

**Verzweigende
und
dendritische Strukturen
auf Basis der
L-Asparaginsäure**

Monomersynthese, Derivatisierung und Polymerisation

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

vorgelegt

von

Matthias Niggemann

aus Wuppertal

Erst am Ziel erkennen wir den Weg,
sehen Irrungen und Wirrungen.

Hier schauen wir zurück auf all' die
Gabelungen, die uns zu einer
Entscheidung zwangen, welcher Weg
zu gehen sei.

Nun erst sehen wir, daß jeder noch so
scheinbare Rückschritt einen Fortschritt
in sich barg, der uns an Geist und Herz
wachsen ließ und uns wird deutlich,
daß das Ziel der Weg war.

Die praktischen Tätigkeiten dieser Arbeit wurden im Fach Makromolekulare Chemie im Fachbereich Naturwissenschaften II der Bergischen Universität Gesamthochschule Wuppertal, in der Zeit von Februar 1995 bis Oktober 1998, durchgeführt.

1. Gutachter:	Prof. Dr. H. Ritter
2. Gutachter:	Prof. Dr. R. Zentel
Tag der mündlichen Prüfung	18.05.1999

Diese Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. H. Ritter

im Fachbereich Makromolekulare Chemie / Organische Chemie der Bergischen Universität GH Wuppertal, in der Zeit von Februar 1995 bis Oktober 1998, durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Ritter möchte ich an dieser Stelle für die anregenden Gespräche und Diskussionen der Vergangenheit danken. Seine Aufgeschlossenheit neuen Ideen gegenüber und die Ermutigung innovative Wege zu gehen, möchte ich an dieser Stelle besonders hervorheben.

Mein weiterer Dank gilt *Herrn Prof. Dr. R. Zentel* als Zweitgutachter, der im Vorfeld beratend zur Seite stand, Probleme kritisch hinterfragte und zuweilen pragmatisch zu lösen wußte.

Meinem Arbeitskreis möchte ich an dieser Stelle einen großen Dank für Anregungen und Diskussionen aussprechen. Hierbei möchte ich *Frau Dipl. Chem. Ch. Rüdiger* und *Herrn Dipl. Chem. O. von Egen* besonders für ihre soziale und fachliche Kompetenz danken, mit der sie es verstanden, eine angenehme und familiäre Atmosphäre zu schaffen. *Herrn Dipl. Chemiker R. Wark* und *Frau Dipl. Chemikerin Y. Schellenberg* bin ich für das Zustandekommen der GPC-Untersuchungen verbunden. *Herrn Dipl. Chem. K. Rettig* danke ich für die Wiederentdeckung des p-Carboxystyrol.

Herr Dipl. Chem. P. Theato (Arbeitskreis Prof. Zentel, Wuppertal) hat seinen Teil zum Gelingen dieser Arbeit durch die Einführung in die Theorie der Langmuir-Blodgett-Filme beigetragen. Ihm und *Frau Dipl. Chem. Ch. Rüdiger* oblag die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Des weiteren seien folgende Damen und Herren erwähnt, die durch ihren Einsatz in analytischer Arbeit, zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben:

Frau I. Möller, BUGH Wuppertal, NMR-Messungen;

Frau N. Wingenter, Universität Mainz, DSC-Messungen;

Herr Dipl. Ing. Musche, Bayer AG Wuppertal, FAB-Messungen;

Frau Dipl. Ing. A. Kessler, BUGH Wuppertal, Massenspektrometrie;

Herr Dipl. Ing. R. Radon, BUGH Wuppertal, Elementaranalysen und thermische Analysen;

Herr Dipl. Chem. M. Gutschmann, Univ. Düsseldorf, Arbeitskreis Prof. Wulff, CD-Spektren;

Herr Dipl. Chem. M. Hausch, Universität Mainz, Arbeitskreis Prof. Zentel, LB-Filme;

Herr Dr. rer. nat. M. Born, Plenum Dr. Born und Partner Wuppertal, UV/VIS-Spektren.

Nicht zuletzt möchte ich einen lieben Dank an meine Eltern und meine Lebensgefährtin Heike Henze aussprechen, für ihr Verständnis und ihren nimmermüden Zuspruch.

1 Allgemeine Einführung	1
1.1 <i>Fraktale und Dendrimere in Natur und Wissenschaft</i>	1
1.1.1 Fraktale in der Mathematik	1
1.1.2 Fraktale Strukturen in der Chemie: Dendrimere	3
1.1.2.1 Geschichtliche Entwicklung	3
1.1.2.2 Strategien zur Dendrimersynthese.....	4
1.1.2.3 Chirale Dendrimere	9
1.1.2.4 Polymere mit Dendrimerseitenketten	10
1.1.2.5 Derivatisierungsversuche an Dendrimersystemen	13
1.1.2.6 Aktuelle Trends in der Dendrimerverchemie	13
1.2 <i>Enzyme in der präparativen Organischen Chemie</i>	15
1.2.1 Klassifizierung der Enzyme	16
1.2.2 Struktur und Wirkungsweise der verwendeten Enzyme	17
1.2.2.1 Lipase, eine Esterhydrolase.....	17
1.2.2.2 Proteasen	19
1.2.3 Enzyme in der Polymerchemie.....	22
1.2.3.1 Polymeranaloge enzymatische Reaktionen	22
1.2.3.2 Enzymatische Polymersynthesen	23
1.2.3.3 Enzymatische Umsetzung an Monomeren, mit nachfolgender Polymerisation.....	24
2 Synthese und Charakterisierung der L-Asparaginsäure enthaltenden Dendrimer-Äste	25
2.1 <i>Synthese der Dendrimeräste</i>	26
2.2 <i>Physikalische Eigenschaften</i>	29
2.2.1 Löslichkeitseigenschaften	29
2.2.2 Schmelzpunkte.....	29
2.2.3 Verhalten der Dendrimeräste auf Wasseroberflächen	30
2.2.3.1 Allgemeine Einführung in die Untersuchung am Langmuir-Trog.....	31
2.2.3.2 Messungen an den Asparaginsäure enthaltenden Dendrimerästen	32
3 Radikalisch polymerisierbare Dendrimer-Monomere	37
3.1 <i>Dendrimer-Monomere mit N-Methacryloyl-11-amino- undecansäure als polymerisierbarer Stamm</i>	38
3.2 <i>Dendrimer-Monomere mit Methacryloylharnstoff als polymerisierbare Gruppe</i>	41
3.3 <i>Dendrimer-Monomere mit p-Carboxystyrol als polymerisierbarem Stamm</i>	46
3.4 <i>Vergleich der physikalischen Eigenschaften der Dendrimer-Monomere</i>	60

4 Radikalische Polymerisation der Dendrimer-Monomere	63
4.1 <i>Polymere aus den 11-Aminoundecansäure enthaltenden Dendrimer-Monomeren ...</i>	<i>63</i>
4.1.1 Homopolymere	63
4.1.2 Copolymere	66
4.2 <i>Polymere aus Dendrimer-Monomeren mit Methacrylharnstoff-Kopfgruppen</i>	<i>68</i>
4.2.1 Homopolymere	68
4.2.2 Copolymere	71
4.3 <i>Polymere aus den p-Carboxystyrol enthaltenden Dendrimer-Monomeren.....</i>	<i>72</i>
4.3.1 Homopolymere	72
4.3.2 Copolymere	76
4.4 <i>Vergleich der verschiedenen Homopolymere</i>	<i>77</i>
4.4.1 Thermisches Verhalten	77
4.4.1.1 Schmelzverhalten	77
4.4.1.2 Temperaturstabilität.....	78
4.4.1.3 Differenzkalorimetrie (DSC)	79
4.4.2 Äußeres Erscheinungsbild	80
4.4.3 Circular dichroitische Messungen.....	82
4.4.3.1 Theoretische Einführung in die Meßmethode	82
4.4.3.2 Circular dichroitische Messungen an Dendrimer-Homopolymeren	87
5 Derivatisierung der Monomere an den Endgruppen	93
5.1 <i>Enzymatische Derivatisierungen.....</i>	<i>93</i>
5.1.1 Enzymatische Hydrolysen	94
5.1.1.1 Hydrolyse am Monomer der 1. Generation	94
5.1.1.2 Hydrolyseversuche am Monomer der 2. Generation.....	97
5.1.1.3 Hydrolyseversuche am Homopolymer der 1. Generation	97
5.1.2 Enzymatische Veresterungen	99
5.1.2.1 Screening zur Veresterung der 11-Aminoundecansäure enthaltenden Monomere der 1. Generation.....	99
5.1.2.2 Versuche zur Umsetzung der Monomere der 2. Generation.....	107
5.1.2.3 Veresterung des Disäurederivates.....	108
5.1.3 Enzymatische Peptidierungen.....	109
5.1.3.1 Peptidierungen an den monomeren Disäuren der 1. Generation	109
5.1.3.2 Versuche zur Peptidierung der Homopolymere	114
5.1.3.3 Polymerisation enzymatisch derivatisierter Monomere	117
5.1.4 Zusammenfassende Betrachtung	117

5.2 Derivatisierung durch Aminolyse	118
5.2.1 Aminolyse der Dendrimer-Monomere der ersten Generation mit monofunktionellen aliphatischen Aminen.....	120
5.2.1.1 Synthese der aliphatischen N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-asparaginsäurediamide	120
5.2.1.2 Physikalische Eigenschaften der aliphatischen Diamide	122
5.2.2 Aminolyse der Dendrimer-Monomere der ersten Generation mit mehrfach funktionellen aliphatischen Aminen	124
5.2.2.1 Synthese der funktionalisierten N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-asparaginsäurediamide	124
5.2.2.2 Physikalische Eigenschaften der funktionalisierten Diamide	128
5.2.2.3 Modifizierung des Diamides 90 mit mehrfach funktionalisierten Seitenketten zu einem Makrozyklus 99	131
5.2.3 Aminolyse des Dendrimer-Monomeren 28 der 2. Generation.....	136
5.2.4 Kondensation freier Aminogruppen an Carbonsäuregruppen des polymerisierbaren Asparaginsäure-Monomeren 26	139
5.2.5 Polymerisation der Aminolyseprodukte	141
5.2.5.1 Radikalische Polymerisation der Monomere der ersten Generation	141
5.2.5.2 Polymerisation der derivatisierten Monomere der zweiten Generation	144
5.2.6 Komplexierungsverhalten der Derivate gegenüber ein- und zweiwertigen Metallionen	146
5.2.6.1 Die Änderung der Leitfähigkeit als Methode zur Analyse des Komplexierungsverhaltens gegenüber Metallionen.....	146
5.2.6.2 Versuche zur Komplexierung von K ⁺ -Ionen	147
5.2.6.3 Versuche zur Komplexierung von Cu ²⁺ -Ionen	147
 6 Polymeranaloge Anbindung der Dendrimeräste	 153
6.1 Polymeranaloge Kondensation der Dendrimeräste an Polyether-Etherketone	153
6.2 Addition der Dendrimeräste an alternierende Maleinsäureanhydrid-Copolymere	155
 7 Zusammenfassung und Ausblick	 159
 8 Experimenteller Teil	 167
8.1 Verwendete Geräte und Reagenzien.....	167
8.2 Synthesen.....	168
8.2.1 Synthese der Dendrimeräste.....	168
8.2.1.1 L-Asparaginsäuredimethylester-Hydrochlorid (16)	168
8.2.1.2 N-Benzyloxycarbonyl-L-asparaginsäure (19)	169
8.2.1.3 N-Benzyloxycarbonyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (20)	170
8.2.1.4 α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure-Hydrobromid (17)	171

8.2.1.5 N-Benzyloxycarbonyl- α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure (21)	172
8.2.1.6 α,β -Bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure-Hydrobromid (18).....	173
8.2.2 Synthese der aliphatisch N-acylierten Dendrimeräste.....	174
8.2.2.1 N-Stearoyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (22a).....	174
8.2.2.2 N-Stearoyl- α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure (22b)	175
8.2.3 Synthese der N-(N'-Methacryloyl)-11-Aminoundecansäure enthaltenden Dendrimer-Monomere.....	176
8.2.3.1 N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure (23).....	176
8.2.3.2 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure (26)	177
8.2.3.3 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester (27)	178
8.2.3.4 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (28)	179
8.2.3.5 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure (29)	180
8.2.4 Polymerisation der N-(N'-Methacryloyl)-11-Aminoundecansäure enthaltenden Dendrimer-Monomere.....	182
8.2.4.1 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure] (47)	182
8.2.4.2 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-dimethylester] (48)	182
8.2.4.3 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure] (49)	183
8.2.4.4 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure] (50).....	184
8.2.4.5 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-co-Dodecylmethacrylamid] (52)	185
8.2.5 Synthese der Harnstoff enthaltenden Dendrimer-Monomere	187
8.2.5.1 N-Methacryloyl-N'-succinyl-harnstoff (30).....	187
8.2.5.2 N-Methacryloyl-N'-(dimethyl-succinat)-harnstoff (31).....	188
8.2.5.3 N-Methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-succinyl)-harnstoff (32) .	189
8.2.5.4 N-Methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-succinyl)-harnstoff (33)	190
8.2.6 Polymerisation der Harnstoff enthaltenden Dendrimer-Monomere.....	191
8.2.6.1 Poly-[N-methacryloyl-N'-succinyl-harnstoff] (53).....	191
8.2.6.2 Poly-[N-methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-succinyl)-harnstoff] (54)	191
8.2.6.3 Poly[N-methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-succinyl)-harnstoff] (55)	192
8.2.6.4 Poly-[N-methacryloyl-N'-succinyl-harnstoff-co-phenylmethacrylamid] (57) .	192

8.2.6.5 Poly[N-methacryloyl-N´-(α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-succinyl)-Harnstoff-co-phenylmethacrylat] (58)	193
8.2.7 Synthese der 4-Carboxystyrol enthaltenden Dendrimer-Monomere	194
8.2.7.1 Synthese des p-Carboxystyrols (37)	194
8.2.7.1.1 p-Carboxybenzylbromid (35)	194
8.2.7.1.2 (p-Carboxybenzyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (36)	194
8.2.7.1.3 p-Carboxystyrol (4-Vinylbenzoesäure) (37)	195
8.2.7.2 N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure (38)	195
8.2.7.3 N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester (39)	196
8.2.7.4 N-(4-Vinylbenzoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (40) ...	201
8.2.7.5 N-(4-Vinylbenzoyl)- α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure (41)	202
8.2.7.6 N-(4-Vinylbenzoyl)-L-phenylalaninmethylester (42)	203
8.2.7.7 N-(4-Vinylbenzoyl)-S-trityl-L-cysteinmethylester (43)	207
8.2.7.7.1 S-Trityl-L-cysteinmethylester (46)	207
8.2.7.7.2 N-(4-Vinylbenzoyl)-S-trityl-L-cysteinmethylester (43)	207
8.2.8 Polymerisationen der monomeren Carboxystyrolerivate	212
8.2.8.1 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure] (60)	212
8.2.8.2 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester] (61)	212
8.2.8.3 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure] (62)	213
8.2.8.4 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-phenylalaninmethylester] (63)	214
8.2.8.5 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure-co-styrol] (65)	214
8.2.8.6 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester-co-styrol] (66)	215
8.2.8.7 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure-co-styrol] (67)	215
8.2.8.8 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-phenylalaninmethylester-co-styrol] (68)	216
8.2.9 Enzymatische Derivatisierungen	217
8.2.9.1 Hydrolyse des N-(N´-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester mit PPL	217
8.2.9.2 Hydrolyse des Poly[N-(N´-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester] mit PPL	218
8.2.9.3 Veresterung der N-(N´-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure mit 1-Hexadecanol	218
8.2.9.4 Umesterung des N-(N´-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester mit 1-Hexadecanol	220
8.2.9.5 Umesterung des N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester mit 1-Hexadecanol	221
8.2.9.6 N-(N´-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α -(methoxyphenylalanyl)-L-asparaginsäure (75)	222

8.2.9.7 Polymeranaloge Peptidierung an Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-amino-undecanoyl)-L-asparaginsäure]	223
8.2.9.8 (4-Vinylbenzoyl)- α -(methoxyphenylalanyl)-L-asparaginsäure (76).....	224
8.2.9.9 (4-Vinylbenzoyl)- α -(phenylalanylalanyl)-L-asparaginsäure (78).....	225
8.2.10 Polymerisation enzymatisch derivatisierter Monomere.....	227
8.2.10.1 Poly[N-(4-vinylbenzoyl)- α -(methoxyphenylalanyl)-L-asparaginsäure] (80)	227
8.2.10.2 Poly[N-(4-vinylbenzoyl)- α -(phenylalanylalanyl)-L-asparaginsäure] (81)....	227
8.2.11 Aminolyseprodukte.....	229
8.2.11.1 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-diethylamid (82a)	229
8.2.11.2 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-propylamid (82b)	230
8.2.11.3 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-diisopropylamid (82c)	231
8.2.11.4 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-butylamid (82d)	232
8.2.11.5 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-pentylamid (82e)	233
8.2.11.6 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-hexylamid (82f)	234
8.2.11.7 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-heptylamid (82g)	235
8.2.11.8 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-octylamid (82h)	236
8.2.11.9 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-nonylamid (82i)	237
8.2.11.10 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-decylamid (82j).....	238
8.2.11.11 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-(N',N'-dimethyl-1,3-diaminopropylamid) (88)	239
8.2.11.12 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-capronitrilamid (83)	240
8.2.11.13 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(2-methoxyethyl)-amid (84)	241
8.2.11.14 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-methoxypropyl)-amid (85)	242
8.2.11.15 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-ethoxypropyl)-amid (86)	243
8.2.11.16 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-4-(methylbenzyl)-amid (97)	244
8.2.11.17 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-tetrahydrofurfurylamid (94).....	245
8.2.11.18 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-picoly)-amid (96)	246

8.2.11.19 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(1-(2-ethyl)-piperazin)-amid (95).....	247
8.2.11.20 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-hydroxypropyl)-amid (87)	248
8.2.11.21 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(3,6-dioxaoctan-8-amino)-L-asparaginsäure-amid (89)	249
8.2.11.22 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(4,9-dioxadodecan-12-amino)-L-asparaginsäure-amid (90)	250
8.2.11.23 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(4,7,10-trioxatridecan-13-amino)-L-asparaginsäure-amid (91)	251
8.2.11.24 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(3-aza-5-aminopentyl)-L-asparaginsäure-amid (92)	252
8.2.11.25 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(4-aza-6-aminohexyl)-L-asparaginsäure-amid (93)	252
8.2.11.26 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(3,3-dimethyl-asparaginsäurepropylamid))-L-asparaginsäure (103)	253
8.2.11.27 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(2-methoxyethyl)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure (100)	253
8.2.11.28 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(3-methoxypropyl)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure (101)	254
8.2.11.29 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(3-hydroxypropyl)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure (102)	255
8.2.11.30 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(4,7,10-trioxatridecan-13-amino)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure (104)	256
8.2.11.31 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(1-(2-ethyl)-piperazin-L-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure (105).....	256
8.2.12 Kondensation freier Aminokomponenten an N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure.....	258
8.2.12.1 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-methioninmethyl-ester)-L-asparaginsäure	258
8.2.12.2 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-tryptamylamid.....	259
8.2.13 Polymerisation der Aminoderivate	261
8.2.13.1 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-diacapronitrilamid]	261
8.2.13.2 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di(N',N'-dimethyl-1,3-diaminopropylamid)]	261
8.2.13.3 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-ethoxypropyl)-amid].....	262
8.2.13.4 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-tetrahydrofurfurylamid].....	263
8.2.13.5 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-picoly)-amid]	263

8.2.13.6 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(4,9-dioxadodecan-12-amino)-L-asparaginsäure-amid]	264
8.2.13.7 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(3,3-dimethyl-asparaginsäurepropylamid))-L-asparaginsäure] (118)	264
8.2.13.8 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(2-methoxyethyl)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure] (116).....	265
8.2.13.9 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(3-methoxypropyl)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure] (117)	265
8.2.13.10 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(1-(2-ethyl)-piperazin-L-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure] (119)	265
8.2.14 Darstellung und Polymerisation des Makrozyklus	267
8.2.14.1 Zyklisierungsreaktion	267
8.2.14.2 Homopolymerization des Makrozyklus 99	268
8.2.15 Polymeranaloge Anbindungen der Dendrimeräste.....	269
8.2.15.1 Polykondensation des Asparaginsäuredimethylester an Poly-[oxy-1,4-phenyl-carbonyl-phenyloxy-4.4'-(4,4-diphenylpentansäure)].....	269
8.2.15.2 Polykondensation der α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure an Poly-[oxy-1,4-phenyl-carbonyl-phenyloxy-4.4'-(4,4-diphenylpentansäure)]	270
8.2.16 Polymeranaloge Kondensationen an alternierende Maleinsäureanhydrid-Copolymere.....	271
8.2.16.1 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[styrol-alt-maleinsäureanhydrid]	271
8.2.16.2 Addition von α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure an Poly[styrol-alt-maleinsäureanhydrid]	271
8.2.16.3 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[styrol-styrol-alt-maleinsäureanhydrid]	272
8.2.16.4 Addition von α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure Poly[styrol-styrol-alt-maleinsäureanhydrid]	272
8.2.16.5 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[styrol-styrol-styrol-alt-maleinsäureanhydrid]	272
8.2.16.6 Addition von α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure Poly[styrol-styrol-styrol-alt-maleinsäureanhydrid].....	273
8.2.16.7 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[1-octadecen-alt-maleinsäureanhydrid]	273
8.2.16.8 Addition von α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure Poly[1-octadecen-alt-maleinsäureanhydrid]	274
8.2.16.9 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[vinyl-methylether-alt-maleinsäureanhydrid]	274
8.2.16.10 Addition von α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure Poly[vinyl-methylether-alt-maleinsäureanhydrid]	274
8.2.16.11 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[ethylen-alt-maleinsäureanhydrid]	275

Abstract

Since the synthesis of the first dendrimer, (called „Kaskadenmolekül“) by Vögtle and co-workers in 1978, much work has been done on the development of hyperbranched molecules and dendrimers within the last two decades. Whereas dendrimers of high molecular weight in many generations were of major interest in the first time, now the chemist's research is turned to the unique properties of these highly branched, monodisperse structures.

This work describes dendrimers consisting of chiral L-aspartic acid with carboxylic endgroups, build up by continuous condensation in a convergent synthesis. Polymerizable dendrimers of different generation were prepared by reaction of the branched peptides with several polymerizable head groups, by name N-methacryloyl amino undecanoic acid, methacryloyl isocyanate (resulting in N-methacryloyl urea derivatives) and 4-vinylbenzoic acid. The head groups differ in their distance between the methacrylic function and the branching part and also in their polarity. The structure of the various monomers were confirmed by common methods of analysis. In case of 4-vinylbenzoic acid derivatives x-ray diffraction was established, showing the structures of the monomers of the first generation in crystal and the solid lattice. The physical properties of the different monomers were examined comparatively.

All monomers were homo- and copolymerized by free radical mechanism, using AIBN as initiator. While most of the resulting homopolymers have got an atactic configuration for the poly[N-methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-succinoyl) urea] an almost syndiotactic configuration can be found and poly[N-methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-succinoyl) urea] results in a syndiotactic oligomer. Polymers of the first and second generation were analyzed by CD-spectroscopy in comparison to their monomers also. But until now there is no hint for the existence of a helical structure.

On top of that L-aspartic acid dendrimers were bond to prebuild polymers by addition to maleic anhydride copolymers and condensation with polyether ether ketones.

Furthermore the multifunctional monomers were modified at the carboxylic end groups after their synthesis has been completed. For this purpose on the one hand modification has been established by enzymatic reactions and on the other hand by treating the monomers with functionalized liquid amines.

Enzymatic hydrolysis of N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-aspartic acid dimethyl ester with PPL at pH 7 results the corresponding β -monomethyl ester. The reaction is also stereoselektive for the L-enantiomer. Transesterfication at the β -position of the L-aspartic dimethylester derivatives was achieved by reaction with n-hexadecanol in the presence of lipase *candida antartica*. As before, transesterfication is stereoselektive for the L-enantiomer,

as it is the esterification of the L-aspartic derivative with the same alcohol. In this synthesis preferentially the β -position is effected, too.

Regio- and stereoselective peptidation at the acid endgroups was performed by the use of *thermolysin*. Substrates were L-phenylalanine methyl ester and the dipeptide PheAla. Impressively no protection of the dipeptide had been necessary.

Aminolysis of N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-aspartic acid dimethylester with different amines results in amide endgroups. The derivatives differ in solubility and melting points. Reactions with diamines establish further modification at the elongated nucleophilic amino groups. Therefore it was possible to build up a macrocycle by addition of the free amino groups to toluene-2,4-diisocyanate under high dilution conditions.

Derivatives were homopolymerized and characterized by common methods.

At least feasibility of complexating metal ions by the derivatives was examined by conductivity measurements. Some compounds show an interaction with cuprous ions.

1 Allgemeine Einführung

1.1 Fraktale und Dendrimere in Natur und Wissenschaft

Mit Ausgang des 17. und im Verlauf des 18. Jahrhunderts hat die Aufspaltung forschender Tätigkeit in der Philosophie, u.a. mit der Ausprägung der Mathematik, Physik und Chemie, in eigenständige Bereiche stattgefunden. Nachdem nunmehr fast zwei Jahrhunderte lang die Spezialisierung in den einzelnen Fächern vorangeschritten ist, sind in neuerer Zeit die wissenschaftlichen Forschungsaktivitäten vom interdisziplinären Zusammenwirken der verschiedenen Wissenschaftsgebiete geprägt. Immer wieder zeigt sich, wie stark die einzelnen wissenschaftlichen Disziplinen miteinander verwoben sind und ähnliche Phänomene zeigen.

Ein Gebiet, für das dies in besonderem Maße gilt, sind dendritische Systeme. Sie finden sich in der Mathematik als fraktale Mengen, in Medizin und Biologie z.B. in Form der Dendriten (cytoplasmatische Fortsätze an Nervenzellenoberflächen), Desmosomen (interzelluläre Vernetzungen) und Farne. In der Physik¹ sind fraktale Dimensionen durch die Untersuchung an Partikeloberflächen bekannt und in der Chemie wurden, neben theoretischen Abhandlungen,² derartige Strukturen als Dendrimere (polymerartige, verzweigende Moleküle) bekannt.^{3,4,5,6} Nachfolgendes Zitat *B.B. Mandelbrots*, zu der nach ihm benannten mathematischen Menge, macht noch einmal in anschaulicher Weise das interdisziplinäre Interesse an derartigen Strukturen deutlich:

„Diese Menge ist eine erstaunliche Kombination aus äußerster Einfachheit und schwindelerregender Kompliziertheit. Auf den ersten Blick handelt es sich um ein ‚Molekül‘ aus gebundenen ‚Atomen‘, von denen das eine wie ein Herz aussieht. Sieht man aber näher hin, so entdeckt man eine unendliche Menge kleiner Moleküle, die ebenso geformt sind, wie das große und miteinander durch etwas verbunden sind, was ich ein ‚teuflisches Polymer‘ nenne.“

1.1.1 Fraktale in der Mathematik

Die fraktale Dimension eines Systems hat *B. B. Mandelbrot* anschaulich mit der scheinbar einfachen Fragestellung *L. F. Richardsons*, „wie lang ist die Grenze Großbritanniens?“, aufgezeigt.^{7,8} Diese Frage hat keine Antwort, wenn nicht gleichzeitig eine operationelle Beschreibung erfolgt, wie jemand die Länge bestimmt hat.

Das klassische Beispiel der fraktalen Menge ist die Mandelbrotmenge, deren graphische konturelle Darstellung das sogenannte Apfelmännchen ergibt. (Abbildung 1-1) An jeder Stelle dieser Darstellung findet man durch Vergrößerung eines Teiles, die man immer wieder fortsetzen kann, die gleiche makroskopische Struktur wieder.⁷

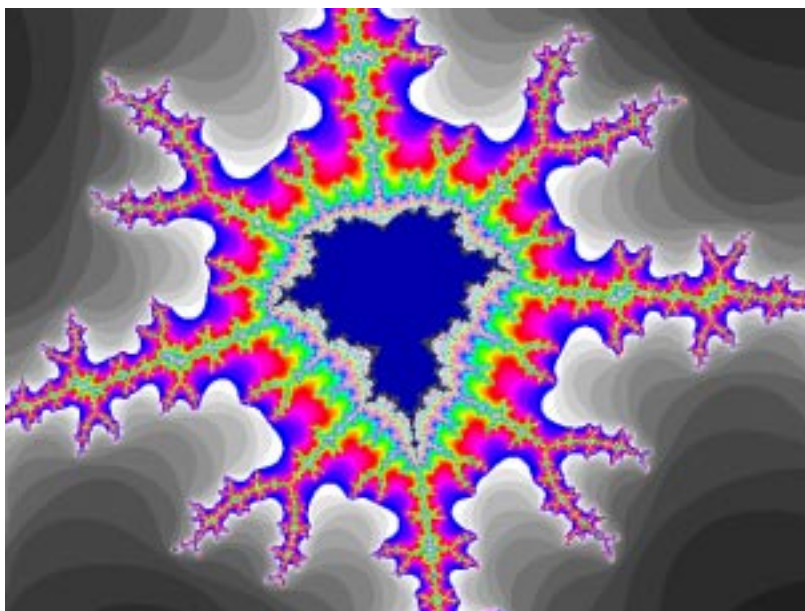


Abbildung 1-1: Darstellung der Mandelbrotmenge in Form des Apfelmännchens.

Bereits im letzten Jahrhundert beschäftigten sich die Mathematiker *H. von Koch* und *G. Cantor* mit Fragen der Dimensionalität.^{9,10} *Cantor* nahm eine Linie, teilte diese Linie in drei gleich große Teile und projizierte die beiden äußeren Drittel unter die ganze Linie. Durch Iteration dieses Vorgangs an den jeweils kleineren Segmenten erhielt er ein Gebilde, das nach Verknüpfung der Mittelpunkte der Segmente ein Verzweigungsmuster ergibt, das sich nicht über die ursprüngliche Linie hinaus ausdehnt. Mit zunehmendem Iterationsschritt wird das Verknüpfungsmuster immer dichter. (Abbildung 1-2)

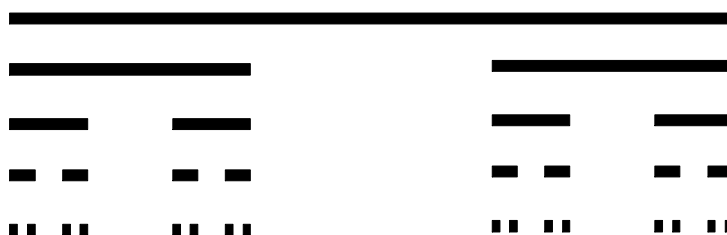


Abbildung 1-2: „Cantors Staub“.⁹

Koch kam durch ein ähnliches Vorgehen an einem gleichseitigen Dreieck zu den sogenannten „Koch’schen Schneeflocken“. Die Rekursion führt zu selbstähnlichen, durch Dreiecke begrenzte Koch-Kurven.

Diese mathematischen und geometrischen Überlegungen zur Aufteilung eines Raumes, dienen in der Chemie als Vorbild zur Konzeptionierung der Synthese von Molekülen, bei denen Atome und chemische Bindung Wiederholungseinheit und Verzweigung repräsentieren.

1.1.2 Fraktale Strukturen in der Chemie: Dendrimere

1.1.2.1 Geschichtliche Entwicklung

Das Konzept der dreidimensionalen Verzweigung auf molekularer Ebene lässt sich bis zur Einführung der Theorie unendlicher Netzwerke durch *Flory* zurückverfolgen.^{11,12,13,14} Nach weiteren theoretischen Abhandlungen^{15,16,17} gelang die synthetisch chemische Realisierung solcher regelmäßig verzweigender Strukturen jedoch erst 1978 der Arbeitsgruppe um *F. Vögtle*.¹⁸

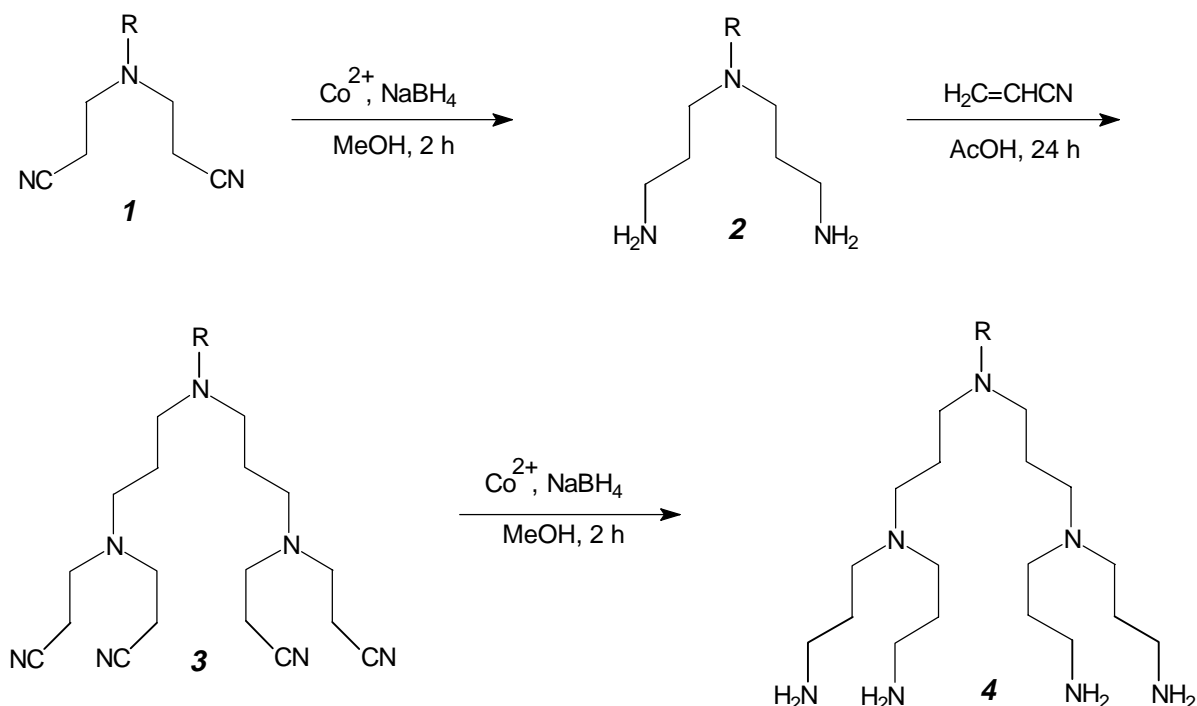


Abbildung 1-3: Kaskadenmolekül nach *Vögtle et al.*¹⁸

Durch zweifache Michael-Addition von Acrylnitril an ein primäres Amin, darauffolgende Reduktion der Nitrilendgruppen des Dinitrils (**1**) mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Co(II) -Ionen und Wiederholung dieser Synthesesequenz, wurden die als „Kaskadenmoleküle“ bezeichneten Verbindungen synthetisiert. Der Prozeß konnte jedoch aufgrund des Komplexierungsverhaltens des Produktes zum Katalysator nur zweimal wiederholt werden und ergab das zweifach verzweigende System **4** niedrigen Molekulargewichtes. Diese Schwierigkeiten konnten inzwischen durch die Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren behoben werden.^{19, 20, 21}

Seit dieser Zeit hat es nicht an Versuchen gefehlt, neue derartige Moleküle zu synthetisieren, die unter dem Begriff „Dendrimere“ bekannt sind. Diese, auf *A.J. Vogel* zurückgehende Bezeichnung,²² setzt sich aus den Worten *dendron* (griech.: Baum) und *Polymere* zusammen, was die baumartige, oftmals hochmolekulare Struktur zum Ausdruck bringt. Die Arbeitsgruppe um *D.A. Tomalia* war es, die in zahlreichen Arbeiten die ersten hochmoleku-

laren Dendrimere, die als Starburst™-Dendrimere bezeichnet wurden, synthetisierte.^{23,24,25} (Vgl. S. 5) *Denkewalter et al.*²⁶ konnten erstmals peptidische Arbeitsmethoden zum Aufbau hochverzweigter, monodisperser Polylysinderivate anwenden, die chirale Zentren an den Verzweigungsstellen tragen. Der Arbeitsgruppe um *R.G. Newkome* war es möglich hochverzweigte Moleküle mit Hydroxyendgruppen zu synthetisieren,^{27,28,29} die als „Arborole“ bezeichnet wurden.[‡]

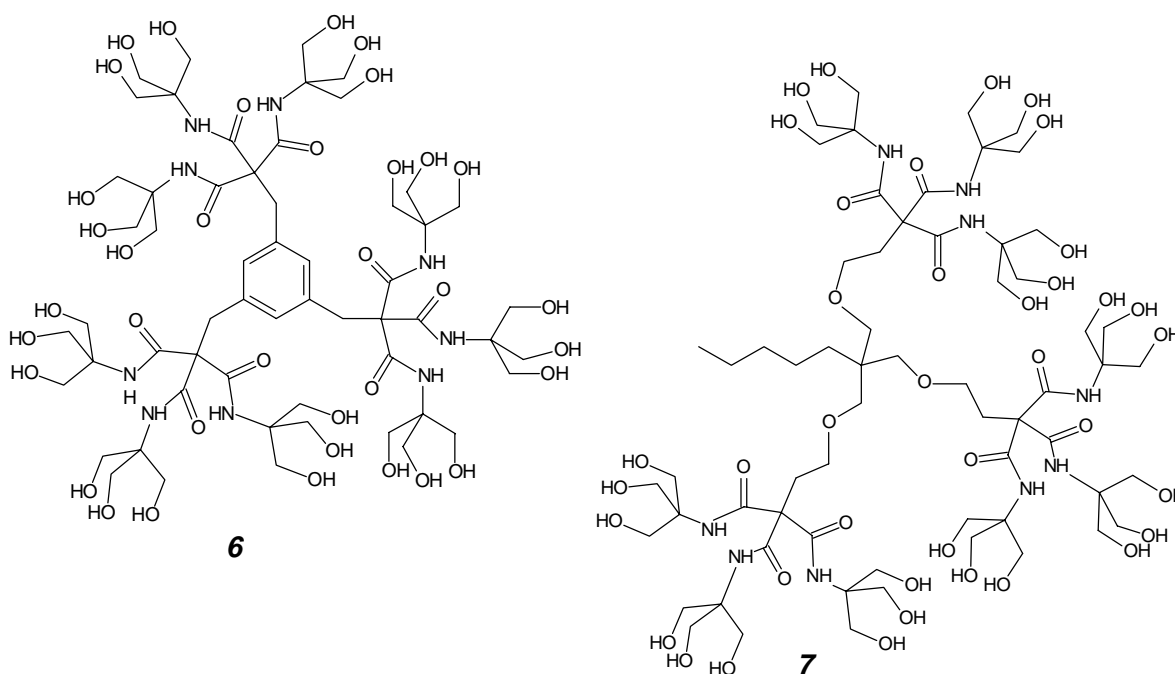


Abbildung 1-4: Zwei Beispiele für *Newkomes* verzweigende Arborole mit Hydroxyendgruppen.^{27, 28}

1.1.2.2 Strategien zur Dendrimersynthese

Die meisten Dendrimersynthesen beinhalten sich wiederholende alternierende Schritte aus Wachstumsreaktion und Aktivierungs-/ Entschützungsreaktion. Diese Reaktionen müssen gleichzeitig an mehreren Stellen durchgeführt werden. Dies setzt voraus, daß die verwendeten Substanzen sehr rein sind und die einzelnen Reaktionsschritte in guten Ausbeuten verlaufen. Zur Synthese eines Dendrimers müssen verzweigende Moleküle mit mindestens drei funktionellen, reaktiven Gruppen eingesetzt werden. Bisher wurden fast ausschließlich Substanzen mit drei oder vier funktionellen Gruppen verwendet, für die es, neben den hier vorgestellten, eine Reihe von Beispielen gibt.^{30,31,32,33}

[‡] Der Begriff „Arborole“ setzt sich zusammen aus dem Wort *arbor* (lat.: Baum) und der Endung *ol*, die die alkoholischen Endgruppen andeutet.

Ausgehend von Verbindungen mit einem symmetrischen oder unsymmetrischen Verzweigungspunkt/ Verzweigungszentrum P , können die reaktiven Gruppen auf zwei grundsätzlich verschiedene Arten, die *divergente Synthese* (A) und die *konvergente Synthese* (B), miteinander verknüpft werden.

A) *Divergente Synthese*

Die *divergente Synthese*, wie sie beispielsweise *F. Vögtle* und *D.A. Tomalia* nutzten, geht von einem Initiator-kern aus, an dessen funktionelle Endgruppen neue Verzweigungsstellen (Äste) angeknüpft werden, wodurch eine neue sogenannte *Generation* gebildet wird. Die unter Umständen erforderliche Modifizierung der neuen Endgruppen und Wiederholung der Synthesesequenz führt dann zu immer höheren *Generationsen*, was einem Wachstum von „innen nach außen“ entspricht. (Abbildung 1-5)

Die Numerierung der Generationen erfolgt in der Literatur nicht einheitlich. *Tomalia* teilte zuletzt⁴ dem Initiator-kern die Generation „0“ und den daran anschließenden Generationen die jeweils nächst höhere Zahl zu (Numerierung in Klammern in Abbildung 1-5). In früheren Arbeiten hatte er dem Initiator-kern jedoch die Generation „1“ zugewiesen.^{22-25,34} Inzwischen ist aber schon oftmals dem ersten Verzweigungszentrum die Generation „1“ zugeordnet worden, und selbst innerhalb einiger Veröffentlichungen wird die Numerierung nicht einheitlich geführt. Die Nomenklatur dieser Arbeit teilt dem ersten Verzweigungszentrum die Generation „1“ zu. Dies ist in soweit sinnvoll, als daß auf diese Weise mittels der Generationszahl direkt die Anzahl der Endgruppen errechenbar ist.*

Nach diesem Prinzip synthetisierten *Tomalia et al.* die Starburst™-Dendrimere.²² Der chemische Aufbau verläuft in einer Schleife aus zwei Stufen. Die zweifache Michael-Addition von Methylacrylat an primäre Amine (bzw. dreifache Michael-Addition an Ammoniak in der ersten Generation) ergibt die symmetrische Verzweigungsstelle. Dieser Schritt ist jeweils gefolgt von einer erschöpfenden Aminolyse mit Ethylendiamin zum Amid mit endständiger Aminogruppe.

* Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß auch für den Terminus „Dendrimer“ bisher keine strenge Definition erfolgt ist. Unterschiedliche Forschergruppen haben hierfür verschiedene Kriterien aufgestellt. Allgemein anerkannt ist, daß ein Dendrimer hochverzweigt und monodispers sein muß. Doch selbst diese Begriffsdefinitionen haben einen weiten Interpretationsspielraum erfahren, so daß einige Gruppen beispielsweise Hyperbranched-Moleküle als Mischung verschiedener Dendrimere bezeichnet haben.

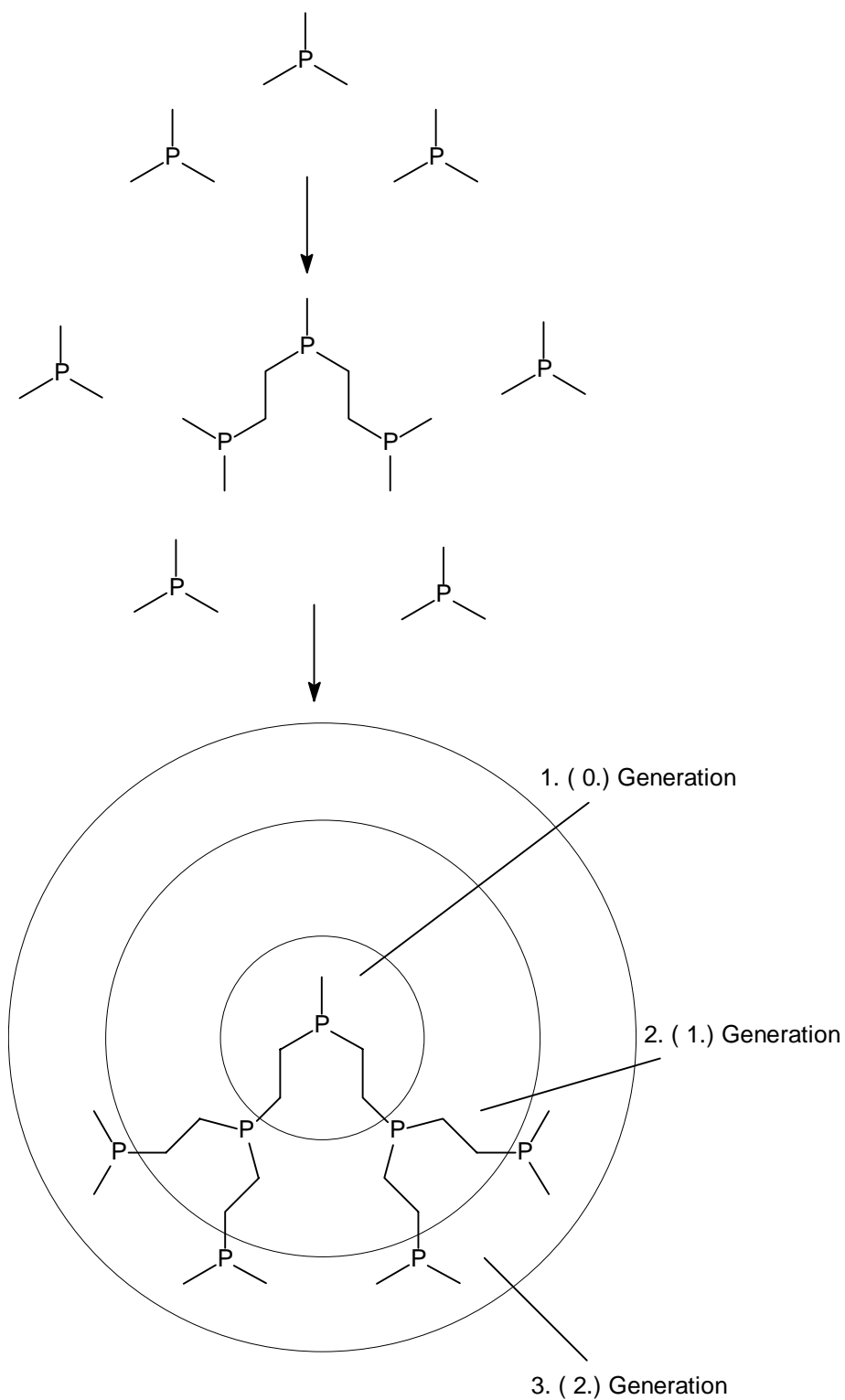


Abbildung 1-5: Prinzip der divergenten Synthese zum Aufbau der Dendrimere.

Die eingehend diskutierten⁴ Nachteile dieser Synthesestrategie liegen zum einen in den, durch die schnell ansteigende Zahl der funktionellen Gruppen möglichen Defekten, wie unvollständige Reaktion der Äste und intra- und intermolekulare Reaktionen. Des weiteren müssen bei höheren Generationen immer größere Überschüsse der Reaktanden eingesetzt werden. Durch beide Faktoren wird die Reinigung der gewünschten monodispersen Makro-

moleküle erheblich erschwert, da die physikalischen Eigenschaften der Reaktionsprodukte recht ähnlich sind.

Der Vorteil liegt in der Möglichkeit, hochmolekulare Gebilde aufzubauen, was bei der konvergenten Methode erschwert ist (s.u.). Jedoch gibt es eine maximale Größe der perfekten Dendrimere, da die Anzahl der Endgruppen potentiell steigt, die Größe der Oberfläche jedoch nur quadratisch. Dies und die Topologie der Dendrimere wurden in ausführlichen Berechnungen untersucht.^{35,36,37} Die begrenzte Anzahl der möglichen Iterationsschritte ist der Grund, aus dem Dendrimere nicht als Fraktale im eigentlichen Sinne bezeichnet werden dürfen. Per Definition stellen Fraktale Gebilde dar, die durch unendliche Wiederholung eines Iterationsschrittes zustande kommen.

In diesem Zusammenhang sei das „*double exponential*“ Wachstum erwähnt.^{38,39,40} Es handelt sich hier prinzipiell um eine divergente Synthese, in der die verzweigenden Moleküle an Kopf- und Endgruppen geschützt sind. Selektives Entschützen eines Teiles der Moleküle an der Kopfgruppe und eines Teiles an den Endgruppen, gefolgt von der Verknüpfung der so entstandenen Reaktionspartner, liefert die Dendronen. Die Iteration dieser Reaktionsschritte führt dann zu Dendrimeren höherer Generation.

B) Konvergente Synthese

Einen Aufbau von „außen nach innen“ stellt die *konvergente Synthese* dar. In dieser Reaktionsfolge werden die Äste I (*Dendronen*) an die reaktiven Enden eines „Stammes“ gebunden, was einen neuen verzweigten Ast II liefert, der wiederum mit einem Stamm zum Ast III verknüpft werden kann. Diese Reaktionsfolge kann kontinuierlich fortgeführt werden. (Abbildung 1-6)

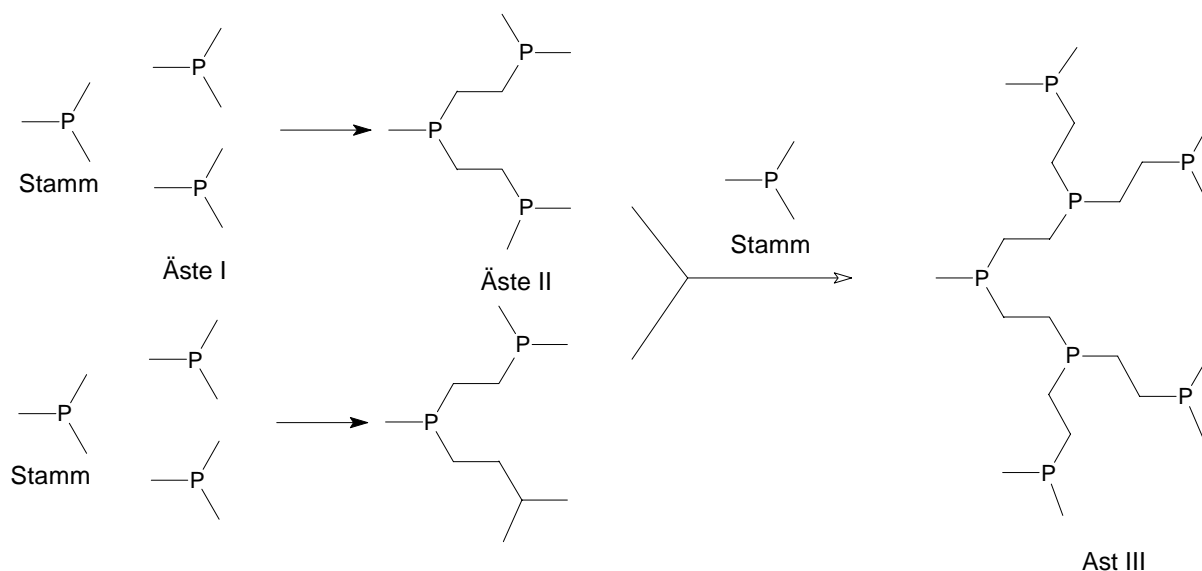


Abbildung 1-6: Schematisiertes Prinzip der konvergenten Synthese.

Die konvergente Synthese bietet aufgrund der relativ geringen Anzahl reaktiver Enden den Vorteil, die oben erwähnten Defekte nicht auszubilden. Zusätzlich kann mit äquimolaren Mengen gearbeitet werden. Die Grenzen dieser Methode liegen in der zunehmenden sterischen Hinderung der Äste, wodurch sich nur Dendrimere niedrigerer Generationen aufbauen lassen.

Erstmals wurde die Synthesestrategie in der Arbeitsgruppe von *J. M. J. Fréchet* angewendet.^{41,42,43} In einer Williamson Ether-Synthese wurden zwei 3,5-Dibenzyl-benzylbromid-Moleküle an 3,5-Dihydroxybenzylalkohol kondensiert. Nach anschließender Bromierung der benzylicchen Hydroxyfunktion, konnte der gewonnene Dendron wiederum zweimal an 3,5-Dihydroxybenzylalkohol kondensiert werden. (Abbildung 1-7) Diese Dendrimere werden als „Dendrimer vom Fréchet-Typ“ bezeichnet.

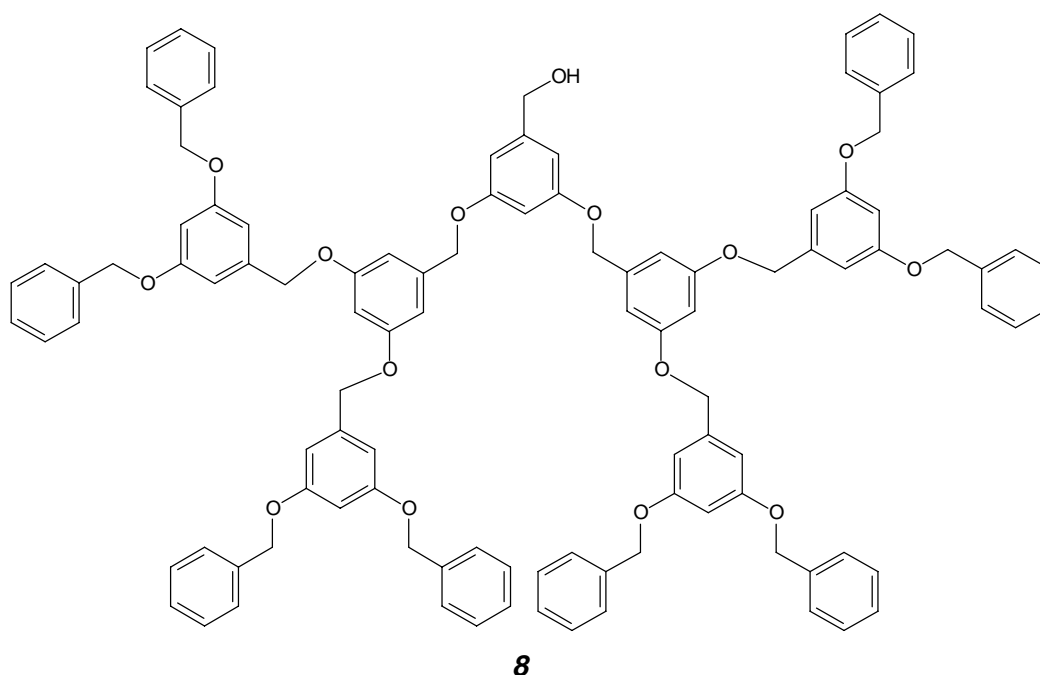


Abbildung 1-7: Durch konvergente Synthese gewonnenes Dendrimer nach *Fréchet et al.*⁴¹

C) „Hyperbranched“ Moleküle

Die Synthese definierter Dendrimere erfordert einen hohen Arbeitsaufwand und verläuft oftmals in einer schlechten Gesamtausbeute. Um mit geringerem Aufwand Strukturen ähnlicher Eigenschaften zu gewinnen, sind Syntheserouten entwickelt worden, die zu polydispersen, hochverzweigten Molekülen führen, die eine Reihe Defektstellen enthalten. Meist in Eintopfreaktionen^{44,45} wird das verzweigende Monomer, zum Teil nach Aktivierung, an den reaktiven Endgruppen mit sich selbst zur Reaktion gebracht. Diesbezüglich sind eine Reihe von Arbeiten entstanden, weshalb hier auf Übersichtsartikel verwiesen sei.^{46,47}

Dendrimere kommt neben ihrer hohen Funktionalität, die prinzipiell auch für Polymerketten mit funktionellen Seitenketten gewährleistet wäre, in zweierlei Weise besondere Bedeutung zu.

Durch fraktalartigen Aufbau bedingt, ergibt sich für Dendrimere eine eigenständige Topologie.⁴ So bilden sich mit zunehmender Generation bei symmetrischen Verzweigungsstellen Kugelstrukturen aus. Ist die Verzweigungsstelle unsymmetrisch, ergeben sich höhere fraktale Dimensionen. Einige Endgruppen liegen näher am Kern, andere sind davon weiter entfernt. Im Inneren der Dendrimere liegt eine Vielzahl möglicher Kontakt- und Einschlußstellen vor. Dies zeigt sich an der starken Neigung Lösungsmittelmoleküle einzuschließen, was sich in Form meist anfangs geliger Produkte niederschlägt. Die Niederschläge müssen erst längere Zeit getrocknet werden, um das vollständige Entfernen des Lösungsmittels zu sichern.

Die zweite Besonderheit liegt darin, daß die hohe Funktionalität einzig aus einem Initiator-kern hervorgeht. Es lassen sich daher, im Gegensatz zu den meisten Polymeren, definierte Strukturen aufbauen.

1.1.2.3 Chirale Dendrimere

Neben der an sich schon schwierigen Synthese der Dendrimere, haben sich in den vergangenen Jahren mehrere Arbeitsgruppen der Herausforderung gestellt, chirale Dendrimere zu synthetisieren. Der Einfluß chiraler Bausteine auf die Chiralität des Gesamtmoleküls und die Fragestellung nach enantioselektiver Komplexierung bilden hier die Triebkraft derartiger Bemühungen.

Um Chiralität in ein Dendrimer einzuführen, sind prinzipiell die vier folgenden Möglichkeiten gegeben:

- Anbindung von vier Dendrimerästen unterschiedlicher Generation an einen vierfach verzweigenden Kern
- Einführung chiraler Endgruppen an der Peripherie
- Anbindung der Dendrimeräste an einen chiralen Kern
- Synthese der Dendrimere aus chiralen Verzweigungsstellen

Die Synthese eines chiralen Dendrimers aus gänzlich achiralen Bausteinen gelang *E.W. Meijer et al.*^{48,49} Vier 3,5-Dihydroxybenzylether-Dendrimeräste unterschiedlicher Generation, mittels prinzipieller Veretherung an eine Pentaerythrit-Kerneinheit gebunden, stellen ein chirales Dendrimer auf der Basis eines vierfach unterschiedlich substituierten Methanderivates dar.

Meijers Arbeitsgruppe war es auch, die dem zweiten Konzept folgte, chirale Bausteine (in diesem Falle Aminosäurederivate) an die Peripherie der Dendrimere zu binden.⁵⁰ Diesen Weg beschritten ebenfalls *H. Brunner* und *J. Fürst*.⁵¹

Die verschiedenen Verhältnisse unterschiedlicher Chiralitätsinduktionen wurden eingehend von *D. Seebach et al.* untersucht.⁵² Sie synthetisierten sowohl Dendrimere mit chiralem Kern^{53,54} als auch solche mit chiralen Ästen.⁵⁵ Dabei fanden sie, daß für Dendrimere mit lediglich chiralem Kern, mit zunehmender DendrimergroÙe die Chiralität abnimmt. Bei Dendrimeren mit Chiralität im ganzen Molekül entspricht die Chiralität hingegen ungefähr der des Initiator-kerns. In diesem Zusammenhang seien die Arbeiten von *H. Meier et al.* über stilbenoide Dendrimere erwähnt.⁵⁶

Weiterhin sind eine Reihe gemischter Konzepte bekannt, die allesamt zu chiralen Dendrimeren geführt haben.^{57,58,59,60,61} Eine interessante Entwicklung fand durch die Verknüpfung der Kohlenhydrat- mit der Dendrimerverchemie zu Glycodendrimeren statt.⁶²

Die in dieser Arbeit synthetisierten Dendrimere haben mit der *L*-Asparaginsäure sowohl einen chiralen Kern, als auch chirale Äste sowie chirale Endgruppen.

1.1.2.4 Polymere mit Dendrimerseitenketten

In jüngster Zeit hat sich für Polymerchemiker die Frage gestellt, wie sich die besondere Struktur/Architektur der Dendrimere mit linearen Polymeren verknüpfen läÙt und welche Konsequenzen dies für die resultierenden Polymere hat. Zur Realisierung derartiger Strukturen wurden entweder Polymere aus Dendrimer-Monomeren synthetisiert oder Dendronen an Polymere polymeranalog gebunden.

Polymere aus Dendrimer-Monomeren

Mit dieser Syntheseroute haben sich erstmalig *J.M.J. Fréchet et al.*⁶³ beschäftigt. An den fokalen Punkt der Dendrimere verschiedener Generation vom Fréchet-Typ kondensierten sie 4-Vinylbenzylalkohol, der als radikalisch polymerisierbare Kopfgruppe diente. 2 Mol-% der Dendrimer-Monomere brachten sie mit Styrol zur Copolymerisation. (Abbildung 1-8)

Erst in den letzten 3 Jahren fanden auf diesem Gebiet weitergehende Entwicklungen statt.⁶⁴ Erstmals Homopolymere mit Dendrimer-Seitenketten, konnten *H. Ritter* und *G. Draheim*⁶⁵ gewinnen. Radikalische Polymerisation von Dendrimer-Monomeren auf Basis der Aminoisophthalsäure mit Asparaginsäureendgruppen, die Methacrylsäure als polymerisierbare Kopfgruppe enthalten, lieferten die Oligomere. *F. Xi et al.* verwendeten später ebenfalls Methacrylsäure, die sie an Dendrimere vom Fréchet-Typ kondensierten und die Dendrimer-Monomere homopolymersierten.⁶⁶ Darüber hinaus gibt es eine Reihe weiterer Beispiele für radikalische Polymerisationen von Dendrimer-Monomeren.^{67,68,69,70}

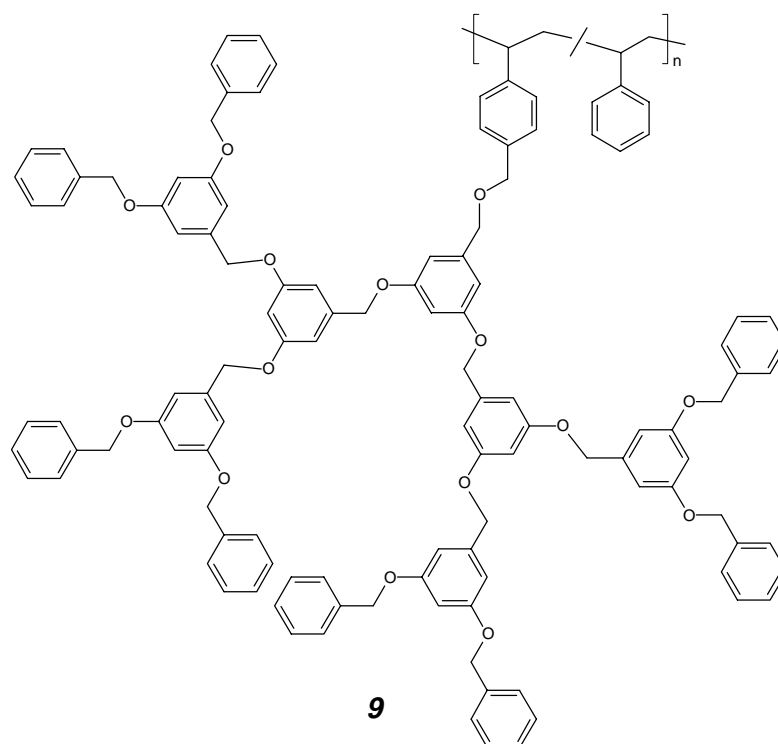


Abbildung 1-8: Copolymer aus Styrol und einem Dendrimer-Monomer nach Fréchet.⁶³

Die sich bei der radikalischen Polymerisation der Dendrimer-Monomeren ergebenden Probleme liegen auf der Hand: aufgrund des hohen sterischen Anspruches der Dendrimere und der mit der Generationszahl wachsenden sterischen Abschirmung der zu polymerisierenden Kopfgruppe ist es zunehmend schwieriger, eine ausreichende Polymerisation zu gewährleisten. Diese Problematik für Monomere mit großen Substituenten ist in der Chemie der Makromonomere bereits bekannt.⁷¹ Abhilfe schafft eine hohe Monomerkonzentration in der Reaktionslösung. Die hierbei im Reaktionsverlauf vorherrschenden Verhältnisse in der Lösung sind oftmals diskutiert worden, und nicht eindeutig geklärt.^{64,72}

*S. Jahromis et al.*⁷³ haben erstmalig Dendrimer-Monomere polyaddiert. Dendrimer-Monomere des Fréchet-Typs mit einer Dihydroxykopfgruppe setzten sie mit verschiedenen Diisocyanaten um und erhielten so Polyurethane mit Dendrimerseitenketten. Hiermit konnten sie das Problem der Polymerisierbarkeit der Monomere zum Teil lösen.

Polykondensationen wurden durch *A. D. Schlüter et al.*⁷⁴ ebenfalls realisiert. Durch Cokondensation von Dibromparaphenylene-Dendrimerderivaten mit 1,4-Diboronsäure-2,5-dihexylphenylen, erhielten sie Polyparaphenylenehauptketten mit Dendrimerseitenketten.

Polymeranaloge Anbindung von Dendronen

Eine Möglichkeit, Polymerhauptketten mit hohem Polymerisationsgrad und Dendrimereinheiten in den Seitenketten zu erhalten, ist die polymeranaloge Kondensation. A. D. Schlüter *et al.*^{75,76,77} kondensierten Dendrimerräste vom Fréchet-Typ an funktionalisierte Polymere. Als Polymerkette diente hier unter anderem auch ein starres Poly([1.1.1]-propellan). (Abbildung 1-9) Das Hauptproblem bei diesem Syntheseweg ist der durch die sterische Hinderung bedingte niedrige Umsatz.

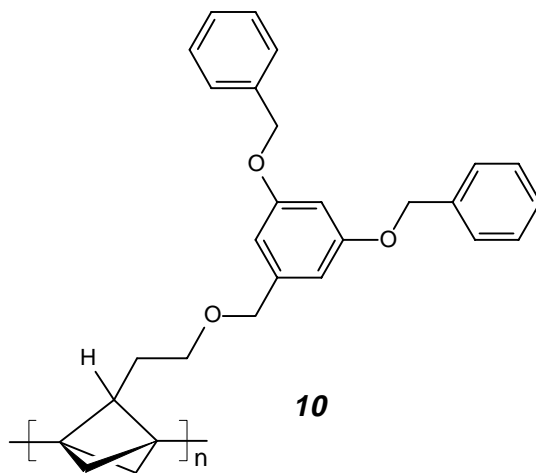


Abbildung 1-9: Auf [1.1.1]-Propellan basierendes Dendrimer.

Eigenschaften der Dendrimer-Polymere

Die Eigenschaften der Systeme sind bisher nur in wenigen Fällen an Polymeren mit Dendronen vom Fréchet-Typ in den Seitenketten untersucht worden.⁷³ Anfängliche Vermutungen über das Vorliegen von zylindrischen und kugeligen Überstrukturen durch Selbstaggregation, konnten inzwischen in mehreren Fällen nachgewiesen werden.^{69,78} Mittels kraftfeldmikroskopischer Aufnahmen wurden derartige Überstrukturen zum Teil visualisiert.⁷⁹

Die supramolekulare Organisation der Dendronen ist Resultat spezifischer Wechselwirkungen zwischen den konischen Bausteinen, wie sie bei den Dendronen vom Fréchet-Typ vorliegen. Percec *et al.* zeigten die Strukturelemente im Festkörper durch detaillierte Röntgenbeugungsstudien auf und fanden so kubische und hexagonal-columnare Phasen.^{80,81} Lösungsmittelabhängige Unterschiede in der Struktur fanden S. Jahromi *et al.* in eingehenden Untersuchungen an Polyurethan-Polymeren.⁷³

1.1.2.5 *Derivatisierungsversuche an Dendrimersystemen*

Gerade bezüglich ihrer hohen Funktionalität an den zahlreichen Endgruppen, bieten sich Dendrimere zu Derivatisierungen an den Endgruppen an. Die Möglichkeit der Funktionalisierung der Endgruppen ist bisher eher selten aufgezeigt worden.^{82,83} Auf diesem Gebiet ist ein zunehmendes Interesse abzusehen.

Beispielsweise wurde *Meijers* „Dendritic Box“ durch Kondensation chiraler Aminosäuren an die Endgruppen von PAMAM Starburst™ -Dendrimern synthetisiert.¹³⁰ An denselben Systemen verschiedener Generationen wurden die Aminoendgruppen mit verschiedenen Fettsäurechloriden umgesetzt und die Veränderungen der physikalischen Eigenschaften untersucht.⁸⁴

In anderen Arbeiten konnten durch Reaktion Zucker substituierter *N*-Carboxyanhydride mit den Endgruppen der PAMAM-Dendrimere wasserlösliche Glucodendrimere gewonnen werden.⁸⁵ Dies ist ein Beispiel für die Veränderung der Löslichkeitseigenschaften eines Dendrimers durch Derivatisierung. Bezüglich ihres Verhaltens auf Wasseroberflächen, wurden des weiteren Dendrimere mit aliphatischen Endketten in einer chinesischen Arbeitsgruppe untersucht.⁸⁶

Wenn auch noch mehrere Arbeiten auf diesem bekannt sind,^{50,87,88} so sind doch diesbezüglich systematische Untersuchungen selten erfolgt, so daß einführende Bemühungen in diesem Bereich notwendig erscheinen.

1.1.2.6 *Aktuelle Trends in der Dendrimerchemie*

In den ersten Arbeiten auf dem Gebiet der Dendrimerchemie lag die Hauptaufmerksamkeit auf der Synthese dendritischer Moleküle mit möglichst hohen Generationszahlen. In den letzten Jahren ist aber hingegen eine - wie es F. Vögtle bezeichnete - „Trendwende“⁸⁹ zu beobachten. Die Synthese großer Moleküle mit möglichst hoher Generation ist in den Hintergrund getreten und Dendrimere werden gezielt durch modifizierte Zentren verändert. Nicht das Dendrimer an sich, sondern die Eigenschaftsvervielfachung des Dendrimergerüsts, mittels der funktionellen Gruppen, ist in den Vordergrund getreten. Die Synthesebemühungen, speziell der letzten beiden Jahre, haben vielfältige Richtungen angenommen und die Anzahl der neu erscheinenden Arbeiten auf diesem Gebiet sind kaum zu überschauen.^{3,89,90,91,92,93}

Aus der großen Anzahl der erschienenen Arbeiten sollen an dieser Stelle stichpunktartig verschiedene aktuelle Forschungsbereiche kurz umrissen werden.

Die Kondensation von Dendrimerästen an Porphyrinderivate beispielsweise, führte zu wasserlöslichen Porphyrindendrimeren.^{94,95,96} Einen dieser Vertreter (**11**) zeigt Abbildung 1-10. Durch die sterisch anspruchsvollen Reste verändert sich sowohl das Absorptionsverhalten des chromophoren Porphyrinringes als auch das Redoxpotential der im Porphyrinring komplexierten Metallionen.

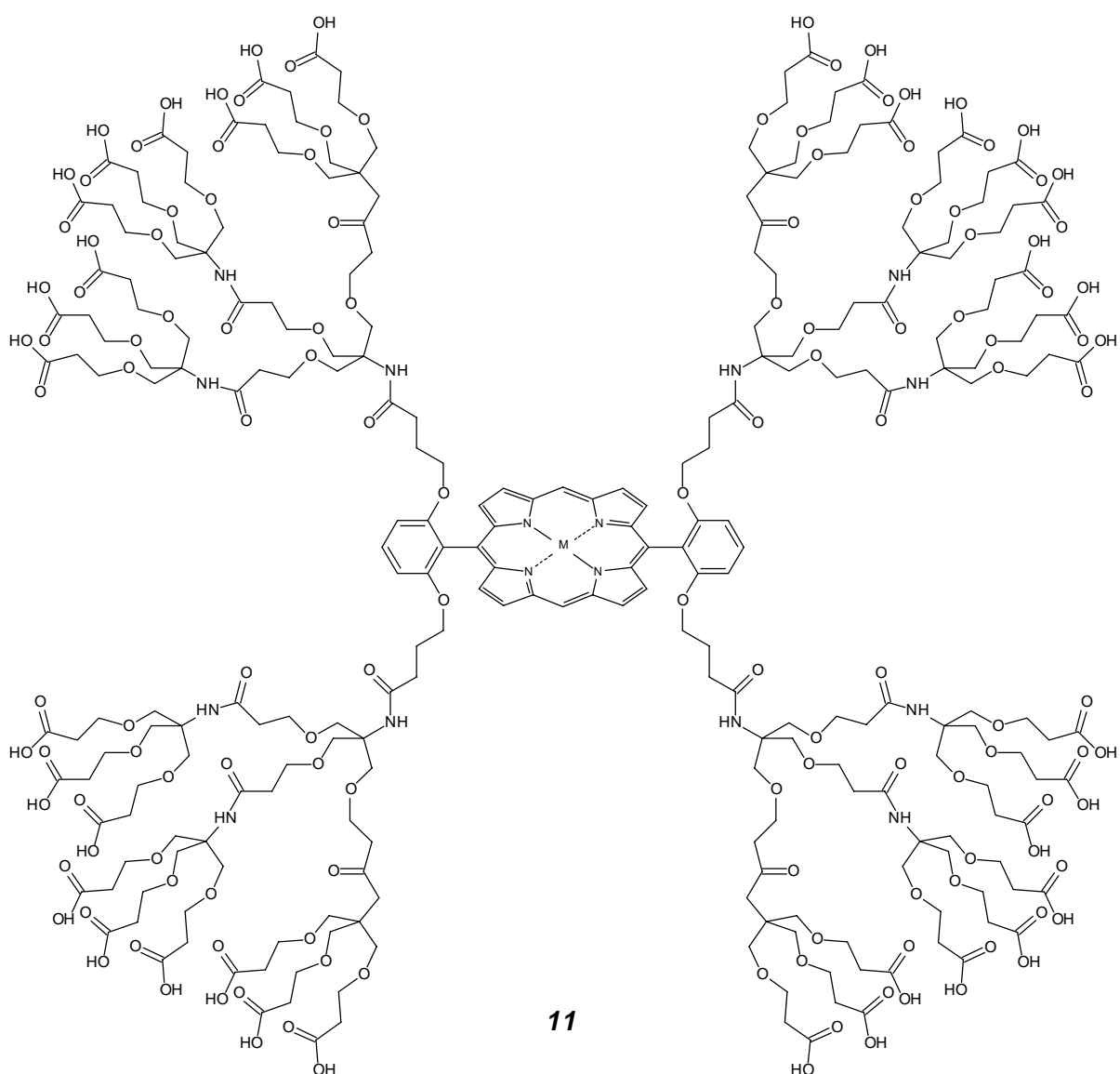


Abbildung 1-10: Wasserlösliches Porphyrindendrimer nach *Dietrich et al.*⁹⁵

Ebenso fanden Dendrimere Eingang in die Cyclophanchemie als sogenannte *Dendrophane*^{97,98}, in die Chemie der Calixarene⁹⁹, die Fulleren-Chemie^{100,101,102} und nicht zuletzt in die Chemie der Rotaxane.^{103,104,105}

Großes Interesse haben Dendrimergerüste gefunden, die selbstorganisierende Systeme darstellen.^{106,107,108} Dendritische Amphiphile^{109,110,111,112,113} sind in diesem Zusammenhang ebenso zu erwähnen, wie flüssigkristalline Dendrimerensysteme^{114,115,116,117,118} und reguläre Aggregate, die sich aus Komplexbildung mit Metallionen ergeben.^{119,120} Dendrimere mit (metall-) komplexierenden Eigenschaften^{121,122,123} sind ebenfalls gut bekannt. Die Fähigkeit zur Komplexbildung kann dabei sowohl auf die Peripherie beschränkt sein^{124,125,126} als sich auch über das ganze Dendrimerensystem erstrecken.^{127,128,129} Für die Komplexbildung im Inneren eines Dendrimerens ist die „*Dendritic Box*“ E. W. Meijers das bekannteste Beispiel.¹³⁰

Die anfänglich eher als exotisch geltenden Dendrimere, haben sich somit von einer Kuriosität zu einer Chemie von außerordentlich großem Interesse entwickelt, mit einer stark interdisziplinären Ausrichtung.

1.2 Enzyme in der präparativen Organischen Chemie

Die Entwicklung der Synthese in der Organischen Chemie hat es ermöglicht, stereoselektive Reaktionen für eine Vielzahl komplexer Moleküle durchzuführen. Mit der fortschreitenden Entwicklung haben sich jedoch die Ansprüche an die Reaktionsführung stark vergrößert. Milde Reaktionsbedingungen, bei gleichzeitiger Stereo- und Regioselektivität an mehreren funktionellen Gruppen, sollen in guten Ausbeuten zu den gewünschten Produkten führen.

Durch die Verwendung von Enzymen konnten für viele Fälle die gewünschten Reaktionsfolgen ermöglicht werden. Enzyme sind Proteine, die die meisten biologischen Reaktionen *in vivo* katalysieren.¹³¹ Darüber hinaus katalysieren sie eine Vielzahl von Umsetzungen mit natürlichen und nicht natürlichen Substraten *in vitro*.^{132,133,134} Besonders häufig werden Hydrolasen (Esterasen, Lipasen und Proteasen) verwendet, da sie keine Cofaktoren benötigen und in der Regel in Gegenwart organischer Lösungsmittel stabil sind. Die Bindung der Substrate an die aktiven Zentren (*active site*) der Enzyme, hat ein Absenken der Aktivierungsenergie zur Folge. Durch das Absenken der Aktivierungsenergie wird die enzymatisch katalysierte Reaktion, im Vergleich zur nicht katalysierten, um den Faktor 10^8 bis 10^{12} beschleunigt.

Die für Enzyme charakteristischen Vorteile liegen in:¹³⁵

- **Reaktionsspezifität:**
Verschiedenen Enzyme katalysieren ganz bestimmte Reaktionen.
- **Regiospezifität:**
Die Reaktion verläuft selektiv an einer reaktiven Stelle im Substrat.
- **Stereospezifität:**
Viele Enzyme differenzieren zwischen Enantiomerenpaaren und setzen bevorzugt ein Enantiomer eines Paares um.
- **Substratspezifität:**
Enzyme zeigen eine mehr oder weniger ausgeprägte Neigung nur bestimmte Substrate während der Reaktion zu akzeptieren.
- **Milde Reaktionsbedingungen:**
Enzymreaktionen verlaufen unter physiologisch milden Bedingungen. Diese Bedingungen können daher auch in der organischen Synthese eingestellt werden. Der pH-Bereich reicht oftmals von 6-8, bei Temperaturen von 20°-40°C. Es sind jedoch auch Beispiele bekannt, in denen extremere Bedingungen eingestellt werden können.

Das Gebiet der asymmetrischen Synthese mittels Enzymen hat sich in den letzten Jahren sehr schnell kultiviert. Insbesondere mit der Entdeckung, daß Enzyme auch entgegen der bis dahin vorherrschenden Meinung,¹³⁶ in (fast) wasserfreien Medien wirksam sind, erwuchs eine Vielzahl neuer Möglichkeiten. So werden inzwischen u.a. Enzyme auch auf den Schutzgruppenaspekt hin untersucht und verwendet.¹³⁷

1.2.1 Klassifizierung der Enzyme

Enzyme katalysieren ein breites Spektrum von Reaktionen, wofür sie teilweise Coenzyme oder Cofaktoren benötigen. Hydrolasen bilden hier eine Ausnahme (s.o.).

Für die meisten Grundtypen organischer Reaktionen läßt sich ein enzymkatalysiertes Pendant finden. Nach der „International Union of Biochemistry“ (IUB)¹³⁸ werden die bisher bekannten Enzyme in sechs Oberklassen eingeteilt, die ihrem Reaktionstypus entsprechen.

1. Oxireduktasen:

Enzyme, die Redoxreaktionen katalysieren.

2. Transferasen.

Enzyme, die Übertragungen von Glycosyl-, Carboxyl, Acyl-, Formyl- und Phosphatresten von einem auf das andere Molekül katalysieren.

3. Hydrolasen:

Enzyme, welche die Bildung und Spaltung von Estern, Amiden, Peptiden und Glykosiden katalysieren.

4. Lyasen:

Enzyme, die die Anlagerung an CO-, CN- und CC-Mehrfachbindungen und deren Bildung katalysieren.

5. Isomerasen:

Enzyme, die Isomerisierungsreaktionen katalysieren (z.B. E/Z-Isomerisierung, Racemisierung, Umlagerungen).

6. Ligasen:

Enzyme, die zwei Moleküle unter Bildung einer CO-, CS-, CN- oder CC-Bindung verknüpfen.

Jedem Enzym wird zu seiner Charakterisierung ein vierteiliger Nummerncode, die E.C.-Nummer, zugeordnet. Die Nummern sind dabei durch Punkte voneinander abgetrennt. Die erste Zahl entspricht der Nummer der oben aufgeführten Oberklassen und gibt den Reaktionstypus an, den das Enzym katalysiert. Die weiteren Nummern spezifizieren die Art der katalysierten Reaktionen genauer.

Aspartase ist beispielsweise eine Lyase, die die enantioselektive Addition von Ammoniak an Fumarsäure (**12**) unter Bildung der L-Asparaginsäure (**13**) katalysiert. (Abbildung 1-11) Diese Reaktion hat industrielle Anwendung gefunden.

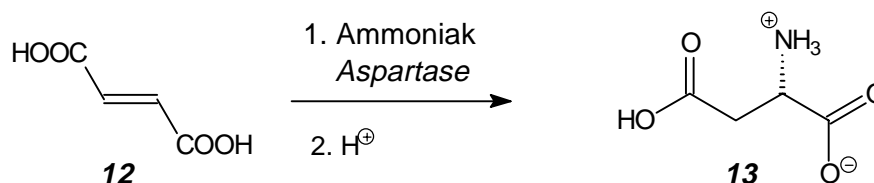


Abbildung 1-11: Enzymatische Synthese der L-Asparaginsäure aus Fumarsäure.

1.2.2 Struktur und Wirkungsweise der verwendeten Enzyme^{134,139,140,141}

1.2.2.1 Lipase, eine Esterhydrolase

Esterhydrolasen katalysieren die Hydrolyse von Esterbindungen. Es ist dabei zwischen *Lipasen*, die in zweiphasigen Medien an einer Öl/Wasser-Grenzfläche ihre maximale Aktivität ausbilden, und *Esterasen*, die in Wasser lösliche Substrate hydrolysieren, zu unterscheiden.

In den vergangenen Jahren konnten die Aminosäuresequenzen¹⁴² und die Tertiärstrukturen einiger Lipasen (Lipase aus *Geotrichum candidum*¹⁴³, *Rhizomucor miehei* Lipase¹⁴⁴ und Lipase aus menschlichem Pankreas¹⁴⁵) bestimmt werden. Allen Lipasen gemeinsam ist eine Triade aus Asparaginsäure, Histidin und Serin im aktiven Zentrum. Da Lipasen durch den gleichen Inhibitor (Diisopropylphosphofluoridat) desaktiviert werden, geht man davon aus, daß der Wirkmechanismus dem der Serin-Proteasen recht ähnlich ist. (Abbildung 1-12)

Eine Protonenübertragung auf das Carboxylat der Asparaginsäure mittels der funktionellen Gruppen der Triade erhöht die Nukleophilie des Sauerstoffes der primären Alkoholfunktion am Serin, die mit einem nukleophilen Angriff auf das Substrat einhergeht. Nach einer Protonenübertragung auf den Rest X bildet sich der aktivierte Serinester (*Acyl-Enzym*) unter Eliminierung von HX. Das Substrat ist nun kovalent an das Enzym gebunden.¹⁴⁶

Das Acyl-Enzym kann auf zweierlei Weise weiterreagieren:

1. Es erfolgt eine enzymatische Hydrolyse, indem Wasser als Nukleophil dient, unter Bildung der Carbonsäure und des freien Enzyms.
2. Es findet eine Reaktion mit einem anderem Nukleophil mit einer OH- oder NH₂-Funktion, unter Bildung des Esters bzw. Amides statt.

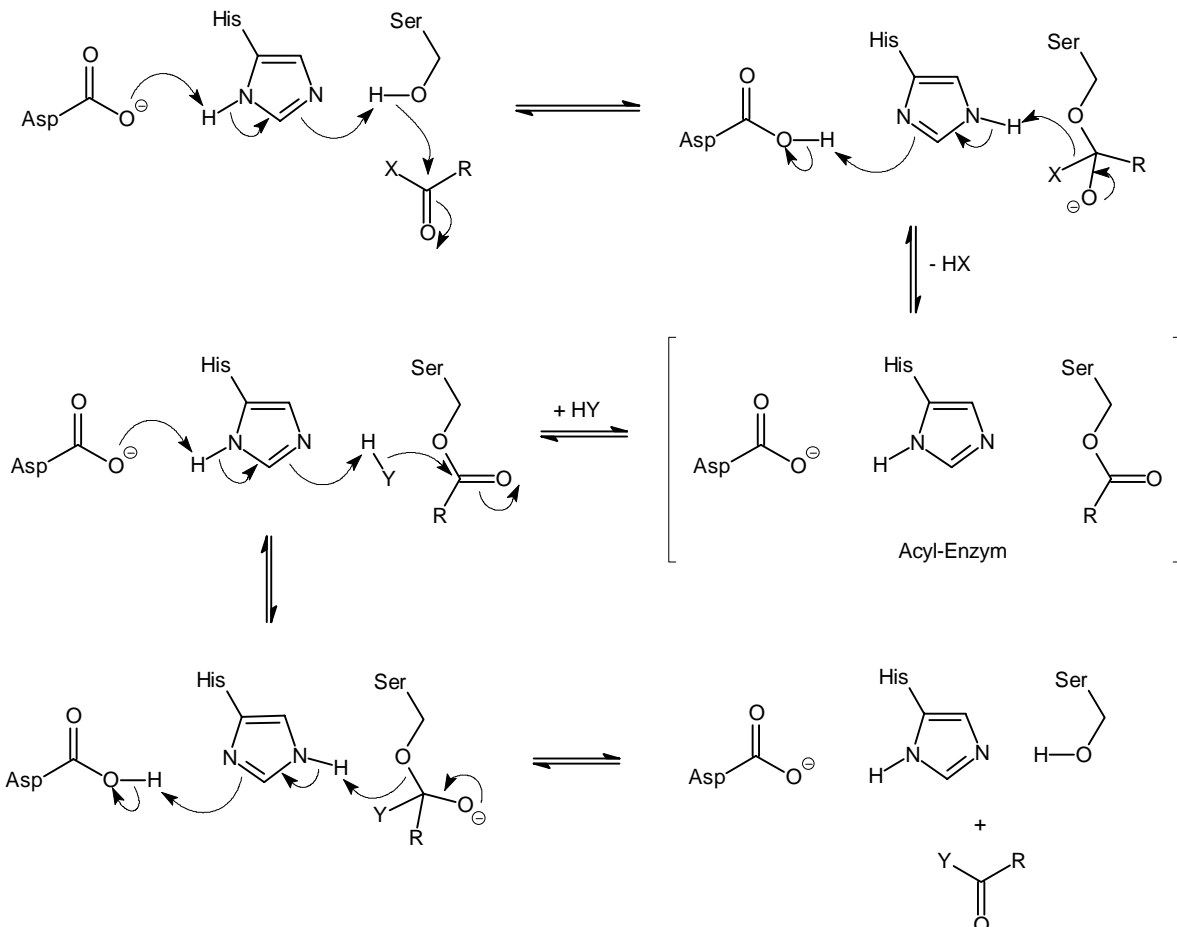


Abbildung 1-12: Katalysemechanismus der Serin-Proteasen.

Die Lage der Reaktionsgleichgewichte wird durch die Wahl der vorherrschenden Reaktionsbedingungen bestimmt. In wässrigen Medien wird eher eine Hydrolyse eintreten, in wasserfreien Medien wird eher ein Ester bzw. ein Amid entstehen.

Die natürlichen Substrate der Lipasen sind Ester des Glycerins, hier insbesondere die Triglyceride. In wässrigen Emulsionen katalysieren sie die Hydrolyse der Glyceride an der Phasengrenze der lipophilen Ester und der hydrophilen Phase. Im Unterschied zu den Esterasen liegen bei den Lipasen in der Nähe des aktiven Zentrums eine Reihe unpolarer Aminosäurereste. Diese als „hydrophober Kopf“ bezeichnete Anhäufung steuert die Orientierung der Lipase zwischen Öl und Wasser. Gleichzeitig schirmen sie das aktive Zentrum in wässriger Umgebung ab, so daß die Substratbindung erschwert ist. An einer Phasengrenze Wasser/Öl oder in apolaren Lösungsmitteln ändert sich Konformation hingegen und erleichtert den Zugang zum aktiven Zentrum.

Diese Eigenschaft der Lipasen ermöglicht ihren Einsatz in unpolaren organischen Lösungsmitteln, wobei jedoch stets ein gewisser Restwassergehalt von Nöten ist, da ansonsten die Tertiärstruktur zerstört wird und das Enzym nicht mehr zur Katalyse befähigt ist.

Die Rolle des Reaktionsmediums auf die Lage des Reaktionsgleichgewichtes ist nicht nur für Lipasen, sondern auch für andere Enzyme untersucht worden. *A.M. Klibanov et al.* haben sich ausgiebig mit derartigen Fragestellungen beschäftigt.¹⁴⁷ So konnte unter anderem gezeigt werden, daß sich die Enantioselektivität einiger durch Proteasen katalysierter Reaktionen in Abhängigkeit des Reaktionsmediums steuern läßt.^{148,149} Andere Arbeitsgruppen untersuchten enzymatische Reaktionen bei Verwendung biphasiger Systeme,^{150,151} organischen Lösungsmitteln mit geringer Wasserkonzentration^{152,153} und Einschlüssen von Enzymen in inversen Micellen.¹⁵⁴ Schon fast fremdartig anmutend sind Reaktionen in Eis und Einschlüsse von Lipasen in Sol-Gel-Materialien.¹⁵⁵

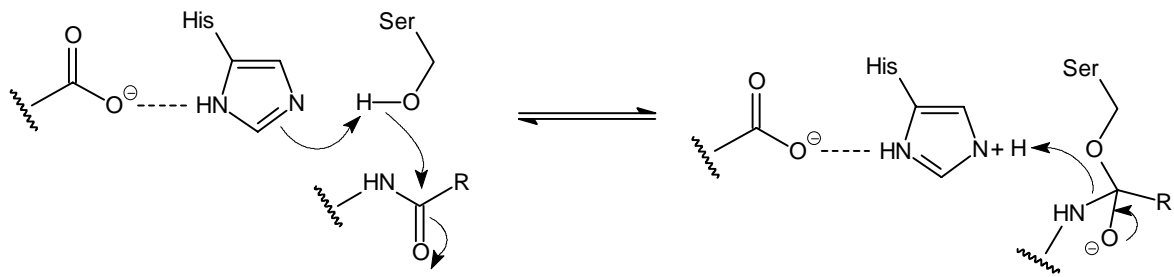
1.2.2.2 Proteasen^{156,157,158}

Die meisten der bekannten Proteasen sind kompakte Gebilde, die eine eher kugelförmige Gestalt besitzen. Sie weisen keine allosterischen Regulationsmechanismen und verschiedene Untereinheiten auf. Meist sind Proteasen allein aus Aminosäuren aufgebaut und besitzen keine prostetischen Gruppen. In der Regel sind sie stabile Enzyme, die sich auch unter extremeren Bedingungen handhaben lassen, weshalb sie in der organischen Synthese ein breites Anwendungsspektrum gefunden haben.

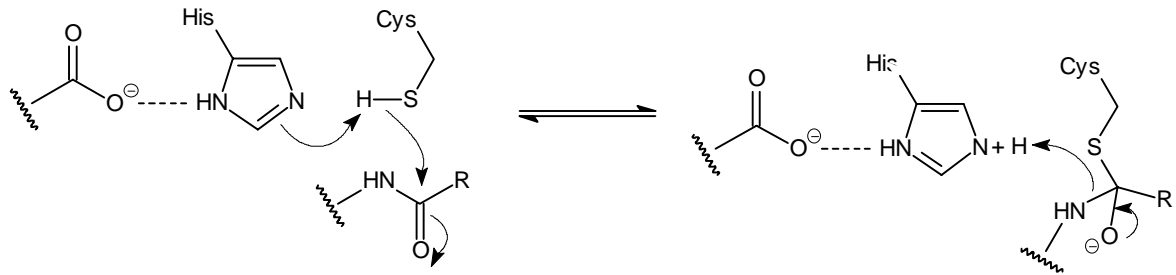
Es läßt sich zwischen vier verschiedenen Proteasentypen unterscheiden, die jeweils unterschiedliche Katalysemechanismen aufweisen, die allesamt aufgeklärt sind.

Abbildung 1-13 zeigt die verschiedenen Proteasentypen und ihre Reaktionsmechanismen, die zur Hydrolyse führen:

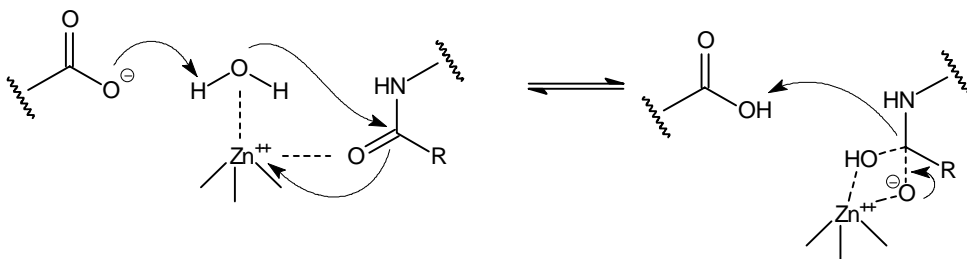
a) Serinproteasen



b) Thioproteasen



c) Metalloproteasen



d) Säureproteasen (Aspartyl-Proteasen)

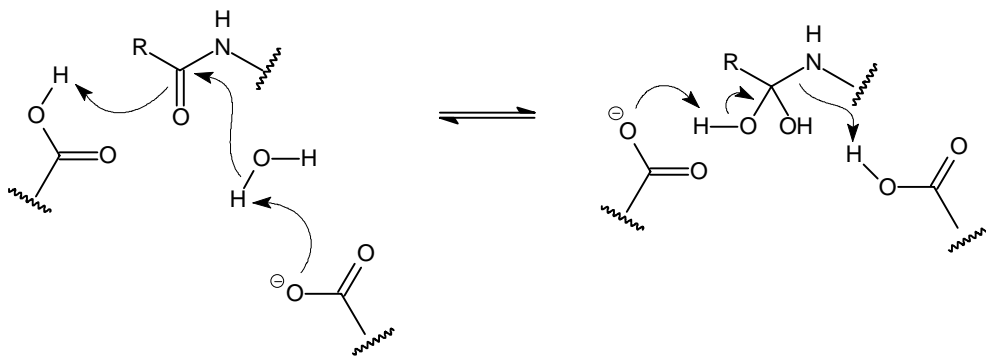


Abbildung 1-13: Hydrolysemechanismen der verschiedenen Proteasentypen.¹³⁴

- Der Mechanismus der *Thioproteasen* (b) ist ähnlich dem der Serinproteasen (a), jedoch ist hier die Serineinheit durch eine Cysteineinheit ersetzt.
- *Metalloproteasen* (c) (z.B. *Thermolysin*) nutzen häufig Zn(II)-Ionen als Lewis-Säure, die mit der Carbonylgruppe der zu spaltenden Bindung und einem Wassermolekül einen Koordinationskomplex bilden. Häufig dient eine Carboxylgruppe als Base, die ein Proton des nukleophilen Wassermoleküls bindet. Im Enzym-Substrat-Komplex wird keine kovalente Bindung gebildet.

- Im aktiven Zentrum der *Säureproteasen* (d) befinden sich zwei Carbonsäuregruppen. Eine davon wirkt in Form des Carboxylates als Base, die andere in der protonierten Form als Säure. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist das Pepsin, in dessen aktiven Zentrum zwei Asparaginsäurereste liegen.¹⁵⁹ Das im Magen der Wirbeltiere vorkommende Enzym ist erstaunlich stabil und seine optimale Aktivität liegt im pH-Bereich von 1 bis 5.

Anstelle des Wassers können prinzipiell auch andere Nukleophile (Alkohole, Amine, Thiole) mit dem acylierten Enzym in Reaktion treten, was die entsprechenden Transacylierungsprodukte liefert.

Proteasen lassen sich weiterhin bezüglich der Angriffsstelle an der zu hydrolysierenden Peptidkette klassifizieren. Hierbei unterscheidet man generell zwischen zwei Gruppen, den *Endopeptidasen* und *Exopeptidasen*. Exopeptidasen hydrolysieren nur die Peptidbindung endständiger Peptidketten, während Endopeptidasen dies auch an Peptidbindungen mitten in der Peptidkette bewerkstelligen.

Seltene Vertreter der Exopeptidasen sind die *Dipeptidasen*. Sie spalten nur Dipeptide, da sie eine geladene α -Amino- und α -Carboxylgruppe in Nachbarschaft der zu spaltenden Bindung benötigen.

Für Proteasen ist ihre oftmals hohe Substratspezifität bemerkenswert, obwohl diese Eigenschaft bei der präparativen Synthese nicht immer erwünscht ist. In der Kette eines Peptides hydrolysiert eine Protease charakteristisch eine Peptidbindung, während alle anderen unverändert bleiben. Der Grund für dieses Verhalten ist die Struktur des *Active Sites*. Rund um das aktive Zentrum der Protease sind die sogenannten *Subsites* angeordnet, die zusammen das Active Site bilden. Jedes Subsite hat aufgrund seiner polaren, sterischen und ladungsbezogenen Eigenschaften unterschiedliche Affinität zu den verschiedenen Aminosäureeinheiten einer Peptidkette. Die Präferenz der verschiedenen Subsites zu bestimmten Aminosäuren (-sequenzen), und die daraus resultierende Anlagerung der Peptidkette, ermöglicht die Spaltung einer ausgezeichneten Peptidbindung. Die im Rahmen dieser Spezifitätsuntersuchungen von *Schlechter* und *Berger*¹⁶⁰ eingeführte Nomenklatur ist in Abbildung 1-14 schematisch dargestellt.

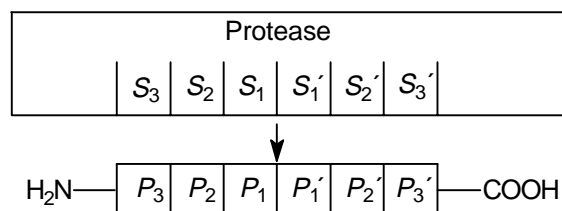


Abbildung 1-14: Schematische Darstellung der Nomenklatur zur Spezifität der Proteasen nach *H.-D. Jakubke*.¹⁵⁶

Der Pfeil zeigt die Spaltungsstelle der Peptidkette. Von hier ausgehend werden die Aminosäurereste des Peptidsubstrates zum *N*-terminalen Ende hin mit P_1 , P_2 usw. gekennzeichnet. Zum *C*-terminalen Ende hin erhalten sie fortlaufend die Kennzeichnung P_1' , P_2' ... , wobei die Aminosäurereste der Protease analog das Präfix *S* erhalten.

1.2.3 Enzyme in der Polymerchemie

Der Nutzen enzymatischer Reaktionen in der Organischen Chemie hat in den letzten Jahren viele Arbeitsgruppen inspiriert, Enzyme auch in der Makromolekularen Chemie zu etablieren.^{161,162} Für die Polymerchemie ist dabei zwischen drei verschiedenen Arbeitsgebieten zu unterscheiden:

- polymeranaloge enzymatische Reaktionen,
- Polymersynthese mittels Enzymreaktionen,
- enzymatische Umsetzung an Monomeren, mit nachfolgender Polymerisierung.

1.2.3.1 Polymeranaloge enzymatische Reaktionen

Enzymatische Reaktionen an Polymeren sind häufig durch die sterischen Verhältnisse erschwert. Oftmals ist es nicht möglich, daß die funktionellen Gruppen bis in das *Active Site* hineinreichen. Diesem Problem kann teilweise durch ausreichend lange Seitenketten (Spacer) Rechnung getragen werden.

Der enzymatische Abbau von Polyestern und Seitenketten in synthetischen Polymeren ist gut bekannt.^{163,164,165} Die Schwierigkeiten polymeranaloger Aufbaureaktionen zeigt sich an der relativ geringen Anzahl erfolgreicher Arbeiten.

Polymeranaloge Kondensationen an Spacer enthaltenden Seitenketten konnte die Arbeitsgruppe um *H. Ritter* realisieren. Eine polymeranaloge Peptidierung von Alanin-*tert.*-butylester an Phenylalaninendgruppen lieferte zu 35% Dipeptidengruppen.¹⁶⁶ Weiterhin konnten Veresterungsreaktionen an den Seitengruppen von Homo- und Copolymeren bewerkstelligt werden.^{167,168}

Eine bemerkenswerte enzymatische polymeranaloge Reaktion konnten *M. Born* und *H. Ritter* aufzeigen.¹⁶⁹ An einem Seitenkettenpolyrotaxan (**14**) konnten mittels Amyloglycosidase die 2,6-Dimethyl- β -cyclodextrin-Ringe hydrolisiert werden. (Abbildung 1-15) Diese Art der Reaktion wurde später als „Pseudopolymeranaloge Reaktion“ bezeichnet.¹⁷⁰

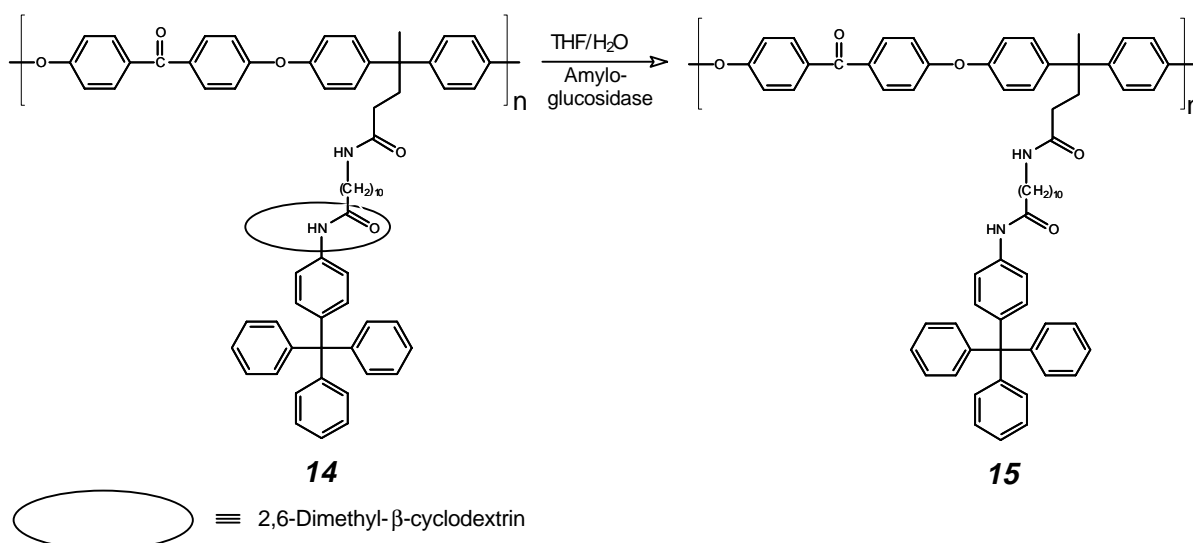


Abbildung 1-15: Pseudopolymeranaloge enzymatische Hydrolyse eines Polyseitenkettenrotaxans.

1.2.3.2 Enzymatische Polymersynthesen

Der enzymatische Aufbau von Polymeren ist sehr stark an Polyestern untersucht worden. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, ausgehend von hydroxyl- und carbonsäurehaltigen Verbindungen oder ω -Hydroxycarbonsäuren, in Gegenwart von Lipasen Polyester zu synthetisieren.^{171,172} Der Polymerisationsgrad der resultierenden Produkte war jedoch ausgesprochen gering. Relativ gute Polymerisationsgrade konnten durch Reaktion an 5-Hydroxyvaleriansäuremethylester in Gegenwart von PPL bei 69°C erreicht werden.¹⁷³

Ringöffnende enzymatische Polymerisationen an Lactonen haben ebenfalls zur Polyester-synthese gedient.^{174,175,176,177} Aus racemischen Lactonen konnten optisch aktive Poly-/Oligoester gewonnen werden.^{178,179}

Optisch aktive Ester wurden auch bei der Oligokondensation des prochiralen Dimethyl- β -hydroxyglutarat durch Verwendung von Hydrolasen erhalten.¹⁸⁰ Weitere Beispiele sind bekannt geworden.¹⁸¹

Über die zellfreien Enzyme hinaus sind die ersten Versuche zur enzymatischen Synthese von Polyestern an zellgebundenen Enzymen von Bakterienstämmen untersucht worden, wobei auf entsprechende Literatur verwiesen sei.¹⁸²

Zum Abschluß des Bereiches der Polymersynthesen mittels Enzymen sei noch die Oxireductase *Meerrettichperoxidase* (HRP) erwähnt. Die Umsetzung von *o*-Phenylendiamin in einem Phosphatpuffer/Dioxan-Gemisch, in Gegenwart von HRP und H_2O_2 bei pH 7, führte zu Polykondensaten mit Molekulargewichten um 20 kD.¹⁸³ Weitere Beispiele hierzu sind in der letzten Zeit bekannt geworden.^{184,185,186}

1.2.3.3 Enzymatische Umsetzung an Monomeren, mit nachfolgender Polymerisation

Die enzymatischen Umsetzungen an Monomeren unterscheiden sich prinzipiell nicht von den sonst in der Organischen Chemie durchgeführten Enzymreaktionen. Die Synthese der Polymere erfolgt anschließend über Kondensationsreaktionen oder radikalische Polymerisation. Prinzipiell können die Reaktionen in der Art und Weise geführt werden, wie sie in 1.2.2 bereits beschrieben wurden. Beispiele für diesen Bereich der Enzyme in der Polymerchemie sind hinlänglich bekannt.¹⁶¹

Enzymatische Reaktionen an Dendrimeren sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Diesbezüglich und in Anbetracht der wenigen polymeranalogen Kondensationsreaktionen die bisher bekannt sind, wurde in dieser Arbeit die Möglichkeit der enzymatischen Derivatisierung an den vorliegenden dendritischen und verzweigenden Strukturen auf Basis der *L*-Asparaginsäure, sowohl an Monomeren als auch an Polymeren, untersucht.

1.3 Aufgabenstellung

In Vorarbeiten konnten im Rahmen der Synthese polymerer, dendritischer Strukturen, Dendrimer-Äste auf Basis der *L*-Asparaginsäure synthetisiert werden. Diese waren an einen radikalisch polymerisierbaren Stamm, die *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure kondensiert worden. Die so erhaltenen Monomere konnten in orientierenden Versuchen radikalisch polymerisiert werden. Aufbauend auf diese Erkenntnisse, galt es in den vorliegenden Arbeiten, weitergehende Untersuchungen zur Eigenschaftsveränderungen an diesen Systemen durchzuführen. Die Arbeitsbereiche sollten dabei umfassen:

- 1) Kondensation der Dendrimer-Äste verschiedener Generation an radikalisch polymerisierbare Kopfgruppen, die sich sowohl in ihrer Länge zwischen Kopfgruppe und Dendrimer-Ästen, als auch in ihren Polaritäten unterscheiden; hierbei eingehende vergleichende Charakterisierung der Monomere.
- 2) Radikalische Polymerisation der neuen Monomere verschiedener Generation und Kopfgruppe und vergleichende Charakterisierung der verschiedenen Polymere.
- 3) Endgruppenderivatisierung der verzweigenden Strukturen, durch enzymatische Derivatisierungen und Aminolysen.
- 4) Orientierende Versuche zur Makrozyklensynthese.
- 5) Untersuchung der Dendrimere auf metallkomplexierende Eigenschaften.
- 6) Orientierende Versuche zur polymeranalogen Anbindung der Dendrimer-Äste an bestehende Polymergerüste, als alternative Syntheseroute zu polymeren Dendrimeren.

2 Synthese und Charakterisierung der L-Asparaginsäure enthaltenden Dendrimer-Äste

Naturstoffe, die chirale Eigenschaften aufweisen und somit dem „*chiral pool*“ zuzuordnen sind, haben in den letzten Jahrzehnten ein außerordentliches Interesse erweckt. Hierfür ist die Vielfalt sowohl an physiologischen als auch an physikalischen und chemischen Anwendungen verantwortlich zu zeichnen.

Mit der Asparaginsäure steht ein solches „Naturprodukt“ zur Verfügung, das einerseits in einfacher Weise aus Fumarsäure enzymatisch in großen Mengen enantiomerenrein in der L-Form gewonnen werden kann (vgl. 1.2.1), was sich nicht zuletzt in dessen relativ günstigen Preis niederschlägt. Andererseits eröffnet es aufgrund seiner Trifunktionalität die Möglichkeit, verzweigende und letztendlich auch dendritische Strukturen aufzubauen.

Der Nutzen der L-Asparaginsäure zum Aufbau dendritischer Strukturen konnte nachhaltig in vorherigen Arbeiten gezeigt werden.^{187,188} Aufbauend auf diese Erkenntnisse lenkte sich das Hauptaugenmerk auf zwei große Bereiche:

1. Synthese monomerer und polymerer Dendrimere und verzweigender Systeme;
2. Derivatisierung und Determinierung physikalischer und chemischer Eigenschaften.

Einen detaillierten Überblick hierüber verschafft Abbildung 2-1.

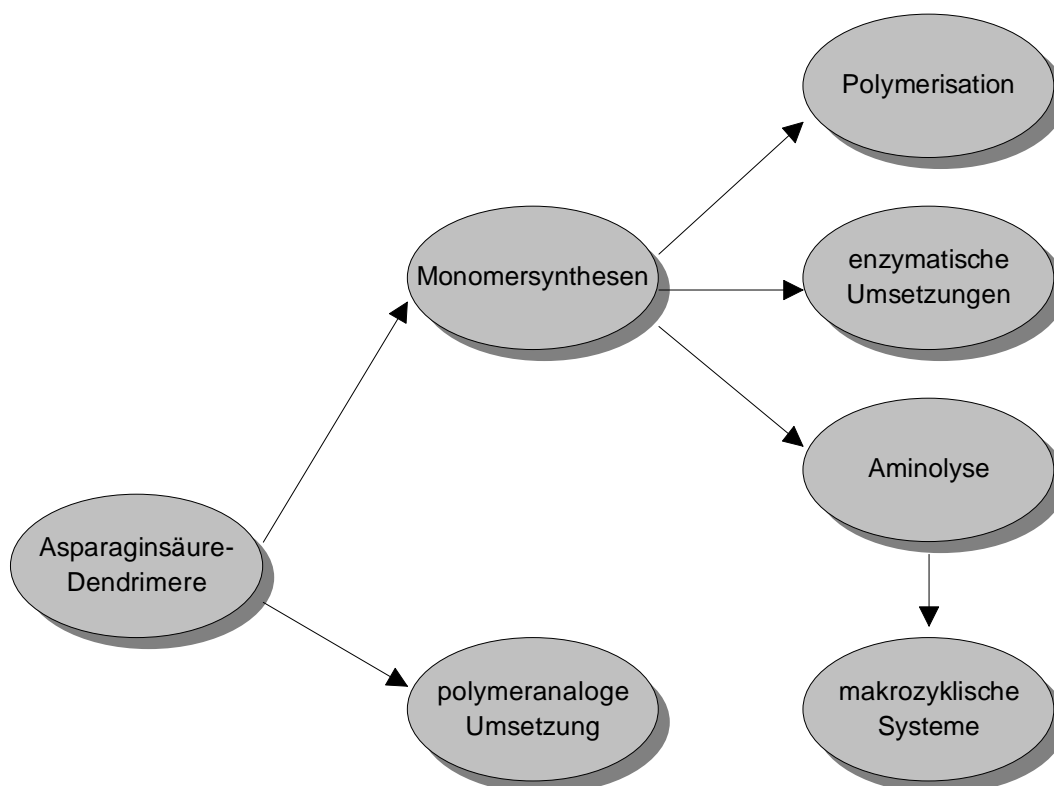


Abbildung 2-1 : Arbeitsstrategie und Arbeitsfelder der vorliegenden Dissertation.

Die Arbeitsweise gestaltete sich in der Art, daß zuerst die aus L-Asparaginsäure bestehenden Dendrimeräste der ersten bis dritten Generationen synthetisiert wurden. Ausgehend von diesem Verbindungspool, konnten nachfolgend die entsprechenden Monomere mit radikalisch polymerisierbarer Kopfgruppe gewonnen werden, bzw. die polymeranaloge Anbindung an bestehende Polymere erfolgen. Die vorliegenden Monomere und Polymere bildeten abschließend die Grundlage zu entsprechenden Derivatisierungsversuchen.

2.1 Synthese der Dendrimeräste

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten, auf L-Asparaginsäure basierenden Dendrimeräste, werden durch die Strukturen **16**, **17** und **18**, der ersten zweiten und dritten Generation repräsentiert (Abbildung 2-2).

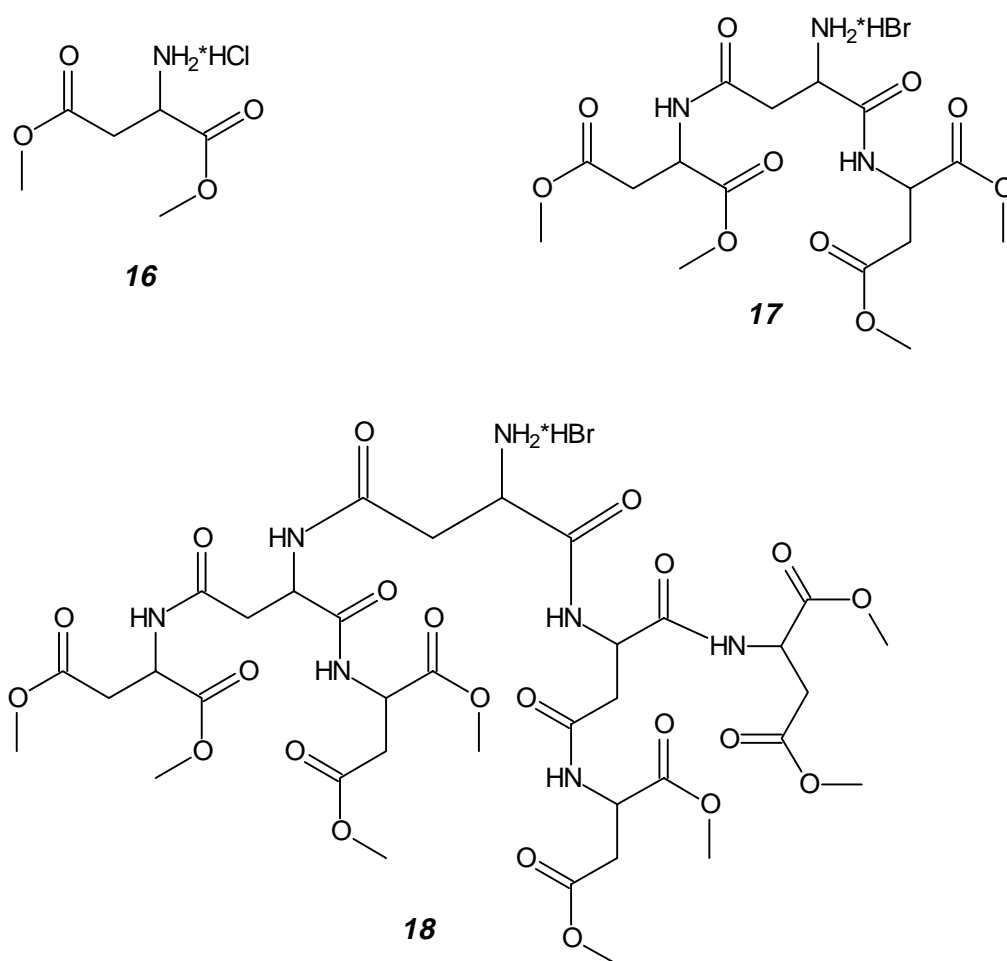


Abbildung 2-2: Dendrimeräste der ersten, zweiten und dritten Generation.

Die Synthese der Äste erfolgte in konvergenter Weise, analog des eingangs beschriebenen Verfahrens. (Vgl. 1.1.2.2 B). Es wurden *N*-terminal geschützte Asparaginsäuren mit *C*-terminal geschützten kondensiert, um die gewünschten Vorstufen in reiner Form zu erhalten. Der Schutz der Carboxylgruppen wurde mittels der Dimethylester gewährleistet, wobei der resul-

tierende L-Asparaginsäuredimethylester (**16**) gleichzeitig den Ast der ersten Generation darstellt. Das *N*-terminale Ende wurde durch Einführung des Benzyloxycarbonylrestes (Z-Schutz) als *N*-Benzyloxycarbonyl-L-Asparaginsäure (Z-L-Asp, **19**) geschützt. Die Kondensation zweier L-Asparaginsäuredimethylester (**16**) an Z-L-Asparaginsäure (**19**) in α - und β -Position lieferte den an der Aminofunktion geschützten Ast **20**. Zur Aktivierung der freien Carbonylgruppe diente Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD). Eine hydrogenolytische Abspaltung der Z-Gruppe mittels einer 33%-igen Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig,¹⁸⁹ ergab als Produkt den an der Aminogruppe reaktiven Ast der zweiten Generation (**17**). Der Syntheseverlauf ist in Abbildung 2-3 wiedergegeben.

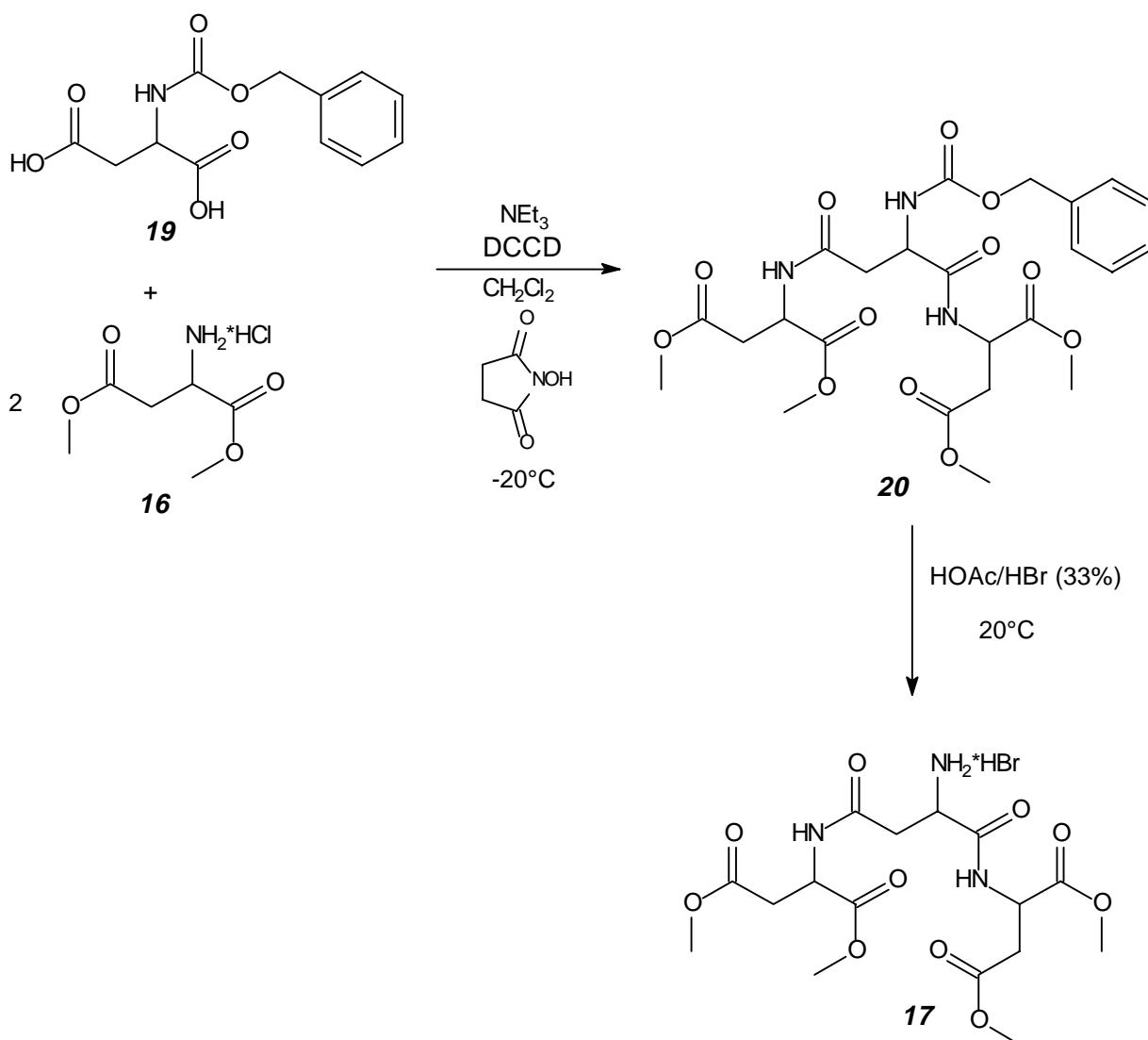


Abbildung 2-3: Synthese des Astes **17** der zweiten Generation

Verbindung **20** ist bereits seit 1934 bekannt,¹⁹⁰ als sie *W. Gasmann* und *F. Schneider* über das Säurechlorid-Verfahren synthetisieren konnten. Seitdem hat sie nicht mehr, eine in der Literatur erwähnte Anwendung gefunden. Insbesondere wurde sie nicht in enantiomerenreiner Form synthetisiert, wie dies durch die in Abbildung 2-3 gezeigte Synthese der Fall ist.

