

**Synthese und Modifizierung
neuer hochfunktionalisierter Monomere
auf Basis der
2-Hydroxymethyl-acrylsäure**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

vorgelegt von
Oliver von Egen
aus Wuppertal

Die praktischen Tätigkeiten dieser Arbeit wurden im Fach Makromolekulare Chemie im Fachbereich Naturwissenschaften II der Bergischen Universität Gesamthochschule Wuppertal, in der Zeit von April 1996 bis Oktober 1998, durchgeführt.

- | | |
|---------------|---------------------|
| 1. Gutachter: | Prof. Dr. H. Ritter |
| 2. Gutachter: | Prof. Dr. R. Zentel |

Diese Arbeit entstand auf Anregung und unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. H. Ritter im Fachbereich Makromolekulare Chemie / Organische Chemie der Bergischen Universität GH Wuppertal in der Zeit von April 1996 bis Oktober 1998.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Ritter für die anregenden Diskussionen und seine fachliche Beratung im Verlauf dieser Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen. Sein Engagement und persönliche Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. Zentel für seine Mühe, in seiner Eigenschaft als Zweitgutachter, die vorliegende Arbeit zu beurteilen.

Meinem Arbeitskreis möchte ich an dieser Stelle für zahlreiche Anregungen und Gespräche danken, sowie für die Unterstützung bei der Lösung mancher Problemstellungen.

Namentlich möchte ich besonders Frau Dipl. Chem. Ch. Rüdiger und Herrn Dr. M. Niggemann für zahlreiche fruchtbare Diskussionen und ihren Einsatz bei der Korrektur dieser Arbeit danken.

Herr Dipl. Chem. K. Rettig, Herr T. Deutschmann und Herr O. Noll haben es verstanden eine angenehme und kameradschaftliche Atmosphäre zu schaffen, so daß das Arbeiten jederzeit leicht fiel. Herrn Dipl. Chem. R. Wark bin ich für das Zustandekommen der GPC-Untersuchungen verbunden.

Des weiteren möchte ich den Nachfolgenden danken, die mit ihrem Einsatz zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Frau I. Möller, BUGH Wuppertal, NMR-Messungen

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

Herr Dipl. Ing. R. Radon, BUGH Wuppertal, Elementaranalysen

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau für ihre unendliche Geduld und ihre vorbehaltlose Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	AUFGABENSTELLUNG	3
3	THEORETISCHER TEIL	6
3.1	Die Michaelis-Arbuzov-Reaktion	6
3.1.1	Der Reaktionsmechanismus der Michaelis-Arbuzov-Reaktion.....	7
3.1.2	Die Reaktanden der Michaelis-Arbuzov-Reaktion	8
3.1.2.1	Die Halogenalkylkomponente	9
3.1.2.2	Fluoralkylverbindungen	10
3.1.2.3	Die Phosphorkomponente	11
3.2	Enzyme in der Polymerchemie	13
3.2.1	Lipasen	14
4	ALLGEMEINER TEIL	15
4.1	Synthese und Halogenierung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureestern	15
4.1.1	Synthese von 2-Hydroxymethyl-acrylsäurealkylestern	15
4.1.2	Der Reaktionsmechanismus der Hydroxymethylierung von Acrylsäureestern	18
4.1.3	Synthese verschiedener Halogenderivate des 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylesters.....	20
4.2	Synthese und Modifikation von 2-(Dialkoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäurederivaten	22
4.2.1	Darstellung von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (5) in einer Michealis-Arbuzov-Reaktion.....	22
4.2.2	Selektive Hydrolyse von Phosphonsäureestern am Beispiel einer Synthese des 2-Phosphonomethyl-acrylsäureethylesters (7)	25
4.2.3	Hydrolyse von Carbonsäureestern in Gegenwart von Phosphonsäureestern am Beispiel der Synthese von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (8)	28
4.3	Reaktionen alternativer Phosphite mit 2-Brommethyl-acrylsäureethylester (3)	30
4.3.1	Triphenylphosphit.....	30
4.3.2	Triisopropylphosphit	30
4.4	Additionsreaktionen von phosphonsäurehaltigen Aldehyden mit Ethylacrylat	33
4.4.1	Synthese von (2-Oxo-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester (11)	34
4.4.2	Versuche zur Synthese von 2-[2-(Diisopropoxy-phosphoryl)-1-hydroxy-ethyl]-acrylsäureethylester (12).....	35
4.4.3	Analyse der Additionsversuche – Identifikation der Nebenreaktion	36
4.4.3.1	Die Horner-Emmons-Reaktion.....	36
4.4.3.2	Die Aldolreaktion.....	37
4.4.3.3	Analyse des Produktgemisches – Identifikation der Nebenreaktion.....	38
4.4.4	Phosphonsäureesterhaltige Aldehyde mit blockierter α -Position	39
4.4.4.1	Versuche zur Synthese von (Dibrom-[1,3]dioxolan-2-yl-methyl)-phosphonsäurealkylester	40
4.4.4.2	Versuche zur Synthese von (1,1-Difluor-2-oxo-ethyl)-phosphonsäurediethylester	41
4.5	Synthese von Bisphosphinsäuremethacrylderivaten	43
4.5.1	Bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan (19)	43

4.5.2	Bis[hydroxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan (20).....	46
4.6	Synthese und Modifikation von 2-(Dialkoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureamiden	48
4.6.1	Kondensationsreaktionen mit Alkylaminen.....	48
4.6.1.1	Synthese von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure-N-heptylamid (22a) und 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure-N-dodecylamid (22b)	49
4.6.1.2	Synthese von 1,3-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-propyldiamid (24a) und 1,8-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-3,6-dioxo-octyldiamid (24b)	51
4.6.2	Kondensationsreaktionen mit Aminosäuren und -estern	53
4.6.2.1	Synthese von [2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-essigsäure-ethylester (26a), 2-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-propionsäure-t-butylester (26b), 11-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-undecansäure-methylester (26c).....	53
4.6.2.2	Synthese von 11-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-undecansäure (28)	55
4.6.2.3	Synthese von 2,6-Bis-[2-(diethoxy-phosphonylmethyl)-acryloylamino]-hexansäure-ethylester (30).....	58
4.6.2.4	Synthese von 2,6-Bis-[2-(phosphonomethyl)-acryloylamino]-hexansäure (31a)	60
4.7	Versuche zu Polymerisationen phosphonsäurehaltiger Methacrylsäurederivate	64
4.7.1	Homopolymerisationsversuche	64
4.7.2	Copolymerisationen.....	66
5	ENZYMATISCHE UMSETZUNGEN VON 2-HYDROXYMETHYL-ACRYLSÄUREESTERN	68
5.1	Enzymatische Veresterungen des 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylesters mit Fettsäuren unter Katalyse einer Lipase von <i>Candida antarctica</i>	69
5.1.1	Synthese von 2-Dodecanoyloxymethacrylsäureethylester (32).....	73
5.1.2	Polymerisation des 2-Dodecanoyloxymethyl-acrylsäureethylesters	75
5.1.3	Enzymatische Umsetzungen von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit Dicarbonsäuren.....	76
5.1.4	Enzymatische Veresterung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit ϵ -Caprolacton	77
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	79
7	EXPERIMENTELLER TEIL.....	83
7.1	2-Hydroxymethyl-acrylsäurederivate	83
7.1.1	2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester (2)	83
7.1.2	2-Brommethyl-acrylsäureethylester (3)	84
7.2	2-(Dialkoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäurederivate	85
7.2.1	2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (5).....	85
7.2.2	2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (7)	86
7.2.3	2-(Diisopropoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (5a)	87
7.2.4	2-(Diisopropoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (8a)	88
7.2.5	2-Phosphonomethyl-acrylsäureethylester (7).....	89
7.3	Phosphonsäurehaltige Aldehyde.....	90
7.3.1	(2,2'-Diethoxy-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester (10)	90
7.3.2	(2-Oxo-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester (11)	91

7.4	Bisphosphinsäuremethacrylderivate	92
7.4.1	Bis(dichlorphosphino)methan.....	92
7.4.2	Bis(diethoxyphosphino)methan (18)	93
7.4.3	Bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan (19)	93
7.4.4	Bis[hydroxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan (20).....	94
7.5	Phosphonsäurehaltige Methacrylsäureamide.....	95
7.5.1	Kondensationen mit Alkylamiden.....	95
7.5.1.1	2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure-N-heptylamid (22a)	95
7.5.1.2	2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure-N-dodecylamid (22b)	96
7.5.1.3	1,3-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-propyldiamid (24a).....	97
7.5.1.4	1,8-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-3,6-dioxo-octyl diamid (24b).....	99
7.5.2	Kondensationen mit Aminosäureestern	100
7.5.2.1	[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-essigsäure-ethylester (26a).....	100
7.5.2.2	2-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-propionsäure-t-butyl- ester (26b).....	101
7.5.2.3	11-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-undecansäure-methyl- ester (26c).....	102
7.5.2.4	11-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-undecansäure (28).....	103
7.5.2.5	2,6-Bis-[2-(diethoxy-phosphonylmethyl)-acryloylamino]-hexansäure- ethylester (30).....	105
7.5.2.6	2,6-Bis-[2-(dihydroxy-phosphonylmethyl)-acryloylamino]-hexansäure (31a).....	107
7.6	Polymerisation phosphonsäurehaltiger Methacrylsäureverbindungen	109
7.6.1	Homopolymerisationsversuche	109
7.6.1.1	2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester	109
7.6.2	Copolymerisationen.....	110
7.6.2.1	Poly[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester-co-Acrylsäure]	110
7.6.2.2	Poly[bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan-co-Acrylsäure]	110
7.7	Enzymatische Umsetzungen von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureestern	111
1.1.1	Enzymatische Veresterungen des 2-Hydroxymethyl-acrylethylesters mit verschiedenen Fettsäuren unter Katalyse einer Lipase von Candida Antarctica	111
7.7.2	Synthese von 2-Dodecanoyloxymethyl-acrylsäureethylester (32)	111
7.7.2.1	Poly(2-docenoyloxymethylacrylsäureethylester).....	112
7.7.2.2	Poly(2-docenoyloxymethylacrylsäureethylester-co-Methacrylsäuremethylester).....	112

Abstract

Dental filling materials have to meet many different requirements for good and durable adhesion to the tooth. Low shrinking, low solubility and low toxicity are just important as good interaction with the dentine in ensuring the desired performance. Since the synthesis of bisphenol-A-glycidyl-methacrylate by Bowens and coworkers in the 1960's, more and more interest has been focussed on the development of new organic polymers. Different studies have shown that hydrophilic polar monomers of low viscosity are able to penetrate a demineralized dentine, resulting in a very good adhesion to the dentine after polymerization. To achieve good penetration, one of the most favorable monomers so far is 2-methyl-acrylic acid 2-hydroxy-ethyl ester.

In the present work new phosphorous containing monomers with high polarity were synthesized to improve the adhesion to the dentine itself. Starting from 2-hydroxymethyl acrylic acid ethyl ester the aim was to substitute the hydroxyl group with a phosphonic acid group. For this purpose the hydroxyl group was substituted by bromine, which came out to be the best halogen for the following Michaelis-Arbuzov reaction.

It was possible to hydrolyze selectively either the phosphonate residue of the resulting 2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylic acid ethyl ester with the aid of trimethylbromosilane, or the carboxylic ester group with the aid of 4 M potassium hydroxide solution.

Many attempts were performed to synthesize monomers with an elongated distance between the methylene group and the phosphonic acid group, or to incorporate an additional hydroxyl group. But in all cases, for miscellaneous reasons, the reaction went into a different direction than desired or the starting materials weren't stable enough under appropriate reaction conditions. In some cases the reasons for the distinct behaviour and the side products were determined.

Because of their stability, cross-linked polymers are preferred materials for dental use. For this purpose a cross-linking monomer analogous to the monofunctional monomers was synthesized by the reaction of 2-bromomethyl acrylic acid ethyl ester and tetraethyl methylenebisphosphonite and the following hydrolysis of the resulting phosphinate.

Furthermore amide derivatives of the yielded monomers were synthesized by condensation of aliphatic amino compounds to the free carboxylic acid group with help of EDC. The use of aliphatic diamino compounds resulted in monomers which are able to build cross-linked

polymers. Similar monomers were obtained by condensation of amino acids, for instance glycine ethyl ester or 11-aminoundecanoic acid methyl ester.

In the case of lysine ethyl ester also a diamide with two polymerizable functions groups was yielded. In contrast to the other monomers the hydrolysis of the phosphinic esters by trimethylbromosilane was not proven to be useful, as the amides were hydrolyzed also. Therefore, the desired reaction was performed by use of formic acid and a catalytic amount of sulphuric acid, which resulted in a mixture of 15% unchanged and 85% hydrolyzed carboxylic ester.

Since the performance of resulting polymers is important to the utility of materials in dental medicine, the feasibility of polymerization was examined. In the case of homopolymerization, only dimers and trimers were found. As it seems the unsaturated bound is sterically hindered by the phosphonate group, which has an additional negative impact because of its electron pulling effect. These problems were surmounted by the copolymerization with acrylic acid. Most times acrylic acid was incorporated in a ration of 2.5 to 1. Copolymerization with the bifunctional monomers resulted in cross-linked, insoluble polymers, which were indicated by IR-spectroscopy.

Furthermore, 2-hydroxymethyl acrylic acid was selectively esterified by enzymatic reaction with different aliphatic carboxylic acids. The kinetic behaviour of the reaction in dependence of the used alcohol was examined. It was found that unsaturated 10-undecanoic acid reacts faster than dodecanoic and phenylundecanoic acid. As an example dodecanoic acid containing monomer was homo- and copolymerized as well.

1 Einleitung

Die Entwicklung des Bisphenol-A-Glycidylmethacrylats (Bis-GMA) durch Bowen in den sechziger Jahren markierte den Beginn der klinischen Nutzung von Polymeren in der Dentalmedizin.^{1,2} In Kombination mit anorganischen Materialien, wie z. B. Quarzglas entstanden neue Füllungsmaterialien, die sogenannten „Komposite“.^{3,4} Bei einer Polymerisation werden die anorganischen Partikel in die Kunststoffmatrix eingebunden.⁵ Die daraus resultierenden Materialeigenschaften genügten erstmals den Anforderungen einer medizinischen Anwendung. Als Hauptaspekte sind dabei die Volumenkontraktion, Löslichkeit, Durabilität und Toxizität zu nennen.

Die Entwicklung neuer Materialien mit optimierten Eigenschaften ist auch heute noch Gegenstand vieler Untersuchungen. Um dem Problem der Polymerisationsschrumpfung zu begegnen, werden flüssigkristalline Verbindungen,^{6,7} beispielsweise Bismethacrylate auf Cholesterolbasis,^{8,9,10} und stark verzweigte Bismethacrylamide^{11,12} untersucht. Neue fluorhaltige Methacrylverbindungen^{13,14,15} zeigen eine hohe Durabilität und Haltbarkeit, da sie eine große Resistenz gegen Wasser besitzen.

Neben diesen physikalischen Eigenschaften ist die Wechselwirkung des Füllstoffes mit dem Zahnmaterial für eine langfristig erfolgreiche Applikation von großer Bedeutung. Ohne eine ausreichende Haftung auf dem Dentin, entstehen durch die mechanische Beanspruchung Randspalten, die zu einer Bildung von Sekundärkaries führen.^{16,17} Diese Aufgabe erfüllen Dentinadhäsive, sie wirken als Haftvermittler zwischen dem Dentin und dem Füllungsmaterial.

Bis Anfang der neunziger Jahre wurde versucht, mit Hilfe bifunktioneller Moleküle eine primär chemische Bindung des Komposites an organische oder anorganische Dentinbestandteile zu erzielen.^{18,19} Entsprechende Adhäsive enthielten Methacrylate zur Copolymerisation mit dem Komposit sowie funktionelle Gruppen, z. B. Phosphate oder Carboxylate zur Ionen- oder Chelatbindung mit den Kalziumionen des Dentins.²⁰ Mit Aldehyd- bzw. Isocyanatgruppen sollten kovalente Bindungen zum Dentinkollagen hergestellt werden.²¹ Diese konventionellen Dentinadhäsive erzielten verhältnismäßig geringe Haftfestigkeiten,^{22,23} die der Eigenhaftung der Pellikulärschicht am Dentin entspricht.²⁴

Aktuelle Adhäsivsysteme sind dadurch gekennzeichnet, daß das Dentin vor der Applikation des eigentlichen Haftvermittlers mit einem Primer vorbehandelt wird.^{25,26} Primer sind in Wasser, Ethanol oder Aceton gelöste Monomere, die nach dem Verdunsten

des Lösungsmittels auf dem Dentin zurückbleiben. Bei manchen Systemen wird zuvor eine Konditionierung durchgeführt. Dabei wird das Dentin mit Säuren oder Komplexbildnern behandelt, um eine Auflösung der Pellikulärschicht und eine Öffnung der vorhandenen Tubuli zu bewirken.^{27,28}

Bei Analysen des behandelten Dentins, konnten keine chemischen Bindungen zwischen den verwendeten Monomeren und den Dentinbestandteilen nachgewiesen werden.^{29,30,31} Mikromorphologische Untersuchungen geben vielmehr deutliche Hinweise auf den mikroretentiven Charakter des Komposit-Dentinverbundes.^{32,33,34} Die nach der Konditionierung applizierten Monomere dringen in die geöffneten Dentinkanälchen ein und bilden bei der Polymerisation retentive Kunststoffzapfen, sogenannte „Tags“.^{35,36} Das bedeutet, die verbesserte Wirksamkeit neuer Adhäsive beruht im wesentlichen auf einer optimierten Penetration^{37,38} der Monomere in die Pellikulärschicht bzw. in das strukturierte Dentin mit der Bildung einer „Kunststoff-Dentin-Interdiffusionszone“.^{39,40,41} Die Qualität dieser von Kunststoff durchsetzten Dentinschicht wird vom Zustand der Kollagenfasern, dem Penetrationsvermögen und dem Polymerisations- bzw. Vernetzungsgrad der eingesetzten Monomere bestimmt.^{42,43}

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, daß besonders niedrigviskose, hydrophile Monomere geeignet sind, in die interfibrillären „tunnelähnlichen“ Hohlräume des demineralisierten Dentins einzudringen.^{44,45} Die Zahl der hierzu einsetzbaren Monomere ist bisher gering, da neben den physikalischen Eigenschaften auch die Pulpaverträglichkeit der Verbindung berücksichtigt werden muß. Dieser Aspekt ist um so wichtiger, je besser das Monomer in das Dentin diffundieren kann. Bisher ist in zahlreichen Dentinadhäsiven das Monomer 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) enthalten, das auf Grund seiner hydrophilen Eigenschaften über ein gutes Penetrationsvermögen verfügt.^{46,47}

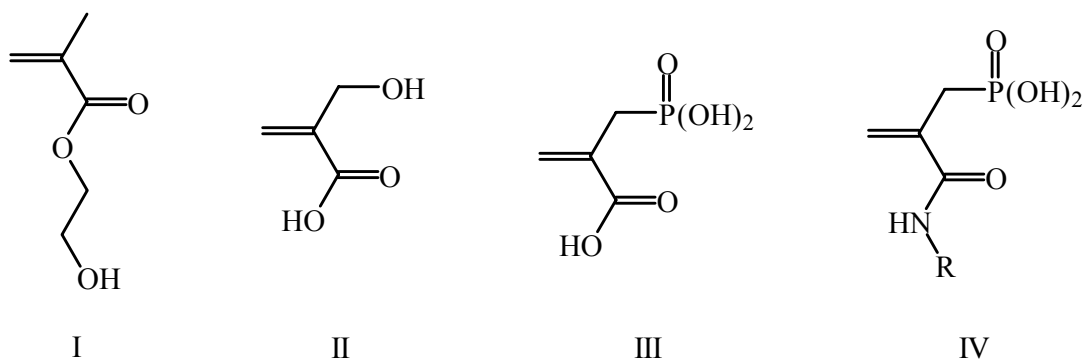
Vor diesem Hintergrund besteht auch aktuell ein starkes Interesse an weiteren hoch polaren Monomeren.

2 Aufgabenstellung

Untersuchungen haben gezeigt haben, daß die Diffusion von Monomeren in das konditionierte Dentin mit wachsender Hydrophilie der Verbindung zunimmt. Bisher wird in vielen kommerziellen Produkten zu diesem Zweck 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) verwendet.^{48,49} Dabei beruht die Haftung der entsprechenden Polymeren nachweislich nur auf mikromechanischen Effekten. Obwohl durch die Konditionierung des Dentins ein direkter Kontakt mit dem Hydroxylapatit gegeben ist, konnten chemische Wechselwirkungen bisher nicht nachgewiesen werden.^{29,30,31}

Es ergibt sich die Fragestellung, ob durch die Verwendung hoch polarer Monomere eine Verbindung mit dem Zahnmaterial hergestellt werden kann. Grundlage für die vorliegenden Untersuchungen waren Derivate der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure. Die besondere Eigenschaft dieser Verbindung ist die hohe Anzahl funktioneller Gruppen bei geringer Größe des Moleküls. Diese hohe „Funktionalitätsdichte“ bedingt einerseits die große Polarität der Verbindung, andererseits ermöglicht sie eine Vielzahl interessanter Modifikationen.

Die Abbildung 2-1 enthält eine Gegenüberstellung des 2-Hydroxyethylmethacrylat (**I**) und der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure (**II**) sowie zweier Derivate (**III**, **IV**).



R = Alkyl, Rest einer Aminosäure

Abbildung 2-1: Gegenüberstellung von 2-Hydroxyethylmethacrylat (**I**), 2-Hydroxymethyl-acrylsäure (**II**), 2-Phosphonomethyl-acrylsäure (**III**) und 2-Phosphonomethyl-acrylsäureamid (**IV**)

Die in Abbildung 2-1 dargestellten Verbindungen (**III**, **IV**) waren bisher nicht bekannt. Der Einsatz von Phosphonsäureverbindungen in der Dentalmedizin ist bislang, in Form der Vinylphosphonsäure, auf Zemente beschränkt.^{50,51}

Durch die Einführung der Phosphonsäuregruppe erhält man Monomere, die auf Grund der Wechselwirkung mit den Kalziumionen des Hydroxylapatits gute Haftungseigenschaften erwarten lassen. Verglichen mit Phosphorsäureestern sind sie zudem durch die direkte Verknüpfung von Phosphor und Kohlenstoff hydrolysestabil. Dies ist besonders unter Berücksichtigung der Anwendungsbedingungen von Bedeutung.

Ein weiterer Aspekt ist die Möglichkeit einer Konditionierung. In kommerziellen Produkten werden sowohl organische (Oxalsäure, Maleinsäure) als auch anorganische Säuren (Salpetersäure, Phosphorsäure) verwendet.^{27,28}

Analog zu einem selbstkonditionierenden Primer könnte die Phosphonsäurefunktion zweifach wirksam sein. Zunächst bewirkt sie eine teilweise Auflösung der Pellikulärschicht und erhöht dadurch die Dentinpermeabilität. Anschließend sorgen sowohl mechanische Effekte als auch Ionen- oder Chelatbindungen für eine starke Haftung auf dem Dentin.

Von Interesse ist auch die Synthese von Amidien. Sie bieten eine einfache Möglichkeit zur Einführung von unpolaren „Spacern“. Monomere mit einer Kombination aus hydrophilen und hydrophoben Strukturelementen können einerseits mit dem Dentin in Wechselwirkung treten, andererseits verbinden sie sich mit der Matrix des Füllungskunststoffes. Dadurch könnten sie Aufgaben heutiger Bonding-Harze oder Silanderivate erfüllen.^{52,53}

Vor dem Hintergrund der hohen „Funktionalitätsdichte“ der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure war es in der vorliegenden Arbeit von Interesse, ob ebenfalls enzymatische Umsetzungen mit dieser Verbindung durchgeführt werden können.

Enzymatische Reaktionen laufen allgemein unter milden Bedingungen ab, liefern gute Ausbeuten und bieten zudem den Vorteil der Regio- und Stereospezifität bei einfacher Reaktionsführung.

In dieser Arbeit wurden einige grundlegende Reaktionen der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure unter enzymatischer Katalyse untersucht.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit kann zu folgenden Punkten zusammengefasst werden:

- Synthese neuer, hochpolarer, phosphonsäurehaltiger Monomere auf Basis der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure
- Synthese phosphonsäurehaltiger Methacrylamide unter Verwendung von aliphatischen Aminen und Aminosäuren
- Darstellung von entsprechenden Bisphosphinaten und Bismethacrylamiden als Zugang zu vernetzend polymerisierbaren Monomeren
- Analyse alternativer Synthesewege phosphonsäurehaltiger Methacrylsäurederivate
- Enzymatische Umsetzungen von 2-Hydroxymethyl-acrylsäurederivaten
- Polymerisation der synthetisierten Monomere durch radikalische Initiierung

3 Theoretischer Teil

3.1 Die Michaelis-Arbuzov-Reaktion

Eine gute Möglichkeit zur Synthese einer Kohlenstoff-Phosphorbindung ist die Michaelis-Arbuzov-Reaktion. Sie bietet einen einfachen Zugang zu Phosphonaten, Phosphinsäureestern und Phosphinoxiden und eröffnet zudem weitere Synthesemöglichkeiten, wie z. B. die Horner-Emmons-Reaktion^{54,55,56}.

Schon im Jahr 1898 wurde erstmals bei einer Umsetzung von Methyljodid mit Triphenylphosphit von Michaelis und Kaehne⁵⁷ gezeigt, daß hierbei in einer Additionsreaktion ein kristallines Produkt gebildet wird. Unter Einwirkung von Wasser zersetzte sich diese quartäre Phosphoniumverbindung zu dem Diphenylester der Methylphosphinsäure, Jodwasserstoff und Phenol. (Abbildung 3-1)

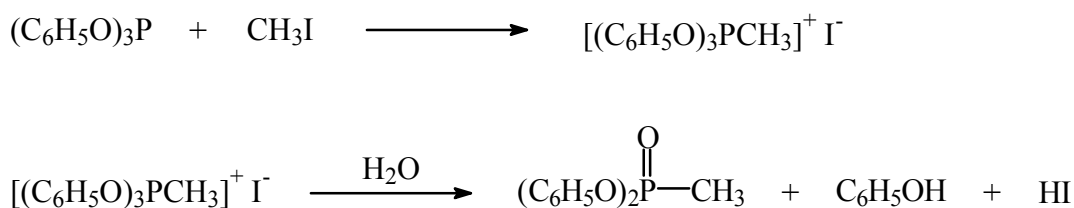


Abbildung 3-1: Synthese eines Methylphosphonsäurediphenylesters nach Michaelis und Kaehne

In weiteren Versuchen stellten sie fest, daß Methyljodid mit Triethylphosphit bei einer Temperatur bis 220°C innerhalb von 12 Stunden langsam zu Methylphosphinsäure, Ethyljodid und Ethylen reagierte. (Abbildung 3-2)

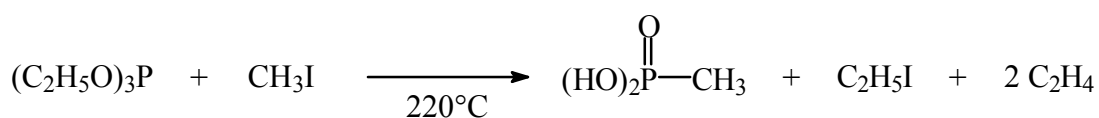


Abbildung 3-2: Darstellung von Methylphosphonsäure

A. E. Arbuzov konnte in seinen Experimenten beweisen, daß die Trialkylester der phosphorigen Säure schon bei Raumtemperatur spontan mit Methyljodid zu den entsprechenden Phosphonsäureverbindungen reagieren.⁵⁸

In ihrer einfachsten Form ist die Michaelis-Arbuzov-Reaktion die Umsetzung eines Alkylhalogenids mit einem Trialkylphosphit, wobei der Dialkylester einer Phosphonsäure gebildet wird.⁵⁹ (Abbildung 3-3)

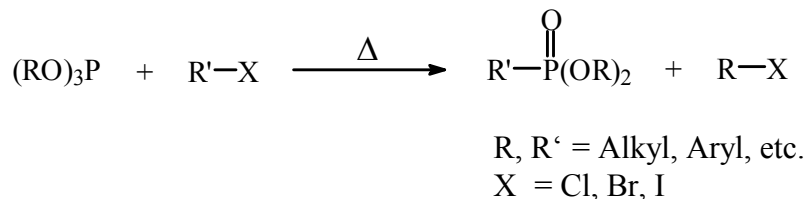


Abbildung 3-3: Allgemeine Reaktionsgleichung der Michaelis-Arbuzov-Reaktion

3.1.1 Der Reaktionsmechanismus der Michaelis-Arbuzov-Reaktion

Der Reaktionsmechanismus der Michaelis-Arbuzov-Reaktion war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, wobei unterschiedliche Standpunkte über ihren eigentlichen Verlauf bestanden. Das Spektrum der verschiedenen Modelle reichte von Ionen- über Ionenkettenmechanismen bis hin zu Hypothesen über die Reaktionen freier Radikale im Verlauf der Umlagerung.^{60,61,62}

Der aktuelle Stand der Forschung orientiert sich am Modell der thermischen Zersetzung des Additionsproduktes von Methyljodid und Triphenylphosphit und folgt damit einem Vorschlag von A. E. Arbuzov. Danach wird in einem zweistufigen Mechanismus zunächst ein quartäres Zwischenprodukt gebildet, welches anschließend in einen Phosphonsäureester und ein Alkylhalogenid zerfällt. Der entsprechende Reaktionsverlauf ist in der Abbildung 3-4 schematisch dargestellt.⁶³

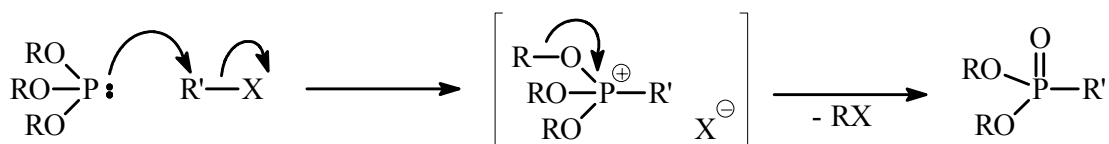


Abbildung 3-4: Postulierter Reaktionsmechanismus der Michaelis-Arbuzov-Reaktion

Im ersten Schritt der Reaktion erfolgt ein nucleophiler Angriff des freien Elektronenpaares des Phosphors am halogentragenden Kohlenstoffatom. Dabei wird das Halogenatom

substituiert und ein Übergangszustand gebildet, in dem ein quartäres Phosphoniumsalz entsteht.

Darauf wird durch einen nucleophilen Angriff des Halogenions auf die Esteralkylgruppe ein Alkylhalogenid aus der Verbindung eliminiert und parallel dazu eine Phosphor-Sauerstoff-Doppelbindung gebildet.^{64,65}

Der Beweis für die Entstehung der quartären Phosphoniumverbindung als Zwischenstufe ist gerade bei Alkylverbindungen mit großen Schwierigkeiten verbunden, da diese im Gegensatz zu vergleichbaren aromatischen Verbindungen in weitaus größerem Maße thermisch instabil sind.

Allerdings konnte durch thermogravimetrische Untersuchungen gezeigt werden, daß bei den Alkylphosphiten ebenso wie Arylphosphiten vergleichbare exotherme Effekte auftreten.⁶⁶ Durch diese Messungen konnte nachgewiesen werden, daß auch bei Alkylphosphiten zunächst ein Additionsprodukt gebildet wird, welches sich anschließend im weiteren Verlauf der Reaktion zersetzt.

Durch Leitfähigkeitsmessungen eines Tributylphosphit-Ethyljodid-Systems in Acetonitril konnte zudem die Quasiphosphoniumnatur des Zwischenproduktes bewiesen werden.⁶⁷ Das Ausmaß der Leitfähigkeit gab dabei Hinweise auf eine rasche Bildung des Phosphonium-Zwischenproduktes und auf seinen anschließenden langsamen Zerfall.

Die eigentliche Triebkraft der Michaelis-Arbuzov-Reaktion ist die Oxidation des Phosphors von der Oxidationsstufe +III in den Phosphiten zu +V in den Phosphonaten, wobei etwa 65 kcal mol^{-1} Bindungsenergie frei werden.⁶⁸

3.1.2 Die Reaktanden der Michaelis-Arbuzov-Reaktion

Die relativ einfache Durchführbarkeit der Michaelis-Arbuzov-Reaktion sowie die Vielzahl der möglichen Reaktanden führen zu einem breiten Anwendungsspektrum, so daß an dieser Stelle nur ein verhältnismäßig kurzer Überblick über die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten gegeben werden kann.

Wichtig für den Einsatz der Michaelis-Arbuzov-Reaktion in der organischen Chemie ist ihre hohe Reaktionsspezifität. Die verwendeten Reagentien können weitere funktionelle Gruppen wie z.B. Ester, Äther, Ketale und Amide enthalten, ohne den Reaktionsverlauf zu beeinflussen, so fern diese unter den gegebenen Reaktionsbedingungen stabil sind.^{69,70,71}

3.1.2.1 Die Halogenalkylkomponente

Vereinfacht kann man feststellen, daß beinahe alle Halogenverbindungen in der Michaelis-Arbuzov-Reaktion umgesetzt werden können, die auch in einer S_N2 -Reaktion mit Nucleophilen zur Reaktion gebracht werden können. Eine Ausnahme bilden Verbindungen mit Nitro- oder Carbonylgruppen, da diese beiden funktionellen Gruppen ebenfalls mit der Phosphorkomponente reagieren.

Die Reaktivität der Halogenverbindungen ist dabei wie folgt gestaffelt:⁷²



und wird bei gleichem Alkylrest zudem durch die unterschiedliche Reaktivität der einzelnen Halogene beeinflusst.⁷³



Die Struktur des Alkylhalogenids beeinflusst dabei in erheblichem Ausmaß die Ausbeuten der Reaktion. Während mit primären Verbindungen in Normalfall sehr gute Ausbeuten erzielt werden können, ist mit sekundären und tertiären Alkylhalogeniden nur in seltenen Fällen eine befriedigende Umsetzung möglich. Dies ist zum einen eine Folge der sterischen Hinderung durch die Alkylreste, zum anderen bewirken die hohen Reaktionstemperaturen im Bereich von 90 – 220°C bei diesen Verbindungen oftmals Eliminierungsreaktionen unter Abspaltung von Olefinen.

Der Einfluß des Halogenids wird im Hinblick auf den Reaktionsmechanismus maßgeblich durch seine Eigenschaft als Abgangsgruppe bestimmt. Aus der Tatsache, daß die Halogenide mit zunehmender Periode leichter substituiert werden können, erklärt die gleichermaßen wachsende Reaktivität in der Michaelis-Arbuzov-Reaktion.

3.1.2.2 Fluoralkylverbindungen

Eine Ausnahme in der Reihe der Halogenalkylverbindungen stellen die Fluoralkylverbindungen dar. Ihre Verwendung führt in den meisten Fällen zu atypischen Reaktionsprodukten.⁷⁴ Im Verlauf der Reaktion werden unter Übertragung der Fluoratome auf den Phosphor Additionsprodukte gebildet. Diese zerfallen bei Erwärmung unter Spaltung der P-C-Bindung und übertragen dabei quasi im Tausch eine Alkoxygruppe vom Phosphor auf das C-Atom. Insgesamt hat daher lediglich eine Substitution eines Fluoratoms gegen eine Alkoxygruppe stattgefunden.

Ein Beispiel für diesen atypischen Reaktionsverlauf zeigt die folgende Abbildung 3-5.

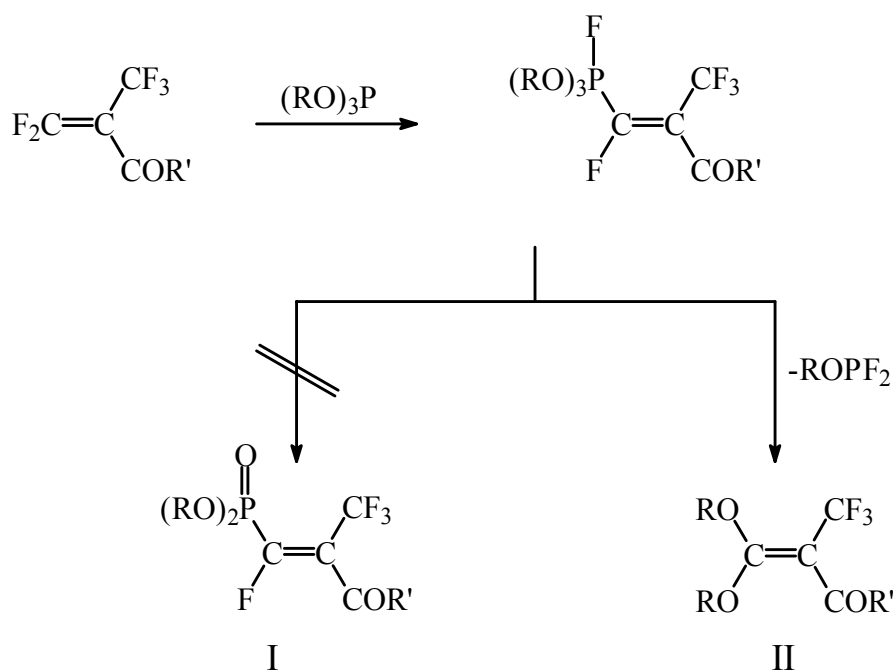


Abbildung 3-5: Beispiel für die Reaktion einer Fluoralkylverbindung unter Michaelis-Arbuzov-Bedingungen

Das abweichende Reaktionsverhalten der Fluorverbindungen ist wahrscheinlich eine Folge der großen Elektronegativität des Fluors und der hohen Bindungsenergie von 315,4 kJ mol⁻¹, die bei der Bildung einer P-F-Bindung freigesetzt wird.^{75,76}

3.1.2.3 Die Phosphorkomponente

Obwohl mit der Michaelis-Arbuzov-Reaktion in erster Linie die Synthese von Phosphonaten verbunden wird, ist es genauso möglich, unter Verwendung der entsprechenden Phosphorverbindungen die homologen Verbindungen der Phosphorsäureester **A** nämlich Phosphinsäureester **B** und Phosphinoxide **C** zu synthetisieren. (Abbildung 3-6)

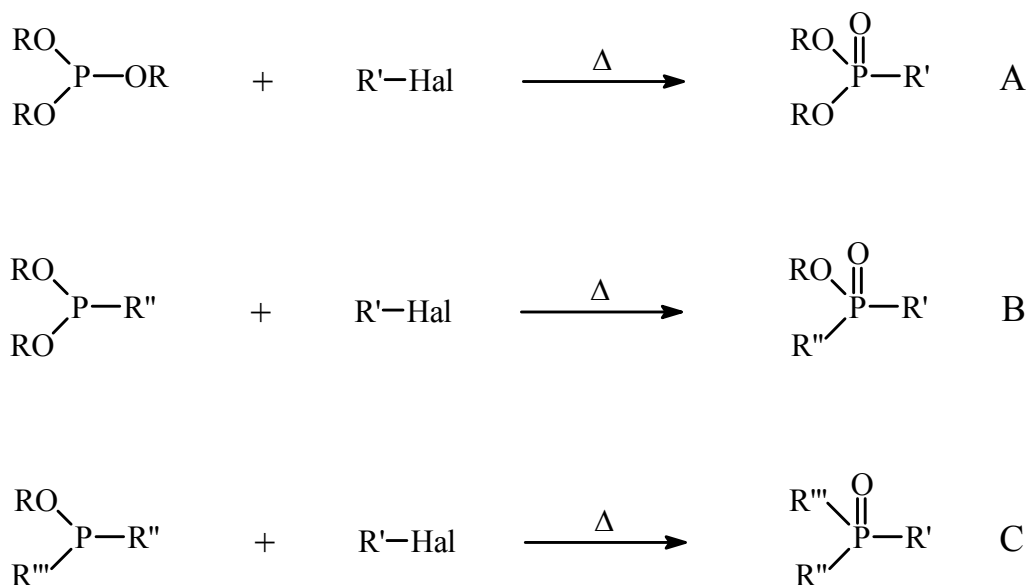


Abbildung 3-6: Umsetzungen von Phosphorsauerstoffverbindungen unterschiedlicher Oxidationstufen nach Michaelis-Arbuzov zu Phosphonaten **A**, Phosphinaten **B** und Phosphinoxiden **C**

Analog zu den Alkylhalogeniden wird auch die Reaktivität der Phosphorkomponente von ihren Alkylresten bestimmt und sinkt wie bei diesen mit zunehmenden sterischen Anspruch der Substituenten.

Für Umsetzungen vom Typ **A** nimmt daher die Reaktivität in der Abfolge der dargestellten Alkoxy-substituenten ab:

primär > sekundär >> Aryl >>> tertiär.

Bei Synthesen vom Typ **B** und **C** muß zudem berücksichtigt werden, daß die Michaelis-Arbuzov-Reaktion mit einem nucleophilen Angriff des Phosphors auf die Halogenverbindung beginnt. Die Nucleophilie des Phosphors wird dabei von den übrigen

Substituenten beeinflusst und je nachdem, ob es sich hierbei um elektronenziehende oder -schiebende Substituenten handelt, verringert oder vergrößert.⁷⁷

Für die Substituenten R^{''} und R^{'''} der Umsetzungen vom Typ **B** und **C** gilt folgende Reihenfolge in Bezug auf ihre Auswirkung auf die Reaktivität der Phosphorverbindung:



Beispielsweise ist es bei der Synthese von Phosphonsäureestern oftmals günstiger, ein sekundäres Alkylphosphit an Stelle des reaktiveren primären zu verwenden, um die Bildung von Nebenprodukten durch eine Umsetzung des Phosphits mit dem gebildeten Alkylhalogenid zu vermeiden. (Abbildung 3-7)

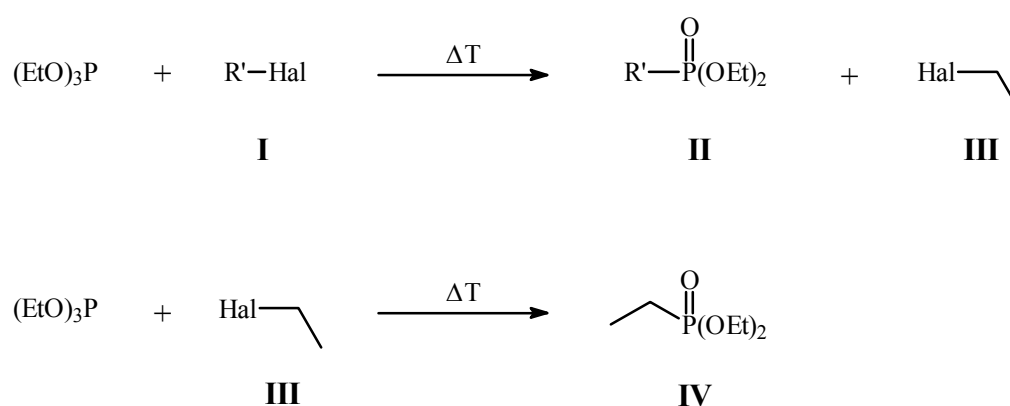


Abbildung 3-7: Die "Eigen-Arbusovierung" als Nebenreaktion einer Umsetzung von primären Alkylphosphiten

Bei der Verwendung eines primären Alkylphosphits wird im Verlauf der Reaktion neben dem Phosphonat **II** das primäre Alkylhalogenid **III** gebildet. Dieses steht dann in Konkurrenz zur ursprünglichen Halogenkomponente **I**.

