Max-Planck-Institut für Polymerforschung

Bioinspirierte Oberflächenmodifikation von amphiphilen Polyphenylendendrimere

Diplomarbeit

zur Erlangung des Grades eines Diplomchemikers
dem Fachbereich Chemie und Pharmazie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz vorgelegt von

Katharina Bücher
geboren in Frankfurt am Main

Mainz 2013

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2013 bis August 2013 am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz unter der Betreuung durch Professor Dr. K. Müllen angefertigt.

Ich danke Prof. Dr. Müllen für die Bereitstellung dieses spannenden und zukunftsträchtigen Themas, für die anregenden Gespräche, seinen wissenschaftlichen Rat und die stete Diskussionsbereitschaft.

II

Ein Gelehrter in seinem Laboratorium ist nicht nur ein Techniker;

er steht auch vor den Naturgesetzen

wie ein Kind vor der Märchenwelt

Marie Curie, polnisch-französische Physikerin (1867-1934)

Inhaltsverzeichnis

1 Abkürzungsverzeichnis viii

2 Einleitung 1

2.1 Aufbau von Dendrimeren 2

2.2 Synthesemöglichkeiten für Dendrimere 3

2.2.1 Divergente Synthese 3

2.2.2 Konvergente Synthese 5

2.3 Polyphenylendendrimere 7

2.4 Wirt-Gast-Chemie 10

2.5 Amphiphile Partikeloberflächen 12

2.6 Synthese-relevante Reaktionen 15

2.6.1 Miyaura-Borylierung 15

2.6.2 Suzuki-Reaktion 17

2.6.3 Diels-Alder-Cycloaddition 18

2.6.4 Cyclopentadienonsynthese 19

3 Motivation 21

4 Zielsetzung 24

5 Ergebnisse und Diskussion 27

5.1 Synthese neuer amphiphiler Polyphenylendendrimere 27

5.1.1 Synthese asymmetrischer Cyclopentadienone 27

5.1.2 Dendrimerkerne 34

5.1.3 Darstellung der Dendrimere 36

5.1.4 Charakterisierung der Dendrimere und Untersuchung ihrer Eigenschaften 40

5.2 Synthese Boronsäure-funktionalisierter Spezies 56

5.2.1 Synthese eines Boronsäurephenylens 56

5.2.2 Synthese eines Boronsäuredendrons 58

6 Zusammenfassung und Ausblick 60

6.1 Amphiphile Polyphenylendendrimere 60

6.2 Boronsäure-funktionalisierte Spezies 63

7 Experimentalteil 65

7.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen 65

7.2 Analytische Methoden 66

7.3 Cyclopentadienonbausteine und ihre Vorstufen ... 67
7.3.1 1-(4-Bromphenyl)-2-(4-iodphenyl)ethan-1,2-dion (8) ... 67
7.3.2 2,5-Diphenyl-3-(4-Bromphenyl)-4-(4-iodphenyl)cyclopenta-2,5-dienon (9) ... 68
7.3.3 Neopentyl-3-(4-(5-(4-bromphenyl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat (11) ... 69
7.3.4 Neopentyl-3-(4-(5-(4'-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat (6a) ... 70
7.3.5 Neopentyl-3-(4-(5-(4'-(sec-butyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat (6b) ... 72
7.4 Synthese der amphiphilen Polyphenylendendrimere ... 74
7.4.1 Py-G1-(Ph-iP,Ph-Spen)$_4$ (17a) ... 74
7.4.2 Py-G1-(Ph-iB,Ph-Spen)$_4$ (17b) ... 75
7.4.3 Py-G2-(Ph-iP,Ph-Spen)$_8$ (20) ... 77
7.4.4 Py-G2-(Ph-iB,Ph-Spen)$_8$ (22) ... 78
7.4.5 Py-G1-(Ph-iP,Ph-SH)$_4$ (18) ... 80
7.4.6 Py-G1-(Ph-iB,Ph-SH)$_4$ (19) ... 81
7.4.7 Py-G2-(Ph-iP,Ph-SH)$_8$ (21) ... 82
7.4.8 Py-G2-(Ph-iB,Ph-SH)$_8$ (23) ... 83
7.5 Benzolboronsäurederivate ... 84
7.5.1 4-Brom-2-ethyl-benzolsulfonsäureneopentylester (29) ... 84
7.5.2 Neopentyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzolsulfonat (30) ... 85
7.5.3 4-Boronyl-2-ethylbenzolsulfonsäure (31) ... 86
7.5.4 Neopentyl-3`,6`-diphenyl-4``-propyl-4`-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-[1,1`:2`,1``-terphenyl]-4-sulfonat (38) ... 87
7.5.5 4'-(4-Boronphenyl)-3',6'-diphenyl-4''-propyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-sulfonsäure (39) ... 89
8 Literaturverzeichnis ... 91

1 Abkürzungsverzeichnis

Ar	Aryl
br	broad / breit
CP	Cyclopentadienon
cw EPR	continuous wave Electron Paramagnetic Resonance / kontinuierliche Elektronenspinresonanz
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
16-DSA	16-Doxylstearinsäure
eq	equivalents / Äquivalente
EWG	Electron withdrawn group / Elektronenziehende-Gruppe
FD-MS	Feld-Desorptions-Massenspektrometrie
g, mg	Gramm, Milligramm
G	Dendrimergeneration
G (als Einheit)	Gauss
GPC-Säule	Gelpermeationschromatographie
HOMO	highest occupied molecular orbital / höchstes besetztes Molekülorbital
HSA	Humanes Serumalbumin
HSAB	hard and soft acids and bases / harte und weiche Säuren und Basen (Pearson-Konzept)
Hz, MHz	Hertz, Megahertz
Ile	Isoleucin
iB	*iso*-Butyl
iP	*iso*-Propyl
J	Kopplungskonstante in Hz (NMR-Spektrum)
K	Dendrimerkern
KOAc	Kaliumacetat
K_{ow}	1-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient

Leu	Leucin
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital / niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
m/z	Masse zu Ladung z
MALDI TOF	Matrix-Assisted Laser-Desorption/Ionisation Time of Flight / Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation mit Flugzeitanalysator
mL	Milliliter
mol, mmol	Mol, Millimol
NMR	Nuclear Magnetic Resonance / Kernresonanz
P	*n*-Propyl
PAMAM	Poly(amidoamin)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1`-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloropalladium(II)
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
Pen	Neopentylschutzgruppe
Ph	Phenyl
PPD	Polyphenylendendrimer
ppm	parts per million
p-TOLS	p-Toluolsulfonsäure Monohydrat
Py	Pyrenkern
RT	Room temperature / Raumtemperatur
S	SO_3
Smp	Schmelzpunkt
TBAF	Tetra-*n*-butylammoniumfluorid
Td	Tetraphenylmethankern
T, mT	Teslar, Milliteslar
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Tri(*iso*-propyl)silyl-Schutzgruppe
TOL	Toluol
üN	über Nacht
Val	Valin

x

2 Einleitung

Dendritisch verzweigte Systeme (aus dem griechischen: Dendron = Baum) werden in der Natur oft beobachtet wie beispielsweise bei Synapsen, Blutgefäßen, Schneeflocken, Korallen, Wurzeln und Blitzen. Anscheinend ist es eine intelligente Methode der Natur, bei polydirektionalem Wachstum zunehmenden Raum durch wiederholte Verzweigungen zu nutzen, dadurch eine kugelförmige Gestalt einzustellen und die Oberfläche zu vergrößern.

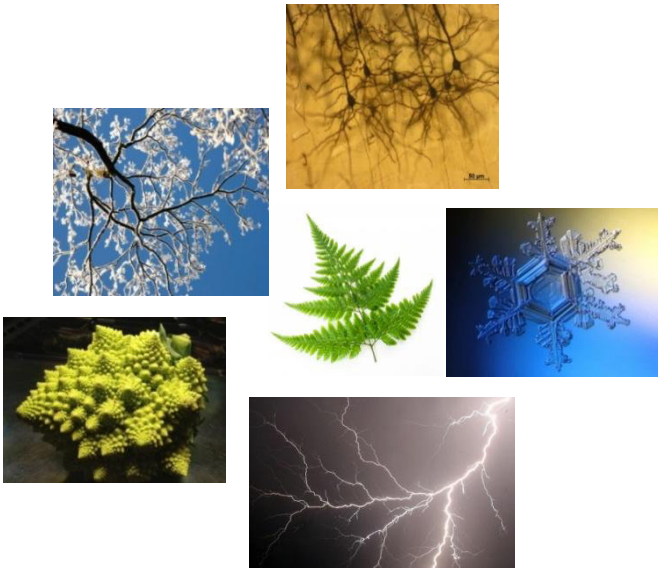


Abbildung 1: Beispiele verzweigter Systeme in der Natur; von links im Uhrzeigersinn: Romanesco,[1] Baumverästelung,[2] Neuronengruppe aus dem Kortex,[3] Eiskristall,[4] Blitz,[5] (Mitte) Farn.[6]

In der Chemie beschreibt ein Dendrimer eine baumartig verzweigte Molekülstruktur, wobei das Dendrimer im Gegensatz zur Baumarchitektur aus sich regelmäßig wiederholenden Einheiten besteht und damit einen perfekt symmetrischen Verzweigungsaufbau aufweist. Wegen der biomimetischen Beschaffenheit dieser Struktur zeigen sich vorteilhafte Eigenschaften für den Einsatz in biologischen Systemen. So ist ein besonderes Ziel der Dendrimerforschung, Wirkstofftransporter zum Beispiel zur Optimierung von Chemotherapeutika zu kreieren, die bislang immer noch keine hohe Selektivität gegenüber kranken Zellen zeigen. Überdies gestaltet sich die Applikation von Proteinen wegen ihrer hohen Empfindlichkeit gegenüber extremen pH-Werten und ihrer immunogenen Wirkung auf den Körper schwierig, was durch Einkapselungen mit Hilfe geeigneter Nanotransporter verbessert werden könnte.

2.1 Aufbau von Dendrimeren

Die radiale Symmetrie von Dendrimeren ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Ihr Aufbau wird durch einen mehrfach funktionalisierten Kern bestimmt (in Abbildung 2 grün dargestellt), die verzweigten Wiederholungseinheiten heißen Dendronen (rot), und die Oberfläche wird als Peripherie (blau) bezeichnet.

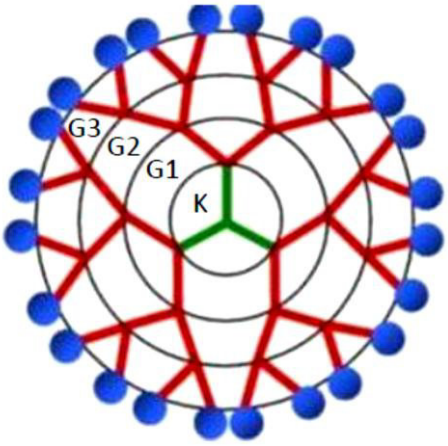


Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines Dendrimers, K = Kern, G1-3 = Generation 1-3[7]

Die Zahl der Generationen G entspricht der Anzahl der Verzweigungsschritte, wobei Generation 0 den Kern K beschreibt. Die Anzahl der Endgruppen an der Peripherie wächst exponentiell mit den Generationen an, wodurch sich eine kugelförmige Verdichtung an der Oberfläche ergibt. Dies hat zur Folge, dass die Zahl der Generationen begrenzt ist.[8]

Das Besondere der Dendrimere im Vergleich zu Polymeren ist neben der hohen Struktursymmetrie ein definiertes Molekulargewicht (Monodispersität), was vor allem bei den bereits erwähnten pharmazeutisch-medizinischen Anwendungen eine große Rolle spielt. Zusätzlich ist die Anzahl von Endgruppen an der Oberfläche für ein gegebenes Dendrimer bekannt. Diese Eigenschaften bedürfen einer vergleichsweise aufwändigen „Schritt-für-Schritt“-Synthese, weshalb sie auch als Kaskadenmoleküle[9] bezeichnet werden. Des Weiteren bilden sich aufgrund sterischer Effekte an der Verzweigungsstelle dreidimensionale Strukturen aus. Dies führt unter anderem zu

Hohlräumen im Inneren der Dendrimere, wodurch die Aufnahme von Gastmolekülen ermöglicht wird.[10] Funktionalisierungen im Inneren können daher die Wechselwirkungen mit kleinen Gastmolekülen beeinflussen.[11] Funktionalisierungen zur Veränderung der Dendrimereigenschaften können auch an der Peripherie vorgenommen werden, was zum Beispiel zu verändertem Löslichkeitsverhalten führt.

2.2 Synthesemöglichkeiten für Dendrimere

Der Aufbau von Dendrimeren kann über verschiedene Methoden erfolgen, wobei divergente und konvergente Synthese zu den wichtigsten gehören. Weitere Synthesemöglichkeiten umfassen zum Beispiel orthogonale Synthese,[12] konvergente Zweistufenmethode,[13] doppelt exponentielle Methode,[14] Hypermonomer-Methode[15] und Click-Chemie,[16] auf die in dieser Arbeit jedoch nicht näher eingegangen wird.

2.2.1 Divergente Synthese

Das erste Dendrimer wurde 1978 von Fritz Vögtle et al. in einer divergenten Synthese dargestellt.[9] Durch doppelte Michael-Addition eines primären Amins an zwei Acrylnitrilmoleküle werden Dinitrile erzeugt, die durch Hydrierung zu neuen reaktionsfähigen primären Aminen umgesetzt werden können, wobei 1-2-Verzweigungen erzeugt werden (Abbildung 3 und 4).

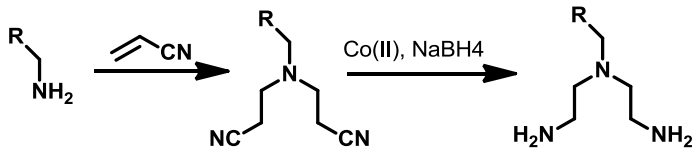


Abbildung 3: Syntheseschema nach Vögtle et al.

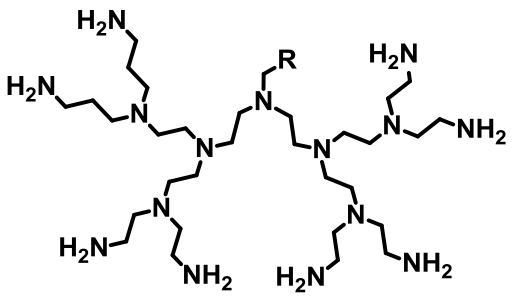


Abbildung 4: Propylenimin-Kaskadenmolekül nach Vögtle et al.

Die Strukturen von Vögtle et al. hatten noch verhältnismäßig kleine Molekulargewichte. Tomalia und Newkome erzeugten 1985 ebenfalls in einer divergenten Syntheseroute hochverzweigte Dendrimere, die als Arborole (aus dem Lateinischen: arbor = Baum) bezeichnet werden.[17] Tomalia et al. veröffentlichten in diesem Zusammenhang Strategien zur Synthese von PAMAM (Poly(amidoamin)), welches auch über Michael-Addition von Methylacrylat an Ammoniak und anschließende Umsetzung mit Ethylendiamin erhalten werden kann.[18] Es ist eines der wenigen Dendrimere, das kommerziell hergestellt wird.

Die noch heute häufig angewandte divergente Synthesemethode beschreibt einen iterativen Syntheseverlauf vom Kern zur Peripherie. Monomere werden an einen Kern addiert und das entstandene Molekül für eine weitere Addition aktiviert. Für die Aktivierung müssen neue funktionelle Gruppen an der Oberfläche erzeugt werden, um die nächste Generation aufbauen zu können. Dies kann zum Beispiel durch Umwandlungen wie die Hydrierung eines Nitrils zum Amin wie bei Vögtle et al.[9] vorgenommen werden. Durch Reaktion mit Monomerbausteinen ohne reaktivierbare Gruppen wird die Synthese abgeschlossen (auch als „Endcapping“ bezeichnet). Mit dieser Methode kann eine hohe Anzahl von Generationen erzeugt werden. Im dargestellten Schema (Abbildung 5) sind die Kupplungsstellen als K, die Funktionalitäten zur Anbindung von Monomeren als F und die geschützten Kupplungsstellen als S bezeichnet.

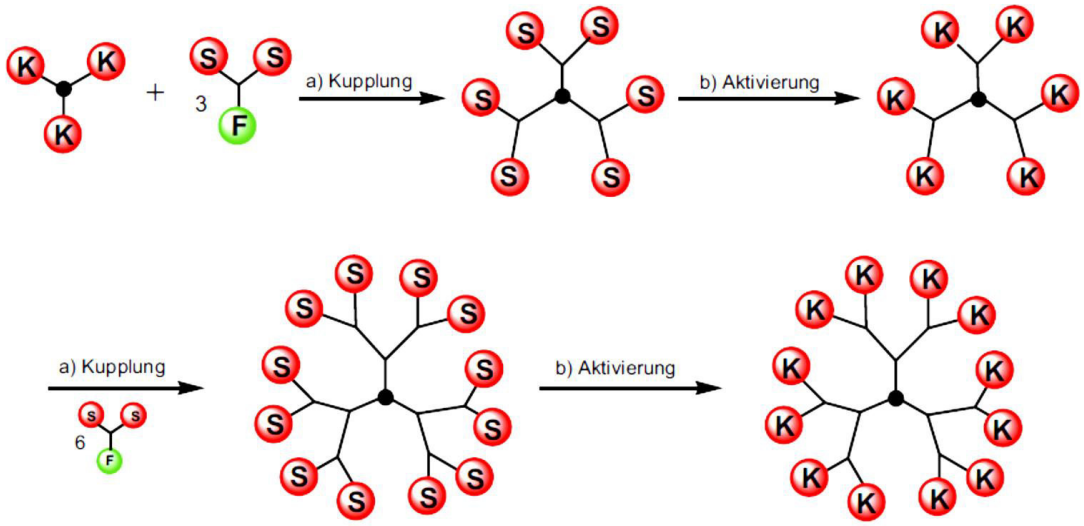


Abbildung 5: Divergenter Syntheseweg von Dendrimeren[8]

Da die funktionellen Gruppen mit den Generationen exponentiell zunehmen, wächst bei der divergenten Synthese auch die Zahl der Reaktionen mit den Generationen exponentiell. Dabei können leicht Defekte durch unvollständige Umsätze entstehen. Abhängig von der Generation, in der ein Fehler entsteht, wirken sich die Defekte unterschiedlich stark aus und vervielfachen sich ebenfalls exponentiell. Die Abtrennung fehlerhafter Dendrimere gestaltet sich wegen der ähnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften der Moleküle schwierig.

2.2.2 Konvergente Synthese

Bei einer konvergenten Synthese werden zunächst dendritische Strukturen erzeugt, die anschließend mit einem polyfunktionalisierten Kern verbunden werden. Erstmals konnten Wooley, Hawker und Fréchet 1990 die konvergente Synthese an dendritischen Polyaryletherstrukturen zeigen (Abbildung 6),[19] auf dessen Grundlage eine Vielzahl neuer Verbindungen zugänglich wurde.[20],[20b],[20c]

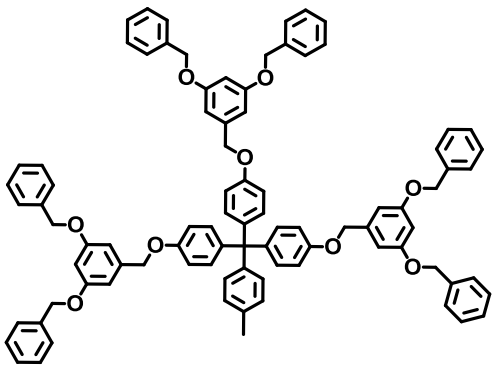


Abbildung 6: Polyarylether-Dendrimer (Frechét-Dendrimer) erster Generation

Der Unterschied zur divergenten Synthesemethode liegt vor allem in der Richtung des Molekülaufbaus. In Abbildung 7 ist der konvergente Syntheseverlauf dargestellt. Es werden zunächst Dendronen mit geschützten Oberflächenkupplungsstellen S (rot) sowie einer geschützten Dendron-Kupplungsstellen S (grün) hergestellt. Durch Aktivierung der Oberflächenkupplungsstellen S (rot) können weitere Monomere addiert werden. Anschließend wird selektiv nur die Funktionalität F der Ursprungskupplungsstelle des Dendrons aktiviert, die das Dendron mit einem Kern mit Kupplungsstellen K verbindet. Die Aktivierung der geschützten (S, rot) zu freien Kupplungsstellen (K) erzeugt ein reaktionsfähiges, zu einem weiteren Wachstumsschritt befähigtes Dendrimer.

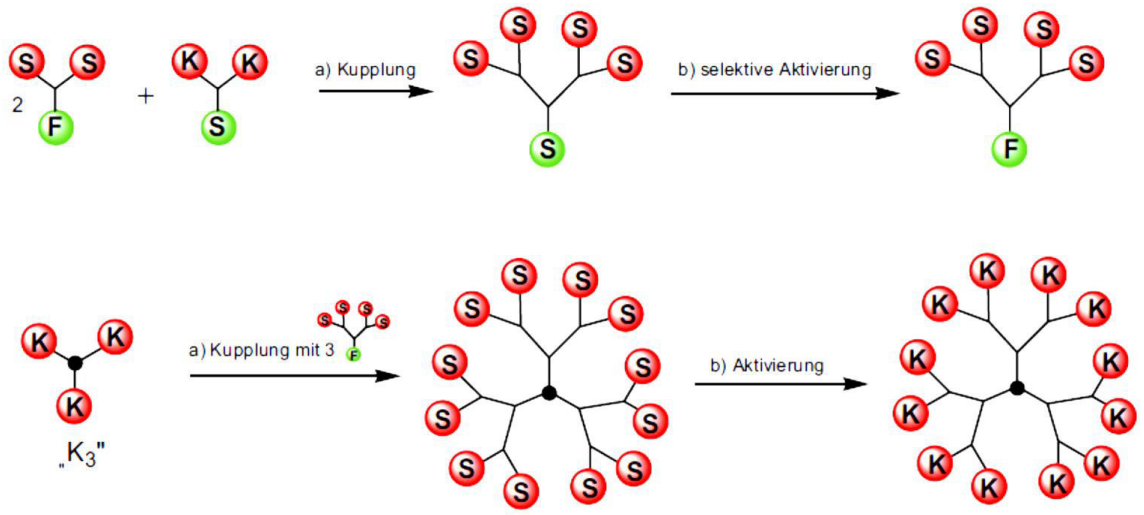


Abbildung 7: Konvergenter Syntheseweg von Dendrimeren[8]

Bei dieser Methode können aufgrund der geringeren Anzahl an Kupplungsstellen K und F nicht so leicht große Strukturdefekte entstehen, jedoch ist die Zahl der Generationen stärker beschränkt als bei einer divergenten Synthese.

2.3 Polyphenylendendrimere

1990 wurden die ersten Polyarene von Miller und Neenan in einer konvergenten Synthese dargestellt (Abbildung 8).[21] Dabei wurde ein 1,3,5-Tribrombenzol in einer Suzuki-Kupplung mit 3,5-verzweigten Boronsäuredendronen aus Phenylenen verknüpft.

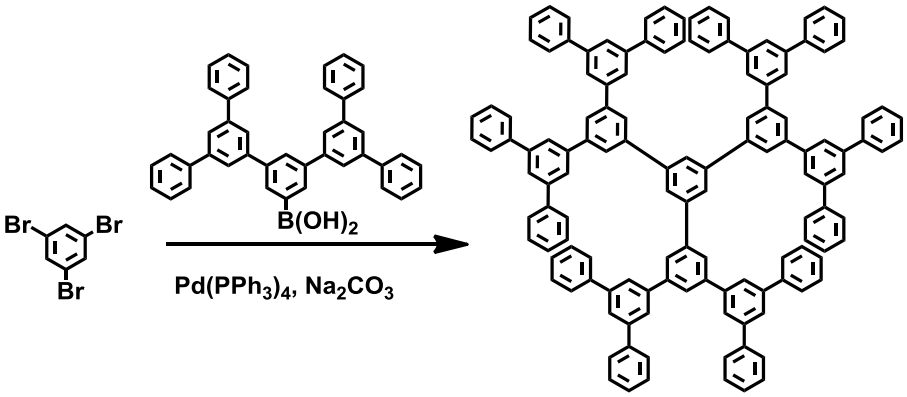


Abbildung 8: Polyaren nach Miller und Neenan

Müllen et al. beschrieben 1997 erstmals die Darstellung von Polyphenylendendrimeren (PPD) auf divergentem Weg, wobei sich statt 3,5-verknüpften Polyarenen 3,4-verzweigte Dendrimere ergeben.[22],[23] Die Synthese wird durch zwei wesentliche Reaktionen bestimmt. Bei der Diels-Alder-Cycloaddition werden Cyclopentadienonmoleküle (Verzweigungsbausteine) mit einem Ethinylgruppen-funktionalisierten Kern zur Reaktion gebracht, wobei sich Kohlenstoffmonoxid abspaltet. Für die Aktivierung zum Aufbau einer weiteren Generation müssen neue Ethinylgruppen erzeugt werden. Sofern die zuvor eingebrachten Cyclopentadienoneinheiten geschützte Ethinylgruppen tragen, wird dies durch die Entfernung der Schutzgruppen (üblicherweise Triisopropylsilylgruppen

(TIPS)) realisiert. Die freien Ethinylgruppen können anschließend wieder mit Cyclopentadienonen (CP) reagieren, die als „Endcapping“-Reagenz bezeichnet werden, falls keine weiteren Ethinylgruppen vorliegen. Die Abfolge der Synthese ist beispielhaft in Abbildung 9 gezeigt.

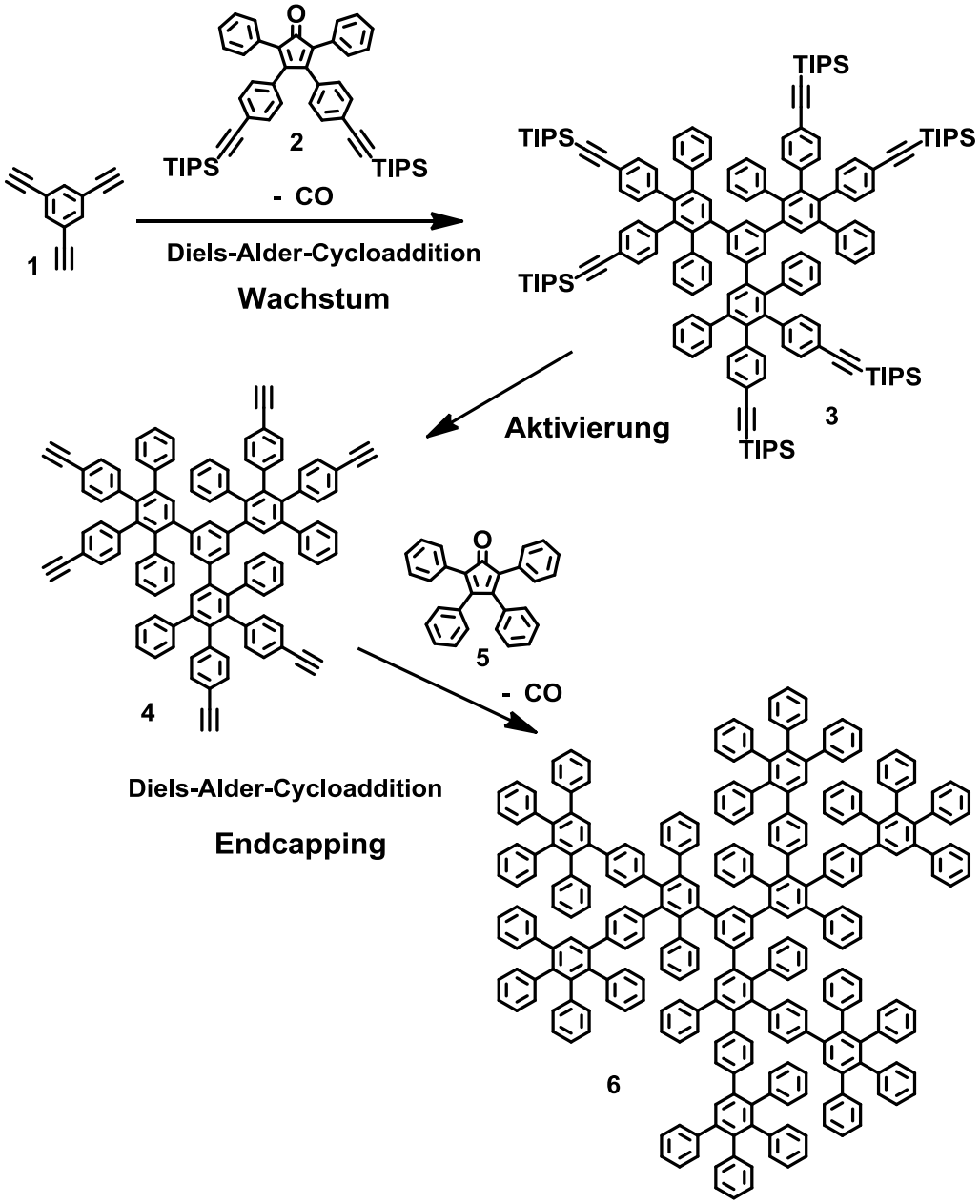


Abbildung 9: Schema zur divergenten Synthese von Polyphenylendendrimeren nach Müllen et al.

Die Notation von Polyphenylendendrimeren beginnt mit der Angabe des Kerns, gefolgt von der Generation (G). Zuletzt wird die Art der Funktionalitäten an der Oberfläche genannt, deren Anzahl durch tiefgestellte Zahlen beschrieben wird. Die Beschreibung der in Abbildung 9 dargestellten Dendrimere in der Reihenfolge der Reaktion ergibt daher Ph-G1-$(TIPS)_6$ (**3**), Ph-G1-$(Acetylen)_6$ (**4**) Ph-G2 (**6**).

Aufgrund sterischer und elektronischer Abstoßung entsteht ein in Abbildung 9 nicht ersichtliches dreidimensionales Gerüst, wobei sich die Phenylen-Einheiten an den Einfachbindungen gegeneinander verdrehen (siehe Abbildung 10). Im Gegensatz zu beispielsweise relativ flexiblen PAMAM-Strukturen ergeben sich bei Polyphenylendendrimeren steife Moleküle. Dies führt zu definierten sphärischen Architekturen, die nicht kollabieren können.[24] Des Weiteren sind auch die erzeugten hydrophoben Hohlräume starr und formstabil.[25] Die vielen sp^2-sp^2-Bindungen der PPD führen zu besonders hoher chemischer und thermischer Stabilität. In Abbildung 10 ist die energieminimierte räumliche Struktur dargestellt.[1]

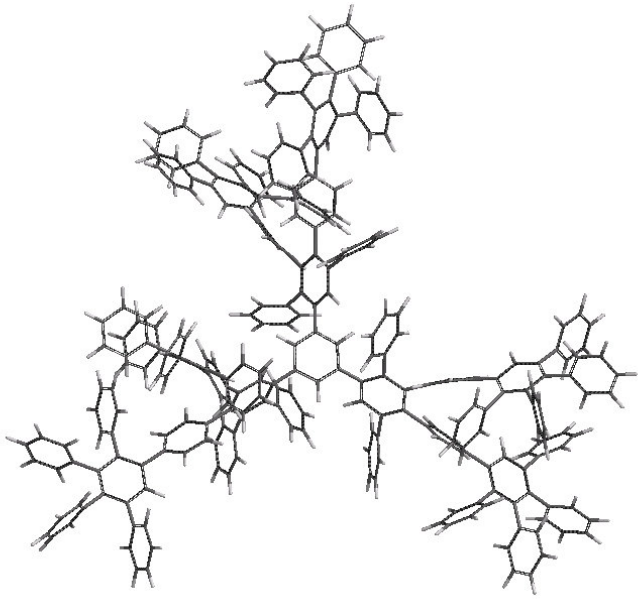


Abbildung 10: Energieminimierte Darstellung der räumlichen Struktur eines Ph-G2

[1] aus semi-empirischer AM1-Berechnung.