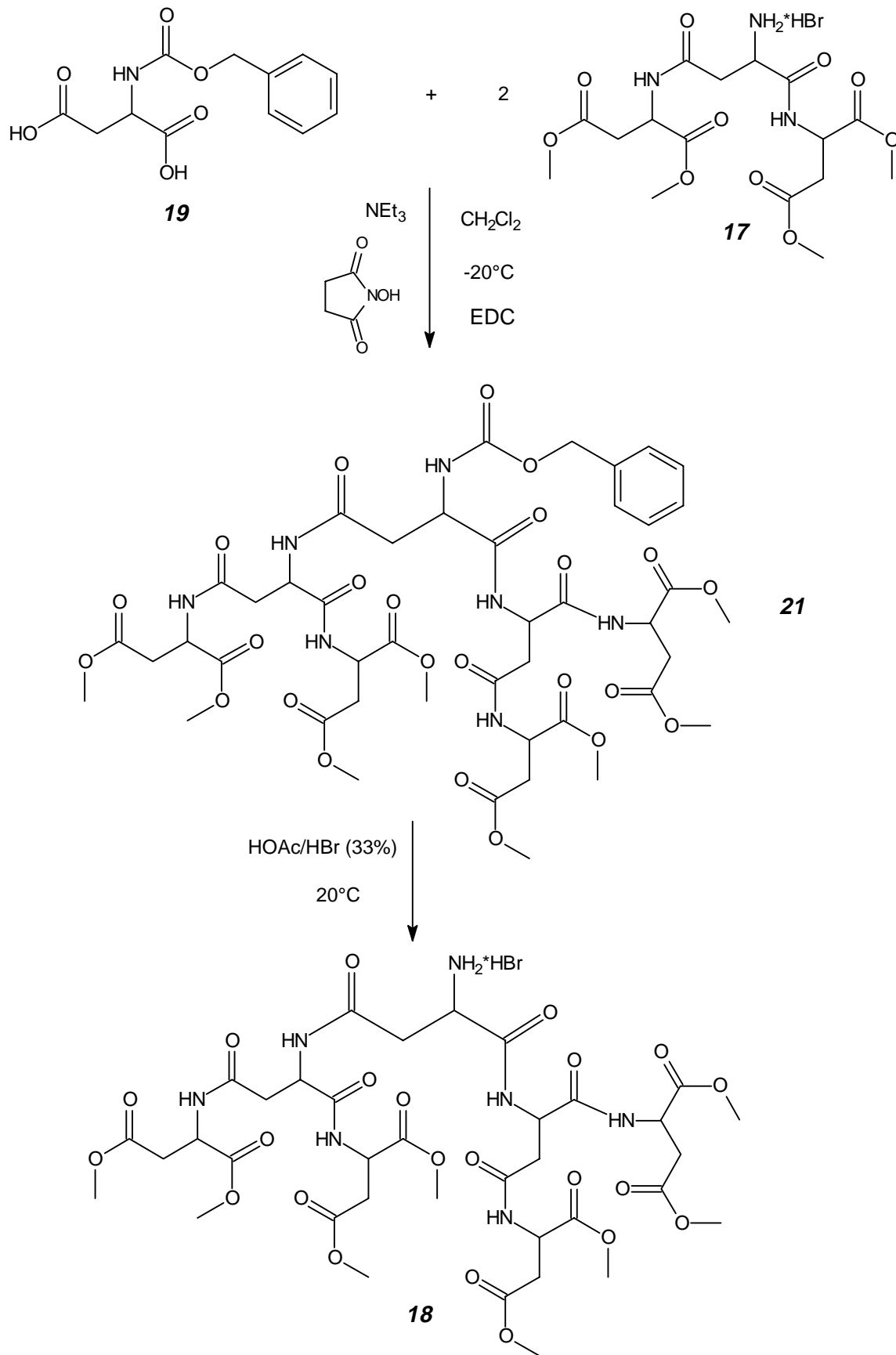


Abbildung 2-4: Synthese des Dendrimerastes **18**.

Die Synthese der nächsten Generation erfolgte durch erneute Kondensation zweier Äste **17** der zweiten Generation, mit einer Z-L-Asparaginsäure-Einheit (**19**) an α - und β -Position. Hierbei wurde als Kondensationsreagenz das 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC) genutzt, das aufgrund seiner Wasserlöslichkeit eine verbesserte Aufarbeitung gewährleistet. Die entsprechende Freisetzung der Aminofunktion wurde ebenfalls wieder mittels des Bromwasserstoff/Eisessig-Reagenzes gewährleistet. (Abbildung 2-4)

2.2 Physikalische Eigenschaften

2.2.1 Löslichkeitseigenschaften

Beim Vergleich der physikalischen Eigenschaften der an der Aminogruppe ungeschützten Äste, ist mit wachsender Generation eine abnehmende Wasserlöslichkeit zu beobachten. Dies geht einher mit einer zunehmenden Löslichkeit in den unpolareren Lösungsmitteln, wie Dichlormethan und Chloroform. Die Wasserlöslichkeit scheint damit durch die protonierte Aminofunktion bedingt zu sein, deren Einfluß mit zunehmender Generation im Verhältnis zu den Amidofunktionen und den Estergruppen abnimmt, während die restlichen Verhältnisse zueinander konstant bleiben. Dieser Sachverhalt ist für die später noch zu besprechenden Versuche zur Bildung der Langmuir-Blodgett-Filme relevant (vide infra).

Weiterhin zeigt sich insbesondere bei den Z-geschützten Dendrimeren in den höheren Generationen die Tendenz, organische Lösungsmittel einzuschließen, so daß diese bei der Aufarbeitung als voluminöse Niederschläge anfallen und erst nach mehrstündigem Trocknen im Vakuum lösungsmittelfrei zu gewinnen sind. Dies gilt ebenso für die noch zu besprechenden Monomere.

2.2.2 Schmelzpunkte

Für die Schmelzpunkte ergeben sich die zu erwartenden Verhältnisse: mit wachsender Generation steigen die Schmelzpunkte, ebenso wie die Hydrobromide der Dendrimere niedriger schmelzen als die entsprechenden Z-geschützten Derivate. Einen Überblick hierüber verschafft Tabelle 2-1.

Generation <i>n</i>	Schmelzpunkt [°C]	protonierte Form	Z-geschützte Form
2		68-72	161
3		149-151	208-212 (Zers.)

Tabelle 2-1: Schmelzpunkte der Dendrimeräste

2.2.3 Verhalten der Dendrimeräste auf Wasseroberflächen

Wie in der Einführung ausführlicher dargelegt, ist eine der charakteristischen Eigenschaften der Dendrimer ihre interessante Topologie. Bei symmetrischer Verzweigungsstelle gehen sie von einer sphäroiden Gestalt in eine kugelige Form über, bzw. bei unsymmetrischer Verzweigungsstelle in höhere fraktale Strukturen.

Um einen Eindruck von der Topologie der vorliegenden Dendrimeräste in ihren noch recht niedrigen Generationen zu gewinnen, wurden rheologische Untersuchungen der Dendrimeräste an sogenannten Hypophasen durchgeführt.

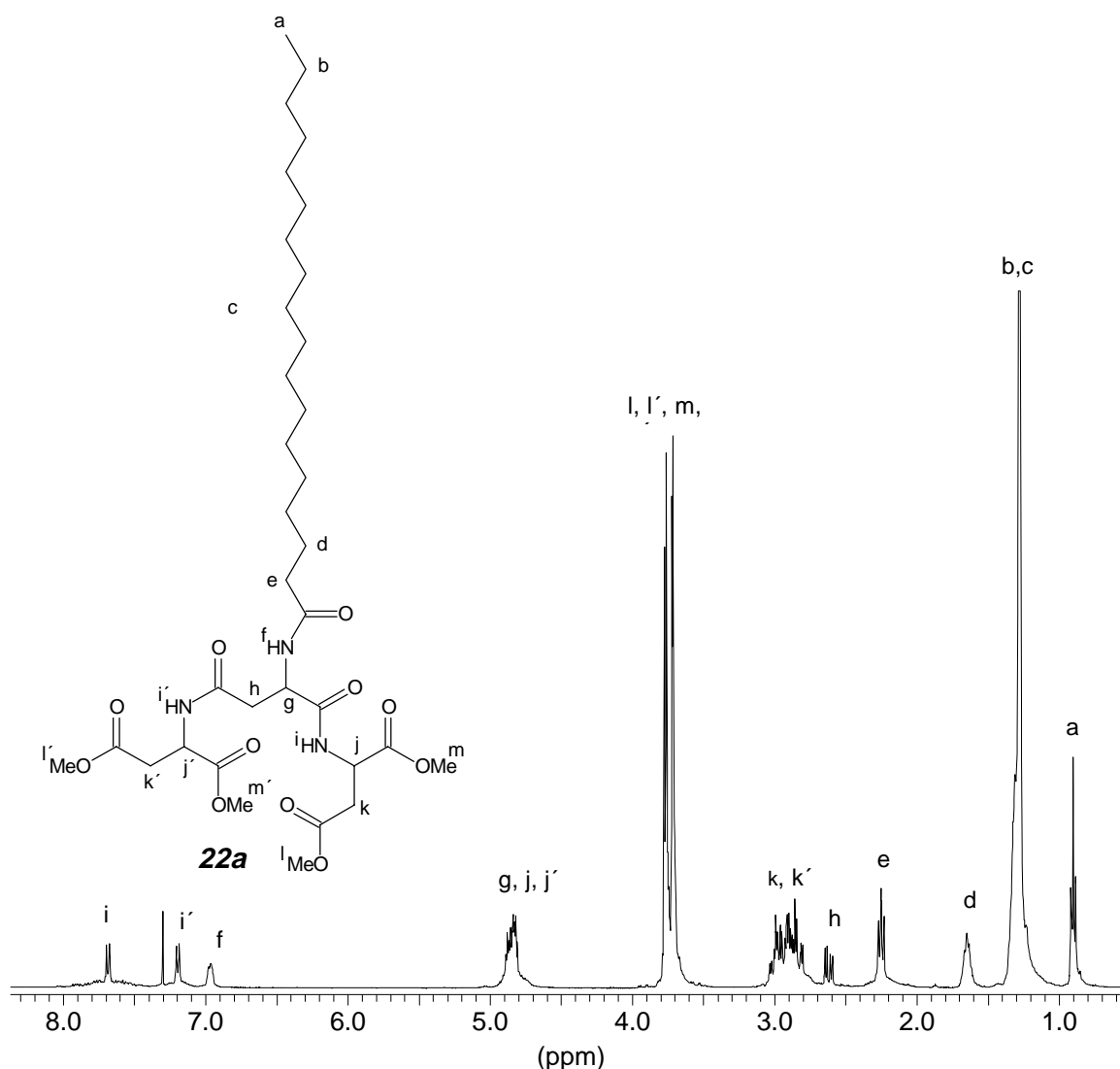


Abbildung 2-5: ¹H-NMR-Spektrum des Stearyl-4-Ester (CDCl₃, 400 MHz).

Um derartige Hypophasen in einem Langmuir-Trog auf einer Wasseroberfläche als Lipide spreiten zu können, war es erforderlich, die Dendrimeräste mit einer lipophilen Fettsäure zu acylieren. Als Acylierungsagens diente Stearinsäure, die mittels EDC als Kupplungsreagenz, unter Zugabe äquimolarer Mengen Triethylamin, an die Dendrimeräste **17** und **18**

kondensiert wurde. Die resultierenden Moleküle, die hier in der Kürze aufgrund der Anzahl ihrer Esterendgruppen als „*Stearyl-4-Ester*“ und „*Stearyl-8-Ester*“ bezeichnet werden sollen, wurden mittels der gängigen Verfahren vollständig charakterisiert. Abbildung 2-5 zeigt exemplarisch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des *Stearyl-4-Esters* (**22a**).

2.2.3.1 Allgemeine Einführung in die Untersuchung am Langmuir-Trog

Die in einem Langmuir-Trog^{191,192} erfolgende Messung ist dergestalt, daß eine Lösung des wasserunlöslichen Lipides in einem nicht mit Wasser mischbaren flüchtigen Lösungsmittel auf die Wasseroberfläche aufgebracht wird. Nachdem das flüchtige Lösungsmittel verdampft ist und die Lipide sich zu einer monomolekularen Schicht orientiert haben, wird durch horizontalen Vorschub einer bewegliche Barriere sukzessive die Wasseroberfläche verkleinert. Während dieses isotherm gestalteten Vorgangs wird die auf die der Barriere gegenüberliegenden Wand wirkende Kraft, beispielsweise in den vorliegenden Messungen mittels eines *Wilhemi*-Drucksensors, gemessen. Diese Kraft ist dem Oberflächendruck Π_a direkt proportional, der die Dimension Kraft pro Länge hat. In einem entsprechenden Diagramm wird die Fläche pro Molekül auf der Abszisse, in Korrelation zu dem entsprechenden Oberflächendruck Π_a auf der Ordinate aufgetragen, wie dies idealisiert in Abbildung 2-6 dargestellt ist.

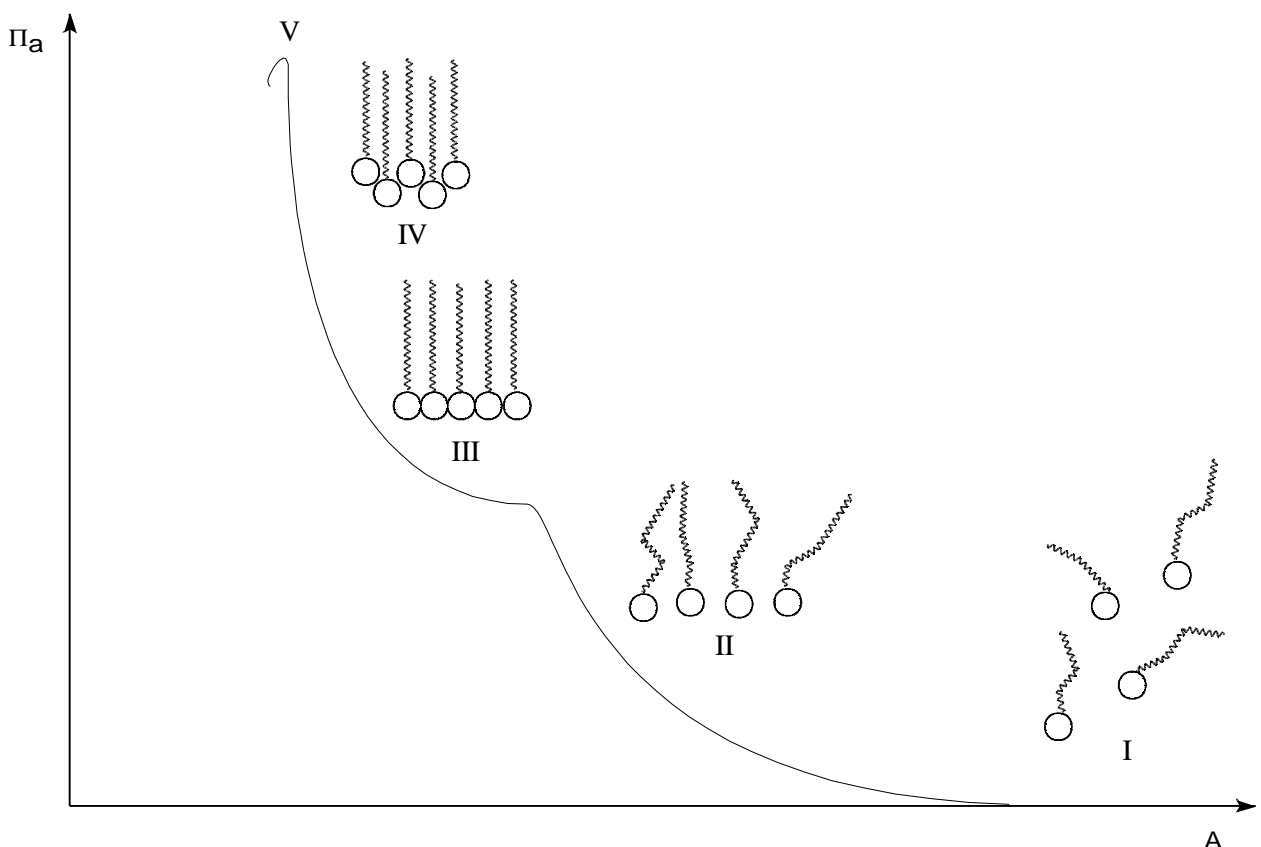


Abbildung 2-6: Exemplarisches Schub-Flächen-Diagramm mit Durchlaufen der gas-analogen Phase (I), flüssig-analogen Phase (II), fest-analogen Phasen (III u. IV) und dem Kollaspunkt (V).

Das Verhalten der unimolekularen Schicht der Lipide auf der wässrigen Subphase ist analog dem eines Gases im zweidimensionalen Raum. Die gespreiteten Moleküle zeigen anfänglich bei großer Fläche geringe Wechselwirkung, einen gas-analogen Zustand, was sich in einem kleinen Oberflächendruck widerspiegelt. In diesem Zustand liegt häufig keine isotrope Verteilung vor, was mittels fluoreszenzmikroskopischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungen gezeigt wurde.¹⁹³ Mit abnehmender Fläche wechselwirken nun immer mehr Moleküle, bis sich schließlich alle „berühren“ und einen unimolekularen Film bilden, wobei Π_a hyperbolisch ansteigt. Es wird hierbei zuerst ein flüssig-analoger Zustand durchlaufen, zu dem die lipophilen Ketten und die Kopfgruppen teilweise wechselwirken. Dies entspricht der Nahordnung einer Flüssigkeit. Bei weiterer Verkleinerung der Oberfläche „kondensieren“ die Lipide über ein inhomogenes Zweiphasengebiet zu einer fest-analogen Phase, in der die Ketten und Kopfgruppen eine geordnete Packung bilden. Das Zweiphasengebiet ist gekennzeichnet durch bereits aggregierte Bereiche, die durch fluide Bereiche voneinander getrennt sind. Ein makroskopisches Analogon ist die Bildung kleinerer Eisflächen auf einer Wasseroberfläche im Bereich des Gefrierpunktes. Ein Fortschreiten der Flächenverkleinerung läßt die aggregierten Flächen wachsen, bis schließlich alle zusammengeführt sind, wobei der Druck steil ansteigt. In der fest-analogen Phase liegt die maximale Packungsdichte vor, sofern die lipophilen Ketten eine gestreckte Konformation aufweisen. Bei weiterer Verringerung der verfügbaren Fläche kollabiert der unimolekulare Film, indem sich die Moleküle übereinanderschieben. Aus diesem sogenannten Kollaspunkt heraus, mit dem korrelierenden Kollapsdruck Π_K und der Kollapsfläche A_K , läßt sich so der Flächenbedarf pro Moleküle bestimmen. Für die Wechselwirkung der aliphatischen Ketten der Fettsäuren wurde beispielsweise ein Flächenbedarf von 19 \AA^2 pro Molekül bestimmt.¹⁹¹ Dies geschah erstmalig durch die weitgehend unbekannt gebliebene *Agnes Pockels*,¹⁹⁴ die diese Methode entwickelte, und *Irvin Langmuir*, durch den die Methode später kleinere Veränderungen erfuhr.^{195,196,197}

2.2.3.2 Messungen an den Asparaginsäure enthaltenden Dendrimerästen

Für die hier an den Dendrimerästen durchgeführten Messungen wurden definierte Mengen der acylierten Dendrimere in Chloroform gelöst und in einem Langmuir-Trog auf eine Wasseroberfläche gespreitet. Es wurde dabei peinlichst auf den Ausschluß oberflächenaktiver Verunreinigungen geachtet, die ansonsten die Ergebnisse verfälschen können. Die entsprechenden Meßergebnisse für den Stearyl-4-Ester und Stearyl-8-Ester sind graphisch in Abbildung 2-7 dargestellt.

Die beiden Isothermen zeigen ähnliche Verläufe, die dadurch charakterisiert sind, daß kein Übergang von der flüssig-analogen Phase in die fest-analoge Phase zu finden ist. Vielmehr

steigen die Isothermen zu kleinerem Flächenbedarf hin steil an, um dann abzuflachen. Hier ist der jeweilige Kollapspunkt erreicht, mit Kollapsdrücken Π_k von 53 mN/m für den Stearyl-4-Ester und 55 mN/m für den Stearyl-8-Ester. Die Kollapsflächen A_k betragen 38 \AA^2 , respektive 53 \AA^2 .

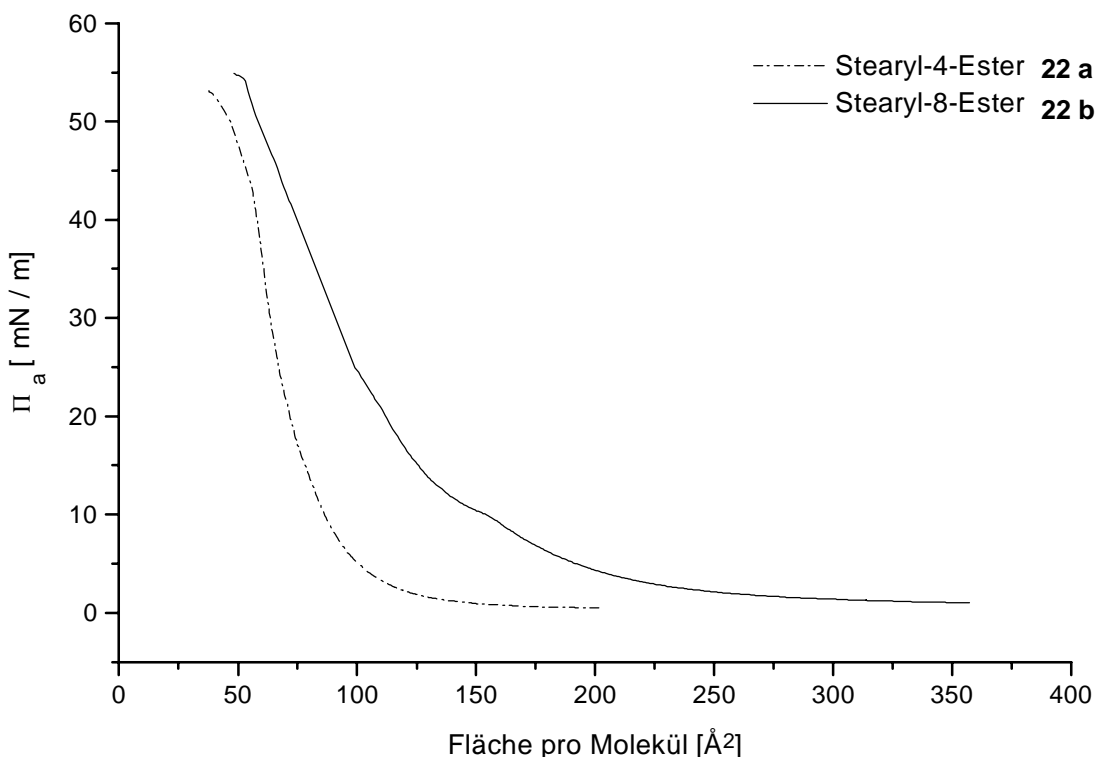


Abbildung 2-7: Oberflächendruck Π_a in Abhängigkeit der Molekülfläche der N-acylierten Dendrimeräste der zweiten und dritten Generation.

Wie aus dem Diagramm hervorgeht, zeigen sich erste Wechselwirkungen für das Stearyl-4-Ester-Molekül ab ca. 166 \AA^2 , gefolgt von einem steilen Anstieg unterhalb von 100 \AA^2 . Der Stearyl-8-Ester zeigt hingegen schon erste Wechselwirkungen bei einer Fläche von ca. 314 \AA^2 . Der nachfolgende Anstieg ist anfänglich weniger stark ausgeprägt als bei dem entsprechenden Ast der zweiten Generation, findet zuvor ein Plateau bei 154 \AA^2 , das sich genau in dem Mittelwert zweier umschließender Wendepunkte darstellt. Der nachfolgend Anstieg, der sanfter verläuft als beim entsprechenden kleineren Ast - dessen Isothereme hat einen Wendepunkt bei 69 \AA^2 - , erinnert dabei an Polymere, die in Lösung polymerisiert wurden. Bei ihnen komprimieren sich die Polymerknäuel zuerst, was einer Konformationsänderung analog ist. Der sanfte Anstieg für den Stearyl-8-Ester **22b** ließe sich somit durch eine Änderung der Konformation durch Drehung der einzelnen Astsegmente erklären. Ist die Fläche soweit verkleinert, daß die Moleküle untereinander in direktem Kontakt stehen und einen geschlossenen unimolekularen Film auf der Wasseroberfläche bilden, können sie einer weiteren Flächenverkleinerung und der daraus resultierenden Kraft durch Drehung einzelner Astsegmente begegnen, d.h. einer Änderung ihrer Konformation. Der steilere

Anstieg für den Stearyl-4-Ester ließe sich durch die noch relativ starre Ordnung mit nur zwei „Gelenken“ erklären, wenn man die Peptidbindungen als „Gelenke“ betrachtet. Für den Ast der dritten Generation finden sich mehr „Gelenke“, die durch eine relativ kleine Drehung die Molekülgröße schon entscheidend verändern können. Ob sich die Astsegmente um den Stickstoff der Peptidbindung dabei in die hydrophile Subphase hinein oder aus der Oberfläche heraus drehen, ist aufgrund der vorliegenden Messungen nicht eindeutig zu klären. Die Betrachtung der Flächen an entsprechenden Kollapspunkten legen derartige Drehungen um die Peptidstickstoffe nahe. Mit Werten von 38 \AA^2 und 53 \AA^2 sind diese zu gering und entsprechen annähernd nur dem zweifachen und dreifachen Wert für aliphatische Fettsäuren mit 19 \AA^2 . Erst hier bricht der Film zusammen, da keine weiteren Konformationsänderungen mehr möglich sind.

Bei Betrachtung des Flächenbedarfes für die beiden Kopfgruppen an den oben erwähnten markanten Wendepunkten, zeigen sich gute Übereinstimmungen mit entsprechenden molekularmechanischen Berechnungen, unter Verwendung der Kraftfeld-Methode. Wird die Kopfgruppe in der Ebene als Ellipse betrachtet, lassen sich Flächen mit Werten von 71 \AA^2 (ermittelt 69 \AA^2) für den Stearyl-4-Ester und 152 \AA^2 (ermittelt 154 \AA^2) für den Stearyl-8-Ester errechnen. Das Ergebnis der Simulation auf dem MM⁺-Niveau für **22b** zeigt Abbildung 2-8.

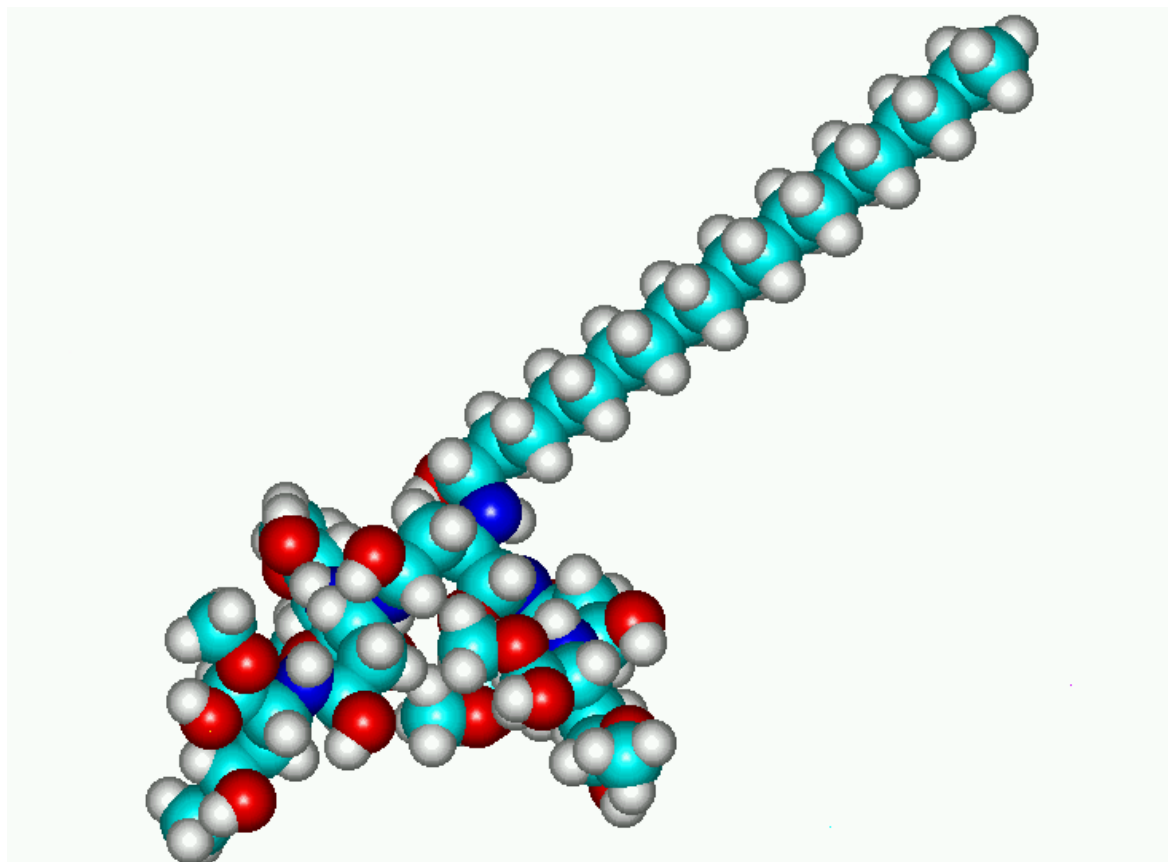


Abbildung 2-8: Ergebnis der molekularmechanischen Berechnungen für **22b**. (Die Berechnungen wurden auf dem MM⁺-Niveau unter Annahme eines Vakuums bei 0 K durchgeführt.)

Die hier vermessenen Systeme verhalten sich analog zu Untersuchungen an N-Stearoyl-L-Asparaginsäure.¹⁹⁸ Deren Isotherme weist ebenfalls keine fest-analoge Phase auf und hat einen Kollaspunkt bei 22 \AA^2 mit einem Π_k von 66 mN/m . Der Flächenbedarf am Wendepunkt beträgt 25 \AA^2 . Auch hier muß eine Konformationsänderung stattfinden, denn der Flächenbedarf von 22 \AA^2 ist ebenfalls als zu klein zu betrachten.

Mit Hilfe der Messungen der Schub-Flächen-Isothermen an den Dendrimerkopfgruppen, konnte erstmals eine Größenordnung für die eingenommene Fläche des Dendrimerastes ermittelt werden und damit eine topologische Aussage über diese getätigt werden. Die ermittelten Werte stimmen dabei recht gut mit entsprechenden Werten aus molekular-mechanischen Berechnungen überein. Es darf in beiden Fällen jedoch nicht außer acht gelassen werden, daß die Berechnungen auf dem MM^+ -Niveau unter den Voraussetzungen eines Vakuums bei 0 K durchgeführt wurden. Allerdings zeigt sich, daß sie durchaus Werte liefern, die den experimentellen Ergebnissen nahe kommen, was für spätere Berechnungen von Bedeutung ist.

3 Radikalisch polymerisierbare Dendrimer-Monomere

Mit Hilfe der gewonnenen und eingehend charakterisierten Dendrimeräste ist es möglich, radikalisch polymerisierbare Monomere zu synthetisieren, die anschließend zu den jeweiligen Homo- und Copolymeren umgesetzt werden können. Daraus resultieren Polymersysteme, die in ihren Seitenketten die verzweigenden Dendrimeräste tragen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Dendrimeräste an drei verschiedene, radikalisch polymerisierbare Gruppen angebunden und die so erhaltenen Dendrimer-Monomere eingehend untersucht. Bei den polymerisierbaren Gruppen handelte es sich um:

- *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure (**23**),
- *N*-Methacryloylisocyanat (**24**),
- *p*-Carboxystyrol (4-Vinylbenzoesäure, **25**),

wie sie nachfolgende Abbildung zeigt (Abbildung 3-1):

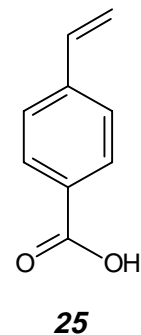
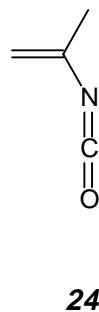
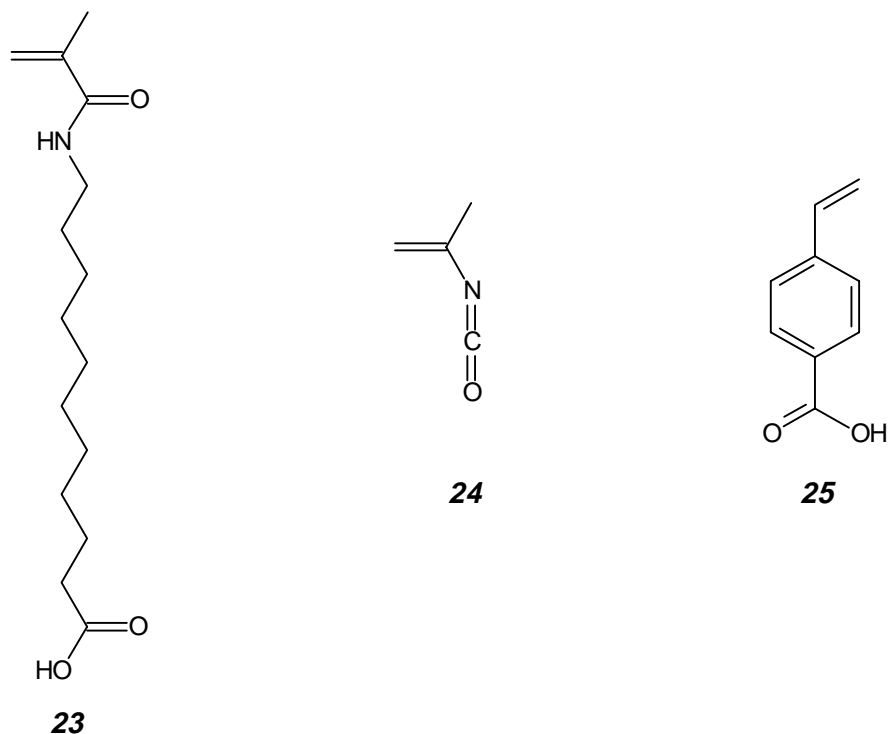


Abbildung 3-1: Polymerisierbare Stämme zur Synthese der Dendrimer-Monomere.

Die verwendeten Monomereinheiten unterscheiden sich dabei sowohl im Abstand zwischen der polymerisierbaren Doppelbindung und der zur Bindungsknüpfung befähigten Carbonylgruppe (Spacerlänge), als auch in ihren lipophilen und hydrophilen Eigenschaften.

3.1 Dendrimer-Monomere mit *N*-Methacryloyl-11-amino-undecansäure als polymerisierbarer Stamm

Aus der Vielzahl der zur radikalischen Polymerisation befähigten Gruppen, wurde in den ersten Arbeiten die Methacrylsäure ausgewählt. Sie liefert in Form der Methacrylamide - im Gegensatz zur Acrylsäure - eine ausreichende Stabilität gegenüber thermischen Belastungen, so daß die Rohprodukte der Dendrimer-Monomere durch Umkristallisation aus Methanol bzw. Ethanol gereinigt werden können, ohne daß ungewollte thermisch induzierte Polymerisations- und Vernetzungsreaktionen eintreten.

Aus sterischen Gründen wurden die Dendrimeräste nicht direkt an Methacrylsäure kondensiert, sondern über einen Spacer, der 11-Aminoundecansäure. Das Kondensationsprodukt aus Methacrylsäure und 11-Aminoundecansäure, die *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure (**23**) fand erstmalig 1976 durch *H. Ringsdorf et al.* Beachtung.¹⁹⁹ Deren Synthese konnte durch *Sperber* und *Ritter* später entscheidend verbessert werden, indem 11-Aminoundecansäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur mit Methacrylsäureanhydrid umgesetzt wurde.²⁰⁰ Auf diese Weise ist **23** in nahezu quantitativer Ausbeute zugänglich.

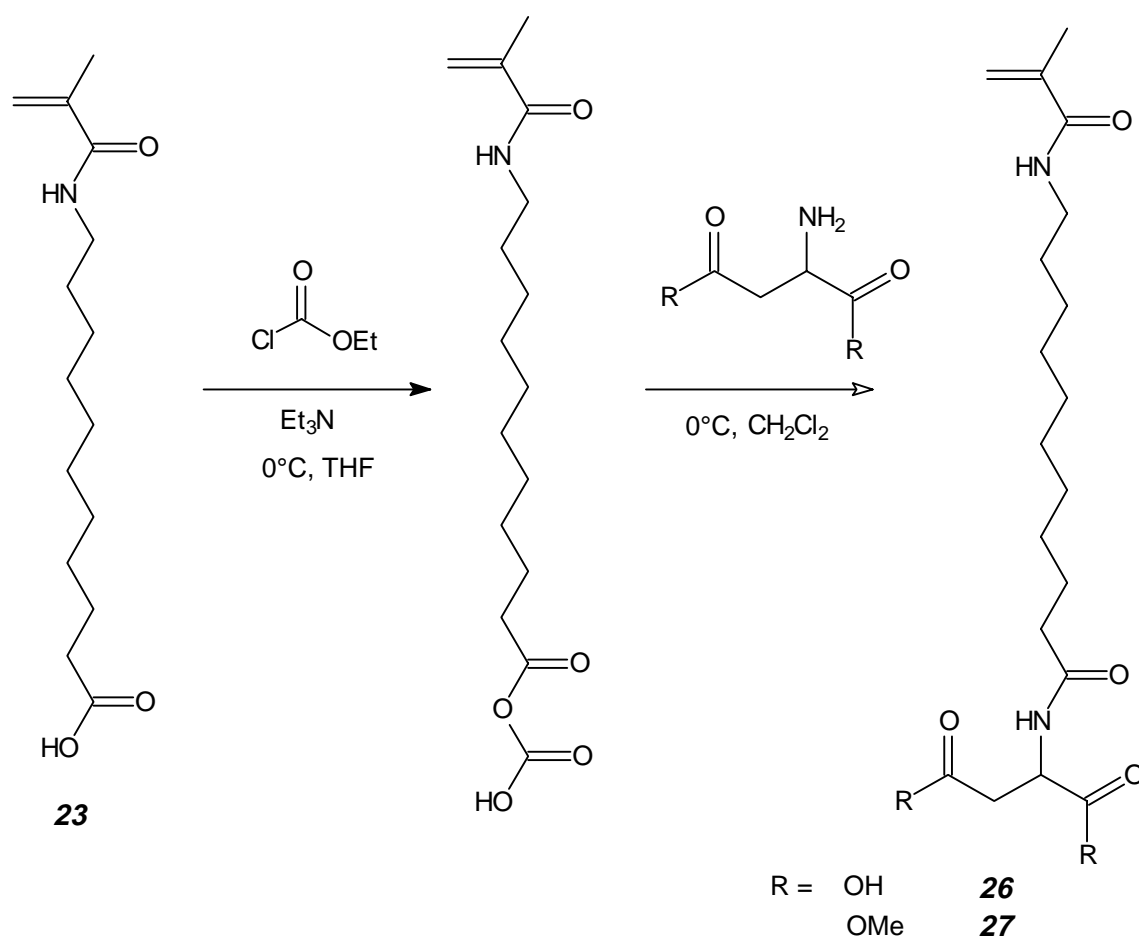


Abbildung 3-2: Synthese der Modelldendrimere der 1. Generation.

Der konvergenten Synthese dendritischer Strukturen folgend sollten die polymerisierbaren Stämme schon eine Verzweigungsstelle enthalten, welche, der Struktur der Dendrimeräste gemäß, durch die Kondensation der L-Asparaginsäure eingeführt wurde. Die so erhaltene *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure (**26**) und das entsprechende Dimethylesterderivat, der *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester (**27**), dienten gleichzeitig auch als Modellverbindung für Derivatisierungsversuche. Die Aktivierung der Carbonylgruppe der *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure erfolgte mittels des entsprechenden gemischten Anhydrides. (Abbildung 3-2)

Die beiden Monomere bilden amorphe weiße Feststoffe. Ihre Löslichkeit reicht vom polaren Methanol bis zu den unpolaren Lösungsmitteln Chloroform und Tetrahydrofuran. Jedoch ist die Löslichkeit des Disäurederivates in Chloroform beschränkter als die des entsprechenden Dimethylesters. Indes ist die Disäure schon in einem leicht basischen Milieu bei pH 8 löslich. Der Diester ist insofern wasserverträglich, als er aus einer ethanolischen Lösung bis zu einer Zugabe von ca. 50 Vol-% Wasser nicht ausfällt.

Während die Löslichkeitseigenschaften relativ ähnlich sind, differieren die Schmelzpunkte stärker voneinander. Der Diester schmilzt bei einer Temperatur von 68°C, im Vergleich zur Disäure mit 107°C, wesentlich niedriger. Der höhere Schmelzpunkt läßt sich durch die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Carbonsäureprotonen und den elektronegativen Stickstoffen und Sauerstoffen erklären.

Mit Hilfe des verzweigenden Stammes (**26**) ist es möglich die Dendrimere höherer Generationen zu gewinnen, indem die verschiedenen Asparaginsäure-Äste an die Carbonylgruppen der erhaltenen *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure kondensiert werden. Die Aktivierung der Asparaginsäure erfolgte, wie bei der Synthese der Dendrimeräste, durch die beiden Carbodiimide DCCD bzw. EDC. (Abbildung 3-3)

Noch mehr als bei der Synthese der Dendrimeräste, war es bei diesen Arbeiten erforderlich besondere Sorgfalt bei der Reinigung der entsprechenden Monomere walten zu lassen. Aufgrund der voluminösen Niederschläge, die bei der Aufarbeitung anfielen, wurden sehr leicht Verunreinigungen mitgefällt. Es bedurfte daher teilweise einer zweifachen Umkristallisation, um das reine Produkt zu erhalten. Hier wird schon der tendenzielle Nutzen der Dendrimere als Absorptionsmedium für organische Lösungsmittel und Gastmoleküle deutlich. Die Charakterisierung der Monomere ist bereits ausführlich an anderer Stelle erfolgt. Betrachtet man die Ausbeuten der Synthesen der Dendrimer-Monomere verschiedener Generationen, so fällt auf, daß die Ausbeuten von Generation zu Generation sinken. Für die zweite Generation finden sich Ausbeuten von 38%, in der dritten Generation erhält man nur noch 21%.

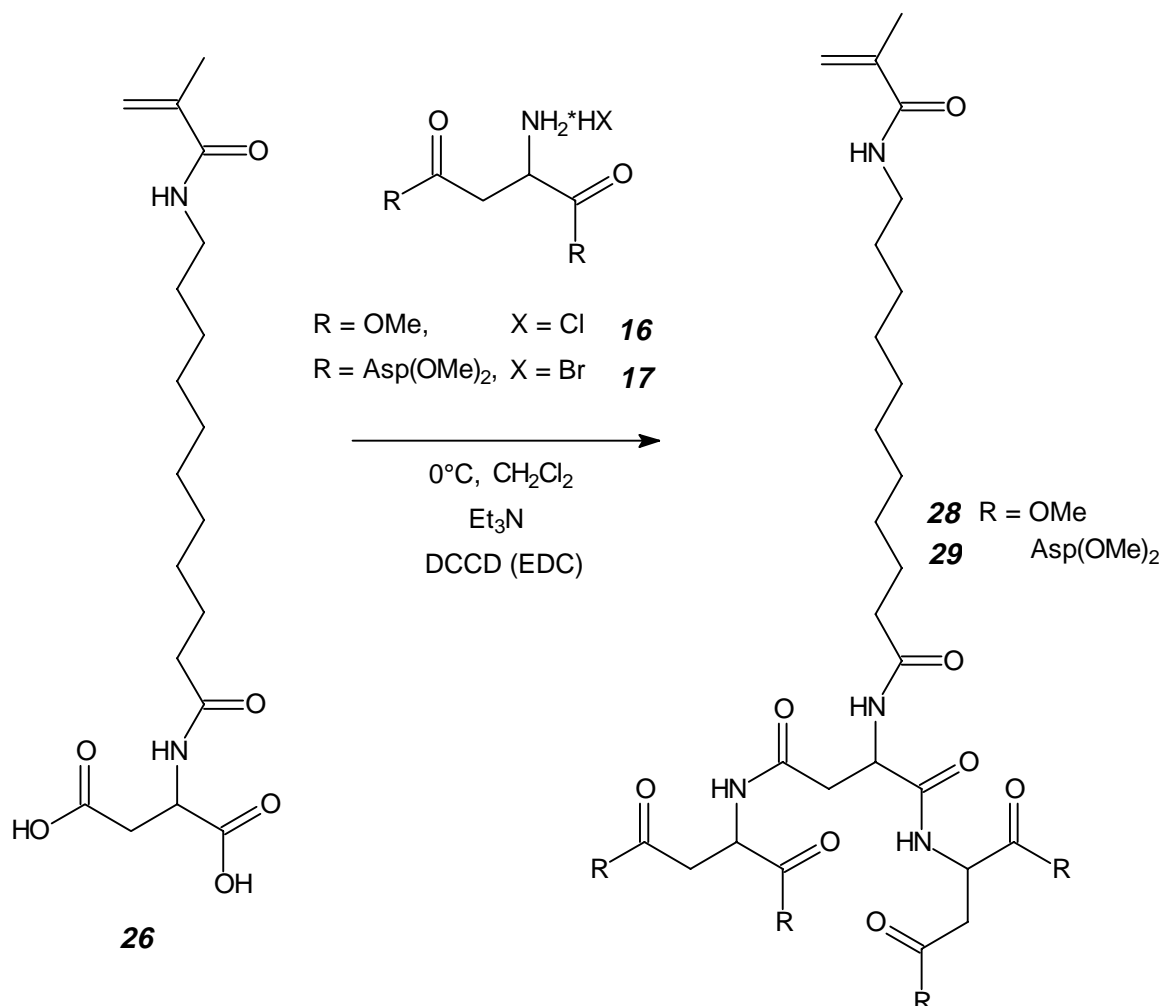


Abbildung 3-3: Synthese der Dendrimeräste der 2. und 3. Generation.

Noch deutlicher werden diese Verhältnisse bei den Ausbeuten der Z-geschützten Dendrimeräste. In der zweiten Generation beträgt die Ausbeute 55%, in der dritten Generation sinkt sie auf 14%. Der Grund hierfür ist darin zu sehen, daß durch die konvergente Synthese mit steigender Generation immer größere Äste an den verzweigenden Stamm zu kondensieren sind. Ist ein sterisch anspruchsvoller Ast an eine der beiden Säuregruppen angebunden, ist der Angriff an der zweiten Carbonylgruppe durch diesen gehindert. Diese Hinderung nimmt aufgrund der wachsenden Astgröße von Generation zu Generation ständig zu.

Molekularmechanische Berechnungen haben gezeigt, daß nach hypothetischer Anbindung eines 16 Esterendgruppen enthaltenden Astes der vierten Generation, fast kein Raum mehr zu Verfügung steht, der die Anbindung eines weiteren Astes erlaubt. Es erscheint somit als nicht besonders vielversprechend Monomere höherer Generationen zu synthetisieren, was darüber hinaus auch nicht grundlegend neue Erkenntnisse liefern sollte. Vielmehr wurden andersartige Monomere synthetisiert, die sich in ihrem zur Polymerisation befähigten Stamm und den polaren Bereichen unterscheiden.

3.2 Dendrimer-Monomere mit Methacryloylharnstoff als polymerisierbare Gruppe²⁰¹

Methacryloylisocyanat stellt ein bisher eher selten beschriebenes aber vielseitiges Monomer dar. Durch einfache Addition diverser Alkohole lassen sich polymerisierbare Urethane oder, mittels Addition von Aminen, Harnstoffe herstellen. So wurde Methacryloylisocyanat bereits zur Synthese polymerisierbarer Aminoschutzgruppen eingesetzt.²⁰² Aufgrund ihrer freien Aminofunktion lassen sich auch Aminosäuren addieren, wobei Harnstoffe mit endständigen Carbonsäurefunktionen gebildet werden.

Im Unterschied zu den in 3.1 vorgestellten Monomeren, weisen die im folgenden beschriebenen, durch Addition verschiedener Asparaginsäureeinheiten an Methacryloylisocyanat gebildeten Harnstoffderivate, eine wesentlich geringere Distanz zwischen der polymerisierbaren Methacrylgruppe und den Dendrimerästen auf. Auffällig ist auch die im ganzen polare Struktur. Im Gegensatz hierzu sind die *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure enthaltenden Monomere durch die lange, unpolare aliphatische Kette charakterisiert, die den polaren Methacrylkopf vom polaren Dendrimerast trennt.

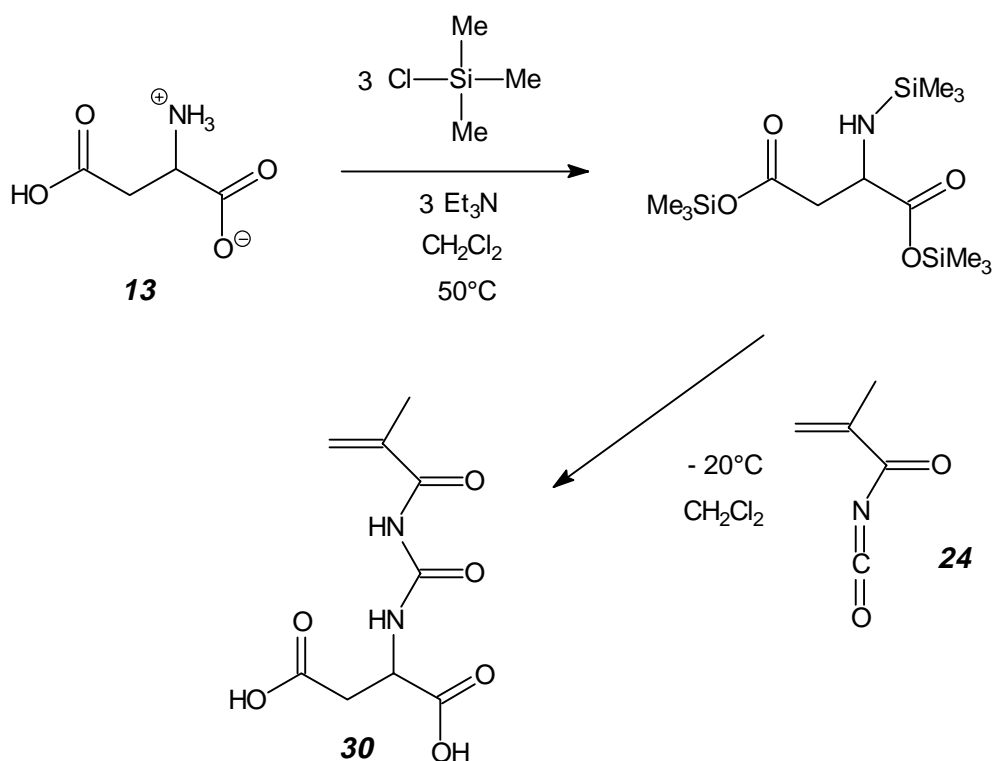


Abbildung 3-4: Synthese des *N*-Methacryloyl-*N'*-succinylharnstoffes.

Wie für die bisher beschriebenen Monomere wurde auch für die Methacryloylisocyanat-Addukte ein polymerisierbarer und verzweigender Stamm, der *N*-Methacryloyl-*N'*-succinylharnstoff (**30**) synthetisiert. (Abbildung 3-4) Aufgrund der hohen Empfindlichkeit des Methacryloylisocyanates gegenüber Wasser, ist eine Synthese in wässriger Lösung nicht

möglich. Da Asparaginsäure durch ihre Betainstruktur in organischen Lösungsmitteln nahezu unlöslich ist, bedarf es einer Derivatisierung, um eine ausreichende Löslichkeit in aprotischen Lösungsmitteln zu gewährleisten. Die Derivatisierung ist so zu gestalten, daß dabei die Nukleophilie der Aminogruppe erhalten bleibt und gleichzeitig die Carbonsäuregruppen nach der Isolierung zu weiteren Umsetzungen zur Verfügung stehen. Eine hierfür prädestinierte Methode ist die Silylierung der Asparaginsäure. Durch die Anbindung der Trimethylsilylgruppen an die Aminofunktion und die beiden Carbonsäureeinheiten, werden die Carbonsäuren temporär als Trimethylsilylester geschützt, wohingegen die Aminogruppe aktiviert wird. Die vorher nicht in Dichlormethan lösliche Asparaginsäure ist anschließend als Trimethylsilylderivat darin löslich und kann direkt, ohne Isolierung des Zwischenproduktes, mit der entsprechenden elektrophilen Komponente umgesetzt werden. Nach der Kondensation werden während der Aufarbeitung mit Wasser die feuchtigkeitsempfindlichen Silylester hydrolysiert.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung zeigt für das der Methacrylgruppe benachbarte Stickstoff-Proton H^d eine charakteristisch hohe Verschiebung zu niedrigem Feld bei 10.27 ppm. Die starke Verschiebung zu tiefem Feld ist in diesem Fall bedingt durch die beiden benachbarten Carbonylgruppen. Ebenfalls typisch ist das ABX-System der Asparaginsäure, mit seinem AB-Teil bei 2.73 und 2.83 ppm und dem X-Teil bei 4.59 ppm. (Abbildung 3-5)

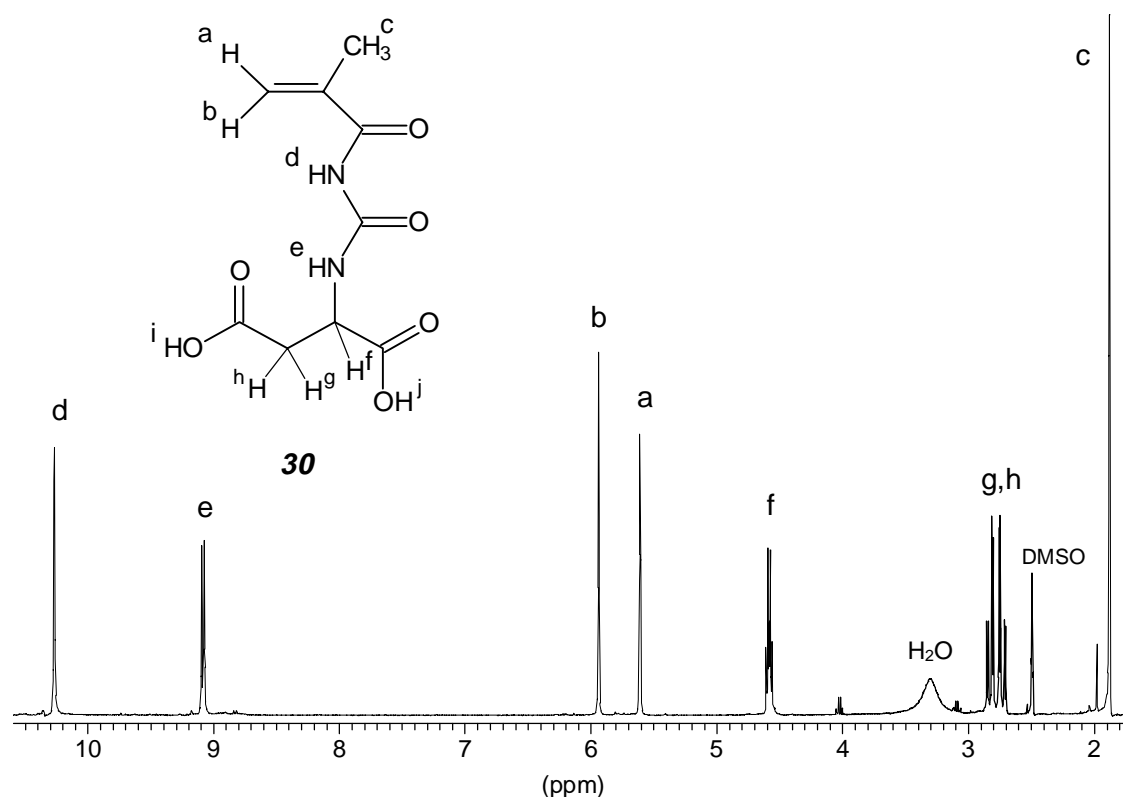


Abbildung 3-5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des *N*-Methacryloyl-*N'*-succinylharnstoff (**30**) (400 MHz, in DMSO).

Das Monomer schmilzt bei 169°C unter Decarboxylierung. Die starke Tendenz zur Decarboxylierung ist im Massenspektrum unter Ionisationsstoßbedingungen bei 70 eV ebenfalls zu beobachten. Ein entsprechender Molekülpeak findet sich nicht, sondern nur ein relativ schwacher bei einem M/z von 226, der vom Fragment einer Wasserabspaltung herrührt. Bei 199 und 154 Masseinheiten liegen die beiden Peaks der Fragmente, die nach der ersten und der zweiten Decarboxylierung in α - und in β -Position gebildet wurden. Der Molekülpeak läßt sich als M+H-Peak in einem FAB-Massenspektrum bei 245 Masseinheiten detektieren.

Um das entsprechende Harnstoffdendrimer der zweiten Generation zu gewinnen, wurde direkt die α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (**17**) an das Methacryloylisocyanat addiert (Abbildung 3-6). Hierbei ist es erforderlich die Lösung gut zu kühlen, da die Reaktion stark exotherm verläuft.

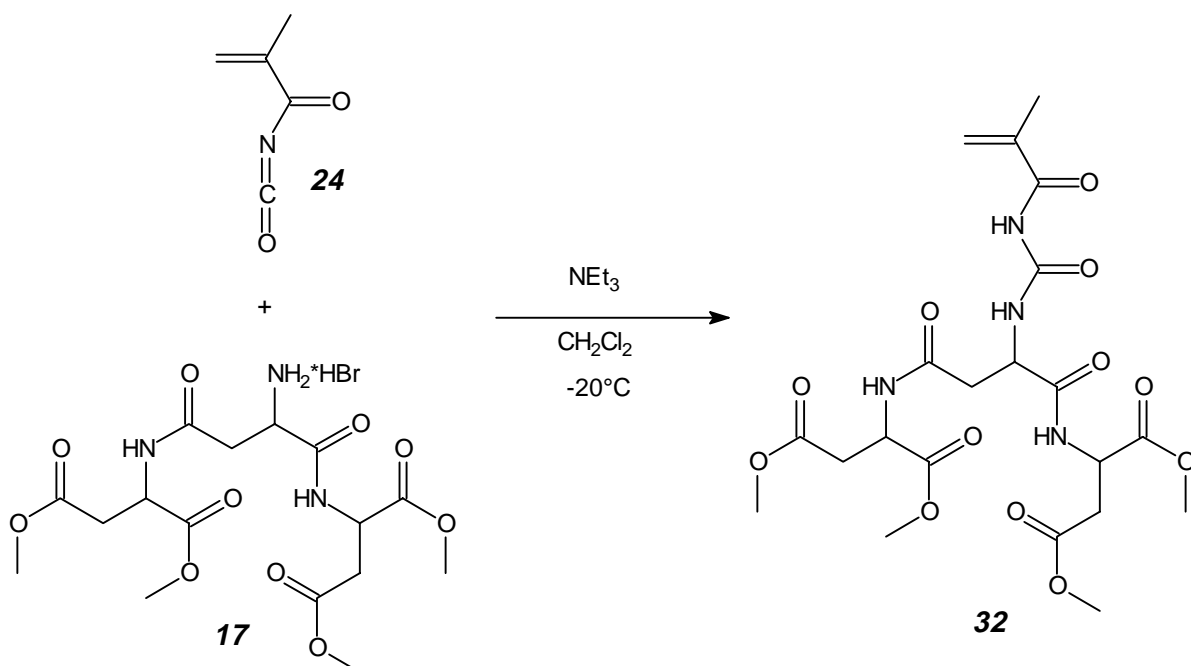


Abbildung 3-6: Synthese des Harnstoffdendrimeren der zweiten Generation.

Zur Synthese des Monomeren der nächst höheren Generation fand die etablierte Methode der Kondensation zweier Äste an den entsprechenden verzweigenden Stamm Anwendung. Als Kupplungsreagenz diente wiederum EDC, in Gegenwart von *N*-Hydroxysuccinimid als nukleophilem Auxiliar.

Abbildung 3-7 zeigt das zugehörige $^1\text{H-NMR}$ des Monomeren der dritten Generation. Hierin kann jede NH-Gruppe dem jeweiligen Signal zugeordnet werden. Ebenso wie im Spektrum des verzweigenden Stammes **30**, fällt das ungewöhnlich hoch verschobene Singulett von H^d der Imidgruppe 10.19 ppm auf. Das Signal des Aminoprotons H^e der 1. Generation liegt bei 8.93 ppm.

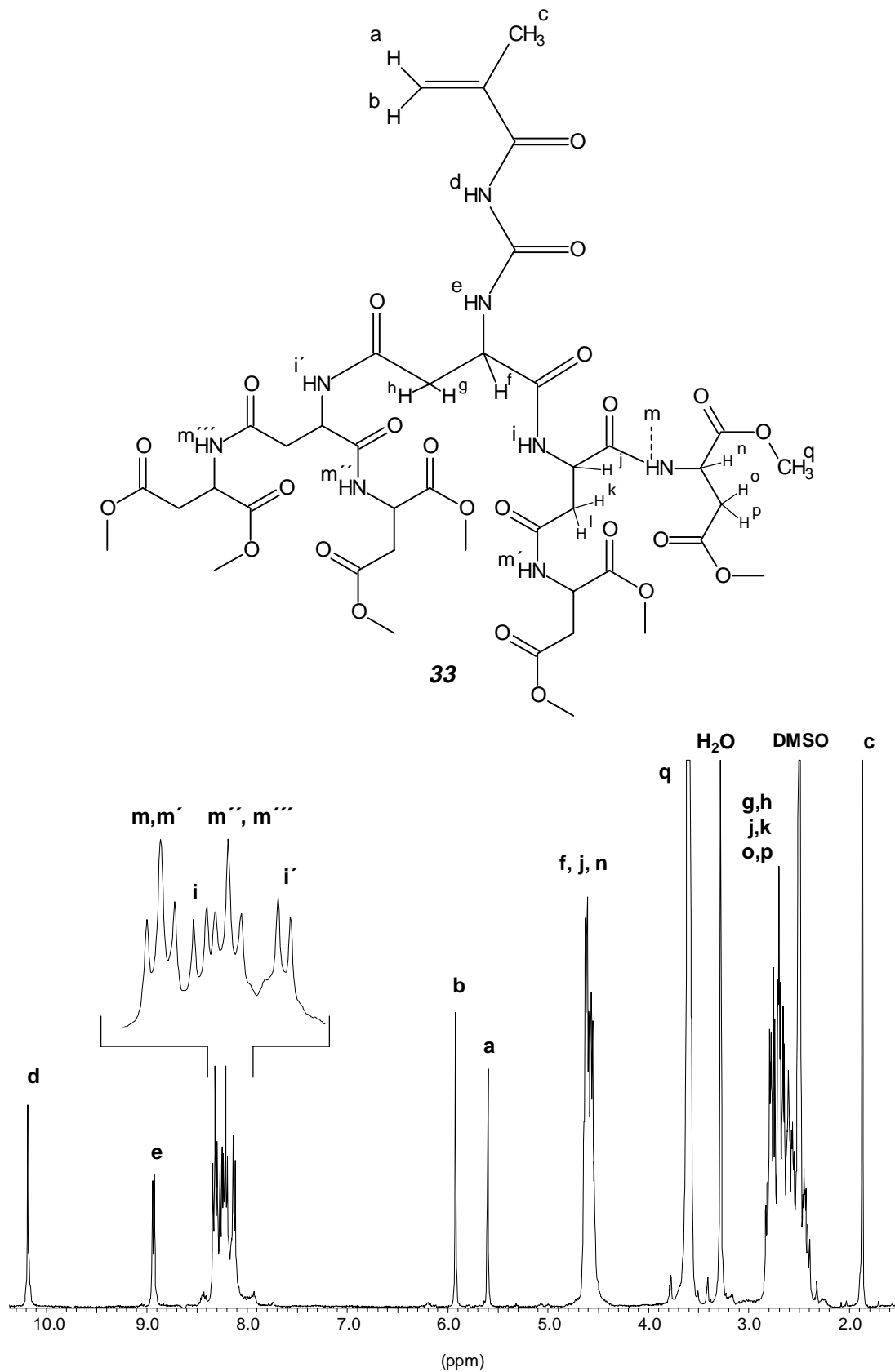


Abbildung 3-7: ¹H-NMR des Harnstoffdendrimeren (33) der dritten Generation (in DMSO, 400 MHz).

Die Zuordnung der Signale der peptidischen Äste ist in einem vergrößerten Ausschnitt in Abbildung 3-7 wiedergegeben. Bei den amidischen Protonen ein und der selben Generation, sind die an der α -Carboxylgruppe gebundenen höher verschoben als die in β -Position gebundenen. Dies belegen auch entsprechende Inkrementberechnungen. Die Unterschiede zwischen H^m und $H^{m'}$ könnten durch die Tatsache bedingt sein, daß Proton $H^{m'}$ an eine β -Carbonylamidgruppe gebunden ist, während H^m in α -Stellung gebunden ist. Die amidischen Protonen $H^{m'}$ und $H^{m''}$ sind demgemäß analog zuzuordnen. Diese Zuordnung ergibt sich ebenfalls aus dem hier nicht abgebildeten $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Monomeren der zweiten Generation, das auch ein Pseudotriplett für die an α - und β -Stellung kondensierten Amidprotonen der zweiten Generation zeigt.

Beim Vergleich der Schmelzpunkte der beiden Monomere **32** und **33** fällt auf, daß das Dendrimer der höheren Generation trotz einer größeren Anzahl von Amid- und seines wesentlich höheren Molekulargewichtes mit 196°C einen niedrigeren Schmelzpunkt hat als Dendrimer **32** das erst bei 216°C schmilzt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in einer geringeren Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungen liegen, da sich aufgrund des sterisch anspruchsvolleren Peptidsegmentes nicht mehr so viele geeignete H/N(O)-Brückenbindungen bilden können.

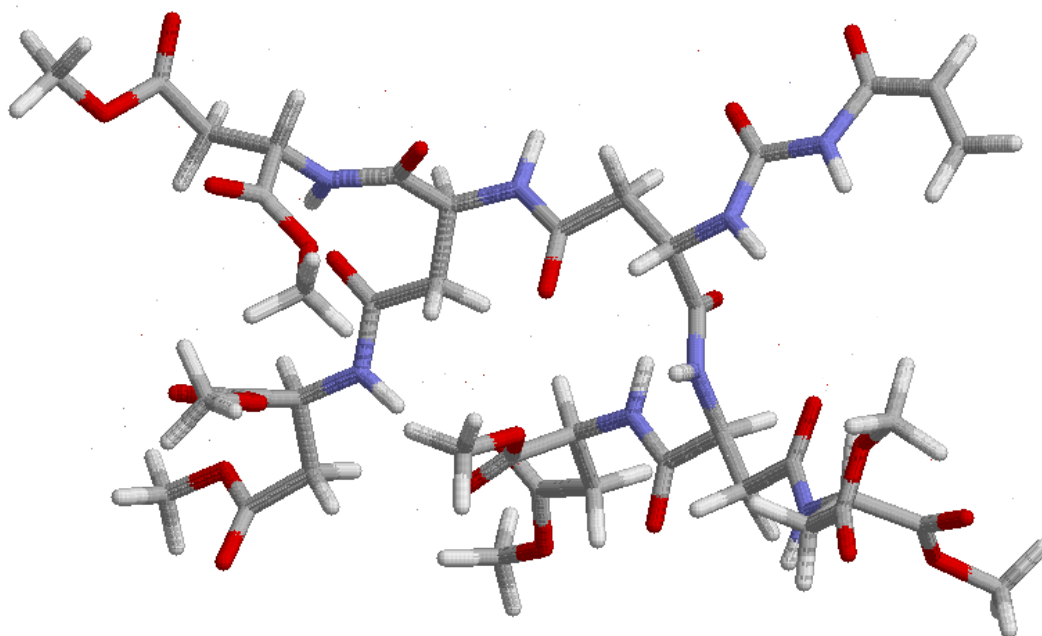


Abbildung 3-8: Geometrieoptimiertes Model des Monomeren **33** (MM^+ -Niveau).

Ebenfalls eine Frage des sterischen Anspruches ist die Polymerisierbarkeit des Monomeren. Wie das Stabmodell in Abbildung 3-8 zeigt, ist die Methacrylgruppe frei gelegen (in der Abbildung rechts oben zu sehen) und sollte damit zur Polymerisation befähigt sein. Die Berechnungen wurden wie in Kapitel 2.2.3 als Kraftfeldberechnungen auf dem MM^+ -Niveau, unter Annahme eines Vakuums bei 0 K durchgeführt.

3.3 Dendrimer-Monomere mit *p*-Carboxystyrol als polymerisierbarem Stamm

Als Monocarbonsäurederivate des Styrols sind sowohl *o*-, *m*-^{203,204} und *p*-Carboxystyrol²⁰⁵ bekannt. Für die Anbindung der sterisch anspruchsvollen Dendrimeräste erschien jedoch das *p*-Carboxystyrol am geeignetesten, da so eine ausreichende Polymerisationsfähigkeit gewährleistet bleibt, ohne daß Asparaginsäureeinheiten die Vinylgruppe abschirmen.

Auch wenn das gut bekannte *p*-Carboxystyrol (**37**) und seine Regioisomeren in zahlreichen Arbeiten dokumentiert sind,^{206,207,208,209,210} scheint das Interesse, zieht man die Anzahl der jährlichen Publikationen in Betracht, am strukturähnlichen Vinylbenzylester weitaus größer zu sein. Dies dürfte nicht zuletzt in seiner doch recht aufwendigen Synthese im Vergleich zum Vinylbenzylester begründet sein.

Erstmalig wurde das *p*-Carboxystyrol (*p*-Vinylbenzoesäure) von *Marvel* und *Overberger* 1945 in einer Vierstufensynthese, ausgehend von *p*-Bromacetophenon bzw. *p*-Dibrombenzol, über die Zwischenstufe des *p*-Cyanophenylmethylcarbinols gewonnen.²¹¹ Diese Reaktionsfolge stand zusätzlich in Ermangelung einer zufriedenstellenden Ausbeute über alle Syntheseschritte, die nur 2-4% betrug. Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, die Synthese zu optimieren.^{205,212,213} Dabei wurden verschiedene Synthesewege und Ausgangsverbindungen eingesetzt, die jedoch in den meisten Fällen Gesamtausbeuten von 20% nicht überschritten oder in größeren Maßstäben nicht gangbar waren.²¹⁴ Neben Umsetzungen zu den entsprechenden Monomeren, wurden auch polymeranaloge Synthesen aus Polystyrol zum Poly[*p*-Carboxystyrol] durchgeführt.²¹⁵

Für den Labormaßstab praktikable, in guten Totalausbeuten verlaufende Synthesen setzen in einer Grignard-Reaktion *p*-Halogenstyrole um.²¹⁶ Besser geeignet ist eine Dreistufensynthese, die von der günstigen *p*-Toluylsäure (**34**) ausgeht.^{217,218,219} (Abbildung 3-9)

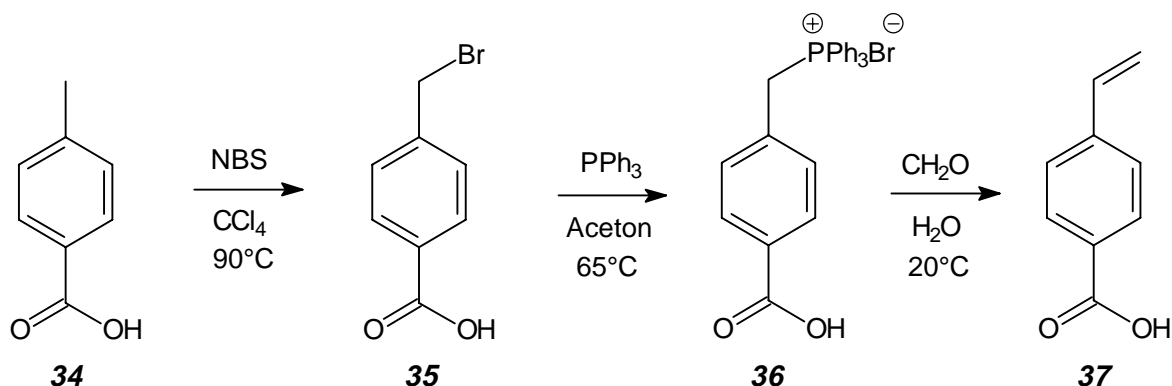


Abbildung 3-9: Dreistufensynthese zum *p*-Carboxystyrol.

Nach Bromierung der Methylseitengruppe und anschließender Herstellung des Triphenylphosphoniumsalzes, wird in einer Wittig-Reaktion die Vinyl Doppelbindung gebildet. Die Gesamtausbeute über alle drei Reaktionsschritte beträgt 60%.

Mit dem *p*-Carboxystyrol steht somit ein Stamm zur Verfügung, der nach Anbindung der Aminosäureeinheiten zwei Regionen unterschiedlicher Polarität mit sich bringt: eine unpolare Kopfgruppe und einen polaren Aminosäurebereich. Hiermit unterscheiden sich die resultierenden Monomere von den vorab beschriebenen.

Zur Kondensation der L-Asparaginsäure an *p*-Carboxystyrol wurde die Aminosäure silyliert und das Styrolerivat mittels des Gemischten-Anhydrides aktiviert, wie Abbildung 3-10 verdeutlicht. Auf diese Weise erhält man ein hochschmelzendes Produkt ($T_m > 270\text{ °C}$) in einer Ausbeute von 77%.

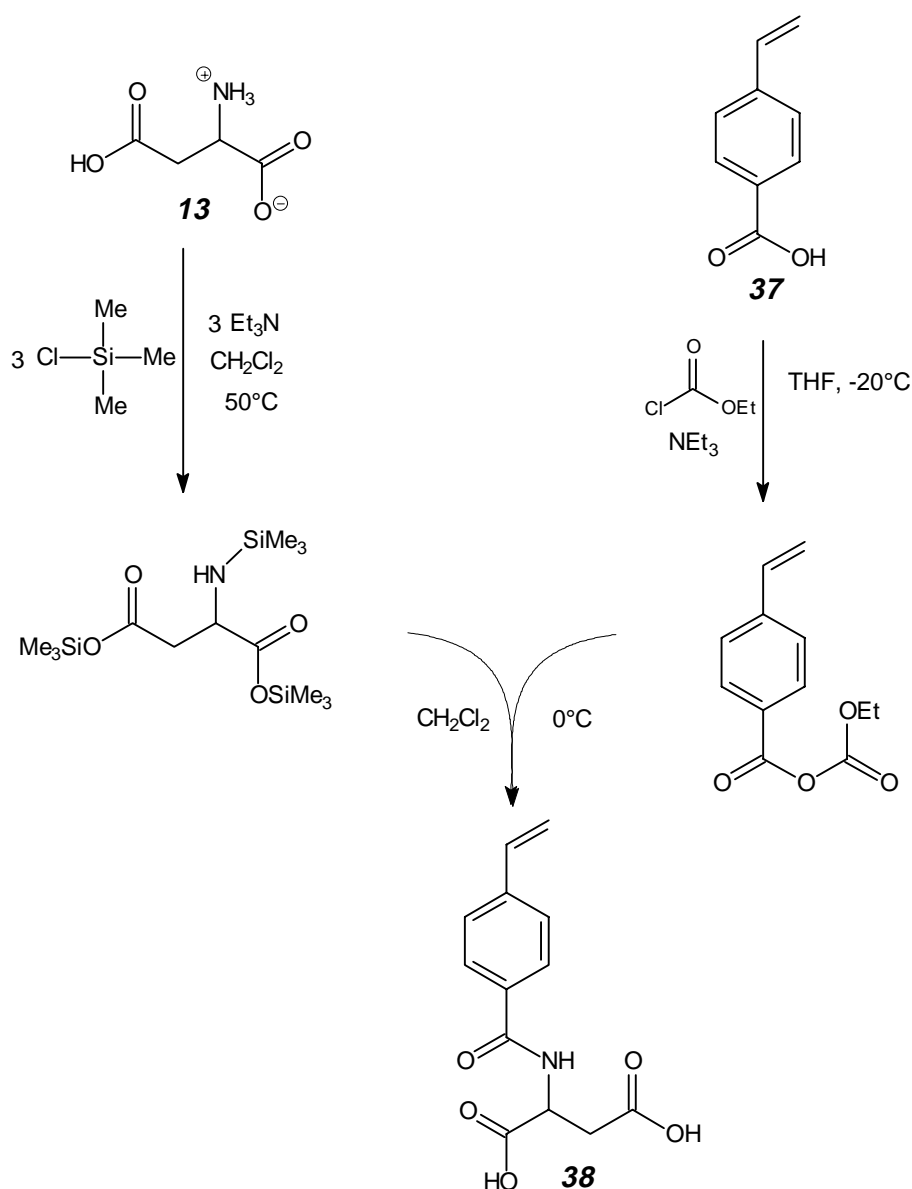


Abbildung 3-10: Synthese der *N*-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure (38).

Die Monomere der ersten und zweiten Generation lassen sich durch Kondensation des Asparaginsäuredimethylester bzw. der α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure, an das *p*-Carboxystyrol in Ausbeuten von 63-84% gewinnen. Als Kupplungsreagenz wurde EDC eingesetzt. (Abbildung 3-11)

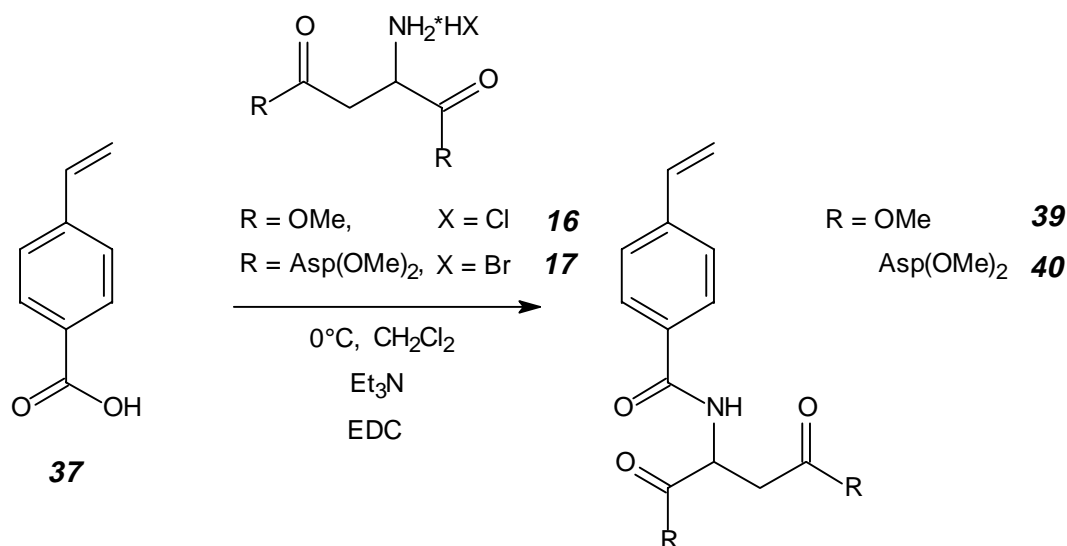


Abbildung 3-11: Syntheseweg der Monomere **39** und **40**.

Die Synthese des Monomeren **41** der dritten Generation erfolgte analog der bisher vorgestellten Vorgehensweise durch Kondensation zweier Dendrimeräste **17** an Monomer **38**, wobei ebenfalls EDC als Kupplungsreagenz eingesetzt wurde.

Das Vorliegen der gewünschten Verbindungen konnte mittels verschiedener Analysetechniken verifiziert werden. So weisen massenspektrometrische Untersuchungen für beide Monomere, neben dem jeweiligen Molekülpeak, gemeinsam als Basispeak das Carboxystyrolfragment bei 131 Masseinheiten auf. Dieses resultiert aus einer α -Spaltung der Amidbindung zum Aromaten hin. Weitere intensivere Fragmentierungspeaks ergeben die Fragmentierungen aus dem Basispeakfragment. Andere Fragmentierungen sind von eher geringerer Bedeutung, bzw. sind so instabil, daß sie keine intensiveren Peaks ergeben. Zu diesen gehören unter anderem die typischen Fragmentierungsmuster der Asparaginsäurederivate. Dies sind die α -Spaltung der Methylester, Decarboxylierungen und die sich daran anschließenden entsprechenden Fragmentierungen.

Kernmagnetische Untersuchungen auf ^1H - und ^{13}C -Resonanz untermauern weiterhin das Vorliegen der Moleküle. Exemplarisch seien hier das ^1H -NMR-Spektren des Diesters **39** (Abbildung 3-12) und das des Tetraesters **40** (Abbildung 3-13) dargestellt.

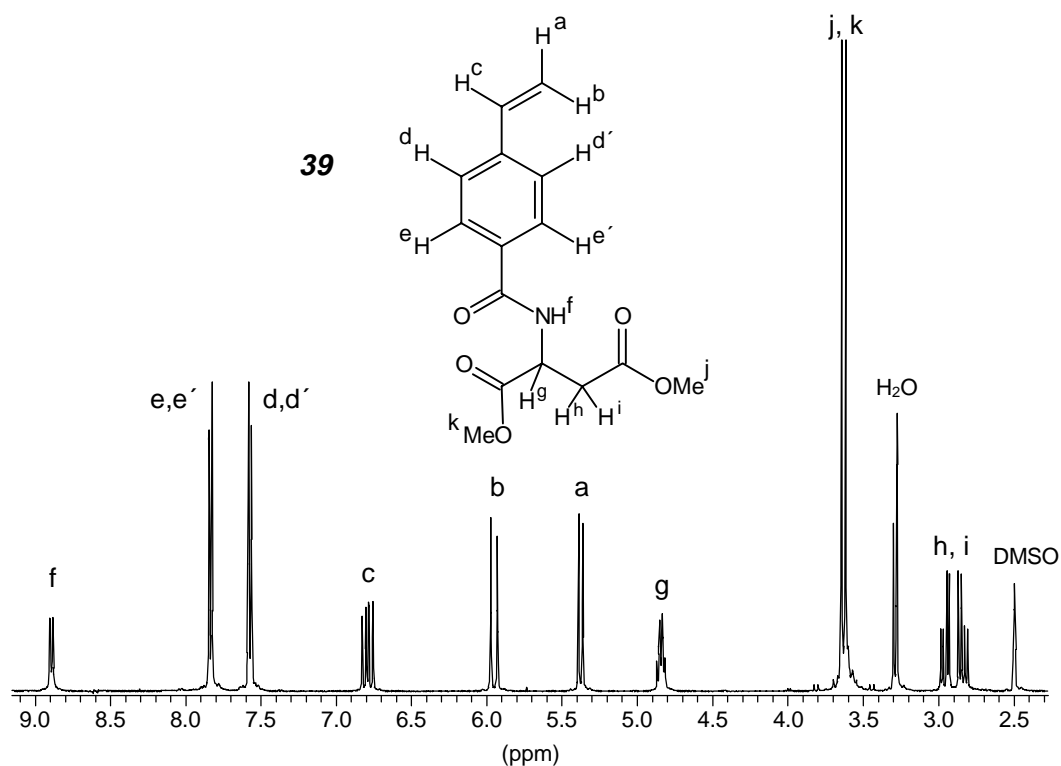


Abbildung 3-12: 1H -NMR des *N*-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester (**39**) (400 MHz, DMSO- d_6).

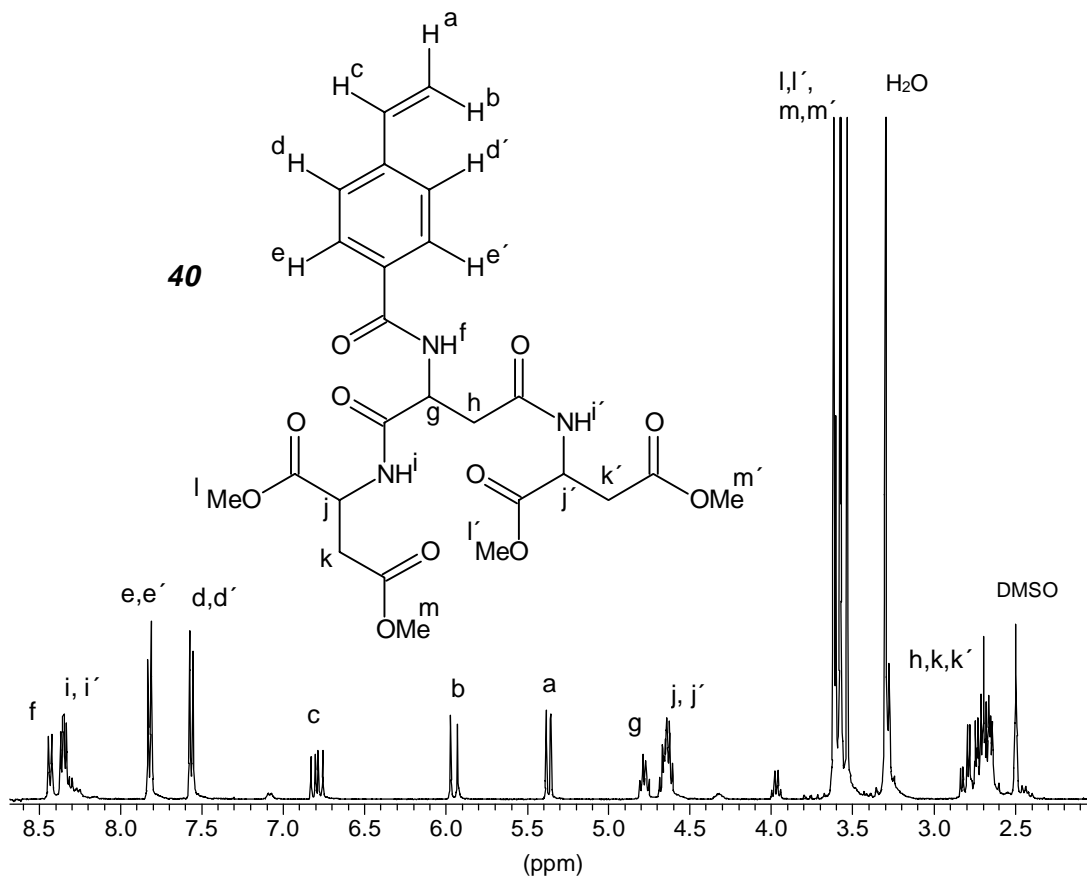


Abbildung 3-13: 1H -NMR-Spektrum der *N*-(4-Vinylbenzoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (**40**) (400 MHz, DMSO- d_6).

Für beide Monomere finden sich als Signale der drei Protonen der Vinylgruppe ein Dublett bei 5.37 ppm (H^a), ein Dublett bei 5.95 ppm (H^b) und ein Doppeldublett bei 6.79 ppm (H^c). Ebenfalls für beide Monomeren gleich, finden sich die Signale des aromatischen AA'XX'-Systems in den Spektren bei 7.57 ppm (H^d , $H^{d'}$) und 7.84 ppm (H^e , $H^{e'}$).

Während das Aminoproton H^f für den Diester ein Signal bei 8.89 ppm besitzt, wird dieses durch die Anbindung zweier weiterer Asparaginsäureeinheiten zu höherem Feld hin, bei 8.44 ppm verschoben. Sehr gut zu unterscheiden sind die Methinprotonen der verschiedenen Generationen der Asparaginsäure im Monomeren **41**. Der X-Teil des ABX-Systems der ersten Generation liegt bei 4.78 ppm, während die der zweiten Generation zu höherem Feld, im Bereich von 4.61-4.69 ppm, verschoben sind.

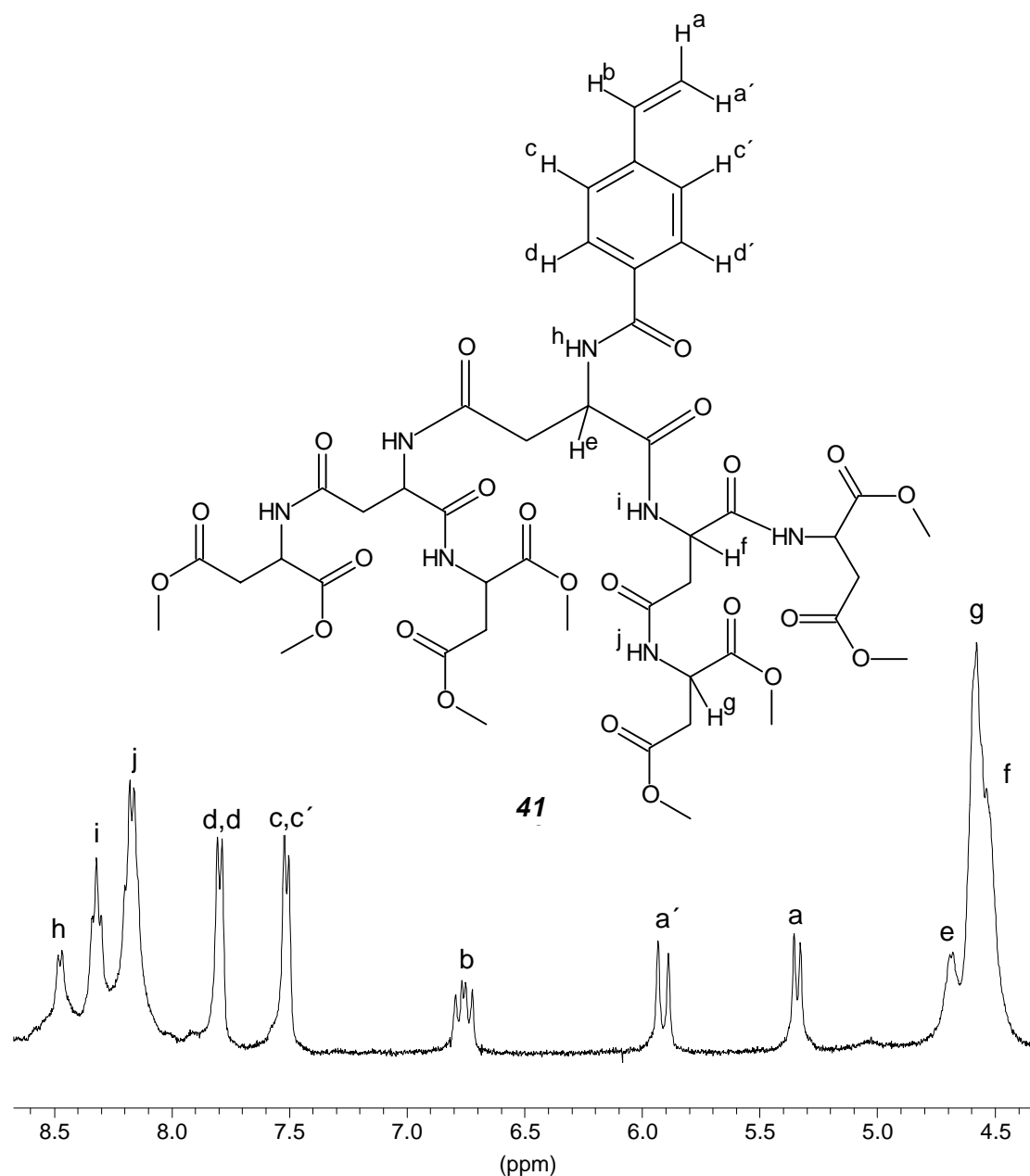


Abbildung 3-14: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Monomeren **41** (d_6 -DMSO, 400 MHz).

Neben den analogen Verschiebungen der vinylischen und aromatischen Protonen, können für das Dendrimer-Monomer der dritten Generation **41** jeder Generation eindeutig Signale der Amidprotonen und der Methinprotonen der Asparaginsäure zugeordnet werden, wie dies aus einem Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutlich wird. (Abbildung 3-14)

Röntgenstrukturanalytische Untersuchungen

Weitergehende Erkenntnisse über den *N*-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester konnten durch Röntgenstrukturanalysen gewonnen werden. Nach mehreren Versuchen, unter Anwendung verschiedener Methoden, war es möglich, monokline Einkristalle zu züchten. Die letztendlich erfolgreiche Methode zur gewünschten Kristallisation, war das sehr vorsichtige Übersichten einer Lösung des Substrates in absolutem Chloroform mit Petrolether (Siedebereich 40-60°C). In einem geschlossenen System wurde gleichzeitig bei -20°C dafür gesorgt, daß über ein weiteres Reservoir ständig zusätzlich Petrolether in die Lösung diffundieren konnte. Auf diese Art und Weise wurden einige zur Vermessung geeignete Kristalle erhalten. Eine vergrößerte Aufnahme eines im Wachstum befindlichen Kristalles ist in Abbildung 3-15 wiedergegeben.

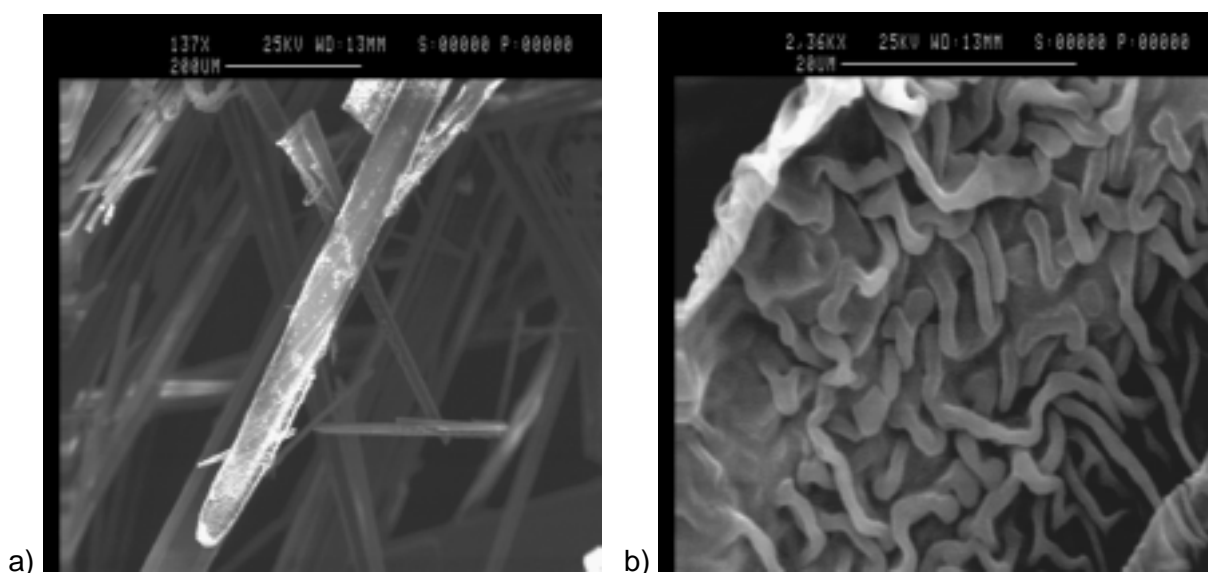


Abbildung 3-15: Sekundärelektronenmikroskopische Aufnahmen eines im Wachstum befindlichen Kristalles des Monomeren **39**: a) 137-fache Vergrößerung des Gesamtkristalles; b) 2360-fache Vergrößerung eines Wachstumbereiches.

Bild b) zeigt einen vergrößerten Ausschnitt des vorderen Drittels des in a) im Vordergrund stehenden Kristalles. Der Wachstumbereich zeigt in großen Gebieten sich regelmäßig windende Stränge. Das Zustandekommen dieser Struktur könnte dadurch erklärbar sein, daß die in Chloroform gelöste Verbindung auf die stark unpolare Petrolethergrenzfläche trifft, ausfällt, wieder teilweise in der Chloroformphase angelöst wird und wieder ausfällt.

Die Röntgenstrukturanalyse eines letztendlich perfekt gewachsenen Einkristalles gibt Abbildung 3-16 wieder.

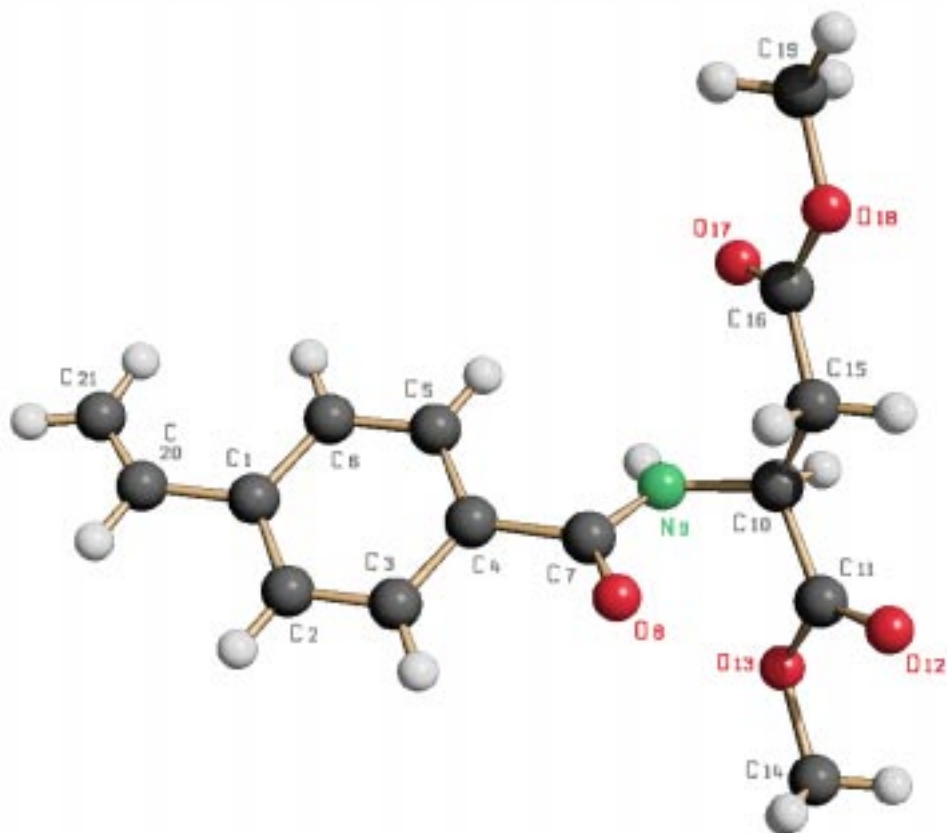


Abbildung 3-16: Röntgenographisch ermittelte Struktur des Monomeren **39**.

Die Asparaginsäureeinheit weist eine gestreckte Konformation auf, wobei die beiden Sauerstoffe O12 und O17 der α - und β -Carbonylgruppe entgegengerichtet zueinander stehen. Die Atome der Kette sind die dabei nur leicht aus einer planaren Ebene verschoben. Der maximale Torsionswinkel von C11-C10-C15-C16 hat einen Betrag von 8.6° . Der Carbonylkohlenstoff C7 bildet mit C11 über N9 und C10 einen Torsionswinkel von 48.4° . Zu C15 beträgt der analoge Winkel -74.8° . Der aromatische Ring und die Vinylgruppe liegen nicht in einer Ebene, sondern die Vinylgruppe ist um 4.8° aus der Ebene gedreht.

Die Bindungslängen der Kohlenstoffe im Aromaten liegen im Bereich zwischen 1.361 und 1.379 Å; nur der Bindungsabstand zwischen C1 und C6 fällt hier mit 1.397 Å etwas aus dem Rahmen. Die Bindung vom aromatischen Ring zur Vinylgruppe hat eine Länge von 1.472 Å und ist damit mehr als Einfachbindung zu betrachten, die einen geringeren Doppelbindungsanteil besitzt. Die Bindungslänge der Vinylkohlenstoffe C20 und C21 hat als echte Doppelbindung einen Wert von 1.235 Å. Die Bindungslängen der Carbonyldoppelbindungen der Asparaginsäure betragen 1.195 und 1.190 Å.

Demgegenüber ist die Carbonyldoppelbindung der 4-Vinylbenzoesäureeinheit mit 1.227 Å etwas verlängert. Hier liegt eine Wasserstoffbrückenbindung vor, die sich intermolekular zwischen dem Aminoproton H9 und dem Sauerstoff O8 bildet, wie dies in Abbildung 3-17 dargestellt ist. Die roten Striche deuten dabei die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Sauerstoff und dem Aminowasserstoff an. Der Stickstoff selbst ist grün gefärbt und die restlichen, an der Wasserstoffbrückenbindung nicht beteiligten Sauerstoffe der Asparaginsäure, sind violett gezeigt. Der Bindungsabstand zwischen dem Donorproton H9 und dem Akzeptorsauerstoff O8 der Wasserstoffbrückenbindung beträgt 2.109 Å.

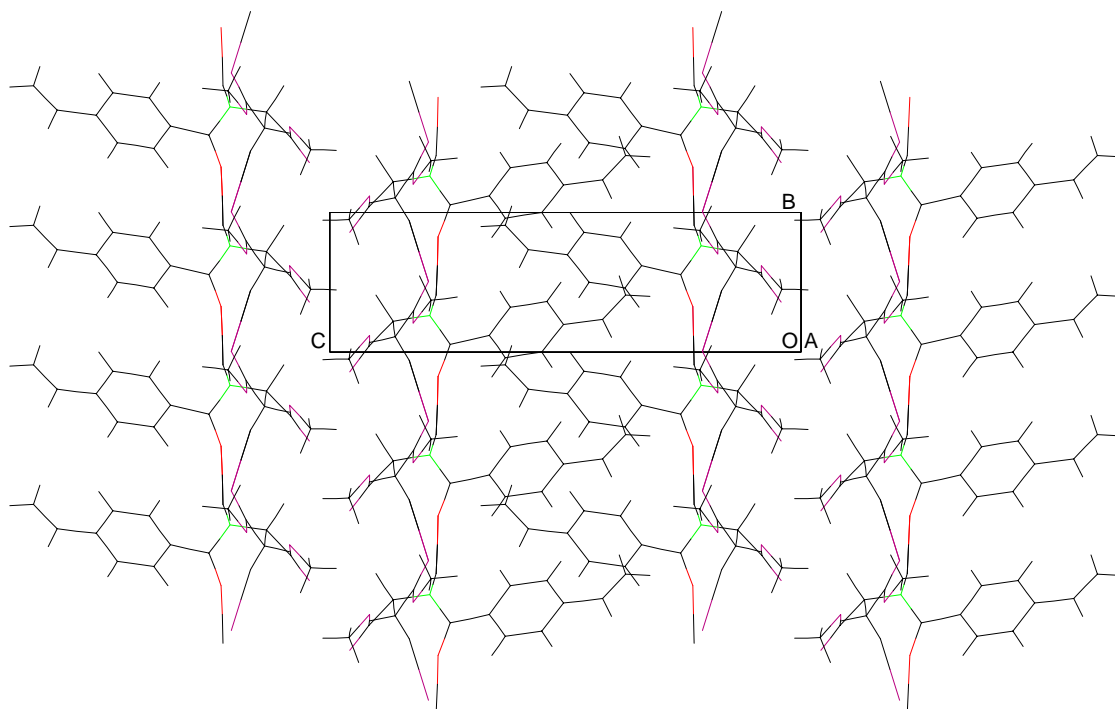


Abbildung 3-17: Intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen im Kristall von **39**.

In der Abbildung wird die Lage der einzelnen Moleküle im Kristall deutlich. Die Moleküle, die untereinander Wasserstoffbrückenbindungen bilden, liegen mit ihren aromatischen Ringen und der Vinylgruppe sandwichartig übereinander. Der nächste Molekülstrang ist so angeordnet, daß die polaren Asparaginsäureeinheiten gegeneinander liegen und so einen polaren „Kanal“ bilden. Der nachfolgende Strang liegt lipophil zu lipophil versetzt zum vorherigen. Somit ordnen sich immer streng polare und lipophile Bereiche untereinander an, wobei ein Strang zum nächsten immer um einen Winkelbereich aus der Ebene heraus verschoben ist.

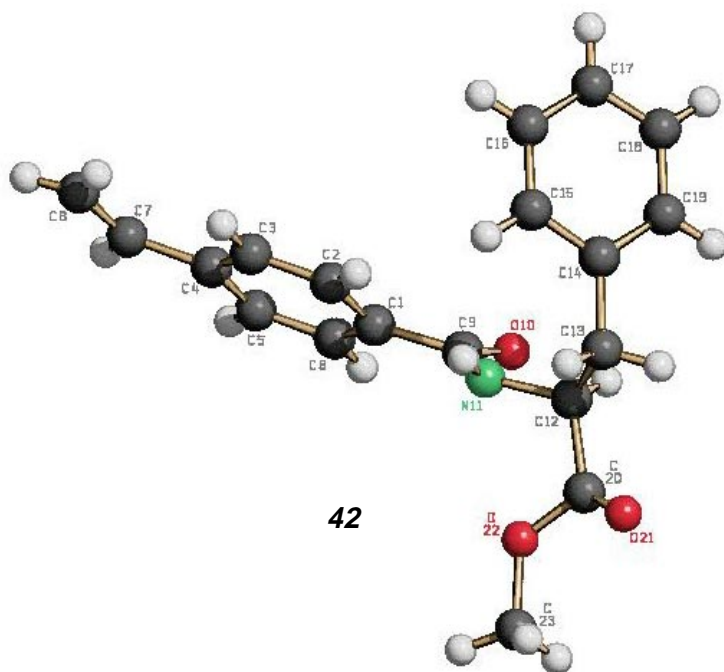
Bei Betrachtung der Wasserstoffbrückenbindungen verwundert, daß diese sich nur zwischen dem Carbonylsauerstoff des p-Carboxystyrols und dem Aminoproton der Asparaginsäure bilden, während die Carbonylgruppen der Asparaginsäure daran unbeteiligt bleiben. Eine treibende Kraft für die Kristallanordnung scheinen die intermolekularen Wech-

selwirkungen zwischen den jeweiligen aromatischen Systemen und den jeweiligen Vinylgruppen zu sein.

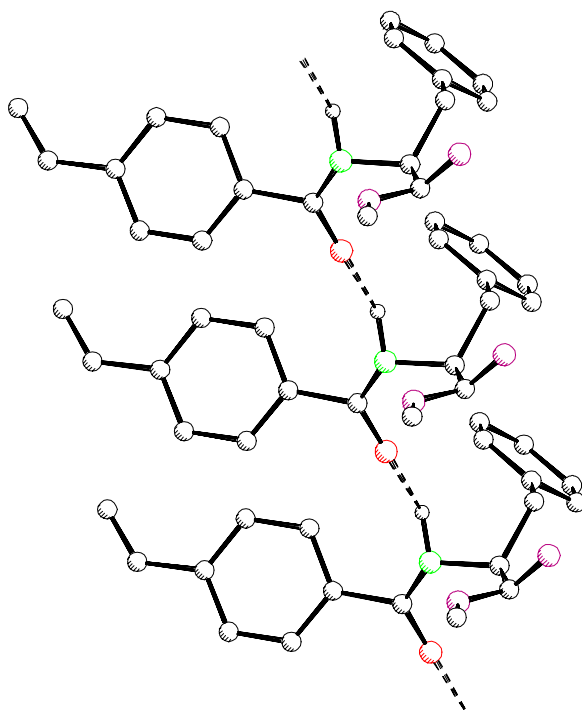
Um diesen Sachverhalt näher zu untersuchen, wurde ein weiteres α -Aminosäurederivat der 4-Vinylbenzoesäure, der *N*-(4-Vinylbenzoyl)-L-Phenylalaninmethylester (**42**) synthetisiert. Es wurde hier der L-Phenylalaninmethylester gewählt, da durch den zusätzlichen Aromaten eine gute Kristallisationsfähigkeit gewährleistet sein sollte und andererseits, durch den zweiten Aromaten, im Produkt eine funktionelle Gruppe vorhanden ist, die bei der Kristallisation in Konkurrenz zum bereits vorhandenen Aromaten treten könnte. Die α -Aminosäurederivate des Carboxystyrols scheinen darüber hinaus bisher auch nicht bekannt zu sein.²²⁰ Die Synthese erfolgte analog der Synthese des Asparaginsäuredimethylesterderivates (vgl. Abbildung 3-11). Ebenso wie für **39** gelang es, wie erwartet, auch hier einen Einkristall zu züchten, der röntgenstrukturanalytisch vermessen werden konnte (s. Abbildung 3-18).

Ebenfalls wie für **39**, liegen im Molekül die Vinylgruppe und der benachbarte Aromat nicht in einer Ebene, sondern die Vinylgruppe ist um 3.9° aus der Ebene gedreht (vgl. Abbildung 3-18a). Der Betrag liegt damit in der gleichen Größenordnung wie der für **39** (4.9°). Die Bindungslängen der Kohlenstoffe im Aromaten finden sich, wie schon zuvor, im Bereich zwischen 1.365 und 1.384 Å. Für die Bindung vom aromatischen Ring zur Vinylgruppe gelten mit einer Länge von 1.466 Å gleiche Überlegungen bezüglich der Bindungscharaktere, wie für **39**. Die Carbonyldoppelbindung des Phenylalaninrestes ist mit 1.272 Å etwas länger als die der Asparaginsäureester mit 1.190 Å. Der Phenylring des Phenylalanins bildet zu der Bindung C12-N11 einen Winkel von ca. 113° . Die Bindungsabstände der Amidbindung liegen in beiden Kristallen mit 1.326 und 1.335 Å in gleichen Größenordnungen und unterscheiden sich kaum.

Erstaunlicherweise zeigen die Moleküle, die die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen bilden, untereinander die gleiche Anordnung, wie sie für Monomer **39** zu finden sind. Auch hier liegen die Vinylgruppe und der Aromat des Carboxystyrols jeweils direkt übereinander, wie dies aus der perspektivischen Abbildung 3-18b) zu ersehen ist. Der an der Wasserstoffbrückenbindung beteiligte Sauerstoff ist, wie zuvor, in Rot gehalten, der Stickstoff in Grün und die Carboxylsauerstoffe des Phenylalanins sind violett gezeichnet. Über die bereits beschriebenen Wechselwirkungen hinaus, liegen zusätzlich die aromatischen Ringe der Phenylalanineinheiten übereinander und tragen so ihren Teil zur Kristallisation bei. Die Wasserstoffbrückenbindung ist 2.026 Å lang. Die zusätzliche Wechselwirkung über den weiteren Aromaten und die kürzere Wasserstoffbrückenbindung im Vergleich zu **39** (2.109 Å) spiegelt sich auch im Schmelzpunkt wider, der mit 110°C um 15°C höher liegt als der des *N*-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester (**39**) mit 95°C .



a)



b)

Abbildung 3-18: Röntgenographisch ermittelte Struktur des *N*-(4-Vinylbenzoyl)-*L*-phenylalaninmethylesters (**42**):

a) Molekülstruktur

b) intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung.

Wie im vorherigen Beispiel bilden sich im Kristall ebenfalls Stränge zwischen den an den intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen beteiligten Molekülen. Diese liegen gleichfalls mit ihrem nächsten Molekülstrang so zueinander, daß die polaren Carboxylgruppen des Phenylalanins und lipophile Bereiche jeweils unter sich zueinander liegen. Zusätzlich reichen die Phenylringe des Phenylalanins in den lipophilen Bereich der Carboxystyrol Kopfgruppen des eigenen Stranges hinein (s. Abbildung 3-19).

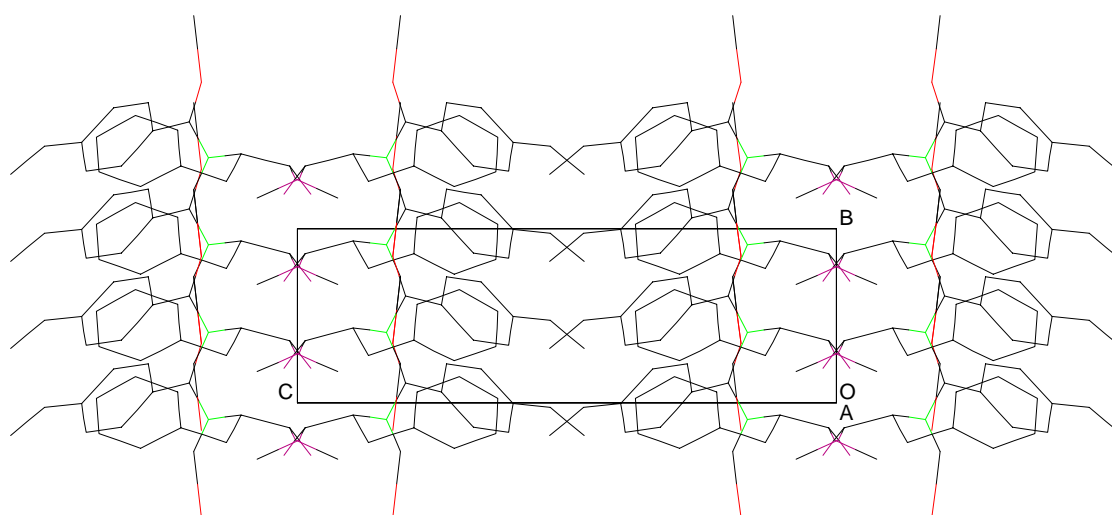


Abbildung 3-19: Anordnung der Moleküle untereinander im Kristall von **42**.

Nachdem es gelungen war das Monomer der ersten Generation zu kristallisieren, wurden Versuche unternommen auch das Monomer der zweiten Generation zu kristallisieren. Obwohl dabei ein kristallartiges Gebilde präzipitierte werden konnte, zeigte dieses bei den röntgenographischen Vermessungen kein einheitliches Beugungsmuster.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den bisherigen Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen zu Kristallisationsversuchen der Dendrimere. Im allgemeinen war diese Technik bisher von geringer Brauchbarkeit. Die polymere Natur der Dendrimere zum einen und die hohe Anzahl der möglichen Konformere - oftmals ähnlicher Energieniveaus - zum anderen, ergeben eine Feststoffstruktur ohne eine entsprechende „long-range-Ordnung“.^{221,222,223} Selbst wenn ein gewisser Grad an Ordnung gegenwärtig ist - zum Beispiel im Falle eines sehr oberflächendichten sphärischen Dendrimers - gibt es einen gewissen Grad an Unordnung in den inneren Generationen, so daß eine Kristallstruktur nicht bestimmt werden kann. Bisher sind nur sehr wenige Fälle bekannt, in denen kristalline Dendrimere²²⁴ durch Pulver- und Einkristallaufnahmen erfolgreich vermessen werden konnten.²²⁵ Diese Beispiele beschränken sich jedoch auf starre und sterisch gehinderte Dendrimere bzw. Dendrimervorläufer kleiner Generation. So konnte eine Arbeitsgruppe eine tetrafunktionelle Kerneinheit als Vorläufer von Tetrathiafulvalen-Dendrimern in einer Röntgenstrukturanalyse verifizieren,²²⁶ wohingegen dies für die entsprechenden Dendrimere nicht mehr möglich war. Zusätzlich waren

einige Molekülbereiche des Vorläufers fehlgeordnet. Ähnliche Verhältnisse zeigten sich für Dendrimere auf Basis des 3,4,5-Trishydroxybenzylalkohol.²²⁷ Die Kerneinheit konnte ebenfalls kristallisiert werden, wohingegen für die sich selbstorganisierenden flüssigkristallinen Dendronen nur Elektronendichteverteilungen bestimmt werden konnten. Weiterhin sind Kleinwinkellichtstreuungsversuche mittels Röntgenstrahlung bekannt.²²⁸

Für Monomer **40** ist keine starre Konformation gewährleistet, wie dies aus den Messungen der Langmuir Blodgett-Schichten deutlich wurde. Um jedoch einen Vorstellung über das Kristallisationsverhalten des hier vorgestellten Verbindungstypen für sterisch anspruchsvollere Derivate zu bekommen, wurde eine entsprechende Modellverbindung synthetisiert. Es handelt sich hier um den *N*-(4-Vinylbenzoyl)-*S*-trityl-L-cysteinmethylester (**43**). Dieser wurde in einer Zweistufensynthese hergestellt (Abbildung 3-20).

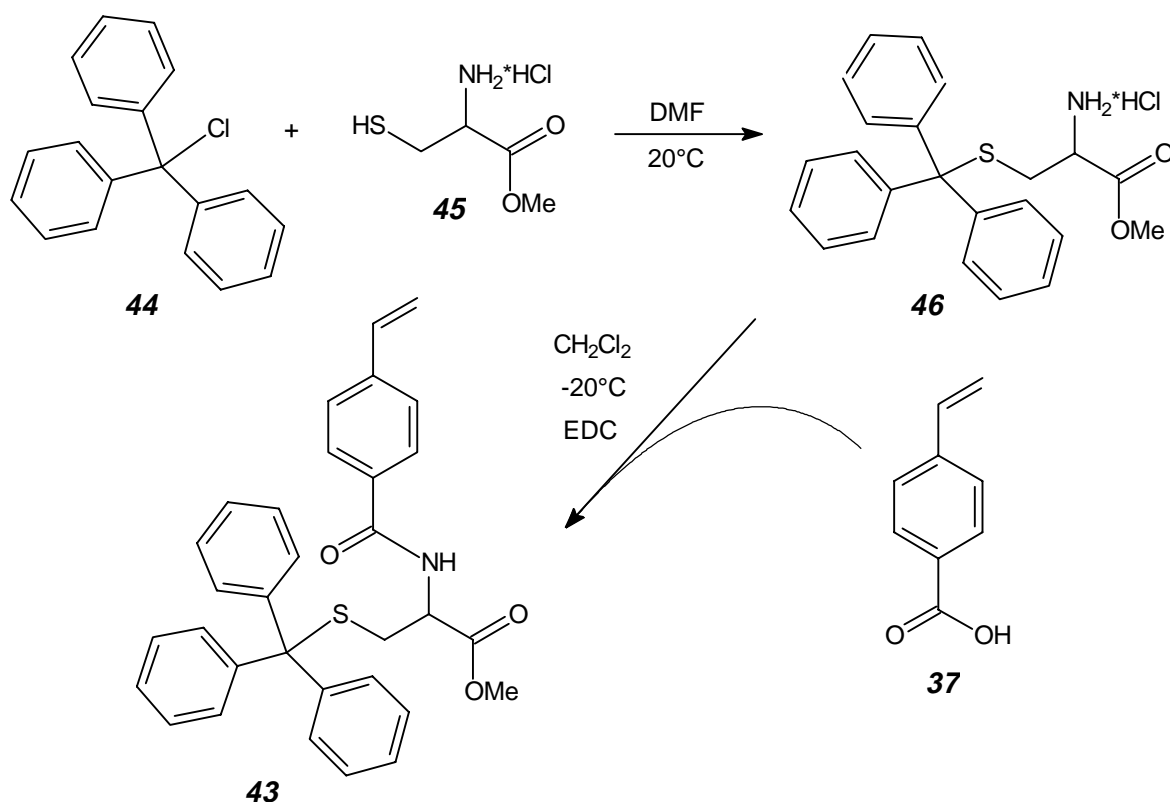


Abbildung 3-20: Synthese des Monomeren **43**.

In der ersten Stufe wurde L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid (**45**) mit Triphenylchlormethan an der Mercaptofunktion umgesetzt. Dies lieferte zum einen den sterisch anspruchsvollen Rest und zum anderen den notwendigen Schutz an der Thiogruppe, zur Vermeidung der Konkurrenzreaktion mit der Aminogruppe im nachfolgenden Kupplungsschritt. Anschließend wurde dieses Cysteinderivat (**46**), wie schon zuvor die anderen beiden Aminosäurederivate, mittels EDC als Aktivierungsreagenz an das Carboxystyrol kondensiert.

Die Verbindung wurde eingehend mittels der üblichen Methoden charakterisiert. Einkristalle der Verbindung konnten nach dreimonatigem Verbleib bei 4°C aus einer mit Petrolether überschichteten Chloroformlösung erhalten werden. Um die Qualität der Kristalle zu verbessern war es notwendig, diese für zwei Tage bei 120°C (24°C unter dem Schmelzpunkt) zu belassen, währenddessen Kristalldefekte ausheilen konnten. Die Auswertung der Röntgenstrukturanalyse zeigt Abbildung 3-21, in der das einzelne Molekül zu sehen ist.

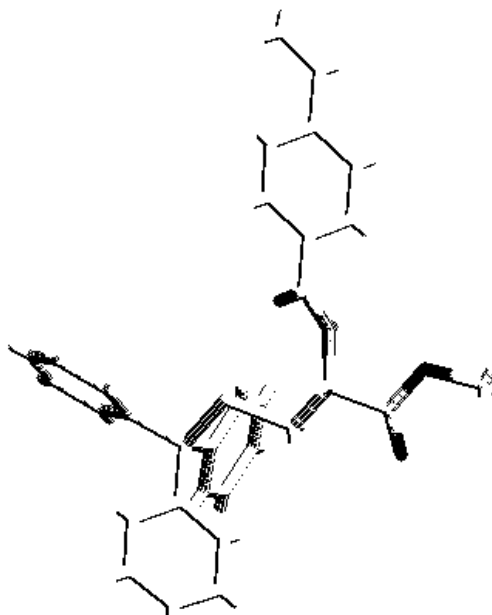


Abbildung 3-21: Röntgenanalytisch ermittelte Struktur des sterisch anspruchsvolleren Monomeren **43**.

In der Analyse konnte die absolute Struktur des Tritylmonomeren verifiziert werden. Hierdurch konnte nahegelegt werden, daß die Syntheseschritte ohne Racemisierung verlaufen sind, was ebenfalls auf die anderen Kupplungsreaktionen übertragen werden kann.

Ebenso wie in den bereits besprochenen Fällen, liegt auch hier eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Aminoproton des Cysteins und dem Carbonylsauerstoff des Carboxystyrols vor. Die Länge beträgt 2.17 Å und ist damit im Vergleich zu den anderen Beispielen als stark verlängert und relativ schwach zu betrachten. Die Anordnung der Monomeren im Kristall ist in Abbildung 3-22 wiedergegeben. Auch hier sind wiederum die getrennten lipophilen und hydrophilen Bereiche zu erkennen, sowie die Kopf-zu-Kopf-Anordnung der Vinylgruppen.

