Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Max-Planck-Institut für Polymerforschung

Synthese von Polyphenylendendronen mit definierten Oberflächenmustern für biomedizinische Anwendungen

Masterarbeit
zur Erlangung des Grades
Master of Science
der Biomedizinischen Chemie

Dem Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz vorgelegt von

Sarah Chagri
geboren in Köln

Mainz 2019

Diese Arbeit wurde in der Zeit von September 2018 bis Februar 2019 am Max-Planck-Institut für Polymerforschung unter Betreuung von Prof. Dr. Tanja Weil angefertigt.

Erstgutachter: Prof. Dr. Tanja Weil
Zweitgutachter: Prof. Dr. Pol Besenius

Abgabe der Arbeit am 15.02.2019.

Eigenständigkeitserklärung

Ich, Sarah Chagri, Matrikelnummer 2709473, versichere, dass ich meine Masterarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen schriftlichen und elektronischen Quellen, sowie andere Hilfsmittel benutzt habe. Alle Ausführungen, die anderen Schriften wörtlich oder sinngemäß entnommen wurden, habe ich kenntlich gemacht.

Datum, Ort

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zunächst möchte ich Prof. Dr. Tanja Weil meinen Dank aussprechen für die Möglichkeit, meine Masterarbeit in ihrer Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für Polymerforschung anzufertigen.

Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. Pol Besenius für die Bereitstellung eines Zweitgutachtens.

Meinem Projektleiter Dr. David Ng möchte ich ebenfalls danken für seinen fachlichen Rat und dafür, dass seine Tür immer offen stand.

Mein besonderer Dank gilt Jessica Wagner, die mich an die Chemie der Polyphenylendendrimere und -dendrone herangeführt hat und mich stets unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Pia Winterwerber und Julius Gemen bedanken, sowohl für das Korrekturlesen meiner Arbeit, als auch für die angenehme Laboratmosphäre.

Meinem Freund Felix und meinen Eltern möchte ich für ihre fortwährende Unterstützung während meines Studiums danken.

Kurzfassung

Polyphenylendendrimere und -dendrone sind vielseitig einsetzbare monodiperse Makromoleküle mit einzigartiger Architektur. Aufgrund ihrer Formstabilität sind sie imstande, definierte Oberflächen zu präsentieren, deren Polaritätsmuster über die Anzahl und das Verhältnis der peripheren Gruppen synthetisch einstellbar ist. Amphiphile Polyphenylendendrimere mit alternierenden negativ geladenen polaren und ungeladenen unpolaren Gruppen besitzen eine gute Zellgängigkeit, weshalb sie bereits als proteinmimetische Wirkstofftransporter und zur Beschichtung von Viren zur Verbesserung der viralen Gentransduktion eingesetzt wurden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Polyphenylendendron mit geschützten Sulfonsäure- und Aminogruppen hergestellt. Da das Dendron mittels einer divergenten Synthese sukzessiv aus drei Ausgangskomponenten aufgebaut wird, entscheidet im letzten Syntheseschritt die Substitution des eingesetzten Oberflächenbausteins über die Oberfächengestaltung der finalen Verbindung. Aus diesem Grund wurden zwei neuartige Oberflächenbausteine synthetisiert: ein kationisches Cyclopentadienon mit geschützten Aminogruppen und ein zwitterionisches Cyclopentadienon mit geschützter Sulfonsäure- und Aminogruppe. Letzterer Baustein wurde zur Herstellung des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons genutzt. Zukünftig könnte das Zellaufnahmeverhalten des zwitterionischen Polyphenylendendrons nach Anbringung eines Fluorophors untersucht werden. Dabei könnte ein Vergleich zu dem Interaktionsverhalten amphiphiler Dendrimere und Dendrone mit biologischen Strukturen angestellt werden, sowie eine generelle Einordnung in Bezug auf andere biomedizinische Nanosysteme.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**
1.1 Verzweigte synthetische Makromoleküle: Dendrimere und Dendrone 1
1.2 Synthesestrategien zum Aufbau von Dendrimeren 3
1.2.1 Synthese von Polyphenylendendrimeren und -dendronen 5
1.3 Dendrimere als nanomedizinische Systeme 7
1.3.1 Biomedizinische Anwendung von Dendrimeren: *state-of-the-art* . . . 8
1.3.2 Interaktionen von dendritischen und nicht-dendritischen Nanotransportern mit biologischen Strukturen 9
1.3.3 Polyphenylendendrimere und ihre biomedizinische Anwendung . . . 12

2 Motivation und Zielsetzung **15**

3 Ergebnisse und Diskussion **19**
3.1 Synthese des Biphenylimin-Kerns 19
3.2 Synthese des AB_4-Bausteins 23
3.3 Synthese der Oberflächenbausteine 26
3.3.1 Ermittlung einer geeigneten Aminschutzgruppe 26
3.3.2 Synthese des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins . . 28
3.3.3 Synthese des geschützten kationischen Oberflächenbausteins 36
3.4 Synthese der Polyphenylendendrone 38
3.4.1 Synthese des Polyphenylendendrons der ersten Generation 38
3.4.2 Synthese des geschützten kationischen Polyphenylendendrons der zweiten Generation 40
3.4.3 Synthese des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons der zweiten Generation 42

4 Zusammenfassung und Ausblick **47**

5 Experimentalteil **53**
5.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen 53
5.2 Instrumentelle Analytik 53
5.3 Synthese des Biphenylamin-Dendronkerns 55
5.4 Synthese des AB_4-Bausteins 58
5.5 Synthese der Oberflächenbausteine 62
5.5.1 Untersuchung der Hitzestabilität geschützter Amine 62
5.5.2 Synthese des geschützten zwitterionischen Oberfächenbausteins . . 63
5.5.3 Synthese des geschützten kationischen Oberflächenbausteins 71

5.6 Synthese der Polyphenylendendrone 73

Literaturverzeichnis **77**

Abbildungsverzeichnis **82**

Tabellenverzeichnis **86**

Anhang **86**

Abkürzungsverzeichnis

10HCPT	10-Hydroxycamptathecin
16-DSA	Stearinsäure mit Radikal an Nitroxid-Funktion an Position 16 der Alkylkette
Abb.	Abbildung
Ad5	humaner Adenovirus 5
APCI	*atmospheric pressure chemical ionization* (chemische Ionisation bei Atmosphärendruck)
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
bzw.	beziehungsweise
CAR	*coxsackie-adenovirus cell surface receptor*
Cbz	Benzyloxycarbonyl
^{c}Hex	Cyclohexan
δ	chemische Verschiebung
Δ	Wärmezufuhr
d	Dublett
DCC	*N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
Dde	*N*-(1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexyliden)ethyl)
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMD	*discrete molecular dynamics*
DMF	Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPTA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EtOH	Ethanol
FITC	Fluorescein-Isothiocyanat
G	Generation
g, mg, μg	Gramm, Milligramm, Mikrogramm
HSA	humanes Serumalbumin
J	Kopplungskonstante
K	Lysin
KOAc	Kaliumacetat
m	Multiplett
m	*meta*
m/z	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis

MALDI-TOF	*matrix-assisted laser-desorption/ionization with time of flight mass spectrometer* (Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation mit Flugzeitanalyse)
mL, μL	Milliliter, Mikroliter
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NOESY	*nuclear Overhauser effect spectroscopy* (Kern-*Overhauser*-Effekt-Spektroskopie)
o	*ortho*
p	*para*
PAMAM	Poly(amido)amin
Pd(dppf)Cl_2	[1,1 -Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II)
PEG	Polyethylenglykol
PPD	Polyphenylendendrimer
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
SG	Schutzgruppe
t	Triplett
T	Threonin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAH	Tetrabutylammoniumhydroxid
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Tri*iso*propylsilyl
UV	ultraviolett
v.l.n.r.	von links nach rechts
vgl.	vergleiche

1 Einleitung

Dendritische Strukturen sind in der Natur sowohl in der makroskopischen, als auch in der mikroskopischen Welt zu finden – von verzweigten, kohlenhydratbasierten Energiespeichermolekülen wie Amylopektin[1] bis hin zu den Verästelungen von Baumwurzeln. Bei beiden Beispielen liefert der verzweigte Charakter den Vorteil der Oberflächenmaximierung, um so die biologische Funktion zu erleichtern, sei es der schnelle enzymatische Abbau bei akutem Energiebedarf[1] oder aber die Nährstoffaufnahme aus dem Erdboden. Für biologische wie auch für synthetische Makromoleküle ist die Oberflächenbeschaffenheit ein wichtiges Kriterium bezüglich ihrer Interaktion mit Biomolekülen wie Proteinen, DNA oder den Phospholipiden der Zellmembran, wobei diese Wechselwirkungen entscheidend für den Ablauf komplexer biochemischer Prozesse sind.[2]

1.1 Verzweigte synthetische Makromoleküle: Dendrimere und Dendrone

Dendrimere und Dendrone (aus dem Griechischen *dendron* = Baum) sind synthetische Makromoleküle, die eine charakteristische hochverzweigte dreidimensionale Struktur aufweisen und sich durch ihre Monodispersität und ihre große Anzahl von Oberflächengruppen auszeichnen.[3,4]

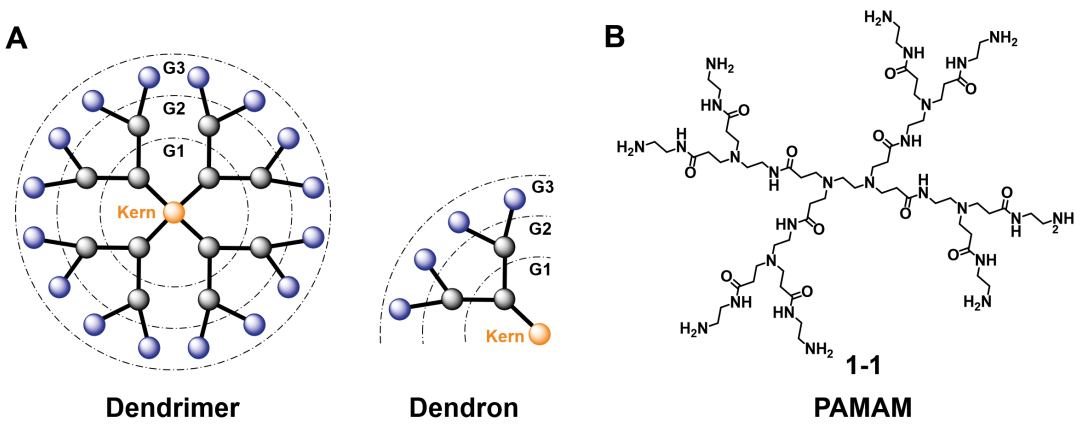


Abbildung 1.1 – **A**: Schematische Darstellung eines Dendrimers und eines Dendrons der dritten Generation (G1-G3); **B**: Struktur des synthetischen Poly(amidoamin)-Dendrimers (PAMAM) **1-1** von *Tomalia* et al.[5]

Die definierte Architektur dieser Makromoleküle basiert auf drei allgemeinen Komponen-

ten (s. Abb. 1.1 **A**): einem Ausgangsmolekül (Kern), das eine oder mehrere identische reaktive Gruppen aufweist, Verästelungen, die mittels sich wiederholender Verzweigungsmonomere eine Serie von konzentrischen Ebenen aufbauen (Generationen = G) und einer Vielzahl funktioneller Gruppen, die in definierter Anzahl und Anordnung auf der Oberfläche vorliegen.[4] Die ersten synthetischen Dendrimere wurden Ende der 1970er bis Mitte der 1980er Jahre vorgestellt. Dazu gehören das Poly(propylendiamin)-Dendrimer von *Vögtle* et al.[6] und das Poly(amidoamin)-Dendrimer **1-1** von *Tomalia* et al.,[5] dessen Struktur in Abbildung 1.1 **B** zu sehen ist. Die Poly(amidoamin)-Dendrimere von *Tomalia* bestehen aus einem Ethylendiamin-Kern, der in einer MICHAEL-Addition mit einem Acrylsäureester umgesetzt wird. Das Produkt reagiert wiederum mit Ethylendiamin unter Ausbildung einer Amidbindung.[5] Dieses Dendrimer der ersten Generation kann mit seinen terminalen Aminfunktionen erneut die beschriebene Reaktionsabfolge eingehen und immer komplexere dendritische Strukturen ausbilden, welche in ihrer Größe nahe an die von Proteinen heranreichen. Zum Beispiel besitzen PAMAM-Dendrimere der fünften Generation einen ähnlichen Durchmesser wie der Proteinkomplex Hämoglobin (s. Abb. 1.2).[7]

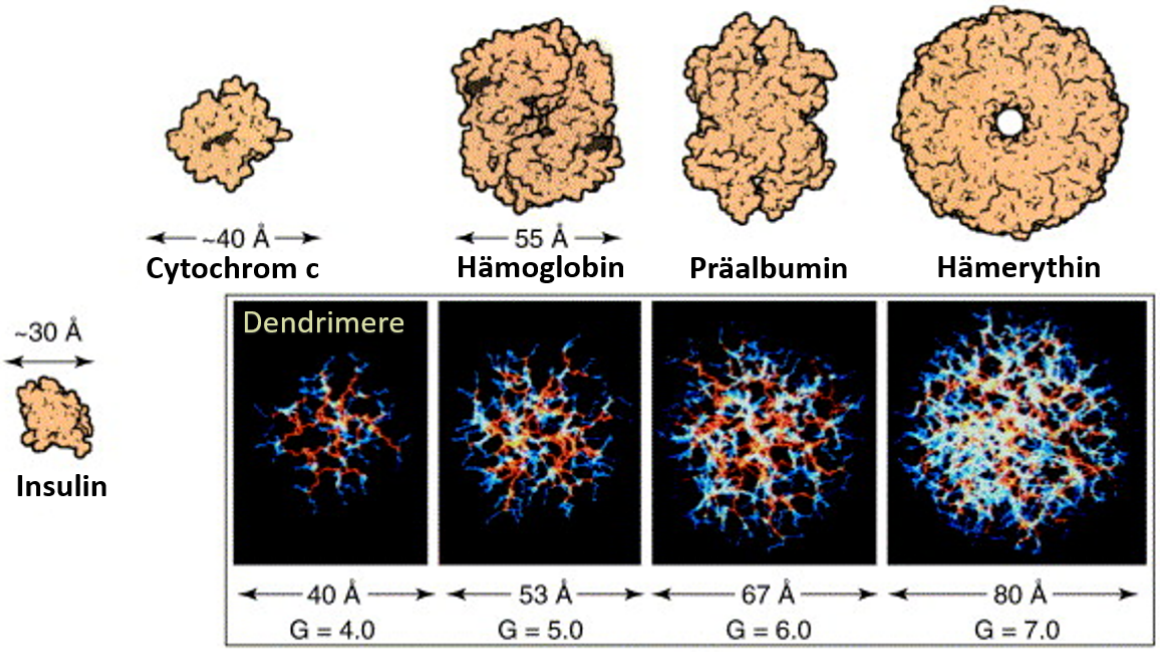


Abbildung 1.2 – Poly(amidoamin)-Dendrimere verschiedener Generationen (G = 4-7) im Größenvergleich zu Proteinen.[7]

Im Jahr 1990 präsentierten *Miller* und *Neenan* aromatische Dendrimere (s. Abb. 1.3), deren Synthese auf der Umsetzung von Brom- und Boronsäure-substituierten Aromaten in einer Reaktionssequenz mehrerer palladiumkatalysierter Kreuzkupplungen basierte. Dabei wurden zunächst die einzelnen Dendrone aufgebaut, bevor diese im letzten Schritt der Synthese an den 1,3,5-Tribrombenzol-Kern angebracht wurden.[8]

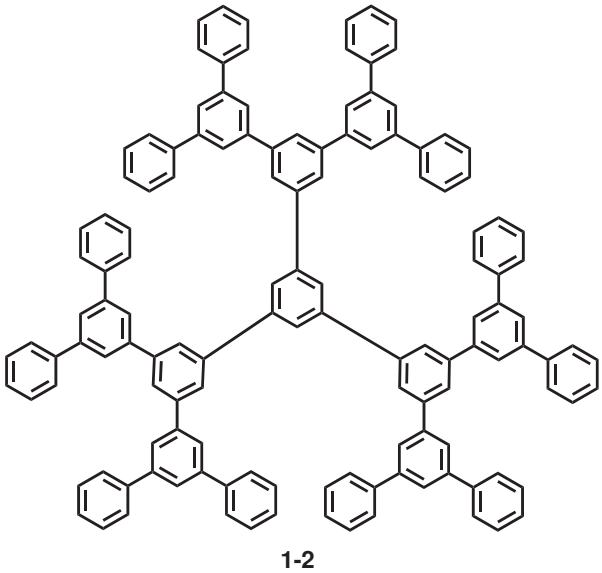


Abbildung 1.3 – Polyphenylendendrimer **1-2** von *Miller* und *Neenan*.[8]

Ähnlich wie beispielsweise die Phenylacetylen-Dendrimere von *Moore* et al.[9] besitzen Polyphenylendendrimere ebenfalls eine gewisse Formstabilität, da bei ihnen lediglich Rotationsbewegungen um die C–C-Einfachbindungen zwischen den Phenylringen möglich sind.

1.2 Synthesestrategien zum Aufbau von Dendrimeren

Vergleicht man die Synthesen der PAMAM-Dendrimere von *Tomalia*[5] mit der der Polyphenylendendrimere von *Miller* und *Neenan*,[8] so fällt auf, dass es zwei prinzipielle Herangehensweisen für die Herstellung dendritischer Moleküle gibt: der konvergente Weg, der die Synthese von der Oberfläche ausgehend zum Kern hin beschreibt und der divergente Weg, der vom Kern ausgeht und nach außen verläuft.[7]

Bei der konvergenten Synthese – wie im Fall der Herstellung der Polyphenylendendrimere von *Miller* und *Neenan*[8] – trägt die Ausgangsverbindung bereits die gewünschten Funktionalitäten für die Dendrimeroberfläche und wird im ersten Schritt zwei- oder mehrfach an einem Verzweigungsmonomer angebracht (s. Abb. 1.4). Dieses Monomer trägt eine weitere geschützte Gruppe, die nach Entschützung wiederum zwei- oder mehrfach mit einem weiteren Verzweigungsmonomer reagieren kann. Somit wird pro Reaktionsschritt immer die gleiche Anzahl neuer Bindungen geknüpft, basierend auf der Zahl der reaktiven Gruppen des Verzweigungsmonomers. Den letzten Schritt stellt die Verknüpfung der gewonnenen Dendrone mit dem Kern-Molekül dar, wodurch das finale Dendrimer gebildet wird. Dies ist jedoch auch der limitierende Faktor der konvergenten Synthese, da zu

große und sterisch zu anspruchsvolle Dendrone nur bedingt an einen gemeinsamen Kern angebracht werden können.[10,11]

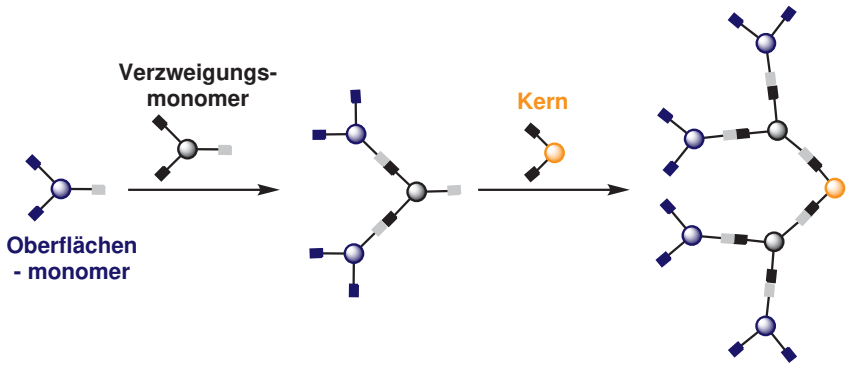


Abbildung 1.4 – Schematische Darstellung der konvergenten Synthese. Graue und schwarze Rechtecke stellen reaktive Gruppen dar; die blauen Rechtecke stehen für die Oberflächengruppen.[7]

Im Gegensatz zum konvergenten Weg beschreibt die divergente Synthese – wie beim Aufbau der PAMAM-Dendrimere von *Tomalia* et al.[5] – einen sukzessiven, vom Kern ausgehenden Aufbau der dendritischen Struktur (s. Abb. 1.5): Der Dendrimer-Kern reagiert mittels zweier oder mehrerer reaktiver Gruppen mit dem Verzweigungsmonomer. Dieses besitzt geschützte/inaktive Endgruppen, die nach Aktivierung mit weiteren Monomeren reagieren können. Im letzten Schritt der Synthese wird das bestehende Dendrimer mit einem Monomer, welches die gewünschten Oberflächenfunktionalitäten trägt, zur Zielverbindung umgesetzt. Dies hat den Vorteil, dass die Beschaffenheit der Moleküloberfläche variiert werden kann, basierend darauf, welches Monomer für die finale Reaktion hinzugegeben wird. Nachteilig im Vergleich zu der konvergenten Synthese ist jedoch, dass sich die Auswirkung von Fehlern in der Molekülstruktur mit jedem Schritt potenziert.[4]

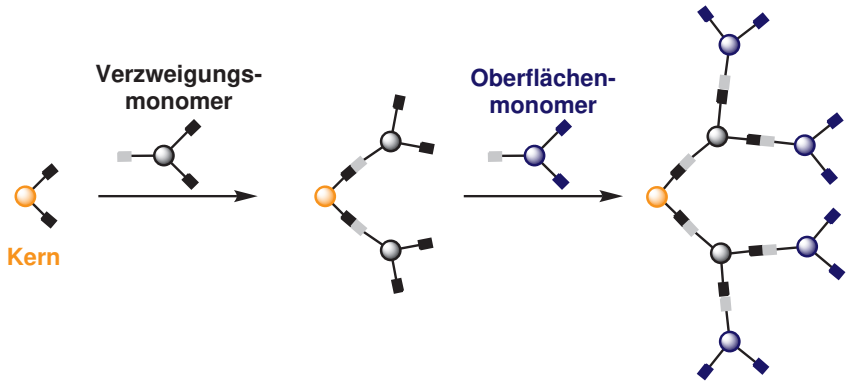


Abbildung 1.5 – Schematische Darstellung der divergenten Synthese. Graue und schwarze Rechtecke stellen reaktive Gruppen dar; die blauen Rechtecke stehen für die Oberflächengruppen.[7]

1.2.1 Synthese von Polyphenylendendrimeren und -dendronen

Polyphenylendendrimere bzw. -dendrone bestehen aus einem Gerüst mehrfach substituierter Phenylringe. Anders als aliphatische Dendrimere zeichnen sich diese Verbindungen aufgrund ihres aromatischen Charakters durch hohe thermische und chemische Stabilität, sowie durch eine höhere Rigidität und Oberflächenpersistenz aus.[12] Vor allem Letzteres ist eine wichtige Eigenschaft: Zwar besitzen die Bindungen zwischen den Phenylringen eine gewisse Rotationsfreiheit, jedoch kann es nicht zu einem „Zurückfalten“ der Oberflächengruppen in Richtung des Dendrimerkerns kommen, wie es zum Beispiel bei PAMAM-Dendrimeren höherer Generationen der Fall ist.[13] Dadurch sind die Oberflächenfunktionalitäten der Polyphenylendendrimere permanent nach außen gerichtet. Neben der bereits genannten konvergenten Synthese nach *Miller* und *Neenan*[8] können Polyphenylendendrimere auch mittels divergenter Synthese hergestellt werden. Die im Jahr 1997 von *Müllen* et al. entwickelte Strategie[14] (s. Abb. 1.6) basiert auf einer [4+2]-Cycloaddition – auch bekannt als Diels-Alder-Reaktion – zwischen einem aromatisch substituierten Cyclopentadienon **1-3** und einem Alkin **1-4**.[15] Dabei wird ein Norbornadien-7-on-Intermediat **1-5** gebildet, das im Zuge einer cheletropen Reaktion Kohlenstoffmonoxid freisetzt, was zum Aufbau des aromatischen Gerüsts führt.[16]

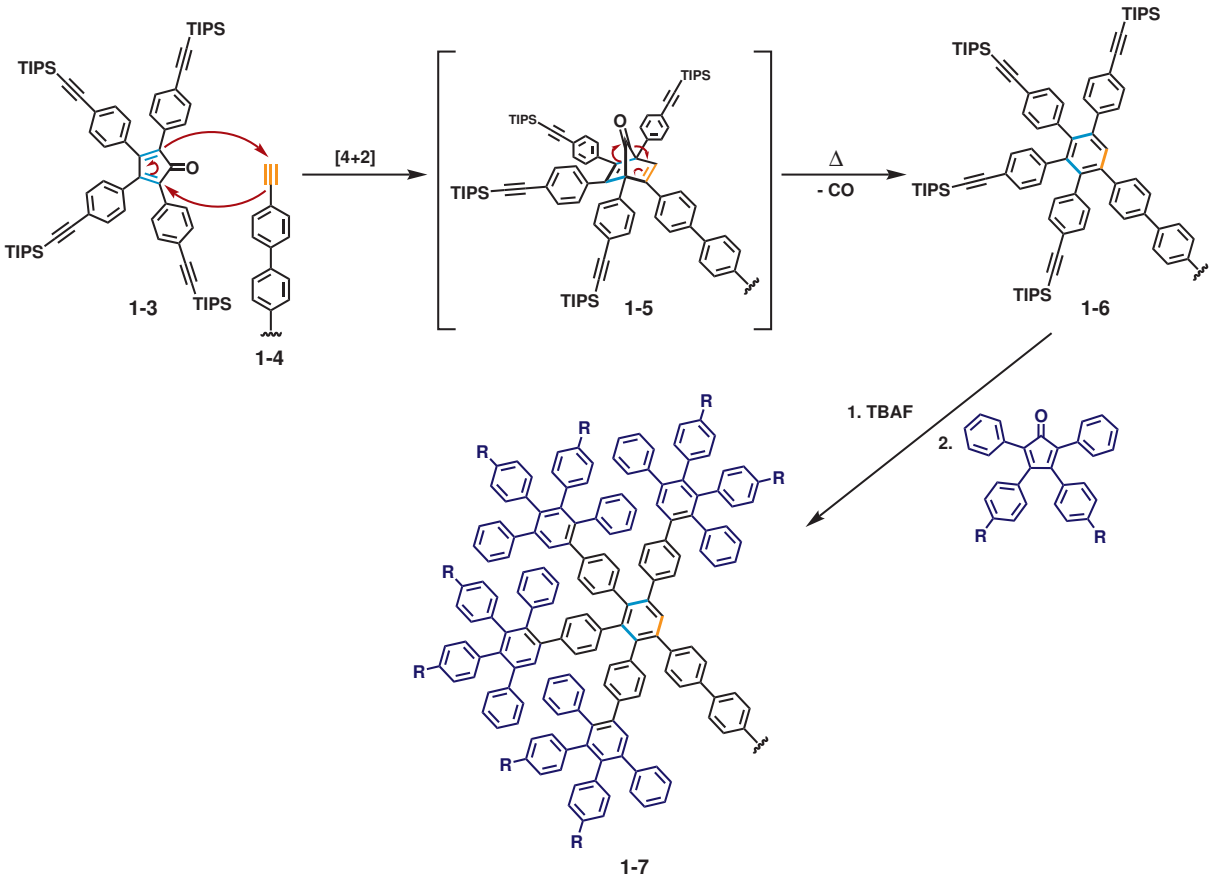


Abbildung 1.6 – Divergente Synthese eines Polyphenylendendrons der zweiten Generation **1-7** nach *Müllen* et al.[14]

Die vier Ethinyl-Subtituenten des Cyclopentadienons **1-3** in Abbildung 1.6 stellen geschützte Dienophile dar, die nach der Entfernung der Tri*iso*propylsilyl-Schutzgruppen (TIPS) mittels Desilylierungsreagenzien wie Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) wiederum DIELS-ALDER-Reaktionen eingehen können.[17] Das Verzweigungsmonomer **1-3** wird auch als AB_4-Baustein bezeichnet, wobei die Buchstaben jeweils reaktive Gruppen im Molekül beschreiben: „A“ steht für das Cyclopentadienon und „B“ für die Ethinylgruppen, wobei der Index „4“ deren Anzahl angibt. Die divergente Herangehensweise zur Herstellung von Polyphenylendendrimeren ermöglicht die Anbringung verschiedenster Oberflächenbausteine im letzten Schritt der Synthese und somit eine variable Gestaltung der Molekülperipherie. Darüber hinaus wird die dreidimensionale Form des Dendrimers auch durch die Ausrichtung der einzelnen Dendrone festgelegt, was wiederum von der Art des Dendrimerkerns abhängig ist. Die Verwendung eines Tetraphenylmethan-Kerns mit vier Ethinylgruppen sorgt durch das zentrale sp^3-hybridisierte Kohlenstoffatom für eine tetraedrische Ausrichtung der Dendrone und somit für eine eher globuläre Struktur des gesamten Dendrimers (s. Abb. 1.7, Verbindung **1-9**). Werden hingegen planare Kerne wie Ethinyl-substituierte Pyrene oder Perylendiimide eingesetzt, resultiert dies vor allem bei Dendrimeren niedriger Generationen in einer flacheren Architektur (s. Abb. 1.7, Verbindung **1-8**). Die beiden zuletzt genannten Dendrimerkerne haben neben ihrer Funktion als zentraler Ankerpunkt des Dendrimers ebenfalls die nützliche Eigenschaft, dass sie fluoreszent sind und daher für *in vitro*-Studien eingesetzt werden können, ohne dass eine weitere Fluoreszenzmarkierung nötig ist.[18,19]

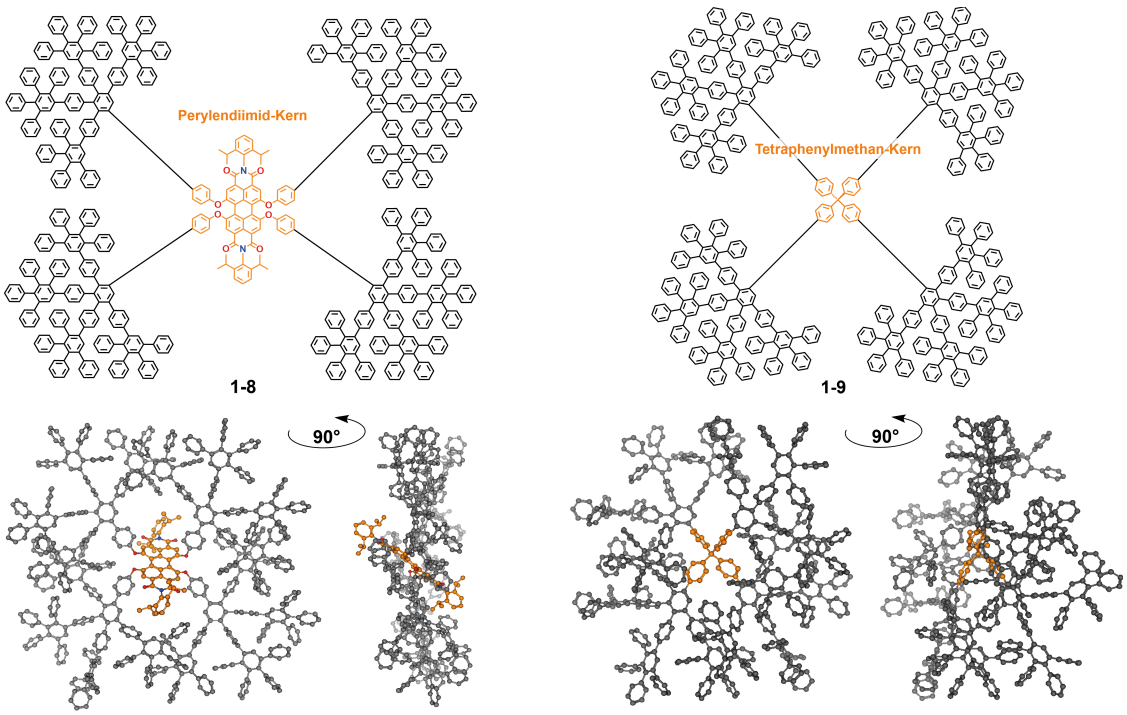


Abbildung 1.7 – Auswirkung verschiedener Kerne auf die dreidimensionale Struktur eines Polyphenylendendrimers der zweiten Generation: planare Form des Dendrimers mit Perylendiimid-Kern **1-8**; globuläre Form des Dendrimers mit Tetraphenylmethyl-Kern **1-9**.

