozesse einzuführen zu können.

## 2 Allgemeiner Teil

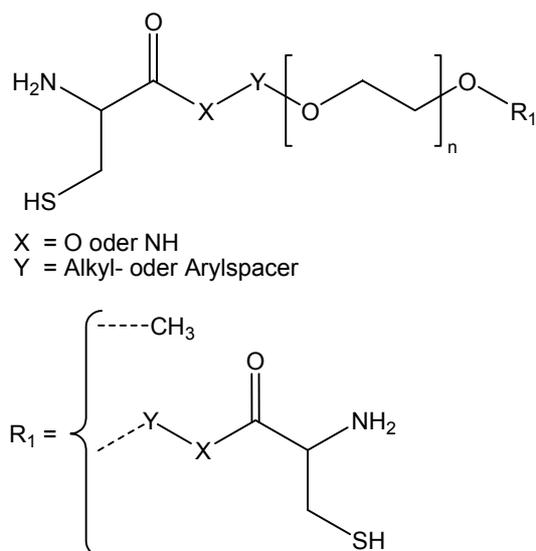
Amphiphile Blockcopolymere bestehend aus hydrophilen und hydrophoben Blöcken sind der Inhalt zahlreicher Studien. In diesen haben die Blockcopolymeren mit hydrophilen Polyethylenoxid-Blöcken und anderen hydrophoben Blöcken ein gesteigerte Aufmerksamkeit erhalten, da die PEO-Blöcke nicht nur hydrophilen Charakter aufweisen, sondern auch nichtionisch und kristallin sind und zudem noch monovalente Metallkationen komplexieren können. Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, ruft die amphiphile Natur dieser Blockcopolymere mit inkompatiblen Segmenten eine Reihe von speziellen Eigenschaften in selektiven Lösungsmitteln, an Oberflächen<sup>[43]</sup> sowie in Bulk hervor.

Der Aufbau der amphiphilen Blockcopolymere erfolgte in den meisten Fällen durch die in Kapitel 1.1 dargestellten Methoden. Einen umfassenden Überblick und eine größere Auswahl an Literatur geben die Übersichtsartikel von Xie<sup>[44]</sup> und Velichkova<sup>[45]</sup>. Allen Methoden gleich ist aber die Tatsache, dass die amphiphilen Blockcopolymere nicht mehr modifiziert werden können. Der Einbau einer trifunktionellen Cysteineinheit zwischen dem hydrophoben und dem hydrophilen Block sollte einige Vorteile bringen. Zum einen kann die Thiofunktion als Kettenüberträger zum Aufbau des zweiten Blocks mittels einer radikalischen Polymerisation verwendet werden, zum anderen kann man entweder vor oder nach dem Aufbau des zweiten Blocks an der noch freien Funktionalität weitere Reste einführen. Auf diese Art könnte man dann die Eigenschaften der amphiphilen Blockcopolymere durch Einbau geeigneter Moleküle an die Einsatzanforderungen anpassen.

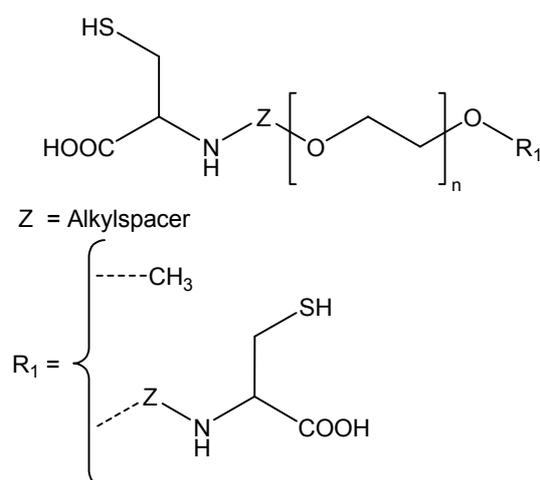
Auch der Einbau kleinerer Moleküle kann bei entsprechend kurzen hydrophoben und hydrophilen Blöcken zu einer Änderung der Eigenschaften führen. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich mit Polyethylenglykolen im Molekulargewichtsbereich von 350 g/mol bis 2000 g/mol gearbeitet.

### 2.1 Synthese der Makroiniferter

Für die Synthese der Makroiniferter auf Basis von Cystein und Polyethylenglykol gibt es zwei verschiedene Ansatzmöglichkeiten. Cystein kann entweder über die Säurefunktionalität oder über die Aminofunktionalität an Polyethylenglykol gebunden werden (Abbildung 2-1 und Abbildung 2-2):



**Abbildung 2-1:** Verknüpfung von Cystein und PEG über Säuregruppe



**Abbildung 2-2:** Verknüpfung von Cystein und PEG über Aminogruppe

Da Carbonsäureester eine ca. 100fach höhere Hydrolyselabilität als Carbonsäureamide aufweisen, wird in der vorliegenden Arbeit die Verknüpfung mittels einer Amidbindung versucht. Aufgrund der Empfindlichkeit der Cysteinmoleküle gegenüber Oxidation und Eliminierung ist es notwendig, die  $\beta$ -Thiolgruppe zusätzlich zu der Aminogruppe oder der Carboxylgruppe während der Synthese der Cysteinderivate zu schützen. Gewöhnlich wird dies durch die Überführung der  $\beta$ -Thiolgruppe in einen S-Benzylthioether oder durch die Oxidation zu Cystinderivaten erreicht. Die Aminogruppe wird meistens durch  $N^\alpha$ -Carbobenzyoxygruppen ( $N^\alpha$ -Urethangruppen) geschützt. Dabei sind wichtige Anforderungen an diese Schutzgruppen, dass sie mit geringem Aufwand wieder entfernt werden können. Sowohl die Carbobenzyoxygruppe, als auch die S-Benzylgruppe oder die Disulfidverknüpfung können leicht durch reduktive Methoden gespalten werden. Die relativ hohen Preise bei den käuflichen PEG-Derivaten und die Tatsache, dass PEG mit verschiedenen Molekulargewichten industriell in großen Mengen verfügbar

ist, wurden zum Anlass genommen, die für die Kupplungsreaktionen benötigten Derivate selbst zu synthetisieren.

Die Synthese der Makroiniferter soll wie beschrieben in vier Schritten durchgeführt werden:

1. Synthese der Cysteinderivate (Schützen von Cystein)
2. Synthese der PEG-Derivate
3. Kupplung von Cystein- und PEG-Derivaten
4. Entschützen der Thioifunktionalität

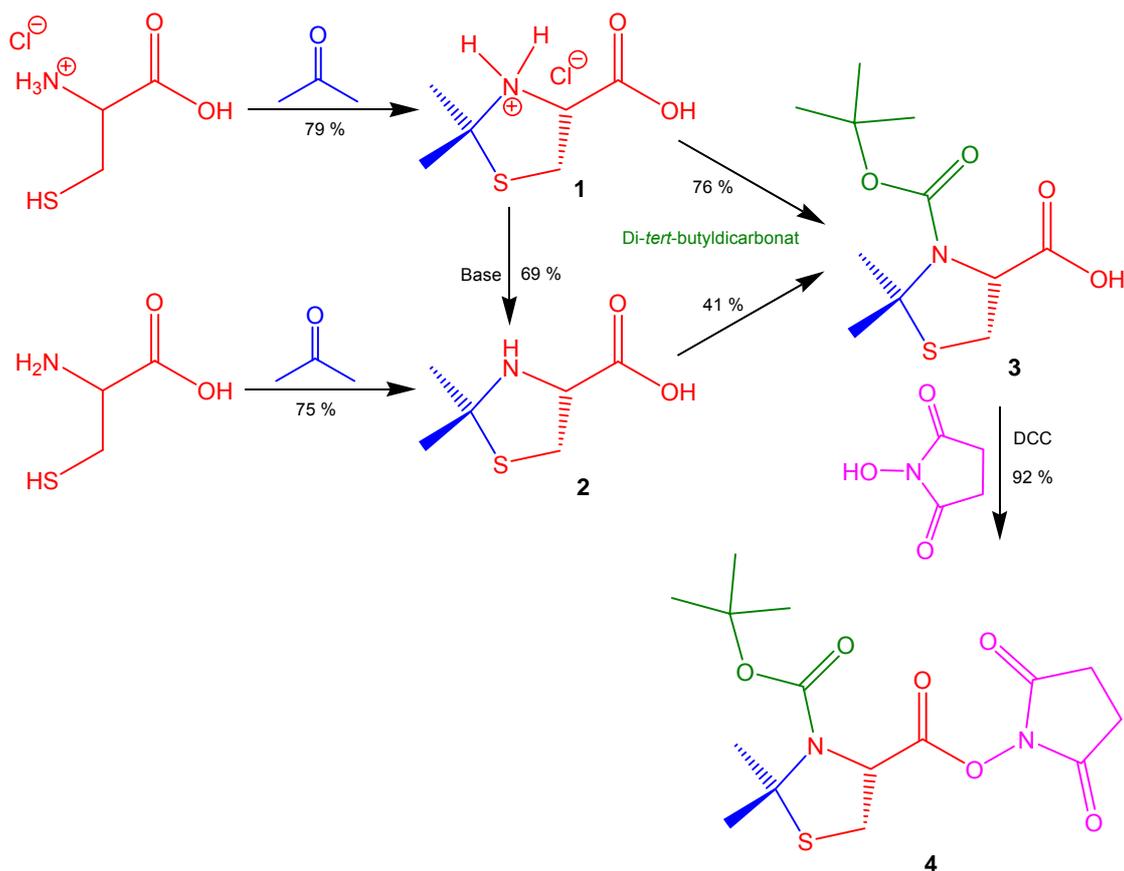
Im folgenden werden jeweils die durchgeführten Synthesen der Cystein- und PEG-Derivate beschrieben. Anschließend folgt eine Beschreibung der Kupplungsversuche über die Säure- bzw. die Aminofunktionalität.

### 2.1.1 Synthese der Cysteinderivate

Aufgrund der Trifunktionalität von Cystein muss vor dem Kupplungsschritt mit den PEG-Derivaten die Thiol- und die Aminogruppe, bzw. die Thiol- und die Säuregruppe geschützt werden

#### 2.1.1.1 Schutz der Thiol- und Aminogruppe

Ideal wäre eine Schutzgruppe, die sowohl die Amino- als auch die Thiol-Funktion schützt und relativ leicht wieder abgespalten werden kann. Ein Kandidat für diesen Zweck ist 2,2-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäure (4-DMT, **2**), die zum ersten Mal als ungewünschtes Produkt und Fehlerquelle bei der Linderstrom-Lang Aminosäure-Titration (Aceton-HCl) von cysteinhaltigen Peptiden identifiziert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass in wässrigen Lösungen Cystein und Aceton leicht zu 4-DMT und wieder zurück reagieren.<sup>[46]</sup> In neueren Studien wurden 2,2-bisalkyl-substituierte Thiazolidine unter sauren oder basischen Bedingungen verlässlich zu den entsprechenden Aminothiolverbindungen hydrolysiert.<sup>[46-52]</sup> Dieses Verfahren wird auch in der Synthese von Penicillin<sup>[53]</sup>, des Tripeptides Gluthathion<sup>[51]</sup>, sowie anderer Peptide<sup>[50, 54]</sup> eingesetzt.

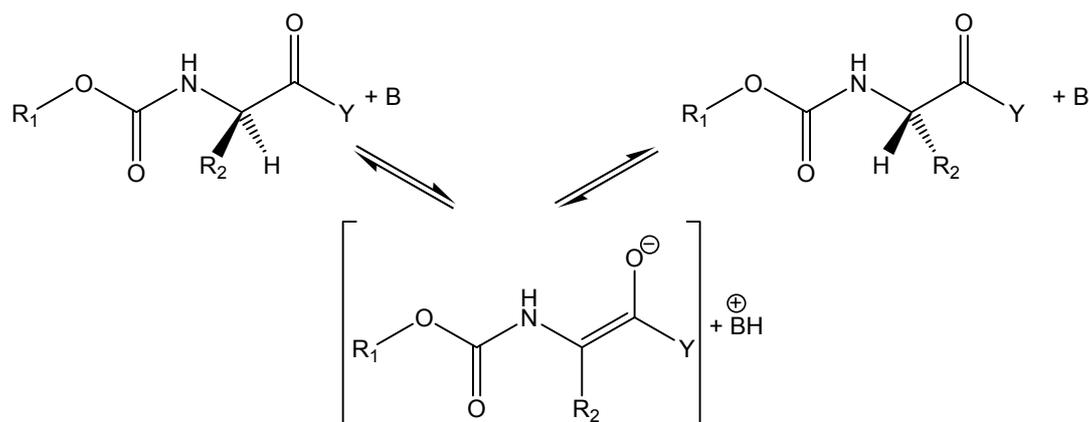


**Abbildung 2-3:** Synthese des *N*-Hydroxysuccinimid-aktivierten Esters von 3-Boc-4-DMT (**4**)

Um die Bildung von Nebenprodukten bei den Kupplungsreaktionen zu vermeiden, muss auch die sekundäre Aminofunktion von 4-DMT geschützt werden. In der Peptidsynthese hat sich unter anderem die *tert*-Butyloxycarbonylschutzgruppe (Boc) zum Schutz von Aminofunktionen bewährt. 3-Boc-4-DMT (**3**) wurde von Woodward *et al.*<sup>[55, 56]</sup> als Ausgangsmaterial für die Synthese von Cephalosporin C durch die Reaktion von 4-DMT mit dem *in situ* hergestellten hoch instabilen *tert*-Butyloxycarbonylchlorid hergestellt. Bei der Herstellung von 3-Boc-4-DMT (**3**) mit dem stabileren kommerziell erhältlichen Di-*tert*-butyldicarbonat treten zwei Probleme auf. Zum ersten ist der Stickstoff der 4-DMT sterisch gehindert, da er an einen tertiären und an einen sekundären Kohlenstoff mit elektronenziehender Carboxylatgruppe gebunden ist.<sup>[50]</sup> Zum zweiten sind die an der 2-Position substituierten 4-DMT, wie oben erwähnt, anfällig für eine basische Hydrolyse und die gängigen Methoden zur Einführung der Boc-Gruppe beinhalten den Gebrauch starker Basen. Die Verwendung des Hydrochlorids von 4-DMT (**1**) in Kombination mit einem kleinen Überschuss an Triethylamin führt dennoch zu guten Ergebnissen und hohen Ausbeuten, während 4-DMT selbst nur geringe Ausbeuten liefert.

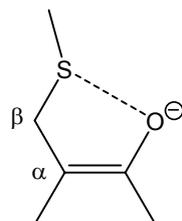
Ein weiteres Problem von Aminosäurederivaten, vor allem bei aktivierten Estern von *N*<sup>α</sup>-Urethan-geschützten S-Alkylcystein, ist die ungewöhnlich hohe Racemisierungsrate in Gegenwart tertiärer Basen.<sup>[52, 57-60]</sup> Umfassende Studien von Kovacs<sup>[61, 62]</sup> haben dieses Problem bestätigt und gezeigt, dass die Racemisierung

über einen lösungsmittelumschlossenen Enolisierungsmechanismus durch  $H^\alpha$ -Abstraktion verläuft.<sup>[63, 64]</sup>



**Abbildung 2-4:** Racemisierung von Aminosäuren mit Basen über Enolisierungsmechanismus

Vor allem bei Cystein ist diese Enolisierung zum Teil schneller als Kupplungsreaktionen, da der Enolat-Übergangszustand durch Überlappung der Schwefel-*d*-Orbitale mit den Sauerstoff-*p*-Orbitalen stabilisiert wird:



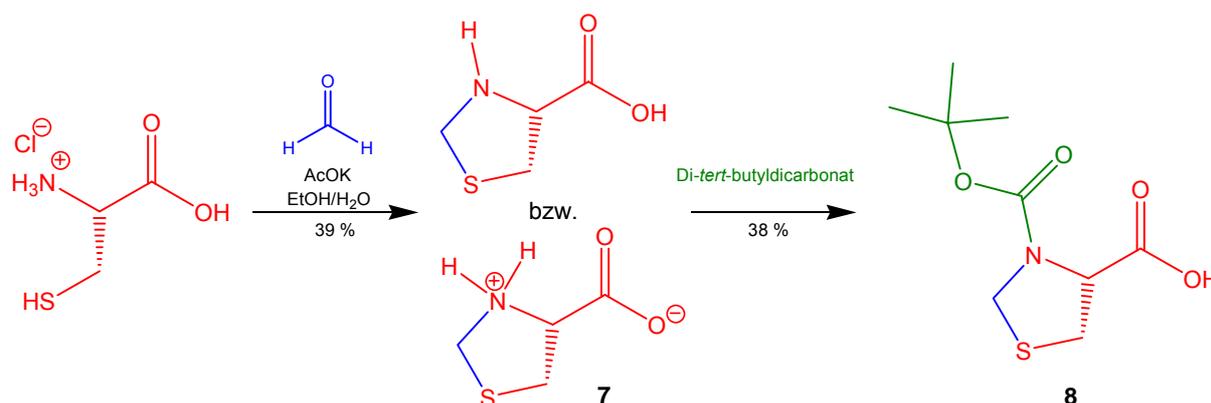
**Abbildung 2-5:** Stabilisierung des Enolat-Übergangszustandes bei Cystein

Die Racemisierungstendenz von Cystein ist dabei um so höher, je größer die „elektronenziehende“ Wirkung der Substituenten am Schwefel ist.

Weiterführende Studien von Jones<sup>[65]</sup> identifizierten Thiazolidin-4-carbonsäuren jedoch als eine strukturelle Anomalie, die eine mindestens 1000fach höhere Resistenz gegen Racemisierung aufweisen als die analogen aktivierten Ester von S-Benzylcysteinen. Auch die Racemisierungsrate  $N^\alpha$ -Urethan-geschützter 4-THZ-Derivate ist ca. 50fach geringer als die der analogen  $N^\alpha$ -Urethan-geschützten S-Alkylcystein-Derivate.<sup>[66]</sup> Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit der *N*-Hydroxysuccinimid-aktivierte Ester<sup>[67, 68]</sup> von 3-Boc-4-DMT synthetisiert (**4**). Ein geringer oder sogar ganz unterdrückter Anteil an racemischen Cysteineinheiten im Makroiniferter oder im amphiphilen Blockcopolymer können bei biomedizinischen Anwendungen im Körper bei den Abbauprozessen von Bedeutung sein.

Die Herstellung des Carbonsäurechlorids von 3-Boc-4-DMT für eine Kupplung über aktivierte Säurederivate (s. Kapitel 2.1.3.3) gelang weder mit Thionylchlorid (**5**) noch mit Oxalylchlorid (**6**). In beiden Fällen konnte nach der Reaktion nur ein dunkles Gemisch an Zersetzungsprodukten isoliert werden. Vermutlich hat sich die Substanz durch die in beiden Reaktionen entstehende Salzsäure zersetzt. Eine Herstellung der Amidderivate über die Säurechloride ist somit nicht möglich.

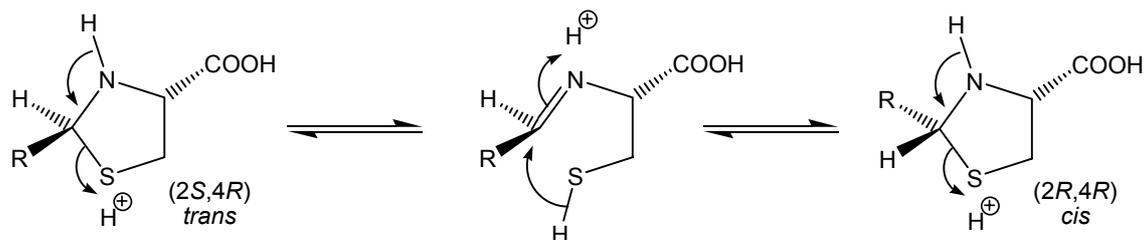
Da die 4-DMT-Derivate durch die beiden Methylgruppen am Stickstoff eine sterische Abschirmung erfahren und dadurch nur eine geringe Reaktivität bei nukleophilen Reaktionen am Stickstoff zeigten (s. Kapitel 2.1.4), wurden entsprechenden Derivate ohne Substituenten an C(2) synthetisiert. Durch die Umsetzung von (*R*)-Cysteinhydrochlorid-Monohydrat mit Formaldehyd und Kaliumacetat in Ethanol/Wasser erhält man in nicht ganz so guten Ausbeuten (*R*)-Thiazolidin-4-carbonsäure (4-THZ, **7**).<sup>[60, 69]</sup>



**Abbildung 2-6:** Synthese von (4*R*)-3-Boc-4-THZ (**8**)

4-THZ wird in der Peptidchemie häufig als Pseudoprolin ( $\Psi$ Pro) eingesetzt.<sup>[70]</sup> Im Gegensatz zu 4-DMT wird 4-THZ nicht durch Wasser oder wässrige Säuren hydrolysiert (nur wenn das entstehende Formaldehyd abdestilliert wird). Der Thiazolidinring wird nur durch Iod, Hg<sup>2+</sup>-Salze (z.B. HgCl<sub>2</sub> oder Hg(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>), wässrige Alkali, Hydroxylaminhydrochlorid<sup>[59, 60]</sup> und Natrium in flüssigem Ammoniak<sup>[69, 70]</sup> geöffnet. Diese Stabilität ist von Vorteil bei anschließenden Derivatisierungen, könnte aber bei der Abspaltung der Methylenschutzgruppe zu Problemen führen (s. Kapitel 2.1.5). Für eine Kupplung von 4-THZ mit PEG über die Säuregruppe wurde analog zu 4-DMT das entsprechende *N*<sup>α</sup>-Boc-geschützte Derivat **8** synthetisiert (Abbildung 2-6).

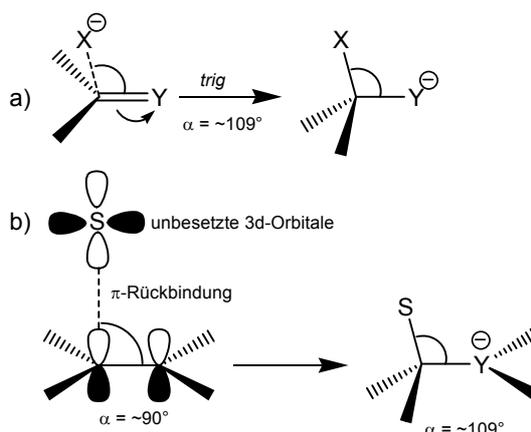
Sowohl für 4-DMT als auch für 4-THZ spielt die säurekatalysierte Ringöffnung (über eine Schiffsche Base), die bei C(2)-monosubstituierten 4-THZ-Derivaten zu einer Epimerisierung führt<sup>[48, 49, 71, 72]</sup>, keine Rolle. Einzig das Vorhandensein von Enaminen könnte bei Reaktionen am Stickstoff zu Problemen führen.



**Abbildung 2-7:** Säurekatalysierte Epimerisierung an C(2) bei monosubstituierten 4-THZ-Derivaten über Schiffsche Basen

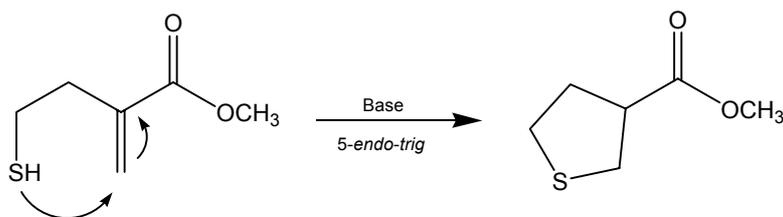
Durch den Schutz des Stickstoffs mit  $N^\alpha$ -Acyl- oder  $N^\alpha$ -Urethan-Schutzgruppen wird diese Ringöffnung verhindert<sup>[73, 74]</sup>, d.h. bei Reaktionen an der Säuregruppe der 3-Boc-4-THZ- und 3-Boc-4-DMT-Derivate in protischen Lösungsmitteln tritt keine Ringöffnung auf.

Eine  $\beta$ -Eliminierung, wie sie teilweise für offenkettige Cysteinderivate im alkalischen gefunden wurde (s. Abbildung 2-11), ist für zyklische Cysteinderivate aus stereoelektronischen Gründen nicht zu erwarten.<sup>[75]</sup> Bei nukleophilen Angriffen an einem  $sp^2$ -hybridisierten Kohlenstoff greift das Nukleophil in einem Winkel von  $109^\circ$  an. Dieser Winkel wird während der gesamten Reaktion beibehalten (Abbildung 2-8 a). In Fünfringen ist dies aufgrund der Ringspannung nicht möglich. 5-*endo-trig* Ringschlüsse sind somit gehindert, bzw. retrograde 5-*endo-trig* Prozesse, d.h. Ringöffnungen, leicht möglich.<sup>[76, 77]</sup> Bei Ringen mit Elementen der 3. Periode ist dies jedoch nicht der Fall. Aufgrund ihrer größeren Radien und Bindungslängen können sie Konformationen einnehmen, die Elemente der 2. Periode nicht einnehmen können. Eine unterstützende Molekülorbital-Erklärung ist das Vorhandensein von unbesetzten 3d-Orbitalen. Durch eine  $\pi$ -Rückbindung ausgehend von den  $\pi$ -Orbitalen der Doppelbindung kann der Angriffswinkel von  $109^\circ$  auf  $90^\circ$  oder weniger reduziert und somit eine Ringspannung bei endozyklischen Ringschlüssen vermindert werden (Abbildung 2-8 b).



**Abbildung 2-8:** Nukleophiler Angriff an  $sp^2$ -hybridisierte Kohlenstoffe

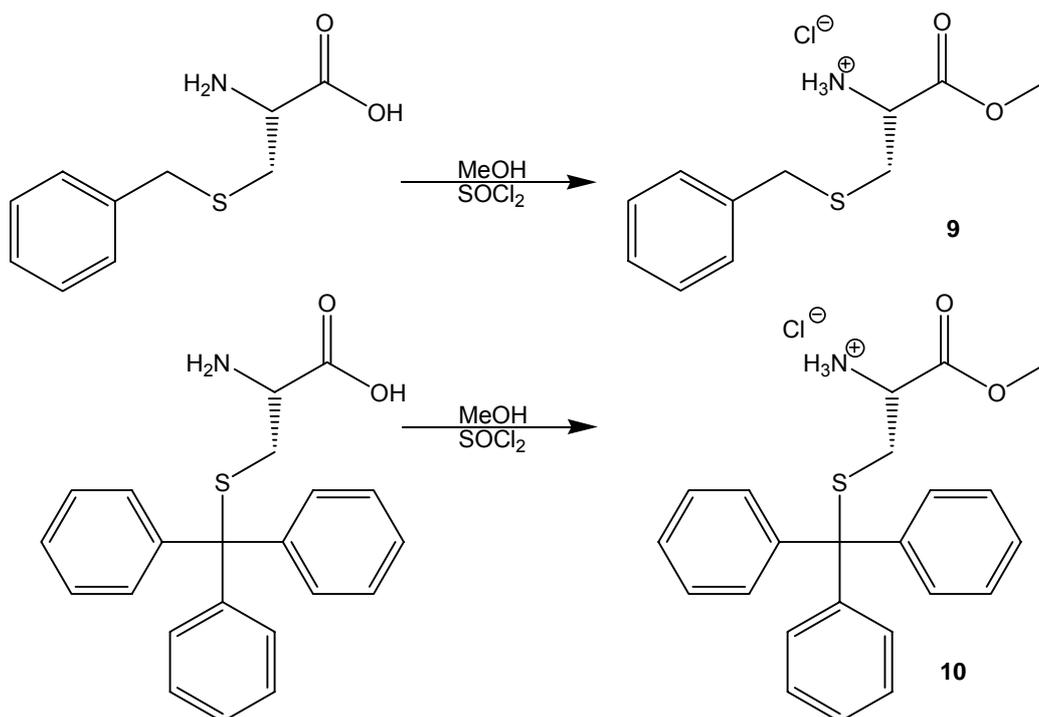
Damit lässt sich erklären, dass sich z.B. 4-Mercapto-2-methylenbutansäuremethylester unter Einfluss von Basen zum Tetrahydrothiophen-3-carbonsäuremethylester über einen 5-*endo-trig*-Mechanismus schließt.<sup>[77]</sup>



**Abbildung 2-9:** 5-*endo-trig*-Ringschluss von 4-Mercapto-2-methylenbutansäuremethylester zu Tetrahydrothiophen-3-carbonsäuremethylester

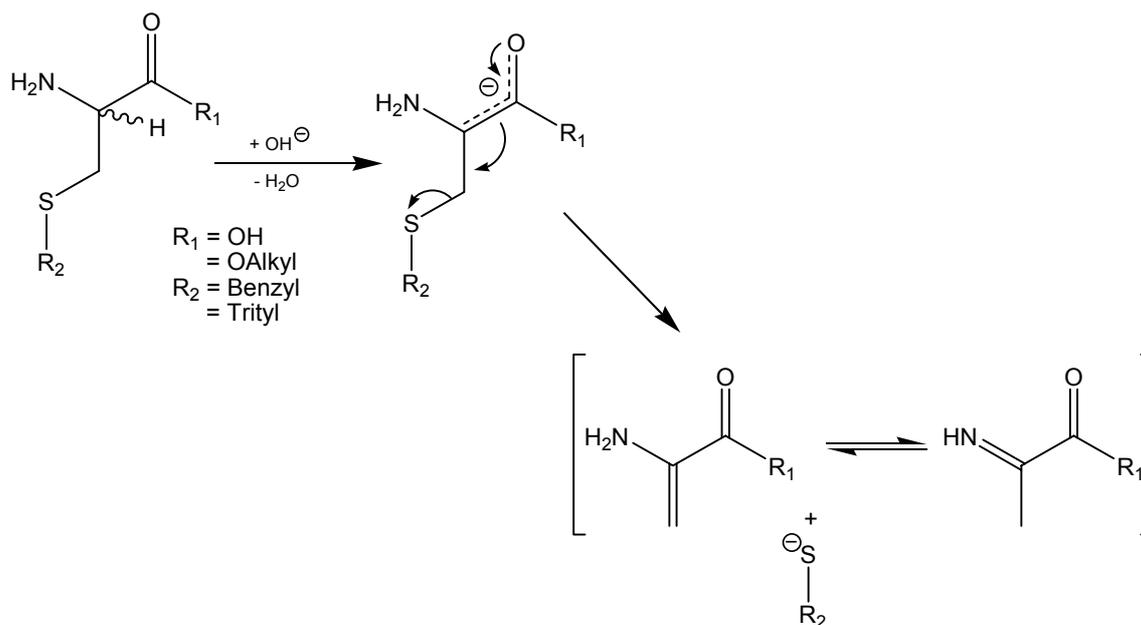
### 2.1.1.2 Schutz der Thiol- und Säuregruppe

Die Säuregruppe kann relativ einfach durch eine Esterbildung geschützt werden. Entsprechende Cysteinderivate sind kommerziell erhältlich (z.B. (*R*)-Cysteinethyl- und -methylester und deren Hydrochloride) oder können im Fall der Methylester in einfachen Reaktionen durch Umsetzung der freien Aminosäure mit Thionylchlorid in Methanol hergestellt werden.<sup>[78-80]</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden die folgenden Methylester hergestellt:



**Abbildung 2-10:** Synthese von (*R*)-*S*-Benzyl-cysteinemethylester (**9**) und (*R*)-*S*-Trityl-cysteinemethylester (**10**)

Unter dem Einfluss von starken Basen kann bei diesen Cysteinderivaten eine Abspaltung des Substituenten am Schwefel über einen reversiblen  $\beta$ -Eliminierungsmechanismus stattfinden. Diese Reaktion wird vor allem bei erhöhten Temperaturen oder extremen Bedingungen beobachtet.<sup>[64, 66, 75, 81-85]</sup>



**Abbildung 2-11:**  $\beta$ -Eliminierung bei Cysteinderivaten

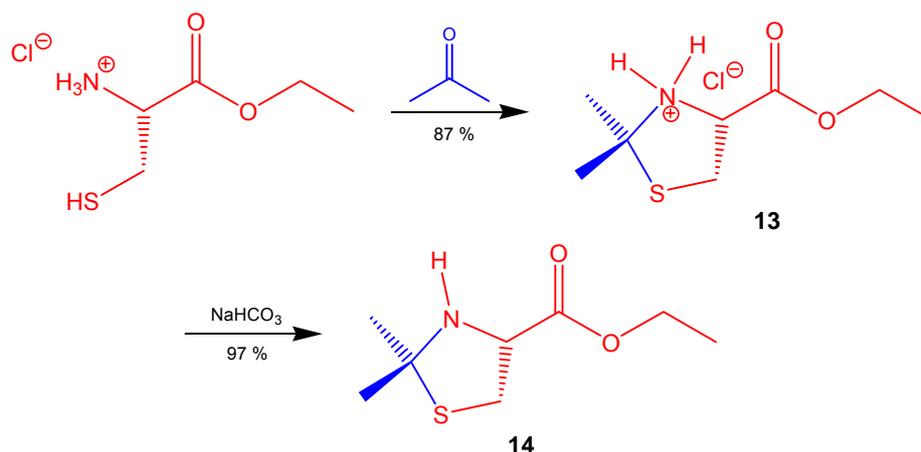
Im ungünstigsten Fall kann der Zerfall nach der  $\beta$ -Eliminierung noch weiter gehen. Dann<sup>[86]</sup> und DeMarco<sup>[87]</sup> beobachteten den Abbau von Cystin und Lanthionin unter  $\beta$ -Eliminierung zu Ammoniak, Schwefel, Cystein und Brenztraubensäure, wobei Cystein und Brenztraubensäure zu 2-Methyl-thiazolidin-2,4-dicarbonsäure weiterreagierten. In Anwesenheit von tertiären Aminobasen oder bei niedriger Temperatur kommt es zu einer Racemisierung über einen Enolisierungsmechanismus (s. Abbildung 2-4).

Nachteilig ist auch die große sterische Raumaufüllung dieser beiden Schutzgruppen, die eine Reaktion an der Aminogruppe behindern oder sogar verhindern können. Dazu kommt die Tatsache, dass Trityl-geschützte Cysteinderivate durch deren hohe Molmasse und den lipophilen Charakter in vielen Lösungsmitteln unlöslich sind. Ein weiterer Nachteil der S-Benzyl- und S-Trityl-Schutzgruppe ist deren Abspaltung. Für die reduktive Spaltung der S-Benzyl-Schutzgruppe wird in den meisten Fällen ein Alkalimetall in flüssigem Ammoniak verwendet.<sup>[88]</sup> Die Entfernung von Ammoniak- und Alkalimetallresten aus dem entstehenden Makroiniferter ist auf Grund der amphiphilen Eigenschaften des Polyethylenglykols sehr schwierig. PEG-substituierte Amide zeigen außerdem ein Chelatisierungsverhalten gegenüber Alkalimetallionen.<sup>[89]</sup> Auch die vorgeschlagenen Verwendungen von Quecksilber- oder Zinnverbindungen sind aus diesen Gründen problematisch.

Die Herstellung der freien Amine **11** bzw. **12** aus den Verbindungen **9** und **10** war nicht möglich. Auch eine direkte Umsetzung dieser Hydrochloride mit Carbonylverbindungen gelang nicht (s. 2.3.1), sodass von einer weiteren Verwendung dieser beiden Verbindungen abgesehen wurde.

Auch die weiter oben beschriebenen 2,2-Dimethylthiazolidin-4-carbonsäuren (s. Kapitel 2.1.1.1) können als Cysteinderivate für die Kupplung über die Cysteinaminogruppe verwendet werden, wenn zusätzlich noch die Säurefunktion

blockiert wird. Um diesen Weg zu überprüfen, wurde zuerst das kommerziell erhältliche (*R*)-Cysteinethylesterhydrochlorid mit Aceton zum 4-DMT-ethylesterhydrochlorid (**13**) umgesetzt. Durch einfaches Behandeln dieser Verbindung mit wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung lässt sich das entsprechende sekundäre Amin 4-DMT-ethylester (**14**) in guten Ausbeuten herstellen. Dieses war jedoch nur in Form ihres Hydrochlorids **13** lagerbar. Nach längerem Stehen färbte sich die Verbindung braun und ein charakteristischer Thiolgeruch wurde wahrgenommen. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigten einen nicht unerheblichen Anteil an Zersetzungsprodukten.



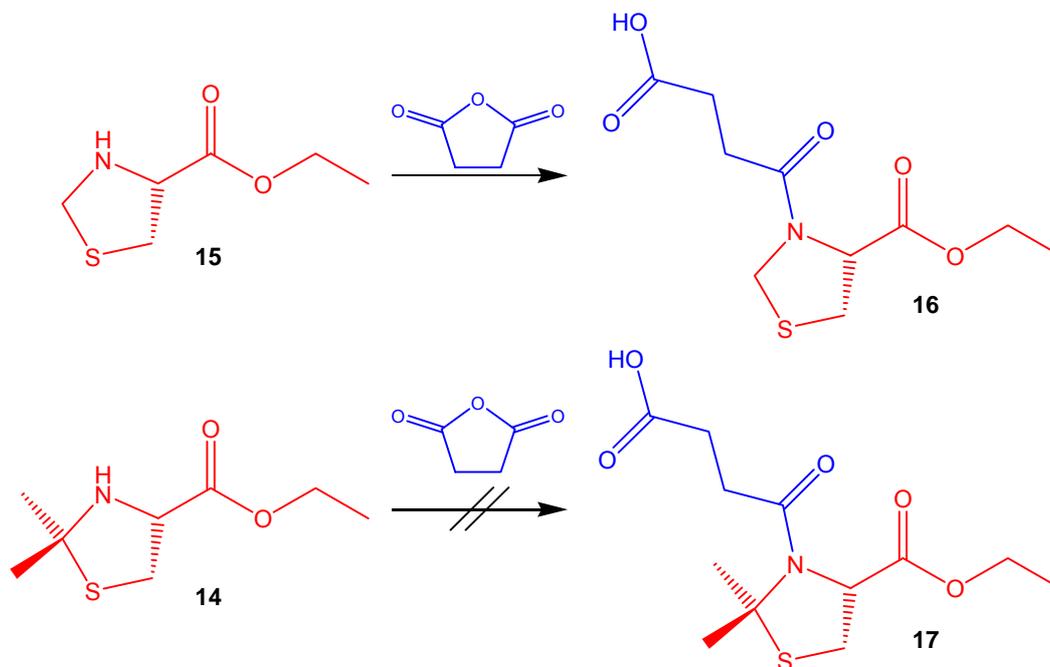
**Abbildung 2-12:** Synthese von 4-DMT-ethylester (**14**)

Die aufwändigere Synthese eines leichter hydrolysierbaren 4-DMT-*tert*-butylesters wurde aufgrund der nicht erfolgreichen Kupplungsversuche mit **13** und **14** nicht durchgeführt.

Eine am Stickstoff sterisch weniger anspruchsvolle Verbindung ist 4-THZ-ethylester (**15**), die analog zu 4-THZ (**7**, Abbildung 2-6) aus (*R*)-Cysteinethylesterhydrochlorid und Formaldehyd mit Kaliumacetat in einer Wasser/Ethanol synthetisiert wurde. Die Ausbeuten waren im Vergleich zu **7** wesentlich besser. Der Nachteil dieser Verbindung war aber die verminderte Beständigkeit; genauso wie bei 4-DMT-ethylester (**14**) zersetzte sich die Verbindung langsam.

Da bei den Kupplungsversuchen über die Stickstoffgruppe von 4-THZ-Derivaten sowie 4-DMT-Derivaten aufgrund der eingeschränkten sterischen Verfügbarkeit der sekundären Aminogruppe keine Erfolge zu verzeichnen waren (s. Kapitel 2.1.4.1), wurde versucht, dieses Problem durch räumliches Verlagern des Reaktionszentrums zu umgehen. Die Reaktion von Bernsteinsäureanhydrid (BSA) mit Alkoholen oder Aminen liefert Bernsteinsäuremonoester bzw. -monoamide. Durch die Reaktion von 4-THZ-ethylester (**15**) bzw. 4-DMT-ethylester (**14**) mit BSA in Substanz sollten die entsprechenden Monoamidmonosäuren zugänglich sein, diese könnten dann mit PEG-Aminen gekuppelt werden. Da die Säuregruppen sich nicht in unmittelbarer Nachbarschaft von sterisch anspruchsvollen Zentren befinden, sollte diese Reaktion leichter ablaufen. Schon bei den Reaktionen mit BSA zeigen sich aber die Unterschiede in der sterischen Verfügbarkeit der sekundären Aminogruppe. Während die Reaktion des sterisch weniger gehemmten 4-THZ-ethylesters (**15**) in der Hitze glatt verlief, konnte bei 4-DMT-ethylester (**14**) kein Produkt isoliert werden (Abbildung

2-13). Eine Reaktion in der Mikrowelle mit Toluol als Lösungsmittel brachte in beiden Fällen keine Verbesserung. Während die Ausbeute bei (4*R*)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**) die Gleiche blieb, sich aber noch Toluol im Produkt befand, wurde im anderen Fall kein (4*R*)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-DMT-ethylester (**17**) erhalten. Sowohl die klassische Reaktion im Ölbad, als auch die Reaktion in der Mikrowelle lieferten nur ein braunes, nach Thiol riechendes Produktgemisch.



**Abbildung 2-13:** Reaktion von 4-THZ-ethylester (**15**) und 4-DMT-ethylester (**14**) mit Bernsteinsäureanhydrid

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (4*R*)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**) kann man die Aufspaltung aller Protonensignale beobachten (s. Abbildung 2-14). Dieses Phänomen beruht auf dem partiellen Doppelbindungscharakter der amidischen C-N-Bindung. Aus diesem Grund und dem relativ großen Substituenten am Stickstoff ist die Rotation um diese Bindung bei Raumtemperatur stark gehindert. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Protonenresonanzen der beiden Rotationsisomere zu beobachten.<sup>[73, 90]</sup> Diese *cis*- und *trans*-Peptidbindungen sind häufig in Peptidsequenzen zu beobachten. Das *cis/trans*-Verhältnis in Sequenzen mit Prolinanaloga ist in den meisten Fällen abhängig von den sterischen Ansprüchen der Substituenten an C(2) der Prolinanaloga (z.B. Oxazolidin-4-carbonsäure oder 4-THZ-carbonsäure).

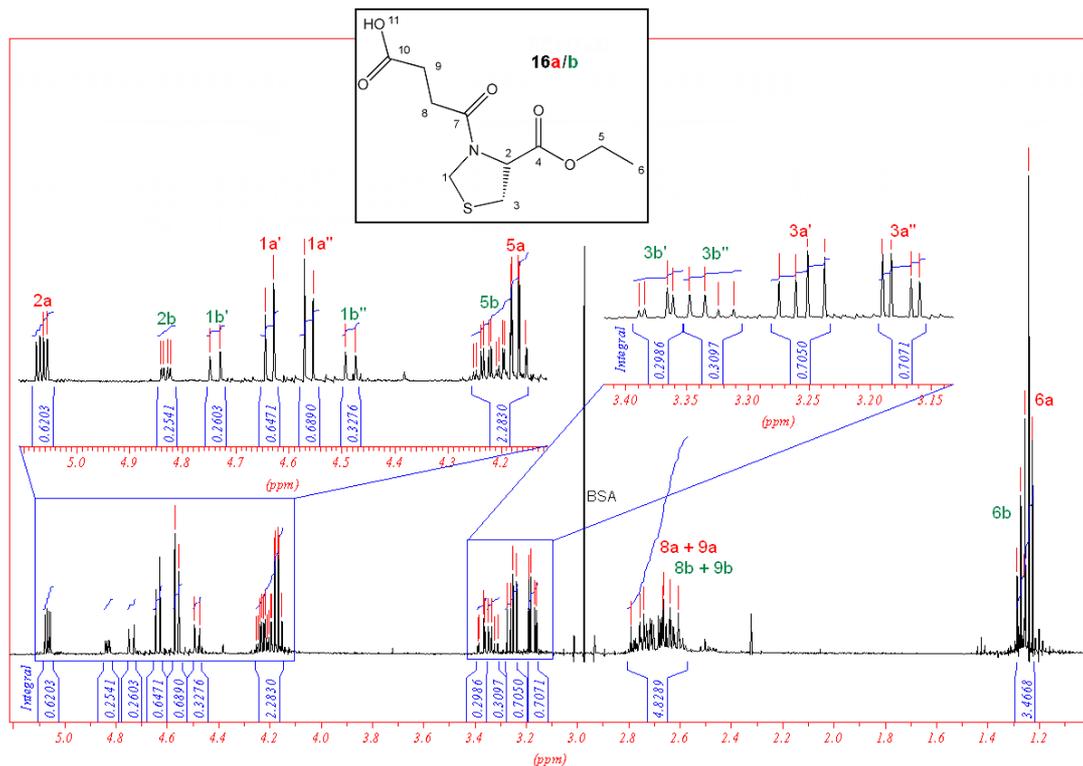


Abbildung 2-14: 500 MHz  $^1\text{H-NMR}$  von (4*R*)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**) in  $\text{CDCl}_3$

Bei Polypeptiden ist gewöhnlich eine *all-trans*-Konfiguration zu beobachten. Bei Prolinanaloga wird die *cis*-Konfiguration durch zusätzliche Substituenten an der  $\delta$ -Position des Rings thermodynamisch bevorzugt (100 % bei 2,2-Dialkyl-(4*R*)-THZ durch die Wechselwirkung von  $\text{R}_3$  mit  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  in Abbildung 2-15).<sup>[91, 92]</sup>

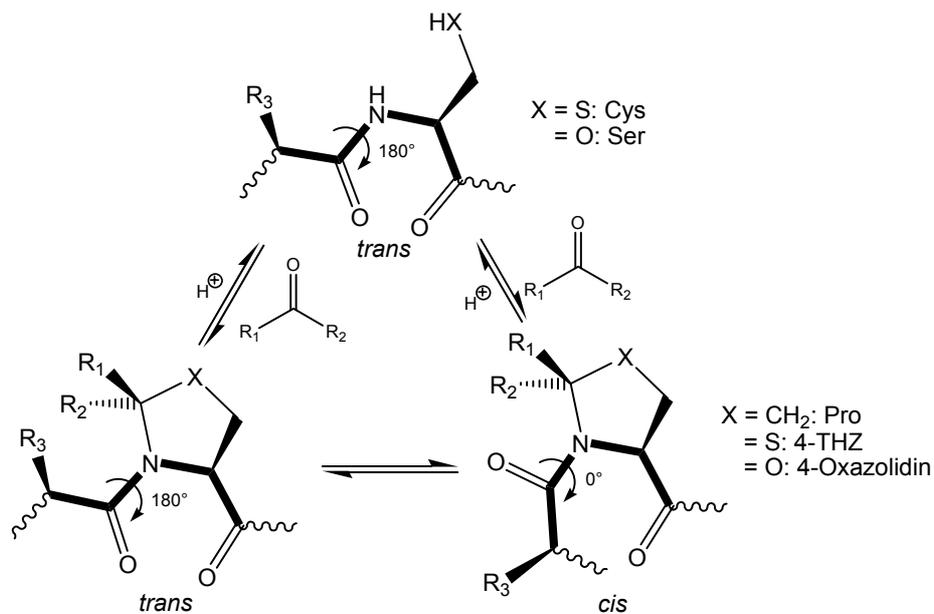


Abbildung 2-15: *cis/trans*-Rotationsisomerie bei Prolinanaloga in Peptidsequenzen

Bei C(2)-monosubstituierten Derivaten sind die Verhältnisse durch die Abhängigkeit von der Stereochemie an C(2) etwas komplexer. Unsubstituierte Derivate ( $R_1 = R_2 = H$ ) haben in Abhängigkeit vom Atom an Position X *cis*-Anteile zwischen z.B. 15 % (Pro) und 33 % (4-Oxazolidin) in der Sequenz Ac-Ala-Xaa[ $\Psi^{H,H}$ Pro]-NH-Me.<sup>[92]</sup> Aufgrund dieser Verhältnisse kann man davon ausgehen, dass bei (4*R*)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**) der *cis*-Anteil bei ca. 30 % liegt (Verbindung **16b**). Diese Art der Rotationsisomere sind auch bei anderen 4-DMT- und 4-THZ-Derivaten zu finden.

Die Herstellung des Säurechlorids (4*R*)-3-(3-Carboxypropionylchlorid)-4-THZ-ethylester (**18**) aus **16** mit Oxalylchlorid gelang wie auch schon bei der Synthese von 3-Boc-4-DMT-chlorid (**5/6**) nicht. Im  $^1\text{H-NMR}$  des schwarz-braunen Rohproduktes konnte neben noch nicht umgesetztem Edukt nur Zersetzungsprodukte identifiziert werden.

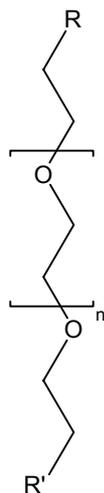
## 2.1.2 Synthese der PEG-Derivate

### 2.1.2.1 PEG-Derivate mit nukleofugen Substituenten

Zum Aufbau der Makroiniferter stehen unsubstituiertes Polyethylenglykol und der Monomethylether von Polyethylenglykol zur Verfügung. Da es prinzipiell einfacher ist, nur einen Substituenten einzuführen, bzw. Cystein an PEG zu koppeln, wurde hauptsächlich der Monomethylether verwendet. Eine nur teilweise Umsetzung bei unsubstituiertem PEG würde zu einem schwer zu trennendem Gemisch führen (zweifach, einfach und unsubstituiertes Produkt), welches sich dann in anschließenden Synthesen noch verschlimmert.

Aufgrund der beiden unterschiedlichen Methoden zur Verknüpfung von Cystein und Polyethylenglykol (PEG) bzw. Polyethylenglykolmonomethylether (PEGMME) sind auch zwei unterschiedliche Gruppen von PEG- bzw. PEGMME-Derivaten notwendig. Für die Kupplung über die Säuregruppe werden aminoterminierte PEG- bzw. PEGMME-Derivate benötigt, während bei der Kupplung über die nukleophile Aminogruppe nukleofuge Gruppen verwendet werden. Die Synthese der aminoterminierten Derivate verläuft auch über die Stufe der nukleofug substituierten Derivate. Da PEG- und PEGMME-Derivate nach einer Synthese nur äußerst schwer gereinigt werden können, wurde versucht, eine Synthese mit hoher Ausbeute bei gleichzeitig geringen Mengen an nichtreagiertem Edukt durchzuführen. Aus diesem Grund wurden bei PEGMME neben der Chlor-substituierten Verbindung eine Reihe von verschiedenen Sulfonsäureesterderivaten hergestellt, um zu sehen, welche die geforderten Bedingungen erfüllen (Abbildung 2-16).

Nr.	R	R'	n	Ausbeute
19	----Cl	= R	6-7	93 %
20	----Cl	----OCH <sub>3</sub>	5-6	90 %
21	----Cl	----OCH <sub>3</sub>	14-15	100 %
22	----Cl	----OCH <sub>3</sub>	42-43	100%
23		= R	6-7	82 %
24		----OCH <sub>3</sub>	5-6	82 %
25		= R	6-7	80 %
26		----OCH <sub>3</sub>	5-6	86 %
27		----OCH <sub>3</sub>	5-6	86 %
28		----OCH <sub>3</sub>	5-6	42 %
29		----OCH <sub>3</sub>	5-6	17 %



**Abbildung 2-16:** Polyethylenglykolderivate mit nukleofugen Gruppen

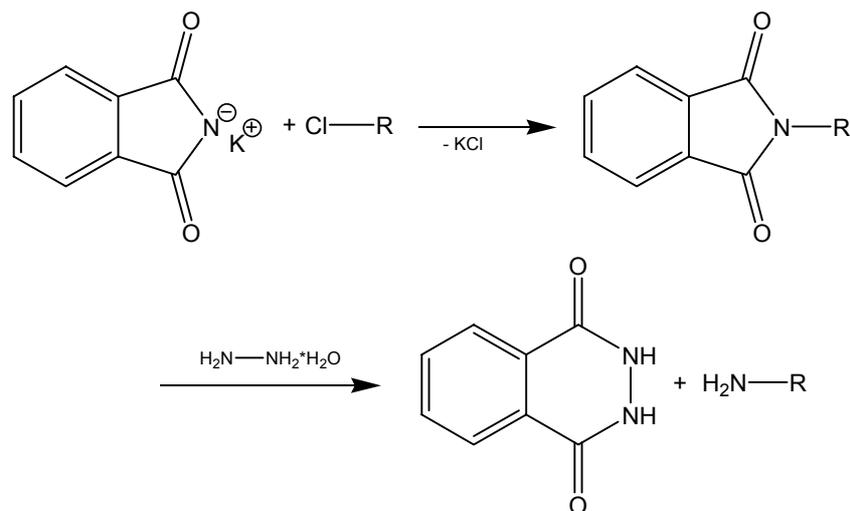
Es hat sich gezeigt, dass vor Allem die mono- bzw. bichlorsubstituierten PEG-Derivate (**19**, **20-22**) in hohen Ausbeuten und hohen Umsätzen hergestellt werden können. Von den Sulfonsäureestern waren nur die Methansulfonsäureester **23** und **24** und der Toluolsulfonsäureester **26** von weiterem Interesse. Die Sulfonsäurederivate mit den stärker nukleofugen Gruppen enthielten noch erhebliche Mengen an nicht umgesetztem PEG bzw. PEGMME sowie den entsprechenden Sulfonsäuren. Trotz mehrmaligen Ausfällen der überschüssigen Sulfonsäuren aus n-Hexan konnten sie nicht in einer angemessenen Reinheit hergestellt werden.

Die Derivate *O*-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) und *O*-(*p*-Toluol-sulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**26**) wurden direkt einer Reaktion mit verschiedenen Cysteinderivaten

unterworfen (s. Kapitel 2.1.4). Die übrigen Derivate wurden vor der Kupplung in verschiedenen Aminoderivate überführt.

### 2.1.2.2 Aminoderivate

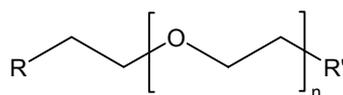
Für die Verknüpfung der Cystein- und PEG-Derivate über eine hydrolysestabile Amidfunktion müssen die PEG-Derivate mit nukleofugen Substituenten in Aminoderivate überführt werden. Zur Herstellung reiner primärer Amide wird zur Vermeidung höherer Alkylierungsprodukte die Gabriel-Synthese angewendet.<sup>[93, 94]</sup>



**Abbildung 2-17:** Gabriel-Synthese von primären Aminen

Zur reversiblen Blockierung der Aminogruppe wird das Kaliumsalz von Phthalimid verwendet. Da man die Hydrolyse im sauren Medium im allgemeinen bei hohen Temperaturen unter Druck durchführen muss, ist die Hydrazinolyse günstiger (Methode nach Ing-Manske; Abbildung 2-17). Nachteil dieser Synthese ist die Verwendung des toxischen und karzinogenen Hydrazinhydrats. Dazu kommt noch, dass aus nicht umgesetzten Kaliumphthalimid Ammoniak freigesetzt wird.

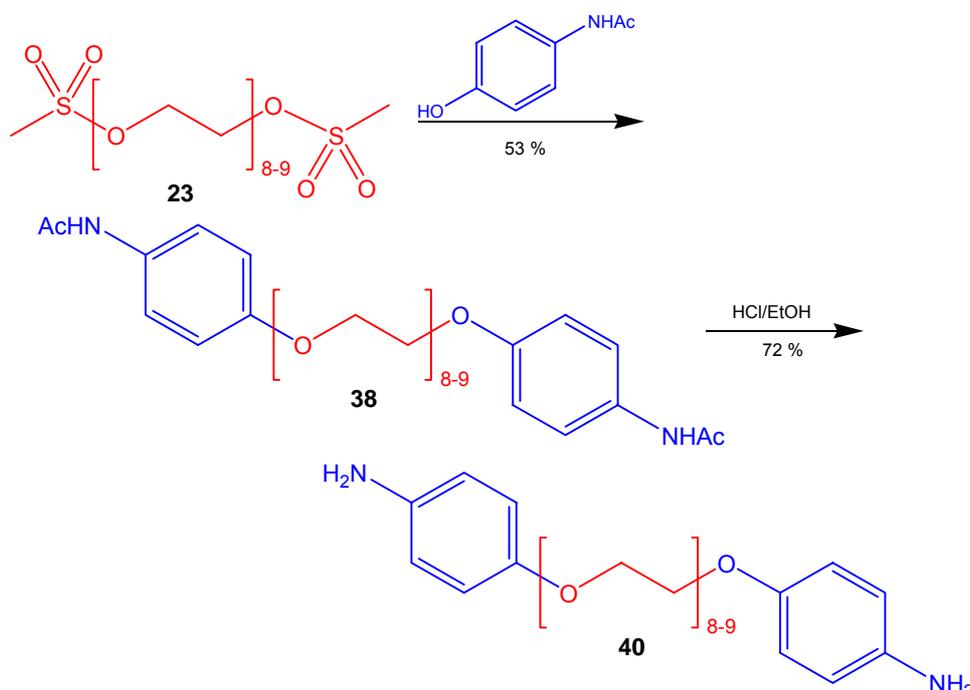
Da noch vorhandenes Kaliumphthalimid nicht aus den Zwischenprodukten entfernt werden konnte und im Endprodukt nicht alles 2,3-Dihydrophthalazin-1,4-dion ausfällt, ist bei allen mittels Gabriel-Synthese hergestellten Aminoderivaten ein erheblicher Anteil an Nebenprodukten vorhanden. Auch das bei dieser Reaktion zur Ausbeutemaximierung verwendete Lösungsmittel DMF lässt sich nur schwer entfernen. Aus diesem Grund wurde ein Teil dieser Aminoderivate nicht weiter verwendet. Einzig mit O,O'-Bis(2-aminoethyl)-PEG<sub>400</sub> (**31**) und O-(2-Phthalimidoethyl)-PEGMME<sub>2000</sub> (**37**) wurden Kupplungsreaktionen durchgeführt.



Nr.	n	R	R'
31	7-8	-----NH <sub>2</sub>	-----NH <sub>2</sub>
35	6-7	-----NH <sub>2</sub>	-----OCH <sub>3</sub>
36	15-16	-----NH <sub>2</sub>	-----OCH <sub>3</sub>
37	43-44	-----NH <sub>2</sub>	-----OCH <sub>3</sub>

**Abbildung 2-18:** PEG-Aminoderivate durch Gabriel-Synthese

Eine weitere Möglichkeit zur Einführung einer Aminoendgruppe in PEG-Derivate ist die Substitution der nukleofugen Gruppe mit geeigneten, Aminofunktionen enthaltenden Nucleophilen. Aufgrund der in Kapitel 2.1.2.1 genannten Gründe wurde dies jedoch nur mit einigen PEG-Derivaten durchgeführt. Eine aromatische Aminogruppe wurde durch die Umsetzung von *O,O'*-Bis(2-methansulfonylethyl)-PEG<sub>400</sub> (**23**) und *O*-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) mit *p*-Acetaminophenol erhalten.<sup>[95]</sup> Nach Abspaltung der Acetylschutzgruppe liegt das freie aromatische PEG-Aminoderivat vor (Gesamtausbeute ausgehend von **23** = 38 %). In Abbildung 2-19 ist diese Synthese am Beispiel von *O,O'*-Bis(4-aminophenyl)-PEG<sub>400</sub> (**40**) dargestellt.

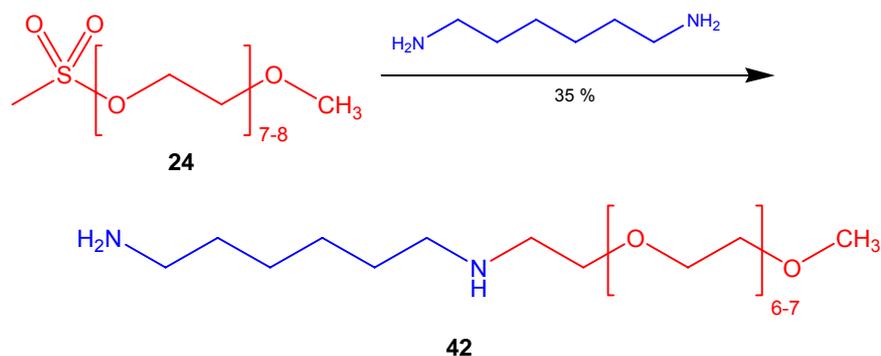


**Abbildung 2-19:** Synthese aromatischer PEG-Aminoderivat am Beispiel von *O,O'*-Bis(4-aminophenyl)-PEG<sub>400</sub> (**40**)

Das monosubstituierte Derivat *O*-(4-Aminophenyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**41**) wurde auf die gleiche Weise synthetisiert (Gesamtausbeute ausgehend von **24** = 51 %).

Da sich bei Kupplungsreaktionen mit niedermolekularen aromatischen Beispielerbindungen (s. Kapitel 2.1.3.1) gezeigt hat, dass die Umsetzung mit den Cysteinderivaten nur geringe Mengen des gewünschten Produktes lieferte, wurden im Rahmen dieser Arbeit auch noch ein aliphatisches Aminoderivat hergestellt.

Durch die Umsetzung von *O*-(2-Methansulfonyl)ethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) mit einem Überschuss an 1,6-Diaminohexan<sup>[95]</sup> erhält man das aminotermierte PEGMME-Derivat **42**.



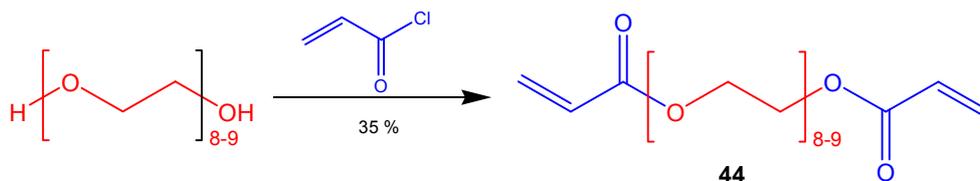
**Abbildung 2-20:** Synthese des aliphatischen PEGMME Derivats *O*-[2-(1,6-Diaminohexyl)ethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**42**)

In der Literatur beschriebene Reaktionen von aliphatischen Diaminen mit Bismethansulfonylderivaten von Tetraethylenglykol beschreiben auch nur Ausbeuten von unter 35 %<sup>[96]</sup> und dies trotz eines 17,5-fachen Überschusses an Diaminoverbindung. Die dort verwendeten Reinigungsmethoden (Kugelrohrdestillation) zur Entfernung der Diaminoverbindung ist allerdings nur bei geringen Mengen durchführbar und wurde deshalb nicht angewendet. Der Überschuss an 1,6-Diaminohexan konnte nur zu einem geringen Teil wieder entfernt werden, sodass auch hier das verunreinigte Produkt in folgenden Reaktionen eingesetzt werden musste (22 mol%, 13 % (w/w) 1,6-Diaminohexan). Bei diesen Mengen ist die Gefahr natürlich groß, dass bei einer Kupplung über die Säuregruppe das nicht umgesetzte 1,6-Diaminohexan anstelle des *O*-[2-(1,6-Diaminohexyl)ethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**42**) reagiert.

Noch größere Mengen an nicht umgesetzten Edukten verblieben bei der Reaktion von *O*-(*p*-Toluolsulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**26**) mit Propylamin zur Herstellung eines aliphatischen sekundären Aminderivats **43**. Trotz einer Vakuumdestillation konnte hier das relativ flüchtige Propylamin nicht vollständig entfernt werden. Da die Ausbeute (bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR) auch relativ gering und damit der Anteil an PEGMME und nicht umgesetzten **26** hoch war, wurde diese Verbindung nicht weiter verwendet.

### 2.1.2.3 Thio- und weitere PEG-Derivate

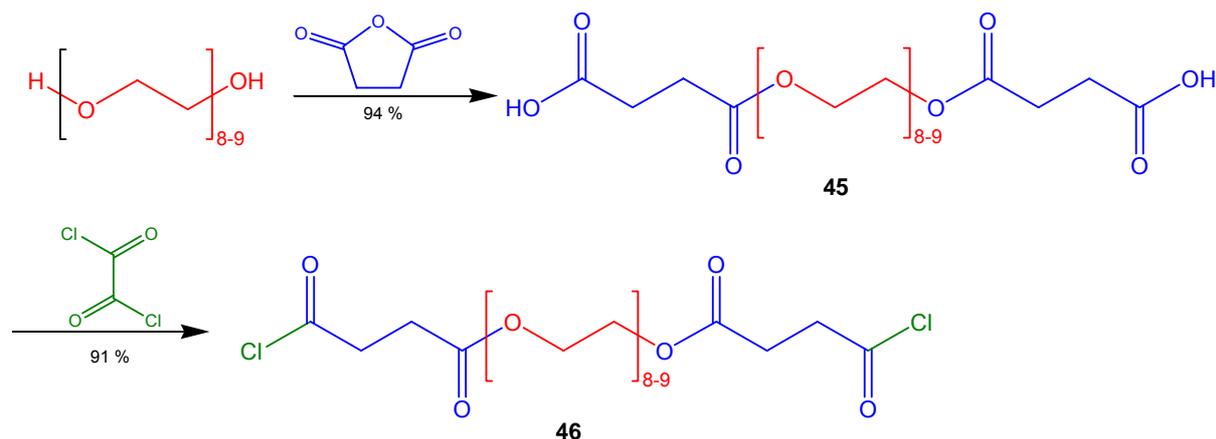
Da während der durchgeführten Kupplungsreaktionen weitere Probleme auftraten, wurden versucht, noch weitere PEG-Derivate zu synthetisieren, um diese dann mit Cystein zu verknüpfen. Als mögliche Reaktion wurde die Addition von Aminen an vinyloge Carbonylverbindungen betrachtet (s. Kapitel 2.1.4.4). Als relativ leicht zugängliches vinyloges PEG-Derivat hat sich das PEG<sub>400</sub>-diacrylat (**44**) erwiesen, welches man durch einfache Reaktion von PEG<sub>400</sub> mit Acrylsäurechlorid erhält.



**Abbildung 2-21:** Synthese von PEG<sub>400</sub>-diacrylat (**44**) aus PEG<sub>400</sub> und Acryloylchlorid

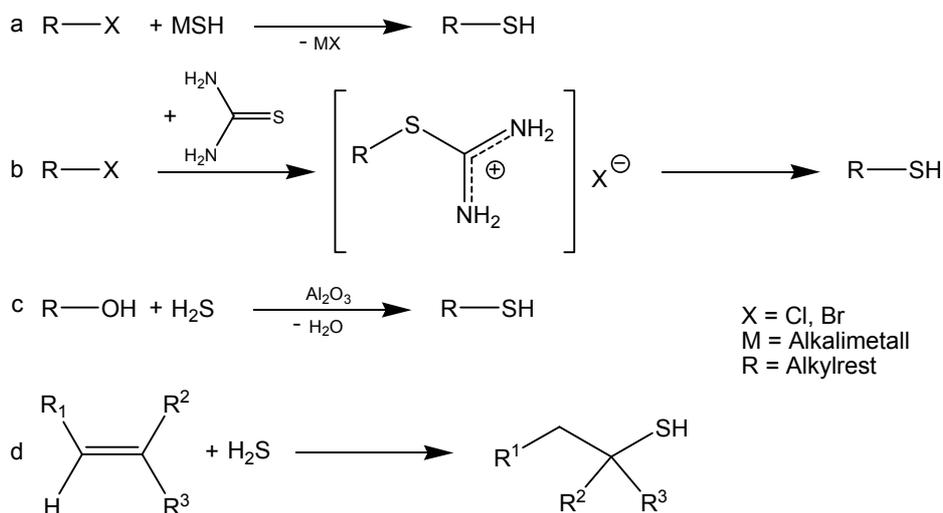
Das überschüssige Acrylsäurechlorid konnte in diesem Fall vollständig durch eine Vakuumdestillation entfernt werden. Nicht umgesetztes PEG<sub>400</sub>, welches in geringen Mengen noch vorhanden war, spielt bei der anschließenden Reaktion keine Rolle. Der einzige Nachteil dieses PEG-Derivats ist das Vorhandensein der Estergruppen. Die Reaktion von Acrylsäurechlorid mit einem PEG-Aminoderivat zum Diacrylamid wurde als Alternative nicht durchgeführt, da die Reaktivität der Amide in der vinylogen Additionen geringer ist als die der entsprechenden Acrylsäureester. Die geringere Hydrolysestabilität der Estergruppe gegenüber der Amidgruppe wurde in diesem Fall in Kauf genommen.

Ein weitere Möglichkeit zur Kupplung von Cystein mit PEG über die Cysteinaminogruppe ist die Amidbildung mit einem carboxyterminierten PEG-Derivat. Auch hier wurde wieder nach Reaktionen gesucht, die mit einem möglichst hohen Umsatz an PEG und wenigen Nebenprodukten ablaufen oder wo die Nebenprodukte leicht entfernt werden können. Die Umsetzung von Bernsteinsäureanhydrid (BSA) mit Alkoholen oder Aminen liefert bei einem Mischungsverhältnis von 1 : 1 einen Monoester bzw. Monoamid der Bernsteinsäure (s. a. Kapitel 2.1.1.2). Die Umsetzung verläuft in den meisten Fällen mit hohen Ausbeuten. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit BSA zuerst mit PEG<sub>400</sub> zu O,O'-Bis(3-carboxypropionyl)-PEG<sub>400</sub> (**45**) und dann zu O,O'-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) umgesetzt (Abbildung 2-22). Wenn die Kupplung von Cystein mit **45** oder **46** erfolgreich verlaufen wäre, hätte noch die entsprechende Monoamidmonosäure aus einem PEG-Aminoderivat und BSA synthetisiert werden können, um die Esterbindung zu vermeiden.



**Abbildung 2-22:** Synthese von O,O'-Bis(3-carboxypropionyl)-PEG<sub>400</sub> (**45**) bzw. O,O'-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**)

Ein weiterer Ansatz war die Synthese von thiolterminiertem PEG bzw. PEGMME, die dann wie kurzkettige Mercaptane direkt in Polymerisationen eingesetzt werden können. Die Herstellung von Thiolen gestaltet sich in der Regel recht schwierig, da viele Thiole schon durch Luft in nur gering alkalischen Medien zu den entsprechenden Disulfiden oxidiert werden. Zur Herstellung von Thiolen können die Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Metallhydrogensulfiden (Abbildung 2-23 a) oder mit Thioharnstoff mit anschließender Spaltung des so gebildeten Thiuronium-Salzes (Abbildung 2-23 b), sowie die Reaktion von Alkoholen mit Schwefelwasserstoff unter Katalyse von basischem Aluminiumoxid (Abbildung 2-23 c) und die nach Markownikoff verlaufende Addition von Schwefelwasserstoff an Alkene (Abbildung 2-23 d) herangezogen werden.