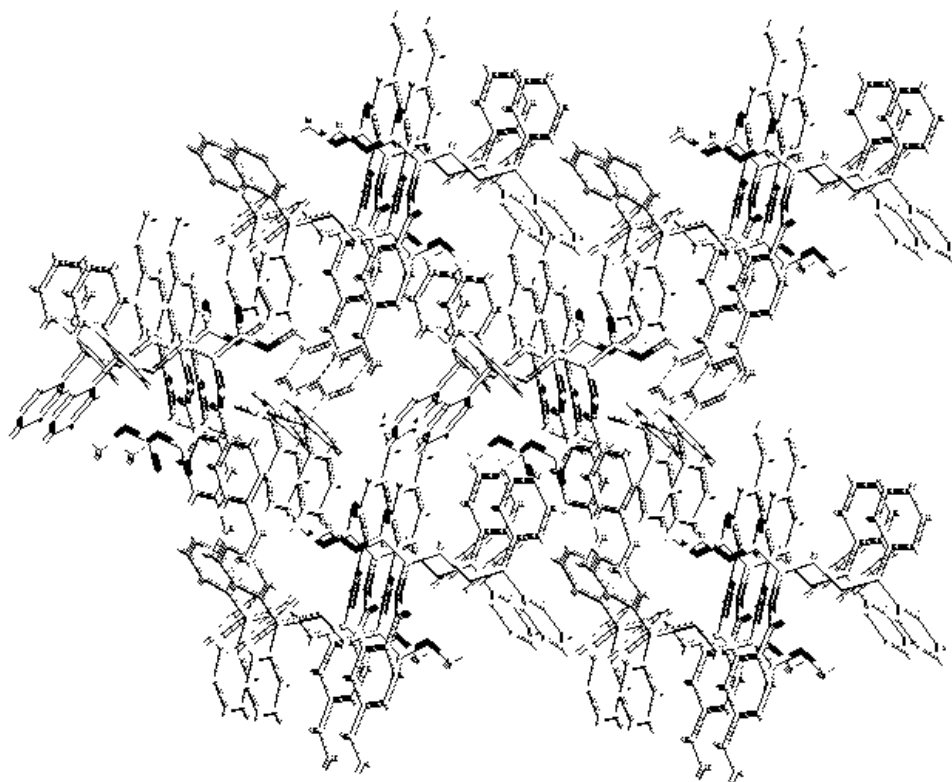


Abbildung 3-22: Anordnung des Tritylcysteinderivates **43** im Kristall.

An dieser Modellverbindung wird deutlich, daß -wie vermutet- die Wechselwirkung zwischen dem Styrolsystem der primäre Faktor ist, der die Region bestimmt, zwischen welchen Wasserstoff- und Sauerstoffatomen sich die Wasserstoffbrückenbindung bildet. Darüber hinaus zeigt sich auch, daß die Bindungslänge und damit die Stärke der Bindungen mit zunehmender sterischer Hinderung abnimmt.

Bei diesen Überlegungen dürfen jedoch nicht die Beschränkungen der Modellverbindung außer acht gelassen werden. Zum einen findet sich in ihr nur ein Wasserstoffatom das zur Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindung befähigt ist, während im Monomer der 2. Generation immerhin drei hierfür zur Verfügung stehen. Zum anderen ist der Tatsache Beachtung zu schenken, daß die sterische Hinderung nur einseitig ist, während die Dendrimere beidseitig sterisch gehindert sind.

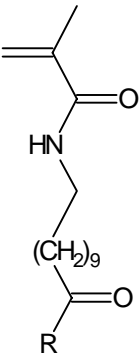
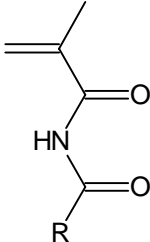
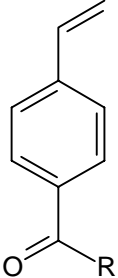
Nichtsdestotrotz ist gerade für ein Dendrimer der 3. Generation, aufgrund der doppelten Hinderung, die Bildung der Wechselwirkung in dieser Art und Weise nicht mehr zu erwarten. Es stellt sich ebenfalls schon für das Dendrimer **40** der 2. Generation die Frage, ob sich diese noch bilden können. Einen Hinweis dafür, daß die Wechselwirkungen der Moleküle untereinander abnimmt, zeigt sich beim Copolymerisationsverhalten, wie dies in Kapitel 4.3.2 besprochen werden wird.

3.4 Vergleich der physikalischen Eigenschaften der Dendrimer-Monomere

Nachdem die Synthese und Charakterisierung der verschiedenen Dendrimer-Monomere in den vorherigen Kapiteln behandelt wurden, sollen an dieser Stelle die Eigenschaften vergleichend dargestellt werden. Dabei sind in erster Linie die Schmelztemperaturen und die Löslichkeitseigenschaften von Interesse.

Schmelzpunkte

Einen Überblick über die eingehend untersuchten Schmelzpunkte gibt Tabelle 3-1, die die Temperaturen in Abhängigkeit von polymerisierbarer Kopfgruppe und dem Astsegment darstellt.

Kopfgruppe \ Ast			
R = Asp	107°C	169°C	> 270°C
R = Asp(OMe) ₂	68°C	98°C	95°C
R = Asp(Asp(OMe) ₂) ₂	99-105°C	216°C	142°C
R = Asp((Asp(OMe) ₂) ₂) ₂	185-187°C	194-196°C	210°C ‡

‡ die Verbindung zersetzt sich ohne vorher zu schmelzen

Tabelle 3-1: Schmelzpunkte der verschiedenen Dendrimer-Monomere.

Prinzipiell zeigen die Monomere, die die *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure als polymerisierbaren Stamm haben, einen niedrigeren Schmelzpunkt als die entsprechenden Monomere mit anderem Stamm auf. Der Grund hierfür liegt vermutlich in der Funktion der aliphatischen Kette als „Weichmacher“. Die *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure-Monomere zeigen zudem einen mit zunehmender Generation steigenden Schmelzpunkt.

Die vergleichbaren Monomere der ersten Generation mit Säureendgruppen haben, wie erwartet, einen höheren Schmelzpunkt als diejenigen mit Methylesterendgruppen. Einen erstaunlich hohen Schmelzpunkt zeigt die *N*-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure mit mehr als 270°C. Dieser liegt in ähnlichen Größenordnungen wie die für aromatische Dicarbonsäuren, beispielsweise der Terephthalsäure (>300°C), Isophthalsäure (343°C), Phthalsäure (210°C).

Ebenfalls aus dem Trend fällt das *N*-Methacryloylharnstoffderivat der zweiten Generation. Der Schmelzpunkt liegt mit 216°C höher als der des Dendrimeren der dritten Generation (194-196°C). Diese Tatsache ließe sich durch eine strukturbestimmte vorteilhaftere Anordnung der Monomere zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen erklären.

Die dargestellten polymerisierbaren Monomere liefern einen Pool ähnlich strukturierter Monomere, die mit Schmelztemperaturen von ca. 60-300°C einen weiten Bereich abdecken, aus dem je nach Bedarf Monomere gewünschter Schmelzpunkte herausgesucht werden können, um sie gezielt in Synthesen oder anderen Anwendungen einsetzen zu können.

Löslichkeitseigenschaften

Eine ähnliche Bandbreite wie sie für die Schmelzpunkte zu finden ist, ergibt sich bei den Löslichkeitseigenschaften. Die Lösungsmittel der vorgestellten Verbindungen reichen dabei von wässrigen Medien bis hin zu Diethylether.

Die verzweigenden Strukturen mit Säureendgruppen sind allesamt in basisch wässriger Lösung bei pH 8 löslich, ebenso in alkoholischen Medien, wie Methanol und Ethanol. Weiterhin stellt Tetrahydrofuran ein gutes Lösungsmittel dar, jedoch sind die Löslichkeiten in Dichlormethan beschränkt. Das Diesterderivat der *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure ist in einer 1:1 Mischung aus Wasser und Methanol löslich, was für das entsprechende unpolare Carboxystyrolderivat nicht möglich ist. Allerdings zeigt dieses wiederum eine bedingte Löslichkeit in Diethylether.

Die Dendrimere der zweiten Generation sind in alkoholischen Medien nur begrenzt löslich und lassen sich prinzipiell aus diesen umkristallisieren. Eine Ausnahme bildet hier das Methacrylharnstoffderivat, welches auch in Methanol ausreichende Löslichkeiten aufweist. Ansonsten sind alle diese Monomere gut in Dichlormethan löslich, jedoch unlöslich in Diethylether und Petrolether.

Mit den Dendrimeren der dritten Generation stehen Monomere zur Verfügung, deren Löslichkeitseigenschaften sich nicht allzusehr von denen der zweiten Generation unterscheiden. Sie sind in den gleichen Lösungsmitteln löslich, zeigen jedoch aufgrund ihrer erhöhten Anzahl an Peptidbindung eher eine Tendenz zur Lösung in polarerer Solvenzien. Sie sind somit etwas schlechter in den chlorierten Kohlenwasserstoffen löslich als die Monomere der zweiten Generation.

Allen Monomeren gemeinsam ist ihre Löslichkeit in Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Zusammenfassend lassen sich folgende Tendenzen aufzeigen:

Von den niedrigeren zu den höheren Generationen sinkt die Löslichkeit in polarerer Lösungsmitteln. In der Reihe der Kopfgruppen steigt die Tendenz vom Harnstoffmethacryl- über den *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure- zum Carboxystyrolstamm, sich in unpolare

ren Lösungsmitteln zu lösen. Hier wird deutlich, daß die gewünschte Veränderung der Eigenschaften bezüglich der Polarität erreicht werden konnte, so wie sie in der Planung gedacht war.

Äußeres Erscheinungsbild

Die Verbindungen sind allesamt weiße, pulverförmige Niederschläge. Nur bei den Derivaten des Carboxystyrols ist im Falle der Monomere der ersten Generation, in die hier auch die Monomere mit anderen α -Aminosäuregruppen einbezogen sein sollen, die Tendenz zur Bildung makroskopischer Kristalle zu beobachten. Die Dichte der Monomere nimmt augenscheinlich zu höheren Generationen ab, was sich an zunehmend leichten, voluminöseren Niederschlägen widerspiegelt. Die Feststoffe der Carboxystyrolerivate erscheinen jedoch in jedem Falle als die dichtesten. Das makroskopische Erscheinungsbild geht insofern mit der mikroskopischen Struktur tendenziell einher.

4 Radikalische Polymerisation der Dendrimer-Monomere

Im weiteren Verlauf der Arbeiten wurden die bisher synthetisierten und eingehend charakterisierten Dendrimer-Monomere, mittels radikalischer Polymerisation, sowohl homo- als auch copolymerisiert. In allen Fällen fanden hierbei Azoisobutyronitril (AIBN) als Initiator und Dimethylformamid (DMF) als Lösungsmittel Verwendung. Die so gewonnenen Polymere wurden mittels verschiedener physikalischer Meßmethoden eingehend charakterisiert und in ihren Eigenschaften verglichen.

4.1 Polymere aus den 11-Aminoundecansäure enthaltenden Dendrimer-Monomeren

4.1.1 Homopolymere

Zur Homopolymerisation der in Kapitel 3.1 beschriebenen Monomere 1., 2. und 3. Generation, wurden diese 36 h lang in Dimethylformamid bei 60°C, unter Zusatz von 2 Mol-% AIBN, umgesetzt. (Abbildung 4-1) Auf die Gegenwart eines Reglers wurde während der Reaktion verzichtet.

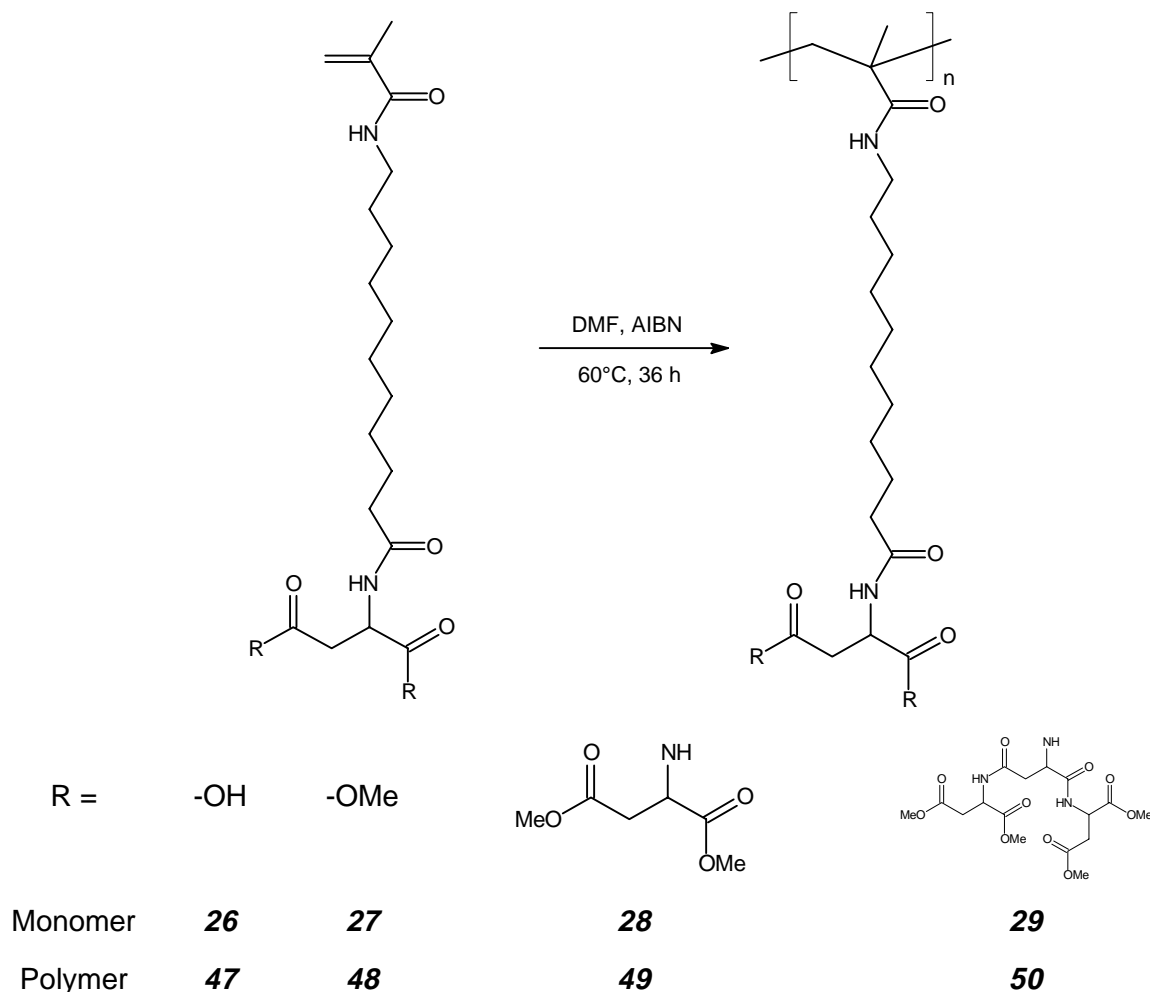


Abbildung 4-1: Homopolymerisation der 11-Aminoundecansäure enthaltenden Dendrimer-Monomere.

Die auf diese Weise gewonnenen Homopolymere der Dendrimeren zeichnen sich durch eine Vielzahl funktioneller Ester- bzw. Säureendgruppen aus. Charakteristische Merkmale der Polymeren sind dabei die an der Hauptkette befindlichen polaren Amidgruppen, lange unpolare Seitenketten-Spacer und die polaren hydrophilen Asparaginsäureeinheiten am Ende der Seitenketten.

Die Charakterisierung der verschiedenen Homopolymere erfolgte eingehend mittels verschiedener Analysemethoden, wie nachfolgend ausführlich beschrieben.

NMR-Spektroskopie

Für die verschiedenen Homopolymere exemplarisch ist ein ^1H -NMR-Spektrum des Homopolymers **49** der 2. Generation in Abbildung 4-2 wiedergegeben.

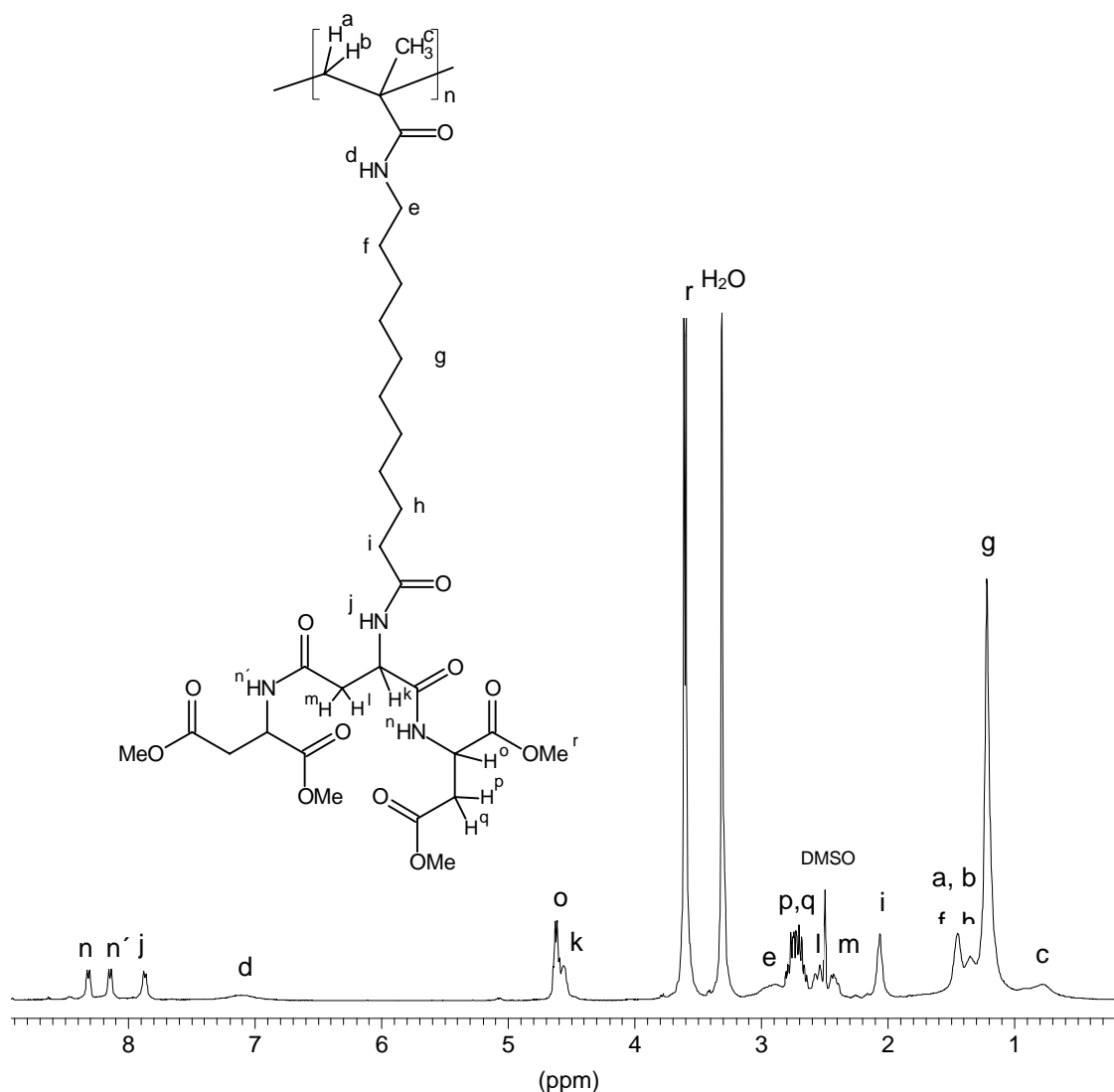


Abbildung 4-2: ^1H -NMR-Spektrum des Homopolymers **49** (DMSO-d_6 , 400 MHz).

Die in der Nähe und in der Hauptkette selbst befindlichen Protonen weisen stark verbreiterte Signale auf, was -wie allgemein bei Polymeren- einerseits auf die Uneinheitlichkeit der Polymerkette, andererseits auf die starken magnetischen Wechselwirkungen der verschie-

denen Kerne zurückzuführen ist.²²⁹ Wie für Polymethacrylate üblich, liegen die Signale für H^a , H^b und H^c im Bereich von 1.2 bis 1.5 ppm und 0.5 bis 0.9 ppm. Ein stark verbreitertes Signal ergibt weiterhin das der Methacrylgruppe benachbarte Amidproton H^d bei ca. 7.1 ppm, das ebenso unter dem Einfluß der uneinheitlichen Hauptkette steht. Dies gilt ebenfalls für die der Amidgruppe benachbarten Methylenprotonen H^e , die aufgrund der durch die Polymerisation geänderten Umgebung (Verlust der Doppelbindung) eine Verschiebung von 3.08 ppm zu tieferem Feld bei ca. 2.90 ppm erfahren.

Die von der Polymerkette weiter entfernten Protonen zeigen den Monomeren analoge Kopplungsmuster. So liefert H^i als letztes Methylenproton des Spacers ein Triplett und die durch die Methylen- und Methinprotonen der Asparaginsäure gebildeten ABX-Systeme sind deutlich an ihren Kopplungsmustern zu erkennen. Im Gegensatz zu Amidproton H^d sind die Amidprotonen der Asparaginsäure als scharfe Dubletts im Bereich von 7.8 bis 8.4 ppm zu lokalisieren.

Für die anderen Homopolymere ergeben sich analoge Spektren. Allen Spektren gemein ist weiterhin der Hinweis auf das Vorliegen ataktischer Polymere.

Molekulargewichtsbestimmung

Die Molekulargewichte der Homopolymere wurden mittels Größenausschlußchromatographie (SEC/GPC) bestimmt. Als polymerer Standard diente Polystyrol und als Eluent DMF. Die Molekulargewichte und Molekulargewichtsverteilungen sind Tabelle 4-1 zu entnehmen.

Polymer	M_n	M_w	$D = M_w / M_n$
47	170000	270000	1.6
48	140000	230000	1.6
49	78000	140000	1.8
50	16000	43000	2.7

Tabelle 4-1: Mittels GPC ermittelte Molekulargewichte der 11-Aminoundecansäure enthaltenden Dendrimer-Polymere (Eluent DMF, Standard Polystyrol).

Bei Betrachten der Tabelle nehmen augenscheinlich die Molekulargewichte mit zunehmender Generation ab. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß die Dendrimere aufgrund ihrer Topologie bei der GPC-Analyse niedrigere Molekulargewichte vortäuschen, als sie realiter besitzen. Dieser Effekt ist von mehreren Arbeitsgruppen bereits eingehend diskutiert worden.

An dieser Stelle ist jedoch darauf zu verweisen, daß das Homopolymer **50** der 3. Generation auf jeden Fall einen niedrigeren Polymerisationsgrad hat als die anderen drei Polymere. Dies ist ebenfalls aus dem 1H -NMR-Spektrum zu ersehen, das von **50** aufgenommen

wurde. In ihm ist bei 1.03 ppm das Signal der Methylgruppen der Isobutyronitril-Endgruppen zu erkennen. Aus dem Vergleich der Integrale im Spektrum ergeben sich durchschnittlich 19 Wiederholungseinheiten, woraus sich ein Molekulargewicht von 23000 ermitteln lässt. Das so bestimmte Molekulargewicht kongruiert erstaunlich gut mit den mittels GPC in DMF ermittelten Werten. Für die höheren polymeren Dendrimere stellt damit die Größenausschlusschromatographie eine gute Methode zur Bestimmung der Molekulargewichte dar. Für die restlichen Polymere sollte man, aus den mittels GPC erhaltenen Werten, zumindest die Größenordnung recht gut abschätzen können.

Geht man vom Zahlenmittel als Ausgangswert aus, so ergeben sich Polymerisationsgrade von ca. 440 (Polymer **47**), 340 (Polymer **48**) und 120 (Polymer **49**). Die Polymolekularität der Homopolymere ist als sehr zufriedenstellend zu bezeichnen, was das Vorgehen bezüglich der Polymerisationsbedingungen (Polymerisation ohne Regler) im nachhinein rechtfertigt.

Weitere Eigenschaften der in diesem Kapitel vorgestellten Homopolymere werden vergleichend, mit den noch zu beschreibenden, in Kapitel 4.4 dargestellt.

4.1.2 Copolymere

Aus den Monomeren und anderen Comonomeren sind bereits in einer früheren Arbeit Copolymere synthetisiert und beschrieben worden. Dieses Feld, das eine schier unendliche Fülle neuer Polymere bereithält, ist nur um ein neues Copolymer erweitert worden. Dessen Synthese hat seinen Hintergrund in der potentiellen Anwendung der vorgestellten Verbindungen als polymere Träger von Wirkstoffen.

N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure (**26**) und Dodecylmethacrylamid (**51**) wurden im Verhältnis 1:1 copolymerisiert. (Abbildung 4-3)

Durch den Einsatz des Dodecylmethacrylamides (**51**) wurde ein Polymer mit erhöhter Lipophilie erhalten, im Vergleich zum Homopolymer aus N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure (**47**). Dies lieferte ein Polymer mit sowohl hydrophilen als auch lipophilen Anteilen, das darüber hinaus auch für polymeranaloge Umsetzungen geeignet ist. Das Einbauverhältnis von **51** zu **26**, das mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt wurde, liegt bei 1:1.5. Hierbei dienten die zur Carboxylgruppe der Fettsäure α -ständigen Methylenprotonen von **26** und die endständigen Methylprotonen der aliphatischen Kette von **51** als Referenzsignale.

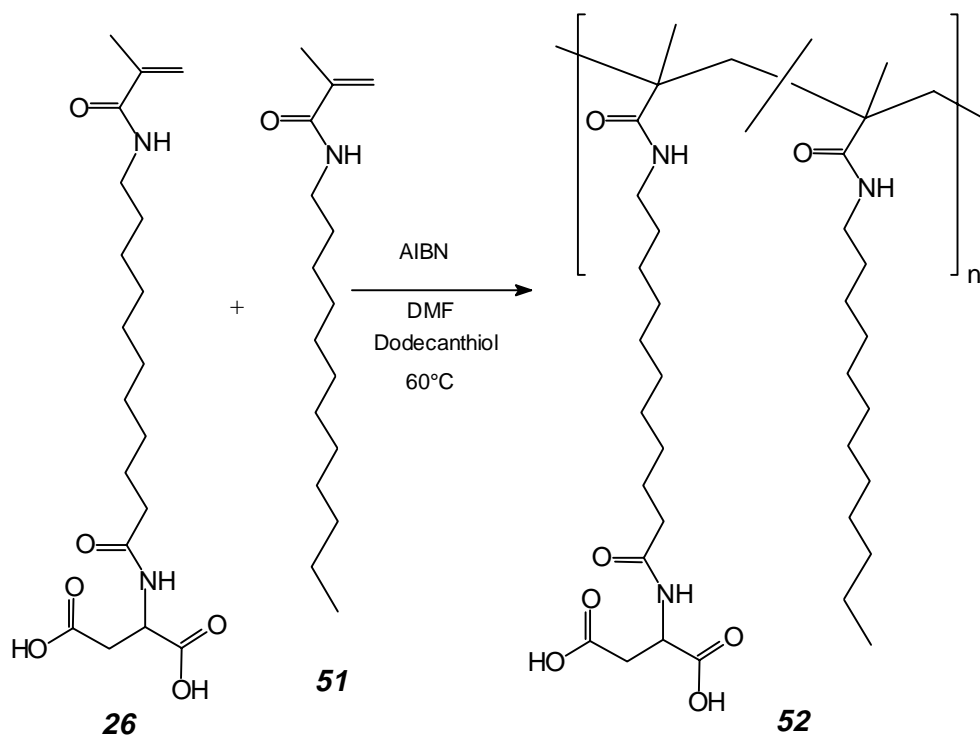


Abbildung 4-3: Polymerisation zum lipophileren Copolymer **52**.

Aufgrund der lipophilen Eigenschaften mit freier Carbonsäureendgruppe, ist diese Verbindungsklasse potentiell als polymerer Träger für biologisch aktive Wirkstoffe geeignet. Dieses Prinzip ist bereits erfolgreich angewendet worden, indem das proteinogene Neocarzinostatin (NCS) an ein lipophiles Styrol-/Maleinsäureanhydrid-Copolymer (SMA) kondensiert wurde. Dies unter dem Begriff SMANCS veröffentlichte Kondensat^{230,231} ist aufgrund der Lipophilie des Copolymeren in Lipiodol, einem lipophilen Kontrastmittel, löslich und kann einer gezielten Applikation zugeführt werden, wie beispielsweise einer Anreicherung in der Leber, in der der Wirkstoff enzymatisch gespalten wird und direkt am gewünschten Ort wirken kann.²³²

Dementsprechend wurden Versuche zur polymeranalogen Anbindung eines Antrachinonderivates unternommen, wie sie in ähnlicher Form bereits klinisch als Anticytostatika getestet wurden.^{233,234} Alle diesbezüglich unternommenen Versuche erwiesen sich jedoch als unfruchtbar, da die Produkte im Anschluß an die Reaktion nicht mittels Fällung in fester Form zu isolieren waren. Nur nach Abdampfen des Lösungsmittel im Vakuum konnte ein Präzipitat erhalten werden, das aber der Aufarbeitung gemäß zu unspezifisch (nicht umgesetzter Wirkstoff) war, als daß entsprechende Tests von aussagekräftiger Bedeutung sein könnten. So wurde aufgrund der hohen carcinogenen Potenz des Wirkstoffes für gesunde Zellen auf weitere Versuche verzichtet.

4.2 Polymere aus Dendrimer-Monomeren mit Methacrylharnstoff-Kopfgruppen

Im Gegensatz zu den Dendrimer-Monomeren aus 11-Aminoundecansäure stellen die Monomere mit der Methacrylharnstoff-Kopfgruppe Monomere dar, die keinen ausgeprägten Spacer besitzen. Bei den Polymerisationen stellte sich so vorab die Frage, inwieweit die höheren Dendrimere aufgrund ihres sterischen Anspruches noch zur Homopolymerisation befähigt sind (vgl. 3.2). Zusätzlich könnten die Dendrimergruppen aufgrund ihrer unmittelbaren Nachbarschaft zur Methacrylgruppe mittels ihrer Größe, Chiralität und/oder großen Anzahl -zu Wasserstoffbrückenbindungen befähigten- funktionellen Gruppen, einen Einfluß auf die Primär- und Sekundärstruktur der resultierenden Polymere haben. Um diesen Fragestellungen nachzugehen, wurden Homo- und Copolymerisationen mit den vorliegenden Monomeren durchgeführt.

4.2.1 Homopolymere

Die Methacrylharnstoff-Monomere wurden, wie die zuvor beschriebenen *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure-Dendrimere, in DMF bei einer Temperatur von 60°C, unter Zusatz von AIBN als Initiator, homopolymerisiert. Auch hier wurde auf den Zusatz eines Reglers verzichtet. Eine Übersicht über die synthetisierten Homopolymere gibt Abbildung 4-4.

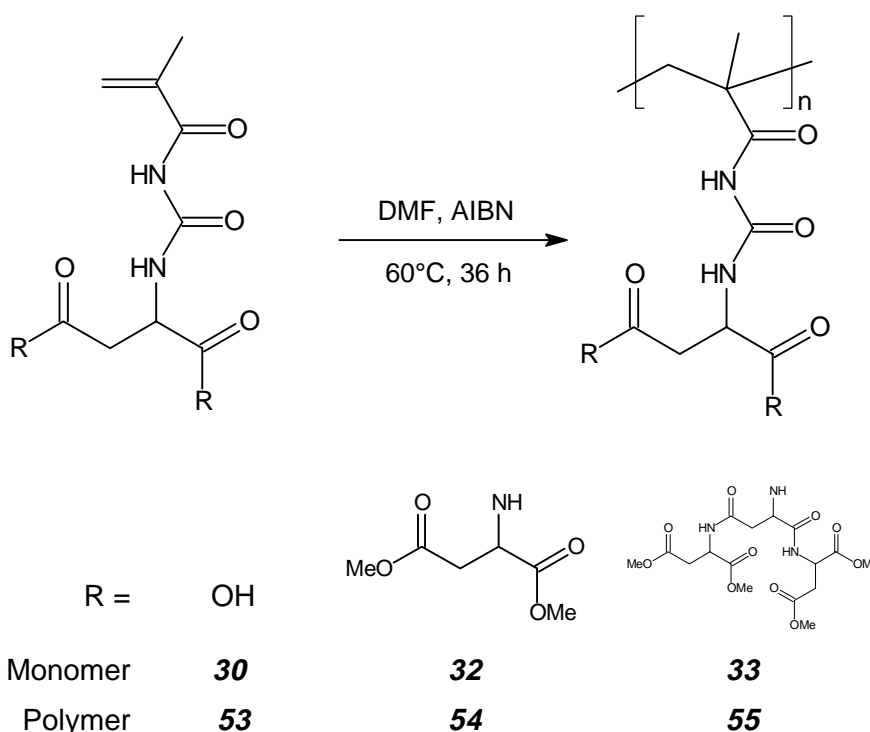


Abbildung 4-4: Homopolymerisation der Methacrylharnstoff enthaltenden Dendrimer-Monomere

NMR-Spektroskopie

Die Homopolymere wurden mittels der ^1H -NMR-Spektroskopie eingehend untersucht. Aus den NMR-Spektren läßt sich ein unterschiedliches Polymersiationsverhalten der verschiedenen Monomere beobachten.

Für das Homopolymer **30** der ersten Generation läßt sich ersehen, daß während der Polymerisation keine bevorzugte Konfiguration gebildet wird. Es zeigt sich das typische Signalmuster für ataktische Polymethacrylate. Anders verhält es sich mit dem Homopolymeren der zweiten Generation. Die Signale des kernmagnetischen Spektrums deuten auf ein überwiegend syndiotaktisches Polymer hin: bei 1.23 ppm findet sich ein Singulett für die CH_3 -Gruppen der Hauptkette. Ein sehr viel kleineres Signal für diese Methylgruppe erscheint bei 0.95 ppm und deutet auf wenige syndiotaktische Bereiche hin. Das Signal für die Methylenprotonen der Hauptkette erscheint bei 2.65 ppm.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Erwartungen, die aufgrund der Monomerstruktur gegeben sind. Im Vergleich zu den in Kapitel 3.1 behandelten Monomeren ist der Abstand zwischen polymerisierbarer Methacrylgruppe und Asparaginsäuresystem stark verkürzt, so daß die sterischen Anforderungen sich direkt auf die Methacrylgruppe, und damit in der Polymerisation, stärker auswirken können. Das Methacrylharnstoffderivat der ersten Generation **30** ist sterisch nicht anspruchsvoll. Sowohl isotaktische als auch syndiotaktische Anordnungen sollten daher in gleichem Maße auftreten. Bei dem Monomeren der zweiten Generation liegen die Verhältnisse jedoch anders. Hier sollte es aufgrund der sterisch anspruchsvolleren Seitengruppen energetisch günstiger sein, wenn die großen Reste innerhalb einer betrachteten Tetrade auf entgegengesetzten Seiten liegen, um so eine möglichst geringe Van-der-Waals Wechselwirkung zu besitzen. Diese Verhältnisse soll Abbildung 4-5 verdeutlichen.

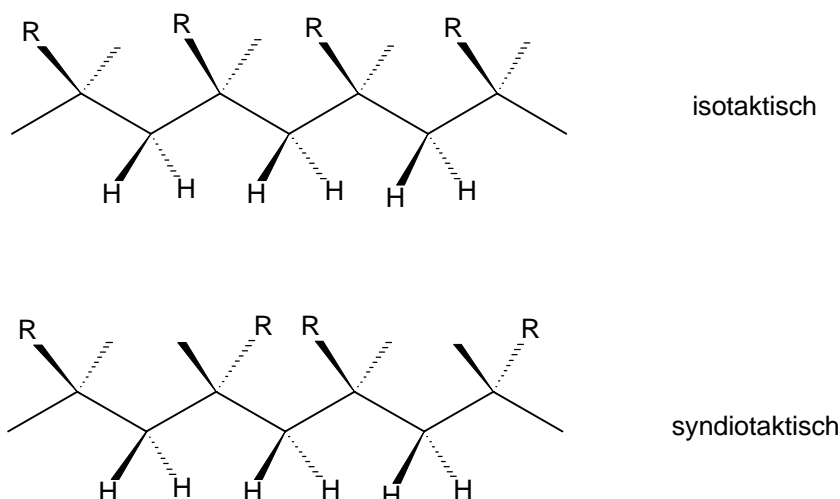


Abbildung 4-5: Tetrade mit isotaktischer und syndiotaktischer Anordnung. Der Rest R stellt eine sterisch anspruchsvolle Moleküleinheit, in diesem Falle die Dendrimeräste dar.

Das Oligomer des Dendrimeren der dritten Generation ist ebenfalls syndiotaktischer Natur. Das Signal für die Methylgruppe der Hauptkette liegt in Form eines Singulets bei 1.17 ppm. Die Singulett für die Methylenprotonen liegt im Bereich der AB-Teile der Asparaginsäure bei 2.73 ppm. Das Singulett ist im Vergleich zum Spektrum des Monomeren zu erkennen (Pfeil im vergrößerten Ausschnitt von Abbildung 4-6).

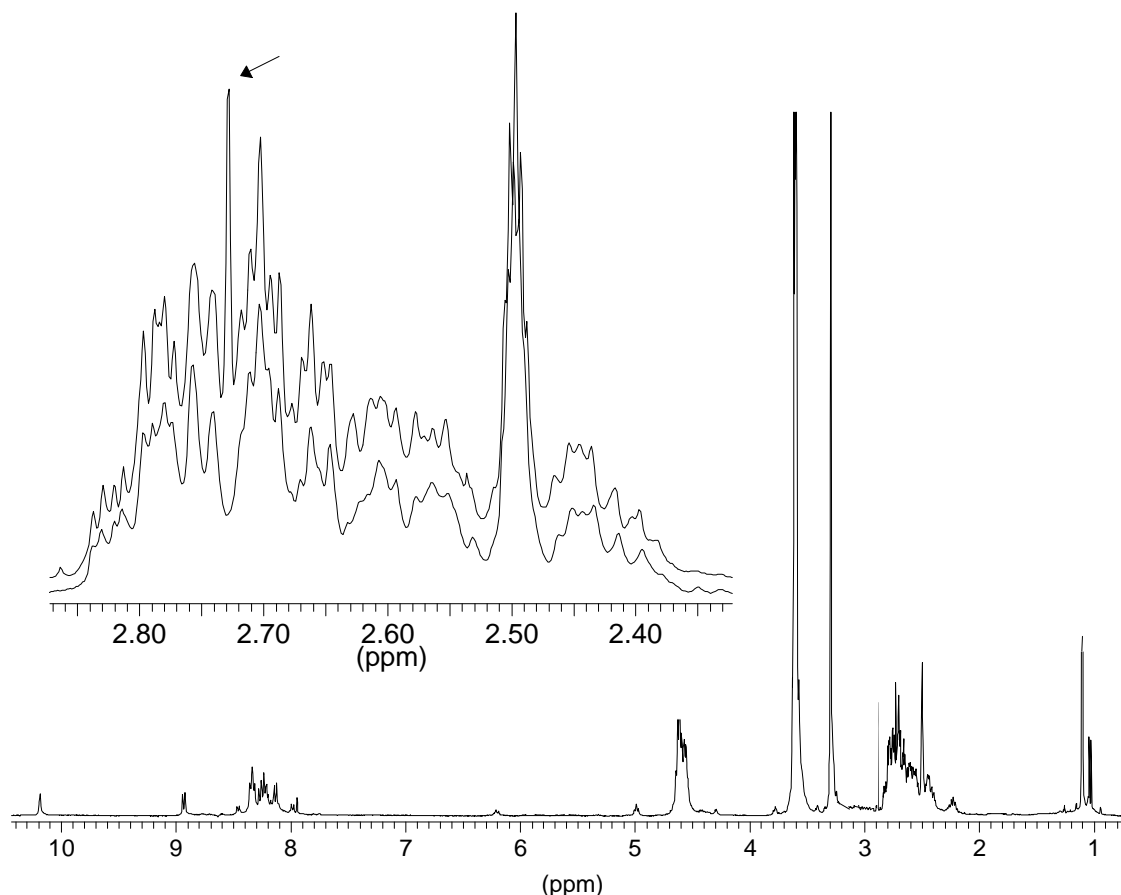


Abbildung 4-6: ¹H-NMR-Spektrum des Oligomeren **55**. Der vergrößerte Ausschnitt umfaßt die AB-Teile der ABX-Systeme der Asparaginsäureeinheiten, wobei der obere Teil des Ausschnittes der des Oligomeren ist und der untere der des Monomeren.

Molekulargewichtsbestimmung

Die Polymerisationsversuche des Monomeren der dritten Generation ergaben ein Oligomeres, was mittels einer Endgruppenanalyse aus dem NMR-Spektrum bestimmt wurde. Der Vergleich der Integrale der Isobutyronitrilprotonen mit den Methinprotonen und Methylesterprotonen weist auf eine oligomere Einheit mit durchschnittlich sieben Wiederholungseinheiten hin. Das Zahlenmittel der Molekulargewichte beträgt damit ca. 7500. Die Auswirkung eines verkürzten Spacers im Vergleich zu Monomer **29** treten hier deutlich zutage: aus Monomer **29** ergibt sich ein Oligomer mit durchschnittlich 19 Wiederholungseinheiten, während die sterische Hinderung für Monomer **33** ein Oligomer mit durchschnittlich nur sieben Monomereinheiten liefert.

4.2.2 Copolymere

In orientierenden Versuchen wurde das Copolymerisationsverhalten der Monomere **30** und **32** untersucht. Hierzu wurden die beiden Monomere jeweils mit einem aromatischen Methacrylsäurederivat zur Reaktion gebracht.

Der N-Methacryloyl-N'-succinyl-harnstoff (**30**) wurde mit Phenylmethacrylamid (**56**) in einem molaren Verhältnis von 1:1 copolymerisiert. Die Polymerisation wurde wiederum in DMF unter Einsatz von AIBN als Initiator durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug 36 h. Das resultierende Copolymer zeigt eine ataktische Konformation mit einem Einbauverhältnis Harnstoffderivat zu Phenylmethacrylamid von 1:2. (Abbildung 4-7)

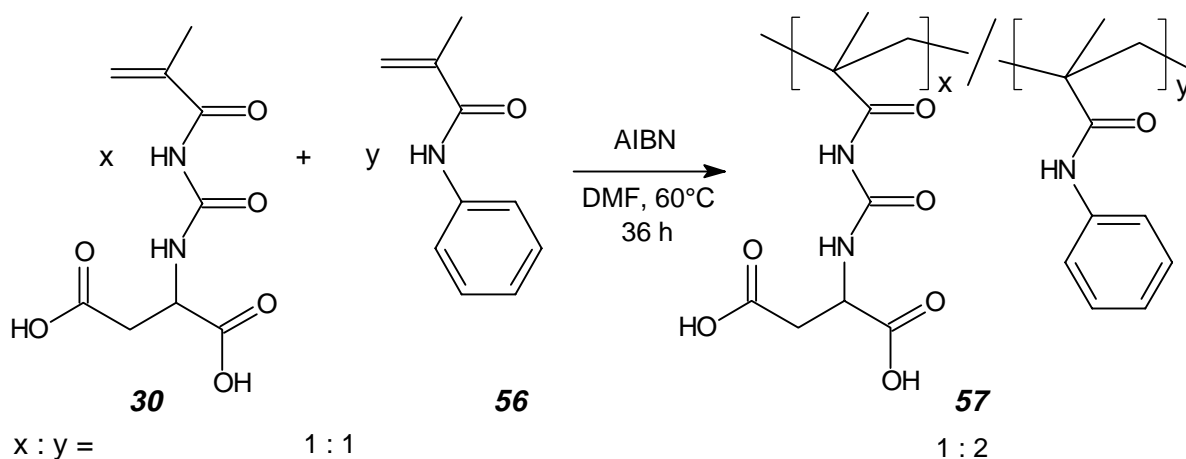


Abbildung 4-7: Copolymerisation des Monomeren **30** mit Phenylmethacrylamid (**56**).

Das Einbauverhältnis wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie über die Integralverhältnisse bestimmt. Als Referenzsignale dienen die Methinprotonen der Asparaginsäure und die aromatischen Protonen des Phenylmethacrylamides. Die Signale der Amidprotonen konnten nicht genutzt werden, da die Signale für das Proton der Asparaginsäure und das des Anilins im gleichen Bereich zu finden sind.

Ob die Tendenz zum erhöhten Einbau des Phenylmethacrylamid auf sterische Faktoren zurückzuführen ist, ist fraglich. Anders liegen die Verhältnisse für die Copolymerisation des Dendrimeren der zweiten Generation. Bei der Copolymerisation mit Phenylmethacrylat (**58**) im Verhältnis Dendrimer/Phenylmethacrylat 1:5, ergibt sich ein Copolymer (**59**) mit einem Einbauverhältnis 1:21. (Abbildung 4-8) Im Copolymer ist der eingebaute Anteil an Phenylmethacrylat viermal höher als es von den eingesetzten Stoffmengen her zu erwarten ist. Hier wird wiederum die sterische Wirkung deutlich, wie sie für die Homopolymerisation zu finden ist. Bei der Homopolymerisation wird den sterischen Wechselwirkungen durch den Aufbau eines vorwiegend syndiotaktischen Homopolymeren Rechnung getragen, bei der Copolymerisation durch den bevorzugten Einbau des sterisch weniger anspruchsvollen Monomeren.

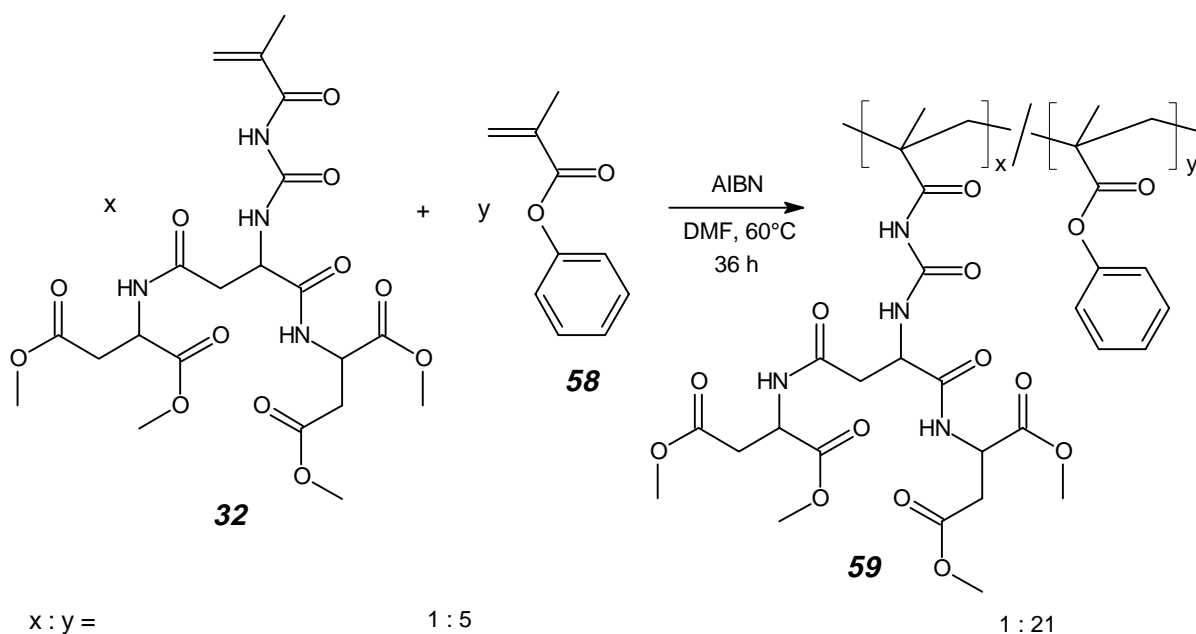


Abbildung 4-8: Copolymerisation des Monomeren **32** der zweiten Generation mit Phenylmethacrylat (**58**).

Die über die Gelpermeationschromatographie ermittelten Molekulargewichte des Copolymeren **59** ergeben im Zahlenmittel $M_n=5600$ und im Gewichtsmittel $M_w=22000$, bei einer Polydispersität $D=3.9$.

4.3 Polymere aus den *p*-Carboxystyrol enthaltenden Dendrimer-Monomeren

Während die bisher beschriebenen Polymere aus Methacrylsäurederivaten synthetisiert wurden, stellen die im folgenden beschriebenen Polymere Polystyrolerivate dar. Dies bringt unter anderem eine veränderte Polarität der Hauptkette und der unmittelbaren Umgebung der Hauptkette mit sich. Es handelt sich um rein lipophile Bereiche, gegenüber den Polymethacrylsäurederivaten, in denen hydrophile Gebiete in Form der Amidgruppe an der Hauptkette angesiedelt sind. Je nach Größe des angebundenen Dendrimerastes werden Polymere erhalten, deren lipophiler Kern mehr oder weniger durch die polaren, hydrophilen Asparaginsäurekondensate abgeschirmt ist.

4.3.1 Homopolymere

Wie schon bei den zuvor beschriebenen Polymerisationen wurde auch in diesen Fällen die Homopolymerisation in DMF unter Verwendung von AIBN als Radikalinitiator durchgeführt. Die Polymerisation erfolgte bei 60°C ohne Zusatz eines Reglers. Die Polymerisationsreaktionen mit den daraus resultierenden Polymeren sind in Abbildung 4-9 dargestellt.

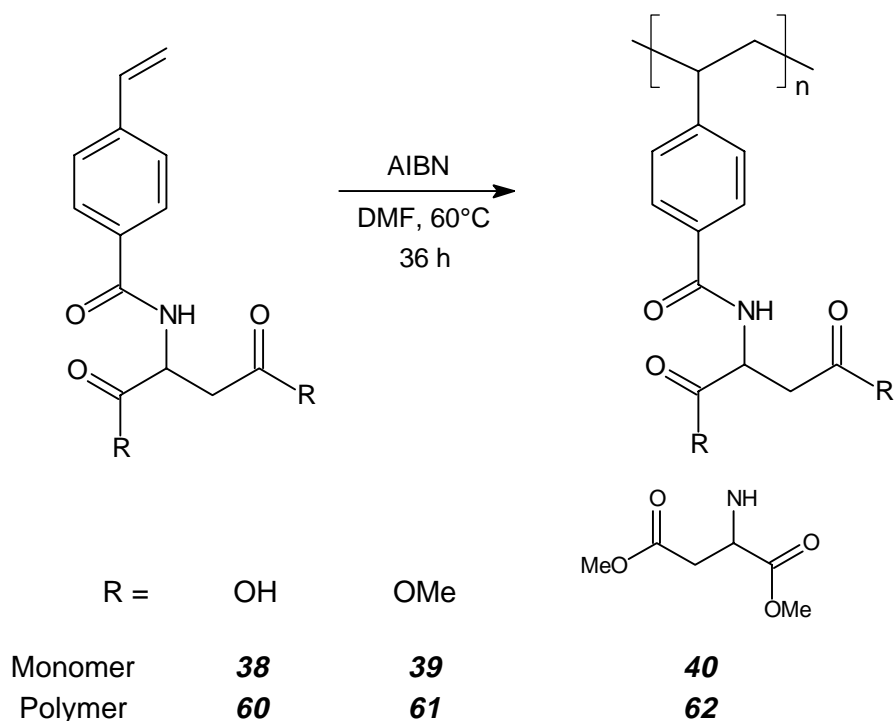


Abbildung 4-9: Homopolymerisation der Asparaginsäuredendrimere mit *p*-Carboxystyrol als Kopfgruppe.

Die Polymerisationen verliefen problemlos in guten Ausbeuten (70-90% d. Th.). Zur Präzipitierung der Polymere mit Esterendgruppen lassen sich niedere monofunktionelle Alkohole einsetzen. Polymer **60** mit Carbonsäureendgruppen hingegen ist in solchen löslich, weshalb auf unpolare Fällungsmittel (Dichlormethan, Diethylether) zurückgegriffen werden mußte. Wiederum gut in Methanol zu fällen sind die Polymere der beiden Phenylalanin bzw. Cystein enthaltenden Carboxystyrolmonomere, deren Polymerisationen Abbildung 4-10 zeigt.

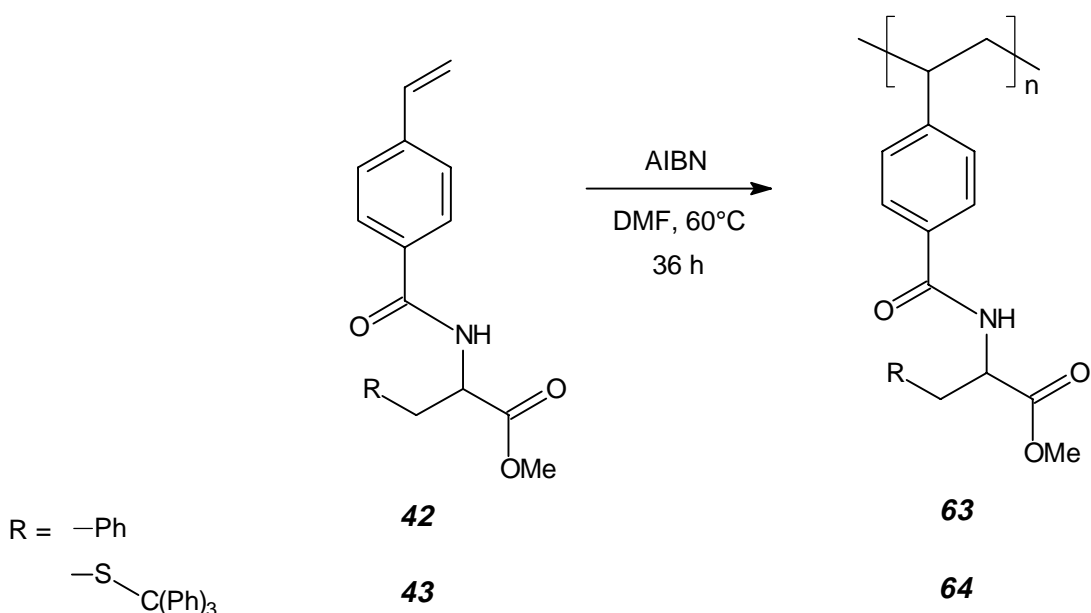


Abbildung 4-10: Homopolymerisation der Carboxystyrolerivate des Phenylalanin- und S-Tritylcystein-methylester.

UV-Spektroskopie

Der Verlauf der Polymerisation der Asparaginsäurederivate des *p*-Carboxystyrols lässt sich sehr gut anhand der Verschiebung des Absorptionsmaximums der Aromaten verfolgen.

Die Monomere **39** und **40**, sowie die entsprechenden Polymere **61** und **62** wurden in stark verdünnten Tetrahydrofuranlösungen im Bereich von 200-370 nm bei Raumtemperatur vermessen. Den vergleichenden Überblick der einzelnen Spektren mit ihren Absorptionsbanden gibt Abbildung 4-11. Die Absorptionsmaxima der Monomere in diesem Bereich durch die *K*-Bande liegen bei 268 nm, während die der Polymeren bei 244 nm liegen. Die Verschiebung des Maximums zu kürzeren Wellenlängen ist durch den Wegfall der chromophoren Vinylgruppe bedingt. Die *B*-Bande erfährt eine Verschiebung von 298 nm im Monomeren, zu 273 nm im Polymeren und ist dort als solche nur noch schwach zu erkennen, da sie in den Anstieg des Maximums bei 244 nm hineinreicht.

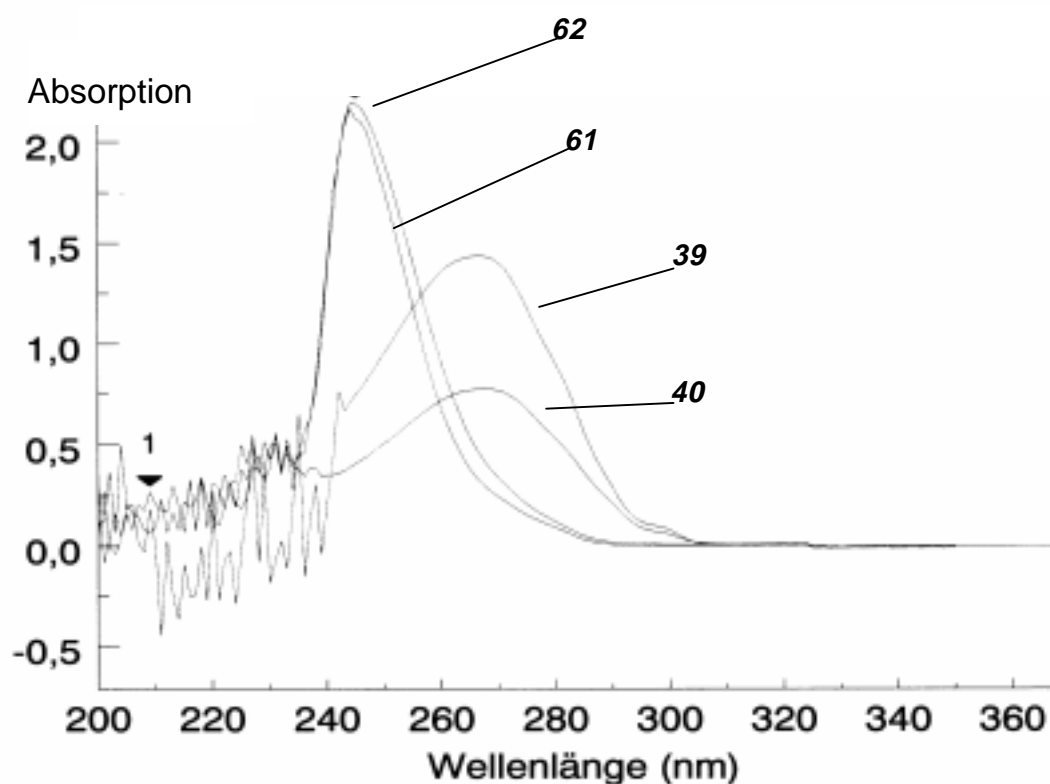


Abbildung 4-11: UV-Spektren der Monomere **39**, **40** und Homopolymere **61**, **62**.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren der Polymere verfügen prinzipiell über ein ähnliches Aussehen. Die Signale sind verbreitert, was auch für die Esterendgruppen gilt. Hier unterscheiden sich die Polycarboxystyroidendrimere von den bisher besprochenen Polymethacrylsäuredendrimeren.

Durch die Polymerisation und dem damit verbundenen Wegfall der Vinylgruppe erfahren die aromatischen Protonen eine Hochfeldverschiebung. Die der Hauptkette benachbarten Protonen verschieben sich um ca. $\Delta\delta=1.2$ ppm und die der Carboxylgruppe benachbarten um ca. $\Delta\delta=0.4$ ppm. Die Protonen der Asparaginsäureeinheiten verschieben sich nicht.

Die Struktur der Signale der Hauptkettenprotonen zwischen 1.1 und 2.1 ppm legt das Vorliegen ataktischer Polymere nahe. Auch das Polymer der zweiten Generation ergibt im Gegensatz zum entsprechenden syndiotaktischen Harnstoffpolymer ein ataktisches Polymer. Hierbei kommen zwei Faktoren zum Tragen: einerseits ist der Abstand zwischen der polymerisierbaren Doppelbindung und der sterisch anspruchsvollen Dendrimereinheit verlängert, andererseits stellen Styrolerivate durch den aromatischen Ring bereits sterisch anspruchsvollere Gruppen dar, so daß die Größe der Dendrimereinheit nicht in dem Maße ins Gewicht fällt.

Molekulargewichtsbestimmung

Eine Bestimmung der Molekulargewichte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie war in keinem Fall möglich, da die Signale der Methylgruppen des AIBN nicht erkennbar waren. Dies weist schon auf Polymere hin, die außerhalb des Oligomerenbereiches liegen. Wie in den vorherigen Fällen wurde auf die Bestimmung mittels GPC zurückgegriffen. Als polymerer Standard diente wie zuvor Polystyrol und als Eluent DMF. Die Molekulargewichte und Molekulargewichtsverteilungen sind in Tabelle 4-2 aufgeführt.

Polymer	M_n	M_w	$D = M_w / M_n$
60	> 52000	> 650000	außerhalb Eichkurve
61	50000	150000	3.0
62	74000	300000	4.0
63	90000	220000	2.4
64	6480 [#]	237000 [#]	3.5 [#]

[#] Eluent THF

Tabelle 4-2: Molekulargewichte der Polycarboxystyroidendrimere.

Auffällig ist die vergleichsweise hohe Polydispersität der Polymere. Für Polymer **60** konnten letztendlich keine spezifischen Werte erhalten werden, da die Messergebnisse außerhalb der Eichkurve lagen.

Geht man davon aus, daß die relativ ermittelten Werte ähnlich gute Übereinstimmung mit den unbekanntem absoluten Werten haben, wie dies für die Polymere der N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure-Dendrimere gezeigt werden konnte, ergeben sich für die vom zahlenmittleren Molekulargewicht ausgehend Polymerisationsgrade zwischen 135 und 290.

4.3.2 Copolymere

Die Aminosäurekondensate des Carboxystyrol stellen, wie Carboxystyrol, selbst letztendlich Derivate des Styrols dar. Um einen Eindruck davon zu bekommen, wie sie sich während der Polymerisation im Vergleich zu Styrol verhalten, wurden die Aminosäurederivate mit Styrol zur Copolymerisation gebracht.

Die Reaktionsbedingungen wurden dabei so gewählt, daß die jeweiligen Comonomere mit Styrol im Verhältnis 1:1 in DMF umgesetzt wurden. (Abbildung 4-12) Zum Radikalstart wurde AIBN eingesetzt und die im verschlossenen Reaktionsgefäß bei 60°C durchgeführte Reaktion wurde nach 22 h durch tropfenweises Überführen der Reaktionslösung in ein geeignetes Fällungsmittel abgebrochen.

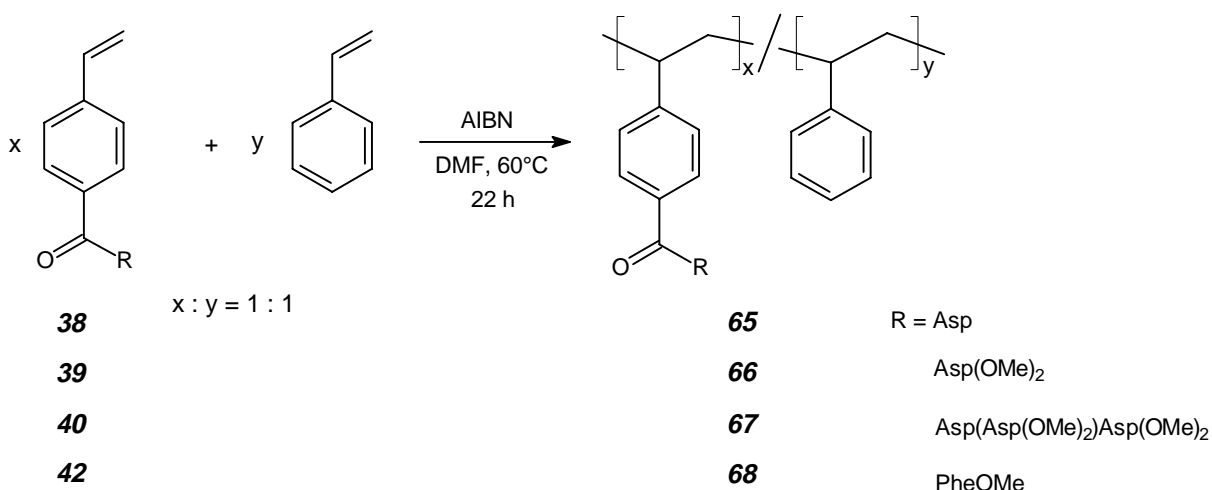


Abbildung 4-12: Copolymerisation der *p*-Carboxystyrolerivate mit Styrol im Verhältnis 1:1.

Mittels anschließender ¹H-NMR-analytischer und elementaranalytischer Untersuchungen konnte das Einbauverhältnis von *p*-Carboxystyrolerivat zu Styrol ermittelt werden. Bei der Ermittlung der Einbauverhältnisse mittels ¹H-NMR dienten einerseits die Methin- und Methylsterprotonen der Aminosäureeinheiten und andererseits die aromatischen Protonen des Styrols als Referenzsignale. Die gefundenen Verhältnisse sind Tabelle 4-3 zu entnehmen.

Copolymer	65	66	67	68
Einbauverhältnis	1 : 0.96	1 : 0.73	1 : 1.10	1 : 0.82

Tabelle 4-3: Einbauverhältnisse der verschiedenen Dendrimer/Styrol-Copolymere

Die Elementaranalysen untermauern die gefundenen Verhältnisse, wobei hier die Verhältnisse des Stickstoffanteils zu dem des Wasserstoffes in Relation gesetzt wurden.

Interessanterweise werden die Monomere **39** und **42** in den Copolymeren gegenüber dem Styrol bevorzugt eingebaut. Dies sind genau die beiden Monomere für die mittels Röntgenstrukturanalyse Wasserstoffbrückenbindungen gefunden werden konnten. Der bevorzugte Einbau könnte somit durch einen gewissen Anteil an vororganisierten Monomeren in Lösung zustandekommen, die damit durch die Aggregation untereinander eher polymerisieren als Styrol.

In Copolymer **67** liegt hingegen ein leicht erhöhter Anteil an Styrol vor, was die sterische Hinderung des Monomeren dokumentiert.

Für die Copolymere **66** und **67** wurden exemplarisch Gelpermeationschromatogramme angefertigt. Die Auswertung zeigt, daß die Zahlenmittel der Copolymere $M_n=36000$ und $M_n=68000$ betragen, bei Polydispersitäten von 1.7 und 2.4.

4.4 Vergleich der verschiedenen Homopolymere

Wie bereits erwähnt unterscheiden sich die vorgestellten Dendrimer-Monomere und damit die resultierenden Polymere in ihren polymerisierbaren Kopfgruppen. Die Kopfgruppen besitzen sowohl unterschiedliche Abstände zwischen radikalisch polymerisierbarer Einheit als auch unterschiedliche Polarität. Im folgenden sollen die damit verbundenen Unterschiede in den physikalischen Eigenschaften aufgeführt und diskutiert werden.

4.4.1 Thermisches Verhalten

4.4.1.1 Schmelzverhalten

Ein Kriterium für die Einsatzfähigkeit funktionalisierter Polymere stellt die Formstabilität in den Temperaturbereichen beabsichtigter Anwendungsgebiete dar. Neben den Glasübergängen, die später besprochen werden, sind die Schmelzbereiche der Polymeren (hier Bereiche in denen das Polymer erweicht) ein wichtiges Kriterium für die Einsatzfähigkeit in einer entsprechenden Anwendung.

Wie aus Tabelle 4-4 ersichtlich, erweichen die Dendrimer-Homopolymere der verschiedenen Kopfgruppen mit gleicher Aminosäureseitengruppe in ähnlichen Temperaturbereichen. Demgemäß haben die Aminosäureeinheiten an den Enden der Seitenketten einen größeren Einfluß auf die Lage des Schmelzbereiches als die Hauptketten.

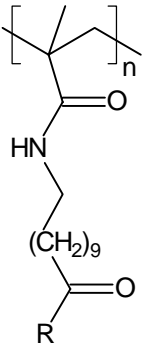
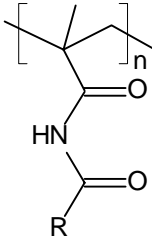
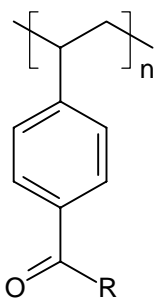
Kopfgruppe \ Ast			
R = Asp	> 220°C	>250°C	> 260°C
R = Asp(OMe) ₂	130-140°C	-	245-260°C
R = Asp(Asp(OMe) ₂) ₂	110-115°C	136-143°C	143-155°C
R = Asp((Asp(OMe) ₂) ₂) ₂	193-200°C	180-193°C	-
R = PheOMe	-	-	178-185°C
R = CysS-TriOMe	-	-	165-190°C

Tabelle 4-4: Schmelzbereiche der Homopolymere mit unterschiedlicher Kopfgruppe.

Wie bei den Monomeren bleibt die Tendenz erhalten, daß von den N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure-Derivaten über die Harnstoffderivate zu den *p*-Carboxystyrolenderivaten hin die Schmelzbereiche steigen. Während jedoch bei den Monomeren mit höherer Generation einer Gruppe der Schmelzpunkt ansteigt, ist bei den Homopolymeren ein gegensätzlicher Verlauf zu beobachten. Die größeren Seitengruppen wirken als interner Weichmacher, der eine mehr oder minder regelmäßige Anordnung der Hauptketten verhindert, was eine höhere Beweglichkeit zur Folge hat. Es darf jedoch bei den Homopolymeren der dritten Generation nicht vergessen werden, daß es sich hierbei um Oligomere handelt, während die der zweiten und ersten Generation polymeren Charakter haben.

Die thermisch belastbarsten Materialien sind die Homopolymere der ersten Generation mit Säureendgruppen. Ihre Schmelzbereiche liegen jeweils um 80-90°C höher als die der restlichen Verbindungen in einer Gruppe. Einzige Ausnahme bildet der Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester]. Auch er hat einen recht hohen Schmelzbereich der in ähnlichen Größenordnungen wie der der Disäure liegt.

4.4.1.2 Temperaturstabilität

Um die extremsten thermischen Bedingungen zu ermitteln unter denen die Polymere zu handhaben sind, wurde ihre Thermostabilität mittels Thermogravimetrie bestimmt. Die Polymere wurden hierzu von 25°C auf 425°C erhitzt, bei einer Heizrate von 10 K/min.

Sämtliche Homopolymere erweisen sich bis zu einer Temperatur von 200°C als stabil. Als erstes zersetzen sich ab dieser Temperatur die Polymere der zweiten und dritten Genera-

tion. So zersetzt sich beispielsweise Homopolymer **49** der zweiten Generation im Bereich von 200-300°C unter einem Masseverlust von 38.98%. Dieser Masseverlust entspricht der Abspaltung des Asparaginsäuregerüsts. Die Polymere der ersten Generation sind mit Temperaturen um ca. 230°C etwas stabiler als die der höheren Generationen. Das freie Carbonsäuregruppen enthaltende Homopolymer **47** erfährt einen Masseverlust von 10.01% im Temperaturbereich 230-270%, der durch eine einfache Decarboxylierung erfolgt sein könnte. Im Bereich von 270-377°C verliert das verbliebene Gerüst wiederum 14.85% an Gewicht, was auf den Abbau der restlichen Asparaginfragmentes hindeutet. Analog den beiden vorherigen Beispielen verhält sich der Diester **48**, der im Bereich von 250-393°C 34.52% seiner Masse verliert. Auch dies entspricht der Abspaltung der Asparaginsäureeinheiten.

Die Homopolymere mit anderen Kopfgruppen verhalten sich ähnlich. Sie sind noch jeweils bis zu ca. 40 K höheren Temperaturen stabil. Die Masseverluste deuten auch hierbei auf zuerst ablaufende Zersetzungen der Asparaginsäureeinheiten hin.

Die vorgestellten Materialien können somit von der Temperaturstabilität her a priori für einen breiten Anwendungsbereich genutzt werden, ohne daß nennenswerte Zersetzungen auftreten.

4.4.1.3 Differenzkalorimetrie (DSC)

Das thermische Verhalten der Polymere bis zu ihrem Schmelzen konnte durch kalorimetrische Messungen verfolgt werden. In den DSC-Messungen wurden die Proben mit einer Heizrate von 20 K/min und einer Abkühlrate von 10 K/min zweimal aufgeheizt bzw. abgekühlt. Auf diese Weise konnten verschiedene Glasübergangstemperaturen für die Polymere ermittelt werden wie sie in Tabelle 4-5 aufgeführt sind.

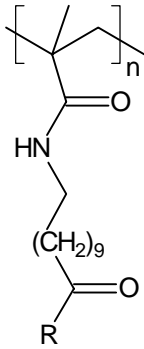
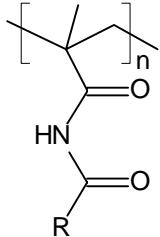
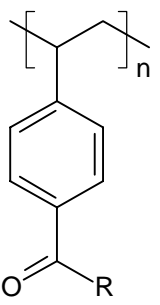
Kopfgruppe Ast			
R = Asp	40.3°C	155.6°C	207.4°C
R = Asp(OMe) ₂	-15.0°C	-	185.4°C
R = Asp(Asp(OMe) ₂) ₂	23.2°C	Zers.	62.6°C

Tabelle 4-5: Glasübergangstemperaturen (T_g) der Homopolymere.

Die Homopolymere mit 11-Aminoundecansäure als Spacer weisen wesentlich niedrigere Glasübergangstemperaturen als die anderen Homopolymere auf. Dies ist bedingt durch die lange aliphatische Kette, die als Weichmacher fungiert. Die Verschiebungen der Glasübergangstemperaturen dieser Derivate sind, je nach Seitenkettenende, auf die unterschiedliche Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen. Die freie Säure hat dadurch bedingt einen höheren Glasübergang als der Diester, und das zwei Amidbindungen mehr enthaltende Homopolymer der zweiten Generation einen höheren als der Diester.

Die Poly-*p*-carboxystyrolerivate haben eine höhere Glasübergangstemperatur als Poly-*p*-carboxystyrol, das einen T_g von 113°C hat.²³⁵ Dies ist auf die sterisch anspruchsvolleren Seitenketten und die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen.

Mit der Variation der Kopfgruppe konnte eine Reihe neuer Homopolymere synthetisiert werden, die sich durch eine große Bandbreite der thermischen Eigenschaften auszeichnen. Durch die Veränderung der Kopfgruppe können so polymere Asparaginsäure-Dendrimere gewonnen werden, deren Materialeigenschaften je nach Wunsch variiert werden können.

4.4.2 Äußeres Erscheinungsbild

Die unterschiedlichen thermischen Eigenschaften der Homopolymere drücken sich auch im äußeren Erscheinungsbild aus. Alle Polymere bilden bei der Fällung weiße, leichte Niederschläge.

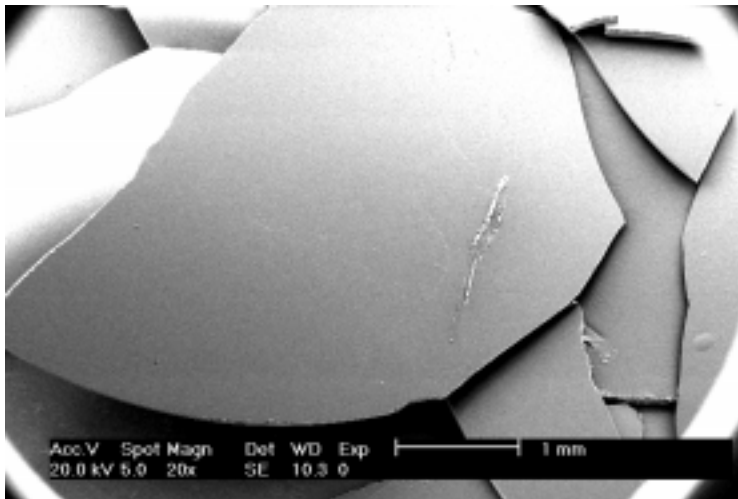
Aus den Niederschlägen konnten Filme/Folien gegossen werden. Hierzu wurden die amorphen Feststoffe in einem flüchtigen Solvens gelöst und die Lösung in ein planes Gefäß überführt. Anschließendes langsames Abdampfen des Lösungsmittels lieferte dann die durchsichtigen, polymeren Filme.

Wenn die amorphen Feststoffe visuell auch ein ähnliches Erscheinungsbild zeigen, so liefern sie doch unterschiedliche Folien bzw. Filme.

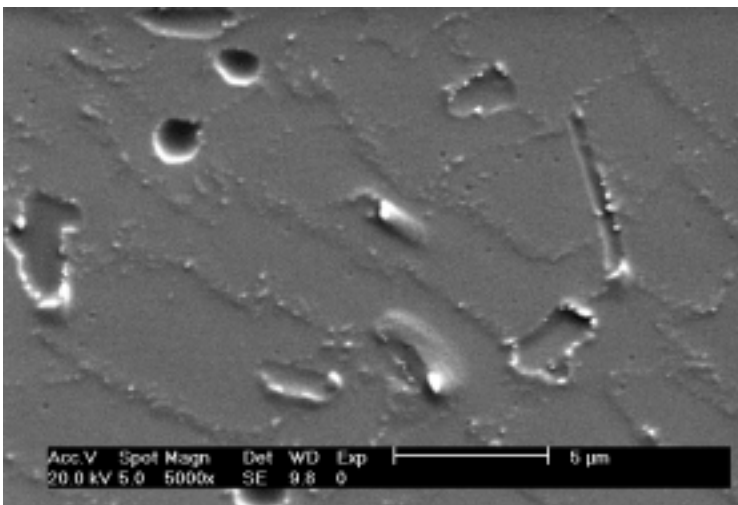
Die Polymere mit dem 11-Aminoundecansäure-Spacer bilden eher feste, glasartige Materialien, die eine starke Tendenz zur Haftung an Glasoberflächen besitzen. Die Harnstoffderivate bilden etwas sprödere Folien. Die Filme beider Polymergruppen sind flexibler als entsprechende Filme der polymeren Carboxystyrolerivate, die äußerst spröde sind.

Eine mittels Sekundärelektronenmikroskopie gewonnene Aufnahme des Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester] (**61**) ist in Abbildung 4-13 zu sehen. Der Film wurde unter normalen Bedingungen gegossen, d.h. nicht in einem Reinraum, worauf die Verunreinigungen auf der Oberfläche zurückzuführen sind. Die Substrukturen die bei dem entsprechenden Kristall des Monomeren **39** zu finden waren, sind hier nicht mehr zu

beobachten. (Vgl. hierzu 3.3) Auch die restlichen Derivate bilden ähnlich spröde Filme, die alle optisch aktiv sind.



a) Bruchstücke des Polymerfilmes in 20-facher Vergrößerung



b) Flächenausschnitte in 5000-facher Vergrößerung

Abbildung 4-13: Sekundärelektronenmikroskopische Aufnahme der spröden Folie des Homopolymeren **61**.

4.4.3 Circular dichroische Messungen

Die in den vorgestellten Arbeiten polymerisierten Dendrimer-Monomere verschiedener Kopfgruppen sind einerseits chiral und andererseits sterisch anspruchsvoll. Im Zusammenhang der Fragestellung, inwieweit diese beiden Faktoren einen Einfluß auf die Polymerisation und letztendlich die Struktur der resultierenden Polymere haben, konnte bisher gezeigt werden, daß die sterisch anspruchsvollen Dendrimere-Monomere mit kurzen Spacern in den höheren Generationen zu vorwiegend ataktischen Homopolymeren führen. (Vgl. 4.2.1)

Weiterhin ist es denkbar, daß Chiralität, Größe und Wasserstoffbrückenbindungen der Monomere zu definierten Überstrukturen der Polymere führen. Vorstellbar sind hier beispielsweise die Bildung helicaler Strukturen. Um die Homopolymere auf diesen Sachverhalt hin zu untersuchen, wurden CD-Spektren ausgewählter Monomere und der entsprechenden Homopolymere aufgenommen.

4.4.3.1 Theoretische Einführung in die Meßmethode^{236,237,238,239}

Fresnelsche Theorie

Linear polarisiertes Licht pflanzt sich geradlinig mit einer Geschwindigkeit c , die abhängig vom durchstrahlten Medium ist, sinusförmig fort. Für den Betrag des elektrischen Feldvektors gilt hierbei:

$$\begin{aligned} |\vec{E}| &= E = E_0 \cdot \cos\left(2\pi\nu t - \frac{2\pi z}{\lambda}\right) \\ &= E_0 \cdot \cos\omega\left(t - \frac{z}{c_0}\right) \end{aligned} \quad (1)$$

mit ν : Frequenz des Lichtstrahls; c_0 : Ausbreitungsgeschwindigkeit des Lichts im Vakuum;

$\lambda = c_0 / \nu =$ seine Wellenlänge; $\omega = 2\pi\nu$. Abbildung 4-14 verdeutlicht die Funktion des elektrischen Vektors ζ in Fortpflanzungsrichtung.

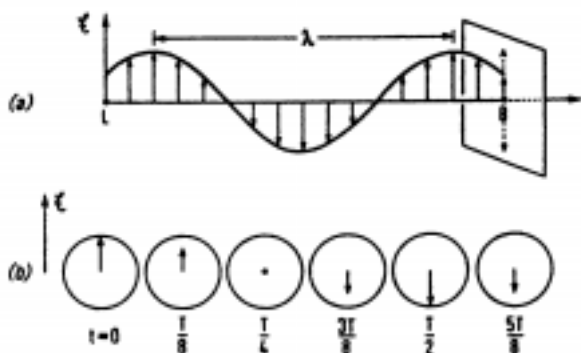


Abbildung 4-14:²³⁶ Elektr. Vektor ζ eines linear polarisierten Lichtstrahls. L bezeichnet die Strahlungsquelle, B den imaginären Beobachter, der gegen den Lichtstrahl blickt.

- Abhängigkeit der elektr. Feldstärke ζ vom Weg zur Zeit t .
- Abhängigkeit der elektr. Feldstärke ζ vom Weg zur Zeit t am Ort des Beobachters. ($T = \lambda/c =$ Periode der Schwingung)

Nach *Fresnel* kann man sich einen linear polarisierten Lichtstrahl als Überlagerung (Summe) zweier circularpolarisierter Lichtstrahlen vorstellen, die beide die gleiche Wellenlänge, jedoch unterschiedlichen Drehsinn besitzen. Die Drehrichtung eines circular polarisierten Lichtstrahls kann dabei einer Schraubenbewegung gemäß rechtsgängig oder linksgängig sein. Abbildung 4-15 zeigt die Schraubenlinie eines rechts circularpolarisierten Lichtstrahls.

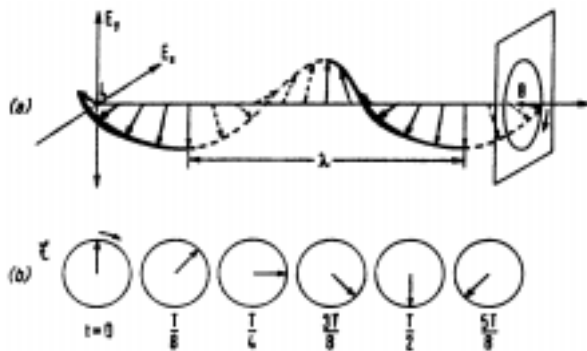


Abbildung 4-15:²³⁶ Elektr. Vektor ζ eines rechts circularpolarisierten Lichtstrahls.

- a) Abhängigkeit der elektr. Feldstärke ζ bzw. seiner Komponenten E_x u. E_y vom Weg zur Zeit t am Ort des Beobachters, vom Weg zur Zeit t .
- b) Abhängigkeit der elektr. Feldstärke ζ , bzw. seiner Komponenten E_x u. E_y vom Weg zur Zeit t am Ort des Beobachters. ($T=\lambda/c$ =Periode der Schwingung)

Wird von der Lichtquelle gleichzeitig in derselben Richtung ein links und ein rechts circularpolarisierter Lichtstrahl mit gleicher Wellenlänge und gleicher Intensität in Phase ausgesandt, so ergibt die Überlagerung beider eine linear polarisierte Schwingung. Abbildung 4-16a zeigt die entsprechende Vektordarstellung. Pflanzen sich die Lichtstrahlen mit verschiedener Geschwindigkeit und damit unterschiedlicher Wellenlänge durch ein Medium fort, so erfährt der Summenvektor eine Drehung um den Winkel α aus der Senkrechten (Abbildung 4-16b). Der Winkel vergrößert sich mit zunehmender Länge des durchstrahlten Mediums.



Abbildung 4-16:²³⁶ Summenvektor aus der Überlagerung eines rechts und links circularpolarisierten Lichtstrahls: a) in Phase bei gleicher Wellenlänge; b) bei unterschiedlicher Wellenlänge (Fortpflanzungsgeschwindigkeit) mit $\lambda_r > \lambda_l$.

Wie *Fresnel* darlegte, läßt sich die optische Drehung auf die verschiedenen Geschwindigkeiten des rechts und links circularpolarisierten Lichtstrahls in einem „optisch aktiven Medium“ zurückführen. Der Drehwinkel α in Grad, wird durch die Fresnel'sche Gleichung beschrieben:

$$\alpha = \frac{180 \cdot (n_l - n_r) \cdot l}{\lambda_0} \quad (2)$$

(α : Drehwinkel in Grad; n_l , n_r : Brechungsindices für links und rechts circular polarisiertes Licht; l : Länge des durchstrahlten Mediums; λ_0 : Wellenlänge im Vakuum).

Für die konzentrationsabhängigen, in Lösung gemessenen Drehwerte gilt:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \alpha / (l \cdot c) \quad \text{bzw.} \quad \alpha = [\alpha]_{\lambda}^T \cdot l \cdot c \quad (3)$$

(α : Meßgröße in Grad; l : Schichtdicke in dm; c : Konzentration in g/ml). Der spezifische Drehwinkel $[\alpha]_{\lambda}^T$ ist nicht nur von der vermessenen Verbindung, sondern auch von der Wellenlänge λ der eingestrahlten monochromatischen Strahlung und der Meßtemperatur T abhängig. Die molare Drehung $[\Phi]$ gibt die spezifische Drehung in Abhängigkeit des Molekulargewichtes an. Zwischen spezifischer und molarer Drehung besteht der Zusammenhang:

$$[\Phi] = \frac{[\alpha] \cdot M}{100} \quad (4)$$

Optische Rotationsdispersion (ORD)

Bei Messung der Abhängigkeit des Drehwinkels α (oder $[\alpha]$) von der Wellenlänge außerhalb des Absorptionsbereiches, erhält man bei kleineren Wellenlängen einen größeren Absolutwert. (Abbildung 4-17)

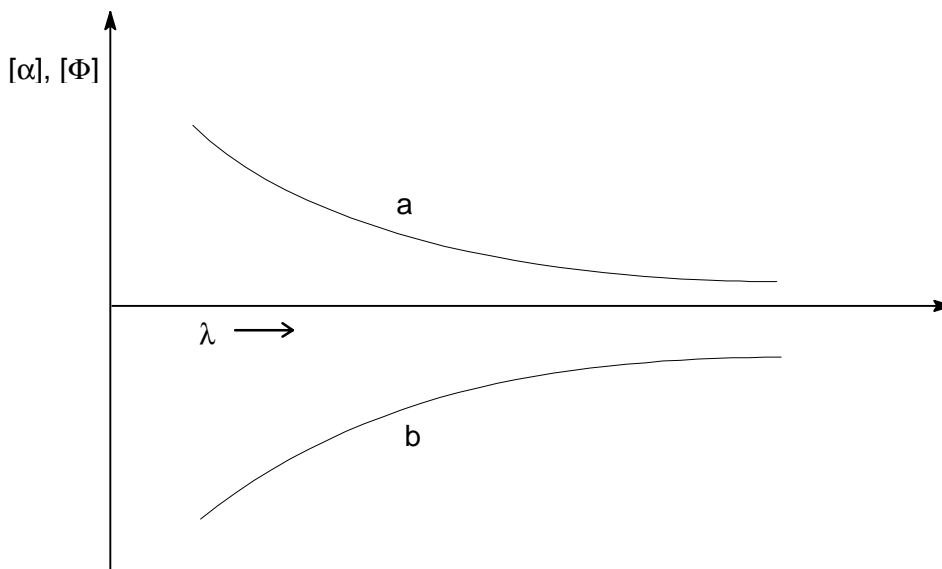


Abbildung 4-17:²³⁶ „Normale“ ORD-Kurve zweier optisch aktiver Substanzen in einem Spektralbereich, in dem keine Absorption stattfindet (schematisch, Kurve a rechtsdrehend, Kurve b linksdrehend).

Dieses Verhalten wird als „normale“ Optische Rotationsdispersion bezeichnet. Für Spektralbereiche die weit von der Absorptionsbanden entfernt sind, läßt sie sich durch die *Drude-Gleichung* beschreiben:

$$[\Phi] = \sum_i \frac{A_i}{\lambda^2 - \lambda_i^2} \quad (5)$$

Circulardichroismus und Cotton-Effekt

Wird die Abhängigkeit des Drehwinkels α von der Wellenlänge im Bereich der Absorptionsbande der zu untersuchenden, optisch aktiven Substanz vermessen, so pflanzen sich der rechts und links circularpolarisierte Lichtstrahl nicht nur unterschiedlich schnell fort, sondern sie werden auch verschieden stark absorbiert. Dieses als „Circulardichroismus“ bezeichnete Verhalten wird am einfachsten durch die Differenz der molaren dekadischen Absorptionskoeffizienten $\Delta\varepsilon = \varepsilon_l - \varepsilon_r$ beschrieben. Betrachtet man die entsprechende Kurve der ORD in diesem Bereich im Vergleich zur normalen ORD, so stellt man fest, daß sich ein S-förmiger Anteil überlagert hat. (Abbildung 4-18)

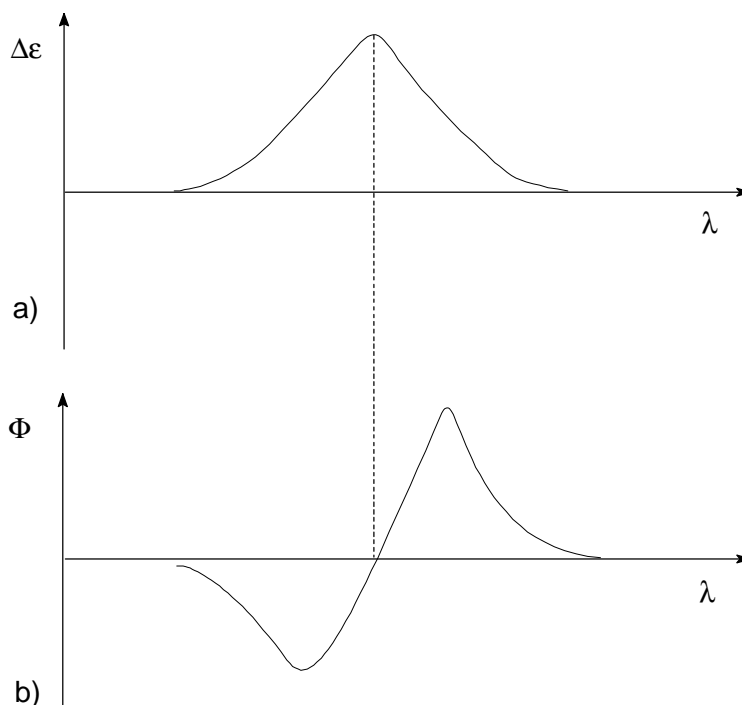


Abbildung 4-18: Positiver CD a) mit zugehöriger ORD Partialkurve b).

Derartige Kurven werden als „anormale“ ORD bezeichnet. Das Auftreten des CD und der anormalen ORD faßt man unter dem Namen „Cotton-Effekt“ zusammen.

Der Circular Dichroismus wird durch die vier Parameter $\Delta\varepsilon_{\max}$ ($\Delta\varepsilon$ im Maximum der Absorption), λ_{\max} (λ des Absorptionsmaximums), das Vorzeichen und die Kurvenform (z.B. Feinstruktur) charakterisiert.

Ein Lichtstrahl der ursprünglich linear polarisiert worden ist und ein Medium durchstrahlt, das im untersuchten Bereich einen Cotton-Effekt zeigt, verläßt dieses elliptisch polarisiert. Abbildung 4-19 zeigt die Vektordarstellung eines auf diese Weise elliptisch polarisierten Lichtstrahls.



Abbildung 4-19:²³⁶ Elliptische polarisierter Lichtstrahl nach Austritt aus einer circulardichrotischen Substanz. ζ_l und ζ_r sind verschieden. Der Summenvektor beschreibt eine schmale Ellipse.²³⁶

Die Darstellung gibt das Verhalten des Summenvektors an einem bestimmten Ort zeitabhängig wieder. Durch die unterschiedliche Absorption des links und rechts circularpolarisierten Lichtstrahls sind die Vektoren ζ_l und ζ_r verschieden groß, der Summenvektor läuft auf einer Ellipse um. Die Form der Ellipse wird durch die Elliptizität Ψ mit

$$\Psi = \arctan (b/a) \quad (6)$$

beschrieben, wobei a die Hauptachse und b die Nebenachse der Ellipse sind. In Analogie zur spezifischen Drehung (3) ist die konzentrationsabhängige spezifische Elliptizität definiert als

$$[\Psi] = \Psi / (l \cdot c) \quad (7)$$

und eine molare Elliptizität θ mit

$$[\theta] = ([\Psi] \cdot M) / 100. \quad (8)$$

Im Falle daß zwei oder mehrere benachbarte Chromophore eine chirale Anordnung untereinander ausbilden, finden sich zwei intensive Cotton-Effekte entgegengesetzten Vorzeichens, die ineinander übergehen. Diese als „CD-Exiton-Couplet“ bezeichnete Erscheinung (Abbildung 4-20 a) entsteht durch die Wechselwirkung zweier elektrischer Übergangsmomente in chiraler Orientierung zueinander, wie dies beispielsweise bei helicalen Strukturen der Fall ist. (Abbildung 4-20 b)

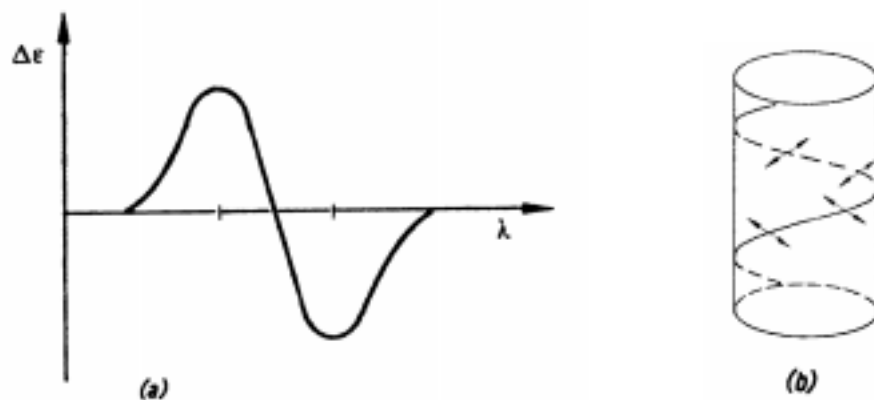


Abbildung 4-20:²³⁸ Die Erscheinung des Exiton-Couplets: a) entsprechende CD-Kurve; b) helicale Struktur als Beispiel einer chiralen Anordnung, die Exiton-Couplets in ihrer CD-Kurve zeigen.

Bei der Messung findet man einen Kurvenverlauf der von einem Minimum (bzw. Maximum) nach einem Nulldurchgang in ein Maximum (bzw. Minimum) übergeht und wieder auf die Abszisse zurückführt.

4.4.3.2 Circulardicrotische Messungen an Dendrimer-Homopolymeren

Um die Wirkung der chiralen Dendrimer-Seitenketten auf die Ausbildung möglicher Überstrukturen hin zu untersuchen, wurden die drei Homopolymere **49** (N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure-Kopfgruppe; vgl. S. 63), **54** (Harnstoff-Kopfgruppe; vgl. S. 68) und **62** (Carboxystyrol-Kopfgruppe; vgl. S. 72) der zweiten Generation vermessen. Neben den zugehörigen Monomeren wurde weiterhin Homopolymer **61** (Carboxystyrol-Kopfgruppe; vgl. S. 73) der ersten Generation und Dendrimer-Monomer **29** (N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure-Kopfgruppe; vgl. S. 63) der dritten Generation auf ihre chiroptischen Eigenschaften hin untersucht, um sie vergleichend gegenüber stellen zu können.

Die Problematik der Messungen bestand in der Wahl eines geeigneten Lösungsmittels, in dem die Messungen durchgeführt werden konnten. Aufgrund der unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften der verschiedenen Monomere und Homopolymere, war ein Lösungsmittel zu finden, in dem sich alle zu untersuchenden Verbindungen lösen, so daß die molaren Elliptizitäten untereinander verglichen werden konnten. Gleichzeitig mußte das Lösungsmittel für das Meßintervall zur Messung geeignet sein, ohne daß es eine Eigenabsorption zeigt. Aus diesem Grunde wurde Dichlormethan als Lösungsmittel, in einem Messintervall von 230-350 nm gewählt.

Diese Messbedingungen sind nicht befriedigend, jedoch hier die einzig realisierbaren. Die für Peptidbindungen zu findenden Übergänge sind der $n\text{-}\pi^*$ -Übergang im Bereich von ca.

210-230 nm und der Π - Π^* -Übergang im Bereich von ca. 180-200 nm. Das für diesen Meßbereich geeignete Lösungsmittel ist Wasser, in dem allerdings die hier untersuchten Verbindungen allesamt unlöslich sind. Dichlormethan hat den Nachteil, daß es ab einer Wellenlänge von 235 nm selbst absorbiert. Diese Verhältnisse werden in Abbildung 4-21 deutlich, in der die Ergebnisse der circulardicrotischen Messungen der Monomere **28** und **29** mit 11-Aminoundecansäure-Spacer dargestellt sind.

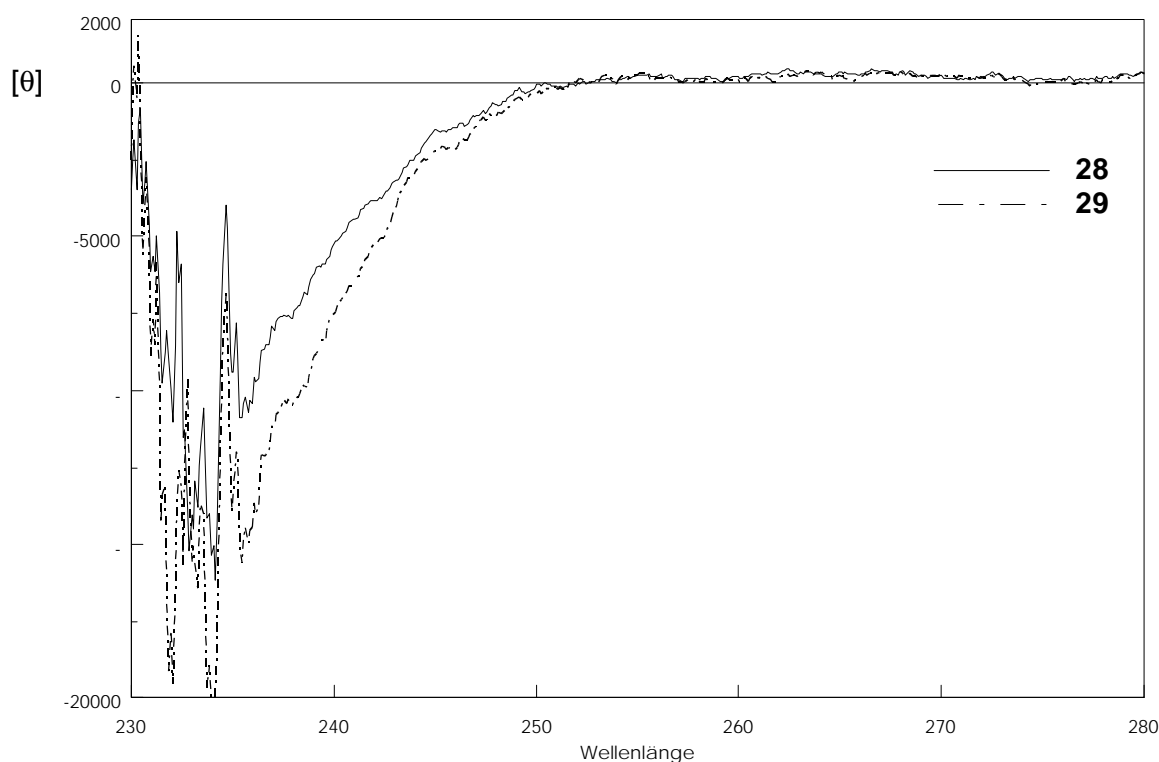


Abbildung 4-21: Molare Elliptizitäten der Monomere **28** und **29** im Bereich von 230-280 nm.

Ab 250 nm zeigt sich die negative Bande des n - Π^* -Überganges des Amidchromophoren. Unterhalb von 235 nm wird das Spektrum von der Absorption des Lösungsmittels überlagert, wodurch die stark schwankenden Signale zustande kommen, die keine weiterreichende Interpretation zulassen. Deutlich zu erkennen sind die Schultern einiger kleinerer Banden bei 242.5, 239.5, 238 und 236.5 nm, die den unterschiedlichen Amidchromophoren zugeordnet werden könnten. Bei Vergleich des Monomeren der zweiten Generation mit dem der dritten Generation, zeigt sich eine stärkere molare Elliptizität für die höhere Generation, was auf die erhöhte Anzahl an Peptidbindungen zurückzuführen ist. Eine Nutzung von THF als Lösungsmittel, um unter Umständen bis auch den Bereich von 235-210 nm messen zu können ist aufgrund des Lösungsverhaltens der Verbindungen nicht möglich.

In Abbildung 4-22 ist der Vergleich des chiroptischen Verhaltens des Monomeren mit 11-Aminoundecansäure-Spacer-Kopfgruppe **28** und des entsprechenden Homopolymeren **49** wiedergegeben.

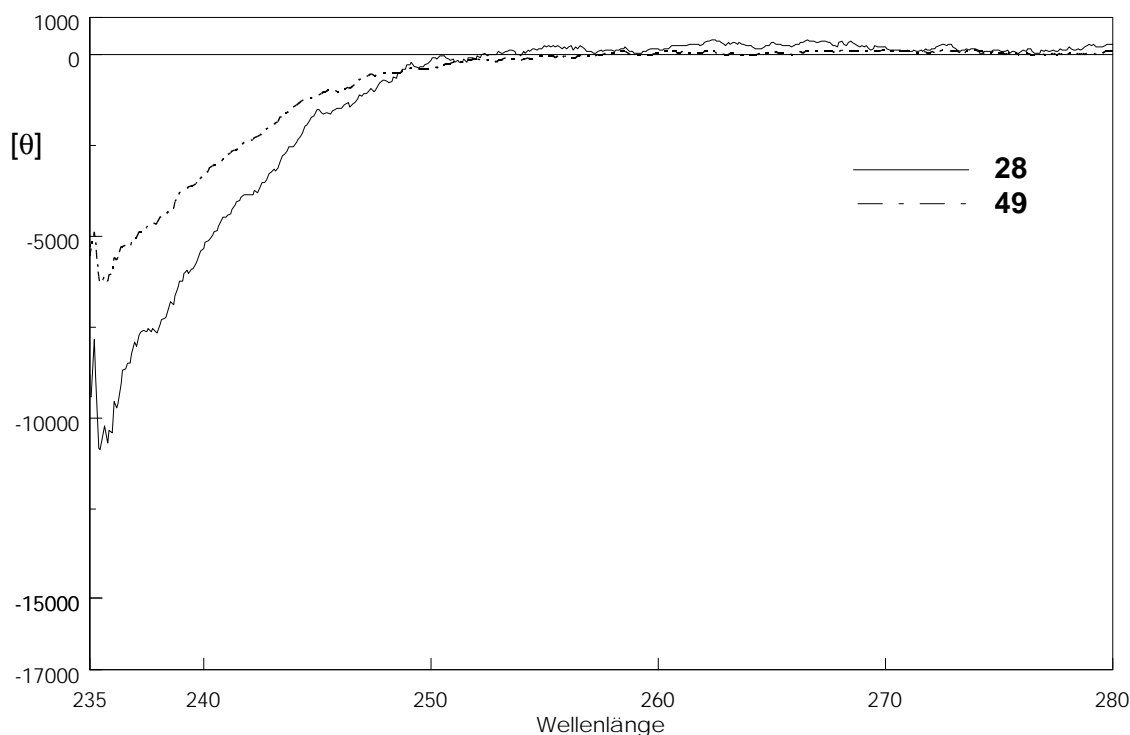


Abbildung 4-22: Molare Elliptizitäten des Monomeren **28** und des entsprechenden Homopolymeren **49** im Bereich von 235-280 nm.

Die CD-Kurven haben prinzipiell gleiches Aussehen, wobei das Homopolymer eine geringere molare Elliptizität besitzt. Eine Aussage über das Vorliegen einer Überstruktur aufgrund eines Exciton Couplets ist nicht möglich, da diese Banden bei <230 nm lägen, die wie oben diskutiert, nicht vermessen werden konnten. Aufgrund der Spacerlänge ist eine derartige Überstruktur eher unwahrscheinlich und dementsprechend ein Exciton Couplet nicht zu erwarten.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Homopolymer **54** der zweiten Generation mit Methacrylharnstoff-Kopfgruppe. Abbildung 4-23 zeigt die CD-Spektren der drei Homopolymere der zweiten Generation mit unterschiedlicher Kopfgruppe und damit unterschiedlicher Spacerlänge. Der Bandenverlauf des Homopolymeren **54** ist in dem wiedergegebenen Bereich mit dem des Homopolymeren **49** fast identisch. Das CD-Spektrum des Homopolymeren **62** mit Carboxystyrolgruppe zeigt hingegen zusätzlich die positive B_{2u} -Bande²⁴⁰ des Π - Π^* -Überganges des Aromaten, mit dem Absorptionsmaximum bei 251 nm. Diese überlagert zum Teil die n - Π^* -Übergänge der Amidgruppen. Auch hier lässt sich keine klare Aussage über das Vorliegen einer Überstruktur treffen.

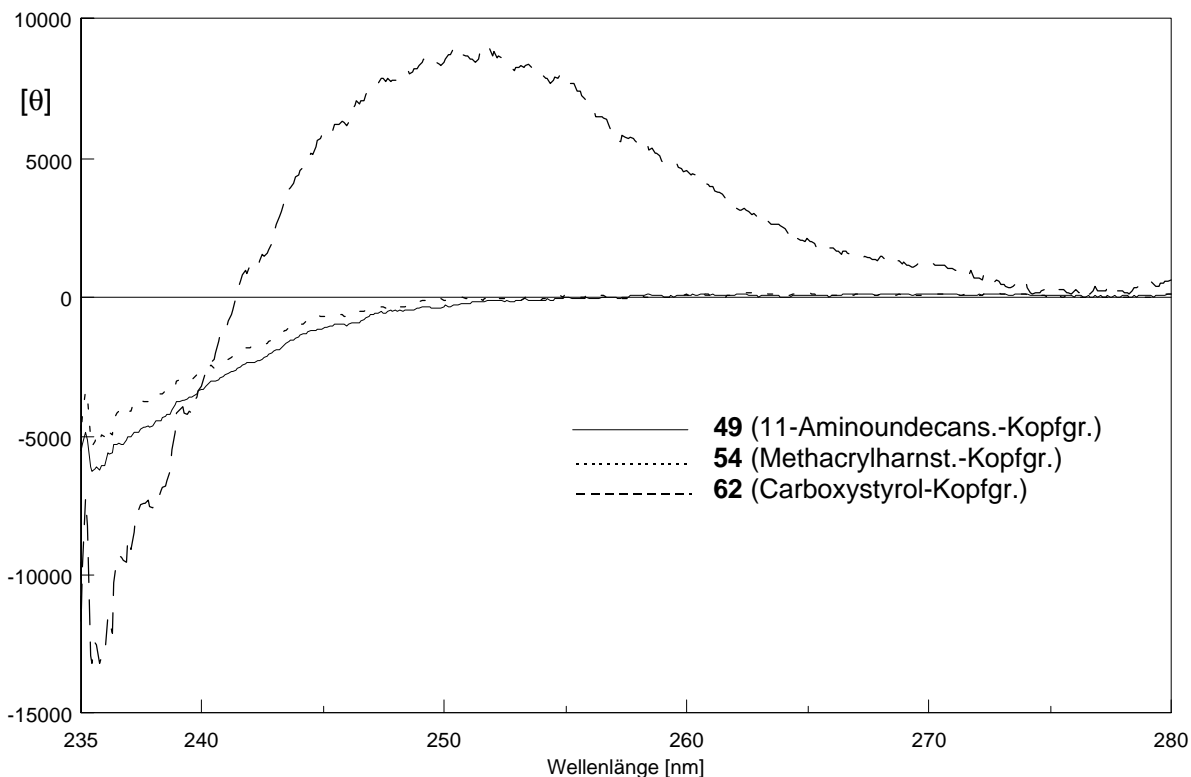


Abbildung 4-23: CD-Spektren der verschiedenen Homopolymere der zweiten Generation.

Auch ein Vergleich der CD-Spektren des Polymeren **62** der zweiten Generation mit denen des Polymeren **61** der ersten Generation und dem des Monomeren **39** von **62** kann keinen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen einer Überstruktur geben. (Abbildung 4-24)

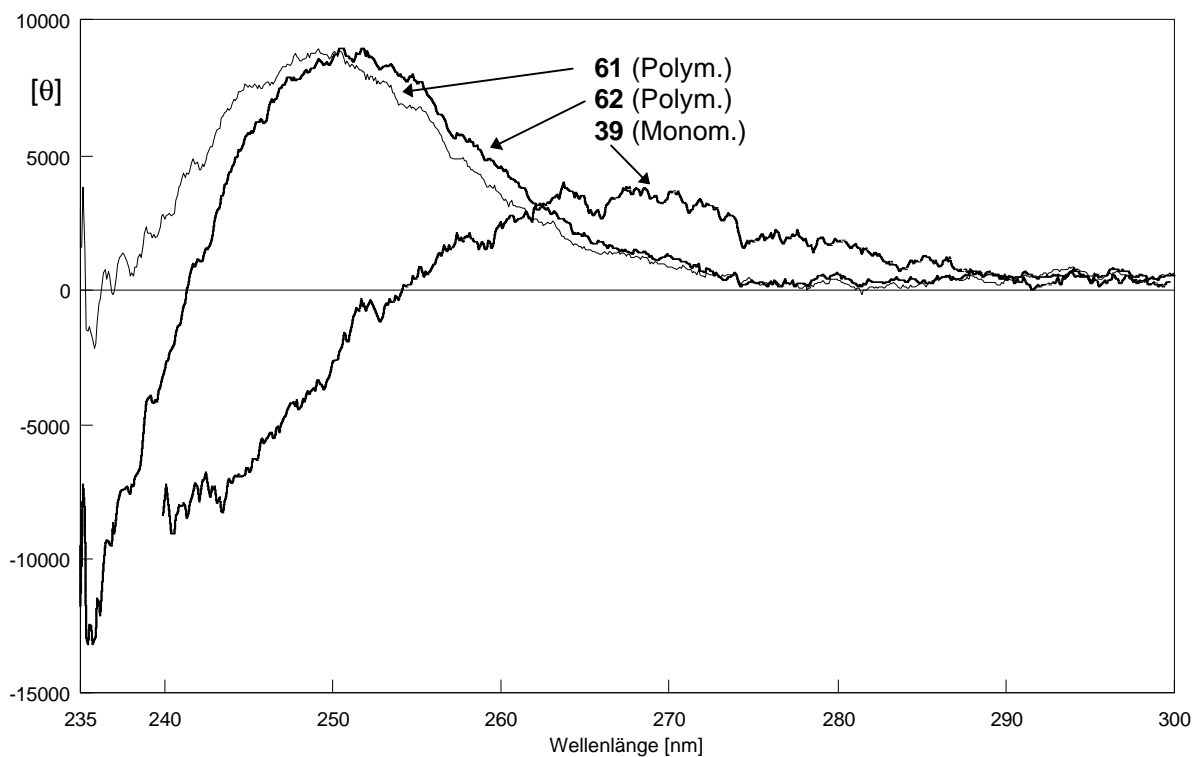


Abbildung 4-24: CD-Spektren der Dendrimer-Polymeren mit Carboxystyrol-Kopfgruppe **61** der ersten Generation und des Polymeren **62** der zweiten Generation und dessen Monomer **39**.

Für das Monomer **39** findet sich im CD-Spektrum eine Rotverschiebung für die B_{2u} -Bande des Π - Π^* -Überganges des Aromaten. Diese ist durch das konjugierte Vinylchromophor bedingt. Zusätzlich findet sich eine Rotverschiebung für den n - Π^* -Übergang der amidischen Bindung. Vergleicht man den Absolutwert der molaren Absorption des Monomeren **39** zum zugehörigen Polymeren **62**, so zeigt sich für das Polymer ein ungefähr doppelt so hoher Wert. Diese Tatsache und die Blauverschiebung des amidischen n - Π^* -Überganges im Vergleich zum Monomer, könnten ein Indiz für partielle Überstrukturen liefern. Genauere Aussagen lassen sich allerdings aufgrund des durch das Lösungsmittel beschränkten Messbereiches nicht treffen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß gesicherte Aussagen über das Vorliegen definierter Überstrukturen in den Polymeren nicht getroffen werden können. Dies ist in erster Linie durch mangelnde Information über den Verlauf der Absorptionskurven im Wellenlängenbereich unter 230 nm bedingt, in denen ein Exciton Couplet beobachtet werden müßte, um sicherere Aussagen treffen zu können. Der Vergleich der Spektren der Monomere mit denen der zugehörigen Homopolymere deutet für die aromatenfreien Verbindungen eher auf unregelmäßige Strukturen hin. Alle Verbindungen weisen in ihren CD-Spektren einen negativen Cotton-Effekt für den n - Π^* -Übergang der Amidbindungen im Bereich von 230-240 nm auf. Für die Dendrimer-Polymere mit Carboxystyrol-Kopfgruppe sind Überstrukturen in Teilbereichen denkbar, können aber letztendlich wegen der erwähnten Verhältnisse nicht bewiesen werden.

5 Derivatisierung der Monomere an den Endgruppen

Die verzweigenden Asparaginsäuresysteme, wie sie in Kapitel 2 beschrieben wurden, liefern grundsätzlich zwei Möglichkeiten zu deren Derivatisierung:

- Modifikation des N-terminalen Endes
- Modifikation der C-terminalen Enden

Die Modifikation des N-terminalen Endes, durch die Kondensation unterschiedlicher radikalisch polymerisierbarer Stämme an die Kopfgruppen der freien Aminogruppe der Asparaginsäureeinheiten, ist in den vorherigen Kapiteln ausführlich dargestellt worden.

Die Derivatisierung der Dendrimere an den Endgruppen, in diesem Fall den C-terminalen Carbonsäuren bzw. Carbonsäureestern, wurde in den vorgestellten Arbeiten durch *enzymatische Reaktionen*, *Aminolysen* und *Kondensationen* bewerkstelligt, wie im folgenden ausführlich beschrieben.

Aufgrund der aufwendigen Synthese in geringeren Ausbeuten ab der dritten Generation, wurden die Derivatisierungsversuche auf die Dendrimere der ersten und zweiten Generation begrenzt.

5.1 Enzymatische Derivatisierungen

Die wohl bekannteste enzymatische Umsetzung der L-Asparaginsäure ist die stereo- und regioselektive Peptidierung der Z-L-Asparaginsäure mit Phenylalaninmethylester mittels Thermolysin.^{241,242} Diese führt zu einer Vorstufe des Süßstoffes Aspartam™ und hat industrielle Anwendung gefunden. Neben dieser bedeutendsten Applikation, die viele Versuche zur Syntheseoptimierung nach sich gezogen hat,^{243,244,245} ist die Anzahl bekannter enzymatischer Umsetzungen an Asparaginsäurederivaten relativ begrenzt, vergleicht man diese mit der großen Zahl bekannter Umsetzungen mit anderen α -Aminosäuren. Oftmals waren die Anwendungen auf Z-L-Asparaginsäure oder L-Asparagin begrenzt.

Die in dieser Arbeit durchgeführten enzymatischen Derivatisierungen reichen von Hydrolysen über Ver- und Umesterungen, bis hin zu Peptidierungen. Die Umsetzungen konnten an Monomeren mit verschiedenen Kopfgruppen gezeigt werden. Die Vorgehensweise war dergestalt, daß zuerst die Monomere der ersten Generation den Derivatisierungen zugeführt wurden und nach erfolgreicher Reaktion die Monomere der zweiten Generation. Ebenso wurden auch die Polymere der ersten Generation in gleicher Weise umgesetzt.

5.1.1 Enzymatische Hydrolysen

Das für Hydrolysereaktionen wohl am häufigsten verwendete und am besten untersuchte Enzym ist die Serin-Hydrolase Schweineleberesterase (*pig liver esterase*, PLE, E.C. 3.1.1.1). Zahlreiche Arbeiten sind hier u.a. über die stereoselektive Hydrolyse an funktionalisierten Dimalonaten bekannt.^{246,247,248,249,250} Ebenfalls eine zur Hydrolyse recht häufig genutzte Lipase ist die aus Schweinepankreas (*porcine pancreas lipase*, PPL, E.C. 3.1.1.3) gewonnene.^{251,252,253,254} Für die stereoselektive Hydrolyse der Carboxylester der Asparaginsäurederivate, ebenso wie für andere Aminosäuren, haben jedoch meist nicht diese Enzyme Anwendung gefunden, sondern Proteasen. Hierbei ist das α -Chymotrypsin hervorzuheben.^{255,256} Verschiedene Diester der L-Asparaginsäure konnten ebenso regioselektiv verseift werden.^{257,258,259,260,261,262}

5.1.1.1 Hydrolyse am Monomer der 1. Generation

Zur Hydrolyse des *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylesters (**27**) wurde daher in ersten Versuchen α -Chymotrypsin eingesetzt. Die Hydrolyse erfolgte nach J. Bolte et al., bei pH 7.8.²⁶³ Während der Reaktion wurde mittels Zugabe einer 0.1 N Natriumhydroxidlösung der pH-Wert konstant gehalten. Anhand des zugegebenen Volumens der Natriumhydroxidlösung konnte eine Zeit-Umsatz-Kurve bestimmt werden. Es zeigte sich jedoch, daß nach anfänglich rasch verlaufender Verseifung die Reaktion schnell zum Erliegen kam und erst durch mehrfache Zugabe des Enzymes zur vollständigen Umsetzung gelangte.

Hieraufhin wurde der Einsatz einer der beiden oben beschriebenen Lipasen in Betracht gezogen. PLE hat in früheren Arbeiten für die Hydrolyse der Estergruppen der Asparaginsäuredimethylester eine geringe Regioselektivität gezeigt.²⁶⁴ Aus diesem Grunde wurde für die Hydrolyse PPL verwendet. Die Reaktion wurde in einem Ethanol/Boratpuffer-Gemisch 1:2 bei pH 7 durchgeführt, unter Zugabe 0.1 N Natronlauge zur pH-Wert-Konstanz. Die Hydrolysereaktion erwies sich als regio- und stereoselektiv. (Abbildung 5-1)

Es wird regioselektiv der α -Methylester gespalten, wie dies für aliphatische Diester der Asparaginsäure bei der Hydrolyse bei Verwendung von α -Chymotrypsin bereits gefunden wurde.²⁵⁹ Die selektive Hydrolyse der α -Position konnte mittels hochauflösender ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Hierzu wurden die Signale der CH-Gruppe und der CH₂-Gruppe der Asparaginsäure des Monoesters mit denen des Diesters und der Disäure verglichen. Die α -Carboxylgruppe liegt in unmittelbarer Nähe des Methinproton während die β -Carboxylgruppe zu den Methylenprotonen benachbart ist.

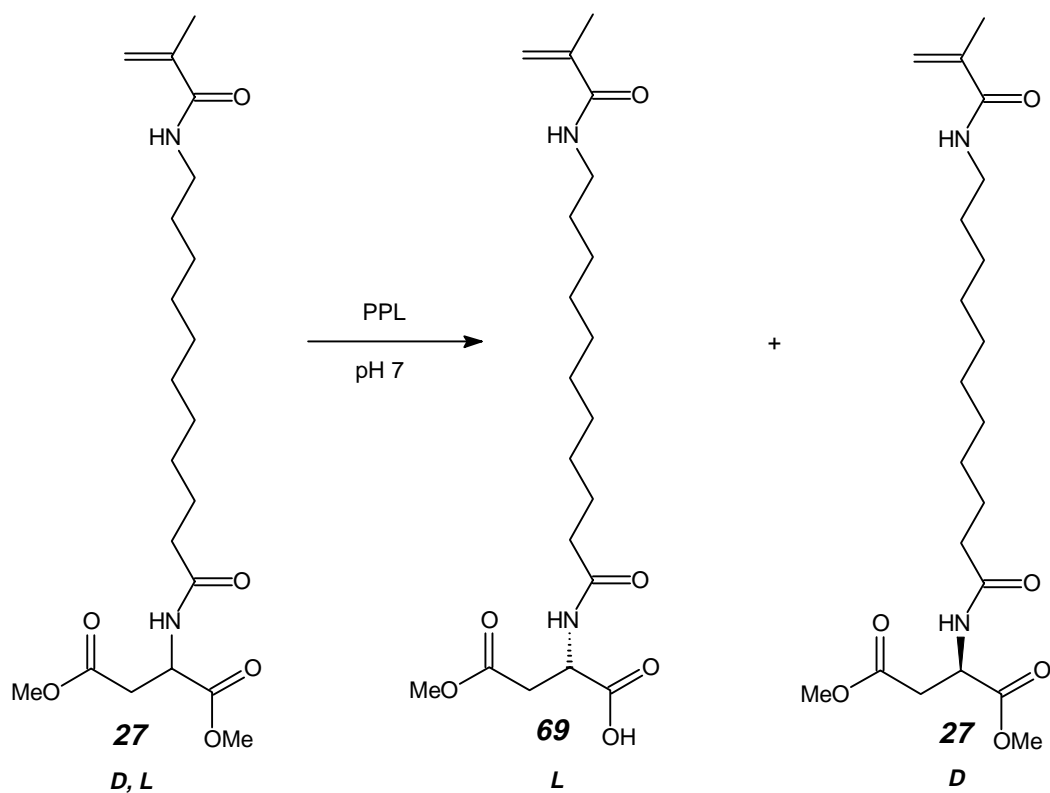


Abbildung 5-1: Enzymatische Hydrolyse des N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester (**27**) mit Lipase aus Schweinepankreas.