Der Kern hat durch die Struktursteifigkeit großen Einfluss auf die Gesamtgeometrie des PPD.[24] Häufig verwendet werden Tetraphenylmethan- (Td), Perylentetracarboxydiimid- (PDI) und Pyren-Kerne. PDI und Pyren bieten den Vorteil der leichten Detektion, da sie Chromophore sind, was zum Beispiel in zellbiologischen Anwendungen für die Lokalisation der Moleküle von Vorteil ist.[26],[26b]

Um die Eigenschaften eines PPD zu modifizieren, können Funktionalisierungen am Kern, im Inneren oder an der Peripherie vorgenommen werden. Auch Kombinationen sind möglich (Abbildung 11). Die Funktionalisierungen von PPD werden für gewöhnlich a priori durch gezielte Synthese funktionalisierter Bausteine festgelegt.[24]

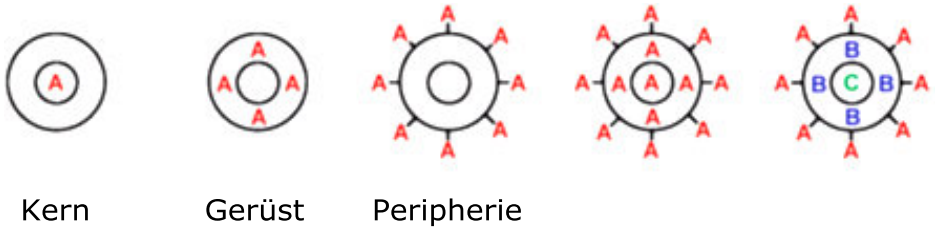


Abbildung 11: Funktionalisierungsmöglichkeiten an Polyphenylendendrimeren[24]

Wegen der Steifigkeit ihrer Gerüststruktur sind Funktionalitäten, die sich an der Oberfläche von PPD befinden, fixiert. Dies führt zur Polyvalenz (Mehrfachfunktionalität), die für Interaktionen mit (biologischen) Strukturen wie Proteinen,[24],[27] Zellmembranen[28] oder Nucleinsäuren[29] eine große Rolle spielt.

2.4 Wirt-Gast-Chemie

Die Wirt-Gast-Chemie beschreibt die nicht-kovalente Bindung von kleineren Gastmolekülen an oder in die Struktur eines größeren Wirtmoleküls. Als Vorbilder dienen vor allem Enzym-Substrat-Komplexe oder Transportproteine wie Serumalbumine.[30] Zu den bekanntesten Beispielen synthetischer Wirt-Gast-Komplexe

zählen Kronenether,[31] Zeolithe,[32] und Calixarene,[33] die zum Einschluss von kleinen Ionen genutzt werden.

Auf der Grundlage von sogenannten „Krakenmolekülen“,[34] die schon 1974 zur Komplexierung von Metallionen genutzt wurden, entwickelten Vögtle et al. vier Jahre später die erste Dendrimersynthese, wobei Vögtle schon damals den Wert der Dendrimere für die Wirt-Gast-Chemie erkannte.[9] Mittlerweile ist nachgewiesen, dass Dendrimere ebenfalls Gastmoleküle aufnehmen können, weshalb die Anwendungen im Wirkstofftransport[35] sowie in Sensorik,[36] Analytik[11] und Katalyse[37] Schwerpunkte der Dendrimerforschung darstellen.

Neben Anlagerungen kleinerer Moleküle an der Dendrimer-Peripherie[38] ist vor allem die reversible Gastmolekülaufnahme ins Dendrimerinnere von Bedeutung.[35] Diese kann auf hydrophobe, elektrostatische, Säure/Base-Effekte und H-Brücken-Bindungen zurückgeführt werden, wobei für Polyphenylendendrimere meist hydrophobe Wechselwirkungen im Inneren eine Rolle spielen.[8] Aufgrund der definiert-großen Hohlräume in der Gerüststruktur von Polyphenylendendrimeren lassen sich kleine hydrophobe Gastmoleküle wie Medikamente, die überwiegend lipophil sind, einlagern.[24] Hierin zeigt sich das Potenzial zum reversiblen Wirkstofftransport (Drug-Delivery). Die Gastaufnahme ins Innere des Dendrimers kann als diffusiver Prozess betrachtet werden (Abbildung 12).

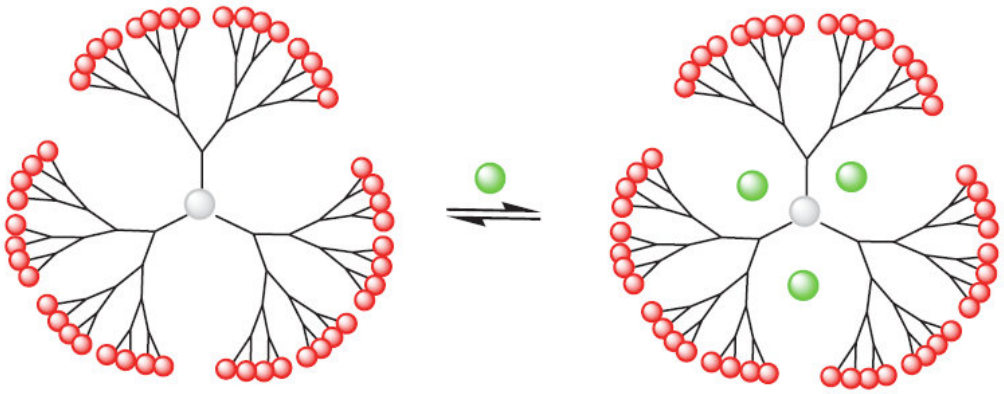


Abbildung 12: Diffusive Einlagerung von Gastmolekülen ins Dendrimerinnere[8]

Chiad et al. konnten mit Hilfe von ITC-Messungen (isothermale Titrationskaloriemetrie) nachweisen, dass Gastmoleküle in eine Art dendritischen Hohlraum („Dendritic Box“) ins Innere von Polyphenylendendrimeren wandern.[25] Hierbei hat sich ergeben, dass für Polyphenylendendrimere mit unpolarem Inneren überwiegend entropische Prozesse eine Rolle spielen, da die Auflösung von Solvatationshüllen um die Gastmoleküle einen großen (positiven) Beitrag zur Aufnahme der Gäste in das Wirt-Polyphenylendendrimer leistet. Demgegenüber steht die verringerte Konformationsentropie des mit Gastmolekülen beladenen Dendrimers. Enthalpische Prozesse werden nach Chiad et al. wichtig, wenn polare Gruppen im Inneren des Dendrimers vorliegen, da hierbei die Wechselwirkungen zwischen Dendrimerwirt und Gastmolekül stärker sind. Ein Beispiel für polare Wechselwirkungen im Inneren von PPD mit Gastmolekülen liefert die 2012 von Lubczyk et al. veröffentlichte Methode des Sprengstoffnachweises, welche im Gegensatz zu den Experimenten von Chiad et al. in der Gasphase und nicht in Lösung abläuft.[11] Dabei können über QCM (Quartz Cristal Microbalance) kleinste Mengen des hochexplosiven TATP (Triacetontriperoxid) nachgewiesen werden. Zur Detektion des TATP an den Elektrodenoberflächen der QCM wurden Gerüst-funktionalisierte Polyphenylendendrimere verwendet.

2.5 Amphiphile Partikeloberflächen

Werden starre Nanopartikel an der Oberfläche abwechselnd mit lipophilen und hydrophilen Gruppen versehen, kommt es zu einer Oberflächenstrukturierung, und es bilden sich periphär Domänen. Man spricht in diesem Fall von amphiphilen Partikeln, die sowohl in organischen Lösungsmitteln als auch in Wasser löslich sind. Stellacci et al. zeigten dies 2004 an Goldnanopartikeln, die an der Peripherie abwechselnd mit 1-Oktanthiol und Mercaptopropionsäure funktionalisiert worden sind, was zu einer gestreiften (gerippelten) Oberflächenstrukturierung führte (Abbildung 13).[39] Die alternierende Anordnung der funktionellen Gruppen wurde dabei über ihr Verhältnis an der Partikeloberfläche erzeugt.

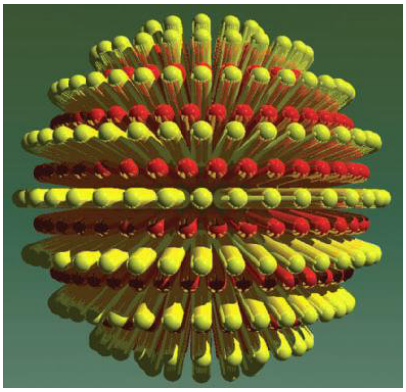


Abbildung 13: Amphiphiles Goldnanopartikel mit Oktylresten (gelb) und Propionsäuregruppen (rot) nach Stellacci et al.[39] mit gestreifter Oberfläche

Stellacci et al. konnten nachweisen, dass die amphiphile Oberfläche bemerkenswerte makroskopische Eigenschaften hervorruft. So ist eine hinreichende Wasserlöslichkeit für biologische Anwendungen unerlässlich, und es konnte eine besonders gute Aufnahme in lebende Zellen beobachtet werden.[40] Unspezifische Wechselwirkungen mit Proteinen waren nicht auszumachen. Es hat sich gezeigt, dass positiv geladene Partikel zwar effektiv in Zellen eingebracht werden können, jedoch Löcher in der Zellmembran hervorrufen, was das Membranpotenzial aufhebt und das Absterben der Zelle bewirkt.[41] Negative Ladungen an der Oberfläche von amphiphilen Mikropartikeln zeigen hingegen eine schonendere Zellpenetration.

Aufbauend auf den Forschungsergebnissen von Stellacci et al. wurden mit Sulfonsäure- und *n*-Propylgruppen alternierend funktionalisierte Polyphenylendendrimere von René Stangenberg synthetisiert.[42] Hierbei konnte festgestellt werden, dass Polyphenylendendrimere ihre Amphiphilie aufgrund der Formstabilität beibehalten und die Löslichkeit durch eine gefleckte Oberflächenstrukturierung (Patches) aus hydrophilen und hydrophoben Bereichen hervorgerufen wird (Abbildung 14).

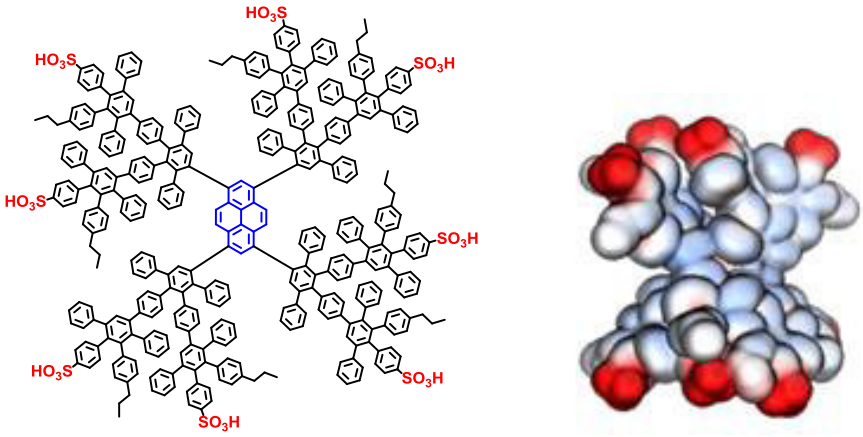


Abbildung 14: Amphiphiles G2-PPD mit *n*-Propylresten und Sulfonsäuregruppen (rot) nach René Stangenberg mit gefleckter Oberfläche; planare (links) und räumliche (rechts) Strukturdarstellung

Zusammen mit der Arbeitsgruppe um Professor Weil wurde gezeigt, dass diese negativ amphiphile, strukturierte und polyvalente Oberfläche der PPD wie bei Stellacci et al. Vorteile bei Zellpenetrationen bringt.[43]

2.6 Synthese-relevante Reaktionen

Die für diese Arbeit wichtigsten Reaktionen werden im Folgenden detailliert dargestellt. Dazu zählt die Borylierung nach Miyaura et al. zur Erzeugung von Boronsäureestern, die für anschließende Suzuki-Kupplungen sowie als Verknüpfungsgruppen Verwendung finden. Ebenfalls werden die Suzuki-Kupplung zur Darstellung von Biarylen und die Diels-Alder-Reaktion für die Synthese von Dendrimeren näher erläutert. Zum Aufbau von Cyclopentadienonbausteinen werden Sonogashira-Hagihara-Reaktion, Wacker-Oxidation und Knoevenagel-Kondensation genutzt, wobei von einer detaillierten mechanistischen Betrachtung abgesehen wird.

2.6.1 Miyaura-Borylierung

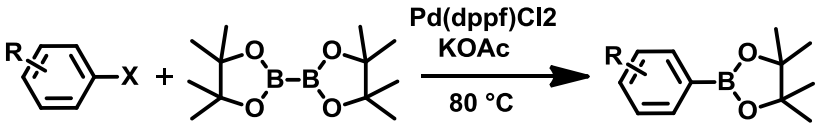


Abbildung 15: Miyaura-Borylierung zur Darstellung eines Arylboronsäureesters

1995 veröffentlichten Miyaura et al. die Synthese von Aryl- und Vinylboronaten durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von Bis(pinacolato)diboron mit Aryl- oder Vinylhalogeniden nach der in Abbildung 15 dargestellten Reaktion.[44] Dabei ist es möglich, neben Aryl- und Vinyl-Iodiden, die schon bei Raumtemperaturen reagieren, und -Bromiden auch -Triflate einzusetzen. Auf diese Weise können aufgrund der milden Reaktionsbedingungen auch empfindliche Boronsäureester hergestellt werden, die über Grignard- und Lithium-Verbindungen nicht zugänglich sind. Es werden viele Gruppen toleriert (zum Beispiel $-COOCH_3$, $-COCH_3$, und -CN). Des Weiteren können aus *p*-Dihalogenarenen *p*-Diboronarene erzeugt werden, die zur Synthese von *p*-Polyphenylenen genutzt werden können.

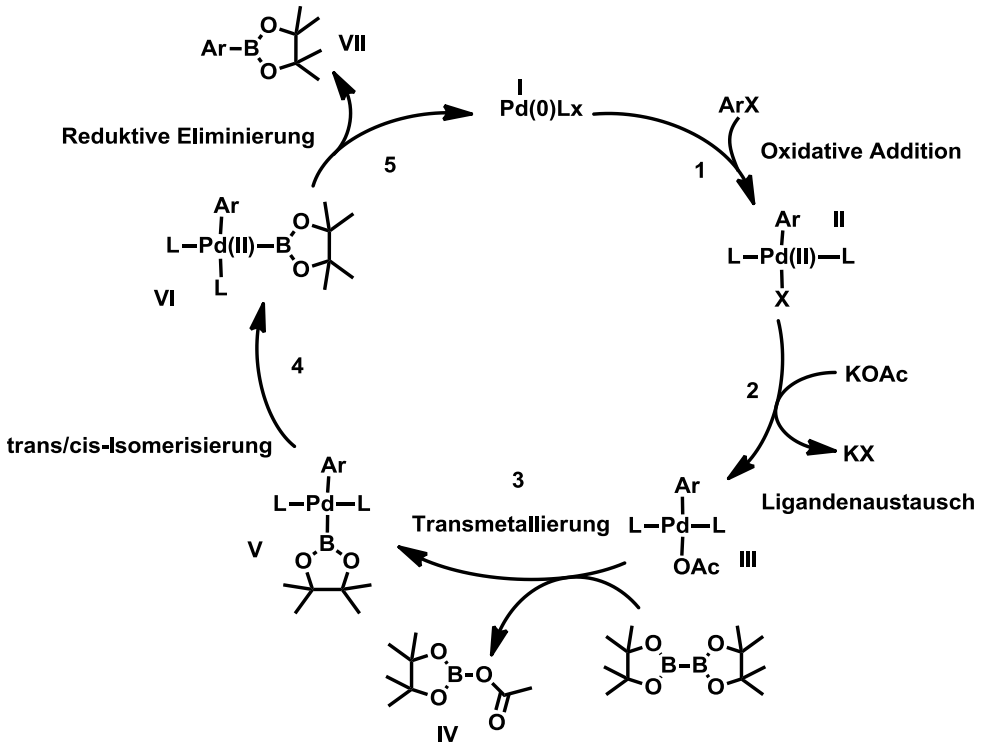


Abbildung 16: Mechanismus der Miyaura-Reaktion für die Borylierung eines Aromaten (Ar)

In Abbildung 16 ist der Reaktionsmechanismus der Miyaura-Borylierung dargestellt. Nach oxidativer Addition eines Arylhalogenids an das Palladium (Intermediat **II**), wird durch Ligandenaustausch der Acetoxy-Palladium-Komplex **III** erzeugt. In der anschließenden Transmetallierung entsteht neben dem stabilen Acetoxy-Boronat **IV** der Palldium-Komplex **V**. Nach *trans*/*cis*-Isomerisierung zu **VI** wird bei der reduktiven Eliminierung das Arylboronat **VII** freigesetzt. Die Base hat großen Einfluss auf das Gelingen der Reaktion. Der in Abbildung 16 dargestellte Acetoxy-Palladium-Komplex **III** konnte von Miyaura et al. nachgewiesen werden. Entsprechend dem HSAB-Konzept ist die Pd-O-Bindung relativ reaktiv.[2] Des Weiteren besitzt Bor eine hohe Sauerstoffaffinität. Dies treibt die Transmetallierung (**3**) an. Es findet keine Anlagerung des Acetats an das Arylboronat **VII** statt, was zur Homokopplung durch eine Suzuki-Reaktion führen würde.

[2] Palladium ist eine weiche Säure, Sauerstoff eine harte Base.

2.6.2 Suzuki-Reaktion

Abbildung 17: Suzuki-Reaktion zur Darstellung eines Biaryls

1979 wurde die in Abbildung 17 gezeigte Reaktion von Akira Suzuki (Nobelpreis 2010) und Norio Miyaura beschrieben.[45] Bei der Suzuki-Kupplung werden Aryl- und Vinyl-Boronsäuren mit Aryl- oder Vinylhalogeniden Palladium-katalysiert zu den entsprechenden Biphenylderivaten beziehungsweise Vinylaromaten umgesetzt. Statt der freien Boronsäuren können auch die entsprechenden Boronsäureester eingesetzt werden. Dies ist von Vorteil, da Boronsäureester stabiler und damit leichter zu handhaben sind. Des Weiteren ist die Entschützung von Boronsäureestern, wie sie zum Beispiel durch die Miyaura-Kupplung dargestellt werden, oft sehr schwierig. Sie wird meist durch saure Hydrolyse (zum Beispiel mit Salzsäure) des Ester erreicht. Der Mechanismus der Suzuki-Reaktion ähnelt stark dem der Miyaura-Kupplung, weshalb in Abbildung 18 auf die Darstellung der *cis*/*trans*-Isomerisierung verzichtet wurde.

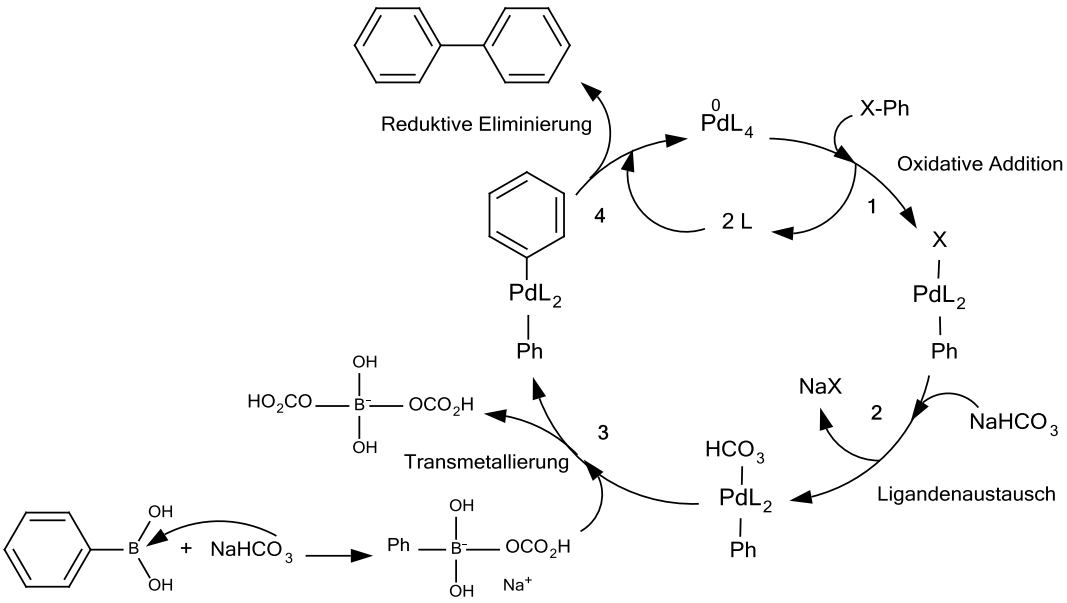


Abbildung 18: Mechanismus der Suzuki-Kupplung zur Erzeugung eines Biaryls

Bei der Suzuki-Kupplung erfolgt wie auch bei der Miyaura-Kupplung zunächst eine Insertion **1** des Palladium(0) in die halogenierte Spezies, die auch als Elektrophil bezeichnet werden kann, gefolgt von einem Ligandenaustausch **2** durch die Base (in Abbildung 18 repräsentiert durch $NaHCO_3$). Als Base können zum Beispiel auch Na_2CO_3, NaOH und Na_3PO_4 eingesetzt werden. Sie übernimmt zwei Aufgaben; zum einen ist die erzeugte Pd-O-Bindung nach Ligandenaustausch reaktiver als die Pd-Halogen-Bindung und zum anderen verstärkt sie durch Anlagerung an die Boronsäure deren Nukleophilie. Dies unterstützt den Transmetallierungsschritt **3**. Dabei entsteht ein Palladiumkomplex, bei dem die zu verknüpfenden Moleküle in *trans*-Stellung zueinander stehen, worauf eine *trans-cis*-Isomerisierung folgt (nicht dargestellt). In der reduktiven Eliminierung **4** wird durch Knüpfung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung das Produkt erhalten und der Katalysator regeneriert.

2.6.3 Diels-Alder-Cycloaddition

Für die Veröffentlichung der auch als [4+2]-Cycloaddition bezeichneten Reaktion (dies bezieht sich auf die Zahlen der jeweils reagierenden Elektronen) erhielten Otto Diels und Kurt Alder 1950 den Nobelpreis.[46] Dabei reagiert ein konjugiertes Dien mit einem Alken, welches auch als Dienophil bezeichnet wird. Auch Alkine können als Dienophile eingesetzt werden. Durch Anwesenheit von Heteroatomen wird außerdem ein Zugang zu Heterocyclen geboten. Die Reaktion verläuft konzertiert unter Umlagerung von drei π-Elektronenpaaren zu zwei σ-Bindungen zwischen den Reaktionspartnern und einer neuen π-Bindung, was in Abbildung 19 dargestellt ist, wobei ein aromatischer Übergangszustand durchlaufen wird.

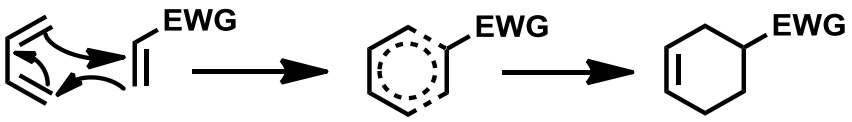


Abbildung 19: Diels-Alder-Cycloaddition eines Alkens mit einem nicht-cyclischen Dien

Das Dienophil sollte elektronenziehende Gruppen tragen, wohingegen das Dien möglichst elektronenreich sein sollte. Cyclische Diene reagieren besonders gut (Beispiel Cyclopentadien), da hier das Dien immer in der für die Reaktion notwendigen *cis*-Form vorliegt. Nicht-cyclische Diene liegen meist überwiegend in der thermodynamisch begünstigten *trans*-Form vor. Trotzdem gelingt die Reaktion auch mit diesen, da nach dem Prinzip von Le Chatelier das *cis*-Dien der Mischung entzogen und nachgebildet wird.

Mit den **Woodward-Hoffmann-Regeln** lassen sich pericyclische Reaktionen interpretieren und vorhersagen, da sie die Orbitalsymmetrien betrachten.[47] Dadurch können weiterhin Aussagen über die Stereochemie der Reaktion gemacht werden. Auch Fukuis Grenzorbitalkonzept liefert mechanistische Modelle zur Reaktion.

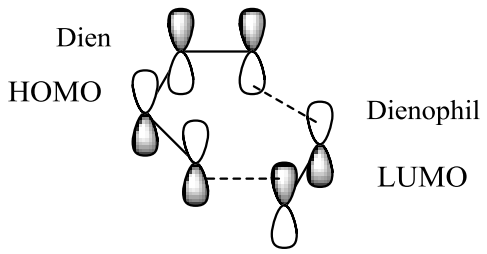


Abbildung 20: Grenzorbitale bei der Diels-Alder-Reaktion

Die Anregung der Reaktion ist sowohl thermisch (siehe Abbildung 20) als auch photochemisch möglich. Erfolgt die Drehung von Substituenten gleichsinnig, wird von konrotatorischem Reaktionsverlauf gesprochen, ist sie gegensinnig, wird dieser als disrotatorisch bezeichnet.

2.6.4 Cyclopentadienonsynthese

Zum Aufbau von Cyclopentadienonbausteinen dienen üblicherweise Sonogashira-Hagihara-Reaktion, Wacker-Oxidation sowie Knoevenagel-Kondensation (siehe Abbildung 21).

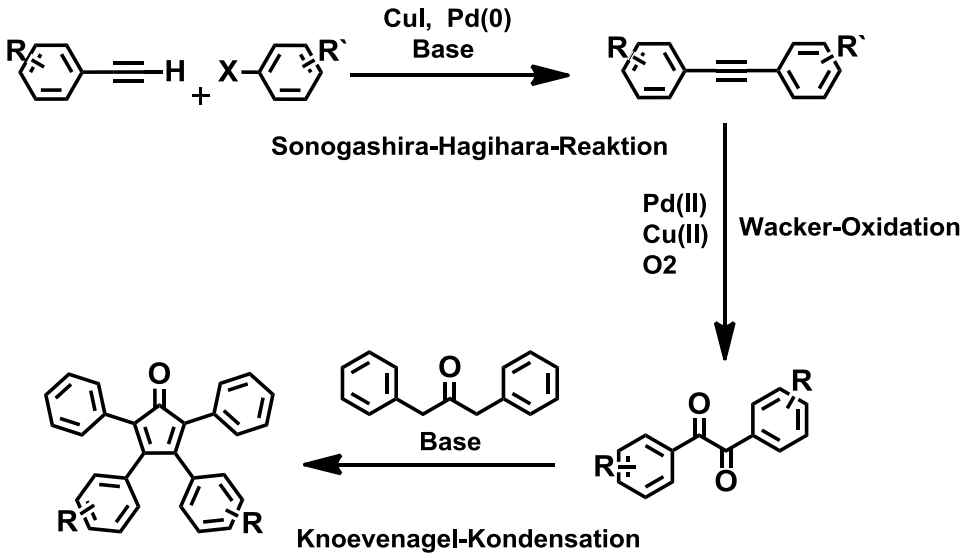


Abbildung 21 : Syntheseroute zur Darstellung von Cyclopentadienon-Bausteinen

Die Sonogashira-Hagihara-Reaktion ist eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen terminalen Alkinen mit Vinyl- oder Arylhalogeniden unter Verwendung von Kupfer(I)Iodid und einer Base (wie beispielsweise NEt_3), wobei das terminale Alkin durch intermediäre Bildung von Kupferacetylid deprotoniert und dadurch aktiviert wird.[48] Das erhaltene Produkt kann, wie in Abbildung 21 dargestellt, in einer Wacker-Oxidation mit Sauerstoff unter katalytischer Einwirkung von $PdCl_2$ und $CuCl_2$ zum Benzil umgesetzt werden.[49] Mit Diphenylaceton wird in einer anschließenden Knoevenagel-Reaktion durch zwei Kondensationsreaktionen das Cyclopentadienon erhalten.

3 Motivation

Im vorangegangenen Kapitel wurde aufgezeigt, dass Polyphenylendendrimere besonders günstige Eigenschaften für den Einsatz als Nanotransporter besitzen, da sie monodispers, globulär mit Größen im Nanometerbereich, polyvalent sowie strukturell definiert sind und insbesondere starre Hohlräume für die Einlagerung von Gastmolekülen aufweisen. Für die Zielsetzung, einen Wirkstofftransporter zur Anwendung in lebenden Zellen zu kreieren, müssen jedoch noch zahlreiche Interaktionen beachtet werden, da Zellgängigkeit und Zytotoxizität von Mikropartikeln stark von deren Oberflächenbeschaffenheit und damit den Wechselwirkungen mit der Zellmembran oder Proteinen abhängen.[41],[50] Um diese Interaktionen gezielt zu beeinflussen, können Oberflächenmodifikationen am Transportsystem vorgenommen werden. Ein besonders vielversprechender Ansatz für die Verbesserung der Zell-Transporter-Wechselwirkung besteht dabei in der systematischen Modellierung amphiphiler Nanotransporteroberflächen.

In Abschnitt 2.5 ist die Darstellung von amphiphilen Polyphenylendendrimeren durch René Stangeberg beschrieben, wobei die Oberflächen dieser PPD abwechselnd mit Sulfonsäureresten und *n*-Propylgruppen versehen wurden. Dadurch ergibt sich eine gefleckte (gepatchte) Oberflächenstrukturierung aus hydrophoben und hydrophilen Bereichen, welche die Aufnahme der PPD in lebende Zellen begünstigt.[43] Mit Hilfe von EPR (electron paramagnetic resonance) Spektroskopie wurde außerdem nachgewiesen, dass die Aufnahme von kleinen Gastmolekülen insbesondere für ein amphiphiles Dendrimer zweiter Generation sehr hoch ist (Abbildung 22, links). Dabei hat sich gezeigt, dass ein einziges PPD-Molekül mehrere Nitroxylradikale von 16-DSA (16-Doxylstearinsäure) aufnehmen kann (Abbildung 22, rechts) (vergleichbar mit dem biologischen Transporter-Protein HSA (Humanes Serumalbumin) mit sieben 16-DSA-Molekülen[51]).