1.3 Dendrimere als nanomedizinische Systeme

Während des letzten Jahrzehnts ist der Einsatz von Substanzen für therapeutische oder diagnostische Zwecke, deren Größe im Nanometerbereich liegt, immer mehr in den Fokus der Wissenschaft gerückt.[20] In diesem Bereich der Nanomedizin gibt es zahlreiche Unterkategorien organischer und anorganischer Systeme (s. Abb. 1.8), die sich in ihrer Architektur grundlegend unterscheiden.[21] Diese Differenzen spiegeln sich unter anderem in Attributen wie Größe, Morphologie, Dispersität und Ladungsverteilung wider und beeinflussen die biomedizinische Funktion.[22]

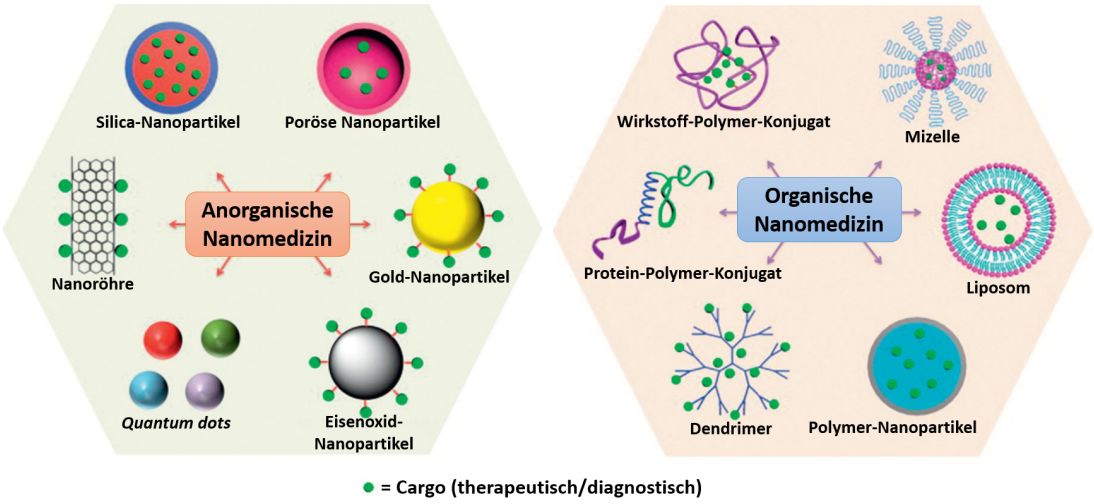


Abbildung 1.8 – Vertreter anorganischer und organischer Nanomedizin.[21]

Mehrere inhärente Eigenschaften von Dendrimeren unterscheiden sie von anderen Nanosystemen und machen sie zu geeigneten Kandidaten für biomedizinische Anwendungen. So ist beispielsweise ihre Monodispersität vergleichbar mit der natürlich verkommender Makromoleküle wie Proteinen, was eine einheitliche Struktur und eine hohe *batch-to-batch*-Reproduzierbarkeit ermöglicht.[7] Da die Größe von Dendrimeren durch die Anzahl der Generationen synthetisch einstellbar ist, können sie die Abmessungen biologischer Makromoleküle imitieren (s. Abb. 1.2).[7] Der Verzweigungsgrad des Moleküls determiniert dabei auch die Zahl der Oberflächengruppen, sowie das Vorkommen von Kavitäten. Anders als bei linearen Polymeren, bei denen die Oberflächenstruktur durch Faltungsprozesse beeinflusst wird, haben Dendrimere die Fähigkeit, definierte Muster von funktionellen Gruppen auf ihrer Oberfläche zu präsentieren.[23] Dabei kann das Verhältnis und die Anordnung von unterschiedlichen Oberflächengruppen präzise eingestellt werden. So ist zum Beispiel die Synthese von sogenannten Janus-Dendrimeren[24] möglich, die aus zwei Hälften mit unterschiedlichen Oberflächenfunktionalitäten bestehen oder die Herstellung von Dendrimeren mit Mustern alternierender Oberflächengruppen.[25] Dies stellt wiederum eine Parallele zu Proteinen dar, deren Interaktion und Erkennung untereinander auf dem Vorhandensein von sogenannten „Erkennungsflecken“ (*recognition patches*) definierter Größe

auf der Proteinoberfläche beruht.[26]

1.3.1 Biomedizinische Anwendung von Dendrimeren: *state-of-the-art*

Die beschriebenen Struktureigenschaften von Dendrimeren können für verschiedene therapeutische und diagnostische Zwecke ausgenutzt werden. Beispiele für die mögliche biomedizinische Anwendung sind in Abbildung 1.9 gezeigt.

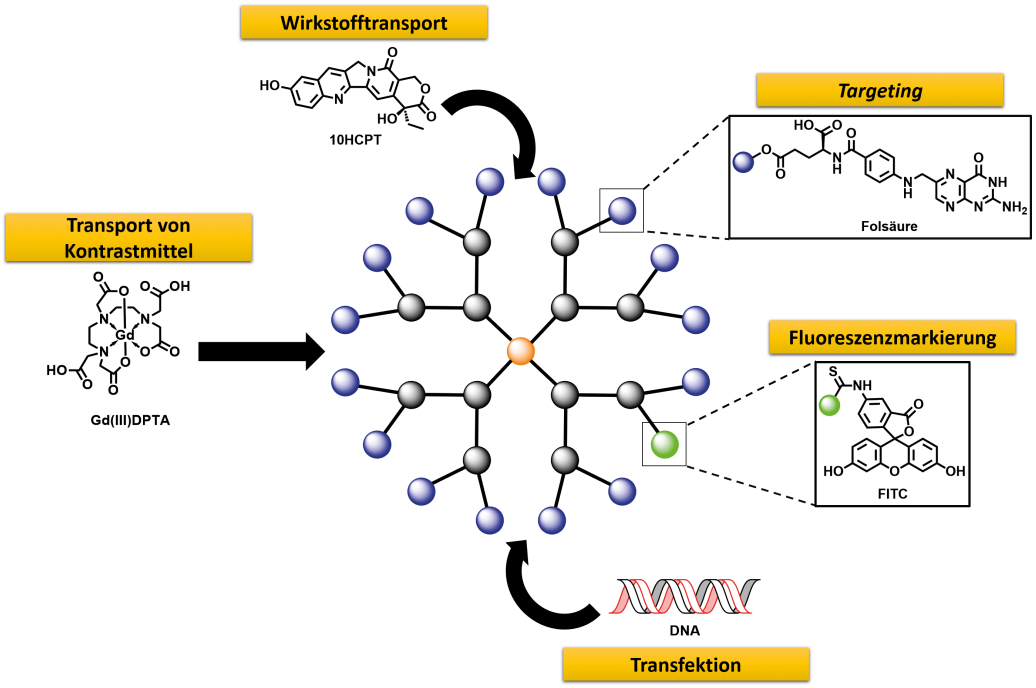


Abbildung 1.9 – Biomedizinsche Anwendungsmöglichkeiten von Dendrimeren (v.l.n.r.): Transport von Kontrastmitteln wie dem Gadoliniumsalz der Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd(III)DPTA);[27,28] Wirkstofftransport von Chemotherapeutika wie 10-Hydroxycamptothecin (10HCPT);[29] Transfektion zum Einbringen von Polynukleotiden wie DNA;[30,31] zielgerichteter Wirkstofftransport mittels *Targeting* z.B. mit Folsäure; Fluoreszenzmarkierung z.B. mit Fluorescein-Isothiocyanat (FITC).[32]

Bioaktive Substanzen wie Chemotherapeutika können zum Beispiel in den Dendrimerkavitäten eingelagert werden: Polyester-Dendrimere auf Basis von Glycerin und Bernsteinsäure können das Tumortherapeutikum 10-Hydroxycamptothecin (10HCPT) binden und so die Wirkstoffaufnahme in Brustkrebszellen um das 16-Fache erhöhen.[29] Auch bei Kontrastmitteln für die Magnetresonanztomographie wie dem Gadoliniumsalz der Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd(III)DPTA) kann der Transport mit Hilfe von PAMAM-Dendrimeren zu einer Effizienzsteigerung des Kontrastmittels führen, sowie zu einer stark erhöhten Zirkulationsdauer *in vivo*.[27,28] Neben der Einlagerung von bioaktiven synthetischen Substanzen können auch biologische Makromoleküle wie DNA oder RNA in den Kavitäten von Dendrimeren gebunden werden. Vor allem Dendrimere mit

positiv geladenen Gruppen, welche mit dem negativ geladenen Phosphatrückgrat der Polynukleotide interagieren, können als Transfektionsreagenzien genutzt werden.[30,31] Die Oberflächengruppen von Dendrimeren können auch für die direkte Konjugation an bioaktive Substanzen oder Fluorophore verwendet werden.[33,34] Ein Beispiel hierfür ist der DNA-assemblierte PAMAM-Cluster von *Choi* et al.,[32] der mit Folsäure und Fluorescein-Isothiocyanat (FITC) funktionalisiert wurde. Dieser Nanotransporter kann für das zielgerichtete Ansteuern von humanen Tumorzellen genutzt werden, die Folsäure-Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche überexprimieren.[32] Bei allen biomedizinschen Anwendungen von Dendrimeren als Nanotransporter muss bei der Nutzung für *in vivo*-Applikationen besonders auf das Interaktionsverhalten mit Proteinen und Zellen in der Blutbahn geachtet werden, da dies entscheidend für die Toxizität und die Bioverfügbarkeit ist.[35]

1.3.2 Interaktionen von dendritischen und nicht-dendritischen Nanotransportern mit biologischen Strukturen

In der menschlichen Blutbahn ist eine Vielzahl von Proteinen und Zellen zu finden: Die Proteinkonzentration im Plasma beträgt circa 70 mg/ml und Zellen machen 40 bis 45% des gesamten Blutvolumens aus.[35] Resultieren die Interaktionen von Nanotransportern mit Zellmembranen oder Plasmaproteinen in deren Bindung oder Zerstörung, kann dies fatal für die Bioverfügbarkeit des Transporters und dessen Cargo sein oder aber den Organismus nachhaltig schädigen.[35] So kam es zum Beispiel in *in vivo*-Studien mit PAMAM-Dendrimeren höherer Generationen (G4-/G7-NH_2) zu Hämolyse und starken Gerinnungsstörungen, sowie zu einer Anreicherung in der Leber der murinen Versuchstiere bei intravenöser Applikation.[36] Der hämolytische Charakter ist darauf zurückzuführen, dass die positiv geladenen Aminogruppen auf der Oberfläche des Moleküls die Bildung von Löchern in der Zellmembran auslösen können (s. Abb. 1.10).[37,38]

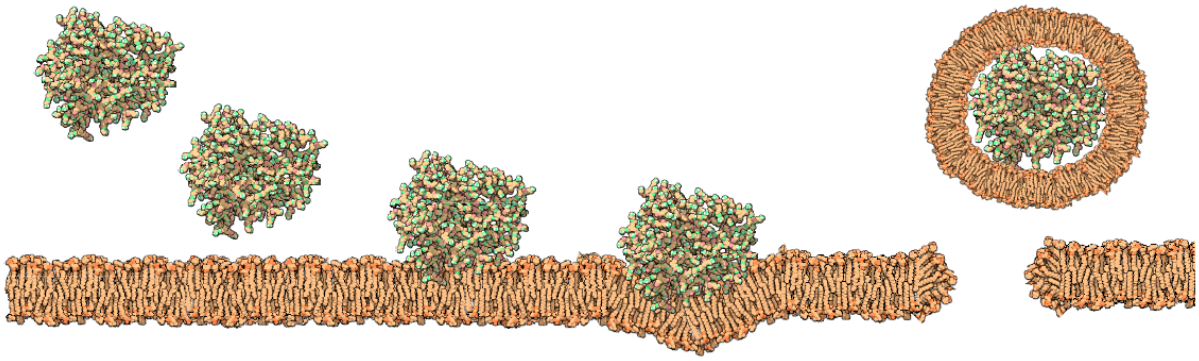


Abbildung 1.10 – Vorgeschlagener Mechanismus der Bildung von Löchern in der Zellmembran durch die Interaktion mit positiv geladenen PAMAM-Dendrimeren höherer Generation.[39]

Im Gegensatz dazu zeigten PAMAM-Dendrimere mit Hydroxyl- oder Carboxylgruppen anstelle von Aminogruppen auf ihrer Peripherie eine deutlich verringerte Toxizität (100- bzw. 50-fach verringert) und eine längere Zirkulationsdauer mit erhöhter Biodistribution in der Blutbahn des Organismus.[36] Diese Ergebnisse bestätigen die der *in vitro*-Toxizitätsstudien, bei denen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen verschiedenen Oberflächengruppen und der Biokompatibilität von Dendrimeren festgestellt wurde.[35]

Die Bindung an Proteine ist ein weiterer Faktor, der das Verhalten von Nanotransportern *in vivo* bestimmt. Die Oberfläche von Proteinen variiert von 500 Å^2 bis 5000 Å^2 und zeichnet sich im Gegensatz zum hydrophoben Inneren meist als Region hoher Ladungsdichte aus.[40] Die vorherrschenden Wechselwirkungstypen zwischen Proteinen sind einfache hydrophobe Wechselwirkungen und polyvalente elektrostatische Wechselwirkungen.[41] Dies wirkt sich auch auf die Dendrimer-Protein-Interaktion aus: So stellte sich beispielsweise in experimentellen und computerbasierten Untersuchungen zur Interaktion zwischen PAMAM-Dendrimeren mit humanem Serumalbumin (HSA) (s. Abb. 1.11) eine Generations- und Oberflächenladungsabhängigkeit der Bindungskonstante heraus.[42,43]

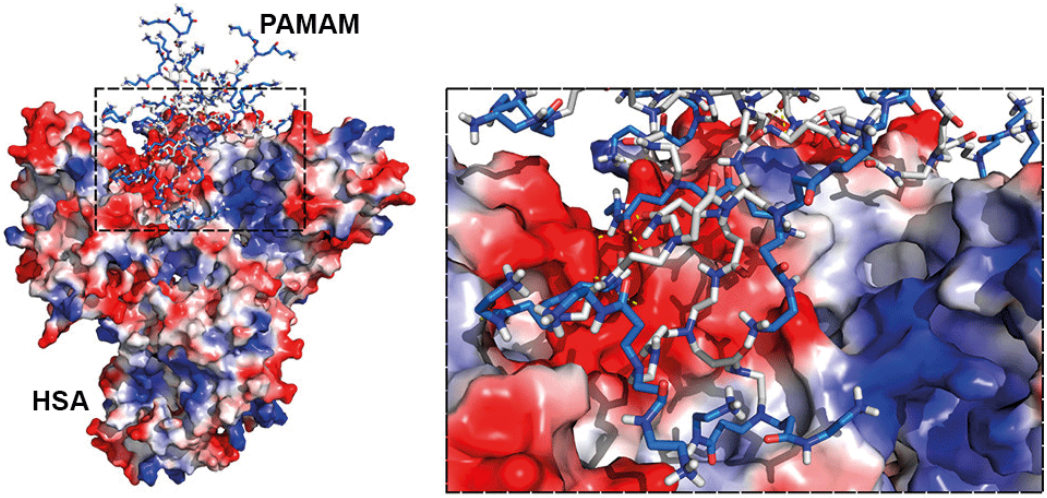


Abbildung 1.11 – DMD-Simulation (DMD = *discrete molecular dynamics*) des Komplexes aus einem Poly(amidoamin)-Dendrimer (PAMAM) der dritten Generation und humanem Serumalbumin (HSA).[43]

Dies deutete darauf hin, dass es mehrere Mechanismen der Wechselwirkung zwischen PAMAM-Dendrimeren und HSA gibt: Dazu gehören die elektrostatischen Interaktionen zwischen den geladenen Endgruppen des Dendrimers und den geladenen Aminosäureseitenketten an der Proteinoberfläche, Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den internen Funktionalitäten des Dendrimers – wie z.B. Amidbindungen – und den Aminosäureseitenketten, sowie hydrophobe Wechselwirkungen und spezifische Interaktionen zwischen den PAMAM-Dendrimeren und korrespondierenden Bindestellen am Protein. Insgesamt deuten die Ergebnisse dieser Studie im Gegensatz zu der als langlebig bezeich-

neten Plasmaprotein-Korona auf Nanopartikeln[44] bei den Dendrimeren auf einen eher dynamischen Protein-Dendrimer-Komplex hin.[42]

In der Literatur sind neben ungeladenen oder einfach geladenen Nanosystemen auch viele Beispiele zwitterionischer Transporter für biomedizinische Anwendungen zu finden.[45,46]

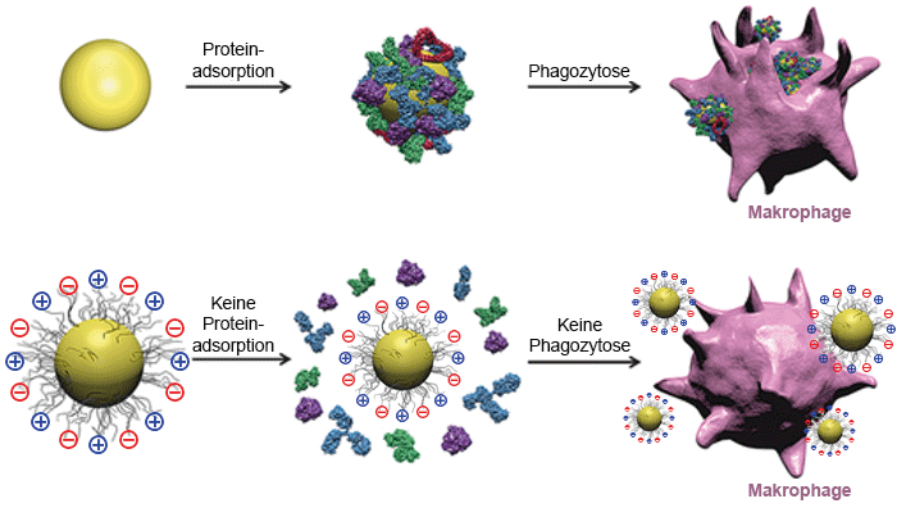


Abbildung 1.12 – Proteinadsorption und Phagozytose eines unfunktionalisierten Nanopartikels (oben) und *stealth*-Verhalten eines zwitterionischen Nanopartikels (unten).[47]

Die negativ und positiv geladenen Gruppen können durch elektrostatische Wechselwirkung mit Wassermolekülen die Ausbildung einer stabilen Hydrathülle um den Nanotransporter herbeiführen.[48] Dadurch kann die Proteinadsorption auf der Oberfläche verhindert werden, was sich in dem Begriff *antifouling* („anwuchsverhindernd“) widerspiegelt.[49–51] Da die Opsonisierung – also die Bindung von Proteinen des Komplementsystems oder Immunglobulinen, die die phagozytotische Erkennung beschleunigt – das Schicksal eines Nanotransporters bezüglich seiner Biodistribution und seiner Zirkulationsdauer bestimmt, schützt die *antifouling*-Eigenschaft zwitterionischer Nanosysteme diese wie eine Art „Tarnkappe“ vor vorzeitiger Eliminierung (s. Abb. 1.12).[52] Dieses Phänomen wird im Kontext biomedizinischer Nanotransporter als *stealth* („Heimlichkeit“) bezeichnet.[53] Zum Beispiel zeigen zwitterionische Goldnanopartikel, die zwei verschiedene Liganden mit Sulfonsäuregruppen bzw. quartären Aminogruppen aufweisen, eine geringere Aufnahme in phagozytotische RAW 264.7-Makrophagen als kationische, anionische oder PEGylierte Goldnanopartikel (PEG = Polyethylenglykol).[54] Aufgrund der potentiellen Immunogenität von PEG, die zu allergischen Reaktionen und vorzeitiger Eliminierung des Transporters aus dem Organismus führen kann,[55–57] sind zwitterionische Oberflächen eine nichtimmunogene Alternative zur weitverbreiteten PEGylierung von Nanotransportern.[46] Außerdem können Dendrimere mit zwitterionischer Oberfläche als pH-responsive Wirkstofftransporter verwendet werden: In einer Studie mit PAMAM-Dendrimeren, auf deren

Oberfläche ein zwitterionisches Poly(sulfobetain)-Polymer angebracht wurde, zeigten die zwitterionischen Nanotransporter die Fähigkeit, das Chemotherapeutikum Doxorubicin einzulagern und es gezielt bei einem sauren pH-Wert von 5,0 wieder abzugeben. Dies ermöglicht den Einsatz des zwitterionisch beschichteten PAMAM-Dendrimers für die spezifische Wirkstofffreisetzung im sauren Milieu von Tumorgewebe.[58]

1.3.3 Polyphenylendendrimere und ihre biomedizinische Anwendung

Polyphenylendendrimere besitzen als aromatische Vertreter dendritischer Makromoleküle ebenfalls die bereits beschriebenen Struktureigenschaften, die sie für die Nutzung als biomedizinische Nanosysteme interessant machen. Hinzu kommt ihre Rigidität und Oberflächenpersistenz, wodurch eine Veränderung der Oberflächenstruktur als Folge von Rückfaltungsprozessen der peripheren Gruppen verhindert wird.[12] Als Makromoleküle mit hydrophobem Inneren und definierter Oberfläche, welche Muster mit unterschiedlichen Ladungen, sowie Kavitäten aufweisen können, lassen sich Polyphenylendendrimere in dieser Hinsicht mit Proteinen vergleichen.[18]

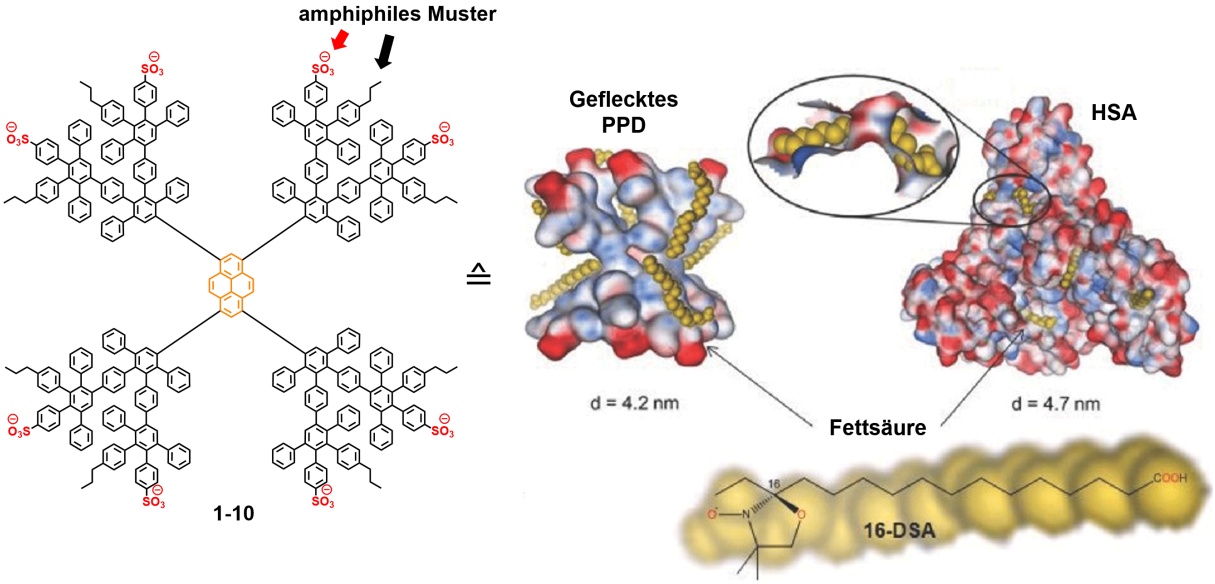


Abbildung 1.13 – Vergleich der Oberflächenladungsverteilung und der Fettsäure-Einlagerung von humanem Serumalbumin (HSA) mit der eines gefleckten Polyphenylendendrimers **1-10** mit amphiphiler Peripherie und fluoreszentem Pyren-Kern (16-DSA = Stearinsäure mit Radikal an Nitroxid-Funktion an Position 16 der Alkylkette).[18]

Das in Abbildung 1.13 gezeigte Polyphenylendendrimer **1-10** weist aufgrund der peripheren Sulfonsäure- und *n*-Propylgruppen eine Oberfläche mit alternierenden unpolaren und negativ geladenenen Funktionalitäten („Flecken“) auf. Das Dendrimer verfügt über eine hohe Kapazität, Fettsäuren wie Stearinsäure-Derivate in seinen Kavitäten zu binden (neun Fettsäure-Moleküle pro Dendrimer). Diese Eigenschaften können mit denen von humanem

Serumalbumin (HSA) verglichen werden, welches ebenfalls eine definierte teils negative geladene, teils unpolare Oberfläche besitzt und imstande ist, sieben Stearinsäure-Moleküle einzulagern. Die Fähigkeit des gefleckten Polyphenylendendrimers, unpolare Wirkstoffe wie Doxorubicin zu binden, sowie seine niedrige Toxizität *in vitro* und *in vivo* verdeutlichen das Potential des Makromoleküls als proteinmimetischer Nanotransporter. In Zellaufnahmestudien mit humanen Lungenkarzinomzellen und murinen Hirnendothelzellen wurde die Zellgängigkeit des amphiphilen Polyphenylendendrimers gezeigt.[18]
Zusätzliche *in vitro*-Studien des Pyren-basierten Polyphenylendendrimers demonstrierten außerdem, dass das Verhältnis von polaren und unpolaren Gruppen auf der Oberfläche entscheidend für die Zellaufnahme ist: Wird das Verhältnis von negativ geladenen Säuregruppen zu ungeladenen *n*-Propylgruppen von 1:1 auf 2:1 geändert, nimmt die Aufnahme in humane Lungenkarzinomzellen drastisch ab.[59] Dabei hat die Wahl der Säuregruppe (Sulfonsäure-, Phosphorsäure- oder Carboxylgruppe) wenig Einfluss auf das Zellaufnahmeverhalten. Dies ist weiterer Beleg dafür, dass das Polaritätsmuster der Dendrimeroberfläche unabhängig von den spezifischen Oberflächenfunktionalitäten einen großen Einfluss auf die Interaktion mit Zellmembranen hat.[59]

Neben dem Transport von Wirkstoffen können amphiphile Polyphenylendendrimere auch für andere biomedizinische Zwecke genutzt werden, wie zum Beispiel in der viralen Gentherapie: Ein Pyren-basiertes Polyphenylendendrimer der zweiten Generation mit 16 amphiphilen Oberflächengruppen kann an das Kapsid des humanen Adenovirus 5 (Ad5) binden und die Transduktion in CAR-negative Zellen (CAR = *coxsackie-adenovirus cell surface receptor*) vermitteln, die aufgrund des fehlenden Oberflächenrezeptors für das unbeschichtete freie Adenovirus nicht zugänglich sind (s. Abb. 1.14 **A**).[60]

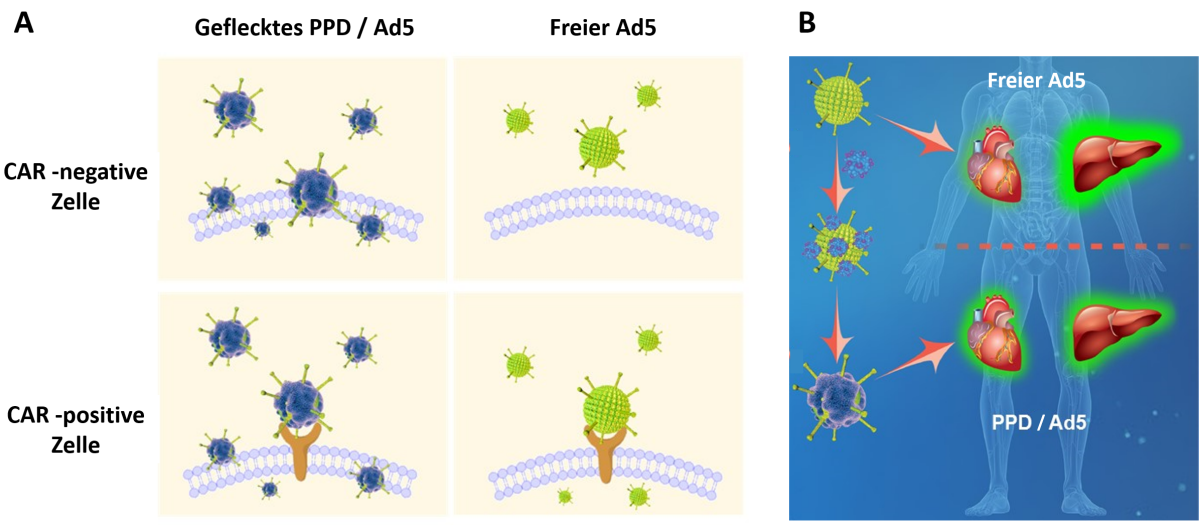


Abbildung 1.14 – **A**: Zellinteraktion des humanen Adenovirus 5 (Ad5) mit adsorbierten Polyphenylendendrimeren (PPD) und des freien Ad5 mit CAR-negativen und CAR-positiven Zellen (CAR = *coxsackie-adenovirus cell surface receptor*). **B**: Biodistribution des freien Ad5 und des Dendrimer-beschichteten Ad5.[60]

Diese Erweiterung des Wirtsspektrums auf CAR-negative Zellen könnte den Einsatz des Dendrimer-beschichteten Ad5 (PPD/Ad5) für die virusvermittelte Tumortherapie ermöglichen, da viele Krebszellen – wie manche Arten von Darm- oder Prostatakrebszellen – eine verringerte Expression von CAR aufweisen.[61] Außerdem kann die Adsorption von Polyphenylendendrimeren an Ad5 die Bindung des Gerinnungsfaktors Faktor X verhindern, welcher die Anreicherung des Virus in der Leber vermittelt.[62] Dadurch kann die Biodistribution *in vivo* verbessert werden, was sich in diesem Fall in einer gesenkten Transduktionsrate in Leber, Milz und Lunge und einer gesteigerten Transduktionsrate im Herzen widerspiegelt (s. Abb. 1.14 **B**).[60] Diese Eigenschaft der Beschichtung des Virus, die Bindung von im Blut vorkommenden Proteinen an Ad5 zu verhindern, zeigt sich auch darin, dass PPD/Ad5 nach Inkubation in humanem Blutplasma immer noch eine hohe Transduktionseffizienz aufweist. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die Neutralisation des Virus durch das Komplementsystem und durch Antikörper aufgrund der Oberflächenbeschaffenheit des PPD-beschichteten Viruskapsids verhindert wird. Auf welchen intermolekularen Wechselwirkungen die Bindung der Polyphenylendendrimere an die Virusoberfläche beruht, ist noch nicht geklärt. Jedoch deuten erste Mutagenese-Experimente daraufhin, dass es sich nicht um eine elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Sulfonsäuregruppen des Dendrimers und den Lysinresten des KKTK-Motivs an den Virusfasern handelt.[60] Die Untersuchung des Interaktionsmechanismus zwischen dem Polyphenylendendrimer und dem Viruskapsid des unbehüllten Ad5 ist von großem Interesse, um ein besseres Verständnis für die Wechselwirkung des Polyphenylendendrimers mit den Proteinen der Virusoberfläche zu erlangen.

2 Motivation und Zielsetzung

Polyphenylendendrimere und -dendrone sind vielseitig einsetzbare Verbindungen: Sie wurden in den letzten Jahren nicht nur als Ausgangsstoffe für Graphen oder als Sensoren für flüchtige organische Verbindungen verwendet, sondern auch als biomedizinische Nanosysteme (s. Abschnitt 1.3.3).[63] Für Letztere hat sich bisher der Einsatz amphiphiler Polyphenylendendrimere bewährt, die definierte Muster unpolarer *n*-Propylgruppen und polarer negativ geladener Sulfonsäuregruppen auf ihrer Oberfläche tragen (s. Abb. 1.13).[25] Neben dem bloßen Vorhandensein dieser peripheren Gruppen hat sich auch deren Verhältnis und Anordnung als entscheidend für die Zellaufnahme[18,59] oder für die Bindung an Viren erwiesen.[60] Die Gründe für die attraktiven Wechselwirkungen zwischen diesen Mustern und den biologischen Strukturen sind jedoch noch nicht geklärt. In unveröffentlichten Studien von *Wagner* wurde festgestellt, dass ein amphiphiles Polyphenylendendron, an das eine kurze Polyethylenglykol-Kette (PEG_{11}-OMe) angebracht wurde (s. Abb. 2.1, Verbindung **2-1** mit R = PEG_{11}-OMe) ebenfalls an das humane Adenovirus 5 binden kann und somit auch die Gentransduktion in CAR-negative Zellen ermöglicht.