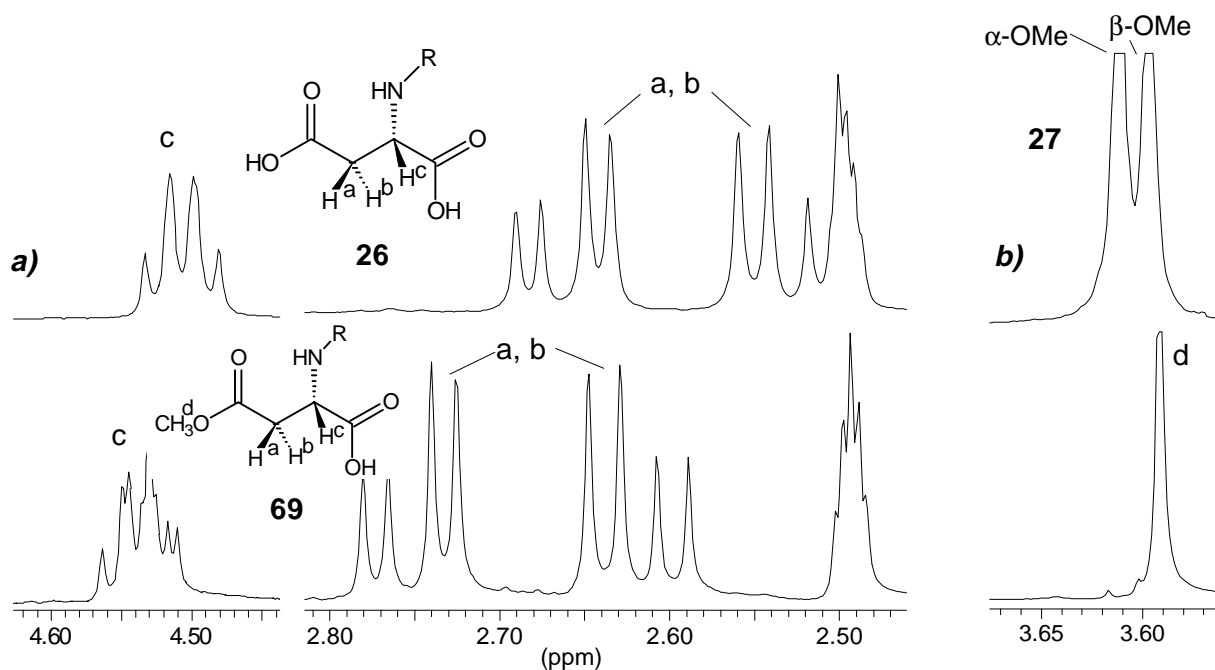


Abbildung 5-2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure- β -methylester (**69**) (DMSO-d_6 , 400 MHz):

- Vergleich der Lage des ABX-Systems mit der entsprechenden Disäure
- Vergleich der Lage der Methylesterprotonen mit dem entsprechenden Diester.

Bei der Hydrolyse des α -Methylesters sollte im Vergleich zur Disäure das Methinproton eine ähnliche Verschiebung erfahren, während die Methylenprotonen einen größeren Verschiebungsunterschied haben sollten. Für den Vergleich zum Diester gelten dementsprechend genau die umgekehrten Überlegungen. Wie aus Abbildung 5-2a) zu ersehen, finden sich die erwarteten Verhältnisse der Verschiebungsdifferenzen für das ABX-System bei Vergleich mit der Disäure. Der AB-Teil hat eine Verschiebungsdifferenz von $\Delta\delta = 0.095$ ppm, während der X-Teil nur eine Differenz von $\Delta\delta = 0.014$ ppm besitzt.

Zusätzlich hierzu ist bei Vergleich der Methylesterprotonen zwischen dem Monoester und dem Diester, ein Wegfall der zu höherem Feld verschobenen α -Methylesterprotonen zu erkennen. (Abbildung 5-2b)

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß in der Literatur auch selektive enzymatische Hydrolysen an der β -Position von *L*-Asparaginsäureester-Derivaten bekannt sind. Durch die Einwirkung von Lipase A6 (*Aspergillus niger*, Fa. Amano) auf *Z*-*L*-Asparaginsäure-bis-2-methoxyethylester bei pH 7 kann der polare β -Ester gespalten werden.²⁶⁵ Ebenso führt die enzymatische Hydrolyse der aliphatischen *L*-Asparaginsäuredicyclopentylester und -dicyclohexylester mittels α -Chymotrypsin, zu den entsprechenden β -Hydrolysaten,²⁶⁶ im Gegensatz zu den acyclischen Estern, die die α -Hydrolysate bilden.²⁵⁹ *Subtilisin Carlsberg* bildet in allen Fällen die α -Hydrolysate.

In der vorgestellten Hydrolysereaktion wird darüber hinaus nur das *L*-Enantiomer hydrolysiert. Bei Versuchen zum Umsatz des Racemates wurde ein maximaler Umsatz von 0.5 erreicht. Versuche zur Hydrolyse des entsprechenden *D*-Enantiomeren zeigten nach 12 h keinen Umsatz.

In Abbildung 5-3 ist die Zeit-Umsatz-Kurve der Hydrolyse des *L*-Enantiomeren mittels PPL in verschiedenen wasserverträglichen organischen Lösungsmitteln dargestellt. Vergleichend hierzu findet sich auch die Zeit-Umsatz-Kurve der Hydrolyse mittels α -Chymotrypsin. Die Hydrolysereaktion verläuft in den ersten Minuten in allen Lösungsmitteln ähnlich schnell. Im weiteren Verlauf wird das Enzym je nach Lösungsmitteln anscheinend in unterschiedlichem Maße denaturiert. Für die Hydrolyse am geeignetsten sind das Dimethylformamid/- und Ethanol/Boratpuffer-Gemisch.

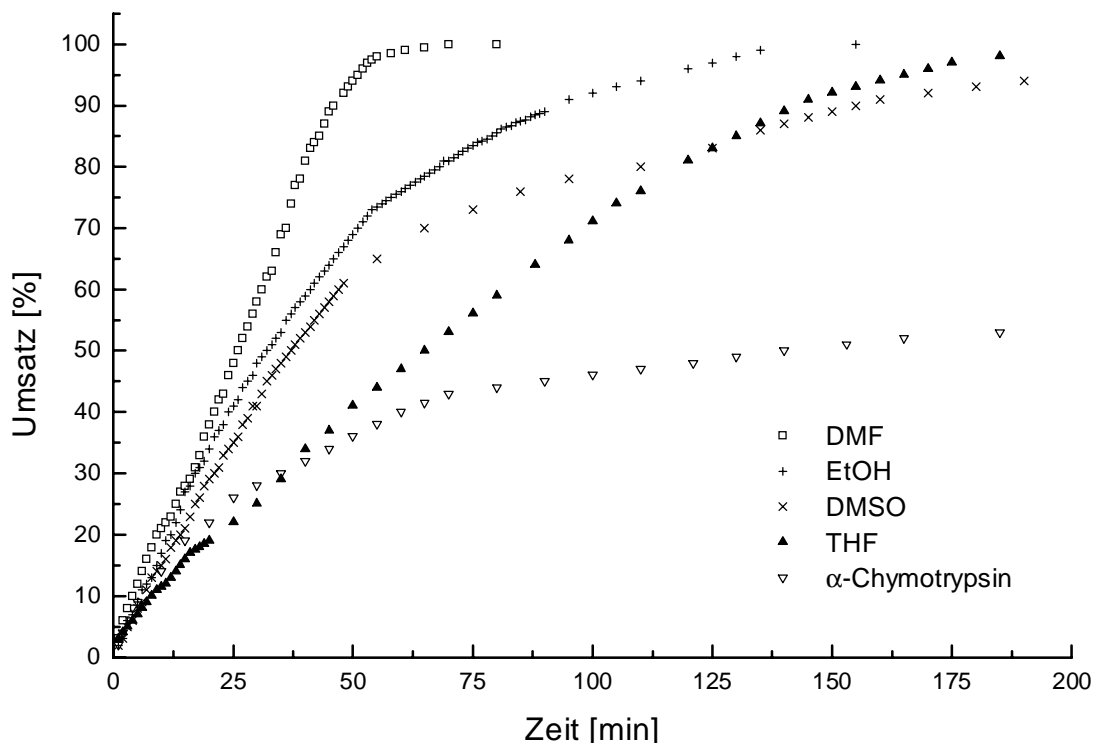


Abbildung 5-3: Zeit-Umsatz-Diagramm der enzymatischen Hydrolyse des *L*-Enantiomeren **27** in verschiedenen Lösungsmittel/Boratpuffer-Gemischen im Vergleich zur Hydrolyse mittels α -Chymotrypsin.

Eine Protease katalysierte Hydrolyse mittels α -Chymotrypsin verläuft nicht zufriedenstellend, da das Enzym schnell denaturiert. In einem weiteren Versuch wurde daher Papain als Protease zur Hydrolyse genutzt. Diese Reaktion verlief noch langsamer als die mit α -Chymotrypsin katalysierte. Nach 90 Minuten waren erst 15% des Substrates umgesetzt.

5.1.1.2 Hydrolyseversuche am Monomer der 2. Generation

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurde ein Versuch zur Hydrolyse des Dendrimer-Monomeren **28** der zweiten Generation durchgeführt. Entgegen der erwarteten selektiven Hydrolyse beider α -Methylester, wurde die Amidbindung der Asparaginsäure der ersten Generation zur 11-Aminoundecansäureeinheit gespalten, so daß N-Methacryloyl-11-amino-undecansäure als Reaktionsprodukt isoliert wurde. Der Grund für diesen veränderten Verlauf der Reaktion dürfte in dem sterischen Anspruch der Dendrimereinheit liegen.

5.1.1.3 Hydrolyseversuche am Homopolymer der 1. Generation

Ähnliche Verhältnisse fanden sich für die Hydrolyse des Homopolymeren der ersten Generation **48**. Jedoch wird hier nur ein Teil der entsprechenden Amidbindungen gespalten. Überraschenderweise findet eine teilweise Peptidierung der abgespaltenen Asparaginsäuredimethylester-Einheiten an die noch gebundenen Asparaginsäureeinheiten statt. Dies

wird anhand der Signale der Asparaginsäureeinheiten im betreffenden $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutlich. (Abbildung 5-4)

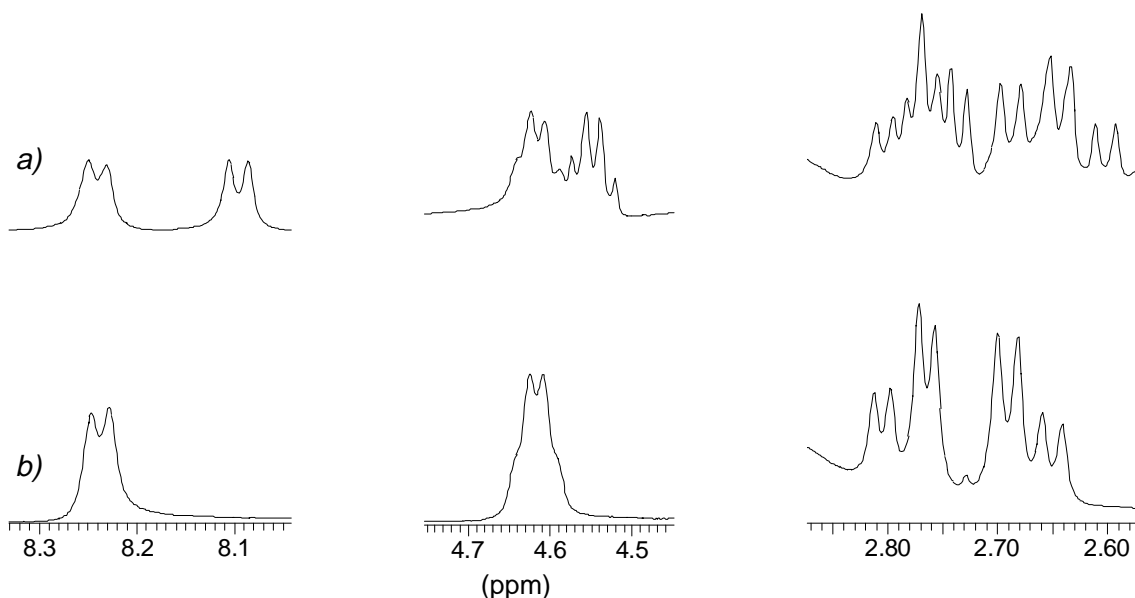


Abbildung 5-4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reaktionsproduktes, zum Versuch der enzymatischen Hydrolyse des homopolymeren Diesters **47** (DMSO-d_6 , 400 MHz):
 a) Spektrum des Reaktionsproduktes b) Referenzspektrum des Eduktes.

Deutlich zu erkennen ist das zweite Amidprotonsignal bei 8.1 ppm. Weiterhin ergeben sich Signale eines zusätzlichen ABX-Systems im Bereich von 4.5-4.7 ppm für die Methinprotonen und 2.6-2.9 ppm für die Methylenprotonen, resultierend aus der zweiten Asparaginsäureeinheit, wie sie ähnlich bei dem Spektrum des Dendrimeren der zweiten Generation zu finden sind. Eine sichere Aussage über die Position der Anbindung konnte bisher nicht getroffen werden. Desgleichen kann die genaue Zusammensetzung des Polymeren nicht bestimmt werden. Mittels des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums kann jedoch der Grad der zum Spacer hin gespaltenen Amidbindungen auf 31% festgelegt werden. Dies ergibt sich aus den Integralverhältnissen der Methylengruppe, die der 11-Aminoundecansäure-Einheit der Carbonylgruppe benachbart ist. In Form der freien Carbonsäure ist sie von 2.08 ppm zu höherem Feld bei 2.17 ppm verschoben.

5.1.2 Enzymatische Veresterungen

Während Arbeiten über enzymatische Hydrolysen von *L*-Asparaginsäurederivaten relativ gut bekannt sind, sind entsprechende Beispiele über deren Ver- bzw. Umesterung eher selten beschrieben. Ein literaturbekanntes Beispiel ist die durch Papain katalysierte Veresterung der *N*-*p*-Methoxybenzyloxycarbonyl-*L*-asparaginsäure mit Benzylalkohol²⁶⁷, in einem McIlvaine-Puffer.²⁶⁸ Entsprechende Versuche, diese Umsetzung auf die *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure **26** zu übertragen, schlugen fehl.

5.1.2.1 Screening zur Veresterung der 11-Aminoundecansäure enthaltenden Monomere der 1. Generation

In Anbetracht der schlechten Übertragbarkeit und geringen Anzahl der in der Literatur bekannten enzymatischen Reaktionen dieser Art, wurde ein weitreichendes Screening durchgeführt, in dem die Monomere **26** und **27** der ersten Generation als Substrate genutzt wurden.

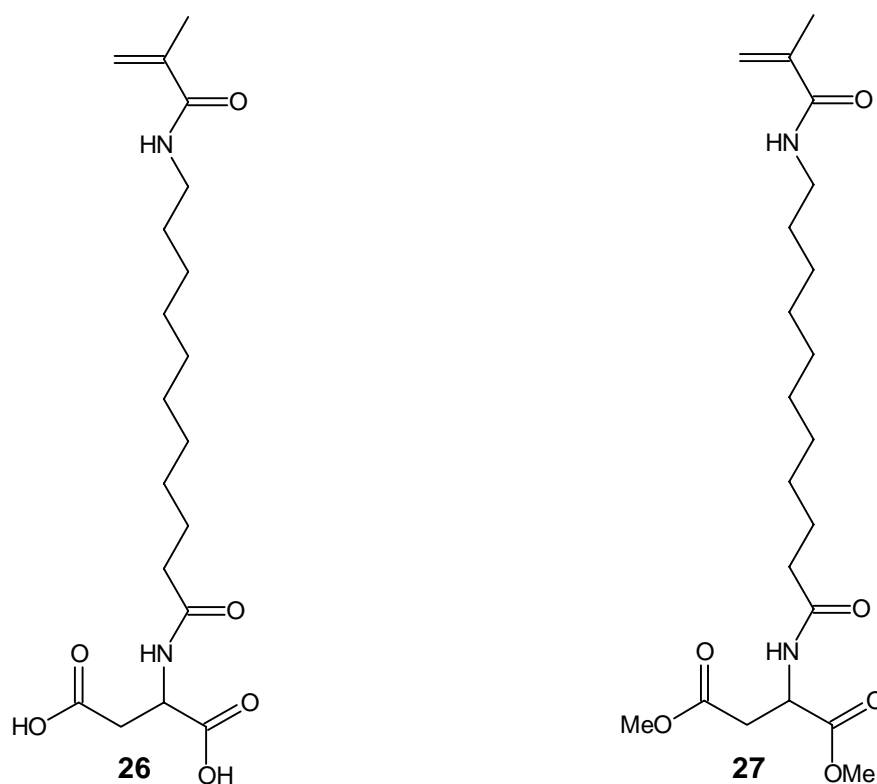


Abbildung 5-5: Substrate für das Screening der Veresterungsreaktionen.

Die Ergebnisse des Screenings sind in Tabelle 5-1 wiedergegeben. Als nukleophile Komponenten wurden einerseits Racemate des aliphatischen Isobutanols und des aromatischen 1-Phenylethanol eingesetzt, andererseits der achirale Benzylalkohol und die achiralen aliphatischen Fettalkohole 1-Nonanol und 1-Hexadecanol. Die Reaktionsansätze wurden in deren Verlauf dünnschichtchromatographisch verfolgt.

Substrat	Alkohol	Enzym ^{*)}	Lösungsmittel	Umsatz (DC)
DE	1-Phenyl-1-ethanol	SAM II	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Protease M (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Protease B (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Papain (imob.)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase LP 512	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Protease S (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase PS (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	PPL	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase N Conc. (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase AY (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase M-AP 10 (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Seaprose S (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase F-AP 15 (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Lipoprotein Lipase BMF 21.5 (Boehringer)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase Rhizopus niveus	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase GC (Amano)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Proteinase K	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Rhizopus arrhizus	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	α -Chymotrypsin	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Novozym [®] 435 (Novo)	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Candida cylindracea	THF	-
DE	1-Phenyl-1-ethanol	Pseudomonas fluorescens	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	SAM II	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Protease M (Amano)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Protease B (Amano)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Papain (imob.)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase LP 512	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Protease S (Amano)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase PS (Amano)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	PPL	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase N Conc (Amano)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase AY (Amano)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase M-AP 10 (Amano)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Seaprose S (Amano)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase F-AP 15 (Amano)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Lipoprotein Lipase BMF 21.5 (Boehringer)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Lipase Rhizopus niveus	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Proteinase K	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Rhizopus arrhizus	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Novozym [®] 435 (Novo)	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Candida cylindracea	THF	-
DS	1-Phenyl-1-ethanol	Pseudomonas fluorescens	THF	-

*) z.T. Produktnamen; **) starke Änderung der Konsistenz; #) nicht verifizierbar / isolierbar

Tabelle 5-1: Screeningversuche zur Ver- und Umesterung der Substrate **26** und **27**.

Substrat	Alkohol	Enzym ^{*)}	Lösungsmittel	Umsatz (DC)
DE	sec. Butanol	PPL	THF	**)
DE	sec. Butanol	PPL	DMF	-
DE	sec. Butanol	PPL	CH ₂ Cl ₂	-
DE	sec. Butanol	PPL	sec. Butanol	+ ^{#)}
DE	sec. Butanol	Novozym [®] 435 (Novo)	THF	-
DE	sec. Butanol	α-Chymotrypsin	THF/ pH 7,8	-
DE	sec. Butanol	Candida cylindracea	THF	-
DE	sec. Butanol	SAM II	THF	-
DE	sec. Butanol	Protease M (Amano)	THF	-
DE	sec. Butanol	Protease B (Amano)	THF	-
DE	sec. Butanol	Protease S (Amano)	THF	-
DS	sec. Butanol	PPL	THF	-
DS	sec. Butanol	PPL	DMF	-
DS	sec. Butanol	PPL	sec. Butanol	-
DS	sec. Butanol	PPL	CH ₂ Cl ₂	-
DS	sec. Butanol	Novozym [®] 435 (Novo)	THF	-
DS	sec. Butanol	α-Chymotrypsin	THF/ pH 7,8	-
DS	sec. Butanol	Candida cylindracea	THF	-
DS	sec. Butanol	SAM II	THF	-
DS	sec. Butanol	Protease M (Amano)	THF	-
DS	sec. Butanol	Protease B (Amano)	THF	-
DS	sec. Butanol	Protease S (Amano)	THF	-
DE	Benzylalkohol	Papain	CH ₂ Cl ₂ / pH 4.2	-
DE	Benzylalkohol	Candida cylindracea	THF/ pH7	-
DE	Benzylalkohol	Candida cylindracea	Hexan / pH7	-
DE	Benzylalkohol	Candida cylindracea	DMF/ pH7	-
DE	Benzylalkohol	Candida cylindracea	DMF/ pH7	+ ^{#)}
DE	Benzylalkohol	PPL	THF	+ ^{#)}
DS	Benzylalkohol	Papain	CH ₂ Cl ₂ / pH 4.2	-
DS	Benzylalkohol	Candida cylindracea	THF/ pH7	-
DS	Benzylalkohol	Candida cylindracea	Hexan / pH7	-
DS	Benzylalkohol	Candida cylindracea	DMF/ pH7	-
DS	Benzylalkohol	Candida cylindracea	DMF/ pH7	+ ^{#)}
DS	Benzylalkohol	PPL	THF	+ ^{#)}
DS	1-Nonanol	PPL	THF	-
DE	1-Nonanol	PPL	THF	-
DS	1-Hexadecanol	Novozym [®] 435 (Novo)	THF	-
DE	1-Hexadecanol	Novozym [®] 435 (Novo)	THF	++
DS	1-Hexadecanol	Chirazyme [®] (Boehringer)	THF	++
DE	1-Hexadecanol	Chirazyme [®] (Boehringer)	THF	-

Tabelle 5-1: Fortsetzung

Unter den vielen Versuchen zur Veresterung war die enzymatische Umesterung des Dimethylsäureesters mit 1-Hexadecanol, in Gegenwart eines *Candida antarctica* Immobilisates, zum N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure- α -methyl- β -hexadecylester (**71**) erfolgreich. (Abbildung 5-6)

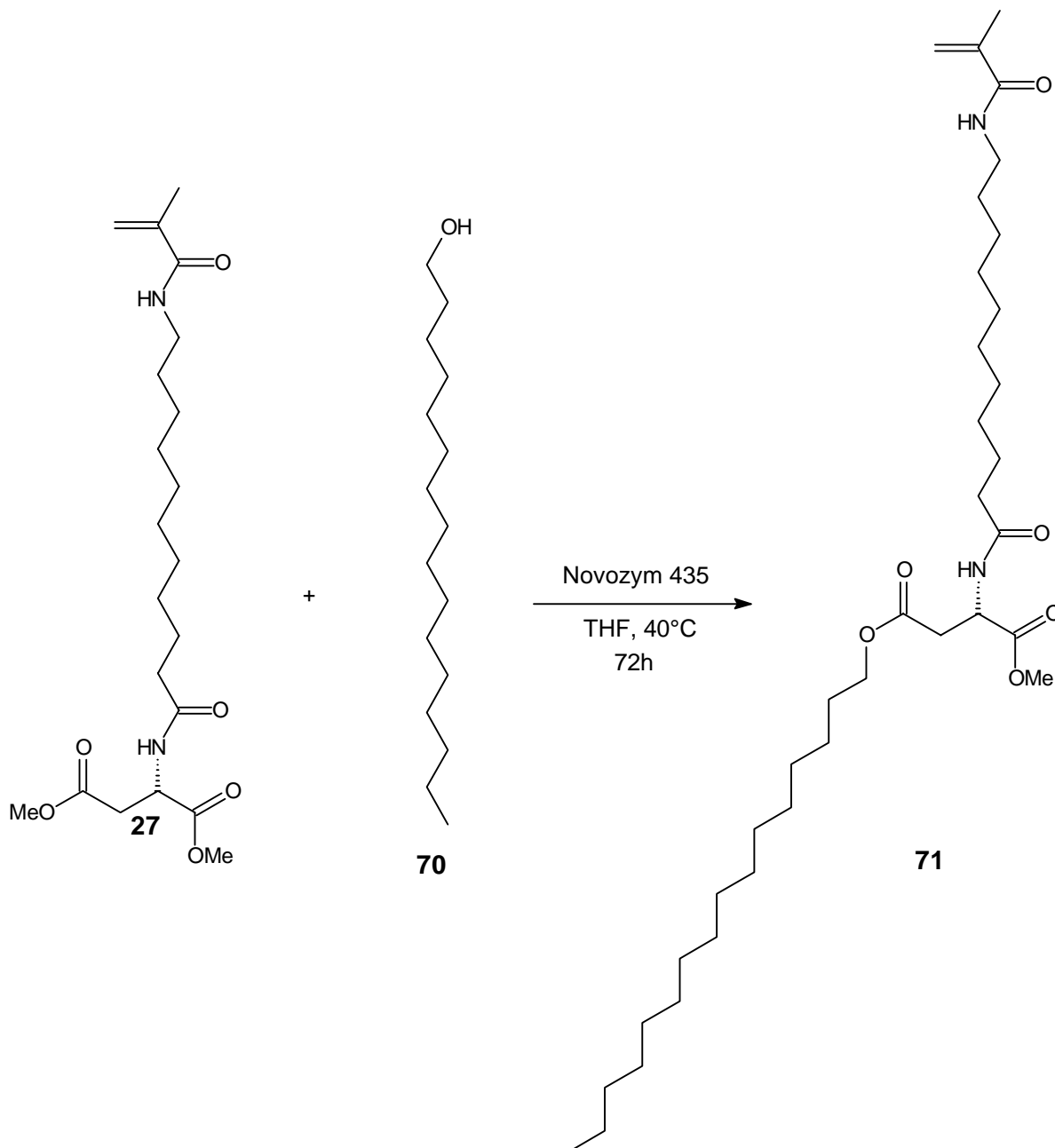


Abbildung 5-6: Enzymatische Umesterung des Diesters **27** mit 1-Hexadecanol.

Im Gegensatz zu der im vorigen Abschnitt besprochenen Hydrolyse mittels PPL, erfolgt die Umesterung überraschenderweise selektiv an der β -Position und ist stereoselektiv bezüglich der *L*-Form. Das entsprechende *D*-Enantiomer wurde innerhalb einer Reaktionszeit von 48 h nicht umgesetzt. In Abbildung 5-7 ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes dargestellt.

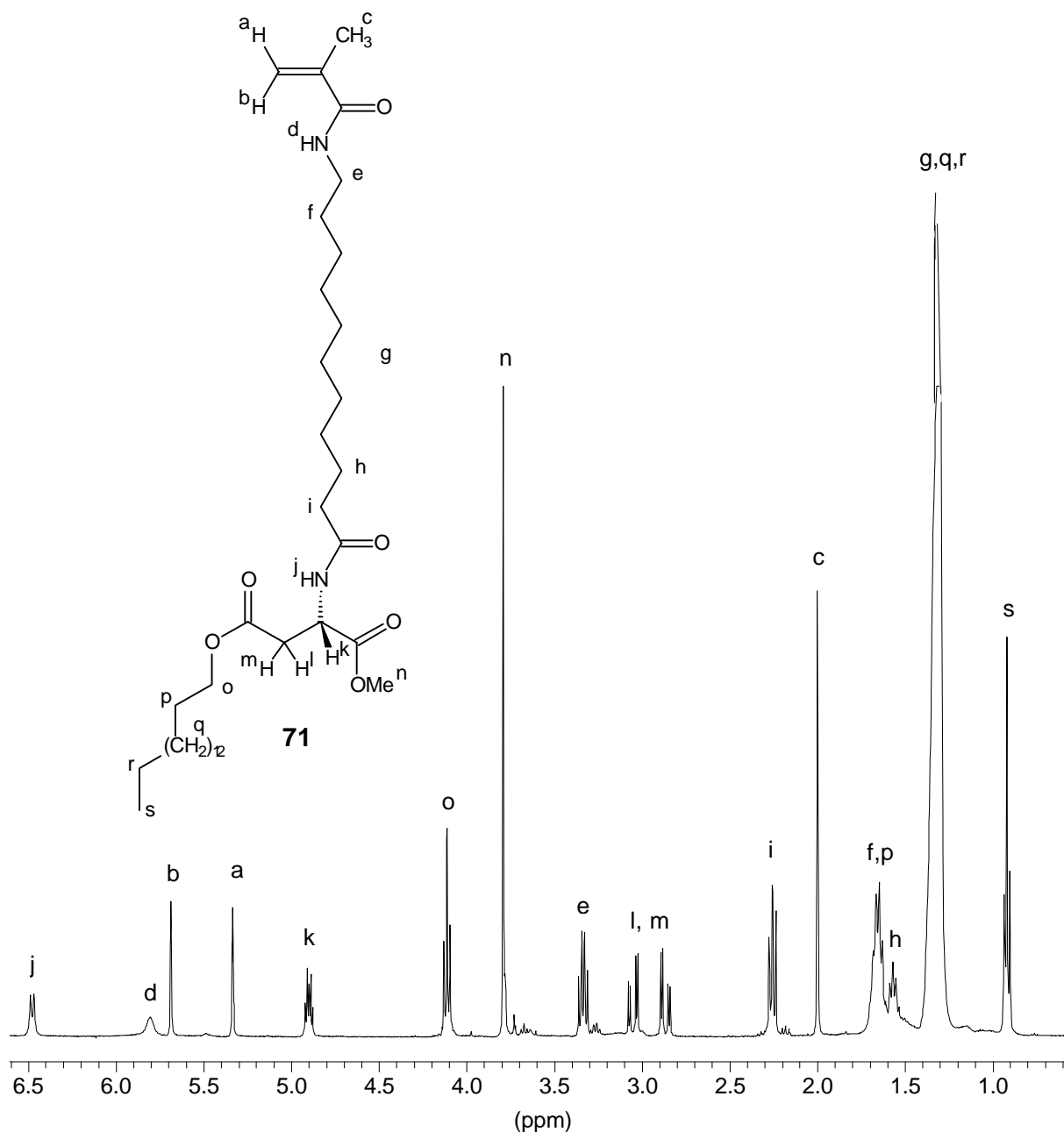


Abbildung 5-7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure- α -hexadecyl- β -methylesters **71** (CDCl_3 , 400 MHz).

Zur Ermittlung der Regioselektivität wurde das Spektrum des reinen Produktes mit dem einer Reaktion verglichen, die nach ca. 50% Umsatz abgebrochen wurde. Das Produktgemisch war so aufgearbeitet worden, daß überschüssiges 1-Hexadecanol abgetrennt wurde, jedoch Edukt und Produkt gemeinsam aus der Lösung ausfielen.

Die für die Bestimmung relevanten Bereiche der Spektren sind in Abbildung 5-8 vergrößert dargestellt. Abbildung 5-8a) zeigt die Bereiche des reinen Produktes, Abbildung 5-8b) die des Produktgemisches. Im linken Teil sind jeweils die Bereiche der Esterprotonen wieder-

gegeben, im rechten Teil die der Methylenprotonen der Asparaginsäureeinheiten. Der linke und rechte Teil wurden in y-Richtung unterschiedlich stark vergrößert.

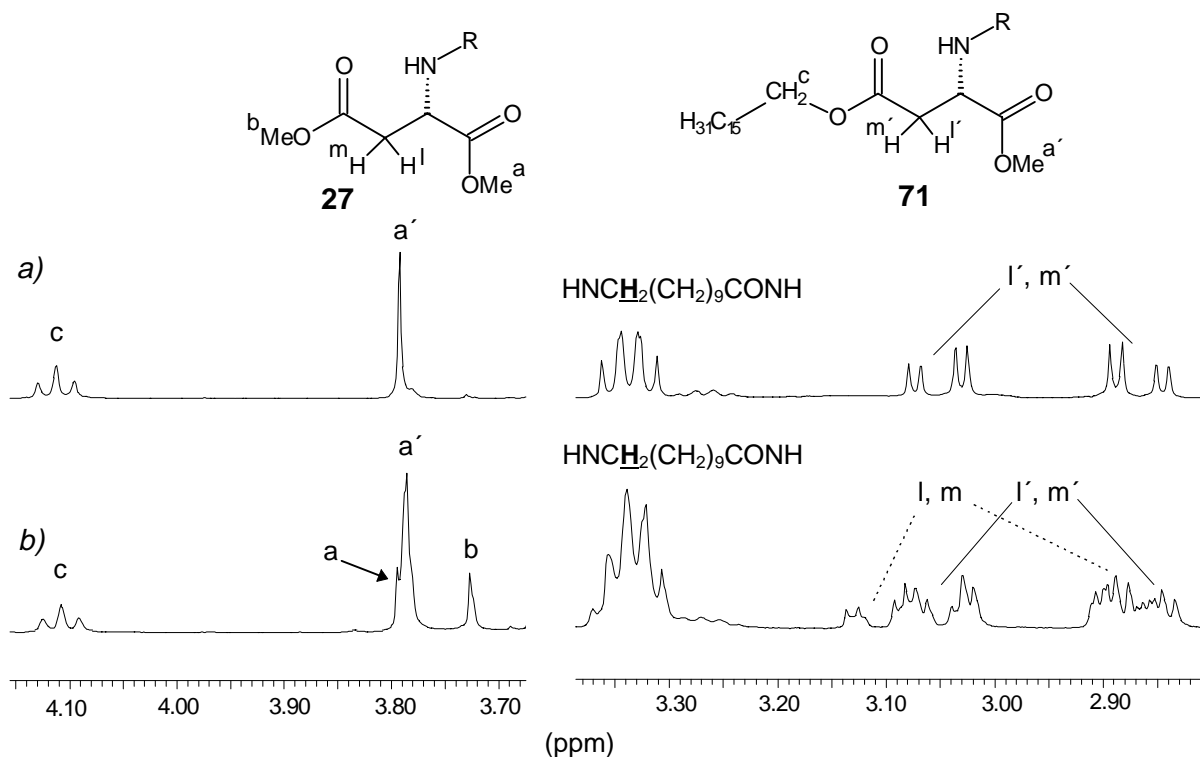


Abbildung 5-8: Ausschnitte aus dem ^1H -NMR-Spektrum des N-(N'-Methacryloyl-11-amino-undecanoyl)-L-asparaginsäure- α -hexadecyl- β -methylesters **71**, im Vergleich zu einem teilumgesetzten Edukt-Produkt-Gemisch (CDCl_3 , 400 MHz): a) Spektrum des isolierten Produktes b) Spektrum des Gemisches.

In Abbildung 5-8b) ist im Bereich der Esterprotonen zwischen 3.70 und 4.20 ppm deutlich das Verschwinden des Singulett der β -Methylesterprotonen bei 3.72 ppm zu beobachten. Das Singulett der α -Methylesterprotonen des Eduktes findet sich bei 3.79 ppm, während die des Produktes bei 3.78 ppm liegen. Die geringe Verschiebung zu höherem Feld ist auf die durch die Umesterung veränderte Umgebung in β -Position zurückzuführen. Einen noch stärkeren Einfluß hat diese Veränderung auf die der β -Position direkt benachbarten Methylenprotonen H^{l} und H^{m} der Asparaginsäure. Im Bereich der AB-Teile zwischen 2.80 und 3.20 ppm erfährt eines der beiden Protonen eine stärkere Verschiebung zu tieferem Feld von 0.06 ppm. Das Methinproton hingegen, das in der obigen Abbildung nicht dargestellt ist, erfährt keine Verschiebung. Das Signal der dem Sauerstoff benachbarten Methylenprotonen H^{c} des Hexadecylesters erscheint als Triplett bei 4.11 ppm.

Die vorliegenden Ergebnisse werden weiterhin durch Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren des Substrates und des Produktes bestätigt. (Abbildung 5-9)

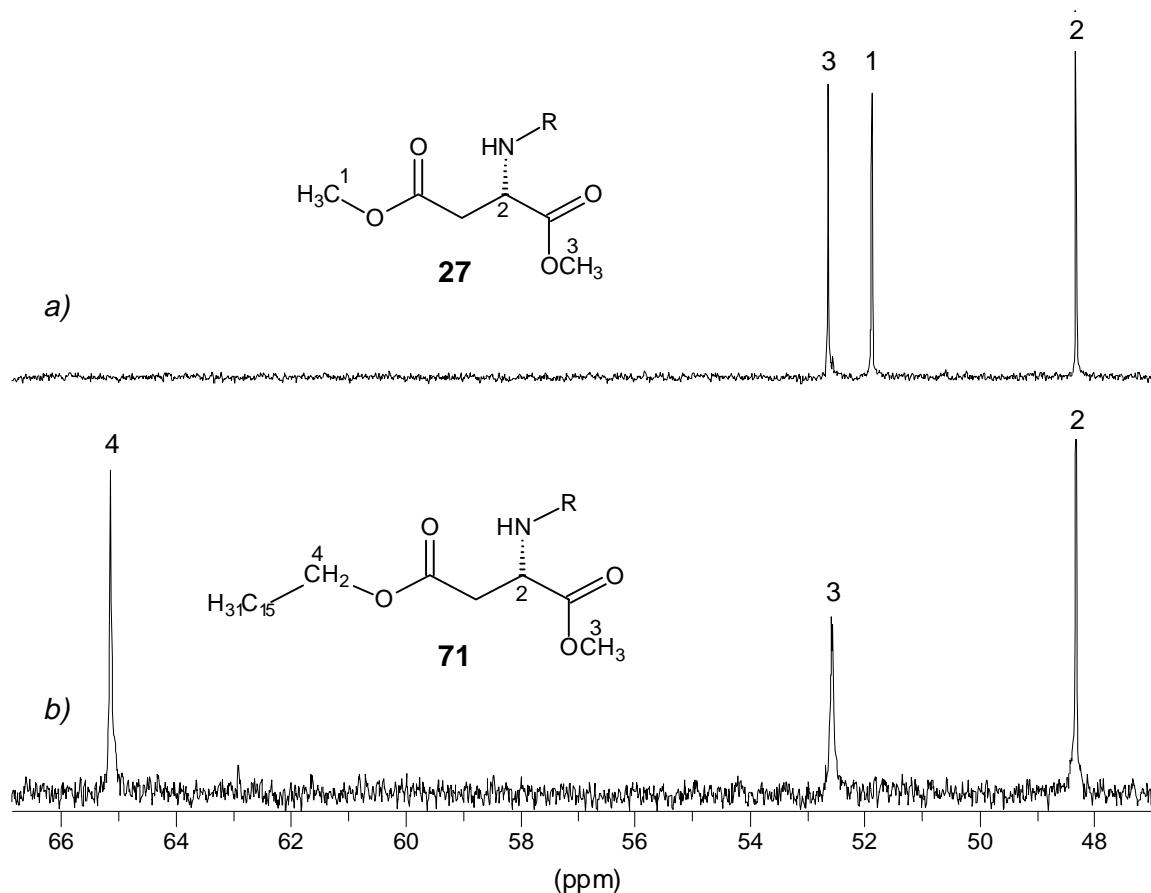


Abbildung 5-9: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum des N-(N'-Methacryloyl-11-amino-undecanoyl)-L-asparaginsäure- α -hexadecyl- β -methylester **71** im Vergleich zum Substrat (CDCl_3 , 400 MHz):
 a) Spektrum des Substrates; b) Spektrum des Produktes.

Das Signal der Methylgruppe des β -Methylesters C-1 bei 51.7 ppm ist im Produkt nicht mehr vorhanden. Statt dessen zeigt sich hier das Signal des dem Sauerstoff benachbarten Kohlenstoffes C-4 bei 65.2 ppm. Der Peak des Kohlenstoffes C-3 des α -Methylesters bleibt unverändert bei 52.6 ppm.

Während der Reaktion, die dünnschichtchromatographisch verfolgt wurde, konnte kein Monohydrolysat detektiert werden. Es liegt daher nahe, daß die Reaktion ohne die Bildung der freien Säure in β -Position als Zwischenstufe verläuft. Dies steht in Einklang mit dem bekannten Modell des Enzym-Substrat-Komplexes der *Candida antarctica*, in dem die Carbonylgruppe des Substrates im aktiven Zentrum an die Hydroxylgruppe einer Serineinheit kovalent gebunden ist.

Ebenso wie der mit *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure acylierte *L*-Asparaginsäuredimethylester einer Umesterung unterzogen werden konnte, war dies auch an dem mit *p*-Carboxystyrol acyliertem Derivat möglich. Gleichfalls fand die Reaktion selektiv an der β -Position statt. (Abbildung 5-10)

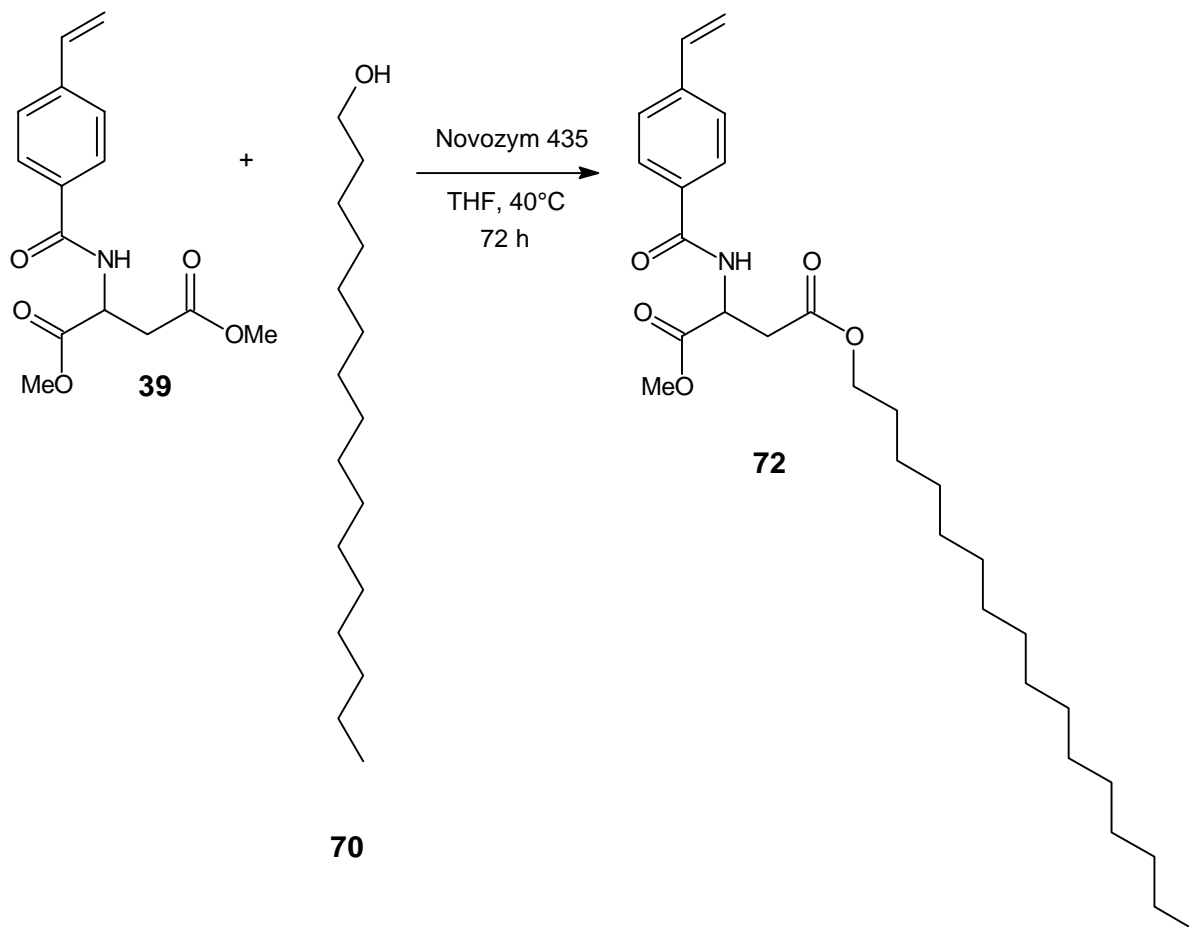


Abbildung 5-10: Enzymatische Umsetzung des *N*-(4-Vinylbenzoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylesters (**39**) mit 1-Hexadecanol.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktes gibt, durch die Auswertung der Signale der Asparaginsäureeinheit im Vergleich zum Edukt, Aufschluß über die selektive Umesterung an der β -Position. Wie aus Abbildung 5-11 zu erkennen, ist das Signal der Methylprotonen des β -Methylesters H^b nicht mehr vorhanden und die der β -Carbonylgruppe benachbarten Methylenprotonen H^l und H^m erfahren eine Verschiebung zu höherem Feld um $\Delta\delta=0.04$ ppm. Das in der Abbildung nicht dargestellte Multipllett des Methinprotons verbleibt hingegen unverändert bei 5.08 ppm.

Wie in dem zuvor dargestellten Beispiel, wird die Regioselektivität ebenfalls über den Vergleich der jeweiligen $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren des Substrates und des Produktes untermauert.

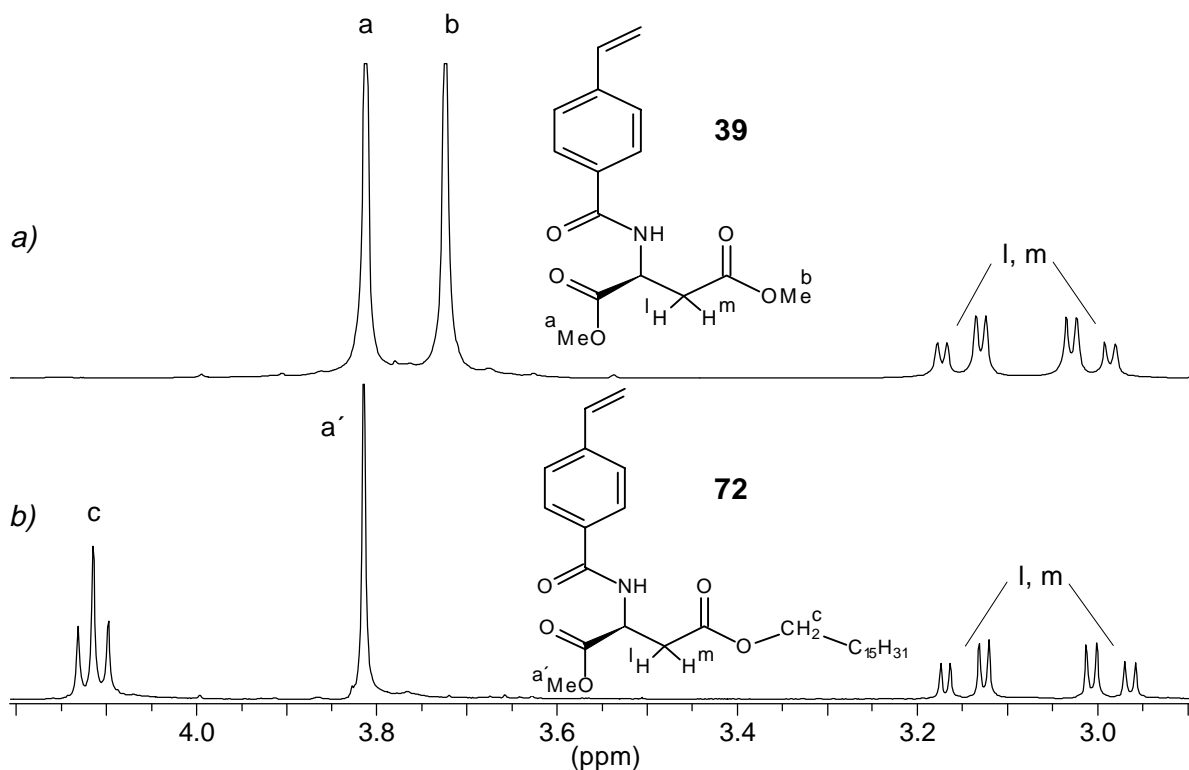


Abbildung 5-11: Ausschnitte aus dem ¹H-NMR-Spektrum des N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure- α -methyl- β -hexadecylesters **72** im Vergleich zum Edukt (CDCl₃):
 a) Spektrum des Eduktes
 b) Spektrum des Produktes.

Für beide vorgestellten enzymatischen Umesterungen stellt sich die Frage, nach dem Grund für die bevorzugt an der β -Position verlaufenden Reaktion. Er könnte in der, der Carboxylgruppe benachbarten, „lipophileren“ Methylengruppe liegen. In der α -Position steht hingegen die „hydrophilere“ Amidbindung in direkter Nachbarschaft zum möglichen Reaktionszentrum. Die Präferenz der Lipasen zu lipophilen Substraten könnte hier die treibende Kraft für die bevorzugte Umsetzung an der β -Position sein.

5.1.2.2 Versuche zur Umsetzung der Monomere der 2. Generation

Ähnlich wie bei der Hydrolyse des Dendrimeren der zweiten Generation **29**, konnte die gewünschte Umesterung an den Monomeren der 2. Generation ebenfalls nicht beobachtet werden. In diesen Reaktionsansätzen fanden jedoch keine Hydrolysen der Amidbindungen zu den polymerisierbaren Kopfgruppen statt. Anstelle dessen konnten die Substrate unverändert wiedergewonnen werden. Auch hier ist der Grund für dieses Verhalten im sterischen Anspruch der Dendrimerereinheiten zu suchen, so daß sich kein Substrat-Enzym-Komplex ausbilden kann.

5.1.2.3 Veresterung des Disäurederivates

In ähnlicher Weise wie der Diester **27** einer Umesterung unterzogen wurde, konnte auch das Disäurederivat **26** mit 1-Hexadecanol verestert werden. In Gegenwart des zuvor benutzten *Candida antarctica* Immobilisates, Novozym[®] 435 (Fa. Novo Nordisk), konnte jedoch keine Umsetzung beobachtet werden. Durch Verwendung eines anderen Immobilisates (Chirazyme[®] L-2, Fa. Boehringer) verlief die gewünschte Reaktion (Abbildung 5-12) indes erfolgreich. Dieses Immobilisat war allerdings nicht dazu in der Lage, die zuvor erwähnte Umesterungsreaktion zu katalysieren.

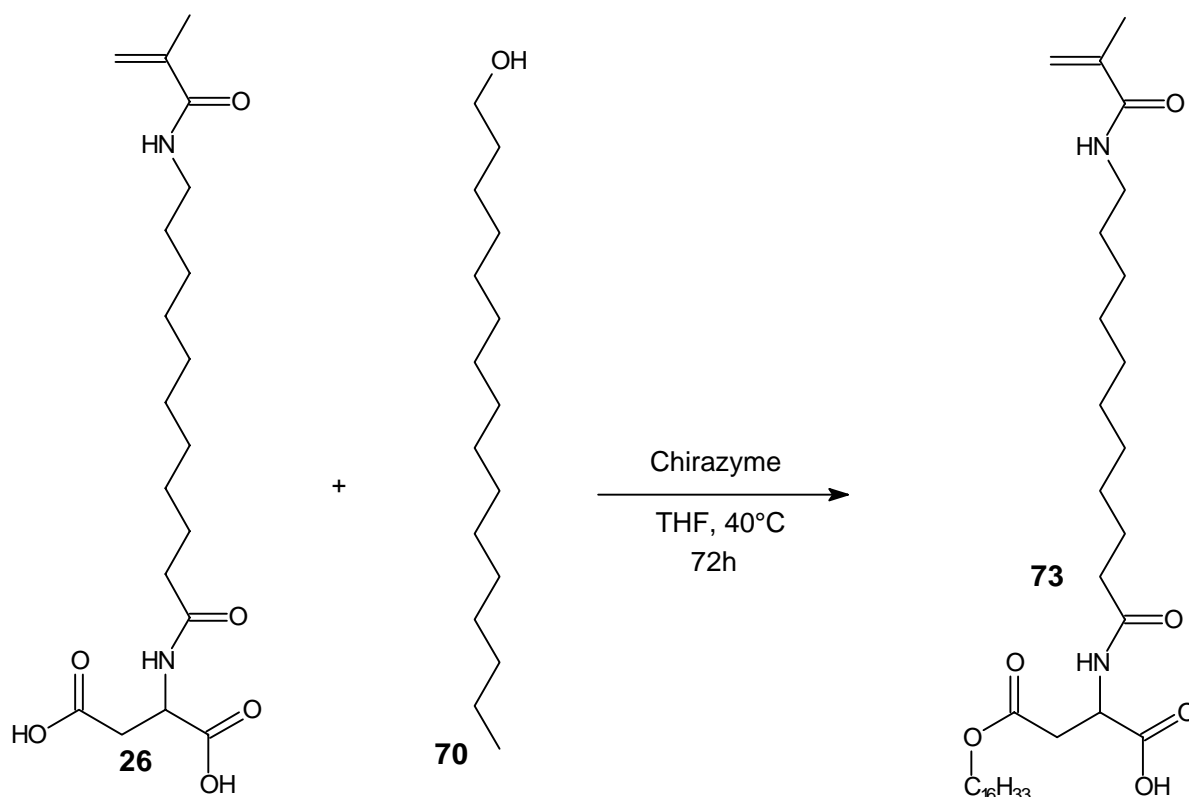


Abbildung 5-12: Enzymatisch katalysierte Veresterung der N-(N'-Methacryloyl-11-amino-undecanoyl)-L-asparaginsäure **26**.

Das Enzym katalysiert regioselektiv die Veresterung in β -Position. Dies konnte, analog der zuvor diskutierten Umesterungen, mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie gezeigt werden. Durch die Veresterungsreaktion wird das zuvor schlecht in Dichlormethan lösliche Edukt gut in diesem Lösungsmittel löslich. Die Löslichkeit in Dimethylsulfoxid und Methanol ist weiterhin gut. Das Produkt ist jedoch nicht mehr in wässrig alkalischer Lösung löslich. Die physikalischen Eigenschaften der beiden Monomere **26** und **27** unterscheiden sich nach der Ver- bzw. Umesterungsreaktion nicht mehr so stark wie zuvor. Die Schmelzpunkte liegen in ähnlichen Bereichen und auch die Löslichkeitseigenschaften ähneln sich. Durch die Veresterung mit dem lipophilen Hexadecylalkohol sind die beiden Monomere in Ether löslich.

5.1.3 Enzymatische Peptidierungen

Nachdem aufgezeigt werden konnte, daß sich die Dendrimer-Monomere der 1. Generation sowohl regio- und enantioselektiv hydrolysieren als auch ver- und umestern lassen, verblieb nun noch die Carboxylendgruppen enzymatisch zu peptidieren.

Selektive enzymatische Peptidierungen an der α -Position der *Z*-*L*-Asparaginsäure mit *L*-Phenylalaninmethylester mittels Thermolysin zum Aspartam[®]-Vorläufer sind, wie eingangs des Kapitels bereits erwähnt, hinlänglich bekannt. Darüber hinaus sind auch enzymatische Peptidierungen an Asparagin- oder Glutaminsäurederivaten mittels *Papain*,^{243,269,270} *Protease V8*,²⁷¹ *Pepsin*,²⁷² *Subtilisin Carlsberg*²⁷³ und α -*Chymotrypsin*²⁴³ in der Literatur erwähnt.

5.1.3.1 Peptidierungen an den monomeren Disäuren der 1. Generation

Die entsprechenden Versuche, die oben beschriebenen Synthesen auf die vorliegenden Modellverbindungen analog anzuwenden, waren allesamt erfolglos. Nach vielen Versuchen stellte sich *Thermolysin* als erfolgreicher Katalysator zur Peptidierung heraus. *Miranada* und *Tominaga*²⁷⁴ konnten bereits zeigen, daß *Z*-*L*-Asparagin mit *L*-Phenylalanin- und *L*-Leucinethylester, in einem Tris-HCl/Calciumacetat Puffergemisch von pH 8 in Gegenwart von *Thermolysin*, zu den entsprechenden Dipeptiden umgesetzt werden kann. Als Triebkraft dieser Reaktion dient dabei die schlechte Löslichkeit des Produktes, welche durch Zusatz größerer Mengen Ammoniumsulfat verstärkt wird.

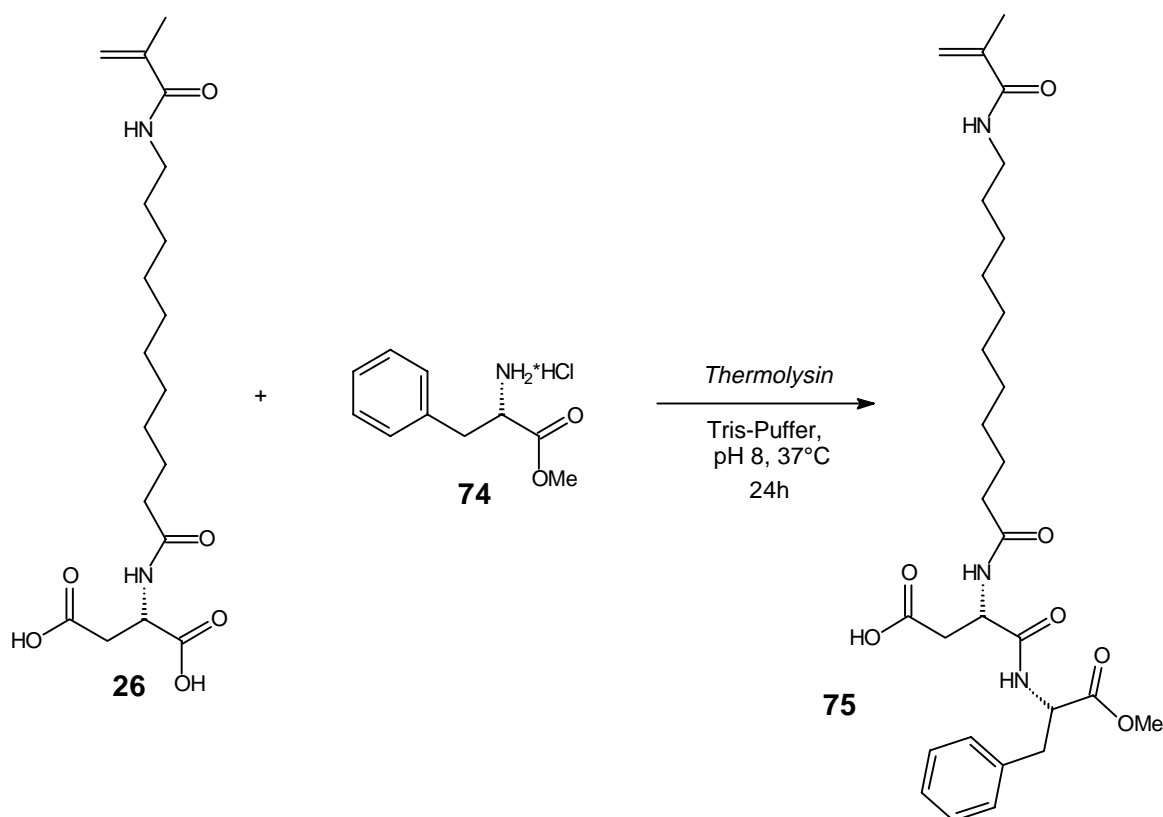


Abbildung 5-13: Enzymatische Peptidierung der N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure (**26**) mit *L*-Phenylalaninmethylester (**74**).

Genau diese Bedingungen wurden bei der Peptidierung der N-(N'-Methacryloyl-11-amino-undecanoyl)-L-asparaginsäure **26** mit L-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid eingestellt. (Abbildung 5-13) Die Reaktion verlief regioselektiv in α -Position und stereoselektiv bezüglich der L-Formen des Acylakzeptors und des Acyldonors.

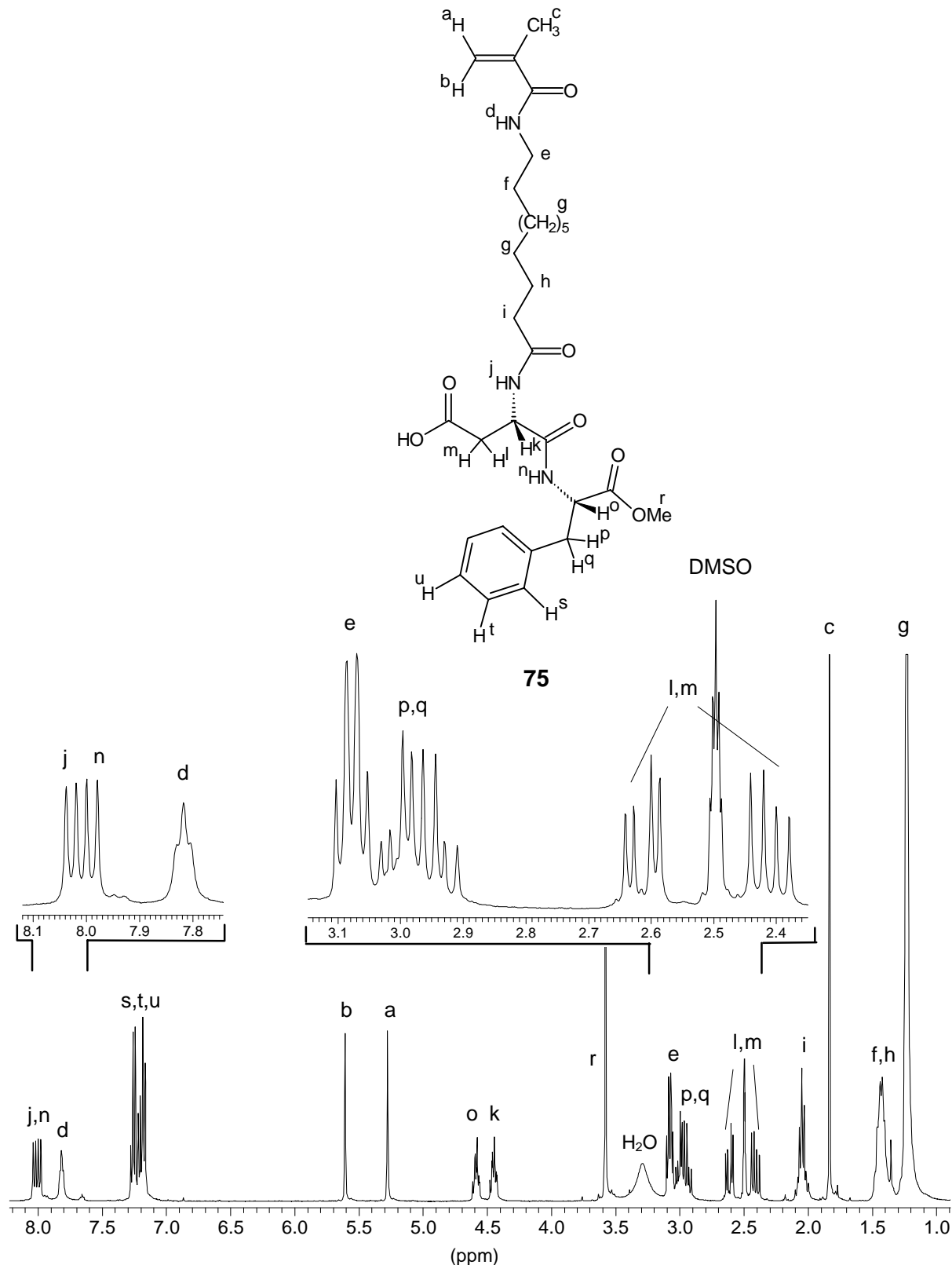


Abbildung 5-14: ¹H-NMR-Spektrum der N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α -(L-methoxyphenylalanyl)-L-asparaginsäure **75** (400 MHz, DMSO-d₆).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der resultierenden Peptides zeigt Abbildung 5-14. Der Bereich der peptidischen Protonen und der der AB-Teile der ABX-Systeme sind hierin vergrößert dargestellt. Die Protonen der ABX-Systeme der Asparaginsäure und des Phenylalanins sind deutlich zu unterscheiden. Die Protonen der Phenylalanineinheit sind dabei im Vergleich zur Asparaginsäureeinheit jeweils zu tieferem Feld verschoben, was auf den Einfluß des Aromaten zurückzuführen ist. Die Zuordnung der peptidischen Protonen wurde durch Vergleich der Signallage mit dem Substrat getroffen. Ebenfalls durch Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren des Substrates mit dem Produkt konnte, wie bei den Umesterungsreaktionen schon zuvor exemplarisch gezeigt, die α -Carboxylgruppe als Bindungsstelle nachgewiesen werden.

Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen der enzymatischen Synthese des Aspartam-Vorläufers, bei Verwendung des Thermolysins (vgl. 1.2). Da die Synthese des Aspartam-Vorläufers unter den hier vorgestellten Reaktionsbedingungen bisher noch nicht in der Literatur beschrieben worden ist, wurde diese zur Kontrolle ebenfalls unter den entsprechenden Bedingungen durchgeführt. Das dabei isolierte Produkt entspricht dem in der Literatur beschriebenen. Es handelt sich in diesem Falle um das reine Produkt und nicht um ein Aggregat aus Dipeptid und Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid, wie es sonst bei der Verwendung nicht immobilisierten Thermolysins anfällt.²⁴¹

Die Enantioselektivität konnte qualitativ mittels Verwendung der entsprechenden Antipoden aufgezeigt werden: nach 48 h Reaktionszeit konnten die Edukte unverändert isoliert werden. Darüber hinaus ist bekannt,²⁷⁵ daß das *D*-Enantiomer der *Z*-Asparaginsäure bei der Peptidierung als Inhibitor wirkt.

Die Versuche zur enzymatischen Peptidierung wurden ebenfalls auf das entsprechende *p*-Carboxystyrolderivat ausgedehnt, was die analoge Reaktion zur Folge hatte. (Abbildung 5-15)

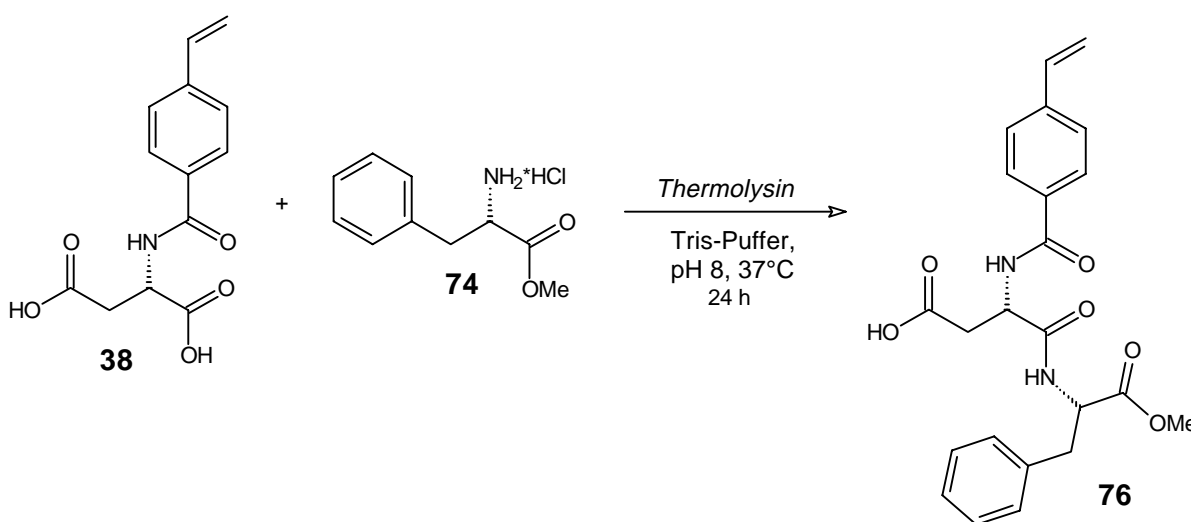


Abbildung 5-15: Enzymatische Peptidierung der *N*-(4-Vinylbenzoyl)-*L*-asparaginsäure (38) mit *L*-Phenylalaninmethylester (74).

Bei Analyse des Dipeptides mittels NMR-Spektroskopie in DMSO-d₆, fand sich bei den ¹H-Kernresonanzen überraschenderweise für den aromatischen Ring des Phenylalanins ein Singulett. Dies resultiert aus einem A A' A'' A''' A''''-System, das durch die Wechselwirkung des Phenylringes mit der *p*-Carboxystyrol-Kopfgruppe zustande kommt. Die Protonen der Vinylgruppe sind hier im Vergleich zum Edukt zu tieferem Feld verschoben. Ein entsprechendes Kernresonanzspektrum in Methanol-d₄ zeigte das zu erwartende Multipllett für den Phenylring.

Die Selektivität der Peptidierungsreaktion konnte noch eindrucksvoller, durch die Umsetzung der *N*-(4-Vinylbenzoyl)-*L*-asparaginsäure (**38**) als Substrat, mit dem an der Carboxylgruppe ungeschütztem Dipeptid *PheAla* (**77**), gezeigt werden. (Abbildung 5-16)

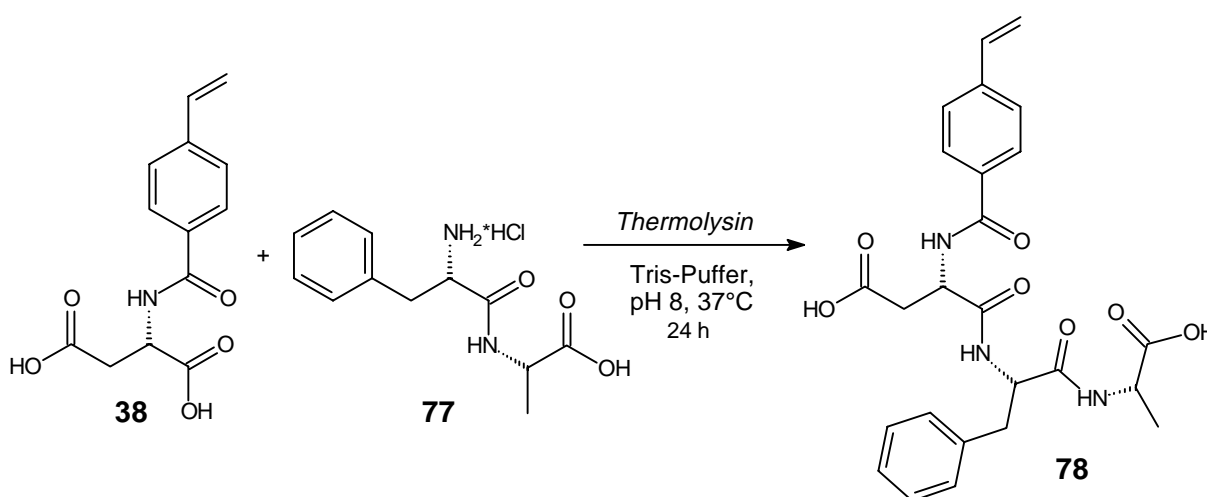


Abbildung 5-16: Bildung des Tripeptides **78** durch enzymatische Peptidierung der *N*-(4-Vinylbenzoyl)-*L*-asparaginsäure (**38**) mit *PheAla* (**77**).

Die Reaktion wurde analog den zuvor durchgeführten Peptidierungsreaktionen geführt und nach 24 h beendet. Die Ausbeute betrug, ohne weitere Optimierungsversuche, 50% der Theorie. Als Nebenprodukte denkbare oligomere Peptide (*PheAla*)_n des Dipeptides *PheAla* konnten nicht detektiert werden.

Das ¹H-NMR-Spektrum des Tripeptides ist in Abbildung 5-17 wiedergegeben. Die Signale der Methinprotonen H^g, H^k und H^f der verschiedenen α -Aminosäuren sind im Bereich von 4.0-5.0 ppm zu finden. Die Methylenprotonen des Phenylalanins erscheinen als AB-Teil eines ABX-Systems bei 2.80 und 3.04 ppm. Der AB-Teil der Asparaginsäure liegt bei 2.59 und 2.74 ppm. Die Methylgruppe der Alanineinheit erscheint als Dublett bei 1.29 ppm. Die Zuordnung der Amidprotonen H^f, Hⁱ und H^q erfolgte mittels Vergleich der Signallagen des Tripeptides zu Substrat und Dipeptid **77**.

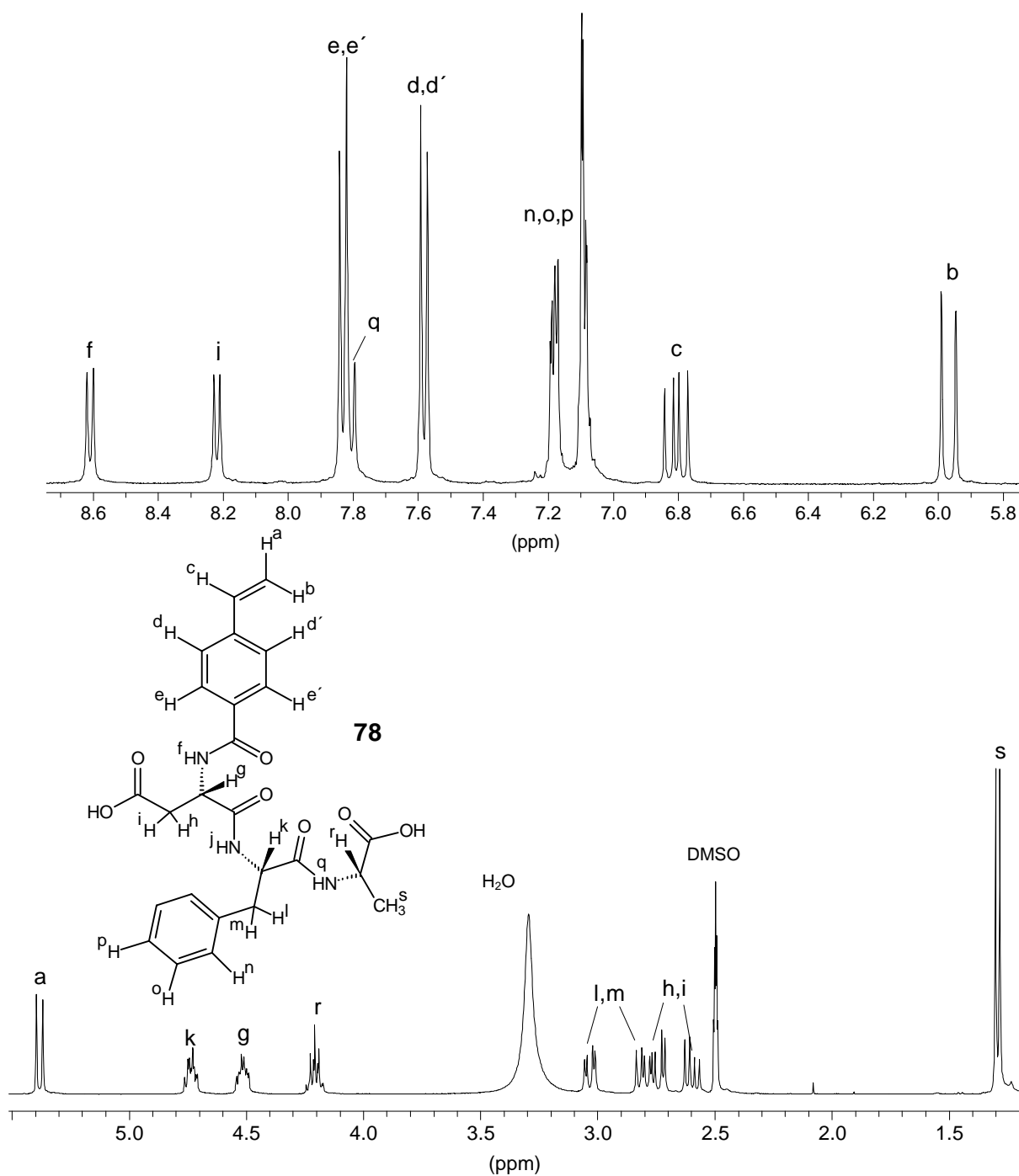


Abbildung 5-17: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der N-(4-Vinylbenzoyl)- α -(phenylalanylalanyl)-L-asparaginsäure (**78**) (DMSO-d_6 , 400 MHz).

Im Gegensatz zur N-(4-Vinylbenzoyl)- α -(methoxyphenylalanyl)-L-asparaginsäure (**76**) bildet der Phenylring des Phenylalanins das Aufspaltungsmuster eines monosubstituierten Aromaten.

Das Monomer zersetzt sich unter Gasbildung bei 193°C , was vermutlich auf eine Decarboxylierung der Carboxylgruppe des Alanins zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu schmilzt Monomer **76** bei 179°C unzersetzt. Die geringere Stabilität des Tripeptides **78** zeigt sich

bereits in der Massenspektrometrie: unter Ionisationsstoßbedingungen konnten nur Fragmentpeaks des Monomeren detektiert werden und kein Molekülpeak. Für das Dipeptid **76** war es unter diesen Bedingungen möglich, einen Molekülpeak zu finden.

5.1.3.2 Versuche zur Peptidierung der Homopolymere

Nach den Versuchen zur enzymatischen Peptidierung an den Monomeren, wurden die an diesen erfolgreiche Reaktion polymeranalog auf die Homopolymere **47** und **60** der ersten Generation übertragen. Auf diese Weise konnte die den aliphatischen Spacer enthaltende Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure] (**47**) mit L-Phenylalanin-methylester umgesetzt werden. (Abbildung 5-18)

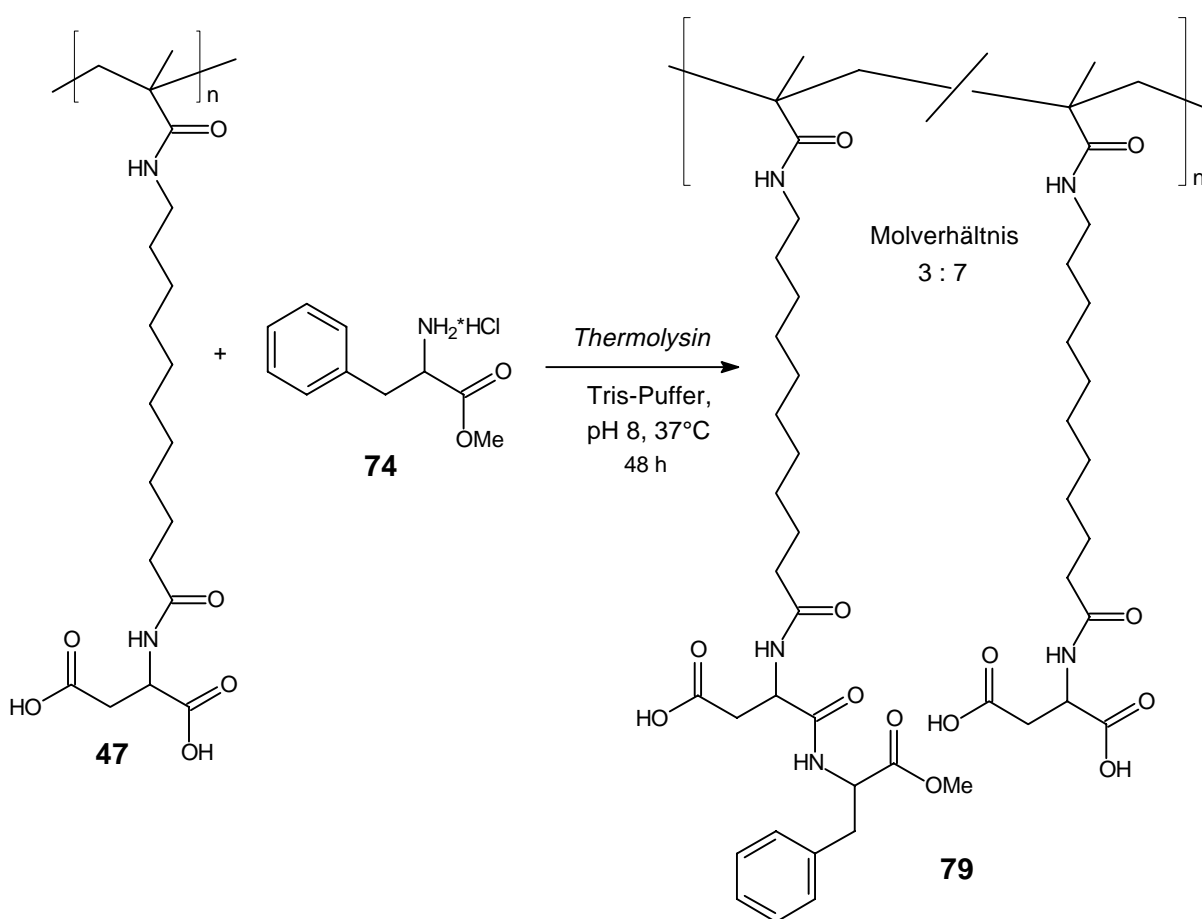


Abbildung 5-18: Polymeranaloge enzymatische Peptidierung an Poly[N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure] (**47**).

Im Gegensatz zur polymeranalogen Hydrolyse fand keine partielle Spaltung der Amidbindung zum Spacer statt. Der Grad der Umsetzung betrug 30%, welcher anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermittelt wurde. In Abbildung 5-19 ist der Bereich der Methylenprotonen der α -Aminosäuren dargestellt.

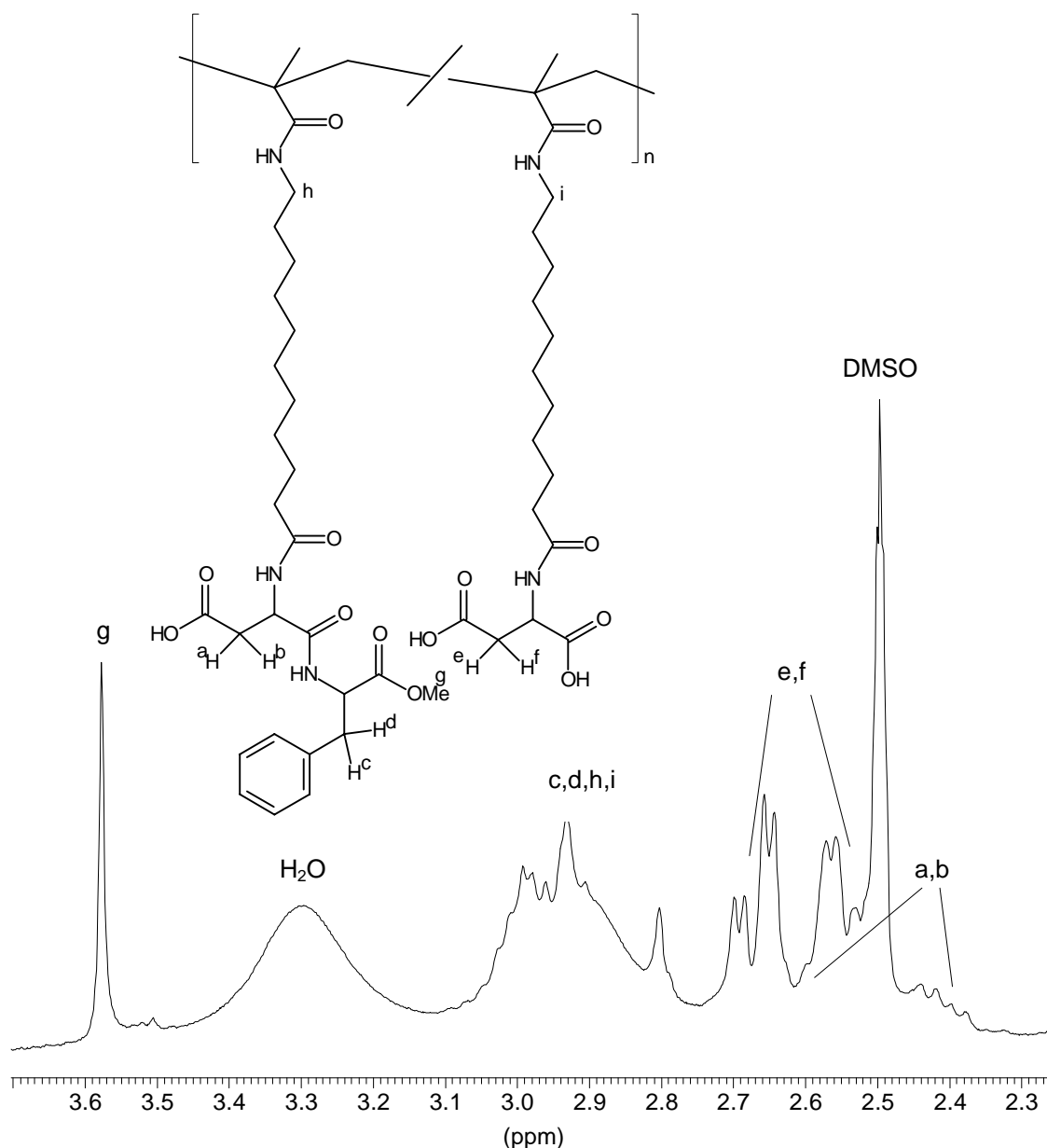


Abbildung 5-19: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der polymeranalogen enzymatischen Peptidierung der Poly[*N*-(*N*'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure] (**47**) (DMSO-d_6 , 400 MHz).

In dem gezeigten Ausschnitt ist deutlich ein Teil des AB-Teiles der Protonen H^a und H^b zu erkennen, die infolge der Anbindung des Phenylalaninmethylesters zu höherem Feld verschoben sind. Die Signale der Protonen H^e und H^f der nicht umgesetzten Asparaginsäureeinheiten erscheinen bei 2.54 und 2.68 ppm. Die Signale der Methylenprotonen H^c und H^d des Phenylalanins sind nicht einzeln aufgelöst und bilden mit den der Hauptkette benachbarten Protonen H^h und H^i ein breites Multiplett im Bereich von 2.78-3.09 ppm.

Der geringe Umsatz von 30% bei der polymeranalogen Peptidierung, ist durch die sich verringern den Löslichkeit des Polymeren begründet, das mit zunehmender Anbindung aus der Lösung ausfällt und so nicht mehr zur Reaktion befähigt ist. Um dennoch einen höheren

Umsatz zu bewerkstelligen, wurde die Reaktionsführung in der Weise abgeändert, daß im Verlauf der Reaktion die Löslichkeit des entstehenden Polymeren, durch mehrfache Zugabe geringer Mengen Dimethylformamids, verbessert wurde. Jedoch konnte hierdurch kein höherer Umsatz erzielt werden.

Das mittels GPC ermittelte Molekulargewicht beträgt $M_n=335000$ ($M_w=500000$, $D=1.5$). Unter den gleichen Messbedingungen ergab sich für das als Edukt eingesetzte Homopolymer ein Zahlenmittel von $M_n=170000$. Daraus dürfte sich bei einem 30%-igen Umsatz für das Produkt nur ein Zahlenmittel von $M_n=191000$ ergeben. Selbst bei einer vollständigen Umsetzung dürfte das Zahlenmittel nur einen Wert von $M_n=242000$ besitzen. Für diese Diskrepanz zum tatsächlich ermittelten Wert von $M_n=335000$ sind zwei Gründe denkbar. Zum einen kann die Anbindung des Phenylalaninmethylesters eine Veränderung der Topologie des Polymeren zur Folge haben, wodurch sich unterschiedliche Größen ergeben. Zum anderen kann eine Fraktionierung des Polymeren stattgefunden haben, worauf die leichte Verringerung der Polydispersität von Edukt ($D=1.6$) zu Produkt ($D=1.5$) hindeutet. Dies stünde in Einklang mit der Beobachtung, daß während der Kondensation das Produkt aus der Lösung ausfällt. Die höhermolekularen Polymere fallen naturgemäß dann zuerst aus, wodurch nach Abtrennung der noch löslichen Bestandteile, eine Fraktionierung stattgefunden hat. Nichts desto trotz liegen auch tatsächlich ermittelter Wert und der theoretische berechnete Wert in ähnlichen Größenordnungen.

Im Gegensatz zu der zuvor beschriebenen Reaktion, findet an der Poly-[*N*-(4-vinylbenzoyl)-*L*-asparaginsäure] **60** keine Umsetzung statt. Der Grund hierfür dürfte eindeutig in dem stark erhöhten sterischen Anspruch zu suchen sein. Die Asparaginsäureeinheiten liegen aufgrund des kürzeren Spacers in direkter Nähe zur voluminösen Polymerkette, so daß die Carboxylgruppe der Asparaginsäure nicht in das aktive Zentrum des Enzyms eintauchen kann. Es ist darüber hinaus fraglich, ob die Asparaginsäureeinheiten aus dem Polymerknäuel herausragen. Diametral hierzu dringen, durch die als längerer Spacer dienende 11-Aminoundecansäure, die Asparaginsäureeinheiten bei der Poly[*N*-(*N*'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure] tief genug in das Enzym zum aktiven Zentrum vor, so daß eine Reaktion gewährleistet ist.

Die hier gefundenen Verhältnisse gehen einher mit den zuvor schon diskutierten Problemen bezüglich der enzymatischen Derivatisierung der Dendrimer-Monomere der zweiten Generation. Hier sollte der Einbau eines entsprechenden Spacers die Möglichkeit zur enzymatischen Umsetzung ermöglichen.

5.1.3.3 Polymerisation enzymatisch derivatisierter Monomere

Die zuvor enzymatisch derivatisierten Monomere **76** und **78** wurden in Dimethylformamid, unter Zugabe von AIBN als Radikalinitiator, bei 60°C homopolymerisiert.

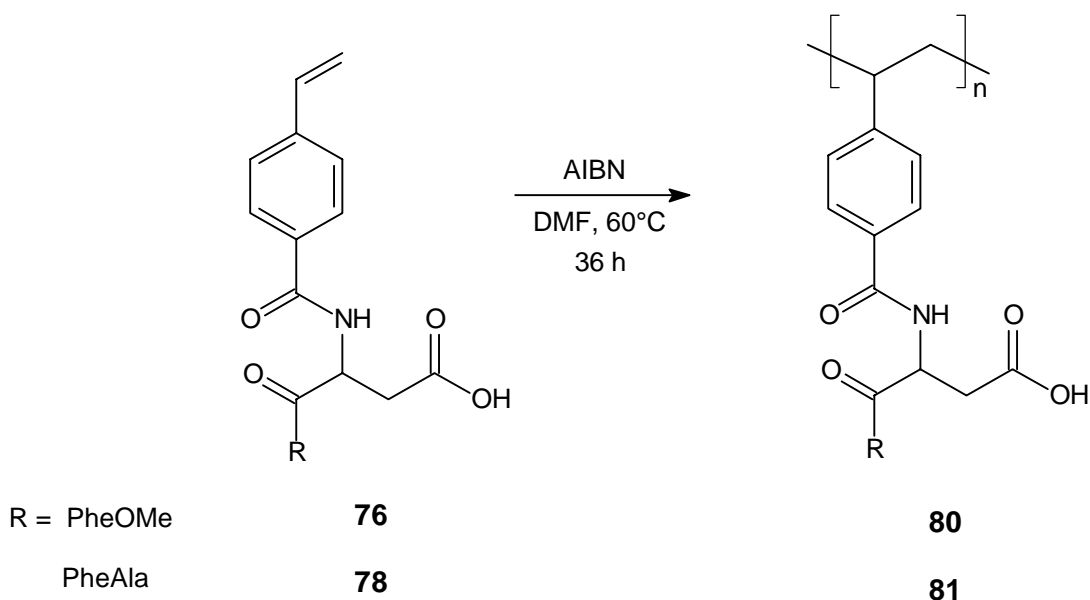


Abbildung 5-20: Homopolymerisation der enzymatisch derivatisierten Monomere **76** und **78** mit *p*-Carboxystyrol-Kopfgruppe.

Die beiden Homopolymere sind nicht so temperaturstabil wie das Homopolymer der nicht peptidierten Disäure **60**. Das polymere Dipeptid **80** zersetzt sich ab 185°C, das Tripeptid **81** ab 195°C. Homopolymer **60** ist hingegen bis 250°C temperaturstabil.

5.1.4 Zusammenfassende Betrachtung

Die Untersuchungen zur enzymatischen Derivatisierung haben gezeigt, daß die in dieser Arbeit vorgestellten Dendrimere der ersten Generation zu enzymatischen Umsetzungen befähigt sind. Das Spektrum reicht hierbei von Hydrolysen, über Ver- und Umesterungen, bis zu Peptidierungen hin.

Die Dendrimere der zweiten Generation lassen sich allesamt, vermutlich aus sterischen Gründen, nicht zur Reaktion bringen. Abhilfe sollte hier eine Vergrößerung des Abstandes der Endgruppen vom Verzweigungszentrum schaffen. Eine diese Vermutung schon bestätigende Beobachtung ist die unterschiedliche Reaktivität der beiden Homopolymere **47** und **60**, bezüglich einer polymeranalogen enzymatischen Peptidierung. (Vgl. 5.1.3.2) Das Polymer mit längerem Spacer ist zur Reaktion befähigt, während das mit kürzerem Spacer nicht reagiert.

5.2 Derivatisierung durch Aminolyse

Carbonsäureester lassen sich durch Reaktion mit aliphatischen Aminen, ohne Zusatz weiterer Katalysatoren, zu den entsprechenden Carbonsäureamiden umsetzen. Diese, als Aminolyse bezeichnete Reaktion, verläuft über den Additions-Eliminierungs-Mechanismus, in dessen Folge sich das Carbonsäureamid und der jeweilige freie Alkohol bilden.

Eine Reihe biologisch wichtiger Peptide kommen in der Natur in Form der C-terminalen Amide vor. Deren Synthese²⁷⁶ ist auch in jüngster Zeit durch die Aminolyse von Carbonsäureestern in konzentrierten wässrigen Lösungen erfolgt,²⁷⁷ wodurch auch die heutige Aktualität dieser Reaktion zum Ausdruck kommt.

Die Aminolyse eines Methacrylsäureesters (a) kann von einer Michael-Addition (b) als Konkurrenzreaktion begleitet sein, wie dies in Abbildung 5-21 dargestellt ist.

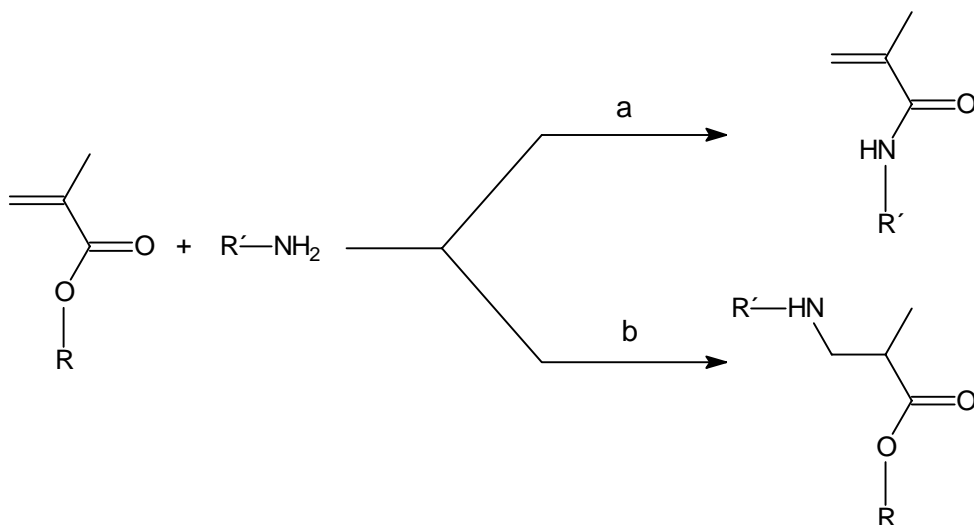


Abbildung 5-21: Aminolyse (a) und Michael-Addition (b), als konkurrierende Reaktionen bei der Umsetzung eines Methacrylsäureesters mit einem aliphatischen Amin.

Jedoch fanden schon *K. und R. Schlögl*, daß die Michael-Addition, im Gegensatz zur analogen Umsetzung an Acrylsäureestern, nur sehr langsam und bei erhöhter Temperatur von 100°C, in mäßigen Ausbeuten verläuft.²⁷⁸ In wesentlich größeren Mengen fanden sie das Methacrylamid als Nebenprodukt.

In Anbetracht dieser Erkenntnisse erschien es erfolgversprechend, Aminolysen an den Dendrimer-Monomeren mit N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure-Kopfgruppe durchzuführen. Die Reaktionen wurden nicht in konzentrierten wässrigen oder organischen Lösungsmitteln durchgeführt, sondern die bei 25°C flüssigen Amine selbst dienten direkt als Lösungsmittel. Hierdurch lassen sich die Reaktionen allesamt bei Raumtemperatur durchführen und die Monomere sind in den Aminen gut löslich. (Abbildung 5-22)

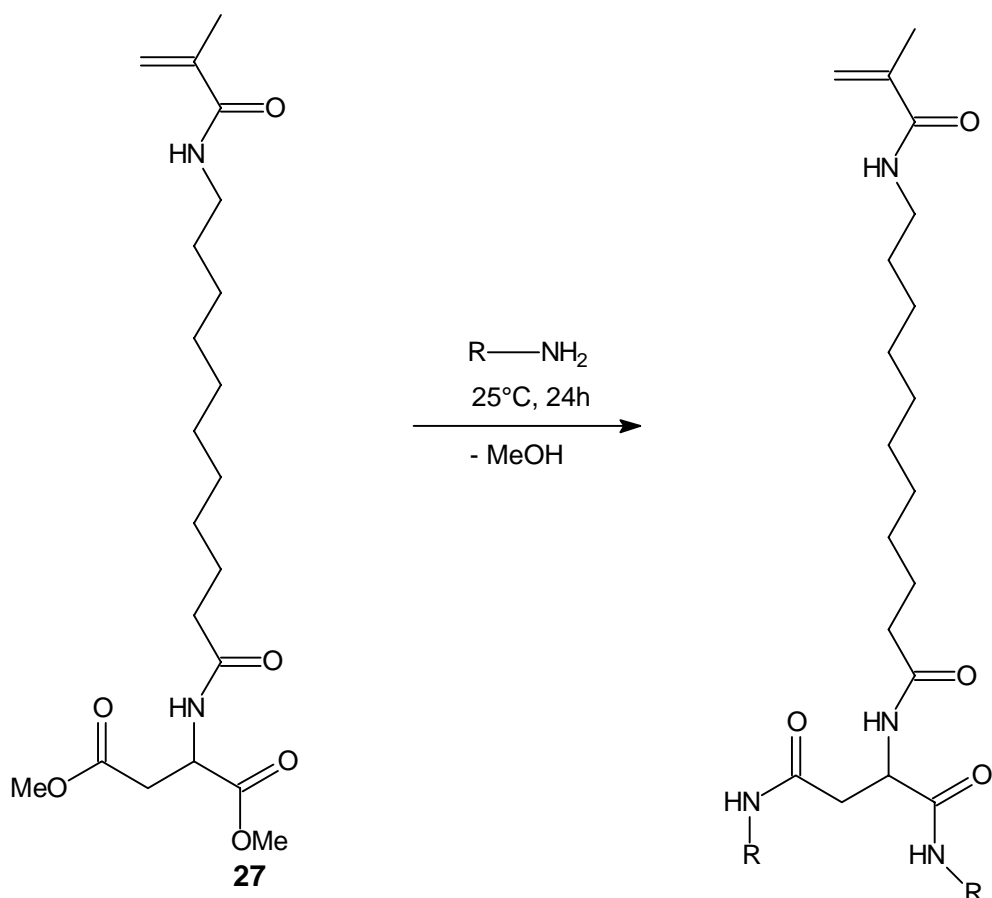


Abbildung 5-22: Aminolyse der Dendrimer-Monomer am Beispiel des N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylesters.

In allen Fällen wurde kein Michael-Additionsprodukt gefunden, sondern nur das reine Diamid der Asparaginsäure. In Abhängigkeit der Menge des eingesetzten Amines, neigten die Lösungen im Verlauf der Reaktion zur Bildung eines Geles, woraufhin in einigen Fällen weiteres Amin oder Chloroform, zur Verbesserung der Rührbarkeit des Gemenges, zugesetzt wurden.

Im Rahmen der Aufarbeitung, konnte das überschüssige Amin in Abhängigkeit der Siedetemperatur unter vermindertem Druck destilliert und wiedergewonnen werden. Die hiernach vorliegenden Rohprodukte mußten je nach Produkt und eingesetztem Amin in unterschiedlicher Weise aufgearbeitet werden. Im letzten Reinigungsschritt wurde in allen Beispielen das zu reinigende Gemenge in einem geeigneten Lösungsmittel aufgenommen und aus Diethylether, Aceton oder wässriger Lösung gefällt. Hierdurch konnten die letzten Reste freien Amines abgetrennt werden. Nach intensiver Trocknung im Vakuum bei 50°C, fielen die reinen Produkte in Ausbeuten bis nahezu 95% an.

5.2.1 Aminolyse der Dendrimer-Monomere der ersten Generation mit monofunktionellen aliphatischen Aminen

5.2.1.1 Synthese der aliphatischen *N*-(*N'*-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-asparaginsäurediamide

In der ersten Phase wurden die Dendrimer-Monomere mit *n*-Alkylaminen unterschiedlicher Kettenlänge umgesetzt. Die Anzahl der Kohlenstoffatome reichte dabei von $n=2-10$. Zusätzlich wurde das Diisopropylamid als sekundäres Diamid synthetisiert, für dessen Synthese eine erhöhte Badtemperatur von 40°C erforderlich war. (Abbildung 5-23)

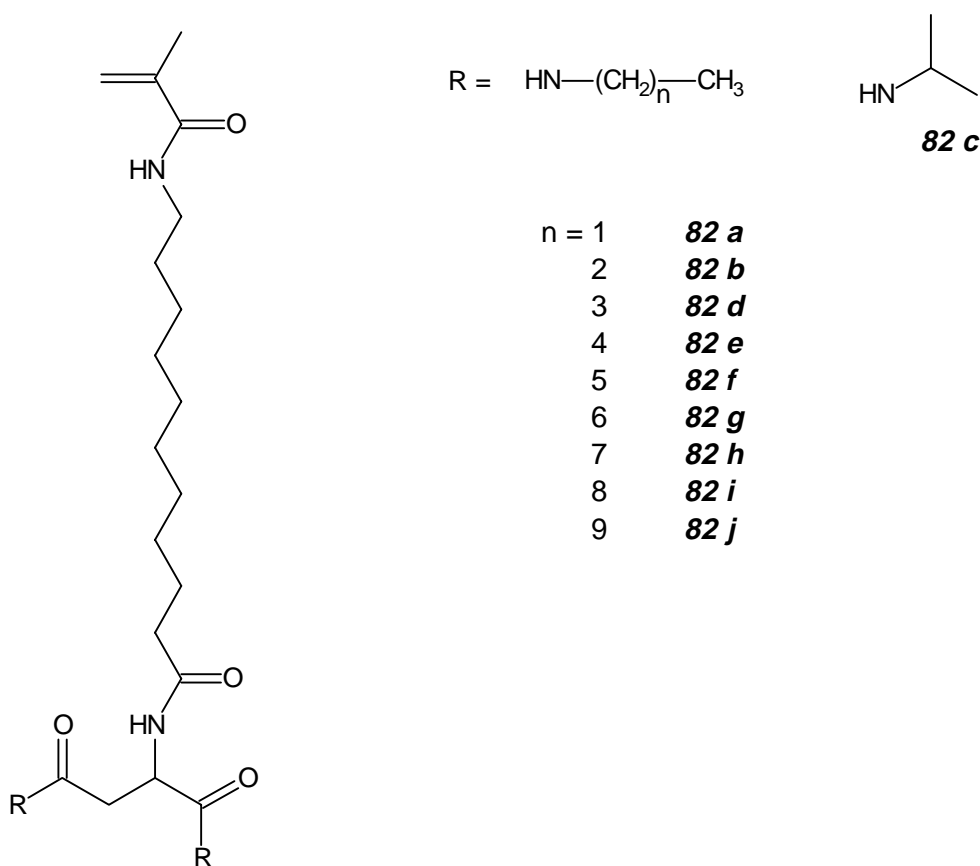


Abbildung 5-23: *n*-Alkyldiamide der ersten Generation.

Während die primären Amine bei einer Temperatur von 25°C zur Reaktion gebracht werden konnten, bedurfte es im Falle des sekundären Isopropylamins einer erhöhten Reaktionstemperatur von 40°C . Die Art und Weise der Isolierung und Reinigung der Rohprodukte, mußte von Fall zu Fall den gegebenen Verhältnissen angepaßt und abgeändert werden. So konnten einige Diamide nur durch Waschen der organischen Phase mit neutraler oder saurer wässriger Lösung in reiner Form erhalten werden.

Nach der Aufarbeitung fielen die Produkte als weiße Pulver an, wobei die Ausbeuten im Bereich zwischen 63% und 95% lagen.

Für die vorgestellten aliphatischen Diamide exemplarisch, ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-*n*-hexylamids (**82 f**) in Abbildung 5-24 dargestellt.

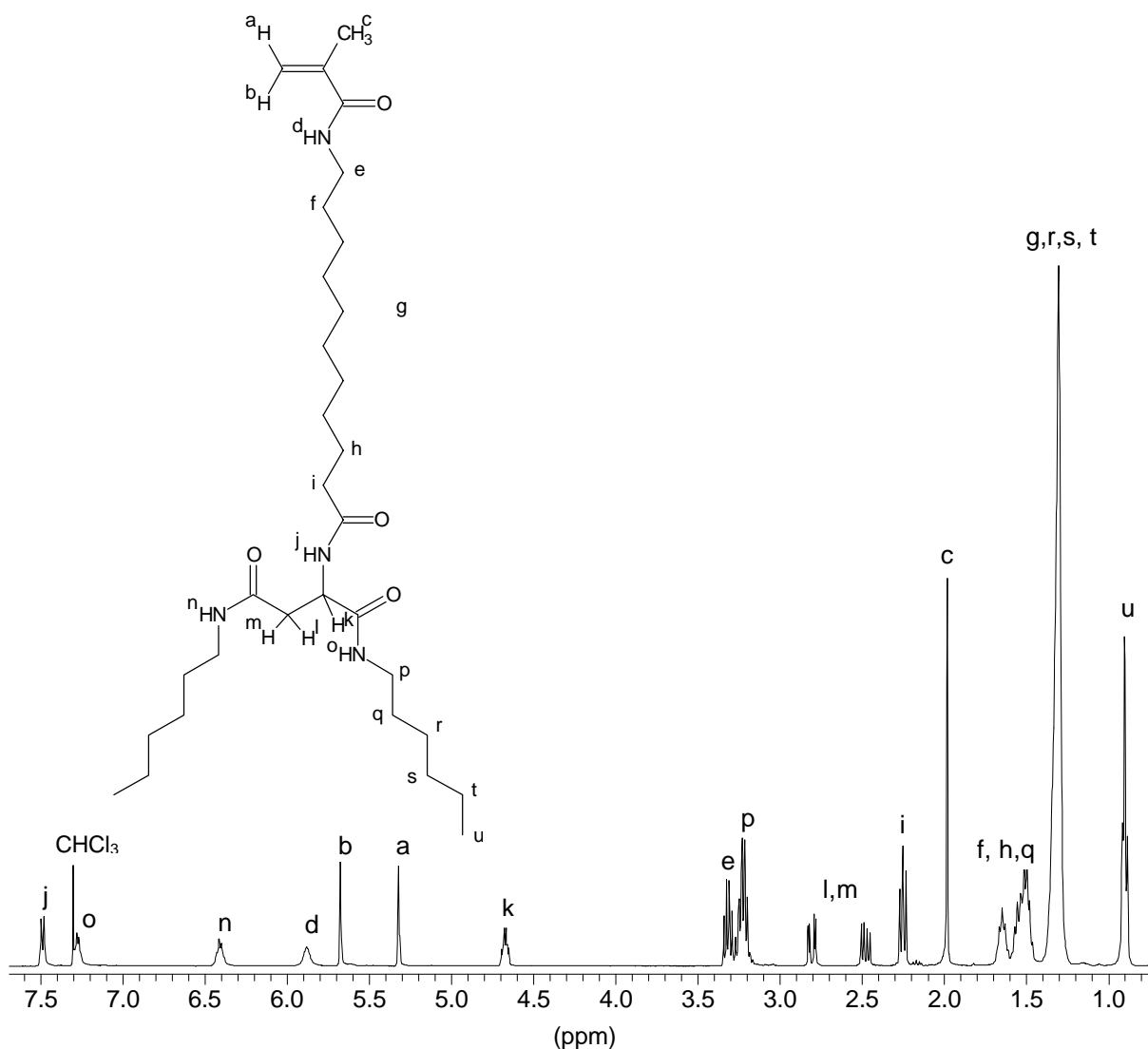


Abbildung 5-24: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-*n*-hexylamids (**82 f**) (CDCl_3 , 400 MHz).

Die Protonen der neu gebildeten Amidbindungen bilden ein Quartett bei 6.41 ppm für die β -Position und 7.26 ppm für die α -Position. Die der Amidfunktion benachbarten Protonen H^p erscheinen als Multipllett bei 3.22 ppm und die endständigen Methylgruppen zeigen zwei ineinander verschachtelte Triplettts bei 0.89 ppm.

Massenspektrometrische Analysen unter Bedingungen eines Ionisationsstoßes bei 70 eV, erbringen für die aliphatischen Diamide ein ähnliches Fragmentierungsmuster. Vom Molekülpeak ausgehend, erfolgt die α -Spaltung einer Amidbindung der Seitenketten. Diese ist

gefolgt von einer Decarboxylierung. Weiterhin bildet sich ein Fragment, das aus einer Abspaltung der beiden amidischen Seitenketten und einer Decarboxylierung resultiert. Dieses Fragment ist jedoch in unterschiedlichen Intensitäten zu beobachten und hat in einigen Fällen untergeordnete Bedeutung. Weitere Fragmentierungen ergeben sich aus dem Kopfgruppenfragment durch Abbau der aliphatischen Kette und der Methacrylgruppe.

5.2.1.2 Physikalische Eigenschaften der aliphatischen Diamide

Während der N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester (**27**) einen niedrigen Schmelzpunkt von 68°C besitzt, liegen die Schmelzpunkte der Diamide (**82 a-j**) zwischen 90°C und 110°C höher. In Abbildung 5-25 sind die Schmelztemperaturen der verschiedenen Amide, in Abhängigkeit der Anzahl der Kohlenstoffatome des angebondenen Amines, dargestellt.

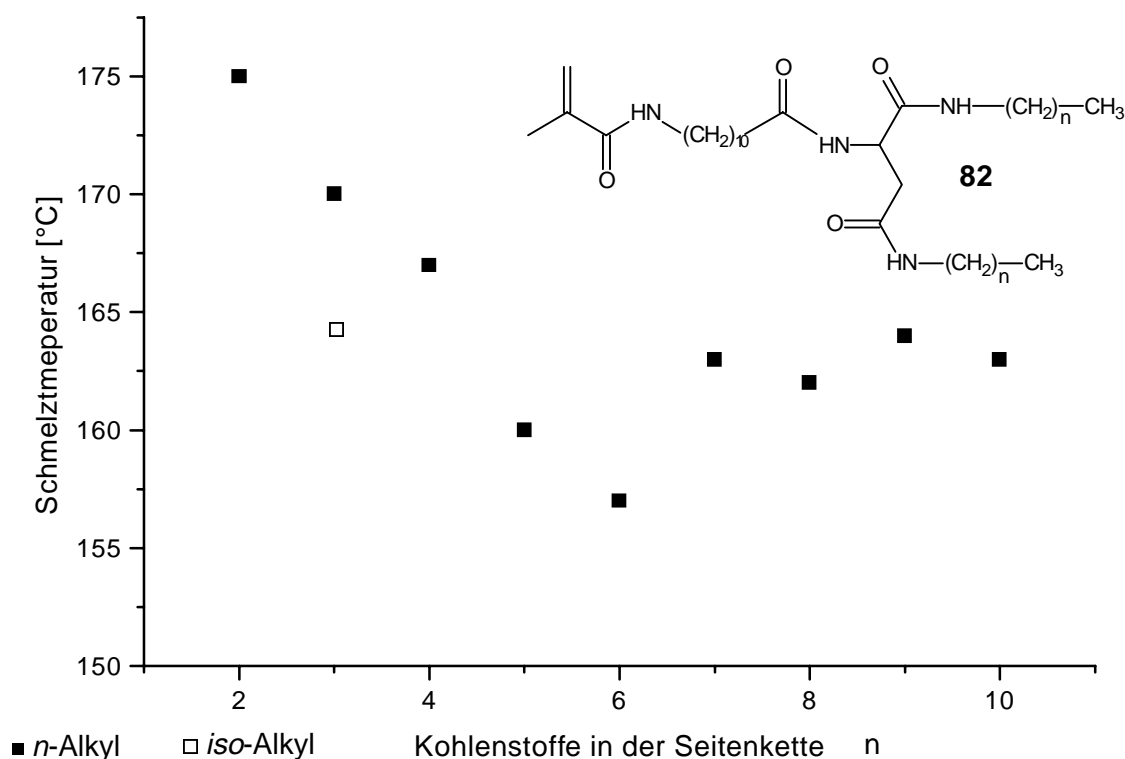


Abbildung 5-25: Schmelztemperaturen der monomeren aliphatischen Diamide, in Abhängigkeit der Anzahl der Kohlenstoffatome des angebondenen Amins.

Die stark erhöhten Schmelztemperaturen sind Folge der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen, zwischen den als Donor fungierenden Amidprotonen und elektronegativen Akzeptoren. Wie dem Diagramm zu entnehmen ist, sinken die Schmelztemperaturen anfänglich mit zunehmender Kettenlänge, bis bei einer Kettenlänge von sechs Kohlenstoffatomen ein lokales Minimum erreicht ist. Dies ist Folge einer Art Weichmachereffekts der aliphatischen Seitenketten, die aufgrund ihrer guten Beweglichkeit die Trennung der H-Brücken erleichtert, wodurch eine fließfähige Konsistenz (Schmelze) begünstigt wird.

Anschließend steigen die Schmelztemperaturen wieder an. Für die Diamide mit ungradzahligen Kettenlängen liegen sie bei diesem Trend teilweise etwas höher als die der gradzahligen. Durch die Einführung eines verzweigenden Alkylrestes, dem Isopropylrest, sinkt die Schmelztemperatur - wie zu erwarten - im Vergleich zum *n*-Propylrest. Wie bereits angedeutet, sind die hier gefundenen Verhältnisse eine Folge komplexer Einflüsse der aliphatischen Seitenketten auf die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen und die Anordnung im Feststoff. Ähnliche Effekte zeigten sich in dem Verhalten der Diamide in organischen Lösungsmitteln. Ab einer Seitenkettenlänge von fünf Kohlenstoffatomen bilden die Diamide stabile, meist klare Gele. Diese Gelbildung erfolgt auch bei sehr geringen Konzentrationen von 0.02 mol/l. Für das Auftreten dieser Gele sind überwiegend die Amidbindungen in der α - und β -Position der Asparaginsäure verantwortlich. Das Diestermonomer **27** neigt nicht zur Bildung derartiger Gele.

Die Fähigkeit niedermolekularer selbstkomplementärer Verbindungen, durch Wechselwirkungen funktioneller Gruppen eines Moleküls mit den komplementären Gruppen der Nachbarmoleküle Gele zu bilden, ist in den letzten Jahren Gegenstand ausgiebiger Untersuchungen gewesen. Beispiele hierfür lassen sich u.a. bei Aminosäurederivaten^{279,280,281}, Glycopeptiden^{282,283}, ω -Hydroxyalkansäuren^{284,285}, Anthracenderivaten²⁸⁶ und Cholesterinderivaten^{287,288,289} finden. Einen den hier vorgestellten Asparaginsäurediamiden **81e-j** analogen niedermolekularen Gelbildner auf Basis von Amidbindungen fanden *Shirai et al.*²⁹⁰ Das Cyclohexanderivat (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-cyclohexylamin-bis-laurinsäureamid bildet stabile Gele in den verschiedensten organischen Lösungsmitteln. Eingehende Untersuchungen an ebenfalls Amidbindungen enthaltenden, gelbildenden *n*-Alkylsemicarbaziden führten *R. Stadler* und *T. Geiger* durch.²⁹¹ Während bei diesen beiden Beispielen die Gelbildung durch Lösen der Substanzen in einem geeigneten Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur und anschließendem raschen Abkühlen erreicht wurde, bilden sich die Gele der Diamide **81e-j** bereits in der Kälte. Als Lösungsmittel fungieren hier beispielsweise Ethanol, Dichlormethan, Chloroform und in Fällen ausreichender Löslichkeit auch DMSO. Spätere Polymerisationsversuche in Ethanol zeigten, daß das Gemenge aus Monomer und Ethanol auf eine Temperatur von über 80°C erwärmt werden muß; nur in siedendem Ethanol war eine ausreichende Rührfähigkeit gewährleistet. Fiel die Temperatur unter 80°C, bildete sich schlagartig ein glasklares Gel.

Die Löslichkeitseigenschaften der Monomere ändern sich kontinuierlich mit der Kettenlänge der eingesetzten Amine. Im Vergleich zum Esterredukt **27** sind die Diamide mit zunehmender Kettenlänge in polaren Lösungsmitteln schlechter löslich. In Aceton stellt sich schnell eine Unlöslichkeit ein, während in alkoholischen Medien eine mehr oder weniger ausreichende Löslichkeit bei erhöhten Temperaturen gewährleistet ist. In Ether sind die Verbindungen allesamt unlöslich, zeigen aber sehr gute Löslichkeit in Chloroform.

5.2.2 Aminolyse der Dendrimer-Monomere der ersten Generation mit mehrfach funktionellen aliphatischen Aminen

5.2.2.1 Synthese der funktionalisierten *N*-(*N'*-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-asparaginsäurediamide

Die Bandbreite der Löslichkeitseigenschaften konnte durch die Einführung mehrfach funktionalisierter aliphatischer Amine stark erweitert werden. Hierbei kamen wiederum bei Raumtemperatur flüssige Amine zum Einsatz, die neben ihrer aliphatischen primären Aminogruppe weitere funktionelle Gruppen, wie beispielsweise Ether-, Hydroxy-, Nitril- und Aminogruppen oder cyclische Komponenten enthalten.

Eine Übersicht über die im einzelnen synthetisierten Derivate der ersten Generation gibt Abbildung 5-26.

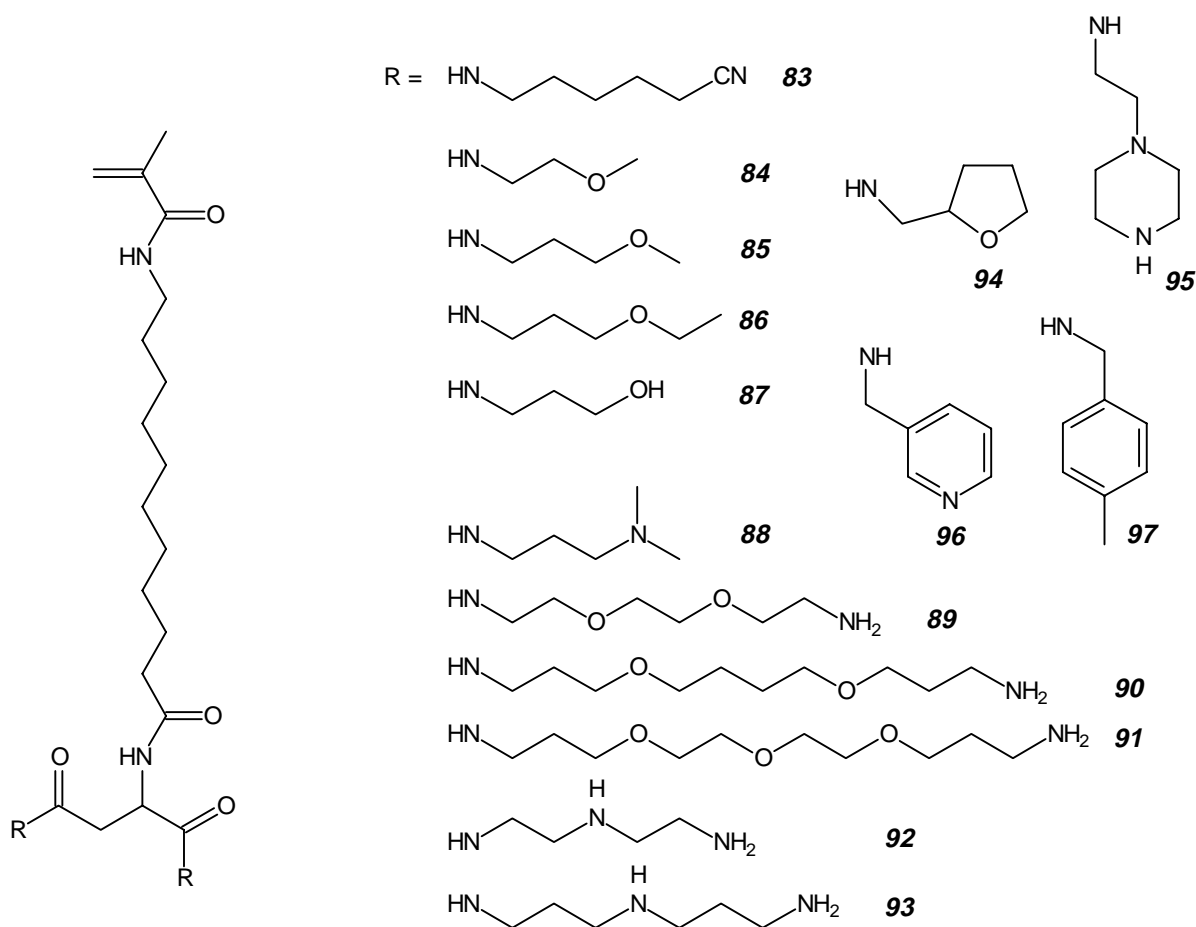


Abbildung 5-26: Funktionalisierte Alkyldiamide der ersten Generation.

Die Aminolysen wurden wiederum im Amin selbst als Lösungsmittel durchgeführt. Der dadurch während der Reaktion gegebene große Überschuss der Amine, war für die Umsetzung der Di- und Triamine von großem Vorteil. Auf diese Weise wurde nur eine Aminofunktion umgesetzt, so daß keine mehrfach acylierten Nebenprodukte auftraten.

Die allesamt als weiße Feststoffe vorliegenden Asparaginsäurediamide wurden eingehend charakterisiert. Durch massenspektrometrische Untersuchungen wurde sichergestellt, daß in den isolierten Produkten keine Verunreinigungen in Form möglicher Michael-Produkte oder Nebenprodukte, die durch weitere Umsetzungen der endständigen primären Amine gebildet werden könnten, vorliegen.