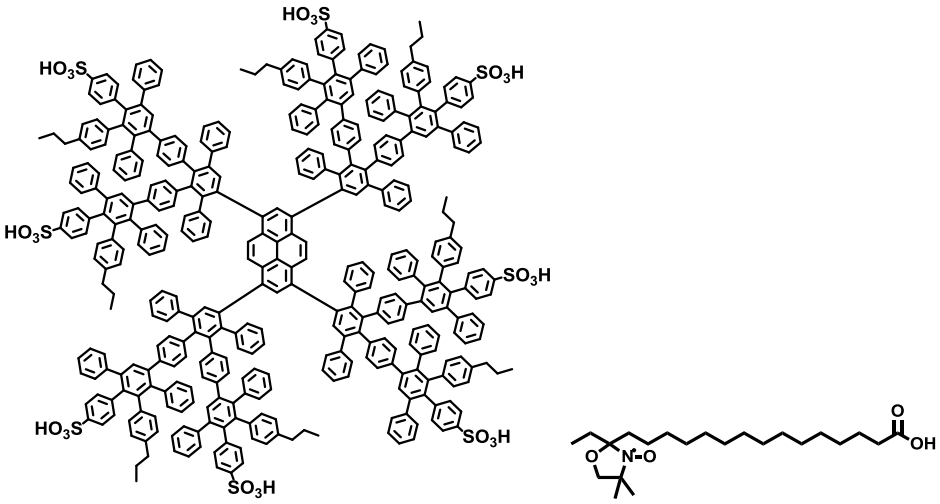


Abbildung 22: Amphiphiles Py-G2-(P,SH)$_8$ nach René Stangenberg (links), 16-DSA-Molekül (rechts)

Es stellte sich heraus, dass die eingeführten *n*-Propylreste einen großen Einfluss auf das Löslichkeitsverhalten und die Zellgängigkeit haben. Sie können leicht rotieren und scheinen dadurch hydrophobe Wechselwirkungen zu begünstigen. Angestrebt wird daher die Synthese amphiphiler PPD, die abwechselnd mit Sulfonsäuregruppen und jeweils einem Typus kurzkettiger unpolarer Reste funktionalisiert sind. Die hydrophoben Reste sollen dabei im Gegensatz zu den *n*-Propylgruppen der Dendrimere von René Stangenberg aus nicht-linearen Strukturen (wie zum Beispiel Isopropylresten) bestehen. Dadurch könnte die Korrelation zwischen strukturellen Unterschieden und makroskopischen Eigenschaften wie Lipophilie und Gastmolekülaufnahme der PPD näher untersucht werden.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die Übertragung der erprobten amphiphilen Oberflächenstrukturierung auf andere Partikel wie Proteine oder Wirkstoffe möglich ist. Hierfür könnte ein mit lipophilem sowie hydrophilem Rest bifunktionalisierter kleiner Baustein erzeugt werden, der über eine Anker-Gruppe zur Anbindung an andere Partikel befähigt ist (Abbildung 23). Für die Anknüpfung an biogene Stoffe sollte diese Anker-Gruppe nicht-toxisch sowie möglichst wasserlöslich sein und außerdem in wässriger Lösung zu keinen extremen pH-Werte führen, da hierdurch die biogenen Partikel geschädigt werden können.

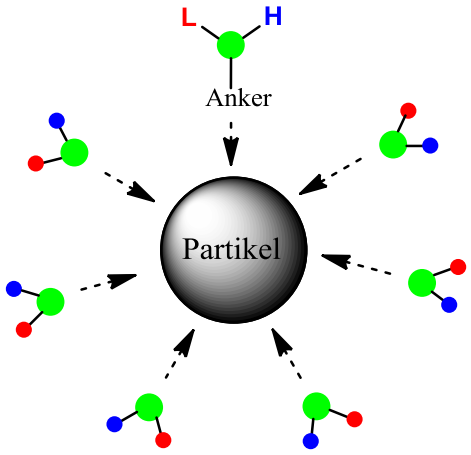


Abbildung 23: Schema zur Erzeugung amphiphiler Oberflächen auf Partikeln durch Funktionalisierungsreagenzien (grün) mit hydrophilen (blau), lipophilen (rot) und Anker-Gruppen

Zusätzlich zu der in Abschnitt 2.3 beschriebenen Notation, gilt in dieser Arbeit für die erweiterte Benennung von amphiphilen PPD folgende Definition: unterschiedliche Oberflächenfunktionalitäten (X,Y…), die über dasselbe Endcappingmolekül eingebracht wurden, werden in einer Klammer zusammengefasst und durch Kommata getrennt (K-G-$(X,Y\ldots)_n$). Zusätzliche Phenylenringe (Ph) zwischen Funktionalität und PPD-Gerüst werden durch Bindestrich von der Funktionalität getrennt (K-G-$(Ph\text{-}X,Ph\text{-}Y,\ldots)_n$). Erfolgen keine weiteren Angaben, bezieht sich die Nennung des zusätzlichen Phenylenrings auf die letzte Generation an der Oberfläche. Befinden sich weitere Phenylenringe im PPD-Gerüst, wird die Notation durch Angabe der entsprechenden Generation, in der sich die Phenylenringe befinden, als hochgestellte Zahl ergänzt (K-G-Ph^1-$(Ph^2\text{-}X,Ph^2\text{-}Y,\ldots)_n$).

4 Zielsetzung

Ziel ist die Synthese amphiphiler, oberflächenstrukturierter Polyphenylendendrimere, die an der Oberfläche alternierend mit Sulfonsäuregruppen und verzweigten, kurzkettigen hydrophoben Resten funktionalisiert sind. Die einzuführenden unpolaren Gruppen werden durch die Reste der hydrophoben, proteinogenen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin inspiriert (Abbildung 24), was zu einer biomimetischen Funktionalisierung führt. Als Kern bietet sich Pyren an, da es als Chromophor leicht zu detektieren ist. Anschließend sollen die hergestellten PPD auf Lipophilie und ihr Potenzial zur Gastmolekülaufnahme untersucht werden.

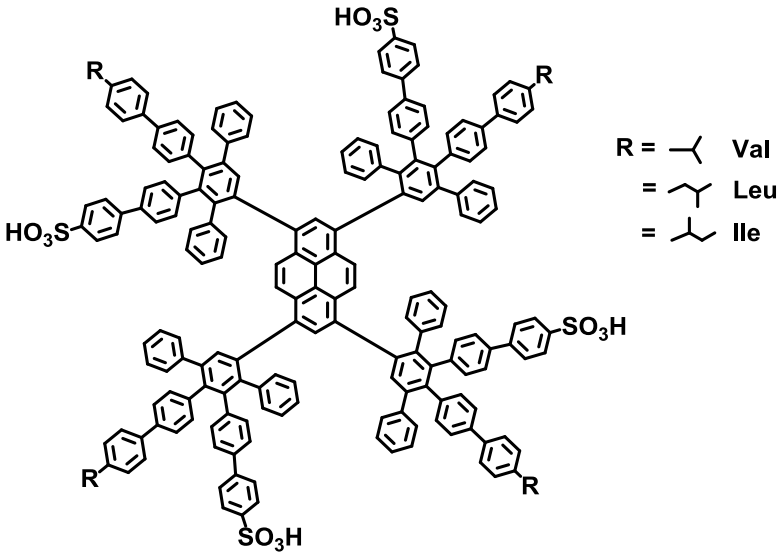


Abbildung 24: Ziel-Dendrimer erster Generation, Py-G1-(Ph-R, Ph-SH)$_4$

Um den Aufbau von amphiphilen Dendrimeren zu erleichtern, soll eine neuartige Darstellung von Cyclopentadienonbausteinen erfolgen, die mit zwei unterschiedlichen funktionellen Gruppen versehen sind, wobei die Funktionalisierung beziehungsweise Desymmetrisierung nach CP-Synthese stattfindet (Abbildung 25). Die asymmetrischen Cycopentadienone sollen dabei in *p*-Position des 3-Phenylenrings mit einer Neopentylalkohol-geschützten Sulfonsäuregruppe und in *p*-Position des 4-Phenylenrings

mit einer der kurzen Alkylketten, wie sie in den Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin zu finden sind, funktionalisiert sein (Abbildung 25).

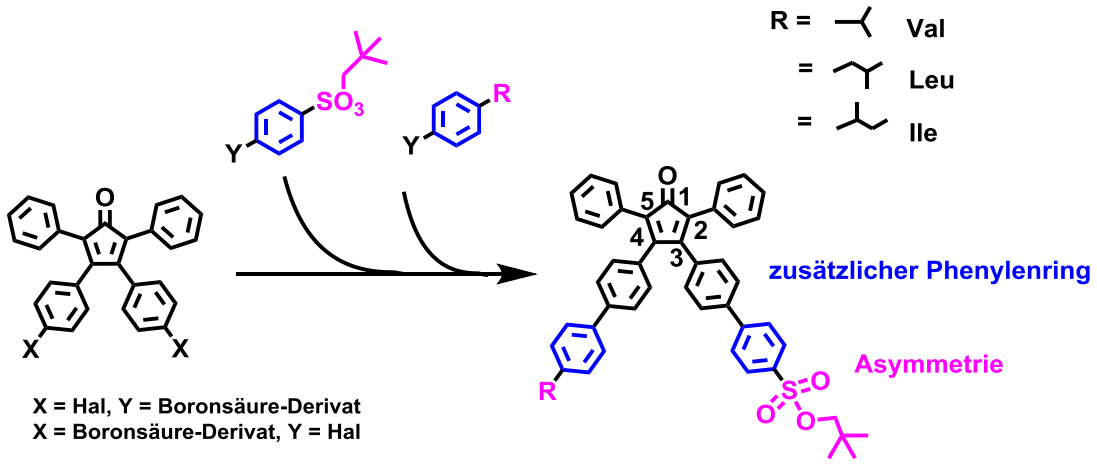


Abbildung 25: Asymmetrische Ziel-CP

Durch die nachträgliche Desymmetrisierung der CP werden synthetisch bedingt zusätzliche Phenylenringe eingebracht (Abbildung 25). Diese befinden sich nach Erzeugung der Dendrimere zwischen Gerüst und Oberfläche des PPD (Abbildung 24).

Des Weiteren wird die Synthese Boronsäure-funktionalisierter niedermolekularer Vertreter der amphiphilen, bereits erprobten Struktur angestrebt. Diese sollen jeweils eine Sulfonsäuregruppe und einen linearen, kurzkettigen Alkylrest enthalten (Abbildung 26).

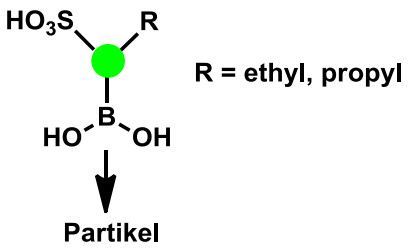


Abbildung 26: Boronsäuren zur Übertragung von amphiphilen Strukturen

Die Boronsäurederivate sollen als Funktionalisierungsreagenzien für Oberflächen von (Bio-)Molekülen wie Proteinen (beispielsweise Insulin, allgemein Mangelenzyme und defizitäre Enzyme wie Phenylalanin-Hydroxylase bei angeborener Phenylketonurie) und Wirkstoffen (zum Beispiel das Krebsmedikament Doxorubicin) geeignet sein, um die Übertragung gefleckter Oberflächenstrukturen über kovalente Bindungen zu ermöglichen. Die Boronsäurefunktionalität eignet sich für dieses Vorhaben besonders gut wegen der Möglichkeit zur Anbindung über Suzuki-Kupplungen oder Esterbildung und kann leicht mit Biomolekülen wie Aminosäuren, Peptiden und Saccharide verknüpft werden.[52],[53] Des Weiteren ist sie ungiftig, eine schwache Lewis-Säure (pks~9) und daher nicht aggressiv und relativ luftstabil. Sie kann schon bei milden Reaktionsbedingungen, die für biologische Anwendungen notwendig sind, zur Reaktion gebracht werden und hält in geschützter Form trotzdem den hohen Temperaturen während einer Diels-Alder-Cycloaddition stand.[54]

5 Ergebnisse und Diskussion

In diesem Kapitel wird die Vorgehensweise zur Herstellung von amphiphilen, oberflächenstrukturierten PPD und zwei unterschiedlichen Boronsäuren beschrieben. Für die Synthesen der amphiphilen PPD wurden zunächst asymmetrische Cyclopentadienone (CP) als Endcapping-Reagenzien dargestellt. Diese wurden mit Pyren-Kernen zu den gewünschten G1- und G2-PPD umgesetzt, die auf Lipophilie und Gastmolekülaufnahme untersucht werden konnten. Die Darstellung von Boronsäuren zur Anwendung als Funktionalisierungsreagenz für (Bio-)Moleküle stellte wegen der gewünschten biologischen Anwendbarkeit eine Herausforderung dar und wird anschließend diskutiert. Es werden nachfolgend mehrfach Vergleiche mit den ähnlichen Dendrimeren von René Stangenberg vorgenommen (Abbildung 22, links).[42],[55]

5.1 Synthese neuer amphiphiler Polyphenylendendrimere

5.1.1 Synthese asymmetrischer Cyclopentadienone

Die zur PPD-Synthese erforderlichen, unsymmetrisch substituierten Cyclopentadienone sollten durch nachträgliche Funktionalisierung eines CP mit zwei verschiedenen funktionellen Gruppen erzeugt werden. Es wurden die folgenden beiden Strategien erprobt, um die Desymmetrisierung des CP zu erreichen:

- durch stöchiometrische Umsetzung der Substituenten in Form von Brombenzolderivaten mit einem symmetrischen Bis(pinacolatoboron)-CP-Baustein (**3**) mittels Suzuki-Kupplung (Ansatz 1)
- durch Desymmetrisierung während der Synthese zum Brom-Iod-CP (**9**) und anschließende Anlagerung der Substituenten in Form von Boronsäureestern (Ansatz 2).

Ansatz 1: Desymmetrisierung nach CP-Synthese und gleichzeitige Funktionalisierung

Abbildung 27 zeigt den geplanten Syntheseweg zur Desymmetrisierung eines CP durch Einführung der unterschiedlichen Substituenten mittels einer sukzessiven Suzuki-Kupplung. Die Darstellung des mit Boronsäurepinacolester und Neopentyl-benzolsulfonat 3,4-*para*-substituierten 1,2,3,4-Tetraphenyl-CP **4** sollte bei dieser Vorgehensweise alleine über die stöchiometrischen Verhältnisse der Reaktionspartner gesteuert werden. Anschließende Umsetzung von **4** durch weitere Suzuki-Kupplungen mit den drei in Abbildung 27 gezeigten *p*-Alkylbrombenzolen **5a**-**c**, die im Handel erhältlich sind, sollte zu den entsprechenden asymmetrischen CP **6a**-**c** führen.

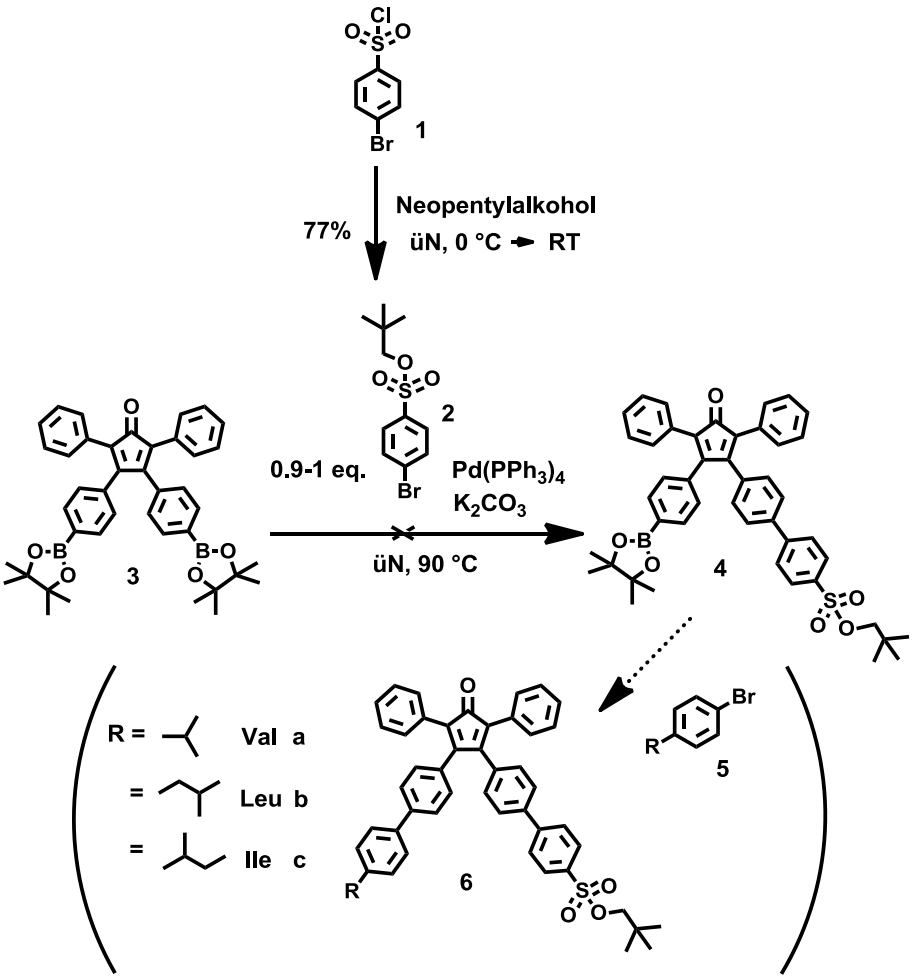


Abbildung 27: Syntheseweg 1 zur nachträglichen Desymmetrisierung des Bis(pinacolatoboron)-CP 3

Nach Einführen der Neopentylschutzgruppe in 4-Brombenzol-1-sulfonylchlorid (**1**) wurden 0.9-1 Äquivalent des 4-Brombenzol-1-sulfonsäureneopentylesters (**2**) mit 2,5-Diphenyl-3,4-bis(4-pinacolatoborolanylphenyl)-cyclopenta-2,4-dienon (**3**) umgesetzt, welches über doppelte Miyaura-Borylierung von 2,5-Diphenyl-3,4-bis(4-bromphenyl)cyclopenta-2,4-dienon zugänglich ist.[55] Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und die Produktmischung mit Hilfe von FD-Massenspektrometrie näher untersucht. Des Weiteren wurde eine säulenchromatographische Aufreinigung der Produktmischung vorgenommen, um die entstandenen Verbindungen zu identifizieren.

Die Desymmetrisierung war auf diesem Weg nicht erfolgreich. Die nachfolgenden Reaktionen zu den CP **6a**-**c** konnten daher nicht durchgeführt werden. Bei der Reaktion konnte lediglich die Bildung des 3,4-Bis(*p*-neopentylsulfonylphenyl)-CP beobachtet werden, wie es auch bei einem Überschuss von Brombenzolsulfonsäureester **2** erhalten wird.[55] Ursache für die Reaktion zum zweifach funktionalisierten CP könnte sein, dass die Nukleophilie des zweiten Boronsäureesters abnimmt, sobald die erste Funktionalisierung mit der elektronenziehenden Sulfonsäuregruppe abgeschlossen ist. Dies könnte einen leichteren Angriff der Base am Boronsäureester zur Folge haben, sodass eine bessere Aktivierung und schnellere Reaktion zum zweifach funktionalisierten CP begünstigt wäre.

Ansatz 2: Aufbau eines „universellen“ asymmetrischen Cyclopentadienons

Um die Desymmetrisierung eines CP zu ermöglichen, wurde gemeinsam mit Guang Zhang das 3-(4-Bromphenyl)-4-(4-iodphenyl)-2,5-diphenyl-CP **9** hergestellt. Brom und Iod als Kupplungspartner für die entsprechenden Boronsäure(ester) einzuführen ist sinnvoll, da Iod in einer Suzuki-Kupplung schon bei Raumtemperatur zur Reaktion kommt, Brom hingegen erst bei 80 °C. Auf diese Weise können thermisch reguliert unterschiedliche Substituenten in Form von Phenylboronsäure(ester)n nacheinander mittels Suzuki-Kupplungen eingeführt werden.

In Abbildung 28 ist die Synthese des Brom-Iod-CP **9** ausgehend von 1-(4-Bromphenyl)-2-(4-iodphenyl)acetylen (**7**) dargestellt. **7** wurde käuflich erworben, ist jedoch auch über eine Reaktion von 4-Brombenzylsulfon mit 4-Iodbenzaldehyd zugänglich.[56]

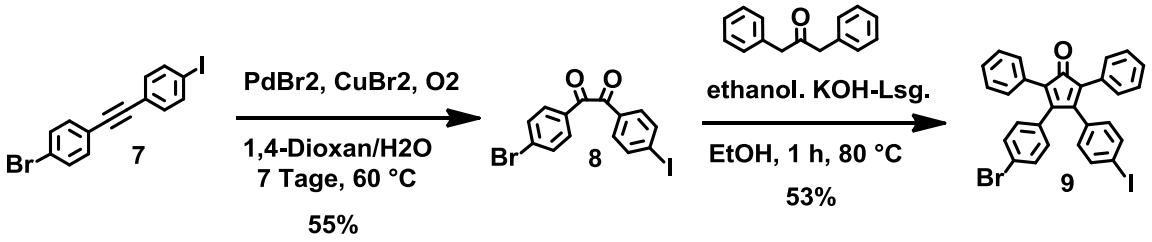


Abbildung 28: Syntheseroute zur Darstellung des Brom-Iod-CP 9

Das Tolanderivat **7** wurde in einer Palladium-katalysierten Wacker-Oxidation mit reinem Sauerstoff in 1-(4-Bromphenyl)-2-(4-iodphenyl)ethan-1,2-dion **8** umgewandelt.[49] Die Reaktionszeit von sieben Tagen war wegen des großen Ansatzes von 20.00 g der Ausgangssubstanz **7** sehr hoch, da die Oxidation mittels Sauerstoff nur an der Oberfläche der Reaktionslösung abläuft. **8** wurde aus demselben Grund in nur geringer Ausbeute von 55% erhalten und fiel im Lösungsmittel 1,4-Dioxan/Wasser (5:1) als gelber Feststoff aus. Anschließend wurde Brom-Iod-Benzil **8** in einer Knoevenagel-Reaktion mit Diphenylaceton zum asymmetrischen Brom-Iod-CP **9** umgesetzt.[57] Nach Erkalten des Ethanols fiel **9** in 53%iger Ausbeute als dunkelvioletter Feststoff aus.

Funktionalisierung des asymmetrischen CP 9

Das Brom-Iod-CP **9** konnte einfach funktionalisiert werden, indem *p*-boryliertes Neopentylbenzolsulfonat **10** über Suzuki-Kupplung an der Iod-Kupplungsstelle des CP bei 50 °C eingeführt wurde (Abbildung 29). Da nur das *p*-Bromderivat des Benzolsulfonsäurechlorids von **2** im Handel erhältlich ist, war eine vorangegangene Miyaura-Kupplung zu **10** notwendig.

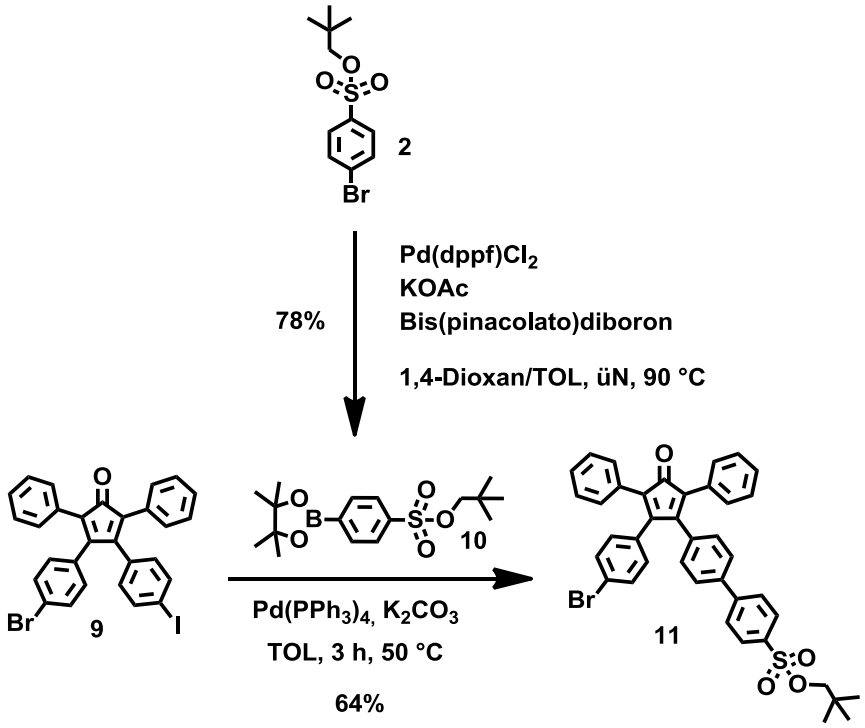


Abbildung 29: Einfache Funktionalisierung des CP 9 mittels Suzuki-Kupplung bei 50 °C

Der synthetisierte einfach funktionalisierte CP-Baustein **11** konnte in anschließenden Suzuki-Kupplungen mit den jeweiligen *p*-Alkylbenzolborolanen **12** zu zwei der drei doppelt-funktionalisierten Ziel-CP **6** umgesetzt werden (Abbildung 30). Für das Isopropylderivat **6a** ergab sich eine Ausbeute von 59%, das Isobutylderivat **6b** wurde in 28%iger Ausbeute erhalten. Das 1-Methylpropylderivat **6c** wurde nicht erhalten, da die vorangegangene Reaktion zur borylierten Verbindung **12c** nicht stattfand.

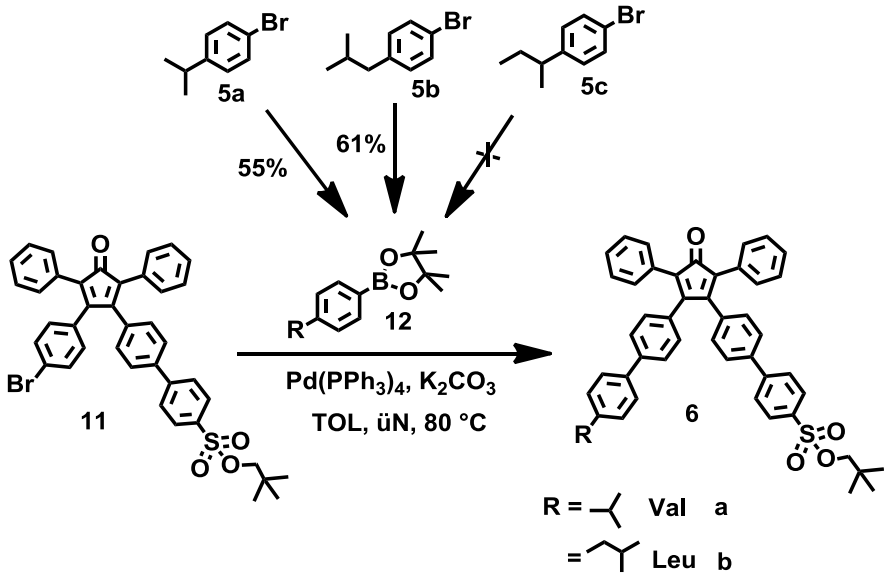


Abbildung 30: Funktionalisierung des CP mit Aminosäure-analogen Resten

Die für diese Substituenten ebenso notwendige Borylierung der käuflich erhältlichen *p*-Alkylbrombenzole **5a**-**c** war nur für Isopropylbenzol- (Valin-Analogon) (**5a**) und Isobutylbenzol-Derivat (Leucin-Analogon) (**5b**) erfolgreich. Die Borylierung unter den Bedingungen einer Miyaura-Kupplung konnte für das 1-Methylpropylbenzol-Derivat (Isoleucin-Analogon) (**12c**) nicht beobachtet werden und ist im Gegensatz zu **12a** und **12b** bisher auch nicht Literatur-bekannt.[58],[59]

Bei der Miyaura-Borylierung ist eine ausreichende Elektrophilie des Halogenaromaten für die oxidative Addition an das Palladium(0) notwendig (Abschnitt 2.6.1). **5c** zeigt wegen der Methylgruppe in 1-Position des *n*-Propylrests (im Vergleich zu **5b**) und wegen der zusätzlichen Methylgruppe in 2-Position (im Vergleich zu **5a**) unter Umständen einen erhöhten (positiven) induktiven Effekt, was eine mögliche Erklärung für das Ausbleiben der Borylierung liefert, da hierdurch die Elektrophilie des Aromaten herabsetzt würde. Jedoch sollte der Unterschied im induktiven Effekt für die drei betrachteten hydrophoben Reste nicht sehr groß sein und daher keinen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion haben.

Es wird ersichtlich, dass im Vergleich zu Ansatz 1 wesentlich mehr Reaktionsschritte erforderlich sind, da zum einen die Reaktionspartner des Brom-Iod-CP **9** zunächst via Miyaura-Kupplung boryliert werden mussten und zum anderen der vollständige Aufbau des neuen CP **9** notwendig war. Die Synthese nach Ansatz 2 war jedoch erfolgreich und hat den Vorteil, dass **9** als „universelles“ Reagenz zur Darstellung asymmetrischer CP und damit AB-oberflächenfunktionalisierter Dendrimere geeignet ist. Dabei können die Substituenten gezielt nach CP-Synthese eingebracht werden, was eine Vereinfachung der Synthese darstellt und außerdem die Einführung funktioneller Gruppen ermöglicht, welche die stark basischen Bedingungen der Knoevenagelreaktion nicht tolerieren. Zu beachten ist der zusätzliche Phenylenring, der sich durch die nachträgliche Funktionalisierung ergibt. Er ist in CP, deren Substituenten innerhalb der CP-Synthese eingeführt werden, nicht zu finden.[42] Dieser Phenylenring liegt nicht in derselben Ebene wie die Phenylenringe des CP. Dadurch bewirkt er eine elektronische Trennung der Sulfonsäuregruppe vom doppelten Michaelsystem des CP, was zu dessen Stabilisierung führt. Die dargestellten CP wurden grundsätzlich dünnschichtchromatographisch, massenspektrometrisch sowie durch Elememtaranalyse, ^{1}H- und ^{13}C-NMR untersucht.

5.1.2 Dendrimerkerne

Es wurden für alle Dendrimere Pyren-Kerne gewählt, da diese wie bereits erwähnt wegen ihrer chromophoren Eigenschaft für potenzielle biologische Anwendungen geeignet sind.

Für die Dendrimere erster Generation wurde ein 1,3,6,8-Tetraethinylpyrenkern (**13**) (Abbildung 31) und für die der zweiten Generation ein Py-G1-(Acetylen)$_8$-Kern (**16**) (Abbildung 32) verwendet. **13** wurde von Guang Zhang zur Verfügung gestellt. Die von ihm durchgeführte Syntheseroute ist in Abbildung 31 in Klammern gesetzt. Pyrenkern **13** kann durch Bromierung in 1-, 3-, 6- und 8-Position, anschließende Sonogashira-Hagihara-Kupplung und Entfernen der TIPS-Schutzgruppen aus Pyren gewonnen werden.