Da im weiteren Verlauf der Reaktion in zunehmendem Maße das Alkylhalogenid **III** gebildet wird, verschiebt sich das Gleichgewicht weiter zum Produkt **IV**, so daß im ungünstigsten Fall anstelle des gewünschten Produktes **II** nur eine Umlagerung des Phosphits zum Produkt **IV** katalysiert wird. Diese Nebenreaktion kann zum einen durch geeignete Reaktionsbedingungen z.B. Abdestillation des gebildeten Alkylhalogenids **III** oder zum anderen durch die Verwendung eines sekundären Alkylphosphits vermieden werden.

3.2 Enzyme in der Polymerchemie

Viele Enzyme sind auch außerhalb ihrer natürlichen Umgebung hoch wirksam und haben daher Eingang in die präparative Organische Chemie gefunden. Solche Enzyme behalten auch oft in wasserfreien organischen Lösungsmitteln ihre Aktivität und katalysieren daher Umsetzungen von Substraten, die ausschließlich in organischen Solventien löslich sind. Dies gilt im besonderen Maße für hochmolekulare organische Verbindungen wie Oligomere und Polymere.^{78,79} Die Durchführbarkeit enzymatisch katalysierter Reaktionen in organischen Medien macht diese Verbindungen zu potentiellen Substraten von Enzymen.^{80,81,82,83}

Die Reaktionsmöglichkeiten sind dabei vielfältig und reichen von der Synthese, über die Modifikation, bis zum Abbau von Polymeren.^{84,85,86} Viele Untersuchungen haben sich besonders mit dem Aufbau von Polyestern beschäftigt.^{87,88} In Gegenwart von Lipasen wurden bifunktionelle Verbindungen wie Hydroxycarbonsäuren zu Oligo- und Polyestern umgesetzt.^{89,90} Da Enzyme nicht nur die Veresterung sondern auch deren Rückreaktion katalysieren, konnten bei diesen Umsetzungen oftmals keine hohen Polymerisationsgrade erreicht werden.⁹¹ Ein anderer Zugang zur Polyestersynthese ist die enzymatische ring-öffnende Polymerisation von Lactonen. Auf Grund der Stereospezifität der Enzyme konnten dabei optisch aktive Oligo- und Polyester gewonnen werden.^{92,93,94}

Neben der Polymersynthese und polymeranalogen Reaktionen sind enzymatisch katalysierte Umsetzungen von Monomeren von großem Interesse.^{79,95} Obwohl im Anschluß eine Polymerisation des modifizierten Monomers erfolgt, unterscheiden sie sich grundsätzlich nicht von den sonst in der Organischen Chemie durchgeführten Enzymreaktionen.

Beispielhaft sind verschiedene Umsetzungen von Methacrylamiden. Grundlegende Untersuchungen zeigten dabei den Zusammenhang zwischen dem Grad der Umsetzung, der Reaktionsgeschwindigkeit und der Struktur der verwendeten Alkohole auf.^{96,97}

Die erfolgreiche Synthese von verschiedenen polymerisierbaren Oligomeren gelang durch Reaktionen von N-Methacryloyl-11-aminoundecansäure mit Cholsäure⁹⁸ und 12-Hydroxydodecansäure⁹⁹ in Gegenwart einer Lipase. Bei einer anschließenden Polymerisation wurden Kammpolymere gebildet und teilweise zur Bildung von Seitenkettenrotaxanen genutzt.

Die Möglichkeit einer regioselektiven Acylierung konnte durch die Reaktion eines Methacrylamids mit verschiedenen Glycopyranosiden aufgezeigt werden.¹⁰⁰

Eine interessante Reaktion stellt auch die Epoxidation von 2-Methyl-*N*-{10-[4-(3-phenylacryloyl)-phenylcarbonyl]-decyl}-acrylamid, einem ungesättigten Methacrylamid, unter Katalyse von Glucoseoxidase dar. Hierbei konnte die Propenonfunktionalität unter Erhalt der vinyllischen Doppelbindung in einem präparativen Maßstab zum Oxiran umgesetzt werden.¹⁰¹

Demgegenüber sind enzymatische Umsetzungen der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure bisher nicht beschrieben worden. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig die Möglichkeit einer enzymatischen Veresterung und die anschließende Polymerisation der synthetisierten Ester untersucht.

3.2.1 Lipasen

Die Lipasen sind der Gruppe der Esterasen zu zuordnen, die ihrerseits eine Untergruppe der Hydrolasen darstellen. Mit dem Begriff „Lipase“ verbindet man definitionsgemäß speziell das Vermögen Glycerin-Fettsäureester zu spalten.

Die Intensität der Lipasewirkung wird dabei erheblich von der Kettenlänge und der Zahl der Doppelbindungen der Fettsäure beeinflusst.

Die Lipasen sind für organische Synthesen von besonderem Interesse, da sie ihre Aktivität im organischen Medium nicht verlieren. Zudem kann der Wassergehalt in organischen Lösungsmitteln durch Absolution so stark verringert werden, daß die hydrolytische Aktivität der Lipase stark vermindert wird. Unter Verwendung geeigneter Substrate können somit Lipasen genutzt werden, um in organischen Lösungsmitteln Acyltransfer-Reaktionen wie Veresterungen oder Umesterungen durchzuführen.

Die Ursache für dieses Reaktionsverhalten liegt in der Struktur der Lipasen.¹⁰² Normalerweise erfolgen lipasekatalysierte Reaktionen an der Phasengrenze einer wäßrigen Emulsion. Um die richtige Orientierung des Enzyms an der Phasengrenze zwischen Öl und Wasser zu gewährleisten, weisen Lipasen in der Nähe des aktiven Zentrums eine Anhäufung von unpolaren Strukturelementen auf.^{103,104} Während diese in wäßrigen Medien eine Abschirmung des aktiven Zentrums bewirken, so daß keine Substratbindung erfolgen kann, treten sie in organischen Lösungsmitteln verstärkt nach außen. Die Lipase ändert ihre Konformation und das aktive Zentrum ist für das Substrat zugänglich.^{105,106,107}

4 Allgemeiner Teil

4.1 Synthese und Halogenierung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureestern

4.1.1 Synthese von 2-Hydroxymethyl-acrylsäurealkylestern

Der Ausgangspunkt der folgenden Synthesen waren die Alkylester der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure. Die verschiedenen funktionellen Gruppen der Verbindung ermöglichen eine Vielzahl verschiedener Umsetzungen sowohl an Monomeren als auch bei ihren Polymeren. Einen Überblick über die Synthesemöglichkeiten gibt die Abbildung 4-1.

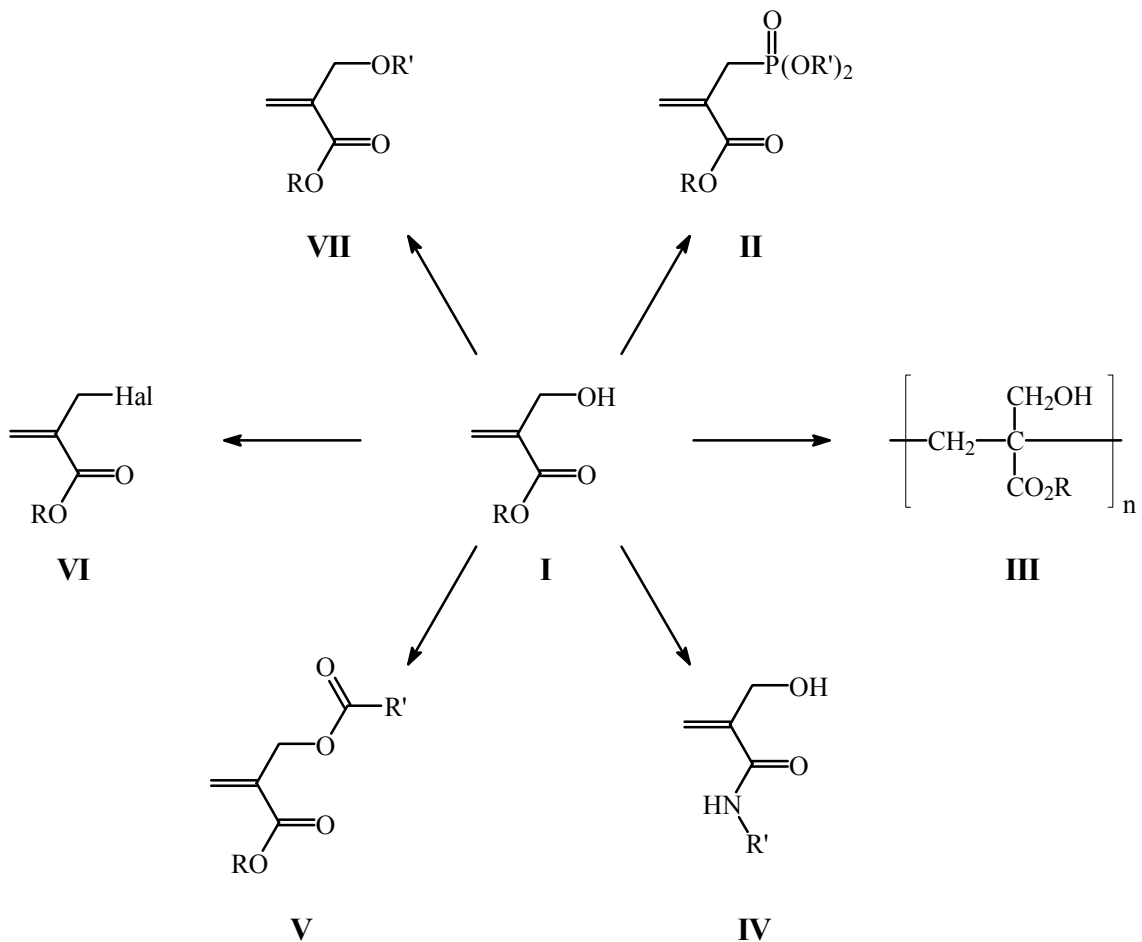


Abbildung 4-1: Schema der Synthesemöglichkeiten der 2-Hydroxymethyl-acrylsäurederivate

Ausgehend von der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure oder einem ihrer Ester **I** sind zahlreiche Umsetzungen möglich, wie z.B. die Arbuzovierung **II**, die Polymerisation **III**, die Amidsynthese **IV**, die Veresterung **V**, die Halogenierung **VI** oder die Veretherung **VII**.

Von besonderem Interesse ist dabei, daß für jedes modifizierte Monomer aufgrund der Doppelbindung die Möglichkeit einer Polymerisation besteht, so daß auf diese Weise gezielt Einfluß auf die Eigenschaften des Polymers genommen werden kann.

Zudem ergeben sich auch beim Polymer **III** durch die funktionellen Gruppen Möglichkeiten einer polymeranalogen Umsetzung.

In der Vergangenheit waren verschiedene Synthesen zur Darstellung der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure oder ihrer Alkylester entwickelt worden.

Die wichtigsten Synthesen sind:

- Die Carboxylierung von Propargylalkohol nach Reppe unter Verwendung von Nickel-tetracarbonyl,^{108,109}
- eine Addition von Formaldehyd an Malonsäureester¹¹⁰ und
- eine Wittig-Horner-Reaktion mit Formaldehyd zur Synthese des 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylesters.¹¹¹

Diesen Ansätzen gemein sind ihre geringen Ausbeuten. Erst die Entwicklung einer neuen stark vereinfachten Synthese von L. J. Mathias und die daraus resultierende einfache Verfügbarkeit der Verbindung führte zu einem Aufleben des Interesses an den Derivaten der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure.^{112,113}

Die Synthese der 2-Hydroxymethyl-acrylsäureester erfolgt dabei durch die Umsetzung der entsprechenden Acrylsäureester mit Formaldehyd unter Katalyse von DABCO.¹¹⁴ (Abbildung 4-2)

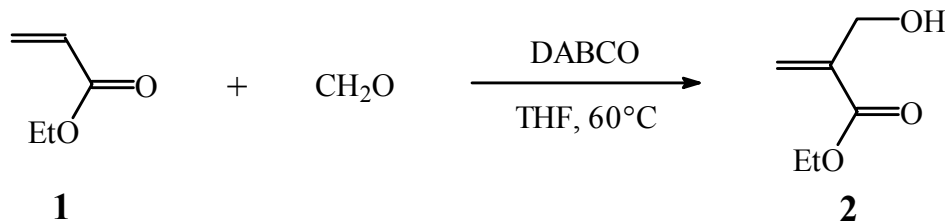


Abbildung 4-2: Synthese von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester (**2**)

Bei dieser Reaktion wird ein Zweiphasengemisch, bestehend aus dem Acrylsäureester in Tetrahydrofuran, einer 10-molaren wäßrigen Formaldehydlösung und 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) als Katalysator, für einen Zeitraum von etwa 2-3 Tagen bei Raumtemperatur stark gerührt. Durch die Addition eines Formaldehydmoleküls an die Doppelbindung des Acrylsäureesters (**1**) entsteht ein 2-Hydroxymethyl-acrylsäureester (**2**), der im Anschluß durch eine Destillation isoliert wird.

Durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60°C konnte die Reaktion optimiert werden. Die Reaktionszeit wurde auf drei Stunden verkürzt und gleichzeitig die Ausbeute von 30 % auf 45 % erhöht. Als zusätzlicher Effekt konnte die Bildung eines Nebenproduktes durch eine Veretherung zweier Hydroxygruppen stark reduziert werden.^{115,116}

4.1.2 Der Reaktionsmechanismus der Hydroxymethylierung von Acrylsäureestern

Die folgende Abbildung 4-3 zeigt einen möglichen Reaktionsmechanismus der Hydroxymethylierung von Acrylsäurealkylestern.¹¹⁷

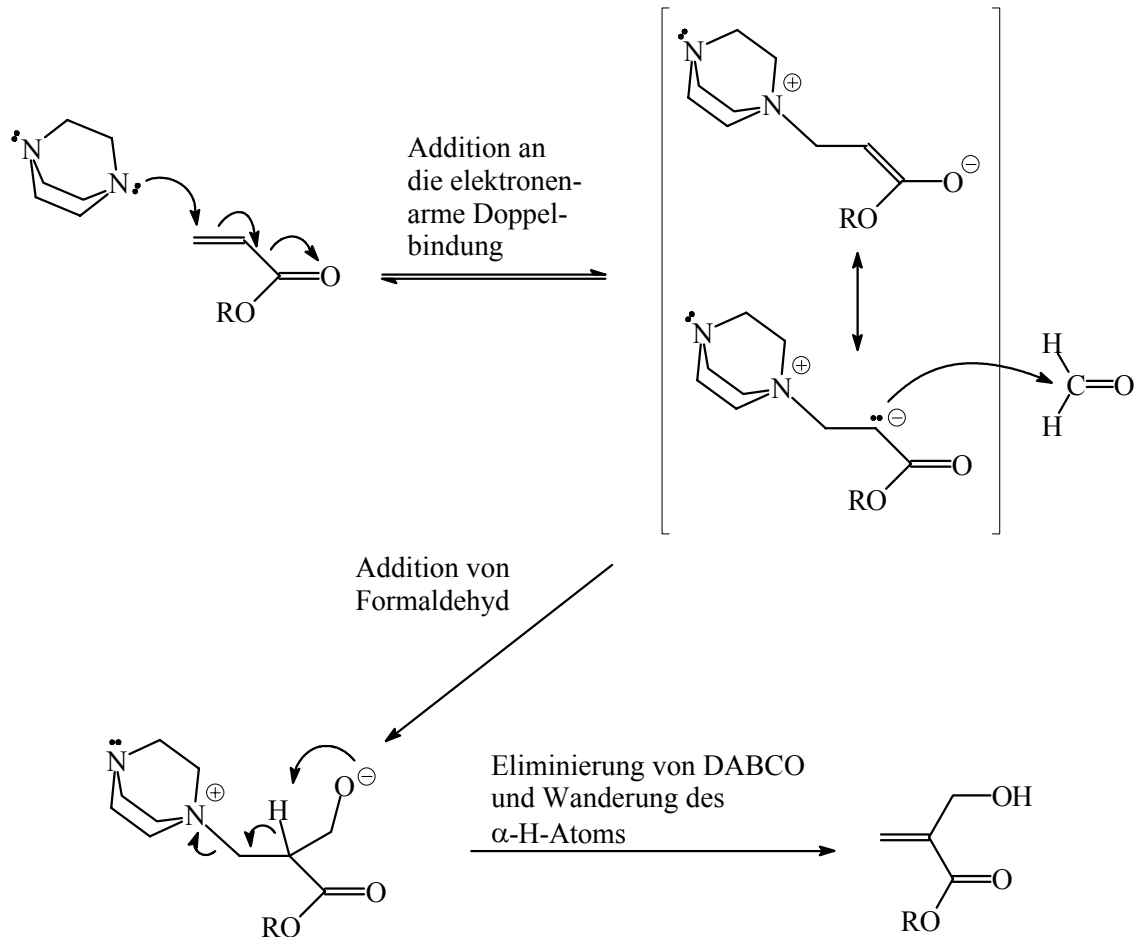


Abbildung 4-3: Reaktionsmechanismus der Addition von Formaldehyd an Acrylsäureester

Zu Beginn der Reaktion erfolgt ein nucleophiler Angriff durch eines der freien Elektronenpaare der tertiären Stickstoffe des DABCO-Moleküls auf die Doppelbindung des Acrylsäureesters. Die in der Folge entstehende negative Ladung ist dabei über die Esterfunktion mesomeriestabilisiert. Der nucleophile Angriff des Carbanions auf die Carbonylfunktion des Formaldehyds führt dann zur Bildung einer C-C-Bindung.¹¹⁸ In einem abschließenden Schritt erfolgt dann in einer Art Hoffmann-Eliminierung die Abspaltung von DABCO, wobei der 2-Hydroxymethyl-acrylsäureester entsteht.

Die Erhöhung der Temperatur bewirkt hierbei, wie es auch für Eliminierungsreaktionen bekannt ist, eine Verkürzung der Reaktionszeit bzw. eine Erhöhung der Ausbeute.

Die folgende Abbildung 4-4 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylesters. Charakteristisch für diese Verbindung sind die Signale der olefinischen Protonen bei 6,26 ppm (H^{b}) und 5,85 ppm (H^{a}) und der Methylenprotonen H^{c} bei 4,34 ppm. Sie wurden im weiteren Verlauf der Synthesen genutzt, um Reaktionsabläufe zu beobachten und gebildete Produkte zu identifizieren.

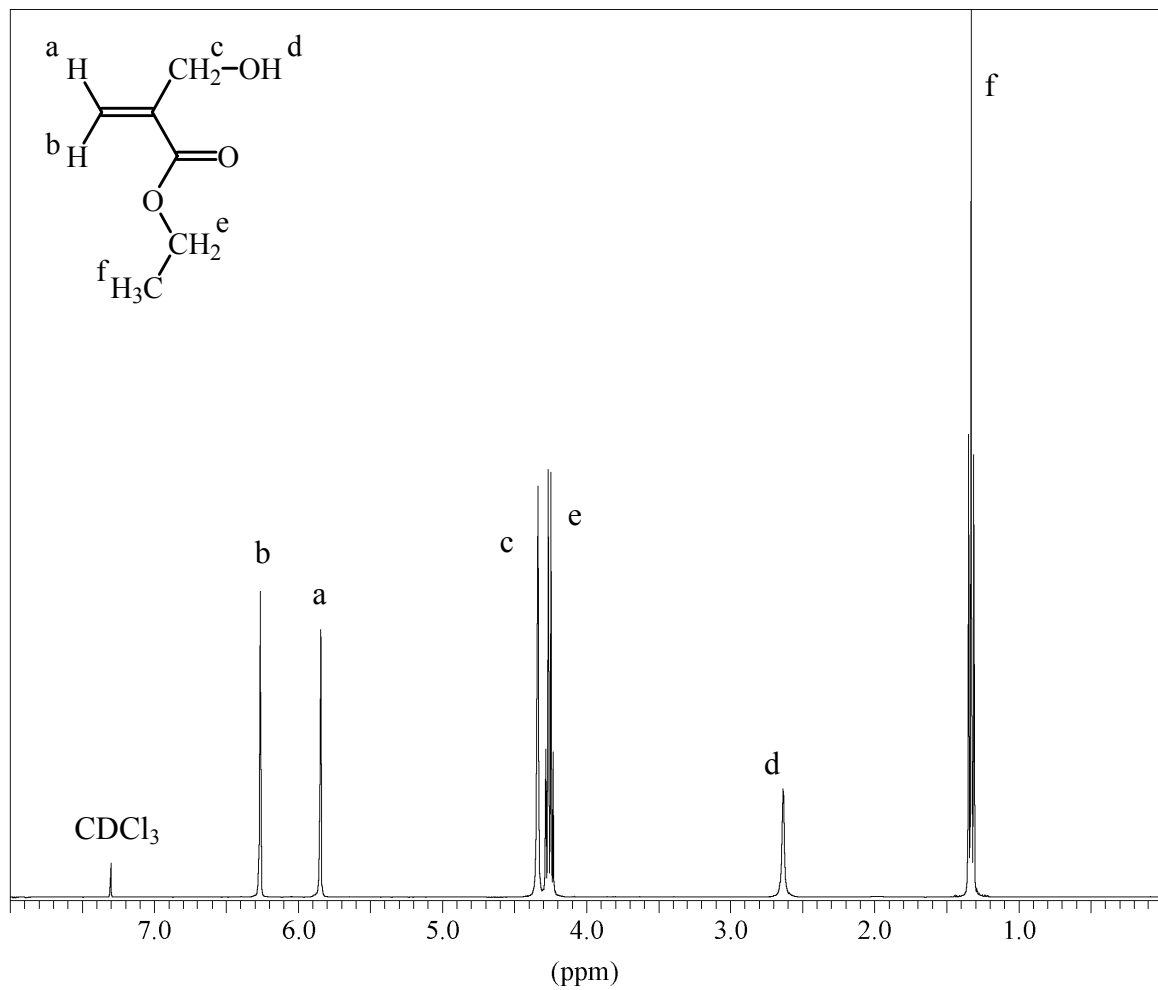


Abbildung 4-4: ^1H -NMR-Spektrum von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester (2)

4.1.3 *Synthese verschiedener Halogenderivate des 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylesters*

Voraussetzung für eine Umsetzung der 2-Hydroxymethyl-acrylsäureester in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion war die Halogenierung der Verbindung.^{119,120} Durch Standardmethoden der organischen Synthese konnten auf einfache Weise verschiedene Halogenverbindungen synthetisiert werden. (Abbildung 4-5)

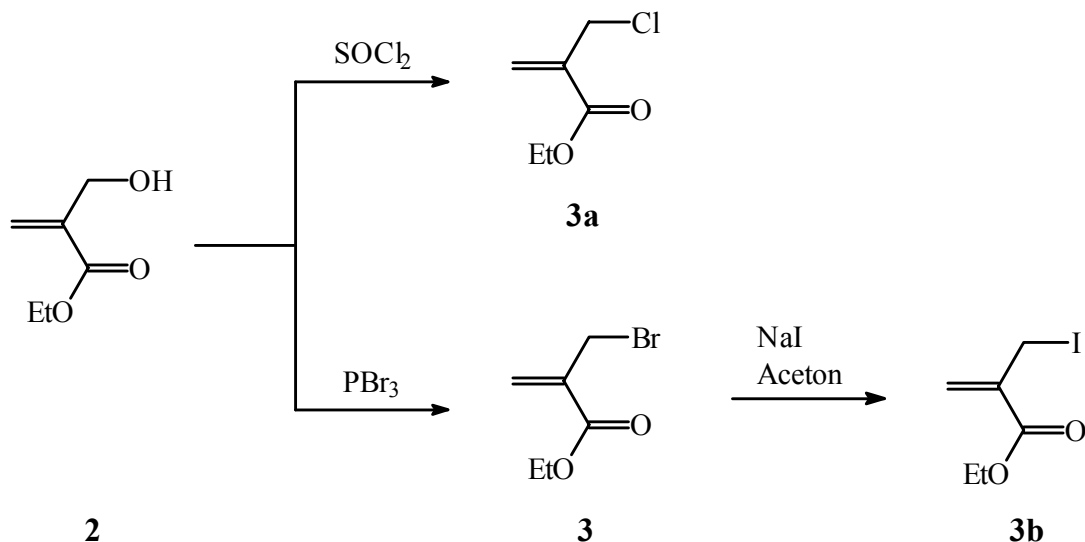


Abbildung 4-5: Synthese verschiedener Halogenverbindungen am Beispiel des 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylesters

Die Halogenverbindungen (**3**, **3a**, **3b**) konnten in guten Ausbeuten synthetisiert werden. In Vorversuchen wurden ihre Verwendung in der Michaelis-Arbuzov-Reaktion untersucht, wobei besonders die thermische Belastbarkeit im Hinblick auf die Reaktionstemperatur und destillative Reinigung von Bedeutung war.

Dabei konnte festgestellt werden, daß die Jodverbindung (**3b**) schon unter der thermischen Belastung der destillativen Reinigung teilweise unter der Abspaltung von Jod zur Zersetzung neigte. Von den beiden übrigen Halogenverbindungen zeigte die Bromverbindung (**3**) eine wesentlich bessere Reaktivität bei der Michaelis-Arbuzov-Reaktion, so daß sie in der Folge ausschließlich verwendet wurde.

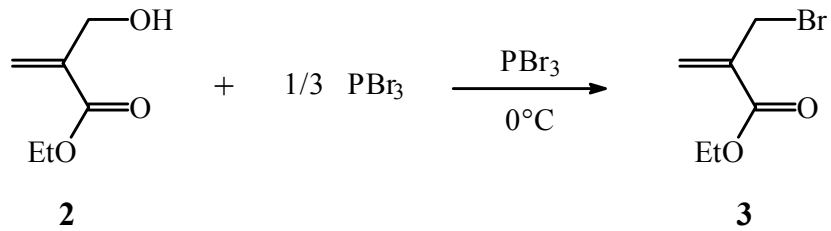


Abbildung 4-6: Umsetzung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester (**2**) mit Phosphor-(III)-bromid

Für die Synthese von 2-Brommethacrylsäureethylester (**3**) wurde 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester (**2**) in Äther gelöst und bei einer Temperatur von 0°C mit Phosphor-(III)-bromid versetzt.^{121,122,123}

Nach 12 Stunden Rühren wurde das überschüssige Säurechlorid durch Zugabe von Wasser hydrolysiert und die organische Phase abgetrennt. Das Produkt (**3**), eine farblose Flüssigkeit, wurde anschließend durch eine Destillation mit einer Ausbeute von 85 – 90 % isoliert. (Abbildung 4-6)

4.2 Synthese und Modifikation von 2-(Dialkoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäurederivaten

Die Zahl phosphonsäurehaltiger Polymere mit einer hohen „Funktionsdichte“ ist bisher sehr begrenzt. Als einer der bedeutenderen Vertreter ist die Polyvinylphosphonsäure zu nennen, deren physikalische Eigenschaften besonders in der Dentalforschung das Interesse an derartigen Verbindungen geweckt hat. Ein Hindernis für viele Anwendungen ist die Synthese der Polyvinylphosphonsäure (PVPA). Hierbei wird zunächst das Vinylphosphonsäurechlorid in einem inerten Solvenz z.B. Trichlorethan polymerisiert, anschließend hydrolysiert und durch Umfällen isoliert. Dies bedeutet, daß die einfache Handhabung und Verwendung des zugrundeliegenden Monomers nicht möglich ist.

Die Synthese von phosphonsäurehaltigen Methacrylsäurederivaten erscheint in diesem Zusammenhang als eine interessante Alternative. Zum einen weisen sie die gleiche Zahl Phosphonsäuregruppen pro Monomereinheit auf, zum anderen verfügen sie mit der Carboxylfunktion über eine weitere funktionelle Gruppe, die entsprechend der gewünschten Materialeigenschaften modifiziert werden kann. Ein weiterer Vorteil ist zudem die einfachere Handhabung und Verarbeitung der Methacrylsäurederivate.

4.2.1 Darstellung von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (5) in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion

Entsprechend den zuvor dargestellten Überlegungen stellt die Umsetzung eines 2-halogenierten Methacrylsäurederivats mit einem Phosphit einen einfachen Weg zu der gewünschten Phosphonsäureverbindung dar. (Abbildung 4-7)

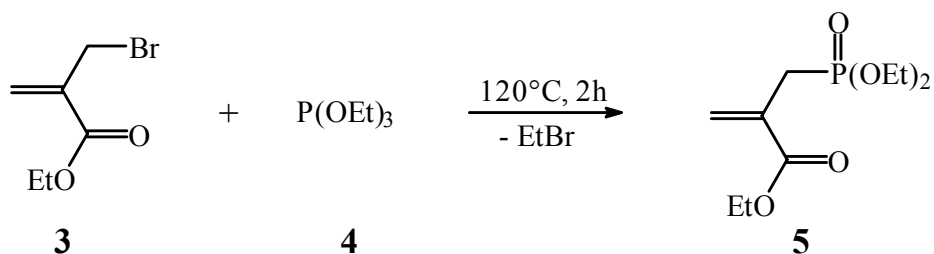


Abbildung 4-7: Umsetzung von 2-Brommethyl-acrylsäureethylester (3) mit Triethylphosphit (4) nach Michaelis-Arbuzov zum 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (5)

Zur Herstellung von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (**5**) wurde 2-Brommethyl-acrylsäureethylester (**3**) mit Triethylphosphit (**4**) gemischt und unter einer Argonatmosphäre für 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt.^{124,125,126} Anschließend wurde das Produkt (**5**) durch eine Destillation mit einer Ausbeute von 75 - 80 % gewonnen. Die Verbindung (**5**) war eine farblose Flüssigkeit, die sich besonders durch einen wesentlich höheren Siedepunkt vom Ausgangsmaterial unterschied.

NMR-Spektroskopie

Die Abbildung 4-8 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum des Produktes (**5**). Ein Vergleich mit dem Spektrum von (**3**) zeigt deutlich eine Verschiebung der Methylenprotonen H^c zu höherem Feld von 4,19 ppm zu 2,87 ppm. Sie beruht auf der im Vergleich zum Brom geringeren Elektronegativität der Phosphonsäureestergruppe.

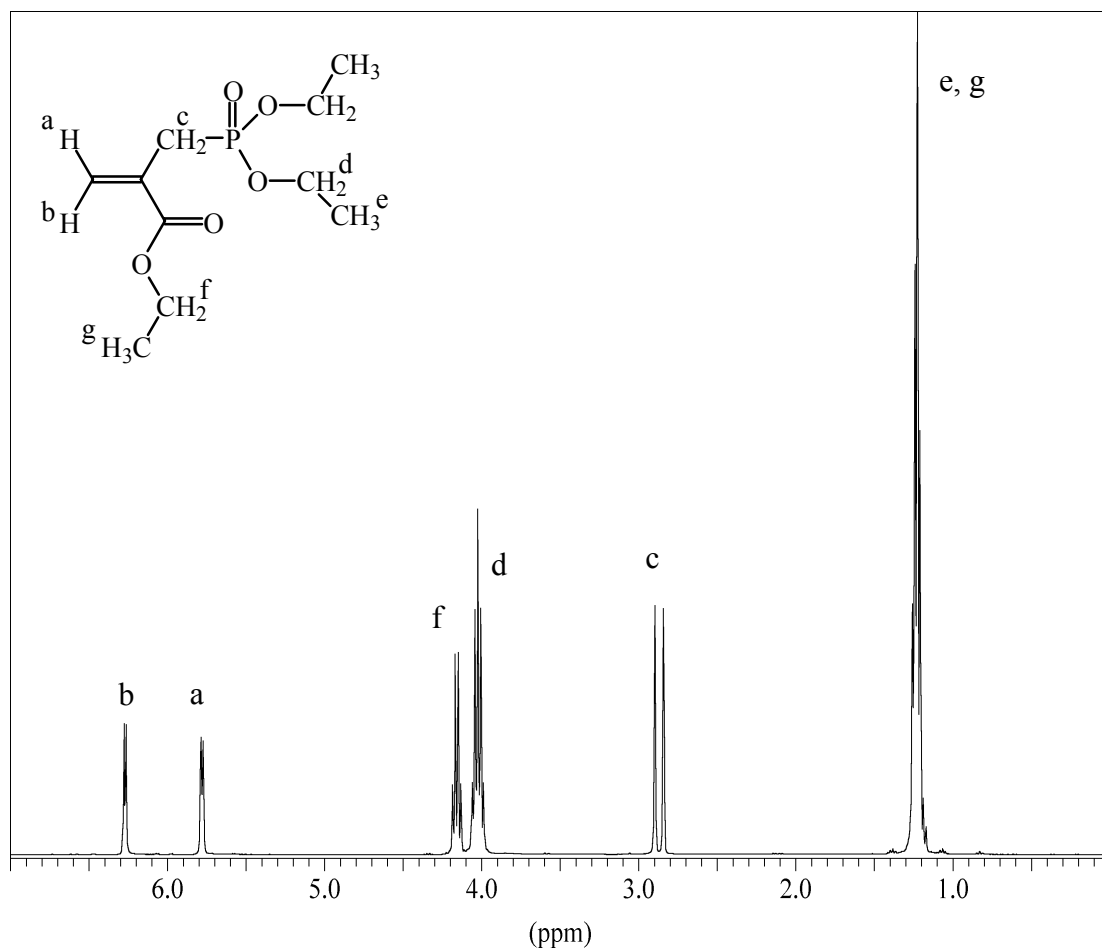


Abbildung 4-8: ¹H-NMR-Spektrum von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (**5**)

Charakteristisch für Phosphorverbindungen sind Spin-Kopplungen des Phosphors mit Wasserstoff und Kohlenstoff. Sie sind zum Teil über mehr als vier Bindungen meßbar, wobei die Größe der Kopplungskonstanten von der Zahl der Bindungen zwischen den koppelnden Kernen und chemischen Umgebung des Phosphors bestimmt wird.

Bei der vorliegenden Verbindung (**5**) zeigt das Signal der Wasserstoffe H^c zusätzlich zu der Hochfeldverschiebung aufgrund einer $^2J_{(PH)}$ -Kopplung zwischen dem Phosphoratom und den Wasserstoffatomen eine Aufspaltung zu einem Dublett. Die Kopplungskonstante hat hierbei einen Wert von 22,1 Hz.

Die Signale der Doppelbindungswasserstoffe H^a und H^b sind ebenfalls aufgrund einer Spin-Kopplung zwischen Phosphor und Wasserstoff zu einem Dublett aufgespalten, die Kopplungskonstante für die vorliegende $^4J_{(PH)}$ -Kopplung beträgt 5,5 Hz. Diese charakteristische Aufspaltung aufgrund der Spin-Kopplung des Kohlenstoffatoms mit dem Phosphoratom ist auch im folgenden ^{13}C -NMR-Spektrum sichtbar. (Abbildung 4-9)

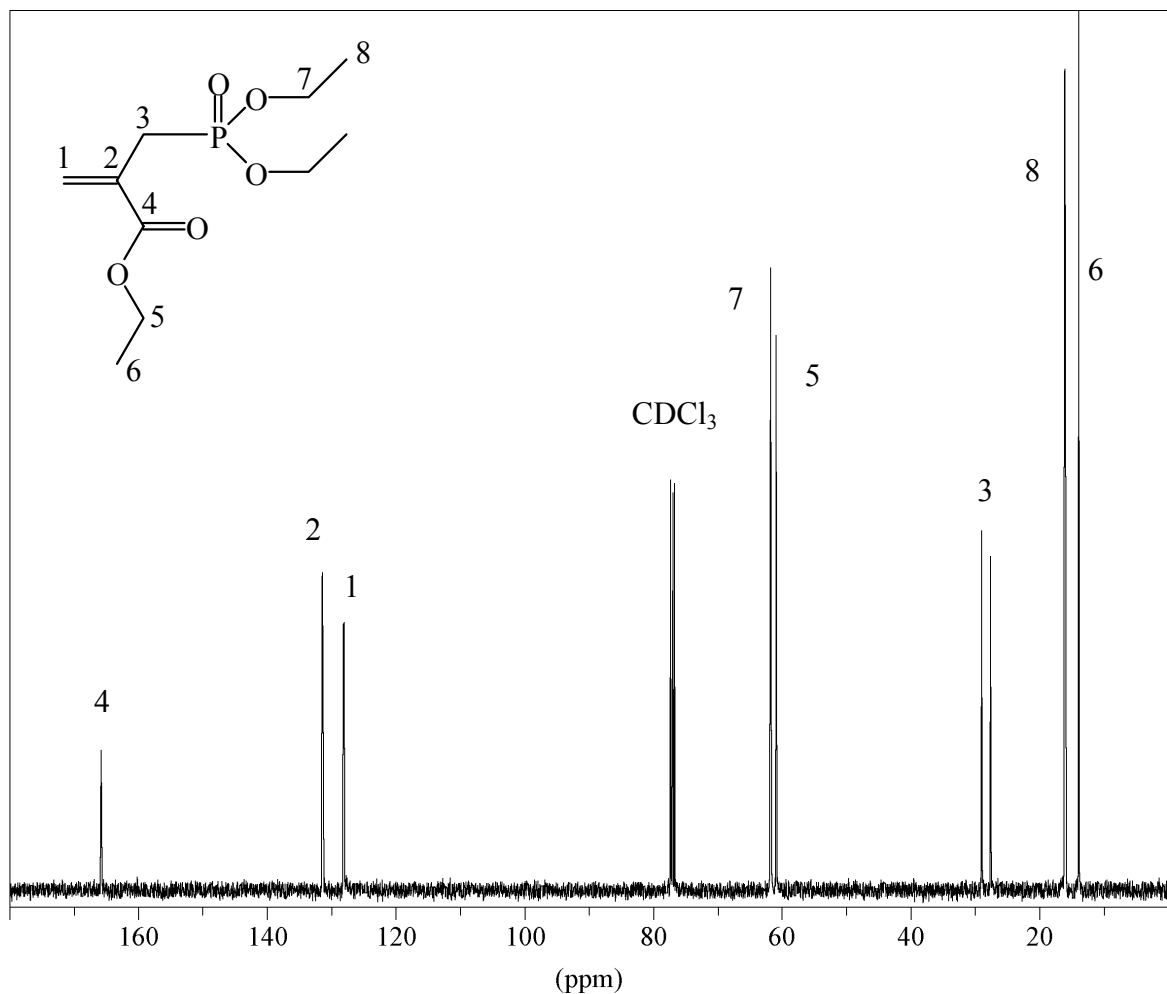


Abbildung 4-9: ^{13}C -NMR-Spektrum von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (**5**)

So wird das Signal des C-Atoms C³, welches der Phosphonsäuregruppe benachbart ist, durch ¹J_(PC)-Kopplung zu einem Dublett aufgespalten. Die Kopplungskonstante beträgt in diesem Fall 140,4 Hz. Ein Vergleich mit Literaturwerten zeigt, daß die Größen der Kopplungskonstanten von (5) den Werten entsprechen, die in der Literatur für Phosphonsäureverbindungen angegeben sind.^{127,128}

Ein weiterer Beweis für die erfolgreiche Durchführung der Reaktion ergab sich auch durch die Auswertung des ³¹P-NMR-Spektrum des Produktes (5). Die Verschiebung des Phosphorsignals von 175 ppm zu 29,9 ppm zeigt einen für Alkylphosphonsäuren typischen Wert.^{129,130,131}

Die Einführung der neuen funktionellen Gruppe wird auch durch das IR-Spektrum untermauert. Charakteristisch sind die Valenzschwingungsbanden der P-O-Doppelbindung bei 1180 cm⁻¹ und der P-O-Alkylester bei 1030 cm⁻¹.

Es kann festgestellt werden, daß im Verlauf der Reaktion keine Veränderungen der übrigen Funktionalitäten aufgetreten sind. Insbesondere wurde sichergestellt, daß durch die thermische Belastung im Verlauf der Michaelis-Arbuzov-Reaktion keine Polymerisation der Doppelbindung stattgefunden hat.

4.2.2 Selektive Hydrolyse von Phosphonsäureestern am Beispiel einer Synthese des 2-Phosphonomethyl-acrylsäureethylesters (7)

Nach der erfolgreichen Synthese des 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (5) galt es im nächsten Schritt Methoden zu entwickeln, die verschiedenen im Molekül vorhandenen Esterfunktionen selektiv zu spalten.¹³²

Ein Vergleich von Phosphonsäure- und Carbonsäureestern zeigt, daß beide grundsätzlich sowohl sauer als auch alkalisch hydrolysiert werden können. Die größere Stabilität der Phosphonsäureester macht allerdings stärkere Reaktionsbedingungen als bei Carbonsäureestern notwendig.

Die wesentlichen Methoden zur Spaltung von Phosphonsäurealkylestern sind:

- verdünnte Halogenwasserstoffsäuren unter Druck,¹³³
- konzentrierte Säuren unter Rückfluß,^{134,135}
- Spaltung durch Umesterung z.B. mit Ameisensäure,^{136,137}
- alkalische Verseifung unter Rückfluß (oft nur bis zur Stufe der Monoester)¹³⁸ und
- Silylierung mit Trimethylbromsilan.^{139,140,141}

Eine selektive Spaltung der Phosphonsäureester ist mit den ersten vier Methoden nicht möglich, da unter den dargestellten Reaktionsbedingungen auch Carbonsäureester mit hoher Wahrscheinlichkeit hydrolysiert werden.

Die Methode der Silylierung entspricht einer Umesterung. Hierbei wird in einem Zwischenschritt ein Silylester gebildet, der im Anschluß durch die Zugabe von Wasser auf einfache Weise gespalten werden kann.

Während Trimethyljodsilan sowohl Carbonsäure- als auch Phosphonsäureester silyliert, reagiert das homologe Trimethylbromsilan lediglich mit der Phosphorverbindung.^{142,143}

Der Reaktionsverlauf ist in der folgenden Abbildung 4-10 dargestellt.