Exemplarisch für die NMR-spektroskopischen Untersuchungen, die einerseits die Bildung der gewünschten Amidbindungen und andererseits die vollständige Umsetzung der Methyl-ester nachweisen, seien stellvertretend für die große Zahl der synthetisierten Monomere die ^1H -NMR-Spektren der Derivate **87** und **90** sowie das ^{13}C -NMR-Spektren des Monomeren **83** eingehender diskutiert.

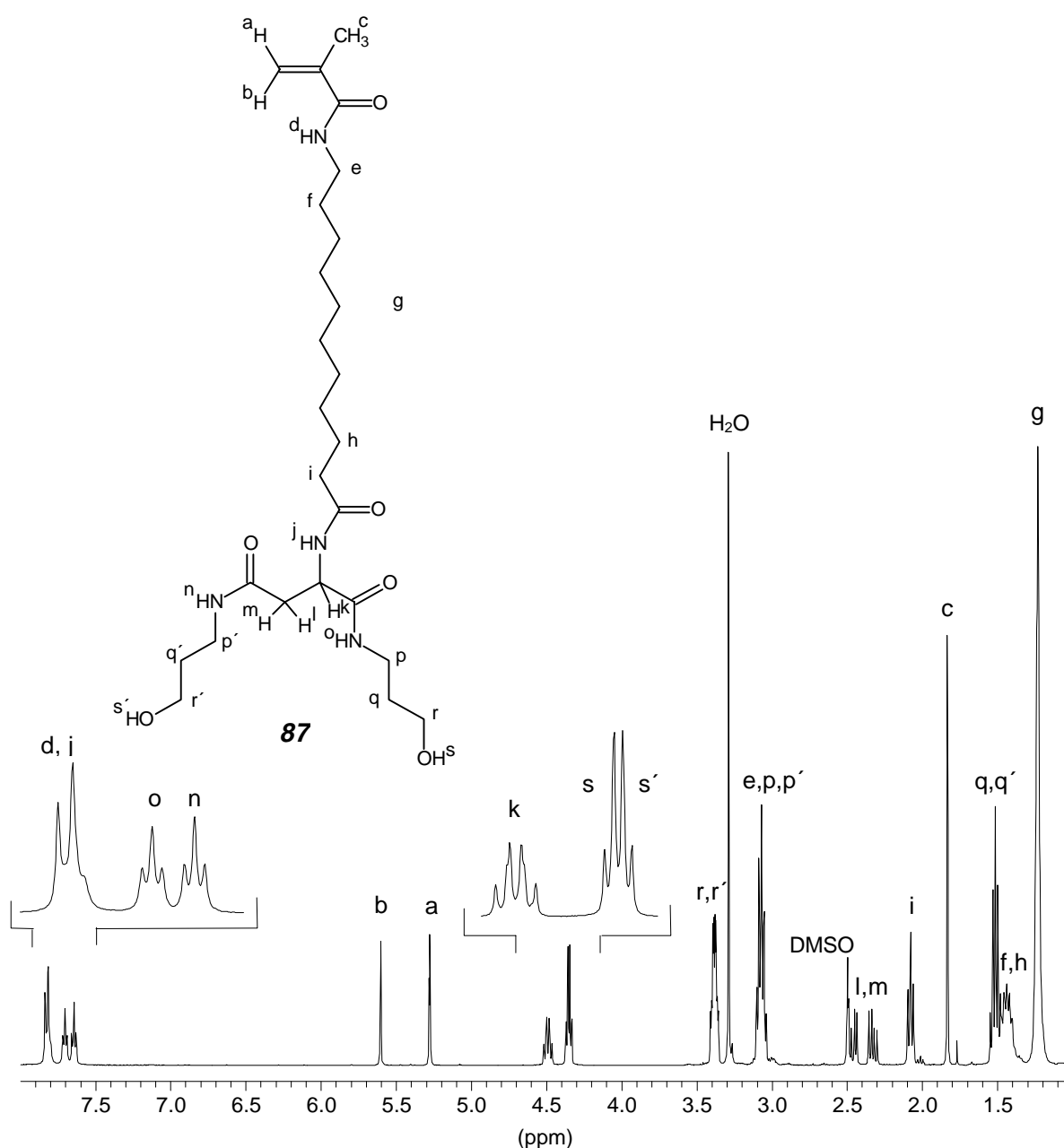


Abbildung 5-27: ^1H -NMR-Spektrum des Derivates **87** mit Ausschnittsvergrößerungen.

Abbildung 5-27 gibt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Bishydroxyderivates **87** wieder. Sehr gut aufgelöst ist die $^3J_{\text{H-H}}$ -Kopplung der Hydroxyprotonen H^{s} und $\text{H}^{\text{s}'}$ zu den Protonen H^{r} und $\text{H}^{\text{r}'}$ der benachbarten Methylengruppen, wie dies aus der Ausschnittsvergrößerung des Bereiches von 4.2-4.6 ppm, in Form des Pseudoquartetts, deutlich wird. Dieses Pseudoquartett ergibt sich durch die Überlagerung der beiden Triplets, die durch die $^3J_{\text{H-H}}$ -Kopplung der Hydroxyprotonen zustande kommen. Hieraus wird der Unterschied der Substitution von α - zu β -Carboxylgruppe der Asparaginsäure deutlich. Für Protonen H^{p} , $\text{H}^{\text{p}'}$, H^{q} , $\text{H}^{\text{q}'}$, H^{r} und $\text{H}^{\text{r}'}$ ergeben sich ähnliche Verhältnisse, wobei die hier vorliegenden komplizierteren Multipletts nicht im einzelnen aufgelöst werden können. Die amidischen Protonen im Bereich von 7.6-7.9 ppm zeigen ebenfalls eine deutliche Differenzierung zwischen der α - und β -Position. Das Triplet des Protons H^{o} liegt bei 7.70 ppm, während das Triplet des Protons H^{n} mit 7.64 ppm zu höherem Feld verschoben ist. Die amidischen Protonen H^{d} und H^{j} bilden die Signale im Bereich von 7.79-7.84 ppm.

Für Monomer **90** lässt sich anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums deutlich das Vorliegen der freien endständigen Aminofunktion erkennen. Abbildung 5-28 zeigt das Spektrum im Bereich von

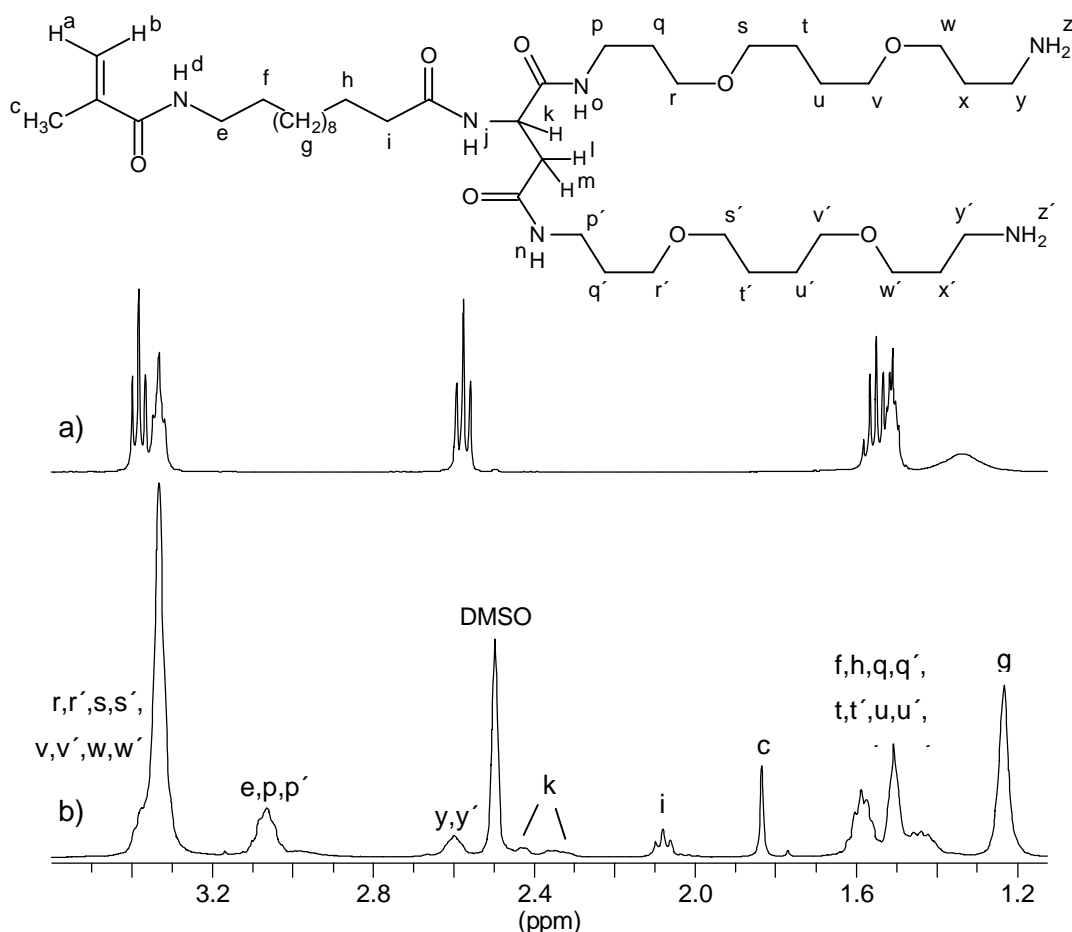


Abbildung 5-28: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Monomeren **90** (b) mit Spektrum des entsprechenden Diamineduktes (a). (DMSO- d_6 , 400 MHz)

1.10 bis 3.60 ppm des als Edukt eingesetzten Diamins (Abbildung 5-28a) und des Bisamidproduktes **90** (Abbildung 5-28b). Das Signal bei 2.60 ppm ergibt sich aus der Resonanz der Methylenprotonen H^y und H^y' , die den nicht umgesetzten Aminogruppen benachbart sind. Die Protonen H^p und H^p' der Methylengruppen, die der Aminofunktion benachbart sind die die Amidbindung bilden, fallen mit den Signalen von H^e bei 3.07 ppm zusammen. Die Signale der restlichen Methylengruppen in den Seitenketten liegen ungefähr in dem Bereich, in dem sie auch im Edukt zu finden sind. Das Signal der Aminoprotonen H^z ist nicht mehr an der gleichen Stelle zu finden, da die Signallage der freien Aminogruppe mit der Konzentration in der Meßlösung schwankt. Aufgrund der Intensitäten der Integrale, kann ihre Resonanz im Bereich der Signale zwischen 1.39-1.65 ppm lokalisiert werden. Die vier Amidprotonen H^d , H^j , H^n und H^o absorbieren im Bereich von 7.62-7.93 ppm, der hier nicht wiedergegeben ist.

In dem ^{13}C -NMR-Spektrum des Bisamides **83** liegt bei 121.13 ppm das Signal der Kohlenstoffatome C^{27} der Nitrilgruppen. Die den Nitrilgruppen benachbarten C^{26} sind durch das Signal bei 16.69 ppm charakterisiert. Die C-Atome der Amide sind im Bereich von 167.93-172.62 ppm zu finden. Ansonsten ähnelt das Spektrum, deren weitere Zuordnungen der Abbildung zu entnehmen ist, denen der anderen Diamide.

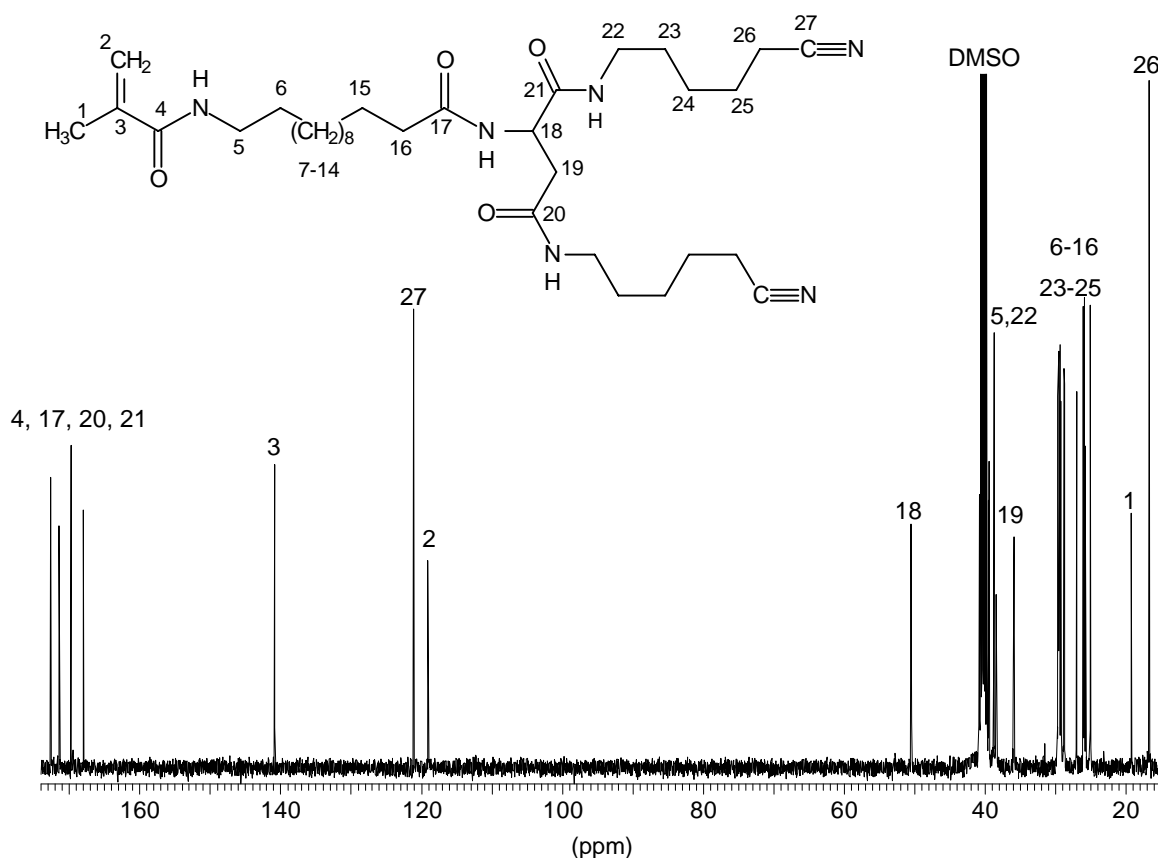


Abbildung 5-29: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Biscapronitrilamides **83** (100 MHz, DMSO-d_6).

5.2.2.2 Physikalische Eigenschaften der funktionalisierten Diamide

Schmelztemperaturen

Durch die Einführung der funktionalisierten Amine hat sich die Bandbreite der Schmelzpunkte stark erweitert. Während das Esteredukt (**27**) bei einer Temperatur von 68°C und die rein aliphatischen Diamide im Bereich von 145-175°C schmelzen, liegen die Schmelzpunkte der hier vorgestellten funktionalisierten Diamide zwischen 113 und 177°C.

Ein interessanter Vergleich ergibt sich zwischen den Monomeren **82e-g** mit rein aliphatischen Seitenketten bei einer Länge von 4 bis 6 Atomen und den sauerstoffhaltigen Monomeren **84-86**, wie er in Tabelle 5-2 wiedergegeben ist.

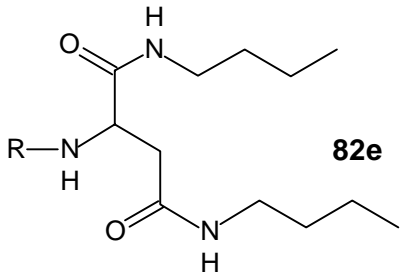
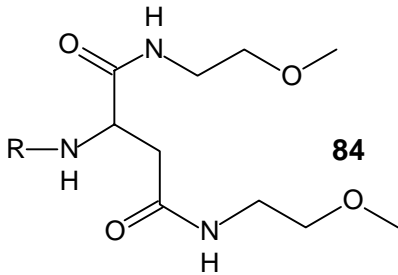
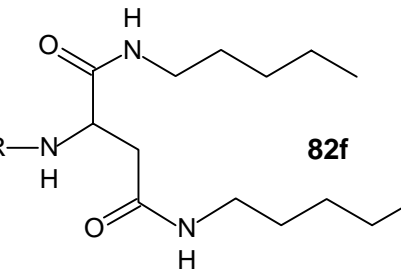
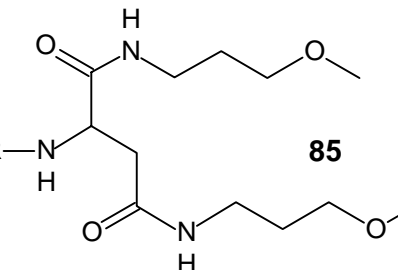
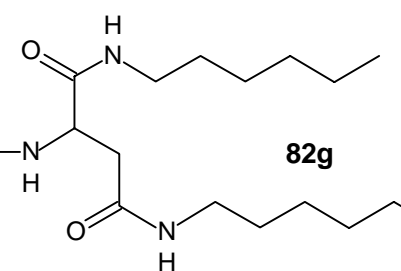
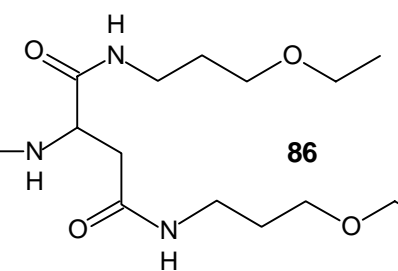
rein aliphatischer Rest	T _m	funktionalisierter Rest	T _m
 <p>82e</p>	167-168°C	 <p>84</p>	142°C
 <p>82f</p>	160°C	 <p>85</p>	146°C
 <p>82g</p>	157°C	 <p>86</p>	139°C

Tabelle 5-2: Vergleich der Schmelztemperaturen der Monomere **82e-g** mit aliphatischen Seitenketten; R= H₂C=C(CH₃)CONH(CH₂)₁₀CO.

Die Schmelztemperaturen der Monomere mit Sauerstoff enthaltenden Seitenketten liegen jeweils um ca. 14-25°C niedriger als deren mit rein aliphatischen Seitenketten gleicher Länge. Dies ist durch den, im Vergleich zu den aliphatischen Seitenketten, offensichtlich geringeren Ordnungsgrad bedingt, worin die Dipole durch die Sauerstoffatome eher als Störstelle wirken. Trotz höherer Kettenlänge sinkt die Schmelztemperatur von Diamid **85** zu

Diamid **86** ab. Vermutlich ist dieser Effekt durch die unterschiedlichen Endgruppen bedingt. Die Methylgruppe hat eine kugelförmige Struktur, während die Ethylgruppe stäbchenförmig ist. Bei der Bildung einer kristallinen Ordnung könnte daher für Methoxygruppe einfacher in eine stabilere Konformation einrasten, als die Ethoxygruppe.

Die Funktion des Sauerstoffes als Störstelle in den aliphatischen Seitenketten wird zusätzlich an den Schmelzpunkten der mehrere Etherfunktionen enthaltenden Bisamide **89-90** verifiziert. Sie schmelzen im Bereich zwischen 113-126°C, wobei die Schmelzpunkte mit zunehmender Kettenlänge steigen. Die endständigen Aminoprotonen scheinen hier keine ausgesprochen starken Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden, die zu höheren Schmelztemperaturen führen müßten. Im Vergleich hierzu schmilzt das Bis-3-hydroxypropylamid **87** mit endständiger Hydroxyfunktion bei 167°C, was dem Schmelzpunkt des aliphatischen Diamides **82e** gleicher Kettenlänge entspricht. Auch hier scheint die Bildung entsprechender Wasserstoffbrückenbindungen gestört zu sein.

Einen Gesamtüberblick über die Schmelztemperaturen gibt Tabelle 5-3.

Seitenkettenrest	T _m [°C]	Seitenkettenrest	T _m [°C]
	151		145
	142		146
	139		167
	114		137
	120		139
	126		113
	118		147
	125		177

Tabelle 5-3: Schmelztemperaturen der funktionalisierten Diamide. Gezeigt sind die Seitenkettenreste.

Löslichkeiten

Die zuvor vorgestellten Diamide **82** mit aliphatischen Seitenketten zeigen ein begrenztes Löslichkeitsspektrum. Im Gegensatz hierzu ist die Bandbreite für die Diamide mit mehrfach funktionalisierten Seitenketten **83-97** wesentlich größer. So finden sich für diese Diamide Vertreter die in Wasser bzw. wässrigen Medien löslich sind und solche, die vorwiegend in unpolaren Solvenzien löslich sind. Allen Monomeren gemeinsam ist eine ausreichende Löslichkeit in DMSO, die für die entsprechenden Diamide aus rein aliphatischen Aminen nicht in jedem Fall in ausreichender Form gegeben ist. Ebenfalls einheitlich zeigt sich eine relativ beschränkte Löslichkeit in Aceton, die wohl auf die zahlreichen Amidbindungen zurückzuführen ist, wie dies bei Proteinen häufig der Fall ist.

Die verschiedenen Vertreter der wasserlöslichen Diamide und der vorwiegend in unpolaren löslichen Diamide gibt Tabelle 5-4 wieder.

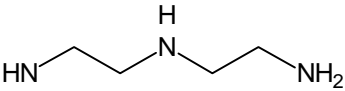
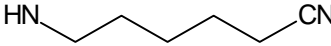
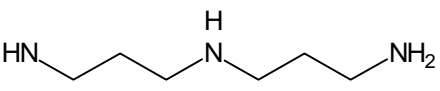
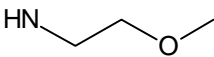
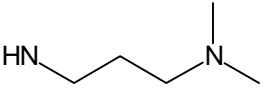
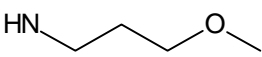
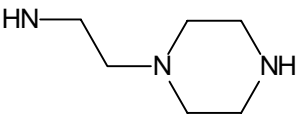
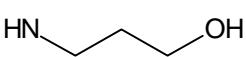
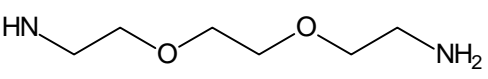
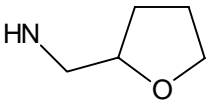
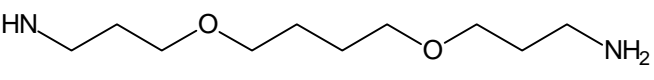
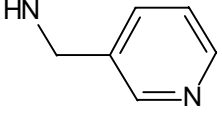
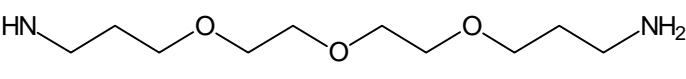
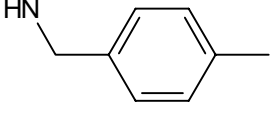
Seitenkettenreste der wasserlöslichen Monomere	in pH	Seitenkettenreste der wasserunlöslichen Monomere
	neutral	
	neutral	
	sauer	
	sauer	
	sauer	
	sauer, wenig	
	sauer, wenig	

Tabelle 5-4: Wasserlösliche und wasserunlösliche Diamide mit mehrfach funktionalisierten Seitenketten.

Die wasserunlöslichen Verbindungen lassen sich wiederum in Ethanol bis hin zu Chloroform klar lösen. Aus etherischer Lösung präzipitieren alle der gezeigten Substanzen.

Die Derivatisierung liefert somit die Möglichkeit gezielt Schmelzpunkte und Löslichkeitsverhalten der Monomere zu variieren. Darüber hinaus ergibt sich Möglichkeit an den zusätzlichen, neuen funktionellen Gruppen weitere Umsetzungen durchzuführen, die sonst nicht realisierbar wären. Bei einigen Monomeren hat sich eine Art „Umpolung“ ergeben, die aus der elektrophilen Carbonylfunktion ein über einen „Spacer“ verlängertes nukleophiles Reaktionszentrum gebildet hat. Die Monomere mit endständigen Amino- oder Hydroxygruppen können dagegen beispielsweise mit Elektrophilen zur Reaktion gebracht werden. Hierdurch ergeben sich vielfältige Möglichkeiten zu weiteren Umsetzungen und liefert somit die Möglichkeit „Design-Monomere“ zu synthetisieren.

5.2.2.3 Modifizierung des Diamides **90 mit mehrfach funktionalisierten Seitenketten zu einem Makrozyklus **99****

Die Möglichkeit zu weiteren Umsetzungen der durch Aminolyse derivatisierten Monomere konnte am Beispiel des zwei endständige Aminofunktionen enthaltenden Bisamides **90** gezeigt werden. Die verzweigenden Systeme bieten sich an, um daraus zum Beispiel makrozyklische Monomer-Systeme aufzubauen.

Aus der großen Zahl möglicher Verbindungen, die zwei elektrophile Zentren besitzen, wurde 2,4-Toluyldiisocyanat (**98**) ausgewählt. Wie *Ruggli* bereits 1912 feststellte,²⁹² ist ein Ringschluß gegenüber einer Oligomerisierung begünstigt, wenn die Reaktion bei niedriger Reaktandenkonzentration erfolgt. Gemäß dem Verdünnungsprinzip,^{293,294} wurde die Synthese daher in sehr niedriger Konzentration der Reaktanden bei 0°C durchgeführt. Die Reaktion erfolgte als Zwei-Komponenten-Verdünnungsreaktion. (Abbildung 5-30) Unter Bildung des Makrozyklus **99**, wurde in DMSO gelöstes Bisamid **90** und in gleichem Volumen wasserfreien Dichlormethan gelöstes 2,4-Toluyldiisocyanat gleichmäßig aus zwei Präzisionstropftrichtern in ein sehr großes Volumen wasserfreien Dichlormethans getropft, das kräftig durchmengt wurde. Ein Arbeiten unter pseudo hochverdünnten Bedingungen²⁹⁵ war nicht möglich, da die Addition des Amines an das Isocyanat bei niedrigeren Temperaturen verlaufen sollte. Die Isocyanatgruppen des 2,4-Toluyldiisocyanates besitzen unterschiedliche Reaktivitäten, weshalb die Addition zuerst in Parastellung unter Bildung des entsprechenden Harnstoffes erfolgt. Anschließend erfolgt der intramolekulare Ringschluß mit der weniger reaktiven, orthoständigen Isocyanateinheit.

Das Vorliegen des Makrozyklus konnte durch massenspektrometrische und kernmagnetische Untersuchungen gesichert werden. Das FAB-Spektrum zeigt den M+H-Peak bei 931 *m/z* und den M+Na-Peak bei 953 *m/z*. Die Reinheit der Verbindung (ca. 98%) konnte durch HPLC ermittelt werden. Hierzu wurde das Ringsystem auf einer Reversed Phase Chromatographiesäule mit einer Mischung aus Acetonitril / Wasser (9:1) als Eluent eingesetzt.

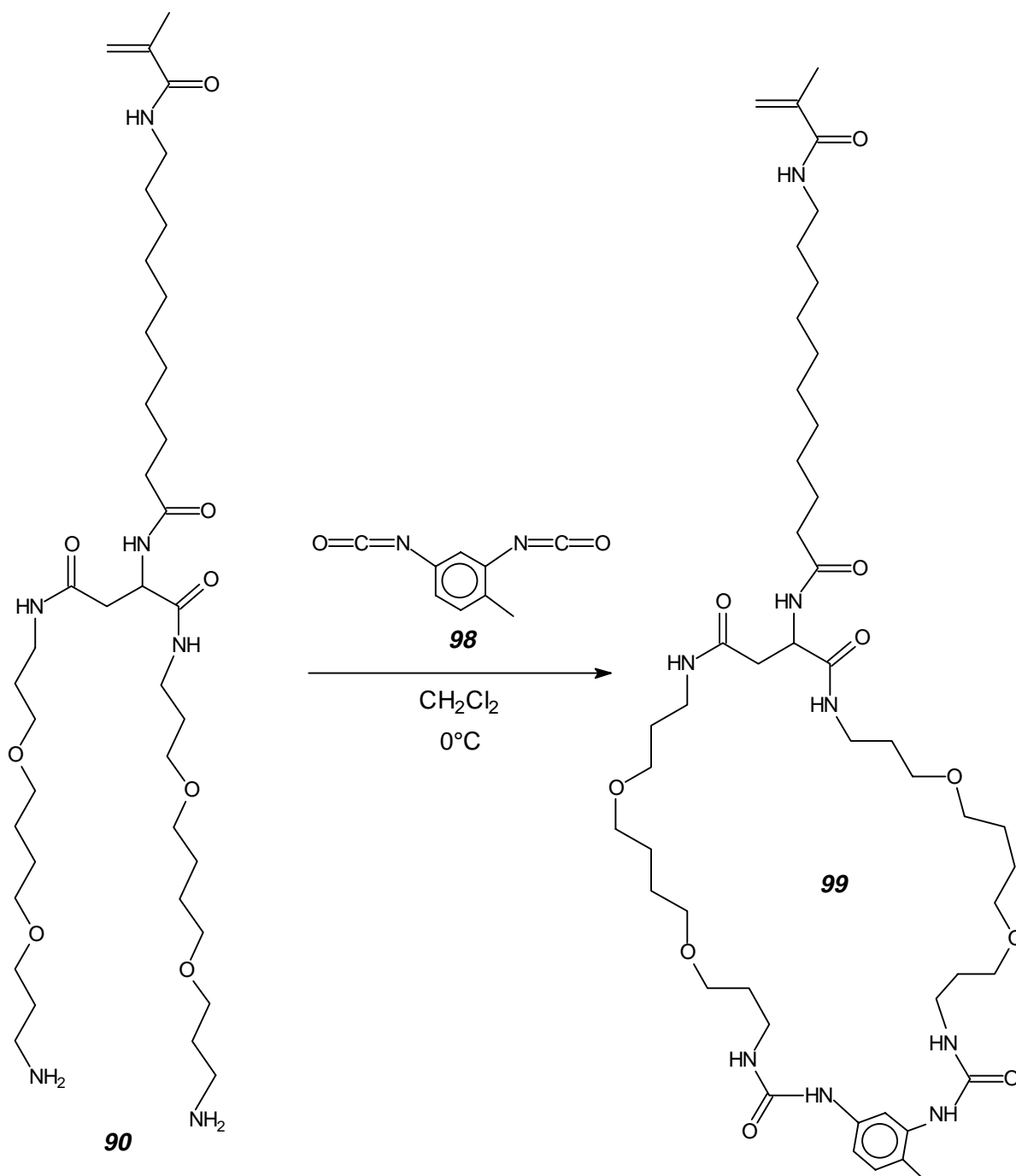


Abbildung 5-30: Synthese des Makrozyklus **99** unter Verdünnungsprinzipien.

Die Umsetzung der freien Aminogruppen des Eduktes **90** und die damit verbundene Ringschlußbildung des Makrozyklus **99** kann über das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gesichert werden, wie es in Ausschnitten in Abbildung 5-31 wiedergegeben ist. Der Ausschnitt des Bereiches zwischen 2.30 und 2.70 ppm zeigt im Vergleich zum Edukt **90** (im Ausschnitt das obere Spektrum) das Verschwinden des Signals der Methylenprotonen, die der freien Aminofunktion benachbart sind. Im Diagramm des Eduktes ist das Signal mit einem Pfeil gekennzeichnet.

Die Protonen H^t und $H^{t'}$, der aus den freien Aminogruppen resultierenden Amidbindungen, spalten in Triplets bei 5.94 und 6.41 ppm auf. Die aus den Isocyanatgruppen hervorgegangenen Aminofunktionen sind durch die Singulets der amidischen Protonen bei 7.47 und 8.25 ppm charakterisiert. Der Bereich von 7.50 ppm bis 7.90 ppm beinhaltet die Signale der

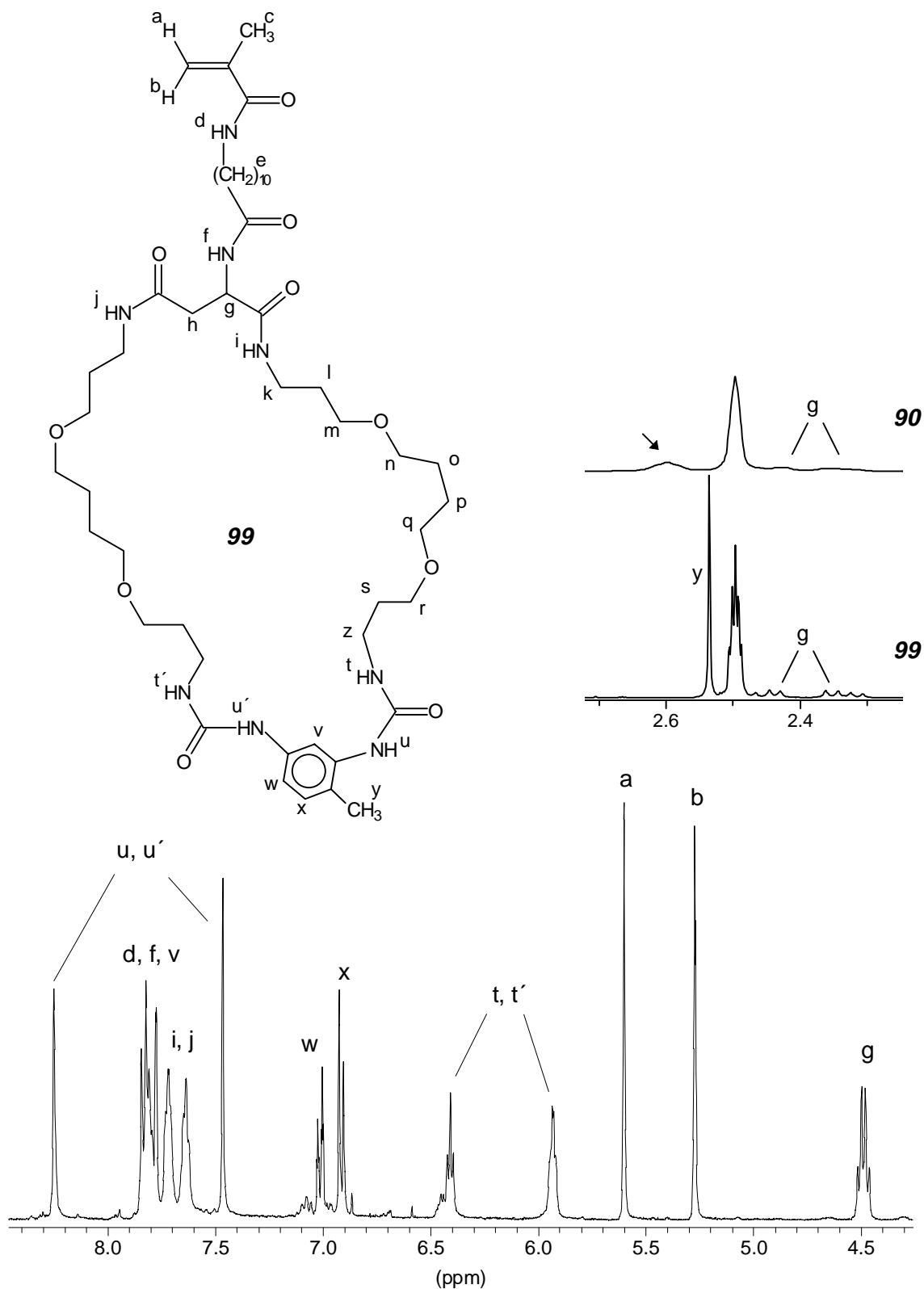


Abbildung 5-31: Zur Charakterisierung relevante Ausschnitte aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Makrozyklus **99** (DMSO-d_6 , 400 MHz).

bereits im Edukt vorhandenen Amidprotonen H^i und H^j sowie das zweifach orthosubstituierte aromatische Proton H^v . Die vicinalen Protonen H^w und H^x erscheinen bei 6.91 und 7.01 ppm. H^x spaltet dabei in ein Dublett auf, mit einer ${}^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung von 8.13 Hz zu H^w , das wiederum in ein Dublett von Triplets aufspaltet, was sich aus einer ${}^4J_{\text{HH}}$ -Kopplung zu H^v , die in einer Größenordnung von 2 Hz liegt, ergibt. Das Signal der am aromatischen Ring gebundenen Methylgruppe ist als Singulett bei 2.53 ppm zu finden.

Die im ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gefundenen Signalmuster und das Vorliegen des M+H-Peaks und M+Na-Peaks in massenspektrometrischen Untersuchungen sichern die Existenz des Makrozyklus. Im Infrarot-Spektrum sind zusätzlich die charakteristischen Banden für Harnstoffgruppierungen bei einer Wellenzahl von 1660 cm^{-1} zu finden. Im Fingerprintbereich ist das Bandenmuster zweier benachbarter Protonen am aromatischen Ring (Wellenzahl 800 cm^{-1}) und ein isoliertes Proton (Wellenzahl 870 cm^{-1}) zu erkennen. Die aromatische CH-Valenzschwingung liegt bei 3080 cm^{-1} .

Monomer **99** wurde auf sein thermisches Verhalten hin untersucht. Der Makrozyklus schmilzt im Bereich von $139\text{-}141^\circ\text{C}$ und damit um ca. 20°C höher als Edukt **90**. Thermogravimetrische Untersuchungen zeigen eine Temperaturstabilität bis zu 272°C . Ab dieser Temperatur zersetzt sich das Makromolekül. Bis zu 365°C verliert es unter Zersetzung 36% seiner Masse, wobei das Peakmaximum bei 334°C liegt. Im Bereich von $365\text{-}395^\circ\text{C}$ verliert das Monomer weitere 14% seiner Masse.

Um eine Vorstellung über die Dimension des Hohlraumes zu gewinnen, wurde der Makrozyklus in einer Computersimulation auf dem MM⁺-Niveau dargestellt.²⁹⁶ Diese wurde unter der Annahme eines Vakuums bei 0 K durchgeführt. Danach ergibt sich der Durchmesser des Hohlraumes zu ungefähr 10 \AA . Hierbei wurden jedoch nicht die van-der-Waals-Radien betrachtet, sondern die Schwerpunkte der Atomkerne. Die Dimension des Abstandes sollte es erlauben, im Inneren des Makrozyklus organische Gastmoleküle, zum Beispiel solche von der Größe eines Tetrahydrofuran-Ringes, einzuschließen. Zur theoretischen Überprüfung dieser Vermutung wurde ein Tetrahydrofuran-Molekül simuliert und in das Innere des Kalottenmodells eingefügt, was ohne Probleme möglich war. Die entsprechenden Verhältnisse gibt Abbildung 5-32 wieder. Bisher war es jedoch noch nicht möglich einen Wirt-Gast-Komplex aus Makrozyklus und einem organischen Lösungsmittelmolekül zu isolieren.

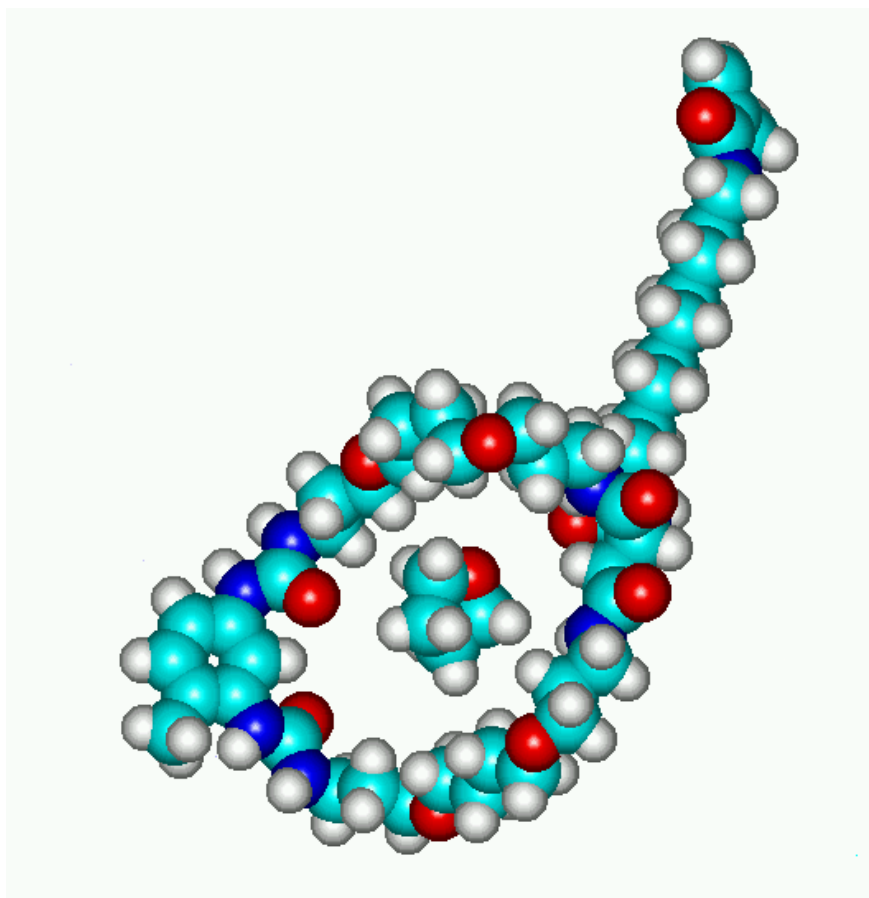


Abbildung 5-32: Molekularmechanische Berechnung (MM⁺, 0 K) des Makrozyklus **99**.

Grundsätzlich ist eine äußerst große Designvielfalt bei der Gestaltung des flexiblen Hohlraumes denkbar, so daß verschiedenartige Gastmoleküle eingeschlossen werden könnten. Die Seitenketten in der Vorstufe zum Ringschluß lassen sich prinzipiell, sowohl was ihre Länge betrifft als auch ihre Funktionalität in der Kette, im großen Rahmen gestalten. Einige Beispiele für verschiedene Vorstufen stellen die Bisamide **87**, **89**, **90** und **91** dar. Sie können in ihrer Länge auch durch den weiten Bereich der Jeffamine erweitert werden. Weiterhin ist die Einführung entsprechender ω -Aminocarbonsäuren in den Seitenketten denkbar. Daneben können auch rein aliphatische Diamine verschiedener Kettenlänge in der Vorstufe eingesetzt werden. Die vielfältigen Möglichkeiten können durch den Einsatz verschiedener Diisocyanate in der Ringschlußreaktion ergänzt werden. Auf diese Weise können Hohlräume definierter Größe und definierter Polarität geschaffen werden.

5.2.3 Aminolyse des Dendrimer-Monomeren 28 der 2. Generation

Die Derivatisierungen der Dendrimer-Monomere durch aminolytische Umsetzungen konnte auch auf den Bereich der Dendrimer-Monomere zweiter Generation erweitert werden. Die Reaktionsführung verlief dabei analog der Derivatisierung des Monomeren der ersten Generation, wobei wiederum das Amin als Lösungsmittel genutzt wurde.

Aus der großen Vielfalt der in Kapitel 5.2.2 verwendeten Amine wurden einige repräsentative Vertreter ausgewählt. (Abbildung 5-33) Auf den Einsatz der rein aliphatischen Amine (vgl. Kapitel 5.2.1) mußte verzichtet werden, da die Reaktionsprodukte bisher nicht zu isolieren waren.

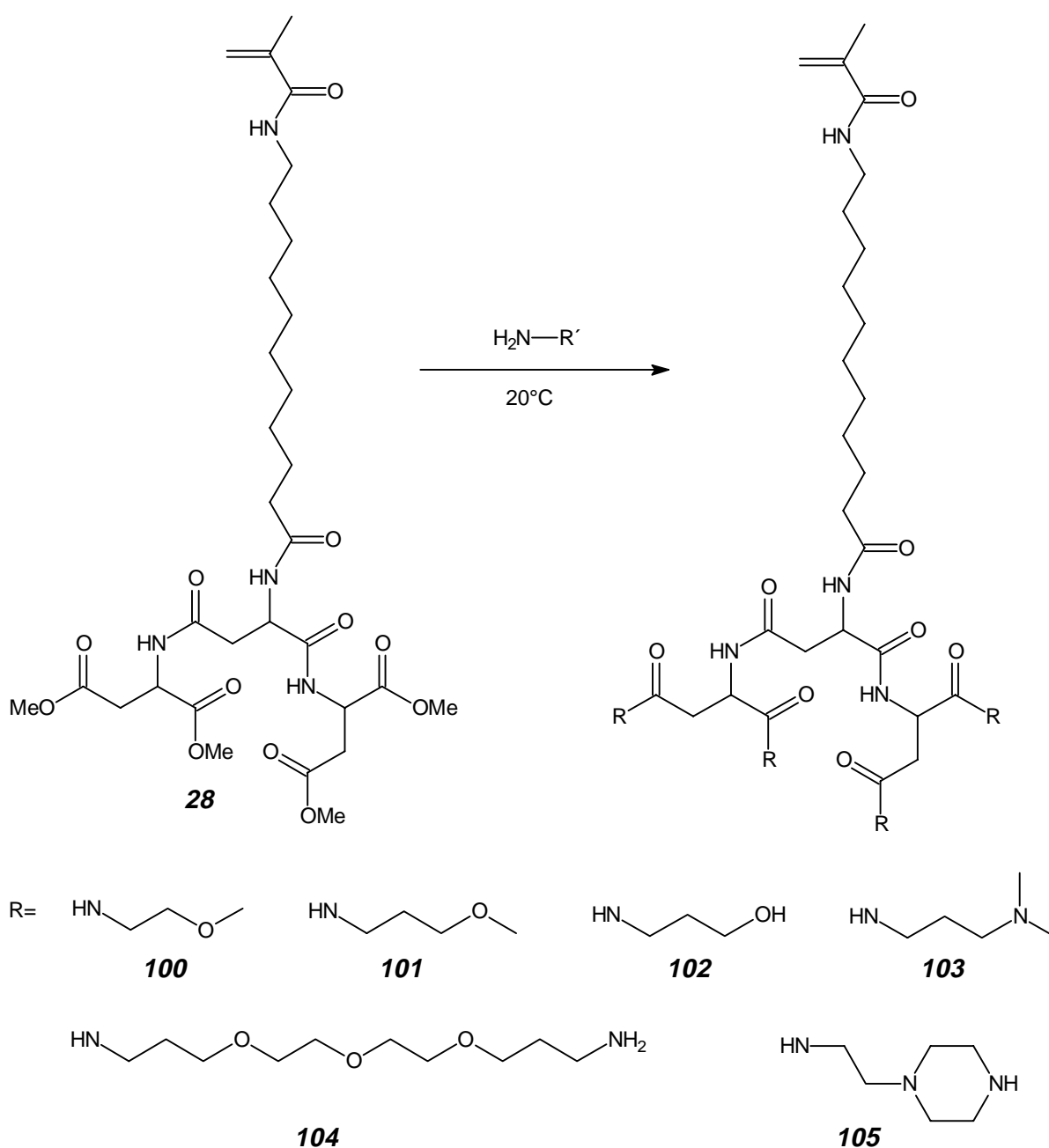


Abbildung 5-33: Aminolyseprodukte des Dendrimer-Monomeren der zweiten Generation.

Die Schwierigkeiten, die sich bei den aliphatischen Aminen im besonderen und auch in allen anderen Fällen bei der Synthese ergaben, lagen in der Isolierung und Reinigung der Produkte, bedingt durch schlechte Löslichkeiten. Während das Edukt **29** in den jeweiligen Aminen anfänglich klar zu lösen war, bildeten sich im Verlauf der Reaktionen hochviskose Gele. Diese Gele waren in sämtlichen Lösungsmitteln nur äußerst schwer wieder klar zu lösen. Durch Einbringen der Gele in Diethylether konnte ein Großteil nicht umgesetzten Amines in die etherische Phase überführt werden. Die Rohprodukte konnten dann in größeren Mengen organischer Solventien gelöst und anschließend aus Diethylether erneut präzipitiert werden.

Analog zu den Aminolyseprodukten der ersten Generation wurden auch die der zweiten Generation mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Infrarotspektroskopie charakterisiert. Die NMR-Spektren entsprechen dabei denen der analogen Verbindungen der ersten Generation, jedoch mit breiteren Signalen. Repräsentativ für die übrigen Vertreter gibt Abbildung 5-34 das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Derivates **101** wieder.

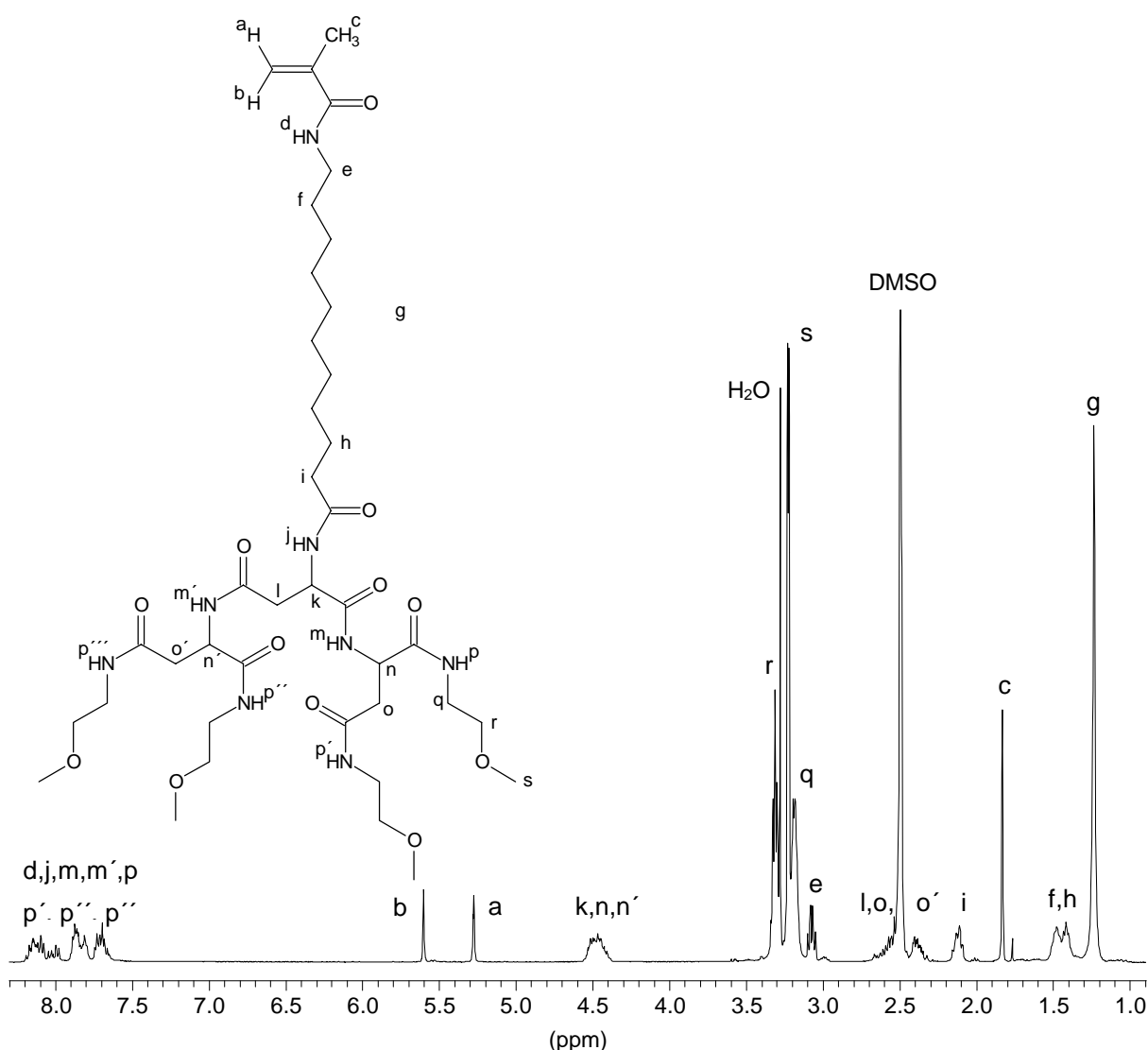


Abbildung 5-34: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Aminolysederivates **101** (400 MHz, DMSO- d_6).

Im Bereich von 7.60 bis 8.30 ppm liegen die Signale der peptidischen Protonen H^d , H^j , H^m und $H^{m'}$ sowie der Protonen H^p bis $H^{p''''}$ der endständigen Amidfunktionen. Die den Ether-sauerstoffen benachbarten Methylenprotonen erscheinen als Pseudoquintett bei 3.31 ppm. Die entsprechenden Protonen H^s der Methylgruppen der Ethergruppierung bilden einen intensiven Peak bei 3.23 ppm. Die den endständigen Amidgruppen benachbarten Methylenprotonen H^f ergeben ein Multipllett bei 3.17 ppm. Die übrigen Signale entsprechen dem, für N-Methycryloyl-11-aminoundecansäure-Kopfgruppen enthaltende Dendrimere, typischen Muster.

In den physikalischen Eigenschaften setzen sich die für die Derivate der ersten Generation gefundenen Trends fort. Aufgrund der Funktionalitätsvervielfachung fallen diese wesentlich stärker aus. Die derivatisierten Dendrimere der zweiten Generation schmelzen sämtlich oberhalb von 200°C, was auf die große Anzahl der zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen befähigten Amidgruppen zurückzuführen ist. Ein direkter Vergleich der Schmelztemperaturen der jeweiligen Derivate der ersten und zweiten Generation ist in Tabelle 5-5 dargestellt.

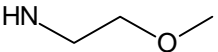
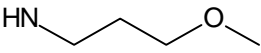
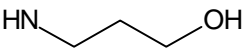
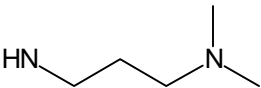
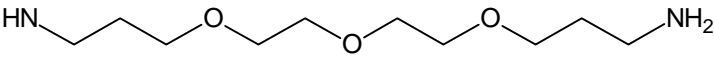
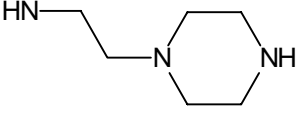
Derivat-Seitenkettenrest	T _m Derivat 1. Generation (Molekül-Nr.)	T _m Derivat 2. Generation (Molekül-Nr.)
	142°C (84)	218°C (Zers.) (100)
	146°C (85)	232°C (101)
	167°C (87)	>250°C (102)
	145°C (88)	221°C (Zers.) (103)
	126°C (91)	203-207°C (104)
	113°C (95)	190°C (Zers. ohne Schmelzen) (105)

Tabelle 5-5: Vergleich der Schmelztemperaturen der Derivate der 1. und 2. Generation.

Den großen Einfluß der erhöhten Anzahl amidischer Bindungen spiegeln ebenfalls die zuvor bereits angesprochenen schlechten Löslichkeiten wider. Sofern sich die Derivate in den Solvenzien lösen, neigen sie durch intermolekulare Assoziation zur Bildung von gelartigen Massen. Die Art des Lösungsvorganges erinnert dabei an polymere Strukturen: es bedarf

einer mehr oder weniger längeren Quellzeit zur vollständigen Lösung der Moleküle. Als Lösungsmittel eignen sich vorwiegend Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, neben einer schlechten Löslichkeit in Dichlormethan.

Die amidisch derivatisierten Dendrimer-Monomere der zweiten Generation sind aufgrund der stark eingeschränkten Löslichkeiten nur von geringem Nutzen. Daher blieben die Arbeiten in diesem Bereich auf die synthetisierten Derivate beschränkt.

5.2.4 Kondensation freier Aminogruppen an Carbonsäuregruppen des polymerisierbaren Asparaginsäure-Monomeren **26**

Neben der Derivatisierung der Esterendgruppen durch Aminolyse lassen sich auch die freien Carbonsäureendgruppen durch Kondensation mit freien Aminofunktionen derivatisieren. Es wurden bisher exemplarisch zwei freie Aminogruppen enthaltende, physiologisch bedeutsame Naturstoffe, Methionin und Tryptamin, mit N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure **26** kondensiert.

Methioninmethylester **106** fand aufgrund der Thioethergruppierung in den Derivatisierungen Einsatz, die potentiell als Koordinationsstelle für Metallkomplexe dienen kann. Die Kondensation zum Tripeptid **107** erfolgte mittels EDC als aktivierendem Agens. (Abbildung 5-35)

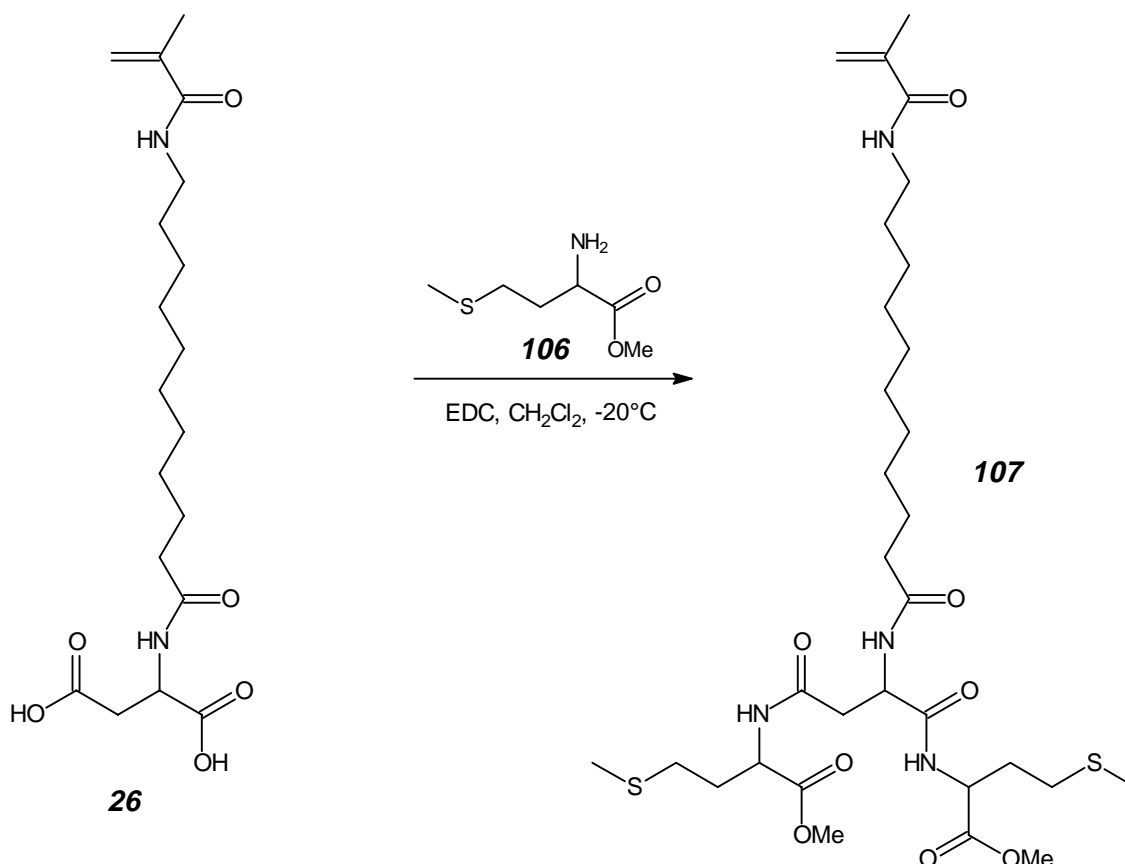


Abbildung 5-35: Kondensation von Methioninmethylester an Disäure **26**.

Monomer **107** schmilzt bei einer Temperatur von 112°C. Es ist gut in polaren Medien wie Methyl- und Ethylalkohol löslich sowie in den weniger polaren chlorierten Methanderivaten.

Im anderen Fall wurde das biogene Amin Tryptamin mit **26** kondensiert. Tryptamin ist das Decarboxylierungsprodukt der α -Aminosäure Tryptophan. Seine physiologische Bedeutung liegt in der Funktion als Neurotransmitter.

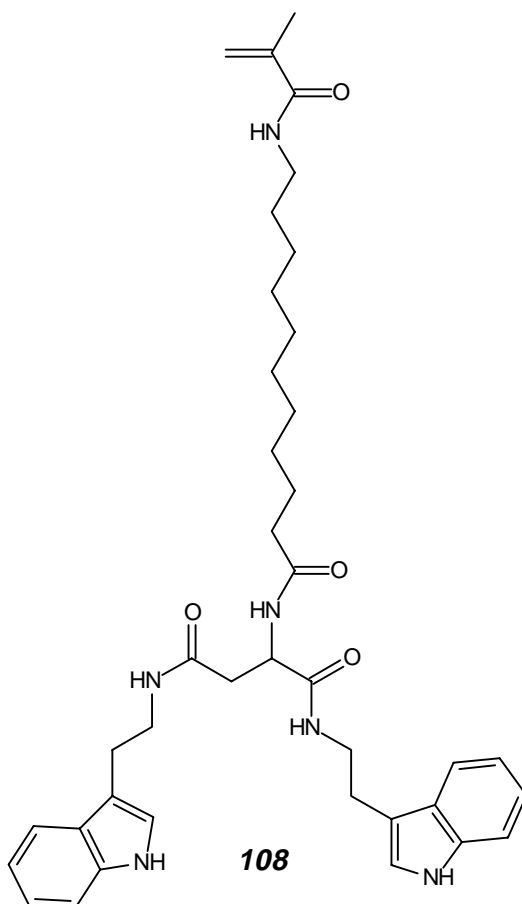


Abbildung 5-36: Tryptamin-Kondensat **108**.

Die Synthese erfolgte analog der Anbindung des Methioninderivates. Das Tryptamin-Kondensat **108** hat keinen ausgezeichneten Schmelzpunkt, da es sich bereits bei einer Temperatur von 152°C zersetzt.

Die beiden Monomere, bzw. die daraus resultierenden Polymere können als Modellverbindungen für biologisch wirksame Substanzen an Trägermolekülen dienen, bei denen die physiologisch wirksamen Komponenten evtl. langsam in vivo abgegeben werden und so über einen längeren Zeitraum im Körper zur Verfügung stehen.

5.2.5 Polymerisation der Aminolyseprodukte

5.2.5.1 Radikalische Polymerisation der Monomere der ersten Generation

Einige ausgewählte Vertreter der in 5.2.2 vorgestellten derivatisierten Monomere wurden radikalisch in DMF unter Zusatz von AIBN homopolymerisiert. (Abbildung 5-37)

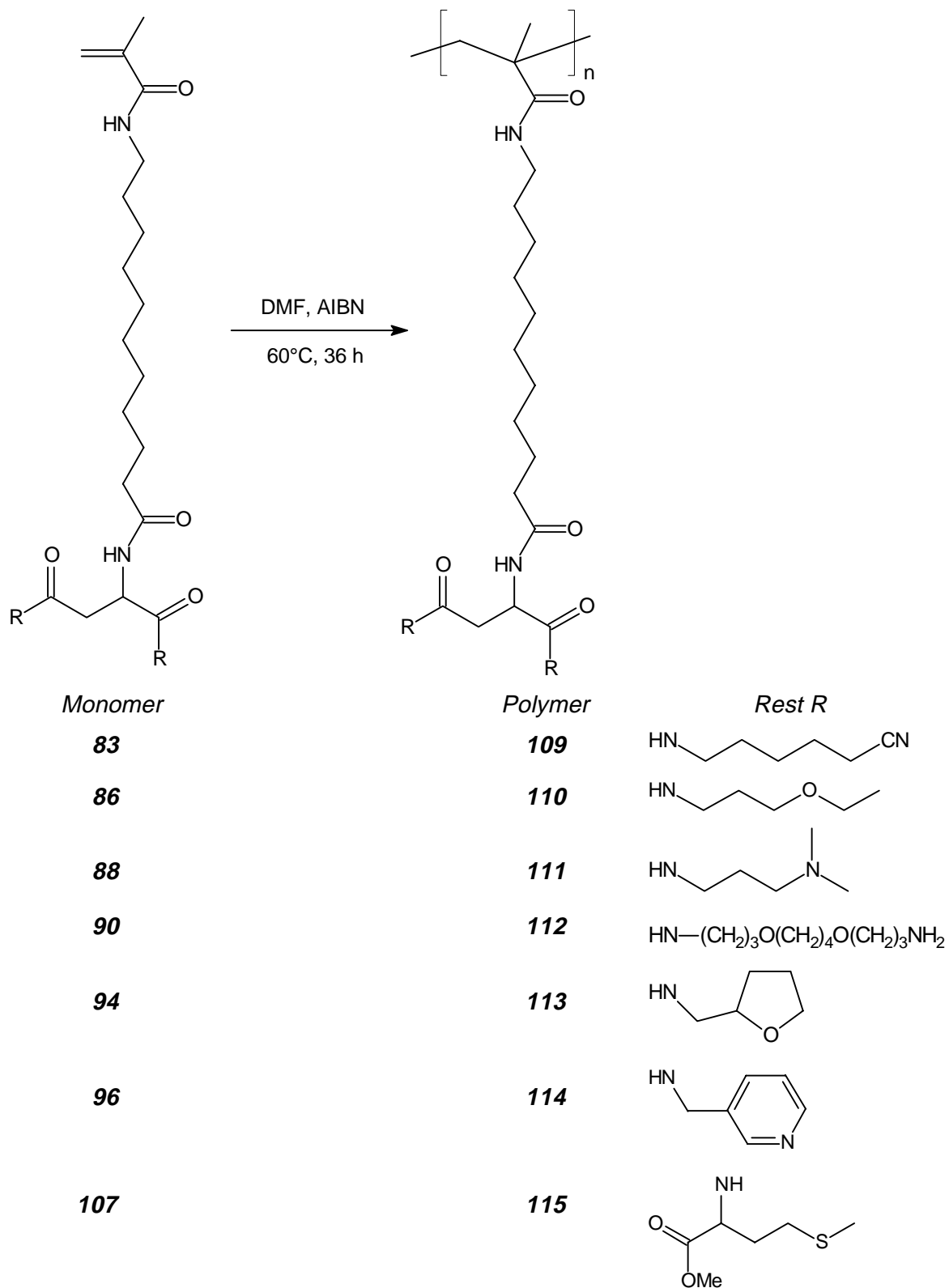


Abbildung 5-37: Polymerisation der derivatisierten Monomere der ersten Generation.

Die Polymerisation der in 5.2.1 beschriebenen, aliphatischen Monomere der ersten Generation, gestaltete sich aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit sehr schwierig. Diese Derivate lösen sich, wie bereits erwähnt, bevorzugt in Dichlormethan oder Chloroform, die zur radikalischen Polymerisation aufgrund der hohen Übertragungskonstanten nur bedingt eingesetzt werden können. Eine zur Polymerisation in der Siedehitze ausreichende Löslichkeit konnte zwar in Ethanol erreicht werden, jedoch war eine Polymerisation aufgrund der in 5.2.1.2 beschriebenen großen Neigung zur Gelbildung bisher nicht zu bewerkstelligen. Von Schmelzpolymerisationen wurde infolge der hohen Schmelzpunkte Abstand genommen.

Die Monomere mit weiteren funktionellen Gruppen in den Seitenketten waren, im Gegensatz zu den Derivaten mit rein aliphatischen Seitenketten, sämtlich in DMF gut löslich, so daß die Polymerisation hierin ohne Probleme durchgeführt werden konnte. Auch die resultierenden Homopolymere sind in DMF gut löslich.

Die Umsetzung der Methacrylgruppe konnte mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, durch die Abwesenheit der Signale der beiden methacrylischen Methylenprotonen zwischen 5.0 und 6.0 ppm, nachgewiesen werden. Die relativen Molekulargewichte wurden wiederum mittels Gelpermeationschromatographie bestimmt, wobei DMF als Eluent und Polystyrol als Standard diente. Tabelle 5-6 gibt die Ergebnisse wieder.

Homopolymer	M_n	M_w	M_w / M_n
109	31000	71000	2.3
110	17000 (8900 // 58000)	53000 (11000 // 84000)	3.1 (1.2 // 1.5)
111	41000	78000	1.9
112	52000	87000	1.7
113	39000	78000	2.0
114	37000 (11000 // 69000)	88000 (13500 // 104000)	2.4 (1.2 // 1.5)
115	21000	57000	2.7

Tabelle 5-6: Mittels GPC ermittelte relative Molekulargewichte der Homopolymere der Monomer-Derivate erster Generation.

Interessanterweise besitzen die Homopolymere **110** und **114** eine bimodale Verteilung. Die aufgelösten Einzelverteilungen sind in der Tabelle in den jeweiligen Spalten in Klammern angegeben. Für das Ethoxypropylamid-Seitenketten enthaltende Homopolymer **110** ist das Verhältnis der beiden Einzelverteilungen ungefähr 1:1. Für das Picolyamid-Derivat liegt ein Verhältnis der Verteilung höherer Molekulargewichte zu der niedriger Molekulargewichte von ungefähr 7:1 vor. Näheren Untersuchungen zur Klärung dieses Sachverhaltes wurde nicht nachgegangen, so daß es an dieser Stelle bei der phänomenologischen Beschreibung bleiben soll.

In den thermischen Analysen wurden die Schmelzbereiche der jeweiligen Polymere im Schmelzröhrchen und die Temperaturbeständigkeit mittels Thermogravimetrie ermittelt. Weiterhin wurde das thermische Verhalten anhand von DSC-Analysen untersucht.

Das Schmelzverhalten zeigt für die einzelnen Polymere Schmelzbereiche, die sämtlich über 100°C liegen, wie dies Tabelle 5-7 zu entnehmen ist. Dabei läßt sich zwischen zwei Gruppen von Polymeren unterscheiden: solche die im Bereich von 120-160°C schmelzen und solche, die ohne sich zu verflüssigen oberhalb von 200°C eine Zersetzung erleiden. Letztere sind Polymere mit weiteren Aminofunktionen in den derivatisierten Seitenketten an der Peripherie.

Polymer	109	110	111	112	113	114	115
T _m [°C]	120-125	130-137	240 (Zers.)	210 (Zers.)	130-150	130-160	121-152

Tabelle 5-7: Schmelzbereiche der Homopolymere der Amidderivate der ersten Generation.

Thermogravimetrische Untersuchungen zeigen auch für die übrigen Polymere Thermostabilitäten bis oberhalb von 200°C. Homopolymer **113** läßt sich beispielsweise bis zu einer Temperatur von 244°C erwärmen, ohne daß Zersetzung eintritt. Erst dann wird bis 370°C in zwei Stufen ein Masseanteil von insgesamt 26.4% abgespalten. Dies entspricht einer Abspaltung eines Tetrahydrofurfurylaminrestes und einer Decarboxylierung an den Endgruppen. Im Bereich von 370-482°C verliert das Polymer in mehreren Stufen wiederum 49.1% seiner ursprünglichen Masse.

Nähere Auskünfte über das thermische Verhalten der Homopolymere ergeben sich aus den DSC-Untersuchungen. So konnten entsprechende Glasübergangstemperaturen für die jeweiligen Polymere ermittelt werden. (Tabelle 5-8)

Polymer	109	110	111	112	113	114	115
T _g [°C]	3.5	-	-3.3	-29.7; 61.6	30.9	22.6	76.6

Tabelle 5-8: Glasübergangstemperaturen (T_g) der Homopolymere **109** bis **115**.

Die Homopolymere mit linearer aliphatischer Seitenkette **109**, **111** und **112** weisen dabei einen niedrigen T_g auf. Die Seitenketten können somit als interner Weichmacher betrachtet werden. Hierbei liegen die Glasübergänge für **109** und **111** mit ähnlich langen Ketten mit 3.5°C und -3.3°C in gleicher Größenordnung. Das Polymer mit längeren Seitenketten besitzt einen geringeren Übergang erster Ordnung bei -29.7°C. Es ist noch ein zweiter bei 61.6°C zu beobachten. Der niedrigere T_g ist vermutlich auf eine Beweglichkeit der Seitenketten zurückzuführen und der höhere auf die der Hauptkette.

Die Homopolymere mit zyklischen Seitengruppen bilden ebenfalls einen für sie typischen Bereich mit einer Glastemperatur von 22-31°C. Das zwei weitere Peptidbindungen enthaltende Polymer mit Methioninendgruppen hat den höchsten T_g mit 76.6°C. Im Vergleich zu all diesen Homopolymeren der Derivate, hat das Homopolymer des underivatisierten Asparaginsäuredimethylester-Derivates einen T_g bei -15.0°C. Im Falle von Polymer **110** konnte über einen Bereich von -30°C bis zum Erweichen bei 130°C kein Glasübergang detektiert werden.

Die DSC-Untersuchungen weisen für Polymer **109** zusätzlich einen endothermen Schmelzpeak bei 112.9°C von 12.6 J/g aus, so daß der mittels Schmelzkapillare ermittelte Schmelzbereich entsprechend korrigiert werden muß.

5.2.5.2 Polymerisation der derivatisierten Monomere der zweiten Generation

Die Homopolymerisation der Derivate der zweiten Generation gestaltete sich äußerst schwierig. Wie schon in 5.2.3 erwähnt wurde, ist die Löslichkeit der Monomere in den gängigen Lösungsmitteln äußerst begrenzt. Neben der beschriebenen vorweggelagerten Quellung, ist das Löslichkeitsprodukt augenscheinlich gering. Dementsprechend konnte nur in einem mehr oder weniger Suspension ähnlichen Dimethylformamidmedium polymerisiert werden. Die Homopolymerisation erfolgte wiederum bei 60°C mit AIBN als Radikalstarter. (Abbildung 5-38)

Die aus diesen Umsetzungen erhaltenen Verbindungen sind alle oligomeren Charakters, was auf die Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist. Die Löslichkeiten sind ähnlich denen der Edukte. Aus diesem Grunde war die Molekulargewichtsbestimmung erschwert. Lediglich Oligomer **119** konnte in ausreichendem Maße gelöst werden, so daß eine GPC-Analyse durchgeführt werden konnte. Für alle anderen Oligomere war keine ausreichende Löslichkeit gegeben, um mittels der gängigen Verfahren Molekulargewichte zu bestimmen. Die für Oligomer **119** gefundenen Molekulargewichtsverteilungen ergaben ein Zahlenmittel von $M_n=7300$ und ein Gewichtsmittel von $M_w=21000$, bei einer Polydispersität von 2.9.

Die Temperaturen bei denen die einzelnen Oligomere erweichen liegen wie bei den Monomeren sehr hoch. Bis zu einer Temperatur von 240°C konnte für keine Verbindung ein Erweichen im Schmelzröhrchen beobachtet werden. Bei diesen Temperaturen traten leichte farbliche Veränderungen auf, die aus ersten Zersetzungsreaktionen herrühren.

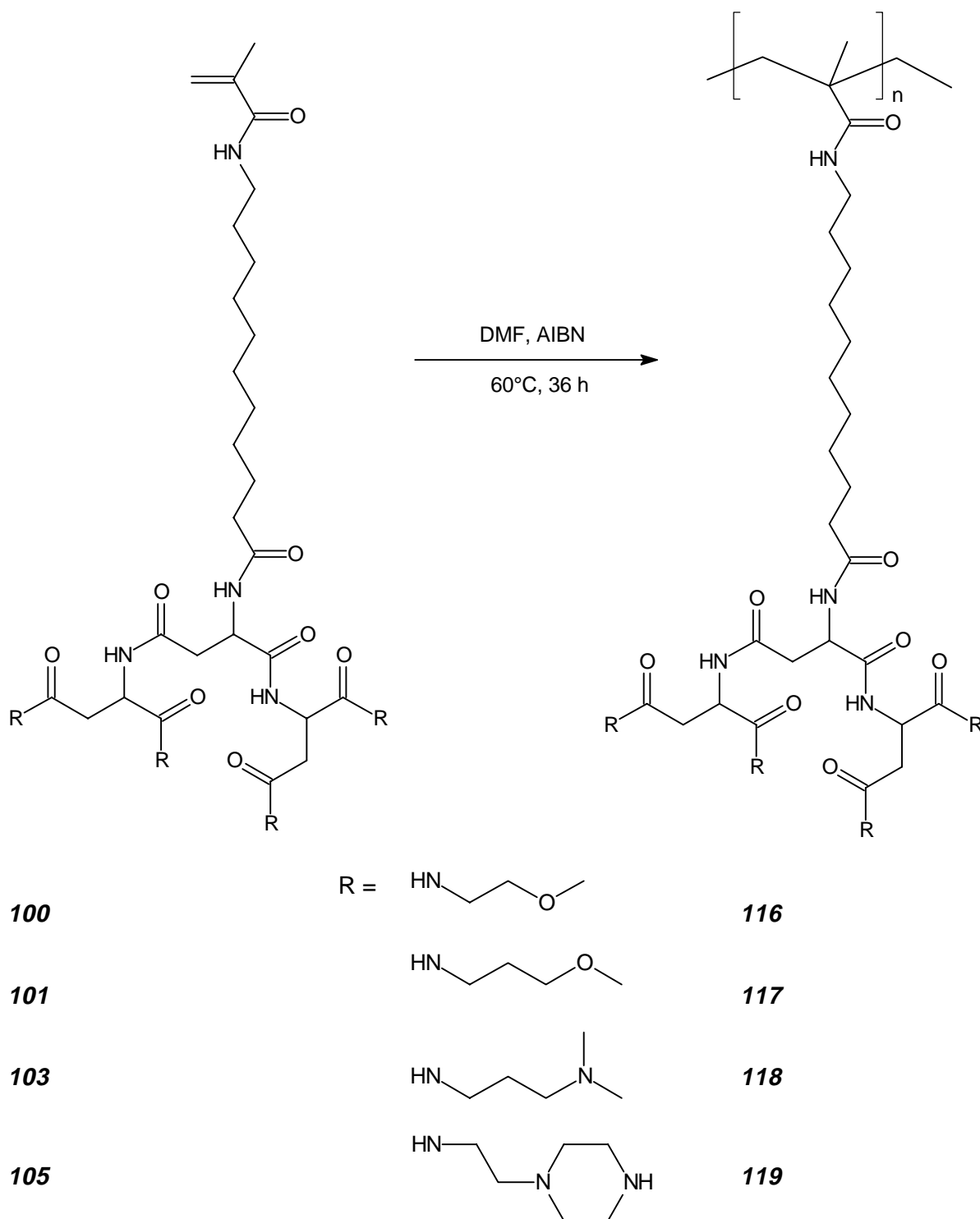


Abbildung 5-38: Homopolymerisation der Derivate der zweiten Generation.

Aufgrund ihrer protonierbaren Endgruppen haben die Oligomere **118** und **119** eine gewisse Affinität zu sauren wässrigen Lösungen, wie dies ebenfalls für die Edukte gilt. Es bleibt jedoch festzuhalten, daß die Einsatzfähigkeit sowohl der derivatisierten Monomere, als auch deren oligomeren Produkte, stark eingeschränkt ist. Dies ist auf die große Anzahl von amidischen Gruppen zurückzuführen, die in der Bildung von vielfältig strukturierten Wasserstoffbrückenbindungen münden.

5.2.6 Komplexierungsverhalten der Derivate gegenüber ein- und zweiwertigen Metallionen

Wie bereits eingangs erwähnt, liegt eine potentielle Anwendung dendritischer Systeme in ihrer Fähigkeit zur Komplexierung, sowohl von organischen Molekülen als auch von Metallionen. Zur Komplexierung der Metallionen durch organische Verbindungen bedarf es als Donoren fungierender Heteroatome im Molekül. Dies können beispielsweise Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel sein.

In den zuvor vorgestellten Derivaten finden sich mehrfach Donoratome, so daß ein entsprechende Neigung zur Metallkomplexierung in einigen Fällen vorhanden sein sollte.

5.2.6.1 Die Änderung der Leitfähigkeit als Methode zur Analyse des Komplexierungsverhaltens gegenüber Metallionen

Neben anderen Methoden zur Untersuchung des Komplexierungsverhaltens gegenüber Metallionen, wie zum Beispiel der Änderung des UV/VIS-Absorptionsverhalten,^{297,298} stellt die Konduktometrie ein Verfahren geringen apparativen Aufwandes dar, mit dem die Verhältnisse in einfacher Weise schnell titrimetrisch verfolgt werden können.²⁹⁸

Hierbei kann der Ligand (oder das Metallsalz) in Lösung vorgelegt werden und die Metallsalzlösung (bzw. die Ligandenlösung) zutitriert werden, wobei die Änderung der Leitfähigkeit verfolgt wird. Im Falle des vorgelegten Metallsalzes sind, je nach dessen Dissoziationsgrad im Lösungsmittel, zwei Verläufe der Titrationskurve denkbar. (Abbildung 5-39)

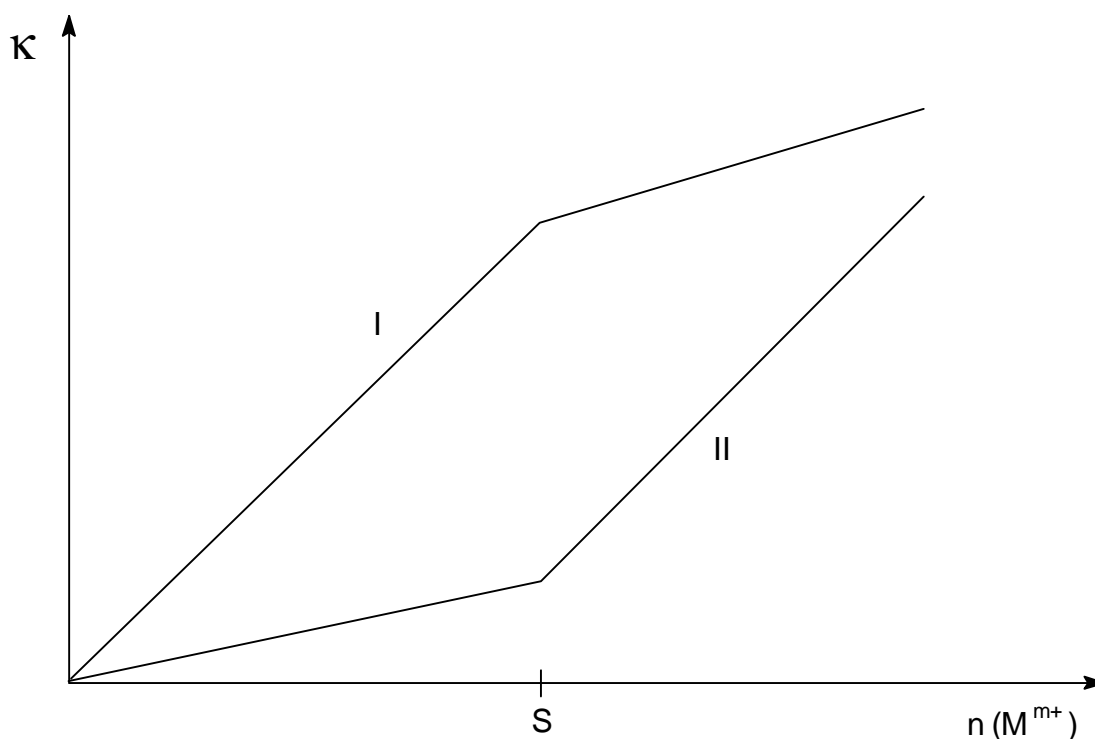


Abbildung 5-39: Theoretische Verläufe der Titrationskurven.

Ist das Salz im jeweiligen Lösungsmittel überwiegend dissoziiert, so ist beim Auftragen der zugesetzten Stoffmenge an Kation gegen die Leitfähigkeit idealisiert ein Kurvenverlauf gemäß II zu erwarten. Durch den Liganden werden die freien Kationen komplexiert und stehen so einem schnelleren Ladungstransport nicht mehr zur Verfügung. Die Leitfähigkeit ist somit geringer als im Vergleich zum solvatisierten Metallion. Ist der Sättigungspunkt *S* erreicht, werden keine weiteren Metallionen mehr komplexiert, woraufhin die Leitfähigkeit ansteigt.

Ist das Salz überwiegend nicht dissoziiert ergibt sich Verlauf I. Hier dissoziieren die Metallionen durch den Liganden wodurch sie im Komplex für einen Ladungstransport zur Verfügung stehen. Wird über den Sättigungspunkt hinaus Metallsalzlösung hinzugefügt, stehen die Ionen in einem geringeren Maße für den Ladungstransport zur Verfügung und die Leitfähigkeit steigt nur noch in geringerem Maße.

In beiden Fällen kann jedoch von der bekannten Stoffmenge des Liganden ausgehend, über den Punkt *S* das Verhältnis Ligand zu Kation im Komplex ermittelt werden.

Realiter sind die hier vereinfacht beschriebenen Vorgänge jedoch wesentlich komplizierter. Gerade zu Beginn der Titration findet sich ein komplexes Abbild aus Cu^{2+} -Ionen die solvatisiert oder komplexiert sind. Je nach Bedingungen, kann eine Titrationskurve auch beide theoretisch diskutierten Kurvenverläufe in sich vereinen. Die graphischen Darstellungen weisen auch keine definierten Unstetigkeitsstellen für den Sättigungspunkt *S* auf, sondern der Sättigungspunkt wird durch einen Wendepunkt repräsentiert.

5.2.6.2 Versuche zur Komplexierung von K^+ -Ionen

Die Derivate **89**, **90** und **91** (vgl. 5.2.2.1) stellen halb geöffnete, Kronenether ähnliche Strukturen dar. Dieses Strukturmerkmal könnte sie dazu befähigen, Alkalimetalle zu komplexieren. Aus diesem Grunde wurden entsprechende Monomerlösungen mit einer Kaliumchloridlösung titriert unter gleichzeitiger Messung der Leitfähigkeit.

Hierzu wurden jeweils 0.05 M des Monomeren in 15 ml eines Gemisches Methanol/Wasser (9:1) mit einer 0.05 N Kaliumchloridlösung des gleichen Lösungsmittelgemisches titriert. In allen Fällen konnten die konduktometrischen Messungen jedoch keinen Hinweis auf die Bildung entsprechender Komplexverbindungen liefern.

5.2.6.3 Versuche zur Komplexierung von Cu^{2+} -Ionen

Als Vertreter zweiwertiger Übergangsmetallionen wurde Cu^{2+} ausgewählt. Dieses mit Sauerstoff- und Stickstoffatomen zur Komplexierung neigende Metallion sollte, aufgrund der zahlreichen Funktionen in den verschiedenen verzweigenden Derivaten, mit diesen entsprechende Chelatkomplexe liefern.

Im Rahmen der Untersuchungen wurden jeweils 0.05 mol der auf ihre Komplexbildungsfähigkeit zu untersuchenden Verbindungen in 15 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wurde in Schritten von 50 μl eine 0.05 M methanolische CuCl_2 -Lösung zutitriert, wobei die Leitfähigkeit kontinuierlich gemessen wurde.

Für die rein aliphatischen Diamide **82a - j** (siehe 5.2.1.1, S. 120) konnte keine entsprechende Komplexbildung beobachtet werden. Hierzu bedarf es der Anwesenheit weiterer Sauerstoff- bzw. Aminofunktionen in der Seitenkette.

Diese Bedingung wird beispielsweise durch das monomere Derivate **88** (siehe 5.2.2.1, S.124) erfüllt. Ebenso wie für **96** bildet sich ein 1:1-Komplex aus Monomer und Cu^{2+} -Ion. Den Verlauf der beiden Titrationskurven gibt Abbildung 5-40 wieder.

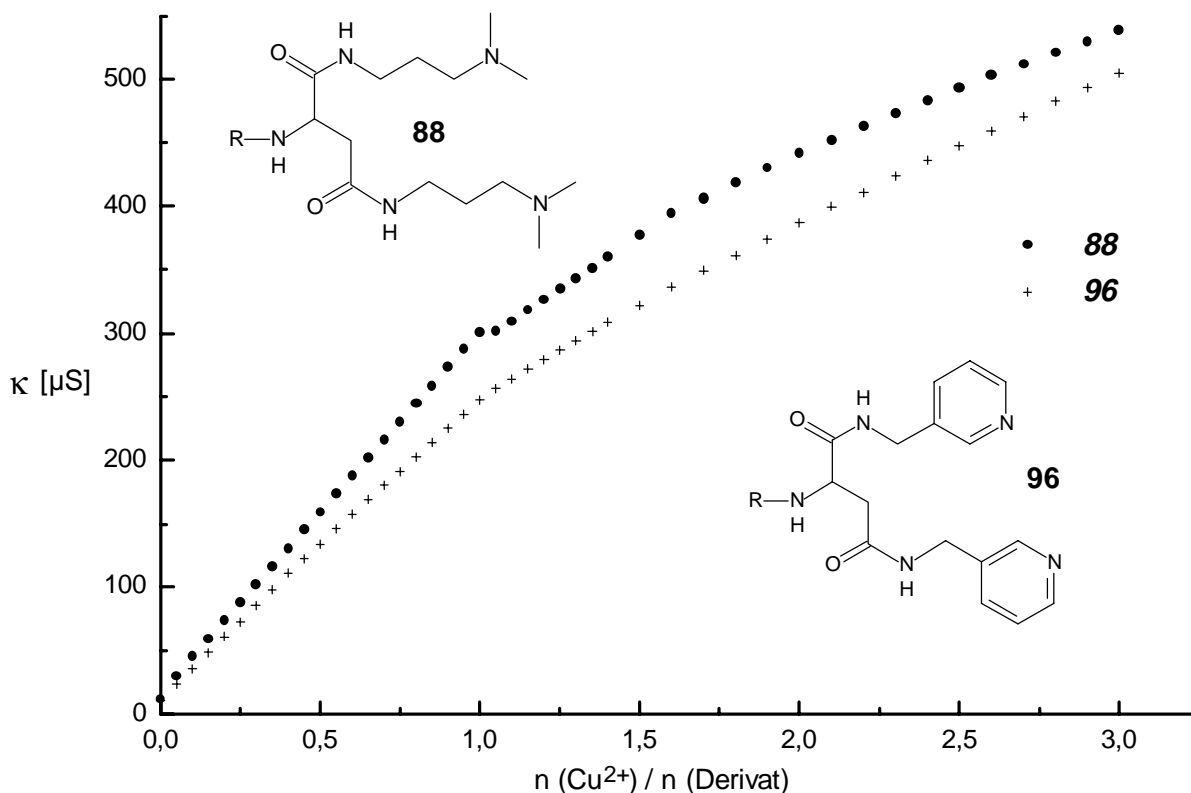


Abbildung 5-40: Titrationskurven zum Komplexbildungsverhalten der Derivate **88** und **96** gegenüber Cu^{2+} -Ionen.

Wie in beiden Kurven zu erkennen ist, flacht nach einem steileren Anstieg bis zu einem Verhältnis von 1:1 die Kurve signifikant ab. Einhergehend mit dieser Beobachtung, weist die Lösung bis dorthin eine blaue Farbe auf, die nach überschreiten des Sättigungspunktes in eine grüne Farbe übergeht, so wie sie die reine CuCl_2 -Lösung in reinem Methanol besitzt.

Dieser Sachverhalt wurde daraufhin zusätzlich durch UV/VIS-Spektroskopie untersucht. Hierzu wurden nach Zugabe von 0.35, 0.55, 0.85, 1.2 und 2.4 Äquivalenten CuCl_2 jeweils UV/VIS-Spektren der Testlösung entnommener Proben aufgenommen. (Abbildung 5-41)

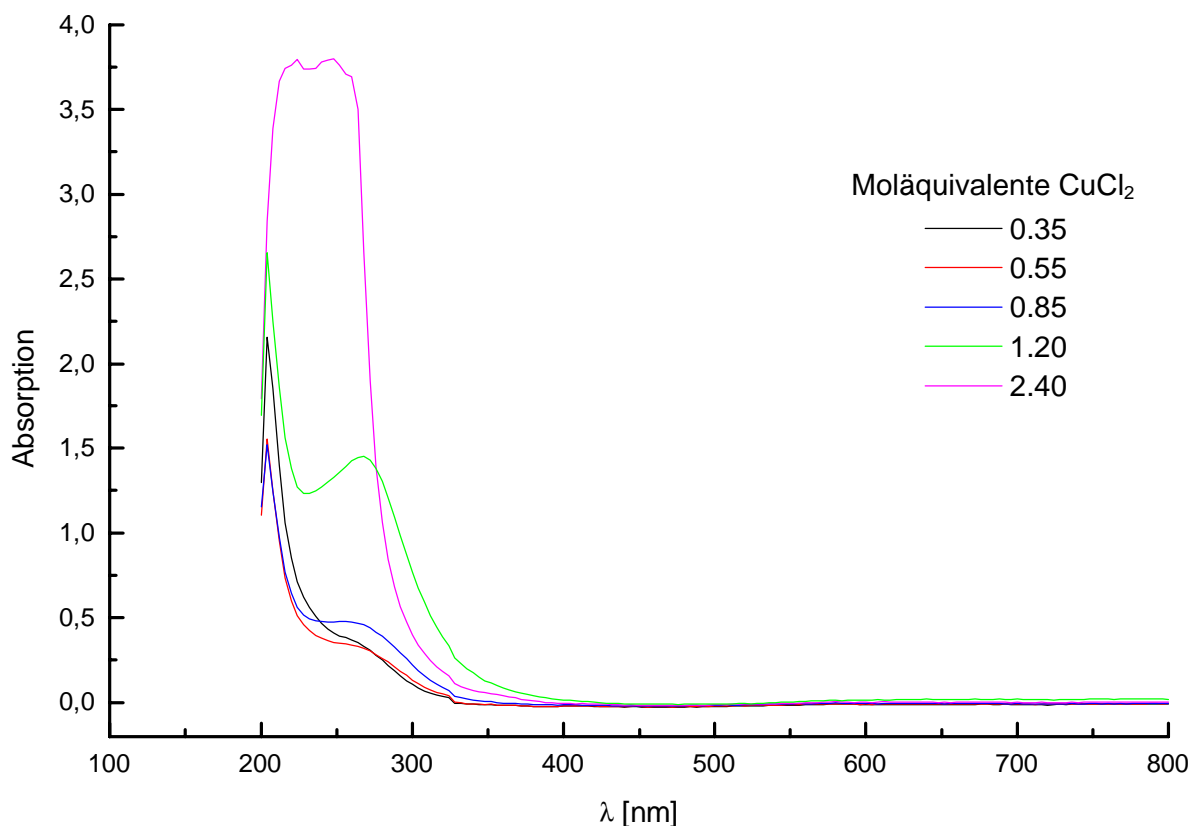


Abbildung 5-41: UV/VIS-Spektren einer Lösung von **88** in Methanol, nach Zugabe unterschiedlicher Moläquivalente CuCl_2 .

Für die Spektren mit einem Unterschuß an Cu(II) -Ionen ist die Bande bei 268 nm stark unterdrückt, im Vergleich zu einer reinen CuCl_2 -Lösung, die ein Spektrum analog dem für 2.4 Moläquivalente CuCl_2 zeigt. Bei einem Verhältnis von 1.2 zu 1 tritt die Bande deutlich in den Vordergrund.

Die Banden im sichtbaren Bereich sind aufgrund der niedrigen Konzentrationen in der Untersuchungslösung nicht zu erkennen. Bei höheren Konzentrationen bilden sich durch Zugabe der Kupfersalzlösung Niederschläge, die die konduktometrischen Messungen verfälschen.

Weiterhin wurden methanolische Lösungen der Derivate **89** bis **93** (siehe 5.2.2.1, S.124) vermessen. Diese Verbindungen mit Heteroatomen in und an den Enden der Seitenketten bilden interessanterweise Komplexe im Verhältnis Ligandenmolekül zu Cu(II) -Ion im Verhältnis 2:1. Die blaue Farbe der Lösungen ist wesentlich tiefer als die der 1:1-Komplexe. Exemplarisch für die mehrere Ethergruppen in den Seitenketten enthaltende Derivate ist die Titrationskurve des Monomeren **90** in wiedergegeben.

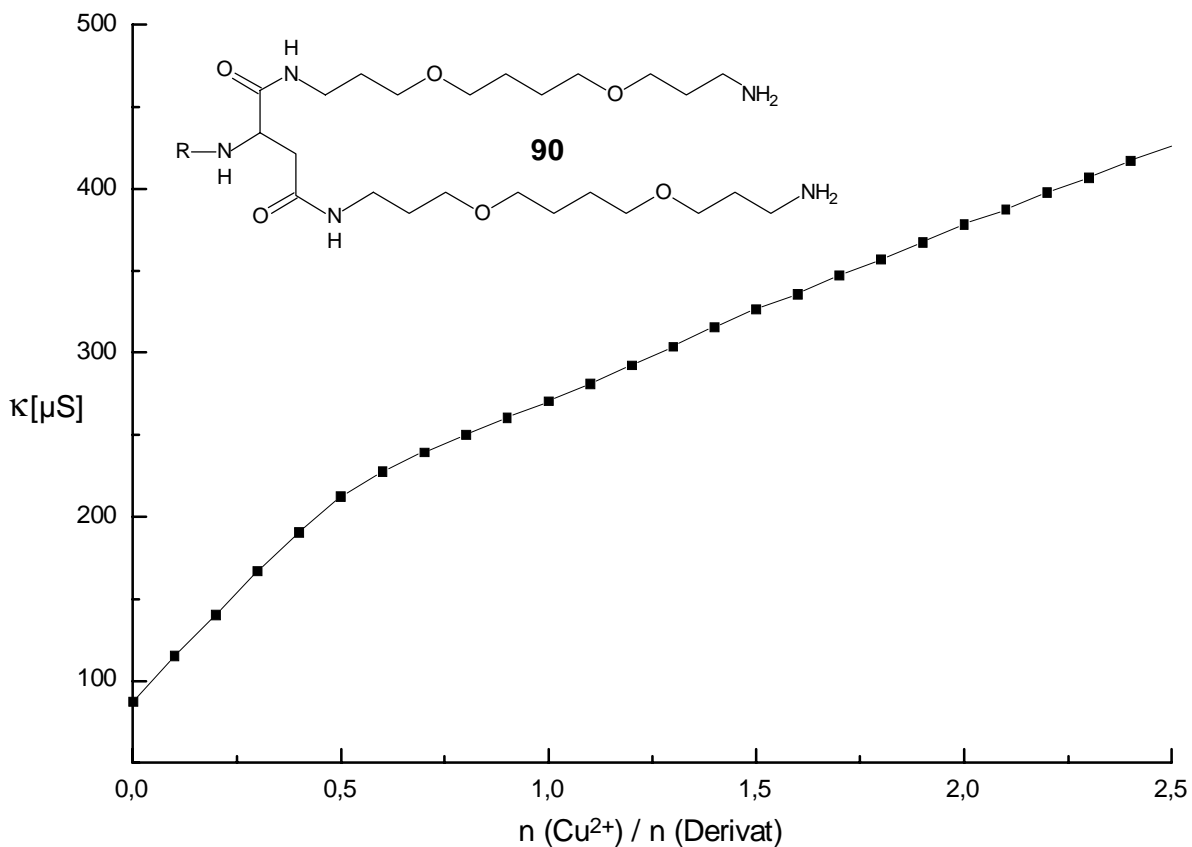


Abbildung 5-42: Titrationskurve zum Komplezierungsverhalten des Derivates **90** gegenüber Cu^{2+} -Ionen.

Wieder deutlich zu erkennen ist der Knickpunkt der Kurve ab 0.5 Moläquivalenten CuCl_2 .

Für **92** und **93** sehen die Kurven etwas anders aus. (Abbildung 5-43)

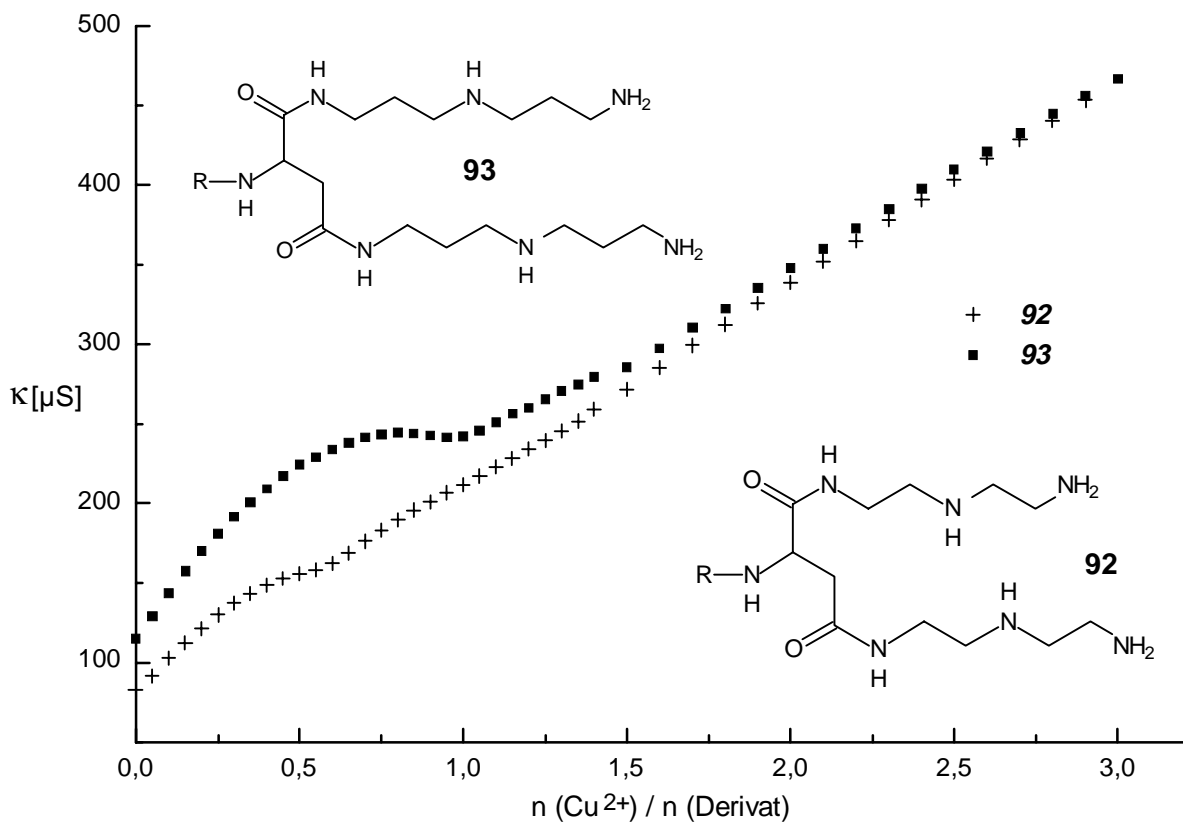


Abbildung 5-43: Titrationskurve der Derivate **92** und **93** gegenüber Cu^{2+} -Ionen.

Die Kurve von **92** deutet auf einen 2:1-Komplex hin, mit einem Knick bei 0.5. Hingegen sind bei **93** die Verhältnisse im Bereich von 0.5 und 1.0 Äquivalenten CuCl_2 -Zugabe nicht eindeutig. Es ist nicht genau ersichtlich, ob sich zuerst ein 2:1-Komplex bildet, aus dem sich durch weitere Metallsalzzugabe ein 1:1-Komplex entsteht.

Die Struktur der 2:1-Komplexe könnte man sich so vorstellen, daß das Kupferion in der Mitte zwischen den beiden Seitenketten eines Doppelliganden fixiert ist. Ein zweites Molekül könnte dann dem ersten so entgegengelagert sein, daß die beiden Moleküle wie zwei Scheren ineinandergreifen und sich für das Kupferion eine tetraedrische Koordination ergäbe. Die 1:1-Komplexe hingegen sollten das Ion an den Endheteroatomen chelatisieren, wobei die beiden anderen Koordinationsstellen durch zwei Methanolmoleküle besetzt sein könnten.

Ein Molekül, daß offensichtlich erst einen 2:1-Komplex bildet und Konzentrationsbedingt in einen 1:1-Komplex übergeht, ist Monomer **95**. (Abbildung 5-44) Hier knickt die Kurve bei 0.5 Moläquivalenten ab und zeigt einen flacheren Verlauf, woraufhin sie nach äquivalenter Zugabe wieder einen steileren Anstieg besitzt, der jedoch flacher ist als im Bereich von 0 bis 0.5 Äquivalenten Cu(II) -Ionen. Auch hier zeigt sich eine intensiv blaue Färbung, die nach äquivalenter Zugabe heller und grünlich wird.

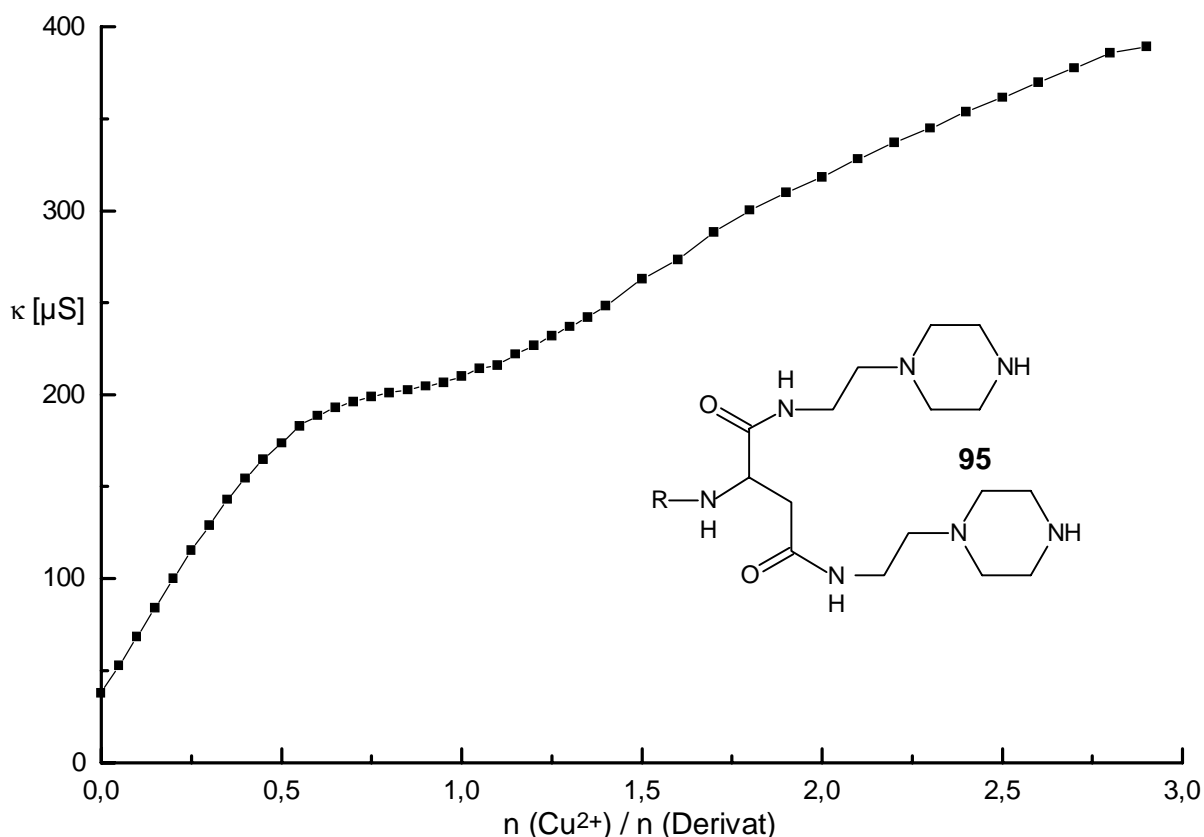


Abbildung 5-44: Titrationskurve des Monomeren **95** gegenüber Cu^{2+} -Ionen.

Der nicht derivatisierte, monomere Dimethylester **27** war nicht zur Kupferkomplexierung befähigt. Untersuchungen am Polymer **111** (siehe 5.2.5.1, S. 141) zeigen, daß sich auch im Falle eines entsprechenden Polymeren die 1:1-Komplexe bilden. Ein konstanter diskreter Wert für die Leitfähigkeit stellte sich bei den Messungen erst nach geraumer Zeit ein. Insbesondere war zum Äquivalenzpunkt hin die Titrationsgeschwindigkeit zu verringern. Im Gegensatz zu der Titration des entsprechenden Monomeren **88** stellte sich beim Polymeren nicht eine blaue sondern eine gelbe Färbung der Komplexlösung ein.

Mit den verschiedenen Derivaten ist es möglich gewesen Kupfer(II)komplexe unterschiedlicher Zusammensetzung zu erhalten. Hierbei finden sich Komplexe die sowohl aus einem, als auch zwei Ligandenmolekülen bestehen. Versuche zur Komplexierung von Pb^{2+} -Ionen mit dem Methioninderivat **107** waren hingegen nicht erfolgreich.

6 Polymeranaloge Anbindung der Dendrimeräste

Wie in Kapitel 1.1.2.4 erwähnt, sind zur Synthese polymerer Dendrimere verschiedene Synthesewege gangbar. Die in den vorherigen Kapiteln diskutierte Synthese der monomeren Dendrimere, bzw. deren Derivate, und die anschließende Polymerisation stellt dabei einen Syntheseroute auf dem Weg zu polymeren Dendrimern dar. Eine andere Synthemethode ist die polymeranaloge Anbindung an bereits bestehende Polymerketten.

Diese Synthesestrategie wurde ebenfalls auf die vorliegenden Dendrimeräste angewendet. Wie zuvor bei den polymerisierbaren Kopfgruppen, wurden Polymere mit freien Acyl-donoren eingesetzt. Dies waren ein Polyether-Etherketon mit freien Carboxylgruppen und Maleinsäureanhydrid-Copolymere. Versuche zur Anbindung an entsprechende Polysaccharide sind noch erfolglos.

6.1 Polymeranaloge Kondensation der Dendrimeräste an Polyether-Etherketone

Polyether-etherketone (PEEK) mit freien Carboxylgruppen erhielten *T. Koch* und *H. Ritter* durch Polykondensation von 4,4'-Bis(4-hydroxyphenyl)pentansäure mit 4,4'-Difluorobenzophenon.²⁹⁹ Polyether-etherketone im allgemeinen haben in der Vergangenheit vielfältige Neuerungen erfahren und dabei auch Anwendung als Hochleistungspolymere gefunden.³⁰⁰

In den polymeranalogen Synthesen wurden L-Asparaginsäuredimethylester-Hydrochlorid, bzw. α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure-Hydrobromid an Poly-[oxy-1,4-phenyl-carbonyl-phenyloxy-4,4'-(4,4-diphenylpentansäure)] (**120**) kondensiert. Als Kondensationsmittel diente hierbei EDC. (Abbildung 6-1)

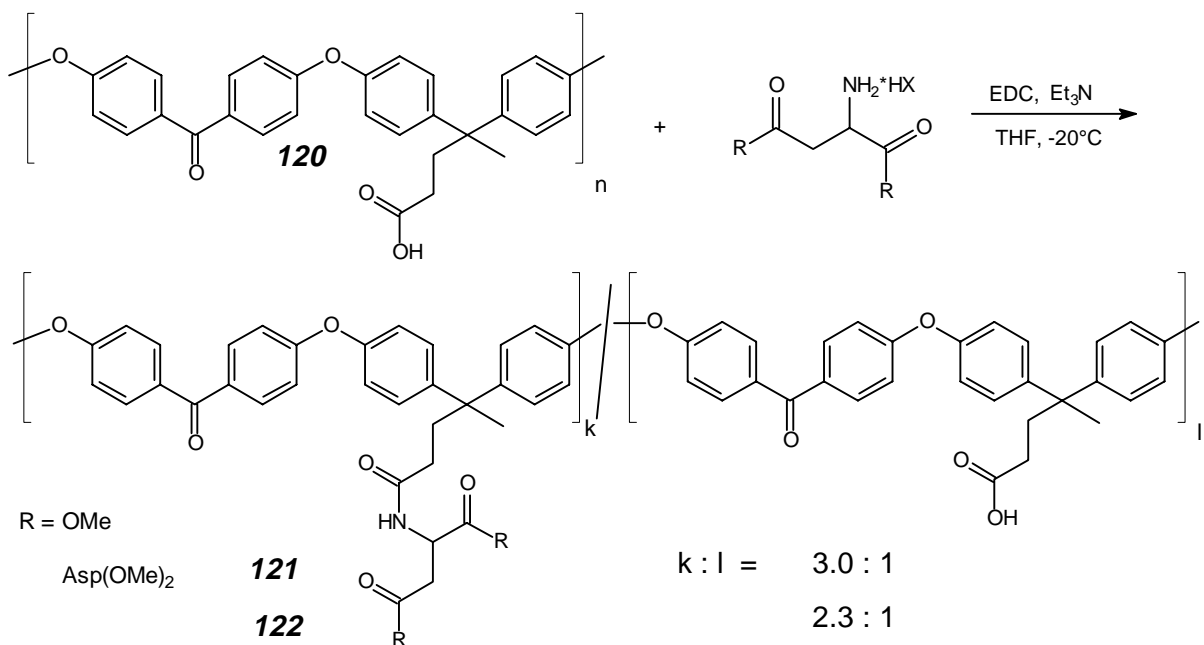


Abbildung 6-1: Polymeranaloge Kondensation der Dendrimeräste an Polyether-Etherketone.

Das zur Reaktion eingesetzte PEEK wurde mittels GPC (Eluent THF, Polystyrol-Standard) charakterisiert, wobei ein Molekulargewicht von $M_n=200000$, bzw. $M_w=320000$ ermittelt wurde. Bei diesen Werten ist zu beachten, daß das PEEK ein steifes Polymer ist im Vergleich zu Polystyrol, so daß höhere Molekulargewichte erhalten werden.

Die während der folgenden Umsetzungen erzielten Anbindungsgrade betragen 75% für den Asparaginsäuredimethylester und 70% für das Dendrimer der zweiten Generation. Diese Werte konnten durch Elementaranalysen und kernmagnetische Untersuchungen bestimmt werden. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Polymeren **122** illustriert Abbildung 6-2.

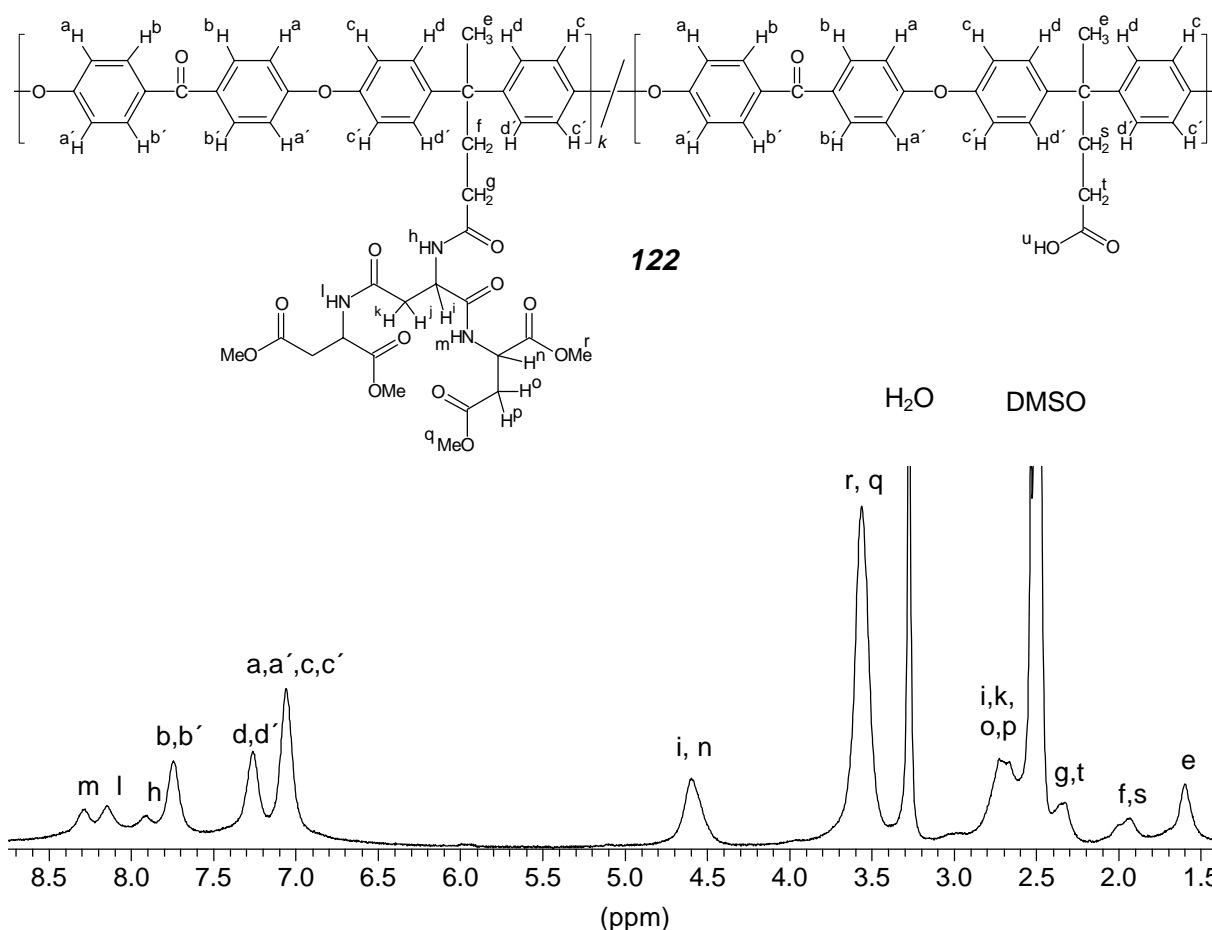


Abbildung 6-2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des aus der polymeranalogen Kondensation resultierenden Produktes **122**.

Gut zu erkennen sind die Protonensignale der Amidprotonen verschiedener Generation. Proton H^h , das an die Carbonylgruppe der aliphatischen Kette des Polyether-Etherketons gebunden ist, absorbiert bei 7.91 ppm. Das Proton der β -Peptidbindung H^l erscheint bei 8.16 ppm, wohingegen H^m der α -Peptidbindung ein Signal bei 8.29 ppm zeigt. Zur Bestimmung des Anbindungsgrades wurde das Integralverhältnis der Methylesterprotonen H^f und H^q und der Methylprotonen H^e des PEEK's betrachtet. Entsprechende andere Vergleichspaare führen zum gleichen Resultat.

Das Kondensat **122** fällt zum Teil schon während der Reaktion aus der THF-Lösung aus und ist auch in anderen Lösungsmitteln wie DMF und DMSO relativ schlecht löslich. Die Löslichkeit hängt dabei stark vom Anbindungsgrad ab. Ein analoges Polymer, das nur einen Anbindungsgrad von 20% hat, läßt sich im Vergleich zu **122** auch gut in THF lösen, was ebenso für Polymer **121** gilt. Im Vergleich zum reinen Edukt **120** bilden die Kondensationsprodukte keine flexiblen Folien sondern mehr oder weniger spröde Materialien, deren Anwendbarkeit eher geringer ist.

Polymere **121** und **122** zersetzen sich beide bei Temperaturen die oberhalb von 200°C liegen, ohne vorher zu schmelzen. Die Thermogravimetrie zeigt dabei, daß für Verbindung **121** ab 203°C erste Teile des Makromoleküls abgespalten werden und bei 278°C noch 88% der ursprünglichen Molekülmasse erhalten bleiben. Für **122** liegt der Hauptzersetzungspeak bei 255°C, in dessen Verlauf bis 305°C ein Masseverlust von 25% eintritt. Hier verhalten sich die durch polymeranaloge Reaktion erhaltenen polymeren Dendrimere wie die, die aus einer radikalischen Polymerisation hervorgegangen sind: die Dendrimere höherer Generation sind temperaturstabiler. Das Edukt hingegen ist bis zu ca. 300°C stabil, so daß die Zersetzungsreaktionen auf die Dendrimerseitenketten zurückgehen. In thermischen Analysen mittels DSC-Untersuchungen konnten für die polymeren Dendrimere keine Glasübergänge oder andere markante Übergänge detektiert werden.

6.2 Addition der Dendrimeräste an alternierende Maleinsäureanhydrid-Copolymere

Im Vergleich zu dem in 6.1 vorgestellten Polyether-Etherketon mit seiner Carbonsäureseitengruppe, stellen Maleinsäureanhydrid-Copolymere Makromoleküle mit bereits aktivierten Carboxyfunktionen dar, die sich mit nukleophilen Aminogruppen umsetzen lassen.

Wiederum wurden die Edukte mit Asparaginsäuredimethylester-Hydrochlorid und dem Hydrobromid des Dendron der zweiten Generation (**17**) umgesetzt. Die als Hydrohalogenide vorliegenden Aminogruppen wurden durch den Zusatz äquivalenter Mengen Triethylamin freigesetzt. Die Reaktionen selbst wurden dann bei leicht erhöhter Temperatur von 50°C geführt.

Die Reaktionsprodukte aus den verschiedenen Edukten sind in Abbildung 6-3 dargestellt. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß es sich bei den gezeigten Molekülen aus Gründen der Übersichtlichkeit um eine idealisierte Darstellung handelt. Die Carboxyfunktionen, die nicht umgesetzt wurden (mittels IR-Spektroskopie detektiert), sind hier nicht dargestellt, ebenso solche, die sich in Folge der Aufarbeitung zu Carbonsäuren oder Estern

umgesetzt haben können. Der Grad der Anbindung liegt, je nach eingesetztem Copolymer, zwischen 70% und 84%.

