



Elisabeth Rossegger

# **Beiträge zur Synthese stickstoffhaltiger zyklischer Monomere und deren ringöffnende Polymerisation**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der technischen Naturwissenschaften  
eingereicht an der  
Technischen Universität Graz

Betreuer:

Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Franz Stelzer  
Univ.-Doz. Dipl.-Chem.Univ. Dr.rer.nat. Frank Wiesbrock  
Institut für Chemische Technologie von Materialien (ICTM)

August 2013

Deutsche Fassung:

Beschluss der Curricula-Kommission für Bachelor-, Master- und Diplomstudien vom 10.11.2008

Genehmigung des Senates am 1.12.2008

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am .....

.....  
(Unterschrift)

Englische Fassung:

## STATUTORY DECLARATION

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources / resources, and that I have explicitly marked all material which has been quoted either literally or by content from the used sources.

.....

date

.....

(signature)

## Publikationen

Aufgelistet sind alle Publikationen, die im Zeitraum von 2010 bis jetzt veröffentlicht wurden.

### Publikationen in Fachzeitschriften

B. Rupp, C. Ebner, E. Rossegger, C. Slugovc, F. Stelzer, F. Wiesbrock, UV-induced Crosslinking of the Biopolyester Poly(3-hydroxybutyrate)-co-(3-hydroxyvalerate). *Green Chemistry* **2010**, 1796–1802.

V. Schenk, L. Ellmaier, E. Rossegger, M. Edler, T. Griesser, G. Weidinger, F. Wiesbrock, Water-Developable Poly(2-Oxazoline)-Based Negative Photoresists. *Macromolecular Rapid Communications* **2012**, 33, 396–400.

E. Rossegger, L. Olah, R. Fischer, P. Kaschnitz, O. Varga, M. Kallay, G. Scheipl, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Synthesis of a Poly(2-Azanorbornene) with High Degree of *cis*-TT-Stereoregularity and Regular Secondary Solution Structure. *Polymer Chemistry* **2012**, 3, 2760–2767 (advertised on the journal's back-cover).

E. Rossegger, V. Schenk, F. Wiesbrock, Design Strategies for Functionalized Poly(2-oxazoline)s and Derived Materials. *Polymers* **2013**, 5, 956–1011.

M. Fimberger, V. Schenk, E. Rossegger, F. Wiesbrock, UV-Induced Crosslinking of Poly[2-(2'-Norbornenyl)-2-Oxazoline]s. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* **2013**, in press.

V. Schenk, E. Rossegger, F. Bangerl, K. Reichmann, H. Kren, B. Hoffmann, M. Höpfner, F. Wiesbrock, RGD-Functionalization of Poly(2-Oxazoline)-Based Networks for Enhanced Adhesion to Cancer Cells. **2013**, *in preparation*.

## Vorträge

### Vorträge auf Konferenzen:

E. Rossegger, L. Olah, R. Fischer, P. Kaschnitz, O. Varga, M. Kallay, G. Scheipl, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Poly(2-azanorbornene)s mimicking helical structures. *Advanced Macromolecular Systems Across the Length Scales Symposium AMSALS 2012*, Siofok, Ungarn am 03.06.2012.

E. Rossegger, L. Olah, O. Varga, M. Kallay, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Investigation of the Microstructure in Poly(2-azanorbornene)s. *Polymer Chemistry (ZING conference series) 2012*, Xcaret, Mexiko am 12.11.2012.

E. Rossegger, M. Ritter, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Helical forming poly(2-azanorbornene)s. *European Polymer Congress EPF 2013*. Pisa, Italien am 16.06.2013.

E. Rossegger, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Structural properties of poly(2-azanorbornene)s. *Advances in Polymer Science and Technology (APST) 3*, Linz am 10.09.2013.

E. Rossegger, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Synthesis and characterization of helical poly(2-azanorbornene)s. *15th Austrian Chemistry Days*, Graz am 25.09.2013.

### Als Co-Autorin:

C. Ebner, E. Rossegger, F. Stelzer, A.-M. Weinberg, F. Wiesbrock, UV-Induced Crosslinking of Poly(hydroxyalkanoate)s. *European Polymer Conference EUPOC 2011*, Gargnano, Italien am 29.05.2011.

V. Schenk, E. Rossegger, K. Reichmann, B. Hoffmann, M. Höpfner, F. Wiesbrock, Stimuli-Responsive Non-Aromatic Poly(2-Oxazoline)-Based Hydrogels as Potential Candidates for Drug Delivery. *Advanced Macromolecular Systems Across the Length Scales Symposium AMSALS 2012*, Siofok, Ungarn am 03.06.2012.

V. Schenk, M. Fimberger, E. Rossegger, F. Wiesbrock, Highly Reactive and High-Resolution Poly-(2-Oxazoline)-Based Negative Photoresists. *Polymer Chemistry (ZING conference series)* **2012**, Xcaret, Mexiko am 12.11.2012.

M. Fimberger, V. Schenk, E. Rossegger, F. Wiesbrock, Water-Developable Poly(2-Oxazoline)-Based Photoresists. *Austrian-Slovenian Polymer Meeting ASPM* **2013**, Bled, Slowenien am 03.04.2013.

V. Schenk, M. Fimberger, E. Rossegger, F. Wiesbrock, Water-developable photoresists. *European Polymer Congress EPF* **2013**, Pisa, Italien am 16.06.2013.

M. Fimberger, V. Schenk, E. Rossegger, F. Wiesbrock, Poly(2-Oxazoline)-based Toolkit for High-Resolution-Photoresists with Tailor-made Adhesion. *Advances in Polymer Science and Technology (APST)* 3, Linz am 10.09.2013.

M. Fimberger, V. Schenk, E. Rossegger, F. Wiesbrock, Application of poly(2-oxazoline)s for Waterdevelopable negative Photoresists, *15th Austrian Chemistry Days*, Graz am 25.09.2013.

V. Schenk, E. Rossegger, M. Höpfner, F. Wiesbrock, Microgels with RGD-Functionalized Surfaces, *15th Austrian Chemistry Days*, Graz am 25.09.2013.

### **Vorträge in Seminaren:**

E. Rossegger, C. Ebner, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Vernetzung nicht-funktionalisierter scl-Poly(hydroxyalkanoat)e. *Chemistry and Technology of Materials*, Graz am 10.11.2010.

E. Rossegger, L. Olah, R. Fischer, P. Kaschnitz, O. Varga, M. Kallay, G. Scheipl, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Synthesis of a helical-forming *cis*-TT poly(azanorbornene) using a 3rd generation ruthenium catalyst. *Chemistry and Technology of Materials*, Graz am 21.03.2012.

E. Rossegger, L. Olah, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Optically Active Poly(2-azanorbornene)s with Regular Secondary Structure. *DocDays Chemistry* **2012**, KFU, Graz am 20.06.2012.

E. Rossegger, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Functional Adhesives with High Temperature and Chemical Resistance for Ultrahigh Voltage Applications. *Chemistry and Technology of Materials*, Graz am 20.03.2013.

#### **Als Co-Autorin:**

C. Ebner, E. Rossegger, S. Feurle, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Poly(hydroxyalkanoate)s as Medical Implant Materials: Processing and Modification. *Chemistry and Technology of Materials*, Graz am 01.12.2010.

V. Schenk, E. Rossegger, L. Ellmaier, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Poly(2-Oxazoline)-Based Photoresists and Hydrogels. *Chemistry and Technology of Materials*, Graz am 28.03.2012.

V. Schenk, E. Rossegger, M. Höpfner, F. Wiesbrock, RGD-Functionalization of Poly(2-Oxazoline)-Based Microgels. *DocDays Chemistry 2012*, KFU, Graz am 20.06.2012.

V. Schenk, E. Rossegger, L. Ellmaier, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Vernetzte Poly(2-Oxazolin)e. *Chemistry and Technology of Materials*, Graz am 24.04.2013.

M. Fimberger, V. Schenk, E. Rossegger, F. Wiesbrock, Poly(2-Oxazoline)-Based Photoresists. *DocDays Chemistry 2013*, Graz am 05.06.2013.

#### **Poster Präsentationen**

E. Rossegger, C. Ebner, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Injection Moulding of Short-Chain-Length Poly(hydroxyalkanoate)s. *Rolduc Polymer Meeting 2010*, Kerkrade, Niederlande am 16.05.2010.

E. Rossegger, C. Ebner, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Influence of the Crosslinking Degree in scl-Poly(hydroxyalkanoate) Films on the Surface Structures. *Austrian-Slovenian Polymer Meeting ASPM 2010*, Leoben am 08.09.2010.

E. Rossegger, L. Olah, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Secondary Structures of Poly(azanorbornene)s from Diastereomerically Pure Monomers. *DocDays Chemistry* **2011**, Graz, am 07.06.2011.

E. Rossegger, L. Olah, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Diastereoselective synthesis of azanorbornenes from enantiomerically pure precursors and subsequent polymerizations. *European Polymer Congress EPF* **2011**, Granada, Spanien am 26.06.2011.

E. Rossegger, M. Fimberger, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Crosslinked Copoly(norbornyl-oxazoline) Networks From Orthogonal 2-Step Strategies. *Advanced Macromolecular Systems Across the Length Scales Symposium AMSALS* **2012**, Siofok, Ungarn am 03.06.2012.

E. Rossegger, M. Fimberger, F. Wiesbrock, Poly(2-Norbornyl-2-Oxazoline) Networks as UV-Inducible Negative Photoresists. *DocDays Chemistry* **2012**, KFU, Graz am 20.06.2012.

E. Rossegger, M. Fimberger, V. Schenk, F. Wiesbrock, Poly(2-Oxazoline)s forming chemically well-defined microstructures using thiol-ene reactions. *Polymer Chemistry (ZING conference series)* **2012**, Xcaret, Mexiko am 12.11.2012.

#### **Als Co-Autorin:**

V. Schenk, L. Ellmaier, E. Rossegger, F. Wiesbrock, Water-Developable Poly(2-Oxazoline)-Based Negative Photoresists. *Advanced Macromolecular Systems Across the Length Scales Symposium AMSALS* **2012**, Siofok, Ungarn am 03.06.2012.

V. Schenk, L. Ellmaier, E. Rossegger, F. Wiesbrock, Novel Negative Photoresists Based on Poly(2-Oxazoline)s. *DocDays Chemistry* **2012**, KFU, Graz am 20.06.2012.

V. Schenk, E. Rossegger, B. Hoffmann, M. Höpfner, F. Wiesbrock, RGD-Functionalized Poly(2-Oxazoline)-Based Microgels with Enhanced Adhesion to Cancer Cells. *Polymer Chemistry (ZING conference series)* **2012**, Xcaret, Mexiko am 12.11.2012, *Macro Award 2012*.

M. Fimberger, E. Rossegger, V. Schenk, F. Wiesbrock, UV-Induced 2.5D-Patterning of Poly[2-(2'-Norborenyl)-2-Oxazoline]. *Austrian-Slovenian Polymer Meeting ASPM 2013*, Bled, Slowenien am 03.04.2013.

F. Wiesbrock, V. Schenk, E. Rossegger, M. Höpfner, RGD-Functionalized Poly(2-Oxazoline) Microgels: Preferred Adhesion to Cancer Cells. *Austrian-Slovenian Polymer Meeting ASPM 2013*, Bled, Slowenien am 03.04.2013.

### **Beitrag in einem Buch**

E. Rossegger, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Structural properties of poly(2-azanobornene)s. *Advances in Polymer Science and Technology 3 - APST, 2013*, S 26.

M. Fimberger, V. Schenk, E. Rossegger, F. Wiesbrock, Poly(2-oxazoline)-based toolkit for high-resolution-photoresists with tailor-made adhesion. *Advances in Polymer Science and Technology 3 - APST, 2013*, S 20.

## Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde am Institut für Chemische Technologie von Materialien an der Technischen Universität Graz unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Franz Stelzer und Herrn Univ.-Doz. Dipl.-Chem.Univ. Dr.rer.nat. Frank Wiesbrock erstellt. Ihnen gebührt mein besonderer Dank für die Möglichkeit, diese Arbeit am Institut durchführen zu können. Besonders Herrn Univ.-Doz. Dipl.-Chem.Univ. Dr.rer.nat. Frank Wiesbrock möchte ich für die zielführenden fachlichen Anregungen, verständnisvollen Erklärungen und seine umfassende Betreuung danken.

Für die finanzielle Ermöglichung dieser Arbeit, sowie die erfolgreiche Zusammenarbeit in den letzten drei Jahren möchte ich mich bei der Polymer Competence Center Leoben GmbH besonders bedanken.

Im Zuge meiner Dissertation wurde mir die Teilnahme an zahlreichen nationalen und internationalen Konferenzen und Seminaren ermöglicht, auf denen ich meine Ergebnisse vorstellen durfte und somit meinen Horizont nicht nur im wissenschaftlichen Bereich erweitern konnte. Herzlichen Dank für diese wertvollen Erfahrungen.

Beim Projektpartner Siemens Aktiengesellschaft Österreich Transformers Weiz möchte ich Herrn Ing. MSc. Stössl Martin, Herrn DI Dr. Pukel Georg, Herrn DI Baumann Friedrich, Dipl.-Ing. Dr.techn. Priv.-Doz. Schwarz Robert und Herrn Leber Gerald für die angenehme Arbeitsatmosphäre innerhalb des Projekts und die bereichernden Diskussionen danken.

Zu dieser Arbeit hat eine Vielzahl an „helfenden Händen“ beigetragen, weshalb es jetzt an der Zeit ist, mich bei diesen hilfsbereiten und netten Menschen zu bedanken.

Ich möchte meinen Laborkolleginnen und Laborkollegen ganz besonders für die angenehme Arbeitsatmosphäre, die Hilfsbereitschaft und die Unterstützung in jeglicher Hinsicht, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, danken. Dieser Dank gebührt Thomas Bodner, Clemens Ebner, Verena Schenk, Martin Fimberger, Claudia Payerl, Andrew Kelly, Bianca Wirnsberger, Verena Kaltenhauser, Maria Ritter, Lisa Ellmaier, Claudia Loher, Inge Mühlbacher, Andreas Oesterreicher, Hannes Offenbacher, Volkan Kumbaraci, László Ólah, Katrin Niegelhell, Thomas Schlatzer, Stefan Kalin, Stephan Nestl, Florian Bangerl und Chiara Gstrein.

Vor allem Verena Schenk und Martin Fimberger möchte ich für ihren Einsatz und ihre Unterstützung, sowie die gelungene Zusammenarbeit herzlich danken.

Dem Team des Instituts für Chemische Technologie von Materialien der Technischen Universität Graz möchte ich für die tatkräftige Unterstützung in diversen Belangen danken. Besonderer Dank gebührt vor allem Frau DI Dr. Petra Kaschnitz für NMR-Messungen und Hilfestellungen bei Auswertungen, Frau Ing. Josefine Hobisch für die kompetente und rasche Erledigung der GPC-Analysen, Herrn Johann Schlegl für mechanische Bearbeitungen diverser Materialien, Herrn Ass.Prof. DI Dr. Roland Fischer für die Messung der Kristallstrukturen, Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr. Klaus Reichmann für die Messungen von Korngrößenverteilungen, Herrn DI Dr. Harald Kren für die Aufnahme von SEM-Messungen, Frau Olívia Varga und Herrn Prof. Mihály Kállay für die Berechnungen der Molekülstrukturen, Herrn Mag. Gregor Scheipl für die AFM Aufnahmen, Mag. Dr. Inge Mühlbacher für Zeta-Potential-Messungen, Birgit Ehmman für die rasche Hilfe bei dringendem Chemikalienbedarf, und Renate Trebizan und Liane Hochgatterer für ihre Unterstützung bei organisatorischen sowie administrativen Belangen.

Für die Durchführung der Zelltests und die gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Michael Höpfner und Herrn Björn Hoffmann von der Charité Berlin bedanken.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nehmen nicht zuletzt meine Eltern, meine Schwestern Regina und Barbara, sowie mein Freund Patrick ein. Ohne ihre (finanzielle/mobile) Unterstützung wären diese Arbeit, meine Ausbildung und viele Dinge in meinem Leben nicht möglich gewesen. Herzlichen Dank auch für das Verständnis, die Unterstützung beim Erreichen meiner Ziele, die Liebe und das entgegengebrachte Vertrauen in mich. Ihnen ist meine Arbeit gewidmet.

*Weisheit*

*entspringt nicht so sehr dem Verstande  
als aus dem Herzen.*

*Peter Rosegger*

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Bisheriger Kenntnisstand</b> .....	<b>6</b>
3.1	2-Oxazoline.....	6
3.2	Synthese von 2-Oxazolinen .....	6
3.2.1	2-Oxazolin Monomersynthese nach Witte und Seeliger .....	6
3.2.2	2-Oxazolin Monomersynthese nach dem Patent von Henkel .....	7
3.2.3	Dreistufige Synthese von 2,3'-Butenyl-2-oxazolin .....	8
3.3	Poly(2-oxazolin)e .....	9
3.3.1	Polymerisation von 2-Oxazolinen in der Mikrowelle .....	9
3.3.2	Initiatoren, Terminierungsreagenzien und Polymerisationsmedien.....	13
3.3.3	Optische Rotation von Poly(2-oxazolin)en.....	14
3.4	Polymeranaloge Reaktionen .....	15
3.4.1	Click-Chemie mit olefinischen Einheiten.....	15
3.4.2	Click-Chemie mit Alkinen .....	17
3.4.3	Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en .....	18
3.5	Diels-Alder-Reaktionen .....	21
3.5.1	Mechanismus der Diels-Alder-Reaktion .....	22
3.5.2	Stereochemie von Diels-Alder-Reaktionen.....	25
3.5.3	Einfluss der Substituenten in Diels-Alder-Reaktionen .....	27
3.5.4	Katalyse in Diels-Alder-Reaktionen .....	32
3.5.5	Aza-Diels-Alder-Reaktionen .....	34
3.6	Ringöffnende Polymerisationen .....	41
3.6.1	Kationisch ringöffnende Polymerisation - CROP .....	41
3.6.2	Ringöffnende Metathesepolymerisation - ROMP.....	41
3.7	Sterische Verhältnisse in Polymeren.....	44
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>50</b>
4.1	Azanorbornene .....	50
4.1.1	Synthese von Methyl- <i>N</i> -(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat AzaN( <i>R</i> ).....	50
4.1.2	Berechnungen mit Hilfe der Dichte-Funktional-Theorie .....	55
4.1.3	pAzaN( <i>R</i> ): Polymerisation und Charakterisierung .....	56

4.1.4	Untersuchung der Mikrostruktur .....	60
4.1.5	Sekundärstruktur-Bestimmung des gelösten Polymers .....	61
4.1.6	Synthese und Charakterisierung des Monomers AzaN(S) .....	67
4.1.7	pAzaN(S): Polymerisation und Charakterisierung .....	71
4.2	UV-induzierte Vernetzung von Poly[2-(2'-Norborneyl)-2-oxazolin] .....	74
4.2.1	Monomer Synthese und Charakterisierung .....	74
4.2.2	Polymerisation von NbOx mit Makroinitiatoren .....	75
4.2.3	Anwendung von pNbOx als Negativ-Fotolack .....	78
4.3	Entwicklung poly(2-oxazolin)-basierter Wirkstoffträger.....	81
4.3.1	Synthese der Poly(2-oxazolin)e in der Mikrowelle .....	82
4.3.2	Ergebnisse der Quellgradbestimmung .....	84
4.3.3	Modifikation der Netzwerke mit organischen Molekülen .....	87
4.3.4	Herstellung der Mikrogele .....	90
4.3.5	Funktionalisierung der Oberflächen.....	93
4.3.6	Zelltests.....	97
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>101</b>
5.1	Abstract.....	105
5.2	Kurzfassung .....	106
5.3	Ausblick .....	107
<b>6</b>	<b>Experimentalteil .....</b>	<b>108</b>
6.1	Materialien .....	108
6.2	Analysenmethoden und verwendete Geräte .....	110
6.2.1	NMR-Spektroskopie .....	110
6.2.2	FT-IR-Spektroskopie .....	110
6.2.3	Gelpermeationschromatographie .....	110
6.2.4	AFM .....	111
6.2.5	Optischer Drehwert .....	111
6.2.6	Röntgenstrukturanalyse der Einkristalle .....	112
6.2.7	Differenzkalorimetrie .....	112
6.2.8	Absorptionsmessungen.....	113
6.2.9	Circulardichroismus.....	113
6.2.10	Spincoater .....	113
6.2.11	Elementaranalyse .....	113
6.2.12	Mikrowellenreaktor .....	113

---

6.2.13	UV-Lampe .....	114
6.2.14	Kugelmühle .....	114
6.2.15	Partikelgrößenbestimmung .....	114
6.3	Monomersynthesen der 2-Azanorbornene .....	115
6.3.1	Synthese von Methyl- <i>N</i> -(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat, AzaN( <i>R</i> ).....	115
6.3.2	Synthese von Methyl- <i>N</i> -(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat, AzaN( <i>S</i> ).....	116
6.3.3	Destillation von Dicyclopentadien .....	117
6.4	Polymerisationen der 2-Azanorbornene .....	117
6.4.1	Allgemeine Synthese von pAzaN <sub>n</sub> (n = 100, 150, 200, 300) .....	117
6.4.2	pAzaN( <i>R</i> ) <sub>200</sub> .....	118
6.4.3	pAzaN( <i>S</i> ) <sub>200</sub> .....	118
6.4.4	Synthese von 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-4,5-dihydrooxazol, NbOx .. .....	119
6.4.5	Polymerisation von NbOx, 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-4,5-dihydrooxazol.....	120
6.4.6	Formulierung und Applikation des Photoresists .....	120
6.4.7	2-Nonyl-2-oxazolin .....	121
6.4.8	2-9'-Decenyl-2-oxazolin.....	121
6.4.9	2-Phenyl-2-oxazolin.....	122
6.4.10	2-2'-Tetramethylenbis(2-oxazolin) .....	123
6.5	Synthesen der Poly(2-oxazolin)-Netzwerke .....	124
6.6	Bestimmung der Quellgrade .....	124
6.7	Beladung der Gele .....	125
6.8	Funktionalisierung der Gele .....	125
6.9	Zelltests .....	126
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>127</b>
7.1	Quellgrade .....	127
7.2	NMR-Spektren .....	129
7.2.1	Azanorbornen-Synthese: Vergleich mit der Literatur <sup>[98]</sup> .....	129
7.2.2	<sup>1</sup> H-NMR Spektren der synthetisierten 2-Oxazolin-Monomere.....	130
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>132</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>134</b>

---

# 1 Einleitung

Polymere sind aus dem alltäglichen Leben nicht mehr wegzudenken. Die gezielte Anpassung der Polymereigenschaften an bestimmte Anforderungen ermöglicht einen weitreichenden Einsatz dieser Materialien in den unterschiedlichsten Anwendungsgebieten. Besonders interessant sind "intelligente" Polymere mit wohldefinierter Zusammensetzung und somit maßgeschneiderten Eigenschaften.

2-Azanorbornene sind bicyklische, optisch aktive, stickstoffhaltige Verbindungen, die als synthetische Vorstufen für eine Vielzahl natürlicher Produkte wie Aminosäuren oder Alkaloide genutzt werden können. Die Synthese der 2-Azanorbornene erfolgt mit Hilfe der stereospezifischen Hetero-Diels-Alder-Reaktion, die auf der [4+2]-Diels-Alder-Cycloaddition basiert. Die sogenannte Aza-Diels-Alder-Reaktion ist eine der wichtigsten C-C-Bindungsbildungs-Reaktionen zur Herstellung von stickstoffhaltigen Verbindungen und findet somit ihren Anwendungsbereich in der stereoselektiven asymmetrischen Synthese von Heterozyklen, einschließlich hochfunktionalisierter natürlicher Produkte. Die dadurch erhaltenen definierten, chiralen Materialien sind ideale Ausgangssubstanzen für Polymere mit maßgeschneiderten Eigenschaften.

Aufgrund des gespannten, bicyklischen Systems eignen sich Norbornen-Derivate für die lebende, ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP). Durch die Weiterentwicklung der Übergangsmetallkatalysator-Komplexe bezüglich der Toleranz funktioneller Gruppen wurde es ermöglicht, den Anwendungsbereich der Olefin-Metathese als wichtiges Instrument im Bereich der Polymerchemie zu erweitern.

Molybdänbasierende Schrock-Katalysatoren oder rutheniumbasierende Grubbs-Katalysatoren sind Beispiele für Übergangsmetall-Komplexe, die in der ringöffnenden Metathesepolymerisation Verwendung finden. Je nach eingesetztem Katalysator-System werden Makromoleküle mit unterschiedlicher Mikrostruktur erhalten, die wiederum Einfluss auf die Materialeigenschaften und folglich den Anwendungsbereich haben. Letztendlich können durch gezielte Synthese wohldefinierte, stereoreguläre Makromoleküle mit beispielsweise bioaktiven Funktionen zugänglich gemacht werden.

Im Bereich der Medizin eröffnen sich für Polymere immer größere Anwendungsbereiche. Besonders großes Forschungspotential gibt es auf dem Gebiet der Krebsforschung.

Die derzeitigen Nebenwirkungen bei Chemotherapeutika sind auf nicht-spezifische Wechselwirkungen mit einer Vielzahl an Zellen zurückzuführen. Die herkömmlichen Chemotherapeutika schädigen somit auch gesunde Zellen mit hoher Mitoserate, wie beispielsweise Haarfollikel, und führen zu den allgemein bekannten Nebenwirkungen. Um diese derzeitigen Schwächen der Krebstherapie zu verbessern, sollen polymerbasierte Chemotherapeutika-Träger entwickelt werden, die mit einem spezifischen Erkennungsmotiv für Krebszellen ausgestattet sind. Solche „Targeted Drug Delivery“ - Systeme ermöglichen zielgerichtete und selektive Wechselwirkungen mit den gewünschten Zellen und vermindern somit Nebenwirkungen. Quellbare Polymernetzwerke, die mit Medikamenten beladen sind, können den Wirkstoff reizinduziert freisetzen. Die Freisetzung aus den polymeren Gelen erfolgt dann durch Diffusion, Degradation der Gele, Spaltung von chemisch labilen Bindungen (über die der Werkstoff ans Netzwerk gebunden ist) oder einer Kombination dieser Strategien.

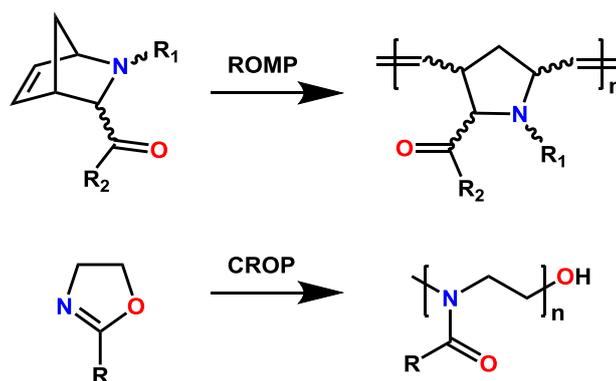
Für die Polymerbasis dieser Wirkstoffträger kommt die Stoffklasse der 2-Oxazoline in Frage, die im Jahr 1966 entdeckt wurde.<sup>[1-3]</sup> Aufgrund der Vielseitigkeit bei der Herstellung von Materialien mit maßgeschneiderten Eigenschaften hat diese Klasse seitdem großes Interesse, insbesondere für die Verwendung in Form von Biomaterialien, geweckt. Durch die Amid-Funktionalität in der Seitenkette werden Poly(2-alkyl-2-oxazolin)e häufig als Pseudo-Peptide bezeichnet. Nicht zuletzt hat auch die Einführung von Mikrowellenreaktoren durch die Verkürzung der Reaktionszeit von Poly(2-oxazolin)en zur intensiven Erforschung dieser chemischen Synthese beigetragen.

Die Kontrolle der kationischen Ringöffnungspolymerisation (CROP) und die regioselektive Initiierung am Stickstoffatom begünstigen den potentiellen Einsatz von Poly(2-oxazolin)en im medizinischen Bereich. Die Art der Seitenkette bietet vielseitige Variationsmöglichkeiten hinsichtlich der gewünschten Eigenschaften, ob hydrophil, hydrophob, biofunktional oder auch chiral. Zusätzlich erlaubt die anschließende chemische Modifikation weitere Strategien in Richtung gezielter Materialentwicklung. Das ebnet den Weg für Materialien und komplexe Strukturen in wässrigen Umgebungen, die auf Stimuli durch beispielsweise Aggregation, Wirkstofffreisetzung und/oder Degradation reagieren, wie sie auch im menschlichen Körper vorzufinden sind. Im Fokus der derzeitigen 2-oxazolin-basierten Forschung stehen 2-Methyl-2-oxazolin und 2-Ethyl-2-oxazolin, da sie wasserlöslich sind und zusätzlich deren Polymere von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassen wurden.

## 2 Aufgabenstellung

Die vorliegende Dissertation wurde am Institut für Chemische Technologie von Materialien an der Technischen Universität Graz in Zusammenarbeit mit dem Polymer Competence Center Leoben GmbH und der Siemens Aktiengesellschaft Österreich Transformers Weiz erstellt.

Die Forschungsarbeiten der vorliegenden Arbeit waren auf die Synthese zyklischer ungesättigter Monomere mit Stickstoff als Heteroatom fokussiert. In weiterer Folge sollen aus diesen Monomeren mit Hilfe von kontrollierten bzw. lebenden, ringöffnenden Polymerisationstechniken Makromoleküle mit gezielten Eigenschaften hergestellt werden. Der kontrollierte/lebende Charakter der Ringöffnungspolymerisationen, insbesondere der ringöffnenden Metathesepolymerisation (ROMP) und der kationisch ringöffnenden Polymerisation (CROP) (Schema 1), macht sie besonders für die Herstellung von Polymeren und Copolymeren mit definierter Zusammensetzung und Struktur wertvoll. Insbesondere die ROMP bietet die Vorteile der milden Reaktionsbedingungen und Toleranz funktioneller Gruppen. Dies ermöglicht den Einbau unterschiedlicher chemischer Gruppen, die in diesem Projekt genutzt werden sollen. Durch Seitenketten in Form einer Amidbindung oder einer Estergruppe existiert zudem eine biogene Einheit in den Polymeren. Der Einsatz dieser hergestellten polymeren Materialien sollte im Bereich von Bioanwendungen liegen.



**Schema 1:** Ringöffnende Metathesepolymerisation (ROMP) eines 2-Azanornbornens und kationisch ringöffnende Polymerisation (CROP) eines 2-Oxazolins.

Drei Fragestellungen sollten in dieser Arbeit untersucht werden, um den Einsatz von Poly(2-azanorbornen)en und Poly(2-oxazolin)en in biologischen/medizinischen Anwendungen beurteilen zu können:

- (i) Poly(2-azanorbornen)e: Untersuchung der Bildung von Sekundärstrukturen in Lösung, um die Diskussion um deren potentiellen Einsatz als strukturelle Peptidomimetika zu unterstützen.
- (ii) Poly(2-oxazolin)e: Synthese von tracermarkierten und mit Zellerkennungsmotiven funktionalisierten Mikropartikeln sowie die Durchführung erster Zelltests, um erste Erkenntnisse über die Einsetzbarkeit dieser Polymerklasse als Wirkstoffträger (drug carrier) zu generieren.
- (iii) Synthese eines copolymeren Netzwerks auf Basis von Poly(2-azanorbornen)en und Poly(2-oxazolin)en als erstes Beispiel dieser copolymeren Stoffklasse.

Um die Eigenschaften der (co-)polymeren Netzwerke mit ihrer Struktur korrelieren zu können, wurden für die Polymerisation der zyklischen Azanomere nur Reaktionstechniken eingesetzt, die eine kontrollierte bzw. lebende Polymerisation ermöglichen und somit Polymere und Copolymere mit vergleichsweise engen Molmassenverteilungen liefern, namentlich ROMP und CROP.

In der vorliegenden Arbeit sollten einerseits bitykliche 2-Azanorbornene unter Anwendung einer Lewis-Säure-katalysierten Hetero-Diels-Alder-Reaktion hergestellt und anschließend mittels ROMP polymerisiert werden. Die Charakterisierung der Mikrostruktur der erhaltenen Polymere sollte Aufschluss über deren stereoreguläre Struktur liefern. Weiters war auch zu untersuchen, ob die stereoreguläre Polymerstruktur die Bildung einer Sekundärstruktur ermöglicht.

Darüber hinaus wurde ein weiterer Schwerpunkt auf 2-Oxazoline gelegt, die unter Anwendung der CROP polymerisiert werden sollen, um somit ebenfalls Polymere mit definierten Eigenschaften darzustellen. Hier sollten poly(2-oxazolin)-basierte Netzwerke in Form von Mikropartikeln synthetisiert werden und ihr möglicher Einsatz als Wirkstoffträger (drug carrier) getestet werden.



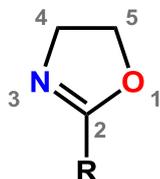
### 3 Bisheriger Kenntnisstand

Teile dieses Kapitels wurden in Form eines Review-Artikels veröffentlicht: E. Rossegger, V. Schenk, F. Wiesbrock, Design Strategies for Functionalized Poly(2-oxazoline)s and Derived Materials. *Polymers*, **2013**, 5, 956–1011.<sup>[4]</sup>

#### 3.1 2-Oxazoline

Die Klasse der 2-Oxazoline ist aufgrund ihrer vielseitigen Eigenschaften, die durch die Variation funktioneller Gruppen maßgeschneidert werden können, Gegenstand aktueller Forschung.

2-Oxazoline sind einfach ungesättigte, fünfgliedrige, heterozyklische Verbindungen, die ein Sauerstoff- (Position 1) und ein Stickstoff-Atom (Position 3) enthalten (Abbildung 2) und zur Verbindungsklasse der zyklischen Imidsäureester zählen. Je nach Art des Substituenten in Position 2 erfolgt die Darstellung der 2-Oxazoline auf unterschiedlichen Synthesewegen, die nachfolgend beschrieben werden.



**Abbildung 2:** Grundstruktur von 2-Oxazolinen mit einem Rest R in Position 2.

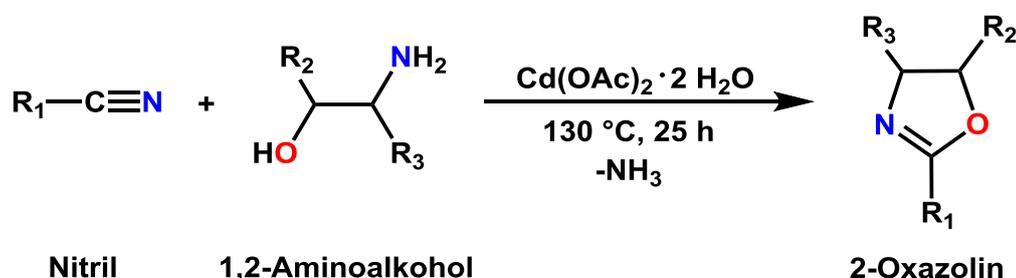
#### 3.2 Synthese von 2-Oxazolinen

##### 3.2.1 2-Oxazolin Monomersynthese nach Witte und Seeliger

Helmut Witte und Wolfgang Seeliger veröffentlichten 1974 ihre Ergebnisse zur 2-Oxazolin-Synthese mit dem Thema „Zyklische Imidsäureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen“.<sup>[5]</sup> Nitrile wurden mit 1,2-Aminoalkoholen unter Zugabe von Metallsalzen als Katalysator zu 2-Oxazolinen in hohen Ausbeuten umgesetzt.

Aus Dinitrilen wurden analog dazu Bis(2-oxazolin)e gewonnen. Zinkchlorid, Cadmiumacetat Dihydrat, Zinkacetat Dihydrat, sowie Kupfersulfat wurden als katalytisch wirksame Metallsalze eingesetzt. Für die Synthese der Bis(2-oxazolin)e wurden nur Zinkchlorid und Cadmiumacetat Dihydrat verwendet.

Zur Herstellung von 2-Oxazolinen wird das Nitril mit dem Katalysator (0,025 Äq.) auf 130 °C unter inerter Atmosphäre erhitzt und eine äquimolare Menge an 1,2-Aminoalkohol wird langsam zugetropft, wobei gasförmiger Ammoniak als Nebenprodukt entsteht (Schema 2). Nach einer Reaktionszeit von 25 h bei 130 °C erfolgt die Isolation des Produkts mittels Destillation, wodurch das 2-Oxazolin zugleich gereinigt wird. Die Synthese erfolgt lösemittelfrei, lediglich bei Unlöslichkeit des Katalysators im Edukt muss zusätzlich Lösemittel zugegeben werden.



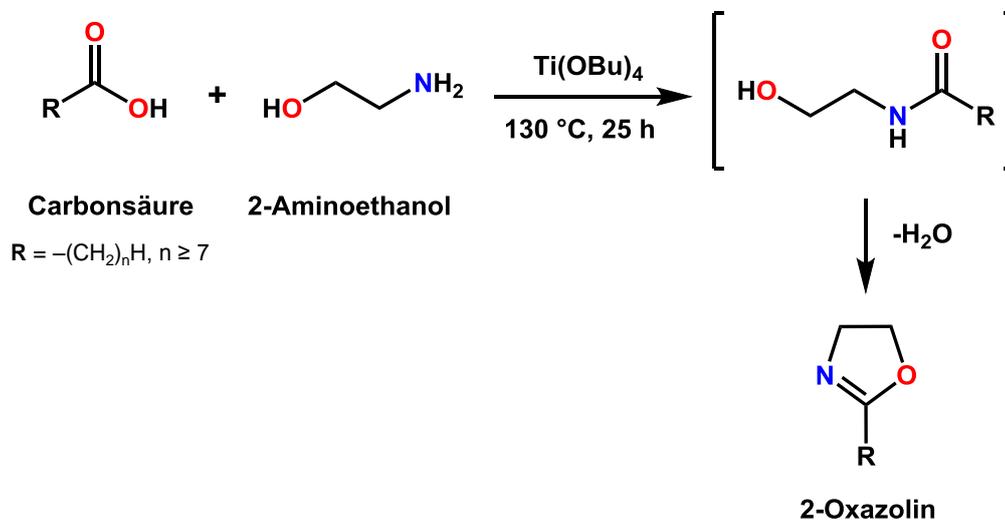
**Schema 2:** Synthese von 2-Oxazolin nach Witte und Seeliger.<sup>[5]</sup>

### 3.2.2 2-Oxazolin Monomersynthese nach dem Patent von Henkel

Einige Jahre später, 1990, patentierten Horst-Jürgen Krause und Peter Neumann die Darstellung von 2-Alkyl- und 2-Alkenyl-2-oxazolinen ausgehend von Fettsäuren und einem Überschuss an 2-Aminoethanol.<sup>[6]</sup>

Die Fettsäuren weisen dabei einen Alkyl- oder Alkenylrest mit mindestens sieben und maximal 21 C-Atomen auf. Als Katalysatoren dienen Titan- oder Zirkoniumverbindungen mit der Struktur  $M(OR^2)_4$ , in der M ein tetravalentes Ti oder Zr darstellt. Die Kondensationsreaktion wird bei Temperaturen zwischen 150 und 270 °C durchgeführt und einige Stunden gerührt. Die Abtrennung des Produkts erfolgt über eine Reaktivdestillation, wodurch gemäß dem Prinzip von Le Chatelier neues 2-Oxazolin gebildet wird.

Das Reaktionsschema zur Synthese von 2-Oxazolinen mit einer alkyl- oder alkenyl-Substitution in Position 2 ist in Schema 3 dargestellt.



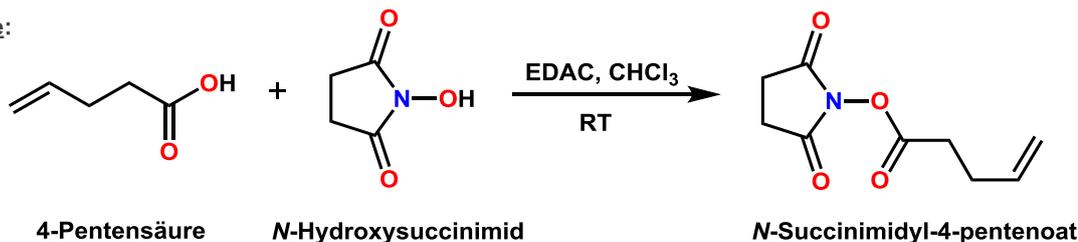
**Schema 3:** Reaktionsschema der 2-Alkyl- oder 2-Alkenyl-2-oxazolin-Synthese nach dem Patent von Henkel.<sup>[6]</sup>

### 3.2.3 Dreistufige Synthese von 2,3'-Butenyl-2-oxazolin

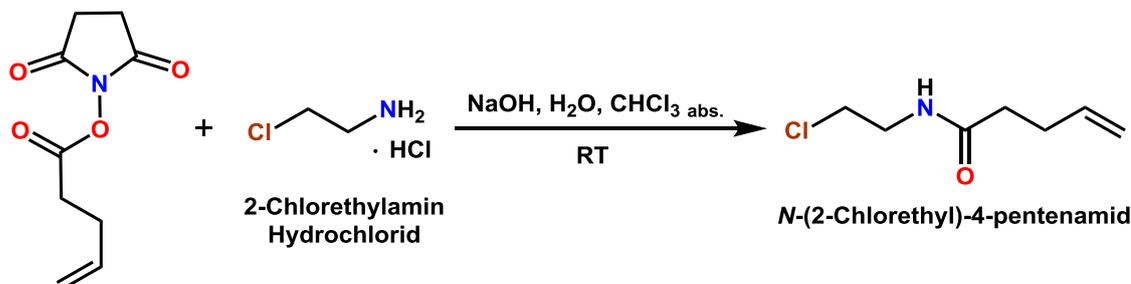
Die Synthese von 2-Oxazolinen mit kurzkettigen Substituenten in Position 2 gelingt nicht mit den oben genannten „Ein-Topf“-Syntheserouten nach Witte und Seeliger<sup>[5]</sup> bzw. Krause und Neumann<sup>[6]</sup>.

Greß, Völkel und Schlaad gelang die Entwicklung einer Synthesestrategie, die in drei Schritten ausgehend von 4-Pentensäure und *N*-Hydroxysuccinimid zu 2,3'-Butenyl-2-oxazolin führt.<sup>[7]</sup> Wie in Schema 4 dargestellt, entsteht im ersten Schritt ein Aktivester, der anschließend im zweiten Schritt zu einem Amid reagiert. Im letzten Schritt entsteht das gewünschte Produkt 2,3'-Butenyl-2-oxazolin durch die Zyklisierung.

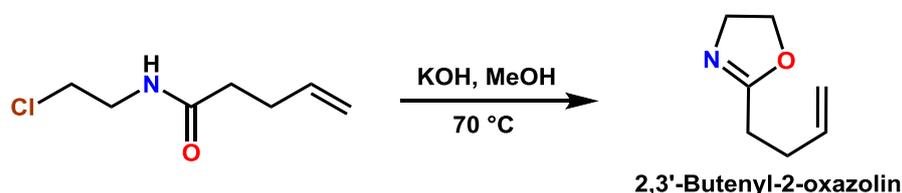
1. Stufe:



2. Stufe:



3. Stufe:



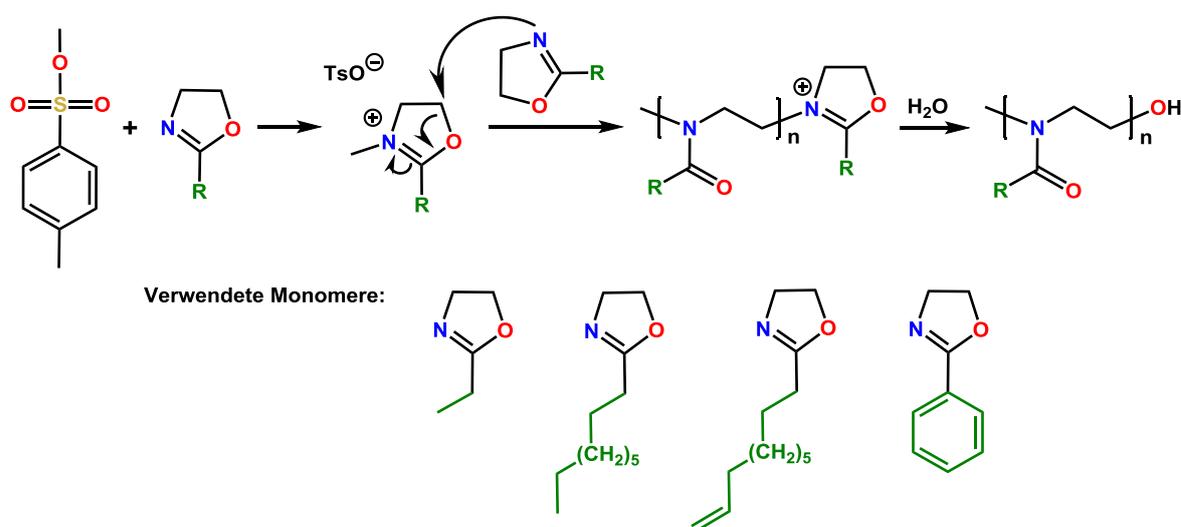
**Schema 4:** 2,3'-Butenyl-2-oxazolin Synthese ausgehend von einer Carbonsäure mit *N*-Hydroxysuccinimid.<sup>[7]</sup>

### 3.3 Poly(2-oxazolin)e

#### 3.3.1 Polymerisation von 2-Oxazolinen in der Mikrowelle

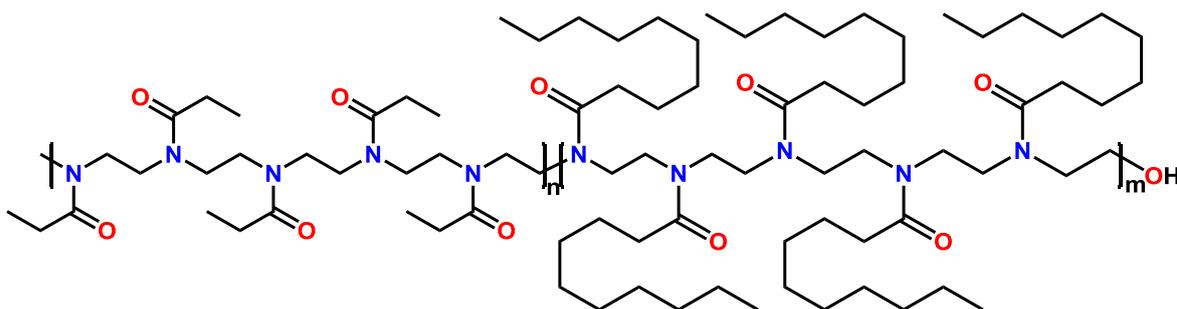
2-Oxazoline können mit Hilfe der kationisch ringöffnenden Polymerisation (CROP) zu Poly(2-oxazolin)en umgesetzt werden. Der Mechanismus der CROP ist in Schema 5 dargestellt. Entdeckt wurde die Polymerklasse der 2-Oxazoline 1966.<sup>[3,8-10]</sup> Durch die Einführung von Mikrowellenreaktoren in Laboren erlebte die bislang langwierige Polymerisation von 2-Oxazolin<sup>[11]</sup> einen erneuten Aufschwung. Mit den verkürzten Reaktionszeiten ist das Interesse an den vielseitigen Materialien mit maßgeschneiderten Eigenschaften deutlich gestiegen. Zusätzlich wurde Poly(2-ethyl-2-oxazolin) von der FDA (Food and Drug Administration) als biokompatibel eingestuft.<sup>[12,13]</sup>

Die CROP der 2-Oxazoline verläuft als lebende bzw. quasi-lebende Polymerisation mit Kinetik erster Ordnung in Bezug auf den Monomerverbrauch. Die Kettenwachstumsreaktion findet unter Abwesenheit von irreversiblen Übertragungs- oder Abbruchreaktionen statt, weshalb definierte Polymere mit engen Molmassenverteilungen erhalten werden. Das aktive Kettenende ermöglicht die Synthese von definierten Block-Copolymeren (Abbildung 3) oder von mehrarmigen Geometrien durch gezielte Terminierung der Polymerisation.



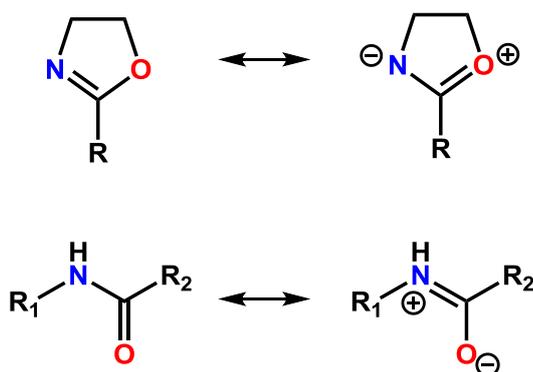
**Schema 5:** Reaktionsmechanismus der kationisch, ringöffnenden Polymerisation eines 2-Oxazolins initiiert durch Methyltosylat.<sup>[14]</sup> Die in dieser Arbeit verwendeten Monomere sind zusätzlich dargestellt.

Nach vorangegangenen Studien zu Homopolymerisationen von 2-Methyl-2-oxazolin (MeOx), 2-Ethyl-2-oxazolin (EtOx), 2-Phenyl-2-oxazolin (PhOx) und 2-*n*-nonyl-2-oxazolin (<sup>n</sup>NonOx) von Schubert et al.<sup>[15]</sup> wurden auch Untersuchungen einer 16-gliedrigen Bibliothek bestehend aus Diblock-Copoly(2-oxazolin)en und kettenverlängerten Homo-Poly(2-oxazolin)en,<sup>[16]</sup> sowie entsprechenden amphiphilen Tri-<sup>[17]</sup> und Tetrablock-Copoly(2-oxazolin)en<sup>[18]</sup> durchgeführt.



**Abbildung 3:** Strukturformel des amphiphilen Block-Copolymers pEtOx-*block*-pNonOx.<sup>[4]</sup>

Als Initiator für die CROP kommt häufig Methyltosylat zum Einsatz, dessen hochreaktives Methylkation die Polymerisation startet. Mit Hilfe von röntgenographischen Untersuchungen von 2-Oxazolinen konnte die Initiierung der CROP aufgeklärt werden.<sup>[19]</sup> Die Initiierung durch ein Kation erfolgt regioselektiv am Stickstoffatom, da dieses durch eine Delokalisierung der  $\pi$ -Elektronen über das N-C-O-Segment im 2-Oxazolinring eine negative Partialladung aufweist (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Resonanzstrukturen in 2-Oxazolinen (oben) und Amiden (unten), die auf delokalisierte  $\pi$ -Elektronen der C=N bzw. C=O Bindungen zurückzuführen sind.<sup>[19]</sup>

Die Verwendung von Mikrowellenreaktoren in der Laborsynthese etablierte sich in den 90er-Jahren. Durch das kontaktlose dielektrische Heizen wird (oft) effizienter und schneller geheizt. Folglich kommt es zu einer Absorption der Mikrowellen-Strahlung und somit zur Anregung von Molekülrotationen.<sup>[14,20]</sup> Dadurch verkürzten sich die Reaktionszeiten für Poly(2-oxazolin)e signifikant. Die Synthese in Mikrowellenreaktoren erfolgt in geschlossenen Vials unter Autoklavbedingungen.