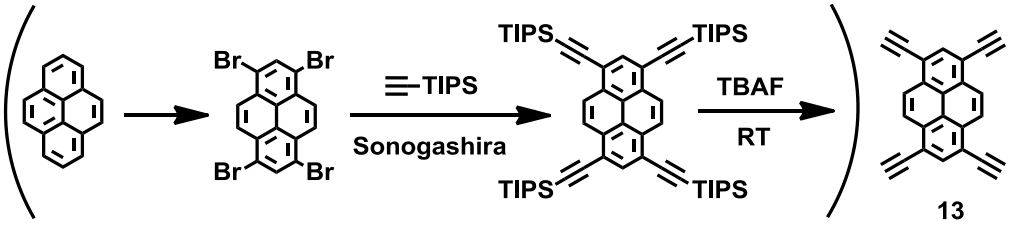


Abbildung 31: Mögliche Syntheseroute zur Darstellung des 1,3,6,8-Tetraacetylpyrenkerns 13

Für die Synthese von Dendrimeren höherer Generation ist ein Ethinylgruppen-funktionalisierter Py-G1-Kern **16** erforderlich, welcher durch Umsetzung von Pyrenkern **13** mit AB$_2$-Baustein **14** und nachfolgende Entfernung der TIPS-Schutzgruppen dargestellt werden konnte (Abbildung 32).

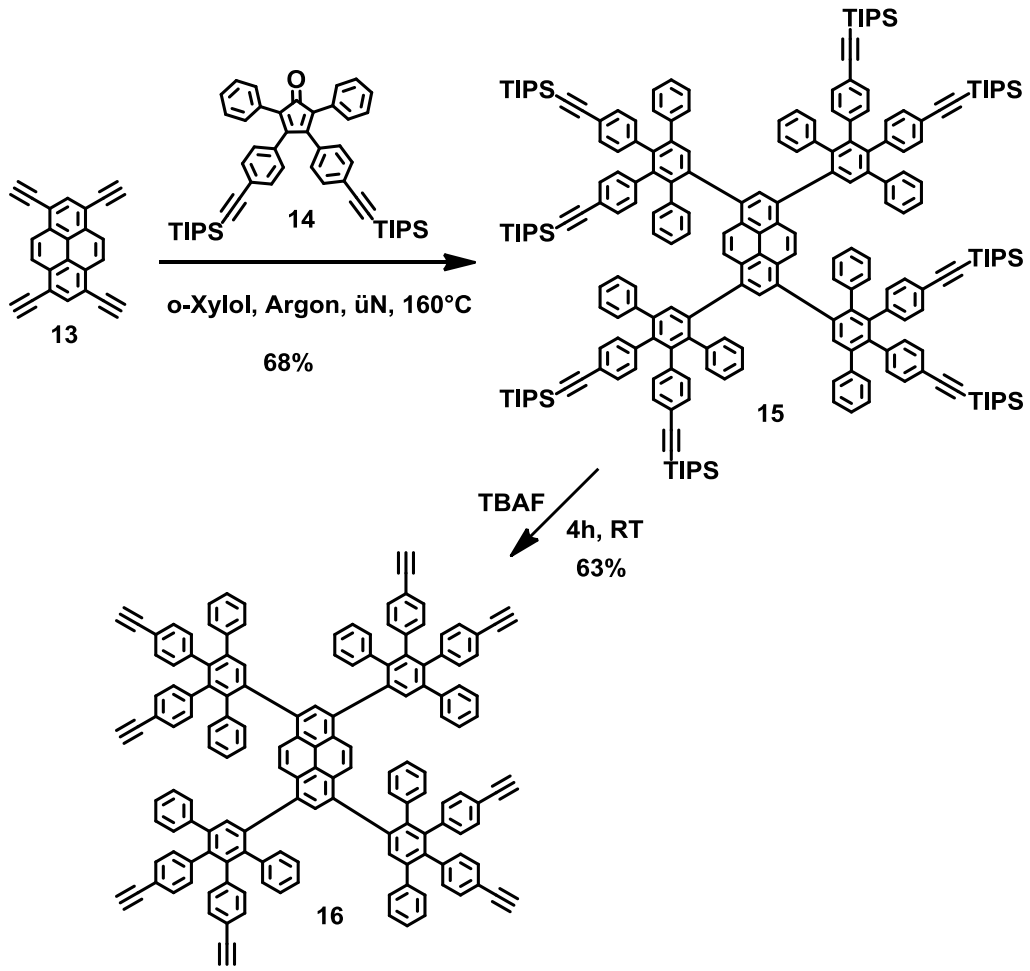


Abbildung 32: Syntheseroute zur Darstellung des Pyr-G1-(Acetylen)$_8$ 16

Die Darstellung des 2,5-Diphenyl-3,4-bis(TIPS-acetylylphenyl)-CP **14** kann durch Sonogashira-Hagihara-Kreuzkupplung von 4,4´-Dibrombenzil mit TIPS-Acetylen zum 4,4`-Bis(TIPS-acetylen)benzil und folgende Knoevenagel-Reaktion mit Diphenylaceton erzeugt werden.[55] Zur Darstellung von **16** zum Aufbau von Py-G2-Dendrimeren wurde Pyrenkern **13** mit 4.4 Äquivalenten des CP **14** in einer Diels-Alder-Cycloaddition in 68%iger Ausbeute zu Py-G1-(TIPS)$_8$ **15** umgesetzt (Abbildung 32).[55] Durch anschließende Entfernung der TIPS-Schutzgruppen mit Hilfe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF), konnte innerhalb von vier Stunden Pyrenkern **16** als gelber Feststoff erhalten werden, welcher zur Aufreinigung mehrfach in Methanol gefällt wurde (63% Ausbeute).[26a]

5.1.3 Darstellung der Dendrimere

Zur Synthese der Zieldendrimere waren jeweils zwei Reaktionen notwendig. Zunächst wurden die erzeugten asymmetrischen CP **6a** und **6b** mit den Kernen **13** und **16** mittels Diels-Alder-Cycloaddition umgesetzt. Anschließend wurden die Schutzgruppen der Sulfonsäurereste entfernt. In Abbildung 33 sind die Synthesen der G1-Dendrimere mit Isopropyl- (**18**) und Isobutyl-Resten (**19**) dargestellt, Abbildung 34 und Abbildung 35 zeigen die der G2-Dendrimere **21** und **23**.

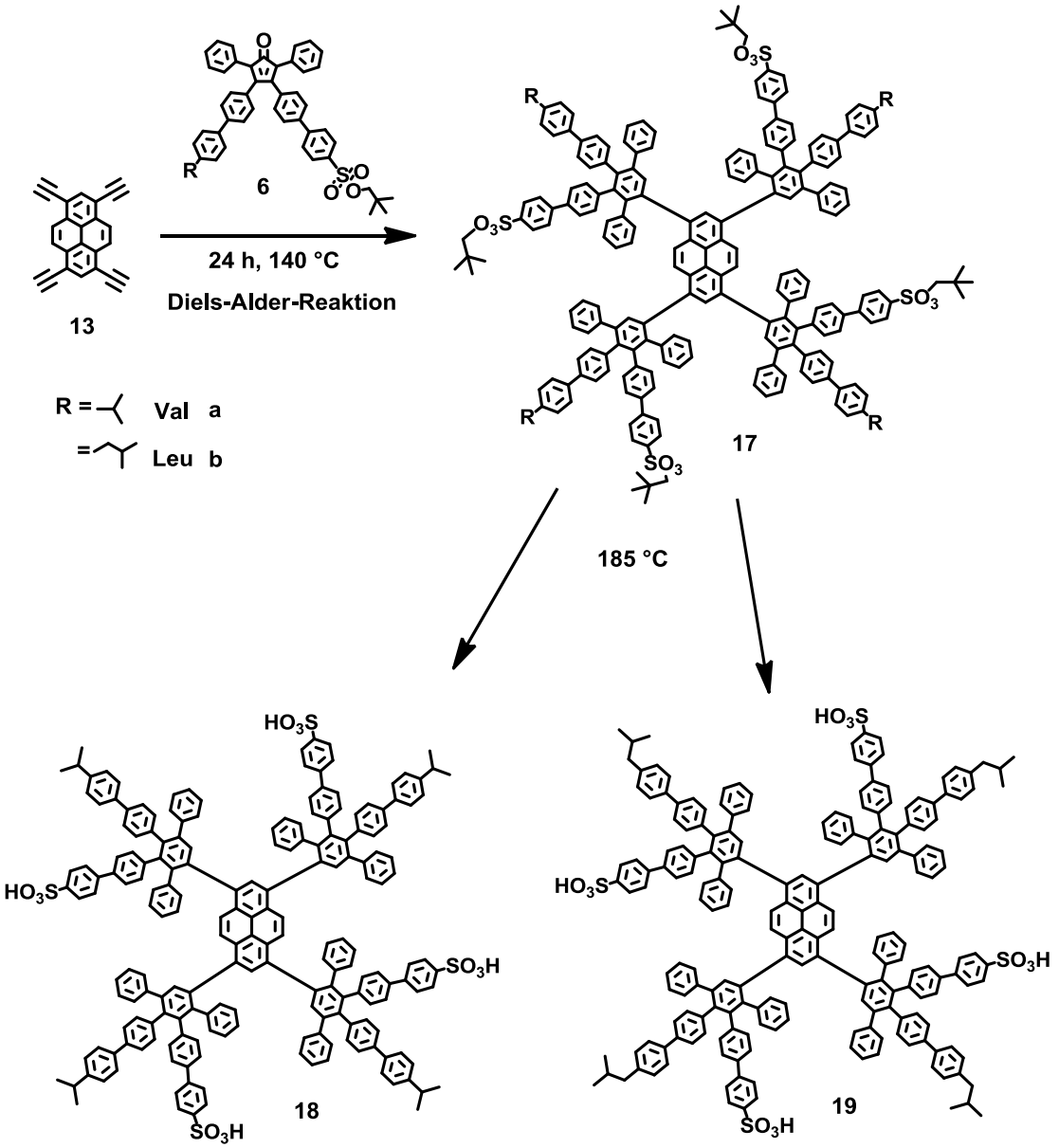


Abbildung 33: Synthese von Py-G1-(Ph-R,Ph-SH)$_4$, R = *iso*-Propyl, *iso*-Butyl

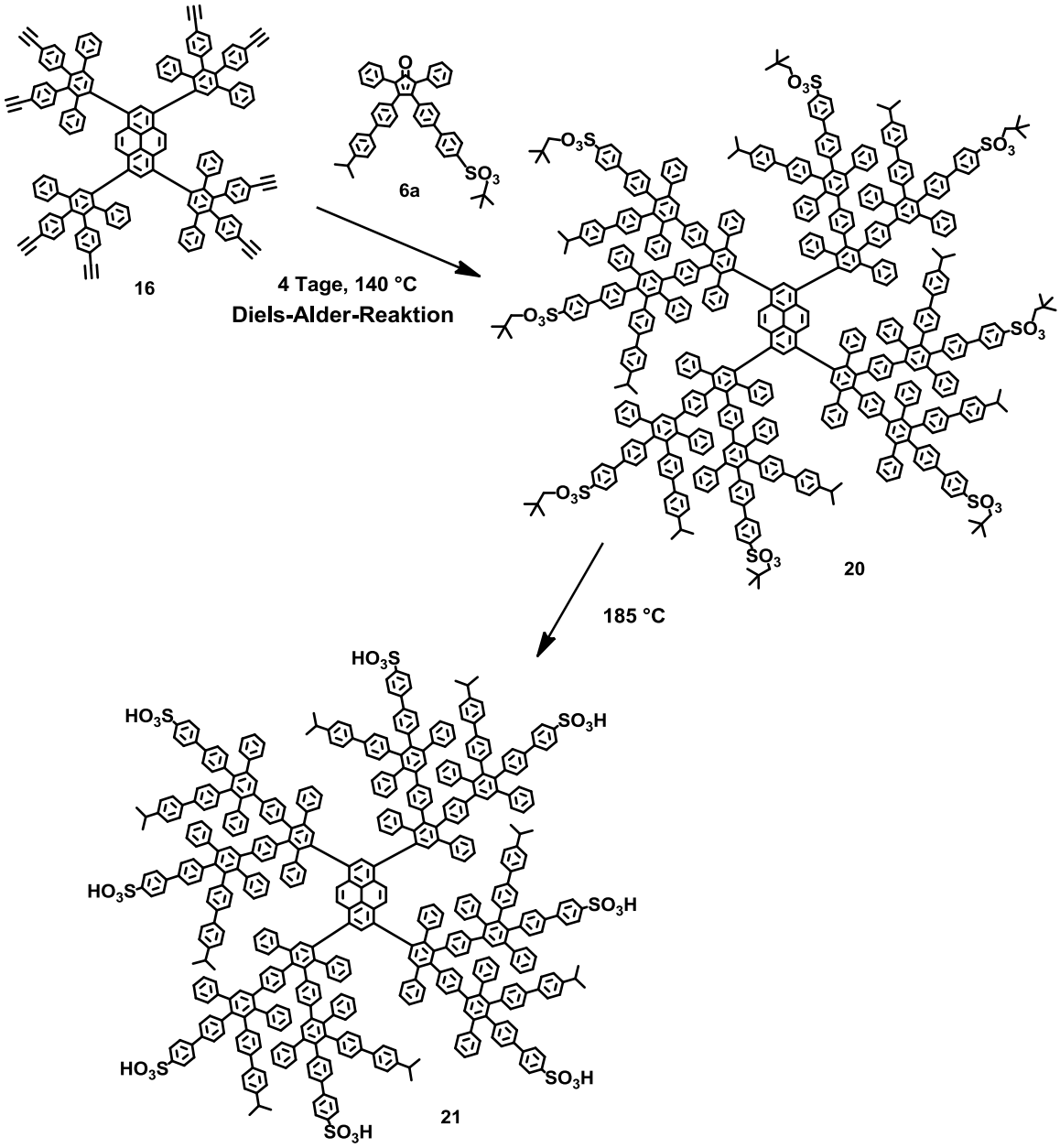


Abbildung 34: Synthese des Py-G2-(Ph-iP,Ph-SH)$_8$

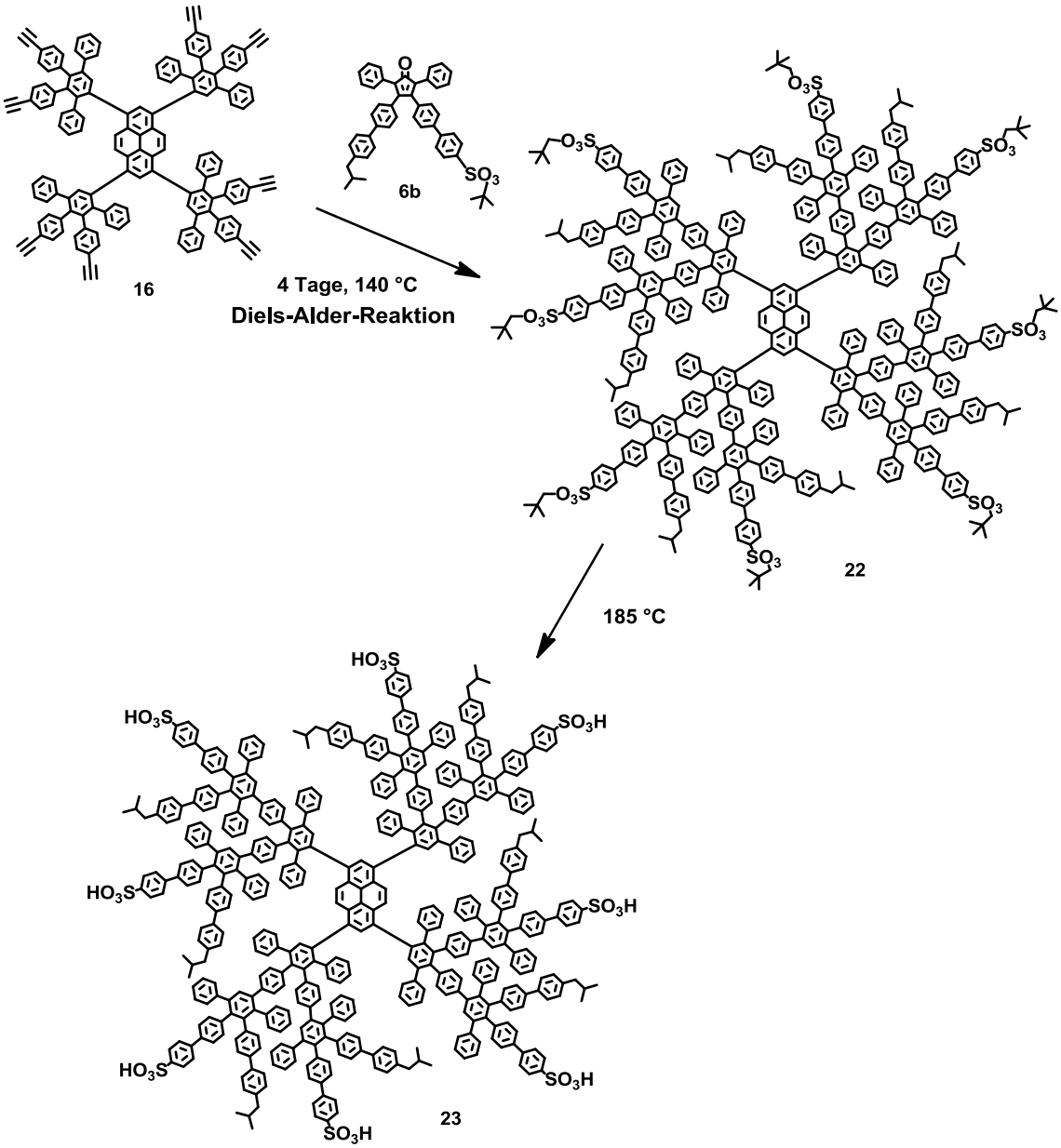


Abbildung 35: Synthese des Py-G2-(Ph-iB,Ph-SH)$_8$

Die Diels-Alder-Reaktionen für das Dendrimerwachstum wurden für alle Dendrimere in *o*-Xylol bei 140 °C durchgeführt, da bei höheren Temperaturen die Entfernung der Neopentylschutzgruppen zu beobachten ist.[55] Die Reaktionszeiten lagen für die G1-Dendrimere (**17a, b**) bei 24 h, die G2-Dendrimere (**20**, **22**) benötigten hingegen vier Tage. Dies kann zum einen auf die doppelte Anzahl an Reaktionen und zum anderen auf die zunehmende Abstoßung der neu eingeführten CP-Bausteine an der dichteren Oberfläche der G2-Dendrimere zurückgeführt werden.

Für die Aufarbeitung wurden die Dendrimere zunächst säulenchromatographisch von überschüssigem CP und niedermolekularen Verunreinigungen befreit, daraufhin mittels GPC-Säule gereinigt und anschließend zweimal aus Methanol gefällt. Diese sehr gründliche Aufreinigung war notwendig, da die in der folgenden Reaktion erzeugten Zieldendrimere **18**, **19**, **21** und **23** nur schwer von größeren Verunreinigungen zu trennen waren. Dies ist auf die amphiphile Oberfläche zurück zu führen, die zum Beispiel säulenchromatographische Trennmethoden ausschließt.

In den Reaktionen zu den Zieldendrimeren wurde die thermische Abspaltung der Neopentyl-Schutzgruppen an den Sulfonsäureresten bei 185 °C in DMF innerhalb von vier Tagen vorgenommen. Nach destillativem Entfernen des DMF konnten die abgespaltenen Schutzgruppen sowie Verunreinigungen durch Waschen mit Diethylether beseitigt werden.[55]

5.1.4 Charakterisierung der Dendrimere und Untersuchung ihrer Eigenschaften

Die Charakterisierung der Dendrimere erfolgte mittels ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie sowie durch MALDI-TOF Massenspektrometrie, die auch zur Verfolgung des Reaktionsverlaufs herangezogen wurde. Des Weiteren wurden UV/Vis-Spektren zur Untersuchung der Lipophilie aufgenommen und EPR-Messungen zur Überprüfung der Gastmolekülaufnahme herangezogen, was im Folgenden diskutiert wird.

In Abbildung 36 sind MALDI-TOF MS-Spektren, die innerhalb der Reaktionszeit von vier Tagen erhalten wurden, für das Wachstum von Py-G2-(Ph-iB,Ph-SPen)$_8$ (**22**) beispielhaft dargestellt.

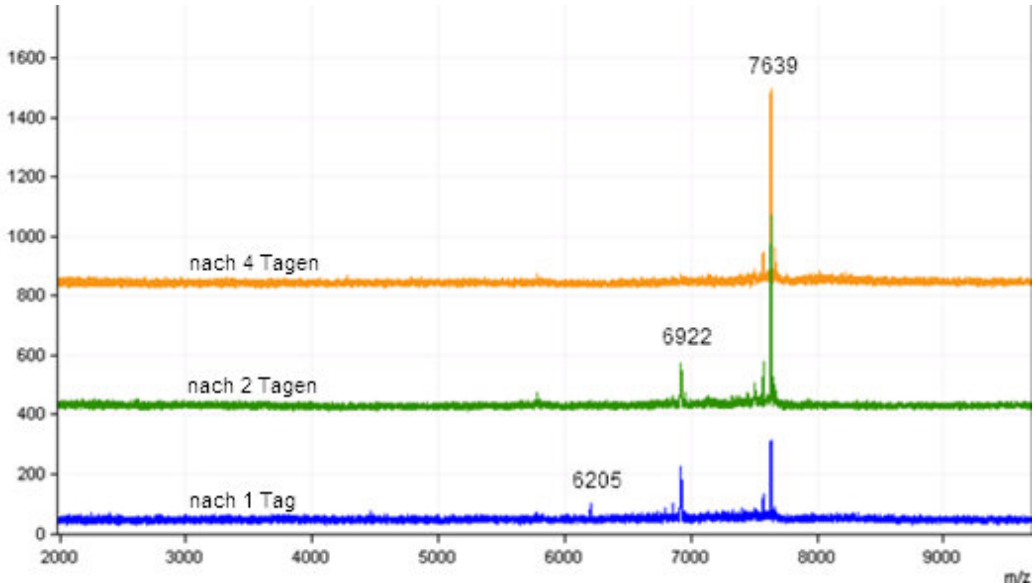


Abbildung 36: MALDI-TOF MS-Spektren für Py-G2-(Ph-iB,Ph-SPen)$_8$ (22) nach 1, 2 und 4 Tagen

Es ist zu erkennen, dass das Hauptsignal bei 7639 m/z (entsprechend des Molekulargewichts des Produkts **22** von 7637.98 $\frac{g}{mol}$) unverändert blieb, die Signale bei 6922 und 6205 m/z jedoch über den Zeitraum der Reaktion verschwinden. Sie sind um genau $n \cdot 717$ m/z (mit $n = 1;\ 2$) geringer als das Hauptsignal, was dem Massezuwachs des Dendrimers pro zusätzlich addierter CP-Einheit entspricht. Zu sehen sind demnach die Signale für das Dendrimer **22** sowie für die Dendrimere, in denen Pyrenkern **16** erst sechs beziehungsweise sieben Mal mit CP-Bausteinen in einer Diels-Alder-Reaktion

umgesetzt wurde. Auf diese Weise konnte der Verlauf des Dendrimerwachstums sehr gut verfolgt werden.

Bei der Bildung der Dendrimere durch Reaktion des Kerns mit CP-Bausteinen können Konstitutionsisomere entstehen, die sich durch ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften wie Schmelzpunkt und Löslichkeit unterscheiden. Das Vorhandensein von Konstitutionsisomeren zeigt sich auch in ^{1}H-NMR-Spektren. Beispielhaft ist das Spektrum von Py-G1-(Ph-iP,Ph-SPen)$_4$ (**17a**) in Abbildung 37 dargestellt.

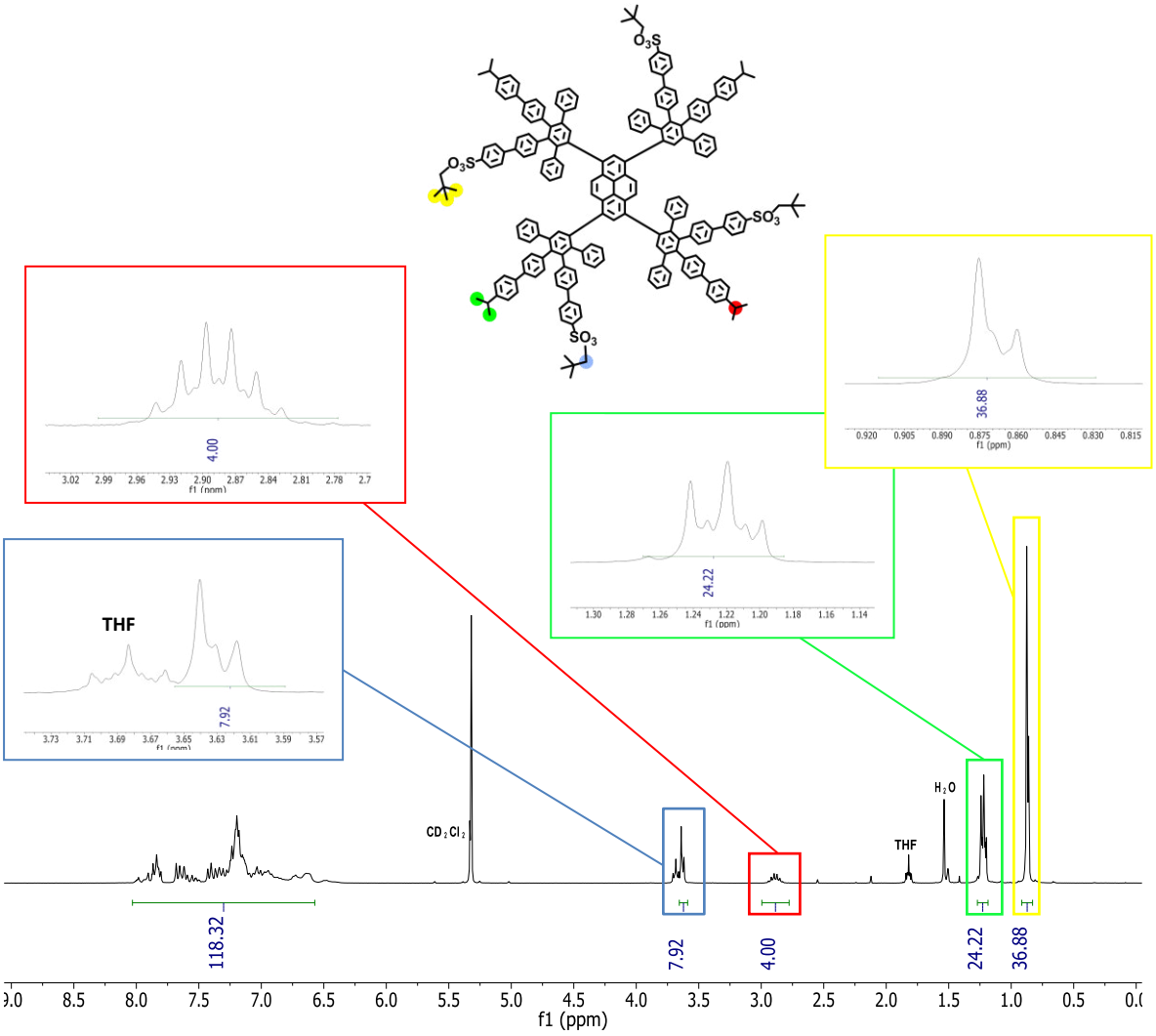


Abbildung 37: ^{1}H-NMR-Spektrum von Py-G1-(Ph-iP,Ph-SPen)$_4$ (17a).

Aus Abbildung 37 wird zunächst deutlich, dass die Signale des PPD die erwarteten relativen Intensitäten aufweisen. Für die aliphatischen Protonen ist eine höhere Anzahl

an Signalen auszumachen, was nicht auf ein besonderes Aufspaltungsmuster, sondern auf die unterschiedlichen Konstitutionsisomere zurückzuführen ist. Sie kommen dadurch zustande, dass die vier Dendronen A, B, C und D jeweils in zwei unterschiedlichen strukturisomeren Formen gebunden sein können (Abbildung 38). Je nachdem, in welcher Orientierung die Dreifachbindung mit dem Cyclopentadienon bei der Diels-Alder-Cycloaddition reagiert, stehen im Dendrimer entweder Sulfonsäureester (A, B) oder Isopropylgruppe (C, D) in 4-Position zur Kernverknüpfung.[55]

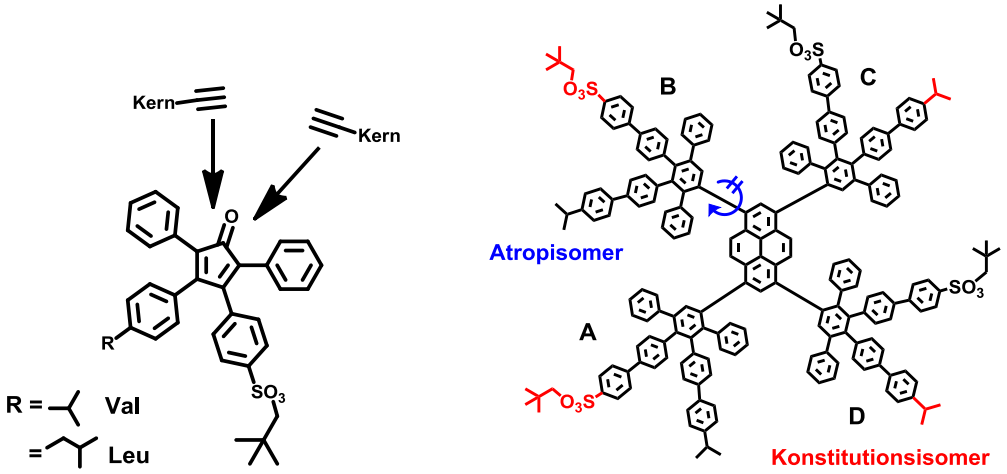


Abbildung 38: Orientierungsmöglichkeiten bei der Diels-Alder-Reaktion (links),[55] Dendrimer 17a mit Dendronen A, B und C, D (rechts)

Es sind daher insgesamt fünf Konstitutionsisomere für das Dendrimer **17a** möglich. Welche Orientierung bevorzugt wird, könnte durch den elektronischen Einfluss der Substituenten bestimmt werden. Deren Abstand zum reagierenden CP-Grundkörper ist jedoch relativ hoch und die zusätzlichen Phenylenringe führen zu einer elektronischen Trennung von CP und Substituenten, weshalb vermutlich sterische Faktoren eine größere Rolle spielen, da insbesondere die Neopentylschutzgruppe einen sterisch anspruchsvollen Rest darstellt und dadurch zu einer erhöhten Abstoßung führt. Die Spektren der Dendrimere **17b**, **20** und **22** lassen ebenso auf Konstitutionsisomere schließen (nicht dargestellt). Neben Konstitutionsisomeren können außerdem Atropisomere auftreten, die durch sterisch bedingte Rotationshemmung um die Einfachbindungen der Dendronen zustande kommen (Abbildung 38). Dadurch ergeben sich Konformere mit definierter Orientierung der funktionellen Gruppen

unterschiedlicher Dendronen zueinander. Von den möglichen Isomeren bilden sich überwiegend solche, deren Neopentylgruppen möglichst weit voneinander entfernt sind. Die Abweichungen der Dendrimereigenschaften für verschiedene Konstitutionsisomere sind relativ gering und werden daher in den folgenden Abschnitten vernachlässigt.

Lipophilie

Um die Oberflächenbeschaffenheit der Dendrimere näher zu charakterisieren, wurde der sogenannte ***n*-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient (K_{ow})** bestimmt. Er gibt das Verhältnis der Konzentrationen einer Verbindung in *n*-Oktanol und Wasser an, wodurch ihre Lipophilie abgeschätzt werden kann.