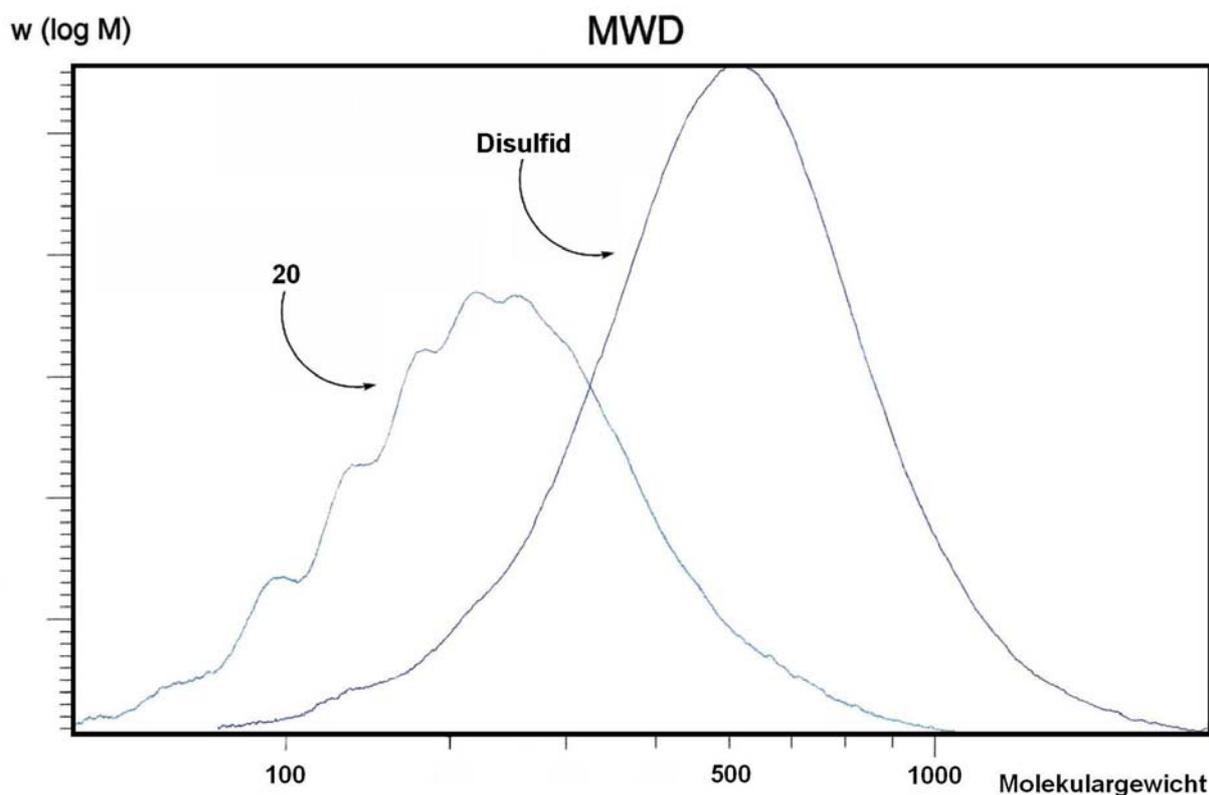


**Abbildung 2-23:** Syntheserouten für die Herstellung von Thiolen

Die katalytische Reduktion von Carbonylverbindungen mit Wasserstoff/Schwefelwasserstoff, die Reduktion von Disulfiden oder Thiocyanaten (Rhodaniden) und die Spaltung der leicht zugänglichen Xanthogensäure-S-alkylester (Dithiokohlensäure-O,S-dialkylester; Chugaev-Reaktion) sind weitere Synthesemöglichkeiten. Um die Benutzung der giftigen Substanzen Schwefelwasserstoff H<sub>2</sub>S und Schwefelkohlen-

stoff  $\text{CS}_2$  zu vermeiden, wurde in dieser Arbeit versucht, thiolterminierte PEG-Derivate aus chloresubstituiertem PEG bzw. PEGMME mittels Thioharnstoff (**49** und **50**) bzw. Natriumhydrogensulfid (**51** und **52**) herzustellen. Bei beiden Reaktionsvarianten haben sich allerdings erhebliche Mengen an Polydisulfid bzw. Disulfid (Oxidation von  $O,O'$ -Bis(2-mercaptoethyl)-PEG<sub>400</sub> bzw.  $O$ -(2-Mercaptoethyl)-PEGMME<sub>350</sub>) und im geringeren Maßstab Polythioether bzw. Thioether (Nukleophile Substitution an chloresubstituiertem PEG bzw. PEGMME durch  $O,O'$ -Bis(2-mercaptoethyl)-PEG<sub>400</sub> bzw.  $O$ -(2-Mercaptoethyl)-PEGMME<sub>350</sub>) gebildet.

Ein Vergleich der GPC-Kurven (Abbildung 2-24) von  $O$ -(2-Chlorethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**20**) ( $M_n \approx 368$  g/mol) und des Reaktionsproduktes aus der versuchten Herstellung von  $O$ -(2-Mercaptoethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**50**) ( $M_n \approx 366$  g/mol; Herstellung eine PEG-Thiols mittels Thioharnstoff) zeigt deutlich die Bildung des Disulfids. Eine GPC-Analyse des Rohproduktes mit einer Kalibration durch verschiedene PEG-Standards brachte für das Rohprodukt  $M_n = 554$  g/mol und  $M_w = 633$  g/mol (PDI = 1,14;  $M_p = 607$  g/mol).

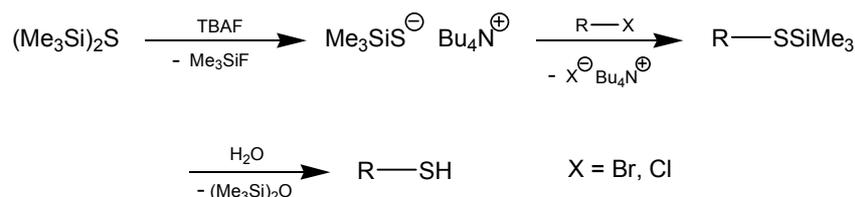


**Abbildung 2-24:** GPC-Kurven des Eduktes **20** und des Disulfids aus der Reaktion zu Verbindung **50**

Im Fall von **52** (Herstellung eine PEG-Thiols mit NaSH) kann man die Bildung des Disulfids anhand der Massenspektren sehen. Das Massenspektrum von **52** ist ähnlich dem weiter unten abgebildeten für die Verbindung **53** (Abbildung 2-26, Werte s. S. 145). Auch die Wiederholung einiger Versuche unter Schutzgasatmosphäre konnte dies nicht verhindern. In allen Fällen konnte mittels GPC und  $^1\text{H-NMR}$  gezeigt werden, dass sich die entsprechenden Bis- und Polyaddukte gebildet haben. Auch

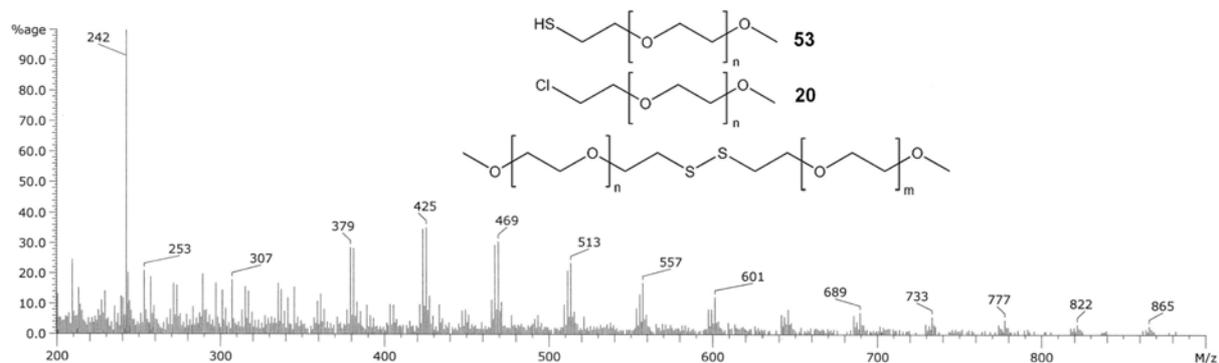
durch eine anschließende Reduktion der Disulfidbrücken mit Natriumthiosulfat (**54**) konnten die gewünschten Produkte nicht isoliert werden.

Fox *et al.*<sup>[97]</sup> fanden eine weitere erfolgreiche Syntheseroute für die Herstellung verschiedener funktionalisierter Thiole. Ausgehend von Hexamethyldisilathian generierten sie durch die Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) *in situ* das nukleophile Reagenz Tetrabutylammoniumtrimethylsilylthiolat. Dieses reagiert schnell mit zugegebenen Alkylbromiden und -chloriden. Nach wässriger Aufarbeitung erhält man schließlich das entsprechende Thiol (Abbildung 2-25).



**Abbildung 2-25:** Herstellung von Thiolen mit Hexamethyldisilathian und TBAF

Durch die relativ kurzen Reaktionszeiten und die Aufarbeitung im neutralen Medium wurden die Bildung von Disulfidnebenprodukten fast vollständig unterdrückt. Die Verwendung der Trimethylsilylschutzgruppe verhinderte außerdem die Bildung von Dialkylsulfiden.



**Abbildung 2-26:** Massenspektrum von **53** mit nicht umgesetztem **20** und Disulfid (s. a. Tabelle 2-1)

Aber auch diese Methode hat nicht zum gewünschten Erfolg geführt (**53**). Die Auswertung der Massenspektren (Abbildung 2-26 und Tabelle 2-1) und der NMR-Spektren zeigen deutlich wieder die Bildung des Disulfidnebenprodukts. In dieser Reaktion ist das O-(2-Chlorethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**20**) auch nicht vollständig umgesetzt worden.

**Tabelle 2-1:** Berechnete M/z-Werte für das Thiol **53**, das Chlorid **20** und das Disulfid ( $[M + Na]^+$ )

n	n + m	<b>53</b> M/z	<b>20</b> M/z	Disulfid M/z
6		335,4	337,8	
7		379,5	381,9	
8		423,5	425,9	
9		467,6	470,0	
10		511,6	514,0	
	10			557,4
	11			601,8
	12			645,8
	13			689,8
	14			733,9
	15			778,0
	16			822,0

Die theoretischen Werte (Tabelle 2-1) stimmen gut mit den im Massenspektrum (Abbildung 2-26) gefundenen Werten überein.

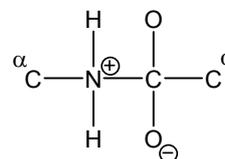
Alle Versuche, ein PEGMME-Thiol bzw. PEG-Dithiol herzustellen, haben hauptsächlich die jeweiligen Disulfide ergeben. Diese konnten deshalb nicht verwendet werden. Eine alternative Methode zur Herstellung von PEG-Thiolen und deren möglichen Verwendung in der Synthese von Cystein-PEG-Derivaten wird im Ausblick (Kapitel 3) diskutiert.

## 2.1.3 Verknüpfung der Cystein- und PEG-Derivate über die Cystein-Säuregruppe

### 2.1.3.1 Vorversuche zu verschiedenen Kupplungsmethoden

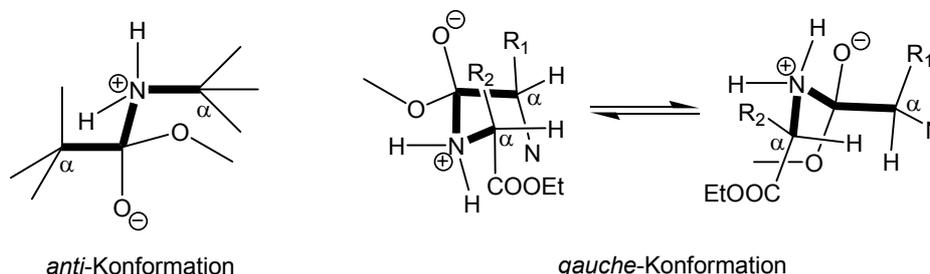
Um zu überprüfen, welche Methode für ein Kupplung von PEG-Aminoverbindungen mit Cysteinderivaten über die Säuregruppe in Frage kommen, wurden Kupplungsversuche mit verschiedenen kurzkettigen Aminoverbindungen und unterschiedlich aktivierten Cysteinsäuregruppen gemacht. Ein Reinigungsversuch der erhaltenen Rohprodukte mittels Säulenchromatographie wurde nur unternommen, wenn die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren eine relativ hohe Ausbeute erkennen ließen.

Die Kupplungsgeschwindigkeit von Aminosäuren ist von einigen Faktoren abhängig. Ein wesentlicher Faktor ist die Wechselwirkung zwischen den Gruppen an den jeweiligen  $\alpha$ -Kohlenstoffen im Fall von Aminosäuren bzw. den Gruppen am  $\alpha$ -Kohlenstoff der Aminosäure und der Gruppe am  $\alpha$ -Kohlenstoff der Aminoverbindung. Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Kupplungsreaktion sind sowohl der Acylkohlenstoff als auch der Amidstickstoff tetrahedral substituiert.



**Abbildung 2-27:** Tetrahedraler Übergangszustand im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Peptidbildung

Konformationsanalysen haben drei Konformationen für den Übergangszustand identifiziert. Das erste Rotamer zeigt eine *anti*-Konformation entlang der sich bildenden C-N-Bindung, während die beiden anderen Rotamere eine *gauche*-Konformation einnehmen (Abbildung 2-28, für den Fall einer Dipeptidbildung). Diese Konformere zeigen die Wechselwirkungen zwischen den Gruppen an den  $\alpha$ -Kohlenstoffen.<sup>[64]</sup>



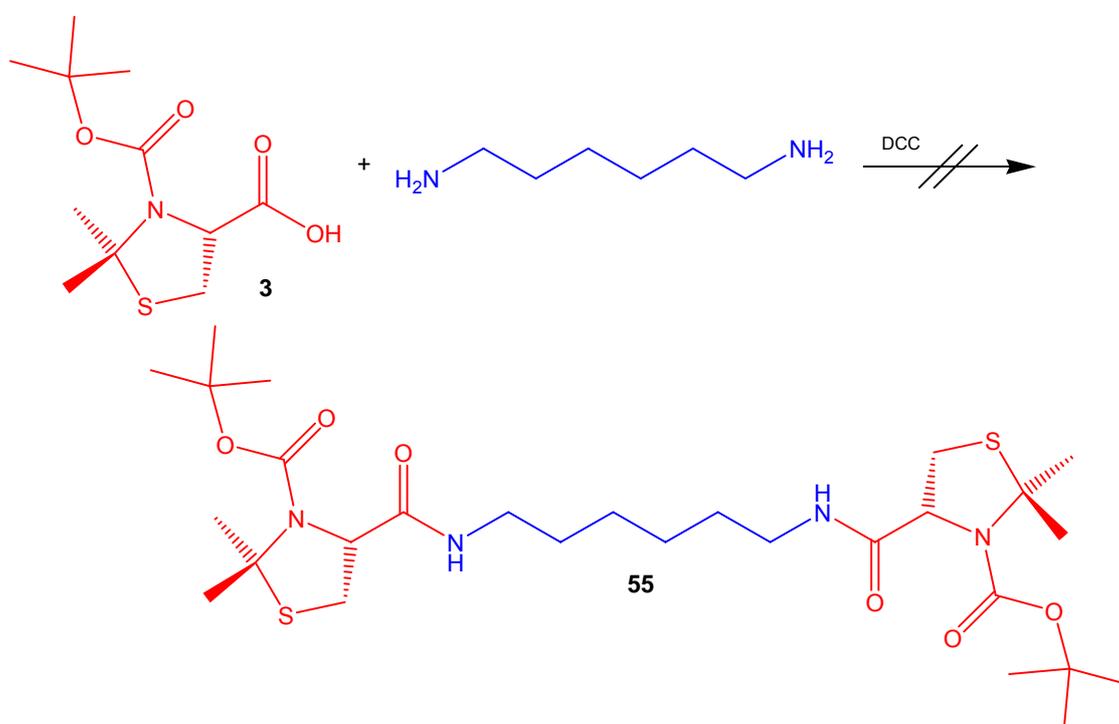
**Abbildung 2-28:** Konformationen im Übergangszustand der Peptidbildung.

Generell kupplern Aminosäuren mit Heteroatomen in der Seitenkette (S, O, Carboxyl oder Imidazol am  $\beta$ -Kohlenstoff) etwas schneller als andere Aminosäuren. Bei den  $N^\alpha$ -Benzyloxycarbonyl-geschützten Aminosäure-pentachlorophenylestern wurde z.B. folgende Reihenfolge für die Kupplungsgeschwindigkeit gefunden:

Cys(Bzl) > His(Bzl) > Ser  $\approx$  Asp(OMe) > Ala > Pro > Met > Trp > Phe > His(Z) > Lys(Boc) > Glu(OMe)  $\gg$  Val

Der Effekt, wenn auch gering, beruht auf einer positiven Wechselwirkung dieser Gruppen während der Kupplungsreaktion. Ein ähnlicher aber wesentlich stärkerer Effekt wird weiter unten für den Fall der *N*-Hydroxysuccinimidylester beschrieben. Für 4-THZ-Derivate sind solche Untersuchungen bisher noch nicht erfolgt. Die Kupplungsgeschwindigkeit dürfte aber zwischen der von Cystein und Prolin liegen. Die Kupplungsgeschwindigkeit ist für die in dieser Arbeit durchgeführten Synthesen von erheblicher Bedeutung. Wenn die Kupplungsreaktion zu langsam ist, können die geschützten Cysteinderivate Nebenreaktionen eingehen und erhebliche Mengen an Nebenprodukten liefern oder die Kupplungsreaktion sogar ganz unterbleiben.

Der erste Versuch war die Kupplung von 1,6-Diaminohexan mit 3-Boc-4-DMT (**3**) und DCC als Kupplungsreagenz (Theorie zur Kupplung mit DCC s. Kapitel 2.1.3.2).

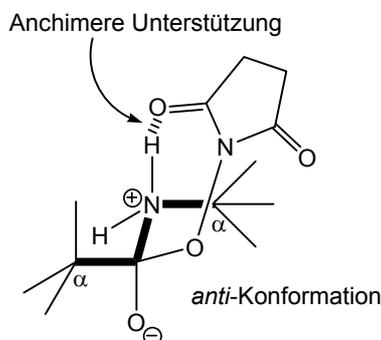


**Abbildung 2-29:** Syntheseversuch von 1,6-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-hexan (**55**)

Bei dieser Reaktion konnten jedoch nur die Edukte 1,6-Diaminohexan und **3** sowie nicht reagiertes DCC und ein bisher nicht identifiziertes Nebenprodukt im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beobachtet werden. Ebenso trat die Bildung von Harnstoff, als Indiz für eine erfolgte Kupplung, auch nach erneuter Zugabe von DCC in das Reaktionsgemisch nicht bzw. nur in äußerst geringen Mengen auf. Da das angreifende Nukleophil 1,6-Diaminohexan sterisch nicht anspruchsvoll ist, kann dies nicht der Grund für das Ausbleiben der Kupplung sein.

In der Literatur wird beschrieben, dass Kupplungen mit *N*-Hydroxysuccinimidylestern wesentlich schneller verlaufen, als Kupplungen mit DCC.<sup>[64]</sup> Bei der Kupplung von Z-Gly-Phe-OSu mit H-Gly-OEt wurden in Abhängigkeit vom Lösungsmittel zwischen drei bis 120fach schnellere Kupplungsgeschwindigkeiten als bei der Reaktion der

entsprechenden freien Säure mit DCC beobachtet. Dieser Effekt wird auf eine anchimere Unterstützung (Nachbargruppen-Effekt) im *trans*-Übergangszustand der Kupplungsreaktion durch die *N*-Hydroxysuccinimidylgruppe zurückgeführt (s. auch Kapitel 2.1.3.3).<sup>[64]</sup>

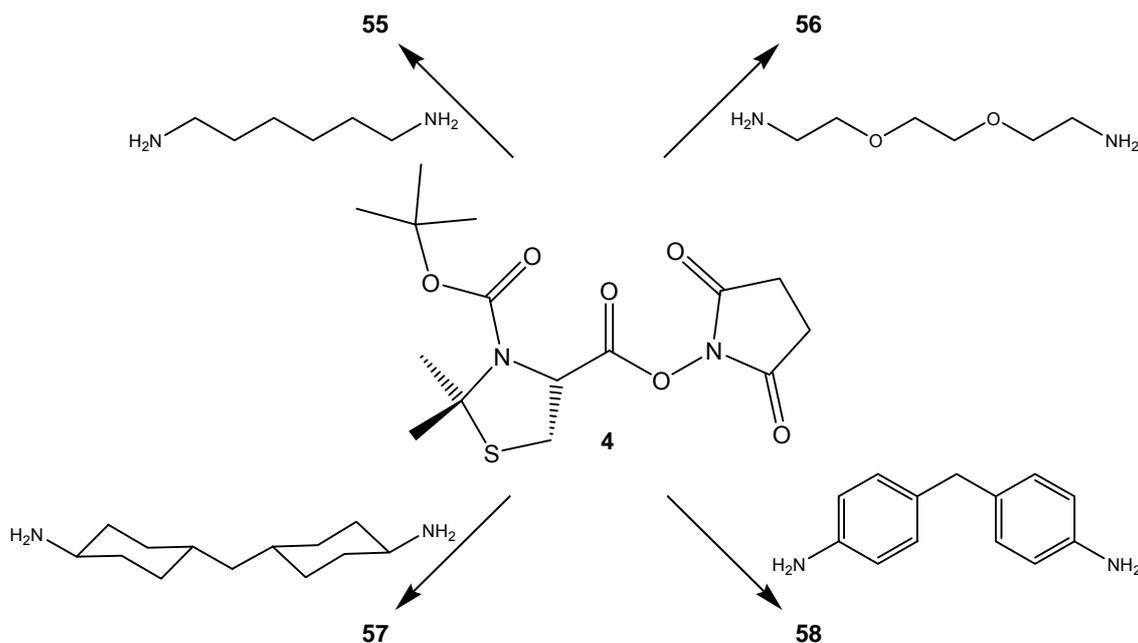


**Abbildung 2-30:** Anchimere Unterstützung durch die *N*-Hydroxysuccinimidylgruppe bei Amidbildungen

Die Carbonylgruppe der *N*-Succinimidylgruppe nimmt das Proton vom Stickstoff auf und beschleunigt so den Zerfall des Übergangszustandes in das entsprechende Amin.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb versucht, verschiedene kurzkettige Amine mit dem *N*-Hydroxysuccinimidylester von 3-Boc-4-DMT (**4**) zu koppeln, um anhand der Ergebnisse mögliche Strategien für die Kupplungen von Cysteinderivaten mit den PEG-Derivaten zu finden. Bei den verwendeten Aminen handelt es sich um das schon verwendete 1,6-Diaminohexan sowie 4,4'-Diaminodiphenylmethan, 4,4'-Diaminodicyclohexylmethan und 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan (s. Abbildung 2-31). Die zuletzt genannte Verbindung ist mit Blick auf die Kupplung der PEG-Derivate am interessantesten, da sie als Triethylenglykolderivat den verwendeten Polyethylenglykolen strukturell am ähnlichsten ist. Nur in diesem Fall wurde das Reaktionsprodukt komplett säulenchromatographisch aufgereinigt.

Am schlechtesten verlief die Reaktion von **4** mit 4,4'-Diaminodicyclohexylmethan. Schon während der Kontrolle der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie wurde ein große Anzahl an Produkten sichtbar, sodass eine Aufarbeitung des Rohproduktes äußerst schwierig verlaufen wäre. Die große Anzahl an Produkten kommt durch die relativ langsame Reaktion des Amins zustande. Wie in Abbildung 2-28 zu sehen ist, wirkt sich ein großer Rest am  $\alpha$ -Kohlenstoff des Nucleophils negativ auf die sterische Wechselwirkung mit den Substituenten am Carbonylkohlenstoff aus. Dazu kommt die Tatsache, dass es sich bei 4,4'-Diaminodicyclohexylmethan um ein Gemisch aus verschiedenen Konformeren (50 % *trans-trans*, 40 % *cis-trans* und 10 % *cis-cis*<sup>[98]</sup>) handelt. Nur in der *trans-trans*-Konfiguration befinden sich beide Stickstoffgruppen in der sterisch günstigen und stabilen äquatorialen Position. Bei *cis-trans* ist dies nur teilweise und bei *cis-cis* überhaupt nicht der Fall.



**Abbildung 2-31:** Reaktion von 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) mit kurzkettigen Aminen

Im Fall von 4,4'-Diaminodiphenylmethan ist die Anzahl der im DC zu beobachtenden Punkte wesentlich geringer. Hier konnte mittels  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt werden, dass es sich bei den drei mengenmäßig am häufigsten vertretenen Verbindungen um das Edukt 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) (15 %), sowie das mono- (7,4 %) und das disubstituierte Produkt (**58**, 77,6 %) handelt (Abbildung 2-32). Trotz der im allgemeinen verminderten Reaktivität von aromatischen Aminoverbindungen (das freie Elektronenpaar des Stickstoffs wird über den aromatischen Ring delokalisiert und die Basizität sowie Nucleophilie damit herabgesetzt) wird in diesem Fall doch ein recht großer Anteil an gewünschtem Produkt gebildet. Aus diesem Grund wurde auch ein PEG-Derivat mit einer aromatischen Aminogruppe synthetisiert (s. Abbildung 2-19).

Noch besser verlief die Kupplung von **4** mit 1,6-Diaminohexan. Das Produkt 1,6-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-hexan (**55**) konnte, wie oben beschrieben, mittels DCC nicht hergestellt werden. Mit dem aktivierten Ester fand jedoch eine Umsetzung statt. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (s. Abbildung 2-33) zeigt, dass bei der Umsetzung nur das disubstituierte Produkt **55** gebildet wurde. Nach der Aufarbeitung mittels einer kurzen Chromatographiesäule verblieben lediglich 26 mol% (bezogen auf **55**) der Ausgangsverbindung 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) im Rohprodukt. Dies würde insgesamt einer Ausbeute von ca. 46 % entsprechen. Die weitere Reinigung mittels Säulenchromatographie wurde nicht durchgeführt. Für die Vorversuche zur Abspaltung der Schutzgruppen wurde das Gemisch verwendet, da der restliche 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) keinen Einfluss auf die Abspaltungsreaktion der Schutzgruppe haben sollte.

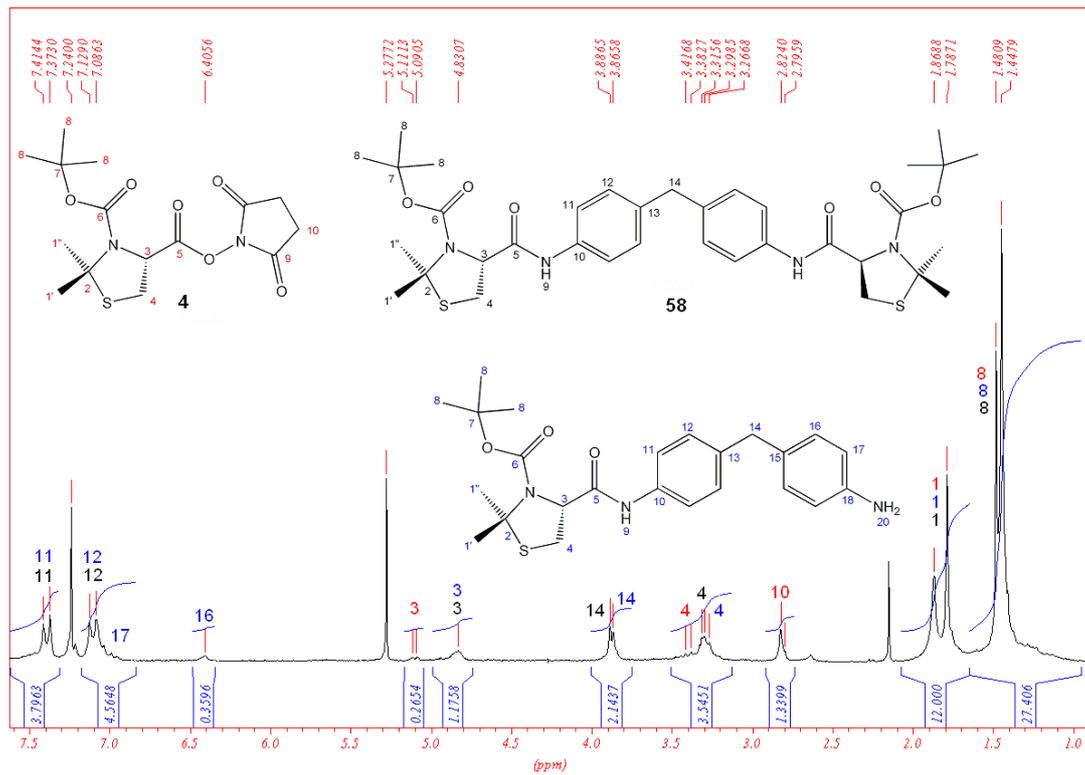


Abbildung 2-32: 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  des Rohproduktes aus der Reaktion von 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) mit 4,4'-Diaminodiphenylmethan in  $\text{CDCl}_3$

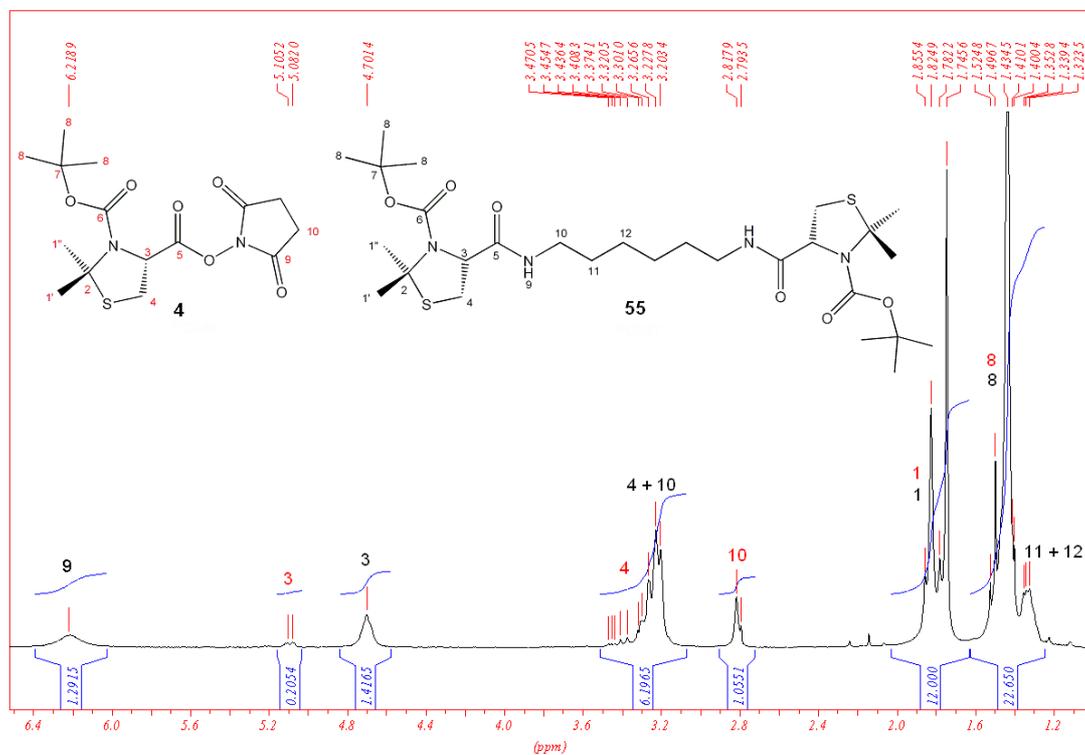
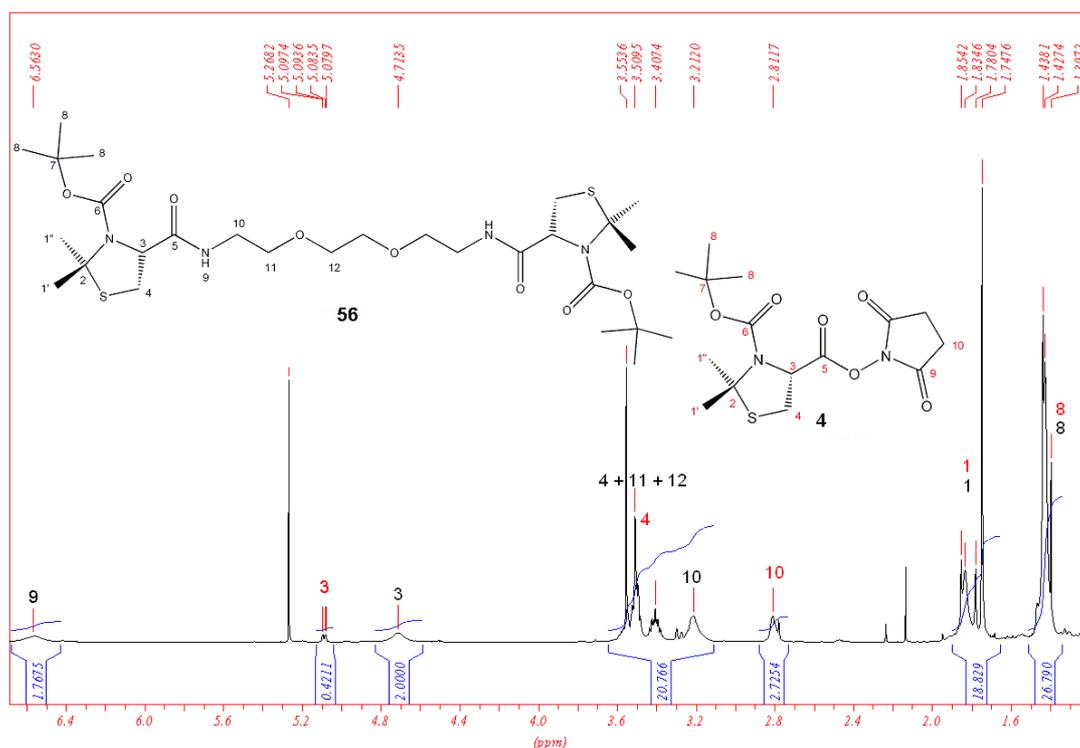


Abbildung 2-33: 200 MHz  $^1\text{H-NMR}$  des Rohproduktes aus der Reaktion von 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) mit 1,6-Diaminohexan in  $\text{CDCl}_3$

Auch bei der Reaktion von 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaocan wurde im Rohprodukt hauptsächlich das disubstituierte Produkt 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaocan (**56**) (ca. 66 mol%) sowie nicht umgesetztes Edukt **4** (ca. 34 mol%) gefunden (s. Abbildung 2-34, das Spektrum wurde nach dem Ausschütteln mit wässrigen Lösungen aufgenommen). Im DC sind allerdings noch weitere Produkte zu erkennen, die aber mengenmäßig nicht ins Gewicht fallen. Das Rohprodukt wurde nur bei dieser Reaktion durch Säulenchromatographie vollständig gereinigt. Hierbei haben sich aber schon die für größere PEG-Analoga zu erwartenden Probleme gezeigt. Nach dem Ausschütteln des Rohproduktes mit wässrigen HCl- und NaHCO<sub>3</sub>-Lösungen blieben nur ca. 40 % des eingesetzten Materials übrig. Aufgrund der Wasserlöslichkeit ist bei dieser Reinigungsmethode mit größeren Verlusten zu rechnen. Nach der Säulenchromatographie blieb nur eine Ausbeute von 26 %. Als weiteres Problem kommt noch die große Menge an Laufmittel für die säulenchromatographische Reinigung hinzu. Es ist zu erwarten, dass bei den größeren PEG-Derivaten diese Menge noch weiter zunehmen wird.



**Abbildung 2-34:** 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR des Rohproduktes aus der Reaktion von 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaocan in CDCl<sub>3</sub>

Seit Anfang der 90er Jahre werden verstärkt Oxybenzotriazol-freie Kupplungsreagenzien für die Kupplung von sterisch gehinderten Aminosäuren wie  $\alpha,\alpha$ -disubstituierten Aminosäuren (z.B.  $\alpha$ -Aminoisobuttersäure oder  $\alpha$ -Methylcystein) und *N*-Methyl- $\alpha,\alpha$ -dialkylaminosäuren verwendet.<sup>[99-101]</sup> Zu den wirkungsvollen Reagenzien gehört unter anderem Chlorotripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat

(PyCloP; **60**). Dieses Kupplungsreagenz wurde im Arbeitskreis Kubik<sup>[102-104]</sup> erfolgreich für die Kupplung von Prolinderivaten verwendet. Aus diesem Grund und da es inzwischen käuflich zu erwerben ist, bzw. leicht synthetisiert werden kann, wurde es auch im Rahmen dieser Arbeit verwendet.

Die Synthese von **60** erfolgt in zwei Schritten ausgehend von Pyrrolidin und Phosphoryltrichlorid:

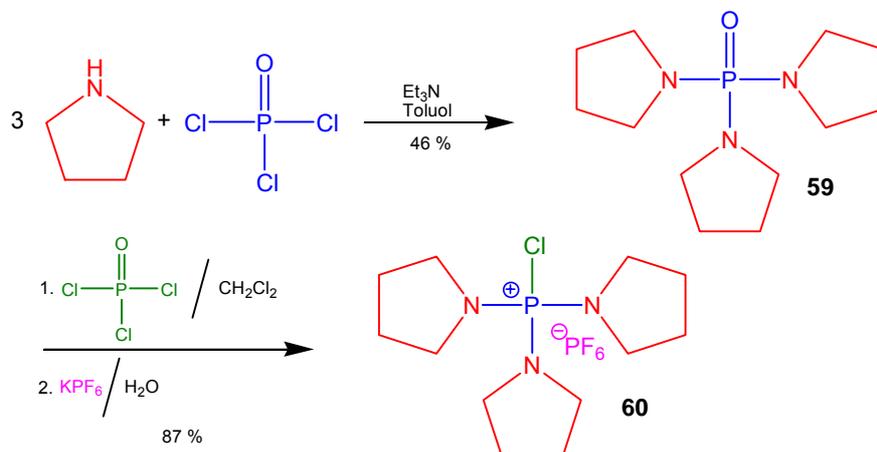


Abbildung 2-35: Synthese des Kupplungsreagenz PyCloP (**60**)

Während der Kupplung von Aminosäuren mit PyCloP (**60**) wird zunächst ein instabiles Zwischenprodukt (Acyloxyphosphoniumsalz) gebildet. Dieses zerfällt in Phosphinoxid und eine Mischung aus dem symmetrischen Anhydrid und dem Oxazon der Aminosäure (Abbildung 2-36).

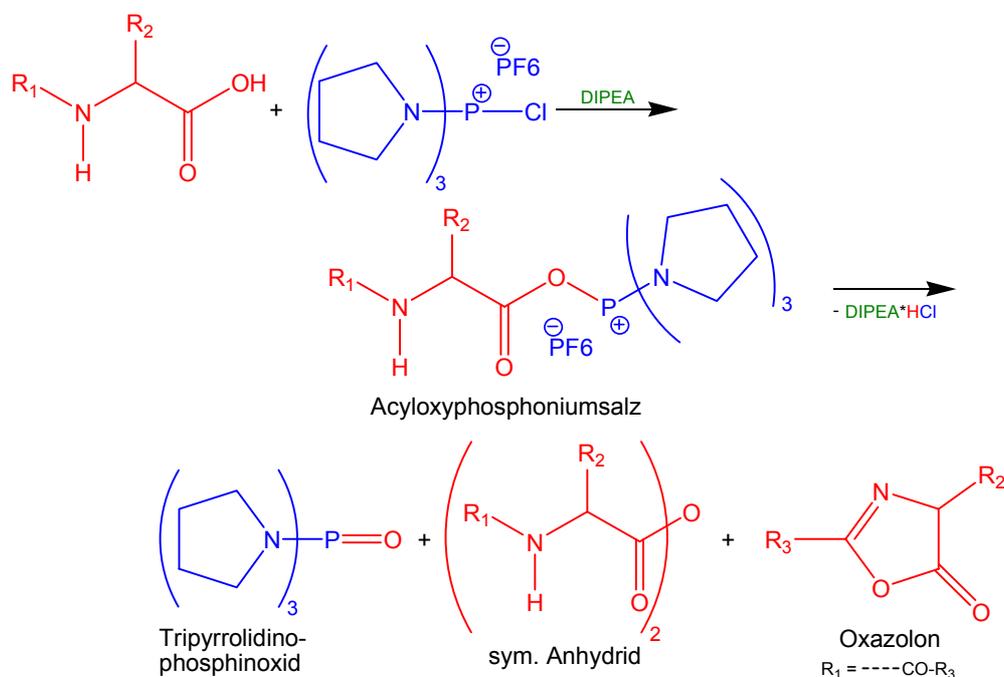
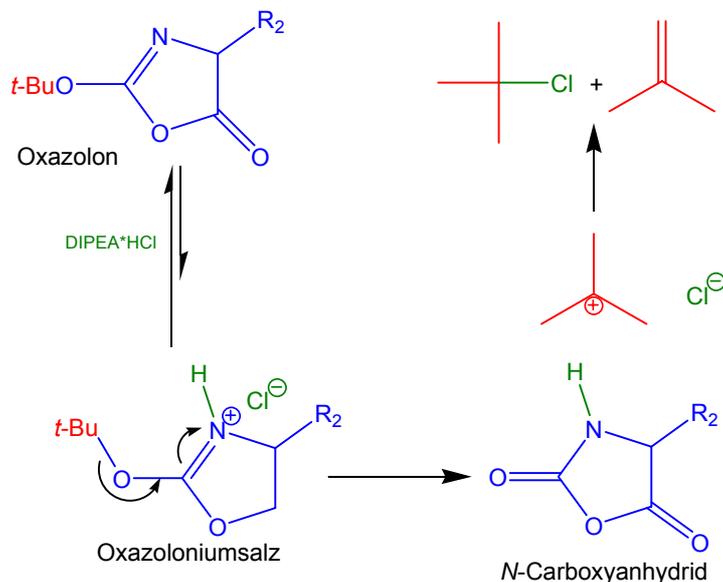


Abbildung 2-36: Mechanismus der PyCloP unterstützten Aminosäurekupplung<sup>[99]</sup>

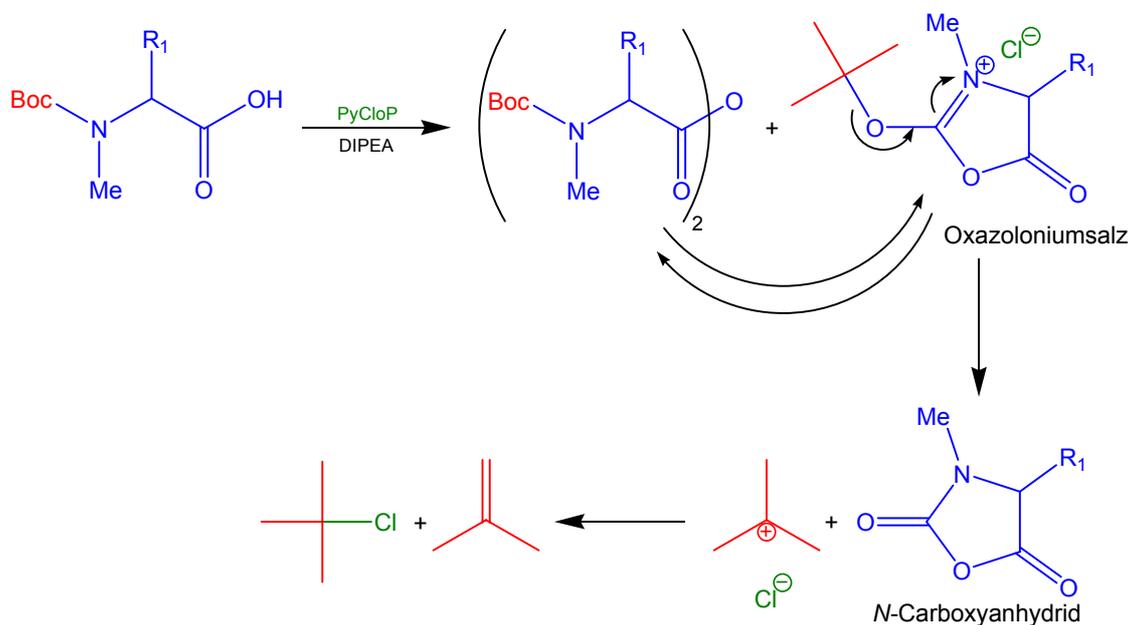
Im Fall von *N*<sup>α</sup>-Boc-geschützten Aminosäuren kann sich aus dem Oxazon noch das *N*-Carboxyanhydrid (NCA) bilden. Wahrscheinlich wird das Oxazon durch das

entstehende DIPEA\*HCl protoniert<sup>[105]</sup> und bildet ein Oxazoloniumion. Durch die Abspaltung eines *tert*-Butylkations wird das NCA gebildet:



**Abbildung 2-37:** Bildung von NCA aus *N*<sup>α</sup>-Boc-geschützten Aminosäuren mit PyCloP

Ein ähnlicher Mechanismus führt zum NCA ausgehend von *N*<sup>α</sup>-Alkyl-*N*<sup>α</sup>-Boc Aminosäuren:

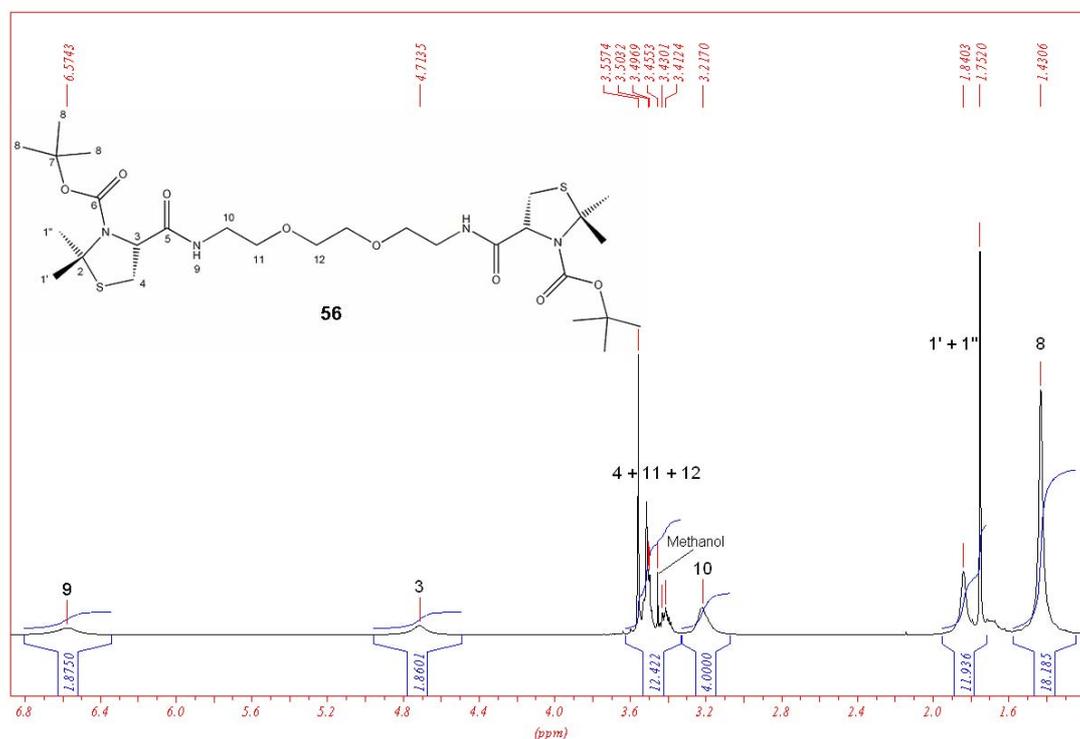


**Abbildung 2-38:** Bildung von *N*-Me-NCA aus *N*<sup>α</sup>-Me-*N*<sup>α</sup>-Boc-Aminosäuren mit PyCloP

In beiden Fällen geht die Ausbeute an Dipeptid zurück. In Anwesenheit von Nucleophilen können die *N*-Carboxyanhydride unter CO<sub>2</sub>-Abspaltung zu Oligo- und Polypeptiden polymerisieren.<sup>[106]</sup> Im Fall von Prolinderivaten wird aber aufgrund der Ringspannung kein *N*-Carboxyanhydrid gebildet.<sup>[99, 101]</sup> Für die 3-Boc-4-DMT- und 3-Boc-4-THZ-derivate sollte dies dann auch zutreffen.

Die Umsetzung von 3-Boc-4-DMT (**3**) mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan unter Verwendung von PyCloP (**60**) als Kupplungsreagenz lieferte das Produkt 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**) in 76 % Ausbeute nach einer säulenchromatographischen Reinigung. Auch hier war die verwendete Menge an Lösungsmittel sehr groß, da für eine vollständige Abtrennung der Nebenprodukte ein Säule mit einem großen Kieselgelvolumen verwendet werden musste.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung (Abbildung 2-39) ist zu erkennen, dass die Integration der Methinprotonen an C(3) um ca. 6,5 % zu gering ausfällt. Dieses Phänomen findet man in allen bisher aufgenommenen Spektren von 3-Boc-4-DMT- und 3-Boc-4-THZ-derivaten; der Grund dafür konnte bisher noch nicht erklärt werden.



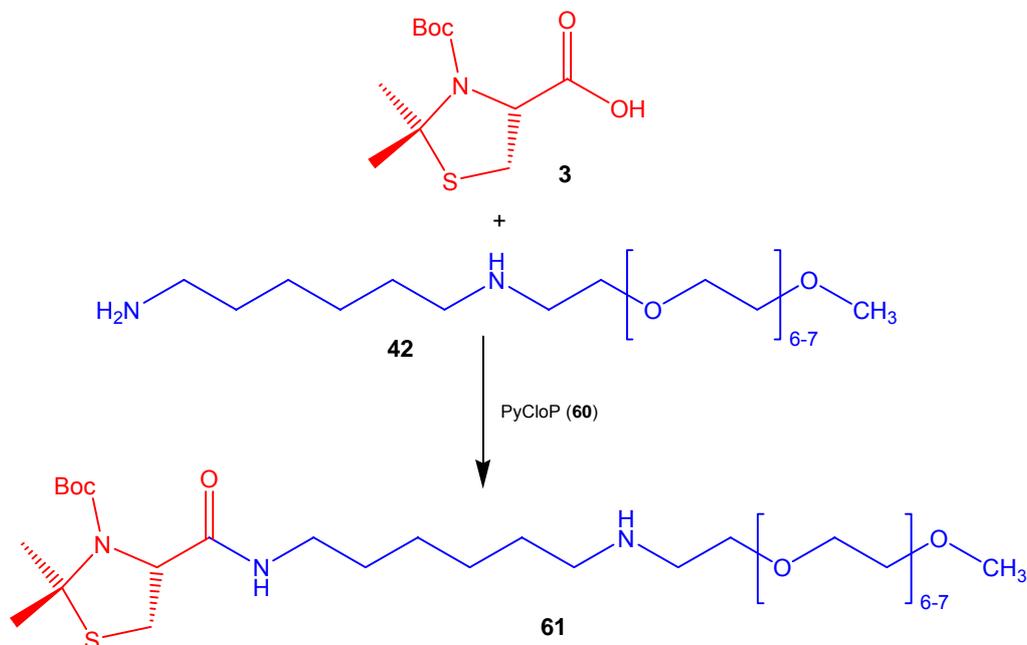
**Abbildung 2-39:** 500 MHz  $^1\text{H-NMR}$  von 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**) in  $\text{CDCl}_3$  nach säulenchromatographischer Aufarbeitung

Die Verdopplung der Signale für die Protonen an den beiden Methylgruppen rührt von der auf Seite 39 beschriebenen Rotationsisomerie her (Abbildung 2-15, unterschiedliche Umgebungen für die Protonen bei *cis*- und *trans*-Derivat). Dies führt auch zu der Verbreiterung der Signal für die Protonen an C(4) (Nr. 3 im Spektrum).

Bei den Vorversuchen hat sich gezeigt, dass eine Kupplung der Cysteinderivate mit Aminen am besten mit der Kupplungsreagenz PyCloP (**60**) verlief. In einigen Fällen war auch die Verwendung des *N*-Hydroxysuccinimidylesters teilweise erfolgreich. Für die Kupplung der Cysteinderivate mit den PEG-Derivaten wurden aus diesem Grund zunächst diese beiden Methoden versucht.

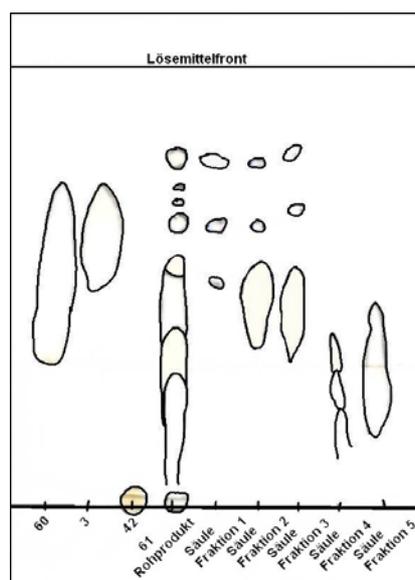
### 2.1.3.2 Kupplung mit Kupplungsreagenzien

Der erste Kupplungsversuch von (4*R*)-3-Boc-4-DMT (**3**) und einem PEG-Amin wurde mit dem Kupplungsreagenz PyCloP (**60**) durchgeführt. Als PEG-Amin wurde in dieser Reaktion das O-[2-(1,6-Diaminohexyl)ethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**42**) eingesetzt, da dieses von den synthetisierten PEG-Aminoderivaten die geringste Menge an Nebenprodukten enthielt.



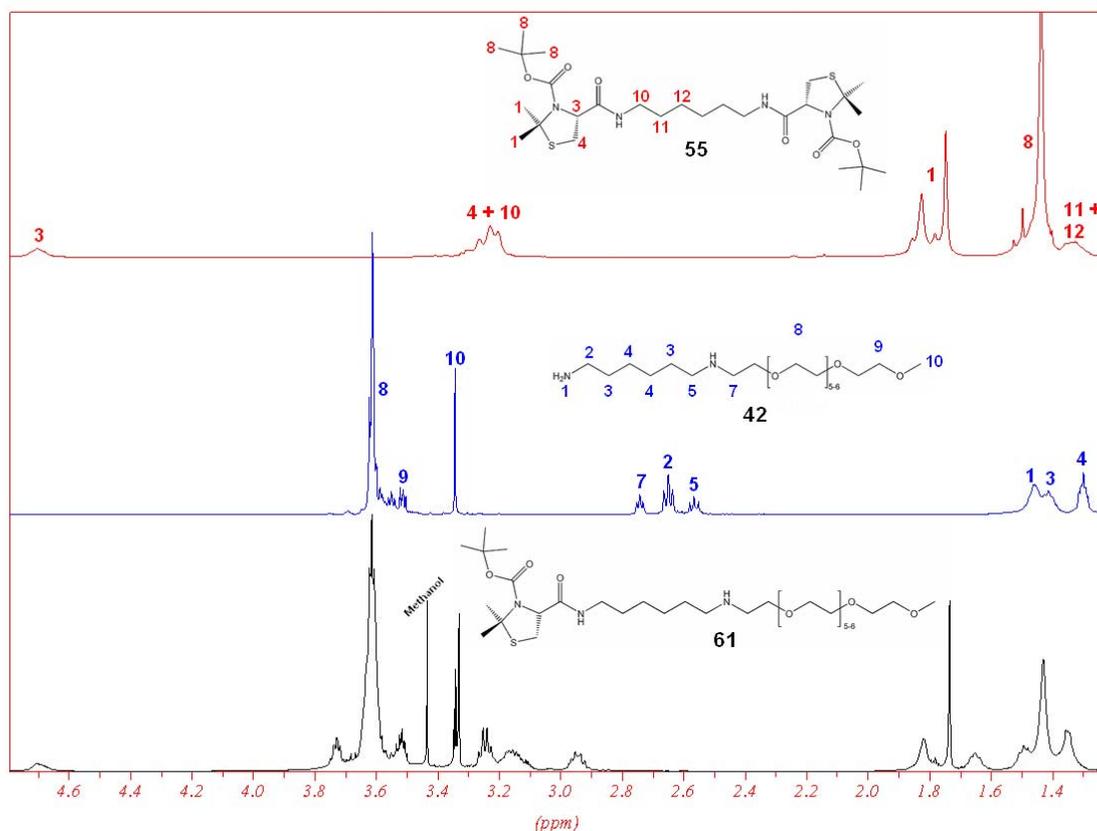
**Abbildung 2-40:** Kupplungsversuch von (4*R*)-3-Boc-4-DMT (**3**) mit O-[2-(1,6-Diaminohexyl)ethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**42**) mit PyCloP (**60**) als Kupplungsreagenz

Bei der säulenchromatographischen Reinigung konnte trotz der Größe der Säule (900 g Kieselgel) und des relativ kleinen Fraktionsvolumens (20 mL) das Rohprodukt nicht vollständig aufgetrennt werden. Im rechts gezeigten DC sieht man, dass in den vereinigten Fraktionen 2 und 3 neben dem vermuteten Produkt (größter Fleck) auch noch Nebenprodukte vorhanden sind. Ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR Spektren von dem strukturell ähnlichen Amid **55** mit dem Spektrum der Fraktion 2 lässt jedoch keinen Schluss auf die Struktur des Hauptproduktes zu. Neben einigen Peaks, die zu der



**Abbildung 2-41:** DC Vergleich (CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1) der Edukte **3**, **42** und **60** mit dem Rohprodukt von **61** und den vereinigten Fraktionen nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie

Verbindung O-[6-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminoethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**61**) passen würden, sind jedoch eine Vielzahl von bislang nicht zugeordneten Signalen vorhanden. Im Spektrum des Produkts fehlen zudem die Signale für die Protonen am zur sekundären Aminogruppe  $\alpha$ -ständigen Kohlenstoff (**5** und **7**).



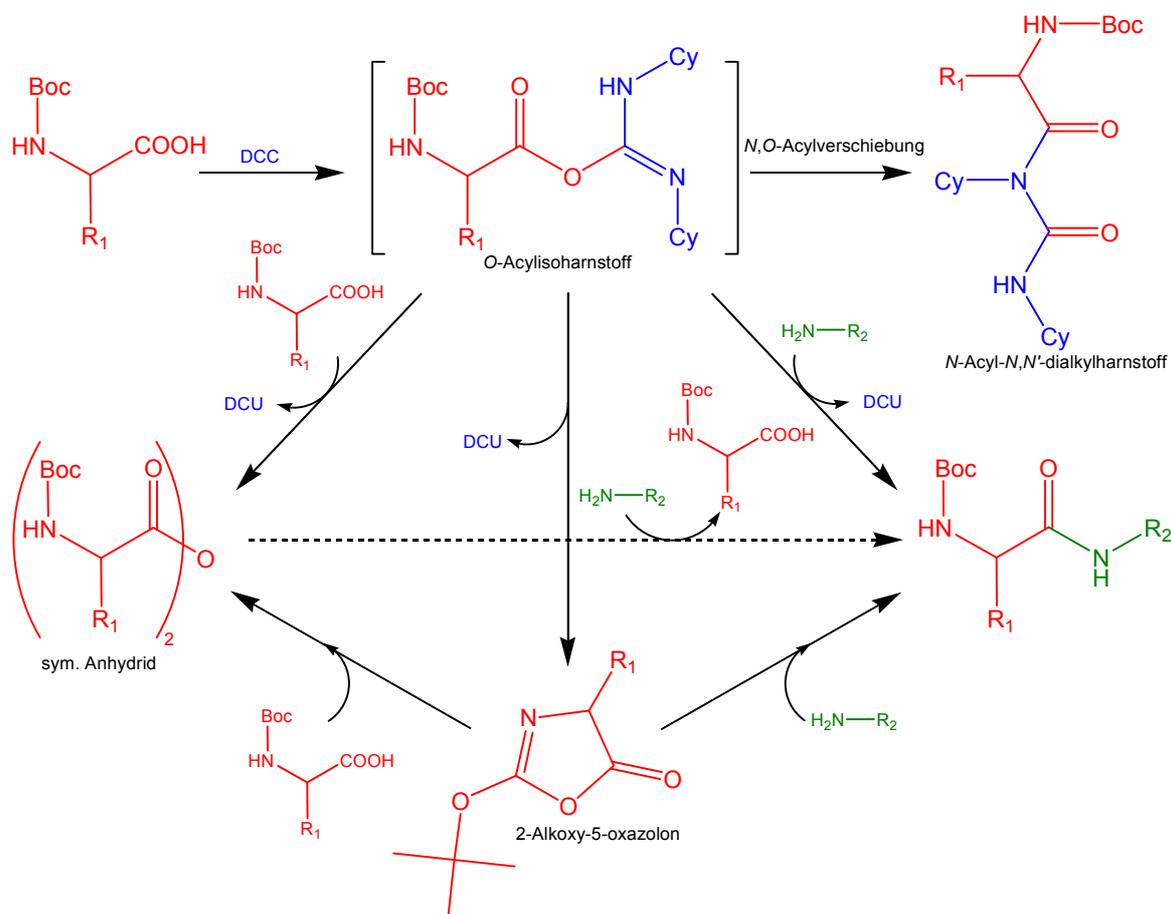
**Abbildung 2-42:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **55**, **42** und **61**

Wäre nur die etwas basischere sekundäre Aminogruppe acyliert worden, könnte das Signal bei 2,9 ppm erklärt werden. In diesem Fall müsste aber das Signal für die Protonen **2** zu finden sein. Eine Disubstituierung, d.h. Acylierung sowohl der primären und auch sekundären Aminogruppe aufgrund der fehlenden Selektivität von PyCloP (**60**), würde für das Fehlen der Signale für die entsprechenden Protonen **2**, **5** und **7** und für das neue Signal bei 2,9 ppm sprechen. Gegen diese Tatsache spricht allerdings die Integration der Protonensignale, die ein ungefähres Verhältnis von 1 : 1 für den PEG- und Cysteinanteil ergeben. Auch des IR-Spektrum liefert keine eindeutige Aussage, da die NH-Banden für Amide und Amine beide bei ca. 3500 bis 3300 cm<sup>-1</sup> und sich damit überlagern. Ein Hinweis auf die Bildung eines Amids ist nur die Carbonylbande bei einer Wellenzahl von 1670 cm<sup>-1</sup>.

Da auch eine Wiederholung der Synthese nicht das gewünschte Produkt lieferte, wurde dieser Syntheseweg verworfen. Die Verbindung O-[2-(1,6-Diaminoethyl)ethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**42**) wurde aufgrund der Möglichkeit zur Disubstitution bei zu unselektiven Kupplungsreagenzien und -methoden nicht mehr in Kupplungsreaktionen verwendet.

Eine weitere Methode zur Kondensation von Säuren mit Aminen zu Amiden bzw. mit Alkoholen zu Estern ist die Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC).<sup>[107]</sup> Als Nebenprodukt wird *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff (DCU, *N,N'*-**D**icyclohexyl**u**rea) gebildet. Die Prozedur, bestehend aus Zugabe von DCC zu Lösungen aus *N*-geschützter Aminosäure bzw. Carbonsäure und Aminosäure bzw. Alkohol, hat aufgrund der Einfachheit, der Geschwindigkeit und der Wasserverträglichkeit weite Anerkennung gefunden. Auch der Erfolg in der Benutzung von aktivierten Estern in der Peptidsynthese ist auf die Leichtigkeit der Herstellung dieser Ester durch DCC-Aktivierung zurückzuführen.

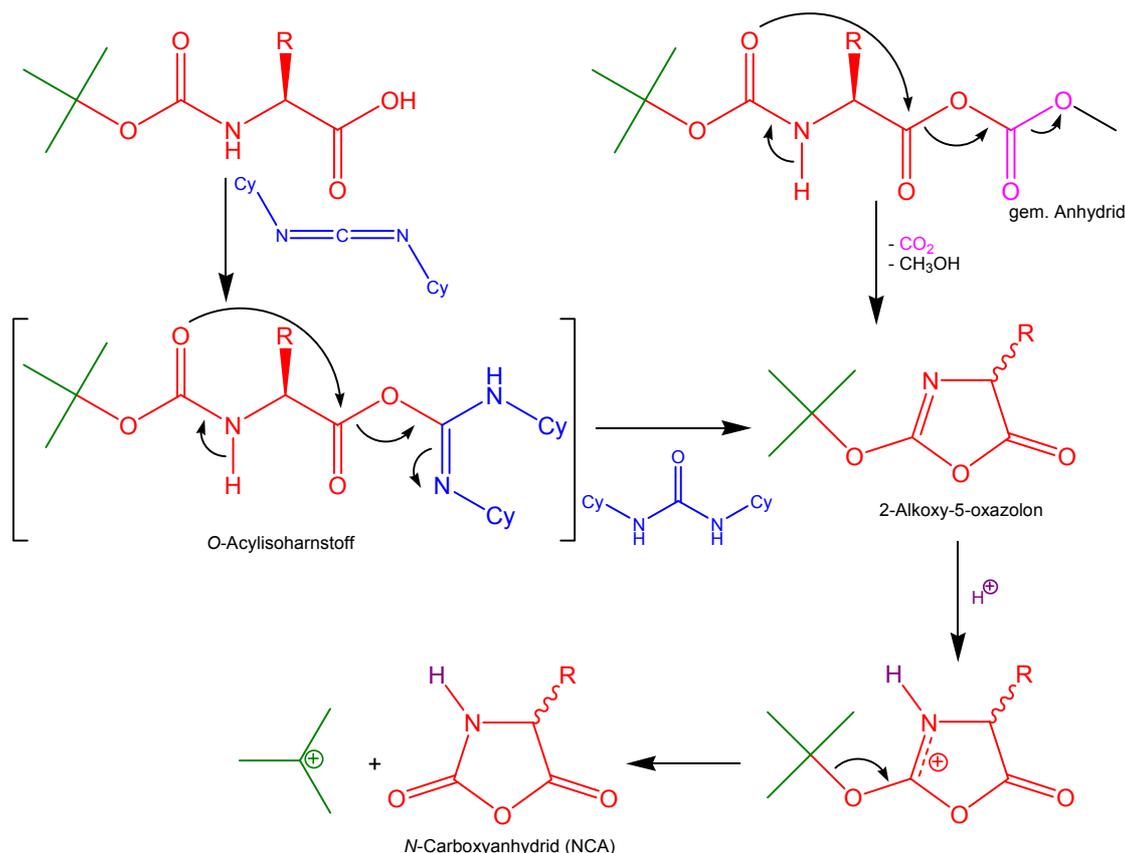
Die Verwendung von DCC oder anderen Carbodiimiden in der Peptidsynthese hat aber auch seine Nachteile, da sie von Nebenreaktionen begleitet wird. DCC reagiert mit *N*-Acylgeschützten Aminosäuren zu einer Reihe von isolierbaren Produkten:



**Abbildung 2-43:** Hauptprodukte bei der Synthese von Peptiden und Aminosäuren mittels DCC<sup>[107-109]</sup>

Je nach Reaktionsbedingungen können symmetrische Anhydride, *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoffe, 2-Alkoxy-5-oxazolone und Peptide gebildet werden. Carbodiimide sind reaktive Moleküle, die unter sauren Bedingungen schnell Nucleophile addieren. Im Fall von Peptiden reagiert DCC erst mit der Carboxylgruppe unter Bildung eines O-Acylisourea, einem stark aktiviertem Acylierungsmittel. Aufgrund der hohen Reaktivität ist die Selektivität gegenüber basischen Aminen und Sauerstoffnucleophilen stark vermindert. Die Aminolyse wird begleitet von Konkurrenzreaktionen durch andere Nucleophile in der Nähe des O-

Acylisoharnstoffs, z.B. Carboxylate (Bildung von Anhydriden), intramolekulare Amidgruppen (Bildung von 2-Alkoxy-5-oxazolonen und dadurch Racemisierung) und dem Stickstoff des Isoharnstoffs (Bildung von *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoffen). Die Reaktionen zu 2-Alkoxy-5-oxazolonen und *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoffen sind intramolekular und werden aus diesem Grund so lange fortlaufen, bis ein anderes Nukleophil „eingreift“. Diese Nebenreaktion liefert das Hauptprodukt, wenn das angreifende Amin ein schwaches oder gehindertes Nukleophil ist. 2-Alkoxy-5-oxazolone werden auch aus symmetrischen und gemischten Anhydriden von *N*-Carboxybenzoesäuren gebildet (s. 2.1.3.4).<sup>[110]</sup>

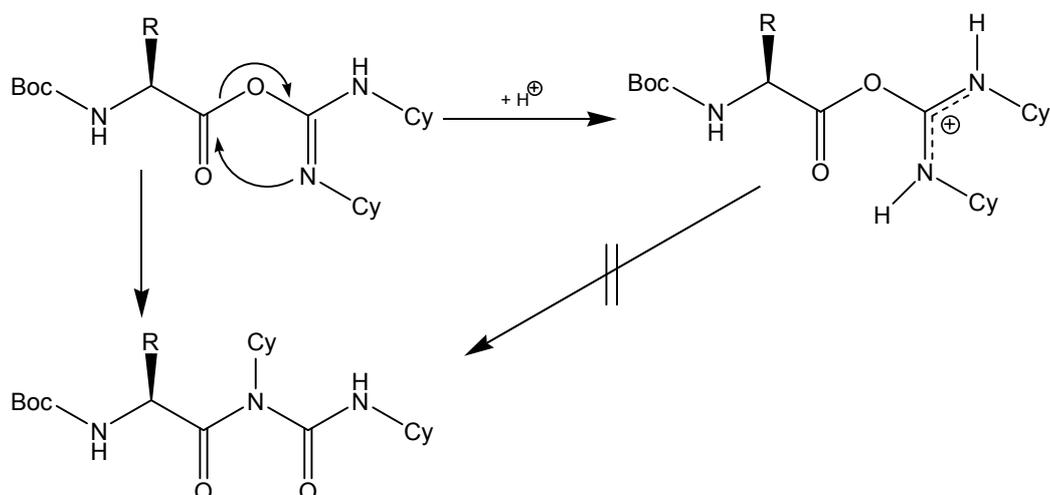


**Abbildung 2-44:** Bildung von 2-Alkoxy-5-oxazolonen aus *O*-Acylisoharnstoff bzw. gemischten Anhydriden und die Weiterreaktion zu *N*-Carboxyanhydriden

In Anwesenheit von Protonen oder sauren Aminen findet bei Boc-geschützten Aminosäuren eine Zersetzung zum *N*-Carboxyanhydrid (NCA) statt. Das dabei entstehende Isobutylenkation kann vorhandene Nukleophile alkylieren oder unter Abgabe eines Protons zum Isobuten reagieren.<sup>[105, 111, 112]</sup> Bei Boc-Pro und Boc-ΨPro findet diese Reaktion aufgrund der starken Ringspannung im entstehenden Bizyklus nicht statt. Mit Nukleophilen wird der NCA-Ring unter Abspaltung von Kohlendioxid wieder geöffnet. Mit Aminen entsteht so das ungeschützte Amid, welches wiederum als Nukleophil in der Aminolysereaktion oder der Ringöffnung des NCA-Rings teilnehmen kann und so zu Nebenprodukten führt.

Die *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoffe können durch eine *O*-*N*-Acylverschiebung aus dem *O*-Acylisoharnstoff der geschützten Aminosäure gebildet werden.<sup>[105, 108]</sup> In

Anwesenheit von Säuren oder sauren Aminen wird diese Reaktion unterbunden, da das protonierte Carbodiimidaddukt sich nicht mehr umlagert.<sup>[105]</sup>

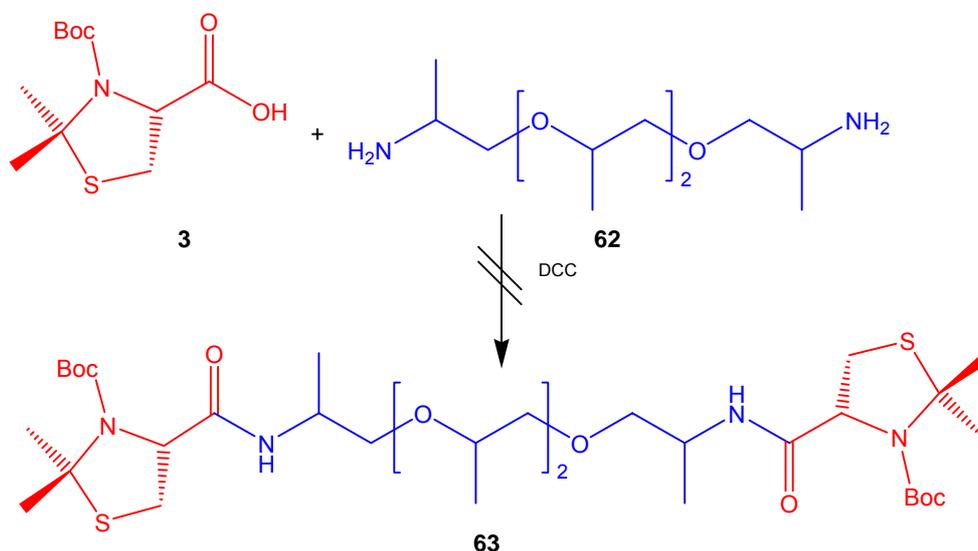


**Abbildung 2-45:** Bildung der *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoffe aus *O*-Acylisoharnstoff und Inhibierung in saurer Lösung

Wenn man von der Racemisierung der Aminosäuren durch 2-Alkoxy-5-oxazolombildung absieht, ist die Bildung der *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoffen am schwerwiegendsten, da diese keine Acylierungsmittel mehr sind und die Reaktion zum Amid somit nicht mehr stattfindet. Falls das Amin nicht nukleophil genug ist, d.h. die Edukte bis zur vollständigen Umsetzung lange miteinander reagieren müssen, ist die Gefahr der *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoffbildung groß. Durch den Einsatz von nukleophilen Hilfsreagenzien kann der reaktive *O*-Acylisoharnstoff abgefangen werden, bevor er sich zum *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoff umlagert. Diese Hilfsreagenzien sind vor allem *N*-Hydroxysuccinimid (HOSu) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt). In ihrer Gegenwart werden *in-situ* die entsprechenden aktivierten Ester gebildet (s. Kapitel 2.1.3.3), die wiederum eine etwas geringere Reaktivität, aber erhöhte Stabilität gegenüber Umlagerungsreaktionen zeigen. Auch die Verwendung von Lösungsmittel mit kleinen dielektrischen Konstanten (CCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Benzol) vermindert die Bildung der *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoffe. Ein weitere Effekt dieser Lösungsmittel ist, dass sie die Dimerisierung der Carbonsäuren begünstigen. Diese Dimere reagieren mit DCC in hohen Ausbeuten zu symmetrischen Anhydriden und kaum zu *N*-Acyl-*N,N'*-dialkylharnstoffen.