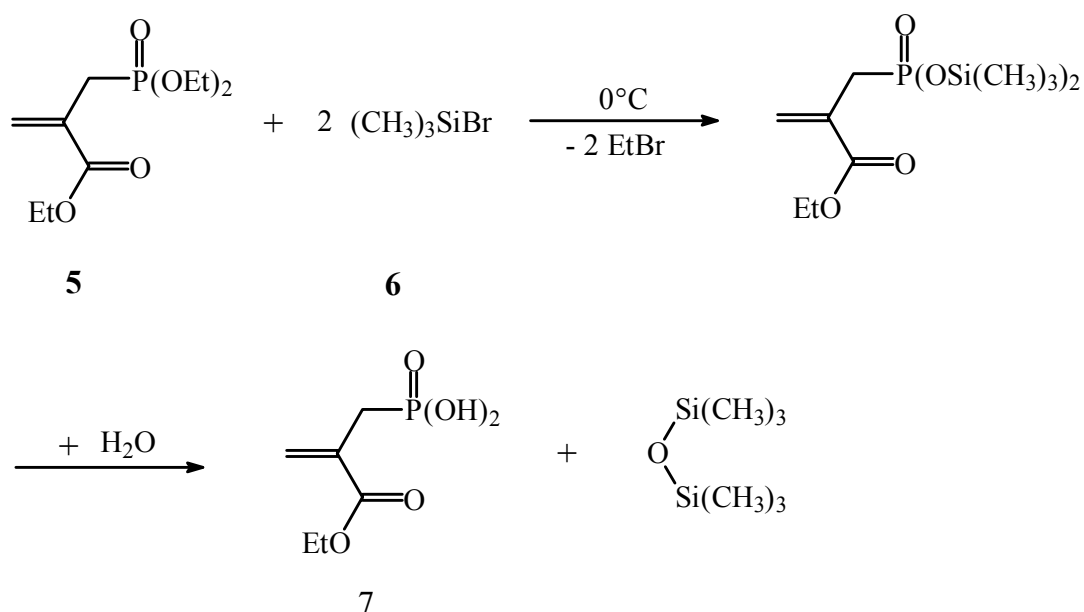


Abbildung 4-10: Phosphonsäureesterspaltung von (**5**) mit Trimethylbromsilan (**6**)

Im ersten Reaktionsschritt wird unter der Abspaltung von Ethylbromid der Silylester der Phosphonsäure gebildet, welcher dann durch die Zugabe von Wasser schnell hydrolysiert.^{144,145,146} Die entstandene Phosphonsäure kann anschließend durch Umkristallisation oder Entfernung der Lösungsmittel im Hochvakuum isoliert werden.

Anschließende Analysen des Produktes zeigten, daß durch dieses Verfahren unerwünschte Nebenreaktionen der Carboxylfunktion vermieden werden konnten.^{147,148}

NMR-Spektroskopie

Das ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes (7) belegt die selektive Spaltung der Phosphonsäureester. Die fehlenden Signale der Alkylgruppen beweisen die quantitative Hydrolyse der Phosphonsäureester. Die Signale der Phosphonsäureprotonen H^d liegen im Bereich von 6,9 – 7,7 ppm als stark verbreitertes Multipllett. (Abbildung 4-11)

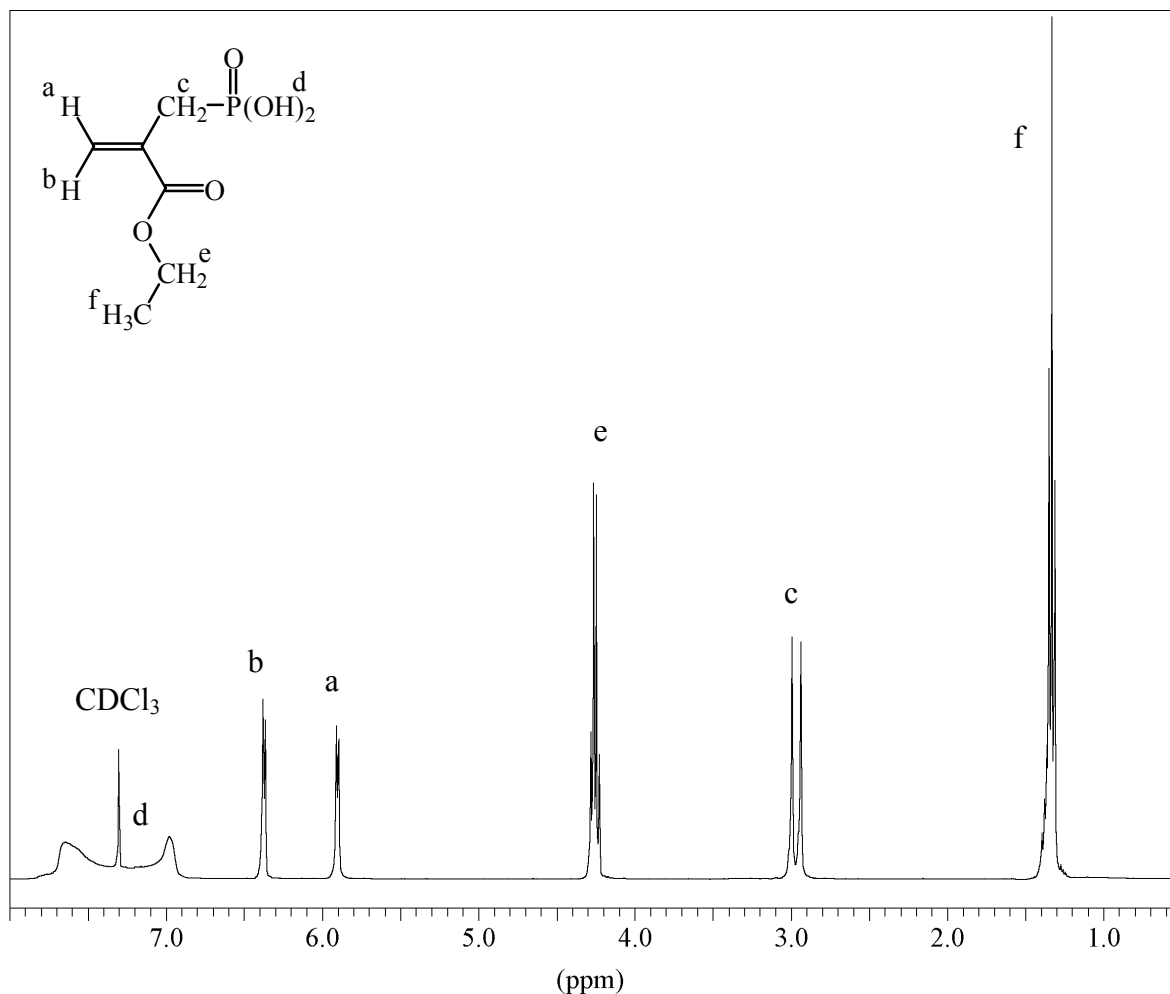


Abbildung 4-11: ^1H -NMR-Spektrum von 2-Phosphonomethyl-acrylsäureethylester (7)

Darüber hinaus zeigt die Integration der vorhandenen Signale, daß sich das Verhältnis der Doppelbindungsprotonen H^a und H^b zu den Wasserstoffen H^e und H^f der Carbonsäureestergruppe nicht verändert hat. Eine Hydrolyse des Carbonsäureesters konnte daher ausgeschlossen werden.

4.2.3 Hydrolyse von Carbonsäureestern in Gegenwart von Phosphonsäureestern am Beispiel der Synthese von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (8)

Im Hinblick auf die weitere präperative Verwendung der Verbindung (5) ist besonders die selektive Hydrolyse des Carbonsäureesters von Interesse, um weitere Umsetzungen der Carboxylfunktion zu ermöglichen.¹⁴⁹ Denkbar sind dabei sowohl Reaktionen des Monomers wie z. B. eine Kondensation mit Aminoverbindungen, als auch analoge Umsetzungen eines entsprechenden Polymers.

Wie bereits in vorhergehenden Kapitel 4.2.2 beschrieben wurde, besitzen die beiden Ester eine unterschiedlich hohe Reaktivität gegenüber alkalischen und sauren Lösungen.

Phosphonsäureester reagieren im Gegensatz zu Carbonsäureestern mit Basen relativ langsam und bleiben dabei oft auf der Stufe des Monoesters stehen.^{150,151,152} Um eine Hydrolyse der Phosphonsäureester auszuschließen, wurden Versuche mit NaOH- und KOH-Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen durchgeführt. Dazu wurde der wasserunlösliche Ester (5) mit der jeweiligen Basenlösung bei einer Temperatur von 40°C gerührt und der Verlauf der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert.

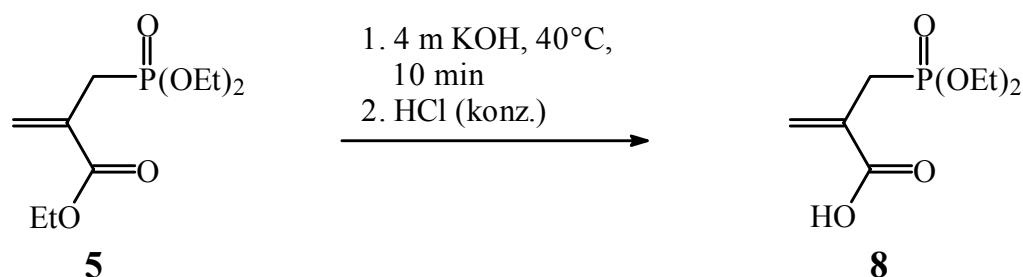


Abbildung 4-12: Hydrolyse des Carbonsäureesters von (5)

Das beste Ergebnis wurde mit einer 4 molaren KOH-Lösung erzielt. (Abbildung 4-12) Bereits nach 10 min hatte sich das Edukt (5) in der wäßrigen Phase vollständig gelöst und eine Phasentrennung war nicht mehr festzustellen.

Um die freie Carbonsäure zu isolieren, wurde die Reaktionslösung mit konzentrierter Salzsäure versetzt und mit Diethyläther extrahiert. Dabei konnte das Produkt, 2-(Diethoxyphosphorylmethyl)acrylsäure (8), als ein farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 95 % gewonnen werden.

In der Abbildung 4-13 wird das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung (**8**) dargestellt. Ein Vergleich mit dem Spektrum des Edukts zeigt, daß die Signale der Alkylgruppe des Carbonsäureesters nicht mehr vorhanden sind. Anhand der Integralverhältnisse wird zudem deutlich, daß keine Hydrolyse der Phosphonsäureester stattgefunden hat.

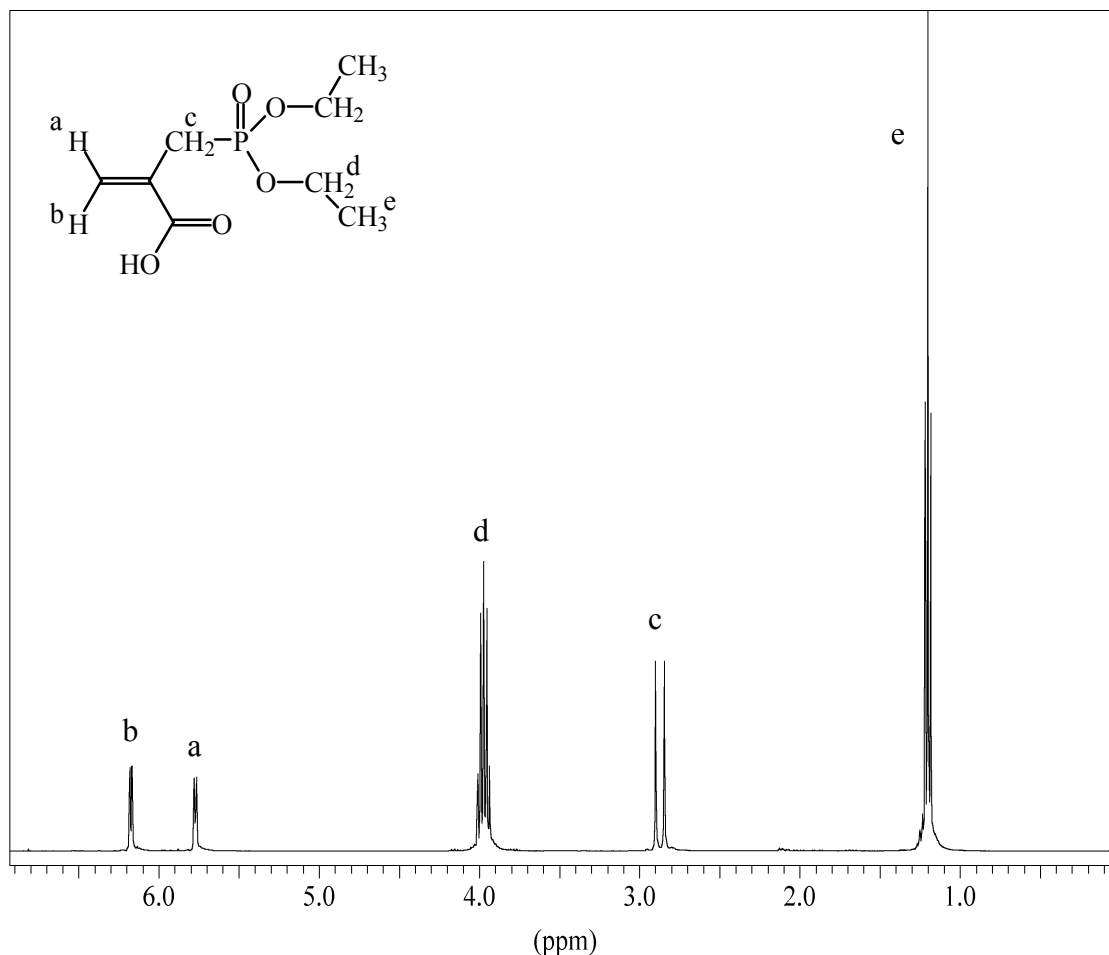


Abbildung 4-13: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung (**8**)

Abschließend kann daher gesagt werden, daß unter Verwendung der geeigneten Methode die Ester der Phosphon- und der Carbonsäure selektiv hydrolysiert werden können. Dies bedeutet besonders im Hinblick auf die Carbonsäure die Eröffnung weiterer Synthesemöglichkeiten. Die flexible Hydrolyse der Phosphonsäure dagegen vereinfacht die Handhabung der Verbindung, da der Ester gegenüber der Säure aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften in vielen Fällen besser verwendet werden kann.

4.3 Reaktionen alternativer Phosphite mit 2-Brommethyl-acrylsäureethylester (**3**)

Die Destillation der Produkte im Anschluß an die Michaelis-Arbuzov-Reaktion stellt eine große thermische Belastung der Phosphonsäureesterverbindungen dar.

Durch eine Variation der verwendeten Phosphite wurde daher versucht, kristalline Phosphonsäureester herzustellen, um die Reinigung von Folgeprodukten durch eine Umkristallisation zu ermöglichen.

Dazu wurden Umsetzungen der Bromverbindung (**3**) mit Triisopropyl- und Triphenylphosphit durchgeführt, wobei besonders von Verbindungen mit aromatischen Strukturelementen gute Kristallisationseigenschaften erwartet wurden.

4.3.1 *Triphenylphosphit*

Wie bereits in Kapitel 3.1.2.3 beschrieben wurde, ist die Reaktivität von aromatischen Phosphiten vergleichsweise gering und erfordert daher eine entsprechend hohe Aktivierungsenergie. Als begrenzender Faktor erwies sich in den folgenden Versuchen die thermische Stabilität der verwendeten Halogenkomponente. Bereits bei einer Temperatur von 150°C zeigten sich erste Verfärbungen des Reaktionsgemisches. Darauf erfolgte innerhalb weniger Minuten die Zersetzung der Bromverbindung (**3**) in undefinierte Produkte. Der Abbau der Verbindung konnte auch durch die Zugabe von Inhibitoren nicht beeinflusst werden, so daß eine Verwendung von Triphenylphosphit nicht möglich war.

4.3.2 *Triisopropylphosphit*

Entsprechend dem Reaktionsschema in Abbildung 4-14 konnte 2-Brommethyl-acrylsäureethylester (**3**) erfolgreich mit Triisopropylphosphit (**4a**) umgesetzt werden. Die resultierende Phosphonsäureverbindung (**5a**) wurde durch eine Hochvakuumdestillation gereinigt und mit einer Ausbeute von ca. 95% gewonnen.

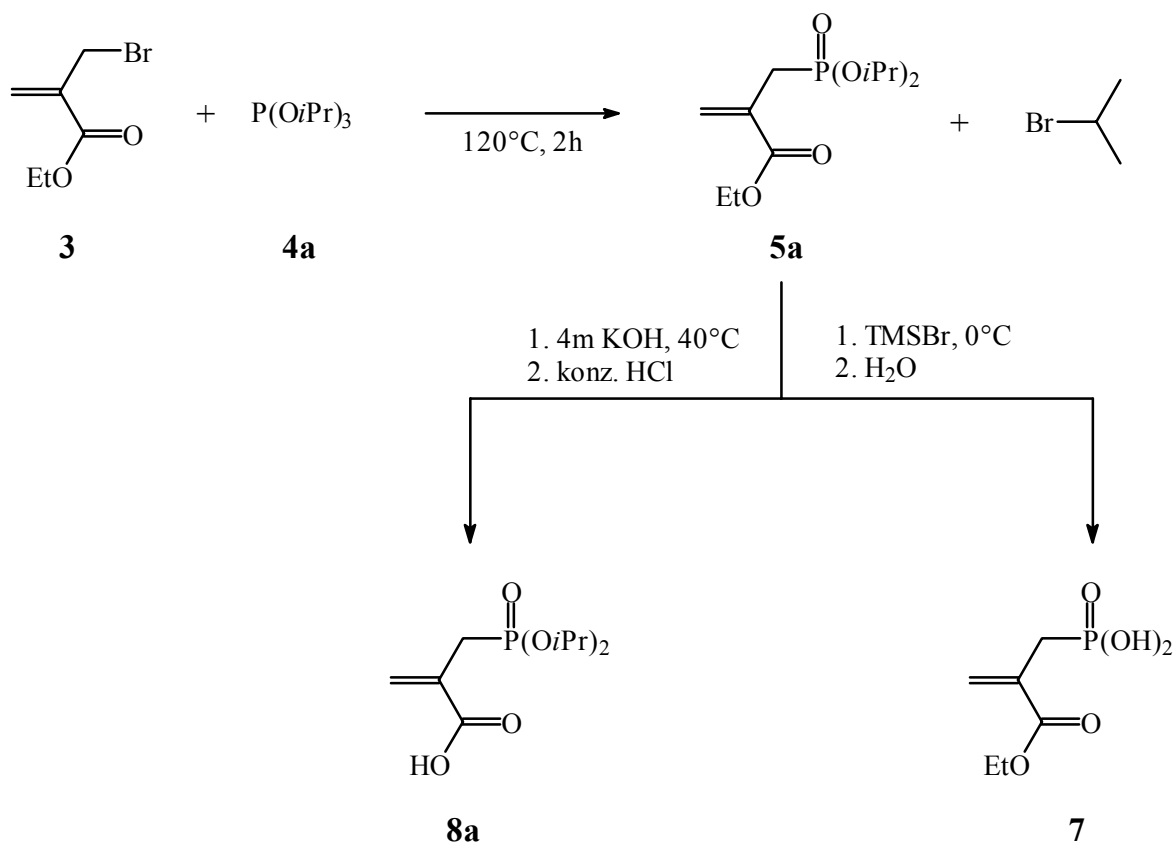


Abbildung 4-14: Synthese von 2-(Diisopropoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethyl-ester (**5a**) und selektive Spaltung der Esterfunktionen

In weiteren Umsetzungen konnte sowohl der Phosphonsäure- als auch der Carbonsäure-ester selektiv gespalten werden. Die Schmelz- und Siedepunkte der synthetisierten Verbindungen sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Verbindung	Schmelzpunkt [°C]	Siedepunkt [°C]
3	---	130 [100 mbar]
5	---	89 [0,08 mbar]
5a	---	105 [0,08 mbar]
8	41 – 45	---
8a	53 – 57	---

Tabelle 4-1: Vergleich der Schmelz- und Siedepunkte verschiedener Phosphonsäure-derivate

Unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Druckes erkennt man deutlich die Veränderung der Siedepunkte. Der direkte Vergleich der Verbindung **(5)** und **(5a)** macht deutlich, daß zwar der Siedepunkt aufgrund des höheren Molekulargewichts gestiegen ist, eine Kristallisation aber nicht erfolgt. Demgegenüber handelt es sich bei den Verbindungen **(8)** und **(8a)** um amorphe Feststoffe, die nicht in kristalliner Form gewonnen werden konnten.

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, daß trotz der Variation der Phosphit-Komponente die Gewinnung eines kristallinen Phosphonsäureesters bislang nicht möglich war. Begrenzender Faktor war dabei die Bromverbindung **(3)** und ihre, verglichen mit dem Phosphit, geringere thermische Belastbarkeit. Die Verwendung von Triisopropylphosphit führte ebenso wie beim Triethylphosphit zu keinem kristallinen Phosphonat.

Eine denkbare Alternative wäre die Verwendung von Phosphiten mit unterschiedlichen Estergruppen, die neben Alkyl- auch Arylester enthalten. Durch die enthaltenen Alkylestergruppen sinkt der sterische Anspruch, während der Arylester eine Kristallisation bewirken könnte.

4.4 Additionsreaktionen von phosphonsäurehaltigen Aldehyden mit Ethylacrylat

Analog zur Synthese des 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylesters, durch eine Addition von Formaldehyd an Ethylacrylat, können auch höhere Aldehyde mit Acrylaten umgesetzt werden. (Abbildung 4-15) Im Unterschied zu Formaldehyd sind alle höheren homologen Aldehyde gut mit organischen Solventien mischbar. In Folge der Homogenität des Reaktionsgemisches werden wesentlich höhere Ausbeuten erzielt.^{153,154}

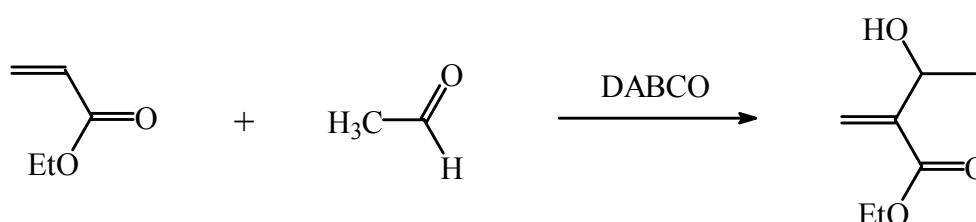


Abbildung 4-15: Addition von höheren Aldehyden mit Acrylsäureestern am Beispiel einer Umsetzung von Acetaldehyd mit Ethylacrylat

Die Ausbeute der in Abbildung 4-15 dargestellten Reaktion von Acetaldehyd mit Ethylacrylat beträgt 90 %. Die Verwendung phosphonsäureesterhaltige Aldehyde sollte einen alternativen Zugang zu phosphonsäurehaltigen Methacrylsäurederivaten ermöglichen. (Abbildung 4-16)

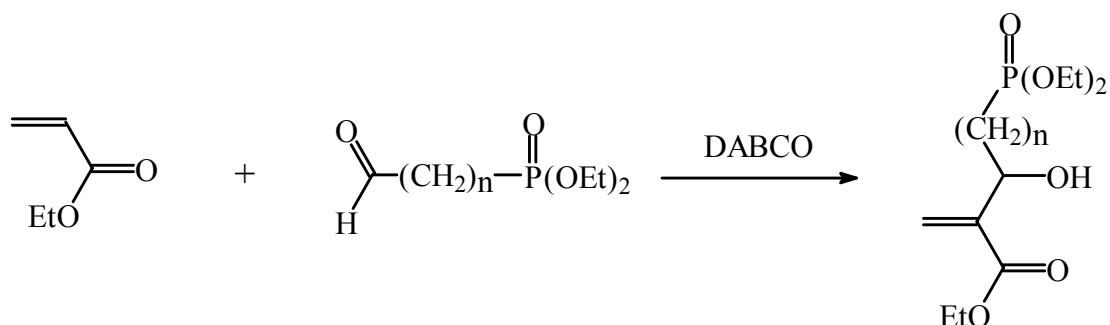


Abbildung 4-16: Addition eines phosphonsäurehaltigen Aldehyds an Ethylacrylat

Ein weiterer Vorteil, neben der erwarteten höheren Ausbeute, ist die im Verlauf der Reaktion gebildete Hydroxyfunktion. Sie erhöht zum einem die Hydrophilie des Produkts

und eröffnet zum anderen Möglichkeiten für weitere Umsetzungen. Durch eine entsprechende Wahl des Aldehyds besteht zudem die Möglichkeit, den Abstand zwischen dem Phosphonsäureester und der Doppelbindung zu steuern.

Die Ausgangsverbindungen für die Synthesen der benötigten Aldehyde sind Acetale, da ein Schutz der Carbonylfunktion notwendig ist, um eine Reaktion der Carbonylfunktion mit dem Phosphoratom zu vermeiden. Aus der Literatur ist bekannt, daß sowohl aromatische als auch aliphatische Aldehyde mit Phosphiten reagieren, wobei in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen und der eingesetzten Reaktionspartner höchst unterschiedliche Produkte gebildet werden.^{155,156}

4.4.1 Synthese von (2-Oxo-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester (11)

In der Abbildung 4-17 ist die Synthese von (2-Oxo-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester (11) dargestellt. Im ersten Schritt wurde in einer Umsetzung von Bromacetaldehyd-diethylacetal (9) mit Triisopropylphosphit der Phosphonsäureester eingeführt.

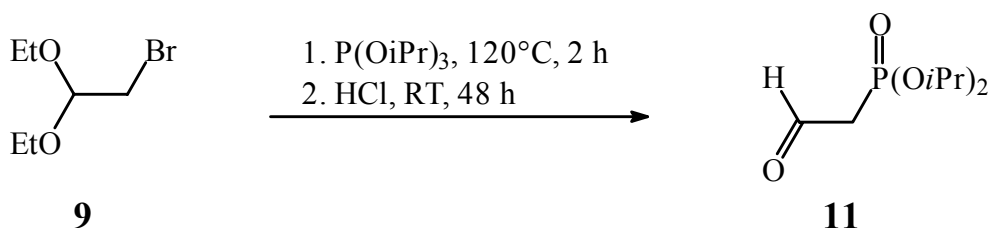


Abbildung 4-17: Synthese von (2-Oxo-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester (11)

Die Schutzgruppe wurde in einem Standardverfahren durch eine Umsetzung der Verbindung mit einer 10%igen Salzsäurelösung entfernt.^{157,158} Anschließend konnte der Aldehyd (11) mit einer Ausbeute von 75 % isoliert werden.

4.4.2 Versuche zur Synthese von 2-[2-(Diisopropoxy-phosphoryl)-1-hydroxy-ethyl]-acrylsäureethylester (12)

Entsprechend der Reaktion aliphatischer Aldehyde mit Acrylsäureestern wurde Ethylacrylat (**1**) und (2-Oxo-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester (**11**) mit DABCO für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. (Abbildung 4-18)

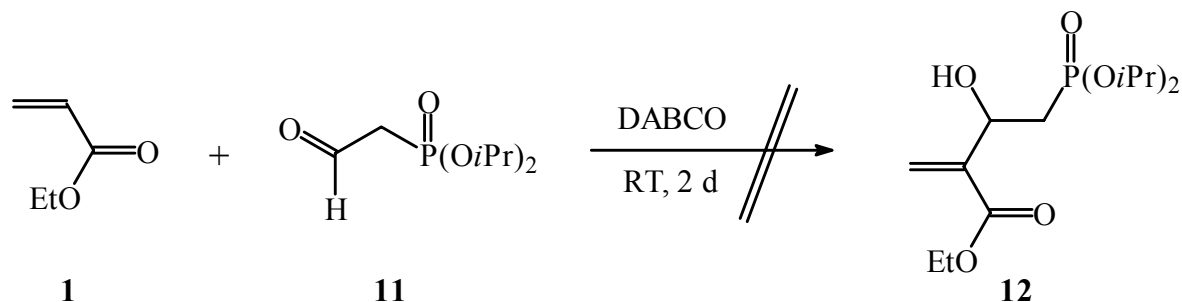


Abbildung 4-18: Reaktionsschema der Addition von Aldehyd (**11**) an Ethylacrylat (**1**)

Bereits nach wenigen Stunden zeigte das Reaktionsgemisch eine intensive Gelbfärbung und weiteren Verlauf der Reaktion erfolgte eine starke Zunahme der Viskosität.

Obwohl die Dünnschichtchromatogramme zahlreiche verschiedene Produkte anzeigten, konnten in einer $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchung die erwarteten charakteristischen Singulets der Doppelbindungsprotonen der Zielverbindung nicht beobachtet werden. In einer Vergleichsreaktion mit dem Aldehyd und DABCO ohne Gegenwart des Acrylsäureesters konnte dieses Ergebnis reproduziert werden. Eine Umsetzung des Acrylsäureethylesters konnte damit ausgeschlossen werden.

Die Isolierung der verschiedenen Nebenprodukte war auch durch eine Hochvakuumdestillation aufgrund der hohen Siedepunkte und einer weiteren Viskositätszunahme des Gemisches nicht möglich.

4.4.3 Analyse der Additionsversuche – Identifikation der Nebenreaktion

Eine mögliche Erklärung für das abweichende Reaktionsverhalten des eingesetzten Aldehyds (**11**) gegenüber den literaturbekannten Additionen liefert ein Vergleich mit Acetaldehyd. Aufgrund der Phosphonsäureestergruppe sind die α -ständigen Wasserstoffatome des Aldehyds (**11**) stärker aktiviert, was durch eine stärkere Tieffeldverschiebung dieser Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum belegt wird (2,20 ppm zu 3,02 ppm). Ausgehend von dieser Feststellung sind im wesentlichen zwei Nebenreaktionen möglich, die im folgenden kurz dargestellt werden.

4.4.3.1 Die Horner-Emmons-Reaktion

Verwandt mit der Wittig-Reaktion stellt die Horner-Emmons-Reaktion eine Möglichkeit zur Olefinierung von Carbonylverbindungen dar. Sie basiert auf einer Reaktion der Carbonylfunktion mit Phosphonsäureestern, die eine α -ständige CH_2 -Gruppe tragen. Da diese Verbindungen reaktiver sind als vergleichbare Alkylenphosphorane, bezeichnet man diese Reaktion auch als PO-aktivierte Olefinierung.¹⁵⁹

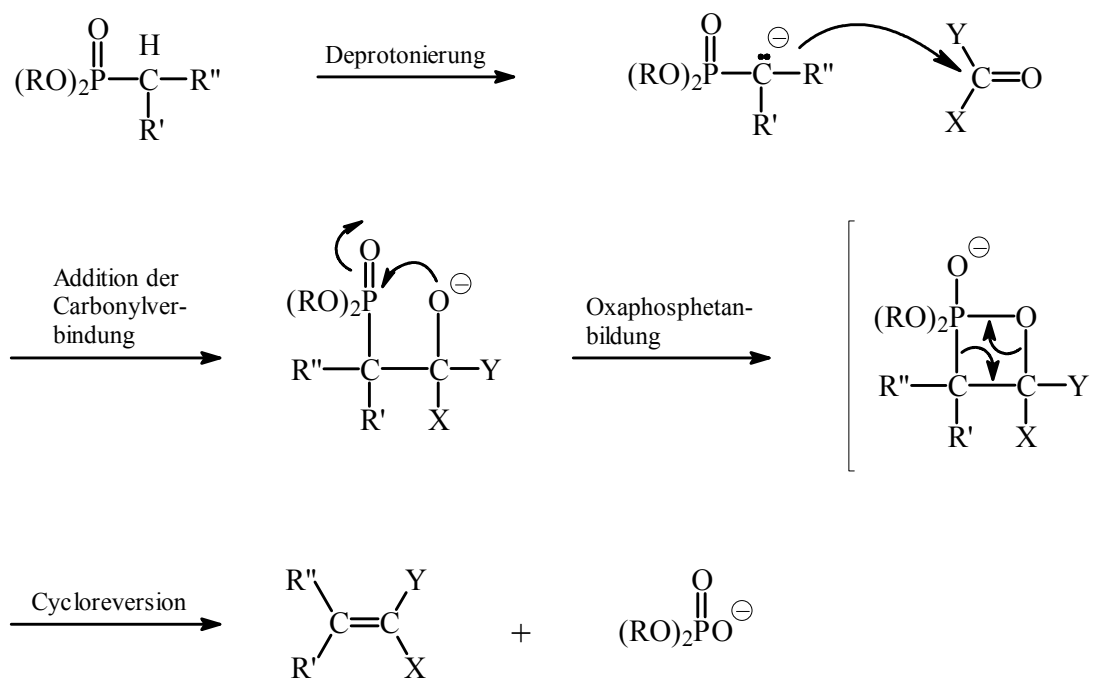


Abbildung 4-19: Reaktionsschema der Horner-Emmons-Reaktion

Die Abbildung 4-19 zeigt das Reaktionsschema der Horner-Emmons-Reaktion. Nach der Deprotonierung der α -ständigen CH-Gruppe erfolgt zunächst ein Angriff des Carbanions auf den Carbonylkohlenstoff des eingesetzten Aldehyds oder Ketons. Als Zwischenprodukt entsteht ein Oxaphosphetan, welches in einer Cycloreversion zerfällt und dabei zur Bildung eines Olefins und eines Phosphats führt.

4.4.3.2 Die Aldolreaktion

Eine weitere wichtige Reaktion von Carbonylverbindungen mit aciden α -ständigen Wasserstoffen ist die Aldolreaktion. Aldehyde mit α -ständigen Wasserstoffatomen reagieren mit Basen unter Bildung eines stabilisierten Carbanions. Bei dessen Reaktion mit der Carbonylfunktion eines zweiten Aldehyd-Moleküls entsteht eine β -Hydroxycarbonylverbindung, ein sogenanntes Aldol. (Abbildung 4-20)

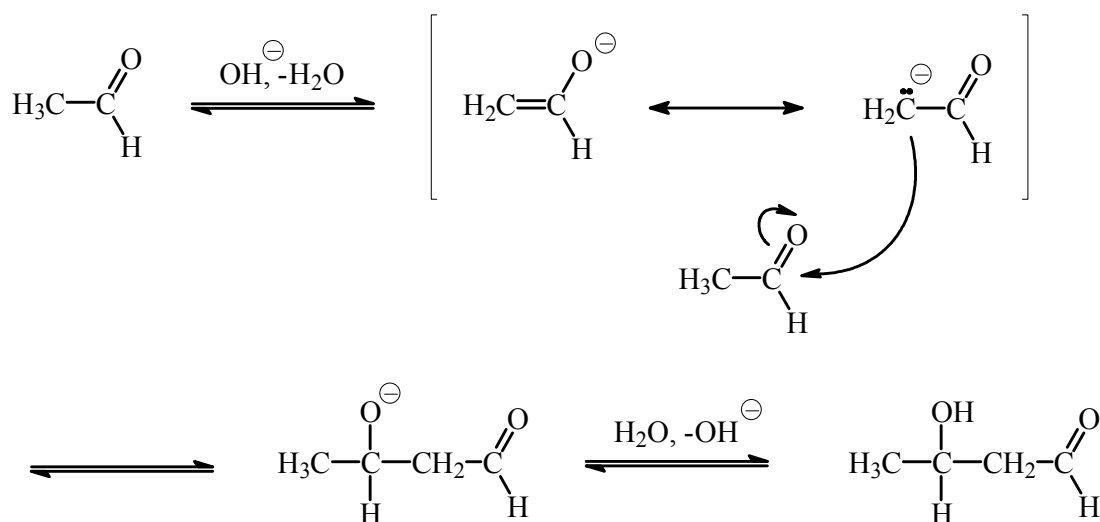


Abbildung 4-20: Reaktionsschema der Aldoladdition am Beispiel von Acetaldehyd

Im vorliegenden Beispiel bewirkt die Base eine Deprotonierung des Acetaldehyds. Durch den nucleophilen Angriff des Carbanions auf die Carbonylfunktion eines zweiten Aldehyd-Moleküls entsteht das Aldolanion. Dieses übernimmt dann als Base von einem anwesenden Protonendonator ein Proton und bildet das Acetaldo. Der wiederholte Ablauf der Reaktionsfolge kann dabei auch zur Entstehung niedermolekularer Oligomere führen. Verfügt das gebildete Aldol über α -ständige H-Atome und eine geeignete Abgangsgruppe, können zudem basenkatalysierte Eliminierungsreaktionen wie z. B. eine Dehydratisierung stattfinden.¹⁶⁰

4.4.3.3 Analyse des Produktgemisches – Identifikation der Nebenreaktion

Einen Hinweis zur Identifikation der aufgetretenen Nebenreaktion liefert das ^{31}P -NMR-Spektrum der Reaktion des Aldehyds (**11**) mit Ethylacrylat und DABCO. Es wurde mit dem ^{31}P -NMR-Spektrum der reinen Ausgangsverbindung (**11**) kombiniert. Das Spektrum der Ausgangsverbindung (**11**) mit einem Singulett bei 17,8 ppm ist von der Grundlinie nach oben verschoben und farblich hervorgehoben. Darunter befindet sich das Spektrum des Produktgemisches. (Abbildung 4-21)

Die waagerechten gestrichelten Linien kennzeichnen Bereiche, in denen typische Verschiebungen von Phosphon- (Bereich A) und Phosphorsäureestern (Bereich B) liegen.

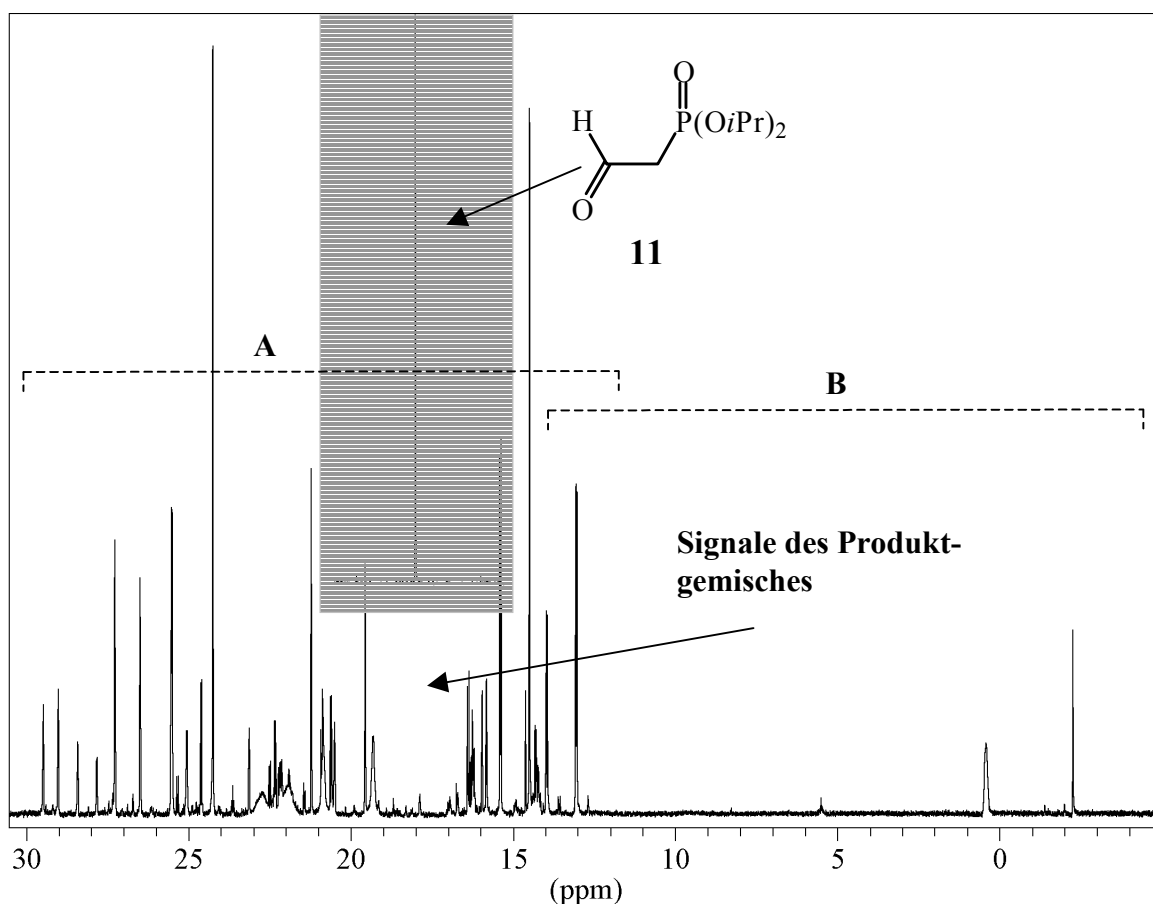


Abbildung 4-21: Kombinierte ^{31}P -NMR-Spektren der Verbindung (**11**) und des Produktgemisches aus einer Umsetzung des Aldehyds (**11**) mit Ethylacrylat und DABCO

Ein Vergleich der beiden Spektren zeigt deutlich anhand des Signals der Ausgangsverbindung, daß im Verlauf der Reaktion eine vollständige Umsetzung des Edukts (**11**)

erfolgt. Die Vielzahl der Signale deutet auf ein inhomogenes Produktgemisch hin. Da sie fast ausschließlich im Bereich **A** auftreten, kann die Horner-Emmons-Reaktion als Nebenreaktion ausgeschlossen werden. In ihrem Verlauf werden Phosphate gebildet, die im vorliegenden Spektrum nur in Spuren vorhanden sind.

Unter der katalytischen Wirkung des DABCO haben wahrscheinlich Aldolreaktionen des Aldehyds (**11**) stattgefunden. Die große Anzahl verschiedener Produkte ist daher eine Folge von Eliminierungsreaktionen und Additionsreaktionen der gebildeten Aldole.

Die Aldolreaktion ist eine Gleichgewichtsreaktion und hängt stark vom jeweiligen pH-Wert und von der Temperatur ab. Durch eine Veränderung der Reaktionsbedingungen wurde daher versucht, die kinetisch kontrollierte Aldolreaktion zu Gunsten der Addition des Aldehyds an die Doppelbindung des Ethylacrylats zu unterdrücken.

Zu diesem Zweck wurden in verschiedenen Versuchen die Verhältnisse der Reaktanden bis zu einem 10-fachen molaren Überschuß an Ethylacrylat variiert und die Reaktionstemperatur bis auf 0°C gesenkt. Trotzdem konnte in keinem Fall eine Umsetzung des Acrylats festgestellt werden.

4.4.4 Phosphonsäureesterhaltige Aldehyde mit blockierter α -Position

Da die aciden α -ständigen Wasserstoffe die Ursache für die auftretende Nebenreaktion des Aldehyds waren, mußte der eingesetzte Aldehyd so modifiziert werden, daß eine Deprotonierung durch die verwendete Base DABCO ausgeschlossen werden konnte. Dazu wurde eine Substitution der aciden Wasserstoffe durch andere Funktionalitäten wie z. B. Halogene oder organische Reste angestrebt, um die α -Position des Aldehyds zu blockieren. Bei der Wahl der Substituenten mußte berücksichtigt werden, daß mit ihrer Größe ebenfalls die sterische Hinderung für eine Addition des Aldehyds an den Acrylsäureester zunehmen und so die Ausbeute erheblich verringern würde. Literaturbekannte Vergleichsreaktionen verdeutlichen den Zusammenhang zwischen der Struktur des Aldehyds und dem Grad der Umsetzung. Beträgt die Ausbeute einer Addition mit Acetaldehyd noch 90 %, so nimmt sie bei einer Verwendung von Benzaldehyd auf 40 % ab.^{153,154} Zudem muß berücksichtigt werden, daß der einzuführende Phosphonsäureester den Raumanspruch des Aldehyds noch zusätzlich erhöht. Vor diesem Hintergrund erscheinen Halogene als die günstigsten Substituenten, da sie einen kleineren Umfang haben als mögliche Alkylreste.

4.4.4.1 Versuche zur Synthese von (Dibrom-[1,3]dioxolan-2-yl-methyl)-phosphonsäure-alkylester

Die folgende Abbildung 4-22 verdeutlicht die geplante Reaktionsfolge zur Synthese eines α -dibromsubstituierten Aldehyds.