Moderne Mikrowellenreaktoren ermöglichen durch interne Temperatur- und Druckmessungen eine bessere Reaktionskontrolle, die zusätzlich die Reproduzierbarkeit erhöht. Hohe Feldhomogenitäten mit einer optimalen Energieverteilung führen zu einer direkten Erwärmung des Reaktionsgemisches. Dadurch wird das Auftreten von Wärmegradienten mit lokalen Überhitzungen verhindert, und Nebenreaktionen werden reduziert.<sup>[13]</sup>

Kinetikuntersuchungen von Polymerisationsreaktionen ausgewählter 2-Oxazoline in Mikrowellenreaktoren mit Methylsilylat als Initiator zeigten eine 400-fache Beschleunigung der CROP (verglichen mit Rückflussbedingungen in Acetonitril-Lösung). Getestet wurden 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Nonyl- und 2-Phenyl-2-oxazolin. Da die Aktivierungsenergien der Polymerisationen unverändert blieben, sind die gesteigerten Reaktionsgeschwindigkeiten der Synthese im Mikrowellenreaktor gemäß der Arrhenius-Gleichung auf die Temperaturerhöhung zurückzuführen.<sup>[14,21]</sup>

Die Reaktionsbedingungen der Synthese nach Witte und Seeliger von 2-Oxazolinen (3.2.1 2-Oxazolin Monomersynthese nach Witte und Seeliger), die in Position 2 substituiert sind, wurden optimiert. Unter Einsatz von Zinkacetat als Katalysator und Chlorbenzol als Polymerisationsmedium wurden auch für größere Synthesemaßstäbe gute Ergebnisse erzielt.<sup>[5,22]</sup>

Schubert et al. veröffentlichten weiters eine Bibliothek aus 2-substituierten Poly(2-oxazolin)en. Die Charakterisierung der mechanischen und thermischen Eigenschaften im Anschluss lieferte Rückschlüsse über die im Polymer vorhandenen Segmente. Die Korrelation der Seitenkettenlänge mit dem Elastizitätsmodul (E-Modul) lieferte für semikristalline Polymere keinen erkennbaren Trend, wohingegen amorphe Polymere mit zunehmend kürzeren Seitenketten eine lineare Zunahme im E-Modul verzeichneten.<sup>[23]</sup> In Ethanol-Wasser-Gemischen wurden die Löslichkeitsübergänge in Abhängigkeit von der Temperatur untersucht. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Länge der Seitenkette und dem Löslichkeitsverhalten des Polymers. Während des ersten Erwärmungsvorgangs lösten sich aufgrund des Schmelzübergangs Polymere mit mehr als drei Kohlenstoffatomen in der Seitenkette.<sup>[24]</sup>

### 3.3.2 Initiatoren, Terminierungsreagenzien und Polymerisationsmedien

Am häufigsten werden Initiatoren mit stark elektrophilen, beinahe carbokationischen Eigenschaften in der CROP von 2-Oxazolinen eingesetzt.

Die Reaktivität vier verschiedener Substanzen für die Initiation der CROP wurde von Schubert et al. für die Synthese von Homopolymeren bestehend aus MeOx, EtOx, PhOx und NonOx getestet. Als Initiatoren wurden Benzylbromid, Methyltriflat, Methyltosylat und Methyljodid eingesetzt. Aufgrund der resultierenden Polymerisationsraten wurden die Initiatoren, die durch die Bereitstellung der Methylkationen die CROP starteten, gereiht: Benzylbromid < Methyljodid < Methyltosylat < Methyltriflat.

Weitere Initiatoren wie Metallocenkomplexe und Bismuthsalze starten die CROP mittels Metallkationen. Aber auch Initiatoren, die auf molekularem Iod basieren, finden Anwendung in der Synthese von 2-Oxazolinen. Vorwiegend wurden diese für die Polymerisation von MeOx und die Synthese von daraus bestehenden Blockcopolymeren eingesetzt.

Um Polymere mit definierten Eigenschaften und speziellen funktionellen Gruppen zu erhalten, ist die Auswahl des Initiators und/oder des Terminierungsreagenzes von entscheidender Bedeutung.

Durch Isotopenmarkierung eines Poly(2-oxazolin)s konnte die Aufnahme in Körpergewebe verfolgt werden. Dazu wurde als Endgruppe *N-tert*-Butyloxycarbonylpiperazin im Terminierungsschritt der CROP eingeführt, die nach weiterer Reaktion letztendlich das Strukturmotiv DOTA trug, welches mit <sup>111</sup>Indium komplexiert werden konnte.<sup>[25]</sup>

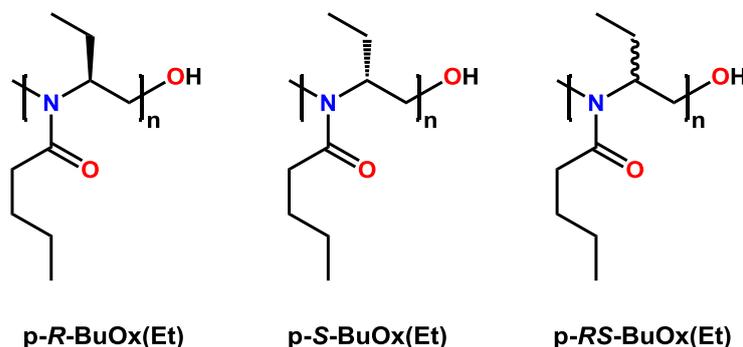
Definierte Endgruppenfunktionalisierung ermöglichte die visuelle Verfolgung der Aufnahme von 2-oxazolin-basierten Nanopartikeln in Zellen. Dazu wurden die Nanopartikel mit entsprechend fluoreszierenden Farbstoffen endfunktionalisiert, wodurch die Zellaufnahme der markierten Nanopartikel verfolgt werden konnte.<sup>[26]</sup>

Die mikrowellenunterstützte CROP von PhOx und (2F)PhOx (2-2',6'-difluorphenyl-2-oxazolin) wurde von Schubert et al. in wasserlöslichen ionischen Flüssigkeiten durchgeführt.<sup>[27]</sup>

Diese Polymerisationsmedien sind ein alternativer und umweltfreundlicher Ansatz für die Synthese hydrophober Polymere. Zusätzlich zeigten die wasserlöslichen ionischen Flüssigkeiten effizientere Heizprofile in der Mikrowelle. Als weiteres unkonventionelles Lösemittel wurde überkritisches CO<sub>2</sub> für die Polymerisation von 2-substituierten 2-Oxazolinen, MeOx, EtOx und PhOx, mit Bortrifluorid-Etherat als Initiator eingesetzt. Eine Insertion von CO<sub>2</sub> konnte zu 10-25% in den Polymerketten gefunden werden, was schließlich in Polymeren mit Carboxylat-Endgruppen resultierte.<sup>[28]</sup>

### 3.3.3 Optische Rotation von Poly(2-oxazolin)en

Die Polymere p(*R*)-<sup>n</sup>BuOx(Et), p(*S*)-<sup>n</sup>BuOx(Et) und p(*RS*)-<sup>n</sup>BuOx(Et), wobei <sup>n</sup>BuOx(Et) für 2-*n*-Butyl-4-ethyl-2-oxazolin steht, wurden von Schubert, Hoogenboom und Mitarbeitern untersucht. Thema der Studie war der Zusammenhang zwischen der Kristallstruktur und der Bildung geordneter, optisch aktiver Strukturen der oben genannten semikristallinen Polymere (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Strukturformeln von Poly(2-oxazolin)en mit chiraler Hauptkette: p(*R*)-<sup>n</sup>BuOx(Et), p(*S*)-<sup>n</sup>BuOx(Et) und p(*RS*)-<sup>n</sup>BuOx(Et).<sup>[29]</sup>

Die ausgehend von den racemischen Monomeren erhaltenen Polymere waren amorph. Im Vergleich dazu wiesen die Polymere, die aus enantiomerenreinen Monomeren hergestellt wurden, in dynamischen Differenzkalorimetrie Messungen zwei Schmelzpeaks auf. Die Interpretation der Messergebnisse ergab eine Rekristallisation der ungeordneten chiralen Struktur in eine höher geordnete Struktur während des Schmelzvorganges.<sup>[29]</sup>

Copolymerisationen der Monomere (*R*)-<sup>n</sup>BuOx(Et), (*S*)-<sup>n</sup>BuOx(Et) und (*RS*)-<sup>n</sup>BuOx(Et) führten weder in Lösung noch im festen Zustand zu höher geordneten Strukturen.

Die optischen bzw. thermischen Eigenschaften und auch die Löslichkeit der Copolymere konnten jedoch mit einem Überschuss eines Enantiomers im Blockcopolymer beeinflusst werden.<sup>[30]</sup>

### 3.4 Polymeranaloge Reaktionen

Polymeranaloge Reaktionen ermöglichen die Modifikation von Poly(2-oxazolin)en nach der Polymerisation. Ausgewählte Reaktionen werden nachfolgend beschrieben.

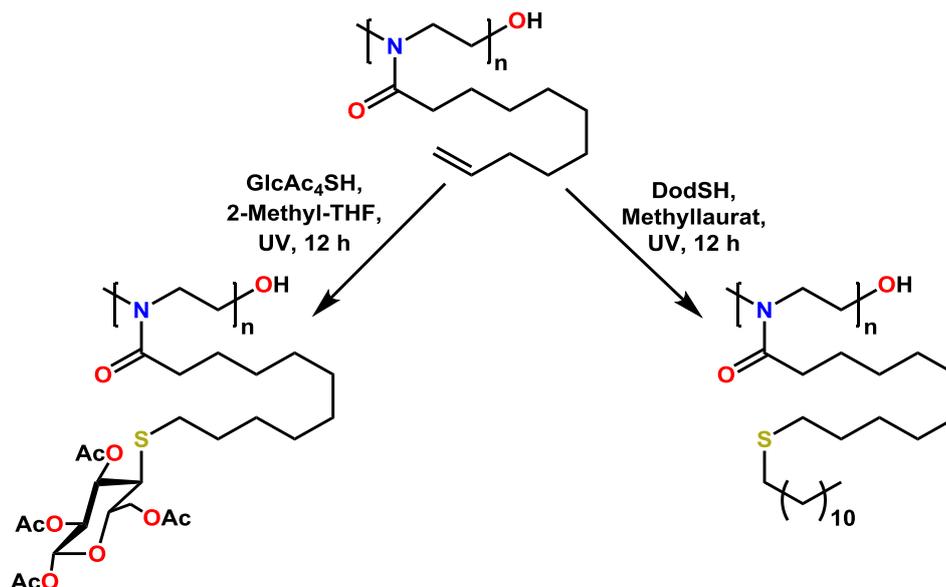
#### 3.4.1 Click-Chemie mit olefinischen Einheiten

Ein bekannter Vertreter der Click-Reaktionen ist die Thiol-en-Reaktion, die die Vernetzung und auch Modifikation, wie der Name sagt, mit Hilfe von Thiolen an Doppelbindungen ermöglicht.

So können Poly(2-oxazolin)e mit olefinischen Seitenketten mittels Thiol-en-Reaktion vernetzt bzw. modifiziert werden. Beispielsweise wurde Poly(2,9'-decenyl-2-oxazolin), pDc<sup>+</sup>Ox, an der Doppelbindung der Seitenkette mittels 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-glucopyranose (GlcAc<sub>4</sub>SH) oder Dodecanthiol (DodSH) funktionalisiert (Schema 6).<sup>[31]</sup>

Thiol-en-Click-Modifikationen wurden weiters auch an Homo-, sowie Copolymeren mit 2,3'-Butenyl-2-oxazolin durchgeführt.<sup>[7]</sup>

Die kationisch ringöffnende Polymerisation von 2-[2'-(4"-Methoxybenzyl)thio]ethyl-2-oxazolin und 2-Ethyl-2-oxazolin lieferte nach dem Entschützen des Thiols statistische Copolymere, bestehend aus Poly(2-2'-mercaptoethyl-2-oxazolin) und Poly(2-ethyl-2-oxazolin). Die Modifikation mit verschiedenen olefinischen Molekülen resultierte in Pfropf-Copolymeren.<sup>[32]</sup>



**Schema 6:** Thiol-en-Reaktion eines Poly(2-oxazolin)s an der olefinischen Seitenkette mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-glucopyranose (links) oder Dodecanthiol (rechts).<sup>[31]</sup>

Sojabohnenöl und 2-Aminoethanol wurden zu 2-Sojaalkyl-2-oxazolin (SoyOx) umgesetzt und nachfolgend unter Erhalt der Doppelbindungen in einem Mikrowellenreaktor polymerisiert. In der Arbeit von Schubert et al. erfolgte die anschließende Vernetzung photoinduziert unter Anwendung von UV-Strahlung.<sup>[33]</sup>

Ebenfalls photoinduziert erfolgte die Thiol-en-Reaktion von 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranose (GlcAc<sub>4</sub>SH) mit dem statistischen Copolymer zusammengesetzt aus pEtOx und pDc<sup>-</sup>Ox. Erhalten wurde ein glucosyl-funktionalisiertes Copolymer mit thermoresponsiven Eigenschaften. Es wurde eine lineare Korrelation zwischen dem Zuckergehalt des Copolymers und der Cloud-Point-Temperatur gefunden.<sup>[34]</sup>

Ähnlich dazu wurden (2-oxazolin)-basierte, thermoresponsive Polymere mit einstellbaren Cloud-Point-Temperaturen hergestellt. Ermöglicht wurde dieses Baukastenprinzip durch die Thiol-en-Click-Reaktion unter Verwendung von unterschiedlichen Thiolen, wie 2-Mercaptoethanol, 3-Mercaptopropionsäure, 1-*n*-Octanthiol oder 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranose. Schlaad et al. fanden einen Zusammenhang zwischen den an die Polymerkette gebundenen Funktionalitäten und den Cloud-Point-Temperaturen.<sup>[35]</sup>

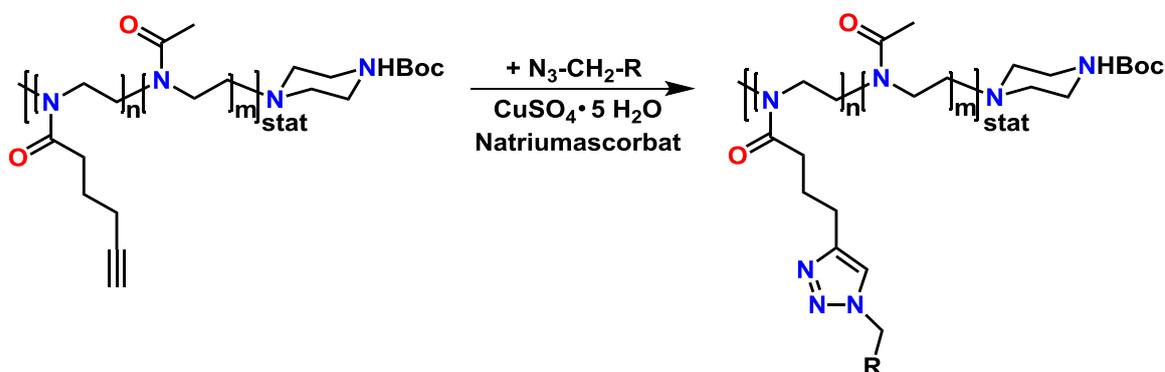
Polymere mit dreifacher Modifikationsmöglichkeit wurden von der Arbeitsgruppe um Schubert et al. hergestellt. Olefinische Seitenketten im Poly(2-oxazolin) ermöglichten Thiol-en-Reaktionen, Anthracen- bzw. Azid-Funktionalitäten als Endgruppen erlaubten Diels-Alder-Cycloadditionen bzw. Azid-Alkin-Cycloadditionen.<sup>[36]</sup>

Analog dazu wurden Kopplungsreagenzien mit mehreren funktionellen Gruppen hergestellt, die die Modifikationen stufenweise erlauben, da diese bei verschiedenen Temperaturen (und somit selektiv) ablaufen. Die funktionellen Gruppen an den Kopplungsreagenzien waren eine Allylether-, eine Oxazinon-, sowie eine 2-Oxazolin-Gruppe. In Experimenten mit Modellsubstanzen wurde festgestellt, dass die Oxazinongruppe selektiv mit Aminogruppen reagiert, wohingegen die 2-Oxazolingruppe selektiv mit Carboxylgruppen eine Reaktion eingeht.<sup>[37]</sup>

Kristalline Mikrosphären auf Poly(2-oxazolin)-Basis zur Kohlenhydrat-Protein-Erkennung wurden von Schlaad et al. synthetisiert. Die Mikrosphären bestehend aus 2,3'-Butenyl-2-oxazolin und 2-Isopropyl-2-oxazolin konnten mittels Thiolen funktionalisiert werden. Die Photoaddition mit 1-Thiogalactose und 1-Thioglucose resultierte in der kohlenhydratmodifizierten Aggregat-Oberfläche.<sup>[38]</sup>

Eine weitere Anwendung der Thiol-en-Reaktion veröffentlichten Ronda et al., die unter Verwendung von 2-Mercaptoethanol Poly(2-oxazolin)-polyole synthetisierten. Diese wurden weiter zu amorphen bzw. semikristallinen Polyurethanen reagiert.<sup>[39]</sup>

### 3.4.2 Click-Chemie mit Alkinen



**Schema 7:** Darstellung eines Triazols durch eine 1,3-dipolare Huisgen-Cycloaddition.<sup>[40]</sup>

Schema 7 zeigt die 1,3-dipolare Huisgen-Cycloaddition, in der ein terminales Alkin kupferkatalysiert mit einem Azid reagiert. Die Alkin-Azid-Cycloaddition wurde mit hydrophilen Homo- und Copolymeren auf 2-Oxazolinbasis mit alkynyl-funktionalisierten Seitenketten durchgeführt und lieferte Triazole.<sup>[40]</sup>

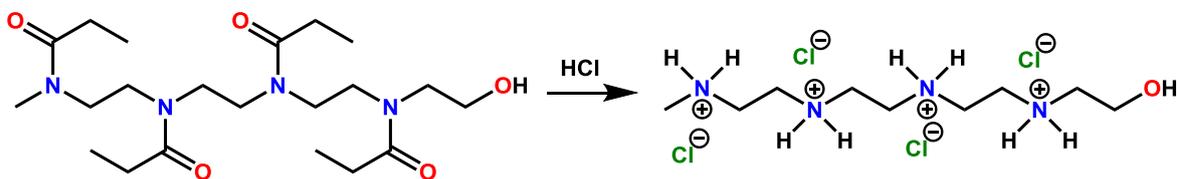
Analog dazu wurde mit Hilfe der kupferkatalysierten Alkin-Azid-Cycloaddition ein glucose-substituiertes 2-Oxazolin von Schubert et al. synthetisiert. Das erhaltene Monomer wurde anschließend für Copolymerisationen verwendet.<sup>[41]</sup>

Partikel mit azid-funktionalisierten Oberflächen wurden mit Poly(2-oxazolin)en, die terminale Alkine trugen, ebenfalls über die Azid/Alkin-Clickreaktion stabilisiert.<sup>[42]</sup>

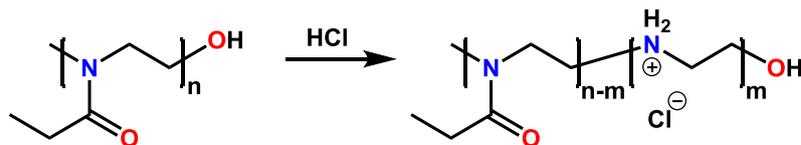
Die Funktionalisierung und Vernetzung von Mizellen auf Oxazolinbasis wurde von Schlaad et al. publiziert. Die photoinduzierte Thiol-Alkin-Vernetzungsreaktion war erfolgreich, sofern das Lösemittel vor Bestrahlung die Mizellbildung induzierte. Wenn das Copolymer im Lösemittel löslich war, erfolgte keine Vernetzung, sondern lediglich die Funktionalisierung.<sup>[43]</sup>

### 3.4.3 Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en

Die vollständige Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en führt wie in Schema 8 dargestellt zu Poly(ethylenimin), PEI, welches die Möglichkeiten der Polymermodifikation hinsichtlich der Anwendung im biomedizinischen Bereich signifikant erweitert. Schema 9 hingegen zeigt die partielle, saure Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en.



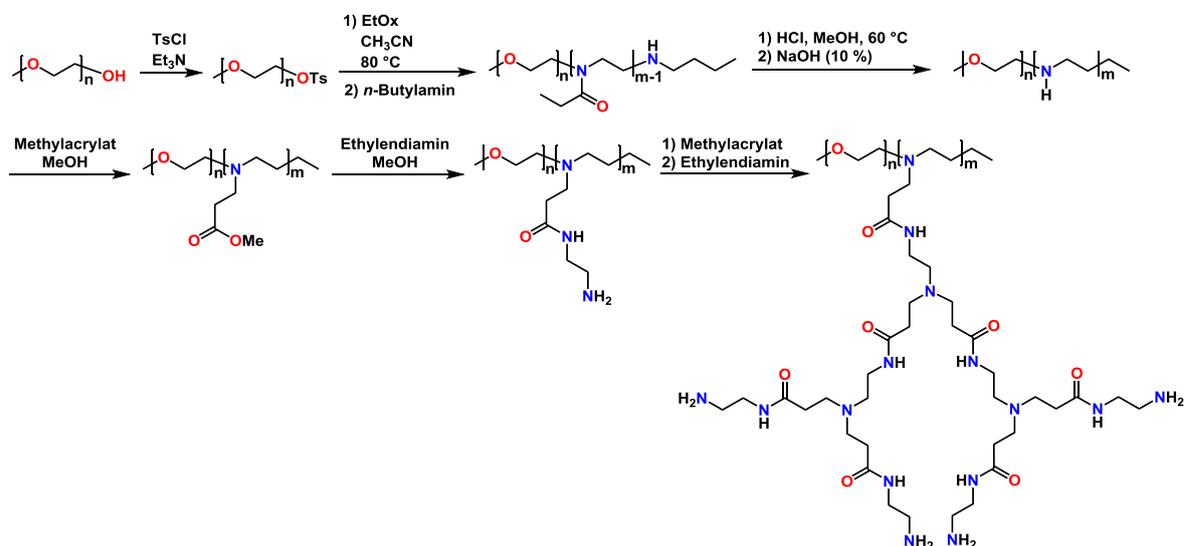
**Schema 8:** Darstellung der vollständigen sauren Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en.



**Schema 9:** Partielle, saure Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en.

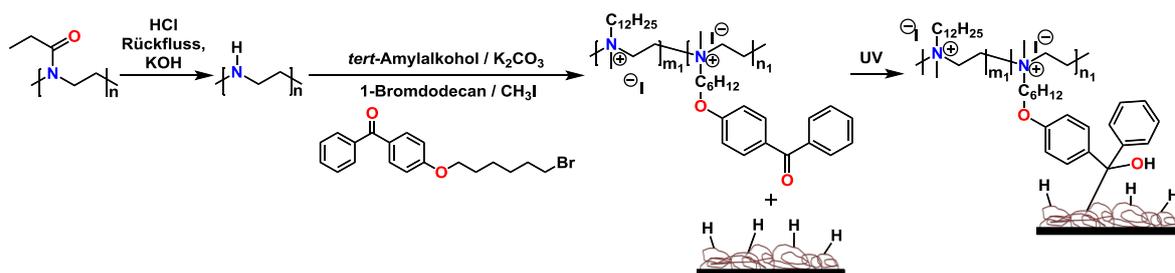
Menzel et al. hydrolysierten pMeOx, bei dem die CROP mit *n*-Octadecyltosylat initiiert wurde, mit Natriumhydroxid, um in Folge alkylierte Poly(ethylenimin)e zu erhalten. Anschließend wurde die Korrelation zwischen Alkylkette, Konformation und dem Grad der Polymerisation erforscht. Abhängig vom Polymerisationsgrad wurden beim Abkühlen der Copolymer-Lösungen Hydrogele gebildet.<sup>[44]</sup>

Lineare Dendrimere auf der Basis von sauer hydrolysierten Poly(2-oxazolin)en wurden durch alternierende Zugabe von Methylacrylat und Ethylendiamin zu dem hydrolysierten Polymer hergestellt (Schema 10). Die Semikristallinität des Diblockcopolymers nahm mit zunehmender Generation durch den abnehmenden Gehalt an Poly(ethylenoxid) ab. Zur Verbesserung der Phasensegregation wurden die Endgruppen mit Alkylgruppen funktionalisiert.<sup>[45]</sup>



**Schema 10:** Reaktionsschema zur Herstellung von Dendrimern ausgehend von einem Poly(ethylenglycol)-PEI Diblockcopolymer, Methylacrylat und Ethylendiamin.<sup>[45]</sup>

Poly(2-ethyl-2-oxazolin) wurde sauer hydrolysiert, neutralisiert und das resultierende lineare PEI mit 1-Bromdodecan und bromiertem Benzophenon umgesetzt. Die Quarternisierung der Amine erfolgte mit Methyljodid. Wie in Schema 11 dargestellt, konnten Substrate mit C-H-Bindungen in einer photochemischen Reaktion in die Carbonylbindung der mit Benzophenon funktionalisierten Seitenketten insertieren, und die Copolymere wurden somit kovalent an die Substrate gebunden. Die biozide Wirkung der hergestellten Schichten (> 50 nm) wurde mit Bakterientests (*Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus*) experimentell bestätigt.<sup>[46]</sup>



**Schema 11:** Schematische Darstellung zur Funktionalisierung von Oberflächen. Hydrolyse, Reaktion mit 1-Bromdodecan und bromiertem Benzophenon, sowie UV-induzierte C-H Insertion.<sup>[46]</sup>

Analog dazu wurden Substrate mit einem Monolayer Benzophenon funktionalisiert. Anschließend erfolgte die kovalente Bindung von Polymeren über einen UV-induzierten Insertionsmechanismus, bei dem die C-H Bindungen des Polymers mit der C=O Funktionalität der Benzophenon-Gruppe reagierten. Humane Endothelzellen fanden auf diesen polymeren Schichten bevorzugte Wachstumsbedingungen vor.<sup>[47]</sup>

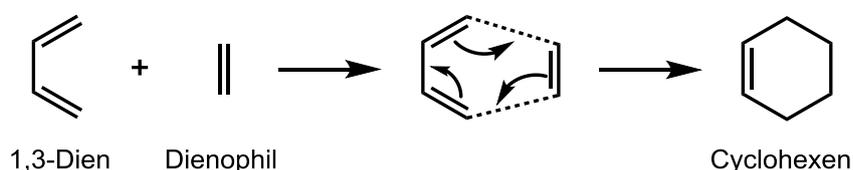
Nicht vollständig hydrolysiertes pEtOx sowie pNonOx wurden Polyolefinen als Additiv zugesetzt und das Bakterienwachstum auf diesen Substraten untersucht. Das Ausmaß der Hydrolyse bestimmte bei den getesteten Bakterien *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und auch *Candida albicans* die antimikrobielle Wirksamkeit. Im Gegensatz dazu wurde für die gram-positiven Bakterien *Staphylococcus aureus* nur im Falle des hydrolysierten pNonOx die wachstumshemmende Wirkung beobachtet.<sup>[48]</sup>

### 3.5 Diels-Alder-Reaktionen

Die Diels-Alder-Reaktion wurde 1927 von Otto Diels und Kurt Alder entdeckt, die für „die Entdeckung und Entwicklung der Dien-Synthese“ 1950 den Nobelpreis erhielten.<sup>[49]</sup> Seitdem ist die Diels-Alder-Reaktion (DA-Reaktion) in der Synthese von Naturstoffen nicht mehr wegzudenken, da die Reaktion aufgrund des konzertierten, perizyklischen Mechanismus stereospezifisch ist. Die vielseitigen Möglichkeiten die Komponenten der [4+2]-Cycloaddition, nämlich das Dien und das Dienophil, zu variieren, bieten einfachen Zugang zu Cyclohexen- und 1,4-Cyclohexadienderivaten. Der Einsatz von zyklischen Verbindungen, sowie Edukten mit Heteroatomen öffnet den Zugang zu mono-, bi- und polyzyklischen Carbo- und Heterozyklen. Die Stereo- und Regiospezifität kann durch die Katalyse mittels Lewis-Säuren verstärkt werden, so dass oft fast ausschließlich ein Reaktionsprodukt gebildet wird.

Für die Synthese von Sechsringen ist die DA-Reaktion somit eine der wichtigsten und im Allgemeinen eine der bedeutendsten stereoselektiven Reaktionen, bei der C-C Bindungen gebildet werden.

Bei der Diels-Alder-Reaktion reagiert ein konjugiertes, meist elektronenreiches Dien mit einem substituierten, elektronenarmen Alken oder Alkin, üblicherweise als Dienophil bezeichnet, unter Bildung eines zyklischen Systems. Man spricht aufgrund der beteiligten Elektronen auch von einer [4+2]-Cycloaddition, da eine Einheit bestehend aus zwei konjugierten Doppelbindungen mit insgesamt vier  $\pi$ -Elektronen mit einer Doppelbindung mit zwei  $\pi$ -Elektronen reagiert. Das einfachste Beispiel dieses Reaktionstyps ist die Reaktion von 1,3-Butadien mit Ethen (Schema 12), die jedoch nur unter drastischen Bedingungen abläuft.<sup>[50]</sup>



**Schema 12:** Schematische Darstellung des allgemeinen Mechanismus der Diels-Alder-Reaktion, in der ein 1,3-Dien (*cis*-1,3-Butadien) mit einem Dienophil (Ethen) unter Ausbildung eines zyklischen Systems zu Cyclohexen reagiert.

Von Hetero-Diels-Alder-Reaktionen spricht man, wenn Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel entweder im Dien oder im Dienophil existieren.

Das Produkt der Diels-Alder-Reaktion, ein gespanntes, bicyklisches System, kann aufgrund der hohen Ringspannung in der ringöffnenden Metathesepolymerisation ROMP verwendet werden.

Diels-Alder-Reaktionen sind reversibel, bei höheren Temperaturen kommt es bedingt durch den thermischen Zerfall in die Ausgangsverbindungen zu Retro-Diels-Alder-Reaktionen.

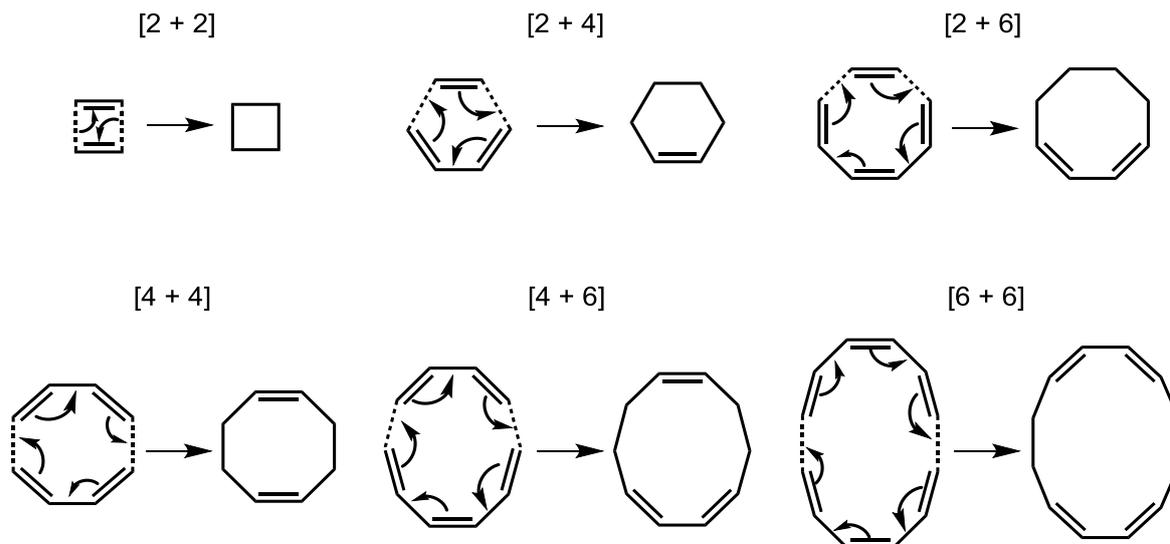
### 3.5.1 Mechanismus der Diels-Alder-Reaktion

Konzertierte, perizyklische Reaktionen sind durch eine kontinuierliche Umlagerung von Elektronen gekennzeichnet, bei denen kein Intermediat gebildet wird, sondern Bindungsbruch und Bindungsbildung in der zyklischen Übergangsstruktur in einem Schritt, aber nicht zwingend gleichzeitig, auftreten.

Beschrieben wurde der Mechanismus konzertierter perizyklischer Reaktionen von Woodward und Hoffmann, die das Augenmerk auf die Symmetrieeigenschaften der direkt beteiligten Orbitale, insbesondere auf den Erhalt der Orbitalsymmetrie, richteten.<sup>[51,52]</sup> Diese Anforderungen mit spezifischen Ausrichtungen der Orbitale sind charakteristisch für perizyklische Reaktionen und machen diese vorhersehbar in Bezug auf relative Reaktivität, Regio- und Stereoselektivität.

Alternativ dazu ist das Möbius-Hückel-Konzept von Zimmermann unabhängig von der Orbitalsymmetrie und betrachtet die Topologie der Übergangszustände in perizyklischen Reaktionen, die bevorzugt über aromatische Übergangszustände verlaufen.<sup>[53]</sup> Übergangszustände in Cycloadditionen können in Form von Möbius- als auch Hückel-aromatischen Systemen mit  $(4n) \pi$  bzw.  $(4n+2) \pi$  Elektronen vorliegen.

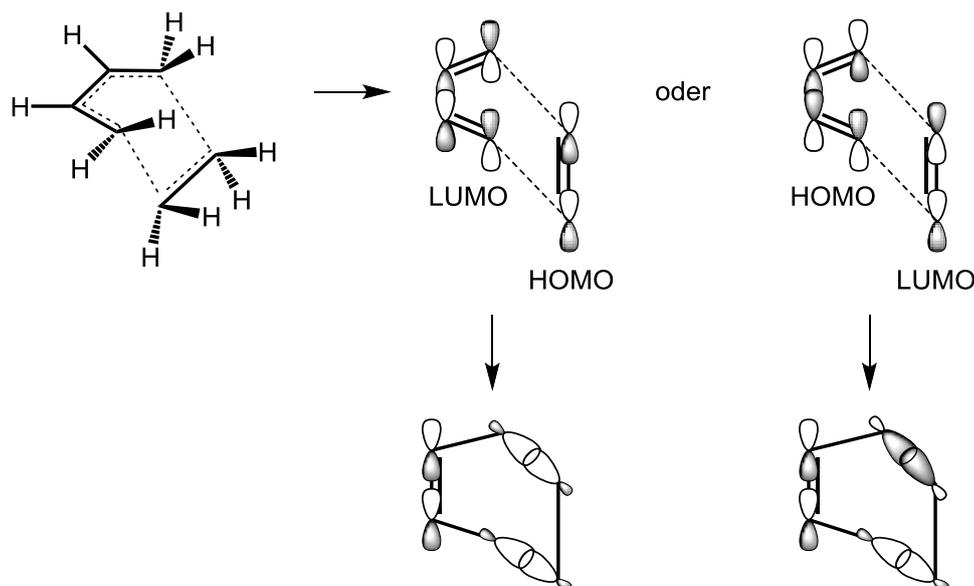
Abbildung 6 zeigt schematisch eine Auswahl theoretisch möglicher Cycloadditionen konjugierter Systeme. Polyene mit zwei bis sechs  $\pi$ -Elektronen können als kontinuierliche Umlagerung von Elektronen betrachtet werden, bei welcher der Reaktionsmechanismus konzertiert und perizyklisch erfolgt.



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung der theoretisch möglichen Kombinationen konjugierter Polyene (mit 2 bis 6  $\pi$ -Elektronen) in Cycloadditions-Reaktionen.<sup>[50]</sup>

An der [4+2]-Cycloaddition sind 6 p-Orbitale beteiligt, 3  $\pi$ -Bindungen brechen, 2 neue C-C- $\sigma$ -Bindungen und 1 neue C-C- $\pi$ -Bindung werden gebildet. Die beiden C-C-Bindungen werden konzertiert, also gleichzeitig auf Kosten der  $\pi$ -Bindungen gebildet. Beweis dafür ist der selektive Erhalt des *cis*-konfigurierten Produkts in dieser stereospezifischen Reaktion.

Schema 13 zeigt die Bindungsbildung in der Molekülorbital-Darstellung, die durch Überlappung der p-Orbitale der sich addierenden Doppelbindungskomponente mit den terminalen p-Orbitalen des Diens anschaulich verdeutlicht wird. Diese Wechselwirkung der p-Orbitale führt zu einer Umhybridisierung zu  $sp^3$ -Orbitalen, was in einer maximalen Überlappung der beteiligten Orbitale resultiert. Die neue  $\pi$ -Bindung im Cyclohexenderivat wird von den internen p-Orbitalen des Diens gebildet.



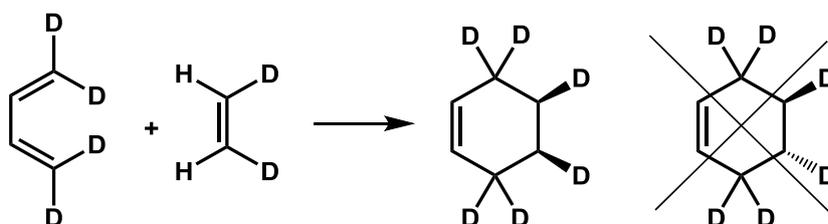
**Schema 13:** Darstellung der Orbitalwechselwirkungen in Diels-Alder-Reaktionen.<sup>[50]</sup>

Damit die Überlappung der  $\pi$ -Systeme maximal wird, ist zusätzlich eine annähernd planare Konformation des Diens von Vorteil, da diese ein ausgedehnteres konjugiertes  $\pi$ -System ermöglicht, das energetisch günstiger ist. Die konzertierte Bindungsbildung funktioniert also nur, wenn das Dien in *s-cis*-Konformation vorliegt, wobei das *s* für Einfachbindung (single bond) steht. Zu beachten ist diese Besonderheit bei azyklischen Dienen, bei zyklischen Dienen ist die *cis*-Konfiguration vorgegeben.

Bei Diels-Alder-Reaktionen handelt es sich also um konzertierte Prozesse, beide Bindungen werden zur gleichen Zeit gebildet, es ist keine Drehung um die Bindung möglich. Ein mögliches diradikales Intermediat wurde diskutiert,<sup>[54]</sup> dieses müsste dann aber aufgrund des stereospezifischen Charakters der DA-Reaktion jedoch eine derart kurze Lebensdauer haben, die keine Rotationen oder Inversionen erlaubt. Der Großteil der [4+2]-Cycloadditionen sind konzertierte Reaktionen und auch die berechneten Analysen stimmen mit diesem Standpunkt überein.<sup>[55,56]</sup> Die Möglichkeit, dass die Bindungsbildung bei Reaktionen von asymmetrischen Alkenen mit Dienen nicht exakt gleich ist, dass also die Bindungsbildung an einer Seite des Dienophils weiter fortgeschritten ist als an der anderen, wird als asynchroner Mechanismus beschrieben.

### 3.5.2 Stereochemie von Diels-Alder-Reaktionen

Die geometrische Anordnung der Substituenten am Olefin des Dienophils bleibt im zyklischen Produkt erhalten, weshalb man von einer „*cis*-Addition“ spricht. Das Dien reagiert aus der *cis* Konformation heraus. Die Umsetzung verläuft auch bezogen auf das Dienophil stereospezifisch *cis*, da die Substituenten am Olefin im gebildeten Cyclohexenderivat dieselbe Lage zueinander aufweisen. In Bezug auf das Dien sowie auf das Dienophil ist die Reaktion eine stereospezifische *syn*-Addition in ungefähr parallelen Ebenen eine suprafaciale Annäherung, bei der die Reaktion auf derselben Seite des Substrates stattfindet. Das Überwiegen eines von zwei möglichen stereoisomeren Produkten wurde mit Isotopenmarkierung mehrfach nachgewiesen, und ist für die Reaktion von Ethen mit Butadien in Abbildung 7 dargestellt.<sup>[57]</sup>



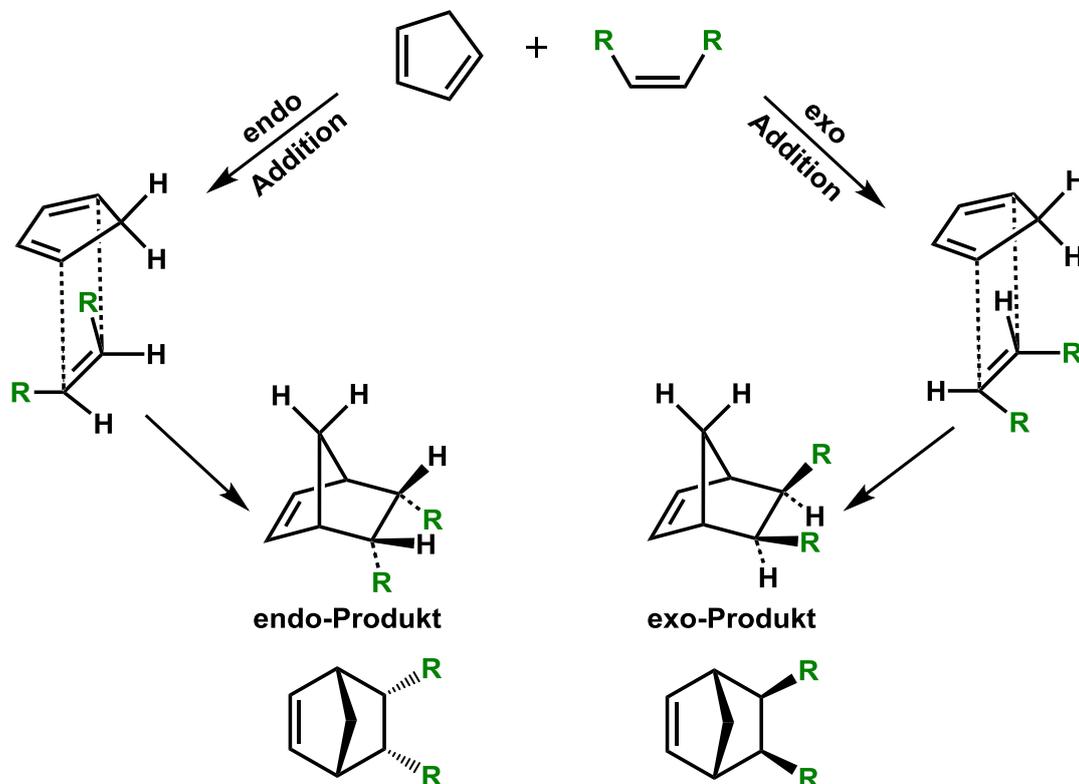
**Abbildung 7:** Stereospezifische *syn*-Addition in der Diels-Alder-Reaktion, nachgewiesen mittels Isotopenmarkierung. Die *anti*-Addition wird nicht beobachtet.<sup>[57]</sup>

Demzufolge ist die DA-Cycloaddition regioselektiv, da durch eine bevorzugte Ausrichtung der beiden Reaktanden zueinander die Ausbildung eines der regioisomeren Produkte bevorzugt wird.<sup>[58]</sup>

Cyclopentadien ist aufgrund der zyklischen Form in der *cis*-Konfiguration festgelegt und somit in einer für die DA-Reaktion günstigen Konformation.

Prinzipiell ist eine Anlagerung des substituierten Dienophils an das Dien mit zwei unterschiedlichen Orientierungen der beiden Edukte zueinander möglich, endo- oder exo. Sind die Substituenten des Dienophils in Richtung des  $\pi$ -Systems des Diens ausgerichtet, spricht man von endo, sind die Substituenten des Dienophils von den  $\pi$ -Orbitalen des Diens weg orientiert, spricht man von exo (Abbildung 8).

Im verbrückten, zyklischen System werden Substituenten als *endo* bezeichnet, wenn sie sich in Bezug auf die kürzere Brücke auf derselben Seite, also *cis*, befinden, wohingegen *exo*-Substituenten *trans* zur kürzeren Brücke stehen.



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung der *exo*- und *endo*-Cycloaddition von einem Dienophil an Cyclopentadien.

In den meisten Fällen ist der *endo*-orientierte Zustand kinetisch bevorzugt. Diese Präferenz wird als „*endo*-Regel“ oder auch „*Alder*-Regel“ generalisiert. Auch wenn Ausnahmen auftreten, dient die *Alder*-Regel als erste Orientierungshilfe, um die Stereochemie der Reaktion vorherzusagen. Basierend auf dieser Regel werden die stereochemischen Vorhersagen aufgrund der Orientierung von Dien und Dienophil zueinander getroffen. Die beiden Reaktanden werden so ausgerichtet, dass eine Überlappung des ungesättigten Substituenten am Dienophil mit dem  $\pi$ -System des Diens zustande kommt.

Thermodynamisch günstiger ist die *exo*-Position. Bei tiefen Temperaturen wird das *endo*-Produkt aufgrund der kinetischen Kontrolle mit deutlicher Selektivität gebildet. Auch die

Cycloaddition von Heterodienophilen an Diene erfolgt nach dem *cis*-Prinzip. Bei Imin-Cycloaddukten (Aza-Diels-Alder-Reaktionen) besteht jedoch die Möglichkeit, dass das freie Elektronenpaar am Stickstoff invertiert,<sup>[59]</sup> weshalb in diesem Fall die endo-Regel nicht mehr angewendet werden kann.

Elektrostatische Wechselwirkungen, sterische Effekte und London'sche Dispersionskräfte zählen zu den Faktoren, die das Verhältnis von endo/exo beeinflussen.<sup>[60,61]</sup> Vermutet werden weiters auch schwache, sekundäre Orbitalwechselwirkungen zwischen dem  $\pi$ -Orbital des Dienophil-Substituenten und der neu entstehenden Doppelbindung im Dien.

### 3.5.3 Einfluss der Substituenten in Diels-Alder-Reaktionen

Substituenten am Dien als auch am Dienophil haben einen starken Einfluss auf sowohl die stereochemischen Verhältnisse als auch auf die Reaktivität in DA-Reaktionen.

Die Annäherung der beiden Reaktanden zueinander kann durch räumlich anspruchsvolle Substituenten am Dienophil oder an den Enden des Diens behindert werden und aufgrund sterischer Effekte folglich in einer Verringerung der Reaktionsgeschwindigkeit resultieren.<sup>[62]</sup> Im Gegensatz dazu kann die Substitution von Wasserstoff durch eine Methylgruppe in einem Dien zu einem leichten Anstieg der Reaktivität führen. Dies lässt sich auf die elektronenschiebenden Effekte der Methylgruppe im Dien zurückführen.

Da das Dien in der DA-Reaktion bevorzugt in der *s-cis*-Konformation vorliegt, spielen die Wechselwirkungen der Substituenten vor allem in Position 1 und 4 des Diens eine wichtige Rolle. Dementsprechend ist 4-Methyl-1,3-pentadien 1000 mal unreaktiver als 1,3-Pentadien.<sup>[63]</sup> Kleinere Substituenten in Position 2 und 3 des Cyclopentadiens beeinflussen die Reaktivität der DA-Reaktion in einem nur geringen Ausmaß. Im Vergleich zu Butadien ist die Reaktionsgeschwindigkeit von 2,3-Dimethylbutadien um das 10-fache erhöht. Ist die Ausrichtung des Diens in *trans*-Konformation aufgrund der Substituenten ungünstig und die *cis*-Konformation bevorzugt, führt das zu einer Beschleunigung der Reaktion, beispielsweise bei 2-*tert*-Butyl-1,3-butadien.

Analog dazu ist bei räumlich anspruchsvollen Substituenten in Position 2 und 3, beispielsweise 2,3-Di-(*tert*-butyl)-1,3-butadien, das Dien in *trans*-Konformation begünstigt, weshalb es zu keiner Cycloaddition kommt.<sup>[50]</sup>

Im folgenden Absatz wird der Einfluss elektronischer Substituenteneffekte in DA-Reaktionen näher behandelt.

Die Geschwindigkeitskonstante der DA-Reaktion kann durch die Einführung funktioneller Gruppen deutlich gesteigert werden. Dies ist der Fall, wenn das Dienophil mit einer oder mehreren elektronenziehenden Gruppen substituiert ist und das Dien eine elektronenschiebende Gruppe trägt.

Bei DA-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf reagieren dementsprechend elektronenarme Dienophile mit elektronenreichen Dienen. Bekannte reaktive Dienophile sind Acrolein, Methylvinylketon, Arylsäureester, Acrylnitril oder Fumarsäureester. Typische Diene sind Cyclopentadien sowie 1,3-Butadien mit Alkyl-, Aryl-, Alkoxy- und/oder Trialkylsilyloxy-Substituenten.

Die Auswirkungen der Substituenten am Dienophil in einer Reaktion mit Cyclopentadien auf die Reaktionsgeschwindigkeit sind in Tabelle 1 aufgelistet.<sup>[64]</sup>

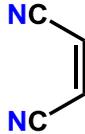
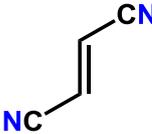
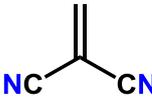
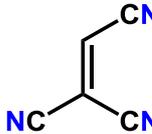
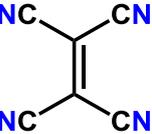
**Tabelle 1:** Relative Reaktivität ausgewählter Dienophile mit Cyclopentadien in DA-Reaktionen. Die Geschwindigkeitskonstante bezieht sich auf Reaktionsraten zweiter Ordnung in Dioxan bei 20 °C.<sup>[64]</sup>

Dienophil	Relative Geschwindigkeitsrate
Tetracyanoethen	43000000
1,1-Dicyanoethen	450000
Maleinsäureanhydrid	56000
p-Benzochinon	9000
<i>cis</i> -1,2-Dicyanoethen	91
<i>trans</i> -1,2-Dicyanoethen	81
Methylacrylat	1,2

Durch die Einführung elektronenziehender Gruppen im Dienophil, wie beispielsweise -CO-, -COOR, -CN oder -NO<sub>2</sub>, steigt die relative Geschwindigkeitskonstante rasant an, wie in Tabelle 2 mit der Einführung der Cyanogruppe deutlich zu erkennen ist.<sup>[65]</sup>

Zusätzlich zeigt sich, dass jede weitere Cyanogruppe die Reaktionsgeschwindigkeit weiterhin signifikant steigert. Vicinale -CN-Gruppen bewirken eine geringere Reaktivitätssteigerung als geminale Cyanogruppen.

**Tabelle 2:** Relative Geschwindigkeitskonstanten  $k_{4+2, \text{rel}}$  von Diels-Alder-Reaktionen mit CN-Substituenten am Dienophil.<sup>[65]</sup>

						
$k_{4+2, \text{rel}}$	$\equiv 1$	81	91	45 500	480 000	43 000 000

Eine Zunahme der Reaktivität in DA-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf ist auch erkennbar, wenn ein Dienophil mit einer Serie von Dienen reagiert, die innerhalb dieser Serie elektronenreicher werden. Die Reaktivität nimmt mit den folgenden Substituenten in aufsteigender Reihenfolge zu: Alkyl < Phenyl < OMe. Weiters wurde festgestellt, dass ein elektronenschiebender Substituent am Dien in Position 2 die Reaktion aufgrund sterischer Hinderung weniger ausgeprägt als in Position 1 beeinflusst.

DA-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf, wie beispielsweise 1,3-Diene mit Sauerstoff oder Stickstoff als Heteroatom, zeigen den Reaktivitätsanstieg bei Anwesenheit von Donor-Substituenten im Dienophil, wie beispielsweise  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$  oder  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

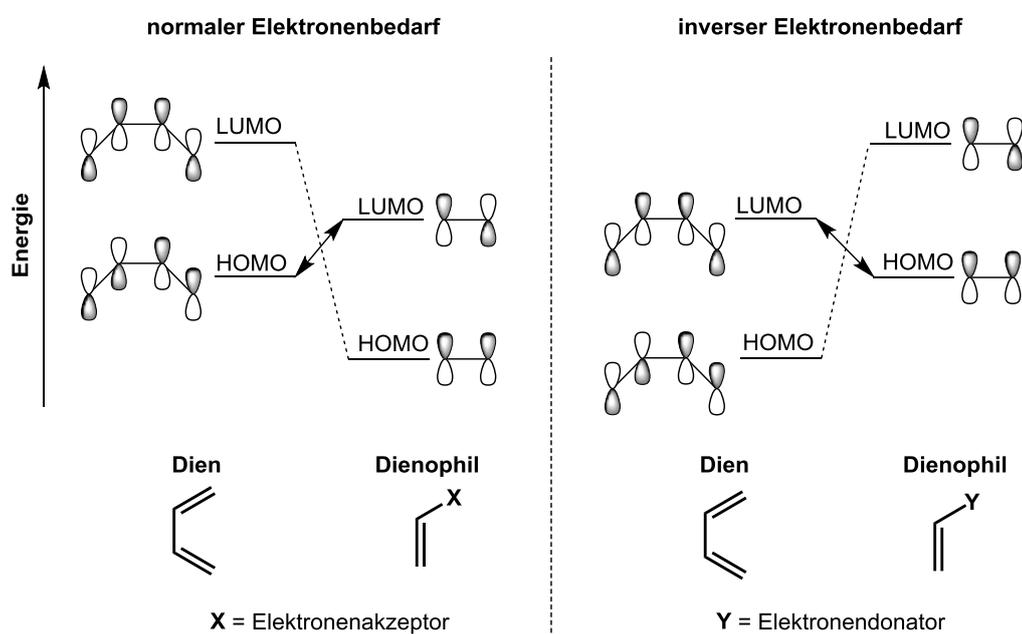
Der Einfluss der Substituenten auf die Reaktivität der DA-Reaktion lässt sich mit Hilfe der Grenzorbitaltheorie [Frontier Molecular Orbital (FMO) Theory] erklären. DA-Reaktionen können als HOMO-LUMO-Wechselwirkungen beschrieben werden, wobei das HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) das höchste besetzte Molekülorbital und das LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) das niedrigste unbesetzte Molekülorbital bezeichnen. HOMO und LUMO bilden die beiden Grenzorbitale. Um unter Anwendung der Grenzorbitaltheorie eine Aussage in Bezug auf den Reaktionsweg treffen zu können, werden zusätzlich zur energetischen Lage der HOMOs und LUMOs der beiden Komponenten auch die Koeffizienten der Orbitale berücksichtigt.<sup>[66]</sup>

Die Interaktion kann in beiden Richtungen ( $\text{HOMO}_{\text{Dien}}\text{-LUMO}_{\text{Dienophil}}$  bzw.  $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}\text{-LUMO}_{\text{Dien}}$ ) erfolgen, sofern die Orbitale die gleiche Symmetrie besitzen und sich die beteiligten Energieniveaus im gleichen energetischen Bereich bewegen.