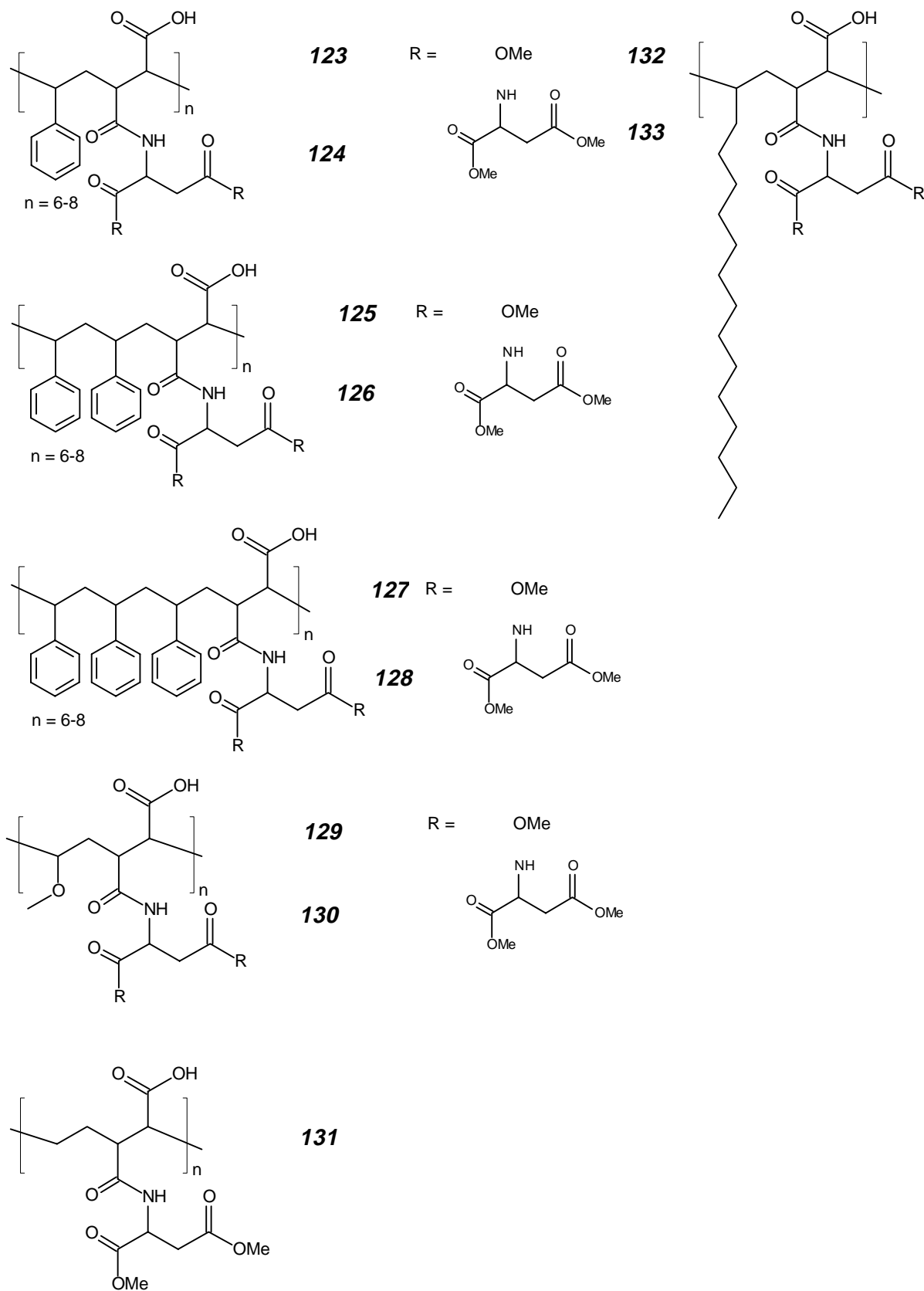


Abbildung 6-3: Produkte aus der Polyaddition der Dendrimeräste 1. und 2. Generation an alternierende Maleinsäureanhydrid-Copolymere.

In der physikalischen Beschaffenheit zeigen sich keine systematischen Unterschiede. Dies deutet darauf hin, daß die Asparaginsäureeinheiten vornehmlich die Eigenschaften der Polymere bestimmen. So liegen die Bereiche, in denen die Polymere erweichen, zwischen 160°C und 240°C. Hierbei tritt zum Teil Zersetzung ein. Grundsätzliche Unterschiede ergeben sich auch nicht in den Löslichkeiten. Die Polymere sind vornehmlich in DMF und DMSO gut löslich. Abgesehen von Copolymeren die Dendronen der zweiten Generation enthalten, sind die Polymere auch in THF löslich. Hier liegen die Verhältnisse ähnlich denen der Polyether-Etherketone.

Während die Eduktpolymere, bzw. Oligomer, meist bis über 300°C stabil sind, zersetzen sich die Produkte schon ab 200°C. Für die Styrol-Maleinsäureanhydrid-Oligomeren konnten durch DSC-Messungen Glasübergangstemperaturen ermittelt werden. (Tabelle 6-1) Die Werte weisen jedoch keine erkennbare Systematik auf. Dies ist wohl auf den unterschiedlichen Anbindungsgrad zurückzuführen.

Produkt	T _g Produkt	T _g Edukt
123	129°C	156°C
124	135°C	
125	119°C	130°C
126	148°C	
127	120°C	123°C
128	122°C	

Tabelle 6-1: Glasübergangstemperaturen der durch die Addition an Styrol-Maleinsäureanhydrid-Oligomeren gewonnenen Dendrimer-Oligomeren.

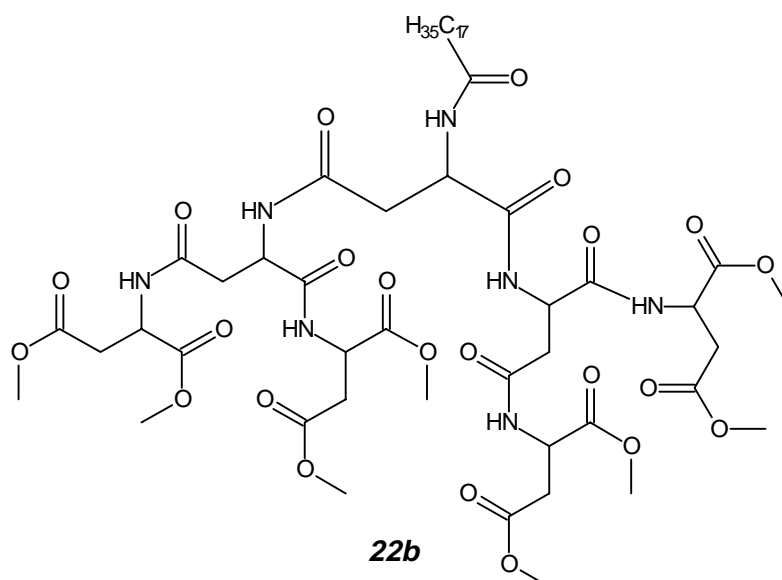
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Synthesestrategie zum Aufbau polymerer Dendrimere über eine polymeranaloge Anbindung zwar den Vorteil hat, insbesondere bei Dendrimeren höherer Generation Polymere größeren Polymerisationsgrades aufbauen zu können, jedoch dabei die Vorteile eines definierteren Aufbaus mit je einem Dendrimer-Ast an jeder Wiederholungseinheit verloren geht. Zur Synthese polymerer Dendrimere mit gewünschten eingestellten Eigenschaften, ist daher die Synthese über die Dendrimer-Monomere zu bevorzugen, insbesondere dann, wenn Polymere mittleren Molekulargewichtes akzeptiert werden können.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Dendrimere, auch als Arborole und Kaskadenmoleküle bekannt, haben in den letzten beiden Jahrzehnten ein stetig wachsendes Interesse erlebt. Die einzelnen Zweige auf diesem Forschungsgebiet haben sich dabei stark erweitert. Das Augenmerk hat sich so von der bloßen Synthese großer Dendrimere mit möglichst vielen Generationen, mehr und mehr auf den Aufbau von Dendrimeren mit definierten Eigenschaften gerichtet. Polymeren Dendrimeren ist erst in den letzten Jahren Beachtung geschenkt worden. Derartige Makromoleküle lassen sich prinzipiell durch Polymerisation einzelner polymerisierbarer Dendrimer-Monomere synthetisieren oder durch die polymeranaloge Anbindung der Dendronen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese, Derivatisierung und Polymerisation verschiedener, radikalisch polymerisierbarer Dendrimer-Monomere. Die Dendrimer-Äste (Dendronen), deren Synthese erstmalig in vorherigen Arbeiten durchgeführt werden konnte, bestehen dabei aus L-Asparaginsäureeinheiten. Die Synthese wurde dabei in konvergenter Weise durchgeführt, indem Asparaginsäureeinheiten in repetierenden Schritten jeweils in α - und β -Position an eine N-geschützte Asparaginsäurekomponente kondensiert wurden.

Um einen Eindruck von der äußeren Gestalt, d.h. der Ausdehnung der Dendrimer-Äste zu erhalten, wurden Dendrone der zweiten und dritten Generation, in Form einer monomolekularen Schicht, mittels eines Langmuir-Troges jeweils durch ein Schub-Flächen-Diagramm charakterisiert. Um die Äste auf die Wasseroberfläche spritzen zu können war es erforderlich, die freie Aminogruppe der Äste mit einem lipophilen Rest, z.B. der Stearinsäure, zu acylieren.



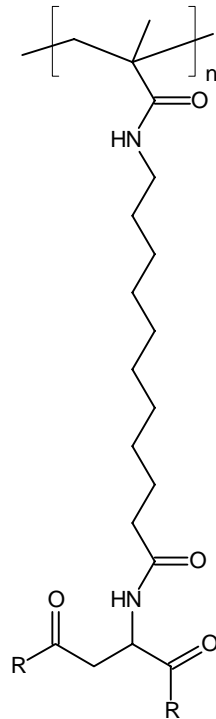
Die Interpretation der Ergebnisse ergab einen Flächenbedarf von ca. 70 Å² für das Dendrimer der zweiten Generation und 150 Å² für das Dendrimer **22b** der dritten Generation. Der Verlauf der Kurven zeigte dabei, daß die Äste zuerst durch Verdrehen einzelner Astsegmente dem wachsenden Druck ausweichen scheinen.

Im weiteren Verlauf wurden die Dendrimeräste an drei verschiedene radikalisch polymerisierbare Kopfgruppen kondensiert. Diese unterschieden sich zum einen im Abstand zwischen der vinylischen Gruppierung und den Dendrimer-Ästen, zum anderen durch ihre Polaritäten. Die Dendrimer-Monomere mit einer N-Methacryloyl-11-amino-undecansäure Kopfgruppe zeichnen sich durch einen polaren Kopf, einen unpolaren langen Spacer und den polaren Ästen am Ende aus. Demgegenüber besitzen die Monomere mit einer N-Methacryloylharnstoff-Gruppe eine im ganzen polare Struktur, mit einem recht kurzen Abstand zwischen Vinyleinheit und Dendrimerast. Die dritte Kopfgruppe, das *p*-Carboxystyrol, hat einen unpolaren Kopf, an dessen Ende die polaren Äste gebunden sind. Die verschiedenen Monomere wurden jeweils eingehend charakterisiert. Für den N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester konnte ein Einkristall röntgenographisch vermessen werden. Dabei zeigte sich, daß zwischen dem Aminoproton und dem Carbonylsauerstoff des *p*-Carboxystyrols Wasserstoffbrückenbindungen bestehen. Im Kristall liegen dabei die aromatischen Ringe jeweils sandwichartig übereinander. Um den Einfluß der Komponenten auf den Ort der Wasserstoffbrückenbindung zu untersuchen, wurden N-(4-Vinylbenzoyl)-L-phenylalaninmethylester und N-(4-Vinylbenzoyl)-S-trityl-L-cysteinmethylester synthetisiert. Die Röntgenstrukturanalysen dieser beiden Monomere zeigen ebenfalls das Vorliegen der gleichen Wasserstoffbrückenbindungen.

Ein Vergleich der verschiedenen Monomere in ihren physikalischen Eigenschaften zeigt, daß sich, je nach Kopfgruppe, unterschiedliche Schmelztemperaturen und Löslichkeiten ergeben. Mit der Wahl einer entsprechenden Kopfgruppe lassen sich somit in gewissen Grenzen die physikalischen Parameter systematisch variieren. Diese Tatsache eröffnet ein weites Feld für entsprechende Veränderungen, durch Einbau geeigneter polymerisierbarer Einheiten. Insbesondere die Länge und Polarität der Spacer ließe sich je nach Bedarf variieren.

Die Art der polymerisierbaren Einheit hat nicht nur einen Einfluß auf die Eigenschaften der Monomere, sondern auch auf die der resultierenden Polymere. Dies konnte durch die Synthese der jeweiligen Homopolymere gezeigt werden. So liefern die Monomere mit 11-Aminoundecansäure-Spacer ataktische Polymere. Dies gilt auch für die Monomere mit *p*-Carboxystyrol-Kopfgruppe. Für die kurzen N-Methacryloylharnstoff-Derivate ergeben sich jedoch, aufgrund des sterischen Einflusses der Dendrimer-Äste höherer Generation, vorwiegend syndiotaktische Homopolymere. Der in Abhängigkeit des Spacers mehr oder

weniger große Einfluß der Äste auf die vinyliche Gruppierung wird auch an den resultierenden Molekulargewichten deutlich: bei den jeweils unter gleichen Bedingungen polymerisierten Monomeren, ergeben die mit längerem Spacer auch Homopolymere mit höherem Molekulargewicht. Die Molekulargewichte wurden jeweils mittels Gelpermeationschromatographie ermittelt, wobei Polystyrol als Standard diente. Der Einfluß der verschiedenen Kopfgruppen wird auch an den physikalischen Eigenschaften der Homopolymere deutlich. So wirkt der aliphatische Spacer als Weichmacher, was an den relativ niedrigen Glasübergangstemperaturen deutlich wird.



Der mögliche Einfluß der Dendrimer-Äste auf die Bildung helicaler Polymere wurde mittels circular dichroischer Spektren untersucht. Die Polymere wiesen zwar alle einen Cottoneneffekt auf, aufgrund der Eigenabsorption des Lösungsmittels konnte jedoch nicht das Vorliegen eines Exiton-Couplets gesichert werden. Die Synthese eines entsprechenden wasserlöslichen Polymeren könnte diese Fragestellung mit Sicherheit klären.

Die Anbindung der Dendrimer-Äste an die verschiedenen Kopfgruppen stellt eine Derivatisierung der Dendrimere an der Aminogruppe dar. Die zahlreichen Carboxylendgruppen der Dendrimere bieten bei gleichbleibender Kopfgruppe eine weitere Möglichkeit zur definierten Derivatisierung, begleitet von einer entsprechenden Veränderung der Eigenschaften. Die Endgruppen wurden dabei einerseits durch enzymatische Reaktionen, andererseits durch Aminolysen derivatisiert.

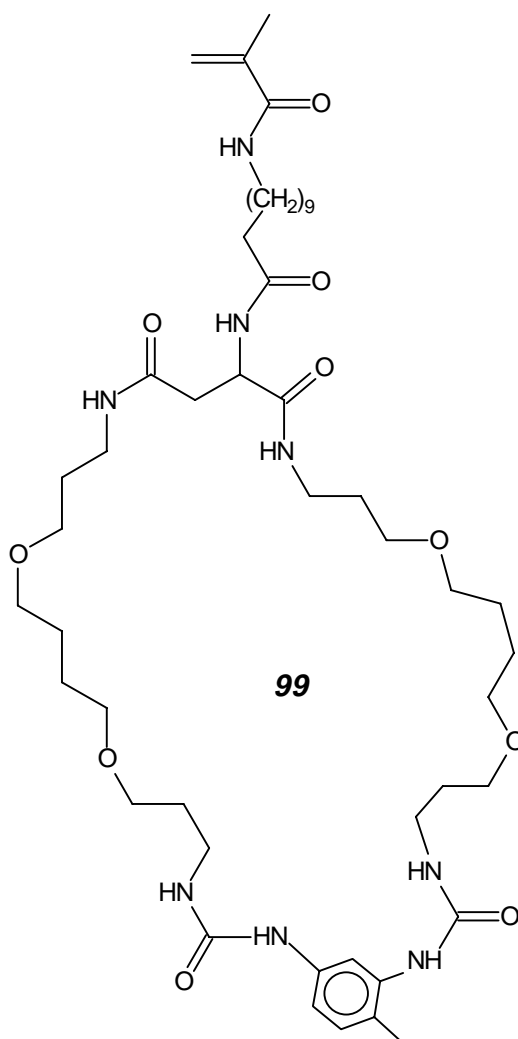
Die Versuche zur enzymatischen Umsetzung wurden zuerst an den Monomeren der ersten Generation durchgeführt. Dabei konnte der N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-

asparaginsäuredimethylester mittels PPL enantio- und regioselektiv verseift werden. Eine ebenfalls stereoselektive Umesterung mit Hexadecanol konnte in der β -Position, unter Verwendung eines Immobilisates der Lipase *Candida antarctica*, erzielt werden. Die korrespondierende Veresterung des Disäurederivates war ebenfalls erfolgreich. Die enzymatischen Derivatisierungsversuche konnten erfolgreich auf Peptidierungen ausgeweitet werden. Mittels der Protease Thermolysin war eine Kondensation mit L-Phenylalaninmethylester erfolgreich. Die Anbindung erfolgte dabei selektiv in α -Position. Die Peptidierungen konnten auch auf die Reaktion mit einem ungeschützten Dipeptid ausgedehnt werden. N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure und PheAla konnten in Gegenwart von Thermolysin selektiv zu einem Tripeptid umgesetzt werden. Die Versuche wurden anschließend auf die Monomere der zweiten Generation übertragen. In allen Fällen verliefen die Reaktionen jedoch nicht in der gewünschten Weise. Neben partiellen Hydrolysen, wurden die Substrate teilweise unverändert isoliert. Der Grund hierfür liegt vermutlich in den sterischen Verhältnissen. Abhilfe könnte hier die Synthese von Dendrimeren auf Basis der Asparaginsäure liefern, die zwischen den Carboxylgruppen und den Aminofunktionen einen Spacer tragen. Als solcher Spacer wäre beispielsweise die 11-Aminoundecansäure denkbar. Auf diese Weise wäre es möglich, Dendrimere mit zahlreichen Asparaginsäure-Endgruppen zu gewinnen, die in α - und β -Position jeweils definiert unterschiedliche Substituenten tragen. Zusätzlich könnten sich auch Dendrimere höherer Generation gewinnen lassen. Gerade weil in der Literatur bisher keine enzymatischen Derivatisierungen an Dendrimeren erwähnt sind, sollten auf diesem Gebiet weitere Anstrengungen erfolgen. Daß die enzymatische Reaktion für die vorliegenden System in starkem Maße von den sterischen Verhältnissen abhängt, ergab sich aus Derivatisierungsversuchen an den Polymeren der ersten Generation. Während sich Poly[N-(N'-methacryloyl-11-amino-undecanoyl)-L-asparaginsäure] mit Phenylalaninmethylester mittels Thermolysin zu 30% umsetzen ließ, war für Poly[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure] mit kürzerer Seitenkette keine Reaktion zu beobachten.

Die Derivatisierung durch Aminolyse erfolgte ausschließlich mit Aminen, die bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur flüssig sind. Das Amin diente dabei gleichzeitig als Lösungsmittel. Die mögliche Nebenreaktion einer Michael-Addition wurde nicht beobachtet.

Die Aminolysen wurden, wie schon zuvor bei den enzymatischen Derivatisierungen, zuerst an den Monomeren der ersten Generation durchgeführt. Dabei fanden anfänglich aliphatische Amine mit 2-10 Kohlenstoffatomen Anwendung. Interessanterweise fallen die Schmelztemperaturen bis zu einer Kettenlänge von 6 Kohlenstoffatomen, um dann wieder anzusteigen. Die Monomere sind vornehmlich in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform

löslich. Sie neigen darüber hinaus in Lösungsmitteln auch schon in geringer Konzentration dazu Gele zu bilden. Die genaueren Verhältnisse sind bisher noch nicht untersucht worden. Hier könnten eingehendere Analysen aufschlußreiche Ergebnisse liefern, die auch den anwendungstechnischen Aspekt als Gelbildner beleuchten können. Im nächsten Schritt wurden die Aminolysen auf Amine ausgedehnt, die weiter funktionelle Gruppen tragen. Die Analyse der physikalischen Eigenschaften zeigte dabei, daß sich die Schmelztemperaturen der Derivate in einem breiten Bereich von ca. 100-220°C bewegen. Die Löslichkeiten reichen dabei von wässrigen Medien bis hin zu etherischen Lösungen. An Derivaten, die durch Reaktion mit Diaminen erhalten wurden, konnte gezeigt werden, daß die Aminoendgruppen weiteren Umsetzungen zuzuführen sind. So konnte durch Addition der beiden freien Aminogruppen an 2,4-Toluyldiisocyanat unter hoher Verdünnung ein Asparaginsäure enthaltender Makrozyklus **99** erhalten werden, der sich radikalisch polymerisieren ließ. Molekularmechanische Berechnungen ergaben, daß sich im Innenraum ein THF-Molekül als Gast inkorporieren lassen sollte. Ausgehend von den vorliegenden Verbindungen könnten weitere Makrozyklen synthetisiert werden, die je nach Seitengruppen und zweiter Komponente maßgeschneiderte Hohlräume aufweisen.



Die Ausdehnung der Aminolysen auf die Dendrimere der zweiten Generation erwies sich als recht schwierig und nicht besonders vielversprechend. Aufgrund der großen Anzahl der amidischen Bindungen sind die Monomere nur noch beschränkt löslich und dadurch schwer zu reinigen und schlecht handhabbar. Homopolymerisationen, die an den Derivaten der ersten Generation gut verliefen, waren hier aufgrund der schlechten Löslichkeiten nur bedingt erfolgreich. Aminolysen an den Monomeren der zweiten und höheren Generation sind somit von geringem Nutzen. Vorteile sollten hier Umesterungen mit funktionalisierten Alkoholen bieten, bzw. der Aufbau der Dendrimere mit den entsprechenden Asparaginsäureestern.

Die Fähigkeit dendritischer Systeme zur Komplexierung organischer Moleküle und metallischer Verbindungen ist in der Literatur bereits mehrfach beschrieben. Für die vorliegenden Systeme wurde die Komplexierungsfähigkeit von Kalium- und Kupfer(II)-Ionen untersucht. Während sich mittels konduktometrischer Messungen an offenen, den Kronenethern ähnliche Strukturen keine Komplexierung von Kaliumionen beobachten ließ, wurden mit verschiedenen Derivaten Kupfer(II)-Komplexe gefunden. Je nach Endgruppe konnten dabei sowohl 1:1-Komplexe als auch 2:1-Komplexe beobachtet werden. In einem Fall ist das Verhältnis zwischen Ligand und Metallion konzentrationsabhängig. Ein Versuch zur Bindung des Schwermetallions Pb^{2+} mittels eines Methioninderivates war nicht erfolgreich. Hier wären jedoch beispielsweise Thiocarbonyle in den Polymeren erfolgversprechend. Derartige Thiocarbonyle lassen sich aus den Polymeren zum Beispiel durch Umsetzung mit dem Lawesons-Reagenz gewinnen.

Zuletzt wurde die Möglichkeit der Synthese polymerer Dendrimere über polymeranaloge Anbindungen untersucht. Hierzu wurden die Dendrimer-Äste an ein Polyetheretherketon kondensiert, bzw. an verschiedene alternierende Maleinsäureanhydrid-Copolymere addiert. Im Vergleich zur Synthese aus diskreten Monomeren ist jedoch sowohl der Reinheitsgrad als auch der Umsatz als wesentlich schlechter zu bezeichnen. Für die hier vorliegenden Dendronen ist diese Route somit von geringerem Nutzen und geringerer Bedeutung.

Abschließend läßt sich feststellen, daß ausgehend von den Asparaginsäure enthaltenden Dendrimern, die Eigenschaften und Möglichkeiten daraus resultierender monomerer und polymerer Dendrimere eingehend untersucht wurde. Systematische Derivatisierungen am N-terminalen und den C-terminalen Enden mit einhergehender Charakterisierung der Monomere und Polymere, hat den möglichen Einsatzbereich dieser neuen Materialien aufgezeigt. Durch die verschiedenen Möglichkeiten der systematischen Eigenschaftsveränderungen können so definierte Materialeigenschaften eingestellt werden. Die hier dargestellten Wege haben die Möglichkeit zu vielfältigen, weiteren strukturellen Veränderungen aufgezeigt.

Hieraus ergibt sich für die vorliegenden Systeme eine Fülle denkbarer Erweiterungen und Veränderungen, neben den bereits oben erwähnten. Aufbauend auf die bisher gewonnenen Dendrimere, erschließt die Einführung eines Spacers zwischen den Verzweigungsstellen ganz neue Möglichkeiten. Zum einen lassen sich hierdurch Dendrimere höherer Generation darstellen, die aufgrund der sehr kurzen Verzweigungsstelle bisher nicht synthetisierbar waren. Definierte Spacer könnten dann gezielt eingesetzt werden, um Metallionen oder organische Moleküle im Inneren der Dendrimere einzuschließen.

Wie gezeigt werden konnte, lassen sich aus einer verzweigenden Asparaginsäureeinheit makrozyklische Systeme synthetisieren. Dieser Bereich radikalisch polymerisierbarer Makrozyklen in den Seitenketten stellt mannigfaltige Möglichkeiten für die Wirt-Gast-Chemie dar. Käfigstrukturen wären hier ebenso denkbar wie Catenane.

Eine ganz neue Art von Dendrimeren ergibt sich durch die Einführung einer makrozyklischen Verzweigungsstelle innerhalb der Dendrimere. Die Eigenschaften und Möglichkeiten die sich hieraus ergeben sind noch nicht abzusehen.

Ein weiterer Aspekt, der bisher nur in kleinem Ausmaß beachtet wurde, ist die Anwendung als Wirkstoffträger. Die Endgruppen der Dendrimere können so beispielsweise Substrate tragen, die gezielt einen Wirkungsort erreichen könnten, mit einer entsprechend guten Kinetik während des Freisetzens des Wirkstoffes. Hierbei könnte das (polymere) Dendrimer als solches als Carrier dienen, bzw. an die zweite Funktionalität der Asparaginsäureendgruppen könnte eine entsprechender Carrier gebunden werden. Hier greift die gezielte enzymatische Derivatisierung der Endgruppen ein, mit der die entsprechende Differenzierung gewährleistet werden könnte.

8 Experimenteller Teil

8.1 Verwendete Geräte und Reagenzien

Analysengeräte

¹ H-NMR-Spektroskopie:	Bruker AC 250 (250 MHz); Bruker ARX 400 (400 MHz); chemische Verschiebung in ppm bzgl. Tetramethylsilan.
¹³ C-NMR-Spektroskopie:	Bruker AC 250 (62.896 MHz); Bruker ARX 400 (100.625 MHz); chemische Verschiebung in ppm bzgl. Tetramethylsilan.
Massenspektrometrie:	Varian MAT 311A, Elektronenstoßionisation (EI), 70eV; Finnigan MAT 90, Fast Atom Bombardment (FAB), Primärstrom: Xenon (7 keV), Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol.
IR-Spektroskopie:	Perkin-Elmer-Spektrometer 397; Perkin-Elmer-Spektrometer 1420; FTIR: Nicolat 5FXD FTIR Nicolat 5DXC FTIR alle Messungen in Form der KBr-Presslinge; Intensitäten: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, sh = Schulter.
Schmelzpunktbestimmung:	Büchi Meltingpoint Determinator 510 (Silikonbad); Aufheizrate 0.5°C/min.
Elementaranalysen:	Perkin Elmer Mikroanalysator 204B.
Polarimetrie:	Perkin-Elmer Polarimeter 241 (Natrium-Dampf Lampe, λ = 588.9 nm); thermostatisierte Quarzküvette, Proben- volumen = 1 ml, Meßlänge = 10 cm.
Dünnschichtchromatographie:	Merck DC-Alufolie: Kieselgel 60F ₂₅₄ Schichtdicke 0.2 mm.
HPLC:	Säule: RP 18, Detektor: UV (259 nm), Solvengemisch: MeOH / H ₂ O (85 / 15 Vol-%).
UV-Spektroskopie:	Unicam UV 4; Detektor: Photomultiplier
DSC:	Perkin Elmer DSC 7; Aufheizrate: 20°C, Abkühlrate: 5°C.
Thermogravimetrie:	Mettler TA 3000.

Viskosimetrie:	Ostwald-Viskosimeter der Fa. Schott (0.5 mm) Wasserbad Haacke W13; Thermostat Haacke O8.
Gelpermeations- chromatographie:	Detektor Differentialrefraktometer (ERC); Fluß 1ml / min; Injektionsmenge 100µl 0.5%-iger Lösung; Säulen THF: Waters Styragel; Säulentemperatur 34°C; Vorsäule: 1. HR5 50000 - 4000000 g/mol 2. HR4 5000 - 500000 g/mol 3. HR3 500 - 30000 g/mol 4. HR2 100 - 5000 g/mol Säulen DMF: Waters Shodex; Säulentemperatur 40°C; Vorsäule: 1. HMW&E 200000 - 50000000 g/mol 2. KD 805 50000 - 5000000 g/mol 3. KD 804 5000 - 500000 g/mol 4. KD 802 100 - 5000 g/mol

Reagenzien

Die verwendeten Lösungsmittel wurden destilliert und - soweit erforderlich - nach den literaturüblichen Verfahren^{301,302} gereinigt und getrocknet. Die erworbenen Edukte wurden, soweit nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

8.2 Synthesen

8.2.1 Synthese der Dendrimeräste

8.2.1.1 L-Asparaginsäuredimehtylester-Hydrochlorid (16)

100 g (0.75 mol) L-Asparaginsäure wurden in 300 ml (7.40 mol) Methanol suspendiert. Zu dieser Suspension wurden bei einer Temperatur von -20°C 60 ml (0.82 mol) frisch destilliertes Thionylchlorid getropft und das Gemenge 12 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Aminosäure langsam in Lösung ging. Das überschüssige Methanol wurde dann im Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck weitgehend abgezogen, das verbliebene Öl mit Diethylether überschichtet und das Produkt bei -20°C zur Kristallisation gebracht. Die gebildeten farblosen Kristalle wurden abfiltriert, mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute 140.8 g (95% d.Th.)

Schmp.: 114-116°C (Lit.: 116-118°C)

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 3.03, 3.06 (AB-Teil ABX-System, J_{AB} = 10.90 Hz, J_{AX} = 5.76 Hz, J_{BX} = 5.65 Hz, 2 H, CHCH_2), 3.64, 3.72 (s, 6 H, OCH_3), 4.28 (X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2), 8.62 (s{br}, 3 H, NH_3^+) ppm.
- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 100.63 MHz): δ = 35.06 (1C, CHCH_2), 49.30 (1C, CHCH_2), 52.94, 53.81 (2 C, OCH_3), 169.41, 170.37 (2 C, COOCH_3) ppm.
- IR (KBr): 3310-2400 (s, br) [ν NH u. ν CH Aliphatic], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH_3], 1735 (s, br) [ν C=O Ester], 1440 (m) [δ CH_2], 1253, 1225 (m, br) [ν C-O]; weitere Banden bei 1590 (m), 1555 (m), 1525 (w), 1390 (m), 1120 (m, sh) 1020 (m), 995 (m), 850 (m) cm^{-1} .
- $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ (197.67)

8.2.1.2 N-Benzoyloxycarbonyl-L-asparaginsäure (19)

14.0 g (105 mmol) L-Asparaginsäure wurden zusammen mit 14.0 g (350 mmol) Natriumhydroxid in 100 ml Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit 40 ml Petrolether überschichtet, auf -5°C gekühlt und dann mit 24.8 ml (176 mmol) Chlorameisensäurebenzylester, welcher zuvor in 50 ml Petrolether gelöst worden war, innerhalb von 1.5 h tropfenweise versetzt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur wurde, zur Entfernung des überschüssigen Säurechlorides, die wässrige Phase mehrmals gründlich mit Petrolether ausgeschüttelt. Hierauf wurde unter Eiskühlung mit 5 N HCl auf einen pH-Wert von ca. 2.5 eingestellt und dreimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und auf 2/3 des ursprünglichen Volumens eingengt. Das Produkt wurde durch Zugabe von Petrolether (40/60) innerhalb von 3 d bei 4°C gefällt.

Ausbeute: 22.7 g (81% d.Th.)

Schmp.: $85-88^\circ\text{C}$

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 2.58, 2.74 (AB-Teil ABX-System, J_{AB} = 16.40 Hz, J_{AX} = 8.04 Hz, J_{BX} = 5.41 Hz, 2 H, CHCH_2), 4.38 (X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2), 5.04 (s, 2 H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.29-7.38 (m, 5 H, Aromat), 7.55 (d, 3J = 8.37 Hz, 1 H, NH), 12.38 (s{br}, 2 H, COOH) ppm.
- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 100.63 MHz): δ = 36.91 (1 C, CHCH_2), 51.41 (1 C, CHCH_2), 66.38 (1 C, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 128.54 (2 C, Ph_{ortho}), 128.67 (2 C, Ph_{meta}), 129.20 (1 C, Ph_{para}), 137.79 (1 C, Ph_{ipso}), 156.74 (1 C, OCOHN), 172.50, 173.51 (2 C, COOH) ppm.
- MS (70eV): m/z (%) 267(5) [M] $^+$, 132(7) [$\text{M}-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$] $^+$, 108(50) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$] $^+$, 91(100) [C_7H_7] $^+$, 79(15) [C_6H_7] $^+$, 77(12) [C_6H_5] $^+$.
- $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_6$ (267.24)

8.2.1.3 N-Benzoyloxycarbonyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (20)

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 10 g (37 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-L-asparaginsäure zusammen mit 14.62 g (74 mmol) L-Asparaginsäuredimethylester-Hydrochlorid und 8.51 g (74 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 150 ml absolutem Dichlormethan suspendiert. Die Suspension wurde auf -20°C gekühlt und mit 10.3 ml (74 mmol) Triethylamin versetzt. Nach 5 min wurden 15.3 g (74 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und das Gemenge 4 h bei -20°C gerührt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der gebildete Niederschlag filtriert und mit 80 ml Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde daraufhin dreimal mit je 100 ml verdünnter Citronensäure-Lösung, dreimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und 12 h bei 4°C belassen. Der Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingeeengt. Das so gewonnene Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert, woraus das Produkt in Form sehr feiner, leichter Nadeln anfiel.

Ausbeute: 11.3 g (55% d. Th.)

Schmp.: 161°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250 MHz): $\delta = 2.47\text{-}2.93$ (m, 6 H, AB-Teile dreier ABX-Systeme, CHCH_2), 3.67, 3.69 (s, 12 H, OCH_3), 4.46 (m, 1 H, X-Teil eines ABX-Systemes, CHCH_2 , Asp 1. Generation), 4.72 (m, 2 H, X-Teile der ABX-Systeme, CHCH_2 , Asp 2. Generation), 5.09 (s, 2 H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.43 (ps{br}, 5 H, Aromat), 7.48 (ps, 1 H, NHCOOCH_2), 8.44-8.49 (m, 2 H, CONHCH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6 , 62.9 MHz): $\delta = 35.45, 35.69$ (3 C, CHCH_2), 48.51, 48.59, 51.75 (3 C, CHCH_2), 52.20, 52.25 (4 C, OCH_3), 65.54 (1 C, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 127.75 (2 C, Ph_{ortho}), 127.85 (2 C, Ph_{meta}), 128.37 (1 C, Ph_{para}), 136.91 (1 C, Ph_{ipso}), 155.68 (1 C, HNCOOCH_2), 169.15, 170.44, 170.50, 171.06, 171.14, 171.24 (6 C, CONH u. COOCH_3) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3070, 3030 (m) [ν CH Aromat], 2940 (m) [ν CH Aliphatic], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH_3], 1730 (s, br) [ν C=O Ester], 1675 (s, br) [C=O Amid I], 1550 (s) [C=O Amid II], 1640 (m) 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1430 (m) [δ CH_2], 1180-1220 (m, br) [ν C-O], 755 (m) 695 (m) [CH „out of plane“ charak. f. monosubst. Aromat]; weitere Banden bei 1050 (m), 1030 (m), 995 (m), 890 (m), 850 (m) cm^{-1} .

MS (70 eV): $m/z(\%)$ 553(3) [$\text{M}]^+$, 522(3) [$\text{M-OCH}_3]^+$, 393(3) [$\text{M-Asp(OMe)}_2]^+$, 365(11) [$393\text{-CO}]^+$, 160(70) [$\text{Asp(OMe)}_2\text{-H}]^+$, 108(3) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}]^+$, 91(100) [$\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 77(9) [$\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 65(30) [$\text{C}_5\text{H}_5]^+$

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{12}$ (553.52)

ber.: C 52.08 H 5.64 N 7.59

gef.: C 52.25 H 5.77 N 7.76

8.2.1.4 α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure-Hydrobromid (17)

5.0 g (9 mmol) N-Benzyloxycarbonyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure wurden unter rigidem Feuchtigkeitsausschluß mit 6.4 ml einer 33%-igen Bromwasserstoff/Eisessig-Lösung versetzt. Die Mischung wurde bis zum Ende der Kohlenstoffdioxid-Entwicklung (ca. 40 Minuten) bei 20°C gerührt, in deren Verlauf das Edukt langsam in Lösung übergang. Anschließend wurde das Gemenge unter einem trockenen Argonstrom mit 150 ml absolutem Diethylether versetzt und einige Stunden bei -20°C belassen. Das gebildete Präzipitat wurde unter einer Argondusche abfiltriert, mit absolutem Diethylether gewaschen und über Kaliumhydroxid getrocknet. Das so gewonnene Rohprodukt wurde, ebenfalls unter Feuchtigkeitsausschluß, aus absolutem Aceton durch Fällung mit absolutem Diethylether umkristallisiert, woraus ein leicht gelblich gefärbtes Pulver resultierte.

Ausbeute: 4.1 g (91% d.Th.)

Schmp.: 68-72°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 2.62-2.86 (m, 6 H, AB-Teile dreier überlagerter ABX-Systeme, CHCH_2), 3.62, 3.63, 3.64, 3.65 (s, 12 H, OCH_3), 4.12 (ps{br}, X-Teil eines ABX-Systems, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2\cdot\text{HBr})$, 1. Generation), 4.62-4.71 (m, X-Teile zweier ABX-Systeme, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})$, 2. Generation), 8.11 (s{br}, 3 H, $\text{NH}_2\cdot\text{HBr}$), 8.79 (d, $^3\text{J} = 7.77$ Hz, 1 H, NH , β -Position), 8.92 (d, $^3\text{J} = 7.71$ Hz, 1 H, NH , α -Position) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 100.63 MHz): δ = 36.10, 36.24, 36.46 (3 C, CHCH_2), 49.54, 49.59, 49.68 (3 C, CHCH_2), 52.61, 52.67, 53.13, 53.26 (4 C, OCH_3), 168.88, 169.29 (2 C, CONH), 171.17, 171.22, 171.33, 171.60 (4 C, COOCH_3) ppm.

IR (KBr): 3335 (s, br) [ν NH sek. Amid], 3050 (s, NH_3^+ , Aminos.), 2950 (m) [ν CH Aliphat], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH_3], 1740 (s, br) [ν C=O Ester], 1670 (s, br) [C=O Amid I], 1520-1550 (s, br) [C=O Amid II u. NH_3^+], 1435 (m) [δ CH_2], 1370 (m) [CH_3], 1200-1280 (m, br) [ν C-O], weitere Banden bei 1055 (m), 1000 (m), 890 (m), 850 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): m/z (%) 442(9) [$\text{M-HBr}+\text{Na}$] $^+$, 420(100) [M-Br] $^+$, 259(11) [$420\text{-Asp}(\text{OMe})_2$] $^+$, 231(38) [259-CO] $^+$, 162(41) [$\text{Asp}(\text{OMe})_2\text{-H}$] $^+$, 146(23) [162-NH_2] $^+$, 70(48) [HNCHCH_2CO] $^+$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_{10}$ (500.28)

ber.: C 54.64 H 5.69 N 7.65
gef.: C 53.25 H 5.72 N 8.02

8.2.1.5 N-Benzoyloxycarbonyl- α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure (21)

5.00 g (10 mmol) **17** wurden mit 1.16 g (10 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 1.34 g (2.5 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-L-asparaginsäure in 40 ml Dichlormethan gelöst. Die auf -20°C gekühlte Lösung wurde nach Zugabe von 1.26 ml (10 mmol) Triethylamin mit 1.92 g (10 mmol) N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid versetzt und anschließend zuerst 4 h bei -20°C und dann noch 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin zweimal mit je 30 ml verdünnter Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das so gewonnene Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 750 mg (14% d. Th.)

Schmp.: $208-212^{\circ}\text{C}$ (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250 MHz): $\delta = 2.59-2.81$ (m, AB-Teile sieben ABX-Systeme, 14 H, CHCH_2 , Asp 1., 2. u. 3. Generation), 3.59, 3.60, 3.61, 3.62 (s, 24 H, OCH_3), 4.32 (m, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH_2 , Asp 1. Generation), 4.54 (m, X-Teil zweier ABX-Systeme, 2 H, CHCH_2 , Asp 2. Generation), 4.65 (m, X-Teil vier ABX-Systeme, 4 H, CHCH_2 , Asp 3. Generation), 5.01 (d, $^4\text{J}=0.84$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.35 (ps{br}, 5 H, Aromat), 7.38 (d, $^3\text{J}=7.87$ Hz, 1H, NH , Asp 1. Generation), 8.12-8.20 (m, 4 H, NH , Asp 3. Generation), 8.32 (d, $^3\text{J} = 7.86$ Hz, 1 H, NH , Asp 2. Generation, β -Position), 8.36 (d, $^3\text{J}=8.01$ Hz, 1 H, NH , Asp 2. Generation, α -Position) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 62.9 MHz): $\delta = 35.42, 35.61, 35.69, 36.66, 36.68, 36.85, 36.87$ (7 C, CHCH_2 , Asp), 48.49, 48.56, 48.65, 48.68, 49.55, 49.61, 49.65 (7 C, CHCH_2 , Asp), 51.72, 52.21 (8 C, OCH_3), 65.66 (1 C, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 127.77 (2 C, Ph_{ortho}), 127.86 (2 C, Ph_{meta}), 128.37 (1 C, Ph_{para}), 136.90 (1 C, Ph_{ipso}), 155.87 (1 C, HNCOOCH_2), 169.34, 169.39, 169.45, 170.49, 170.54, 170.57, 170.66, 170.74, 170.94, 170.96, 170.98, 171.02, 171.05, 171.15 (14 C, CONHCH u. COOCH_3) ppm.

IR (KBr): 3300 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3070, 3030 (m) [ν CH Aromat], 2950 [ν CH Aliphat], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH_3], 1735 (s, br) [ν C=O Ester], 1690 (s, br) [C=O Amid I], 1545 (s) [C=O Amid II], 1640 (m) [ν C=C Aromat], 1430 (m) [δ CH_2], 1370 (m) [δ CH_3], 1220-1300 (s) [ν C-O], 695 (m) 745 (m) [δ CH charak. f. monosubst. Aromat] cm^{-1} .

MS (FAB): m/z (%)1092(0.6) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 1070(0.2) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

$\text{C}_{44}\text{H}_{59}\text{N}_7\text{O}_{24}$ (1069.98)

ber.: C 49.39 H 5.56 N 9.16

gef.: C 49.19 H 5.55 N 9.42

8.2.1.6 α,β -Bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure-Hydrobromid (18)

600 mg (0.56 mmol) N-Benzyloxycarbonyl- α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure wurden unter rigidem Feuchtigkeitsausschluß mit 1.5 ml einer 33%-igen Bromwasserstoff/Eisessig-Lösung versetzt und bis zum Ende der Kohlenstoffdioxid-Entwicklung (ca. 60 Minuten) bei 20°C gerührt. Das Rohprodukt wurde unter Zugabe von 15 ml abs. Diethylether gefällt und zur vollständigen Fällung einige Stunden bei -20°C belassen. Das so gebildete Präzipitat wurde unter einer Argonatmosphäre filtriert, mehrfach mit absolutem Diethylether gewaschen und über Kaliumhydroxid getrocknet. Die Reinigung des so gewonnenen hygroskopischen Feststoffes erfolgte durch Aufnahme in absolutem Aceton und anschließender Fällung mit absolutem Diethylether.

Ausbeute: 536 mg (95% d. Th.)

Schmp.: 149-151°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250 MHz): δ = 2.45-2.83 (m, AB-Teile sieben überlagerter ABX-Systeme, 14 H, CHCH_2 , Asp 1., 2. u. 3. Generation), 3.61-3.63 (m, 24 H, OCH_3), 4.05 (ps{br}, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH_2 , Asp 1. Generation), 4.58-4.67(m{br}, 6 X-Teile ABX-Systeme, 6 H, CHCH_2 , Asp 2. u. 3. Generation), 8.06 (s{br}, 3 H, NH_2^*HBr), 8.35 - 8.41 (m, 4 H, NH , Asp 3. Generation), 8.47 (d, $^3\text{J} = 7.80$ Hz, 1 H, NH , Asp 2. Generation, β -Position), 8.62 (d, $^3\text{J}=7.60$ Hz, 1 H, NH , Asp 2. Generation, α -Position) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 62.9 MHz): δ = 36.25, 36.31, 36.59, 37.62, 37.90 (7 C, CHCH_2 , Asp), 48.49, 49.38, 49.51, 49.62, 50.04, 50.37 (7 C, CHCH_2 , Asp), 52.57, 52.59, 53.07 (8 C, OCH_3), 168.77, 169.25, 169.56, 169.90 (6 C, CONH), 171.18, 171.26, 171.40, 171.53, 171.74, 171.77, 171.89, 171.93 (8 C, COOCH_3) ppm.

IR (KBr): 3420 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3050 (m) [ν NH_3^+], 2950 [ν CH Aliphat], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH_3], 1735 (s, br) [ν C=O Ester], 1660-1680 (s, br) [C=O Amid I], 1510-1540 (s, br) [C=O Amid II u. NH_3^+], 1435 (m) [δ CH], 1370 (w) [δ CH_3], 1220-1250 (s) [ν C-O]; weitere Banden bei 1055 (m), 1000 (m), 890 (w), 850 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): m/z (%) 958(40) [M-HBr+Na^+], 936(79) [M-Br^+], 420(30) [$\text{Asp(Asp(OMe)}_2\text{)Asp(OMe)}_2\text{+H}^+$]

$\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{BrN}_7\text{O}_{22}$ (1016.72)

ber.:	C 42.53	H 5.35	N 9.64
gef.:	C 42.29	H 5.47	N 9.54

8.2.2 Synthese der aliphatisch N-acylierten Dendrimeräste

8.2.2.1 N-Stearyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (22a)

1001 mg (2 mmol) α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure-Hydrobromid wurden mit 569 mg (2 mmol) Stearinsäure in 80 ml abs. Dichlormethan suspendiert. Nach Kühlung der Suspension auf -20°C wurde mit 202 mg (2 mmol) Triethylamin versetzt und anschließend mit 383 mg (2 mmol) EDC. Das Gemenge wurde daraufhin 4 h bei -20°C und 20 h bei 25°C gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und mit 20 ml Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde nachfolgend dreimal mit je 70 ml verdünnter Citronensäure-Lösung, 70 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 100 ml Wasser gewaschen. Die Trocknung der organischen Phase erfolgte durch Rühren in Gegenwart von Natriumsulfat. Die Dichlormethan-Lösung wurde mit Diethylether überschichtet, woraufhin bei 4°C das N-acylierte Dendrimer der 2. Generation als voluminöser Niederschlag anfiel.

Ausbeute: 420 mg (31% d. Th.)

Schmp.: $135\text{-}138^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.90$ (t, 3 H, $^3J = 6.49$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$), 1.23-1.31 (ps{br}, 28 H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$), 1.64 (m, 2 H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$), 2.25 (d, $^3J = 7.48$ Hz, 2 H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$), 2.64, 2.81 (AB-Teil ABX-System, $J_{\text{AB}}=6.15$ Hz, $J_{\text{AX}}=7.35$ Hz, $J_{\text{BX}}=5.86$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp 1. Generation), 2.85 - 3.00 (m, AB-Teile zweier ABX-Systeme, 4 H, CHCH_2 , Asp 2. Generation), 3.71, 3.72, 3.76, 3.78 (4 s, 12 H, OCH_3), 4.81-4.88 (m, 3 H, X-Teile der ABX-Systeme, CHCH_2 , Asp), 6.95 (d, $^3J = 7.95$ Hz, 1 H, NH Asp 1. Generation), 7.19 (d, $^3J = 8.25$ Hz, 1 H, NH Asp 2. Generation, β -Position), 7.69 (d, $^3J = 8.31$ Hz, 1 H, NH Asp 2. Generation, α -Position) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 100.63 MHz): $\delta = 14.02$ (1 C, $\text{CO}(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$), 22.62 (1 C, $\text{CO}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.50 (1 C, $\text{CO}(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.29, 29.43, 29.59, 29.63 (13 C, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.86 (1 C, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 35.85, 36.50, 37.03 (3 C, CHCH_2 Asp), 48.62, 48.76, 49.60 (3 C, CHCH_2 Asp), 51.99, 52.72 (4 C, OCH_3), 170.74, 170.76, 170.85, 170.88, 171.33, 173.45 (7 C, CONH u. COOCH_3) ppm.

IR (KBr): 3330 (s, br) [v NH, sek. Amid], 2950 (m) [v CH Aliphatic], 2855 (w) [v CH charak. f. OCH_3], 1725-1740 (s) [v C=O Ester], 1680 (s, br) [C=O Amid I], 1545 (s) [C=O Amid II], 1420 (s) [δ CH_2], 1180-1220 (m, br) [v C-O].

MS (70 eV): m/z (%) 685(10) [$\text{M}]^+$, 554(13) [M-OCH_3] $^+$, 525(11) [M-Asp(OMe)_2] $^+$, 497(60) [525-CO] $^+$, 162(100) [$\text{Asp(OMe)}_2\text{+H}$] $^+$.

$\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{11}$ (685.85)

ber.: C 59.54 H 8.67 N 6.13

gef.: C 59.12 H 8.53 N 6.35

8.2.2.2 *N-Stearoyl- α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure (22b)*

508 mg (0.5 mmol) α,β -Bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure-Hydrobromid wurden zusammen mit 143 mg (0.5 mmol) Stearinsäure in 30 ml absolutem Dichlormethan suspendiert. Nachdem die Suspension auf -20°C gekühlt wurde, erfolgte die Zugabe von 51 mg (0.5 mmol) Triethylamin. Kurz darauf wurden 48 mg (0.5 mmol) EDC zur Reaktionslösung gegeben. Hierauf wurde 4 h bei -20°C und daran anschließend 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Lösung wurde danach zweimal mit je 30 ml verdünnter Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wurde das Produkt unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingeeengt und anschließend aus einem Methanol/Wasser-Gemisch (3:1) umkristallisiert. Der Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt und über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 334 mg (28% d. Th.)

Schmp.: $185-187^{\circ}\text{C}$ (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.91$ (t, 3 H, $^3\text{J} = 6.56$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$), 1.23-1.31 (ps{br}, 28 H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$), 1.66 (m, 2 H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$), 2.25 (d, $^3\text{J} = 7.98$ Hz, 2 H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$), 2.55-3.01 (m, 14 H, AB-Teile sieben ABX-Systeme, CHCH_2 , Asp), 3.70, 3.72, 3.73, 3.75, 3.77, 3.78, 3.79, 3.81 (8 s, 24 H, OCH_3), 4.80-4.89 (m, 7 H, X-Teile der ABX-Systeme, CHCH_2 , Asp), 6.99 - 7.69 (m, 7 H, NH Asp) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 100.63 MHz): $\delta = 14.11$ (1 C, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$), 22.67 (1 C, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.70 (1 C, $\text{COCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.29, 29.43, 29.59, 29.63 (13 C, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.74 (1 C, $\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 35.73, 35.87, 36.50, 36.72, 36.93, 37.03, 37.24 (7 C, CHCH_2 Asp), 48.35, 48.55, 48.62, 48.76, 49.60 (7 C, CHCH_2 Asp), 51.83, 52.79 (8 C, OCH_3), 170.19, 170.39, 170.80, 170.88, 170.93, 171.13, 171.40, 173.88 (15 C, CONH u. COOCH_3) ppm.

IR (KBr): 3350 (s, br) [v NH, sek. Amid], 2940 (m, br) [v CH Aliphatic], 2850 (m) [v CH charak. f. OCH_3], 1725-1740 (s) [v C=O Ester], 1675 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1420 (s) [δ CH_2], 1180-1220 (m, br) [v C-O]; weitere Banden bei 1050 (m), 1000 (m), 890 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): m/z(%) 1225 (23) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 1202 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

$\text{C}_{54}\text{H}_{87}\text{N}_7\text{O}_{23}$ (1202.31)

ber.: C 53.95 H 7.29 N 8.19

gef.: C 54.13 H 7.43 N 8.02

8.2.3 Synthese der N-(N'-Methacryloyl)-11-Aminoundecansäure enthaltenden Dendrimer-Monomere

8.2.3.1 N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure (23)^{303,304}

10.0 g (49.7 mmol) 11-Aminoundecansäure wurden in 40 ml absolutem Dichlormethan suspendiert. Nach Zugabe von 8.1 ml (54.6 mmol) Methacrylsäureanhydrid wurde bis zur Bildung einer klaren Lösung (ca. 4 h) bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde sodann von einer leichten Resttrübung durch Filtration befreit und das Filtrat auf ca. 60% ihres Volumens im Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde dann mit etwas Diethylether versetzt und durch Zugabe von Petrolether (40/60) bei -20°C gefällt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und der verbleibende Filterkuchen mehrfach gründlich mit Petrolether gewaschen und das weiße Pulver über Kaliumhydroxid im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 11.8 g (88% d.Th.) (Lit.: 85-90%)³⁰⁴

Schmp.: 70-71°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ= 1.25 (ps{br}, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂), 1.41-1.51 (m, 4 H, CH₂CH₂COOH u. NHCH₂CH₂), 1.84 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.18 (t, ³J = 7.39 Hz, 2 H, CH₂CH₂COOH), 3.09 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂CH₂), 5.28, 5.61 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.81 (ps{br}, 1 H, NH), 11.88 (s{br}, 1 H, COOH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆): δ = 19.50 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.36 (1 C, CH₂COOH), 27.30 (1 C, NHCH₂CH₂), 29.42, 29.60, 29.71, 29.78, 29.90 (7 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₇CH₂COOH), 34.54 (1 C, NHCH₂CH₂), 119.33 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 141.06 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 168.19 (1 C, COHNCH₂CH₂), 175.28 (1 C, COOH) ppm.

IR (KBr): 3350 (s, br) [ν NH], 3080 (m, sh) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2910 (m) [ν CH Aliphatic], 1715 (s, br) [ν C=O Säure], 1650 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1600 (m) [ν C=C Alken], 1445 (m) [δ CH₂], 1200 (m, br) [ν C-O], 990 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂], weitere Banden bei 1425 (m), 1370 (m), 1260 (m), 1110 (m), 730 (m) cm⁻¹.

C₁₅H₂₇NO₃ (269.38)

ber.: C 66.88 H 10.10 N 5.20

gef.: C 66.77 H 10.02 N 5.27

8.2.3.2 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure (26)

I) Eine Lösung aus 5.0 g (18.6 mmol) N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure in 70 ml Tetrahydrofuran wurde unter Feuchtigkeitsausschluß auf -20°C gekühlt und daran anschließend mit 2.6 ml (18.6 mmol) Triethylamin versetzt. Hiernach wurden 1.8 ml (18.6 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft und 1 h lang bei gleichbleibender Temperatur gerührt.

II) 2.5 g (18.6 mmol) L-Asparaginsäure wurden bei -4°C in 17 ml einer 10%-igen wäßrigen Natriumhydroxid-Lösung gelöst und hierzu anschließend die in I) hergestellte, in einem Argonstrom filtrierte Suspension getropft. Nach zweistündigem Rühren bei gleicher Temperatur wurde die Reaktion 12 h lang bei 20°C fortgesetzt. Das so gewonnene Reaktionsgemisch wurde dann mit konzentrierter Salzsäure tropfenweise auf einen pH-Wert von 2.5 eingestellt. Die THF-Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit 50 ml THF und zweimal mit je 70 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Produkt durch Zugabe von Petrolether bei -20°C als weißliches Pulver gefällt.

Ausbeute: 5.8 g (81% d.Th.)

Schmp.: 107°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.24 (ps{br}, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 1.42-1.49 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 1.84 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.07 (t, ³J=6.67 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.56, 2.68 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=16.45 Hz, J_{AX}=7.30 Hz, J_{BX}=5.68 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.09 (pq, 2 H, NHCH₂CH₂), 4.52 (X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.62 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.81 (ps{br}, 1 H, NHCH₂CH₂), 8.05 (d, ³J=7.97 Hz, 1 H, NH, Asp), 12.38 (s{br}, 2 H, COOH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆): δ = 19.49 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 26.06 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 27.30 (1 C, NHCH₂CH₂), 29.41, 29.62, 29.66, 29.75, 29.82 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 31.60 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 35.93 (1 C, NHCH₂CH₂), 36.71 (1 C, CHCH₂, Asp), 49.41 (1C, CHCH₂, Asp), 119.36 (1 C, H₂C=C), 141.03 (1 C, H₂C=C), 168.21 (1 C, COHNCH₂CH₂), 172.80, 172.93 (2 C, COOH), 173.37 (1 C, CONH, Asp) ppm.

IR (KBr): 3310 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3090 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2910 (m) [ν CH Aliphat], 1700 (s, br) [ν C=O Säure], 1660 (s, br) [C=O Amid I], 1520 (s) [C=O Amid II], 1605 (m) [ν C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1220 (m, br) [ν C-O]; weitere Banden bei 1295 (m), 1185 (m), 630 (m) cm⁻¹.

MS (FAB): m/z (%) 407 (40) [M+Na]⁺, 385 (100) [M+H]⁺, 252 (35) [M-Asp]⁺

C₁₉H₃₂N₂O₆ (384.47)

ber.: C 59.36 H 8.39 N 7.29

gef.: C 59.59 H 8.44 N 6.97

8.2.3.3 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester (27)

I) Zu 10.0 g (37.1 mmol) in 120 ml abs. THF suspendierter N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure, wurden unter Feuchtigkeitsausschluß bei -20°C 5.2 ml (37.1 mmol) Triethylamin zugesetzt. Bei gleicher Temperatur wurden daraufhin hierzu 3.5 ml (37.1 mmol), in 20 ml abs. THF gelöster, Chlorameisensäureethylester getropft und 2 h gerührt.

II) 7.3 g (37.1 mmol) L-Asparaginsäuredimethylester-Hydrochlorid wurden zusammen mit 5.2 ml (37.1 mmol) Triethylamin in 60 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei -20°C zu dem in I) gewonnenen Reaktionsgemisch getropft. Anschließend wurde das Gemenge noch 12 h bei 20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 120 ml Chloroform versetzt und die organische Phase zweimal mit je 100 ml verdünnter Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und daraufhin über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und das Produkt mit Petrolether als weißes Pulver gefällt.

Ausbeute: 12.7 g (83% d. Th.)

Schmp.: 68°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.23$ (ps{br}, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.40-1.47 (m, 4 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.77 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.08 (t, $^3J = 7.32$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.67, 2.78 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 16.30$ Hz, $J_{\text{AX}} = 7.46$ Hz, $J_{\text{BX}} = 5.99$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp), 3.08 (pq, M-Teil eines $\text{A}_2\text{M}_2\text{X}$ -Systems, 2 H, NHCH_2CH_2), 3.60, 3.61 (2 s, 6 H, OCH_3), 4.61 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2 , Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 7.81 (ps{br}, 1 H, NHCH_2CH_2), 8.24 (d, $^3J = 7.85$ Hz, 1 H, NH , Asp) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.29$ (ps{br}, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.54 (m, 2 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.64 (m, 2 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.97 (d, $^4J_{\text{cis}} = 1.50$ Hz, 3 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.23 (t, $^3J = 7.53$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.67, 2.78 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 16.78$ Hz, $J_{\text{AX}} = 4.58$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4.58$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp), 3.08 (pq, M-Teil eines $\text{A}_2\text{M}_2\text{X}$ -Systems, 2 H, NHCH_2CH_2), 3.70, 3.77 (2 s, 6 H, OCH_3), 4.88 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2 , Asp), 5.30, 5.66 (AB-System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.90 (ps{br}, 1 H, NHCH_2CH_2), 6.51 (d, $^3J = 7.84$ Hz, 1 H, NH , Asp) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 19.51$ (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 26.00 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 27.30 (1 C, NHCH_2CH_2), 29.30, 29.61, 29.75, 29.79, 29.90 (6 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 31.32 (1 C, $\text{HN}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 35.82 (1 C, NHCH_2CH_2), 36.53 (1 C, CHCH_2 , Asp), 49.33 (1 C, CHCH_2), 52.47, 52.92 (2 C, OCH_3), 119.37 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 141.06 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 168.22 (1 C, $\text{COHNCH}_2\text{CH}_2$), 171.28, 172.13 (2 C, COOCH_3), 173.12 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}$) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [v NH, sek. Amid], 3080 (m) [v CH charak. f. C=CH₂], 2920 [v CH Aliphatic], 2850 (w) [v CH charak. f. OCH₃], 1735 (s, br) [v C=O Ester], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [v C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 1170-1220 (s) [v C-O], 995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m, sh), 720 (m) cm⁻¹.

MS (FAB): m/z (%) 435 (55) [M+Na]⁺, 413 (100) [M+H]⁺, 252 (30) [M-Asp(OMe)₂]⁺

C₂₁H₃₆N₂O₆ (412.53)

ber.: C 61.14 H 8.80 N 6.79

gef.: C 61.74 H 8.86 N 6.57

8.2.3.4 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (28)

2.0 g (5.2 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure wurden zusammen mit 2.06 g (10.4 mmol) L-Asparaginsäuredimethylester-Hydrochlorid und 1.2 g (10.4 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 50 ml abs. Dichlormethan suspendiert. Zu der auf -20°C gekühlten und mit 1.45 ml (10.4 mmol) Triethylamin versetzten Suspension, wurden dann 2.0 g (10.4 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid gegeben und 4 h lang bei gleicher Temperatur gerührt. Nach weiteren 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die trübe Lösung zweimal mit je 50 ml verd. Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum bis zur Trockne eingeengt und dann aus Methanol umkristallisiert, wobei das Produkt als weißes Pulver anfiel.

Ausbeute: 1.35 g (38 % d. Th.)

Schmp.: 99-105°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.24 (ps{br}, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.43-1.46 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.84 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.07 (t, ³J = 7.32 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.39-2.81 (m{br}, AB-Teile dreier überlagerter ABX-Systeme, 6 H, CHCH₂, Asp 1. u. 2. Generation), 3.08 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.60, 3.61 (2 s, 12 H, OCH₃), 4.61-4.66 (m, X-Teile der ABX-Systeme, 3 H, CH₂CH₂, Asp 1. u. 2. Generation), 5.29, 5.61 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.83 (ps{br}, 1 H, NHCH₂CH₂), 7.88 (d, ³J = 7.97 Hz, 1 H, NHCH, Asp 1. Generation), 8.17 (d, ³J = 8.03 Hz, 1 H, NHCH, Asp 2. Generation, β -Position), 8.32 (d, ³J = 7.73 Hz, 1 H, NHCH, Asp 2. Generation, α -Position) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6): δ = 19.50 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$), 25.95 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 27.31 (1 C, $\text{HNCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 29.51, 29.62, 29.73, 29.84, 29.91 (6 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 31.53 (1 C, $\text{HN}(\text{CH}_2)_8\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 36.07, 36.32, 36.58 (3 C, $\text{NHCH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, Asp), 37.95 (1 C, $\text{HN}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2$), 49.34, 49.40, 50.24 (3 C, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$, Asp), 52.45, 52.50, 53.00 (4 C, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 119.36 (1 C, $\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{C}$), 141.06 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}$), 168.20 (1 C, $\underline{\text{C}}\text{OHNCH}_2\text{CH}_2$), 170.06, 171.22 (2 C, $\text{HNC}\underline{\text{O}}\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH})\underline{\text{C}}\text{ONH}$), 171.78, 171.86, 171.90, 172.03 (4 C, $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$), 173.04 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{ONHCH}$) ppm.

IR (KBr): 3315 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3075 (m) [ν CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$], 2920 [ν CH Aliphatic], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH_3], 1730 (s, br) [ν $\text{C}=\text{O}$ Ester], 1655 (s, br) [$\text{C}=\text{O}$ Amid I], 1535 (s) [$\text{C}=\text{O}$ Amid II], 1610 (m) [ν $\text{C}=\text{C}$ Alken], 1435 (m) [δ CH_2], 1370 (m) [δ CH_3], 1170-1220 (s) [ν $\text{C}-\text{O}$], 995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. $\text{CH}=\text{CH}_2$]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m, sh), 720 (m) cm^{-1} .

MS (FAB): m/z (%) 693(35) [$\text{M}+\text{Na}]^+$, 671(8) [$\text{M}+\text{H}]^+$, 420(5) [$\text{M}-\text{H}_2\text{CC}(\text{CH}_3)\text{COHN}(\text{CH}_2)_{10}\text{CONH}]^+$, 385(8) [$\text{M}-2 \text{Asp}(\text{OMe})_2]^+$, 252(10) [$\text{M}-\text{Asp}(\text{Asp}(\text{OMe})_2)\text{Asp}(\text{OMe})_2]^+$.

$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{12}$ (670.75)

ber.: C 55.51 H 7.51 N 8.35

gef.: C 54.14 H 7.11 N 8.57

8.2.3.5 *N*-(*N'*-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(*L*-aspartyl- α,β -bis-(*L*-dimethoxyaspartyl))-*L*-asparaginsäure (29)

2.55 g (5.10 mmol) α,β -Bis-(*L*-dimethoxyaspartyl)-*L*-asparaginsäure-Hydrobromid wurden zusammen mit 0.98 g (2.55 mmol) *N*-(*N'*-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure und 0.59 g (5.10 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 50 ml absolutem Dichlormethan suspendiert. Nach Kühlung der Suspension auf -20°C , wurden 0.71 ml (5.10 mmol) Triethylamin zugesetzt. 10 min später wurden 0.98 g (5.10 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid hinzugefügt und das Gemenge 4 h bei -20°C gerührt. Nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch vom gebildetem Niederschlag abfiltriert und selbiger mit 20 ml 40°C warmen Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde dreimal mit je 30 ml verdünnter Citronensäure-Lösung, dreimal mit je 30 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde daraufhin über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das verbleibende Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei das gewünschte Produkt als weißes Pulver anfiel.

Ausbeute: 636 mg (21% d.Th.)

Schmp.: $185-187^\circ\text{C}$

- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.25 (ps{br}, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.43-1.46 (m, 4 H, CH₂CH₂CONH u. NHCH₂CH₂), 1.84 (s, 3 H, CH₃), 2.11 (t, ³J=7.63 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.39-2.81 (m{br}, AB-Teile sieben überlagerter ABX-Systeme, 14 H, CHCH₂), 3.08 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.61, 3.62 (2 s, 24 H, OCH₃), 4.55-4.64 (m, X-Teile der ABX-Systeme, 7 H, CHCH₂), 5.29, 5.61 (2 s, AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.83 (ps{br}, 1 H, CONHCH₂CH₂), 7.88 (d, ³J= 7.20 Hz, 1 H, NH, Asp 1. Generation), 8.05, 8.15 (m, 4 H, NH, Asp 3. Generation), 8.34 (pt, 2 H, NH, Asp 2. Generation)
- ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆): δ = 19.51 (1 C, CH₂=CH(CH₃)), 25.80 (1 C, CH₂CH₂CONH), 27.32 (1 C, HNCH₂CH₂), 29.62, 29.68, 29.75, 29.86, 29.91 (6 C, HNCH₂CH₂-(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 31.34 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 35.98 (1 C, HNCH₂CH₂), 36.28, 36.55, 37.39, 37.63, 38.44 (7 C, CHCH₂, Asp), 49.35, 49.53, 50.30, 50.43, 50.95 (7 C, CHCH₂, Asp), 52.49, 53.00 (8 C, OCH₃), 119.32 (1 C, H₂C=C), 141.05 (1 C, H₂C=C), 168.23 (1 C, COHNCH₂CH₂), 170.19, 170.34 (6 C, HNC₂OCH₂CH(NH)CONH), 171.24, 171.29, 171.39, 171.54, 171.65, 171.70, 171.76, 171.89 (8 C, COOCH₃), 173.62 (1 C, CH₂CH₂CONHCH)
- IR (KBr): 3380 (s, br) [v NH, sek. Amid], 3070 (m) [v CH charak. f. C=CH₂], 2950, 2920 [v CH Aliphatic], 2850 (w) [v CH charak. f. OCH₃], 1735 (s, br) [v C=O Ester], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1620 (m) [v C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 1170-1220 (s) [v C-O], 995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂]; weitere Banden bei 1090 (m), 1020 (m), 1000 (m), 850 (m), 800 (m) cm⁻¹.
- MS (FAB): m/z (%) 1209(36) [M+Na]⁺, 1187(11) [M+H]⁺, 769(8) [M-Asp(Asp(OMe)₂)-Asp(OMe)₂]⁺, 420(21) [Asp(Asp(OMe)₂)Asp(OMe)₂+H]⁺, 252(45) [H₂CC(CH₃)-CONH(CH₂)₁₀CO]⁺, 162(50) [Asp(OMe)₂+H]⁺.
- C₅₁H₇₈N₈O₂₄ (1187.22) ber.: C 51.60 H 6.62 N 9.44
gef.: C 50.57 H 6.61 N 9.25

8.2.4 Polymerisation der N-(N'-Methacryloyl)-11-Aminoundecan-säure enthaltenden Dendrimer-Monomere

8.2.4.1 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure] (47)

In 10 ml absolutem DMF wurden 5 g (13 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure gelöst und die Lösung 10 min lang mit einem Argonsstrom durchspült. Danach wurde die Lösung bei 60°C im verschlossenen Kolben für 36 h mit 164 mg (1 mmol) AIBN zur Reaktion gebracht. Durch tropfenweise Überführung der Lösung in Aceton wurde anschließend das Polymer präzipitiert und durch Umfällung aus Aceton gereinigt.

Ausbeute: 4.1 g (82% d.Th.)

Schmp.: > 220°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.71-1.07 (br, 5 H, C(CH₃)CH₂, Hauptkette), 1.23 (br, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 1.32-1.53 (br, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 2.08 (br, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.55, 2.65 (br, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.97 (br, 2 H, NHCH₂CH₂), 4.48 (br, 1 H, CHCH₂, Asp), 7.11 (br, 1 H, NHCH₂CH₂), 7.98 (d, ³J = 7.97 Hz, 1 H, NH, Asp), 12.51 (br, 2 H, COOH) ppm.

IR (KBr): 3310 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 2920 (m) [ν CH Aliphatic], 1700 (s, br) [ν C=O Säure], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1435 (m) [δ CH₂], 1220 (m, br) [ν C-O]; weitere Banden bei 1295 (m), 1185 (m), 630 (m) cm⁻¹.

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 170000, M_w = 270000, D=1.6

(C₁₉H₃₂N₂O₆)_n (384.47)_n

ber.: C 59.36 H 8.39 N 7.29

gef.: C 58.57 H 8.59 N 7.85

8.2.4.2 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-dimethylester] (48)

5.4 g (13 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester wurden in 10 ml absolutem DMF gelöst und, zur Entfernung des gelösten Sauerstoffes, 10 min mit Argon durchspült. Nachfolgend wurden 164 mg (1 mmol) AIBN zugesetzt und die Lösung im verschlossenen Gefäß 36 h lang bei 60°C gerührt. Daraufhin wurde die Lösung in eine 7%-ige wässrige Ethanol-Lösung eingetropft, woraufhin das Polymer als weißer Niederschlag ausfiel. Nach Trocknung über Phosphorpentoxid wurde das Produkt durch Umfällen aus dem gleichen Fällungsmittel gereinigt und erneut getrocknet.

Ausbeute: 4.3 g (80% d. Th.)

Schmp.: 130-140°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.69-1.09 (br, 5 H, C(CH₃)CH₂, Hauptkette), 1.23 (br, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.36, 1.47 (br, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 2.08 (t, ³J = 6.75 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.67, 2.78 (AB-

Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 16.32$ Hz, $J_{AX} = 5.96$ Hz, $J_{BX} = 7.35$ Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.92 (br, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.59, 3.61 (2 s, 6 H, OCH₃), 4.62 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 7.10 (br, 1 H, NHCH₂CH₂), 8.24 (d, $^3J = 7.52$ Hz, 1 H, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆): $\delta = 25.19$ (1 C, C(CH₃)CH₂, Polymerkette), 26.38 (1 C, C(CH₃)CH₂, Polymerkette), 26.81 (1 C, CH₂CH₂CONH), 28.49, 28.82, 28.93, 29.02 (8 C, HNCH₂(CH₂)₈CH₂CONH), 34.92 (1 C, NHCH₂CH₂), 35.60 (1 C, CHCH₂, Asp), 44.60 (1 C, C(CH₃)CH₂, Polymerkette), 48.40 (1 C, CHCH₂, Asp), 51.48, 51.94 (2 C, OCH₃), 170.34 (2 C, COOCH₃), 171.16 (1 C, COHNCH₂CH₂), 172.20 (1 C, CH₂CH₂CONH) ppm.

IR (KBr): 3310 (s, br) [v NH, sek. Amid], 2930 [v CH Aliphatic], 2850 (w) [v CH charak. f. OCH₃], 1730 (s, br) [v C=O Ester], 1660 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s, br) [C=O Amid II], 1435 (m) [δ CH₂], 1380 (m) [δ CH₃], 1170-1220 (s) [v C-O]; weitere Banden bei 1360 (m), 1300 (s) cm⁻¹.

GPC in DMF (Standard Polystyrol) $M_n = 140000$, $M_w = 230000$, $M_w / M_n = 1.6$

(C₂₁H₃₆N₂O₆)_n (412.53)_n

ber.: C 61.14 H 8.80 N 6.79

gef.: C 60.85 H 8.80 N 6.68

8.2.4.3 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure] (49)

In 8 ml absolutem Dimethylformamid wurden 3.35 g (5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure gelöst und die Lösung 10 min mit einem Argonstrom durchspült. Anschließend wurden 16.4 mg (0.1 mmol) AIBN zugesetzt und das Reaktionsgemenge 48 h bei 60°C gerührt. Daraufhin wurde das Homopolymer aus Isopropanol präzipitiert.

Ausbeute: 3.01 g (90% d. Th.)

Schmp.: 100-115°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 0.61$ -1.01 (br, 5 H, C(CH₃)CH₂, Hauptkette), 1.22 (br, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.35, 1.45 (br, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 2.08 (br, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.42, 2.56 (br, 2 H, AB-Teil eines ABX-Systems, CHCH₂, Asp 1. Generation), 2.73 (m, 2 AB-Teile zweier ABX-Systeme, 4 H, CHCH₂, Asp 2. Generation), 2.92 (br, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.59, 3.61 (2 s, 12 H, OCH₃), 4.56 (ps (br), X-Teil eines ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp 1. Generation), 4.58 - 4.70 (m, X-Teile zweier ABX-Systeme, 2 H, CHCH₂, Asp 2. Generation), 6.97-7.27 (br, 1 H, NHCH₂CH₂), 7.87 (d, $^3J = 7.23$ Hz, NH, Asp 1. Generation), 8.15 (d, $^3J = 7.65$ Hz, 1 H, NH, Asp 2.

Generation, β -Position), 8.32 (d, $^3J = 7.65$ Hz, 1 H, NH, Asp 2. Generation, α -Position) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6): $\delta = 25.08$ (1 C, C(CH $_3$)CH $_2$, Polymerkette), 26.38 (1 C, C(CH $_3$)CH $_2$, Polymerkette), 26.84 (1 C, CH $_2$ CH $_2$ CONH), 28.75, 28.97 (8 C, HNCH $_2$ (CH $_2$) $_8$ CH $_2$ CONH), 35.16, 35.43, 35.62 (3 C, NHCHCH $_2$, Asp), 37.02 (1 C, HNCH $_2$ CH $_2$), 44.67 (1 C, C(CH $_3$)CH $_2$, Polymerkette), 48.42, 49.35 (3 C, CHCH $_2$, Asp), 51.48, 52.06 (4 C, OCH $_3$), 169.18 (1 C, COHNCH $_2$ CH $_2$), 170.29, 170.37, 170.82, 170.93, 172.16 (7 C, CH $_2$ CH $_2$ CONHCH u. COOCH $_3$ u. CONH Asp) ppm.

IR (KBr): 3330 (s, br) [v NH, sek. Amid], 2910, 2920 [v CH Aliphatic], 2850 (m) [v CH charak. f. OCH $_3$], 1730-1750 (s, br) [v C=O Ester], 1640-1660 (s, br) [C=O Amid I], 1520-1550 (s, br) [C=O Amid II], 1445 (m) [δ CH $_2$], 1370 (m) [δ CH $_3$], 1180-1250 (s) [v C-O]; weitere Banden bei 1360 (m), 1050 (m), 1000 (m), 890 (m), 850 (m) cm^{-1} .

GPC in DMF (Standard Polystyrol) $M_n = 78000$, $M_w = 140000$, $M_w / M_n = 1.8$

$(\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{12})_n$ (670.75) $_n$	ber.:	C 55.51	H 7.51	N 8.35
	gef.:	C 55.50	H 7.65	N 8.44

8.2.4.4 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-aspartyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure] (50)

602 mg (0.5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-aspartyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-L-asparaginsäure wurden in 3 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und die Lösung, zur weitgehenden Entfernung gelösten Sauerstoffes, 15 min lang mit Argon durchspült. Anschließend wurden 2.5 mg (15 μmol) AIBN zugesetzt und das Gemenge für 36 h bei 60°C im verschlossenen Kolben gerührt. Im Anschluß daran wurde die viskose Lösung in Isopropanol gefällt, woraufhin das Homopolymer präzipitierte.

Ausbeute: 315 mg (52% d.Th.)

Schmp.: 193-200°C

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 0.70$ -1.07 (br, 3 H, H $_2$ C-C(CH $_3$) Polymerkette), 1.10-1.53 (m{br}, 18 H, HNCH $_2$ (CH $_2$) $_8$ CH $_2$ CO u. H $_2$ C-C(CH $_3$) Polymerkette), 2.11 (t, $^3J=7.12$ Hz, 2 H, CH $_2$ CH $_2$ CONH), 2.34-2.86 (m{br}, AB-Teile sieben überlagerter ABX-Systeme, 14 H, CHCH $_2$, Asp), 2.92-3.14 (br, 2 H, NHCH $_2$ CH $_2$), 3.52-3.68 (m, 24 H, OCH $_3$), 4.45-4.70 (m, X-Teile der ABX-Systeme, 7 H, CHCH $_2$, Asp), 6.98 (br, 1 H, CONHCH $_2$ CH $_2$), 7.94 (d, $^3J = 7.12$ Hz, 1 H, NH, Asp 1. Generation), 8.07, 8.17 (m, 4 H, NH, Asp 3. Generation), 8.34 (pt, 2 H, NH, Asp 2. Generation) ppm.

IR (KBr): 3370 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 2955, 2930 [ν CH Aliphat], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1735 (s, br) [ν C=O Ester], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 1170-1220 (s) [ν C-O]; weitere Banden bei 1090 (m), 1020 (m), 850 (m), 800 (m) cm⁻¹.

GPC in DMF (Standard Polystyrol) $M_n = 16000$, $M_w = 43000$, $M_w / M_n = 2.7$

(C₅₁H₇₈N₈O₂₄)_n (1187.22)_n

ber.: C 51.60 H 6.62 N 9.44

gef.: C 51.01 H 6.46 N 9.23

8.2.4.5 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-co-Dodecylmethacrylamid] (52)

a) Dodecylmethacrylamid (51)

In 50 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 2.5 g (14 mmol) Dodecylamin gelöst. Die Lösung wurde anschließend über einen Zeitraum von 20 min tropfenweise mit 2.5 g (16 mmol) Methacrylsäureanhydrid versetzt, wodurch sich die Lösung erwärmte, sodaß Kühlung mittels eines Eisbades erforderlich wurde. Daran anschließend wurde das Reaktionsgemenge 8 h bei 20°C gerührt, hiernach das Lösungsmittelvolumen im Vakuum auf ca. 1/3 des Gesamtvolumens eingeeengt und danach mit Petrolether (40/60) überschichtet. Bei Lagerung unter 2°C präzipitierte so das gewünschte Methacrylamid, das nach Filtration mit Petrolether (40/60) gut gewaschen wurde. Nach Trocknung im Hochvakuum lag das Amid als weißes Pulver vor.

Ausbeute: 3.6 g (90% d. Th.)

Schmp.: 37°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 0.85$ (t, ³J = 6.67 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₃), 1.24 (ps{br}, 18 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃), 1.42 (m, 2 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 3.08 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂CH₂), 5.27, 5.61 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.82 (ps{br}, 1 H, NHCH₂CH₂) ppm.

IR (KBr): 3315 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3075 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphat], 1650 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂] cm⁻¹.

MS (FAB): m/z (%) 253(15) [M]⁺

C₁₆H₃₁NO (253.43)

b) Copolymer

In 10 ml absolutem DMF wurden 1992 mg (5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure und 1267 mg (5 mmol) Dodecylmethacrylamid gelöst. Nach 10 minütigem Durchströmen der Lösung mit Argon wurden 65.7 mg (0.4 mmol) AIBN zugesetzt und die Lösung bei 60°C im verschlossenen Kolben 24 h lang gerührt. Das resultierende Copolymer wurde aus einem Dichlormethan/Diethylether-Gemisch (1:10) gefällt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.7 g (85% d.Th.)

Schmp.: 135-141°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.71-1.07 (br, C(CH₃)CH₂, Hauptkette), 0.85 (t, ³J = 6.65 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.23 (br, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃), 1.36, 1.46 (br, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃), 2.08 (br, CH₂CH₂CONH), 2.53, 2.66 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB} = 16.78 Hz, J_{AX} = 6.10 Hz, J_{BX} = 5.59 Hz, CHCH₂, Asp), 2.97-3.03 (br, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃), 4.51 (br, X-Teil des ABX-Systemes, CHCH₂, Asp), 7.11 (br, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂(CH₂)₉CH₃), 8.02 (d, ³J = 6.71 Hz, NH, Asp), 12.49 (br, COOH) ppm.

IR (KBr): 3310 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 2920 (m) [ν CH Aliphatisch], 1700 (s, br) [ν C=O Säure], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1435 (s) [δ CH₂], 1220 (m, br) [ν C-O]; weitere Banden bei 1295 (m), 1185 (m), 630 (m) cm⁻¹.

(C₁₉H₃₂N₂O₆)₁ / (C₁₆H₃₁NO)_{0.7} (561.88)_n gef.: C 64.65 H 9.83 N 6.80

8.2.5 Synthese der Harnstoff enthaltenden Dendrimer-Monomere

8.2.5.1 N-Methacryloyl-N'-succinyl-harnstoff (30)

Eine Mischung aus 4.80 g (36 mmol) L-Asparaginsäure und 125 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde unter Rückfluß erwärmt. Sodann wurden 11.74 ml (108 mmol) Trimethylchlorsilan hinzugegeben und das Gemenge 30 Minuten lang bei gleicher Temperatur gerührt. Dann wurden 15.06 ml (108 mmol) Triethylamin in der Art und Weise zugetropft, daß die Lösung ohne Wärmezufuhr weiterhin refluxiert. Hierauf wurde die Suspension für 24 h bei einer Badtemperatur von 60°C gerührt. Die resultierende Lösung wurde auf -20°C gekühlt und mit 4.00 g (36 mmol) Methacryloylisocyanat tropfenweise versetzt. Das Gemenge wurde 6 h bei gleichbleibender Temperatur und anschließend 12 h bei 20°C gerührt. Der so entstandene Feststoff wurde durch Filtration abgetrennt und das Filtrat dreimal mit 80 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das gewünschte Produkt nach Zugabe von n-Hexan und Trocknung des resultierenden Niederschlages als weißes Pulver gewonnen.

Ausbeute: 4.75 g (54%).

Schmp.: 168-169°C (Zers.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.88 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.73, 2.83 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB} = 16.86 Hz, J_{AX} = 5.17 Hz, J_{BX} = 4.99 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 4.59 (m, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.61, 5.94 (AB System, 2 H, H₂C=C(CH₃)), 9.09 (d, ³J = 8.08 Hz, 1 H, CH₂CHNHCONHCO), 10.27 (s, 1 H, CH₂CHNHCONHCO), 12.55 (2 H, COOH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.625 MHz): δ = 18.72 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 36.94 (1 C, CHCH₂, Asp), 49.41 (1 C, NHCHCH₂, Asp), 123.83 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 138.81 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 153.67 (1 C, HNCONH), 169.93 (1 C, CH₂C(CH₃)CONHCO), 178.31, 178.71 (2 C, COOH) ppm.

MS (70 eV) m/z (%) 226(1) [M-H₂O]⁺, 199(8) [M-CO₂H]⁺, 154(5) [199-CO₂H]⁺, 69(70) [H₂CC(CH₃)CO]⁺, 44(100) [CO₂]⁺, 41[H₂CCCH₃]⁺

C₉H₁₂N₂O₆ (244.20)

ber.: C 44.26 H 4.92 N 11.48

gef.: C 44.20 H 4.96 N 11.23

8.2.5.2 N-Methacryloyl-N'-(dimethyl-succinat)-harnstoff (31)

444 mg (4 mmol) L-Asparaginsäuredimethylester wurden in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf -20°C gekühlt. Nach Zugabe von 406 mg (4 mmol) Triethylamin wurden bei -20°C 790 mg (4 mmol) Methacryloylisocyanat tropfenweise zugesetzt. Das Gemenge wurde 6 h bei gleichbleibender Temperatur und anschließend 12 h bei 20°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde sodann zweimal mit je 20 ml verd. Essigsäure, zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat, wurde die Lösung auf ein Volumen von ca. 10 ml eingeeengt. Danach wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt. Als stationäre Phase diente Kieselgel und als Eluent Essigsäuremethylester. Die Fraktion mit einem R_f -Wert von 0.66 wurde eingeeengt und das Produkt mittels Petrolether (40/60) als weißes Pulver gefällt.

Ausbeute: 220 mg (20%).

Schmp.: 95-98°C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.85 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)$), 2.75, 2.84 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 15.35$ Hz, $J_{\text{AX}} = 5.95$ Hz, $J_{\text{BX}} = 5.03$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp), 3.58, 3.63 (6 H, OCH_3), 4.70 (m, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2 , Asp), 5.60, 5.92 (AB System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)$), 9.09 (d, $^3J = 8.08$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CHNHCONHCO}$), 10.27 (s, 1 H, $\text{CH}_2\text{CHNHCONHCO}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.625 MHz): δ = 18.83 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)$), 37.14 (1 C, CHCH_2 , Asp), 48.32 (1 C, CHCH_2 , Asp), 52.87, 53.03 (2 C, OCH_3), 123.91 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)$), 139.01 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)$), 153.65 (1 C, NHCONHCO), 169.93 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)\underline{\text{CONH}}$), 171.35, 171.83 (2 C, $\underline{\text{COOCH}}_3$) ppm.

MS (70 eV) m/z (%) 272(3) $[\text{M}]^+$, 241(8) $[\text{M}-\text{OCH}_3]^+$, 213(5) $[\text{241}-\text{CO}]^+$, 69(100) $[\text{H}_2\text{CC}(\text{CH}_3)\text{CO}]^+$, 41 $[\text{H}_2\text{CCCH}_3]^+$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (272.26)

ber.: C 48.53 H 5.92 N 10.29

gef.: C 48.35 H 5.87 N 10.41

8.2.5.3 N-Methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-succinyl)-harnstoff (32)

3.00 g (6 mmol) α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure-Hydrobromid wurden in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit 0.84 ml (6 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 20°C wurden zu dieser Lösung 0.67g (6 mmol) Methacryloylisocyanat getropft und selbige anschließend 12 h bei 20°C gerührt. Das so gewonnene Reaktionsgemisch wurde daraufhin zweimal mit je 20 ml verd. Essigsäure, zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat, wurde das Produkt mittels n-Hexan als weißes Pulver gefällt.

Ausbeute: 1.95 g (61% d. Th.)

Schmp.: 216 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.88 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)$), 2.55-2.81 (m, AB-Teile dreier überlagerter ABX-Systeme, 6 H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, Asp), 3.59, 3.60, 3.61, 3.62 (s, 12 H, OCH_3), 4.60-4.64 (m, X-Teile der ABX-Systeme, 3 H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, Asp), 5.61, 5.93 (AB-System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)$), 8.46 (pt, 2 H, NH , Asp 2. Generation), 8.90 (d, $^3\text{J} = 7.87$ Hz, 1 H, NH , Asp 1. Generation), 10.23 (s, 1 H, CONHCO) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.625 MHz): δ = 18.96 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$), 36.28, 36.52, (2 C, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, Asp 2. Generation), 38.48 (1 C, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, Asp 1. Generation), 49.30, 49.50 (2 C, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$, Asp 2. Generation), 50.49 (1 C, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$, Asp 1. Generation), 52.46, 52.50, 52.99, 53.06 (4 C, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 124.02 (1 C, $\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 139.11 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$), 153.87 (1 C, $\text{HN}\underline{\text{C}}\text{ONH}$), 169.73, 169.84, 170.03 (3 C, $\text{NH}\underline{\text{C}}\text{OCH}_2\text{CH}(\text{NH})\underline{\text{C}}\text{ONH}$ u. $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\underline{\text{C}}\text{O}$), 171.28, 171.37, 171.76, 171.85 (4 C, $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$) ppm.

IR (KBr) 3300 (NH, sek Amid), 3060 (CH, Alken), 2850 (CH, Aliphat), 1740 (C=O, Ester), 1660 (Amid I), 1635 (C=C, Alken), 1530 (Amid II), 1435 (CH), 1370 (CH_3), 1175-1300 (C-O, Ester); weitere Banden bei 1095, 1050, 1000, 905, 895, 855, 780 cm^{-1} .

MS (FAB) m/z (%) 553 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 531 (90) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 468 (71) $[\text{M}-2 \text{OCH}_3]^+$, 420 (10) $[\text{Asp}(\text{Asp}(\text{OMe})_2)\text{Asp}(\text{OMe})_2+\text{H}]^+$, 370(15) $[\text{M}-\text{Asp}(\text{OMe})_2]^+$, 162(9) $[\text{Asp}(\text{OMe})_2+\text{H}]^+$

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{12}$ (530.49)

ber.: C 47.55 H 5.70 N 10.56

gef.: C 47.37 H 5.85 N 10.85

8.2.5.4 *N*-Methacryloyl-*N'*-(α,β -bis-(*L*-aspartyl- α,β -bis-(*L*-dimethoxyaspartyl))-succinyl)-harnstoff (33)

1.00 g (4.10 mmol) des synthetisierten *N*-Methacryloyl-*N'*-succinyl-harnstoffes wurden zusammen mit 4.10 g (8.20 mmol) α,β -Bis-(*L*-dimethoxyaspartyl)-*L*-asparaginsäure-Hydrobromid und 0.94 g (8.20 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Nach Kühlen der Lösung auf -20°C , wurden 0.83 g (8.20 mmol) Triethylamin zugesetzt, gefolgt von 1.57g (8.20 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)-carbo-diimid-Hydrochlorid. Die Suspension wurde 6 h bei -20°C und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch zweimal mit je 20 ml verdünnter Zitronensäurelösung, 20 ml gesättigter Natriumhydrogensulfat-Lösung und dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über wasserfreiem Natriumsulfat wurde die Lösung bis zur Trockne im Vakuum eingeeengt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.75 g (17%)

Schmp.: $194-196^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.87 (s, 3 H, CH_3), 2.43-2.80 (m, 14 H, CHCH_2), 3.59, 3.60, 3.61, 3.62 (s, 24 H, OCH_3), 4.54-4.64 (m, 7 H, CHCH_2), 5.60, 5.92 (AB System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 8.12-8.34 (m, 6 H, $\text{HNCOCH}_2\text{CH}(\text{NHCONH})\text{CONH}$ u. $\text{H}_3\text{COOCCH}(\text{NH})\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 8.93 (d, $^3\text{J} = 7.50$ Hz, 1 H, $\text{NH Asp 1. Generation}$), 10.19 (s, 1 H, CONHCO) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.625 MHz): δ =18.65 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 36.02, 36.27 (6 C, CHCH_2 , Asp 2. u. 3. Generation), 37.49 (1 C, CHCH_2 , Asp 1. Generation), 49.09, 49.26, 49.32, 50.01, 50.24 (6 C, CHCH_2 , Asp 2. und 3. Generation), 50.92 (1 C, CHCH_2 , Asp 1. Generation), 52.22, 52.71 (8 C, OCH_3), 123.68 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 138.86 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 153.65 (1 C, HNCONH), 169.78, 169.85, 169.96 (7 C, $\text{NHCOCH}_2\text{CHCONH}$ u. $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CONH}$), 171.03, 171.14, 171.20, 171.45, 171.63 (8 C, COOCH_3) ppm.

IR (KBr) 3310 (NH, sek Amid), 3060 (CH, Alken), 2850 (CH, Aliphath), 1750 (C=O, Ester), 1660 (Amid I), 1635 (C=C, Alken), 1540 (Amid II), 1435 (CH), 1365 (CH_3), 1175-1300 (C-O, Ester); weitere Banden bei 1095, 1050, 1000, 905, 855, 775 cm^{-1} .

MS (FAB) m/z (%) 1069(80) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1047(20) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 984(25) $[\text{M}-2 \text{OCH}_3]^+$, 420(23) $[\text{Asp}(\text{Asp}(\text{OMe})_2)\text{Asp}(\text{OMe})_2 + \text{H}]^+$, 162(100) $[\text{Asp}(\text{OMe})_2+\text{H}]^+$

$\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_{24}$ (1046.95)

ber.: C 47.04 H 5.58 N 10.70

gef.: C 46.90 H 5.62 N 10.73

8.2.6 Polymerisation der Harnstoff enthaltenden Dendrimer-Monomere

8.2.6.1 Poly-[N-methacryloyl-N'-succinyl-harnstoff] (53)

Eine Lösung aus 1000 mg (4.1 mmol) N-Methacryloyl-N'-succinyl-harnstoff und 34.5 mg (0.21 mmol, 5 mol.%) AIBN in 2 ml sauerstoff- und wasserfreiem DMF, wurde 24 h lang kräftig bei einer Temperatur von 60°C gerührt. Das Rohprodukt wurde durch Eintropfen der polymeren Lösung in Aceton und anschließendes Filtrieren des Niederschlages gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Auflösen in DMF und anschließender Fällung aus Aceton.

Ausbeute: 700 mg (70%)

Schmp.: > 250°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.81-1.30 (3 H, CH₂C(CH₃)), 2.55-2.88 (4 H, CH₂C(CH₃) u. CHCH₂, Asp), 4.51 (1 H, CHCH₂, Asp), 8.93 (1 H, CH₂CH(NH), Asp), 9.72 (br, 1 H, CH₂CHCONHCO), 12.60 (2 H, COOH) ppm.

IR (KBr): 3320-3370 cm⁻¹ (NH, sek. Amid), 2940, 2850 (CH, Aliphath), 1700 (C=O, Säure), 1650 (Amid I), 1510-1550 (Amid II), 1420 (CH) cm⁻¹.

(C₉H₁₂N₂O₆)_n (244.20)_n

ber.: C 44.26 H 4.92 N 11.48

gef.: C 43.40 H 5.06 N 11.31

8.2.6.2 Poly-[N-methacryloyl-N'-(α,β-bis-(L-dimethoxyasparty)-succinyl)-harnstoff] (54)

500 mg (0.94 mmol) N-Methacryloyl-N'-(α,β-bis-(L-dimethoxyasparty)-succinyl)-harnstoff wurden in 1.5 ml trockenem DMF gelöst. Die mit Stickstoff gespülte Lösung wurde zusammen mit 15.4 mg (0.094 mmol, 10 mol.%) AIBN und 9.5 mg (0.047 mmol, 4 mol.%) Dodecanthiol 24 h im verschlossenen Kolben bei 60°C gerührt und dann in 70 ml einer Mischung aus Methanol/Wasser 1:2 eingetropft. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und erneut aus Methanol/Wasser 1:2 umgefällt.

Ausbeute: 192 mg (39% d. Th.)

Schmp.: 136-143°C

Viskosität: η_{red} = 1.84*10⁻² g/L (± 0.17*10⁻² g/L)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.85-1.23 (br, 3 H, CH₂C(CH₃)), 2.55-2.89 (br, 8 H, CH₂C(CH₃) u. CHCH₂, Asp), 3.60 (s, 12 H, OCH₃), 4.57-4.66 (br, 3 H, CHCH₂), 8.19-8.89 (4 H, NH)

IR (KBr): 3330-3360 cm⁻¹ (NH, sek. Amid), 2950, 2850 (CH, Aliphath), 1650-1760 (C=O, Ester u. Amid I), 1510-1550 (Amid II), 1420 (CH), 1370 (CH₃), 1170-1300 (C-O, Ester). Weitere Banden bei 1050, 1010, 900, 850, 800, 770 cm⁻¹

(C₂₁H₃₀N₄O₁₂)_n (530.49)_n

ber.: C 47.55 H 5.70 N 10.56

gef.: C 47.57 H 5.85 N 10.35

8.2.6.3 Poly[N-methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-succinyl)-harnstoff] (55)

419 mg (0.4 mmol) N-Methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-aspartyl- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl))-succinyl)-harnstoff wurden in 3 ml DMF gelöst. Nach 10-minütigem Durchspülen der Lösung mit Argon, wurde 1 ml einer Lösung aus 13 mg AIBN in 10 ml DMF zugesetzt und der verschlossene Kolben 36 h bei 60°C belassen. Das resultierende Oligomer wurde durch tropfenweises Überführen der Reaktionslösung in ein Gemisch aus 300 ml tert.-Butylmethylether und 30 ml Isopropanol gefällt. Daraufhin wurde der Niederschlag im Vakuum bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 395 mg (94%)

Schmp.: 180-193 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.09 (3 H, CH₂C(CH₃)), 2.38-2.85 (m, 16 H, CHCH₂ Asp u. CH₂C(CH₃)), 3.59, 3.60, 3.61, 3.62 (s, 24 H, OCH₃), 4.53-4.66 (m, 7 H, CHCH₂ Asp), 8.12-8.37 (m, 6 H, HNC₂OCH₂CH(NHCONH)CONH u. H₃COOC-CH(NH)CH₂COOCH₃), 8.93 (d, ³J = 7.63 Hz, 1 H, HNC₂OCH₂CH(NHCONH)-CONH), 10.19 (s, 1 H, CONHCO) ppm.

IR (KBr) 3300 (NH, sek Amid), 3060 (CH, Alken), 2850 (CH, Aliphat), 1740 (C=O, Ester), 1660 (Amid I), 1530 (Amid II), 1435 (CH), 1370 (CH₃), 1175-1300 (C-O, Ester); weitere Banden bei 1095, 1050, 905, 895, 855, 780 cm⁻¹.

(C ₄₁ H ₅₈ N ₈ O ₂₄) _n (1046.95) _n	ber.:	C 47.04	H 5.58	N 10.70
	gef.:	C 46.62	H 5.82	N 10.58

8.2.6.4 Poly-[N-methacryloyl-N'-succinyl-harnstoff-co-phenylmethacrylamid] (57)

500 mg (2 mmol) N-Methacryloyl-N'-succinyl-harnstoff und 322 mg (2 mmol) Phenylmethacrylamid wurden in 2 ml absolutem DMF gelöst. Nach Spülen der Lösung mit Argon wurden 35 mg (0.2 mmol, 5 mol.%) AIBN hinzugefügt und die Mischung 36 h bei 60°C gerührt. Das Copolymer konnte durch Ausfällen in Aceton und erneutem Umfällen aus dem gleichen Fällungsmittel isoliert werden.

Ausbeute: 500 mg (60 %)

Schmp.: 230°C (Zers.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.85-1.33 (CH₂C(CH₃)), 2.01-2.22 (CH₂C(CH₃) u. CHCH₂, Asp), 4.52 (CHCH₂, Asp), 6.59-7.46 (C₆H₅), 8.92 (br, NH Asp u. HNC₆H₅) 19.78 (CONHCO), 12.63 (COOH) ppm.

(C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆) ₁ (C ₁₀ H ₁₁ NO) _{4.97} (1045.36) _n	ber.:	C 67.44	H 6.43	N 9.35
	gef.:	C 59.36	H 6.60	N 9.15

8.2.6.5 Poly[N-methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-succinyl)-Harnstoff-co-phenylmethacrylat] (58)

465 mg (0.88 mmol) N-Methacryloyl-N'-(α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-succinyl)-harnstoff und 714 mg (4.40 mmol) Phenylmethacrylate wurden zusammen in 5 ml wasserfreiem DMF gelöst. Nach Entgasen der Lösung wurden 44 mg (26.80 mmol, 5 mol%) AIBN hinzugefügt und die Suspension 36 h unter Rühren auf 60°C erwärmt. Hiernach wurde die Lösung in einer Mischung aus Ethanol / Wasser (2:3) präzipitiert und der anfallende Feststoff in gleicher Weise gereinigt.

Ausbeute: 760 mg (64%)

Schmp: >250°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.19-1.43 (CH₂ und CH₃ Polymerkette), 2.33-2.49 (CH₂CHNH), 3.61-3.64 (OCH₃), 4.57 (CH₂CHNH, Asp), 7.08-7.33 (C₆H₅), 8.15-8.93 (br, 4 H, NH) ppm.

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 5600, M_w = 22000, D=3.9

(C₂₁H₃₀N₄O₁₂)₁(C₁₀H₁₀O₂)_{12.67}

gef.: C 67.59 H 6.19 N 2.35

gef.: C 68.63 H 6.07 N 2.21

8.2.7 Synthese der 4-Carboxystyrol enthaltenden Dendrimer-Monomere

8.2.7.1 Synthese des *p*-Carboxystyrols (37)²¹⁷

8.2.7.1.1 *p*-Carboxybenzylbromid (35)

48.96 g (360 mmol) *p*-Toluylsäure wurden mit 64.80 g (360 mmol) N-Bromsuccinimid in 400 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Bei einer Badtemperatur von 90°C wurden 700 mg (3 mmol) Dibenzoylperoxid zugesetzt. Anschließend wurde die Lösung 5 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen des Gemenges auf 4°C wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und der Filterkuchen dreimal mit je 250 ml *n*-Hexan gewaschen. Nach Trocknung des Feststoffes wurde dieser für 10 min in 1000 ml Wasser gerührt. Der filtrierte und getrocknete, leicht weiße Feststoff wurde aus 550 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 57.29 g (74% d. Th.)

Schmp.: 222-224°C

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 4.72 (s, 2H, CH₂Br), 7.53 (AA'-Teil d. AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX}=8.25 Hz, 2H, BrCH₂C₆H₄CO₂H), 7.91 (XX'-Teil AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX}=8.25 Hz, 2H, HOCC₆H₄CH), 12.10 (s{br}, 1H, CO₂H) ppm.

IR (KBr): 1695 cm⁻¹ (C=O Säure)

MS (70 eV): m/z (%) 215 (11) [M]⁺

C₈H₇BrO₂ (215.05)

8.2.7.1.2 (*p*-Carboxybenzyl)-triphenyl-phosphoniumbromid (36)²¹⁸

49.46 g (230 mmol) *p*-Carboxybenzylbromid wurden mit 60.33 g (230 mmol) Triphenylphosphin in 1500 ml wasserfreiem Aceton suspendiert. Die Suspension wurde eine Stunde bei 70°C und anschließend 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Der sich beim Abkühlen auf 0°C gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und das Produkt mit 300 ml trockenem Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde auf ein Volumen von ca. 300 ml eingengt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit 100 ml trockenem Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 90.10 g (83% d. Th.)

Schmp.: > 280°C

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 5.42 (d, J_{PH} = 16.36 Hz, 2 H, CH₂-P), 7.23 (d, ³J=6.53 Hz, 2 H, AA'-Teil der Toly-Protonen), 7.49-8.09 (m, 17 H, Aromaten-H), 12.19 (s{br}, 1H, CO₂H) ppm.

IR (KBr): 1700 (ν C=O Säure) cm⁻¹

MS (70 eV): m/z (%) 397 (27) [M-Br]⁺

C₂₆H₂₂BrPO₂ (477.35)

8.2.7.1.3 *p*-Carboxystyrol (4-Vinylbenzoesäure) (**37**)²¹⁹

91.00 g (191 mmol) (*p*-Carboxybenzyl)-triphenyl-phosphoniumbromid wurden in einem Gemisch aus 290 ml Wasser und 960 ml wässriger Formaldehyd-Lösung (30%) suspendiert. Zu dieser Suspension wurde bei 20°C eine Lösung aus 57.18 g (1430 mmol) Natriumhydroxid in 290 ml Wasser über einen Zeitraum von 100 Minuten zugetropft. Nach zehnstündigem Rühren bei 20°C wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, dreimal mit je 250 ml Wasser gewaschen und mit konz. HCl auf einen pH-Wert von 1 eingestellt. Der voluminöse Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphor-pentoxid getrocknet.

Ausbeute: 27.30 g (97% d. Th.)

Schmp.: 143-144°C (Zers.)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.46 (d, ³J_{cis}=10.99 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.94 (d, ³J_{trans}=17.57 Hz, 1 H, CH=CH₂), 6.82 (dd, ³J_{trans}=17.57 Hz, ³J_{cis} = 10.99, 1 H, CH=CH₂), 7.54 (AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, ³J_{AX}=8.30 Hz, 2 H, CHC₆H₄CO₂H), 8.13 (XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, ³J_{AX} =8.30 Hz, 2 H, CHC₆H₄CO₂H), 11.48 (s, 1 H, CO₂H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.625 MHz): δ=116.89 (1C, CH₂=CH), 126.20 (2C, CH₂=CHPh_{ortho}), 130.54 (2 C, CH₂=CHPh_{meta}), 128.63 (1 C, CH₂=CHPh_{para}), 135.98 (1 C, CH₂=CH), 142.83 (1 C, CH₂=CHPh_{ipso}), 172.09 (1 C, CO₂H) ppm.

IR (KBr): 3320 (ν OH Säure) cm⁻¹

MS (FAB): m/z (%)

C₉H₈O₂ (148.16)

8.2.7.2 *N*-(4-Vinylbenzoyl)-*L*-asparaginsäure (**38**)

I) 2.66 g (20 mmol) *L*-Asparaginsäure wurden zusammen mit 120 ml Dichlormethan 10 min unter Rückfluß erwärmt. Hiernach wurden 6.52 g (60 mmol) Trimethylchlorsilan zugesetzt und die Suspension wiederum 30 min unter Rückfluß erwärmt. Daraufhin wurde die Wärmequelle entfernt und 6.08 g (60 mmol) Triethylamin in der Weise zugetropft, daß das Lösungsmittel weiterhin refluxiert. Danach wurde das Gemenge 12 h in der Siedehitze gerührt.

II) 2.98 g (20 mmol) *p*-Carboxystyrol wurden in 150 ml absolutem THF gelöst und die Lösung auf -20°C gekühlt. Sodann wurden 2.02 g (20 mmol) Triethylamin zugesetzt, die Lösung 5 min gerührt und danach 2.18 g (20 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach dreistündiger Reaktionsdauer wurde das Gemenge unter Feuchtigkeitsausschluß filtriert und das Filtrat zu der auf -20°C gekühlten Suspension I), über einen Zeitraum von 20 min, tropfenweise beigemengt. Nach zwei Stunden wurde die Kältequelle

entfernt und der Reaktionsansatz 10 Stunden fortwährend gerührt. Anschließend wurde die Suspension im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt, der Feststoff in 200 ml Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit je 80 ml verd. Citronensäurelösung gewaschen. Nach dreimaligem Waschen mit jeweils 100 ml Wasser und anschließender Trocknung der Lösung über Natriumsulfat, konnte das reine Produkt mittels Cyclohexan präzipitiert und getrocknet werden.

Ausbeute: 4.05 g (77% d. Th.)

Schmp.: > 270°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 400 MHz): 2.72, 2.86 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB}=16.42$ Hz, $J_{AX}=5.75$ Hz, $J_{BX}=7.97$ Hz, 2 H, NH-CHCH $_2$), 4.77 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, NH-CHCH $_2$), 5.37 (d, $^3J_{cis}=11.04$ Hz, 1 H, CH=CH $_2$), 5.95 (d, $^3J_{trans}=17.59$ Hz, 1 H, CH=CH $_2$), 6.79 (dd, $^3J_{trans}=17.59$, $^3J_{cis}=11.04$, CH=CH $_2$), 7.57 (AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, $^3J_{AX}=8.25$ Hz, 2 H, CHC $_6$ H $_4$), 7.84 (XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, $^3J_{AX} = 8.25$ Hz, 2 H, CHC $_6$ H $_4$), 8.69 (d, $^3J=7.89$, 1 H, NH), 12.59 (s{br}, 2 H, COOH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 100.625 MHz): $\delta = 35.82$ (1 C, NH-CHCH $_2$), 49.39 (1 C, NH-CHCH $_2$), 116.30 (1C, CH $_2$ =CH), 125.98 (2 C, CH $_2$ =CHPh $_{ortho}$), 127.72 (2 C, CH $_2$ =CHPh $_{meta}$), 133.00 (1 C, CH $_2$ =CHPh $_{para}$), 135.90 (1 C, CH $_2$ =CH), 140.03 (1 C, CH $_2$ =CHPh $_{ipso}$), 165.72 (1 C, CONH), 171.76, 172.50 (2 C, COOH) ppm.

IR (KBr): 3310 (s) [ν NH], 3030 (m) [ν CH Aromat], 2930 (m) [ν CH Aliphatic], 1700 (s, br) [ν C=O Säure], 1645 (s) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1605 (m) 1560 (m, sh) 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1415 (m) [δ CH $_2$], 1300 (m, br) [ν C-O], 985 (m) 905 (m) [δ CH charak. f. CH=CH $_2$], 855 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat]; weitere Banden bei (m), 1320 (s), 1300 (s), 775 (m), 630 (m, br) cm^{-1}

MS (70 eV): m/z (%) 263 (5) [M] $^+$, 219 (12) [M - CO $_2$] $^+$, 131 (100) [M - Asp] $^+$, 103 (31) [M - CONHCH(CO $_2$ H)CH $_2$ CO $_2$ H] $^+$, 77 (27) [C $_6$ H $_5$] $^+$, 51 (32) [C $_4$ H $_3$] $^+$

C $_{13}$ H $_{13}$ NO $_5$ (263.25)

ber.: C 59.32 H 4.98 N 5.32

gef.: C 59.46 H 5.11 N 5.39

8.2.7.3 N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester (39)

In 100 ml absolutem Tetrahydrofuran wurden 1.49 g (10 mmol) p-Carboxystyrol gelöst, und die auf -20°C gekühlte Lösung mit 1.01 g (10 mmol) absolutem Triethylamin versetzt. Danach wurden 1.09 g (10 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft und das Gemenge 2 h lang, unter langsamer Erwärmung auf 20°C, gerührt. Danach wurde die gebildete Suspension wiederum auf -20°C abgekühlt und eine Lösung aus 1.98 g (10 mmol) L-

Asparaginsäuredimethylester-hydrochlorid und 1.01 g (10 mmol) Triethylamin in 70 ml Dichlormethan langsam zugetropft, welche zuvor 5 Minuten lang gerührt worden war. Im Anschluß an 2 h Reaktionsdauer, während der eine Kohlendioxid-Entwicklung zu beobachten war, wurde das Kältebad entfernt und weitere 12 h bei 20°C gerührt. Nachfolgend wurde der gebildete Niederschlag filtriert, der Filterkuchen zweimal mit je 40 ml Tetrahydrofuran gewaschen und das so gewonnene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wurde in 250 ml Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase jeweils mit 150 ml verdünnter Citronensäure-Lösung und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Dichlormethan-Phase wurde mit einem Gemisch aus 20 ml Diethylether und 150 ml Petrolether (40/60) überschichtet und für 24 h bei 5°C belassen. Das gewünschte Produkt konnte in Form feiner transparenter Nadeln gewonnen werden.

Ausbeute: 2.45 g (84% d. Th.)

Schmp.: 95°C

α_D^{20} 5.59° ± 0.05° (c=1 in CH₂Cl₂)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.84, 2.96 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=16.33 Hz, J_{AX}=6.16 Hz, J_{BX}=7.84 Hz, 2 H, NH-CHCH₂), 3.62, 3.65 (2 s, 6 H, OCH₃), 4.84 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, NH-CHCH₂), 5.38 (d, ³J_{cis}=10.87 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.95 (d, ³J_{trans}=17.58 Hz, 1 H, CH=CH₂), 6.79 (dd, ³J_{trans}=17.58 Hz, ³J_{cis}=10.87 Hz, 1 H, CH=CH₂), 7.57 (AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, ³J_{AX}=10.94 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 7.84 (XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, ³J_{AX}=10.94 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 8.89 (d, ³J=7.68, 1 H, NH) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 3.01, 3.15 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=17.17 Hz, J_{AX}=4.35 Hz, J_{BX}=4.60 Hz, 2 H, NH-CHCH₂), 3.72, 3.81 (2 s, 6 H, OCH₃), 5.09 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, NH-CHCH₂), 5.38 (d, ³J_{cis}=10.90 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.85 (d, ³J_{trans}=17.60 Hz, 1 H, CH=CH₂), 6.77 (dd, ³J_{trans}=17.59 Hz, ³J_{cis}=10.90 Hz, 1 H, CH=CH₂), 7.28 (d, ³J=7.53, 1 H, NH), 7.48 (AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, ³J_{AX}=8.22 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 7.80 (XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, ³J_{AX}=8.23 Hz, 2 H, CHC₆H₄) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.625 MHz): δ= 35.32 (1 C, NH-CHCH₂), 49.19 (1 C, NH-CHCH₂), 51.58, 52.15 (2 C, OCH₃), 115.33 (1C, CH₂=CH), 125.94 (2 C, CH₂=CHPh_{ortho}), 127.70 (2 C, CH₂=CHPh_{meta}), 132.58 (1C, CH₂=CHPh_{para}), 135.80 (1 C, CH₂=CH), 140.12 (1 C, CH₂=CHPh_{ipso}), 165.66 (1 C, CONH), 170.48, 171.17 (2 C, CO₂CH₃) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.625 MHz): δ= 36.02 (1 C, NH-CHCH₂), 48.89 (1 C, NH-CHCH₂), 51.95, 52.78 (2C, OCH₃), 116.04 (1C, CH₂=CH), 126.26 (2C, CH₂=CHPh_{ortho}), 127.42 (2 C, CH₂=CHPh_{meta}), 132.61 (1 C, CH₂=CHPh_{para}), 135.85 (1 C,

CH₂=C(H), 141.01 (1 C, CH₂=CHPh_{ipso}), 165.66 (1 C, C=O), 171.20, 171.60 (2 C, CO₂CH₃) ppm.

IR (KBr): 3427.8 (s, br) [ν NH], 3086.6 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 3029.4 (m) [ν CH Aromat], 2954.2 (m) [ν CH Aliphatic], 2849.4 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1738.4 (s, br) [ν C=O Ester], 1647.6 (s, br) [C=O Amid I], 1537.3 (s) [C=O Amid II], 1609.2 (m) 1561.9 (m, sh) 1501.8 (s) [ν C=C Aromat], 1438.6 (m) [δ CH₂], 1221.2 (m, br) [ν C-O], 994.9 (m) 918.9 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂], 858.7 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat]; weitere Banden bei 1404.9 (m), 1369.5 (m), 1342.6 (s), 1301.3 (s), 1014.3 (m, sh), 780.9 (m), 550.4 (m, br) cm⁻¹

MS (70 eV): m/z (%) 291(8)[M]⁺, 232(22) [M-CO₂CH₃]⁺, 160(16) [Asp(OCH₃)₂-H]⁺, 131(100) [M - Asp(OMe)₂]⁺, 103(55) [131-CO]⁺, 77(68) [C₆H₅]⁺, 51(32) [C₄H₃]⁺

C ₁₅ H ₁₇ NO ₅ (291.30)	ber.:	C 61.85	H 5.88	N 4.81
	gef.:	C 61.68	H 5.67	N 4.73

Röntgenstrukturanalyse

Kristalldaten

Kristallgröße	0.032 x 0.064 x 0.386 mm ³ Farblose Nadel
Raumgruppe	P 2 ₁ (monoklin)
Gitterkonstanten	a = 9.0123(14) Å, b = 4.9886(3) Å, c = 16.867(3) Å,
(berechnet aus 25 Reflexen mit 25° < θ < 40°)	β = 92.125(8)° V = 757.8(2) Å ³ , z = 2, F(000) = 308
Temperatur	298 K
Dichte	d _{rön} = 1.277 g cm ⁻³

Datensammlung

Diffraktometer	CAD4 (Enraf-Nonius)
Strahlung	Cu-K _α Graphitmonochromator
Scan-Typ	ω / 2θ
Scan-Breite	0.9+0.14*tan(θ) und 25% links und rechts zur Untergrundbestimmung
Meßbereich	1.5° ≤ θ ≤ 75.0° 0 ≤ h ≤ 11, 0 ≤ k ≤ 6, -21 ≤ l ≤ 21
Reflexzahl:	
gemessen	3638
unabhängige	3049 (R _{sigma} = 0.0687)
beobachtete	1912 (F / σ(F) > 4.0)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur, während der Datensammlung auftretende Intensitätsabfall von ca. 10% anhand der Kontrollreflexe mit einem kubischen Spline angeglichen.	
Lösung	Programm: SIR-92 (Direkte Methoden)	
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren) 202 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.1345*P)^2+0.11*P]$ wobei $P=(\text{Max}(F_o^2,0)+2*F_c^2)/3$ Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend isotrop verfeinert, NH-Wasserstoff gefunden und verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.	
Diskrepanzfaktor	wR2 = 0.2444 (R1=0.0783 für beobachtete Reflexe, 0.1270 für alle Reflexe)	
Flack Parameter	x = 0.4(6) (absolute Struktur nicht bestimmbar)	
Fitgüte	S = 1.056	
maximale Änderung der Parameter	0.000 * e.s.d	
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	-0.20, 0.25 eÅ ⁻³	

Wasserstoffbrücke

N9-H9: 0.792 Å; H9···O8:2.109 Å; <N9-H9···O8:164.05°; N9···O8: 2.878; Symmetrie: x, y+1, z

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å²)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum U_{ij} a_i * a_j * a_i a_j$$

Atom	X	Y	Y	U _{äq}
C1	- 0.2493(7)	0.697(1)	0.4955(3)	0.071(2)
C2	- 0.3114(8)	0.498(1)	0.4500(3)	0.081(2)
C3	- 0.2723(7)	0.459(1)	0.3732(3)	0.070(2)
C4	- 0.1681(5)	0.6172(9)	0.3385(3)	0.051(1)
C5	- 0.1040(6)	0.821(1)	0.3832(3)	0.064(2)
C6	- 0.1436(7)	0.859(1)	0.4606(3)	0.072(2)
C7	- 0.1237(5)	0.5545(9)	0.2558(3)	0.049(1)
O8	- 0.1282(5)	0.3242(6)	0.2302(2)	0.066(1)
N9	- 0.0774(4)	0.7584(7)	0.2118(2)	0.050(1)
C10	- 0.0184(5)	0.7194(9)	0.1344(3)	0.049(1)
C11	- 0.1185(7)	0.537(1)	0.0831(3)	0.060(2)
O12	- 0.0774(5)	0.3573(7)	0.0427(2)	0.070(1)
O13	- 0.2603(4)	0.6164(8)	0.0848(2)	0.076(1)
C14	- 0.3647(9)	0.449(2)	0.0405(5)	0.109(3)
C15	0.1386(6)	0.6058(10)	0.1386(3)	0.059(2)
C16	0.2462(6)	0.795(1)	0.1776(3)	0.064(2)
O17	0.2178(6)	1.0016(9)	0.2089(4)	0.115(2)
O18	0.3832(5)	0.702(1)	0.1762(3)	0.103(2)
C19	0.4948(8)	0.871(3)	0.2153(5)	0.128(4)
C20	- 0.2887(10)	0.733(2)	0.5788(4)	0.099(3)
C21	- 0.253(1)	0.906(3)	0.6283(5)	0.136(4)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
C1	0.079(4)	0.082(4)	0.053(3)	0.019(3)	0.012(3)	0.002(3)
C2	0.093(4)	0.083(4)	0.068(3)	- 0.007(3)	0.027(3)	0.000(3)
C3	0.082(4)	0.067(3)	0.061(3)	- 0.020(3)	0.014(3)	-0.005(3)
C4	0.058(3)	0.046(2)	0.051(2)	0.008(2)	0.006(2)	0.001(2)
C5	0.071(3)	0.062(3)	0.058(3)	- 0.006(3)	0.007(2)	-0.004(2)
C6	0.088(4)	0.066(3)	0.060(3)	- 0.002(3)	0.000(3)	-0.011(3)
C7	0.059(3)	0.037(2)	0.051(2)	0.006(2)	0.005(2)	-0.001(2)
O8	0.102(3)	0.035(2)	0.064(2)	0.003(2)	0.022(2)	-0.001(2)
N9	0.070(2)	0.030(2)	0.049(2)	0.003(2)	0.010(2)	-0.003(1)
C10	0.063(3)	0.038(2)	0.047(2)	0.006(2)	0.009(2)	0.004(2)
C11	0.081(4)	0.052(3)	0.048(2)	0.006(3)	0.010(2)	0.003(2)
O12	0.095(3)	0.058(2)	0.059(2)	0.005(2)	0.018(2)	-0.017(2)
O13	0.074(3)	0.073(2)	0.080(2)	0.016(2)	- 0.005(2)	-0.022(2)
C14	0.087(5)	0.121(6)	0.116(5)	0.011(5)	- 0.020(4)	-0.046(5)
C15	0.070(3)	0.052(3)	0.055(2)	0.017(2)	0.016(2)	0.004(2)
C16	0.068(3)	0.066(4)	0.060(3)	0.006(3)	0.002(2)	0.006(2)
O17	0.087(3)	0.067(3)	0.189(6)	0.008(2)	- 0.028(3)	-0.024(3)
O18	0.059(2)	0.133(4)	0.117(4)	0.018(3)	0.012(2)	-0.033(3)
C19	0.063(4)	0.19(1)	0.131(6)	0.005(5)	0.000(4)	-0.026(7)
C20	0.111(5)	0.120(6)	0.066(4)	0.024(5)	0.020(4)	-0.003(4)
C21	0.165(9)	0.174(9)	0.070(4)	0.022(8)	0.017(5)	-0.024(6)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter (Å²)

Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H2	0.38224	0.38701	0.47149	0.09(2)
H3	0.31729	0.32109	0.34389	0.07(2)
H5	0.03381	0.93199	0.36116	0.08(2)
H6	0.09900	0.99638	0.49014	0.08(2)
H9	0.091(1)	0.91(1)	0.226(1)	0.06(2)
H10	0.02616	0.90824	0.09744	0.07(2)
H14A	0.46300	0.52032	0.04454	0.20(3)
H14B	0.36152	0.27030	0.06186	0.20(3)
H14C	0.33889	0.44419	0.01416	0.20(3)
H15A	0.13897	0.43863	0.16794	0.051(9)
H15B	0.16950	0.56749	0.08529	0.051(9)
H19A	0.59087	0.79025	0.21114	0.18(3)
H19B	0.47281	0.89080	0.27029	0.18(3)
H19C	0.49461	1.04426	0.19045	0.18(3)
H20	0.35201	0.60167	0.59746	0.11(3)
H21A	0.18960	1.04422	0.61461	0.21(4)
H21B	0.28877	0.89706	0.67915	0.21(4)

8.2.7.4 N-(4-Vinylbenzoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure (40)

743 mg (5 mmol) p-Carboxystyrol wurden zusammen mit 2502 mg (5 mmol) α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure-Hydrobromid und 676 mg (5 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde sodann auf -20°C gekühlt und mit 506 mg (5 mmol) Triethylamin versetzt. Nach 10 Minuten Rühren wurden 959 mg (5 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC) hinzugefügt und bei gleichbleibender Temperatur 4 h gerührt. Nach weiteren 12 h Rühren bei 20°C wurde die Lösung zweimal mit je 50 ml verd. Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 50 ml ges. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete organische Phase wurde mit 50 ml Diethylether und 100 ml Petrolether (40/60) überschichtet, woraus das Produkt in der Kälte als amorphes weißes Pulver anfiel.