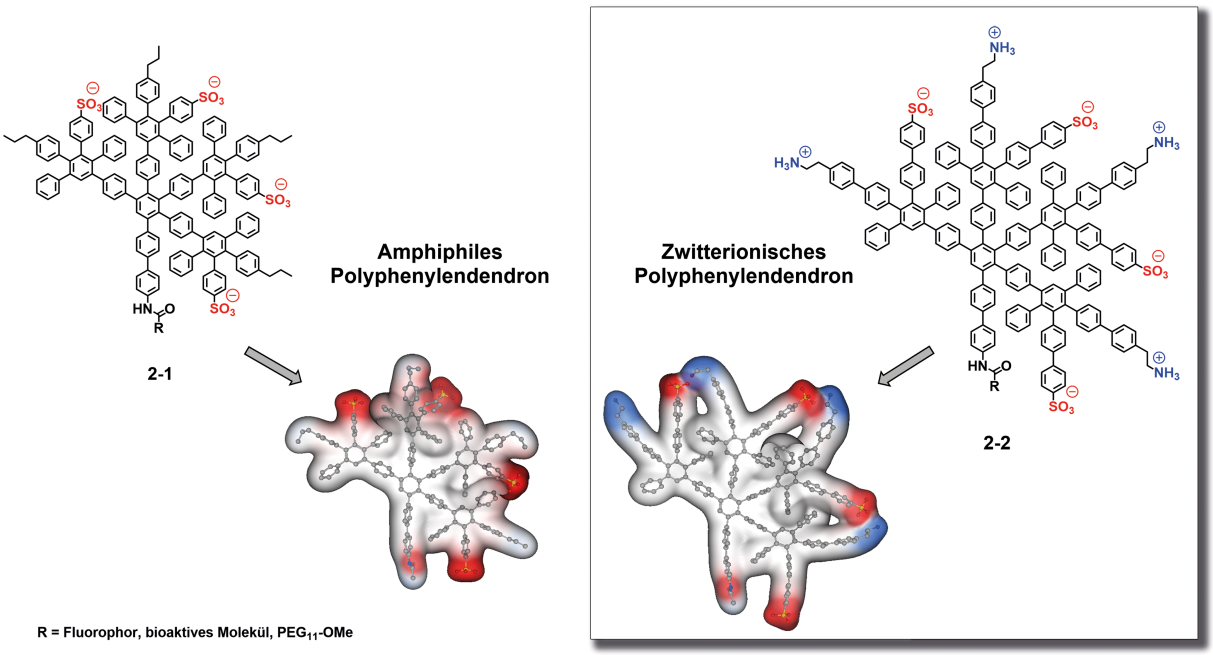


Abbildung 2.1 – Vergleich der Molekülstrukturen und der Oberflächenpolaritäten des Polyphenylendendrons von *Wagner* (unveröffentlicht) **2-1** und des zwitterionischen Polyphenylendendrons **2-2**.

Aufgrund ihrer präzise einstellbaren Architektur sind Polyphenylendendrimere und -dendrone geeignete Modellsysteme, um den Einfluss von Oberflächenfunktionalitäten auf das

Verhalten eines biomedizinischen Nanosystems *in vitro* und *in vivo* zu untersuchen.[59] Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, ein neuartiges Polyphenylendendron mit zwitterionischer Oberfläche zu synthetisieren (s. Abb. 2.1). Dieses Dendron soll an seiner Peripherie alternierende Amino- und Sulfonsäuregruppen aufweisen, die bei physiologischem pH-Wert (pH = 7,4) als positiv bzw. negativ geladene Spezies vorliegen. Dadurch könnte eine erhöhte Wasserlöslichkeit im Vergleich zu amphiphilen Polyphenylendendrimeren[25] und -dendronen erreicht werden, was die Nutzung für biomedizinische Anwendungen erleichtern würde. Außerdem könnte das zwitterionische Makromolekül zukünftig für Untersuchungen des Interaktionsverhaltens von Dendrimeren und Dendronen mit biologischen Strukturen wie Zellmembranen oder einem Viruskapsid verwendet werden, um so ein größeres Verständnis für die Art der jeweiligen Wechselwirkung zu erlangen. Darüber hinaus könnte die Zellgängigkeit des zwitterionischen Polyphenylendendrons in *in vitro*-Studien analysiert werden. So könnte einerseits ein Vergleich zum Zellaufnahmeverhalten des amphiphilen Polyphenylendendrons hergestellt werden und andererseits eine Einordnung gegenüber anderen Kategorien biomedizinischer Nanosysteme vorgenommen werden. Bei zwitterionischen Goldnanopartikeln wird zum Beispiel aufgrund ihrer *stealth*-Eigenschaften keine unspezifische Zellaufnahme beobachtet, was sie zu interessanten Systemen für den zielgerichtete Wirkstofftransport mittels gewebespezifischem *targeting* macht.[54]

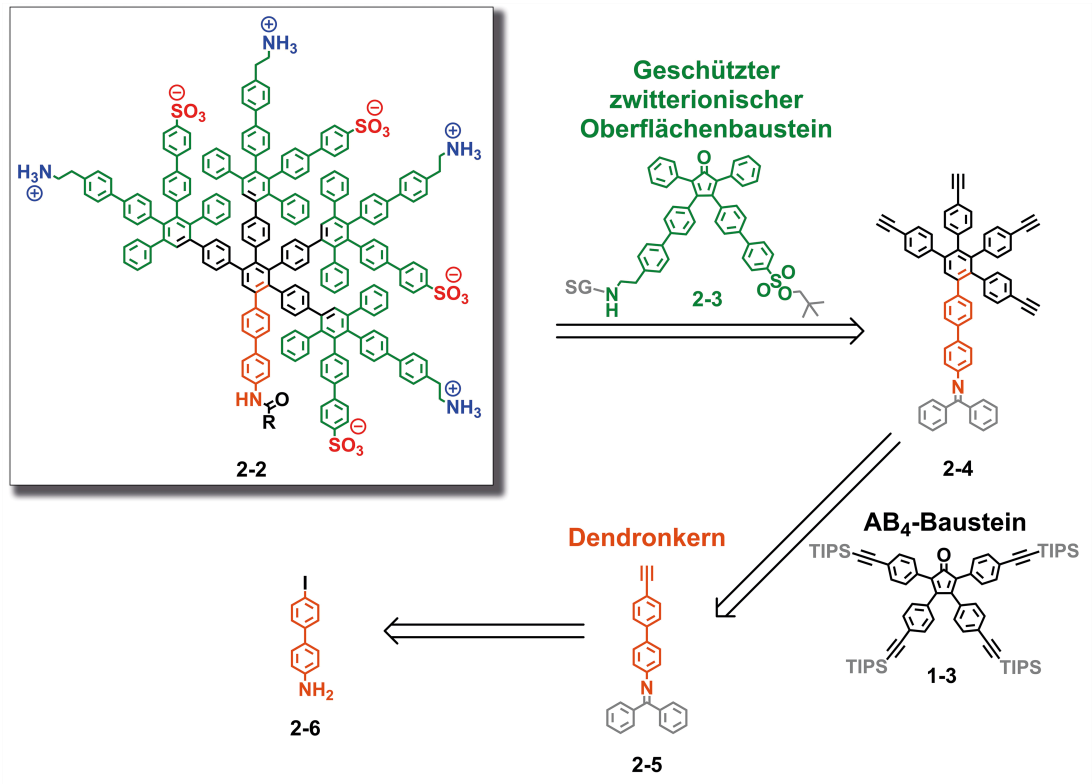


Abbildung 2.2 – Schema der retrosynthetisch geplanten Herstellung des zwitterionischen Polyphenylendendrons **2-2**. Die Schutzgruppen (allgemein: Schutzgruppe = SG) sind grau eingefärbt.

Die in Abbildung 2.2 dargestellte divergente Synthese des Dendrons basiert auf Diels-Alder-Reaktionen, bei denen Cyclopentadienone mit Ethinylgruppen reagieren (vgl. Abb. 1.6). Bei der Herstellung der Ausgangskomponenten ist neben der Synthese des Dendronkerns **2-5** und des Verzweigungsmonomers (AB_4-Baustein) **1-3** vor allem die Gewinnung des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3** von besonderer Bedeutung, da dieser bereits die Funktionalitäten der späteren Dendronoberfläche trägt („*a priori*"-Funktionalisierung[17]).

Der Biphenylimin-Dendronkern soll ausgehend von einem Iod-substituierten Biphenylamin **2-6** synthetisiert werden (s. Abb. 2.2). Die Herstellung des AB_4-Bausteins **1-3** soll in Anlehnung an die Vorschriften von *Wiesler* et al.[64] durchgeführt werden.

Bei der Synthese des geschützten zwitterionischen Oberflächenbaustein **2-3** ist eine besondere Problemstellung die Orthogonalität der Schutzgruppen der Sulfonsäure- und der Aminogruppe: Die Schutzgruppe des Amins (SG) muss imstande sein, die harschen Temperaturbedingungen bei der Entschützung der Sulfonsäuregruppe (180 °C) zu tolerieren. Außerdem darf die spätere Entfernung der Aminschutzgruppe keinen Schaden an dem Zielmolekül anrichten – weder an dem zwitterionischen Polyphenylendendron selbst, noch an dem daran konjugierten Fluorophor oder bioaktiven Molekül. Diese Balance zwischen sehr großer Hitzestabilität und unproblematischer Entfernbarkeit stellt ein schwierig zu erfüllendes Kriterium bei der Wahl einer Aminschutzgruppe dar, weshalb Vorproben zur thermischen Stabilität verschieden geschützter Amine durchgeführt werden sollen.
In Abbildung 2.3 ist das Retrosyntheseschema der Herstellung des zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3** mit Schutzgruppen gezeigt, wobei das asymmetrische Iod- und Brom-substituierte Cyclopentadienon **2-7** in der Syntheseroute eine Schlüsselverbindung darstellt.

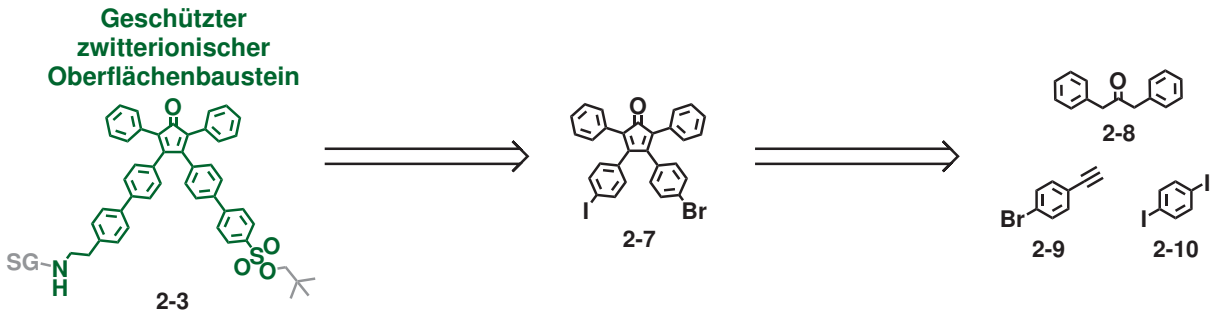


Abbildung 2.3 – Retrosyntheseschema der geplanten achtstufigen Synthese des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3**. Die Schutzgruppen (allgemein: Schutzgruppe = SG) sind grau eingefärbt.

Der neuartige geschützte zwitterionische Oberflächenbaustein **2-3** soll anschließend in einer Diels-Alder-Reaktion mit dem Polyphenylendendron der ersten Generation **2-4** umgesetzt werden (s. Abb. 2.2), um ein geschütztes zwitterionisches Dendron der zweiten Generation zu erhalten. Da die divergente Synthese in Bezug auf die Oberflächengestaltung des Zielmoleküls eine gewisse Variabilität bietet, muss zur Änderung der Oberflächengruppen lediglich ein Cyclopentadienon mit anderen Funktionalitäten eingesetzt werden. Neben dem amphiphilen Dendron mit negativ geladenen und ungeladenen Gruppen **2-1** und dem zwitterionischen Dendron mit negativ und positiv geladenen Gruppen **2-2** (s. Abb. 2.1) wäre ein Dendron mit rein kationischer Oberfläche von großem Interesse, da dessen biomedizinische Eigenschaften im direkten Vergleich zu den anderen Dendronen untersucht werden könnten. Deshalb soll zusätzlich zu dem geschützten zwitterionischen Oberflächenbaustein **2-3** ein geschützter kationischer Oberflächenbaustein **2-11** synthetisiert werden (s. Abb. 2.4), der zukünftig für die Synthese eines kationischen Polyphenylendendrons eingesetzt werden könnte.

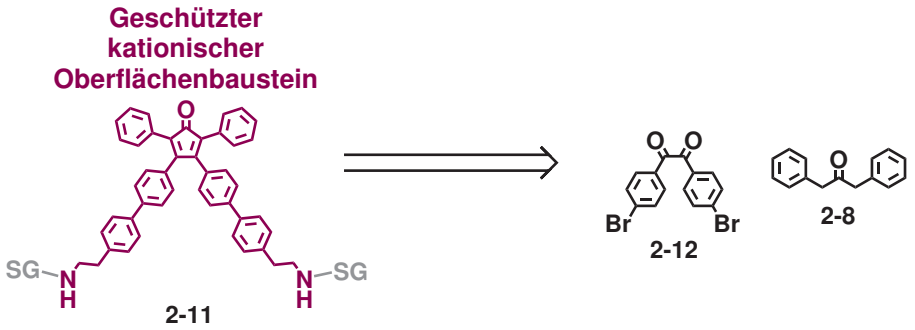


Abbildung 2.4 – Retrosyntheseschema der geplanten zweistufigen Synthese des geschützten kationischen Oberflächenbausteins **2-11**. Die Schutzgruppen (allgemein: Schutzgruppe = SG) sind grau eingefärbt.

Die nachfolgend vorgestellten Synthesen wurden in Zusammenarbeit mit Jessica Wagner durchgeführt und basieren teilweise auf ihren Vorschriften. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse in ihre Dissertation einfließen.

3 Ergebnisse und Diskussion

Die Synthese des zwitterionischen Polyphenylendendrons basiert auf der Herstellung dreier Ausgangskomponenten: Hierzu gehört ein Biphenylimin-Kern mit einer Ethinylgruppe, der AB_4-Baustein als Verzweigungsmonomer für den Aufbau des Polyphenylendendrons der ersten Generation, sowie der Oberflächenbaustein – ein Cyclopentadienon mit den gewünschten Funktionalitäten für die Dendronoberfläche. In dieser Arbeit werden nachfolgend die Synthesen dieser Verbindungen vorgestellt, sowie die Herstellung des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons.

3.1 Synthese des Biphenylimin-Kerns

Der Ausgangspunkt für den Aufbau des Polyphenylendendrons ist ein Molekül mit einer Ethinylgruppe, die als Dienophil eine Diels-Alder-Reaktion mit dem AB_4-Baustein eingehen kann. Der verwendete Biphenylimin-Kern **2-5** besitzt zudem eine Aminogruppe, die zur Anbringung eines Fluorophors, eines *targeting*-Moleküls oder eines *Linkers* an das Dendron genutzt werden kann.

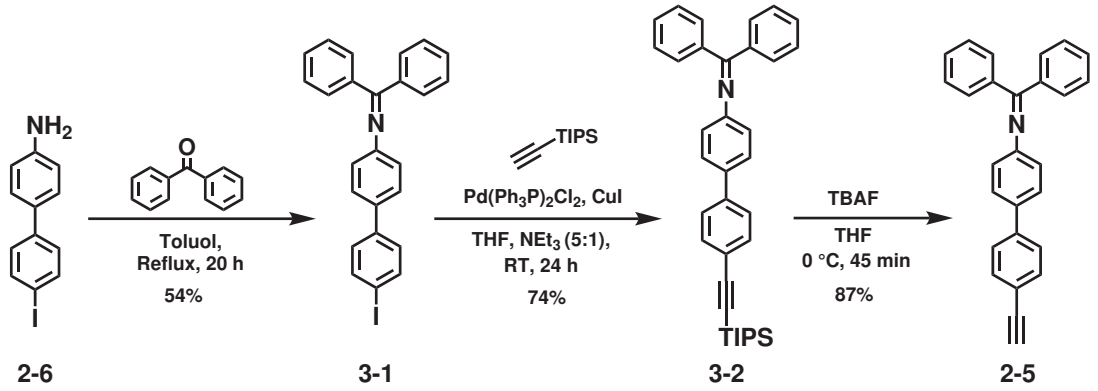


Abbildung 3.1 – Syntheseweg des Biphenylimin-Kerns **2-5**.

Die in Abbildung 3.1 gezeigte Syntheseroute zur Herstellung des Dendronkerns basiert auf den Arbeit von *Wagner* (unveröffentlicht) und beginnt mit dem Schützen der Aminogruppe eines Biphenylamins **2-6** (s. Abb. 3.2): Die *N*-Diphenylmethylenamin-Schutzgruppe erleichtert in den Folgeschritten die säulenchromatographische Aufreinigung und schützt das Amin vor Nebenreaktionen, die bei den hohen Temperaturen der Diels-Alder-Reaktionen zur Dendronsynthese auftreten könnten.

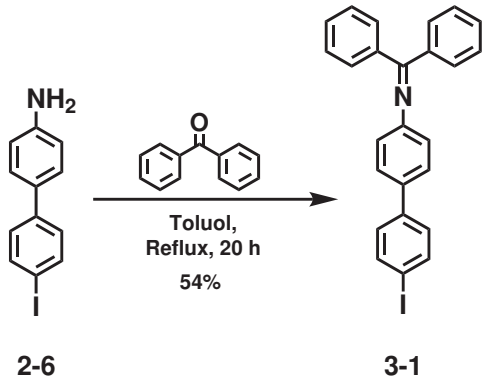


Abbildung 3.2 – Schützen des Biphenylamins **2-6**.

Die Entstehung des Imins **3-1** basiert auf einer Kondensationsreaktion, bei der es zu einem nukleophilen Angriff des freien Amins am Carbonylkohlenstoffatom des Benzophenons kommt. Um das dabei freiwerdende Wasser zu entfernen und somit das Gleichgewicht weiter in Richtung der Iminbildung zu verschieben, wurde die Reaktion in Anwesenheit von Molsieben (4 Å) in trockenem Toluol durchführt. Zur Aufreinigung wurde die Lösung nach Abfiltrieren der Molsiebe gekühlt, um das Produkt auszufällen. Die Fällung stellte in diesem Fall eine einfachere und effektivere Aufreinigungsmethode als die Säulenchromatographie dar, da Benzophenon eine ähnliche Polarität wie das Produkt aufweist und daher an Kieselgel schwer abzutrennen ist. Die Ausbeute der Reaktion betrug 54% und könnte möglicherweise durch die Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure als Säurekatalysator verbessert werden, da diese Verbindung durch Protonierung des tetraedrischen Übergangszustandes, sowie durch ihren hygroskopischen Charakter Kondensationsreaktionen erleichtern kann.[65]

Der nächste Schritt der Synthese war eine Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit TIPS-Acetylen zur Einführung der TIPS-geschützten Ethinylgruppe.

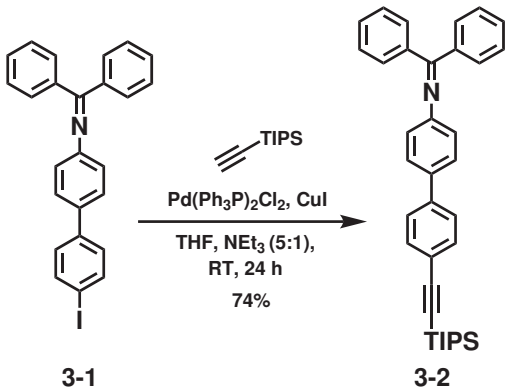


Abbildung 3.3 – Sonogashira-Hagihara-Kupplung zur Einführung der TIPS-Ethinylgruppe am Biphenylimin **3-1**.

Aufgrund der hohen Reaktivität des Iod-substituierten Aromaten **3-1** lief die Reaktion bereits bei Raumtemperatur mit hoher Ausbeute (74%) ab. Diese höhere Reaktivität im Vergleich zu anderen Halogen-Aromaten ist auf den schwächeren Bindungscharakter der C–I-Bindung zurückzuführen, durch den ein Bindungsbruch zugunsten der oxidativen Addition der Ausgangsverbindung an die aktivierte Palladium(0)-Spezies erleichert wird.[66] In Abbildung 3.5 wird die Einführung der geschützten Ethinylgruppe anhand des ^{1}H-NMR-Signals der Protonen der TIPS-Gruppe (orange, 21H, δ = 1,14 ppm) verdeutlicht. Dabei liegt das Signal der vier Protonen an den tertiären Kohlenstoffatomen unter dem der Methylgruppen.

Das Entschützen des TIPS-geschützten Alkins **3-2** gelang durch 45-minütiges Rühren der Ausgangsverbindung in Anwesenheit von Tertbutylammmoniumfluorid (TBAF) in THF (s. Abb. 3.4).

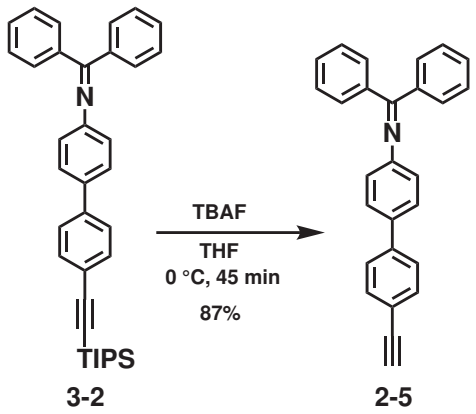


Abbildung 3.4 – Entschützen der TIPS-geschützten Ethinylgruppe.

Der nukleophile Angriff des Fluorid-Ions am Siliciumatom der TIPS-Gruppe führt dabei in einer S_N2-Reaktion zur Desilylierung und somit zur Gewinnung des terminalen Alkins. Die Ausbeute dieser Reaktion betrug nach säulenchromatographischer Aufreinigung zur Entfernung von TBAF 87%.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Biphenylimin-Kerns **2-5** (s. Abb. 3.5) weist nach der Reaktion kein Signal der TIPS-Gruppe mehr auf, dafür jedoch ein Signal des Alkinprotons (gelb, 1H, δ = 3,17 ppm).

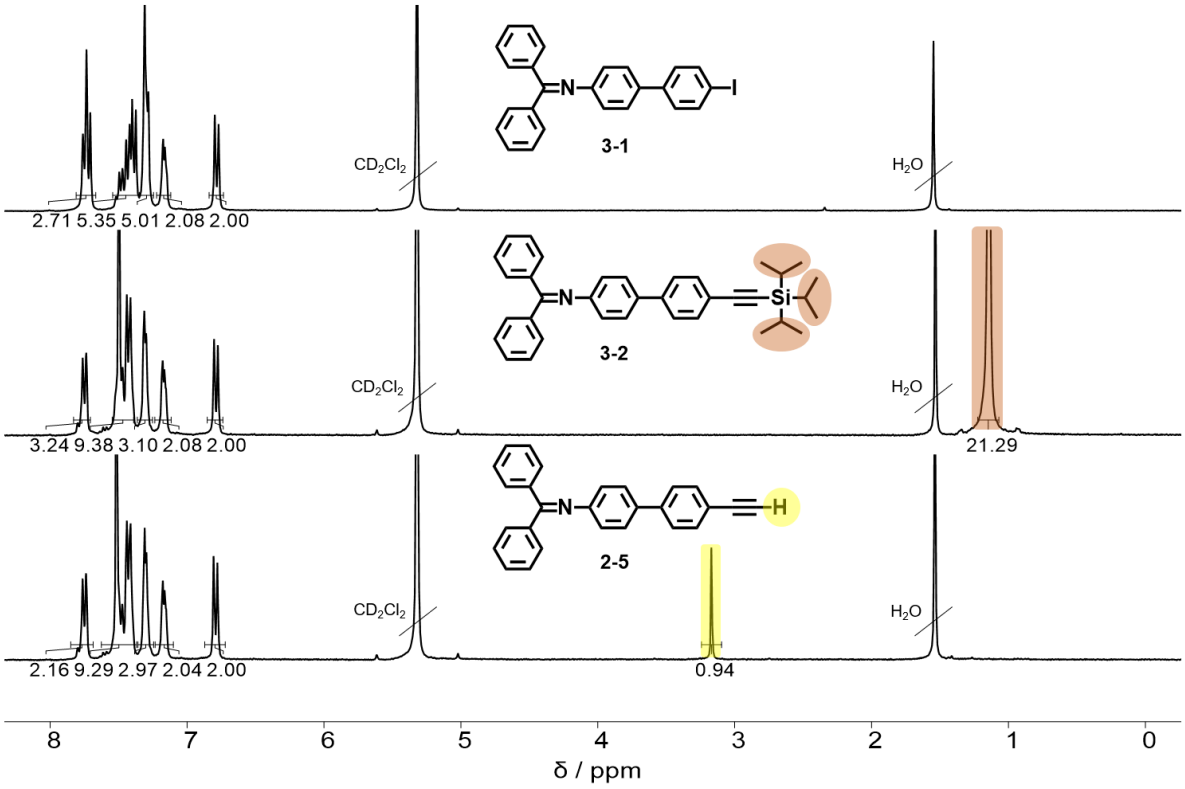


Abbildung 3.5 – ^{1}H-NMR-Spektren der Zwischenstufen und des Produkts der Synthese des Biphenylimin-Kerns **2-5**.

3.2 Synthese des AB_4-Bausteins

Als Teil der divergenten Synthese des Dendrons musste ein Molekül hergestellt werden, das bei der Umsetzung mit dem Dendronkern weitere Ethinylgruppen einführt. Diese können wiederum Diels-Alder-Reaktionen eingehen und zur Erweiterung des Makromoleküls beitragen. Die Verbindung, die die genannten Kriterien erfüllt, ist der AB_4-Baustein **1-3**, dessen Synthese in Abbildung 3.6 dargestellt ist. Die Synthesen wurden angelehnt an die Vorschriften von *Wiesler* et al.[64] durchgeführt.

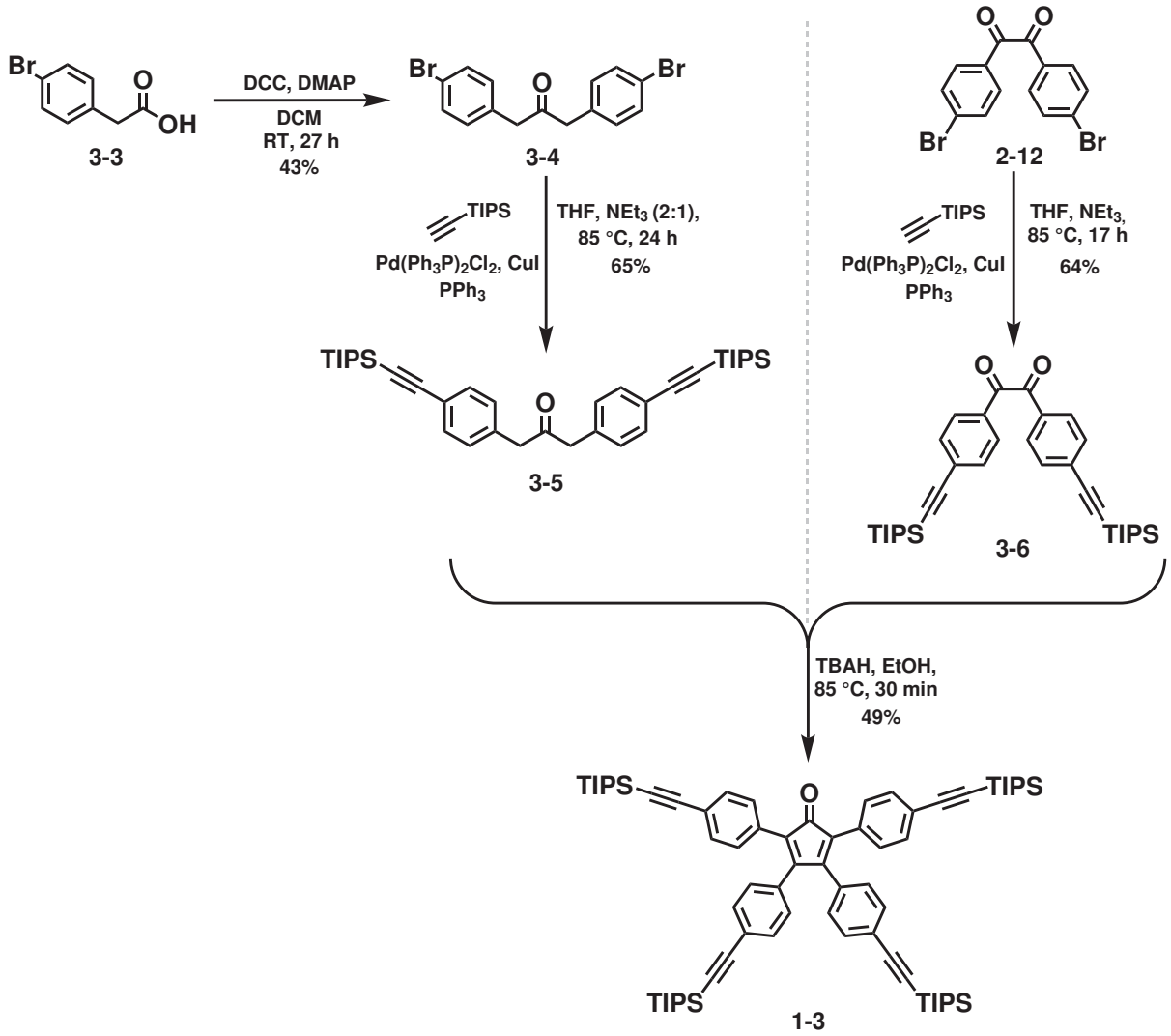


Abbildung 3.6 – Syntheseweg des AB_4-Bausteins **1-3** angelehnt an die Vorschriften von *Wiesler* et al.[64]

In einer Kondensationsreaktion von 4-Bromphenylessigsäure (**3-3**) wurde im ersten Schritt 4,4'-Dibromdiphenylaceton (**3-4**) synthetisiert (s. Abb. 3.7).

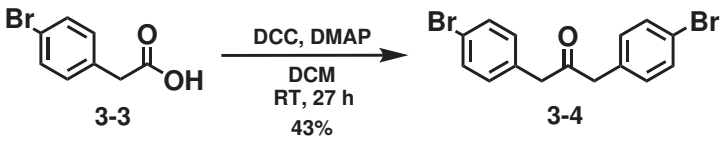


Abbildung 3.7 – Kondensationsreaktion zur Synthese von 4,4'-Dibromphenylaceton (**3-4**).

Bei der Reaktion wird durch den nukleophilen Angriff der Carboxylgruppe am zentralen Kohlenstoffatom des N, N'-Dicyclohexylcarbodiimids (DCC) zunächst ein Aktivester gebildet. Dieser Angriff wird durch die Anwesenheit des zugegebenen 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) begünstigt, welches durch Deprotonierung der Säure deren Nukleophilie erhöht. Darüber hinaus kann die Base ein CH-acides Proton der Methylengruppe der 4-Bromphenylessigsäure abstrahieren und somit den zweiten Schritt der Reaktion – den nukleophilen Angriff an der Carbonylgruppe des Aktivesters – ebenfalls katalysieren. Die Decarboxylierung des so entstandenen Zwischenproduktes liefert schließlich das gewünschte Diphenylaceton-Derivat **3-4**. Das als Koppelprodukt entstandene Harnstoff-Derivat konnte mittels Filtration und wässriger Aufarbeitung entfernt werden, was die Aufreinigung des Rohproduktes erleichterte. Die Ausbeute betrug nach säulenchromatographischer Aufreiningung 43%.

Das Produkt der Kondensationsreaktion wurde in einer Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit TIPS-Acetylen zu 1,3-Bis(4-((tri*iso*propylsilyl)ethinyl)phenyl)aceton (**3-5**) umgesetzt (s. Abb. 3.8).

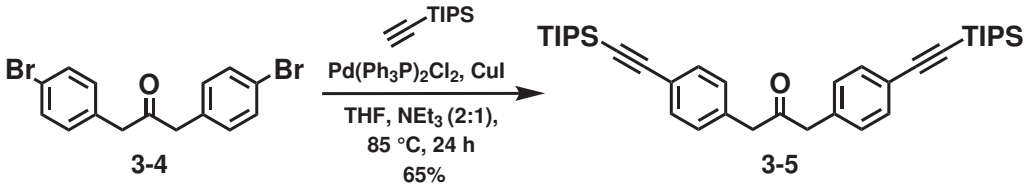


Abbildung 3.8 – Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit TIPS-Acetylen an 4,4'-Dibromdiphenylaceton (**3-4**).

Da Brom-Aromaten eine niedrigere Reaktivität als Iod-Aromaten aufweisen, ist für die oxidative Addition an die aktive Palladium(0)-Spezies eine größere Energiezufuhr notwendig.[66] Aus diesem Grund wurde die Reaktion bei 85 °C anstatt bei Raumtemperatur durchgeführt. Gleiches galt für die parallel durchgeführte Sonogashira-Hagihara-Kupplung an 4,4'-Dibrombenzil (**2-12**) (s. Abb. 3.9), bei der ebenfalls zwei TIPS-geschützte Ethinylgruppen eingeführt wurden.