K_{ow} wird durch Teilen der Konzentration einer Verbindung *i* in *n*-Oktanol (C_o^i) durch ihre Konzentration in der wässrigen Phasen (C_w^i) erhalten. Meist wird der dekadische Logarithmus des K_{ow} angegeben. Ergibt sich $K_{ow} > 1$ beziehungsweise $\log(K_{ow}) > 0$ ist die entsprechende Verbindung eher lipophil, mit $K_{ow} < 1$ und $\log(K_{ow}) < 0$ ist von einer eher hydrophilen Verbindung auszugehen. Es gilt für den *n*-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten

$$K_{ow} = \frac{C_o^i}{C_w^i} \qquad (1)$$

Die Dendrimere wurden zur Bestimmung des K_{ow} in einer Mischung aus *n*-Oktanol und Wasser (1:1) gelöst und über einen Tag gut gerührt. Anschließend wurden organische und wässrige Phase UV-spektrometrisch untersucht,[60] und die Konzentrationen wurden über die erhaltenen Extinktionswerte mit Hilfe einer Kalibrationsgeraden bei ca. 400 nm bestimmt, was der Absorption durch den Pyrenkern entspricht. Die Messungen der UV-Spektren wurden in Methanol vorgenommen.[3] Die Ergebnisse sind Tabelle 1 zu entnehmen.

[3] 20 μL bzw. 100 μL der entsprechenden Phase wurden in 5 mL Methanol gemessen.

Tabelle 1: Konzentrationen und 1-Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten für die Dendrimere 18, 19, 21 und 23, als Fehler der Konzentrationen wurde 7%[42] angenommen.

Dendrimer	C_o mg/mL	C_w mg/mL	K_{ow}	$log\ K_{ow}$
Py-G1-(Ph-iP,Ph-SH)$_4$ **18**	1.513 ± 0.106	0.186 ± 0.013	8.13 ± 1.14	0.910 ± 0.06
Py-G1-(Ph-iB,Ph-SH)$_4$ **19**	0.559 ± 0.039	0.100 ± 0.007	5.59 ± 0.78	0.747 ± 0.06
Py-G2-(Ph-iP,Ph-SH)$_8$ **21**	0.254 ± 0.018	-	$\gg 1$	$\gg 0$
Py-G2-(Ph-iB,Ph-SH)$_8$ **23**	0.297 ± 0.021	-	$\gg 1$	$\gg 0$

Die K_{ow}- und $log\ K_{ow}$- Werte aus Tabelle 1 zeigen, dass alle vier Dendrimere lipophil sind. Für die G2-Dendrimere waren die Konzentrationen in der wässrigen Phase zu gering für eine genaue Bestimmung. Es lässt sich jedoch qualitativ aussagen, dass die G2-Dendrimere eine besonders hohe Lipophilie aufweisen. Geht man von einer porösen Kugel für das Dendrimer aus, ist dies nachvollziehbar, da der Zuwachs an Oberflächennahen Phenylenringen bei Vergrößerung um eine Generation die Menge an zusätzlichen Oberflächenfunktionalitäten übersteigt, zumal nur die Sulfonsäuregruppen einen positiven Beitrag zur Löslichkeit in Wasser leisten.

Ein weiterer Grund könnte sein, dass sich die G2-Dendrimere aufgrund von erhöhtem Aggregationspotenzial insgesamt schlechter lösen als die G1-Dendrimere, da die vergrößerte Oberfläche zu erhöhter Polyvalenz führt. Dadurch können mehr Interaktionen zwischen den Molekülen stattfinden wie zum Beispiel Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Sulfonsäuregruppen oder hydrophobe Wechselwirkungen zwischen unpolaren Resten.

Für die PPD mit *n*-Propyl- und Sulfonsäuregruppen an der Oberfläche von René Stangenberg, allerdings mit Tetraphenylmethankern statt des hier verwendeten Pyrenkerns, ergaben sich wesentlich geringere $log\ K_{ow}$-Werte.[42] Das Td-G1-(P,SH)$_4$ zeigte sogar einen negativen Wert (-0.11) und war daher als hydrophil einzustufen (entspricht Generation 1 des in Abbildung 39 (links) dargestellten Td-G2-(P,SH)$_8$ **24**). Die K_{ow}-Werte lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Kerne und der damit verbundenen unterschiedlichen Gesamtgeometrie nicht direkt miteinander vergleichen. Jedoch wurde die Zunahme der Lipophilie mit der Generation auch bei diesen PPD beobachtet. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Lipophilie eines Td-G2-(Ph-SH)$_{16}$ (**25**) (Abbildung 39, rechts) im Vergleich zu einem Td-G2-(P,SH)$_8$ (**24**) (Abbildung 39,

links) stark erhöht ist, was aufgrund der doppelt so großen Anzahl an Sulfonsäuregruppen zunächst verwundert.[42] Der zusätzliche Phenylenring hat offensichtlich einen großen Einfluss auf die Löslichkeit.

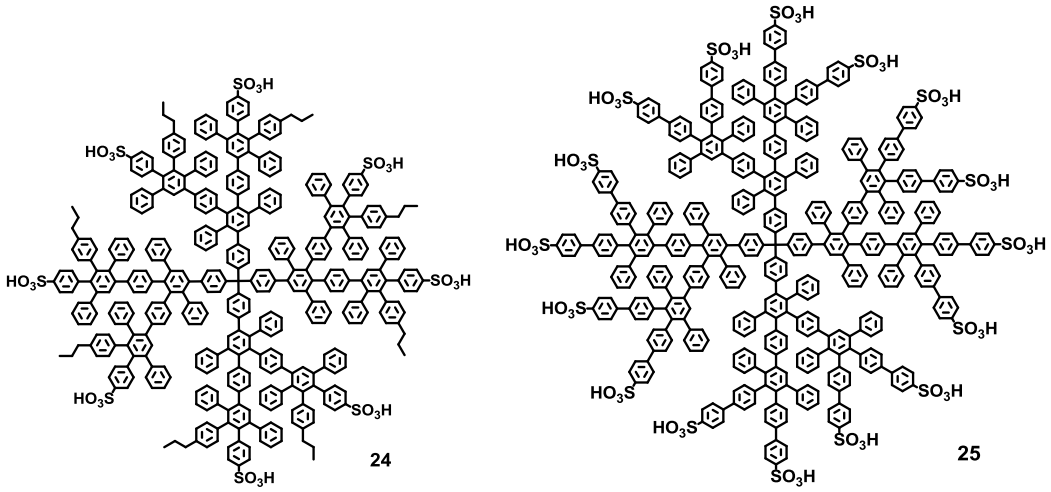


Abbildung 39: Td-G2-(P,SH)$_8$ 24 (links), Td-G2-(Ph-SH)$_{16}$ 25 (rechts)

Da die Löslichkeit eines Dendrimers stärker durch seine Oberfläche als durch sein Gerüst bestimmt wird, lässt die erhöhte Lipophilie von **25** auf eine Struktur schließen, bei der die zusätzlichen Phenylenringe stark exponiert vorliegen und dadurch eine größere Kontaktfläche mit dem umliegenden Lösungsmittel haben. Geht man von dem Modell einer porösen Kugel aus, vergrößert sich der Radius von **25** im Vergleich zu **24** (wegen der 1,4-Verknüpfung des zusätzlichen Phenylenrings) um etwa einen Phenylenring, was wiederum zu einer Zunahme des Oberflächeninhalts der gedachten Kugeloberfläche des Dendrimers führt. Zusätzlich liegen in **25** (im Vergleich zu Dendrimer **24**) weniger Phenylenringe und Oberflächenfunktionalitäten in unmittelbarer Nachbarschaft zu den äußeren Phenylenringen (Abbildung 40).

Abbildung 40 zeigt die Modellbetrachtung der geometrischen Verhältnisse in einem Dendron der letzten Generation. Dabei wurde für den Bindungswinkel der betrachteten Phenylenarme vereinfachend 60° angenommen. Als Bezugspunkte für die Bestimmung der Abstände wurden die Mittelpunkte der Phenylenringe gewählt, wodurch der Einfluss von Rotationen um die Einfachbindungen außer Acht gelassen werden kann.

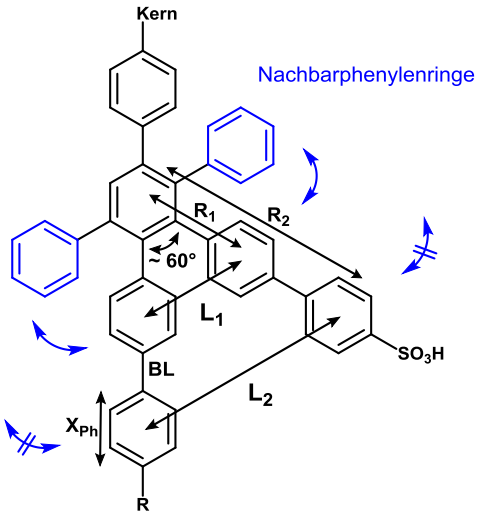


Abbildung 40: Geometrische Modellbetrachtung eines Dendrons

Mit $BL =$ Bindungslänge zwischen zwei Phenylenringen und $X_{Ph} =$ Länge eines Phenylenrings ergibt sich wegen $R_1 = BL + X_{Ph}$ und $R_2 = 2 \cdot BL + 2 \cdot X_{Ph}$ ein Abstand für den äußeren zusätzlichen Phenylenring von $R_2 = 2 \cdot R_1$. Wegen des Strahlensatzes gilt dann $L_2 = 2 \cdot L_1$. Der Abstand der Sulfonsäuregruppe zum hydrophoben Rest verhält sich ebenso und wird in energieminimierten dreidimensionalen Strukturdarstellungen (aus semi-empirischen AM1-Berechnungen) für ein G2-PPD mit zusätzlichen Phenylenringen zu 13 Å, für ein G2-PPD ohne diese Phenylenringe zu 7 Å bestimmt, was mit den geometrischen Abschätzungen gut korreliert.

Aufgrund der größeren Oberfläche ergibt sich ein größerer Abstand zwischen den äußeren Phenylenringen in **25**. Zudem liegt eine geringere Anzahl an Nachbarphenylenringen vor. Dies kann die exponierte Lage der zusätzlichen Phenylenringe und deren großen Einfluss auf die Löslichkeit erklären. Auch der Abstand zwischen den funktionellen Gruppen vergrößert sich durch die beschriebene Strukturaufweitung. Die für alle vier untersuchten Dendrimere hohe Lipophilie lässt sich demnach insbesondere auf die zusätzlichen Phenylenringe im Gerüst zurückführen, da diese die Löslichkeit der Dendrimere offensichtlich stark beeinflussen. Die hydrophoben Gruppen an der Oberfläche tragen ebenfalls zur Lipophilie der Dendrimere bei. Die strukturellen Unterschiede dieser Reste im Vergleich zu *n*-Propylgruppen sind jedoch relativ gering (insbesondere bei Betrachtung der Gesamtausdehnung des Dendrimers) und haben vermutlich einen wesentlich geringeren Einfluss auf die Lipophilie.

Gastmolekülaufnahme

Um eine Aussage über die Aufnahmekapazität der Dendrimere bezüglich kleiner Gastmoleküle treffen zu können, wurden cw (continuous wave) EPR (Electron paramagnetic Resonance, auch Elektronenspinresonanz)-Messungen durchgeführt. Im Folgenden wird auf den theoretischen Hintergrund der EPR-Spektroskopie eingegangen und anschließend die Ergebnisse zur Klärung der Gastmolekülaufnahme diskutiert.[61],[62]

Durch die EPR-Spektroskopie können paramagnetische Stoffe hinsichtlich ihrer Struktur, Umgebung, Bewegung und Verteilung untersucht werden. Paramagnetismus tritt in solchen Molekülen oder Atomen auf, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen enthalten. Die meisten Verbindungen besitzen wegen der erhöhten Stabilität nur gepaarte Elektronen und sind diamagnetisch, weshalb sie durch die EPR-Spektroskopie nicht detektiert werden. Dadurch hat die EPR den Vorteil der selektiven Untersuchung von paramagnetischen Substanzen zum Beispiel von Spinmarkern in der Tumordiagnostik oder als Nachweis von Lebensmittelbestrahlungen.[63] Die in den Messungen als Gastmolekül für die Dendrimere verwendete fettsäureähnliche 16-DSA (16-Doxylstearinsäure) (Abbildung 22, rechts) wird zur Detektion als Nitroxylradikal eingesetzt.

In der EPR-Spektroskopie wird die Tatsache ausgenutzt, dass entartete Energieniveaus der Elektronenspins in einem äußeren Magnetfeld B_0 aufgespalten werden (Zeeman-Effekt).[64] Die Stärke der Aufspaltung hängt dabei unter anderem von der Stärke des angelegten Magnetfelds ab. Die Entartung der Elektronenspins kann aufgehoben werden, weil sich die Spinrichtung der Elektronen unterscheidet. Bei einem Molekül mit einem freien Elektron liegt die magnetische Spinquantenzahl daher bei m_s = + ½ oder m_s = - ½, je nachdem ob das Elektron parallel oder antiparallel zum angelegten B_0-Feld ausgerichtet ist. Die Energiedifferenz ΔE der Elektronenspins, die durch die Wechselwirkung mit dem Magnetfeld B_0 hervorgerufen wird, ergibt sich zu

$$\Delta E = \quad +\frac{1}{2} \cdot g_e \cdot \mu_B \cdot B_0 \quad - \quad -\frac{1}{2} \cdot g_e \cdot \mu_B \cdot B_0 \quad = g_e \cdot \mu_B \cdot B_0 = h\nu \qquad (2)$$

wobei $g_e =$ gyromagnetischer Faktor des Elektrons $= 2.002319$,[4] $\mu_B =$ Bohr`sches Magneton $= 9.27408 \cdot 10^{-24}\ \frac{J}{T}$, $B_0 =$ äußeres Magnetfeld (in Tesla), $h =$ Planck`sches Wirkungsquantum $= 6.62606957 \cdot 10^{-34}\ Js$, $\nu =$ Lichtfrequenz (in Hertz) sind. Dieser Zusammenhang wird auch als Resonanzbedingung bezeichnet.

Um die Energiedifferenz der Elektronenspins zu bestimmen, werden elektromagnetische Wellen eingestrahlt. Entspricht deren Energie der Energiedifferenz der Spinaufspaltung, findet ein Spinübergang statt, was als Absorption und folgende Emission der Strahlung beobachtet werden kann. In der EPR-Spektroskopie werden paramagnetische Substanzen üblicherweise in einem veränderlichen Magnetfeld im Bereich 0.3 T mit einer festen Wellenlänge im Mikrowellenbereich bestrahlt. Dadurch werden Absorptionssignale erhalten, die in der ersten Ableitung dargestellt und interpretiert werden. Wie auch in der NMR-Spektroskopie können Aufspaltungen der Signale beobachtet werden, was als Hyperfeinstruktur bezeichnet wird. Sie kommt durch Wechselwirkungen der freien Elektronen mit Kernen mit Kernspin I zustande, da die Kernspins ebenfalls Magnetfelder erzeugen, die sich zu dem äußeren Feld addieren oder subtrahieren. Dabei gilt für das gesamte lokale Feld B_{lokal} die Beziehung

$$B_{lokal} = B_0 + a \cdot m_I \qquad (3)$$

Hierbei sind $a =$ Hyperfeinkonstante, die im Spektrum als Abstand zwischen den aufgespaltenen Linien auftritt (vergleichbar mit der Kopplungskonstante *J* in der NMR-Spektroskopie) und $m_I =$ magnetischer Kernspin. Die Kernspinquantenzahl für ein Stickstoffradikal beträgt $I = 1$ und die Anzahl der durch Aufspaltung erzeugten Linien beträgt allgemein $2 \cdot I + 1$. Demnach ist eine Aufspaltung für das 16-DSA-Radikal in drei Linien zu erwarten.

Für die durchgeführten EPR-Messungen wurde ausgenutzt, dass die erhaltenen Spektren Aussagen über das Rotationsvermögen der 16-DSA zulassen.[61] In reinem Wasser wird das beschriebene charakteristische Triplett erhalten. Dabei ist davon auszugehen, dass das Molekül frei rotieren kann. Befinden sich PPD in der Lösung, die die 16-DSA-Moleküle durch Aufnahme in ihre unpolaren Hohlräume immobilisieren, wird die

[4] $g_s \approx 2$ und wird auch als anomaler g-Faktor des Spins bezeichnet. Er liegt vor, wenn das Elektron einen reinen Spindrehimpuls besitzt.

Rotation der 16-DSA stark verlangsamt, und man erhält ein anisotropes Spektrum. Dieser Effekt beruht auf Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen den p-Orbitalen, in denen sich die Radikale befinden, und den dazugehörigen Kernen. Sie treten auch für DSA-Radikale in freier Lösung auf, heben sich hier jedoch aufgrund der kurzen Rotationskorrelationszeit auf.

In Abbildung 41 sind die Signale dargestellt, wie sie sich für 16-DSA in reinem Wasser (A) und in einem Vergleichs-PPD (Py-G2-(P-SH)$_8$) immobilisiert (B) ergeben.[43] Die blaue Kurve zeigt das direkt aus der Messung in Wasser erhaltene Signal, wenn 16-DSA-Radikale sowohl frei in Wasser vorliegen als auch in den PPD immobilisiert sind.

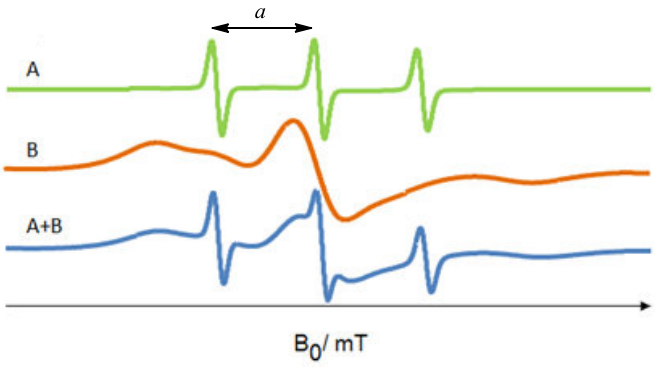


Abbildung 41: EPR-Spektren für 16-DSA in Wasser (A) und immobilisiert in einem PPD (B) bei Variation des B_0-Feldes (Angabe in mT), mit *a* = Hyperfeinkonstante.[43]

Die Vergleichsdendrimere Py-G1-(P-SH)$_4$ (**26**) und Py-G2-(P-SH)$_8$ (**27**), welche hohe Aufnahmekapazitäten für 16-DSA gezeigt haben, sind in Abbildung 42 dargestellt, wobei das Dendrimer der Generation zwei (**27**) eine deutliche Aufnahme bei einem Verhältnis von G2:16-DSA (1:9) aufwies, wohingegen das der Generation eins (**26**) ein ähnlich starkes Signal bei einem Verhältnis von G1:16-DSA (0.9:1) zeigte.[43] Die Aufnahme von 16-DSA-Molekülen in das G2-Dendrimer war demnach deutlich höher, was auf größere Kavitäten und erhöhte Lipophilie zurückzuführen ist.

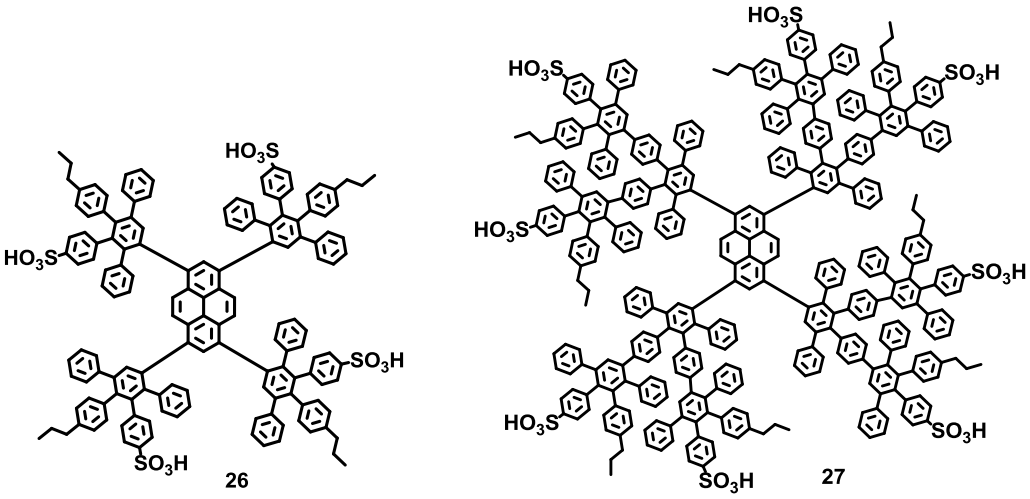


Abbildung 42: Vergleichsdendrimere Py-G1-(P,SH)$_4$ (26) und Py-G2-(P,SH)$_8$ (27) mit hohem Aufnahmepotenzial für 16-DSA.[43]

Die Ergebnisse der EPR-Messungen für die vier synthetisierten G1- und G2-Dendrimere **18**, **19**, **21** und **23** sind in den folgenden Abbildungen 43 bis 46 dargestellt (Angabe des Magnetfelds in Gauss = 1 mT). Die Spektren entsprechen dem in Abbildung 41 gezeigten Kurvenverlauf A für ein 16-DSA-Molekül in Wasser. Die beschriebene Anisotropie, wie sie für Kurve B (beziehungsweise C) durch Immobilisierung von 16-DSA-Molekülen auftritt, kann in den gemessenen Spektren nicht festgestellt werden.

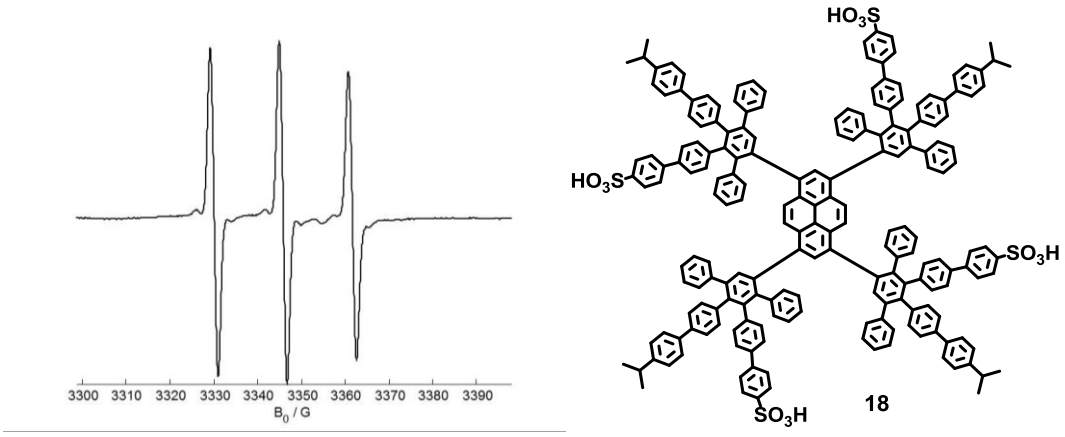


Abbildung 43: Ergebnis der EPR-Messung für Aufnahme von 16-DSA in Py-G1-(Ph-iP,Ph-SH)$_4$ (18) in Wasser mit (18):16-DSA (1:1)

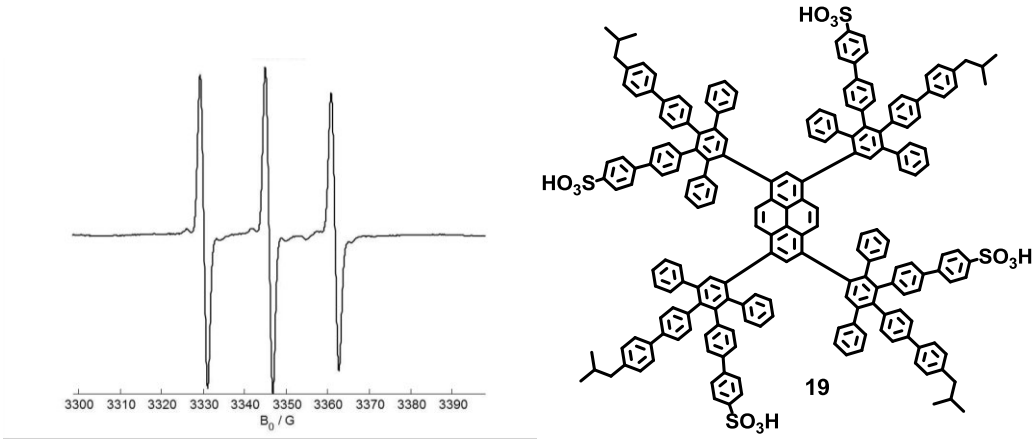


Abbildung 44: Ergebnis der EPR-Messung für Aufnahme von 16-DSA in Py-G1-(Ph-iB,Ph-SH)$_4$ (19) in Wasser mit (19):16-DSA (1:1)

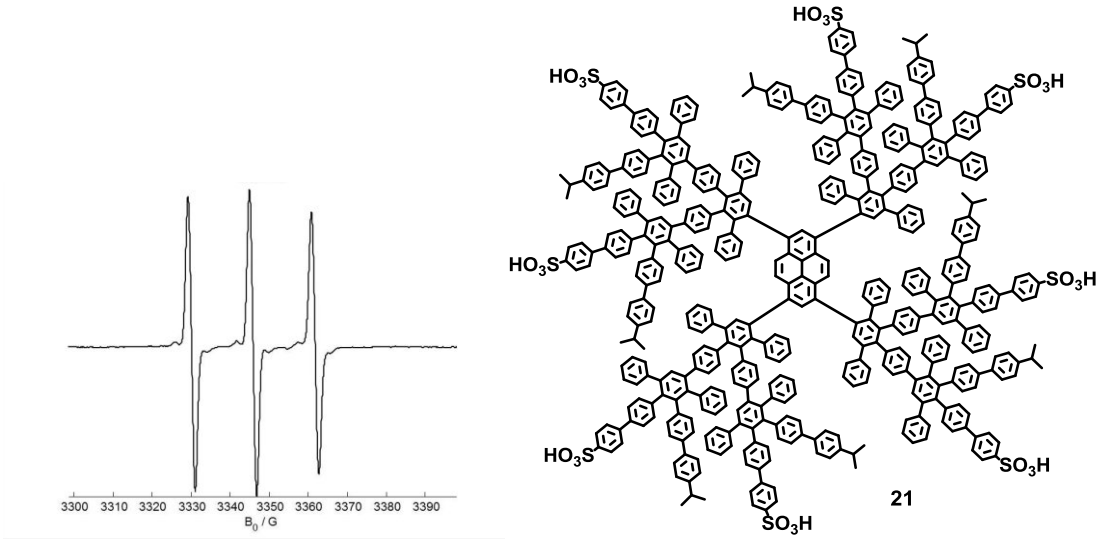
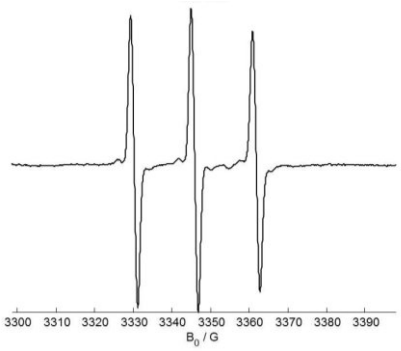


Abbildung 45: Ergebnis der EPR-Messung für Aufnahme von 16-DSA in Py-G2-(Ph-iP,Ph-SH)$_8$ (21) in Wasser mit (21):16-DSA (1:2)



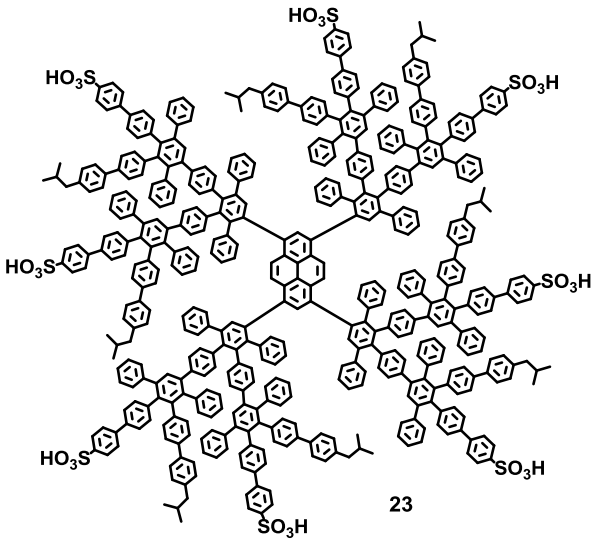


Abbildung 46: Ergebnis der EPR-Messung für Aufnahme von 16-DSA in Py-G2-(Ph-iB,Ph-SH)$_8$ (23) in Wasser mit (23):16-DSA (1:2)

Die in den Spektren auszumachenden leichten Abweichungen von den Basislinien zwischen den jeweiligen drei Signalen könnten auf sehr geringfügige Einlagerungen hinweisen. Beachtet man jedoch, dass verhältnismäßig geringe Konzentrationen von 16-DSA-Molekülen in den Dendrimerlösungen vorlagen (G1-PPD/16-DSA 1:1, G2-PPD/16-DSA 1:2), sind diese leichten Abweichungen in den Spektren (falls es sich um eine Anisotropie handelt) auf einen noch wesentlich geringeren Anteil an immobilisierten 16-DSA-Molekülen zurückzuführen, sodass bei möglichen Einlagerungen eher von zufälligen und nicht von energetisch begünstigten Prozessen auszugehen ist.

Um auszuschließen, dass sich die radikalischen 16-DSA-Moleküle in Wirklichkeit im Dendrimerinneren befinden, jedoch aufgrund geometrischer Faktoren des Dendrimers erhöhte Freiheitsgrade besitzen, wurden die Hyperfeinkopplungskonstanten (a_{iso}) der freien, in Wasser solvatisierten 16-DSA-Moleküle mit denen der 16-DSA-Moleküle in einer wässrigen Lösung des jeweiligen Dendrimers verglichen. Der a_{iso}-Wert gibt eine Aussage darüber, ob sich die Moleküle in einer anderen Polaritätsumgebung befinden. Je polarer die Umgebung ist, desto größer ist die Hyperfeinkopplungskonstante. Da sich die a_{iso}-Werte der Lösungen mit und ohne Dendrimer nicht unterschieden, konnte bestätigt werden, dass keine signifikante Aufnahme von Gastmolekülen in die Kavitäten

der Dendrimere stattgefunden hat. Dieses Ergebnis verdeutlicht den großen Einfluss der veränderten Struktur auf die Gastmolekülaufnahme.

Stellt man die synthetisierten Dendrimere den Vergleichsdendrimeren gegenüber, sind zwei strukturelle Unterschiede festzustellen. Zum einen wurden verzweigtere hydrophobe Reste an der Oberfläche eingeführt. Statt *n*-Propylgruppen liegen *iso*-Propyl- und *iso*-Butylreste vor. Zum anderen ist an jeder Oberflächenfunktionalität ein zusätzlicher, synthetisch bedingter Phenylenring enthalten. Die Aufnahme von 16-DSA wird durch mindestens einen dieser Faktoren unterdrückt. Zur Veranschaulichung sind in Abbildung 47 beispielhaft die auf semi-empirischen AM1-Berechnungen beruhenden dreidimensionalen Strukturen von Py-G2-(Ph-iP,Ph-SH)$_8$ (**21**) sowie dem Vergleichsdendrimer Py-G2-(P,SH)$_8$ (**27**) und einem 16-DSA-Molekül dargestellt. Die blaue Umrandung markiert einen *iso*-Propyl-, die grüne einen *n*-Propylrest und die rote eine Sulfonsäuregruppe. Der graue Pfeil zeigt die Verlängerung des Dendrimerarms an der Oberfläche an, die durch den zusätzlichen Phenylenring zustande kommt.

