

Hydrolysestabile Poly(meth)acrylamide: Synthese und Polymerisationsverhalten

Inaugural Dissertation

zur

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



vorgelegt von

Christopher Steffens

aus

Frankfurt am Main

Juni 2007

Abstract

In the first part of this work the goal was to synthesize new hydrolytic-stable cross-linking monomers which should be applicable as additives for medicinal or dental applications. A series of different amides were synthesized. Furthermore, hydroxy-group bearing acrylamides were synthesized in order to introduce phosphor-groups using different phosphorylation techniques. As a result a bisacrylamide bearing a monophosphate moiety and some bisacrylamides bearing phosphocholine-groups were successfully synthesized.

In the second part of this work the use of microwave radiation during the synthesis of polymerizable amides was investigated. It was shown that within short irradiation times different *N*-substituted (Meth)acrylamides were formed in high purity directly from (Meth)acrylic acid and primary amines without previous activation of the educts. Furthermore it was shown that, copolymers are formed if an azonitiator is present during the amidation reaction. Moreover different crosslinking acrylamides were synthesized between the reaction of acrylic acid and *N*-allyl amine or *N,N*-diallylamine respectively under microwave irradiation. The influence of duration and intensity of the microwave irradiation was investigated. It can be concluded that the product composition can be affected by variation of the duration and/or intensity of the microwave.

In the final part of this thesis the Me- β -CD complexed styrene was polymerized in presence of different amounts of the water-soluble azoinitiator in order to evaluate if the polymerization can be described by equations similar to the classical polymerization in solution. Analysis of the obtained polymer reveal the relationship between number-average degree of polymerization and initiator concentration: $P_n^{-1} \propto [I]^{0,5}$.

Furthermore, the polymerization kinetics of a *pseudo*-LCST system consisting of Me- β -CD and poly(*N*-adamantylacrylamid) were determined by polymerizing the Me- β -CD/*N*-adamantylacrylamid at different temperatures below and above the critical solution temperature. The evaluation of the initial polymerization rates revealed that two different polymerization mechanisms take place. Below the critical temperature a solution polymerization takes place, whereas above the critical temperature a precipitation polymerization is observed. Using the logarithmic Eyring-plot of the initial polymerization rates versus the absolute polymerization temperature the activation energies of the respective polymer reactions can be determined. It was shown that solution polymerizations proceed more slowly than the precipitation polymerizations.

Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit bestand das Ziel darin, neue hydrolyse stabile vernetzend polymerisierende Monomere herzustellen, die für den Einsatz als Additive für Zahnfüllmaterialien in Frage kommen sollten. Es wurde eine Reihe an verschiedenen Amiden hergestellt. Weiterhin wurden hydroxyfunktionalisierte Bisacrylamide hergestellt. An einigen dieser hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamid-Monomeren wurden durch Verwendung unterschiedlicher Reagenzien und Katalysatoren Phosphorylierungsversuche durchgeführt und ein Bisacrylamid-Monophosphat und einige Bisacrylamid-Phosphocholine hergestellt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Anwendung von Mikrowellenstrahlung bei der Synthese polymerisierbarer Amide untersucht. Es wurde gezeigt, dass innerhalb kurzer Bestrahlungsdauer verschiedene *N*-substituierte (Meth)acrylamide in hoher Reinheit aus (Meth)acrylsäure und primären zugehörigen Aminen ohne vorherige Aktivierung der Edukte erhalten werden. Weiterhin wurde gezeigt, dass man Copolymere erhält, wenn man die Amidierungsreaktion in Gegenwart von einem Azoninitiator durchführt. Daraufhin wurden unterschiedliche vernetzend polymerisierende Acrylamide durch Reaktion von Acrylsäure mit *N*-Allylamin und *N,N*-Diallylamin in der Mikrowelle hergestellt und der Einfluss der Strahlungsdauer und -intensität näher untersucht. Es stellte sich heraus, dass man durch Variation der Strahlungsdauer und/oder -intensität gezielt die Produktzusammensetzung beeinflussen kann.

Im letzten Teil der Arbeit wurde am Beispiel von Me- β -CD-komplexiertem Styrol gezeigt, dass für Polymerisationen in Gegenwart von Cyclodextrin die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie für klassische Lösungspolymerisationen gelten. Es wurde der Zusammenhang zwischen dem Polymerisationsgrad und der Initiatorkonzentration bestimmt und die Beziehung $P_n^{-1} \propto [I]^{0.5}$ bestätigt. Am Beispiel eines *pseudo*-LCST-Systems wurde dann ober- und unterhalb der kritischen Lösungstemperatur die Polymerisationskinetik hinsichtlich der Anfangsgeschwindigkeit der Polymerisationsreaktion untersucht. Es wurden zwei unterschiedliche Polymerisationsmechanismen gefunden, unterhalb der kritischen Temperatur findet eine Lösungspolymerisation statt, während oberhalb der kritischen Temperatur eine Lösungsfällungspolymerisation beobachtet wird. Durch logarithmische Auftragung erhielt man den Eyring-Plot, aus dem man die beiden Aktivierungsenergien der jeweiligen Polymerreaktionen bestimmen konnte. Die Untersuchung zeigt, dass Lösungspolymerisationen langsamer verlaufen als die Fällungspolymerisationen.

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Referent: Herr Prof. Dr. H. Ritter
Korreferent: Herr Priv.-Doz. Dr. K. Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juni 2007

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Helmut Ritter danke ich besonders für die interessante Themenstellung, seine stete Diskussionsbereitschaft, den Freiraum in der Umsetzung und für viele wertvolle Anregungen, die sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Klaus Schaper danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats und für die kurzfristige Erstellung von Gutachten zu Beginn meiner Promotion.

Mein Dank gilt meinen ehemaligen Kollegen Dr. Christian Goretzki, Andrea Krlejova, Dr. Patrick Casper, Dr. Noëlle Wrubbel, Dr. Joachim Bitta, Dr. Marco Emgenbroich, Dr. Guido Heinrichs und Dr. Karsten Knorr für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis, die Unterstützung fachlicher Art und die schönen Stunden bei der Arbeit und in der Freizeit.

Außerdem sei meinen Laborkollegen Thorsten Gelbrich, Andreas Kaiser, Dr. Alenka Dimec, Dr. Sarah Schmitz, dem Jensinger und unserem Laborvögelchen für die gute Stimmung, die Kalauerei und die legendären Schnitzelparties gedankt.

Thorsten, Andreas und Dr. Mina Tabatabai, danke für das Korrekturlesen.

Sonja Coors, Stefanie Manz, Patricia Bach und Birgit Ohler möchte ich für die Hilfe bei Synthesen, Säulenchromatographien, Mikrowellensynthesen und Messungen danken.

Herzlichen Dank auch an Herrn P. Behm, Frau M. Beuer, Herrn P. Tommes und Herrn R. Bürgel für die bereitwillige und zuverlässige Aufnahme zahlreicher Massen- und NMR-Spektren.

Herrn Thorsten Röcker möchte ich für die Hilfe beim Elektrosplennen danken.

Meinen Eltern und meinem Bruder Tim möchte ich für die moralische Unterstützung und das eine oder andere aufbauende Gespräch danken.

Danke Natascha, daß du nie aufgegeben hast, mich in allen Lebenslagen zu unterstützen! Ohne Dich wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

C. Steffens, S.W. Choi, H. Ritter „Kinetic Studies upon the Influence of Cyclodextrin on the Polymerization of Methacrylamides in Homogenous Aqueous Solution“, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, 27, 542.

C. Steffens, J. Storsberg, H. Ritter „Cyclodextrin in polymer chemistry: Kinetic studies on the free-radical polymerization of cyclodextrin-complexed styrene from homogeneous aqueous solution“ *e-polymers* , **2005**, 34.

C. Goretzki, A. Krlej, C. Steffens, H. Ritter „Green Polymer Chemistry: Microwave-Assisted Single-Step Synthesis of Various (Meth)acrylamides and Poly(meth)acrylamides Directly from (Meth)acrylic Acid and Amines.“ *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 513.

C. Steffens, O. Kretschmann, H. Ritter „Influence of Cyclodextrin and Temperature on Kinetics of Free Radical Polymerization of N-Adamantylacrylamide in Water“ *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, 28, 623.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	iv
1. Motivation der Arbeit	1
I. Synthese hydrolysestabiler Monomere	2
2. Einleitung - Teil I	3
2.1. Zahnersatzmaterialien	3
2.2. Die Amidbindung	14
2.3. Polymere in der Medizin	16
3. Aufgabenstellung - Teil I	18
4. Allgemeiner Teil (I)	20
4.1. Synthese hydrolysebeständiger vernetzend-polymerisierender Amide .	21
4.2. Synthese der hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamid Monomeren . . .	27
4.3. Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide	32
5. Zusammenfassung und Ausblick - Teil I	51
II. Mikrowellensynthesen	55

6. Einleitung - Teil II	56
6.1. Eigenschaften und Vorteile der mikrowellengestützten Synthese	56
7. Aufgabenstellung - Teil II	61
8. Allgemeiner Teil (II)	62
8.1. Synthese und Polymerisation verschiedener(Meth)acrylamide in der Mikrowelle	62
8.2. Synthese von <i>N</i> -Allylacrylamid (4) in der Mikrowelle	66
8.3. Synthese von <i>N,N</i> -Diallylacrylamid (5) in der Mikrowelle	71
9. Zusammenfassung und Ausblick - Teil II	75
 III. Cyclodextrine in der Polymerchemie	 78
10. Einleitung - Teil III	79
10.1. Chemie der Cyclodextrine	79
10.2. Bestimmung der Komplexstöchiometrie mit NMR-Spektroskopie	82
11. Aufgabenstellung - Teil III	84
12. Allgemeiner Teil (III)	86
12.1. Polymerisation von CD-komplexiertem Styrol	86
12.2. Polymerisation von CD-komplexiertem Adamantylacrylamid	89
12.3. Elektrospinnen von adamantylhaltigen Polymeren	97
13. Zusammenfassung und Ausblick - Teil III	100
14. Zusammenfassung	103

15. Experimenteller Teil	105
15.1. Chemikalien und Lösungsmittel	105
15.2. Apparatives	105
15.3. Synthesen	107
15.4. Cyclodextrinkinetiken	157
15.5. Synthese und Polymerisation von (Meth)acrylamiden durch Bestrahlung mit Mikrowellen	160
Abbildungsverzeichnis	162
Verzeichnis der Schemata	170
Tabellenverzeichnis	171
Literaturverzeichnis	173

Abkürzungsverzeichnis

E_a	Aktivierungsenergie	$J \cdot mol^{-1}$
Å	Angström	$10^{-10}m$
d. Th.	der Theorie	
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	
DMAc	Dimethylacetamid	
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin	
DMSO-d6	deuteriertes Dimethylsulfoxid	
EA	Elementaranalyse	
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography	
MMA	Methylmethacrylat	
Sdp.	Siedepunkt	
VA-044	2,2'-azobis(<i>N,N'</i> -dimethylethylammonium)-dihydrochlorid	

Infrarot-Spektroskopie

ν	Wellenzahl	
FT-IR	Fourier-Transform Infrarotspektroskopie	
m	mittelstark	
s	stark	
w	weak(schwach)	

Massenspektrometrie

CI	Chemische Ionisation	
FAB	Fast Atom Bombardement	
MALDI-TOF	Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ionisation Time Of Flight	
MS	Massenspektrometrie	

NMR-Spektroskopie

δ	chemische Verschiebung	
J	Kopplungskonstante	Hz
br	breit	

d	Dublett
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
dq	Dublett vom Quartett
dt	Dublett vom Triplett
Hz	Hertz
m	Multiplett
MHz	Megahertz
ppm	parts per million
TMS	Tetramethylsilan
tt	Triplett vom Triplett

1 Motivation der Arbeit

Die Arbeit ist thematisch in drei Teile unterteilt. Die Zielsetzungen der jeweiligen Forschungsbereiche werden hier kurz vorgestellt und in den entsprechenden Kapiteln näher ausgeführt.

Teil I

Im ersten Teil dieser Arbeit sollten neue hydrolyse stabile vernetzend polymerisierende Monomere hergestellt werden, die als Kunststoffe in der Dentaltechnik oder anderen medizinischen Anwendungen Verwendung finden sollen. Darüberhinaus sollen die Monomere durch Haftgruppen in Form von Monophosphaten bzw. anderen Phosphorspezies funktionalisiert werden.

Teil II

Im zweiten Teil dieser Arbeit soll die Anwendung von Mikrowellenstrahlung bei der Synthese polymerisierbarer Amide untersucht werden. Hierzu sollen neben der einfachen Synthese polymerisierender Amide auch vernetzend polymerisierende Amide hergestellt werden. Der Einfluss der Strahlungsdauer und -intensität soll bei der Amidierungsreaktion untersucht werden.

Teil III

Kinetische Untersuchungen an verschiedenen Beispielen Me- β -CD-komplexierter Monomere bzw. Polymere sollen durchgeführt werden. Am Beispiel eines hydrophoben Monomeren soll der Zusammenhang zwischen dem Polymerisationsgrad und der Initiatorkonzentration bestimmt werden, um die Beziehung $P_n^{-1} \propto [I]^{0.5}$, die für die klassische Lösungspolymerisation gilt, zu bestätigen. Am Beispiel eines *pseudo*-LCST-Systems soll der Polymerisationsmechanismus durch Untersuchung der Polymerisationsgeschwindigkeit unter- und oberhalb der kritischen Lösungstemperatur aufgeklärt werden.

Teil I.

Synthese hydrolysestabiler
Monomere für dentale Applikationen

2 Einleitung - Teil I

Die Herstellung und Anwendung von makromolekularen Stoffen ist seit langer Zeit ein großes und anhaltend zukunftssträchtiges Teilgebiet der Chemie. Seit dem Anfang des 20. Jh bestimmen die Kunststoffe unseren technischen und zivilisatorischen Fortschritt in vielen Lebensbereichen. Ein wichtiger Teilbereich stellen die Funktionspolymere dar, die unter anderem in der Elektronik, Optik und Medizin ganz gezielt spezielle physikalische und chemische Anforderungen, wie z.B. geringe Schrumpfung, gute mechanische Eigenschaften und gute Gewebeverträglichkeit, erfüllen müssen. Derartige Polymere kommen z.B. als Knochenersatzmaterialien in der Chirurgie oder der Dentaltechnik zum Einsatz.

2.1. Zahnersatzmaterialien

Das Verlangen nach Zahnersatzmaterialien in der Zahnheilkunde ist nicht neu. Bereits 700 v. Chr. haben die Etrusker und Phöniker Zahnersatz aus Elfenbein und Knochen hergestellt und diesen durch Goldbrücken befestigt. Archäologische Funde zeigen, dass bereits vor fünftausend Jahren in vielen Teilen der Welt, vorwiegend aber in Südamerika, Bohrungen am Zahn durchgeführt wurden und die Kavitäten mit einer Füllung versehen wurde, dessen Qualität auch für heutige Verhältnisse verblüffend war. Im Laufe der Zeit wurden die verschiedensten Materialien zur Füllung von Zähnen bzw. zum vollständigen Zahnersatz herangezogen. So empfahl G. d' Arcoli (1412-1484) Goldlegierungen als Zahnfüllmaterial zu verwenden. A. Paré (1510-1590)

benutzte Knochen und Elfenbein als künstliche Vorderzähne, die mit Gold- oder Silberdraht befestigt wurden. P. Fauchard (1678-1761) und P. Pfaff (1715-1767) verwendeten zum Füllen der Kavitäten des Zahnes Materialien wie Zinn, Gold und Blei. Anfang des 19. Jh. wurden aus den von P. Fauchard und P. Pfaff verwendeten Materialien Legierungen hergestellt. Der Zusatz von Quecksilber durch Regnat verbesserte die Rezeptur, indem der Schmelzpunkt der Legierung gesenkt wurde, was die Verarbeitung erleichterte und die Applikation weniger empfindlich für die Pulpa machte. Auch wenn bereits im 7. Jh. n. Chr. in China eine amalgamartige Legierung als Zahnfüllmaterial verwendet wurde, so wurde das Amalgam, wie wir es heute kennen, von M. Taveau 1826 eingeführt. Es bestand zu 90 % aus Silber, 10 % aus Kupfer und Quecksilber. Im Laufe der Zeit hat sich an der Zusammensetzung nur wenig geändert. Heutzutage verwendete Metalllegierungen bestehen aus Silber, Kupfer, Zinn und Quecksilber in den verschiedensten Mischungsverhältnissen. Für lange Zeit bedeutete Amalgam eine günstige, der breiten Bevölkerung leicht zugängliche Substanz, die wesentlichen Anteil an dem Erhalt der Zahnsubstanz hatte.^[1] In letzter Zeit jedoch hat die Akzeptanz von Amalgam bei der Bevölkerung stark abgenommen. Zweifellos, das zeigen moderne analytische Ergebnisse, werden geringe Mengen an Quecksilber aus dem Amalgam freigesetzt. Unstrittig ist auch, dass Menschen mit Amalgamfüllungen nur eine geringfügig höhere Quecksilber-Konzentration im Blut aufweisen als Menschen ohne Amalgamfüllung.^[2-4] Diese Konzentrationen liegen jedoch weit unter toxikologisch bedenklichen Werten. Diese Fakten und neueste Studien, nach denen kein Quecksilber aus Amalgamfüllungen in organisches Quecksilber umgewandelt wird, machen Amalgam zu einem sicheren Füllstoff.^[5-8] Trotzdem hat das Interesse an Amalgamalternativen stark zugenommen.

Ende des 19. Jahrhunderts wurden zunächst Porzellanzemente als Frontzahnersatz verwendet bevor als Füllungsmaterial für Frontzähne auch Silikatzemente Verwendung fanden. Der von T. Fletcher^[9] eingeführte und von P. Steenbock^[10] und H. Ascher^[11] verbesserte Silikatzement, auch „transluzenter Zement“ genannt, war das erste durchsichtige Füllungsmaterial für Frontzähne. Der Silikatzement bestand aus Glaspartikeln und Phosphorsäure (30-50%ig). Die Glaspartikel wirkten sich aufgrund ihres hohen Fluoridgehalts positiv auf Kariesprotektion aus. Außerdem hatte der Silikatzement in etwa den gleichen Wärmeausdehnungskoeffizienten wie das natürliche Zahnmaterial, was Spannungen reduzierte und so die marginale Adaption verbesserte. Nebenbei lieferte diese Mischung anfangs ein gutes ästhetisches Ergebnis. Das Vermischen von Phosphorsäure mit Glaspartikeln resultierte in einer Suspension, welche zu dem harten Zement wurde. Dieser Zement war jedoch in der ersten Aushärtungsphase sehr anfällig gegenüber Austrocknung und Feuchtigkeit. Dies machte das Aufbringen eines Schutzfilms notwendig. Vielfache Verwendung fanden hier Kaobutter oder Kavitätenlack. Beide waren jedoch nur bedingt in der Lage, das geforderte Ergebnis zu erzielen. In der Folge konnte es zu Verfärbungen der Füllung und

zu Materialverlusten kommen. Dies und Pulpaschädigungen infolge der Einwirkung des Gelgemisches machte Silikatzemente nicht gerade zu idealen Füllungsmaterialien. Auf der Suche nach verbesserten Materialien wurden in den 30er Jahren die Acrylharze entdeckt. Bei den Acrylharzen setzte sich vor allem PMMA durch, welches unter anderem auch für Prothesen, Kronen- und Brückenprovisionen Verwendung fand. Als Restaurationsmaterial wird ein Flüssigkeits/Feststoffgemisch bestehend aus PMMA, MMA einem Katalysator und Farbstoffpigmenten in die Kavität eingebracht und bei Raumtemperatur polymerisiert. Wesentlich besser geeignet als Silikatzemente sind die Acrylate jedoch nicht. Dies liegt an dem hohen Polymerisationsschrumpf (bis zu 7%) und an dem zum natürlichen Zahnmaterial stark unterschiedlichem Wärmeausdehnungskoeffizienten. Beides hat verminderte Haftung des Materials am Rand und Undichtigkeit zur Folge, was in Sekundärkaries und Verfärbungen resultiert. Außerdem weist PMMA mit einem $T_g = 125^\circ\text{C}$ einen niedrigen Glasübergang auf. Neben der dadurch bedingten geringen Härte spielen auch noch physiologische Bedenken infolge verbleibender Monomerreste eine Rolle. [12–15] Eine Verbesserung konnte durch die Einführung der Composite erreicht werden. Composite bestehen im Wesentlichen aus einer Kunststoffmatrix und anorganischem Füllmaterial.

Die Arbeiten von Bowen *et al.* aus dem Jahre 1962 und 1965 bilden die Basis weiterer Forschungen auf dem Gebiet der Composite. [16, 17] Die Kombination aus anorganischem Füllmaterial und Bisphenolglycidylmethacrylat (Bis-GMA) war das erste Composit. Bis-GMA war dem bis dahin verwendeten MMA weit überlegen: Aufgrund des höheren Molekulargewichts und der aromatischen Ringe war der Polymerisationsschrumpf und die Wasserabsorption signifikant reduziert und Festigkeit und Härte erhöht. Der Nachteil der höheren Viskosität von Bis-GMA wurde durch den Zusatz von Triethylenglykoldimethacrylat (TEG-DMA) oder anderer Verdünnungsmittel gut gelöst (Abbildung 2.1). [18–20]

Braden und Davy machten die Anwesenheit der Hydroxygruppen in Bis-GMA für die erhöhte Viskosität und die Wasserabsorption verantwortlich. [21] Eine weitere Alternative zu Bis-GMA stellt Urethandimethacrylat (UDMA) dar, welches von Foster und Walker 1974 durch Umsetzung von aliphatischen Isocyanaten mit Hydroxyalkylmethacrylaten erhalten wurde. Es zeichnet sich durch die Abwesenheit von Aromaten aus und macht UDMA deshalb relativ niedrigviskos. Als weiterer Vorteil ist die erhöhte mechanische Stabilität zu nennen. [22] Die mechanische Stabilität ist aber nicht der alleinige Faktor, der bei der Entwicklung von Zahnfüllmaterialien berücksichtigt werden muß. Daneben spielen Polymerisationsschrumpf und Haltbarkeit eine entscheidende Rolle. Den Polymerisationsschrumpf versuchte man durch spezielle Monomersysteme in den Griff zu bekommen. So zeigten zum Beispiel polycyclische Monomere, wie Spiroorthocarbonate (SOC), Spiroorthoester (SOE) oder bicyclische Orthoester (BOE) bei der Polymerisation entweder geringe Volumenkontraktion oder sogar Expansion. Die Synthese der ersten Generation dieser Substanzklasse durch Bailey *et al.* bildete 1972

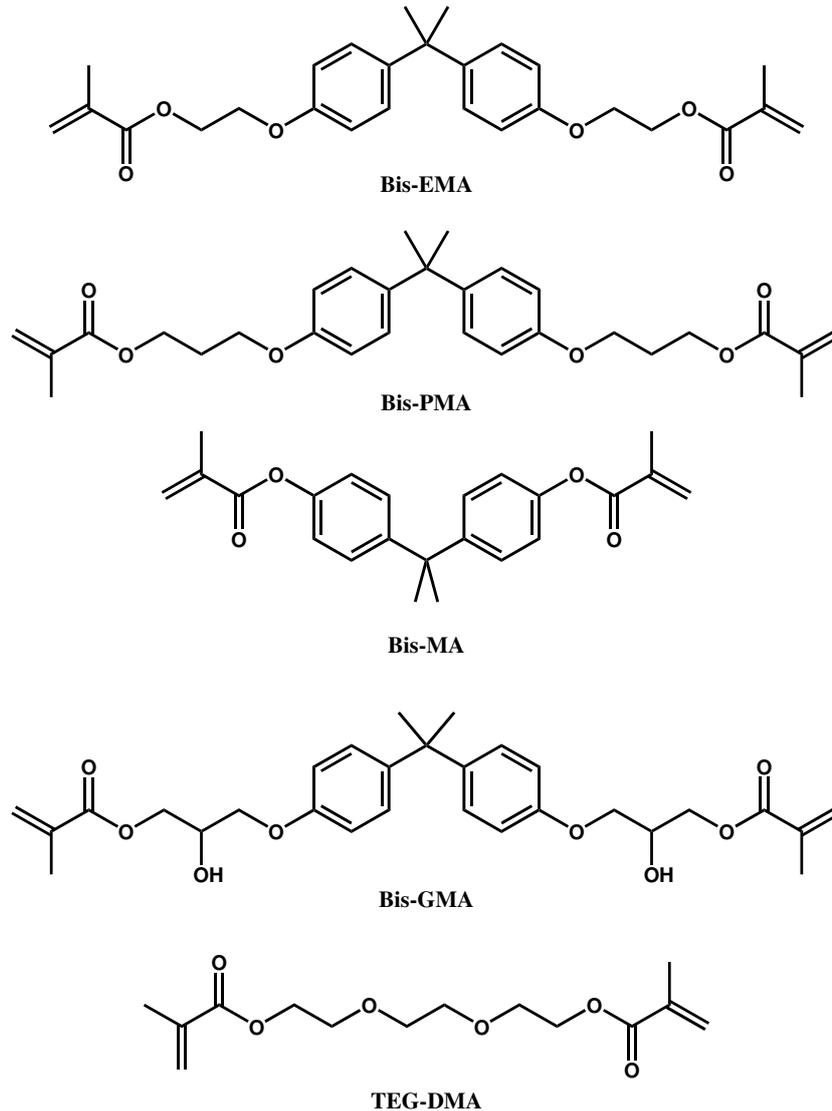


Abb. 2.1.: Beispiele für einige in Compositen enthaltenen Dimethacrylaten

die Grundlage weiterer Forschungen auf diesem Gebiet der ringöffnenden Polymerisation mit Volumenexpansion. [23–27] So wurden von Stansbury *et al.*, Millich *et al.*, Byerley *et al.* und Eick *et al.* verschiedene Derivate zur Nutzung als Zahnfüllmaterialien hergestellt. [28–33] Einige ausgewählte Verbindungen sind in Abbildung 2.2 dargestellt.

Großen Einfluß auf die Qualität der Füllung hat auch die Wechselwirkung zwischen Kunststoffmatrix und dem Zahn. Allein durch eine ausreichende Haftung zwischen Füllung und Zahn kann die marginale Adaption erhöht werden. Es kommt somit weniger häufig zur Bildung von Randspaltenkaries. [34, 35]

Der Aufbau des menschlichen Zahnes ist schematisch in Abbildung 2.3 gezeigt. Hierbei kann man den Zahn prinzipiell in einen koronalen (sichtbaren) und einen radikulären (nicht sichtbaren) Abschnitt unterteilen. Den koronalen Teil bildet die Zahnkrone, welche aus Zahnschmelz und Zahnbein, dem Dentin, zusammengesetzt ist. Das Den-

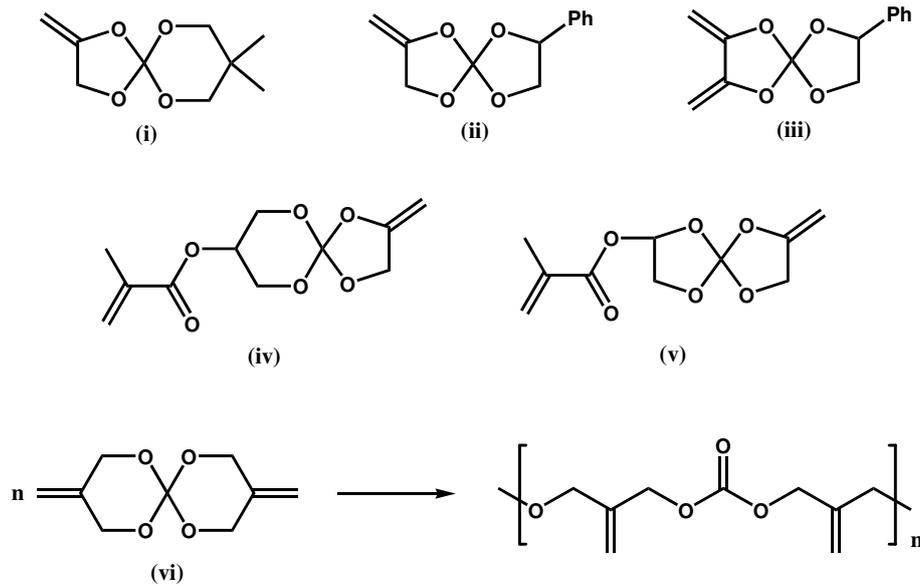


Abb. 2.2.: Einige ausgewählte für Dentalmaterialien interessante flüssige SOC: (i) 2-Methylen-8,8-dimethyl-1,4,6,10-tetraoxaspiro[4.5]decan, (ii) 2-Methylen-7-phenyl-1,4,6,9-tetraoxaspiro[4.4]nonan, (iii) 2,3-Bis(methylen)-7-phenyl-1,4,6,9-tetraoxaspiro[4.4]nonan, (iv) 2-Methyl-2-propensäure-2-methylen-1,4,6,10-tetraoxaspiro[4.5]dec-8-ylester, (v) 2-Methyl-2-propensäure-7-methylen-1,4,6,9-tetraoxaspiro[4.4]non-2-yl-ester und beispielhafte doppelt-ringöffnende Polymerisation von (vi) 3,9-Bis(methylen)-1,5,7,11-tetraoxaspiro[5.5]undecan

tin umschließt die Zahnpulpa, welche aus Nerven- und Blutgefäßen besteht. Unterhalb des Zahnfleisches wird das Dentin von Zahnzement und Wurzelhaut überzogen und bildet die Zahnwurzel, die mit dem Kiefer verbunden ist.

Der Zahnschmelz besteht neben wenigen Anteilen Wasser und organischen Material vorwiegend (96 %) aus Hydroxylapatit mit der allgemeinen Strukturformel $\text{Ca}_5(\text{R})(\text{PO}_4)_3$, wobei R für OH, F, Cl, HCO_3 oder $\frac{1}{2} \text{CO}_3$ stehen kann. Die käfigartige Struktur aus Calcium und Phosphationen ist durch die organische Matrix bestehend aus Kollagenfasern miteinander verklebt. In den Hohlräumen dieses Gitters sitzen die Hydroxidionen. Während das Hydroxylapatit gegenüber Säuren, die z.B durch den Nahrungsabbau gebildet werden (Milchsäure), empfindlich sind, ist das Fluorapatit gegenüber Säuren weitestgehend inert. Das Fluorapatit kann einfach durch Austausch der Hydroxidionen über einen Ionenaustauschmechanismus gegen Fluoridionen ersetzt werden. Hier setzt im allgemeinen die Kariesprophylaxe an. Das säureempfindliche Hydroxylapatit wird durch fluoridhaltige Zahncremes, Mundwasser oder fluoridhaltiges Speisesalz somit in das wesentlich säurebeständigere Fluorapatit überführt.

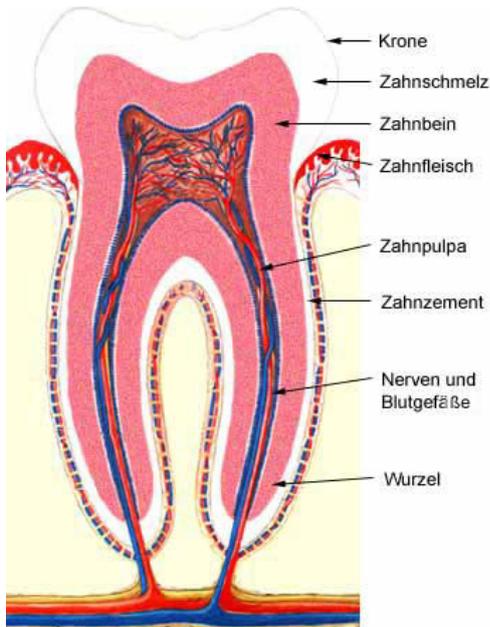


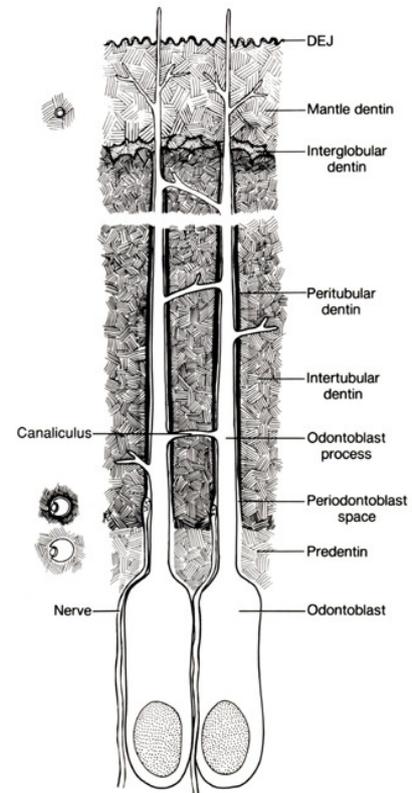
Abb. 2.3.: Längsschnitt durch einen menschlichen Zahn.¹

Unter dem Zahnschmelz liegt das Dentin. Es ist wesentlich weicher als der Schmelz, da es nur zu etwa 65 % aus Hydroxylapatit besteht, den Rest stellen organische Matrix und Wasser dar. Das Hydroxylapatit lagert sich um das organische Material, bestehend aus Kollagenfasern und Mukopolysacchariden, und bildet so das Dentin. Es wird von vielen kleinen Kanälchen mit Zellfortsätzen durchzogen.

Diese Tubuli, die von der Pulpa bis zum Schmelzdentin reichen, bilden im Dentin ein feines Röhrchensystem, das den Zahn ausgehend von den Odontoplasten mit Flüssigkeit versorgt. Der Durchmesser der Tubuli nimmt von 3-4 μm an der Pulpa bis hin zum Schmelz auf ca. 1 μm ab. (Abbildung 2.4). Ebenso nimmt

die Anzahl der Tubuli von der Pulpa bis zum Schmelz ab.^[36]

Das Dentin stellt kein homogenes Gewebe dar, sondern weist stark unterschiedlich mineralisierte Bereiche auf. So ist das peritubuläre Dentin wesentlich höher mineralisiert als das intertubuläre Dentin, weil es etwa zur Hälfte aus Kollagenfasern besteht.^[37] Aufgrund der Unterschiedlichen Zusammensetzung des Zahnschmelzes und des Dentins werden auch verschiedene Haftsysteme differenziert. Bei der Haftung am Zahnschmelz spricht man von Schmelzhaftung, im Falle des Dentins von Dentinhaftungssystemen. Die Säureätztechnik und die damit verbundene adhäsive Haftung von Füllungsmaterialien an der Zahnschmelz geht auf Buonocore zurück.^[38] Bei der Schmelzhaftung werden durch kurzzeitige (< 1 min.) Applikation von Säure, meistens 37 %ige Phosphorsäure, die obersten Schichten der Schmelzprismen an der Oberfläche aufgelöst. Zum einen wird auf diese Weise eine poröse (Rauhtiefe 10-30 μm) und stark vergrößerte Oberfläche geschaffen (Abbildung 2.5) und störende Speichelpellicel entfernt.^[39-43]



aus: Essentials of Oral Histology and Embryologie: A Clinical Approach; Avery/Steele; Mosby Year Book

Abb. 2.4.: Längsschnitt durch das Dentin

¹<http://www.onmeda.de>, © 2007 OnVista Media GmbH



Abb. 2.5.: REM-Aufnahme des Zahnschmelzes nach Behandlung mit 37%-iger Phosphorsäure²

Zum Anderen wird die Oberflächenenergie des Zahnschmelzes erhöht, so dass hydrophoben Monomere sich auf der Oberfläche des Zahnes verteilen und in die Mikroporositäten eindringen können. [44–46] Auf diese Weise bilden sich retentive Kunststoff-Zotten, sog. Tags, wodurch das Komposit mit einer Festigkeit von bis zu 20 MPa mikromechanisch am Zahnschmelz befestigt wird. [47, 48]

In den 70er Jahren wurde die Säureätzttechnik mit Bis-GMA-Compositen verbunden und findet auch heute noch Anwendung.

Die Bis-GMA Kunststoffe werden in flüssiger Form auf den vorbehandelten Schmelz aufgetragen und dringen in die geschaffenen Porositäten ein. Der Kunststoff verbindet sich mit dem angeätzten Schmelz und wird dort anpolymerisiert. Anschließend wird das Füllungscomposit aufgebracht und verbindet sich mit dem am Schmelz verankerten anpolymerisierten Kunststoff. Die Füllung ist somit fest mit dem Zahn verankert. Durch den Einsatz solcher Haftvermittler kann der Zahn schonender behandelt werden. Während bei Amalgamfüllungen die Kavität vergrößert werden muß, damit die Füllung optimalen Halt bekommt, reduziert die Verwendung von Kunststoffen in Verbindung mit Haftvermittlern das Entfernen von gesunder Zahnschmelzsubstanz. [49] Außerdem wird durch verbesserte Haftung zwischen Zahn und Füllmaterial die Bildung von Randspalten und Randspaltenkaries verhindert. Häufig ist aber neben dem Schmelz aber auch das darunterliegende Dentin vom Karies betroffen. Hier wird die Behandlung schwieriger. Das Aufbringen von Haftvermittler kann die Pulpa schädigen oder die Tubuli erweitern. [39, 50, 51] Außerdem kommt es infolge der mechanischen Vorbereitung durch Abtragen von kariöser Zahnschmelzsubstanz zur Bildung einer Art Schmierfilm (smear-layer). Dieser Schmierfilm setzt sich aus der aus den Tubuli austretender Flüssigkeit, Speichel und Teilen der mineralisierten Kollagenmatrix zusammen und verschließt die darunterliegenden Tubuli.

Für eine erfolgreiche Haftung zwischen Dentin und Füllungsmaterial werden verschiedene Ansätze verfolgt. Die ursprüngliche Variante geht von der vollständigen Entfernung der Schmierschicht durch wässrige Lösungen von Säuren, wie Phosphorsäure oder Zitronensäure, oder EDTA aus (Totalätzttechnik), da die hier eingesetzten Bondingsysteme eine saubere, glatte Oberfläche benötigen. [52, 53] Infolge der Einwirkung hochprozentiger Phosphorsäure kommt es neben der Entfernung der Schmier-

²Moderne ästhetische Zahnheilkunde: Grundlagen für die Praxis, Bruce J. Crispin et al. Quintessenz Verlags GmbH 1988, Berlin, Chicago, London, Tokio, Paris, Barcelona, Sao Paulo, Moskau, Prag, Warschau. Seite 81

schicht auch zur Demineralisierung des Dentins. Dabei füllen die Kollagenfasern den Freiraum aus, der durch die Phosphorsäureätzung geschaffen wurde.

Die Applikation hochprozentiger Phosphorsäure wird kontrovers diskutiert. Als zunächst vermeintlich gutes Konditionierungsmittel angesehen, da man gleichzeitig Schmelz und Dentin konditionieren konnte, kam man durch verschiedene Studien zu der Ansicht, dass die Verwendung von hochprozentiger Phosphorsäure am Dentin kontraindiziert ist. Neben der geringen Haftung der Kunststoffe wirkte sich die Phosphorsäure auch negativ auf die Pulpa aus.^[54–57] Außerdem kam es infolge der Hypertonizität der Phosphorsäure nach Entfernen des Schmierfilms zum Austritt von Tubulusflüssigkeit, welche sich auf der Dentinoberfläche verteilt und so die Haftfähigkeit des Kunststoffes vermindert.^[39, 58] Problematisch erwies sich auch, dass durch die Säurebehandlung die Penetrationsfähigkeit von Bakterien in die Tubuli und Pulpa erhöht wird. Deshalb wird häufig vor Verschließen der Kavität mit Chlorhexidinlösung das behandelte Dentin desinfiziert.

Ende der 80er Jahre proklamierte Douglas *et al.* den Erhalt der Schmierschicht.^[59] Bonder der „zweiten Generation“ waren Halophosphorester bzw. Phosphatester von Bis-GMA oder Derivaten davon (Abbildung 2.7) und sollten über diese Phosphatgruppen an den Calciumionen der Schmierschicht bzw. am Dentin ionisch gebunden werden (Abbildung 2.6).^[60, 61] Die Haftkraft dieser Verbindungen war aber wesentlich schlechter als bei säurebehandeltem Dentin. Die geringere Haftkraft führten Tao *et al.* auf Bondingfehler und die unvollständige Penetration des Bonders durch die Schmierschicht in das Dentin zurück.^[60] Die gemessenen Werte interpretierten sie als die kohäsiven Kräfte der Schmierschicht selbst. Benediktson *et al.* wiesen eine hohe Oberflächenspannung der Schmierschicht des Dentins nach, die so verhindert, dass sich der hydrophobe Bonder auf Phosphatesterbasis auf der hydrophilen Dentinoberfläche verteilen kann.^[62]

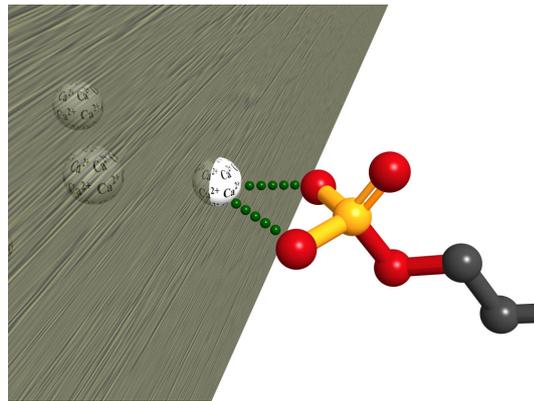


Abb. 2.6.: Vereinfachte Darstellung der Adhäsion phosphorylierter Monomere an der Dentinoberfläche über ionische Bindung mit den Calciumionen des Dentins

Die Haftung der Bonder der „dritten Generation“ wird in mehreren Arbeitsschritten realisiert. Als erstes wird nach der mechanischen Vorbereitung des Zahnes die Schmierschicht durch Behandlung mit Säuren, wie Nitrat-, Malein-, Zitronensäure oder EDTA, entfernt und die Kollagenmatrix freigelegt. Auf die Anwendung von hochprozentiger Phosphorsäure wird verzichtet, da dadurch die Penetration der Dentinprimer im zweiten Arbeitsschritt durch das Dentin eingeschränkt wird.^[63] Alternativ

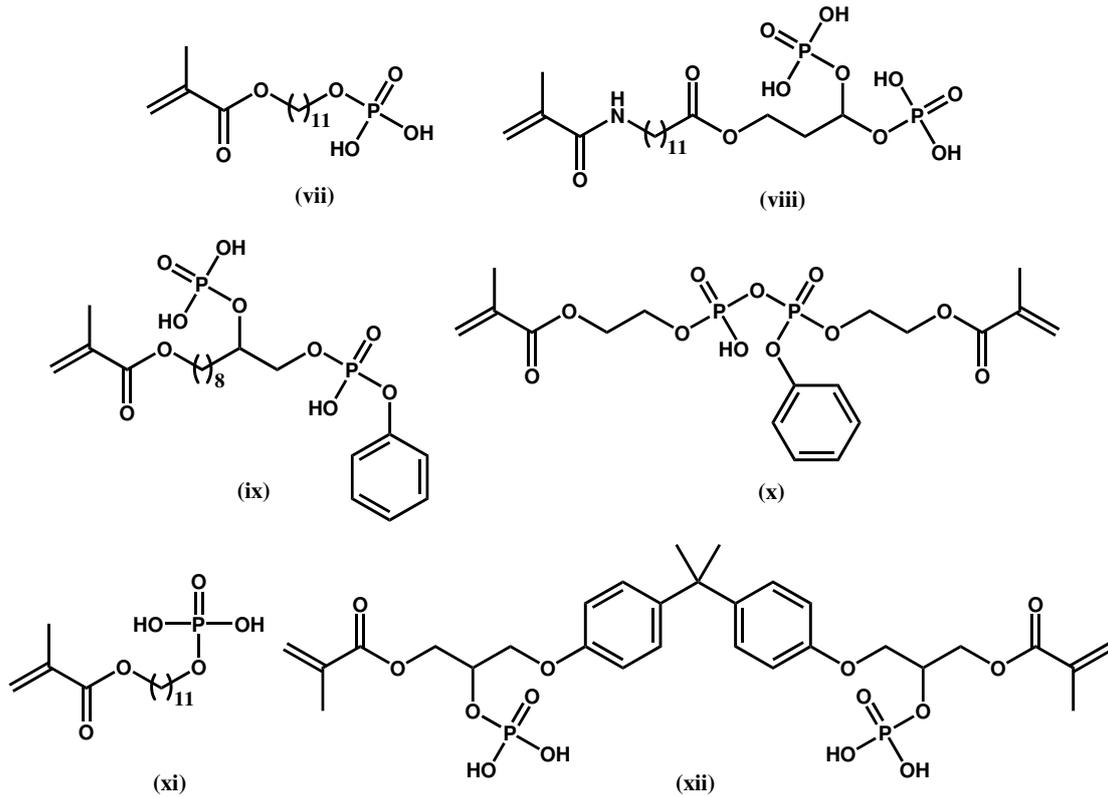


Abb. 2.7.: Einige phosphorylierte Monomere

kann man statt 37%iger Phosphorsäure Gele verwenden, die nur noch 10% Phosphorsäure enthalten. Diese Systeme hinterlassen eine vergleichbare Struktur des Dentins wie andere Dentinkonditionierungsmittel. Um ein Austrocknen der freigelegten Kollagenfasern zu verhindern, wird häufig auf die moist-bonding-Technik zurückgegriffen. Nach zu starker Trocknung kann durch Wiederanfeuchten mit Wasser oder durch HEMA die Kollagenmatrix wieder aufgerichtet werden.^[64]

Anschließend wird in einem zweiten Schritt Dentinprimer aufgetragen. Diese Dentinprimer bestehen aus hydrophilen Monomeren, die sich mit ihrem hydrophilen Ende an die hydrophile Dentinoberfläche anlagern und in die Kollagenmatrix eindringen. Verwendung finden hier Monomere wie z.B. HEMA, PMDM, BPDM oder NTG-GMA (Abbildung 2.8).

Sie sind in der Lage, mit ihrem hydrophilen Ende in die konditionierte Dentinoberfläche einzudringen. Rasterelektronenaufnahmen von *in vitro* Versuchen zeigen, dass teilweise sogar die Tubuli penetriert werden und somit eine ähnliche mechanische Verbindung zustande kommt, wie dies schon bei der Schmelzhaftung realisiert werden konnte.^[65] Nabakayashi konnte aber zeigen, dass weniger das Eindringen der hydrophilen Enden in die Tubuli für die gute Haftung verantwortlich sind, sondern vielmehr eine Wechselwirkung der Kollagenmatrix und verbleibendem Hydroxylapatit mit den hydrophilen Enden.^[63] Somit wird eine kunststoffverstärkte Dentinschicht,

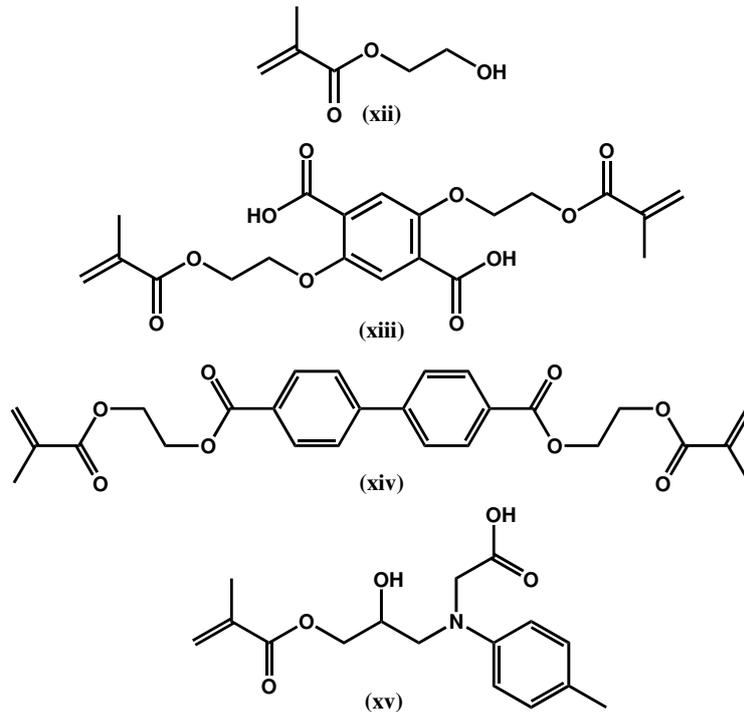


Abb. 2.8.: Einige Substanzen, die als Dentinprimer Verwendung finden: (xii) Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), (xiii) Pyromellitdiethylmethacrylat (PMDM), (xiv) 4,4'-Biphenoldimethacrylat (BPDM), (xv) N-Tolyl-glycin-glycidin-methacrylat (NTG-GMA)

die sog. Hybridschicht geschaffen. Verschiedene Arbeiten belegen die Bildung dieser Hybridschicht.^[66–71] Der hydrophobe Teil, der die polymerisierbare Funktion trägt, bleibt dabei auf der Oberfläche des Dentins exponiert. Auf diese nach außenweisenden polymerisierbaren Enden des Primers wird im letzten Arbeitsschritt der adhäsive Kunststoff aufgetragen und copolymerisiert.

Neben dieser Arbeitsweise mit drei Arbeitsschritten gibt es noch die Methode, bei der der Primer und das Adhäsiv gleichzeitig appliziert werden. Hier spricht man von „selbstkonditionierenden Bondingsystemen“. Dabei wird auf die Applikation von Phosphorsäure verzichtet, da dem Dentinprimer Substanzen, wie z.B. Maleinsäure, beigemischt sind, die die Schmierschicht entfernen und die Kollagenfasern freilegen. Im gleichen Schritt wird diese Matrix von den hydrophilen Primern penetriert, so dass ein Austrocknen und Zusammenfallen der Kollagenmatrix gar nicht erst erfolgen kann. Neben Maleinsäure finden auch saure Monomere Anwendung, die entweder eine Carboxylat oder eine Phosphatgruppe enthalten.

Bei der All-in-one-Technik enthält die Lösung hydrophile, hydrophobe und säuregruppen tragende Monomere und kombinieren Konditionierungsmittel, Primer und Adhäsiv. Neben der genauen Zusammensetzung dieser Gemische ist auch die Auswahl des Lösungsmittels schwierig. Wasser fördert zwar die Assoziation der Säuregruppen, jedoch muß dann auf die Verwendung hydrophober Monomere für die Vernetzungs-

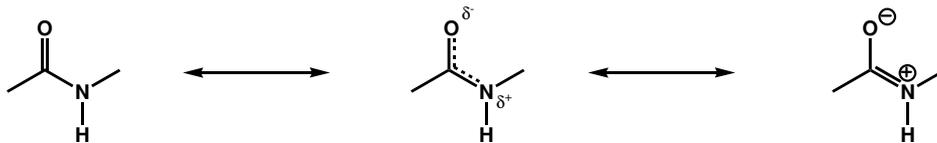
reaktion verzichtet werden. Greift man auf organische Lösungsmittel zurück, so sind zwar auch die hydrophoben Vernetzer gelöst, jedoch ist die Dissoziation gehindert. Außerdem ist der Dampfdruck des Lösungsmittels wesentlich größer als der des Wassers, so dass die Lösung rascher verdunsten kann. Der Verzicht auf Phosphorsäureätzung, der geringere Zeitaufwand und die Tatsache, dass verbleibende Monomerreste keine negativen Auswirkungen auf den behandelten Zahn haben, macht die Selbstkonditionierung äußerst attraktiv.

Die Arbeitsweise, bei der der Primer getrennt aufgetragen wird, zeigt signifikant bessere Ergebnisse im Bezug auf Scherhaftwerte, Zugfestigkeitstests und Randanalysen im Vergleich mit dem Verfahren, in dem Primer und Adhäsiv gleichzeitig aufgetragen werden. [72-79] Als Ursache wird hierfür das unvollständige Eindringen des Primer-Adhäsivgemisches in das konditionierte Dentin vermutet. [53] Die All-in-one-Systeme zeigen dabei die schlechtesten Werte. [75, 77, 80-83]

Ein Ziel dieser Arbeit besteht nun darin, neue (Meth)acrylamide, die hydrolysestabil sind, mit Phosphat- bzw. Phosphocholingruppen zu versehen.

2.2. Die Amidbindung

Als Hauptbestandteil in Proteinen (griechisch *protos*: erstrangig) wurde die Amidbindung von Pauling und Corey in den 30er Jahren des 20. Jh. durch Röntgenstrukturanalyse untersucht. Es stellte sich heraus, daß die C-N-Amidbindung in Peptiden kürzer ist als die C-N-Bindung in Aminen. Man schloß daraus, daß das freie Elektronenpaar des Stickstoffs über die restliche Amidbindung delokalisiert vorliegt (Schema 1).



Schema 1: Pauling Mesomerie der Amidbindung

Daraus resultiert die Planarität und der partielle Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung ($\sim 40\%$), wodurch die Rotation um die Amidbindung zwischen Carbonylatom und dem Stickstoff stark gehindert ist (Abbildung 2.9).

Auch aufgrund dieser Annahme, daß der dihedrale Winkel i.d.R. $\omega \approx 180^\circ$ beträgt, konnte Pauling die α -Helix, γ -Helix und parallele und antiparallele β -Faltungen voraussagen, wofür er 1954 mit dem Nobel-Preis in Chemie belohnt wurde.

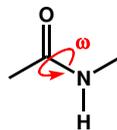
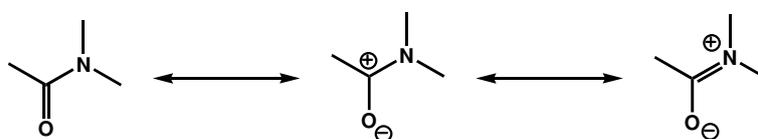


Abb. 2.9.: Die Drehung der Amidbindung um die C-N-Bindung (ω) ist durch eine $105 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ große Rotationsbarriere stark gehindert

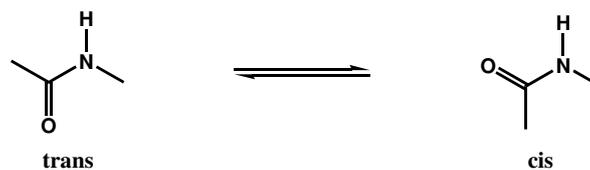
Durch weitere Untersuchungen wurde das Bild der Amidbindung verfeinert. So wurde die Planarität zwar immer noch auf das vom Stickstoff zur Verfügung gestellte freie Elektronenpaar zurückgeführt, was auch mit der rechten Form in Schema 1 ausreichend erklärt werden kann. Allerdings konnte noch eine dritte Resonanzstruktur definiert werden, bei der der Carbonylkohlenstoff infolge der hohen Elektronegativität des Sauerstoffs positiv geladen vorliegt (Schema 2 mittlere Resonanzstruktur).



Schema 2: Allgemein anerkannte Mesomeriestrukturen der Amidbindung

Bei der Betrachtung der Molekülorbitale zeigte sich, daß für einen planaren bzw. nahezu-planaren Zustand der Amidbindung sowohl der Stickstoff als auch der Carbonylkohlenstoff eine Hybridisierung nahe sp^2 erreichen muß. Der Stickstoff erreicht das durch die Verschiebung des freien Elektronenpaars in ein p-Orbital. Diese energetisch höhere Anordnung der Orbitale wird durch den benachbarten elektronenarmen Carbonylkohlenstoff durch σ -Elektronen aus seinen p-Orbitalen ausgeglichen.

Prinzipiell kann die Amidbindung eines sekundären Amids somit zwei energetisch günstige Zustände einnehmen, bei denen die dihedralen Winkel $\omega \approx 0^\circ$ im Fall des *cis*-Isomeren und $\omega \approx 180^\circ$ für das *trans*-Isomere betragen (Schema 3).



Schema 3: *cis/trans* Isomere am Beispiel eines sekundären Amids

Diese beiden Zustände sind durch eine Rotationsbarriere mit $105 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ getrennt, die ihr energetisches Maximum bei $\omega \approx 90^\circ$ hat. Für diesen verdrehten, hochenergetischen Übergangszustand lassen sich zwei energetisch unterschiedliche Konfigurationen beschreiben, die in Abbildung 2.10 dargestellt sind.

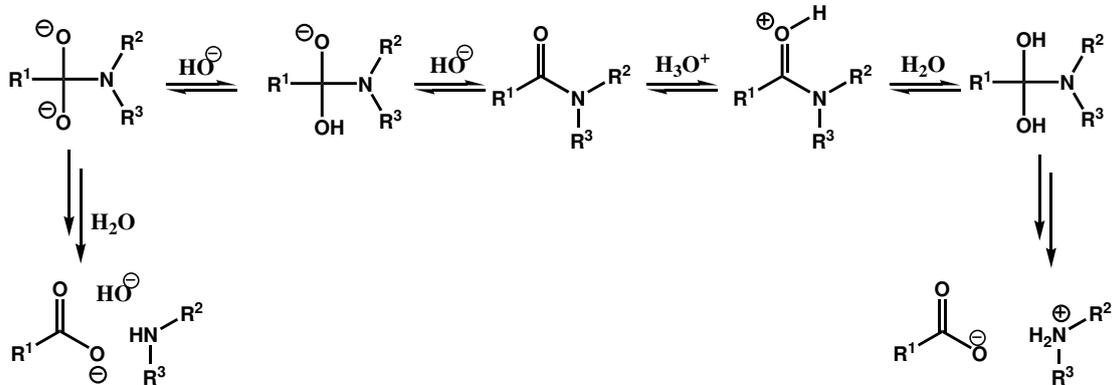


Abb. 2.10.: Alternative Konfigurationen des Übergangszustands bei der Rotation der Amidbindung

Im Allgemeinen sind Amide äußerst hydrolysestabil und lassen sich nur unter harten Bedingungen, wie extremen pH-Werten und/oder hohen Temperaturen oder mit Hilfe von Metallkomplexen oder aber mittels Enzymen unter physiologischen Bedingungen spalten. So hat beispielsweise das Dipeptid Gly-Gly in 1 M NaOH bei 25°C eine Halbwertszeit von 2 Tagen. Im sauren in 1 M HCl bei 25°C verlängert sich diese Halbwertszeit auf 150 Tage.^[84] In Gegenwart von Palladium oder Kupferkomplexen läßt sich die Amidbindung ebenfalls zügig spalten^[85, 86], während für die unkatalysierte Hydrolyse im neutralen pH-Bereich durch Messungen ^{14}C -markierter, an polymergebundener Peptide eine Halbwertszeit von mehreren Jahren interpoliert werden konnte.^[87]

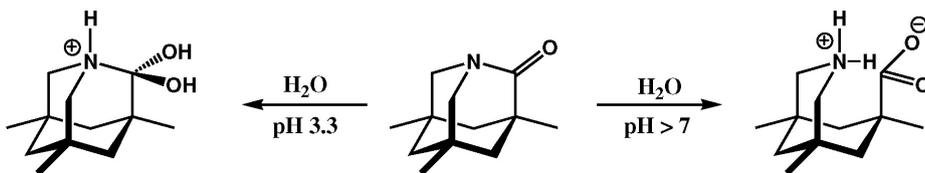
Die Hydrolyse verläuft sowohl im sauren als auch im basischen Milieu über einen tetrahedralen Übergangszustand. Im Sauren wird dieser über die Protonierung des

Carbonylsauerstoffs und weitere Anlagerung von Wassermolekülen erreicht. Die weitere Anlagerung von Wasser an diese Zwischenstufe führt schließlich zu den beiden Hydrolyseprodukten Carbonsäure und Amin (Schema 4).



Schema 4: Hydrolysemechanismen unter sauren und basischen Bedingungen verlaufen über einen tetrahedralen Übergangszustand

Der Verlauf unter pH-neutralen Bedingungen ist bisher noch nicht genau verstanden, da die Hydrolyse unter diesen Bedingungen wegen des langsamen Reaktionsverlaufs nur schwer zu verfolgen ist. Untersuchungen an stark verdrillten Amiden, wie dem 1-Aza-2-adamantanon (Schema 5), das schnell mit Wasser hydrolysiert, lassen vermuten, welche Faktoren bei der Hydrolyse von Amiden eine Rolle spielen. Die Rehybridisierung des Stickstoffs von sp^2 nach sp^3 und die Drehung um die C-N-Bindung um 90° können das Amid aktivieren und somit nukleophil angreifbar machen. [88, 89]



Schema 5: Schnelle Hydrolyse eines 1-Aza-2-adamantanon-Derivats aufgrund der stark „verdrehen“ Amidbindung^[88]

2.3. Polymere in der Medizin

Als ein Produkt des 20. Jh bestimmen die Kunststoffe in Analogie zu anderen kulturhistorischen Werkstoffen, wie beispielsweise Keramik, Bronze oder Eisen, unseren Lebensstandard. Das wesentlich geringere spezifische Gewicht dieser Werkstoffe bei gleichen oder besseren Materialeigenschaften im Vergleich mit metallischen oder keramischen Werkstoffen ist von entscheidender Bedeutung. So steigt die Verwendung von Kunststoffen (z.B. Verbundwerkstoffe) im Fahrzeugbau beispielsweise stetig an,

was zur Senkung des Energieverbrauchs infolge von Gewichtsreduktion beiträgt. Auf dem medizinischen Sektor sind die Einsatzmöglichkeiten der Polymeren ebenso vielfältig wie anspruchsvoll. Die unterschiedlichen Polymerwerkstoffe müssen dabei speziell auf ihr Einsatzgebiet hin abgestimmt sein. Durch die Wahl und den Aufbau der Monomere und der Polymerisationsmethode lassen sich die gewünschten Eigenschaften gezielt einstellen. Polymere spielen beispielsweise eine Rolle als medizinische Apparate, Membranen als Nierenersatz, Implantate, wie künstliche Gelenke oder Herzklappen oder auch als Wirkstoffträger, die ihren Wirkstoff gezielt abgeben. Einen kleinen Überblick gibt Tabelle 2.1

Tabelle 2.1.: Polymere, die in der Medizin Anwendung finden^[90]

Polymer	medizinische Verwendung
Polyurethane (PU) Silikone	Bauchhöhlenimplantate, Nervenleiterbahnen kosmetische Implantate, Leiterbahnen für Nervenstränge
Glutaraldehyd Hyaluronsäure	Klebstoff bei Koronarleisionen Entzündungshemmung bei Gelenken, kosmetische Anwendungen, subdermale Anwendungsbereiche, Herstellung von mehr Lippenvolumen
Polyacrylate Polyacrylate, Polyester, Silikone, PU-Präpolymere	Wundschnellverbände, Knochenzemente Schmelzhaftklebstoffe
Polyhydroxybuttersäure	medizinische Membranen zur Wundabdeckung, Implantate, Herzklappen, Schrauben, Zusätze im Knochenzement
Alginat, Polysaccharide	Implantate zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung

3

Aufgabenstellung - Teil I

Ein Ziel dieser Arbeit ist die Synthese hydrophiler und gleichzeitig hydrolystabiler Monomere, die als Kunststoffe in der Dentaltechnik oder anderen medizinischen Anwendungen Verwendung finden sollen. Die Hydrolysestabilität soll durch die Synthese von Amiden gewährleistet werden. Diese hydrolysestabile Monomere sollten beispielsweise als Vernetzerkomponenten in das Komposit eingbracht werden. Hierzu sollten Amide hergestellt werden, die mehrere polymerisierbare Funktionen tragen sollten (Abbildung 3.1).

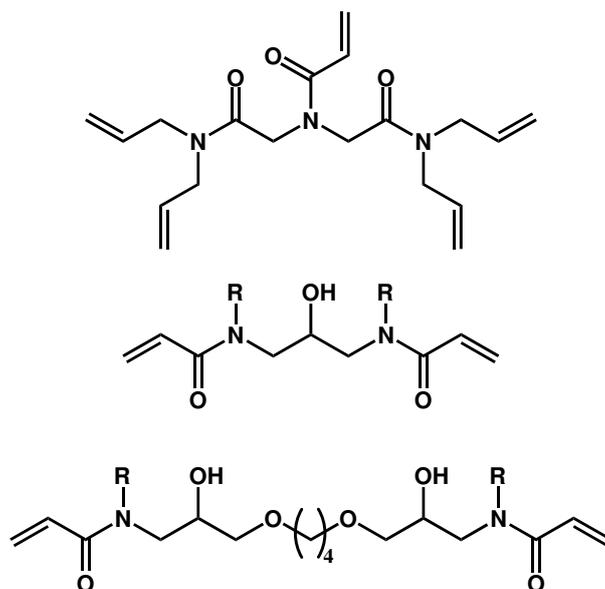


Abb. 3.1.: Beispiele für verschiedene vernetzend-polymerisierende Amide

Als weiteres Ziel in diesem Zusammenhang ist die durch Einführung geeigneter funktioneller Gruppen, die die Haftung am Zahn erhöhen sollen. Dies soll durch die Synthese von phosphorhaltigen Monomeren gemäß Abbildung 3.2 erreicht werden. Der quarternäre Stickstoff in den Phosphocholinen könnte zudem potentiell antibakterielle Eigenschaften aufweisen, was ebenfalls positiv wäre (Abbildung 3.2).