Bei der orbitalkontrollierten [4+2]-Cycloaddition werden die an der Bildung der neuen Molekülorbitale beteiligten Grenzorbitale der Reaktanden, nämlich das HOMO und das LUMO, betrachtet.

Die Energiedifferenz der beiden Molekülorbitale (gebildet durch Linearkombination der Atomorbitale des Moleküls) gibt Aufschluss über die Reaktivität einer Reaktion. Für eine Überlappung der Orbitale ist eine geringe Energiedifferenz von Vorteil, was durch Substituenten an den Reaktanden ermöglicht wird.

Von DA-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf spricht man dann, wenn elektronenarme Dienophile mit elektronenreichen Dienen reagieren. Durch das Einführen elektronenziehender Gruppen (Elektronenakzeptoren) am Dienophil wird die LUMO-Energie erniedrigt, und durch Einführen elektronendrückender Gruppen (Elektronendonatoren) am Dien wird die HOMO-Energie erhöht. Erniedrigte LUMO-Energien und angehobene HOMO-Energien führen aufgrund besserer Überlappung der Grenzorbitale zu stärkeren Bindungen und somit beschleunigten Reaktionen. Das Gegenteil ist für DA-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf der Fall, bei denen elektronenreiche Dienophile mit elektronenarmen Dienen reagieren (Abbildung 9).<sup>[67]</sup> Die stärkste Wechselwirkung der Orbitale kommt dann zwischen dem HOMO des Dienophils und dem LUMO des Diens zustande.

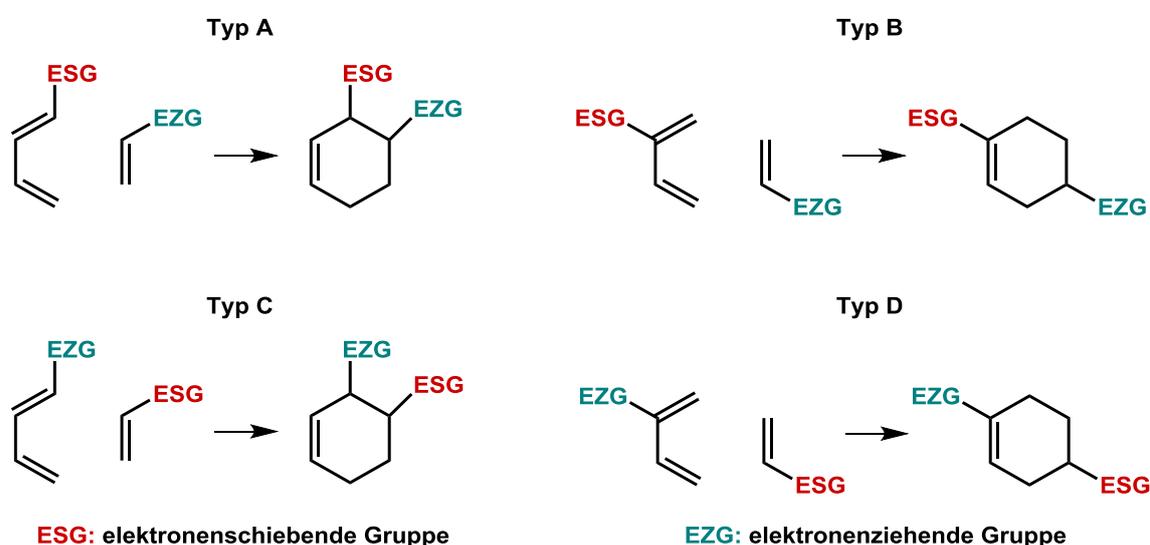


**Abbildung 9:** Einteilung der Diels-Alder-Reaktion nach Lage der HOMO/LUMO Molekülorbitale im Energieschema.<sup>[67]</sup>

Mit Hilfe der Grenzorbitaltheorie lassen sich für unterschiedlichste Dien-Dienophil Kombinationen die Ergebnisse der [4+2]-Cycloaddition hinsichtlich Regioselektivität und Reaktivität vorhersagen.

Beispielsweise ist bei der DA-Reaktion von Ethen mit Butadien die Energiedifferenz der beinahe isoenergetischen HOMOs und LUMOs relativ groß, weshalb diese Reaktion nur unter harschen Reaktionsbedingungen und zusätzlich langsam abläuft.<sup>[68]</sup> Sind sowohl das Dien als auch das Alken unsymmetrisch substituiert, wird in Bezug auf die Regioselektivität im Cyclohexenderivat am seltensten das meta-Produkt gebildet.<sup>[69]</sup>

Abbildung 10 liefert eine Übersicht verschiedener Substitutionsmuster in Bezug auf die begünstigte Regiochemie. Die Regioselektivität in [4+2]-Cycloadditionen wird durch die Art der Substituenten am Dien und Dienophil bestimmt, weil diese die energetische Lage der Grenzorbitale beeinflussen und somit die stärkste Wechselwirkung definieren. In DA-Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf besitzt das Dienophil eine elektronenziehende und das Dien eine elektronenschiebende Gruppe, was folglich zur Interaktion zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils führt. Typ A und Typ B (Abbildung 10) beschreiben diesen Fall.



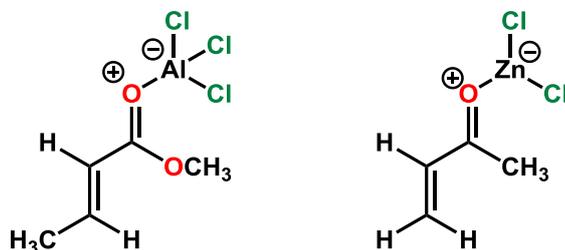
**Abbildung 10:** Schematische Darstellung der Regioselektivität in Diels-Alder-Reaktionen in Abhängigkeit der Substituenten am Dien bzw. Dienophil.<sup>[50]</sup>

Analog dazu resultiert inverser Elektronenbedarf in DA-Reaktionen in den Kombinationen C und D (Abbildung 10).<sup>[50]</sup>

In diesen Fällen tritt die stärkste Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens und dem HOMO des Dienophils auf, in Folge des Akzeptorsubstituenten am Dien und des Donorsubstituenten am Dienophil. Typ A und Typ C DA-Reaktionen liefern bevorzugt das sterisch anspruchsvollere Produkt, nämlich das in Position 1 und 2 substituierte Cyclohexen. Generell sind die Vorhersagen dieser Grenzorbitaltheorie für DA-Reaktionen vielversprechend.<sup>[70-73]</sup>

### 3.5.4 Katalyse in Diels-Alder-Reaktionen

Eine weitere Möglichkeit die Reaktionsgeschwindigkeit in [4+2]-Cycloadditionen zu erhöhen, ist die Zugabe einer Lewis-Säure, wie beispielsweise  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$  und deren Derivate.<sup>[74]</sup> In der Regel sind Dienophile mit Carbonyl-Gruppen als elektronenziehende Substituenten besonders prädestiniert für katalysierte Reaktionen. Offenbar verstärkt die Komplexierung der Lewis-Säure mit dem Carbonyl-Sauerstoff den elektronenziehenden Effekt der Carbonylgruppe am Dienophil (Abbildung 11).

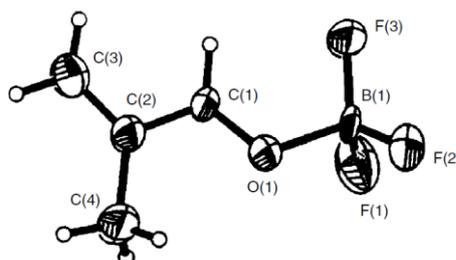


**Abbildung 11:** Komplexierung von Dienophilen mit Lewis-Säuren.<sup>[50]</sup>

Butadien reagiert mit Methylacrylat 100 000 mal langsamer, wenn das Methylacrylat keinen Komplex mit der Lewis-Säure  $\text{AlCl}_3$  bildet. Die „Dienophilie“ eines Dienophils wird durch einen besseren Akzeptor erhöht, ähnlich dem Effekt den mehrere Elektronenakzeptoren bewirken (Tabelle 2).<sup>[65]</sup>

Neben Auswirkungen auf die Reaktionsparameter zeigen sich im Vergleich mit nicht katalysierten Reaktionen auch positive Effekte in Bezug auf Reaktivität und Selektivität, wobei letztere von der Struktur des Übergangszustandes abhängt.<sup>[75]</sup>

Abbildung 12 zeigt den 2-Methylpropenal-BF<sub>3</sub>-Komplex, der die Wirkungsweise des Katalysators veranschaulicht. Der Sauerstoff der Carbonylgruppe komplexiert mit leicht aufgeweiteten Winkeln (130° - 140°) unter Erhalt einer trigonalen Geometrie mit der Lewis-Säure. Der sterisch anspruchsvollere Substituent steht typischerweise anti zur Lewis-Säure. Bortrifluorid-Komplexe sind tetraedrisch, wohingegen Ti(IV)- und Sn(IV)-Komplexe trigonal-bipyramidal oder oktaedrisch sein können.<sup>[76]</sup>



**Abbildung 12:** Kristallstruktur des 2-Methylpropenal-BF<sub>3</sub>-Komplexes.<sup>[76]</sup>

Auch im Fall von DA-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf besteht die Möglichkeit der Katalyse mittels Lewis-Säure, sofern die Wechselwirkungen vorwiegend mit dem Dien auftreten.

Zusätzlich beeinflussen auch Lösemittel die Reaktivität von [4+2]-Cycloadditionen, wie zum Beispiel polare Lösemittel. Unpolare organische Lösemittel wurden herkömmlich als Lösemittel verwendet.<sup>[77]</sup> Gesteigerte hydrophobe Interaktionen sollen für die reaktivitätssteigernde Wirkung im Fall von Wasser als Lösemittel ausschlaggebend sein.<sup>[78]</sup> Eine Erklärung dafür könnte das vorhandene polare Netzwerk der Wasserstoffbrücken in Wasser liefern, welches nur polare, gelöste Stoffe inkludiert und somit effektiv zu einer erhöhten Konzentration führt. Möglicherweise ist die Ursache der Reaktionsbeschleunigung auch in einer spezifischen Stabilisierung des Übergangszustandes mittels Wasserstoffbrückenbindungen begründet.<sup>[79-81]</sup>

### 3.5.5 Aza-Diels-Alder-Reaktionen

Im Vergleich zu [4+2]-Cycloadditionen ist das Gebiet der Imino Diels-Alder-Reaktionen, welche die Synthese von hoch funktionalisierten sechsgliedrigen Stickstoff-Heterozyklen in regio-, diastereo- und enantioselektiver Weise ermöglichen, noch nicht intensiv erforscht. Insbesondere theoretische Berechnungen wurden häufiger für Diels-Alder-Reaktionen ohne Heteroatome durchgeführt.

Bei Aza-Diels-Alder-Reaktionen ist das Heteroatom Stickstoff, das entweder im Dien oder im Dienophil enthalten ist. Imin-basierte Dienophile werden häufiger eingesetzt. Somit reagiert in Aza-Diels-Alder-Reaktionen ein Iminodienophil mit einem Dien zu einem sechsgliedrigen Heterozyklus mit einem Stickstoffatom und einer Doppelbindung (Schema 14), analog zu den regio- und stereospezifischen Charakteristika einer Diels-Alder-Reaktion.

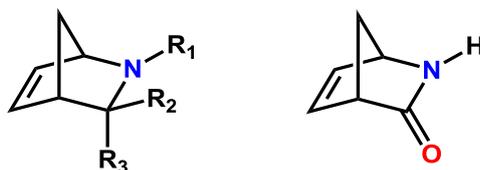


**Schema 14:** Schematische Darstellung des allgemeinen Mechanismus der Aza-Diels-Alder-Reaktion, in der ein 1,3-Dien (*cis*-1,3-Butadien) mit einem Dienophil (Imin) unter Ausbildung eines zyklischen Systems reagiert.

Aufgrund der Reaktivität und der korrespondierend kurzen Lagerfähigkeit der Iminodienophile werden diese meist in-situ hergestellt. Die Reaktionswege werden wie bei den bekannten Diels-Alder-Reaktionen durch die elektronischen Eigenschaften der Substituenten am Dien bzw. Dienophil beeinflusst. Die Gegenwart elektronenschiebender/elektronenziehender Substituenten am Dien/Dienophil kann die Reaktivität durch Senkung der Aktivierungsenergie und auch den Mechanismus beeinflussen.

Funktionalisierte Norbornene mit Heteroatomen, wie beispielsweise 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (Abbildung 13 links), können als synthetische Intermediate zur Herstellung von diversen, biologisch aktiven Verbindungen verwendet werden.

Das in Abbildung 13 rechts gezeigte Lactam wurde zur Darstellung des Antibiotikums Amidomycin,<sup>[82]</sup> von Herbiziden,<sup>[83]</sup> sowie verschiedener antiviraler Mittel, einschließlich des Anti-HIV-Mittels (-)-Carbovir,<sup>[84]</sup> eingesetzt.



**Abbildung 13:** Strukturformel des funktionalisierten 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (links), sowie eines Lactams (rechts).

Rodriguez-Borges et al. führten experimentelle und DFT-Untersuchungen (Dichtefunktionaltheorie) von Aza-Diels-Alder-Reaktion zwischen protonierten, chiralen Iminen und Cyclopentadien durch. Berücksichtigt wurden auch Effekte unterschiedlicher Lösemittel (Tabelle 3). Die höchste Ausbeute (94%) und zusätzlich hohe exo/endo-Selektivität (85/15) wurde unter Verwendung von absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Reaktionsmedium bei tiefer Temperatur (-78 °C) gefunden. Im Gegensatz dazu konnte mit wasserfreiem THF lediglich eine Ausbeute von 24% erreicht werden.<sup>[85]</sup>

**Tabelle 3:** Einfluss der Reaktionsbedingungen in Aza-Diels-Alder-Reaktionen von Cyclopentadien mit Iminiumsalz.<sup>[85]</sup>

Lösemittel	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%] <sup>a</sup> (exo/endo)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78	6	80/14
DMF	-50	8	48/2
THF	-78	8	20/4

<sup>a</sup> Die Bestimmung der Addukt-Ausbeuten (±)exo/(±)endo erfolgte durch Trennung und Isolierung der Diastereoisomeren und durch Integration der Signale im <sup>1</sup>H-NMR.

Im Allgemeinen wird die exo Selektivität durch Lösemittel-Effekte erhöht, insbesondere durch die Polarität der Lösemittel.

Mit steigender Temperatur wird der Lösemittel-Effekt in Bezug auf die exo/endo-Selektivität geringer, dieser Trend konnte auch in experimentellen Arbeiten festgestellt werden.<sup>[85-87]</sup>

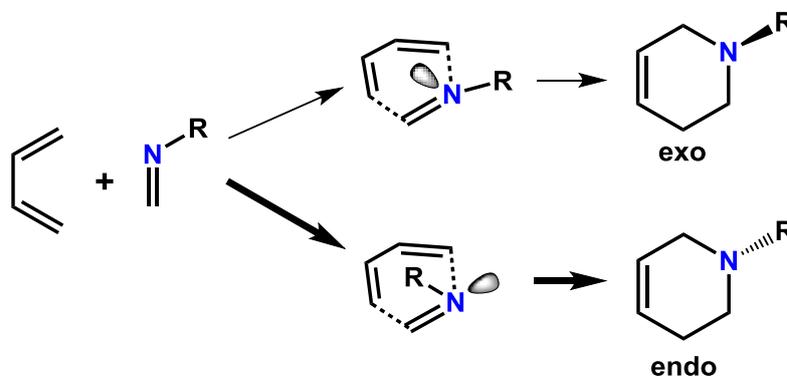
Generell können Imino Diels-Alder-Reaktionen in einem konzertierten (synchron oder asynchron) oder stufenweisen Mechanismus mit Intermediaten verlaufen.<sup>[88]</sup>

Theoretische Berechnungen von Imino Diels-Alder-Reaktionen sprechen für einen konzertierten, aber nicht notwendigerweise synchronen Mechanismus für nicht-aktivierte, neutrale Imine und Lewis-Säure katalysierte Reaktionen.

Im Gegensatz dazu verlaufen Brönsted-Säure katalysierte Imino Diels-Alder Reaktionen stufenweise über Intermediate.<sup>[85,89-93]</sup>

Houk et al.<sup>[91,92]</sup> haben den „exo-lone-pair“-Effekt in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen erforscht. Die freien Elektronenpaare am Stickstoff oder Sauerstoff wechselwirken mit  $\pi$ -Systemen und üben folglich stereochemische Kontrolle aus. Die Präferenz, das freie Elektronenpaar in exo Stellung zu bringen, wird durch die elektrostatische Abstoßung zwischen dem  $\pi$ -System des Diens und dem freien Elektronenpaar am Heteroatom bewirkt, wodurch Substituenten am Stickstoff bevorzugt in endo Position vorliegen, wie in Schema 15 dargestellt.

In der stereoselektiven Synthese von Naturstoffen sind Hetero-Diels-Alder-Reaktionen oft wichtige Schritte, weshalb die Kenntnis dieses Effekts für die Kontrolle der Stereochemie von großer Bedeutung ist.



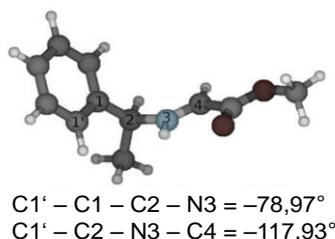
**Schema 15:** Darstellung der beiden möglichen Reaktionswege in Aza-Diels-Alder-Reaktionen. Bevorzugt wird der untere Reaktionsweg, bei dem der Substituent am Stickstoff in endo und das freie Elektronenpaar am Stickstoff in exo Position steht.

Durch die Zugabe einer Lewis-Säure wird die Aktivierungsenergie für die Imino Diels-Alder-Cycloaddition analog zu normalen Diels-Alder-Reaktionen gesenkt, da durch die Koordination der Lewis-Säure an den Imin-Stickstoff die Energie des LUMO des Dienophils gesenkt wird (3.5.4 Katalyse in Diels-Alder-Reaktionen).

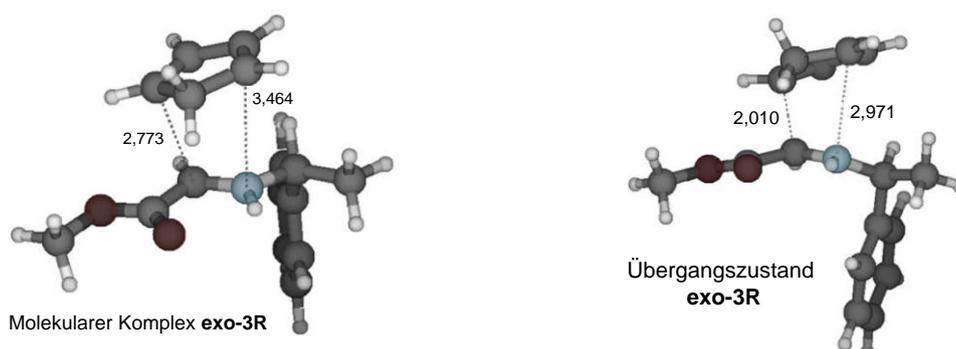
Im Allgemeinen werden Dienophile mit steigender Anzahl elektronegativer Substituenten reaktiver, da jeder Substituent die Energie des LUMO und somit die Enthalpie der Aktivierung senkt. Ein ähnliches Ergebnis wird durch die Protonierung des Iminodienophils erzeugt.<sup>[93]</sup>

Cordeiro et al. führten Berechnungen zur Stereoselektivität von Aza-Diels-Alder Reaktionen mit Hilfe der Dichte-Funktional-Theorie (DFT) durch.<sup>[94]</sup> Im Speziellen wurde die Aza-Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien mit protoniertem (S)-Methylphenylethylimincarboxylat untersucht.

Die Reaktion verläuft über einen konzertierten asynchronen Mechanismus, wobei jedoch vier verschiedene Reaktionswege möglich sind. Unter Berücksichtigung von Lösemittel-Effekten ergab sich eine hohe *exo/endo* Stereoselektivität, die analog zu bereits veröffentlichten Arbeiten mit steigender Temperatur abnimmt.<sup>[85-87,94]</sup> Für Berechnungen mit der Dichtefunktionaltheorie wurde die Hybridmethode B3LYP mit dem 6-31G(d) Basissatz verwendet (Abbildung 14, Abbildung 15).



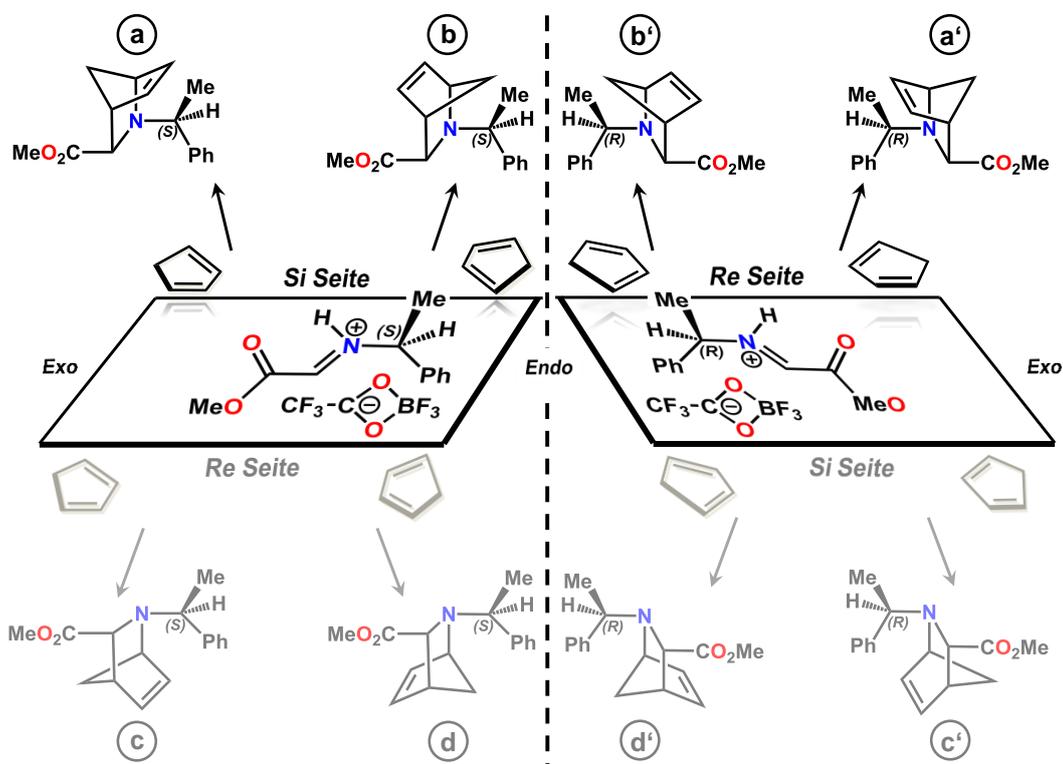
**Abbildung 14:** Mittels Dichte-Funktional-Theorie (DFT) vorausgesagte Struktur für (S)-1-Phenylethyliminglyoxylsäuremethylester, optimiert auf dem B3LYP/6-31G (d)-Niveau mit ausgewählten Bindungswinkeln.<sup>[94]</sup>



**Abbildung 15:** Mittels Dichte-Funktional-Theorie (DFT) vorausgesagte Strukturen für einen der vier möglichen molekularen Komplexe (links) und Übergangszustand (rechts) zwischen (S)-1-Phenylethyliminglyoxylsäuremethylester und Cyclopentadien, optimiert auf B3LYP/6-31G (d)-Niveau. Bindungslängen in Angström.<sup>[94]</sup>

Grieco und Larsen veröffentlichten 1985 die Darstellung von *N*-alkylierten 2-Azanorborenen aus Cyclopentadien und einfachen, nicht aktivierten Iminiumsalsen, die eine Aza-Diels-Alder-Reaktion mit Dienen in Wasser bei Raumtemperatur eingingen. Das Iminiumsals wurde in-situ aus Formaldehyd und einem primären hydrochlorierten Alkylamin hergestellt.<sup>[95]</sup> Später publizierten sie die Synthese von *N*-Benzyl-2-azanorborenen ausgehend von Benzylaminhydrochlorid, Formaldehyd und Cyclopentadien.<sup>[96]</sup>

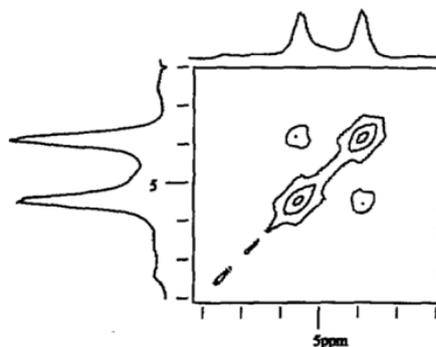
Analog dazu verwendeten Stella et al. Dichlormethan anstelle von Wasser als Lösemittel, wodurch der Einsatz einer Lewis-Säure und auch niedriger Reaktionstemperaturen möglich war.<sup>[87]</sup> Das wiederum steigerte die Ausbeute und erhöhte die Diastereoselektivität. Wie bereits in Kapitel 3.5.5 Aza-Diels-Alder-Reaktionen erwähnt, wird die *exo/endo* Selektivität mit sinkender Temperatur erhöht. Abbildung 16 zeigt schematisch die möglichen Angriffe von Cyclopentadien an das Iminodienophil in aktivierter Form.<sup>[87]</sup> Im Allgemeinen ist ein Angriff von der *Re* als auch der *Si* Seite möglich, wobei zusätzlich auch der *exo* bzw. *endo* Angriff des Cyclopentadiens unterschieden werden.



**Abbildung 16:** Schematische Darstellung der möglichen Angriffe des Diens an das Iminodienophil.<sup>[87]</sup>

Stelzer et al. synthetisierten sowohl diastereomerenreines als auch racemisches Methyl-*N*-(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat mittels einer asymmetrischen, Lewis-Säure katalysierten Diels-Alder-Reaktion. Die Monomere wurden anschließend in verschiedenen aprotischen Lösemitteln ringöffnend polymerisiert. Als Initiatoren wurden Molybdän-Alkyliden-Verbindungen in der Form  $\text{Mo}(\text{CH-tert-Bu})(\text{NAr})(\text{OR})_2$  eingesetzt [Ar = 2,6- $\text{C}_6\text{H}_3$ -*i*-Pr<sub>2</sub>; R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; CCH<sub>3</sub>(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. Die Stereochemie der Polymere wurde mit <sup>13</sup>C-NMR-Messungen untersucht. Die Polymerisation mit dem Mo-Katalysator [R = CCH<sub>3</sub>(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] resultierte in einem hoch stereoregulären Polymer: Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum wies für jedes Kohlenstoffatom der Monomereinheit genau ein Signal auf. Mit Hilfe eines 2D-NMR Spektrums, nämlich <sup>1</sup>H-COSY, konnte die Taktizität des Polymers geklärt werden, wie in Kapitel 3.7 Sterische Verhältnisse in Polymeren ausführlich beschrieben wird.<sup>[98]</sup>

Die olefinischen Protonen bei einer chemischen Verschiebung von 4,8 und 5,1 ppm sind nicht äquivalent, dafür jedoch gekoppelt, wie in Abbildung 17 im Ausschnitt des <sup>1</sup>H-COSY-NMR dargestellt ist. Somit handelt es sich um eine isotaktische Struktur mit einer Kopf-Schwanz (head-tail) Verbindung.<sup>[98]</sup>



**Abbildung 17:** Ausschnitt (4,4-5,6 ppm) aus dem <sup>1</sup>H-COSY NMR Spektrum des Azanorbornens mit *cis*, HT, isotaktischer Polymerstruktur.<sup>[98]</sup>

Das selbe Monomer wurde auch mit einem heterogenen Katalysatorsystem auf einem Aluminiumoxid-Träger polymerisiert, und anschliessend wurde die Mikrostruktur des Polymers charakterisiert. Analog zur Polymerisation mit dem homogenen Katalysator wurde wieder ein hoch stereoreguläres Polymer erhalten. Das zweidimensionale <sup>1</sup>H-COSY-Spektrum zeigte eine Kopplung der beiden olefinischen Protonen, was auf ein *trans*, isotaktisches Poly(2-azanorbornen) schließen lässt.<sup>[97]</sup>

Durch Kettenübertragung endständiger Olefine, wie beispielsweise 1-Octen, kommt es im Verlauf der Polymerisation zu einer Abnahme der Molekulargewichte der Polymere, die abhängig von der Menge des zugesetzten Kettenübertragungsmittels ist. Folglich können Oligomere mit geringerem Verbrauch an Initiator synthetisiert werden.

Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Stereochemie der Polymere und der elektronenziehenden Wirkung der Alkoxidliganden des Initiators gefunden. Der *cis*-Vinylen Gehalt im Polymer steigt, wenn die Liganden am Initiator fluoriert sind. Zusätzlich lässt sich eine Steigerung der Aktivität durch elektronenziehende Gruppen verzeichnen. Im Gegensatz dazu bewirkt die Polarität des Lösemittels keinen merklichen Einfluss auf die Stereochemie der erhaltenen Polymere.<sup>[98,99]</sup>

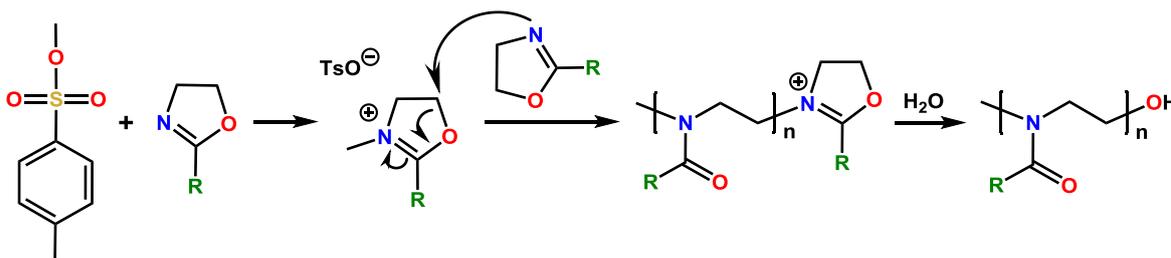
Enantiomerenreines 1-Phenylethyl-*N*-(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxamid wurde ebenfalls synthetisiert und via ROMP unter Verwendung von Molybdän-Alkyliden-Initiatoren polymerisiert und charakterisiert. Bei Polymerisationen mit niedrigen Monomer:Initiator-Verhältnissen war das erhaltene durchschnittliche Molekulargewicht der Oligomere höher als erwartet, da der vollständige Monomerumsatz mit nur einem Teil des vorhandenen Initiators erfolgte.<sup>[100]</sup>

### 3.6 Ringöffnende Polymerisationen

Ringöffnende Polymerisationen sind Kettenpolymerisationen, bei denen ein zyklisches Monomer unter Öffnung des Rings zu einem linearen Polymer umgesetzt wird. Die Triebkraft dieser Polymerisationen ist die Verminderung der Ringspannung. Nachfolgend werden die in dieser Arbeit verwendeten lebenden, ringöffnenden Polymerisationsarten CROP und ROMP kurz beschrieben.

#### 3.6.1 Kationisch ringöffnende Polymerisation - CROP

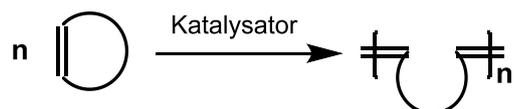
Die kationisch ringöffnende Polymerisation CROP (Schema 16) verläuft im Fall der 2-Oxazoline als lebende bzw. quasi-lebende Polymerisation mit Kinetik erster Ordnung in Bezug auf den Monomerverbrauch, wie in Kapitel Poly(2-oxazolin)e bereits beschrieben.



**Schema 16:** Kationische Ringöffnungspolymerisation (CROP) von 2-Oxazolinen, initiiert durch Methyltosylat und terminiert mit Wasser.

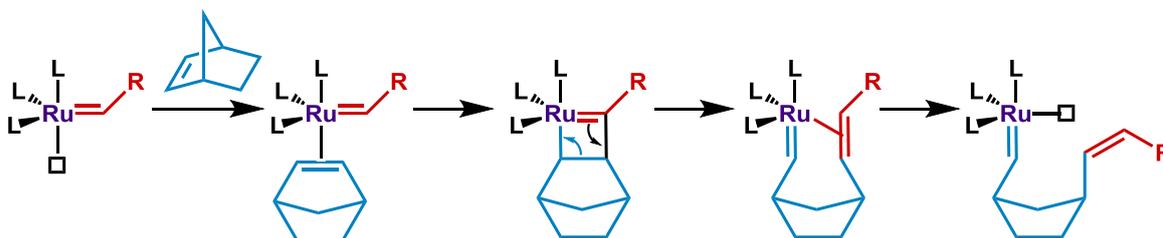
#### 3.6.2 Ringöffnende Metathesepolymerisation - ROMP

Bei der ringöffnenden Metathesepolymerisation (ROMP) entstehen unter Erhalt der Doppelbindungen ungesättigte Polymere (Schema 17).



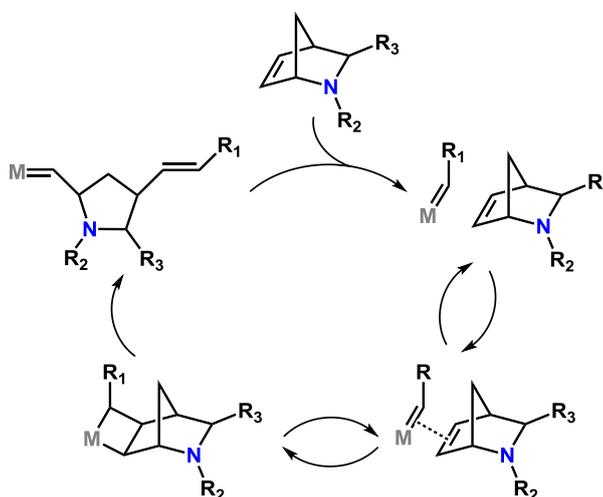
**Schema 17:** Reaktionsprinzip der Metathese bei Cycloalkenen.

Somit sind die einzelnen, sich wiederholenden Monomereinheiten über Doppelbindungen miteinander verknüpft, was wiederum die Komplexität der Polymerarchitektur erhöht.



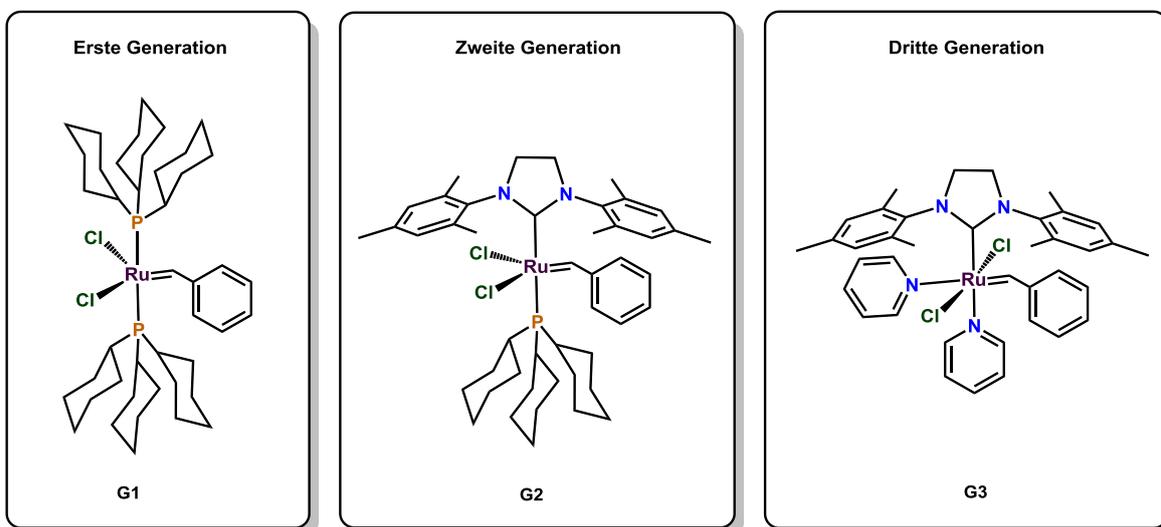
**Schema 18:** Vereinfacht dargestellter Mechanismus der ringöffnenden Metathesepolymerisation eines Norbornens mit einem Ruthenium-basierten Übergangsmetallkomplex.

Zu Beginn koordiniert das Alken an die freie Koordinationsstelle des Übergangsmetall-Komplexes und es bildet sich durch eine [2+2]-Cycloaddition ein Metallacyclobutan-Komplex, wie in Schema 18 dargestellt. Anschließend kommt es zum ringöffnenden Schritt, bei dem die Bindung gespalten und eine neue Doppelbindung gebildet wird. Formal findet ein Austausch der beiden Alkyldeneinheiten der beiden Olefine statt. Die ROM Polymerisation eines 2-Azanorbornens ist in Schema 19 dargestellt.



**Schema 19:** Beispielhafter Mechanismus der ringöffnenden Metathese Polymerisation mit 2-Azanorbornen.

Zu Beginn dieser Polymerisationsreaktion fanden vorwiegend Initiatoren auf Basis von Wolfram oder Molybdän Einsatz. Mit der Einführung von Ruthenium-Katalysatoren (Abbildung 18) konnte die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen gesteigert werden.



**Abbildung 18:** Ruthenium-Katalysatoren für die Olefin-Metathese.

Tabelle 4 verdeutlicht die hohe Toleranz von Ruthenium-basierten Katalysatoren gegenüber substituierten Olefinen im Vergleich zu anderen Übergangsmetallen.

**Tabelle 4:** Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen verschiedener Olefin-Metathese-Katalysatoren.<sup>[101]</sup>

Titan / Tantal	Wolfram	Molybdän	Ruthenium
Säuren	Säuren	Säuren	<b>Olefine</b>
Alkohole	Alkohole	Alkohole	Säuren
Aldehyde	Aldehyde	Aldehyde	Alkohole
Ketone	Ketone	<b>Olefine</b>	Aldehyde
Ester/Amide	<b>Olefine</b>	Ketone	Ketone
<b>Olefine</b>	Ester/Amide	Ester/Amide	Ester/Amide



### 3.7 Sterische Verhältnisse in Polymeren

Bei der ringöffnenden Metathese-Polymerisation von asymmetrischen Norbornenderivaten kann es zu unterschiedlichen Taktizitäten in den Polymerketten aufgrund der räumlichen Anordnung der monomeren Repetiereinheiten kommen. Die Taktizität bezieht sich auf das Verhältnis eines chiralen Kohlenstoffatoms in einer Repetiereinheit zum analogen Kohlenstoffatom der nächsten Wiederholungseinheit. Die chiralen Kohlenstoffatome im Norbornengerüst (C1 und C4) können durch den Ringöffnungsschritt während der Polymerisation zu einer isotaktischen, syndiotaktischen oder ataktischen Anordnung führen.

Im ersten Fall, isotaktisch, wiederholen sich die Konfigurationen der beiden chiralen Kohlenstoffatome in der Polymerkette  $[(R,S)=(R,S)=(R,S)=]$ . Wenn die Konfigurationen alternieren  $[(R,S)=(S,R)=(R,S)=]$ , bezeichnet man die Struktur als syndiotaktisch. Der letzte Fall, ataktisch, beschreibt die zufällige räumliche Anordnung.<sup>[102,103]</sup>

Weiters wird die Mikrostruktur der polymeren Hauptkette von der Art der Doppelbindung beeinflusst, da eine Verknüpfung der einzelnen Repetiereinheiten über eine *cis*- oder *trans*-Doppelbindung möglich ist. Somit kann die Doppelbindung *cis* und racemisch/meso, oder *trans* und racemisch/meso sein.

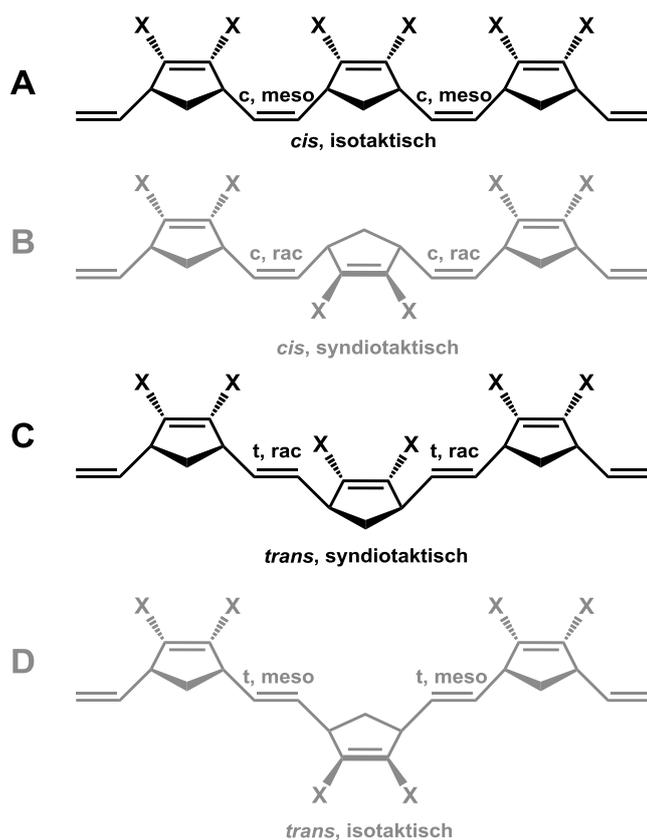
Durch die Substitution des Ringsystems steigert sich die Komplexität der Mikrostruktur in Bezug auf die Stereochemie zusätzlich. Reste an C3 und C4 können einerseits zu einer Kopf-Schwanz (head-tail HT) oder andererseits zu einer Schwanz-Schwanz (tail-tail TT) Verknüpfung führen. Dafür müssen die asymmetrischen „Enden“ der Wiederholeinheit betrachtet werden, die als Kopf (head) bzw. Schwanz (tail) bezeichnet werden.<sup>[102]</sup> Je nach räumlicher Anordnung der „Enden“ zweier Repetiereinheiten kommen diese Bezeichnungen der Polymerstruktur zustande (Abbildung 21).

Wird das Polymer aus diastereomerenreinen Monomeren hergestellt, gibt es vier mögliche hoch-reguläre Strukturen. Polymere mit hoher Stereoregularität besitzen laut Definition mit mehr als 95% eine einheitliche Polymerstruktur.<sup>[104]</sup>

Optisch inaktive, hoch reguläre Polymere weisen in NMR-Messungen aufgrund der einheitlichen Verknüpfung der Hauptkette nur eine Resonanz für beide olefinischen Protonen auf. Grund dafür ist, dass die beiden Wasserstoffatome an der Doppelbindung durch Symmetrieoperationen wie Spiegelung, Drehung oder Inversion ineinander übergeführt werden können.

Durch Einführung chiraler Gruppen  $X^*$  (Abbildung 20) an Stelle optisch inaktiver Gruppen  $X$ , verlieren die oben genannten Symmetrieoperationen ihre Gültigkeit, da die Cyclopentenringe der polymeren Hauptkette in diesem Fall asymmetrisch werden.

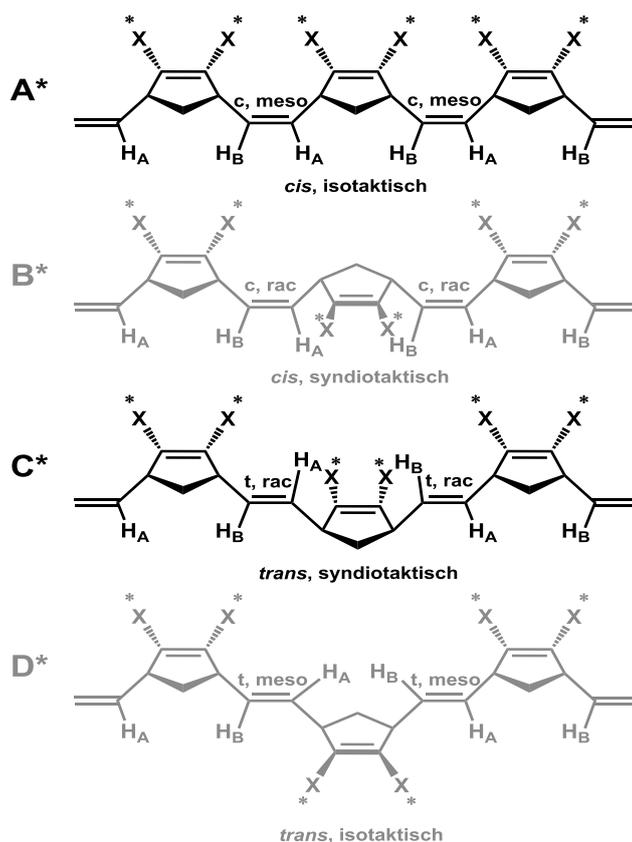
Die vier möglichen Mikrostrukturen von 2,3-disubstituierten Norbornadien sind in Abbildung 19 dargestellt. Betrachtet man die olefinischen Protonen im Fall A, so sind diese äquivalent, da eine Spiegelebene durch den Mittelpunkt der Doppelbindung verläuft. Im Fall B verläuft eine  $C_2$ -Achse durch die Doppelbindung. Deshalb wird im  $^1\text{H-NMR}$ , sofern es sich um ein hoch reguläres *cis*-Polymer handelt, nur ein Resonanzsignal der olefinischen Protonen erwartet. Im Typ C verläuft eine  $C_2$ -Achse durch den Mittelpunkt der Doppelbindung, senkrecht zur  $C_2H_2$ -Ebene. Ein Inversionszentrum im Mittelpunkt der Doppelbindung im Fall D ermöglicht die Überführung des einen olefinischen Protons in das andere. Schrock et al. bestimmten mit H,H-COSY- und Entkopplungs-Experimenten die Taktizitäten in Metathese-Polymeren.<sup>[105]</sup>



**Abbildung 19:** Die vier möglichen, regulären Polymerstrukturen von 2,3-disubstituiertem Norbornadien.<sup>[105]</sup>

Sobald die Wiederholeinheit nicht mehr symmetrisch ist und beispielsweise chirale Substituenten trägt, verlieren die Spiegelebenen ihre Gültigkeit. Infolgedessen, wie in Abbildung 20 abgebildet, sind die beiden olefinischen Protonen im Fall A\*, *cis*, isotaktisches Polymer, nicht mehr äquivalent. Im  $^1\text{H-NMR}$  werden zwei Resonanzen, je eine für  $\text{H}_\text{A}$  und eine für  $\text{H}_\text{B}$ , und im 2D-Spektrum werden H,H-COSY Kopplungen erwartet.

Im Gegensatz dazu würden die beiden Wasserstoffatome an der Doppelbindung im *cis*, syndiotaktischen Polymer, Fall B\*, nicht miteinander koppeln. Grund dafür ist, dass trotz der existierenden  $\text{C}_2$ -Achse durch den Mittelpunkt der Doppelbindung keine Symmetrieeoperation in äquivalenten, olefinischen Protonen resultiert. In diesem Fall könnten zwei Resonanzsignale erwartet werden, aber die olefinischen Protonen sind nicht gekoppelt. Analog dazu sind die beiden Protonen der Doppelbindung im *trans*, syndiotaktischen Polymer, Typ C\*, nicht äquivalent und nicht gekoppelt. Das Polymer im Fall D\*, *trans*, isotaktisch, liefert nicht äquivalente, gekoppelte Protonen.



**Abbildung 20:** Die vier möglichen regulären Polymerstrukturen von 2,3-disubstituiertem Norbornadien mit den olefinischen Protonen.<sup>[105]</sup>

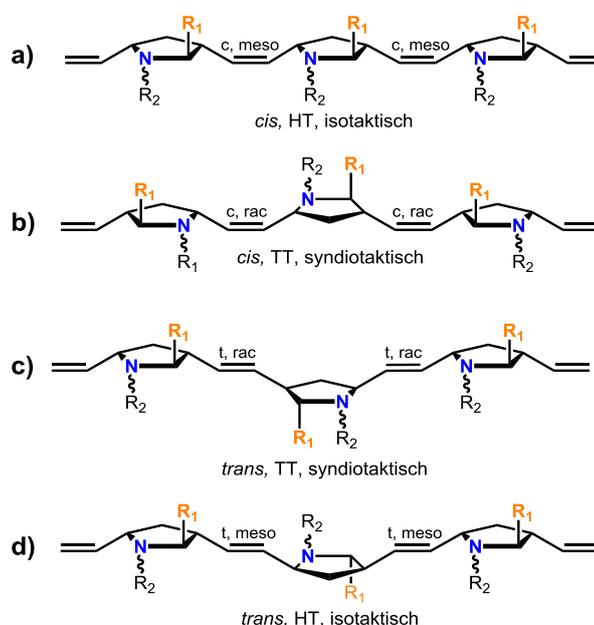
Somit lässt sich die Taktizität von hoch regulären Metathese-Polymeren mit chiralen Substituenten über die Resonanzen der olefinischen Protonen und ihre Kopplung bestimmen, sofern die Auflösung der NMR-Spektren ausreichend ist. Ein Polymer ist in diesem Fall isotaktisch, wenn die beiden olefinischen Protonen nicht äquivalent, aber gekoppelt sind. Im Gegensatz dazu ist ein Polymer syndiotaktisch, wenn die beiden nicht-äquivalenten olefinischen Protonen nicht-gekoppelt sind.<sup>[105]</sup>

Lattes, Basset et al. untersuchten die Stereoselektivität in Metathese-Polymerisationen von Norbornenen mit Katalysatoren basierend auf Chrom, Molybdän und Wolfram. Besonderes Augenmerk legten sie auf den Unterschied zwischen zyklischen und azyklischen Olefinen.<sup>[106]</sup>

Ringöffnende Metathese-Polymerisationen wurden von Ivin, Rooney et al. mit optisch aktiven Norbornenderivaten durchgeführt. Die erhaltenen Polymere wurden hinsichtlich der räumlichen Anordnung der Repetiereinheiten in der Polymerkette mittels <sup>13</sup>C-NMR-Messungen untersucht.<sup>[107]</sup>

Ivin et al. polymerisierten (±)-endo-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-acetat mit verschiedenen Methathese-Katalysatoren, nämlich ReCl<sub>5</sub>, WCl<sub>6</sub>, MoCl<sub>5</sub>, RuCl<sub>2</sub>(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, teilweise mit Kokatalysatoren, und untersuchten die Mikrostrukturen.<sup>[108]</sup>

Wird das Poly(2-azanorbornen) aus diastereomerenreinem 2-Azanobornen synthetisiert, gibt es vier mögliche Hauptketten-Strukturen, wenn ein hochreines Polymer erhalten wird (Abbildung 21).



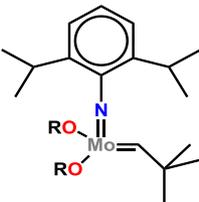
**Abbildung 21:** Schematische Darstellung der vier möglichen Hauptketten von pAzaN aus diastereomerenreinem AzaN.

Die vier dargestellten stereoselektiven Polynorbornen-Produkte können durch den Einsatz verschiedener Katalysatoren erhalten werden. Von den aufgezeigten Mikrostrukturen der AzaN-Verknüpfungsmöglichkeiten wurden von Stelzer et al.<sup>[98]</sup> mittels homogenen bzw. heterogenen Molybdän-Katalysator die beiden Strukturen a) *cis*, HT, isotaktisch und d) *trans*, HT, isotaktisch (Abbildung 21) synthetisiert.