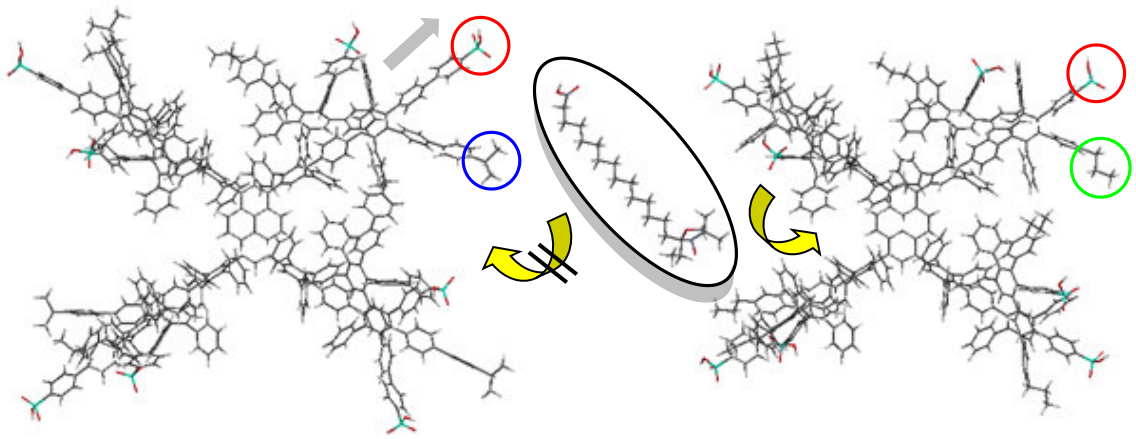


Abbildung 47: Py-G2-(Ph-iP, Ph-SH)$_8$ (21) (links), 16-DSA-Molekül (Mitte) und Py-G2-(P,SH)$_8$ (27) (rechts)

Das Schema verdeutlicht die strukturellen Unterschiede zwischen den erzeugten Dendrimeren und den Vergleichsdendrimeren, welche gute Aufnahmen für 16-DSA-Moleküle in ihre Kavitäten zeigen. In Abbildung 47 wird die zuvor beschriebene (siehe Abschnitt Lipophilie) Zunahme des Moleküldurchmessers und die mit den vergrößerten

Abständen zwischen den Dendronen der letzten Generation einhergehende Strukturaufweitung deutlich. Die veränderte Oberflächenfunktionalität beeinflusst die Dendrimerausdehnung nach dem Strukturmodell nur in geringem Maße. Die Annahme, dass *iso*-Propyl- und *iso*-Butylreste sterisch zu anspruchsvoll sind und die Gastmoleküle dadurch nicht in die Hohlräume gelangen können, ist daher unwahrscheinlich. Die Größendifferenz zwischen den eingeführten hydrophoben Resten und den *n*-Propylgruppen im Vergleich zur Gesamtausdehnung des Dendrimers ist zu gering, um zu einer vollständigen Versperrung der Hohlräume zu führen, zumal die Strukturaufweitung zu vergrößerten Abständen zwischen den Funktionalitäten führt. Des Weiteren wurde von René Stangenberg gezeigt, dass das G2-Dendrimer **27** zur Aufnahme von 16-DSA besser geeignet ist als das entsprechende G1-Dendrimer **26** (Abbildung 42).[43] Wären die eingeführten *iso*-Propyl- und *iso*-Butylreste zu sperrig, hätte man bessere Ergebnisse für die entsprechenden G1-Dendrimere erwarten können, da mit wachsender Generation die Verdichtung an der Oberfläche zunimmt und die G1-Dendrimere damit eine offenere Gerüststruktur aufweisen.

Möglicherweise führen die zusätzlichen Phenylenringe im Gerüst durch die Vergrößerung der Abstände zwischen den Dendrimerarmen beziehungsweise den Oberflächenfunktionalitäten (Abschnitt Lipophilie, Abbildung 40) zu einer Architektur der Polyphenylendendrimere, bei der die Hohlraumzugänge aufgeweitet sind (Abbildung 47). Diese Annahme steht in Einklang mit den Ergebnissen der K_{ow}-Werte (Abschnitt Lipophilie). Dabei wurde eine besonders hohe Lipophilie gegenüber den Vergleichsdendrimeren festgestellt, was auf eine Freilegung der zusätzlichen Phenylenringe schließen lässt. Man würde zunächst erwarten, dass dies die Aufnahme von kleinen Gastmolekülen noch verbessert. Jedoch ist zu beachten, dass die treibende Kraft der Immobilisierung von 16-DSA-Radikalen in die Kavitäten der PPD durch den Entropiezuwachs bei Abgabe der Hydrathüllen um die 16-DSA-Moleküle bestimmt wird. Sind die Abstände der Oberflächenfunktionalitäten und oberflächennahen Phenylenringe durch die Verlängerung der PPD-Arme vergrößert, könnte es sein, dass 16-DSA-Moleküle ihre Hydrathüllen in geringerem Maße abgeben, wenn sie in den erweiterten Bereich der Dendrimere gelangen, weshalb der Prozess unter Umständen nicht begünstigt ist. Auch für die Dendrimere von René Stangenberg ist davon

auszugehen, dass die 16-DSA-Moleküle im Dendrimer noch von Wassermolekülen umgeben sind, da die Kavitäten Lösungsmittelmoleküle enthalten. Da Hydrathüllen mehrschichtige Systeme sind, bei denen die Wassermoleküle mit zunehmender Distanz zum hydratisierten Molekül immer lockerer gebunden sind, ist jedoch die Menge und Art der Hydrathüllen, die bei dem Einlagerungsprozess aufgebrochen werden, entscheidend. Werden weniger Schichten abgestreift beziehungsweise eine geringere Anzahl Wassermoleküle abgegeben, hat dies einen geringeren Entropiezuwachs zur Folge, und die freie Gibbs Energie für den Einlagerungsprozess sinkt.[5]

Eine weitere Interpretationsmöglichkeit für die Ergebnisse der Gastmolekülaufnahme ist, dass die 16-DSA-Moleküle hydrophobe Wechselwirkungen mit den stärker freiliegenden Hohlräumen eingehen, dabei jedoch vollständig frei rotieren können und die Nitroxidradikale an der Oberfläche von Wasser solvatisiert werden, was auch die a_{iso}-Werte erklären würde.

Es ist nicht auszuschließen, dass die Oberflächenstrukturierung und die veränderte Gerüststruktur - bedingt oder unabhängig voneinander - Einfluss auf die Gastmolekülaufnahme haben. Der Prozess der Einlagerung von Gastmolekülen in die Kavitäten der PPD wird weiter untersucht und sollte zur Klärung dieser Ergebnisse beitragen.

[5] Freie Gibbs Energie: $dG = dH - TdS$, mit H =Enthalpie, T = Temperatur, S = Entropie

5.2 Synthese Boronsäure-funktionalisierter Spezies

Es wurden zwei Boronsäuren synthetisiert, die sowohl eine kurze Alkylkette als auch einen Sulfonsäurerest tragen. Bei den Verbindungen handelt es sich um ein Benzolderivat und ein Pentaphenylbenzol (Dendron), die als Funktionalisierungsreagenzien für Oberflächen von Proteinen genutzt werden können. Die Anbindung soll dabei über ein Brenzkatechinderivat erfolgen und wird momentan von David Ng[6] auf Realisierbarkeit geprüft.

5.2.1 Synthese eines Boronsäurephenylens

In Abbildung 48 ist die Syntheseroute zur Herstellung des Benzolderivats **31** dargestellt.

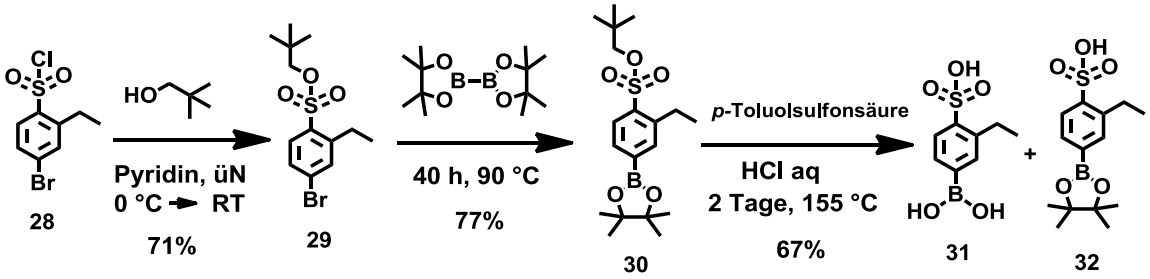


Abbildung 48: Darstellung von Sulfonsäuren 31 und 32

Zunächst wurde 4-Brom-2-ethylbenzolsulfonsäurechlorid (**28**) mit Neopentylalkohol mit Hilfe von Pyridin in DCM zu Neopentyl-4-brom-2-ethyl-benzolsulfonat (**29**) umgesetzt (71% Ausbeute). Die Einführung der Schutzgruppe gelang in DCM/THF (7:4) nicht. Es könnte sein, dass THF an das Schwefelatom des Sulfonylchlorids **28** koordiniert und dadurch die Reaktion mit dem Alkohol unterdrückt. In einer Miyaura-Kupplung wurde anschließend Neopentyl-2-ethyl-4-(pinacolatoborolan-2-yl)benzolsulfonat (**30**) in 77%iger Ausbeute erhalten. Die Entfernung der beiden Schutzgruppen wurde in einer Reaktion in DMF vorgenommen, wobei der Neopentylester der Sulfonsäuregruppe thermisch, der Pinacolester der Boronsäuregruppe sauer gespalten werden konnten.

[6] Arbeitskreis Prof. T. Weil, Universität Ulm

Nach destillativer Entfernung des DMF wurde das Endprodukt 4-Boron-2-ethylbenzolsulfonsäure (**31**) durch Extraktion mit Wasser/DCM in der wässrigen Phase erhalten, wobei Nebenprodukt **32** (2-Ethyl-4-(pinacolatoborolan-2-yl)benzolsulfonsäure) ebenfalls als Verunreinigung in der wässrigen Phase zurückblieb. Die nach Esterspaltung entstandenen Alkohole konnten durch Destillation und Sublimation entfernt werden. Es wurden einige Versuchsansätze durchgeführt, um **31** zu erhalten, was in Tabelle 2 dargestellt ist. Die Umsätze beziehen sich dabei auf die Spaltung des Boronsäureesters.

Tabelle 2: Versuchsansätze zur Darstellung der Boronsäure 31

Ansatz	*p*-Toluolsulfonsäure	$NaIO_4$	HCl aq.	T/°C	Dauer/Tage	Umsatz
1	0.1-0.3 eq.			155	1-3	33-55%
2			1 mL, 10%	155	2	58%
3			1 mL, 3.7%	170	3	~50%
4	0.3 eq.		1 mL, 10%	155	2	67%
5	0.25 eq.		0.5 mL, 1.8%	170	3	~50%
6	0.2-0.4 eq.	0.5-1.7 eq.		155	3	50-89%
7		1.5 eq.	4 mL, 3%	RT	1	96%

Die thermische Entfernung der Neopentylschutzgruppe an der Sulfonsäuregruppe war für alle Ansätze vollständig. Dies konnte NMR-spektroskopisch ermittelt werden, da aromatische Verbindungen ausschließlich in der wässrigen Phase enthalten waren, und das ^{1}H-NMR-Spektrum dieser Phase kein Signal für die Neopentylschutzgruppe zeigte. Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, dass schon die Acidität der *p*-Toulolsulfonsäure eine Spaltung des Boronsäureesters bewirkt (Ansatz 1), die Umsätze hierfür jedoch gering sind. Sie konnten durch Zugabe von Salzsäure oder $NaIO_4$ erhöht werden. Des Weiteren ist zu erkennen, dass Erhöhungen der Temperatur auf 170 °C und Reaktionsdauer auf 3 Tage keine verbesserte Ausbeute im Vergleich zu den Ansätzen bei 155 °C und 2 Tagen bringt (Ansätze 2 und 3 beziehungsweise 4 und 5).

Die besten Reaktionsbedingungen wurden in den Ansätzen 6 und 7 erzielt. Hierbei ist jedoch die Wasserlöslichkeit von Boronsäure **31** zu beachten. Die Abtrennung von in der Reaktionslösung befindlichen Salzen ist nach der Entfernung der Schutzgruppen nicht mehr möglich, da eine Dialyse aufgrund der geringen Molekülgröße nicht in Frage kommt. Je nach Verwendung der Boronsäure ist dies zu beachten. Beispielsweise bei der

Anknüpfung an Proteine stellt die Anwesenheit von HCl, NaCl oder anderen Salzen in kleinen Mengen kein Problem dar, jedoch sollten die Boronsäuren hierfür nicht mit starken Oxidationsmitteln wie Natriumperiodat verunreinigt sein. Dies führt zur Oxidation von proteinogenen *L*-Aminosäuren (vornehmlich der Hydroxy- und Thiolgruppen wie zum Beispiel in *L*-Serin und *L*-Threonin),[65] die Verknüpfung der Boronsäuren mit Verbindungsreagenzien könnte außerdem erschwert und ungewollte Oxidationen die Folge sein. Daher wurden die Reaktionsmöglichkeiten mit 10%iger Salzsäure gewählt (Ansätze 2 und 4), und in einem Ansatz von 200.0 mg **30** wurden 179.5 mg (67% Ausbeute) der farblosen, hygroskopischen Boronsäure **31** hergestellt. Der Boronsäureester **32** konnte nicht vollständig abgetrennt werden. Da Kupplungsreaktionen jedoch über die Boronsäurefunktionalität vorgenommen werden können, sollte der Boronsäureester dabei nicht stören. Die Charakterisierung erfolgte mittels ^{13}C- und ^{1}H-NMR. Auf eine elementaranalytische Untersuchung sowie die Bestimmung des Schmelzpunkts wurde verzichtet, da diese für die Verbindung aufgrund der starken Hygroskopie keine sinnvollen Werte geliefert hätte.

5.2.2 Synthese eines Boronsäuredendrons

Die Syntheseroute zur Darstellung des CP **36** ist in Abbildung 49 dargestellt.[42]

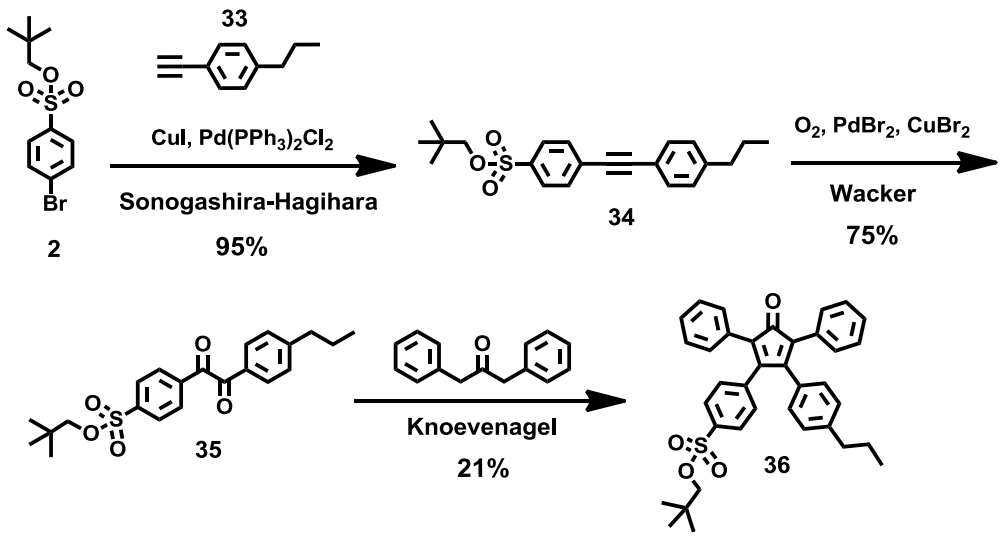


Abbildung 49: Syntheseroute zur Darstellung des CP 36.[42]

Durch Sonogashira-Hagihara-Kreuzkupplung von Brombenzolderivat **2** mit 1-Acetylyl-4-propylbenzol (**33**) wurde Neopentyl-4-((4-propylphenyl)acetylyl)benzolsulfonat (**34**) in 95%iger Ausbeute erhalten. Die folgende Wackeroxidation von **34** lieferte Benzil **35**. Durch eine Knoevenagelreaktion mit Diphenylaceton wurde der CP **36** als dunkelvioletter Feststoff erhalten. Anschließend wurde **36** zum Boronsäuredendron umgesetzt (Abbildung 50).

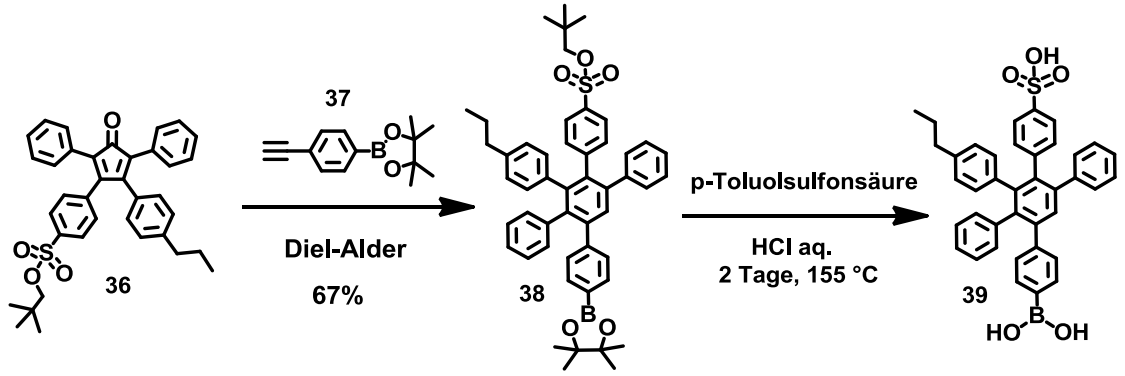


Abbildung 50: Darstellung des Boronsäure-Dendrons 39

Die Funktionalisierung des CP **36** mit 2-(4-Acetylphenyl)pinacolatoborolan (**37**) wurde wie in Abbildung 50 dargestellt mittels Diels-Alder-Reaktion bei 140 °C durchgeführt. Die anschließende Entfernung der Boron- und Sulfonsäureschutzgruppen aus Dendron **38** erfolgte wie auch für Boronsäureester **30** in einem Reaktionsschritt in DMF mit halbkonzentrierter Salzsäure (3:2). Nach Entfernen des DMF wurde das Rohprodukt mit Wasser/Toluol extrahiert. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Ethylacetat extrahiert, wodurch Dendron **39** in der organischen Phase isoliert werden konnte.

Für Boronsäure **31** wird momentan von David Ng geprüft, ob die Esterbildung im leicht alkalischen Milieu mit einem Brenzkatechinderivat stattfindet.[66] Dieses enthält eine primäre Aminogruppe, die zur Anbindung an Proteine genutzt werden kann, indem sie mit den γ- und δ-Carboxylgruppen der Aminosäuren Asparagin- und Glutaminsäure über Amidbindung zur Reaktion gebracht wird. Falls die Anbindung erfolgreich ist, kann Boronsäuredendron **39** ebenfalls auf eine mögliche Anbindung untersucht werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

6.1 Amphiphile Polyphenylendendrimere

Eine neue Syntheseroute zur Darstellung von asymmetrisch funktionalisierten Cyclopentadienonen wurde ausgearbeitet, die über Brom-Iod-CP **9** verläuft (Abbildung 51, links). Dieser CP kann über Suzuki-Kupplung von verschiedenen Substituenten selektiv in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur angesteuert werden, wodurch asymmetrische CP-Bausteine erzeugt werden konnten (Abbildung 51, Mitte). Hierdurch war anschließend die Synthese amphiphiler Polyphenylendendrimere in Generation eins und zwei möglich, die abwechselnd mit Sulfonsäure- und *iso*-Propyl- beziehungsweise *iso*-Butylresten funktionalisiert sind. Die hydrophoben Gruppen entsprechen den Resten der unpolaren, proteinogenen Aminosäuren Valin und Leucin. Ein weiteres Merkmal der dargestellten Polyphenylendendrimere sind die synthetisch bedingten zusätzlichen Phenylenringe zwischen PPD-Gerüst und Oberflächenfunktionalitäten (Abbildung 51, rechts).

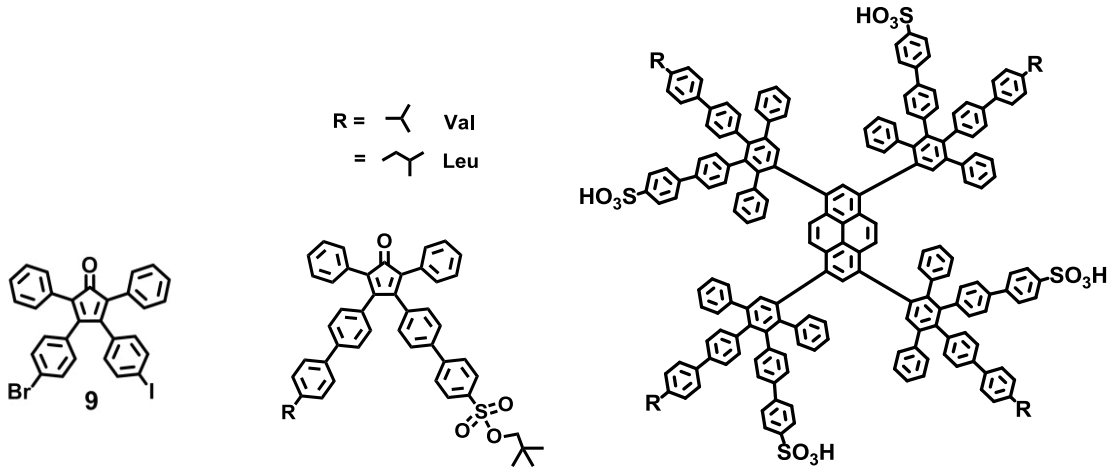


Abbildung 51: Brom-Iod-CP 9 (links), asymmetrische CP-Bausteine (Mitte), amphiphile Zieldendrimere erster Generation (rechts)

Die Lipophilie der dargestellten PPD wurde untersucht und stellte sich als deutlich höher heraus als erwartet. Schließlich wurde das Potenzial für die Einlagerung kleiner hydrophober Gastmoleküle geprüft. Dabei hat sich ergeben, dass die vier betrachteten Dendrimere keine 16-DSA-Moleküle in ihre Hohlraumstrukturen einlagern.

Die besonders hohe Lipophilie und die fehlende Aufnahme von Gastmolekülen bestätigen den großen Einfluss kleiner Strukturänderungen auf die Eigenschaften des PPD. Dies bedeutet wiederum, dass es offensichtlich eine für optimale Transportereigenschaften perfektionierte PPD-Architektur geben muss. Die Vermutung liegt nahe, dass durch die zusätzlichen Phenylenringe eine offenere Oberflächenstruktur entsteht, die die Immobilisierung von Gastmolekülen verhindert. Die Einlagerung von Gastmolekülen könnte bei höheren Temperaturen bestimmt werden, um zu testen, ob das unterschiedliche Einlagerungsvermögen durch die Interaktion mit der Hydrathülle beeinflusst wird.

Auf Basis dieser Resultate ergeben sich weitere interessante Forschungsmöglichkeiten für amphiphile PPD. Für die Zukunft bietet sich an, amphiphile PPD erster und zweiter Generation mit *iso*-Propyl- und *iso*-Butylresten als hydrophobe Gruppen an der Oberfläche darzustellen, die jedoch keinen zusätzlichen Phenylenring zwischen Peripherie und Gerüst tragen (Abbildung 52, links). Umgekehrt wäre auch die Untersuchung von amphiphilen PPD interessant, die zusätzliche Phenylenringe enthalten, jedoch an der Oberfläche mit *n*-Propylresten als hydrophoben Gruppen ausgestattet sind, um direkte Vergleiche mit den bewährten Systemen von René Stangenberg zu ermöglichen (Abbildung 52, rechts). Dadurch könnte geprüft werden, in welchem Maße die beiden betrachteten Strukturmerkmale das Löslichkeitsverhalten und die Gastmolekülaufnahme beeinflussen, um anschließend eine möglichst optimierte Oberflächenstruktur der PPD für die Wirt-Gast-Chemie zu erzeugen.

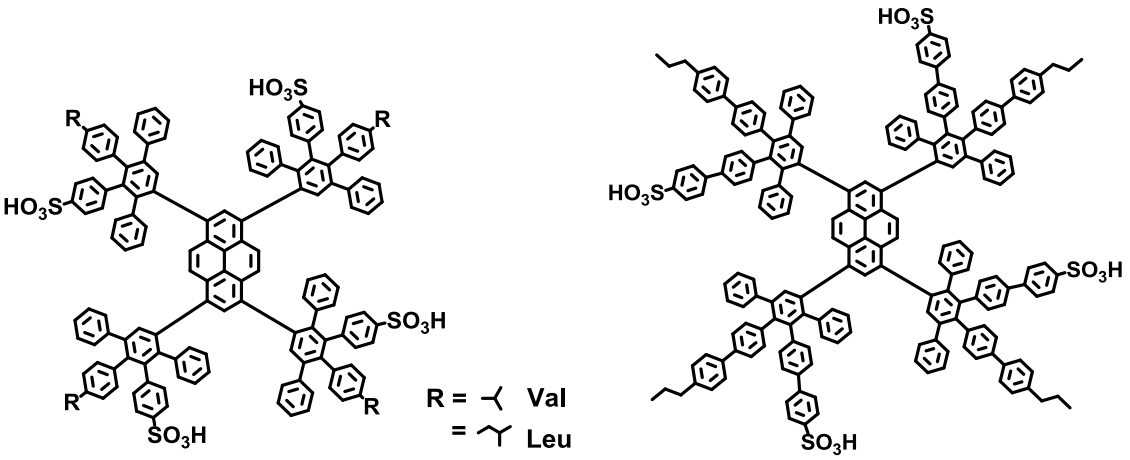


Abbildung 52: Mögliche amphiphile PPD erster Generation

Falls die These zutrifft, dass eine Aufweitung der Hohlraumzugänge durch die zusätzlichen Phenylenringe in den PPD stattgefunden hat, könnte die Darstellung der dritten Generation der in dieser Arbeit vorgestellten PPD zu einer Verbesserung der Gastmolekülaufnahme führen (Abbildung 53, links). Durch die Zunahme der Oberflächendichte bei wachsender Generation besteht die Chance, dass die intrinsischen Taschen weniger zugänglich sind. Es ergäben sich viele Möglichkeiten, Generation und Strukturaufweitung in Einklang zu bringen, da die Erhöhung von ersterer zu einer Oberflächenverdichtung, die zusätzlichen Phenylenringe umgekehrt zu einer Verringerung der (Oberflächen-)Dichte führen (beispielhaft in Abbildung 53 dargestellt).

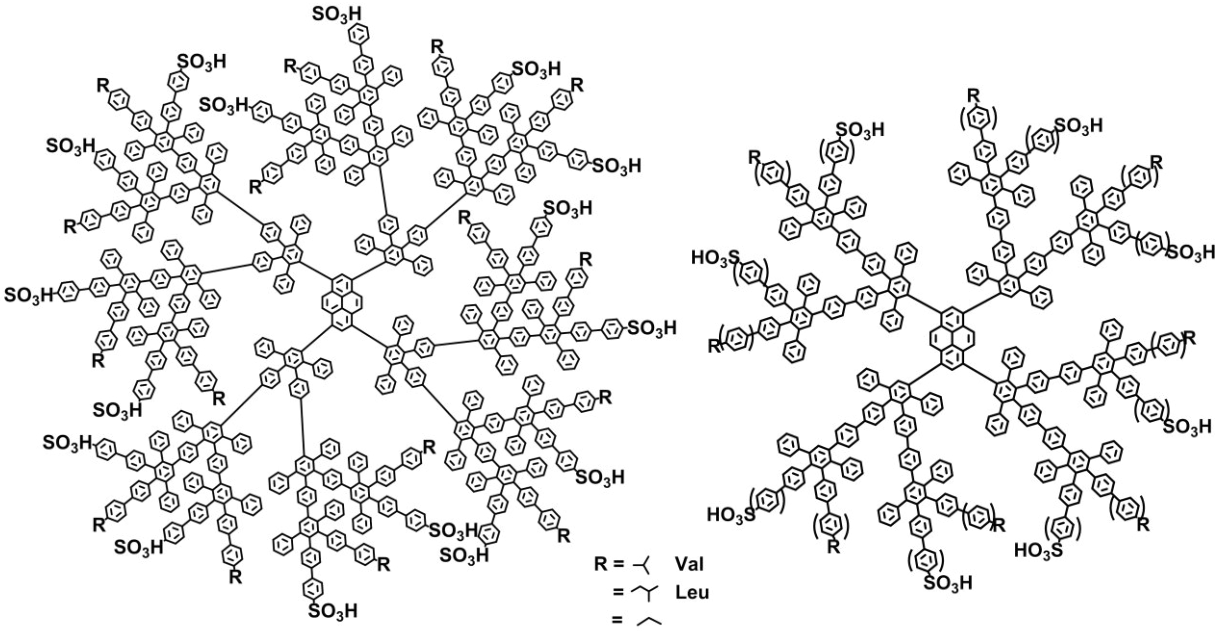


Abbildung 53: Py-G3-(Ph-R, Ph-SH)$_{16}$ (links) und Py-G2-Ph^1-((Ph^2)-R,(Ph^2)-SH)$_8$ (rechts)

Auch an Variationen der polaren Sulfonsäuregruppe kann in Zukunft gearbeitet werden. Neben Untersuchungen zu einer optimierten Oberfläche und einer perfekten Geometrie des PPD für die Gastmolekülaufnahme könnten zusätzlich Funktionalisierungen im Inneren des PPD vorgenommen werden. So wäre die Einführung polarer Gruppen (zum Beispiel mit N, O, P oder S) möglich, die die nicht kovalenten Wechselwirkungen mit Gastmolekülen verstärken.[11] Ebenfalls bietet sich an, die Anzahl an funktionellen Gruppen an der Oberfläche und im Innern zu verändern, um die Intensität der Interaktionen zu beeinflussen.

6.2 Boronsäure-funktionalisierte Spezies

Es wurden zwei Boronsäuren hergestellt, die durch Anwesenheit einer polaren Sulfonsäuregruppe und eines benachbarten Alkylrests als Funktionalisierungsreagenz zur Erzeugung amphiphiler Oberflächen auf (Bio-)Makromolekülen oder Wirkstoffen geeignet sein könnten (Abbildung 54).