Nachdem die Kupplung mit PyCloP (**60**) als Kupplungsreagenz nicht funktioniert hat, wurde im Rahmen dieser Arbeit auch DCC als Kupplungsreagenz für die Verknüpfung der Cysteinderivate mit den PEG-Derivaten verwendet. Die Kupplung mittels DCC wurde zwar schon weniger erfolgreich bei den kurzkettingen Aminoderivaten versucht, wird hier aber dennoch versucht. Die Verwendung von DCC mit HOSu wird in Kapitel 2.1.3.3 beschrieben. Die Kupplungsreaktion wurde mit dem zur Verfügung gestelltem Polyetheramin (**62**; ein  $\alpha,\omega$ -aminoterminiertes Polypropylenglykol) und (4*R*)-3-Boc-4-DMT (**3**) durchgeführt. Das Polyetheramin (**62**) hat den Vorteil, dass es in einer sehr reinen Form vorliegt. Damit sind keine anderen Nukleophile, die z.B. bei den Synthesen der Amino-PEG-Derivate auftreten und nicht

entfernt werden konnten, vorhanden die mit dem stark aktivierten Säurederivat von **3** zu Nebenprodukten reagieren können. Ein Nachteil ist, dass beide Aminogruppen mit einem sekundären Kohlenstoffatom verbunden sind. Dies könnte eventuell zu einer verringerten Nukleophilie aufgrund der gesteigerten sterischen Ansprüche dieser Gruppen führen.



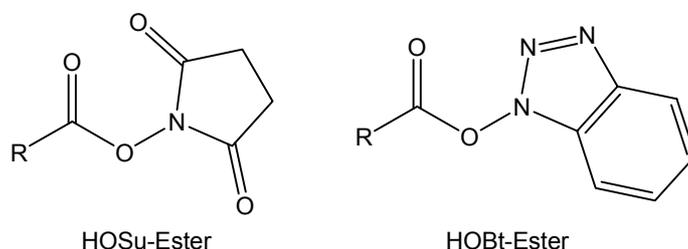
**Abbildung 2-46:** Kupplung von (4R)-3-Boc-4-DMT (**3**) und einem kommerziell erhältlichen Polyetheramin (**62**) mit DCC zu  $\alpha,\omega$ -Bis[N-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)]-polyetheramin (**63**)

Im Gegensatz zu anderen Kupplungen mit DCC in Dichlormethan fiel bei der Reaktion von **3** mit **62** und DCC (Verhältnis **3** : **62** : DCC 3 : 2 : 4) kein Dicyclohexylharnstoff (DCU) aus. Erst nach erneuter Zugabe von DCC und einer Gesamtreaktionszeit von 36 h konnten geringe Mengen an DCU beobachtet werden. Eine DC-Kontrolle hat neben den Edukten ein neues Produkt gezeigt. Ein Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Edukte mit dem Rohprodukt zeigt allerdings, dass sich das Edukt (4R)-3-Boc-4-DMT (**3**) nicht umgesetzt hat. Die Protonenresonanz für die Methingruppe in  $\alpha$ -Position zur Carbonylgruppe kommt nach wie vor bei 4,9 ppm und nicht, wie für das Amid erwartet, bei ca. 4,7 ppm (Vergl. auch Abbildung 2-72, Seite 86). Über die anderen Bereiche des Spektrums lässt sich keine Aussage machen, da die Signale für DCC an den gleichen Stellen liegen wie die Signale für **62** und die restlichen Signale für **3** bzw. eines möglichen Amids. Das Ausbleiben einer Reaktion könnte sowohl an der zu geringen Nukleophilie der Aminoderivate, als auch an einer zu großen sterischen Beeinflussung durch die 3-Boc-4-DMT-Verbindung liegen.

### 2.1.3.3 Kupplung mit aktivierten Cysteinstern<sup>[113]</sup>

Für die Bildung von Peptidbindungen durch Aminolyse von Estern unter milden Bedingungen sind Carbonylverbindungen mit gesteigerter Reaktivität notwendig. Die Aminolyse von Estern hängt entscheidend von der elektronenziehenden Wirkung der Säure- oder Alkoholkomponente des Esters ab. Der Elektronenzug steigert den elektrophilen Charakter des Carbonylkohlenstoffs und erleichtert dadurch die Bildung

des tetrahedralen Übergangszustandes mit dem Nukleophil (s. Abbildung 2-27). Neben einigen Alkyl- und Arylestern sind vor allem die Hydroxylaminderivate von großem Interesse. *N*-Hydroxysuccinimidylester (NHS- o. HOSu-Ester), bzw. besser gemischte Anhydride (der Aminosäure mit einer Hydroxamsäure) und 1-Hydroxybenzotriazolester (HOBt-Ester) nehmen eine bevorzugte Rolle ein.



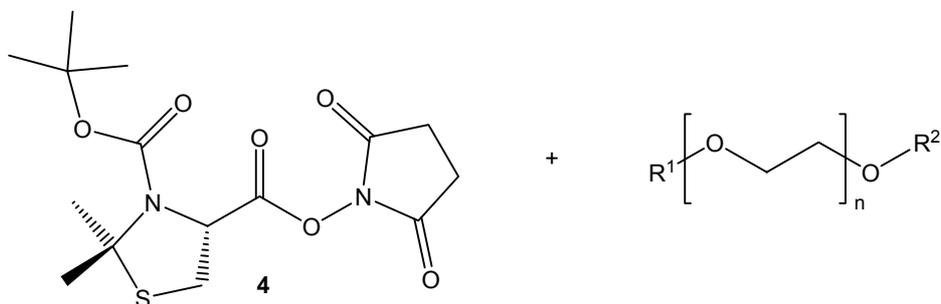
**Abbildung 2-47:** Mit HOSu und HOBt aktivierte Ester

Vor allem die Einführung von DCC als Kupplungsreagenz für die Peptidsynthese 1955 von Sheehan und Hess<sup>[114]</sup> und dann zwei Jahre später von Elliot und Russel<sup>[115]</sup> für die Bildung von aktivierten Estern hat die Verwendung dieser aktivierten Carbonylverbindungen vorgebracht (s. Kapitel 2.1.3.2 für den Mechanismus von DCC-unterstützten Reaktionen). Mit DCC können die aktivierten Ester sowohl *in situ* hergestellt werden als auch in einem getrennten Reaktionsschritt mit anschließender Isolierung.

Ein Nachteil der Methode der aktivierten Ester ist die gegenüber z.B. der Carbodiimidmethode oder den gemischten Anhydriden etwas reduzierte Aminolyserate. Ihr Vorteil liegt aber darin, dass die aktivierten Ester weniger Nebenreaktionen eingehen und relativ stabil sind. Der Vorteil speziell in der Verwendung von HOSu liegt in der Bildung des wasserlöslichen Nebenprodukts *N*-Hydroxysuccinimid<sup>[116, 117]</sup> und in der etwas gesteigerten Aminolyserate<sup>[64]</sup>, während das System DCC/HOBt die Racemisierung während der Kupplung reduziert.

Da mit der Verbindung (4*R*)-3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) während der Kupplung mit kurzkettingen Aminoderivaten teilweise schon die gewünschten Produkte erhalten wurden, wird diese auch in der Reaktion mit längeren PEG-Aminoderivaten eingesetzt. In der Hoffnung, dass die Stabilität des aktivierten Esters **4** eine längere Reaktionszeit mit den Aminen ohne Nebenreaktionen und somit eine gesteigerte Umsetzung erlaubt, wurden die Amine *O,O'*-Bis(4-aminophenyl)-PEG<sub>400</sub> (**40**), *O*-(4-Aminophenyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**41**) und *O*-(2-Aminoethyl)-PEGMME<sub>2000</sub> (**37**) verwendet. Sämtliche Reaktionen wurden mindestens 24 h gerührt. r Schon während der DC-Kontrolle fiel aber auf, dass sich jeweils kaum Produkt gebildet hat. In einigen Fällen wurde sogar eine erhöhte Anzahl von Verbindungen beobachtet (bei **65** waren bis zu 11 Punkte inklusive der Edukte auf dem DC zu sehen). Eine Aussage über den Verlauf der Reaktion mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Rohprodukte ist auch nur begrenzt möglich. Die Signale der Methylenprotonenresonanzen für das Edukt und das Produkt liegen unter dem breiten Signal der Ethylenglykolresonanz. Einzig die Signale für die Methinprotonen sind sichtbar. Im Fall des Rohprodukts von **66** ist aufgrund des geringen Anteils nur ein schwaches Signal bei 4,7 ppm gegenüber von

5,09 ppm im Edukt zu sehen. Durch die lange PEG-Kette und die Tendenz zur Polymerknäuelbildung in Lösungsmitteln ist auch hier die Nukleophilie der Aminogruppe so stark vermindert gewesen, dass trotz der langen Reaktionsdauer nur ein Bruchteil der Edukte umgesetzt wurde.



Nr. Edukte	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Nr. Produkte
40			8-9	64
41			7-8	65
37			42-43	66

**Abbildung 2-48:** Reaktion des aktivierten Esters **4** mit PEG-Aminen

Bei den Rohprodukten der Verbindung **64** kann man im IR-Spektrum (Abbildung 2-49) und im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum trotz der hohen Anzahl an Nebenprodukten die gewünschten Amidbanden sehen. Die Amin-NH-Valenzschwingungen bei 3427 und 3353 cm<sup>-1</sup> sowie die Amin-NH-Deformationsschwingung bei 1627 cm<sup>-1</sup> sind verschwunden. Dafür erscheint die Amid-NH-Valenzschwingung (*N*-monosubstituierte Amide) bei 3316 cm<sup>-1</sup>. Die neue Bande bei 1540 cm<sup>-1</sup> entspricht der CO-Amid-II-Valenzschwingung. Die CO-Amid-I-Valenzschwingung ist zusammen mit der CO-Urethan-Valenzschwingung bei 1697 und 1685 cm<sup>-1</sup>. Dass die Edukte nicht vollständig umgesetzt wurden, sieht man an der CO-Imid-Valenzschwingung, die mit verminderter Intensität noch vorhanden ist (1739 cm<sup>-1</sup> → 1743 cm<sup>-1</sup>). Die Bande bei 1601 cm<sup>-1</sup> stammt von dem durch das saure Ausschütteln entstandene Aminhydrochlorid. Eine chromatographische Reinigung ist bislang nicht im präparativen Maßstab gelungen.

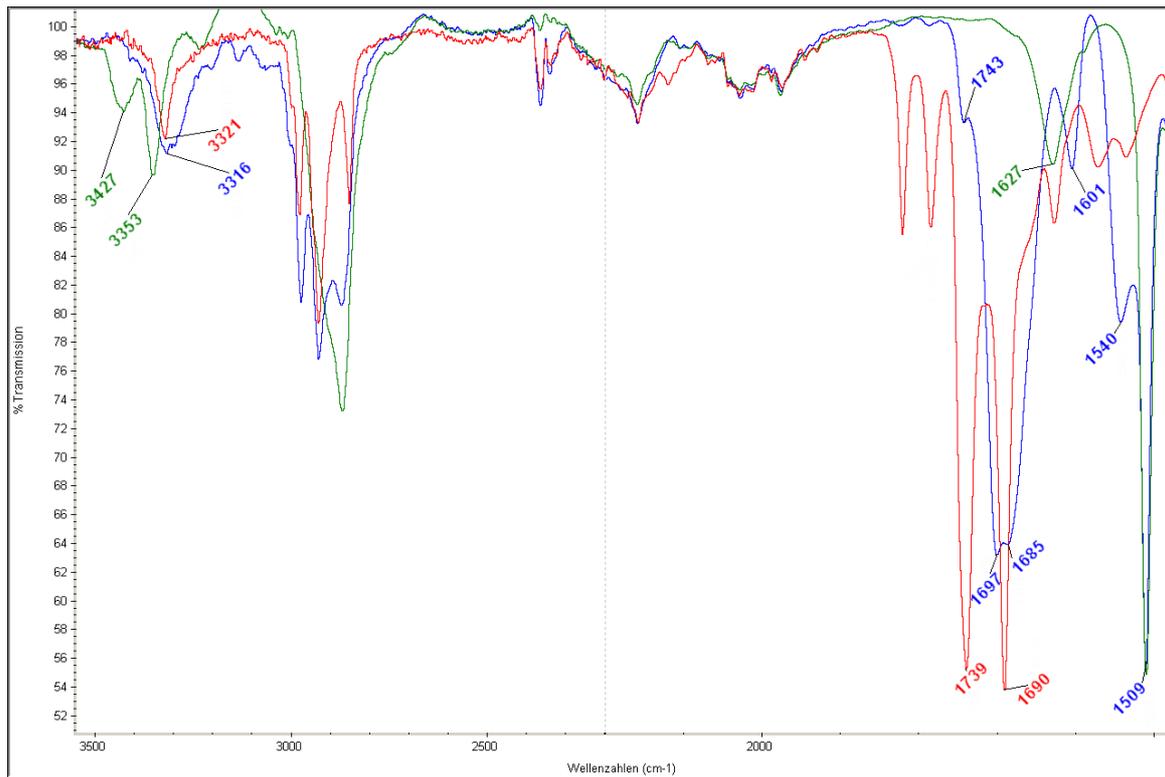


Abbildung 2-49: FTIR-Spektrum des Rohprodukts **64** (blau) im Vergleich mit den Edukten **4** (rot) und **40** (grün)

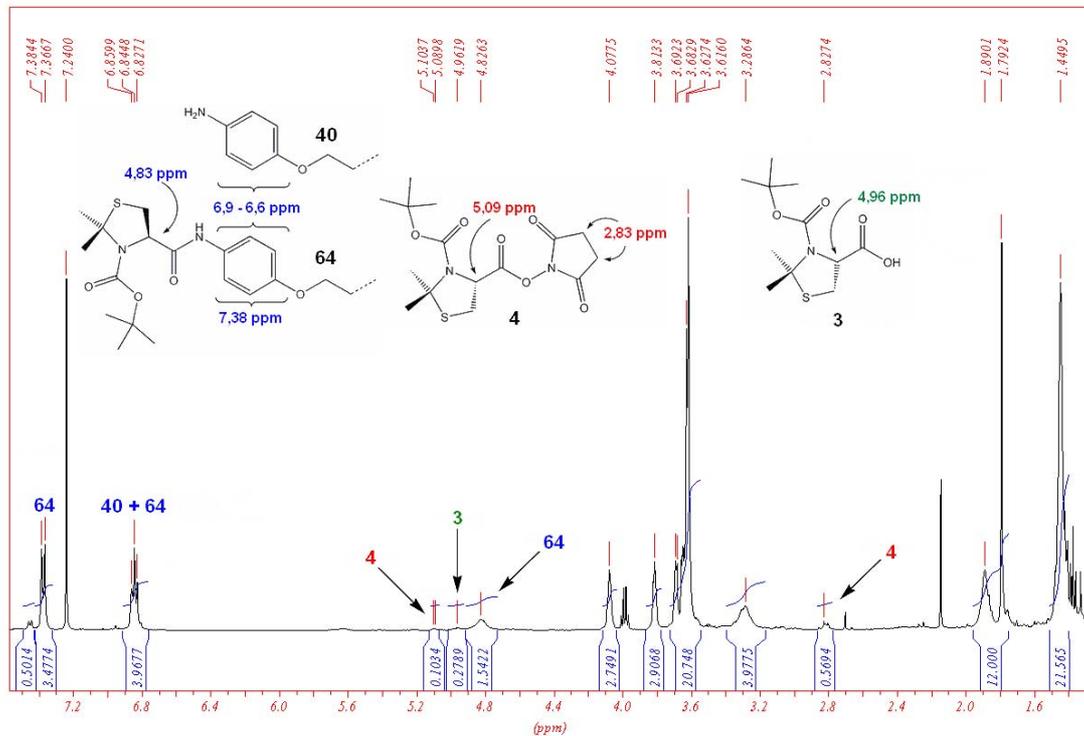


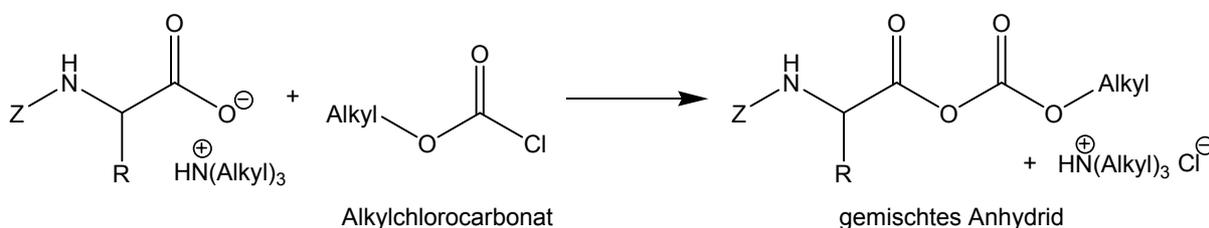
Abbildung 2-50: 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR von O,O'-Bis[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-PEG<sub>400</sub> (**64**) in CDCl<sub>3</sub> nach säulenchromatographischer Aufarbeitung

Ein Kontroll-DC zeigt immer noch 4-5 Produkte. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach säulenchromatographischer Aufarbeitung (Abbildung 2-50) sind neben dem Produkt **64** auch noch Signale für das Edukt **4** (5,09 ppm: Methinprotonen; 2,83 ppm: Methylenprotonen des Succinimidrings), das Hydrolyseprodukt des Succinimidylesters (4*R*)-3-Boc-4-DMT (**3**; 4,96 ppm: Methinprotonen) und verschiedene aromatische Verbindungen (6,9-6,6 ppm: aromatische Protonen des Edukts **40**, zusammen mit den Signalen für **64**; 7,45 ppm: aromatische Protonen eines nicht identifizierten Produkts). Eine genaue Berechnung der jeweiligen Anteile, ausgehend von den Integralen der Protonenresonanzen, war nicht möglich. Die Ausbeute an *O,O'*-Bis[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-PEG<sub>400</sub> (**64**) ist jedoch weit unter 20 %. Da die Anzahl der Nebenprodukte im Rohprodukt der Verbindung *O*-[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**65**) noch größer war, wurde die säulenchromatographische Aufreinigung nicht versucht.

### 2.1.3.4 Methode der gemischten Anhydride<sup>[118]</sup>

Die Methode der gemischten Anhydride ist aufgrund einiger Faktoren interessant für die Peptidsynthese. Dies sind vor allem die hohen Reaktionsraten bei niedrigen Temperaturen, die relativ einfache Möglichkeit der Reaktionsvariation sowie die gewöhnlich zufriedenstellenden Ausbeuten und Verfügbarkeit der Reagenzien.<sup>[118]</sup> Verglichen mit anderen Methoden in der Peptidsynthese, z.B. der Methode der Carbodiimide oder der aktivierten Ester, ist das Verfahren der gemischten Anhydride zudem der am wenigsten kostenintensive Prozess in der Peptidsynthese. Der größte Nachteil ist die relativ hohe Tendenz der gemischten Anhydride aufgrund der starken Aktivierung des Carboxylkohlenstoffs zu racemisieren. Aus diesem Grund war diese Methode hauptsächlich auf Aminosäuren mit *N*<sup>α</sup>-Urethanschutzgruppen (d.h. Benzyloxycarbonyl- und *tert*-Butyloxycarbonylgruppe (Z bzw. Boc)) oder Peptidsegmenten mit COOH-terminalen Glycin- oder Prolingruppen beschränkt. Die Methode der gemischten Anhydride besteht im wesentlichen aus zwei Schritten:

1. Aktivierung der Carboxylkomponente, d.h. Bildung des gemischten Anhydrids
2. Kupplung mit der Aminokomponente

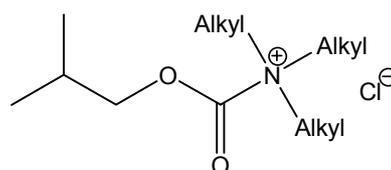


**Abbildung 2-51:** Aktivierungsschritt bei der Methode der gemischten Anhydride

Der erste Schritt, die Bildung des gemischten Anhydrids, muss schnell und quantitativ ablaufen, um eine vollständige bzw. nahezu vollständige Reaktion des Anhydrids mit dem Amin zu gewährleisten. Die einzigen Nebenprodukte sind idealerweise Kohlendioxid und flüchtiger Alkohol. Eine vollständige Umsetzung ist

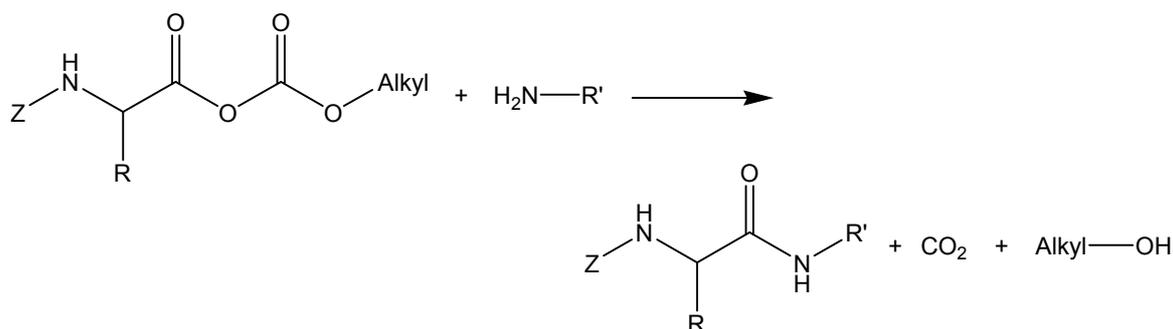
nötig, da unreaktives Alkylchlorocarbonat mit dem Amin irreversibel zu einem Urethan reagieren würde. Wenn die Reaktion nicht schnell genug abläuft, ist die Gefahr der Zersetzung durch Disproportionierung, der Oxazolombildung und der Racemisierung relativ groß. Als bestes Reagenz für die Bildung der gemischten Anhydride hat sich das Isobutylchlorocarbonat herausgestellt. Die verzweigte Alkylgruppe vergrößert durch ihren induktiven Effekt die Elektronendichte am angrenzenden Carbonylkohlenstoff und reduziert damit die Wahrscheinlichkeit eines nukleophilen Angriffs am „falschen“ Carbonylkohlenstoff (s. Abbildung 2-54).

Auch die Wahl der tertiären Aminobase spielt eine große Rolle. Die Basen bilden mit dem Chlorocarbonat einen Alkyloxycarbonylkomplex, der dann mit dem Carboxylat reagiert. Sterisch zu anspruchsvolle Basen, z.B. Diisopropylethylamin, können diesen Komplex nicht mehr bilden. Bei zu starken Basen wird wiederum die Racemisierung zu sehr gefördert. Von Anderson *et al.*<sup>[119]</sup> wird die Verwendung



**Abbildung 2-52:** Alkyloxycarbonylammoniumkomplex

von *N*-Methylmorpholin als tertiären Aminobase vorgeschlagen. Die Bildung der gemischten Anhydride kann durch sterisch anspruchsvolle Seitenketten in der Carbonylkomponente verlangsamt werden. Der Einfluss des Lösungsmittels in der Peptidsynthese ist bisher noch nicht vollständig untersucht worden. Für die Methode der gemischten Anhydride wird jedoch in der Literatur die Verwendung von Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran oder Acetonitril vorgeschlagen. Weniger geeignet sind Chloroform und Dichlormethan. Schon kleine Mengen an Wasser oder Verunreinigungen können zu größeren Mengen an unerwünschten Nebenprodukten führen. Wichtig für die Aktivierungsphase ist auch die Temperatur von  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Bei höheren Temperaturen ist die Bildung von Nebenprodukten erhöht. Die Aktivierungsphase sollte zudem nur 1-2 Minuten dauern, bei Carbonylkomponenten mit größeren Seitenketten jedoch etwas länger.



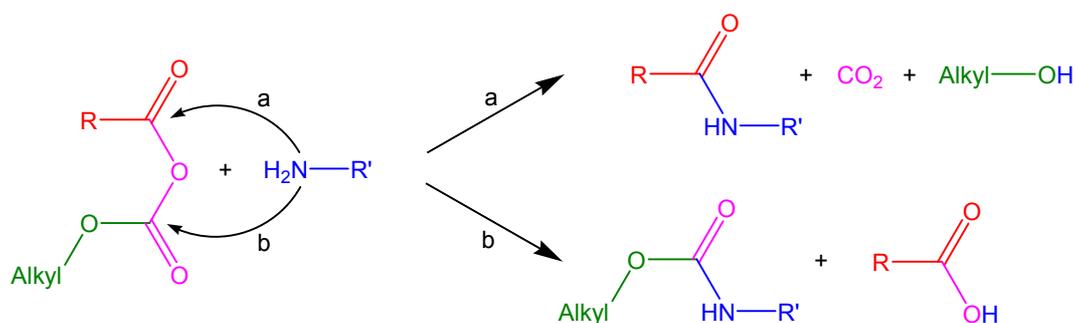
**Abbildung 2-53:** Kupplungsschritt bei der Methode der gemischten Anhydride

Der zweite Schritt der Methode der gemischten Anhydride ist die Kupplung. Im Gegensatz zur Aktivierungsphase hat das Lösungsmittel keinen Einfluss auf die Reaktion und das für das Lösen der Aminokomponente am besten geeignete Lösungsmittel kann verwendet werden. Falls die Aminokomponente als Hydrochlorid

eingesetzt wird, sollte eine Base zum Neutralisieren in equimolaren Mengen zugegeben werden. Ein Überschuss an Base führt wie beschrieben zu verstärkter Racemisierung, während zu wenig Base zu einer unvollständigen Umsetzung des Amins führt. Auch hier sollten die Temperaturen zwischen  $-10$  und  $-15$  °C gehalten werden. In der Regel sind die Kupplungsreaktionen nach 30-60 Minuten abgeschlossen.

Die Hauptnebenreaktionen bei dieser Kupplungsmethode sind die Bildung von Oxazolonen (der Mechanismus ist in Abbildung 2-44 beschrieben) und Urethanen. Neben der Enolisierung (s. Abbildung 2-4) ist die Bildung von Oxazolonen eine weitere Möglichkeit für die Racemisierung von Aminosäuren. Prolin- und Cysteinderivate racemisieren jedoch über den Enolisierungsmechanismus.

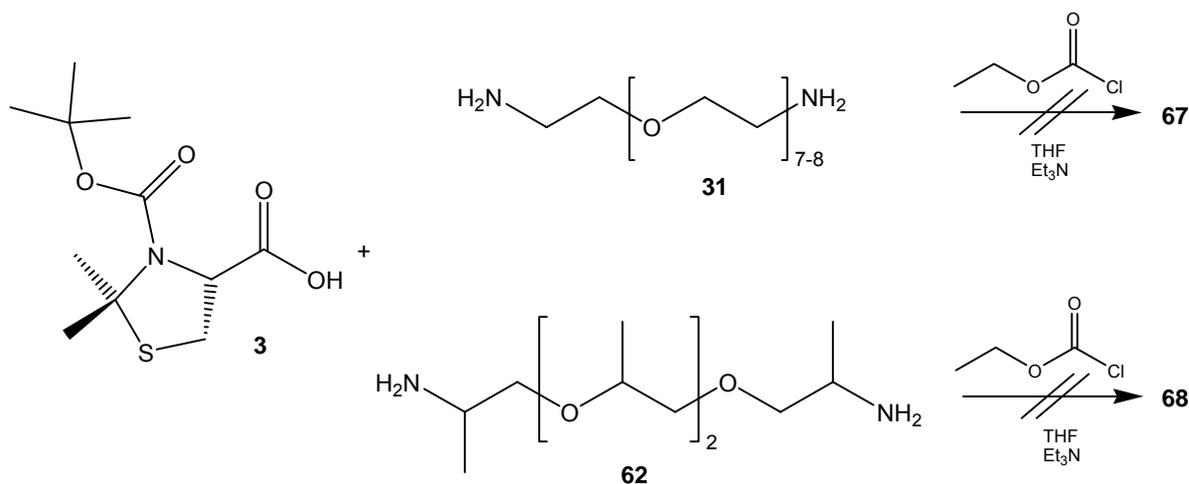
Eine weitere Möglichkeit zur Bildung von Nebenprodukten ist der Angriff des Amins am falschen Carbonylkohlenstoff des gemischten Anhydrids (Weg b in Abbildung 2-54). Diese Gefahr ist vor allem bei sekundären Aminen und langen, bzw. voluminösen Peptiden als Aminokomponente groß. Der sterische Einfluss der Carbonylkomponente ist aber der Hauptfaktor dieser Nebenreaktion.



**Abbildung 2-54:** Konkurrenzreaktion zwischen Amid- und Urethanbildung bei gemischten Anhydriden

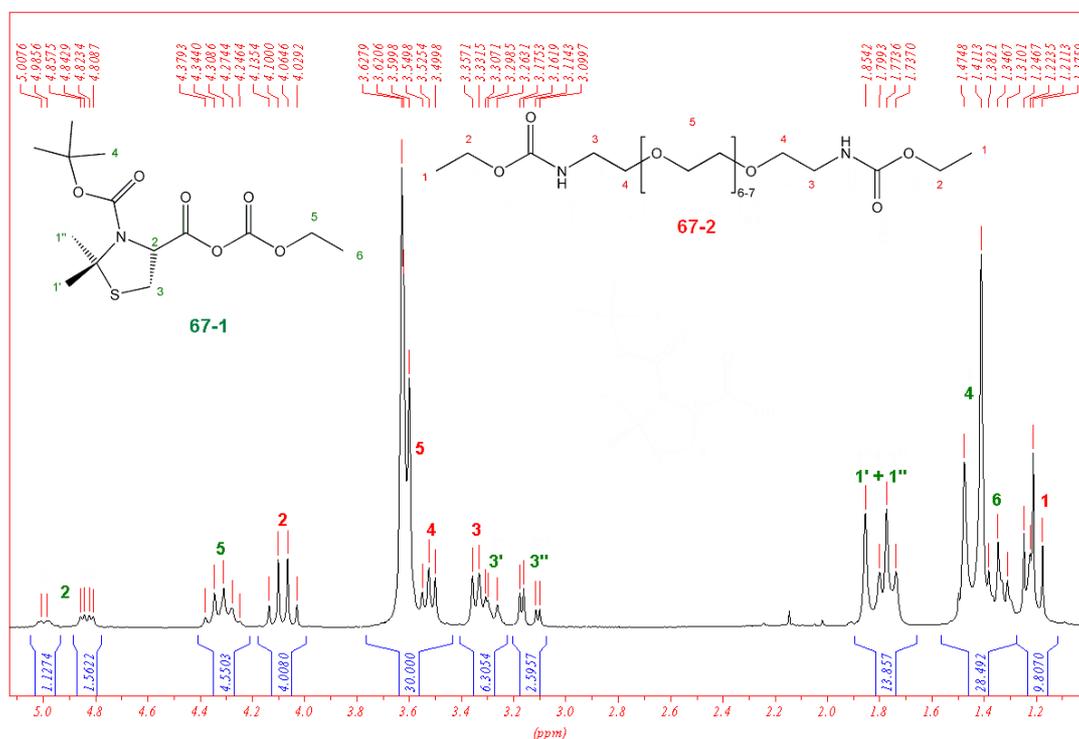
Wenn mit einem Überschuss an Alkylchlorocarbonat gearbeitet wird oder die Zugabe der Aminokomponente zu früh erfolgt, bilden sich Urethane durch die Reaktion von unreaktiertem Alkylchlorocarbonat mit dem Amin.

Da bei dieser Methode viele Faktoren berücksichtigt werden müssen, die einen späteren *Scale-Up* erheblich erschweren (die effektive Abführung der Reaktionswärme bei der exothermen Aktivierungsreaktion ist bei größeren Mengen im Labor schon schwierig), wurden nur zwei Versuche zur Kupplung von PEG-Aminoderivaten mit dem gemischten Anhydrid von (4*R*)-3-Boc-4-DMT (**3**) und Chlorameisensäureethylester (Ethylchloroformiat) durchgeführt. Als Aminokomponenten wurden das selbst hergestellte Amin *O,O'*-Bis(2-aminoethyl)-PEG<sub>400</sub> (**31**) und das kommerzielle Polyetheramin (**62**) verwendet. Beide Reaktionen wurden in THF als Lösungsmittel und mit Triethylamin als tertiäre Aminobase durchgeführt. Bei beiden Reaktionen konnte jedoch während der Zugabe der gelösten Aminokomponenten keine Gasentwicklung beobachtet werden. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der beiden Rohprodukte nach einer ersten Aufarbeitung sahen sich sehr ähnlich. Im folgenden ist nur das Spektrum für die Reaktion zur Verbindung **67** abgebildet (Abbildung 2-56).



**Abbildung 2-55:** Kupplungsversuch von **3** mit den Aminen **31** bzw. **62** nach der Methode der gemischten Anhydride

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts nach der ersten Aufarbeitung kann man die Bildung von zwei unterschiedlichen Produkten erkennen. Mittels eines H,H-COSY-Spektrums konnten die miteinander koppelnden Protonen ermittelt werden. Es wird vermutet, dass es sich bei dem Produkt **67-2** um das Urethan aus Chlorameisensäureethylester und O,O'-Bis(2-aminoethyl)-PEG<sub>400</sub> (**31**) handelt.



**Abbildung 2-56:** 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR des Rohproduktes nach erster Aufarbeitung aus der Reaktion von (4R)-3-Boc-4-DMT (**3**) mit O,O'-Bis(2-aminoethyl)-PEG<sub>400</sub> (**31**) in CDCl<sub>3</sub>

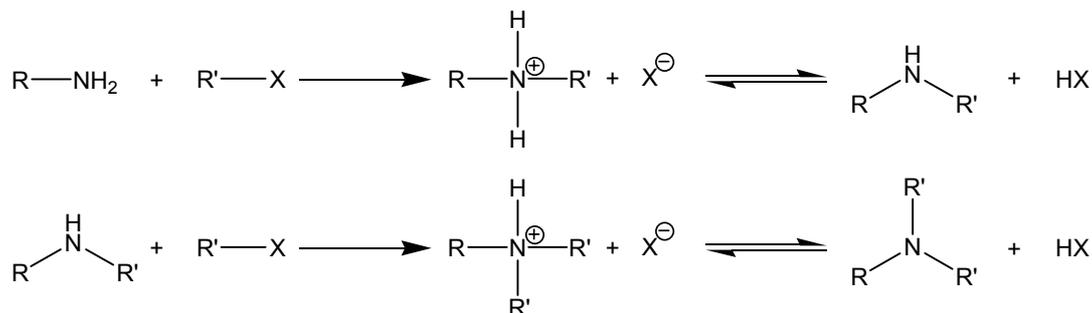
Bei der anderen Verbindung (**67-1**) könnte es sich um das gemischte Anhydrid aus Chlorameisensäureethylester und (4R)-3-Boc-4-DMT (**3**) handeln. Die Aufspaltung

der Signale für die Protonen **1** und **2** des gemischten Anhydrids würde durch das Vorhandensein von Rotationsisomeren erklärt (s. a. **16**, Abbildung 2-14). Der Chlorameisensäureethylester hat also nur unvollständig mit der Carbonylkomponente zum gemischten Anhydrid reagiert und das zugegebene Amin hat sich dann bevorzugt mit dem überschüssigen Chlorameisensäureethylester zum Urethan umgesetzt. Die Urethanbildung könnte auch durch den oben beschriebenen nukleophilen Angriff desamins am „falschen“ Carbonylkohlenstoff entstanden sein. Da das Spektrum für das Rohprodukt der Verbindung **68** ähnlich aussieht, wird vermutet, dass die Reaktion hier ähnlich abgelaufen ist. Auch das Fehlen der Resonanzen für die Methinprotonen des 4-DMT-carbonsäureamids bei ca. 4,7 ppm deutet darauf hin, dass sich die gewünschten Produkte  $\alpha,\omega$ -Bis[*N*-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)]-polyetheramin (**68**) und *O,O'*-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminoethyl]-PEG<sub>400</sub> (**67**) nicht gebildet haben.

## 2.1.4 Verknüpfung der Cystein- und PEG-Derivate über die Cystein-Aminogruppe

### 2.1.4.1 Kupplung durch nukleophile Substitution

Aufgrund der Nukleophilie der Aminogruppe kann diese in nukleophilen Substitutionen an gesättigten Kohlenstoffatomen teilnehmen:

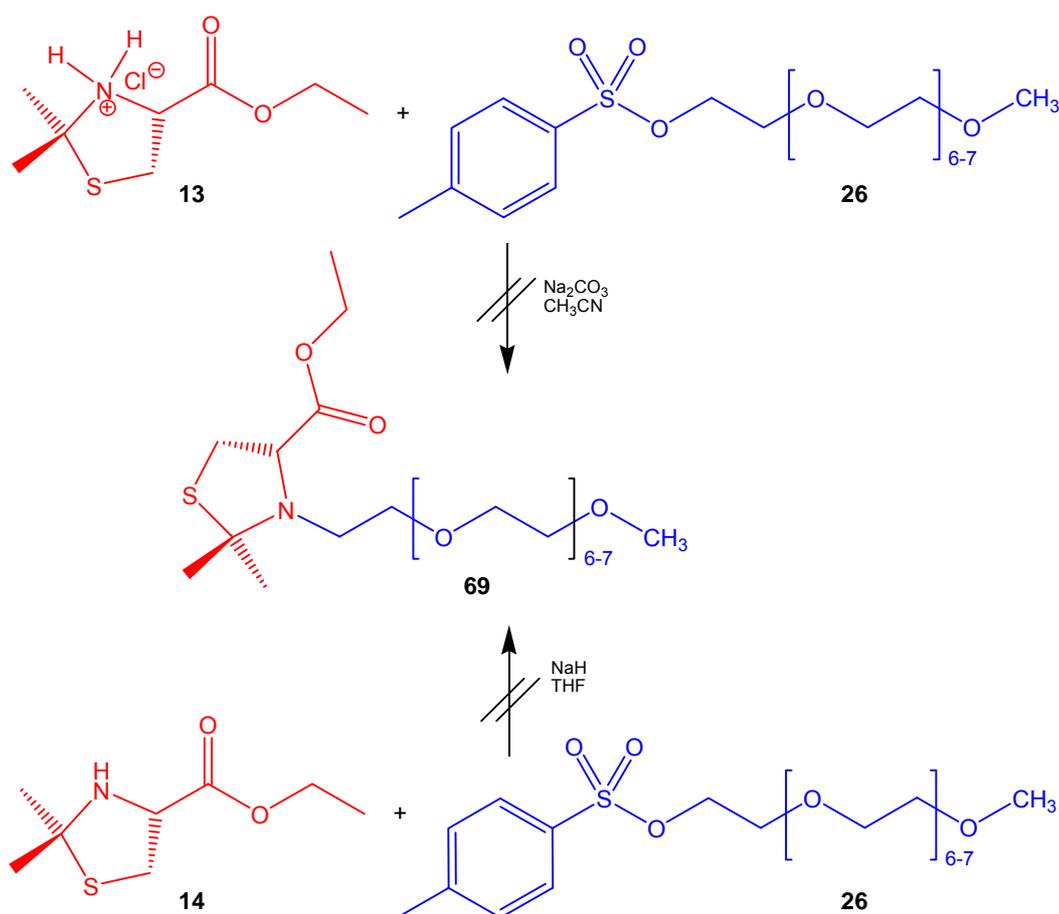


**Abbildung 2-57:** Nukleophile Substitution mit Aminen als Nukleophil

Das entstehende sekundäre Amin konkurriert als relativ starke Base mit dem primären Amin in der Reaktion mit weiterem Alkylhalogeniden oder -sulfaten. Damit eine zweite Alkylierung nicht stattfinden kann, muss ähnlich wie in der Gabriel-Synthese (Abbildung 2-17) ein Amin mit nur noch einem freien Wasserstoff verwendet werden. Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Aceton- oder Formaldehyd-geschützten Derivate des Cysteins (Derivate der Thiazolidin-4-carbonsäure) erfüllen diese Bedingung und wurden deshalb mit verschiedenen PEG-Derivaten mit nukleofugen Gruppen umgesetzt. Der zu ersetzende nukleofuge Substituent X stellt allgemein eine elektronenanziehende Gruppierung dar, die durch ihren Induktionseffekt die C-X-Bindung polarisiert. Um in den Reaktionen PEG-Derivate mit ausreichend reaktiven Abgangsgruppe einzusetzen, wurden verschieden PEG-Sulfonate synthetisiert (Abbildung 2-16). In den durchgeführten Reaktionen wurden schließlich *O*-(2-Methansulfonyl-ethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) und *O*-

(*p*-Toluolsulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**26**) verwendet. Bei der Herstellung dieser Derivate gab es die höchsten Umsetzungen, d.h. in den Produkten ist am wenigsten unreaktiertes PEG-Derivat vorhanden. Da die nukleophile Substitution auch durch sterische Effekte bei Nukleophilen, die an den  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Kohlenstoffatomen substituiert sind, gehindert wird, sollte die nukleofuge Gruppe einen nicht zu großen sterischen Raumbedarf haben. Aus diesem Grund wurde die Verbindung O-(2-Mesitylsulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**27**) nicht verwendet. In der Literatur ist wenig über die Alkylierung von Thiazolidin-4-carbonsäurederivaten berichtet worden. Häufiger hingegen findet man Literaturstellen, in denen Prolin auf verschiedene Arten *N*-alkyliert wird. Als Lösungsmittel findet man hier häufig DMF<sup>[120-125]</sup>. Da sich bei der Gabriel-Synthese der PEG-aminoderivate schon herausgestellt hat, dass DMF aus dem Rohprodukt nur unvollständig entfernt werden kann, wurde es hier nicht verwendet. Als Hilfsbasen wurden häufig Carbonate<sup>[120-122, 125]</sup> oder tertiäre Aminobasen<sup>[123, 124, 126-128]</sup> verwendet.

Als erstes wurde versucht, (4*R*)-4-DMT-ethylesterhydrochlorid (**13**) mit **26** in Acetonitril mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Hilfsbase umzusetzen:

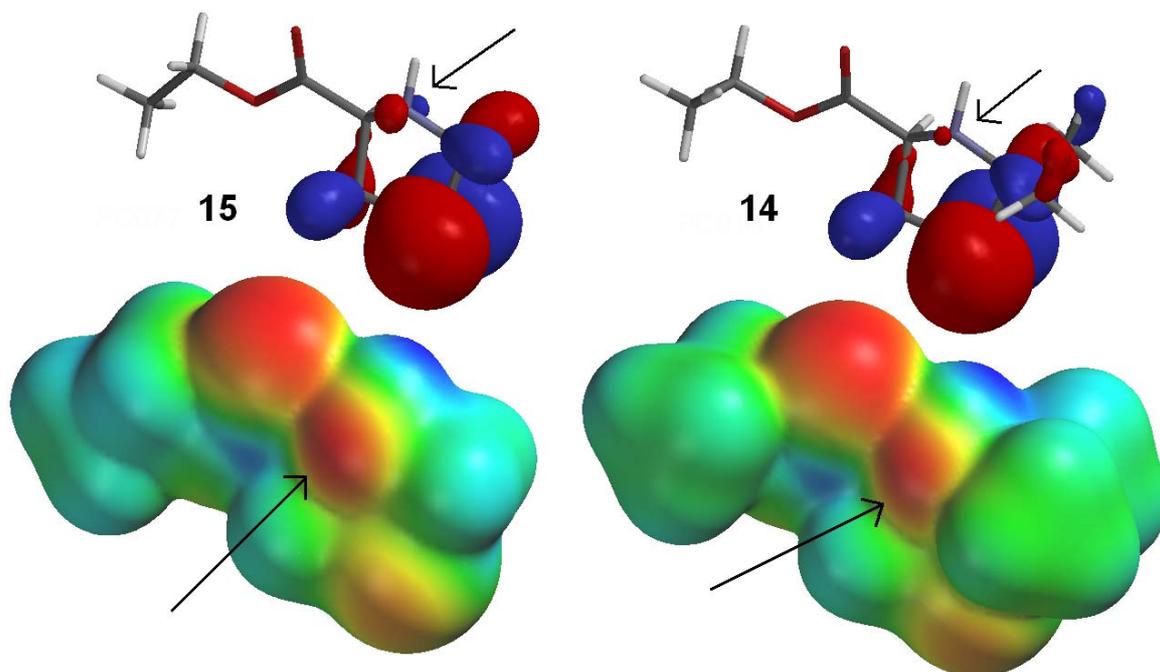


**Abbildung 2-58:** Syntheseversuch von 3-PEGMME<sub>350</sub>-4-DMT-ethylester (**69**) aus **13** bzw. **14** mit **26**

Ein Vergleich der IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Edukte mit den Spektren des Rohproduktes zeigt, dass sich noch ca. ein Viertel der eingesetzten Menge an **26** im Rohprodukt befindet. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind allerdings keine Resonanzen für die Methylprotonen der Isopropylidenschutzgruppe vorhanden. Während im IR-Spektrum

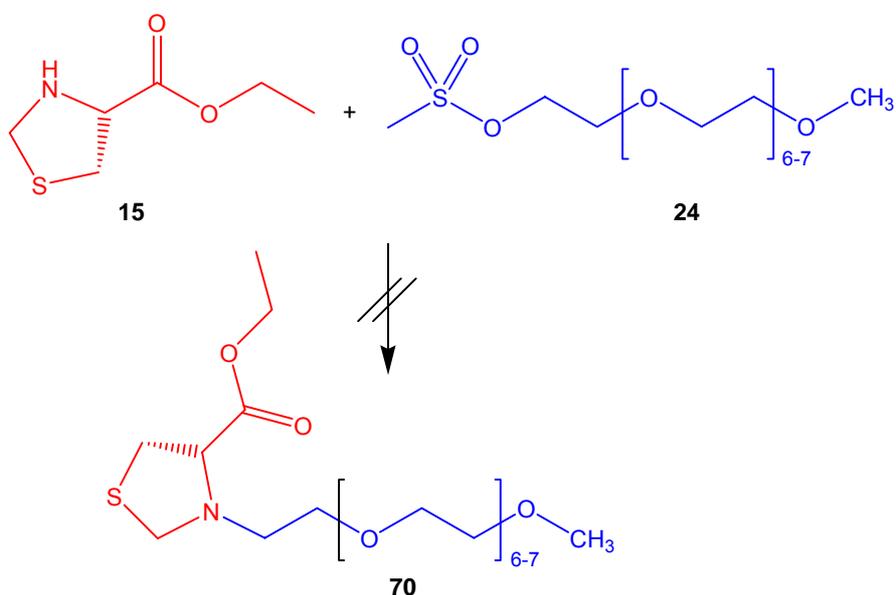
noch eine Bande mit sehr geringer Intensität für den Ester zu finden ist, sind Banden für primäre bzw. sekundäre Amino- und Ammoniumverbindungen nicht zu finden. Unter den extremen Bedingungen (sechs Tage unter Rückfluss kochen) ist das Thiazolidinderivat wahrscheinlich zerfallen, bevor es mit dem elektrophilen Zentrum von *O*-(*p*-Toluolsulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**26**) reagieren konnte. Anhand der Spektren ist jedoch nicht feststellbar, wie und zu was sich (4*R*)-4-DMT-ethylesterhydrochlorid (**13**) zersetzt hat. Auch der Versuch, 3-PEGMME<sub>350</sub>-4-DMT-ethylester (**69**) in einer Reaktion bei Raumtemperatur aus (4*R*)-4-DMT-ethylester (**14**) und **26** mit NaH als Hilfsbase herzustellen, misslang. Die Spektren des Rohprodukts glichen denen aus der vorherigen Reaktion. Auch hier scheint sich das Edukt zersetzt zu haben. Es wird vermutet, dass dies durch die Einwirkung der Basen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bzw. NaH auch in nichtwässrigen Systemen passiert. Ob dies über eine β-Eliminierung oder einen Enol-Mechanismus geschieht, ist dabei aber nicht klar. Nudelman *et al.*<sup>[75]</sup> isolierten bei der Homoallylierung von Thiazolidinonethylester und Oxazolidinonethylester mit Homoallylhalogeniden bzw. -tosylaten und NaH als Hilfsbase in DMF Nebenprodukte, die durch β-Eliminierung entstanden waren (bis zu 9 %). Bei ihnen trat auch teilweise eine Umesterung der Ethylester mit den Homoallylverbindungen auf. Problematisch ist auch, dass das in Kapitel 2.1.1.1 beschriebene Enolat (s. Abbildung 2-4 und Abbildung 2-5) neben einer β-Eliminierung auch als Nukleophil reagieren kann. Pattenden *et al.*<sup>[81]</sup> stellten mit Alkylhalogeniden und Lithiumdiisopropylamid (LDA)/1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) als Base 2-alkylsubstituierte Cysteinderivate ausgehend von 4-THZ-derivaten her.

Um zu verhindern, dass Hilfsbasen in einer Nebenreaktion den Thiazolidinring zersetzen, wurde eine entsprechende Reaktion in Substanz durchgeführt. Statt des sterisch gehinderten 4-DMT-Derivats **14** wurde diesmal (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) verwendet. Um den sterischen Anspruch und die Nukleophilie des Stickstoffs zu verdeutlichen, wurden Hartree-Fock (6-31G\*) Modelle der Elektronendichteverteilungen und der Grenzorbitale berechnet. In Abbildung 2-59 ist zu sehen, dass die negative Ladungsdichte am Stickstoff (markiert durch den Pfeil unten in der Abbildung) bei der Verbindung **14** durch die Methylgruppen an C(2) stärker abgeschirmt wird als dies bei der Verbindung **15** der Fall ist. Dies ist um so schwerwiegender, wenn man sich dazu die Koeffizienten der HOMOs betrachtet (in der Abbildung oben). In beiden Fällen ist der Koeffizient am Stickstoff relativ gering, wobei er im Fall von Verbindung **14** noch deutlich kleiner ist. Die geringe Nukleophilie des Stickstoffs und der sterische Anspruch der Nachbargruppen könnten die Erklärung für die teilweise ausbleibende Reaktion sein. Nur sehr stark elektrophile Reagenzien, die auch sterisch nicht sehr anspruchsvoll sind, sollten demnach, wenn überhaupt, mit (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) reagieren. Ein weiteres Beispiel für diesen Trend ist die Reaktion der beiden Verbindungen mit Bernsteinsäureanhydrid (Abbildung 2-13). Auch in dieser Reaktion hat nur **15** aber nicht **14** reagiert. Je größer die Reste an C(2) sind, um so geringer ist die Wahrscheinlichkeit für eine Reaktion am Stickstoffatom bzw. um so geringer sind die Produktausbeuten.



**Abbildung 2-59:** HOMO (oben) und Elektronendichteverteilung (unten) von (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) und (4*R*)-4-DMT-ethylester (**14**) (Hartree-Fock 6-31G\*). Die Farben geben das Ladungspotential wieder (rot: negatives Potential, blau positives Potential)

Um eine weitere sterische Wechselwirkung zu vermeiden, wurde statt des *p*-Toluolsulfonylderivats O-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) mit dem kleineren Sulfonsäurerest eingesetzt.



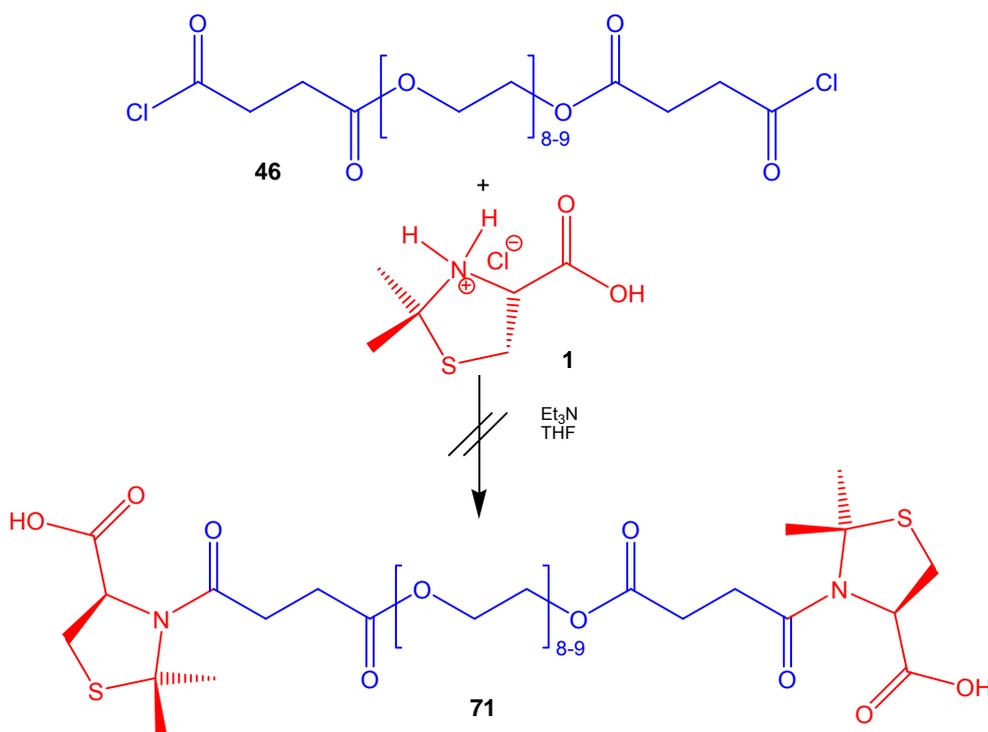
**Abbildung 2-60:** Reaktion von (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) mit O-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) in Substanz

Während der Reaktion kondensierte am Rand des Reaktionskolbens eine klare Flüssigkeit aus. Ein IR-Spektrum hat gezeigt, dass es sich bei der Flüssigkeit um Methansulfonsäure handelt. In der Vermutung, dass die Methansulfonsäure während der nukleophilen Substitution abgespalten wird, wurde sie im Vakuum aus dem

Reaktionsgemisch abdestilliert. Eine DC-Kontrolle des Rohprodukts zeigt, dass es sich hauptsächlich um das Edukt *O*-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) handelt. Auch geringe Reste von (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) waren noch vorhanden. Das IR-Spektrum sah dann auch wie eine Mischung der beiden Edukte vor der Reaktion aus. Einzig die NH-Bande bei ca. 3310 cm<sup>-1</sup> war nicht mehr vorhanden. Neu war dafür eine breitere Bande zwischen 2700 und 2400 cm<sup>-1</sup>. In diesem Bereich befinden sich unter anderem die Schwingungen für sekundäre Ammoniumsalze. Die Quelle dafür kann das Edukt **15** und die freigesetzte Methansulfonsäure sein. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind vor allem die Protonenresonanzen des nicht umgesetzten *O*-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) und eines weiteren Polyethylenglykolmonomethyletherderivats zu sehen. Da diese Reaktion zu keinem Erfolg führte, wurde die direkte Alkylierung der Thiazolidinderivate nicht weiter verfolgt.

### 2.1.4.2 Kupplung über aktivierte PEG-Säurederivate

Vor der Kupplung der Cysteinderivate mit den PEG-Aminoderivaten unter Verwendung von Kupplungsreagenzien, wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, ein carboxyterminiertes PEG-Derivat mit der Aminogruppe von Cysteinderivaten umzusetzen. Die Aminolyse von Säurechloriden verläuft in der Regel sehr leicht und ist der am häufigsten benutzte und durchführbarste Weg zur Herstellung von Carbonsäureamiden.<sup>[129]</sup>



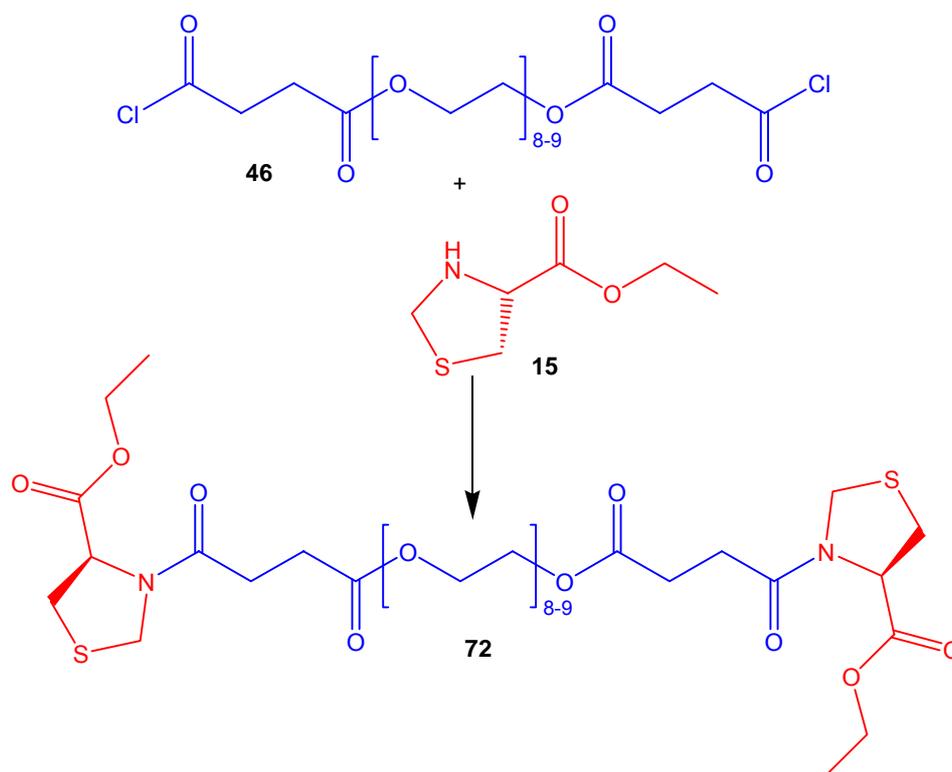
**Abbildung 2-61:** Aminolyse von *O,O'*-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) mit (4*R*)-4-DMT-hydrochlorid (**1**)

Da sich das Carbonsäurechlorid *O,O'*-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) relativ leicht und in guten Ausbeuten herstellen ließ, wurde es in

Aminolysereaktionen mit Cysteinderivaten, d.h. Thiazolidinderivaten, eingesetzt. Zu erst wurde die Umsetzung mit (4*R*)-4-DMT-hydrochlorid (**1**) in THF versucht (Abbildung 2-61).

Das Hydrochlorid und die freie Säure wurden zu Beginn der Reaktion mit zwei Äquivalenten an Triethylamin neutralisiert. Pro Mol **46** wurden dann noch zwei Äquivalente Triethylamin zusätzlich zugegeben, um die freiwerdende Salzsäure abzufangen. Nach der Aufarbeitung findet man im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum hauptsächlich die Signale für das neutralisierte Edukt, d.h. (4*R*)-4-DMT (**2**), und das Hydrolyseprodukt des Säurechlorids, d.h. O,O'-Bis(3-carboxypropionyl)-PEG<sub>400</sub> (**45**). Eine Anzahl von kleineren Signalen könnte auf die Bildung des entsprechenden Amids **71** hindeuten. Die relative Menge ist aber äußerst gering, sodass auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet wurde.

Da nicht klar war, ob das Ausbleiben der Reaktion auf den erhöhten sterischen Anspruch bei Reaktionen am nukleophilen Stickstoff im Thiazolidinring (s. Abbildung 2-59) oder die noch vorhandene Säuregruppe (in Form des Carboxylats) zurückzuführen ist, wurde die Reaktion mit (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) als Aminokomponente wiederholt.

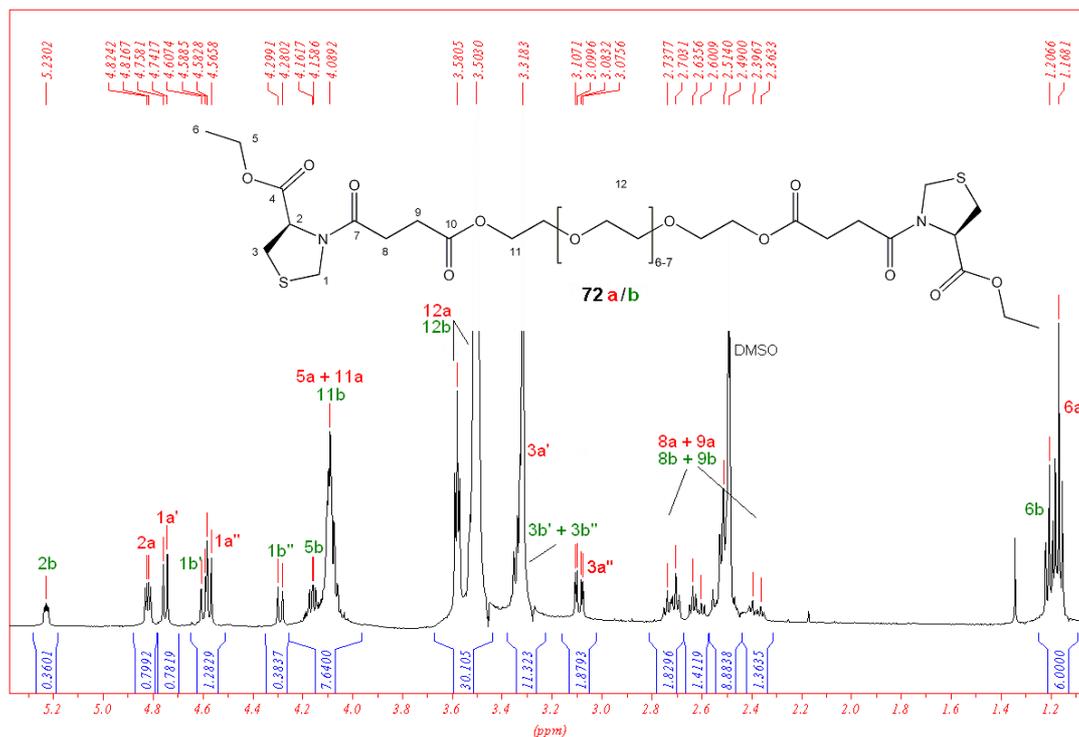


**Abbildung 2-62:** Aminolyse von O,O'-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) mit (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**)

Ein ähnliches Problem gab es schon bei der Umsetzung von Bernsteinsäureanhydrid mit (4*R*)-4-DMT-ethylester (**14**) und (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**). Nur bei der Reaktion von **15** konnte das gewünschte Produkt (4*R*)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**) isoliert werden.

Ähnlich wie in diesem Fall lieferte die Aminolyse von **15** mit O,O'-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) schließlich das Kupplungsprodukt O,O'-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (**72**). Auch hier liegt wie bei **16** ein Gemisch der *cis*- und *trans*-Isomere vor.

Die zwei Signalsätze sind deutlich im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zu erkennen (vergl. Abbildung 2-14).

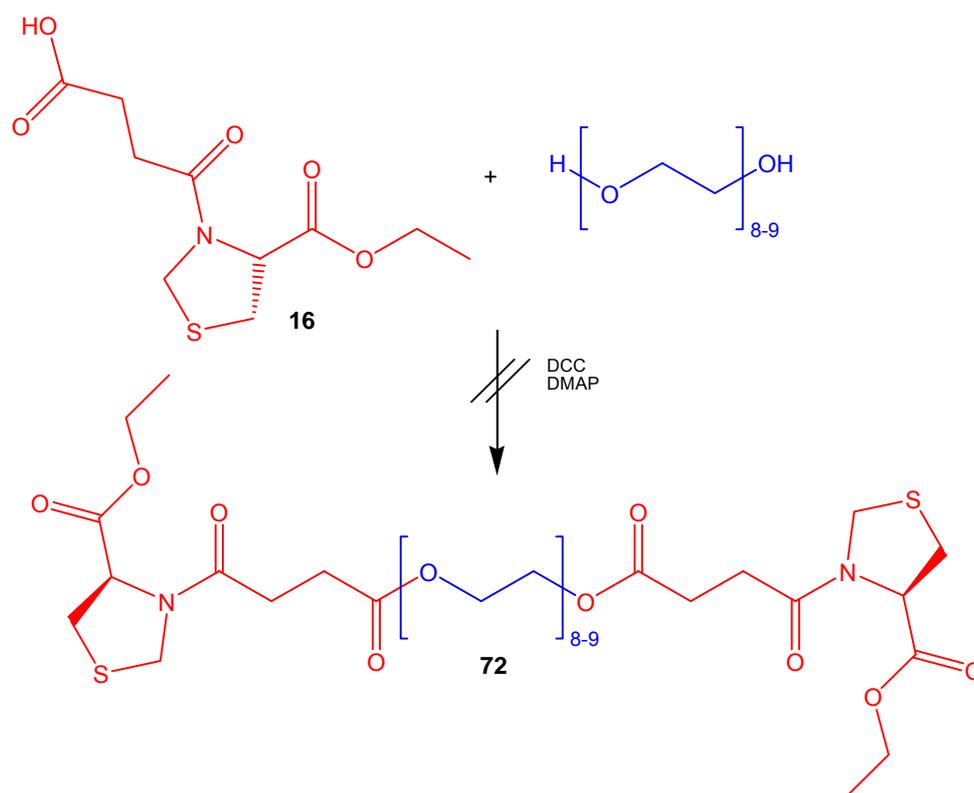


**Abbildung 2-63:** 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR von O,O'-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (**72**) in CDCl<sub>3</sub>

Neben dem Produkt sind aber auch noch deutliche Anteile der Edukte vorhanden, die trotz Aufarbeitung, d.h. Ausschütteln mit Salzsäure und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, nicht entfernt werden konnten. Auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum kann die Aufspaltung der Signale beobachtet werden (Werte im experimentellen Teil). Die Bildung des Amids aus der Säure wird auch aus dem IR-Spektrum deutlich. Anstelle der Schwingungsbande für die C=O-Bindung der Carbonsäure bei 1707 cm<sup>-1</sup> bzw. die C=O-Bindung des Carbonsäurechlorids bei 1789 cm<sup>-1</sup> ist eine neue C=O-Bande für das Amid bei 1657 cm<sup>-1</sup> zu beobachten. Es wurde allerdings kein Versuch unternommen, das Produkt mittels Säulenchromatographie weiter zu reinigen. Nicht umgesetztes (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) wird während der Abspaltung der Schutzgruppe entweder in das gut wasserlösliche (*R*)-Cysteinethylesterhydrochlorid oder (4*R*)-4-THZ-ethylesterhydrochlorid überführt. Deren Löslichkeit in Chloroform oder Dichlormethan ist begrenzt und somit können sie nach der Abspaltungsreaktion mit Wasser ausgeschüttelt werden.

### 2.1.4.3 Kupplung mit Kupplungsreagenzien

Eine weitere Methode zur Herstellung von *O,O'*-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonylthiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (**72**) ist die Reaktion von PEG<sub>400</sub> mit (4*R*)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**) unter Verwendung von DCC/DMAP als Kupplungsreagenz. Die Theorie zur Kupplung mit DCC ist in Kapitel 2.1.3.2 beschrieben.



**Abbildung 2-64:** Veresterung von (4*R*)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**) mit PEG<sub>400</sub>

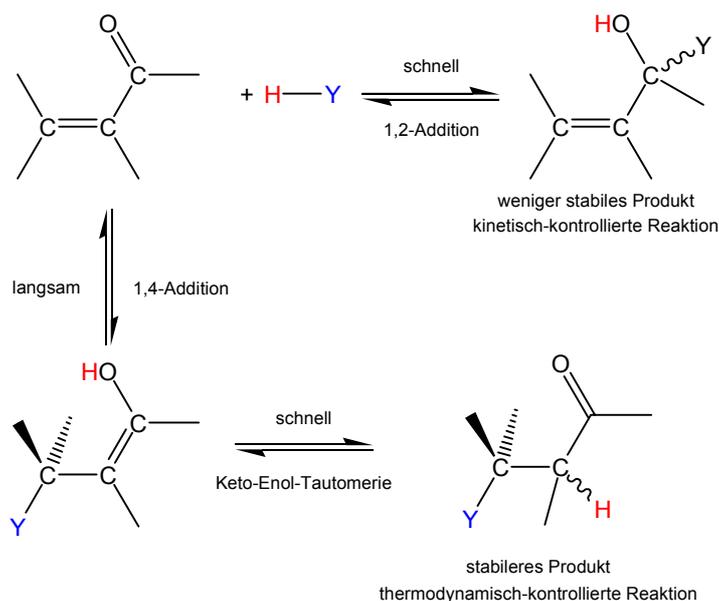
Während der Reaktion hat sich nur eine geringe Menge an DCU gebildet. Man kann deshalb davon ausgehen, dass die Reaktion nicht oder nur unvollständig abgelaufen ist. Im IR-Spektrum ist neben der Schwingungsbande für die C=O-Bindung des Amids bei 1658 cm<sup>-1</sup> die Bande für die C=O-Bindung der Carbonsäure bei 1707 cm<sup>-1</sup> noch deutlich zu sehen. Ein Vergleich der IR-Spektren der Produkte aus den beiden Reaktionen zur Synthese von **72** (s. Abbildung 2-62 und Abbildung 2-64) zeigt, dass bei der Veresterung mit DCC/DMAP teilweise das gewünschte Produkt entstanden ist. Auch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind die entsprechenden Signale zu finden. Allerdings ist hier auch eine äußerst große Menge an nicht umgesetzten Edukten **16** und PEG<sub>400</sub> zu erkennen.

Die geringe Umsetzung in dieser Reaktion zeigt erneut, dass die Nukleophilie der PEG-Derivate auch gegenüber aktivierten Carbonylverbindungen sehr gering ist. Erst eine stark elektrophile Aktivierung der PEG-Derivate, z.B. in Form des Carbonsäurechlorids **46**, führt zu einer Reaktion mit nukleophilen, sterisch nicht gehemmten Cysteinderivaten. Die elektrophile Aktivierung mittels

Sulfonsäurederivaten, z.B. die Reaktion von (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) mit O-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**), ist schon nicht mehr ausreichend (s. Kapitel 2.1.4.1).

#### 2.1.4.4 Addition von Aminoverbindungen an vinyloge Carbonylverbindungen

Steht die Doppelbindung einer Carbonylgruppe in Konjugation zu einer C=C-Doppelbindung, so werden die elektrophilen Eigenschaften des Carbonylkohlenstoffs auf den  $\beta$ -Kohlenstoff übertragen. Ein nukleophiles Agens kann dann auch an diesem Kohlenstoff angreifen. Grund hierfür ist die Delokalisierung der  $\pi$ -Elektronen über das gesamte ungesättigte System. Die nukleophile Addition an solche  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen wird entweder durch *kinetische Kontrolle* oder *thermodynamische Kontrolle* gesteuert.<sup>[130, 131]</sup> Die 1,2-Addition ist schneller als die 1,4-Addition und liefert das Hauptprodukt, falls sich die 1,2- und 1,4-Additionsprodukte nicht equilibrieren können. Die kinetische Kontrolle ist bei stark basischen Nucleophilen vorherrschend. Schwächer basische Nucleophile können sich leicht an den Carbonylkohlenstoff anlagern und wieder abgespalten werden. Aus diesem Grund kann sich das 1,2-Addukt mit dem langsamer gebildeten, aber stabileren 1,4-Addukt equilibrieren.