Es wurden bislang noch keine Polymere mit einheitlicher Mikrostruktur bei Verwendung von Ruthenium-Katalysatoren hergestellt. Ursache hierfür könnte sein, dass zur Erreichung einer definierten, hoch regulären Hauptkettenstruktur das Carben zu leicht um die Ru=C Bindung dreht und nicht die geforderte sterische Hinderung aufbringt. Somit scheint die Fähigkeit, stereoreguläre Polymere mit ROMP herzustellen, auf Mo- und W-basierte Katalysatoren beschränkt zu sein.<sup>[104,109,110]</sup>

Die Mikrostruktur der im Zusammenhang mit dieser Arbeit wichtigen, bereits synthetisierten Poly(2-azanorbornen)e ist nachfolgend in Tabelle 5 mit den verwendeten Katalysatorsystemen angegeben.

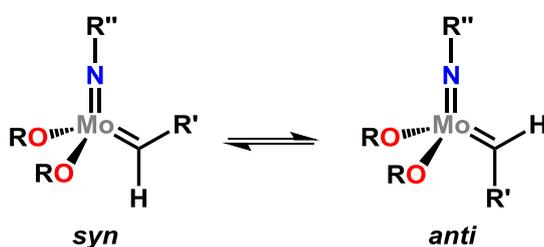
**Tabelle 5:** Bereits in der Literatur bekannte Poly(2-azanorbornen)-Strukturen und dazugehörige Katalysatorsysteme.

Reguläre Polymerstruktur	Verwendetes Katalysatorsystem	
a) <i>cis</i> , HT, isotaktisch <sup>[98]</sup>	Homogen Mo(CH- <i>t</i> -Bu)(NAr)(OC(CH <sub>3</sub> )(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
d) <i>trans</i> , HT, isotaktisch <sup>[111]</sup>	Heterogen Mo(CH- <i>t</i> -Bu)(NAr)((OR) <sub>2</sub> + SiO <sub>2</sub> /AlOR mit R = C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> oder CCH <sub>3</sub> (CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	

Die Verknüpfung der Repetiereinheiten über *cis*- oder *trans*-Doppelbindungen ist auch vom verwendeten Katalysator abhängig. Im Speziellen werden *syn* und *anti* Rotamere der Molybdän- und Wolfram-basierten Alkyliden-Katalysatorkomplexe für die Art der Doppelbindung im resultierenden Polymer verantwortlich gemacht. Molybdän-Komplexe der Form Mo(*N*-Aryl)CHCMe<sub>2</sub>Ph)(OR)<sub>2</sub> [Aryl = eine substituierte Arylgruppe wie 2,6-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> oder 2,6-*i*-Pr<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; OR = O-*t*-Bu, OMe(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], wurden für die Polymerisation von Norbornenen und Norbornadienen von Schrock et al. verwendet.

Molybdän-/Wolfram-Katalysatorkomplexe können in Form von *syn*- oder *anti*-Rotameren vorliegen, die miteinander im Gleichgewicht stehen (Abbildung 22).<sup>[112,113]</sup>

Das *syn*-Rotamer liegt bei Raumtemperatur vor, das *anti*-Rotamer ist jedoch reaktiver. Durch die Polymerisation via *syn* Komplexen entstanden vorwiegend Polymere mit *cis* Doppelbindungen. Dies bestätigt die Theorie, dass *syn* Rotamere zu *cis* Polymeren und *anti* Rotamere zu *trans* Polymeren führen. In diesem Zusammenhang könnten racemische Initiatoren enantiomerenrein vorliegende Monomere aufgrund unterschiedlichen Kettenwachstums des Metallzentrums mit bimodaler Molekulargewichtsverteilung polymerisieren.<sup>[114,115]</sup>



**Abbildung 22:** *Syn*-Rotamer und *anti*-Rotamer eines Molybdän-Komplexes.<sup>[114]</sup>

## 4 Ergebnisse und Diskussion

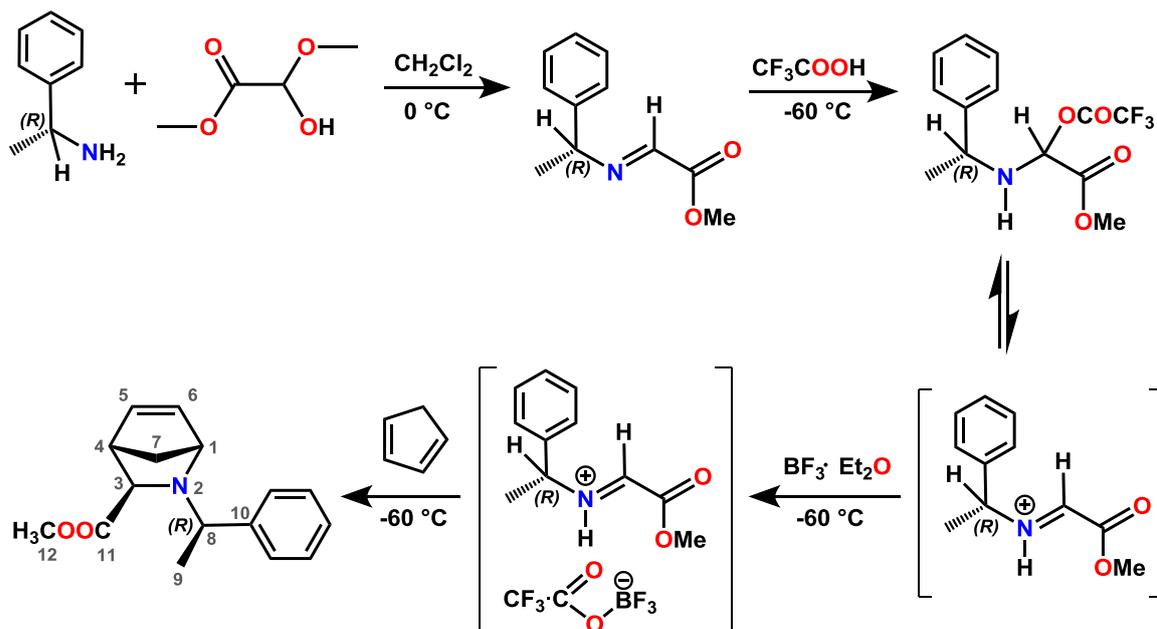
Teile dieses Kapitels sind bereits veröffentlicht: E. Rossegger, L. Olah, R. Fischer, P. Kaschnitz, O. Varga, M. Kallay, G. Scheipl, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Synthesis of a Poly(2-Azanorbornene) with High Degree of *cis*-TT-Stereoregularity and Regular Secondary Solution Structure. *Polymer Chemistry*, **2012**, 2760–2767.<sup>[116]</sup>

### 4.1 Azanorbornene

Azanorbornene sind optisch aktive, stickstoffhaltige Verbindungen, die aufgrund ihres Aufbaus als Vorstufe für eine Vielzahl natürlicher Produkte wie beispielsweise Aminosäuren eingesetzt werden können. Weiterentwicklungen der [4+2]-Diels-Alder-Cycloaddition ebneten den Weg für die Hetero-Diels-Alder-Reaktion, die von großem Nutzen für die stereoselektive asymmetrische Synthese von Heterozyklen, einschließlich hochfunktionalisierten natürlichen Produkten ist. Die hier beschriebenen durchgeführten Arbeiten beziehen sich auf die stereoselektive Synthese von 2-Azanorbornenen mit Hilfe von Hetero-Diels-Alder-Reaktionen und deren ringöffnende Metathese-Polymerisation.

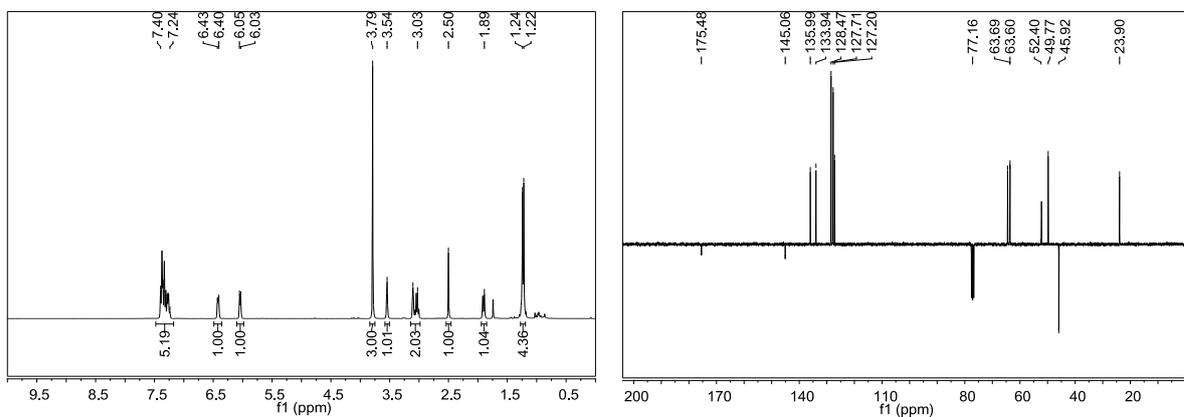
#### 4.1.1 Synthese von Methyl-*N*-(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat AzaN(*R*)

Das Monomer Methyl-*N*-(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat AzaN(*R*) wurde ausgehend von Methylglyoxylat Hemiactal, (*R*)-1-Methylbenzylamin und Cyclopentadien in einer Ein-Topf-Synthese über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion synthetisiert (Schema 20).<sup>[97,116]</sup> Während der Synthese wurde eine niedrige Reaktionstemperatur von –60 °C beibehalten, um die Ausbeute des kinetisch bevorzugten Produkts AzaN(*R*) zu optimieren.



**Schema 20:** Reaktionsschema für die diastereoselektive Synthese von AzaN(R) ausgehend von Methylglyoxylat Hemiacetal, (R)-1-Methylbenzylamin und Cyclopentadien.

Die Charakterisierung des gereinigten Monomers mit  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$  und FT-IR-Messungen bestätigte die erfolgreiche Synthese, obwohl die Spektren von bereits veröffentlichtem 2-Azanorboren abwichen.<sup>[98]</sup> Die NMR-Spektren des synthetisierten und gereinigten Monomers AzaN(R) sind in Abbildung 23 zu sehen. Die genaue Zuordnung der einzelnen Peaks ist dem Experimenterteil zu entnehmen. Mit Hilfe von zusätzlich gemessenen 2D-NMR-Spektren konnte die 2-Azanorboren-Struktur, mit Ausnahme der Position des Stickstoffatoms, abgesichert werden.



**Abbildung 23:**  $^1\text{H-NMR}$  (links) und APT- $^{13}\text{C-NMR}$  von AzaN(R).

Darüberhinaus bestätigte der Wert der optischen Drehung mit  $[\alpha]_D^{20} = +113.2^\circ$  ( $c = 0,710$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) eine enantiomerenreine Synthese.

In der Literatur wird ein invertierter, optischer Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = -112.3^\circ$  ( $c = 1,995$ ;  $\text{CHCl}_3$ ) für das Azanorbornen, auch ein AzaN(*R*), berichtet.<sup>[98]</sup> Nachdem jedoch auch die chemischen Verschiebungen der Signale im  $^1\text{H}$ -, sowie  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum teilweise verschoben sind, liegt dieses AzaN(*R*) in einer anderen Konfiguration vor (Tabelle 17 und Tabelle 18 im Anhang). In der Literatur wurde der Reaktionsansatz auf  $-50^\circ\text{C}$  gekühlt, wohingegen in dieser Arbeit die Reaktion bei  $-60^\circ\text{C}$  durchgeführt wurde. Das könnte aufgrund der verstärkten kinetischen Kontrolle in diesem Fall einen möglichen Grund für die unterschiedlichen, voneinander differierenden Produkte ergeben.

Die Stereochemie bezüglich der endo/exo-Selektivität der Hetero-Diels-Alder-Reaktion konnte mit Hilfe selektiver 1D-NOESY-Messungen zugeordnet werden.

NOESY-Messungen mit einem selektiven Bandzentrum bei 2,49 ppm führten zu Signalverstärkungen zwischen dem Proton des Kohlenstoffatoms, an das die Methylcarboxylat-Gruppe gebunden ist, und einem olefinischen Proton, sowie zwischen dem Proton des tertiären Kohlenstoffatoms der Phenylethylgruppe und einem olefinischen Proton. 1D-NOESY-Messungen mit einem selektiven Bandzentrum bei 3,54 ppm ermöglichten eine Unterscheidung zwischen den beiden olefinischen Protonen, da das Proton eines tertiären C-Atoms des 2-Azanorbornen-Rings sich in der Nähe eines olefinischen Protons befand. Infolgedessen konnte die endo/exo-Selektivität der Hetero-Diels-Alder-Reaktion überprüft werden. Nach Waldmann et al. ist die chemische Verschiebung des Protons des tertiären Kohlenstoffatoms im Azanorbornen-Ring in der Nähe zum Stickstoffatom niedriger als 4 ppm.<sup>[117]</sup>

Ob sich das Stickstoffatom in Position 2 oder 3 befindet, konnte aufgrund der Symmetrie des  $\text{C}_5\text{H}_6$ -Zyklus-Fragments mittels NMR- und IR-Analysen nicht zuverlässig bestimmt werden. Die von der literaturbekannten Verbindung AzaN(*R*) abweichenden Drehwerte und Spektren legten bereits zu diesem Status der Charakterisierung nahe, dass sich das Stickstoffatom an einer anderen Position (verglichen mit der literaturbekannten Struktur) befindet. Um zweifelsfrei die Position des Stickstoffatoms und somit abschließend die Struktur des Monomers AzaN(*R*) nachweisen zu können, wurden Kristalle der Verbindung röntgenographisch untersucht.

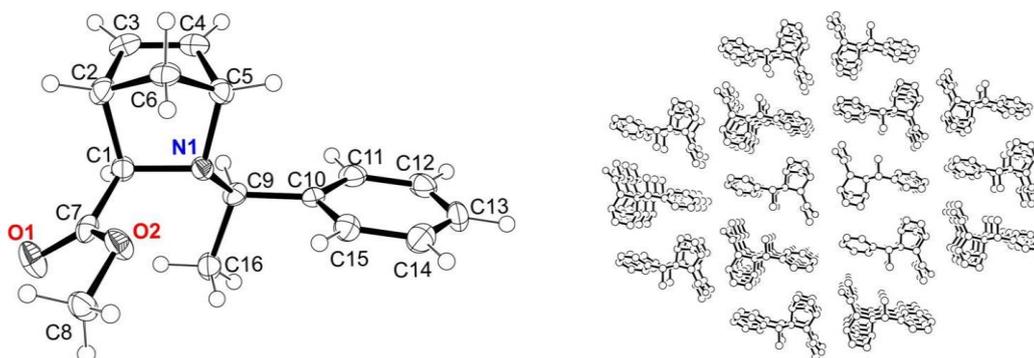
Das synthetisierte AzaN(*R*) kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe  $P2_1$  mit  $Z = 2$  Formeleinheiten in der Elementarzelle (Tabelle 6). Die asymmetrische Einheit enthält eine

Formeleinheit (Abbildung 24). Das Stickstoff-Atom wurde in der kristallinen Phase des Monomers AzaN(*R*) in Position 2 anstelle von Position 3 gefunden, was auf die niedrige Temperatur während der Monomersynthese und somit auf die kinetische Kontrolle zurückzuführen ist. In der kristallinen Phase wurde der (*R*)-1-Methylbenzyl-Substituent am Stickstoff-Atom ausschließlich in endo Position gefunden. Dies steht im Einklang mit dem „exo-lone-pair“-Effekt, bei dem das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom in exo Position steht.

**Tabelle 6:** Ergebnisse der röntgenographischen Messung von AzaN(*R*).

<b>AzaN(<i>R</i>)</b>	
<b>Crystal data</b>	
<b>CCDC no.</b>	876454
<b>Kristallform</b>	Platte
<b>Kristallfarben</b>	farblos
<b>Summenformel</b>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>
<b>Molmasse [g/mol]</b>	257,32
<b>Kristallsystem</b>	monoklin
<b>Raumgruppe</b>	<i>P</i> 2(1)
<b>a (Å)</b>	11,3513(19)
<b>b (Å)</b>	5,7944(10)
<b>c (Å)</b>	11,730(2)
<b>α (°)</b>	90
<b>β (°)</b>	117,303(6)°
<b>γ (°)</b>	90
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	685,6(2)
<b>ρ<sub>calc</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1,246
<b>Z</b>	2
<b>F(0 0 0)</b>	276
<b>μ(Mo K<sub>α</sub>) (cm<sup>-1</sup>)</b>	0,082
<b>Gemessene Reflexe</b>	6920
<b>Unabhängige Reflexe</b>	2876
<b>R<sub>int</sub></b>	0.0567
<b>Parameter</b>	174
<b>R<sub>1</sub><sup>a;b</sup>, wR<sub>2</sub><sup>a;c</sup></b>	0,0503; 0,0842
<b>ρ (e Å<sup>-3</sup>)</b>	0,166 / -0,176

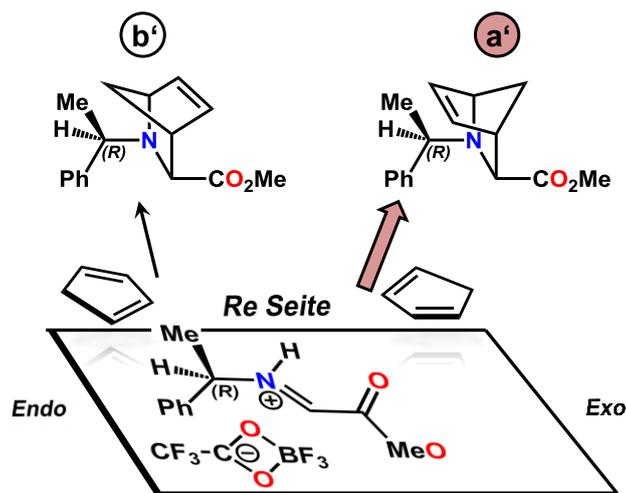
Somit liegt ein signifikanter Unterschied zwischen dem hier synthetisierten und dem in der Literatur beschriebenen AzaN(*R*) vor. Die Ursache für die Bildung des isomeren AzaN(*R*) konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Mögliche Gründe könnten neben der kinetischen Kontrolle aufgrund der unterschiedlichen Reaktionstemperaturen diverse Verunreinigungen im Bortrifluorid-diethyletherat sein, da dieses den Übergangszustand stabilisiert.



**Abbildung 24:** Asymmetrische Einheit in der Struktur des AzaN(*R*) (links; ORTEP-Zeichnung mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit und Nummerierung der Atome). Packungsdiagramm in der kristallinen Phase des AzaN(*R*) (rechts). Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): N1-C1 1,487(3), C1-C2 1,562(3), C2-C3 1,514(3), C3-C4 1,321(3), C4-C5 1,518(3), C5-N1 1,507(3), C2-C6 1,539(3), C6-C5 1,519(3); C1-N1-C5 103,75(17), N1-C5-C4 109,45(19), C5-C6-C2 92,13(18).<sup>[116]</sup>

Die absolute Konfiguration des AzaN(*R*) (Schema 20) kann durch mehrere Faktoren erklärt werden. Der Angriff des Imins durch Cyclopentadien erfolgt von der *Re*-Seite, wie in Abbildung 25<sup>[87]</sup> dargestellt.

Weiters tritt im Übergangszustand durch die Ausrichtung der Cyclopentadien-Doppelbindungen mit der Carbonyl-Bindung der Methylacetatgruppe eine Wechselwirkung auf, die eine Stabilisierung dieses Übergangszustands bewirkt. Auch die Präferenz in asymmetrischen Diels-Alder-Reaktionen, das freie Elektronenpaar in *exo*-Stellung zu bringen, wird zusätzlich zu den sperrigen Substituenten am Stickstoffatom in *endo* Position bevorzugt, obwohl eine Inversion am Stickstoffatom möglich ist.<sup>[91,92]</sup>



**Abbildung 25:** Schematische Darstellung des endo/exo Angriffs des Diens von der Re-Seite an das Iminodienophil mit (*R*)-Konfiguration.<sup>[87]</sup>

#### 4.1.2 Berechnungen mit Hilfe der Dichte-Funktional-Theorie

Für das Monomer wurde eine systematische Konformations-Analyse mit der Austin Model 1 (AM1) Methode durchgeführt.<sup>[118]</sup> Neun stabile Konformere wurden identifiziert. Die Molekülgeometrien für alle Konformere wurden weiter mit Hilfe der Dichte-Funktional-Theorie (DFT) auf Niveau des PBE0 Funktionales und des 6-311++G\*\*-Basissatzes optimiert.<sup>[119,120]</sup> Alle DFT-Berechnungen wurden mit Acetonitril als Lösemittel durchgeführt, weswegen das polarisierte Kontinuumsmodell für die Einbeziehung der Solvatationseffekte berücksichtigt wurde.<sup>[121]</sup>

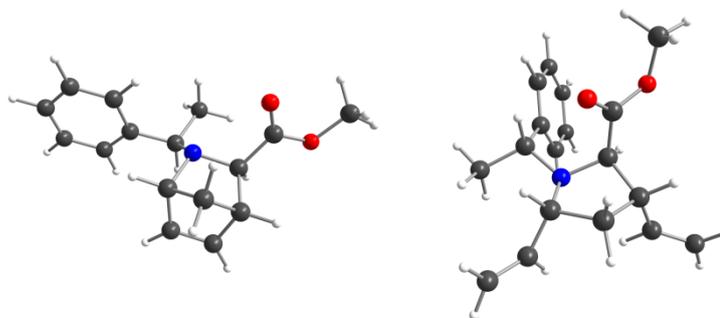
Zwei Monomere (jeweils endo Isomere), die sich in der Position der -COOCH<sub>3</sub> Gruppe unterscheiden, zeigten sich als energetisch günstigste Konformationen. Die unter den oben genannten Annahmen erhaltenen Energien der restlichen Konformere liegen höher, weshalb diese bei Raumtemperatur nicht bevorzugt sind.

Die optimierte Geometrie für das stabilste Konformer ähnelt der Monomerstruktur, die mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde (Abbildung 24 und Abbildung 26).

Analog dazu wurden weiters auch die Geometrien der entsprechenden Konformere des Polymer-Modells auf DFT-Niveau optimiert. Hierbei wurden neben den üblicherweise in metall-katalysierten ROMP ausgebildeten exo/exo und endo/endo Kombinationen der Doppelbindungen zusätzlich exo/endo Kombinationen in Betracht gezogen. Die

Ergebnisse zeigten, dass das stabilste Konformer des Moleküls exo Konformation am Stickstoffatom und endo Konfiguration für beide Doppelbindungen aufweist (Abbildung 26).

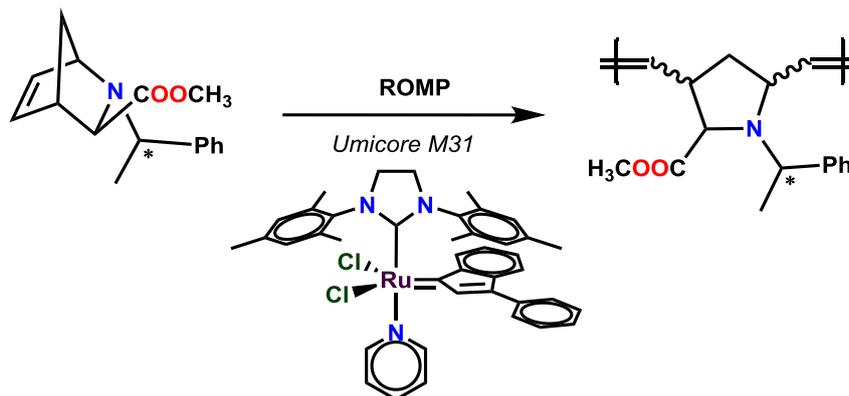
Das Verhältnis von exo und endo Konformeren am Stickstoff bei Raumtemperatur wurde zu etwa 2:1 berechnet, demzufolge weisen die meisten Wiederholeinheiten im Polymer exo Konformation am Stickstoffatom auf. Eine Erklärung hierfür könnte der „exo-lone-pair“-Effekt liefern, der von Houk et al. in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen entdeckt wurde. Das freie Elektronenpaar am Stickstoff wechselwirkt mit dem  $\pi$ -System und übt folglich stereochemische Kontrolle aus. Die Präferenz, das freie Elektronenpaar in exo-Stellung zu bringen, wird durch die elektrostatische Abstoßung zwischen dem  $\pi$ -System und dem freien Elektronenpaar am Heteroatom bewirkt.<sup>[91,92]</sup>



**Abbildung 26:** Kugel-Stab-Modell der stabilsten Konformere des Monomers (links) und der Wiederholeinheit (rechts) gemäß DFT-Rechnungen. Während im Monomer der Substituent am Stickstoffatom die endo-Position bevorzugt, zeigt sich in der sich wiederholenden Polymereinheit eine Präferenz für die exo-Position.<sup>[116]</sup>

#### 4.1.3 pAzaN(R): Polymerisation und Charakterisierung

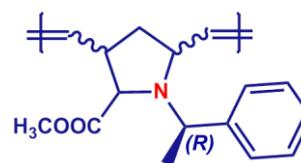
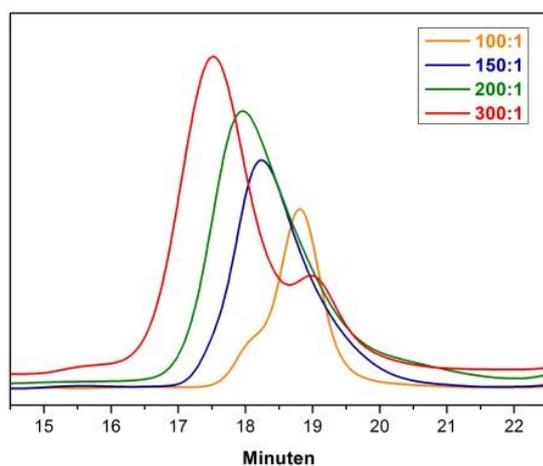
Diastereomerenreines AzaN(R) konnte mit dem Ru-basierten Umicore M31<sup>®</sup>-Katalysator bei Raumtemperatur (Abbildung 27 und Schema 20) polymerisiert werden.



**Abbildung 27:** ROMP des AzaN(*R*) mit dem Katalysator Umicore M31<sup>®</sup>.

Die Reaktionen mit theoretischen Polymerisationsgraden von 100 und 150 ergaben pAzaN<sub>n</sub> Polymere mit Polydispersitätsindizes von 1,26 bzw. 1,52 (Abbildung 28) (bimodale Verteilung der Molekulargewichte, vermutlich aufgrund von Terminierungsreaktionen während der Polymerisation).

Die Reaktionen mit theoretischen Polymerisationsgraden von 200 und 300, die für vollständigen Monomerverbrauch die Zugabe einer zweiten Menge an Katalysator erforderten, lieferten Polymere mit Polydispersitätsindizes von 1,86 und 2,17 (Tabelle 7), entsprechend einer deutlichen Verbreiterung der Molekulargewichtsverteilungen, die aufgrund erneuter Initiierung der Polymerisation eine ausgeprägt bimodale Form aufweisen.



**Abbildung 28:** GPC-Chromatogramm von pAzaN(*R*)<sub>n</sub>.

Aufgrund der - insbesondere bei den Polymerisationsgraden  $PD > 100$  - hohen Polydispersitätsindizes sind in der Reihe der pAzaN(*R*) die Gewichtsmittel ( $M_w$ -Werte) besonders zu berücksichtigen. Diese korrelieren annähernd proportional mit den avisierten Polymerisationsgraden, wobei die Abweichungen von ideal proportionalem Verhalten insbesondere auf die Bimodalität der Molekulargewichtsverteilungen zurückzuführen ist.

Insgesamt konnte erstmalig der Nachweis erbracht werden, dass die 3. Generation Ruthenium-Metathese-Initiatoren für die Polymerisation von Azanorbornenen eingesetzt werden können.

**Tabelle 7:** Gelpermeationschromatographie Daten von pAzaN(*R*)<sub>*n*</sub>, polymerisiert mit dem Umicore M31<sup>®</sup>-Katalysator.<sup>[116]</sup>

n	$M_n$ [kDa]	$M_w$ [kDa]	PDI
100	31,5	39,8	1,26
150	35,2	53,7	1,52
200*	36,0	67,1	1,86
300*	60,3	131,2	2,17

\* Eine zweite Zugabe an Katalysator war für vollständigen Monomerumsatz notwendig.

Die Glasübergangstemperatur  $T_g$  von pAzaN<sub>200</sub> wurde mittels DSC (dynamische Differenzkalorimetrie) bei 89,3 °C bestimmt (Abbildung 29). Die thermogravimetrische Analyse zeigte einen (kumulierten) Massenverlust von 5% bei 308 °C (Abbildung 30).

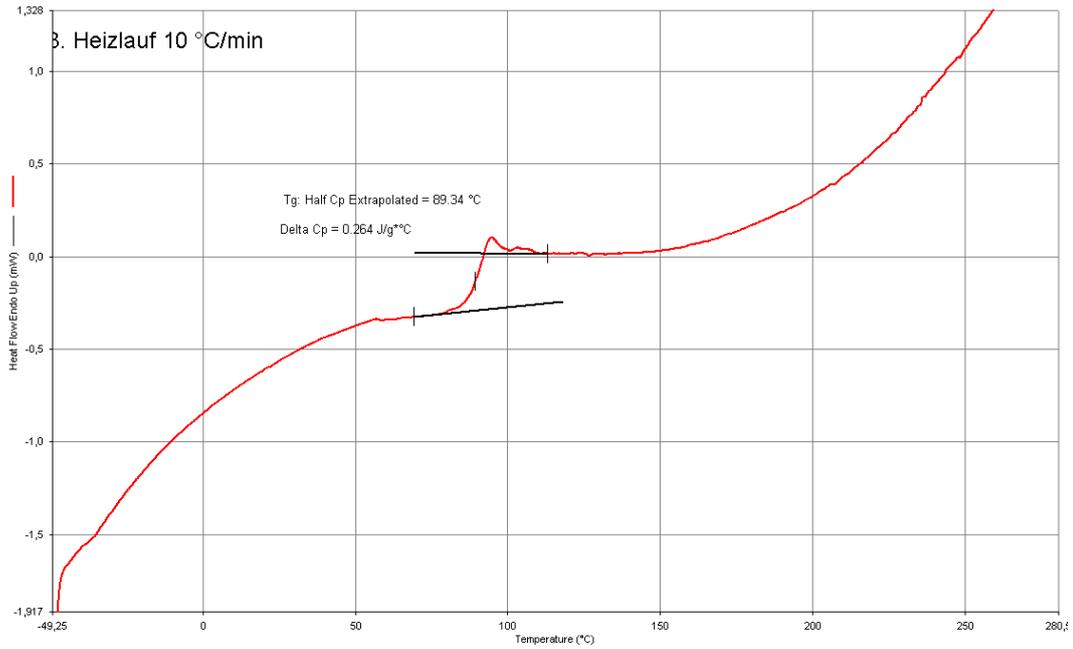


Abbildung 29: DSC-Messung des Polymers pAzaN(R)<sub>200</sub>.

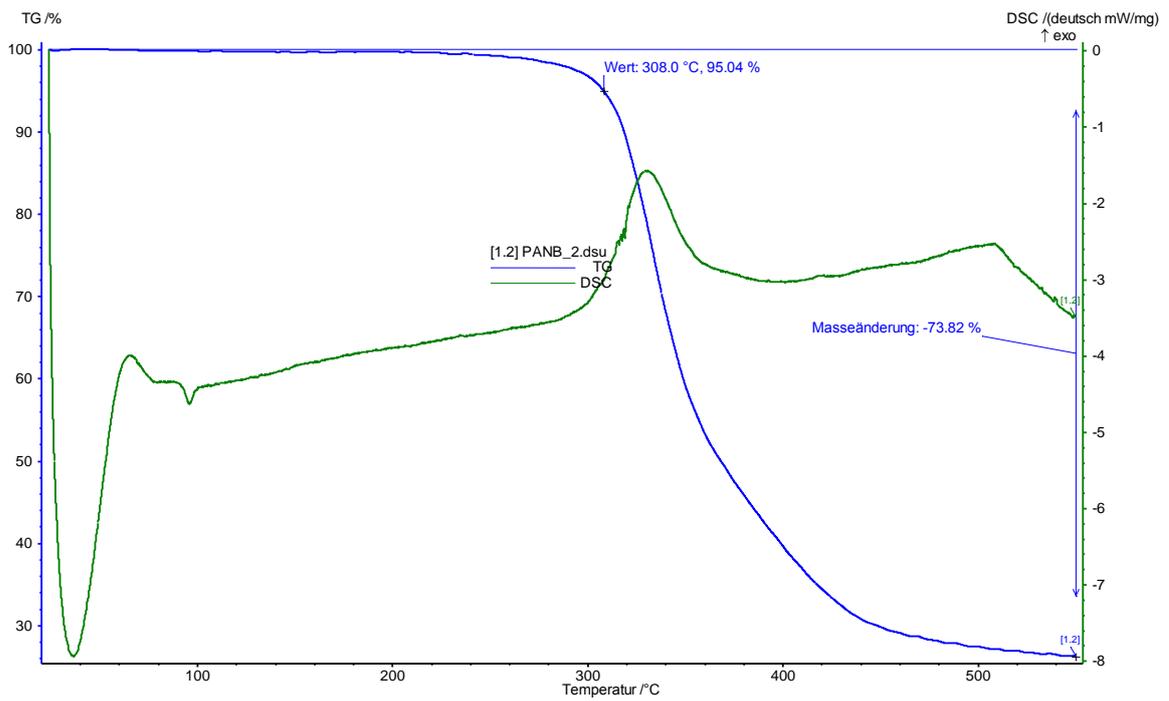
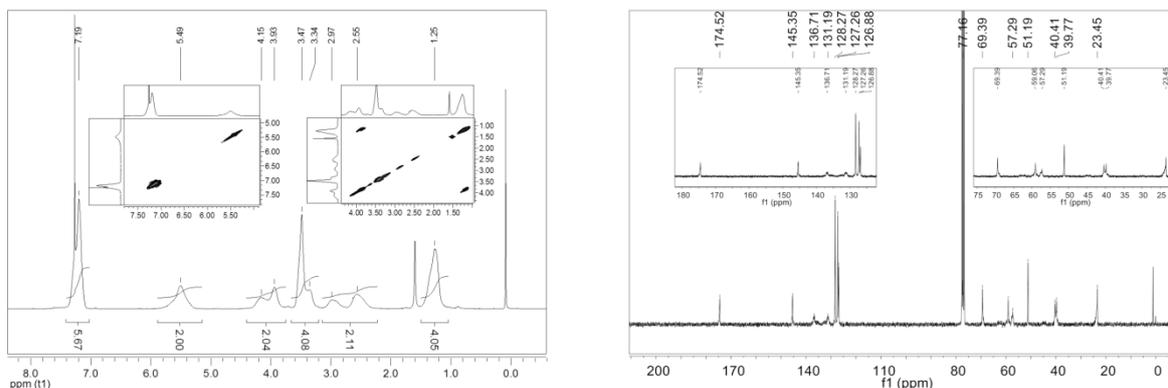


Abbildung 30: DTA-Messung (grün) und TGA-Messung (blau) von pAzaN(R).

#### 4.1.4 Untersuchung der Mikrostruktur

Gemäß Literatur kann die Stereoregularität von Polymeren (Abbildung 21) mit Hilfe von  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie in  $\text{CDCl}_3$  untersucht werden.<sup>[102,107]</sup>

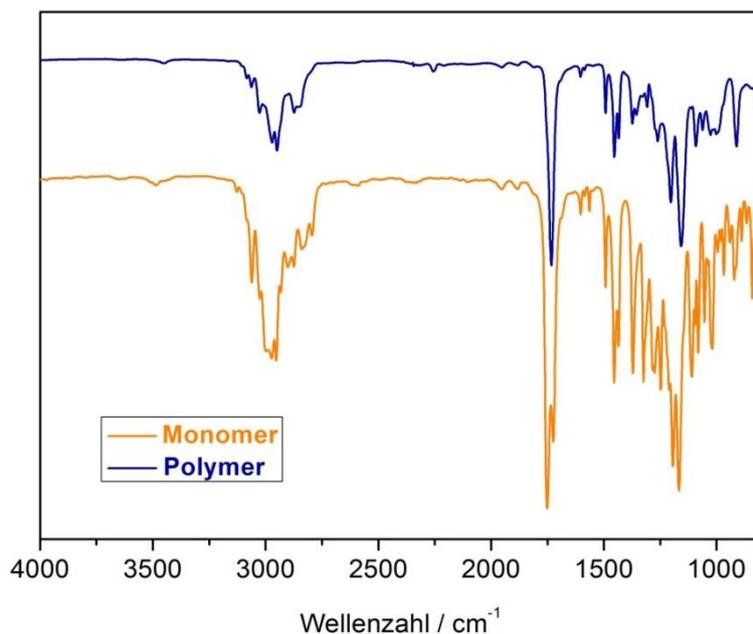
Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abbildung 31 rechts) zeigte sich nur eine definierte Anzahl von Signalen, die für ein hoch stereoreguläres Polymer sprechen. pAzaN<sub>n</sub> zeigt eine hohe *cis*-Selektivität, da in der Region von 30-70 ppm keine typischen (Rest-)Signale für *trans* pAzaN<sub>n</sub> nachgewiesen werden konnten (Abbildung 32). Darüber hinaus ergaben Infrarot-Spektroskopie-Messungen für pAzaN(*R*)<sub>n</sub> eine starke Absorption im Bereich von 718 bis 676  $\text{cm}^{-1}$ , der charakteristisch für *cis* C=C-Bindungen ist, und zeigte weiters keine Absorption im Bereich von 980 bis 955  $\text{cm}^{-1}$ , der charakteristisch für *trans* C=C-Bindungen wäre.<sup>[122,123]</sup>



**Abbildung 31:** Eindimensionales  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von pAzaN<sub>300</sub> mit Auszügen (5,0-7,5 ppm und 1,0-4,5 ppm) aus dem entsprechenden zweidimensionalen  $^1\text{H}$ -NMR-COSY-Spektrum als Inserts (links).  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von pAzaN<sub>300</sub> mit Ausschnitten von 120-180 ppm sowie 20-75 ppm als Inserts (rechts).<sup>[116]</sup>

Im  $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum (Abbildung 31 links) zeigt einerseits der breite Peak bei einer chemischen Verschiebung von  $\delta = 5,49$  ppm im eindimensionalen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum und die fehlende Kreuzkopplung der olefinischen Protonen andererseits, dass sich die olefinischen Protonen in reziprok identischen Umgebungen befinden, die für Schwanz-Schwanz-Verbindungen der benachbarten Monomereinheiten im Polymer sprechen. *Cis*, syndiotaktische Polymere besitzen nicht äquivalente olefinische Protonen, die nicht miteinander koppeln.<sup>[105]</sup>

Folglich hat das mit dem Katalysator Umicore M31<sup>®</sup> hergestellte Polymer pAzaN(*R*)<sub>n</sub> eine überwiegend geordnete *cis*-TT syndiotaktische Mikrostruktur. Die Mo-basierten Initiatoren, die bisher in der Literatur beschrieben wurden, resultierten in isotaktischen Poly(2-azanorbornen)en (Abbildung 21).<sup>[97,98,124]</sup>



**Abbildung 32:** FT-IR-Spektren von Monomer und Polymer im Vergleich.

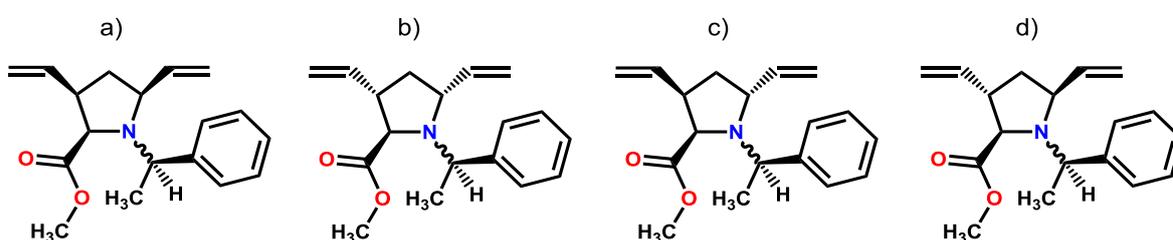
#### 4.1.5 Sekundärstruktur-Bestimmung des gelösten Polymers

Aufgrund der sterisch anspruchsvollen Hauptkette und den unterschiedlichen Polaritäten der Seitengruppen wurde die bei optisch aktiven Metathesepolymeren wahrscheinliche Ausbildung einer Sekundärstruktur im pAzaN(*R*)<sub>n</sub> untersucht.

Als Lösemittel für die Induktion von sekundären Strukturen wurde Acetonitril aufgrund seines aprotischen Charakters und seiner mittleren Polarität gewählt. Die Charakterisierung der Sekundärstruktur von pAzaN(*R*)<sub>300</sub> in Lösung wurde mit Hilfe von Zirkulardichroismus (CD) Messungen und Rasterkraftmikroskopie (AFM) durchgeführt und in weiterer Folge durch theoretische Modellierung bestätigt.

Um die experimentell gemessenen Spektren zu interpretieren und eine Schlussfolgerung in Bezug auf die Struktur des Polymers ziehen zu können, wurden quantenchemische Berechnungen für einige Modellsysteme unter Verwendung des Gauss-09-Pakets (Schema 21) erstellt.<sup>[125]</sup>

Als Modellsystem dienten das Monomer selbst und das einfachste "Polymer"-Modell (dargestellt durch eine Repetiereinheit), bei dem die Doppelbindung des Norbornen-Rings gespalten und die resultierenden CH-Gruppen durch Vinylgruppen ersetzt wurden, um die Umgebung des Monomers im Polymer zu imitieren.



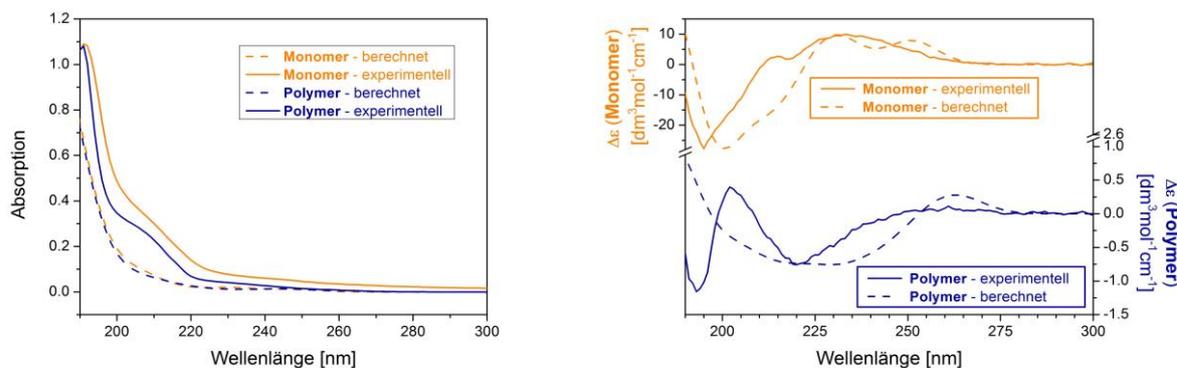
**Schema 21:** Repetiereinheiten des Polymers für die Optimierung auf DFT-Niveau mit allen exo/endo Kombinationen der olefinischen Gruppen. Der Substituent am Stickstoffatom wurde sowohl in exo als auch in endo Stellung betrachtet.<sup>[116]</sup>

Vertikale Anregungsenergien sowie Oszillator- und Rotator-Stärken wurden für die Niedrigenergie-Konformere des Monomers und des Polymer-Modells mit der zeitabhängigen DFT-Methode mit demselben Funktions- und Basissatz berechnet, nämlich der PBE0 Funktionale und dem 6-311++G\*\*-Basissatz.<sup>[118,119,126]</sup>

Die theoretischen Absorptions- und CD-Spektren (Abbildung 33) wurden als Überlagerung einzelner Gauß-Funktionen berechnet, die bei den Wellenlängen der theoretisch berechneten Übergänge zentriert wurden und Höhen proportional zu den entsprechend berechneten Oszillator- und Rotator-Stärken aufwiesen. Die Spektren der einzelnen Konformere wurden Boltzmann-gewichtet und die simulierten Spektren wurden normiert, sodass die Höhe des größten Peaks identisch mit den gemessenen Spektren war.

Die Existenz eines CD-Signals für das Polymer beweist dessen chirale Struktur. Die unterschiedlichen CD-Signale von Monomer und Polymer unterstützen die Annahme zusätzlicher chiraler Elemente im Polymer in Lösung (Abbildung 33 rechts).<sup>[99]</sup>

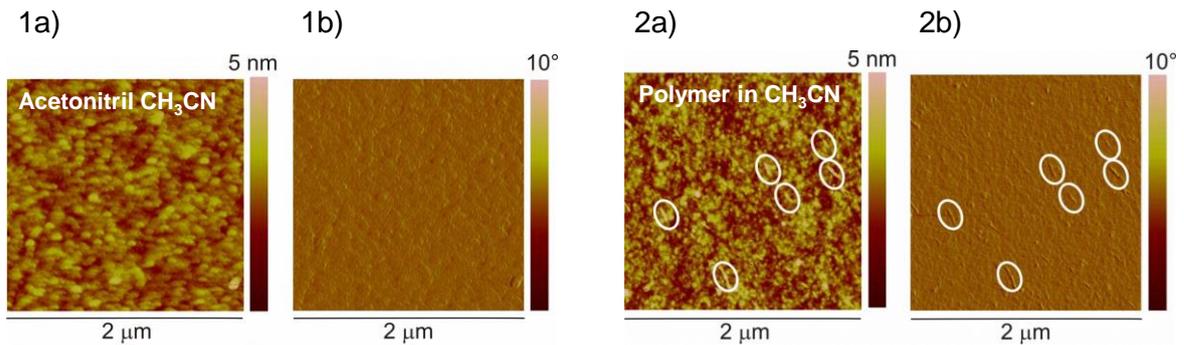
Die Übereinstimmung der experimentellen und theoretischen Absorptions- und CD-Spektren des Monomers ist zufriedenstellend und rechtfertigt die Auswahl des angelegten theoretischen Modells.



**Abbildung 33:** Experimentelle und theoretische Absorption (links) und CD-Spektren (rechts) von AzaN(R) und pAzaN(R)<sub>300</sub>.<sup>[116]</sup>

Die Differenz zwischen den gemessenen und berechneten CD-Spektren des einfachen Polymer-Modells bestätigt, dass das gemessene CD-Spektrum nicht einfach die Überlagerung der Spektren der einzelnen Wiederholeinheiten ist. Dies bedeutet, dass entweder die Chromophore der Repetiereinheiten in Wechselwirkung treten und/oder sich eine chirale sekundäre Struktur in Lösung entwickelt, die verantwortlich für diese zusätzlichen Signale im CD-Spektrum des Polymers ist.

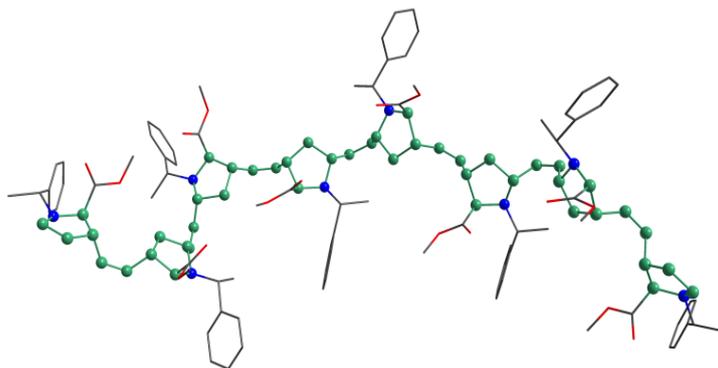
Mit Hilfe von AFM-Aufnahmen (Abbildung 34) konnte die Annahme von Sekundärstrukturen in Lösung bestätigt werden. Dazu wurde das Polymer pAzaN<sub>300</sub> in Acetonitril gelöst, und die sehr verdünnte Lösung ( $c = 0,04 \text{ mg mL}^{-1}$ ) mittels Spincoating auf Siliziumwafer aufgebracht und mit einer Blindprobe, bestehend aus einem mit reinem Acetonitril beschichteten Siliziumwafer, verglichen. Auf der Polymerprobe konnten gestreckte Polymerstäbchen mit untereinander ähnlichen Abmessungen im Bereich von  $100 \times 30 \times 2,5 \text{ nm}$  entdeckt werden. Auffällig war die parallele Ausrichtung der Stäbchen, die sich wahrscheinlich auf den Auftragsprozess der Polymerlösung, das Spincoating, zurückführen lässt. Eines der Stäbchen hatte eine Abmessung von  $210 \times 30 \times 2,5 \text{ nm}$  und war scheinbar aus zwei aneinander gelagerten Stäbchen zusammengesetzt. Innerhalb der Auflösung der AFM-Spitze von ungefähr  $10 \text{ nm}$  konnten keine Abweichungen von gerader Ausrichtung nachgewiesen werden.



**Abbildung 34:** AFM Topographie- (a) und Phasen- (b) Bilder einer mittels Spincoating-Prozesses aufgetragenen Lösung von Acetonitril (1) und einer Lösung von pAzaN(*R*)<sub>300</sub> in Acetonitril (2). Das Polymer bildet gestreckte Stäbchen mit den Abmessungen 100 x 30 x 2,5 nm (markiert mit weißen Ellipsoiden). Die Form an der Unterseite des Bildes (2a/b) besteht scheinbar aus zwei Einzelstäben.<sup>[116]</sup>

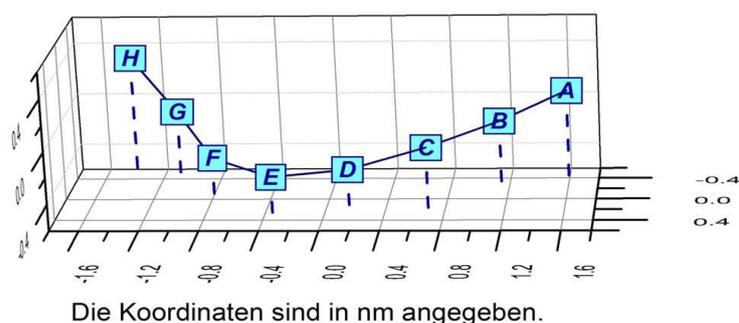
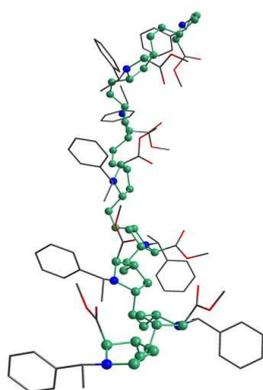
Diese Ergebnisse belegen die Bildung regelmäßiger sekundärer Polymerstrukturen in Acetonitril-Lösung.<sup>[127]</sup> Die Abmessungen der Stäbchen wichen wesentlich von einer zylindrischen Form mit kreisrunder Querschnittsfläche ab und zeigten darüber hinaus große Durchmesser einer ellipsoiden Grundstruktur.

Um einen Einblick in die möglichen Sekundärstrukturen des hoch stereoregulären Polymers pAzaN<sub>n</sub> zu gewinnen, wurde die thermodynamisch günstigste Struktur für das Polymer berechnet. Dazu wurde ein Polymer-Fragment (Oligomer) bestehend aus acht Wiederholeinheiten mit dem stabilsten, energieärmsten Konformer aufgebaut (Abbildung 35). Aufgrund der Kürze des Polymer-Modells (beschränkt durch den Rechenaufwand) müssen selbstverständlich Abweichungen von der tatsächlich günstigsten Struktur berücksichtigt werden, da sich die Struktur der inneren Gruppen im Makromolekül von den endständig befindlichen Gruppen in der quasi unendlich langen Polymerkette unterscheidet.



**Abbildung 35:** Polymer-Fragment (Oligomer) bestehend aus acht Wiederholeinheiten als stabilstes energieärmstes Konformer.