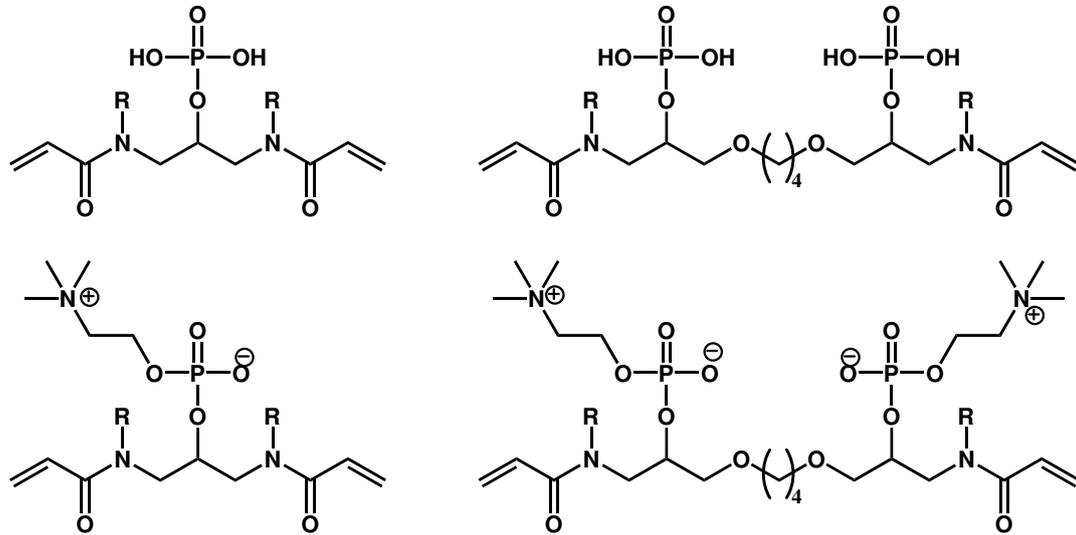


Abb. 3.2.: Beispiele für vernetzend-polymerisierende, haftgruppentragender Bisacrylamide

4 Allgemeiner Teil (I)

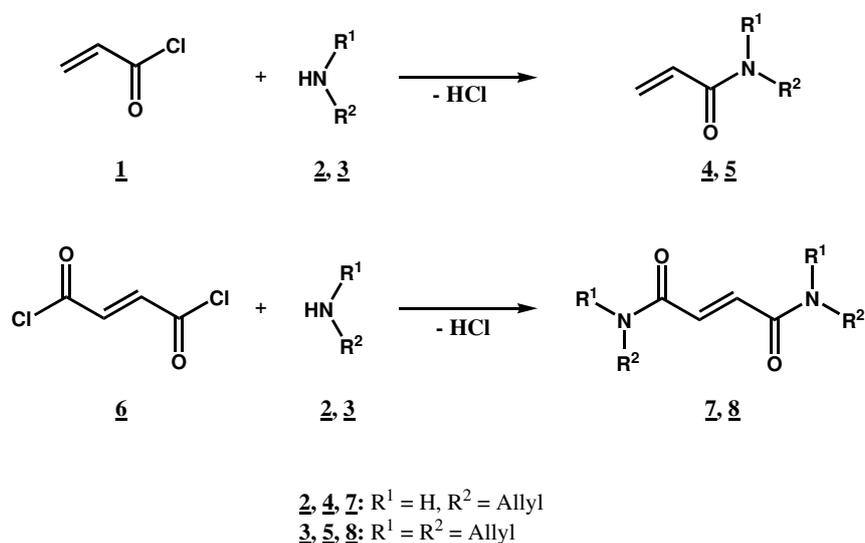
Die hervorragenden mechanischen, thermischen und auch chemischen Eigenschaften spielen eine entscheidende Rolle und sind auch der Grund dafür, dass Werkstoffe aus Polymeren einen großen Anteil der heute eingesetzten Verbrauchsmaterialien darstellen. So genannte Funktionspolymere müssen beispielsweise in der Medizin spezielle physikalische und chemische Anforderungen erfüllen. Ein wichtiges Kriterium für den Einsatz unter physiologischen Bedingungen ist eine Langzeitbeständigkeit gegenüber Hydrolyse. Diese Beständigkeit kann durch Verwendung von Monomeren mit Amidbindung erreicht werden (siehe Kapitel 2.2).

In den folgenden Abschnitten wird die Synthese von vernetzend-polymerisierender Amide beschrieben (Kapitel 4.1). In Abschnitt 4.2 wird von der Herstellung von Bisacrylamiden mit sekundärer Hydroxylgruppen berichtet. Diese Hydroxygruppen ermöglichen die Einführung verschiedener phosphortragender Gruppen, die als Haftfunktionen bei der Applikation in Kavitäten oder bei anderen medizinischen Anwendungen dienen können.

4.1. Synthese hydrolysebeständiger vernetzend-polymerisierender Amide

Als einfachste Vertreter funktionalisierter Monomere werden die gemäß Schema 6 aufgeführten Monomere synthetisiert. Die Herstellung der Verbindungen **1**, **6** und **7** gelingt durch einfache Umsetzung von Carbonsäurechloriden mit *N*-Allylamin (**2**) bzw. *N,N*-Diallylamin (**3**) in Gegenwart einer tertiären Base in Methylenechlorid.^[91, 92] Die Reinigung der Produkte erfolgt durch Destillation im Vakuum. Besonders interessant für den Einsatz als Vernetzer in Kavitäten ist **5**, da es im Gegensatz zu den anderen Vernetzern **7** und **8** bei Raumtemperatur flüssig ist. Neben der klassischen Synthese von Diallylacrylamid **5** ausgehend von Acrylsäurechlorid **1** gelingt auch die direkte Synthese aus Amin und Säure unter Bestrahlung mit Mikrowellen. Hierbei sei auf das Kapitel 8 verwiesen, wo auf diese Synthesen genauer eingegangen wird.

Als weitere potentielle Kandidaten als Vernetzer werden die Norbornadienderivate **14**, **15**, **18**, **19** synthetisiert.^[93, 94] Die Einführung der Allylreste soll eine ausreichende Vernetzung gewährleisten.

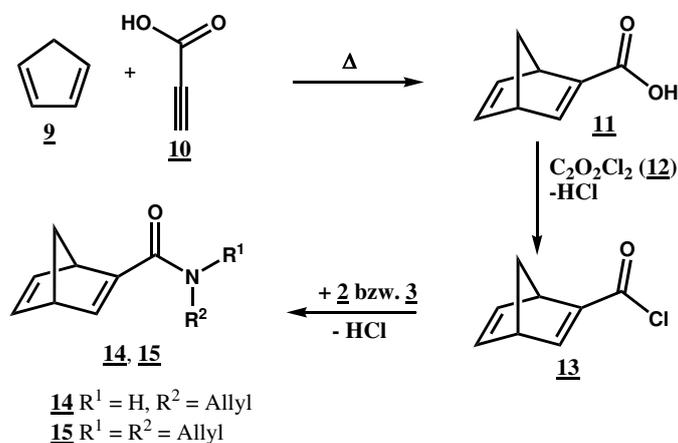


Schema 6: Herstellung der Monomere *N*-Allylacrylamid (**4**), *N,N*-Diallylacrylamid (**5**), *N,N'*-Diallylfumarsäureamid (**7**) und *N,N,N',N'*-Tetraallylfumarsäureamid (**8**)

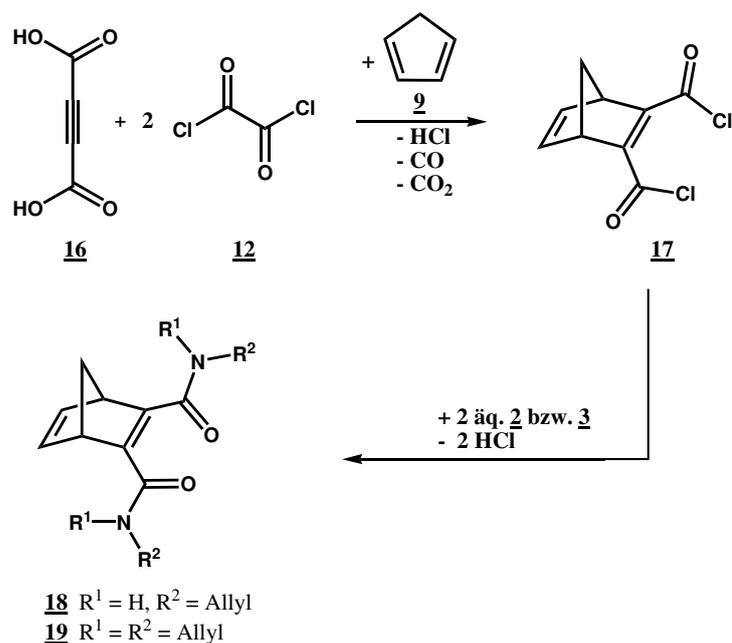
Im ersten Schritt der Synthese wird im Sinne einer Diels-Alder Reaktion aus frisch hergestelltem Cyclopentadien (**9**) und Propiolsäure (**10**) die Norbornadiencarbonsäure (**11**) hergestellt.^[94] Bei der Umkristallisation von **11** aus Wasser muss darauf geachtet werden, dass die Temperatur 80 °C nicht überschreitet. Wahrscheinlich kommt es infolge zu hoher Temperaturen zu einer Retro-Diels-Alder-Reaktion, so dass sich **11**

4.1 Synthese hydrolysebeständiger vernetzend-polymerisierender Amide

zersetzt. Im Folgenden wird durch Reaktion mit Oxalsäuredichlorid (**12**) die Carbonsäurefunktion aktiviert und **13** durch Destillation im Vakuum erhalten. Dieses Acylierungsmittel wird mit Allyl- (**2**) bzw. Diallylamin (**3**) zu den entsprechenden Amiden **14** und **15** in guten Ausbeuten nach destillativer Reinigung umgesetzt (Schema 7).



Schema 7: Herstellung der Norbornadienderivate **14** und **15**



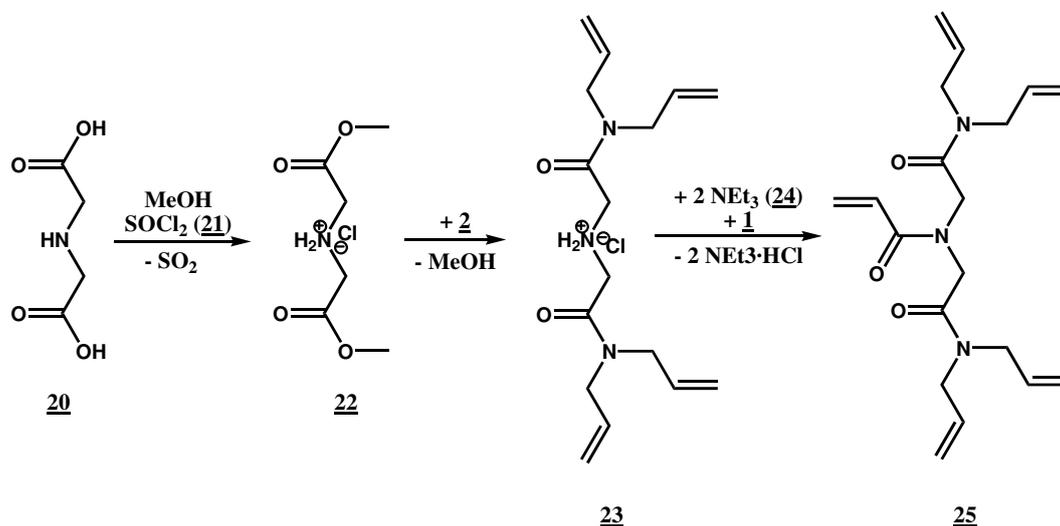
Schema 8: Herstellung der Norbornadienderivate **18** und **19**

Die Norbornadienderivate **18** und **19** werden auf ähnliche Weise erhalten. Die Umsetzung zum Norbornadiendicarbonyldichlorid (**17**) erfolgt in einem Schritt (Schema 8).^[93, 94] Zunächst wird die Acetylenedicarbonsäure (**16**) durch Reaktion mit Oxalsäuredichlorid in das entsprechende Carbonyldichlorid überführt, welches dann durch Zugabe von frisch destilliertem Cyclopentadien (**9**) in einer Diels-Alder-Reaktion zu **17** umgesetzt. Das Norbornadiendicarbonyldichlorid (**17**) wird an-

4.1 Synthese hydrolysebeständiger vernetzend-polymerisierender Amide

schließlich destillativ gereinigt und sodann in Gegenwart einer tertiären Base durch Zugabe von Allyl-(**2**) bzw. Diallylamin(**3**) in die entsprechenden Norbornadienderivate **18** und **19** überführt (Schema 8).

Schema 9 zeigt die Syntheseroute von *N,N*-Bis(diallylcarbamoylmethyl)-acrylamid (**25**). Im ersten Schritt wird Iminodiessigsäure (**20**) in Gegenwart von Methanol und Thionylchlorid (**21**) quantitativ in das Iminodiessigsäuredimethylesterhydrochlorid (**22**) überführt. Anschließend wurde durch Aminolyse des Methylesters **22** mit Diallylamin (**3**) bei erhöhtem Druck und Temperatur zu **23** umgesetzt. Dieses wird dann im letzten Schritt mit Acrylsäurechlorid (**1**) in Gegenwart von Triethylamin (**24**) zu **25** umgesetzt. Die Gesamtausbeute lag auf diesem Reaktionsweg allerdings nur bei geringen 3%. Den Schlüsselschritt stellt hier eindeutig die Aminolyse des Methylesterhydrochlorids **22** dar, so dass ein alternativer Syntheseweg gefunden werden muss.



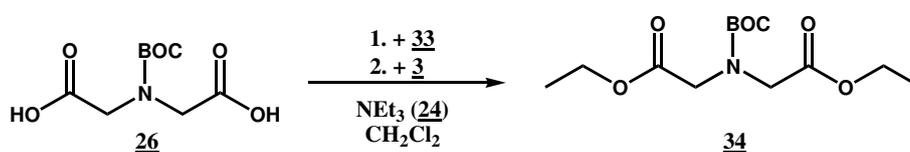
*Schema 9: Herstellung von **25** durch Aminolyse des Methylesters (**22**) und anschließender Acylierung mit Acrylsäurechlorid (**1**)*

Als aussichtsreiche Alternative zur Herstellung des gewünschten Produktes **25** stellt der in Schema 12 gezeigte Syntheseweg dar. Der erste Schritt in dieser mehrstufigen Synthesesequenz ist der Schutz der Stickstofffunktion der Iminodiessigsäure (**20**) durch Einführung der BOC-Schutzgruppe. Die Umsetzung von Di-*tert.*-butyldicarbonat (**27**) wird zunächst in Wasser in Gegenwart von Natronlauge versucht, erweist sich aber bei der Aufarbeitung als unvorteilhaft. Durch die Verwendung von DMF als Lösungsmittel in Gegenwart von Triethylamin (**24**) wird die Aufarbeitung wesentlich erleichtert, und es wird nahezu quantitativer Umsatz erreicht. Durch Umkristallisation erhält man **26** analysenrein. Als nächstes müssen die beiden Carbonsäurefunktionen aktiviert werden. Die Überführung in das entsprechende Carbonsäuredichlorid kann aufgrund der Empfindlichkeit der BOC-Schutzgruppe gegenüber Chlorwasserstoff nicht erfolgen.^[95]

4.1 Synthese hydrolysebeständiger vernetzend-polymerisierender Amide

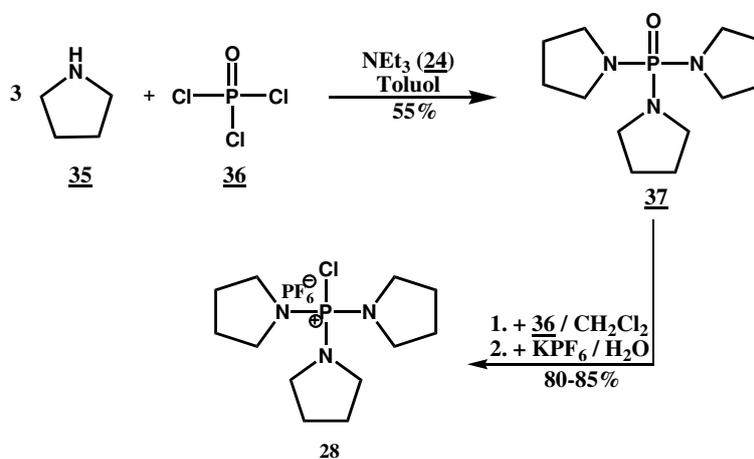
Deshalb wird das gemischte Anhydrid aus der BOC-Iminodiessigsäure (**26**) und Chlorameisensäureethylester (**33**) *in situ* erzeugt. Dabei freiwerdender Chlorwasserstoff wird durch den Zusatz von Triethylamin (**24**) abgefangen. Anschließend soll Diallylamin (**3**) als Nukleophil nun chemoselektiv am Carbonsäureteil des im ersten Schritt gebildeten Gemischten-Anhydrids angreifen und unter Abspaltung von Ethanol das entsprechende Amid (**32**) bilden (Schema 12).

Allerdings kann anstelle des Amids **32** nur der BOC-Iminodiessigsäurediethylester (**34**) isoliert werden. Verantwortlich hierfür ist wahrscheinlich, dass das während der Reaktion gebildete Ethanol mit dem Diallylamin (**3**) konkurriert und so bevorzugt den Ester bildet (Schema 10).



Schema 10: Versuch der Herstellung von **32** über das gemischte Anhydrid gelingt auf diese Weise nicht, sondern es bildet sich der Diethylester **34**

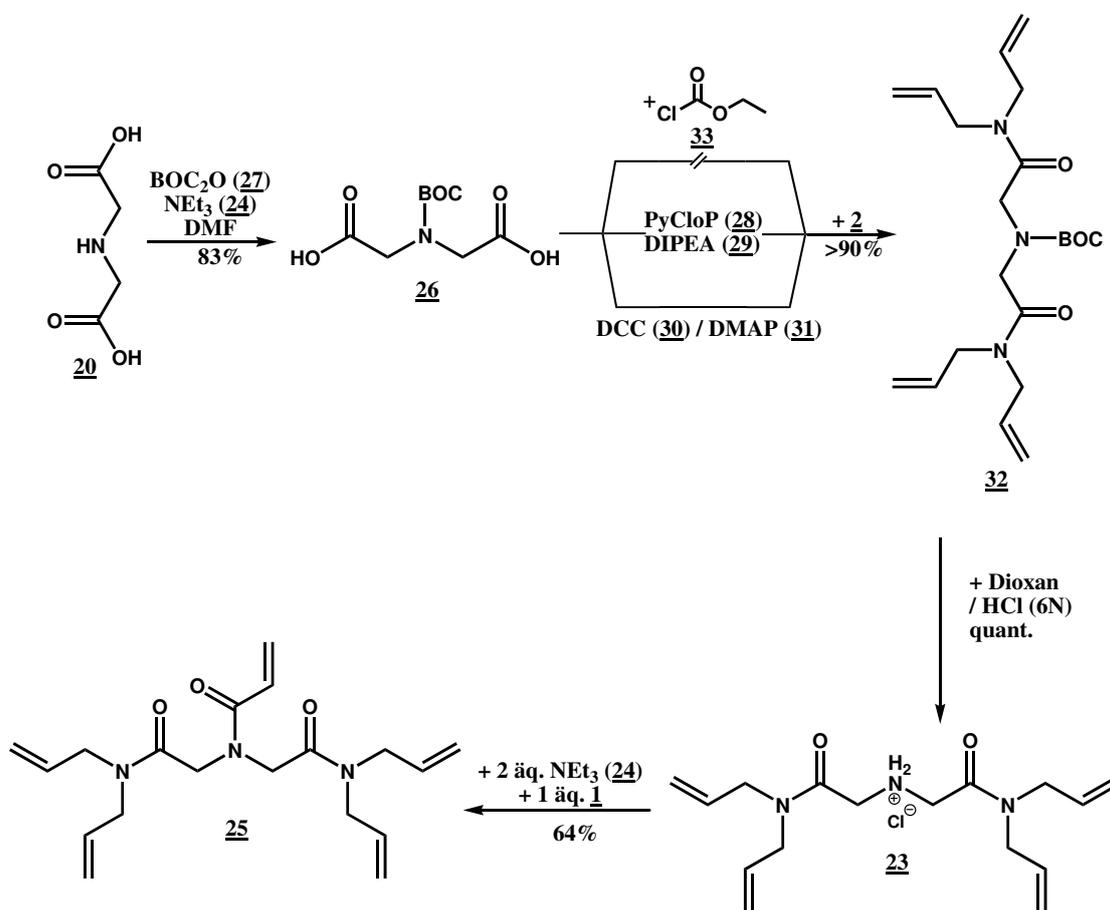
Alternativ würde sich hier die Verwendung von *i*-Bu-Chlorkohlensäureester anbieten, da man davon ausgehen kann, dass *i*-Butanol ein wesentlich schwächeres Nucleophil ist als Diallylamin (**3**). Dies wird aber nicht weiter untersucht, sondern es wird auf eine aus der Peptidsynthese bekannte alternative Methoden zur *in situ* Aktivierung von Carbonsäuren zurückgegriffen. Hierbei wird PyCloP (**28**) verwendet, welches bei der Peptidsynthese häufig angewandt wird. Dieses kann in relativ großen Mengen in einer zweistufigen Synthese hergestellt werden (Schema 11).^[96, 97] Die Überführung der BOC-Iminodiessigsäure (**26**) in das entsprechende Bis-diallylamid (**32**) erfolgt mit PyCloP (**28**) in nahezu quantitativen Ausbeuten.



Schema 11: Zweistufige Synthese von PyCloP (**28**)

4.1 Synthese hydrolysebeständiger vernetzend-polymerisierender Amide

Zur Synthese von größeren Mengen des Amids **32** ist PyCloP (**28**) jedoch ungeeignet, so dass auf konventionelle Kondensationsmittel wie DCC (**30**) und DMAP (**31**) zurückgegriffen wird. Die Ausbeuten sind nur unwesentlich geringer als mit PyCloP (**28**), jedoch kann dadurch auf die Säulenchromatographie, die bei Kupplungen mit PyCloP (**28**) zwangsläufig erfolgen muss, verzichtet werden. Der letzte Schritt in der Synthese von *N,N*-Bis(diallylcarbamoylmethyl)-acrylamid (**25**) erfordert die Entschützung von **32**. Dies wird in wasserfreiem Dioxan durch Zugabe von mit Chlorwasserstoff gesättigtem Dioxan realisiert.^[95] Die entschützte Verbindung wird dann ohne weitere Aufreinigung mit Acrylsäurechlorid (**1**) zu **25** umgesetzt, welches man durch Umkristallisation aus einem Petrolethergemisch elementaranalysenrein erhält.



Schema 12: Herstellung von **25** über die BOC-geschützte Zwischenstufe **26**

Im Protonenspektrum von **25** (Abbildung 4.1) beobachtet man für die vinylichen Protonen der Acrylsäurefunktion H^{1a} und H^2 eine Verschiebung im Bereich von 6.3 ppm. Das Übereinanderliegen der beiden Protonen ist ungewöhnlich und könnte auf Wasserstoffbrücken zwischen den Carbonylsauerstoffen des Essigsäureteils und den vinylichen Protonen und einer gehinderten Rotation um den dreibindigen Stickstoff an der

4.1 Synthese hydrolysebeständiger vernetzend-polymerisierender Amide

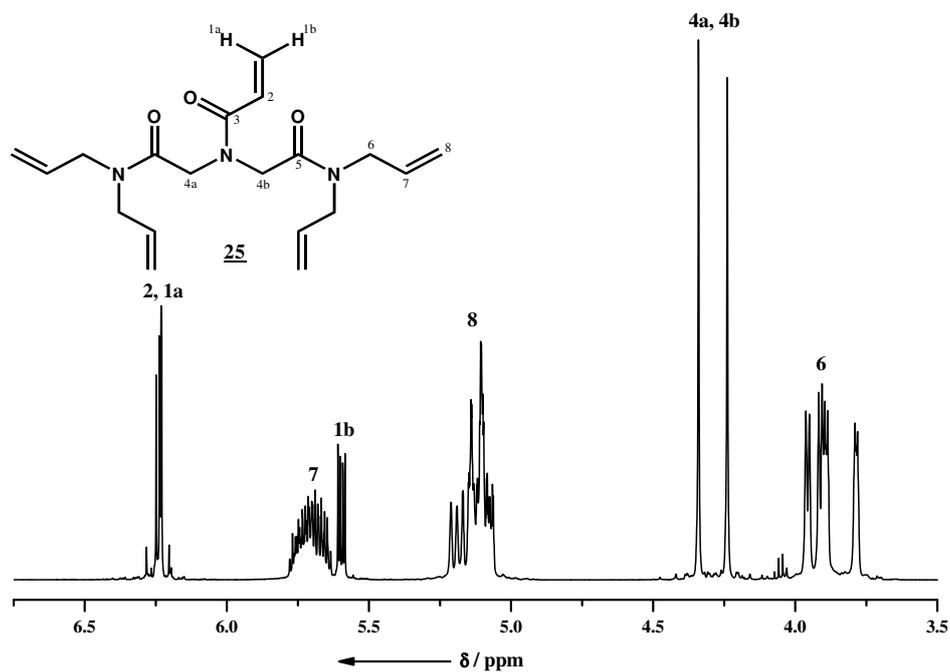


Abb. 4.1.: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **25** mit Zuordnung (500 MHz, CDCl_3)

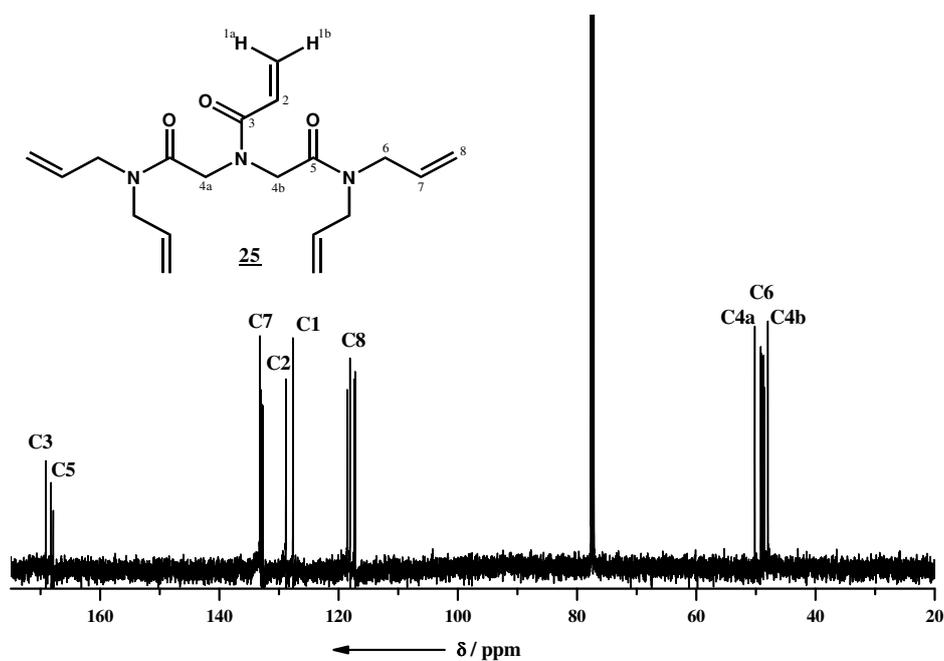
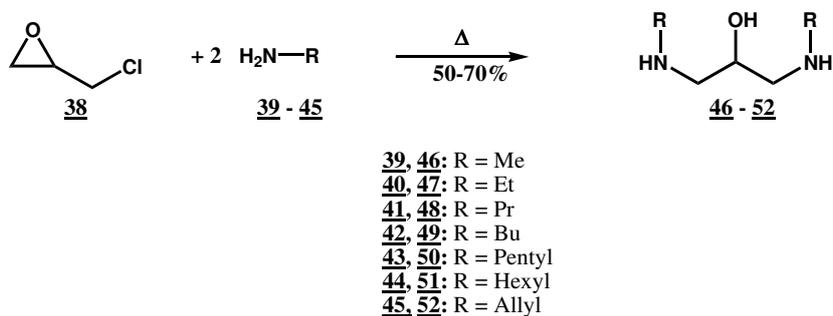


Abb. 4.2.: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum von **25** mit Zuordnung (125 MHz, CDCl_3)

Acrylfunktion zurückgeführt werden. Das Proton H^{1b} erscheint bei 5.60 ppm als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von 3.9 Hz für die geminale und 8.5 Hz für die vicinale Kopplung. Die gehinderte Rotation um den Stickstoff kann ebenso für die Unterschiedliche Verschiebung der Methylenprotonen von H^{4a} und H^{4b} herangeführt werden. Deutlicher ist der Effekt der gehinderten Rotation um die Stickstoffbindung im ¹³C-Spektrum (Abbildung 4.2) zu erkennen. Hier beobachtet man für jeden Kohlenstoffkern ein individuelles Signal.

4.2. Synthese der hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamid Monomeren

Die Synthese der 1,3-Bis-alkylamino-propan-2-ol-Derivate ist in Schema 13 dargestellt. Die Amine werden mit Epichlorhydrin (**38**) zur Reaktion gebracht, wodurch durch eine S_N-Reaktion und ringöffnende Additionsreaktion die gewünschten Produkte **46-52** gebildet werden. Die Produkte **46** und **47** sind jedoch auf diesem Wege nur bedingt zugänglich. Die erste Schwierigkeit besteht in der Handhabung der entsprechenden Amine **39** und **40** aufgrund ihrer niedrigen Siedepunkte und hohen Dampfdrücke. Die zweite Schwierigkeit zeigt sich bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze, so dass die Produkte **46** und **47** durch übliche Extraktion nur in geringen Ausbeuten isoliert werden. Dies lässt sich wohl auf die hohe Wasserlöslichkeit der Reaktionsprodukte zurückführen. Die Isolation der Produkte **46** und **47** ist allerdings auf zwei Wegen lösbar. Zum einen können die Substanzen **46** und **47** in Form ihrer Hydrochloride isoliert werden. Eine andere Variante ist, zur Extraktion einen Perforator zu verwenden. Die Amine **46** bis **52** können so in guten Ausbeuten und in hoher Reinheit isoliert werden, was am Beispiel des ¹H-NMR Spektrums von **48** gezeigt wird (Abbildung 4.3).



*Schema 13: Herstellung der Aminoalkoholvorstufen **46-52** durch Reaktion von primären Aminen mit Epichlorhydrin (**38**)*

Im letzten Schritt der Synthese der 1,3-Bis(alkylamino)-propan-2-ol-bisacrylamide **61** - **67** werden die zugehörigen 1,3-Bis(alkylamino)-propan-2-ol-Derivate **46** - **52** zunächst mit Trimethylchlorsilan (**53**) behandelt. Die Silylierung bietet den Vorteil, dass

4.2 Synthese der hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamid Monomeren

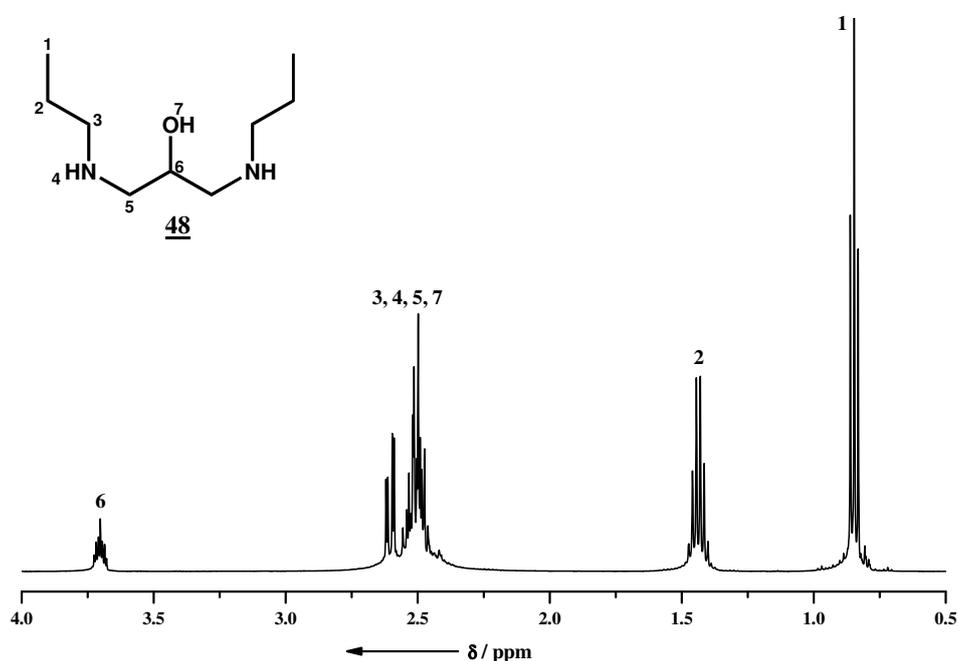
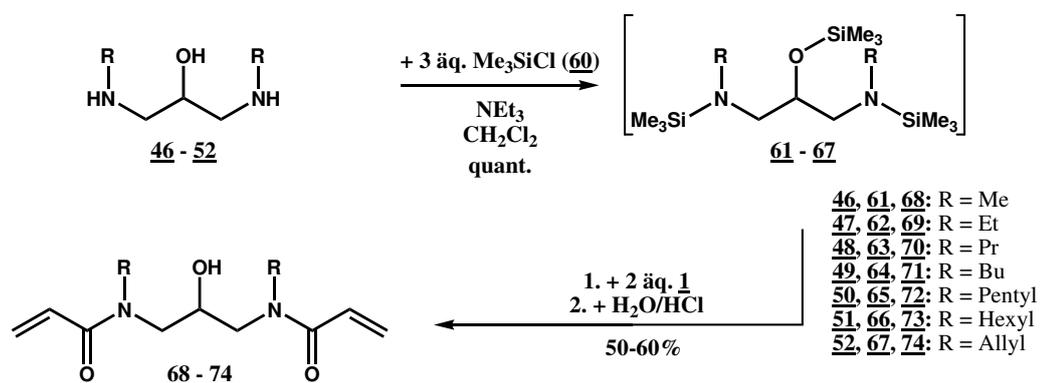


Abb. 4.3.: ^1H -NMR Spektrum von **48** mit Zuordnung (500 MHz, CDCl_3)



Schema 14: Synthese der 1,3-Bis(alkylamino)-propan-2-ol-bisacrylamide **61** - **67** durch Acylierung der silylierten Aminoalkoholvorstufen **54** - **60** mit Acrylsäurechlorid (**1**)

4.2 Synthese der hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamid Monomeren

die Hydroxyfunktion unter gleichzeitiger Aktivierung der Stickstoffgruppen geschützt wird, da die O-Si-Bindungen in der Regel stabiler sind, als die N-Si-Bindungen. So kann durch anschließende Umsetzung mit 2 Äquivalenten Acrylsäurechlorid (**1**) die Esterbildung vermieden werden, und es werden nach der Abspaltung der SiMe₃-Schutzgruppe durch Behandlung mit wässriger Salzsäurelösung ausschließlich die entsprechenden hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamide isoliert (Schema 14 und Abbildung 4.4). In Abbildung 4.4 ist das IR-Spektrum des säulenchromatographisch aufgereinigten Produktes **63** dargestellt. Die Banden bei 1641 (C=O Valenzschwingung in Amiden) und 1604 (C=C) Wellenzahlen zeigen, dass sich ausschließlich das Bisacrylamid **63** gebildet hat. Dies wird auch durch das in Abbildung 4.5 gezeigte FAB-Massenspektrum belegt. Man erkennt hier deutlich die für Verbindung **63** relevanten Signale. Ein Signal für ein dreifach acyliertes Produkt wird hier nicht beobachtet, was durch das Fehlen der charakteristischen Esterbande IR-Spektrum (Abbildung 4.4) unterstützt wird.

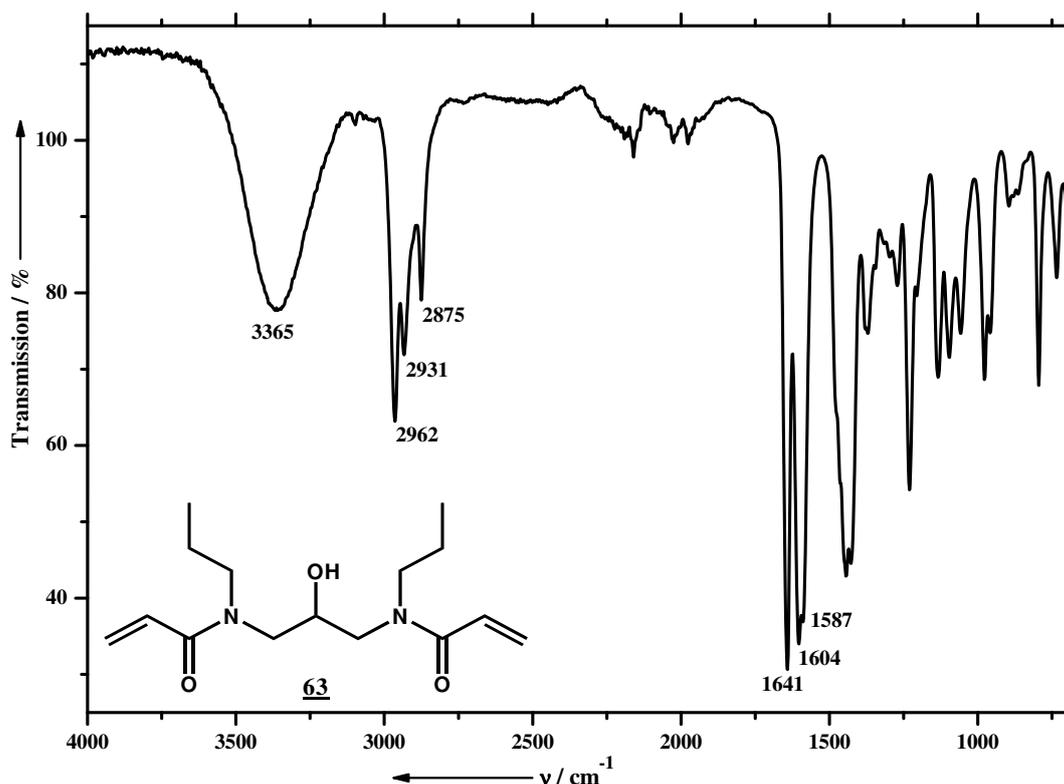


Abb. 4.4.: IR-Spektrum von 1,3-Bis(propylamino)-propan-2-ol-bisacrylamid (**63**)

Auf ähnliche Weise wie die 1,3-Bis(alkylamino)-propan-2-ol-Verbindungen erhält man die 1-Alkylamino-3-[4-(3-alkylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-derivate **69** - **75**. Die Umsetzung verläuft über ringöffnende Addition der Amine **39** - **45** an die beiden Epoxyringe des 1,4-Butandiolbisglycidylethers (**68**). Die Synthese der Produkte **69** und **70** wird aufgrund der hohen Dampfdrücke und der niedrigen Siedepunkte der primären Amine **39** und **40** bei Raumtemperatur in einem Druckgefäß

4.2 Synthese der hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamid Monomeren

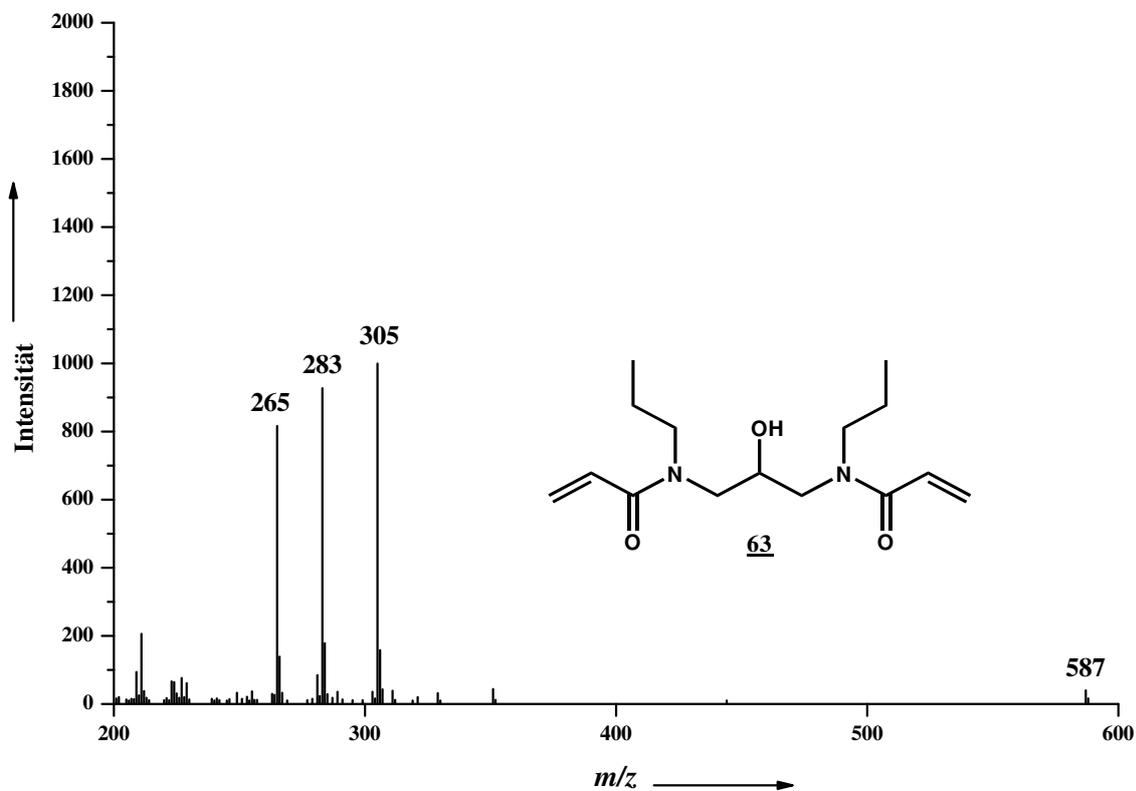
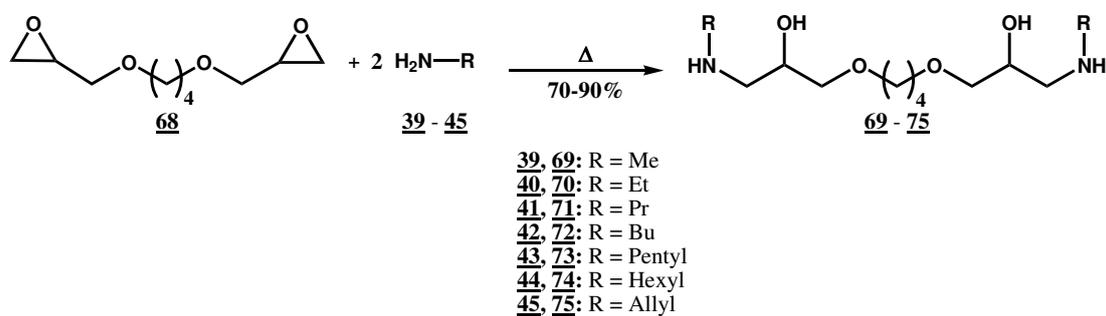


Abb. 4.5.: Massenspektrum von 1,3-Bis(propylamino)-propan-2-ol-bisacrylamid (**63**)



Schema 15: Herstellung der 1-Alkylamino-3-[4-(3-alkylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-derivate **69 - 75** durch ringöffnende Addition der Amine **39 - 45** an den Bisglycidylether **68**

4.2 Synthese der hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamid Monomeren

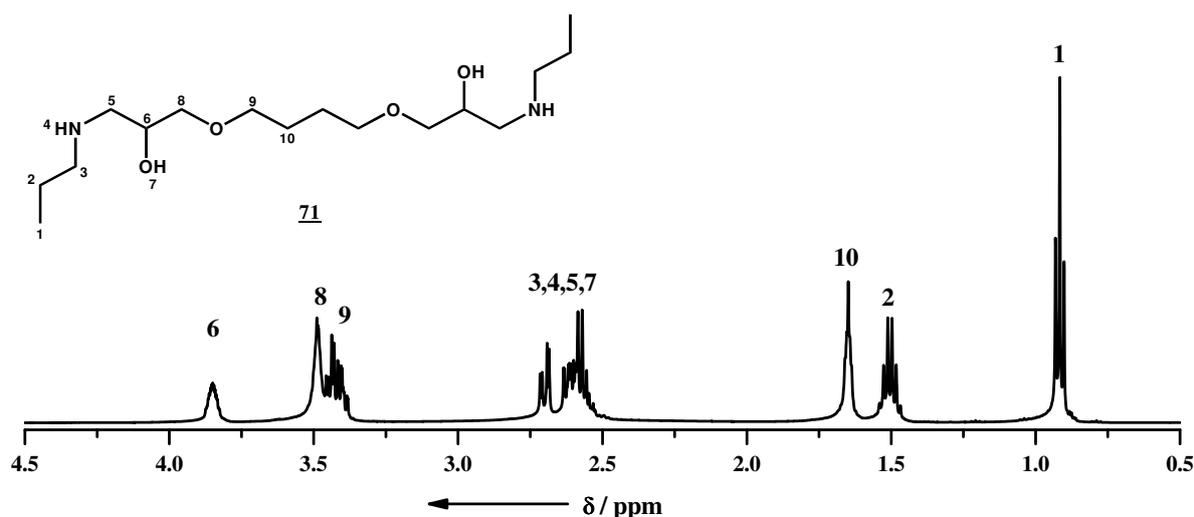
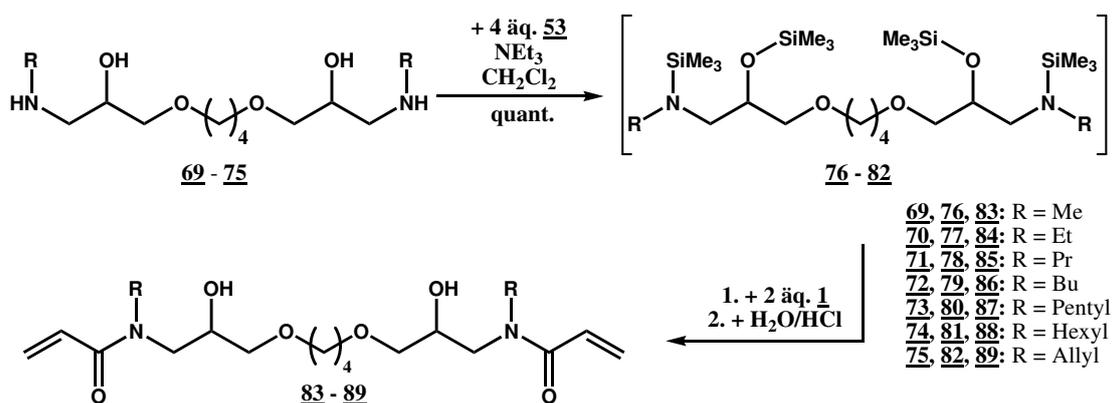


Abb. 4.6.: ^1H -NMR-Spektrum von **71** mit Zuordnung (500 MHz, CDCl_3)

durchgeführt. Die übrigen Produkte **71** bis **75** werden lösungsmittelfrei in der Siedehitze durchgeführt. Man erhält so **69** - **75** in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit. Abbildung 4.6 zeigt beispielhaft das Protonenspektrum von **71**. Die weitere Umsetzung zu den Bisacrylamiden **83** - **89** wird analog zu der in Schema 14 gezeigten Synthese durchgeführt, indem zuerst die Verbindungen durch Reaktion mit Trimethylchlorsilan (**53**) behandelt werden. Die Zielverbindungen **83** - **89** werden dann durch Acylierung mit **1** und anschließender Abspaltung der OH-Schutzgruppe durch Behandlung mit wässriger Salzsäurelösung erhalten (Schema 16).

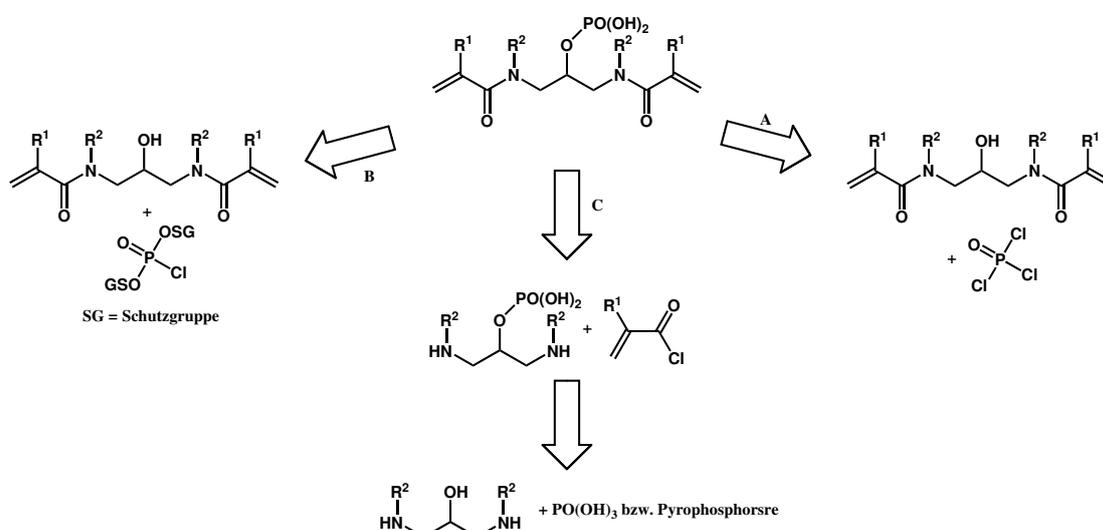


Schema 16: Herstellung der 1-Alkylamino-3-[4-(3-alkylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-bisacrylamide **83** - **89** durch Acylierung der silylierten Aminoalkoholvorstufen **76** - **82** mit Acrylsäurechlorid (**1**)

4.3. Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

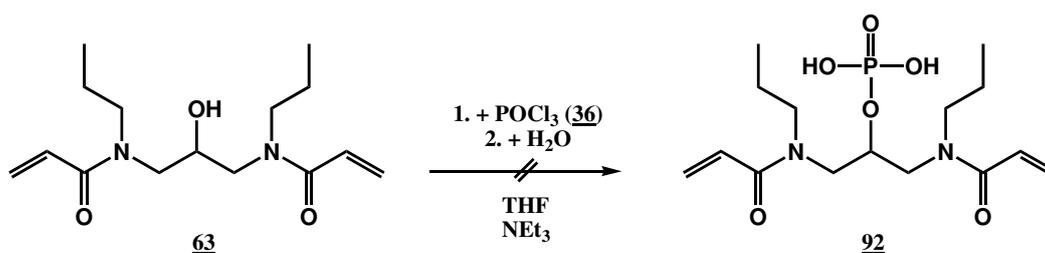
Ein wesentlicher Teil der vorliegenden Arbeit bestand in der Phosphorylierung der hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamide (siehe Kapitel 4.2).

In Schema 17 ist der einfache retrosynthetische Ansatz zur Herstellung verschiedener phosphorylierter Bisacrylamide dargestellt. In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Phosphorylierungsmöglichkeiten beschrieben und die Ergebnisse der Synthesen diskutiert.



Schema 17: Retrosynthetischer Ansatz zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

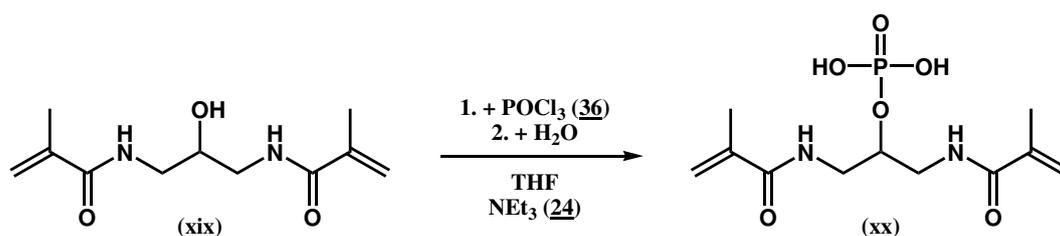
4.3.1. Versuche zur Phosphorylierung des 1,3-Bis(propylamino)-propan-2-ol-bisacrylamids (**63**) mit Phosphoroxytrichlorid (**36**)



Schema 18: Synthese des Bisacrylamid-Monophosphats (**92**) durch Phosphorylierung von **63** mit Phosphoroxytrichlorid (**36**) ist nicht möglich

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

Die Verwendung von Phosphoroxytrichlorid (**36**) als Phosphorylierungsmittel erschien zunächst als erfolgversprechend, da die Synthese des gewünschten Phosphorsäuremonoesters **92** ausgehend von **63** in einem Schritt durchführbar ist. Die Synthese der literaturbekannten phosphorylierten Acrylate wird auf diese Weise durchgeführt. In Gegenwart oder Abwesenheit einer tertiären Base erfolgt die Reaktion schon bei niedrigen Temperaturen. Die so phosphorylierten Acrylate können durch anschließende Reaktion mit Wasser gezielt in den Phosphorsäuremonoester überführt werden.^[60, 61] Die identische Vorgehensweise wird bei der Synthese des Bismethacrylamids (**xx**) gewählt (Schema 19).^[98]



*Schema 19: Phosphorylierung von xix zu xx unter Verwendung von Phosphoroxytrichlorid (**36**) und anschließender Hydrolyse^[98]*

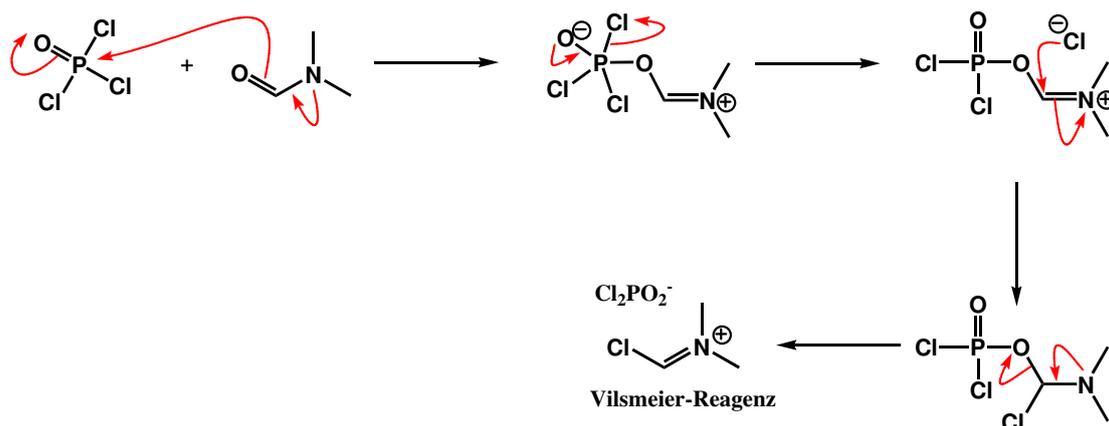
Es zeigt sich, dass bei Verwendung von POCl_3 (**36**) als Phosphorylierungsreagenz die Reaktion zwischen **63** und **36** in Gegenwart einer Base nicht zum gewünschten Produkt **92** führt. Vermutlich übt die tertiäre Base einen wesentlichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf aus. Deshalb wird Triethylamin (**24**) durch Pyridin ersetzt, da das während der Reaktion bildende Hydrochlorid auch als Katalysator für Phosphorylierungen dient.^[99] Außerdem wird untersucht, welchen Einfluss die Hydrolysetemperatur hat. Die Hydrolyse mit Wasser wird bei unter -20°C direkt nach beendeter Reaktion durchgeführt. Nach Aufarbeitung erhält man jedoch in allen Fällen einen unlöslichen Feststoff, der nicht NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch analysiert wurde.

In einer anderen Versuchsreihe wird auf die Verwendung des säurebindenden Amins verzichtet. Der freiwerdende Chlorwasserstoff wird durch Einblasen von Argon in die Reaktionslösung stetig entfernt. Auch diese Variation der Phosphorylierung bringt nicht den gewünschten Erfolg. Nach Hydrolyse wird ebenfalls wieder ein unlöslicher Feststoff unbekannter Zusammensetzung erhalten.

Vermutlich führt die intermediäre Bildung des Vilsmeier-Haack-Reagenz' zum Scheitern der Synthese. Das klassische Vilsmeier Reagenz bildet sich auch bei niedrigen Temperaturen zwischen 0 und -20°C aus Phosphoroxytrichlorid (**36**) und DMF. Das gebildete Vilsmeier-Reagenz kann anschließend im Sinne einer elektrophilen Substitution an Aromaten angreifen (Schema 20).

Bei der Reaktion von Phosphoroxytrichlorid (**36**) mit Alkoholen in Gegenwart tertiärer Amine beobachtet man als Nebenprodukte häufig Alkylchloride. Die Bildung von

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide



Schema 20: Reaktionsfolge bei der Vilsmeier-Haack-Formylierung

Alkylchloriden wird durch das tertiäre Amin und durch Erwärmung begünstigt. Bei sekundären Alkoholen erfolgt die Bildung des Alkylchlorids auch in Abwesenheit desamins, so dass die Bildung von Phosphorsäuremonoestern aus sekundären Alkoholen mit Phosphoroxytrichlorid nicht oder nur sehr schwierig gelingt.

Aus diesen Gründen wird versucht, durch Verwendung milderer Phosphorylierungsmittel, die gewünschten Phosphorsäuremonoester mit Bisacrylamidfunktion herzustellen. Die Ergebnisse werden im folgenden Abschnitt 4.3.2 vorgestellt.

4.3.2. Verwendung milder Phosphorylierungsmittel

Mildere Phosphorylierungsmittel sind Monochlorphosphorsäureester, wie Diphenylchlorophosphat, Dibenzylchlorophosphat und Diethylchlorophosphat (Abbildung 4.7).

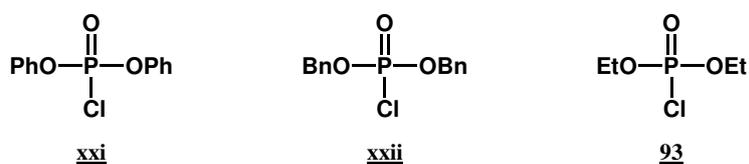
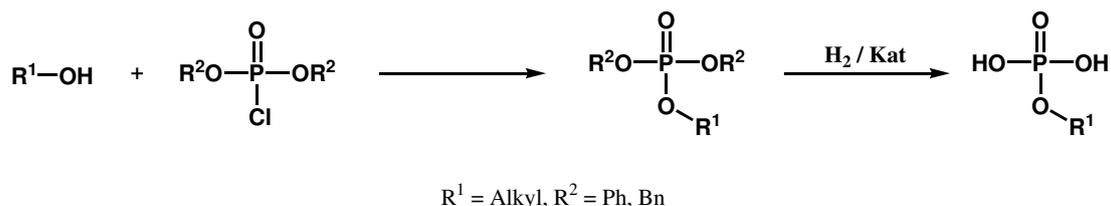


Abb. 4.7.: Gängige milde Phosphorylierungsmittel zur Herstellung von Phosphorsäuretriestern, die durch geeignete Methoden in Phosphorsäuremonoester überführt werden können

Die aromatischen Phosphorylierungsreagenzien (xxi) und (xxii) lassen sich durch Reaktion mit Alkoholen leicht in die gewünschten Triester überführen. Die Schutzgruppen können durch Hydrierung an Palladium- oder Platinkatalysatoren selektiv abgespalten werden (Schema 21).

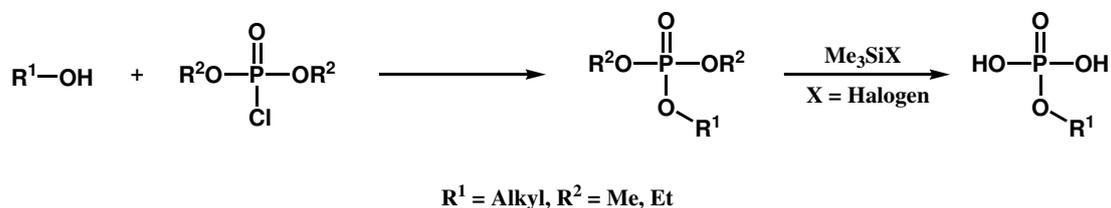
Bei Phosphorsäuretriestern mit funktionellen Gruppen, die nicht stabil gegenüber Hydrierung sind, werden häufig Dialkylchlorophosphate eingesetzt. Diese reagieren

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide



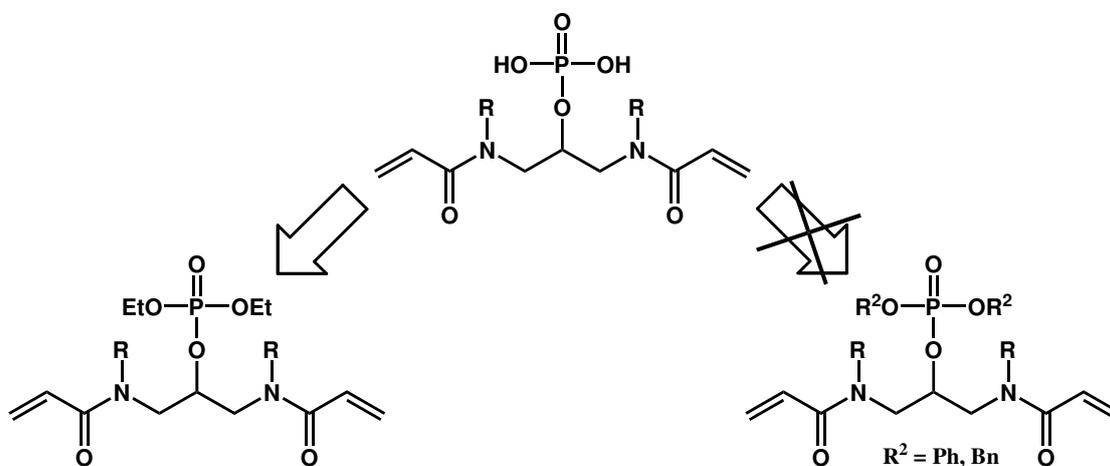
Schema 21: Phosphorylierung und anschließende Abspaltung der Benzyl- bzw. Phenylschutzgruppen am Phosphor durch Hydrierung an Palladium- bzw. Platinkatalysatoren

ebenfalls leicht zu den Triestern. Die Abspaltung der Alkylschutzgruppen gelingt durch Reaktion mit Trimethylhalogensilanen, wie dies in Schema 22 beispielhaft gezeigt wird.



Schema 22: Phosphorylierung und anschließende Abspaltung der Alkylschutzgruppen am Phosphor durch Reaktion mit Trimethylhalogensilanen

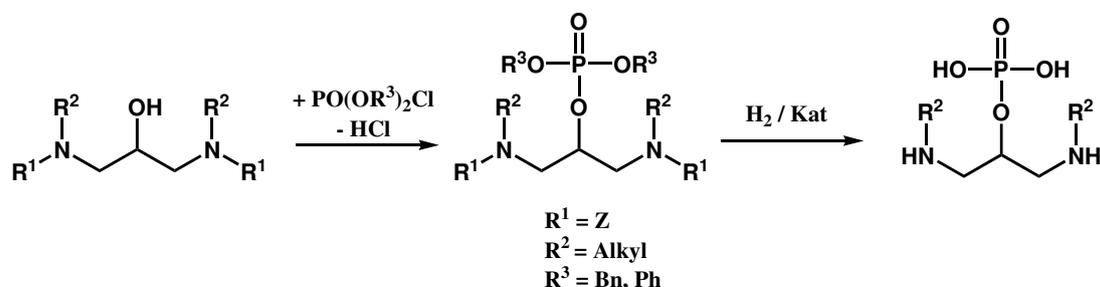
In Schema 23 ist der einfache retrosynthetische Ansatz für den Zugang zu Bisacrylamidphosphorsäuremonoestern durch Verwendung milder Phosphorylierungsreagenzien dargestellt. Die Syntheseroute über die Diarylchlorophosphate ist nicht durchführbar. Zwar lassen sich die Schutzgruppen durch Hydrierung an Pd oder Pt-Katalysatoren selektiv abspalten, allerdings bleiben die Acrylfunktionen unter diesen Bedingungen nicht erhalten.