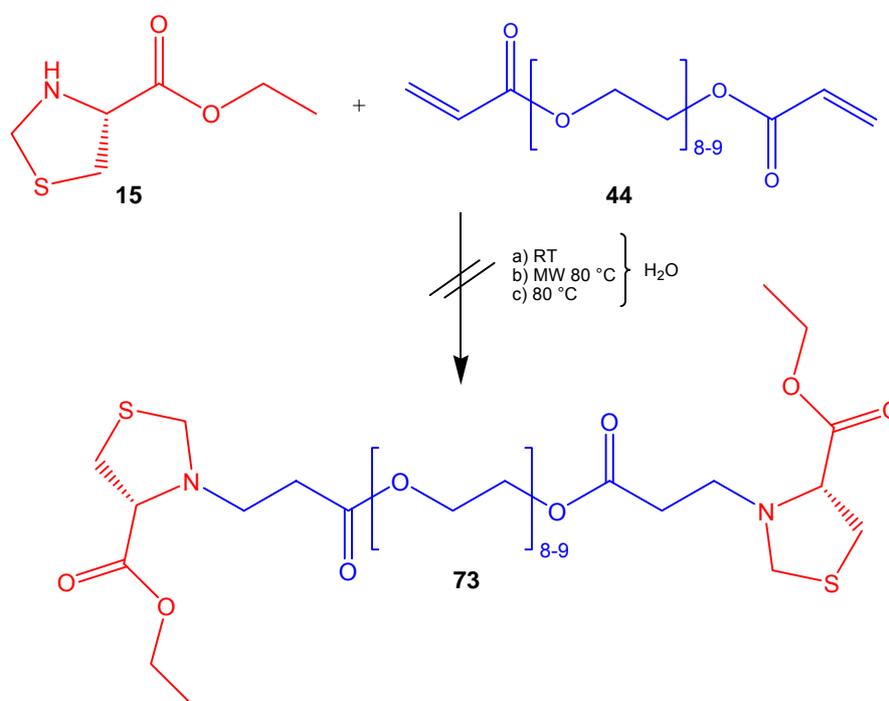


**Abbildung 2-65:** 1,2-Addition gegenüber 1,4-Addition eines Nucleophils an vinyloge Carbonylverbindungen

Eine sterische Hinderung an C(4) des Akzeptors verschiebt die Reaktion zugunsten des 1,2-Adduktes<sup>[132]</sup>, während eine sterische Hinderung an C(2) die 1,4-Addition bevorzugt.<sup>[130]</sup> Ein weiterer Faktor, der die Position der Addition beeinflusst, ist die Orbitalkontrolle durch die Lewis-Härte des Nucleophils. Weiche Nucleophile bevorzugen den größeren Atomorbitalkoeffizienten an C(4). Harte Nucleophile addieren an eine andere Form des Akzeptors, die durch die Bindung des Gegenions

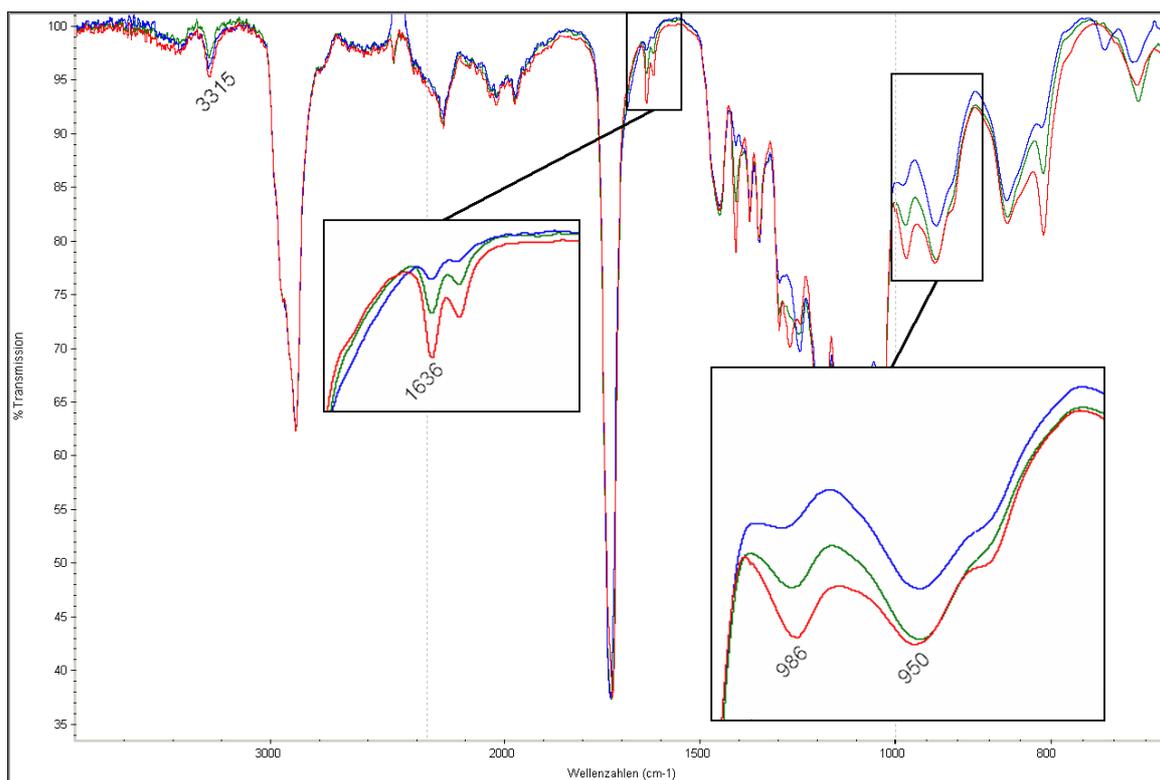
an den Sauerstoff polarisiert ist und dessen größerer relevanter Atomorbitalkoeffizient an C(2) ist.

Aliphatische Amine sind hinreichend basisch, um unter milden Bedingungen ohne Mitwirkung eines Katalysators addiert zu werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb versucht, das sekundäre Amin (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) mit der vinylogenen Verbindung PEG<sub>400</sub>-diacrylat (**44**) in einer 1,4-Addition zu verknüpfen. Um die Reaktion zu möglichst hohen Umsätzen zu führen, wurden verschiedene Methoden getestet. Meyers *et al.*<sup>[133]</sup> fanden, dass Wasser die 1,4-Addition von Aminen an ungesättigte bicyklische Lactame unterstützt. Auch wurden 1,4-Additionen von Aminen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen mit guten Ergebnissen in der Mikrowelle durchgeführt.<sup>[134, 135]</sup> Da die Verwendung anderer Katalysatoren, z.B. Lewis-Säuren (FeCl<sub>3</sub><sup>[136]</sup>), wegen der PEG-Derivate nicht in Frage kam, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur, bei 80 °C und in der Mikrowelle bei 80 °C jeweils mit Wasser als Katalysator durchgeführt (Abbildung 2-66).



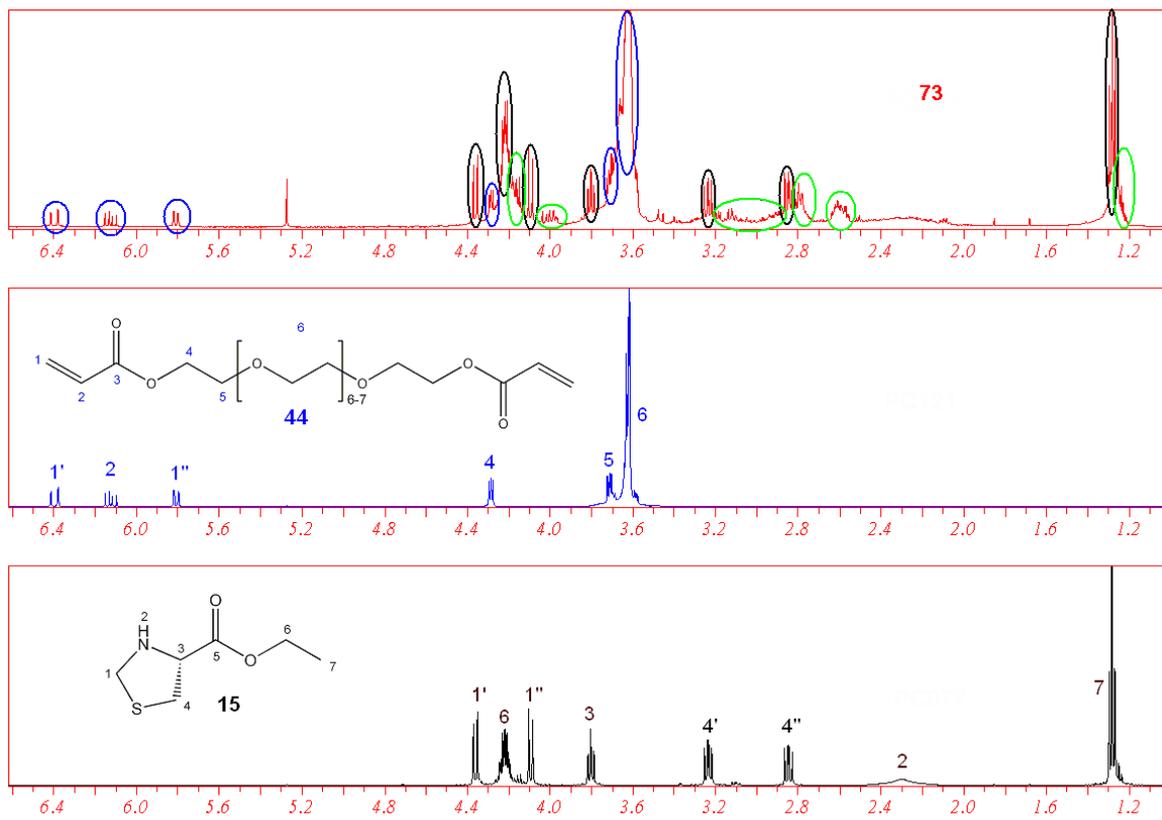
**Abbildung 2-66:** 1,4-Addition von (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) und PEG<sub>400</sub>-diacrylat (**44**) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (a: RT, b: MW 80 °C, c: 80 °C)

Der Verlauf der jeweiligen Reaktion lässt sich gut anhand der IR-Spektren (Abbildung 2-67) zeigen. Bei allen drei Reaktionen ist immer noch nicht umgesetztes Produkt vorhanden. Bei 3315 cm<sup>-1</sup> ist deutlich noch die NH-Valenz-Schwingungsbande des Edukts **15** zu sehen. Auch die Banden für die C=C-Bindung bei 1639 cm<sup>-1</sup> und die vinyllischen C-H-Bindungen bei 986 cm<sup>-1</sup> bzw. 950 cm<sup>-1</sup> von Verbindung **44** sind noch vorhanden.

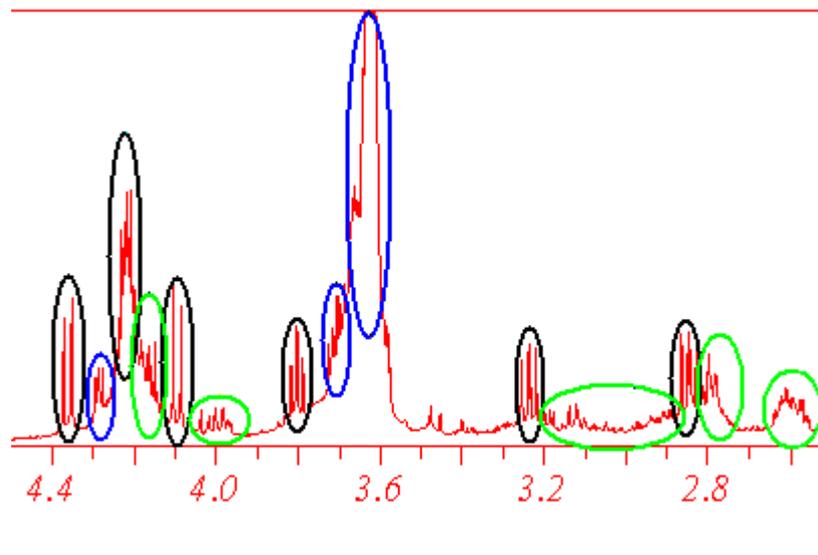


**Abbildung 2-67:** IR-Spektren der Rohprodukte aus der Michael-Addition von **15** an **44** (rot = RT, grün = 80 °C, blau = MW 80 °C)

Die relativen Intensitäten der Banden bei  $1636\text{ cm}^{-1}$ ,  $986\text{ cm}^{-1}$  und  $950\text{ cm}^{-1}$  zeigt, dass bei der Reaktion in der Mikrowelle (blaue Kurve) die geringste Menge an C=C-Doppelbindung verblieben ist und damit die größte Menge an Edukt **40** umgesetzt wurde. Die Intensität der Banden im Spektrum des Rohprodukts bei der Umsetzung bei Raumtemperatur (rote Kurve) zeigen, dass hier keine Reaktion stattgefunden hat. Dies wird auch in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren deutlich. Anhand des Spektrums des Rohprodukts aus der Umsetzung in der Mikrowelle (Abbildung 2-68) können deutlich noch die verbliebenen Anteile der Edukte **15** und **44** gesehen werden (Die Intensitäten der Protonenresonanzen sind in den Spektren untereinander angepasst). Die grün markierten Signale können dem entstandenen Produkt **73** zugeordnet werden. Die neuen Signale bei 3,2 – 2,75 ppm und bei 2,5 ppm stammen von den Protonen der neuen N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Gruppe, die sich anstelle der vinylogenen Doppelbindung gebildet hat. Die Signale bei 4,0 ppm können dem Methinproton des Thiazolidinrings zugeordnet werden (verschoben von 3,8 ppm in Verbindung **15**). Anhand der Spektren wird aber auch deutlich, dass selbst in der Mikrowelle die Reaktion nur zu einem geringen Prozentsatz erfolgreich war. Aufgrund des hohen Anteils an Edukten, vor allem an **44**, konnte das Produkt nicht gereinigt und isoliert werden. Wenn die Reaktion in der Mikrowelle bei höherer Energie und/oder höherer Temperatur durchgeführt wird, beginnt sich das Edukt **15** zu zersetzen. Für eine erfolgreiche 1,4-Addition der Verbindung **15** an **44** muss also nach einem wirkungsvolleren Katalysator als Wasser gesucht werden, der sich nach der Reaktion auch wieder vollständig aus dem Produkt entfernen lässt.

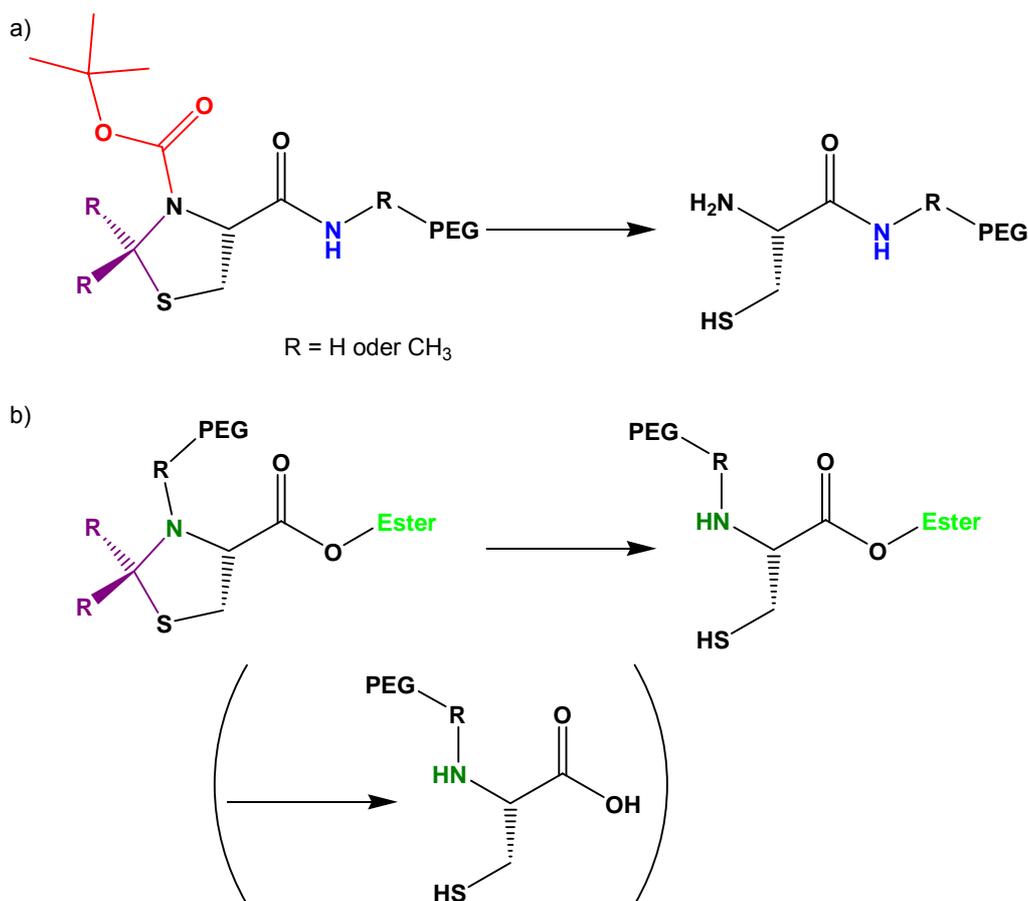


**Abbildung 2-68:** Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **15**, **44** und dem Rohprodukt von **73** aus der Umsetzung in der Mikrowelle (neue Protonenresonanzen sind grün gekennzeichnet)



**Abbildung 2-69:** Vergrößerung des Bereichs 2,5 bis 4,5 ppm aus Abbildung 2-68

## 2.1.5 Freisetzen der Thiolgruppe aus den geschützten Cysteinderivaten

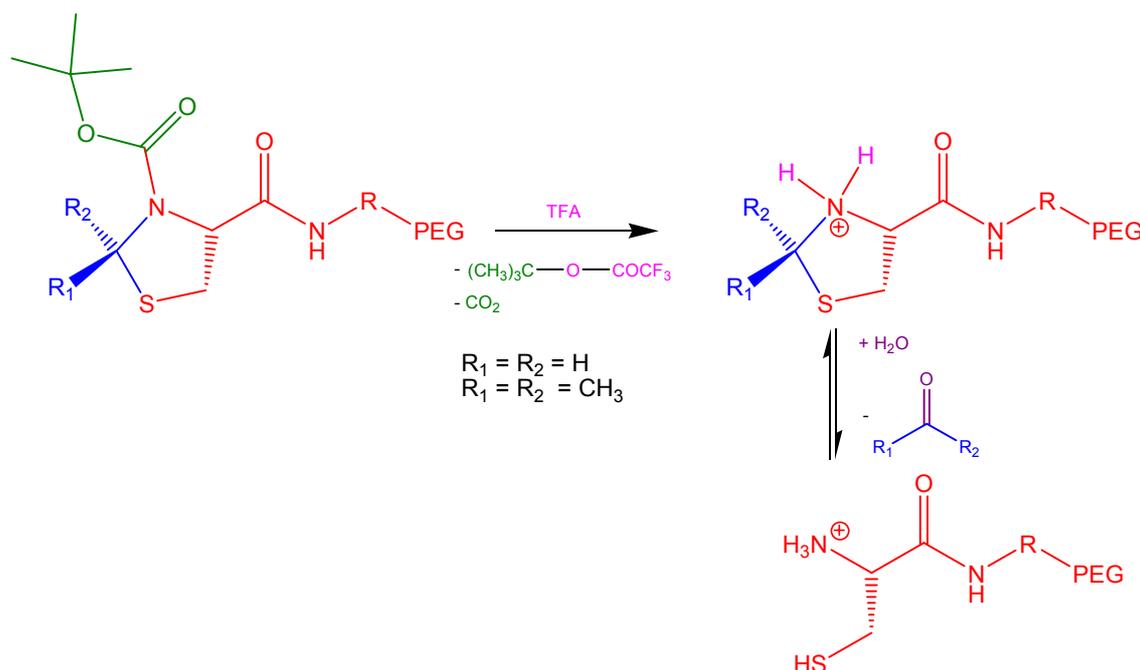


**Abbildung 2-70:** Freisetzen der Cysteinderivate bei a) Verknüpfung über Säuregruppe und b) Verknüpfung über Aminogruppe

Für die Freisetzung der Thiolgruppe aus den geschützten Cysteinderivaten muss unterschieden werden, ob die Verknüpfung der Cysteinkomponente mit dem PEG-Derivat über die Säure- oder über die Aminofunktion von Cystein erfolgt ist. Bei einer Verknüpfung über die Säurefunktion müssen die  $N^{\alpha}$ -Schutzgruppe und die Isopropyliden- bzw. die Methylengruppe entfernt werden. Dabei wird gleichzeitig die Aminofunktion frei. Bei einer Verknüpfung über die Aminogruppe muss nur die Isopropyliden- bzw. die Methylengruppe entfernt werden. In einem weiteren Schritt kann dann die Säureschutzgruppe entfernt werden.

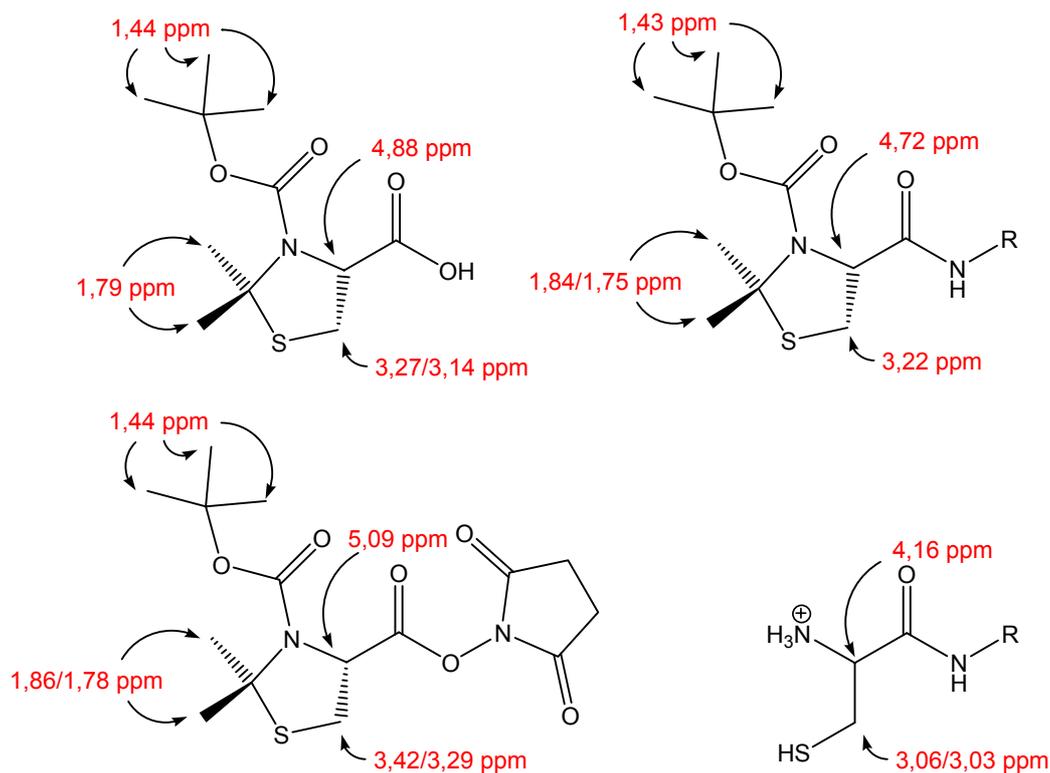
Die Säurehydrolyse ist die wohl zweckmäßigste Methode für die Entfernung von Schutzgruppen des Urethan-Typs. Für die *tert*-Butyloxycarbonylgruppe (Boc) reicht alleine das Lösen des geschützten Peptides in Trifluoressigsäure für die Abspaltung und Decarboxylierung der zunächst entstehenden Carbaminsäure. Das Amin wird dann als Trifluoracetat-Salz durch einfaches Entfernen des Lösungsmittels oder durch Ausfällen mit Ether oder Ethylacetat erhalten.<sup>[137]</sup> Das intermediär entstehende Carbokation und/oder das *tert*-Butyltrifluoracetat können einige sensitive Gruppen in Aminosäureseitenketten alkylieren. Durch den Einsatz von „Scavengern“ kann dieses

Problem umgangen werden. Weitere saure Reagenzien zur Entfernung von Schutzgruppen sind HCl in Dioxan, Wasser, Essigsäure oder Ethylacetat.



**Abbildung 2-71:** Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit TFA und anschließende Entfernung von Aceton bzw. Formaldehyd.

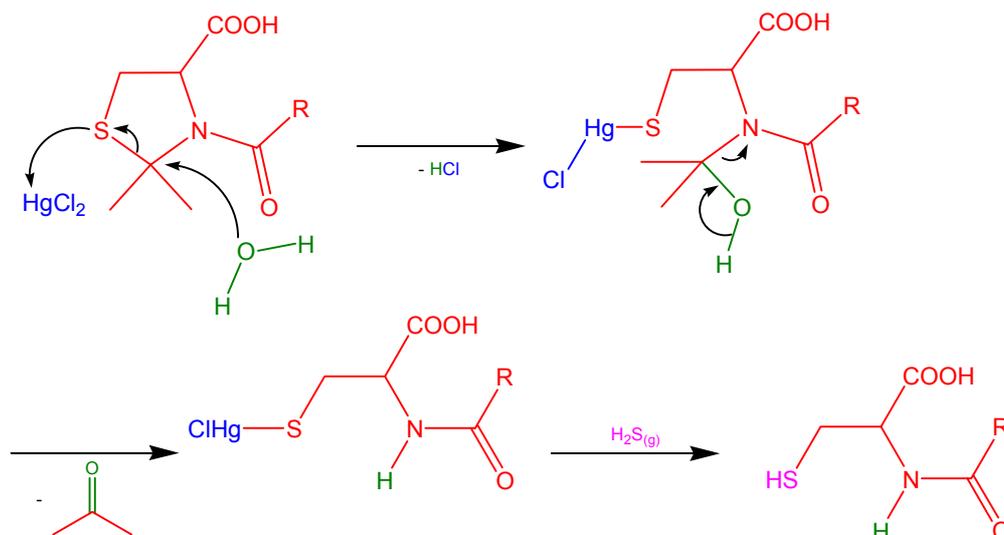
Die Abspaltung der Isopropylidengruppe ( $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$ ) erfolgt alleine durch die Verdünnung der TFA-Lösung mit Wasser/Ethanol.<sup>[50, 138]</sup> Wie in Kapitel 2.1.1.1 beschrieben, unterliegen 4-DMT-Derivate in wässrigen Lösungen einem Gleichgewicht mit Aceton und dem entsprechenden Cysteinderivat. Um das Gleichgewicht möglichst vollständig auf die Seite des Cysteinderivates zu verlagern, kann man das Aceton durch mehrmaliges Einengen und Aufnehmen in Wasser/Ethanol entfernen. Als Anhaltspunkt für eine vollständige Entfernung der Isopropylidengruppe können das Auftauchen und das Verschwinden der Methin- und Methylenprotonenresonanzen bei 4-DMT (ca. 4,7 ppm, dd und 3,2 ppm, m) und Cystein (ca. 4,2 ppm, t und 3,0 ppm, dd) im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dienen (Abbildung 2-72). Auch das Verschwinden der Isopropylidenresonanz bei etwa 1,9 ppm ist ein gutes Indiz für die Vollständigkeit der Reaktion.



**Abbildung 2-72:**  $^1\text{H-NMR}$  Protonenresonanzen bei verschiedenen 4-DMT- bzw. Cystein-Derivaten

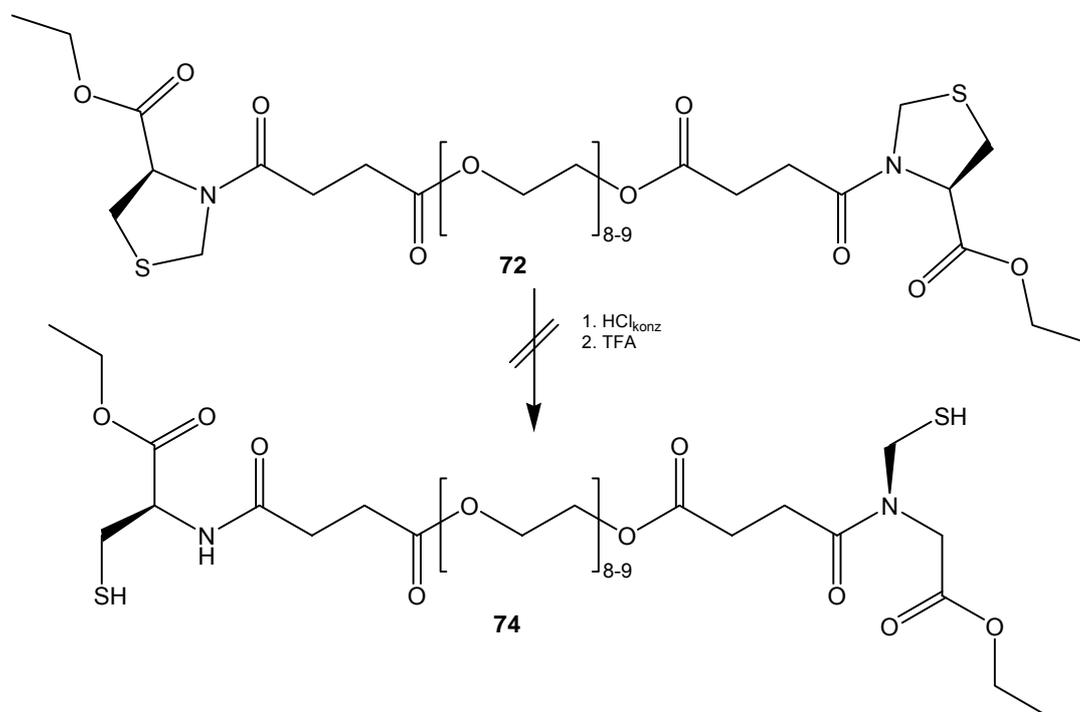
Im Fall von  $R_1 = R_2 = \text{H}$ , d.h. bei 4-THZ-Derivaten, ist die Abspaltung von Formaldehyd nicht ganz so einfach, da das Gleichgewicht zwischen dem Cysteinderivat mit Formaldehyd und dem 4-THZ-Derivat stark auf der Seite des Letzteren liegt. Hier können aber die in Kapitel 2.1.1.1 genannten Möglichkeiten zur Abspaltung verwendet werden.

Die Freisetzung der Thiofunktion nach Kupplungen über die Aminofunktion gestaltet sich wesentlich schwieriger. Hierbei muss die Isopropyliden- bzw. Methylengruppe abgespalten werden, ohne dass die C-N-Bindung zum PEG-Derivat gespalten wird. Eine sauer katalysierte Abspaltung dieser Gruppe ist nur unter harten Bedingungen bei *N*-alkylierten Derivaten möglich.<sup>[139]</sup> Die *N*-Alkylierung oder Acylierung verhindert, wie schon erwähnt, die Ringöffnung und damit die Hydrolyse.<sup>[73, 74]</sup> Die einzige bisher bekannte Methode zur Entfernung der Isopropyl- oder Methylengruppe bei *N*-acylierten Thiazolidinen ist die Verwendung von Schwermetallsalzen, hauptsächlich  $\text{HgCl}_2$  oder  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ .<sup>[51, 54, 140]</sup>



**Abbildung 2-73:** Entfernung der Isopropylidengruppe mit Quecksilberchlorid und Schwefelwasserstoffgas

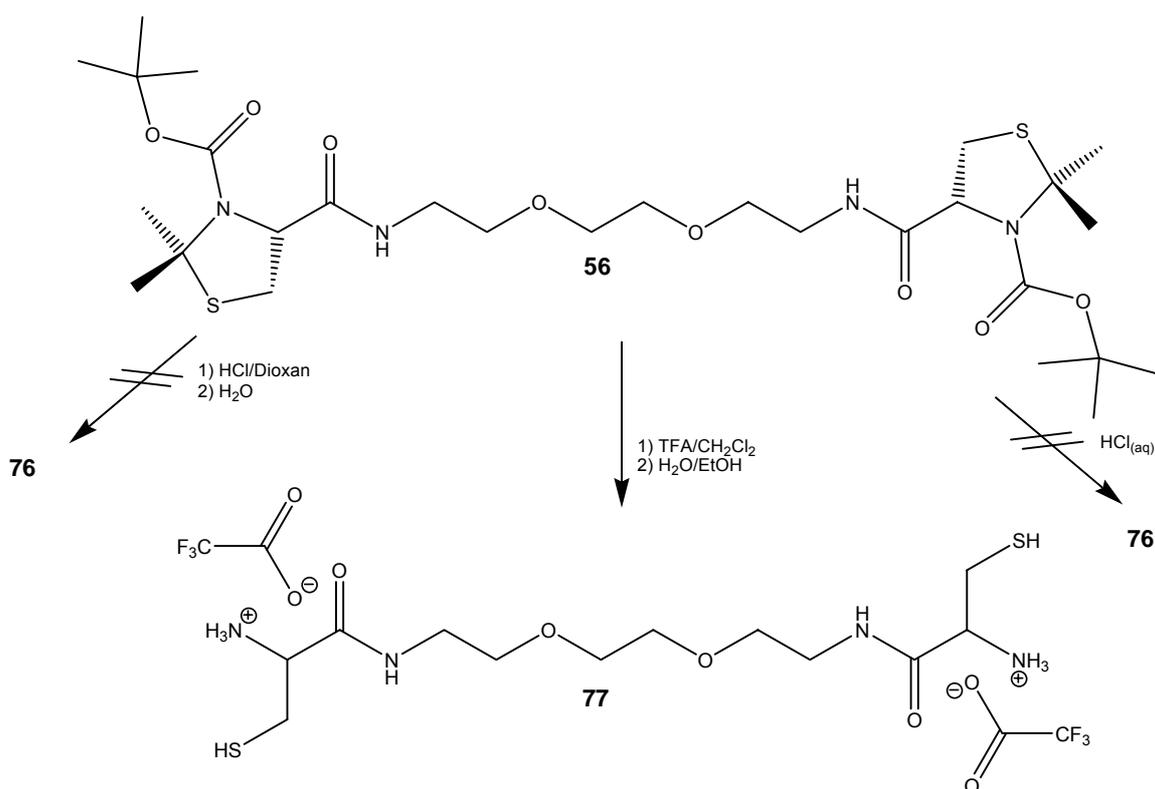
Kim und Park<sup>[139]</sup> gelang die Abspaltung der Isopropyliden-Gruppe bei *N*-Methyl-DMT-4-ethylester mit 6N Salzsäure unter Rückflusskochen für 8 h. Dabei wurde auch der Methylester zur freien Säure hydrolysiert. Da die Verwendung von Quecksilbersalzen aufgrund des Polyethylenglykols nicht gewünscht war, wurde versucht, die Methylene-Gruppe von **72** mit konzentrierter Salzsäure abzuspalten.



**Abbildung 2-74:** Abspaltungsversuch der Schutzgruppe von **72**

Da in dem Molekül neben der Amidgruppe auch eine Estergruppe vorhanden ist, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt. Da sich dabei kein Erfolg einstellte, wurde die Abspaltung mit Trifluoressigsäure versucht. Aber auch hiermit konnte die Schutzgruppe nicht entfernt werden. Bei der Verknüpfung über die

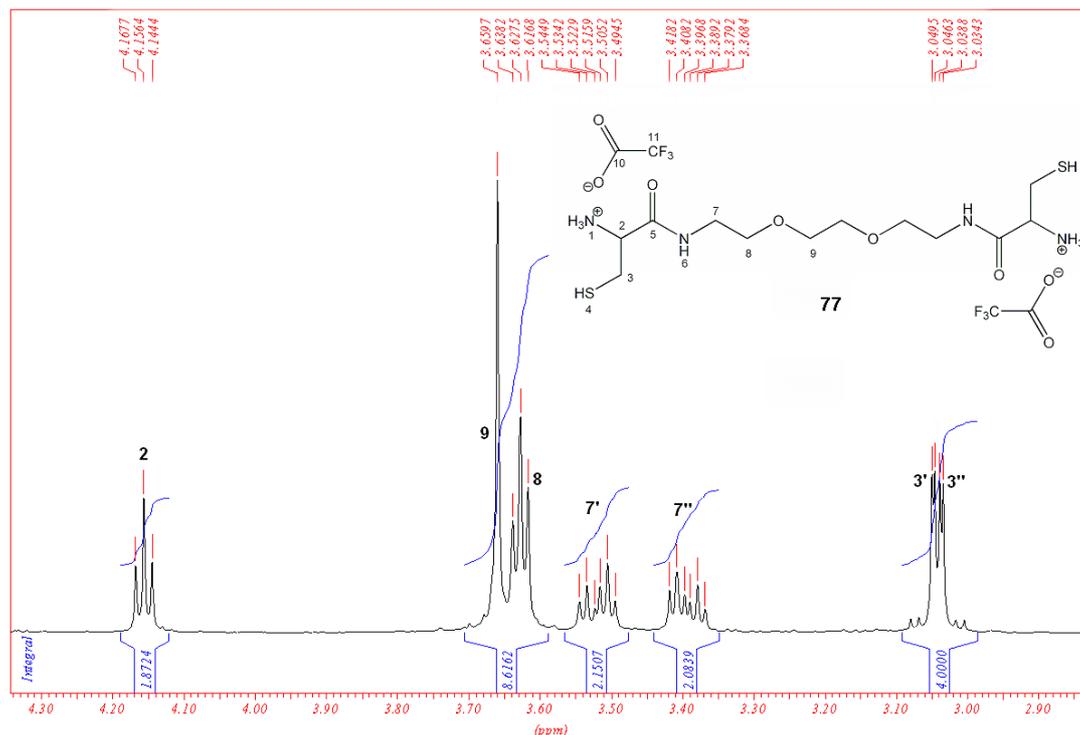
Säuregruppe gab es nur zwei Produkte mit kurzen Ketten zwischen den Cysteineinheiten: 1,6-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-hexan (**55**) und 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**). Bei beiden wurde die Abspaltung der Schutzgruppen versucht. Im Fall von **55** konnte mit der zuerst verwendeten Methode keine vollständige Abspaltung erzielt werden. Nach der in der Literatur<sup>[68]</sup> vorgeschlagene Methode der azeotropen Entfernung des Wassers mit Toluol konnte mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie gezeigt werden, dass die Isopropylidengruppe zum Teil noch vorhanden war. Da das Hauptaugenmerk auf Verbindung **56** lag und **55** nicht in reiner Form vorlag, wurde ein weiterer Versuch zur Abspaltung nicht unternommen.



**Abbildung 2-75:** Abspalten der Boc-Schutzgruppe und der Isopropylidengruppe aus 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**)

Die Versuche mit 6N HCl in Dioxan und konzentrierter wässriger HCl, die Schutzgruppen von **56** abzuspalten, führten nur zu unvollständigen Reaktionen. Die Verbindung 1,8-Bis[(3-mercapto-2-aminopropionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-hydrochlorid (**76**) konnte nicht isoliert werden. Die entsprechende Umsetzung von **56** mit TFA in Dichlormethan dagegen verlief glatt und lieferte nach kurzer Zeit 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**, Abbildung 2-75).

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) (Abbildung 2-76) kann man deutlich die gegenüber **56** (Abbildung 2-39) verschobenen Resonanzen der Methin- und Methylenprotonen sehen.



**Abbildung 2-76:** 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Hydrolyseprodukts von 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**) in  $\text{CDCl}_3$

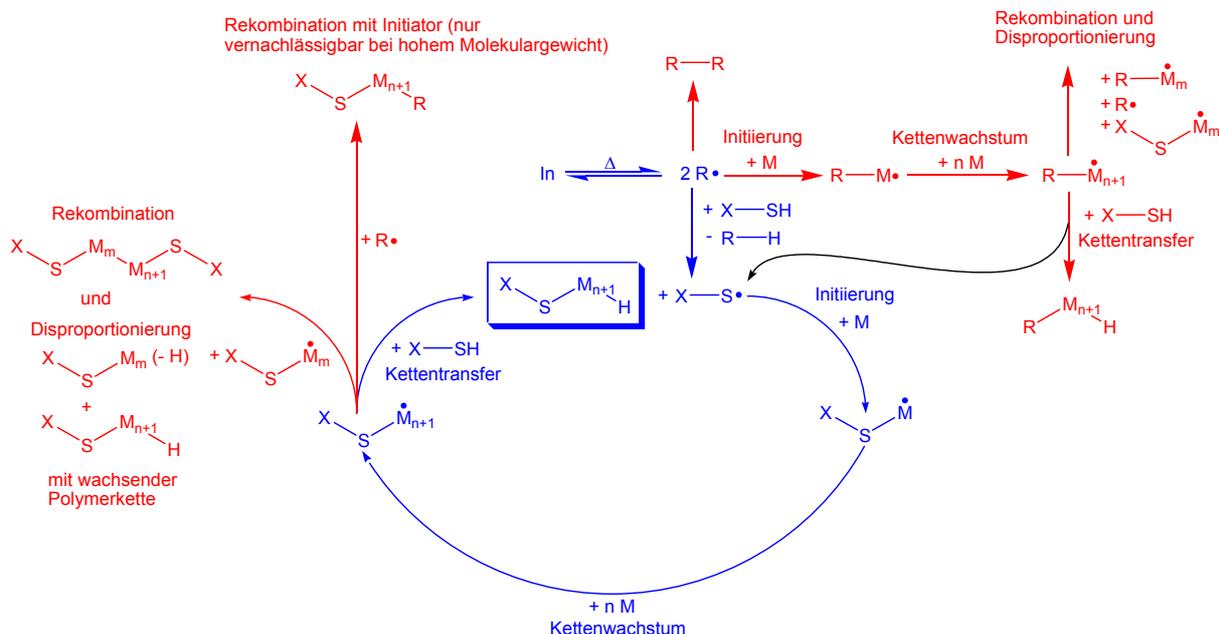
Das freie Amin 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**78**) ließ sich durch Neutralisation mit Natronlauge nicht isolieren. Wahrscheinlich reichen schon leicht alkalische Lösungen aus, um das Thiol zum Disulfid zu oxidieren. Die weiteren Versuche wurden deshalb mit dem jeweils frisch entschütztem Cysteinderivat durchgeführt. Allerdings konnte trotz mehrmaligen Waschens nicht die gesamte Trifluoressigsäure aus dem Produkt entfernt werden. Auch Reste von Wasser und Ethanol verblieben nach dem Trocknen im Vakuum

## 2.2 Versuchte Polymerisationen

Die Theorie zur radikalischen Polymerisation mit Mercaptanen als Kettenüberträger ist ausführlich in Kapitel 1.3.7 beschrieben. In Abbildung 1-17 (Kapitel 1.5) ist der ideale Polymerisationszyklus für eine solche radikalische Polymerisation abgebildet. In diesem erfolgt die Terminierung einer Polymerkette durch Kettenabbruch entsprechend einer Übertragungsreaktion. Möglich sind aber auch Terminierungen durch Rekombinations- bzw. Disproportionierungsreaktionen. Die Disproportionierungsreaktion führt wie im Fall des Kettentransfers zu den gewünschten Blockcopolymeren. Die Homogenität des Systems ist allerdings nicht mehr gewährleistet. Im Fall der Rekombination werden andere Blockcopolymeren gebildet. Bei monofunktionellen Kettenüberträgern entstehen dann Blockcopolymeren vom Typ PEG-S-Poly(M)-S-PEG und bei bifunktionellen Blockcopolymeren mit einer

noch größeren Anzahl an Blöcken. Die Anteile an Disproportionierung und Rekombination sind abhängig von den verwendeten Monomeren. Styrol, Methylacrylat und Acrylnitril terminieren fast ausschließlich über einen Rekombinationsmechanismus, während Methylmethacrylat sowohl rekombiniert als auch disproportioniert. Beide Terminierungsmöglichkeiten führen aber zu einem Abbruch der Radikalkette. Die Kettenübertragungsgeschwindigkeit sollte also nach Möglichkeit größer sein als die Kettenabbruchgeschwindigkeit.

Problematisch kann auch der Primärradikalinitiator sein. Dieser kann auch eine Polymerisation starten, bevor die wachsende Kette durch einen Kettentransfer beendet wird und der Kettenüberträger eine neue (gewünschte) Kette startet. Auf diese Weise kann ein erheblicher Anteil an Homopolymer gebildet werden. Die Gesamtzahl der gebildeten Polymermoleküle, d.h. Blockcopolymere sowie Homopolymere, entspricht somit der Summe der umgesetzten Kettentransfermoleküle und der Initiatormoleküle, die eine Polymerisation starten. Bei relativ hohen Mengen an Kettentransfermolekülen bezogen auf die Initiatorkonzentration, kann die Bildung der Homopolymere durch Primärradikalinitiatoren vernachlässigt werden. Wenn die Initiatorkonzentration allerdings zu gering ist, können sehr leicht „Dead End“-Bedingungen eintreten<sup>[17]</sup> (s. Kapitel 1.3.4).



**Abbildung 2-77:** Polymerisationszyklus unter Verwendung von thiolhaltigen Kettenüberträgern mit Nebenreaktionen<sup>[17]</sup>

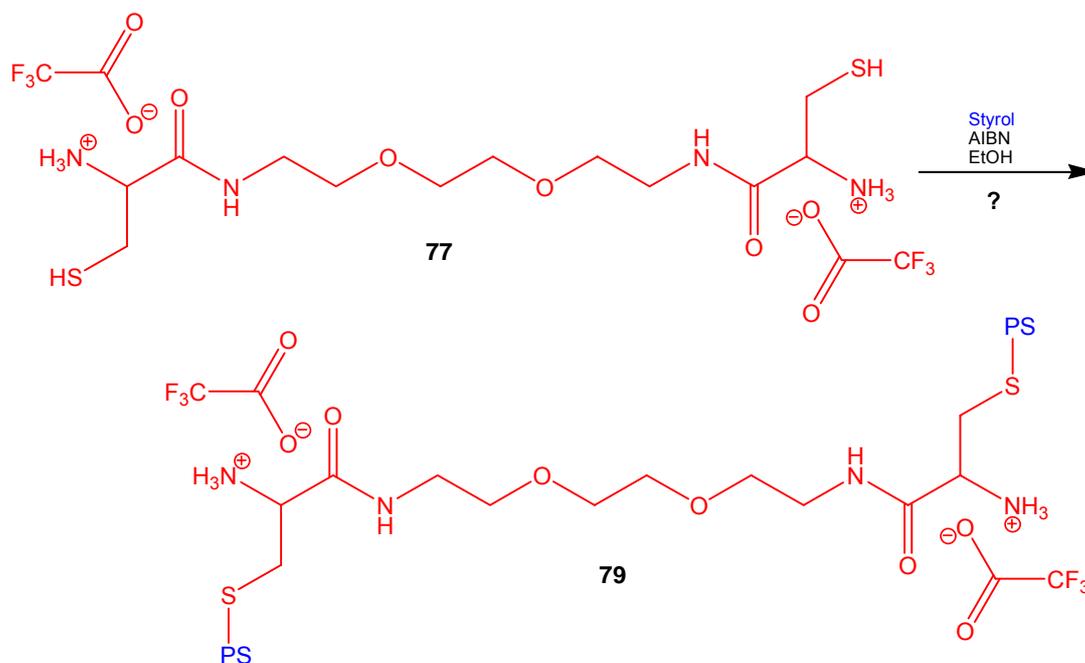
Einen Überblick über die möglichen Nebenreaktionen zeigt der gegenüber Abbildung 1-17 modifizierte Polymerisationszyklus in Abbildung 2-77.

Wichtig für Polymerisationen mit Kettenüberträgern ist auch, dass die Kettenübertragungskonstante einen Wert nahe bei eins hat. Bei einem stark abweichenden Wert ändert sich das Verhältnis von Monomer zu Kettenüberträger während der Polymerisation und man erhält stark uneinheitliche Polymere (s. 1.6). Als Lösungsansätze für diese Probleme kommen die folgenden Punkte in Betracht:

- die Konzentration an Primärradikalen sollte gering gehalten werden
- die Reaktivität der Primärradikale gegenüber der Thiolkomponente sollte höher sein als die Reaktivität gegenüber anderen Komponenten in der Polymerisationsmischung
- Wahl einer geeigneten Konzentration der Thiolkomponente im Verhältnis zur Monomerkonzentration
- Primäre Terminierung sollte überwiegend Kettentransfer zur Thiolkomponente sein

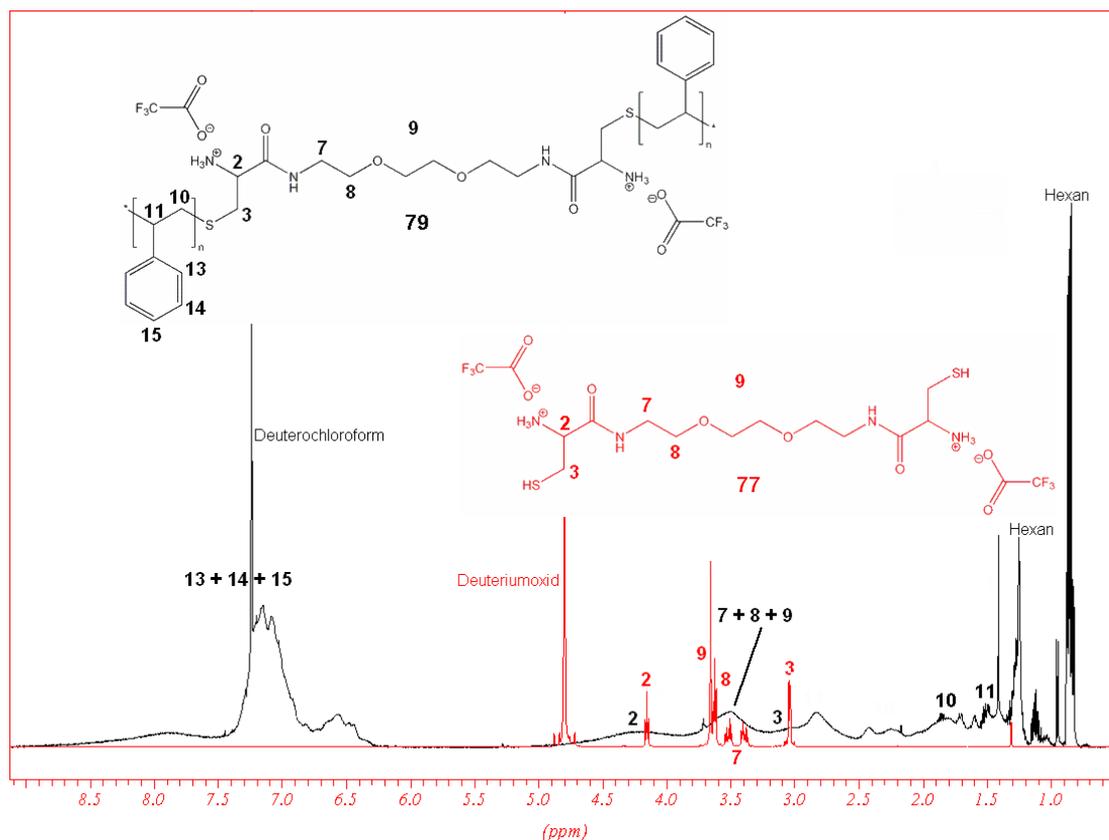
Viele dieser Punkte können nur durch Variieren der Polymerisationsparameter bestimmt werden.

Ausgehend von den Bedingungen der im Arbeitskreis Ritter durchgeführten radikalische Polymerisation von verschiedenen Cysteinderivaten<sup>[23]</sup> wurde versucht, Styrol mit dem Cysteinderivat 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) in Ethanol zu polymerisieren (Abbildung 2-78).



**Abbildung 2-78:** Versuch der Polymerisation von Styrol mit 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) und AIBN in Ethanol ([AIBN]/[Styrol] = 0,01; [Thiol]/[Styrol] = 0,1; T = 80 °C; t = 8 h)

Nach dem Ausfällen der Reaktionsprodukte aus n-Hexan wurde ein mintgrüner Feststoff erhalten, der sich nach längerem Stehen an der Luft braun färbt. Dies ist wahrscheinlich auf noch vorhandene Thiolkomponente zurückzuführen. In Abbildung 2-79 ist das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Reaktionsprodukts gezeigt. Zur besseren Übersicht ist das Spektrum des Kettenüberträgers 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) mit abgebildet.



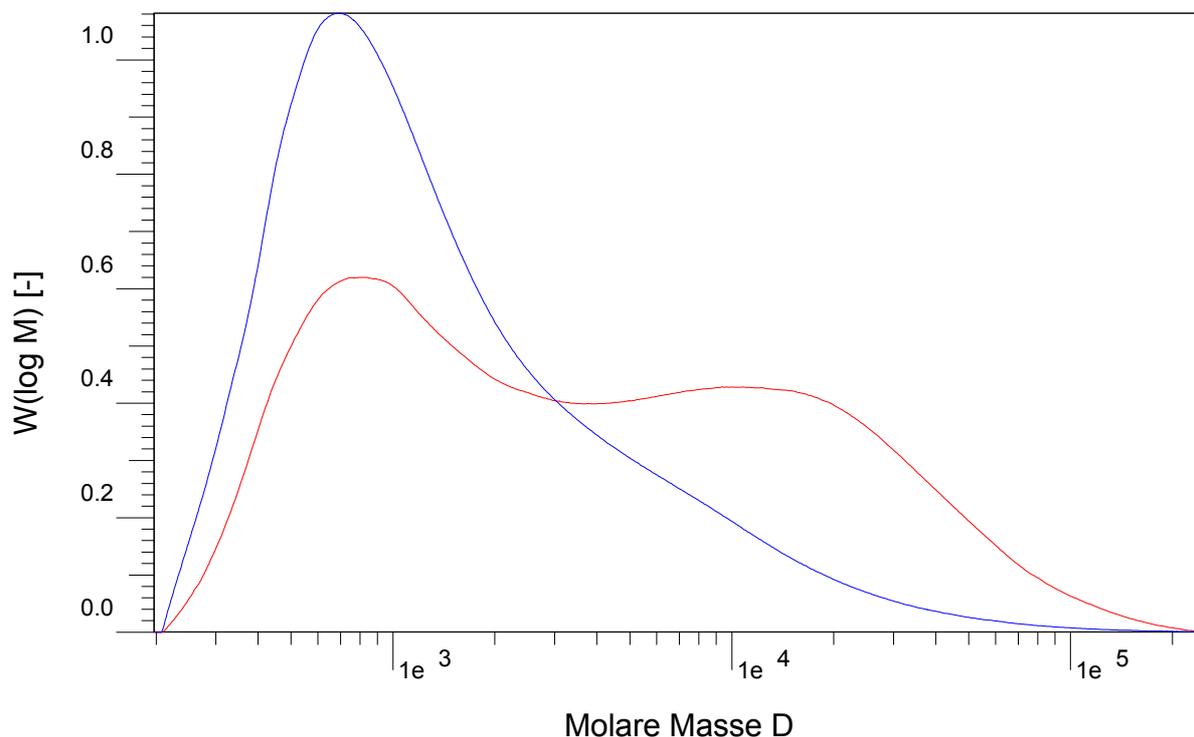
**Abbildung 2-79:** 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des Produkts **79** der Polymerisation von Styrol mit 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) und AIBN (in  $\text{CDCl}_3$ )

Anhand der Breite der Protonenresonanzen ist zu erkennen, dass sich ein höhermolekulares Produkt gebildet hat. Die breiten Signale im Bereich zwischen 4,7 und 2,8 ppm korrespondieren gut mit den aufgelösten Signalen des Kettenüberträgers **77** (2, 3, 7, 8, 9  $\rightarrow$  2, 3, 7, 8, 9). Die Verbreiterung kommt durch die gehemmte Beweglichkeit dieses Molekülteils zwischen den zwei Oligo- oder Polystyrolketten. Die Signale zwischen 7,5 und 6,2 ppm, sowie bei 1,4 und 1,8 ppm stammen von den aromatischen bzw. aliphatischen Protonen der Polystyrolanteile. Ob diese Signale ausschließlich von den durch **77** getrennten Polystyrolblöcken oder von Homopolystyrol stammen ist nicht ersichtlich. Daneben müssen sich noch andere oligomere bzw. polymere Strukturen gebildet haben, die für die Signale zwischen 2,9 und 2,1 ppm verantwortlich sind.

Die GPC-Kurve (Abbildung 2-80) bestätigt die Annahme, dass sich sowohl Homopolymer als auch Blöcke gebildet haben. Die Kurve des UV-Detektors (rot) zeigt eine bimodale Verteilung. Die Auswertung sowohl der UV- als auch der RI-Kurven ergaben folgende Werte:

	UV			RI		
	$M_n$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	PDI	$M_n$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	PDI
1. Peak	830	1.270	1,5	740	1.100	1,5
2. Peak	10.600	22.200	2,1	(7.430)	(13.080)	(1,8)

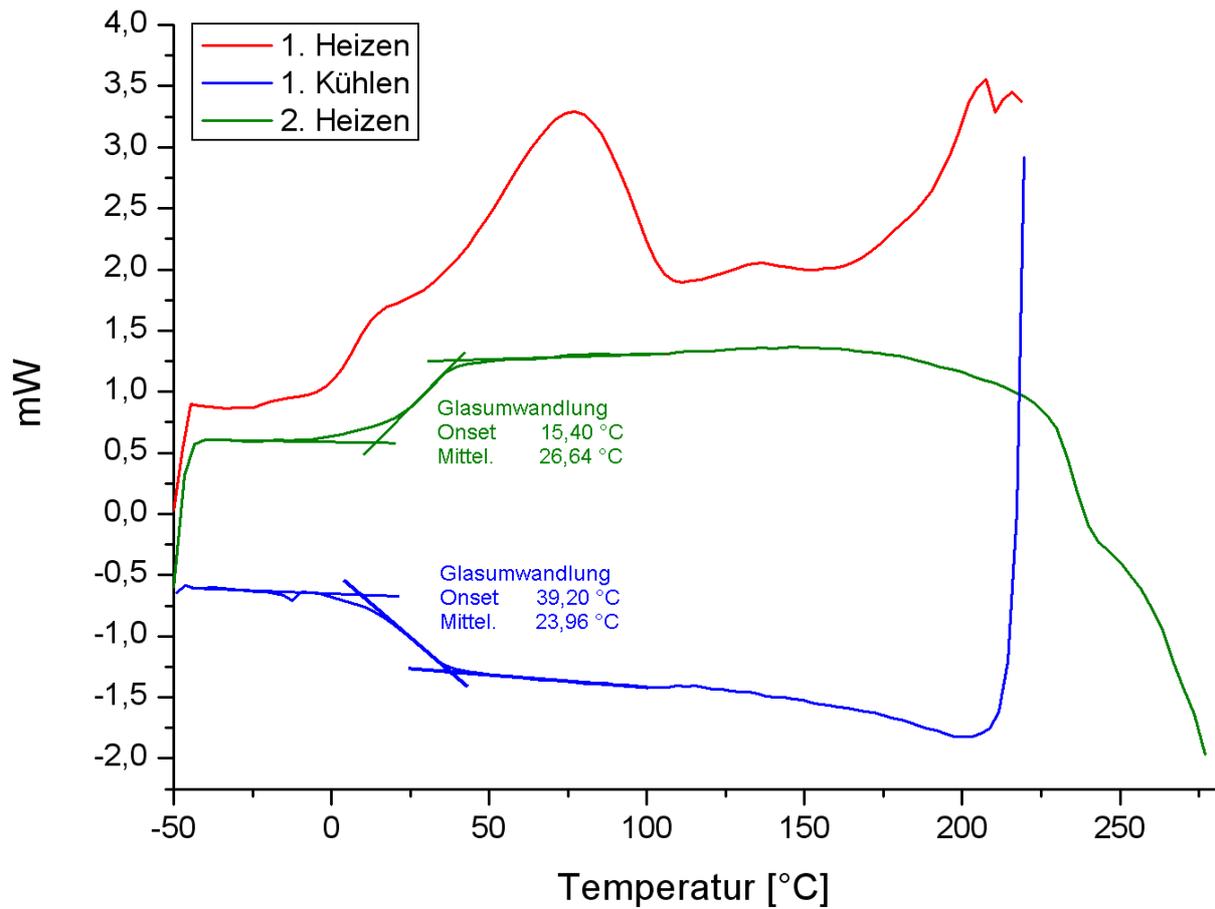
Eine eindeutige Zuordnung der Peaks zu Homopolymer und Blöcken ist nicht möglich.



**Abbildung 2-80:** GPC-Kurve des Produkts **79** der Polymerisation von Styrol mit 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) und AIBN (DMF (LiBr), 1 mL/min, 75 °C). UV- und RI-Detektor

Auch die Löslichkeit des Produkts entspricht der von reinem Polystyrol. Eine Aussage auf Grund von unterschiedlichen Lösungseigenschaften ist also nicht möglich.

Ein Hinweis könnte allenfalls die DSC-Kurve (Abbildung 2-81) geben. Diese zeigt in der zweiten Heizkurve einen  $T_g$  bei ca. 27 °C. Wenn man die Temperaturabhängigkeit des Glasübergangs von ataktischem monodispersen Polystyrol<sup>[141, 142]</sup> zugrunde legt, entspricht dies in etwa einem zahlenmittleren Molgewicht von 1.000 g/mol. Dies würde darauf hindeuten, dass es sich bei dem Polymer mit einem Molgewicht von ca. 800 g/mol um Homopolystyrol mit einem  $P_n$  von ca. 8 handeln würde. Der zweite Peak in der DSC-Kurve würde dann einem Polymer mit ca. 96 Styrolwiederholungseinheiten entsprechen. Wenn man davon ausgeht, dass diese sich in etwa gleichmäßig auf beide Seiten des Kettenüberträgers **77** verteilen, wären dies pro Thiolfunktion ca. 48 Styroleinheiten. Diese Ketten hätten eine Glas temperatur zwischen 80 und 85 °C, die in den Kurven allerdings nicht gefunden wird. Über die Zusammensetzung des Gemischs kann abschließend keine eindeutige Aussage gemacht werden.

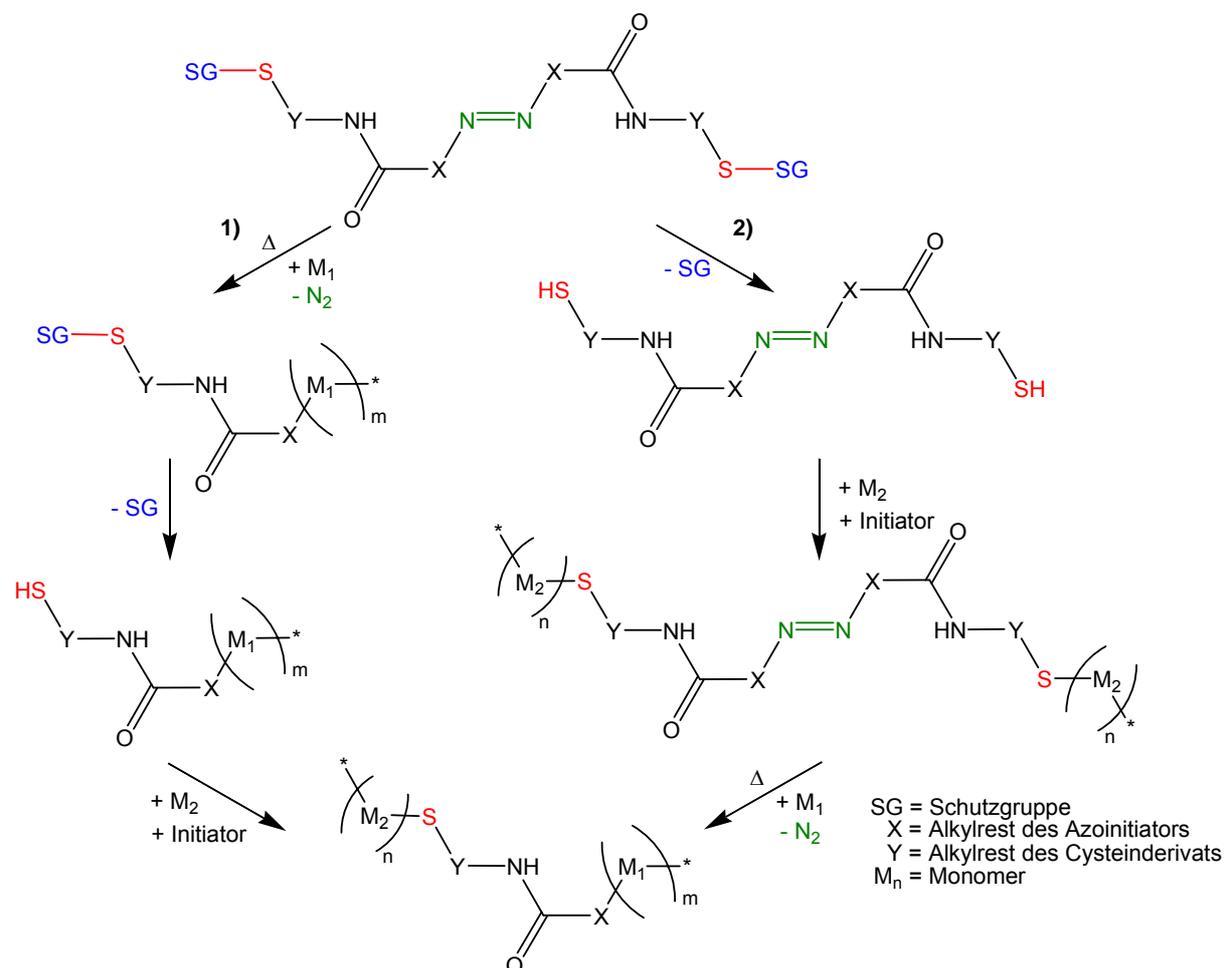


**Abbildung 2-81:** DSC-Kurve des Produkts der Polymerisation von Styrol mit 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaocan-bis-trifluoroacetat (**77**) und AIBN

## 2.3 Weitere Methoden zur Herstellung von cysteinhaltigen Blockcopolymeren

### 2.3.1 Kupplung von Cysteinderivaten mit Azoinitiatoren

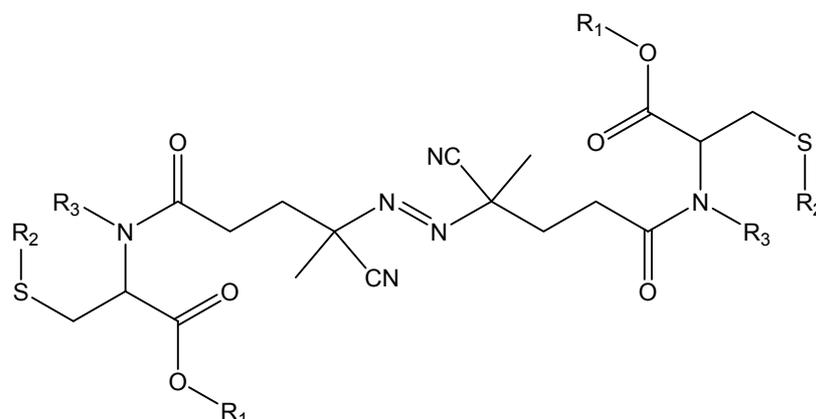
Wenn die Cysteinderivate mit Azoinitiatoren gekuppelt werden, erhält man ein Initiatormolekül, welches auf zwei verschiedene Arten Blockcopolymeren bilden kann. Weg 1): Zuerst wird die Azogruppe (Abbildung 2-82) in einer thermisch initiierten radikalischen Polymerisation mit einem Monomer  $M_1$  umgesetzt. Danach wird an dem entstandenen Polymer die Schutzgruppe der Thiofunktion entfernt und diese dann mit einem zweiten Monomer  $M_2$  und einem Initiator radikalisch polymerisiert.

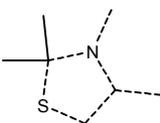
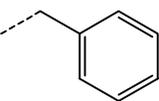
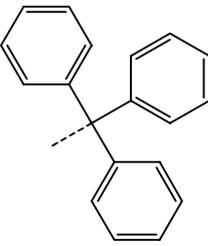
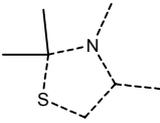


**Abbildung 2-82:** Mögliche Wege für den Aufbau von AB-Blockcopolymeren mit einem Cystein-Azoinitiator-Derivat

Weg 2): Im anderen Fall wird erst die Schutzgruppe entfernt und mit der Thiofunktion ein Polymerblock radikalisch aufgebaut. Dann wird die Azogruppe thermisch mit einem weiteren Monomer  $M_1$  umgesetzt. In diesem Fall muss der erste Block in der Kälte oder bei Raumtemperatur unter Verwendung von z.B. Redoxinitiatoren<sup>[2, 3, 6, 22]</sup> aufgebaut werden, damit sich die Azofunktion nicht frühzeitig zersetzt und ihrerseits eine Polymerisation startet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, verschiedene Cysteinderivate über die Aminofunktion mit 4,4'-Azobis(4-valeriansäure) zu koppeln (Abbildung 2-83).

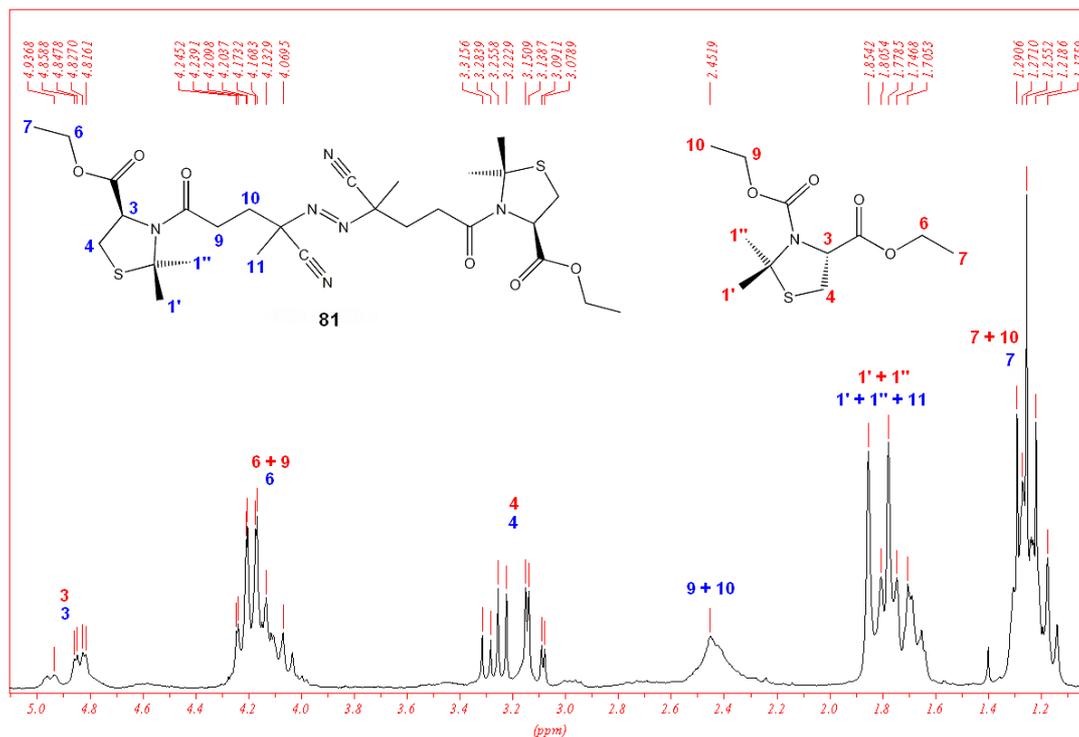


	<b>80/81</b>	<b>82</b>	<b>83</b>
R <sub>1</sub>	$\text{---CH}_2\text{CH}_3$	$\text{---CH}_3$	$\text{---CH}_3$
R <sub>2</sub>			
R <sub>3</sub>		$\text{---H}$	$\text{---H}$

**Abbildung 2-83:** Cysteinhaltige Azoinitiatoren

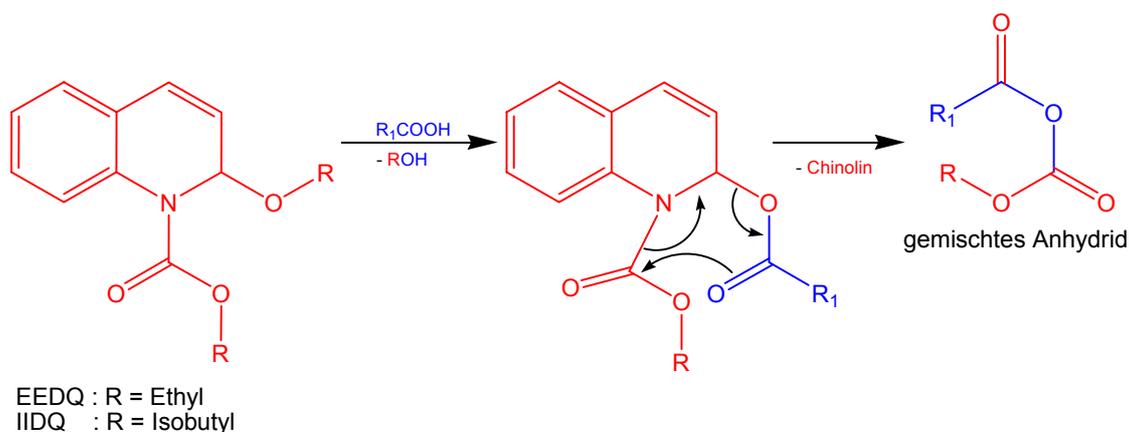
Zunächst wurde die Kupplung mit (4*R*)-4-DMT-ethylester (**14**) zu 4,4'-Azobis[4-cyano-1-(2,2-dimethylthiazolidin-3-yl)-4-carbonsäureethylester)-pentan-1-on] (**80/81**) versucht. Da die Carbonylkomponente nicht racemisieren kann, wurde für diese Kupplung Chlorameisensäureethylester als Kupplungsreagenz verwendet (s. Kapitel 2.1.3.4). Nach der Aufarbeitung des Rohprodukts konnte allerdings nicht nur die gewünschte Verbindung **80/81** isoliert werden. Wahrscheinlich hat sich, wie bei den Kupplungen der Cysteinderivate mit PEG-Aminen, z.T. auch das Urethan aus **14** und dem Chlorameisensäureethylester gebildet. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nur ein Gemisch mehrerer Verbindungen zu erkennen.