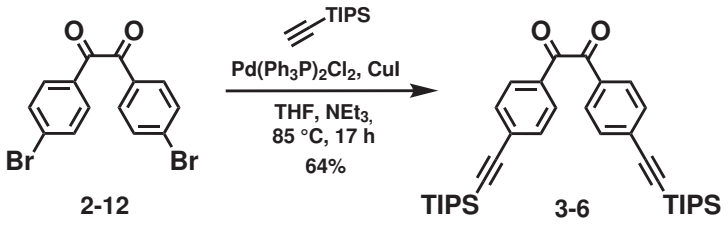


Abbildung 3.9 – Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit TIPS-Acetylen an 4,4'-Dibrombenzil (**2-12**).

Das Benzil **2-12** und das Diphenylaceton-Derivat **3-6** mit ihren TIPS-geschützten Ethinylgruppen reagieren in einer doppelten Knoevenagel-Reaktion zu dem AB_4-Baustein **1-3**.

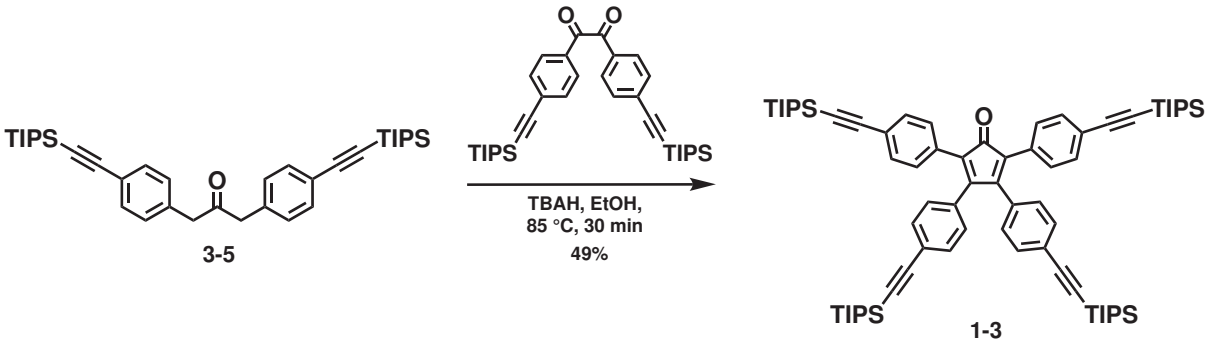


Abbildung 3.10 – Knoevenagel-Reaktion zur Erzeugung des AB_4-Bausteins **1-3**.

Bei diesem Schritt konnte bei Zugabe von Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung (TBAH) zu den in Ethanol vorgelegten Edukten ein sofortiger Farbumschlag der Lösung von gelblich zu schwarz festgestellt werden. Dies ist auf die sofortige Entstehung des dunkelbraunen AB_4-Bausteins **1-3** zurückzuführen: Durch die zugegebene Base wird ein CH-acides Proton einer der Methylengruppen des Diphenylaceton-Derivates **3-5** abstrahiert. Das so entstandene Enolat reagiert als Nukleophil mit einem der Carbonylkohlenstoffatome des Benzils **3-6** in einer Aldol-Kondensation. Das Zwischenprodukt reagiert erneut intramolekular unter Abspaltung von Wasser zum AB_4-Baustein **1-3**. Da die doppelte Knoevenagel-Reaktion sehr rasch stattfindet, war eine Reaktionszeit von 30 Minuten ausreichend. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet. Durch die anschließende wässrige Aufarbeitung konnte TBAH entfernt werden, bevor das Produkt **1-3** durch säulenchromatographische Aufreinigung mit 49% Ausbeute erhalten wurde.

3.3 Synthese der Oberflächenbausteine

Die Funktionalitäten auf der Oberfläche des Polyphenylendendrons werden durch die des Cyclopentadienon-Oberflächenbausteins determiniert. Aus diesem Grund wurde die Synthese zweier Cyclopentadienone angestrebt: der zwitterionische Oberflächenbaustein mit geschützter Sulfonsäuregruppe und Aminogruppe und der kationische Oberflächenbaustein mit zwei geschützten Aminogruppen.

3.3.1 Ermittlung einer geeigneten Aminschutzgruppe

Für die Schutzgruppe der Aminofunktion des Oberflächenbausteins ist Hitzestabilität ein wichtiges Kriterium: Da im Falle des zwitterionischen Polyphenylendendrons die Neopentyl-Schutzgruppen der Sulfonsäuren thermisch bei 180 °C in DMF entfernt werden, muss die Aminschutzgruppe diese Temperaturen tolerieren. Zur Orthogonalität der Aminschutzgruppe gehört auch eine gewisse Säurestabilität, da nach Entschützung der Sulfonsäuregruppen eine saure Umgebung vorliegt. Des Weiteren sollten die Entschützungsbedingungen der Aminschutzgruppe nicht zur Spaltung von Amidbindungen führen, da die Entfernung der Aminschutzgruppe ansonsten die Bindung eines Fluorophors oder bioaktiven Moleküls mittels Amidkupplung an den Kern des Dendrons beeinträchtigt. Basierend auf der bestehenden Literatur konnten bereits viele der gängigen Aminschutzgruppen, wie zum Beispiel die Boc- oder die Fmoc-Schutzgruppe, aufgrund ihrer Hitzelabilität ausgeschlossen werden (Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl; Fmoc = Fluorenylmethoxycarbonyl).[67,68]

Für die experimentelle Untersuchung der Hitzestabilität wurden verschiedene Verbindungen jeweils ohne oder mit 4-Octylbenzolsulfonsäure für 24 Stunden bei 180 °C in DMF-d_7 erhitzt. Der Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren vor und nach dem Erhitzen lieferte Aufschluss darüber, ob sich die Substanz in der Hitze und in Anwesenheit einer Sulfonsäure zersetzte (s. Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1 – Hitzestabilitätsstudien verschieden geschützter Amine.

Verbindung	**Hitzestabilität**	
	ohne 4-Octylbenzolsulfonsäure	mit 4-Octylbenzolsulfonsäure
Fmoc-Lysin(Dde)-OH[a]	keine	-
N-Methylbenzylamin	gering	gering
N-Methylphenethylamin	keine	keine
Cbz-4-Bromphenethylamin[b]	**hoch**	**hoch**

[a] Dde = *N*-(1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexyliden)ethyl); [b] Cbz = Benzyloxycarbonyl

Die ^{1}H-NMR-Spektren des Hitzestabilitätstests von Cbz-geschütztem 4-Bromphenethylamin (**3-7**) in Anwesenheit von 4-Octylbenzolsulfonsäure (**3-8**) sind in Abbildung 3.11 dargestellt, wobei beim Vergleich der Spektren keine deutliche Veränderung in der Anzahl der Signale oder deren Integrale zu sehen ist.

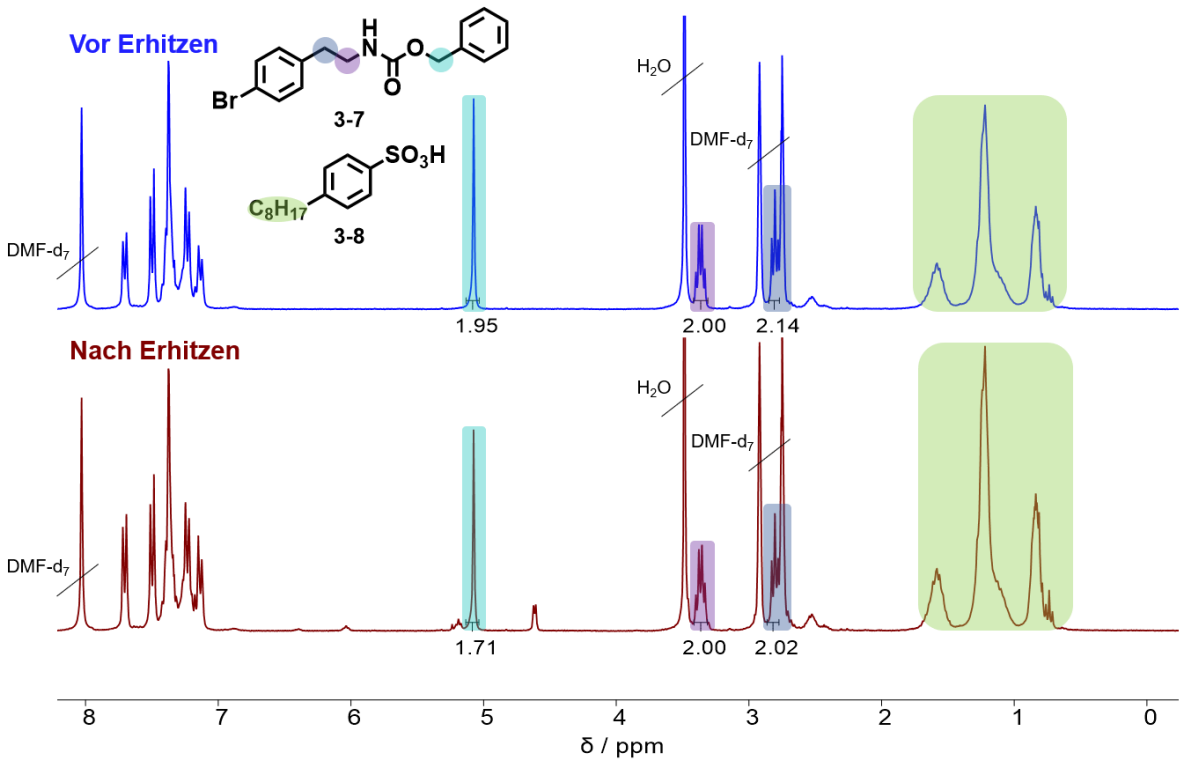


Abbildung 3.11 – ^{1}H-NMR-Spektren von Cbz-4-Bromphenethylamin **3-7** (und 4-Octylbenzolsulfonsäure **3-8**) vor und nach dem Erhitzen bei 180 °C in DMF-d$_7$ für 24 Stunden.

Die in türkis eingefärbten Singulett-Signale der Methylenprotonen der Cbz-Schutzgruppe (δ = 5,08 ppm) weisen lediglich eine Abnahme des Integrals von 0,14 (7%) nach Erhitzen auf, was auch auf Messungenauigkeiten zurückzuführen sein könnte. Dieses Ergebnis deutet auf eine hohe Stabilität der Gruppe unter den experimentellen Bedingungen hin, weshalb das Cbz-geschützte Phenethylamin **3-7** als aromatisches Amin für die Einführung der Aminofunktion in den Oberflächenbaustein gewählt wurde.

3.3.2 Synthese des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins

Die Herstellung des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3** zur Einführung der Sulfonsäuregruppe und der Aminogruppe auf der Dendronoberfläche basierte auf der Synthese eines asymmetrisch substituierten Cyclopentadienons. Die Syntheseroute ist in Abbildung 3.6 dargestellt.

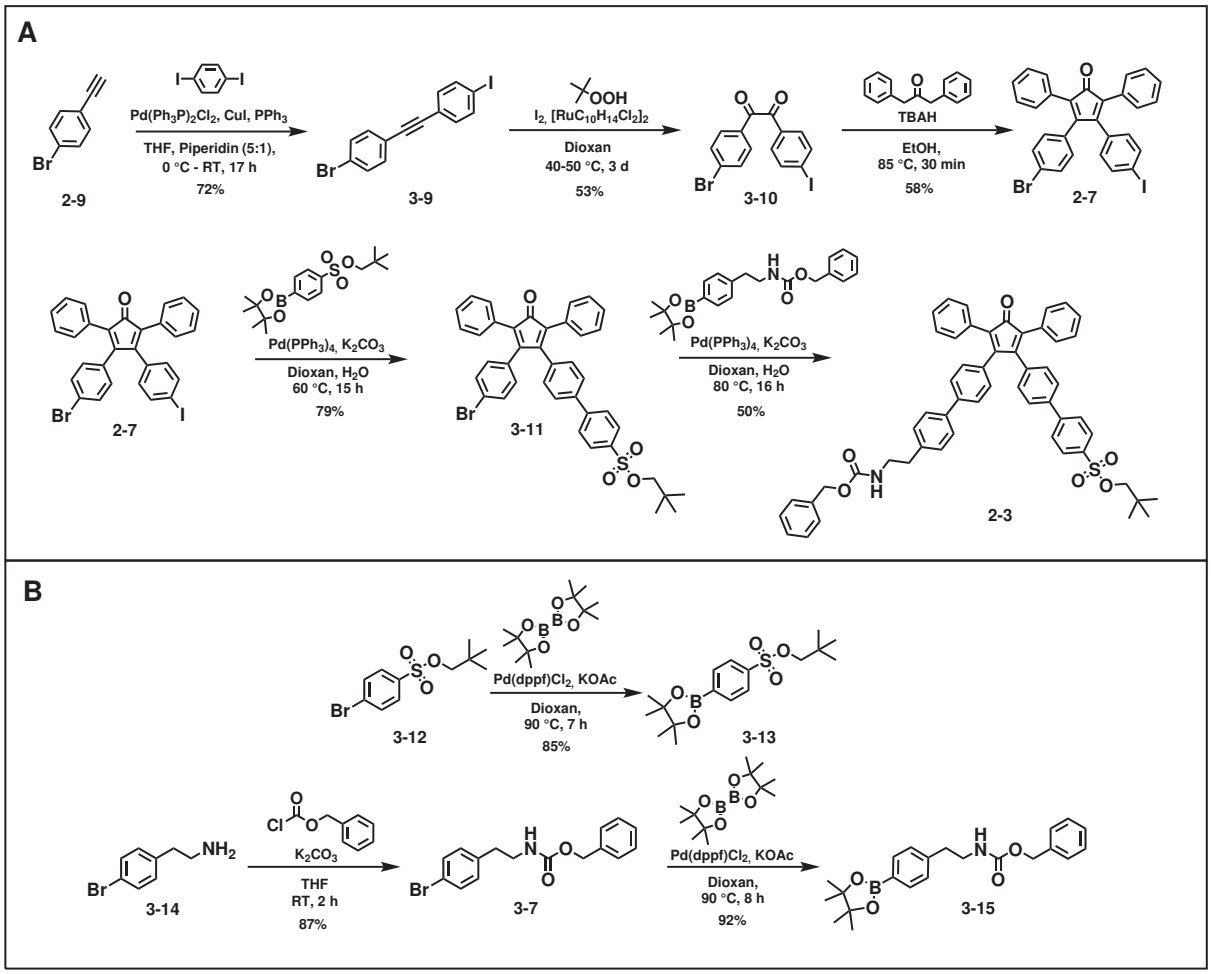


Abbildung 3.12 – **A**: Syntheseweg zur Herstellung der geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3**. **B**: Syntheseweg zur Gewinnung der notwendigen Organoboronsäureester **3-13** und **3-15**.

Die Grundlage für die asymmetrische Substitution des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3** wurde bereits zu Beginn der Synthese durch die unterschiedlichen Halogensubstituenten des 1-Brom-2-iodtolans **3-9** festgelegt.

Das Tolan **3-9** wurde in einer SONOGASHIRA-HAGIHARA-Kupplung nach einer abgewandelten Vorschrift von *Andreitchenko* et al.[69] hergestellt.

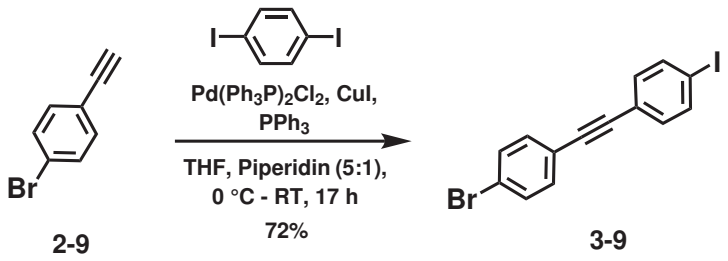


Abbildung 3.13 – SONOGASHIRA-HAGIHARA-Reaktion zur Erzeugung des 1-Brom-2-iodtolans (**3-9**).

Dabei konnte durch einen zweifachen Überschuss des Iodaromaten und niedrige Reaktionstemperaturen eine doppelte Reaktion am 1,4-Diodbenzol verhindert werden. Das 1-Brom-2-iodtolan (**3-9**) fiel aufgrund seiner geringen Löslichkeit in THF bereits aus der Reaktionslösung aus. Bei der wässrigen Aufarbeitung zur Entfernung des Piperidins stellte die eher schlechte Löslichkeit des Poduktes **3-9** in DCM ein Problem dar, weshalb auf die Trocknung der organischen Phase vor dem Einengen verzichtet wurde. Mittels säulenchromatographischer Aufreinigung, bei der aufgrund des extrem unpolaren Charakters der Verbindung reines Cyclohexan als Eluent verwendet wurde, wurde das Tolan **3-9** mit 72% Ausbeute erhalten.

Für die Oxidation des 1-Brom-2-iodtolans (**3-9**) zum Benzil **3-10** wurden verschiedene Herangehensweisen getestet. Diese werden in der folgenden Abbildung dargestellt.

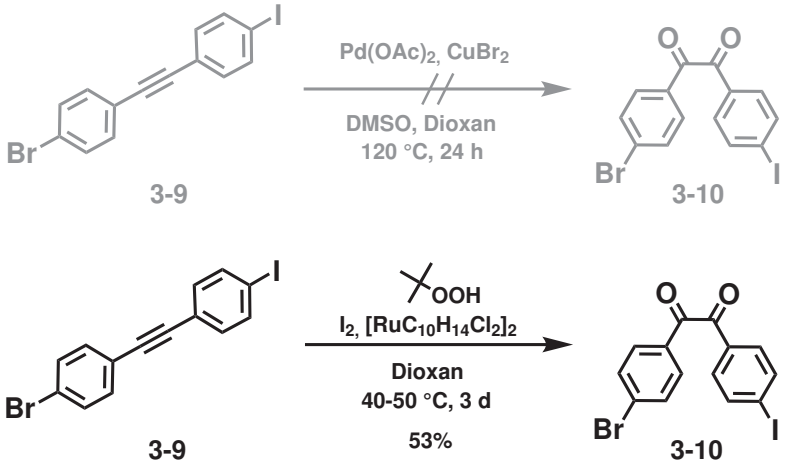


Abbildung 3.14 – Oxidation des 1-Brom-2-iodtolans (**3-9**) zum Benzil **3-10** nach Vorschriften von *Gao* et al.[70] (oben) und von *Ren* et al.[71] (unten).

Der Einsatz von DMSO als Oxidans in Anwesenheit von Palladium-(II)-acetat und Kupfer-(II)-bromid in Dioxan nach einer Vorschrift von *Gao* et al.[70] schlug fehl: Neben dem ge-

wünschten Produkt entstand ein nicht identifizierbares aromatisches Nebenprodukt mit ähnlicher Polarität, welches nicht abgetrennt werden konnte. Im Gegensatz dazu lieferte die Verwendung von *tert*-Butylhydroperoxid in zehnfachem Überschuss in Anwesenheit von Iod und dem in Abbildung 3.14 gezeigten Ruthenium-Katalysator das Iod- und Brom-substituierte Benzil **3-10** mit 53% Ausbeute. Auch bei dieser Verbindung wurde die Aufreinigung durch die schlechte bis moderate Löslichkeit in gängigen organischen Solventien erschwert.

Wie bereits bei der Synthese des AB_4-Bausteins **1-3** (s. Abschnitt 3.2) stellt die durch TBAH katalysierte doppelte KNOEVENAGEL-Reaktion den nächsten Schritt in der Synthese des halogenierten Cyclopentadienons **2-7** dar (s. Abb. 3.15).

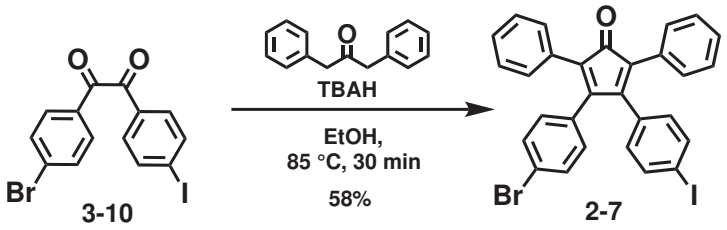


Abbildung 3.15 – KNOEVENAGEL-Reaktion des halogenierten Benzils **3-10** mit Diphenylaceton.

Das Benzil **3-10** wurde mit Diphenylaceton zu dem Iod- und Brom-substituierten Cyclopentadienon **2-7** umgesetzt, welches mit einer Ausbeute von 58% erhalten wurde. Dabei musste aufgrund der geringeren Löslichkeit des halogenierten Benzils **3-10** im Vergleich zum Benzil mit zwei TIPS-geschützten Ethinylgruppen **3-6** deutlich mehr Lösemittel eingesetzt werden, um die Edukte in Lösung zu bringen. Wie auch schon bei der in Abschnitt 3.2 beschriebenen KNOEVENAGEL-Reaktion zur Gewinnung des AB_4-Bausteins **1-3** wurde auch bei dieser Reaktion ein direkter Farbumschlag von gelb (Farbe des Benzils **3-10**) zu violett (Farbe des Cyclopentadienons **2-7**) nach der Zugabe der Base beobachtet.

Für die Einführung der Sulfonsäuregruppe und der Aminogruppe mittels SUZUKI-Kupplungen war die Herstellung der entsprechenden aromatischen Organoboronsäureester notwendig (s. Abb. 3.12).

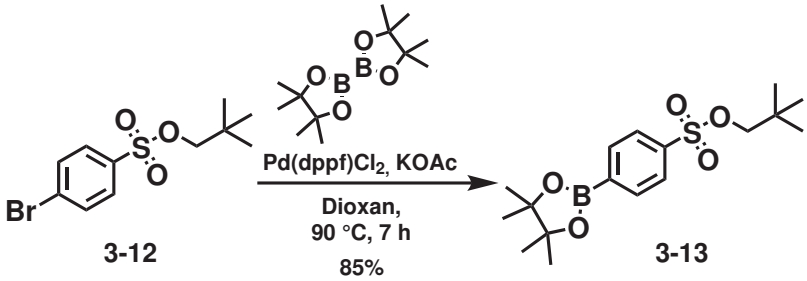


Abbildung 3.16 – MIYAURA-Borylierung des Neopentyl-4-brombenzolsulfonsäureester (**3-12**).

Wie in Abbildung 3.16 zu sehen ist, wurde Neopentyl-4-brombenzolsulfonsäureester (**3-12**) in einer MIYAURA-Borylierung mit Bis(pinacol)diboran zu einem Organoboronsäureester **3-13** umgesetzt. Dabei wurde Kaliumacetat als Base eingesetzt, was die selektive Borylierung von Halogenaromaten ermöglicht, da im Vergleich zur Verwendung des stärker basischen Kaliumcarbonats weniger Aryl-Aryl-Kupplungen (SUZUKI-Kupplungen) als Nebenreaktionen auftreten.[72] Bei der Aufreinigung des Organoboronsäureesters **3-13** stellte die Abtrennung des im Überschuss eingesetzten Bis(pinacol)diboran ein Problem dar: Trotz Säulenchromatographie konnte es nicht vollständig entfernt werden. Jedoch wurde das Produkt der MIYAURA-Borylierung trotz Anwesenheit dieser geringfügigen Verunreinigung für die weiteren Reaktionen eingesetzt.

Das Brom-substituierte Phenethylamin **3-14** wurde zunächst geschützt, indem es mit Chlorameisensäurebenzylester in einer Kondensationsreaktion zum Cbz-geschützten Phenethylamin **3-7** umgewandelt wurde.

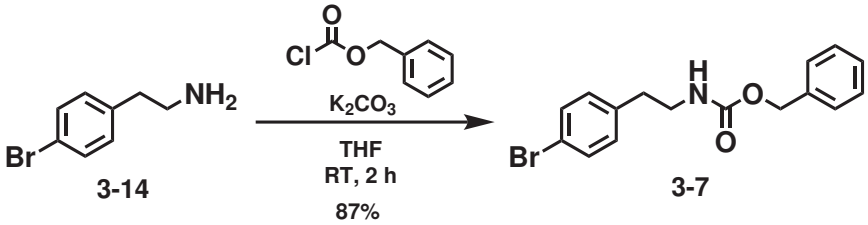


Abbildung 3.17 – Einführung einer Cbz-Schutzgruppe an 4-Bromphenethylamin **3-14**.

Das zugesetzte Kaliumcarbonat diente dabei als Base der Deprotonierung des tertaedrischen Intermediats, welches durch den nukleophilen Angriff des Amins am Carbonylkohlenstoffatom des Chlorameisensäurebenzylesters entsteht. Da der eingesetzte Ester wasserempfindlich ist, musste bei der Reaktion auf die Verwendung trockener Lösemittel und

ausgeheizter Kolben, sowie auf Inertgasatmosphäre geachtet werden. Aufgrund des großen Polaritätsunterschieds zwischen dem freien Amin und dem Produkt konnte Letzteres durch säulenchromatographische Aufreinigung problemlos erhalten werden. Die Ausbeute betrug bei dieser Reaktion 87%.

Das Cbz-geschützte 4-Bromphenethylamin **3-7** konnte anschließend ebenfalls in einer MIYAURA-Borylierung mit Bis(pinacol)diboran zum Cbz-Phenethyaminboronsäureester **3-15** umgesetzt werden (s. Abb. 3.18).

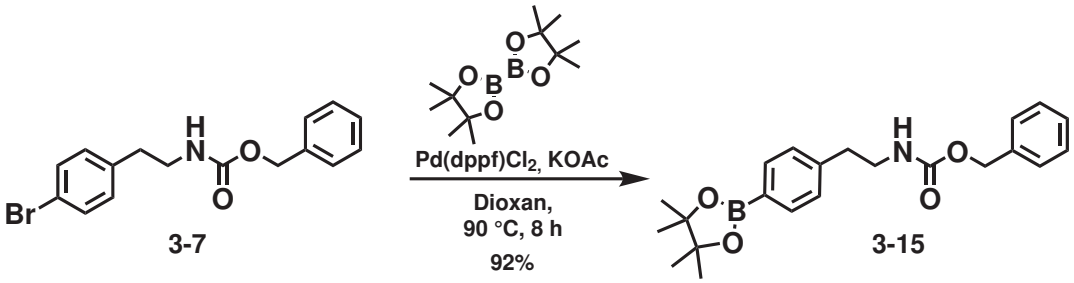


Abbildung 3.18 – MIYAURA-Borylierung von Cbz-geschütztem 4-Bromphenethylamin **3-7**.

Auch hier waren trotz säulenchromatographischer Aufreinigung noch geringfügige Verunreinigungen mit Bis(pinacol)diboran nachweisbar. Jedoch wurde auch dieser Organoboronsäureester für die Folgeschritte weiter eingesetzt.

Nach der Herstellung der beiden Organoboronsäureester **3-13** und **3-15** wurde zunächst die Sulfonsäuregruppe mittels einer chemoselektiven SUZUKI-Kupplung am halogenierten Cyclopentadienon **2-7** eingeführt.

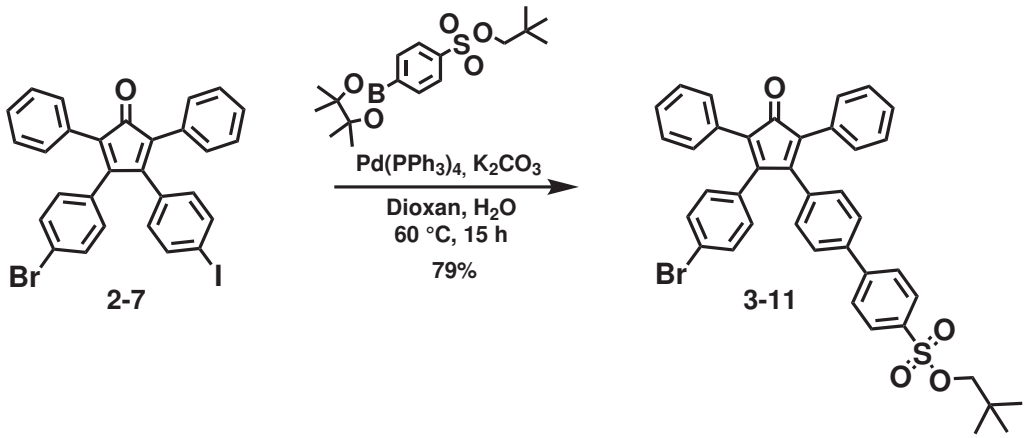


Abbildung 3.19 – Chemoselektive SUZUKI-Kupplung am Iod- und Brom-substituierten Cyclopentadienon **2-7**.

Die höhere Reaktivität am Iod-Substituenten im Vergleich zum Brom-Substituenten und die Wahl einer relativ niedrigen Reaktionstemperatur von 60 °C ermöglichte dabei die

Selektivität der Reaktion. Als Lösemittel wurde ein Dioxan-Wasser-Gemisch gewählt, da in dem zuerst verwendeten Toluol/Ethanol-Wasser-Gemisch kein Umsatz stattfand. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass aufgrund der besseren Mischbarkeit von Dioxan und Wasser eine Austauschreaktion der wasserlöslichen Base mit dem Iod-Liganden des in Dioxan löslichen Palladiumkomplexes im Anschluss an die oxidative Addition des Eduktes erleichtert wird. Die chemoselektive SUZUKI-Kupplung lieferte das Produkt **3-11** mit einer Ausbeute von 79%.

Das erhaltene Sulfonsäure-substituierte Cyclopentadienon **3-11** wurde in einer zweiten SUZUKI-Kupplung mit dem Cbz-Phenethyaminboronsäureester **3-15** zum Oberflächenbaustein **2-3** umgesetzt.

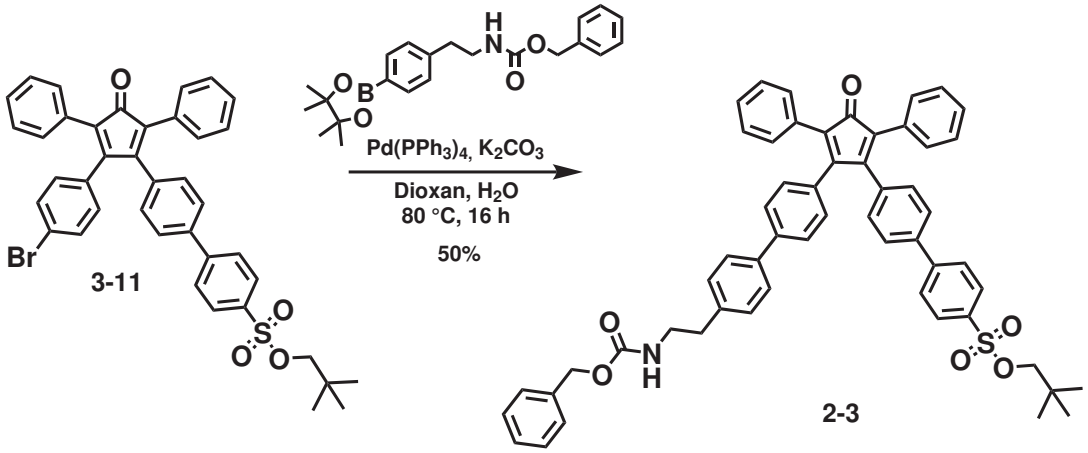


Abbildung 3.20 – SUZUKI-Kupplung zur Einführung des aromatischen Amins am Sulfonsäure-substituierten Cyclopentadienon **3-11**.

Die Reaktionstemperatur wurde hier entsprechend der niedrigeren Reaktivität des Brom-Substituenten im Vergleich zum Iod-Substituenten auf 80 °C erhöht. Da das Rohprodukt aufgrund von schwer zu entfernenden Nebenprodukten bzw. Verunreingungen sowohl durch Säulenchromatographie, als auch durch Fällen in *n*-Hexan aufgereinigt werden musste, betrug die Ausbeute hier im Gegensatz zur ersten SUZUKI-Kupplung nur 50%.

Der neuartige Oberflächenbaustein **2-3** mit geschützter Sulfonsäure- und Amino-Funktion wurde mittels NMR-Spektroskopie und MALDI-TOF-Massenspektrometrie charakterisiert.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3** sind die charakteristischen Signale der aliphatischen Protonen farbig hervorgehoben (s. Abb. 3.21 **A**).