Schema 23: Retrosynthetischer Ansatz zur Phosphorylierung unter Verwendung milder Phosphorylierungsreagenzien

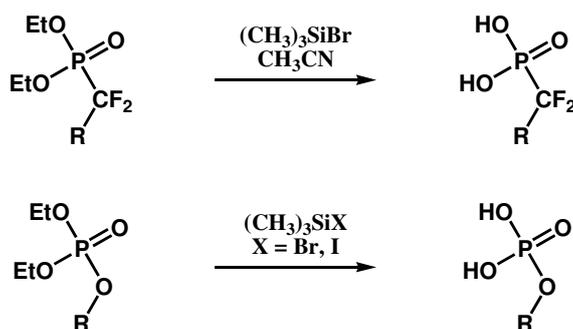
4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

Ein Zugang wäre durch Verwendung der Z-Schutzgruppe anstelle der Acrylfunktion denkbar. Durch Hydrierung werden dann sowohl die Z-Schutzgruppen am Stickstoff und die Arylschutzgruppen am Phosphor selektiv abgespalten und man erhält den phosphorylierten Aminoalkohol (Schema 24), der sich in einem weiteren Schritt acylieren lassen sollten.



Schema 24: Mögliche Reaktionsfolge zur Herstellung von Phosphorsäuremonoestern durch Phosphorylierung von Z-geschützten Aminoalkoholen mit Diarylchlorophosphaten und Abspaltung der Schutzgruppen durch Hydrierung an Katalysatoren

Bei der anderen Variante zur Synthese der Bisacrylamidphosphorsäuremonoester, wie **99**, wird Diethylchlorophosphat **93** als Phosphorylierungsreagenz verwendet. Hier wäre der Zugang möglich, da sich die Alkylschutzgruppen am Phosphor bekanntermaßen unter Erhalt der Acrylfunktion durch Behandlung mit Trimethylhalogensilanen abspalten lassen (Schema 25).^[100–104]

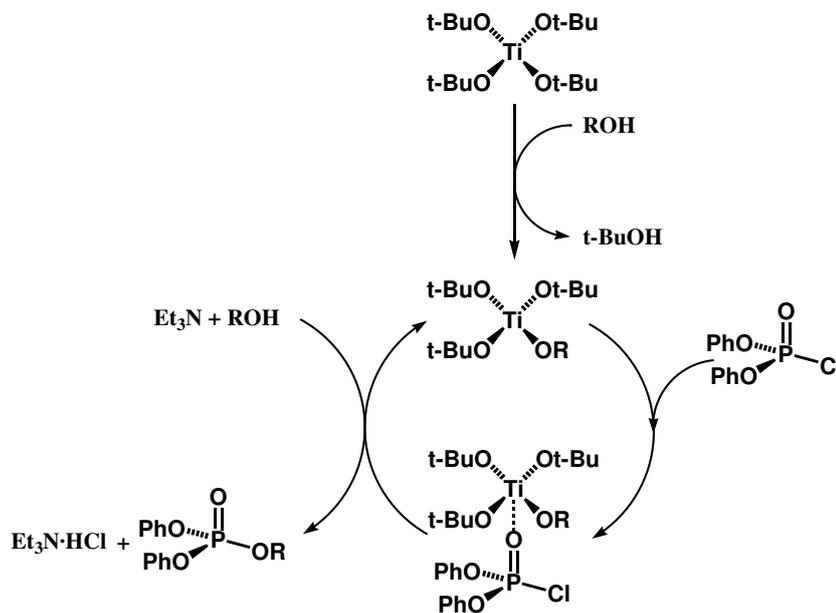


Schema 25: Abspaltung der Ethyl-Schutzgruppen an geschützten Phosphonaten bzw. Phosphorsäuretriestern durch Behandlung mit Halogensilanen^[100–104]

Die Synthese von **94** wird durch Reaktion von **63** mit Diethylchlorophosphat (**93**) in Gegenwart einer tertiären Base durchgeführt. Allerdings sind die Umsätze auch nach längerem Rühren nur mäßig. Vermutlich reagiert **93** nur sehr schlecht mit der sekundären Alkoholfunktion von **63**. Daher wird ein Titankatalysator erprobt, der wie in Schema 26 dargestellt, die Phosphorylierung von Alkoholen zu katalysieren vermag.^[105] Die Gruppe um Jones berichtet, dass sowohl Tetraisopropyl-orthotitanat als

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

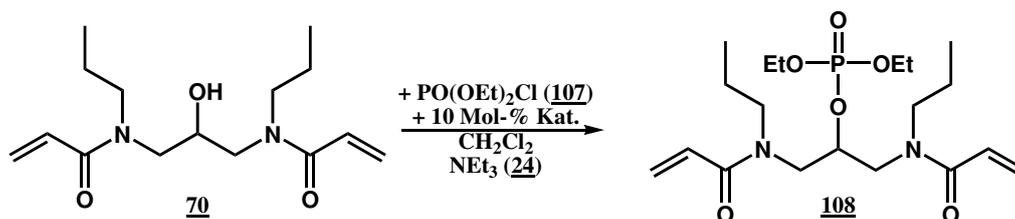
auch Tetra-*tert.*-butyl-orthotitanat die Phosphorylierung nach dem in Schema 26 angegebenen Reaktionszyklus effektiv katalysieren.



Schema 26: Katalysezyklus der Phosphorylierung von Alkoholen durch Verwendung eines Titan-katalysators am Beispiel von $\text{Ti}(\text{O}t\text{-}t\text{-Bu})_4$ [105]

Bei den hier vorgestellten Phosphorylierungen wird ausschließlich Tetra-*tert.*-butyl-orthotitanat verwendet, um Nebenreaktionen des bei Verwendung von Tetraisopropyl-orthotitanat während des Katalysezyklus freiwerdenden sekundären Alkohols mit dem Phosphorylierungsreagenz zu vermeiden.

Die Synthese von **94** in Gegenwart des Titankatalysators $\text{Ti}(\text{O}t\text{-}t\text{-Bu})_4$ ausgehend von **63** und **93** führt zu quantitativen Ausbeuten (Schema 27).



Schema 27: Synthese von **94** durch Phosphorylierung von **63** mit Diethylchlorophosphat (**93**) in Gegenwart des Titankatalysators $\text{Ti}(\text{O}t\text{-}t\text{-Bu})_4$

In Abbildung 4.8 sind die IR-Spektren des Eduktes **63** und des Produktes **94** vergleichend dargestellt. Es zeigt sich, dass sich durch das Fehlen der OH-Schwingung bei 3385 und die neu hinzugekommenen Phosphorschwingungen bei 1026, 998, 976 Wellenzahlen (P-O-Alkyl-Schwingungen) tatsächlich der gewünschte Triester **94** gebildet hat. Diese Beobachtung wird durch massenspektrometrische Untersuchungen und NMR-Spektroskopie bestätigt.

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

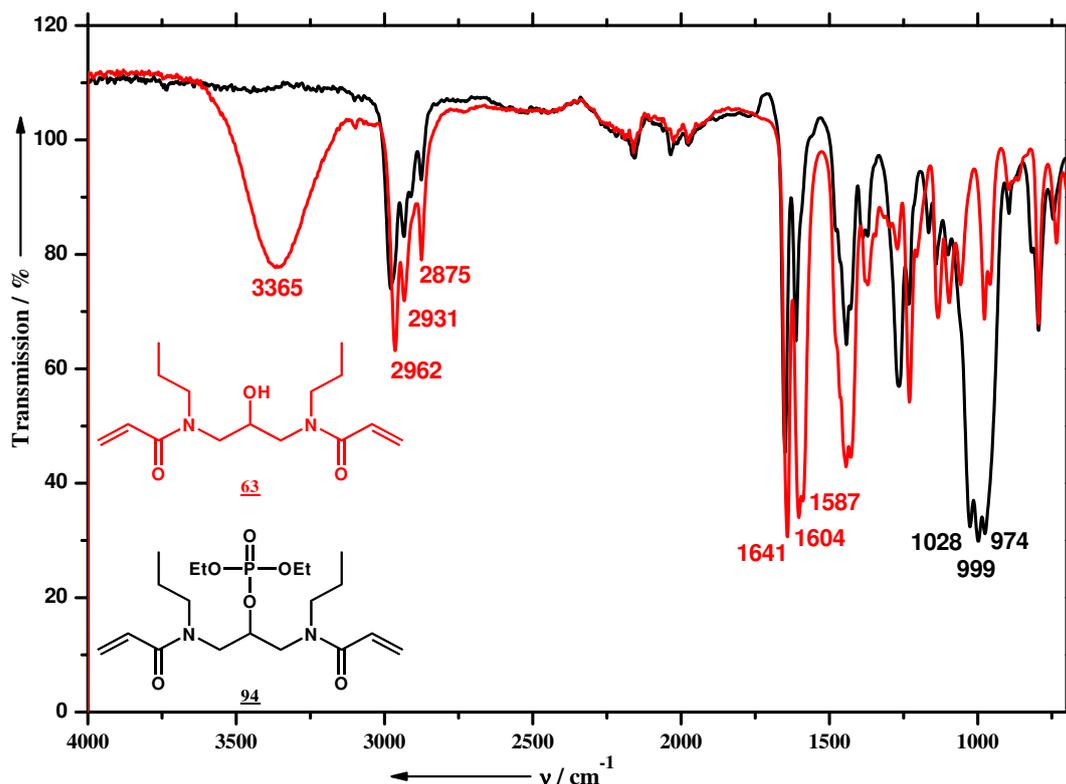
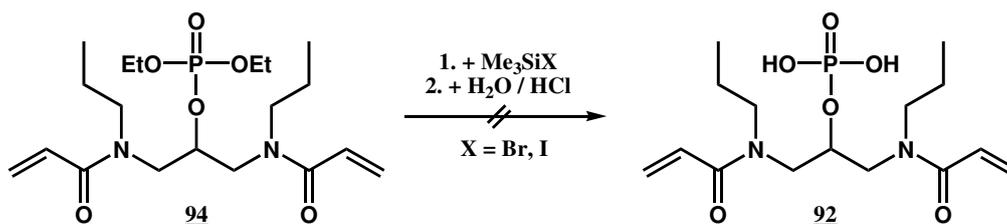


Abb. 4.8.: IR-Spektren von **63** vor der Phosphorylierung mit **93** (rot) und des Produktes **94** (schwarz)

Die Abspaltung der Ethylschutzgruppen an der Phosphatfunktion wird durch Reaktion von **94** mit Trimethylsilylbromid (**95**) in Methylenchlorid durchgeführt. Durch anschließende Hydrolyse und Lyophilisation wird **92** jedoch nicht erhalten. Deshalb wird auf das stärkere Reagenz Trimethylsilyliodid (**96**) zurückgegriffen (Schema 28). Dieses erzeugt man *in-situ* durch Reaktion von **53** mit Natriumiodid in Acetonitril und ist das stärkste Mittel zur selektiven Entschützung von Phosphorsäuretriestern. [102, 103, 106, 107] Auf diese Weise kann **92** allerdings ebenfalls nicht isoliert werden, so dass keine weiteren Versuche zur Herstellung der Bisacrylamidphosphorsäuremonoester über die Phosphorsäuretriester-Methode durchgeführt werden.



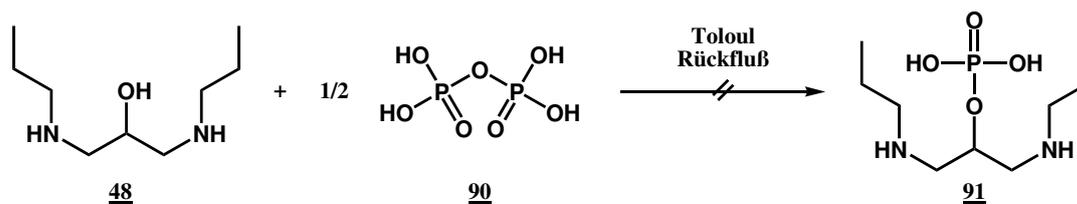
Schema 28: Über die Entschützung des Phosphorsäuretriesters **94** durch Behandlung mit Halogensilanen konnte der Phosphorsäuremonoester **92** nicht erhalten werden

4.3.3. Phosphorylierungen von Aminoalkoholen und anschließende Acylierung

Bei der direkten Umsetzung von Aminoalkoholen mit Pyrophosphorsäure (**90**) werden bei erhöhten Temperaturen und vermindertem Druck gezielt Monophosphate erhalten. ^[108]

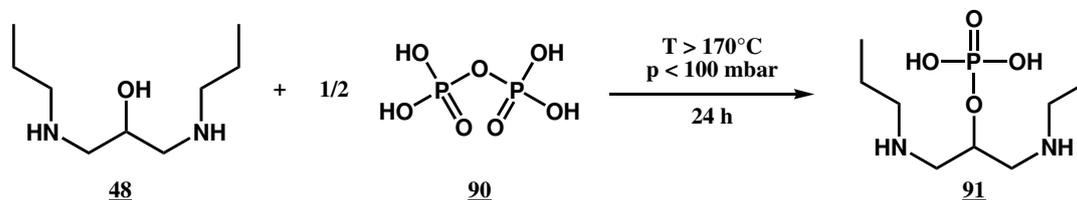
Daher wird in dieser Arbeit 1,3-Bis(propylamino)-propan-2-ol **48** mit 0.5 Äquivalenten Pyrophosphorsäure (**90**) bezogen auf den Anteil der zu phosphorylierenden OH-Gruppen zur Reaktion gebracht.

Die Reaktion wird zunächst in Toluol unter Verwendung eines Wasserabscheiders bei einer Temperatur von ca. 115 °C durchgeführt und NMR-spektroskopisch untersucht. Es zeigte sich aber, dass sich der gewünschte Phosphorsäuremonoester auch nach 24 h Reaktionszeit nicht bildete (Schema 29), sondern die Reaktion auf der Stufe des Ammoniumphosphats stehen bleibt.



*Schema 29: Die Synthese von **91** gelingt durch Reaktion zwischen **48** und **90** in Toluol am Wasserabscheider wohl aufgrund der zu niedrigen Temperatur nicht*

Das ³¹P-NMR-Spektrum zeigt (Abbildung 4.9) die Signale bei 5.08 und 3.28 ppm, die dem Ammoniumpyrophosphat zugeordnet werden können. Das Signal bei -6.84 ppm deutet auf vermutlich noch enthaltene Pyrophosphorsäure **90** hin, die bei der in siedendem Toluol wohl zu niedrigen Temperatur nicht reagiert.



*Schema 30: Herstellung des Phosphorsäuremonoesters (**91**) durch direkte Phosphorylierung von **48** mit Pyrophosphorsäure (**90**)*

In weiteren Versuchen werden die Reaktanden in Substanz bei Temperaturen oberhalb 170 °C und bei ca. 50 mbar zur Reaktion gebracht. Nach 24 h Reaktionszeit erhält man einen glasartigen Feststoff, der durch Ausfällen aus Methanol aufgereinigt werden kann und mittels NMR-Spektroskopie untersucht wird. In Abbildung 4.10 sind die

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

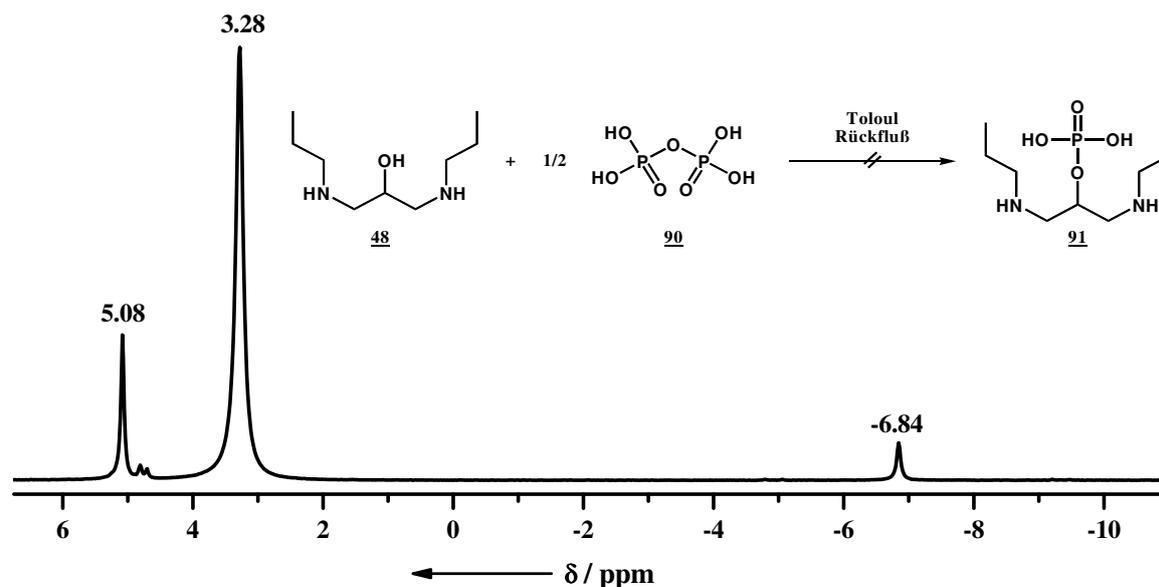


Abb. 4.9.: Das ^{31}P -NMR-Spektrum der Reaktion zwischen Pyrophosphorsäure (**90**) und **48** zeigt, dass sich der gewünschte Phosphorsäuremonoester **91** nicht gebildet hat

^1H -NMR Spektren des Eduktes (rot) und des gereinigten Reaktionsproduktes gezeigt. Es ist deutlich zu erkennen, dass das Signal des Protons H^6 im Vergleich für das Proton H^f im Eduktspektrum deutlich tieffeldverschoben ist. Außerdem ändert sich durch die Veresterung der sekundären OH-Gruppe von **48** zum Phosphorsäuremonoester **91** die Multipllettstruktur (Abbildung 4.10). Während man bei **48** für das Proton H^f ein Triplet vom Triplet beobachtet (Abbildung 4.11), so erhält man für das Proton H^6 im Produktspektrum ein Signal mit Quartettstruktur, welches auch bei deutlich tieffeldverschoben auftritt (Abbildung 4.12).

Ebenso eindeutig weisen das ^{13}C -NMR-Spektrum und das ^{31}P -NMR-Spektrum des Phosphorsäuremonoesters auf die erfolgreiche Synthese von **91** hin. Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abbildung 4.13) beobachtet man genau sechs Kohlenstoffkerne. Im ^{31}P -NMR-Spektrum erkennt man deutlich den Phosphorsäuremonoester bei 1.33 ppm. Das Signal bei -9.62 ppm deutet auf nicht vollständig entfernte Pyrophosphate hin (Abbildung 4.14).

Nach der erfolgreichen Phosphorylierung von **48** zu **91** ist es nur noch eine Stufe bis zum gewünschten phosphorylierten Bisacrylamid **92**.

Aufgrund des Betain-Charakters und der damit verbundenen hohen Polarität war die Wahl eines Lösungsmittels zur Acylierung sehr beschränkt. Letztendlich musste die Acylierung mit Acrylsäurechlorid (**1**) in einer Schotten-Baumann-Reaktion erfolgen. Der Phosphorsäuremonoester **91** wird dazu in einer wässrigen Natronlauge gelöst und in der Kälte mit Acrylsäurechlorid (**1**) versetzt. Nach beendeter Reaktion wird die wässrige Phase aufgearbeitet und das gewünschte phosphorylierte Bisacrylamid

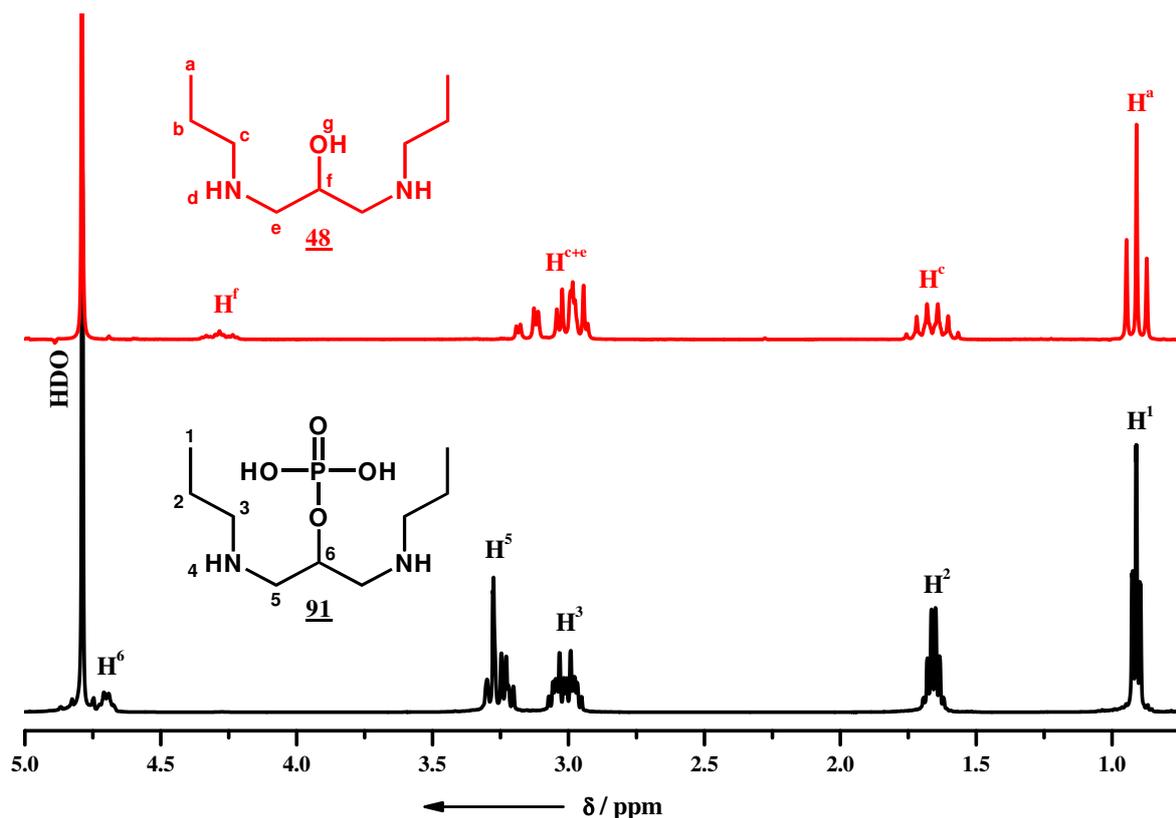
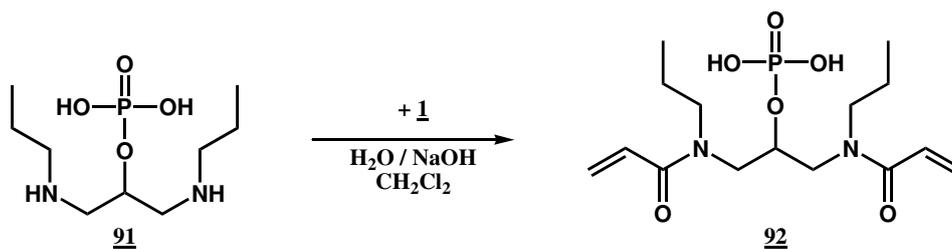


Abb. 4.10.: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Eduktes **48** (rot) vor der Umsetzung mit Pyrophosphorsäure (**90**) und des Reaktionsproduktes **91** (schwarz) nach 24 h Reaktion

nach Ansäuern per Lyophilisation und anschließender RP-Säulenchromatographie isoliert (Schema 31).



Schema 31: Synthese von **92** durch Acylierung von **48** mit Acrylsäurechlorid (**1**) unter Schotten-Baumann-Bedingungen

In Abbildung 4.15 ist das IR-Spektrum von **92** gezeigt. Man erkennt deutlich anhand der Wellenzahlen bei 1057 und 952, die eindeutig der PO-Schwingung zugeordnet werden kann, dass die Acylierung von **91** mit Acrylsäurechlorid **1** unter Schotten-Baumann-Bedingungen gelingt. Diese Beobachtung wird durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 4.16) und das $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum belegt (Abbildung 4.17). Das Signal bei 1.62 ppm im Phosphorspektrum lässt sich eindeutig dem Phosphorsäuremonoester **92** zuordnen.

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

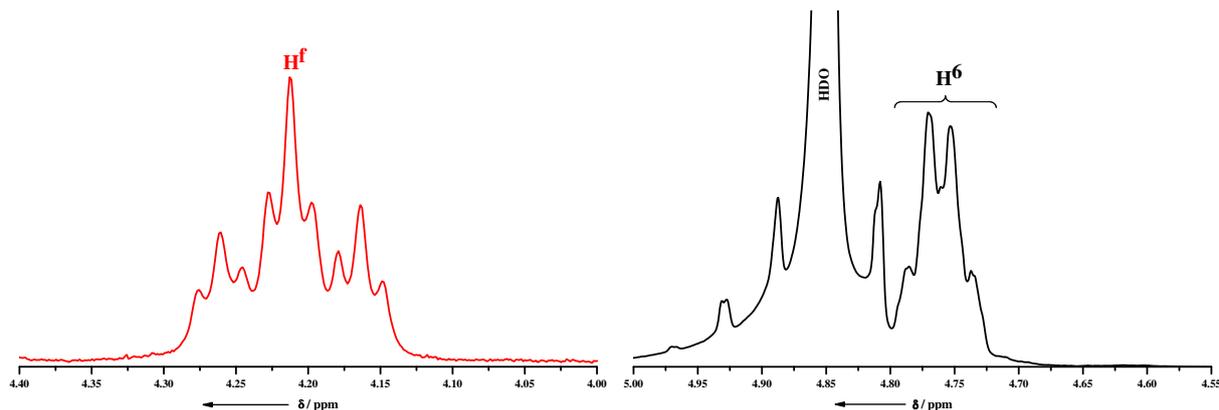


Abb. 4.11.: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR von 48 vor der Phosphorylierung

Abb. 4.12.: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR des phosphorylierten Produktes 91

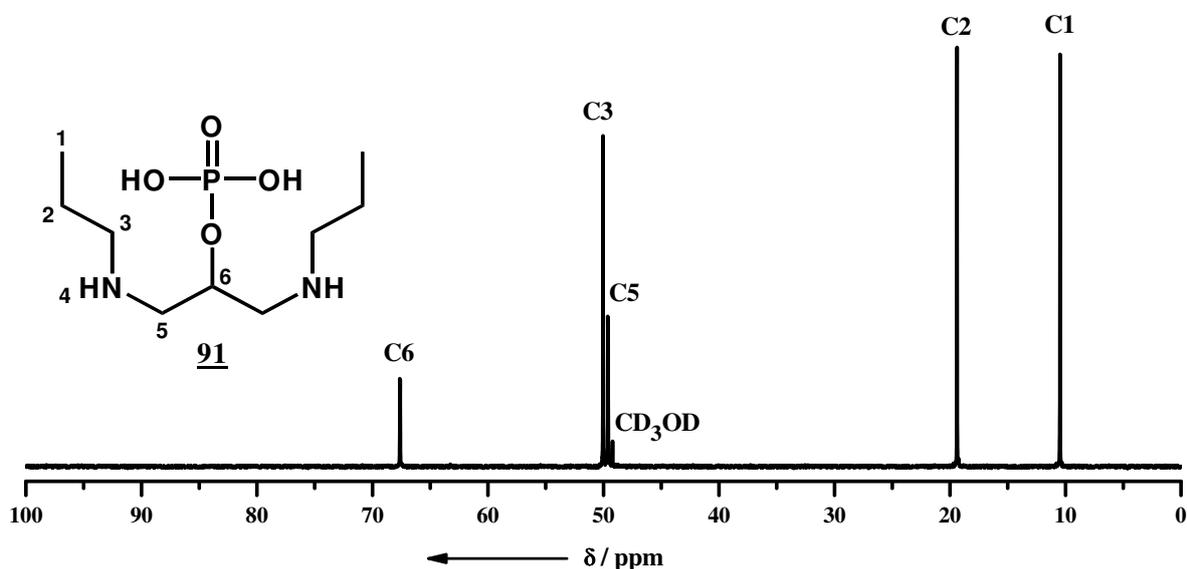


Abb. 4.13.: ^{13}C -NMR-Spektrum des Phosphorsäuremonoesters 91

Die Gesamtausbeute fällt allerdings äußerst gering aus und kann auch durch Variationen der Parameter wie Basenkonzentration, pH-Wert-Kontrolle während der Acylierung nicht wesentlich verbessert werden, so dass ein Zugang zu 92 bei einer derart schlechten Ausbeute nicht lohnenswert erscheint. Vermutlich spielt neben der direkten Neutralisation des Acylierungsmittels unter Schotten-Baumann-Bedingungen auch die Acylierung der beiden freien Phosphorsäuregruppen an 91 eine Rolle für die sehr geringen Gesamtausbeute.

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

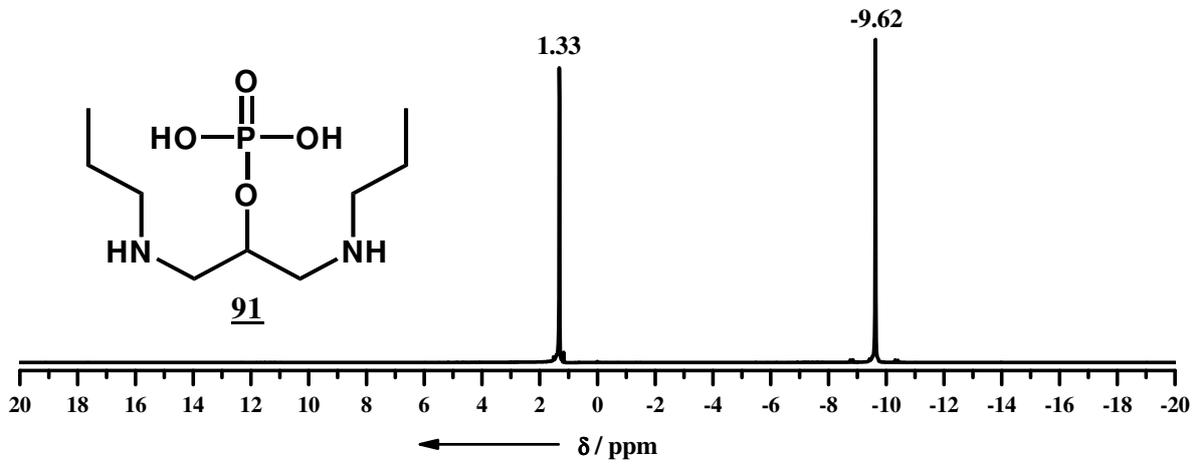


Abb. 4.14.: ^{31}P -NMR-Spektrum des Phosphorsäuremonoesters **91**

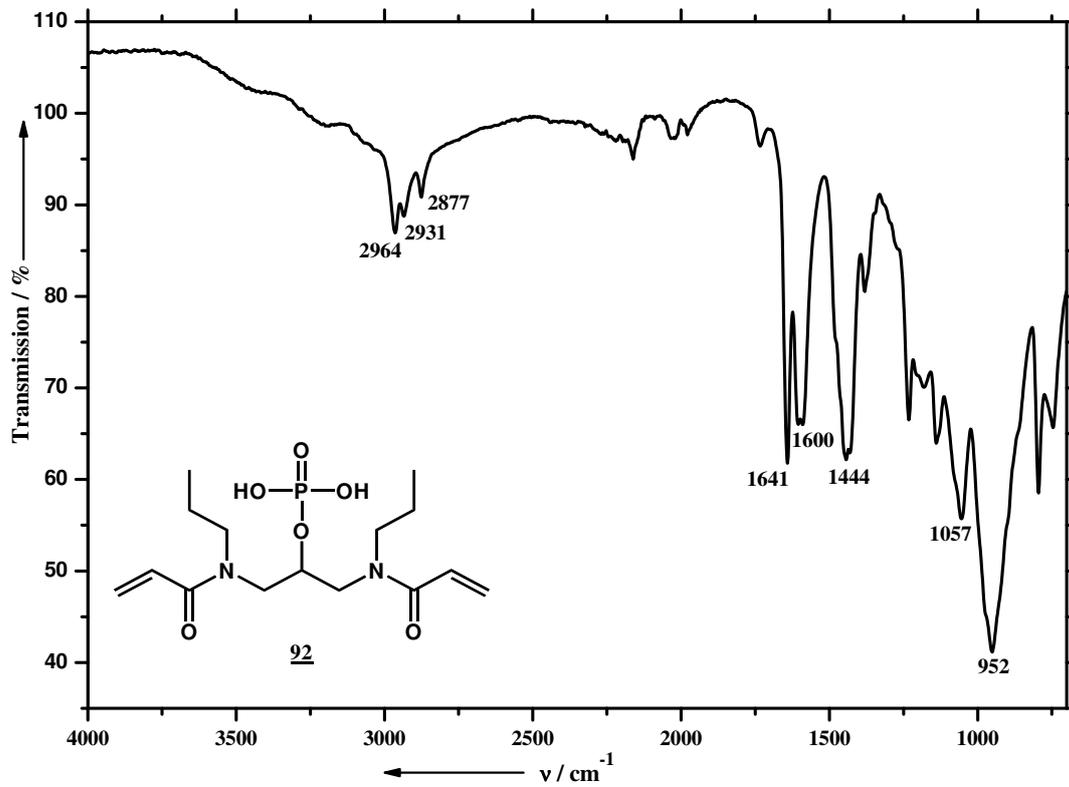


Abb. 4.15.: IR-Spektrum von **92** nach Schotten-Baumann-Reaktion und anschließender Aufreinigung durch RP-Säulenchromatographie

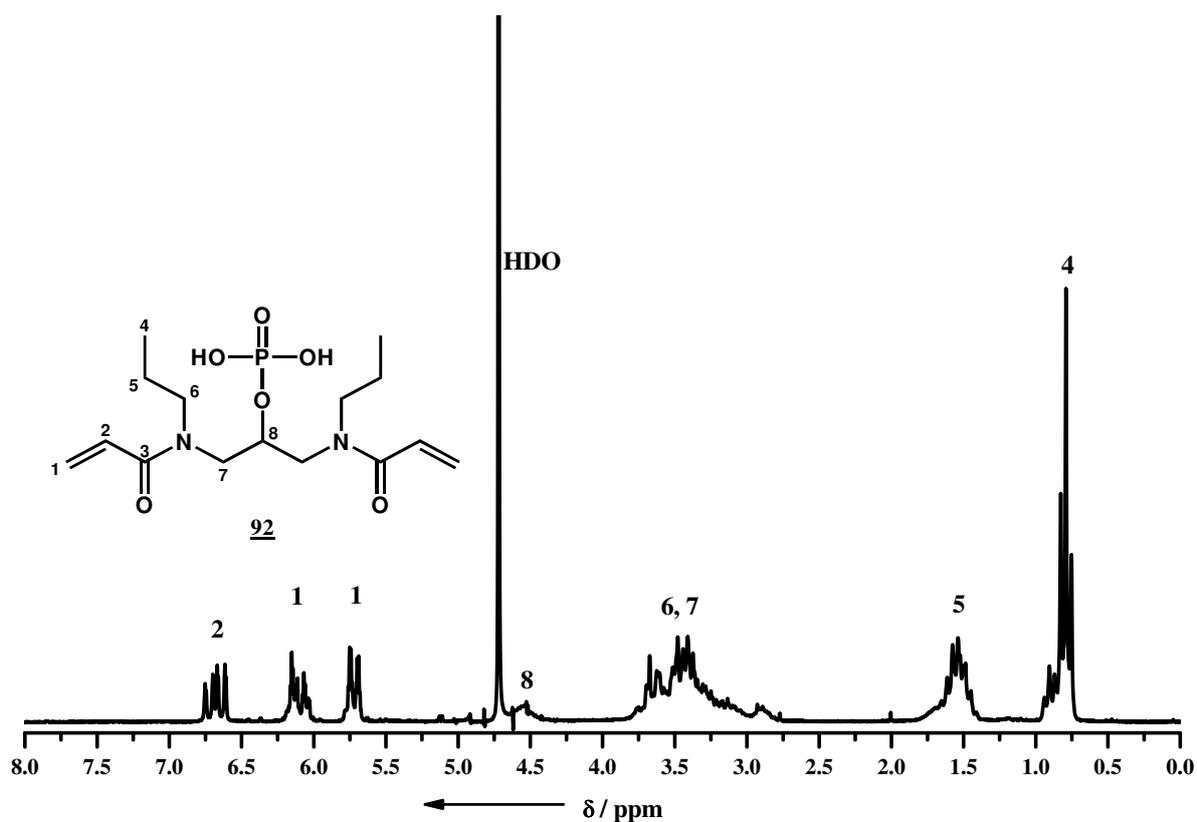


Abb. 4.16.: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **92** nach Schotten-Baumann-Reaktion und anschließender Aufreinigung durch RP-Säulenchromatographie

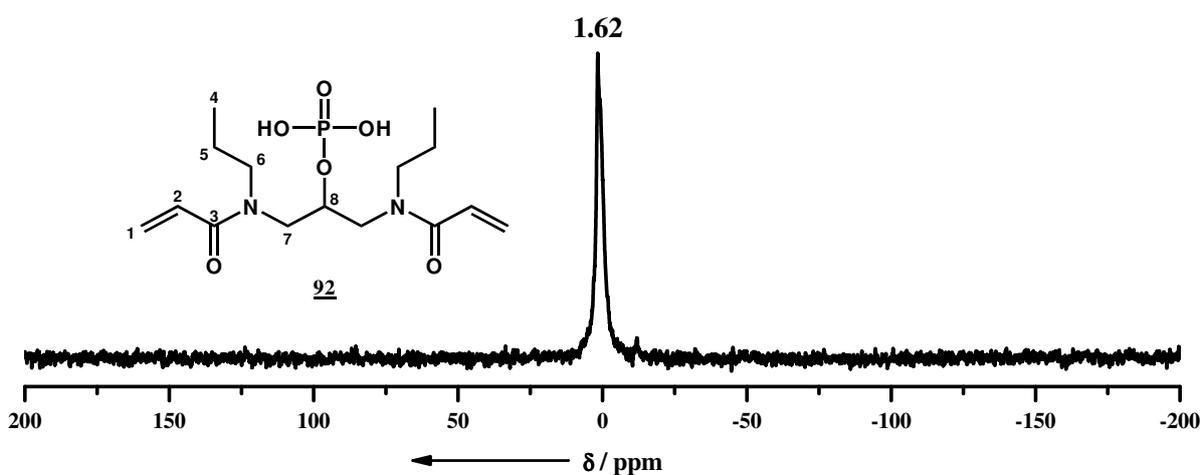


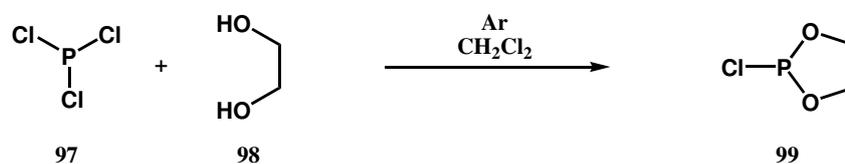
Abb. 4.17.: $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum von **92** nach Schotten-Baumann-Reaktion und anschließender Aufreinigung durch RP-Säulenchromatographie

4.3.4. Versuche zur Synthese von Phosphatidylcholinen

Phosphatidylcholine sind amphiphile Moleküle, die in Form von Phospholipen eine entscheidende Rolle als Hauptkomponente in allen biologischen Membranen spielen, sie sind dabei an physiologischen wie auch regulativen Prozesse beteiligt. Darüberhinaus finden sie Anwendung in der Lebensmittelchemie in Form von Emulgatoren (Lecithin). Sie sind außerdem in der Lage durch Variation der äußeren Bedingungen, verschiedene membranartige Überstrukturen auszubilden, die für den Transport von Boten- und Arzneimittelstoffen genutzt werden können.

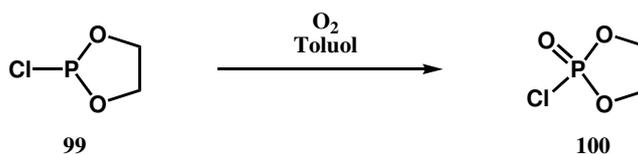
Die Überlegung zur Einführung der Phosphatidylcholingruppe über die sekundären Hydroxyfunktionen der Bisacrylamide ist, dass über die Phosphatidylgruppe die für den Einsatz als Zahnfüllmaterial notwendige Haftung am Dentin erreicht werden kann. Darüberhinaus könnte über die quaternäre Ammoniumfunktion eine antibakterielle Wirkung erreicht werden, die bei der Applikation von entscheidender Bedeutung sein kann.

Das Phosphorylierungsmittel 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan (**100**) lässt sich leicht in einer zweistufigen Reaktion herstellen. In der ersten Stufe reagieren Phosphortrichlorid (**97**) und Ethylenglykol (**98**) endotherm miteinander zu 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholan (**99**) (Schema 32).



*Schema 32: Synthese von 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholan (**99**) durch Reaktion von Phosphortrichlorid (**97**) mit Ethylenglykol (**98**)*

In der zweiten Stufe wird **99** mit Sauerstoff in einer exothermen Reaktion zu dem gewünschten Phosphorylierungsreagenz **100** oxidiert (Schema 33).^[109] Das so erhaltene Phosphorylierungsreagenz **100** kann im Vakuum destilliert werden und ist in der Kälte relativ stabil.

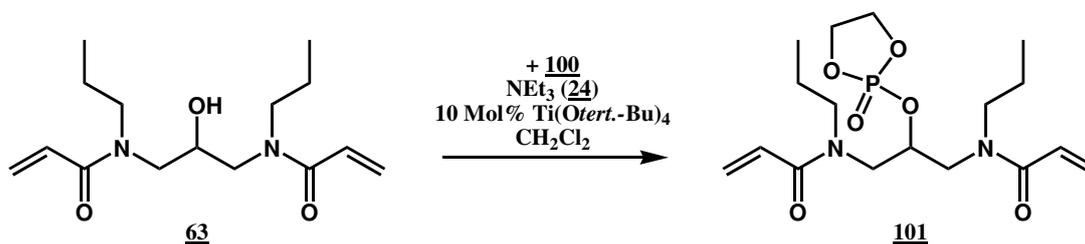


*Schema 33: Oxidation von 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholan (**99**) mit Sauerstoff zu 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan (**100**)*

Die Umsetzung von **63** mit **100** wird in trockenem Methylenchlorid in Gegenwart von Triethylamin (**24**) und 10 % Tetra-*tert.*-butyl-orthotitanat in der Kälte unter Argon

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

durchgeführt (Schema 34). Nach Reaktion über Nacht erhält man das phosphorylierte Bisacrylamid **101** ohne weitere Aufreinigung in guten Ausbeuten und guter Reinheit.



Schema 34: Synthese von **101** durch Reaktion von **63** mit **100** in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{Otert.-Bu})_4$

Der Vergleich der IR-Spektren des Eduktes **63** (rot) und des Reaktionsproduktes **101** (schwarz) zeigt, dass die für die OH-Schwingung relevante Schwingung bei 3330 Wellenzahlen im Edukt-Spektrum von **63** nach der Umsetzung mit **100** vollständig verschwunden ist. Dafür beobachtet man im Produktspektrum von **101** die für Phosphorsäuretriester signifikanten Banden bei 1294 und 1020 Wellenzahlen. Dies deutet eindeutig auf eine erfolgreiche Umsetzung zu **101** hin (Abbildung 4.18).

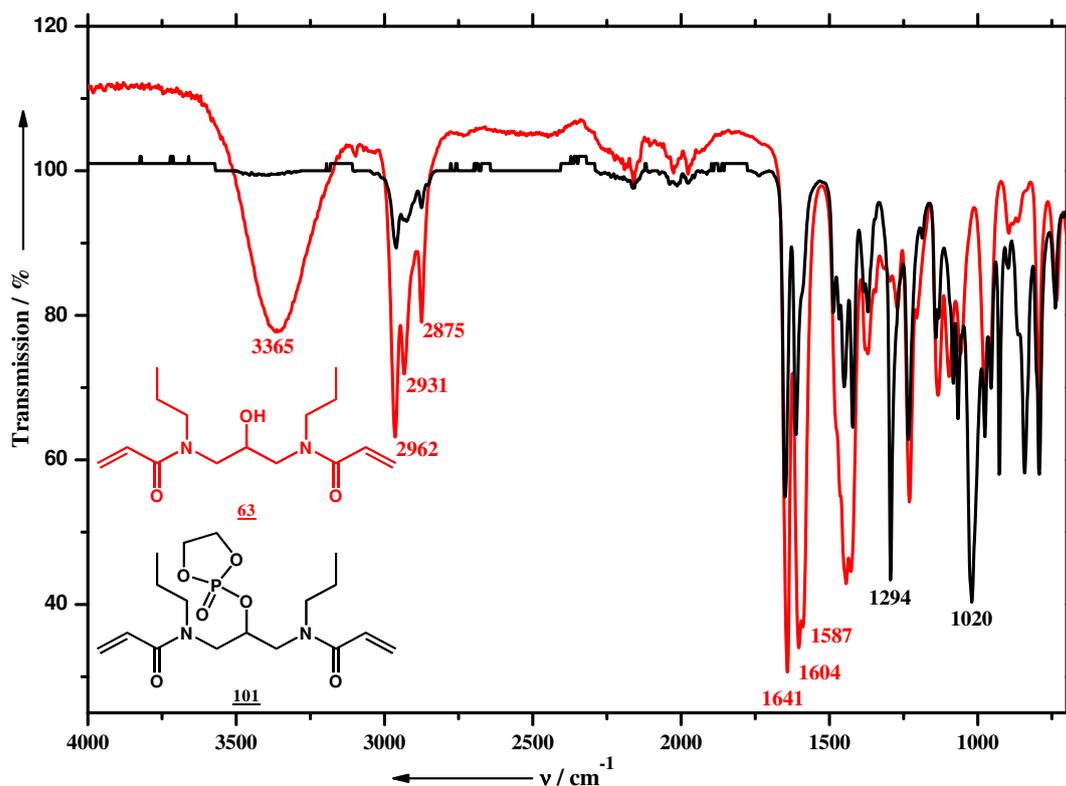


Abb. 4.18.: IR-Spektren von **63** vor der Umsetzung mit **100** (rot) und von **101** nach der Phosphorylierung (schwarz)

In Abbildung 4.19 ist das ^{31}P -Spektrum von **101** nach Umkristallisation aus Toluol gezeigt. Der Peak bei 17.88 ppm zeigt eindeutig den Phosphorsäuretriester **101**. Das Si-

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

gnal bei 0.99 ppm lässt sich vermutlich auf noch enthaltenes hydrolysiertes Phosphorylierungsreagenz zurückführen.

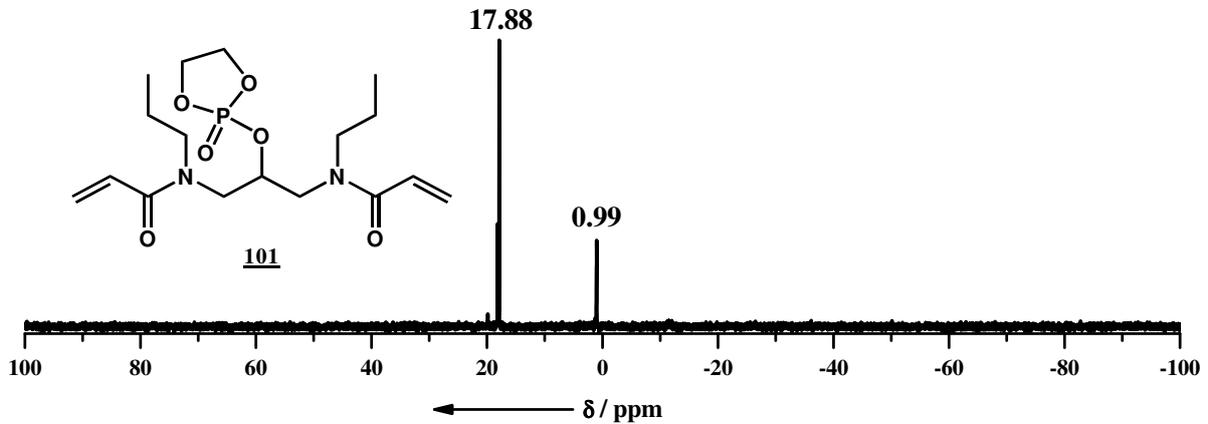
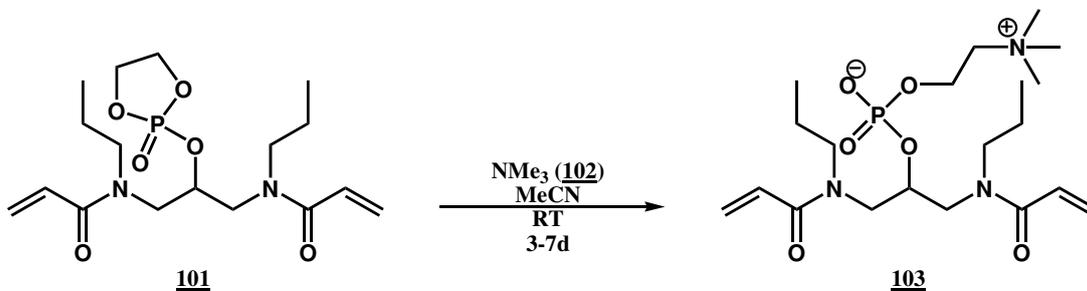


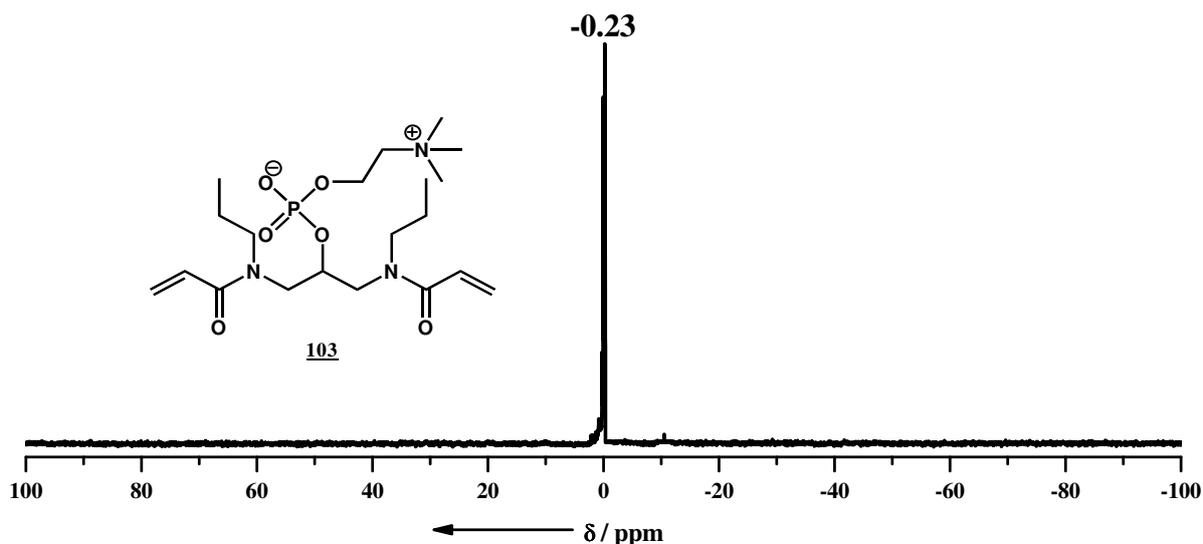
Abb. 4.19.: ^{31}P -NMR-Spektrum von **101**

Die Ringöffnung zum Cholin **103** erfolgt durch nukleophile Addition von Trimethylamin (**102**). Die Reaktion wird in einem Druckgefäß bei Raumtemperatur für mehrere Tage in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt. Anschließend wird überschüssiges Trimethylamin (**102**) entfernt und das Produkt **103** aus kaltem Ether ausgefällt und im Vakuum getrocknet (Schema 35).

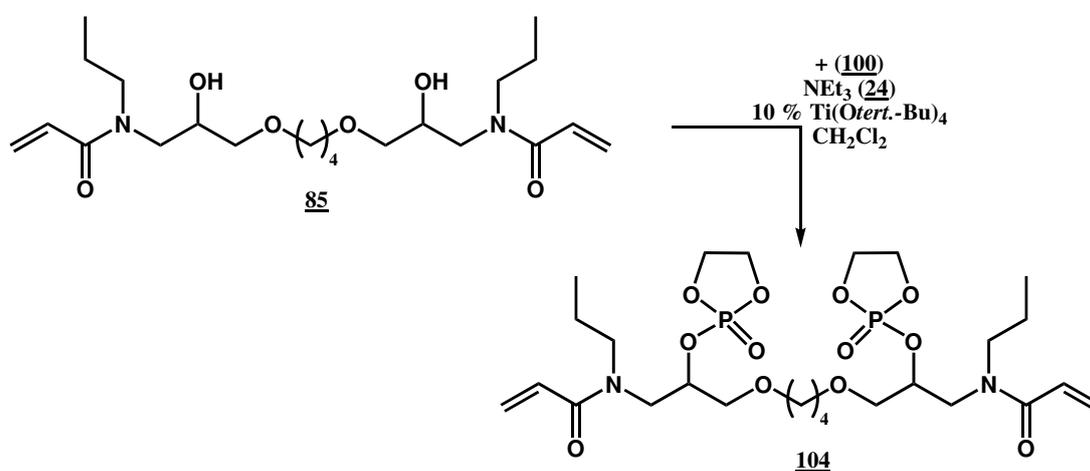


Schema 35: Synthese von **103** durch ringöffnende Addition von **101** mit Trimethylamin (**102**)

In Abbildung 4.20 ist das ^{31}P -NMR-Spektrum des Produktes **103** gezeigt. Das Signal bei -0.23 ppm kann dem Phosphatidylcholin-Derivat **103** zugeordnet werden. Man erkennt ebenfalls, dass das Signal des Eduktes bei 17.88 ppm komplett verschwunden ist.

Abb. 4.20.: ^{31}P -NMR-Spektrum von **103**

Die Synthese der Verbindung **104** wird auf gleiche Weise durchgeführt wie zuvor für **101** beschrieben. Das Bisacrylamid **85** trägt zwei sekundäre Hydroxygruppen, die durch Reaktion mit 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan (**100**) in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{Otert.-Bu})_4$ quantitativ zu dem zweifach-phosphorylierten Bisacrylamid **104** reagieren (Schema 36).

Schema 36: Synthese von **104** durch Reaktion von **85** mit **100** in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{Otert.-Bu})_4$

Der Vergleich der IR-Spektren von Edukt **85** (rot) und dem phosphortragenden Monomer **104** (schwarz) zeigt deutlich die gelungene Phosphorylierung. Während die im Eduktspektrum vorhandene OH-Bande bei 3386 Wellenzahlen im Produktspektrum fehlt, kann man deutlich die für Phosphorsäuretriester signifikanten Banden bei 1286 und 1007 Wellenzahlen erkennen (Abbildung 4.21).

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

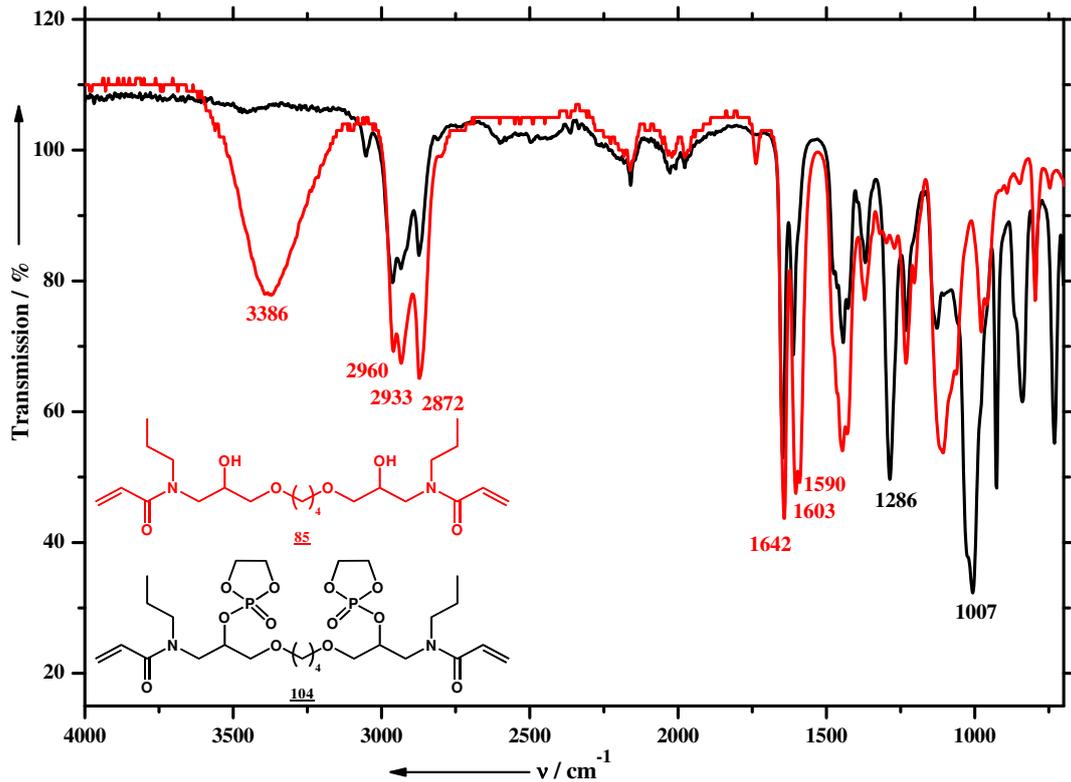


Abb. 4.21.: IR-Spektren von **85** vor der Umsetzung mit **100** (rot) und von **104** nach der Phosphorylierung (schwarz)

In Abbildung 4.22 ist das ^{31}P -NMR-Spektrum von **104** gezeigt. Der Hauptpeak bei 17.76 ppm lässt sich dem Phosphorsäuretriester **104** zuordnen. Schwieriger wird die Zuordnung der anderen Signale bei 18.45 und 14.32 ppm. Diese Signale konnten nicht zugeordnet werden, vermutlich resultieren diese aber durch Nebenreaktionen des Phosphorylierungsmittels mit Verunreinigungen des Lösungsmittels.

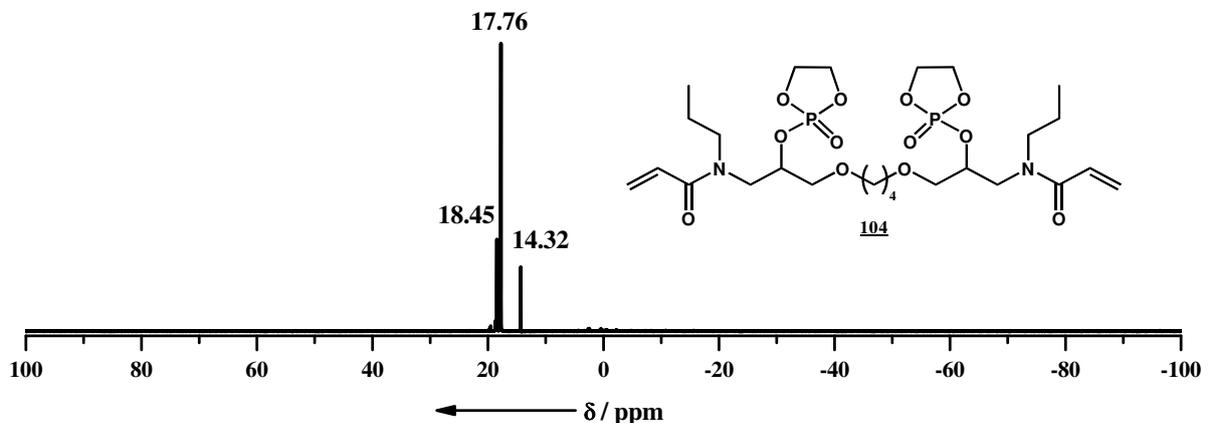
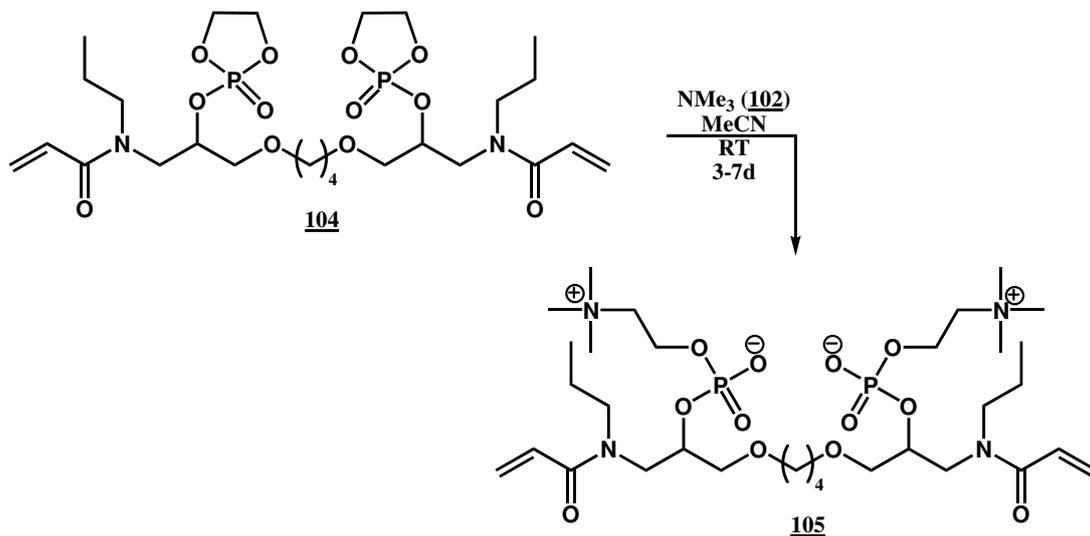


Abb. 4.22.: ^{31}P -NMR-Spektrum von **104**

4.3 Versuche zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide

Das Phospholan **104** wird im letzten Schritt durch Reaktion mit Trimethylamin **102** in das Phosphatidylcholin-Derivat **105** überführt. Die Reaktion findet im Acetonitril in einem Druckgefäß bei Raumtemperatur statt (Schema 37). Nach mehreren Tagen wird das Produkt aus kaltem Diethylether ausgefällt und mehrmals mit Ether gewaschen bevor der hygroskopische Feststoff im Vakuum getrocknet wird.



Schema 37: Synthese von **105** durch ringöffnende Addition von **104** mit Trimethylamin (**102**)

In Abbildung 4.23 ist das ^{31}P -NMR-Spektrum des Produktes **105** gezeigt. Das Signal bei -0.133 ppm kann dem Phosphatidylcholin-Derivat **105** zugeordnet werden. Man erkennt ebenfalls, dass das Signal des Eduktes bei 17.76 ppm komplett verschwunden ist. Die erfolgreiche Ringöffnung zum Cholin wird zusätzlich durch massenspektrometrische Messungen belegt.