80/81



**Abbildung 2-84:** 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Produktgemischs aus der Reaktion von (4*R*)-4-DMT-ethylester (**14**) mit 4,4'-Azobis(4-valeriansäure) in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester (in  $\text{CDCl}_3$ )

Ob die Urethanbildung durch einen Angriff des Nucleophils am „falschen“ Carbonylkohlenstoff (s. Abbildung 2-54) oder durch Reaktion des Nucleophils mit freiem Chlorameisensäureethylester erfolgte, kann nicht bestimmt werden. Um freien Chlorkohlensäurealkylester zu vermeiden, wurde die Reaktion mit IIDQ<sup>[143]</sup> (*N*-Isobutyloxycarbonyl-2-isobutyl-1,2-dihydrochinolin) wiederholt. Dieses bildet, ebenso wie das von Belleau und Malek<sup>[144]</sup> eingeführte EEDQ, das intermediäre gemischte Anhydrid.

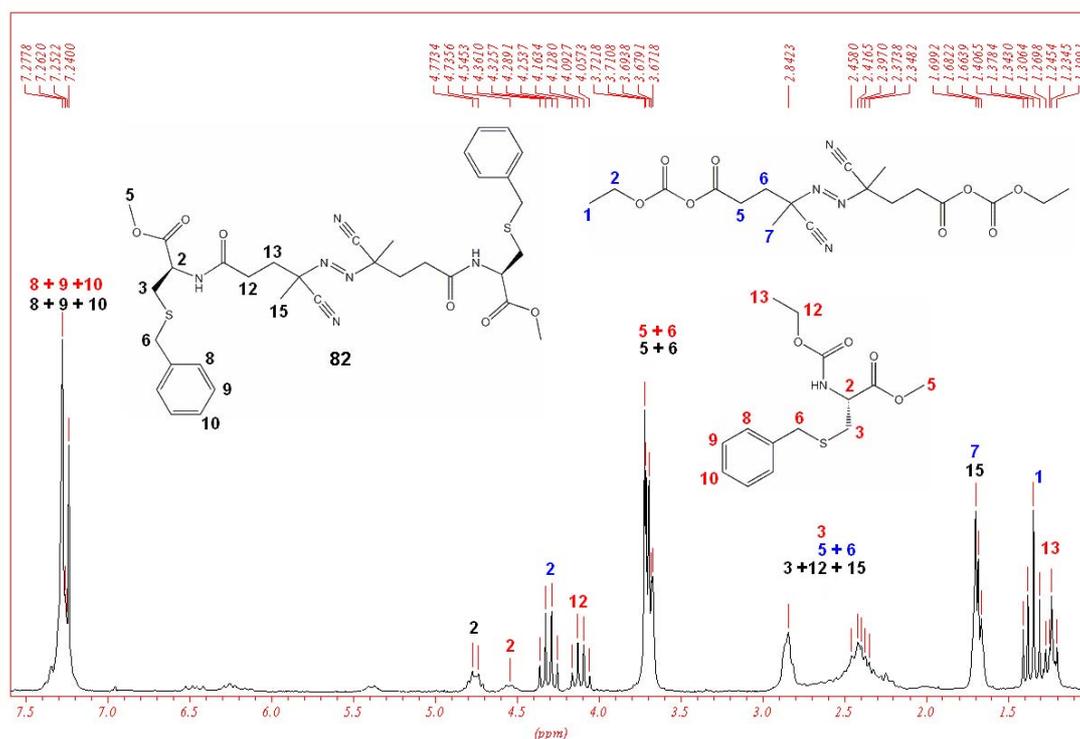


**Abbildung 2-85:** Bildung eines gemischten Anhydrids mit EEDQ bzw. IIDQ

Der Vorteil dieser Reagenzien liegt in ihrer einfachen Handhabung.<sup>[108, 118]</sup> So können die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden und man benötigt keine tertiären Aminobasen als Säurefänger.<sup>[111, 118]</sup> Das gemischte Anhydrid wird allmählich gebildet und während der Reaktion liegt kein freier Chlorkohlensäurealkylester vor. Dennoch konnte auch in dieser Reaktion kein Produkt isoliert werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte eine noch wesentlich höherer Anzahl an nicht zu identifizierenden Nebenprodukten.

Es wird vermutet, dass das Ausbleiben der Reaktion bzw. die große Anzahl an Nebenprodukten z.T. auch an der sterischen Abschirmung des Stickstoffs im Thiazolidinrings liegt. Aus diesem Grund wurde versucht, die Reaktion mit anders geschützten Cysteinderivaten durchzuführen. Trotz der in Kapitel 2.1.1.2 genannten Nachteile, wurde die Reaktion mit (*R*)-*S*-Benzyl-cysteinmethylesterhydrochlorid (**9**) bzw. (*R*)-*S*-Trityl-cysteinmethylesterhydrochlorid (**10**) und Chlorameisensäureethylester als Kupplungsreagenz durchgeführt.

Aber auch in diesen Reaktionen wurden erhebliche Mengen an Nebenprodukt gebildet.

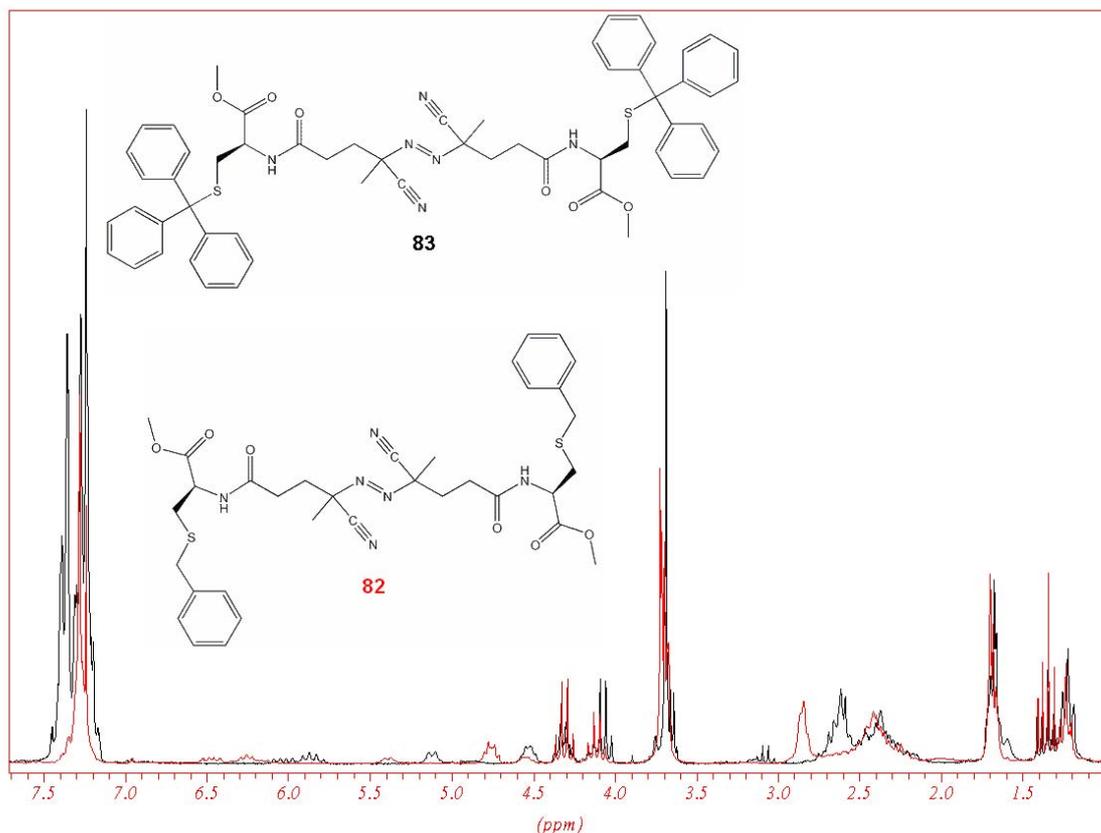


**Abbildung 2-86:** 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Produktgemischs aus der Reaktion von (*R*)-*S*-Benzyl-cysteinmethylesterhydrochlorid (**9**) mit 4,4'-Azobis(4-valeriansäure) in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester (in CDCl<sub>3</sub>)

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts von 4,4'-Azobis[4-cyano-*N*-(1-benzylsulfanyl-methyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid] (**82**) ist zu sehen, dass sich neben dem gewünschten Produkt auch das Urethan aus **9** und Chlorameisensäureethylester (rot), sowie das gemischte Anhydrid aus 4,4'-Azobis(4-valeriansäure) und Chlorameisensäureethylester (blau) gebildet hat. Im FD-

Massenspektrum sind sowohl der  $[M+H]^+$ -Peak für das Urethan bei 298 m/z als auch der  $M^{+\bullet}$ -Peak für **82-N<sub>2</sub>** bei 333 m/z.

Die Reaktion von (*R*)-*S*-Trityl-cysteinmethylesterhydrochlorid (**10**) mit 4,4'-Azobis(4-valeriansäure) und Chlorameisensäureethylester hat ein ähnliches Ergebnis geliefert. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Rohprodukte von 4,4'-Azobis[4-cyano-*N*-(1-benzylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid] (**82**) und 4,4'-Azobis[4-cyano-*N*-(1-tritylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid] (**83**) sind in Abbildung 2-87 zusammen abgebildet.



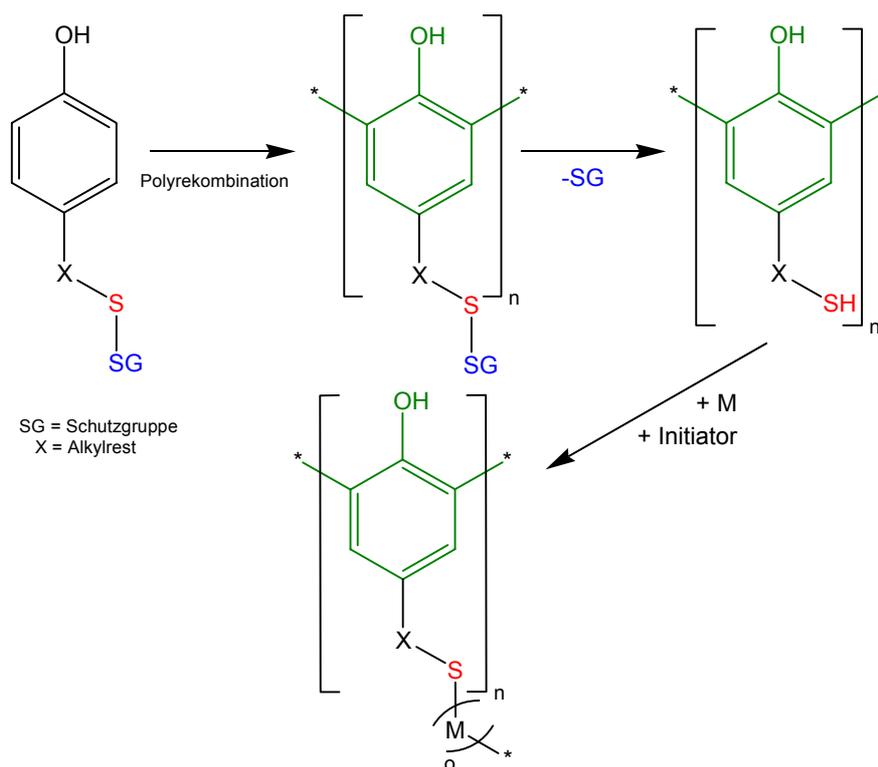
**Abbildung 2-87:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von 4,4'-Azobis[4-cyano-*N*-(1-benzylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid] (**82**) und 4,4'-Azobis[4-cyano-*N*-(1-tritylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid] (**83**)

Bei der Gegenüberstellung der Spektren ist deutlich zu sehen, dass Protonenresonanzen an den gleichen Verschiebungen auftreten. Nur die relativen Intensitäten und Lagen der Peaks bei strukturell unterschiedlichen Molekülteilen ist anders. Auch im Fall der Verbindung **83** können im FD-Massenspektrum der  $[M+H]^+$ -Peak für das Urethan bei 450 m/z als auch der  $M^{+\bullet}$ -Peak für **83-N<sub>2</sub>** bei 485 m/z beobachtet werden. Aufgrund der jeweils geringen Anteile an gewünschten Produkten **82** und **83**, sowie deren instabilen Charakter wurde eine Reinigung nicht durchgeführt und diese Methode zur Bildung von cysteinhaltigen Azoinitiatoren verworfen.

### 2.3.2 Cysteininhaltige Phenolpolymere

Im Arbeitskreis Ritter wurden in den letzten Jahren verschiedene funktionalisierte Phenolpolymere durch HRP-katalysierte Polyrekombination synthetisiert.<sup>[145-152]</sup> Die Peroxidase aus Meerrettich (Horseradish Peroxidase, HRP) ist eine der am häufigsten in der Natur anzutreffenden Peroxidasen, die, wie auch andere Peroxidasen, mit Hilfe von Peroxiden die Oxidation von Elektronendonatoren katalysieren. Als Elektronendonatoren kommen z.B. elektronenreiche Aromaten wie Phenole und Aniline in Betracht. Der genaue HRP-Katalysezyklus in Gegenwart von Phenol, möglichen Nebenreaktionen und der mutmaßliche Polymerisationsmechanismus werden hier nicht wiedergegeben. Sie sind ausführlich in den oben genannten Publikationen beschrieben.

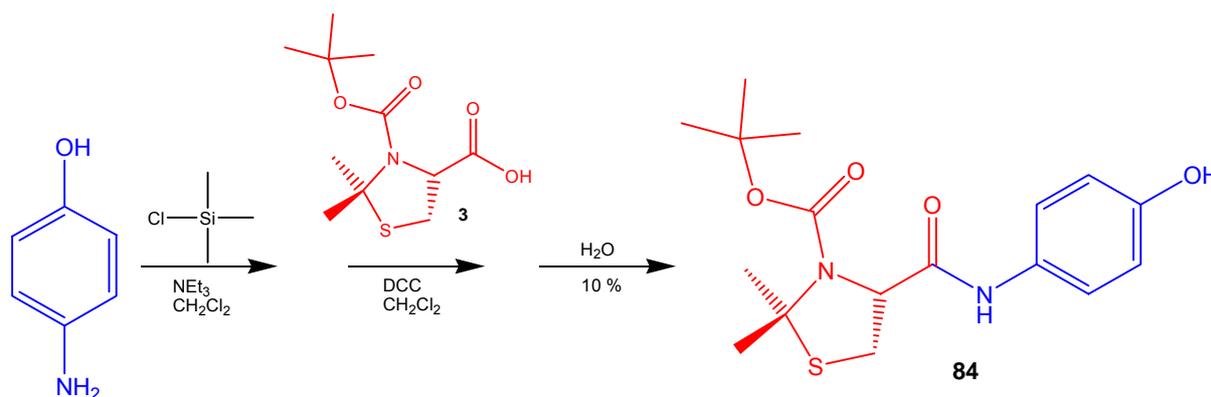
Die geringe Löslichkeit der Phenolpolymere in Wasser und die geringe Enzymaktivität von HRP in organischen Lösungsmitteln machen es nötig, dass die Polymerisationen in einer 80 : 20 Mischung aus 1,4-Dioxan und Wasser durchgeführt werden müssen. Um einen konstanten pH-Wert während der Reaktion zu gewährleisten, wird statt Wasser eine wässrige Phosphatpufferlösung mit einem pH-Wert von 7 verwendet.



**Abbildung 2-88:** Polyrekombination und anschließende radikalische Polymerisation der Thiofunktion zum Aufbau von Propfocopolymeren

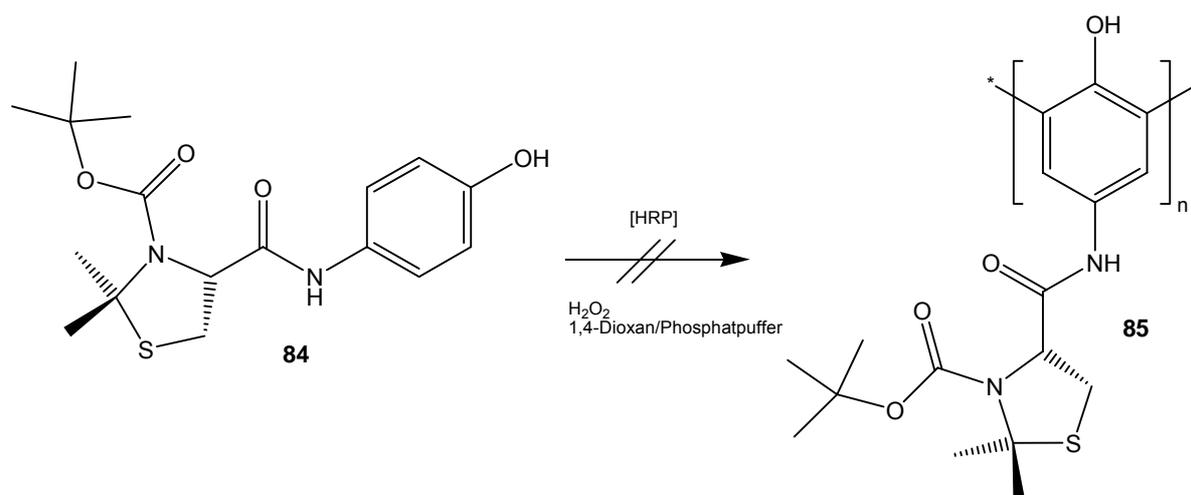
Enthält ein solches Polyphenol eine geschützte Thiofunktion, kann diese nach erfolgter Polyrekombination freigesetzt werden. In einer zweiten radikalischen Polymerisation kann die Thiofunktion dann mit einem Monomer und einem Initiator umgesetzt werden. Auf diese Weise würden dann Propfocopolymere entstehen (Abbildung 2-88).

In der vorliegenden Arbeit wurde ausgehend von 4-Aminophenol das substituierte 4-DMT-amid **84** hergestellt:



**Abbildung 2-89:** Synthese von *N*-(4-Hydroxyphenyl)-(4*R*)-3-Boc-4-DMT-amid **84**

Das Gewünschte Derivat konnte allerdings nur in 10 % Ausbeute synthetisiert werden. Die anschließende HRP-katalysierte Polyrekombination lieferte kein Polymer. Die Ursache für das Ausbleiben einer Polyrekombination ist bisher nicht geklärt.



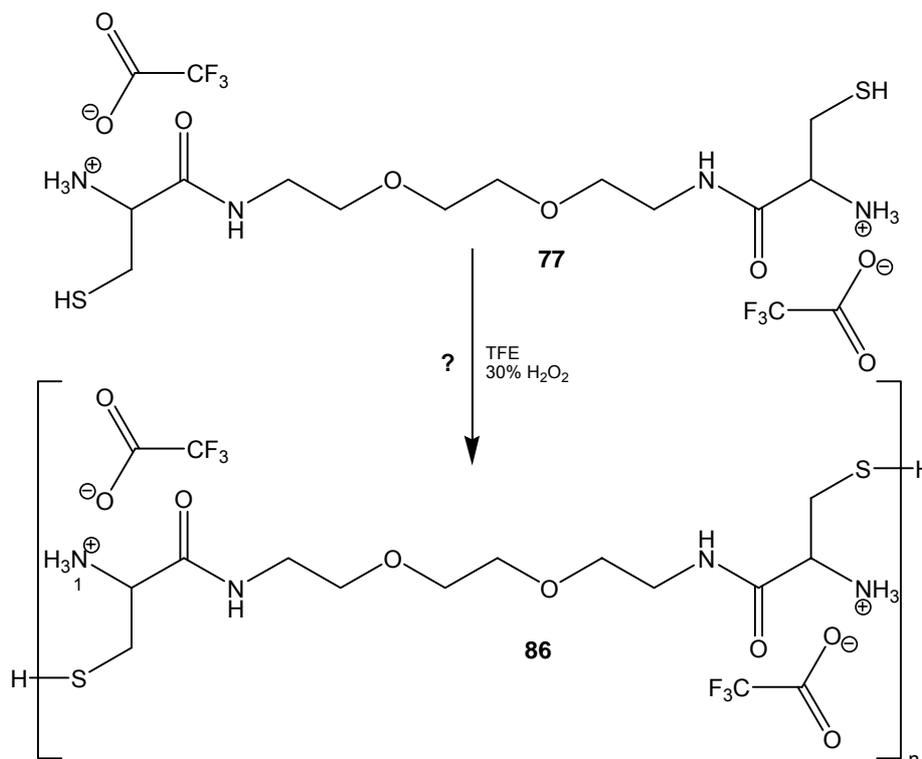
**Abbildung 2-90:** Postulierte HRP-katalysierte Polyrekombination von **84** zu **85**

### 2.3.3 Polycystinderivate durch Oxidation der Thiofunktion

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob das bisherige Problem der Oxidation von Thiolen zu Disulfiden auch zur Synthese von Polymer verwendet werden kann. Die selektive oxidative Umwandlung von Thiolen zu Disulfiden ist sowohl aus biologischen als auch aus synthetischen Gesichtspunkten von Interesse.<sup>[153-156]</sup> Thiole gehören aber auch zu den funktionellen Gruppen, die leicht überoxidiert werden. Aus diesem Grund wurden umfangreiche Studien über deren kontrollierte Oxidation durchgeführt. Obwohl Wasserstoffperoxid einige Thiole zu

Disulfiden oxidiert, werden dafür lange Reaktionszeiten und stark saure oder alkalische Reaktionsbedingungen gebraucht. Weitere Reagenzien, die Thiole zu Disulfiden oxidieren sind unter anderem  $I_2/HI$ ,  $Br_2/KHCO_3$ ,  $Br_2$ ,  $Sm/BiCl_3$ ,  $Tl(OAc)_3$ ,  $NaBO_3$ ,  $Zn(BiO_3)_2$ ,  $Pb(OAc)_4$ ,  $Ba(MnO_4)_2$ ,  $[Ce(NO_3)_3]_2CrO_4$ , Pyridiniumchlorochromat (PCC),  $[Ce(NO_3)_3]_3H_2O_6$ ,  $Cu(NO_3)_2 \cdot N_2O_4$ ,  $Fe(III)/NaI$ ,  $KMnO_4/CuSO_4$ ,  $Fe(III)$  oder  $Ca(OCl)_2$ /Montmorillonit,  $(PhCH_2PPh_3)_2Cr_2O_7$ , feuchtes  $HIO_3$ , HMDS/DMSO und  $MoO_2Cl_2(dmsO)_2$  (Literaturstellen unter <sup>[155]</sup>). Die meisten dieser Methoden beinhalten jedoch die Verwendung von Metallkatalysatoren und/oder Reagentien wie Halogene und stellen deshalb Probleme bezüglich der Aufarbeitungsabfälle dar. Bégué *et al.*<sup>[153]</sup> haben jedoch eine Methode entwickelt, die ohne diese Nachteile auskommt. Sie verwenden als Oxidationsmittel 30 %iges Wasserstoffperoxid in fluorierten Alkoholen. Das einzige Nebenprodukt dieser Reaktion ist Wasser. Der teure fluorierte Alkohol kann nach beendeter Reaktion abdestilliert und wiederverwendet werden. Bei der Oxidation von Cystein zu Cystin wurden von ihnen keine Anzeichen für eine Überoxidation zur Cysteinsäure gefunden. Das einzige Problem dieser Reaktion ist eine ungenügende Löslichkeit der Reaktanden im Lösungsmittel.

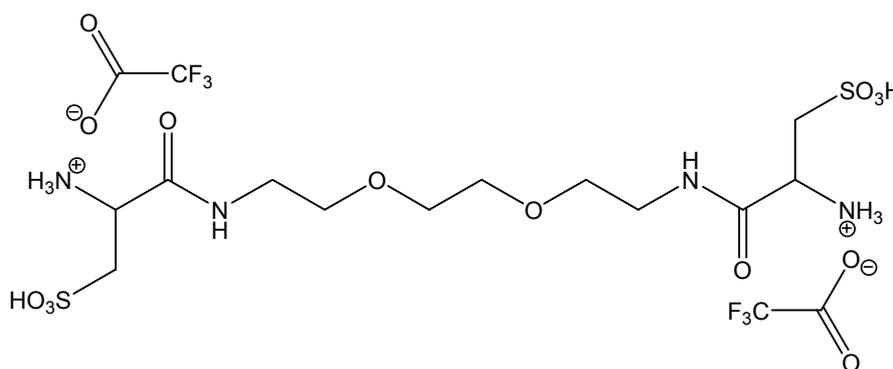
Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Methode mit Trifluorethanol (TFE) als Lösungsmittel verwendet, um aus dem Thiol 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoc-tan-bis-trifluoroacetat (**77**) durch Oxidation mit Wasserstoffperoxid ein Polycystinderivat zu synthetisieren (Abbildung 2-91).



**Abbildung 2-91:** Oxidation der Thiofunktion von **77** mit Trifluorethanol und Wasserstoffperoxid zum Disulfid

Um die Kettenlänge des entstehenden Polymers zu beeinflussen, wurden unterschiedliche Mengen an Wasserstoffperoxid (1,1, 2,2, 5,5 und 11 Äquivalente  $H_2O_2/mol$  **77**) zu den Reaktionslösungen gegeben. Nach Entfernen von

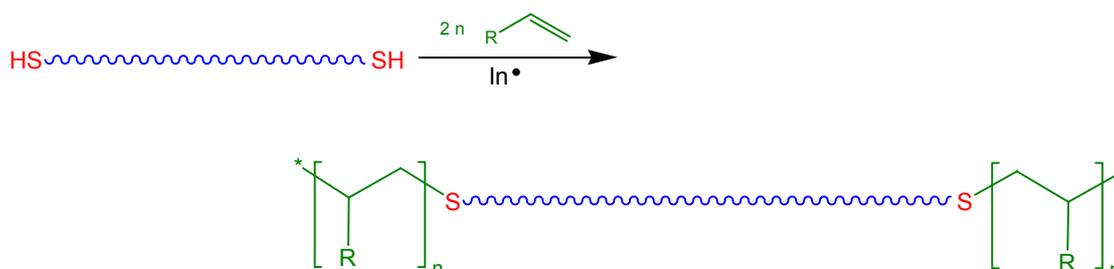
überschüssigem Wasserstoffperoxid mit wässriger  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung wurde in allen Fällen ein nur in Wasser lösliches Produkt erhalten. Anhand der IR- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren kann man sehen, dass sich das Edukt **77** umgesetzt hat. Die Spektrensimulation eines tetrameren von **77** mit Disulfidbindungen und eines Sulfonsäurederivats von **56** lassen bei einem Vergleich mit den erhaltenen Spektren keine Aussage über die Struktur zu. Aufgrund der Unlöslichkeit konnten keine GPC-Messungen zur Molmassenbestimmung durchgeführt werden. Bei 1,1 Äquivalenten  $\text{H}_2\text{O}_2$  kann im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch nicht umgesetztes 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat **77** nachgewiesen werden. Bei den anderen Versuchen sind entsprechende Signale im Spektrum nicht mehr zu finden. Im IR-Spektrum ist mit zunehmender Menge an Wasserstoffperoxid die Zunahme einer Bande bei  $\sim 1035\text{ cm}^{-1}$  zu beobachten. Dies könnte auf die Bildung des Sulfonsäurederivats Cysteinsäure (Abbildung 2-92) hinweisen. Die Banden für die Thiolgruppe bei ca.  $2600 - 2550\text{ cm}^{-1}$  ist zu schwach, um eine Aussage über eine Zu- oder Abnahme machen zu können und die Bande für die Disulfidgruppe ( $540 - 500\text{ cm}^{-1}$ ) liegt außerhalb des Messbereichs des FTIR-Spektrometers ( $4000 - 650\text{ cm}^{-1}$ ).



**Abbildung 2-92:** Cysteinsäurederivat von **77** durch Überoxidation mit Wasserstoffperoxid

### 3 Zusammenfassung und Ausblick

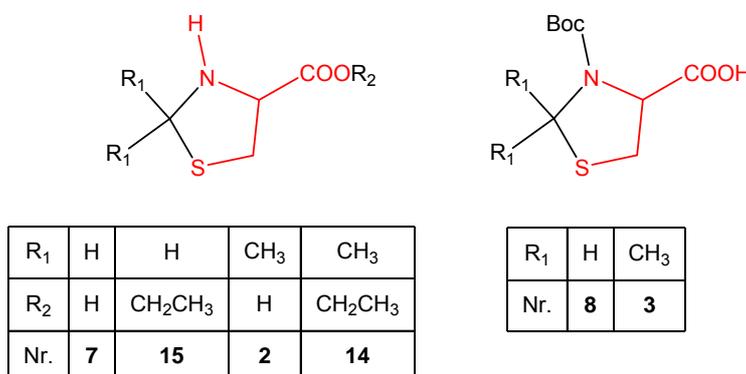
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Herstellung von hydrophilen Präpolymeren mit Thiolendgruppen. Diese sollten als neue Makroiniferter zum Aufbau von amphiphilen Blockcopolymeren durch radikalische Polymerisation von hydrophoben Monomeren verwendet werden.



**Abbildung 3-1:** Blockcopolymerere durch radikalische Polymerisation von thiolterminierten Präpolymeren mit Vinyl- oder Acrylmonomeren

Die SH-haltigen Präpolymere sollte vor allem durch die Kondensation von Cysteinderivaten mit Polyethylenglykolderivaten aufgebaut werden.

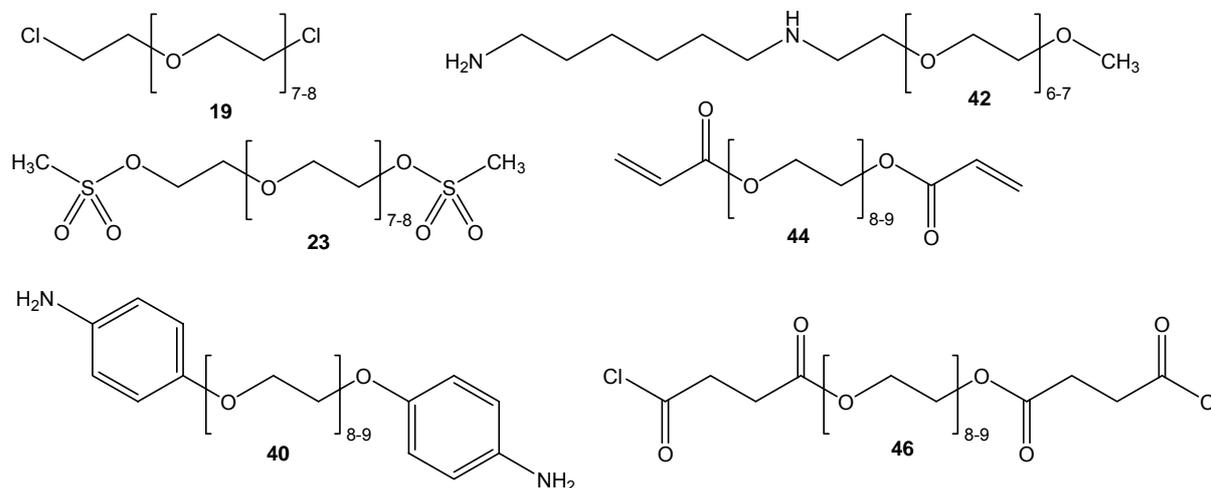
Die Verknüpfung der PEG-Derivate mit Cystein kann dabei entweder über die Säuregruppe oder die Aminogruppe von Cystein durchgeführt werden. Neben der Thiofunktion bleibt jeweils eine weitere freie funktionelle Gruppe übrig, die vor oder nach einer Polymerisation weiter derivatisiert werden kann. Die für die Kupplung benötigten Cysteinderivate wurden ausgehend von Cystein bzw. Cysteinethylester synthetisiert. Durch Umsetzung mit Aceton bzw. Formaldehyd wurden die Thiazolidine **2**, **7**, **14** und **15** erhalten. Durch diese Amino-Thiol-Acetale wird ein gleichzeitiger Schutz der Amino- und Thiofunktion realisiert. Für einige Reaktion musste auch die sekundäre Aminofunktion mit einer Boc-Gruppe geschützt werden (**3** und **8**).



**Abbildung 3-2:** Durch Reaktion von Cysteinderivaten mit Aceton bzw. Formaldehyd synthetisierte Thiazolidinderivate

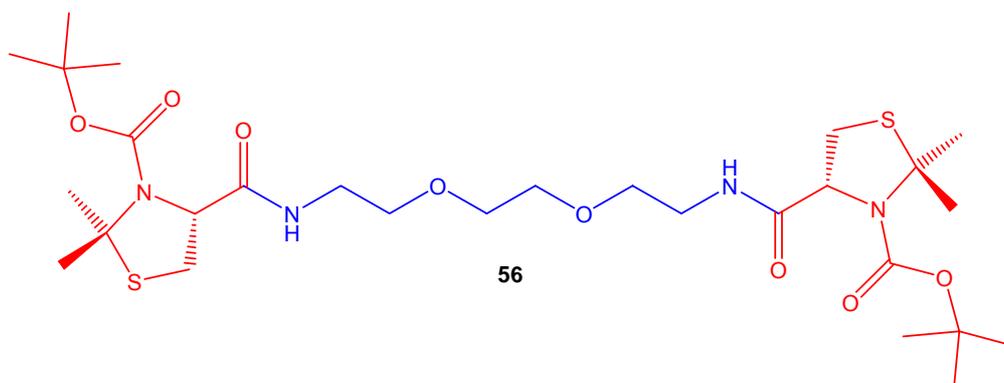
Die für die Kupplungsreaktionen benötigten PEG-Derivate mit reaktiven Endgruppen wurden in einfachen nukleophilen Substitutionen aus den hydroxyterminierten PEG- bzw. PEGMME-Molekülen mit den entsprechenden Sulfonylchloriden bzw.

Thionylchlorid hergestellt. Das Säurechlorid **46** wurde aus Bernsteinsäureanhydrid und PEG mit anschließender Chlorierung synthetisiert. Durch die Umsetzung der aktivierten PEG-Derivate mit geeigneten Aminen wurden die PEG-Aminoderivate erhalten. Abbildung 3-3 zeigt eine Auswahl der PEG-Derivate. Von den in Abbildung 3-3 gezeigten bifunktionellen Derivaten wurden zum Teil auch die entsprechenden monofunktionellen Derivate aus PEGMME hergestellt.



**Abbildung 3-3:** Beispiele für in dieser Arbeit synthetisierte PEG-Derivate mit aktivierten Endgruppen bzw. Aminoendgruppen

Für die Verknüpfung der Cystein- und PEG-Derivate über die Cystein-Säuregruppe wurden zunächst Vorversuche mit kurzkettigen Aminoverbindungen durchgeführt. Hierbei sollte sich zeigen, welche Methode für eine Kupplung der langkettigen PEG-Derivate in Frage kommt. Es wurden verschiedenen Kupplungsmethoden der Peptidchemie angewandt. Von den verwendeten Methoden lieferte der *N*-Hydroxysuccinimidylester als aktivierter Ester sowie das Kupplungsreagenz PyCloP (**60**) mit einem Bisaminotriethylglykol das gewünschte Produkt 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**) in hohen Ausbeuten. Diese guten Ergebnisse konnten mit den anderen Methoden bisher nicht erzielt werden.



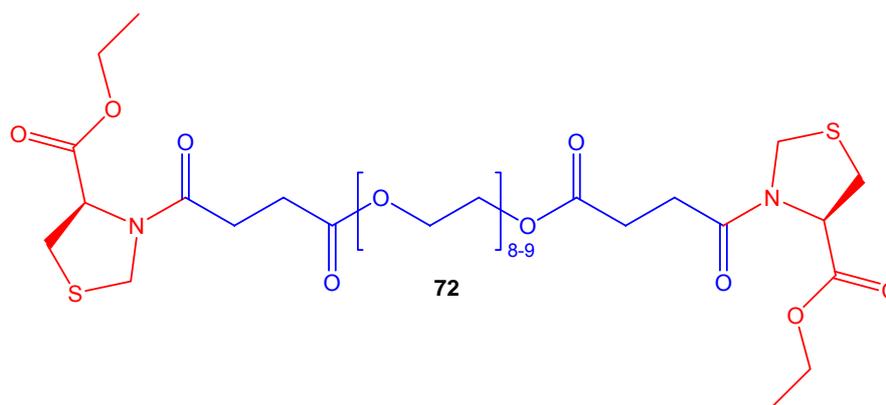
**Abbildung 3-4:** 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**)

Bei der Anwendung dieser beiden Methoden zur Kupplung der längerkettigen PEG-Derivate mit den Cysteinderivaten konnten jedoch nicht die gewünschten

langkettigen Makroiniferterderivate isoliert werden. Auch bei den zusätzlich noch verwendeten Methoden wurden die gewünschten Produkte nur in sehr geringen Mengen gebildet, sodass eine Reinigung nicht möglich war.

Für dieses Verhalten gibt es mehrere mögliche Erklärungen. Aufgrund der komplexierenden Eigenschaften der Polyethylenglykole besteht die Möglichkeit, dass die Cysteinderivate in diesen komplexiert und damit „deaktiviert“ werden. Nur die freien Cysteinderivate hätten die Möglichkeit, mit den reaktiven Endgruppen der PEG-Derivate zu reagieren. Sind die Endgruppen nicht reaktiv genug, um sich sofort mit den Cysteinderivaten umzusetzen, werden sie nicht aus dem Komplexierungsgleichgewicht entfernt. Durch die daraus resultierende langsame Reaktionsgeschwindigkeit könnten sich die reaktiven Cysteinderivate in Nebenreaktionen zersetzen.

Erst durch eine stärkere Aktivierung der PEG-Derivate durch Synthese des Säurechlorids *O,O'*-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) konnte die Kupplung von **46** mit dem sterisch nicht abgeschirmten Stickstoff von (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) zum entsprechenden Produkt *O,O'*-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (**72**) realisiert werden.

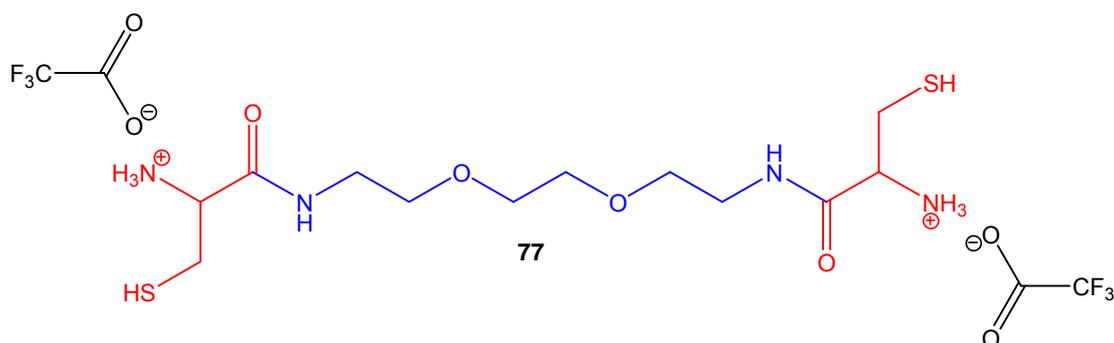


**Abbildung 3-5:** *O,O'*-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (**72**)

Bei diesen Reaktionen zeigt sich ein weiteres Problem, das zu den geringen Reaktionsraten geführt haben könnte. Wahrscheinlich ist es nur den sterisch weniger anspruchsvollen Thiazolidinderivaten (z.B. **15**) möglich, mit den stark aktivierten, sterisch weniger gehemmten PEG-Derivaten zu reagieren. Bei einer zu starken sterischen Abschirmung des Stickstoffs oder der reaktiven Stelle im PEG-Derivat bleibt die Reaktion aus oder läuft nur äußerst langsam ab.

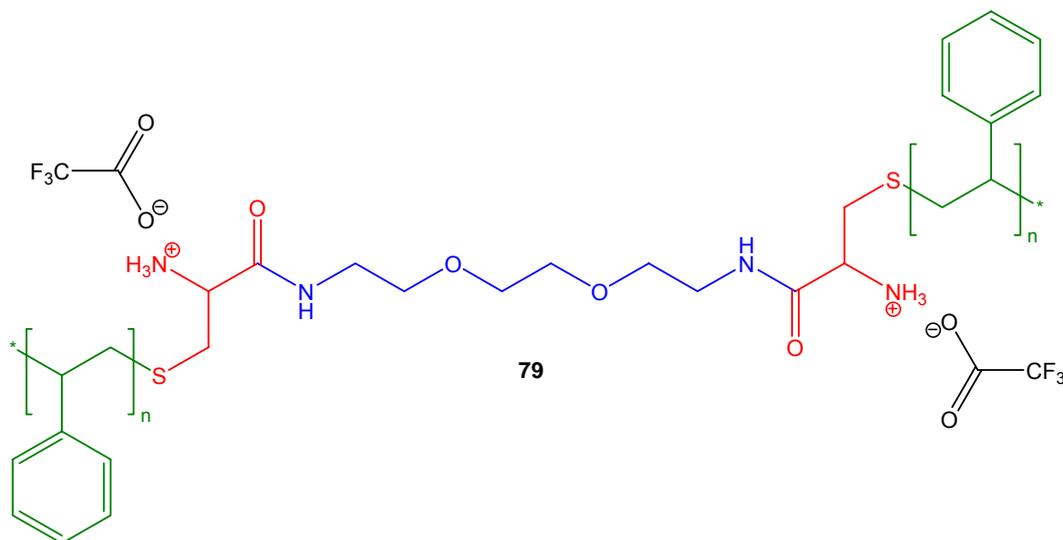
Die Abspaltung der Cysteinschutzgruppe bei dem über die Aminofunktion verknüpften Makroiniferter *O,O'*-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (**72**) mit Säuren gelang nicht. Die Abspaltung mit Hg<sup>2+</sup>-Salzen und H<sub>2</sub>S wurde nicht durchgeführt, da spätere Anwendungen in der Kosmetik oder Medizin durch Quecksilberrückstände unmöglich wären. Ähnlich den Kronenethern werden Metallkationen durch PEG komplexiert. Auf diesem Gebiet müsste nach alternativen Methoden zur Abspaltung dieser Schutzgruppen geforscht werden. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und der Isopropylidenschutzgruppe von der Verbindung 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**, Abbildung

3-4) mit Trifluoressigsäure bzw. Wasser gelang hingegen problemlos und der kurzkettige Iniferter 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) konnte daher isoliert werden (Abbildung 3-6).



**Abbildung 3-6** 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**)

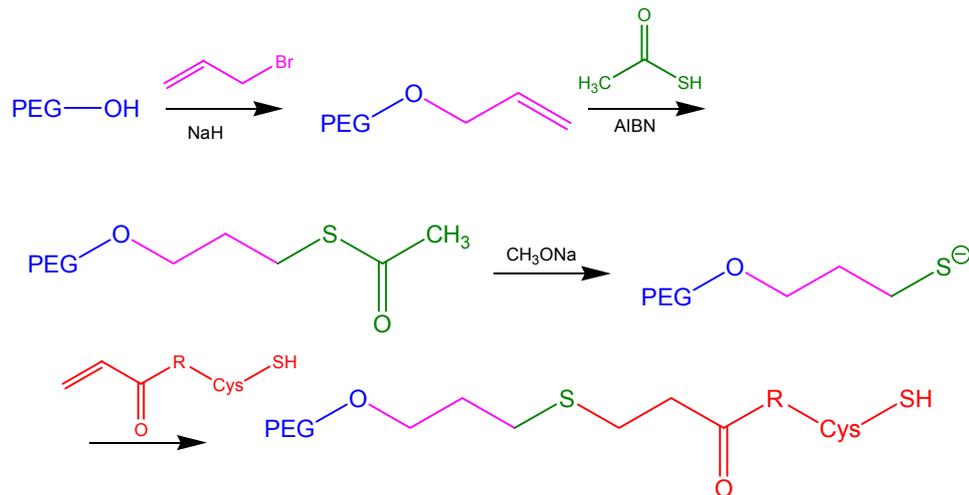
Dieser Iniferter (**77**) wurde schließlich in einer radikalischen Polymerisation mit Styrol und AIBN in Ethanol umgesetzt. Bei dieser Reaktion wurde ein Feststoff erhalten, der sich in der GPC-Untersuchung als bimodales Oligo- bzw. Polymergemisch (ca. 800 g/mol und 11.000 g/mol) herausstellte. Es wird vermutet, dass es sich dabei um eine Mischung aus Homopolystyrol und dem auf den Iniferter aufgepropften Styrol (**79**) handelt. Auch mit Hilfe von DSC-Daten konnten die beiden Spezies nicht eindeutig zugeordnet werden.



**Abbildung 3-7:** Polymer aus der Polymerisation von 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) mit Styrol

Mit den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimenten konnten die gewünschten Makroiniferter mit länger-kettigen PEG-Molekülen bisher nicht hergestellt werden. Eine alternative Möglichkeit, um Cystein- und PEGMME-Derivate zu kondensieren, bietet die Verwendung der Festphasensynthese. Mit dieser Methode ließen sich evtl. auch die Probleme in der Reinigung der

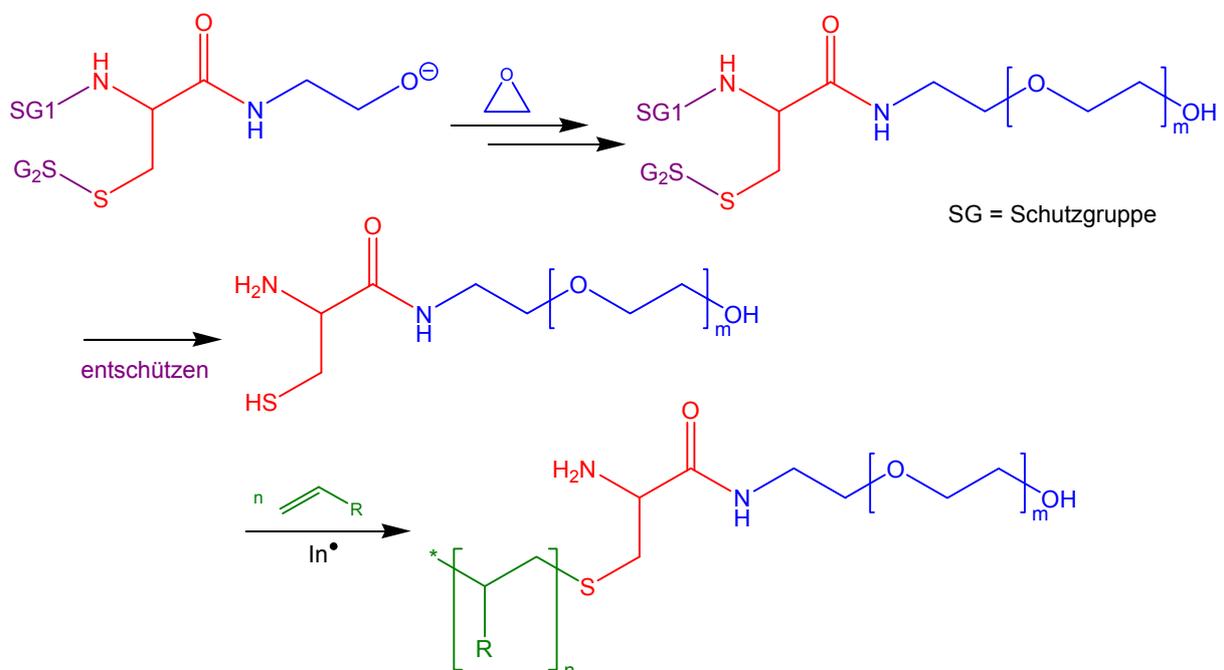
Kupplungsprodukte beheben. Nach den Kupplungsreaktionen könnte das Cystein-PEG-Derivat von der Festphase gelöst und isoliert werden.



**Abbildung 3-8:** Michael-Addition von PEG-Sulfiden an Cysteinacrylat

Eine weitere Möglichkeit zur Anknüpfung von PEG an Cysteinderivate bietet die anionische Polymerisation von Ethylenoxid mit einem geeigneten Cysteinderivat als Initiator (Abbildung 3-9). Ein solches Derivat könnte z.B. durch Umsetzen von Ethanolamin mit einem geschützten Cysteinderivat erhalten werden.

Ein weiteres Konzept vereinigt die in dieser Arbeit schon versuchten Methoden der Michael-Addition und der thiolterminierten PEG-Derivate.



**Abbildung 3-9:** Mögliche Synthese eines Blockcopolymers durch den Wechsel des Polymerisationsmechanismus

Aus PEG kann durch eine Veretherung mit Allylbromid und anschließender radikalischen Thioladdition von Mercaptoessigsäure an die Doppelbindung das PEG-

Thioacetat synthetisiert werden (Abbildung 3-8). Dieses stellt ein geschütztes PEG-Thiol dar. In einer Ein-Topf-Reaktion kann das PEG-Thioacetat dann entschützt und mit einem Cysteinacrylat umgesetzt werden<sup>[157-159]</sup> oder direkt nach reduktiver Aufarbeitung als Kettenüberträger eingesetzt werden.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Arbeitsgeräte, Trennverfahren und Meßmethoden

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren gereinigt und getrocknet. Soweit nicht anders vermerkt, wurden die zu kaufenden Chemikalien ohne weitere Aufreinigung bei den Reaktionen eingesetzt. Soweit käuflich zu erwerben wurden die Monomere durch Vakuumdestillation von Stabilisatoren befreit. Destillationen im Vakuum wurden mit einer Membranpumpe durchgeführt.

Wurde Wasser als Reaktionsmedium eingesetzt, so handelte es sich stets um entmineralisiertes Wasser.

Für die **Dünnschichtchromatographie** wurden Folien der Firma Merck verwendet. Hierbei handelte es sich um Kieselgel 60 F<sub>254</sub> auf Aluminium oder Kunststoff.

Mit Hilfe eines Mettler Toledo FP62 bzw. eines Büchi Melting Point B-545 wurden die **Schmelzpunkte** bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Die **200 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektren** sowie die **50 MHz <sup>13</sup>C-NMR-Spektren** wurden an einem FT-NMR-Spektrometer vom Typ Bruker AC 200 bzw. Bruker Avance DRX 200, die **300 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektren** an einem FT-NMR-Spektrometer vom Typ Varian VXR300, die **400 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektren** an einem FT-NMR Spektrometer vom Typ Bruker AM 400 bei Raumtemperatur aufgenommen. Die **500 MHz-**Messungen wurden an einem Bruker Avance DRX 500 bei Raumtemperatur durchgeführt. Die angegebenen Werte der chemischen Verschiebungen wurden auf das Signal des verwendeten Lösungsmittels als internen Standard bezogen. Die deuterierten Lösungsmittel Chloroform-d<sub>1</sub> (99,8 Atom-% Deuterium), DMSO-d<sub>6</sub> (99,8 Atom-% Deuterium) und Deuteriumoxid (99,9 Atom-% Deuterium) wurden von der Deutero GmbH bezogen.

Die **DSC-Messungen** wurden an einer DSC-7 der Firma Perkin Elmer bzw. einer DSC30 von Mettler Toledo mit TC15 Controller und der STAR<sup>e</sup> Software (Version 6.10) durchgeführt. Die Kalibrierung der Geräte erfolgte mit Blei und Indium. Die jeweilige Heizrate ist bei den Messungen angegeben.

Mit einem Fouriertransformations-IR-Spektrometer FT-IR-5SXB der Firma Nicolet wurden **FT-IR-Spektren** aufgezeichnet. Hierbei erfolgte die Kalibrierung der Wellenzahlen mittels eines HeNe-Lasers. Die ATR-Messungen erfolgten mit einer specac golden-gate Diamant ATR-Einheit.

Die **SEC-Messungen (GPC)** wurden mit DMF (Zusatz von 0.1 Gew.-% Lithiumbromid) als Eluenten bei 75 °C bzw. mit CHCl<sub>3</sub> bei 25 °C in einer SEC-Anlage der Firma PSS mit einer Software der Firma PSS (PSS-WinGPC Version 4.01 bzw. 6.1) durchgeführt. Das jeweilige Lösungsmittel ist bei den Ergebnissen angegeben.

Die Kalibrierung erfolgte mit Polystyrol-Standards im Bereich von 374 bis 1.000.000 D, die Eluierung mit einer Flussrate von  $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ . Es wurden jeweils 10 mg Polymer in 4 mL Lösungsmittel gelöst. 150  $\mu\text{L}$  dieser Polymerlösungen wurden auf eine HEMA-Säulenkombination der Partikelgrösse 10  $\mu\text{m}$  gegeben. Dabei wurde eine Vorsäule der Porosität 40 Å sowie drei Hauptsäulen der Porositäten 40, 100, 3000 Å verwendet. Als interner Standard wurde Toluol hinzugesetzt.

Weiterhin wurden Messungen in DMF bei 75 °C mit einer Flussrate von  $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  an einer SEC-Anlage bestehend aus einem Interface der Firma hs GmbH (hs 2600), einer Waters 510 Pumpe und einem Probensampler S5200 der Firma SFD durchgeführt. Es handelt sich um ein Säulensystem der Partikelgrösse 10  $\mu\text{m}$  (MZ-HEMA, MZ Analysetechnik). Dabei wurde eine Vorsäule der Porosität 40 Å sowie drei Hauptsäulen der Porositäten 40, 100, 300 Å verwendet. Als Detektoren wurden ein Waters 486 Turnable Absorbance Detector, ein Waters 410 Differential Refraktometer und ein Viscotek Viscometer Model 250 verwendet. Die Datenaufnahme und die Auswertung wurden mit Software der Firma hs-GmbH (Version 6.1.13) durchgeführt. Die Kalibrierung erfolgte mit Polystyrol-Standards im Bereich von 580 bis 523.000 D. Als interner Standard wurde Toluol hinzugesetzt.

Die **Elementaranalysen** wurden von dem Mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität mit einem Foss Heraeus vario EL bzw. vom Mikroanalytischen Labor des Instituts für Pharmazeutische Chemie der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt. Es ist jeweils der arithmetische Mittelwert von zwei Messungen angegeben.

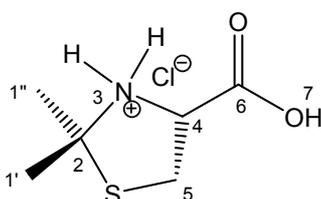
Die **Massenspektren** wurden durch das Mikroanalytische Labor des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität mit einem Massenspektrometer des Typs Varian MAT CH7A bzw. durch die Abteilung Massenspektrometrie der anorganischen und organischen Institute der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf (Finnigan MAT 8200, Varian MAT 311A) aufgenommen.

## 4.2 Allgemeine Bemerkungen zu den Synthesen

Im folgenden Abschnitt sind sämtliche in dieser Arbeit durchgeführten Synthesen beschrieben. Synthesevorschriften, denen keine Analysendaten folgen, waren nicht erfolgreich. Sie sind der Vollständigkeit halber dennoch angegeben. Die Diskussion und Beschreibung dieser Reaktionen und eventuelle spektroskopische Daten sind in Kapitel 2 (Allgemeiner Teil) gegeben.

## 4.3 Synthesen der geschützten Cysteinderivate

### 4.3.1 (4*R*)-4-DMT-hydrochlorid (1)<sup>[50, 51]</sup>



27,64 g (0,175 mol) (*R*)-Cysteinhydrochlorid-Monohydrat werden in 600 mL trockenem Aceton suspendiert und unter Rückfluss und Stickstoffatmosphäre für 4 h gekocht. Der farblose Niederschlag wird abfiltriert und in frischem Aceton erneut für 4 h unter Rückfluss und Stickstoffatmosphäre gekocht. Der farblose, kristalline Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 27,35 g (0,138 mol  $\equiv$  79 % d. Th.) farblose, plattenartige Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,89 (dd, 1 H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5'</sub> = 7,99 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5''</sub> = 8,78 Hz); 3,52 (dd, 1 H, H<sup>5'</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5',5''</sub> = 11,35 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5'</sub> = 7,99 Hz), 3,38 (dd, 1 H, H<sup>5''</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5',5''</sub> = 11,35 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5''</sub> = 8,78 Hz), 1,72 (s, 6 H, H<sup>1'</sup>, H<sup>1''</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50,29 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 168,23 (C<sup>6</sup>); 71,91 (C<sup>2</sup>); 60,99 (C<sup>4</sup>); 31,42 (C<sup>5</sup>); 28,71 (C<sup>1'</sup>); 27,17 (C<sup>1''</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2977 (v, OH, m (sh)); 2785 (v, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, m, br); 2684, 2633, 2564, 2437 (v, NH-Ammonium-Salz, m); 1736 (v, C=O-Säure, s); 1549 ( $\delta$ , NH-Ammonium-Salz, w); 1375 ( $\delta$ , OH u. CH-*i*-Propyl, m); weitere Banden: 1300, 1161, 1074, 804

**MS** (EI): *m/z* = 161 (M<sup>+</sup> - HCl), 146 (M<sup>+</sup> - HCl - CH<sub>3</sub>), 114, 100, 99, 69, 58 (M<sup>+</sup> - HCl - C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 42, 36 (HCl<sup>+</sup>)

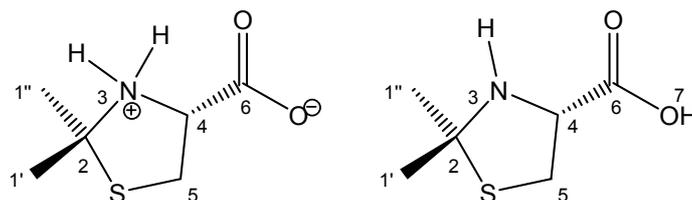
**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>S (197,68)

berechnet: 36,45 % C 6,12 % H 7,09 % N

gefunden: 35,71 % C 6,13 % H 7,14 % N

**Smp:** 170,5 °C (Lit.: 169-170 °C<sup>[50]</sup>)

### 4.3.2 (4*R*)-4-DMT (2)<sup>[46, 50, 58, 59]</sup>



Methode A:

18,17 g (0,15 mol) (*R*)-Cystein und 87 g (110,13 ml, 1,5 mol) Aceton werden in 250 mL Essigsäure gelöst und bei 50 °C für 2,5 h gerührt. Das Lösemittel wird bei 45 °C im Vakuum auf 60-80 mL eingengt und mit 400 mL Et<sub>2</sub>O versetzt. Die Mischung wird für 4 h bei RT gerührt und der farblose, kristalline Niederschlag dann abfiltriert. Nach waschen des Niederschlages mit Et<sub>2</sub>O wird dieser im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 18,11 g (0,113 mol  $\equiv$  75 % d. Th.) farblose, nadelförmige Kristalle

Methode B:

3,25 g (26,83 mmol) (*R*)-Cystein werden in 500 mL Aceton suspendiert und für 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wird diese filtriert und dann bei 45 °C im Vakuum auf 50 mL eingengt. Nach erneutem Filtrieren wird die Lösung für mehrere Stunden im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 3,56 g (22,08 mmol  $\equiv$  82 % d. Th.) farblose, nadelförmige Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,99 (dd, 1 H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4,5'</sub> = 8,67 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5''</sub> = 7,13 Hz); 3,33 (dd, 1 H, H<sup>5''</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5',5''</sub> = 10,21 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5''</sub> = 7,13 Hz); 2,95 (dd, 1 H, H<sup>5'</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5',5''</sub> = 10,21 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5'</sub> = 8,67 Hz); 1,58 (s, 3 H, H<sup>1'</sup>); 1,42 (s, 3 H, H<sup>1''</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,27 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 172,69 (C<sup>6</sup>); 75,95 (C<sup>2</sup>); 64,39 (C<sup>4</sup>); 32,32 (C<sup>5</sup>); 29,99 (C<sup>1</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3297 ( $\delta$ , NH-Amin, m); 2979, 2945 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, m, br); 2542, 2365, 2331 ( $\nu$ , NH-Ammonium-Salz, m); 1717 ( $\nu$ , C=O-Säure); 1631 ( $\nu$ -antisym, COO<sup>-</sup>, s); 1380 ( $\nu$ -sym, COO<sup>-</sup>, s); weiter Banden: 1564, 1311, 1228, 1195, 1145, 1117, 1101, 805

**MS** (EI):  $m/z$  = 161 (M<sup>+•</sup>), 146 (M<sup>+•</sup> - CH<sub>3</sub>), 114, 100, 99, 69, 58 (M<sup>+•</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 42

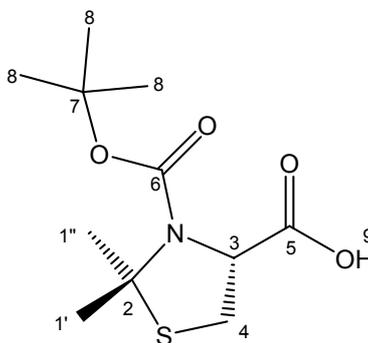
**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (161,22)

berechnet: 44,70 % C 6,88 % H 8,69 % N

gefunden: 44,56 % C 6,80 % H 8,66 % N

**Smp:** 135,7 °C (Lit.: 138-140 °C<sup>[46]</sup>, 144-145 °C<sup>[52]</sup>)

### 4.3.3 (4R)-3-Boc-4-DMT (3)<sup>[50, 67]</sup>



#### Methode A:

25,58 g (0,13 mol) (4R)-4-DMTHydrochlorid (1) und 37,76 g (0,173 mol) Di-*tert*-butyldicarbonat werden in 500 mL trockenem Acetonitril suspendiert. Nach Zugabe von 18,48 g (24,9 mL; 0,143 mol) DIEA wird die Lösung für zwei Tage bei RT gerührt. Das Acetonitril wird einrotiert, der ölige Rückstand in Ether aufgenommen und dann im Vakuum konzentriert bis die ölige Masse fest wird. Diese Masse wird erneut in Ether aufgenommen und das Aminosalz mittels Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wird zweimal mit 1N HCl und Wasser und dann einmal mit Kochsalzlösung gewaschen und mittels MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Et<sub>2</sub>O wird abrotiert und das entstehende, klare Öl in warmen Hexan aufgenommen. Nach entfernen des Hexans im Vakuum bleibt ein farbloses Feststoff, der aus Hexan umkristallisiert wird.

**Ausbeute:** 25,95 g (99,3 mmol  $\equiv$  76 % d. Th.) farbloses, kristallines Pulver

#### Methode B:

12,75 g (79 mmol) (4R)-4-DMT (2) und 23,14 g (0,106 mol) Di-*tert*-butyldicarbonat werden in 300 mL trockenem Acetonitril suspendiert. Nach Zugabe von 11,25 g (15,2 mL; 87 mmol) DIEA wird die Lösung für zwei Tage bei RT gerührt. Das Acetonitril wird einrotiert, der ölige Rückstand in Ether aufgenommen und dann im Vakuum konzentriert bis die ölige Masse fest wird. Diese Masse wird erneut in Ether aufgenommen und das Aminosalz mittels Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wird zweimal mit 1N HCl und Wasser und dann einmal mit Kochsalzlösung gewaschen und mittels MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Et<sub>2</sub>O wird abrotiert und das entstehende, klare Öl in warmen Hexan aufgenommen. Nach entfernen des Hexans im Vakuum bleibt ein farbloses Feststoff, der aus Hexan umkristallisiert wird.

**Ausbeute:** 8,47 g (32,4 mmol  $\equiv$  41 % d. Th.) farbloses Pulver

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Rotationsisomere)  $\delta$  [ppm] = 11,22 (s, 1 H, H<sup>9</sup>); 4,88 (dd (br), 1 H, H<sup>3</sup>); 3,27 (dd, 1 H, H<sup>4'</sup>, <sup>2</sup>J<sub>4',4''</sub> = 12,21 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4'</sub> = 6,35 Hz); 3,14 (dd (br), 1 H, H<sup>4''</sup>, <sup>2</sup>J<sub>4',4''</sub> = 12,21 Hz); 1,79 (m, 6 H, H<sup>1'</sup>, H<sup>1''</sup>); 1,44 (m, 9 H, H<sup>8</sup>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50,29 MHz, DMSO- $d_6$ ): (Rotationsisomere)  $\delta$  [ppm] = 172,11 u. 171,65 ( $\text{C}^5$ ); 152,01 u. 151,28 ( $\text{C}^6$ ); 79,89 u. 79,38 ( $\text{C}^7$ ); 70,87 u. 69,53 ( $\text{C}^2$ ); 65,73 u. 65,09 ( $\text{C}^3$ ); 30,83; 29,36; 28,61; 28,02; 27,91; 27,73; 26,97 ( $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^{1''}$ ,  $\text{C}^8$ ); 29,84 u. 29,65 ( $\text{C}^4$ )

**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3046 ( $\nu$ , OH); 2992, 2969, 2934 ( $\nu$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , CH, s); 1746 ( $\nu$ , C=O-Säure, s); 1658 ( $\nu$ , C=O-Urethan, s); 1379, 1367 ( $\delta$ , OH, CH-*t*-Butyl, s); 1075 ( $\nu$ , C-O, s); weitere Banden: 1200, 1166, 845 (br), 791

**MS** (EI):  $m/z$  = 261 ( $\text{M}^{+\bullet}$ ), 246 ( $\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_3$ ), 188 ( $\text{M}^{+\bullet} - \text{O-}t\text{-Bu}$ ), 161 ( $\text{M}^{+\bullet} - \text{COO-}t\text{-Bu}$ ), 146 ( $\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_3 - \text{COO-}t\text{-Bu}$ ), 57 ( $\text{C}_4\text{H}_9^+$ )

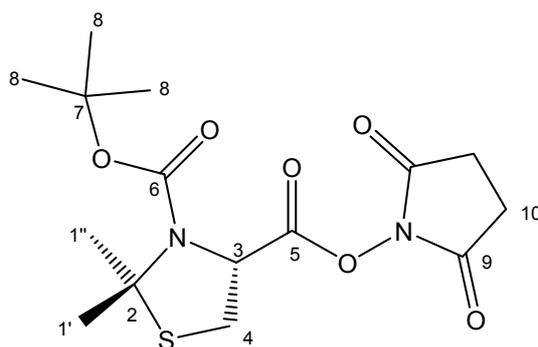
**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$  (261,34)

berechnet: 50,55 % C 7,33 % H 5,36 % N

gefunden: 50,64 % C 7,49 % H 5,34 % N

**Smp:** 114,4 °C (Lit.: 113-114 °C<sup>[50]</sup>, 114-114,5 °C<sup>[56]</sup>)

#### 4.3.4 (4*R*)-3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**)<sup>[67, 68]</sup>



3 g (11,5 mmol) (4*R*)-3-Boc-4-DMT (**3**) werden in 150 mL THF gelöst. Unter Rühren wird bei RT eine Lösung aus 1,45 g (13,8 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid und 2,85 g (13,8 mmol) DCC in 80 mL THF zugetropft. Nach 3 h wird das ausgefallene DCU abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit verd. HCl,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und Wasser ausgeschüttelt. Nach trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  und entfernen des LM erhält man einen farblosen Feststoff.

**Ausbeuten:** 3,78 g (10,6 mol  $\equiv$  92 % d. Th.) farbloser Feststoff

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5,09 (dd, 1 H,  $\text{H}^3$ ,  $^3J_{3,4'} = 7,01$  Hz,  $^3J_{3,4''} = 1,97$  Hz); 3,42 (dd, 1 H,  $\text{H}^4$ ,  $^2J_{4',4''} = 12,45$  Hz,  $^3J_{3,4'} = 7,01$  Hz); 3,29 (dd, 1 H,  $\text{H}^{4''}$ ,  $^2J_{4',4''} = 12,45$  Hz,  $^3J_{3,4''} = 1,97$  Hz); 2,85 (s (br), 4 H,  $\text{H}^{10}$ ); 1,86 u. 1,78 (s, 6 H,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^{1''}$ ); 1,44 (s, 9 H,  $\text{H}^8$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125,76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 168,82 ( $\text{C}^9$ ); 167,17 ( $\text{C}^5$ ); 151,47 ( $\text{C}^6$ ); 82,02 ( $\text{C}^7$ ); 72,16 ( $\text{C}^2$ ); 63,65 ( $\text{C}^3$ ); 30,90 u. 30,11 u. 28,12 ( $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^{1''}$ ,  $\text{C}^4$ ); 28,41 ( $\text{C}^8$ ); 25,98 ( $\text{C}^{10}$ )

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2978, 2929, 2851 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, s); 1739 ( $\nu$ , C=O-Urethan, s); 1690 ( $\nu$ , C=O-Imid u. Ester, s (br)); 1359 ( $\delta$ , CH-*t*-Butyl, s); 1208, 1064 ( $\delta$ , C-O-Ester, s); weitere Banden: 1820, 1784, 1168, 937, 815

**MS** (EI):  $m/z$  = 343 (M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>); 285 (M<sup>+</sup> - O-*t*-Bu); 258 (M<sup>+</sup> - COO-*t*-Bu + H); 243 (M<sup>+</sup> - NHS); 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>)

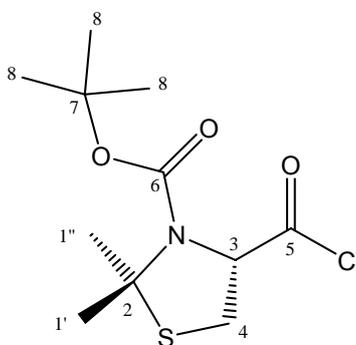
**Elementaranalyse:** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (358,42)

berechnet: 50,27 % C 6,19 % H 7,82 % N

gefunden: 52,50 % C 6,53 % H 8,01 % N (ca. 8 mol% DCU)

**Smp:** 158,3 °C (Lit.: 154-155 °C<sup>[67]</sup>)

### 4.3.5 3-Boc-4-DMT-chlorid (5/6)



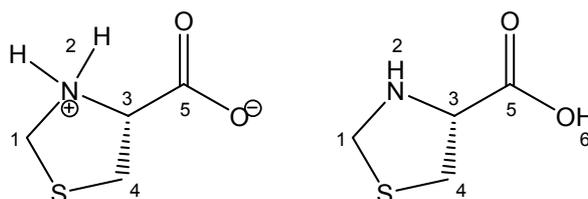
Methode A:

2,7 g (10,33 mmol) 3-Boc-4-DMT (**3**) und 1,84 g (1,12 mL; 15,5 mmol) Thionylchlorid werden in einem 50 mL Kolben mit Rückfluss-Kühler in 20 mL Chloroform gelöst. Die Mischung wird unter Feuchtigkeitsausschluss auf 85 °C erhitzt und so lange gerührt, bis die Gasentwicklung aufhört. Der Überschuss an Thionylchlorid und das LM werden im Vakuum abdestilliert.