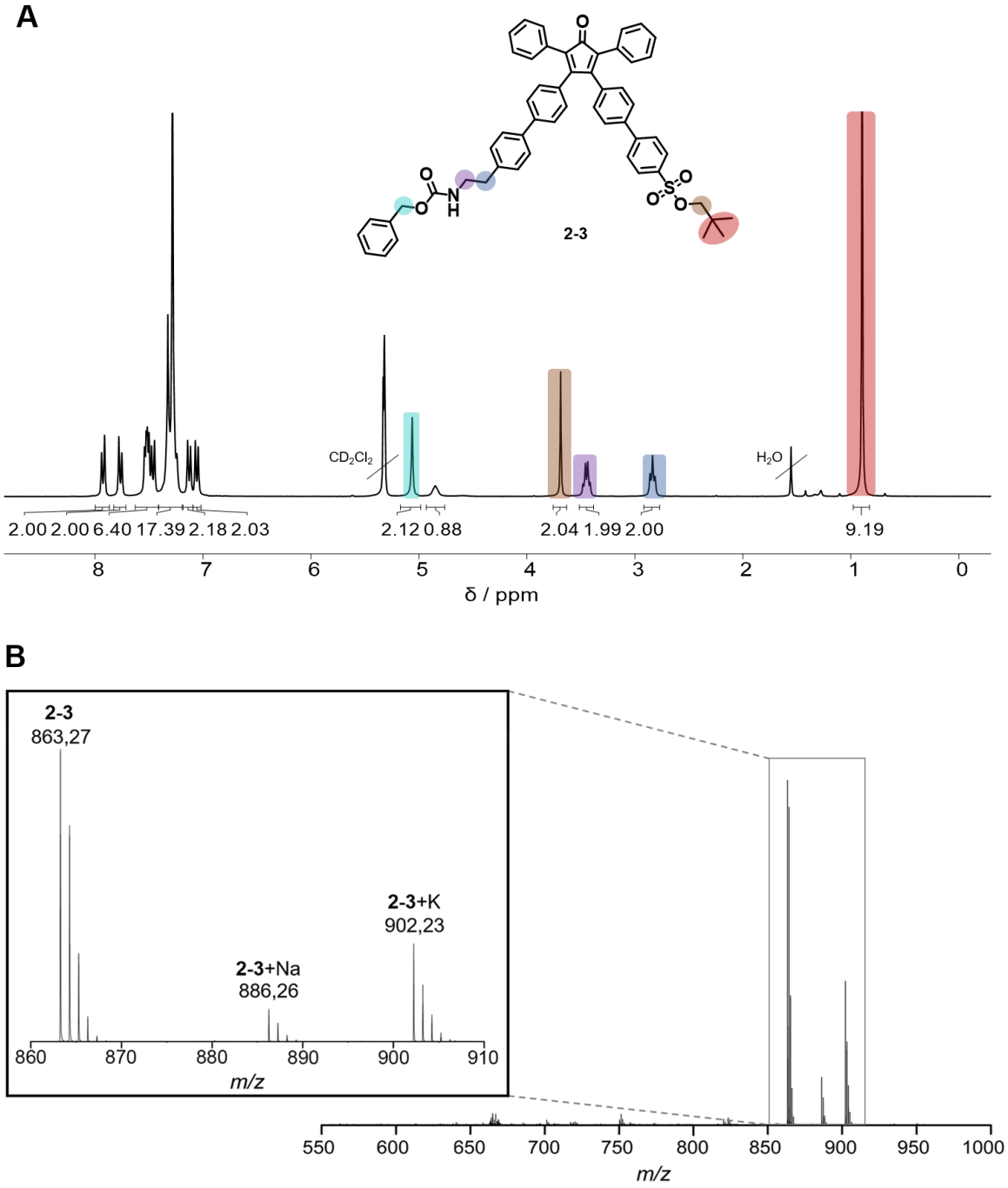


Abbildung 3.21 – **A**: ^{1}H-NMR-Spektrum des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3**. **B**: MALDI-TOF-Massenspektrum von **2-3** .

Das türkis eingefärbte Singulett (2H, δ = 5,06 ppm) entspricht den Methylenprotonen der Cbz-Schutzgruppe, das braun eingefärbte Singulett (2H, δ = 3,96 ppm) denen der Neopentyl-Schutzgruppe. Die neun Methylprotonen letzterer Schutzgruppe sind dem rot hinterlegten Singulett (δ = 0,90 ppm) zu zuordnen. Die Methylenprotonen neben der ge-

schützten Aminogruppe liefern das violette Signale (2H, δ = 3,51 – 3,38 ppm) und das blau eingefärbte Signal (2H, δ = 2,84 ppm).
Das MALDI-TOF-Massenspektrum der Verbindung zeigt die Signale des positiv ionisierten Cyclopentadienons ohne Gegenion (m/z 863,27), mit Natrium als Gegenion (m/z 886,26) und mit Kalium als Gegenion (m/z 902,23).

3.3.3 Synthese des geschützten kationischen Oberflächenbausteins

Neben dem geschützten zwitterionischen Oberflächenbaustein **2-3** wurde zur Herstellung eines kationischen Polyphenylendendrons ebenfalls ein entsprechender Oberflächenbaustein mit zwei Aminofunktionen synthetisiert.

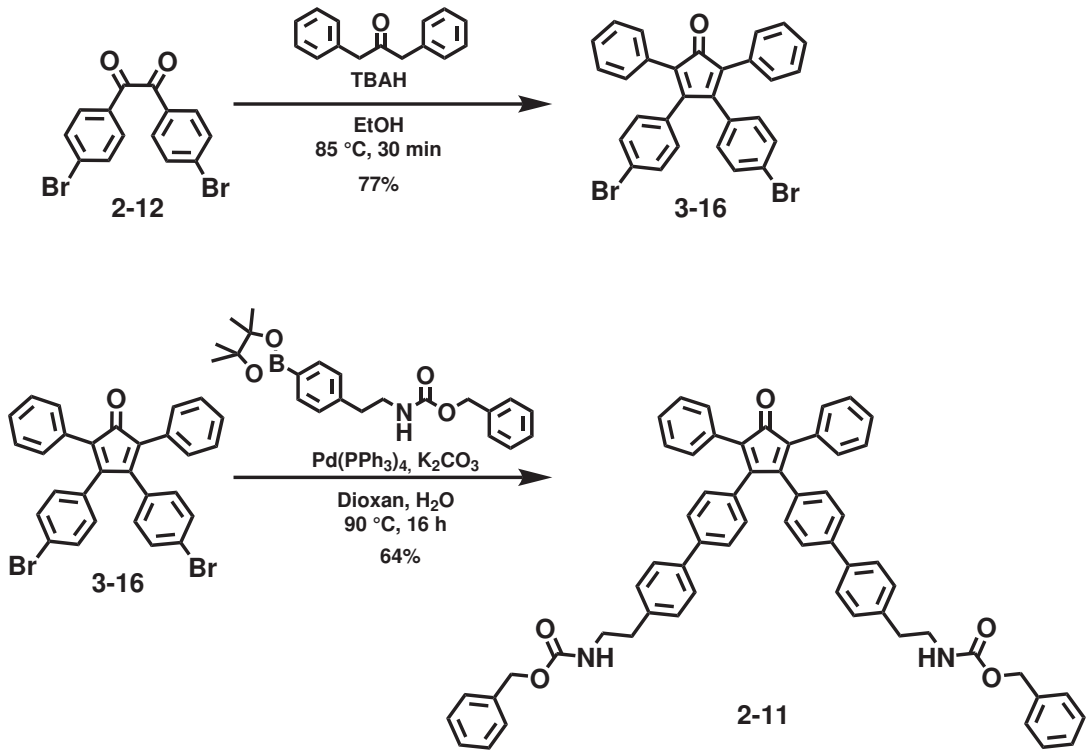


Abbildung 3.22 – Syntheseweg des geschützten kationischen Oberflächenbausteins **2-11**.

Die zweistufige Synthese begann mit einer doppelten Knoevenagel-Reaktion zwischen 4,4'-Dibrombenzil (**2-12**) und Diphenylaceton in Anwesenheit von TBAH als Base und lieferte das gewünschte Brom-substituierte Cyclopentadienon **3-16** mit einer Ausbeute von 77%. Im nächsten Schritt wurde eine Suzuki-Kupplung durchgeführt, bei der durch Umsetzung des Cyclopentadienons **3-16** mit Cbz-Phenethylaminboronsäureester **3-15** in Anwesenheit von Kaliumcarbonat und dem Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)-Katalysators der Oberflächenbaustein **2-11** für die Herstellung des kationischen Polyphenylendendrons erhalten wurde. Die Synthese des verwendeten Organoboronsäureesters **3-15** mittels einer Miyaura-Borylierung wurde bereits in Abschnitt 3.4 beschrieben.

In Abbildung 3.23 ist das ^{1}H-NMR-Spektrum des neuartigen kationischen Oberflächenbausteins **2-11** mit zwei Cbz-geschützten Aminogruppen gezeigt. Die charakteristischen Signale sind farbig hervorgehoben: Das Singulett, das dem Signal der Methylenprotonen der Cbz-Schutzgruppe entspricht, ist türkis hinterlegt (4H, δ = 5,06 ppm). Die Signale der jeweils zwei Methylenprotonen der Phenethylamin-Einheit sind violett (4H, δ = 3,51 – 3,38 ppm) und blau (4H, δ = 2,83 ppm) eingefärbt.

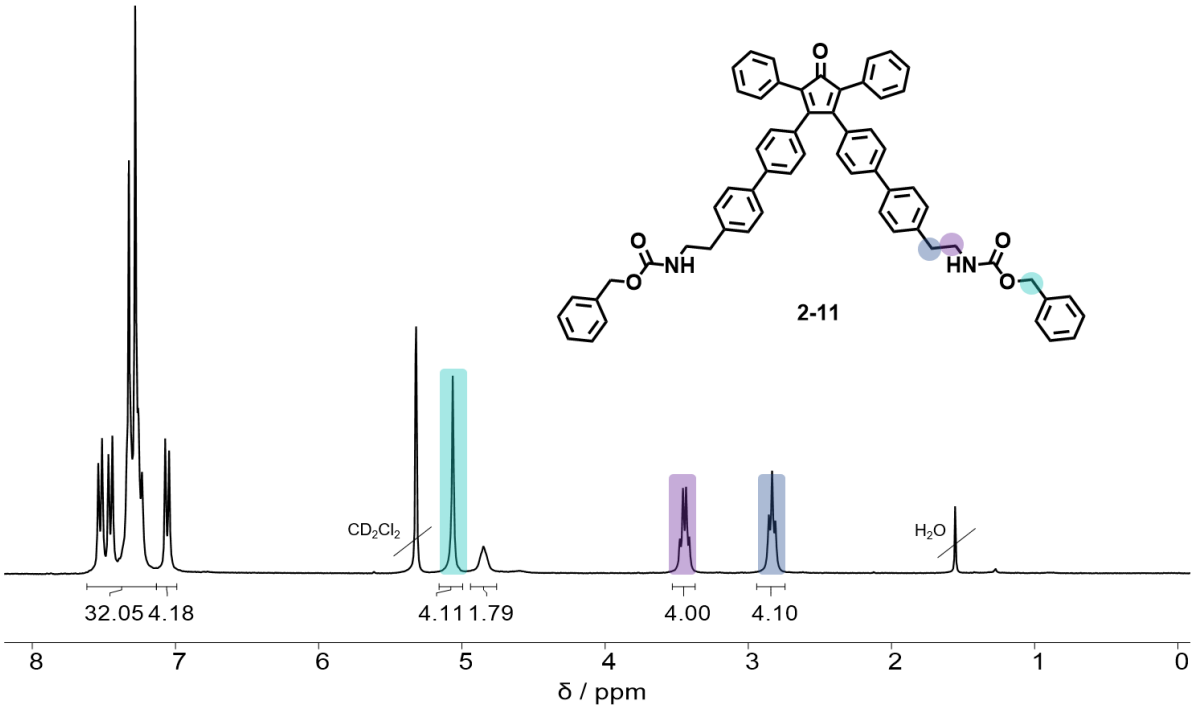


Abbildung 3.23 – ^{1}H-NMR-Spektrum des geschützten kationischen Oberflächenbausteins **2-11**.

3.4 Synthese der Polyphenylendendrone

3.4.1 Synthese des Polyphenylendendrons der ersten Generation

Aus dem Biphenylimin-Kern **2-5** konnte durch eine Diels-Alder-Reaktion mit dem AB_4-Baustein **1-3** nach einer Vorschrift von *Wagner* (unveröffentlicht) das geschützte Polyphenylendendron der ersten Generation **3-17** gewonnen werden. Diese cheletrope Reaktion, bei der Kohlenstoffmonoxid entsteht, lief bei 160 °C in hochsiedendem *o*-Xylol ab und lieferte das G1-Dendron mit vier TIPS-geschützten Ethinylgruppen **3-17** mit einer Ausbeute von 89% (s. Abb. 3.24).

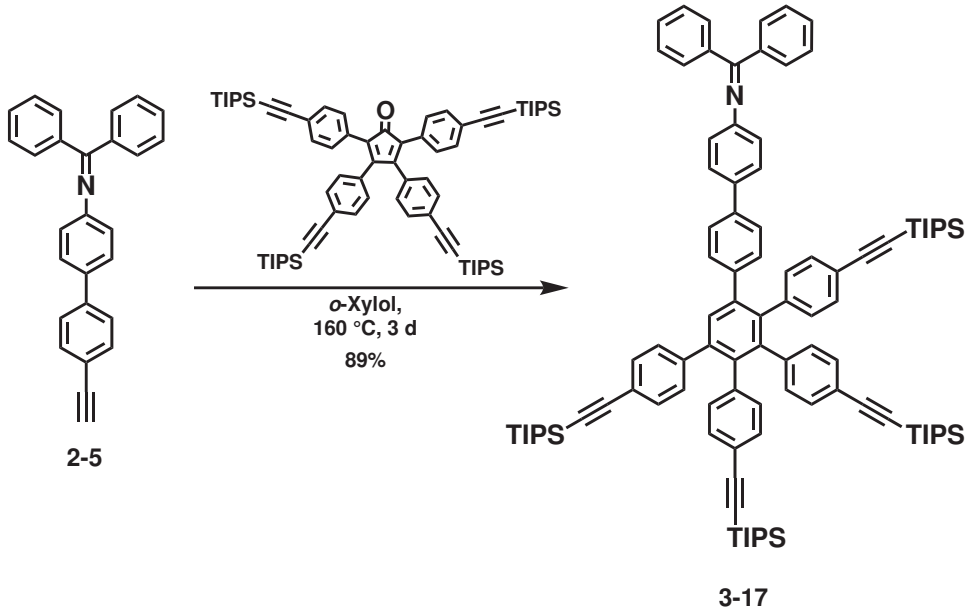


Abbildung 3.24 – Diels-Alder-Reaktion zur Gewinnung des TIPS-geschützten Polyphenylendendron der ersten Generation **3-17**.

Für den weiteren Aufbau des Dendrons durch die Reaktion mit weiteren Cyclopentadienon-Bausteinen mussten die TIPS-Gruppen der vier Ethinylgruppen entfernt werden. Hierfür wurde wie bereits in Abschnitt 3.1 beschrieben TBAF als Desilylierungsreagenz verwendet. Das entschützte G1-Dendron **2-4** wurde mit quantitativer Ausbeute erhalten (s. Abb. 3.25).

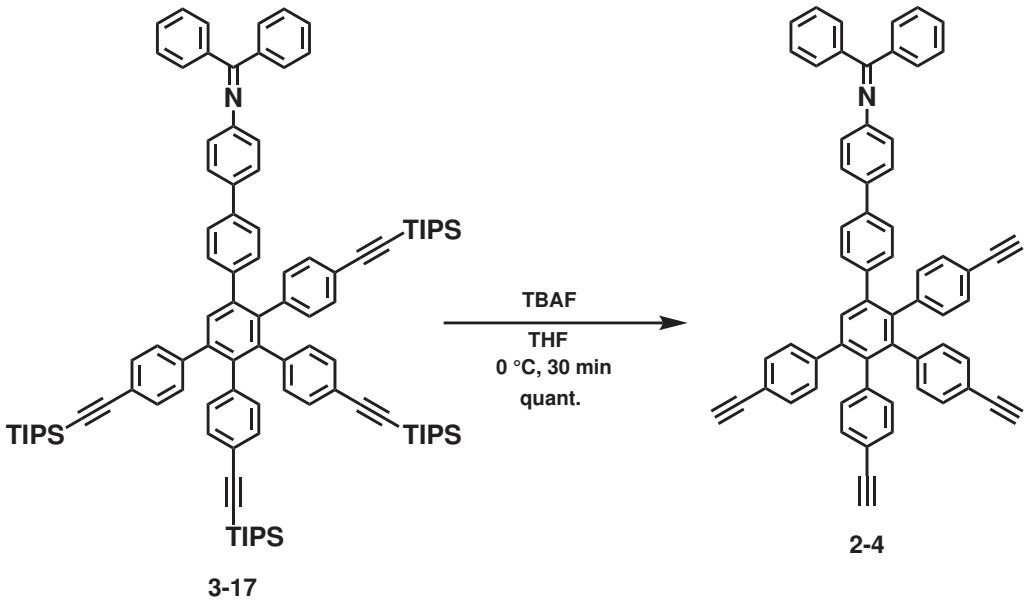


Abbildung 3.25 – Entschützung des TIPS-geschützten G1-Dendrons **3-17**.

In Abbildung 3.26 ist das ^{1}H-NMR-Spektrum des G1-Dendrons **2-4** zu sehen, bei dem die Signale der vier Alkinprotonen des entschützten Dendrons gelb hinterlegt sind (δ = 3,12 - 3,04 ppm). Dies spricht für die vollständige Entfernung der TIPS-Schutzgruppen nach der Reaktion mit TBAF. Im aromatischen Bereich ist das Signal des sogenannten „Generationsprotons“ als Singulett grün hinterlegt (δ = 7,56 ppm).

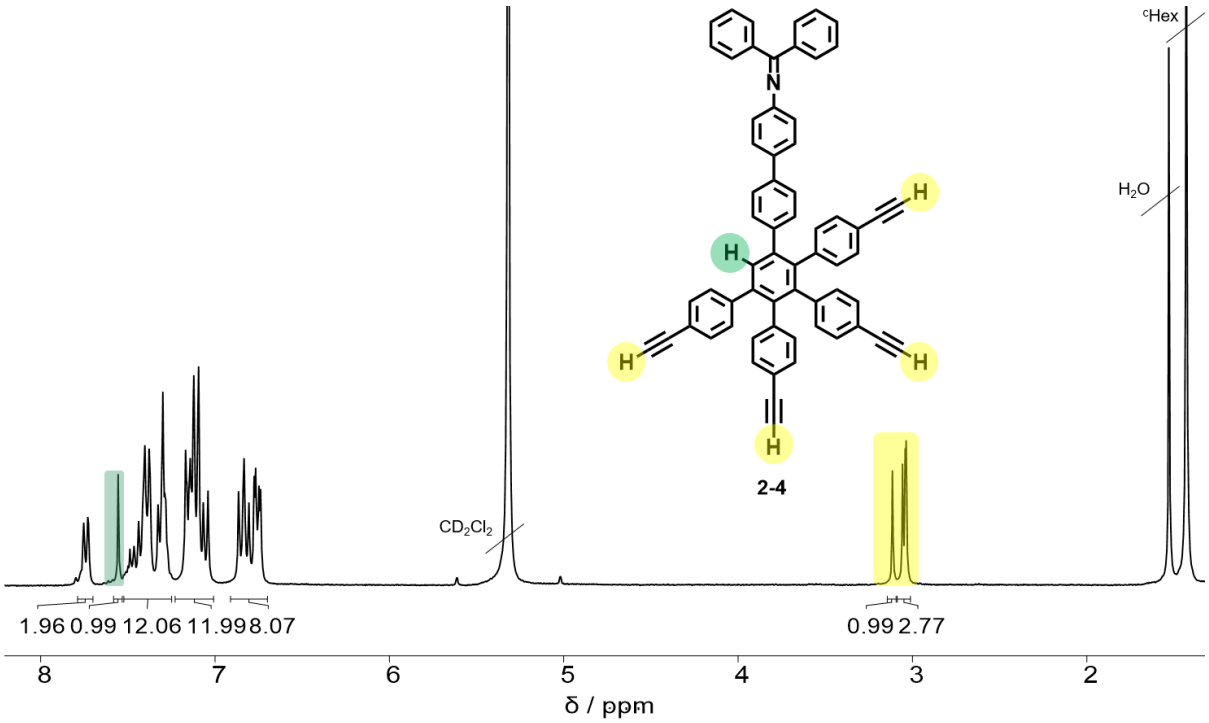


Abbildung 3.26 – ^{1}H-NMR-Spektrum des G1-Dendrons **2-4**.

3.4.2 Synthese des geschützten kationischen Polyphenylendendrons der zweiten Generation

Mit dem neuartigen Amin-substituierten Oberflächenbaustein **2-11** wurde die Synthese eines kationischen Polyphenylendendrons **3-18** angestrebt.

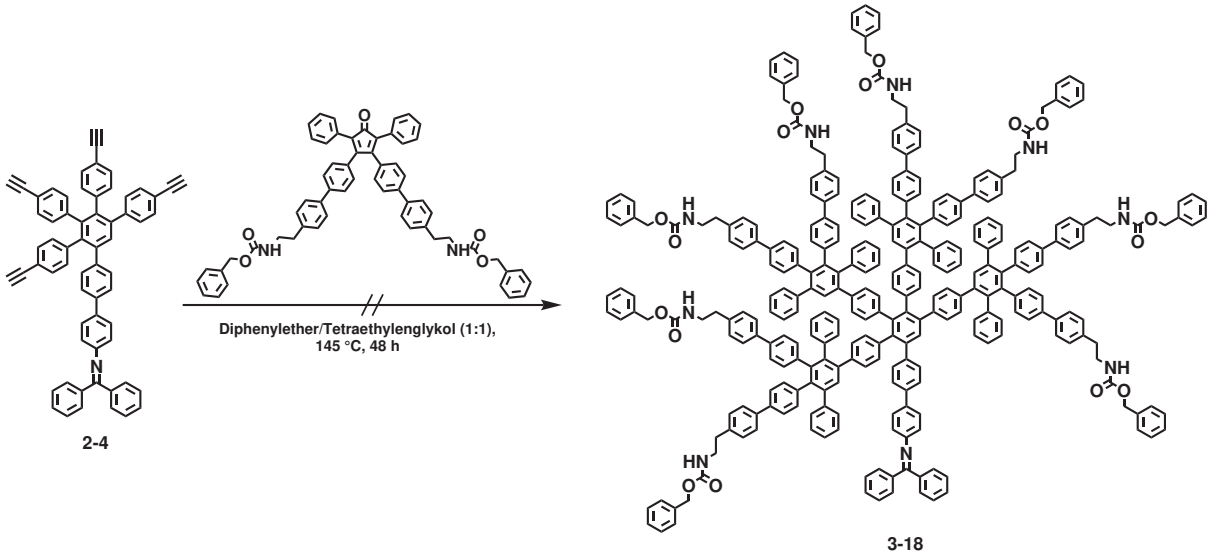


Abbildung 3.27 – Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung des geschützten kationischen Polyphenylendendrons **3-18**.

Hierfür musste zunächst ein geeignetes Lösemittel für die Diels-Alder-Reaktion zwischen dem G1-Dendron **2-4** und dem Cyclopentadienon **2-11** ermittelt werden. Der Amin-substituierte Oberflächenbaustein **2-11** löste sich nicht in *o*-Xylol. Basierend auf den Vorschriften zur Umsetzung Cbz-Amin-substituierter Cyclopentadienone aus den Dissertationen von *Grebel-Köhler*[73] und *Mihov*[74] wurde ein 1:1-Gemisch aus Tetraethylenglykol und Diphenylether verwendet, um den Oberflächenbaustein zu lösen. Die Aufreinigung des Produkts wurde durch den hochsiedenden Charakter der eingesetzten Lösemittel erschwert, da diese nicht destillativ entfernt werden konnten (Siedepunkt von Tetraethylenglykol: 327 °C; Siedepunkt von Diphenylether: 258 °C). Daher wurde zunächst versucht, das Produkt **3-18** in Methanol auszufällen. Dies war nicht erfolgreich und auch der anschließende Versuch der säulenchromatographischen Aufreinigung lieferte kein Produkt.

Zur Reaktionskontrolle wurden MALDI-TOF-Massenspektren aufgenommen, welche auf die Entstehung des gewünschten Polyphenylendendrons **3-18** hindeuteten (m/z 4262,64).

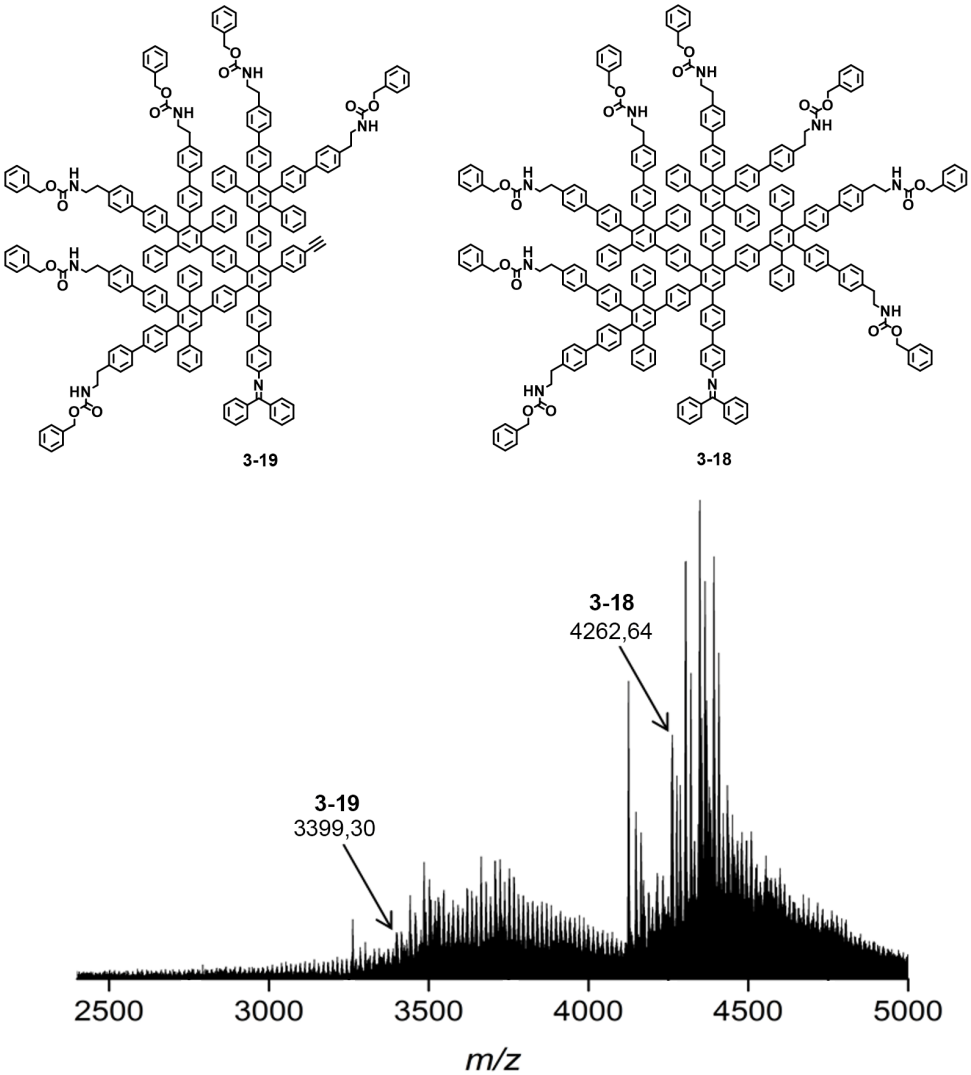


Abbildung 3.28 – MALDI-TOF-Massenspektrum zur Reaktionskontrolle der Synthese des geschützten kationischen Polyphenylendendrons **3-18** nach 45 Stunden.

Das in Abbildung 3.28 gezeigte Spektrum, welches als Reaktionskontrolle nach 45 Stunden aufgenommen wurde, wies jedoch auf einen Degradationsprozess hin, welcher entweder bereits in der Reaktionslösung oder aber während der Aufnahme des Massenspektrums stattfand. Des Weiteren zeigt das MALDI-TOF-Massenspektrum auch Signale, die auf einen unvollständigen Umsatz der Ausgangsverbindung hindeuten (m/z 3399,30), bei dem eine der vier Ethinylgruppen noch keine Diels-Alder-Reaktion mit dem Oberflächenbaustein eingegangen ist (s. Abb. 3.28, Verbindung **3-19**).
Zukünftig könnten andere Lösemittel bzw. Lösemittelgemische für Synthese des geschützten kationischen Polyphenylendendrons **3-18** getestet werden, um eine Herstellung und Aufreinigung der Verbindung zu ermöglichen.

3.4.3 Synthese des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons der zweiten Generation

Die Synthese des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20** verlief im Gegensatz zur Herstellung des kationischen Analogons erfolgreich. Der dafür eingesetzte geschützte zwitterionische Oberflächenbaustein **2-3** löste sich in *o*-Xylol, wodurch die vierfache Diels-Alder-Reaktion mit dem G1-Dendron **2-4** ohne die Verwendung sehr hoch siedender Lösemittel durchgeführt werden konnte.

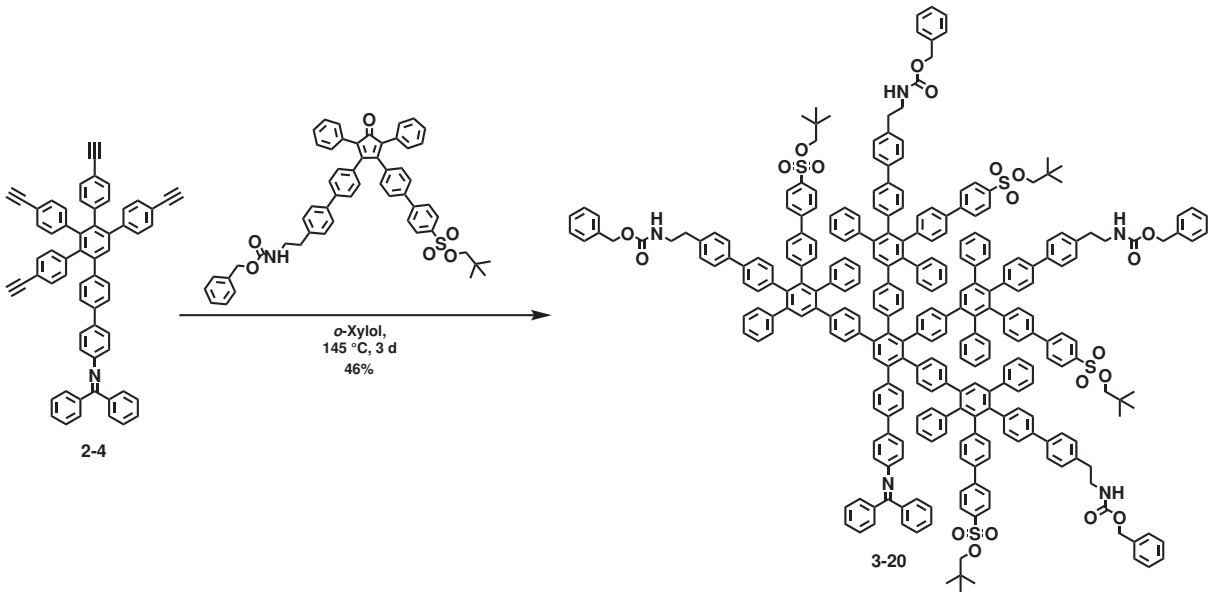


Abbildung 3.29 – Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**.

Da die zur Reaktionskontrolle aufgenommenen MALDI-TOF-Spektren nach einem Tag und nach zwei Tagen jeweils noch Signale von unvollständig umgesetzten Zwischenstufen anzeigten, wurden nach 25 und nach 50 Stunden Reaktionszeit jeweils noch zwei Äquivalente Oberflächenbaustein **2-3** hinzugegeben, sodass insgesamt ein zehnfacher Überschuss erreicht wurde. Nach drei Tagen zeigte das MALDI-TOF-Massenspektrum keine Signale mehr von nur teilweise reagierter Ausgangsverbindung an, weshalb die Reaktion zu diesem Zeitpunkt abgebrochen werden konnte (s. Abb. 3.30).