Ausbeute: 1.73 g (63% d. Th.)

Schmp.: 142°C

α_{D}^{20} $6.51^{\circ} \pm 0.05^{\circ}$ (c=1 in CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 2.61-2.84 (m, AB-Teile dreier überlagerter ABX-Systeme, 6 H, CH-CH_2), 3.50-3.62 (m, 12 H, OCH_3), 4.61-4.69 (X-Teile der ABX-Systeme 2. Generation, 2 H, NH-CHCH_2), 4.78 (X-Teil des ABX-Systems 1. Generation, 1 H, CHCH_2), 5.37 (d, $^3J_{\text{cis}}=11.10$ Hz, 1 H, CH=CH_2), 5.95 (d, $^3J_{\text{trans}}=17.69$ Hz, 1H, CH=CH_2), 6.79 (dd, $^3J_{\text{trans}}=17.69$, $^3J_{\text{cis}}=11.10$ Hz, 1 H, CH=CH_2), 7.57 (AA'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, $^3J_{\text{AX}}=8.25$ Hz, 2 H, CHC_6H_4), 7.83 (XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, $^3J_{\text{AX}}=8.25$ Hz, 2 H, CHC_6H_4), 8.34-8.37 (2 d, $^3J=7.79$ Hz u. 7.83 Hz, 2 H, NH der 2. Generation), 8.43 (d, $^3J=7.90$, 1 H, NH der 1. Generation) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.625 MHz): δ = 35.45, 36.86 (2 C, NH-CHCH_2 2. Generation), 38.87 (1 C, NH-CHCH_2 1. Generation), 48.39, 48.56 (2 C, NH-CHCH_2 2. Generation), 50.26 (1 C, NH-CHCH_2 1. Generation), 51.54, 52.04 (4 C, OCH_3), 116.16 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 125.80 (2 C, $\text{CH}_2=\text{CHPh}_{\text{ortho}}$), 127.75 (2 C, $\text{CH}_2=\text{CHPh}_{\text{meta}}$), 133.09 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CHPh}_{\text{para}}$), 135.86 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 139.91 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CHPh}_{\text{ipso}}$), 165.73 (1 C, PhCONH), 169.32, 170.28 (2 C, CONH , Asp), 170.63, 170.86, 170.90, 170.96 (4 C, CO_2CH_3) ppm.

IR (KBr): 3436 (s, br) [v NH], 3085.9 (m, sh) [v CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$], 3052.2 (m) [v CH Aromat], 2956.0 (m) [v CH Aliphatic], 2852.8 (w) [v CH charak. f. OCH_3], 1739.4 (s, br) [v C=O Ester], 1662.3 (s, br) [C=O Amid I], 1532.3 (s) [C=O Amid II], 1610.5 (m) 1503.7 (s) [v C=C Aromat], 1439.6 (m) [δ CH_2], 1223.8 (m, br) [v C-O], 995.5 (m) 923.0 (m) [δ CH charak. f. $\text{CH}=\text{CH}_2$], 859.4 (m) [CH

„out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat]; weitere Banden bei 1410.5 (m), 1371.7 (m), 1293.1 (m), 1051.1 (m), 780.9 (m), 561.3 (m, br) cm^{-1}

MS (70 eV): m/z (%) 549(2) $[\text{M}]^+$, 518(3) $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$, 389(2) $[\text{M} - \text{Asp}(\text{OCH}_3)_2]^+$, 361(11) $[\text{M} - \text{CO}]^+$, 162(20) $[\text{Asp}(\text{OCH}_3)_2 + \text{H}]^+$, 131(100) $[\text{CH}_2\text{CHPhCO}]^+$, 103(13) $[\text{CH}_2\text{CHPh}]^+$, 77(6) $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{11}$ (549.53) ber.: C 54.64 H 5.69 N 7.65
gef.: C 53.25 H 5.72 N 8.02

8.2.7.5 *N*-(4-Vinylbenzoyl)- α,β -bis-(*L*-aspartyl- α,β -bis-(*L*-dimethoxyaspartyl))-*L*-asparaginsäure (41)

658 mg (2.50 mmol) *N*-(4-Vinylbenzoyl)-*L*-Asparaginsäure und 2502 mg (5 mmol) α,β -Bis-(*L*-dimethoxyaspartyl)-*L*-asparaginsäure-Hydrobromid wurden zusammen mit 676 mg (5 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 125 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Die auf -20°C gekühlte Lösung wurde mit 506 mg (5 mmol) Triethylamin versetzt und nach 10 Minuten Rühren mit 959 mg (5 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC). Bei gleichbleibender Temperatur wurde 4 h gerührt und nach weiteren 20 h Rühren bei 20°C wurde die Lösung zweimal mit je 50 ml verd. Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 50 ml ges. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete organische Phase wurde im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt und das verbleibende Rohprodukt unter Zusatz elementaren Kupfers aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 240 mg (9% d. Th.)

Schmp.: 210°C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 2.32-2.86 (m, AB-Teile sieben überlagerter ABX-Systeme, 14 H, CH-CH_2), 3.43-3.71 (br, 24 H, OCH_3), 4.40-4.65 (X-Teile der ABX-Systeme 2. u. 3. Generation, 6 H, NH-CHCH_2), 4.69 (X-Teil des ABX-Systems 1. Generation, 1 H, CHCH_2), 5.34 (d, $^3J_{\text{cis}}=10.68$ Hz, 1 H, CH=CH_2), 5.91 (d, $^3J_{\text{trans}}=17.80$ Hz, 1 H, CH=CH_2), 6.75 (dd, $^3J_{\text{trans}}=17.80$ Hz, $^3J_{\text{cis}}=10.68$, 1 H, CH=CH_2), 7.51 (AA'-Teil AA'XX'-Spinsystem, $^3J_{\text{AX}}=7.63$ Hz, 2 H, CHC_6H_4), 7.79 (XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, $^3J_{\text{AX}}=7.63$ Hz, 2 H, CHC_6H_4), 8.08-8.24 (m, 4 H, NH der 3. Generation), 8.32 (pt, 2 H, NH der 2. Generation), 8.48 (d, $^3J=7.12$, 1 H, NH der 1. Generation) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.625 MHz): δ = 31.31, 35.39, 35.63, 38.87 (7 C, NH-CHCH_2), 48.44, 48.64, 49.62 (7 C, NH-CHCH_2), 51.58, 52.13 (8 C, OCH_3), 116.25 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 125.78 (2 C, $\text{CH}_2=\text{CHPh}_{\text{ortho}}$), 127.86 (2 C, $\text{CH}_2=\text{CHPh}_{\text{meta}}$), 133.18 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CHPh}_{\text{para}}$), 135.91 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 139.97 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CHPh}_{\text{ipso}}$), 166.23 (1 C, PhCONH), 169.21, 169.60 (6 C, CONH), 170.39, 170.70, 170.83, 170.99 (8 C, CO_2CH_3) ppm.

IR (KBr): 3440 (s, br) [ν NH], 3085 (m, sh) [ν CH charak. f. C=CH₂], 3050 (m) [ν CH Aromat], 2960 (m) [ν CH Aliphat], 2850 (m) [ν CH charak. f. OCH₃], 1740 (s, br) [ν C=O Ester], 1660 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1440 (m) [δ CH₂], 1220 (m, br) [ν C-O], 995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂], 860 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat]; weitere Banden bei 1410 (m), 1370 (m), 1050 (m), cm⁻¹.

MS (FAB): m/z (%) 1088 (100) [M+Na]⁺, 1066 (75) [M+H]⁺

C ₄₅ H ₅₉ N ₇ O ₂₃ (1065.99)	ber.:	C 50.70	H 5.58	N 9.20
	gef.:	C 50.57	H 5.72	N 9.02

8.2.7.6 N-(4-Vinylbenzoyl)-L-phenylalaninmethylester (42)

1040 mg (7 mmol) p-Carboxystyrol und 1510 mg (7 mmol) L-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid wurden in 90 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Die auf -20°C gekühlte Lösung wurde hierauf mit 708 mg (7 mmol) Triethylamin und nach fünfminütigem Rühren mit 1342 mg (7 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC) versetzt. Das Gemenge wurde 4 h bei gleichbleibender Temperatur und weitere 12 h bei 20°C gerührt. Im Anschluß daran wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat zweimal mit je 50 ml verd. Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 50 ml ges. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und alsdann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Übersichten mit 80 ml Petrolether (40/60) bildeten sich baumartige, transparente Nadeln.

Ausbeute: 1.80 g (83% d. Th.)

Schmp.: 110°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 3.14, 3.19 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=13.77 Hz, J_{AX}=5.53 Hz, J_{BX}=9.86 Hz, 2 H, NH-CHCH₂), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 4.70 (m, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, NH-CHCH₂), 5.36 (d, ³J_{cis}=11.22 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.94 (d, ³J_{trans}=17.36 Hz, 1 H, CH=CH₂), 6.75 (dd, ³J_{trans}=17.36 Hz, ³J_{cis}=11.22 Hz, 1 H, CH=CH₂), 7.16-7.32 (m, 5 H, CH₂C₆H₅), 7.55 (AA'-Teil AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX}=8.28 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 7.84 (XX'-Teil AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX}=8.28 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 8.89 (d, ³J=7.68 Hz, 1 H, NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.625 MHz): δ = 36.21 (1 C, NH-CHCH₂), 51.83 (1 C, OCH₃), 54.22 (1 C, NH-CHCH₂), 116.22 (1 C, CH₂=CH), 125.87, 126.38, 127.71, 128.14, 128.97, 132.73, 137.65, 140.00 (12 C, Ph), 135.81 (1 C, CH₂=CH), 165.90 (1 C, CONH), 172.10 (1 C, CO₂CH₃) ppm.

IR (KBr): 3420 (s, br) [ν NH], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 3035 (m) [ν CH Aromat], 2955 (m) [ν CH Aliphat], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1740 (s, br) [ν C=O Ester], 1645 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1610 (m)

1560 (m, sh) 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1440 (m) [δ CH₂], 1220 (m, br) [ν C-O],
995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂] cm⁻¹

MS (70 eV): m/z (%) 309(42) [M]⁺, 278(22) [M - CO₂CH₃]⁺, 131(100) [M - PheOMe]⁺,
103(49) [M - CONHCH(CO₂CH₃)CH₂C₆H₅]⁺, 91(16) [C₇H₇]⁺, 77(32) [C₆H₅]⁺

C₁₉H₁₉NO₃ (309.36) ber.: C 73.77 H 6.19 N 4.53
gef.: C 73.03 H 6.11 N 4.16

Röntgenstrukturanalyse:

Kristalldaten

Kristallgröße 0.032 x 0.064 x 0.32 mm³ Farblose Nadel

Raumgruppe C 2 (monoklin)

Gitterkonstanten a = 21.771(4) Å

(berechnet aus b = 5.066(1) Å β = 123.246(7)°

25 Reflexen mit c = 18.722(4) Å

19° < θ < 25° V = 1727.1(6) Å³, z = 4, F(000) = 656

Temperatur 298 K

Dichte $d_{\text{rön}} = 1.190 \text{ g cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer CAD4 (Enraf-Nonius)

Strahlung Cu-K α Graphitmonochromator

Scan - Typ $\omega/2\theta$

Scan - Breite 0.8+0.14*tan(θ) und 25% links und rechts zur Untergrundbestimmung

Meßbereich 1.5° ≤ θ ≤ 75.0°

0 ≤ h ≤ 26, 0 ≤ k ≤ 6, -23 ≤ l ≤ 23

Reflexzahl:

gemessen 4068 (mit Friedel Paaren)

unabhängige 3539 ($R_{\text{sigma}} = 0.0802$)

beobachtete 1706 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen Lorentz- und Polarisationskorrektur, während der Datensammlung auftretende Intensitätsabfall von ca. 30% anhand der Kontrollreflexe mit einem kubischen Spline angeglichen.

Lösung Programm: SIR-92 (Direkte Methoden)

Verfeinerung Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren)

202 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung:

$$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1380 \cdot P)^2] \text{ wobei } P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$$

Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend verfeinert, NH-Wasserstoff gefunden und isotrop verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

Diskrepanzfaktor $wR2 = 0.2673$ ($R1=0.0778$ für beobachtete Reflexe, 0.1715 für alle Reflexe)

Fitgüte $S = 1.020$

Flack Parameter $x = -0.5(9)$ (absolute Struktur nicht bestimmbar)

maximale Änderung der Parameter $0.001 \cdot \text{e.s.d}$

maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese $-0.17, 0.16 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Wasserstoffbrücke:

N11-H11: 1.042 \AA ; H11...O10: 2.026 \AA ; \angle N11-H11...O10: 138.02° ; N11...O10: 2.886 \AA ;

Symmetrie x, y -1, z

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} \cdot a_i \cdot a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0.6615(3)	0.0627(8)	0.2678(3)	0.069(3)
C2	0.6957(3)	-0.140(1)	0.3262(3)	0.080(3)
C3	0.6846(3)	-0.170(1)	0.3917(3)	0.083(3)
C4	0.6393(3)	-0.002(1)	0.4002(4)	0.077(3)
C5	0.6049(4)	0.194(1)	0.3406(4)	0.099(4)
C6	0.6161(4)	0.226(1)	0.2764(4)	0.091(4)
C7	0.6266(4)	-0.027(1)	0.4691(5)	0.101(4)
C8	0.6557(4)	-0.186(2)	0.5318(5)	0.116(5)
C9	0.6761(3)	0.115(1)	0.2003(3)	0.071(3)
O10	0.6765(3)	0.3422(7)	0.1775(3)	0.105(3)
N11	0.6863(3)	-0.0935(7)	0.1652(2)	0.071(2)
C12	0.7076(3)	-0.070(1)	0.1039(3)	0.084(3)
C13	0.7768(4)	-0.228(1)	0.1317(4)	0.099(4)
C14	0.8416(3)	-0.141(1)	0.2159(4)	0.082(3)
C15	0.8596(4)	-0.259(1)	0.2911(4)	0.102(4)
C16	0.9175(4)	-0.174(2)	0.3682(5)	0.116(5)
C17	0.9593(4)	0.027(2)	0.3724(5)	0.112(5)
C18	0.9438(4)	0.152(1)	0.3005(6)	0.111(5)
C19	0.8855(4)	0.065(1)	0.2221(5)	0.106(5)
C20	0.6449(6)	-0.141(3)	0.0141(5)	0.135(6)
O21	0.6619(9)	-0.300(5)	-0.0250(9)	0.24(1)
O22	0.584(1)	-0.213(3)	0.004(1)	0.131(7)
C23	0.521(2)	-0.32(1)	-0.075(2)	0.24(2)
O21A	0.634(2)	-0.056(6)	-0.051(1)	0.24(2)
O22A	0.590(3)	-0.03(1)	-0.004(2)	0.23(3)
C23A	0.527(2)	-0.14(2)	-0.092(3)	0.31(7)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
C1	0.087(3)	0.046(2)	0.071(3)	- 0.008(2)	0.043(3)	- 0.014(2)
C2	0.103(4)	0.071(3)	0.078(3)	0.018(3)	0.057(3)	0.001(3)
C3	0.097(4)	0.075(3)	0.074(3)	0.007(3)	0.046(3)	0.005(3)
C4	0.086(4)	0.079(3)	0.082(3)	- 0.011(3)	0.055(3)	- 0.016(3)
C5	0.117(5)	0.083(4)	0.119(5)	0.025(4)	0.078(4)	0.015(4)
C6	0.128(5)	0.074(3)	0.087(4)	0.016(3)	0.070(4)	0.009(3)
C7	0.112(5)	0.097(4)	0.116(5)	- 0.014(4)	0.078(4)	- 0.016(4)
C8	0.130(6)	0.137(6)	0.104(4)	0.006(5)	0.078(5)	0.013(5)
C9	0.089(3)	0.057(3)	0.066(3)	- 0.005(3)	0.042(3)	- 0.002(2)
O10	0.180(4)	0.050(2)	0.113(3)	- 0.006(3)	0.098(3)	0.000(2)
N11	0.102(3)	0.054(2)	0.058(2)	- 0.004(2)	0.045(2)	- 0.008(2)
C12	0.119(5)	0.073(3)	0.080(3)	- 0.024(3)	0.068(4)	- 0.019(3)
C13	0.144(6)	0.089(4)	0.098(4)	- 0.023(4)	0.088(4)	- 0.029(3)
C14	0.108(4)	0.066(3)	0.100(4)	0.001(3)	0.075(4)	- 0.002(3)
C15	0.124(5)	0.096(4)	0.106(5)	- 0.015(4)	0.076(5)	- 0.003(4)
C16	0.104(5)	0.141(7)	0.108(5)	0.009(6)	0.061(4)	0.015(5)
C17	0.097(5)	0.121(6)	0.115(5)	0.004(5)	0.058(4)	- 0.010(5)
C18	0.105(5)	0.094(5)	0.146(7)	- 0.018(4)	0.077(5)	- 0.010(5)
C19	0.133(6)	0.095(5)	0.117(5)	- 0.012(4)	0.084(5)	- 0.002(4)
C20	0.145(7)	0.192(10)	0.076(5)	- 0.042(9)	0.065(5)	- 0.040(6)
O21	0.164(10)	0.42(3)	0.104(9)	0.06(2)	0.042(7)	- 0.11(1)
O22	0.091(8)	0.22(2)	0.065(6)	- 0.021(10)	0.031(5)	- 0.031(8)
C23	0.16(2)	0.40(5)	0.10(2)	- 0.05(2)	0.03(1)	- 0.09(3)
O21A	0.30(3)	0.35(3)	0.09(1)	- 0.21(3)	0.13(2)	- 0.08(2)
O22A	0.16(3)	0.35(6)	0.11(2)	0.08(4)	0.04(2)	- 0.05(3)
C23A	0.07(1)	0.7(2)	0.07(1)	0.01(4)	0.01(1)	- 0.04(5)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter (Å²)

Atom	X	Y	Z	U _{iso}
H2	0.72631	0.25664	0.32140	0.096
H3	0.70813	0.30633	0.43085	0.099
H5	0.57325	0.30855	0.34417	0.119
H6	0.59213	0.36241	0.23742	0.109
H7	0.59256	0.09049	0.46670	0.121
H8A	0.69020	0.30858	0.53795	0.139
H8B	0.64261	0.18076	0.57137	0.139
H11	0.70932	0.27649	0.19183	0.17(3)
H12	0.71927	0.11599	0.10286	0.101
H13A	0.76740	0.41300	0.13513	0.119
H13B	0.78825	0.20987	0.08863	0.119
H15	0.83160	0.40029	0.28943	0.122
H16	0.92808	0.25702	0.41804	0.139
H17	0.99914	0.08198	0.42519	0.134
H18	0.97210	0.29444	0.30360	0.133
H19	0.87585	0.14762	0.17259	0.128
H23A	0.48200	0.35604	0.06560	0.36
H23B	0.53429	0.48224	0.08935	0.36
H23C	0.50379	0.19591	0.12015	0.36
H23D	0.48165	0.05505	0.10806	0.5
H23E	0.52181	0.32806	0.08777	0.5
H23F	0.53813	0.10671	0.13369	0.5

Bemerkung: Atome O21, O22, C23 sind fehlgeordnet im Verhältnis 0.6 / 0.4.

8.2.7.7 N-(4-Vinylbenzoyl)-S-trityl-L-cysteinmethylester (43)**8.2.7.7.1 S-Trityl-L-cysteinmethylester (46)**³⁰⁵

10 g (58 mmol) L-Cysteinmethylester-Hydrochlorid wurden unter Feuchtigkeitsausschluß zusammen mit 20.35 g (73 mmol) Triphenylchlormethan in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Das Gemenge wurde 2 d bei 40°C gerührt und anschließend mit 700 ml Diethylether versetzt. Die organische Phase wurde mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 100 ml Diethylether geschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Danach wurde die etherische Phase auf die Hälfte ihres Volumens eingeeengt und mit 70 ml etherischer HCl versetzt. Bei -10°C wurde das Produkt präzipitiert und filtriert.

Ausbeute: 15.1 g (67% d. Th.)

Schmp.: 101-103°C (Lit. 97-103°C)³⁰⁴

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.60, 2.69 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{AB} = 12.80$ Hz, $J_{AX} = 5.59$ Hz, $J_{BX} = 6.10$ Hz, 2 H, NH-CHCH₂), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (m, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, NH-CHCH₂), 7.25-7.38 (m, 15 H, C₆H₅), 8.72 (s{br}, 3 H, NH₃⁺) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.625 MHz): $\delta = 34.09$ (1 C, NH-CHCH₂), 51.67 (1 C, OCH₃), 53.50 (1 C, NH-CHCH₂), 67.24 (1 C, CH₂CPh₃), 127.65, 128.83, 129.64, 144.21 (18 C, Ph), 168.79 (1 C, CO₂CH₃) ppm.

C₂₃H₂₄NO₂SCI (413.97)

ber.: C 66.73 H 5.84 N 3.38

gef.: C 66.63 H 5.69 N 3.19

8.2.7.7.2 N-(4-Vinylbenzoyl)-S-trityl-L-cysteinmethylester (43)

1656 mg (4 mmol) S-Trityl-L-cysteinmethylester-Hydrochlorid wurden zusammen mit 594 mg (4 mmol) p-Carboxystyrol 40 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Nach Kühlung der Lösung auf -20°C wurden 405 mg (4 mmol) Triethylamin zugesetzt. Hiernach wurden 767 mg (4 mmol) EDC hinzugefügt und das Gemenge wurde 4 h bei gleichbleibender Temperatur und weitere 12 h bei 20°C gerührt. Folgend wurde das Reaktionsgemisch filtriert, das Filtrat zweimal mit je 30 ml verd. Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 30 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen und daran anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch vorsichtiges Versetzen mit Petrolether (40/60) bildeten sich nach vier Wochen längliche, transparente Nadeln.

Ausbeute: 1.22 g (60% d. Th.)

Schmp.: 144°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2.81, 2.86$ (AB-Teil ABX-System, $J_{AB} = 12.72$ Hz, $J_{AX} = 5.08$ Hz, $J_{BX} = 5.09$ Hz, 2 H, NH-CHCH₂), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 4.89 (m, X-

Teil ABX-System, 1 H, NH-CH₂CH₂, 5.36 (d, ³J_{cis}=10.91 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.91 (d, ³J_{trans}=17.54 Hz, 1 H, CH=CH₂), 6.76 (d, ³J=7.58 Hz, 1 H, NH), 6.82 (dd, ³J_{trans}=17.54 Hz, ³J_{cis}=10.91 Hz, 1 H, CH=CH₂), 7.23-7.33, 7.43-7.47 (m, 15 H, C₆H₅), 7.53 (AA'-Teil AA'XX'-Spinsystems, ³J_{AX}=8.26 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 7.79 (XX'-Teil eines AA'XX'-Spinsystems, ³J_{AX} = 8.28 Hz, 2 H, CHC₆H₄) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.625 MHz): δ = 34.09 (1 C, NH-CH₂CH₂), 51.44 (1 C, OCH₃), 52.68 (1 C, NH-CH₂CH₂), 66.97 (1 C, CH₂CPh₃), 116.07 (1C, CH₂=CH), 126.29, 126.88, 127.07, 127.20, 127.52, 127.98, 129.47, 129.76, 132.75, 135.95, 141.01, 144.28 (24 C, Ph), 135.95 (1 C, CH₂=CH), 166.35 (1 C, CONH), 171.00 (1 C, CO₂CH₃) ppm.

IR (KBr): 3450 (s, br) [ν NH], 3020 (s, br) [ν CH Aromat], 2950 (m) [ν CH Aliphatic], 2840 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1730 (s, br) [ν C=O Ester], 1650 (s, br) [C=O Amid I], 1545 (s) [C=O Amid II], 1600 (m) 1560 (m, sh) 1510 (s) [ν C=C Aromat], 1220 (m, br) [ν C-O] cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 264(100) [M-C(C₆H₅)]⁺

C₃₂H₂₉NO₃S (507.65)

ber.:	C 75.71	H 5.76	N 2.76
gef.:	C 75.63	H 5.73	N 2.69

Röntgenstrukturanalyse:

Kristalldaten

Kristallgröße 0.160 x 0.288 x 0.960 mm³ Farblose Nadel

Raumgruppe P 2₁2₁2₁ (orthorhombisch)

Gitterkonstanten a = 9.6979(3) Å

(berechnet aus b = 16.1911(4) Å

25 Reflexen mit c = 17.2068(4) Å

30° < θ < 42° V = 2701.8(3)Å³, z = 4, F(000) = 1072

Temperatur 298 K

Dichte d_{rön} = 1.248 g cm⁻³

Datensammlung

Diffraktometer CAD4 (Enraf-Nonius)

Strahlung Cu-K_α Graphitmonochromator

Scan - Typ ω/2θ

Scan - Breite 0.8+0.14*tan(θ) und 25% links und rechts zur Untergrundbestimmung

Meßbereich 1.5° ≤ θ ≤ 75.0°

0 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 20, 0 ≤ l ≤ 21

Reflexzahl:

gemessen 6254 (mit Friedel Paaren)
 unabhängige 5508 ($R_{\text{sigma}} = 0.0307$)
 beobachtete 5092 ($|F|/\sigma(F) > 4.0$)

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen Lorentz- und Polarisationskorrektur, während der Datensammlung auftretende Intensitätsabfall von ca. 4% anhand der Kontrollreflexe mit einem kubischen Spline angeglichen.

Lösung Programm: SIR-92 (Direkte Methoden)

Verfeinerung Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren)

360 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung:
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0616 \cdot P)^2 + 0.28P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$
 Wasserstoffatome geometrisch eingefügt und reitend isotrop verfeinert, NH-Wasserstoff gefunden und isotrop verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.

Diskrepanzfaktor $wR2 = 0.1055$ ($R1 = 0.0388$ für beobachtete Reflexe, 0.0434 für alle Reflexe)

Fitgüte $S = 1.029$

Flack Parameter $x = 0.02(2)$ (absolute Struktur korrekt)

maximale Änderung
 der Parameter 0.000 * e.s.d

maximale Peakhöhe in
 diff. Fouriersynthese -0.17, 0.19 $e\text{\AA}^{-3}$

Wasserstoffbrücke:

$\text{N9} \cdots \text{H9}$: 0.74 Å; $\text{H9} \cdots \text{O8}$: 2.17 Å; $\angle \text{N9-H9} \cdots \text{O8}$: 146.4°; $\text{N9} \cdots \text{O8}$: 2.814(2) Å;

Symmetrie $x-0.5, 0.5-y, 1-z$

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} a_i \cdot a_j \cdot a_{iaj}$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
S1	0.31173(5)	0.07615(3)	0.44932(3)	0.0486(1)
C1	0.1704(3)	0.3322(1)	0.7713(1)	0.0524(6)
C2	0.1028(2)	0.3573(2)	0.7042(1)	0.0539(7)
C3	0.1485(2)	0.3335(1)	0.6311(1)	0.0462(6)
C4	0.2659(2)	0.2847(1)	0.6240(1)	0.0410(5)
C5	0.3361(2)	0.2613(2)	0.6907(1)	0.0530(6)
C6	0.2884(3)	0.2839(2)	0.7627(1)	0.0579(7)
C7	0.3238(2)	0.2605(1)	0.5467(1)	0.0391(5)
O8	0.4482(1)	0.2484(1)	0.53852(8)	0.0563(5)
N9	0.2344(2)	0.2540(1)	0.48830(8)	0.0385(4)
C10	0.2755(2)	0.2360(1)	0.40948(9)	0.0374(5)

C11	0.2343(2)	0.1491(1)	0.3826(1)	0.0434(5)
C12	0.2408(2)	-0.0264(1)	0.4199(1)	0.0421(5)
C13	0.0827(2)	-0.0253(1)	0.4170(1)	0.0416(5)
C14	0.0053(2)	0.0245(1)	0.4662(1)	0.0490(6)
C15	-0.1371(3)	0.0221(2)	0.4654(2)	0.0611(8)
C16	-0.2056(3)	-0.0309(2)	0.4167(2)	0.0632(8)
C17	-0.1314(2)	-0.0825(2)	0.3697(1)	0.0586(7)
C18	0.0106(2)	-0.0793(1)	0.3694(1)	0.0502(6)
C19	0.3056(2)	-0.0510(1)	0.3421(1)	0.0469(6)
C20	0.2572(3)	-0.0162(1)	0.2730(1)	0.0565(7)
C21	0.3181(4)	-0.0352(2)	0.2026(2)	0.0756(10)
C22	0.4270(4)	-0.0901(2)	0.1994(2)	0.085(1)
C23	0.4744(3)	-0.1254(2)	0.2659(2)	0.080(1)
C24	0.4147(3)	-0.1062(2)	0.3370(2)	0.0621(8)
C25	0.2877(2)	-0.0828(1)	0.4880(1)	0.0463(6)
C26	0.2027(3)	-0.1431(2)	0.5179(2)	0.0741(9)
C27	0.2431(4)	-0.1918(2)	0.5797(2)	0.095(1)
C28	0.3677(4)	-0.1827(2)	0.6134(2)	0.088(1)
C29	0.4538(4)	-0.1234(2)	0.5856(2)	0.087(1)
C30	0.4154(3)	-0.0740(2)	0.5228(2)	0.0703(9)
C31	0.1183(3)	0.3572(2)	0.8482(2)	0.0721(10)
C32	0.1572(4)	0.3297(3)	0.9148(2)	0.093(1)
C33	0.2191(2)	0.2999(1)	0.3530(1)	0.0420(5)
O34	0.1918(2)	0.28619(9)	0.28685(8)	0.0623(5)
O35	0.2083(2)	0.37276(9)	0.38561(9)	0.0717(6)
C36	0.1566(5)	0.4396(2)	0.3371(2)	0.106(2)

anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
S1	0.0554(3)	0.0378(2)	0.0527(2)	-0.0047(2)	-0.0105(2)	0.0032(2)
C1	0.053(1)	0.056(1)	0.049(1)	-0.0005(10)	0.0038(9)	-0.0075(9)
C2	0.047(1)	0.060(1)	0.055(1)	0.0096(10)	0.0053(9)	-0.0055(10)
C3	0.0400(10)	0.052(1)	0.0466(10)	0.0057(8)	-0.0018(8)	0.0011(8)
C4	0.0333(9)	0.0473(9)	0.0426(9)	-0.0020(7)	-0.0018(7)	-0.0046(8)
C5	0.0409(10)	0.067(1)	0.051(1)	0.0124(10)	-0.0058(8)	-0.0075(10)
C6	0.061(1)	0.072(1)	0.0405(10)	0.009(1)	-0.0084(9)	-0.0047(9)
C7	0.0312(8)	0.0427(8)	0.0435(8)	-0.0011(7)	0.0008(7)	-0.0023(7)
O8	0.0296(6)	0.085(1)	0.0541(8)	0.0044(7)	0.0001(6)	-0.0134(8)
N9	0.0286(7)	0.0488(8)	0.0380(8)	-0.0017(6)	0.0031(6)	-0.0020(6)
C10	0.0356(8)	0.0373(8)	0.0393(8)	-0.0030(7)	0.0032(7)	-0.0018(7)
C11	0.052(1)	0.0365(9)	0.0419(9)	-0.0032(8)	-0.0029(8)	0.0023(7)
C12	0.0480(10)	0.0351(8)	0.0432(9)	-0.0028(8)	0.0033(8)	0.0003(7)
C13	0.048(1)	0.0368(9)	0.0398(9)	-0.0007(7)	0.0018(8)	0.0043(7)
C14	0.058(1)	0.0417(9)	0.047(1)	-0.0024(9)	0.0078(9)	-0.0042(8)
C15	0.064(1)	0.055(1)	0.065(1)	0.007(1)	0.024(1)	0.002(1)
C16	0.048(1)	0.069(1)	0.073(1)	-0.003(1)	0.003(1)	0.006(1)
C17	0.056(1)	0.065(1)	0.055(1)	-0.012(1)	-0.0035(10)	-0.002(1)
C18	0.056(1)	0.0469(10)	0.0479(10)	-0.0009(10)	0.0039(9)	-0.0072(9)
C19	0.050(1)	0.0418(9)	0.0488(10)	-0.0074(8)	0.0105(9)	-0.0028(7)
C20	0.071(1)	0.051(1)	0.047(1)	-0.003(1)	0.007(1)	-0.0020(9)
C21	0.100(2)	0.075(2)	0.052(1)	-0.014(2)	0.016(1)	0.000(1)
C22	0.093(2)	0.093(2)	0.070(2)	-0.009(2)	0.036(2)	-0.017(2)
C23	0.066(2)	0.087(2)	0.087(2)	0.007(1)	0.032(1)	-0.012(2)

C24	0.058(1)	0.063(1)	0.066(1)	0.002(1)	0.014(1)	-0.001(1)
C25	0.050(1)	0.0394(9)	0.0489(10)	0.0053(8)	0.0049(8)	0.0041(8)
C26	0.062(1)	0.067(1)	0.093(2)	-0.006(1)	-0.006(1)	0.033(1)
C27	0.078(2)	0.088(2)	0.119(3)	-0.003(2)	0.008(2)	0.059(2)
C28	0.093(2)	0.084(2)	0.088(2)	0.009(2)	-0.009(2)	0.043(2)
C29	0.091(2)	0.066(2)	0.104(2)	-0.001(1)	-0.036(2)	0.029(2)
C30	0.064(1)	0.058(1)	0.089(2)	-0.005(1)	-0.016(1)	0.022(1)
C31	0.083(2)	0.079(2)	0.055(1)	0.007(1)	0.009(1)	-0.012(1)
C32	0.102(2)	0.122(3)	0.054(1)	0.004(2)	0.012(2)	-0.017(2)
C33	0.0443(10)	0.0399(9)	0.0417(9)	-0.0065(7)	0.0034(8)	-0.0024(7)
O34	0.098(1)	0.0475(7)	0.0419(7)	-0.0045(9)	-0.0090(8)	0.0004(6)
O35	0.122(2)	0.0409(7)	0.0521(8)	0.0121(9)	-0.018(1)	-0.0049(6)
C36	0.188(4)	0.048(1)	0.082(2)	0.030(2)	-0.029(2)	-0.001(1)

EndkoordinatenderH-AtomeundisotropeAuslenkungsparameter(\AA^2)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H2	0.02523	0.39086	0.70828	0.071(8)
H3	0.10068	0.35008	0.58695	0.051(6)
H5	0.41625	0.23001	0.68657	0.058(7)
H6	0.33583	0.26653	0.80677	0.070(7)
H9	0.161(3)	0.2507(2)	0.4999(5)	0.055(7)
H10	0.37636	0.23923	0.40741	0.044(6)
H11A	0.26712	0.13925	0.33019	0.052(4)
H11B	0.13472	0.14336	0.38301	0.052(4)
H14	0.05019	0.06019	0.50018	0.062(7)
H15	0.18694	0.05665	0.49823	0.084(9)
H16	0.30143	0.03176	0.41555	0.082(9)
H17	0.17702	0.11993	0.33784	0.077(8)
H18	0.05926	0.11421	0.33639	0.071(8)
H20	0.18308	0.02016	0.27437	0.049(6)
H21	0.28555	0.01088	0.15714	0.086(10)
H22	0.46780	0.10277	0.15194	0.12(1)
H23	0.54727	0.16275	0.26382	0.12(1)
H24	0.44848	0.13069	0.38201	0.064(7)
H26	0.11610	0.15125	0.49599	0.072(8)
H27	0.18296	0.23179	0.59856	0.11(1)
H28	0.39414	0.21626	0.65465	0.10(1)
H29	0.53942	0.11558	0.60877	0.15(2)
H30	0.47660	0.03459	0.50408	0.09(1)
H31	0.04973	0.39730	0.84870	0.082(9)
H32A	0.22554	0.28949	0.91775	0.103(8)
H32B	0.11703	0.34996	0.96000	0.103(8)
H36A	0.15219	0.48954	0.36714	0.134(9)
H36B	0.06612	0.42588	0.31857	0.134(9)
H36C	0.21739	0.44754	0.29373	0.134(9)

8.2.8 Polymerisationen der monomeren Carboxystyrolerivate

8.2.8.1 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure] (60)

1053 mg (4 mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure wurden bei 60°C in 4 ml abs. DMF gelöst und 15 min mit einem Argonstrom durchspült. Nach Zusatz von 13 mg (0.08 mmol) AIBN wurde 36 h bei gleichbleibender Temperatur gerührt und das resultierende Polymer aus Aceton präzipitiert. Die Reinigung erfolgte durch Auflösen in Methanol und erneuter Fällung aus einem Gemisch aus 700 ml Diethylether und 75 ml Dichlormethan.

Ausbeute: 710 mg (67 % d.Th.)

Schmp.: >260°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.86-2.22 (3 H, CH₂CHPh), 2.60-2.99 (2 H, NH-CHCH₂), 4.75 (br, 1 H, NHCHCH₂), 6.46 (br, 2 H, CH₂CHPh), 7.52 (br, 2 H, CH₂CHPh), 8.54 (br, 1 H, NH), 12.50 (br, 2 H, COOH) ppm.

IR (KBr): 3300 (s) [νNH], 3030 (m) [ν CH Aromat], 2925 (m) [ν CH Aliphat], 1700 (s, br) [ν C=O Säure], 1650 (s) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1605 (m) 1560 (m, sh) 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1415 (m) [δ CH₂], 1300 (m, br), [ν C-O], 855 (m) [CH „outofplane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat] cm⁻¹.

GPC in DMF (Standard Polystyrol) M_n > 52000, M_w > 650000 (außerhalb der Eichk.)

(C₁₃H₁₃NO₅)_n (263.25)_n

ber.: C 59.32 H 4.98 N 5.32

gef.: C 55.23 H 4.80 N 4.93

8.2.8.2 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester] (61)

In 5 ml absolutem Dimethylformamid wurden 1165 mg (4 mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester gelöst und die Lösung für 15 Minuten mit Argon gespült. Anschließend wurden 13 mg (80 μmol) AIBN zugesetzt und das Gemenge im verschlossenen Gefäß 24 h lang bei einer Temperatur von 60°C gerührt. Hiernach wurde das gebildete Polymer durch Eintropfen in ein Gemisch aus 300 ml Methanol, 100 ml Ethanol und 10 ml Isopropanol gefällt. Reinigung erfolgte durch Umfällen aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch.

Ausbeute: 880 mg (76 % d.Th.)

Schmp.: 245-260°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.09 -1.93 (br, 3 H, CH₂CHPh), 2.83, 2.95 (br, 2 H, (NH)CHCH₂), 3.58 (br, 6 H, OCH₃), 4.84 (br, 1 H, (NH)CHCH₂), 6.51, 7.54 (br, 4 H, Aromat), 8.75 (br, 1 H, NH) ppm.

IR (KBr): 3029.0 (m) [ν CH Aromat], 2953.8 (m) 2930.4 (m) [ν CH Aliphat], 2852.1 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1740.56 (s, br) [ν C=O Ester], 1646.1 (s, br) [C=O

Amid I], 1536.7 (s) [C=O Amid II], 1610.4 (m) 1569.4 (m, sh) 1500.3 (s) [ν C=C Aromat], 1438.4 (m) [δ CH₂], 1221.9 (s) [ν C-O], 852.7 (m) [CH „outofplane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat]; weitere Banden bei 1416.0 (m), 1344.4 (m), 1296.7 (s, br), 1192.4 (m), 1016.6 (m, sh), 779.9 (m), 568.4 (m, br) cm⁻¹.

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) $M_n = 50000$, $M_w = 150000$, $M_w / M_n = 3.0$
in THF (Standard Polystyrol) $M_n = 10000$, $M_w = 55000$, $M_w / M_n = 5.5$

$(C_{15}H_{17}NO_5)_n$ (291.30) _n	ber.:	C 61.85	H 5.88	N 4.81
	gef.:	C 61.04	H 6.04	N 4.69

8.2.8.3 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure] (62)

825 mg (1.5 mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure wurden in 2 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und die Lösung für 15 Minuten mit Argon durchspült. Nachfolgend wurden 5 mg (30 μ mol) AIBN hinzugegeben und die Lösung im verschlossenen Gefäß 24 h lang bei einer Temperatur von 60°C gerührt. Dann wurde das gebildete Homopolymer durch Eintropfen in ein Gemisch aus 300 ml Methanol, 100 ml Ethanol und 15 ml Tetrahydrofuran gefällt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch Umfällen aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch.

Ausbeute: 720 mg (88 % d.Th.)

Schmp.: 143-155°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 1.14$ -1.89 (br, 3 H, CH₂CH(C₆H₄)), 2.57-2.88 (br, 6 H, (NH)CHCH₂), 3.46-3.60 (br, 12 H, OCH₃), 4.55-4.91 (br, 3 H, (NH)CH-CH₂), 6.38, 7.44 (br, 4 H, Ph), 8.25 - 8.37 (br, 3 H, NH) ppm.

IR (KBr): 3046.5 (m) [ν CH Aromat], 2955.2 (m) 2932.3 (m, sh) [ν CH Aliphat], 2852.1 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1739.1 (s, br) [ν C=O Ester], 1659.6 (s, br) [C=O Amid I], 1530.6 (s) [C=O Amid II], 1530.6 (m, sh) 1502.0 (s) [ν C=C Aromat], 1439.2 (m) [δ CH₂], 1222.1 (s) [ν C-O], 859.4 (m) [CH „outofplane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat]; weitere Banden bei 1413.4 (m), 1290.2 (s, br), 1177.3 (m), 1052.6 (m), 771.0 (m), 563.5 (m, br) cm⁻¹.

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) $M_n = 74000$, $M_w = 300000$, $M_w / M_n = 4.0$

$(C_{25}H_{31}N_3O_{11})_n$ (549.53) _n	ber.:	C 54.64	H 5.69	N 7.65
	gef.:	C 52.62	H 5.48	N 8.17

8.2.8.4 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-phenylalaninmethylester] (63)

In 2 ml absolutem Dimethylformamid wurden 619 mg N-(4-Vinylbenzoyl)-L-phenylalaninmethylester gelöst, die Lösung auf 60°C erwärmt und 15 Minuten lang mit Argon durchspült. Anschließend wurden 7 mg (0.04 mmol) AIBN zugesetzt und das Gemenge 24 h bei gleichbleibender Temperatur gerührt. Die nun hochviskose Lösung wurde mit wenig Dimethylformamid verdünnt und alsdann aus 400 ml Methanol gefällt. Der abfiltrierte und getrocknete Niederschlag wurde durch Umfällen aus Methanol gereinigt.

Ausbeute: 520 mg (84 % d.Th.)

Schmp.: 178-185°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.85-1.90 (3 H, CH₂CH(C₆H₄)), 3.03-3.22 (2 H, (NH)CHCH₂), 3.53 (br, 3 H, OCH₃), 4.67 (br, 1 H, (NH)CHCH₂), 6.08-6.76 (2 H, CHC₆H₄), 6.96-7.32 (5 H, CH₂C₆H₅), 7.34-7.62 (2 H, CHC₆H₄), 8.72 (br, 1 H, NH) ppm.

IR (KBr): 3400 (m) [ν NH], 3030 (s) [ν CH Aromat], 2950 (m) [ν CH Aliphatisch], 1740 (s, br) [ν C=O Ester], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1545 (s) [C=O Amid II], 1615 (m) 1565 (m, sh) 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1220 (m, br) [ν C-O], cm⁻¹.

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 90000, M_w = 220000, M_w/M_n = 2.4

(C ₁₉ H ₁₉ NO ₃) _n (309.36) _n	ber.:	C 73.77	H 6.19	N 4.53
	gef.:	C 72.38	H 6.09	N 4.25

8.2.8.5 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure-co-styrol] (65)

263 mg (1 mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure wurden zusammen mit 104 mg (1 mmol) Styrol in 4 ml Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde 10 min mit Argon durchspült und danach mit 6.6 mg (0.04 mmol) AIBN versetzt. Daraufhin wurde 22 h im geschlossenen Gefäß bei 60°C gerührt. Hiernach wurde das Polymer durch Fällung aus einem Dichlormethan-Diethylether-Gemisch (10:1) als weißes Pulver gewonnen.

Ausbeute: 202 mg (55 % d.Th.)

Schmp.: >220°C (Zers.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ= 1.09-2.03 (br, CH₂CHPh), 2.72, 2.84 (br, (NH)CHCH₂), 4.74 (br, 1 H, (NH)CHCH₂), 6.49 (br, Ph_{meta, para} Styrol u. Ph_{ortho} Carboxystyrol), 7.02 (br, Ph_{ortho} Styrol), 7.53 (br, Ph_{meta} Carboxystyrol), 8.50 (br, NH) ppm.

IR (KBr): 3030 (s) [ν CH Aromat], 2960 (m) [ν CH Aliphatisch], 1700 [ν C=O Säure], 1650 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1600 (m) 1560(m) 1500(s) [ν C=C Aromat], 1435 (m) [δ CH₂], 1220 (s) [ν C-O] cm⁻¹.

(C ₁₃ H ₁₃ NO ₅) ₁ / (C ₈ H ₈) _{0.96} (363.23) _n	gef.:	C 67.40	H 6.33	N 4.26
--	-------	---------	--------	--------

8.2.8.6 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester-co-styrol] (66)

291 mg (1mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester wurden unter Zugabe von 104 mg (1mmol) Styrol in 4 ml Dimethylformamid gelöst. Die klare Lösung wurde 10 min mit Argon durchspült und alsdann mit 6.6 mg (0.04 mmol) AIBN versetzt. Nach 22 h Rühren bei einer Temperatur von 60°C, wurde der Kolbeninhalt in 400 ml Isopropanol überführt, woraus das Copolymer als weißer Niederschlag anfiel.

Ausbeute: 220 mg (56 % d.Th.)

Schmp.: 145-150°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.08-1.98 (br, CH₂CHPh), 2.84, 2.96 (br, (NH)CH-CH₂), 3.60 (br, OCH₃), 4.86 (br, (NH)CHCH₂), 6.53 (br, Ph_{meta}, Ph_{para} Styrol u. Ph_{ortho} Carboxystyrol), 7.03 (br, Ph_{ortho} Styrol), 7.56 (br, Ph_{meta} Carboxystyrol), 8.75 (br, NH) ppm.

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 36000, M_w = 62000, M_w / M_n = 1.7

(C₁₅H₁₇NO₅)₁ / (C₈H₈)_{0.73} (367.33)_n gef.: C 66.13 H 6.16 N 3.66

8.2.8.7 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-α,β-bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure-co-styrol] (67)

550 mg (1mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)-α,β-bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure wurden mit 104 mg (1mmol) Styrol in 4 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und die Lösung für 10 Minuten mit einem Argonstrom durchspült. Nachfolgend wurden 6.6 mg (0.04 mmol) AIBN hinzugegeben und die Lösung im verschlossenen Gefäß 22 h lang bei einer Temperatur von 60°C gerührt. Nun wurde das gebildete Copolymer durch Überführen des Reaktionsgemisches in ein Gemisch aus 100 ml Dichlormethan und 400 ml Diethylether gefällt.

Ausbeute: 323 mg (49 % d.Th.)

Schmp.: 160-165°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.14-1.94 (br, CH₂CHPh), 2.57-2.87 (br, (NH)CH-CH₂), 3.42-3.67 (br, OCH₃), 4.65 (br, (NH)CHCH₂ 2.Generation), 4.78 (br, (NH)CHCH₂ 1.Generation), 6.46 (br, Ph_{meta}, Ph_{para} Styrol u. Ph_{ortho} Carboxystyrol), 7.02 (br, Ph_{ortho} Styrol), 7.51 (br, Ph_{meta} Carboxystyrol), 8.35 (br, NH) ppm.

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 68000, M_w = 163000, M_w / M_n = 2.4

(C₂₅H₃₁N₃O₅)₁ / (C₈H₈)_{1.1} (664.10)_n gef.: C 61.40 H 6.44 N 6.10

8.2.8.8 Poly-[N-(4-vinylbenzoyl)-L-phenylalaninmethylester-co-styrol] (68)

In 4 ml absolutem Dimethylformamid wurden 309 mg (1 mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)-L-phenylalaninmethylester mit 104 mg (1mmol) frisch destilliertes Styrol gelöst und 10 Minuten lang mit Argon durchspült. Anschließend wurden 6.6 mg (0.04 mmol) AIBN zugesetzt und das Gemenge 22 h bei 60°C gerührt. Nachfolgend wurde die viskose Lösung in ein Gemisch aus 50 ml Dichlormethan und 550 ml Diethylether überführt, woraus das Copolymer nach Filtration und Trocknung als weißes Pulver gewonnen werden konnte.

Ausbeute: 219 mg (53 % d.Th.)

Schmp.: 165-175°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.98 - 2.10 (br, CH₂CHPh), 3.15 (br, (NH)CHCH₂), 3.58 (br, OCH₃), 4.69 (br, (NH)CHCH₂), 6.49 (br, Ph_{meta}, Ph_{para} Styrol u. Ph_{ortho} Carboxystyrol), 6.99 (br, Ph_{ortho} Styrol), 7.06 - 7.36 (br, Ph Phenylalanin), 7.52 (br, Ph_{meta} Carboxystyrol), 8.69 (br, NH) ppm.

(C₁₉H₁₉NO₃)₁ / (C₈H₈)_{0.9} (403.10)_n

gef.: C 76.88 H 6.50 N 3.61

8.2.9 Enzymatische Derivatisierungen

8.2.9.1 Hydrolyse des *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester mit PPL

413 mg (1 mmol) *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester wurden in ein Gemisch aus 3 ml Ethanol und 6 ml Boratpuffer pH 7 gelöst. Die Lösung wurde auf pH 7 eingestellt und mit 170 mg PPL (Sigma, 3 U/mg) versetzt. Durch Zugabe einer 0.1 N Natronlauge wurde der pH-Wert konstant bei 7.0 gehalten. Nach 3 h wurde durch Zugabe von 1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 4.5 eingestellt und die Lösung dreimal mit je 25 ml Dichlormethan extrahiert. Durch Überschichten der org. Phase mit Petrolether (40/60) bildeten sich bei -20°C feine farblose Nadeln des Produktes (**69**).

Ausbeute: 274 mg (69% d. Th.)

Schmp.: 73°C

¹H-NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.23 (ps{br}, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.44 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.07 (t, ³J=7.26 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.63, 2.76 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=16.12 Hz, J_{AX}=5.85 Hz, J_{BX}=7.47 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.07 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.59 (s, 3 H, OCH₃), 4.55 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.81 (ps{br}, 1 H, NHCH₂CH₂), 8.10 (d, ³J=7.95 Hz, 1 H, NH, Asp), 12.38 (s{br}, 1 H, COOH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR: (DMSO-d₆, 100.625 MHz): δ=19.24 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.77 (1 C, CH₂CH₂CONH), 27.03 (1 C, NHCH₂CH₂), 29.08, 29.34, 29.36, 29.48, 29.53, 29.63 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 31.55 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CO), 35.65 (1 C, NHCH₂CH₂), 36.48 (1 C, CHCH₂, Asp), 49.10 (1 C, CHCH₂, Asp), 52.08 (1 C, OCH₃), 119.11 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 140.78 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 167.95 (1 C, COHNCH₂CH₂), 171.20 (1 C, COOCH₃), 172.73, 172.84 (2 C, CH₂CH₂CONHCH u. COOH) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 (s) [ν CH Aliphatic], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1735 (s, br) [ν C=O Ester], 1700 (s) [ν C=O Säure], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 1170-1220 (s) [ν C-O], 995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂] cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 398 (3) [M]⁺, 380 (1) [M-H₂O]⁺, 367 (1) [M-CH₃O]⁺, 354 (3) [M-CO₂]⁺, 348 (9) [380-CH₃OH]⁺, 252 (8) [M-Asp(OMe)OH]⁺, 210 (25) [H₂C=C(CH₃)CO-NH(CH₂)₉]⁺, 98 (31) [H₂C=C(CH₃)CONHCH₂]⁺, 69 (100) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₂₀H₃₄N₂O₆ (398.50)

ber.: C 60.28 H 8.60 N 7.03

gef.: C 59.95 H 8.80 N 7.04

8.2.9.2 Hydrolyse des Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester] mit PPL

413 mg (1 mmol) Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester] wurden in einem Gemisch aus 4 ml Ethanol und 6 ml Boratpuffer pH 7 gelöst. Die Lösung wurde auf pH 7 eingestellt und mit 170 mg PPL (Sigma, 3 U/mg) versetzt. Durch Zugabe einer 0.1 N Natronlauge wurde der pH-Wert mittels Autotitrator konstant bei 7.0 gehalten. Nach 24 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 N Salzsäure abgebrochen und die Lösung auf einen pH-Wert von 4.5 eingestellt. Die wässrige Lösung wurde dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert und die organische Phase anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde weitgehend eingeeengt und das Produkt aus Petrolether (40/60) präzipitiert.

Ausbeute: 192 mg

Schmp.: 81-103°C

¹H-NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=0.70-1.10 (br, C(CH₃)CH₂, Hauptkette), 1.23 (br, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.35-1.52 (br, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 2.08 (t, ³J=6.10 Hz, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONHCHCH₂), 2.17 (t, ³J=6.62 Hz, HN(CH₂)₈CH₂CH₂COOH), 2.56-2.83 (AB-Teile zweier überlagerter ABX-Systeme, CHCH₂, Asp), 2.95 (br, NHCH₂CH₂), 3.58, 3.59, 3.61 (OCH₃), 4.54, 4.62 (X-Teile der ABX-Systeme, CHCH₂, Asp), 7.10 (br, NHCH₂CH₂), 8.09 (d, ³J=7.63 Hz, NH, Asp), 8.24 (d, ³J=7.63 Hz, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONHCHCH₂, Asp) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 2920 [ν CH Aliphatisch], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1735 (s, br) [ν C=O Ester], 1705 [ν C=O Säure], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 1170-1220 (s) [ν C-O]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m, sh) cm⁻¹.

8.2.9.3 Veresterung der N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure mit 1-Hexadecanol

192 mg (0.5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure wurden mit 970 mg (4 mmol) 1-Hexadecanol, unter Zugabe von 5 Kugeln Molekularsieb 3 Å und 300 mg Chirazyme[®] (Boehringer), in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Das Gemenge wurde 120 h bei einer Temperatur von 40°C gerührt, wobei das Voranschreiten der Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt wurde. Daran anschließend wurde vom Feststoff abfiltriert und dieser mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit Diethylether und Petrolether (40/60) versetzt, woraufhin das Produkt (**73**) bei 4°C ausfiel.

Ausbeute: 176 mg (58% d. Th.)

Schmp.:	78°C
$^1\text{H-NMR}$:	(CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=0.89$ (t, $^3J=6.10$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$), 1.27-1.33 (br, 38 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ u. $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$), 1.50-1.72 (m, 6 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$ u. $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.97 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.26 (2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.87, 3.05 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}}=17.29$ Hz, $J_{\text{AX}}=4.58$ Hz, $J_{\text{BX}}=5.18$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp), 3.31 (pq, M-Teil eines $\text{A}_2\text{M}_2\text{X}$ -Systems, 2 H, NHCH_2CH_2), 4.10 (t, $^3J=7.13$ Hz, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$), 4.86 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2 , Asp), 5.33, 5.70 (AB-System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.91 (ps{br}, 1 H, NHCH_2CH_2), 6.66 (d, $^3J=7.63$ Hz, 1 H, NH , Asp), 12.45 (s, 1 H, COOH) ppm.
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR:	(CDCl_3 , 100.625 MHz): $\delta= 14.07$ (1 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$), 18.62 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 22.66 (1 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.45 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CONH}$), 25.73 (1 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.74 (1 C, NHCH_2CH_2), 28.51, 28.77, 28.95, 29.02, 29.10, 29.24, 29.34, 29.42, 29.51, 29.64 (18 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ u. $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.91 (1 C, $\text{HN}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 36.37 (1 C, CHCH_2 , Asp), 39.89 (1 C, NHCH_2CH_2), 48.57 (1 C, CHCH_2 , Asp), 65.33 (1 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{CH}_3$), 119.63 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 139.96 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 168.88 (1 C, $\text{COHNCH}_2\text{CH}_2$), 171.43 (1 C, COOCH_2), 172.61 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}$), 173.67 (1 C, COOH) ppm.
IR (KBr):	3320 (s, br) [v NH, sek. Amid], 3080 (m) [v CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$], 2920 [v CH Aliphatic], 2850 (w) [v CH charak. f. OCH_3], 1735 (s, br) [v $\text{C}=\text{O}$ Ester], 1700 (s) [v $\text{C}=\text{O}$ Säure], 1655 (s, br) [$\text{C}=\text{O}$ Amid I], 1535 (s) [$\text{C}=\text{O}$ Amid II], 1610 (m) [v $\text{C}=\text{C}$ Alken], 1435 (m) [δ CH_2], 1370 (m) [δ CH_3], 1170-1220 (s) [v $\text{C}-\text{O}$], 995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. $\text{CH}=\text{CH}_2$]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m, sh), 720 (m) cm^{-1} .
MS (70 eV):	m/z (%) 608 (4) $[\text{M}]^+$, 564 (5) $[\text{M}-\text{CO}_2]^+$, 564 (6) $[\text{M}-\text{COOCH}_3]^+$, 321 (6) $[\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COHN}(\text{CH}_2)_{10}\text{CONCHCH}_2\text{CO}]^+$, 210 (32) $[\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CONH}(\text{CH}_2)_9]^+$, 98 (23) $[\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CONHCH}_2]^+$, 69 (100) $[\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}]^+$.
$\text{C}_{35}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_6$ (608.90)	ber.: C 69.04 H 10.59 N 4.60 gef.: C 69.16 H 10.52 N 4.42

8.2.9.4 Umesterung des *N*-(*N'*-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester mit 1-Hexadecanol

206 mg (0.5 mmol) *N*-(*N'*-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester wurden zusammen mit 970 mg (4 mmol) 1-Hexadecanol, unter Zugabe von 5 Kugeln Molekularsieb 3 Å und 100 mg Novozym[®] 435, in 8 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Das Gemenge wurde 120 h bei einer Temperatur von 40°C gerührt, wobei das Vorschreiten der Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt wurde. Daran anschließend wurde von Feststoffpartikeln abfiltriert und diese mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die organische Phase wurde mit Diethylether und Petrolether (40/60) versetzt, woraufhin das Produkt (**71**) bei 4°C ausfiel.

Ausbeute: 190 mg (61% d. Th.)

Schmp.: 81°C

¹H-NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ=0.92 (t, ³J=6.64 Hz, 3 H, OCH₂CH₂(CH₂)₁₃CH₃), 1.30 (ps{br}, 38 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. OCH₂CH₂(CH₂)₁₃CH₃), 1.57 (q, ³J=7.12 Hz, 2 H, OCH₂CH₂(CH₂)₁₃CH₃), 1.66 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 2.00 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.26 (t, ³J=7.19 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.87, 3.05 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=17.30 Hz, J_{AX}=4.07 Hz, J_{BX}=4.57 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.33 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 4.11 (t, ³J=7.12 Hz, 2 H, OCH₂CH₂(CH₂)₁₃CH₃), 4.90 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.34, 5.69 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 5.81 (ps{br}, 1 H, NHCH₂CH₂), 6.48 (d, ³J=7.63 Hz, 1 H, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR: (CDCl₃, 100.625 MHz): δ = 14.02 (1 C, OCH₂CH₂(CH₂)₁₃CH₃), 18.65 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 22.62 (1 C, OCH₂CH₂(CH₂)₁₂CH₂CH₃), 25.43 (1 C, CH₂CH₂CONH), 25.80 (1 C, OCH₂CH₂(CH₂)₁₂CH₂CH₃), 26.87 (1 C, NHCH₂CH₂), 28.49, 29.07, 29.18, 29.29, 29.34, 29.46, 29.52, 29.62 (18 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. OCH₂CH₂(CH₂)₁₂CH₂CH₃), 31.86 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CO), 36.37 (1 C, CHCH₂, Asp), 39.66 (1 C, NHCH₂CH₂), 48.36 (1 C, CHCH₂, Asp), 52.62 (1 C, OCH₃), 65.19 (1 C, OCH₂CH₂(CH₂)₁₂CH₂CH₃), 118.85 (1 C, H₂C=C), 140.38 (1 C, H₂C=C), 168.35 (1 C, COHNCH₂CH₂), 171.13, 171.28 (2 C, COOCH₃ u. COOCH₂), 172.80 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphatic], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1735 (s, br) [ν C=O Ester], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 1170-1220 (s) [ν C-O], 995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m, sh), 720 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 623 (13) [M+H]⁺, 591 (1) [M-OCH₃]⁺, 564 (6) [M-COOCH₃]⁺, 381 (1) [M-O(CH₂)₁₅CH₃]⁺, 370 (8) [Asp(OCH₃)O(CH₂)₁₅CH₃]⁺, 321 (25) [H₂C=C(CH₃)-COHN(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 210 (14) [H₂C=C(CH₃)CONH(CH₂)₉]⁺, 98 (14) [H₂C=C(CH₃)CONHCH₂]⁺, 69 (70) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₃₆H₆₆N₂O₆ (622.93)

ber.: C 69.41 H 10.67 N 4.50

gef.: C 69.06 H 10.48 N 4.02

8.2.9.5 Umesterung des N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester mit 1-Hexadecanol

291 mg (1 mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäuredimethylester wurden mit 1940 mg (8 mmol) Hexadecanol in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 800 mg Molekularsieb 3 Å und 550 mg Novozym[®] 435 wurde das Gemenge 48 h bei 37°C belassen. Anschließend wurde vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat mit Petrolether (40/60) versetzt. Der resultierende Rohprodukt wurde in wenig Chloroform aufgenommen und mittels einer Kieselgelsäule gereinigt. Als mobile Phase diente ein Petrolether/Essigsäureethylester-Gemisch (1:1). Die Fraktion bei R_f = 0.89 wurde eingengt und mit Petrolether versetzt, woraufhin das Produkt (**72**) als weißer Feststoff anfiel.

Ausbeute: 13 mg (3% d. Th.)

Schmp.: 75°C

¹H-NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ=0.92 (t, ³J=6.61 Hz, 3 H, OCH₂CH₂(CH₂)₁₃CH₃), 1.28 (ps{br}, 24 H, OCH₂CH₂(CH₂)₁₂CH₂CH₃), 1.61 (m, 4 H, OCH₂CH₂(CH₂)₁₂-CH₂CH₃), 2.97, 3.14 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=17.29 Hz, J_{AX}=4.06 Hz, J_{BX}=4.58 Hz, 2 H, NH-CHCH₂, Asp), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 4.11 (t, ³J=6.61 Hz, 2 H, OCH₂CH₂(CH₂)₁₃CH₃), 5.07 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, NHCHCH₂, Asp), 5.37 (d, ³J_{cis}=11.19 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.85 (d, ³J_{trans}=17.29 Hz, 1 H, CH=CH₂), 6.77 (dd, ³J_{trans}=7.29 Hz, ³J_{cis}=11.19 Hz, 1 H, CH=CH₂), 7.21 (d, ³J=7.63 Hz, 1 H, NH), 7.48 (AA'-Teil AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX}=8.14 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 7.79 (XX'-Teil AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX}=8.14 Hz, 2 H, CHC₆H₄) ppm.

¹³C{¹H}-NMR: (CDCl₃, 100.625 MHz): δ=14.07 (1 C, OCH₂(CH₂)₁₄CH₃), 22.67, 25.87, 28.55, 29.22, 29.34, 29.49, 29.56, 29.65, 29.68, 31.43, 31.92 (14 C, OCH₂(CH₂)₁₄CH₃), 36.35 (1 C, NH-CHCH₂, Asp), 48.98 (1 C, NH-CHCH₂, Asp), 52.81 (1 C, OCH₃), 65.35 (1 C, OCH₂(CH₂)₁₄CH₃), 116.10 (1 C, CH₂=CH), 126.36 (2 C, CH₂=CHPh_{ortho}), 127.47 (2 C, CH₂=CHPh_{meta}), 132.74 (1 C, CH₂=CHPh_{para}), 135.95 (1 C, CH₂=CH), 141.10 (1 C, CH₂=CHPh_{ipso}), 166.50 (1 C, CONH), 171.31, 171.38 (2 C, CO₂CH₃ u. CO₂CH₂) ppm.

IR (KBr): 3430 (s, br) [ν NH], 3090 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 3030 (m) [ν CH Aromat], 2950 (s) [ν CH Aliphatic], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH₃], 1735 (s, br) [ν C=O Ester], 1645 (s) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) 1560 (m) 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1435 (s) [δ CH₂], 1220 (m, br) [ν C-O], 995 (m) 920 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂], 860 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat]; weitere Banden bei 1400 (m), 1370 (m), 1300 (s), 1010 (m), 780 (m), 550 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 501 (5) [M]⁺, 442 (7) [M-CO₂CH₃]⁺, 370 (7) [M-H₂C=C(C₆H₄)CO]⁺, 131 (100) [H₂C=C(C₆H₄)CO]⁺, 103 (5) [131-CO]⁺, 77 (3) [C₆H₅]⁺.

C₃₀H₄₇NO₅ (501.71)

8.2.9.6 *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α -(methoxyphenylalanyl)-*L*-asparaginsäure (75)

385 mg (1 mmol) *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure wurden mit 216 mg (1 mmol) Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid in 15 ml einer 0.2 M Pufferlösung aus Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-Hydrochlorid pH 8, die 0.05 M an Calciumacetat ist, gelöst. Alsdann wurden 2 g Ammoniumsulfat in die Lösung gegeben und daran anschließend 1 ml einer 1 N Natriumhydroxid-Lösung, zur Freisetzung der nukleophilen Aminogruppe. Nachdem das Gemenge mit 10 mg Thermolysin (40 E/mg) versetzt worden war, folgte 24-stündiges Rühren bei 37°C. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und mit 5 ml einer 1 N Salzsäurelösung und 15 ml Wasser gewaschen. Das reine Produkt konnte durch Lösen in Aceton und Fällung aus der filtrierten Lösung mittels Wasser gewonnen werden.

Ausbeute: 320 mg (59% d. Th.)

Schmp.: 117°C

α_D^{20} : -8.50° ± 0.05° (c=1 in THF)

¹H-NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz): δ =1.23 (ps{br}, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 1.44 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 1.84 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.07 (t, ³J=6.70 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.41, 2.62 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=16.78 Hz, J_{AX}=5.59 Hz, J_{BX}=8.14 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.93, 3.01 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=13.73 Hz, J_{AX}=5.59 Hz, J_{BX}=8.14 Hz, 2 H, CHCH₂, Phe), 3.08 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 4.45 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, NHCHCH₂, Asp), 4.59 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, NHCHCH₂, Phe), 5.28, 5.61 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.15-7.29 (m, 5 H, Ph), 7.82 (t, ³J=5.08 Hz, 1 H,

NHCH₂CH₂), 7.99, 8.03 (d, ³J= 8.13 Hz, ³J =7.63 Hz, 2 H, NH, Asp u. Phe), 12.23 (s{br}, 1 H, COOH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR: (DMSO-d₆, 100.625 MHz): δ=18.54 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.04 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 26.37 (1 C, NHCH₂CH₂), 28.53, 29.67, 28.75, 28.79, 28.90, 28.97 (7 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 31.18 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 35.10 (1 C, NHCH₂CH₂), 35.88 (1 C, CHCH₂, Asp), 36.51 (1 C, NHCHCH₂, Phe), 49.03 (1 C, NHCHCH₂, Asp), 51.75 (1 C, NHCHCH₂, Phe), 53.53 (1 C, OCH₃), 118.45 (1 C, H₂C=C), 126.48, 128.14, 129.00, 136.85 (6 C, Ph), 140.12 (1 C, CH₂=C), 167.27 (1 C, COHNCH₂CH₂), 170.82 (1 C, NHCHCONH, L-Asp), 171.45 (1 C, COOCH₃, Phe), 172.24 (1 C, COOH, Asp) ppm.

IR (KBr): 3310 (s) [v NH], 3030 (m) [v CH Aromat], 2930 (m) [v CH Aliphat], 1725 (s) [v C=O Ester], 1700 (s, br) [v C=O Säure], 1645 (s) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1605 (m) 1560 (m, s), 1500 (s) [v C=C Aromat], 1415 (m) [δ CH₂], 1300 (m, br) [v C-O], 985 (m) 905 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂], 755 (m) 705 (m) [CH „out of plane“ charak. f. monosubst. Aromat]; weitere Banden bei 1320 (s), 1300 (s), 775 (m), 630 (m, br) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 545 (2) [M]⁺, 527 (2) [M-H₂O]⁺, 367 (3) [M-Phe(OMe)]⁺, 252 (6) [H₂C=C(CH₃)CONH(CH₂)₁₀CO]⁺, 210 (12) [H₂C=C(CH₃)CONH(CH₂)₉]⁺, 179 (14) [Phe(OMe)+H]⁺, 120 (75) [HNCHCH₂Ph+H]⁺, 88 (100) [HNCHCOOCH₃+H]⁺, 98 (17) [H₂C=C(CH₃)CONHCH₂]⁺, 69 (52) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₂₉H₄₃N₃O₇ (545.68)

ber.: C 63.83 H 7.94 N 7.70

gef.: C 63.55 H 8.05 N 7.64

8.2.9.7 Polymeranaloge Peptidierung an Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure]

Die Synthese erfolgte auf die für das Monomer beschriebene Weise, unter Einsatz von 385 mg (1 mmol) Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure] und 432 mg (2 mmol) Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid in 10 ml 0.2 M Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-hydrochlorid-Pufferlösung pH 8, 2.5 g Ammoniumsulfat, 2 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung und 10 mg Thermolysin (40 E/mg). Die Reaktionsdauer betrug 48 h. Die Fällung erfolgte aus einer 0.05 N Salzsäure-Lösung.

Ausbeute: 326 mg

Schmp.: 210°C (Zers.)

¹H-NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ=0.64-1.02 (br, C(CH₃)CH₂, Hauptkette), 1.23 (br, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 1.31-1.39 (br, C(CH₃)CH₂, Hauptkette),

1.41-1.59 (br, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.08 (br, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.41, 2.62 (B-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}}=17.29$ Hz, $J_{\text{BX}}=8.65$ Hz, CHCH_2 , AspPheOCH_3), 2.54, 2.68 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}}=16.27$ Hz, $J_{\text{AX}}=5.60$ Hz, $J_{\text{BX}}=5.08$ Hz, CHCH_2 , Asp(OH)OH u. A-Teil des ABX-Systems CHCH_2 , AspPheOCH_3), 2.90-3.09 (br, NHCH_2CH_2 u. CHCH_2 , AspPheOCH_3), 3.58 (s, AspPheOCH_3), 4.39-4.64 (br, CHCH_2 , Asp u. Phe), 7.02-7.31 (br, NHCH_2CH_2 u. Ph), 7.97-8.10 (br, NH , Asp u. Phe), 12.15-12.70 (br, COOH) ppm.

IR (KBr): 3310 (s) [ν NH], 3035 (m) [ν CH Aromat], 2930 (m) [ν CH Aliphatisch], 1725 (s) [ν C=O Ester], 1700 (s, br) [ν C=O Säure], 1650 (s) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], II], 1605 (m), 1560 (s), 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1415 (m) [δ CH_2], 755 (m), 705 (m) [CH „out of plane“ charak. f. monosubst. Aromat]; weitere Banden bei 1320 (s), 1300 (s), 775 (m) cm^{-1} .

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) $M_n = 335000$, $M_w = 500000$, $M_w / M_n = 1.5$

$(\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6)_{0.7} \cdot (\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7)_{0.3}$ (432.83) _n	ber.:	C 61.05	H 8.22	N 7.44
	gef.:	C 60.82	H 8.38	N 7.60

8.2.9.8 (4-Vinylbenzoyl)- α -(methoxyphenylalanyl)-L-asparaginsäure (76)

In 10 ml einer frisch bereiteten 0.2 M Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-hydrochlorid-Pufferlösung, die 0.05 mol Calciumacetat enthält, wurden 263 mg (1 mmol) N-(Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure und 539 mg (2.5 mmol) L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid gelöst. Hierauf wurden 2 g Ammoniumsulfat zugesetzt, gefolgt von 2.5 ml einer 1 N Natriumhydroxid-Lösung. Anschließend wurden 2 mg Thermolysin (40 E/mg) hinzugegeben und die Lösung 24 h bei 37°C gerührt. Hiernach wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit 5 ml einer 1 N Salzsäurelösung und 15 ml Wasser gewaschen. Die Reinigung des getrockneten Rohproduktes erfolgte durch Lösung in Aceton, Filtration und anschließender Fällung aus dem Filtrat, mittels Wasser. Der gebildete Niederschlag wurde im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 297 mg (70% d. Th.)

Schmp.: 179°C

α_D^{20} : -20.90° \pm 0.05° (c=1 in THF)

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ =2.65, 2.77 (AB-Teil ABX-System, $J_{\text{AB}}=16.78$ Hz, $J_{\text{AX}}=5.08$ Hz, $J_{\text{BX}}=8.65$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp), 2.96, 3.02 (AB-Teil ABX-System, $J_{\text{AB}}=14.24$ Hz, $J_{\text{AX}}=5.60$ Hz, $J_{\text{BX}}=8.64$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Phe), 3.59 (s, 3 H, OCH_3), 4.53 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2 , Asp), 4.83 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH_2 , Phe), 5.38 (d, $^3J_{\text{cis}}=11.70$ Hz, 1 H,

CH=CH₂), 5.96 (d, ³J_{trans}=17.29 Hz, 1 H, CH=CH₂), 6.80 (dd, ³J_{trans}= 17.29 Hz, ³J_{cis} =11.70 Hz, 1 H, CH=CH₂), 7.16 (A₅-System, 5 H, C₆H₅), 7.58 (AA'-Teil AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX} =8.14 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 7.84 (XX'-Teil AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX} =8.14 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 8.18 (d, ³J=7.63, 1 H, NH, Phe), 8.58 (d, ³J=7.63, 1 H, NH, Asp), 12.24 (s{br}, 1 H, COOH) ppm.

¹H-NMR: (Methanol-d₄, 400 MHz): δ=2.78, 2.93 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=16.75 Hz, J_{AX}=6.16 Hz, J_{BX} =7.52 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.02, 3.15 (AB-Teil ABX-System, J_{AB} =13.86 Hz, J_{AX} =5.52 Hz J_{BX} =7.87 Hz, 2 H, CHCH₂, Phe), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 4.70 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH₂, Asp), 4.98 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH, Phe), 5.38 (d, ³J_{cis}=10.59 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.92 (d, ³J_{trans}=17.12 Hz, 1 H, CH=CH₂), 6.81 (dd, ³J_{trans}=17.12 Hz, ³J_{cis}=10.59 Hz, 1 H, CH=CH₂), 7.12 (m, 5 H, C₆H₅), 7.54 (AA'-Teil AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX} =8.32 Hz, 2 H, CHC₆H₄), 7.79 (XX'-Teil AA'XX'-Spinsystem, ³J_{AX} =8.32 Hz, 2 H, CHC₆H₄) ppm.

¹³C{¹H}-NMR: (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ=35.61 (1 C, CHCH₂, Asp), 36.49 (1 C, CHCH₂, Phe) 49.86 (1 C, CHCH₂, Asp), 51.82 (1 C, CHCH₂, Phe), 53.65 (1 C, OCH₃), 116.25 (1 C, CH₂=CH), 125.83, 126.49, 127.86, 128.15, 129.04, 132.99, 136.89, 139.98 (12 C, Ph), 135.90 (1 C, CH₂=CH), 165.89 (1 C, CH₂=CHC₄H₆CONH), 170.82 (1 C, CONH, Asp), 171.61 (1 C, COOCH₃, Phe), 171.71 (1 C, COOH, Asp) ppm.

IR (KBr): 3310 (s) [ν NH], 3030 (m) [ν CH Aromat], 2930 (m) [ν CH Aliphat], 1720 (s) [ν C=O Ester], 1700 (s, br) [ν C=O Säure], 1645 (s) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1605 (m) 1560 (m, sh), 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1415 (m) [δ CH₂], 985 (m) 905 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂], 855 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat] II], 755 (m), 705 (m) [CH „out of plane“ charak. f. monosubst. Aromat]; weitere Banden bei 1320 (s), 1300 (s), 775 (m), 630 (m, br) cm⁻¹

MS (70 eV): m/z (%) 424 (3) [M]⁺, 246 (14) [M-PheOCH₃]⁺, 218 (27) [246-CO]⁺, 179 (5) [PheOCH₃]⁺, 131 (100) [CH₂=CHC₆H₄CO]⁺, 120 (69) [179-CO₂CH₃]⁺, 103 (18) [131-CO]⁺, 77 (12) [C₆H₅]⁺

C₂₃H₂₄N₂O₆ (424.45)

ber.: C 65.09 H 5.70 N 6.60

gef.: C 64.88 H 5.63 N 6.71

8.2.9.9 (4-Vinylbenzoyl)-α-(phenylalanylalanyl)-L-asparaginsäure (78)

144 mg (0.55 mmol) N-(Vinylbenzoyl)-L-asparaginsäure wurden zusammen mit 245 mg (1.10 mmol) L-Phenylalanin-L-alanyl in 10 ml einer frisch bereiteten 0.2 M Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan-hydrochlorid-Pufferlösung gelöst, die 0.05 mol Calciumacetat enthält.

Nach Zusatz von 1 g Ammoniumsulfat wurden 2 mg Thermolysin (40 E/mg) zugegeben und die Lösung 48 h bei 37°C gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde hierauf abfiltriert, mit 3 ml einer 1 N Salzsäurelösung und 10 ml Wasser gewaschen. Der Filterkuchen wurde in Aceton aufgenommen und der verbleibende Rückstand durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde mit Wasser versetzt, worauf das Tripeptid bei 2°C präzipitierte. Die Trocknung erfolgte im Vakuum über Phosphorpentoxid.

Ausbeute: 132 mg (50% d. Th.)

Schmp.: 193°C (Zers.)

α_D^{20} : -71.60° ± 0.05° (c=1 in THF)

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ =1.29 (d, 3 H, CHCH_3 , Ala), 2.59, 2.74 (AB-Teil ABX-Systems, J_{AB} =16.71 Hz, J_{AX} =5.54 Hz, J_{BX} =8.58 Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp), 2.80, 3.03 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB} =13.94 Hz, J_{AX} =4.12 Hz, J_{BX} =9.09 Hz, 2 H, CHCH_2 , Phe), 4.20 (q, 1 H, CHCH_3 , Ala), 4.51 (q, X-Teil ABX-System, 1H, CHCH_2 , Asp), 4.73 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH_2 , Phe), 5.38 (d, $^3J_{\text{cis}}$ =11.10 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.97 (d, $^3J_{\text{trans}}$ =17.73 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.81 (dd, $^3J_{\text{trans}}$ =17.73 Hz, $^3J_{\text{cis}}$ =11.10 Hz, 1 H $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.08, 7.18 (m, 5 H, C_6H_5), 7.58 (AA'-Teil AA'XX'-Spinsystem, $^3J_{AX}$ =8.32 Hz, 2 H, CHC_6H_4), 7.81 (d, 3J =7.99 Hz, 1 H, NH , Ala), 7.83 (XX'-Teil AA'XX'-Spinsystem, $^3J_{AX}$ =8.32 Hz, 2 H, CHC_6H_4), 8.21 (d, 3J =7.23 Hz, 1 H, NH , Phe), 8.61 (d, 3J =7.66 Hz, 1 H, NH , Asp), 12.15 (s{br}, 2 H, COOH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR: (DMSO- d_6 , 100.63 MHz): δ =17.09 (1 C, CHCH_3 , Ala), 35.47 (1 C, CHCH_2 , Asp), 37.28 (1 C, NH-CHCH_2 , L-Phe), 47.51 (1 C, CHCH_3 , L-Ala), 50.16 (1 C, CHCH_2 , Asp), 53.42 (1 C, CHCH_2 , Phe), 116.28 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 125.82, 126.09, 127.81, 127.86, 129.24, 129.24, 132.89, 137.41, 140.00 (12 C, Ph), 135.88 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 165.98 (1 C, $\text{CH}_2=\text{CHC}_4\text{H}_6\text{CONH}$), 170.34, 170.37, 171.83, 173.79 (4 C, $\text{C}=\text{O}$) ppm.

IR (KBr): 3310 (s) [v NH], 3030 (m) [v CH Aromat], 2930 (m) [v CH Aliphat], 1700 (s, br) [v C=O Säure], 1645 (s) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1605 (m) 1560 (m, sh) 1500 (s) [v C=C Aromat], 1415 (m) [δ CH_2], 1300 (m, br) [v C-O], 985 (m) 905 (m) [δ CH charak. f. $\text{CH}=\text{CH}_2$], 855 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat], II], 1605 (m), 1560 (s), 1500 (s) [v C=C Aromat], 755 (m), 705 (m) [CH „out of plane“ charak. f. monosubst. Aromat]; weitere Banden bei 1320 (s), 1300 (s), 775 (m), 630 (m, br) cm^{-1} .

MS (FAB): m/z (%) 504 (32) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 482 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ (481.50)

ber. : C 62.36 H 5.65 N 8.76

gef. : C 62.02 H 5.77 N 8.68

8.2.10 Polymerisation enzymatisch derivatisierter Monomere

8.2.10.1 Poly[N-(4-vinylbenzoyl)- α -(methoxyphenylalanyl)-L-asparaginsäure] (80)

190 mg (0.48 mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)- α -(methoxyphenylalanyl)-L-asparaginsäure wurden in 2 ml DMF gelöst. Nachdem die Lösung 10 min mit einem Argonstrom durchspült worden war, wurden 1.6 mg (0.01 mmol) AIBN zugesetzt und das Gemenge im verschlossenen Kolben für 48 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung tropfenweise in Diethylether überführt, woraus das Polymer als weißes Pulver präzipitierte.

Ausbeute: 150 mg (79% d. Th.)

Schmp.: 185°C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ =1.14-1.89 (br, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4)$), 2.60, 2.73 (br, 2 H, CHCH_2 , Asp), 2.91-3.05 (br, 2 H, CHCH_2 , Phe), 3.60 (br, 3 H, OCH_3), 4.50 (br, 1 H, CHCH_2 , Asp), 4.87 (br, 1 H, NH-CHCH_2 , Phe), 6.43, 7.51 (br, 4 H, C_6H_4 , Aromat), 6.82, 7.05, 7.18 (br, 5 H, C_6H_5 , Aromat), 8.15 (br, 1 H, NH , Phe), 8.62 (br, 1 H, NH , Asp), 12.05 (br, 1 H, COOH) ppm.

IR (KBr): 3310 (s) [ν NH], 3030 (m) [ν CH Aromat], 2930 (m) [ν CH Aliphat], 1730 (s) [ν C=O Ester], 1700 (s, br) [ν C=O Säure], 1645 (s) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1605 (m), 1560 (m, sh), 1500 (s) [ν C=C Aromat], 1415 (m) [δ CH_2], 855 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat] II], 755 (m), 705 (m) [CH „out of plane“ charak. f. monosubst. Aromat]; weitere Banden bei 1320 (s), 1300 (s), 775 (m), 630 (m, br) cm^{-1}

$(\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6)_n$ (424.45) $_n$

ber.: C 65.09 H 5.70 N 6.60

gef.: C 64.88 H 5.63 N 6.71

8.2.10.2 Poly[N-(4-vinylbenzoyl)- α -(phenylalanylalanyl)-L-asparaginsäure] (81)

240 mg (0.5 mmol) N-(4-Vinylbenzoyl)- α -(phenylalanylalanyl)-L-asparaginsäure wurden in 2 ml DMF gelöst. Anschließend wurde die Lösung 10 min mit Argon durchspült und danach mit 1.6 mg (0.01 mmol) AIBN versetzt. Im verschlossenen Kolben wurde das Reaktionsgemisch 48 h bei einer Temperatur von 60°C gerührt. Das Produkt wurde durch Fällung aus THF und anschließender Trocknung im Vakuum gewonnen.

Ausbeute: 85 mg (36% d. Th.)

Schmp.: 195°C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$: (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ =1.12-1.29 (br, 5 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4)$ u. CHCH_3 , Ala), 1.89 (br, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4)$), 2.46, 2.70, 3.01 (br, 4 H, $-\text{CHCH}_2$, Asp, CHCH_2 , Phe), 4.15 (br, 1 H, CHCH_3 , Ala), 4.45 (br, 1 H, CHCH_2 , Asp), 4.69 (br, 1 H, CHCH_2 , Phe), 6.41, 7.40 (br, 4 H, C_6H_4 , Aromat), 6.82, 7.05, 7.18 (br, 5 H,

C₆H₅, Aromat), 7.77 (br, 1 H, NH, Ala), 8.11 (br, 1 H, NH, Phe), 8.42 (br, 1 H, NH, Asp), 11.61 (br, 2 H, COOH) ppm.

IR (KBr): 3300 (s) [ν NH], 3035 (m) [ν CH Aromat], 2920 (m) [ν CH Aliphatic], 1700 (s, br) [ν C=O Säure], 1650 (s) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1600 (m) 1560 (m, sh) 1510 (s) [ν C=C Aromat], 1420 (m) [δ CH₂], 1310 (m, br) [ν C-O], 855 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat], II], 1610 (m), 1560 (s), 1500 (s) [ν C=C Aromat], 760 (m), 710 (m) [CH „out of plane“ charak. f. monosubst. Aromat]; weitere Banden bei 1320 (s), 1300 (s), 780 (m) cm⁻¹.

(C₂₅H₂₇N₃O₇)_n (481.50)_n

ber.: C 62.36 H 5.65 N 8.76

gef.: C 61.67 H 5.43 N 8.59

8.2.11 Aminolyseprodukte

8.2.11.1 *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-diethylamid (82a)*

1.24 g (3 mmol) *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester* wurden in 40 ml einer 70%-igen Lösung aus Ethylamin in Wasser gelöst und 36 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde das Gemenge in Wasser überführt und der entstandene, filtrierte Niederschlag im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet. Das Rohprodukt wurde nun in Methanol gelöst und erneut aus Wasser gefällt. Die Trocknung erfolgte wiederum über Kaliumhydroxid im Vakuum.

Ausbeute: 760 mg (72% d. Th.)

Schmp.: 175°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.96 (ps, 6 H, HNCH₂CH₃), 1.23 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.44 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.07 (t, ³J=6.75 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.33, 2.44 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.46 Hz, J_{AX}=6.10 Hz, J_{BX}=7.23 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.04 (m, 6 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₃), 4.49 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.27, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.65 (t, ³J=5.59 Hz, 1 H, NHCH₂CH₃, β-Position), 7.72 (t, ³J=5.08 Hz, 1 H, NHCH₂CH₃, α-Position), 7.82 (pd, 2 H, NH, Asp u. NHCH₂(CH₂)₉) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 14.52 (2 C, HNCH₂CH₃), 18.56 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.07 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 26.35 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 28.50, 28.73, 28.79, 28.95 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 30.60 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 33.27, 33.37 (2 C, HNCH₂CH₃), 35.21 (1 C, CHCH₂, Asp), 37.75 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 49.80 (1 C, CHCH₂, Asp), 118.41 (1 C, H₂C=C), 140.11 (1 C, H₂C=C), 167.23 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 168.91, 170.51 (2 C, CONHCH₂CH₃), 171.93 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3315 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3085 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphatic], 1660 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1430 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 885 (m) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m, sh), 720 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 438 (19) [M]⁺, 394 (2) [M-NHCH₂CH₃]⁺, 366 (43) [394-CO]⁺, 321 (42) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (41) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 115(100) [H₂NCHCH₂CONHCH₂CH₃]⁺, 69(48) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₂₃H₄₂N₄O₄ (438.61)

ber.: C 62.98 H 9.81 N 12.77

gef.: C 62.97 H 9.48 N 12.55

8.2.11.2 *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-di-*n*-propylamid (82b)

1.24 g (3 mmol) *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester wurden in 40 ml *n*-Propylamin 36 h bei 20°C gerührt. Danach wurde im Vakuum vom überschüssigen Amin abgetrennt und das Gemenge in Ethanol aufgenommen. Nach Ausfällen des Produktes aus Diethylether wurde der Niederschlag filtriert, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.30 g (93% d. Th.)

Schmp.: 170°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.79 (m, 6 H, HNCH₂CH₂CH₃), 1.20 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.37 (m, 8 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. NHCH₂CH₂CH₃), 1.80 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.05 (t, ³J=7.37 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.31, 2.43 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.92 Hz, J_{AX}=6.19 Hz, J_{BX}=7.89 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.95 (m, 4 H, NHCH₂CH₂CH₃), 3.04 (m, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.47 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.24, 5.57 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.61 (t, ³J=5.60 Hz, 1 H, NHCH₂CH₂CH₃, β-Position), 7.69 (t, ³J=5.37 Hz, NHCH₂CH₂CH₃, 1 H, α-Position), 7.80 (m, 2 H, NH, Asp u. NHCH₂(CH₂)₉) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 11.14, 11.27 (2 C, HNCH₂CH₂CH₃), 18.58 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 22.18, 22.23 (2 C, HNCH₂CH₂CH₃), 25.09 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 26.37 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 28.52, 28.70, 28.76, 28.81, 28.88, 28.97 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 35.23 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 35.23 (1 C, CHCH₂, Asp), 37.78 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 38.76, 38.87 (2 C, HNCH₂CH₂CH₃), 49.89 (1 C, CHCH₂, Asp), 118.45 (1 C, H₂C=C), 140.12 (1 C, H₂C=C), 167.28 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 168.09, 170.74 (2 C, CONH(CH₂)₂CH₃), 171.97 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3085 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 (s) [ν CH Aliphath], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1430 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 890 (m) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1010 (m), 720 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 466 (5) [M]⁺, 408 (2) [M-NHCH₂CH₂CH₃]⁺, 380 (11) [408-CO]⁺, 321 (7) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (12) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 129 (100) [H₂NCHCH₂CONHCH₂CH₂CH₃]⁺, 69 (100) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₂₅H₄₆N₄O₄ (466.66)

ber.: C 64.43 H 9.94 N 12.01

gef.: C 63.79 H 9.68 N 11.89

8.2.11.3 *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-diisopropylamid (82c)

1.24 g (3 mmol) *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester wurden in 20 ml (230 mmol) Isopropylamin gelöst und 24 h bei 40°C gerührt. Im Anschluß daran wurde das überschüssige Amin weitgehend im Rotationsverdampfer abgezogen und das verbleibende Rohprodukt mit 200 ml Dichlormethan versetzt. Die resultierende Suspension wurde dreimal mit je 80 ml Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Durch Übersichten der Lösung mit Diethylether konnte das Diamid in Form eines weißen Feststoffes gewonnen werden.

Ausbeute: 1.23 g (88% d. Th.)

Schmp.: 162-163°C (Zers.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.01 (m, 12 H, H₃C-CH(NH)-CH₃), 1.23 (ps{br}, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.38-1.51 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂-CH₂CO), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.10 (t, ³J=6.98 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.29, 2.40 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=14.75 Hz, J_{AX}=6.11 Hz, J_{BX}=8.14 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.07 (pq, 2 H, NHCH₂CH₂), 3.79 (m, 2 H, H₃CCH(NH)-CH₃), 4.47 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.46 (d, ³J=7.78 Hz, 1 H, H₃CCH(NH)CH₃, β-Position), 7.57 (d, ³J=7.44 Hz, 1 H, H₃C-CH(NH)-CH₃, α-Position), 7.78 (d, ³J=8.21 Hz, 1 H, NH, Asp), 7.82 (ps{br}, 1 H, NHCH₂CH₂) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 18.60 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 22.13, 22.24 (4 C, HNCH(CH₃)₂), 25.15 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 26.37 (1 C, HNCH₂CH₂-(CH₂)₈CONH), 28.50, 28.70, 28.76, 28.82, 28.88, 28.98 (6 C, HNCH₂CH₂-(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 35.02 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 35.20 (1 C, CHCH₂, Asp), 38.01 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 40.39, 40.27 (2 C, HNCH(CH₃)₂), 49.89 (1 C, CHCH₂, Asp), 118.46 (1 C, H₂C=C), 140.12 (1 C, H₂C=C), 167.28 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 168.13, 169.86 (2 C, CONHC(CH₃)₂), 171.93 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3280 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3060 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2900 [ν CH Aliphat], 1630 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1460 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 890 (w) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 720 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 466 (7) [M]⁺, 408 (4) [M-(H₃C)₂CHNH]⁺, 380 (20) [408-CO]⁺, 252 (44) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (75) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 58 (36) [HNCH(CH₃)₂]⁺.

C₂₅H₄₆N₄O₄ (466.66)

ber.: C 64.35 H 9.94 N 12.01

gef.: C 65.11 H 10.06 N 11.59

8.2.11.4 *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-butylamid (82d)*

In 15 ml n-Butylamin wurden 1.00 g (2.4 mmol) *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester* gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende gelige Masse wurde in 70 ml Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit je 40 ml 0.1 N HCl und anschließend neutral gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit Natriumsulfat konnte das Produkt durch Zugabe von Diethylether präzipitiert werden.

Ausbeute: 0.98 g (82% d. Th.)

Schmp.: 167°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.94 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₃), 1.21-1.68 (m, 24 H, HNCH₂(CH₂)₈CH₂CO u. HNCH₂(CH₂)₂CH₃), 1.99 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.27 (t, ³J=7.46 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.47, 2.82 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.81 Hz, J_{AX}=3.44 Hz, J_{BX}=6.96 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.25 (m, 4 H, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 3.07 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.66 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.33, 5.68 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 5.85 (ps, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 6.28 (ps, 1 H, NH(CH₂)₃CH₃, β-Position), 7.26 (ps, 1 H, NH(CH₂)₃CH₃, α-Position), 7.47 (d, ³J=6.46 Hz, 1 H, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz): δ = 13.66 (2 C, CH₂CH₂CH₃), 18.68 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 19.99, 20.01 (2 C, HNCH₂CH₂CH₂CH₃), 25.55 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 26.87 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 29.17, 29.27, 29.34, 29.54 (8 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂CH₂CH₃), 31.43 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 36.58 (1 C, CHCH₂, Asp), 37.52 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 39.34, 39.70 (2 C, HNCH₂CH₂CH₂CH₃), 50.14 (1 C, CHCH₂, Asp), 118.95 (1 C, H₂C=C), 140.37 (1 C, H₂C=C), 168.42 (1 C, COHNCH₂CH₂), 170.75, 171.45 (2 C, CONH(CH₂)₃CH₃), 173.64 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3310 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3090 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphatic], 1650 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1620 (m) [ν C=C Alken], 1440 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 895 (s) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1010 (m), 720 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 494 (35) [M]⁺, 422 (13) [M-NH(CH₂)₃CH₃]⁺, 394 (82) [422-CO]⁺, 252 (44) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (75) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₂₇H₅₀N₄O₄ (494.72)

ber.: C 65.55 H 10.19 N 11.33

gef.: C 65.47 H 10.08 N 11.05

8.2.11.5 *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-*di-n*-pentylamid (82e)

1.24 g (3 mmol) *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester wurden in 15 ml *n*-Pentylamin gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Masse wurde in 300 ml Diethylether überführt und getrocknet. Nach Aufnahme in Ethanol wurde erneut aus Diethylether gefällt und im Vakuum von restlichem Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 1.36 g (87% d. Th.)

Schmp.: 160°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.88 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₃), 1.28 (m, 20 H, HNCH₂CH₂-(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. HNCH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.49 (m, 6 H, HNCH₂CH₂-(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. HNCH₂CH₂(CH₂)₂CH₃), 1.62 (pt, 2 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆-CH₂CH₂CO), 1.95 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.23 (t, ³J=7.37 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.45, 2.77 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=14.84 Hz, J_{AX}=3.69 Hz, J_{BX} = 6.97 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.20 (m, 4 H, NHCH₂(CH₂)₃CH₃), 3.29 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.64 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.30, 5.65 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 5.85 (ps, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 6.36 (ps, 1 H, NH(CH₂)₄CH₃, β-Position), 7.26 (ps, 1 H, NH(CH₂)₄CH₃, α-Position), 7.45 (d, ³J=6.74 Hz, 1 H, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz): δ = 13.89 (2 C, CH₂CH₂CH₃), 18.66 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 22.26 (2 C, HNCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 25.53 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 26.86 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 29.03, 29.15, 29.26, 29.52 (10 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂(CH₂)₂CH₂CH₃), 31.45 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 36.56 (1 C, CHCH₂, Asp), 37.54 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 39.63, 39.69 (2 C, HNCH₂(CH₂)₃CH₃), 50.13 (1 C, CHCH₂, Asp), 118.97 (1 C, H₂C=C), 140.34 (1 C, H₂C=C), 168.44 (1 C, COHNCH₂CH₂), 170.77, 171.35 (2 C, CONH(CH₂)₄CH₃), 173.63 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3310 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3090 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphat], 1650 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1620 (m) [ν C=C Alken], 1440 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 895 (s) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (s), 1000 (m), 715 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 523 (4) [M+H]⁺, 409 (8) [M-CONH(CH₂)₄CH₃]⁺, 252 (3) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (37) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 41 (100) [H₂C=C(CH₃)]⁺.

C₂₉H₅₄N₄O₄ (522.77)

ber.: C 66.63 H 10.41 N 10.72

gef.: C 66.69 H 9.78 N 10.69

8.2.11.6 *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-hexylamid (82f)*

13.23 ml (100 mmol) n-Hexylamin wurden zusammen mit 2.06 g (5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester 48 h bei 20°C gerührt. Das pastöse Gemenge wurde dann in 100 ml Chloroform gelöst, zweimal mit je 50 ml 0.1 N HCl und anschließend neutral gewaschen. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wurde dann mit Diethylether versetzt, so daß das Diamid als Feststoff ausfiel.

Ausbeute: 1.99 g (72% d. Th.)

Schmp.: 157°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.85 (t, ³J=6.39 Hz, 6 H, CH₂CH₂CH₃), 1.17-1.51 (m, 32 H, HNCH₂(CH₂)₈CH₂CO u. HNCH₂(CH₂)₄CH₃), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.08 (t, ³J=7.09 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.32, 2.44 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.75 Hz, J_{AX}= 6.10 Hz, J_{BX}= 7.63 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.00 (m, 4 H, NHCH₂(CH₂)₄CH₃), 3.08 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.49 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.60 (t, ³J=5.59 Hz, 1 H, NH(CH₂)₅CH₃, β-Position), 7.68 (t, ³J=5.08 Hz, 1 H, NH(CH₂)₅CH₃, α-Position), 7.81 (pd, 2 H, NH, Asp u. NHCH₂(CH₂)₉) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 14.46 (2 C, CH₂CH₂CH₃), 19.25 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 22.63 (2 C, HNCH₂(CH₂)₃CH₂CH₃), 25.78 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 26.51, 26.66 (2 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₃CH₃), 27.05 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 29.22, 29.37, 29.45, 29.50, 29.57, 29.65 (10 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₃), 31.43 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 35.90 (1 C, CHCH₂, Asp), 38.42 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 39.15, 39.42 (2 C, HNCH₂(CH₂)₄CH₃), 50.51 (1 C, CHCH₂, Asp), 119.08 (1 C, H₂C=C), 140.79 (1 C, H₂C=C), 168.42 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 169.66, 171.30 (2 C, CONH(CH₂)₅CH₃), 172.57 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphatic], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 890 (m) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m, sh), 720 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 550 (16) [M]⁺, 450 (8) [M-NH(CH₂)₅CH₃]⁺, 422 (46) [450-CO]⁺, 252 (55) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (81) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₃₁H₅₈N₄O₄ (550.82)

ber.: C 67.60 H 10.61 N 10.17

gef.: C 67.13 H 10.46 N 10.07

8.2.11.7 *N*-(*N'*-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-di-*n*-heptylamid (82g)

Die Synthese erfolgte analog der Synthese des *N*-(*N'*-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-di-*n*-hexylamids (8.2.11.6), wobei 2.06 g (5 mmol) Diester und 25 ml (170 mmol) *n*-Heptylamin eingesetzt wurden.

Ausbeute: 1.88 g (65% d. Th.)

Schmp.: 163°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.85 (t, ³J=6.36 Hz, 6 H, CH₂CH₂CH₃), 1.15-1.51 (m, 36 H, HNCH₂(CH₂)₈CH₂CO u. HNCH₂(CH₂)₅CH₃), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.07 (t, ³J=7.38 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.32, 2.44 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.24 Hz, J_{AX}= 6.10 Hz, J_{BX}= 7.63 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.00 (m, 4 H, NHCH₂(CH₂)₅CH₃), 3.08 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.49 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.60 (ps, 1 H, NH(CH₂)₆CH₃, β-Position), 7.68 (ps, 1 H, NH(CH₂)₆CH₃, α-Position), 7.81 (pd, 2 H, NH, Asp u. NHCH₂(CH₂)₉) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 14.60 (2 C, CH₂CH₂CH₃), 19.33 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 22.59 (2 C, HNCH₂(CH₂)₄CH₂CH₃), 25.63 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 26.39, 26.51 (2 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₄CH₃), 27.25 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 29.13, 29.26, 29.35, 29.43, 29.49, 29.55, 29.61 (12 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂(CH₂)₃CH₂CH₃), 31.60 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 36.01 (1 C, CHCH₂, Asp), 38.61 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 39.07, 39.31 (2 C, HNCH₂(CH₂)₅CH₃), 50.49 (1 C, CHCH₂, Asp), 118.98 (1 C, H₂C=C), 140.71 (1 C, H₂C=C), 168.57 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 169.68, 171.21 (2 C, CONH(CH₂)₆CH₃), 172.49 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphatic], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 1170-1220 (s) [ν C-O], 895 (s) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1015 (m, sh), 720 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 578 (7) [M]⁺, 464 (4) [M-NH(CH₂)₆CH₃]⁺, 436 (27) [464-CO]⁺, 252 (34) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (70) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₃₃H₆₂N₄O₄ (578.88)

ber.: C 68.51 H 10.73 N 9.69

gef.: C 68.22 H 10.68 N 9.72

8.2.11.8 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-octylamid (82h)

2.06 g (5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester wurden mit 40 ml (395 mmol) n-Octylamin bei 50°C 5 h gerührt, wobei sich ein Gel gebildet hatte. Das Gel wurde mit 50 ml Chloroform versetzt und die resultierende Lösung dann in Diethylether überführt, wobei das Rohprodukt als voluminöser Niederschlag anfiel. Der Niederschlag wurde im Vakuum getrocknet und nachfolgend in 100 ml Chloroform aufgenommen. Die Lösung wurde dann zweimal mit je 40 ml 0.1 N HCl gewaschen, mit Wasser neutral gewaschen und zum Schluß über Natriumsulfat getrocknet. Das Diamid konnte mittels Diethylether aus der Lösung gefällt werden.

Ausbeute: 2.17 g (72% d. Th.)

Schmp.: 162°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.91 (t, ³J=6.32 Hz, 6 H, CH₂CH₂CH₃), 1.22-1.61 (m, 40 H, HNCH₂(CH₂)₈CH₂CO u. HNCH₂(CH₂)₆CH₃), 1.99 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.26 (t, ³J=7.39 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.47, 2.81 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=14.81 Hz, J_{AX}=3.54 Hz, J_{BX}=7.87 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.23 (m, 4 H, NHCH₂(CH₂)₆CH₃), 3.33 (pq, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.67 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.33, 5.68 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 5.85 (ps, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 6.32 (ps, 1 H, NH(CH₂)₇CH₃, β-Position), 7.28 (ps, 1 H, NH(CH₂)₇CH₃, α-Position), 7.47 (d, ³J=6.60, 1 H, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz): δ = 14.19 (2 C, CH₂CH₂CH₃), 18.84 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 22.76 (2 C, HNCH₂(CH₂)₅CH₂CH₃), 25.71 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 27.05 (3 C, HNCH₂CH₂), 29.33, 29.37, 29.45, 29.54, 29.71 (14 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂(CH₂)₄CH₂CH₃), 31.93 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 36.74 (1 C, CHCH₂, Asp), 37.69 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 39.85, 39.92 (2 C, HNCH₂(CH₂)₆CH₃), 50.28 (1 C, CHCH₂, Asp), 119.10 (1 C, H₂C=C), 140.54 (1 C, H₂C=C), 168.56 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 170.91, 171.55 (2 C, CONH(CH₂)₇CH₃), 173.75 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphatic], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 885 (s) [δ CH charak. f. CH=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 606 (10) [M]⁺, 478 (3) [M-NH(CH₂)₇CH₃]⁺, 450 (37) [478-CO]⁺, 252 (24) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 44 (100) [H₂C=C(CH₃)]⁺.

C₃₅H₆₆N₄O₄ (606.93)

ber.: C 69.26 H 10.96 N 9.23

gef.: C 69.34 H 10.76 N 9.19

8.2.11.9 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-nonylamid (82i)

Die Synthese erfolgte analog der Synthese des N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-octylamid (8.2.11.8), wobei 1.24 g (3 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester und 25 ml (222 mmol) n-Nonylamin eingesetzt wurden.

Ausbeute: 1.80 g (95% d. Th.)

Schmp.: 164°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.91$ (t, $^3J=6.26$ Hz, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21-1.67 (m, 44 H, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CO}$ u. $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.99 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.26 (t, $^3J=7.30$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.47, 2.81 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}}=14.77$ Hz, $J_{\text{AX}}=2.81$ Hz, $J_{\text{BX}}=6.87$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp), 3.23 (m, 4 H, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 3.33 (pq, M-Teil eines $\text{A}_2\text{M}_2\text{X}$ -Systems, 2 H, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 4.66 (m, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2 , Asp), 5.33, 5.68 (AB-System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.85 (ps, 1 H, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 6.28 (ps, 1 H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$, β -Position), 7.26 (ps, 1 H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$, α -Position), 7.46 (d, $^3J=6.30$, 1 H, NH , Asp) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 100.63 MHz): $\delta = 14.03$ (2 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 18.67 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 22.61 (2 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_3$), 25.54 (1 C, $\text{HN}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 26.87 (3 C, HNCH_2CH_2), 29.18, 29.38, 29.46 (16 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ u. $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.82 (1 C, $\text{HN}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 36.58 (1 C, CHCH_2 , Asp), 37.52 (1 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CONH}$), 39.69 (2 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 50.10 (1 C, CHCH_2 , Asp), 118.93 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 140.38 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 168.40 (1 C, $\text{COHN}(\text{CH}_2)_{10}$), 170.72, 171.41 (2 C, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$), 173.59 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}$) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$], 2920 [ν CH Aliphatic], 1665 (s, br) [$\text{C}=\text{O}$ Amid I], 1540 (s) [$\text{C}=\text{O}$ Amid II], 1610 (m) [ν $\text{C}=\text{C}$ Alken], 1435 (m) [δ CH_2], 1370 (m) [δ CH_3], 890 (m) [δ CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 720 (m) cm^{-1} .

MS (70 eV): m/z (%) 634 (14) $[\text{M}]^+$, 491 (7) $[\text{M}-\text{NH}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3]^+$, 464 (74) $[491-\text{CO}+\text{H}]^+$, 321 (39) $[\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COHN}(\text{CH}_2)_{10}\text{CONCHCH}_2\text{CO}]^+$, 69 (82) $[\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}]^+$, 44 (100) $[\text{C}_3\text{H}_8]^+$.

$\text{C}_{37}\text{H}_{70}\text{N}_4\text{O}_4$ (634.98)

ber.: C 69.99 H 11.11 N 8.82

gef.: C 70.08 H 10.95 N 8.74

8.2.11.10 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-n-decylamid (82j)

1.24 g (3 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester wurden in 50 ml (404 mmol) n-Decylamin gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende Gemenge wurde hiernach unter kräftigem Rühren in 400 ml wässrige Methanollösung (50 Vol-%) überführt. Der innerhalb von 10 h bei 4°C entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und hierauf aus 60%-igem Ethanol umkristallisiert. Abschließend wurde der daraus resultierende Niederschlag getrocknet, in Ethanol aufgenommen und aus Aceton gefällt.

Ausbeute: 1.50 g (75% d. Th.)

Schmp.: 163°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.88 (t, ³J=6.12 Hz, 6 H, CH₂CH₂CH₃), 1.21-1.67 (m, 48 H, HNCH₂(CH₂)₈CH₂CO u. HNCH₂(CH₂)₈CH₃), 1.96 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.24 (t, ³J=7.28 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.44, 2.80 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.61 Hz, J_{AX}=2.93 Hz, J_{BX}=6.79 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.19-3.36 (m, 6 H, NHCH₂(CH₂)₈CH₃ u. NHCH₂(CH₂)₉), 4.63 (m, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.30, 5.65 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 5.79 (ps, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 6.18 (ps, 1 H, NH(CH₂)₉CH₃, β-Position), 7.23 (ps, 1 H, NH(CH₂)₉CH₃, α-Position), 7.41 (d, ³J=6.04, 1 H, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz): δ = 14.04 (2 C, CH₂CH₂CH₃), 18.68 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 22.64 (2 C, HNCH₂(CH₂)₇CH₂CH₃), 25.55 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 26.87 (3 C, HNCH₂CH₂), 29.18, 29.27, 29.39, 29.52 (18 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₃), 31.86 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 36.59 (1 C, CHCH₂, Asp), 37.53 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 39.69, 39.77 (2 C, HNCH₂(CH₂)₈CH₃), 50.11 (1 C, CHCH₂, Asp), 118.91 (1 C, H₂C=C), 140.40 (1 C, H₂C=C), 168.40 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 170.70, 171.45 (2 C, CONH(CH₂)₉CH₃), 173.60 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphatic], 1665 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 890 (m) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 720 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 662 (4) [M]⁺, 478 (9) [M-CONH(CH₂)₉CH₃+H]⁺, 252 (15) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (39) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 44 (100) [C₃H₈]⁺.

C₃₉H₇₄N₄O₄ (663.04)

ber.: C 70.65 H 11.25 N 8.45

gef.: C 70.66 H 11.04 N 8.35

8.2.11.11 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-(N',N'-dimethyl-1,3-diaminopropylamid) (88)

2.06 g (5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester wurden in 70 ml N,N-Dimethyl-1,3-diaminopropylamin gelöst und 48 h bei 20°C gerührt. Hiernach wurde überschüssiges Amin im Vakuum weitgehend abgezogen und der verbleibende Rückstand in 100 ml Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wurde durch Waschen mit Wasser von nicht umgesetzten Amin befreit und folgend über Natriumsulfat getrocknet. Durch Übersichten der Chloroformlösung mit Diethylether wurde das Produkt aus der Lösung gefällt.

Ausbeute: 2.10 g (76% d. Th.)

Schmp.: 145°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.24 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.46 (m, 8 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. HNCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.09 (ps, 14 H, CH₂CH₂CONH u. N(CH₃)₂), 2.16 (pt, 4 H, CH₂N(CH₃)₂), 2.33, 2.46 (AB-Teile eines ABX-Systems, J_{AB}=14.75 Hz, J_{AX}=6.10 Hz, J_{BX}=8.14 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.05 (m, 6 H, NHCH₂), 4.49 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.27, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.67 (t, ³J=5.60 Hz, 1 H, NH(CH₂)₃N(CH₃)₂, β-Position), 7.72 (t, ³J=5.60 Hz, 1 H, NH(CH₂)₃N(CH₃)₂, α-Position), 7.81 (t, ³J = 7.10 Hz, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 7.84 (d, ³J=8.64 Hz, 1 H, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz): δ = 18.84 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.67 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 25.91, 26.33, 26.67, 27.04 (4 C, HNCH₂CH₂CH₂N u. HNCH₂CH₂CH₂(CH₂)₇CO), 29.35, 29.44, 29.51, 29.70 (5 C, HNCH₂CH₂CH₂(CH₂)₅CH₂CH₂CONH), 36.99, 37.46, 38.95, 39.23, 39.85 (5 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH, CHCH₂ Asp, HNCH₂), 45.53, 45.61 (4 C, CH₂N(CH₃)₂), 50.16 (1 C, CHCH₂), 58.11, 58.37 (2 C, CH₂N(CH₃)₂), 119.09 (1 C, H₂C=C), 140.52 (1 C, H₂C=C), 168.58 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 170.87, 171.32 (2 C, CONH(CH₂)₃N(CH₃)₂), 173.42 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3290 (s, br) [ν NH], 3070 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2900 [ν CH Aliphat], 1630 (s, br) [C=O Amid I], 1520 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1450 (m) [δ CH₂], 1380 (s) [δ CH₃], 900 (m) [δ CH charak. f. C=CH₂] cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 552 (5) [M]⁺, 537 (6) [M-CH₃]⁺, 494 (6) [M-H₂CN(CH₃)₂]⁺, 451 (4) [M-NH(CH₂)₃N(CH₃)₂]⁺, 423 (15) [451-CO]⁺, 252 (3) [H₂C=C(CH₃)COHN-(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (26) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 58 (100) [(CH₃)₂N]⁺, 44 (74) [C₃H₈]⁺.

C₂₉H₅₆N₆O₄ (552.80)

ber.: C 63.01 H 10.21 N 15.20

gef.: C 62.49 H 10.05 N 14.92

8.2.11.12 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-capronitrilamid (83)

1.00 g (2.4 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester wurden in 6 ml (49 mmol) 6-Aminocapronitril gelöst und bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin nach 5 h die Lösung ein geliges Erscheinungsbild aufwies. Das Gemenge wurde weitere 25 h bei Raumtemperatur belassen. Die Masse wurde hiernach in 100 ml Dichlormethan gelöst, zweimal mit je 50 ml 0.1 N HCl und dreimal mit je 70 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wurde diese mit Diethylether überschichtet und bei 4°C belassen. Der resultierend Niederschlag wurde filtriert, der Filterkuchen mehrfach mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.75 g (73% d. Th.)

Schmp.: 151°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.17-1.58 (m, 28 H, HNCH₂(CH₂)₈CH₂CO u. HNCH₂(CH₂)₃CH₂CN), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.08 (t, ³J=7.34 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.34, 2.49 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=4.78 Hz, J_{BX}=7.81 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.41-2.48 (m, 4 H, CH₂CN u. ein AB-Teil), 3.01 (m, 4 H, NHCH₂(CH₂)₄CN), 3.08 (pq, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.49 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.27, 5.61 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.67 (t, ³J=5.73 Hz, 1 H, NH(CH₂)₅CN, β-Position), 7.72 (t, ³J=5.56 Hz, 1 H, NH(CH₂)₅CN, α-Position), 7.82 (m, 2 H, NH, Asp u. NHCH₂(CH₂)₉) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 16.69 (2 C, CH₂CH₂CN), 19.24 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.03, 25.08, 25.76, 25.90, 26.05, 29.22, 29.36, 29.44, 29.50, 29.56, 29.65 (11 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CN), 27.05 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 28.74, 28.84 (2 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₃CN), 31.52 (1 C, HN(CH₂)₉CH₂CONH), 35.89 (1 C, CHCH₂, Asp), 38.41 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 38.75 (2 C, HNCH₂(CH₂)₄CN), 50.51 (1 C, CHCH₂), 119.09 (1 C, H₂C=C), 121.13 (2 C, CN), 140.79 (1 C, H₂C=C), 167.93 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 169.76, 171.40 (2 C, CONH(CH₂)₅CN), 172.61 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphatic], 2220 (w) [ν C≡N], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃], 885 (s) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1300 (s), 720 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 572 (4) [M]⁺, 460 (5) [M-NH(CH₂)₅CN]⁺, 252 (55) [H₂C=C(CH₃)-HNCO(CH₂)₁₀CO]⁺, 113 (23) [H₃N(CH₂)₅CN]⁺, 69 (100) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₃₁H₅₂N₆O₄ (572.79)

ber.: C 65.00 H 9.15 N 14.67

gef.: C 64.94 H 9.26 N 14.50

8.2.11.13 *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-bis-(2-methoxyethyl)-amid (84)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift des *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-di-capronitrilamid (8.2.11.12) durchgeführt. Hierbei kamen 20 ml (0.31 mol) 2-Methoxyethylamin und 1.00 g (2.4 mmol) *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester zum Einsatz.

Ausbeute: 910 mg (76% d. Th.)

Schmp.: 142°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.23 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.46 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.08 (t, ³J=7.28 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.35, 2.49 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.90 Hz, J_{BX}=7.85 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.08 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 3.18 (m, 4 H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.22, 3.26 (s, 6 H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.30 (m, 4 H, NHCH₂CH₂OCH₃), 4.52 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.27, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.65 (t, ³J=5.59 Hz, 1 H, NH(CH₂)₂OCH₃, β-Position), 7.78-7.87 (m, 3 H, NH(CH₂)₂OCH₃, α-Position, NH (Asp) u. NHCH₂(CH₂)₉) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 19.25 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.75 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 27.03 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 29.19, 29.35, 29.42, 29.48, 29.55, 29.64 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 31.59 (1 C, HN(CH₂)₉CH₂CONH), 35.87 (1 C, CHCH₂, Asp), 38.26 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 39.00, 39.06 (2 C, HNCH₂CH₂OCH₃), 50.35 (1 C, CHCH₂), 58.47, 58.52 (2 C, HNCH₂CH₂OCH₃), 71.03, 71.21 (2 C, HNCH₂CH₂OCH₃), 119.10 (1 C, H₂C=C), 140.79 (1 C, H₂C=C), 167.94 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 169.97, 171.63 (2 C, CONH(CH₂)₂OCH₃), 172.69 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3300 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3090 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2910, 2840 [ν CH Aliphatic], 1630 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1440 (m) [δ CH₂], 885(m) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m, sh), 700 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 498 (6) [M]⁺, 424 (19) [M-NH(CH₂)₂OCH₃]⁺, 396 (39) [424-CO]⁺, 321 (66) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (56) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 76 (46) [H₃N(CH₂)₂OCH₃]⁺, 69 (100) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 55 (14) [CH₂=CHCO]⁺, 44 (74) [C₂H₆N]⁺.

C₂₅H₄₆N₄O₆ (498.66)

ber.: C 60.22 H 9.30 N 11.23

gef.: C 60.33 H 9.47 N 11.52

8.2.11.14 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-methoxypropyl)-amid (85)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift des N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-capronitrilamid (8.2.11.12) durchgeführt. Es kamen 15 ml (193 mmol) 3-Methoxypropylamin und 1.24 g (3 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester zum Einsatz.

Ausbeute: 1.00 g (63% d. Th.)

Schmp.: 146°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.28 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.53 (m, 2 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.62 (m, 2 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.74 (m, 4 H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 1.95 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.23 (t, ³J=7.47 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.46, 2.80 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=15.03 Hz, J_{AX}=4.16 Hz, J_{BX}=6.54 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.26-3.35 (m, 12 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 3.41, 3.44 (t, ³J=5.98 Hz, 4 H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 4.68 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.29, 5.65 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 5.95 (ps, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 6.74 (ps, 1 H, NH(CH₂)₃OCH₃, β-Position), 7.32 (t, ³J=5.09 Hz, 1 H, NH(CH₂)₃OCH₃, α-Position), 7.46 (d, ³J=7.31 Hz, 1 H, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 18.59 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.43 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 26.80 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₉CONH), 28.99, 29.10, 29.20, 29.27, 29.44 (8 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂CH₂OCH₃), 31.59 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 36.45 (1 C, CHCH₂, Asp), 37.43, 37.57 (2 C, HNCH₂CH₂CH₂OCH₃), 39.61 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 49.97 (1 C, CHCH₂), 58.57 (2 C, HNCH₂CH₂CH₂OCH₃), 70.74, 70.96 (2 C, HNCH₂CH₂CH₂OCH₃), 118.87 (1 C, H₂C=C), 140.26 (1 C, H₂C=C), 168.36 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 170.75, 171.07 (2 C, CONH(CH₂)₃-OCH₃), 173.33 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3300 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2900, 2840 [ν CH Aliphatic], 1630 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1610 (w) [ν C=C Alken], 1440 (m) [δ CH₂], 1110 (s) [ν C-O], 900 (m) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1015 (m), 700 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 526 (8) [M]⁺, 438 (3) [M-NH(CH₂)₃OCH₃]⁺, 410 (29) [438-CO]⁺, 321 (37) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (33) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 90 (100) [H₃N(CH₂)₃OCH₃]⁺, 69 (64) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 55 (9) [CH₂=CHCO]⁺, 44 (52) [C₂H₆N]⁺.

C₂₇H₅₀N₄O₆ (526.72)

ber.: C 61.56 H 9.57 N 10.64

gef.: C 61.36 H 9.33 N 10.56

8.2.11.15 *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-ethoxypropyl)-amid (86)*

Die Synthese erfolgte analog der Vorschrift 8.2.11.12. Es wurden 25 ml (282 mmol) 3-Ethoxypropylamin und 1.24 g (3 mmol) *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester* eingesetzt.

Ausbeute: 1.30 g (80% d. Th.)