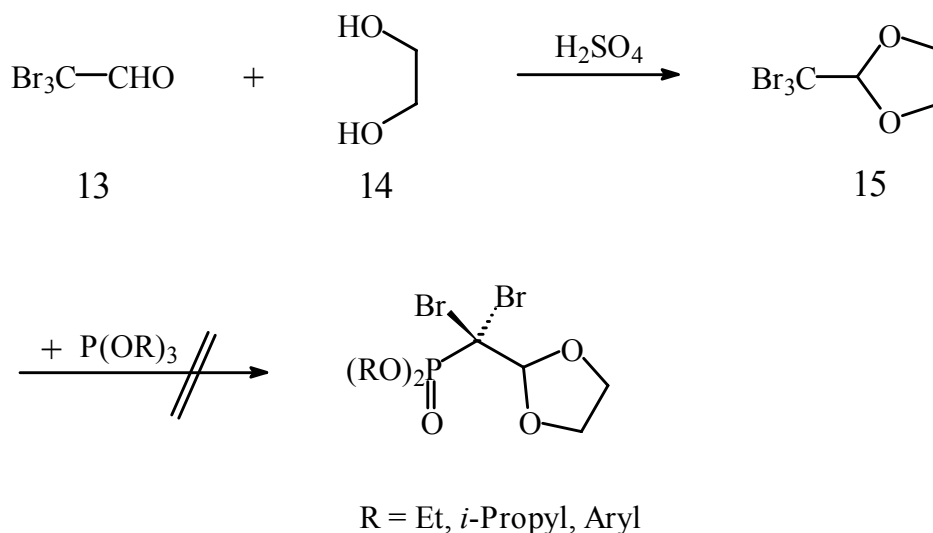


Abbildung 4-22: Acetalisierung von Bromal (**13**) und Versuch einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion des Acetals (**15**) mit verschiedenen Phosphiten

Im ersten Schritt erfolgte die Einführung einer Schutzgruppe für die Carbonylfunktion. Dabei wurde durch die Reaktion von Bromal mit Ethylenglykol unter Katalyse von konzentrierter Schwefelsäure das zyklische Acetal (**15**) synthetisiert.¹⁶¹ Anschließend wurde versucht, das Acetal mit verschiedenen Phosphiten in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion umzusetzen. Dazu wurde neben Alkylphosphiten auch Triphenylphosphit verwendet, das bis zu einer Reaktionstemperatur von 200°C stabil ist. Trotzdem konnte eine Umsetzung zur Zielverbindung nicht erreicht werden.

Michaelis-Arbuzov-Reaktionen von Trihalogenkohlenwasserstoffen sind oft mit schlechten Ausbeuten verbunden.¹⁶² Ursache hierfür ist im vorliegenden Fall wahrscheinlich eine Abschirmung des Kohlenstoffatoms durch die Bromatome. Sie verhindern aufgrund ihrer Größe einen nucleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des Phosphors auf das Kohlenstoffatom, so daß keine Umsetzung mit dem Phosphit erfolgen kann.

4.4.4.2 Versuche zur Synthese von (1,1-Difluor-2-oxo-ethyl)-phosphonsäurediethylester

Die Reaktivität von mehrfach halogenierten Kohlenwasserstoffen ist sehr unterschiedlich und stark abhängig von der Zahl und der Art der Halogene am Kohlenstoffatom. Aus der Literatur ist bekannt, daß Dibromdifluormethan auch unter Kühlung spontan mit aliphatischen Phosphiten reagiert.^{163,164} Durch eine Umsetzung von Dibromdifluormethan mit Triethylphosphit wurde der (Brom-difluor-methyl)-phosphonsäurediethylester (**16**) synthetisiert.^{165,166} In einem weiteren Schritt sollte nun die Formylierung der Verbindung erfolgen, um eine Additionsreaktion mit einem Acrylsäureester zu ermöglichen.

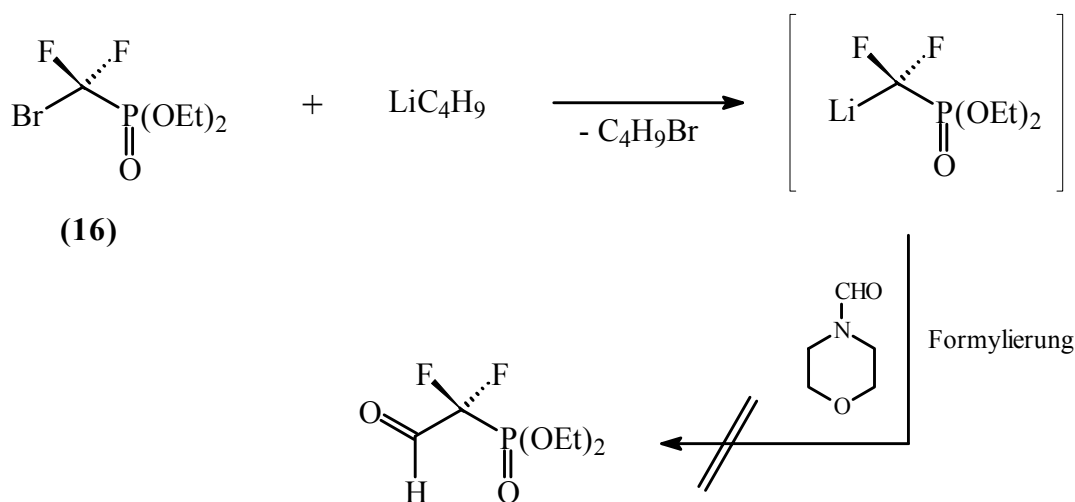


Abbildung 4-23: Schema des Syntheseversuchs von (1,1-Difluor-2-oxo-ethyl)-phosphonsäurediethylester

Dazu wurde die Verbindung (**16**) zunächst bei einer Temperatur von -78°C mit Butyllithium umgesetzt.^{167,168,169} (Abbildung 4-23) Dabei sollte durch den Austausch des Bromatoms gegen Lithium, die sogenannte Lithiierung, eine Aktivierung der Verbindung erfolgen. Durch die Reaktion mit N-Formylmorpholin sollte anschließend eine Carbonylfunktion eingeführt werden.^{170,171}

Bei diesem literaturbekannten Verfahren wird das Brom durch eine Aldehydfunktion substituiert.^{172,173} Davon abweichend konnte das Edukt (**16**) nach diesem Verfahren bisher nicht erfolgreich umgesetzt werden. Bereits bei der Zugabe des Butyllithiums setzte eine heftige Reaktion ein. Anschließende Analysen des Reaktionsgemisches zeigten undefinierte Zersetzungsprodukte.

Der Versuch einer Formylierung wurde mit α,α -Difluormethyldiethylphosphonat (**17**), wiederholt. Erfolgreiche Umsetzungen der Verbindung (**17**) mit verschiedenen Elektrophilen sind aus der Literatur bereits bekannt.^{174,175,176,177} Die Abbildung 4-24 zeigt exemplarisch die Metallierung von α,α -Difluormethyldiethylphosphonat (**17**) mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und die anschließende Umsetzung mit Allylbromid.

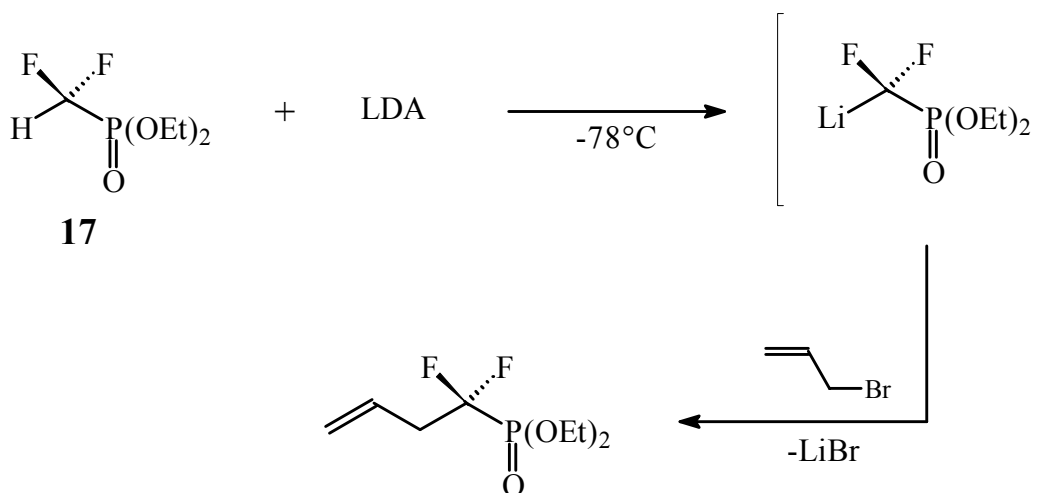


Abbildung 4-24: Metallierung und Reaktion von α,α -Difluormethylphosphonat (**17**)

Die analoge Durchführung der Reaktion unter Verwendung von N-Formylmorpholin als Elektrophil war nicht erfolgreich. Da eine Metallierung der Verbindung (**17**) bereits bekannt ist, kann angenommen werden, daß die angestrebte Zielverbindung nicht stabil ist und im Verlauf der Reaktion zahlreiche Zersetzungsprodukte gebildet werden.

4.5 Synthese von Bisphosphinsäuremethacrylderivaten

Die physikalischen Eigenschaften eines Polymeren sind neben den enthaltenen funktionellen Gruppen in besonderem Maße von der Struktur geprägt. Sie beeinflusst beispielsweise seine mechanischen Eigenschaften, die Glasübergangstemperatur und die Löslichkeit. Die einfachste Struktur, die ein Makromolekül haben kann, ist die einer unverzweigten Kette bestehend aus kovalent miteinander verbundenen, regelmäßig aufeinander folgenden Einheiten. Verwendet man bei der Synthese eines Polymeren anstelle eines bifunktionellen Monomeren, Verbindungen mit mehr als zwei funktionellen Gruppen, so führt dies zur Bildung von verzweigten oder vernetzten Makromolekülen.

Die Vernetzung ist ein wirkungsvolles Mittel, um die allgemeine Stabilität eines Polymermaterials zu verbessern und zudem die möglichen Einsatzgebiete zu vergrößern. Unter diesem Gesichtspunkt ist es besonders interessant, die Synthese der bereits vorgestellten phosphonsäurehaltigen Methacrylsäurederivate zu erweitern, um auf diese Weise Zugang zu vernetzend polymerisierenden Monomeren zu erhalten.

4.5.1 *Bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan (19)*

Analog zu der Herstellung des 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylesters (5), erfolgte die Synthese der Bisverbindung durch eine Michaelis-Arbuzov-Reaktion. Dabei wurde Bis-(diethoxyphosphino)-methan mit 2-Brommethyl-acrylsäureethylester zu einem symmetrischen Bisphosphonit umgesetzt.^{178,179,180,181}

Umsetzungen dieser Art wurden mit verschiedenen Halogenalkanen wie z.B. Methyljodid, Ethylbromid und Benzylbromid durchgeführt, wobei die Ausbeuten mit dem sterischen Anspruch der verwendeten Halogenkomponente stark variieren.^{182,183} Vergleichbare Reaktionen mit Methacrylsäurederivaten sind bisher nicht bekannt.

Aufgrund der großen Reaktivität des Bis-(diethoxyphosphino)-methan (**18**) wurden die beiden Komponenten unter einer Schutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von -78°C gemischt und anschließend langsam für etwa eine Stunde auf eine Temperatur von 120°C erhitzt. (Abbildung 4-25)

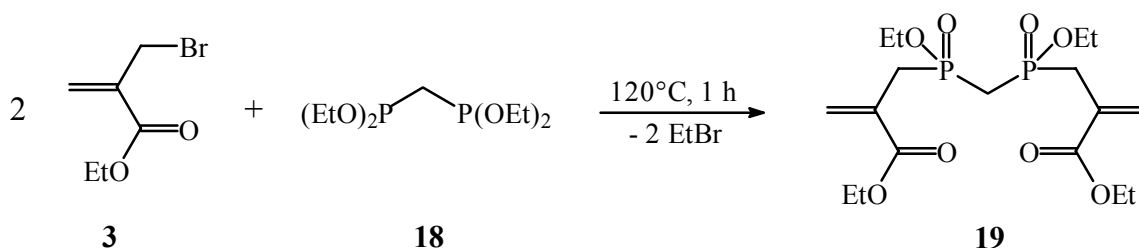


Abbildung 4-25: Synthese von (**19**) in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion

Im Unterschied zu den zuvor beschriebenen Synthesen der Monophosphonate wurde bei dieser Reaktion die Bromkomponente in einem 10%igen Überschuss eingesetzt, um eine möglichst vollständige Umsetzung des Bisphosphonits zu erreichen. Im Verlauf der Reaktion entstand das Produkt (**19**) als ein farbloses hochviskoses Öl. Der Überschuss an Verbindung (**3**) und flüchtige Bestandteile wurden mittels Hochvakuum entfernt. Eine destillative Reinigung war wegen des hohen Siedepunktes nicht möglich, da zuvor eine temperaturbedingte Zersetzung der Verbindung (**19**) eintrat. Alternative Reinigungsversuche durch Säulenchromatographie waren bislang nicht erfolgreich, da sowohl mit polaren als auch unpolaren Säulenmaterialien keine Trennung des Reaktionsgemisches möglich war.

^{31}P -NMR-Spektroskopie

Die Verschiebung der Signale des Reaktionsgemisches zeigt eindeutig, daß es sich bei der vorliegenden Verbindung um ein Phosphinat handelt.^{184,185} Die deutliche Zunahme der Komplexität verglichen mit dem Spektrum des Edukts ist eine Folge der im Verlauf der Reaktion gebildeten Chiralitätszentren. (Abbildung 4-26)

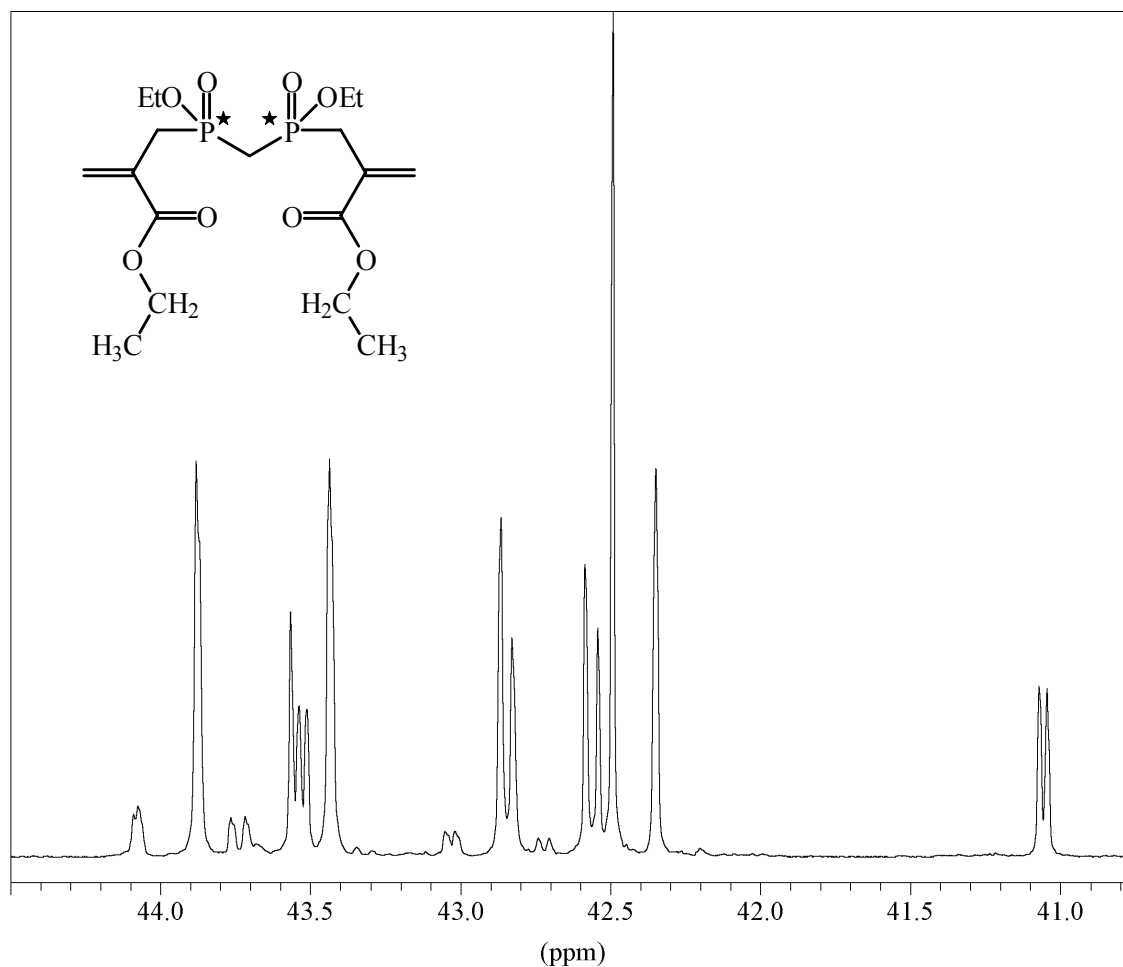


Abbildung 4-26: ^{31}P -NMR-Spektrum der Synthese von (24)

Ein Vergleich der ^{31}P -NMR-Spektrums, mit dem einer analogen Reaktion des Bisphosphonits (19) mit Ethyljodid, zeigt eine ähnlich komplexe Aufspaltung der Phosphorsignale.¹⁸⁶ Die Ursache hierfür sind die beiden asymmetrisch substituierten Phosphoratome des gebildeten Phosphinats. Sie führen zur Bildung von Stereoisomeren, die in einer meso- und einer racemischen Form vorliegen können.

Die Kopplungen der nicht äquivalenten Phosphoratome führen dann zu einer Aufspaltung der Signale und der Bildung komplexer Spinsysteme. Eine genaue Zuordnung der Signale ist durch die Mischung der verschiedenen Stereoisomere nicht möglich.

4.5.2 Bis[hydroxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan (20)

Die Spaltung der Phosphinsäureester erfolgte analog zu den Monophosphonaten durch die Umwandlung in einen leicht hydrolysierbaren Silylester mittels einer Umsetzung mit Trimethylsilylbromid. (Abbildung 4-27)

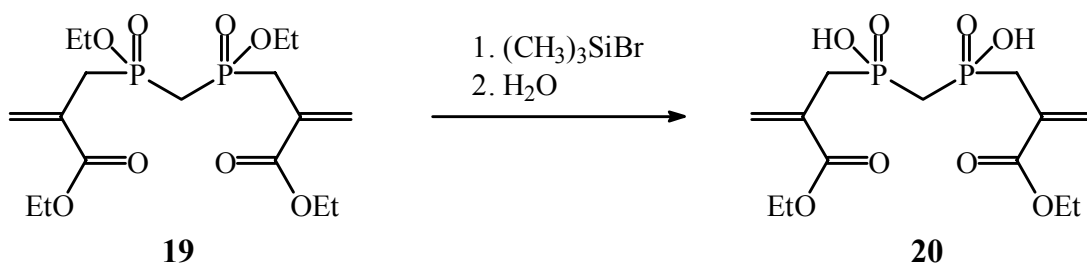


Abbildung 4-27: Hydrolyse der Phosphinsäureester mit Trimethylbromsilan

Die Aufarbeitung des Produkts (**20**) durch eine Destillation oder Säulenchromatographie war bisher nicht möglich. Eine Analyse des Produktgemisches ergab, daß neben nicht identifizierten Verbindungen auch Spuren der Bromverbindung enthalten waren. Um wasserunlösliche Bestandteile wie z.B. den verbliebenen 2-Brommethacrylsäureethylester abzutrennen, wurde das Produktgemisch in Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Anschließend wurde die wäßrige Phase eingeengt, stark sauer gestellt und die Verbindung (**20**) unter Verwendung eines Perforators als weißer Feststoff gewonnen.

^1H -NMR- und ^{31}P -NMR-Spektroskopie

Die Abbildung 4-28 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von (**20**) sowie die Zuordnung der Signale. Phosphorsauerstoffsäuren können nur schwer getrocknet werden, da sie in der Regel stark hygroskopisch sind und zudem in kristalliner Form Hydrate bilden. Neben Resten an Lösungsmitteln deutet das vorliegende Spektrum auf die Anwesenheit von Verunreinigungen hin. Der scheinbar zu niedrige Anteil der Methylprotonen, beruht auf einer rechnerischen Unterdrückung des H_2O -Signals. Sie führt zu einer Fehldarstellung der Integrale, wobei das Ausmaß der Dämpfung mit der Größe des Signals wächst. Aufgrund dieser Tatsache wird beispielsweise das Triplett der Methylgruppe der Carbonsäureesterfunktion am stärksten reduziert.

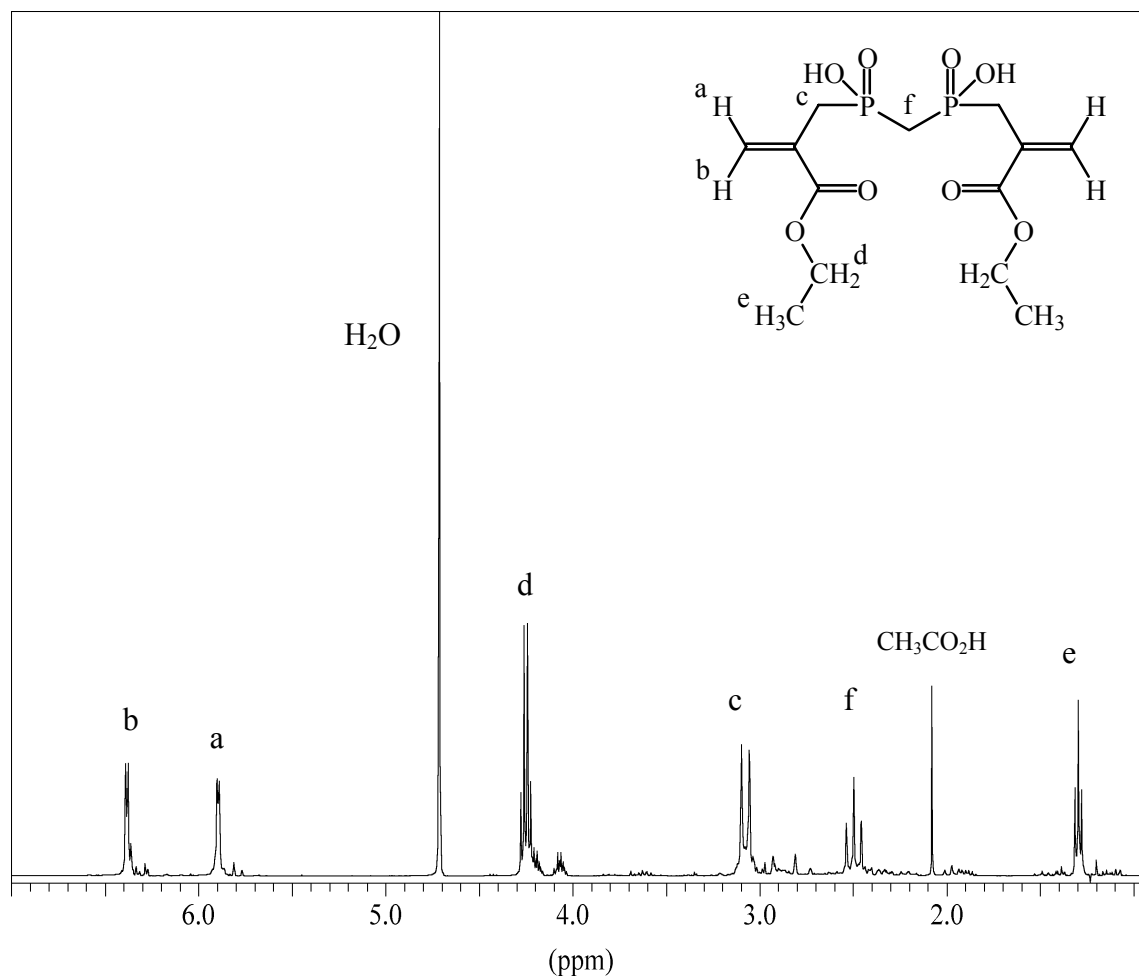


Abbildung 4-28: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (20)

Das Integralverhältnis der Wasserstoffe H^{a} und H^{b} zu den Protonen H^{d} beweist, daß trotz der stark sauren Bedingungen während der Extraktion keine merkliche Hydrolyse des Carbonsäureesters stattgefunden hat.

Die freien Säuregruppen der Phosphonsäure sind durch einen Austausch mit dem Lösungsmittel D_2O nicht nachweisbar. Charakteristisch für die Verbindung ist das Signal der beiden Wasserstoffatome H^{f} der Methylenbrücke zwischen den Phosphoratomen bei 2,50 ppm. Da die beiden Phosphoratome in Folge der Esterspaltung nicht mehr chiral sind, vereinfacht sich die Aufspaltung des Signals H^{f} erneut zu einem Triplet.

Dies gilt ebenfalls für das $^{31}\text{P-NMR}$ -Spektrum, da nunmehr beide Phosphoratome äquivalent sind, erfolgt keine Aufspaltung der beiden Phosphorsignale. Beide Phosphoratome ergeben ein Singulett mit einer Verschiebung von 41,0 ppm und entsprechen damit den in der Literatur für Phosphinsäuren angegebenen Werten.¹⁸⁴

4.6 Synthese und Modifikation von 2-(Dialkoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureamiden

Die Synthese der Amide erfolgte ausgehend von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (**8**). Sie wurde mit aliphatischen Aminen und verschiedenen Aminosäuren gemäß Abbildung 4-29 umgesetzt.

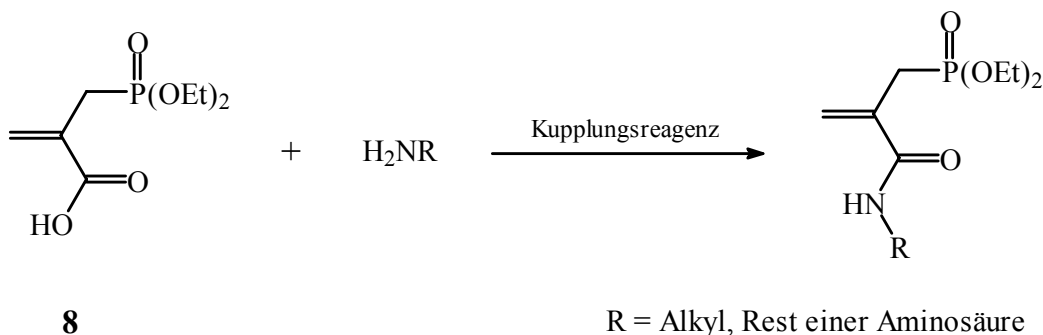


Abbildung 4-29: Synthese eines 2-(Phosphonsäurediethylester)-methyl-acrylsäureamids

Bei der Synthese der Amide wurde auf eine Verwendung von Säurechloriden verzichtet, um die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden. Statt dessen wurden Kupplungsreagentien benutzt, die zu den Standardverfahren der Peptidsynthese zählen und sich durch milde Reaktionsbedingungen und gute Ausbeuten auszeichnen.¹⁸⁷

4.6.1 Kondensationreaktionen mit Alkylaminen

In ersten Versuchen wurden zunächst einfache Alkylamine unterschiedlicher Kettenlänge als Modellverbindungen für eine spätere Umsetzung komplexerer Aminokomponenten wie z. B. Aminosäuren und Aminosäureester hergestellt.

Die Synthese der Amide erfolgte durch ein Standardverfahren der Peptidsynthese einer Kupplungsreaktion mit Hilfe eines Carbodiimids. Der Mechanismus der Kondensation ist zuerst eine Addition der Carbonsäure an das Carbodiimid und die Bildung eines aktivierten Esters. Durch einen nucleophilen Angriff der Aminokomponente wird unter Abspaltung einer Harnstoffverbindung das Amid der Carbonsäure gebildet. Um die Aufarbeitung des Amide zu vereinfachen, wurde in den folgenden Ansätzen N^ε-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC), ein wasserlösliches Carbodiimid, verwendet.

4.6.1.1 Synthese von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure-N-heptylamid (**22a**) und 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure-N-dodecylamid (**22b**)

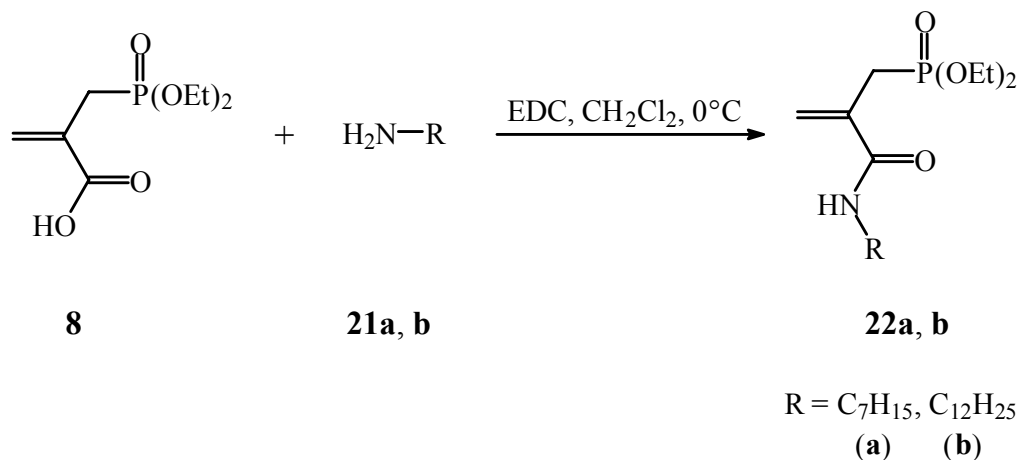


Abbildung 4-30: Kondensationsreaktion der Verbindung (**8**) mit Alkylaminen (**21a, b**) unter Verwendung von EDC

Zur einer Lösung von (**8**) und einem Alkylamin (**21a, b**) in Dichlormethan wurde unter Eiskühlung EDC zugesetzt und für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. (Abbildung 4-30) Anschließend wurde das Reaktionsgemisch gegen 1 molare Salzsäure und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, um den entstandenen Harnstoff und nicht umgesetzte Säure- und Aminanteile zu entfernen. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Hochvakuum konnten die Produkte (**22a, b**) jeweils mit einer Ausbeute von ca. 85 % in Form hochviskoser Öle gewonnen werden.

¹H-NMR-Spektroskopie / IR-Spektrometrie

Die Wirksamkeit der verwendeten Kupplungsmethode zeigt sich sehr deutlich anhand des folgenden ¹H-NMR-Spektrums. (Abbildung 4-31) Obwohl keine weiteren Reinigungsschritte durchgeführt wurden, sind neben den Signalen des Produkts keine Anzeichen von Nebenprodukten oder Verunreinigungen nachweisbar.

Eindeutiger Beweis für die erfolgreiche Synthese des Amids ist das Singulett des Amidprotons H^d bei 7,14 ppm. Des weiteren können die charakteristischen Signale der eingesetzten Säurekomponente identifiziert werden, die Doppelbindungsprotonen H^b bei

5,93 ppm und H^a bei 5,47 ppm und das Dublett der dem Phosphor benachbarten CH₂-Gruppe bei 2,87 ppm.

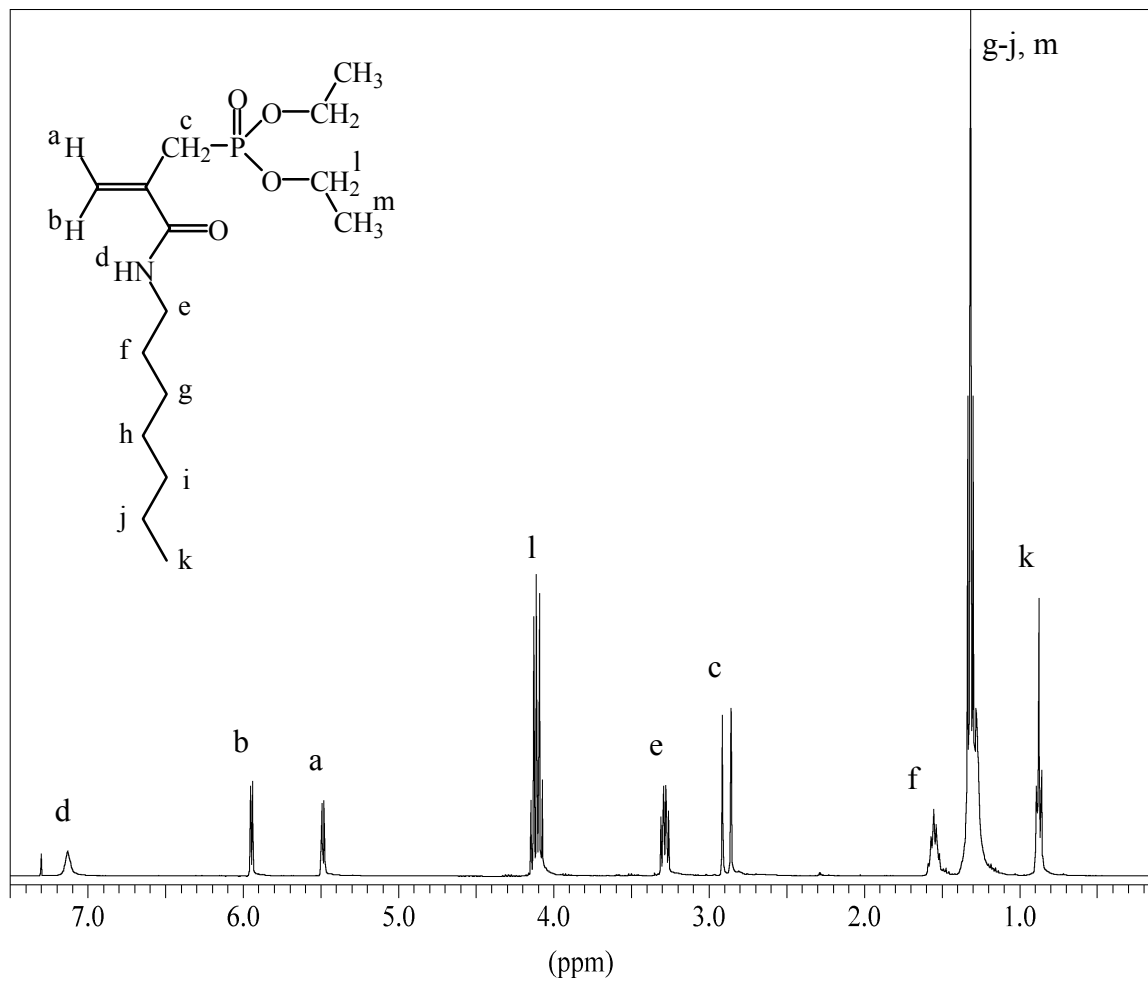


Abbildung 4-31: ¹H-NMR-Spektrum von (**22a**)

Die erfolgreiche Darstellung der Amide wird auch durch die IR-Spektren der Verbindungen (**22a**, **b**) bestätigt, da sie die für Amide charakteristischen Banden enthalten. So zeigen sie neben der Bande der N-H-Valenzschwingung bei 3300 cm⁻¹ die Amid I-Bande bei 1700 cm⁻¹ und 1560 cm⁻¹ die Amid II-Bande.

4.6.1.2 *Synthese von 1,3-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-propyl-diamid (24a) und 1,8-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-3,6-dioxo-octyldiamid (24b)*

Die Synthese von Amiden stellt eine alternative Möglichkeit zur Herstellung von Monomeren dar, die bei einer Polymerisation zu vernetzten Produkten führen. Durch den Einsatz bifunktionaler Amine werden durch eine Umsetzung mit zwei Äquivalenten der Carbonsäure die entsprechenden Bisverbindungen zugänglich. Die Verknüpfung der Methacryl-derivate erfolgt dabei nicht durch Phosphorkomponente sondern über die Carboxylgruppen. (vgl. Kapitel 4.5)

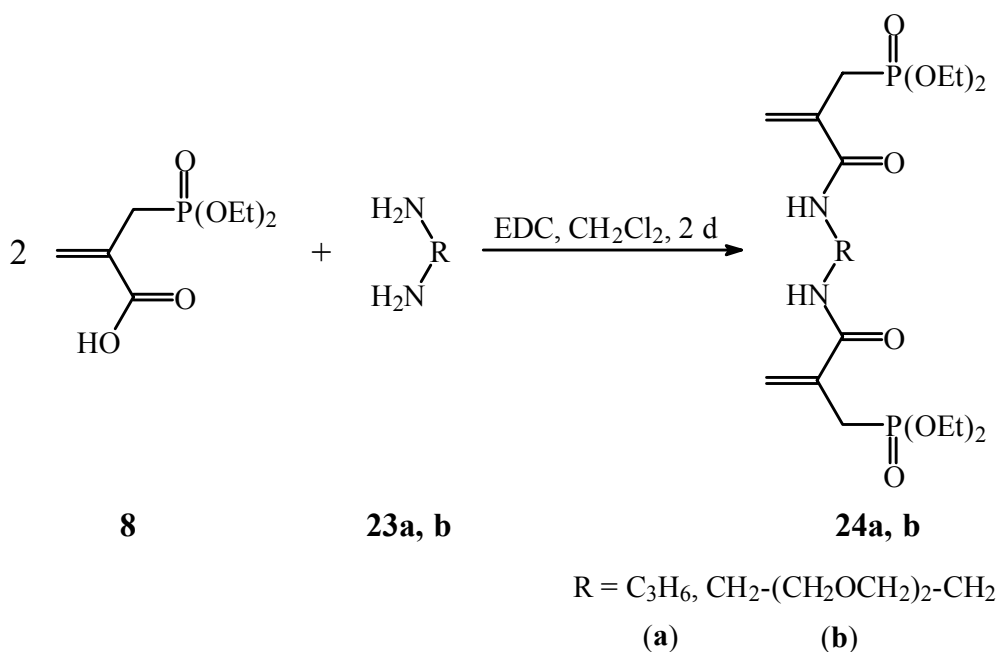


Abbildung 4-32: Synthese von (24a, b)

Analog zur Synthese der monofunktionalen Alkylamide wurden die bifunktionalen Alkylamine (23a, b) mittels EDC mit 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (8) kondensiert und aufgearbeitet. (Abbildung 4-32)

Die Ausbeute lag jeweils im Bereich von ca. 75% der Theorie.

¹H-NMR-Spektroskopie / IR-Spektrometrie

Wegen der symmetrischen Struktur der Verbindungen (**24a**, **b**) sind die Spektren mit denen der einfachen Alkylamide vergleichbar. Die Abbildung 4-33 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von (**24a**). Die erfolgreiche Kondensationsreaktion wird auch hier durch das Signal der Amid-Wasserstoffe H^d bei 7,59 ppm bestätigt.

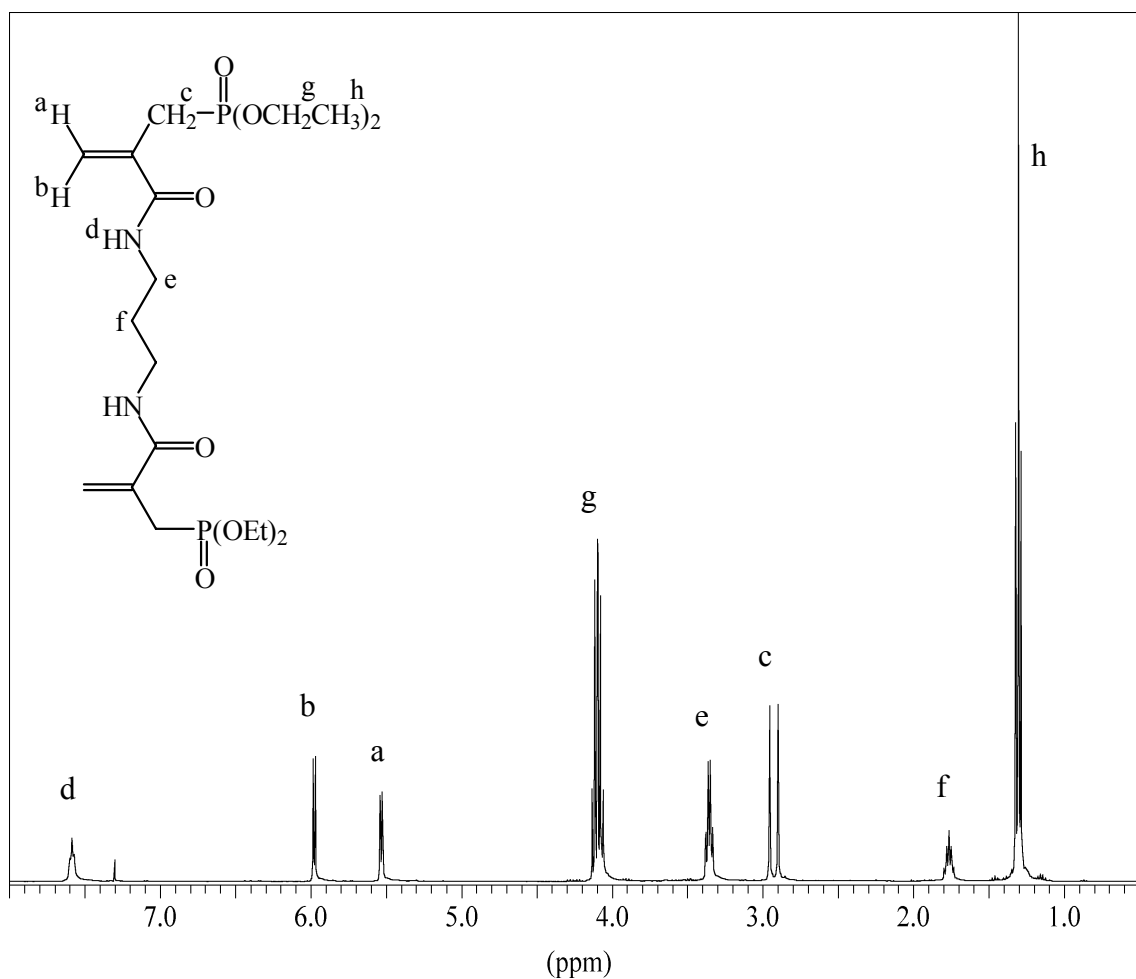


Abbildung 4-33: ¹H-NMR-Spektrum des Bismethacrylamids (**24a**)

Das Verhältnis der Integrale beweist, daß sich im vorliegenden Spektrum ausschließlich das Diamid, nicht aber um eine monoacylierte Form des Amins, handelt. Aufgrund der Symmetrie des Moleküls ist eine Unterscheidung der beiden Acylkomponenten nicht möglich. Sie besitzen ein identisches chemisches Umfeld und zeigen daher die gleichen Verschiebungen. Das IR-Spektrum der Verbindung zeigt im Bereich von 3250 – 3500 cm⁻¹ die stark verbreitete Bande der N-H-Valenzschwingung und die charakteristischen Amid-Banden I und II bei 1660 cm⁻¹ und 1560 cm⁻¹.