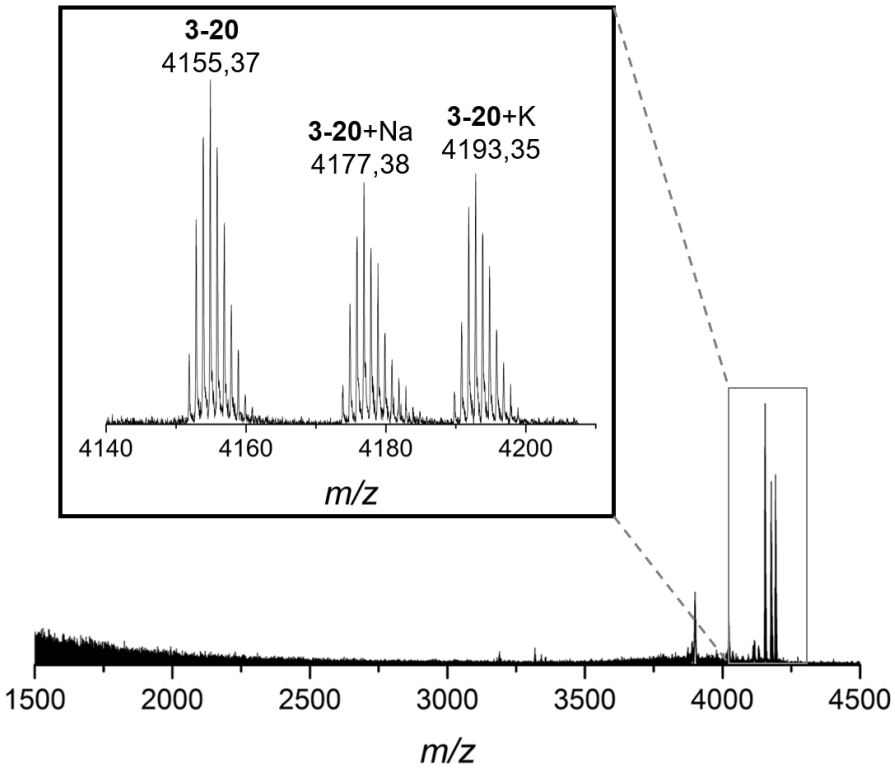


Abbildung 3.30 – MALDI-TOF-Massenspektrum des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**.

Das MALDI-TOF-Massenspektrum weist neben dem Signal des positiv ionisierten Polyphenylendendrons (*m/z* 4155,37) ebenfalls die Signale des Moleküls in Kombination mit einem Natriumion (*m/z* 4177,38), sowie mit einem Kaliumion (*m/z* 4193,35) auf.

Die Notwendigkeit der sukzessiven Zugabe des Oberflächenbausteins **2-3** während des Reaktionsverlaufs könnte zukünftiv durch die Verwendung eines größereren Überschusses bereits zu Beginn der Reaktion verhindert werden.
Die Aufreinigung des Polyphenylendendrons konnte nach destillativer Entfernung des *o*-Xylols säulenchromatographisch erfolgen. Da im ^{1}H-NMR-Spektrum noch Signale aliphatischer Verunreinigungen zu sehen waren, wurde das Rohprodukt anschließend in *n*-Hexan gefällt und abgesaugt. Dabei wurde das reine Polyphenylendendron **3-20** mit einer Ausbeute von 46% erhalten.

Die Abbildung 3.31 zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20** mit den farbig hinterlegten charakteristischen Signalen der aliphatischen Protonen.

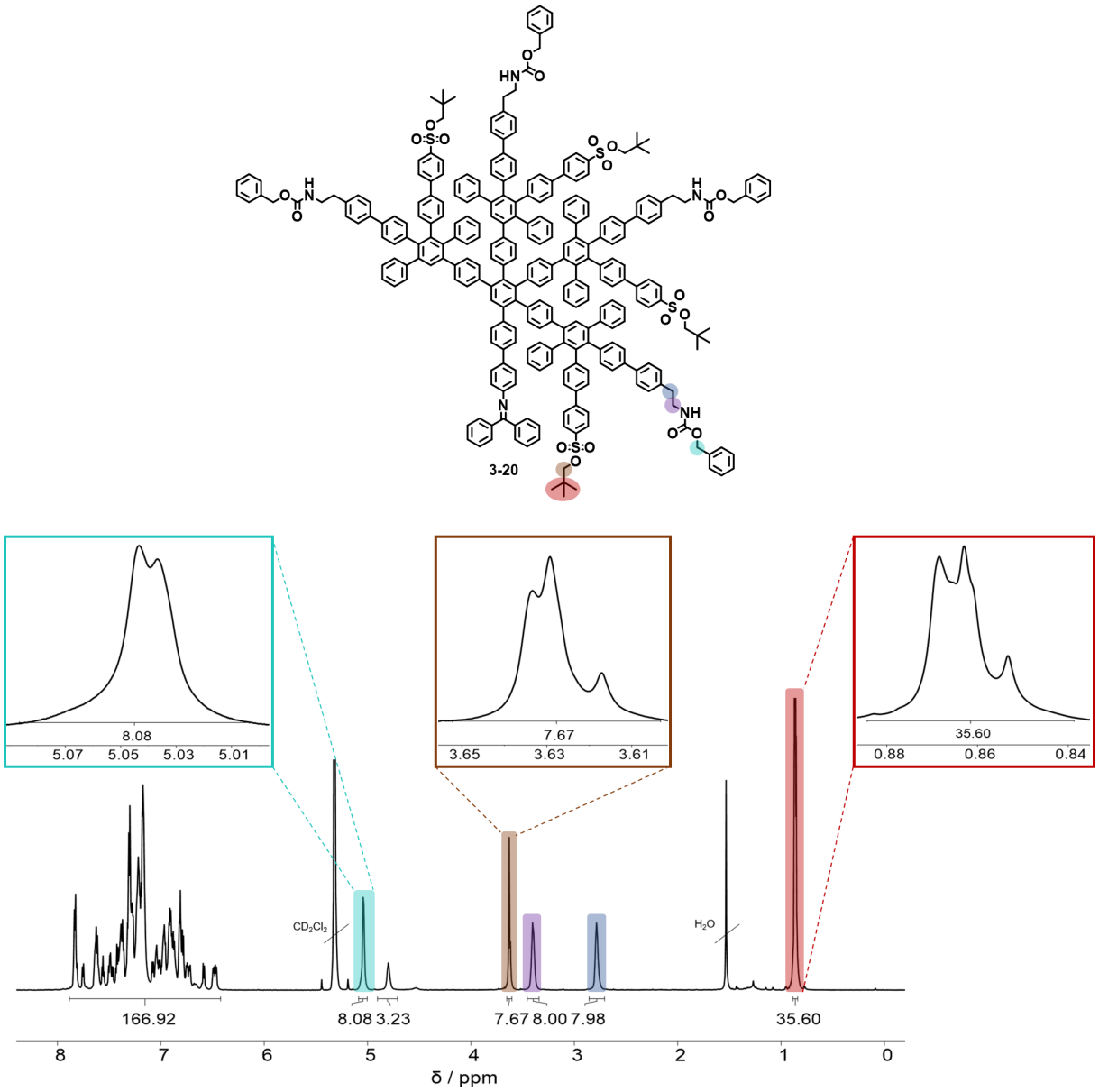


Abbildung 3.31 – ^{1}H-NMR-Spektrum des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**.

Bei den Signalen der aliphatischen Protonen der Neopentyl- und der Cbz-Schutzgruppen sind bei Vergrößerung des jeweiligen Bereichs im Spektrum anstatt der erwarteten Singulett-Signale mehrere teils überlappende Signale zu erkennen (s. Abb. 3.31, vergrößerte Signale). Dies kann zum Beispiel im Fall der rot eingefärbten Signale der Methylprotonen der Neopentyl-Schutzgruppe auf geringfügige Unterschiede in der chemischen Umgebung der vier geschützten Sulfonsäuregruppen zurückgeführt werden, die die Verschiebung des Signals im ^{1}H-NMR-Spektrum beeinflussen. Diese unterschiedliche chemische Umgebung

der geschützten Sulfonsäure- und Aminogruppen kann zum einen darauf zurückgeführt werden, dass es im G1-Dendron **2-4** vier verschieden ausgerichtete Ethinylgruppen gibt, mit denen der Oberflächenbaustein **2-3** in der DIELS-ALDER-Reaktion reagieren kann (zweimal *meta* und je einmal *ortho* bzw. *para* vom zentralen Phenylring aus, s. Abb. 3.32). Zum anderen könnten auch Konstitutionsisomere eine Auswirkung auf die ^{1}H-NMR-Signale haben: Bei der Cycloaddition eines asymmetrischen Oberflächenbausteins **2-3** mit einer der Ethinylgruppen des G1-Dendrons **2-4** gibt es zwei Möglichkeiten für die Ausrichtung des Diens relativ zur Dreifachbindung (s. Abb. 3.32).

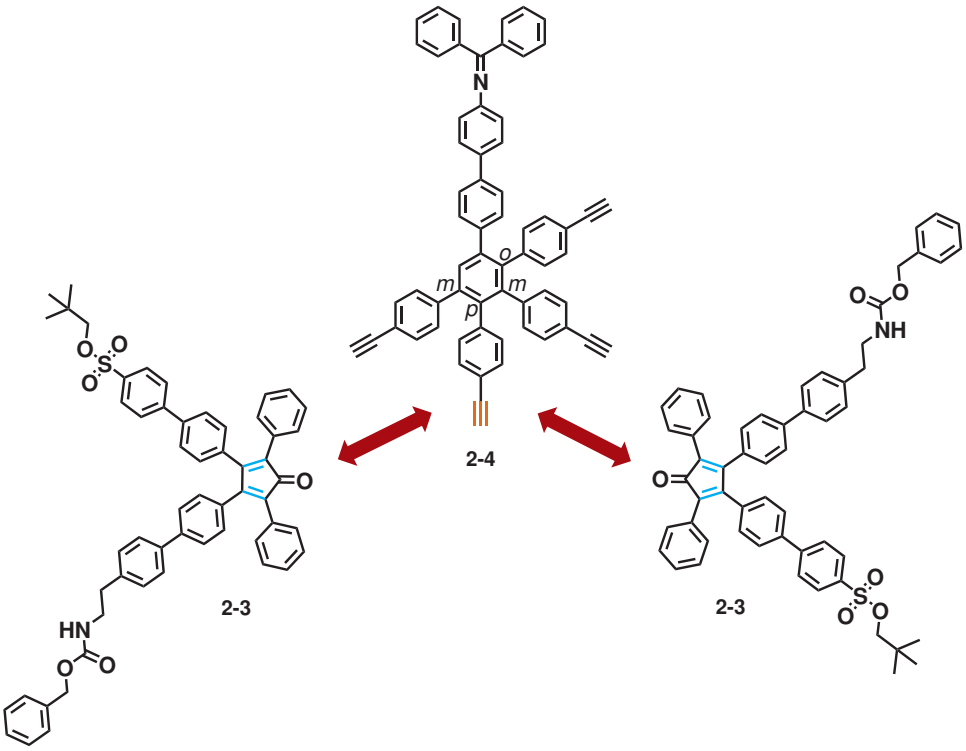


Abbildung 3.32 – Exemplarische Darstellung der zwei Möglichkeiten für die Ausrichtung des asymmetrischen Oberflächenbausteins **2-3** zu einer der Ethinylgruppen des G1-Dendrons **2-4** bei der DIELS-ALDER-Reaktion.

Demnach gibt es für das Produkt der DIELS-ALDER-Reaktion von vier Molekülen des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3** mit den Ethinylgruppen des G1-Dendrons **2-4** $2^4 = 16$ mögliche Konstitutionsisomere.

Zwei dieser 16 Konstitutionsisomere sind Abbildung 3.33 dargestellt.

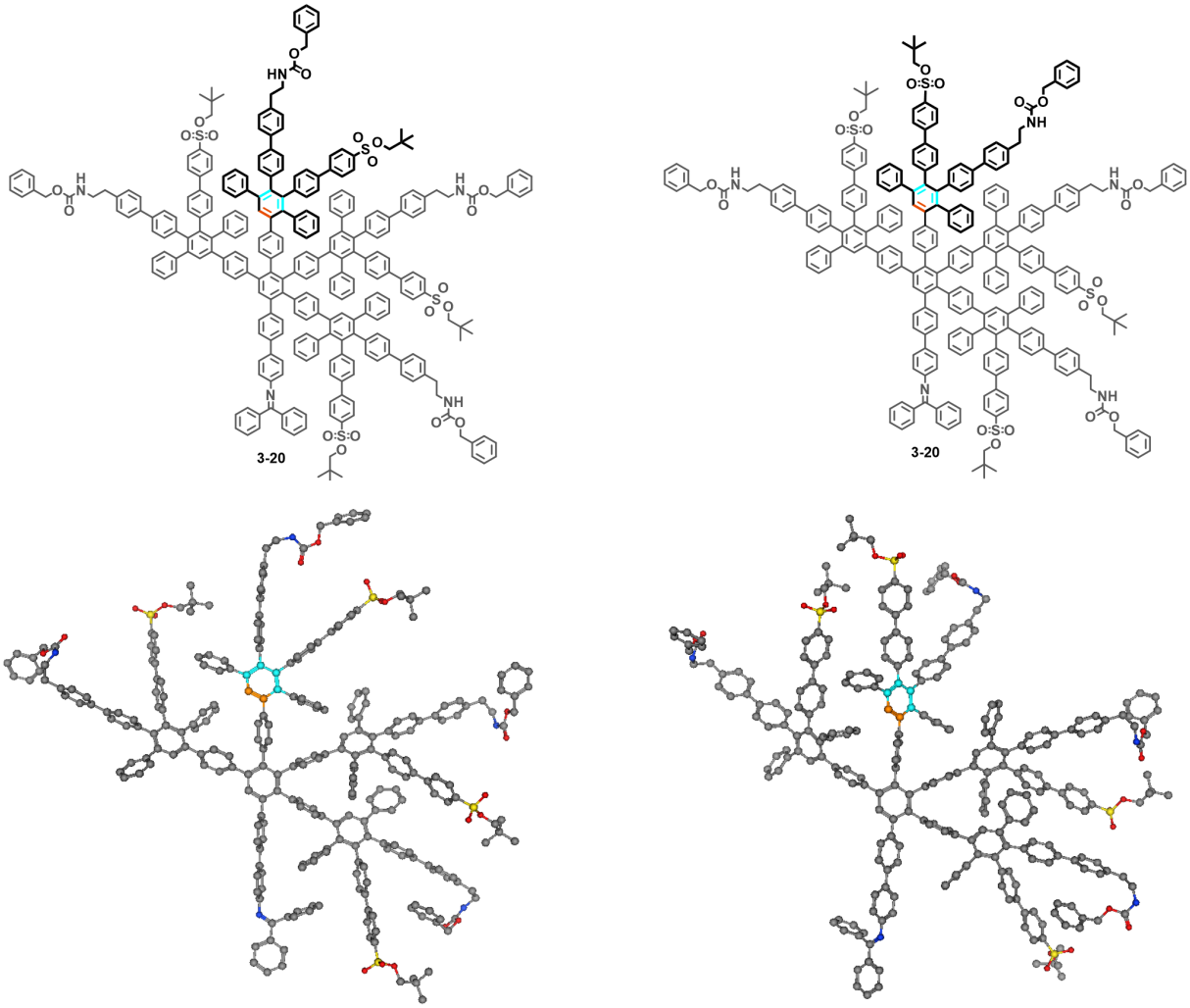


Abbildung 3.33 – Zwei der 16 möglichen Konstitutionsisomere des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**.

Aufgrund von Substituenteneffekten und daraus resultierenden Unterschieden in der Elektronendichteverteilung im Cyclopentadienon **2-3** könnte es möglicherweise eine Präferenz für die Ausrichtung des Oberflächenbausteins **2-3** bei der Diels-Alder-Reaktion geben. Dies könnte zu einem erhöhten oder sogar ausschließlichen Vorkommen bestimmter Konstitutionsisomere führen. Aus diesem Grund wurde eine Analyse der Orientierung der Schutzgruppen zueinander bzw. der Abstände zwischen ihnen mittels NOESY-Messungen angestrebt, was jedoch nicht erfolgreich war (NOESY = *nuclear Overhauser effect spectroscopy*). Ein Grund hierfür könnten die inhärenten Limitationen der Messmethode sein: Der maximale Abstand zwischen zwei Wasserstoffatomen, deren Kopplung messbare Signale erzeugt, beträgt etwa 5 Å.[75] Daher könnten die durchgeführten NOESY-Messungen als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Protonen der Schutzgruppen weiter als 5 Å voneinander entfernt liegen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein zwitterionisches Polyphenylendendron der zweiten Generation mit geschützten Amino- und Sulfonsäuregruppen hergestellt. Die Struktur des Zielmoleküls **3-20** ist in Abbildung 4.1 gezeigt.

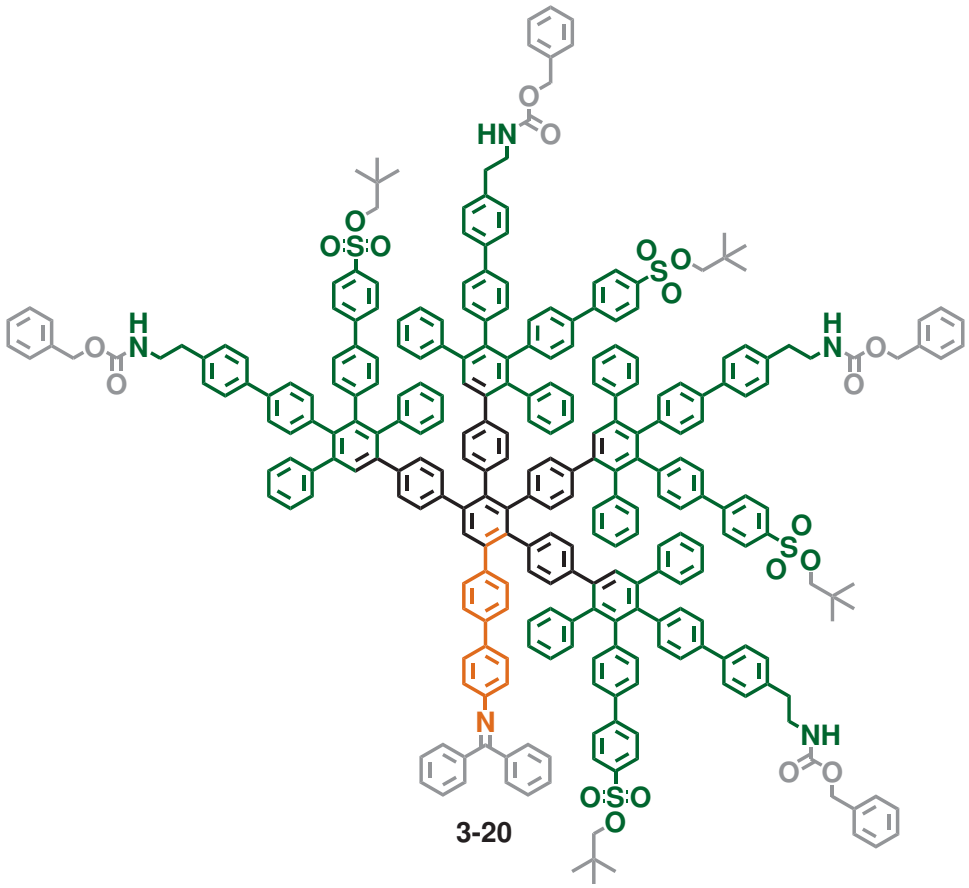


Abbildung 4.1 – Synthetisiertes geschütztes zwitterionisches Polyphenylendendron der zweiten Generation **3-20**.

Für die divergente Dendronsynthese mittels Diels-Alder-Reaktionen wurden zunächst drei Ausgangskomponenten hergestellt: der Biphenylimin-Kern **2-5**, der AB_4-Baustein **1-3** als Verzweigungsmonomer und der geschützte zwitterionische Oberflächenbaustein **2-3**, der die Funktionalitäten der Dendronoberfläche trägt.

Die Herstellung dieser drei Verbindungen ist in Form von Syntheseschemata in Abbildung 4.2 dargestellt.

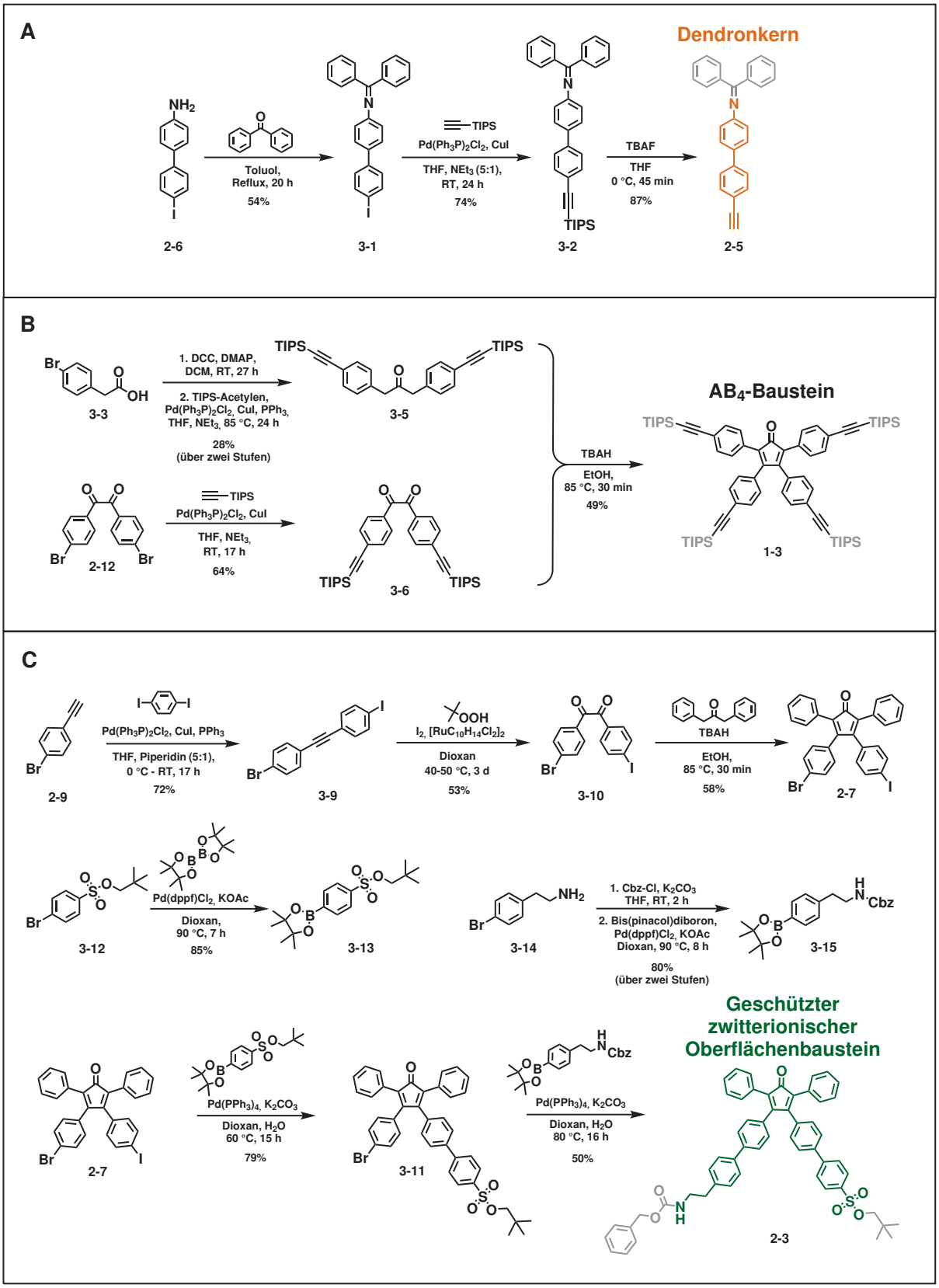


Abbildung 4.2 – Zusammenfassende Darstellung der Synthese der drei Ausgangskomponenten für die Herstellung des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**. **A**: Syntheseroute des Biphenylimin-Dendronkerns **2-5**. **B**: Syntheseroute des AB_4-Bausteins **1-3**. **C**: Syntheseroute des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3**.

Der Dendronkern **2-5** wurde nach Vorschriften von *Wagner* (unveröffentlicht) synthetisiert und der AB_4-Baustein **1-3** angelehnt an Synthesen von *Wiesler* et al.[64] (s. Abb. 4.2 **A** und **B**). Beide Verbindungen wurden in hoher Ausbeute erhalten und konnten in einer Diels-Alder-Reaktion zu dem Polyphenylendendron der ersten Generation (G1-Dendron) **2-4** umgesetzt werden.

Für die Synthese des zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3** wurde durch Vorproben die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Cbz) als geeignete Schutzgruppe für die Aminofunktion identifiziert, da sie hohe Temperaturen (180 °C) in DMF toleriert und daher orthogonal zu der Neopentyl-Schutzgruppe der Sulfonsäuren ist. Der neuartige geschützte zwitterionische Oberflächenbaustein **2-3** wurde erfolgreich in einer achtstufigen Synthese hergestellt, die in Abbildung 4.2 **C** gezeigt ist. Die Herstellung des asymmetrisch substituierten halogenierten Cyclopentadienons **2-7** als Schlüsselverbindung der Synthese verlief trotz der problematischen Löslichkeitseigenschaften der Vorstufen (Tolan **3-9** und Benzil **3-10**) mit hoher Ausbeute (s. Abb. 4.2 **C**). Aus dem geschützten zwitterionischen Oberflächenbaustein **2-3** und dem G1-Dendron **2-4** konnte mittels einer Diels-Alder-Reaktion die Zielverbindung **3-20** hergestellt werden.

Neben dem geschützten zwitterionischen Oberflächenbaustein **2-3** wurde außerdem ein neuartiger kationischer Oberflächenbaustein **2-11** mit Cbz-Schutzgruppen synthetisiert (s. Abb. 4.3).

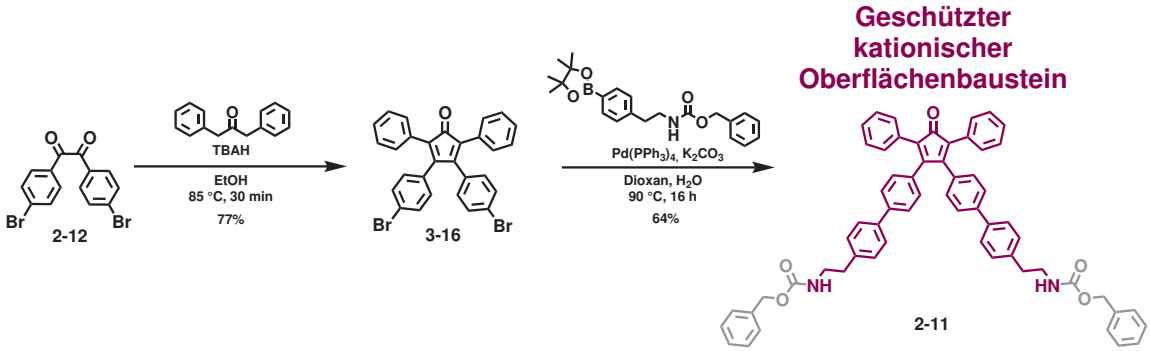


Abbildung 4.3 – Synthese des geschützten kationischen Oberflächenbausteins **2-11**.

Dieses Amin-substituierte Cyclopentadienon **2-11** könnte zukünftig nach Optimierung der Bedingungen der Diels-Alder-Reaktion mit dem G1-Dendron **2-4** für Herstellung eines kationischen Polyphenylendendrons genutzt werden.

Für die Untersuchung der Zellgängigkeit und des allgemeinen Verhaltens des zwitterionischen Polyphenylendendrons in *in vitro*-Studien ist die Anbringung eines Fluorophors notwendig. Dies könnte zum Beispiel mittels einer *Click*-Reaktion eines Azid-funktionalisierten fluoreszenten oder fluorogenem Moleküls an einen Ethinyl-substituierten *Linker* stattfin-

den, welcher zuvor an dem Dendron angebracht wird. Eine mögliche Syntheseroute für die Einführung des Fluorophors ist in Abbildung 4.4 dargestellt.

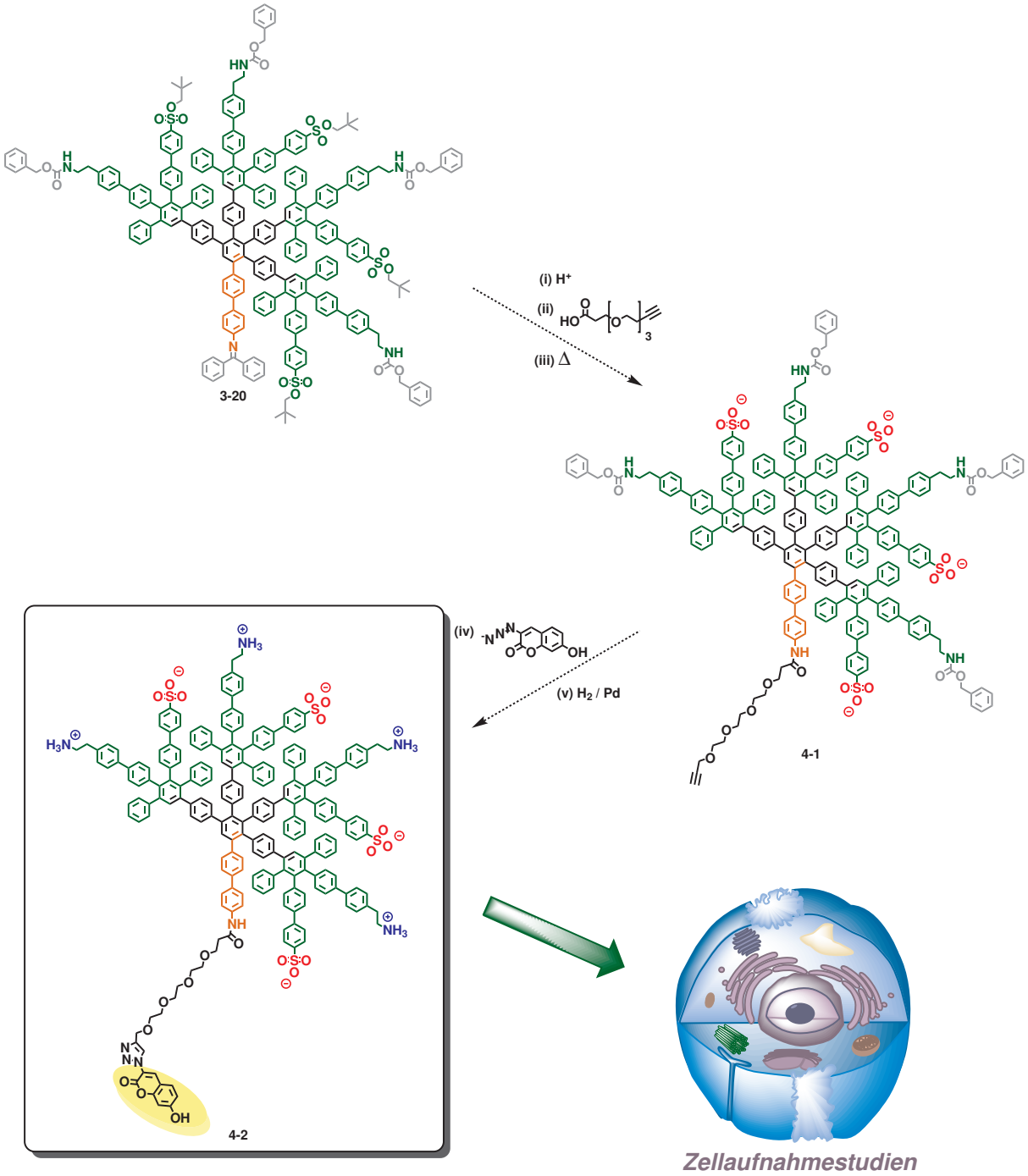


Abbildung 4.4 – Mögliche Syntheseroute zur Entschützung der Oberflächengruppen des zwitterionischen Polyphenylendendrons und zur Einführung eines Fluorophors für zukünftige Zellaufnahmestudien: (i) saure Entschützung der *N*-Diphenylmethylen-Schutzgruppe; (ii) Anbringung eines PEG-*Linkers* mit Ethinylgruppe über eine Amidkupplung; (iii) thermische Entschützung der Neopentyl-Schutzgruppen der Sulfonsäuren; (iv) *Click*-Reaktion mit fluorogenem 3-Azido-7-hydroxycumarin; (v) Hydrierung zur Entschützung der Cbz-Schutzgruppe der peripheren Aminogruppen.

Der Einsatz eines fluorogenen Moleküls wie des 3-Azido-7-hydroxycumarins hätte den Vorteil, dass die Generierung der fluoreszenten Eigenschaften als Folge der *Click*-Reaktion zur Überwachung des Reaktionsverlaufs genutzt werden könnte. Außerdem haben erste Vorproben im Rahmen dieser Arbeit ergeben, dass Cumarin die Hydrierungsbedingungen zur Entschützung der Cbz-geschützten Aminogruppen toleriert und somit als Fluorophor für die Einführung am zwitterionischen Polyphenylendendron geeignet wäre.