Schmp.: 139°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=1.20$ (2 t, $^3J=7.00$ Hz, 6 H, $\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (ps, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.55 (m, 2 H, $\text{HN}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.64 (m, 2 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.78 (m, 4 H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.97 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.24 (t, $^3J=7.42$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.46, 2.80 (AB-Teil ABX-System, $J_{\text{AB}}=15.13$ Hz, $J_{\text{AX}}=3.83$ Hz, $J_{\text{BX}}=6.70$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp), 3.27-3.37 (m, 6 H, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_9$ u. $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.46-3.52 (m, 8 H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.68 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH_2 , Asp), 5.31, 5.67 (AB-System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.89 (ps, 1 H, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 6.64 (t, $^3J=4.71$ Hz, 1 H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, β -Position), 7.29 (m, 1 H, $\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$, α -Position), 7.42 (d, $^3J=7.13$ Hz, 1 H, NH Asp) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (CDCl_3 , 100.63 MHz): $\delta = 15.09, 15.13$ (2 C, $\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 18.64 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 25.47 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 26.84 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CONH}$), 29.01, 29.14, 29.24, 29.31, 29.50 (8 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ u. $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 31.72 (1 C, $\text{HN}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 36.55 (1 C, CHCH_2 , Asp), 37.44, 38.02 (2 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 39.65 (1 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CONH}$), 49.96 (1 C, CHCH_2), 66.24, 66.31 (2 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 68.37, 69.03 (2 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 118.87 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 140.34 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 168.36 (1 C, $\text{COHN}(\text{CH}_2)_{10}$), 170.71, 171.11 (2 C, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 173.35 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}$) ppm.

IR (KBr): 3300 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3100 (m) [ν CH C=CH₂], 2920 [ν CH Aliphat], 1640 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1610 (w) [ν C=C Alken], 1440 (m) [δ CH₂], 1090-1120 (s, br) [ν C-O], 885 (s) [δ CH C=CH₂] cm^{-1} .

MS (70 eV): m/z (%) 554 (3) [M]⁺, 525 (5) [M-CH₂CH₃]⁺, 452 (3) [M-NH(CH₂)₃OCH₂CH₃]⁺, 424 (30) [452-CO]⁺, 321 (51) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (44) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 104 (100) [H₃N(CH₂)₃OCH₂CH₃]⁺, 69 (87) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 55 (16) [CH₂=CHCO]⁺, 44 (75) [C₂H₆N]⁺.

C₂₉H₅₄N₄O₆ (554.77)

ber.: C 62.79 H 9.81 N 10.10

gef.: C 62.91 H 9.91 N 10.04

8.2.11.16 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-4-(methylbenzyl)-amid (97)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift des N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-capronitrilamid (8.2.11.12) durchgeführt. Hierbei kamen 15 ml (0.31 mol) 4-Methylbenzylamin und 1.00 g (2.4 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester zum Einsatz.

Ausbeute: 500 mg (35% d. Th.)

Schmp.: 177°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.22 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.44 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.08 (t, ³J=7.42 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.26 (s, 6 H, C₆H₄CH₃), 2.42, 2.59 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.73 Hz, J_{AX}=6.43 Hz, J_{BX}=7.75 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.08 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.20 (m, 4 H, NHCH₂C₆H₄CH₃), 4.63 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.27, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.10 (m, 8 H, C₆H₄), 7.78 (t, ³J=7.14 Hz, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 7.90 (d, ³J=7.34 Hz 1 H, NH, Asp), 8.15 (t, ³J=7.14 Hz, 1 H, NHCH₂C₆H₄CH₃, β-Position), 8.22 (t, ³J=7.14 Hz, 1 H, NHCH₂C₆H₄CH₃, α-Position) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 18.57 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 20.54 (2 C, C₆H₄CH₃), 25.05 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 26.36 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 28.57, 28.68, 28.81, 28.90, 28.97 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 35.22 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 37.52 (1 C, CHCH₂, Asp), 39.62 (1C, HNCH₂(CH₂)₉), 41.76 (2 C, HNCH₂C₆H₄CH₃), 49.86 (1 C, CHCH₂), 118.42 (1 C, H₂C=C), 126.85, 127.06, 128.59, 128.63, 135.50, 136.24 (12 C, C₆H₄), 140.11 (1 C, H₂C=C), 167.24 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 169.17, 170.88 (2 C, CONHCH₂C₆H₄CH₃), 172.06 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3300 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3090 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2910, 2840 [ν CH Aliphatic], 1630 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1610 (m) [ν C=C Alken], 1440 (m) [δ CH₂], 890 (m) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1010 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 590 (5) [M]⁺, 470 (5) [M-NHC₆H₄CH₃]⁺, 442 (5) [470-CO]⁺, 321 (21) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (56) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 120 (91) [HNC₆H₄CH₃], 105 (100) [C₆H₄CH₃]⁺, 69 (67) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 55 (9) [CH₂=CHCO]⁺, 44 (39) [C₂H₆N]⁺.

C₃₅H₅₀N₄O₄ (590.80)

ber.: C 71.16 H 8.53 N 9.48

gef.: C 71.59 H 8.64 N 9.35

8.2.11.17 *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-di-tetrahydrofurfurylamid (94)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift des *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-di-capronitrilamid (8.2.11.12) durchgeführt. Die eingesetzten Mengen der Edukte betragen 10 ml (100 mmol) Tetrahydrofurfurylamin und 1.00 g (2.4 mmol) *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester.

Ausbeute: 1.12 g (84% d. Th.)

Schmp.: 137-139°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.23 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.44 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.70-1.89 (m, 11 H, H₂C=C(CH₃) u. CHCH₂CH₂CH₂O), 2.08 (t, ³J=7.32 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.37 (AB-Teil eines ABX-Systems, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.08 (m, 6 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂C₄H₇O), 3.59, 3.73, 3.79 (m, 6 H, CHCH₂CH₂CH₂O), 4.53 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.59-7.87 (m, 4 H, NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ=19.25 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.76 (1 C, HNCH₂-CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 27.04 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₉CONH), 28.91, 29.05, 29.20, 29.36, 29.44, 29.48, 29.56, 29.65 (10 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆-CH₂CH₂CONH u. CHCH₂CH₂CH₂O), 35.86 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 37.17 (1 C, CHCH₂, Asp), 39.42 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 43.18, 43.23 (2C, HNCH₂C₄H₇O), 50.46 (1 C, CHCH₂), 67.72, 67.80 (2 C, CHCH₂CH₂CH₂O), 77.58, 77.74 (2 C, CHCH₂CH₂CH₂O), 119.09 (1 C, H₂C=C), 140.79 (1 C, H₂C=C), 167.92 (1 C, CONH(CH₂)₁₀), 170.01, 171.69 (2 C, CONHCH₂C₄H₇O), 172.71 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3290 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (w) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2900 (m) [ν CH Aliphatic], 1660 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1610 (w) [ν C=C Alken], 1420 (m) [δ CH₂], 1090-1120 (s, br) [ν C-O], 900 (s) [δ CH charak. f. C=CH₂] cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 550 (8) [M]⁺, 450 (25) [M-NHCH₂C₄H₇O]⁺, 422 (30) [450-CO]⁺, 321 (51) [H₂C=C(CH₃)HNCO(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (51) [H₂C=C(CH₃)-HNCO(CH₂)₁₀CO]⁺, 102 (90) [H₃NCH₂C₄H₇O], 69 (100) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 55 (20) [CH₂=CHCO]⁺, 44 (60) [C₂H₆N]⁺.

C₂₉H₅₀N₄O₆ (550.74)

ber.: C 63.25 H 9.15 N 10.17

gef.: C 63.01 H 9.28 N 10.28

8.2.11.18 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-picolyl)-amid (96)

In 25 ml (215 mmol) 3-Picolylamin wurden 2.20 g (5.5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester gelöst und 36 h bei 20°C gerührt. Anschließend wurde die Suspension in 500 ml Diethylether überführt. Der so gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, weitgehend getrocknet und anschließend in Ethanol aufgenommen. Hiernach wurde erneut aus Diethylether gefällt und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.30 g (76% d. Th.)

Schmp.: 147°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.21 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.44 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.09 (t, ³J=7.29 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.43, 2.63 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=14.99 Hz, J_{AX}=6.23 Hz, J_{BX}=7.61 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.08 (pq, M-Teil A₂M₂X-System, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.28 (m, 4 H, HNCH₂C₅H₄N), 4.64 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.61 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.30, 7.61, 8.42 (m, 8 H, HNCH₂C₅H₄N), 7.81 (t, ³J=5.09 Hz, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 7.99 (d, ³J=8.05 Hz 1 H, NH, Asp), 8.32 (t, ³J=6.00 Hz, 1 H, NHCH₂C₅H₄N, β-Position), 8.37 (t, ³J=5.83 Hz, 1 H, NHCH₂C₆H₄CH₃, α-Position) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz): δ=18.83 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.60 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 26.99 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₉CONH), 29.25, 29.36, 29.43, 29.67 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 36.58 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 37.25 (1 C, CHCH₂, Asp), 39.85 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 41.14 (2 C, HNCH₂C₅H₄N), 50.24 (1 C, CHCH₂), 119.23 (1 C, H₂C=C), 123.68, 133.87, 135.25, 135.52, 148.88, 149.07, 149.21 (10 C, HNCH₂C₅H₄N), 140.46 (1 C, H₂C=C), 168.65 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 171.44, 171.61 (2 C, CONHCH₂C₅H₄N), 174.07 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3300 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 3060 (m) [ν CH Aromat], 2910, 2840 (s) [ν CH Aliphat], 1640 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s, br) [C=O Amid II], 1420 (m) [δ CH₂], 900 (s) [δ CH charak. f. C=CH₂], 780 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 3 benachb. H in Aromat]; weitere Banden bei 1120 (m), 1100 (m, sh), 1020 (m), 710 (s) cm⁻¹.

MS (FAB): m/z (%) 587 (27) [M+Na]⁺, 565 (100) [M+H]⁺, 107 (18) [HNCH₂C₅H₄N], 69 (19) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 55 (24) [CH₂=CHCO]⁺.

C₃₁H₄₄N₆O₄ (564.73)

ber.: C 65.93 H 7.85 N 14.88

gef.: C 65.65 H 7.77 N 14.43

8.2.11.19 *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-bis-(1-(2-ethyl)-piperazin)-amid (95)

Die Synthese wurde analog der Synthese des *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäure-bis-(3-picolyl)-amid (8.2.11.18) durchgeführt. Dabei wurden 25 ml (0.2 mol) 1-(2-ethylamin)-piperazin und 1.73 g (4.2 mmol) *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-*L*-asparaginsäuredimethylester eingesetzt.

Ausbeute: 2.04 g (80% d. Th.)

Schmp.: 113°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.23 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.46 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.08 (t, ³J=7.35 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.26, 2.67 (ps, 22 H, NHCH₂CH₂(C₄H₉N₂)), 2.33, 2.48 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.75 Hz, J_{AX}=5.60 Hz, J_{BX}=7.63 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.12 (m, 6 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₂(C₄H₉N₂)), 4.49 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.52 (t, ³J=5.24 Hz, 1 H, NHCH₂CH₂C₄H₉N₂, β-Position), 7.67 (t, ³J=5.33 Hz, 1 H, NHCH₂C₆H₄CH₃, α-Position), 7.81 (t, ³J=5.01 Hz, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 7.91 (d, ³J=8.06 Hz 1 H, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 100.63 MHz): δ=18.83 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.65 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 27.00 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₉CONH), 29.25, 29.36, 29.43, 29.67 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 36.51 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 37.45 (1 C, CHCH₂, Asp), 39.85 (1 C, HNCH₂(CH₂)₉CONH), 40.18, 40.45 (2 C, HNCH₂CH₂(NC₄H₈NH)), 49.45, 49.53 (2 C, HNCH₂CH₂(NC₄H₈NH)), 50.24 (1 C, CHCH₂), 45.35, 53.20 (8 C, HNCH₂CH₂(NC₄H₈NH)), 119.23 (1 C, H₂C=C), 140.46 (1 C, H₂C=C), 168.65 (1 C, COHN(CH₂)₁₀), 171.44, 171.61 (2 C, CONHCH₂CH₂(NC₄H₈NH)), 174.07 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3310 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3090 (m) [ν CH charak. f. C=CH₂], 2910, 2840 (s) [ν CH Aliphatic], 1650 (s) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1420 (m) [δ CH₂], 910 (m) [δ CH charak. f. CH=CH₂]; weitere Banden bei 1100 (m), 1020 (m), 720 (s) cm⁻¹.

MS (70eV): m/z (%) 606 (1) [M]⁺, 478 (3) [M-HN(CH₂)₂C₄H₉N₂]⁺, 450 (2) [478-CO]⁺, 69 (43) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₃₁H₅₈N₈O₄ (606.85)

ber.: C 61.14 H 9.63 N 18.47

gef.: C 61.25 H 9.58 N 18.16

8.2.11.20 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-hydroxypropyl)-amid (87)

In 60 ml (813 mmol) 3-Hydroxypropylamin wurden 3.11 g (7.5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester gelöst und 36 h bei 20°C gerührt. Danach wurde das Gemenge in 500 ml Aceton überführt. Der filtrierte Niederschlag wurde sodann im Vakuum getrocknet und aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch (1:1) umkristallisiert. Der resultierende Niederschlag wurde filtriert, dreimal mit 50 ml Wasser gewaschen und abschließend im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 2.67 g (71% d. Th.)

Schmp.: 167°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.23 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.44 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.51 (m, 4 H, NHCH₂CH₂CH₂OH), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.08 (t, ³J=7.35 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.32, 2.46 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.76 Hz, J_{AX}=6.06 Hz, J_{BX}=7.73 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.07 (m, 6 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₂CH₂OH), 3.38 (m, 4 H, NHCH₂CH₂CH₂OH), 4.35 (pq, ³J=4.12 Hz, 2 H, NHCH₂CH₂CH₂OH), 4.47 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.64 (t, ³J=5.69 Hz, 1 H, NH(CH₂)₃OH, β-Position), 7.70 (t, ³J=5.52 Hz, 1 H, NH(CH₂)₃OCH₃, α-Position), 7.82 (m, 2 H, NH (Asp) u. NHCH₂(CH₂)₉) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ=19.25 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.74 (1 C, HNCH₂-CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 27.04 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 29.22, 29.35, 29.42, 29.48, 29.55, 29.64 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 31.54, 32.81, 32.95 (3 C, HNCH₂CH₂CH₂OH u. HN(CH₂)₉CH₂), 35.88 (1 C, CHCH₂, Asp), 36.40, 36.57 (2 C, HNCH₂CH₂CH₂OH), 38.39 (1 C, HNCH₂-(CH₂)₉CONH), 50.52 (1 C, CHCH₂, Asp), 59.00, 59.04 (2 C, HNCH₂CH₂-CH₂OH), 119.11 (1 C, H₂C=C), 140.78 (1 C, H₂C=C), 167.95 (1 C, CONH(CH₂)₁₀), 169.95, 171.50 (2 C, CONH(CH₂)₃OH), 172.64 (1 C, CH₂CH₂CONHCH) ppm.

IR (KBr): 3450-3280 (s, br) [ν NH, sek. Amid u. ν OH], 2920, 2850 [ν CH Aliphatic], 1640 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1610 (w) [ν C=C Alken], 1440 (m) [δ CH₂], 1320 (s) [δ OH], 1140 (s) [ν C-O] cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 498 (4) [M]⁺, 424 (5) [M-NH(CH₂)₃OH]⁺, 396 (19) [424-CO]⁺, 321 (25) [H₂C=C(CH₃)CO(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (24) [H₂C=C(CH₃)CONH(CH₂)₁₀CO]⁺, 76 (36) [H₃N(CH₂)₃OH]⁺, 69 (100) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 44 (52) [C₂H₆N]⁺.

C₂₅H₄₆N₄O₆ (498.66)

ber.: C 60.22 H 9.30 N 11.23

gef.: C 60.05 H 9.13 N 11.07

8.2.11.21 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(3,6-dioxaoctan-8-amino)-L-asparaginsäure-amid (89)

2.06 g (5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester wurden in 60 ml (400 mmol) 2,2'-(Ethyldioxy)-diethylamin gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemenge wurde daran anschließend in 500 ml tert.-Butylmethylether gefällt, der Niederschlag getrocknet und in Methanol aufgenommen. Durch erneute Fällung aus tert.-Butylmethylether und anschließender Trocknung des resultierenden Niederschlages, konnte das Produkt isoliert werden.

Ausbeute: 2.26 g (70%)

Schmp.: 113-114°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.23 (ps, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.44 (m, 8 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ u. $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.83 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (t, $^3J = 7.36$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.36, 2.48 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}}=14.25$ Hz, $J_{\text{AX}}=5.60$ Hz, $J_{\text{BX}}=7.63$ Hz, 2 H, CHCH_2 , Asp), 2.67 (ps, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.08 (m, 2 H, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 3.20 (ps, 4 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 3.39 (m, 8 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$), 3.48 (pd, 8 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$) 4.50 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2), 5.27, 5.60 (AB System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 7.70-7.83 (m, 4 H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.63 MHz): δ = 18.58 (1 C, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)$), 25.09 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 26.38 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CONH}$), 28.56, 28.69, 28.77, 28.83, 28.90, 28.98 (6 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 35.19 (2 C, CHCH_2 (Asp) u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 37.66 (1 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 38.59, 38.76 (2 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 40.98 (2 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 49.80 (1 C, CHCH_2 , Asp), 68.83, 69.03, 69.46, 69.58 (8 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 118.42 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 140.12 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 167.27 (1 C, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{10}$), 169.37, 171.05 (2 C, $\text{COHN}(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 172.04 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHNCHCH}_2$) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH], 3060 (m) [ν CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$], 2920, 2850 (s) [ν CH Aliphat], 1660 (s, br) [$\text{C}=\text{O}$ Amid I], 1610 (m) [$\text{C}=\text{C}$, Alken], 1540 (s, br) [$\text{C}=\text{O}$ Amid II], 1470, 1420 (m) [δ CH_2], 1060-1120 (s, br) [ν C-O], 885 (m) [δ CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$]; weitere Banden bei 1020 (m), 710 (s) cm^{-1} .

MS (FAB): m/z (%) 667 (23) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 645 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_8$ (644.85)

ber.: C 57.74 H 9.38 N 13.03

gef.: C 57.61 H 9.24 N 12.93

8.2.11.22 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(4,9-dioxadodecan-12-amino)-L-asparaginsäure-amid (90)

4.12 g (10 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester wurden in 40.8 g (200 mmol) 4,9-Dioxadodecan-1,12-diamin gelöst. Nach ca. 5 h gelierte das Gemenge, woraufhin 40 ml absolutes THF zugesetzt wurden. Nach 30-stündigem Rühren bei 50°C wurde das Rohprodukt in 600 ml Diethylether gefällt. Der Niederschlag wurde weitgehend getrocknet, in 200 ml Dichlormethan gelöst und zweimal mit je 80 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wurde die Lösung mit Diethylether überschichtet, woraufhin das Produkt als voluminöser Niederschlag ausfiel. Die Trocknung des Niederschlages erfolgte im Vakuum.

Ausbeute: 5.5 g (73%)

Schmp.: 119-120°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.23 (ps, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.42-1.46 (m, 4 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.50-1.62 (m, 20 H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.83 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (t, $^3J = 7.35$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.35, 2.44 (AB-Teil eines ABX-Systems, 2 H, CHCH_2), 2.58 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.05-3.10 (m, 6 H, NHCH_2CH_2), 3.30-3.39 (m, 16 H, CH_2OCH_2), 4.48 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2), 5.28, 5.60 (AB System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 7.73-7.83 (m, 3 H, NH), 7.87 (d, $^3J=7.78$ Hz, 1 H, NH , Asp) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 19.24 (1 C, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)$), 25.76, 26.68, 27.06 (6 C, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ u. $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 29.24, 29.38, 29.45, 29.51, 29.58, 29.66, 29.90, 30.00 (8 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ u. $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 33.81 (2 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 35.89 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 36.48, 36.59 (3 C, CHCH_2 (Asp) u. $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 39.43 (1 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 38.41 (2 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 50.56 (1 C, CHCH_2), 68.24, 68.68, 70.41, 70.45 (8 C, CH_2OCH_2), 119.06 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 140.78 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 167.91 (1 C, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{10}$), 169.78, 171.42 (2 C, $\text{COHN}(\text{CH}_2)_3\text{O}$), 172.59 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHNCHCH}_2$) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH], 3060 (m) [ν CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$], 2920, 2850 (s) [ν CH Aliphatic], 1660 (s, br) [$\text{C}=\text{O}$ Amid I], 1610 (m) [$\text{C}=\text{C}$, Alken], 1540 (s, br) [$\text{C}=\text{O}$ Amid II], 1470, 1420 (m) [δ CH_2], 1050-1130 (s, br) [ν C-O], 900 (m) [δ CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$]; weitere Banden bei 1020 (m), 720 (s) cm^{-1} .

MS (FAB): m/z (%) 780 (55) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 758 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

$\text{C}_{39}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_8$ (757.07)

ber.: C 61.91 H 10.05 N 11.11

gef.: C 61.52 H 10.12 N 11.02

8.2.11.23 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(4,7,10-trioxatridecan-13-amino)-L-asparaginsäure-amid (91)

Die Synthese erfolgte analog dem N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(4,9-dioxadodecan-12-amino)-L-asparaginsäureamid (8.2.11.22). Dabei wurden 3.00 g (7.3 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester und 40 ml (130 mmol) 4,7,10-Trioxatridecan-1,13-diamin eingesetzt.

Ausbeute: 4.32 g (75%)

Schmp.: 125-126°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.23 (ps, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.43 (m, 4 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.56 (m, 8 H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.83 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (t, $^3J=7.35$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.29, 2.46 (m, AB-Teil eines ABX-Systems, 2H, CHCH_2), 2.58 (t, $^3J=6.30$ Hz, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.62-2.82 (br, 4 H, NH_2), 3.05-3.10 (m, 6 H, NHCH_2CH_2), 3.34-3.53 (m, 24 H, CH_2OCH_2), 4.48 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH_2), 5.28, 5.60 (AB System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 7.65-7.88 (m, 4 H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.63 MHz): δ =18.58 (1 C, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)$), 25.07 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 26.36 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 28.55, 28.68, 28.76, 28.82, 28.89, 28.97, 29.16, 29.24 (8 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ u. $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 32.93 (2 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 35.19 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 35.73, 35.87 (2 C, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 37.71 (1 C, CHCH_2 , Asp), 38.61, 38.75 (3 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_9$ u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 49.86 (1 C, CHCH_2 , Asp), 67.96, 68.34, 69.45, 69.72 (12 C, CH_2OCH_2), 118.40 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 140.10 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 167.23 (1 C, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{10}$), 169.10, 170.75 (2 C, $\text{COHN}(\text{CH}_2)_3\text{O}$), 171.91 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COHNCHCH}_2$) ppm.

IR (KBr): 3310 (s, br) [ν NH], 3070 (m) [ν CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$], 2920, 2850 (s) [ν CH Aliphatic], 1660 (s, br) [$\text{C}=\text{O}$ Amid I], 1610 (m) [$\text{C}=\text{C}$, Alken], 1540 (s, br) [$\text{C}=\text{O}$ Amid II], 1470, 1420 (m) [δ CH_2], 1050-1130 (s, br) [ν C-O], 905 (m) [δ CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$]; weitere Banden bei 1020 (m), 715 (s) cm^{-1} .

MS (FAB): m/z (%) 811 (23) [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 789 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 569 (28) [$\text{M}-\text{HN}(\text{CH}_2)_3(\text{O}(\text{CH}_2)_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$] $^+$, 541 (5) [$569-\text{CO}$] $^+$, 321 (17) [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{10}\text{CONCHCH}_2\text{CO}$] $^+$, 252 (23) [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}$] $^+$, 69 (80) [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$] $^+$.

$\text{C}_{39}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_{10}$ (789.06)

ber.: C 59.37 H 9.71 N 10.65

gef.: C 59.02 H 9.42 N 10.76

8.2.11.24 *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(3-aza-5-aminopentyl)-L-asparaginsäure-amid (92)*

Die Synthese erfolgte analog der Vorschrift in 8.2.11.22. Dabei wurden 1.50 g (3.64 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester und 40 ml Diethylentriamin eingesetzt.

Ausbeute: 1.70 g (84%)

Schmp.: 118.5°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.23 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.44 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.83 (s, 3 H, CH₃), 2.08 (t, ³J=7.02 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.30 (m, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.47-2.70 (br, 8 H, CONHCH₂CH₂NHCH₂CH₂NH₂), 3.01-3.31 (br, 16 H, CONHCH₂CH₂NHCH₂CH₂NH₂ u. HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 4.45 (q, X-Teil des ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB System, 2 H, H₂C=), 7.66-7.90 (m, 4 H, NH, Amid) ppm.

MS (70 eV): m/z (%) 554 (2) [M]⁺, 421 (13) [M-H₂CONH(CH₂)₂NH(CH₂)₂NH₂]⁺, 321 (3) [H₂C=C(CH₃)CONH(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (8) [H₂C=C(CH₃)CO(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (74) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 44 (100) [C₂H₆N]⁺.

C₂₇H₅₄N₈O₄ (554.78)

ber.: C 58.41 H 9.80 N 20.18

gef.: C 58.02 H 9.23 N 19.87

8.2.11.25 *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(4-aza-6-aminohexyl)-L-asparaginsäure-amid (93)*

Die Synthese erfolgte analog der Vorschrift in 8.2.11.22. Es wurden Dabei wurden 1.50 g (3.64 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäuredimethylester und 40 ml Bis-(3-aminopropyl)-amin eingesetzt.

Ausbeute: 1.80 g (81%)

Schmp.: 125.5°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.05-1.51 (m{br}, 30 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. CONHCH₂CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂), 1.83 (s, 3 H, CH₃), 2.08 (br, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.30-2.80 (br, 14 H, CHCH₂ Asp u. CONHCH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂), 3.01-3.50 (br, 6 H, CONHCH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂ u. HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 4.49 (br, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB System, 2 H, H₂C=), 7.70-8.04 (br, 4 H, NH, Amid) ppm.

MS (70 eV): m/z (%) 610 (1) [M]⁺, 321 (3) [H₂C=C(CH₃)CONH(CH₂)₁₀CONCHCH₂CO]⁺, 252 (4) [H₂C=C(CH₃)CO(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (62) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 44 (100) [C₂H₆N]⁺.

C₃₁H₆₂N₈O₄ (610.88)

ber.: C 60.95 H 10.23 N 18.34

gef.: C 59.79 H 10.01 N 17.89

8.2.11.26 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(3,3-dimethyl-asparaginsäurepropylamid))-L-asparaginsäure (103)

1.34 g (2 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure wurden in 70 ml N,N-Dimethyl-1,3-diaminopropylamin gelöst und 48 h bei 20°C gerührt. Hiernach wurde überschüssiges Amin im Vakuum weitgehend abgezogen und der verbleibende Rückstand in 60 ml Methanol unter Zugabe von 20 ml DMSO aufgenommen. Danach wurde das Produkt durch Eintropfen der Suspension in Diethylether präzipitiert.

Ausbeute: 1.21 g (63% d. Th.)

Schmp.: 221°C (Zers.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.23 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.46 (m, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. HNCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.08 (ps, 26 H, CH₂CH₂CONH u. N(CH₃)₂), 2.15 (m, 8 H, CH₂N(CH₃)₂), 2.33, 2.46 (m, AB-Teile dreier ABX-Systeme, 6 H, CHCH₂, Asp), 3.03, 3.10 (m, 10 H, NHCH₂), 4.30-4.50 (br, X-Teile der ABX-Systeme, 3 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.50-7.90 u. 8.10-8.20 (8 H, NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 18.62 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 24.95, 26.44, 26.83, 27.07, 28.75, 28.86, 28.99 (12 C, HNCH₂CH₂CH₂N u. HNCH₂(CH₂)₈CH₂CONH), 35.12, 36.92, 37.22, 38.87, 39.29, 39.50 (9 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH, CHCH₂ Asp, HNCH₂), 45.01 (8 C, CH₂N(CH₃)₂), 50.15 (3 C, CHCH₂), 56.65 (4 C, CH₂N(CH₃)₂), 118.53 (1 C, H₂C=C), 140.13 (1 C, H₂C=C), 167.37, 169.34, 169.48, 169.61, 170.13, 170.46, 170.79, 172.97 (8 C, C=O) ppm.

MS (FAB): m/z (%) 991 (100) [M+H]⁺

C₄₇H₉₀N₁₂O₈ (991.30)

8.2.11.27 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(2-methoxyethyl)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure (100)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift 8.2.11.26 durchgeführt. Hierbei kamen 50 ml 2-Methoxyethylamin und 1.34 g (2 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure zum Einsatz.

Ausbeute: 830 mg (49% d. Th.)

Schmp.: 217-218°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.23 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.39-1.50 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.11 (t, ³J=6.95 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.29-2.59 (m, AB-Teile dreier ABX-Systeme, 6 H, CHCH₂, Asp), 3.07 (pq, M-Teil eines A₂M₂X-Systems, 2 H,

NHCH₂(CH₂)₉, 3.18, 3.19 (8 H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.22, 3.23 (s, 12 H, NHCH₂CH₂OCH₃), 3.30, 3.31, 3.33 (m, 8 H, NHCH₂CH₂OCH₃), 4.43-4.53 (m, X-Teile der ABX-Systeme, 3 H, CHCH₂, Asp), 5.27, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.70-8.18 (m, 8 H, NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ= 18.61 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 24.99 (1 C, HNCH₂-CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 26.42 (1C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 28.73, 28.84, 28.96, 29.02 (6 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 31.59 (1 C, HN(CH₂)₉-CH₂CONH), 35.11 (3 C, CHCH₂, Asp), 37.39, 38.40, 38.52, 38.82, 38.87, 39.08 (5 C, HNCH₂), 49.99, 52.16 (3 C, CHCH₂), 57.84 (4 C, HNCH₂CH₂-OCH₃), 70.17, 70.53 (4 C, HNCH₂CH₂OCH₃), 118.52 (1 C, H₂C=C), 140.15 (1 C, H₂C=C), 167.36, 169.53, 169.67, 169.78, 170.80 (8 C, C=O) ppm.

MS (70 eV): m/z (%) 843 (1) [M+H]⁺, 596 (1) [M-Asp(NHCH₂CH₂OCH₃)₂]⁺, 568 (1) [596-CO]⁺, 252 (8) [H₂C=C(CH₃)COHN(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (23) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 44 (100) [C₂H₇N]⁺.

C₃₉H₇₀N₈O₁₂ (843.03)

8.2.11.28 *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-α,β-bis-(α,β-bis-(3-methoxypropyl)-asparaginsäureamid)-*L*-asparaginsäure (101)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift 8.2.11.26 durchgeführt. Es wurden hierbei 50 ml 3-Methoxypropylamin und 1.34 g (2 mmol) *N*-(*N*'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-α,β-bis-(*L*-dimethoxyaspartyl)-*L*-asparaginsäure eingesetzt.

Ausbeute: 1.25 g (79% d. Th.)

Schmp.: 232°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.23 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.40-1.49 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.58-1.77 (m, 8 H, NHCH₂CH₂-CH₂OCH₃), 1.83 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.12 (m, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.37-2.56 (m, AB-Teile dreier ABX-System, 6 H, CHCH₂, Asp), 3.20 (m, 10 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 3.30 (s, 12 H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 3.59, 3.60 (m, 8 H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 4.39-4.49 (m, X-Teile der ABX-Systeme, 3 H, CHCH₂, Asp), 5.27, 5.60 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.55-8.20 (m, 8 H, CONH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ= 18.57 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 24.90 (1 C, HNCH₂-CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 26.38 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₉CONH), 28.68, 28.80, 28.92 (10 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH u. HNCH₂CH₂CH₂OCH₃), 30.63 (1 C, HN(CH₂)₈CH₂CH₂CONH), 35.07, 35.71, 35.98 (3 C, CHCH₂, Asp), 37.32, 38.75, 38.87, 39.08 (5 C, HNCH₂CH₂CH₂), 50.03, 52.10 (3 C, CHCH₂,

Asp), 57.74 (4 C, HNCH₂CH₂CH₂OCH₃), 69.47, 69.54 (4 C, HNCH₂CH₂CH₂OCH₃), 118.42 (1 C, H₂C=C), 140.11 (1 C, H₂C=C), 167.26, 169.31, 169.54, 170.31 (8 C, C=O) ppm.

MS (70 eV): m/z (%) 898 (1) [M]⁺, 624 (1) [M-Asp(NH(CH₂)₃OCH₃)₂]⁺, 596 (1) [624-CO]⁺, 69 (29) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺, 45 (100) [C₂H₇N]⁺.

C₄₃H₇₈N₈O₁₂ (899.14)

8.2.11.29 *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-α,β-bis-(α,β-bis-(3-hydroxypropyl)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure (102)*

In 50 ml (813 mmol) 3-Hydroxypropylamin wurden 1.34 g (2 mmol) *N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-α,β-bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure* gelöst und 72 h bei 20°C gerührt. Danach wurde das Gemenge aus einem Gemisch aus tert.-Butyl-methylether und Ethanol (3:1) gefällt. Der filtrierte Niederschlag wurde sodann im Vakuum getrocknet und aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch (1:1) umkristallisiert. Der resultierende Niederschlag wurde filtriert und abschließend im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 1.52 g (87% d. Th.)

Schmp.: > 250°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Mhz): δ=1.20 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.37-1.53 (m, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. NHCH₂CH₂CH₂OH), 1.80 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.09 (t, ³J=7.89 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.32-2.67 (m{br}, AB-Teile dreier ABX-Systeme, 6 H, CHCH₂, Asp), 2.93-3.07 (br, 10 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₂CH₂OH), 3.33-3.40 (br, 12 H, NHCH₂CH₂CH₂OH), 4.38-4.48 (m, X-Teile der ABX-Systeme, 3 H, CHCH₂, Asp), 5.24, 5.56 (AB-System, 2 H, H₂C=C), 7.62-8.29 (m, 8 H, CONH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ=18.65 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.02 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 26.45 (1 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₈CONH), 28.76, 28.84, 28.88, 28.99, 29.55, 29.04 (7 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CONH), 32.11, 32.16, 32.26, 32.30 (4 C, HNCH₂CH₂CH₂OH), 35.83, 36.12 (3 C, CHCH₂, Asp), 37.49, 38.25, 38.88, 39.08, 39.29 (5 C, HNCH₂CH₂CH₂), 50.27, 50.46 (3 C, CHCH₂, Asp), 58.43, 58.81 (4 C, HNCH₂CH₂CH₂OH), 118.65 (1 C, H₂C=C), 140.15 (1 C, H₂C=C), 167.49, 169.52, 169.72, 170.45, 170.68, 170.92, 173.06 (8 C, CONH) ppm.

MS (70 eV): m/z (%) 842 (2) [M]⁺, 596 (3) [M-Asp(NHCH₂CH₂OCH₃)₂]⁺, 44 (100) [C₂H₇N]⁺.

C₃₉H₇₀N₈O₁₂ (843.03)

8.2.11.30 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(4,7,10-trioxatri-decan-13-amino)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure (104)

1.34 g (2 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure wurden in 80 ml 4,7,10-Trioxatridecan-1,13-diamin suspendiert und 96 h bei 20°C gerührt. Danach wurde das resultierende Gel in 300 ml Chloroform aufgenommen und viermal mit 100 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung der Lösung über Natriumsulfat wurde die organische Phase eingeeengt und in 800 ml Diethylether überführt, woraus das Produkt ausfiel.

Ausbeute: 750 mg (25%)

Schmp.: 203-207°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.23 (ps, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.40 (br, 4 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.59 (m, 16 H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 1.83 (s, 3 H, CH_3), 2.10 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.30-2.53 (m, AB-Teile dreier ABX-Systeme, 6 H, CHCH_2 , Asp), 2.60 (br, 16 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.05-3.10 (m, 10 H, NHCH_2CH_2), 3.34-3.53 (m, 48 H, CH_2OCH_2), 4.42-4.53 (br, X-Teile der ABX-Systeme, 3 H, CHCH_2 , Asp), 5.28, 5.60 (AB System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 7.64-8.30 (br, 8 H, CONH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 100.63 MHz): δ =18.59 (1 C, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)$), 26.41 (2 C, $\text{HNCH}_2\text{-CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 28.71, 28.83, 28.99, 29.21 (10 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O}$ u. $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 33.02 (4 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 35.28 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 35.78 (7 C, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ u. CHCH_2 , Asp), 38.76, 38.87 (5 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_9$ u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 49.86 (3 C, CHCH_2 , Asp), 67.96, 68.29, 69.45, 69.72 (24 C, CH_2OCH_2), 118.44 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 140.11 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 167.26, 169.34, 169.57, 169.65 (8 C, $\text{C}=\text{O}$) ppm.

$\text{C}_{67}\text{H}_{130}\text{N}_{12}\text{O}_{20}$ (1421.81)

8.2.11.31 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(1-(2-ethyl)-piperazin-L-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure (105)

Die Synthese wurde analog der Synthese 8.2.11.30 durchgeführt. Dabei wurden 60 ml 1-(2-Ethylamin)-piperazin und 1.34 g (2 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure eingesetzt.

Ausbeute: 1.59 g (76% d. Th.)

Schmp.: 190°C (Zersetzung ohne Schmelzen)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1.23 (ps, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.42, 1.48 (m, 4 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.83 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 2.08 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.26-2.70 (m, 50 H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2)$ u. CHCH_2 ,

Asp), 3.12 (m, 10 H, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_9$ u. $\text{NHCH}_2\text{CH}_2(\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2)$), 4.38-4.51 (3 H, CHCH_2 , Asp), 5.28, 5.60 (AB-System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 7.58-7.86 u. 8.10-8.22 (8 H, CONH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 100.63 MHz): δ =18.62 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 24.95 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 26.44, 26.83, 27.07, 28.75, 28.86, 28.99 (7 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 35.12, 36.92, 37.22 (4 C, $\text{HN}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ u. CHCH_2 , Asp), 38.87, 39.08, 39.29, 39.50 (5 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_9\text{CONH}$ u. $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{NC}_4\text{H}_8\text{NH})$), 45.09 (4 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{NC}_4\text{H}_8\text{NH})$), 50.24 (3 C, CHCH_2 , Asp), 56.65 (8 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{NC}_4\text{H}_8\text{NH})$), 118.53 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 140.13 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 167.37, 169.26, 169.61, 170.13, 170.38, 170.46, 170.79, 172.97 (8 C, $\text{C}=\text{ONH}$) ppm.

$\text{C}_{51}\text{H}_{94}\text{N}_{16}\text{O}_8$ (1059.34)

8.2.12 Kondensation freier Aminokomponenten an N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparginsäure

8.2.12.1 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(L-methioninmethylester)-L-asparginsäure

3.85 g (10 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparginsäure wurden mit 4.00 g (20 mmol) L-Methioninmethylester-Hydrochlorid in 50 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde auf -20°C gekühlt und anschließend mit 2.02 g (20 mmol) Triethylmain versetzt. Nach 2 Minuten wurden dann 3.83 g (20 mmol) EDC zugesetzt. Das Gemenge wurde 6 h bei -20°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde vom gebildeten Niederschlag abfiltriert, das Filtrat zweimal mit je 25 ml verdünnter Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde das Produkt mittels Petrolether gefällt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.50 g (52%)

Schmp.: 112°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.23$ (ps, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.43 (m, 4 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.83 (s, 3 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.85-2.08 (m, 12 H, CH_2SCH_3 u. $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.41-2.52 (m, 6 H, CHCH_2 Asp u. $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ Met), 3.08 (t, $^3J=6.71$ Hz, 2 H, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 3.62, 3.63 (s, 6 H, OCH_3), 4.38 (m, 2 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, Met), 4.57 (q, X-Teil eines ABX-Systems, 1 H, CHCH_2 , Asp), 5.28, 5.60 (AB System, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 7.81 (t, $^3J=5.04$ Hz, 1 H, $\text{HN}(\text{CH}_2)_{10}$), 7.88 (d, $^3J=7.96$ Hz, 1 H, NHCHCH_2 , Asp), 8.14 (d, $^3J=7.74$ Hz, $\text{HNCHCH}_2\text{CH}_2$, Met, β -Position), 8.18 (d, $^3J=6.70$ Hz, 1 H, $\text{HNCHCH}_2\text{CH}_2$, Met, α -Position) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 100.63 MHz): $\delta = 15.16$ (2 C, SCH_3), 19.26 (1 C, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)$), 25.74 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 27.05 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 29.25, 29.36, 29.44, 29.47, 29.58, 29.65 (6 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 30.03 (2 C, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, Met), 31.17, 31.41 (2 C, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, Met), 35.85 (1 C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 37.65 (1 C, CHCH_2 , Asp), 39.43 (1 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 50.08 (1 C, CHCH_2 , Asp), 51.54 (2 C, CHCH_2CH_2 , Met), 52.50, 52.54 (2 C, OCH_3), 119.10 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 140.79 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 167.93 (1 C, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{10}$), 169.97, 172.00, 172.63, 172.78 (5 C, COHNCHCH_2 u. COOCH_3) ppm.

IR (KBr): 3310 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3080 (m) [ν CH charak. f. $\text{C}=\text{CH}_2$], 2920 [ν CH Aliphatisch], 2850 (w) [ν CH charak. f. OCH_3], 1730 (s, br) [ν $\text{C}=\text{O}$ Ester], 1650 (s, br) [ν $\text{C}=\text{O}$ Amid I], 1530 (s) [ν $\text{C}=\text{O}$ Amid II], 1610 (m) [ν $\text{C}=\text{C}$ Alken], 1430 (m) [δ

CH₂], 1370 (w) [δ CH₃], 1170-1220 (s) [ν C-O], 885 (m) [δ CH charak. f. C=CH₂]; weitere Banden bei 1350 (m), 1300 (s), 1010 (m), 710 (m) cm⁻¹.

MS (70 eV): m/z (%) 675 (2) [M]⁺, 643 (2) [M-OCH₃]⁺, 600 (27) [M-C₃H₆S]⁺, 512 (14) [M-MetOMe]⁺, 484 (2) [512-CO]⁺, 321 (24) [H₂C=C(CH₃)CONH(CH₂)₁₀CO-NCHCH₂CO]⁺, 252 (52) [H₂C=C(CH₃)CO(CH₂)₁₀CO]⁺, 69 (100) [H₂C=C(CH₃)CO]⁺.

C₃₁H₅₄N₄O₈S₂ (674.91)

ber.: C 55.17 H 8.06 N 8.30

gef.: C 54.73 H 7.89 N 8.15

8.2.12.2 N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparginsäure-bis-tryptamylamid

769 mg (2 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparginsäure wurden mit 641 mg (4 mmol) Tryptamin in 40 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde auf -20°C gekühlt und 767 mg (4 mmol) EDC hinzugegeben, gefolgt von 6 h Rühren bei -20°C und 12 h bei 20°C. Hiernach wurde die organische Phase zweimal mit je 20 ml verdünnter Citronensäure-Lösung, zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat gerocknet. Durch Überschichten mit Petrolether (40/60) präzipitierte das Produkt bei 4°C, welches nach Filtration im Vakuum von verbliebenem Lösungsmittel befreit wurde.

Ausbeute: 1.09 g (81%)

Schmp.: 150-155°C (Zers.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.21 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.40 (m, 2 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.45 (m, 2 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆-CH₂CH₂CO), 1.84 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.10 (t, ³J=7.34, 2 H, CH₂CH₂CO), 2.39, 2.53 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=14.79 Hz, J_{AX}=5.94 Hz, J_{BX}=7.91 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.82 (m, 4 H, HNCH₂CH₂C₈H₆N), 3.08 (t, ³J=6.71 Hz, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 3.30 (m, 4 H, HNCH₂CH₂C₈H₅NH), 4.58 (q, X-Teil eines ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.28, 5.62 (AB System, 2 H, H₂C=C), 6.94, 7.04, 7.13, 7.33, 7.52 (10 H, HNCH₂CH₂C₈H₅NH), 7.79-7.91 (m, 4 H, CONH), 10.73 (s, 2 H, HNCH₂CH₂C₈H₅NH) ppm.

¹H-NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.28 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.32 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 2.00 (s, 3 H, H₂C=C(CH₃)), 2.14 (m, 2 H, CH₂CH₂CO), 2.39, 2.75 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB}=15.11 Hz, J_{AX}=3.85 Hz, J_{BX}=6.50 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.97 (m, 4 H, HNCH₂CH₂C₈H₆N), 3.32 (q, A₂M₂X-System, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 3.55 (m, 4 H, HNCH₂CH₂C₈H₅NH), 4.68 (q, X-Teil eines ABX-Systems, 1 H, CHCH₂, Asp), 5.34, 5.67 (AB System,

2 H, $\underline{\text{H}}_2\text{C}=\text{C}$), 5.70 (ps, 1 H, $\underline{\text{H}}\text{N}(\text{CH}_2)_{10}$),), 6.20 (m, 1 H, $\underline{\text{H}}\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}_8\text{H}_5\text{NH}$, β -Position), 7.05, 7.13, 7.21, 7.36, 7.62 (12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{H}_5\text{NH}$, $\underline{\text{H}}\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{H}_5\text{NH}$ β -Position u. $\underline{\text{H}}\text{NCHCH}_2$ Asp), 8.31 (m, 2 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{H}_5\text{NH}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6): δ = 19.26 (1 C, $\text{CH}_2=\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)$), 25.72 (1 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 25.72, 25.80 (2 C, $\text{COHNCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$), 27.04 (1 C, $\text{HNCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 29.24, 29.34, 29.46, 29.51, 29.57, 29.64 (7 C, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_6\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CONH}$), 35.94 (1 C, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, Asp), 38.48 (2 C, $\text{HN}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$), 39.45 (1 C, $\text{HNCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 50.57 (1 C, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$, Asp), 111.94, 112.27, 112.40, 118.79, 121.48, 123.15, 127.77, 127.80, 136.86 (16 C, $\text{COHNCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}_8\text{H}_6\text{N}$), 119.15 (1 C, $\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{C}$), 140.78 (1 C, $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}$), 167.98 (1 C, $\underline{\text{C}}\text{ONH}(\text{CH}_2)_{10}$), 169.88, 171.47 (2 C, $\underline{\text{C}}\text{OHNCH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$), 172.73 (1 C, $\underline{\text{C}}\text{OHNCHCH}_2$, Asp) ppm.

MS (FAB): m/z (%) 669 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_4$ (668.88)

ber.: C 70.03 H 7.84 N 12.56

gef.: C 70.01 H 7.84 N 12.62

8.2.13 Polymerisation der Aminoderivate

Zur Homopolimerisation der jeweiligen Aminderivate wurde 1 mmol des jeweiligen Monomeren in 2.5 ml absolutiertem DMF suspendiert. Das Gemenge wurde 15 Minuten lang mit einem trockenen Argonstrom durchspült und sodann mit 0.02 mmol (2 Mol-%) AIBN versetzt. Die so gestartete Polymerreaktion wurde für 36 h bei 60°C belassen. Anschließend wurde bei pastösen Reaktionsgemengen je nach Bedarf mit DMF verdünnt und daran anschließend das Homopolymer in einem geeigneten Fällungsmittel präzipitiert.

8.2.13.1 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-capronitrilamid]

Als Fällungsmittel diente THF. Die Reinigung erfolgte durch Lösen in Methanol und anschließender erneuter Fällung aus THF.

Ausbeute: 533 mg (93% d. Th.)

Schmp.: 120-125°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.67-1.02 (br, 3 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette), 1.04-1.75 (m, 30 H, HNCH₂(CH₂)₈CH₂CO, HNCH₂(CH₂)₃CH₂CN u. H₂C-C(CH₃) Hauptkette), 2.08 (t, ³J=7.38 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.30-2.48 (m, 6 H, CHCH₂ Asp u. CH₂CN), 2.96-3.09 (br, 6 H, NHCH₂(CH₂)₄CN u. NHCH₂(CH₂)₉), 4.52 (br, 1 H, CHCH₂, Asp), 7.69 (br, 1 H, NH(CH₂)₅CN, β-Position), 7.74 (br, 1 H, NH(CH₂)₅CN, α-Position), 7.84 (br, 2 H, NH Asp u. NHCH₂(CH₂)₉) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 2920 [ν CH Aliphatic], 2220 (w) [ν C≡N], 1655 (s, br) [C=O Amid I], 1535 (s) [C=O Amid II], 1435 (m) [δ CH₂], 1370 (m) [δ CH₃]; weitere Banden bei 1300 (s), 720 (m) cm⁻¹.

(C₃₁H₅₂N₆O₄)_n (572.79)_n

ber.: C 65.00 H 9.15 N 14.67

gef.: C 63.90 H 9.21 N 14.13

8.2.13.2 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-di-(N',N'-dimethyl-1,3-diaminopropylamid)]

Als Fällungsmittel diente Aceton.

Ausbeute: 459 mg (83% d. Th.)

Schmp.: 240°C (Zers.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.67-0.99 (br, 3 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette), 1.24 (br, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.29-1.41 (2 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette), 1.49 (m, 8 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. HNCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 2.08 (m, 14 H, CH₂CH₂CONH u. N(CH₃)₂), 2.16 (pt, 4 H, CH₂N(CH₃)₂), 2.36,

2.46 (br, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.04 (br, 6 H, NHCH₂), 4.52 (br, 1 H, CHCH₂, Asp), 7.10 (br, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 7.66-7.81 (br, 2 H, NH(CH₂)₃N(CH₃)₂), 7.84 (br, 1 H, NH, Asp) ppm.

IR (KBr): 3290 (s, br) [v NH], 2900 [v CH Aliphatic], 1630 (s, br) [C=O Amid I], 1520 (s) [C=O Amid II], 1450 (m) [δ CH₂], 1380 (s) [δ CH₃] cm⁻¹.

(C₂₉H₅₆N₆O₄)_n (552.80)_n ber.: C 63.01 H 10.21 N 15.20
gef.: C 61.27 H 9.99 N 14.75

8.2.13.3 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-ethoxypropyl)-amid]

Als Fällungsmittel diente ein Gemisch aus Diethylether / Aceton / Tetrahydrofuran im Verhältnis 5:1:1.

Ausbeute: 350 mg (63% d. Th.)

Schmp.: 130-137°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.67-1.02 (br, 3 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette), 1.08 (t, ³J=6.90 Hz, 6 H, HN(CH₂)₃OCH₂CH₃), 1.22 (br, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆-CH₂CH₂CO), 1.35 (br, 2 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette), 1.45 (br, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.60 (m, 4 H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃), 2.08 (t, ³J=6.99 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.36, 2.46 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=17.31 Hz, J_{AX}=8.44 Hz, J_{BX}=7.87 Hz, 2 H, CHCH₂, Asp), 3.06 (m, 6 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃), 3.28-3.40 (m, 8 H, NHCH₂CH₂-CH₂OCH₂CH₃), 4.50 (q, X-Teil ABX-System, 1 H, CHCH₂, Asp), 7.10 (br, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 7.65-7.77 (br, 2 H, NH(CH₂)₃OCH₂CH₃), 7.85 (br, 1 H, NH, Asp) ppm.

IR (KBr): 3300 (s, br) [v NH, sek. Amid], 2920 [v CH Aliphatic], 1640 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s) [C=O Amid II], 1440 (m) [δ CH₂], 1090-1120 (s, br) [v C-O]; weitere Banden bei 1335 (m), 1300 (s), 1010 (m), 720 (m) cm⁻¹.

GPC in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 17000, M_w = 53000, M_w / M_n = 3.1

(C₂₉H₅₄N₄O₆)_n (554.77)_n ber.: C 62.79 H 9.81 N 10.10
gef.: C 61.37 H 9.75 N 9.35

8.2.13.4 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-dihydrofurfuramid]

Als Fällungsmittel diente Aceton.

Ausbeute: 300 mg (60% d. Th.)

Schmp.: 130-150°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.68-0.99 (br, 3 H, H₂C-C(CH₃) Hauptk.), 1.22 (br, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.36 (br, 2 H, H₂C-C(CH₃) Hauptk.), 1.46 (br, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.71-1.88 (m, 8 H, CHCH₂CH₂CH₂O), 2.08 (2 H, CH₂CH₂CONH), 2.39, 2.49 (br, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.93 (br, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 3.10 (br, 4 H,), 3.59, 3.73, 3.79 (m, 6 H, CHCH₂CH₂CH₂O), 4.55 (br, 1 H, CHCH₂, Asp), 7.11 (br, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 7.61, 7.81 (br, 2 H, HNCH₂C₄H₇O), 7.88 (br, 1 H, NH, Asp) ppm.

IR (KBr): 3290 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 2900 (m) [ν CH Aliphath], 1660 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s) [C=O Amid II], 1420 (m) [δ CH₂], 1090-1120 (s, br) [ν C-O], cm⁻¹.

(C₂₉H₅₀N₄O₆)_n (550.74)_n

ber.: C 63.25 H 9.15 N 10.17

gef.: C 61.35 H 8.80 N 9.97

8.2.13.5 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)-L-asparaginsäure-bis-(3-picolyl)-amid]

Als Fällungsmittel diente ein Gemisch aus Aceton / Tetrahydrofuran im Verhältnis 9:1.

Ausbeute: 300 mg (53% d. Th.)

Schmp.: 130-160°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.68-0.99 (br, 3 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette), 1.17 (ps{br}, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.35 (br, 2 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette), 1.43 (br, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 2.08 (br, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.49, 2.63 (br, 2 H, CHCH₂, Asp), 2.94 (br, 2 H, NHCH₂(CH₂)₉), 4.26 (ps{br}, 4 H, HNCH₂C₅H₄N), 4.64 (ps{br}, 1 H, CHCH₂, Asp), 7.11 (br, 1 H, NHCH₂(CH₂)₉), 7.25, 7.60 (ps{br}, 4 H, HNCH₂C₅H₄N), 8.00 (ps{br}, 1 H, NH, Asp), 8.39-8.46 (m, 6 H, NHCH₂C₅H₄N u. HNCH₂C₅H₄N) ppm.

IR (KBr): 3300 (s, br) [ν NH, sek. Amid], 3060 (m) [ν CH Aromat], 2910, 2840 (s) [ν CH Aliphath], 1640 (s, br) [C=O Amid I], 1530 (s, br) [C=O Amid II], 1420 (m) [δ CH₂], 780 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 3 benachb. H in Aromat]; weitere Banden bei 1120 (m), 1100 (m, sh), 1020 (m), 710 (s) cm⁻¹.

GPC in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 37000, M_w = 88000, M_w / M_n = 2.4

(C₃₁H₄₄N₆O₄)_n (564.73)_n

ber.: C 65.93 H 7.85 N 14.88

gef.: C 62.64 H 7.79 N 14.36

8.2.13.6 Poly-[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(4,9-dioxadodecan-12-amino)-L-asparaginsäure-amid]

Als Fällungsmittel diente ein Gemisch aus Aceton / Tetrahydrofuran im Verhältnis 14:1.

Ausbeute: 643 mg (85%)

Schmp.: 210°C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 0.64-0.99 (br, 3 H, $\text{H}_2\text{C-C}(\text{CH}_3)$ Hauptkette), 1.21 (ps{br}, 12 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.36 (br, 2 H, $\text{H}_2\text{C-C}(\text{CH}_3)$ Hauptkette), 1.41-1.71 (br, 24 H, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ u. $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.08 (ps{br}, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 2.36, 2.45 (br, 2 H, CHCH_2), 2.85-3.18 (br, 10 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ u. NHCH_2CH_2), 3.30-3.39 (m, 16 H, CH_2OCH_2) 4.51 (ps{br}, 1 H, CHCH_2), 7.14 (br, 1 H, $\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_9$), 7.62-7.96 (br, 3 H, $\text{HN}(\text{CH}_2)_3\text{O}$ u. NH Asp) ppm.

IR (KBr): 3320 (s, br) [ν NH], 2920, 2850 (s) [ν CH Aliphat], 1660 (s, br) [C=O Amid I], 1540 (s, br) [C=O Amid II], 1470, 1420 (m) [δ CH_2], 1050-1130 (s, br) [ν C-O]; weitere Banden bei 1020 (m), 710 (s) cm^{-1} .

GPC in DMF (Standard Polystyrol) $M_n = 52000$, $M_w = 87000$, $M_w / M_n = 1.7$

$(\text{C}_{39}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_8)_n$ (757.07) $_n$

ber.: C 61.91 H 10.05 N 11.11

gef.: C 61.31 H 9.37 N 10.12

8.2.13.7 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(3,3-dimethyl-asparaginsäurepropylamid))-L-asparaginsäure] (118)

478 mg (0.5 mmol) N-(N'-Methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(3,3-dimethyl-asparaginsäurepropylamid))-L-asparaginsäure wurden in 4 ml absolutem DMF suspendiert. Das Gemenge wurde 10 min mit Argon durchspült. Danach wurden 2 mg AIBN zugesetzt und die Lösung 72 h bei 60°C belassen. Das Reaktionsprodukt wurde durch Fällen in Diethylether gewonnen.

Ausbeute: 200 mg (42% d. Th.)

Schmp.: >250°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 0.80-1.65 (br, 29 H, $\text{H}_2\text{C-C}(\text{CH}_3)$ Hauptkette, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, m, $\text{HNCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ u. $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.95-2.30 (ps, 26 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ u. $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.35-2.60 (14 H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ u. CHCH_2 , Asp), 2.80- 3.15 (10 H, NHCH_2), 4.25-4.55 (3 H, CHCH_2 , Asp) 7.40-8.35 (8 H, NH) ppm.

$(\text{C}_{47}\text{H}_{90}\text{N}_{12}\text{O}_8)_n$ (991.30) $_n$

8.2.13.8 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(2-methoxyethyl)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure] (116)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift 8.2.13.7 durchgeführt. Hierbei kamen 422 mg (0.5 mmol) Monomer, 4 ml DMF und 2 mg AIBN zum Einsatz. Die Fällung erfolgte aus Diethylether.

Ausbeute: 145 mg (34% d. Th.)

Schmp.: >240°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.80-1.65 (br, 21 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 2.10-3.35 (m{br}, 38 H, CH₂CH₂CONH, CHCH₂ Asp, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₂OCH₃), 4.43-4.53 (3 H, CHCH₂, Asp), 7.60-8.18 (m, 8 H, NH) ppm.

(C₃₉H₇₀N₈O₁₂)_n (843.03)_n

8.2.13.9 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(3-methoxypropyl)-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure] (117)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift 8.2.13.7 durchgeführt. Es wurden 450 mg (0.5 mmol) Monomer, 4 ml DMF und 2 mg AIBN eingesetzt. Die Fällung erfolgte aus einer Mischung aus Aceton/ Essigsäureethylester (1:1).

Ausbeute: 225 mg (50% d. Th.)

Schmp.: >240°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ =0.80-1.45 (br, 21 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.50-1.80 (8 H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 2.10 (br, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.30-2.60 (br, 6 H, CHCH₂, Asp), 2.95-3.60 (m{br}, 30 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₂CH₂OCH₃), 4.40-4.50 (3 H, CHCH₂, Asp), 7.55-8.20 (m, 8 H, CONH) ppm.

(C₄₃H₇₈N₈O₁₂)_n (899.14)_n

8.2.13.10 Poly[N-(N'-methacryloyl-11-aminoundecanoyl)- α,β -bis-(α,β -bis-(1-(2-ethyl)piperazin-L-asparaginsäureamid)-L-asparaginsäure] (119)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift 8.2.13.7 durchgeführt. Es wurden 525 mg (0.5 mmol) Monomer, 4 ml DMF und 2 mg AIBN eingesetzt. Die Fällung erfolgte aus einer Mischung aus THF/ Essigsäureethylester (1:1).

Ausbeute: 120 mg (23% d. Th.)

Schmp.: > 250°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 0.80-1.45 (br, 21 H, H₂C-C(CH₃) Hauptkette, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO u. HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 2.08 (br, 2 H,

CH₂CH₂CONH), 2.26-2.70 (50 H, NHCH₂CH₂(C₄H₉N₂) u. CHCH₂, Asp), 3.10-3.20 (10 H, NHCH₂(CH₂)₉ u. NHCH₂CH₂(C₄H₉N₂)), 4.30-4.50 (3 H, CHCH₂, Asp), 7.58-7.86 u. 8.10-8.22 (8 H, CONH) ppm.

GPC in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 7300, M_w = 21000, M_w / M_n = 2.9

(C₅₁H₉₄N₁₆O₈)_n (1050.34)_n

8.2.14 Darstellung und Polymerisation des Makrozyklus

8.2.14.1 Zyklisierungsreaktion

1514 mg (2 mmol) des Bisamides **90** wurden in 100 ml absolutem DMSO gelöst und 348 mg (2 mmol) Toluyldiisocyanat wurde in 100 ml absolutem Dichlormethan. Danach wurden beide Lösungen bei einer Temperatur von 0°C gleichmäßig mit einer Geschwindigkeit von 15 ml/h unter kräftigem Rühren in 3 l absolutes Dichlormethan getropft. Nach 24 h weiteren Rührens bei Raumtemperatur wurde das Dichlormethan im Vakuum entfernt und unter Zusatz von Wasser das leicht ockerfarbene Rohprodukt gefällt. Der Niederschlag wurde in DMSO gelöst, über Aktivkohle gerührt und anschließend erneut durch Zugabe von Wasser präzipitiert.

Ausbeute: 670 mg (36%)

Schmp.: 139-141°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): d = 1.22 (ps, 12 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.42-1.47 (m, 4 H, HNCH₂CH₂(CH₂)₆CH₂CH₂CO), 1.52-1.67 (m, 16 H, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂NH), 1.83 (s, 3 H, CH₃), 2.08 (t, ³J = 7.35 Hz, 2 H, CH₂CH₂CONH), 2.31, 2.45 (2 H, CHCH₂), 2.54 (s, 3 H, CH₃ Aromat), 3.05-3.15 (m, 10 H, NHCH₂CH₂), 3.29-3.41 (m, 16 H, CH₂OCH₂) 4.49 (q, 1 H, CHCH₂), 5.27, 5.60 (AB system, 2 H, H₂C=C), 5.94, 6.41 (ps, 2 H, NH), 6.91, 7.01 (d, 2 H, CH arom., ³J = 8.31 Hz) 7.47 (s, 1 H, NH), 7.64, 7.72 (2 H, NH), 7,78-7,84 (m, 3 H, NH, CH arom.), 8.25 (s, 1 H, NH) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆): δ = 17.07 (1 C, CH₃ Aromat), 18.57 (1 C, H₂C=C(CH₃)), 25.08, 26.00, 26.37 (5 C, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂NH₂, HNCH₂CH₂(CH₂)₇CH₂CONH), 28.56, 28.70, 28.77, 28.82, 28.89, 28.97, 29.16, 29.26, 29.82, 30.05 (11 C, HNCH₂CH₂(CH₂)₇CH₂CONH, NHCH₂CH₂CH₂O), 35.21, 35.75, 35.90, 36.36, 36.55, 37.76 (6 C, CH₂CH₂CONH, NHCH₂CH₂), 37.74 (1 C, CHCH₂), 50.56 (1 C, CHCH₂), 67.48, 67.61, 69.75 (8 C, CH₂OCH₂) 118.43 (1 C, H₂C=C), 110.61, 111.72, 119.36, 129.75, 138.11, 138.50 (6 C Ph), 140.10 (1 C, H₂C=C), 155.19, 155.32 (2 C, NHCONH), 167.26, 169.13, 170.69, 171.93 (4 C, COHNCH₂) ppm.

IR (KBr): 3280 (s) [v NH], 3080 (m) [v CH Alken/Aromat], 2920, 2840 (s) [v CH Aliphat], 1660 [v C=O Harnstoff], 1670 (s) [Amid I], 1610 [C=C Alken], 1525 (m) [Amid II], 1100 (s) [v C-O], 800, 870 [CH out-of-plane] cm⁻¹.

MS (FAB): m/z (%) 953 (10) [M+Na]⁺, 931 (20) [M+ H]⁺

C₄₈H₈₂N₈O₁₀ (931.22)

ber.: C 61.94 H 8.82 N 12.04

gef.: C 61.56 H 8.71 N 11.97

8.2.14.2 Homopolymerization des Makrozyklus 99

460 mg (0.494 mmol) des Makrozyklus wurden zusammen mit 4 mg (5 mol%) AIBN in 3 ml trockenem und Sauerstoff freiem DMF gelöst. Die Lösung wurde 36 h bei 70°C geführt. Die Reaktionslösung wurde dann tropfenweise in ein Gemisch aus Ethanol/Diethylether 1:1 überführt. Das Rohprodukt wurde in DMF aufgenommen und erneut aus Ethanol/Diethylether gefällt.

Ausbeute: 300 mg (65%)

Schmp.: 120°C (Zers.)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.10-1.70 (37 H, CH₂CCH₃, HNCH₂CH₂(CH₂)₆-CH₂CH₂CO, NHCH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂NH), 2.07 (2 H, CH₂CH₂CONH), 2.33, 2.46 (2 H, CHCH₂), 2.56 (3 H, CH₃ Aromat), 3.07 (10 H, NHCH₂CH₂), 3.29 (16 H, CH₂OCH₂), 4.49 (1 H, CHCH₂), 5.95, 6.42 (2 H, NH), 6.81, 7.00 (2 H, CH arom.), 7.48-7.83 (6 H, NH, CH arom.), 8.26 (1 H, NH) ppm.

IR (KBr): 3280 (s) [ν NH], 3070 (m) [ν CH Aromat], 2920, 2840 (s) [ν CH Aliphath], 1650 [ν C=O Harnstoff], 1670 (s) [Amid I], 1525 (m) [Amid II], 1100 (s) [ν C-O], 800, 870 [CH out-of-plane] cm⁻¹.

(C₄₈H₈₂N₈O₁₀)_n (931.22)_n

ber.: C 61.94 H 8.82 N 12.04

gef.: C 60.97 H 8.44 N 11.65

8.2.15 Polymeranaloge Anbindungen der Dendrimeräste

8.2.15.1 Polykondensation des Asparaginsäuredimethylester an Poly-[oxy-1,4-phenyl-carbonyl-phenyloxy-4.4'-(4,4-diphenylpentansäure)]

In 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 1394 mg (3 mmol) Poly-[oxy-1,4-phenyl-carbonyl-phenyloxy-4.4'-(4,4-diphenylpentansäure)] und 593 mg (3 mmol) L-Asparaginsäuredimethylester-Hydrochlorid suspendiert. Das Gemenge wurde auf -20°C gekühlt und mit 304 mg (3 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Bildung eines feinen Niederschlages an Triethylamin-Hydrochlorid wurden 575 mg N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC) dem Gemenge zugesetzt. Die Lösung wurde noch 12 h bei 20°C gerührt, wobei im Verlauf der Reaktion das Reaktionsprodukt ausflockte. Im Anschluß wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das verbleibende Rohprodukt in wenig DMF aufgenommen. Das Polykondensat wurde alsdann durch Eintropfen der Lösung in Ethanol und anschließender Trocknung über Phosphorpentoxid als voluminöser weißer Feststoff geringer Dichte gewonnen.

Ausbeute: 1.65 g (92% d. Th.)

Schmp.: 203°C (Zers. ohne Schmelzen)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ=1.60 (s, PhC(CH₃)Ph), 1.95 (s, CH₂CH₂CONH), 2.01 (s, CH₂CH₂COOH), 2.32 (s, CH₂CH₂CO), 2.65, 2.75 (AB-Teil ABX-System, J_{AB}=16.32 Hz, J_{AX}=6.02 Hz, J_{BX}=7.17 Hz, NH-CHCH₂, Asp), 3.56, 3.59 (2 s, OCH₃), 4.60 (q, X-Teil ABX-System, NHCHCH₂, Asp), 7.06 (s, Ph_{ortho}-O-Ph_{ortho}), 7.26 (d, ³J = 7.27, Ph_{ortho}-C(CH₃)-Ph_{ortho}), 7.74 (d, ³J = 7.17, Ph_{ortho}-CO-Ph_{ortho}), 8.29 (d, ³J = 7.59, NH, Asp) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 100.63 MHz): δ = 27.02 (PhC(CH₃)Ph), 29.90 (CH₂CH₂COOH), 31.42 (CH₂CH₂CONH), 35.55 (CH₂CH₂CO), 36.57 (NH-CHCH₂, Asp), 44.81 (PhC(CH₃)Ph), 48.46 (NH-CHCH₂, Asp), 51.52, 52.04 (OCH₃), 117.13, 119.31 (Ph_{ortho}-O-Ph_{ortho}), 128.72 (Ph_{ortho}-C(CH₃)-Ph_{ortho}), 131.74 (Ph_{ipso}-CO-Ph_{ipso}), 132.01 (Ph_{ortho}-CO-Ph_{ortho}), 144.88 (Ph_{ipso}C(CH₃)Ph_{ipso}), 152.95, 160.62 (Ph_{ipso}-O-Ph_{ipso}), 170.32 (CH₂CH₂CONH), 174.30 (CH₂CH₂COOH), 171.14, 172.05 (COOCH₃), 193.02 (Ph-CO-Ph) ppm.

IR (KBr): 3440.4 (s, br) [ν NH], 3057.9, 3040.2 (m) [ν CH Aromat], 2963.7 (m) [ν CH Aliphatic], 2853.9 (w) [ν CH OCH₃], 1740.8 (s, br) [ν C=O Ester], 1678.9 (w,sh) [C=O Amid I], 1653.5 (s, br) [ν C=O Keton], 1593.2 (s) 1499.2 (s) [ν C=C Aromat], 1438.1 (w) [δ CH₂], 1241.5 (s, br) [ν C-O], 849.5 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat] cm⁻¹.

GPC in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 25000, M_w = 125000, M_w / M_n = 4.3

(C₃₆H₃₃NO₈)_{0.75} / (C₃₀H₂₄O₅)_{0.25} (571.87)_n
ber.: C 72.46 H 5.42 N 1.84
gef.: C 69.87 H 5.79 N 4.82

8.2.15.2 Polykondensation der α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure an Poly-[oxy-1,4-phenyl-carbonyl-phenyloxy-4.4'-(4,4-diphenylpentansäure)]

1500 mg (3 mmol) α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure-Hydrobromid und 1394 mg (3 mmol) Poly-[oxy-1,4-phenyl-carbonyl-phenyloxy-4.4'-(4,4-diphenylpentansäure)] wurden zusammen mit 20 mg DMAP in 80 ml wasserfreiem THF suspendiert. Nach Kühlung der Suspension auf -20°C wurden 304 mg (3 mmol) Triethylamin zugetropft und nach 5 min 575 mg (3 mmol) N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-Hydrochlorid (EDC) hinzugefügt. Nach 5-stündigem Rühren bei gleichbleibender Temperatur wurde die Reaktion 16 h lang bei 20°C weitergeführt, wobei sich ein zäher Niederschlag bildete. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der verbleibende Niederschlag in 40 ml DMSO aufgenommen und aus 800 ml Wasser gefällt. Die Trocknung des Produktes erfolgte über Phosphorpentoxid unter reduziertem Druck.

Ausbeute: 2.25 g (87% d. Th.)

Schmp.: 238°C (Zers. ohne Schmelzen)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1.60 (s, $\text{PhC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{Ph}$), 1.86-2.10 (br, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.34 (br, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.61-2.90 (br, NH-CHCH_2 , Asp), 3.56 (br, OCH_3), 4.60 (br, NH-CHCH_2 , Asp), 7.06 (s, $\text{Ph}_{\text{ortho}}\text{-O-Ph}_{\text{ortho}}$), 7.26 (br, $\text{Ph}_{\text{ortho}}\text{-C}(\text{CH}_3)\text{-Ph}_{\text{ortho}}$), 7.75 (br, $\text{Ph}_{\text{ortho}}\text{-CO-Ph}_{\text{ortho}}$), 7.91 (br, NH , Asp 1. Generation), 8.15 (br, NH , Asp 2. Generation, β -Position), 8.29 (br, NH , Asp 2. Generation, α -Position) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.63 MHz): $\delta = 26.94$ ($\text{PhC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{Ph}$), 29.83 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 31.36 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CONH}$), 35.38 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 36.13 (NH-CHCH_2 , Asp), 44.68 ($\text{PhC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{Ph}$), 48.40 (NH-CHCH_2 , Asp), 51.49, 52.10 (OCH_3), 117.08, 119.36 ($\text{Ph}_{\text{ortho}}\text{-O-Ph}_{\text{ortho}}$), 128.70 ($\text{Ph}_{\text{ortho}}\text{-C}(\text{CH}_3)\text{-Ph}_{\text{ortho}}$), 131.71 ($\text{Ph}_{\text{ipso}}\text{-CO-Ph}_{\text{ipso}}$), 131.99 ($\text{Ph}_{\text{ortho}}\text{-CO-Ph}_{\text{ortho}}$), 144.74 ($\text{Ph}_{\text{ipso}}\text{C}(\text{CH}_3)\text{Ph}_{\text{ipso}}$), 152.94, 160.61 ($\text{Ph}_{\text{ipso}}\text{-O-Ph}_{\text{ipso}}$), 169.11, 170.23, 170.32, 170.82, 170.85, 170.93 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}$ u. COOCH_3), 174.27 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 193.01 (Ph-CO-Ph) ppm.

IR (KBr): 3311.8 (s, br) [ν NH], 3053.6 3038.6 (m) [ν CH Aromat], 2961.9 (m) [ν CH Aliphat], 2855.1 (w, sh) [ν CH charak. f. OCH_3], 1740.5 (s, br) [ν C=O Ester], 1678.4 (s, sh) [C=O Amid I], 1654.6 (s, br) [ν C=O Keton], 1592.9 (s) 1498.9 (s) [ν C=C Aromat], 1437.2 (w) [δ CH_2], 1240.4 (s, br) [ν C-O], 848.6 (m) [CH „out of plane“ charak. f. 1,4 disubst. Aromat]; weitere Banden bei 1307.7 (m), 1279.1 (m), 1169.3 (m), 1160.2 (m), 1101.7 (m), 1014.6 (s), 928.6 (m), 767.6 (m) cm^{-1} .

$(\text{C}_{46}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_{14})_{0.70} / (\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_5)_{0.30} (745.47)_n$

ber.: C 66.38 H 5.42 N 3.95

gef.: C 58.03 H 5.89 N 3.98

8.2.16 Polymeranaloge Kondensationen an alternierende Maleinsäureanhydrid-Copolymere

Die Polyadditionen erfolgten in der Weise, daß die Maleinsäureanhydrid-Copolymere mit dem Dendrimerast in THF gelöst wurden und anschließend äquimolare Mengen Triethylamin zugesetzt wurden. Hierbei wurden jeweils 5 mmol Copolymer, 5 mmol des Dendrimerastes und 5 mmol Triethylamin eingesetzt. Das Reaktionsprodukt wurde in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst.

8.2.16.1 Addition von *L*-Asparaginsäuredimethylester an Poly[styrol-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diente Wasser.

Ausbeute: 940 mg

Schmp.: 182-190°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.15-1.90 u. 2.30-2.80 (H₂C-CH-CH-CH Hauptkette u. CHCH₂ Asp), 3.50-3.60 (OCH₃), 4.40-4.50 (CHCH₂, Asp), 6.65-7.40 (CH Aromat u. NH) ppm

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [ν NH u. OH], 3020, 3055 (m) [ν CH Aromat], 2920, 2940 (m) [ν CH Aliphatisch], 17100 (s) [C=O Säure], 1720 (s) [ν C=O Ester], 1630 (m, br) [C=O Amid I], 1520 (m, br) [C=O Amid II], 1600, 1500 (m) [ν C=C Aromat], 1150-1220 (s, br) [ν C-O] cm⁻¹.

gef.: C 59.44 H 6.10 N 3.32

8.2.16.2 Addition von α,β-Bis-(*L*-dimethoxyaspartyl)-*L*-asparaginsäure an Poly[styrol-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diente Isopropanol.

Ausbeute: 1000 mg

Schmp.: 190-200°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.30-2.15 u. 2.30-3.03 (H₂C-CH-CH-CH Hauptkette u. CHCH₂ Asp), 3.50-3.82 (OCH₃), 4.40-4.80 (CHCH₂, Asp), 6.60-7.40 (CH Aromat u. NH), 7.80-8.50 (NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [ν NH u. OH], 3020, 3060 (m) [ν CH Aromat], 2930 (m) [ν CH Aliphatisch], 1700 (s) [C=O Säure], 1720 (s) [ν C=O Ester], 1640 (m, br) [C=O Amid I], 1525 (m, br) [C=O Amid II], 1610, 1505 (m) [ν C=C Aromat], 1150-1220 (s, br) [ν C-O] cm⁻¹.

gef.: C 55.80 H 5.87 N 5.78

8.2.16.3 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[styrol-styrol-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diene ein Lösungsmittelgemisch aus Wasser/Methanol (3:2).

Ausbeute: 1.73 g

Schmp.: 174-183°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.15-1.90 u. 2.30-2.80 (H₂C-CH-CH-CH Hauptkette u. CHCH₂ Asp), 3.50-3.60 (OCH₃), 4.40-4.50 (CHCH₂, Asp), 6.40-6.80 u. 6.90-7.50 (CH Aromat u. NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [ν NH u. OH], 3020, 3055 (m) [ν CH Aromat], 2920, 2940 (m) [ν CH Aliphat], 1700-1720 (s{br}) [ν C=O Säure u. Ester], 1630 (m, br) [C=O Amid I], 1520 (m, br) [C=O Amid II], 1600, 1500 (m) [ν C=C Aromat], 1150-1220 (s, br) [ν C-O] cm⁻¹.

gef.: C 65.44 H 6.37 N 2.76

8.2.16.4 Addition von α,β-Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure Poly[styrol-styrol-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diene Isopropanol.

Ausbeute: 1.71 g

Schmp.: 182-189°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.30-.90 u. 2.30-3.03 (H₂C-CH-CH-CH Hauptkette u. CHCH₂ Asp), 3.45-3.74 (OCH₃), 4.40-4.80 (CHCH₂, Asp), 6.40-6.80 u. 6.90-7.44 (CH Aromat u. NH), 8.10-8.60 (NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [ν NH u. OH], 3020, 3060 (m) [ν CH Aromat], 2930 (m) [ν CH Aliphat], 1730 (s) [ν C=O Ester], 1700 (s) [C=O Säure], 1640 (m, br) [C=O Amid I], 1525 (m, br) [C=O Amid II], 1610, 1505(m) [ν C=C Aromat], 1150-1220 (s, br) [ν C-O] cm⁻¹.

gef.: C 61.04 H 6.19 N 5.03

8.2.16.5 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[styrol-styrol-styrol-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diene Wasser.

Ausbeute: 1.87 g

Schmp.: 176-187°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.10-1.85 u. 2.30-2.80 (H₂C-CH-CH-CH Hauptkette u. CHCH₂ Asp), 3.50-3.65 (OCH₃), 4.35-4.50 (CHCH₂, Asp), 6.40-6.75 u. 6.90-7.35 (CH Aromat u. NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [v NH u. OH], 3020, 3050 (s) [v CH Aromat], 2910, 2930 (s) [v CH Aliphath], 1840 (w), 1780(s) [C=O Anhydrid], 1730 (s) [v C=O Ester], 1700 (s) [C=O Säure], 1660 (m, br) [C=O Amid I], 1570 (m, br) [C=O Amid II], 1600, 1495 (m) [v C=C Aromat], 1150-1220 (s, br) [v C-O] cm^{-1} .

gef.: C 59.44 H 6.10 N 3.32

8.2.16.6 Addition von α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure Poly[styrol-styrol-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diente Wasser.

Ausbeute: 940 mg

Schmp.: 207-210°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 1.00-2.10 u. 2.20-2.85 ($\text{H}_2\text{C-CH-CH-CH}$ Hauptkette u. CHCH_2 Asp), 3.45-3.60 (OCH_3), 4.40-4.80 (CHCH_2 , Asp), 6.40-6.75 u. 6.85-7.30 (CH Aromat u. NH), 7.90-8.40 (NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [v NH u. OH], 3010, 3050 (m) [v CH Aromat], 2920, 2940 (m) [v CH Aliphath], 1720 (s) [C=O Ester], 1650 (m, br) [C=O Amid I], 1530 (m, br) [C=O Amid II], 1600, 1510 (m) [v C=C Aromat], 1150-1220 (s, br) [v C-O] cm^{-1} .

gef.: C 65.16 H 6.13 N 3.90

8.2.16.7 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[1-octadecen-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diente Wasser.

Ausbeute: 2.40 g

Schmp.: 170-180°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 0.81 ($(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.05-1.90 u. 2.30-2.80 ($\text{H}_2\text{C-CH-CH-CH}$ Hauptkette u. CHCH_2 Asp), 1.19 ($(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 3.50-3.70 (OCH_3), 4.50-4.70 (CHCH_2 , Asp), 7.80-8.10 (NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [v NH u. OH], 2960 (m), 2925 (s), 2850 [v CH Aliphath], 1730 (s) [v C=O Ester], 1700 (s) [C=O Säure], 1660 (m, br) [C=O Amid I], 1535 (m, br) [C=O Amid II], 1150-1220 (s, br) [v C-O] cm^{-1} .

gef.: C 65.17 H 9.51 N 2.34

8.2.16.8 Addition von α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure Poly[1-octadecen-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diene ein Gemisch aus 800 ml Diethylether und 100 ml Petrolether.

Ausbeute: 1.76 g

Schmp.: 205-210°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 0.80$ ($(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.10-1.90 u. 2.30-2.80 ($\text{H}_2\text{C-CH-CH-CH}$ Hauptkette u. CHCH_2 Asp), 1.20 ($(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 3.45-3.65 (OCH_3), 4.20-4.70 (CHCH_2 , Asp), 7.80-8.50 (NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [ν NH u. OH], 2960 (m), 2925 (s), 2850 [ν CH Aliphat], 1725 (s) [ν C=O Ester], 1700 (s) [C=O Säure], 1660 (m, br) [C=O Amid I], 1535 (m, br) [C=O Amid II], 1150-1220 (s, br) [ν C-O] cm^{-1} .

gef.: C 60.91 H 8.79 N 2.88

8.2.16.9 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[vinyl-methylether-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diene Isopropanol.

Ausbeute: 920 mg

Schmp.: 172-183°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.35$ -2.00 u. ($\text{H}_2\text{C-CH-CH-CH}$ Hauptkette), 2.30-2.80 (CHCH_2 Asp), 3.60-3.70 (OCH_3 u. CHOCH_3), 4.45-4.70 (CHCH_2 , Asp), 8.00-8.65 (NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [ν NH u. OH], 2920, 2940 (m) [ν CH Aliphat], 1720 (s) [ν C=O Ester], 1700 (s) [C=O Säure], 1650 (m, br) [C=O Amid I], 1540 (m, br) [C=O Amid II], 1140-1220 (s) [ν C-O] cm^{-1} .

gef.: C 57.39 H 6.15 N 3.64

8.2.16.10 Addition von α,β -Bis-(L-dimethoxyaspartyl)-L-asparaginsäure Poly[vinyl-methylether-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diene Wasser.

Ausbeute: 1.34 g

Schmp.: 191-204°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.35$ -2.00 u. ($\text{H}_2\text{C-CH-CH-CH}$ Hauptkette), 2.30-2.90 (CHCH_2 Asp), 3.60-3.70 (OCH_3 u. CHOCH_3), 4.40-4.70 (CHCH_2 , Asp), 7.70-8.65 (NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [ν NH u. OH], 2920, 2940 (m) [ν CH Aliphat], 1730 (s) [ν C=O Ester], 1700 (s) [C=O Säure], 1650 (m, br) [C=O Amid I], 1540 (m, br) [C=O Amid II], 1150-1230 (s) [ν C-O] cm^{-1} .

gef.: C 57.39 H 6.15 N 3.64

8.2.16.11 Addition von L-Asparaginsäuredimethylester an Poly[ethylen-alt-maleinsäureanhydrid]

Als Fällungsmittel diente Wasser.

Ausbeute: 940 mg

Schmp.: 182-190°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.10-1.55 u. 2.20-2.70 (H₂C-CH₂-CH-CH Hauptkette u. CHCH₂ Asp), 3.63 (OCH₃), 4.52-4.63 (CHCH₂, Asp), 8.30-8.50 (NH) ppm.

IR (KBr): 3500-3300 (s, br) [ν NH u. OH], 2920, 2940 (m) [ν CH Aliphat], 1720 (s) [C=O Ester], 1630 (m, br) [C=O Amid I], 1520 (m, br) [C=O Amid II] cm⁻¹.

9 Literaturverzeichnis

- ¹ B. H. Kaye, „A Random Walk Through Fractal Dimensions“, 2nd edition, *VCH Verlagsgesellschaft*, Weinheim 1994
- ² A. Blume, H. Schnörer; *Angew. Chem.* **102** (1990), 158
- ³ G. R. Newkome, D. N. Moorefield, F. Vögtle, „Dendritic Molecules, Concept-Synthesis-Perspektives“, *VCH Verlagsgesellschaft*, Weinheim 1996
- ⁴ D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III; *Angew. Chem.* **102** (1990), 119; *Angew. Chemie. Int. Ed.* **29** (1990), 138
- ⁵ F. Zeng, St. C. Zimmermann; *Chem. Rev.* **1997**, 1681
- ⁶ O. A. Matthwes, A. N. Shipway, J. F. Stoddart; *Prog. Polym. Sci.* **23** (1998), 1
- ⁷ B. B. Mandelbrot, „Fractals: Form, Chance and Dimension“, *Freeman*, San Francisco 1977
- ⁸ B. B. Mandelbrot, *Science* **155** (1967), 636
- ⁹ G. Cantor, „Contributions to Transfinite Numbers“, *Dover Press*, London 1915
- ¹⁰ J. Gleick, „Chaos: Making a New Science“, *Viking Penguin*, New York 1987, S. 99
- ¹¹ P. J. Flory; *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941), 3083
- ¹² P. J. Flory; *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941), 3091
- ¹³ P. J. Flory; *J. Am. Chem. Soc.* **63** (1941), 3096
- ¹⁴ P. J. Flory; *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952), 2718
- ¹⁵ M. Gordon, S. B. Ross-Murphy; *Pure Appl. Chem.* **45** (1975), 1
- ¹⁶ W. W. Graessley; *Macromolecules* **8** (1975), 185
- ¹⁷ W. W. Graessley; *Macromolecules* **8** (1975), 865
- ¹⁸ E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle; *Synthesis* **1978**, 155
- ¹⁹ R. Moors, F. Vögtle; *Chem. Ber.* **126** (1993), 2133
- ²⁰ C. Wörner, R. Mülhaupt; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **32** (1993), 1306
- ²¹ E. M. M. de Brabender-van den Berg, E. W. Meijer; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **32** (1993), 1308
- ²² D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roek, J. Ryder, P. Smith; *Macromolecules* **19** (1986), 2466
- ²³ D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roek, J. Ryder, P. Smith; *Polymer J.* **17** (1985), 117
- ²⁴ D. A. Tomalia, V. Berry, M. Hall, D. M. Hedstrand, *Macromolecules* **20** (1987), 1167
- ²⁵ D. A. Tomalia, M. Hall, D. M. Hedstrand, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987), 1601

- ²⁶ R. G. Denkwalter, J. Kolc, W. J. Lukasavage; US Patent No. 4289872, 1981; *Chem. Abstr.* **100** (1984), 103907p
- ²⁷ G. R. Newkome, Z. Yao, V. K.Gupta; *J. Org..Chem.* **50** (1985), 2004
- ²⁸ G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K.Gupta, P. S. und M. J. Saunders; *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986), 849
- ²⁹ G. R. Newkome, G. R. Baker, M. J. Saunders, P. S. Russo, V. K. Gupta, Z. Yao, Z. Miller, J. E. und K. J. Bouillion; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 752
- ³⁰ T. M. Miller, T. X. Neenan, E. W. Knock, S. M. Stein; *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993), 356
- ³¹ T. Nagasaki, M. Ukon, S. Arimori, S. Shinkai; *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1992**, 608
- ³² T. Kawaguchi, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. soc.* **117** (1995), 2159
- ³³ C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990), 7638
- ³⁴ D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III, G. Keifer; *J. Am. Chem Soc.* **122** (1989), 2339
- ³⁵ M. Maciejewski; *J. Macromol. Sci.-Chem.* **A17** (1982), 689
- ³⁶ P. G. de Gennes, H. J. Hervet; *Phs. Lett. (Paris)* **44** (1983), 351
- ³⁷ D. A. Tomalia; *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **35** (1987), 693
- ³⁸ T. Kawaguchi, K. L. Walker, C: L. Wikins, J. S. Moore; *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995), 2159
- ³⁹ H.-T. Cheang, C.-T. Chen, T. Kondo, G. Siudzak, K. B. Sharpless; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35** (1996), 182
- ⁴⁰ D. Zanini, R. Roy; *J. Org. Chem.* **61** (1996), 7348
- ⁴¹ C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet; *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990), 7638
- ⁴² K. E. Uhrich, J. M. J. Fréchet; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1623
- ⁴³ C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1010
- ⁴⁴ C. J. Hawker, R. Lee, J. M. J. Fréchet; *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991), 4583
- ⁴⁵ H. R. Kricheldorf, O. Bolender; *J.M.S.- Pure Appl. Chem.* **A35** (1998), 903
- ⁴⁶ E. Malström, A. Hult; *J.M.S.-Macromol. Chem. Phys.* **C37** (1997), 555
- ⁴⁷ Y. H. Kim; *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.* **36** (1998), 1685
- ⁴⁸ J.A. Kremers, E.W. Meijer; *J. Org. Chem.* **59** (1994), 4262
- ⁴⁹ M. O. Struijk, H. W. I. Peetings, E. W. Meijer; *Polym. Prepr.* **37** (1996), 497
- ⁵⁰ J. F. G. A. Jansen, H. W. I. Peerlings, E. M. M. de Brabander-Van den Berg, E. W. Meijer; *Angew. Chem.* **107** (1995), 1321; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34** (1995), 1206
- ⁵¹ H. Brunner, J. Fürst; *Tetrahedron* **50** (1994), 4303

-
- 52 D. Seebach, J.-M- Lapierre, K. Skobridis, G. Greiveldinger; *Angew. Chem.* **106** (1994), 457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **33** (1994), 440
- 53 D. Seebach, J.-M- Lapierre, W. Jaworek, P. Seiler; *Helv. Chim. Acta* **76** (1993), 2419
- 54 D. Seebach, J.-M- Lapierre, K. Skobridis, G. Greiveldinger; *Helv. Chim. Acta* **77** (1994), 1673
- 55 D. Seebach, G. F. Herrmann, U. D. Lengweiler, W. Amrein; *Helv. Chim. Acta* **80** (1997), 989
- 56 M. Lehmann, H. Meier; *Angew. Chem.* **110** (1998), 666
- 57 C. C. Mak, H.-F. Chow; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1185
- 58 G. Draheim, R. Ritter; *Macromol. Chem. Phys.* **196** (1995), 2211
- 59 L. J. Twyman, A. E. Beezer, J. C. Mitchell; *Tetrahedron Lett.* **35** (1994), 4423
- 60 H. Brunner, S. Altmann; *Chem. Ber.* **127** (1994), 2285
- 61 H.-F. Chow, L. F. Fok, C. C. Mak; *Tetrahedron Lett.* **35** (1994), 3547
- 62 P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, S. A. Nepogodiev, E. W. Meijer, H. W. I. Peerlings, J. F. Stoddart; *Chem. Eur. J.* **3** (1997), 974
- 63 C. J. Hawker, J.M.J. Fréchet; *Polymer* **33** (1992), 1507
- 64 H. Frey; *Angew. Chem.* **110** (1998), 2313
- 65 G. Draheim, H. Ritter; *Macromol. Chem. Phys.* **196** (1995), 2211
- 66 Y.-M. Chen, C.-Fu Chen, W.-H. Liu, Yu-Fei Li, Fu Xi; *Macromol. Rapid Commun.* **17** (1996), 401
- 67 I. Neubert, R. Klopsch, W. Claussen, A.D. Schlüter; *Acta Polymer.* **47** (1996), 455
- 68 T. Kaneko, T. Horie, M. Asano, T. Aoki, E. Oikawa; *Macromolecules* **30** (1997), 3118
- 69 V. Percec, C.-H. Ahn, G. Ungar, D. J. P. Yearley, M. Möller, S. S. Sheiko; *Nature* **391** (1998), 161
- 70 I. Neubert, E. Amoulon-Kirstein, A.D. Schlüter, H. Dautzenberg; *Macromol. Rapid Commun.*, **17** (1996), 517
- 71 „Chemistry an Industry of Macromonomers“, (Hrsg. Y. Yamashita), *Hüthig & Wepf*, Basel **1993**
- 72 M. Möller; private Mitteilung
- 73 S. Jahromi, B. Coussens, N. Meijerink, A. W. M. Braun; *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998), 9753
- 74 W. Clausen, N. Schulte, A. D. Schlüter; *Macromol. Rapid Commun.* **16** (1995), 89
- 75 R. Freudenberger, W. Clausen, A. D. Schlüter, H. Wallmeier; *Polymer* **35** (1994), 4496
- 76 B. Karakaya, W. Clausen, A. Schäfer, A. Lehmann, A. D. Schlüter; *Acta Polym.* **47** (1996), 79

- ⁷⁷ B. Karakaya, W. Clausen, K. Gessler, W. Saenger, A. D. Schlüter; *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997), 3296
- ⁷⁸ V. Percec, C.-H. Ahn, B. Barboiu; *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997), 12978
- ⁷⁹ W. Stocker, B. L. Schürmann, J. P. Rabe, S. Förster, P. Lindner, I. Neubert, A.-D. Schlüter; *Adv. Mater.* **10** (1998), 793
- ⁸⁰ V. S. K. Balagurusamy, G. Ungar, V. Percec, G. Johansson; *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997), 1539
- ⁸¹ S. D. Hudson, H.-T. Jung, V. Percec, W. D. Cho, G. Johansson, V. S. K. Balagurusamy, G. Ungar; *Science* **278** (1997), 449
- ⁸² G. Chessa, A. Scrivanti; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **4** (1996), 307
- ⁸³ K. Lorenz, D. Hölter, B. Stühn, R. Mühlhaupt, H. Frey; *Adv. Mater.* **8** (1996), 414
- ⁸⁴ J. C. M. van Hest; Dissertation Technische Universität Eindhoven **1996**
- ⁸⁵ K. Aoi, K. Tsutsumiuchi, A. Yamamoto, M. Okada; *Macromol. Rapid Commun.* **19** (1998), 5
- ⁸⁶ Z. Bo, X. Zhang, X. Yi, M. Yang, J. Shen, Y. Rehn, S. Xi; *Polymer Bulletin* **38** (1997), 257
- ⁸⁷ G. R. Newkome, C. N. Moorefield, J. M. Keith, G. R. Baker, G. H. Escamilla; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **33** (1994), 666
- ⁸⁸ E. M. M. de Brabander-Van den Berg, J. F. G., E. W. Meijer, S. Stevelamans, D. A. f. J. Boxtel, J. C. M. van Hest; *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996), 7398
- ⁸⁹ J. Issberner, R. Moors; F. Vögtle *Angew. Chem.* **106** (1994), 2507
- ⁹⁰ H.-B. Meikelburger, W. Jaworek, F. Vögtle; *Angew. Chem.* **104** (1992), 1609
- ⁹¹ P. Murer, D. Seebach; *Angew. Chem.* **107** (1995), 2297
- ⁹² G. R. Newkome, C. N. Moorefield; *Macromol. Symp.* **77** (1994), 63
- ⁹³ D. K. Smith, F. Diedrich; *Chem. Eur. J.* **4** (1998), 1353
- ⁹⁴ P. J. Dandliker, F. Diedrich, J.-P. Gisselbrecht, A. Louati, M. Gross; *Angew. Chemie* **107** (1995), 2906
- ⁹⁵ J. P. Collmann, F. Fu, A. Zingg, F. Diedrich; *Chem. Commun.* **1997**, 193
- ⁹⁶ C. C. Mak, N. Bampos, J. K. M. Sanders; *Angew. Chem.* **110** (1998), 3169
- ⁹⁷ S. Mattei, P. Seiler, F. Diedrich; *Helv. Chim. Acta* **78** (1995), 1904
- ⁹⁸ B. Kenda, F. Diedrich; *Angew. Chem.* **110** (1998), 3357
- ⁹⁹ G. Ferguson, J. F. Gallagher, M. A. McKervey, E. Madigan; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 599
- ¹⁰⁰ X. Camps, H. Schönberger, A. Hirsch; *Chem. Eur. J.* **3** (1997), 561
- ¹⁰¹ K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, F. Wudl, G. Sradnov, S. Shi, C. Li, M. Kao; *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993), 9836

-
- ¹⁰² K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet; *J. Chem. Soc.* **1994**, 925
- ¹⁰³ D. B. Amabilino, P. R. Ashton, M. Belohradsky, F. M. Raymo, J. F. Stoddart; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 751
- ¹⁰⁴ D. B. Amabilino, P. R. Ashton, V. Balzani, C. L. Brown, A. Credi, J. M. J. Fréchet, J. W. Leon, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi; *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996), 12012
- ¹⁰⁵ N. Yamaguchi, L. M. Hamilton, H. W. Gibson; *Angew. Chem.* **110** (1998), 3463
- ¹⁰⁶ D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett; *Chem. Rev.* **95** (1995), 2229
- ¹⁰⁷ S. C. Zimmermann, F. W. Zeng, D. E. C. Reichert, S. V. Kolotuchin; *Science* **271** (1996), 1095
- ¹⁰⁸ A. Kraft; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 77
- ¹⁰⁹ G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, R. K. Behera, G. H. Escamillias, M. J. Saunders; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **31** (1992), 917
- ¹¹⁰ M. Jørgensen, K. Bechgaard, T. Bjørnholm; *J. Org. Chem.* **54** (1994), 5877
- ¹¹¹ I. Gitsov, J. M. J. Fréchet; *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996), 3785
- ¹¹² T. M. Chapman, G. L. Hillyer, E. J. Mahan, K. A. Shaffer; *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1994), 11195
- ¹¹³ J. C. M. Vanhest, D. A. P. Delnoye, M. W. P. L. Baars, M. H. Vangenderen, E. W. Meijer; *Science* **268** (1995), 1592
- ¹¹⁴ V. Percec; *Pure Appl. Chem.* **67** (1995), 2031
- ¹¹⁵ V. Percec, P. W. Chu, M. Kawasumi; *Macromolecules* **27** (1994), 4441
- ¹¹⁶ S. A. Ponomarenko, E. A. Rebrov, A. Y. Boborovsky, N. I. Boiko, A. M. Muzafarov, V. P. Shibaev; *Liq. Cryst.* **21** (1996), 1
- ¹¹⁷ K. Lorenz, D. Holter, B. Stuhn, R. Mulhaupt, H. A. Frey; *Adv. Mater.* **8** (1996), 414
- ¹¹⁸ P. Busson, H. Ihre, A. Hult; *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998), 9070
- ¹¹⁹ G. R. Newkome, F. Cardullo, E. C. Constable, C. N. Moorefield, A. M. W. C. Thompson; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 925
- ¹²⁰ J. W. J. Knapen, A. W. Vandermade, J. C. Dewilde, P. W. N. M. Vanleeuwen, P. Wijkens, D. M. Grove, G. Vankoten; *Nature* **372** (1994), 659
- ¹²¹ M. F. Ottavani, S. Bossmann, N. J. Turro, D. A. Tomalia; *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994), 661
- ¹²² S. Mattei, P. Seiler, F. Diedrich, V. Gramlich; *Helv. Chim. Act.* **78** (1995), 1904
- ¹²³ P. J. Dandliker, F. Diedrich, J.-P. Gisselbrecht, A. Louati, M. Gross; *Angew. Chem.* **107** (1995), 2906
- ¹²⁴ M. Slany, M. Bardaji, M. J. Csanove, A. M. Caminade, J. P. Majoral, B. Chaudret; *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995), 9764
- ¹²⁵ D. Seyfert, T. Kugita, A. L. Rheingold, G. P. a. Yap; *Organometallics* **14** (1995), 5362

- ¹²⁶ Y. H. Liao, J. R. Moss, *Organometallics* **14** (1995), 2130
- ¹²⁷ S. Campagna, G. Denti, S. Serroni, A. Juris, M. Venturi, V. Ricevuto, V. Balzani; *Chem. Eur. J.* **1** (1995), 211
- ¹²⁸ W. T. S. Huck, F. C. J. M. Vanveggel, D. N. Reinhoudt; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **35** (1996), 1213
- ¹²⁹ T. Nagasaki, O. Kimura, M. Ukon, S. Arimori, I. Himachi, S. Shinkai; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 75
- ¹³⁰ J. F. G. A. Jansen, R. A. J. Jansen, E. M. M. der Brabander-van den Berg, E. W. Meijer; *Adv. Mater.* **7** (1995), 561
- ¹³¹ M. Dixon, E. Webb; „Enzymes“, *Academic Press*, New York 1979
- ¹³² K. Drauz, H. Waldmann; „Enzyme Catalysis Organic Synthesis“, 2 Bd., *WILEY-VCH*, **1995**
- ¹³³ F. Theil; „Enzyme in der Organischen Synthese“, *Spektrum Akademischer Verlag*, **1997**
- ¹³⁴ C. H. Wong, G. M. Whitesides; „Enzymes in Synthetic Organic Chemistry“, *Pergamon Press*, **1994**
- ¹³⁵ H.-J. Gais, H. Hemmerle; *Chemie in unserer Zeit* **24** (1999), 239
- ¹³⁶ A. M. Klivanov, *Acc. Chem. Res.* **23** (1990), 114
- ¹³⁷ H. Waldmann, D. Sebastian; *Chem. Rev.* **94** (1994), 911
- ¹³⁸ Enzyme Nomenclature Recommendations (1978) of the Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry, *Academic Press*, **1979**
- ¹³⁹ C.-S. Chen, C. J. Sih; *Angew. Chem.* **101** (1989), 711
- ¹⁴⁰ J. Hermann; Dissertation BUGH Wuppertal, 1997
- ¹⁴¹ M. Lobell; Dissertation BUGH Wuppertal, 1993
- ¹⁴² J. DeCaro, M. Boudouard, J. Bonicel, P. Guidoni, P. Desnuelle, M. Rovey; *Biochim. Biophys. Acta* **671** (1981), 129
- ¹⁴³ J. D. Schrag, Y. Li, S. Wu, M. Cygler; *Nature* **343** (1990), 761
- ¹⁴⁴ L. Brady, A. M. Brzozowski, Z. S. Derrewenda, E. Dodson, S. Dodson, G. Tolley, J. P. Turkenburg, L. Christiansen, F. Björkling, B. Huge-Jensen, L. thim, U. Menge; *Nature* **343** (1990), 767
- ¹⁴⁵ F. K. Winkler, A. D´Arcy, W. Hunziker; *Nature* **343** (1990), 771
- ¹⁴⁶ P. R. Carey, P. Tonge; *J. Chem. Soc., Rev.* **19** (1990), 293
- ¹⁴⁷ A. L. Margolin, A. M. Klivanov; *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987), 3802
- ¹⁴⁸ T. Sakurai, A. L. Margolin, A. J. Russel, A. M. Klivanov; *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988), 7236
- ¹⁴⁹ H. Kitaguchi, P. Fitzpatrick, J. E. Huber, A. M. Klivanov; *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989), 3094
- ¹⁵⁰ Y. L. Khmel, F. K. Dien, A. N. Semenov, K. Martinek; *Tetrahedron* **40** (1984), 4425

-
- 151 P. Kuhl, H.-D. Jakubke; *Pharmazie* **45** (1990), 393
- 152 P. J. Halling; *Abstr. Int. Conf. Bioreact. Biotransf.*, Gleneagles (Schottland), 9.-12. Nov. **1987**, 189
- 153 E. A. Galinski; *Abstr. Int. Conf. Bioreact. Biotransf.*, Gleneagles (Schottland), 9.-12. Nov. **1987**, 201
- 154 P. Lüthi, P. L. Luisi; *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984), 7285
- 155 M. T. Reetz, A. Zonta, J. Simpelkamp; *Angew. Chem.* **107** (1995), 373
- 156 V. Schellenberger, H.-D. Jakubke; *Angew. Chem.* **103** (1991), 1440
- 157 H.-D. Jakubke; *Kontakte (Darmstadt)* **1991**, 60
- 158 H.-D. Jakubke; *Kontakte (Darmstadt)* **1992**, 46
- 159 J.S. Fruton; *Advances Enzymol.* **44** (1976), 1
- 160 I. Schlechter, A. Berger; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **27** (1967), 528
- 161 H. Ritter in „Desk Reference of Functional Polymers, Syntheses and Application“, Ed. R. Arshady, veröffentlicht durch die *Am. Chem. Soc.*, Washington DC **1997**, S.103-113
- 162 H. Ritter; *TRIP 1* (1993), 171
- 163 „Agricultural and Synthetic Polymers; Biodegradability and Utilization“, Eds. J. E. Glass und G. Swift; *ACS Symposia Series* **433**, *Am. Chem. Soc.*, Washington DC 1990
- 164 J. Pytela, V. Sudek, J. Drobnik, F. Rypáček; *J. Controlled. Release* **10** (1989), 17
- 165 H. Ringsdorf, B. Schmidt, K. Ulbrich; *Makromol. chem.* **188** (1987), 257
- 166 H. Rehse, H. Ritter; *Makromol. Chem.* **189** (1988), 529
- 167 K. Pavel, H. Ritter; *Makromol. Chem.* **194** (1993), 3369
- 168 K. Pavel, H. Ritter; *Makromol. Chem.* **193** (1992), 323
- 169 M. Born; Dissertation BUGH Wuppertal **1995**
- 170 M. Born, H. Ritter; *Advanced Materials* **8** (1996), 149
- 171 M. Iwai, S. Okumara, Y. Tominaga; *Agric. Biol. Chem.* **48** (1984), 2805
- 172 S. Matsumura, J. Takahashi; *J. Macromol. Chem., Rapid. Commun.* **7** (1986), 369
- 173 A. L. Gutman, D. Knani, D. H. Kohn; *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.* **31** (1993), 1221
- 174 H. Uyama, S. Kobayashi; *Chem. Lett., Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 1149
- 175 H. Uyama, K. Takeya, S. Kobayashi; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **68** (1995), 56
- 176 A. R. N. Geoffrey, J. K. Romas, R. H. Marchessault; *Macromolecules* **29** (1996), 4829
- 177 S. Namekawa, H. Uyama, H. Hayakawa, S. Kobayashi.; *Macromolecules* **31** (1998), 5655
- 178 W. H. Xie, J. Li, D. P. Chen, P. G. Wang; *Macromolecules* **30** (1997), 6997

- ¹⁷⁹ Y. Y. Svilkina, J. Xu, R. A. Gross, D. L. Kaplan, G. Swift; *Macromolecules* **29** (1996), 4591
- ¹⁸⁰ T. Bravdo, A. L. Gutman; *J. Org. Chem.* **54** (1989), 5645
- ¹⁸¹ D. O'Hagan, A. H. Parker, *Pol. Bull.* **41** (1998), 519
- ¹⁸² Y. Doi „Microbial Polyesters“, *VCH Publishers*, Cambridge UK **1990**
- ¹⁸³ H. Uyama, I. Kaneko, S. Kobayashi; *Chem. Lett., Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 393
- ¹⁸⁴ C. Goretzki, H. Ritter; *Macromol. Chem. Phys.* **199** (1998), 1019
- ¹⁸⁵ T. Muranaka, D. Ichinohe, H. Kise; *J. Appl. Polym. Sci.* **70** (1998), 717
- ¹⁸⁶ R. Ikeda, J. Sugihara, H. Uyama, S. Kobayashi; *Polymer International* **47** (1998), 295
- ¹⁸⁷ M. Niggemann, H. Ritter; *Acta Polymerica* **47**, (1996), 351
- ¹⁸⁸ M. Niggemann, *Synthese multifunktionaler radikalisch polymerisierbarer Dendrimere, auf Basis der L-Asparaginsäure*, Bonn, Fachbereich Organ. Chemie, Diplomarbeit 1994.
- ¹⁸⁹ D. Ben-Ishai, A. Berger; *J. Org. Chem.* **17**, (1952), 1564
- ¹⁹⁰ W. Grassman, F. Schneider; *Bio. Z.* **273**, (1934), 452
- ¹⁹¹ I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.* **39**, (1917), 1848
- ¹⁹² G. L. Gaines, „Isoluble Monolayers at Liquid-Gas Interfaces“, *J. Wiley Interscience*; New York **1966**
- ¹⁹³ G. M. Barrow, „Physikalische Chemie“, *Vieweg & Sohn*, **1984**
- ¹⁹⁴ A. Pockels; *Nature* **43** (1891), 437
- ¹⁹⁵ M. E. Derrick; *J. Chem. Educ.* **59**, (1982), 1030
- ¹⁹⁶ G. Beisswanger; *Chemie in unserer Zeit* **25**, (1991), 96
- ¹⁹⁷ I. Langmuir; *Trans. Faraday Soc.* **15**, (1920), 62
- ¹⁹⁸ B. Aha; BUGH Wuppertal, persönliche Mitteilung
- ¹⁹⁹ H. G. Batz, J. Koldenhoff, *Makromol. Chem.* **177** (1976), 683
- ²⁰⁰ H. Ritter, R. Sperber, C. M. Weissshuhn, *Makromol. Chem.* **194** (1993), 1721-1731
- ²⁰¹ M. Niggemann, H. Ritter, *J. M. S. Pure Appl. Chem.* **A34** (1997), 1325-1338
- ²⁰² M. Gormans, H. Ritter, *Makromol. Chem.* **194** (1993), 2615
- ²⁰³ R. H. Wiley, P. . Hobson, *J. Polymer Sci.* **5** (1950), 483
- ²⁰⁴ W. J. Dale, L. Starr, Ch. W. Strobel, *J. Org. Chem.* **26** (1961), 2225-27
- ²⁰⁵ E. D. Bergmann, J. Blum, *J. Org. Chem.* **24** (1959), 549-51
- ²⁰⁶ G. M. Pogosyan, G. A. Zhamkochyan, S. G. Matosyan, *Arm. Khim. Zh.* **22** (1969), 364

-
- 207 G. M. Pogosyan, T. G. Karapetyan, S. G. Matosyan, *Vysokomol. Siedin. B*, **13** (1971), 228
- 208 Y. Iwakura, K. Uno, N. Nakabayashi, T. Kojima, *Bull. Chem. Soc. Japan* **38** (1965), 1223
- 209 R. L. Letsinger, M. J. Kornet, V. Mahadevan, D. M. Jerina, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964), 5163-5165
- 210 C. S. Marvel, C. G. Overberger, *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1946), 2106-7
- 211 C. S. Marvel, C. G. Overberger, *J. Am. Chem. Soc.* **67** (1945), 2250
- 212 R. L. Letsinger, V. Mahadevan, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966), 5319-24
- 213 E. R. Bissel, R. E. Spenger, *J. Org. Chem.* **24** (1959), 1146-7
- 214 W. S. Emerson, J. W. Heyd, V. E. Lucas, E. C. Chapin, G. R. Owens, R. W. Shortridge, *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1946), 674
- 215 S. H. Merrill, *J. Org. Chem.* **26** (1961), 1301-2
- 216 J. R. Leebrick, H. E. Ramsden, *J. Org. Chem.* **23** (1958), 935
- 217 L.-F. Tietze, Th. Eicher, *Reaktion und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Thieme-Verlag Stuttgart, New York 1981, S. 46,165-6
- 218 D. L. Tuleen, B. A. Hess, Jr., *Chem. Educ.* **48** (1971), 476
- 219 R. Broos, D. Tavernier, M. Anteunis *J. Chem. Educ.* **57** (1978), 813
- 220 Dies legte eine Struktur-Datenbankrecherche in der CAS-Datenbank nahe, in der keine Einträge jeglicher α -Aminosäurederivate der 4-Vinylbenzoesäure gefunden wurden. Die Recherche erfolgte am 27.01.1998
- 221 A. M. Naylor, W. A. Goddard III, G. E. Kiefer, D. A. Tomalia, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989), 2339-41
- 222 Persönliche Mitteilung Dieter Schollmeyer, Universität Mainz
- 223 O. A. Matthwes, A. Andrew N. Shipway, J. F. Stoddart, *Prog. Polym. Sci.* **23** (1998), 1-56, page 21
- 224 A. B. Padias, H. K. Hall Jr., D. A. Tomalia, J. R. McConnell, *J. Org. Chem.* **52** (1987), 5305-12
- 225 D. Seyferth, D. Y. Son, A. L. Rheingold, R. L. Ostrander, *Organometallics* **13** (1994), 2682-90
- 226 Ch. Wang, M. R. Bryce, A. S. Batsanov, L. M. Goldenberg, J. A. K. Howard, *J. Mater. Chem.* **7** (1997), 1189-97
- 227 V. S. Balagurusamy, G. Ungar, V. Percec, G. Johansson, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997), 1539-55
- 228 R. Kleppinger, H. Reynaers, K. Desmedt, B. Forier, W. Dehaen, M. Koch, P. Verhaert, *Macromol. Rapid Commun.* **19** (1998), 111-4
- 229 H. G. Elias, „Makromoleküle“ Bd. I, Grundlagen, 5. Aufl., Hüthig & Wepf Verlag, Basel 1990

- 230 H. Maeda, *Polymeric Site-specific Pharmactherapy* **1994**, 95
- 231 H. Maeda, Y. Miyamoto, *Drug Absorption Enhancement*, **1994**, 221
- 232 Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res.* **46** (1986), 6387
- 233 T.I. Poirier, *Drug Intell. Clin. Pharm.* **20** (1986), 97
- 234 Y. Tokiwa, M. Miyoshi-Saitoh, H. Kobayashi, R. Sunaga, M. Konishi, T. Oki, Sh. Iwasaki; *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992), 4107
- 235 G. M. Pogosyan, G. A. Zhamkochyan, S. G. Matosyan, *Arm. Khim. Zh.* **22** (1969), 364
- 236 G. Snatzke; *Angew. Chem.* **80** (1968), 15
- 237 G. Snatzke; *Chemie in unserer Zeit* **15** (1981), 79
- 238 G. Snatzke; *Chemie in unserer Zeit* **16** (1982), 161
- 239 K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody „Circular Dichroism, Principles and Application“ *VCH Publishers, Weinheim* **1994**
- 240 H. B. Klevens, J. R. Platt; *J. Chem. Phys.* **17** (1949), 470
- 241 Y. Isowa, M. Ohomori, T. Ichikawa, K. Mori; *Tetrahedron. Lett.* **20** (1979), 2612
- 242 K. Oyama, S. Nishimura, Y. Nonaka, K. Kihara, T. Hashimoto; *J. Org. Chem.* **46** (1981), 5241
- 243 L. Adisson, J. Bolte, C. Demuynck, J.-C. Mani; *Tetrahedron* **44** (1988), 2185
- 244 K. Nakanishi, R. Matsuno; *Ann. New York Acad.Sci. (Enzyme Engeneering)*, **613** (1990), 652
- 245 K. Nakanishi, T. Kamikubo, R. Matsuno; *Biotechnol.* **3** (1985), 459
- 246 M. Luyten, S. Müller, B. Herzog, R. Keese; *Helv. Chim. Acta* **70** (1987), 1250
- 247 H.-J. Altenbach; *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **36** (1988), 1114
- 248 Ch. Tamm; *Pure & Appl. Chem.* **64** (1992), 1187
- 249 P. Renold, Ch. Tamm; *Tetrahedron Asym.* **4** (1993), 2295
- 250 D. W. Brooks, J. T. Palmer; *Tetrahedron Lett.* **24** (1983), 3059
- 251 H. Hemmerle, H.-J. Gais; *Tetrahedron Lett.* **28** (1987), 3471
- 252 W. Kasel, Ph. G. Hultin, J. B. Jones; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1563
- 253 G. Kirchner, M. P. Scollar, A. M. Klibanov; *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985), 7072
- 254 F. Björkling, J. Boutelje, St. Gatenbeck, K. Hult, T. Norin; *Tetrahedron Lett.* **26** (1985), 4957
- 255 E. Walton, J. O. Rodin, Ch. H. Stammer, F. W. Holly; *J. Org. Chem.* **27** (1962), 2255
- 256 G. Kloss, E. Schröder; *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie* **336** (1964), 248
- 257 S. G. Cohen, J. Crossley, E. Khedouri; *Biochem.* **2** (1963), 820
- 258 A. Berger, M. Smolarksky, N. Kurn, H. R. Bosshard; *J. Org. Chem.* **38** (1973), 457

-
- 259 S.-H. Wu, L.-C. Lo, S.-T. Chen, K.-T. Wang; *J. Org. Chem.* **54** (1989), 4220
- 260 N. Xaus, P. Clapés, E. Bardají, J. L. Torres, X. Jorba, J. Mata, G. Valencia; *Tetrahedron* **45** (1989), 7421
- 261 Sh.-T. Chen, K.-T. Wang; *Synthesis* **1987**, 581
- 262 Sh.-T. Chen, K.-T. Wang; *J. Chem. Research (S)* **1987**, 308
- 263 L. Addison, J. Bolte, C. Demuynck, J.-C. Mani; *Tetrahedron* **44** (1988), 2185
- 264 G. Korp, H. Ritter; *Polym. Bull.* **18** (1987), 274
- 265 M. Gewehr, H. Kunz; *Synthesis* **1997**, 1499
- 266 S.-H. Wu, F.-Ya Chu, Ch.-Ho Wang, K.-T. Wang; *Tetrahedron Lett.* **32** (1991), 3529
- 267 S.-T. Chen, K. T. Wang; *J. Chem. Soc. Commun.* **1988**, 327
- 268 Ph. J. Elving, J. M. Markowitz, I. Rosenthal; *Anal. Chem.* **28** (1956), 1179
- 269 Ch. F. Barbas III, Ch.-H. Wong; *J. Chem. Coc., Chem. Commun.* **1987**, 533
- 270 Y. Isowa, M. Ohmori, T. Ichikawa, H. Kurita, M. Sato, K. Mori; *Bull. Chem. Soc. Japan* **50** (1977), 2762
- 271 M. Schuster, A. Asviksaar, H.-D. Jakubke; *Tetrahedron* **46** (1990), 8093
- 272 C. A. A. Malak, I. Y. Filippova, E. N. Lysogorskaya, V. V. Anisimova, G. I. Lavrenova, V. M. Stepanov; *Int. J. Peptide Protein Res.* **39** (1992), 443
- 273 Sh.-T. Chen, Sh.-Y. Chen K.-T. Wang; *J. Org. Chem.* **57** (1992), 6960
- 274 M. T. M. Miranada, M. Tominaga; *Int. J. Peptide Protein Res.* **37** (1991), 128
- 275 K. Oyama, K.-I. Kihara, Y. Nonaka; *J. Chem. Soc. Perk. Trans. II* **1981**, 356
- 276 C. Somlai, G. Szikan, G. und B. Penke; *Synthesis* **1995**, 683 und darin zitierte Artikel
- 277 P. Mamos, E. Dalatsis, C. Athanassopoulos, G. Balayiannis, D. Papaioannou, G. W. Grancis; *Act. Chem. Scandinavica* **52** (1998), 227
- 278 K. Schlögl, R. Schlögl; *Mh. Chem.* **95** (1964), 923
- 279 F. M. Menger, Y. Yamasaki, K. K. Catlin, T. Nimishi; *Angew. Chem.* **107** (1995), 616
- 280 H. T. Stock, N. J. Turner, R. McCague; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2063
- 281 K. Hanabusa, Y. Naka, T. Koyama, H. Shirai; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2683
- 282 B. Pfannmüller, I. Kühn; *Makromol. Chem.* **189** (1988), 2433
- 283 F. R. Raravel, B. Pfannmüller; *Makromol. Chem.* **191** (1990), 3097
- 284 T. Tachibana, T. Mori, K. Hori; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53** (1980), 1714
- 285 T. Tachibana, T. Mori, K. Hori; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **54** (1981), 73
- 286 T. Brotin, R. Utermöhlen, F. Fages, H. Bouas-Laurent, J.-P. Desvergne; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 416

- 287 K. Murata, M. Aoki, T. Suzuki, T. Harada, H. Kawabata, T. Komori, F. Ohseto, K. Ueda, S. Shinkai; *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994), 6664
- 288 Y.-C. Lin, R. G. Weiss, B. Kachear; *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989), 5542
- 289 E. Ostuni, P. Kamaras, R. G. Weiss; *Angew. Chem.* **108** (1996), 1423
- 290 K. Hanabusa, M. Yamada, M. Kimura, H. Shirai; *Angew. Chem.* **108** (1996), 2086
- 291 Thomas Geiger; Dissertation Universität Mainz **1998**
- 292 P. Ruggli; *Liebigs Ann.* **392** (1912), 92
- 293 Knops, N. Sendhoff, H. B. Meckelburger, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **161**, 1 (1991)
- 294 L. Rossa, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **113**, 1 (1983)
- 295 F. Vögtle, *Chem. Ztg.* **96**, 396 (1972)
- 296 MM⁺-Berechnung mittels HyperChem Release 4, HyperCube Inc. 1994
- 297 H. Ritter, S. Rodewald, *Makromol. Chem.* **187** (1986), 801
- 298 K. Lange, H. Ritter, *Makromol. Chem.* **188** (1987), 1641
- 299 T. Koch, H. Ritter; *Macromolecules* **28** (1995), 4806
- 300 F. Herold, A. Schneller; *Adv. Materials* **4** (1992), 143
- 301 L. Gattermann, H. Wieland, „Die Praxis des Organischen Chemikers“, 43. Aufl., Walter de Gruyter Verlag, Berlin • New York 1982
- 302 „Organikum“, VEB Verlag der Wissenschaft, Berlin 1988
- 303 H.G. Bätz, J-Koldenhoff, *Makromol. Chem.* 177 (1976), 683
- 304 R. Sperber, H. Ritter, C. M. Weissshuhn, *Makromol. Chem.* 194 (1993), 1721
- 305 H. Kalbacher, W. Voelter *Z. Naturf.* **31B** (1976), 1702-7