Die Anordnung der Monomereinheiten erfolgte in *cis*-TT syndiotaktischer Weise, wie es aus den Ergebnissen der NMR-Experimente des Polymers hervorgegangen ist. Die Geometrie des Modellsystems wurde mit der AM1 Methode optimiert und ist in Abbildung 36 dargestellt. Die Existenz einer spiralförmigen Sekundärstruktur wird durch dieses acht-Monomer-Polymer-Modell, in dem die Monomere, die durch starre Doppelbindungen in Abständen von 5,3 Å verbunden sind, eine rechtsgängige Krümmung formen, unterstützt. Das bedeutet, dass die thermodynamisch günstigste Form für das Polymer pAzaN<sub>n</sub> mehr einer regelmäßigen Sekundärstruktur als einer zufälligen knäuelartigen Konformation entspricht.



**Abbildung 36:** Projektion entlang der berechneten Sekundärstruktur aus acht Wiederholeinheiten. Für eine einfachere Darstellung sind die Atome der Hauptkette im Kugel-Stab-Modell abgebildet, die Substituenten sind im all-Stab-Modell abgebildet (links). Die Koordinaten der "Mittelpunkte" der acht Monomere werden von den Buchstaben repräsentiert. Als Mittelpunkte wurden die arithmetischen Mittelwerte der Zentren der

Doppelbindungen berechnet (rechts), wobei alle Achsen zueinander proportional dargestellt sind.<sup>[116]</sup>

Obwohl das Acht-Monomer-Polymer-Modell nicht genügend Daten für die Bestimmung der Ganghöhe und des Durchmessers der sekundären Struktur liefert, konnten dennoch Schätzungen einiger grundlegender Geometrien der Sekundärstruktur durchgeführt werden. Innerhalb von nur 0,2 nm Höhenänderung auf der z-Achse spannten die Zentren der acht Monomere eine Fläche von  $x/y = 3/0,8$  nm auf (Abbildung 36), was wiederum zur Bestätigung der in den AFM-Messungen beobachteten großen Durchmesser dient. Diese großen Durchmesser können zumindest teilweise auf die Steifigkeit der *cis*-TT Hauptkette zurückgeführt werden.

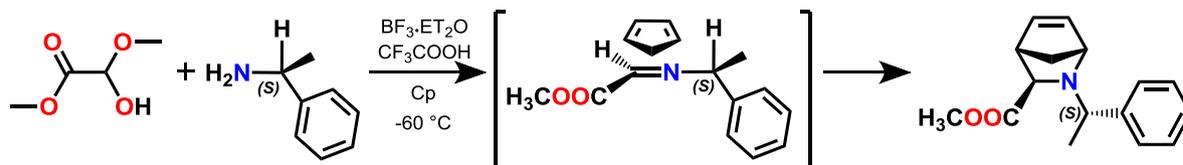
Es ist davon auszugehen, dass (Teil-)Verformungen der Struktur in Lösung aus den Zentripetalkräften und dem Verdampfen des Lösemittels während des Spincoating-Prozesses, sowie der AFM-Spitze während der Messung selbst stammen. Über die Verformungen solcher Strukturen in Lösung wurde im Detail für gepaarte helikale Filaments bereits in der Literatur berichtet.<sup>[127]</sup>

Gemäß CD- und AFM-Messungen konnte die Bildung einer Sekundärstruktur in Lösung des Polymers  $pAzaN(R)_n$  bestätigt werden. Die großen beobachteten Durchmesser wären für einen einzelnen Helix-Strang bei einer beliebigen runden/ellipsoiden Grundstruktur in nur einem Lösungsmittel als Solvens aufgrund fehlender interhelikaler Stabilisierung instabil. Daher muss eine komplexere Struktur in Lösung in Betracht gezogen werden, die sich strukturell als zwei- oder mehrsträngige, ineinander gewundene Superhelix darstellt.

Die genaue Art der helikalen Struktur und deren Verwendung für molekulare Erkennungsstrategien werden Gegenstand weiterer Untersuchungen mit 2-Azanorbornen-Monomeren mit unterschiedlichen Substitutionsmustern sein. Molekulare Erkennung spielt eine wichtige Rolle in der Natur, mit dem vielleicht bekanntesten Beispiel der Komplementarität von Nukleinbasen-Paaren in der DNA. Studien der sich selbst organisierenden Systeme auf molekularer Erkennung werden oft auf molekularer Ebene durchgeführt, aber die konkreten makroskopischen Auswirkungen dieser Prozesse sind in der Regel weit von den spezifischen molekularen Wechselwirkungen entfernt. Weiterführende Arbeiten auf diesem Gebiet sollten detaillierte Untersuchungen der Helices in Anhängigkeit der monomeren 2-Azanorbornen-Bausteine mit unterschiedlichen Substitutionsmustern in den Homo- und Copolymeren sein.

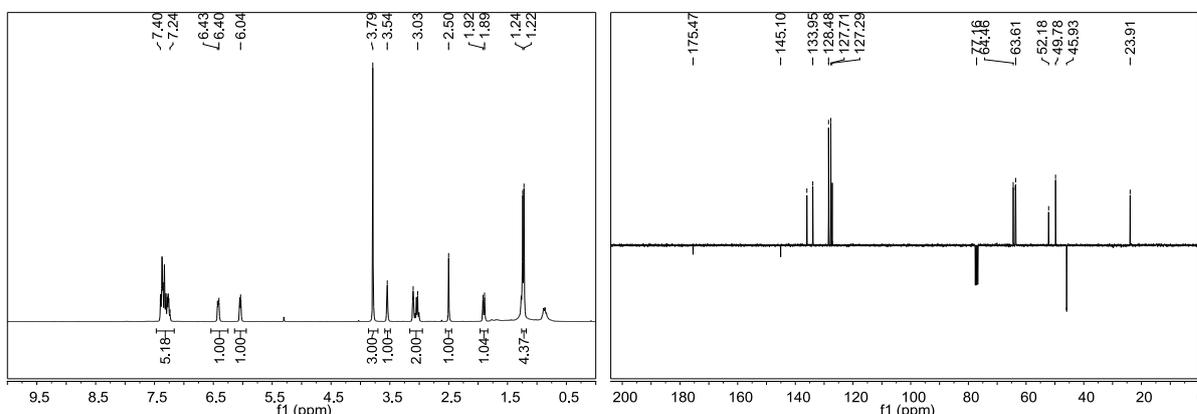
#### 4.1.6 Synthese und Charakterisierung des Monomers AzaN(S)

Die Synthese des Monomers AzaN(S) erfolgte analog dem AzaN(R), jedoch wurde als Edukt (S)-1-Methylbenzylamin verwendet (Schema 22).



**Schema 22:** Reaktionsschema für die Synthese von diastereoselektiv reinem AzaN(S) aus Methylglyoxylat Hemiactal, (S)-1-Methylbenzylamin und Cyclopentadien.

Die Charakterisierung des gereinigten Monomers AzaN(S) mit  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$  und FT-IR-Messungen bestätigte die erfolgreiche Synthese. Die NMR-Spektren des synthetisierten und gereinigten Monomers AzaN(S) sind in Abbildung 37 zu sehen. Die genaue Zuordnung der einzelnen Peaks ist dem Experimentalteil zu entnehmen.



**Abbildung 37:**  $^1\text{H-NMR}$  (links) und APT- $^{13}\text{C-NMR}$  von AzaN(S).

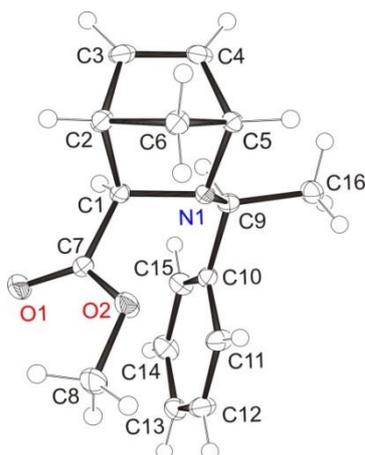
Zusätzlich bestätigte der Wert der optischen Drehung mit  $[\alpha]_D^{20} = -120,5^\circ$  ( $c = 0,125$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) eine enantiomerenreine Synthese.

Um auch in diesem Fall die Position des Stickstoffatoms zu klären, wurden ebenfalls Kristalle röntgenographisch vermessen. Das synthetisierte AzaN(S) kristallisiert in der

orthorhombischen Raumgruppe  $P2_12_12_1$  mit  $Z = 4$  Formeleinheiten in der Elementarzelle (Tabelle 8). Die asymmetrische Einheit enthält eine Formeleinheit (Abbildung 38).

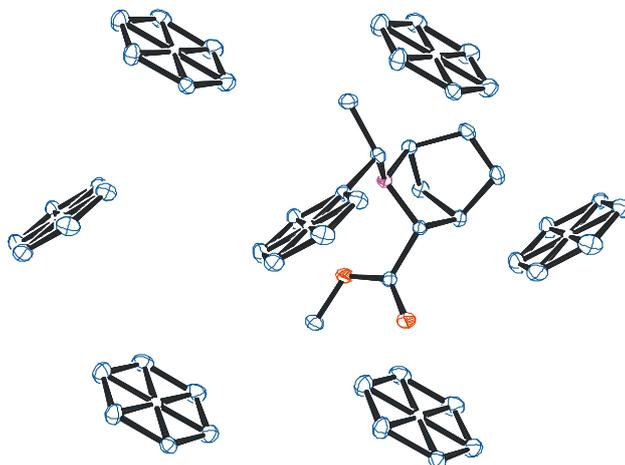
**Tabelle 8:** Ergebnisse der röntgenographischen Messung von AzaN(S).

<b>AzaN(S)</b>	
<b>Kristallform</b>	Block
<b>Kristallfarben</b>	farblos
<b>Summenformel</b>	$C_{16}H_{19}NO_2$
<b>Molmasse [g/mol]</b>	257,32
<b>Kristallsystem</b>	orthorhombisch
<b>Raumgruppe</b>	$P2_12_12_1$
<b>a (Å)</b>	5,963(3)
<b>b (Å)</b>	8,332(3)
<b>c (Å)</b>	27,810(11)
<b><math>\alpha</math> (°)</b>	90,00
<b><math>\beta</math> (°)</b>	90,00
<b><math>\gamma</math> (°)</b>	90,00
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	1381,7(10)
<b><math>\rho_{\text{calc}}</math> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1,237
<b>Z</b>	4
<b>F(0 0 0)</b>	552
<b><math>\mu(\text{Mo K}\alpha)</math> (cm<sup>-1</sup>)</b>	0,081
<b>Gemessene Reflexe</b>	32339
<b>Unabhängige Reflexe</b>	2719
<b>R<sub>int</sub></b>	0,0245
<b>Parameter</b>	174
<b>R<sub>1</sub><sup>a;b</sup>; wR<sub>2</sub><sup>a;c</sup></b>	0,0284; 0,0711
<b><math>\rho</math> (e Å<sup>-3</sup>)</b>	0,193 / -0,163



**Abbildung 38:** Asymmetrische Einheit in der Struktur des AzaN(S) (ORTEP-Zeichnung mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit und atomarer Nummerierung). Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Winkel (°): N1-C1 1,4792(16), C1-C2 1,5765(17), C2-C3 1,5249(18), C3-C4 1,3361(19), C4-C5 1,5326(19), C5-N1 1,5117(15), C2-C6 1,5455(18), C6-C5 1,5340(17), C1-N1-C5 104,73(9), N1-C5-C4 108,81(10), C5-C6-C2 92,46(10).

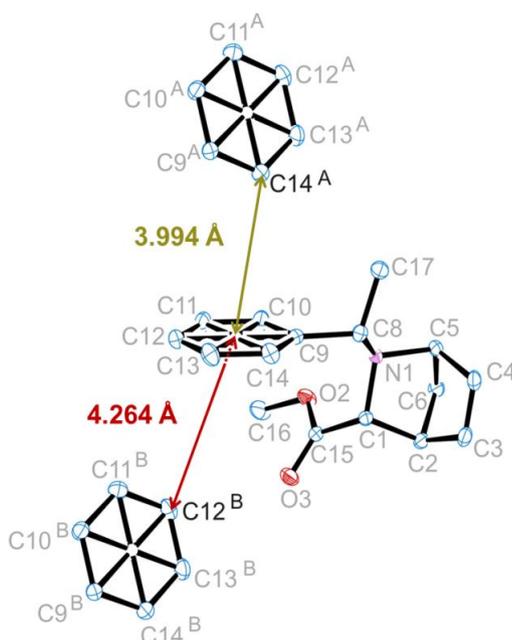
Interessanterweise wurden im AzaN(S) Wechselwirkungen zwischen den Benzylringen benachbarter Formeleinheiten entdeckt, die Abstände von weniger als 4,5 Angström haben. Abstände der Benzyl-Benzyl-Massenschwerpunkte zwischen den Ringebenen bzw. Winkel sind in Tabelle 9 aufgeführt (Abbildung 39, Abbildung 40).



**Abbildung 39:** Darstellung der Anordnung benachbarter Benzylringe in der kristallinen Phase von AzaN(S).

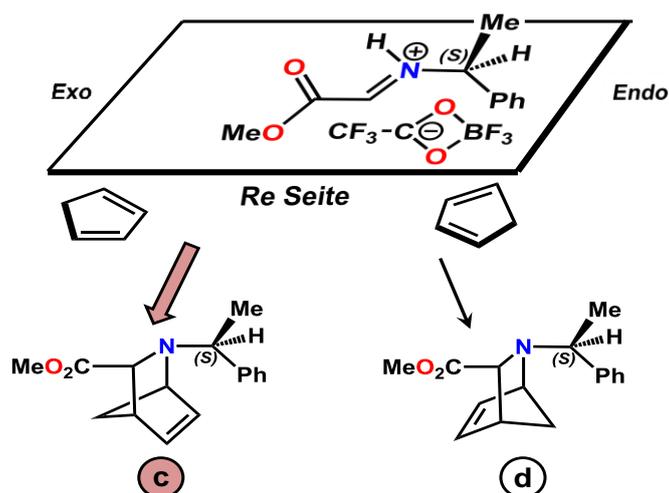
**Tabelle 9:** Abstände bzw. Winkel zwischen den definierten Kohlenstoffatomen zur Quantifizierung der Stärke der  $\pi$ -Aren-Wechselwirkungen in der kristallinen Phase von AzaN(S) (vgl. Abbildung 40).

C14 <sup>A</sup> – Ct1	<b>3,994 Å</b>
Ct1 <sup>A</sup> – C14 <sup>A</sup> – Ct1	<b>149,21°</b>
C12 <sup>B</sup> – Ct1	<b>4,264 Å</b>
Ct1 <sup>B</sup> – C12 <sup>B</sup> – Ct1	<b>150,63°</b>



**Abbildung 40:**  $\pi$ -Aren-Wechselwirkungen in der kristallinen Phase des AzaN(S).

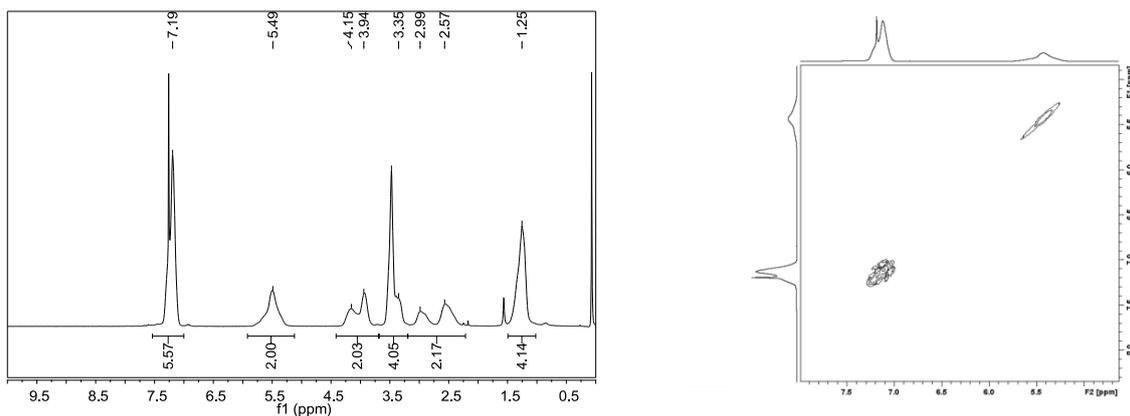
Die absolute, durch Röntgenstrukturanalyse bestimmte Konfiguration des AzaN(S) kann durch einen Angriff des Cyclopentadiens von der Re-Seite des Imins erklärt werden, wie in Abbildung 41 dargestellt.<sup>[87]</sup>



**Abbildung 41:** Schematische Darstellung des endo/exo Angriffs des Diens von der Re-Seite an das Iminodienophil mit (S)-Konfiguration.<sup>[87]</sup>

#### 4.1.7 pAzaN(S): Polymerisation und Charakterisierung

Die Polymerisation des AzaN(S) erfolgte streng analog zu der des AzaN(R). Das durch Fällung gereinigte Polymer wurde mittels NMR Spektroskopie, Gelpermeationschromatographie und Zirkulardichroismus charakterisiert.



**Abbildung 42:** Eindimensionales  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (links) und Ausschnitt (8,0-4,6 ppm) des H,H-COSY-NMR-Spektrums (rechts) von pAzaN(S)<sub>150</sub>.

Die Signale des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums (Abbildung 42) konnten dem Produkt eindeutig zugeordnet werden. Der breite Peak im Bereich von 5,81-5,22 ppm zeigt im  $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum keine Kopplung der olefinischen Protonen. Somit kann von einer tail-tail-Struktur ausgegangen werden.

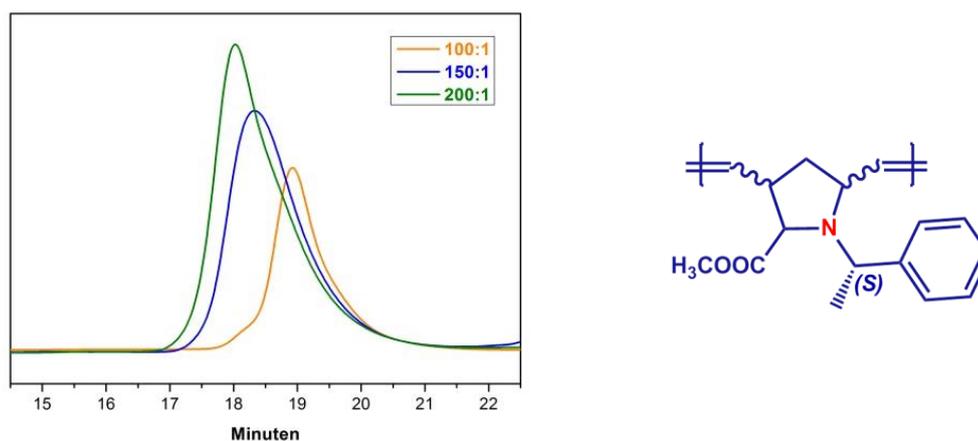
Zusätzlich konnte das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum eine einheitliche Stereoregularität des Polymers bestätigen, da ein charakteristisches Set an Signalen vorliegt und somit eine eindeutige Zuordnung der Signale erfolgen konnte. Charakteristische Signale bestätigen eine hohe *cis*-Selektivität, die auch mit Hilfe von FT-IR-spektroskopischen Messungen untermauert werden konnte. Somit liegt das Polymer pAzaN(S) analog zum pAzaN(R) auch in einer *cis*-TT Verknüpfung vor.

Die Reaktionen mit theoretischen Polymerisationsgraden von 100, 150 und 200 ergaben pAzaN(S)<sub>n</sub> mit Polydispersitätsindizes im Bereich von 1,37 bis 1,58 (bimodale Verteilung der Molekulargewichte, vermutlich aufgrund von Terminierungsreaktionen während der Polymerisation) (Abbildung 43; Tabelle 10). Aufgrund der vergleichsweise hohen Polydispersitätsindizes sind in der Reihe der pAzaN(S) die Gewichtsmittel ( $M_w$ -Werte) besonders zu berücksichtigen. Diese korrelieren angenähert proportional mit den avisierten Polymerisationsgraden, wobei die Abweichungen von ideal proportionalem Verhalten insbesondere auf die Bimodalität der Molekulargewichtsverteilungen zurückzuführen ist.

Bei gleicher Kalibration des Gelpermeationschromatographie-Systems sind sowohl Zahlen- als auch Gewichtsmittel der Molekulargewichte des pAzaN(S) niedriger als die des pAzaN(R) für idente theoretische Polymerisationsgrade, was auf eine volumeneffizientere sekundäre Struktur in Lösung schließen lässt (siehe unten), die durch die alternative Ausrichtung der Substituenten an der Hauptkette begründbar ist.

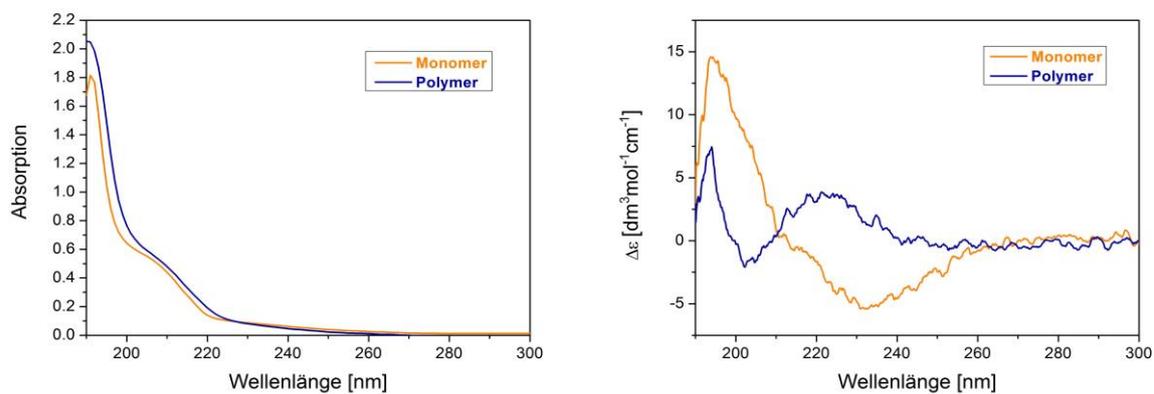
**Tabelle 10:** Gelpermeationschromatographie Daten von pAzaN(S)<sub>n</sub>, polymerisiert mit dem Umicore M31<sup>®</sup>-Katalysator.

n	$M_n$ [kDa]	$M_w$ [kDa]	PDI
100	19,9	27,3	1,37
150	30,3	44,7	1,48
200	37,1	58,8	1,58



**Abbildung 43:** GPC-Chromatogramme von pAzaN(S)<sub>n</sub>.

Abbildung 44 zeigt die Absorptionmessungen (links) und die Messung der CD-Spektren (rechts). Die Existenz eines CD-Signals für das Polymer beweist dessen chirale Struktur. Die unterschiedlichen CD-Signale von Monomer und Polymer unterstützen zudem die Annahme zusätzlicher chiraler Elemente im Polymer in Lösung.<sup>[99]</sup>



**Abbildung 44:** Absorptions- (links) und CD-Spektren (rechts) von AzaN(S) und pAzaN<sub>200</sub>.

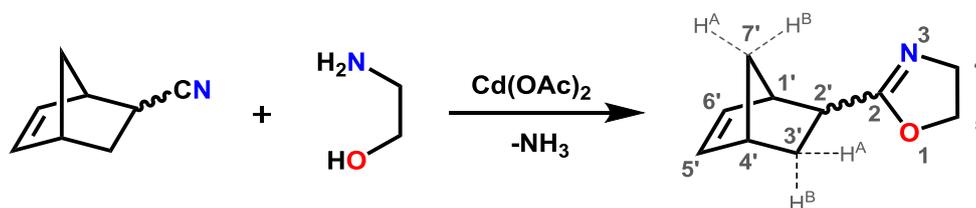
## 4.2 UV-induzierte Vernetzung von Poly[2-(2'-Norbornenyl)-2-oxazolin]

In diesem Teil dieser Arbeit wurden die beiden Konzepte „Poly(2-azanorbornen): Strukturbildung in Lösung“ (siehe oben) und „Poly(2-oxazolin): Vernetzung“ (siehe unten) derart miteinander kombiniert, dass erstmalig ein norbornenfunktionalisiertes Poly(2-oxazolin) hergestellt wurde, das über die Norbornensubstituenten polymeranalog photoinduziert vernetzt werden konnte.

Teile dieses Kapitels sind bereits veröffentlicht: M. Fimberger, V. Schenk, E. Rossegger, F. Wiesbrock, UV-Induced Crosslinking of Poly[2-(2'-Norbornenyl)-2-Oxazoline]. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, 2013, in press.<sup>[128]</sup>

### 4.2.1 Monomer Synthese und Charakterisierung

Die Darstellung des 2-2'-Norbornenyl-2-oxazolin (NbOx) verlief nach der von Witte und Seeliger veröffentlichten Syntheseroute aus 5-Norbornen-2-carbonitril und 2-Aminoethanol (Schema 23) in einer lösemittelfreien Ein-Topf-Reaktion.<sup>[5]</sup> Das Edukt 5-Norbornen-2-carbonitril ist kommerziell erhältlich. Es wird in einer Diels-Alder-Reaktion aus Acrylnitril und Cyclopentadien hergestellt und als Gemisch der endo und exo Isomere erhalten. Die Klassifizierung von endo- und exo-Isomeren bezieht sich auf die Position des Nitrils bzw. des 2-Oxazolin-Substituenten.



**Schema 23:** Synthese von NbOx aus Norbornenyl-2-carbonitril und 2-Aminoethanol nach Witte und Seeliger.<sup>[5,128]</sup>

Um das Monomer NbOx in hoher Reinheit zu erhalten, wurde es zuerst destilliert und anschließend säulenchromatographisch gereinigt. Die erfolgreiche Monomersynthese

konnte mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR (Abbildung 45), sowie FT-IR (Abbildung 46) und Elementaranalyse bestätigt werden.

Ein *exo:endo*-Verhältnis von 0,4:0,6 im Monomer konnte nach Auswertung der NMR-Analysen festgestellt werden. Insbesondere das Proton H2' (Abbildung 45) wies im Vergleich von *exo*- zu *endo*-Isomer einen deutlichen Unterschied (2,84 vs. 2,17 ppm) der Verschiebungen auf.

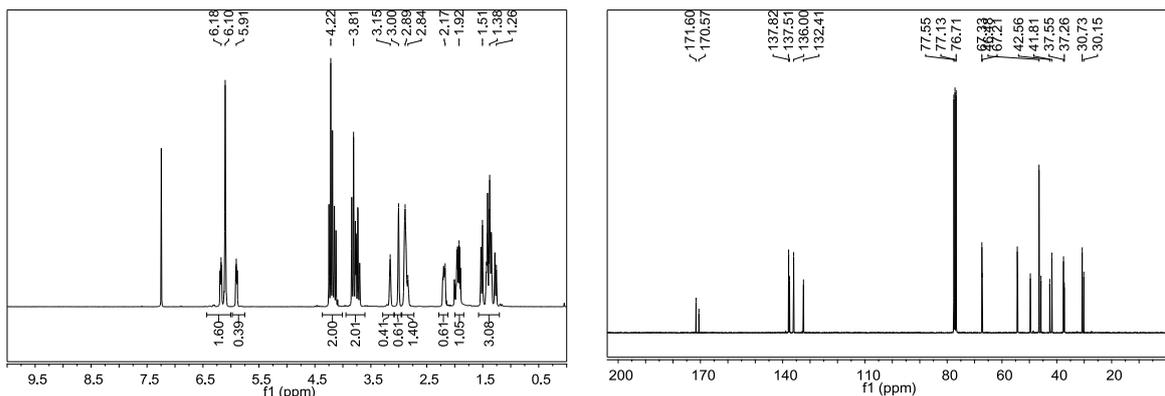


Abbildung 45:  $^1\text{H}$ -NMR (links) und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektre des NbOx.

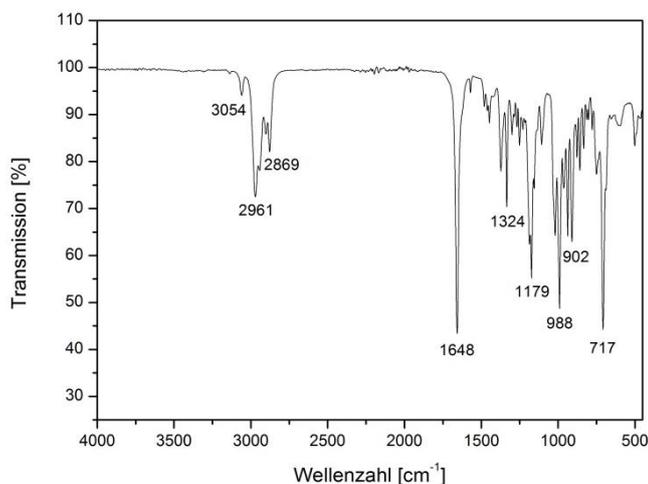


Abbildung 46: FT-IR-Spektrum des gereinigten NbOx.

#### 4.2.2 Polymerisation von NbOx mit Makroinitiatoren

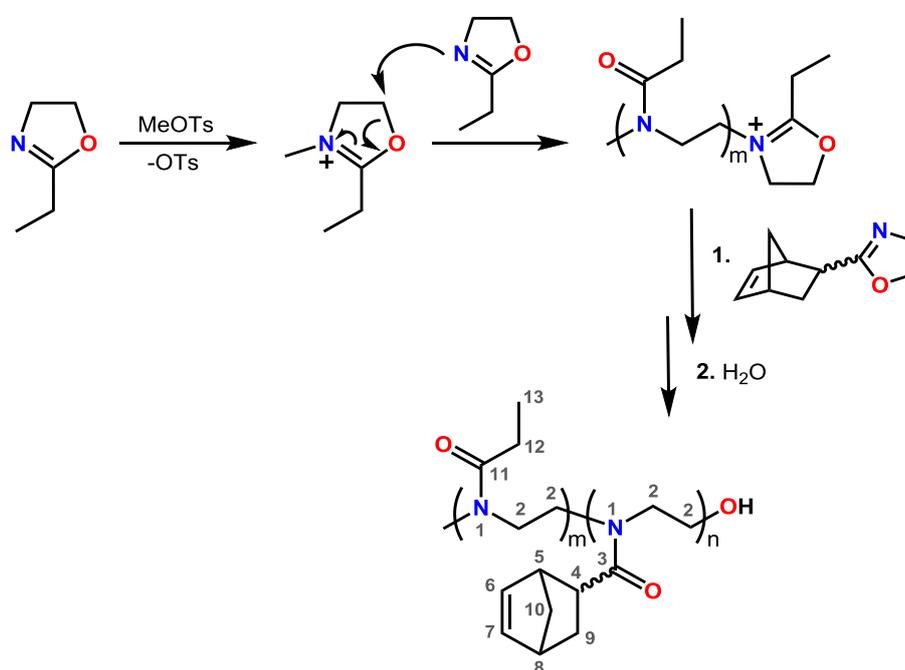
Die für 2-Oxazoline gängige kationisch ringöffnende Polymerisationsmethode mit Methyltosylat als Initiator konnte im Fall von NbOx nicht unter lebenden

nebenreaktionsfreien Bedingungen durchgeführt werden. Bei einem Homopolymerisations-Ansatz für den gezielten Polymerisationsgrad von 100 wurde ein unlöslicher Niederschlag erhalten.

Vermutlich wurde durch das Methylokation nicht nur der 2-Oxazolin-Ring am Stickstoff-Atom<sup>[19]</sup>, sondern auch die Doppelbindung im Norbornenylring angegriffen, was zur Vernetzung des Polymers unter Beteiligung der olefinischen Reste führte.

Diese Limitierung konnte durch den Einsatz eines weniger reaktiven Makroinitiators, nämlich Oligo(2-ethyl-2-oxazolin)-2-ethyl-2-oxazoliniumtosylat, überwunden werden. Der Makroinitiator wurde durch die Reaktion von 2-Ethyl-2-oxazolin mit Methyltosylat (PD = 4) in-situ hergestellt, und die frisch zubereitete Lösung des Makroinitiators wurde unter inerten Bedingungen mit monomerem NbOx vermengt. Der in diesem Fall verwendete sterisch anspruchsvollere und (im Vergleich zu Methyltosylat) weniger reaktive Makroinitiator wurde bevorzugt durch das Stickstoffatom der 2-Oxazolinringe des NbOx angegriffen. Erhalten wurde lösliches pNbOx (Schema 24).

Für die Polymerisation eines 2-Oxazolin-Monomers mit einer Aminogruppe wurde eine vergleichbare „Makroinitiator-Strategie“ in der Literatur berichtet.<sup>[129]</sup>

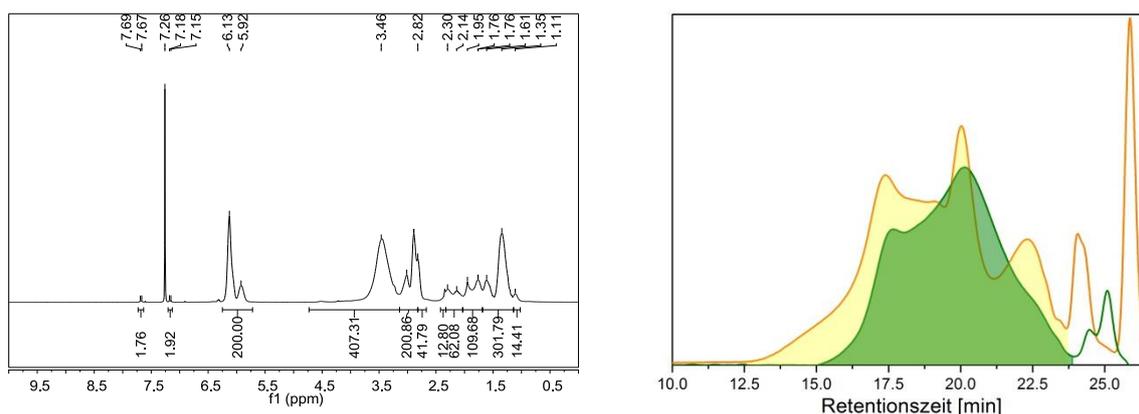


**Schema 24:** Kationische Ringöffnungspolymerisation (CROP) des NbOx: In-situ Herstellung des kationischen Makroinitiators Oligo(2-ethyl-2-oxazolin)-2-ethyl-2-

oxazolinium (oben), Polymerisation des NbOx (Mitte) und Terminierung mit Wasser (unten). Das Copolymer wird mit atomarer Nummerierung gezeigt.<sup>[128]</sup>

Gemäß  $^1\text{H-NMR}$ -Analysen des pNbOx fand nach einer Reaktionszeit von 1 h eine vollständige Umsetzung des Monomers statt. Die Polymerisation wurde mit Wasser gequencht.

Die Charakterisierung des Polymers mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Analysen (Abbildung 47 links) bestätigte weiters den gewünschten mittleren Polymerisationsgrad von 100 (NbOx) + 4 (EtOx) durch Vergleich mit den Signalen der Toluolsulfonsäure. Im Gegensatz dazu ergab die Gelpermeations-Chromatographie jedoch erhebliche Abweichungen von einer engen monomodalen Molekulargewichtsverteilung. Die Molekulargewichtsverteilungen der analysierten Proben pNbOx ( $\text{PDI} \geq 6$ ) zeigten trimodale Verteilungen in unterschiedlichem Ausmaß (Abbildung 47 rechts).



**Abbildung 47:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (links) und Gelpermeations-Chromatogramm von pNbOx mit einem Polymerisationsgrad von 100 (rechts). Die mittleren Molekulargewichte/PDI Werte betragen 5,4 kDa / 20,3 (gelb) und 6,5 kDa / 6,2 (grün).

Es wurden weder unlösliche Polymerfraktionen beobachtet, noch wurden Doppelbindungen im Ausmaß von mehr als 1% (Nachweisgrenze  $^1\text{H-NMR}$ ) während der Polymerisation der Norbornenyl-Einheiten verbraucht. Aufgrund der Auflösung der  $^1\text{H-NMR}$ -Messung, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass ein geringer Anteil der Doppelbindungen während der Polymerisation verbraucht wurde und entsprechende Nebenreaktionen, wie Vernetzung induziert wurden, die die Molekulargewichtsverteilung verbreitern.

Darüber hinaus muss als Nebenreaktion die für Poly(2-oxazolin)e berichtete Kombination von Kettenübertragung und anschließender Kettenkopplung in Betracht gezogen werden.<sup>[130]</sup>

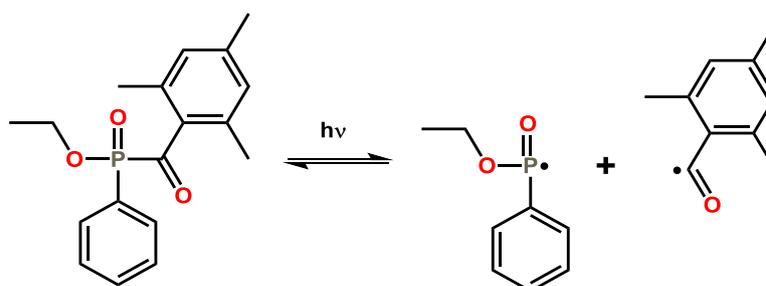
Nachgewiesen wurde diese Art der Nebenreaktionen bei der Synthese von (2-Oxazolin)-Blockcopolymeren, wenn der erste Block (kurze Seitenketten) aus 2-Methyl- oder 2-Ethyl-2-oxazolin und der zweite Block (lange Seitenketten) aus 2-Nonyl-2-oxazolin besteht.

### 4.2.3 Anwendung von pNbOx als Negativ-Fotolack

Um das hergestellte Polymer pNbOx für den Einsatz als Negativ-Photoresist zu testen, wurde die Vernetzung der Polymerketten mit bisfunktionalen Thiolen versucht, um die ungesättigten Seitenketten der Norbornenyl-Reste in pNbOx über die polymeranaloge Thiol-en-Reaktion zu vernetzen.

Als bisfunktionale Thiole wurden 1,4-Butandithiol sowie 3,4-Dimercaptotoluol in einem Verhältnis von Thiol:en von 1:1 eingesetzt und Formulierungen in Chloroform hergestellt. Nach 5 bzw. 20 Minuten wurde in den auf 1,4-Butandithiol bzw. 3,4-Dimercaptotoluol basierenden Formulierungen bereits ein Niederschlag aus quervernetztem Polymer beobachtet.

Die einzelnen Komponenten der Fotolack-Formulierung (siehe unten) wurden daher unter Eiskühlung und vor Licht geschützt zugegeben, um eine sofortige Vernetzung des Polymers zu verhindern.



**Schema 25:** Zerfall des Photoinitiators Lucirin TPO-L in zwei Radikale durch homolytische Spaltung.<sup>[131]</sup>

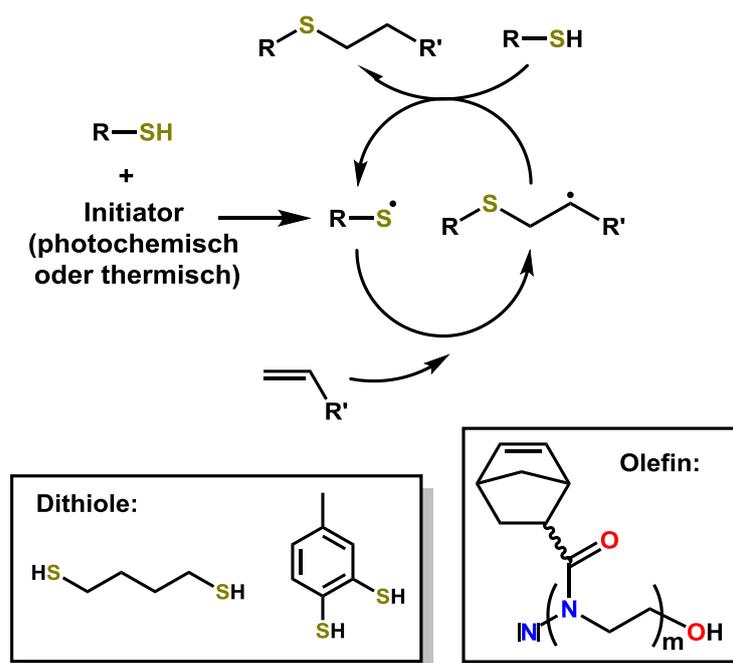
Den Formulierungen für die Thiol-en-Reaktion wurden katalytische Mengen des Photoinitiators Lucirin TPO-L in einem Verhältnis von Thiol:en:Lucirin TPO-L = 1000:1000:1 zugesetzt, um die Vernetzungsreaktion des pNbOx zu initiieren. Durch

Bestrahlung mit UV-Licht zerfällt Lucirin TPO-L in zwei freie Radikale,<sup>[132]</sup> nämlich in die reaktiveren Phosphinoyl- und die vergleichsweise weniger reaktiven Benzoyl-Radikale (Schema 25).<sup>[131]</sup>

Darüber hinaus muss zusätzliche Radikalbildung durch homolytische Dissoziation eines Thiols in ein Thiylradikal und ein radikalisches Proton berücksichtigt werden.

Unabhängig von der Art der gebildeten Radikale abstrahieren diese Protonen von Thiolgruppen und bilden so Thiylradikale, die wiederum mit den olefinischen Gruppen in den pNbOx-Seitenketten reagieren. Kohlenstoff-Radikale hingegen abstrahieren Protonen der nicht umgesetzten Thiolgruppen und liefern die nächste Generation von Thiylradikalen (Schema 26).

Während im Allgemeinen Thiol-en-Reaktionen durch Licht beschleunigt werden,<sup>[133]</sup> wurde in der Literatur bei der Untersuchung der Thiol-en-Reaktion von Norbornenen ohne die Verwendung eines speziellen Photoinitiators bei 254 nm eine Korrelation mit der Anzahl der Thiolgruppen berichtet.<sup>[134]</sup>

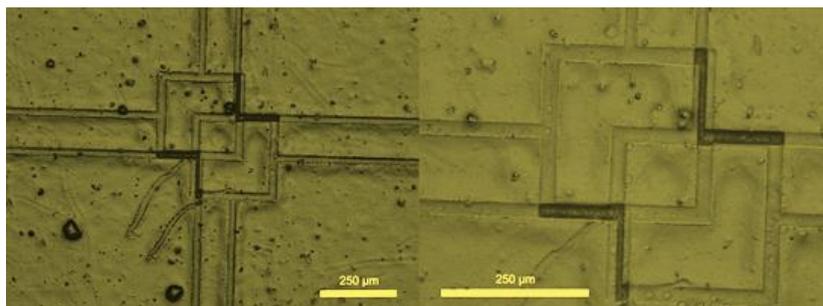


**Schema 26:** Mechanismus der Thiol-en-Reaktion, mit dem Thiyl-Thiol-Zyklus.

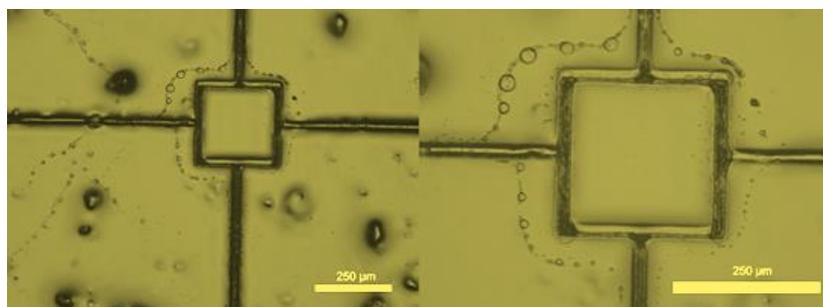
Die Photoresist-Formulierungen wurden auf FR4-Substrate aufgetropft und unter einem Stickstoffstrom getrocknet. Die Belichtung mit polychromatischem UV-Licht erfolgte durch

eine Glasmasker mit geometrischem Muster. Nach dem Entwicklungsschritt in Chloroform konnte das Negativ des geometrischen Maskenmusters wiedergegeben werden.

Bei beiden Formulierungen, denen mit 1,4-Butandithiol sowie denjenigen mit 3,4-Dimercaptotoluol, konnten Bildauflösungen der wiedergegebenen Muster im Bereich von 30  $\mu\text{m}$  durch lichtmikroskopische Messungen (Olympus BX60) bestätigt werden (Abbildung 48 und Abbildung 49).



**Abbildung 48:** pNbOx-beschichtetes FR4-Substrat nach Belichtung und Entwicklung. Formulierung mit 1,4-Butandithiol und doppelter Belichtung.



**Abbildung 49:** pNbOx-beschichtetes FR4-Substrat nach Belichtung und Entwicklung. Formulierung mit 3,4-Dimercaptotoluol und einmaliger Belichtung.

Die Kombination der beiden Konzepte „Poly(2-azanorbornen)e: Strukturbildung in Lösung“ und „Poly(2-oxazolin)e: Vernetzung“ bietet Potential für zukünftige Untersuchungen, um einerseits die Anwendbarkeit des erstmalig synthetisierten Norbornenyl-2-oxazolins in orthogonalen ROMP/CROP Strategien zur Synthese von Blockcopolymeren zu testen und andererseits die Auflösung des getesteten Negativ-Fotolacks, sowie seine Lagerfähigkeit zu erhöhen.

### 4.3 Entwicklung poly(2-oxazolin)-basierter Wirkstoffträger

Nach vorhergehenden Studien über die Vernetzbarkeit von Poly(2-oxazolin)en wurde die Einsetzbarkeit vernetzter funktionalisierter Poly(2-oxazolin)e als Wirkstoffträger in einem dritten und abschliessenden Teil dieser Arbeit untersucht.

Teile dieser Arbeit werden derzeit veröffentlicht: V. Schenk, E. Rossegger, F. Bangerl, K. Reichmann, H. Kren, B. Hoffmann, M. Höpfner, F. Wiesbrock, RGD-Functionalization of Poly(2-Oxazoline)-Based Networks for Enhanced Adhesion to Cancer Cells. **2013**, *in preparation*.

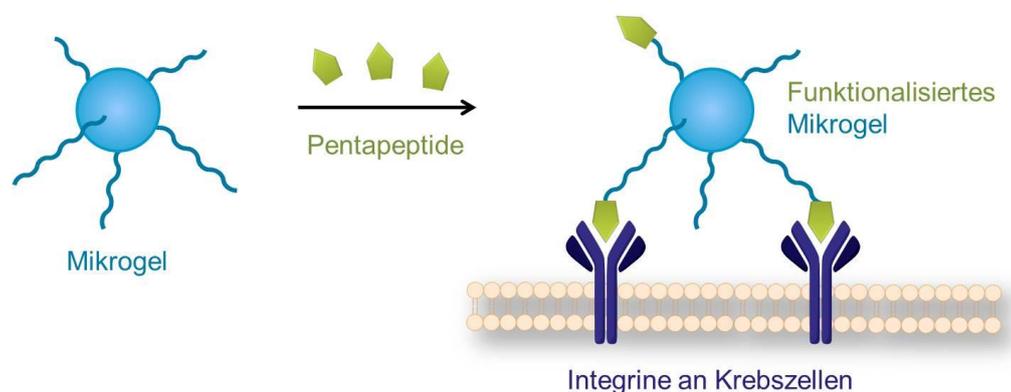
Die chemische Modifikation von Wirkstoffen ermöglicht die zielgerichtete, intelligente Wirkstoffabgabe, die unter dem Begriff „targeted drug delivery“ bekannt ist. Bei diesem System wird der Wirkstoff des Medikaments selektiv an dem Ort im Körper, der von der Krankheit betroffen ist, freigesetzt oder angereichert. Das reduziert einerseits die Nebenwirkungen und erhöht andererseits die Effektivität der Arzneistoffe, da diese im gewünschten Gewebe konzentriert vorliegen und nicht, wie in herkömmlichen Systemen, über den Blutkreislauf im ganzen Körper verteilt werden, was wiederum die Konzentration des Wirkstoffes am „Wirkort“ reduziert.

Für Anwendungen im Bereich der Biomedizin wie beispielsweise Tissue Engineering und Drug Delivery werden biologisch abbaubare Hydrogele intensiv erforscht. Wirkstoffe können aus diesen Hydrogelen durch verschiedene Strategien, wie Degradation der Gele, Diffusion, Spaltung von chemisch labilen Bindungen (über die der Werkstoff ans Netzwerk gebunden ist) oder einer Kombination daraus, freigesetzt werden. Eine zielgerichtete und selektive Wechselwirkung der Wirkstoffträger mit Zellen wird durch funktionalisierte Hydrogeloberflächen ermöglicht, die mit Erkennungsmotiven für die gewünschten Zellen ausgestattet sind und zusätzlich die Wirkstoffe reizinduziert freisetzen.

Im Zuge dieser Arbeit wurden 2-Oxazoline kationisch ringöffnend in der Mikrowelle polymerisiert, um quellbare Mikrogele mit definierten Eigenschaften zu erhalten. Im Anschluss an die Beladung der Netzwerke mit Modellsubstanzen wurden die gemahlene Partikel an der Oberfläche mit einem Zellerkennungs-Motiv funktionalisiert. Die Funktionalisierung mit einem RGD-Pentapeptid erfolgte mit Hilfe der UV-induzierten Thiolen-Reaktion. In Zelltests konnte eine bevorzugte Anlagerung der funktionalisierten

Partikel an Krebszellen nachgewiesen werden, weshalb diese poly(2-oxazolin)-basierten Mikrogele als „targeted drug delivery“-Systeme in Frage kommen.

Die grundlegende Idee war, die Mikrogele mit unselektiv wirkenden Chemotherapeutika zu beladen und mittels RGD-vermittelter Zelladhäsion eine zielgerichtete Wirkstoffabgabe direkt an die Krebszellen zu erreichen (Abbildung 50). Das im Nanopartikel transportierte Chemotherapeutikum soll in weiterer Folge reizinduziert und selektiv in Krebszellen freigesetzt werden, um die bekannten Nebenwirkungen von Chemotherapien zu verringern.



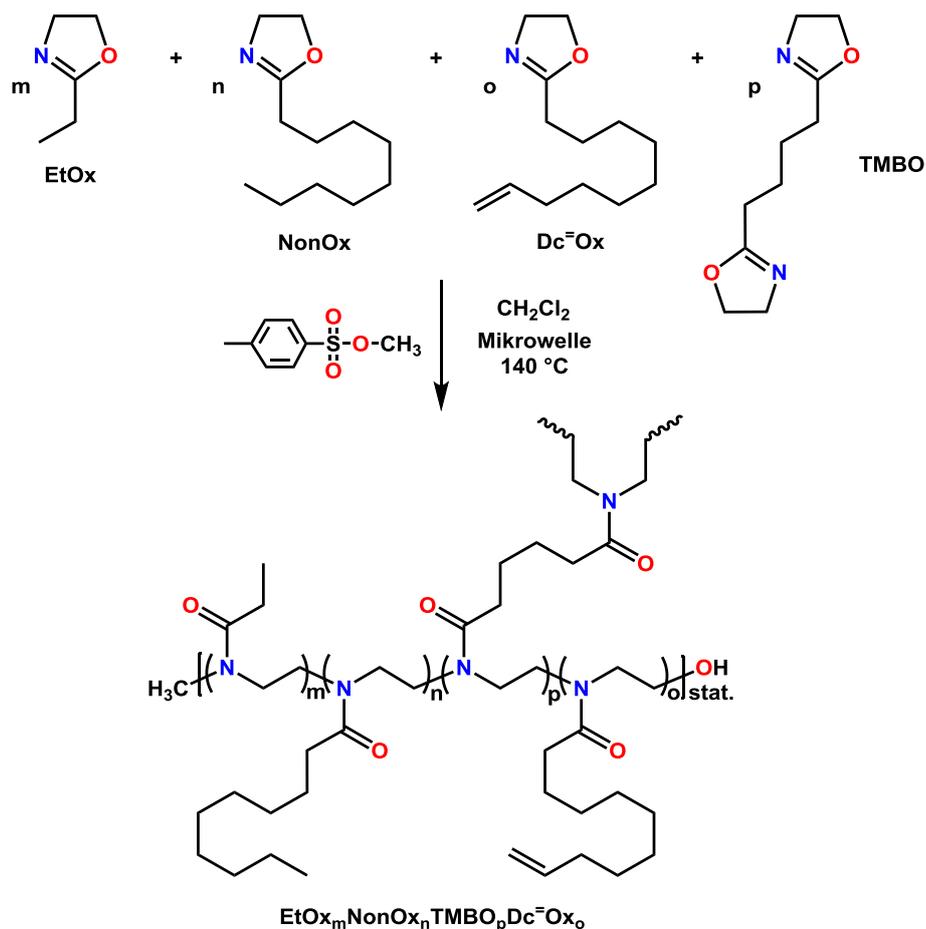
**Abbildung 50:** Schematische Darstellung der Funktionalisierung eines Mikrogeles mit zyklischen Pentapeptiden und anschließende integrinvermittelte Bindung an Krebszellen.