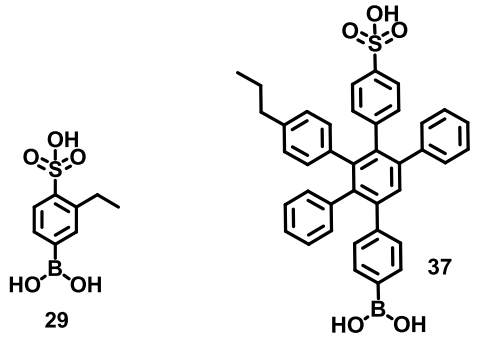


Abbildung 54: Boronsäure-Phenylen 29 (links) und –Dendron 37 (rechts)

Die erhaltenen Boronsäuren **29** und **37** bieten vielseitige Möglichkeiten der kovalenten Verknüpfung mit zum Beispiel Proteinen oder Wirkstoffen (wie Insulin oder Doxorubicin) über Suzuki-Kupplungen oder Esterbildung. Eine weitere Anbindungsmöglichkeit stellen Biotin-funktionalisierte Verknüpfungsgruppen dar, wobei die besonders starken Bindungen zwischen Biotin und den Proteinen Avidin und Streptavidin ausgenutzt werden können.[67] Es ist jedoch zu beachten, dass die freie Sulfonsäuregruppe Kupplungsreaktionen zum Beispiel durch Wasserstoffbrückenbindungen stören könnte. Zurzeit wird von David Ng untersucht, ob die Anbindung von **29** an ein Kupplungsreagenz möglich ist, welches wiederum zur direkten Anknüpfung an Proteine genutzt werden könnte. Bei diesem Kupplungsreagenz handelt es sich um ein Brenzkatechinderivat (Dopamin), welches mit der Boronsäure verestert wird (Abbildung 55). Veresterung und Esterspaltung liegen dabei in einem pH-abhängigen Gleichgewicht.[66]

Stellt sich diese Anknüpfung als erfolgreich heraus, kann die freie Aminogruppe des Dopamins genutzt werden, um die Verknüpfung mit einem Protein über Amidbindung

mit den γ- und δ-Carboxylgruppen der sauren Aminosäuren Asparagin- und Glutaminsäure zu realisieren.

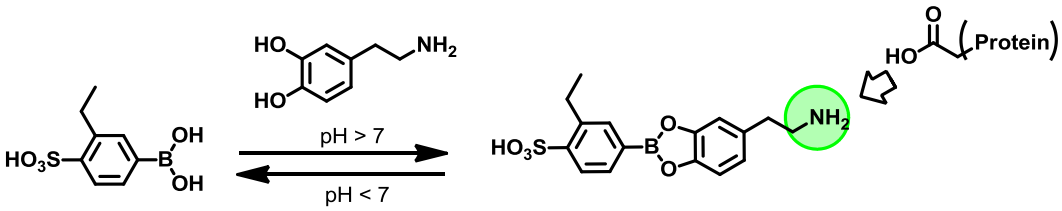


Abbildung 55: Veresterung von Boronsäure 29 mit Dopamin

Auch das Boronsäuredendron **37** ließe sich daraufhin auf seine Anwendbarkeit als Funktionalisierungsreagenz überprüfen. Falls das Modell funktioniert, wäre außerdem die Untersuchung eines stärker verzweigten Dendrons hinsichtlich der Oberflächenstrukturierung sinnvoll.

Nach Funktionalisierung eines Proteins (Phenylenisierung, Dendronisierung) könnte anschließend die Struktur des neuen gefleckten Konjugats untersucht und mit dem nativen Protein verglichen werden, weshalb ein bisher gut charakterisiertes Protein verwendet werden sollte (wie zum Beispiel HSA). Interessant wäre es insbesondere herauszufinden, wie sich die Änderung von Sekundärstrukturen des Proteins durch die Funktionalisierung verhält, was CD-spektroskopisch (Circulardichroismus) vorgenommen werden kann. Auch die Änderung der Löslichkeit müsste untersucht werden, um dadurch die Übertragung von Amphiphilie und gefleckter Oberfläche zu verifizieren.

Es könnte mit dieser Methode getestet werden, ob eine kovalente Bindung der synthetischen Boronsäuren an größere bioaktive Substanzen die Eigenschaften dieser verbessert und ein erleichterter Transport über Zellmembranen beobachtet werden kann.

Weitergehende Untersuchungen könnten auf der Funktionalisierung von Goldnanopartikeln beruhen. Für eine Anknüpfung von Sulfonsäure- und Alkylkette funktionalisierten Spezies wäre hierbei die Nutzung einer Thiol- anstelle der Boronsäuregruppe denkbar, die mit der Goldoberfläche reagiert.

7 Experimentalteil

7.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Reagenzien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Merck, Sigma Aldrich und TCI bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet.

Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien 60 F254 der Firma Macherey-Nagel eingesetzt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Eigenfarbe, Fluoreszenzlöschung bei 254 nm und Eigenfluoreszenz bei 360 nm.

Präparative Säulenchromatographie

Als stationäre Phase für die präparative Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Korngrößen 0.040-0.063 mm und 0.063-0.200 mm der Firma Merck verwendet. Die Mischungsverhältnisse der Lösungsmittel sind für die jeweilige Chromatographie im Text angegeben.

Schutzgas

Als Inertgas wurde Argon der Firma Linde verwendet, das mit Hilfe eines Cu-Katalysators (Fa. Fluka) und einer Reihe von Trockentürmen (gefüllt mit Blaugel bzw. KOH) von Sauerstoff, CO_2 und Feuchtigkeitsspuren befreit wurde.

7.2 Analytische Methoden

^{1}H-, ^{13}C- und ^{11}B-NMR-Spektroskopie

- Bruker Avance 300 MHz
- Bruker Avance 500 MHz

Massenspektrometrie

- FD: VG Instruments, ZAB 2-SE-FPD, 8 kV
- MALDI-TOF: Bruker Reflex III

Elementaranalyse

C, H, N, S: Foss Heraeus Vario EL (Analytischen Labor, Organische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz). Die gemessenen Proben wurden zuvor 3 Tage lang im Hochvakuum getrocknet, um Lösungsmittel- und Feuchtigkeitsspuren zu entfernen.

UV/VIS-Spektroskopie

Perkin-Elmer V900, Küvetten aus Quarzglas mit 1 cm Dicke

Schmelzpunkte

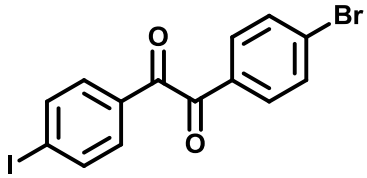
BÜCHI Melting Point B-545

CW-EPR

Magnettech MiniScope MS200 benchtop cw-EPR-Spektrometer (X-band, Mikrowellenfrequenz ~9.4 GHz. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur (298 K) mit einer Modulationsamplitude von 0.1 mT durchgeführt. Die Mikrowellenfrequenz wurde mit einem Racal-Dana Frequenzzähler (Modell 2101) aufgezeichnet.

7.3 Cyclopentadienonbausteine und ihre Vorstufen

7.3.1 1-(4-Bromphenyl)-2-(4-iodphenyl)ethan-1,2-dion (8)



In einen Schlenkkolben wurden 20.00 g (52.22 mmol, 1 eq.) 1-(4-Bromphenyl)-2-(4-iodphenyl)acetylen, 0.7018 g (2.611 mmol, 0.05 eq.) $PdBr_2$ und 1.176 g (5.222 mmol, 0.1 eq.) $CuBr_2$ eingewogen und mit 500 mL 1,4-Dioxan und 100 mL Wasser versetzt. Es wurde dreimal evakuiert und mit reinem Sauerstoff geflutet. Der Sauerstoffballon wurde auf der Apparatur gelassen, und es wurde 7 Tage bei 60 °C gerührt, wobei der Ballon täglich mit frischem Sauerstoff gefüllt wurde. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten, der im Lösungsmittelgemisch 1,4-Dioxan/Wasser ausfiel. Nach Filtrieren wurde der Feststoff säulenchromatographisch über Silica mit DCM gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde anschließend noch mit wenig Aceton gewaschen. Dadurch konnten 11.92 g (28.72 mmol, 55%) eines gelben Feststoffs von 1-(4-Bromphenyl)-2-(4-iodphenyl)ethan-1,2-dion erhalten werden.

DC: R_f = 0.74 (Hexan/Ethylacetat 6:1).

Smp: 237.8 °C

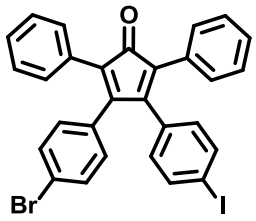
^{1}H-NMR: (300 MHz, d_8-THF); δ [ppm] = 7.96 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, I-C-*CH*), 7.88 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Br-C-*CH*), 7.72 (dd, 4H, *J* = 12.9, 8.4 Hz).

^{13}C NMR: (75 MHz, d_8-THF); δ [ppm] = 193.33, 139.55, 133.45, 133.11, 132.39, 131.98, 131.03, 104.42.

FD-MS: m/z: 416.2 (berechnet: 415.02).

Elementaranalyse: gemessen: 40.53% C; 2.12% H
berechnet: 40.52% C; 1.94% H

7.3.2 2,5-Diphenyl-3-(4-Bromphenyl)-4-(4-iodphenyl)cyclopenta-2,5-dienon (9)



11.88 g (28.63 mmol, 1 eq.) 1-(4-Bromphenyl)-2-(4-iodphenyl)ethan-1,2-dion und 6.032 g (28.63 mmol, 1 eq.) Diphenylaceton wurden eingewogen und in 120 mL Ethanol gelöst. Die Apparatur wurde dreimal evakuiert und mit Argon geflutet und anschließend auf 90 °C erhitzt. 5.5 mL einer ethanolischen KOH-Lösung der Konzentration 2.6 $\frac{mol}{L}$ (0.946 g, 14.5 mmol, 0.5 eq.) wurden hinzu getropft. Anschließend wurde eine Stunde bei 80 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch schnelles Abkühlen mit Hilfe eines Eisbades abgebrochen und die Reaktionslösung mit wenig Wasser gewaschen. Das Produkt fiel in Ethanol als violetter Feststoff aus. Die Mischung wurde über Nacht filtriert und der erhaltene Feststoff wurde mit wenigen Millilitern Methanol gewaschen und anschließend getrocknet. Es wurden 8.897 g (15.10 mmol, 53%) eines dunkelviolettes Pulver erhalten.

DC: R_f = 0.68 (Hexan/DCM 1:1).

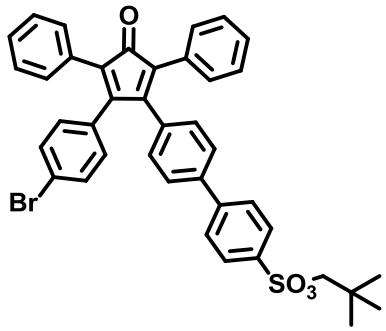
^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 7.56 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, I-C-*CH*), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Br-C-*CH*), 7.31-7.18 (m, 10H, 2-Ph, 5-Ph), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, I-C-CH-*CH*), 6.69 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Br-C-CH-*CH*).

^{13}C NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 153.56, 153.46, 137.95, 132.98, 132.44, 132.00, 131.61, 131.56, 131.06, 130.67, 128.72, 128.35, 126.63, 123.53, 95.41.

FD-MS: m/z: 590.2 (berechnet: 589.26).

Elementaranalyse: gemessen: 58.98% C; 2.98% H
berechnet: 59.11% C; 3.08% H

7.3.3 Neopentyl-3-(4-(5-(4-bromphenyl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat (11)



Eine Mischung aus 15.8 mL Ethanol, 30.5 mL zwei molarer K_2CO_3-Lösung (61 mmol, 15.6 eq.) und 87 mL Toluol wurde in einem 2-Halsrundkolben für 10 min. mit Hilfe von Argon entgast. 2.30 g (3.90 mmol, 1 eq.) 2,5-Diphenyl-3-(4-bromphenyl)-4-(4-iodphenyl)-cyclopenta-2,5-dienon und 1.9342 g (5.4597 mmol, 1.4 eq.) Neopentyl-4-(pinacolatoborolan-2-yl)benzolsulfonat wurden zugegeben und es wurde gewartet bis alles gelöst war. Im Argongegenstrom wurde schließlich der Katalysator zugegeben. Nach sechsmaligem Evakuieren und Fluten mit Argon wurde für drei Stunden bei 50 °C gut gerührt. Nachdem die Reaktionslösung anschließend abgekühlt war, wurde die wässrige Phase abgetrennt, die organische Phase zwei bis dreimal mit Wasser extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch über Silica mit DCM aufgereinigt und anschließend mit Hexan gewaschen. Es wurde ein dunkelroter Feststoff erhalten (1.7308 g, 2.5096 mmol, 64%).

DC: R_f = 0.33 (Hexan).

Smp: 130.6 °C

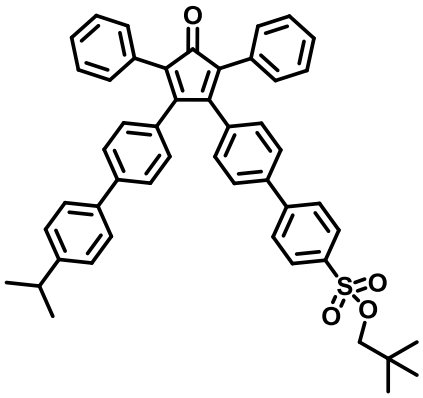
^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 7.95 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, S-C-*CH*$_{arom}$), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, S-C-CH-*CH*$_{arom}$), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, 1-Ph), 7.41-7.19 (m, 12H, 1-Ph, 2-Ph, 4-Ph), 7.08 (d, 2H, *J* = 8.5, Br-C-*CH*$_{arom}$), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Br-C-CH-*CH*$_{arom}$), 3.70 (s, 2H, CH_2), 0.91 (s, 9H, CH_3).

^{13}C NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 153.97, 153.69, 145.97, 139.63, 135.54, 133.96, 132.65, 131.94, 131.63, 131.27, 131.14, 130.75, 130.70, 129.01, 128.73, 128.30, 128.21, 127.54, 126.67, 123.47, 80.43, 32.11, 26.31.

FD-MS: m/z: 690.1 (berechnet: 689.66).

Elementaranalyse: gemessen: 69.76% C; 5.2% H; 3.71% S
berechnet: 69.66% C; 4.82% H; 4.65% S

7.3.4 Neopentyl-3-(4-(5-(4'-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat (6a)



Eine Mischung aus 3 mL Ethanol, 5.7 mL zwei molarer K_2CO_3-Lösung (11 mmol, 15 eq.) und 14.5 mL Toluol wurde in einem 2-Halsrundkolben für 10 min. mit Hilfe von Argon entgast. 0.509 g (0.738 mmol, 1 eq.) Neopentyl-3-(4-(5-(4-bromphenyl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat und 0.334 g (1.36 mmol, 1.8 eq.) 2-(4-Isopropylphenyl)pinacolatoborolan wurden zugegeben und es wurde gewartet bis alles gelöst war. Bei Argongegenstrom wurden schließlich 0.129 g (0.111 mmol, 0.15 eq.) des Katalysators $Pd(PPh_3)_4$ zugegeben. Es wurde sechsmal evakuiert und mit Argon geflutet und für zwei Stunden bei 80 °C gut gerührt. Edukt und Produkt waren mittels Dünnschichtchromatographie nicht zu unterscheiden. Lediglich die Farbe hatte sich von dunkelrot (Edukt-CP) zu braun (Produkt) geändert. Die wässrige Phase wurde

abgetrennt, die organische Phase zwei bis dreimal mit Wasser extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt säulenchromatographisch mit Hexan/Ethylacetat 7:1 gereinigt. Auf diese Weise wurden 317.4 mg (0.4354 mmol, 59%) eines rotbraunen Feststoffs erhalten.

DC: R_f = 0.32 Petrolether/DCM 1:1.

Smp: 109.7 °C

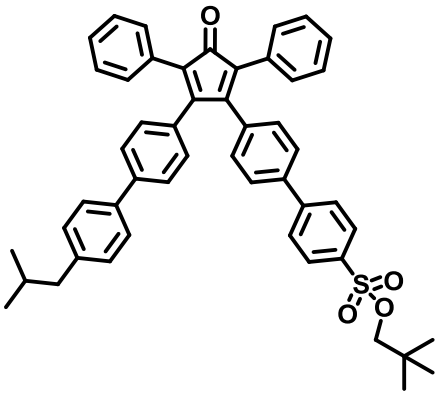
^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 7.92 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, S-C-CH_{arom}), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, S-C-CH-CH_{arom}), 7.56-7.42 (m, 6H, 1-Ph, 5-Ph), 7.29 (m, 12H, 2-Ph, 4-Ph, 5-Ph), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, iP-C-CH-CH_{arom}), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, iP-C-CH_{arom}), 3.68 (s, 2H, CH_2), 2.93 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.26 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz, Ph-CH_3), 0.89 (s, 9H, S-CH_3).

^{13}C NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 154.84, 154.27, 149.37, 146.07, 141.65, 139.46, 137.98, 135.43, 134.30, 132.25, 131.60, 131.49, 130.78, 130.48, 128.98, 128.66, 128.18, 127.53, 127.39, 127.25, 126.82, 80.41, 34.39, 32.10, 30.68, 26.30, 24.27.

FD-MS: m/z: 728.5 (berechnet: 728.94).

Elementaranalyse: gemessen: 80.65% C; 6.52% H; 3.32% S
berechnet: 80.74% C; 6.08% H; 4.40% S

7.3.5 Neopentyl-3-(4-(5-(4'-(sec-butyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat (6b)



Eine Mischung aus 4 mL Ethanol, 7.8 mL zwei molarer K_2CO_3-Lösung (16 mmol, 16 eq.) und 20 mL Toluol wurde in einem 2-Halsrundkolben für 10 min. mit Hilfe von Argon entgast. 0.709 g (1.03 mmol, 1 eq.) Neopentyl-3-(4-(5-(4-bromphenyl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat und 0.374 g (1.44 mmol, 1.4 eq.) 2-(4-Isobutylphenyl)pinacolatoborolan wurden zugegeben, und es wurde gewartet, bis alles gelöst war. Bei Argongegenstrom wurden schließlich 0.173 g (0.150 mmol, 0.15 eq.) des Katalysators $Pd(PPh_3)_4$ zugegeben. Es wurde sechsmal evakuiert, mit Argon geflutet und über Nacht bei 80 °C gut gerührt. Edukt und Produkt waren mittels Dünnschichtchromatographie nicht zu unterscheiden. Lediglich die Farbe hatte sich von dunkelrot (Edukt-CP) zu braun (Produkt) geändert. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, die organische Phase zwei bis dreimal mit Wasser extrahiert und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt wurde säulenchromatographisch mit Hexan/Ethylacetat 9:1 gereinigt. Auf diese Weise wurden 212.6 mg (0.2862 mmol, 28%) eines rotbraunen Feststoffs erhalten.

DC: R_f = 0.6 Petrolether/DCM 1:1.

Smp: 120.2 °C

^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 7.92 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, S-C-*CH*$_{arom}$), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, S-C-CH-*CH*$_{arom}$), 7.49 (dd, 6H, *J* = 12.0, 8.2 Hz, 1-Ph, 5-Ph), 7.28 (m, 10H, 2-Ph, 4-Ph), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 5-Ph), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, iB-C-CH-*CH*$_{arom}$), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, iB-C-*CH*$_{arom}$), 3.68 (s, 2H, S-CH_2), 2.50 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, Ph-CH_2), 1.87 (dp, 1H, *J* = 13.6, 6.7 Hz, CH), 0.94 – 0.88 (m, 15H, CH_3).

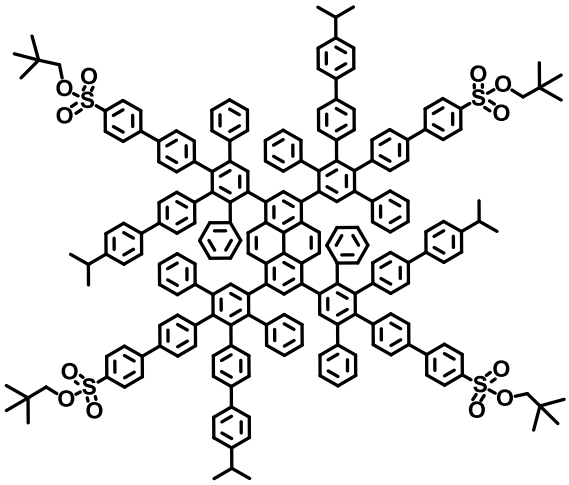
^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 154.86, 154.27, 146.07, 142.22, 141.64, 139.46, 137.83, 135.44, 134.31, 132.26, 131.61, 131.49, 130.83, 130.77, 130.49, 130.24, 128.98, 128.66, 128.64, 128.19, 128.12, 127.39, 126.99, 126.79, 126.19, 80.41, 45.51, 32.10, 30.83, 26.30, 22.65.

FD-MS: m/z: 742.4 (berechnet: 742.96).

Elementaranalyse: gemessen: 80.51% C; 6.19% H; 3.51% S
berechnet: 80.83% C; 6.24% H; 4.32% S

7.4 Synthese der amphiphilen Polyphenylendendrimere

7.4.1 Py-G1-(Ph-iP,Ph-Spen)$_4$ (17a)



157 mg (0.215 mmol, 4.6 eq.) Neopentyl-3-(4-(5-(4'-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat wurden in einem Mikrowellenröhrchen in 1-2 mL *o*-Xylol gelöst und die Lösung mit Hilfe von Argon entgast. 14.2 mg (0.047 mmol, 1 eq.) 1,3,6,8-Tetraethinylpyrenkern wurden zugegeben und das Mikrowellenröhrchen rasch verschlossen. Es wurde über Nacht auf 140 °C erhitzt. Anschließend wurde das *o*-Xylol mit Hilfe von Methanol azeotrop destilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Silica mit Hexan/DCM 1:1 von niedermolekularen Verunreinigungen befreit, wobei das Cyclopentadienon teilweise zurück gewonnen werden konnte. Das Produkt wurde anschließend mit THF isoliert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und mittels einer GPC-Säule (THF) wurde weiter aufgereinigt. Nach Einengen der Produktlösung wurde zweimal in 20 mL Methanol gefällt. Es wurden 94.1 mg (0.03 mmol, 64%) eines gelben Feststoffs erhalten.

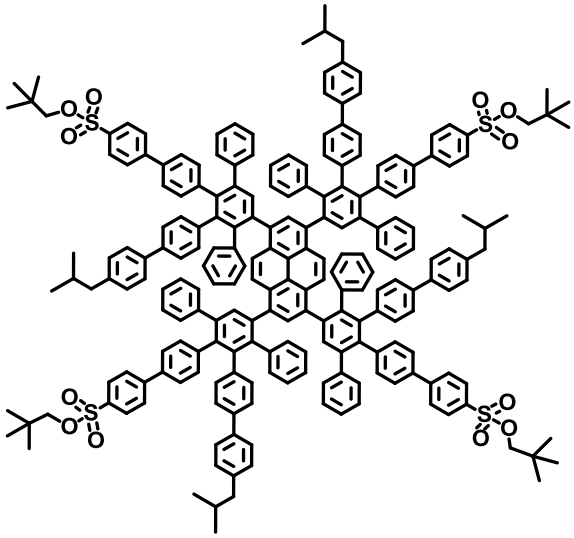
DC: R_f = 0.38 (Petrolether/THF 3:1).

^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 8.03-6.57 (m, 118H, CH_{arom}), 3.63 (d, 8H, *J* = 6.7 Hz, S-CH_2), 2.89 (h, 4H, *J* = 6.8 Hz, CH), 1.22 (t, 24H, *J* = 6.5 Hz, Ph-CH_3), 0.87 (d, 37H, *J* = 4.6 Hz, S-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 148.75, 146.46, 138.30, 134.73, 133.04, 132.50, 130.61, 128.83, 128.20, 127.93, 127.86, 127.35, 126.99, 126.36, 126.04, 125.82, 125.49, 80.31, 34.32, 32.06, 26.28, 24.28.

MALDI-TOF MS: m/z: 3102.18 (berechnet: 3104.06).

7.4.2 Py-G1-(Ph-iB,Ph-Spen)$_4$ (17b)



101 mg (0.136 mmol, 4.6 eq.) von Neopentyl-3-(4-(5-(4'-(sec-butyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat wurden in einem Mikrowellenröhrchen in 1-2 mL *o*-Xylol gelöst und die Lösung mit Hilfe von Argon entgast. 8.7 mg (0.029 mmol, 1 eq.) 1,3,6,8-Tetraethinylpyrenkern wurden zugegeben und das Mikrowellenröhrchen rasch verschlossen. Es wurde über Nacht auf 140 °C erhitzt. Anschließend wurde das *o*-Xylol mit Hilfe von Methanol azeotrop destilliert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Silica mit Hexan/DCM 1:1 von

niedermolekularen Verunreinigungen befreit, wobei das CP teilweise zurück gewonnen werden konnte. Anschließend wurde das Produkt mit THF isoliert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und mittels einer GPC-Säule (THF) wurde weiter aufgereinigt. Nach Einengen der Produktlösung wurde zweimal in 20 mL Methanol gefällt. Es wurden 73.5 mg (0.023 mmol, 77%) eines Feststoffs erhalten.

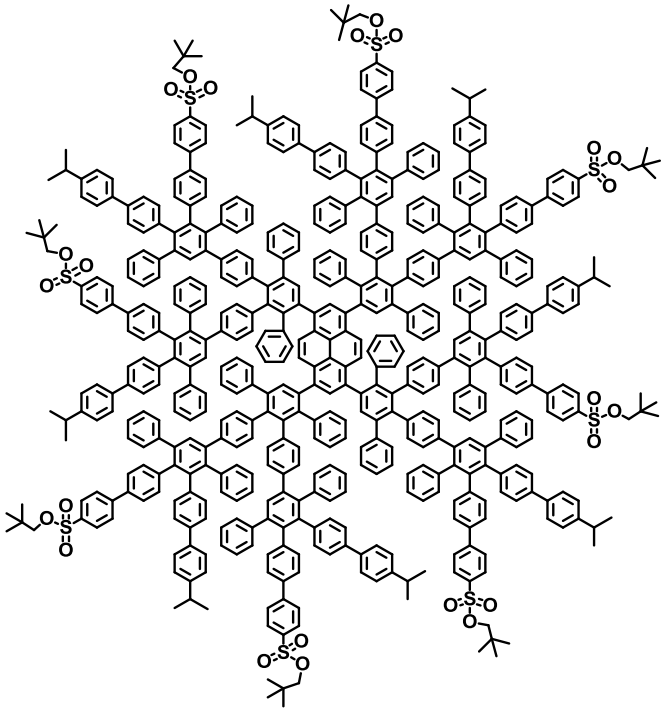
DC: R_f = 0.83 (DCM).

^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 7.88-6.34 (m, 116H, CH_{arom}), 3.63 (d, 8H, *J* = 6.7 Hz, S-CH_2), 2.46 (t, 8H, *J* = 6.9 Hz, Ph-CH_2), 1.92-1.83 (m, 4H, CH), 0.97-0.77 (m, 60H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 133.01, 132.58, 130.62, 130.06, 128.84, 128.21, 127.93, 126.74, 100.59, 80.31, 45.43, 30.82, 26.28, 22.62.

MALDI-TOF MS: m/z: 3158.30 (berechnet: 3160.16).

7.4.3 Py-G2-(Ph-iP,Ph-Spen)$_8$ (20)



Py-G1-(Acetylen)$_8$-Kern (23.5 mg, 0.0123 mmol, 1 eq.) sowie 79.8 mg (0.109 mmol, 9 eq.) Neopentyl-3-(4-(5-(4'-isopropyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat wurden in einem Mikrowellenröhrchen in 2 mL *o*-Xylol gelöst. Das Röhrchen wurde mit Argon geflutet und gut verschlossen. Anschließend wurde 4 Tage auf 140 °C erhitzt. Durch säulenchromatographische Aufeinigung mit Hexan/DCM 1:1 wurde das Rohprodukt von niedermolekularen Verbindungen befreit und das CP teilweise zurückgewonnen. Mit THF wurde das Produkt anschließend isoliert. Es wurde mit Hilfe einer GPC-Säule (THF) und zweimaligem Fällen in 12 mL Methanol gereinigt. Es wurden 71.9 mg (0.01 mmol, 83%) eines Feststoffs erhalten.

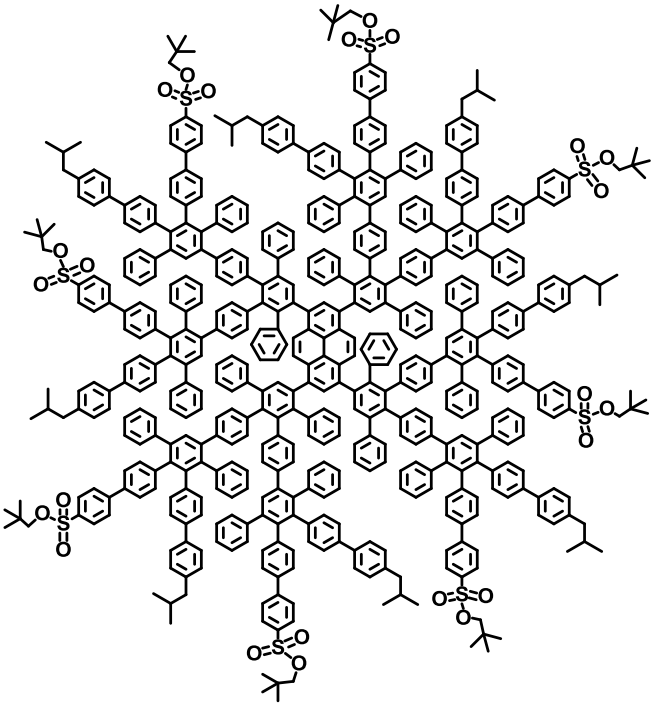
DC: R_f = 0.63 (DCM).

^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 7.97-6.31 (m, 300H, CH_{arom}), 3.65 (s, 15H, CH_2), 2.90 (hept, 7H, *J* = 5.9 Hz, CH), 1.24 (d, 49H, *J* = 6.8 Hz, Ph-CH_3), 0.89 (s, 74H, S-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 148.69, 146.45, 142.34, 142.04, 141.59, 140.55, 139.86, 139.41, 138.31, 136.52, 136.21, 132.93, 132.55, 132.18, 130.52, 128.81, 128.24, 127.91, 127.54, 127.32, 126.93, 126.27, 125.96, 125.74, 125.42, 80.30, 68.34, 34.32, 32.07, 30.29, 26.29, 26.18, 24.29.

MALDI-TOF MS: m/z: 7524.52 (berechnet: 7525.77).

7.4.4 Py-G2-(Ph-iB,Ph-Spen)$_8$ (22)



(19.6 mg, 0.0102 mmol, 1 eq.) Py-G1-(Acetylen)$_8$-Kern und 70.5 mg (0.0949 mmol, 9 eq.) Neopentyl-3-(4-(5-(4'-(sec-butyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclo-penta-1,4-dien-1-yl)benzyl)benzolsulfonat wurden in ein Mikrowellenröhrchen gegeben und mit 2 mL *o*-Xylol versetzt. Das Röhrchen wurde mit Argon geflutet und verschlossen. Anschließend wurde 4 Tage auf 140 °C erhitzt. Durch säulenchromatographische Aufeinigung mit Hexan/DCM 1:1 wurde das Rohprodukt von niedermolekularen Verbindungen befreit und das CP teilweise zurückgewonnen. Mit THF wurde das Produkt anschließend isoliert. Es wurde mit Hilfe einer GPC-Säule (THF) und zweimaligem Fällen

in 12 mL Methanol gereinigt. Auf diese Weise wurden 50.4 mg (0.007 mmol, 70%) eines Feststoffs erhalten.