4.6.2 Kondensationsreaktionen mit Aminosäuren und -estern

4.6.2.1 Synthese von [2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-essigsäure-ethyl-ester (**26a**), 2-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-propionsäure-*t*-butylester (**26b**), 11-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-undecansäure-methylester (**26c**)

Nach der erfolgreichen Synthese der Modellverbindungen unter Verwendung von Alkylaminen wurden Kondensationsreaktionen mit verschiedenen Aminosäurederivaten durchgeführt.

Durch die Verknüpfung der Methacrylsäureverbindung (**8**) mit α -Aminosäuren können auf einfachem Wege enantiomerenreine Monomere hergestellt werden, durch deren Polymerisation chirale Polymere entstehen.

Entsprechend der Abbildung 4-34 wurden Glycinethylester (**25a**), Alanin-*t*-butylester (**25b**) und 11-Amino-undecansäuremethylester (**25c**) mit 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (**8**) zu den Amiden (**26a, b, c**) umgesetzt. Aufgrund des Reaktionsverlaufes können bei derartigen Kupplungsreaktionen keine freien Aminosäuren verwendet werden, da durch eine Reaktion der Carboxylfunktion der Aminosäuren Peptide gebildet werden würden. (Abbildung 4-34)

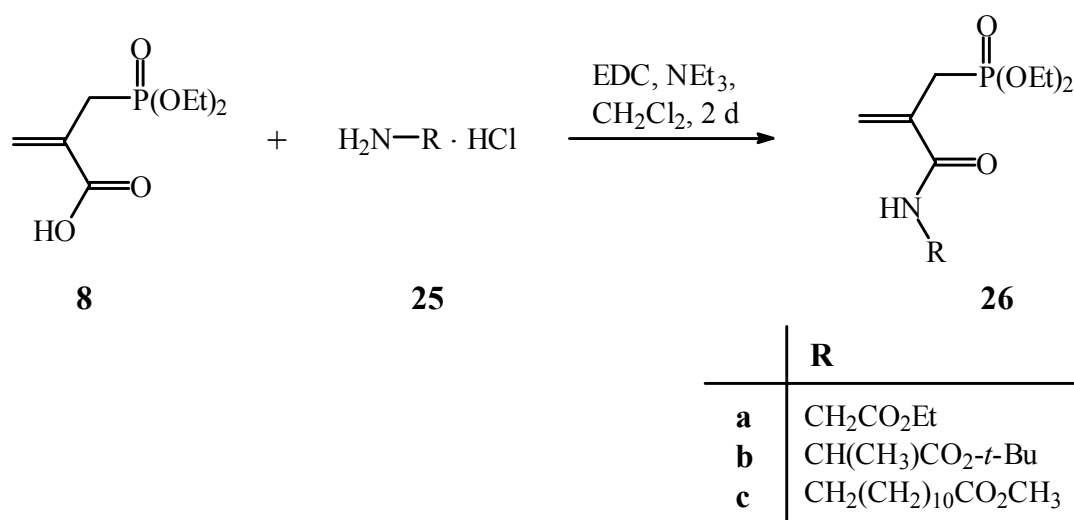


Abbildung 4-34: Kondensation von (**8**) mit verschiedenen Aminosäureestern

^1H -NMR-Spektroskopie und IR-Spektrometrie

Beispielhaft für die synthetisierten Amide zeigt die Abbildung 4-35 das ^1H -NMR-Spektrum von [2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-essigsäure-ethylester (**26a**). Die Kondensation der Methacrylsäureverbindung (**8**) mit Glycinethylester wird durch den Amid-Wasserstoff H^{d} bei 7,54 ppm, die charakteristischen Doppelbindungsprotonen H^{a} und H^{b} und das Dublett der dem Phosphor benachbarten Methylenprotonen H^{c} bestätigt. Im Bereich von 3,90 – 4,25 ppm liegen dicht aufeinanderfolgend die Signale der Methylen-
gruppen der Esterfunktionen und das Dublett der Methylenwasserstoffe H^{e} des Glycins, das aufgrund einer Kopplung mit dem Amidwasserstoff H^{d} gebildet wird. Die starke Tieffeldverschiebung des Signals ist auf die –I-Effekte der benachbarten Carboxylfunktion und der Amidgruppe zurückzuführen.

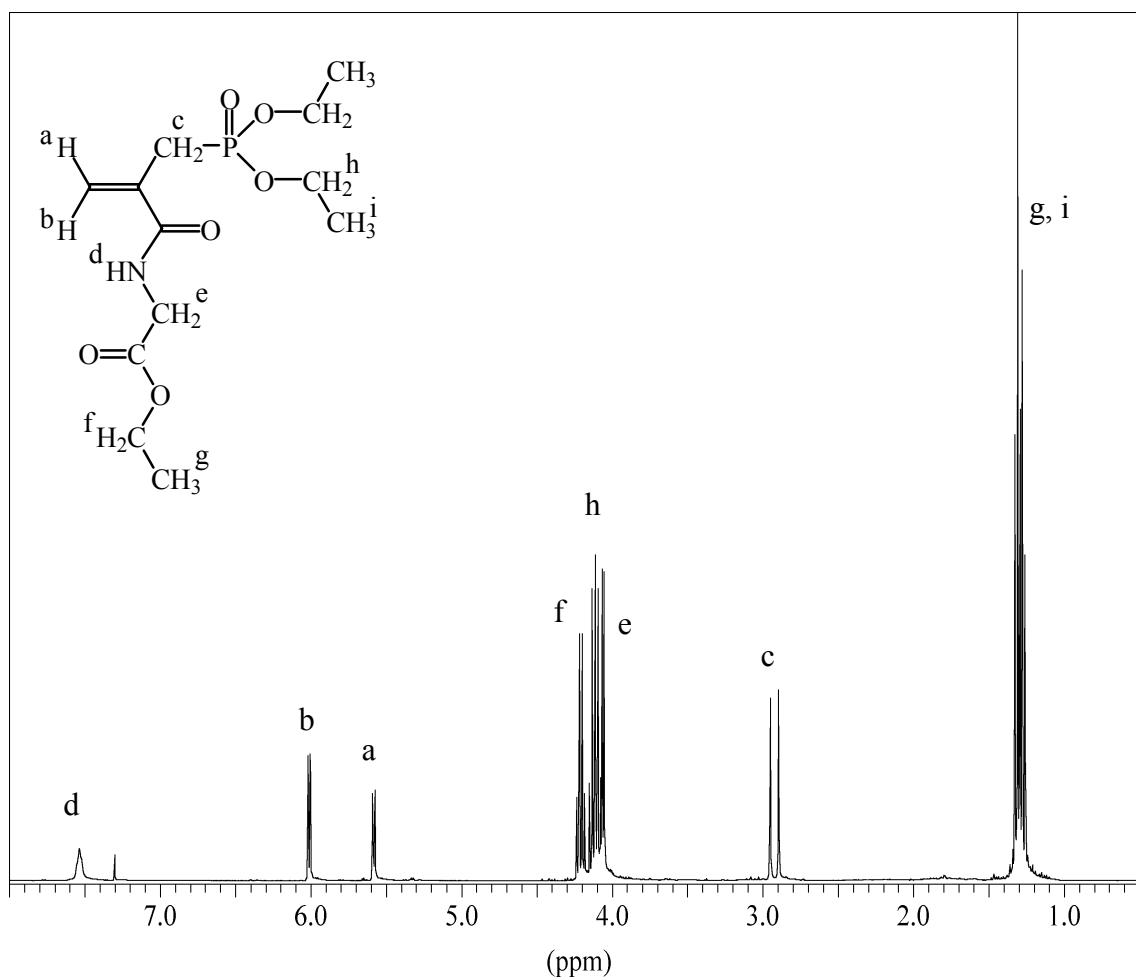


Abbildung 4-35: ^1H -NMR-Spektrum von [2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloyl-amino]-essigsäure-ethylester (**26a**)

Die funktionellen Gruppen des Amids (**26a**) konnten auch in einem IR-Spektrum durch die typischen Schwingungsbanden eines Amids, wie die stark verbreiterte Bande der N-H-Schwingung im Bereich von $3200 - 3550 \text{ cm}^{-1}$ und die sogenannten Amid I- und Amid II-Banden bei 1710 und 1620 cm^{-1} identifiziert werden. Charakteristisch ist auch die Bande der Valenzschwingung der C-C-Doppelbindung bei 1650 cm^{-1} , die einen weiteren Beleg für die Anbindung der Methacrylverbindung darstellt.

4.6.2.2 Synthese von 11-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-undecansäure (**28**)

Durch die Variation des Kondensationsverfahrens ist es möglich, freie Aminosäuren mit 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (**8**) umzusetzen. Dabei wird die Carbonsäurekomponente zunächst in ein Anhydrid überführt und anschließend mit der Aminosäure zur Reaktion gebracht.^{188,189,190} Die Abbildung 4-36 zeigt die Reaktion von 11-Aminoundecansäure mit der Methacrylverbindung (**8**).

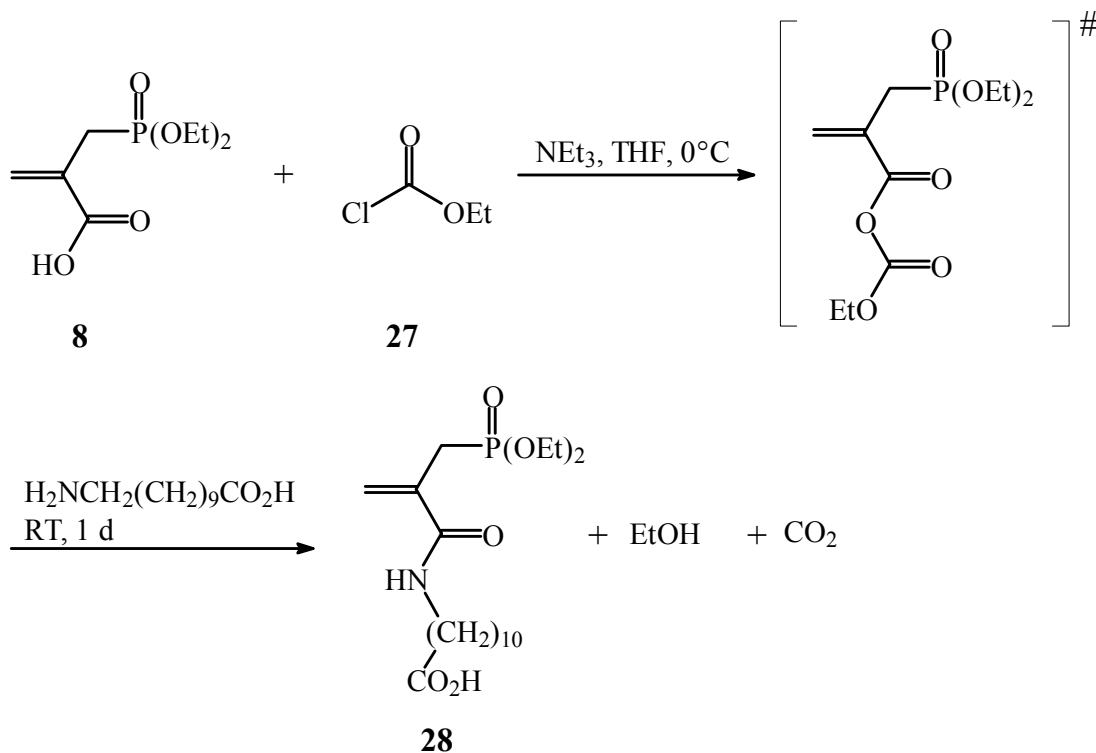


Abbildung 4-36: Reaktion der Verbindung (**8**) zu einem gemischten Anhydrid und anschließende Kondensation zu 11-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-undecansäure (**28**)

Im ersten Schritt der Reaktion wird das gemischte Anhydrid gebildet. Nach der Zugabe der 11-Aminoundecansäure erfolgt ein nucleophiler Angriff der Aminofunktion auf das Anhydrid, dabei entsteht neben dem Amid (**28**) ein Kohlensäurehalbester. Dieser Halbester ist instabil und zerfällt direkt in Kohlendioxid und Ethanol. Nach der Aufarbeitung konnte das Produkt (**28**) mit einer Ausbeute von ca. 82% isoliert werden. Mögliche Nebenprodukte wie z. B. Urethane wurden bei den anschließenden analytischen Untersuchungen nicht festgestellt.

Mit der Anbindung der 11-Aminoundecansäure wird eine Trennung des vinylicischen Zentrums von der aktiven Funktionalität, der Carboxylfunktion, bewirkt. In verschiedenen Arbeiten wurde diese Anwendung des „Spacers“¹⁹¹ genutzt, um beispielsweise radikalisch polymerisierbare Monomere mit sterisch anspruchsvollen Cholesterolgruppen^{192,193} oder Seitenkettenrotaxane zu synthetisieren.¹⁹⁴

¹H-NMR-Spektroskopie / IR-Spektrometrie

Die Analyse des IR-Spektrums ergibt deutliche Hinweise auf das gewünscht Produkt, d.h. anhand der spezifischen Banden können die enthaltenen funktionellen Gruppen eindeutig identifiziert werden. Im Vergleich zu den zuvor hergestellten Amiden zeigt sich neben der N-H-Schwingungsbande bei 3200 – 3550 cm⁻¹ die starke OH-Bande der freien Carboxylfunktion in einem Bereich von 3000 – 3150 cm⁻¹. Aufgrund der langen Alkylkette sind zudem die drei Banden der C-H-Schwingung bei 2860, 2940 und 2990 cm⁻¹ von sehr starker Intensität. Charakteristisch sind auch bei dieser Verbindung die Amid I- und Amid II-Banden bei 1730 und 1620 cm⁻¹, zwischen denen sich das Signal der C-C-Doppelbindung bei 1650 cm⁻¹ befindet.

Die Abbildung 4-37 zeigt das ¹H-NMR-Spektrums der Verbindung (**28**).

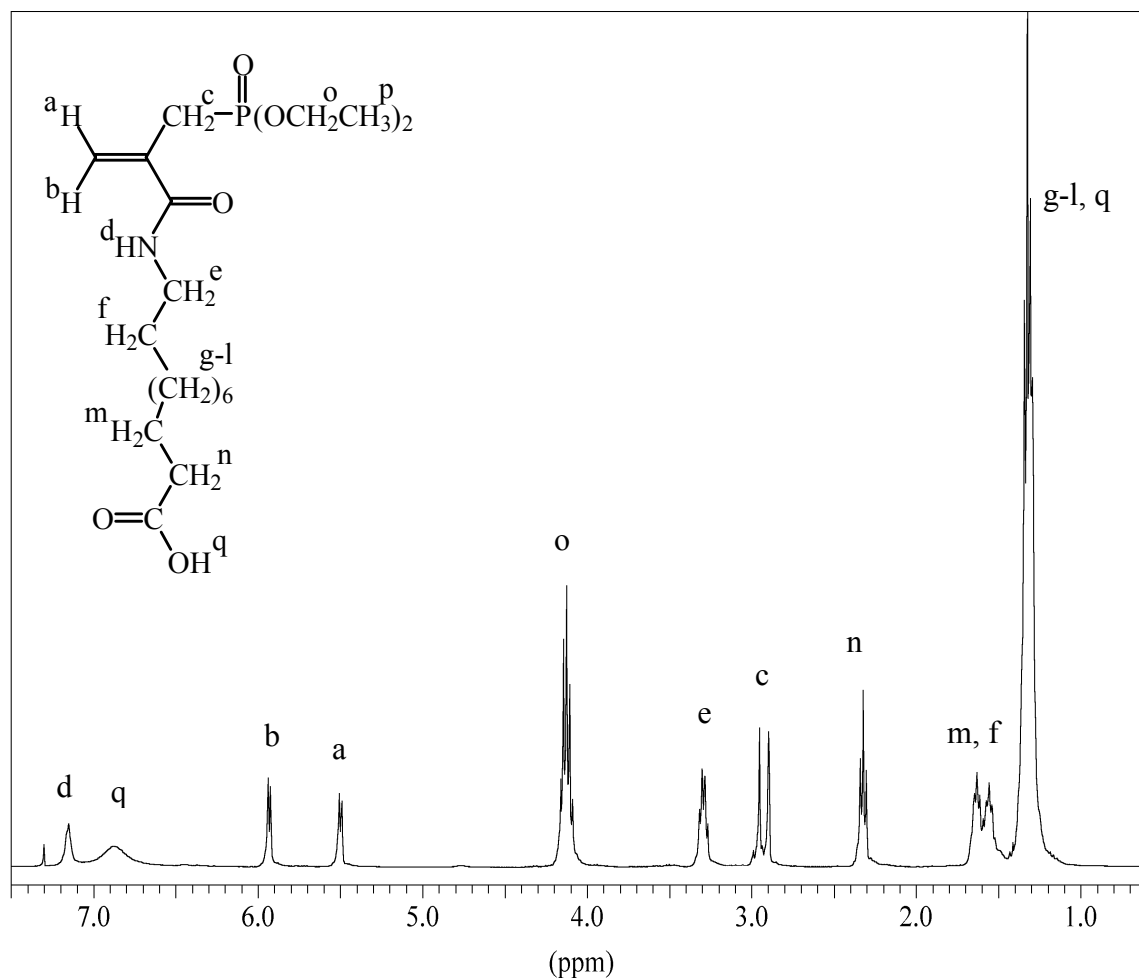


Abbildung 4-37: ¹H-NMR-Spektrum von (28)

Analog zur Auswertung des IR-Spektrums lassen sich auch im obigen ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung (28) einige funktionellen Gruppen direkt nachweisen. So kann neben dem Signal des Amid-Wasserstoffes H^d bei 7,15 ppm das stark verbreiterte Singulett des Carbonsäureprotons H^q mit einer Verschiebung von 6,87 ppm identifiziert werden.

Darüber hinaus zeigt die Verbindung auch die charakteristischen Signale der beiden Doppelbindungsprotonen H^a und H^b mit einer Verschiebung von 5,50 und 5,93 ppm und das typische Dublett der dem Phosphor benachbarten Methylenprotonen H^c bei 2,92 ppm.

Durch einen Vergleich der Integrale der Wasserstoffe Hⁿ zu H^c kann zudem eine Verunreinigung der Verbindung durch ein Urethan ausgeschlossen werden, da entsprechend der Struktur des Moleküls die Integrale beiden CH₂-Gruppen gleich groß sind. Ein größerer Anteil der Wasserstoffe Hⁿ hätte dagegen bedeutet, daß neben dem Amid noch das Urethan gebildet wurde.

4.6.2.3 *Synthese von 2,6-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-hexansäure-ethylester (30)*

Wie im vorhergehenden Kapitel 4.6.1.2 bereits erläutert wurde, stellt die Umsetzung mit bifunktionellen Aminen eine Möglichkeit zur Synthese von vernetzend polymerisierbaren Monomeren dar. Nachdem eine entsprechende Kondensation bereits erfolgreich mit zwei verschiedenen aliphatischen Diaminen durchgeführt werden konnte, wurde eine analoge Reaktion mit Lysinethylester durchgeführt.

Verglichen mit aliphatischen Diaminen bietet Lysin den Vorteil einer geringen Toxizität und eine zusätzliche Carboxylfunktion. Sie erhöht die Polarität der Verbindung und bietet zudem die Möglichkeit weiterer Umsetzungen.

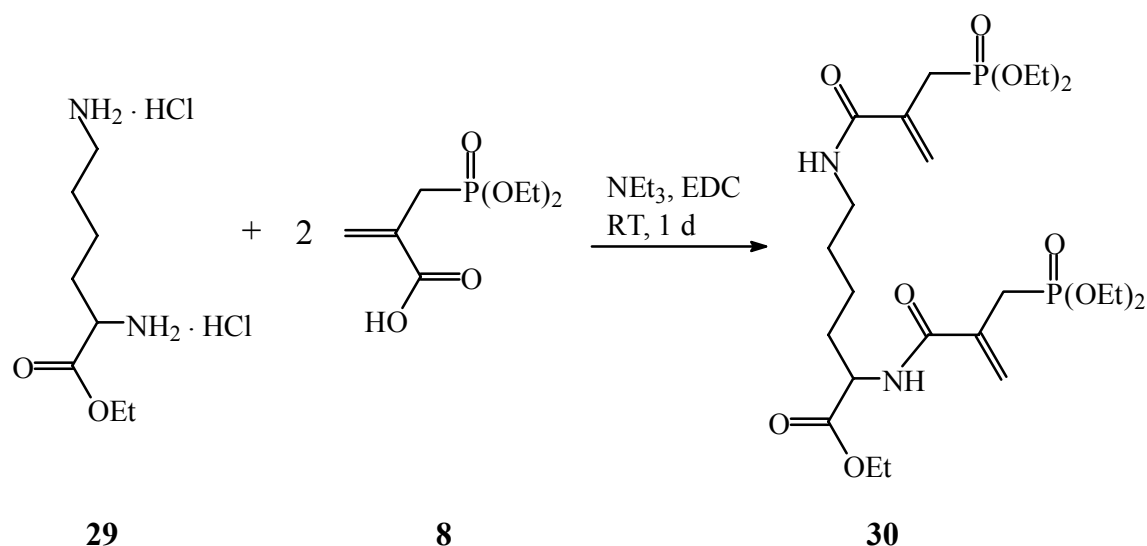


Abbildung 4-38: Kondensation von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (**8**) mit Lysinethylesterdihydrochlorid (**29**)

Die Kondensation des Lysinethylesters erfolgte analog zur Umsetzung der aliphatischen Diamine. (Abbildung 4-38) Dabei konnte das Produkt (**30**) nach der Aufarbeitung mit einer Ausbeute von 76 % isoliert werden. Des weiteren zeigte die Analyse des Produktes, daß keine Verunreinigungen durch eine monoacylierte Form vorhanden waren.

¹H-NMR-Spektroskopie

Die folgende Abbildung 4-39 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von (30) mit den entsprechenden Zuordnungen der Signale.

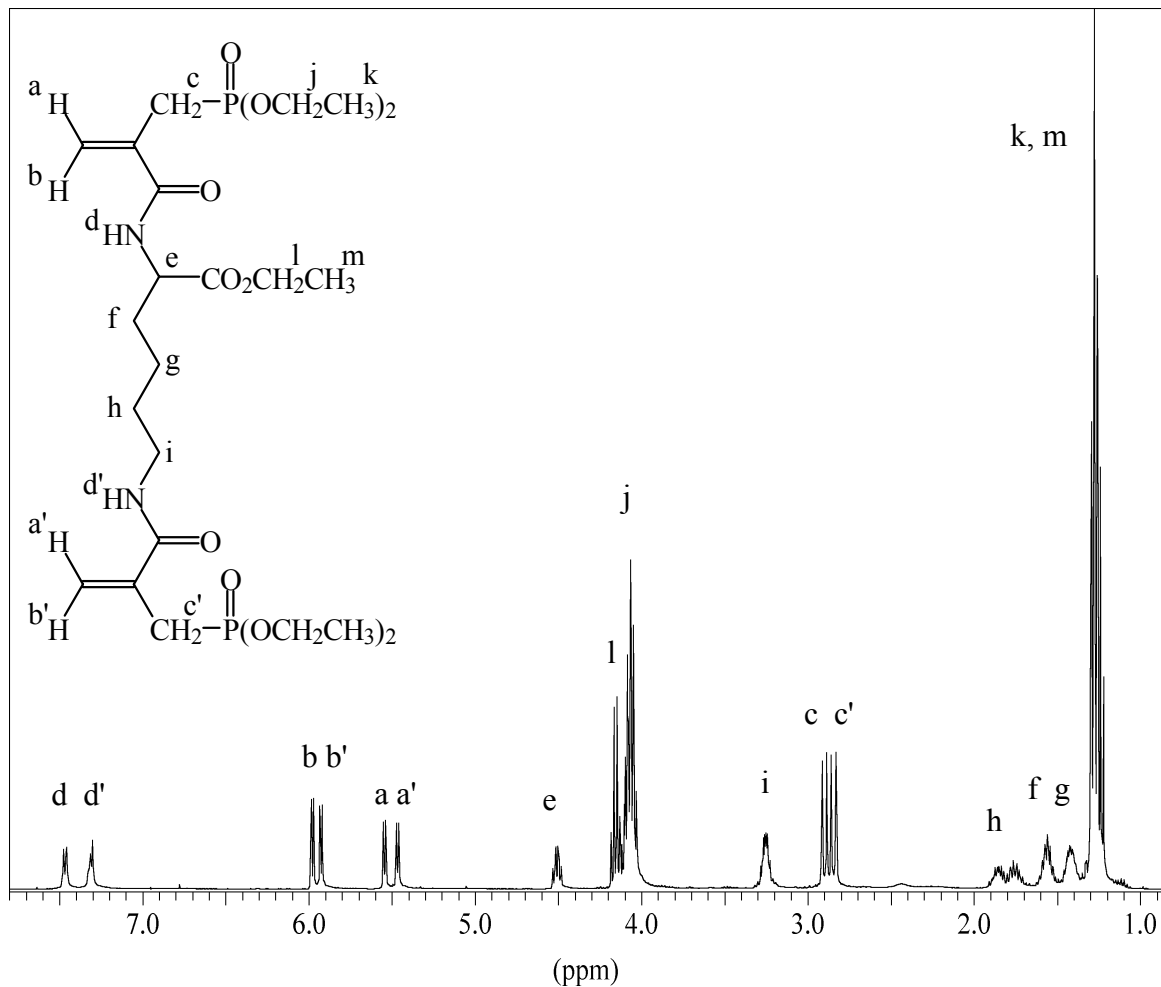


Abbildung 4-39: ¹H-NMR-Spektrum von (30)

Da die Aminogruppen des Lysins durch ihren unterschiedlichen Abstand zur Carbonylfunktion nicht äquivalent sind, zeigen sich nach der Kondensationsreaktion unterschiedliche Verschiebungen für die Signale der angebundenen Methacrylgruppen und der beiden Amid-Protonen. Die Signale H^a, H^b, H^c der Methacrylgruppe des α -ständigen Amids und des Amid-Protons H^d erfahren dabei aufgrund der Nachbarschaft einer zweiten Carbonylfunktion eine größere Tieffeldverschiebung als die vergleichbaren Wasserstoffe H^{a'}, H^{b'}, H^{c'} und H^{d'}.

4.6.2.4 Synthese von 2,6-Bis-[2-(phosphonomethyl)-acryloylamino]-hexansäure (**31a**)

Im Anschluß an die Synthese des bifunktionellen Monomers (**30**) wurde die Spaltung der Phosphonsäureester versucht. Dabei stellte sich heraus, daß bei den vorliegenden Amiden im Gegensatz zu den phosphonsäurehaltigen Methacrylsäureestern eine selektive Hydrolyse der Phosphonsäureester unter Verwendung von Trimethylsilylbromid nicht möglich war. In verschiedenen Versuchen zeigte sich bereits nach kurzer Zeit eine starke Verfärbung des Reaktionsgemisches und eine Analyse ergab, daß im Verlauf der Reaktion eine partielle Spaltung der Amidbindungen erfolgt war.

Denkbar ist beispielsweise eine acidolytische Spaltung der Amidbindungen durch Bromwasserstoff, der aufgrund der großen Hydrolyseempfindlichkeit des verwendeten Trimethylsilylbromids gebildet wird.

Wie zuvor in Kapitel 4.2.2 erläutert wurde, werden Phosphonsäure- und Carbonsäureester unter vergleichbaren Bedingungen sauer wie basisch hydrolysiert. Wobei die Phosphonsäureester in der Regel eine größere Stabilität zeigen. Eine selektive Spaltung der Phosphonsäureester durch eine Hydrolyse war daher nicht möglich, da schon die Synthese der 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (**8**) die geringere Stabilität des Carbonsäureesters unter basischen Bedingungen gezeigt hatte. Zusätzlich war anzunehmen, daß unter den, für eine Hydrolyse der Phosphonsäureester erforderlichen, Reaktionsbedingungen ebenfalls eine Spaltung der Amidbindungen zu erwarten war.

Da eine Differenzierung der beiden Esterfunktionen unter den gegebenen Umständen nicht möglich war, wurde eine Spaltung aller Ester unter Beibehaltung der Amidbindungen angestrebt.

Um eine Belastung der Amidfunktionen möglichst zu vermeiden, wurde daher versucht, die Esterfunktionen durch eine Umesterung zu entfernen. Bei diesem Verfahren wird die esterhaltige Verbindung mit einem großen Überschuß einer anderen Carbonsäure versetzt und nach der Zugabe einer katalytischen Menge einer starken Mineralsäure erhitzt. In einer Gleichgewichtsreaktion erfolgt dann eine Übertragung des Alkohols auf die andere als Überschuß vorhandene Carbonsäure. Dabei wird der gebildete Ester ständig abdestilliert, um ihn aus dem Reaktionsgleichgewicht zu entfernen.^{136,137}

Dementsprechend wurde die Verbindung (**30**) mit einem Überschuß an Ameisensäure und einer katalytischen Menge konzentrierter Schwefelsäure für zwei Stunden auf 120°C erhitzt und der entstehende Ameisensäureethylester ständig entfernt. (Abbildung 4-40)

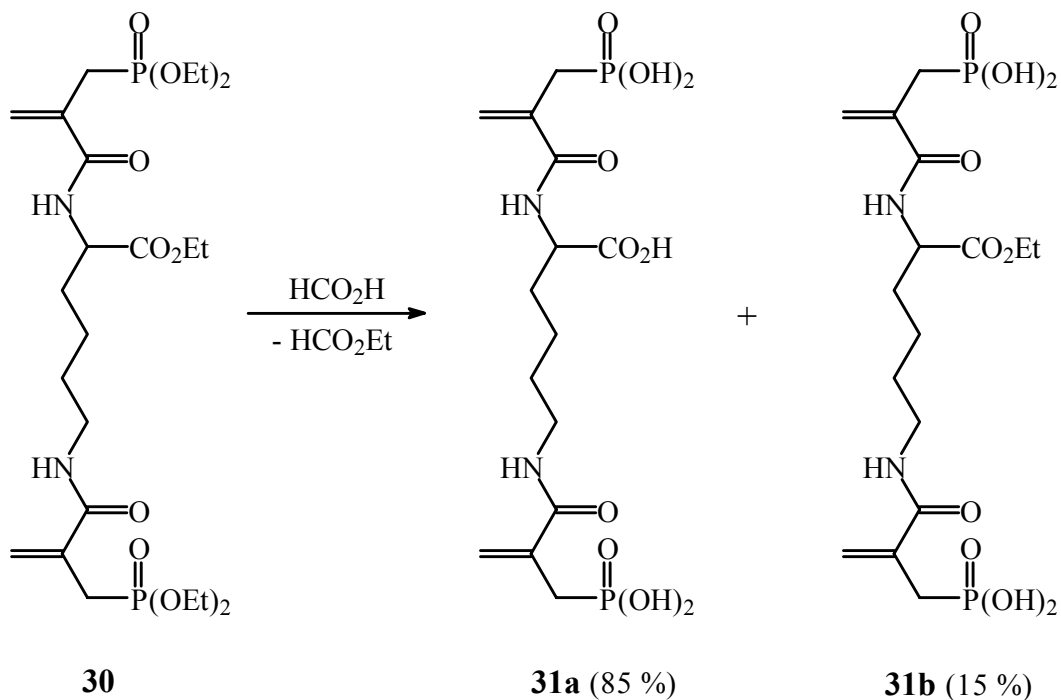


Abbildung 4-40: Spaltung der Estergruppen von **(30)** durch Umesterung mit Ameisensäure

Danach wurden die Produkt **(31a)** und **(31b)** aus Diethyläther gefällt und im Hochvakuum vom Lösungsmittel befreit. Die anschließende Analyse des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ergab nach der Auswertung der Integrale eine Hydrolyse sämtlicher Estergruppen zu 85%. (Abbildung 4-41) Hinweise auf eine Spaltung der Amidbindung wurden nicht gefunden.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie / IR-Spektrometrie

Das Ausmaß der Esterspaltungen konnte durch eine Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bestimmt werden. Ein Vergleich mit dem Spektrum der Ausgangsverbindung **(30)** zeigt deutlich die Abnahme der Signalintensitäten der Alkoxygruppen der beiden unterschiedlichen Esterfunktionen.

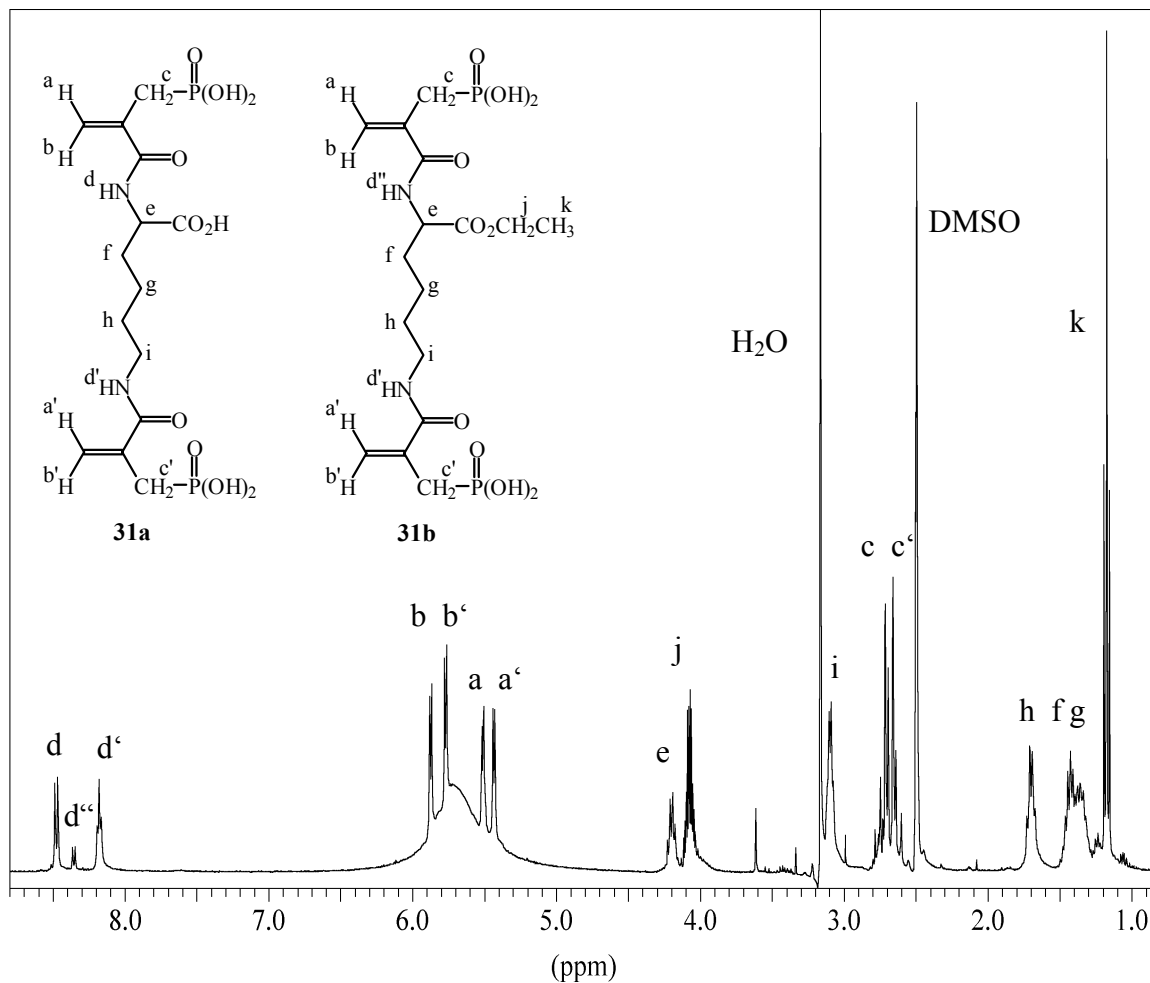


Abbildung 4-41: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produktgemisches aus (31a) und (31b)

Obwohl die Phosphonsäureester unter vergleichbaren chemischen Bedingungen meist stabiler als Carbonsäureester sind, zeigt eine Analyse des Spektrums, daß durch die Umesterungsreaktion eine vollständige Freisetzung der Phosphonsäuregruppen erreicht wurde. Dagegen waren im Produktgemisch noch immer Anteile (ca. 15 %) an Carbonsäureester enthalten. Dies wird durch die Signale H^j und H^k der Alkoxygruppe belegt.

Darüber hinaus kann man aufgrund des $-\text{I}$ -Effekts der freien Säuregruppen eine Verschiebung der Amidprotonen H^d und $\text{H}^{d'}$ um ca. 1 ppm feststellen. Das Signal $\text{H}^{d''}$ kann der Verbindung (31b) zugeordnet werden. Hier erfährt das Amidproton wegen des kleineren $-\text{I}$ -Effekts der Esterfunktion eine vergleichsweise geringere Tieffeldverschiebung. Durch eine Integration der Signale wurde berechnet, daß ca. 85 % aller Esterfunktionen gespalten wurden. Der Austausch der verschiedenen Säureprotonen verhindert eine Differenzierung der unterschiedlichen Säuregruppen, so daß die

Wasserstoffe der verschiedenen OH-Gruppen im Bereich von 5,5 - 6,0 ppm als stark verbreitertes Signal auftreten.

Die verschiedenen Säuregruppen wurden auch an Hand ihrer charakteristischen Banden mittels IR-Spektroskopie identifiziert. Die Schwingungsbande der OH-Gruppe der Carbonsäure erscheint stark verbreitert in einem Bereich von 3190 – 2900 cm^{-1} . Die Bande der Phosphonsäuregruppe tritt dagegen in einem Bereich von 2680 – 2570 cm^{-1} mit einer mittelstarken Intensität auf.

Abschließend kann festgestellt werden, daß phosphonsäurehaltige Methacrylamide in guten Ausbeuten durch Standardverfahren der Peptid-Synthese zugänglich sind. Bei den Reaktionen der 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)acrylsäure (**8**) wurden verschiedene Aminokomponenten verwendet. Dabei konnten sowohl einfache Alkylamine als auch Aminosäuren und Aminosäureester erfolgreich zum Amid umgesetzt werden. Der Einsatz bifunktioneller Aminokomponenten ermöglichte die Synthese von symmetrischen und asymmetrischen Amid. Diese verfügen über zwei Methacrylgruppen, so daß die Möglichkeit einer vernetzenden Polymerisation gegeben ist. Mit den angewandten Kondensationsverfahren konnten in allen Fällen gute Ausbeuten erzielt werden, wobei die Zielverbindungen ohne aufwendige Isolierungsverfahren in reiner Form gewonnen werden konnten.

Im Unterschied zu den phosphonsäurehaltigen Methacrylsäureestern war bei den Amid eine Spaltung der Phosphonsäureester mit Trimethylbromsilan nicht möglich, da dieses Reagenz zu Nebenreaktionen der Amidfunktion führte. Alternativ konnte durch eine Umesterungsreaktion mit Ameisensäure eine Spaltung der Phosphonsäureester realisiert werden, eine Differenzierung der Carbonsäure- und Phosphonsäureester war dabei nicht möglich.

4.7 Versuche zu Polymerisationen phosphonsäurehaltiger Methacrylsäurederivate

Entsprechend dem angestrebten Anwendungsgebiet der Verbindungen sind ihre Polymerisationseigenschaften von großer Bedeutung. Die Applikation von Füllungsmaterialien erfolgt in Form ihrer Monomere oder Präpolymere, die dann unter Verwendung verschiedener Initiatorsysteme zum Polymeren umgesetzt werden.

In den folgenden orientierenden Polymerisationsversuchen wurden die verschiedenen Monomerprodukte mit einer Reihe von Radikalinitiatoren umgesetzt, um Hinweise auf ihre Verwendbarkeit, ihre Polymerisationsfähigkeit und die Eigenschaften der resultierenden Polymere zu erhalten.

4.7.1 Homopolymerisationsversuche

In den ersten Experimenten wurde das Polymerisationsverhalten der phosphonsäurehaltigen Methacrylverbindungen untersucht. Dazu wurden Umsetzungen mit verschiedenen thermischen Initiatoren vorgenommen.

Entsprechend dem nachfolgenden Schema wurden zahlreiche Versuche durchgeführt, um die dargestellten phosphonsäurehaltigen Monomere zu homopolymerisieren.

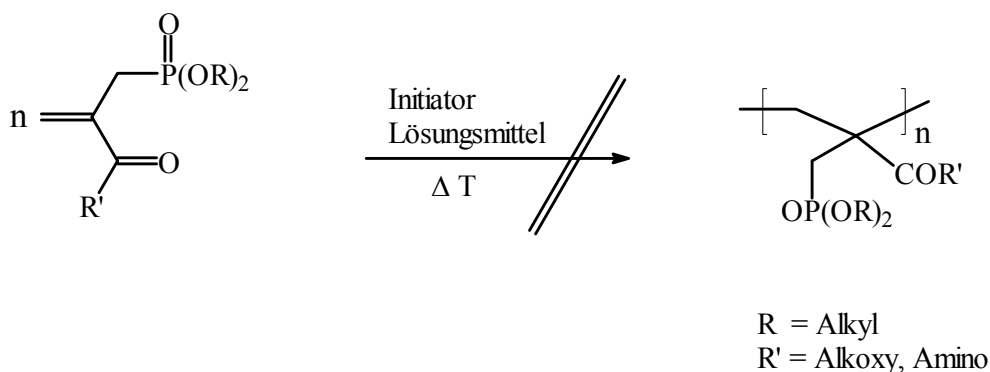


Abbildung 4-42: Schema der thermischen Homopolymerisationen

Nach den ersten nicht erfolgreichen Polymerisationsversuchen wurden die Reaktionsbedingungen variiert. Hierzu gehörten Änderungen bei der Wahl des Lösungsmittels, der Temperatur und der Initiatoren. Jedoch konnte auch hierbei keine Verbesserung erzielt werden. In den Versuchen wurden verschiedene Initiatoren wie AIBN, Dibenzoylperoxid

und Di-*t*-butylperoxid verwendet. Zudem wurden sowohl die Konzentrationen der Monomere als auch die der Intitiatoren variiert. Selbst aus lösemittelfreien Polymerisationen wurde nahezu quantitativ nur das Monomer isoliert. In Einzelfällen ergaben sich laut GPC-Analysen Hinweise auf das Vorliegen von geringen Mengen an Di- bzw. Trimeren.

Höchstwahrscheinlich ist die Homopolymerisation durch den Raumanpruch der Phosphonsäuregruppen sterisch gehindert. Durch die Verknüpfung mit dem α -Kohlenstoffatom befinden sie sich nahe an der Doppelbindung und bewirken so eine Abschirmung gegen ein weiteres Molekül, das ebenfalls eine stark raumbeanspruchende Phosphonsäuregruppe trägt.