Die *in vitro*-Studien mit dem fluoreszenzmarkierten und vollständig entschütztem zwitterionischen Polyphenylendendron **4-2** könnten dazu beitragen, das Interaktionsverhalten mit Zellmembranen oder Proteinen mit dem von amphiphilen Polyphenylendendrimeren und -dendronen zu vergleichen. Dabei könnte auch ein Vergleich mit anderen zwitterionischen Nanosystemen angestellt werden, um zu analysieren, ob das zwitterionische Polyphenylendendron ebenfalls die *stealth*- und *antifouling*-Eigenschaften zeigt, die bei vielen Nanopartikel- oder Polymer-basierten zwitterionischen Systemen zu beobachten sind (s. Abschnitt 1.3.2).[46,54,58]

Aufgrund seiner Funktionalitäten am Kern und an der Peripherie bietet das Dendron außerdem die Möglichkeit der nachträglichen chemischen Modifikationen („*a posteriori*"-Funktionalisierung[17]), die neue Optionen für den potentiellen biomedizinischen Einsatz eröffnen könnten (s. Abb. 4.5).

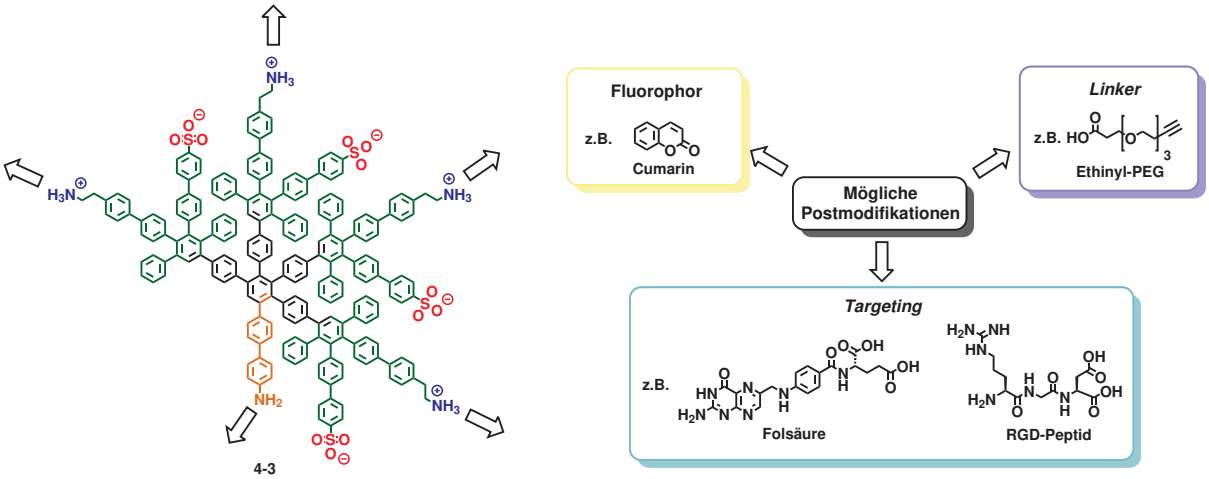


Abbildung 4.5 – Beispiele für mögliche Postmodifikationen an den funktionellen Gruppen des zwitterionischen Polyphenylendendrons.

Zum Beispiel könnten an der Aminogruppe des Kerns nicht nur *Linker* oder Fluorophore angebracht werden, sondern auch *Targeting*-Moleküle wie Folsäure oder Peptid- bzw. Nukleinsäure-Aptamere. Diese könnten für den zielgerichteten Transport in biologischen Systemen genutzt werden. Die primären Amine an der Oberfläche des Dendrons könnten aufgrund ihrer intrinsischen Reaktivität ebenfalls für diverse Postmodifikationen herangezogen werden. So könnte die Peripherie des Makromoleküls nachträglich umgestaltet

werden, um ein Muster aus alternierenden negativ geladener Sulfonsäuregruppen und der gewünschten zweiten Oberflächeneinheit zu schaffen.

In der Zukunft könnten Polyphenylendendrone und -dendrimere als definierte, rigide Makromoleküle mit synthetisch einstellbarer Größe, Form und Oberflächenpolarität eine eigene Kategorie biomedizinischer Nanosysteme darstellen.

5 Experimentalteil

5.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Chemikalien und Lösemittel

Die verwendeten Chemikalien und Lösemittel wurden von den Firmen Fisher Chemical, Sigma Aldrich, Tokio Chemical Industry, Alfa Aesar, Acros Organics und Roth bezogen und ohne vorherige Aufreinigung benutzt.

Schutzgas

Als Schutz- bzw. Inertgas wurde Argon der Firma Linde benutzt.

Dünnschichtchromatographie

Zur Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien (ALUGRAM SIL G/UV_{254}) verwendet, welche von der Firma Machery-Nagel bezogen wurden. Die Detektion der Analyten wurde mittels Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht mit einer Wellenlänge von 254 nm durchgeführt bzw. mittels Eigenfluoreszenz bei einer Wellenlänge von 366 nm.

Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Aufreinigung von Substanzen erfolgte mittels Kieselgel der Korngröße 0,063 - 0,200 mm bzw. 0,04 - 0,063 mm der Firma Machery-Nagel. Als Eluent wurde jeweils ein Gemisch aus analysenreinen oder technischen Lösemitteln benutzt. Das Mischungsverhältnis dieser Lösemittel für die jeweilige Aufreinung ist im Text angegeben.

5.2 Instrumentelle Analytik

NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme von ^{1}H- bzw. ^{13}C-NMR-Spektren wurden die jeweiligen Substanzen wie angegeben in CD_2Cl_2, $CDCl_3$, DMF-d_7 oder THF-d_8 gelöst und an folgenden Spek-

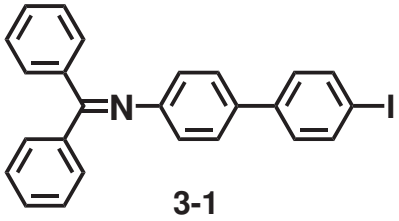
trometern bei Raumtemperatur vermessen: Bruker Avance III 300 MHz, Bruker Avance III 500 oder Bruker Avance III 700.

Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie mittels *atmospheric pressure chemical ionization* (APCI, chemische Ionisation bei Atmosphärendruck) wurde an dem Gerät des Typs Advion expression CMS durchgeführt.
Für die MALDI TOF-Massenspektrometrie wurde das Gerät Bruker rapifleX verwendet. Als Matrix diente DCTB und als Lösemittel bei der Probenvorbereitung THF.

5.3 Synthese des Biphenylamin-Dendronkerns

N-(4'-Iod-[1,1 -biphenyl]-4-yl)-1,1-diphenylmethanimin (3-1)



4'-Iod-[1,1'-biphenyl]-4-amin (**2-6**) (519 mg, 1,76 mmol, 1,10 Äq.) und Benzophenon (291 mg, 1,60 mmol, 1,00 Äq.) wurden in einem ausgeheizten Kolben in trockenem Toluol (5 mL) in Anwesenheit von Molsieben (4 Å) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden unter Argonatmosphäre bei 120 °C refluxiert. Anschließend wurde heiß abfiltriert und mit Toluol und Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde auf 4 °C gekühlt und der ausgefallene gelbe Feststoff abgesaugt.

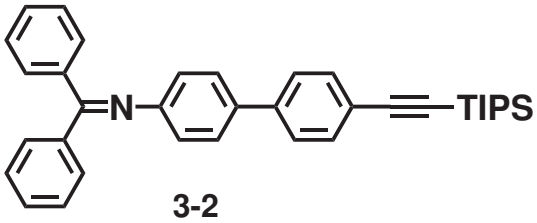
Ausbeute: 399 mg (0,869 mmol, 54%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,79 – 7,67 (m, 4H), 7,54 – 7,36 (m, 5H), 7,35 – 7,25 (m, 5H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 168,76, 151,77, 140,68, 140,06, 138,32, 136,78, 134,91, 131,36, 129,93, 129,81, 129,16, 128,97, 128,71, 128,55, 127,34, 121,92, 92,77.

APCI-MS: m/z 460,4 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{25}H_{18}IN$: 459,05).

1,1-Diphenyl-*N*-(4'-((triisopropylsilyl)ethinyl)- [1,1'-biphenyl]-4-yl)methanimin (3-2)



Das Biphenylimin **3-1** (622 mg, 1,35 mmol, 1,00 Äq.) und Tri*iso*propylsilylacetylen (62 mg, 0,34 mmol, 0,076 mL, 0,25 Äq.) wurden in einem Gemisch aus THF und Triethylamin (20 mL: 4 mL) gelöst und für 30 Minuten mit Argon entgast. Anschließend wurden Kupfer-(I)-iodid (52 mg, 0,27 mmol, 0,20 Äq.) und Bis(triphenylphospin)-palladium(II)-chlorid (95 mg, 0,14 mmol, 0,10 Äq.) zugegeben. Der Kolben wurde dreimal evakuiert und mit Argon geflutet, bevor für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Im Anschluss wurde nochmals Tri*iso*propylsilylacetylen (81 mg, 0,45 mmol, 0,10 mL, 0,33 Äq.) hinzugefügt und erneut für vier Stunden gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde die organische Phase eingeengt. Die säulenchromatographische Aufreinigung mittels eines Lösemittelgemisches aus Cyclohexan und DCM (3:2) lieferte das Produkt **3-2** als gelben Feststoff.

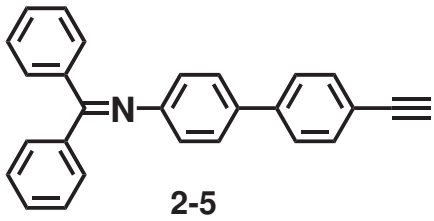
Ausbeute: 513 mg (0,998 mmol, 74%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,55 – 7,39 (m, 9H), 7,36 – 7,25 (m, 3H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,14 (s, 21H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 168,76, 151,73, 140,08, 136,81, 135,21, 132,86, 131,35, 129,94, 129,81, 129,17, 128,71, 128,56, 127,47, 126,80, 122,43, 121,90, 107,58, 91,68, 19,00, 11,92.

APCI-MS: m/z 514,7 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{36}H_{39}NSi$: 513,29).

N-(4'-Ethinyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-1,1-diphenylmethanimin (2-5)



Die Verbindung **3-2** (490 mg, 0,954 mmol, 1,00 Äq.) wurde in trockenem THF (40 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Es wurde 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (TBAF) in THF (1,43 mL, 1,43 mmol, 1,50 Äq.) zugegeben und 45 Minuten unter Argonatmosphäre gerührt. Im Anschluss wurde DCM zugegeben und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produkt **2-5** wurde durch säulenchromatographische Aufreinigung mit Hilfe eines Gemisches aus Cyclohexan und THF (10:1) als gelber, kristalliner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 298 mg (0,834 mmol, 87%).

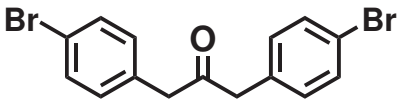
^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,82 – 7,70 (m, 2H), 7,55 – 7,39 (m, 10H), 7,35 – 7,26 (m, 3H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 1H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 168,60, 151,65, 141,36, 139,87, 136,60, 134,88, 132,83, 131,18, 129,76, 129,63, 127,33, 126,75, 121,73, 120,76, 83,82, 77,88.

APCI-MS: m/z 358,3 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{27}H_{19}N$: 357,15).

5.4 Synthese des AB_4-Bausteins

4,4'-Bromdiphenylaceton (3-4)[64]



3-4

In einem ausgeheizten Kolben wurden 4-(Dimethylamino)pyridin (1,42 g, 11,6 mmol, 0,25 Äq.) und Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (9,59 g, 46,5 mmol, 1,00 Äq.) vorgelegt, in trockenem DCM (105 mL) gelöst und 40 Minuten mit Argon entgast. *p*-Bromphenylessigsäure (**3-3**) wurde in trockenem DCM (100 mL) gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 27 Stunden bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre gerührt, anschließend filtriert und der Filterkuchen mehrfach mit DCM gewaschen. Die organische Phase wurde einmal mit verdünnter Salzsäure (10%ig) und einmal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch mittels eines Lösemittelgemisches aus DCM und Cyclohexan (2:1) und lieferte das Produkt **3-4** als farblosen Feststoff.

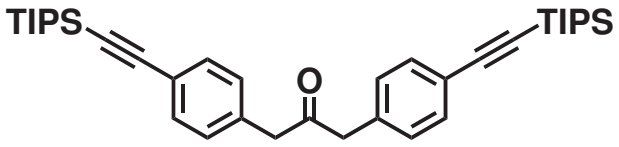
Ausbeute: 3,66 g (9,94 mmol, 43%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 3,71 (s, 4H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 204,61, 133,63, 132,19, 131,91, 121,47, 48,95.

APCI-MS: m/z 369,1 (berechnet für $C_{15}H_{12}Br_2O$: 365,93).

1,3-Bis(4-((tri*iso*propylsilyl)ethinyl)phenyl)aceton (3-5)[64]



3-5

4,4'-Bromdiphenylaceton (**3-4**) (2,00 g, 5,43 mmol, 1,00 Äq.), Tri*iso*propylsilylacetylen (2,48 g, 13,58 mmol, 2,50 Äq.) und Triphenylphosphin (285 mg, 1,09 mmol, 0,20 Äq.) wurden in einem Gemisch aus Dioxan und Triethylamin (80 mL: 40 mL) gelöst. Es wurde 30 Minuten mit Argon entgast und anschließend wurden im Argongegenstrom Kupfer(I)-iodid (207 mg, 1,09 mmol, 0,20 Äq.) und Bis(triphenylphospin)-palladium(II)-chlorid (290 mg, 0,41 mmol, 0,08 Äq.) zugegeben. Nach Zugabe des Katalysators wurde der Kolben dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Die Reaktionsmischung wurde für 19 Stunden bei 85 °C refluxiert, filtriert und der Filterrückstand mit DCM gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels wurde der Rückstand in DCM aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die säulenchromatographische Aufreinigung mit einem Gemisch aus Cyclohexan und DCM (2:1) lieferte das Produkt **3-5** als gelben Feststoff.

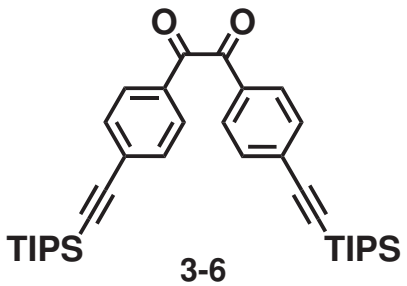
Ausbeute: 2,01 g (3,52 mmol, 65%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 4H), 3,73 (s, 4H), 1,13 (s, 42H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 204,89, 135,05, 132,66, 130,10, 122,79, 107,29, 91,31, 49,53, 18,98, 11,88.

APCI-MS: m/z 571,2 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{37}H_{54}OSi_2$: 570,37).

1,2-Bis(4-((tri*iso*propylsilyl)ethinyl)phenyl)ethan-1,2-dion (3-6)[64]



1,2-Bis(4-bromophenyl)ethan-1,2-dion (**2-12**) (8,00 g, 21,7 mmol, 1,00 Äq.), Triphenylphosphin (1,14 g, 4,35 mmol, 0,20 Äq.) und Tri*iso*propylsilylacetylen (9,91 g, 54,3 mmol, 2,50 Äq.) wurden in Dioxan und Triethylamin (250 mL: 13 mL) gelöst und 30 Minuten mit Argon entgast. Anschließend wurden Kupfer(I)-iodid (414 mg, 2,17 mmol, 0,10 Äq.) und Bis(triphenylphospin)-palladium(II)-chlorid (76 mg, 110 μmol, 0,005 Äq.) im Argongegenstrom zugegeben und der Kolben wurde dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Die Reaktionslösung wurde für 17 Stunden bei 85 °C erhitzt. Der Katalysatorrückstand wurde abfiltriert und der Filterkuchen mehrfach mit DCM gewaschen. Das Filtrat wurde eingeengt, in DCM aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wurde entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung unter Verwendung eines Gemisches aus Cyclohexan und DCM (7:3) lieferte das Produkt **3-6** als gelbes Öl.

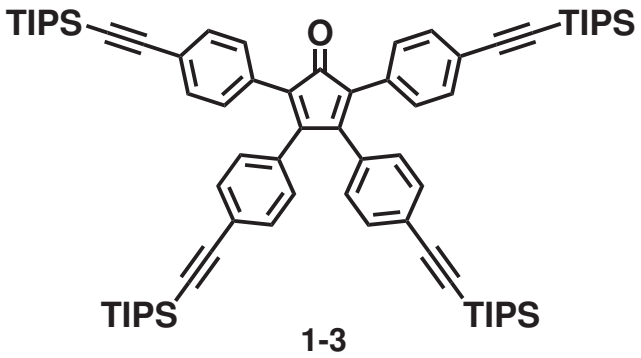
Ausbeute: 7,98 g (14,0 mmol, 65%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 1,13 (s, 42H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 193,84, 132,96, 132,57, 130,74, 130,22, 106,26, 97,23, 18,93, 11,80.

APCI-MS: m/z 571,2 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{36}H_{50}O_2Si_2$: 570,33).

2,3,4,5-Tetrakis(4-((tri*iso*propylsilyl)ethinyl)phenyl)-cyclopenta-2,4-dien-1-on (1-3) (AB_4-Baustein)[64]



Das Benzil **3-6** (1,00 g, 1,75 mmol, 1,00 Äq.) und das Diphenylaceton-Derivat **3-5** wurden (1,00 g, 1,75 mmol, 1,00 Äq.) in Ethanol (35 mL) gelöst. Die Mischung wurde auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde 1 M methanolische Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung (TBAH) (0,44 mL, 120 mg, 0,44 mmol, 0,25 Äq.) zugegeben und die resultierende Reaktionslösung wurde für 30 Minuten bei 85 °C gerührt. Die abkühlte Lösung wurde mit DCM verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumssulfat wurde die organische Phase eingeengt. Das Produkt **1-3** wurde als schwarzer Feststoff nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einem Gemisch aus Cyclohexan und THF (70:1) erhalten.

Ausbeute: 943 mg (0,853 mmol, 49%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,42 – 7,23 (m, 8H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 1,12 (s, 84H).

^{13}**C-NMR**: (176 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 199,56, 154,61, 133,27, 132,33, 132,20, 131,18, 130,54, 129,85, 125,97, 124,54, 123,30, 107,48, 107,05, 93,18, 92,53, 18,98, 11,88.

APCI-MS: m/z 1106,7 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{73}H_{100}OSi_4$: 1104,69).

5.5 Synthese der Oberflächenbausteine

5.5.1 Untersuchung der Hitzestabilität geschützter Amine

Es wurden Vorproben durchgeführt zur Ermittlung einer Amin-Schutzgruppe, welche orthogonal zur Neopentyl-Schutzgruppe der Sulfonsäuren des zwitterionischen Dendrons ist. Dafür wurde die Hitzestabilität verschiedener geschützter Amine mittels folgendem Vorgehen geprüft: Das geschützte Amin wurde einzeln oder in Anwesenheit der gleichen Menge 4-Octylbenzolsulfonsäure in DMF-d_7 für 24 Stunden bei 180 °C gerührt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum der erhitzten Probe wurde mit dem der Probe vor Erhitzen verglichen. Anhand der Differenz der Integrale der charakteristischen Signale der Schutzgruppen wurde die Hitzestabilität der jeweiligen Amin-Schutzgruppe bewertet. Die folgende Tabelle zeigt die untersuchten Verbindungen.

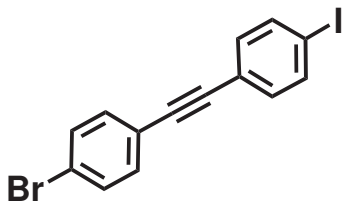
Tabelle 5.1 – Hitzestabilitätsstudien verschieden geschützter Amine.

Verbindung	**Hitzestabilität**	
	ohne 4-Octylbenzolsulfonsäure	mit 4-Octylbenzolsulfonsäure
Fmoc-Lysin(Dde)-OH[a]	keine	-
N-Methylbenzylamin	gering	gering
N-Methylphenethylamin	keine	keine
Cbz-4-Bromphenethylamin[b]	**hoch**	**hoch**

[a] Dde = *N*-(1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohexyliden)ethyl); [b] Cbz = Benzyloxycarbonyl

5.5.2 Synthese des geschützten zwitterionischen Oberfächenbausteins

1-Brom-4-((4-iodphenyl)ethinyl)benzol (3-9)[69]



3-9

1-Brom-4-ethinylbenzol (**2-9**) (1,00 g, 5,52 mmol, 1,00 Äq.), 1,4-Diiodbenzol (3,64 g, 11,1 mmol, 2,00 Äq.) und Triphenylphosphin (290 mg, 1,10 mmol, 0,20 Äq.) wurden in einem Gemisch aus trockenem THF und Piperidin (10 mL: 2 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und 30 Minuten mit Argon entgast. Im Anschluss wurden Kupfer-(I)-iodid (32 mg, 0,166 mmol, 0,03 Äq.) und Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid (39 mg, 0,055 mmol, 0,01 Äq.) im Argongegenstrom zugegeben und der Kolben wurde dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Die Reaktionslösung wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde entfernt und die säulenchromatographische Aufreinigung mittels Cyclohexan lieferte das Produkt **3-9** als farblosen Feststoff.

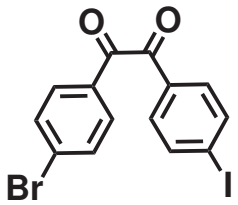
Ausbeute: 1,53 g (3,99 mmol, 72%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, THF$-$d$_8$) δ / ppm = 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, THF$-$d$_8$) δ / ppm = 138,83, 134,10, 134,01, 132,81, 123,69, 123,56, 123,20, 119,32, 95,43, 90,48.

APCI-MS: m/z 384,0 (berechnet für $C_{14}H_8BrI$: 381,89).

1-(4-Bromphenyl)-2-(4-iodphenyl)ethan-1,2-dion (3-10)[71]



3-10

1-Brom-4-((4-iodphenyl)ethinyl)benzol (**3-9**) (737 mg, 1,92 mmol, 1,00 Äq.) wurde in Dioxan (20 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 40 °C erhitzt und Iod (98 mg, 0,38 mmol, 0,20 Äq.) und (*p*-Cymol)ruthenium(II)-chlorid (12 mg, 0,019 mmol, 0,01 Äq.) als Katalysator wurden zugegeben. Anschließend wurde eine wässrige 70%-ige *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung (70%) (0,96 mL, 10,0 mmol, 5,20 Äq.) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 18 Stunden bei 50 °C gerührt, bevor erneut *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung (0,96 mL, 10,0 mmol, 5,20 Äq.) zugegeben wurde. Nach weiteren zwei Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumsulfit-Lösung beendet. Es wurde mit DCM extrahiert und die organische Phase wurde nach Trocknung über Magnesiumsulfat eingeengt. Das Produkt **3-10** wurde in Form von gelben, nadelförmigen Kristallen nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit Hilfe eines Gemisches aus Cyclohexan und THF (20:1) erhalten.

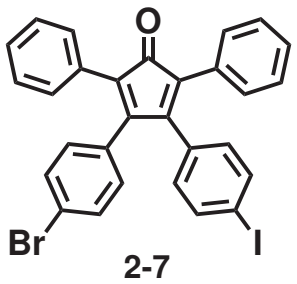
Ausbeute: 425 mg (1,92 mmol, 53%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, THF−d_8) δ / ppm = 7,96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7,80 – 7,66 (m, 4H).

^{13}**C-NMR**: (126 MHz, $CDCl_3$) δ / ppm = 193,07, 192,71, 138,65, 132,66, 132,18, 131,68, 131,43.

Für diese Verbindung konnte kein Massenspektrum aufgenommen werden, da sie keine Signale im APCI-MS oder MALDI-TOF-MS zeigte.

3-(4-Bromphenyl)-4-(4-iodphenyl)-2,5-diphenylcyclopenta-2,4-dien-1-on (2-7)



Das Benzil **3-10** (474 mg, 1,14 mmol, 1,00 Äq.) und Diphenylaceton (240 mg, 1,14 mmo, 1,00 Äq.) wurden in Ethanol (30 mL) gelöst und auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde 1 M methanolische Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung (TBAH) (0,29 mL, 78 mg, 0,29 mmol, 0,25 Äq.) zugegeben und die resultierende Reaktionslösung wurde für 30 Minuten bei 85 °C gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde die Lösung zweimal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Anschluss im Vakuum eingeengt. Durch eine säulenchromatographische Aufreinigung unter Verwendung eines Gemisches aus Cyclohexan und DCM (3:2) wurde das Produkt **2-7** als violetter Feststoff erhalten.

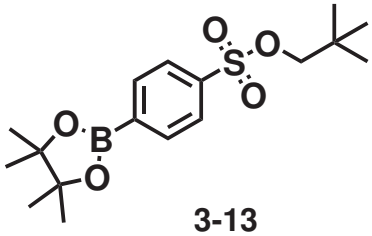
Ausbeute: 392 mg (665 μmol, 58%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,40 – 7,15 (m, 12H), 6,86 – 6,78 (m, 2H), 6,72 – 6,65 (m, 2H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 200,19, 153,55, 153,44, 137,93, 132,95, 132,41, 131,98, 131,60, 131,55, 131,04, 130,65, 128,71, 128,34, 126,60, 126,53, 123,51, 95,40.

APCI-MS: m/z 590,1 (berechnet für $C_{29}H_{18}BrIO$: 587,96).

Neopentyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzolsulfonsäureester (3-13)



3-13

In einem ausgeheizten Kolben wurden Neopentyl-4-brombenzolsulfonsäureester (**3-12**) (2,00 g, 6,51 mmol, 1,00 Äq.), Kaliumacetat (1,41 mg, 14,32 mmol, 2,20 Äq.) und Bis(pinacol)diboran (2,48 g, 9,77 mmol, 1,50 Äq.) in trockenem Dioxan (40 mL) gelöst. Nach 30 Minuten Entgasen mit Argon wurde [1,1 -Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II) (Pd(dppf)Cl_2) (95 mg, 130 μmol, 0,02 Äq.) im Inertgasgegenstrom zugegeben. Anschließend wurde der Kolben dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Die Reaktionslösung wurde sieben Stunden bei 90 °C gerührt und im Anschluss mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die säulenchromatographische Aufreiningung mit einem Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (10:1) lieferte das Produkt **3-13** als farblosen Feststoff.
Anhand der Signale des ^{1}H-NMR-Spektrums konnte eine geringfügige Verunreinigung des Produktes durch Bis(pinacol)diboran festgestellt werden (δ = 1,23 ppm (s, 2H)).

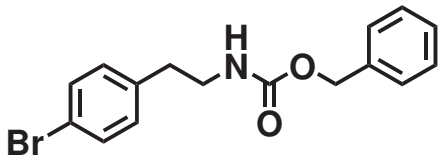
Ausbeute: 1,97 g (5,56 mmol, 85%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), [1,23 (s, 2H)], 0,88 (s, 9H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 138,63, 135,79, 127,39, 85,11, 83,79, 80,45, 32,06, 26,24, 25,42, 25,23.

APCI-MS: m/z 372,2 $[M+NH_4]^+$ (berechnet für $C_{17}H_{27}BO_5S$: 354,17).

Cbz-4-Bromphenethylamin 3-7



3-7

In einem ausgeheizten Kolben wurden 4-Bromphenethylamin (**3-14**) (2,00 g, 10,00 mmol, 1,00 Äq.) und Kaliumcarbonat (1,66 g, 12,00 mmol, 1,20 Äq.) in trockenem THF (50 mL) gelöst. Anschließend wurde Chlorameisensäurebenzylester (1,88 g, 1,56 mL, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) langsam zugetropft und die Reaktionslösung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur unter Intertgasatmosphäre gerührt. Nach Zugabe von DCM wurde die Lösung zweimal mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung mittels eines Lösemittelgemisches aus Cyclohexan und Ethylacetat (4:1) wurde das Produkt **3-7** als farbloser Feststoff erhalten.

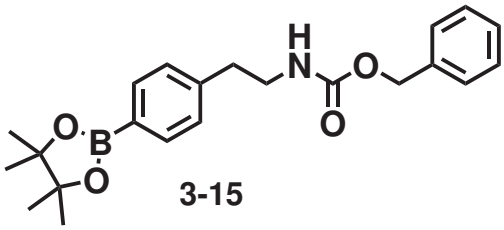
Ausbeute: 2,90 g (8,68 mmol, 87%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, THF−d_8) δ / ppm = 7,48 – 7,19 (m, 7H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,37 – 3,22 (m, 2H), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, THF−d_8) δ / ppm = 157,18, 140,03, 138,92, 132,33, 131,80, 129,17, 128,78, 128,55, 120,78, 52,52, 43,17, 36,53.

APCI-MS: m/z 334,1 $[M+NH_4]^+$ (berechnet für $C_{16}H_{16}BrNO_2$: 333,04).

Benzyl-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenethyl)carbamat (3-15)



In einem ausgeheizten Kolben wurden Cbz-4-Bromphenethylamin **3-7** (1,00 g, 2,99 mmol, 1,00 Äq.), Kaliumacetat (646 mg, 6,58 mmol, 2,20 Äq.) und Bis(pinacol)diboran (1,14 g, 4,49 mmol, 1,50 Äq.) in trockenem Dioxan gelöst (40 mL). Nach 15-minütigem Entgasen mit Argon wurde der Katalysator [1,1 -Bis(diphenylphosphin)ferrocen]dichlorpalladium(II) (Pd(dppf)Cl_2) (44 mg, 60 μmol, 0,02 Äq.) zugegeben. Der Kolben wurde dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Die Reaktionslösung wurde acht Stunden auf 90 °C erhitzt, anschließend mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die säulenchromatographische Aufreinigung mittels Cyclohexan und Ethylacetat (4:1) lieferte das Produkt **3-15** als farblosen Feststoff.
Anhand der Signale des ^{1}H-NMR-Spektrums konnte eine geringfügige Verunreinigung des Produktes durch Bis(pinacol)diboran festgestellt werden (δ = 1,23 ppm (s, 1H)).

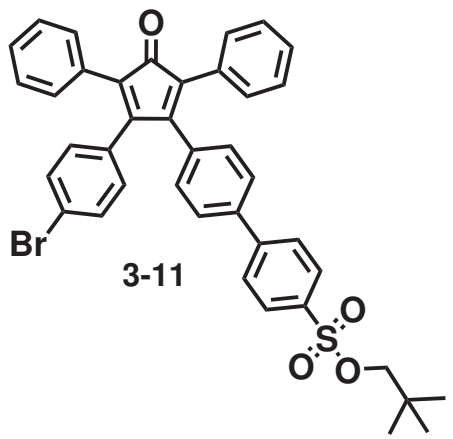
Ausbeute: 1,05 g (2,99 mmol, 92%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,52 – 7,26 (m, 5H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,53 – 3,36 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), [1,23 (s, 1H)].

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 156,65, 142,82, 137,58, 135,47, 128,98, 128,79, 128,49, 128,39, 84,28, 66,90, 42,63, 36,79, 25,22.

APCI-MS: m/z 382,0 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{22}H_{28}BNO_4$: 381,21).

Neopentyl-4'-(5-(4-bromphenyl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonsäureester (3-11)



In einem ausgeheizten Kolben wurden das Cyclopentadienon **2-7** (100 mg, 170 μmol, 1,00 Äq.) und Verbindung **3-13** (84 mg, 240 μmol, 1,40 Äq.) in Dioxan und 2 M Kaliumcarbonat-Lösung (352 mg, 15,00 Äq.) (9,4 mL: 1,7 mL) gelöst und 20 Minuten mit Argon entgast. Anschließend wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (29 mg, 25 μmol, 0,15 Äq.) im Inertgasgegenstrom zugegeben und der Kolben wurde dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei 60 °C gerührt und im Anschluss im Vakuum eingeengt. Die säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan und THF als Eluenten (20:1) lieferte das Produkt **3-11** als violetten Feststoff.

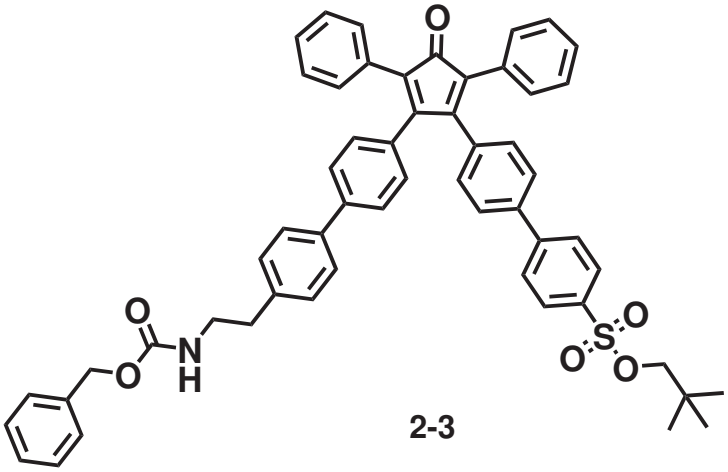
Ausbeute: 92 mg (133 μmol, 79%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,99 – 7,90 (m, 2H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,39 – 7,18 (m, 12H), 7,11 – 7,03 (m, 2H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 0,90 (s, 9H).