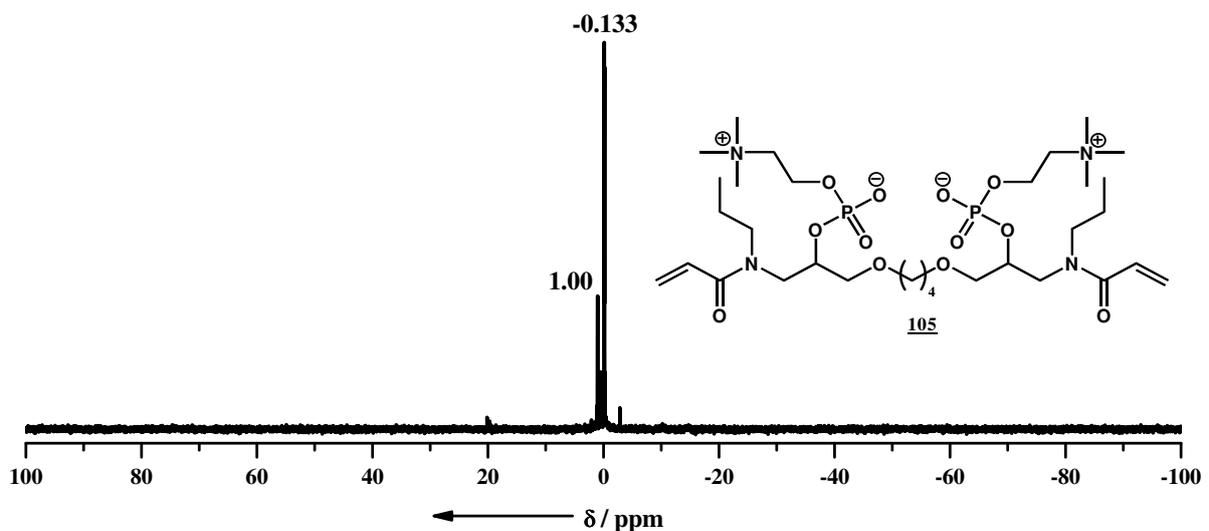


Abb. 4.23.: ^{31}P -NMR-Spektrum von **105**

5 Zusammenfassung und Ausblick - Teil I

Es wurden in diesem Teil der Arbeit die Synthesen hydrolysestabiler, vernetzend-polymerisierender Monomeren beschrieben. Einige Monomere, die hergestellt wurden, sind in Abbildung 5.1 gezeigt.

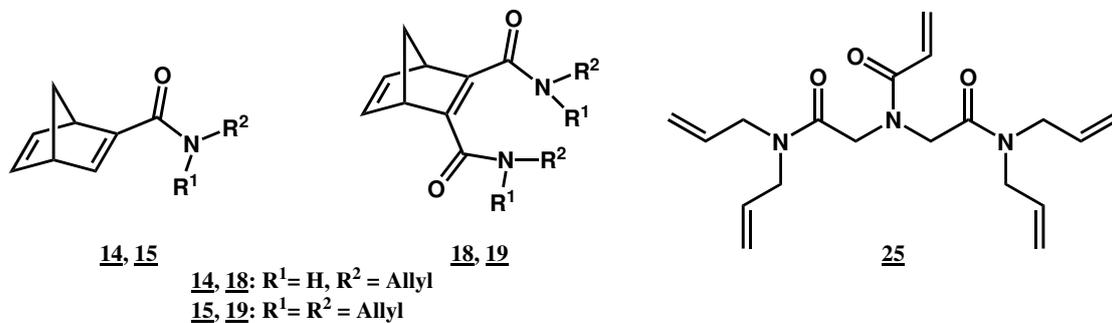


Abb. 5.1.: Hydrolysebeständige, vernetzend-polymerisierende Monomere, die synthetisiert wurden

Neben diesen Monomeren wurden verschiedene Bisacrylamide synthetisiert, die eine sekundäre Hydroxygruppe tragen (Abbildung 5.2).

Diese hydroxyfunktionalisierten Vernetzer (Abbildung 5.2) sollten nun an den Hydroxygruppen mit einer Haftgruppe ausgestattet werden. Hierzu wurden erste Versuche mit Phosphorylchlorid als gängiges Phosphorylierungsmittel unternommen. Allerdings war dieses Phosphorylierungsmittel ungeeignet, so dass auf diesem Wege keine Monophosphate erhalten wurden. Es wurden deshalb mildere Phosphorylierungsmittel in Kombination mit einem Titankatalysator eingesetzt. Hierbei konnten

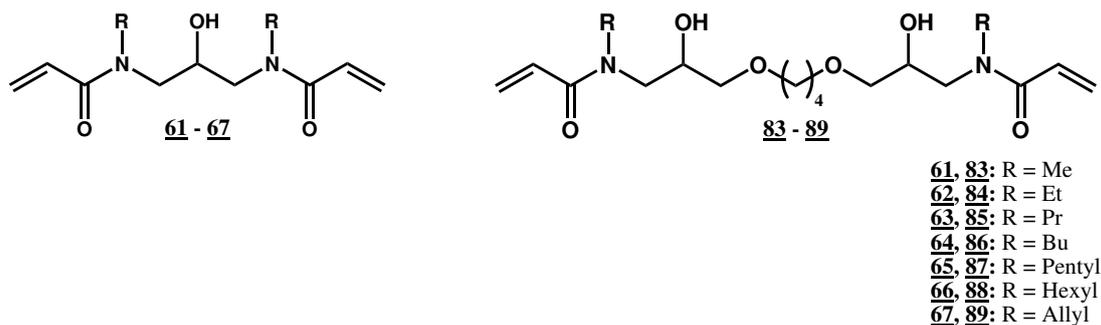


Abb. 5.2.: Einige hydroxyfunktionalisierte Monomere, die hergestellt wurden

die entsprechenden Phosphorsäuretriester in hohen Ausbeuten und mit hoher Reinheit erhalten werden. Einzig die Entfernung der Schutzgruppen am Phosphor stellte sich als grosse Schwierigkeit heraus, so dass auf diesem Weg der Zugang zu den Monophosphaten der Bisacrylamide ebenfalls nicht gelang.

Aus diesem Grund wurde die Syntheseroute angepasst und die Phosphorylierung vor der Acylierung durchgeführt. Somit konnte durch Reaktion von Pyrophosphorsäure 90 mit dem Bisaminoalkohol 48 der zugehörige Phosphorsäuremonoester 91 erhalten werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich 92 in einer Schotten-Baumann-Reaktion mit Acrylsäurechlorid 1 in den gewünschten Phosphorsäuremonoester 92 (Abbildung 5.3) überführen lässt, auch wenn die Gesamtausbeute infolge von Nebenreaktionen äußerst gering ausfiel. Deshalb ist ein Zugang auf diese Weise zwar prinzipiell möglich aber höchst unwirtschaftlich, weshalb keine weiteren Untersuchungen hierzu gemacht wurden.

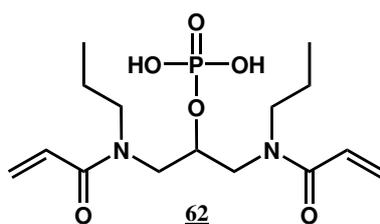
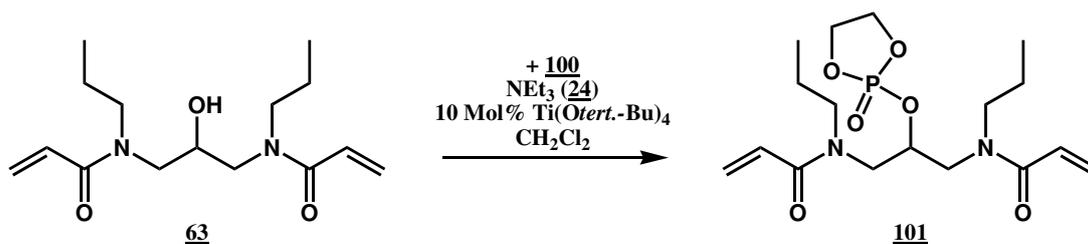


Abb. 5.3.: Der Phosphorsäuremonoester 92 wurde durch Schotten-Baumann-Reaktion von 91 mit 1 erhalten

Als weitere haftgruppentragende Monomere auf Bisacrylamid-Basis wurden die Hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamide (Abb.5.2) mit 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan (100) in Gegenwart von Tetra-*tert.*-butyl-orthotitanat in die entsprechenden Phospholan-Derivate überführt (Schema 38). Diese sind in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit zugänglich. Die Ethylenglykol-Schutzgruppe kann dann im letzten Schritt durch Behandlung mit Trimethylamin 102 geöffnet werden, wodurch hydrophile, wasserlösliche Phosphatidyl-Choline erhalten wurden (Abbildung 5.4).



Schema 38: Synthese von **101** durch Reaktion von **63** mit **100** in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{Otert.-Bu})_4$

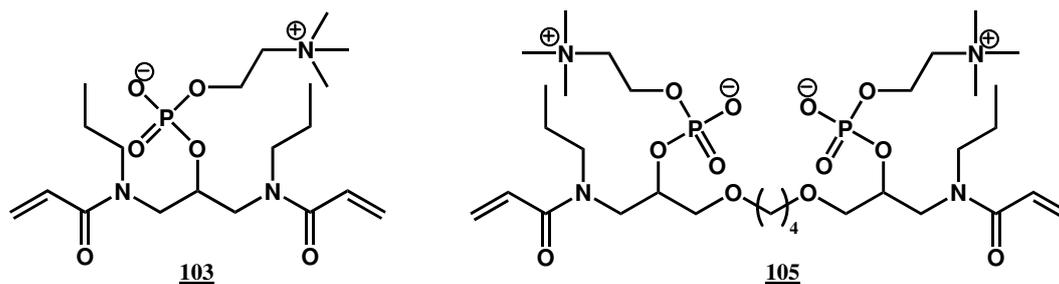
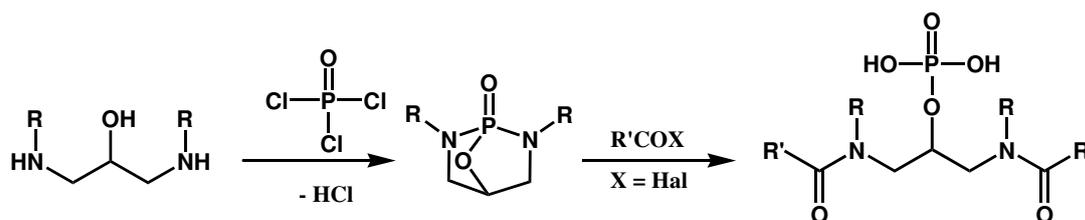


Abb. 5.4.: Zwei Phosphatidyl-Cholinderivate, die hergestellt wurden

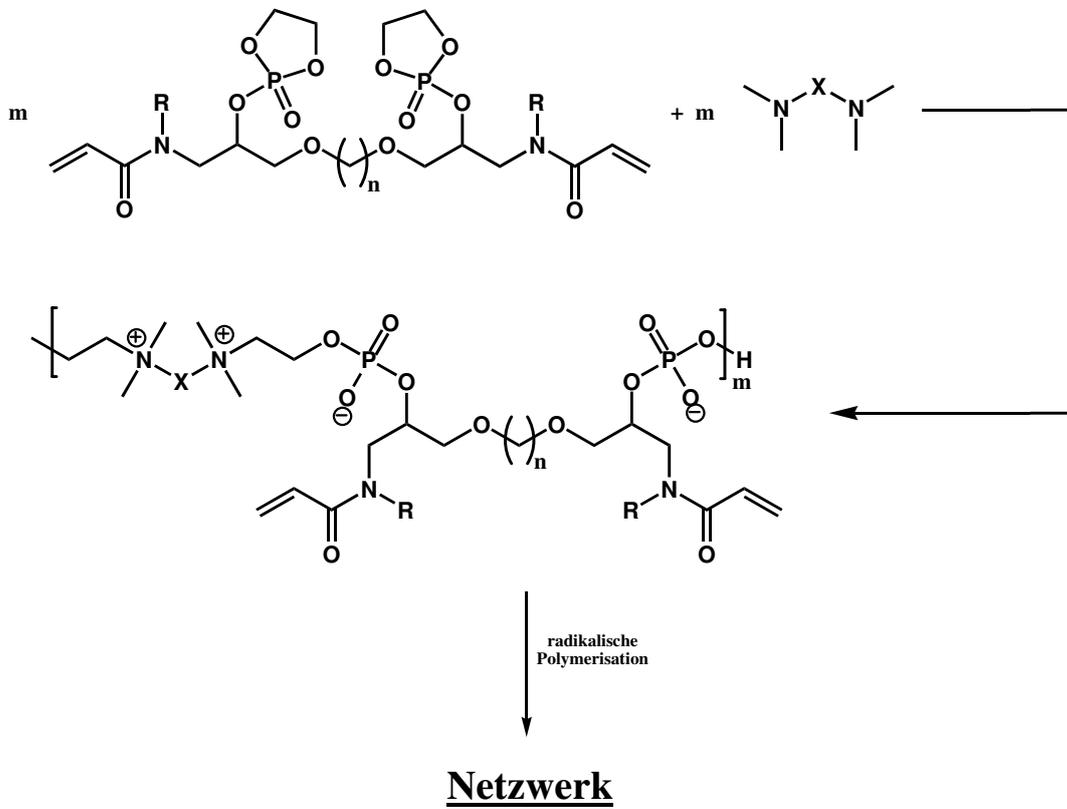
In zukünftigen Arbeiten kann die direkte Phosphorylierung der Bisaminoalkoholen untersucht werden (Schema 39). Der Vorteil hier bestünde darin, dass ein Zugang in zwei Arbeitsschritten zu hochfunktionalisierten Monophosphaten erreicht werden könnte. In diesem Zusammenhang bietet sich auch an, die Amidierungsreaktion unter Einfluss von Mikrowellenstrahlen zu untersuchen, was einen günstigeren Zugang zu der in Schema 39 gezeigter Produktklasse bedeuten kann.



Schema 39: Eine mögliche Syntheseroute zur Herstellung funktionalisierter Monophosphate

Eine andere Möglichkeit hochfunktionalisierte, vernetzend polymerisierbare Makromomere zu erhalten, besteht in der in Schema 40 gezeigten Route. Die Ringöffnung von Phospholangruppen mit tertiären Aminen könnte insofern ausgenutzt werden, um eine AABB Polyadditionsreaktion durchzuführen. Diese Polymere wären für die Anwendung in der Medizin und Dentaltechnik prädestiniert, da sie einerseits aufgrund der Amidbindungen hydrolysestabil wären und zum anderen wegen der sehr polaren Cholingruppen äußerst hydrophil. Über die zahlreich vorhandenen radikalisch polymerisierbaren (Meth)acrylgruppen ließe sich eine hohe Vernetzung errei-

chen, wobei auch der Polymerisationsschumpf dieses Makromonomeren durch die vorherige Polyadditionsreaktion wohl sehr gering ausfallen würde, was ebenfalls positiv wäre.



Schema 40: Synthese von vernetzend-polymerisierbaren Makromonomeren durch Polyadditionsreaktion

Teil II.

Mikrowellensynthesen

6 Einleitung - Teil II

6.1. Eigenschaften und Vorteile der mikrowellengestützten Synthese

Die Existenz von Mikrowellenstrahlung wurde im Jahre 1864 von J. C. Maxwell vorhergesagt und 20 Jahre später durch H. Hertz nachgewiesen.

Einfache zwei-polige Magnetronen zur Generation hochfrequenter Strahlung wurden dann in den 1920er Jahren von A. Hull bei GE in New York entwickelt, jedoch waren diese aufgrund der relativ geringen Effizienz ungeeignet.

1937 konnte W. W. Hansen die Vorarbeiten der Brüder Russel and Sigurd F. Varian nutzen und das Klystron entwickeln, mit dem er und seine Mitarbeitern in den folgenden Jahren die Mikrowellentechnologie begründeten. Später in den 1940er Jahren von J. Randall und H. Boot ein funktionsfähiger Prototyp eines Magnetrons konstruiert, dessen Prinzip auf den Arbeiten von H. Hollmann basierte. Erst ein Jahrzehnt später war es P. Spencer, der zufällig entdeckte, dass Mikrowellenstrahlung zur Erwärmung von Lebensmitteln eingesetzt werden kann. Diese Entdeckung resultierte dann in einem Patent und der Vermarktung des ersten kommerziellen Mikrowellenofens. ^[110–113] Das Interesse an der Anwendung von Mikrowellenstrahlung in der Chemie - im speziellen bei der organischen Synthese - hat in den letzten Jahren stark zugenommen, was sich anhand der zahlreichen Publikationen auf diesem Gebiet und den neuen Mikrowellengeräten belegen lässt. ^[114–118] Beim dielektrischen Erwärmen mit Mikrowellen beobachtet man häufig eine Beschleunigung der Reaktion und höhere Ausbeuten bei

6.1 Eigenschaften und Vorteile der mikrowellengestützten Synthese

milderen Bedingungen. Einige Reaktionen lassen sich sogar mit Mikrowellenstrahlung auslösen, die durch konventionelles Erwärmen nicht durchführbar sind. [119–123]

Funktionsmaterialien wurden bisher ausschließlich auf klassischen Weg hergestellt. Im Fall der Synthese von Amiden bedeutete dies in der Regel die Aktivierung der Carbonsäurefunktion. Auf diesen arbeits- und kostenintensiven Schritt kann verzichtet werden, wenn die Aktivierung durch Mikrowellenbestrahlung erfolgen kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb die Nutzung der Mikrowellenstrahlung bei der Synthese in den Vordergrund gerückt.

Im elektromagnetischen Spektrum befinden sich die Mikrowellen zwischen dem Infrarot- und dem Radiowellenbereich (Abbildung 6.1). Die Wellenlängen liegen zwischen 1 cm und 1 m bei Frequenzen zwischen 30 GHz und 300 MHz. Den Zusammenhang zwischen Energie, Wellenlänge und Frequenz ist in Gleichung 6.1 dargestellt:

$$E = \hbar \cdot \omega = h \cdot \nu = \frac{h \cdot c}{\lambda} \quad (6.1)$$

- E : Energie
- \hbar : reduziertes planck'sches Wirkungsquantum, auch dirac'sche Konstante genannt
- h : planck'sches Wirkungsquantum
- ω : Kreisfrequenz
- ν : Frequenz
- λ : Wellenlänge

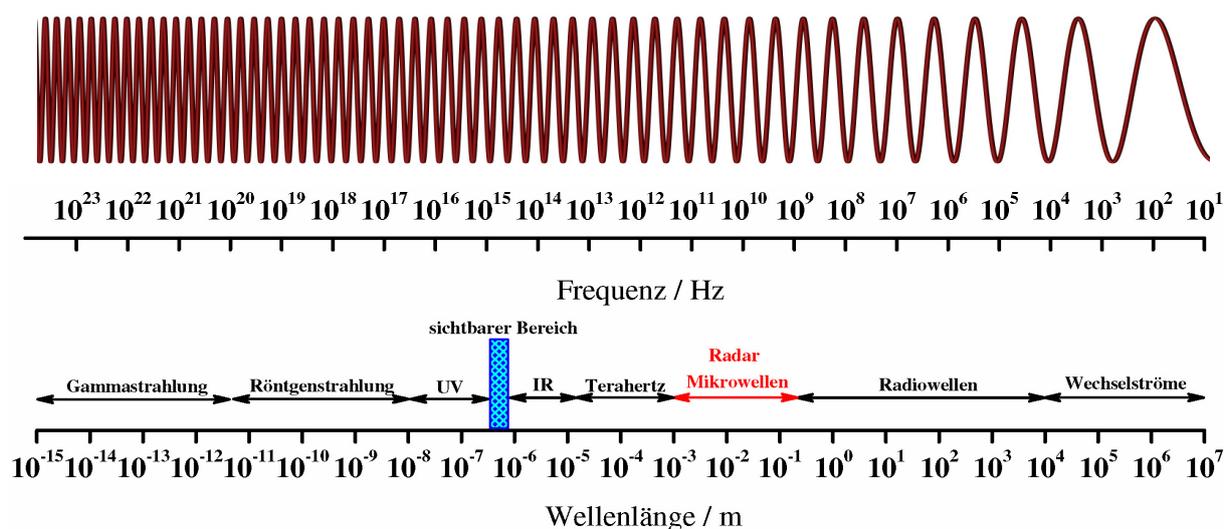


Abb. 6.1.: Das elektromagnetische Spektrum

Haushaltsmikrowellen und Systeme, die im Labor eingesetzt werden, arbeiten bei einer Frequenz von 2.45 GHz, was einer Wellenlänge von 12.24 cm entspricht.

6.1 Eigenschaften und Vorteile der mikrowellengestützten Synthese

Die Energie eines Mikrowellenphotons beträgt dabei ca. $0.155 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Vergleicht man diesen Wert mit den in Tabelle 6.1 gezeigten Werten für verschiedene Bindungstypen, so wird klar, daß durch die Übertragung der Energie, die ein Mikrowellenphoton besitzt, keine chemischen Bindungen gespalten werden können.

Die elektromagnetische Welle setzt sich zusammen aus den elektrischen und den magnetischen Feldvektoren (Abbildung 6.2). Es ist bekannt, dass sich elektrische Isolatoren durch Einwirkung elektromagnetischer Strahlung erwärmen lassen. Bei dieser Art der Energieübertragung spielt der magnetische Anteil der Welle nur eine untergeordnete Rolle. Infolge des elektrischen Feldes kommt es zur Polarisation der Ladungen im bestrahlten Material. Zur Erwärmung des bestrahlten Materials kommt es durch die rasche Änderung des elektrischen Feldes, so dass die Polarisation dieser Änderung nicht folgen kann.

Tabelle 6.1.: Brown'sche Bewegung und Bindungsenergien

	Brown'sche Bewegung	Wasserstoffbindungen	Kovalente Bindungen	Ionenbindung
Energie (eV)	0.017 (200 K)	0.04 - 0.44	4.51 (C-H) 3.82 (C-C)	7.6
Energie ($\text{kJ}\cdot\text{Mol}^{-1}$)	1.64	3.8 - 42	435 (C-H) 368 (C-C)	730

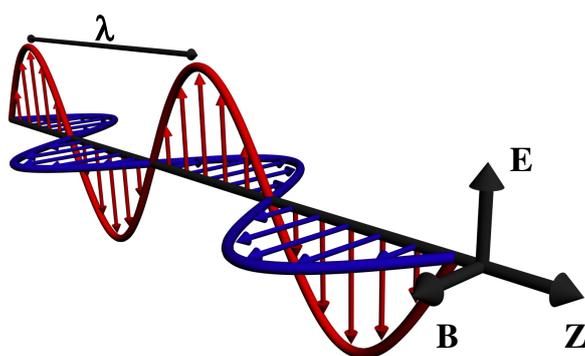


Abb. 6.2.: Die Ausbreitung einer elektromagnetischen Welle in Z-Richtung. Die Welle kann schematisch in zwei Teile, die elektrischen Feldvektoren (\vec{E}) und die magnetischen Feldvektoren (\vec{B}) aufgeteilt werden. λ entspricht der Wellenlänge

Die Wechselwirkung zwischen elektromagnetischer Strahlung und Materie wird durch zwei physikalische Größen beschrieben, der Dielektrizitätskonstante $\tilde{\epsilon}$ und der magnetischen Suszeptibilität $\tilde{\mu}$. Der elektrische Feldvektor der elektromagnetischen Welle führt zur Ausrichtung der Dipole, während der magnetische Anteil der Welle eine Ausrichtung der magnetischen Momente bewirken kann. Die Speicherung der elektromagnetischen Energie und die Umwandlung in thermische Energie in der bestrahlten

6.1 Eigenschaften und Vorteile der mikrowellengestützten Synthese

Materie stellt die beiden wesentlichen Aspekte der Wechselwirkung zwischen elektrischem Feld und Dielektrikum dar. Den komplexen Zusammenhang der Wechselwirkung zwischen elektrischem Feld und Dielektrikum zeigt die folgende Gleichung 6.2:

$$\tilde{\epsilon} = \epsilon' - i \cdot \epsilon'' = \epsilon_0 \cdot \epsilon'_r - i \cdot \epsilon_0 \cdot \epsilon''_r \quad (6.2)$$

In dieser Gleichung steht ϵ_0 für die Dielektrizitätskonstante im Vakuum, ϵ' und ϵ'' stellen den reellen und imaginären Teil dar. Die Speicherung der elektromagnetischen Energie beschreibt der reelle Anteil, die Umwandlung in thermische Energien verhält sich proportional zum imaginären Teil.

Das Phänomen der Polarisierbarkeit wird durch die Polarisation \vec{P} beschrieben. Elektrisches Feld und Polarisierbarkeit sind über die Maxwell'schen Gleichungen verknüpft. Für das Vakuum gilt:

$$\vec{D} = \epsilon_0 \cdot \vec{E} \quad (6.3)$$

wobei \vec{D} die elektrische Flußdichte und \vec{E} das elektrische Feld darstellt. Für ein Dielektrikum, welches durch $\tilde{\epsilon}$ definiert wird, gilt folgende Gleichung 6.4:

$$\vec{D} = \tilde{\epsilon} \cdot \vec{E} = \epsilon_0 \cdot \vec{E} + \vec{P} \quad (6.4)$$

Je höher die Dielektrizitätskonstante eines Materials ist, desto größer ist auch der Anteil der Polarisation \vec{P} , der wiederum von der Dipol- und Ladungswechselwirkung mit dem angelegten Feld abhängt.

Die Ausrichtung der Dipole einer Anzahl Moleküle befinden sich bei Abwesenheit eines elektrischen Feldes im idealen isotropen Zustand (Abbildung 6.3 linke Darstellung). Das bedeutet, dass für jeden Dipolvektor im statistischen Mittel ein entgegengesetzter Dipolvektor existiert. Durch Anlegen eines statischen, elektromagnetischen Feldes \vec{E} jedoch, richten sich die Dipole $\vec{\mu}$ parallel zum Feld aus, so daß ein leicht anisotroper Zustand erreicht wird (Abbildung 6.3 rechte Darstellung).

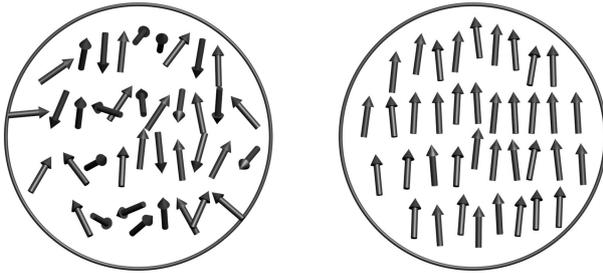


Abb. 6.3.: Verteilung der Dipole:

links $\vec{E} = 0$

rechts: $\uparrow \vec{E} \neq 0 \quad \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} = 0$

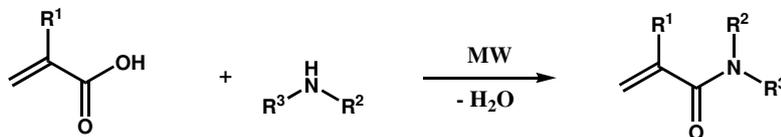
Bei kleinen Frequenzen sind die Ladungen bzw. Dipole noch in der Lage mit angelegtem Feld zu schwingen. Im Mikrowellenfeld ändert der elektrische Feldvektor jedoch seine Ausrichtung bei einer Frequenz von 2.45 GHz etwa 10^{12} mal in der Sekunde. Wie oben beschrieben richten sich die Dipole durch das Moment, das das angelegte elektrische Feld auf sie ausübt, in

Richtung des Feldvektors aus. Allerdings gelingt es den Dipolen nicht, bei einer derart schnellen Umkehr des Feldes, diesem zu folgen. Somit können die Moleküle keine mit dem elektrischen Feld im Einklang stehende Polarisation $\vec{P}(t)$ ausbilden. Die Polarisation bleibt immer hinter dem Feld zurück. Dieser Effekt der Verzögerung zwischen Anregung und Antwort nennt man dielektrischer Verlust, dem System wird Energie entzogen und in der bestrahlten Materie in Wärme umgewandelt.^[115, 124]

7 Aufgabenstellung - Teil II

Ein Ziel dieser Arbeit ist die Synthese hydrophiler und gleichzeitig hydrolystabiler Monomere zum Beispiel in medizinischen Anwendungen Verwendung finden sollen. Die Hydrolysestabilität soll durch die Synthese von Amiden gewährleistet werden.

Seit einiger Zeit ist die Durchführung organischer Synthesen unter zu Hilfenahme von Mikrowellenstrahlung von steigendem Interesse. Dies sollte nun genutzt werden, um verschiedene (Meth)acrylamide herzustellen. Es sollte weiterhin untersucht werden, welchen Einfluss die Strahlungsintensität und -dauer auf die Produktzusammensetzung hat. Hierzu sollten sowohl primäre als auch sekundäre Amine mit (Meth)acrylsäure im Mikrowellenofen bestrahlt und die Produktzusammensetzung anschließend mittels spektroskopischen Methoden genauer untersucht werden (Schema 41).



Schema 41: Reaktionsschema zu Darstellung funktionalisierter (Meth)acrylamide durch Aktivierung der Edukte mit Mikrowellenstrahlung

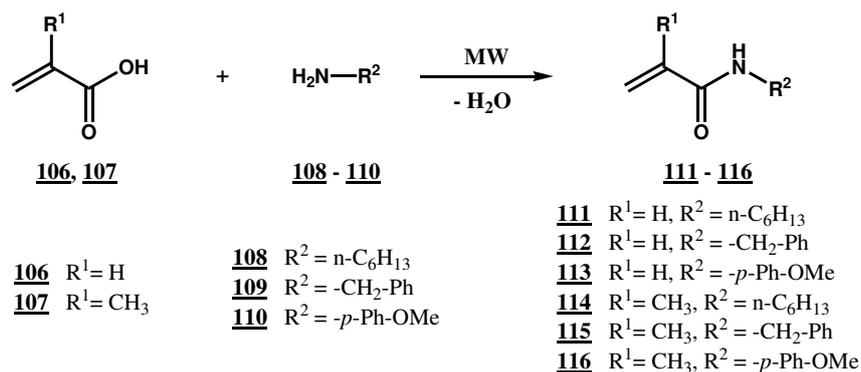
8 Allgemeiner Teil (II)

8.1. Synthese und Polymerisation verschiedener *N*-substituierter (Meth)acrylamid-Derivate durch Bestrahlung mit Mikrowellen

Die Synthese von Amiden ausgehend von Carbonsäuren und Aminen setzt in der Regel immer eine Aktivierung der Edukte voraus. Normalerweise geschieht dies durch Überführung der Carbonsäuren in ihre Chloride, (gemischten) Anhydride oder durch Verwendung von Kupplungsreagentien wie DCC oder PyCloP. Bei der mikrowellengestützten Synthese kann auf diesen Aktivierungsschritt verzichtet werden und das entsprechende Amid kann direkt aus der Carbonsäure und dem Amin gewonnen werden.

In ersten Untersuchungen wird die Umsetzung von (Meth)acrylsäure **106**, **107** mit einigen ausgesuchten primären Aminen **108-110** zu den entsprechenden (Meth)acrylamiden **111-116** unter Mikrowellenbestrahlung gemäß Schema 42 durchgeführt.^[125] Die Amine werden mit der entsprechenden Carbonsäure im Verhältnis 1:1 unter Eiskühlung gemischt und im Mikrowellenfeld bei 140 W für 30 min. bestrahlt. Die erfolgreiche Umsetzung kann durch IR-Spektroskopie belegt werden. In Abbildung 8.1 sind die IR-Spektren der Eduktmischung aus **107** und **108** vor und nach

8.1 Synthese und Polymerisation verschiedener(Meth)acrylamide in der Mikrowelle



Schema 42: Direkte Synthese verschiedener (Meth)acrylamide durch Aktivierung der Edukte mit Mikrowellenbestrahlung

der Umsetzung zu **114** dargestellt. Man kann deutlich die breite Bande der Eduktmischung zwischen 3000 und 2400 cm^{-1} erkennen. Diese kann dem durch die Carbonsäure protonierten Amin zugeordnet werden. Nach Bestrahlung ist diese Bande infolge der Umsetzung zum Amid komplett verschwunden. Die Reaktion zum Amid **114** lässt sich durch die neuen Banden bei 3312 ($\tilde{\nu}_{(\text{NH})}$), 1654 ($\tilde{\nu}_{(\text{AmidI})}$), 1614 ($\tilde{\nu}_{(\text{C}=\text{C})}$) und 1533 ($\tilde{\nu}_{(\text{AmidII})}$) Wellenzahlen im Produktspektrum eindeutig belegen (Abbildung 8.1).

Tabelle 8.1.: Synthese verschiedener (Meth)acrylamide **111-116** ausgehend von (Meth)acrylsäure **106, 107** und verschiedenen Aminen **108-110** durch Bestrahlung mit Mikrowellen

Carbonsäure (0.100 Mol)	Amin (0.100 Mol)	P [W]	t [min.]	Umsatz [%] ^a
Acrylsäure (106)	n-Hexylamin (108)	140	30	85
Acrylsäure (106)	Benzylamin (109)	140	30	90
Acrylsäure (106)	<i>p</i> -Anisidin (110)	140	30	40
Methacrylsäure (107)	n-Hexylamin (108)	140	30	96
Methacrylsäure (107)	Benzylamin (109)	140	30	96
Methacrylsäure (107)	<i>p</i> -Anisidin (110)	140	30	20

^awurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt

Der Umsatz wurde durch anschließende Analyse mittels NMR-Spektroskopie ermittelt, wobei die Integrale der Eduktsignale mit denen der Produktsignale verglichen wurden (Abbildung 8.2). Die so erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 8.1 zusammengefasst.

In einem Kontrollexperiment unter klassischen Bedingungen wurden äquimolare Anteile Methacrylsäure (**107**) und n-Hexylamin (**108**) vermischt und im Ölbad unter Rückflußbedingungen erwärmt. Selbst nach 6 h Reaktionszeit hat sich kein Produkt gebildet (Schema 43).

8.1 Synthese und Polymerisation verschiedener(Meth)acrylamide in der Mikrowelle

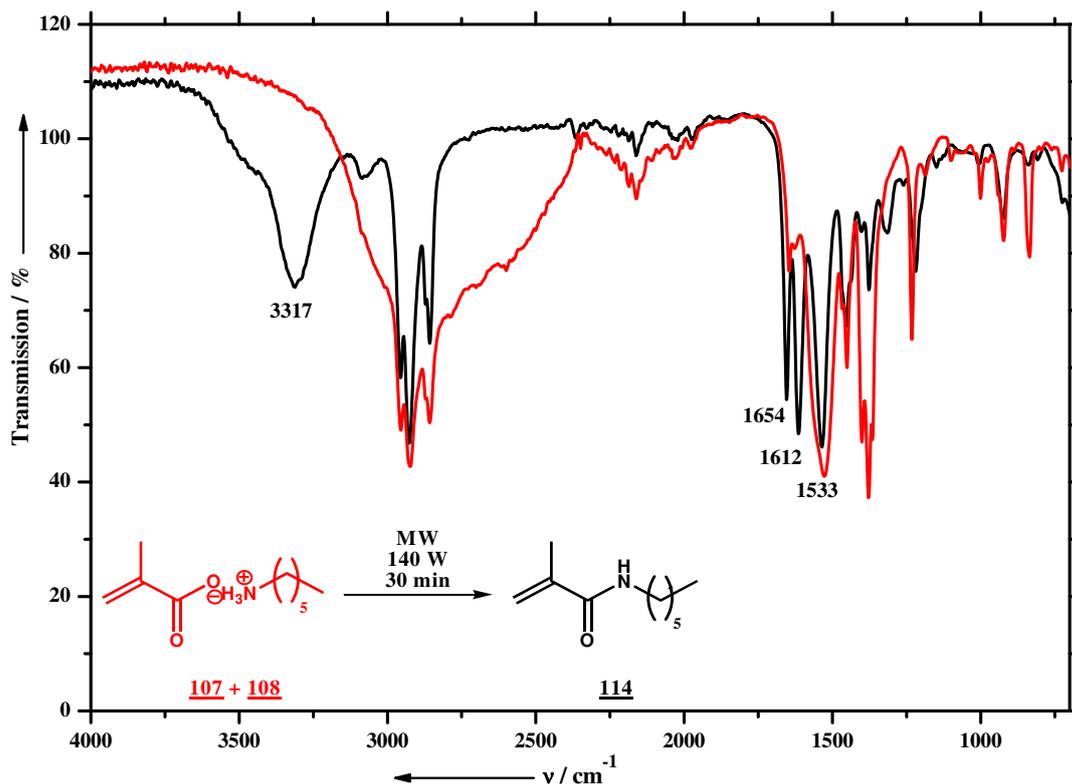


Abb. 8.1.: IR-Spektren der 1:1 Mischung aus Methacrylsäure (**107**) und *n*-Hexylamin (**108**) vor der Mikrowellenbestrahlung (rot) und das nach 30 min. bei 140 W bestrahlte unbehandelte Produkt **114** (schwarz)

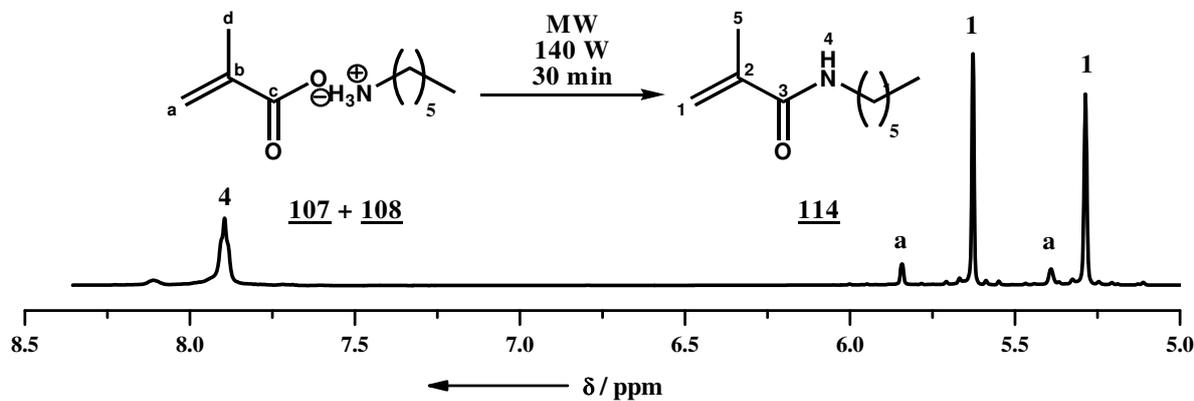
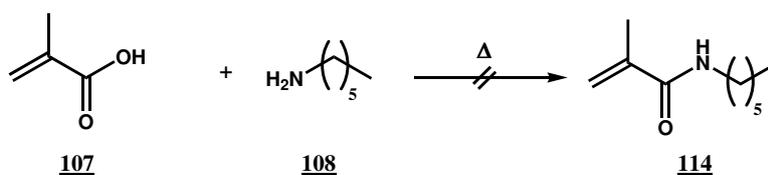


Abb. 8.2.: $^1\text{H-NMR}$ von **114** nach 30 min. Bestrahlung bei 140 W



Schema 43: Im Kontrollexperiment gelingt die Synthese von **114** aus den Edukten **107** und **108** unter klassischen Bedingungen im Ölbad auch nach 6h Reaktionszeit nicht.

Die Umsetzung primärer Aminen in Gegenwart von (Meth)acrylsäure (**106**, **107**) durch Bestrahlung im Mikrowellenfeld verläuft innerhalb kurzer Zeit in hohen Ausbeuten ohne weitere Aktivierung der Edukte. Wie in dem Balkendiagramm in Abbildung 8.3 zu erkennen ist, sind die Ausbeuten im Fall der aliphatischen Amine nahezu quantitativ. Demgegenüber wurde festgestellt, dass sich aromatische Amine jedoch nur schlecht in die (Meth)acrylamide überführen lassen.

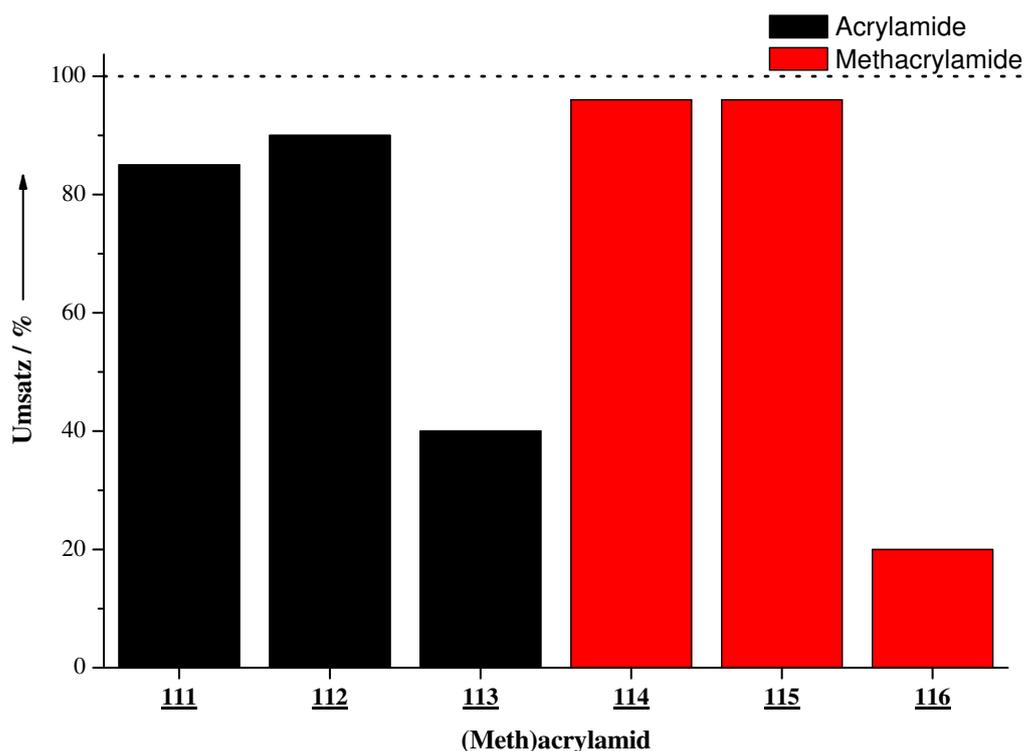
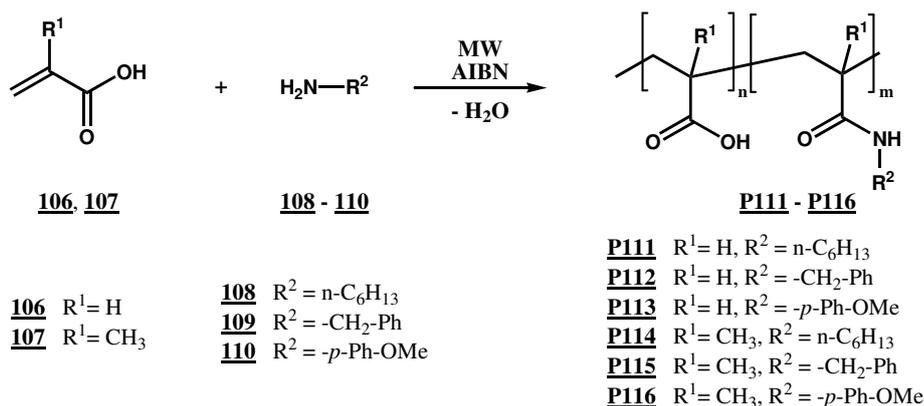


Abb. 8.3.: Übersicht der Ergebnisse der Synthese verschiedener (Meth)acrylamide **111- 116** durch Bestrahlung der Edukte mit Mikrowellen

Die Kondensationsreaktion zwischen (Meth)acrylsäure (**106**, **107**) und den Aminen **108-110** wird gemäß Schema 44 in Gegenwart von 5-Mol-% AIBN durchgeführt. Bei dieser Doppel-Reaktion kommt es zur Bildung der entsprechenden Co-Polymere **P111-P116** in einem Schritt. Man beobachtet eine Zunahme der Viskosität im Laufe der Reaktion, und es werden Umsätze von bis zu 60 % erreicht. Die erhaltenen Polymere werden aus Methanol ausgefällt und mittels GPC-Chromatographie charakterisiert. Hierbei werden mittlere molare Massen von bis zu 10^6 g·Mol⁻¹ erreicht. Die Polydispersitäten liegen bis auf eine Probe zwischen 2.5 und 3.0. Durch Elementaranalyse konnte das Verhältnis von freier Säure zu funktionalisiertem Amid im Polymer bestimmt werden. Die Analyse zeigt, dass das Einbauverhältnis im Copolymer stark auf der Seite der (Meth)acrylsäuregruppen liegt. Die Ergebnisse der *in-situ* Polymerisation sind in Tabelle 8.2 zusammengefasst.

8.2 Synthese von *N*-Allylacrylamid (**4**) in der Mikrowelle



Schema 44: Direkte Synthese und Polymerisation verschiedener (Meth)acrylamide durch Aktivierung der Edukte mit Mikrowellenbestrahlung zu den entsprechenden Copolymeren **P111-P116**

Tabelle 8.2.: Synthese verschiedener (Meth)acrylamide und Poly((meth)acrylamide) ausgehend von (Meth)acrylsäure (**106**), (**107**) und verschiedenen primären Aminen **108-110** in einem Schritt in Gegenwart von 5 Mol-% AIBN, $P[W] = 140$, $t[\text{min}] = 30$

Nr.	Carbonsäure (11.6 mmol)	Amin (11.6 mmol)	\overline{M}_w ^{b,c}	$\overline{M}_w/\overline{M}_n$	n/m ^a
1	Acrylsäure (106)	n-Hexylamin (108)	1.80	2.68	7
2	Acrylsäure (106)	Benzylamin (109)	2.40	2.89	7
3	Acrylsäure (106)	<i>p</i> -Anisidin (110)	1.21	2.57	11
4	Methacrylsäure (107)	n-Hexylamin (108)	8.80	2.43	— ^d
5	Methacrylsäure (107)	Benzylamin (109)	7.40	2.95	4
6	Methacrylsäure (107)	<i>p</i> -Anisidin (110)	0.96	6.46	8

^awurde durch Elementaranalyse bestimmt

^b $\times 10^6$ [g · mol⁻¹]

^cwurde mittels GPC mit Polystyrolstandards in THF bei 25°C bestimmt

^dwurde nicht bestimmt

8.2. Synthese von *N*-Allylacrylamid (**4**) in der Mikrowelle

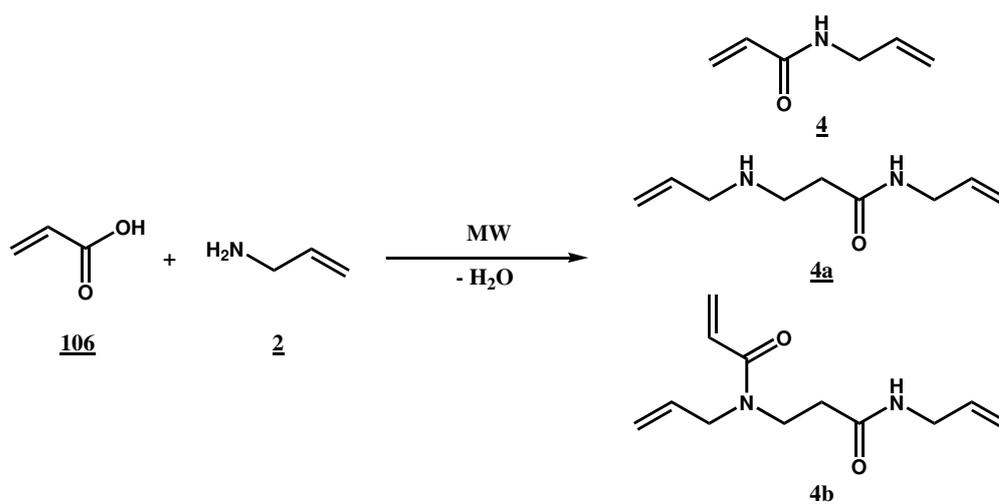
Nach den ersten erfolgreichen Umsetzungen der aliphatischen Aminen **108-110** mit (Meth)acrylsäure **106**, **107** wird am Beispiel von Acrylsäure (**106**) und *N*-Allylamin (**2**) die lösungsmittelfreie Synthese von *N*-Allylacrylamid (**4**) im Mikrowellenfeld in Abhängigkeit der Strahlungsleistung untersucht (Schema 45).

Für die Untersuchung wird eine Mischung aus Acrylsäure (**106**) und *N*-Allylamin (**2**) im Verhältnis 1:1 vorbereitet und diese auf verschiedene Reaktionsgefäße verteilt. Diese werden dann in der Mikrowelle bei drei unterschiedlichen Leistungsstufen (50, 75

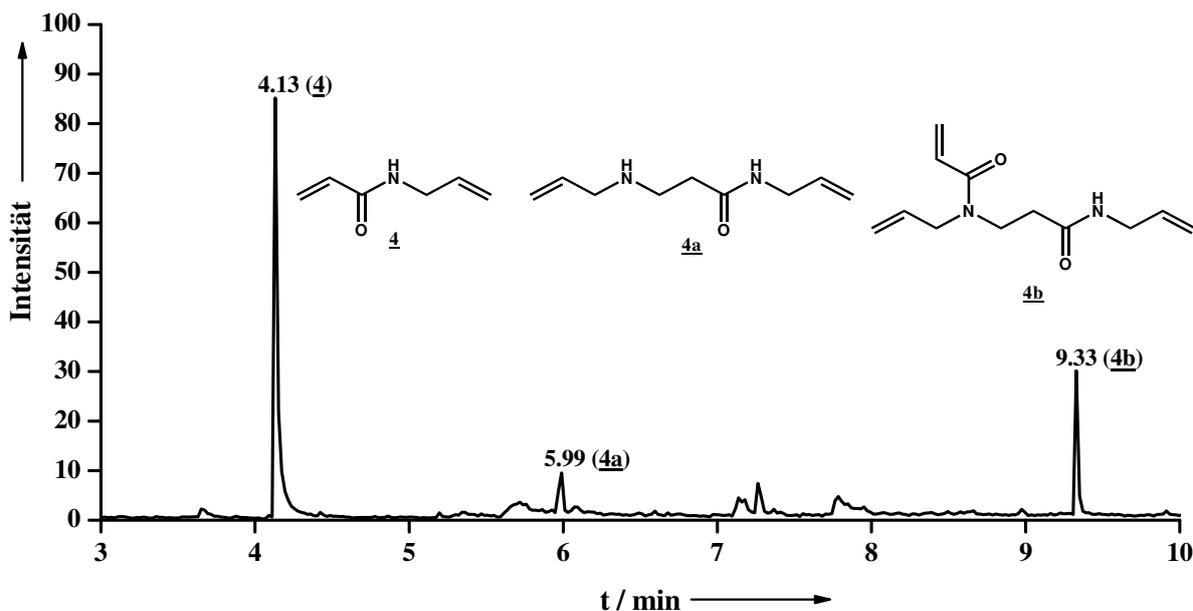
8.2 Synthese von *N*-Allylacrylamid (**4**) in der Mikrowelle

und 100 W) bis zu 10 min. bestrahlt. Die Reaktionslösungen werden anschließend mittels GC-MS Analyse hinsichtlich der Produktzusammensetzung untersucht und die Zeit-Umsatzkurven bestimmt (Tabelle 8.3).

Interessanterweise beobachtet man bei der Reaktion hauptsächlich drei Produkte. Neben dem gewünschten *N*-Allylacrylamid (**4**) bildet sich noch das Michael-Produkt **4a** und das Acrylamid-Derivat **4b** (Schema 45). Ein typisches Chromatogramm, bei der die Hauptprodukte zugeordnet werden können, zeigt die Abbildung 8.4.



*Schema 45: Bei der Synthese von *N*-Allylacrylamid (**4**) im Mikrowellenfeld bilden sich in Abhängigkeit von Strahlungsleistung und -dauer verschiedene Nebenprodukte*



*Abb. 8.4.: GC-Chromatogramm des unbehandelten Reaktionsproduktes von Acrylsäure (**106**) und *N*-Allylamin (**2**) unter Mikrowellenbestrahlung*

8.2 Synthese von *N*-Allylacrylamid (**4**) in der Mikrowelle

Tabelle 8.3.: GC-MS-Untersuchungsergebnisse der Bestrahlung von Acrylsäure (**106**) und *N*-Allylamin (**2**) im Mikrowellenfeld bei unterschiedlichen Bestrahlungsleistungen

t [min.]	Umsatz [%]								
	50 W			75 W			100 W		
	4	4a	4b	4	4a	4b	4	4a	4b
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	77.04	8.94	14.02	63.70	15.65	20.65	76.35	8.90	14.75
2	68.49	7.53	23.97	69.72	7.44	22.85	63.41	10.31	26.27
3	66.76	6.74	26.50	66.25	10.22	23.53	68.88	11.77	19.35
4	55.70	10.47	33.83	73.20	8.99	17.81	80.08	9.58	10.34
5	68.91	13.61	17.48	71.85	8.09	20.06	76.09	12.46	11.45
6	56.83	11.91	31.27	73.45	7.81	18.74	75.61	11.87	12.52
7	76.42	7.53	16.04	82.01	9.52	18.46	77.10	12.80	10.10
8	67.81	14.89	17.30	70.46	9.33	20.21	79.41	15.06	5.53
9	68.07	9.26	22.67	— ^a	— ^a	— ^a	63.34	13.02	7.65
10	73.38	7.60	19.02	— ^a	— ^a	— ^a	79.33	13.02	7.65

^awurde nicht bestimmt

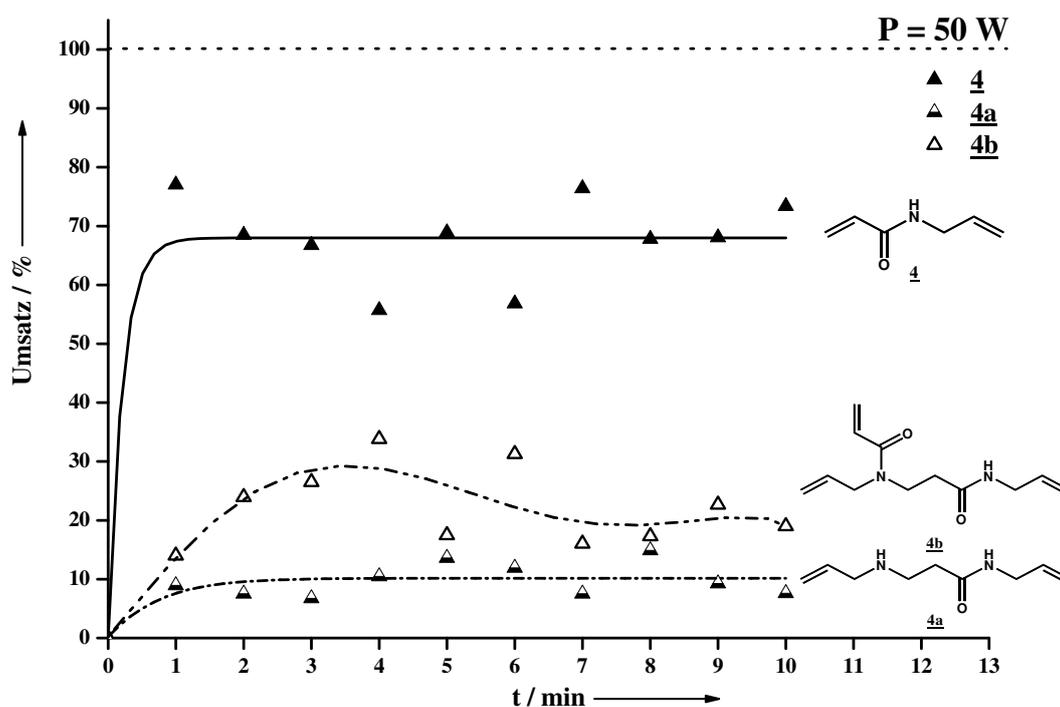


Abb. 8.5.: Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (**106**) mit *N*-Allylamin (**2**) bei 50 W in der Mikrowelle

8.2 Synthese von *N*-Allylacrylamid (**4**) in der Mikrowelle

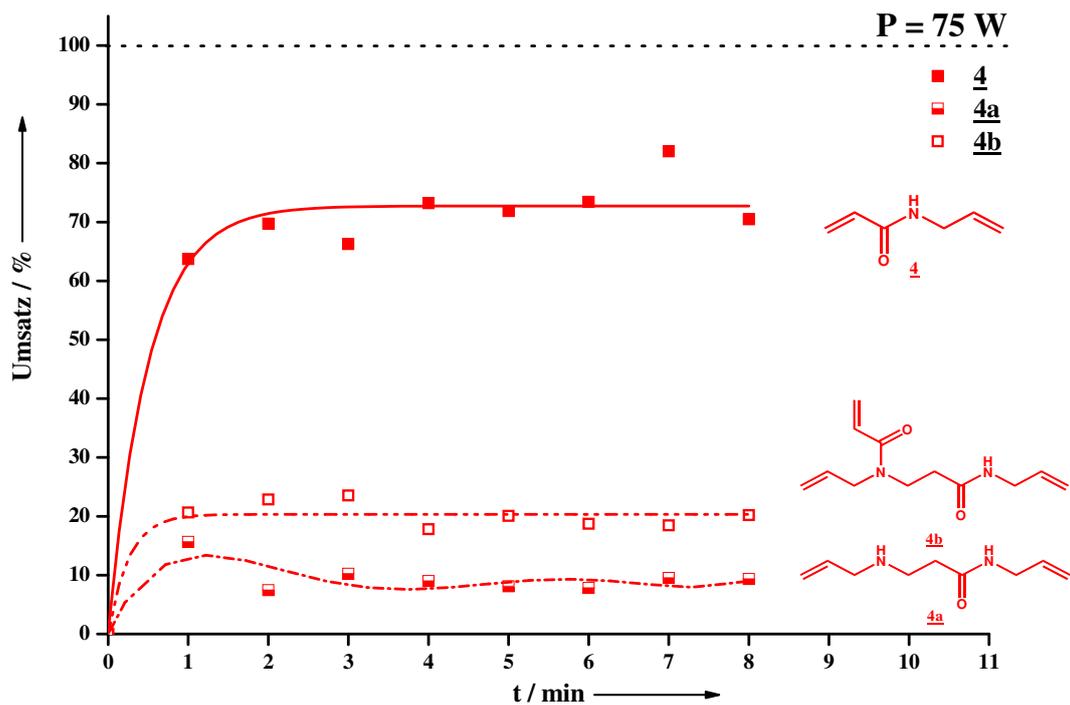


Abb. 8.6.: Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (**106**) mit *N*-Allylamin (**2**) bei 75 W in der Mikrowelle

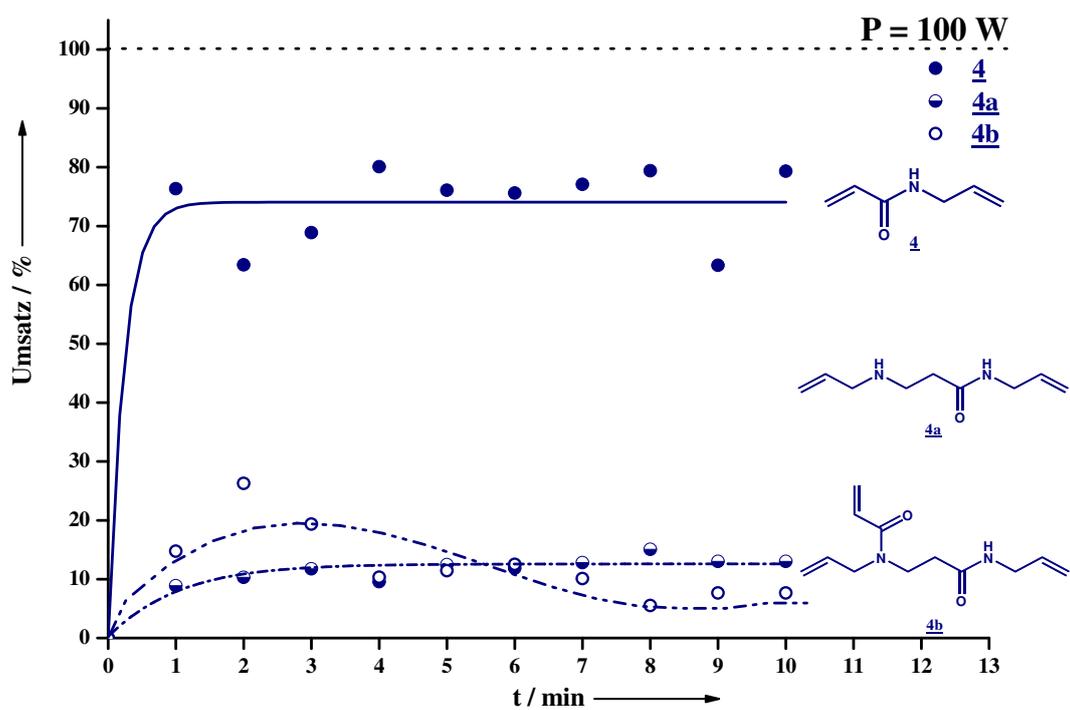
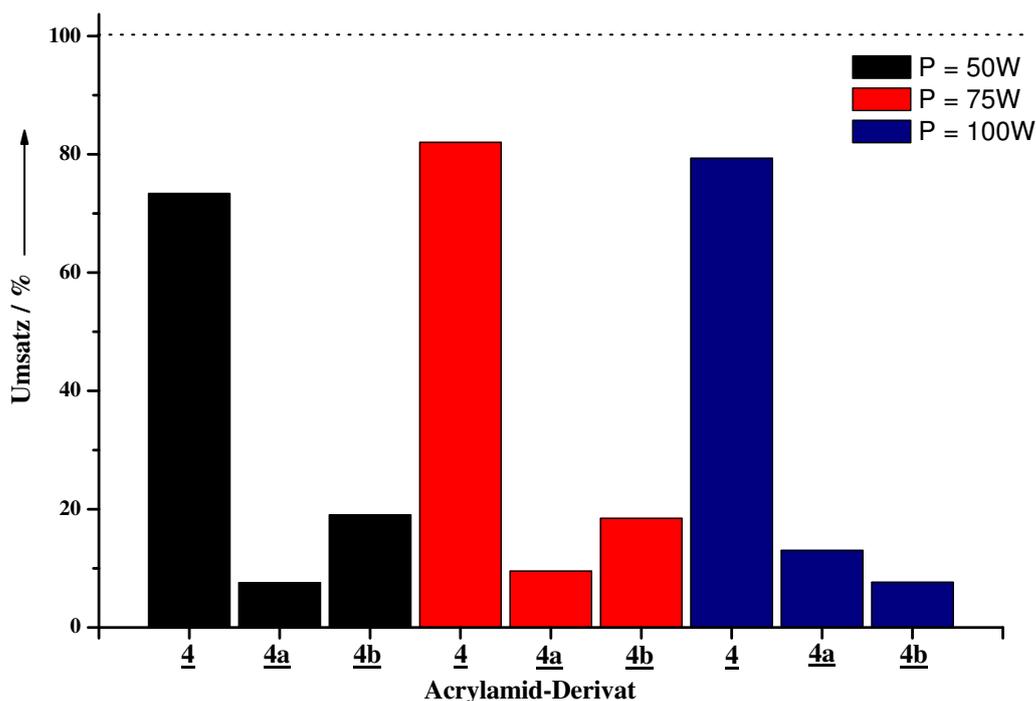


Abb. 8.7.: Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (**106**) mit *N*-Allylamin (**2**) bei 100 W in der Mikrowelle

8.2 Synthese von *N*-Allylacrylamid (**4**) in der Mikrowelle

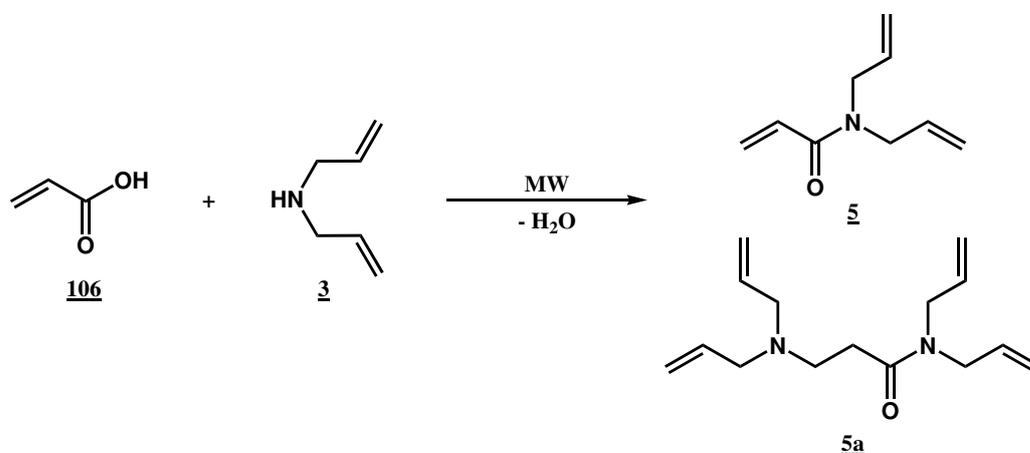


*Abb. 8.8.: Umsätze nach der Reaktion von Acrylsäure (**106**) mit *N*-Allylamin (**2**) bei 50, 75 und 100 W in der Mikrowelle*

In den Abbildungen 8.5, 8.6 und 8.7 sind die Ergebnisse aus der Amidierungsreaktion durch Bestrahlung der Edukte mit Mikrowellenstrahlung gezeigt. Man erkennt, dass sich das gewünschte Produkt **4** schon nach kurzer Reaktionszeit bei allen Bestrahlungsintensitäten in guten Ausbeuten zwischen 70 und 80 % bildet. Es fällt auf, dass sich bei 50 W und 75 W das acylierte Michealprodukt **4b** mit ca. 20 % bildet während nach 10 min. bei 100 W die Konzentration von **4b** mit zunehmender Bestrahlungszeit auf unter 10 % zurückgeht. Insgesamt treten bei höherer Bestrahlungsleistung weniger Nebenprodukte auf. Vermutlich liegen alle in Schema 45 gezeigten Produkte in einem dynamischen und leistungsabhängigen Gleichgewicht vor, wobei jedoch **4** das thermodynamisch stabilste Produkt zu sein scheint. Durch die höhere Bestrahlungsintensität bilden sich offensichtlich die Nebenprodukte nach längerer Bestrahlungszeit schneller zurück, als dies bei niedrigeren Leistungsstufen zu beobachten ist.