Methode B:

2,73 g (10,5 mmol) 3-Boc-4-DMT (**3**) werden in 20 mL Chloroform gelöst und auf -10 °C gekühlt. Zu dieser Lösung werden langsam unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 2 g (1,35 mL; 15,7 mmol) Oxalylchlorid zugetropft. Die Mischung wird so lange gerührt, bis die Gasentwicklung aufgehört hat. Das LM wird am Rotationsverdampfer entfernt.

### 4.3.6 (4R)-4-THZ (7)<sup>[90, 160, 161]</sup>



31,6 g (0,2 mol) (*R*)-Cysteinhydrochlorid-Monohydrat und 19,6 g (0,2 mol) Kaliumacetat werden in einer Mischung aus 100 mL Wasser und 50 mL EtOH gerührt. Zu dieser Lösung werden 16,45 g (0,2 mol) 36,5 %ige Formaldehyd-Lösung zugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Mischung auf 90 °C erhitzt und für eine weitere Stunde gerührt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und aus heißem Wasser umkristallisiert.

**Ausbeute:** 10,25 g (77 mmol  $\equiv$  39 % d. Th.) farblos, kristalliner Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,20 (d, 1 H, H<sup>1'</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>1',1''</sub> = 8,83 Hz); 4,01 (d, 1 H, H<sup>1''</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>1',1''</sub> = 8,83 Hz); 3,82 (dd, 1 H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4'</sub> = 6,62 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4''</sub> = 7,17 Hz); 3,50 (s (br), 2 H, H<sup>2</sup>); 3,06 (dd, 1 H, H<sup>4''</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>4',4''</sub> = 10,05 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4''</sub> = 7,17 Hz); 2,80 (dd, 1 H, H<sup>4'</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>4',4''</sub> = 10,05 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4'</sub> = 6,62 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,27 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 172,48 (C<sup>5</sup>); 65,04 (C<sup>3</sup>); 54,03 (C<sup>1</sup>); 36,15 (C<sup>4</sup>)

**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3042, 3027 ( $\nu$ , OH-Amin, m); 2940, 2927, 2881 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, m, br); 2734, 2456, 2293 ( $\nu$ , NH-Ammonium-Salz, m); 1618 ( $\nu$ -antisym, COO<sup>-</sup>, s); 1465, 1453, 1430 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, w); 1380 ( $\nu$ -sym, COO<sup>-</sup>, s); weiter Banden: 1430, 1332, 1308, 1285, 1227, 1149, 1014, 979, 947, 907, 884, 861, 800, 748

**MS** (EI): *m/z* = 133 (M<sup>+</sup>); 88 (M<sup>+</sup> - COOH); 61

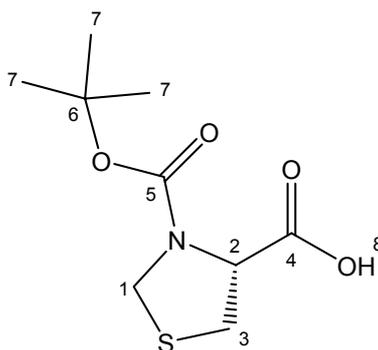
**Elementaranalyse:** C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S (133,17)

berechnet: 36,08 % C 5,30 % H 10,52 % N

gefunden: 35,97 % C 5,08 % H 10,58 % N

**Smp:** 202 °C (Zersetzung; Lit.: 203 °C<sup>[160]</sup>)

### 4.3.7 (4R)-3-Boc-4-THZ (8)<sup>[73, 74, 162]</sup>



4,66 g (35 mmol) (4R)-4-THZ (7) und 10,26 g (47 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat werden in 150 mL trockenem Acetonitril suspendiert. Nach Zugabe von 4,99 g (6,7 mL; 39 mmol) DIEA wird die Lösung für zwei Tage bei RT gerührt. Das Acetonitril wird einrotiert, der ölige Rückstand in Ether aufgenommen und dann im Vakuum konzentriert bis die ölige Masse fest wird. Diese Masse wird erneut in Ether aufgenommen und das Aminosalz mittels Filtration durch Celite entfernt. Das Filtrat wird zweimal mit 1N HCl und Wasser und dann einmal mit Kochsalzlösung gewaschen und mittels MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Et<sub>2</sub>O wird abrotiert und das entstehende, klare Öl in warmen Hexan aufgenommen. Nach entfernen des Hexans im Vakuum bleibt ein farbloser Feststoff, der aus Hexan umkristallisiert wird.

**Ausbeute:** 3,08 g (13,2 mmol  $\equiv$  38 % d. Th.) farbloses, kristalliner Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Rotationsisomere)  $\delta$  [ppm] = 9,12 (s, 1 H, H<sup>8</sup>); 4,85 u. 4,67 (dd (br), 1 H, H<sup>2</sup>); 4,61-4,38 (4\*d, 2 H, H<sup>1'</sup>, H<sup>1''</sup>); 3,29 (dd (br), 2 H, H<sup>3'</sup>, H<sup>3''</sup>); 1,45 u. 1,41 (m, 9 H, H<sup>7</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): (Rotationsisomere)  $\delta$  [ppm] = 176,46 u. 175,12 (C<sup>4</sup>); 154,16 u. 153,32 (C<sup>5</sup>); 82,17 u. 81,91 (C<sup>6</sup>); 61,56 (C<sup>2</sup>); 49,18 u. 48,58 (C<sup>1</sup>); 34,63 u. 33,13 (C<sup>3</sup>); 28,46 u. 27,59 (C<sup>7</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{a}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3019, 3001 ( $\nu$ , OH-Säure); 2970, 2934 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, s); 1741 ( $\nu$ , C=O-Säure, s); 1627 ( $\nu$ , C=O-Urethan, s); 1475, 1458 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, w); 1414, 1402, 1367 ( $\delta$ , OH, CH-*t*-Butyl, s); 1117 ( $\nu$ , C-O, s); weitere Banden: 1308, 1215, 1195, 1163, 893, 860, 773

**MS** (EI):  $m/z$  = 188 (M<sup>+</sup> - COOH); 176 (M<sup>+</sup> - *t*-Bu); 160 (M<sup>+</sup> - O-*t*-Bu); 132 (M<sup>+</sup> - COO-*t*-Bu); 88 (M<sup>+</sup> - COOH - COO-*t*-Bu); 57 (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>)

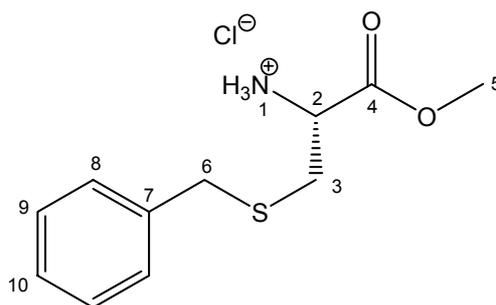
**Elementaranalyse:** C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S (233,29)

berechnet: 43,34 % C 6,48 % H 6,00 % N

gefunden: 47,04 % C 6,21 % H 5,86 % N (ca. 2 mol% Hexan)

**Smp:** 133,6 °C (Zersetzung; Lit.: 131-132 °C<sup>[74]</sup>, 132-133 °C<sup>[162]</sup>)

### 4.3.8 (*R*)-*S*-Benzyl-cysteinmethylesterhydrochlorid (9)<sup>[78]</sup>



In einem mit Rückfluss-Kühler (mit  $\text{CaCl}_2$ -Trockenrohr), Tropftrichter und Innenthermometer versehenem 50 mL Dreihalskolben werden 2,11 g (10 mmol) (*R*)-*S*-Benzoyl-cystein in 10 mL absolutem MeOH suspendiert und auf  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt (MeOH/Trockeneis). Unter starkem Rühren werden langsam 0,72 mL (10 mmol) Thionylchlorid zugetropft (Temperatur nicht über  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  ansteigen lassen) wobei das (*R*)-*S*-Benzoyl-cystein in Lösung geht. Nach beendeter Zugabe wird das Kältebad entfernt und für 1,5 h unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt und der gelbe Rückstand im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 2,55 g (9,74 mol  $\equiv$  97 % d. Th.) farblos-gelber Feststoff

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,2-7,6 (m, 5 H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{10}$ ); 4,21 (dd, 1 H,  $\text{H}^2$ ,  $^3J_{2,3'} = 7,96\text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3''} = 4,41\text{ Hz}$ ); 3,83 (s, 5 H,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^6$ ); 3,11 (dd, 1 H,  $\text{H}^{3'}$ ,  $^2J_{3',3''} = 14,98\text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3'} = 7,96\text{ Hz}$ ); 2,97 (dd, 1 H,  $\text{H}^{3''}$ ,  $^2J_{3',3''} = 14,98\text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3''} = 4,41\text{ Hz}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50,29 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 168,65 ( $\text{C}^4$ ); 137,72 ( $\text{C}^7$ ); 128,99 ( $\text{C}^9$ ); 128,46 ( $\text{C}^8$ ); 127,11 ( $\text{C}^{10}$ ); 52,95 ( $\text{C}^5$ ); 51,75 ( $\text{C}^2$ ); 35,41 ( $\text{C}^6$ ); 30,85 ( $\text{C}^3$ )

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3129, 2998 ( $\nu$ , NH-Ammonium, w (br)); 2870, 2798 ( $\nu$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ , s); 1737 ( $\nu$ , C=O-Ester, s); 1602, 1579 ( $\nu$ , C=C-Aromat, w); 1492 ( $\delta$ , NH-Ammonium,  $\nu$ , C=C-Aromat s); 1234, 1183 ( $\delta$ , C-O-Ester, s); 701 (monosubst. Aromat, m); weitere Banden: 2751, 2669, 2639, 2566, 2493, 1444, 1383, 1101, 1037, 938, 840

**MS** (EI):  $m/z$  = 225 ( $\text{M}^{+\bullet} - \text{HCl}$ ), 166 ( $\text{M}^{+\bullet} - \text{COO-CH}_3$ ), 138, 137 ( $\text{M}^{+\bullet} - \text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2$ ), 91 ( $\text{CH}_2=\text{Phenyl}^+$ ), 88 ( $\text{M}^{+\bullet} - \text{CH}_2\text{-S-Bz}$ ), 65 (Cyclopentadienyl $^+$ )

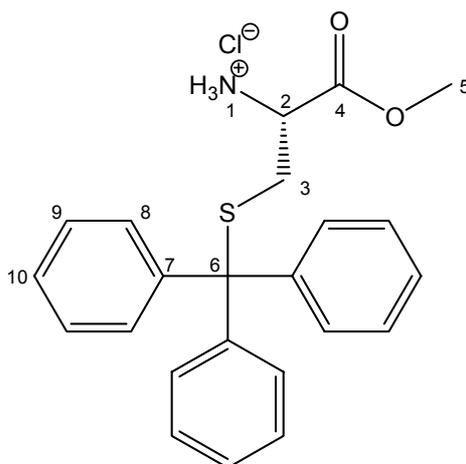
**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$  (261,77)

berechnet: 50,47 % C 6,16 % H 5,35 % N

gefunden: 50,27 % C 5,92 % H 5,30 % N

**Smp:** 144 – 147  $^\circ\text{C}$  (Lit.: 153-154  $^\circ\text{C}$ <sup>[79]</sup>, 150  $^\circ\text{C}$ <sup>[80]</sup>)

### 4.3.9 (*R*)-*S*-Trityl-cysteinmethylesterhydrochlorid (10)<sup>[78]</sup>



In einem mit Rückfluss-Kühler (mit  $\text{CaCl}_2$ -Trockenrohr), Tropftrichter und Innenthermometer versehenem 50 mL Dreihalskolben werden 3,34 g (10 mmol) (*R*)-*S*-Trityl-cystein in 10 mL absolutem MeOH suspendiert und auf  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt (MeOH/Trockeneis). Unter starkem Rühren werden langsam 0,72 mL (10 mmol) Thionylchlorid zugetropft (Temperatur nicht über  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  ansteigen lassen) wobei das (*R*)-*S*-Trityl-cystein in Lösung geht. Nach beendeter Zugabe wird das Kältebad entfernt und für 1,5 h unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt und der gelbe Rückstand im Vakuum getrocknet.

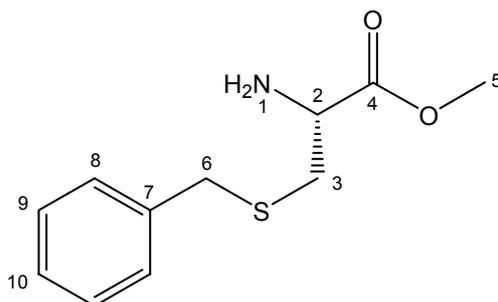
**Ausbeute:** 3,7 g (8,94 mol  $\equiv$  89 % d. Th.) beige-gelber, kristalliner Feststoff

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,31 (5, 15 H,  $\text{H}^8, \text{H}^9, \text{H}^{10}$ ); 4,41 (s (br), 3 H,  $\text{H}^1$ ); 3,78 (m, 1 H,  $\text{H}^2$ ); 3,67 (s, 3 H;  $\text{H}^5$ ); 2,71 (dd, 1 H,  $\text{H}^3$ ,  $^2J_{3,3''} = 12,76\text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3'} = 6,1\text{ Hz}$ ); 2,57 (dd, 1 H,  $\text{H}^{3''}$ ,  $^2J_{3',3''} = 12,76\text{ Hz}$ ,  $^3J_{2,3''} = 5,49\text{ Hz}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50,29 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 168,14 ( $\text{C}^4$ ); 143,53 ( $\text{C}^7$ ); 129,01 u. 128,24 ( $\text{C}^8, \text{C}^9$ ); 127,07 ( $\text{C}^{10}$ ); 66,64 ( $\text{C}^6$ ); 52,6 ( $\text{C}^5$ ); 51,02 ( $\text{C}^2$ ); 31,34 ( $\text{C}^3$ )

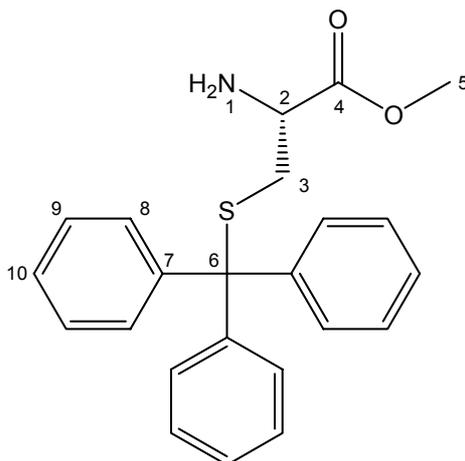
**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3052, 3026 ( $\nu$ , NH-Ammonium, w(br)); 2861 ( $\nu$ ,  $\text{CH}_3, \text{CH}_2, \text{CH}$ , s (br)); 1746 ( $\nu$ , C=O-Ester, s); 1593, 1509 ( $\nu$ , C=C-Aromat, w); 1487 ( $\delta$ , NH-Ammonium, s); 1235, 1183 ( $\delta$ , C-O-Ester, s); 741, 697 (monosubst. Aromat, m); weitere Banden: 2672, 2335, 2341, 1442, 1320, 1137, 1082, 1032, 1000, 934, 844

### 4.3.10 *S*-Benzyl-*L*-cysteinmethylester (11)



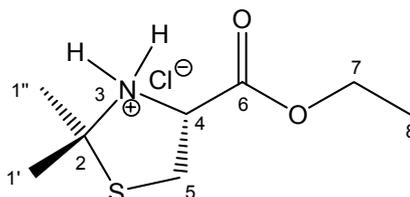
1,18 g (4,51 mmol) *S*-Benzyl-L-cysteinmethylester-hydrochlorid (**9**) werden in 20 mL Wasser gelöst und langsam mit 0,47 g (5,6 mmol) NaHCO<sub>3</sub> versetzt. Wenn die Gasentwicklung beendet ist wird die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

#### 4.3.11 *S*-Trityl-L-cysteinmethylester (**12**)



1,47 g (3,55 mmol) *S*-Trityl-L-cysteinmethylester-hydrochlorid (**10**) werden in 20 mL Wasser gelöst und langsam mit 0,37 g (4,44 mmol) NaHCO<sub>3</sub> versetzt. Wenn die Gasentwicklung beendet ist wird die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

#### 4.3.12 (4*R*)-4-DMT-ethylesterhydrochlorid (**13**)<sup>[50, 51]</sup>



27,85 g (0,15 mol) (*R*)-Cysteinethylesterhydrochlorid werden in 600 mL trockenem Aceton suspendiert und unter Rückfluss und Stickstoffatmosphäre für 4 h gekocht. Der farblose Niederschlag wird abfiltriert und in frischem Aceton erneut für 4 h unter Rückfluss und Stickstoffatmosphäre gekocht. Der farblose, kristalline Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 29,29 g (0,13 mol  $\equiv$  87 % d. Th.) farblose, nadelartige Kristalle

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4,97 (m, 1 H, H<sup>4</sup>); 4,23 (q, 2 H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 7,07 Hz); 3,53 (dd, 1 H, H<sup>5</sup>); 3,41 (dd, 1 H, H<sup>5''</sup>); 1,73 (s, 6 H, H<sup>1'</sup>, H<sup>1''</sup>); 1,25 (t, 3 H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>7,8</sub> = 7,07 Hz)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50,29 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 166,81 (C<sup>6</sup>); 74,33 (C<sup>2</sup>); 63,38 (C<sup>7</sup>); 63,09 (C<sup>4</sup>); 32,74 (C<sup>5</sup>); 29,42 (C<sup>1'</sup>); 28,64 (C<sup>1''</sup>); 14,15 (C<sup>8</sup>)

**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2980, 2937, 2788 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, s); 2680, 2641, 2556, 2449, 2407 ( $\nu$ , NH-Ammonium-Salz, s); 1733 ( $\nu$ , C=O-Ester, s); 1568 ( $\delta$ , NH-Ammonium-Salz, s); weitere Banden: 1461, 1371, 1334, 1292, 1228, 1163, 1011, 854

**MS** (FAB): m/z = 189 (M<sup>+</sup>-HCl), 174, 142, 116, 102, 99, 75, 73, 58, 42, 36 (HCl)

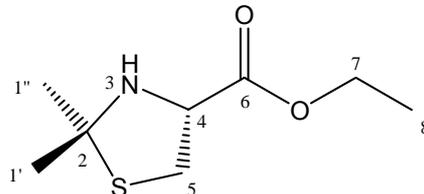
**Elementaranalyse:** C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S (225,74)

berechnet: 42,57 % C 7,14 % H 6,20 % N

gefunden: 42,20 % C 6,79 % H 6,01 % N

**Smp:** 144,4 °C (Zersetzung)

#### 4.3.13 (4R)-4-DMT-ethylester (14)<sup>[163]</sup>



22,86 g (0,1 mol) (4R)-4-DMT-ethylester-hydrochlorid (**13**) werden in 150 mL Wasser gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Rühren langsam 10,6 g (0,126 mol) NaHCO<sub>3</sub> zugegeben und nach beendeter Zugabe für 15 min. gerührt. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert und die organische Phase dann mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösemittels im Vakuum erhält man eine gelblich-orange, leicht viskose Flüssigkeit.

**Ausbeute:** 18,38 g (98 mmol  $\equiv$  97 % d. Th.) gelblich-orange, leicht viskose Flüssigkeit

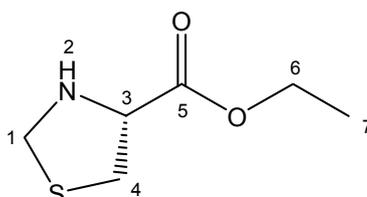
**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 4,21 (m, 2 H, H<sup>7</sup>); 4,04 (dd, 1 H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4,5'</sub> = 9,22 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5''</sub> = 6,9 Hz); 3,41 (dd, 1 H, H<sup>5''</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5',5''</sub> = 10,38 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5'</sub> = 6,9 Hz); 2,99 (dd, 1 H, H<sup>5'</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5',5''</sub> = 10,38 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5'</sub> = 9,22 Hz); 2,43 (s (br), 1 H, H<sup>3</sup>); 1,68 u. 1,49 (s, 6 H, H<sup>1'</sup>, H<sup>1''</sup>); 1,27 (t, 3 H, H<sup>8</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50,29 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171,78 (C<sup>6</sup>); 76,04 (C<sup>2</sup>); 64,73 (C<sup>4</sup>); 61,80 (C<sup>7</sup>); 40,55 (C<sup>5</sup>); 32,88 u. 30,65 (C<sup>1'</sup>, C<sup>1''</sup>); 14,37 (C<sup>8</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3305 ( $\nu$ , NH, w); 2976, 2928, 2860 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, s); 1735 ( $\nu$ , C=O-Ester, s); 1371, 1332 ( $\delta$ , CH-*i*-Propyl, s); 1225, 1183 ( $\delta$ , C-O-Ester, s); weitere Banden: 1447, 1140, 1118, 1026, 802

**MS** (FAB):  $m/z$  = 189 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 174, 142, 116, 99, 69, 58, 48

#### 4.3.14 (4*R*)-4-THZ-ethylester (15)<sup>[90, 160, 161, 163]</sup>



37,13 g (0,2 mol) (*R*)-Cysteinethylesterhydrochlorid und 19,6 g (0,2 mol) Kaliumacetat werden in einer Mischung aus 100 mL Wasser und 50 mL EtOH gerührt. Zu dieser Lösung werden 16,45 g (0,2 mol) 36,5 %ige Formaldehyd-Lösung zugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Mischung auf 90 °C erhitzt und für eine weitere Stunde gerührt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist wird diese mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit dreimal NaCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

**Ausbeute:** 24,1 g (0,15 mmol  $\equiv$  75% d. Th.) gelbe, leichtviskose Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,36 (d, 1 H, H<sup>1'</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>1',1''</sub> = 9,62 Hz); 4,21 (m, 2 H, H<sup>6</sup>); 4,09 (d, 1 H, H<sup>1''</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>1',1''</sub> = 9,62 Hz); 3,80 (dd, 1 H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4'</sub> = 7,25 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4''</sub> = 7,88 Hz); 3,23 (dd, 1 H, H<sup>4'</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>4',4''</sub> = 10,40 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4'</sub> = 7,25 Hz); 2,84 (dd, 1 H, H<sup>4''</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>4',4''</sub> = 10,40 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4''</sub> = 7,88 Hz); 2,29 (s (br), 1 H, H<sup>2</sup>); 1,27 (t, 3 H, H<sup>7</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 171,52 (C<sup>5</sup>); 65,55 (C<sup>3</sup>); 61,77 (C<sup>6</sup>); 54,65 (C<sup>1</sup>); 37,23 (C<sup>4</sup>); 14,34 (C<sup>7</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3308 ( $\nu$ , NH, w); 2979, 2938, 2875 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, s); 1732 ( $\nu$ , C=O-Ester, s); 1465, 1446, ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, w); 1179 ( $\delta$ , C-O-Ester, s); weitere Banden: 1371, 1341, 1238, 1211, 1133, 1026, 971, 925, 854, 815, 698

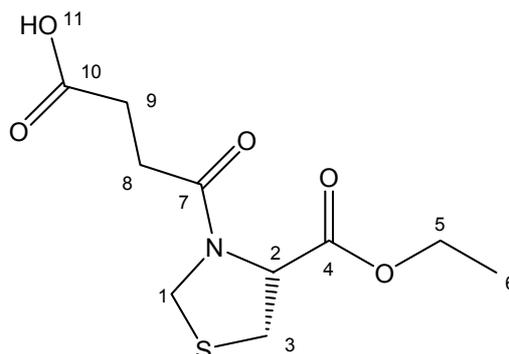
**MS** (EI):  $m/z$  = 162 (M<sup>+</sup> + H); 115 (M<sup>+</sup> - O-Et); 88 (M<sup>+</sup> - COO-Et); 61

**Elementaranalyse:** C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (161,22)

berechnet: 44,70 % C 6,88 % H 8,69 % N

gefunden: 43,93 % C 6,81 % H 8,55 % N

### 4.3.15 (4R)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (16)



Methode A:

In einem 10 mL Kolben werden 2,0 g (20 mmol) Bersteinsäureanhydrid und 3,22 g (20 mmol) (4R)-4-THZ-ethylester (**15**) auf 125 °C erhitzt und für 5 h gerührt.

**Ausbeute:** 5,22 g (20 mmol  $\equiv$  100 % d. Th.) gelb-orange, leichtviskose Flüssigkeit

Methode B:

In einem Mikrowellenreaktionsgefäß werden 1 g (10 mmol) Bersteinsäureanhydrid und 1,61 g (10 mmol) (4R)-4-THZ-ethylester (**15**) mit 2 mL Toluol gemischt. In das Gefäß wird ein Mikrorührfisch gegeben und dieses dann mit einem Septum verschlossen. Die Probe wird dann mit den folgenden Parametern in die Mikrowelle gesetzt:  $T_{\max} = 125$  °C,  $p_{\max} = 15$  bar, Leistung: 10 W, ramp time = 2 min, hold time = 10 min, mit aktiver Kühlung und unter Rühren. Das LM wird im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 2,61 g (10 mmol  $\equiv$  100 % d. Th.) orange-braune, leichtviskose Flüssigkeit

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Rotationsisomere)  $\delta$  [ppm] = 9,36 (s (br), 1 H,  $\text{H}^{11}$ ); 5,07 (dd, 1 H,  $\text{H}^{2a}$ ,  $^3J_{2a,3a'} = 6,98$  Hz,  $^3J_{2a,3a''} = 3,47$  Hz); 4,83 (dd, 1 H,  $\text{H}^{2b}$ ,  $^3J_{2b,3b'} = 6,15$  Hz,  $^3J_{2b,3b''} = 2,21$  Hz); 4,74 (d, 1 H,  $\text{H}^{1b'}$ ,  $^2J_{1b',1b''} = 9,69$  Hz); 4,64 (d, 1 H,  $\text{H}^{1a'}$ ,  $^2J_{1a',1a''} = 7,96$  Hz); 4,56 (d, 1 H,  $\text{H}^{1a''}$ ,  $^2J_{1a',1a''} = 7,96$  Hz); 4,48 (d, 1 H,  $\text{H}^{1b''}$ ,  $^2J_{1b',1b''} = 9,69$  Hz); 4,23 (m, 2 H,  $\text{H}^{5b}$ ); 4,17 (m, 2 H,  $\text{H}^{5a}$ ); 3,38 (dd, 1 H,  $\text{H}^{3b''}$ ,  $^2J_{3b',3b''} = 11,66$  Hz,  $^3J_{2b,3b'} = 2,21$  Hz); 3,33 (dd, 1 H,  $\text{H}^{3b'}$ ,  $^2J_{3b',3b''} = 11,66$  Hz,  $^3J_{2b,3b'} = 6,15$  Hz); 3,26 (dd, 1 H,  $\text{H}^{3a'}$ ,  $^2J_{3a',3a''} = 11,70$  Hz,  $^3J_{2a,3a'} = 6,98$  Hz); 3,17 (dd, 1 H,  $\text{H}^{3a''}$ ,  $^2J_{3a',3a''} = 11,70$  Hz,  $^3J_{2a,3a''} = 3,47$  Hz); 2,85-2,56 (m, 8 H,  $\text{H}^{8a}$ ,  $\text{H}^{8b}$ ,  $\text{H}^{9a}$ ,  $\text{H}^{9b}$ ); 1,27 (t, 3 H,  $\text{H}^{6a}$ ); 1,24 (t, 3 H,  $\text{H}^{6b}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125,76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Rotationsisomere)  $\delta$  [ppm] = 177,53 ( $\text{C}^{10b}$ ); 177,46 ( $\text{C}^{10a}$ ); 170,70 u. 169,71 ( $\text{C}^{4b}$ ,  $\text{C}^{7b}$ ); 170,09 u. 169,90 ( $\text{C}^{4a}$ ,  $\text{C}^{7a}$ ); 62,66 ( $\text{C}^{2b}$ ); 62,07 ( $\text{C}^{2a}$ ); 61,95 ( $\text{C}^{5b}$ ); 61,65 ( $\text{C}^{5a}$ ); 49,01 ( $\text{C}^{1b}$ ); 48,49 ( $\text{C}^{1a}$ ); 34,77 ( $\text{C}^{8b}$ ); 32,94 ( $\text{C}^{8a}$ ); 29,88 u. 29,49 u. 28,99 u. 28,57 ( $\text{C}^{3a}$ ,  $\text{C}^{3b}$ ,  $\text{C}^{9a}$ ,  $\text{C}^{9b}$ ); 14,26 ( $\text{C}^6$ )

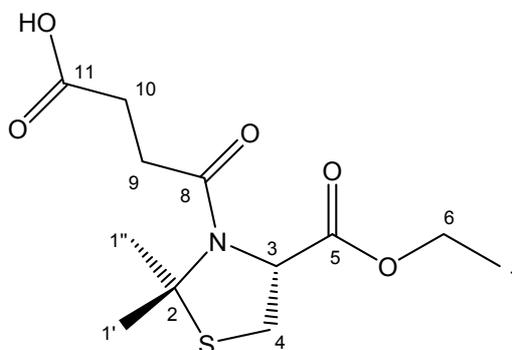
**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3109 (v, OH-Säure, m (br)); 2980, 2937 (v,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , CH, m); 1731 (v, C=O-Ester, s); 1707 (v, C=O-Säure, s (sh)); 1652 (v, C=O-Amid, s); 1164 ( $\delta$ , C-O-Ester, s); weitere Banden: 1412, 1302, 1021, 951, 888, 846, 770

**MS** (FAB)  $m/z = 261$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

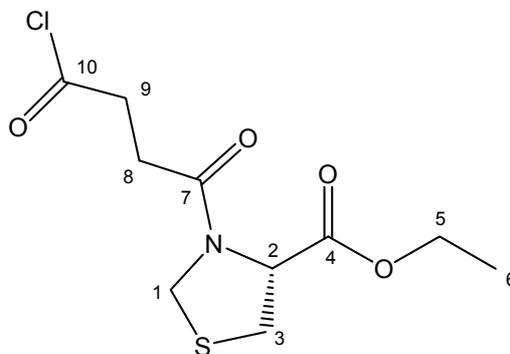
**Elementaranalyse:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S (261,29)

berechnet: 45,97 % C 5,79 % H 5,36 % N

gefunden: 45,47 % C 5,94 % H 5,18 % N

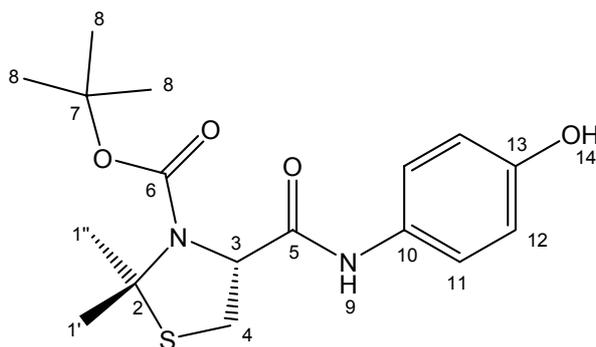
**4.3.16 3-(3-Carboxypropionyl)-2,2-dimethyl-4-THZ-ethylester (17)**

3,79 g (20 mmol) 4-DMT-ethylester (**14**) und 2 g (20 mmol) Bernsteinsäureanhydrid werden in einem 10 mL Rundkolben gemischt und unter Rühren für 5 h auf 80 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in Chloroform aufgenommen und mit 0,1N HCl und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM im Vakuum entfernt.

**4.3.17 3-(3-Carboxypropionylchlorid)-4-THZ-ethylester (18)**

2,61 g (10 mmol) 3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**) und wenige Tropfen DMF werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren werden 1,4 g (0,93 mL; 11 mmol) Oxalylchlorid zugetropft und die Mischung dann über Nacht gerührt. Nach entfernen des LM wird das Produkt im Vakuum getrocknet.

### 4.3.18 *N*-(4-Hydroxyphenyl)-(4*R*)-3-Boc-4-DMT-amid (**84**)<sup>[67]</sup>



4,7 g (43 mmol) 4-Aminophenol und 10,2 g (14,2 mL; 100 mmol) Triethylamin werden in 200 mL Dichlormethan in einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Gasanschluss vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Unter Stickstoffatmosphäre und Rühren werden 10,86 g (12,8 mL; 100 mmol) Trimethylsilylchlorid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung für 2 h unter Rückfluss gekocht und dann abgekühlt. Unter weiterem Kühlen wird eine Lösung aus 11,24 g (43 mmol) (4*R*)-3-*N*-Boc-4-DMT (**3**) und 10,65 g (51,6 mmol) DCC in 100 mL Dichlormethan langsam zugetropft und bei RT über Nacht gerührt. Entstandener Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Diese wird mit leicht saurem Wasser (pH ~5) für weitere 20 h hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Kieselgel, CHCl<sub>3</sub> : MeOH 10 : 1)

**Ausbeute:** 1,54 g (4,4 mmol ≡ 10 % d. Th.) farbloser, pulverförmiger Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ [ppm] = 7,35 (d, 2 H, H<sup>11</sup>); 6,76 (d, 2 H, H<sup>12</sup>); 4,73 (m (br), 1 H, H<sup>3</sup>); 3,52-3,35 (m (br), 1 H, H<sup>4'</sup>); 3,13 (dd, 1 H, H<sup>4''</sup>); 1,88 u. 1,81 (s, 6 H, H<sup>1'</sup>, H<sup>1''</sup>); 1,39 (m (br), 9 H, H<sup>8</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 168,43 (C<sup>5</sup>); 156,65 (C<sup>13</sup>); 153,30 (C<sup>6</sup>); 130,69 (C<sup>10</sup>); 120,75 (C<sup>11</sup>); 115,11 (C<sup>12</sup>); 79,27 (C<sup>7</sup>); 71,25 (C<sup>2</sup>); 66,77 (C<sup>3</sup>); 33,36 u. 30,70 u. 28,14 u. 25,33 u. 24,47 (C<sup>1'</sup>, C<sup>1''</sup>, C<sup>8</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3293, 3272, 3217 (ν, NH-Amid, OH-Phenol, m); 3156, 3097 (ν, Aryl-H, w); 2977, 2932, 2850 (ν, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, m); 1673 (ν, C=O-Amid I, s); 1557 (ν, C=O-Amid II, s); 1607, 1511 (ν, C=C-Aromat, w-s); 1435 (δ, CH<sub>2</sub>, m); 1372, 1365 (δ, OH, CH-*t*-Butyl, s); 1079 (ν, C-O, s); 834 (Aromat, 1,4-Disubstitution); weitere Banden: 1309, 1272, 1214, 1167, 1151

**MS** (EI) m/z = 352 (M<sup>+</sup>)

**Elementaranalyse:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (352,45)

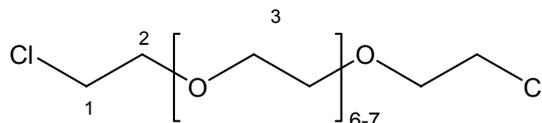
berechnet: 57,93 % C 6,86 % H 7,95 % N

gefunden: 59,26 % C 7,49 % H 8,59 % N

**Smp:** 188,5 °C (Zersetzung; Lit.: 205-207 °C<sup>[67]</sup>)

## 4.4 Synthese der PEG-Derivate

### 4.4.1 O,O'-Bis(2-chloroethyl)-PEG<sub>400</sub> (19)<sup>[164]</sup>



200 g (0,5 mol) PEG<sub>400</sub> werden in einem 500 mL Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückfluss-Kühler auf 100 °C erhitzt. Innerhalb von 1 h werden unter Rühren 238 g (145 mL; 2 mol) frisch destilliertes Thionylchlorid zugetropft. Die leicht gelbe Mischung wird über Nacht bei 100 °C gerührt und überschüssiges Thionylchlorid dann im Vakuum abdestilliert. Restliches Thionylchlorid wird durch Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung entfernt. Die wässrige Phase wird mit Chloroform extrahiert und dieses dann mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des LM am Rotationsverdampfer erhält man eine orange, leicht viskose Flüssigkeit.

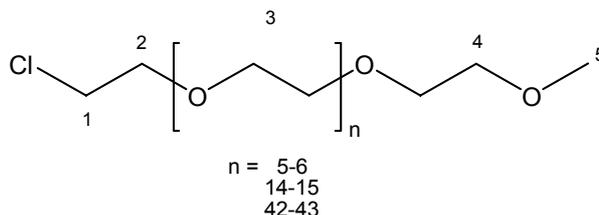
**Ausbeute:** 203,94 g (0,47 mol  $\equiv$  93 % d. Th.) orange, leicht viskose Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,8-3,5 (m, 34 H, H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 70,56 (C<sup>2</sup>); 69,81 u. 69,68 (C<sup>3</sup>); 43,60 (C<sup>1</sup>)

**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2867 ( $\nu$ , CH<sub>2</sub>, s (br)); 1098 ( $\delta$ , C-O-C, s); weitere Banden: 1453, 1350, 1298, 1251, 945, 842, 744, 663

### 4.4.2 O-(2-Chlorethyl)-PEGMME<sub>350, 750, 2000</sub> (20-22)<sup>[164]</sup>



7 g, 15 g bzw. 40 g (jeweils 20 mmol) PEGMME<sub>350</sub>, PEGMME<sub>750</sub>, bzw. PEGMME<sub>2000</sub> werden jeweils in einem 500 mL Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückfluss-Kühler auf 100 °C erhitzt. Innerhalb von 1 h werden unter Rühren 7,1 g (4,35 mL; 60 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid zugetropft. Die leicht gelben Mischungen werden über Nacht bei 100 °C gerührt und überschüssiges Thionylchlorid dann im Vakuum abdestilliert. Restliches Thionylchlorid wird durch Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung entfernt. Die wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert und diese dann mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des LM am Rotationsverdampfer erhält man die jeweiligen Produkte.

**Ausbeuten:** PEGMME<sub>350</sub>: 6,69 g (18 mmol  $\equiv$  90 % d. Th.) orange, leicht viskose Flüssigkeit

PEGMME<sub>750</sub>: 16,46 g orange, viskose Flüssigkeit

PEGMME<sub>2000</sub>: 41,7 g orange, hochviskose Flüssigkeit

In den Protonenspektren aller Produkte ist jeweils noch Edukt zu erkennen. Aus diesem Grund sind die Ausbeuten > 100 %

**20:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,63-3,74 (m, 4 H, H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>); 3,39-3,59 (m, ~26 H, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>); 3,23 (s, 3 H, H<sup>5</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 71,29 (C<sup>2</sup>); 70,56 (C<sup>4</sup>); 69,80 u. 69,68 u. 69,60 (C<sup>3</sup>); 58,07 (C<sup>5</sup>); 43,60 (C<sup>1</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2869 (v, CH<sub>2</sub>, s (br)); 1454 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, w); 1099 ( $\delta$ , C-O-C, s); 850 (C-Cl); weitere Banden: 1350, 1298, 1251, 1199, 944, 733, 661

**MS** (FAB): m/z = [M<sub>n</sub> = CH<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Cl]: 315 ([M<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>), 337 ([M<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>), 359 ([M<sub>7</sub>+H]<sup>+</sup>), 381 ([M<sub>7</sub>+Na]<sup>+</sup>), 403 ([M<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>), 425 ([M<sub>8</sub>+Na]<sup>+</sup>), 447 ([M<sub>9</sub>+H]<sup>+</sup>), 469 ([M<sub>9</sub>+Na]<sup>+</sup>), 491 ([M<sub>10</sub>+H]<sup>+</sup>), 513 ([M<sub>10</sub>+Na]<sup>+</sup>), 535 ([M<sub>11</sub>+H]<sup>+</sup>), 557 ([M<sub>11</sub>+Na]<sup>+</sup>)

**21:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,40-4,20 (m, ~66 H, H<sup>1</sup> - H<sup>4</sup>); 3,33 (s, 3 H, H<sup>5</sup>)

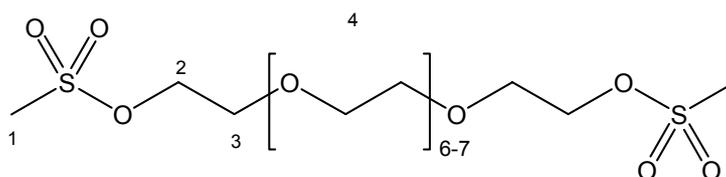
**<sup>13</sup>C-NMR** (50,29 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 72,04 (C<sup>2</sup>); 71,47 (C<sup>4</sup>); 70,77 u. 70,67 u. 70,61 (C<sup>3</sup>); 59,13 (C<sup>5</sup>); 42,84 (C<sup>1</sup>)

**22:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,20-4,00 (m, ~178 H, H<sup>1</sup> - H<sup>4</sup>); 3,34 (s, 3 H, H<sup>5</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (50,29 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 72,09 (C<sup>2</sup>); 71,52 (C<sup>4</sup>); 70,82 u. 70,72 u. 70,67 (C<sup>3</sup>); 59,18 (C<sup>5</sup>); 42,87 (C<sup>1</sup>)

#### 4.4.3 O,O'-Bis(2-methansulfonylethyl)-PEG<sub>400</sub> (23)<sup>[95]</sup>



21 g (0,18 mol) MsCl werden unter Rühren innerhalb von 30 min. tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus 24 g (60 mmol) PEG<sub>400</sub> und 30 g (42 mL; 0,3 mmol)

Triethylamin in 300 mL trockenem Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird bei RT für weiter 24 h gerührt und dann auf Eis gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit eiskaltem Wasser, zweimal mit 10 %iger HCl, zweimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dann erneut mit Wasser (jeweils 200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das LM am Rotationsverdampfer und anschließend im Vakuum entfernt.

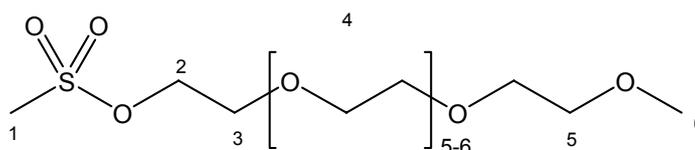
**Ausbeute:** 27,45 g (49,4 mmol  $\equiv$  82 % d. Th.) gelb-braune Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,35 (m, 4 H, H<sup>2</sup>); 3,73 (m, 4 H, H<sup>3</sup>); 3,65-3,56 (m, ~26 H, H<sup>4</sup>); 3,05 (s, 6 H, H<sup>1</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 70,82 u. 70,74 u. 70,69 (C<sup>4</sup>); 69,51 (C<sup>2</sup>); 69,20 (C<sup>3</sup>); 37,92 (C<sup>1</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{a}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2936, 2871 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, s); 1455 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, m); 1346, 1171 (Sulfonat); 1097 ( $\delta$ , C-O-C, s); weitere Banden: 1249, 1014, 972, 915, 799, 732

#### 4.4.4 O-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (24)<sup>[95]</sup>



10,3 g (7 mL; 90 mmol) MsCl werden unter Rühren innerhalb von 30 min. tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus 21 g (60 mmol) PEGMME<sub>350</sub> und 15 g (4 mL; 0,15 mmol) Triethylamin in 300 mL trockenem Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird bei RT für weiter 24 h gerührt und dann auf Eis gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit eiskaltem Wasser, zweimal mit 10 %iger HCl, zweimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dann erneut mit Wasser (jeweils 200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das LM am Rotationsverdampfer und anschließend im Vakuum entfernt.

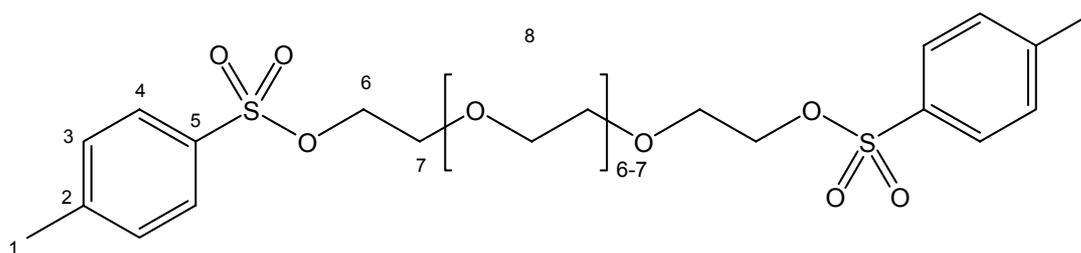
**Ausbeute:** 21,01 g (49,1 mmol  $\equiv$  82 % d. Th.) gelb-braune Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,35 (m, 2 H, H<sup>2</sup>); 3,74 (m, 2 H, H<sup>3</sup>); 3,68-3,56 (m, ~22 H, H<sup>4</sup>); 3,52 (m, 2 H, H<sup>5</sup>); 3,35 (s, 3 H, H<sup>6</sup>); 3,05 (s, 3 H, H<sup>1</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 72,12 (C<sup>5</sup>); 70,84 u. 70,76 u. 70,71 (C<sup>4</sup>); 69,49 (C<sup>2</sup>); 69,22 (C<sup>3</sup>); 59,21 (C<sup>6</sup>); 37,93 (C<sup>1</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{a}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2869 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, s); 1454 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, m); 1348, 1173 (Sulfonat); 1097 ( $\delta$ , C-O-C, s); weitere Banden: 1300, 1248, 1018, 972, 917, 848, 799, 732

#### 4.4.5 *O,O'*-Bis(*p*-toluolsulfonyl)-PEG<sub>400</sub> (25)<sup>[95]</sup>



22,88 g (0,12 mol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 120 mL THF werden unter Rühren innerhalb von 30 min. tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus 12,0 g (30 mmol) PEG<sub>400</sub> und 48,58 g (66,91 mL; 0,48 mol) Triethylamin in 200 mL THF zugegeben. Die Mischung wird bei RT für weiter 24 h gerührt. Die nichtlöslichen Rückstände werden abfiltriert und 4 mal mit THF nachgewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen werden im Vakuum konzentriert. Die dabei entstehende gelb-braune Flüssigkeit wird mit 4 x 60 mL *n*-Hexan gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

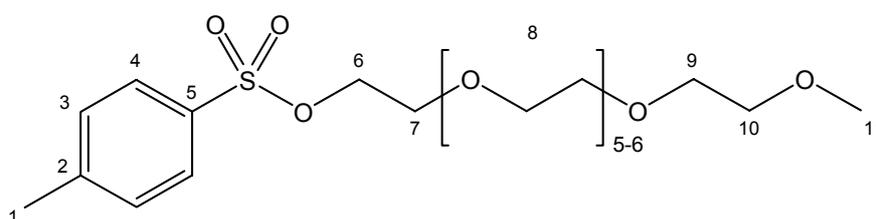
**Ausbeute:** 17,0 g (24 mmol  $\equiv$  80 % d. Th.) orange, viskose Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,74 (d, 4 H, H<sup>4</sup>); 7,29 (d, 4 H, H<sup>3</sup>); 4,10 (m, 4 H, H<sup>6</sup>); 3,72-3,48 (m,  $\sim$ 30 H, H<sup>7</sup>, H<sup>8</sup>); 2,39 (s, 6 H, H<sup>1</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,27 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 144,94 (C<sup>2</sup>); 133,07 (C<sup>5</sup>); 129,95 (C<sup>3</sup>); 128,07 (C<sup>4</sup>); 70,83 u. 70,69 u. 70,65 u. 70,60 (C<sup>8</sup>); 69,41 u. 68,92 (C<sup>6</sup>, C<sup>7</sup>); 21,75 (C<sup>1</sup>)

**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2944, 2869 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, s); 1597, 1496 ( $\nu$ , C=C-Aromat, w (sh)); 1452 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, w); 1351, 1174 (Sulfonat); 1095 ( $\delta$ , C-O-C, s); 816 (Aromat, 1,4-Disubstitution); weitere Banden: 1292, 1245, 917, 776, 662

#### 4.4.6 *O*-(*p*-Toluolsulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (26)<sup>[95]</sup>



11,44 g (60 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 60 mL THF werden unter Rühren innerhalb von 30 min. tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus 10,5 g (30 mmol) PEGMME<sub>350</sub> und 24,3 g (33,8 mL; 0,24 mol) Triethylamin in 200 mL THF zugegeben. Die Mischung wird bei RT für weiter 24 h gerührt. Die nichtlöslichen Rückstände werden abfiltriert und 4 mal mit THF nachgewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen werden im Vakuum konzentriert. Die dabei entstehende gelb-braune Flüssigkeit wird mit 4 x 30 mL *n*-Hexan gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

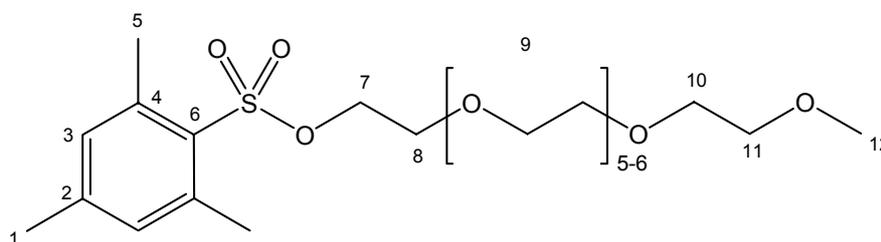
**Ausbeute:** 13 g (25,8 mmol  $\equiv$  86 % d. Th.) gelb-braune Flüssigkeit

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,76 (d, 2 H,  $\text{H}^4$ ); 7,31 (d, 2 H,  $\text{H}^3$ ); 4,13 (t, 2 H,  $\text{H}^6$ ); 3,65 (t, 2 H,  $\text{H}^7$ ); 3,63-3,48 (m, ~22 H,  $\text{H}^8$ ); 3,55 (s, 4 H,  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{10}$ ); 3,34 (s, 3 H,  $\text{H}^{11}$ ); 2,41 (s, 3 H,  $\text{H}^1$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125,76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 144,91 ( $\text{C}^2$ ); 133,50 ( $\text{C}^5$ ); 129,99 ( $\text{C}^3$ ); 128,16 ( $\text{C}^4$ ); 72,17 ( $\text{C}^{10}$ ); 70,98 u. 70,81 u. 70,75 u. 70,71 ( $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^8$ ); 69,41 u. 68,92 ( $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^9$ ); 59,16 ( $\text{C}^{11}$ ); 21,76 ( $\text{C}^1$ )

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2869 ( $\nu$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , s); 1596, 1492 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ -Aromat, w (sh)); 1452 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , w); 1353, 1174 (Sulfonat); 1096 ( $\delta$ ,  $\text{C-O-C}$ , s); 816 (Aromat, 1,4-Disubstitution); weitere Banden: 1294, 1247, 920, 776

#### 4.4.7 O-(2-Mesitylsulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (27)<sup>[95]</sup>



10,92 g (49,9 mmol) 2-Mesitylsulfonylchlorid in 60 mL THF werden unter Rühren innerhalb von 30 min. tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus 10,5 g (30 mmol) PEGMME<sub>350</sub> und 24,3 g (33,8 mL; 0,24 mol) Triethylamin in 200 mL THF zugegeben. Die Mischung wird bei RT für weiter 24 h gerührt. Die nichtlöslichen Rückstände werden abfiltriert und 4 mal mit THF nachgewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen werden im Vakuum konzentriert. Die dabei entstehende gelb-braune Flüssigkeit wird mit 4 x 30 mL n-Hexan gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

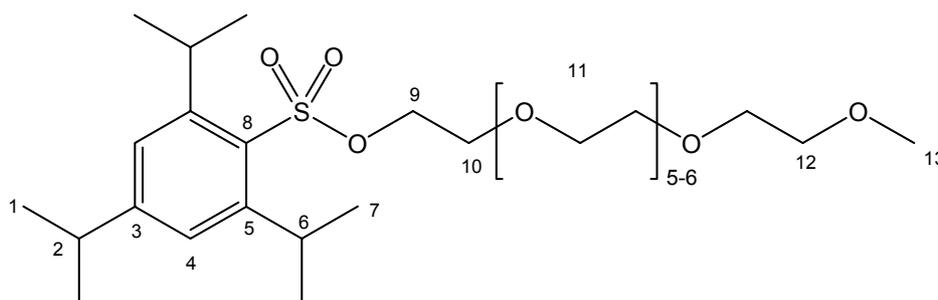
**Ausbeute:** 13,78 g (25,9 mmol  $\equiv$  86 % d. Th.) gelb-braune Flüssigkeit

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6,93 (s, 2 H,  $\text{H}^3$ ); 4,06 (t, 2 H,  $\text{H}^7$ ), 3,70-3,45 (m, ~28 H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$ ,  $\text{H}^{10}$ ); 3,34 (s, 3 H,  $\text{H}^{11}$ ); 2,69 (s, 3 H,  $\text{H}^1$ ); 2,59 (s, 6 H,  $\text{H}^5$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125,76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 143,43 ( $\text{C}^6$ ); 140,22 ( $\text{C}^2$ ); 131,86 ( $\text{C}^3$ ); 72,11 ( $\text{C}^{11}$ ); 70,85 u. 70,79 u. 70,74 u. 70,67 ( $\text{C}^8$ ,  $\text{C}^9$ ); 68,83 u. 68,38 ( $\text{C}^7$ ,  $\text{C}^{10}$ ); 59,20 ( $\text{C}^{12}$ ); 22,74 ( $\text{C}^5$ ); 21,21 ( $\text{C}^1$ )

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2978, 2939, 2874 ( $\nu$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , s); 1601, 1564, 1492 ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{C}$ -Aromat, w); 1456 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , w); 1350, 1174 (Sulfonat); 1081 ( $\delta$ ,  $\text{C-O-C}$ , s); weitere Banden: 1148, 1008, 915, 851, 785, 677, 660

#### 4.4.8 O-(2,4,6-Triisopropylbenzensulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (28)<sup>[95]</sup>



6,10 g (20,1 mmol) 2,4,6-Triisopropylbenzensulfonylchlorid in 60 mL THF werden unter Rühren innerhalb von 30 min. tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus 10,5 g (30 mmol) PEGMME<sub>350</sub> und 24,3 g (33,8 mL; 0,24 mol) Triethylamin in 200 mL THF zugegeben. Die Mischung wird bei RT für weiter 24 h gerührt. Die nichtlöslichen Rückstände werden abfiltriert und 4 mal mit THF nachgewaschen. Die vereinigten THF-Lösungen werden im Vakuum konzentriert. Die dabei entstehende gelb-braune Flüssigkeit wird mit 4 x 30 mL n-Hexan gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

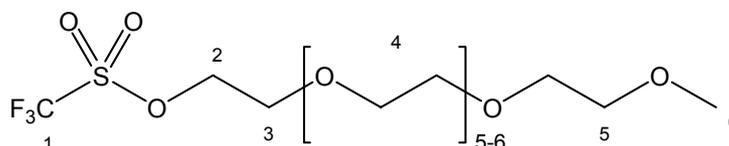
**Ausbeute:** 5,18 g (8,4 mmol  $\equiv$  42 % d. Th.) gelb-braune Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,15 (s, 2 H, H<sup>4</sup>); 4,17-4,07 (m, 4 H, H<sup>6</sup>, H<sup>9</sup>), 3,75-3,48 (m,  $\sim$ 28 H, H<sup>10</sup>, H<sup>11</sup>, H<sup>12</sup>); 3,35 (s, 3 H, H<sup>13</sup>); 2,88 (m, 1 H, H<sup>2</sup>); 1,23 (d, 18 H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 153,86 (C<sup>3</sup>); 151,09 (C<sup>5</sup>); 129,76 (C<sup>8</sup>); 123,93 (C<sup>4</sup>); 72,77 (C<sup>12</sup>); 72,20 (C<sup>10</sup>); 70,95 u. 70,83 u. 70,74 u. 70,60 u. 69,06 u. 68,25 (C<sup>9</sup>, C<sup>11</sup>); 59,17 (C<sup>13</sup>); 34,45 (C<sup>2</sup>); 29,80 (C<sup>6</sup>); 24,90 (C<sup>7</sup>); 23,07 (C<sup>1</sup>)

**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2977, 2946, 2873 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, s); 1601, 1564, 1474 ( $\nu$ , C=C-Aromat, w); 1444 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, w); 1347, 1173 (Sulfonat); 1102 ( $\delta$ , C-O-C, s); weitere Banden: 1397, 1291, 1249, 1035, 940, 911, 851, 807, 733, 664

#### 4.4.9 O-Trifluoromethansulfonyl-PEGMME<sub>350</sub> (29)<sup>[95]</sup>



3,37 g (2,1 mL; 20 mmol) Trifluormethansulfonylchlorid werden unter Rühren innerhalb von 30 min. tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus 4,67 g (13,3 mmol) PEGMME<sub>350</sub> und 3,37 g (4,16 mL; 33 mmol) Triethylamin in 100 mL trockenem Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wird bei RT für weiter 24 h gerührt und dann auf Eis gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit eiskaltem Wasser, zweimal mit 10 %iger HCl, zweimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und dann erneut mit Wasser (jeweils 80 mL) gewaschen. Die organische

Phase wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das LM am Rotationsverdampfer und anschließend im Vakuum entfernt.

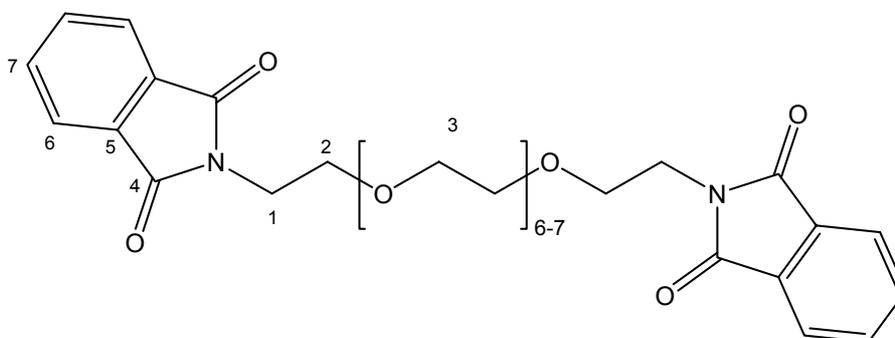
**Ausbeute:** 1,1 g (2,3 mmol  $\equiv$  17 % d. Th.) gelb-braune Flüssigkeit

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,74 (t, 2 H,  $\text{H}^2$ ); 3,66-3,56 (m,  $\sim$ 26 H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ); 3,53 (m, 2 H,  $\text{H}^5$ ); 3,36 (s, 3 H,  $\text{H}^6$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125,76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 115,35 ( $\text{C}^1$ ); 72,24 ( $\text{C}^5$ ); 71,66 ( $\text{C}^3$ ); 70,95 u. 70,88 u. 70,78 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^4$ ); 59,21 ( $\text{C}^6$ );

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2868 (v,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , s); 1454 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , w); 1350, 1199 (Sulfonat); 1257, 1096 ( $\delta$ , C-O-C, s u. C-F); weitere Banden: 1298, 947, 850, 663

#### 4.4.10 O,O'-Bis(2-phthalimidoethyl)-PEG<sub>400</sub> (30)<sup>[164]</sup>

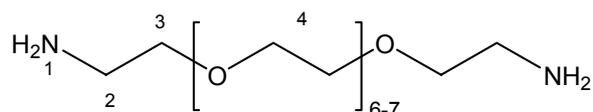


2,2 g (5 mmol) O,O'-Bis(2-chloroethyl)-PEG<sub>400</sub> (**19**) und 3,7 g (20 mmol) Phthalimid-Kaliumsalz werden in 40 mL DMF suspendiert. Diese Suspension wird unter Rühren langsam auf 50 °C erwärmt, 100 mg Tetradecyltrimethylammonium-bromid werden zugegeben und die Mischung wird unter Stickstoffatmosphäre für 4 h auf 100 °C erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und zu dem klaren Filtrat wird unter Rühren langsam  $\text{Et}_2\text{O}$  zugegeben. Es wird für weitere 30 min. im Eisbad gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat eingeeengt wobei langsam eine wachsartige Substanz ausfällt. Diese wird in Chloroform gelöst, die nichtlöslichen Bestandteile abfiltriert und das LM dann am Rotationsverdampfer entfernt. Der entstehende Feststoff wird im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 1,99 g (3,02 mmol  $\equiv$  61 % d. Th.) farbloser, wachsartiger Feststoff (mit DMF und Phthalimid verunreinigt)

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,90–7,60 (m, 8 H,  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^7$ ); 3,87 (t, 4 H,  $\text{H}^1$ ); 3,70 (t, 4 H,  $\text{H}^2$ ), 3,65-3,45 (m, 26 H,  $\text{H}^3$ )

#### 4.4.11 O,O'-Bis(2-aminoethyl)-PEG<sub>400</sub> (31)<sup>[164]</sup>



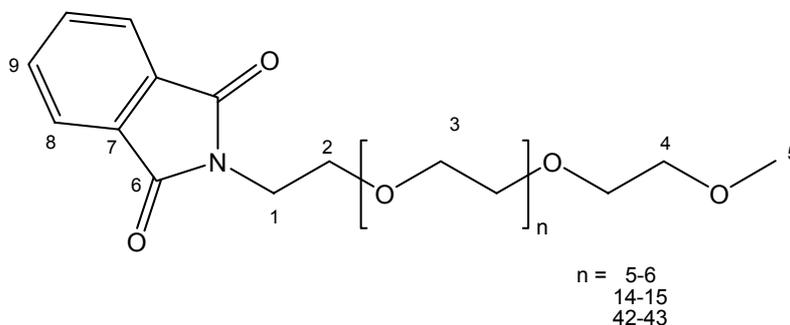
1,99 g (3 mmol) O,O'-Bis(2-phthalimidoethyl)-PEG<sub>400</sub> (**30**) und 11,26 g (11 mL; 180 mmol) 80 %iges Hydrazinhadrat werden in 70 mL EtOH unter Rückfluss für 24 h erhitzt. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt ist, wird der Niederschlag abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird eingengt und in Dichlormethan aufgenommen. Die unlösliche Rückstände werden abfiltriert, die organischen Phasen vereinigt und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des LM wird der Feststoff im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 0,93 g (2,3 mmol  $\equiv$  78 % d. Th.) farblose beiger, wachsartiger Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,62 (m, 30 H, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>); 2,99 (s(br), 4 H, H<sup>1</sup>), 2,89 (t, 4 H, H<sup>2</sup>)

<sup>13</sup>C-NMR (50,29 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 70,0-71,0 (C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>); 41,56 (C<sup>2</sup>)

#### 4.4.12 O-(2-Phthalimidoethyl)-PEGMME<sub>350, 750, 2000</sub> (32-34)<sup>[164]</sup>



6,69 g (18 mmol) O-(2-Chlorethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**20**), 15,4 g bzw. 40,4 g (je 20 mmol) O-(2-Chlorethyl)-PEGMME<sub>750</sub> (**21**), bzw. O-(2-Chlorethyl)-PEGMME<sub>2000</sub> (**22**) werden jeweils in 100 mL DMF suspendiert. Zu dieser Suspension werden 13,34 g (72 mmol), bzw. 14,82 g (80 mmol) Kaliumphthalimid gegeben und die Suspensionen dann unter Rühren langsam auf 50 °C erwärmt. 0,36 g, bzw. 0,4 g Tetradecyltrimethylammoniumbromid werden zugegeben und die Mischungen werden unter Stickstoffatmosphäre für 4 h auf 100 °C erhitzt. Die Niederschläge werden abfiltriert und zu den klaren Filtraten werden unter Rühren langsam Et<sub>2</sub>O zugegeben. Es wird für weitere 30 min. im Eisbad gerührt. Die entstehenden Niederschläge werden abfiltriert und die Filtrate eingengt, wobei langsam wachsartige Substanzen ausfallen. Diese werden in Chloroform gelöst, die nichtlöslichen Bestandteile abfiltriert und das LM dann am Rotationsverdampfer entfernt. Die entstehenden Feststoffe werden im Vakuum getrocknet.

**Ausbeuten:** 6,34 g (13,5 mmol  $\equiv$  74 % d. Th.) farbloser, wachsartiger Feststoff

17,49 g (20 mmol  $\equiv$  99 % d. Th.) farbloser, wachsartiger Feststoff

39,14 g (18,4 mmol  $\equiv$  92 % d. Th.) farbloser, wachsartiger Feststoff

Die Produkte enthalten jeweils noch DMF und Kaliumphthalimid.

### 32:

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,60-7,90 (m, 4 H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$ ); 3,87 (m, 2 H,  $\text{H}^1$ ); 3,40-3,80 (m,  $\sim$ 28 H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ); 3,34 (s, 3 H,  $\text{H}^5$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (50,29 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 134,11 ( $\text{C}^9$ ); 132,25 ( $\text{C}^7$ ); 123,43 ( $\text{C}^8$ ); 72,12 ( $\text{C}^4$ ); 70,78 u. 70,75 u. 70,71 u. 70,69 u. 70,29 ( $\text{C}^3$ ); 68,10 ( $\text{C}^2$ ); 59,21 ( $\text{C}^5$ ); 37,46 ( $\text{C}^1$ )

### 33:

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,60-7,90 (m, 4 H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$ ); 3,86 (m, 2 H,  $\text{H}^1$ ); 3,10-4,00 (m,  $\sim$ 64 H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ); 3,34 (s, 3 H,  $\text{H}^5$ )

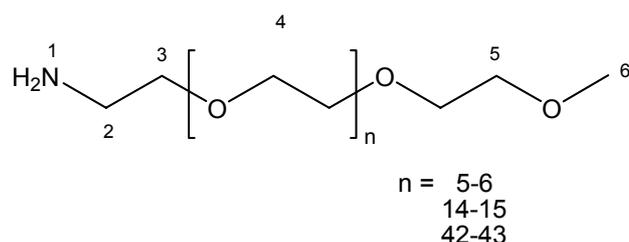
$^{13}\text{C-NMR}$  (50,29 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 162,74 ( $\text{C}^6$ ); 134,11 ( $\text{C}^9$ ); 132,32 ( $\text{C}^7$ ); 123,40 ( $\text{C}^8$ ); 72,11 ( $\text{C}^4$ ); 70,77 u. 70,73 u. 70,70 u. 70,67 u. 70,26 ( $\text{C}^3$ ); 68,10 ( $\text{C}^2$ ); 59,18 ( $\text{C}^5$ ); 37,45 ( $\text{C}^1$ )

### 34:

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,75-7,90 (m, 2 H,  $\text{H}^6$ ) 7,60-7,75 (m, 2 H,  $\text{H}^7$ ); 3,86 (m, 2 H,  $\text{H}^1$ ); 3,20-4,00 (m,  $\sim$ 176 H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ); 3,34 (s, 3 H,  $\text{H}^5$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (50,29 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 162,70 ( $\text{C}^6$ ); 134,11 ( $\text{C}^9$ ); 123,40 ( $\text{C}^8$ ); 72,11 ( $\text{C}^4$ ); 70,73 u. 70,27 ( $\text{C}^3$ ); 68,09 ( $\text{C}^2$ ); 37,45 ( $\text{C}^1$ )

#### 4.4.13 O-(2-Aminoethyl)-PEGMME<sub>350, 750, 2000</sub> (35-37)<sup>[164]</sup>



6,43 g (13,5 mmol) O-(2-Phthalimidoethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**32**), 17,49 g (19,9 mmol) O-(2-Phthalimidoethyl)-PEGMME<sub>750</sub> (**33**), 39,14 g (18,37 mmol) O-(2-Phthalimidoethyl)-PEGMME<sub>2000</sub> (**34**) und jeweils die 60fache Menge (50,67 g, 49,5 mL; 0,81 mol/ 75 g, 73 mL; 1,2 mol/ 69 g, 67 mL; 1.1 mol) 80 %iges Hydrazinhadrat werden in 300 mL EtOH unter Rückfluss für 24 h erhitzt. Nachdem die Lösungen auf RT abgekühlt sind, werden die Niederschläge abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Die Filtrate werden eingeeengt und in Dichlormethan aufgenommen. Die unlösliche Rückstände werden abfiltriert, die organischen Phasen jeweils vereinigt und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des LM werden die Feststoffe im Vakuum getrocknet.

**Ausbeuten:** 3,87 g (11 mmol  $\equiv$  82 % d. Th.) gelb-orange Flüssigkeit

10,64 g (14,2 mmol  $\equiv$  71 % d. Th.) gelbe Flüssigkeit

21,43 g (10,7 mmol  $\equiv$  58 % d. Th.) farblos-gelber, wachsartiger Feststoff

In den Produkten ist durch überschüssiges Kaliumphthalimid und Hydrazinhydrat Ammoniak vorhanden. Dieses lässt sich auch im Vakuum nicht vollständig entfernen.