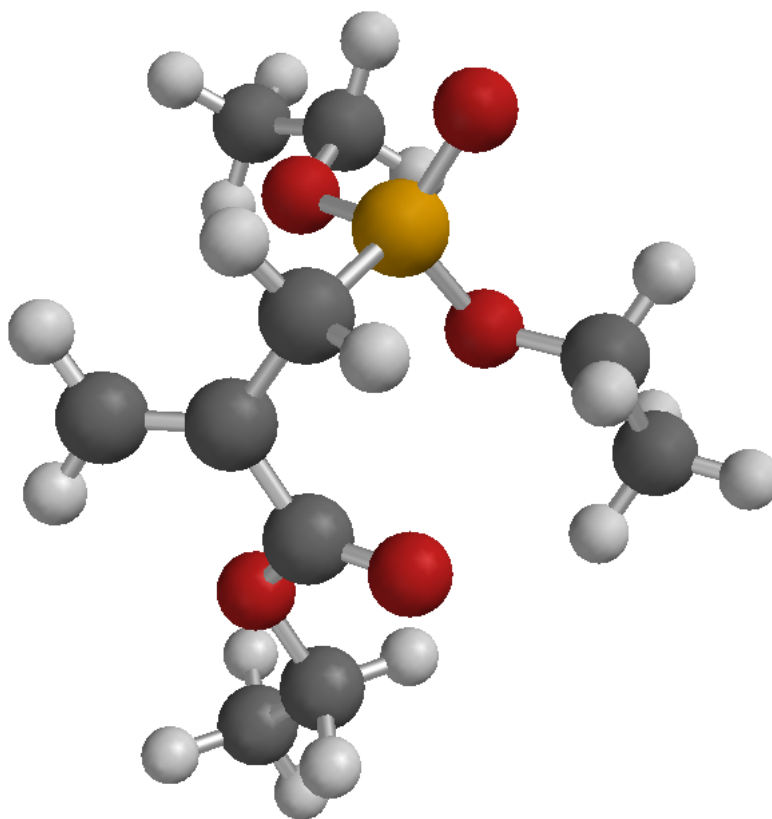


Abbildung 4-43: Geometrieoptimiertes Modell des Monomeren **5** (MM⁺-Niveau)

Die obige Abbildung zeigt exemplarisch ein geometrieoptimiertes Modell des 2-(Ethoxyphosphorylmethyl)-acrylsäureethylesters (**5**). Dabei wird deutlich, daß zwar die Methylene- gruppe der Doppelbindung für ein angreifendes Radikal gut zugänglich sein sollte, das

zweite Kohlenstoffatom jedoch durch die beiden stark raumbeanspruchenden Carbonester- und Phosphonsäureestergruppen abgeschirmt wird.

Hinweise auf die sterischen Effekte der Phosphonsäureestergruppe ergaben sich auch aus Untersuchungen der Fa. IVOCLAR, in denen die Ausbeuten der Polymerisationen durch die Verwendung eines Spacers zwischen Doppelbindung und Phosphonsäureestergruppe erheblich verbessert werden konnten.

4.7.2 Copolymerisationen

Um die zuvor beschriebenen Schwierigkeiten einer Homopolymerisation zu umgehen, wurden die Monomere durch Copolymerisationen umgesetzt.

Bei der Auswahl der Comonomere wurde den sterischen Eigenschaften der Monomere Rechnung getragen. Exemplarisch wurden daher die Verbindung **(5)** und die Bisphosphinsäureverbindung **(19)** mit Acrylsäure umgesetzt.

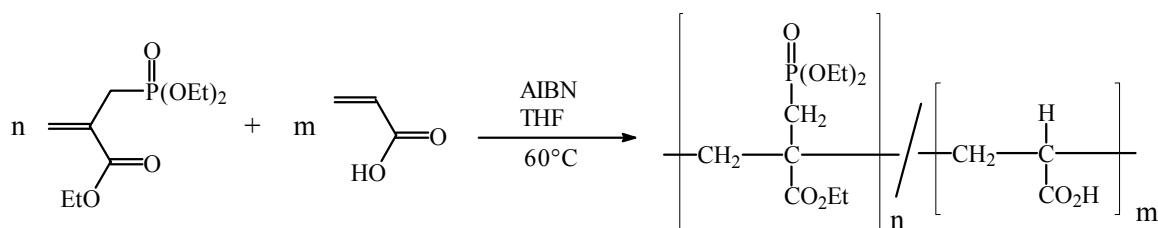


Abbildung 4-44: Copolymerisation des Monomer **(5)** mit Acrylsäure unter Verwendung des thermischen Initiators AIBN in THF

Entsprechend dem obigen Schema wurde 2-(Ethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester **(5)** mit Acrylsäure in einem molaren Verhältnis von 1:1 copolymerisiert. Die Reaktion wurde in THF unter Einsatz von AIBN als Initiator durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 36 Stunden wurde das synthetisierte Copolymer ausgefällt und im Hochvakuum getrocknet.

Das Einbauverhältnis der beiden Komponenten wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie über die Integralverhältnisse bestimmt. Als Referenzsignale dienten hierbei die Methylprotonen der beiden Estergruppen und die Methylenprotonen der Polymerkette.

Entsprechend der Integrale ergibt sich ein Einbauverhältnis Acrylsäure zur Verbindung (**5**) von 2,5 : 1. Das Verhältnis der beiden Monomere gibt auch an dieser Stelle einen Hinweis auf die sterische Hinderung der Polymerisation durch die Phosphonsäureestergruppe.

Die Bestimmung der Molekulargewichte erfolgte mittels GPC, mit Polystyrol als Standard und DMF als Eluent. Die so ermittelten Molekulargewichte ergaben im Zahlenmittel $M_n = 1900$ und im Gewichtsmittel $M_w = 2800$ bei $D = 1,5$.

Gleichermaßen erfolgreich konnte Acrylsäure mit dem bifunktionellen Monomer Bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan (**19**) copolymerisiert werden. Die beiden Doppelbindungen der Verbindung (**19**) führten dabei zu einer Vernetzung und der Bildung eines unlöslichen Feststoffes. Die enthaltenen funktionellen Gruppen konnten anhand ihrer typischen Schwingungsbanden mittels IR-Spektroskopie identifiziert werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß zwar bisher die Homopolymerisation der verwendeten Verbindungen nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, generell aber eine Umsetzung durch Copolymerisation möglich ist.

5 Enzymatische Umsetzungen von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureestern

Um die freie Hydroxyfunktion der 2-Hydroxymethyl-acrylsäureester unter milden Bedingungen zu verestern, wurde sie in einem organischen Lösungsmittel mit der gewünschten Carbonsäure in Gegenwart eines Enzyms umgesetzt.

In einer Screening-Reihe wurden dabei die Reaktanden, die Reaktionstemperaturen, die verwendeten Enzyme und die Dauer der Reaktion variiert, um eine Optimierung der Ausbeute zu erreichen.

Die allgemeine Reaktionsgleichung ist dem folgenden Schema zu entnehmen:

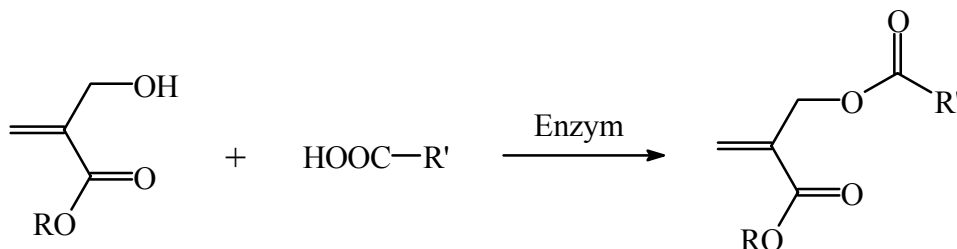


Abbildung 5-1: Reaktionsschema einer enzymatischen Veresterung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäure (5) mit einer Fettsäure

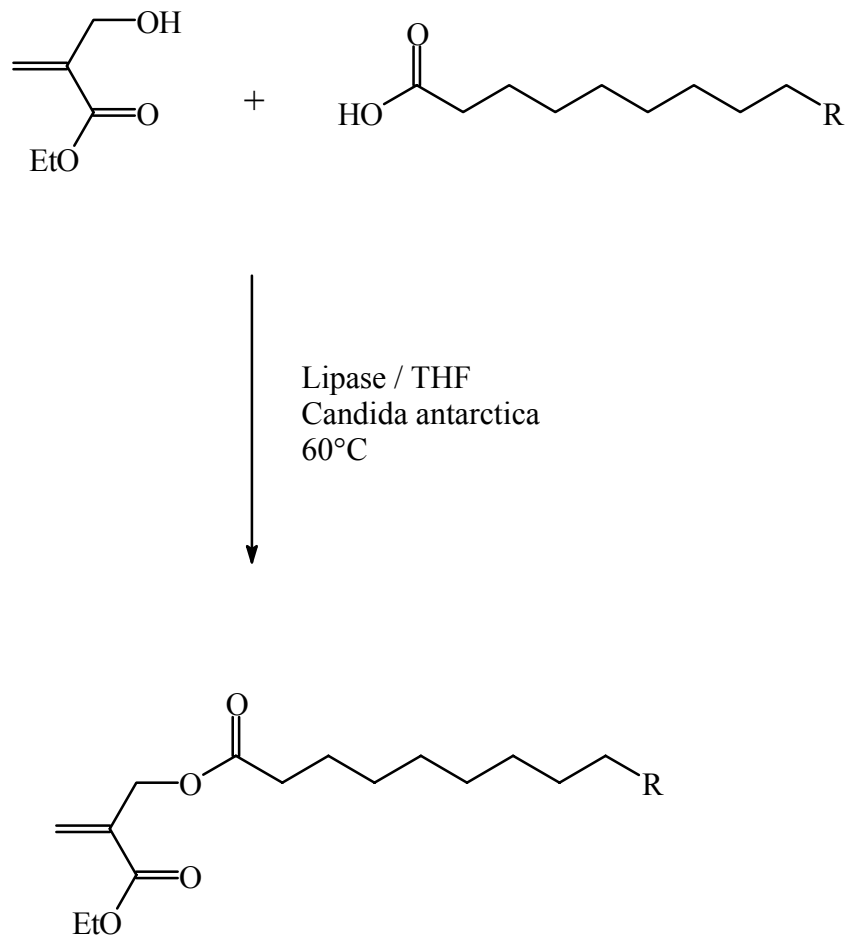
Neben einfachen monofunktionellen Carbonsäuren wurden auch Dicarbonsäuren eingesetzt, um durch eine zweifache Veresterung Monomere zu erhalten, die aufgrund der zweiten Doppelbindung vernetzend polymerisieren könnten.

Desweiteren wurde versucht, durch den Einsatz von Hydroxycarbonsäuren und Lactonen oligomere Polyester zu synthetisieren, um diese anschließend radikalisch zu polymerisieren.

Die Messung der Umsätze der enzymatischen Reaktionen konnte bei allen Reaktionen auf einfache Weise durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie erfolgen, da sich die Hydroxyfunktion der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure benachbarten Methylenprotonen in Falle einer Veresterung in charakteristischer Weise zu tieferem Feld verschieben. Die Höhe der Umsätze konnte daher aus dem Verhältnis der Signale der betreffenden Protonen des Edukts und des Produkts berechnet werden.

5.1 Enzymatische Veresterungen des 2-Hydroxymethyl-acrylsäure-ethylesters mit Fettsäuren unter Katalyse einer Lipase von *Candida antarctica*

In einer ersten Versuchsreihe wurden drei verschiedene Fettsäuren mit 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester in THF gelöst und in Gegenwart einer Lipase von *Candida antarctica* für mehrere Tage bei einer Temperatur von 60°C gerührt. Die Umsatzrate wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt.



	R
a	(CH ₂) ₂ CH ₃
b	CH=CH ₂
c	(CH ₂) ₂ Ph

Abbildung 5-2: Enzymatische Umsetzung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit verschiedenen Fettsäuren

Als Substrate wurden Fettsäuren unterschiedlicher Struktur verwendet, um mögliche Unterschiede in der Reaktivität der Lipase in Bezug auf die Säurekomponente zu erkennen. Verwendet wurde daher Dodecansäure als reine Alkylfettsäure, 10-Undecensäure als ungesättigte Fettsäure und Phenylundecansäure wegen des aromatischen Substituenten.

Die Abbildung 5-3 zeigt einen Ausschnitt eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Reaktionsgemisches aus 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester und 10-Undecensäure.

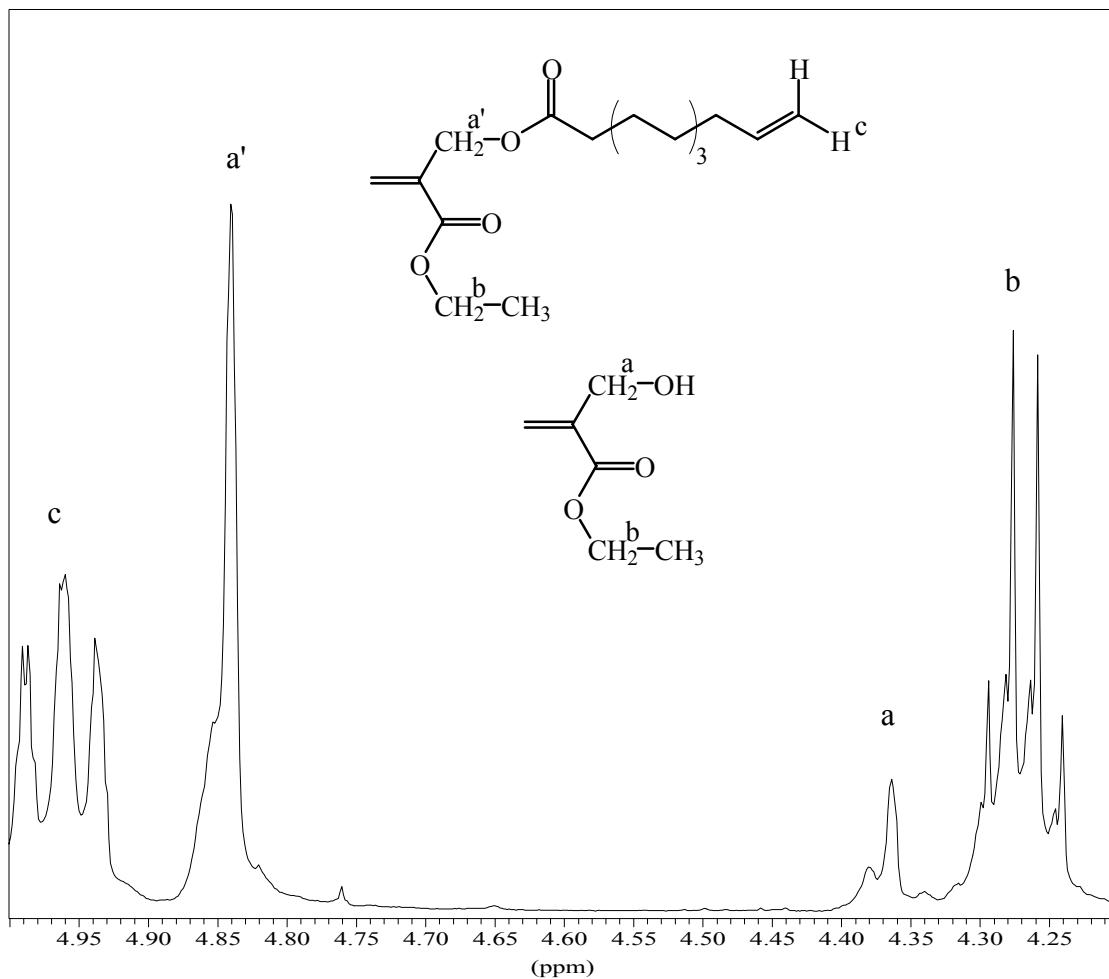


Abbildung 5-3: Ausschnitt eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums eines Veresterungsansatzes von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit Undecensäure

Die Berechnung des Umsatzes erfolgt aufgrund der Verschiebung der Methylenprotonen, die der Hydroxyfunktion benachbart sind. In Folge der Veresterung zeigen sie eine signifikante Verschiebung zu tieferem Feld. Die entsprechenden Wasserstoffe sind in der obigen Grafik mit a für das Edukt und a' für das Produkt gekennzeichnet.

Die Verschiebung der Methylenprotonen nimmt durch die Veresterung der Hydroxyfunktion von $\delta = 4,36$ ppm im Edukt auf $\delta = 4,84$ ppm im Produkt zu. Durch eine Integration der beiden Signalfächen und ihr Verhältnis zueinander kann anschließend in einfacher Weise die Umsatzrate berechnet werden.

Die Abbildung 5-4 enthält eine graphische Darstellung der Umsatzraten für einen Zeitraum von vier Tagen.

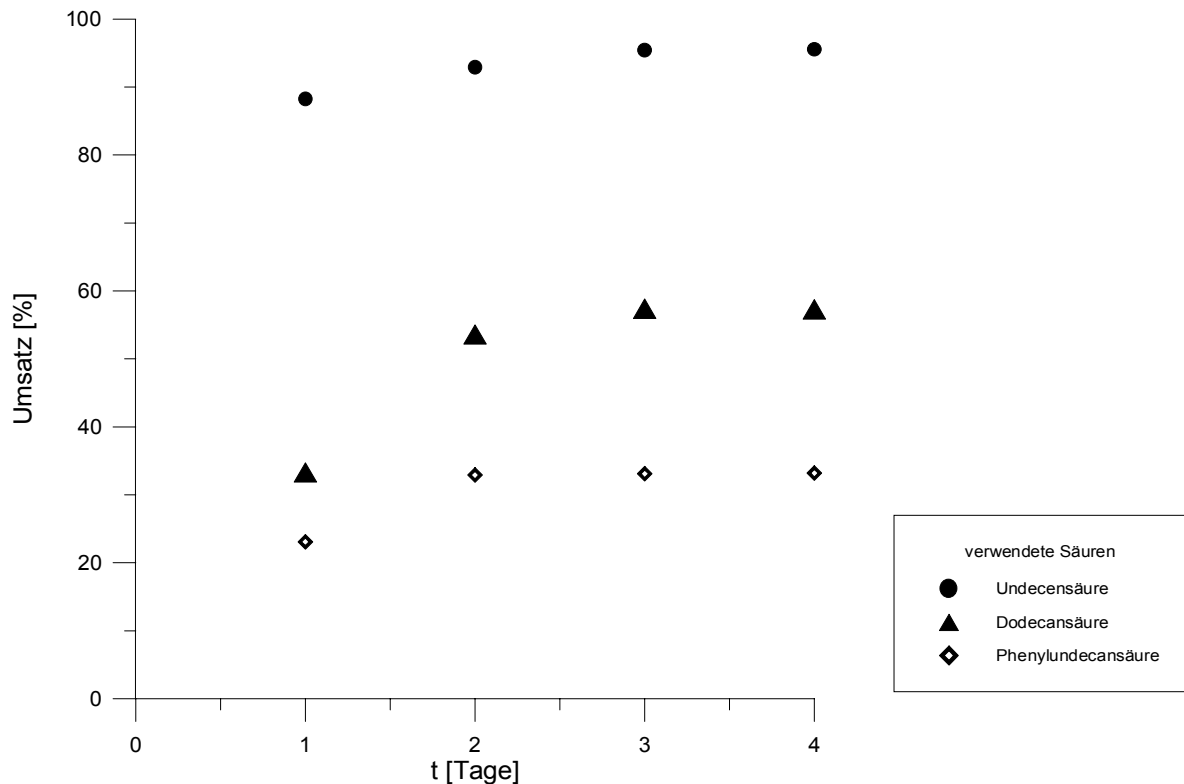


Abbildung 5-4: Umsatzrate der Veresterung von 2-Hydroxymethylacrylsäureethylester mit Fettsäuren in Gegenwart von Lipase aus *Candida antarctica*.

Es wird deutlich, daß der größte Umsatz der Fettsäuren schon innerhalb des ersten Tages erfolgt. Nach zwei Tagen ist fast der Höchstumsatz erreicht und der Grad der Veresterung nähert sich einem Maximalwert, dessen Höhe sehr stark von der Struktur der Säure abhängig ist.

Bei einem Vergleich der Umsatzraten der drei Fettsäuren zeigt sich sehr deutlich, daß der größte Umsatz mit 10-Undecensäure mit einer fast vollständigen Umsetzung von 95,5 %

erreicht wird. Der schlechteste Umsatz ergibt sich für die Phenylundecansäure mit 33,2 %, während die Dodecansäure mit 57,4 % eine mittlere Position einnimmt.

t [Tage]	Umsatz [%]		
	Undecensäure	Dodecansäure	Phenylundecansäure
1	88,2	33,3	23,1
2	92,8	53,6	32,9
3	95,3	57,4	33,1
4	95,5	57,3	33,2

Tabelle 5-1: Umsatzraten der Veresterung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit verschiedenen Fettsäuren in Gegenwart der Lipase von *Candida antarctica*

Die unterschiedliche Umsatzraten der verschiedenen Fettsäuren geben einen Hinweis auf die Substratspezifität der verwendeten Lipase aus *Candida antarctica*, ein Vergleich der Dodecan- und der Undecensäure zeigt, daß das Enzym ungesättigte Carbonsäuren bei vergleichbarer Kettenlänge besser umsetzt als gesättigte Verbindungen.

Die schlechte Ausbeute bei der Veresterung der Phenylundecansäure ist wahrscheinlich auf eine sterische Hinderung zurückzuführen. Es ist denkbar, daß der aromatische Substituent durch seine Größe den Zugang der Säure zum aktiven Zentrum des Enzyms erschwert und so die Bildung des aktivierten Enzym-Substrat-Komplexes behindert, der für eine Veresterung der Säure erforderlich ist.

Bei Versuchen die Umsätze der Veresterung von Dodecan- und Phenylundecansäure zu erhöhen, wurden folgende Reaktionsbedingungen variiert:

1. Temperatur

Da Enzyme aus Aminosäuren bestehen, führen zu hohe Temperaturen zu einer Denaturierung, d.h. einer Zerstörung der Tertiärstruktur und damit zu einem Verlust der Aktivität des Enzyms. Um ausschließen zu können, daß die teilweise geringen Umsätze auf eine Denaturierung zurückzuführen waren, wurden alle Veresterungen zusätzlich bei 40°C durchgeführt. Da sich hierbei nur geringe Abweichungen ergaben, konnte eine Denaturierung des Enzyms ausgeschlossen werden.

2. Enzym- / Substrat-Verhältnis

Die Erhöhung des Anteil an Enzym bezogen auf das Substrat führte zwar zu einer Verkürzung der Reaktionszeiten, konnte aber keine signifikante Erhöhung der Ausbeute an Ester bewirken.

3. Reaktionsdauer

Bei Verlängerung der Reaktionszeit über vier Tage hinaus und einer Nachdosierung an Enzym konnte keine weitere Umsetzung zum Ester festgestellt werden. Man kann davon ausgehen, daß sich ein Gleichgewicht zwischen dem Ester und der freien Carbonsäure einstellt, dessen Lage maßgeblich von der Struktur und der damit verbundenen Aktivität des Enzyms bestimmt wird.

Neben der Untersuchung der Reaktionsmischungen durch ^1H -NMR-Spektrometrie wurden die Ester jeweils durch massenspektrometrische Messung anhand ihres M^+ -Signal identifiziert.

5.1.1 Synthese von 2-Dodecanoyloxymethacrylsäureethylester (32)

Zu Vergleichszwecken wurde die Veresterung von Dodecansäure mit 2-Hydroxymethylacrylsäureethylester (**5**) auf chemischem Wege nach einem Standardverfahren über das Säurechlorid durchgeführt, mit dem Ziel die durch die Veresterung bedingten Verschiebungen der Methylenprotonen zu verifizieren und die Polymerisationseigenschaften exemplarisch zu untersuchen.

In der Abbildung 5-5 ist das ^1H -NMR-Spektrum des 2-Dodecanoyloxymethylacrylsäureethylesters dargestellt.

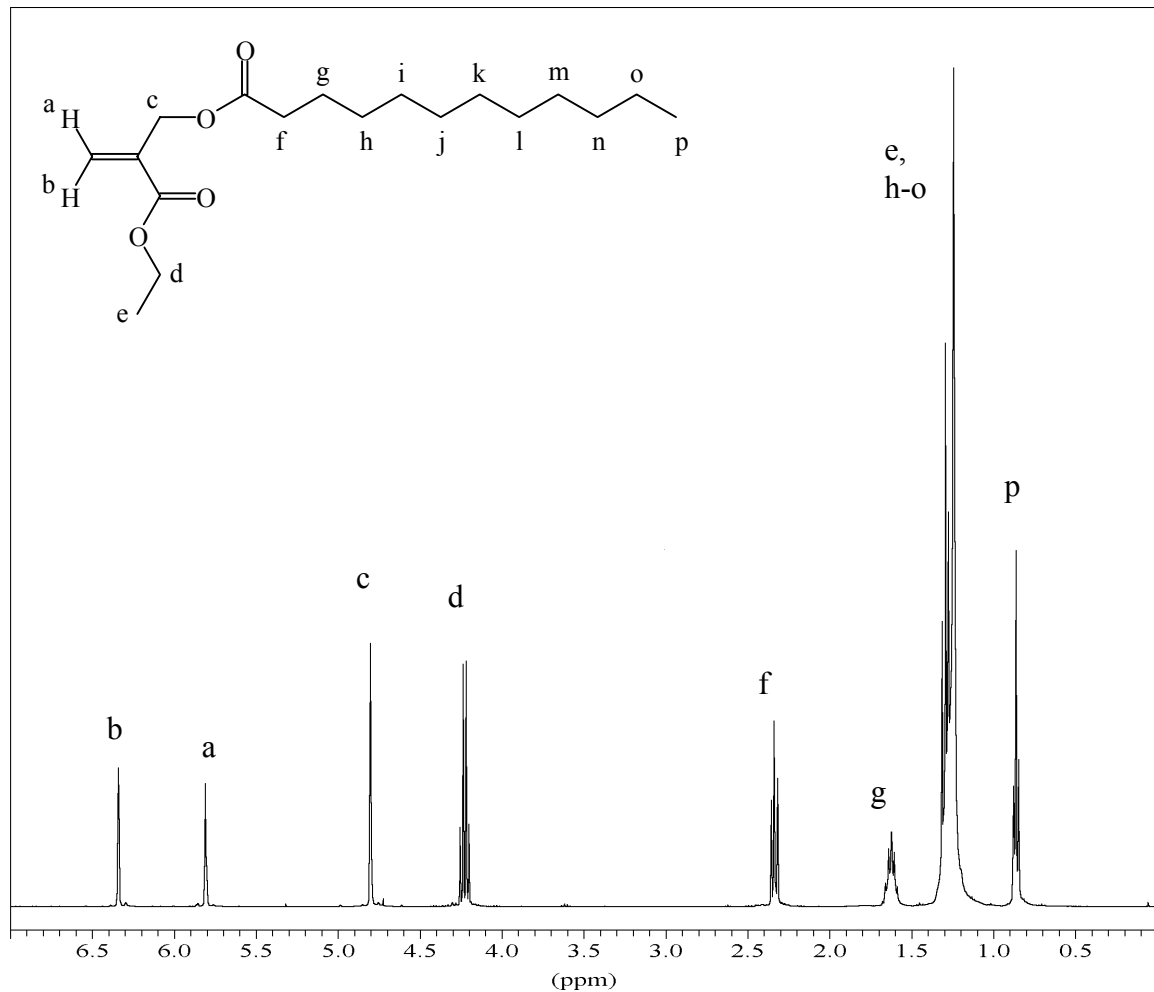


Abbildung 5-5: ^1H -NMR-Spektrum von 2-Dodecanoyloxymethacrylsäureethylester

Das ^1H -NMR-Spektrum des chemisch synthetisierten Esters (**32**) zeigt wie bei den Enzymreaktionen durch den -I-Effekt der zweiten Carboxylgruppe die charakteristische Verschiebung der beiden Methylenprotonen H^c zu tieferem Feld.

Ein Vergleich der IR-Spektren des 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylesters und des 2-Dodecanoyloxymethyl-acrylsäureethylesters zeigt deutlich, die nach der Umsetzung fehlende OH-Bande der Alkoholkomponente und die starke Zunahme der C-H-Valenzschwingungsbanden bei 2930 und 2860 cm^{-1} durch den großen Alkylrest.

5.1.2 Polymerisation des 2-Dodecanoyloxymethyl-acrylsäureethylesters

Die radikalische Polymerisation des Fettsäureesters in THF und AIBN als Initiator führte zur Bildung des entsprechenden Homopolymers. Die Synthese des Polymers wurde IR-spektroskopisch durch das Verschwinden der Vinylbande bei 1680 cm^{-1} verifiziert. Zudem erfolgte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine Verschiebung der Doppelbindungsprotonen von 5,81 bzw. 6,34 ppm zu 3,94 ppm. Durch eine GPC-Messung wurden die Werte für $M_w = 16.000$ und $M_n = 8.500$ ermittelt.

In einer weiteren Umsetzung wurde der Ester mit Methacrylsäuremethylester im Molverhältnis 1 : 3 entsprechend folgendem Schema copolymerisiert.

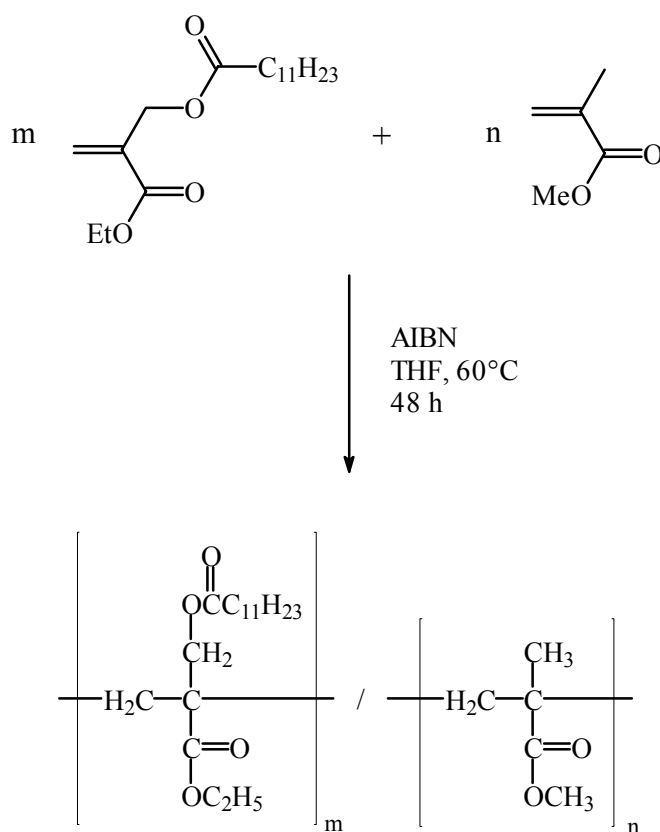


Abbildung 5-6: Copolymerisation von 2-Dodecanoyloxymethyl-acrylsäureethylester mit MMA

Anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Copolymers wurde für die Zusammensetzung Laurinsäureester / MMA ein Verhältnis von 1 : 4,7 ermittelt. Die Bestimmung der Molmassen mittels GPC-Messung ergab $M_w = 25.000$ und $M_n = 13.000$.

5.1.3 Enzymatische Umsetzungen von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit Dicarbonsäuren

Analog den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen wurde in der Folge versucht, 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester unter Enzymkatalyse mit Dicarbonsäuren zu verestern mit dem Ziel, vernetzend polymerisierende Monomere zu synthetisieren.

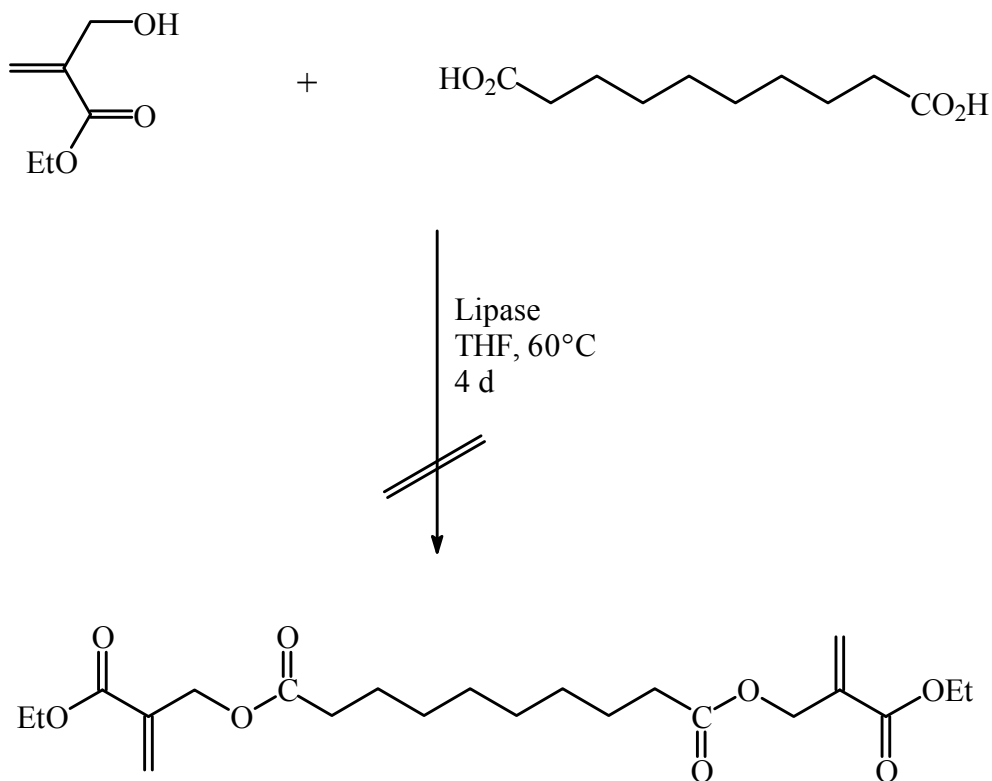


Abbildung 5-7: Versuch einer Veresterung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit Sebacinsäure unter Katalyse von Lipase aus *Candida antarctica*

Die in den Versuchen verwendeten Dicarbonsäuren Itacon- und Sebacinsäure führten allerdings dabei zu keiner Umsetzung zu den gewünschten Estern. Es ist wahrscheinlich, daß besonders bei den Umsetzungen der Itaconsäure der mangelnde Fettsäurecharakter beider Substrate eine Katalyse durch die verwendete Lipase verhinderte.

5.1.4 Enzymatische Veresterung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit ϵ -Caprolacton

Die Synthese von Polyestern aus Lactonen unter Katalyse von Lipasen wurde bereits erfolgreich durchgeführt. Dabei konnten unter der katalytischen Wirkung einer Lipase Lactone unterschiedlicher Ringgröße in einer Ringöffnungspolymerisation umgesetzt werden. Von großem Interesse war dabei die Beobachtung, daß durch die Wirkung des Enzyms eine Umkehrung der Reaktivität der Lactone auftrat.^{195,196,197} Während bei einer chemischen Reaktion die kleineren Lactone aufgrund der Ringspannung eine größere Reaktivität zeigten, wurden durch das Enzym die Lactone der Fettsäuren wesentlich schneller umgesetzt.¹⁹⁸ Um die Möglichkeit einer Synthese von polymerisierbaren Oligomeren zu prüfen, wurde 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit ϵ -Caprolacton umgesetzt.

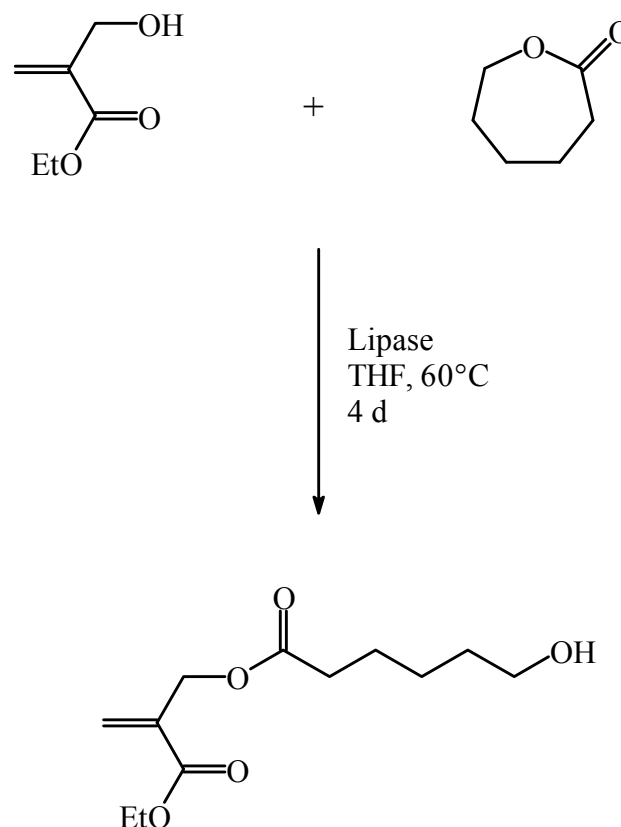


Abbildung 5-8: Lipase katalysierte Umsetzung von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit ϵ -Caprolacton

Die Auswertung des ^1H -NMR-Spektrums der Reaktionslösung zeigt eine Umsetzung von 32,9 % der eingesetzten Alkoholkomponente. Charakteristisch für den Ester ist die Verschiebung der Methylenprotonen, die der Hydroxyfunktion benachbart sind, zu tieferem Feld. Die Bildung von Oligomeren konnte anhand des Spektrums nicht verifiziert werden.

Zusammenfassung der Enzymreaktionen

Es wurde deutlich, daß die Einsatzmöglichkeiten von Enzymen, wie der Lipase *Candida antarctica*, bei dem verwendeten 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester stark von übrigen Substraten beeinflußt werden. Es kann festgestellt werden, daß mit zunehmenden Fettsäurecharakter dieser Komponente auch die Umsetzung verstärkt von der Lipase katalysiert wird. Darüber hinaus konnte keine inhibierende Wirkung der Methacrylverbindung beobachtet werden, so daß man insgesamt von einer generellen Einsetzbarkeit der Verbindung in enzymatischen Reaktionen sprechen kann. Die Art des Enzyms muß dabei den Erfordernissen der beteiligten Reaktionspartner angepaßt werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Polymere Werkstoffe in der Dentalchemie müssen verschiedenste Eigenschaften besitzen, um den Anforderungen unter physiologischen Bedingungen zu genügen. Um eine gute Verbindung mit dem Dentin zu gewährleisten, ist eine der grundlegendsten Anforderungen an ein nutzbares Polymer, neben den beschriebenen mechanischen Eigenschaften, eine hohe Polarität.

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Synthese und Charakterisierung hochpolarer Monomere auf der Basis phosphonsäurehaltiger Methacrylverbindungen. Die Ausgangsverbindungen der Synthesen waren die Ester der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure. Sie wurden in einer einfachen Additionsreaktion von Formaldehyd an verschiedene Acrylsäureester unter einer Katalyse von DABCO gewonnen. (Abbildung 6-1)

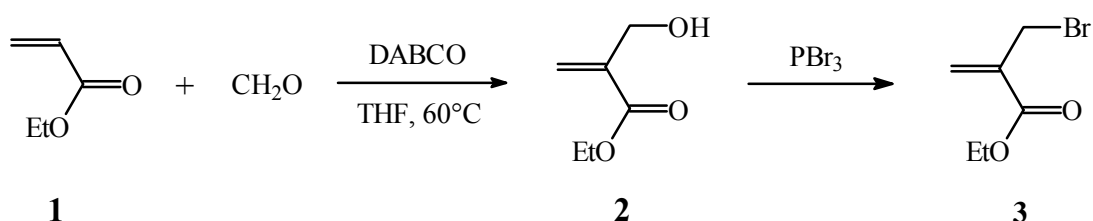


Abbildung 6-1: Additionsreaktion von Formaldehyd und Acrylsäureethylester und anschließende Umsetzung mit Phosphortribromid zu 2-Brommethyl-acrylsäureethylester

Nach der Halogenierung der enthaltenen Hydroxyfunktion, konnte 2-Brommethyl-acrylsäureethylester erfolgreich in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion umgesetzt werden. Bei Reaktionen von verschiedenen Trialkylphosphiten konnten die entsprechenden 2-(Dialkoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester in Ausbeuten von ca. 80 % synthetisiert werden. (Abbildung 6-2)

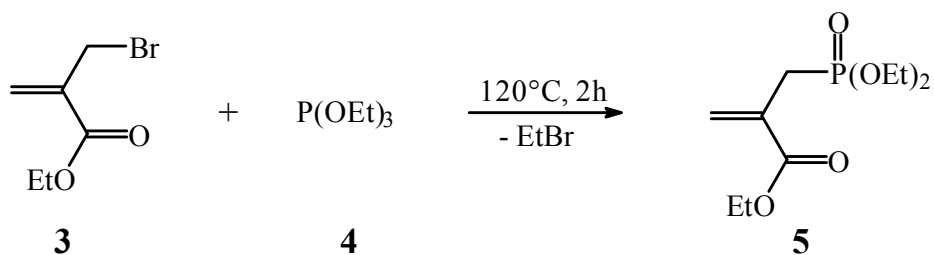


Abbildung 6-2: Umsetzung von 2-Brommethyl-acrylsäureethylester mit Triethylphosphit nach Michaelis-Arbuzov zu 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester

Neben monofunktionellen Verbindungen konnte in einer analogen Umsetzung mit Bis-(diethoxyphosphino)-methan eine bifunktionelle Verbindung hergestellt werden. (Abbildung 6-3)

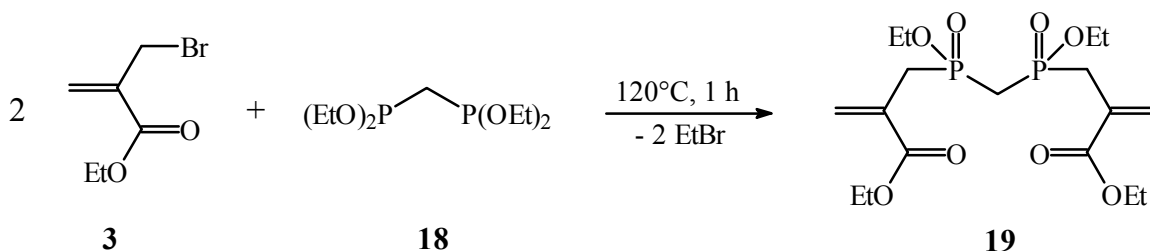


Abbildung 6-3: Synthese von Bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]-methan (19)

Die dargestellten phosphonsäurehaltigen Verbindungen zeichnen sich besonders durch eine hohe Funktionsdichte aus, wobei die Polarität durch eine selektive Hydrolyse der unterschiedlichen enthaltenen Esterfunktionen gesteuert werden kann. Die enthaltene Phosphonsäuregruppe ist dabei in verschiedener Hinsicht von Bedeutung. Sie läßt zum einen eine gute Haftung am phosphathaltigen Dentin erwarten, zum anderen bewirkt die Phosphor-Kohlenstoff-Bindung eine sehr hohe Hydrolysestabilität, was besonders unter den physiologischen Bedingungen des Mundraumes von Bedeutung ist.