8.3. Synthese von *N,N*-Diallylacrylamid (**5**) in der Mikrowelle

Die Synthese von primären Amiden in der Mikrowelle gelingt je nach verwendeter Carbonsäure bzw. primärem Amin unter idealen Bedingungen in hohen Ausbeuten und in hoher Reinheit (Kapitel 8.1 und 8.2). Die Synthese von sekundären Amiden ausgehend von Carbonsäuren und sekundären Aminen wurde bisher noch nicht untersucht. Von großen Interesse ist die einfache Synthese hydrolysestabiler Acrylamide, die über radikalische Polymerisation vernetzte Produkte liefert. Am Beispiel der Synthese von *N,N*-Diallylacrylamid (**5**) ausgehend von Acrylsäure (**106**) und *N,N*-Diallylamin (**3**) wird gezeigt, inwiefern die Intensität der Bestrahlung mit Mikrowellen zur Aktivierung der Edukte einen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion hinsichtlich des Hauptproduktes bzw. der Produktzusammensetzung ausübt (Schema 46).



Schema 46: Bei der Reaktion von Acrylsäure (**106**) mit *N,N*-Diallylamin (**3**) in der Mikrowellen bilden sich in Abhängigkeit von Strahlungsleistung und -dauer zwei unterschiedliche Produkte

Hierzu wird eine Mischung aus Acrylsäure (**106**) und *N,N*-Diallylamin (**3**) im Verhältnis 1:1 vorbereitet und diese im Mikrowellenfeld bei drei unterschiedlichen Leistungsstufen (50, 75 und 100 W) bis zu 30 min. bestrahlt. Die Reaktionsmischung werden anschließend mittels GC-MS Analyse hinsichtlich der Produktzusammensetzung untersucht und die Zeit-Umsatzkurven bestimmt (Tabelle 8.4).

8.3 Synthese von *N,N*-Diallylacrylamid (**5**) in der Mikrowelle

Tabelle 8.4.: GC-MS-Untersuchungsergebnisse der Bestrahlung von Acrylsäure (**106**) und *N,N*-Diallylamin (**3**) im Mikrowellenfeld bei unterschiedlichen Bestrahlungsleistungen

t [min.]	Umsatz [%]					
	50 W		75 W		100 W	
	5	5a	5	5a	5	5a
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0	26.34	4.17	26.32	15.22	21.71
10	1.38	33.82	10.76	30.55	32.73	17.12
15	2.24	38.17	17.6	29.24	45.59	10.09
20	3.04	40.44	21.19	26.47	48.85	6.84
25	5.67	40.69	— ^a	— ^a	46.02	0
30	6.1	0	— ^a	— ^a	43.37	36.45

^awurde nicht bestimmt

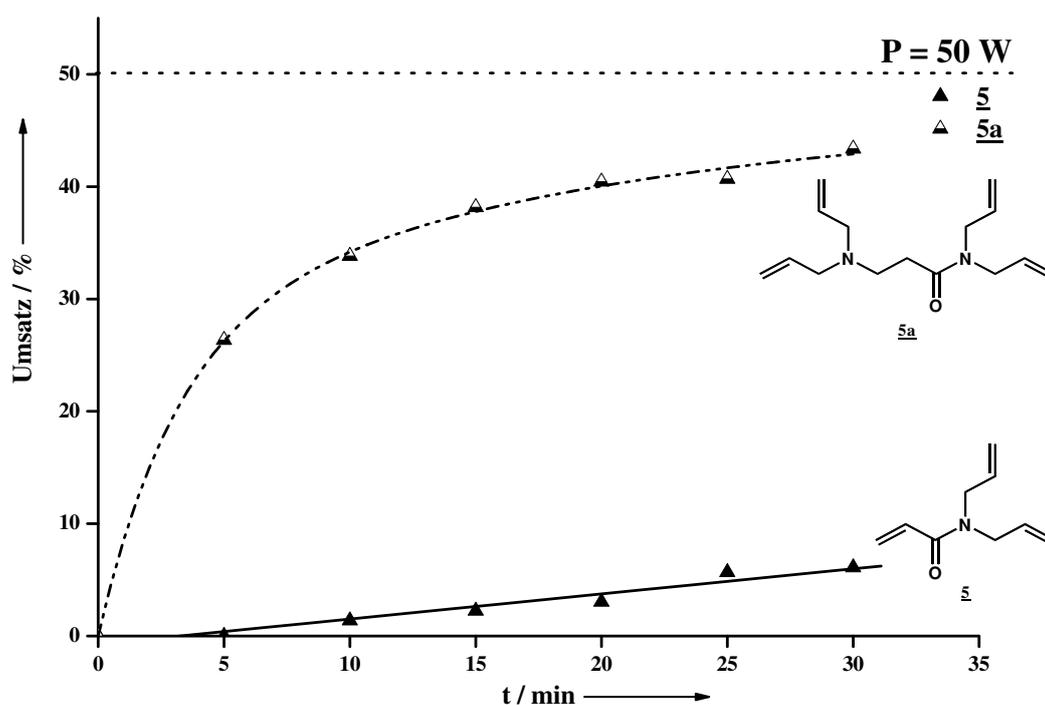


Abb. 8.9.: Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (**106**) mit *N,N*-Diallylamin (**3**) bei 50 W in der Mikrowelle

8.3 Synthese von *N,N*-Diallylacrylamid (5) in der Mikrowelle

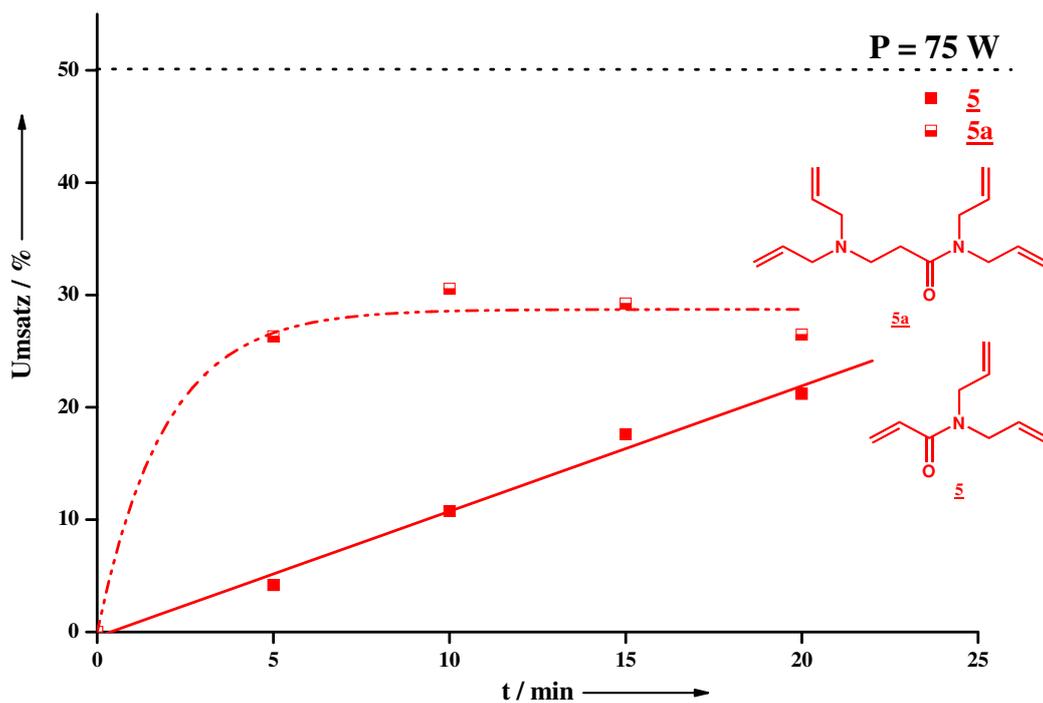


Abb. 8.10.: Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (106) mit *N,N*-Diallylamin (3) bei 75 W in der Mikrowelle

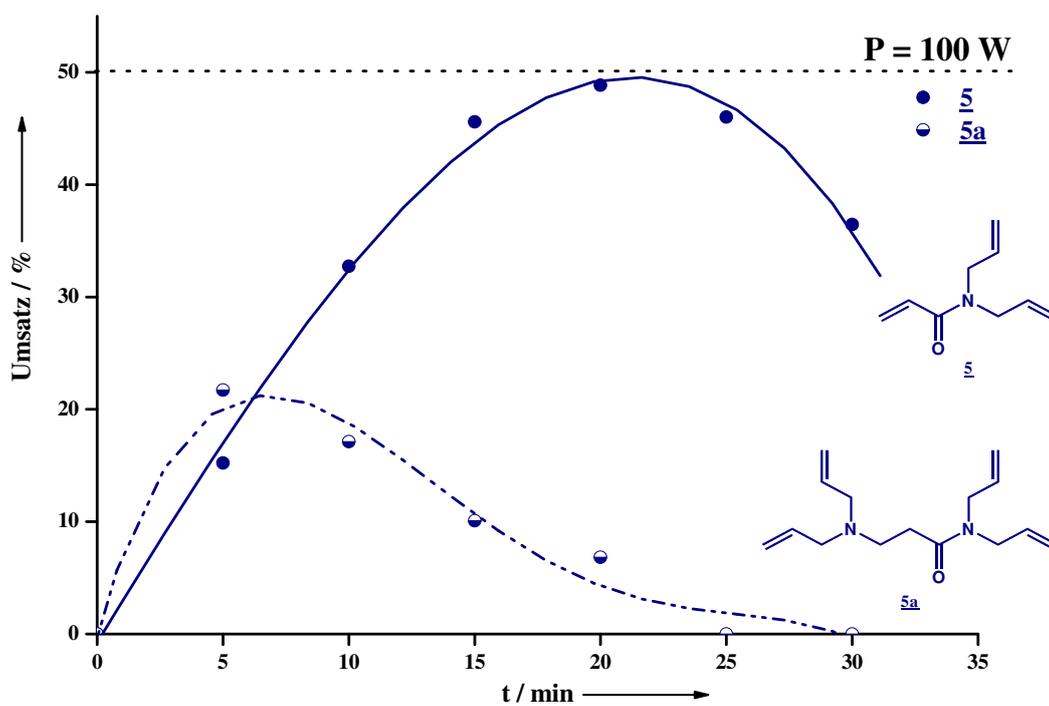


Abb. 8.11.: Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (106) mit *N,N*-Diallylamin (3) bei 100 W in der Mikrowelle

8.3 Synthese von *N,N*-Diallylacrylamid (**5**) in der Mikrowelle

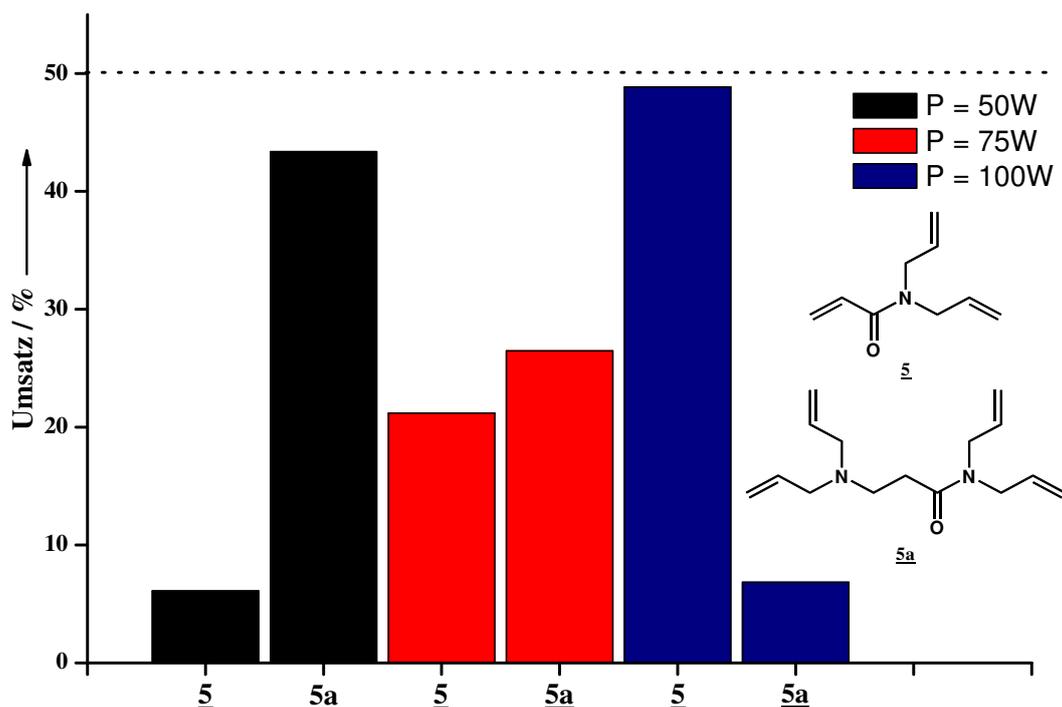
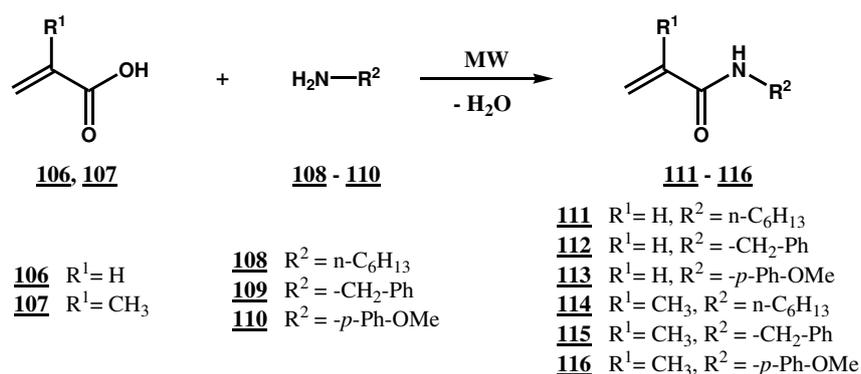


Abb. 8.12.: Umsätze nach der Reaktion von Acrylsäure (**106**) mit *N,N*-Diallylamin (**3**) bei 50, 75 und 100 W in der Mikrowelle

Die Ergebnisse aus der Amidierungsreaktion zwischen Acrylsäure (**106**) und *N,N*-Diallylamin (**3**) durch Bestrahlung der Edukte mit Mikrowellen sind in den Abbildungen 8.9, 8.10, 8.11 und 8.12 gezeigt. An diesem Beispiel wird die Abhängigkeit der Strahlungsintensität auf die Produktzusammensetzung besonders gut deutlich. Je nach Leistung der Mikrowellenstrahlung bilden sich die in Schema 46 gezeigten Produkte in verschiedener Zusammensetzung. Während bei niedriger Leistung (50 W) überwiegend das Michaelprodukt **5a** auftritt und das gewünschte *N,N*-Diallylacrylamid (**5**) nur in geringen Mengen bildet, so beobachtet man bei 75 W, dass sich nach ca. 20 min. sowohl **5** als auch **5a** in nahezu gleicher Menge gebildet haben. Durch die Steigerung auf 100 W beträgt der Umsatz zu **5** nach 20 min. schon nahezu 50 %, während sich das Michaelprodukt **5a** sukzessive innerhalb 30 min. zurückbildet.

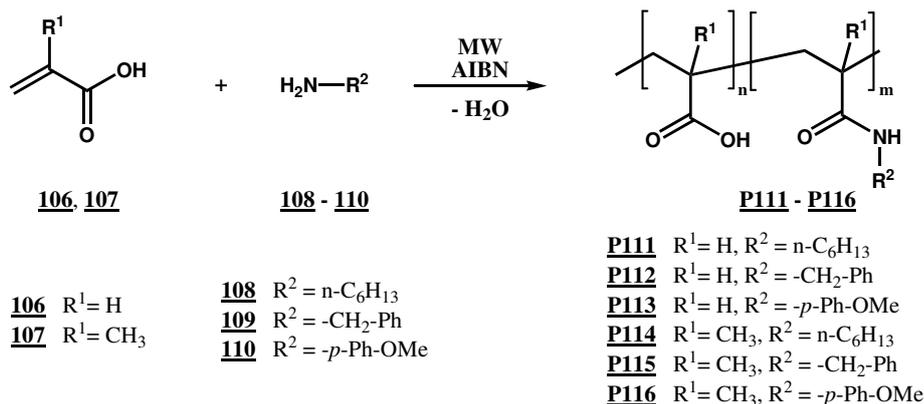
9 Zusammenfassung und Ausblick - Teil II

Die Synthese von aliphatischen Amiden ausgehend von Carbonsäure und Amin unter Einfluss von Mikrowellenstrahlung ist schon seit längerem bekannt, wurde jedoch noch nicht im Zusammenhang mit polymerisierbaren Monomeren untersucht. Es wurden deshalb verschiedene (Meth)acrylamide **111-116** aus (Meth)acrylsäure (**106**, **107**) und primären Aminen **108-110** unter Bestrahlung mit Mikrowellen erfolgreich hergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass auf diese Weise polymerisierbare (Meth)acrylamide **111-116** schnell und günstig ohne vorherige Aktivierung der Edukte in hohen Ausbeuten hergestellt werden können (Schema 47).



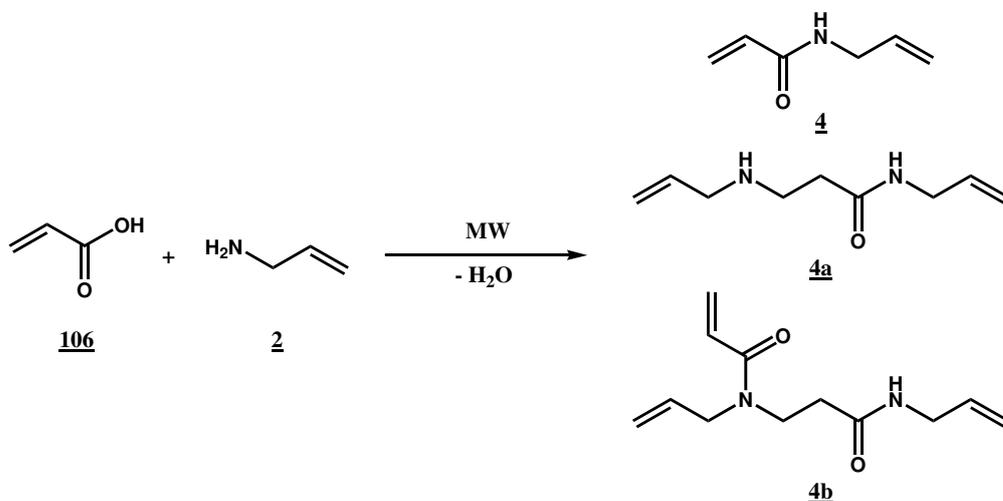
*Schema 47: Direkte Synthese verschiedener (Meth)acrylamide **111-116** durch Bestrahlung der Edukte mit Mikrowellen*

Weiterhin konnte demonstriert werden, dass durch die Verwendung eines Azoinitiators während der Amidierungsreaktion in der Mikrowelle, eine Polymerisation ausgelöst werden kann, die in Copolymeren resultiert (Schema 48).



Schema 48: Direkte Synthese und Polymerisation verschiedener (Meth)acrylamide 111-116 durch Aktivierung der Edukte mit Mikrowellenbestrahlung zu den entsprechenden Copolymeren P111-P116

In einer weiteren Untersuchung wurde gezeigt, dass die Strahlungsintensität einen Einfluss auf die Produktzusammensetzung ausübt. Bei der Bestrahlung primärer Amine mit Carbonsäuren wurde am Beispiel von *N*-Allylamin (2) und Acrylsäure (106) gezeigt, dass neben dem gewünschten Allylacrylamid noch zwei weitere Produkte entstehen können (Schema 49).

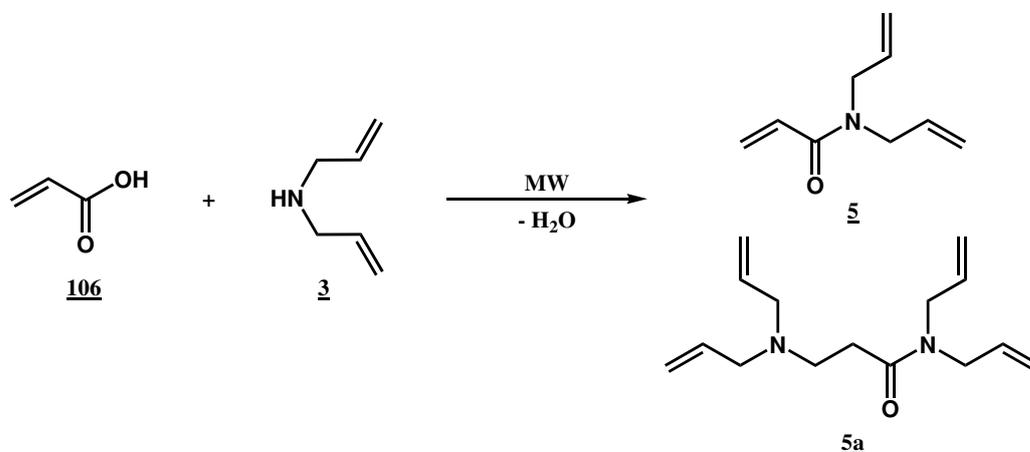


Schema 49: Bei der Synthese von *N*-Allylacrylamid (4) im Mikrowellenfeld bilden sich in Abhängigkeit von Strahlungsleistung und -dauer verschiedene Nebenprodukte

Es zeigte sich jedoch, dass die Variation der Leistung bei der Reaktion des primären Amins 2 mit Acrylsäure (106) nur einen geringen Einfluss hat. In allen Fällen wird als Hauptprodukt jeweils das *N*-Allylacrylamid (4) beobachtet.

Einen wesentlich höheren Einfluss hat die Mikrowellenstrahlung bei der Umsetzung von Carbonsäuren mit sekundären Aminen. Das Phänomen, dass bei geringerer Intensität bevorzugt das Michael-Produkt gebildet wird, welches sich durch Erhöhen

der Strahlungsintensität sukzessive zurückbildet, wurde an der Reaktion von Diallylamin (**3**) und Acrylsäure (**106**) untersucht (Schema 50).



Schema 50: Bei der Synthese von *N,N*-Diallylacrylamid (**5**) in der Mikrowellen bilden sich in Abhängigkeit von Strahlungsleistung und -dauer verschiedene Nebenprodukte

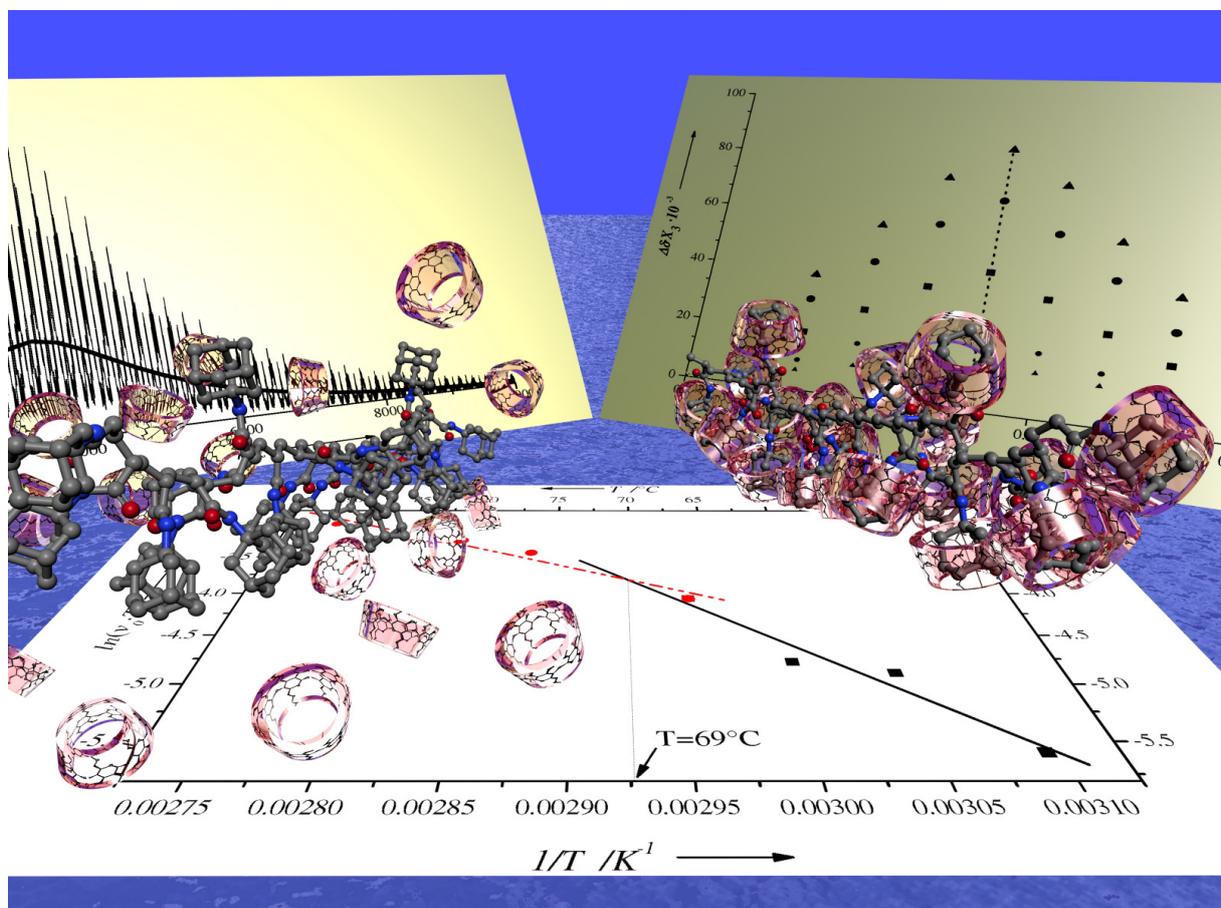
Hier zeigte sich, dass bei einer Leistung von 50 W bevorzugt das Michael-Produkt **5a** entsteht. Durch Steigerung der Leistung auf 75 W ändert sich die Zusammensetzung des Produktes insofern, dass sowohl Michael-Produkt **5a** als auch *N,N*-Diallylacrylamid (**5**) nach einer Bestrahlungszeit von 30 min. in einem Verhältnis von nahezu 1:1 vorliegen. Die Erhöhung der Leistung auf 100 W hat zur Folge, dass sich nach ca. 20-30 min. das sich anfangs gebildete Michael-Produkt **5a** zurückbildet und das gewünschte Produkt *N,N*-Diallylacrylamid (**5**) in einer Konzentration von ca. 50 % vorliegt.

In weiteren Untersuchungen könnte die Anwendung in der Medizin als potentielle Ersatzmonomere der dort verwendeten hydrolyseempfindlichen (Meth)acrylate überprüft werden. Außerdem könnte am Beispiel einer mikrowellenunterstützten polymeranalogen Reaktion gezeigt werden, ob die Mikrowellentechnik sich auch hierfür eignet. Es könnten durch Funktionalisierung mit polymerisierbaren Gruppen somit vernetzbare Makromonomere hergestellt werden, die einen geringen Schrumpf während der Polymerisation aufweisen sollten. Weiterhin wären folgende Experimente denkbar:

- Optimierung der Bedingungen für die Reaktion von (Meth)acrylsäure mit funktionalisierten primären und sekundären Aminen
- Scale-Up Untersuchung
- Evaluierung und Optimierung polymeranaloger Reaktionen mit säurefunktionalisierten Polymeren und funktionalisierten primären bzw. sekundären Aminen

Teil III.

Cyclodextrine in der Polymerchemie



10.1. Chemie der Cyclodextrine

Villers erhielt 1891 durch den mikrobiellen Abbau von Stärke erstmalig zwei kristalline Substanzen, ohne sie näher zu charakterisieren. Erst Schardinger gelang es 1904, die von Villers entdeckten Substanzen näher zu identifizieren. Mit seiner Forschung auf dem Gebiet der cyclischen Oligosaccharide legte Schardinger die Grundlagen der Cyclodextrinchemie, weshalb Cyclodextrine auch als Schardinger-Dextrine bekannt sind. Cyclodextrine sind ringförmige Moleküle, aufgebaut aus mehreren α -1,4-verknüpften Glucoseeinheiten. Von der Natur vorwiegend durch Cyclodextrin-Glycosyl-Transferasen (CGTasen) gebildeten Cyclodextrine besitzen 6 (α -Cyclodextrin), 7 (β -Cyclodextrin) und 8 (γ -Cyclodextrin) Glucoseeinheiten (Abb. 10.1).^[126, 127]

Ringe mit weniger als 6 Glucoseeinheiten sind wegen ihrer hohen Ringspannung nicht stabil, dagegen werden Ringe mit mehr als 8 Glucose-

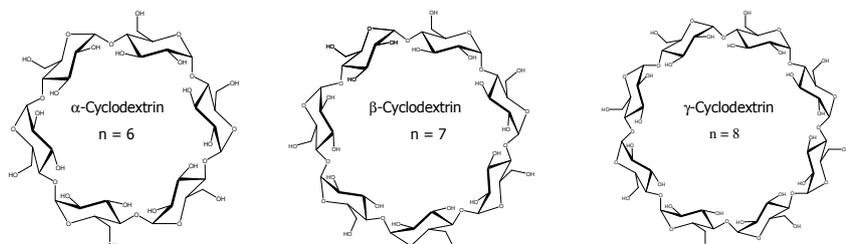


Abb. 10.1.: Strukturen von α -, β - und γ -Cyclodextrin

seenheiten zwar gebildet, können aber nur schwierig aus dem Gemisch im technischen Maßstab isoliert werden, so dass deren Eigenschaften noch relativ unerforscht sind.

Tabelle 10.1.: Eigenschaften der nativen Cyclodextrine ^[128]

Cyclodextrin	α	β	γ
Anzahl der Glucoseeinheiten	6	7	8
Molekulargewicht [g·Mol ⁻¹]	972	1135	1297
Löslichkeit in Wasser [g·L ⁻¹]	145	18.5	232
$[\alpha]_D^{25}$	150±0.5	162±0.5	177.4±0.5
Hohlraumdurchmesser [Å]	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Höhe des Torus [Å]	7.9±0.1	7.9±0.1	7.9±0.1
Äußerer Durchmesser [Å]	14.6±0.4	15.4±0.4	17.5±0.4
Volumen des Hohlraumes [Å ³]	174	262	427
Kristallwassergehalt [Gew%]	10.2	13.2-14.5	8.13-17.7

Einen groben Überblick über die Eigenschaften der nativen Cyclodextrine gibt Tabelle 10.1

Die Glucoseeinheiten sind im CD durch α -1,4-Verknüpfung miteinander verbunden, wodurch annähernde C_n -Symmetrie erreicht wird. Außerdem befinden sich die primären Hydroxygruppen auf der schmalen, die sekundären Hydroxygruppen auf der breiteren Seite des Konus (Abbildung 10.2). Aufgrund dieser Anordnung der Hydroxygruppen resultiert wegen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen eine mit zunehmender Ringgröße zunehmende Beweglichkeit und somit Wasserlöslichkeit der nativen Cyclodextrinderivate. So ist natives α -CD wesentlich hydrophober als natives γ -CD. Durch Modifikation der Hydroxygruppen durch Veretherung oder Veresterung kann die Wasserlöslichkeit durch die verminderten Wasserstoffbrückenbindungen stark erhöht werden.^[127, 129, 130]

Der Hohlraum des Konus ist begrenzt durch die Wasserstoffatome und die glycosidischen Sauerstoffatome, deren ungebundenen Elektronenpaare in den Hohlraum des Ringes gerichtet sind und dort eine relativ hohe Elektronendichte erzeugen. Dadurch weist das Innere des Konus einen hydrophoben und das Äußere eher einen hydrophilen Charakter auf (Abbildung 10.2).

Diese Eigenschaft des Cyclodextrins

macht die Bildung von Einschlußverbindungen bzw. von Wirt-Gast-Komplexen hydrophober Moleküle in wässriger Umgebung möglich. Die Bildung derartiger Wirt-Gast-Komplexe lassen sich auf hydrophobe und van-der-Waals-Wechselwirkungen zurückführen. Bei der Komplexierung eines hydrophoben Gastes kommt es zur Frei-

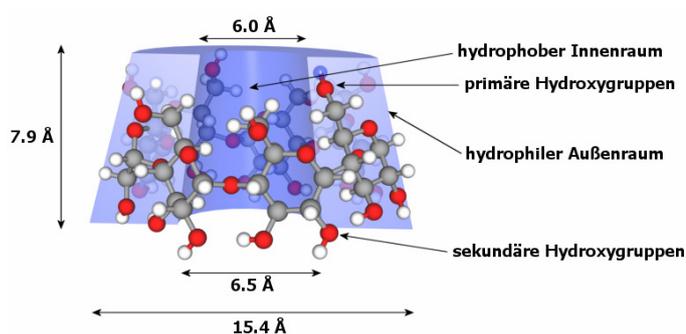


Abb. 10.2.: Schematische Darstellung von β -Cyclodextrin

setzung von dem zuvor in der Kavität befindlichen Wassermolekülen (Entropiegewinn). Ferner ist die Stabilität von Cyclodextrin-Einschlußverbindungen umso größer, je besser die Kavität des Cyclodextrins durch den Gast ausgefüllt ist. Diese Effekte werden z.B. zur Trennung des bei der Synthese entstehenden Gemisches von α , β und γ -Cyclodextrinen genutzt. Dabei wird durch Einsatz einer organischer Verbindung geeigneter Größe (z.B. Toluol) während der Synthese ausschließlich das gewünschte Cyclodextrin (z.B. das β -Cyclodextrin) selektiv aus dem Reaktionsgemisch gefällt und durch einfache Filtration getrennt.^[131, 132] Da die einzelnen Cyclodextrine durch die Amylasen über das Gleichgewicht ineinander überföhrbar sind, kommt es durch die selektive Entfernung einer Komponente zur Gleichgewichtsverschiebung und somit zur bevorzugten Bildung des gewünschten Cyclodextrins. Die Reinheit liegt nach destillativer Abtrennung des Fällungsmittels bei ca. 99%.

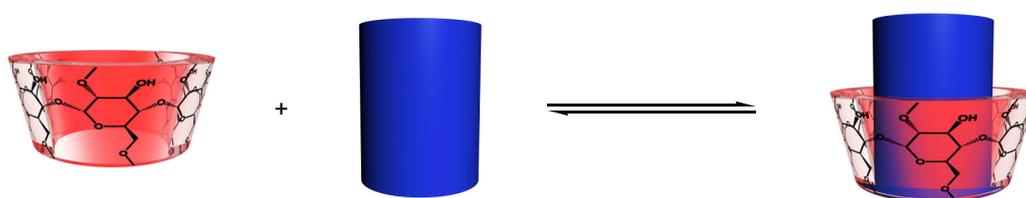


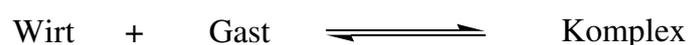
Abb. 10.3.: Schematische Darstellung der Gleichgewichtsreaktion der Komplexbildung von niedermolekularen Stoffen mit Cyclodextrin

Der einfache und kostengünstige Zugang zu dieser Verbindungsklasse macht Cyclodextrine für ein breites Anwendungsspektrum attraktiv. So kommen Cyclodextrinderivate in der Chromatographie, in der pharmazeutischen Industrie und Lebensmittelindustrie zum Einsatz.^[133–138] Hydrophobe Wirkstoffe können beispielsweise in Wirt-Gast-Komplexe überföhrt und wasserlöslich gemacht werden, so dass eine bessere Verabreichung erzielt werden kann.^[139] Bei der Lebensmittelverarbeitung eignen sich Cyclodextrine zur Stabilisierung von Vitaminen und Aromastoffen sowie zur geschmacklichen Neutralisierung von Bitterstoffen. Außerdem bietet diese molekulare Verkapselung den Vorteil der Stabilisierung von oxidationsempfindlichen oder leichtflüchtigen Substanzen.^[140–144]

Interessant sind Cyclodextrine in der Polymerchemie ebenfalls aufgrund ihrer Eigenschaft, Einschlußverbindungen hydrophober Moleküle zu bilden. Die nahezu wasserunlöslichen Monomere können nur in Anwesenheit von geeigneten Cyclodextrinen in Wasser vollständig gelöst und anschließend leicht darin polymerisiert werden. Das dabei gebildete Polymer fällt je nach Struktur meistens aus. Das Cyclodextrin fädelt vom Monomer bzw. der wachsenden Polymerkette schrittweise ab und steht somit wieder zur Komplexbildung von neuen Monomermolekülen zur Verfügung bzw. kann nach Beenden der Polymerisation einfach zurückgewonnen werden.

10.2. Bestimmung der Komplexstöchiometrie der Me- β -CD-Komplexe mit Hilfe der NMR-Spektroskopie

Es gibt verschiedene Verfahren, um Wirt-Gast-Komplexe in der supramolekularen Chemie zu charakterisieren. Wichtige Größen sind hierbei die Komplexstöchiometrie, -bindungskonstante und die Komplexbindungsstruktur. Als Methode der Wahl hat sich die NMR-Spektroskopie herausgestellt. Infolge der Komplexbildung kommt es zur Veränderung der chemischen und magnetischen Umgebung der Protonen im Wirt- bzw. Gastmolekül. Dies führt zur Verschiebung der Signallage im NMR-Spektrum. Allerdings werden die Signale der freien Verbindungen und des Komplexes nicht getrennt, sondern man erhält die gemittelten Signale. Getrennte Signale kann man nur dann beobachten, wenn die Gleichgewichtsreaktion zwischen freier und gebundener Verbindungen (Schema 51) im Verhältnis zur NMR-Zeitskala langsam verläuft.



Schema 51

Die Komplexstöchiometrie kann durch die von Job entwickelte und von Blanda *et al.* für die NMR-Spektroskopie adaptierte Methode der kontinuierlichen Variation bestimmt werden. Dazu werden in einer Reihe von Proben die Gesamtkonzentration an Wirt und Gast konstant gehalten, während man den Molenbruch der beiden Verbindungen im Bereich von 0 bis 0.9 in Schritten von 0.1 variiert. Anschließend werden die NMR-Spektren aufgenommen und die Veränderung des Signals einer Spezies des Komplexes δ_{obs} (z.B. des Gastes) mit denen der freien Verbindung δ_G berechnet (Gl. 10.1):

$$\Delta\delta = \delta_{obs} - \delta_G \quad (10.1)$$

Der Molenbruch x_G der Ausgangskonzentration des Gastes berechnet sich wie folgt:

$$x_G = \frac{[G]_0}{[G]_0 + [W]_0} = \frac{[G]_0}{c_0} \quad (10.2)$$

Das beobachtete Signal δ_{obs} ergibt sich als konzentrationsabhängiger Mittelwert aus der chemischen Verschiebung des freien Gastes (δ_G) und des Signals im Komplex (δ_K) aus folgendem Zusammenhang:

$$\delta_{obs} = \frac{[G]}{[G]_0} \cdot \delta_G + \frac{[K]}{[G]_0} \cdot \delta_K \quad (10.3)$$

Durch Gleichsetzung von Gleichung 10.1 und 10.3 und Umformung unter der Bedingung, daß der Gast n -Mal im Komplex erhalten ist, ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$\begin{aligned} \Delta\delta &= \frac{[G]}{[G]_0} \cdot \delta_G + \frac{[K]}{[G]_0} \cdot \delta_K - \delta_G = \left(\frac{[G]}{[G]_0} - 1 \right) \cdot \delta_G + \frac{[K]}{[G]_0} \cdot \delta_K \\ &= -\frac{n \cdot [K]}{[G]_0} \cdot \delta_G + \frac{[K]}{[G]_0} \cdot \delta_K = \frac{[K]}{[G]_0} \cdot (\delta_K - n \cdot \delta_G) \end{aligned}$$

Nach der Job-Methode erreicht die Komplexkonzentration ihr Maximum, sobald Wirt und Gast in einem Verhältnis vorliegen, das der Stöchiometrie ihres Wirt-Gast-Komplexes entspricht. Obwohl die Komplexkonzentration nicht direkt meßbar ist, konnte Blanda dennoch zeigen, daß die Komplexkonzentrationen im Falle von schnellen Gleichgewichten dem Wert $\Delta\delta$ und, bei konstanter Gesamtkonzentration von Wirt und Gast, zusätzlich dem Molenbruch der beobachteten Komponente proportional ist (Gleichungen 10.4 und 10.5).

$$\Delta\delta \cdot x_G = \frac{[K]}{[G]_0} \cdot (\delta_K - n \cdot \delta_G) \cdot \frac{[G]_0}{c_0} \quad (10.4)$$

$$\Delta\delta \cdot x_G = \frac{(\delta_K - n \cdot \delta_G)}{c_0} \cdot [K] \quad (10.5)$$

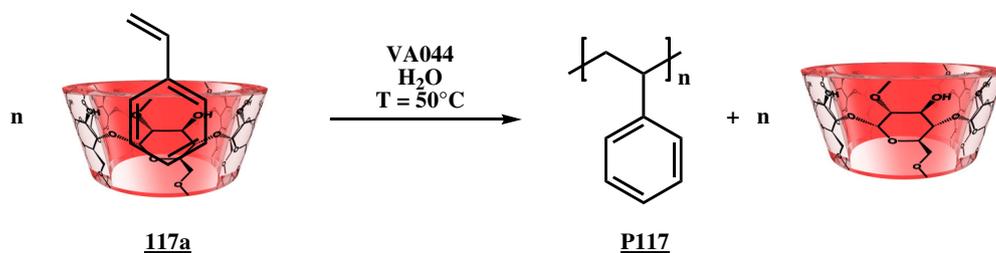
Trägt man nun das Produkt aus $\Delta\delta \cdot x_G$ gegen den Molenbruch x_G auf, so erhält man idealerweise eine Kurve (Job-Plot), deren Maximum dem Molenbruch entspricht, der mit der Komplexstöchiometrie übereinstimmt (siehe Abbildungen 12.1 und 12.3).

11

Aufgabenstellung - Teil III

Die Verwendung von Cyclodextrinen in der Polymerchemie ist nicht neu. Eine Vielzahl von Monomeren lassen sich durch Zugabe mindestens äquimolarer Mengen an Cyclodextrinen in die wässrige Phase bringen, aus der man sie durch Zugabe geeigneter Initiatoren dann frei-radikalisch polymerisieren kann. Da die Polymerisation in Wasser stattfindet und Cyclodextrin wieder zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden kann, trägt dieses Verfahren wesentlich zur Nachhaltigkeit bei.

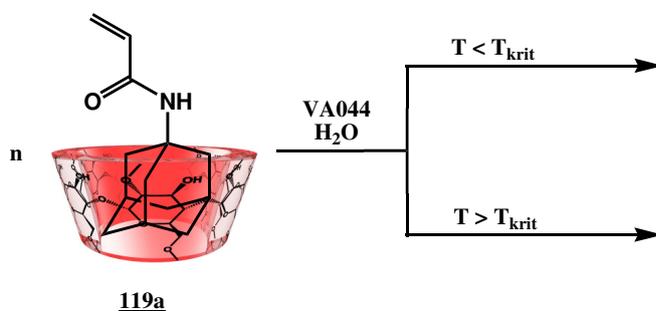
In einer ersten Untersuchung soll nun am Beispiel des sehr hydrophoben Styrols **117** die Komplexstöchiometrie des Cyclodextrin-Styrol-Komplexes **117a** durch einen Job-Plot untersucht werden. Anschließend soll durch die Untersuchung der Abhängigkeit des Polymerisationsgrades von der Initiatorkonzentration geklärt werden, ob die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie bei der klassischen Lösungspolymerisation auch für Cyclodextrin-Monomer-Systeme zutreffen (Schema 52).



*Schema 52: Untersuchung der Abhängigkeit des Polymerisationsgrades von der Initiatorkonzentration am Beispiel von Cyclodextrin-komplexiertem Styrol **117a***

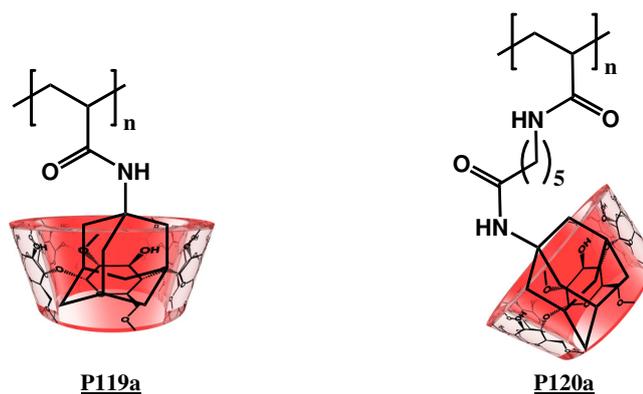
Weiterhin soll der kinetische Verlauf der freien radikalischen Polymerisation von Cyclodextrin-komplexiertem *N*-Adamantylacrylamid **119a** untersucht werden. Die ki-

netische Untersuchung ist deshalb interessant, da das Polymer in Gegenwart von Cyclodextrin ein *pseudo*-LCST-Verhalten aufzeigt. Es ist nun zu klären, wie der kinetische Verlauf ist und nach welchem Mechanismus unter- und oberhalb der kritischen Lösungstemperatur die freie radikalische Polymerisation abläuft (Schema 53).



Schema 53: Untersuchung der Abhängigkeit der Temperatur auf die Polymerisationsgeschwindigkeit und den Polymerisationsmechanismus von Cyclodextrin-komplexiertem N-Adamantylacrylamid **119a**

Aufgrund der Wasserlöslichkeit bestimmter Cyclodextrin-Polymerkomplexe sollte in einer abschließenden Untersuchung die Eignung zweier Me- β -CD-Polymerkomplexe für Elektroverspinn-Versuche überprüft werden. Zwar ist es möglich, Fasern aus organischen Lösungsmitteln zu verspinnen, dies ist jedoch aufgrund der hohen Spannungen gerade bei brennbaren Lösungsmitteln nicht ungefährlich. Durch dieses besondere Me- β -CD-Polymersystem wäre man nun in der Lage, Fasern eines bei Abwesenheit von Cyclodextrin wasserunlöslichen Polymers aus einer wässrigen Lösung zu verspinnen. Das Cyclodextrin könnte nach dem Verspinnprozess durch geeignete Behandlung (beispielsweise mit heißem Wasser) von der Faser getrennt werden (Schema 54).

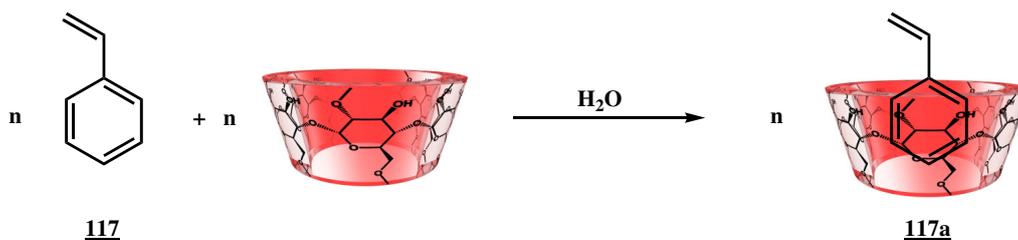


Schema 54: Me- β -CD-Polymerkomplexe, die durch Elektroverspinnen aus wässriger Lösung zu Polymerfasern verspinnen werden sollen

12 Allgemeiner Teil (III)

12.1. Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Styrol (117a)

Die Untersuchung der Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Styrol (117a) sollte einen weiteren Beitrag zum Verständnis der tensidfreien Polymerisation hydrophober Vinylmonomere in Wasser liefern, bei der Me- β -CD als Lösungsvermittler zum Einsatz kommt. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass der Verlauf der Polymerisation wesentlich von den Eigenschaften und der Struktur der komplexierten Monomere beeinflusst wird. So konnte am Beispiel des schlecht wasserlöslichen MMA gezeigt werden, dass die Lösungsfällungspolymerisation des MMA-Me- β -CD-Komplexes mit den kinetischen Gleichungen beschrieben werden kann, die auch für die Lösungspolymerisation gelten.^[145–157] Zunächst wird durch Erstellung eines Job-Plots (Kapitel 10.2) die Komplexstöchiometrie von Styrol (117) mit Me- β -CD bestimmt. Der in Abbildung 12.1 dargestellte Job-Plot zeigt aufgrund des Maximums bei 0.5, dass eine 1:1-Stöchiometrie vorliegt.



Schema 55: Komplexierung von Styrol (117) mit Me- β -CD in den wasserlöslichen Me- β -CD-Styrol-Komplex (117a)

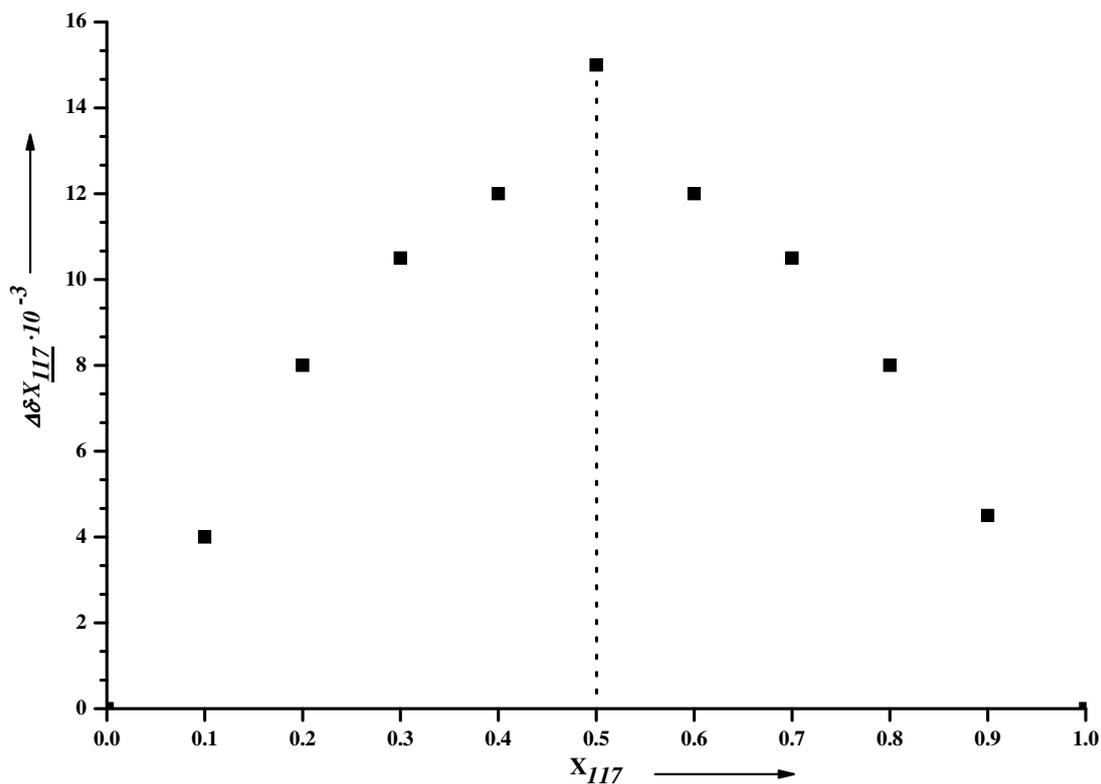
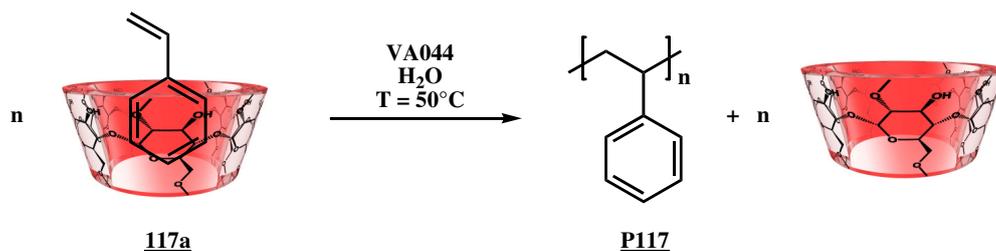


Abb. 12.1.: Job-Plot des Me-β-CD-Styrol-Komplexes (**117a**) in D₂O. Verfolgt wurde das cis-ständige Proton der Vinylfunktion (CH=CH₂)

Entscheidend hierbei ist, dass Styrol (**117**) im vgl. zu MMA eine wesentlich niedrigere Wasserlöslichkeit aufweist und die Stabilität des resultierenden Me-β-CD-Styrol-Komplexes (**117a**) erhöht ist.^[158–160] Aufgrund der geringeren Wasserlöslichkeit und höheren Komplexbildungskonstante sollte untersucht werden, ob auch in diesem Falle die Gesetzmäßigkeiten der klassischen radikalischen Polymerisation zutreffen. Es wird gezeigt, inwiefern das Molekulargewicht des resultierenden Polymers von der Initiatorkonzentration abhängt. Hierzu wird zunächst der 1:1 Komplex gebildet und bei 50°C mit unterschiedlichen Konzentrationen an Initiator polymerisiert (Schema 56). Die Polymerisation wird nach kurzer Zeit durch Einblasen von Sauerstoff und Kühlung abgebrochen und das Polymer durch Filtration abgetrennt, durch mehrmaliges Umfällen aufgereinigt und mittels GPC-Analyse untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12.1 zusammengestellt. Durch logarithmische Auftragung des mittleren Polymerisationsgrades gegen die Initiatorkonzentration erhält man eine Gerade (Abbildung 12.2). Die Steigung wurde mit -0.49 bestimmt, wodurch das Zutreffen der Gesetzmäßigkeiten der klassischen radikalischen Polymerisation auf Systeme dieser Art bestätigt wurde.^[161, 162]

12.1 Polymerisation von CD-komplexiertem Styrol



Schema 56: Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Styrol (**117a**) mit verschiedenen Initiatorkonzentrationen bei 50 °C

Tabelle 12.1.: Untersuchung der Abhängigkeit des Molekulargewichts von der Initiatorkonzentration der freien radikalischen Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Styrol (**117a**) mit verschiedenen Initiatorkonzentrationen (VA-044) in wässriger Lösung.

Probe ^a	[I] [mol-%]	\bar{M}_w ^{b,c}	\bar{M}_w/\bar{M}_n
1	15	127	3.2
2	10	133	3.4
3	5	210	3.7
4	1	460	3.2

^a $c_{\text{Styrol}} = c_{\text{Me-}\beta\text{-CD}} = 0.36 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

^b $\times 10^3 [\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}]$

^c wurde mittels GPC mit Polystyrolstandards in THF bei 25°C bestimmt

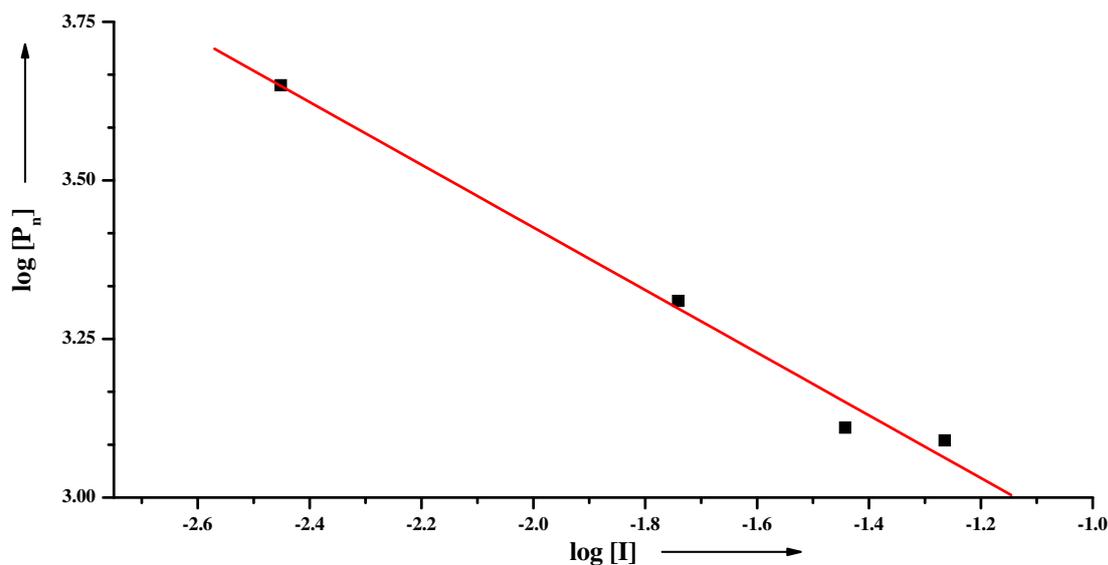
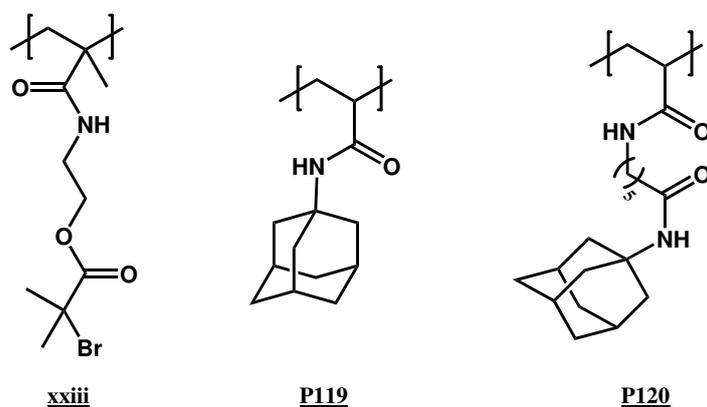


Abb. 12.2.: Logarithmische Auftragung des Polymerisationsgrades $\log(P_n)$ gegen die Initiatorkonzentration $\log(I)$ der freien radikalischen Polymerisation des Me- β -CD-Styrol-Komplexes **117a** aus homogener wässriger Lösung mit verschiedenen Initiatorkonzentrationen (VA-044) bei 50°C.

12.2. Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Adamantylacrylamid (119a)

Das Lösungsverhalten von Polymeren in niedermolekularen Lösungsmitteln kann mit Hilfe der Thermodynamik beschrieben werden. Eine Phasenseparation tritt immer dann auf, wenn ΔG positiv wird. Ein UCST-Verhalten (upper critical solution temperature) liegt dann vor, wenn eine Entmischung des Polymer-Lösungsmittelgemisches bei Unterschreiten einer bestimmten Temperatur stattfindet. Man spricht dann von einer enthalpisch induzierten Entmischung. Eine entropisch induzierte Entmischung liegt dann vor, wenn eine Phasenseparation oberhalb einer kritischen Temperatur stattfindet. Hierbei spricht man von LCST-Verhalten (lower critical solution temperature).^[163] Neben der Temperatur können auch andere Parameter wie pH-Wert, Änderung des elektrischen Feldes oder die Ionenstärke das Lösungsverhalten beeinflussen.^[164] Für wasserlösliche Polymere beobachtet man häufig $UCST > LCST$. Poly(*N*-isopropylacrylamid) beispielsweise ist in Wasser bis 34 °C löslich, bei Temperaturen oberhalb 34 °C jedoch findet eine Entmischung statt und das Polymer fällt aus.^[165] Der Effekt des Entmischens ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, daß mit steigender Temperatur die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Lösungsmittelmolekülen und den hydrophilen Segmenten des Polymers abnehmen. Gleichmaßen nehmen die intramolekularen Wechselwirkungen zwischen den Polymerketten so lange zu, bis bei Erreichen der kritischen Temperatur eine Aggregation stattfindet. Das Polymer ist somit plötzlich nicht mehr löslich und fällt aus.^[166] Anwendung finden LCST-Polymere im Bereich der Hydrogele im biochemischen bzw. medizinischen Bereich bei der kontrollierten Wirkstofffreisetzung oder bei Bioreaktoren.^[167, 168]



Schema 57: Beispiele für Polymere, die mit Me- β -CD in wässrigen Lösungen pseudo-LCST-Eigenschaften aufweisen^[169, 170]

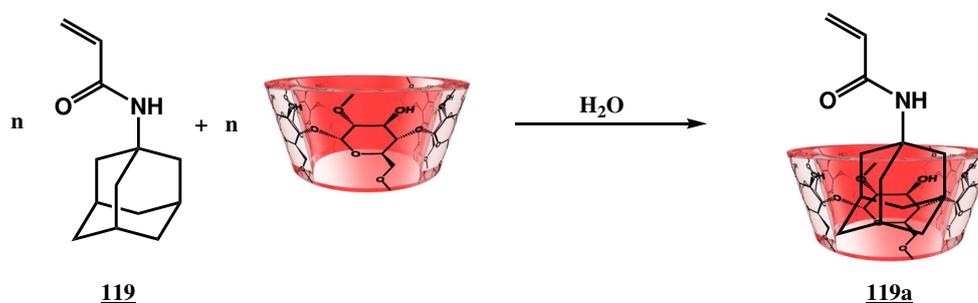
Über das durch supramolekulare Wechselwirkungen mit Cyclodextrin induzierte pseudo-LCST-Verhalten von Polymeren wurde erst kürzlich von Ritter *et al.* an den in

12.2 Polymerisation von CD-komplexiertem Adamantylacrylamid

Schema 57 dargestellten Polymeren berichtet. Diese Me- β -CD-Polymer-Komplexe sind wasserlöslich und unterhalb ihrer kritischen Temperatur stabil. Bei Überschreiten der *pseudo*-LCST (T_{krit}) löst sich der Komplex durch das Abfädeln des Me- β -CD von den Seitengruppen auf, und es kommt zur Fällung des Polymeren. [169, 170]

Die Synthese von *N*-Adamantylacrylamid (**119**) gelingt durch einfache Umsetzung von Acrylsäurechlorid (**1**) mit Adamantylamin (**118**) in Gegenwart von Triethylamin (**24**). Die Aufreinigung erfolgt durch Extraktion und anschließender Säulenchromatographie an Kieselgel.

Das hydrophobe Monomer *N*-Adamantylacrylamid (**119**) stellt aufgrund der sperrigen Adamantylgruppe einen idealen Gast für Me- β -CD dar. Das in Wasser nur sehr schlecht lösliche Monomer kann durch äquimolare Mengen an Me- β -CD in den wasserlöslichen Komplex **119a** überführt werden (Schema 58).



*Schema 58: Komplexierung von Adamantylacrylamid (**119**) mit Me- β -CD in den wasserlöslichen Me- β -CD-Komplex **119a***

Die Komplexstöchiometrie wird durch ^1H -NMR-Spektroskopie untersucht. Hierzu werden Lösungen von **119** und Me- β -CD in D_2O mit unterschiedlichen Molenbrüchen im Bereich von 0.1 bis 1.0 angefertigt und die NMR-Spektren aufgenommen (Tabelle 12.2). Durch Auftragung von $-\Delta\delta \cdot X$ gegen die Molenbruch X des Monomers **119** erhält man den Graphen, der in Abbildung 12.3 gezeigt ist. Das Maximum der Funktion liegt bei $X=0.5$ (gestrichelte Linie), was einer 1:1 Komplexstöchiometrie entspricht. Dies zeigt auch, dass **119** eine, wenn auch sehr geringe, Wasserlöslichkeit aufweist.