#### 4.3.1 Synthese der Poly(2-oxazolin)e in der Mikrowelle

Die mikrowellenunterstützte kationisch ringöffnende Polymerisation (CROP) mit Methyltosylat als Initiator wurde für die Synthese von poly(2-oxazolin)-basierten Netzwerken angewendet (Schema 16). Die Netzwerke aus den Wiederholungseinheiten 2-Ethyl-2-oxazolin (EtOx), 2-Nonyl-2-oxazolin (NonOx) und 2,9'-Decenyl-2-oxazolin (Dc<sup>o</sup>Ox) wurden über den bifunktionellen Vernetzer 2,2'-Tetramethylenbis(2-oxazolin) (TMBO) kovalent miteinander verknüpft (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Die anschließende weitere Funktionalisierung dieser Netzwerke wurde durch die Doppelbindung des Dc<sup>o</sup>Ox in den Seitenketten ermöglicht.

Die allgemeine Durchführung erfolgte in geschlossenen Mikrowellenvials bei 140 °C und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösemittel. Optimierte Reaktionszeiten von einer Stunde lieferten Ausbeuten an Polymernetzwerken von mindestens 95%. Die Reaktionskontrolle fand mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie statt.

Nach erfolgter Aufreinigung der Reaktionsprodukte wurden die Quellgrade der Netzwerke bestimmt (Kapitel Ergebnisse der Quellgradbestimmung).



**Schema 27:** Polymernetzwerk mit kovalenten Verknüpfungspunkten: Zusammensetzung des Netzwerks  $p\text{EtOx}_m p\text{NonOx}_n p\text{TMBO}_p p\text{Dc}^=\text{Ox}_o$ .

Zur Herstellung der Polymernetzwerke wurden Monomerzusammensetzung, Vernetzergehalt und Initiatorgehalt variiert. Allgemeiner Bezugspunkt war ein Polymerisationsgrad von 150 im Verhältnis von Monomer (Summe aus EtOx, NonOx,  $\text{Dc}^=\text{Ox}$ ) zu Initiator.

Generell wurden fünf Variationen der Monomerverhältnisse synthetisiert, [EtOx]:[NonOx]:[Dc<sup>-</sup>Ox] = 150:0:0, 100:0:50, 50:50:50, 0:100:50 und 0:150:0. Das Verhältnis von monofunktionellem Monomer (MOx) zu Vernetzer (TMBO) betrug 150:30, 150:15, 150:10, 150:7.5, 150:6, führte also zu einem Verhältnis von MOx:TMBO = 5:1, 10:1, 15:1, 20:1 und 25:1.

Das Resultat der mikrowellenunterstützten Synthese waren gelförmige Poly(2-oxazolin)-Netzwerke, die (durch das Lösemittel Dichlormethan im Reaktionsansatz) leicht gequollen und gelblich waren. Diese wurden im Vakuum getrocknet.

Im Anschluss erfolgte die Aufreinigung der synthetisierten Gele, indem ein mehrfacher Quell-Trocken-Zyklus mit Dichlormethan durchgeführt wurde, um Edukt oder nicht vernetzte Bestandteile zu entfernen. Daraufhin wurde das leicht gelbliche Gel im Vakuumtrockenschrank bei 60 °C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Es wurden Ausbeuten  $\geq$  95% erhalten.

### 4.3.2 Ergebnisse der Quellgradbestimmung

Bei der Herstellung der unterschiedlichen Poly(2-oxazolin)-Netzwerke wurden Monomierzusammensetzung, Initiator- und Vernetzergehalt variiert. Folglich ist eine Ergebnisdiskussion der jeweiligen Einflussgrößen auf den Quellgrad sinnvoll.

Die Betrachtung der Quellgrade in Abhängigkeit des Vernetzergehalts der Gele fand bei konstantem Initiatorgehalt statt. Zur Bestimmung der Quellgrade wurden die Gele nach der Reinigung und Trocknung bis zur Gewichtskonstanz in Wasser, Ethanol bzw. Dichlormethan 24 h gequollen, da nach einer längeren Lagerung (> 24 h) in den Quellmedien keine signifikanten Änderungen der Quellgrade festgestellt wurde. Die Quellgrade wurden doppelt bestimmt.

Durch die Absorption des Lösemittels der vernetzten trockenen Polymere kommt es anfänglich zur Quellung an der Oberfläche, die sich mit zunehmender Dauer im Inneren fortsetzt. Mit fortschreitender Quellung werden die elastischen Rückstellkräfte der vernetzten Polymerketten deutlich.<sup>[135]</sup>

Die unterschiedliche Stellung der verwendeten Quellmedien in der Eluotropen-Reihe bewirkt unterschiedliche Affinitäten zu den Gelen, demzufolge werden verschieden stark ausgeprägte Quellgrade erhalten. In Abbildung 51 ist die grafische Darstellung der

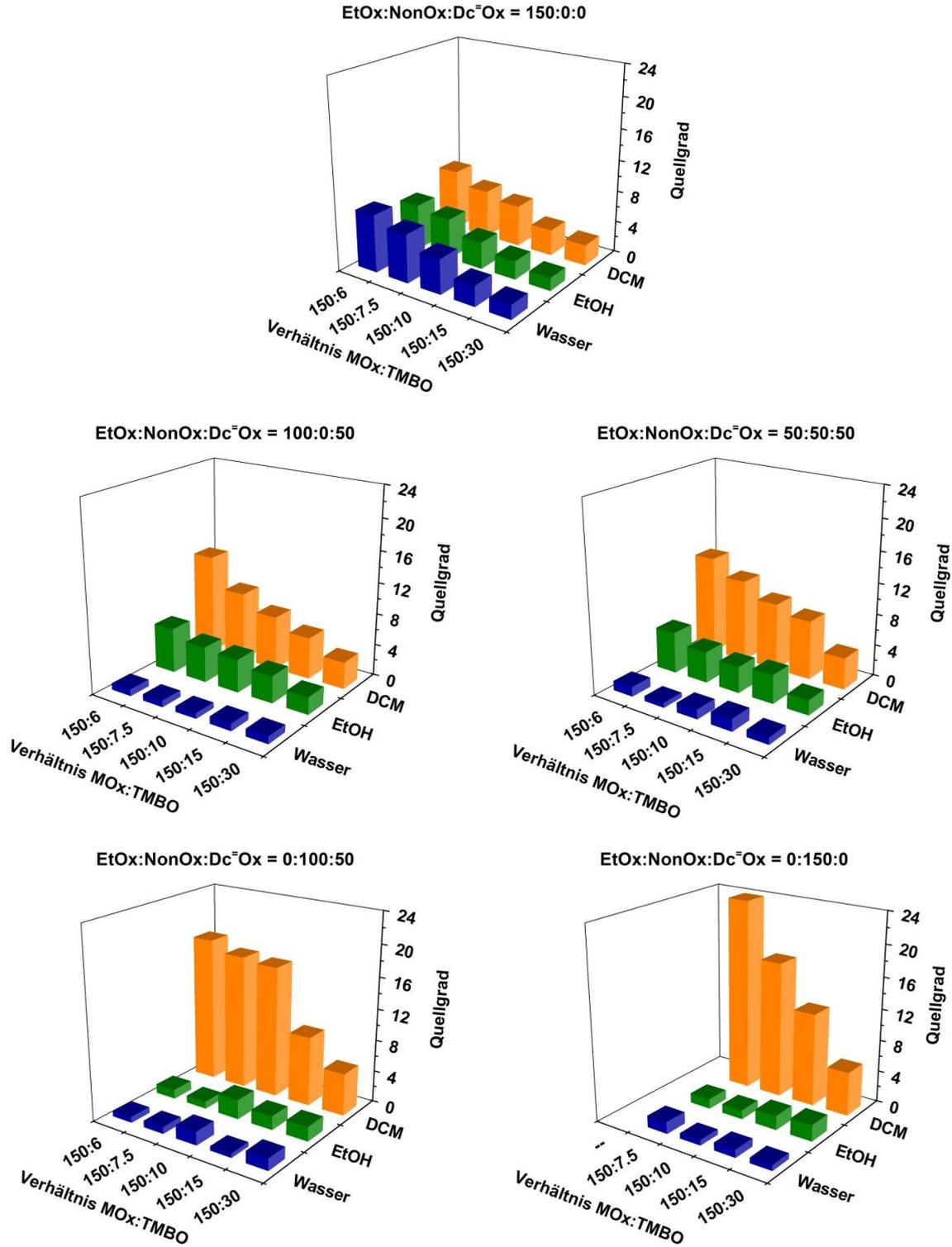
Resultate der Quellgradbestimmung (Mittelwerte der Doppelbestimmung) gezeigt. Die Werte der Quellgrade sind in Tabelle 12 bis Tabelle 16 im Anhang aufgelistet.

Nachdem sich die vernetzten Copoly(2-oxazolin)e mit dem niedrigsten Gehalt an Vernetzer (TMBO) im Zuge des Reinigungsschrittes in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lösten, konnten die Quellgrade dieser Versuchsreihe erst ab einem TMBO-Gehalt von 6:150 (1:25) bestimmt werden. Mit Ausnahme der ausschließlich auf NonOx/TMBO-basierten Netzwerke konnten die Quellgrade sogar erst ab einem TMBO-Gehalt von 7,5:150 (1:20) bestimmt werden, da bei dem niedrigeren Vernetzungsgrad von 6:150 keine unlöslichen Gele erhalten wurden: Die erhaltenen Produkte lösten sich während der Aufreinigung in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Die Quellgrade der  $\text{pEtOx}_{150}\text{-pTMBO}_x$ -basierten Poly(2-oxazolin)-Netzwerke, die sich nur aus dem Monomer EtOx und dem bisfunktionellen Vernetzer TMBO zusammensetzten, zeigten vergleichbare Werte in allen drei Quellmedien (Abbildung 51 oben). Den signifikantesten Einfluss bewirkte in diesem Fall der Vernetzungsgrad und somit der Gehalt an TMBO. Bei dem geringsten Vernetzungsgrad mit einem Verhältnis von  $[\text{EtOx}]:[\text{TMBO}] = 150:6$  (25:1) wurde der höchste Quellgrad mit 8 bestimmt. Die Poly(2-oxazolin)-Netzwerke dieser Versuchsreihe können aufgrund der vergleichbaren Quellgrade in Wasser als Hydrogele klassifiziert werden.

Im Gegensatz dazu zeigten die Netzwerke basierend auf EtOx und  $\text{Dc}^\ominus\text{Ox}$ , sowie die Netzwerke bestehend aus EtOx, NonOx und  $\text{Dc}^\ominus\text{Ox}$  nur sehr geringe Quellung in Wasser mit relativ konstanten Quellgraden um 1 oder darunter. Die Gegenüberstellung dieser Gele mit rein EtOx-TMBO-basierten Gelen lieferte vergleichbare Quellung in Ethanol (Abbildung 51 mittig und oben). Durch das entsprechende Quellverhalten in EtOH können die Netzwerke basierend auf  $\text{pEtOx}_{100}\text{-pDc}^\ominus\text{Ox}_{50}\text{-pTMBO}_x$  und  $\text{pEtOx}_{50}\text{-pNonOx}_{50}\text{-pDc}^\ominus\text{Ox}_{50}\text{-pTMBO}_x$  als Amphigele kategorisiert werden.

Die höchsten Quellgrade lieferte die Lagerung dieser Gele in Dichlormethan. Mit steigendem Vernetzungsgrad konnte in beiden Gelen eine Abnahme der Quellgrade in Ethanol und Dichlormethan festgestellt werden, mit Maximalwerten von circa 5 in EtOH und 13 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Abbildung 51 mittig).



**Abbildung 51:** Quellgrade der Poly(2-oxazolin)-Gele mit den Zusammensetzungen  $pEtOx_{150}-pTMBO_x$  (oben),  $pEtOx_{100}-pDc^-Ox_{50}-pTMBO_x$  (Mitte links),  $pEtOx_{50}-pNonOx_{50}-pDc^-Ox_{50}-pTMBO_x$  (Mitte rechts),  $pEtOx_0-pNonOx_{100}-pDc^-Ox_{50}-pTMBO_x$  (unten links) und

pEtOx<sub>0</sub>-pNonOx<sub>150</sub>-pDc<sup>=</sup>Ox<sub>0</sub>-pTMBO<sub>x</sub> (unten rechts) in Wasser, Ethanol und Dichlormethan. x umfasst den Wertebereich 6, 7.5, 10, 15 und 30.

Die pEtOx-freien Copolymere zeigten die höchsten Quellgrade dieser Versuchsreihe in Dichlormethan, im Gegensatz dazu aber nur geringe Quellung in Ethanol bzw. Wasser. Die NonOx/Dc<sup>=</sup>Ox/TMBO-basierten Poly(2-oxazolin)-Netzwerke können daher am besten mit dem Begriff Lipogel beschrieben werden. Die Maximalwerte der Quellung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> betragen für die Zusammensetzungen pEtOx<sub>0</sub>-pNonOx<sub>100</sub>-pDc<sup>=</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>x</sub> 20 und für pEtOx<sub>0</sub>-pNonOx<sub>150</sub>-pDc<sup>=</sup>Ox<sub>0</sub>-pTMBO<sub>x</sub> 24.

Im Allgemeinen nimmt die Hydrophilie der Gele dieser Versuchsreihe in Abbildung 51 von oben (EtOx) nach unten (NonOx-Dc<sup>=</sup>Ox / NonOx) ab und zeigt bei Quellgraden > 2,5 eine inverse Korrelation mit dem Vernetzungsgrad: Je höher der Gehalt an TMBO, desto niedriger der Quellgrad.

### 4.3.3 Modifikation der Netzwerke mit organischen Molekülen

Die Modifikation (Beladung) der poly(2-oxazolin)-basierten Gele mit organischen Molekülen ermöglicht deren Verwendung als Trägermaterialien für Medikamente im medizinischen Bereich.

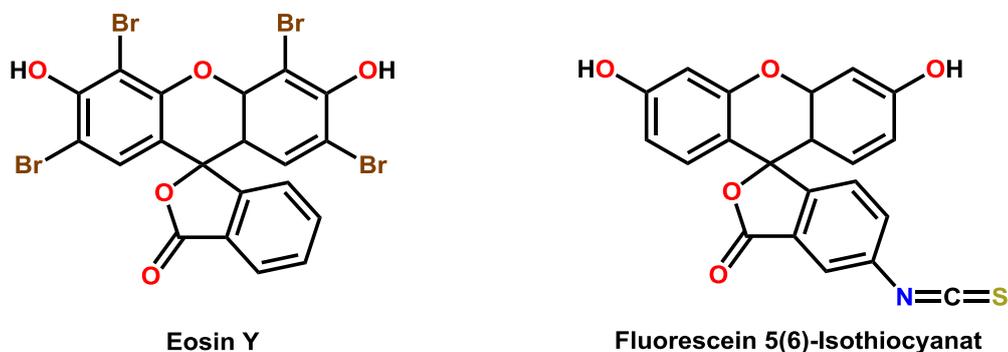
Die beiden möglichen Wege zur Beladung der Gele sind einerseits der in-situ Einschluss und andererseits der post-synthetische Weg. Im ersten Fall erfolgt der Einschluss im Zuge der mikrowellenunterstützten Polymerisation, weshalb die organische Verbindung kovalent an das Gel gebunden wird, im zweiten Fall werden die synthetisierten, gereinigten Netzwerke beladen.

Die Idee hinter den Versuchen war die postsynthetische Beladung von Netzwerken mit vergleichsweise hohen Quellgraden in Dichlormethan und geringer oder keiner Quellung in Wasser, sodass in Dichlormethan eindiffundierte niedermolekulare Verbindungen in wässriger Umgebung nicht aus getrockneten Gelen freigesetzt werden können. Als geeignet erwies sich das Netzwerk mit der Zusammensetzung pEtOx<sub>100</sub>-PDc<sup>=</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>6</sub> (Abbildung 51 mittig links).

Um in weiterer Folge den Einsatz der beladenen Netzwerke in Zelltests visuell mittels Fluoreszenzaufnahmen darstellen zu können, wurde Fluorescein 5(6)-Isothiocyanat (FITC), ein fluoreszierender Farbstoff, als Modellverbindung für Wirkstoffe eingesetzt (Abbildung 52 rechts).

Die Beladung des Gels  $pEtOx_{100}$ - $pDc^{\ominus}Ox_{50}$ - $pTMBO_6$  mit FITC erfolgte nach der post-synthetischen Strategie. Dazu wurde das bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Gel in einer Ethanol:Dichlormethan = 1:9 v/v Suspension mit FITC gelagert, was eine Quellung des Copolymer-Netzwerkes bewirkte. Durch diese Weitung des Gitters konnten die Fluoreszenzfarbstoff-Moleküle mit dem Lösemittel in das Netzwerk diffundieren.

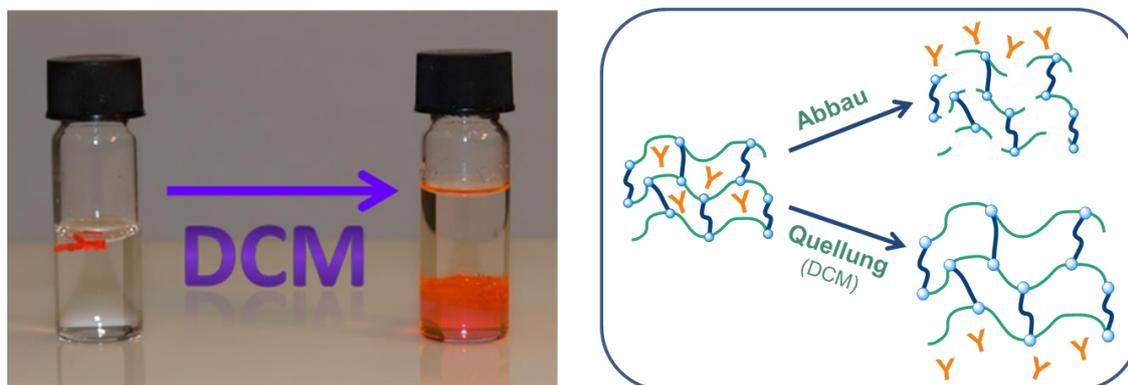
Um die FITC-Moleküle dauerhaft im Gel „gefangen“ zu halten, wurde das Copolymer getrocknet, wodurch eine Schrumpfung des Gitters in den Ausgangszustand erfolgte und die Farbmoleküle im Netzwerk okkludiert waren. Innerhalb von 24 h wurde die Suspension klar und es konnten keine festen FITC-Rückstände detektiert werden. Um an der Oberfläche adsorbiertes, nicht okkludiertes FITC zu entfernen, wurde das Gel mit Wasser nachgewaschen. Nachdem das ausgewählte Netzwerk nur geringe Quellgrade in Wasser aufweist, kann das Auswaschen von inkorporiertem FITC vernachlässigt werden. Nach Trocknung des Gels wurde mittels gravimetrischer Kontrolle eine beinahe quantitative Aufnahme des Farbstoffes FITC im Netzwerk festgestellt, wodurch ein Gel der Zusammensetzung  $pEtOx_{100}$ - $pDc^{\ominus}Ox_{50}$ - $pTMBO_6$ ·(FITC)<sub>2,8</sub> erhalten wurde.



**Abbildung 52:** Strukturformeln der Modellsubstanzen Eosin Y (2',4',5',7'-Tetrabromfluorescein) und FITC (Fluorescein 5(6)-isothiocyanat).

Eine Freisetzung des eingeschlossenen Farbstoffes wurde durch erneute Quellung oder eine Degradation des Netzwerkes möglich. Schematisch sind diese Vorgänge in Abbildung 53 rechts dargestellt. Abbildung 53 links zeigt ein mit dem Farbstoff Eosin Y

(Abbildung 52 links) beladenes Gel, das im umgebenden Lösemittel Wasser nicht quillt. Somit bleibt die Modellsubstanz in der Netzwerkstruktur eingeschlossen und diffundiert nicht aus dem Gel. Bei einem Lösemittelwechsel von Wasser zu Dichlormethan quillt das Polymer, die Netzwerkstruktur weitet sich und der Farbstoff diffundiert in das umgebende Medium.



**Abbildung 53:** Mit dem Farbstoff Eosin Y beladenes Gel, das im umgebenden Wasser nicht quillt. Durch den Lösemittelwechsel zu Dichlormethan (DCM) quillt das Polymer und der Farbstoff diffundiert in das umgebende Medium (links).<sup>[136]</sup> In Netzwerk eingeschlossene Wirkstoffmoleküle (Y) werden entweder durch Abbau oder Quellung des Gels freigesetzt (rechts).

Im Gegensatz zur postsynthetischen Strategie wurde die Funktionalisierung der poly(2-oxazolin)-en Netzwerke mit dem Fluoreszenzfarbstoff FITC auch in-situ durchgeführt.

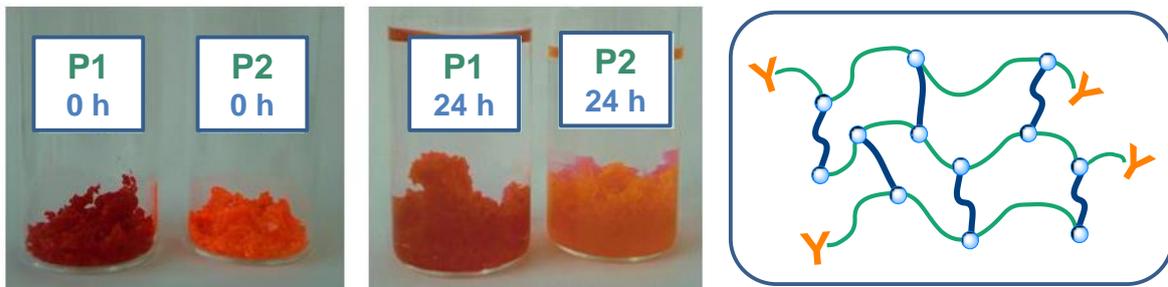
Durch Zugabe von geringen Mengen des Farbstoffs FITC zu der anfänglichen Reaktionsmischung wurden Netzwerke mit kovalent gebundenem FITC mikrowellenunterstützt synthetisiert. Aufgrund seiner funktionellen Gruppen kann FITC als Kettenabbruchreagenz der kationisch ringöffnenden Polymerisation agieren, was in der Bildung von  $pEtOx_{100}-pDc^=Ox_{50}-pTMBO_{30}-FITC_{0,1}$  Netzwerken resultierte.

Entsprechend funktionalisierte Gele können den eingeschlossenen Wirkstoff nicht mehr durch Abbau und Quellung freisetzen, sondern aufgrund der kovalenten Bindung nur mehr durch Degradation des Netzwerks.

Gele mit kovalent gebundenem Eosin Y im trockenen (0 h) und im gequollenen (24 h) Zustand sind in Abbildung 54 (links) dargestellt. Aufgrund der kovalenten Bindung

diffundiert die Modells substanz trotz Aufweitung des Netzwerks nicht in das umgebende Medium.

Rechts davon ist das funktionalisierte Netzwerk schematisch dargestellt, indem der Wirkstoff (Y) kovalent daran gebunden ist und als Terminierungsreagenz fungiert.



**Abbildung 54:** Gele mit kovalent gebundenem Eosin Y im trockenen (0 h) und im gequollenen (24 h) Zustand (links). Schematische Darstellung der Modells substanz (Y), die kovalent an das Netzwerk als Abbruchreagenz gebunden ist (rechts).

Die in-situ funktionalisierten Poly(2-oxazolin)-Netzwerke wurden für weitere Versuche in der Kugelmühle gemahlen, um Mikrogele zu erhalten.

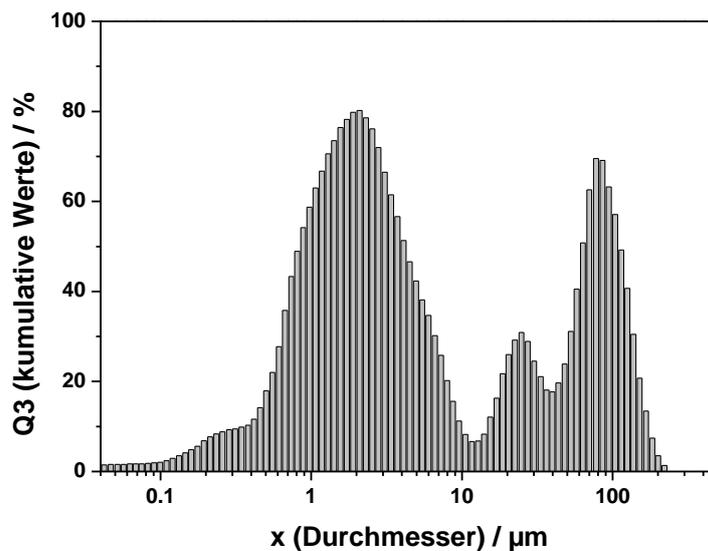
#### 4.3.4 Herstellung der Mikrogele

Um Mikrogele für die anschließende Testung mit Zellen herzustellen, wurden die poly(2-oxazolin)-basierten Netzwerke der Zusammensetzung  $pEtOx_{100}$ - $pNonOx_0$ - $pDc^{\ominus}Ox_{50}$ - $pTMBO_6 \cdot (FITC)_{2,8}$  und  $pEtOx_{100}$ - $pNonOx_0$ - $pDc^{\ominus}Ox_{50}$ - $pTMBO_{30} \cdot (FITC)_{0,1}$  mit Hilfe einer Kugelmühle gemahlen. Aufgrund statischer Aufladungen bei Mahlversuchen der Gele im trockenen Zustand konnten keine Mikrogele erhalten werden. Erst durch den Einsatz wässriger Suspensionen (100 mg/15 mL) wurden Partikel im  $\mu$ m-Bereich nach 24-stündiger Verweildauer in der Kugelmühle erhalten (Abbildung 55). Die Hälfte der Partikel wies eine Partikelgröße von  $3,06 \mu$ m auf, 10% der Partikel wiesen einen Partikelgrößendurchmesser von  $0,80 \mu$ m auf.

Die gemahlten Mikroteilchen tendierten zur Re-Aggregation und bildeten Filme anstelle von feinen Pulvern nach dem Trocknungsschritt unter Vakuumbedingungen. Auch durch

die Anwendung von Ultraschall im Stundenbereich konnten diese Filme nicht in Wasser re-suspendiert werden, um neuerlich Mikropartikel zu erhalten.

Der  $\mu\text{m}$ -Bereich der Korngrößenverteilung war auch in wässrigen Medien nur für eine begrenzte Zeitspanne stabil, bevor sich Agglomerate bildeten. Auch wenn die Agglomerat-Tendenz der Partikel in wässrigen Medien gesenkt wurde, war der Einsatz von Ultraschall für die Wiederherstellung der Mikropartikel-Größenverteilung, nach Lagerung im Bereich von Stunden oder länger, erforderlich.



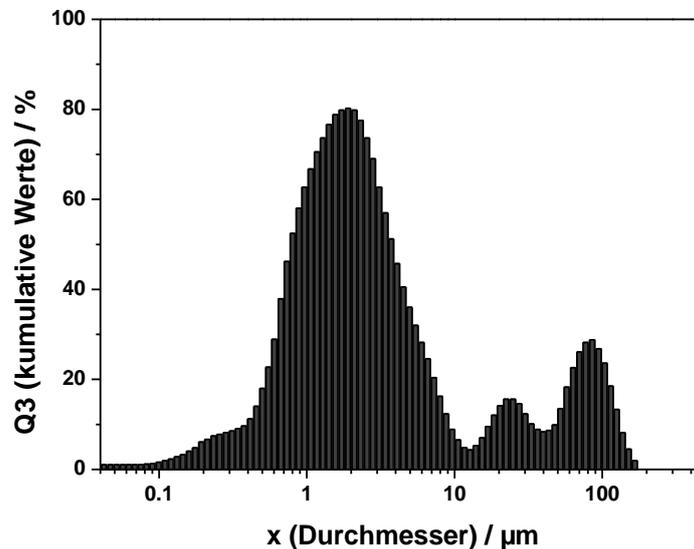
**Abbildung 55:** Korngrößenverteilungen des  $\text{pEtOx}_{100}\text{-pDc}=\text{Ox}_{50}\text{-pTMBO}_{30}\text{-FITC}_{0,1}$  Netzwerks, das als wässrige Suspension für 24 h in einer Kugelmühle gemahlen wurde. 10%/50% Korngrößendurchmesser nach dem Mahlvorgang = 0,80/3,06  $\mu\text{m}$ .

Der Versuch, die Partikelgrößenverteilung in den wässrigen Suspensionen durch den Zusatz von Tensiden zu stabilisieren, stellte sich als erfolgreich heraus. Für erste Experimente wurde die Auswirkung von Natriumdodecylsulfat (SDS) auf die Korngrößenverteilung getestet. (Für die Weiterentwicklung im medizinischen Bereich müssen zukünftig biokompatible Tenside oder zumindest Tenside in sehr geringer Konzentration verwendet werden.)

Die Mischungen aus Hydrogel (100 mg), SDS (100 mg) und Wasser (15 mL) wurden in der Kugelmühle gemahlen und mittels Partikelgrößen-Analysator charakterisiert.

Es zeigte sich eine Verschiebung der Korngrößenverteilung in den unteren  $\mu\text{m}$ -Bereich. In Abbildung 56 ist die Partikelgrößenverteilung der Hydrogel-Tensid-Mischung dargestellt,

die bei ferner gleichbleibenden Bedingungen in der Kugelmühle gemahlen wurde. Die Lagerstabilität erreichte jedoch noch nicht den Zeitraum eines Tages und vor Verwendung mussten die Suspensionen noch mit Ultraschall beschallt werden.



**Abbildung 56:** Korngrößenverteilungen des pEtOx<sub>100</sub>-pDc=Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub>-FITC<sub>0,1</sub> Netzwerks, das als wässrige Suspension mit dem Zusatz von SDS für 24 h in einer Kugelmühle gemahlen wurde. 10%/50% Korngrößendurchmesser nach dem Mahlvorgang = 0,72/2,33 µm.

Die Zugabe von SDS bewirkte eine Stabilisierung der Suspension, die sich in einer Verschiebung der Partikelgrößenverteilung in den Mikrometerbereich äußerte. Die Hälfte der Partikel wies einen Partikeldurchmesser von 2,33 µm auf und 10% der Partikel wiesen einen Durchmesser von 0,72 µm auf.

Erwähnenswert ist insbesondere die Verschiebung der Partikeldurchmesser in den unteren µm-Bereich, während die angenähert trimodale Verteilung der Partikelgrößen erhalten bleibt, was die Vermutung nahelegt, dass die Partikel mit vergleichsweise großen Durchmessern Aggregate von Partikeln mit kleineren Durchmessern sind, die sich bei der vorliegenden Partikelkonzentration (15 mg / 100 mL) bilden.

### 4.3.5 Funktionalisierung der Oberflächen

Die Anwendung der Thiol-en-Reaktion an den olefinischen Seitenketten des Dc<sup>-</sup>Ox-Blocks erlaubt eine postsynthetische Modifikation der poly(2-oxazolin)-basierten Netzwerke pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>x</sub>, pEtOx<sub>50</sub>-pNonOx<sub>50</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>x</sub> und pNonOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>x</sub> an der Oberfläche der Mikropartikel.

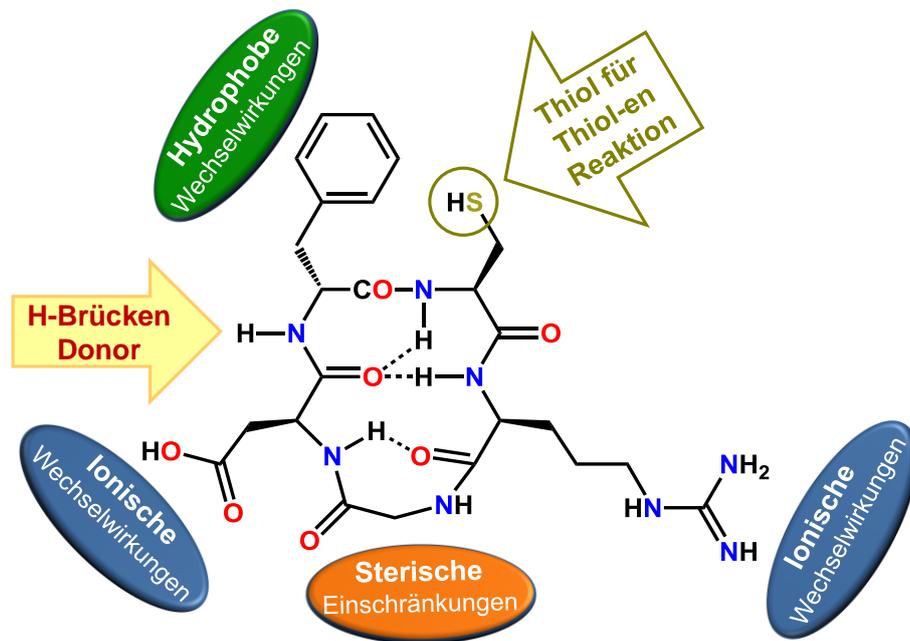
Für die Versuche zur Oberflächenfunktionalisierung wurde das Gel pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub>-FITC<sub>0,1</sub>, das mit dem fluoreszierenden Farbstoff FITC beladen und anschließend gemahlen worden war, verwendet.

Die Funktionalisierung von Decenyl-Seitenketten in Poly(2-oxazolin)en und die UV-induzierte Vernetzung von poly(2-oxazolin)-basierten Photoresists mit oligovalenten Thiolen durch Thiol-en-Reaktionen sind in der Literatur beschrieben und wurden insbesondere für die Festphase von Wiesbrock et al. entwickelt.<sup>[31,131]</sup> Dieses Konzept wurde auf die Funktionalisierung gemahlener Gelpartikel in Suspension übertragen.<sup>[137]</sup> In Modellstudien mit statistischem Poly(2-phenyl-2-oxazolin)<sub>90</sub>-co-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>10</sub> und dreifachem Überschuss an Cystein (Photoinitiator Lucirin TPO-L) in wässriger Suspension wurde ungefähr die Hälfte der Doppelbindungen umgesetzt, während keine Vernetzung der Copolymere (das funktionalisierte Copolymer löste sich quantitativ in Chloroform) beobachtet werden konnte.

Für die Funktionalisierung der Mikrogel-Oberflächen wurde das zyklische Pentapeptid c(RGDfC) wegen seiner literaturbekannten erhöhten Krebs-Zell-Erkennung gewählt. Die Aminosäuresequenz RGD besteht aus drei L-Aminosäuren, nämlich Arginin (Arg), Glycin (Gly) und Asparaginsäure (Asp), im Einbuchstabencode kurz RGD.

Das Pentapeptid c(RGDfC) besteht, wie der Name schon sagt, aus fünf Aminosäuren, die einen Fünfring konstituieren. Die Peptidsequenz besteht zusätzlich aus D-Phenylalanin (Phe) und L-Cystein (Cys), was zu dem Einbuchstabencode RGDfC führt.

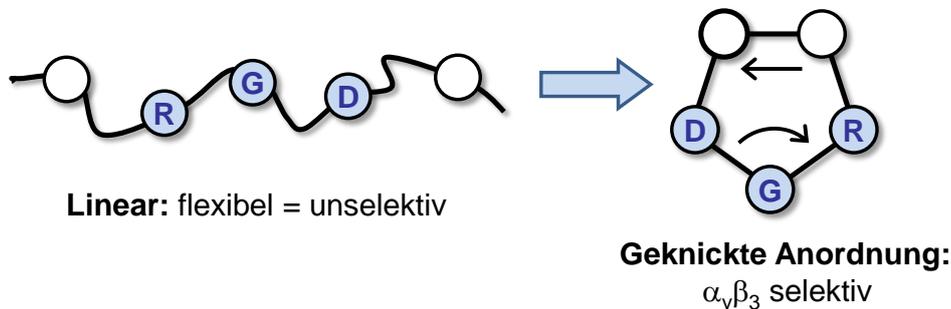
Rezeptoren an der Zelloberfläche, sogenannte Integrine, die wichtig bei der Zellinteraktion und -haftung sind, ermöglichen die Bindung von Zellen an die RGD-Sequenz (Abbildung 57).



**Abbildung 57:** Strukturformel des Pentapeptids c(RGDfC) (inkl. gekennzeichneten H-Brücken-Bindungen) und Andeutung der möglichen Interaktionsstellen mit Zellrezeptoren. Ausschlaggebend für die Aktivität ist die Aminosäuren-Kombination RGD. Ionische Wechselwirkungen werden durch Asp und Arg gefördert, während Gly sterische Einschränkungen bedingt. D-Phe in Position 4 begünstigt aufgrund der D-Konfiguration und der Hydrophobie eine optimale Anordnung. Die Amidbindung zwischen Position 3 und 4 wirkt auch an der Bindung mit und kann folglich als Wasserstoff-Donor dienen. Position 5 kann variiert werden, da es keine Auswirkungen auf die biologische Aktivität zeigt, weshalb für die UV-induzierte Thiol-en-Reaktion an dieser Stelle Cystein eingeführt wurde.<sup>[138]</sup>

Durch die Anordnung im Fünfring bindet c(RGDfC) spezifisch an  $\alpha_v\beta_5$ -Integrine und an  $\alpha_v\beta_3$ -Integrine. Diese werden beispielsweise in Endothelzellen (Gefäße), Osteoklasten (Knochen) und Tumorzellen vor allem im Zuge der Angiogenese exprimiert. Tumore und gut durchblutete Organe zeigen im Gegensatz zu gesunden Zellen häufig eine signifikant erhöhte Bindungsaffinität gegenüber der RGD-Sequenz, da sie eine erhöhte Integrinexpression von  $\alpha_v\beta_5$ - und  $\alpha_v\beta_3$ -Integrinen aufweisen und diese häufiger aktiviert sind.<sup>[139-142]</sup>

Die hohe Bindungsaffinität des RGD-Motivs der zyklischen Peptide an Integrine kann durch die gewinkelte und starre Anordnung erklärt werden, die aus der Zyklisierung des linearen/flexiblen und somit unselektiven Peptids resultiert (Abbildung 58).

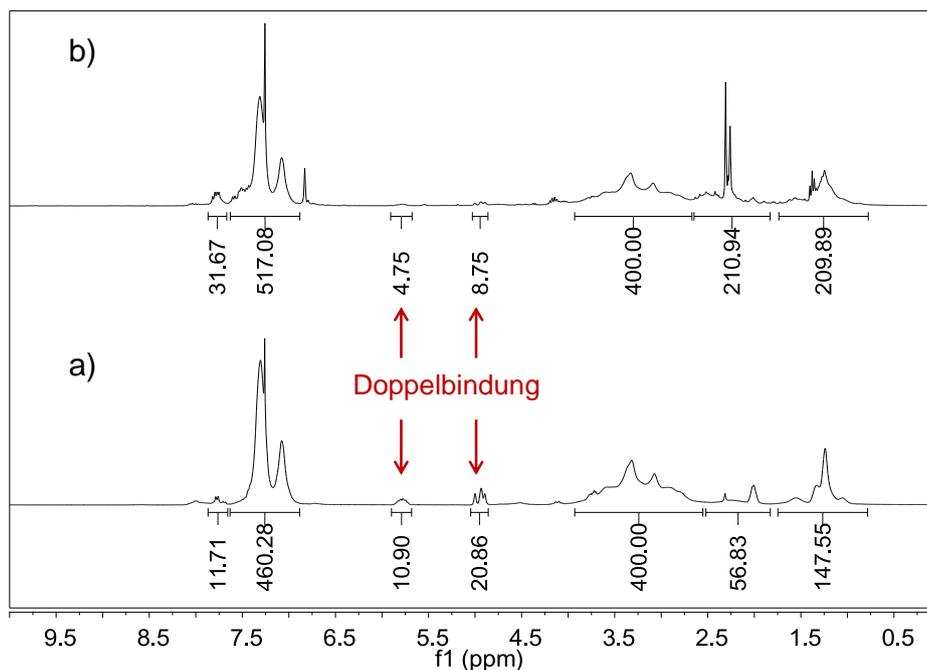


**Abbildung 58:** Schematische Darstellung der Einführung der Selektivität in der RGD-Sequenz durch Zyklisierung.<sup>[143]</sup>

Nachdem die poly(2-oxazolin)-basierten Netzwerke für die Herstellung von Mikrogelen in der Kugelmühle in Form von wässrigen Suspensionen vorlagen, wurde die Durchführbarkeit der Thiol-en-Reaktion im wässrigen System getestet. Dazu wurden Modellstudien mit dem gemahlenden, wasserunlöslichen Copolymer  $p\text{PhOx}_{90}\text{Dc}^=\text{Ox}_{10}$ , dem Photoinitiator Lucirin TPO-L und L-Cystein in äquimolaren Verhältnissen durchgeführt. Die wässrige Suspension dieser Mischung wurde zur Funktionalisierung mit einer Hg/Xe Lampe 45 Minuten belichtet.

Nach Ablauf der Bestrahlungsdauer wurde die Suspension von den unlöslichen Rückständen (Photoinitiator/Zersetzungsprodukte) abdekantiert. Nach der Reaktion war die quantitative Lösung des Polymers in Chloroform möglich.

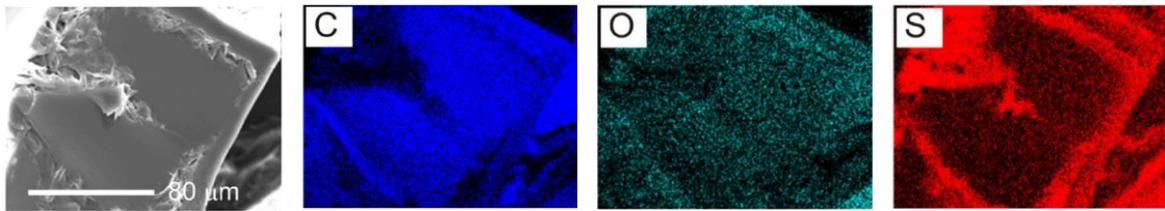
Gemäß  $^1\text{H-NMR}$ -Messungen wurde ca. die Hälfte der C=C-Doppelbindungen im Polymer mit Cystein funktionalisiert (Abbildung 59). Lucirin TPO-L spielt in diesem System eine wichtige Rolle, da Vorversuche ohne Photoinitiator gezeigt haben, dass für die Funktionalisierung mittels Thiol-en-Reaktion der Photoinitiator ausschlaggebend für den Erfolg der Reaktion ist.



**Abbildung 59:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Copolymers pPhOx<sub>90</sub>Dc<sup>-</sup>Ox<sub>10</sub> vor (a) und nach (b) der Funktionalisierung mit L-Cystein. Die Funktionalisierung wurde mit einem Umsatz von ca. 50% der Doppelbindungen erreicht.

Nachdem die Modellstudie erfolgreich verlaufen war, wurde analog dazu gemahlenes pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub>-FITC<sub>0,1</sub> (50 mg/7,5 mL) mit 2,0 mg c(RGDfC) und 10 µL Photoinitiator vermischt. Die wässrige Suspension dieser Mischung wurde für eine Dauer von 45 min mit einer Hg/Xe Lampe belichtet. Nach Ablauf der Bestrahlungsdauer wurde das Reaktionsgemisch von den unlöslichen Rückständen (Photoinitiator/Zersetzungsprodukte) abdekantiert und in weiterer Folge für Tests mit Zellen verwendet.

Nachdem von einer oberflächlichen Funktionalisierung der poly(2-oxazolin)-basierten Netzwerke ausgegangen wurde, wurden zur Überprüfung Aufnahmen der funktionalisierten Polymeroberflächen mittels Rasterelektronenmikroskopie durchgeführt. Ein nicht gemahlenes Gel wurde zur Vorbereitung auf die Messungen mit L-Cystein funktionalisiert und mehrmals nachgewaschen, um adsorbiertes, nicht kovalent gebundenes L-Cystein an der Oberfläche zu entfernen. Energiedispersive röntgenspektroskopische Aufnahmen wurden von Schnittflächen und Schnittkanten durchgeführt, um den Ort der Funktionalisierung anhand der Elementverteilungen (C, O, S) zuordnen zu können (Abbildung 60).



**Abbildung 60:** REM- und EDX-Aufnahmen eines Querschnittes des funktionalisierten Gels. Die Auflösung der energiedispersiven Aufnahmen erfolgte nach den Elementen Kohlenstoff (C), Sauerstoff (O) und Schwefel (S).

Die detaillierte Betrachtung der energiedispersiven Aufnahmen ergab wie erwartet eine gleichmäßige Verteilung der Elemente Kohlenstoff und Sauerstoff im polymeren Netzwerk. Im Gegensatz dazu ist die Verteilung des Elements Schwefel, das erst durch die Funktionalisierung mit L-Cystein in das Gel eingeführt wurde, vermehrt an der Außenseite und den (Schnitt-)Kanten zu finden. Somit ist die Annahme einer begünstigten Funktionalisierung an der Oberfläche des Netzwerks experimentell untermauert.

#### 4.3.6 Zelltests

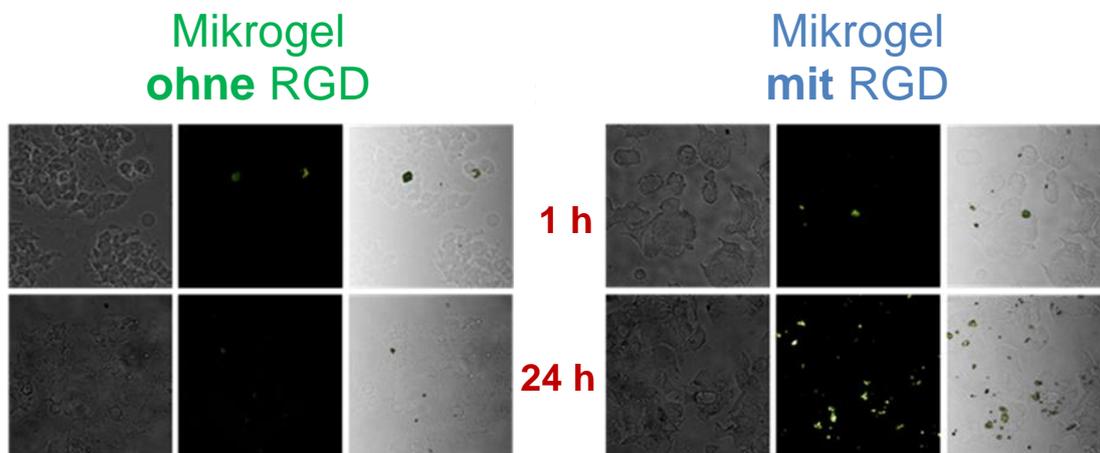
RGD-funktionalisierte Gele und nicht funktionalisierte Gele mit der Zusammensetzung  $pEtOx_{100}-pDc^=Ox_{50}-pTMBO_{30}-FITC_{0,1}$  wurden als Mikrogele in Zelltests gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs (BON) Zellen und humane, endotheliale Zellen (Eahy) getestet.<sup>[144-146]</sup>

Gemäß fluoreszenzaktivierten Messungen zeigen BON-Zellen (humane neuroendokrine Tumorzellen) eine erhöhte Expression der  $\alpha_v\beta_5$ -Integrine, weshalb diese Zellen für die Zelltests eingesetzt wurden.<sup>[147]</sup>

Neben den  $\alpha_v\beta_5$ -Integrinen zeigen auch  $\alpha_v\beta_3$ -Integrine mit dem RGD-Motiv in den peptoiden Pentazyklen Interaktionen besonderer Stärke.<sup>[139-141]</sup>

Beide Zelltypen, BON Zellen sowie Eahy-Zellen wurden auf Glas-Objektträgern gezüchtet und mit den Gel-Suspensionen für eine Dauer von 1 h bzw. 24 inkubiert. Anschließend wurden die nicht gebundenen Partikel in einem Waschvorgang mit Phosphatpuffer entfernt.

Der kovalent an die Gele gebundene Fluoreszenzfarbstoff FITC ermöglichte die Visualisierung der Gel-Partikel an den BON-Zellen mittels Durchlicht- und Fluoreszenzmikroskopie-Aufnahmen. In Abbildung 61 ist zusätzlich die Überlagerung der beiden Aufnahmen dargestellt.



**Abbildung 61:** Durchlicht- und Fluoreszenzmikroskopie-Bilder sowie deren Überlagerung von  $pEtOx_{100}-pDc^{\ominus}Ox_{50}-pTMBO_{30}-FITC_{0,1}$  Mikrogelen an BON-Krebszellen mit einer Inkubationszeit von 1 h bzw. 24 h (links ohne, rechts mit RGD Sequenz). Eine favorisierte Zelladhäsion der RGD-funktionalisierten Gele kann nach 24 h festgestellt werden.

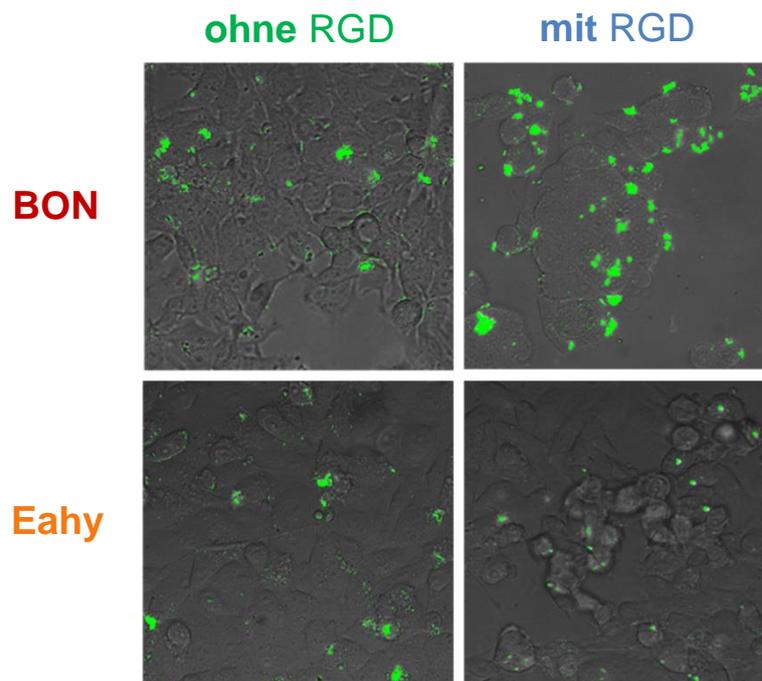
Poly(2-oxazolin)-basierte Netzwerke mit dem  $c(RGDfC)$  Pentapeptid zeigten, im Gegensatz zu nicht funktionalisierten Gelen, signifikante Adhäsion an den BON-Zellen nach 24 stündiger Inkubationszeit, wie aus Abbildung 62 hervorgeht. Dies weist auf eine erhöhte Selektivität der Mikrogele bei der Zelladhäsion aufgrund des an die Oberfläche gebundenen RGD-Motivs hin.

Um die spezifische Bindung der funktionalisierten Mikrogele an BON-Zellen zu verifizieren, wurden vergleichende Tests mit BON Zellen bzw. humanen endothelialen Zellen (Eahy) durchgeführt, da diese im Vergleich zu den Krebszellen eine deutlich schwächere Expression der  $\alpha_v\beta_5$ - und  $\alpha_v\beta_3$ -Integrine aufweisen.

Die Versuchsdurchführung erfolgte analog den Zelltests mit BON-Zellen. Die auf Glas-Objekträgern gezüchteten Eahy Zellen wurden mit der  $pEtOx_{100}-pDc^{\ominus}Ox_{50}-pTMBO_{30}$ -

FITC<sub>0,1</sub> Suspension inkubiert (1 h bzw. 24 h) und zur Entfernung nicht gebundener Partikel mit Phosphatpuffer gewaschen.

Der Vergleich der Zelltests ist in Abbildung 62 anhand von Mikroskopieaufnahmen dargestellt. Gezeigt sind die Tests der BON- bzw. Eahy-Zellen nach 24-stündiger Inkubation mit Suspensionen von pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub>-FITC<sub>0,1</sub> mit und ohne RGD-Funktionalisierung.



**Abbildung 62:** Fluoreszenzmikroskopieaufnahmen der BON- (oben) bzw. Eahy-Zellen (unten) nach 24-stündiger Inkubation mit Suspensionen von pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub>-FITC<sub>0,1</sub> Mikrogelen ohne (links) und mit (rechts) RGD-Funktionalisierung.