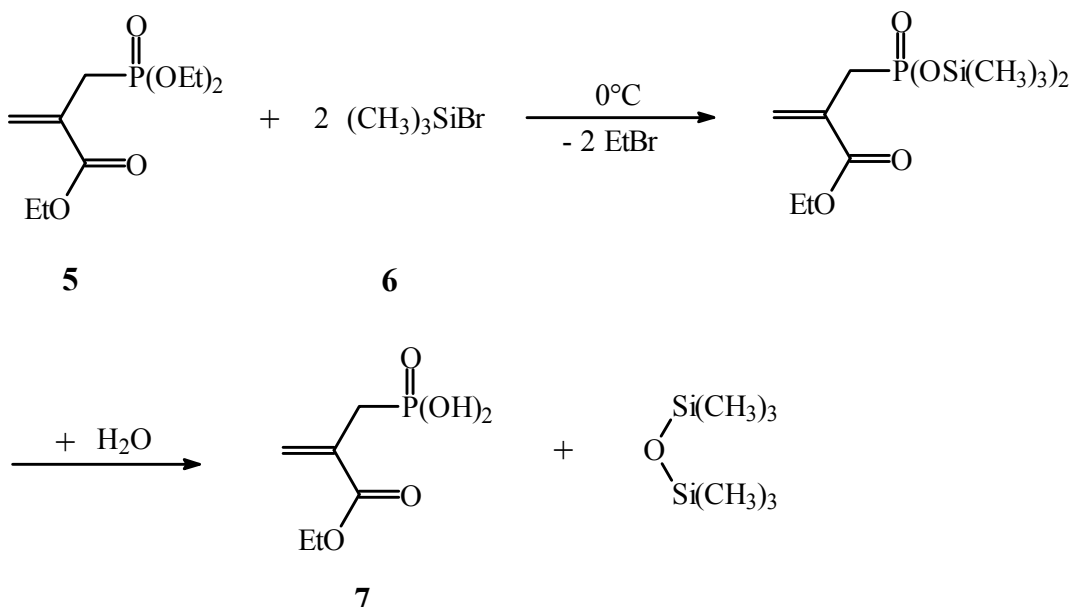


Abbildung 6-4: Hydrolyse eines Phosphonsäureesters mit Trimethylbromosilan am Beispiel von 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (5)

In einer Reaktion mit Trimethylbromsilan wurden die Phosphonsäureester unter Erhalt der Carbonsäureester in Silylester überführt und anschließend hydrolysiert. (Abbildung 6-4)

Durch die selektive Hydrolyse des Carbonsäureesters war es möglich zusätzliche Komponenten in das Molekül einzubringen. Im Verlauf der Arbeit wurden hierbei verschiedene Amine und natürliche Aminosäuren verwendet. Durch die Auswahl geeigneter Amino-Verbindungen, konnten dabei sowohl mono- als auch bifunktionelle Amide synthetisiert werden.

Die Abbildung 6-5 zeigt exemplarisch die Reaktion von Lysinethylesterhydrochlorid mit zwei Äquivalenten 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure.

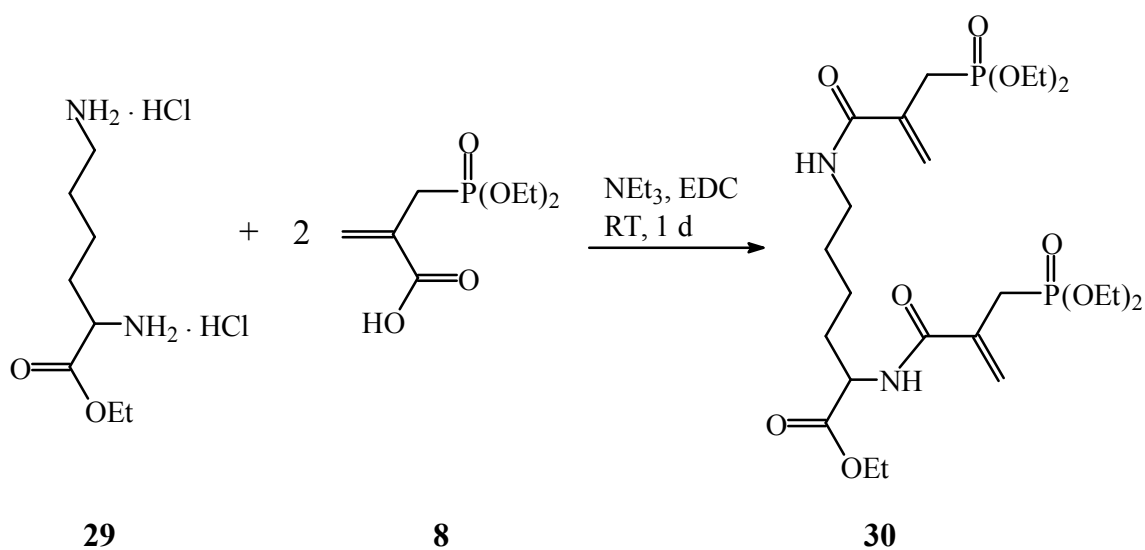


Abbildung 6-5: Synthese von 2,6-Bis-[2-(diethoxy-phosphonylmethyl)-acryloylamino]-hexansäure-ethylester (**30**)

Die Hydrolyse der Phosphonsäureester mit Trimethylsilylibromid war hierbei nicht durchführbar, da ebenfalls eine Spaltung der Amidbindung erfolgte. Eine Alternative stellte die Umesterung mit Ameisensäureethylester dar, die eine Spaltung der Estergruppen unter Erhalt der Amidbindungen ermöglichte.

In Polymerisationsversuchen wurden mono- und bifunktionelle Monomerprodukte mit einer Reihe von Radikalinitiatoren umgesetzt. Im Gegensatz zur Copolymerisation waren Versuche zur Homopolymerisation bisher nicht erfolgreich, was vermutlich durch eine sterische Hinderung durch die Phosphonsäuregruppe begründet ist.

Um die Möglichkeit bisher nicht bekannter enzymatischer Umsetzungen der 2-Hydroxymethyl-acrylsäure zu untersuchen, wurde der Ethylester in einer Screening-Reihe mit verschiedenen Fettsäuren unter der Katalyse von *Candida antarctica* zur

Reaktion gebracht und erfolgreich zu den resultierenden Fettsäureestern umgesetzt. Exemplarisch wurde anschließend einer der Ester, 2-Dodecanoyloxymethylacrylsäureethylester, sowohl homo- als auch copolymerisiert.

Die hohe Funktionalität der synthetisierten Verbindungen ermöglicht einen Zugang für weitere Modifikationen und eröffnet damit ein großes Spektrum von Anwendungsmöglichkeiten, die nicht nur auf die Zahnmedizin beschränkt sind.

Einen interessanten Ansatz stellt auch die Möglichkeit einer Umsetzung der phosphonsäureesterhaltigen Monomere in einer Horner-Emmons-Reaktion dar. Sie könnte eine einfache Möglichkeit bieten, polymerisierbare Doppelbindungen verbunden mit unterschiedlichen polaren Funktionalitäten in eine Verbindung einzuführen.

Besonders im Hinblick auf eine Polymerisation der Monomere stellt die Einbringung eines Spacers zwischen der polymerisierbaren Doppelbindung und der Phosphonsäuregruppe einen weiteren Ansatz zukünftiger Untersuchungen dar.

7 Experimenteller Teil

7.1 2-Hydroxymethyl-acrylsäurederivate

7.1.1 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester (2)

Eine Lösung von 109 ml (1,0 mol) Ethylacrylat und 11,2 g (0,1 mol) DABCO in 100 ml THF wurde mit 100 ml 36%er Formaldehydlösung für zwei Stunden bei 60°C stark gerührt. Im Anschluß wurden 100 ml Diethyläther zugegeben und zweimal mit je 100 ml 1 m Salzsäure ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde verworfen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Die Lösungsmittel wurden entfernt und das Produkt durch eine Destillation isoliert.

Ausbeute: 48,6 g (42,8 %) einer farblosen Flüssigkeit

Siedepunkt: 70 - 75°C (10 mbar)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 1,31 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3H); 2,38 (s, OH, 1H); 4,24 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 2H); 4,32 (s, $\text{CH}_2\text{-OH}$, 2H); 5,83 (s, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H); 6,25 (s, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 14,10 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 1C); 60,85 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 1C); 62,40 ($\text{CH}_2\text{-OH}$, 1C); 125,52 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 1C); 139,49 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 1C); 166,33 (C=O , 1C)

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 3400 (s, OH), 2990, 2970 (m, C-H), 1710 (s, C=O), 1650 (m, C=C), 950, 820 (m, $\text{CH}_2\text{=}$)

7.1.2 2-Brommethyl-acrylsäureethylester (3)

Zu einer Lösung von 25,0 g (0,192 mol) 2-Hydroxymethyl-acrylsäure in 100 ml abs. Diethyläther wurden unter Eiskühlung 7,4 ml (76,8 mmol) Phosphortribromid in 30 ml abs. Diethyläther getropft. Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das überschüssige Phosphortribromid durch Zugabe von 50 ml Wasser unter Eiskühlung hydrolysiert. Die organische Lösung wurde zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und daraufhin über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde entfernt und das Produkt durch Destillation gereinigt.

Ausbeute: 31,8 g (85,8 %) einer farblosen Flüssigkeit

Siedepunkt: 130°C (100 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 1,33 (t, CH₂-CH₃, 3H); 4,19 (q, CH₂-CH₃, 2H); 4,25 (s, CH₂-Br, 2H); 5,95 (s, H₂C=, 1H); 6,33 (s, H₂C=, 1H)

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 14,11 (CH₂-CH₃, 1C); 29,36 (CH₂-CH₃, 1C); 61,28 (CH₂-Br, 1C); 128,90 (H₂C=C, 1C); 137,52 (H₂C=C, 1C); 164,81 (C=O, 1C)

IR (KBr, Film)

v [cm⁻¹] = 2990, 2970 (m, C-H), 1720 (s, C=O), 1640 (m, C=C), 950, 820 (m, CH₂=)

7.2 2-(Dialkoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäurederivate

1.1.1 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (5)

Zu 64 ml (0,385 mol) Triethylphosphit wurden unter Argonatmosphäre 25,0 g (0,130 mol) 2-Brommethyl-acrylsäureethylester getropft. Das Gemisch wurde auf 120°C erwärmt und nach Einsetzen der Reaktion für weitere 2 Stunden bei konstanter Temperatur gerührt.

Die Reinigung des Produktes erfolgte durch eine Destillation im Hochvakuum.

Ausbeute: 24,9 g (77,1 %) einer farblosen Flüssigkeit

Siedepunkt: 89°C (0,08 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 1,20 - 1,25 (m, CH₂-CH₃, 9H); 2,87 (d, ²J_(PH) = 22,1 Hz, CH₂-P, 2H); 4,02 (m, CH₂-CH₃, 4H); 4,16 (qa, CH₂-CH₃, 2H); 5,78 (d, ⁴J_(PH) = 5,3 Hz, H₂C=, 1H); 6,27 (d, ⁴J_(PH) = 5,5 Hz, H₂C=, 1H)

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 13,89 (CH₂-CH₃, 1C); 16,06 (CH₂-CH₃, 2C); 28,28 (d, ¹J_(PC) = 140,4 Hz, CH₂-P, 1C); 60,88 (CH₂-CH₃, 1C); 61,78 (CH₂-CH₃, 2C); 128,11 (H₂C=C, 1C); 131,41 (H₂C=C, 1C); 165,82 (C=O, 1C)

³¹P-NMR (161,9 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 26,86

IR (KBr, Film)

ν [cm⁻¹] = 2990, 2970, 2965 (m, C-H), 1720 (s, C=O), 1630 (m, C=C), 1180 (s, P=O), 1060 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 250 [M⁺], 221 [M⁺ - C₂H₅], 205 [M⁺ - C₂H₅O], 177 [H₂C=C-CH₂P(O)(OEt)₂]⁺, 68 [H₂C=C(CH₂)CO]⁺

C ₁₀ H ₁₉ O ₅ P (250,22)	Ber.	C 48,00	H 7,65
	Gef.	C 47,92	H 7,75

7.2.2 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (7)

10 g (40,0 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester wurden mit 30 ml 4 molarer KOH-Lösung bei 40 °C für 30 min gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit konz. Salzsäure sauer gestellt und fünfmal mit je 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

Ausbeute: 8,5 g (95,6 %)

Schmelzpunkt: 42-47°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ [ppm] = 1,20 (t, CH₂-CH₃, 6H); 2,87 (d, ²J_(PH) = 21,9 Hz, CH₂-P, 2H); 3,97 (q, CH₂-CH₃, 4H); 5,77 (d, ⁴J_(PH) = 5,6 Hz, H₂C=, 1H); 6,17 (d, ⁴J_(PH) = 5,6 Hz, H₂C=, 1H); 9,43 (s, OH, 1H)

¹³C-NMR (100,6 MHz, DMSO-d₆)

δ [ppm] = 16,13 (CH₂-CH₃, 2C); 27,67 (d, ¹J_(PC) = 137,3 Hz, CH₂-P, 1C); 61,33 (CH₂-CH₃, 2C); 127,44 (H₂C=C, 1C); 132,43 (H₂C=C, 1C); 167,12 (C=O, 1C)

³¹P-NMR (161,9 MHz, DMSO-d₆)

δ [ppm] = 27,03

IR (KBr, Film)

ν [cm⁻¹] = 3400 - 3200 (m, OH), 2990, 2970 (w, C-H), 1700 (s, C=O), 1630 (m, C=C), 1170 (m, P=O), 1100 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 222 [M⁺], 193 [M⁺ - C₂H₅], 178 [M⁺ - CO₂], 177 [M⁺ - C₂H₅O], 45 [C₂H₅O⁺]

C ₈ H ₁₅ O ₅ P (222,17)	Ber.	C 43,25	H 6,81
	Gef.	C 43,19	H 6,79

7.2.3 2-(Diisopropoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester (5a)

Zu 31,0 ml (0,125 mol) Triisopropylphosphit wurden unter Argonatmosphäre 12,0 g (62,2 mmol) 2-Brommethyl-acrylsäureethylester getropft. Das Gemisch wurde auf 120°C erwärmt und nach Einsetzen der Reaktion für weitere zwei Stunden bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reinigung des Produktes erfolgte durch eine Destillation im Hochvakuum.

Ausbeute: 16,3 g (94,4 %) einer farblosen Flüssigkeit

Siedepunkt: 105°C (0,08 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 1,27 - 1,31 (m, CH₃, 15H); 2,90 (d, ²J_(PH) = 22,2 Hz, CH₂-P, 2H); 4,22 (qa, CH₂CH₃, 2H); 4,68 (m, CH(CH₃)₂, 1H); 5,85 (d, ⁴J_(PH) = 5,2 Hz, H₂C=, 1H); 6,33 (d, ⁴J_(PH) = 5,5 Hz, H₂C=, 1H);

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 14,08 (CH₂CH₃, 1C); 23,91 (CH(CH₃)₂, 4C); 29,48 (d, ¹J_{PC} = 141,5 Hz, CH₂-P, 1C); 60,99 (CH₂-CH₃, 1C); 70,42 (CH(CH₃)₂, 2C); 127,99 (H₂C=C, 1C); 131,88 (H₂C=C, 1C); 166,14 (C=O, 1C)

³¹P-NMR (161,9 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 24,99

IR (KBr, Film)

ν [cm⁻¹] = 2990, 2970 (m, C-H), 1720 (s, C=O), 1630 (m, C=C), 1180 (s, P=O), 1050 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 278 [M⁺], 236 [M⁺ - C₃H₆], 194 [M⁺ - 2C₃H₆], 113 [M⁺ - P(O)(OEt)₂], 68 [H₂C=C(CH₂)C=O⁺], 43 [C₃H₇⁺]

C ₈ H ₁₅ O ₅ P (278,28)	Ber.	C 51,79	H 8,33
	Gef.	C 51,88	H 8,35

7.2.4 2-(Diisopropoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure (8a)

11,13 g (40,0 mmol) 2-(Diisopropoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester wurden mit 40 ml 4 molarer KOH-Lösung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit konz. Salzsäure sauer gestellt und fünfmal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

Ausbeute: 9,3 g (92,9 %) eines farblosen Feststoffes

Schmelzpunkt: 56 - 63°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 1,30 (m, CH₃, 12H); 2,94 (d, ²J_(PH) = 22,3 Hz, CH₂-P, 2H); 4,72 (m, CH(CH₃)₂, 2H); 5,87 (d, ⁴J_(PH) = 5,5 Hz, H₂C=, 1H); 6,42 (d, ⁴J_(PH) = 5,6 Hz, H₂C=, 1H); 9,58 - 9,81 (ps, OH, 1H)

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 23,82 (CH₃, 4C); 29,30 (d, ¹J_(PC) = 142,0 Hz, CH₂-P, 1C); 70,99 (CH(CH₃)₂, 2C); 129,25 (H₂C=C, 1C); 131,48 (H₂C=C, 1C); 168,85 (C=O, 1C, 4)

³¹P-NMR (161,9 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 25,49

MS (70 eV)

m/z = 250 [M⁺], 207 [M⁺ - C₃H₇], 191 [M⁺ - C₃H₇O], 164 [M⁺ - 2C₃H₇O], 113 [M⁺ - P(O)(OEt)₂], 68 [H₂C=C(CH₂)C=O⁺], 43 [C₃H₇⁺]

C ₁₂ H ₂₃ O ₅ P (250,23)	Ber.	C 48,00	H 7,65
	Gef.	C 47,84	H 7,76

7.2.5 2-Phosphonomethyl-acrylsäureethylester (7)

5,0 g (20,0 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester wurde in 30 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 6,5 ml (50,0 mmol) Trimethylbromsilan versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 20 ml Aceton/Wasser (1:1) versetzt und für zwei Stunden gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Anschluß mittels Hochvakuum entfernt.

Ausbeute: 3,87 g (99,5 %) eines farblosen Feststoffes

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 1,33 (t, CH_3 , 3H); 2,97 (d, $^2J_{(\text{PH})} = 22,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 2H); 4,25 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 2H); 5,90 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H); 6,37 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H); 6,90 - 7,70 (m, OH, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 13,88 (CH_3 , 1C); 29,26 (d, $^1J_{(\text{PC})} = 138,35$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 1C); 61,82 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 1C); 130,26 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 1C); 130,54 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 1C); 166,98 (C=O , 1C)

$^{31}\text{P-NMR}$ (161,9 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 28,55

7.3 Phosphonsäurehaltige Aldehyde

7.3.1 (2,2'-Diethoxy-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester (10)

Eine Mischung von 15 ml (0,1 mol) Bromacetaldehyddiethylacetal und 41,6 g (0,2 mol) Triisopropylphosphit wurde für zwei Stunden unter einer Argonatmosphäre auf 120°C erhitzt. Anschließend wurde das Produkt in einer Vakuumdestillation isoliert.

Ausbeute: 24,3 g (86,2 %)

Siedepunkt: 90-92°C (0,15 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 1,17 (t, CH₂CH₃, 6H); 1,28 (d, CH(CH₃)₂, 12H); 2,12 (pq, ²J_{PH} = 18,82 Hz, CH₂-P, 2H); 3,57 (m, CH₂CH₃, 4H); 4,68 (m, CH(CH₃)₂, 2H); 4,85 (m, P-CH₂CH, 1H)

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 14,96 (CH₂CH₃, 2C); 23,86 (CH(CH₃)₂, 4C); 32,92 (d, ¹J_{PC} = 141,4 Hz, CH₂-P, 1C); 61,31 (CH₂-CH₃, 2C); 69,96 (d, ²J_{PC} = 6, Hz, CH(CH₃)₂, 2C); 98,47 (PCH₂CH, 1C)

³¹P-NMR (161,9 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 25,45

IR (KBr, Film)

ν [cm⁻¹] = 2980, 2930 (m, C-H, aliph.), 1190 (s, P=O), 1180 (s, C-O), 1055 (m, P-O), 1040 (m, C-O)

MS (70 eV)

m/z = 282 [M⁺], 253 [M⁺ - C₂H₅], 237 [M⁺ - C₂H₅O], 223 [M⁺ - C₃H₇O], 137 [P(O)(OC₂H₅)₂⁺], 59 [C₃H₇O⁺], 43 [C₃H₇⁺]

C ₁₂ H ₂₇ O ₅ P (282,31)	Ber.	C 51,05	H 9,64
	Gef.	C 51,01	H 9,67

7.3.2 (2-Oxo-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester (11)

Ein Gemisch aus 75,0 g (0,265 mol) (2,2'-Diethoxy-ethyl)-phosphonsäure-diisopropylester, 100 ml Wasser und 10 ml konz. Salzsäure wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethyläther ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde durch eine Destillation über eine Vigreux-Kolonne isoliert.

Ausbeute: 47,9 g (86,8 %)

Siedepunkt: 85-86°C (0,7 mbar)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 1,32 (d, $\underline{\text{CH}}_3$, 6H); 3,02 (d, $^2\text{J}_{\text{PH}} = 21,87$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{-P}$, 2H); 4,74 (m, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$, 2H); 9,63 (t, $\underline{\text{CHO}}$, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 23,61 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$, 4C); 44,12 (d, $^1\text{J}_{\text{PC}} = 128,2$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-P}$, 1C); 71,27 (d, $^2\text{J}_{\text{PC}} = 6,4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$, 2C); 193,0 (d, $^2\text{J}_{\text{PC}} = 5,93$ Hz, $\underline{\text{C}}=\text{O}$, 1C)

$^{31}\text{P-NMR}$ (161,9 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 17,82

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 2980, 2935 (m, C-H, aliph.), 2720 (w, C-H), 1730 (s, C=O), 1190 (s, P=O), 1060 (m, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 208 [M^+], 165 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 149 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$], 118 [$\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHO}^+$], 43 [C_3H_7]

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_4\text{P}$ (208,19)	Ber.	C 46,15	H 8,23
	Gef.	C 46,17	H 8,22

7.4 Bisphosphinsäuremethacrylderivate

7.4.1 *Bis(dichlorphosphino)methan*

In einem Zweiliterkolben wurden 54 g frisch getrockneter Aluminiumgries mit 10 ml Dibrommethan und 500 ml Dichlormethan für ca. 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene Suspension tropfte man innerhalb von drei Stunden zu einer Lösung von 274,5 g Phosphortrichlorid in 400 ml Dichlormethan. Dann wurde erneut für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt, anschließend 306,5 g Phosphorylchlorid und 149 g fein gemörsertes Kaliumchlorid zugegeben und nochmals für 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt.

Der nach dem Abdestillieren des Dichlormethans verbleibende Rückstand wurde mit 1 l Petroläther extrahiert. Vom ausgeschiedenen körnigen Niederschlag wurde abdekantiert, der Niederschlag verworfen und der Petroläther abdestilliert. Das Rohprodukt wurde im Anschluß durch eine fraktionierte Destillation isoliert.

Ausbeute: 42,1 g (19,3 %) einer farblosen Flüssigkeit.

Sdp.: 37°C (0,7 mbar) Lit.: 48°C (1.3 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 2,55 (t, ²J_(PH) = 16,0 Hz, PCH₂P, 2H)

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 63,91 (t, ¹J_(PC) = 66,3 Hz, PCH₂P, 1C)

³¹P-NMR (161,9 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 175,95

7.4.2 *Bis(diethoxyphosphino)methan (18)*

Zu einer Lösung von 8,0 g (34,4 mmol) Bis(dichlorphosphino)methan und 11,1 g (0,14 mol) Pyridin in 200 ml Pentan wurde über einen Zeitraum von einer Stunde unter Eiskühlung und Argonatmosphäre 6,5 g (0,14 mol) Ethanol, gemischt mit 50 ml Pentan, getropft.

Nach vollständiger Zugabe wurde für weitere sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das ausgefallene Pyridiniumhydrochlorid über eine Umkehrfritte entfernt und das Produkt durch eine Destillation im Hochvakuum isoliert.

Ausbeute: 6,1 g (69,0 %) einer farblosen Flüssigkeit

Sdp.: 87°C (1.0 mbar) Lit.: 90°C (1.3 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 1,26 (t, CH₂CH₃, 12H); 2,09 (t, ²J_(PH) = 6,1 Hz, PCH₂P, 2H); 3,89 (m, CH₂CH₃, 8H)

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 17,25 (CH₂CH₃, 4C); 42,13 (t, ¹J_(PC) = 33,57 Hz, PCH₂P, 1C); 62,88 (CH₂CH₃, 4C)

³¹P-NMR (161,9 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 177,15

7.4.3 *Bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan (19)*

17,0 g (88,1 mmol) 2-Brommethylacrylsäureethylester wurde in einem 50 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler vorgelegt, und die Apparatur anschließend mit Argon gespült. Mit einem Ethanol/Trockeneisgemisch wurde der Kolben gekühlt und innerhalb von wenigen Minuten 10,0 g (39,0 mmol) Bis(diethoxyphosphino)methan zugetropft.

Nachdem etwa zwei Drittel der Verbindung zugegeben waren, setzte eine stark exotherme Reaktion ein. Nach vollständiger Zugabe der Phosphorverbindung wurde das Reaktionsgemisch für etwa 1 Stunde auf 120°C erhitzt.

Eine Isolierung des Produkts war säulenchromatographisch und destillativ nicht möglich, eine massenspektrometrische Untersuchung des Produktgemisches ergab ein M^+ -Signal bei 424, was der Masse des gewünschten Produktes entsprach. Zur Spaltung des Phosphinsäureesters wurde daher das Produktgemisch ohne weitere Reinigung umgesetzt.

7.4.4 *Bis[hydroxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan (20)*

10 g des Reaktionsgemisches der Michaelis-Arbuzov-Reaktion wurde in 20 ml Chloroform aufgenommen und mit 12,2 g (80 mmol) Trimethylbromsilan versetzt. Nach zwei Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde der entstandene Silylester sowie überschüssiges Trimethylbromsilan mit 30 ml Wasser/Aceton-Gemisch (1:1) hydrolysiert.

Anschließend wurden alle Lösungsmittel mittels Hochvakuum entfernt. Auch bei dieser Verbindung war eine Reinigung durch Destillation oder Säulenchromatographie nicht möglich. Um nicht umgesetzten 2-Brommethylacrylsäureethylester abzutrennen wurde das Produktgemisch in Wasser aufgenommen und gegen Chloroform ausgeschüttelt.

Die wässrige Phase wurde erneut mittels Hochvakuum weitestgehend von Wasser befreit.

Ausbeute: 8,4 g eines gelblichen Öls

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 1,28 (t, CH_2CH_3 , 6H); 2,49 (t, $^2J_{(\text{PH})} = 15,8$ Hz, PCH_2P , 2H); 3,06 (d, $^2J_{(\text{PH})} = 16,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 4H); 4,24 (q, CH_2CH_3 , 4H); 5,88 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 4,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 2H); 6,37 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 5,09$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 13,51 (CH_2CH_3 , 2C); 29,60 (t, $^1J_{(\text{PC})} = 81,2$ Hz, PCH_2P , 1C); 34,22 (t, $^1J_{(\text{PC})} = 95,6$ Hz, PCH_2C , 2C); 62,56 (CH_2CH_3 , 2C); 130,29 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 2C); 131,67 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 2C); 168,46 (C=O , 2C)

$^{31}\text{P-NMR}$ (161,9 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 41,0

7.5 Phosphonsäurehaltige Methacrylsäureamide

7.5.1 Kondensationen mit Alkylamiden

7.5.1.1 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure-N-heptylamid (22a)

Zu einer Lösung von 4,53 g (20,4 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure und 3,2 ml (20,4 mmol) Heptylamin in 50 ml Dichlormethan wurde bei 0°C 3,91 g (20,4 mmol) EDC zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst im Eisbad belassen und darauf zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die organische Phase je zweimal gegen 50 ml 1 m Salzsäure und ges. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde im Hochvakuum von Lösungsmitteln befreit.

Ausbeute: 5,5 g (84,4 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 0,87 (t, C₆H₁₂CH₃, 3H); 1,24 - 1,36 (m, CH₂-Alkyl, OCH₂CH₃, 14H); 1,55 (m, NCH₂CH₂, 2H); 2,88 (d, ²J_(PH) = 22,4 Hz, CH₂-P, 2H); 3,29 (qa, N-CH₂, 2H); 4,11 (m, OCH₂CH₃, 4H); 5,48 (d, ⁴J_(PH) = 5,1 Hz, H₂C=, 1H); 5,95 (d, ⁴J_(PH) = 5,6 Hz, H₂C=, 1H); 7,13 (s, NH, 1H)

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 13,91 (C₆H₁₂CH₃, 1C); 16,25 (OCH₂CH₃, 2C); 22,46 (CH₂CH₂CH₃, 1C); 26,85 (NCH₂CH₂, 1C); 28,84 (N(CH₂)₂CH₂, 1C); 29,27 (N(CH₂)₃CH₂, 1C); 30,19 (d, ¹J_(PC) = 137,3 HZ, CH₂-P, 1C); 31,63 (N(CH₂)₄CH₂, 1C); 39,91 (NCH₂, 1C); 62,38 (CH₂CH₃, 2C); 123,37 (H₂C=C, 1C); 135,55 (H₂C=C, 1C); 167,38 (C=O, 1C)

³¹P-NMR (161,9 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 27,55

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 3200 - 3550 (m, N-H), 2980, 2970, 2880 (m, C-H), 1660 (s, C=O, Amid I), 1620 (m, C=C), 1560 (s, C-N, Amid II), 1240 (s, P=O), 1060 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 319 [M^+], 304 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 290 [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 276 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 262 [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 248 [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 235 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_{13}$], 205 [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$], 182 [$\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$], 168 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$], 113 [$\text{NC}_7\text{H}_{15}^+$], 98 [$\text{C}_7\text{H}_{14}^+$], 57 [C_4H_9^+], 43 [C_3H_7^+]

$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{P}$ (319,37)	Ber.	C 56,41	H 9,47	N 4,39
	Gef.	C 56,43	H 9,53	N 4,38

7.5.1.2 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure-N-dodecylamid (22b)

Die Synthese erfolgte analog der Vorschrift 7.5.1.1. Es wurden 4,0 g (18,0 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure, 3,33 g (18,0 mmol) Laurylamin und 3,91 g (20,4 mmol) EDC eingesetzt.

Ausbeute: 5,9 g (84,7 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 0,86 (t, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, 3H); 1,24 (m, $\text{CH}_2\text{-Alkyl}$, 18H); 1,30 (t, OCH_2CH_3 , 6H); 1,53 (m, NCH_2CH_2 , 2H); 2,87 (d, $^2J_{(\text{PH})} = 21,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 2H); 3,26 (qa, NCH_2 , 2H); 4,09 (m, OCH_2CH_3 , 4H); 5,47 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 6,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1H); 5,93 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1H); 7,14 (s, NH, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 13,93 ($(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, 1C); 16,21 (OCH_2CH_3 , 2C); 22,52 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1C); 26,87 (NCH_2CH_2 , 1C); 29,17 - 30,79 ($\text{CH}_2\text{-Alkyl}$, $\text{CH}_2\text{-P}$, 8C); 31,76

($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 1C); 39,88 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$, 1C); 62,35 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$, 2C); 123,26 ($\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{C}$, 1C); 135,62 ($\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}$, 1C); 167,36 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$, 1C)

^{31}P -NMR (161,9 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 27,55

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 3300 - 3500 (m, N-H), 2980, 2970, 2880 (m, C-H), 1660 (s, C=O, Amid I), 1625 (m, C=C), 1550 (s, C-N, Amid II), 1220 (m, P=O), 1060 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 389 [M^+], 374 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 360 [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 346 [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 332 [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 318 [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 304 [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 290 [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{15}$], 276 [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$], 262 [$\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{19}$], 252 [$\text{M}^+ - \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$], 205 [$\text{M}^+ - \text{NH-Lauryl}$], 177 [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2^+$], 55 [C_4H_9^+]

$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{NO}_4\text{P}$ (389,52)	Ber.	C 61,67	H 10,35	N 3,60
	Gef.	C 61,45	H 10,52	N 3,64

7.5.1.3 1,3-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-propyldiamid (24a)

3,0 g (13,5 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure und 0,54 ml (6,48 mmol) 1,3-Diaminopropan wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst und für ca. 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 2,59 g (13,5 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für sechs Stunden bei 0°C und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Darauf wurde das Reaktionsgemisch je zweimal gegen 50 ml 1 m Salzsäure und ges. NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde im Hochvakuum von Lösungsmitteln befreit.

Ausbeute: 4,89 g (75,1 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO)

δ [ppm] = 1,30 (t, OCH_2CH_3 , 12H); 1,76 (m, NCH_2CH_2 , 2H); 2,93 (d, $^2J_{\text{PH}} = 22,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 4H); 3,35 (pqa, NCH_2 , 4H); 4,10 (m, OCH_2CH_3 , 8H); 5,53 (d, $^4J_{\text{PH}} = 6,1$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 2H); 5,98 (d, $^4J_{\text{PH}} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 2H); 7,59 (m, NH, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 16,22 (OCH_2CH_3 , 4C); 28,80 (NCH_2CH_2 , 1C); 29,73 (d, $^1J_{\text{PC}} = 138,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 2C); 36,41 (NCH_2 , 2C); 62,38 (OCH_2CH_3 , 4C); 123,12 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 2C); 135,32 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 2C); 167,75 (C=O , 2C)

$^{31}\text{P-NMR}$ (161,9 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 27,51

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 3250 - 3500 (m, N-H), 2980, 2970, 2880 (m, C-H), 1660 (s, C=O, Amid I), 1620 (m, C=C), 1560 (s, C-N, Amid II), 1230 (m, P=O), 1060 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 482 [M^+], 437 [$\text{M}^+ - \text{OEt}$], 345 [$\text{M}^+ - \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$], 262 [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 205 [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2)\text{C}=\text{O}^+$], 177 [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2)^+$], 68 [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)\text{C}=\text{O}^+$], 56 [$\text{C}_3\text{H}_5\text{N}^+$]

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}_2$ (482,44)	Ber.	C 47,30	H 7,52	N 5,81
	Gef.	C 47,25	H 7,56	N 5,73

7.5.1.4 1,8-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-3,6-dioxo-octyl
diamid (24b)

Die Synthese wurde analog der Vorschrift des 1,3-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-propyldiamid durchgeführt (7.5.1.3). Dabei wurden 3,0 g (13,5 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure, 0,95 ml (6,48 mmol) 3,6-Dioxo-1,8-diamino-octan und 2,59 g (13,5 mmol) EDC verwendet.

Ausbeute: 5,5 g (73,8 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 1,29 (t, OCH_2CH_3 , 12H); 2,91 (d, $^2J_{(\text{PH})} = 21,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 4H); 3,48 (m, NCH_2 , 4H); 3,57 - 3,62 (m, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$, 8H); 4,08 (m, OCH_2CH_3 , 8H); 5,53 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 2H); 5,90 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 2H); 7,32 (m, NH, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 16,20 (OCH_2CH_3 , 4C); 29,47 (d, $^1J_{(\text{PC})} = 138,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 2C); 39,56 (NCH_2 , 2C); 62,30 (OCH_2CH_3 , 4C); 69,62 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 2C); 70,09 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 2C); 122,82 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 2C); 135,55 ($\text{H}_2\text{C=C}$, 2C); 167,63 (C=O , 2C)

$^{31}\text{P-NMR}$ (161,9 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 27,48

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 3200 - 3550 (m, N-H), 2990, 2970, 2880 (m, C-H), 1710 (s, C=O, Amid I), 1650 (m, C=C), 1620 (s, C-N, Amid II), 1230 (m, P=O), 1060 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 556 [M^+], 511 [$\text{M}^+ - \text{OEt}$], 419 [$\text{M}^+ - \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$], 264 [$\text{H}_2\text{C=C}(\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}^+$], 205 [$\text{H}_2\text{C=C}(\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2)\text{C=O}^+$], 68 [$\text{H}_2\text{C=C}(\text{CH}_2)\text{C=O}^+$], 44 [$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}^+$]

$\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2$ (556,52)	Ber.	C 47,48	H 7,61	N 5,03
	Gef.	C 47,49	H 7,63	N 4,99

7.5.2 Kondensationen mit Aminosäureestern

7.5.2.1 [2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-essigsäure-ethylester (26a)

3,0 g (13,5 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure und 1,88 g (13,5 mmol) Glycinethylesterhydrochlorid wurden mit 1,88 ml (13,5 mmol) TEA in 50 ml Dichlormethan suspendiert und für ca. 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 2,59 g (13,5 mmol) EDC zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für sechs Stunden im Eisbad belassen und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch je zweimal mit 50 ml 1 m Salzsäure und ges. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde im Hochvakuum von Lösungsmitteln befreit.

Ausbeute: 3,54 g (85,5 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 1,26 - 1,36 (m, CH₂CH₃, 9H); 2,92 (d, ²J_(PH) = 21,4 Hz, CH₂-P, 2H); 4,06 (d, NCH₂, 2H); 4,11 (m, OCH₂CH₃, 4H); 4,21 (qa, OCH₂CH₃, 2H); 5,58 (d, ⁴J_(PH) = 6,1 Hz, H₂C=, 1H); 6,01 (d, ⁴J_(PH) = 5,6 Hz, H₂C=, 1H); 7,54 (s, NH, 1H)

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 14,02 (CH₂CH₃, 1C); 16,25 (CH₂CH₃, 2C); 29,80 (d, ¹J_(PC) = 138,3 Hz, CH₂-P, 1C); 41,65 (NCH₂, 1C); 61,23 (CH₂CH₃, 1C); 62,41 (CH₂CH₃, 2C); 124,11 (H₂C=C, 1C); 134,82 (H₂C=C, 1C); 167,58 (C=O_{Glycin}, 1C); 169,63 (C=O, 1C)

³¹P-NMR (161,9 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 27,31

IR (KBr, Film)

v [cm⁻¹] = 3200 - 3550 (s, N-H), 2990, 2970 (s, C-H), 1720 (s, C=O, Amid I), 1660 (m, C=C), 1620 (s, C-N, Amid II), 1220 (m, P=O), 1150 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 307 [M⁺], 262 [M⁺ - OCH₂CH₃], 234 [M⁺ - C(O)OCH₂CH₃], 205 [M⁺ - NH-CH₂-C(O)OCH₂CH₃], 170 [M⁺ - P(O)(OCH₂CH₃)₂], 68 [H₂C=C(CH₂)C=O], 57 [C(O)NHCH₂], 45 [OCH₂CH₃]

C ₁₂ H ₂₂ NO ₆ P (307,28)	Ber.	C 46,90	H 7,22	N 4,56
	Gef.	C 47,04	H 7,34	N 4,62

7.5.2.2 2-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-propionsäure-*t*-butylester (26b)

Die Synthese erfolgte analog der Vorschrift 7.5.2.1. Es wurden 3,0 g (13,5 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure, 2,45 g (13,5 mmol) Alanin-*t*-butylesterhydrochlorid, 1,88 ml (13,5 mmol) TEA und 2,59 g (13,5 mmol) EDC eingesetzt.

Ausbeute: 4,12 g (87,3 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 1,29 - 1,35 (m, CH₂CH₃, 6H); 1,42 (d, NCHCH₃, 3H); 1,47 (s, C(CH₃)₃, 9H); 2,89 - 2,96 (m, CH₂-P, 2H); 4,06 - 4,16 (m, OCH₂CH₃, 4H); 4,47 (m, NCH, 1H); 5,64 (d, ⁴J_(PH) = 5,6 Hz, H₂C=, 1H); 5,95 (d, ⁴J_(PH) = 5,6 Hz, H₂C=, 1H); 7,24 (d, NH, 1H, **d**)

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 16,26 (CH₂CH₃, 2C); 18,20 (NCHCH₃, 1C); 27,90 (C(CH₃)₃, 3C); 29,68 (d, ¹J_(PC) = 138,4 Hz, CH₂-P, 1C); 49,03 (NCH, 1C); 62,32 (OCH₂CH₃, 2C); 81,71 (C(CH₃)₃, 1C); 123,25 (H₂C=C, 1C); 135,49 (H₂C=C, 1C); 166,78 (C=O, 1C); 171,98 (C=O_{Alanin}, 1C)

³¹P-NMR (161,9 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 27,22

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 3200 - 3550 (s, N-H), 2990, 2970 (s, C-H), 1740 (s, C=O, Amid I), 1660 (m, C=C), 1630 (s, C-N, Amid II), 1220 (m, P=O), 1150 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV) m/z = 349 [M^+], 276 [$\text{M}^+ - \text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 248 [$\text{M}^+ - \text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 205 [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2^+$], 82 [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}^+$], 68 [$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)\text{C}=\text{O}^+$], 57 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$]

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{P}$ (349,37)	Ber.	C 51,57	H 8,08	N 4,01
	Gef.	C 51,49	H 7,99	N 4,05

7.5.2.3 11-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-undecansäure-methylester (26c)

Die Synthese erfolgte analog der Vorschrift 7.5.2.1. Hierbei wurden 3,0 g (13,5 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure, 3,40 g (13,5 mmol) 11-Aminoundecansäuremethylesterhydrochlorid, 1,88 ml (13,5 mmol) TEA und 2,59 g (13,5 mmol) EDC eingesetzt.

Ausbeute: 4,85 g (85,8 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 1,20 - 1,36 (m, CH_2CH_3 , CH_2 -Alkyl, 18H); 1,50 - 1,65 (m, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; 4H); 2,28 (t, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 2H); 2,87 (d, $^2J_{(\text{PH})} = 21,9$ Hz, CH_2 -P, 2H); 3,27 (pqa, NCH_2 , 2H); 3,65 (s, OCH_3 , 3H); 4,10 (m, OCH_2CH_3 , 4H); 5,47 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 5,1$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, 1H); 5,93 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 6,1$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, 1H); 7,12 (s, NH, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 16,22 (CH_2CH_3 , 2C); 24,81 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 1C); 26,84 (NCH_2CH_2 , 1C); 28,95 - 29,25 (CH_2 -Alkyl, 6C); 30,13 (d, $^1J_{(\text{PC})} = 138,4$ Hz, CH_2 -P, 1C); 33,97 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 1C); 39,87 (NCH_2 , 1C); 51,24 (OCH_3 , 1C); 123,35 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1C); 135,62 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1C); 167,43 ($\text{C}=\text{O}$, 1C); 174,13 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Lauryl}}$, 1C)

^{31}P -NMR (161,9 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 27,55

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 3200 - 3550 (m, N-H), 2990, 2940, 2860 (s, C-H), 1690 (s, C=O, Amid I), 1660 (m, C=C), 1620 (s, C-N, Amid II), 1210 (m, P=O), 1060 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 419 [M^+], 404 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 388 [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3$], 374 [$\text{M}^+ - \text{OEt}$], 360 [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$], 346 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$], 332 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$], 318 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$], 304 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$], 290 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{CH}_3$], 276 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{CH}_3$], 234 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_9\text{CO}_2\text{CH}_3$], 69 [$\text{C}_5\text{H}_{11}^+$], 55 [C_4H_9^+], 41 [C_3H_7^+]

$\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NO}_6\text{P}$ (419,50)	Ber.	C 57,26	H 9,13	N 3,34
	Gef.	C 57,31	H 9,16	N 3,32

7.5.2.4 11-[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-undecansäure (28)

2,5 g (11,25 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure und 1,57 ml (11,25 mmol) TEA wurden in 40 ml THF gelöst. Bei einer Temperatur von 0°C wurden innerhalb von 30 min. 1,07 ml (11,25 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach weiteren zwei Stunden wurden 2,26 g (11,25 mmol) 11-Aminoundecansäure zugegeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid abfiltriert und wurde das Reaktionsgemisch je zweimal gegen 50 ml 1 m Salzsäure und ges. NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde im Hochvakuum von Lösungsmitteln befreit.