12.2 Polymerisation von CD-komplexiertem Adamantylacrylamid

Tabelle 12.2.: Ergebnisse der ^1H -NMR-Untersuchung unterschiedlicher Molenbrüche von **119** und Me- β -CD in D_2O

X_{119}	$^{\alpha}\text{H}$	δ [ppm] ^[a]		$a^1\text{H}$ ^[b]	$a^2\text{H}$ ^[b]
		$^{\beta}\text{H}$	$^{\gamma}\text{H}$		
1.0	1.690	2.067	2.005	—	—
0.9	1.705	2.095	2.030	5.037	5.231
0.8	1.715	2.117	2.042	5.032	5.230
0.7	1.729	2.146	2.067	5.031	5.228
0.6	1.750	2.187	2.099	5.037	5.231
0.5	1.776	2.233	2.137	5.047	5.240
0.4	1.783	2.249	2.148	5.050	5.247
0.3	1.783	2.253	2.150	5.057	5.256
0.2	1.784	2.256	2.153	5.063	5.268
0.1	1.785	2.255	2.153	5.066	5.272
0.0	—	—	—	5.071	5.280

[a] wurde auf das Lösungsmittelsignal referenziert (D_2O bei 4.79 ppm)

[b] $a^1\text{H}$ und $a^2\text{H}$ beziehen sich auf das anomere Proton am C1-Atom im Me- β -CD, im Falle von $a^1\text{H}$ ist die OH-Gruppe an C2-Position frei, im Falle von $a^2\text{H}$ ist die OH-Gruppe methyliert

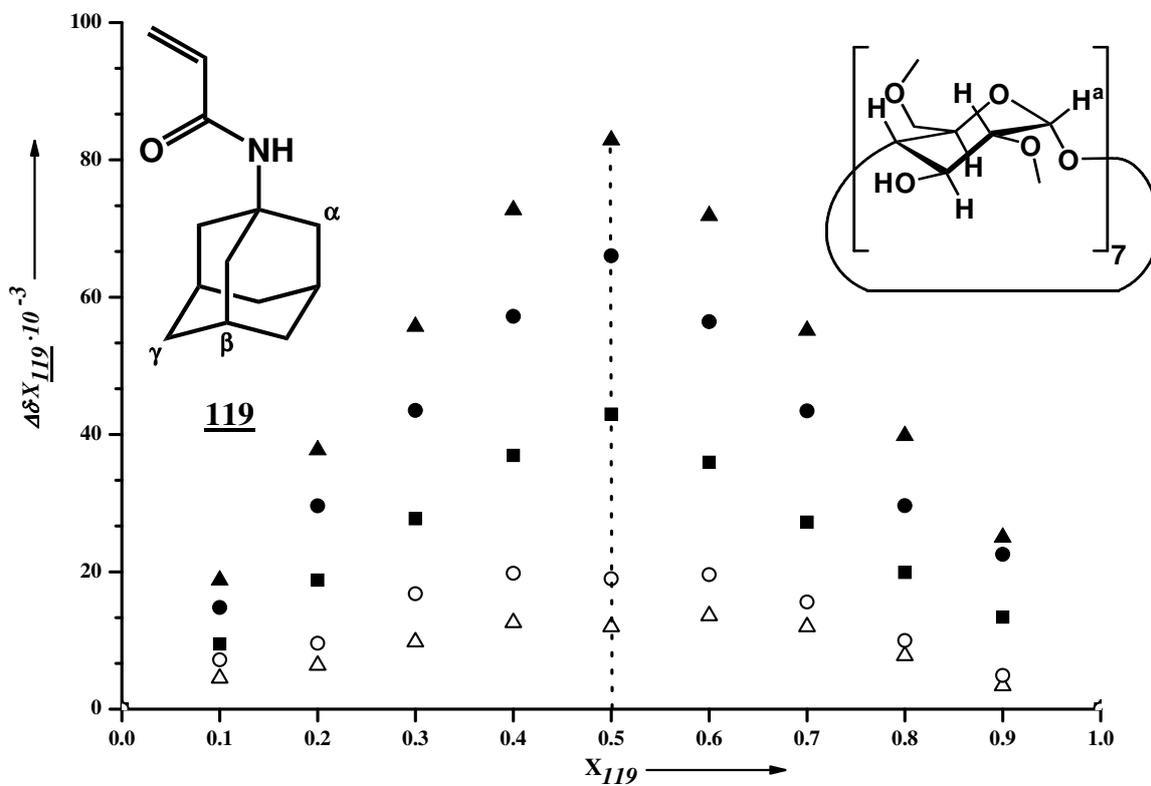
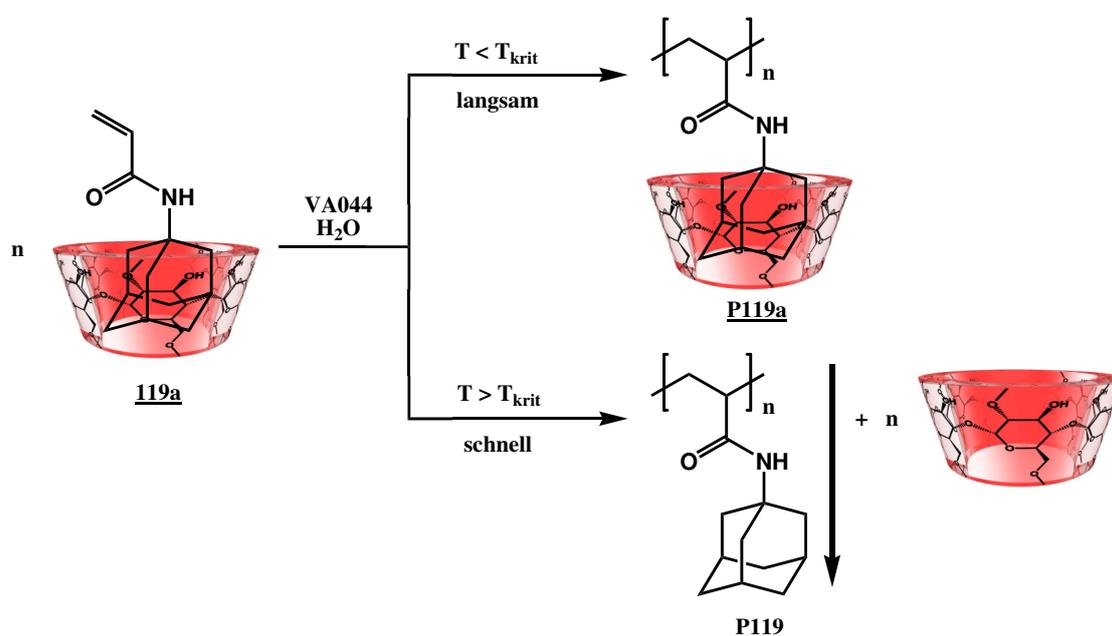


Abb. 12.3.: Job-Plot des Komplexes **119a** aus Me- β -CD und **119** in D_2O bei ($\text{pH} = 7$). Verfolgt wurden die Signale der Adamantylprotonen $^{\alpha}\text{H}$ (\blacktriangle), $^{\beta}\text{H}$ (\bullet), $^{\gamma}\text{H}$ (\blacksquare) und die Signale des Protons am anomeren C-Atoms in Me- β -CD $a^1\text{H}$ (\triangle), $a^2\text{H}$ (\circ). Alle Maxima mit Ausnahme der Me- β -CD Protonen liegen bei $X = 0.50$ (gestrichelte Linie)

12.2 Polymerisation von CD-komplexiertem Adamantylacrylamid

Die freie radikalische Polymerisation der Me- β -CD-Monomerkomplexes **119a** wird bei verschiedenen Temperaturen in Wasser in Gegenwart von 1 mol-% wasserlöslichem Azoinitiator (VA044) durchgeführt (Schema 59). Im Temperaturbereich ober- und unterhalb der kritischen Temperatur T_{krit} von 50 °C bis 90 °C werden die Anfangsgeschwindigkeiten der Polymerisation v_0 bestimmt. Hierzu werden während der Polymerisation in bestimmten Intervallen der Restmonomergehalt der Polymerisationslösung mittels HPLC-Messungen bestimmt. Das nach Beendigung der Polymerisation erhaltene Polymer wurde mittels GPC-Chromatographie, MALDI-TOF-Massenspektrometrie und DSC-Analyse charakterisiert (Tabelle 12.3). Die erhaltenen mittleren Molmassen (\bar{M}_n) liegen im Bereich von 1500 und 3000 g·mol⁻¹. Wie zu erwarten war, sind im MALDI-TOF-Spektrum Signale zu sehen, deren Abstand 205 g·mol⁻¹ einer Monomeinheit entspricht (Abbildung 12.4).



*Schema 59: Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Adamantylacrylamid (**119a**) bei verschiedenen Temperaturen in Gegenwart von 1 mol-% VA044 in Wasser*

Die erhaltenen mittleren Molmassen \bar{M}_n und \bar{M}_w wurden aus der Verteilungskurve des MALDI-TOF-Spektrums (Abbildung 12.4 graue Linie) des Polymers berechnet, welches durch Polymerisation bei $T = 50$ °C erhalten wurde. Der \bar{M}_n -Wert stimmt mit 3600 g·mol⁻¹ relativ gut mit dem Wert aus der GPC-Analyse überein. Einzig der Wert für die Polydispersität ist mit 1.1 ($\bar{M}_w = 4000$ g·mol⁻¹) zu klein. Dies kann aber auf einen systematischen Fehler der MALDI-TOF-Analyse zurückgeführt werden, da bevorzugt niedermolekulare Fraktionen der Molmassenverteilung detektiert werden. [171]

Abbildung 12.6 ist die Durchlässigkeit der wässrigen Lösung des Me- β -CD-Polymerkomplexes **P119a** in Abhängigkeit der Temperatur gezeigt. Während der Erwärmungsphase kann man erkennen, dass sich die Durchlässigkeit bei 65 °C (± 3 °C)

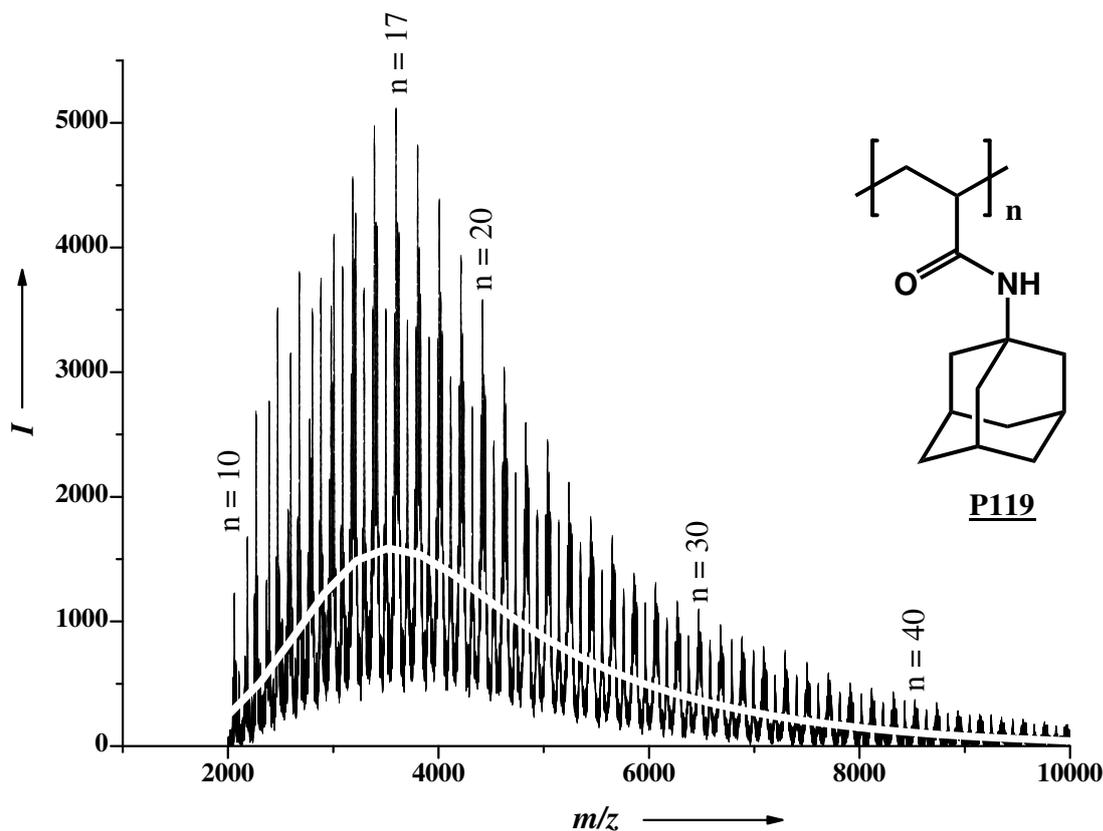


Abb. 12.4.: MALDI-TOF-Massenspektrum des Polymeren **P119**

von nahezu 100 % auf 0% verändert. Es ist hierbei wichtig, dass der Trübungspunkt abhängig von der Gesamtkonzentration des Systems ist.^[170] Während der Abkühlphase des wasserunlöslichen Polymeren **P119** kommt es nicht zur Wiederherstellung des Komplexes. Allerdings kann nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur oder darunter beobachtet werden, dass sich das Polymer wieder vollständig löst.

Vermutlich liegt dies an der schwierig zugänglichen Adamantanseitengruppe, die direkt an der Hauptkette des Polymeren sitzt, so dass die Komplexierung durch Me- β -CD ein langsamer Prozess ist (Abbildungen 12.6 und 12.5 und Schema 60). Der Komplexierungs- und Abfädelvorgang des Polymeren ist vor allem entropisch induziert. Der Monomer-Komplex **119a** bleibt bis zu 100 °C aufgrund der relativ hohen Beweglichkeit in wässriger Lösung stabil. Demgegenüber kommt es durch das Abfädeln der Me- β -CD-Einheiten vom Polymer oberhalb der T_{krit} zu einer Erhöhung der Beweglichkeit des Gesamtsystems.

Die temperaturabhängige Startgeschwindigkeit der Polymerisation v_0 wurde im Sinne einer Reaktion erster Ordnung bestimmt. Hierfür wurde der Restmonomergehalt gegen die Reaktionszeit aufgetragen und v_0 als Steigung der Regressionsgeraden bestimmt (Tabelle 12.3). Es bleibt festzustellen, dass im Falle der Polymerisationen unterhalb der T_{krit} die Polymerisationslösung klar blieb (Abbildung 12.7 schwarze Punkte)

12.2 Polymerisation von CD-komplexiertem Adamantylacrylamid

Tabelle 12.3.: Ergebnisse der kinetischen Untersuchung der Polymerisation des Cyclodextrinkomplexes **119a** in Gegenwart von 1 mol-% VA044 in Wasser bei verschiedenen Temperaturen

$T_{\text{Polymerisation}} [^{\circ}\text{C}]$	$v_0 [\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}]$	$\overline{M}_n^{a,b}$	$\overline{M}_w/\overline{M}_n$	$T_{\text{Trübung}} [^{\circ}\text{C}]$	$T_g [^{\circ}\text{C}]$
50	1.21	3500	2.00	65	209
55	2.46	1800	2.50	65	201
60	2.79	1900	2.50	65	196
65	5.80	1800	2.50	65	197
75	11.20	1500	2.50	65	194
80	13.71	1800	2.50	65	201
90	18.50	2000	2.50	65	198

^a [$\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$]

^b wurde mittels GPC mit Polystyrolstandards in THF bei 25°C bestimmt

und bei Erreichen bzw. Überschreiten von T_{krit} das Polymer während der Polymerisation ausfiel (Abbildung 12.7 rote Punkte).

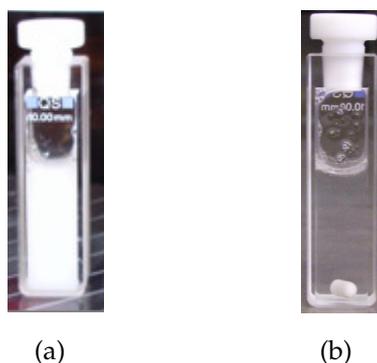


Abb. 12.5.: Me-β-CD-Polymerkomplex **P119a**

in Wasser:

a) direkt nach Trübungsmessung

b) nach weiteren 12 h Rühren bei Raumtemperatur

Abbildung 12.7 zeigt den Eyring-Plot. Hierzu wurde $v_0\cdot T$ logarithmisch gegen die absolute Temperatur aufgetragen. Diese Auftragung zeigt ebenfalls, dass unterhalb von T_{krit} das Polymer komplett als Komplex in Lösung bleibt, wohingegen oberhalb von T_{krit} das Polymer während der Polymerisation ausfällt. Im Idealfall zeigt der Eyring-Plot eine Gerade über den gesamten Verlauf. Hier ist deutlich zu erkennen, dass es zwei lineare Bereiche gibt. Dies deutet klar darauf hin, dass es zwei unterschiedliche Reaktionsmechanismen für die Polymerisationsreaktion gibt. Für die beiden linearen

Bereiche lassen sich lineare Regressionen durchführen, die sich erstaunlicher Weise bei $T=69^{\circ}\text{C}$ ihren Schnittpunkt aufweisen, der nahezu identisch mit der aus der Trübungsmessung ermittelten $T_{\text{krit}}=65^{\circ}\text{C}$ übereinstimmt (Abbildung 12.6).

Unter Berücksichtigung der Arrhenius-Gleichung kann die Aktivierungsenergie des Gesamtsystems ober- und unterhalb der kritischen Temperatur T_{krit} als Steigung der Regressionsgeraden des Eyring-Plots (Abbildung 12.7) bestimmt werden. Im Falle der Polymerisation oberhalb von T_{krit} wurde eine Aktivierungsenergie von $44.4\text{ kJ}\cdot\text{Mol}^{-1}$, im Falle der Polymerisation unterhalb von T_{krit} eine Aktivierungsenergie von $85\text{ kJ}\cdot\text{Mol}^{-1}$

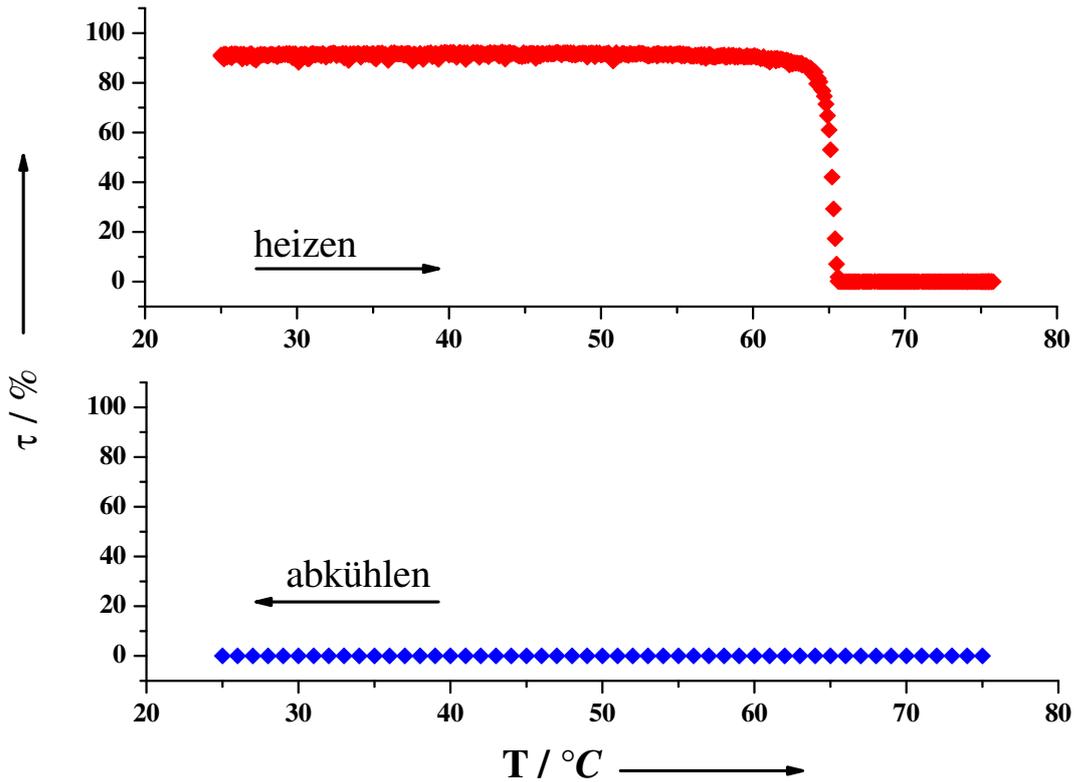
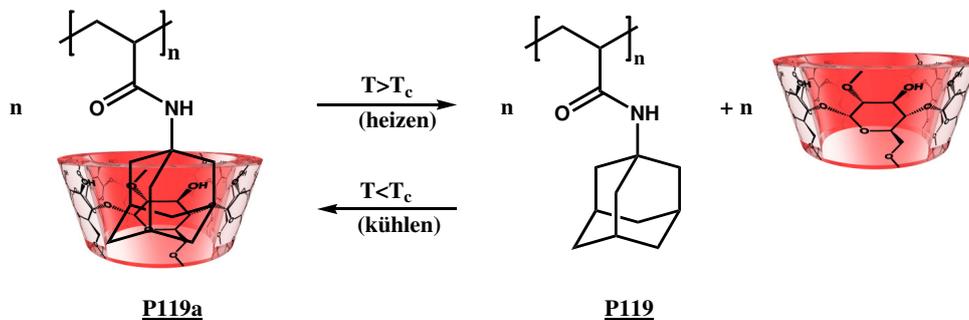


Abb. 12.6.: Lichtdurchlässigkeit τ einer Lösung Me- β -CD-komplexierten Polymers **P119a** aufgetragen gegen die Temperatur T während des Aufheizens und Abkühlens ($c = 30 \text{ g/L}$)

bestimmt. Dies bedeutet, dass die Fällungspolymerisation ($T > T_{\text{krit}}$) relativ zur Lösungspolymerisation ($T < T_{\text{krit}}$) schneller verläuft. Dies liegt vermutlich daran, dass durch die Fällung der Makroradikale die Rekombination selbiger untereinander bedingt durch die geringe Diffusion stark unterdrückt ist. Demgegenüber ist die Kettenwachstumsreaktion nicht unterdrückt, da die Diffusion der Monomere zu den Makroradikalen immer noch gewährleistet ist. Die logische Konsequenz ist eine erhöhte Polymerisationsrate.



Schema 60: Temperaturabhängiges reversibles Abfädeln von Me- β -CD von der sterisch anspruchsvollen Adamantylseitengruppe des Polymers während des Aufwärmprozesses.

12.2 Polymerisation von CD-komplexiertem Adamantylacrylamid

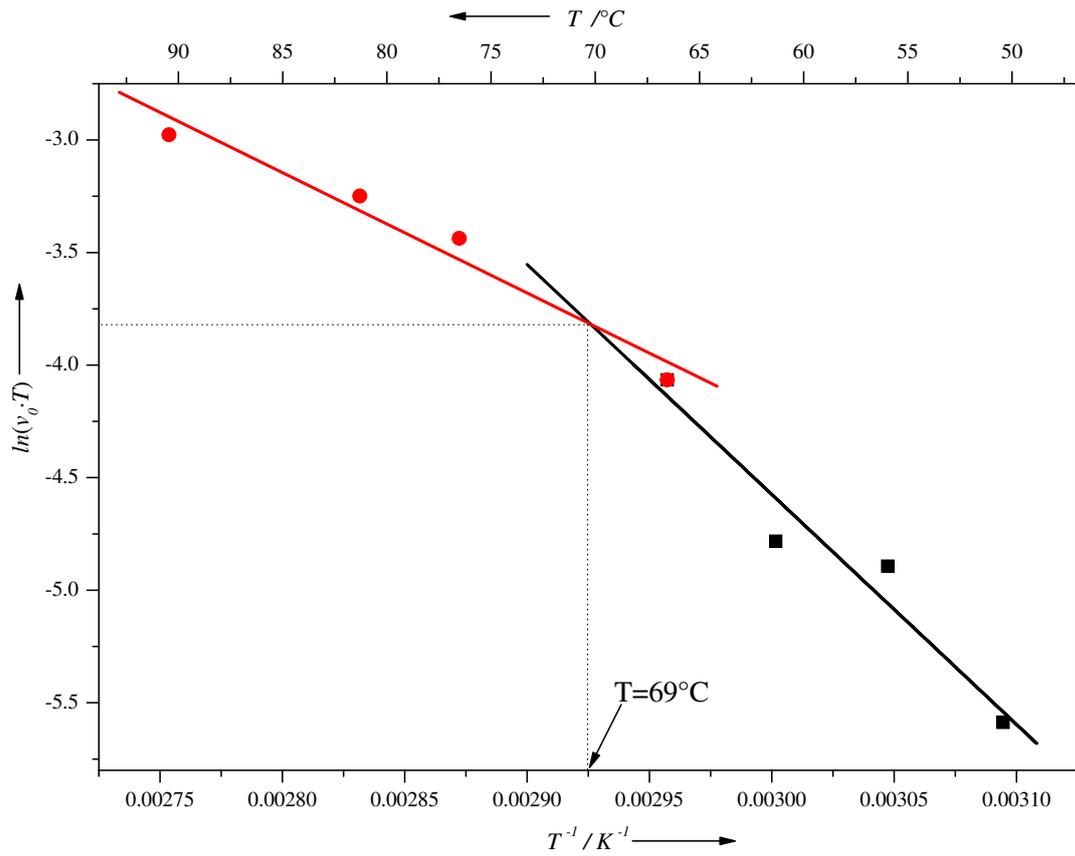


Abb. 12.7.: Logarithmische Auftragung der Anfangsgeschwindigkeiten der Polymerisation des Me β -CD-Komplexes **119a** mit VA044 als Initiator gegen die reziproke absolute Temperatur

12.3. Elektrosponnen von adamantylhaltigen Polymeren

Elektrosponnen ist eine einfache Methode um aus Polymerlösungen Polymerfasern mit einem Durchmesser zwischen 40-2000 nm zu spinnen.

Der prinzipielle Aufbau eines Elektrosponn-Apparates ist in Abbildung 12.8 gezeigt. Die Polymerprobe wird hierzu in einem geeigneten Lösungsmittel in ausreichender Konzentration gelöst in einer Spritze mit Metallkanüle gegeben. Durch Anlegen einer Hochspannung zwischen 10-60 kV kommt es, während die Polymerlösung über einen Motor definiert aus der Spritze hinausgedrückt wird, an der Austrittsstelle der Kanüle zur Ausbildung eines sog. Taylor-Konus. Bei ausreichender Spannung bildet sich ein Jet bestehend aus Polymerlösung aus, der zum Ladungsausgleich auf die Gegenkathode beschleunigt wird. Währenddessen verdampft das Lösungsmittel und man erhält feine Fasern. Die so erhaltenen Fasern finden vor allem als Filtermaterialien Verwendung. Problematisch bei dem Prozess des Elektrosponnens ist, dass man aus Sicherheitsgründen bevorzugt Polymere aus wässrigen Lösungen verspinnt. Bedingt durch die besonderen Lösungseigenschaften adamantylhaltiger Polymere in Gegenwart von Me- β -CD könnte es gelingen, prinzipiell wasserunlösliche Polymere aus einem wässrigen System zu verspinnen.

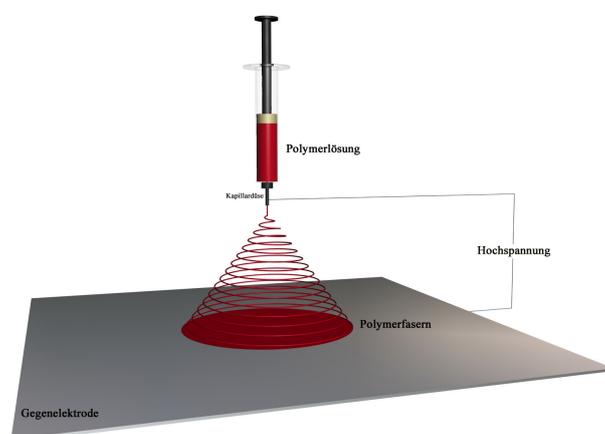
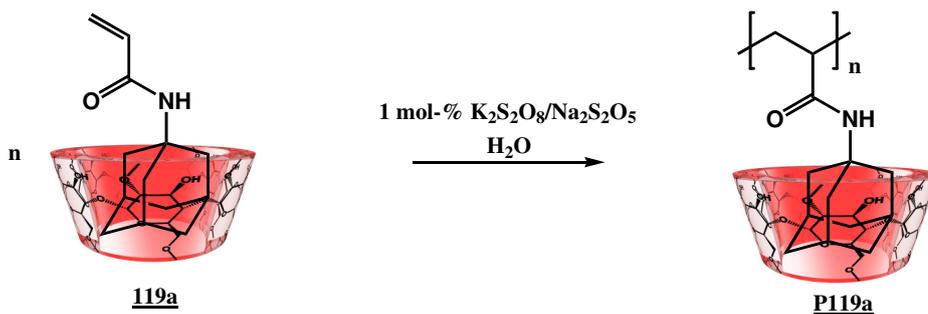


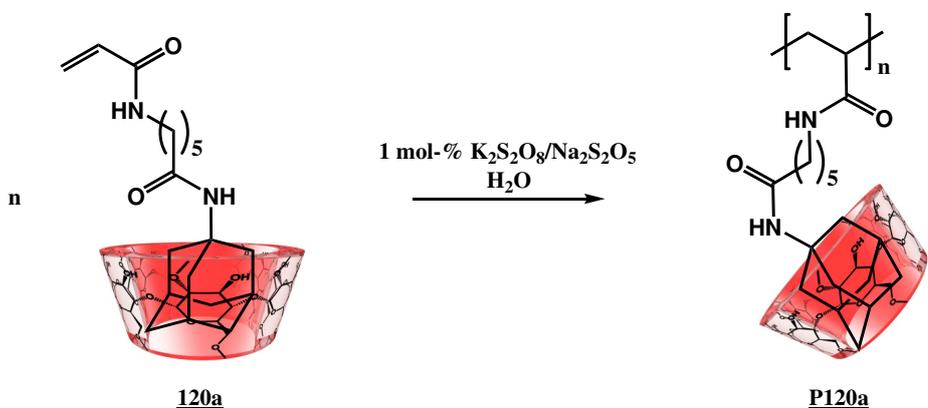
Abb. 12.8.: Schematischer Aufbau einer Apparatur für das Elektrosponnen

Hierzu werden zunächst die Monomere **119** und **120** durch Zugabe einer wässrigen Me- β -CD-Lösung gelöst und gemäß Schema 61 und 62 in Gegenwart von 1 mol-% des wasserlöslichen Redoxinitiators bei Raumtemperatur polymerisiert. Die Bedingungen und die Ergebnisse der GPC-Untersuchung sind in Tabelle 12.4 zusammengefasst. Für das Polymer **P119** erhält man durch GPC-Untersuchungen ein mittleres Zahlenmittel von rund 2500 g/mol, was einem Polymerisationsgrad von ungefähr 10 entspricht. Der Polymerisationsgrad von Polymer **P120** ist bei einem mittleren Zahlenmittel von ca. 11000 g/mol mit ungefähr 30 schon wesentlich höher.

12.3 Elektrosponnen von adamantylhaltigen Polymeren



*Schema 61: Polymerisation des Cyclodextrinkomplexes **119a** in Gegenwart von 1 mol-% Redoxinitiator in Wasser*



*Schema 62: Polymerisation des Cyclodextrinkomplexes **120a** in Gegenwart von 1 mol-% Redoxinitiator in Wasser*

Die Polymerlösungen werden ohne weitere Behandlung direkt versucht, zu verspinnen. Bei Polymer **P119a** zeigte sich, dass es nicht zu der Ausbildung eines kontinuierlichen Jets kam, sondern dass sich anstelle von Polymerfasern feine Tröpfchen auf der Probenoberfläche ausbilden. Dies wird in den Abbildungen 12.9a-c, in denen zwei unterschiedliche Ausschnitte der besponnenen Probenoberfläche im Vergleich mit der dritten, unbehandelten Aluminiumoberfläche (Abbildung 12.9c) gezeigt werden, sichtbar. Vermutlich kommt es infolge der zu geringen Kettenlänge des Polymeren und der dadurch bedingten geringen Viskosität zu einem Abreißen des Jets, was letztendlich in Elektrospray resultiert.

Ähnlich wie bei Polymer **P119a** beobachtet man auch für die Polymerlösung **P120a**, die ebenfalls ohne weiter Behandlung versponnen wird, dass sich kein kontinuierlicher Jet ausbildet, sondern dass es zu Elektrospraying kommt. Dies wird durch die Abbildungen 12.10 a-c gezeigt, bei Abbildung 12.10c handelt es sich wiederum um den unbeschichteten Ausschnitt der Aluminiumoberfläche. Man erhält eine durch fein verteilte Tröpfchen beschichtete Oberfläche.

Tabelle 12.4.: Polymerisation der Cyclodextrinkomplexe **119a** und **120a**

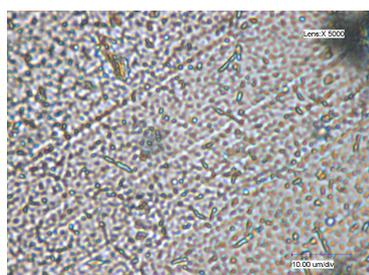
Monomer [mmol] ^a	In ^b [mol-%]	T [°C]	\overline{M}_n ^{c,d}	$\overline{M}_w/\overline{M}_n$
119 (9.74)	1	25	2.5	1.5
120 (6.28)	1	25	10.5	1.6

^a Stöchiometrisches Verhältnis Monomer : Me- β -CD = 1:1

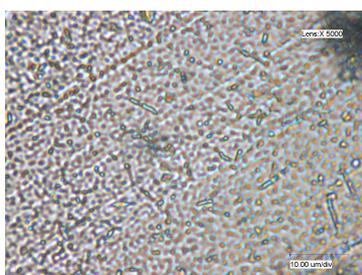
^b K₂S₂O₈, Na₂S₂O₅

^c $\times 10^3$ [g · mol⁻¹]

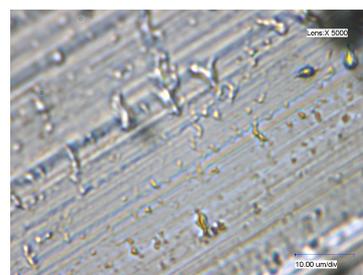
^d wurde mittels GPC mit Polystyrolstandards in THF bei 25°C bestimmt



(a) Polymerspray auf Alufolie

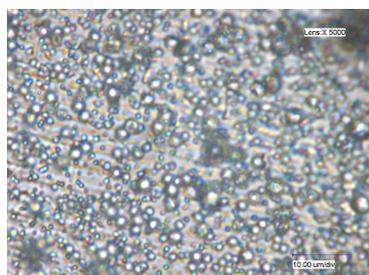


(b) Polymerspray auf Alufolie

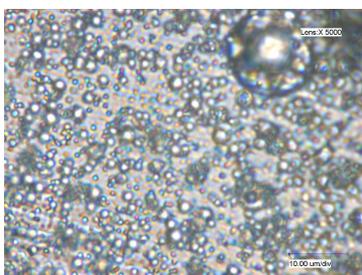


(c) Kontrolle ohne Polymer

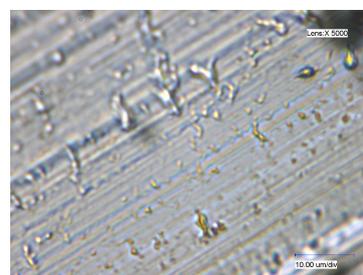
Abb. 12.9.: Lichtmikroskopische Aufnahmen nach den Elektrosponnversuchen des Polymer **P119a**



(a) Polymerspray auf Alufolie



(b) Polymerspray auf Alufolie



(c) Kontrolle ohne Polymer

Abb. 12.10.: Lichtmikroskopische Aufnahmen nach den Elektrosponnversuchen des Polymeren **P120a**

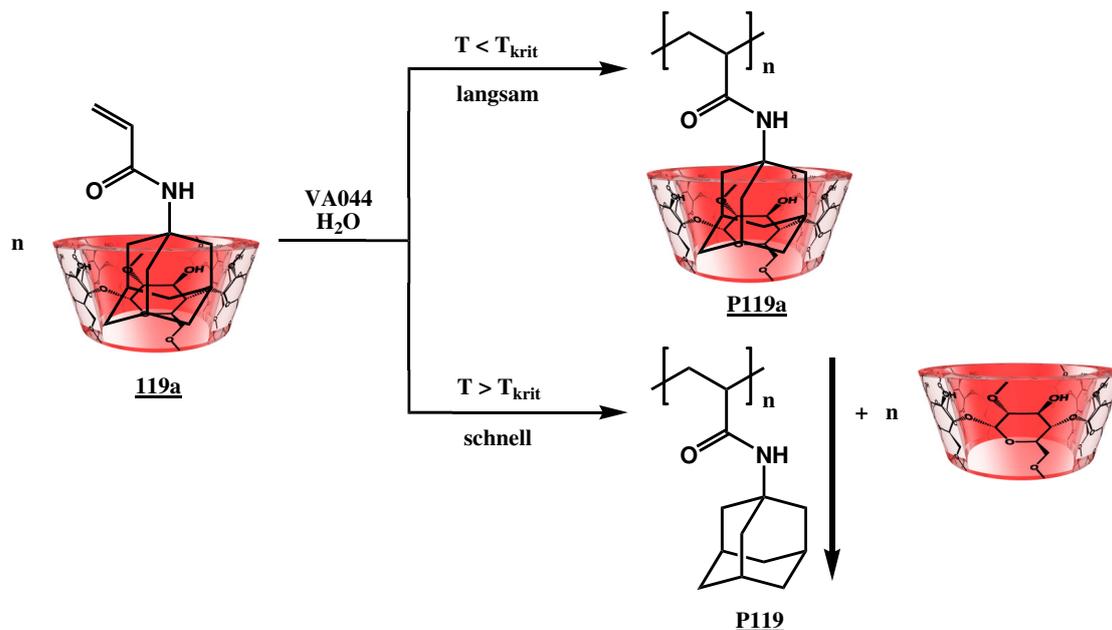
13

Zusammenfassung und Ausblick

- Teil III

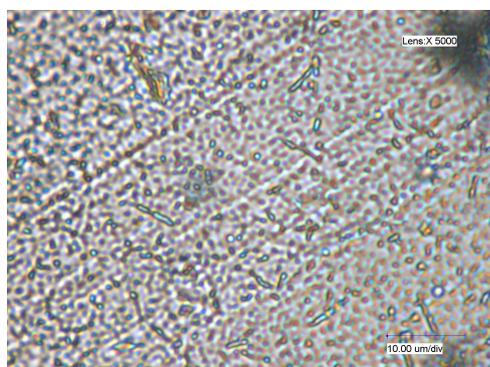
Es konnte gezeigt werden, dass Me- β -CD komplexierte Monomere über den freien radikalischen Mechanismus aus der wässrigen Phase mittels eines wasserlöslichen Azoinitiators polymerisiert werden können. Durch die Untersuchung der Abhängigkeit des Polymerisationsgrades von der Initiatorkonzentration wurde am Beispiel der Polymerisation des Me- β -CD-Styrol-Komplexes gezeigt, dass auch hier die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie für die klassische Lösungspolymerisation gelten. Durch die logarithmische Auftragung von Polymerisationsgrad gegen die Initiatorkonzentration wurde eine Gerade erhalten, deren Steigung mit 0.5 bestimmt und damit die Beziehung $P_n^{-1} \propto [I]^{0.5}$ bestätigt wurde.

Das System Me- β -CD/Poly(*N*-Adamantylacrylamid) zeigt besondere Lösungseigenschaften. So kommt es in wässrigen Lösungen zur Entmischung, sobald eine bestimmte kritische Temperatur überschritten wird. Es wurde nun untersucht, wie die Polymerisation des Me- β -CD/Monomer-Komplexes bei Temperaturen unterhalb und oberhalb der kritischen Temperatur genau verläuft. Hierzu wurden kinetische Untersuchungen durchgeführt, bei denen die Anfangsgeschwindigkeit der Polymerreaktion im Sinne einer Reaktion erster Ordnung bestimmt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass die Polymerisation nach freiem radikalischen Mechanismus unterhalb der kritischen Temperatur nach einem Lösungspolymerisationsmechanismus verläuft, während man oberhalb der kritischen Temperatur eine Fällungspolymerisation beobachtet. Aus den jeweiligen Anfangsgeschwindigkeiten der Polymerisation wurde der Eyring-Plot erstellt. Die Auftragung zeigt, dass die Polymerisation nach zwei unterschiedlichen Mechanismen verlaufen. Aus dem Eyring-Plot wurden die zugehörigen Aktivierungsenergien nach der Arrhenius-Gleichung berechnet. Es konnte dadurch erstmalig gezeigt werden, dass die Fällungspolymerisationen schneller verlaufen als Lösungspolymerisationen.

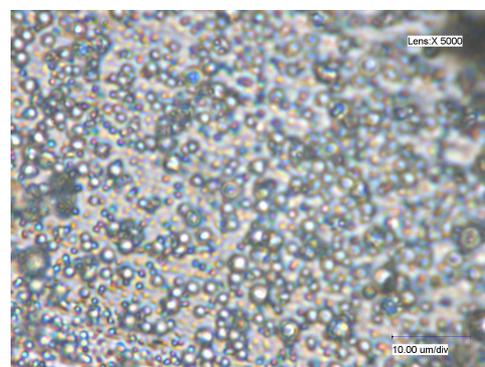


Schema 63: Polymerisation von Me-β-CD-komplexiertem Adamantylacrylamid (**119a**) bei verschiedenen Temperaturen in Gegenwart von 1 mol-% VA044 in Wasser

In letzten Teil wurden die wasserlöslichen Me-β-CD-Komplexe **119a** und **120a** nach einem freien radikalischen Mechanismus in Gegenwart von 1 mol-% des wasserlöslichen Redoxinitiatorsystems bestehend aus K₂S₂O₈ und Na₂S₂O₅ bei Raumtemperatur polymerisiert. Diese Polymerlösungen wurden dann in Kooperation mit Prof. Greiner an der Universität Marburg auf ihre Eignung für das Elektrospinnen hin untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass beide sich Polymerlösungen nicht verspinnen lassen, was auf die zu geringen Polymerisationsgrade zurückzuführen ist. Man erhielt in beiden Fällen eine mit feinen Polymertröpfchen gleichmäßig überzogene Oberfläche (Abbildungen 13.1 a und b).



(a) Polymerspray von **P119a** auf Alufoleie



(b) Polymerspray von **P120a** auf Alufoleie

Abb. 13.1.: Lichtmikroskopische Aufnahmen nach den Elektrospinnversuchen der Polymere **P119a** und **P120a**

In zukünftigen Arbeiten können die in dieser Arbeit verwendeten adamantanhaltigen Acrylamide kontrollierten radikalischen Polymerisationsmethoden unterzogen werden, um definierte Kettenlängen und hohe Polymerisationsgrade zu erhalten. Zusätzlich können in zukünftigen Arbeiten die in Abbildung 13.2 Monomere hergestellt werden.

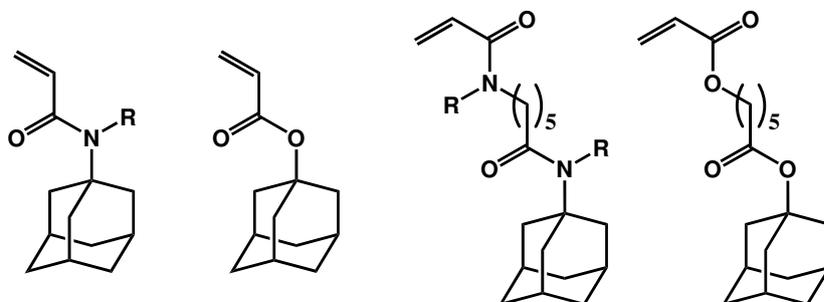


Abb. 13.2.: Neue Monomere, die hergestellt werden können, um definierte Kettenlängen über anionische Polymerisationen damit durchzuführen

Diese würden sich für anionische Polymerisation eignen, wodurch man in der Lage wäre, gezielt die Polymerisationsgrade einzustellen. Es könnten dann Untersuchungen erfolgen, bei der der Einfluss der Kettenlänge auf die kritische Lösungstemperatur in Wasser in Gegenwart von Me- β -CD studiert werden kann. Weiterhin wäre man in der Lage die Polymerketten so lang zu gestalten, dass durch Elektrospinning Fasern erhalten werden können.

14 Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit bestand das Ziel darin, neue hydrolysestabile vernetzend polymerisierende Monomere herzustellen, die für den Einsatz als Additive für Zahnfüllmaterialien in Frage kommen sollten. Es wurde eine Reihe an verschiedenen Amiden hergestellt. Weiterhin wurden hydroxyfunktionalisierte Bisacrylamide hergestellt. An einigen dieser hydroxyfunktionalisierten Bisacrylamid-Monomeren wurden durch Verwendung unterschiedlicher Reagenzien und Katalysatoren Phosphorylierungsversuche durchgeführt und ein Bisacrylamid-Monophosphat und einige Bisacrylamid-Phosphocholine hergestellt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Anwendung von Mikrowellenstrahlung bei der Synthese polymerisierbarer Amide untersucht. Es wurde gezeigt, dass innerhalb kurzer Bestrahlungsdauer verschiedene *N*-substituierte (Meth)acrylamide in hoher Reinheit aus (Meth)acrylsäure und primären zugehörigen Aminen ohne vorherige Aktivierung der Edukte erhalten werden. Weiterhin wurde gezeigt, dass man Copolymere erhält, wenn man die Amidierungsreaktion in Gegenwart von einem Azoninitiator durchführt. Daraufhin wurden unterschiedliche vernetzend polymerisierende Acrylamide durch Reaktion von Acrylsäure mit *N*-Allylamin und *N,N*-Diallylamin in der Mikrowelle hergestellt und der Einfluss der Strahlungsdauer und -intensität näher untersucht. Es stellte sich heraus, dass man durch Variation der Strahlungsdauer und/oder -intensität gezielt die Produktzusammensetzung beeinflussen kann.

Im letzten Teil der Arbeit wurde am Beispiel von Me- β -CD-komplexiertem Styrol gezeigt, dass für Polymerisationen in Gegenwart von Cyclodextrin die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie für klassische Lösungspolymerisationen gelten. Es wurde der Zu-

sammenhang zwischen dem Polymerisationsgrad und der Initiatorkonzentration bestimmt und die Beziehung $P_n^{-1} \propto [I]^{0.5}$ bestätigt. Am Beispiel eines *pseudo*-LCST-Systems wurde dann ober- und unterhalb der kritischen Lösungstemperatur die Polymerisationskinetik hinsichtlich der Anfangsgeschwindigkeit der Polymerisationsreaktion untersucht. Es wurden zwei unterschiedliche Polymerisationsmechanismen gefunden, unterhalb der kritischen Temperatur findet eine Lösungspolymerisation statt, während oberhalb der kritischen Temperatur eine Lösungsfallungspolymerisation beobachtet wird. Durch logarithmische Auftragung erhielt man den Eyring-Plot, aus dem man die beiden Aktivierungsenergien der jeweiligen Polymerreaktionen bestimmen konnte. Die Untersuchung zeigt, dass Lösungspolymerisationen langsamer verlaufen als die Fällungspolymerisationen.

15 Experimenteller Teil

15.1. Chemikalien und Lösungsmittel

Die hier verwendeten Chemikalien wurden von den bekannten Chemikalienherstellern, wie Acros, Fluka, Merck oder Aldrich bezogen und ohne weiter Aufreinigung eingesetzt. β -CD und statistisch methyliertes β -CD (Me- β -CD) wurde in pharmazeutischer Qualität von der Wacker Chemie AG bezogen und vor der Verwendung im Vakuum getrocknet. Lösungsmittel wurden entweder in p.a. Qualität bezogen oder in technischer Reinheit und zuvor durch Destillation gereinigt. Bei Bedarf wurden die Lösungsmittel nach Standardverfahren getrocknet und über Molekularsieb und unter Argon aufbewahrt.

Das Monomer **120** wurde von O. Kretschmann zur Verfügung gestellt. Die Synthese ist hier beschrieben. ^[172]

15.2. Apparatives

¹H-NMR-Spektroskopie

Bruker Avance DRX 200 (200 MHz)

Varian VXR 300 (300 MHz)

Bruker Avance DRX 500 (500 MHz)

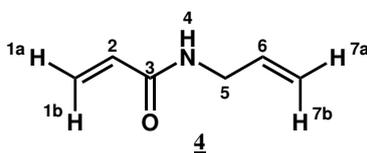
¹³C-NMR-Spektroskopie

Bruker Avance DRX 500 (125 MHz)

Varian VXR 300 (75 MHz)

³¹ P-NMR-Spektroskopie	Bruker Avance DRX 200 (81 MHz) Bruker Avance DRX 500 (202 MHz)
IR-Spektroskopie	Nicolet FT-IR-5SXB (Diamant)
C,H,N-Elementaranalyse	Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Massenspektrometrie	Finnigan INCOS 50: CI (NH ₃) Varian MAT 8200: FAB, EI Bruker Esquire 3000: ESI Varian MAT 311A (70 eV): EI MALDI-TOF
Schmelzpunktbestimmung	Büchi 510, Büchi Melting Point B-545
Säulenchromatographie	Kieselgel 60 (230-240 Mesh ASTM) von Merck Aluminiumoxid neutral
Dünnschichtchromatographie	Kieselgel 60 F ₂₅₄ auf Aluminiumfolie (Merck) RP-18 F ₂₅₄ auf Aluminiumfolie (Merck)
Dosierung	Hamilton, gasdichte Spritzen Infors AG, Perfusor Precidor HAT
Elektrospinning	Arbeitskreis Prof. Dr. A. Greiner Philipps-Universität Marburg

15.3. Synthesen

15.3.1. Synthese von *N*-Allylacrylamid (**4**)

In einem 500 mL Einhalskolben werden 24.8 g (0.434 mol) Allylamin (**2**) in 300 mL trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt und im Eisbad abgekühlt. In der Kälte werden 18.8 g (0.200 mol) frisch destilliertes Acrylsäurechlorid (**1**) gelöst in 50 mL Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Anschließend wird bei Raumtemperatur 24 h nachgerührt. Die Reaktionslösung wird danach über wenig Kieselgel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das ölige Produkt wird im Ölpumpenvakuum über eine kurze Vigreuxkolonne destilliert.

Ausbeute: 39.5 g (83 % d. Th.)
 Aussehen: farblose Flüssigkeit
 Sdp: 73-79 °C bei $2 \cdot 10^{-2}$ mbar

EA C_6H_9NO (111.14) [%]:

berechnet: C: 64.84 H: 8.16 N: 12.60 O: 14.40

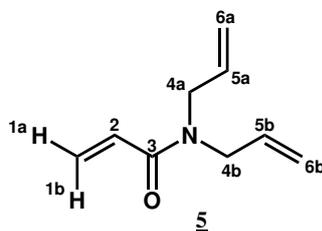
gefunden: C: 64.53 H: 7.98 N: 12.44

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 3.94 (tt, 2H, 5-H, $^3J_{HH} = 5.67$ Hz, $^4J_H = 1.58$ Hz), 5.12 (dq, 1H, $^4J_H = 1.58$ Hz, $^3J_H = 17.02$ Hz, 7a-H), 5.19 (dq, 1H, $^4J_H = 1.42$ Hz, $^3J_H = 10.25$ Hz, 7a-H) 5.63 (dd, 1H, $^2J_H = 9.46$ Hz, $^3J_H = 2.52$ Hz, 1a-H) 5.80-5.88 (m, 1H, 6-H), 6.22 (dd, 1H, $^2J_H = 9.46$ Hz, $^3J_H = 17.02$ Hz, 1b-H) 6.28 (dd, 1H, $^3J_H = 17.02$ Hz, $^3J_H = 2.52$ Hz, 2-H), 6.80 (s, 1H, 4-H)

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 42.35 (C5), 116.72 (C7), 126.68 (C1), 131.30 (C2), 134.37 (C6), 166.17 (C3)

FT-IR (diamant) [cm^{-1}]: 3272(s), 3078(m), 1656(s), 1624(s), 1539(s), 1406(s), 1313(w), 1241(s), 984(m), 956(w), 917(m), 806(w), 699(w)

MS(EI): (M+H) bei $m/z = 111$ [I = 17%]

15.3.2. Synthese von *N,N*-Diallylacrylamid (**5**)

In einem 250 mL Einhalskolben werden 24.0 g (0.25 mol) Diallylamin (**3**) in 100 mL trockenem Methylenchlorid vorgelegt. In der Kälte werden 9.51 g (0.1 mol) Acrylsäurechlorid (**1**) langsam zugetropft. Anschließend wird bei Raumtemperatur 24 h nachgerührt. Der Rückstand wird dann zweimal mit jeweils 100 mL 1N Salzsäurelösung und einmal mit 100 mL Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im Ölpumpenvakuum über eine kurze Vigreuxkolonne destilliert.

Ausbeute: 11.03 g (73 % d. Th.)
 Aussehen: farblose Flüssigkeit
 Sdp: 65 °C bei $6.3 \cdot 10^{-2}$ mbar

EA C₉H₁₃NO (151.21) [%]:

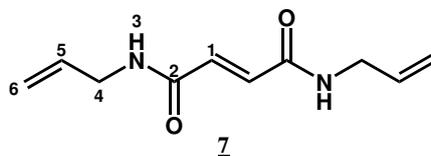
berechnet:	C: 71.49	H: 8.67	N: 9.26	O: 10.58
gefunden:	C: 71.03	H: 8.55	N: 9.44	

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.95 (d, 2H, ³J_H = 5.6 Hz, 4a-H), 3.99 (d, 2H, ³J_H = 4.45 Hz, 4b-H), 5.09-5.18 (m, 4H, 6a,b-H), 5.68 (dd, 1H, ²J_H = 2.5 Hz, ³J_H = 10.4 Hz, 1a-H), 5.73-5.87 (m, 2H, 5a,b-H), 6.16 (dd, 1H, ²J_H = 2.5 Hz, ³J_H = 16.7 Hz, 1b-H), 6.65 (dd, ³J_H = 10.4 Hz, ³J_H = 16.7 Hz, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 49.04 (C-4b), 50.05 (C-4a), 117.33 (C-6b), 118.20 (C-6a), 128.77 (C-2), 129.53 (C-1), 134.79 (C-5b), 135.38 (C-5a), 166.28 (C-3)

FT-IR (diamant) [cm⁻¹]: 3082(w), 3012(w), 2983(w), 2917(w), 2161(w), 2032(w), 1974(w), 1650(s), 1613(s), 1464(m), 1437(s), 1414(s), 1359(w), 1276(w), 1221(s), 1193(w), 1138(w), 1059(w), 979(m), 956(m), 921(m), 794(m)

MS(FAB): (M+H) bei *m/z* = 151 [I = 18%]

15.3.3. Synthese von *N,N'*-Diallylfumarsäurediamid (**7**)

In einem 500 mL Dreihalskolben werden 4.91 g (50 mmol) Allylamin (**2**) inert im Stickstoffgegenstrom in 250 mL trockenem Methylenchlorid vorgelegt. Das Gemisch wird im Ethanol-Trockeneis-Kältebad gekühlt. In der Kälte werden 1.57 g (10 mmol) Fumarsäuredichlorid (**6**) langsam zugetropft, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Anschließend wird bei Raumtemperatur 24 h nachgerührt. Die Reaktionslösung wird danach dreimal mit je 100 mL wässriger 1N-Salzsäurelösung und dreimal mit je 100 mL einer kaltgesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.25 g (85 % d. Th.)

Aussehen: farblose Kristalle

Smp: 275-276 °C

EA $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (194.23) [%]:

berechnet: C: 61.84 H: 7.27 N: 14.42 O: 16.47

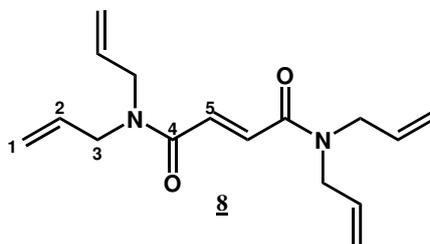
gefunden: C: 61.93 H: 7.24 N: 14.48

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , TMS) δ [ppm]: 3.80 (m, 4H, 4-H), 5.06-5.17 (m, 4H, 6-H), 5.78-5.85 (m, 2H, 5-H), 6.88 (s, 2H, 1-H) 8.54 (t, 2H, 3-H, $^3J_{\text{HH}} = 5.68$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6 , TMS) δ [ppm]: 39.69 (C4), 114.05 (C6), 131.26 (C5), 133.39 (C1), 162.18 (C2)

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 3277 (s), 3081 (m), 3006 (w), 2954 (w), 1625 (s), 1552 (s), 1447 (m), 1417 (m), 1356 (m), 1316 (m), 1250 (w), 1195 (m), 1143 (w), 1022 (w), 986 (s), 922 (m), 706 (m)

MS(EI): (M+H) bei $m/z = 194$

15.3.4. Synthese von *N,N,N',N'*-Tetraallylfumarsäurediamid (**8**)

In einem 500 mL Dreihalskolben werden 49.1 g (0.500 mol) Diallylamin (**3**) inert im Stickstoffgegenstrom in 250 mL trockenem Methylenchlorid vorgelegt. Das Gemisch wird im Ethanol-Trockeneis-Kältebad gekühlt. In der Kälte werden 15.7 g (0.1 mol) Fumarsäuredichlorid (**6**) langsam zugetropft, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Anschließend wurde bei Raumtemperatur 24 h nachgerührt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt und der Rückstand zweimal mit jeweils 100 mL einer 1N Salzsäurelösung und einmal mit 100 mL Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt aus Petrolether (40/60) umkristallisiert.

Ausbeute: 11.03 g (73 % d. Th.)
 Aussehen: farblose Kristalle
 Smp: 46-47 °C

EA $C_{10}H_{14}N_2O_2$ (274.36) [%]:

berechnet: C: 70.04 H: 8.08 N: 10.21 O: 11.66

gefunden: C: 69.99 H: 8.25 N: 10.31

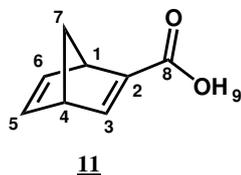
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 3.92-4.00 (m, 8H, 3-H), 5.07-5.17 (m, 8H, 1-H), 5.69-5.76 (m, 4H, 2-H), 7.26 (s, 2H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 48.96, 49.66 (C-3), 117.67, 118.17 (C-1), 132.16 (C-5), 133.01, 133.03 (C-2), 165.63 (C-4)

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 3081 (w), 2983 (w), 2926 (w), 2363 (w), 1645 (s), 1617 (s), 1466 (s), 1433 (s), 1408 (s), 1356 (m), 1298 (s), 1278 (m), 1185 (s), 998 (m), 972 (m), 947 (m), 913 (m), 758 (m)

MS(EI): (M+H) bei $m/z = 274$

15.3.5. Synthese von Bicyclo[2.2.1]hepta-2.5-dien-2-carbonsäure (11)



In einem 500 mL Einhalskolben werden 66.1 g (1.00 mol) frisch destilliertes Cyclopentadien (9) und 14.0 g (0.200 mol) Propiolsäure (10) vorgelegt, in 400 mL trockenem Chloroform gelöst und vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Für analytische Zwecke wird eine kleine Menge aus Wasser umkristallisiert, wobei die Temperatur des Wassers unter 80 °C gehalten wird.

Ausbeute: 25.6 g (94 % d. Th.)
 Aussehen: farblose Nadeln
 Smp: 94-96 °C

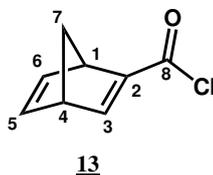
EA C₈H₈O₂ (136.15) [%]:
 berechnet: C: 70.57 H: 5.92 O: 23.50
 gefunden: C: 71.05 H: 5.93

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 2.16-2.25 (m, 2H, 7-H), 3.77-3.80 (m, 1H, 1-H), 3.93-3.95 (m, 1H, 4-H), 6.73 (ddd, 1H, ³J_H = 4.64 Hz, ³J_H = 3.14, ⁴J_H = 0.56 Hz, 6-H), 6.93 (ddd, 1H, ³J_H = 4.89 Hz, ³J_H = 3.26 Hz, ⁴J_H = 0.75 Hz, 5-H), 7.83 (dt, 1H, ³J_H = 3.26 Hz, ⁴J_H = 0.77 Hz, 3-H)

FT-IR (diamant) ν [cm⁻¹]: 3074(m), 2967(m), 2871(m), 2638(w), 2159(w), 1673(s), 1597(w), 1556(w), 1420(w), 1321(w), 1289(m), 1251(m), 1238(m), 1151(w), 1113(w), 1095(w), 1055(w), 1018(w), 908(w), 875(w), 849(w), 755(w), 727(w), 693(w)

MS(FAB): (M+H) bei m/z = 137

15.3.6. Synthese von Bicyclo[2.2.1]hepta-2.5-dien-2-carbonsäurechlorid (13)



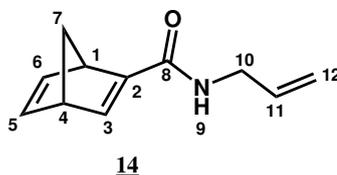
In einen mit Argon sekurierten 500 mL Dreihalskolben werden 25.6 g (0.188 mol) 11 in 300 mL trockenem Methylenchlorid gelöst und im Eisbad abgekühlt und 25.1 g (0.200 mol) Oxalsäuredichlorid (12) tropfenweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird bei Raumtemperatur weitere 16 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 26.9 g (87 % d. Th.)
 Aussehen: farblose Flüssigkeit
 Sdp: 48-50 °C bei $5 \cdot 10^{-2}$ mbar

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 2.12-2.21 (m, 2H, 7-H), 3.10 (m, 2H, 1-H, 4-H), 6.77 (dd, 1H, ³J_H = 3.3 Hz, ³J_H = 4.8 Hz, 5-H), 6.94 (dd, 1H, ³J_H = 3.1 Hz, ³J_H = 5.0 Hz, 6-H), 8.08 (td, 1H, ³J_H = 3.4 Hz, ⁴J_H = 0.9 Hz, 3-H),

MS(EI): (M+H) bei $m/z = 155$

15.3.7. Synthese von *N*-Allylbicyclo[2.2.1]hepta-2.5-dien-2-carbonsäureamid (14)



In einem 250 mL Einhalskolben werden 9.71 g (100 mmol) *N*-Allylamin (2) in 100 mL Chloroform gelöst und im Eisbad abgekühlt. In der Kälte werden 7.73 g (50 mmol) 13 langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Danach wird das Gemisch dreimal mit je 100 mL 1N Salzsäurelösung und dann dreimal mit je 100 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt und mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird aus Petrolether (60/80) umkristallisiert.

Ausbeute: 7.72 g (72 % d. Th.)