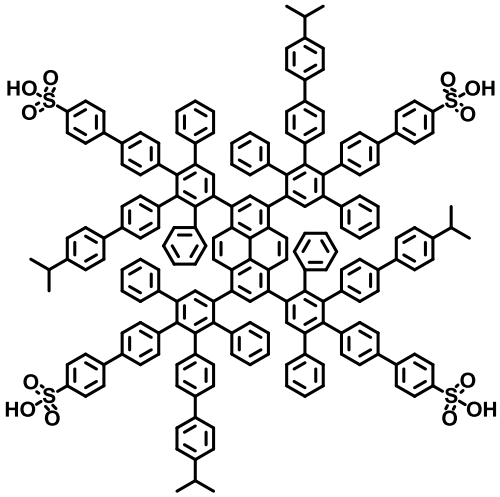
DC: R_f = 0.78 (DCM).

^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 8.03-6.28 (m, 300H, CH_{arom}), 3.64 (s, 16H, S-CH_2), 2.47 (d, 15H, *J* = 6.8 Hz, Ph-CH_2), 1.85 (dt, 10H, *J* = 12.4, 6.5 Hz, CH), 0.89 (2s, 124H, CH_3).

^{13}C NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 146.43, 142.34, 141.51, 140.55, 139.86, 139.41, 138.13, 136.50, 136.21, 134.74, 132.94, 132.56, 132.17, 130.51, 130.04, 128.82, 128.24, 127.90, 127.54, 126.68, 126.27, 125.96, 125.69, 125.38, 80.30, 45.44, 32.06, 30.81, 30.28, 26.29, 22.62.

MALDI-TOF MS: m/z: 7635.75 (berechnet: 7637.98).

7.4.5 Py-G1-(Ph-iP,Ph-SH)$_4$ (18)



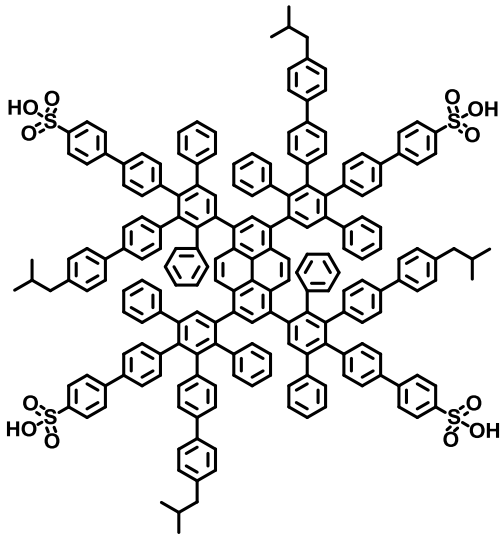
94.1 mg (0.030 mmol) Py-G1-(Ph-iP,Ph-SPen)$_4$ wurden in 2.5 mL trockenem DMF gelöst und 4 Tage bei 185 °C gerührt. Das DMF wurde entfernt und der Rückstand 7-8 Mal mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 82.0 mg (0.029 mmol, 97%) eines Feststoffs erhalten.

^{1}H-NMR: (300 MHz, MeOD); δ = 8.84-5.01 (br, m, 116H, CH_{arom}), 2.87 (br, s, 5H, CH), 1.24 (br, s, 25H, CH_3).

^{13}C NMR: (75 MHz, MeOD); δ = 148.62, 143.00, 142.23, 141.59, 141.36, 133.61, 131.02, 130.65, 128.15, 127.87, 127.72, 127.59, 127.32, 127.17, 126.92, 126.72, 126.31, 125.91, 122.78, 111.25, 88.47, 35.41, 24.39, 14.71.

MALDI-TOF MS: m/z: 2822.88 (berechnet: 2823.53).

7.4.6 Py-G1-(Ph-iB,Ph-SH)$_4$ (19)



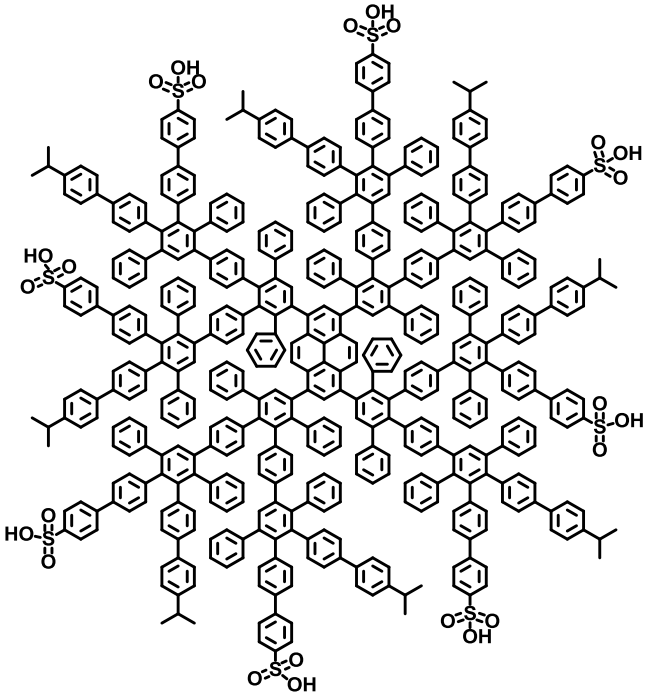
73.5 mg (0.023 mmol) Py-G1-(Ph-iB,Ph-SPen)$_4$ wurden in 2.5 mL trockenem DMF gelöst und 4 Tage bei 185 °C gerührt. Das DMF wurde entfernt und der Rückstand 7-8 Mal mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 66.0 mg (0.0229 mmol, 100%) eines Feststoffs erhalten.

^{1}H-NMR: (300 MHz, MeOD); δ = 8.48-5.14 (br, m, 116H, CH_{arom}), 2.44 (br, s, 7H, CH_2), 1.84 (br, s, 4H, CH), 0.89 (br, s, 23H, CH_3).

^{13}C NMR: (75 MHz Methanol-d$_4$); δ = 183.95, 147.18, 141.46, 133.46, 130.49, 130.37, 127.91, 127.51, 127.36, 121.01, 110.88, 101.16, 46.06, 31.43, 22.77.

MALDI-TOF MS: m/z: 2878.81 (berechnet: 2879.63).

7.4.7 Py-G2-(Ph-iP,Ph-SH)$_8$ (21)



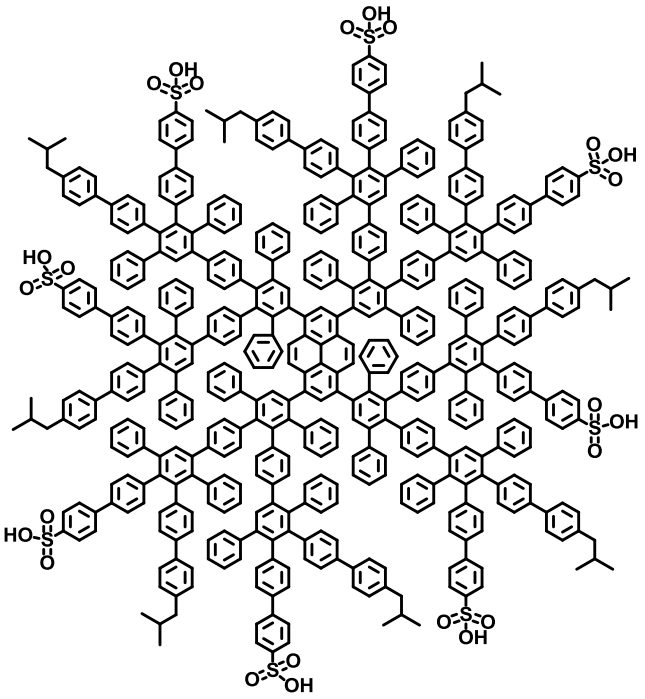
71.9 mg (0.0096 mmol) Py-G2-(Ph-iP,iB-SPen)$_8$ wurden in 2.5 mL trockenem DMF gelöst und 4 Tage bei 185 °C gerührt. Das DMF wurde entfernt und der Rückstand 7-8 Mal mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 59.2 mg (0.0085 mmol, 85%) eines Feststoffs erhalten.

^{1}H-NMR: (300 MHz, Methanol-d$_4$); δ = 8.52-5.24 (br, m, 300H, CH$_{arom}$), 1.68-0.24 (br, m, 56H, CH und CH$_3$).

^{13}C NMR: (75 MHz, Methanol-d$_4$); δ = 170.08, 165.94, 165.91, 164.86, 161.58, 160.28, 159.35, 154.90, 154.10, 148.79, 145.39, 141.92, 138.13, 137.69, 136.00, 133.25, 131.37, 129.72, 128.66, 127.79, 127.68, 127.38, 125.34, 123.60, 122.36, 108.68, 102.42, 71.26, 35.44, 24.39, 17.77.

MALDI-TOF MS: m/z: 6963.52 (berechnet: 6964.70).

7.4.8 Py-G2-(Ph-iB,Ph-SH)$_8$ (23)



50.4 mg (0.007 mmol) Py-G2-(Ph-iB,Ph-SPen)$_8$ wurden in 2.5 mL trockenem DMF gelöst und 4 Tage bei 185 °C gerührt. Das DMF wurde entfernt und der Rückstand 7-8 Mal mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum wurden 44.7 mg (0.0063 mmol, 90%) eines Feststoffs erhalten.

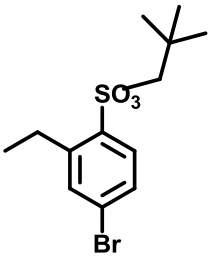
^{1}H-NMR: (300 MHz, Methanol-d$_4$); δ = 8.80 – 5.20 (br, m, 300H, CH$_{arom}$), 2.55-2.02 (br, m, 16H, CH$_2$), 1.99-1.68 (br, m, 7H, CH), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 49H, CH$_3$).

^{13}C NMR: (75 MHz, Methanol-d$_4$); δ = 170.08, 165.94, 162.06, 161.58, 160.28, 159.35, 154.90, 149.11, 148.79, 146.32, 145.78, 141.92, 138.59, 137.69, 136.00, 135.83, 135.00, 134.80, 133.25, 131.37, 130.68, 129.72, 128.74, 128.66, 127.79, 127.68, 126.45, 125.34, 123.60, 122.36, 108.68, 102.42, 71.26, 35.44, 24.39, 17.77.

MALDI-TOF MS: m/z: 7075.48 (berechnet: 7076.92).

7.5 Benzolboronsäurederivate

7.5.1 4-Brom-2-ethyl-benzolsulfonsäureneopentylester (29)



Es wurden 3.1 mL Pyridin (3.1 g, 39 mmol, 1.1 eq.) und 6.23 g (70.5 mmol, 2 eq.) Neopentylalkohol in 35 mL trockenem DCM gelöst und der Kolben in Trockeneis/Aceton runtergekühlt. Des Weiteren wurden 10 g (35 mmol, 1 eq.) 4-Brom-2-ethylbenzol-1-sulfonylchlorid in 20 mL trockenem DCM unter Argonatmosphäre gelöst und langsam zur ersten Lösung getropft. Anschließend wurde auf RT erwärmen gelassen und über 3 Nächte unter Argonatmosphäre bei RT gerührt. Entstandenes Pyridinhydrochlorid wurde abfiltriert und die organische Phase mit verdünnter HCl sechsmal gewaschen bis das Pyridin beseitigt war. Die organische Phase wurde über Na_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden ein farbloser Feststoff und ein gelbes Öl erhalten. Der Feststoff wurde vom Öl separiert und stellte sich als Produkt heraus, was mittels ^{1}H-NMR-Spektrum ermittelt wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Silica mit Petrolether/DCM 3:1 gereinigt. Es wurden auf diese Weise 8.44 g (25.2 mmol, 72%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: R_f = 0.53 (Hexan/Diethylether 7:1).

Smp: 53.2 °C

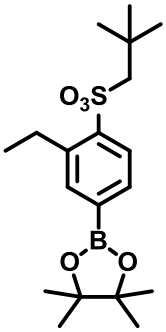
^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 7.82 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, 3-H_{arom}), 7.61 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, 5-H_{arom}), 7.51 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 6-H_{arom}), 3.63 (s, 2H, S-CH_2), 3.02 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ph-CH_2), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, Ph-CH_3), 0.91 (s, 9H, S-CH_3).

^{13}C NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 146.99, 134.43, 133.74, 132.15, 129.83, 129.30, 80.53, 32.04, 26.42, 26.36, 15.22.

FD-MS: m/z: 336.5 (berechnet: 335.26).

Elementaranalyse: gemessen: 46.56% C; 5.60% H; 8.77% S
berechnet: 48.00% C; 6.33% H; 9.15% S

7.5.2 Neopentyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzolsulfonat (30)



4.159 g (12.41 mmol, 1 eq.) 4-Brom-2-ethyl-benzolsulfonsäureneopentylester, 4.724 g (18.60 mmol, 1.5 eq.) Bis(pinacolato)diboron und 2.676 g (27.27 mmol, 2.2 eq.) Kaliumacetat wurden in einen Schlenkkolben eingewogen und 55 mL trockenes 1,4-Dioxan sowie 5 mL trockenes Toluol zugegeben. Nach Zugabe von 0.191 g (0.261 mmol, 0.02 eq.) Pd(dppf)Cl_2 wurde dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 40 h auf 90 °C erwärmt. Nach Einengen der schwarzen Reaktionslösung am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand säulenchromatographisch mit Petrolether/Ethylacetat 14:1 gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff erhalten (3.66286 g, 9.5806 mmol, 77%).

DC: R_f = 0.73 (Hexan/Ethylacetat 7:2).

Smp: 89.8 °C

^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 7.92 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, 3-H_{arom}), 7.82 (s, 1H, 5-H_{arom}), 7.72 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, 6-H_{arom}), 3.61 (s, 2H, S-CH_2), 3.04 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ph-CH_2), 1.35 (s, 12H, B-CH_3), 1.30 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, Ph-CH_3), 0.89 (s, 9H, S-CH_3).

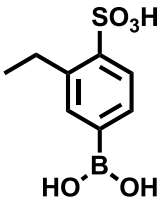
^{13}C NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 143.91, 137.69, 136.68, 132.57, 129.63, 85.04, 80.34, 32.02, 26.57, 26.39, 25.27, 15.81.

^{11}B-NMR: (500 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 30.65.

FD-MS: m/z: 382.8 (berechnet: 382.32).

Elementaranalyse: gemessen: 59.47% C; 8.79% H; 6.55% S
berechnet: 59.69% C; 8.17% H; 8.39% S

7.5.3 4-Boronyl-2-ethylbenzolsulfonsäure (31)

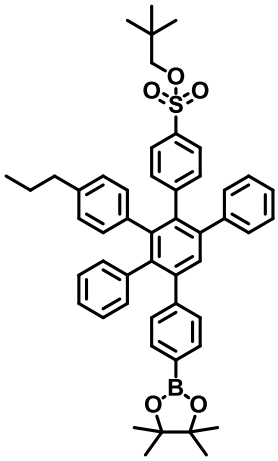


200.0 mg (0.523 mmol, 1 eq.) Neopentyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzolsulfonat wurden mit 1 mL 10%iger Salzsäure und 30 mg (0.158 mmol, 0.3 eq.) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat versetzt, in 3.5 mL DMF gelöst und für 2 Tage auf 155 °C erhitzt. Nach Entfernen des DMF wurde der Rückstand mit Wasser/DCM extrahiert und die wässrige Phase abgetrennt. Das Wasser wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 179.5 mg (0.7803 mmol, 67%) eines farblosen, hygroskopischen Feststoffs erhalten werden. Der entsprechende Boronsäureester sowie die eingesetzte *p*-Toluolsulfonsäure konnten dabei nicht vollständig entfernt werden.

^{1}H-NMR: (300 MHz, D_2O); δ [ppm] = 8.32 (s, 0.2H, BO-H), 7.86 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, 5-H_{arom}), 7.78 (s, 1H, 3-H_{arom}), 7.69 (d, 0.6H, *J* = 8.4 Hz, *p*-TOLS: CH_{arom}), 7.65 (dd, 1H, *J* = 7.9, 13 Hz, 6-H_{arom}), 7.37 (d, 0.6H, *J* = 8.2 Hz, *p*-TOLS: CH_{arom}), 3.04 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH_2), 2.39 (s, 1H, *p*-TOLs: CH_3), 1.26 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH_3), 1.21 (s, 4H, B-CH_3).

^{13}C NMR: (75 MHz, d_6-DMSO); δ [ppm] = 148.40, 146.98, 140.86, 140.13, 135.31, 135.21, 131.03, 130.58, 128.20, 126.22, 125.66, 125.49, 83.67, 34.05, 25.39, 24.72, 15.60.

7.5.4 Neopentyl-3`,6`-diphenyl-4``-propyl-4`-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-[1,1`:2`,1``-terphenyl]-4-sulfonat (38)



158.7 mg (0.2752 mmol, 1 eq.) Neopentyl-4-(3-oxo-2,4-diphenyl-5-(4-propylphenyl)cyclopenta-1,4-dien-1-yl)benzolsulfonat und 69.5 mg (0.305 mmol, 1.1 eq.) 2-(4-Ethinylphenyl)pinacolatoborolan wurden in ein Mikrowellenröhrchen eingewogen und in *o*-Xylol gelöst. Das Röhrchen wurde unter Argon gesetzt, verschlossen und über Nacht auf 140 °C erhitzt. Die dunkelviolette Lösung entfärbte sich während der Reaktion. Das *o*-Xylol wurde mit Methanol azeotrop am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde der Rückstand in 1 mL DCM gelöst und in 10 mL Methanol gefällt. Auf diese Weise wurden 142.5 mg (0.1834 mmol, 66.6%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: R_f = 0.80 (Hexan/Ethylacetat 3:1).

^{1}H-NMR: (300 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 7.57-6.69 (m, 23H, CH_{arom}), 3.38 (d, 2H, *J* = 17.6 Hz, S-CH_2), 2.37 (dt, 2H, *J* = 12.9, 7.5 Hz, Ph-CH_2), 1.51 – 1.35 (m, 2H, Ph-CH_2-*CH_2*), 1.30 (s, 12H, B-CH_3), 0.82 (s, 9H, S-CH_3), 0.79-0.69 (m, 3H, Ph-CH_3).

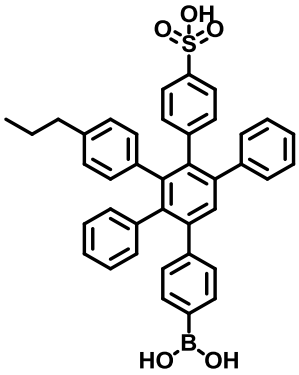
^{13}C NMR: (75 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 147.26, 145.00, 141.14, 140.76, 134.69, 134.52, 132.89, 132.79, 132.03, 131.97, 131.77, 131.72, 130.46, 129.83, 128.41, 128.18, 127.89, 127.79, 127.58, 127.50, 127.24, 127.11, 126.97, 126.86, 126.35, 100.59, 84.27, 80.20, 37.86, 26.31, 25.25, 24.81, 13.73.

^{11}B-NMR: (500 MHz, CD_2Cl_2); δ [ppm] = 31.52.

FD-MS: m/z: 776.7 (berechnet: 776.8).

Elementaranalyse: gemessen: 77.11% C; 7.12% H; 3.03% S
berechnet: 77.31% C; 6.88% H; 4.13% S

7.5.5 4'-(4-Boronphenyl)-3',6'-diphenyl-4''-propyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-sulfonsäure (39)



0.2 mg (0.026 mmol, 1 eq.) Neopentyl-3`,6`-diphenyl-4``-propyl-4`-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-[1,1`:2`,1``-terphenyl]-4-sulfonat, 5.2 mg (0.027 mmol, 1 eq.) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und 2 mL halbkonzentrierte Salzsäure wurden mit 3 mL DMF versetzt, die Reaktionsmischung mit Argon geflutet und 2 Tage bei 155 °C gerührt. Die Komponenten waren erst bei erhöhter Temperatur gelöst. Anschließend wurden DMF und Wasser entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und Toluol aufgenommen und einmal extrahiert. Die wässrige Phase wurde daraufhin dreimal mit Diethylether extrahiert, die erhaltene organische Phase über $NaHCO_3$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufgrund des stark hygroskopischen Verhaltens des Produkts und der geringen Ansatzgröße konnte die Masse nicht bestimmt werden.

^{1}H-NMR: (300 MHz, DMSO-d_6); δ [ppm] = 8.21 (s, 3H, BO-H), 7.57 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, S-C-*CH*), 7.41-6.73 (m, 19H, CH_{arom}), 6.70 (s, 2H, P-C-CH_{arom}), 2.34 (m, 2H, *J* = 29.7 Hz, Ph-CH_2), 1.40 (d, *J* = 36.7 Hz, Ph-CH_2-CH_2), 0.68 (d, 3H, *J* =30.6 Hz, Ph-CH_3).

^{13}C NMR: (75 MHz, DMSO-d_6); δ [ppm] = 145.16, 142.78, 141.73, 141.23, 140.36, 140.20, 139.22, 138.82, 137.04, 136.70, 133.48, 131.05, 130.37, 130.26, 129.54, 128.62, 127.76, 127.52, 126.96, 126.76, 124.16, 123.85, 36.47, 34.02, 23.53, 13.11, 13.01.

8 Literaturverzeichnis

[1] J. Koch, *Fraktale Attraktionen*, Zeit online, 26.12.2012, URL: http://blog.zeit.de/nachgesalzen/2012/12/26/fraktale-attraktion_6717, Zugriff: 20.07.2013; 14:20.

[2] K. Wolscho, *Äste Eiskristalle*, CHIP, 24.02.2008, URL: http://galerie.chip.de/k/landschaft-natur/waelder/aeste_eiskristalle/352692/, Zugriff: 14.07.2013; 19:45.

[3] A. S. Ecker, P. Berens, G. A. Keliris, M. Bethge, N. K. Logothesis, A. S. Tolias, *Science* **2010**, *327*, 584-587.

[4] R. Nitze, Bersinghausen, Deutschland, 02.12.2010, URL: http://dailymacro.yakohl.com/de/pop.php?pid=1180, Zugriff: 13.07.2013; 18:05.

[5] *Blitz bei Gewitter*, Augsburger Allgemeine, 01.05.2011, URL: http://www.augsburger-allgemeine.de/bayern/Haus-brennt-nach-Blitzeinschlag-nieder-id14908281.html, Zugriff: 11.08.2013; 16:02.

[6] W. Khongkaeo, URL: http://de.123rf.com/photo_15312713_fern-isoliert-auf-weiss.html, Zugriff: 11.08.2013; 16:10.

[7] K. Lee, *Basic Dendrimer Components*, University of California, Irvine, o.J., URL: http://bme240.eng.uci.edu/students/06s/katherjl/, Zugriff: 14.07.2013; 11:10.

[8] F. Vögtle, G. Reichardt, N. Werner, *Dendritische Moleküle*, Teubner Studienbücher Chemie, **2007**.

[9] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Commun. Synth.* **1978**, 155-158.

[10] D. M. Watkins, Y. Sayed-Sweet, J. W. Klimash, N. J. Turro, D. A. Tomalia, *Langmuir* **1997**, *13*, 3136-3141.

[11] D. Lubczyk, M. Grill, M. Baumgarten, S. R. Waldvogel, K. Müllen, *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 102-105.

[12] F. Zeng, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5326-5327.

[13] K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252-4261.

[14] T. Kawaguchi, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2159-2165.

[15] K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 123-126.

[16] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, J. B. Matson, A. K. Nugent, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5436-5443.

[17] G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003-2004.

[18] D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules* **1986**, *19*, 2466-2468.

[19] C. Hawker, J. M. J. Frechet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *0*, 1010-1013.

[20] a) L. Lochmann, K. L. Wooley, P. T. Ivanova, J. M. J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7043-7044; b) A. Klaikherd, B. S. Sandanaraj, D. R. Vutukuri, S. Thayumanavan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9231-9237; c) M. Plevoets, F. Vogtle, L. De Cola, V. Balzani, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 63-69.

[21] T. M. Miller, T. X. Neenan, *Chem. Mat.* **1990**, *2*, 346-349.

[22] F. Morgenroth, E. Reuther, K. Müllen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 631-634.

[23] F. Morgenroth, A. Berresheim, M. Wagner, K. Müllen, *Chem. Commun.* **1998**, *0*, 1139-1140.

[24] D. Türp, T.-T.-T. Nguyen, M. Baumgarten, K. Müllen, *New. J. Chem.* **2012**, *36*, 282.

[25] K. Chiad, M. Grill, M. Baumgarten, M. Klapper, K. Müllen, *Macromolecules* **2013**, *46*, 3554-3560.

[26] a) S. Bernhardt, M. Kastler, V. Enkelmann, M. Baumgarten, K. Müllen, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6117-6128; b) C. Minard-Basquin, T. Weil, A. Hohner, J. O. Rädler, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5832-5838.

[27] T. McCarthy, G. Krippner, *Innovations in Pharmaceutical Technology*, 16 ed., **2005**, p. 48.

[28] M. Yin, C. R. W. Kuhlmann, K. Sorokina, C. Li, G. Mihov, E. Pietrowski, K. Koynov, M. Klapper, H. J. Luhmann, K. Müllen, T. Weil, *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 1381-1389.

[29] M. Yin, K. Ding, R. A. Gropeanu, J. Shen, R. d. Berger, T. Weil, K. Müllen, *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 3231-3238.

[30] M. Fasano, S. Curry, E. Terreno, M. Galliano, G. Fanali, P. Narciso, S. Notari, P. Ascenzi, *IUBMB Life* **2005**, *57*, 787-796.

[31] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036.

[32] L. Puppe, *Zeolithe - Eigenschaften und technische Anwendungen*, Chemie in unserer Zeit, **1986**.

[33] S. Mullins, *J. Chem. Technol. & Biotechnol.* **1991**, *50*, 293-294.

[34] F. Vögtle, E. Weber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 814-816.

[35] A. K. Patri, I. J. Majoros, J. R. Baker, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 466-471.

[36] T. Koga, M. Iimura, N. Higashi, *Macromol. Biosci.* **2012**, *12*, 1043-1047.

[37] D. de Groot, B. F. M. de Waal, J. N. H. Reek, A. P. H. J. Schenning, P. C. J. Kamer, E. W. Meijer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8453-8458.

[38] J. W. Lee, Y. H. Ko, S.-H. Park, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 769-771.

[39] A. M. Jackson, J. W. Myerson, F. Stellacci, *Nature materials* **2004**, *3*, 330-336.

[40] A. Verma, O. Uzun, Y. Hu, H. S. Han, N. Watson, S. Chen, D. J. Irvine, F. Stellacci, *Nature materials* **2008**, *7*, 588-595.

[41] A. Verma, F. Stellacci, *Small* **2010**, *6*, 12-21.

[42] R. Stangenberg, I. Saeed, S. L. Kuan, T. Weil, M. Baumgarten, K. Müllen, *Tuning Polarity of Polyphenylene Dendrimers by Patched Surface Amphiphilicity*, in progress (**2013**).

[43] R. Stangenberg, Y. Wu, J. Hedrich, D. Kurzbach, S. L. Kuan, M. I. Jansen, H. J. Luhmann, D. Hinderberger, T. Weil, K. Müllen, *A Polyphenylene Drug Transporter with a Patched Surface and Protein-like Features*, in progress (**2013**).

[44] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.

[45] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866-867.

[46] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.

[47] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Weinheim, **1970**, ISBN: 3-527-25323-8.

[48] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.

[49] W. Ren, Y. Xia, S.-J. Ji, Y. Zhang, X. Wan, J. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1841-1844.

[50] N. Malik, R. Wiwattanapatapee, R. Klopsch, K. Lorenz, H. Frey, J. W. Weener, E. W. Meijer, W. Paulus, R. Duncan, *J. Controll. Release* **2000**, *65*, 133-148.

[51] M. Junk, H. Spiess, D. Hinderberger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8755-8759.

[52] M. Dowlut, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4226-4227.

[53] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *Organometallics* **1984**, *3*, 614-618.

[54] J. J. Lavigne, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13969-13970.

[55] R. Stangenberg, *Synthese neuartiger amphiphiler Polyphenylendendrimere*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Diplomarbeit (unveröffentlichtes Material) **2010**.

[56] A. Orita, H. Taniguchi, J. Otera, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 430-437.

[57] J. B. Conant, *Organic Syntheses*, Project Gutenberg, Champaign, Ill. [P.O. Box 2782, Champaign 61825].

[58] T. Oku et al., in *PCT Int. Appl., Vol. WO 2003018019 A2*, Fujisawa Pharmaceutical Co., Japan, **2003**.

[59] S. Khanna, S. Burudkar, K. Bajaj, P. Shah, A. Keche, U. Ghosh, A. Desai, A. Srivastava, A. Kulkarni-Almeida, N. J. Deshmukh, A. Dixit, M. K. Brahma, U. Bahirat, L. Doshi, K. V. S. Nemmani, P. Tannu, A. Damre, C. B-Rao, R. Sharma, H. Sivaramakrishnan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7543-7546.

[60] N. Sivaraman, R. Dhamodaran, I. Kaliappan, T. G. Srinivasan, P. R. V. Rao, C. K. Mathews, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6077-6079.

[61] D. Hinderberger, G. Jeschke, *Site-Specific Characterisation of Structure and Dynamics of Complex Materials by EPR Spin Probes*, Springer, London, **2006**.

[62] P. W. Atkins, J. d. Paula, *Physikalische Chemie, Vol. 4*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.

[63] G. Schwedt, *Taschenatlas der Lebensmittelchemie, Vol. 2*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

[64] P. Zeeman, *Über einen Einfluss der Magnetisierung auf die Natur des von einer Substanz emittierten Lichtes*, Verhandlungen der Physikalischen Gesellschaft zu Berlin, **1882**.

[65] J. R. Clamp, L. Hough, *Biochem. J.* **1965**, *94*, 17-10.

[66] J. Su, F. Chen, V. L. Cryns, P. B. Messersmith, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11850-11853.

[67] M. L. Jones, G. P. Kurzban, *Biochemistry* **1995**, *34*, 11750-11756.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die an dieser Arbeit mitgewirkt haben und für eine angenehme und fachlich anregende Atmosphäre am Institut gesorgt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Projektleiter Prof. Dr. Martin Baumgarten für die fachliche und organisatorische Unterstützung. Ganz besonders möchte ich mich auch bei René Stangenberg für die Einführung in das Thema der amphiphilen Polyphenylendendrimere und die vielen guten Ratschläge bedanken.

Für fachlichen Rat und große Hilfsbereitschaft bedanke ich mich außerdem bei Reinhard Berger, Dennis Chercka, Ralf Moritz, Cornelia Beer, Florian Schlütter und Jacob Wudarczyk.

Herzlichen Dank ebenfalls an Prof. Dr. Dariush Hinderberger und Eva Jaumann für die Messungen der EPR-Spektren und die wertvollen Diskussionen.

Hiermit möchte ich vor allem auch meinem Freund, Franziska, Vera und meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter, für ihre uneingeschränkte Unterstützung danken.