Ausbeute: 3,75 g (82,1 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 1,29 - 1,34 (m, OCH_2CH_3 , CH_2 -Alkyl, 20H); 1,52 - 1,65 (m, NCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; 4H); 2,32 (t, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 2H); 2,92 (d, $^2J_{(\text{PH})} = 21,9$ Hz, CH_2 -P, 2H); 3,29 (pqa, NCH_2 , 2H); 4,12 (m, CH_2CH_3 , 4H); 5,50 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1H); 5,93 (d, $^4J_{(\text{PH})} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1H); 6,87 (s, OH, 1H); 7,15 (s, NH, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 16,22 (CH_2CH_3 , 2C); 24,68 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 1C); 26,78 (NCH_2CH_2 , 1C); 29,05 - 29,25 (CH_2 -Alkyl, 6C); 30,02 (d, $^1J_{(\text{PC})} = 138,4$ Hz, CH_2 -P, 1C); 33,97 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 1C); 39,96 (NCH_2 , 1C); 62,67 (CH_2CH_3 , 2C); 123,53 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1C); 135,36 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1C); 167,72 ($\text{C}=\text{O}$, 1C); 177,46 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Lauryl}}$, 1C)

$^{31}\text{P-NMR}$ (161,9 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 27,81

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 3200 - 3550 (s, N-H), 3000 - 3150 (s, OH), 2990, 2940, 2860 (s, C-H), 1730 (s, C=O, Amid I), 1650 (m, C=C), 1620 (s, C-N, Amid II), 1200 (m, P=O), 1070 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

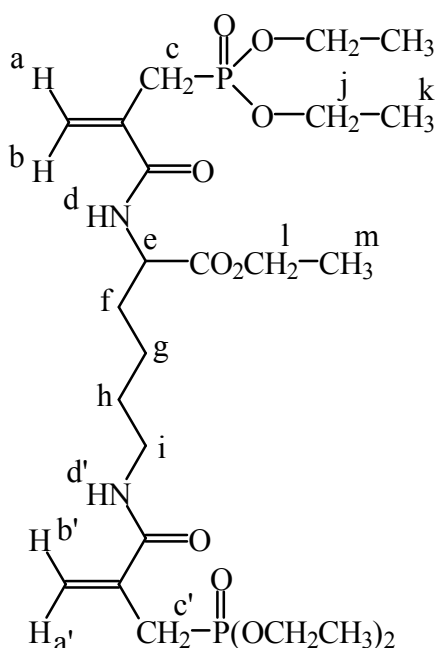
m/z = 405 [M^+], 361 [$\text{M}^+ - \text{OC}_2\text{H}_5$], 346 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$], 332 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$], 318 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$], 304 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}$], 290 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{H}$], 276 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$], 262 [$\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$], 205 $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OEt})_2^+$, 69 [$\text{H}_2\text{C}=\text{CC}(\text{O})\text{NH}^+$], 55 [C_4H_7^+], 41 [C_3H_7^+]

$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{P}$ (405,48)	Ber.	C 56,28	H 8,95	N 3,45
	Gef.	C 56,15	H 8,87	N 3,46

7.5.2.5 2,6-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-hexansäure-ethylester (30)

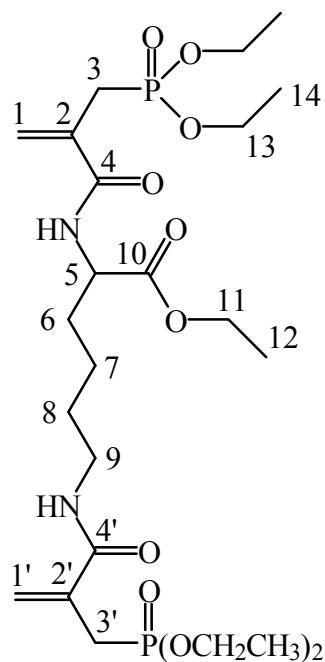
Die Synthese wurde analog der Vorschrift des [2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acryloylamino]-essigsäure-ethylester (7.5.2.1) durchgeführt. Es wurden 5,0 g (22,5 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure, 3,0 g (12,1 mmol) Lysinethylesterdihydrochlorid, 3,6 ml (25,6 mmol) TEA und 5,3 g (25,68 mmol) EDC verwendet.

Ausbeute: 5,4 g (76,1 %)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 1,22 - 1,31 (m, CH_2CH_3 , 15H, **k**, **m**); 1,42 (m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$, 2H, **g**); 1,51 - 1,91 (m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 4H, **f**, **h**); 2,86 (d, $^2J_{\text{PH}} = 21,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 2H, **c'**); 2,89 (d, $^2J_{\text{PH}} = 21,9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 2H, **c**); 3,25 (m, NCH_2 , 2H, **i**); 4,07 (m, CH_3CH_2 , 8H, **j**); 4,15 (qa, CH_2CH_3 , 2H, **l**); 5,46 (d, $^4J_{\text{PH}} = 5,1$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H, **a**); 5,54 (d, $^4J_{\text{PH}} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H, **a'**); 5,92 (d, $^4J_{\text{PH}} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H, **b'**); 5,98 (d, $^4J_{\text{PH}} = 5,1$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H, **b**); 7,31 (m, NH, 1H, **d'**); 7,46 (d, NH, 1H, **d**)



^{13}C -NMR (100,6 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 13,97 (CH_2CH_3 , 1C, **12**); 16,15 (CH_2CH_3 , 4C, **14**); 22,51 ($\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$, 1C, **7**); 28,56 (NCH_2CH_2 , 1C, **8**); 29,61 (d, $^1J_{\text{PC}} = 138,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 1C, **3'**); 29,85 (d, $^1J_{\text{PC}} = 138,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$, 1C, **3**); 31,38 (NCHCH_2 , 1C, **6**); 39,17 (NCH_2 , 1C, **9**); 52,52 (NCH , 1C, **5**); 61,04 (OCH_2CH_3 , 1C, **11**); 62,32 (POCH_2 , 4C, **13**); 123,22 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1C, **1'**); 123,79 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1C, **1**); 135,02 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1C, **2'**); 135,42 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}$, 1C, **2**); 167,17 ($\text{C}=\text{O}$, 1C, **4'**); 167,39 ($\text{C}=\text{O}$, 1C, **4**); 172,02 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Lysin}}$, 1C, **10**)

^{31}P -NMR (161,9 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 27,19 ($\text{P}(\text{O})\text{OEt}_2$, 1P); 27,45 ($\text{P}(\text{O})\text{OEt}_2$, 1P)

IR (KBr, Film)

ν [cm^{-1}] = 3200 - 3550 (m, N-H), 2990, 2950, 2860 (s, C-H), 1710 (s, C=O, Amid I), 1660 (m, C=C), 1620 (s, C-N, Amid II), 1220 (m, P=O), 1060 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

MS (70 eV)

m/z = 582 [M⁺], 537 [M⁺ - OEt], 445 [M⁺ - P(O)(OEt)₂], 276 [H₂C=C-(CH₂P(O)(OEt)₂)C(O)NH(CH₂)₄⁺], 205 [H₂C=C(C=O)CH₂P(O)(OEt)₂⁺], 177 [H₂C=CCH₂P(O)(OEt)₂⁺], 68 [H₂C=C(CH₂)C=O⁺], 56 [C₄H₈⁺], 44 [CO₂⁺]

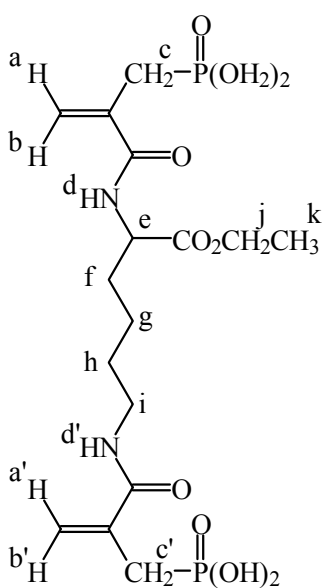
C ₂₄ H ₄₄ N ₂ O ₁₀ P ₂ (582,57)	Ber.	C 49,48	H 7,61	N 4,81
	Gef.	C 49,39	H 7,65	N 4,75

7.5.2.6 2,6-Bis-[2-(dihydroxy-phosphonylmethyl)-acryloylamino]-hexansäure (31a)

5,4 g (9,36 mmol) 2,6-Bis-[2-(diethoxy-phosphonylmethyl)-acryloylamino]-hexansäure-ethylester wurden mit einem zehnfachen molaren Überschuß an Ameisensäure (100 mmol) und vier Tropfen konzentrierter Schwefelsäure am Rückfluß erhitzt. Der gebildete Ameisensäureethylester wurde dabei im Verlauf von zwei Stunden abdestilliert.

Die freie Phosphonsäureverbindung wurde durch Ausfällen in Petroläther isoliert und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,6 g (87,7 %)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)

δ [ppm] = 1,22 (t, CH_2CH_3 , 3H, **k**); 1,42 (m, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$, 2H, **g**); 1,49 (m, NCHCH_2 , 2H, **f**); 1,73 (m, NCH_2CH_2 , 2H, **h**); 2,60 – 2,80 (m, $\text{CH}_2\text{-P}$, 4H, **c**, **c'**); 3,15 (m., NCH_2 , 2H, **i**); 4,07 (qa, CH_2CH_3 , 2H, **j**); 4,21 (m, NCH , 1H, **e**); 5,40 – 5,95 (m, OH); 5,46 (d, $^4J_{\text{(PH)}} = 5,1$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H, **a'**); 5,54 (d, $^4J_{\text{(PH)}} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H, **a**); 5,92 (d, $^4J_{\text{(PH)}} = 5,6$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H, **b**); 5,98 (d, $^4J_{\text{(PH)}} = 5,1$ Hz, $\text{H}_2\text{C=}$, 1H, **b**); 8,19 (m, NH, 1H, **d**); 8,46 (d, NH, 1H, **d'**)

$^{31}\text{P-NMR}$ (161,9 MHz, DMSO- d_6)

δ [ppm] = 28,55

IR (KBr)

ν [cm^{-1}] = 3200 - 3550 (m, N-H), 3190 – 2900 cm^{-1} (s, OH), 2990, 2950, 2860 (s, C-H), 2680 – 2570 cm^{-1} (m, P-OH), 1710 (s, C=O, Amid I), 1660 (m, C=C), 1620 (s, C-N, Amid II), 1220 (m, P=O), 1060 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

7.6 Polymerisation phosphonsäurehaltiger Methacrylsäureverbindungen

7.6.1 Homopolymerisationsversuche

Die folgende Vorschrift beschreibt exemplarisch die Durchführung der Homopolymerisationsversuche mit verschiedenen Monomeren und Initiatoren.

7.6.1.1 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester

600 mg (2,36 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester wurde in 1 ml THF gelöst und nach dem Entgasen der Lösung mit 19,3 mg (0,12 mmol, 5 mol%) AIBN versetzt. Anschließend wurde die Lösung für 36 Stunden auf 60°C erhitzt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit konnte eine Umsetzung detektiert werden und das eingesetzte Monomer nahezu quantitativ isoliert werden.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die verwendeten Monomere und Initiatoren, eine erfolgreiche Polymerisation konnte bei den dargestellten Umsetzungen nicht festgestellt werden.

Monomer	AIBN	Benzoylperoxid	t-Butylperoxid
2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester	5 mol% / THF 5 mol% bulk	4 mol% / THF	5 mol% / THF
2-(Diisopropoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester	5 mol% / THF		
2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure-N-heptylamid	5 mol% / THF	6 mol% / THF	
1,3-N-Bis-[2-(diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäure]-propyldiamid	4 mol% / THF	4 mol% bulk	
Bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonylallyl)-phosphinoyl]methan	5 mol% / THF 5 mol% bulk		

7.6.2 Copolymerisationen

7.6.2.1 Poly[2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester-co-Acrylsäure]

0,59 g (2,36 mmol) 2-(Diethoxy-phosphorylmethyl)-acrylsäureethylester und 0,17 g (2,36 mmol) Acrylsäure wurden in 0,8 ml THF gelöst und nach dem Entgasen mit 23,2 mg (0,14 mmol) AIBN gemischt und für 36 Stunden auf 60°C erhitzt. Hiernach wurde die Reaktionslösung in Petroläther getropft und das entstandene Polymer ausgefällt.

Ausbeute: 0,22 g (28,9 %)

Zersp.: 210 – 220°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ [ppm] = 3,8 – 4,1 (O-CH₂), 3,1 – 3,4 (CH₂-P, CH₂-CH), 1,8 – 2,4 (CH₂-Chain), 1,1 – 1,3 (CH₂-CH₃)

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) M_n = 1900, M_w = 2800, D = 1,5

7.6.2.2 Poly[bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan-co-Acrylsäure]

0,4 g (0,94 mmol) Bis[ethoxy-(2-ethoxycarbonyl-allyl)-phosphinoyl]methan und 0,17 g (2,35 mmol) Acrylsäure wurden in 1,5 ml THF gelöst und nach dem Ausgasen mit 23,2 mg (0,16 mmol, 5 mol%) AIBN versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 36 h auf 60°C erhitzt. Im Verlauf der Reaktion bildete sich ein unlösliches Gel; die Reaktionslösung wurde in Petroläther gegeben und das Polymer im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,31 g (54,3 %)

IR (KBr)

ν [cm⁻¹] = 3200 – 2900 cm⁻¹ (s, OH), 2990, 2950, 2860 (s, C-H), 1710 (s, C=O, Amid I), 1620 (s, C-N, Amid II), 1220 (m, P=O), 1060 (s, C-O), 1030 (s, P-O)

7.7 Enzymatische Umsetzungen von 2-Hydroxymethyl-acrylsäureestern

1.1.1 Enzymatische Veresterungen des 2-Hydroxymethyl-acrylethylesters mit verschiedenen Fettsäuren unter Katalyse einer Lipase von *Candida Antarctica*

Für die Veresterung wurde jeweils 1,0 g (7,69 mmol) 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester mit 1,0 g *Candida antarctica* und der äquimolaren Menge einer Fettsäure in 20 ml abs. THF suspendiert und bei 60°C für vier Tage gerührt.

Der Reaktionsverlauf wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgt. Als Säurekomponenten wurden Dodecansäure, Undecensäure und Phenylundecansäure verwendet.

Anhand der Messungen wurden folgende Umsätze bestimmt:

t [Tage]	Umsatz [%]		
	Undecensäure	Dodecansäure	Phenylundecansäure
1	88,2	33,3	23,1
2	92,8	53,6	32,9
3	95,3	57,4	33,1
4	95,5	57,3	33,2

7.7.2 Synthese von 2-Dodecanoyloxymethyl-acrylsäureethylester (32)

Eine Lösung von 2,9 g (22.2 mmol) 2-Hydroxymethyl-acrylsäureethylester und 3,5 ml Triethylamin in 100 ml THF wurde unter Eiskühlung mit 5,5 g Dodecanoylchlorid versetzt. Nach 24 Stunden Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit 1 molarer Salzsäure und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und das Produkt mit Diethyläther extrahiert.

Ausbeute: 4,74 g (68,3 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ [ppm] = 0,86 (t, CH₂CH₃, 3H); 1,32-1,23 (m, -CH₂-, 20H); 1,62 (t, CH₃CH₂O, 3H);
2,34 (t, CH₃CH₂C, 2H); 4,22 (qa, OCH₂CH₃, 2H); 4,79 (s, =C-CH₂O, 2H);
5,80 (s, H₂C=, 1H); 6,34 (s, H₂C=, 1H)

IR(KBr)

ν [cm⁻¹] = 2910, 2840 (s, C-H), 1760 (s, C=O), 1680 (m, C=C)

7.7.2.1 *Poly(2-docenoyloxymethylacrylsäureethylester)*

0,2 g 2-Docenoyloxymethylacrylsäureethylester wurde in 2 ml THF gelöst und nach dem Entgasen mit 0,01 g AIBN versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend für 24 Stunden auf 60°C erhitzt. Anschließend wurde das gebildete Polymer aus Methanol gefällt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,09 g (45 %)

IR(KBr)

ν [cm^{-1}] = 2930, 2910, 2850 (s, C-H), 1760 (s, C=O)

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) $M_n = 1600$, $M_w = 8500$, $D = 1,88$

7.7.2.2 *Poly(2-docenoyloxymethylacrylsäureethylester-co-Methacrylsäuremethylester)*

Eine Lösung von 2,0 g (6,4 mmol) 2-Docenoyloxymethylacrylsäureethylester und einem dreifachen molaren Überschuß Methacrylsäuremethylester 1,92 g (19,2 mmol) in 20 ml THF wurde nach dem Entgasen mit 168 mg (1mmol) AIBN versetzt und für 24 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wurde das gebildete Polymer aus Methanol gefällt und im Vakuum getrocknet.

1

Ausbeute: 3,1 g (79,1 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ [ppm] = 0,91 (CH_3); 1,04 – 2,03 ($-\text{CH}_2-$); 2,31 (CH_3CH_2); 3,54 – 3,61 (OCH_3 , MMA);
3,98 – 4,09 (OCH_2)

Verhältnis: Dodecanoylester/MMA = 1 : 4,67 (berechnet nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum)

GPC: in DMF (Standard Polystyrol) $M_n = 25000$, $M_w = 13000$, $D = 1,92$

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

abs.	absolut
AIBN	Aza-isobutyronitril
ca.	circa
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	N ['] -(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid- hydrochlorid
ges.	gesättigt
h	Stunde
konz.	Konzentriert
min	Minute
qa	Quartett
t	Triplett
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran

VERZEICHNIS DER BENUTZTEN GERÄTE UND HILFSMITTEL

¹H-NMR-Spektroskopie: Bruker AC 250 (250 MHz) und Bruker ARX 400 (400 MHz),
Standard: TMS, $\delta = 0,00$ ppm

¹³C-NMR-Spektroskopie: Bruker AC 250 (62,9 MHz) und Bruker ARX 400 (100,1 MHz)

IR-Spektroskopie: Perkin Elmer Spektrometer 1420

Massenspektrometrie: Varian MAT 311 A, Elektronenstoßionisation, 70 eV

Elementaranalyse: Perkin Elmer 204 B Elementar Analyser

DC: Merck DC-Alufolien Kieselgel 60-F₂₅₄, Schichtdicke 0,25 mm

GPC: Detektor Differentialrefraktometer, Fluß 1 ml / min, Injektions-
menge 100 μ l 0,5%-iger Lösung, Säulen DMF: Waters Shodex,
Säulentemperatur 40 °C

Die verwendeten Lösemittel und Reagenzien wurden nach Literaturmethoden getrocknet oder gereinigt.¹⁹⁹ Kommerziell erhältliche Ausgangsstoffe wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Auswertung der Spektren erfolgte durch Inkrementberechnung oder einem Vergleich mit Literaturdaten.

LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ R. L. Bowen, *US Patent* 3 066 112 (1962)
- ² R. L. Bowen, *US Patent* 3 179 783 (1965)
- ³ J. Eberlein, *Zahnärztl. Welt*, **93**, 972 (1984)
- ⁴ R. Janda, H. Newesely, Zemente, Composites, Adhäsive und Kleber, in: *Fortschr. Zahnärztl. Proth. Werkstoffkd.* **3**, 393, Hanser Verlag, München 1987
- ⁵ H. W. R. Schaefer, *Quintessenz*, **32**, 1 (1982)
- ⁶ C. A. Guymon, C. N. Bowman, *Macromolecules*, **30**, 1594 (1997)
- ⁷ C. A. Guymon, C. N. Bowman, *Macromolecules*, **30**, 5271 (1997)
- ⁸ D. Hölter, H. Frey, R. Mülhaupt, J. E. Klee, *Adv. Mater.*, **10**(11), 864 (1998)
- ⁹ D. J. Broer, J. Lub, G. N. Mol, *Nature*, **378**, 467 (1995)
- ¹⁰ A. Stohr, P. Strohhriegl, *J. Macromol. Sci.*, **A34**, 1125 (1997)
- ¹¹ J. E. Klee, F. Neidhart, H.-J. Flammersheim, R. Mülhaupt, *Macromol. Chem. Phys.*, **200**, 517 (1998)
- ¹² N. Moszner, T. Völkel, V. Rheinberger, *Macromol. Chem. Phys.*, **197**, 621 (1996)
- ¹³ G. Wang, B. M. Culbertson, D. Xie, R. R. Seghi, *Pure Appl. Chem.*, **A36**(2), 237 (1999)
- ¹⁴ S. Okada, T. Teranaka, S. Ogihara, T. Iwamoto, N. Yoshimo, *J. Dent. Res.*, **73**, 126 (1994)
- ¹⁵ N. Yoshino, T. Teranaka, *Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **8**, 623 (1997)
- ¹⁶ M. Atsuta, A. K. Abell, D. T. Turner, N. Nakabayashi, M. Takeyama, *J. Biomed. Mater. Res.*, **16**, 619 (1982)
- ¹⁷ G. Bergenholtz, C. F. Cox, W. J. Loesche, S. A. Syed, *J. Oral. Pathol.*, **11**, 439 (1982)
- ¹⁸ J. W. Reinhardt, D. C. N. Chan, D. B. Boyer, *Dent. Mater.*, **3**, 43 (1987)
- ¹⁹ W. W. Barkmeier, L. R. Cooley, *J. Esthet. Dent.*, **1**, 67 (1989)
- ²⁰ G. C. Eliades, A. A. Caputo, G. J. Vougiouklakis, *Dent. Mater.*, **1**, 170 (1985)
- ²¹ E. Amussen, E. C. Munksgaard, *Int. Dent. J.*, **35**, 160 (1985)
- ²² B. Haller, B. Klaiber, T. Betz, S. Dobersch, *Dent. Mater.*, **7**, 206 (1990)
- ²³ P. Hörstedt-Bindslev, J. Knudsen, V. Baelum, *Am. J. Dent.*, **1**, 195 (1988)
- ²⁴ A. J. P. Van Strijp, B. Klint, J. M. Ten Cate, *J. Dent. Res.*, **71**, 1498 (1992)
- ²⁵ R. L. Bowen, *Int. Dent. J.*, **35**, 155 (1985)
- ²⁶ R. L. Bowen, M. S. Tung, R. L. Blosser, *Int. Dent. J.*, **37**, 158 (1987)

- ²⁷ G. H. Johnson, L. V. Powell, G. E. Gordon, *J. Am. Dent. Assoc.*, **122**(7), 34 (1991)
- ²⁸ B. van Meerbeek, S. Inokoshi, M. Braem, P. Lambrechts, G. Vanherle, *J. Dent. Res.*, **72**, 1423 (1993)
- ²⁹ T. Edler, E. Krikorian, V. P. Thompson, *J. Dent. Res.*, **70**, 458 (1991)
- ³⁰ G. Eliades, G. Palaghias, G. Vougiouklakis, *Dent. Mater.*, **6**, 208 (1990)
- ³¹ N. D. Ruse, D. C. Smith, *J. Dent. Res.*, **70**, 1002 (1991)
- ³² J. D. Eick, S. J. Robinson, R. P. Chapell, C. M. Cobb, P. Spencer, *Quintess. Int.*, **24**, 571 (1993)
- ³³ J. D. Eick, S. J. Robinson, T. J. Byerley, C. C. Chappelow, *Quintess. Int.*, **24**, 632(1993)
- ³⁴ A. J. Gwinnett, J. A. Kanca, *Am. J. Dent.*, **5**, 73 (1992)
- ³⁵ D. H. Pashley, *J. Prosthet. Dent.*, **66**, 777 (1991)
- ³⁶ P. Spencer, T. J. Byerley, J. D. Eick, J. D. Witt, *Dent. Mater.*, **8**, 10 (1992)
- ³⁷ T. Jacobsen, W. J. Finger, *J. Dent.*, **21**, 150 (1993)
- ³⁸ J. Perdigao, P. Lambrechts, B. van Meerbeek, M. Braem, E. Yildiz, T. Yücel, G. Vanherle, *Am. J. Dent.*, **9**, 167 (1996)
- ³⁹ N. Nakabayashi, M. Ashizawa, M. Nakamura, *Quintess. Int.*, **23**, 135 (1992)
- ⁴⁰ B. van Meerbeek, M. Braem, P. Lambrechts, G. Vanherle, *J. Dent. Res.*, **72**, 495 (1993)
- ⁴¹ C. C. Youngson, N. J. A. Grey, *Dent. Mater.*, **8**, 252 (1992)
- ⁴² N. Nakabayashi, *Oper. Dent., Suppl. 5*, 125 (1992)
- ⁴³ N. Nakabayashi, *Int. Dent. J.*, **35**, 145 (1985)
- ⁴⁴ G. W. Marshall, *Quintess. Int.*, **24**, 606 (1993)
- ⁴⁵ D. H. Pashley, B. Ciucchi, H. Sano, J. A. Horner., *Quintess. Int.*, **24**, 618 (1993)
- ⁴⁶ N. Nakabayashi, A. Watanabe, N. J. Gendusa, *Dent. Mater.*, **8**, 259 (1992)
- ⁴⁷ N. Nakabayashi, K. Takarada, *Dent. Mater.*, **8**, 125 (1992)
- ⁴⁸ J. Perdigao, P. Lambrechts, B. van Meerbeek, M. Braem, E. Yildiz, T. Yücel, G. Vanherle, *Am. J. Dent.*, **9**, 167 (1996)
- ⁴⁹ B. Haller, *Dtsch. Zahnärztl. Z.*, **49**, 750 (1994)
- ⁵⁰ J. Ellis, A.D. Wilson, *J. Materials Sci. Lett.*, **9**, 1058 (1190)
- ⁵¹ R. G. Hill, A. D. Wilson, *Glass Technol.*, **29**, 1510 (1988)
- ⁵² N. Yoshino, Y. Yamamoto, K. Hamano, T. Kawase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 472 (1993)

- ⁵³ N. Yoshino, A. Sasaki, T. Seto, *J. Fluorine Chem.*, **71**, 21 (1995)
- ⁵⁴ J. Boutagy, *Chem. Rev.* **74**, 87 (1974)
- ⁵⁵ R. Wadsworth, *Org. React.*, **25**, 73-253 (1977)
- ⁵⁶ J. Boutagy, *Chem. Rev.*, **74**, 87 (1974)
- ⁵⁷ A. Michaelis und R. Kaehne, *Ber.* **31**, 1048 (1898)
- ⁵⁸ A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **38**, 687 (1906)
- ⁵⁹ A. L. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.*, **81**, 415 (1981)
- ⁶⁰ A. S. Abramov, *Chem. Abstr.*, **52**, 240b (1958)
- ⁶¹ A. S. Abramov, *Chem. Abstr.*, **48**, 9906g (1954)
- ⁶² V. Mark, *Mech. Mol. Migr.*, **2**, 319 (1969)
- ⁶³ A. I. Razumov, *Chem. Abstr.*, **52**, 6164 (1958)
- ⁶⁴ S. W. Wadsworth, S. Larsen, H. L. Horten, *J. Org. Chem.*, **38**, 256 (1973)
- ⁶⁵ C. L. Bodkin, P. Simpson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2049 (1972)
- ⁶⁶ B. A. Arbuzov, *Pure Appl. Chem.*, **9**, 307 (1964)
- ⁶⁷ F. Buck, J. Joke, *J. Org. Chem.*, **27**, 3675 (1962)
- ⁶⁸ V. Mark, *Mech. Mol. Migr.*, **2**, 319 (1969)
- ⁶⁹ B. Ackerman, R. M. Chladek, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6524 (1957)
- ⁷⁰ B. S. Drach, E. P. Sviridov, *Chem. Abstr.*, **80**, 120128w (1974)
- ⁷¹ E. M. Gaydou, J. P. Bianchini, *Chem. Commun.*, **14**, 541 (1975)
- ⁷² K. H. Worms, M. Schmidt-Dunker, *Org. Phosphorus. Compd.*, **7**, 24 (1976)
- ⁷³ A. P. Rakov, G. R. Andgreev, *Chem. Abstr.*, **85**, 160154u (1976)
- ⁷⁴ D. W. Wiley, H. E. Simmons, *J. Org. Chem.*, **29**, 1876 (1964)
- ⁷⁵ A. M. Kibardin, T. Kh. Gazizov, *Chem. Abstr.*, **84**, 5073v (1976)
- ⁷⁶ L. N. Markovskii, G. G. Furin, *Chem. Abstr.*, **88**, 105470y (1978)
- ⁷⁷ S. R. Landauer, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.*, 2224 (1953)
- ⁷⁸ H. Ritter, *TRIP*, **1**, 171 (1993)
- ⁷⁹ H. Ritter in „Desk Reference of Functional Polymers, Syntheses and Applications“, Ed. R. Arshady, veröffentlicht durch die Am. Chem. Soc., 103 (1997)
- ⁸⁰ J. Wallace, J. C. Morrow, *J. Polym. Sci., A*, **27**, 2553 (1989)
- ⁸¹ H. Uyama, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* 1687 (1994)
- ⁸² O. Noll, H. Ritter, *Macromol. Rapid. Commun.*, **17**, 553 (1996)

- ⁸³ H. Uyama, S. Namekawa, S. Kobayashi, *Polym. J.*, **29**, 229 (1997)
- ⁸⁴ J. Pytela, V. Sudek, J. Drobnik, F. Rypáček, *J. Controlled. Release*, **10**, 17 (1989)
- ⁸⁵ H. Ringsdorf, B. Schmidt, K. Ulbrich, *Makromol. Chem.*, **188**, 257 (1987)
- ⁸⁶ M. Born, Dissertation BUGH Wuppertal 1995
- ⁸⁷ S. Matsumura, J. Takahashi, *J. Macromol. Chem., Rapid. Commun.*, **7**, 269 (1986)
- ⁸⁸ A. L. Gutman, D. Knani, D. H. Kohn, *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.*, **31**, 1221 (1993)
- ⁸⁹ K. Pavel, H. Ritter, *Makromol. Chem.*, **192**, 1941 (1991)
- ⁹⁰ K. Pavel, H. Ritter, *Makromol. Chem.*, **194**, 3369 (1993)
- ⁹¹ S. Okumura, M. Iwai., Y. Tominaga, *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 2805 (1984)
- ⁹² Y. Y. Svilkon, J. Xu, R. A. Gross, D. L. Kaplan, G. Swift, *Macromolecules*, **29**, 4591 (1996)
- ⁹³ W. H. Xie, J. Li, D. P. Chen, P. G. Wang, *Macromolecules*, **30**, 6997 (1997)
- ⁹⁴ D. O'Hagan, A. H. Parker, *Pol. Bull.*, **41**, 519 (1998)
- ⁹⁵ S. Kobayashi, I. Kaneko, H. Uyama, *Chem. Soc. Jap. Chemistry Lett.*, 393 (1992)
- ⁹⁶ K. Pavel, H. Ritter, *Makromol. Chem.*, **192**, 1941 (1991)
- ⁹⁷ K. Pavel, H. Ritter, *Makromol. Chem.*, **194**, 3369 (1993)
- ⁹⁸ O. Noll, H. Ritter, *Macromol. Rapid. Commun.*, **17**, 553 (1996)
- ⁹⁹ O. Noll, H. Ritter, *Macromol. Rapid. Commun.*, **18**, 53 (1997)
- ¹⁰⁰ U. Geyer, D. Klemm, K. Pavel, H. Ritter, *Macromol. Rapid. Chem.*, **16**, 337 (1995)
- ¹⁰¹ C. Goretzki, H. Ritter, *Macromol. Reports*, **A32**(Suppls. 1&2), 237 (1995)
- ¹⁰² J. Decaro, M. Boudouard, J. Bonicel, P. Guidoni, P. Desnuelle, M. Rovey, *Biochim. Biophys. Acta*, **671**, 129 (1981)
- ¹⁰³ D. Blow, *Nature*, **351**, 444 (1991)
- ¹⁰⁴ D. L. Scott, S. P. White, Z. Otwinowski, W. Yuan, M. H. Gelb, P. B. Sigler, *Science*, **250**, 1541 (1990)
- ¹⁰⁵ Z. S. Derewenda, A. M. Sharp, *Trends Biochem. Sci.*, **18**, 20 (1993)
- ¹⁰⁶ U. Derewenda, A. M. Brzozowski, D. M. Lawson, Z. S. Derewenda, *Biochemistry*, **31**, 1532 (1992)
- ¹⁰⁷ C. Martinez, P. De Geus, M. Lauwereys, G. Matthyssens, C. Cambillau, *Nature*, **356**, 615 (1992)

- ¹⁰⁸ R. W. Rosenthal, L. H. Schwartzman, N. P. Greco, R. Proper, *J. Org. Chem.*, **28**, 2835 (1963)
- ¹⁰⁹ R. H. Jones, T. Y. Shen, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, 230 (1950)
- ¹¹⁰ A. F. Ferris, *J. Org. Chem.*, **20**, 780 (1955)
- ¹¹¹ J. Viellieras, M. Rambaud, *Org. Synth.*, **66**, 220 (1988)
- ¹¹² L. J. Mathias, S. H. Kusefulgu, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **32**, 2937 (1994)
- ¹¹³ L. J. Mathias, S. H. Kusefulgu, *Macromolecules*, **20**, 2326 (1987)
- ¹¹⁴ M. C. Fernandez-Monreal, R. Cuervo, E. L. Madruga, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Edn.*, **30**, 2313 (1992)
- ¹¹⁵ R. F. Coletti, R. J. Halley, L. J. Mathias, *Macromolecules*, **24**, 2043 (1991)
- ¹¹⁶ J. W. Stansbury, *Macromolecules*, **24**, 2029 (1991)
- ¹¹⁷ H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.*, **95**(10), 795 (1983)
- ¹¹⁸ A. B. Baylis, M. Hilman, *Chem. Abstr.*, **77**, 34174q (1972)
- ¹¹⁹ H. Byun, K. C. Reddy, R. Bittman, *Tetrahedron Lett.*, **35**(9), 1371 (1994)
- ¹²⁰ S. C. Warren, L. J. Mathias, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **28**, 1637 (1990)
- ¹²¹ J. Villieras, M. Rambaud, *Org. Synth.*, **22**, 66 (1988)
- ¹²² D. Avci, S. H. Kusefulgu, R. D. Thompson, L. J. Mathias, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **32**, 2937 (1994)
- ¹²³ L. J. Mathias, S. H. Kusefulgu, A. O. Kress, *Macromolecules*, **20**, 2326 (1987)
- ¹²⁴ B. Ackermann, T. A. Jordan, D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6025 (1956)
- ¹²⁵ B. Ackerman, T. A. Jordan, C. R. Eddy, D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4444 (1956)
- ¹²⁶ B. Ackerman, R. M. Chladek, D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6524 (1957)
- ¹²⁷ L. D. Quin, M. J. Gallagher, G. T. Cunkle, D. B. Chesnut, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3138 (1988)
- ¹²⁸ G. A. Gray, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2132 (1971)
- ¹²⁹ M. M. Crutchfield, C. H. Dungan, J. H. Mark, J. R. van Wazer, *Top. Phosphorus Chem.*, **5**, 1 (1963)
- ¹³⁰ M. Murray, R. Schmutzler, E. Gründemann, H. Teichmann, *J. Chem. Soc. B.*, 1714 (1971)
- ¹³¹ C. McKenna, L. A. Khawli, *J. Org. Chem.*, **51**, 5467 (1986)
- ¹³² S. Freeman, W. J. Irwin, C. H. Schwalbe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 263 (1991)

- ¹³³ I. S. Bengelsdorf, L. B. Baron, *Am. Soc.*, **77**, 2869 (1955)
- ¹³⁴ H. Schulz, R. Schliebs, *Chem. Abs.*, **80**, 83238 (1974)
- ¹³⁵ G. M. Kosolapoff, *Am. Soc.*, **67**, 1180 (1945)
- ¹³⁶ T. Auel, G. Heymer, *Chem. Abs.*, **86**, 72871 (1977)
- ¹³⁷ H. Thamm, H. Kleiner, *Chem. Abs.*, **90**, 104116 (1979)
- ¹³⁸ N. Kreutzkamp, H. Kayser, *Chem. Ber.*, **89**, 1614 (1956)
- ¹³⁹ F. Lieb, G. Streissle, *Chem. Abs.*, **95**, 133148 (1981)
- ¹⁴⁰ Y. Machida, S. Nomoto, I. Saito, *Synth. Commun.*, **9**, 97 (1979)
- ¹⁴¹ T. Morita, Y. Okamoto, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 2523 (1978)
- ¹⁴² M. E. Jung, G. L. Hatfield, *Tetrahedron Lett.*, 4483 (1978)
- ¹⁴³ A. J. Rudinkas, T. L. Hullar, *J. Med. Chem.*, **19**, 1367 (1976)
- ¹⁴⁴ C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, 155 (1977)
- ¹⁴⁵ C. E. McKenna, J. Schmidhauser, *J. Chem. Commun.*, 739 (1979)
- ¹⁴⁶ P. A. Bartlett, K. P. Long, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1267 (1977)
- ¹⁴⁷ A. H. Schmidt, M. Russ, *Chem. Ber.*, **114**, 1099 (1981)
- ¹⁴⁸ T. L. Ho, G. A. Olah, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 774 (1976)
- ¹⁴⁹ W. Adam, *J. Org. Chem.*, **56**, 5778 (1991)
- ¹⁵⁰ A. F. Torralba, T. C. Myers, *J. Org. Chem.*, **22**, 972 (1957)
- ¹⁵¹ J. Szmuszkowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3782 (1958)
- ¹⁵² R. Rabinowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4564 (1960)
- ¹⁵³ H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.*, **95**(10), 795 (1983)
- ¹⁵⁴ H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.*, **95**(10), 796 (1983)
- ¹⁵⁵ A. N. Pudovik, M. G. Zimin, *Pure Appl. Chem.*, **52**(4), 989 (1980)
- ¹⁵⁶ F. Texier-Boullet, A. Foucaud, *Synthesis*, **38**(2), 165 (1980)
- ¹⁵⁷ J. J. Tufariello, K. Winzenberg, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1645 (1986)
- ¹⁵⁸ A. J. Stern, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, **54**, 2953 (1989)
- ¹⁵⁹ W. S. Wadsworth, *Org. React.*, **25**, 73 (1977)
- ¹⁶⁰ Z. G. Hajos, in: Carbon-Carbon Bond Formation, New York 1979
- ¹⁶¹ H. Okawara, H. Nakai, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1087 (1982)
- ¹⁶² P. C. Crofts, G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5738 (1953)

- ¹⁶³ L. G. Sprague, D. J. Burton, R. D. Guneratne, W. E. Bennett, *J. Fluor. Chem.*, **49**, 75 (1990)
- ¹⁶⁴ R. Boetzel, G. Hägele, *J. Fluor. Chem.*, **68**, 11 (1994)
- ¹⁶⁵ D. J. Burton, R. M. Flynn, *J. Fluor. Chem.*, **10**, 329 (1977)
- ¹⁶⁶ D. J. Burton, J. C. Easdon, *J. Fluor. Chem.*, **38**, 125 (1988)
- ¹⁶⁷ W. Qiu, D. J. Burton, *J. Fluor. Chem.*, **65**, 143 (1993)
- ¹⁶⁸ P. Coutrot, C. Laurengo, J. F. Normant, P. Perriot, P. Savignac, J. Villieras, *Synthesis*, 615 (1977)
- ¹⁶⁹ J. Villieras, P. Perriot, J. F. Normant, *Synthesis*, 31 (1978)
- ¹⁷⁰ G. D. Hartman, B. T. Philips, W. Halczenko, *J. Org. Chem.*, **50**, 2423 (1985)
- ¹⁷¹ J. G. Smith, P. W. Dibble, R. E. Sandborn, *J. Org. Chem.*, **51**, 3762 (1986)
- ¹⁷² G. A. Olah, L. Ohannesian, M. Arvanaghi, *J. Org. Chem.*, **49**, 3856 (1984)
- ¹⁷³ A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *Synthesis*, 998 (1987)
- ¹⁷⁴ M. Obayashi, E. Ito, K. Matsui, K. Kondo, *Tetrahedron Lett.*, **23**(22), 2323 (1982)
- ¹⁷⁵ E. E. Aboujaoude, N. Collignon, *Synthesis*, 634 (1983)
- ¹⁷⁶ A. Thenapan, D. J. Burton, *J. Fluor. Chem.*, **48**, 153 (1990)
- ¹⁷⁷ P. Coutrot, P. Savignac, *Synthesis*, 34 (1978)
- ¹⁷⁸ K. Sommer, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **376**, 37 (1970)
- ¹⁷⁹ M. Fild, J. Heinze, W. Krüger, *Chemiker Ztg.*, **101**, 259 (1977)
- ¹⁸⁰ D. J. Brauer, S. Hietkamp, H. Sommer, O. Stelzer, G. Müller, M. J. Romao, C. Krüger, *J. Organomet. Chem.*, **296**, 411 (1985)
- ¹⁸¹ S. Hietkamp, H. Sommer, O. Stelzer, *Angew. Chem.*, **94**, 368 (1982)
- ¹⁸² Z. S. Novikova, A. A. Prishenko, I. F. Lutsenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **47**, 775 (1977)
- ¹⁸³ Z. S. Novikova, A. A. Prishchenko, I. F. Lutsenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **47**, 775 (1977)
- ¹⁸⁴ D. G. Gorenstein, *Prog. NMR Spectros.*, **16**, 1 (1983)
- ¹⁸⁵ M. M. Crutchfield, C. H. Dungan, J. H. Letcher, V. Mark, J. R. van Wazer, *Top. Phosphorus. Chem.*, **5**, 1 (1963)
- ¹⁸⁶ Z. S. Novikova, A. A. Prishenko, I. F. Lutsenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **47**, 2689 (1977)
- ¹⁸⁷ E. Gross, J. Meienhofer, „The Peptides“, Academic Press, New York 1981
- ¹⁸⁸ R. Sarges, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2020 (1965)
- ¹⁸⁹ M. Tilak, *Tetrahedron Lett.*, 849 (1970)

- ¹⁹⁰ A. van Zon, H. C. Beyerman, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1112 (1976)
- ¹⁹¹ U. Geyer, H. Ritter, *Macromol. Rapid. Commun.*, **16**, 337 (1995)
- ¹⁹² K. Pavel, H. Ritter, *Makromol. Chem.*, **192**, 1941 (1991)
- ¹⁹³ O. Noll, H. Ritter, *Macromol. Rapid. Commun.*, **17**, 553 (1996)
- ¹⁹⁴ O. Noll, H. Ritter, *Macromol. Rapid. Commun.*, **18**, 53 (1997)
- ¹⁹⁵ H. Uyama, K. Takeya, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 56 (1995)
- ¹⁹⁶ H. Uyama, K. Takeya, N. Hoshi, S. Kobayashi, *Macromolecules*, **28**, 7026 (1995)
- ¹⁹⁷ H. Uyama, H. Kikuchi, K. Takeya, S. Kobayashi, *Acta Polymerica*, **47**, 357 (1996)
- ¹⁹⁸ G. L. Brode, J. V. Koleske, *J. Makromol. Sci.-Chem.*, **A6**, 1109 (1972)
- ¹⁹⁹ L. Gattermann, H. Wieland, „Die Praxis des Organischen Chemikers“, 43. Aufl., Walter de Gruyter Verlag, Berlin – New York 1982