Aussehen: farbloser Feststoff

EA C₁₁H₁₃NO (175.23) [%]:

berechnet: C: 75.40 H: 7.48 N: 7.99 O: 9.13

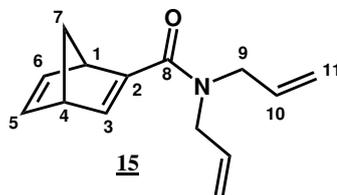
gefunden: C: 75.13 H: 7.22 N: 7.78

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 1.93-2.12 (m, 2H, 7-H), 3.90-3.98 (m, 1H, 10-H), 4.00-4.16 (m, 2H, 1-H, 4-H), 5.10-5.25 (m, 2H, 12-H), 5.80-6.02 (m, 1H, 11-H), 6.92-6.93 (m, 2H, 5-H, 6-H) 6.96-6.99 (m, 1H, 3-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 42.23 (C10), 50.11 (C4), 54.60 (C1), 72.07 (C7), 116.75 (C12), 133.89 (C11), 143.15 (C5, C6), 150.28 (C2), 153.45 (C3) 168.31 (C8)

MS(EI): (M+H) bei *m/z* = 176

15.3.8. Synthese von *N,N*-Diallylbicyclo[2.2.1]hepta-2.5-dien-2-carbonsäureamid (15)



In einem 250 mL Einhalskolben werden 9.70 g (100 mmol) *N,N*-Diallylamin (3) in 100 mL Chloroform gelöst und im Eisbad abgekühlt. In der Kälte werden 7.73 g (50 mmol) 13 langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Danach wird das Gemisch dreimal mit je 100 mL 1N Salzsäurelösung und dann dreimal mit je 100 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt und mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 4.61 g (43 % d. Th.)
 Aussehen: farblose Flüssigkeit
 Sdp: 105 °C bei $6.8 \cdot 10^{-2}$ mbar

EA $C_{14}H_{17}NO$ (215.29) [%]:

berechnet:	C: 78.10	H: 7.96	N: 6.51	O: 7.43
gefunden:	C: 77.43	H: 7.51	N: 6.33	

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 1.90-2.09 (m, 2H, 7-H), 3.71-2.97 (m, 4H, 9-H), 4.00-4.16 (m, 2H, 1-H, 4-H), 5.13-5.17 (m, 4H, 11-H), 5.74-5.81 (m, 2H, 10-H), 6.70-6.72 (m, 1H, 5-H), 6.89-6.90 (m, 1H, 6-H), 6.96-6.97 (m, 1H, 3-H)

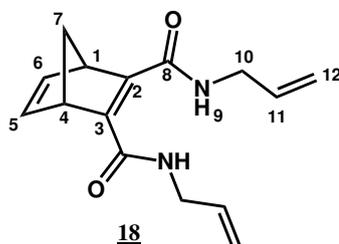
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 49.07 (C9), 51.34 (C4), 53.06 (C1), 117.02 (C11), 141.52 (C10), 143.43 (C6), 143.67 (C5), 144.23 (C3), 150.83 (C2), 168.68 (C8)

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 3072 (w), 2982 (m), 2935 (m), 2868 (m), 1621 (s), 1585 (s), 1554 (m), 1455 (m), 1409 (s), 1335 (w), 1298 (m), 1240 (s), 1195 (w), 1162 (w), 1111 (w), 1059 (w), 994 (w), 974 (w), 920 (m), 878 (w), 826 (w), 747 (w), 699 (w)

MS(EI): (M+H) bei $m/z = 216$

15.3.9. Synthese von *N,N'*-Bicyclo[2.2.1]hepta-2.5-dien-2-dicarbon säurdiallyldiamide

(**18**)



In einem 250 mL Einhalskolben werden 5.71 g (50 mmol) Acetylendicarbonsäure (**16**) vorgelegt und in 100 mL Chloroform gelöst und im Eisbad gekühlt. In der Kälte werden 6.30 g (50 mmol) Oxalsäuredichlorid (**12**) langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird Cyclopentadien zugegeben und über Nacht nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in einen Tropftrichter überführt und zu einer Lösung von 11.40 g (200 mmol) *N*-Allylamin (**2**) in 100 mL Chloroform langsam in der Kälte zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Danach wird das Gemisch dreimal mit je 100 mL 1N Salzsäurelösung und dann dreimal mit je 100 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt und mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird aus Petrolether (60/80) umkristallisiert.

Ausbeute: 8.65 g (67 % d. Th.)

Aussehen: farbloser Feststoff

EA $C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258.32) [%]:

berechnet: C: 69.74 H: 7.02 N: 10.84 O: 12.39

gefunden: C: 69.55 H: 6.85 N: 10.64

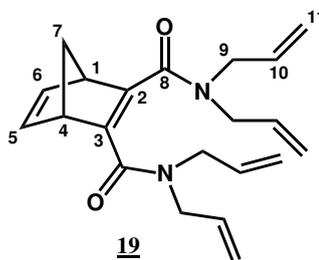
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD , TMS) δ [ppm]: 2.02-2.22 (m, 2H, 7-H), 3.91-3.95 (m, 4H, 10-H), 4.07-4.10 (m, 2H, 1-H, 4-H), 5.11-5.28 (m, 4H, 12-H), 5.82-6.01 (m, 2H, 11-H), 6.92-6.93 (m, 2H, 5-H, 6-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD , TMS) δ [ppm]: 42.19 (C9), 54.30 (C1, C4), 71.07 (C7), 116.57 (C11), 133.76 (C10), 142.15 (C5, C6), 153.28 (C2, C3), 164.31 (C8)

MS(EI): (M+H) bei $m/z = 258$

15.3.10. Synthese von Bicyclo[2.2.1]hepta-2.5-dien-2-dicarbonsäuretetraallylamide

(19)



In einem 250 mL Einhalskolben werden 5.71 g (50 mmol) Acetylendicarbonsäure (16) vorgelegt und in 100 mL Chloroform gelöst und im Eisbad gekühlt. In der Kälte werden 6.30 g (50 mmol) Oxalsäuredichlorid (12) langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird Cyclopentadien zugegeben und über Nacht nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in einen Tropftrichter überführt und zu einer Lösung von 19.4 g (200 mmol) *N,N*-Diallylamin (3) in 100 mL Chloroform langsam in der Kälte zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Danach wird das Gemisch dreimal mit je 100 mL 1N Salzsäurelösung und dann dreimal mit je 100 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt und mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird aus Petrolether (60/80) umkristallisiert.

Ausbeute: 7.27 g (43 % d. Th.)

Aussehen: farbloser Feststoff

EA C₂₁H₂₆N₂O₂ (338.44) [%]:

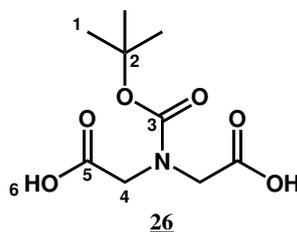
berechnet: C: 74.52 H: 7.74 N: 8.28 O: 9.45

gefunden: C: 74.32 H: 7.54 N: 8.13

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 2.02 (td, 1H, ³J_H = 1.4 Hz, ³J_H = 6.6 Hz, 7-H), 2.28 (td, 1H, ³J_H = 1.5 Hz, ³J_H = 6.4 Hz, 7-H), 3.66-4.04 (m, 10H, 1-H, 4-H, 9-H), 5.10-5.18 (m, 8H, 11-H), 5.63-5.75 (m, 4H, 10-H), 6.90 (m, 2H, 5-H, 6-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 46.33, 49.71 (C9), 54.36 (C1, C4), 72.26 (C7), 117.17, 117.53 (C11), 132.47, 133.72 (C10), 141.82 (C5, C6), 146.15 (C2, C3), 168.67 (C8)

MS(FAB): (M+H) bei *m/z* = 339 [I = 3.1%]

15.3.11. Synthese von BOC-Iminodiessigsäure (26)

In einen 500 mL Dreihalskolben werden 13.3 g (0.100 mol) Iminodiessigsäure (20) eingewogen und in 200 mL trockenem DMF suspendiert. Anschließend werden 30.4 g (0.3 mol) Triethylamin (24) zugegeben und im Ethanol-Trockeneis-Kältebad auf ca. -60°C abgekühlt. Im Stickstoffgegenstrom werden dann 24.1 g (0.1 mol) Di-*tert.*-butyldicarbonat (23) gelöst in ca. 50 mL DMF langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde in der Kälte später dann bei Raumtemperatur weitere acht Stunden nachgerührt. Daraufhin wird das Lösungsmittel abkondensiert, der Rückstand in 300 mL Ethylacetat aufgenommen und anschließend dreimal mit jeweils 100 mL 1N Salzsäurelösung extrahiert und einmal mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das ölige Rohprodukt wird dann mit 100 mL n-Hexan überschichtet und unter Rückfluß erhitzt. In der Hitze werden 25 mL Ethylacetat zugegeben, wobei sich sofort ein farbloser Feststoff bildete. Dieser wird nach Erkalten des Lösungsmittels abfiltriert und über Nacht über Phosphor(V)-oxid im Membranpumpenvakuum im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 19.4 g (83 % d. Th.)
 Aussehen: farbloser Feststoff
 Smp: 128-132 $^{\circ}\text{C}$

EA $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_6$ (233.22) [%]:

berechnet:	C: 46.35	H: 6.48	N: 6.01	O: 41.16
gefunden:	C: 46.28	H: 6.22	N: 5.87	

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , TMS) δ [ppm]: 1.36 (s, 9H, 1-H), 3.88 (s, 2H, 4a-H), 3.91 (s, 2H, 4b-H), 12.6 (s, br, 2H, 6-H)

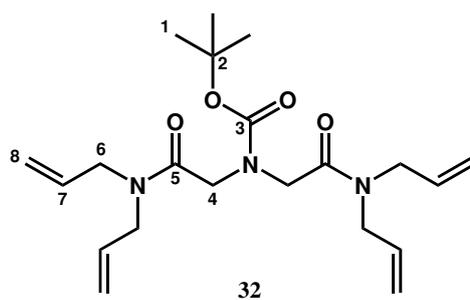
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6 , TMS) δ [ppm]: 28.14 (C1), 49.53, 50.06 (C4), 79.88 (C2), 155 (C3), 171.57, 171.59 (C5)

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 3115(s), 2979(s), 2945(s), 1768(m), 1723(s), 1648(s), 1461(s), 1436(m), 1407(s), 1368(s), 1343(m), 1309(w), 1284(m), 1227(s), 1163(s), 964(w), 911(m), 893(m), 854(m), 786(m), 686(w)

MS(FAB):

(<i>tert.</i> -Butyl)	bei $m/z = 57$	[I = 100%]
(M+H)	bei $m/z = 234$	[I = 6.2%]
(M+Na)	bei $m/z = 256$	[I = 34%]
(2·M+H)	bei $m/z = 489$	[I = 1%]
(2·M+Na)	bei $m/z = 511$	[I = 2%]

15.3.12. Synthese von *N,N,N',N'*-BOC-Iminodiessigsäuretetraallylamid (32)



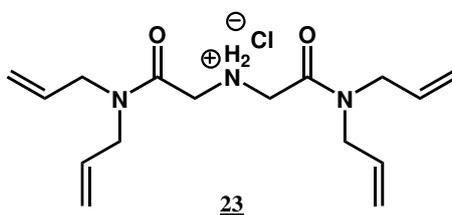
In einen 500 mL Dreihalskolben werden 10.6 g (45.0 mmol) BOC-Iminodiessigsäure (27) und 16.2 g (0.133 mol) DMAP (31) vorgelegt und in 400 mL trockenem Methylenchlorid gelöst. Unter Rühren werden 26.5 g (0.128 mol) DCC (30) und 12.2 g (0.125 mol) Diallylamin (3) hinzugegeben. Der Ansatz wird dann 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der ausgefallene Harnstoff abgesaugt und das Lösungsmittel abrotiert. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und der restliche Harnstoff abfiltriert. Die organische Phase wird dann dreimal mit je 100 mL 1N Salzsäurelösung, dreimal mit je 100 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt und einmal mit 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung für weitere Synthesen eingesetzt.

Ausbeute: 17.0 g (92 % d. Th.)
Aussehen: viskose, farblose Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 1.43 (s, 9H, 1-H), 4.19 (s, 2H, 4-H), 4.25 (s, 2H, 4-H), 3.83-4.00 (m, 8H, 6-H), 5.70-5.81 (m, 4H, 7-H), 5.12-5.22 (m, 8H, 8-H)

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 3073(w), 2979(m), 2933(m), 2873(w), 1698(s), 1667(s), 1644(m), 1458(s), 1412(s), 1386(m), 1367(m), 1240(s), 1194(w), 1164(m), 993(m), 922(m, br), 771(m)

15.3.13. Synthese von *N,N,N',N'*-Iminodiessigsäuretetrallylbisamid-hydrochlorid (23)

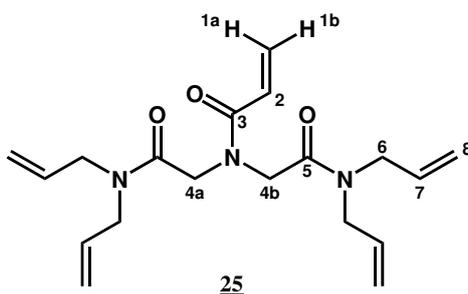


In einen 250 mL Einhalskolben werden 17.0g (0.043 mol) (32) in 50 mL trockenem Dioxan gelöst. Unter Kühlung im Eisbad werden 150 mL Dioxan/HCl (6N) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand nicht weiter aufgereinigt.

Ausbeute: 14.2 g (100 % d. Th.)
 Aussehen: viskose, farblose Flüssigkeit

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 3080(w), 2930(m), 2855(m), 1653(s), 1644(m), 1546(m, br), 1477(m), 1416(s), 1386(m), 1361(m), 1280(w), 1189(w), 1189(m), 1120(w), 992(m), 922(m, br), 872(m)

15.3.14. Synthese von *N,N*-Bis-diallylcarbamoylmethyl-acrylamid (25)



In einen 500 mL Einhalskolben werden 14.2 g (0.043 mol) **23** als Rohprodukt und 13.1 g (0.130 mol) Triethylamin (**24**) eingewogen und in 250 mL Methylenchlorid gelöst. Der Ansatz wird dann im Eisbad gekühlt und in der Kälte innerhalb von einer Stunde 3.90 g (0.043 mol) Acrylsäurechlorid (**1**) gelöst in 50 mL Methylenchlorid zuge tropft. Nach vollendeter Zugabe wird zwei Stunden in der Kälte nachgerührt, anschließend bei Raumtemperatur über Nacht. Am nächsten Morgen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 200 mL Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit je 100 mL 1N-Salzsäurelösung und dreimal mit je 100 mL 1N-Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und am Roationsverdampfer eingeengt. Das Produkt wird mehrmals aus einem Gemisch aus Ethylacetat und n-Hexan (1:4 v/v) und Aktivkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 9.53 g (64 % d. Th.)
Aussehen: farblose Kristalle
Smp: 81-82 °C

EA $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (345.44) [%]:

berechnet: C: 66.06 H: 7.88 N: 12.16 O: 13.89
gefunden: C: 65.55 H: 7.98 N: 12.03

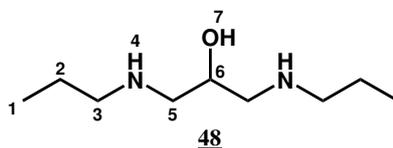
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 3.85-4.03 (m, 8H, 6-H), 4.31 (s, 2H, 4b-H), 4.41 (s, 2H, 4a-H), 5.13-5.28 (m, 8H, 8-H), 5.70-5.85 (m, 4H, 7-H), 5.67 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}}=4.09$ Hz, $^3J_{\text{H}}=8.51$ Hz, 1b-H), 6.29 (dd, 1H, $^2J_{\text{H}}=3.79$ Hz, $^3J_{\text{H}}=17.02$ Hz, 1a-H), 6.33 (dd, 1H, $^3J_{\text{H}}=17.02$ Hz, $^3J_{\text{H}}=8.51$ Hz, 2-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 46.60, 48.80 (C4), 47.20, 47.33, 47.71, 47.79 (C6), 115.83, 115.98, 116.69, 117.16 (C8), 126.27 (C1), 127.46 (C2), 131.30, 131.50, 131.65, 131.79 (C7), 166.47, 166.82 (C5), 167.71 (C3)

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 3080(w), 3007(w), 2979(w), 2922(w), 1665(s), 1637(s), 1607(m), 1482(m), 1466(m), 1440(m), 1432(m), 1408(m), 1347(m), 1218(s), 1126(w), 1054(w), 986(m), 969(m), 957(m), 825(m), 796(m), 736(w)

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 346$ [I = 52.1%]
(M+Na) bei $m/z = 368$ [I = 33.4%]

15.3.15. Allgemeine Arbeitsvorschrift der Synthese der 1,3-Bis(alkylamino)-propan-2-ole am Beispiel von 1,3-Bis(alkylamino)-propan-2-ol (**48**)



In einen 500 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Trockenrohr und Septum werden 118.2 g (2.00 mol) Propylamin (**41**) vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Unter Rückfluss werden 40 mL (0.51 mol) Epichlorhydrin (**38**) über einen Perfusor innerhalb von vier Stunden zugegeben. Die Reaktionslösung wird nach beendeter Zugabe noch 16 h unter Rückfluß nachgerührt. Anschließend wird überschüssiges Propylamin (**41**) am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit NaOH-Lsg. versetzt und dreimal mit je 150 mL Diethylether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Der Ether wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt im Vakuum getrocknet. Der erhaltene Feststoff wird aus wenig Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 82.1 g (92 % d. Th.)
 Aussehen: farbloser, wachsartiger Feststoff
 Smp: 50-51 °C

EA C₉H₂₂N₂O (174.28) [%]:

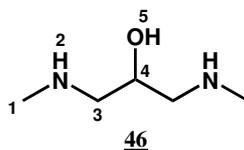
berechnet: C: 62.02 H: 12.72 N: 16.07 O: 9.18
 gefunden: C: 61.38 H: 12.64 N: 15.85

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 0.92 (t, 6H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1-H), 1.51 (m, 4H, 2-H), 2.53-5.67 (m, 10H, 3-H, 4-H, 5-H, 7-H), 3.77 (m, 1H, 6-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 11.75 (C1), 23.21 (C2), 51.89 (C3), 53.88 (C5), 68.41 (C6)

FT-IR (diamant) ν [cm⁻¹]: 3321 (m), 3271 (m), 3132 (m, br), 2965 (s), 2954 (s), 2929 (s), 2872 (s), 2808 (s), 1474 (m), 1444 (s), 1138 (m), 1106 (m), 1086 (m), 1054 (m), 1016 (m), 933 (m), 904 (m), 866 (w), 852 (m), 789 (m, br), 753 (w)

MS(EI): (M+H) bei m/z = 175

15.3.16. Synthese von 1,3-Bis-(methylamino)-propan-2-ol (46)

Ansatzgröße: 1.00 mol 39
250 mmol 38

Die Reaktion wird in einem Druckgefäß bei Raumtemperatur für 7 d durchgeführt und die wässrige Phase bei der Aufarbeitung für 48 h mit einem Rotationsperforator extrahiert.

Ausbeute: 10.6 g (36 % d. Th.)
Aussehen: farblose Flüssigkeit

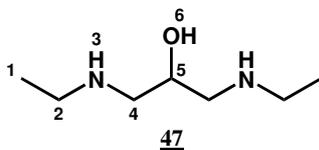
EA C₅H₁₄N₂O (118.18) [%]:

berechnet:	C: 50.82	H: 11.94	N: 23.70	O: 13.54
gefunden:	C: 50.32	H: 11.40	N: 22.86	

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.46 (s, 6H, 1-H), 2.58-2.68 (m, 4H, 3-H), 3.86-3.92 (m, 1H, 4-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 36.44 (C1), 57.00 (C3), 69.21 (C4)

MS(EI) [M+H] bei m/z = 119

15.3.17. Synthese von 1,3-Bis-(ethylamino)-propan-2-ol (47)

Ansatzgröße: 1.00 mol 40
250 mmol 38

Die Reaktion wird in einem Druckgefäß bei Raumtemperatur für 7 d durchgeführt und die wässrige Phase bei der Aufarbeitung für 48 h mit einem Rotationsperforator extrahiert.

Ausbeute: 16.5 g (45 % d. Th.)
Aussehen: farblose Flüssigkeit

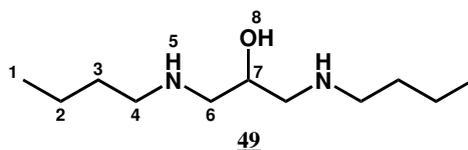
EA C₇H₁₈N₂O (146.23) [%]:

berechnet:	C: 57.49	H: 12.41	N: 19.16	O: 10.94
gefunden:	C: 57.78	H: 12.90	N: 19.56	

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.07 (t, 6H, ³J_H = 7.1 Hz, 1-H), 2.51-2.73 (m, 12H, 2-H, 3-H, 5-H), 3.75 (m, 1H, 5-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 15.60 (C1), 44.47 (C2), 53.98 (C4), 68.69 (C5)

MS(EI): (M+H) bei m/z = 147

15.3.18. Synthese von 1,3-Bis-(butylamino)-propan-2-ol (49)

Ansatzgröße: 1.00 mol 42
250 mMol 38

Ausbeute: 32.9 g (65 % d. Th.)
Aussehen: farbloser Feststoff

EA C₁₁H₂₆N₂O (202.34) [%]:

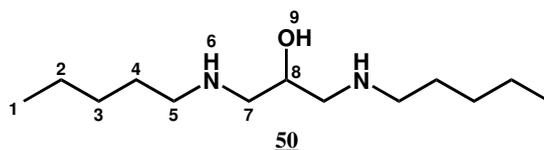
berechnet: C: 65.30 H: 12.95 N: 13.84 O: 7.91

gefunden: C: 65.25 H: 12.58 N: 13.75

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.85 (t, 6H, ³J_H = 7.3 Hz, 1-H), 1.25-1.32 (m, 4H, 2-H), 1.42-1.48 (m, 4H, 3-H), 2.54-2.72 (m, 8H, 4-H, 6-H), 3.82-3.87 (m, 1H, 7-H), 3.89 (s, 3H, 5-H, 8-H, breit)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.31 (C1), 20.74 (C2), 31.94 (C3), 49.83 (C4), 53.99 (C6), 67.87 (C7)

MS(EI) [M+H] bei m/z = 203

15.3.19. Synthese von 1,3-Bis-(pentylamino)-propan-2-ol (50)

Ansatzgröße: 1.00 mol 43
250 mmol 38

Ausbeute: 20.7 g (36 % d. Th.)
Aussehen: farbloser Feststoff

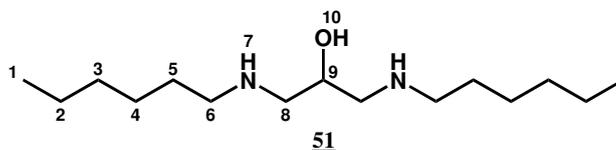
EA C₁₃H₃₀N₂O (230.39) [%]:

berechnet:	C: 67.77	H: 13.12	N: 12.16	O: 6.94
gefunden:	C: 67.55	H: 12.89	N: 12.05	

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.83 (t, 6H, ³J_H = 7.3 Hz, 1-H), 1.29-1.41 (m, 12H, 2-H, 3-H, 5-H), 2.53-2.71 (m, 8H, 5-H, 7-H), 3.65-3.88 (m, 1H, 8-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.35 (C1), 22.70 (C2), 28.12 (C3), 30.31 (C4), 50.29 (C5), 53.67 (C7), 68.59 (C8)

MS(EI) [M+H] bei m/z = 231

15.3.20. Synthese von 1,3-Bis-(hexylamino)-propan-2-ol (51)

Ansatzgröße: 1.00 mol 44
250 mmol 38

Ausbeute: 28.4 g (44 % d. Th.)
Aussehen: farbloser Feststoff

EA C₁₅H₃₄N₂O (258.44) [%]:

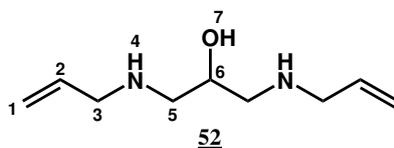
berechnet: C: 69.71 H: 13.26 N: 10.84 O: 6.19

gefunden: C: 69.52 H: 13.08 N: 10.69

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.81 (t, 6H, 1-H), 1.22 (m, 12H, 2-H, 3-H, 5-H),
1.42 (m, 4-H, 4-H), 2.44-2.71 (m, 8H, 6-H, 8-H), 3.72 (m, 1H, 9-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.44 (C1), 23.02 (C2), 27.37 (C4), 30.27 (C5),
32.15 (C3), 50.29 (C6), 53.96 (C8), 68.45 (C9)

MS(EI): (M+H) bei *m/z* = 259

15.3.21. Synthese von 1,3-Bis(allylamino)-propan-2-ol (52)

Ansatzgröße: 1.00 mol 45
250 mMol 38

Ausbeute: 14.5 g (34 % d. Th.)
Aussehen: farblose Flüssigkeit
Sdp: 159 °C bei 30 mbar

EA C₉H₁₈N₂O (170.25) [%]:

berechnet:	C: 63.49	H: 10.66	N: 16.45	O: 9.40
gefunden:	C: 62.16	H: 10.77	N: 16.34	

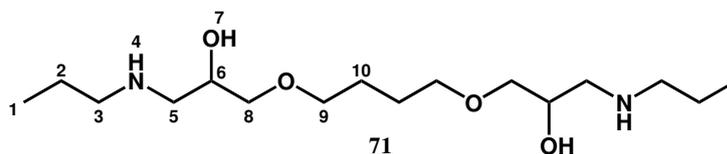
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2.55-2.69 (m, 4H, 5-H), 3.21-3.30 (m, 4H, 3-H), 3.77-3.80 (m, 1H, 6-H), 5.09 (dq, 2H, ⁴J_H = 1.58 Hz, ³J_H = 17.26 Hz, 1-H), 5.18 (dq, 2H, ⁴J_H = 1.21 Hz, ³J_H = 10.01 Hz, 1-H), 5.85-5.93 (m, 2H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 136.98 (C2), 116.40 (C1), 68.85 (C6), 53.54 (C3), 52.68 (C5)

FT-IR (diamant) ν [cm⁻¹]: 3303 (m), 3076 (m), 3007 (m), 2978 (m), 2906 (m), 2816 (m), 1643 (w), 1451 (m), 1417 (m), 1335 (w), 1114 (m), 993 (m), 914 (s), 863 (w), 780 (w)

MS(CI): (M+H) bei m/z = 171

15.3.22. Allgemeine Vorschrift der Synthese von
1-Alkylamino-3-[4-(3-Alkylamino-2-hydroxy-propoxy)-
butoxy]-propan-2-olen am Beispiel von
71



In einen 250 mL Dreihalskolben mit Rückflusskühler werden 35 g (0.500 mol) Propylamin (41) vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Unter Rückfluss werden 20.6 g (0.100 mol) 1,4-Butandiol diglycidylether (68) innerhalb von zwei Stunden mittels Perfusor langsam zudosiert. Nach beendeter Zugabe werden noch weitere 16 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird überschüssiges Propylamin (41) abdestilliert. Der Rückstand wird mit kaltem Diethylether gewaschen und der farblose Feststoff im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 17.9 g (55 % d. Th.)

Aussehen: farbloser Feststoff

EA C₁₆H₃₆N₂O₄ (320.27) [%]:

berechnet: C: 59.97 H: 11.32 N: 8.74 O: 19.97

gefunden: C: 59.56 H: 11.37 N: 8.35

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 0.92 (t, 6H, ³J_H = 7.4 Hz, 1-H), 1.48-1.52 (m, 4H, 2-H), 1.64-1.66 (m, 4H, 10-H), 2.54-2.72 (m, 8H, 3-H, 5-H), 3.38-3.49 (m, 8H, 8-H, 9-H), 3.84-3.86 (m, 2H, 6-H)

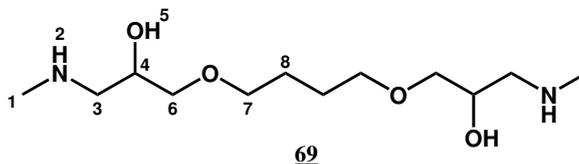
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 11.72 (C1), 23.20 (C2), 26.37 (C10), 51.78 (C3), 52.13 (C5), 68.80 (C6), 71.27 (C9), 73.70 (C8)

FT-IR (diamant) ν [cm⁻¹]: 3286 (w), 3112 (m), 2952 (s), 2916 (s), 2860 (s), 2810 (s), 1491 (w), 1444 (m), 1372 (m), 1304 (w), 1213 (w), 1163 (w), 1120 (s), 1106 (s), 1069 (s), 997 (m), 922 (m), 891 (w), 869 (m), 837 (m)

MS(FAB): (M+H) bei m/z = 321.4 [I = 100%]

(M+Na) bei m/z = 343.4 [I = 8.8%]

15.3.23. Synthese von 1-Methylamino-3-[4-(3-methylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol (69)



Ansatzgröße: 150 mmol 39
50 mmol 68

Die Reaktion wird in einem Druckgefäß bei Raumtemperatur für 7 d durchgeführt.

Ausbeute: 9.64 g (73 % d. Th.)
Aussehen: farbloser Feststoff

EA $C_{12}H_{28}N_2O_4$ (264.36) [%]:

berechnet: C: 54.52 H: 10.68 N: 10.60 O: 24.21

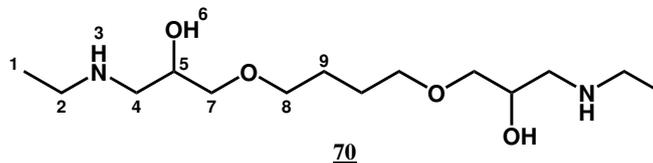
gefunden: C: 54.10 H: 10.23 N: 10.35

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.56 (m, 4H, 8-H), 2.37 (s, 4H, 1-H), 2.51-2.60 (m, 4H, 3-H), 3.22-3.38 (m, 8H, 6-H, 7-H), 3.42 (m, 4H, 2-H, 5-H), 3.82 (m, 2H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 25.32 (C8), 35.25 (C1), 53.38 (C3), 67.49 (C4), 70.23 (C7), 72.72 (C6)

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 264$

15.3.24. Synthese von 1-Ethylamino-3-[4-(3-ethylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol (70)



Ansatzgröße: 150 mmol 40
50 mmol 68

Die Reaktion wird in einem Druckgefäß bei Raumtemperatur für 7 d durchgeführt.

Ausbeute: 10.96 g (75 % d. Th.)
Aussehen: farbloser Feststoff

EA C₁₄H₃₂N₂O₄ (292.41) [%]:

berechnet: C: 57.50 H: 11.03 N: 9.58 O: 21.89

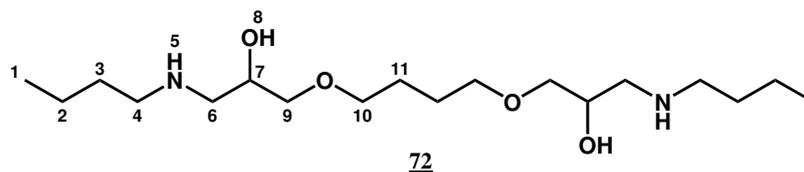
gefunden: C: 57.35 H: 10.68 N: 9.44

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.10 (t, 6H, ³J_H = 7.1 Hz, 1-H), 1.63 (m, 4H, 9-H), 2.58-2.72 (m, 8H, 2-H, 4-H), 2.80 (m, br, 4H, 3-H, 6-H), 3.37-3.43 (m, 4H, 7-H), 3.47 (m, 4H, 8-H), 3.85 (m, 2H, 5-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 15.55 (C1), 26.73 (C9), 44.42 (C2), 52.42 (C4), 69.14 (C5), 71.62 (C8), 74.10 (C7)

MS(FAB): (M+H) bei m/z = 293

15.3.25. Synthese von 1-Butylamino-3-[4-(3-Butylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol (72)



Ansatzgröße: 150 mmol 42
50 mmol 68

Ausbeute: 11.8 g (68 % d. Th.)
Aussehen: farbloser Feststoff

EA C₁₈H₄₀N₂O₄ (348.52) [%]:

berechnet: C: 62.03 H: 11.57 N: 8.04 O: 18.36

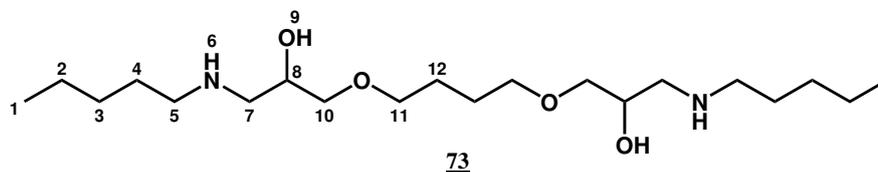
gefunden: C: 61.83 H: 11.81 N: 7.82

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.85 (t, 6H, ³J_H = 7.3 Hz, 1-H) 1.28 (qd, 4H, ³J_H = 7.3 Hz, ³J_H = 14.5 Hz, 2-H), 1.39 (m, 4H, 3-H), 1.59 (m, 4H, 11-H), 2.50-2.66 (m, 8-H, 4-H, 6-H), 3.32-3.45 (m, 8H, 9-H, 10-H), 3.78 (m, 2H, 7-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.41 (C1), 20.81 (C2), 26.77 (C11), 32.69 (C3), 50.00 (C4), 52.44 (C6), 69.27 (C7), 71.68 (C10), 73.96 (C9)

MS(FAB): (M+H) bei *m/z* = 349 [I = 100%]
(M+Na) bei *m/z* = 371 [I = 7.7%]

15.3.26. Synthese von 1-Pentylamino-3-[4-(3-pentylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol (73)



Ansatzgröße: 150 mmol 43
50 mmol 68

Ausbeute: 8.48 g (45 % d. Th.)
Aussehen: farbloser Feststoff

EA C₂₀H₄₄N₂O₄ (376.57) [%]:

berechnet: C: 63.79 H: 11.78 N: 7.44 O: 16.99

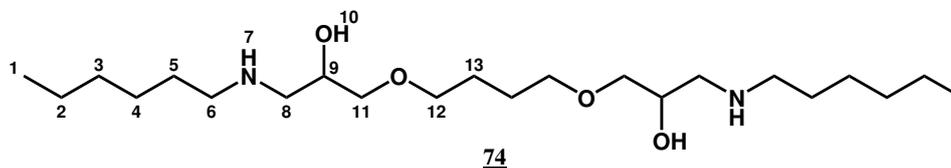
gefunden: C: 61.79 H: 11.85 N: 6.56

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.83 (t, 6H, ³J_H = 7.3 Hz, 1-H), 1.24 (m, 8H, 2-H, 3-H), 1.42 (m, 4H, 4-H), 1.59 (m, 4H, 12-H), 2.44-2.66 (m, 8H, 5-H, 7-H), 3.32-3.45 (m, 8H, 10-H, 11-H), 3.79 (m, 2H, 8-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.47 (C1), 23.00 (C2), 26.78 (C12), 29.88 (C3), 30.22 (C4), 50.30 (C5), 52.43 (C7), 69.22 (C8), 71.69 (C11), 73.96 (C10)

MS(FAB): (M+H) bei m/z = 377

15.3.27. Synthese von 1-Hexylamino-3-[4-(3-hexylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol (74)



Ansatzgröße: 150 mmol 44
50 mmol 68

Ausbeute: 10.7 g (53 % d. Th.)
Aussehen: farbloser Feststoff

EA $C_{22}H_{48}N_2O_4$ (404.63) [%]:

berechnet: C: 65.30 H: 11.96 N: 6.92 O: 15.82

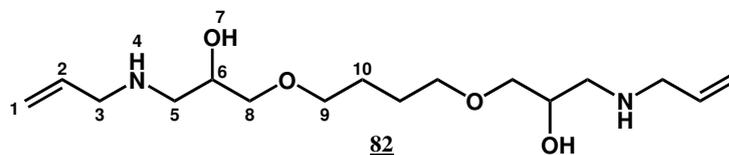
gefunden: C: 65.04 H: 12.27 N: 6.73

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.82 (t, 6H, $^3J_{\text{H}} = 7.3$ Hz, 1-H), 1.22 (m, 12H, 2-H, 3-H, 4-H), 1.38-1.48 (m, 4H, 5-H), 1.59 (m, 4H, 13-H), 2.49-2.66 (m, 8H, 6-H, 8-H), 3.32-3.45 (m, 8H, 11-H, 12-H), 3.78 (m, 2H, 9-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 14.47 (C1), 23.04 (C2), 26.77 (C13), 27.38 (C4), 30.55 (C5), 32.18 (C3), 50.35 (C6), 52.44 (C8), 69.25 (C9), 71.68 (C11), 73.96 (C12)

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 405$

15.3.28. Synthese von 1-Allylamino-3-[4-(3-Allylamino-2-hydroxypropoxy)-butoxy]-propan-2-ol (75)



Ansatzgröße: 150 mmol 45
50 mmol 68

Ausbeute: 10.6 g (67% d. Th.)

Aussehen: farbloser Feststoff

EA $C_{16}H_{36}N_2O_4$ (316.44) [%]:

berechnet: C: 60.73 H: 10.19 N: 8.85 O: 20.22

gefunden: C: 60.97 H: 10.17 N: 8.39

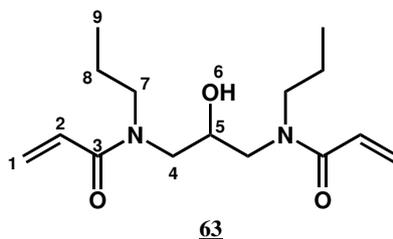
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 1.63-1.66 (m, 4H, 10-H), 2.60-2.73 (m, 4H, 5-H), 3.25-3.27 (m, 4H, 3-H), 3.40-3.49 (m, 8H, 8-H, 9-H), 3.84-3.88 (m, 2H, 6-H), 5.08-5.20 (m, 4H, 1-H), 5.85-5.93 (m, 2H, 2-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 26.34 (C10), 51.51 (C3), 52.29 (C5), 68.95 (C6), 71.26 (C9), 73.61 (C8), 116.04 (C1), 136.68 (C2)

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 317$ [I = 100%]

(M+Na) bei $m/z = 339$ [I = 16.2%]

15.3.29. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der
Bisacrylamide am Beispiel von
1,3-Bis(propylamino)propan-2-ol-bis-acrylamid (**63**)



In einen sekurierten und mit Argon begasten 1 L Dreihalskolben mit KPG-Rührer werden im Argongegenstrom 17.4 g (0.100 mol) 1,3-Bis(propylamino)propan-2-ol (**48**) und 35.4 g (0.350 mol) Triethylamin (**24**) vorgelegt und in 500 mL trockenem Methylenchlorid gelöst. Unter Eiskühlung und permanenter Argon Begasung werden langsam 38.0 g (0.350 mol) Chlortrimethylsilan (**53**) zugetropft. Nach vollendeter Zugabe lässt man über Nacht nachrühren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Ethanol-Kältebad abgekühlt und langsam 18.1 g (0.200 mol) Acrylsäurechlorid (**1**) gelöst in 50 mL trockenem Methylenchlorid zugegeben. Man lässt nach vollständiger Zugabe noch vier Stunden bei Raumtemperatur nachrühren. Danach werden 200 mL 1N Salzsäurelösung zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Danach werden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die organische Phase noch weitere dreimal mit je 100 mL wässriger 1N Salzsäurelösung ausgeschüttelt. Die organische Phasen wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abrotiert. Das Rohprodukt wird anschließend durch Säulenchromatographie mit CH₂Cl₂:MeOH (95:5 v/v) als Eluent gereinigt. Eine kleine Menge wird für analytische Zwecke im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 16.5 g (58 % d. Th.)
Aussehen: farblose, viskose Flüssigkeit

EA C₁₅H₂₆N₂O₃ (282.38) [%]:

berechnet: C: 63.80 H: 9.28 N: 9.92 O: 17.00

gefunden: C: 63.08 H: 9.17 N: 9.97

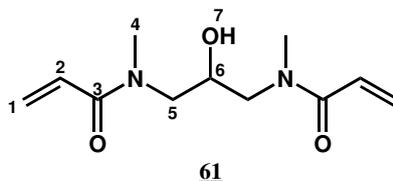
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 0.91 (t, 6H, ³J_H = 7.4 Hz, 9-H), 1.57-1.67 (m, 4H, 8-H), 3.26-3.58 (m, 8H, 4-H, 7-H), 4.05-4.10 (m, 1H, 5-H), 5.65-5.76 (m, 2H, 1-H), 6.29-6.41 (m, 2H, 1-H), 6.54-6.67 (m, 2H, 2-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 9.16 (C9), 20.61 (C8), 49.54 (C7), 50.14 (C4), 70.10 (C5), 125.38 (C1), 126.63 (C2), 166.01 (C3)

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 3359 (m), 2964 (m), 2933 (m), 2875 (m), 1642 (s), 1603 (s), 1589 (s), 1444 (s), 1428 (s), 1371 (m), 1345 (m), 1271 (m), 1230 (m), 1206 (m), 1134 (m), 1096 (m), 1058 (m), 977 (m), 958 (m), 895 (w), 864 (w), 795 (m), 734 (m), 700 (w)

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 283$ [I = 37.3%]
 (M+Na) bei $m/z = 305$ [I = 47.3%]
 (2M+Na) bei $m/z = 587$ [I = 3.8%]

15.3.30. Synthese von 1,3-Bis-(methyldamino)-propan-2-ol-bisacrylamid (61)



Ansatzgröße: 50 mmol 46

Ausbeute: 4.86 g (43 % d. Th.)
 Aussehen: farblose Flüssigkeit

EA $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (226.27) [%]:

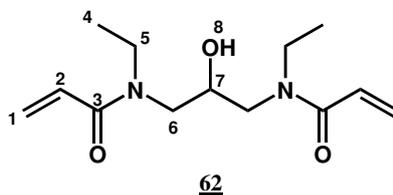
berechnet:	C: 58.39	H: 8.02	N: 12.38	O: 21.21
gefunden:	C: 58.02	H: 7.85	N: 11.86	

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 2.91 (s, 6H, 4-H), 3.11-3.25 (m, 4H, 5-H), 4.37 (m, 1H, 6-H), 5.66-5.74 (m, 2H, 1-H), 6.28-6.37 (m, 2H, 1-H), 6.57-6.65 (m, 2H, 2-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 35.3 (C4), 53.1 (C5), 66.8 (C6), 126.4 (C1), 128.6 (C2), 166.5 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 227$

15.3.31. Synthese von 1,3-Bis-(ethylamino)-propan-2-ol-bisacrylamid (62)



Ansatzgröße: 50 mmol 47

Ausbeute: 8.64 g (68 % d. Th.)

Aussehen: farblose Flüssigkeit

EA C₁₅H₂₂N₂O₃ (254.33) [%]:

berechnet: C: 61.39 H: 8.72 N: 11.01 O: 18.87

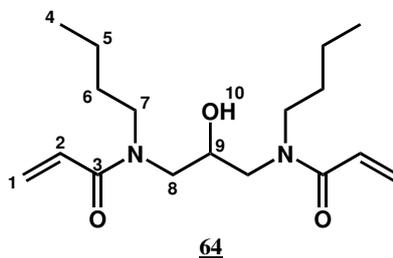
gefunden: C: 61.18 H: 8.31 N: 10.92

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.13-1.17 (m, 6H, 4-H), 3.38-3.53 (m, 8H, 5-H, 6-H), 4.00 (m, 1H, 7-H), 5.65-5.75 (m, 2H, 1-H), 6.29-6.39 (m, 2H, 1-H), 6.58-6.64 (m, 2H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 13.28 (C4), 43.48 (C5), 50.61 (C6), 71.25 (C7), 127.70 (C1), 129.62 (C2), 167.70 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei m/z = 255

15.3.32. Synthese von
1,3-Bis-(butylamino)-propan-2-ol-bisacrylamid (64)



Ansatzgröße: 50 mmol 49

Ausbeute: 11.5 g (74.2 % d. Th.)

Aussehen: farblose Flüssigkeit

EA C₁₇H₃₀N₂O₃ (310.43) [%]:

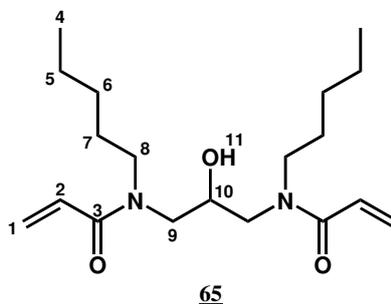
berechnet: C: 65.77 H: 9.74 N: 9.02 O: 15.46

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.87 (t, 6H, ³J_H = 7.3 Hz, 4-H), 1.22-1.29 (m, 4H, 5-H), 1.49-1.55 (m, 4H, 6-H), 3.36-3.51 (m, 8H, 7-H, 8-H), 4.00 (m, 1H, 9-H), 5.65-5.75 (m, 2H, 1-H), 6.28-6.39 (m, 2H, 1-H), 6.50-6.62 (m, 2H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 11.83 (C4), 18.00 (C5), 29.50 (C6), 47.77 (C7), 50.13 (C8), 70.22 (C9), 125.32 (C1), 126.67 (C2), 165.97 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei m/z = 311

15.3.33. Synthese von 1,3-Bis-(pentylamino)-propan-2-ol-bisacrylamid (65)



Ansatzgröße: 50 mmol 50

Ausbeute: 11.5 g (74.2 % d. Th.)

Aussehen: farblose Flüssigkeit

EA $C_{17}H_{30}N_2O_3$ (338.48) [%]:

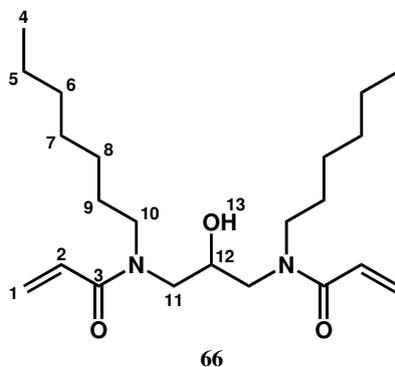
berechnet: C: 67.42 H: 10.12 N: 8.28 O: 14.18

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.87 (t, 6H, $^3J_{\text{H}} = 7.3$ Hz, 4-H), 1.15-1.31 (m, 8H, 5-H, 6-H), 1.50-1.56 (m, 4H, 7-H), 3.35-3.51 (m, 8H, 8-H, 9-H), 4.00 (m, 1H, 10-H), 5.65-5.67 (m, 2H, 1-H), 6.28-6.32 (m, 2H, 1-H), 6.47-6.53 (m, 2H, 2-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 12.04 (C4), 20.44 (C5), 26.90 (C7), 27.11 (C6), 47.98 (C8), 50.12 (C9), 70.24 (C10), 125.32 (C1), 126.68 (C2), 165.99 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 339$

15.3.34. Synthese von 1,3-Bis-(hexylamino)-propan-2-ol-bisacrylamid (66)



Ansatzgröße: 50 mmol 51

Ausbeute: 14.2 g (72 % d. Th.)

Aussehen: farblose Flüssigkeit

EA C₂₃H₄₂N₂O₃ (394.59) [%]:

berechnet: C: 70.01 H: 10.73 N: 7.10 O: 12.16

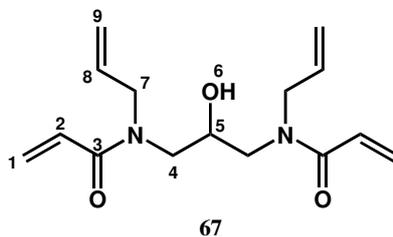
gefunden: C: 69.82 H: 10.55 N: 7.00

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.83 (t, 6H, ³J_H = 7.3 Hz, 4-H), 1.23 (s, br, 16H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 1.52 (s, br, 4H, 9-H), 3.35-3.51 (m, 8H, 10-H, 11-H), 4.00 (m, 1H, 12-H), 5.65-5.67 (m, 2H, 1-H), 6.28-6.32 (m, 2H, 1-H), 6.47-6.53 (m, 2H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 12.04 (C4), 20.63 (C5), 24.46 (C6), 27.40 (C8, C9), 29.52 (C7), 48.01 (C10), 50.13 (C11), 70.27 (C12), 125.32 (C1), 126.68 (C2), 165.97 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei m/z = 395

15.3.35. Synthese von 1,3-Bis-allylamino-propan-2-ol-bisacrylamid (67)



Ansatzgröße: 50 mmol 52

Ausbeute: 7.38 g (53 % d. Th.)

Aussehen: farblose Flüssigkeit

EA C₁₅H₂₂N₂O₃ (278.35) [%]:

berechnet: C: 64.73 H: 7.97 N: 10.06 O: 17.24

gefunden: C: 64.68 H: 7.90 N: 9.86

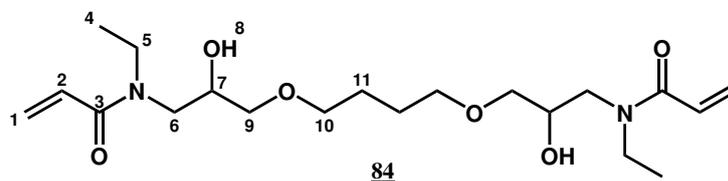
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 3.50-3.54 (m, 4H, 4-H), 4.11-4.15 (m, 4H, 7-H), 4.50 (m, 1H, 5-H), 5.10-5.26 (m, 4H, 9-H), 5.64-5.92 (m, 4H, 1-H, 8-H), 6.30-6.58 (m, 4H, 1-H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 44.06 (C7) 49.62, 50.17 (C4), 69.97 (C5), 115.52 (C9), 124.92 (C8), 127.92 (C1), 130.21 (C2), 167.46 (C3)

FT-IR (diamant) [cm⁻¹]: 3367(m), 3082(w), 2936(m), 2159(m), 1642(s), 1606(s), 1470(w), 1440(s), 1417(s), 1361(w), 1272(w), 1222(s), 1102(w), 977(w), 923(w), 862(w), 795(w), 734(w)

MS(FAB): (M+H) bei *m/z* = 279

15.3.36. Synthese von 1-Ethylamino-3-[4-(3-Ethylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-bisacrylamid (**84**)



Ansatzgröße: 50 mmol **70**

Ausbeute: 12.1 g (53 % d. Th.)

Aussehen: farblose viskose Flüssigkeit

EA C₂₄H₄₄N₂O₆ (456.62) [%]:

berechnet: C: 63.13 H: 9.71 N: 6.14 O: 21.02

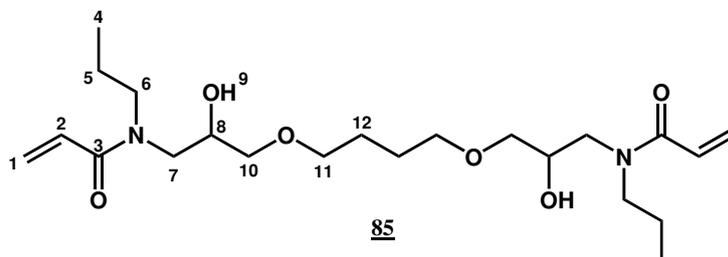
gefunden: C: 62.93 H: 9.54 N: 5.99

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.15 (t, 6H, 4-H), 1.57 (m, 4H, 11-H), 3.32-3.51 (m, 16H, 5-H, 6-H, 9-H, 10-H), 3.91 (m, 2H, 8-H), 4.20 (m, 2H, 7-H), 5.57-5.69 (m, 2H, 1-H), 6.24-6.33 (m, 2H, 1-H), 6.47-6.65 (m, 2H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 12.43 (C4), 24.40 (C11), 42.58 (C5), 48.89 (C6), 68.62 (C7), 69.25 (C10), 70.62 (C9), 125.19 (C1), 126.91 (C2), 166.15 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei *m/z* = 401 [I = 76%]
(M+Na) bei *m/z* = 423 [I = 100%]

15.3.37. Synthese von 1-Propylamino-3-[4-(3-propylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-bisacrylamid (85)



Ansatzgröße: 50 mmol 71

Ausbeute: 7.82 g (73 % d. Th.)

Aussehen: farblose, viskose Flüssigkeit

EA C₂₂H₄₀N₂O₆ (428.56) [%]:

berechnet: C: 61.66 H: 9.41 N: 6.54 O: 22.40

gefunden: C: 61.51 H: 9.15 N: 6.24

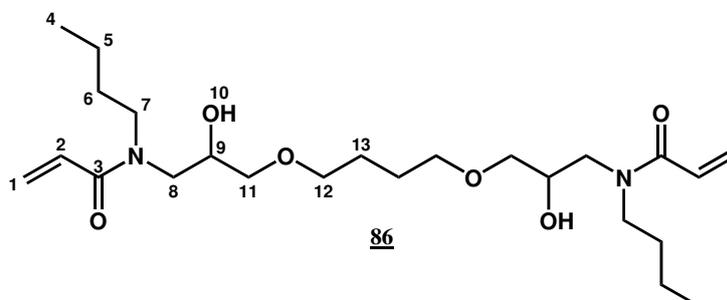
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 0.92 (t, 6H, ³J_H = 7.3 Hz, 4-H), 1.61-1.66 (m, 8H, 5-H, 12-H), 3.37-3.55 (m, 14H, 7-H, 9-H, 10-H, 11-H), 3.95-3.99 (m, 2H, 8-H), 5.62-5.74 (m, 2H, 2-H), 6.29-6.39 (m, 2H, 1-H), 6.54-6.74 (m, 2H, 1-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 11.11 (C4), 22.50 (C5), 26.35 (C12), 51.35 (C6), 51.50 (C7), 70.49 (C8), 71.18 (C11), 72.66 (C10), 127.25 (C1), 128.69 (C2), 168.19 (C3)

FT-IR (diamant) ν [cm⁻¹]: 3370 (m), 2959 (s), 2934 (s), 2873 (s), 1643 (s), 1604 (s), 1590 (s), 1446 (s), 1430 (s), 1370 (m), 1231 (m), 1107 (s), 1061 (s), 978 (m), 959 (m), 846 (m), 796 (m), 733 (m)

MS(FAB): (M+H) bei m/z = 429 [I = 25.6%]
 (M+Na) bei m/z = 451 [I = 32.9%]
 (M-H₂O) bei m/z = 411 [I = 27.2%]

15.3.38. Synthese von 1-Butylamino-3-[4-(3-Butylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-bisacrylamid (86)



Ansatzgröße: 50 mmol 72

Ausbeute: 12.1 g (53 % d. Th.)

Aussehen: farblose viskose Flüssigkeit

EA C₂₄H₄₄N₂O₆ (456.62) [%]:

berechnet: C: 63.13 H: 9.71 N: 6.14 O: 21.02

gefunden: C: 62.93 H: 9.54 N: 5.99

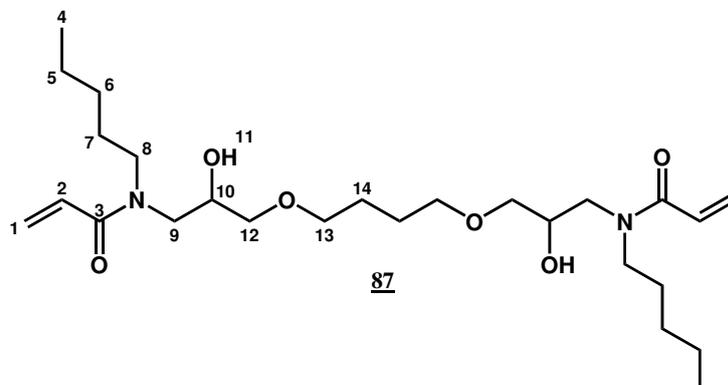
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.88 (t, 6H, ³J_H = 7.4 Hz, 4-H), 1.27 (qd, 4H, ³J_H = 7.3 Hz, ³J_H = 14.7 Hz, 5-H), 1.46-1.60 (m, 8-H, 6-H, 13-H), 3.29-3.53 (m, 16H, 7-H, 8-H, 11-H, 12-H), 3.90 (m, 2H, 9-H), 5.58-5.68 (m, 2H, 1-H), 6.27-6.34 (m, 2H, 1-H), 6.47-6.63 (m, 2H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 11.84 (C4), 18.01 (C5), 24.41, 24.45 (C13), 29.46 (C6), 47.81 (C7), 49.48 (C8), 68.74 (C9), 69.25 (C12), 70.61 (C11), 125.21 (C1), 126.89 (C2), 166.30 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei *m/z* = 457 [I = 13%]

(M+Na) bei *m/z* = 479 [I = 19%]

15.3.39. Synthese von 1-Pentylamino-3-[4-(3-pentylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-bisacrylamid (87)



Ansatzgröße: 50 mmol 73

Ausbeute: 17.7 g (73 % d. Th.)

Aussehen: farblose viskose Flüssigkeit

EA $C_{24}H_{44}N_2O_6$ (484.67) [%]:

berechnet: C: 64.43 H: 9.98 N: 5.78 O: 19.81

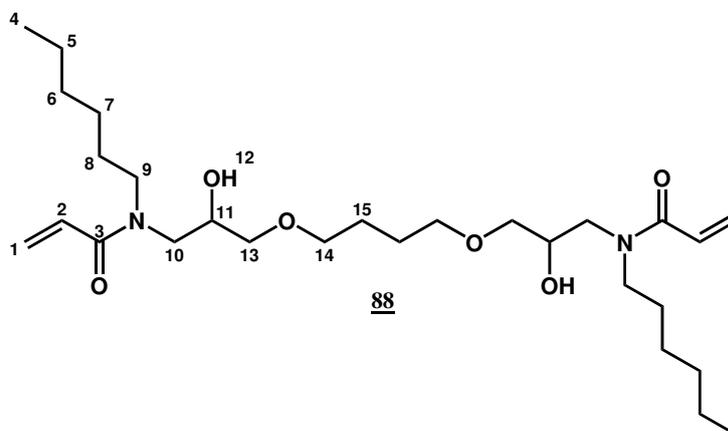
gefunden: C: 64.01 H: 9.67 N: 5.45

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.85 (t, 6H, $^3J_{\text{H}} = 7.3$ Hz, 4-H), 1.19-1.30 (m, 8H, 5-H, 6-H), 1.51-1.57 (m, 8H, 7-H, 14-H), 3.30-3.53 (m, 16H, 8-H, 9-H, 12-H, 13-H), 3.90 (m, 2H, 10-H), 5.58-5.68 (m, 2H, 1-H), 6.27-6.34 (m, 2H, 1-H), 6.47-6.63 (m, 2H, 2-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 12.03 (C4), 20.44 (C5), 24.45 (C14), 26.90 (C7), 27.06 (C6), 48.02 (C8), 49.46 (C9), 68.75 (C10), 69.25 (C13), 70.62 (C12), 125.21 (C1), 126.88 (C2), 166.30 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 485$

15.3.40. Synthese von 1-hexylamino-3-[4-(3-hexylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-bisacrylamid (**88**)



Ansatzgröße: 50 mmol **74**

Ausbeute: 11.0 g (43 % d. Th.)

Aussehen: farblose viskose Flüssigkeit

EA C₂₈H₅₂N₂O₆ (512.72) [%]:

berechnet: C: 65.59 H: 10.22 N: 5.46 O: 18.72

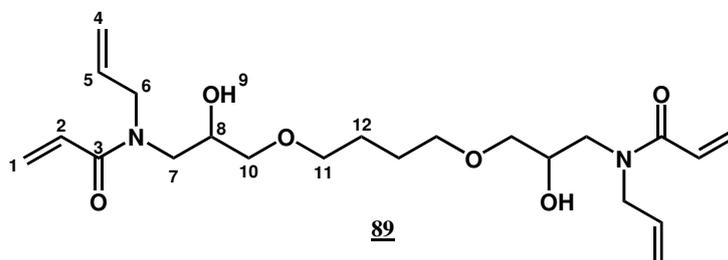
gefunden: C: 65.21 H: 10.05 N: 5.35

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.85 (t, 6H, ³J_H = 7.3 Hz, 4-H), 1.23 (m, 12H, 5-H, 6-H, 7-H), 1.52-1.57 (m, 8H, 8-H, 15-H), 3.25-3.55 (m, 16H, 9-H, 10-H, 13-H, 14-H), 3.90 (m, 2H, 11-H), 5.58-5.68 (m, 2H, 1-H), 6.27-6.34 (m, 2H, 1-H), 6.47-6.63 (m, 2H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 14.40 (C4), 22.97 (C5), 26.80 (C15), (C7), 29.70 (C8), 31.87 (C6), 50.41 (C9), 51.80 (C10), 71.10 (C11), 71.60 (C14), 72.98 (C13), 127.56 (C1), 129.24 (C2), 168.65 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei m/z = 513

15.3.41. Synthese von 1-Allylamino-3-[4-(3-allylamino-2-hydroxypropoxy)-butoxy]-propan-2-ol-bisacrylamid (**89**)



Ansatzgröße: 50 mmol **75**

Ausbeute: 13.37 g (63 % d. Th.)

Aussehen: farblose, viskose Flüssigkeit

EA C₂₂H₃₆N₂O₆ (424.53) [%]:

berechnet: C: 62.24 H: 8.55 N: 6.60 O: 22.61

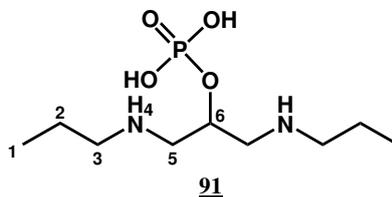
gefunden: C: 62.12 H: 8.42 N: 6.44

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 1.56 (s, 4H, 12-H), 3.34-3.65 (m, 12H, 6-H, 7-H, 10-H, 11-H), 3.94 (m, 2H, 8-H), 5.14 (dd, 1H, ³J_H = 13.9 Hz, ²J_H = 40.6 Hz, 4-H) 5.63 (dd, 1H, ³J_H = 12.1 Hz, ²J_H = 28.7 Hz, 1-H) 5.73-5.79 (m, 2H, 5-H), 6.30-6.34 (m, 2H, 1-H), 6.43 (dd, 1H, ³J_H = 10.3 Hz, ³J_H = 16.7 Hz, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 24.43 (C12), 49.11 (C6), 49.88 (C7), 68.51 (C8), 69.26 (C11), 70.57 (C10), 115.02 (C4), 125.32 (C1), 127.16 (C5), 130.66 (C2), 166.76 (C3)

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 425$

15.3.42. Synthese von 1,3-Bis(propylamino)-propan-2-ol-monophosphat (91)



In einen 250 mL Einhalskolben werden 17.4 g (0.100 mol) 48 vorgelegt und mit 8.90 g (50 mmol) Pyrophosphorsäure (90) versetzt. Anschließend wird diese Mischung bei 50 mbar für 24 h bei Temperaturen $> 170\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Danach wird der Rückstand mit Methanol gewaschen und abfiltriert.

Ausbeute: 14.2 g (56 % d. Th.)

Aussehen: farbloser Feststoff

EA $\text{C}_9\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ (254.26) [%]:

berechnet: C: 42.51 H: 9.12 N: 11.02 O: 25.17 P: 12.18

gefunden: C: 42.12 H: 8.89 N: 10.74

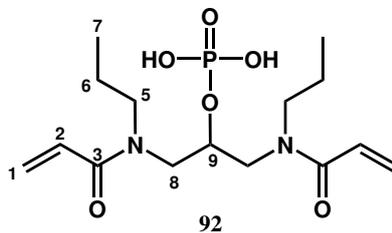
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 0.972 (t, 6H, $^3J_{\text{H}} = 7.5\text{ Hz}$, 1-H), 1.68-1.76 (m, 4H, 2-H), 3.01-3.13 (m, 4H, 3-H), 3.26-3.36 (m, 4H, 5-H), 4.73-4.79 (m, 1H, 6-H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 10.47 (C1), 19.39 (C2), 49.60, 49.63 (C3), 50.04 (C5), 67.63 (C6)

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CD_3OD) δ [ppm]: 1.33

MS(FAB): (M+H) bei $m/z = 255$

15.3.43. Synthese von 1,3-Bis(propylamino)-propan-2-ol-bis-acrylamid-monophosphat (92)



In einen 500 mL Dreihalskolben werden 12.7 g (50 mmol) **91** und 8.00 g (200 mmol) Natriumhydroxid in 100 mL dest. Wasser gelöst und im Eisbad abgekühlt. Man gibt 100 mL Chloroform zu und tropft langsam unter kräftigem Rühren 9.05 g (100 mmol) Acrylsäurechlorid (**1**) ein. Man lässt über Nacht im auftauenden Eisbad nachrühren, trennt die Phasen und säuert anschließend die wässrige Phase mit 1N-Salzsäurelösung an. Die organische Phase wird zweimal mit je 100 mL 1N-Salzsäurelösung ausgeschüttelt. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel durch Gefrier-trocknung entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.315 g (1.74 % d. Th.)