Die Funktionalisierung der Gele mit der RGD-Sequenz bewirkt eine bevorzugte Zelladhäsion dieser Partikel an BON-Zellen, an deren Oberflächen  $\alpha_v\beta_3$ - und  $\alpha_v\beta_5$ -Integrine überexprimiert werden. Es wird vermutet, dass die Mikrogelpartikel, die sich größtenteils im oberen Nano- / unteren Mikrometerbereich einordnen, mehrere RGD-Integrin-Interaktionsstellen für eine beständige Anlagerung an den Zellwänden aufweisen müssen. Um diese mehrfachen Bindungsstellen ausbilden zu können, erweisen sich Inkubationen über einen längeren Zeitraum (24 h) im Vergleich zu 1-stündigen Inkubationszeiten als deutlich erfolgreicher, um eine dauerhafte Zelladhäsion zu erzielen.

Es zeigte sich weiters der Trend, dass sich RGD-funktionalisierte Mikrogele um 4,3-Mal häufiger an BON-Zellen anlagern, als nicht funktionalisierte pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub>-FITC<sub>0,1</sub> Gele. Diese Tendenz konnte in fünf Versuchen, die unabhängig voneinander durchgeführt wurden, reproduziert werden.

Generell wurden mehrfache Zelladhäsionen einzelner Gelpartikel in den Zelltests ausschließlich bei Gelpartikeln mit RGD-Funktionalisierung erfasst.

Weiters zeigte sich, dass die Poly(2-oxazolin)-Netzwerke nicht auf Eahy-Zellen haften, unabhängig davon, ob ihre Oberflächen mit RGD funktionalisiert wurden. Auch die Variation der Inkubationszeiten führte nicht zur Anlagerung der Mikrogele an die Zellen mit der geringen Expression der  $\alpha_v\beta_3$ - und  $\alpha_v\beta_5$ -Integrine.

Bei allen durchgeführten Zelltests wurde nur Adhäsion der Mikrogelpartikel an den Zellen und keine Aufnahme in die Zelle beobachtet.

Die als „targeted drug delivery“-Systeme evaluierten poly(2-oxazolin)-basierten Mikrogele zeigten in ersten Zelltests bereits vielversprechende Ergebnisse. Um tatsächlich eine zielgerichtete Wirkstoffabgabe direkt an die Krebszellen zu erreichen, sollten weitere Forschungsarbeiten die Optimierung des Mahlvorgangs, die Stabilisierung der Partikelgrößenverteilung in Suspension, die Erweiterung der Zelltest und die maßgeschneiderte Anpassung der Abbauraten bzw. deren Verweilzeit im Patienten fokussieren.

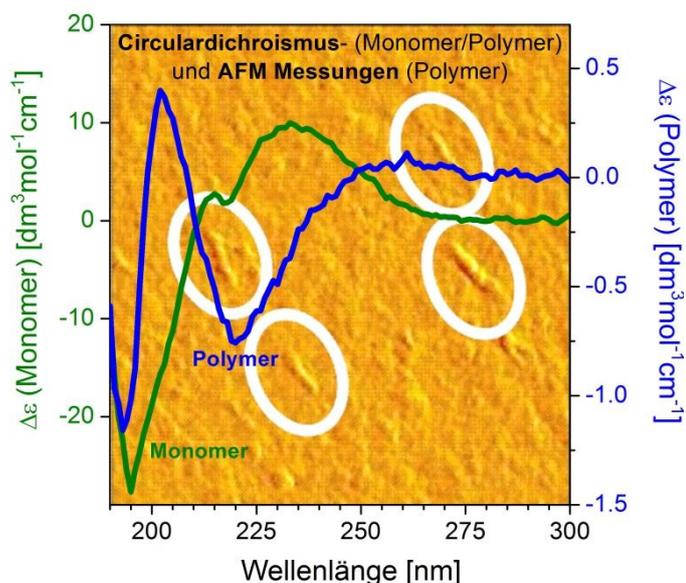
## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese zyklischer, ungesättigter Monomere mit Stickstoff und Sauerstoff als Heteroatom, und deren anschließende ringöffnende Polymerisation sowie Charakterisierung. Die übergeordnete Fragestellung der Arbeiten war die Generierung von experimentellen Daten, um die Diskussion über den Einsatz von Poly(2-azanorbornen)en und Poly(2-oxazolin)en in medizinischen/biologischen Anwendungen nachhaltig zu unterstützen.

Um die Eigenschaften der Polymere mit ihrer Struktur korrelieren zu können, wurden ausschliesslich kontrollierte und lebende Polymerisationstechniken eingesetzt, namentlich die ringöffnende Metathesepolymerisation ROMP und die kationisch ringöffnende Polymerisation CROP.

Im ersten Teil der Arbeit wurden diastereomerenreine 2-Azanorborne synthetisiert. Der erfolgreiche Einsatz eines Ruthenium-basierten Katalysators, nämlich M31<sup>®</sup>, in der ROM Polymerisation von 2-Azanorbornenen konnte zum ersten Mal experimentell bestätigt werden. Verhältnismäßig enge Molekulargewichtsverteilungen der Poly(2-azanorbornen)e, gekennzeichnet durch Polydispersitätsindizes von 1,26 und 1,52 bestätigten die Reaktionskontrolle der Polymerisationen mit avisierten Polymerisationsgraden von 100 und 150. Im Gegensatz dazu benötigten die Polymerisationen mit dem gewünschten Polymerisationsgrad von 200 und 300 die Zugabe einer zweiten Menge an Katalysator, was gleichzeitig mit einer Verbreiterung der Molekulargewichtsverteilung zu ausgeprägt bimodaler Form einherging.

Die durch den M31 Katalysator hergestellten Poly(2-azanorbornen)e hatten eine Struktur mit einem hohen Gehalt an *cis*-TT, womit die Liste der vier möglichen regelmäßigen Strukturen für Poly(2-azanorbornen)e um einen dritten Eintrag erweitert wurde. Somit ist nun zusätzlich zu den *cis*-HT und *trans*-HT stereoregulären Strukturen von Molybdän-katalysierten ROM Polymerisationen die *cis*-TT Stereoregularität experimentell bestätigt.



Die Bildung einer regulären Struktur in Acetonitril-Lösung konnte durch Zirkulardichroismus-Messungen in Lösung und AFM-Messungen an Polymerfilmen nachgewiesen werden. Weiters wurde diese Beobachtung auch durch AM1 Berechnungen eines Polymer-Modells bestehend aus acht Wiederholungseinheiten unterstützt. Die genaue Art der helikalen Struktur und ihre Verwendbarkeit in molekularen Erkennungsstrategien werden Gegenstand weiterer Untersuchungen an (Co-)Polymeren aus verschiedenen 2-Azanorbornen Monomeren mit unterschiedlichen Substitutionsmustern sein.

Ein Copolymer der beiden Stoffklassen Poly(2-azanorbornen)e und Poly(2-oxazolin)e konnte, ausgehend von 2-2'-Norbornenyl-2-oxazolin (NbOx), einem neuen 2-Oxazolin Monomer mit einer Norbornenyl-Funktionalität in der Seitenkette, erfolgreich synthetisiert werden. Die Polymerisation mit einem Makroinitiator auf 2-Oxazolin-Basis ermöglichte die Herstellung löslicher Polymere, wohingegen die Initiation mit Methyltosylat zu einer in-situ Vernetzung während der Polymerisation und somit zu unlöslichen Polymeren führte. Die breiten und trimodalen Verteilungen des Molekulargewichts lassen sich auf die Nebenreaktionen im Verlauf der Polymerisation, nämlich Kettenübertragung und anschließende Kettenkopplung, zurückführen.

Aufgrund der hohen Reaktivität der Norbornenyl-Seitenketten können die Norbornenylsubstituenten des pNbOx erfolgreich polymeranalogen Reaktionen unterzogen werden. Dieses Konzept wurde am Beispiel von pNbOx-basierenden negativen Photoresist-Formulierungen getestet. Die Vernetzung der Polymere verlief über eine photoinduzierte Thiol-en-Reaktion der bifunktionellen Thiole mit den Norbornenyl-Resten und Lucirin TPO-L als Photoinitiator, der nur in katalytischen Mengen (Verhältnis von Thiol:en:Photoinitiator = 1000:1000:1) hinzugefügt werden brauchte. Die negativ wiedergegebenen Muster der Belichtungsmaske erzielten Auflösungen im Bereich von 30  $\mu\text{m}$ .

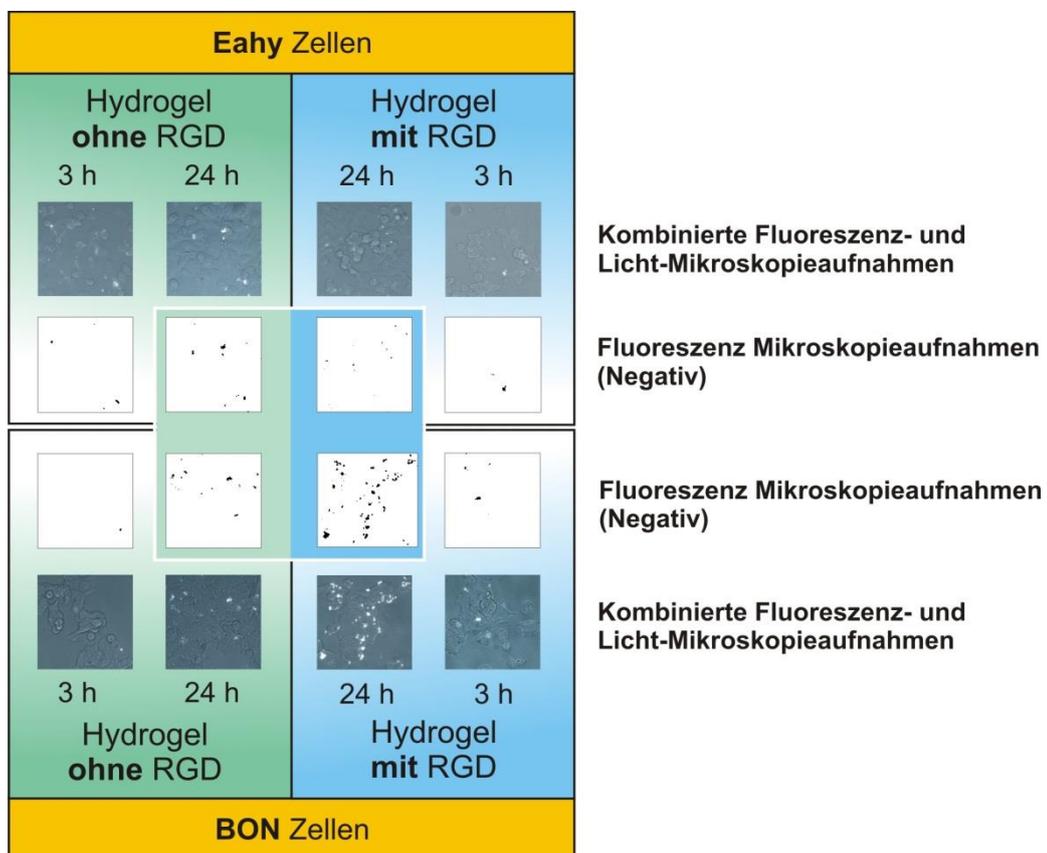
Die Arbeiten über Poly(2-oxazolin)e fokussierten die Synthese quervernetzter Polymergele. In diesem Teil der Arbeit wurden die Monomere 2-Ethyl-2-oxazolin (EtOx), 2-Nonyl-2-oxazolin (NonOx) und 2-9'-Decenyl-2-oxazolin (Dc<sup>=</sup>Ox) in unterschiedlichsten Zusammensetzungen kationisch ringöffnend in der Mikrowelle polymerisiert und in-situ mit dem bifunktionalem Tetramethylen-bis(2-oxazolin) TMBO kovalent zu quellbaren Netzwerken vernetzt. Die Quellfähigkeit der synthetisierten Gele wurde in den Quellmedien Dichlormethan, Ethanol und Wasser experimentell getestet.

Es konnte festgestellt werden, dass die Quellgrade von der Zusammensetzung der Monomere im Copolymer entscheidend beeinflusst werden. Zusätzlich spielt auch die Wahl des Quellmediums eine große Rolle, da die Stellung der verwendeten Quellmedien in der Eluotropen-Reihe unterschiedliche Affinität zu den Gelen bewirkt. Folglich werden verschieden stark ausgeprägte Quellgrade erhalten. Im Allgemeinen zeigen die Quellgrade der in dieser Arbeit hergestellten Gele eine inverse Korrelation mit dem Vernetzungsgrad. Je niedriger der Gehalt an TMBO, desto höher der Quellgrad. Ausgenommen davon sind Copoly(2-oxazolin)e mit sehr niedrigem Gehalt an Vernetzer (TMBO), da sich diese vernetzten Polymere im Zuge des Reinigungsschrittes lösten.

Im Anschluss an die Beladung der Netzwerke mit Modellsubstanzen wurden die gemahlene Partikel an der Oberfläche mit einem Zellerkennungs-Motiv funktionalisiert. Weitere Funktionalisierung dieser Netzwerke wurde durch die Doppelbindung des Dc<sup>=</sup>Ox in den Seitenketten ermöglicht. Dazu wurde das zyklische RGD-Pentapeptid mit Hilfe der UV-induzierten Thiol-en-Reaktion als Zellerkennungsmotiv eingeführt.

In Zelltests konnte eine bevorzugte Anlagerung der funktionalisierten Partikel an Krebszellen nachgewiesen werden, weshalb diese poly(2-oxazolin)-basierten Mikrogele als „targeted drug delivery“-Systeme in Frage kommen. Die Idee dahinter ist, die Mikrogele anstelle von Modellsubstanzen mit Chemotherapeutika zu beladen und mittels RGD-vermittelter Zelladhäsion eine zielgerichtete Wirkstoffabgabe direkt an die Krebszellen zu erreichen.

Das im Nanopartikel transportierte Anti-Krebs-Medikament soll in weiterer Folge reizinduziert und selektiv in Krebszellen freigesetzt werden, um die bekannten Nebenwirkungen von Chemotherapien zu verringern.



## 5.1 Abstract

The work of this thesis focussed on the synthesis of poly(2-azanorbornene)s and poly(2-oxazoline)s and the evaluation of their potential as structural peptidomimetics and drug carriers.

The monomers methyl-*N*-(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate in both, (*R*) and (*S*) configuration at the carbon atom C8, AzaN(*R*) and AzaN(*S*), were synthesized diastereomerically pure using the hetero-Diels-Alder-reaction, and subsequently polymerized via ROMP. The poly(2-azanorbornene)s prepared by the ruthenium-based catalyst M31<sup>®</sup> with polymerization degrees in the range of 100 to 300 showed a high degree of *cis*-TT stereoregularity. The existence of regular chiral structures of the polymer in acetonitrile solution was verified by AFM and circular dichroism measurements. Supported by computational calculations of a polymer model with eight repeating units, a helical structure could be confirmed. The large diameters of the regular structure are indicative of a multiple-strand helical filament.

In a second part of the work, crosslinked poly(2-oxazoline)s on the basis of poly(2-ethyl-2-oxazoline)<sub>m</sub>-co-poly(2-9'-decenyl-2-oxazoline)<sub>n</sub>-co-poly(2-nonyl-2-oxazoline)<sub>o</sub>-co-poly[tetramethylene-bis(2-oxazoline)]<sub>x</sub> were synthesized in one-pot syntheses. The swellable networks were tested in model experiments with regard to future use as chemotherapeutic agents. These gels were loaded with a fluorescent dye and ground in the ball mill to yield microparticles. For specific cell recognition, the particle surface was functionalized with the RGD motif using thiol-ene click chemistry. In subsequent tests, a favored cell adhesion of functionalized gels to BON cancer cells over healthy Eahy endothelial cells could be detected.

The synthetic combination of both polymer classes was based on a novel 2-oxazoline monomer bearing norbornenyl functionalities in the side-chain (NbOx). The polymerization of the monomer was carried out using a 2-oxazolinium-based macroinitiator in order to avoid the occurrence of in-situ crosslinking. Furthermore, pNbOx could be successfully subjected to polymeranalogous reactions. UV-induced crosslinking of the polymers was achieved by click-chemistry applying thiol-ene reactions of the norbornenyl moieties with bisfunctional thiols. The addition of photoinitiator needed to be in catalytic amounts only, yielding resolutions of the reproduced patterns in the range of 30 μm.

## 5.2 Kurzfassung

Die experimentellen Arbeiten dieser Doktorarbeit waren auf die Synthese von Poly(2-azanorbornen)en und Poly(2-oxazolin)en und die Bewertung ihres Potenzials als strukturelle Peptidomimetika und Wirkstoffträger fokussiert.

Die Monomere Methyl-*N*-(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat in (*R*) und (*S*) Konfiguration am Kohlenstoffatom C8, AzaN(*R*) und AzaN(*S*), wurden diastereomerenrein unter Anwendung der Hetero-Diels-Alder-Reaktion synthetisiert und anschließend mit dem Ruthenium-basierten M31<sup>®</sup>-Katalysator polymerisiert. Die Poly(2-azanorbornen)e mit Polymerisationsgraden im Bereich von 100 bis 300 wiesen einen hohen Grad an *cis*-TT Stereoregularität auf. Die Bildung regelmäßiger Sekundärstrukturen in Acetonitril-Lösung wurde durch Zirkulardichroismus- und AFM-Messungen verifiziert. Unterstützt durch theoretische Berechnungen eines Polymer-Modells mit acht Wiederholungseinheiten konnte eine helikale Struktur bestätigt werden. Auffällig sind die großen Durchmesser der sekundären Struktur, die Hinweis für ein mehrsträngiges, helikales Filament sind.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurden quervernetzte Poly(2-oxazolin)e auf der Basis von Poly(2-ethyl-2-oxazolin)<sub>m</sub>-co-poly(2-9'-decenyl-2-oxazolin)<sub>n</sub>-co-poly(2-nonyl-2-oxazolin)<sub>o</sub>-co-poly[tetramethylen-bis(2-oxazolin)]<sub>x</sub> hergestellt. Die quellbaren Netzwerke wurden in Modellversuchen im Hinblick auf spätere Anwendungen als Chemotherapeutikum getestet. Dazu wurden die Gele auf Oxazolinbasis mit einem Fluoreszenzfarbstoff beladen und gemahlen. Zur spezifischen Zellerkennung erfolgte eine Funktionalisierung mit dem RGD-Motiv an der Partikeloberfläche unter Anwendung der Thiol-en-Click-Chemie. In anschließenden Zelltests konnte eine favorisierte Adhäsion der funktionalisierten Gele an BON-Krebszellen im Vergleich zu gesunden Eahy-Endothelzellen experimentell nachgewiesen werden.

Die Synthese eines neuen 2-Oxazolin Monomers mit Norbornenyl-Funktionalität in der Seitenkette (NbOx) diente als Ausgangspunkt zur Darstellung von Copolymeren der beiden Verbindungsklassen. Dieses Monomer konnte bei Verwendung eines 2-oxazolinium-basierten Makroinitiators ohne in-situ Vernetzung polymerisiert werden. Weiters konnte pNbOx erfolgreich polymeranalogen Umsetzungen unterworfen werden, was am Beispiel der photoinduzierten Vernetzung der Polymere durch Thiol-en-Reaktionen der Norbornenyl-Reste mit bifunktionellen Thiolen gezeigt wurde.

### 5.3 Ausblick

Die in dieser Arbeit hergestellten funktionellen Polymere auf Basis von Poly(2-azanorbornen)en und Poly(2-oxazolin)en besitzen ein großes Anwendungspotential für den Einsatz in biologischen und medizinischen Applikationen.

Aufgrund der helikalen Struktur der Poly(2-azanorbornen)e sind diese Polymere ausgezeichnete Kandidaten für molekulare Erkennungsstrategien. Molekulare Erkennung spielt eine wichtige Rolle in der Natur, mit dem vielleicht bekanntesten Beispiel der Komplementarität von Nukleinbasen-Paaren in der DNA. Studien der sich selbst organisierenden Systeme auf molekularer Erkennung werden oft auf molekularer Ebene durchgeführt, aber die konkreten makroskopischen Auswirkungen dieser Prozesse sind in der Regel weit von den spezifischen molekularen Wechselwirkungen entfernt. Weiterführende Arbeiten auf diesem Gebiet sollten detaillierte Untersuchungen der Helices in Anhängigkeit der monomeren 2-Azanorbornen-Bausteine mit unterschiedlichen Substitutionsmustern in den Homo- und Copolymeren sein.

Die Kombination der beiden Konzepte „Poly(2-azanorbornen)e: Strukturbildung in Lösung“ und „Poly(2-oxazolin)e: Vernetzung“ bietet Potential für zukünftige Untersuchungen, um einerseits die Anwendbarkeit des erstmalig synthetisierten Norbornenyl-2-oxazolins in orthogonalen ROMP/CROP Strategien zur Synthese von Blockcopolymeren zu testen und andererseits die Auflösung des getesteten Negativ-Fotolacks, sowie seine Lagerfähigkeit zu erhöhen.

Die als „targeted drug delivery“-Systeme evaluierten poly(2-oxazolin)-basierten Mikrogele zeigten in ersten Zelltests bereits vielversprechende Ergebnisse. Um tatsächlich eine zielgerichtete Wirkstoffabgabe direkt an die Krebszellen zu erreichen, sollten weitere Forschungsarbeiten die Optimierung des Mahlvorgangs, die Stabilisierung der Partikelgrößenverteilung in Suspension, die Erweiterung der Zelltest und die maßgeschneiderte Anpassung der Abbauraten bzw. deren Verweilzeit im Patienten fokussieren.

## 6 Experimentaltteil

### 6.1 Materialien

**Tabelle 11:** In dieser Arbeit verwendete Chemikalien und ihre Anbieter.

Chemikalie	Lieferant	Reinheit
(R)-(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamin	Sigma-Aldrich, Austria	98%
(S)-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin	Sigma-Aldrich, Austria	98%
10-Undecensäure	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 98\%$
2-Ethyl-2-oxazolin*	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 99\%$
4-Pentensäure	Sigma-Aldrich, Austria	97%
Acetonitril wasserfrei	Merck, Hungary	99,8%
Adiponitril	Sigma-Aldrich, Austria	99%
Benzonitril	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 98\%$
Bortrifluorid diethyl etherat	Sigma-Aldrich, Austria	100%
c(RGDfC)	Bachem AG, Switzerland	
Cadmiumacetat Dihydrat	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 98\%$
Chlorethylamin Hydrochlorid	Sigma-Aldrich, Austria	99%
Chloroform wasserfrei	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 99\%$
Cyclohexan	Roth, Germany	99.5 %
Decansäure	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 98\%$
Dichlormethan wasserfrei	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 99,8\%$
Dicyclopentadien	Sigma-Aldrich, Austria	100%
Diethylether	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 99\%$
Eosin Y	Sigma-Aldrich, Austria	$\sim 99\%$
Ethanol-2-amin	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 99\%$
Ethylacetat	Roth, Germany	99.5%
Ethylvinylether	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 98\%$
Fluorescein 5(6)-Isothiocyanat	Sigma-Aldrich, Austria	90%
Hydrochinon	Sigma-Aldrich, Austria	$\geq 99\%$
Kaliumhydroxid (Plättchen)	Sigma-Aldrich, Austria	90%
L-Cystein	Sigma-Aldrich, Austria	97%

Lucirin TPO-L	Von BASF (Ciba) zur Verfügung gestellt	
Methanol wasserfrei	Sigma-Aldrich, Austria	99,8%
Methyl p-toluensulfonat (Methyltosylat)*	Sigma-Aldrich, Austria	98%
Methylglyoxylat hemiacetal	Von KEKELIT GmbH, Austria zur Verfügung gestellt	
Molekularsieb (4 Å)	Sigma-Aldrich, Austria	
Natriumhydroxid	Sigma-Aldrich, Austria	≥ 98%
Natriumsulfat	Sigma-Aldrich, Austria	≥ 99%
N-Hydroxysuccinimid	Sigma-Aldrich, Austria	≥ 98%
Titan(IV) <i>n</i> -butoxid	Sigma-Aldrich, Austria	≥ 97%,
Trifluoressigsäure	Sigma-Aldrich, Austria	99%
Umicore M31 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)- 2-imidazolidinyliden]dichloro- (3-phenyl-1 <i>H</i> -inden-1- yliden)(pyridyl)ruthenium(II)	von Umicore AG & CO KG, Germany zur Verfügung gestellt	

\* 2-Ethyl-2-oxazolin und Methyltosylat wurden vor dem Gebrauch destilliert.

## 6.2 Analysenmethoden und verwendete Geräte

### 6.2.1 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker Avance III 300 MHz Spektrometer aufgenommen, mit Ausnahme der NOESY-Spektren, die auf einem Varian Unity Inova 500 MHz NB High Resolution FT NMR gemessen wurden. Alle Proben wurden entsprechend ihrer Löslichkeit in Chloroform aufgegeben und das Lösemittelrestsignal zur Referenzierung genutzt. Die chemische Verschiebung für Chloroform beträgt 7,26 ppm für  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren und 77,16 ppm für  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren nach Gottlieb, Nudelman et al.<sup>[148]</sup> In  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden die Peaks als s (singlet), d (doublet) und m (multiplet) angegeben.

### 6.2.2 FT-IR-Spektroskopie

Die IR Spektren wurden am FT-IR-Spektrometer Perkin Elmer Spectrum One mit einem DTGS-Detektor (DTGS = Deuterated Triglycine Sulphate) auf  $\text{CaF}_2$ -Plättchen bzw. mit einem Bruker Alpha FT-IR-Spektrometer im ATR Modus aufgenommen.

### 6.2.3 Gelpermeationschromatographie

Das Molekulargewicht der Polymere wurde anhand der Gelpermeationschromatographie (GPC) bestimmt. Die Polymere wurden dazu in einem geeigneten Lösemittel gelöst, i. A. reines  $\text{CHCl}_3$  oder  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}/^{i\text{so}}\text{PrOH}$  (94/4/2), und analysiert.

Die Messungen wurden mit einem Gerät der Firma Merck Hitachi L-6000A pump (Trennsäulen von Polymer Standard Service, 8x300 mm STV linear XL 5  $\mu\text{m}$ , differentielles Refraktometer Waters 410, als Detektor, Polystyrol-Standards zur Kalibration) durchgeführt.

### 6.2.4 AFM

Die Polymerproben für die AFM-Messungen wurden durch Spincoating von 400  $\mu\text{L}$  einer Lösung von pAzaN<sub>300</sub> ( $c = 0,04 \text{ mg mL}^{-1}$ ) auf 1x1 cm Siliziumwafer hergestellt. Es wurden jeweils Scans mit 5  $\mu\text{m}$  und 2  $\mu\text{m}$  Scanfeldlänge gemacht, bei Acetonitril auch ein 10  $\mu\text{m}$  Scan. Dargestellt wurden die Aufnahmen als Topographie- und als Phasenbild.

Die AFM-Bilder wurden mit einem Digital Instruments Dimension (TM) 3100 Scanning Probe Microscope (VEECO) mit Olympus Cantilever AC160TS aufgenommen.

Daten des Cantilever: Radius der Spitze < 10 nm, Resonanzfrequenz 300 kHz, Federkonstante 42 N/m, Position der Spitze: exakt am Ende des Cantilever; Länge des Cantilever: 160  $\mu\text{m}$ .

### 6.2.5 Optischer Drehwert

Der Drehwert wurde auf einem Perkin Elmer Polarimeter 341 bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) und einer Weglänge von 10 cm bei 20 °C in Dichlormethan gemessen.

Dazu wurde die Probe in einem 2 mL-Maßkolben eingewogen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgefüllt. Die Lösung aus dem Maßkolben wurde blasenfrei in die Küvette gefüllt. Die verschlossene Küvette wurde in das Messgerät eingesetzt und fünf Werte wurden gemessen. Anschließend wurde die Küvette um 180° gedreht und erneut fünf Werte gemessen.

<b>AzaN(R)</b> ( $c = 0,710; \text{CH}_2\text{Cl}_2$ )		<b>AzaN(S)</b> ( $c = 0,125; \text{CH}_2\text{Cl}_2$ )	
<b>OROT [°]</b>	<b>SROT [°]</b>	<b>OROT [°]</b>	<b>SROT [°]</b>
0,811	113,6	-1,535	-120,5
0,806	112,7	-1,537	-120,4
0,807	112,9	-1,536	-120,5
0,805	113,3	-1,537	-120,4
0,805	112,9	-1,536	-120,3
0,797	113,6	-1,535	-120,6
<b>0,805</b>	<b>113,2</b>	<b>-1,536</b>	<b>-120,5</b>
$[\alpha]_D^{20}$	+113,2°		-120,5°

### 6.2.6 Röntgenstrukturanalyse der Einkristalle

Um Einkristalle der gereinigten Monomere AzaN(*R*) und AzaN(*S*) zu erhalten, wurden diese aus Dichlormethan umkristallisiert und drei Tage bei +4 °C gelagert.

Die erhaltenen Kristalle wurden mit einem Bruker APEX-II CCD System mit monochromatischer Mo-K $\alpha$ -Strahlung ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) bei 100 K vermessen, indem die Einkristalle mit Hilfe eines Inertöls auf einer Glasnadel fixiert und anschließend in den Kaltgasstrom des Diffraktometers eingebracht wurden.

Unter Verwendung des Programms SHELXS-97<sup>[149]</sup> wurden die Kristallstrukturen mittels direkter Methoden gelöst. Mit dem Programm SHELXL-97 unter Anwendung der Verfeinerungsmethode full-matrix-least-squares gegen  $R^2$  verfeinert.<sup>[150]</sup> Alle an Kohlenstoffatome gebundenen Protonen wurden mit festen isotropen Beiträgen freischwingend berechnet.

Die Durchführung der Absorptionskorrekturen für alle Verbindungen erfolgte durch SADABS.

Die Zusammenfassung der Kristalldaten von AzaN(*R*) und AzaN(*S*) ist in Tabelle 6 und Tabelle 8 aufgelistet. Ausgewählte Bindungslängen und Winkel der Monomere AzaN(*R*) und AzaN(*S*) sind in Abbildung 24 und Abbildung 38 zu finden. Die Kristalldaten des Monomers AzaN(*R*) wurden im Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) unter der Nummer CCDC [876454] hinterlegt.

### 6.2.7 Differenzkalorimetrie

Dynamische Differenzkalorimetrie Messungen wurden mit einem Perkin Elmer Pyris Diamant Differential Scanning Calorimeter, ausgestattet mit einer Perkin Elmer CCA7 Kühlung unter Verwendung von flüssigem Stickstoff, durchgeführt. Ein N $_2$ -Strom von 20 mL min $^{-1}$  und Heiz-/Kühlraten von 10 K min $^{-1}$  bzw. 20 K min $^{-1}$  wurden verwendet.

- 1) Heizen von -30 bis 280 °C, Heizrate 20 K/min
- 2) Kühlen von 280 bis -50 °C, Kühlrate 20 K/min
- 3) Halten für 5 min bei -50 °C
- 4) Heizen von -50 bis 280 °C, Heizrate 20 K/min
- 5) Kühlen von 280 bis -50 °C, Kühlrate 10 K/min
- 6) Heizen von -50 bis 280 °C, Heizrate 10 K/min

### **6.2.8 Absorptionsmessungen**

Die Absorptionen des Monomers und des Polymers wurden auf einem Agilent 8453 Diodenarray-Spektrometer gemessen.

### **6.2.9 Circular dichroismus**

Die Circular dichroismus (CD) Messungen wurden an einem Jasco J-810 Spektropolarimeter durchgeführt. Die Spektren wurden bei Raumtemperatur, in Acetonitril spektroskopischer Qualität als Lösemittel (Sigma-Aldrich), gemessen.

### **6.2.10 Spincoater**

Die Polymerfilme wurden mit dem Spincoater Karl Suss CT-62 Spin Coater (20 s, 1000 rpm) hergestellt.

### **6.2.11 Elementaranalyse**

Die Elementaranalyse wurde mit dem CHN Elementaranalysator Vario EL am Institut für Analytische Chemie und Lebensmittelchemie der TU Graz gemessen.

### **6.2.12 Mikrowellenreaktor**

Der Biotage Initiator 8 Mikrowellenreaktor wurde für die Polymerisationen der 2-Oxazoline verwendet.



**Abbildung 63:** Biotage Initiator 8 Mikrowellenreaktor.

### 6.2.13 UV-Lampe

Für die Funktionalisierung bzw. Vernetzung der Polymere wurde die polychromatische UV-Lampe, Mercury Lamp EFOS Novacure, von EXFO verwendet.

### 6.2.14 Kugelmühle

Die hergestellten Gele auf 2-Oxazolin-Basis wurden mit der Retsch S1000 Kugelmühle gemahlen.

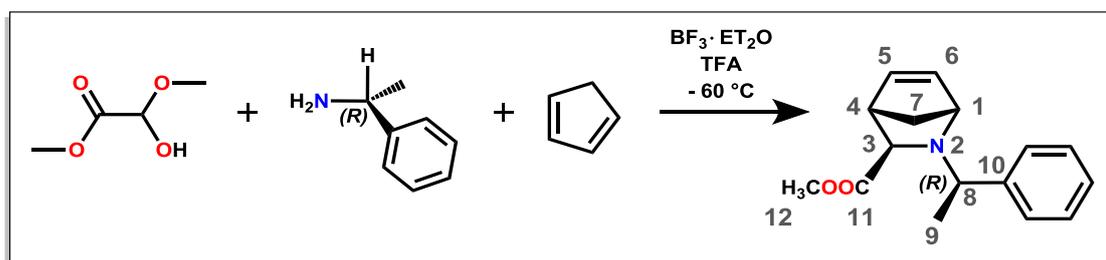
### 6.2.15 Partikelgrößenbestimmung

Die Partikelgrößenbestimmung erfolgte mit dem CILAS 1180 Particle Size Analyzer. Der Messbereich liegt in einem Bereich von 0,04  $\mu\text{m}$  – 500  $\mu\text{m}$ . Die Proben wurden in Wasser gemessen.

### 6.3 Monomersynthesen der 2-Azanorbornene

#### 6.3.1 Synthese von Methyl-*N*-(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat, AzaN(*R*)

Das Monomer wurde ausgehend von Methylglyoxylat Hemiacetal (6,60 g, 55 mmol, 1,06 Äq.), (*R*)-1-Methylbenzylamin (7 mL; 58 mmol; 1,12 Äq.), Trifluoressigsäure (4 mL; 52 mmol; 1,00 Äq.), Bortrifluoridetherat (6,4 mL; 52 mmol; 1,00 Äq.) und Cyclopentadien (5 mL; 60 mmol; 1,15 Äq.) nach einer leicht modifizierten Literaturangabe synthetisiert.<sup>[98]</sup> Die Reaktionstemperatur wurde 7 Stunden lang auf  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten, um die Ausbeute an diastereomerenreinem Produkt zu optimieren. Die Reinigung des Monomers (Ausbeute: 3,68 g; 14,30 mmol; 27,5%) erfolgte säulenchromatographisch (Elutionsmittel: Cyclohexan:Essigester = 50:1). Einkristalle des Monomers wurden aus Umkristallisation in Dichlormethan und Lagerung bei  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$  für drei Tage mit einer Ausbeute von 87% erhalten.<sup>[116]</sup>



**$^1\text{H-NMR}$**  (20  $^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7,40-7,24 (5 H, m, Ar-H), 6,43-6,40 (1 H, m, H5), 6,04 (1 H, m, H6), 3,79 (3 H, s, H12), 3,54 (1 H, s, H1), 3,10 (1 H, s, H4), 3,03 (1 H, q,  $^3J_{\text{H-H}} = 6,3\text{ Hz}$ , H8), 2,50 (1 H, s, H3), 1,89 (1 H, m, H7'), 1,22, 1,24 (4 H, s/d,  $^3J_{\text{H-H}} = 6,3\text{ Hz}$ , H7, H9).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (20  $^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) = 175,5 (C11), 145,1 (C10), 136,0 (C5), 133,9 (C6), 128,5/127,7/127,2 (Ar-C), 64,5 (C3), 63,7 (C8), 63,6 (C1), 52,4 (C12), 49,8 (C4), 45,9 (C7), 23,9 (C9).

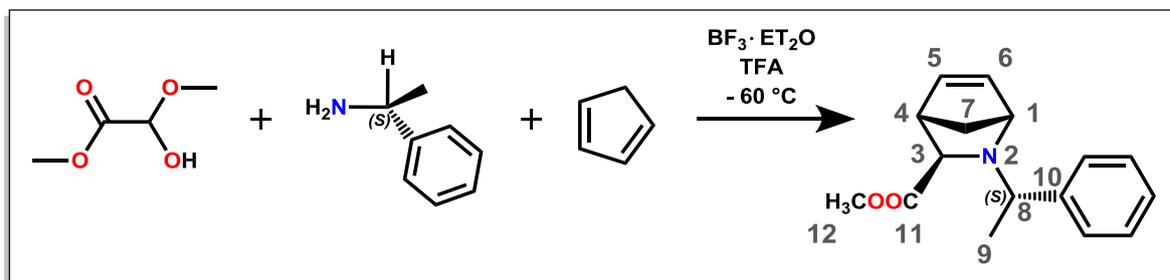
**FT-IR:** 3120-2880  $\nu_{\text{str}}(\text{C-H})$ , 2850-2810  $\nu_{\text{str}}(\text{O-CH}_3)$ , 1713  $\nu_{\text{str}}(\text{C=O})$ , 1371  $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ , 1279-1254  $\nu_{\text{sym}}(\text{cis -CH=CH-})$ , 1230-1198  $\nu_{\text{str}}(\text{C-N})$ , 1189  $\nu_{\text{str}}(\text{O-CH}_3)$ , 775-755  $\nu(\text{=C-H})$ , 721-682  $\nu(\text{cis -CH=CH-})$ .

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +113,2^\circ$  ( $c = 0,7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Kristalldaten** für AzaN(*R*) sind Tabelle 6 zu entnehmen.

### 6.3.2 Synthese von Methyl-*N*-(1-phenylethyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-carboxylat, AzaN(*S*)

Das Monomer wurde ausgehend von Methylglyoxylat Hemiacetal (6,60 g; 55 mmol; 1,06 Äq.), (*S*)-1-Methylbenzylamin (7 mL; 58 mmol; 1,12 Äq.), Trifluoressigsäure (4 mL; 52 mmol; 1,00 Äq.), Bortrifluoridetherat (6,4 mL; 52 mmol; 1,00 Äq.) und Cyclopentadien (5 mL; 60 mmol; 1,15 Äq.) nach einer leicht modifizierten Literaturangabe synthetisiert.<sup>[97]</sup> Die Reaktionstemperatur wurde 7 Stunden lang auf  $-60^\circ\text{C}$  gehalten, um die Ausbeute an diastereomerenreinem Produkt zu optimieren. Die Reinigung des Monomers (Ausbeute: 3,68 g; 14,30 mmol; 27,5%) erfolgte säulenchromatographisch (Elutionsmittel: Cyclohexan:Essigester = 50:1). Einkristalle des Monomers wurden aus Umkristallisation in Dichlormethan und Lagerung bei  $+4^\circ\text{C}$  für drei Tage mit einer Ausbeute von 85% erhalten.



**$^1\text{H-NMR}$**  (20  $^\circ\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7,40-7,24 (5 H, m, Ar-H), 6,43-6,40 (1 H, m, H5), 6,04 (1 H, m, H6), 3,79 (3 H, s, H12), 3,54 (1 H, s, H1), 3,10 (1 H, s, H4), 3,03 (1 H, q,  $^3J_{\text{H-H}} = 6,3$  Hz, H8), 2,50 (1 H, s, H3), 1,89 (1 H, m, H7'), 1,22, 1,24 (4 H, s/d,  $^3J_{\text{H-H}} = 6,3$  Hz, H7, H9).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (20  $^\circ\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  (ppm) = 175,5 (C11), 145,1 (C10), 136,0 (C5), 134,0 (C6), 128,5/127,7/127,3 (Ar-C), 64,5 (C3), 63,7 (C8), 63,6 (C1), 52,2 (C12), 49,8 (C4), 45,9 (C7), 23,9 (C9).

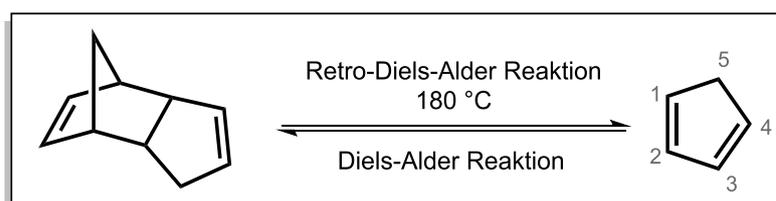
**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -120,5^\circ$  ( $c = 0,125$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**Kristalldaten** für AzaN(*S*) sind Tabelle 8 zu entnehmen.

### 6.3.3 Destillation von Dicyclopentadien

Für die thermische Spaltung des Dimers Dicyclopentadien zu Cyclopentadien wurden ca. 20 mL Edukt in einen 50 mL Einhalsrundkolben vorgelegt. Mit Hilfe eines Ölbads wurde der Kolbeninhalt auf 180 °C (Sumpftemperatur) erhitzt. Die Vorlage wurde mittels Eis-Salzbad gekühlt, um eine erneute Dimerisierung zu vermeiden.

Ab einer Kopftemperatur von 35-44 °C begann das Dicyclopentadien zu sieden (Vigreux-Kolonnen). Nach Beendigung der Destillation wurde Cyclopentadien im Anschluss bei -18 °C gelagert. Die Kontrolle der Reinheit erfolgte mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.



<sup>1</sup>H-NMR (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 6,50 (2 H, m, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>); 6,39 (2 H, m, H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub>); 2,90 (2 H, t, H<sub>5</sub>).

## 6.4 Polymerisationen der 2-Azanorbornene

### 6.4.1 Allgemeine Synthese von pAzaN<sub>n</sub> (n = 100, 150, 200, 300)

Das Monomer AzaN (200 mg; 0,77 mmol) wurde unter inerter Atmosphäre in Dichlormethan (6 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde anschließend der Katalysator Umicore M31 hinzugefügt.<sup>[151]</sup> Der Monomer-Umsatz wurde im Verlauf der Polymerisation mittels Dünnschicht-Chromatographie (Laufmittel: Cyclohexan:Essigester = 5:1) verfolgt. Nach vollständigem Monomerumsatz wurde die Reaktion mit Ethylvinylether gequencht. Das Produkt wurde aus einer Dichlormethan-Lösung in kaltem Ethanol ausgefällt und anschließend unter Vakuumbedingungen getrocknet. Die Ausbeute betrug 70% eines braunen Feststoffs.

Dieses Prozedere wurde für alle Polymere durchgeführt, jedoch wurde für die Monomer zu Initiator-Verhältnisse M:I = 200:1 und 300:1 eine zweite Menge Katalysator zugesetzt, um einen vollständigen Monomerumsatz zu erreichen (Tabelle 7).

#### 6.4.2 pAzaN(R)<sub>200</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7,39-7,06 (5 H, bs, Ar-H), 5,86-5,20 (2 H, bs, H6, H5), 4,35-3,75 (2 H, H1, H8), 3,64-3,17 (4 H, bs, H12, H3), 3,14-2,22 (2 H, bs, H4, H7'), 1,51-1,01 (4 H, bs, H7, H9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) = 174,5 (C11), 145,3 (C10), 136,7 (C6), 131,2 (C5), 128,3/127,3 (Ar-C o/m), 126,9 (Ar-C p), 69,4 (C3), 59,1 (C8), 57,3 (C1), 51,2 (C12), 40,4 (C7), 39,8 (C4), 23,5 (C9).

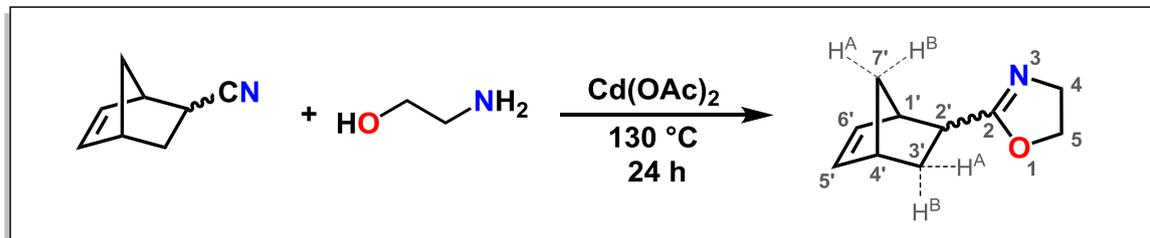
**FT-IR:** 3120-2880  $\nu_{\text{str}}(-\text{C}-\text{H})$ , 2850-2810  $\nu_{\text{str}}(\text{O}-\text{CH}_3)$ , 1732  $\nu_{\text{str}}(\text{C}=\text{O})$ , 1371  $\delta_{\text{s}}(-\text{CH}_3)$ , 1272-1251  $\nu_{\text{sym}}(\text{cis } -\text{CH}=\text{CH}-)$ , 1200  $\nu_{\text{str}}(\text{O}-\text{CH}_3)$ , 1225-1123  $\nu_{\text{str}}(\text{C}-\text{N})$ , 777-731  $\nu(=\text{C}-\text{H})$ , 718-676  $\nu(\text{cis } -\text{CH}=\text{CH}-)$ .

#### 6.4.3 pAzaN(S)<sub>200</sub>

**<sup>1</sup>H-NMR** (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7,39-7,06 (5 H, bs, Ar-H), 5,86-5,20 (2 H, bs, H6, H5), 4,31-3,78 (2 H, H1, H8), 3,64-3,18 (4 H, bs, H12, H3), 3,14-2,20 (2 H, bs, H4, H7'), 1,50-1,00 (4 H, bs, H7, H9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) = 174,3 (C11), 145,3 (C10), 136,8 (C6), 131,3 (C5), 128,2/127,1 (Ar-C o/m), 126,8 (Ar-C p), 69,1 (C3), 59,0 (C8), 57,2 (C1), 51,1 (C12), 40,4 (C7), 39,1 (C4), 23,4 (C9).

#### 6.4.4 Synthese von 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-4,5-dihydrooxazol, NbOx



Cadmium(II)-acetat-dihydrat (0,29 g; 1,07 mmol; 0,023 Äq.) wurde zu Bicyclo[2.2.1]-hept-5-en-2-carbonitril (5,98 g; 42 mmol; 1 Äq.) zugegeben. Die Suspension wurde unter ständigem Rühren auf 130 °C unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 2-Ethanolamin (2,66 g; 40,9 mmol; 1,03 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Produkt wurde durch Vakuumdestillation gewonnen und zusätzlich an einer Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Chloroform) gereinigt. Das farblos klare, flüssige Produkt wurde mit einer Ausbeute von 2,40 g (35%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 1,26 (0,4 H, m, H7'A exo), 1,38 (2 H, m, H3'A, H7'B), 1,51 (0,6 H, m, H7'A endo), 1,92 (1 H, m, H3'B), 2,17 (0,6 H, m, H2' endo), 2,84 (0,4 H, m, H2' exo), 2,89 (1 H, m, H4'), 3,00 (0,6 H, m, H1' endo), 3,15 (0,4 H, m, H1' exo), 3,81 (2 H, m, H4), 4,22 (2 H, m, H5), 5,91 (0,4 H, m, H6' exo), 6,10 (1,2 H, bs, H5' endo, H6' endo), 6,18 (0,4 H, m, H5' exo).

**<sup>13</sup>C-NMR** (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ (ppm) = 30,2/30,7 (C3'), 37,3/37,5 (C2'), 41,8/42,6 (C4'), 45,8/46,5 (C1'), 46,5/49,7 (C7'), 54,3/54,4 (C4), 67,2/67,3 (C5), 132,4/136,0 (C6'), 137,5/137,8 (C5'), 170,6/171,6 (C2).

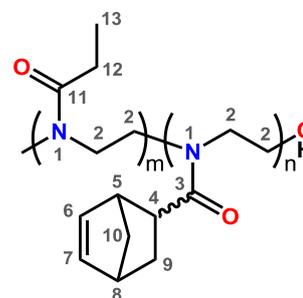
**FT-IR** (cm<sup>-1</sup>): 3054  $\nu_{\text{str}}(\text{=C-H})$ , 2961  $\nu_{\text{str}}(\text{C-H})$ , 1648  $\nu_{\text{str}}(\text{O-C=N})$ , 1447  $\nu_{\text{str}}(\text{N=C-O})$ , 1324  $\nu(\text{=C-H})$ , 1179  $\nu_{\text{str}}(\text{=C-O})$ , 988  $\nu_{\text{str}}(\text{C-O-C})$ , 717  $\nu(\text{C=C-H})$ .

**Elementaranalyse:** Experimentell: 73,00% C, 8,05% H, 8,52% N. Berechnet: 73,59% C, 8,03% H, 8,58% N.

### 6.4.5 Polymerisation von NbOx, 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-4,5-dihydrooxazol

Methyltosylat (5,0 mg; 0,027 mmol; 1 Äq.) wurden in 1 mL Chloroform gelöst und 2-Ethyl-2-oxazolin (10,7 mg; 0,108 mmol; 4 Äq.) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 145 °C für 0,5 Stunden gerührt. Anschließend wurde 2-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-4,5-dihydrooxazol, NbOx, (440 mg; 2,67 mmol; 99,9 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei 140 °C für 1 h erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Polymer unter Vakuumbedingungen getrocknet. Erhalten wurden 0,44 g eines weißen Feststoffs mit 97% Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 1,11 (12 H, m, H13), 1,35-1,61 (300 H, m, H9A, H10A, H10B), 1,76-1,95 (100 H, m, H9B), 2,14 (60 H, m, H4 endo), 2,30 (8 H, m, H12), 2,82 (40 H, m, H4 exo), 2,89-3,01 (200 H, m, H5, H8), 3,46 (428 H, H2), 5,92-6,13 (200 H, m, H6, H7), 7,15-7,18 (2 H, d, ArH), 7,67-7,69 (2 H, d, ArH).

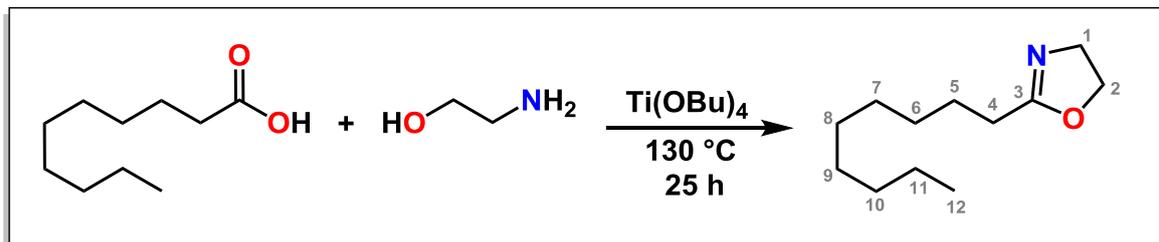


FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3060  $\nu_{\text{str}}(\text{=C-H})$ , 2980  $\nu_{\text{str}}(\text{C-H})$ , 2877  $\nu_{\text{str}}(\text{C-H})$ , 1634  $\nu_{\text{str}}(\text{O-C=N})$ , 1423  $\nu_{\text{str}}(\text{N=C-O})$ , 1179  $\nu_{\text{str}}(\text{C-O})$ , 717  $\nu(\text{C=C-H})$ .

### 6.4.6 Formulierung und Applikation des Photoresists

Eine Lösung aus pNbOx und Lucirin TPO-L in Chloroform (55 mg; 0,1 mg in 0,5 mL) wurde bei 0 °C hergestellt. Anschließend wurde entweder 3,4-Dimercaptotoluol (25,2 mg) oder 1,4-Butandithiol (17,4 mg) zugegeben (Verhältnis Thiol:en = 1:1). 0,2 mL der Photoresistformulierung wurden auf FR4 Substrate aufgetropft und unter einem Stickstoffstrom für 3 min getrocknet. Die beschichteten Substrate wurden durch eine Glasmaske mit einem vorgegebenen geometrischen Muster mit der EFOS Novacure Lampe belichtet und anschließend in Chloroform entwickelt.