**35:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,10-3,20 (m,  $\sim$ 30 H,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ ); 3,34 (s, 3 H,  $\text{H}^6$ ); 3,20 (m, 2 H,  $\text{H}^2$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50,29 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 72,12 ( $\text{C}^5$ ); 70,73 u. 70,34 u. 69,81 ( $\text{C}^4$ ); 66,95 ( $\text{C}^3$ ); 59,20 ( $\text{C}^6$ ); 38,00 ( $\text{C}^2$ )

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3332 (v, NH, m (br)); 2867 (v,  $\text{CH}_2$ , s); 1673 ( $\delta$ , NH, s); 1454 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , w); 1093 ( $\delta$ , C-O-C, s); weitere Banden: 1529, 1349, 1247, 9,46, 849

**36:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,10-3,20 (m,  $\sim$ 64 H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ ); 3,34 (s, 3 H,  $\text{H}^6$ ); 3,20-2,70 (m, 4 H,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^2$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (50,29 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 72,11 ( $\text{C}^5$ ); 70,73 u. 70,32 u. 69,94 u. 69,76 ( $\text{C}^4$ ); 66,95 ( $\text{C}^3$ ); 59,18 ( $\text{C}^6$ ); 38,02 ( $\text{C}^2$ )

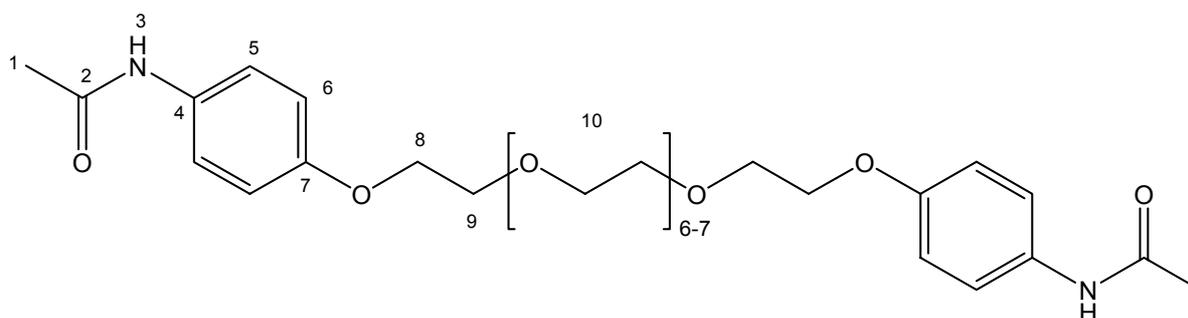
**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3497 (v, NH, m (br)); 2868 (v,  $\text{CH}_2$ , s); 1673 ( $\delta$ , NH, m); 1454 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , w); 1094 ( $\delta$ , C-O-C, s); weitere Banden: 1525, 1349, 1247, 948, 849

**37:**

**$^1\text{H-NMR}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,50-3,10 (m,  $\sim$ 178 H,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^5$ ); 3,28 (s, 3 H,  $\text{H}^6$ ); 2,91 (m, 2 H,  $\text{H}^2$ )

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3412 (v, NH, m (br)); 2882 (v,  $\text{CH}_2$ , s); 1651 ( $\delta$ , NH, w); 1466 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , m); 1105 ( $\delta$ , C-O-C, s); weitere Banden: 1279, 1240, 957, 944, 842

#### 4.4.14 O,O'-Bis(4-acetamidophenyl)-PEG<sub>400</sub> (38)<sup>[95]</sup>



13,61 g (90 mmol) 4-Acetamidophenol, 5,94 g (90 mmol) KOH und 13,28 g (80 mmol) KI werden in einem Gemisch aus 80 mL EtOH und 50 mL Wasser in einem 250 mL Zweihalskolben mit Rückfluss-Kühler und Tropftrichter gelöst und auf Rückfluss erhitzt. Zu dieser Mischung wird tropfenweise innerhalb von 5 h ein Lösung aus 22,25 g (40 mmol) O,O'-Bis(2-methansulfonylethyl)-PEG<sub>400</sub> (**23**) in 50 mL EtOH zugegeben und nach beendeter Zugabe für 22 h unter Rückfluss gekocht. Nach abkühlen der Lösung auf RT wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wird mit Wasser gewaschen und anschließend durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das LM wird entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

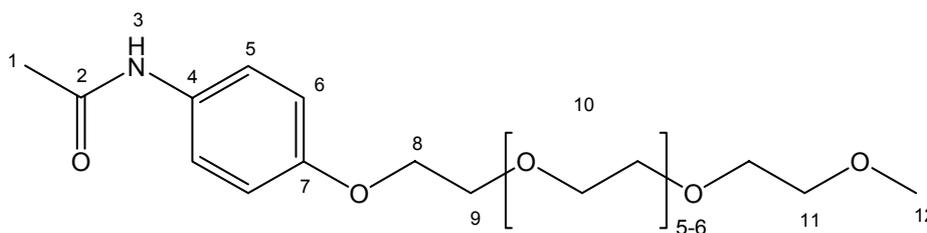
**Ausbeute:** 14,16 g (21,3 mmol  $\equiv$  53 % d. Th.) farblos-gelblicher, wachsartiger Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,21 (s (br), 2 H, H<sup>3</sup>); 7,36 (m, 4 H, H<sup>5</sup>); 6,79 (m, 4 H, H<sup>6</sup>); 4,03 (m, 4 H, H<sup>9</sup>); 3,77 (m, 4 H, H<sup>8</sup>); 3,75-3,35 (m,  $\sim$ 26, H<sup>10</sup>); 2,11 (s, 6 H, H<sup>1</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 169,16 (C<sup>2</sup>); 155,80 (C<sup>7</sup>); 131,44 (C<sup>4</sup>); 122,16 (C<sup>5</sup>); 115,07 (C<sup>6</sup>); 70,98 u. 70,79 u. 70,71 (C<sup>10</sup>); 69,94 (C<sup>9</sup>); 67,89 (C<sup>8</sup>); 24,10 (C<sup>1</sup>)

**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3506, 3305 ( $\nu$ , NH-Amid, w); 3130, 3070 ( $\nu$ , Aryl-H, w); 2870 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, s); 1662 ( $\nu$ , C=O-Amid I, s); 1540 ( $\nu$ , C=O-Amid II, s); 1603, 1509 ( $\nu$ , C=C-Aromat, w-s); 1454 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, m); 1236, 1095 ( $\delta$ , C-O-C, s); 829 (Aromat, 1,4-Disubstitution); weitere Banden: 1411, 1302, 948

#### 4.4.15 O-(4-Acetamidophenyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**39**)<sup>[95]</sup>



6,74 g (44,6 mmol) 4-Acetamidophenol, 2,94 g (44,6 mmol) KOH und 6,77 g (40,8 mmol) KI werden in einem Gemisch aus 60 mL EtOH und 30 mL Wasser in einem 250 mL Zweihalskolben mit Rückfluss-Kühler und Tropftrichter gelöst und auf Rückfluss erhitzt. Zu dieser Mischung wird tropfenweise innerhalb von 5 h ein Lösung aus 17,12 g (40 mmol) O-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) in 30 mL EtOH zugegeben und nach beendeter Zugabe für 22 h unter Rückfluss gekocht. Nach abkühlen der Lösung auf RT wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wird mit Wasser gewaschen und anschließend durch eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das LM wird entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

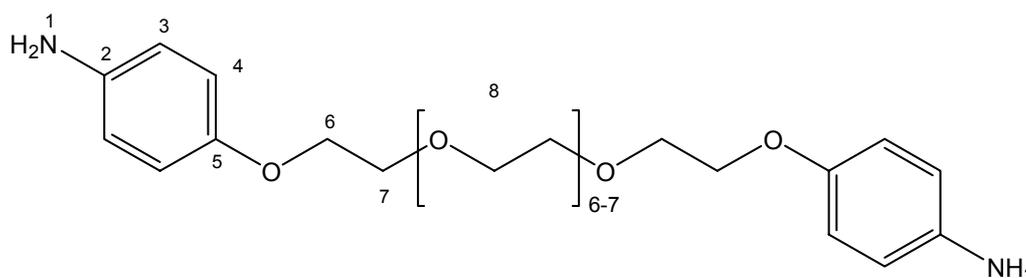
**Ausbeute:** 10,99 g (22,7 mmol  $\equiv$  57 % d. Th.) farblos-gelblicher, wachsartiger Feststoff

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,86 (s (br), 1 H,  $\text{H}^3$ ); 7,37 (m, 2 H,  $\text{H}^5$ ); 6,80 (m, 2 H,  $\text{H}^6$ ); 4,05 (m, 2 H,  $\text{H}^9$ ); 3,79 (m, 2 H,  $\text{H}^8$ ); 3,75-3,35 (m,  $\sim 26$ ,  $\text{H}^{10}$ ,  $\text{H}^{11}$ ); 3,33 (s, 3 H,  $\text{H}^{12}$ ); 2,12 (s, 3 H,  $\text{H}^1$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125,76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 168,88 ( $\text{C}^2$ ); 155,76 ( $\text{C}^7$ ); 131,53 ( $\text{C}^4$ ); 122,11 ( $\text{C}^5$ ); 115,07 ( $\text{C}^6$ ); 72,07 ( $\text{C}^{11}$ ); 70,968 u. 70,78 u. 70,71 u. 70,64 u. 70,38 ( $\text{C}^{10}$ ); 69,92 ( $\text{C}^9$ ); 67,88 ( $\text{C}^8$ ); 59,15 ( $\text{C}^{12}$ ); 24,19 ( $\text{C}^1$ )

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3514, 3312 ( $\nu$ , NH-Amid, w); 3130, 3072 ( $\nu$ , Aryl-H, w); 2870 ( $\nu$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , s); 1665 ( $\nu$ , C=O-Amid I, s); 1540 ( $\nu$ , C=O-Amid II, s); 1603, 1509 ( $\nu$ , C=C-Aromat, w-s); 1454 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , m); 1237, 1095 ( $\delta$ , C-O-C, s); 831 (Aromat, 1,4-Disubstitution); weitere Banden: 1683, 1411, 1369, 1349, 1301, 948

#### 4.4.16 O,O'-Bis(4-aminophenyl)-PEG<sub>400</sub> (40)<sup>[95]</sup>



Eine Lösung aus 10 g (15 mmol) 38 O,O'-Bis(4-acetamidophenyl)-PEG<sub>400</sub> (**38**) und 35 mL konzentrierte Salzsäure in 70 mL EtOH und 20 mL Wasser werden für 12 h unter Rückfluss gekocht. Das EtOH wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 0,1 M  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und das Extrakt dann mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie mit einer Kieselgelsäule gereinigt. Die Säule wird erst mit Dichlormethan vorgespült und das Produkt danach mit MeOH unter Druck durchgespült.

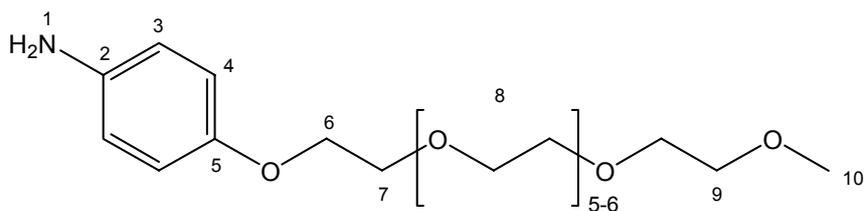
**Ausbeute:** 6,25 g (10,7 mmol  $\equiv$  72 % d. Th.) braune, viskose Flüssigkeit

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6,90-6,60 (m, 8 H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ); 4,00 (m, 4 H,  $\text{H}^7$ ); 3,78 (m, 4 H,  $\text{H}^6$ ); 3,72-3,40 (m,  $\sim 26$  H,  $\text{H}^8$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125,76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 118,10 ( $\text{C}^3$ ); 116,03 ( $\text{C}^4$ ); 70,92 u. 70,80 u. 70,74 u. 70,67 ( $\text{C}^8$ ); 70,08 ( $\text{C}^7$ ); 68,28 ( $\text{C}^6$ )

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3427, 3353, 3235 ( $\nu$ , NH, m); 3050, 3017 ( $\nu$ , Aryl-H, w); 2868 ( $\nu$ ,  $\text{CH}_2$ , s); 1628 ( $\delta$ , NH, m); 1509 ( $\nu$ , C=C-Aromat, s); 1455 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , w); 1233, 1095 ( $\delta$ , C-O-C, s); 824 (Aromat, 1,4-Disubstitution); weitere Banden: 1349, 1292, 947

#### 4.4.17 O-(4-Aminophenyl)-PEGMME<sub>350</sub> (41)<sup>[95]</sup>



Eine Lösung aus 7,26 g (15 mmol) O-(4-Acetamidophenyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**39**) und 35 mL konzentrierte Salzsäure in 70 mL EtOH und 20 mL Wasser werden für 12 h unter Rückfluss gekocht. Das EtOH wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 0,1 M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert und das Extrakt dann mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird durch Flash-Chromatographie mit einer Kieselgelsäule gereinigt. Die Säule wird erst mit Dichlormethan vorgespült und das Produkt danach mit MeOH unter Druck durchgespült.

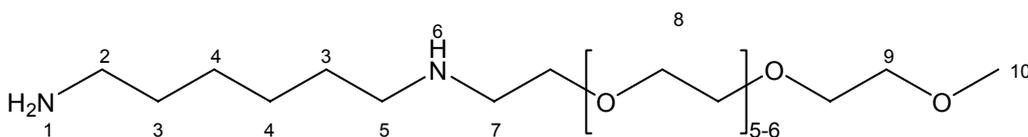
**Ausbeute:** 5,92 g (13,4 mmol  $\equiv$  89 % d. Th.) braune, viskose Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,05-6,65 (m, 4 H, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>); 4,02 (m, 2 H, H<sup>7</sup>); 3,79 (m, 2 H, H<sup>6</sup>); 3,74-3,40 (m,  $\sim$ 26 H, H<sup>8</sup>); 3,33 (s, 3 H, H<sup>9</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 118,24 (C<sup>3</sup>); 116,02 (C<sup>4</sup>); 72,02 (C<sup>9</sup>); 70,93 u. 70,84 u. 70,72 u. 70,63 (C<sup>8</sup>); 70,08 (C<sup>7</sup>); 68,26 (C<sup>6</sup>); 59,23 (C<sup>10</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3436, 3355, 3235 ( $\nu$ , NH, m); 3036 ( $\nu$ , Aryl-H, w); 2869 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, s); 1630 ( $\delta$ , NH, m); 1510 ( $\nu$ , C=C-Aromat, s); 1455 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, w); 1234, 1097 ( $\delta$ , C-O-C, s); 825 (Aromat, 1,4-Disubstitution); weitere Banden: 1349, 1293, 947

#### 4.4.18 O-[2-(1,6-Diaminohexyl)ethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (42)<sup>[95]</sup>



6,42 g (15 mmol) O-(2-Methansulfonyl)ethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) und 4,80 g (41,3 mmol) 1,6-Diaminohexan werden in 40 mL wasserfreiem EtOH bei 75 °C für 18 h gerührt. Nach abkühlen auf RT wird die Lösung mit 100 mL EtOH verdünnt und vorhandener Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird eingeeengt und mit 30 mL Dichlormethan verdünnt. Hierbei entstehender Niederschlag wird abfiltriert, das LM am Rotationsverdampfer entfernt und der Feststoff im Vakuum getrocknet.

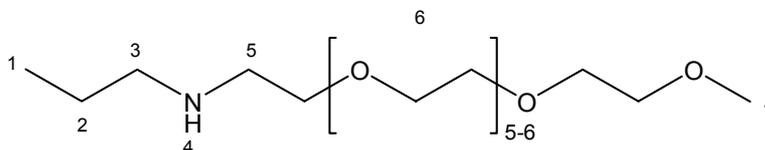
**Ausbeute:** 3,9 g (8,7 mmol  $\equiv$  35% d. Th.) farblos-gelber, wachsartiger Feststoff  
Im Produkt ist noch nicht umgesetztes 1,6-Diaminohexan vorhanden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,67-3,48 (m, ~28 H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$ ); 3,34 (s, 3 H,  $\text{H}^{10}$ ); 2,74 (t, 2 H,  $\text{H}^7$ ); 2,65 (t, 2 H,  $\text{H}^2$ ); 2,57 (t, 2 H,  $\text{H}^5$ ); 1,55-1,35 (m, 7 H,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^6$ ); 1,30 (m, 4 H,  $\text{H}^4$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125,27 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 72,11 ( $\text{C}^9$ ); 70,84 u. 70,75 u. 70,70 u. 70,51 ( $\text{C}^8$ ); 59,19 ( $\text{C}^{10}$ ); 50,14 u. 49,53 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^7$ ); 42,39 ( $\text{C}^2$ ); 34,02 u. 30,32 ( $\text{C}^3$ ); 27,43 u. 27,00 ( $\text{C}^4$ )

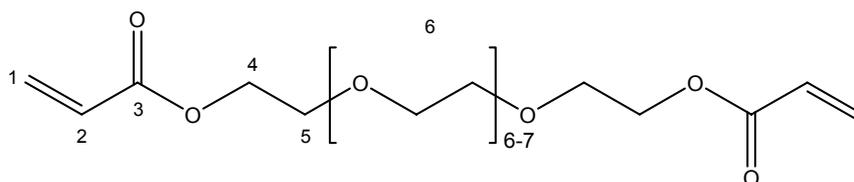
**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 3364, 3310 ( $\nu$ , NH, w); 2922, 2855 ( $\nu$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ , s); 1662, 1595 ( $\delta$ , NH, m); 1456 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , w); 1102 ( $\delta$ , C-O-C, s); weitere Banden: 1349, 1298, 1248, 944, 850, 753, 659

#### 4.4.19 O-(2-Propylaminoethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (43)



8,87 g (0,15 mol) Propylamin werden unter RF gekocht. Zu der kochenden Substanz werden langsam 7,47 g (14,81 mmol) O-(*p*-Toluolsulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**26**) in 10 mL Dichlormethan getropft und die Mischung dann für 5 h weiter gerührt. Das LM und überschüssiges Propylamin werden im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase mit 1N NaOH und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das LM im Vakuum entfernt.

#### 4.4.20 PEG<sub>400</sub>-diacrylat (44)



4,0 g (10 mmol) PEG<sub>400</sub> und 2,23 g (3,1 mL; 22 mmol) Triethylamin werden bei RT in 20 mL Dichlormethan gerührt. 2,26 g (1,56 mL; 25 mmol) Acrylsäurechlorid werden langsam zugetropft und die Mischung dann über Nacht gerührt. Die Lösung wird dann durch Kieselgel abfiltriert und das LM im Vakuum entfernt. Überschüssiges Acrylsäurechlorid wird ebenfalls im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan aufgenommen, mit kaltem Wasser und anschließend mit 1 N HCl ausgeschüttelt und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach entfernen des LM erhält man eine klare, gelbe, leichtviskose Flüssigkeit.

**Ausbeute:** 1,77 g (3,48 mmol  $\equiv$  35 % d. Th.) klare, gelbe, leichtviskose Flüssigkeit

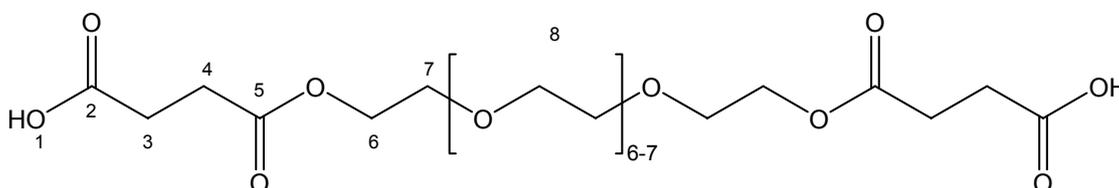
Im Produkt sind noch größere Mengen an nicht umgesetzten PEG<sub>400</sub>.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6,40 (dd, 2 H, H<sup>1'</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1',1''</sub> = 1,42 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1',2</sub> = 17,34 Hz); 6,12 (dd, 2 H, H<sup>2'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1',2</sub> = 17,34 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'',2</sub> = 10,48 Hz); 5,81 (dd, 2 H, H<sup>1''</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1',1''</sub> = 1,42 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1'',2</sub> = 10,48 Hz); 4,28 (m, 4 H, H<sup>4</sup>); 3,71 (m, 4 H, H<sup>5</sup>), 3,81-3,55 (m, ~30 H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,27 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 166,34 (C<sup>3</sup>); 131,20 (C<sup>1</sup>); 128,48 (C<sup>2</sup>); 70,83 u. 70,78 (C<sup>6</sup>); 69,31 (C<sup>5</sup>); 63,89 (C<sup>4</sup>)

**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 2944, 2868 (v, CH<sub>2</sub>, m); 1721 (v, C=O-Ester, s); 1636, 1619 (C=C-Carbonyl, w); 1454 (δ, CH<sub>2</sub>, w); 1099 (δ, C-O-C, s); weitere Banden: 1408, 1350, 1296, 1272, 1192, 1066, 986, 950, 860, 810

#### 4.4.21 O,O'-Bis(3-carboxypropionyl)-PEG<sub>400</sub> (45)<sup>[165-167]</sup>



In einem 100 mL Kolben werden 25 g (0,25 mol) Bersteinsäureanhydrid und 50 g (0,125 mol) PEG<sub>400</sub> auf 125 °C erhitzt und für 5 h gerührt.

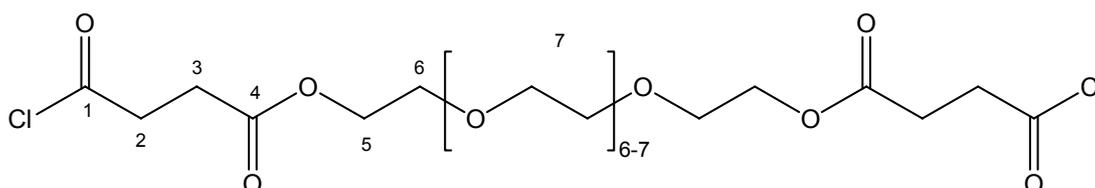
**Ausbeute:** 75 g gesamt, davon Produkt: 70 g (0,117 mol  $\equiv$  94% d. Th.) gelbe, leichtviskose Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9,03 (s (br), 1 H, H<sup>1</sup>); 4,22 (m, 4 H, H<sup>6</sup>); 3,85-3,55 (m, ~30 H, H<sup>7</sup>, H<sup>8</sup>); 2,62 (s, 8 H, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,27 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 176,32 (C<sup>2</sup>); 172,28 (C<sup>5</sup>); 70,77 u. 70,65 (C<sup>8</sup>); 69,13 (C<sup>7</sup>); 64,04 (C<sup>6</sup>); 29,36 u. 29,18 (C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>)

**IR** (Diamant)  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3152 (v, OH-Säure, m (br)); 2929, 2871 (v, CH<sub>2</sub>, m); 1730 (v, C=O-Ester, s); 1707 (v, C=O-Säure, s (sh)); 1130 (δ, C-O-Ester, s (sh)); 1094 (δ, C-O-C, s); weitere Banden: 1348, 1246, 1210, 946, 858

#### 4.4.22 O,O'-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (46)<sup>[165-168]</sup>

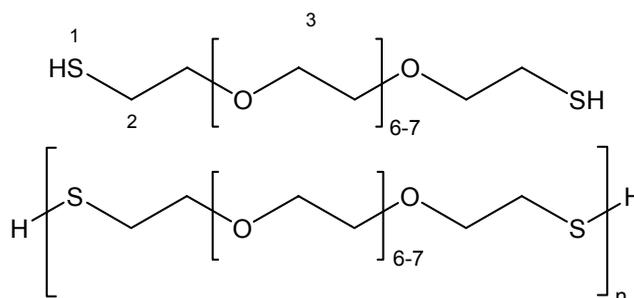


12 g (18,8 mmol, 0,72 g PEG<sub>400</sub>) O,O'-Bis(3-carboxypropionyl)-PEG<sub>400</sub> **45** und wenige Tropfen DMF werden in 50 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt.



In einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückfluss-Kühler werden 8,37 g (0,11 mol) Thioharnstoff in 100 mL absolutem EtOH gelöst und auf Rückfluss erhitzt. Wenn der Thioharnstoff gelöst ist, werden 37 g (0,1 mol) O-(2-Chlorethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**20**) zugegeben und für 16 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf RT wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und die Lösung eingengt. Das Produkt wird direkt zu **50** verseift.

#### 4.4.25 O,O'-Bis(2-mercaptoethyl)-PEG<sub>400</sub> (**49**)<sup>[169-171]</sup>



Methode A:

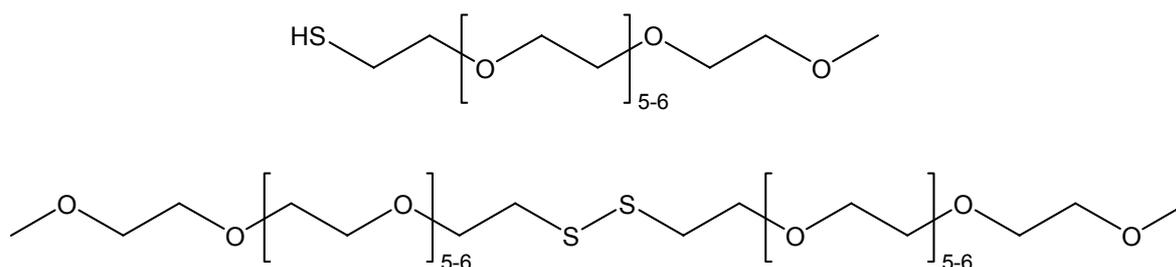
69,72 g (entspricht max. 50,4 g, 85,5 mmol) O,O'-Bis[2-(isothiuroniumchlorid)ethyl]-PEG<sub>400</sub> (**47**) und 73,4 g 85%ige KOH in 175 mL Wasser werden in einem 250 mL Rundkolben mit Rückfluss-Kühler vorgelegt und für 5 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird unter Kühlen eine Mischung aus 50 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 90 mL Wasser zugetropft. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, das Extrakt mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

Methode B:

73,64 g (0,125 mol) O,O'-Bis[2-(isothiuroniumchlorid)ethyl]-PEG<sub>400</sub> (**47**) in 200 mL EtOH (**47** nicht isoliert, direkte Verseifung) werden in einem 500 mL Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr vorgelegt. Während Stickstoff durch die Lösung geleitet wird gibt man 100 mL 5N Natronlauge zu und kocht die Mischung für 4 h unter Rückfluss. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 2N Salzsäure angesäuert (pH ~4). Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert.

**Ausbeute:** 47,91 g gelb-orange, hochviskose Flüssigkeit

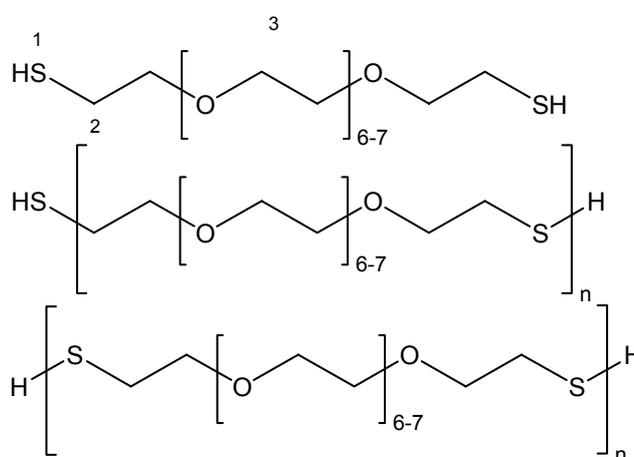
#### 4.4.26 O-(2-Mercaptoethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (50)<sup>[169-171]</sup>



36,64 g (0,1 mol) O-[2-(Isothiuroniumchlorid)ethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**48**) in 150 mL EtOH (**48** nicht isoliert, direkte Verseifung) und 24,8 g (0,1 mol) Natriumthiosulfat werden in einem 500 mL Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr vorgelegt. 50 mL 5N Natronlauge werden unter Stickstoffatmosphäre zu der Lösung gegeben und anschließend die Mischung für 4 h unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 2N Salzsäure angesäuert (pH ~4). Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert.

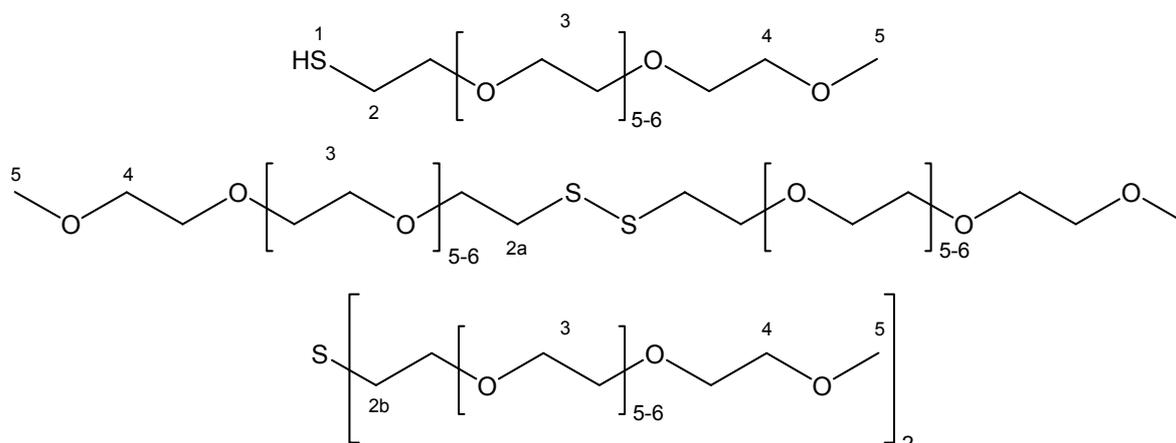
**Ausbeute:** 34,43 g gelb-orange, hochviskose Flüssigkeit

#### 4.4.27 O,O'-Bis(mercaptoethyl)-PEG<sub>400</sub> (51)<sup>[172]</sup>



19,76 g (45,2 mmol) O,O'-Bis(2-Chloroethyl)-PEG<sub>400</sub> (**19**) und 37,2 g (0,45 mol) Natriumhydrogensulfid Monohydrat (technisch, 90 % rein) werden in einem 500 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückfluss-Kühler in 250 mL EtOH gelöst und auf 60 °C erhitzt. Über einen Zeitraum von 6 h werden eine Mischung aus 25 mL konzentrierter Salzsäure und 120 mL EtOH zugetropft. Um nicht umgesetztes Natriumhydrogensulfid Monohydrat zu vernichten wird bei RT weitere Salzsäure/EtOH zugegeben bis die Suspension farblos wird. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird in kaltem EtOH aufgenommen, abfiltriert und das Lösemittel dann am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

#### 4.4.28 O-(2-Mercaptoethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (52)<sup>[172]</sup>



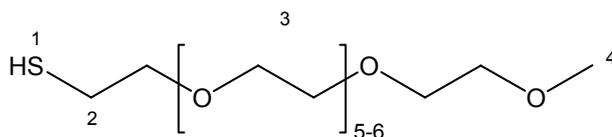
6,27 g (16,95 mmol) O-(2-Chlorethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**20**) und 6,98 g (84,75 mmol) Natriumhydrogensulfid Monohydrat (technisch, 90 % rein) werden in einem 100 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückfluss-Kühler in 45 mL EtOH gelöst und auf 60 °C erhitzt. Über einen Zeitraum von 6 h werden eine Mischung aus 4,5 mL konzentrierter Salzsäure und 25 mL EtOH zugetropft. Um nicht umgesetztes Natriumhydrogensulfid Monohydrat zu vernichten wird bei RT weitere Salzsäure/EtOH zugegeben bis die Suspension farblos wird. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird in kaltem EtOH aufgenommen, abfiltriert und das Lösemittel dann am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 6,25 g gelb-orange Flüssigkeit (NMR: 53 % Monothioverbindung, ca. 40 % Disulfid und ca. 7 % Bis-PEG-thioether)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,65-3,38 (m, ~28 H, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>); 3,22 (s, 3 H, H<sup>5</sup>); 2,88 (t, 0.74 H, H<sup>2a</sup>); 2,66 (t, 0.15 H, H<sup>2b</sup>); 2,60 (m, 1 H, H<sup>2</sup>); 2,27 (t, 0.5 H, H<sup>1</sup>)

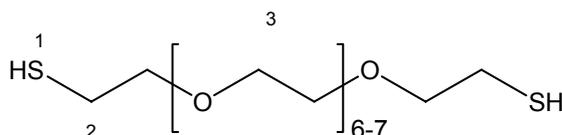
**<sup>13</sup>C-NMR** (125,27 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 72,18 (C<sup>4</sup>); 71,31 u. 69,81 u. 69,61 u. 69,44 u. 68,65 (C<sup>3</sup>); 58,09 (C<sup>5</sup>); 37,89 (C<sup>2a</sup>); 23,43 u. 18,58 (C<sup>2</sup>, C<sup>2b</sup>)

**MS** (FAB): m/z = [M<sub>n</sub> = CH<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SH]: 335 ([M<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>), 379 ([M<sub>7</sub>+Na]<sup>+</sup>), 423 ([M<sub>8</sub>+Na]<sup>+</sup>), 467 ([M<sub>9</sub>+Na]<sup>+</sup>), 511 ([M<sub>10</sub>+Na]<sup>+</sup>), 555 ([M<sub>11</sub>+Na]<sup>+</sup>), 599 ([M<sub>12</sub>+Na]<sup>+</sup>)  
 [M<sub>m+n</sub> = CH<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-S-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>]: 646 ([M<sub>12</sub>+Na]<sup>+</sup>), 690 ([M<sub>13</sub>+Na]<sup>+</sup>), 734 ([M<sub>14</sub>+Na]<sup>+</sup>), 778 ([M<sub>15</sub>+Na]<sup>+</sup>)

**4.4.29 O-(2-Mercaptoethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (53)<sup>[97]</sup>**

4,32 g (11,6 mmol) O-(2-Chlorethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**20**) werden in 25 mL THF gelöst und unter Schutzgasatmosphäre auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu dieser Lösung werden unter Rühren 2,5 g (14 mmol) Hexamethyldisilathian und 3,32 g (12,73 mL 1 M Lösung in THF; 12,7 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid gegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Kältequelle entfernt und die Mischung wird langsam auf RT erwärmt.

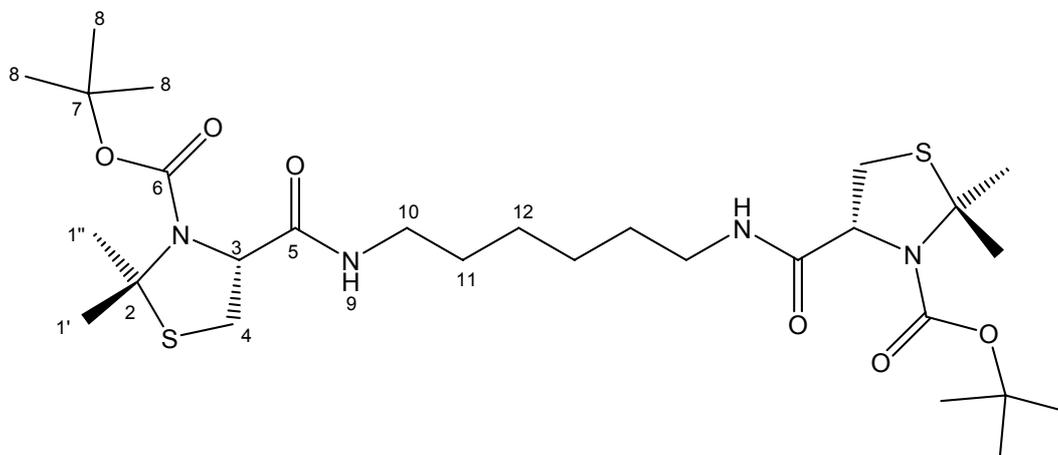
Es werden 50 mL Wasser zugegeben und die Reaktion für 30 min. gerührt. Die Mischung wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase danach mit 0,1 N HCl. Nach Trocknen der organischen Phase mit  $\text{MgSO}_4$  wird das LM am Rotationsverdampfer entfernt.

**4.4.30 O,O'-Bis(2-mercaptoethyl)-PEG<sub>400</sub> (54)**

15 g (34,7 mmol) **49** (O,O'-Bis(2-mercaptoethyl)-PEG<sub>400</sub> und Polydisulfid) und 9,93 g (40 mmol)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  werden in 100 mL Wasser gelöst und über Nacht gerührt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, das Extrakt mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das LM dann im Vakuum entfernt.

## 4.5 Kupplungsprodukte

### 4.5.1 1,6-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-hexan (55)



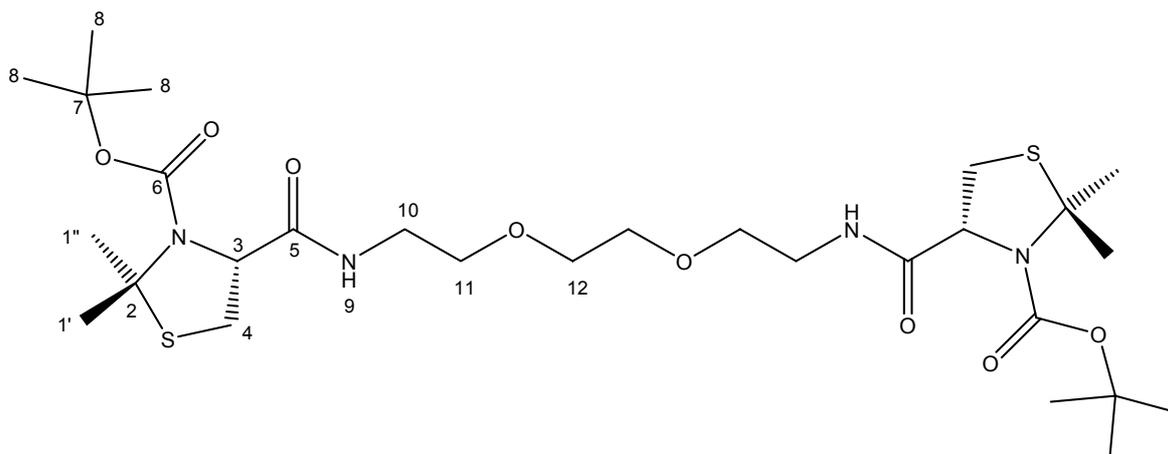
#### Methode A:

3,78 g (10,55 mmol) 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und unter Rühren zu 0,58 g (5 mmol) 1,6-Diaminohexan in einem 50 mL Kolben mit Rückfluss-Kühler gegeben. Die Mischung wird bei 40 °C für 24 h gerührt, mit je 20 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 1 N HCl und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform : MeOH 18 : 1).

#### Methode B:

2,66 g (10,2 mmol) 3-Boc-4-DMT (**3**) werden in 50 mL Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wird eine Lösung aus 2,3 g (11,2 mmol) DCC und 0,58 g (5 mmol) 1,6-Diaminohexan in 20 mL Dichlormethan gegeben. Die Mischung wird für 8 h bei RT gerührt, durch eine kurze Kieselgelfritte gesaugt und das LM im Vakuum entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform : MeOH 18 : 1).

#### 4.5.2 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (56)<sup>[99]</sup>



##### Methode A:

0,74 g (5 mmol) 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan werden in einem Zweihalskolben mit Rückfluss-Kühler in 10 mL Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 3,78 g (10,6 mmol) 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) in 10 mL Dichlormethan gegeben und bei 40 °C für 4 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 0,1 N HCl und Wasser gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Die dabei entstehende hochviskose Substanz wird im Vakuum weiter getrocknet.

**Ausbeute:** 0,82 g (1,3 mmol ≙ 26 % d. Th.) farblos-gelblicher Feststoff

##### Methode B:

Eine Lösung aus 5,23 g (20 mmol) 3-Boc-4-DMT (**3**), 0,99 g (6,7 mmol) 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan und 8,34 g (20 mmol) PyCloP in 250 mL Dichlormethan werden unter Rühren bei 0 °C mit 5,17 g (7 mL; 40 mmol) DIEA versetzt. Nach ca. einer Minute wird das Eisbad entfernt und die Mischung bei RT rühren gelassen. Der Umsatz wird mittels DC verfolgt. Nach entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Et<sub>2</sub>O : MeOH 9:1).

**Ausbeute:** 3,5 g (5,5 mmol ≙ 82 % d. Th.) farblos-gelblicher Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 6,57 (s (br), 2 H, H<sup>9</sup>); 4,72 (m, 2 H, H<sup>3</sup>); 3,65-3,35 (m, 12 H, H<sup>10</sup>, H<sup>11</sup>, H<sup>12</sup>); 3,22 (m (br), 4 H, H<sup>4</sup>); 1,84 u. 1,75 (s, 12 H, H<sup>1'</sup>, H<sup>1''</sup>); 1,43 (s, 18 H, H<sup>8</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 171,20 (C<sup>5</sup>); 81,57 (C<sup>7</sup>); 77,44 (C<sup>2</sup>); 70,50 (C<sup>11</sup>); 70,10 (C<sup>12</sup>); 67,54 (C<sup>3</sup>); 39,54 (C<sup>10</sup>); 31,14 (C<sup>4</sup>); 28,64 u. 28,56 (C<sup>1</sup>, C<sup>8</sup>)

**IR** (Diamant) à [cm<sup>-1</sup>] = 3443, 3312 (ν, NH-Amid, w); 2974, 2930, 2865 (ν, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, CH, s); 1699 (ν, C=O-Urethan, s (sh)); 1667 (ν, C=O-Amid I, s); 1523 (ν, C=O-Amid II, s); 1387, 1368, 1341 (δ, CH-*t*-Butyl u. C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, m-s); 1454 (δ, CH<sub>2</sub>, m); 1166, 1095 (δ, C-O-C, s); weitere Banden: 1254, 1121, 859

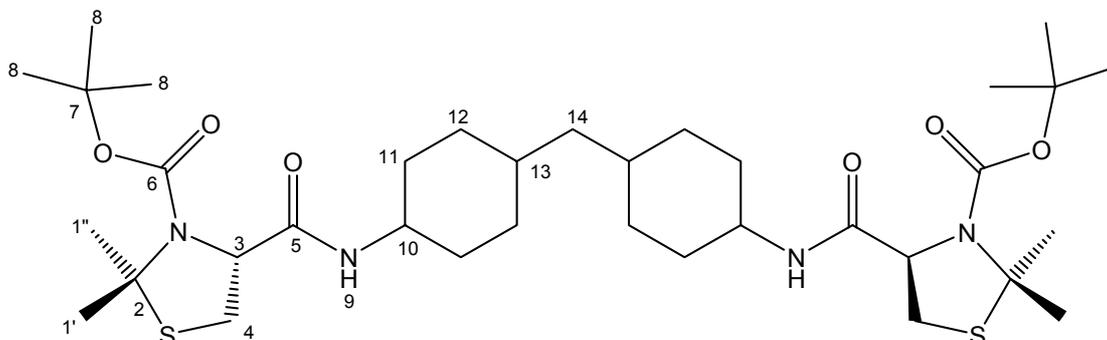
**MS** (FAB): m/z = 635 ([M+H]<sup>+</sup>)

**Elementaranalyse:** C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (634,85)

berechnet: 52,97 % C 7,94 % H 8,83 % N

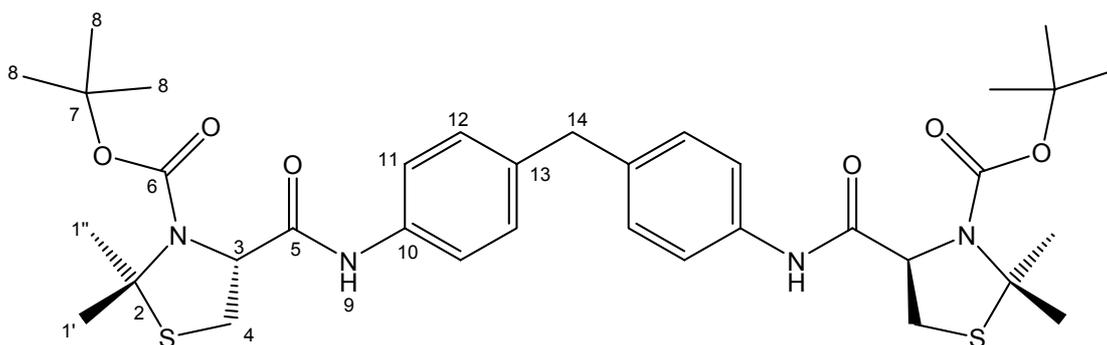
gefunden: 48,06 % C 7,19 % H 7,70 % N (ca. 11,6 % CHCl<sub>3</sub>)

### 4.5.3 Bis[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminocyclohexyl]-methan (57)



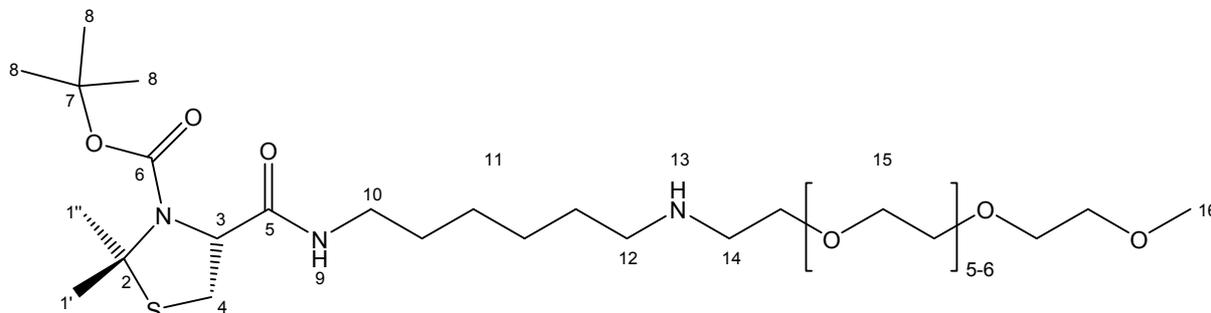
5,67 g (15,83 mmol) 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und unter Rühren zu 1,58 g (7,5 mmol) 4,4'-Diaminodicyclohexylmethan in 10 mL Dichlormethan in einem 50 mL Kolben mit Rückfluss-Kühler gegeben. Die Mischung wird bei 40 °C für 48 h gerührt, mit je 20 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 1 N HCl und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE : EtOAc 1 : 2).

### 4.5.4 Bis[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-methan (58)



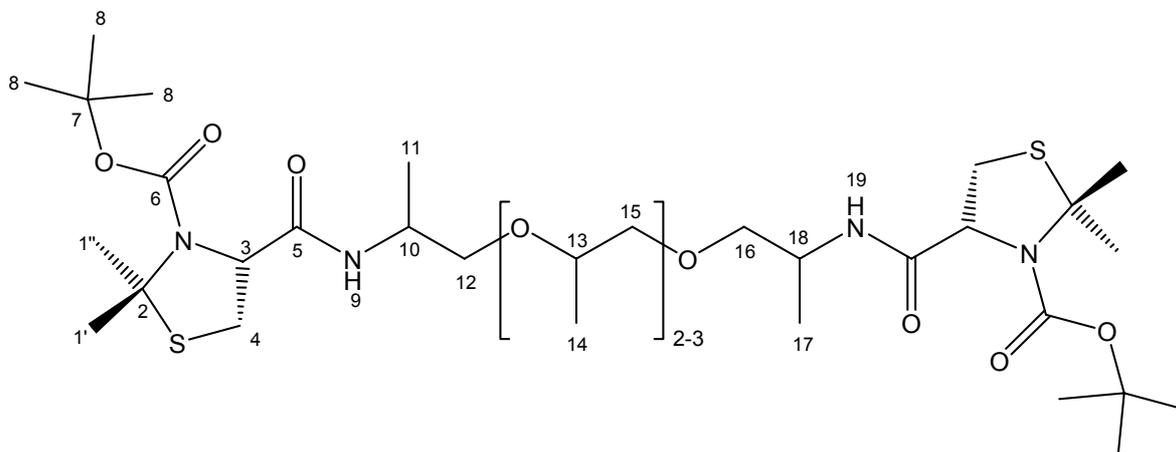
3,78 g (10,55 mmol) 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und unter Rühren zu 0,99 g (5 mmol) 4,4'-Diaminodiphenylmethan in 10 mL Dichlormethan in einem 50 mL Kolben mit Rückfluss-Kühler gegeben. Die Mischung wird bei 40 °C für 48 h gerührt, mit je 20 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 1 N HCl und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Hexan : EtOAc 2 : 1).

#### 4.5.5 O-[6-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminoethyl]-2-aminoethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (61)



Eine Lösung aus 2,35 g (9 mmol) 3-Boc-4-DMT (**3**), 2,69 g (6,0 mmol) O-[2-(1,6-Diaminoethyl)ethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**42**) und 3,8 g (9 mmol) PyCloP in 220 mL absolutem Dichlormethan werden unter Rühren bei 0 °C mit 2,33 g (3,15 mL; 18 mmol) DIEA versetzt. Nach ca. 1. min. wird das Eisbad entfernt und die Mischung bei RT rühren gelassen. Der Umsatz wird mittels DC verfolgt. Nach entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Chloroform : MeOH 9:1).

#### 4.5.6 $\alpha,\omega$ -Bis[*N*-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)]-polyetheramin (63/68)



Methode A:

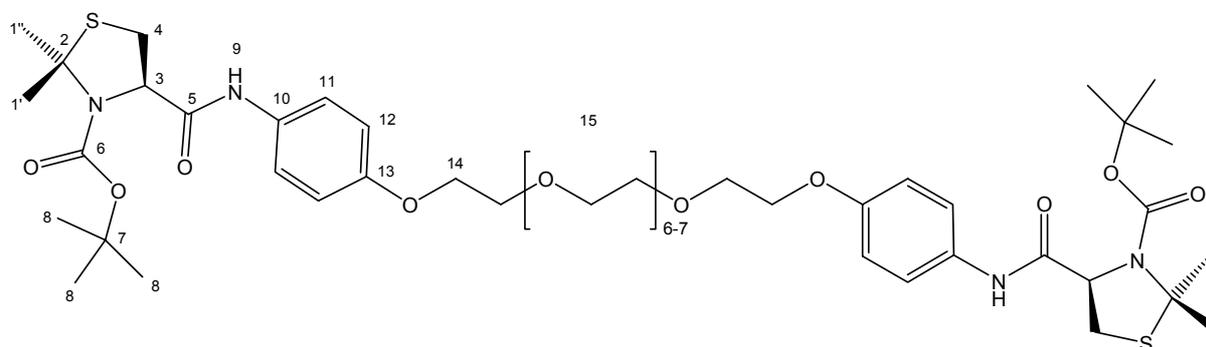
1,31 g (5 mmol) 3-Boc-4-DMT (**3**) werden in 10 mL THF gelöst und mit 0,51 g (0,7 mL; 5,0 mmol) Triethylamin neutralisiert. Die Lösung wird auf -15 °C gekühlt und langsam mit 1,04 g (0,8 mL; 9,6 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Danach wird bei -10 °C eine Lösung aus 1,15 g (2,5 mmol) Polyetheramin<sub>230</sub> in 10 mL THF zugetropft und die Mischung für 20 h gerührt. Das LM wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 10 %iger HCl, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Die

organische Phase wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird im Vakuum getrocknet.

#### Methode B:

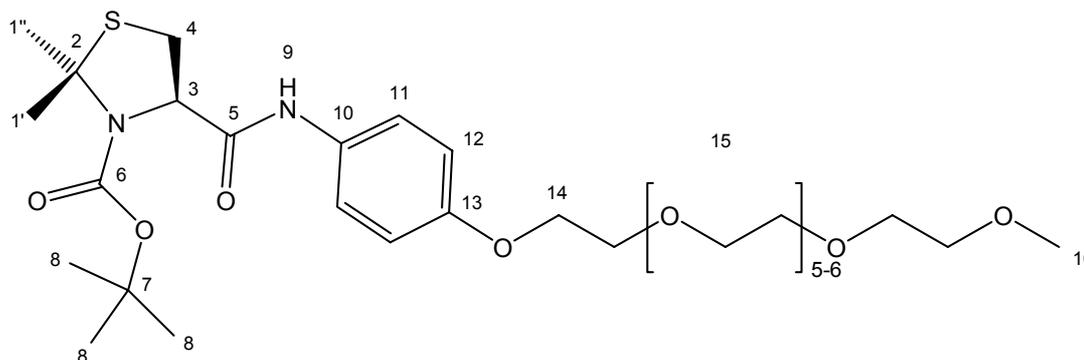
1,31 g (5 mmol) 3-Boc-4-DMT **3**, 0,76 g (3,33 mmol) Polyetheramin<sub>230</sub> und 1,37 g (6,65 mmol) DCC werden zusammen in 50 mL Dichlormethan gelöst und für 24 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat jeweils mit 1N HCl,  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird dann mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt.

#### 4.5.7 O,O'-Bis[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-PEG<sub>400</sub> (**64**)



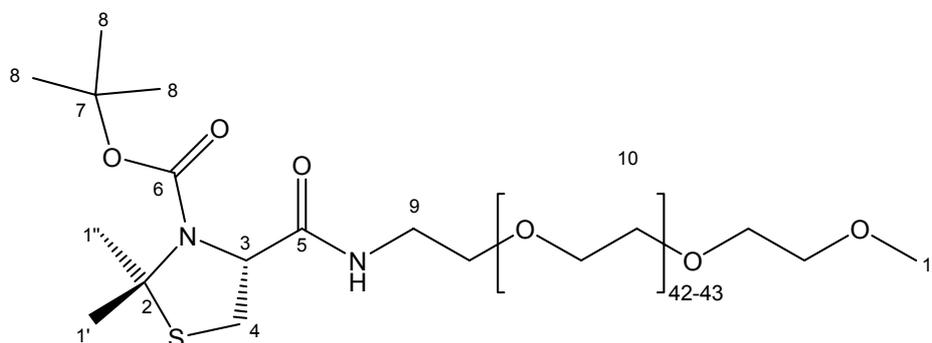
3,78 g (10,55 mmol) 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und unter Rühren zu 2,91 g (5 mmol) O,O'-Bis(4-aminophenyl)-PEG<sub>400</sub> (**40**) in einem 50 mL Kolben mit Rückfluss-Kühler gegeben. Die Mischung wird bei 40 °C für 24 h gerührt, mit je 20 mL  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 1 N HCl und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und über eine kurze Celite-Säule abgesaugt. Das LM wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Chloroform : MeOH 18 : 1).

#### 4.5.8 O-[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**65**)



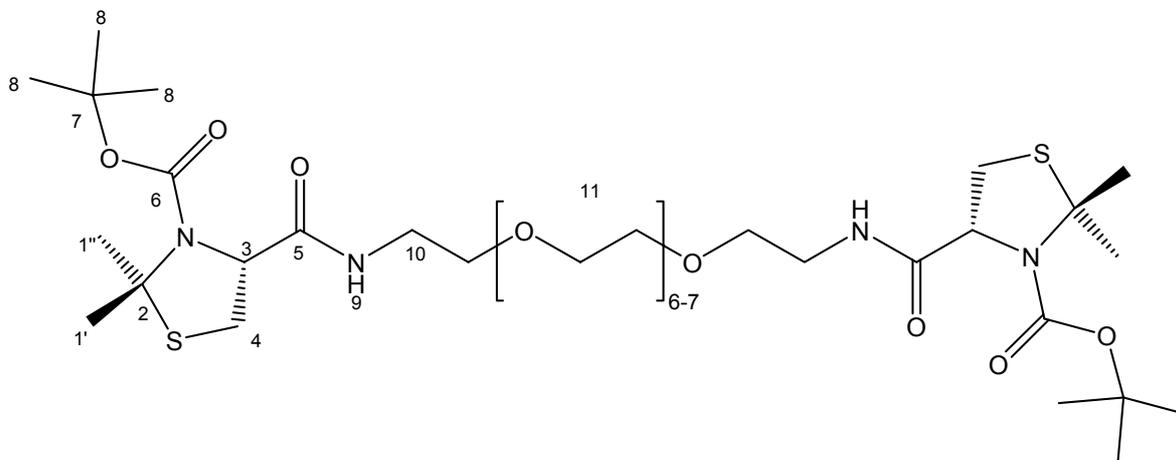
1,9 g (5,3 mmol) 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) werden in 20 mL Dichlormethan gelöst und unter Rühren zu 2,59 g (5 mmol) *O*-(4-Aminophenyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**41**) in einem 50 mL Kolben mit Rückfluss-Kühler gegeben. Die Mischung wird bei 40 °C für 24 h gerührt, mit je 20 mL NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 1 N HCl und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und über eine kurze Celite-Säule abgesaugt. Das LM wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Et<sub>2</sub>O : MeOH 9 : 1).

#### 4.5.9 *O*-[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminoethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**66**)



1,79 g (5 mmol) 3-Boc-4-DMT-*N*-hydroxysuccinimidylester (**4**) werden in einem 250 mL Rundkolben mit Rückfluss-Kühler in 100 mL Dichlormethan gelöst. Es werden 10 g (5 mmol) *O*-(2-Aminoethyl)-PEGMME<sub>2000</sub> zugefügt und die Mischung dann für 36 h bei 40 °C gerührt. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (Kieselgel, Chloroform : MeOH 50 : 1).

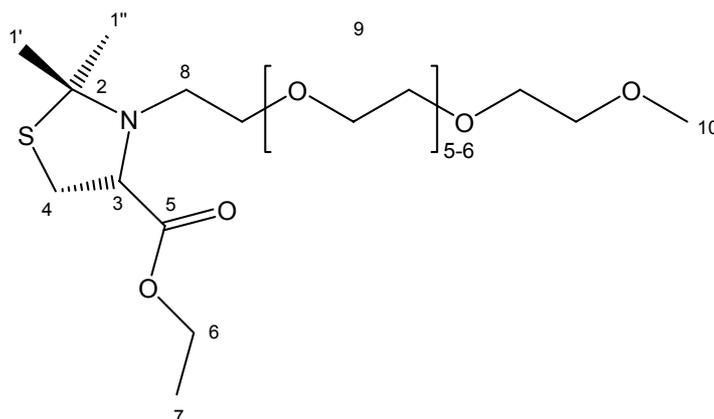
#### 4.5.10 *O,O'*-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminoethyl]-PEG<sub>400</sub> (**67**)



0,58 g (2,23 mmol) 3-Boc-4-DMT (**3**) werden in 7,5 mL THF gelöst und mit 0,31 g (0,43 mL; 2,23 mmol) Triethylamin neutralisiert. Die Lösung wird auf -15 °C gekühlt und langsam mit 0,48 g (0,43 mL; 4,46 mmol)

Chlorameisensäureethylester versetzt. Danach wird bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine Lösung aus 0,95 g (2,33 mmol) *O,O'*-Bis(2-aminoethyl)-PEG<sub>400</sub> (**31**) in 7,5 mL THF zugetropft und die Mischung für 20 h gerührt. Das LM wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 10 %iger HCl, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

#### 4.5.11 3-PEGMME<sub>350</sub>-4-DMT-ethylester (**69**)



Methode A:

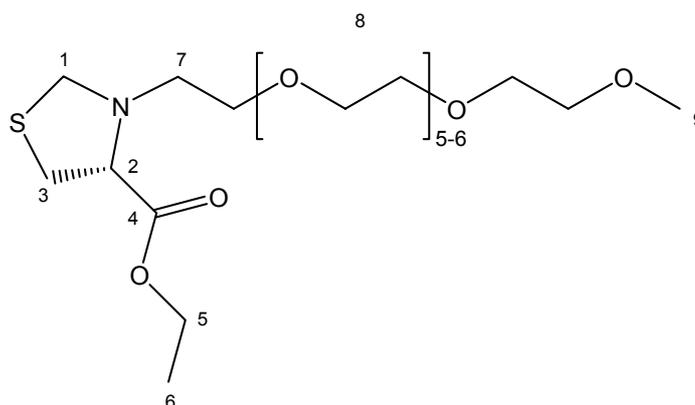
1,13 g (5 mmol) 4-DMT-ethylesterhydrochlorid (**13**), 2,87 g\* (5,0 mmol) *O*-(*p*-Toluolsulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**26**) und 10 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden in 150 mL MeCN gelöst und für 6 h unter Rückfluss gerührt. Nach abkühlen der Lösung wird diese durch eine Celite-Säule filtriert und das LM dann in Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und der entstehende Niederschlag abfiltriert.

Methode B:

0,48 g (12 mmol) 60 %iges Natriumhydrid werden in 40 mL THF suspendiert. Zu dieser grünen Suspension wird unter kühlen und rühren tropfenweise eine Lösung aus 1,89 g (10 mmol) 4-DMT-ethylester (**14**) gegeben. Nach 10 min. wird dann eine Lösung aus 5,38 g (10,1 mmol) *O*-(2-Mesitylsulfonyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**27**) in 40 mL THF zugetropft und die Mischung erst für 12 h bei RT und dann für 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach abfiltrieren und entfernen des LM wird das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgearbeitet (Kieselgel, Chloroform : MeOH 18 : 1).

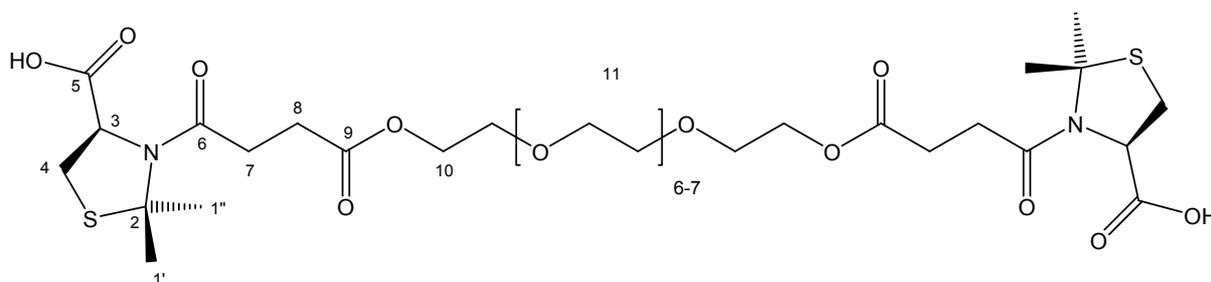
\* Die Verbindung **26** enthält noch ca. 41 mol% *p*-Toluolsulfonsäure

#### 4.5.12 3-PEGMME<sub>350</sub>-4-THZ-ethylester (70)



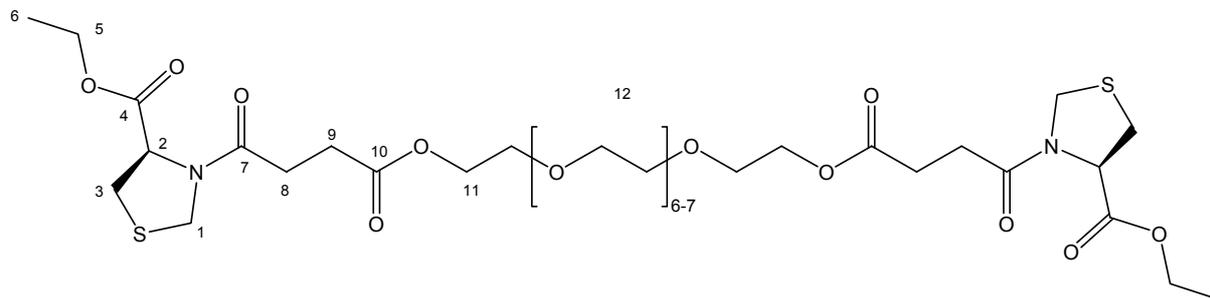
2,68 g (6,26 mmol) *O*-(2-Methansulfonylethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) und 1,01 g (6,26 mmol) (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) werden in einem 10 mL Rundkolben mit Rückfluss-Kühler auf 80 °C erhitzt und für 3 h gerührt. Nach dieser Zeit wird der Rückfluss-Kühler gegen eine Criegee-Apparatur ausgetauscht und die entstandene Methansulfonsäure wird bei einem Druck von 20 mbar und einer Temperatur von 170 °C abdestilliert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit kaltem Wasser gewaschen.

#### 4.5.13 *O,O'*-Bis[4-oxo-4-(2,2-dimethyl-4-carboxy-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (71)



1,98 g (10 mmol) 4-DMTHydrochlorid (**1**) und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin werden in 50 mL THF in einem 250 mL Dreihalskolben mit Rückfluss-Kühler und Tropftrichter vorgelegt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung aus 6,37 g (10 mmol) *O,O'*-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) in 50 mL THF zugetropft. Die Lösung wird auf RT erwärmt und für 8 h gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Dichlormethan wird die Mischung mit jeweils 50 mL 1 N HCl, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt.

#### 4.5.14 O,O'-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (72)



##### Methode A:

3,23 g (20 mmol) (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) und 2,02 g (2,79 mL; 20 mmol) Triethylamin werden in 20 mL THF in einem 100 mL Einhalskolben vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus 6,37 g (10 mmol) O,O'-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) in 20 mL THF wird unter Rühren zugetropft. Die Lösung wird auf RT erwärmt und für 8 h gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Dichlormethan wird die Mischung mit jeweils 50 mL 1 N HCl, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt.

**Ausbeute:** 7,09 g (8 mmol ≙ 80 % d. Th.) orange-braune Flüssigkeit

##### Methode B:

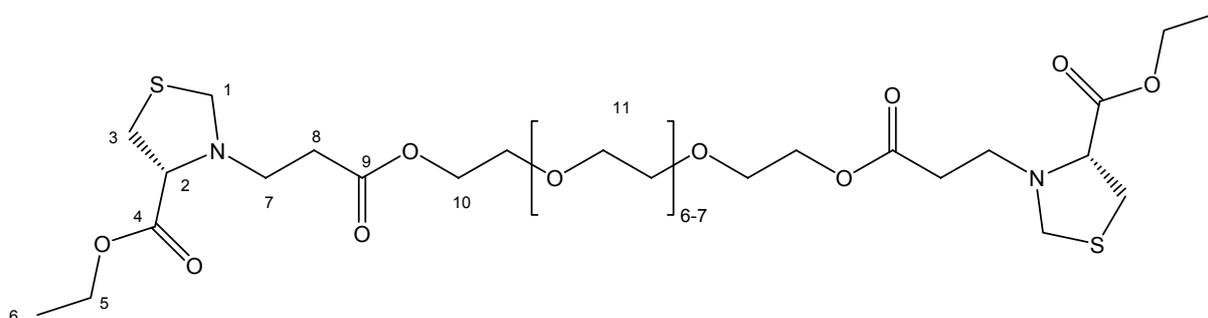
0,9 g (3,44 mmol) 3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**), 3,69 g (9,22 mmol) PEG<sub>400</sub>, 1,45 g (7,02 mmol) DCC und 0,09 g (0,76 mmol) DMAP werden zusammen in 10 mL Dichlormethan gelöst und für 24 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und der Rückstand mit 1 N HCl, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): (Rotationsisomere)  $\delta$  [ppm] = 5,23 (dd, 2 H, H<sup>2b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>2b,3b'</sub> = 5,36 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2b,3b''</sub> = 2,48 Hz); 4,82 (dd, 2 H, H<sup>2a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>2a,3a'</sub> = 7,41 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,3a''</sub> = 3,74 Hz); 4,75 (d, 2 H, H<sup>1a'</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1a',1a''</sub> = 8,35 Hz); 4,60 (d, 2 H, H<sup>1b'</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1b',1b''</sub> = 9,46 Hz); 4,57 (d, 2 H, H<sup>1a''</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1a',1a''</sub> = 8,35 Hz); 4,29 (d, 2 H, H<sup>1b''</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1b',1b''</sub> = 9,46 Hz); 4,25-3,95 (m, 2 x 8 H, H<sup>5a</sup>, H<sup>5b</sup>, H<sup>11a</sup>, H<sup>11b</sup>); 3,70-3,40 (m, 2 x ~30 H, H<sup>12a</sup>, H<sup>12b</sup>); 3,40-3,25 (m, 2 H + 4 H, H<sup>3a'</sup>, H<sup>3b'</sup>, H<sup>3b''</sup>); 3,09 (dd, 2 H, H<sup>3a''</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3a',3a''</sub> = 11,98 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2a,3a''</sub> = 3,74 Hz); 2,80-2,30 (m, 2 x 8 H, H<sup>8a</sup>, H<sup>8b</sup>, H<sup>9a</sup>, H<sup>9b</sup>); 1,21 (t, 3 H, H<sup>6b</sup>); 1,17 (t, 3 H, H<sup>6a</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): (Rotationsisomere)  $\delta$  [ppm] = 172,25 (C<sup>7b</sup>); 172,19 (C<sup>7a</sup>); 169,93 u. 169,86 (C<sup>4b</sup>, C<sup>10b</sup>); 169,66 u. 169,24 (C<sup>4a</sup>, C<sup>10a</sup>); 69,78 u. 69,73 u. 68,24 (C<sup>12a</sup>, C<sup>12b</sup>); 63,34 (C<sup>11a</sup>, C<sup>11b</sup>); 61,59 (C<sup>2a</sup>, C<sup>2b</sup>); 60,94 (C<sup>5b</sup>); 60,91 (C<sup>5a</sup>); 47,99 (C<sup>1b</sup>); 47,96 (C<sup>1a</sup>); 33,94 (C<sup>8b</sup>); 32,26 (C<sup>8a</sup>); 29,06 u. 28,72 u. 28,58 u. 28,38 (C<sup>3a</sup>, C<sup>3b</sup>, C<sup>9a</sup>, C<sup>9b</sup>); 13,96 (C<sup>6a</sup>, C<sup>6b</sup>)

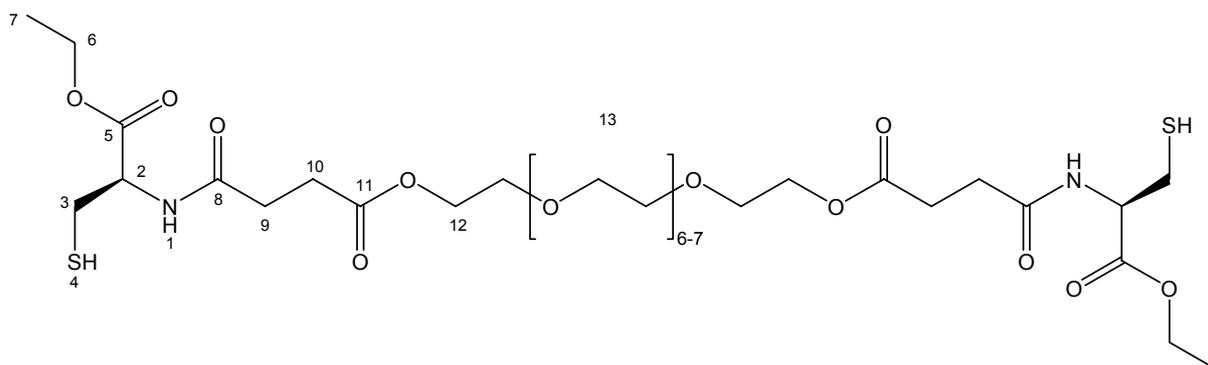
IR (Diamant)  $\hat{=}$   $[\text{cm}^{-1}] = 2934, 2869$  ( $\nu$ ,  $\text{CH}_3, \text{CH}_2, \text{CH}$ , m);  $1732$  ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ -Ester, s);  $1657$  ( $\nu$ ,  $\text{C}=\text{O}$ -Amid, s);  $1173$  ( $\delta$ ,  $\text{C}-\text{O}$ -Ester, s);  $1098$  ( $\delta$ ,  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ , s); weitere Banden:  $1413, 1370, 1348, 1299, 1242, 1130, 1027, 948, 858$

#### 4.5.15 O,O'-Bis[3-(4-(ethoxycarbonyl)-thiazolidin-3-yl)propionyl]-PEG<sub>400</sub> (73)<sup>[135, 136]</sup>



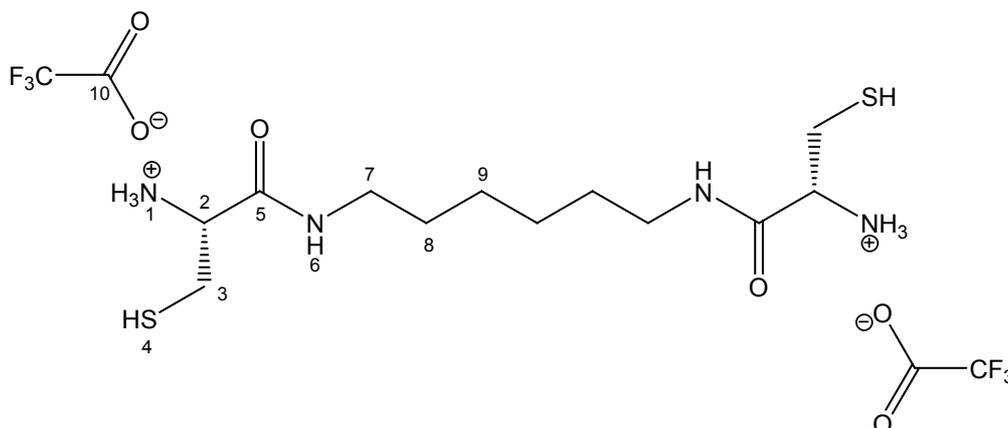
2,13 g (13,21 mmol) (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**), 3,36 g (6,61 mmol) PEG<sub>400</sub>-diacrylat (**44**) und 0,24 g (13,21 mmol) Wasser werden gemischt und jeweils ein Drittel in drei Mikrowellengefäße mit Rührfisch gefüllt. Die erste Mischung wird bei RT für 24 h gerührt, die zweite bei 80 °C für 8 h und die dritte in der Mikrowelle ( $T_{\text{max}} = 80$  °C,  $p_{\text{max}} = 15$  bar, Leistung: 10 W, ramp time = 2 min, hold time = 13 min, mit aktiver Kühlung und unter Rühren).

#### 4.5.16 O,O'-Bis[4-oxo-4-(1-ethoxycarbonyl-2-mercaptoethyl)-amino-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (74)



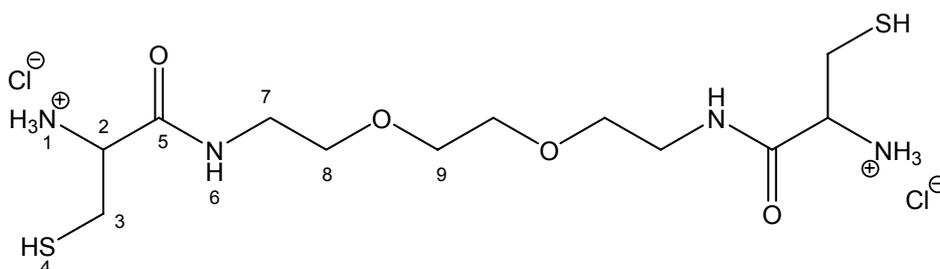
7,09 g (8 mmol) O,O'-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (**72**) werden in 20 mL konzentrierter Salzsäure gelöst und die Mischung über Nacht gerührt. Nach neutralisieren mit  $\text{NaHCO}_3$  wird mit einer Mischung aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit TFA ausgeschüttelt und das Lösungsmittel dann im Vakuum entfernt. Nach erneutem Lösen in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird die organische Phase mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und dann im Vakuum eingeeengt.

#### 4.5.17 1,6-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-hexan-bis-trifluoroacetat (75)<sup>[138]</sup>



1 g (1,2 mmol) 1,6-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-hexan (**55**) werden in einer Mischung aus 15 mL Dichlormethan und 5 mL Trifluoressigsäure gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Die Mischung wird im Vakuum konzentriert und der sirupartige Rückstand dann in einer Mischung aus 15 mL EtOH und 15 mL Wasser aufgenommen. Diese Mischung wird für weitere 3 h bei RT gerührt, im Vakuum konzentriert und in der Hitze in Toluol gelöst. Das Toluol wird drei mal azeotrop abdestilliert der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase mit konzentrierter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt.