Aussehen: farbloser Feststoff

Smp: hygroskopisch

EA C₁₅H₂₇N₂O₆P (362.36) [%]:

berechnet: C: 49.72 H: 7.51 N: 7.73 O: 26.49 P: 8.55

gefunden: C: 49.53 H: 7.68 N: 7.43

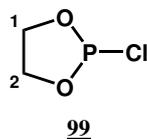
¹H-NMR (500 MHz, D₂O) δ [ppm]: 0.79 (t, 6H, ³J_H = 7.4 Hz, 4-H), 1.45-1.65 (m, 4H, 5-H), 3.13-3.70 (m, 8H, 6-H, 7-H), 4.53 (m, br, 1H, 8-H), 5.69-5.76 (m, 2H, 1-H), 6.03-6.17 (m, 2H, 1-H), 6.61-6.75 (m, 2H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, D₂O) δ [ppm]: 11.72 (C4), 23.85 (C5), 52.59 (C6), 52.95 (C7), 75.75 (C8), 128.91 (C1), 129.66 (C2), 169.58 (C3)

³¹P-NMR (202 MHz, D₂O) δ [ppm]: 1.62

MS(ESI): (M+H) bei m/z = 363

(2M+H) bei m/z = 725

15.3.44. Synthese von 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholan (99)

In einen 1L-Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr, Rückflußkühler, Tropftrichter und Magnetrührer wurden 137.3 g (1.00 mol) PCl_3 (97) vorgelegt und in 500 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 62.0 g (1.00 Mol) Ethylenglykol (98) über den Tropftrichter innerhalb von 2h zugegeben. Das Gemisch wurde im Argonstrom 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Dichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Membranpumpenvakuum destilliert.

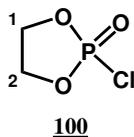
Ausbeute: 82.2 g (65 % d. Th.)
Aussehen: farblose, rauchende Flüssigkeit
Sdp: 40-48 °C bei 25 mbar

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 4.05-4.31 (m, 4H, 1-H, 2-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 65.57, 65.64 (C1, C2)

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 168.72

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 2975 (w), 2906 (w), 1468 (w), 1289 (w), 1210 (w), 1001 (s), 919 (s), 807 (m), 757 (s), 597 (w)

15.3.45. Synthese von 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan (100)

In einen 500 mL Dreihalskolben wurden 82.2 g (0.650 mol) 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholan (99) vorgelegt und in 250 mL trockenem Toluol gelöst. Anschließend wurde unter Rühren über ein Gaseinleitungsrohr Sauerstoff eingebracht. Die Sauerstoffzufuhr wurde 16 h aufrechterhalten. Anschließend wurde das Toluol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Eisfach bei -25°C auskristallisieren lassen.

Ausbeute: 93 g (100 % d. Th.)

Aussehen: farblose, rauchende Flüssigkeit

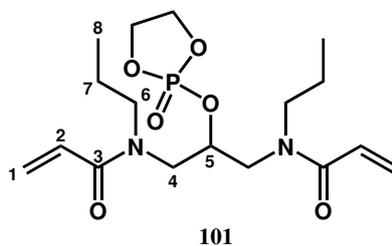
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 4.21-4.54 (m, 4H, 1-H, 2-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 66.92 (C1, C2)

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 23.94

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 1473 (w), 1366 (w), 1305 (s), 1221 (w), 1020 (s), 922 (s), 856 (s), 824 (s), 735 (m), 698 (w), 599 (m)

15.3.46. Allgemeine Synthesevorschrift am Beispiel von 1,3-Bis(propylamino)propan-2-ol-bisacrylamid- dioxaphospholan (101)



In einen mit Argon sekurierten 250 mL Dreihalskolben werden 14.1 g (50 mmol) **63** und 5.06 g (50 mmol) Triethylamin (**24**) in 150 mL trockenem THF gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. In der Kälte werden dann 1.7 g (5 mmol) Tetra-*tert.*-butyl-orthotitanat zugesetzt und anschließend (50 mmol) **100** gelöst in 50 mL THF zugetropft. Nach vollständiger Zugabe lässt man noch 24 h bei Raumtemperatur nachrühren und filtriert dann das ausgefallene Hydrochlorid ab. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer abrotiert.

Ausbeute: 19.4 g (100 % d. Th.)

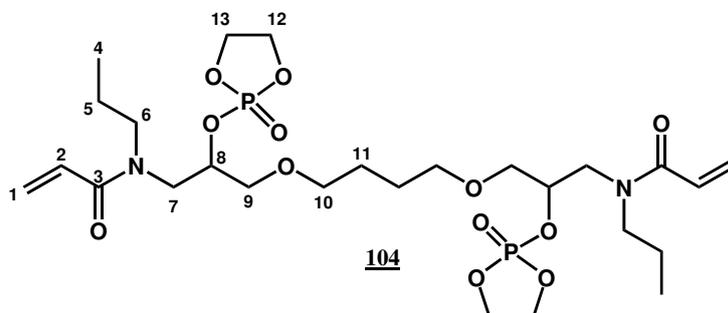
Aussehen: farbloses Öl

³¹P-NMR (202 MHz, D₂O) δ [ppm]: 17.88

FT-IR (diamant) [cm⁻¹]: 2961 (w), 2926 (w), 2875 (w), 1649 (s), 1613 (s), 1486 (m), 1450 (m), 1422 (s), 1370 (m), 1294 (s), 1234 (s), 1141 (m), 1082 (m), 1066 (m), 1020 (s), 976 (s), 955 (m), 927 (s), 897 (w), 842 (s), 793 (s), 738 (w), 651 (w)

MS(FAB): (M+H) bei *m/z* = 389

15.3.47. Synthese von Butandiolpropyl-derivat-bis-acrylamid-bisdioxaphospholan (104)



Ansatzgröße: 12.5 mmol 85

Ausbeute: 8.00 g (100 % d. Th.)

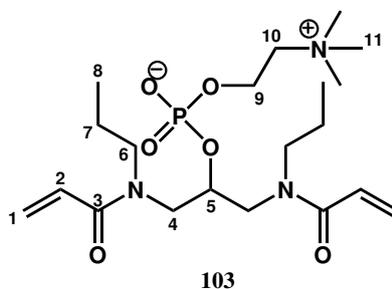
Aussehen: farbloses Öl

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, D_2O) δ [ppm]: 17.76

FT-IR (diamant) ν [cm^{-1}]: 3052 (w), 2962 (m), 2874 (m), 2160 (w), 2028 (w), 1647 (s), 1612 (s), 1443 (m), 1369 (m), 1286 (s), 1230 (m), 1127 (m), 1007 (s), 927 (s), 839 (m), 796 (m), 731 (s), 700 (m)

MS(MALDI-TOF): (M+H) bei $m/z = 641.6$

15.3.48. Allgemeine Synthesevorschrift am Beispiel von 1,3-Bis(propylamino)propan-2-ol-bis-acrylamid- phosphorcholin (103)



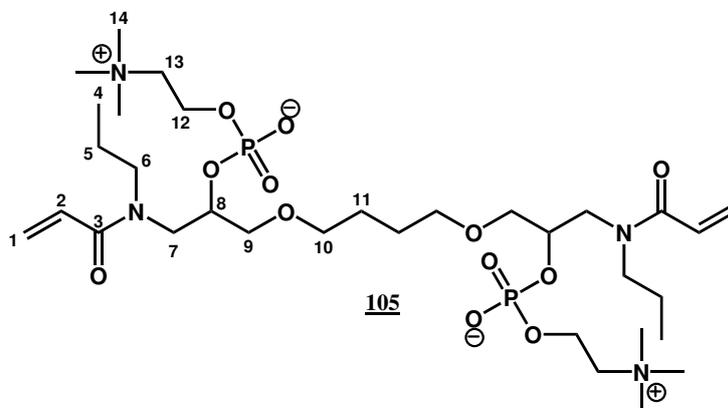
In ein 500 mL Druckgefäß werden 19.4 g (50 mmol) 101 vorgelegt und in 150 mL trockenem Acetonitril gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. In der Kälte werden dann 11.8 g (200 mmol) Trimethylamin (102) zugegeben und das Druckgefäß verschlossen. Der Ansatz wird dann bei Raumtemperatur 1 Woche lange gerührt. Danach wird das Produkt aus kaltem Diethylether ausgefällt und der ölige Rückstand mehrmals mit Diethylether gewaschen und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 15.0 g (67 % d. Th.)
 Aussehen: farbloser Feststoff
 Smp: hygroskopisch

³¹P-NMR (202 MHz, D₂O) δ [ppm]: -0.23

MS(MALDI-TOF): (M+H) bei *m/z* = 448.5

15.3.49. Synthese von Butandiolpropyl-derivat-bisacrylamid-diphosphorcholin (105)



Ansatzgröße: 12.5 mmol 104

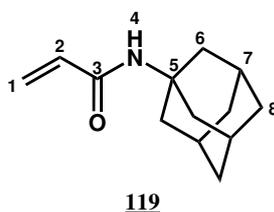
Ausbeute: 7.11 g (75 % d. Th.)

Aussehen: farbloser Feststoff

Smp: hygroskopisch

$^{31}\text{P-NMR}$ (202 MHz, D_2O) δ [ppm]: -0.13

MS(MALDI-TOF): (M+H) bei $m/z = 759.8$

15.3.50. Synthese von *N*-Adamantylacrylamid (**119**)

In einen 250 mL Einhalskolben werden 7.56 g (50 mmol) 1-Adamantylamin (**118**) und 5.56 g (55 mmol) Triethylamin (**24**) in 150 mL trockenem THF gelöst und im Eisbad gekühlt. Innerhalb von 30 min werden 4.53 g (50 mmol) Acrylsäurechlorid (**1**) gelöst in 50 mL trockenem THF hinzugegeben. Man lässt im auftauenden Eisbad über Nacht rühren. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie unter Verwendung des Laufmittels Chloroform:Aceton 25:1 (v/v) gereinigt und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 9.17 g (89 % d. Th.)

Aussehen: farbloser Feststoff

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 1.69 (m, 6H, 6-H), 2.05 (m, 6H, 8-H), 2.09 (m, 3H, 7-H), 5.24 (s, 1H, 4-H), 5.56 (dd, 1H, ³J_H = 1.6 Hz, ²J_H = 10.3 Hz, 1-H), 6.02 (dd, 1H, ³J_H = 16.9 Hz, ²J_H = 10.1 Hz, 1-H), 6.22 (dd, ³J_H = 1.6 Hz, ³J_H = 17.0 Hz, 1H, 2-H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ [ppm]: 29.44 (C7), 36.36 (C8), 41.62 (C6), 52.10 (C5), 125.57 (C1), 132.18 (C2), 164.51 (C3)

MS(EI): (M+H) bei $m/z = 205$

15.4. Cyclodextrinkinetiken

15.4.1. Kalibrierung der HPLC

Zur Bestimmung der Anfangsgeschwindigkeit der Polymerisation wird der Restmonomergehalt nach bestimmten Zeitintervallen mittels HPLC und UV-Detektion bestimmt. Als stationäre Phase dient eine RP-18 Säule (ABMESSUNGEN) der Firma XYZ. Als mobile Phase wird ein zuvor im Ultraschallbad entgastes Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril:Wasser (70:30) bei einer Flußrate von 2 mL/min gewählt. Zur quantitativen Bestimmung des Restmonomergehalts während der Polymerisation muss zunächst eine Kalibriergerade erstellt werden. Hierzu wird eine Stammlösung angesetzt und insgesamt sechs Standards abnehmender Konzentration hergestellt. Diese werden dann unter den oben genannten Messbedingungen injiziert und die Peakfläche des erhaltenen Peaks gegen die zugehörige Konzentration aufgetragen (Tabellen 15.2 und 15.1). Auf diese Art werden die in den Abbildungen 15.2 und 15.1 gezeigten Kalibrierfunktionen erhalten, mit denen der Restmonomergehalt der Polymerisationsproben bestimmt werden kann.

Kalibrierung von Styrol (117)

Tabelle 15.1.: Kalibrierung der HPLC für Styrol (117) zur Restmonomerbestimmung

c [g·L ⁻¹]	Area [mV·s]
0.263	186.81
0.132	99.334
0.066	52.603
0.033	25.845
0.016	13.02
0.008	6.243

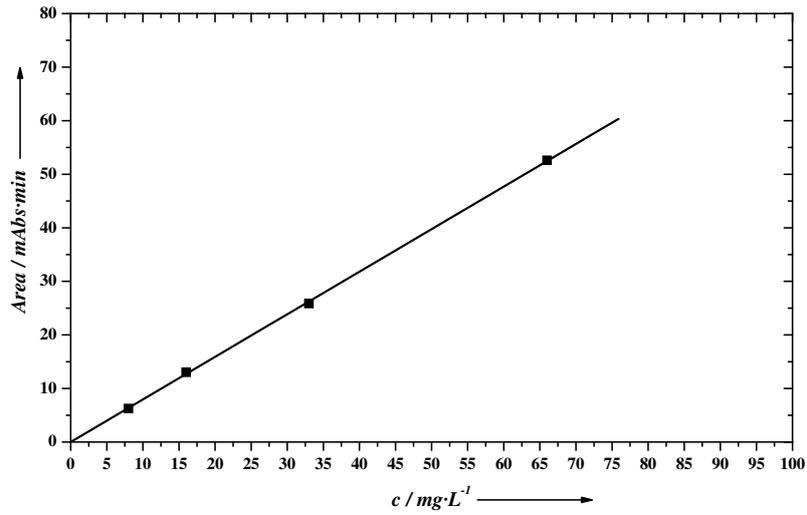


Abb. 15.1.: Kalibrierung der HPLC für Styrol (117)

Kalibrierung *N*-Adamantylacrylamid (119)

Tabelle 15.2.: Kalibrierung der HPLC für 119 zur Restmonomerbestimmung

c [g·L ⁻¹]	Area [mV·s]
1.030	7210.950
0.515	3969.285
0.257	2325.685
0.129	1067.887
0.064	633.145

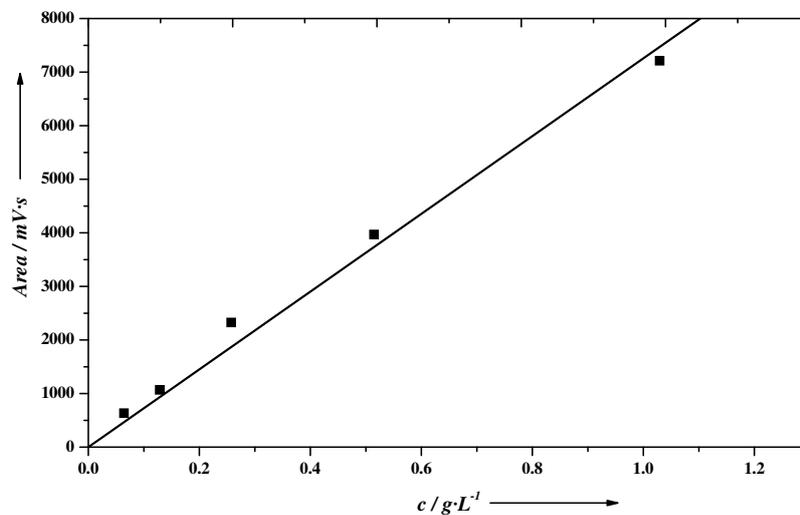
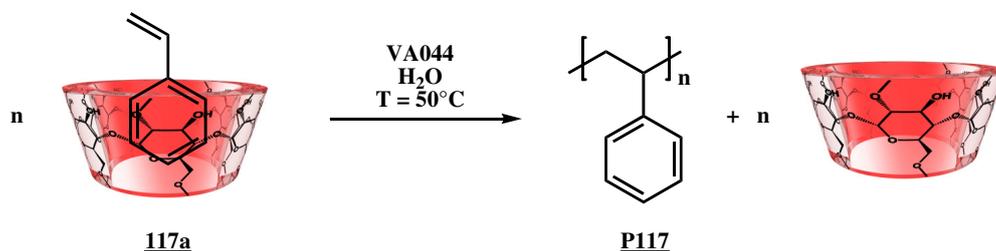


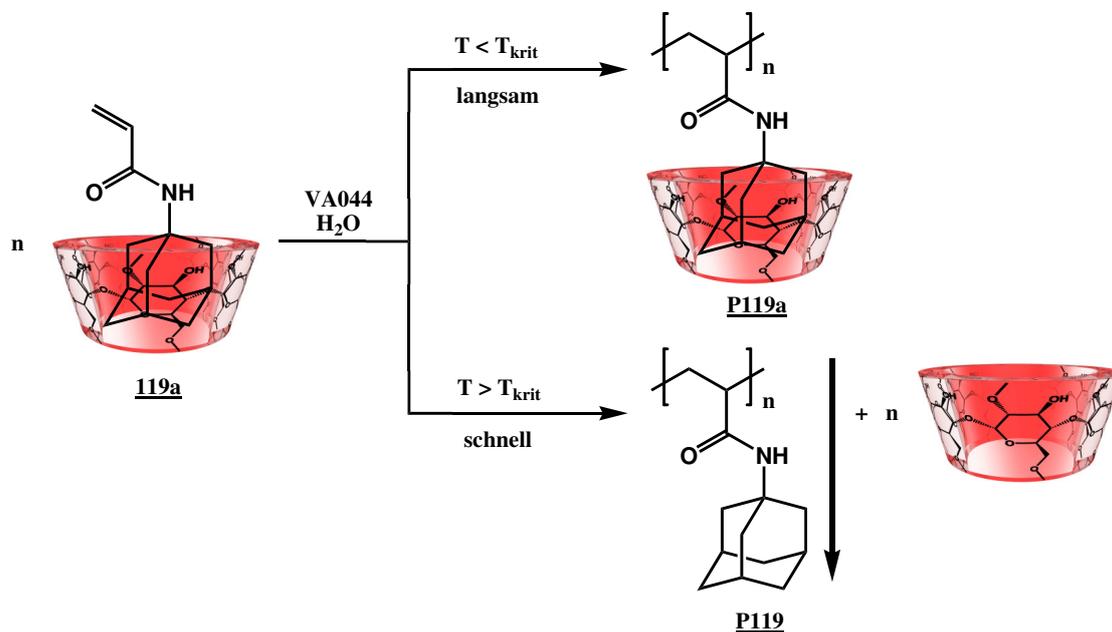
Abb. 15.2.: Kalibrierung der HPLC für 119

15.4.2. Homopolymerisation des Me- β -CD-Styrol-Komplexes (117a)



In einen mit Argon sekurierten 100 mL Dreihalskolben werden 24 g (18 mmol) Me- β -CD vorgelegt und in 50 mL dest. Wasser gelöst. Man gibt 1.8 g (18 mmol) Styrol (117) zu und rührt solange, bis die Lösung völlig klar wird. Die Lösung wird durch mehrmaliges Einfrieren und Evakuieren entgast und unter Argon bei 50 °C mit unterschiedlichen Mengen (15 mol-%, 10 mol-%, 5 mol-% und 1 mol-%) des wasserlöslichen Azoinitiators VA-044 versetzt. Die Polymerisation wird durch Zugabe von Hydrochinonmonomethylether und Ausfällen des Polymers aus kaltem Methanol bei geringem Umsatz (8-10 %) abgebrochen. Das Polymer wird mehrmals zur Entfernung von Me- β -CD mit Methanol gewaschen, im Vakuum getrocknet und mittels GPC-Chromatographie analysiert.

15.4.3. Homopolymerisation des Me- β -CD-N-Adamantylacrylamid Komplexes (119a)

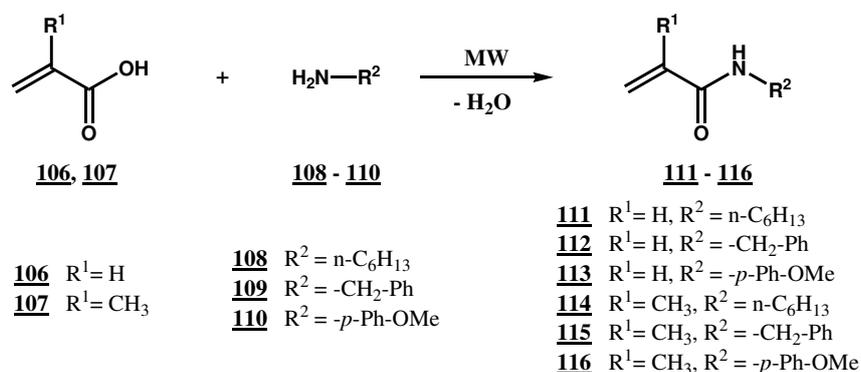


15.5 Synthese und Polymerisation von (Meth)acrylamiden durch Bestrahlung mit Mikrowellen

Es werden äquimolare Anteile an Me- β -CD und *N*-Adamantylacrylamid (**119**) mit einer finalen Konzentration an Monomer von 30 g/L in Wasser gelöst. Es wird solange gerührt, bis das Monomer quantitativ komplexiert ist. In einen sekurierten und mit Argon begasten Schlenkkolben werden 5 mL der Stammlösung gegeben und durch mehrmaliges Einfrieren und Evakuieren entgast und unter Argon bei unterschiedlichen Temperaturen mit 1 mol % des wasserlöslichen Azoinitiators VA-044 versetzt. Während der Polymerisation werden in regelmäßigen Abständen Proben entnommen und der Restmonomergehalt durch HPLC-Analyse bestimmt und daraus die Anfangsgeschwindigkeit berechnet. Die Polymerisation wird nach 2 h abgebrochen und das Polymer entweder durch Erwärmung oder durch Zugabe von Trifluoressigsäure gefällt, filtriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Das Polymer wird im Vakuum getrocknet und mittels GPC-Chromatographie charakterisiert.

15.5. Synthese und Polymerisation von (Meth)acrylamiden durch Bestrahlung mit Mikrowellen

15.5.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift am Beispiel der Synthese von *N*-Hexylmethacrylamid (**114**) in der Mikrowelle



In einem Mikrowellendruckgefäß werden 1 g (11.6 mmol) Methacrylsäure (**107**) und 1.18 g (11.6 mmol) *n*-Hexylamin (**108**) miteinander gemischt. Das Gefäß wird verschlossen und in einer CEM-monomode Mikrowelle bei 140 W 30 min lang bestrahlt. Die Ausbeute wird durch vergleichende ¹H-NMR Spektroskopie bestimmt.

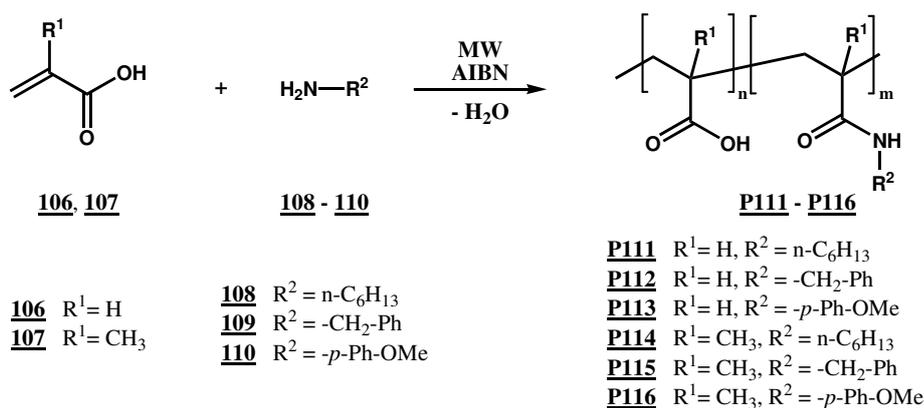
15.5.2. Synthese vernetzend polymerisierender Acrylamide

In einem Mikrowellendruckgefäß werden 1.00 g (13.9 mmol) Acrylsäure (**106**) und 0.800 g (13.9 mmol) *N*-Allylamin (**2**) miteinander gemischt. Das Gefäß wird verschlos-

15.5 Synthese und Polymerisation von (Meth)acrylamiden durch Bestrahlung mit Mikrowellen

sen und in einer CEM-monomode Mikrowelle bei unterschiedlichen Leistungsstufen bestrahlt und in regelmäßigen Abständen mittels GC-MS-Massenspektrometrie der Umsatz bestimmt.

15.5.3. Allgemeine Arbeitsvorschrift am Beispiel der Synthese und Polymerisation von *N*-Hexylacrylamid (**114**) in der Mikrowelle



In einem Mikrowellendruckgefäß werden 1.00 g (11.6 mmol) Methacrylsäure (**107**), 1.18 g (11.6 mmol) *n*-Hexylamin (**108**) und 95.2 mg (0.58 mmol) AIBN miteinander gemischt. Das Gefäß wird verschlossen und in einer CEM-monomode Mikrowelle bei 140 W 30 min lang bestrahlt. Das Polymer wird anschließend in DMF gelöst und aus kaltem Diethylether oder Wasser ausgefällt, abfiltriert, im Vakuum getrocknet und mittels GPC-Chromatographie charakterisiert.

Abbildungsverzeichnis

2.1. Beispiele für einige in Compositen enthaltenen Dimethacrylaten	6
2.2. Einige ausgewählte für Dentalmaterialien interessante flüssige SOC: (i) 2-Methylen-8,8-dimethyl-1,4,6,10-tetraoxaspiro[4.5]decan, (ii) 2-Methylen-7-phenyl-1,4,6,9-tetraoxaspiro[4.4]nonan, (iii) 2,3-Bis(methylen)-7-phenyl-1,4,6,9-tetraoxaspiro[4.4]nonan, (iv) 2-Methyl-2-propensäure-2-methylen-1,4,6,10-tetraoxaspiro[4.5]dec-8-ylester, (v) 2-Methyl-2-propensäure-7-methylen-1,4,6,9-tetraoxaspiro[4.4]non-2-yl-ester und beispielhafte doppelt-ringöffnende Polymerisation von (vi) 3,9-Bis(methylen)-1,5,7,11-tetraoxaspiro[5.5]undecan	7
2.3. Längsschnitt durch den Zahn	8
2.4. Längsschnitt durch das Dentin	8
2.5. REM-Aufnahme des Zahnschmelzes nach Behandlung mit 37%-iger Phosphorsäure	9
2.6. Vereinfachte Darstellung der Adhäsion phosphorylierter Monomere an der Dentinoberfläche über ionische Bindung mit den Calciumionen des Dentins	10
2.7. Einige phosphorylierte Monomere	11
2.8. Einige Substanzen, die als Dentinprimer Verwendung finden: (xii) Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), (xiii) Pyromellitdiethylmethacrylat (PMDM), (xiv) 4,4'-Biphenoldimethacrylat (BPDM), (xv) <i>N</i> -Tolyl-glycin-glycidin-methacrylat (NTG-GMA)	12
2.9. Die Drehung der Amidbindung um die C-N-Bindung (ω) ist durch eine $105 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ große Rotationsbarriere stark gehindert	14
2.10. Alternative Konfigurationen des Übergangszustands bei der Rotation der Amidbindung	15

3.1.	Beispiele für verschiedene vernetzend-polymerisierende Amide	18
3.2.	Beispiele für vernetzend-polymerisierende, haftgruppentragender Bisacrylamide	19
4.1.	^1H -NMR Spektrum von 25 mit Zuordnung (500 MHz, CDCl_3)	26
4.2.	^{13}C -NMR Spektrum von 25 mit Zuordnung (125 MHz, CDCl_3)	26
4.3.	^1H -NMR Spektrum von 48 mit Zuordnung (500 MHz, CDCl_3)	28
4.4.	IR-Spektrum von 1,3-Bis(propylamino)-propan-2-ol-bisacrylamid (63) . .	29
4.5.	Massenspektrum von 1,3-Bis(propylamino)-propan-2-ol-bisacrylamid (63)	30
4.6.	^1H -NMR-Spektrum von 71 mit Zuordnung (500 MHz, CDCl_3)	31
4.7.	Gängige milde Phosphorylierungsmittel zur Herstellung von Phosphorsäuretriestern, die durch geeignete Methoden in Phosphorsäuremonoester überführt werden können	34
4.8.	IR-Spektren von 63 vor der Phosphorylierung mit 93 (rot) und des Produktes 94 (schwarz)	38
4.9.	Das ^{31}P -NMR-Spektrum der Reaktion zwischen Pyrophosphorsäure (90) und 48 zeigt, dass sich der gewünschte Phosphorsäuremonoester 91 nicht gebildet hat	40
4.10.	^1H -NMR-Spektrum des Eduktes 48 (rot) vor der Umsetzung mit Pyrophosphorsäure (90) und des Reaktionsproduktes 91 (schwarz) nach 24 h Reaktion	41
4.11.	Ausschnitt aus dem ^1H -NMR von 48 vor der Phosphorylierung	42
4.12.	Ausschnitt aus dem ^1H -NMR des phosphorylierten Produktes 91	42
4.13.	^{13}C -NMR-Spektrum des Phosphorsäuremonoesters 91	42
4.14.	^{31}P -NMR-Spektrum des Phosphorsäuremonoesters 91	43
4.15.	IR-Spektrum von 92 nach Schotten-Baumann-Reaktion und anschließender Aufreinigung durch RP-Säulenchromatographie	43
4.16.	^1H -NMR-Spektrum von 92 nach Schotten-Baumann-Reaktion und anschließender Aufreinigung durch RP-Säulenchromatographie	44
4.17.	^{31}P -NMR-Spektrum von 92 nach Schotten-Baumann-Reaktion und anschließender Aufreinigung durch RP-Säulenchromatographie	44
4.18.	IR-Spektren von 63 vor der Umsetzung mit 100 (rot) und von 101 nach der Phosphorylierung (schwarz)	46

4.19.	^{31}P -NMR-Spektrum von 101	47
4.20.	^{31}P -NMR-Spektrum von 103	48
4.21.	IR-Spektren von 85 vor der Umsetzung mit 100 (rot) und von 104 nach der Phosphorylierung (schwarz)	49
4.22.	^{31}P -NMR-Spektrum von 104	49
4.23.	^{31}P -NMR-Spektrum von 105	50
5.1.	Hydrolysebeständige, vernetzend-polymerisierende Monomere, die synthetisiert wurden	51
5.2.	Einige hydroxyfunktionalisierte Monomere, die hergestellt wurden . . .	52
5.3.	Der Phosphorsäuremonoester 92 wurde durch Schotten-Baumann-Reaktion von 91 mit 1 erhalten	52
5.4.	Zwei Phosphatidyl-Cholinderivate, die hergestellt wurden	53
6.1.	Das elektromagnetische Spektrum	57
6.2.	Die Ausbreitung einer elektromagnetischen Welle	58
6.3.	Verteilung der Dipole	60
8.1.	IR-Spektren vor und nach MW-Bestrahlung	64
8.2.	^1H -NMR von 114 nach 30 min. Bestrahlung bei 140 W	64
8.3.	Übersicht der Ergebnisse der Synthese verschiedener (Meth)acrylamide 111 - 116 durch Bestrahlung der Edukte mit Mikrowellen	65
8.4.	GC-Chromatogramm des unbehandelten Reaktionsproduktes von Acrylsäure (106) und N-Allylamin (4) unter Mikrowellenbestrahlung . .	67
8.5.	Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (106) mit N-Allylamin (2) bei 50 W in der Mikrowelle	68
8.6.	Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (106) mit N-Allylamin (2) bei 75 W in der Mikrowelle	69
8.7.	Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (106) mit N-Allylamin (2) bei 100 W in der Mikrowelle	69
8.8.	Umsätze nach der Reaktion von Acrylsäure (106) mit N-Allylamin (2) bei 50, 75 und 100 W in der Mikrowelle	70

8.9. Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (106) mit N,N-Diallylamin (3) bei 50 W in der Mikrowelle	72
8.10. Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (106) mit N,N-Diallylamin (3) bei 75 W in der Mikrowelle	73
8.11. Zeit-Umsatzkurven der Reaktion von Acrylsäure (106) mit N,N-Diallylamin (3) bei 100 W in der Mikrowelle	73
8.12. Umsätze nach der Reaktion von Acrylsäure (106) mit N,N-Diallylamin (3) bei 50, 75 und 100 W in der Mikrowelle	74
10.1. Strukturen von α -, β - und γ -Cyclodextrin	79
10.2. Schematische Darstellung von β -Cyclodextrin	80
10.3. Schematische Darstellung der Gleichgewichtsreaktion der Komplexbildung von niedermolekularen Stoffen mit Cyclodextrin	81
12.1. Job-Plot des Me- β -CD-Styrol-Komplexes (117a) in D_2O . Verfolgt wurde das cis-ständige Proton der Vinylfunktion ($CH=CH_2$)	87
12.2. Logarithmische Auftragung des Polymerisationsgrades $\log(P_n)$ gegen die Initiatorkonzentration $\log(I)$ der freien radikalischen Polymerisation des Me- β -CD-Styrol-Komplexes 117a aus homogener wässriger Lösung mit verschiedenen Initiatorkonzentrationen (VA-044) bei 50°C.	88
12.3. Job-Plot des Komplexes 119a aus Me- β -CD und 119 in D_2O bei ($pH = 7$). Verfolgt wurden die Signale der Adamantylprotonen $^{\alpha}H$ (\blacktriangle), $^{\beta}H$ (\bullet), $^{\gamma}H$ (\blacksquare) und die Signale des Protons am anomeren C-Atoms in Me- β -CD $^{\alpha}H$ (\triangle , \circ). Alle Maxima mit Ausnahme der Me- β -CD Protonen liegen bei $X = 0.50$ (gestrichelte Linie)	91
12.4. MALDI-TOF-Massenspektrum des Polymeren P119	93
12.5. Me- β -CD-Polymerkomplex P119a in Wasser: a) direkt nach Trübungsmessung b) nach weiteren 12 h Rühren bei Raumtemperatur	94
12.6. Lichtdurchlässigkeit τ einer Lösung Me- β -CD-komplexierten Polymeren P119a aufgetragen gegen die Temperatur T während des Aufheizens und Abkühlens ($c = 30$ g/L)	95
12.7. Logarithmische Auftragung der Anfangsgeschwindigkeiten der Polymerisation des Me- β -CD-Komplexes 119a mit VA044 als Initiator gegen die reziproke absolute Temperatur	96

12.8. Schematischer Aufbau einer Apparatur für das Elektrospinnen	97
12.9. Lichtmikroskopische Aufnahmen nach den Elektrospinnversuchen des Polymers P119a	99
12.10 Lichtmikroskopische Aufnahmen nach den Elektrospinnversuchen des Polymeren P120a	99
13.1. Lichtmikroskopische Aufnahmen nach den Elektrospinnversuchen der Polymere P119a und P120a	101
13.2. Neue Monomere, die hergestellt werden können, um definierte Ketten- längen über anionische Polymerisationen damit durchzuführen	102
15.1. Kalibrierung der HPLC für Styrol (117)	158
15.2. Kalibrierung der HPLC für 119	158

Verzeichnis der Schemata

1.	Pauling Mesomerie der Amidbindung	14
2.	Allgemein anerkannte Mesomeriestrukturen der Amidbindung	14
3.	cis/trans Isomere am Beispiel eines sekundären Amids	15
4.	Hydrolysemechanismen unter sauren und basischen Bedingungen verlaufen über einen tetrahedralen Übergangszustand	16
5.	Schnelle Hydrolyse eines 1-Aza-2-adamantanon-Derivats aufgrund der stark „verdrehten“ Amidbindung ^[88]	16
6.	Herstellung der Monomere <i>N</i> -Allylacrylamid (4), <i>N,N</i> -Diallylacrylamid (5), <i>N,N'</i> -Diallylfumarsäureamid (7) und <i>N,N,N',N'</i> -Tetraallylfumarsäureamid (8)	21
7.	Herstellung der Norbornadienderivate 14 und 15	22
8.	Herstellung der Norbornadienderivate 18 und 19	22
9.	Herstellung von 25 durch Aminolyse des Methylesters (22) und anschließender Acylierung mit Acrylsäurechlorid (1)	23
10.	Versuch der Herstellung von 32 über das gemischte Anhydrid gelingt auf diese Weise nicht, sondern es bildet sich der Diethylester 34	24
11.	Zweistufige Synthese von PyCloP (28)	24
12.	Herstellung von 25 über die BOC-geschützte Zwischenstufe 26	25
13.	Herstellung der Aminoalkoholvorstufen 46-52 durch Reaktion von primären Aminen mit Epichlorhydrin (38)	27
14.	Synthese der 1,3-Bis(alkylamino)-propan-2-ol-bisacrylamide 61 - 67 durch Acylierung der silylierten Aminoalkoholvorstufen 54 - 60 mit Acrylsäurechlorid (1)	28
15.	Herstellung der 1-Alkylamino-3-[4-(3-alkylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-derivate 69 - 75 durch ringöffnende Addition der Amine 39 - 45 an den Bisglycidylether 68	30
16.	Herstellung der 1-Alkylamino-3-[4-(3-alkylamino-2-hydroxy-propoxy)-butoxy]-propan-2-ol-bisacrylamide 83 - 89 durch Acylierung der silylierten Aminoalkoholvorstufen 76 - 82 mit Acrylsäurechlorid (1)	31

17.	Retrosynthetischer Ansatz zur Herstellung phosphorylierter Bisacrylamide	32
18.	Synthese des Bisacrylamid-Monophosphats (92) durch Phosphorylierung von 63 mit Phosphoroxotrichlorid (36) ist nicht möglich	32
19.	Phosphorylierung von xix zu xx unter Verwendung von Phosphoroxotrichlorid (36) und anschließender Hydrolyse ^[98]	33
20.	Reaktionsfolge bei der Vilsmeier-Haack-Formylierung	34
21.	Phosphorylierung und anschließende Abspaltung der Benzyl- bzw. Phenylschutzgruppen am Phosphor durch Hydrierung an Palladium- bzw. Platinkatalysatoren	35
22.	Phosphorylierung und anschließende Abspaltung der Alkylschutzgruppen am Phosphor durch Reaktion mit Trimethylhalogensilanen	35
23.	Retrosynthetischer Ansatz zur Phosphorylierung unter Verwendung milder Phosphorylierungsreagenzien	35
24.	Mögliche Reaktionsfolge zur Herstellung von Phosphorsäuremonoestern durch Phosphorylierung von Z-geschützten Aminoalkoholen mit Diarylchlorophosphaten und Abspaltung der Schutzgruppen durch Hydrierung an Katalysatoren	36
25.	Abspaltung der Ethyl-Schutzgruppen an geschützten Phosphonaten bzw. Phosphorsäuretriestern durch Behandlung mit Halogensilanen ^[100-104]	36
26.	Katalysezyklus der Phosphorylierung von Alkoholen durch Verwendung eines Titankatalysators am Beispiel von $\text{Ti}(\text{Otert.-Bu})_4$ ^[105]	37
27.	Synthese von 94 durch Phosphorylierung von 63 mit Diethylchlorophosphat (93) in Gegenwart des Titankatalysators $\text{Ti}(\text{Otert.-Bu})_4$	37
28.	Über die Entschützung des Phosphorsäuretriesters 94 durch Behandlung mit Halogensilanen konnte der Phosphorsäuremonoester 92 nicht erhalten werden	38
29.	Die Synthese von 91 gelingt durch Reaktion zwischen 48 und 90 in Toluol am Wasserabscheider wohl aufgrund der zu niedrigen Temperatur nicht	39
30.	Herstellung des Phosphorsäuremonoesters (91) durch direkte Phosphorylierung von 48 mit Pyrophosphorsäure (90)	39
31.	Synthese von 92 durch Acylierung von 48 mit Acrylsäurechlorid (1) unter Schotten-Baumann-Bedingungen	41
32.	Synthese von 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholan (99) durch Reaktion von Phosphortrichlorid (97) mit Ethylenglykol (98)	45
33.	Oxidation von 2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholan (99) mit Sauerstoff zu 2-Chlor-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan (100)	45

34.	Synthese von 101 durch Reaktion von 63 mit 100 in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{Otert.}-\text{Bu})_4$	46
35.	Synthese von 103 durch ringöffnende Addition von 101 mit Trimethylamin (102)	47
36.	Synthese von 104 durch Reaktion von 85 mit 100 in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{Otert.}-\text{Bu})_4$	48
37.	Synthese von 105 durch ringöffnende Addition von 104 mit Trimethylamin (102)	50
38.	Synthese von 101 durch Reaktion von 63 mit 100 in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{Otert.}-\text{Bu})_4$	53
39.	Eine mögliche Syntheseroute zur Herstellung funktionalisierter Monophosphate	53
40.	Synthese von vernetzend-polymerisierbaren Makromonomeren durch Polyadditionsreaktion	54
41.	Reaktionsschema zu Darstellung funktionalisierter (Meth)acrylamide durch Aktivierung der Edukte mit Mikrowellenstrahlung	61
42.	Direkte Synthese verschiedener (Meth)acrylamide durch Aktivierung der Edukte mit Mikrowellenbestrahlung	63
43.	Im Kontrollexperiment gelingt die Synthese von 114 aus den Edukten 107 und 108 unter klassischen Bedingungen im Ölbad auch nach 6h Reaktionszeit nicht.	64
44.	Direkte Synthese und Polymerisation verschiedener (Meth)acrylamide durch Aktivierung der Edukte mit Mikrowellenbestrahlung zu den entsprechenden Copolymeren P111-P116	66
45.	Bei der Synthese von <i>N</i> -Allylacrylamid (4) im Mikrowellenfeld bilden sich in Abhängigkeit von Strahlungsleistung und -dauer verschiedene Nebenprodukte	67
46.	Bei der Reaktion von Acrylsäure (106) mit <i>N,N</i> -Diallylamin (3) in der Mikrowellen bilden sich in Abhängigkeit von Strahlungsleistung und -dauer zwei unterschiedliche Produkte	71
47.	Direkte Synthese verschiedener (Meth)acrylamide 111-116 durch Bestrahlung der Edukte mit Mikrowellen	75
48.	Direkte Synthese und Polymerisation verschiedener (Meth)acrylamide 111-116 durch Aktivierung der Edukte mit Mikrowellenbestrahlung zu den entsprechenden Copolymeren P111-P116	76
49.	Bei der Synthese von <i>N</i> -Allylacrylamid (4) im Mikrowellenfeld bilden sich in Abhängigkeit von Strahlungsleistung und -dauer verschiedene Nebenprodukte	76

50.	Bei der Synthese von <i>N,N</i> -Diallylacrylamid (5) in der Mikrowellen bilden sich in Abhängigkeit von Strahlungsleistung und -dauer verschiedene Nebenprodukte	77
52.	Untersuchung der Abhängigkeit des Polymerisationsgrades von der Initiatorkonzentration am Beispiel von Cyclodextrin-komplexiertem Styrol 117a	84
53.	Untersuchung der Abhängigkeit der Temperatur auf die Polymerisationsgeschwindigkeit und den Polymerisationsmechanismus von Cyclodextrin-komplexiertem <i>N</i> -Adamantylacrylamid 119a	85
54.	Me- β -CD-Polymerkomplexe, die durch Elektroverspinnen aus wässriger Lösung zu Polymerfasern versponnen werden sollen	85
55.	Komplexierung von Styrol (117) mit Me- β -CD in den wasserlöslichen Me- β -CD-Styrol-Komplex (117a)	86
56.	Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Styrol (117a) mit verschiedenen Initiatorkonzentrationen bei 50 °C	88
57.	Beispiele für Polymere, die mit Me- β -CD in wässrigen Lösungen <i>pseudo</i> -LCST-Eigenschaften aufweisen ^[169, 170]	89
58.	Komplexierung von Adamantylacrylamid (119) mit Me- β -CD in den wasserlöslichen Me- β -CD-Komplex 119a	90
59.	Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Adamantylacrylamid (119a) bei verschiedenen Temperaturen in Gegenwart von 1 mol-% VA044 in Wasser	92
60.	Temperaturabhängiges reversibles Abfädeln von Me- β -CD von der sterisch anspruchsvollen Adamantylseitengruppe des Polymers während des Aufwärmprozesses.	95
61.	Polymerisation des Cyclodextrinkomplexes 119a in Gegenwart von 1 mol-% Redoxinitiator in Wasser	98
62.	Polymerisation des Cyclodextrinkomplexes 120a in Gegenwart von 1 mol-% Redoxinitiator in Wasser	98
63.	Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Adamantylacrylamid (119a) bei verschiedenen Temperaturen in Gegenwart von 1 mol-% VA044 in Wasser	101

Tabellenverzeichnis

2.1. Polymere, die in der Medizin Anwendung finden ^[90]	17
6.1. Brown'sche Bewegung und Bindungsenergien	58
8.1. Synthese verschiedener (Meth)acrylamide durch Bestrahlung mit Mikrowellen	63
8.2. Synthese und Polymerisation verschiedener (Meth)acrylamide P111-P116 in der Mikrowelle	66
8.3. GC-MS-Untersuchungsergebnisse der Bestrahlung von Acrylsäure (106) und <i>N</i> -Allylamin (2) im Mikrowellenfeld bei unterschiedlichen Bestrahlungsleistungen	68
8.4. GC-MS-Untersuchungsergebnisse der Bestrahlung von Acrylsäure (106) und <i>N,N</i> -Diallylamin (3) im Mikrowellenfeld bei unterschiedlichen Bestrahlungsleistungen	72
10.1. Eigenschaften der nativen Cyclodextrine ^[128]	80
12.1. Untersuchung der Abhängigkeit des Molekulargewichts von der Initiatorkonzentration der freien radikalischen Polymerisation von Me- β -CD-komplexiertem Styrol (117a) mit verschiedenen Initiatorkonzentrationen (VA-044) in wässriger Lösung.	88
12.2. Ergebnisse der ¹ H-NMR-Untersuchung unterschiedlicher Molenbrüche von 119 und Me- β -CD in D ₂ O	91
12.3. Ergebnisse der kinetischen Untersuchung der Polymerisation des Cyclodextrinkomplexes 119a in Gegenwart von 1 mol-% VA044 in Wasser bei verschiedenen Temperaturen	94

12.4. Polymerisation der Cyclodextrinkomplexe 119a und 120a 99

15.1. Kalibrierung der HPLC für Styrol (117) zur Restmonomerbestimmung . 157

15.2. Kalibrierung der HPLC für 119 zur Restmonomerbestimmung 158

Literaturverzeichnis

- [1] V. Stachniss, *Zur Amalgam-Frage und den konzeptionellen und werkstoffkundlichen Alternativen aus der Sicht der Hochschule*, Status-Quo and Perspectives of Amalgam an other Dental Materials, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**.
- [2] R. Schiele, *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **1991**, 46, 8, 515.
- [3] H. Visser, *Quecksilber-Expositionen durch Amalgamfällungen*, HÄthig Buch Verlag, Heidelberg, **1993**.
- [4] S. Halbach, *Deutsches Ärzteblatt* **1994**, 91, A, 502.
- [5] J. R. Mackert, *J. Am. Dent. Assoc.* **1991**, 122, 8, 54.
- [6] J. R. Mackert, A. Berglund, *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* **1997**, 8, 4, 410.
- [7] F. Steinmann, K. Ott, *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **1998**, 53, 2, 152.
- [8] S. Halbach, S. Vogt, W. Kohler, N. Felgenhauer, L. Kremers, D. Melchart, T. Zilker, *Environ. Sci.* **2003**, 10, 2, 71.
- [9] T. Fletcher, *Praktische Metallurgie für Zahnärzte*, Felix, Leipzig, **1881**.
- [10] **1881**, P. Steenbock, *Ger. Offen.* **1903**.
- [11] H. Ascher .
- [12] P. Saunbury, *Dent. Pract. Dent. Rec.* **1964**, 14, 6, 243.
- [13] W. Harvey, *Br. Dent. J.* **1966**, 121, 7, 334.
- [14] J. Crank, G. S. Park, *Diffusion in Polymers*, Academic, New York, **1968**.
- [15] M. Braden, *Polymeric prosthetic materials*, Butterworths, London, **1975**.
- [16] **1975**, R. L. Bowen, *US Patent* **1962**.
- [17] **1962**, R. L. Bowen, *US Patent* **1965**.

- [18] G. F. Cowperthwaite, J. J. Foy, M. A. Malloy, *Polymer Science and Technology (Plenum)* **1981**, 14, Biomed. Dent. Appl. Polym., 379.
- [19] J. L. Ferracane, Dissertation **1983**.
- [20] J. L. Ferracane, E. H. Greener, *J. Dent. Res.* **1984**, 63, 8, 1093.
- [21] M. Braden, K. W. M. Davy, *Biomaterials* **1986**, 7, 6, 474.
- [22] 7, 6, J. Foster, R. J. Walker, *Ger. Offen.* **1973**.
- [23] W. J. Bailey, R. L. Sun, *Polymer Preprint* **1972**, 13, 1, 281.
- [24] V. P. Thompson, E. F. Williams, W. J. Bailey, *J. Dent. Res.* **1979**, 58, 5, 1522.
- [25] 58, 5, W. J. Bailey, *US Patent* **1983**.
- [26] J. Brady, Robert F., *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. Phys.* **1992**, C32, 2, 135.
- [27] T. Takata, T. Endo, *Progr. Polymer Sci.* **1993**, 18, 5, 839.
- [28] J. W. Stansbury, W. J. Bailey, in C. G. Gebelein, R. L. Dunn, Hg., *Progress in biomedical polymers*, Plenum, New York, **1990**, 133–139.
- [29] J. W. Stansbury, *J. Dent. Res.* **1992**, 71, 7, 1408.
- [30] B. Reed, J. Stansbury, J. Antonucci, *Polymer Preprint* **1992**, 33, 2, 520.
- [31] F. Millich, L. Jeang, J. D. Eick, C. C. Chappelow, C. S. Pinzino, *J. Dent. Res.* **1998**, 77, 4, 603.
- [32] T. J. Byerley, J. D. Eick, G. P. Chen, C. C. Chappelow, F. Millich, *Dent. Mater.* **1992**, 8, 6, 345.
- [33] J. D. Eick, S. J. Robinson, T. J. Byerley, C. C. Chappelow, *Quintessence Int.* **1993**, 24, 9, 632.
- [34] M. Atsuta, A. K. Abell, D. T. Turner, N. Nakabayashi, M. Takeyama, *J. Biomed. Mater. Res.* **1982**, 16, 5, 619.
- [35] G. Bergenholtz, C. F. Cox, W. J. Loesche, S. A. Syed, *J. Oral Pathol.* **1982**, 11, 6, 439.
- [36] D. H. Pashley, *Scanning Microsc.* **1989**, 3, 1, 161.
- [37] I. A. Mjör, *Dentine and Dentine Reactions in Oral Cavity*, IRL Press, Oxford, **1989**.
- [38] M. G. Buonocore, *J. Dent. Res.* **1955**, 34, 6, 849.
- [39] M. Brannstrom, K. J. Noredenvall, *J. Dent. Res.* **1977**, 56, 8, 917.

- [40] E. W. Gottlieb, D. H. Retief, H. C. Jamison, *J. Prosthet. Dent.* **1982**, 48, 1, 48.
- [41] W. W. Barkmeier, A. J. Gwinnett, S. E. Shaffer, *J. Clin. Orthod.* **1985**, 19, 1, 36.
- [42] W. W. Barkmeier, S. E. Shaffer, A. J. Gwinnett, *Operat. Dent.* **1986**, 11, 3, 111.
- [43] G. A. Crim, J. S. Shay, *J. Dent. Child.* **1987**, 54, 5, 339.
- [44] M. D. Jendresen, P. O. Glantz, *Acta. Odontol. Scand.* **1981**, 39, 1, 39.
- [45] H. J. Busscher, D. H. Retief, J. Arends, *Dent. Mater.* **1987**, 3, 2, 60.
- [46] I. E. Ruyter, *J. Phillip* **1995**, 12, 481.
- [47] D. H. Pashley, *J. Prosthet. Dent.* **1991**, 66, 6, 777.
- [48] P. Spencer, T. J. Byerley, J. D. Eick, J. D. Witt, *Dent. Mater.* **1992**, 8, 1, 10.
- [49] K. J. Anusavice, *Phillips' Science of Dental Materials*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, Pennsylvania, USA, **1996**.
- [50] H. R. Stanley, R. E. Going, H. H. Chauncey, *J. Am. Dent. Assoc.* **1975**, 91, 4, 817.
- [51] A. J. Gwinnett, *J. Dent. Res.* **1977**, 56, 10, 1155.
- [52] R. L. Bowen, *Int. Dent. J.* **1978**, 28, 2, 97.
- [53] K. J. Nordenvall, M. Brannstrom, *J. Prosthet. Dent.* **1980**, 44, 6, 630.
- [54] O. Vojinovic, H. Nyborg, M. Brannstrom, *J. Dent. Res.* **1973**, 52, 6, 1189.
- [55] D. J. Macko, M. Rutberg, K. Langeland, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* **1978**, 45, 6, 930.
- [56] H. M. Eriksen, T. I. Leidal, *Scand. J. Dent. Res.* **1979**, 87, 4, 309.
- [57] M. Brannstrom, O. Vojinovic, *J. Dent. Child.* **1976**, 43, 2, 15.
- [58] D. H. Pashley, J. A. Horner, P. D. Brewer, *Operat. Dent.* **1992**, Suppl 5, 137.
- [59] W. H. Douglas, *J. Dent.* **1989**, 17, 5, 209.
- [60] L. Tao, D. H. Pashley, *Dent. Mater.* **1988**, 4, 6, 371.
- [61] E. Asmussen, E. C. Munksgaard, *Int. Dent. J.* **1988**, 38, 2, 97.
- [62] S. Benediktson, Dissertation, University of Alabama **1991**.
- [63] N. Nakabayashi, *Shika Zairyo Kikai* **1982**, 1, 1, 78.
- [64] F. R. Tay, J. A. Gwinnett, S. H. Y. Wei, *Dent. Mater.* **1997**, 13, 2, 118.

- [65] N. Nakabayashi, M. Nakamura, N. Yasuda, *J. Esthet. Dent.* **1991**, 3, 4, 133.
- [66] H. Hosoda, T. Fusayama, *Int. Dent. J.* **1984**, 34, 1, 1.
- [67] R. L. Erickson, *Am. J. Dent.* **1989**, 2 Spec No, 117.
- [68] D. H. Pashley, *Trans. Acad. Dent. Mater.* **1990**, 3, 55.
- [69] N. Nakabayashi, *Operat. Dent.* **1992**, Suppl 5, 125.
- [70] B. I. Suh, *J. Esthet. Dent.* **1991**, 3, 4, 139.
- [71] B. Van Meerbeek, S. Inokoshi, M. Braem, P. Lambrechts, G. Vanherle, *J. Dent. Res.* **1992**, 71, 8, 1530.
- [72] A. H. Tjan, J. Castelnovo, P. Liu, *Am. J. Dent.* **1996**, 9, 6, 269.
- [73] R. Frankenberger, N. Kramer, A. Petschelt, *Clin. Oral Investig.* **1999**, 3, 1, 11.
- [74] H. Inoue, S. Inoue, S. Uno, A. Takahashi, K. Koase, H. Sano, *J. Adhes. Dent.* **2001**, 3, 2, 129.
- [75] S. Inoue, M. A. Vargas, Y. Abe, Y. Yoshida, P. Lambrechts, G. Vanherle, H. Sano, B. Van Meerbeek, *J. Adhes. Dent.* **2001**, 3, 3, 237.
- [76] K. Moll, T. Gartner, B. Haller, *Am. J. Dent.* **2002**, 15, 2, 85.
- [77] K. Moll, H.-J. Park, B. Haller, *J. Adhes. Dent.* **2002**, 4, 3, 171.
- [78] Y. Nakaoki, T. Nikaido, M. F. Burrow, J. Tagami, *Operat. Dent.* **2002**, 27, 6, 563.
- [79] H. Akagawa, T. Nikaido, T. Takada, M. F. Burrow, J. Tagami, *Am. J. Dent.* **2002**, 15, 6, 383.
- [80] R. Frankenberger, J. Perdigao, B. T. Rosa, A. Lopes, *Dental Materials* **2001**, 17, 5, 373.
- [81] K. H. Kunzelmann, C. Kaaden, M. Hiebsch, R. Hickel, *J. Dent. Res.* **2002**, 81, A309, sp. Iss. SI.
- [82] B. T. Rosa, J. Perdigao, *Quintessence Int.* **2000**, 31, 5, 353.
- [83] A. M. Spohr, E. N. Conceicao, J. F. M. Pacheco, *Am. J. Dent.* **2001**, 14, 4, 247.
- [84] L. Lawrence, W. J. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 8, 3973.
- [85] L. G. Zhu, L. Qin, T. N. Parac, N. M. Kostic, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12, 5218.
- [86] E. L. Hegg, J. N. Burstyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 26, 7015.

- [87] D. Kahne, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 22, 7529.
- [88] A. J. Kirby, I. V. Komarov, K. Kowski, P. Rademacher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, , 7, 1313.
- [89] J. I. Mujika, E. Formoso, J. M. Mercero, X. Lopez, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 30, 15000.
- [90] J. Klein, A. Borck, *Carolo-Wilhelmina* **2002**, *1*, 90.
- [91] F. A. Marchetti, M. L. Stein, *Gazz. Chim. Ital.* **1954**, *84*, 816.
- [92] E. Schmitz, R. Urban, U. Heuck, G. Zimmermann, E. Gruendemann, *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 2, 185.
- [93] G. Maier, W. A. Jung, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2, 804.
- [94] S. Nakatsuji, Y. Ogawa, S. Takeuchi, H. Akutsu, J.-I. Yamada, A. Naito, K. Sudo, N. Yasuoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, , 9, 1969.
- [95] G. L. Stahl, R. Walter, C. W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 11, 2285.
- [96] T. Yvernault, G. Yvernault, J. C. Bollinger, *C. r. hebdo. s'éances Acad. sci., Ser. C, Sci. chim.* **1978**, *287*, 14, 519.
- [97] J. Coste, E. Frerot, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 9, 2437.
- [98] N. Moszner, J. Pavlinec, I. Lamparth, F. Zeuner, J. Angermann, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27*, 14, 1115.
- [99] M. I. Kabachnik, L. S. Zakharov, I. Y. Kudryavtsev, *Bull. Russ. Acad. Sci. Div. Chem. Sci.* **1989**, *38*, 12, 2553, part 2.
- [100] J. Matulic-Adamic, P. Haeberli, N. Usman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8, 2563.
- [101] Y. Tamaruya, M. Suzuki, G. Kamura, M. Kanai, K. Hama, K. Shimizu, J. Aoki, H. Arai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 21, 2834.
- [102] A. J. Kirby, M. F. Lima, D. da Silva, F. Nome, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5, 1350.
- [103] A. J. Kirby, N. Dutta-Roy, D. da Silva, J. M. Goodman, M. F. Lima, C. D. Roussev, F. Nome, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 19, 7033.
- [104] S. R. Walker, E. J. Parker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 11, 2951.
- [105] S. Jones, D. Selitsianos, K. J. Thompson, S. M. Toms, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 13, 5211.

- [106] Q. Zhu, M. Uttamchandani, D. B. Li, M. L. Lesaichere, S. Q. Yao, *Org. Lett.* **2003**, 5, 8, 1257.
- [107] M. Kamiya, Y. Urano, N. Ebata, M. Yamamoto, J. Kosuge, T. Nagano, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 34, 5575.
- [108] 117, 34, E. Cherbuliez, J. Rabinowitz **1962**.
- [109] M. H. Stenzel, T. P. Davis, *Aust. J. Chem.* **2003**, 56, 10, 1035.
- [110] 56, 10, H. E. Hollmann, *Magnetron* **1940**.
- [111] **1940**, H. E. Hollmann, *Magnetron* **1940**.
- [112] **1940**, J. Randall, H. Boot, *Magnetron* **1953**.
- [113] **1953**, P. L. Spencer, *Method of treating foodstuffs* **1950**.
- [114] D. M. P. Mingos, A. G. Whittaker, *Microwave Dielectric Heating Effects in Chemical Synthesis, in Chemistry under Extreme or non Classical Conditions*, John Wiley & Sons, New York, **1997**.
- [115] C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. J. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 3, 213.
- [116] A. Loupy, *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [117] B. L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, NC, **2002**.
- [118] R. S. Varma, *Microwave Technology - Chemical Synthesis Applications*, in Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons, Inc., **2003**.
- [119] A. K. Bose, M. S. Manhas, B. K. Banik, E. W. Robb, *Res. Chem. Intermed.* **1994**, 20, 1, 1.
- [120] K. D. Raner, C. R. Strauss, R. W. Trainor, J. S. Thorn, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8, 2456.
- [121] C. R. Strauss, R. W. Trainor, *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 10, 1665.
- [122] S. A. Galema, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 3, 233.
- [123] C. O. Kappe, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 46, 6408.
- [124] D. M. P. Mingos, D. R. Baghurst, *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1, 1.
- [125] C. Goretzki, A. Krlej, C. Steffens, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 3, 513.

- [126] W. Saenger, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 5, 343.
- [127] G. Wenz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 8, 851.
- [128] J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, **1988**.
- [129] D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, E. Norberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1, 353.
- [130] M. J. Jozwiakowski, K. A. Connors, *Carbohydr. Res.* **1985**, 143, NOV, 51.
- [131] D. French, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1957**, 12, 189.
- [132] A. Mifune, A. Shima, *J. Synth. Org. Chem. Jap.* **1977**, 35, 2, 116.
- [133] T. Koscielski, D. Sybilska, S. Belniak, J. Jurczak, *Chromatographia* **1984**, 19, 292.
- [134] W. A. König, S. Lutz, P. Mischnick-Lübbecke, B. Brassat, G. Wenz, *J. Chromatogr.* **1988**, 447, 1, 193.
- [135] W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, E. von der Bey, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1988**, 11, 7, 506.
- [136] W. A. König, S. Lutz, C. Colberg, N. Schmidt, G. Wenz, E. Vonderbey, A. Mosandl, C. Günther, A. Kustermann, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1988**, 11, 9, 621.
- [137] W. A. König, P. Mischnick-Lübbecke, B. Brassat, S. Lutz, G. Wenz, *Carbohydr. Res.* **1988**, 183, 1, 11.
- [138] W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 7, 979.
- [139] S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 5, 1959.
- [140] T. Loftsson, M. E. Brewster, *J. Pharm. Sci.* **1996**, 85, 10, 1017.
- [141] R. A. Rajewski, V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.* **1996**, 85, 11, 1142.
- [142] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 5, 2045.
- [143] G. Wenz, *Clin. Drug. Invest.* **2000**, 19, 21, suppl. 2.
- [144] T. Loftsson, M. Masson, *Int. J. Pharm.* **2001**, 225, 1-2, 15.
- [145] M. Born, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **1991**, 12, 8, 471.
- [146] M. Born, T. Koch, H. Ritter, *Acta Polym.* **1994**, 45, 2, 68.
- [147] M. Born, H. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 3, 309.
- [148] J. Jeromin, O. Noll, H. Ritter, *Macromol. Chem. Phys.* **1998**, 199, 12, 2641.

- [149] J. Jeromin, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 7, 377.
- [150] J. Jeromin, H. Ritter, *Macromolecules* **1999**, *32*, 16, 5236.
- [151] P. Glöckner, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **1999**, *20*, 11, 602.
- [152] J. Storsberg, H. Ritter, H. Pielartzik, L. Groenendaal, *Adv. Mater* **2000**, *12*, 8, 567.
- [153] J. Storsberg, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 5, 236.
- [154] S. Schwarz-Barac, H. Ritter, *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* **2003**, *A40*, 5, 437.
- [155] S. W. Choi, O. Kretschmann, H. Ritter, M. Ragnoli, G. Galli, *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204*, 12, 1475.
- [156] S. W. Choi, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 6, 716.
- [157] C. Steffens, S. W. Choi, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27*, 7, 542.
- [158] J. Storsberg, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 5, 236.
- [159] F. A. Bovey, I. M. Kolthoff, *J. Polym. Sci.* **1950**, *5*, 4, 487.
- [160] C. E. Schildknecht, *Vinyl and Related Polymers*, Wiley, New York, **1952**.
- [161] G. Odian, *Principles of Polymerization*, 3rd Aufl., Wiley, **1991**.
- [162] D. Braun, H. Cherdron, M. Rehahn, H. Ritter, B. Voit, *Polymer Synthesis: Theory and Practice*, 4th Aufl., Springer, Berlin, **2004**.
- [163] R. P. Washington, O. Steinbock, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 32, 7933.
- [164] J. Zhang, N. A. Peppas, *Macromolecules* **2000**, *33*, 1, 102.
- [165] H. Ritter, O. Sadowski, E. Tepper, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 27, 3171.
- [166] H. Feil, Y. H. Bae, F. J. Jan, S. W. Kim, *Macromolecules* **1993**, *26*, 10, 2496.
- [167] J. H. Han, J. M. Krochta, M. J. Kurth, Y. L. Hsieh, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 11, 5278.
- [168] J. Heo, K. J. Thomas, G. H. Seong, R. M. Crooks, *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 1, 22.
- [169] S. Schmitz, H. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 35, 5658.
- [170] O. Kretschmann, C. Steffens, H. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 15, 2708.
- [171] G. Montaudo, M. S. Montaudo, C. Puglisi, F. Samperi, *Rapid Commun. Mass Spectro.* **1995**, *9*, 5, 453.
- [172] O. Kretschmann, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität **2007**.

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 01. Juni 2007

(Christopher Steffens