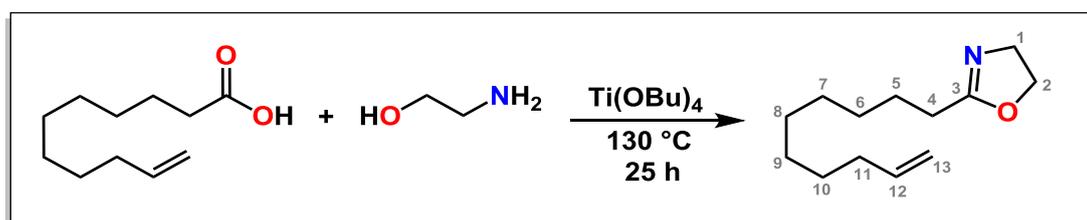
## 6.4.7 2-Nonyl-2-oxazolin



Eine Mischung aus Decansäure (100,0 g; 0,58 mol; 1 Äq.), 2-Aminoethanol (53,1 g; 0,87 mol; 1,5 Äq.) und Titan(IV)-*n*-butoxid (2,0 g; 5,80 mmol; 0,01 Äq.) wurde auf 160 °C erhitzt und für 24 Stunden unter Rückflussbedingungen gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 16 und 20 Stunden wurde zusätzlich Titan(IV)-*n*-butoxid (2,0 g; 5,80 mmol; 0,01 Äq.) zugegeben. Nach Entfernen des Rückflusskühlers wurde der Reaktionsansatz erneut für 24 Stunden gerührt. Über eine fraktionierte Destillation mit Molekularsieb (4 Å) wurde das Produkt erhalten und über eine Kieselgelensäure weiter gereinigt. 80 g 2-Nonyl-2-oxazolin wurden erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 70%.

$^1\text{H NMR}$  (20 °C,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 4,15 (2 H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 9,4$  Hz, H2), 3,75 (2 H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 9,4$  Hz, H1), 2,20 (2 H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,9$  Hz, H4), 1,61–1,51 (2 H, m, H11), 1,20 (12 H, s, H5-H10), 0,81 (3 H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 9,6$  Hz, H12).

## 6.4.8 2-9'-Decenyl-2-oxazolin

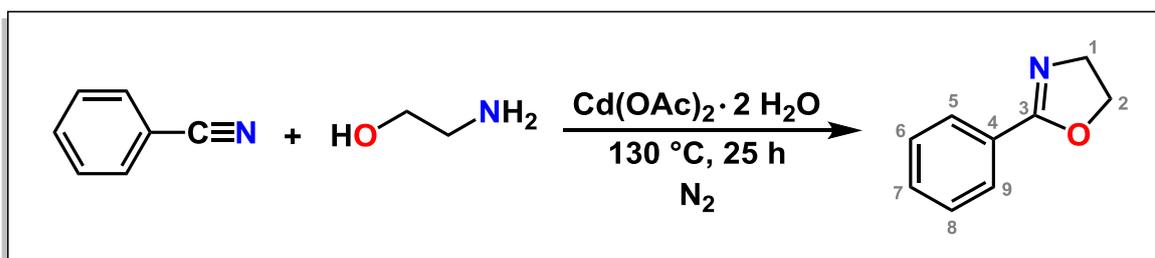


Eine Mischung aus 10-Undecensäure (100,0 mL; 91,2 g; 0,50 mol; 1 Äq.), 2-Aminoethanol (44,8 mL; 45,3 g; 0,74 mol; 1,5 Äq.) und Titan(IV)-*n*-butoxid (0,84 g; 2,5 mmol; 0,005 Äq.) wurde auf 130 °C erhitzt und für 24 Stunden unter Rückfluss

gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 16 und 20 Stunden wurde erneut Titan(IV)-*n*-butoxid (0,84 g; 2,5 mmol; 0,005 Äq.) zugegeben. Nach Entfernen des Rückflusskühlers wurde der Reaktionsansatz weitere 24 Stunden gerührt. Mit Hilfe einer fraktionierten Destillation mit Molekularsieb (4 Å) wurde das Produkt erhalten und über eine Kieselgelsäure weiter gereinigt. Mit einer Ausbeute von 58% wurden 60 g 2-9'-Decenyl-2-oxazolin erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 5,83-5,69 (1 H, m, H12), 4,97-4,86 (2 H, m, H13), 4,17 (2 H, t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,3 Hz, H2), 3,77 (2 H, t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,3 Hz, H1), 2,22 (2 H, t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7,5 Hz, H4), 2,02-1,95 (2 H, m, H11), 1,64-1,52 (2 H, m, H5), 1,39-1,20 (10 H, m, H6-H10).

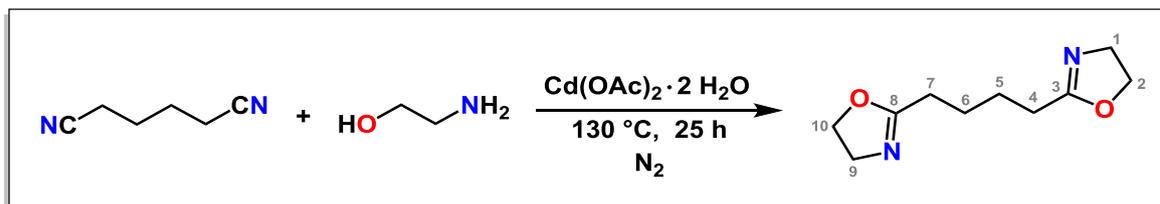
#### 6.4.9 2-Phenyl-2-oxazolin



Eine Mischung aus Cadmiumacetat Dihydrat (6,46 g; 0,024 mol; 0,025 Äq.) und Benzonitril (100,00 g; 0,97 mol; 1 Äq.) wurden unter Rühren auf 130 °C erhitzt. 2-Aminoethanol (59,23 g; 0,97 mol; 1 Äq.) wurde innerhalb von 4 Stunden zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde weitere 20 Stunden bei 130 °C gerührt. Die Reaktion erfolgte unter Schutzgas. Mit Hilfe einer fraktionierten Destillation wurden 131 g 2-Phenyl-2-oxazolin erhalten, das entspricht einer Ausbeute von 92%.

<sup>1</sup>H-NMR (20 °C, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ (ppm) = 7,95-7,93 (2 H, m, H5, H9), 7,50-7,37 (3 H, m, H6-H8), 4,43 (2 H, t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,6 Hz, H2), 4,06 (2 H, t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,6 Hz, H1).

## 6.4.10 2-2'-Tetramethylenbis(2-oxazolin)



Cadmiumacetat Dihydrat (1,23 g; 0,005 mol; 0,027 Äq.) und Adiponitril (20 g; 0,18 mol; 1 Äq.) wurden unter Schutzgas und Rühren auf 130 °C erhitzt. Anschließend wurde 2-Aminoethanol (27 g; 0,44 mol; 2,44 Äq.) zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden erfolgte die Aufreinigung mit Hilfe einer fraktionierten Destillation und zusätzlich einer säulenchromatographischen Reinigung, um 2-Aminoethanol-Reste zu entfernen. Erhalten wurden 26 g 2-2'-Tetramethylenbis(2-oxazolin), das einer Ausbeute von 72% entspricht.

$^1\text{H-NMR}$  (20 °C,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  (ppm) = 4,20 (4 H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 9,3$  Hz, H2, H10), 3,80 (4 H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 9,4$  Hz, H1, H9), 2,28 (4 H, m, H7, H4), 1,68 (4 H, m, H5, H6).

## 6.5 Synthesen der Poly(2-oxazolin)-Netzwerke

Die Hydrogele wurden unter Mikrowellenbestrahlung (Mikrowellenreaktor Biotage Initiator 8) ausgehend von den drei monofunktionellen Monomeren (MOx) 2-Ethyl-2-oxazolin (EtOx), 2-Nonyl-2-oxazolin (NonOx), 2,9'-Decenyl-2-oxazolin (Dc<sup>-</sup>Ox), und dem Vernetzer 2,2'-Tetramethylenbis(2-oxazolin) (TMBO) mit Methyltosylat (MeOTs) als Initiator unter Verwendung von Dichlormethan als Lösemittel synthetisiert. Die Monomere MOx (Summe der eingesetzten Monomere) wurden in fünf unterschiedlichen Variationen im Verhältnis [EtOx]:[NonOx]:[Dc<sup>-</sup>Ox] = 150:0:0, 100:0:50, 50:50:50, 0:100:50 oder 0:150:0 eingesetzt. Das Verhältnis von Initiator zur Summe der eingesetzten Monomere wurde nicht variiert, sondern konstant gehalten, [MeOTs]:[MOx] = 1:150. Um eine 25-gliedrige Bibliothek zu erhalten, wurde das Verhältnis [MOx]:[TMBO] in folgender Weise variiert: 150:30, 150:15, 150:10, 150:7.5, 150:6 (5 Variationen).

Für die Synthese eines Gels mit dem Verhältnis [EtOx]:[NonOx]:[Dc<sup>-</sup>Ox] = 100:0:50 wurde ein Verhältnis von [MOx]:[TMBO] = 150:30 und ein Verhältnis von [MOx]:[MeOTs] = 150:1 gewählt. Dazu wurden 1,33 g EtOx (13,5 mmol; 100 Äq.), 1,41 g Dc<sup>-</sup>Ox (6,7 mmol; 50 Äq.), 0,792 g TMBO (4 mmol; 30 Äq.) und 0,025 g MeOTs (0.13 mmol, 1 Äq.) in 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in einem Mikrowellenvial unter Argonstrom gelöst und mittels Septum verschlossen. Nach einer Reaktionszeit von 1 h bei 140 °C im Mikrowellenreaktor wurde die Polymerisation beendet und gelbliche, vorgequollene Produkte erhalten. Die Aufreinigung erfolgte mittels mehrerer Quell-/Trockenzyklen mit Dichlormethan und lieferte Ausbeuten  $\geq 95\%$ .

## 6.6 Bestimmung der Quellgrade

Die Proben (0,3 g) der hergestellten, gereinigten und bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Hydrogele wurden in einem Überschuss an Wasser, Ethanol oder Dichlormethan gequollen. Die Quellgrade der Hydrogele wurden nach 24 h gravimetrisch bestimmt. Dazu wurden die Glasvials mit den gequollenen Gelen mit Filterpapier versehen, um überschüssiges Lösemittel über Zellstoff abfiltrieren zu können. Die Berechnung der Quellgrade (Tabelle 12 bis Tabelle 16) erfolgte als Differenz der gequollenen bzw. getrockneten Massen. Quellgrad =  $\frac{m_{\text{gequollen}} - m_{\text{trocken}}}{m_{\text{trocken}}}$

## 6.7 Beladung der Gele

### In-situ Einschluss

Beim in-situ Einschluss handelt es sich um eine kovalente Bindung des Farbstoffs an das Gel während der Polymerisation.

Dem Reaktionsansatz für ein Gel mit der Zusammensetzung pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub> wurden 0,2 Gew.% FITC in Bezug auf den gesamten Ansatz zugegeben und analog der Vorschrift [Synthese der Poly(2-oxazolin)e] in der Mikrowelle polymerisiert. Das Poly(2-oxazolin)-Gel mit der Zusammensetzung pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub>-FITC<sub>0,1</sub> wurde nach den üblichen Reinigungsschritten erhalten.

### Post-synthetischer Einschluss des Farbstoffs

Hydrogele der Zusammensetzung pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>6</sub> (0,5 g) wurden in einem Gemisch aus Fluorescein 5(6)-Isothiocyanat FITC (50 mg) in Dichlormethan/Ethanol (4,5:0,5 mL) für 24 h gelagert. Nach Trocknung der Poly(2-oxazolin)-Gele wurden diese mehrfach mit Wasser gewaschen. Gravimetrischen Bestimmungen zufolge wurde der gesamte Farbstoff absorbiert und somit ein Netzwerk bestehend aus pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>6</sub>·(FITC)<sub>2,8</sub> erhalten.

## 6.8 Funktionalisierung der Gele

Die Belichtung der Proben zur Funktionalisierung erfolgte mit einer Hg/Xe Lampe bei 4500 mW/cm<sup>2</sup> für 45 Minuten in einem Abstand von 8 cm zur Probe. Während der Belichtung wurden die Proben gerührt.

### Modellstudien:

50 mg Poly(2-phenyl-2-oxazolin)<sub>90</sub>-pDc<sup>-</sup>Ox<sub>10</sub> wurden in 7,5 mL Wasser suspendiert. 11,6 mg L-Cystein und 10 µL Lucirin TPO-L wurden vor der UV-Belichtung hinzugefügt. Die Produkte wurden mit (deutერიertem) Chloroform extrahiert, um die Umsetzung der pDc<sup>-</sup>Ox Doppelbindungen mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie verfolgen zu können. Die Messungen ergaben eine Funktionalisierung der Doppelbindungen von ca. 50%.

**Funktionalisierung der Gele an den Oberflächen:**

50 mg der gemahlene Hydrogelproben mit der Zusammensetzung pEtOx<sub>100</sub>-pD<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub> wurden in 7,5 mL Wasser suspendiert und mit 2,0 mg c(RGDfC) und 10 µL Photoinitiator Lucirin TPO-L versetzt und vermischt. Nach der Belichtung der Probe wurde die Suspension nach Abdekantieren unlöslicher Photoinitiator-Reste für Tests mit Zellen eingesetzt.

**6.9 Zelltests**

Die Kultivierung der Eahy Zellen erfolgte in einem Basismedium für Endothelzellen unter Zusatz von Supplement Pack MV (PromoCell, Heidelberg Deutschland). Als Medium für die BON Zellkultur wurde eine Mischung aus DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) und Ham's F-12 Medium (Mischungsverhältnis 1:1) verwendet, die zusätzlich fetales Kälberserum (10%) und L-Glutamin (1%) enthielten.

Die Lagerung der Zellen erfolgte in einem Brutschrank in feuchter Atmosphäre bei 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>.

Die Zellen wurden mit Hilfe eines Fluoreszenzmikroskops (Zeiss Axioskop-2, Jena, Deutschland) untersucht. Dazu wurden die Eahy und BON Zellen für 24 h auf Glasplatten subkultiviert (200 000 pro Glasplatte). Anschließend erfolgte die 1- oder 24-stündige Inkubation der Zellen mit der Stammlösung, die das RGD-Motiv trug. Dazu wurden 2 mL der pEtOx<sub>100</sub>-pD<sup>-</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>30</sub>-FITC<sub>0,1</sub> Lösung verwendet, die Verdünnung auf 1:100 erfolgte durch die Zugabe von 6,7 mg Gel/mL.

Die mikroskopischen Untersuchungen erfolgten im Fluoreszenz- (Anregung ~495 nm, Emission ~510 nm) oder im Durchlichtmodus. Davor wurden die Zellen kurz mit phosphatgepufferter Salzlösung gespült. Als Mikroskopie-Kamera wurde die Kamera DX-4 von Kappa verwendet.

Die Durchführung der Zellkulturarbeiten erfolgte durch Herrn Priv. Doz. Dr. Michael Höpfner und Herrn Björn Hoffmann am Institut für Physiologie an der Charité Berlin.

## 7 Anhang

### 7.1 Quellgrade

Die Quellgradbestimmung erfolgte in Wasser, Ethanol und Dichlormethan als Quellmedium. Die Quellgrade der Hydrogele wurden nach 24 h gravimetrisch bestimmt. Es erfolgte eine Doppelbestimmung, weshalb neben Quellgrad 1 und 2 (QG 1 und QG 2) auch der Mittelwert (MW) angegeben ist.

**Tabelle 12:** Quellgrade (QG1 und QG2) von pEtOx<sub>150</sub>-pTMBO<sub>x</sub> in Wasser, Ethanol und Dichlormethan.

x↓	H <sub>2</sub> O			EtOH			DCM		
	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ
<b>6</b>	6,6	8,0	7,3±1,0	5,9	5,7	5,8±0,1	7,7	7,8	7,8±0,1
<b>7,5</b>	6,0	6,3	6,2±0,2	5,0	5,2	5,1±0,1	8,4	3,9	6,1±3,2
<b>10</b>	5,1	3,8	4,4±0,1	3,0	3,8	3,4±0,6	5,4	5,2	5,3±0,1
<b>15</b>	2,4	2,8	2,6±0,1	2,3	2,4	2,3±0,1	3,3	3,4	3,3±0,1
<b>30</b>	1,6	1,9	1,8±0,1	1,5	1,8	1,6±0,2	2,7	2,5	2,6±0,1

**Tabelle 13:** Quellgrade (QG1 und QG2) von pEtOx<sub>100</sub>-pDc<sup>=</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>x</sub> in Wasser, Ethanol und Dichlormethan.

x↓	H <sub>2</sub> O			EtOH			DCM		
	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ
<b>6</b>	0,8	0,8	0,8±0,0	5,8	5,6	5,7±0,1	14,2	11,3	12,7±2,0
<b>7,5</b>	0,8	0,7	0,8±0,1	4,4	4,6	4,5±0,1	9,7	8,0	8,9±1,2
<b>10</b>	0,6	0,7	0,7±0,9	4,4	4,0	4,2±0,3	7,5	6,3	6,9±0,9
<b>15</b>	0,8	1,0	0,9±0,5	3,3	3,6	3,4±0,2	5,0	5,7	5,3±0,5
<b>30</b>	0,8	1,0	0,9±0,0	2,1	2,3	2,2±0,2	3,4	3,4	3,4±0,0

**Tabelle 14:** Quellgrade (QG1 und QG2) von pEtOx<sub>50</sub>-pNonOx<sub>50</sub>-pDc<sup>=</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>x</sub> in Wasser, Ethanol und Dichlormethan.

x↓	H <sub>2</sub> O			EtOH			DCM		
	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ
6	0,8	1,5	1,2±0,5	5,4	5,1	5,3±0,2	13,3	11,9	12,6±1,0
7,5	0,6	0,6	0,6±0,0	4,1	3,8	3,9±0,2	10,8	10,3	10,5±0,3
10	0,9	1,5	1,2±0,7	3,4	3,2	3,3±0,1	9,1	8,1	8,6±0,7
15	1,2	1,9	1,5±0,6	3,2	4,0	3,6±0,6	7,1	8,0	7,5±0,6
30	1,0	0,7	0,9±0,0	1,9	1,9	1,9±0,0	4,0	4,0	4,0±0,0

**Tabelle 15:** Quellgrade (QG1 und QG2) von pNonOx<sub>100</sub>-pDc<sup>=</sup>Ox<sub>50</sub>-pTMBO<sub>x</sub> in Wasser, Ethanol und Dichlormethan.

x↓	H <sub>2</sub> O			EtOH			DCM		
	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ
6	0,5	0,9	0,7±0,3	1,0	1,2	1,1±0,2	16,6	20,2	18,4±2,5
7,5	0,9	0,7	0,8±0,1	0,7	1,0	0,9±0,2	15,4	18,7	17,1±2,4
10	1,2	2,2	1,7±1,9	2,3	2,5	2,4±0,1	15,3	18,0	16,6±1,9
15	0,5	0,5	0,5±0,2	1,6	1,8	1,7±0,2	8,7	8,9	8,8±0,2
30	1,3	1,6	1,5±0,2	1,7	1,9	1,8±0,2	5,2	5,4	5,3±0,2

**Tabelle 16:** Quellgrade (QG1 und QG2) von pNonOx<sub>150</sub>-pTMBO<sub>x</sub> in Wasser, Ethanol und Dichlormethan.

x↓	H <sub>2</sub> O			EtOH			DCM		
	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ	QG1	QG2	MW ± σ
7,5	1,0	1,8	1,4±0,5	1,0	1,4	1,2±0,3	23,9	24,2	24,0±0,2
10	0,7	0,6	0,6±2,2	0,9	1,3	1,1±0,3	15,6	18,7	17,1±2,2
15	1,4	0,5	1,0±0,5	1,3	2,3	1,8±0,7	11,4	12,1	11,7±0,5
30	0,7	0,6	0,7±0,1	1,8	2,3	2,0±0,3	5,6	5,4	5,5±0,1

## 7.2 NMR-Spektren

### 7.2.1 Azanorbornen-Synthese: Vergleich mit der Literatur<sup>[98]</sup>

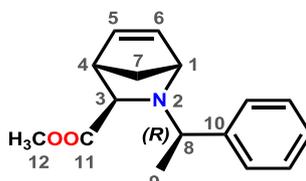


Abbildung 64: Nummerierte Struktur des AzaN(R).

Tabelle 17: Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR Spektren von AzaN(R).

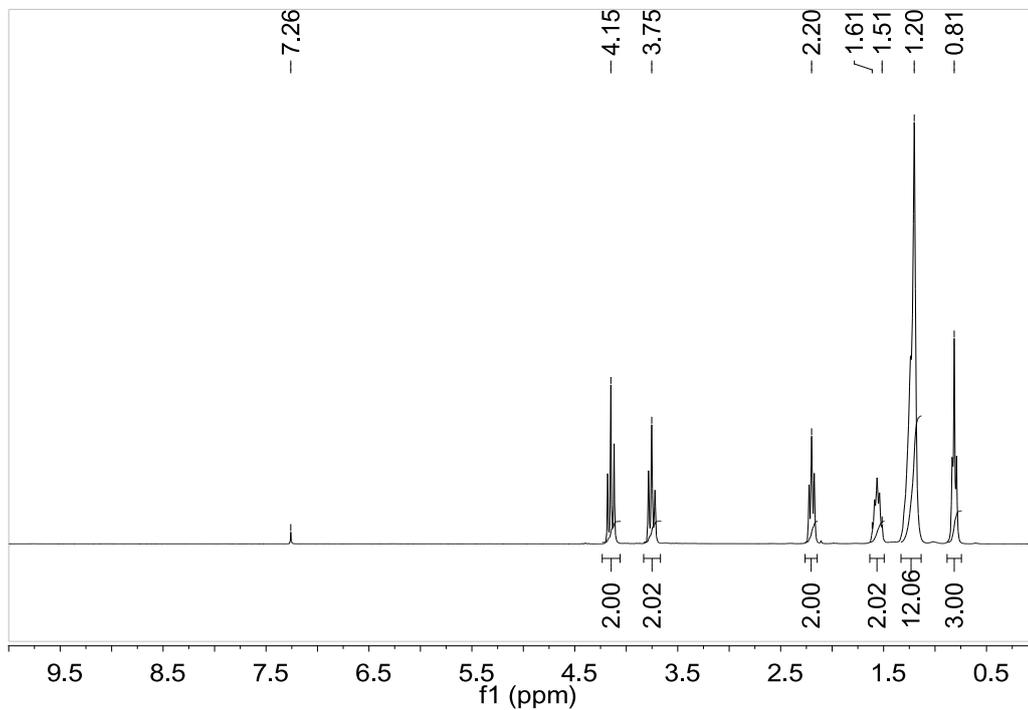
AzaN(R) <sup>1</sup> H-NMR (20 °C, CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz), δ (ppm)	Literatur Stelzer et al. <sup>[98]</sup> <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz), δ (ppm)
7,40-7,24 (5 H, m, Ar-H)	7,33-7,12 (5H, m, Aromat)
6,43-6,40 (1 H, m, H5)	6,45-6,35 (1H, m, H5)
6,04 (1 H, m, H6)	6,30-6,20 (1H, dd, H6)
3,79 (3 H, s, H12)	4,31 (1H, s, H1)
3,54 (1 H, s, H1)	3,35 (3H, s, OCH <sub>3</sub> )
3,10 (1 H, s, H4)	3,03 (1H, q, Ph-CH-Me)
3,03 (1 H, q, <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 6,3 Hz, H8)	2,90 (1H, s, H4)
2,50 (1 H, s, H3)	2,21 (1H, s, H3)
1,89 (1 H, m, H7')	2,10 (1H, d, H7 anti)
1.22, 1.24 (4 H, s/d, <sup>3</sup> J <sub>H-H</sub> = 6.3 Hz, H7, H9)	1,42 (1H, d, H7 syn)
	1,41 (3H, d, CH-CH <sub>3</sub> )

Tabelle 18: Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR Spektren von AzaN(R).

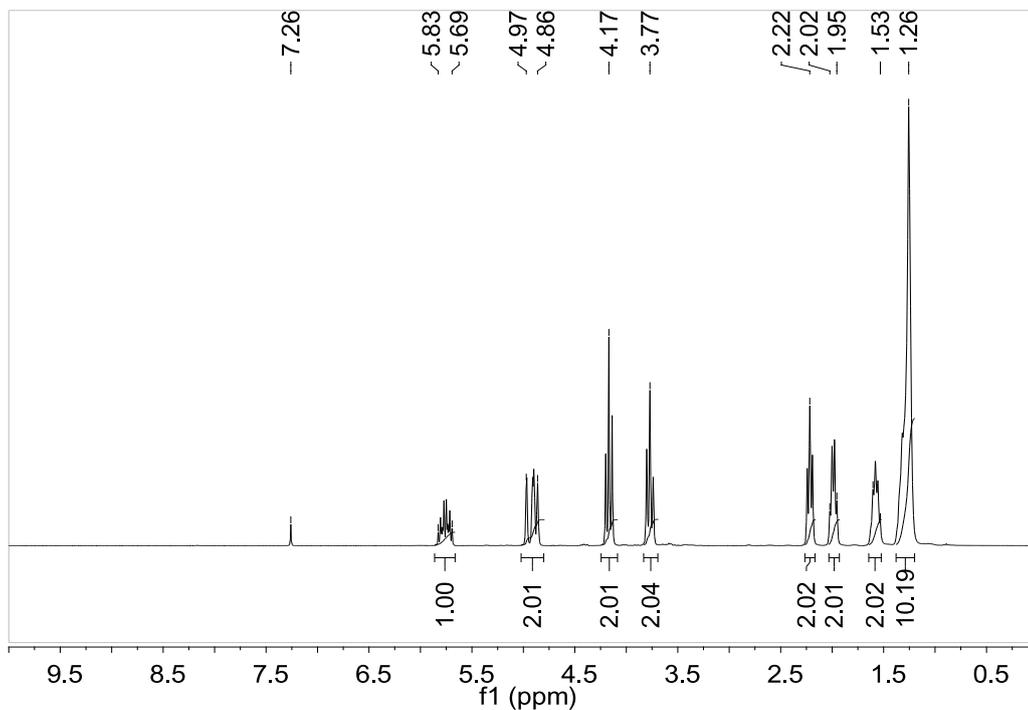
AzaN(R) <sup>13</sup> C-NMR (20 °C, CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz), δ (ppm)	Literatur Schitter et al. <sup>[98]</sup> <sup>13</sup> C-NMR (20 °C, CDCl <sub>3</sub> , 50.3 MHz), δ (ppm)
175,5 (C11)	175 CO
145,1 (C10)	145,2 C-ipso
136,0 (C5)	136,7 C6
133,9 (C6)	133,2 C5
128,5/127,7/127,2 (Ar-C)	128,9-128,2, 127,3 C-ortho, -meta, -para
64,5 (C3)	65,2 C3
63,7 (C8)	64,2 Me-CH-Ph
63,6 (C1)	62,9 C1
52,4 (C12)	51,7 C4
49,8 (C4)	49,3 OCH <sub>3</sub>
45,9 (C7)	45,8 C7
23,9 (C9)	22,8 CH-CH <sub>3</sub>

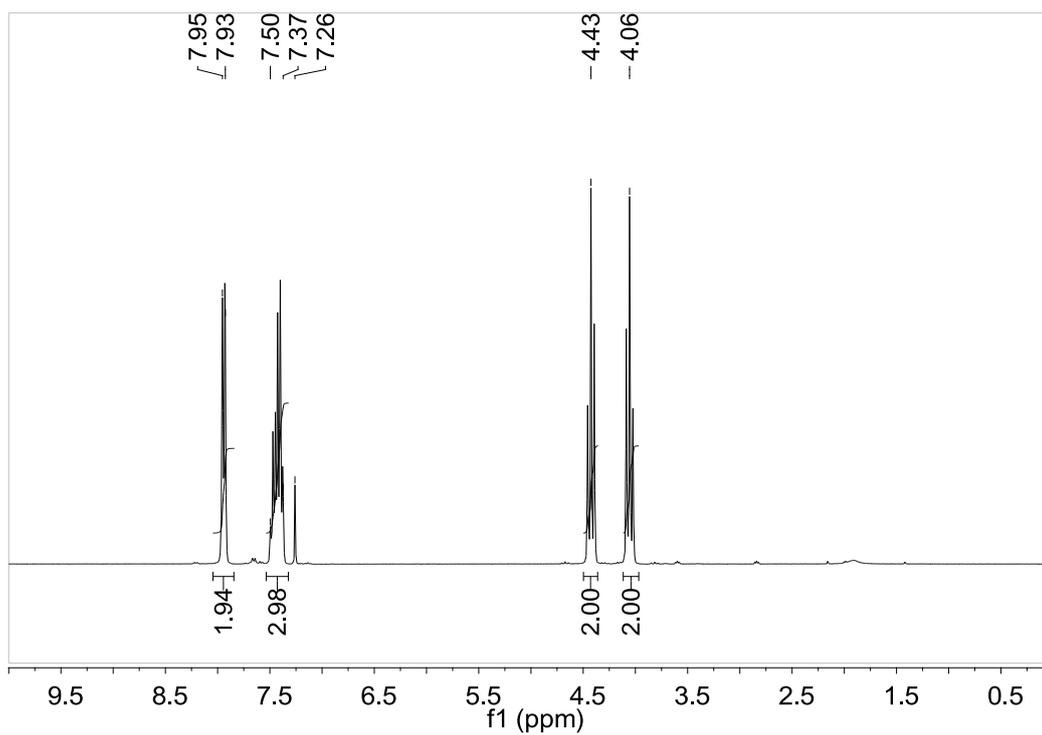
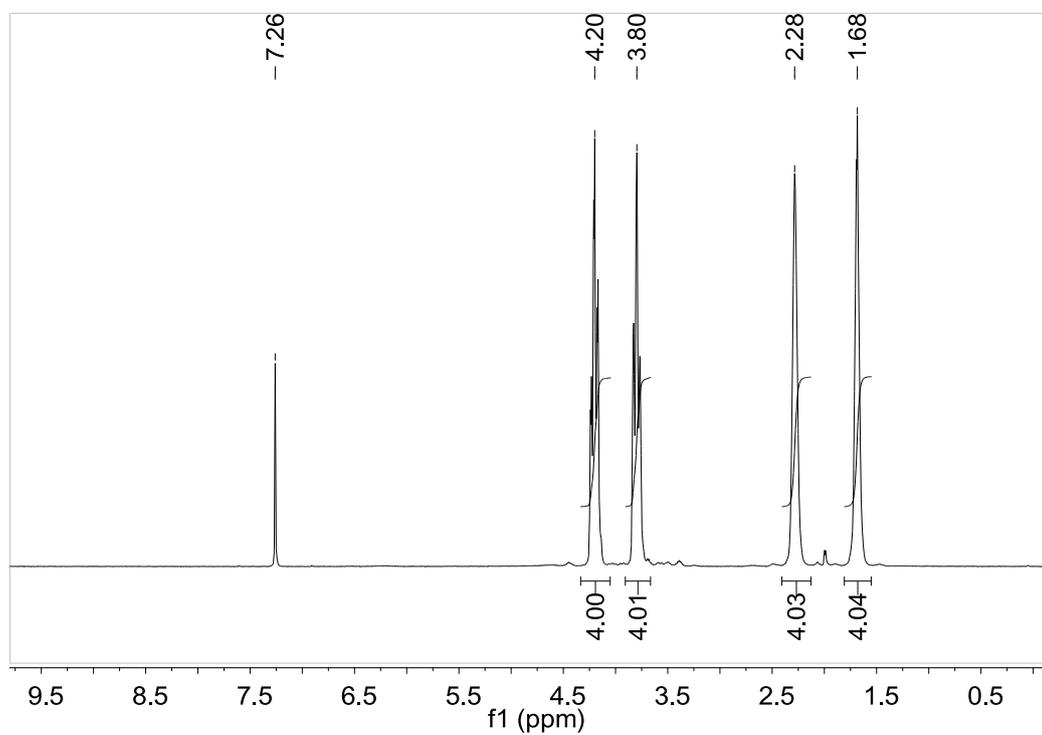
## 7.2.2 $^1\text{H-NMR}$ Spektren der synthetisierten 2-Oxazolin-Monomere

2-Nonyl-2-oxazolin,  $^1\text{H-NMR}$  (20 °C,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



2,9'-Decenyl-2-oxazolin,  $^1\text{H-NMR}$  (20 °C,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).



**2-Phenyl-2-oxazolin**,  $^1\text{H-NMR}$  (20 °C,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).**2-2'-Tetramethylenbis(2-oxazolin)**,  $^1\text{H-NMR}$  (20 °C,  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

## 8 Abkürzungsverzeichnis

BON	(standardisierte) Bauchspeicheldrüsenkrebs-Zelllinie
C	Cys, Cystein
c(RGDfC)	zyklisches Pentapeptid aus L-Arginin (R), L-Glycin (G), L-Asparaginsäure (D), D-Phenylalanin (f), L-Cystein (C)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
Cp	Cyclopentadien
CROP	kationisch ringöffnende Polymerisation (c <u>a</u> tionic r <u>i</u> ng- <u>o</u> pening polymerization)
D	Asp, Asparaginsäure
DA	Diels-Alder-Reaktion
Dc <sup>=</sup> Ox	2,9'-Decenyl-2-oxazolin
DCM	Dichlormethan, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DodSH	Dodecanthiol
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie (D <u>i</u> fferential <u>S</u> canning <u>C</u> alorimetry)
DTA	Differenz-Thermoanalyse
Eahy	gesunde (standardisierte) Endothelzellen
EDX	Energiedispersive Röntgenspektroskopie
EtOH	Ethanol
EtOx	2-Ethyl-2-oxazolin
F	Phe, Phenylalanin
FCS	Fetal Calf Serum
FDA	Food and Drug Administration
FITC	Fluorescein 5(6)-Isothiocyanat
FMO	Frontier Molecular Orbital (Grenzorbitaltheorie)
G	Gly, Glycin
GlcAc <sub>4</sub> SH	2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-glucopyranose
GPC	Gelpermeationschromatographie

HOMO	das höchste besetzte Orbital eines Moleküls ( <u>H</u> ighest <u>O</u> ccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital)
LUMO	das niedrigste unbesetzte Orbital eines Moleküls ( <u>L</u> owest <u>U</u> noccupied <u>M</u> olecular <u>O</u> rbital)
MeOTs	Methyltosylat
MeOx	2-Methyl-2-Oxazolin
MOx	Monofunktionelles 2-Oxazolin
<sup>n</sup> BuOx(Et)	2- <i>n</i> -Butyl-4-ethyl-2-oxazolin
NMR	Kernspinresonanz ( <u>N</u> uclear <u>m</u> agnetic <u>r</u> esonance)
NonOx	2-Nonyl-2-oxazolin
p	poly
PD	Polymerisationsgrad ( <u>p</u> olymerization <u>d</u> egree)
PDI	Polydispersitätsindex
PEI	Poly(ethylenimin)
PhOx	2-Phenyl-2-oxazolin
(2F)PhOx	2-2',6'-difluorphenyl-2-oxazolin
PI	Photoinitiator
QG	Quellgrad
R	Arg, Arginin
REM	Rasterelektronenmikroskopie
ROMP	Ringöffnende Metathesepolymerisation
RT	Raumtemperatur
SDS	Natriumdodecylsulfat
SEM	Sekundärelektronenmikroskop
SoyOx	2-Soja-alkyl-2-oxazolin
TGA	Thermogravimetrische Analyse
TMBO	2,2'-Tetramethylenbis(2-oxazolin)

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] D. A. Tomalia, D. P. Sheetz, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **1966**, *4*, 2253–2265.
- [2] T. Kagiya, S. Narisawa, T. Maeda, K. Fukui, *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Lett.*, **1966**, *4*, 441–445.
- [3] W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier, H. Hellmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1966**, *5*, 875–888.
- [4] E. Rossegger, V. Schenk, F. Wiesbrock, *Polymers*, **2013**, *5*, 956–1011.
- [5] H. Witte, W. Seeliger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 996–1009.
- [6] H.-J. Krause, P. Neumann, Process for the preparation of 2-alkyl- and 2-alkenyl-oxazolines. EP 0315856 B1 (**1995**).
- [7] A. Greß, A. Völkel, H. Schlaad, *Macromolecules*, **2007**, *40*, 7928–7933.
- [8] D. A. Tomalia, D. P. Sheetz, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **1966**, *4*, 2253–2265.
- [9] T. Kagiya, S. Narisawa, T. Maeda, K. Fukui, *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Lett.*, **1966**, *4*, 441–445.
- [10] T. G. Bassiri, A. Levy, M. Litt, *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Lett.*, **1967**, *5*, 871–879.
- [11] K. Aoi, M. Okada, *Progr. Polym. Sci.*, **1996**, *21*, 151–208.
- [12] R. Hoogenboom, *Macromol. Chem. Phys.*, **2007**, *208*, 18–25.
- [13] C. Ebner, T. Bodner, F. Stelzer, F. Wiesbrock, *Macromol. Rapid Commun.*, **2011**, *32*, 254–288.
- [14] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, C. H. Abeln, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.*, **2004**, *25*, 1895–1899.
- [15] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, M. A. M. Leenen, M. A. R. Meier, U. S. Schubert, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 5025–5034.
- [16] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, M. Leenen, S. F. G. M. van Nispen, M. van der Loop, C. H. Abeln, A. M. J. van den Berg, U. S. Schubert, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 7957–7966.
- [17] R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, H. Huang, M. A. Leenen, H. M. Thijs, S. F. van Nispen, M. van der Loop, C.-A. Fustin, A. M. Jonas, J.-F. Gohy, U. S. Schubert, *Macromolecules*, **2006**, *39*, 4719–4725.
- [18] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, M. A. Leenen, H. M. Thijs, H. Huang, C.-A. Fustin, P. Guillet, J.-F. Gohy, U. S. Schubert, *Macromolecules*, **2007**, *40*, 2837–2843.
- [19] T. Bodner, L. Ellmaier, V. Schenk, J. Albering, F. Wiesbrock, *Polym. Int.*, **2011**, *60*, 1173–1179.

- [20] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.*, **2004**, *25*, 1739–1764.
- [21] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, M. A. M. Leenen, M. A. R. Meier, U. S. Schubert, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 5025–5034.
- [22] K. Kempe, M. Lobert, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *J. Comb. Chem.*, **2009**, *11*, 274–280.
- [23] E. F.-J. Rettler, J. M. Kranenburg, H. M. L. Lambermont-Thijs, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol. Chem. Phys.*, **2012**, *211*, 2443–2448.
- [24] H. M. L. Lambermont-Thijs, H. P. C. van Kuringen, J. P. W. van der Put, U. S. Schubert, R. Hoogenboom, *Polymers*, **2010**, *2*, 188–199.
- [25] F. C. Gaertner, R. Luxenhofer, B. Blechert, R. Jordan, M. Essler, *J. Contr. Rel.*, **2007**, *119*, 291–300.
- [26] K. Kempe, A. Vollrath, H. W. Schaefer, T. G. Poehlmann, C. Biskup, R. Hoogenboom, S. Hornig, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.*, **2012**, *31*, 1869–1873.
- [27] C. Guerrero-Sanchez, M. Lobert, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.*, **2007**, *28*, 456–464.
- [28] C. V. De Macedo, M. S. da Silva, T. Casimiro, E. J. Cabrita, A. Aguiar-Ricardo, *Green Chem.*, **2007**, *9*, 948–953.
- [29] M. M. Bloksma, M. M. R. M. Hendrix, U. S. Schubert, R. Hoogenboom, *Macromolecules*, **2010**, *43*, 4654–4659.
- [30] M. M. Bloksma, U. S. Schubert, R. Hoogenboom, *Polym. Chem.*, **2011**, *2*, 203–208.
- [31] K. Kempe, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.*, **2011**, *32*, 1484–1489.
- [32] S. Cesana, A. Kurek, M. A. Baur, J. Auernheimer, O. Nuyken, *Macromol. Rapid Commun.*, **2007**, *28*, 608–615.
- [33] R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 895–899.
- [34] K. Kempe, T. Neuwirth, J. Czaplewska, M. Gottschaldt, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Polym. Chem.*, **2011**, *2*, 1737–1743.
- [35] C. Diehl, H. Schlaad, *Macromol. Biosci.*, **2009**, *9*, 157–161.
- [36] K. Kempe, R. Hoogenboom, M. Jaeger, U. S. Schubert, *Macromolecules*, **2011**, *44*, 6424–6432.
- [37] L. Jakisch, H. Komber, F. Böhme, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2003**, *41*, 655–667.
- [38] C. Diehl, H. Schlaad, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11469–11472.

- [39] E. Del Rio, G. Lligadas, J. C. Ronda, M. Galià, V. Cádiz, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2011**, *49*, 3069–3079.
- [40] R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules*, **2006**, *39*, 3509–3516.
- [41] K. Kempe, C. Weber, K. Babiuch, M. Gottschaldt, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Biomacromolecules*, **2011**, *12*, 2591–2600.
- [42] F. Manzenrieder, R. Luxenhofer, M. Retzlaff, R. Jordan, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2601–2605.
- [43] N. Ten Brummelhuis, H. Schlaad, *Polym. Chem.*, **2011**, *2*, 1180–1184.
- [44] S. Navarro, A. Shkilnyy, B. Tiersch, A. Taubert, H. Menzel, *Langmuir*, **2009**, *25*, 10558–10566.
- [45] C. M. B. Santini, M. A. Johnson, J. Q. Boedicker, T. A. Hatton, P. T. Hammond, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **2004**, *42*, 2784–2814.
- [46] V. P. Dhende, S. Samanta, D. M. Jones, I. R. Hardin, J. Locklin, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2011**, *3*, 2830–2837.
- [47] B.-J. Chang, O. Prucker, E. Groh, A. Wallrath, M. Dahm, J. Rühle, *Colloids Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **2002**, *198-200*, 519–526.
- [48] A. Kelly, V. Kaltenhauser, I. Mühlbacher, K. Rametsteiner, H. Kren, C. Slugovc, F. Stelzer, F. Wiesbrock, *Macromol. Biosci.*, **2013**, *13*, 116–125.
- [49] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.*, **1928**, *460*, 98–122.
- [50] F. A. Carey, F. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Fifth Edition, Springer.
- [51] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 395–397.
- [52] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York, **1970**.
- [53] H. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1564–1565.
- [54] M. J. S. Dewar, S. Olivella, J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5771–5779.
- [55] E. Goldstein, B. Beno, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6036–6043.
- [56] V. Branchadell, *Int. J. Quantum Chem.*, **1997**, *61*, 381–388.
- [57] K. N. Houk, Y.-T. Lin, F. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 554–556.
- [58] K.-H. Hellwich, *Stereochemie - Grundbegriffe*, 2. Aufl. Springer Berlin Heidelberg New York, **2007**.
- [59] G. Krow, R. Rodebaugh, R. Carmosin, W. Figures, H. Pannella, G. DeVicaris, M. Grippi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5273–5280.
- [60] K. L. Williamson, Y.-F. L. Hsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7385–7389.

- [61] Y. Kobuke, T. Sugimoto, J. Furukawa, T. Funco, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3633–3635.
- [62] D. Craig, J. J. Shipman, R. B. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2885–2891.
- [63] C. A. Stewart, Jr., *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3320–3323.
- [64] J. Sauer, H. Wiest, A. Mielert, *Chem. Ber.*, **1964**, *97*, 3183–3207.
- [65] R. Bruckner, *Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2010**.
- [66] J. A. Schmidt, W. L. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3923–3941.
- [67] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4092–4094.
- [68] J. M. Coxon, R. D. J. Froese, B. Ganguly, A. P. Marchand, K. Morokuma, *Synlett*, **1999**, *11*, 1681–1703.
- [69] J. Sauer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 16–33.
- [70] R. Sustmann, R. Schubert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 840.
- [71] K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 361–369.
- [72] K. N. Houk, *Topics Current Chem.*, **1979**, *79*, 1–40.
- [73] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 779–807.
- [74] P. Laszlo, J. Lucche, *Actual. Chim.*, **1984**, 42–44.
- [75] K. N. Houk, R. W. Strozier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4094–4096.
- [76] E. J. Corey, T.-P. Loh, S. Sarshar, M. Azimioara, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6945–6948.
- [77] T. Dunams, W. Hoekstra, M. Pentaleri, D. Liotta, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3745–3748.
- [78] S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1365–1372.
- [79] A. Meijer, S. Otto, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.*, **1988**, *65*, 8989–8994.
- [80] W. Blokzijl, J. B. F. N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5440–5442.
- [81] S. Kong, J. D. Evanseck, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10418–10427.
- [82] S. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1961**, *9*, 641–645.
- [83] B. D. Bush, G. V. Fitchett, D. A. Gates, D. Langley, *Phytochemistry*, **1993**, *32*, 737–739.
- [84] L. Agrofoglio, E. Suhas, A. Farese, R. Condom, S. R. Challand, R. A. Earl, R. Guedj, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10611–10670.
- [85] J. E. Rodriguez-Borges, X. Garcia-Mera, F. Fernandez, V. H. C. Lopes, A. L. Magalhaes, M. N. D. S. Cordeiro, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10951–10957.

- [86] N. Hashimoto, H. Yasuda, M. Hayashi, Y. Tanabe, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 105.
- [87] L. Stella, H. Abraham, J. Feneau-Dupont, B. Tinant, J. P. Declercq, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2603–2606.
- [88] L. E. Overman, *Organic Reactions*, Volume 65, Wiley **2005**, 141 ff.
- [89] Y. S. Park, B.-S. Lee, I. Lee, *New J. Chem.*, **1999**, *23*, 707–715.
- [90] A. Whiting, C. M. Windsor, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6035–6050.
- [91] M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1499–1500.
- [92] M. A. McCarrick, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3330–3343.
- [93] L. R. Domingo, M. Oliva, J. Andrés, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2001**, *544*, 79–90.
- [94] F. Teixeira, J. E. Rodríguez-Borges, A. Melo, M. N. D. S. Cordeiro, *Chem. Phys. Letters*, **2009**, *477*, 60–64.
- [95] S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1768–1769.
- [96] P. A. Grieco, S. D. Larsen, *Org. Synth.*, **1990**, *68*, 206–209.
- [97] F. Stelzer, R. M. E. Schitter, T. Steinhäusler, *NATO ASI Series*, **1995**, *506*, 243–252.
- [98] R. M. E. Schitter, T. Steinhäusler, F. Stelzer, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1997**, *115*, 11–20.
- [99] T. Sunaga, K. J. Ivin, G. E. Hofmeister, J. H. Oskam, R. R. Schrock, *Macromolecules*, **1994**, *27*, 4043–4050.
- [100] R. M. E. Schitter, D. Jocham, R. Saf, C. Mirtl, F. Stelzer, K. Hummel, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1998**, *133*, 75–82.
- [101] C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, *32*, 1–29.
- [102] K. J. Ivin, *Olefin Metathesis*, Academic Press, London, **1983**.
- [103] R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 158–165.
- [104] R. R. Schrock, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 7484–7495.
- [105] R. O'Dell, D. H. McConville, G. E. Hofmeister, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3414–3423.
- [106] C. Larroche, J. P. Laval, A. Lattes, M. Leconte, F. Quignard, J. M. Basset, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2019–2026.
- [107] J. G. Hamilton, K. J. Ivin, J. J. Rooney, *British Polym. J.*, **1984**, *16*, 21–33.
- [108] K. J. Ivin, L.-M. Lam, J. J. Rooney, *Makromol. Chem.*, **1993**, *194*, 3203–3207.
- [109] V. Amir-Ebrahimi, J. G. Hamilton, J. J. Rooney, *NATO Sci. Ser.*, **2002**, *56*, 45–56.
- [110] M. M. Flook, V. W. L. Ng, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1784–1786.

- [111] P. Preishuber-Pflügl, P. Buchacher, E. Eder, R. M. Schitter, F. Stelzer, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1998**, *133*, 151–158.
- [112] J. H. Oskam, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7588–7590.
- [113] J. H. Oskam, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11831–11845.
- [114] K. M. Totland, T. J. Boyd, G. G. Lavoie, W. M. Davis, R. R. Schrock, *Macromolecules*, **1996**, *29*, 6114–6125.
- [115] T. Steinhäusler, F. Stelzer, *J. Mol. Catal.*, **1994**, *90*, 53–60.
- [116] E. Rossegger, L. Olah, R. Fischer, P. Kaschnitz, O. Varga, M. Kallay, G. Scheipl, F. Stelzer, F. Wiesbrock, *Polym. Chem.*, **2012**, 2760–2767.
- [117] H. Waldmann, M. Braun, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 1045–1048.
- [118] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3902–3909.
- [119] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, **1996**, *77*, 3865–3868; Erratum: **1997**, *78*, 1396–1396.
- [120] C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **1999**, *110*, 6158–6170.
- [121] S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, *Chem. Phys.*, **1981**, *55*, 117–129.
- [122] R. Singh, R. R. Schrock, *Macromolecules*, **2008**, *41*, 2990–2993.
- [123] R. M. Silverstein.; F. X. Webster, D. Kiemle, **2005**, 7th ed.; John Wiley and Sons, New York.
- [124] J. G. Hamilton, K. J. Ivin, J. J. Rooney, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1986**, *36*, 115–125.
- [125] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [126] R. E. Stratmann, G. E. Scuseria, M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.*, **1998**, *109*, 8218–8224.

- [127] F. Moreno-Herrero, M. Perez, A. M. Baro, J. Avila, *Biophys. J.*, **2004**, *86*, 517–525.
- [128] M. Fimberger, V. Schenk, E. Rossegger, F. Wiesbrock, *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, **2013**, in press.
- [129] S. Cesana, J. Auernheimer, R. Jordan, H. Kessler, O. Nuyken, *Macromol. Chem. Phys.*, **2006**, *207*, 183–192.
- [130] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, M. A. M. Leenen, S. F. G. M. van Nispen, M. van der Loop, C. H. Abeln, A. M. van den Berg, U. S. Schubert, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 7957–7966.
- [131] V. Schenk, L. Ellmaier, E. Rossegger, M. Edler, T. Griesser, G. Weidinger, F. Wiesbrock, *Macromol. Rapid Commun.*, **2012**, *33*, 396–400.
- [132] M. Uygun, M. A. Tasdelen, Y. Yagci, *Macromol. Chem. Phys.*, **2010**, *211*, 103.
- [133] F. Ashworth, G. N. Burkhardt, *J. Chem. Soc.*, **1928**, 1791–1802.
- [134] N. B. Cramer, R. K. Sirish, M. Cole, C. Hoyle, C. N. Bowman, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2004**, *42*, 5817–5826.
- [135] Makromoleküle Band 4, Hans-Georg Elias, Wiley-VCH, 6. Auflage, **2003**, 576–578.
- [136] Das Bild wurde freundlicherweise von Dipl.-Ing. Dr.techn. Clemens Ebner zur Verfügung gestellt.
- [137] M. J. Kade, D. J. Burke, C. J. Hawker, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **2010**, *48*, 743.
- [138] C. Mas-Moruno, F. Rechenmacher, H. Kessler, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **2010**, *10*, 753–768.
- [139] S. J. Park, S. Park, H.-C. Ahn, I.-S. Kim, B.-J. Lee, *Peptides*, **2004**, *25*, 199–205.
- [140] A. Meyer, J. Auernheimer, A. Modlinger, H. Kessler, *Curr. Pharm. Des.*, **2006**, *12*, 2723–2747.
- [141] H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1982**, *21*, 512–523.
- [142] C. Mas-Moruno, F. Rechenmacher, H. Kessler, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **2010**, *10*, 753–768.
- [143] D. Heckmann, H. Kessler, *Method. Enzymol.*, **2007**, *426*, 463–503.
- [144] M. Höpfner, D. Schuppan, H. Scherübl, *World J. Gastroenterol.*, **2008**, *14*, 2461–2473.
- [145] M. Höpfner, V. Baradari, A. Huether, C. Schöfl, H. Scherübl, *Endocr. Relat. Cancer*, **2006**, *13*, 135–149.
- [146] C. Gloesenkamp, B. Nitzsche, A. R. Lim, E. Normant, E. Vosburgh, M. Schrader, M. Ocker, H. Scherübl, M. Höpfner, *Int. J. Oncol.* **2012**, *40*, 876–888.

- [147] H. Fechner, X. Wang, H. Wang, A. Jansen, M. Pauschinger, H. Scherübl, J. M. Bergelson, H.-P. Schultheiss, W. Poller, *Gene Therapy*, **2000**, *7*, 1954–1968.
- [148] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7512–7515.
- [149] G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Program for structure solution, University of Göttingen **1997**.
- [150] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for crystal structure analysis, University of Göttingen **1997**.
- [151] D. Burtscher, C. Lexer, K. Mereiter, R. Winde, R. Karch, C. Slugovc, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2008**, *46*, 4630–4635.