#### 4.5.18 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-hydrochlorid (76)



Methode A:

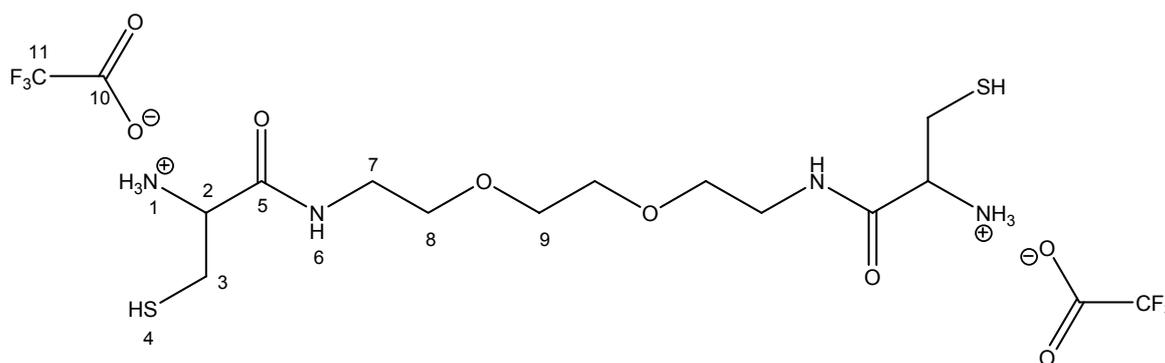
0,64 g (1,1 mmol) 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**) werden in 10 mL absolutem Dioxan gelöst. Bei 0 °C werden 30 mL einer 6,5 N HCl/Dioxan-Lösung zugetropft und für 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Das LM wird einrotiert und der Rückstand wird in 2 N  $\text{HCl}_{\text{aq}}$  aufgenommen und für weitere 6 h gerührt. Nach Entfernen des LM wird das Produkt im Vakuum getrocknet.

Methode B:

0,635 g (1 mmol) 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**) werden in einer Mischung aus 10 mL  $\text{HCl}_{\text{konz.}}$  und 20 mL Wasser gelöst und bei 50 °C für 3 h

gerührt. Nach Entfernen des LM wird der Rückstand in EtOH/Wasser aufgenommen, für weitere 30 min. gerührt und das LM dann im Vakuum wieder entfernt. Das Rohprodukt wird im HV getrocknet.

#### 4.5.19 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (77)<sup>[173-175]</sup>



0,37 g (0,58 mmol) 1,8-Bis[(3-*N*-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**) werden in einer Mischung aus 7 mL Dichlormethan und 3,5 mL Trifluoroessigsäure gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, der sirupartige Rückstand in 7 mL Wasser-EtOH (1:1 v/v) aufgenommen und für 3 h gerührt. Nach entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 0,3 g (0,52 mmol  $\equiv$  89 % d. Th.) farblos-gelblicher Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  [ppm] = 4,16 (t, 2 H, H<sup>2</sup>); 3,66 (m, 4 H, H<sup>9</sup>); 3,63 (t, 4 H, H<sup>8</sup>); 3,52 (m, 2 H, H<sup>7</sup>); 3,39 (m, 2 H, H<sup>7'</sup>); 3,06 (dd, 2 H, H<sup>3</sup>); 3,03 (dd, 2 H, H<sup>3''</sup>)

**<sup>13</sup>C-NMR** (125,76 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  [ppm] = 168,27 (C<sup>5</sup>); 163,15 (C<sup>10</sup>); 116,59 (C<sup>11</sup>); 69,75 (C<sup>8</sup>); 68,93 (C<sup>9</sup>); 54,82 (C<sup>2</sup>); 39,43 (C<sup>7</sup>); 25,22 (C<sup>3</sup>)

**IR** (Diamant)  $\hat{=}$  [cm<sup>-1</sup>] = 3303, 3224 ( $\nu$ , NH-Amid, m (br)); 3099 ( $\nu$ , NH-Ammonium-Salz, m (br)); 2943, 2883 ( $\nu$ , CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, s); 2566 ( $\nu$ , SH, w); 1665 ( $\nu$ , C=O-Amid I, s); 1561 ( $\nu$ , C=O-Amid II, s); 1433 ( $\delta$ , CH<sub>2</sub>, w); 1140 ( $\delta$ , C-O-C, s u. C-F); weitere Banden: 1777, 1510, 798, 724, 704

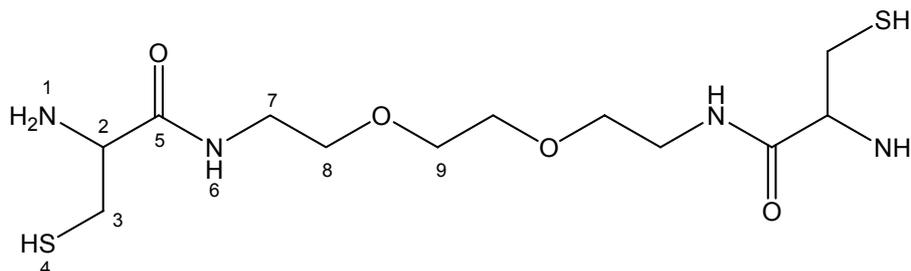
**MS** (FAB):  $m/z$  = 395 ([M-2\*TFA+K]<sup>+</sup>); 355 ([M-2\*TFA-H]<sup>+</sup>); 113 ([TFA]<sup>-</sup>)

**Elementaranalyse:** C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (582,54)

berechnet: 32,99 % C 4,84 % H 9,62 % N

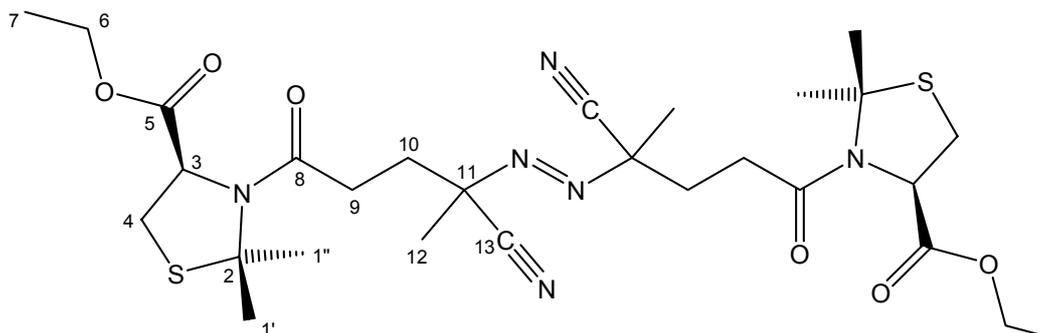
gefunden: 36,35 % C 5,13 % H 8,08 % N (Reste von Wasser und Ethanol)

#### 4.5.20 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan (78)



0,58 g (1 mmol) 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amino-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) werden in 5 mL 5 N NaOH<sub>aq</sub> für 3 h gerührt. Die Lösung wird dann mit Salzsäure auf pH 6 eingestellt und dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt.

#### 4.5.21 4,4'-Azobis[4-cyano-1-(2,2-dimethylthiazolidin-3-yl-4-carbonsäureethylester)-pentan-1-on]\* (80/81)



Methode A:

3,79 g (20 mmol) 4-DMT-ethylester (**14**), 2,8 g (10 mmol) 4,4'-Azobis(4-cyano-valeriansäure) und 7,28 g (24 mmol) 2-Isobutoxy-1-isobutoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (IIDQ) werden in 25 mL Dichlormethan gelöst und für 20 h bei RT gerührt. Die Lösung wird mit je 20 mL 0,5 N HCl, 0,5 N NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das LM im Vakuum entfernt.

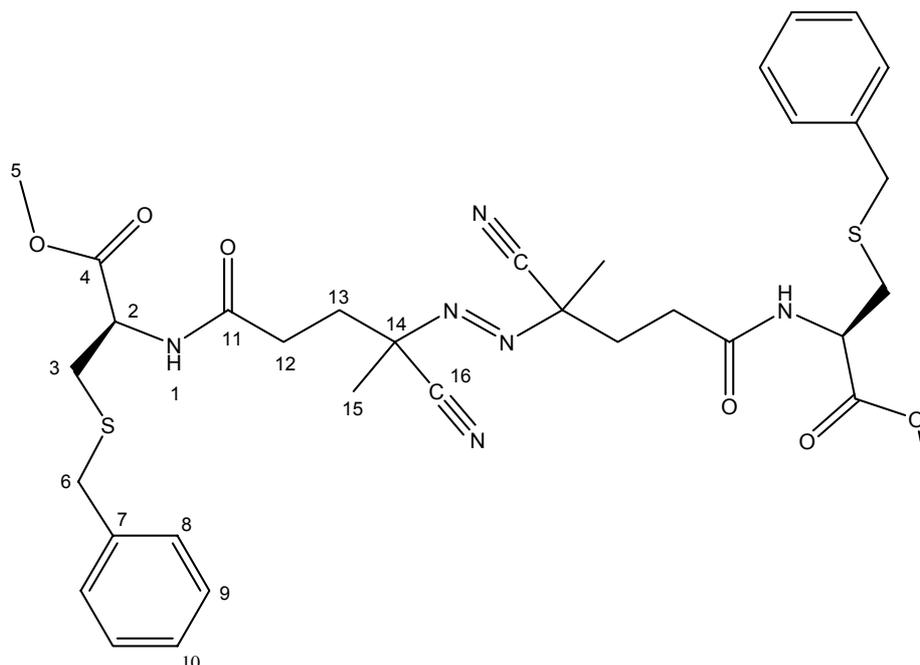
Methode B:

2,8 g (10 mmol) 4,4'-Azobis(4-cyano-valeriansäure) werden in 35 mL THF gelöst und mit 1,98 g (2,77 mL; 19,6 mmol) Triethylamin neutralisiert. Die Lösung wird auf -15 °C gekühlt und langsam mit 4,3 g (3,3 mL; 40 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Danach wird bei -10 °C eine Lösung aus 4,7 g

\* 2-[1-Cyano-4-(2,2-dimethyl-thiazolidin-3-yl-4-carbonsäureethylester)-1-methyl-4-oxo-butylazo]-5-(2,2-dimethyl-thiazolidin-3-yl-4-carbonsäureethylester)-2-methyl-5-oxo-pentannitril

(25 mmol) 4-DMT-ethylester (**14**) in 20 mL THF zugetropft und die Mischung für 8 h gerührt. Das LM wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser und NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

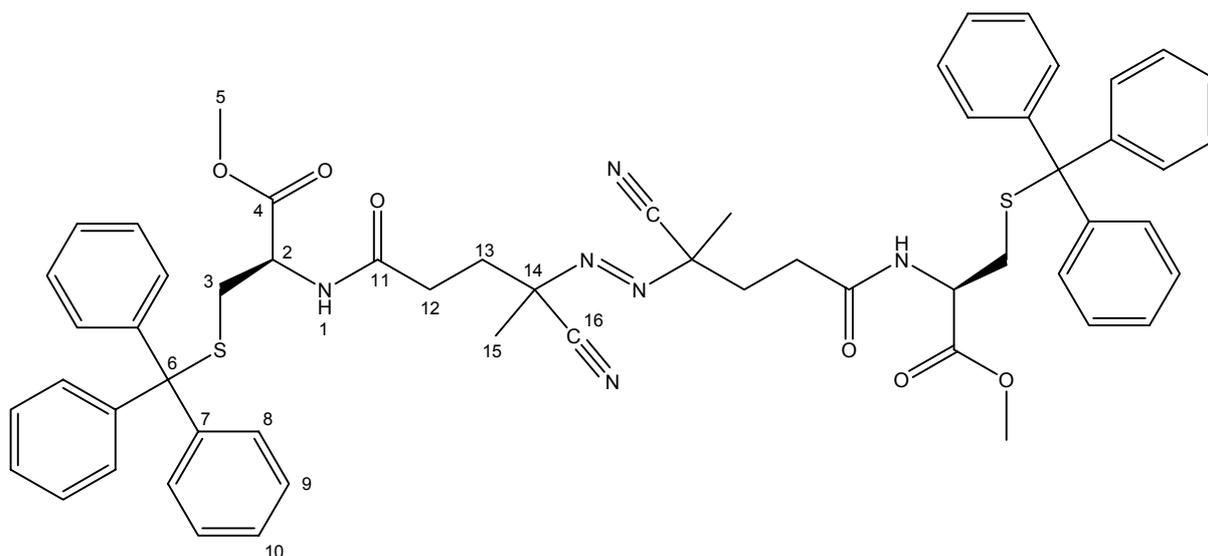
#### 4.5.22 4,4'-Azobis[4-cyano-N-(1-benzylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid]\* (**82**)



0,68 g (2,4 mmol) 4,4'-Azobis(4-cyano-valeriansäure) werden in 10 mL THF gelöst und mit 0,49 g (0,67 mL; 4,8 mmol) Triethylamin neutralisiert. Die Lösung wird auf -15 °C gekühlt und langsam mit 1,04 g (0,8 mL; 9,6 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Danach wird bei -10 °C eine Lösung aus 1,31 g (5 mmol) S-Benzyl-L-cysteinmethylester-hydrochlorid (**9**) und 0,51 g (0,7 mL; 5 mmol) in 10 mL THF zugetropft und die Mischung für 20 h gerührt. Das LM wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 10 %iger HCl, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

\* 3-Benzylsulfanyl-2-{4-[3-(2-benzylsulfanyl-1-methoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-1-cyano-1-methylpropylazo]-4-cyano-4-methylbutyrylamino}-propionsäuremethylester

### 4.5.23 4,4'-Azobis[4-cyano-N-(1-tritylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid]\* (83)

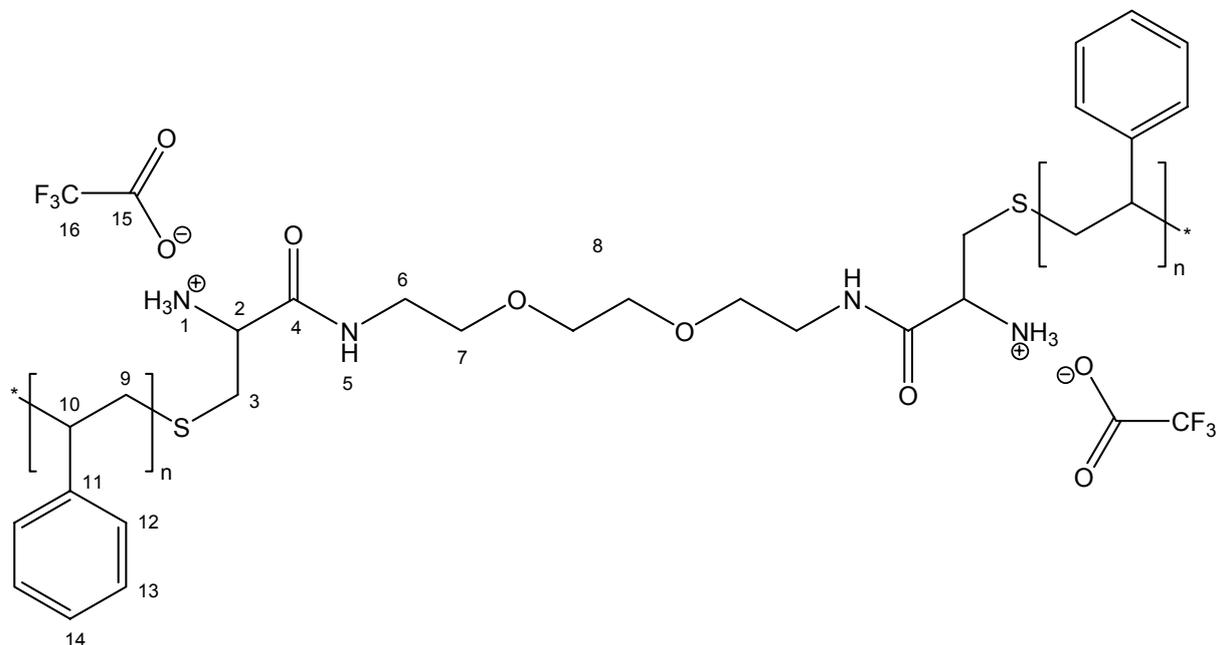


0,68 g (2,4 mmol) 4,4'-Azobis(4-cyano-valeriansäure) werden in 10 mL THF gelöst und mit 0,49 g (0,67 mL; 4,8 mmol) Triethylamin neutralisiert. Die Lösung wird auf  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam mit 1,04 g (0,8 mL; 9,6 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Danach wird bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine Lösung aus 2,07 g (5 mmol) S-Trityl-L-cysteinmethylester-hydrochlorid (**10**) und 0,51 g (0,7 mL; 5 mmol) in 10 mL THF zugetropft und die Mischung für 20 h gerührt. Das LM wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit 10 %iger HCl,  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet.

\* 2-{4-Cyano-4-[1-cyano-3-(1-methoxycarbonyl-2-tritylsulfanyl-ethylcarbamoyl)-1-methyl-propylazo]-4-methyl-butrylamino}-3-tritylsulfanyl-propionsäuremethylester

## 4.6 Polymerisationen

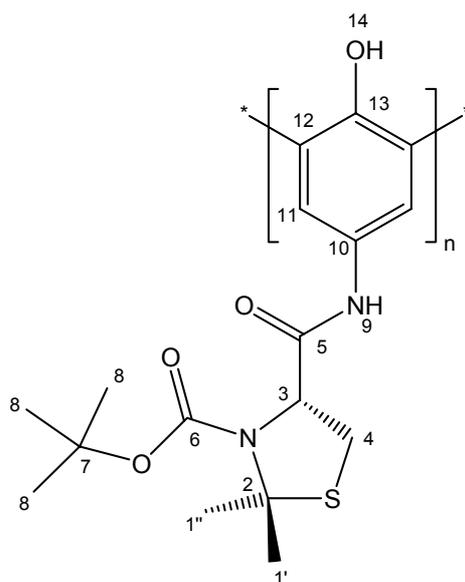
### 4.6.1 PS-77-PS (79)<sup>[23]</sup>



In einem 100 mL Rundkolben werden 0,75 g (1,29 mmol) 1,8-Bis[(3-Mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) und 1,34 g (12,9 mmol) Styrol in 20 mL Ethanol gelöst. Der Kolben wird unter Rühren jeweils dreimal evakuiert und dann mit Stickstoff gespült. Unter Stickstoffgegenstrom werden 21,2 mg (0,129 mmol) AIBN zugegeben und der Reaktionskolben mit einem Rückflusskühler versehen. Unter Rühren wird das Reaktionsgemisch auf 80 °C erhitzt und zur vollständigen Polymerisation acht Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Zur Isolierung des Polymers wird das Ethanol im Vakuum abdestilliert und das Polymer in Dichlormethan aufgenommen und aus *n*-Hexan ausgefällt.

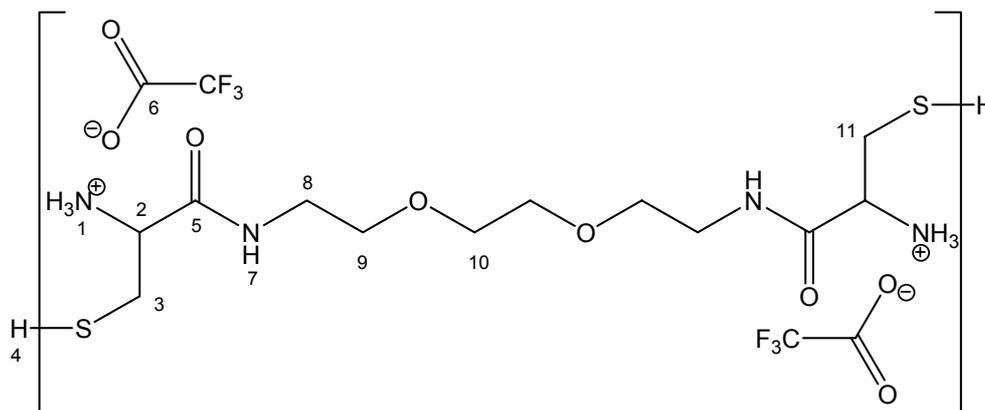
**Ausbeute:** 0,85 g (≅ 41 % d. Th.) mintgrüner Feststoff (wird an der Luft braun)

#### 4.6.2 Polyphenol 85<sup>[152]</sup>



0,35 g (1 mmol) 3-*N*-Boc-4-(4-hydroxy-phenylcarbamoyl)-DMT (**85**) werden in 2 mL Phosphatpuffer (pH-7) suspendiert und mit 11,4 mL Dioxan (15 : 85 v/v) versetzt. Zu dieser Lösung werden 2 mg (0,15 mg/mL) HRP gegeben. Unter ständigem Rühren werden alle 15 min. 20mal je 3,8  $\mu$ L 30%iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung für weitere 24 h bei RT an der Luft gerührt.

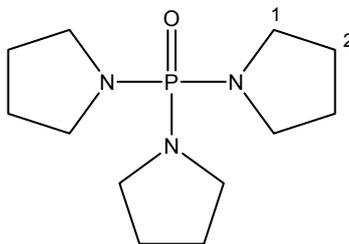
#### 4.6.3 Polydisulfid 86<sup>[153]</sup>



In vier 5 mL Rundkolben werden je 1 mL Trifluoroethanol und 0,58 g (1 mmol) 1,8-Bis[(1-Mercapto-2-amino-ethyl-2-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) vorgelegt. In diese Lösungen werden unter ständigem Rühren jeweils 124,72 mg (112,36  $\mu$ L; 1,1 equiv.), 249,44 mg (224,72  $\mu$ L; 2,2 equiv.), 623,6 mg (561,8  $\mu$ L; 5,5 equiv.) bzw. 1,2472 g (1,1236 mL; 11 equiv.) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gegeben und für 24 h gerührt. Das LM wird im Vakuum entfernt und überschüssiges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> vernichtet.

## 4.7 Synthese der Kupplungsreagenz PyCloP

### 4.7.1 Tripyrrolidinophosphinoxid (**59**)<sup>[99, 176]</sup>



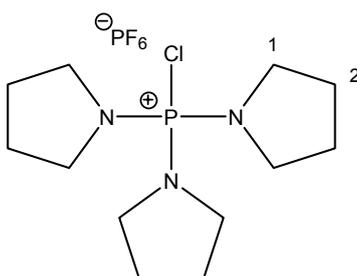
In einem 1 L Dreihalskolben mit Rückfluss-Kühler und Tropftrichter werden 43,26 g (0,608 mol) Pyrrolidin und 60,73 g (84,5 mL; 0,6 mol) Triethylamin in 200 mL absolutem Toluol vorgelegt und auf  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. 30,95 g (0,2 mol) Phosphoryltrichlorid in 200 mL absolutem Toluol werden unter Rühren innerhalb von 3 h zugetropft. Dabei darf die Temperatur nicht über  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  steigen. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch über Nacht stehen gelassen und dann für 8 h unter RG gekocht. Nach abkühlen der Lösung wird diese über eine 10 cm Fritte mit Kieselgel abfiltriert. Diese wird mit 400 mL EE nachgewaschen. Das LM wird entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert ( $100\text{-}105\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $2,2 \cdot 10^{-2}$  mbar)

**Ausbeute:** 23,9 g (93,3 mmol  $\equiv$  46 % d. Th.) farblos-gelblicher Feststoff

#### Elementaranalyse:

berechnet: 56,01 % C 9,40 % H 16,33 % N

### 4.7.2 Chlorotripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat (**60**)<sup>[99, 176]</sup>



15,11 g (59 mmol) Tripyrrolidinophosphinoxid (**59**) werden in 8 mL Dichlormethan vorgelegt und unter Rühren innerhalb von 20 min. mit 9,29 g (60,6 mmol) frisch destilliertem Phosphoryltrichlorid in 8 mL Dichlormethan versetzt. 11,16 g (60,6 mmol) Kaliumhexafluorophosphat werden in 80 mL Wasser gelöst und nach 2 h zu der Reaktionsmischung gegeben. Nach 10 min. intensivem Rühren werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die Wässrige Phase wird dreimal mit je 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 80 mL Wasser gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in 100 mL EE aufgenommen und mit einem Föhn

erwärmt. Beim abkühlen im Tiefkühlschrank fällt das Produkt als farbloser Niederschlag aus. Dieser wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 21,72 g (51,5 mmol  $\equiv$  87 % d. Th.) farblos, kristalliner Feststoff

**IR** (Diamant)  $\hat{a}$  [ $\text{cm}^{-1}$ ] = 2980, 2959, 2886 ( $\nu$ ,  $\text{CH}_2$ , s); 1451 ( $\delta$ ,  $\text{CH}_2$ , w); weitere Banden: 1256, 1214, 1139, 1074 1025, 830

**Elementaranalyse:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{ClF}_6\text{P}_2\text{N}_3$  (421,73)

berechnet: 34,18 % C    5,74 % H    9,96 % N

gefunden: 34,31 % C    5,56 % H    9,98 % N

**Smp:** 157,1 °C

## 5 Anhang

### 5.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1:	lineares AB-Diblockcopolymer und lineares ABA-Terblockcopolymer.....	2
Abbildung 1-2:	Blockcopolymermicelle in einem selektivem Lösungsmittel. Der unlösliche Block ist von dem solvatisierten Block umgeben.....	3
Abbildung 1-3:	Beispiel für den Aufbau von Multisegmentcopolymeren mittels Stufenreaktionen.....	3
Abbildung 1-4:	Transformation des Polymerisationsmechanismus zur Herstellung von Blockcopolymeren.....	4
Abbildung 1-5:	Synthese von Blockcopolymeren durch schrittweise Zersetzung von Polyazoinitatoren (Der Abbruch durch Kombination ist der Vereinfachung wegen nicht berücksichtigt).....	4
Abbildung 1-6:	Nukleophile, carboxylsubstituierte, elektrophilaktivierte, sulfhydryl-selektive PEGs und PEGs mit aktivierten Esterendgruppen.....	6
Abbildung 1-7:	Heterofunktionelle PEGs, Vinyl-Derivate und Silane.....	7
Abbildung 1-8:	Terminierung durch Rekombination (oben) und Disproportionierung (unten) bei der Polymerisation von Vinylmonomeren.....	16
Abbildung 1-9:	Bildung von Oligomeren oder Telomeren durch Kettentransferreaktion.....	16
Abbildung 1-10:	Polymere mit zwei Initiatorfragmenten an den Kettenenden durch Kettenübertragungsreaktionen.....	17
Abbildung 1-11:	Thermolytische bzw. photolytische Dissoziation von Inifertern des A-B-Typs.....	17
Abbildung 1-12:	Phenyltriphenylmethan und Benzyl- <i>N,N</i> -diethyldithiocarbamat als Iniferterbeispiele für den A-B-Typ (Der grüne Molekülteil bildet das reaktive Radikal, der Rote das weniger- bzw. nichtreaktive Radikal).....	18
Abbildung 1-13:	Thermolytische bzw. photolytische Dissoziation von Inifertern des B-B-Typs.....	18
Abbildung 1-14:	Tetraphenylsuccinodinitril und Tetraethylthiuramdisulfid als Iniferterbeispiele für den B-B-Typ.....	19
Abbildung 1-15:	Produkte bei der Polymerisation mit einem Zwei-Komponenten-Iniferter.....	19
Abbildung 1-16:	Zweikomponenten-Iniferter-System bestehend aus 4,4'-Azobisvaleriansäure und Dithioglykolsäure.....	19
Abbildung 1-17:	Idealer Polymerisationszyklus unter Verwendung von thiolhaltigen Kettenüberträgern.....	20
Abbildung 1-18:	PVA- <i>b</i> -PAS durch radikalische Polymerisation von Vinylacetat in Gegenwart von Thioessigsäure, alkalische Methanolyse und	

	anschließende Block-polymerisation von Acrylsäure mit einem Redoxinitiator .....	21
Abbildung 1-19:	radikalische Polymerisation unter Einsatz eines funktionalisierten Mercaptans als Regler .....	21
Abbildung 1-20:	Thiolhaltiges Mikrogel als Kettenüberträger in Propfpolymerisationen .....	22
Abbildung 1-21:	Synthese von PVC und anschließende radikalische Polymerisation mit MMA bzw. TrtMA .....	23
Abbildung 1-22:	Polymerisation von Mercaptoessigsäureestern mit Styrol in Benzol .....	24
Abbildung 1-23:	Polarisierter Übergangszustand beim Wasserstofftransfer .....	24
Abbildung 1-24:	Polymerisation von Mercaptoessigsäureestern mit Styrol in Acetonitril und Acetonitril-Wasser-Mischungen .....	25
Abbildung 1-25:	Polymerisation von Mercaptoessigsäureestern mit fluorierten Acrylaten .....	25
Abbildung 1-26:	Polysulfide aus PEG-Bismethacrylaten und Schwefelwasserstoff und deren radikalische Polymerisation mit fluorierten Acrylaten und Methacrylaten .....	26
Abbildung 2-1:	Verknüpfung von Cystein und PEG über Säuregruppe .....	29
Abbildung 2-2:	Verknüpfung von Cystein und PEG über Aminogruppe .....	29
Abbildung 2-3:	Synthese des <i>N</i> -Hydroxysuccinimid-aktivierten Esters von 3-Boc-4-DMT ( <b>4</b> ) .....	31
Abbildung 2-4:	Racemisierung von Aminosäuren mit Basen über Enolisierungsmechanismus .....	32
Abbildung 2-5:	Stabilisierung des Enolat-Übergangszustandes bei Cystein .....	32
Abbildung 2-6:	Synthese von (4 <i>R</i> )-3-Boc-4-THZ ( <b>8</b> ) .....	33
Abbildung 2-7:	Säurekatalysierte Epimerisierung an C(2) bei monosubstituierten 4-THZ-Derivaten über Schiffsche Basen .....	34
Abbildung 2-8:	Nukleophiler Angriff an sp <sup>2</sup> -hybridisierte Kohlenstoffe .....	34
Abbildung 2-9:	5- <i>endo-trig</i> -Ringschluss von 4-Mercapto-2-methylenbutansäuremethylester zu Tetrahydrothiophen-3-carbonsäuremethylester .....	35
Abbildung 2-10:	Synthese von ( <i>R</i> )- <i>S</i> -Benzyl-cysteinmethylester ( <b>9</b> ) und ( <i>R</i> )- <i>S</i> -Trityl-cysteinmethylester ( <b>10</b> ) .....	35
Abbildung 2-11:	β-Eliminierung bei Cysteinderivaten .....	36
Abbildung 2-12:	Synthese von 4-DMT-ethylester ( <b>14</b> ) .....	37
Abbildung 2-13:	Reaktion von 4-THZ-ethylester ( <b>15</b> ) und 4-DMT-ethylester ( <b>14</b> ) mit Bernsteinsäureanhydrid .....	38
Abbildung 2-14:	500 MHz <sup>1</sup> H-NMR von (4 <i>R</i> )-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester ( <b>16</b> ) in CDCl <sub>3</sub> .....	39
Abbildung 2-15:	<i>cis/trans</i> -Rotationsisomerie bei Prolinanaloga in Peptidsequenzen .....	39
Abbildung 2-16:	Polyethylenglykolderivate mit nukleofugen Gruppen .....	41
Abbildung 2-17:	Gabriel-Synthese von primären Aminen .....	42

Abbildung 2-18:	PEG-Aminoderivate durch Gabriel-Synthese.....	43
Abbildung 2-19:	Synthese aromatischer PEG-Aminoderivat am Beispiel von O,O'-Bis(4-aminophenyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>40</b> ).....	43
Abbildung 2-20:	Synthese des aliphatischen PEGMME Derivats O-[2-(1,6-Diaminohexyl)ethyl]-PEGMME <sub>350</sub> ( <b>42</b> ).....	44
Abbildung 2-21:	Synthese von PEG <sub>400</sub> -diacrylat ( <b>44</b> ) aus PEG <sub>400</sub> und Acryloylchlorid.....	45
Abbildung 2-22:	Synthese von O,O'-Bis(3-carboxypropionyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>45</b> ) bzw. O,O'-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG <sub>400</sub> ( <b>46</b> ).....	46
Abbildung 2-23:	Syntheserouten für die Herstellung von Thiolen.....	46
Abbildung 2-24:	GPC-Kurven des Eduktes <b>20</b> und des Disulfids aus der Reaktion zu Verbindung <b>50</b> .....	47
Abbildung 2-25:	Herstellung von Thiolen mit Hexamethyldisilathian und TBAF....	48
Abbildung 2-26:	Massenspektrum von <b>53</b> mit nicht umgesetztem <b>20</b> und Disulfid (s. a. Tabelle 2-1).....	48
Abbildung 2-27:	Tetraedrales Übergangszustand im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Peptidbildung.....	50
Abbildung 2-28:	Konformationen im Übergangszustand der Peptidbildung.....	50
Abbildung 2-29:	Syntheseversuch von 1,6-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]hexan ( <b>55</b> ).....	51
Abbildung 2-30:	Anchimerer Unterstützung durch die N-Hydroxysuccinimidylgruppe bei Amidbildungen.....	52
Abbildung 2-31:	Reaktion von 3-Boc-4-DMT-N-hydroxysuccinimidylester ( <b>4</b> ) mit kurzkettingen Aminen.....	53
Abbildung 2-32:	200 MHz <sup>1</sup> H-NMR des Rohproduktes aus der Reaktion von 3-Boc-4-DMT-N-hydroxysuccinimidylester ( <b>4</b> ) mit 4,4'-Diaminodiphenylmethan in CDCl <sub>3</sub> .....	54
Abbildung 2-33:	200 MHz <sup>1</sup> H-NMR des Rohproduktes aus der Reaktion von 3-Boc-4-DMT-N-hydroxysuccinimidylester ( <b>4</b> ) mit 1,6-Diaminohexan in CDCl <sub>3</sub> .....	54
Abbildung 2-34:	500 MHz <sup>1</sup> H-NMR des Rohproduktes aus der Reaktion von 3-Boc-4-DMT-N-hydroxysuccinimidylester ( <b>4</b> ) mit 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan in CDCl <sub>3</sub> .....	55
Abbildung 2-35:	Synthese des Kupplungsreagens PyCloP ( <b>60</b> ).....	56
Abbildung 2-36:	Mechanismus der PyCloP unterstützten Aminosäurekupplung...	56
Abbildung 2-37:	Bildung von NCA aus N <sup>α</sup> -Boc-geschützten Aminosäuren mit PyCloP.....	57
Abbildung 2-38:	Bildung von N-Me-NCA aus N <sup>α</sup> -Me-N <sup>α</sup> -Boc-Aminosäuren mit PyCloP.....	57
Abbildung 2-39:	500 MHz <sup>1</sup> H-NMR von 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan ( <b>56</b> ) in CDCl <sub>3</sub> nach säulenchromatographischer Aufarbeitung.....	58

- Abbildung 2-40: Kupplungsversuch von (4*R*)-3-Boc-4-DMT (**3**) mit O-[2-(1,6-Diaminohexyl)ethyl]-PEGMME<sub>350</sub> (**42**) mit PyCloP (**60**) als Kupplungsreagenz ..... 59
- Abbildung 2-41: DC Vergleich (CHCl<sub>3</sub> : MeOH 9 : 1) der Edukte **3**, **42** und **60** mit dem Rohprodukt von **61** und den vereinigten Fraktionen nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie..... 59
- Abbildung 2-42: Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **55**, **42** und **61**..... 60
- Abbildung 2-43: Hauptprodukte bei der Synthese von Peptiden und Aminosäuren mittels DCC..... 61
- Abbildung 2-44: Bildung von 2-Alkoxy-5-oxazolonen aus O-Acylisoharnstoff bzw. gemischten Anhydriden und die Weiterreaktion zu N-Carboxyanhydriden ..... 62
- Abbildung 2-45: Bildung der N-Acyl-N,N'-dialkylharnstoffe aus O-Acylisoharnstoff und Inhibierung in saurer Lösung..... 63
- Abbildung 2-46: Kupplung von (4*R*)-3-Boc-4-DMT (**3**) und einem kommerziell erhältlichen Polyetheramin (**62**) mit DCC zu α,ω-Bis[N-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)]-polyetheramin (**63**) ..... 64
- Abbildung 2-47: Mit HOSu und HOBT aktivierte Ester ..... 65
- Abbildung 2-48: Reaktion des aktivierten Esters **4** mit PEG-Aminen ..... 66
- Abbildung 2-49: FTIR-Spektrum des Rohprodukts **64** (blau) im Vergleich mit den Edukten **4** (rot) und **40** (grün)..... 67
- Abbildung 2-50: 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR von O,O'-Bis[4-(3-Boc-DMT-4-carbonyl)aminophenyl]-PEG<sub>400</sub> (**64**) in CDCl<sub>3</sub> nach säulenchromatographischer Aufarbeitung..... 67
- Abbildung 2-51: Aktivierungsschritt bei der Methode der gemischten Anhydride.. 68
- Abbildung 2-52: Alkyloxycarbonylammoniumkomplex..... 69
- Abbildung 2-53: Kupplungsschritt bei der Methode der gemischten Anhydride .... 69
- Abbildung 2-54: Konkurrenzreaktion zwischen Amid- und Urethanbildung bei gemischten Anhydriden..... 70
- Abbildung 2-55: Kupplungsversuch von **3** mit den Aminen **31** bzw. **62** nach der Methode der gemischten Anhydride..... 71
- Abbildung 2-56: 200 MHz <sup>1</sup>H-NMR des Rohproduktes nach erster Aufarbeitung aus der Reaktion von (4*R*)-3-Boc-4-DMT (**3**) mit O,O'-Bis(2-aminoethyl)-PEG<sub>400</sub> (**31**) in CDCl<sub>3</sub>..... 71
- Abbildung 2-57: Nukleophile Substitution mit Aminen als Nukleophil ..... 72
- Abbildung 2-58: Syntheseversuch von 3-PEGMME<sub>350</sub>-4-DMT-ethylester (**69**) aus **13** bzw. **14** mit **26**..... 73
- Abbildung 2-59: HOMO (oben) und Elektronendichteverteilung (unten) von (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) und (4*R*)-4-DMT-ethylester (**14**) (Hartree-Fock 6-31G\*). Die Farben geben das Ladungspotential wieder (rot: negatives Potential, blau positives Potential) ..... 75
- Abbildung 2-60: Reaktion von (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) mit O-(2-Methansulfonyl)ethyl)-PEGMME<sub>350</sub> (**24**) in Substanz ..... 75

- Abbildung 2-61: Aminolyse von *O,O'*-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) mit (4*R*)-4-DMT-hydrochlorid (**1**) ..... 76
- Abbildung 2-62: Aminolyse von *O,O'*-Bis(3-(chlorocarbonyl)propionyl)-PEG<sub>400</sub> (**46**) mit (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) ..... 77
- Abbildung 2-63: 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR von *O,O'*-Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonylthiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG<sub>400</sub> (**72**) in CDCl<sub>3</sub> ..... 78
- Abbildung 2-64: Veresterung von (4*R*)-3-(3-Carboxypropionyl)-4-THZ-ethylester (**16**) mit PEG<sub>400</sub> ..... 79
- Abbildung 2-65: 1,2-Addition gegenüber 1,4-Addition eines Nucleophils an vinyloge Carbonylverbindungen ..... 80
- Abbildung 2-66: 1,4-Addition von (4*R*)-4-THZ-ethylester (**15**) and PEG<sub>400</sub>-diacrylat (**44**) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (a: RT, b: MW 80 °C, c: 80 °C) ..... 81
- Abbildung 2-67: IR-Spektren der Rohprodukte aus der Michael-Addition von **15** an **44** (rot = RT, grün = 80 °C, blau = MW 80 °C) ..... 82
- Abbildung 2-68: Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **15**, **44** und dem Rohprodukt von **73** aus der Umsetzung in der Mikrowelle (neue Protonenresonanzen sind grün gekennzeichnet) ..... 83
- Abbildung 2-69: Vergrößerung des Bereichs 2,5 bis 4,5 ppm aus Abbildung 2-68 ... ..... 83
- Abbildung 2-70: Freisetzen der Cysteinderivate bei a) Verknüpfung über Säuregruppe und b) Verknüpfung über Aminogruppe ..... 84
- Abbildung 2-71: Abspalten der Boc-Schutzgruppe mit TFA und anschließende Entfernung von Aceton bzw. Formaldehyd. .... 85
- Abbildung 2-72: <sup>1</sup>H-NMR Protonenresonanzen bei verschiedenen 4-DMT- bzw. Cystein-Derivaten ..... 86
- Abbildung 2-73: Entfernung der Isopropylidengruppe mit Quecksilberchlorid und Schwefelwasserstoffgas ..... 87
- Abbildung 2-74: Abspaltungsversuch der Schutzgruppe von **72** ..... 87
- Abbildung 2-75: Abspalten der Boc-Schutzgruppe und der Isopropylidengruppe aus 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**) 88
- Abbildung 2-76: 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Hydrolyseprodukts von 1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan (**56**) in CDCl<sub>3</sub> ..... 89
- Abbildung 2-77: Polymerisationszyklus unter Verwendung von thiolhaltigen Kettenüberträgern mit Nebenreaktionen ..... 90
- Abbildung 2-78: Versuch der Polymerisation von Styrol mit 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) und AIBN in Ethanol ([AIBN]/[Styrol] = 0,01; [Thiol]/[Styrol] = 0,1; T = 80 °C; t = 8 h) ..... 91
- Abbildung 2-79: 500 MHz <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Produkts **79** der Polymerisation von Styrol mit 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat (**77**) und AIBN (in CDCl<sub>3</sub>) ..... 92

Abbildung 2-80:	GPC-Kurve des Produkts <b>79</b> der Polymerisation von Styrol mit 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat ( <b>77</b> ) und AIBN (DMF (LiBr), 1 mL/min, 75 °C). UV- und RI-Detektor.....	93
Abbildung 2-81:	DSC-Kurve des Produkts der Polymerisation von Styrol mit 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat ( <b>77</b> ) und AIBN.....	94
Abbildung 2-82:	Mögliche Wege für den Aufbau von AB-Blockcopolymeren mit einem Cystein-Azoinitiator-Derivat.....	95
Abbildung 2-83:	Cysteinhaltige Azoinitiatoren.....	96
Abbildung 2-84:	200 MHz <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum des Produktgemischs aus der Reaktion von (4 <i>R</i> )-4-DMT-ethylester ( <b>14</b> ) mit 4,4'-Azobis(4-valeriansäure) in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester (in CDCl <sub>3</sub> ).....	97
Abbildung 2-85:	Bildung eines gemischten Anhydrids mit EEDQ bzw. IIDQ.....	97
Abbildung 2-86:	200 MHz <sup>1</sup> H-NMR-Spektren des Produktgemischs aus der Reaktion von ( <i>R</i> )- <i>S</i> -Benzyl-cysteinmethylesterhydrochlorid ( <b>9</b> ) mit 4,4'-Azobis(4-valeriansäure) in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester (in CDCl <sub>3</sub> ).....	98
Abbildung 2-87:	Vergleich der <sup>1</sup> N-NMR-Spektren von 4,4'-Azobis[4-cyano- <i>N</i> -(1-benzylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid] ( <b>82</b> ) und 4,4'-Azobis[4-cyano- <i>N</i> -(1-tritylsulfanylmethyl-essigsäuremethylester)-pentansäureamid] ( <b>83</b> ).....	99
Abbildung 2-88:	Polyrekombination und anschließende radikalische Polymerisation der Thiofunktion zum Aufbau von Propfcopolymeren.....	100
Abbildung 2-89:	Synthese von <i>N</i> -(4-Hydroxyphenyl)-(4 <i>R</i> )-3-Boc-4-DMT-amid <b>84</b> .....	101
Abbildung 2-90:	Postulierte HRP-katalysierte Polyrekombination von <b>84</b> zu <b>85</b> ..	101
Abbildung 2-91:	Oxidation der Thiofunktion von <b>77</b> mit Trifluorethanol und Wasserstoffperoxid zum Disulfid.....	102
Abbildung 2-92:	Cysteinsäurederivat von <b>77</b> durch Überoxidation mit Wasserstoffperoxid.....	103
Abbildung 3-1:	Blockcopolymerere durch radikalische Polymerisation von thiolterminierten Präpolymeren mit Vinyl- oder Acrylmonomeren ...	104
Abbildung 3-2:	Durch Reaktion von Cysteinderivaten mit Aceton bzw. Formaldehyd synthetisierte Thiazolidinderivate.....	104
Abbildung 3-3:	Beispiele für in dieser Arbeit synthetisierte PEG-Derivate mit aktivierten Endgruppen bzw. Aminoendgruppen.....	105
Abbildung 3-4:	1,8-Bis[(3-Boc-DMT-4-carbonyl)amino]-3,6-dioxaoctan ( <b>56</b> ).....	105
Abbildung 3-5:	<i>O,O'</i> -Bis[4-oxo-4-(4-ethoxycarbonyl-thiazolidin-3-yl)-butanoyl]-PEG <sub>400</sub> ( <b>72</b> ).....	106
Abbildung 3-6:	1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat ( <b>77</b> ).....	107

---

Abbildung 3-7:	Polymer aus der Polymerisation von 1,8-Bis[(3-mercapto-2-amono-propionyl)amino]-3,6-dioxaoctan-bis-trifluoroacetat ( <b>77</b> ) mit Styrol.....	107
Abbildung 3-8:	Michael-Addition von PEG-Sulfiden an Cysteinacrylat.....	108
Abbildung 3-9:	Mögliche Synthese eines Blockcopolymers durch den Wechsel des Polymerisationsmechanismus.....	108

## 5.2 Literaturverzeichnis

- [1] T. Endo, H. Kudo, F. Sanda, *Macromol. Chem. Phys.* **200**(5) (1999), 1232-1239.
- [2] S. R. Palit, M. Sukumar, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **9** (1971), 253-256.
- [3] J. S. Shukla, K. Singh, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **17** (1979), 531-538.
- [4] T. Sato, T. Okaya, *Makromol. Chem.* **194** (1993), 163-173.
- [5] T. Sato, K. Terada, J. Yamauchi, T. Okaya, *Makromol. Chem.* **194** (1993), 175-185.
- [6] T. Okaya, K. Kikuchi, Y. Morii, *Macromol. Chem. Phys.* **198** (1997), 2027-2034.
- [7] N. Kihara, C. Kanno, T. Fukutomi, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **35**(8) (1997), 1443-1451.
- [8] G. Wulff, I. Schulze, *Isr. J. Chem.* **17**(4) (1978), 291-297.
- [9] G. Wulff, I. Schulze, *Angew. Chem.-Int. Edit. Engl.* **17**(7) (1978), 537-538.
- [10] C. G. Overberger, T. J. Pacansky, J. Lee, T. St. Pierre, S. Yaroslavsky, *Journal of Polymer Science, Part C: Polymer Symposium* (46) (1974), 209-225.
- [11] A. S. Gozdz, *Makromolekulare Chemie-Rapid Communications* **2**(9-10) (1981), 595-600.
- [12] T. Endo, N. Kihara, H. Tochigi, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **33**(7) (1995), 1005-1010.
- [13] G. Riess, G. Hurtrez, P. Bahdurin, *Block Copolymers, Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, J. I. Kroschwitz, Editor. 1990, John Wiley & Sons: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore. p. 84-89.
- [14] K. Kataoka, G. S. Kwon, *Adv. Drug Delivery Rev.* **16** (1995), 295-309.
- [15] H.-G. Elias, *Chemische Struktur und Synthesen*. 6th ed. Makromoleküle. Vol. 1. 1999, Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto: Wiley-VCH. 640.
- [16] G. Odian, *Prinziples of Polymerization*. 3rd ed. 1991, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapur: John Wiley & Sons. 768.
- [17] W. Heitz, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* **10/11** (1987), 297-329.
- [18] G. Moad, C. L. Moad, *Macromolecules* **29**(24) (1996), 7727-7733.
- [19] T. Otsu, A. Matsumoto, *Adv. Polym. Sci.* **136** (1998), 75-137 (80-86).
- [20] T. Otsu, M. Yoshioka, T. Tanaka, *Eur. Polym. J.* **28**(11) (1992), 1325-1329.
- [21] S. Rimmer, Z. Liu, *Macromolecules* **35**(4) (2002), 1200-1207.
- [22] T. Okaya, K. Kikuchi, Y. Morii, *Polym. J.* **29**(6) (1997), 545-549.
- [23] R. Somborn, *Cystein enthaltende Makromonomere durch radikalische Polymerisation*, Doktorarbeit im Fachbereich Mathematik und Naturwissenschaften, Fachgruppe Chemie der Bergischen Universität Wuppertal, 1996.

- [24] H. Ritter, W. Schubert, R. Somborn, *Verfahren zur Herstellung von Makromonomeren und dazu verwendbare Oligomer-Zwischenprodukte*, in *Offenlegungsschrift*. 1995, Herberts GmbH: Deutschland. p. 9.
- [25] Y. Yamashita, Y. Chujo, H. Kobayashi, Y. Kawakami, *Polym. Bull.* **5**(7) (1981), 361-366.
- [26] Y. Yamashita, *J. Appl. Polym. Sci.* **36** (1981), 193-199.
- [27] Y. Yamashita, K. Ito, H. Mizuno, K. Okada, *Polym. J.* **14**(4) (1982), 255-260.
- [28] M. Akashi, I. Kirikihira, N. Miyauchi, *Angewandte Makromolekulare Chemie* **132**(June) (1985), 81-89.
- [29] M. Akashi, I. Yamashita, N. Miyauchi, *Angewandte Makromolekulare Chemie* **122**(June) (1984), 147-152.
- [30] K. Ito, N. Usami, Y. Yamashita, *Macromolecules* **13**(2) (1980), 216-221.
- [31] M. Niwa, T. Hayashi, T. Matsumoto, *Journal of Macromolecular Science-Chemistry* **A23**(4) (1986), 433-450.
- [32] Y. Yamashita, Y. Tsukahara, K. Ito, K. Okada, Y. Tajima, *Polym. Bull.* **5**(6) (1981), 335-340.
- [33] K. F. Gillman, E. Senogles, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Lett.* **5**(6PB) (1967), 477-&.
- [34] T. Endo, F. Sanda, H. Kudo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **39**(1) (2000), 23-31.
- [35] Y. Gnanou, B. Maillard, L. Businelli, H. Deleuze, *Macromol. Chem. Phys.* **201**(14) (2000), 1833-1839.
- [36] C. Tronche, M. Newcomb, F. N. Martinez, J. H. Horner, M. Senn, B. Giese, *Tetrahedron Letters* **37**(33) (1996), 5845-5848.
- [37] Y. Gnanou, L. Businelli, B. Maillard, *Macromol. Chem. Phys.* **201**(18) (2000), 2805-2810.
- [38] A. Dessaint, J. Perronin, *Produits anti-tache permettant l'élimination facile des salissures au lavage.*, in *Institut national de la propriété industrielle*. 1975, Produits Chimiques Ugine Kuhlmann: Frankreich.
- [39] A. Dessaint, J. Perronin, *Nouveaux produits fluorés destinés aux traitements oléofuges et hydrofuges de substrats divers et plus particulièrement de substrats fibreux.*, in *Institut national de la propriété industrielle*. 1978, Produits Chimiques Ugine Kuhlmann: Frankreich.
- [40] J. G. Erickson, *Composite propellants containing thioether elastomers*, in *United States Patent Office*. 1966, Minnesota Mining and Manufacturing Company: Vereinigte Staaten von Amerika.
- [41] B. Boutevin, Y. Piétrasanta, *Les Acrylates et Polyacrylates Fluorés: Dérivés et Applications.*, ed. EREC. 1988, Paris.
- [42] P. O. Sherman, S. Smith, *Block and graft copolymers containing water-soluble polar groups and fluoroaliphatic groups*, in *United States Patent Office*. 1971, Minnesota Mining and Manufacturing Company: Vereinigte Staaten von Amerika.
- [43] P. Bassereau, M. C. Fauré, L. T. Lee, A. Menelle, C. Lheveder, *Macromolecules* **32**(25) (1999), 8538-8550.

- [44] H.-Q. Xie, D. Xie, *Prog. Polym. Sci.* **24** (1999), 275-313.
- [45] R. S. Velichkova, D. C. Christova, *Prog. Polym. Sci.* **20** (1995), 819-887.
- [46] G. E. Woodward, E. F. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **59** (1937), 1690-1694.
- [47] R. Riemschneider, G. A. Hoyer, *Zeitschrift Für Naturforschung Teil B-Chemie Biochemie Biophysik Biologie Und Verwandte Gebiete* **B 18**(1) (1963), 25-30.
- [48] H. T. Nagasawa, D. J. W. Goon, F. N. Shiota, *J. Heterocycl. Chem.* **18**(5) (1981), 1047-1051.
- [49] H. T. Nagasawa, D. J. W. Goon, R. T. Zera, D. L. Yuzon, *J. Med. Chem.* **25**(5) (1982), 489-491.
- [50] D. S. Kemp, R. I. Carey, *J. Org. Chem.* **54**(15) (1989), 3640-3646.
- [51] J. C. Sheehan, D.-D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958), 1158-1162.
- [52] T. Shiraiwa, K. Kataoka, S. Sakata, H. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **61**(11) (1988), 4158-4160.
- [53] J. E. Baldwin, M. A. Christie, S. B. Haber, L. I. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.* **98**(10) (1976), 3045-3047.
- [54] H. T. Nagasawa, J. F. Cohen, A. M. Holleschau, W. B. Rathbun, *J. Med. Chem.* **39**(8) (1996), 1676-1681.
- [55] R. B. Woodward, *Science (Washington, DC, United States)* **153**(3735) (1966), 487-493.
- [56] R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbrueggen, *J. Am. Chem. Soc.* **88**(4) (1966), 852-853.
- [57] G. W. Anderson, F. M. Callahan, J. E. Zimmerman, *Acta Chim. Acad. Scient. Hung.* **44**(1-2) (1965), 51-59.
- [58] T. Shiraiwa, K. Kataoka, S. Sakata, H. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62**(1) (1989), 109-113.
- [59] T. Shiraiwa, K. Kataoka, H. Kurokawa, *Chem. Lett.* (10) (1987), 2041-2042.
- [60] T. Shiraiwa, Y. Sado, M. Komure, H. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60**(9) (1987), 3277-3283.
- [61] J. Kovacs, G. L. Mayers, R. H. Johnson, U. R. Ghatak, *Chemical Communications (London)* (17) (1968), 1066-1067.
- [62] J. Kovacs, G. L. Mayers, R. H. Johnson, R. E. Cover, U. R. Ghatak, *J. Org. Chem.* **35**(6) (1970), 1810-1815.
- [63] J. Kovacs, H. Cortegiano, R. E. Cover, G. L. Mayers, *J. Am. Chem. Soc.* **93**(6) (1971), 1541-1543.
- [64] J. Kovacs, *Chapter 8: Racemisation and Coupling Rates of N<sup>α</sup>-Protected Amino Acids and Peptide Active Esters: Predictive Potential*, in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biologie*. Vol. 2: *Special Methods in Peptide Synthesis, Part A*, E. Gross und J. Meienhofer, Editors. 1979, Academic Press, Inc.: New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto. p. 485-539 und hier genannte Literaturstellen.
- [65] J. H. Jones, M. Barber, *Pept., Proc. Eur. Pept. Symp., 14th* (1976), 109-116.
- [66] D. S. Kemp, *Chapter 7: Racemization in Peptide Synthesis*, in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biologie*. Vol. 1: *Major Methods of Peptide Bond Formation*, E. Gross und J. Meienhofer, Editors. 1979, Academic Press, Inc.:

- New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto. p. 317-382 *und hier genannte Literaturstellen.*
- [67] R. B. Woodward, *Procédé pour la préparation de composés hydraziniques*, in *Ministère de l'Industrie, Service de la Propriété Industrielle*. 1966: Frankreich.
- [68] C. Shin, K. Okumura, Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **72**(7) (1999), 1561-1569.
- [69] H. T. Clarke, S. Ratner, *J. Am. Chem. Soc.* **59** (1937), 200-6.
- [70] J. D. Rosamond, M. F. Ferger, *J. Med. Chem.* **19**(7) (1976), 873-876.
- [71] Z. Györgydeák, L. Szilágyi, *J. Am. Chem. Soc.* **101**(2) (1979), 427-432.
- [72] F. Pellacini, D. Chiarino, F. Ferrario, A. Sala, *J. Heterocycl. Chem.* **26**(3) (1989), 589-593.
- [73] F. Ferrario, F. Benedini, A. Sala, L. Sala, *J. Heterocycl. Chem.* **31** (1994), 1343-1347.
- [74] M. E. F. Braibante, H. S. Braibante, E. R. Costenaro, *Synthesis* (6) (1999), 943-946.
- [75] A. Nudelman, E. Falb, H. E. Gottlieb, A. Hassner, *Eur. J. Org. Chem.* (4) (2000), 645-655.
- [76] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* (18) (1976), 734-736.
- [77] J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* (18) (1976), 736-738.
- [78] M. Brenner, W. Huber, *Helv. Chim. Acta* **36** (1953), 1109-1115.
- [79] M. Brenner, H. C. Curtius, M. Kny, *Helv. Chim. Acta* **49** (1966), 250-259.
- [80] R. A. Boissonnas, S. Guttman, P. A. Jaquenoud, J. P. Waller, *Helv. Chim. Acta* **38** (1955), 1491-1501.
- [81] G. Pattenden, S. M. Thom, M. F. Jones, *Tetrahedron* **49**(10) (1993), 2131-2138.
- [82] D. Seebach, A. Jeanguenat, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* (10) (1991), 2291-2298.
- [83] C. J. Easton, S. C. Peters, *Aust. J. Chem.* **43**(1) (1990), 87-97.
- [84] J. L. Adams, T. M. Chen, B. W. Metcalf, *J. Org. Chem.* **50**(15) (1985), 2730-2736.
- [85] F. Gosselin, M. DiRenzo, T. H. Ellis, W. D. Lubell, *J. Org. Chem.* **61**(23) (1996), 7980-7981.
- [86] J. R. Dann, G. L. Oliver, J. W. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **79**(7) (1957), 1644-1649.
- [87] C. DeMarco, D. Cavallini, M. Coletta, *Arch. Biochem. Biophys.* **100**(1) (1963), 51-&.
- [88] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*. 3rd ed. 1999, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons, Inc. 779.
- [89] M. Raban, L. H. Craine, J. Greenblatt, S. Woodson, E. Hortelano, *J. Am. Chem. Soc.* **105**(25) (1983), 7252-7255.
- [90] B. Refouvet, N. Pellegrini, J.-F. Robert, B. Bachet, J.-C. Rouland, *J. Heterocycl. Chem.* **34** (1997), 1685-1691.

- [91] D. Kern, M. Schutkowski, T. Drakenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **119**(36) (1997), 8403-8408.
- [92] P. Dumy, M. Keller, D. E. Ryan, B. Rohwedder, T. Wöhr, M. Mutter, *J. Am. Chem. Soc.* **119**(5) (1997), 918-925.
- [93] K. Schwetlick, *2.6.4 Alkylierung von Ammoniak und Aminen, Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum*. 2001, Wiley-VCH: Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto. p. 242-246.
- [94] J. March, *N-Alkylation of Amides and Imides: Acylamino-de-halogenation, Advanced Organic Chemistry: Reactions, mechanisms, and structure*. 1992, John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore. p. 425-427.
- [95] C. Pugh, J.-Y. Bae, J. R. Scott, C. L. Wilkins, *Macromolecules* **30**(26) (1997), 8139-8152.
- [96] J.-M. Lehn, J.-C. Bradley, J.-P. Vigneron, *Synth. Commun.* **27**(16) (1997), 2833-2846.
- [97] M. A. Fox, J. Hu, *J. Org. Chem.* **64**(13) (1999), 4959-4961.
- [98] N. Wrubbel, *Anwendung von Cyclodextrinen zur Polykondensation von Harnstoffen in wässriger Phase*, Diplomarbeit im Fachbereich Chemie und Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2001.
- [99] J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **59**(9) (1994), 2437-2446.
- [100] J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **32**(17) (1991), 1967-1970.
- [101] J. Coste, E. Frérot, J. Poncet, P. Jouin, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **33**(20) (1992), 2815-2816.
- [102] S. Kubik, J. Bitta, *Org. Lett.* **3**(17) (2001), 2637-2640.
- [103] S. Kubik, J. Bitta, R. Goddard, D. Kubik, S. Pohl, *Mater. Sci. Eng. C-Biomimetic Supramol. Syst.* **18**(1-2) (2001), 125-133.
- [104] S. Kubik, S. Pohl, R. Goddard, *Tetrahedron Lett.* **42**(43) (2001), 7555-7558.
- [105] N. L. Benoiton, F. M. F. Chen, Y. Lee, *Int. J. Peptide Protein Res.* **41** (1993), 587-594.
- [106] S. M. Roberts, R. W. Flood, T. P. Geller, S. A. Petty, J. Skidmore, M. Volk, *Org. Lett.* **3**(5) (2001), 683-686.
- [107] D. H. Rich, J. Singh, *Chapter 5: The Carbodiimide Method*, in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biologie*. Vol. 1: *Major Methods of Peptide Bond Formation*, E. Gross und J. Meienhofer, Editors. 1979, Academic Press, Inc.: New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto. p. 241-261 und hier genannte Literaturstellen.
- [108] M. Bodanszky, *Chapter 3: Side Reactions in Peptide Synthesis*, in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biologie*. Vol. 5: *Special Methods in Peptide Synthesis, Part B*, E. Gross und J. Meienhofer, Editors. 1983, Academic Press, Inc.: New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto und hier genannte Literaturstellen.
- [109] N. L. Benoiton, F. M. F. Chen, *Can. J. Chem.* **59** (1981), 384-389.

- [110] N. L. Benoiton, F. M. F. Chen, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* (23) (1981), 1225-1227.
- [111] N. L. Benoiton, F. M. F. Chen, *Can. J. Chem.* **65** (1987), 619-625.
- [112] M. Bodanszky, Y. S. Klausner, A. Bodanszky, *J. Org. Chem.* **40**(20) (1975), 1507-1508.
- [113] M. Bodanszky, *Chapter 3: Active Esters in Peptide Synthesis*, in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biologie*. Vol. 1: *Major Methods of Peptide Bond Formation*, E. Gross und J. Meienhofer, Editors. 1979, Academic Press, Inc.: New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto. p. 105-196 *und hier genannte Literaturstellen*.
- [114] J. C. Sheehan, G. P. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **77**(4) (1955), 1067-1068.
- [115] D. F. Elliott, D. W. Russell, *Biochem. J.* **66**(3) (1957), P49-P49.
- [116] G. W. Anderson, F. M. Callahan, J. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **86**(9) (1964), 1839-&.
- [117] G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **85**(19) (1963), 3039-&.
- [118] J. Meienhofer, *Chapter 6: The Mixed Carbonic Anhydride Method of Peptide Synthesis*, in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biologie*. Vol. 1: *Major Methods of Peptide Bond Formation*, E. Gross und J. Meienhofer, Editors. 1979, Academic Press, Inc.: New York, London, Paris, San Diego, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto. p. 263-314 *und hier genannte Literaturstellen*.
- [119] G. W. Anderson, Zimmerma.Je, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **89**(19) (1967), 5012-&.
- [120] O. Gaertzen, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **67**(2) (2002), 465-475.
- [121] L. E. Overman, D. Lesuisse, *Tetrahedron Lett.* **26**(35) (1985), 4167-4170.
- [122] M. Sakurai, M. Sugano, H. Handa, T. Komai, R. Yagi, T. Nishigaki, Y. Yabe, *Chem. Pharm. Bull.* **41**(8) (1993), 1369-1377.
- [123] A. Hassner, R. Maurya, A. Padwa, W. H. Bullock, *J. Org. Chem.* **56**(8) (1991), 2775-2781.
- [124] B. M. Kim, J. H. Cho, *Tetrahedron Lett.* **40**(29) (1999), 5333-5336.
- [125] T. D. Penning, N. S. Chandrakumar, B. N. Desai, S. W. Djuric, A. F. Gasielki, C. D. Liang, J. M. Miyashiro, M. A. Russell, L. J. Askonas, J. K. Gierse, E. I. Harding, M. K. Highkin, J. F. Kachur, S. H. Kim, D. Villani-Price, E. Y. Pyla, N. S. Ghoreishi-Haack, W. G. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**(23) (2002), 3383-3386.
- [126] F. G. West, B. N. Naidu, *J. Am. Chem. Soc.* **116**(18) (1994), 8420-8421.
- [127] F. G. West, B. N. Naidu, *Tetrahedron* **53**(48) (1997), 16565-16574.
- [128] M. Achmatowicz, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **41**(31) (2000), 5967-5970.
- [129] K. Schwetlick, 7.1.4.2. *Darstellung von Säureamiden durch Aminolyse von Carbonsäuren und ihren Derivaten*, *Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum*. 2001, Wiley-VCH: Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto. p. 481-488.
- [130] C. H. Heathcock, D. A. Oare, *J. Org. Chem.* **50**(16) (1985), 3022-3024.

- [131] O. Eisenstein, G. Soussan, N. T. Anh, J. M. Lefour, C. Minot, *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences Serie C* **274**(13) (1972), 1310-&.
- [132] S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **98**(21) (1976), 6729-6731.
- [133] A. I. Meyers, C. J. Andres, P. H. Lee, T. H. Nguyen, *J. Org. Chem.* **60**(10) (1995), 3189-3193.
- [134] A. Boruah, M. Baruah, D. Prajapati, J. S. Sandhu, *Synth. Commun.* **28**(4) (1998), 653-658.
- [135] F. M. Moghddam, M. Mohammadi, A. Hosseinia, *Synth. Commun.* **30**(4) (2000), 643-650.
- [136] P. Laszlo, J. Cabral, L. Mahé, M.-T. Montaufier, S. L. Randriamahefa, *Tetrahedron Lett.* **30**(30) (1989), 3969-3972.
- [137] M. Bodanszky, *Principles of Peptide Synthesis*. Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, ed. K. Hafner, J.-M. Lehn, C. W. Rees, F. R. S. Hofmann, P. v. R. Schleyer, B. M. Trost und Zahradník. Vol. 16. 1984, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag. 307.
- [138] C. Shin, K. Okumura, H. Saito, K. Umemura, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **71**(8) (1998), 1863-1870.
- [139] D. H. Kim, J. D. Park, *J. Med. Chem.* **45**(4) (2002), 911-918.
- [140] M. D. Threadgill, A. P. Gledhill, *J. Org. Chem.* **54**(12) (1989), 2940-2949.
- [141] T. G. Fox, P. J. Flory, *J. Appl. Phys.* **21**(6) (1950), 581-591.
- [142] M. Minagawa, H. Kanoh, S. Tanno, Y. Nishimoto, *Macromol. Chem. Phys.* **203**(17) (2002), 2475-2480.
- [143] H. Yajima, Y. Kiso, *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* (16) (1972), 942-&.
- [144] B. Belleau, G. Malek, *J. Am. Chem. Soc.* **90**(6) (1968), 1651-&.
- [145] H. Ritter, L. Mejias, M. H. Reihmann, S. Sepulveda-Boza, *Macromol. Biosci.* **2**(1) (2002), 24-32.
- [146] H. Ritter, L. Mejias, D. Schollmeyer, S. Sepulveda-Boza, *Macromol. Biosci.* **3**(8) (2003), 395-399.
- [147] H. Ritter, M. H. Reihmann, *Macromol. Chem. Phys.* **201**(14) (2000), 1593-1597.
- [148] H. Ritter, M. H. Reihmann, *J. Macromol. Sci.-Pure Appl. Chem.* **A39**(12) (2002), 1369-1382.
- [149] H. Ritter, H. Tonami, H. Uyama, S. Kobayashi, B. Menges, S. Mittler, A. Theis, *Macromol. Chem. Phys.* **204**(8) (2003), 1079-1084.
- [150] H. Ritter, H. Tonami, H. Uyama, S. Kobayashi, M. Reihmann, *e-Polymers* (2002).
- [151] H. Ritter, H. Tonami, H. Uyama, S. Kobayashi, K. Rettig, *Macromol. Chem. Phys.* **200**(9) (1999), 1998-2002.
- [152] M. Reihmann, *Synthese funktionalisierter Phenolpolymere durch HRP-katalysierte Polyrekombination*, Doktorarbeit im Fachbereich Chemie und Pharmazie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, 2002.
- [153] J.-P. Bégué, V. Kesavan, D. Bonnet-Delpon, *Synthesis* **2** (2000), 223-225.
- [154] N. Iranpoor, B. Zeynizadeh, *Synthesis-Stuttgart* (1) (1999), 49-50.

- [155] N. Iranpoor, B. Zeynizadeh, *J. Chin. Chem. Soc.* **50**(4) (2003), 849-852.
- [156] N. A. Noureldin, M. Caldwell, J. Hendry, D. G. Lee, *Synthesis-Stuttgart* (11) (1998), 1587-1589.
- [157] N. Tirelli, M. P. Lutolf, S. Cerritelli, L. Cavalli, J. A. Hubbell, *Bioconjugate Chem.* **12**(6) (2001), 1051-1056.
- [158] N. Tirelli, A. Napoli, G. Kilcher, J. A. Hubbell, *Macromolecules* **34**(26) (2001), 8913-8917.
- [159] N. Tirelli, A. Napoli, E. Wehrli, J. A. Hubbell, *Langmuir* **18**(22) (2002), 8324-8329.
- [160] B. Refouvelet, N. Pellegrini, J.-F. Robert, G. Crini, M. M. Kubicki, O. Blacque, *J. Heterocycl. Chem.* **37**(6) (2000), 1425-1430.
- [161] B. Refouvelet, N. Pellegrini, G. Crini, O. Blacque, M. M. Kubicki, J.-F. Robert, *Chem. Pharm. Bull.* **47**(7) (1999), 950-955.
- [162] J. Kitchin, R. C. Bethell, N. Cammack, S. Dolan, D. N. Evans, S. Holman, D. S. Holmes, P. McMeekin, C. L. Mo, N. Nieland, *J. Med. Chem.* **37**(22) (1994), 3707-3716.
- [163] P. Tronche, B. Refouvelet, S. Harraga, L. Nicod, J.-F. Robert, E. Seilles, J. Couquelet, *Chem. Pharm. Bull.* **42**(5) (1994), 1076-1083.
- [164] M. Meldal, M. Renil, M. Ferreras, J. M. Delaisse, N. T. Foged, *J. Pept. Sci.* **4** (1998), 195-210.
- [165] A. V. Bogatskii, N. G. Lukyanenko, V. A. Shapkin, M. S. Salakhov, M. U. Mamina, D. Taubert, *J. Org. Chem. USSR* **16**(10) (1980), 1750-1757.
- [166] A. V. Bogatskii, N. G. Lukyanenko, V. A. Shapkin, Y. A. Popkov, *J. Org. Chem. USSR* **17** (1981), 944-950.
- [167] J. S. Bradshaw, R. E. Asay, S. F. Nielsen, M. D. Thompson, J. W. Snow, D. R. K. Masihdas, R. M. Izatt, J. J. Christensen, *J. Heterocycl. Chem.* **14** (1977), 85-90.
- [168] A. V. Bogatskii, N. G. Lukyanenko, V. A. Shapkin, *Dokl. Chem.* **242** (1978), 444-445.
- [169] J. R. Dann, P. P. Chiesa, J. Gates, J. W., *J. Org. Chem.* **26** (1961), 1991-1995.
- [170] A. J. Speziale, *Org. Synth., Coll. Vol. V* (1973), 401-403.
- [171] A. Lubineau, S. Escher, J. Alais, D. Bonnaffé, *Tetrahedron Lett.* **38**(23) (1997), 4087-4090.
- [172] H. Lang, C. Duschl, H. Vogel, *Langmuir* **10** (1994), 197-210.
- [173] S. Iwasaki, T. Onoda, R. Shirai, Y. Koiso, *Tetrahedron Lett.* **36**(32) (1995), 5765-5768.
- [174] S. Iwasaki, T. Onoda, R. Shirai, Y. Koiso, *Tetrahedron Lett.* **37**(25) (1996), 4397-4400.
- [175] S. Iwasaki, T. Onoda, R. Shirai, Y. Koiso, *Tetrahedron* **52**(46) (1996), 14543-14562.
- [176] T. Yvernault, G. Yvernault, J.-C. Bollinger, *C. R. Acad. Sc. Paris Ser. C* **287**(14) (1978), 519-521.