^{13}**C-NMR**: (126 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 200,29, 153,94, 153,67, 145,96, 139,60, 135,45, 133,91, 132,60, 131,92, 131,62, 131,24, 131,10, 130,72, 130,68, 129,00, 128,72, 128,68, 128,33, 128,28, 128,20, 127,52, 126,63, 125,97, 123,45, 80,42, 30,64, 26,27.

APCI-MS: m/z 690,9 (berechnet für $C_{40}H_{33}BrO_4S$: 688,13).

Neopentyl-4'-(5-(4'-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)ethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-oxo-2,4-diphenylcyclopenta-1,4-dien-1-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-sulfonsäureester (2-3)



2-3

Das Cyclopentadienon **3-11** (260 mg, 377 μmol, 1,00 Äq.) und Verbindung **3-15** (180 mg, 471 μmol, 1,25 Äq.) wurden in Dioxan (15 mL) gelöst. Es wurde 2 M Kaliumcarbonat-Lösung (2,83 mL, 5,65 mmol, 15,00 Äq.) zugegeben und das Gemisch wurde 15 Minuten mit Argon entgast. Anschließend wurde der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) (87 mg, 75 μmol, 0,20 Äq.) im Argongegenstrom zugegeben. Der Kolben wurde dreimal evakuiert und mit Argon geflutet. Die Reaktionslösung wurde 16 Stunden bei 80 °C erhitzt und im Anschluss im Vakuum eingeengt. Die säulenchromatographische Aufreinigung mittels Cyclohexan und THF (2:1) lieferte einen braunen Feststoff, welcher in DCM gelöst und *n*-Hexan gefällt wurde. Durch Absaugen wurde das Produkt **2-3** als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 162 mg (188 μmol, 50%).

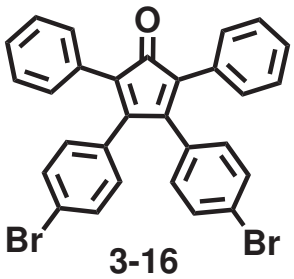
^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,63 – 7,41 (m, 6H), 7.41 – 7.19 (m, 17H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,51 – 3,38 (m, 2H), 2,84 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,90 (s, 9H).

^{13}**C-NMR**: (126 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 200,51, 156,67, 154,72, 154,22, 146,02, 141,34, 139,43, 139,28, 138,64, 135,37, 134,23, 132,42, 131,53, 131,43, 130,80, 130,76, 130,74, 130,51, 129,92, 128,97, 128,65, 128,63, 128,52, 128,43, 128,20, 128,16, 128,12, 127,45, 127,38, 126,84, 126,68, 126,22, 80,39, 66,93, 42,69, 36,25, 32,07, 26,26.

MALDI-TOF: m/z 863,27 (berechnet für $C_{56}H_{49}NO_6S$: 863,33).

5.5.3 Synthese des geschützten kationischen Oberflächenbausteins

3,4-Bis(4-bromphenyl)-2,5-diphenylcyclopenta-2,4-dien-1-on (3-16)



4,4'-Dibrombenzil (**2-12**) (500 mg, 1,36 mmol, 1,00 Äq.) und Diphenylaceton (286 mg, 1,36 mmol, 1,00 Äq.) wurden in Ethanol (30 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf 85 °C erhitzt und 1 M methanolische Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung (TBAH) (0,34 mL, 92 mg, 0,34 mmol, 0,25 Äq.) wurde zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei 85 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Es wurde zweimal mit DCM extrahiert und die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösemittels erfolgte die säulenchromatographische Aufreinigung mit Hilfe von Cyclohexan und DCM (3:1), die das Produkt **3-16** als violetten Feststoff lieferte.

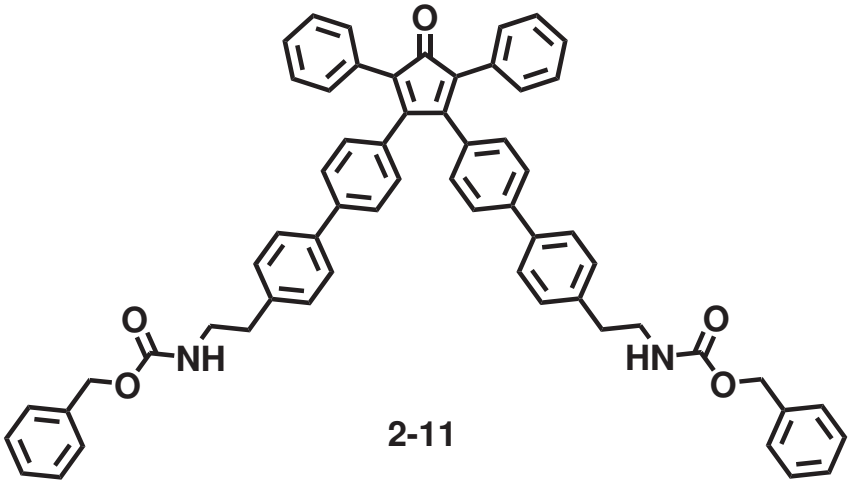
Ausbeute: 524 mg (966 μmol, 77%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,36 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7,32 – 7,24 (m, 6H), 7,20 (m, 4H), 6,82 (d, J = 8.4 Hz, 4H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 200,19, 153,45, 132,40, 131,98, 131,55, 131,02, 130,65, 128,71, 128,34, 126,56, 123,51.

APCI-MS: m/z 543,0 (berechnet für $C_{29}H_{18}Br_2O$: 539,97).

Dibenzyl-(((4-oxo-3,5-diphenylcyclopenta-2,5-dien-1,2-diyl)bis([1,1'-biphenyl]-4',4-diyl))bis(ethane-2,1-diyl))dicarbamat (2-11)



Das Cyclopentadienon **3-16** (250 mg, 461 μmol, 1,00 Äq.) und Verbindung **3-15** (439 mg, 1,15 mmol, 2,50 Äq.) wurden in Dioxan (17,5 mL) und 2 M Kaliumcarbonat-Lösung (3,46 mL, 15,00 Äq.) gelöst. Nach 30 Minuten Entgasen mit Argon wurde der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (80 mg, 69 μmol, 0,15 Äq.) im Inertgasgegenstrom zugegeben. Der Kolben wurde dreimal evakuiert und mit Argon geflutet, bevor die Lösung für 16 Stunden auf 90 °C erhitzt wurde. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung mit Cyclohexan und THF (2:1) als Eluentien wurde das Produkt **3-12** als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 261 mg (966 μmol, 64%).

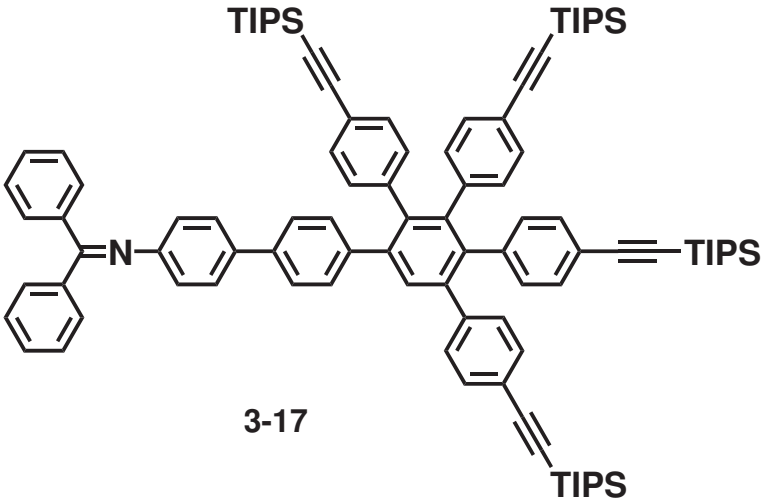
^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,38 – 7,19 (m, 23H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 5,06 (s, 4H), 4,85 (s, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 4H), 2,83 (t, J = 7,0 Hz, 4H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 200,66, 156,67, 154,79, 141,27, 139,19, 138,72, 132,55, 131,67, 130,77, 130,57, 129,88, 128,98, 128,60, 128,51, 128,43, 128,05, 127,49, 126,77, 126,23, 66,92, 42,70, 36,25.

MALDI-TOF: m/z 891,31 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{61}H_{50}N_2O_5$: 890,37).

5.6 Synthese der Polyphenylendendrone

TIPS-geschütztes G1-Dendron 3-17



3-17

In einem Mikrowellendruckrohr wurden der AB_4-Baustein **1-3** (923 mg, 0,835 mmol, 1,75 Äq.) und das Biphenylimin **2-5** (170 mg, 0,477 mmol, 1,00 Äq.) in *o*-Xylol (10 mL) gelöst und 20 Minuten im Argonstrom entgast. Anschließend wurde die Reaktionslösung 64 Stunden unter Argonatmosphäre auf 160 °C erhitzt. Das Lösemittel wurde entfernt und säulenchromatographische Aufreinigung mittels Cyclohexan und DCM (3:2) lieferte das Produkt **3-17** als gelben Feststoff.

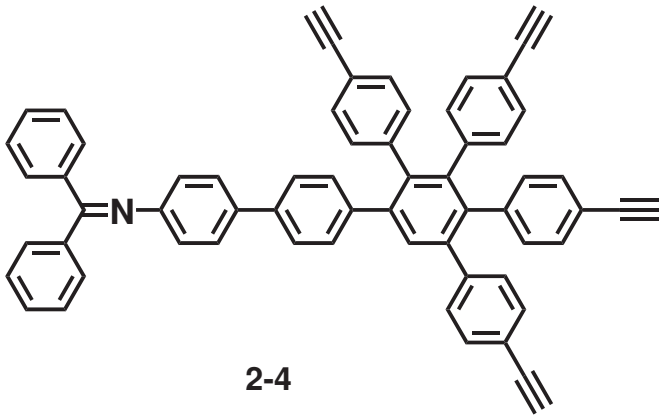
Ausbeute: 612 mg (0,426 mmol, 89%).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,57 – 7,02 (m, 25H), 6,91 – 6,70 (m, 8H), 1,12 – 1,09 (m, J = 7,6 Hz, 84H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 168,65, 151,44, 142,10, 141,47, 141,40, 140,99, 140,83, 140,64, 140,49, 140,36, 140,13, 139,34, 139,13, 138,97, 136,84, 135,33, 132,23, 131,94, 131,84, 131,45, 131,41, 131,29, 131,19, 130,78, 130,34, 129,95, 129,80, 129,12, 128,69, 128,53, 127,33, 126,32, 122,24, 121,85, 121,69, 121,60, 121,46, 107,48, 107,42, 107,36, 91,67, 91,37, 91,23, 18,97, 11,89.

MALDI-TOF: m/z 1434,90 (berechnet für $C_{99}H_{119}NSi_4$: 1433,84).

G1-Dendron 2-4



2-4

Das TIPS-geschützte G1-Dendron **3-17** (200 mg, 0,139 mmol, 1,00 Äq.) wurde in trockenem THF (20 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt, bevor 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF (0,84 mL, 0,84 mmol, 6,00 Äq.) zugegeben wurde. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion beendet und die Lösung zweimal mit Wasser und DCM ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produkt **2-4** wurde als gelber Feststoff durch säulenchromatographische Aufreinigung mit Hilfe eines Gemisches aus DCM und Cyclohexan (3:1) in quantitativer Ausbeute gewonnen.

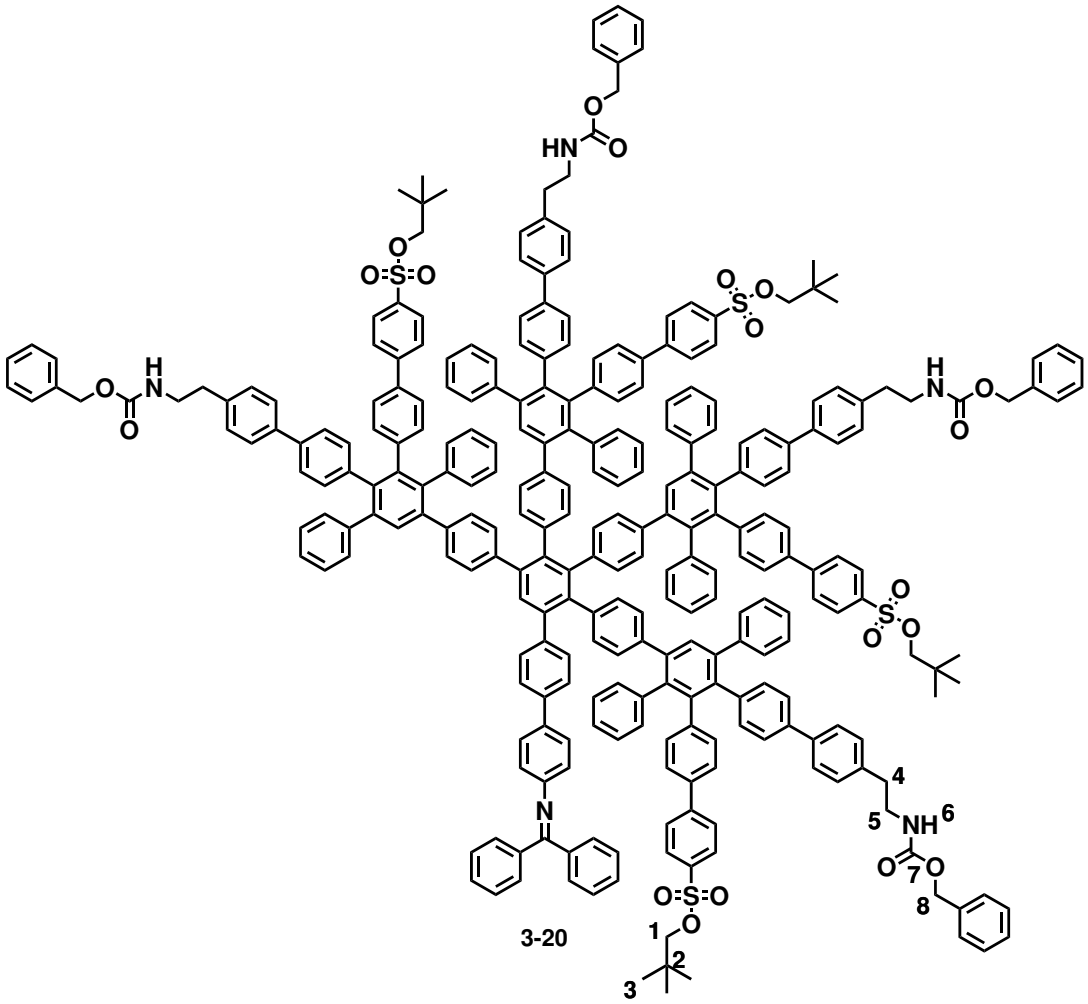
Ausbeute: 113 mg (0,139 mmol, quant.).

^{1}**H-NMR**: (300 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,79 – 7,70 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,52 – 7,25 (m, 12H), 7,23 – 7,01 (m, 12H), 6,91 – 6,70 (m, 8H), 3,12 (s, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 3H).

^{13}**C-NMR**: (75 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 168,66, 151,46, 142,39, 141,42, 141,39, 141,21, 141,04, 140,88, 140,85, 140,10, 139,29, 139,23, 138,89, 136,83, 135,30, 132,91, 132,08, 132,05, 132,02, 132,00, 131,92, 131,55, 131,53, 131,29, 130,79, 130,44, 129,95, 129,79, 129,13, 128,69, 128,53, 127,32, 126,33, 121,85, 120,86, 120,28, 120,21, 120,03, 83,96, 83,90, 83,89, 83,80, 78,03, 77,78, 77,74, 77,66.

APCI-MS: m/z 811,3 (berechnet für $C_{63}H_{39}N$: 809,31).

Geschütztes zwitterionisches Polyphenylendendron 3-20



In einem Mikrowellendruckrohr wurden das G1-Dendron **2-4** (10 mg, 12 μmol, 1,0 Äq.) und das Cyclopentadienon **2-3** (64 mg, 74 μmol, 6,0 Äq.) in *o*-Xylol (3,5 mL) gelöst. Die Lösung wurde 30 Minuten mit Argon entgast und 25 Stunden auf 145 °C erhitzt. Nach diesem Zeitraum wurde erneut das Cyclopentadienon **2-3** (21 mg, 25 μmol, 2,0 Äq.) in *o*-Xylol (0,2 mL) zugegeben und wieder für 25 Stunden erhitzt. Die erneute Zugabe des Cyclopentadienons **2-3** (21 mg, 25 μmol, 2,0 Äq.) in *o*-Xylol (0,2 mL) erfolgte im Anschluss. Nach weiteren 22 Stunden Erhitzen auf 145 °C wurde die Reaktion beendet und das Lösemittel abrotiert. Die säulenchromatographische Aufreinigung mit THF und Cyclohexan (2:1) lieferte ein gelbes Öl, welches in DCM gelöst und in *n*-Hexan gefällt wurde. Das Produkt **3-20** wurde durch Absaugen als gelber Feststoff gewonnen.

Ausbeute: 21 mg (5,06 μmol, 46%).

^{1}**H-NMR**: (700 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 7,96 – 6,42 (m, 167H, H_{Ar}), 5,11 – 4,97 (m, 8H, H-8), 4,80 (s, 3H, H-6), 3,71 – 3,56 (m, 8H, H-1), 3,46 – 3,34 (m, 8H, H-5), 2,86 – 2,71 (m, 8H, H-4), 0,88 – 0,84 (m, 36H, H-3).

^{13}**C-NMR**: (126 MHz, CD_2Cl_2) δ / ppm = 168,70, 156,64 (C-7), 151,43, 146,40, 142,31, 142,24, 142,03, 141,95, 141,91, 141,57, 141,45, 141,31, 141,08, 140,93, 140,53, 140,33, 140,10, 140,02, 139,89, 139,82, 139,69, 139,63, 139,47, 139,43, 139,32, 139,22, 139,13, 138,96, 138,79, 138,65, 138,35, 138,30, 137,95, 137,55, 136,84, 136,50, 136,21, 135,67, 134,74, 132,93, 132,59, 132,24, 132,01, 131,75, 131,67, 131,25, 130,87, 130,51, 129,94, 129,80, 129,72, 128,97, 128,81, 128,71, 128,51, 128,41, 128,25, 127,88, 127,84, 127,48, 127,35, 127,20, 127,15, 126,95, 126,29, 125,99, 125,78, 125,46, 80,28 (C-1), 66,90 (C-8), 42,71 (C-5), 36,20 (C-4), 32,04 (C-2), 26,26 (C-3).

MALDI-TOF: m/z 4154,88 (berechnet für $C_{283}H_{235}N_5O_{20}S_4$: 4150,64).

Literaturverzeichnis

[1] Manners, D. J. *Carbohydr. Polym.* **1989**, *11*, 87–112.

[2] Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger principles of biochemistry*; W.H. Freeman: New York, 2005.

[3] Frechet, J. M. J. *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2002.

[4] Mishra, V., Kesharwani, P., Mohd Amin, M. C. I., Iyer, A., Eds. *Nanotechnology-based approaches for targeting and delivery of drugs and genes*; Academic Press: Amsterdam, 2017.

[5] Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym. J.* **1985**, *17*, 117–132.

[6] Buhleier, E.; Wehner, W.; Vögtle, F. *Synthesis* **1978**, *1978*, 155–158.

[7] Esfand, R.; Tomalia, D. A. *Drug Discov. Today* **2001**, *6*, 427–436.

[8] Miller, T. M.; Neenan, T. X. *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 346–349.

[9] Xu, Z.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1354–1357.

[10] Grayson, S. M.; Frechet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3819–3868.

[11] Hawker, C. J.; Frechet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638–7647.

[12] Türp, D.; Nguyen, T.-T.-T.; Baumgarten, M.; Müllen, K. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 282–298.

[13] Liu, Y.; Bryantsev, V. S.; Diallo, M. S.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2798–2799.

[14] Morgenroth, F.; Reuther, E.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 631–634.

[15] Dilthey, W.; Schommer, W.; Höschen, W.; Dierichs, H. *Ber. dtsch. Chem. Ges. A/B*

1935, *68*, 1159–1162.

[16] Birney, D. M.; Ham, S.; Unruh, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4509–4517.

[17] Wiesler, U.-M.; Weil, T.; Müllen, K. *Top. Curr. Chem* **2001**, *212*, 1–40.

[18] Stangenberg, R.; Wu, Y.; Hedrich, J.; Kurzbach, D.; Wehner, D.; Weidinger, G.; Kuan, S. L.; Jansen, M. I.; Jelezko, F.; Luhmann, H. J.; Hinderberger, D.; Weil, T.; Müllen, K. *Adv. Healthc. Mater.* **2015**, *4*, 377–384.

[19] Liu, K.; Xu, Z.; Yin, M. *Prog. Polym. Sci.* **2015**, *46*, 25–54.

[20] Boraschi, D.; Penton-Rol, G. *Immune rebalancing: The future of immunosuppression*; Academic Press: London Wall, UK, 2016.

[21] Tang, L.; Cheng, J. *Nano today* **2013**, *8*, 290–312.

[22] Kozlova, D.; Epple, M. *BioNanoMaterials* **2013**, *14*.

[23] Mozafari, M. R., Ed. *Nanomaterials and Nanosystems for Biomedical Applications*; Springer Netherlands: Dordrecht, 2007.

[24] Caminade, A.-M.; Laurent, R.; Delavaux-Nicot, B.; Majoral, J.-P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 217–226.

[25] Stangenberg, R.; Saeed, I.; Kuan, S. L.; Baumgarten, M.; Weil, T.; Klapper, M.; Müllen, K. *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 152–160.

[26] Chakrabarti, P.; Janin, J. *Proteins* **2002**, *47*, 334–343.

[27] Wiener, E. C.; Brechbiel, M. W.; Brothers, H.; Magin, R. L.; Gansow, O. A.; Tomalia, D. A.; Lauterbur, P. C. *Magn. Reson. Med.* **1994**, *31*, 1–8.

[28] Kobayashi, H.; Brechbiel, M. W. *Mol. Imaging* **2003**, *2*, 1–10.

[29] Morgan, M. T.; Nakanishi, Y.; Kroll, D. J.; Griset, A. P.; Carnahan, M. A.; Wathier, M.; Oberlies, N. H.; Manikumar, G.; Wani, M. C.; Grinstaff, M. W. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 11913–11921.

[30] Eichman, J. D.; Bielinska, A. U.; Kukowska-Latallo, J. F.; Baker, J. R. J. *Pharm. Sci. Technolo. Today.* **2000**, *3*, 232–245.

[31] Liu, H.; Wang, Y.; Wang, M.; Xiao, J.; Cheng, Y. *Biomaterials* **2014**, *35*, 5407–5413.

[32] Choi, Y.; Thomas, T.; Kotlyar, A.; Islam, M. T.; Baker, J. R. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 35–43.

[33] Thomas, T. P.; Patri, A. K.; Myc, A.; Myaing, M. T.; Ye, J. Y.; Norris, T. B.; Baker, J. R. *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 2269–2274.

[34] Kukowska-Latallo, J. F.; Candido, K. A.; Cao, Z.; Nigavekar, S. S.; Majoros, I. J.; Thomas, T. P.; Balogh, L. P.; Khan, M. K.; Baker, J. R. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 5317–5324.

[35] Jones, C. F.; Campbell, R. A.; Franks, Z.; Gibson, C. C.; Thiagarajan, G.; Vieira-de Abreu, A.; Sukavaneshvar, S.; Mohammad, S. F.; Li, D. Y.; Ghandehari, H.; Weyrich, A. S.; Brooks, B. D.; Grainger, D. W. *Mol. Pharm.* **2012**, *9*, 1599–1611.

[36] Greish, K.; Thiagarajan, G.; Herd, H.; Price, R.; Bauer, H.; Hubbard, D.; Burckle, A.; Sadekar, S.; Yu, T.; Anwar, A.; Ray, A.; Ghandehari, H. *Nanotoxicology* **2012**, *6*, 713–723.

[37] Domański, D. M.; Klajnert, B.; Bryszewska, M. *Bioelectrochemistry* **2004**, *63*, 189–191.

[38] Kitchens, K. M.; Foraker, A. B.; Kolhatkar, R. B.; Swaan, P. W.; Ghandehari, H. *Pharm. Res.* **2007**, *24*, 2138–2145.

[39] Martinho, N.; Florindo, H.; Silva, L.; Brocchini, S.; Zloh, M.; Barata, T. *Molecules* **2014**, *19*, 20424–20467.

[40] Jones, S.; Thornton, J. M. *PNAS* **1996**, *93*, 13–20.

[41] Bogan, A. A.; Thorn, K. S. *J. Mol. Biol.* **1998**, *280*, 1–9.

[42] Giri, J.; Diallo, M. S.; Simpson, A. J.; Liu, Y.; Goddard, W. A.; Kumar, R.; Woods, G. C. *ACS nano* **2011**, *5*, 3456–3468.

[43] Wang, B.; Sun, Y.; Davis, T. P.; Ke, P. C.; Wu, Y.; Ding, F. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 11704–11715.

[44] Walczyk, D.; Bombelli, F. B.; Monopoli, M. P.; Lynch, I.; Dawson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5761–5768.

[45] Ou, H.; Cheng, T.; Zhang, Y.; Liu, J.; Ding, Y.; Zhen, J.; Shen, W.; Xu, Y.; Yang, W.; Niu, P.; Liu, J.; An, Y.; Liu, Y.; Shi, L. *Acta Biomater.* **2018**, *65*, 339–348.

[46] Yang, W.; Liu, S.; Bai, T.; Keefe, A. J.; Zhang, L.; Ella-Menye, J.-R.; Li, Y.; Jiang, S. *Nano today* **2014**, *9*, 10–16.

[47] Schöttler, S.; Landfester, K.; Mailänder, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 8806–8815.

[48] Chen, S.; Li, L.; Zhao, C.; Zheng, J. *Polymer* **2010**, *51*, 5283–5293.

[49] Banerjee, I.; Pangule, R. C.; Kane, R. S. *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 690–718.

[50] Estephan, Z. G.; Schlenoff, P. S.; Schlenoff, J. B. *Langmuir* **2011**, *27*, 6794–6800.

[51] Safavi-Sohi, R.; Maghari, S.; Raoufi, M.; Jalali, S. A.; Hajipour, M. J.; Ghassempour, A.; Mahmoudi, M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 22808–22818.

[52] Owens, D. E.; Peppas, N. A. *Int. J. Pharm.* **2006**, *307*, 93–102.

[53] Salmaso, S.; Caliceti, P. *Journal of drug delivery* **2013**, *2013*, 1–19.

[54] Liu, X.; Jin, Q.; Ji, Y.; Ji, J. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 1916–1927.

[55] Armstrong, J. K.; Hempel, G.; Koling, S.; Chan, L. S.; Fisher, T.; Meiselman, H. J.; Garratty, G. *Cancer* **2007**, *110*, 103–111.

[56] Brouwers, A. H.; de Jong, D. J.; Dams, E. T.; Oyen, W. J.; Boerman, O. C.; Laverman, P.; Naber, T. H.; Storm, G.; Corstens, F. H. *J. Drug Target.* **2000**, *8*, 225–233.

[57] Chanan-Khan, A. *Ann. Oncol.* **2003**, *14*, 1430–1437.

[58] Wang, Y.; Li, L.; Li, J.; Yang, B.; Wang, C.; Fang, W.; Ji, F.; Wen, Y.; Yao, F. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 17728–17739.

[59] Hammer, B. A. G.; Wu, Y.; Fischer, S.; Liu, W.; Weil, T.; Müllen, K. *ChemBioChem* **2017**, *18*, 960–964.

[60] Wu, Y.; Fank, L.; Li, L.; Andreozzi, P.; Hammer, B.; Wagner, J.; D'Alicarnasso, M.; Pelliccia, M.; Liu, W.; Chakrabortty, S.; Krol, S.; Kuan, S. L.; Stellacci, F.; Müllen, K.; Kreppel, F.; Weil, T. eingereicht, **2019**.

[61] Reeh, M.; Bockhorn, M.; Görgens, D.; Vieth, M.; Hoffmann, T.; Simon, R.; Izbicki, J. R.; Sauter, G.; Schumacher, U.; Anders, M. *Br. J. Cancer* **2013**, *109*, 1848–1858.

[62] Shayakhmetov, D. M.; Gaggar, A.; Ni, S.; Li, Z.-Y.; Lieber, A. *J. Virol.* **2005**, *79*, 7478–7491.

[63] Hammer, B. A. G.; Müllen, K. *J. Nanopart. Res.* **2018**, *20*, 262.

[64] Wiesler, U.-M.; Berresheim, A. J.; Morgenroth, F.; Lieser, G.; Müllen, K. *Macromolecules* **2001**, *34*, 187–199.

[65] Baghernejad, B. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3091–3097.

[66] Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.

[67] Höck, S.; Marti, R.; Riedl, R.; Simeunovic, M. *Chimia* **2010**, *64*, 200–202.

[68] Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's protective groups in organic synthesis*; Wiley-Interscience: Hoboken, N.J, 2007.

[69] Andreitchenko, E. V.; Bauer, R. E.; Kreutz, C.; Baumgarten, M.; Bargon, J.; Müllen, K. *Macromolecules* **2008**, *41*, 548–558.

[70] Gao, A.; Yang, F.; Li, J.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4950–4954.

[71] Ren, W.; Liu, J.; Chen, L.; Wan, X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1424–1428.

[72] Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001–8006.

[73] Grebel-Köhler, D. Azobenzol und Perylendiimid funktionalisierte Polyphenylen-Dendrimere: Synthese, Charakterisierung und Eigenschaften. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2003.

[74] Mihov, G. K. Design, synthesis and application of polyphenylene dendrimers for biological/pharmaceutical assays. Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, 2004.

[75] Chary, K. V. R.; Govil, G. *NMR in biological systems: From molecules to humans*; Springer: Dordrecht, 2008.

Abbildungsverzeichnis

1.1 **A**: Schematische Darstellung eines Dendrimers und eines Dendrons der dritten Generation (G1-G3); **B**: Struktur des synthetischen Poly(amidoamin)-Dendrimers (PAMAM) **1-1** von *Tomalia* et al.[5] 1

1.2 Poly(amidoamin)-Dendrimere verschiedener Generationen (G = 4-7) im Größenvergleich zu Proteinen.[7] 2

1.3 Polyphenylendendrimer **1-2** von *Miller* und *Neenan*.[8] 3

1.4 Schematische Darstellung der konvergenten Synthese. Graue und schwarze Rechtecke stellen reaktive Gruppen dar; die blauen Rechtecke stehen für die Oberflächengruppen.[7] 4

1.5 Schematische Darstellung der divergenten Synthese. Graue und schwarze Rechtecke stellen reaktive Gruppen dar; die blauen Rechtecke stehen für die Oberflächengruppen.[7] 4

1.6 Divergente Synthese eines Polyphenylendendrons der zweiten Generation **1-7** nach *Müllen* et al.[14] 5

1.7 Auswirkung verschiedener Kerne auf die dreidimensionale Struktur eines Polyphenylendendrimers der zweiten Generation: planare Form des Dendrimers mit Perylendiimid-Kern **1-8**; globuläre Form des Dendrimers mit Tetraphenylmethyl-Kern **1-9**. 6

1.8 Vertreter anorganischer und organischer Nanomedizin.[21] 7

1.9 Biomedizinsche Anwendungsmöglichkeiten von Dendrimeren (v.l.n.r.): Transport von Kontrastmitteln wie dem Gadoliniumsalz der Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd(III)DPTA);[27,28] Wirkstofftransport von Chemotherapeutika wie 10-Hydroxycamptothecin (10HCPT);[29] Transfektion zum Einbringen von Polynukleotiden wie DNA;[30,31] zielgerichteter Wirkstofftransport mittels *Targeting* z.B. mit Folsäure; Fluoreszenzmarkierung z.B. mit Fluorescein-Isothiocyanat (FITC).[32] 8

1.10 Vorgeschlagener Mechanismus der Bildung von Löchern in der Zellmembran durch die Interaktion mit positiv geladenen PAMAM-Dendrimeren höherer Generation.[39] 9

1.11 DMD-Simulation (DMD = *discrete molecular dynamics*) des Komplexes aus einem Poly(amidoamin)-Dendrimer (PAMAM) der dritten Generation und humanem Serumalbumin (HSA).[43] 10

1.12 Proteinadsorption und Phagozytose eines unfunktionalisierten Nanopartikels (oben) und *stealth*-Verhalten eines zwitterionischen Nanopartikels (unten).[47] 11

1.13 Vergleich der Oberflächenladungsverteilung und der Fettsäure-Einlagerung von humanem Serumalbumin (HSA) mit der eines gefleckten Polyphenylendendrimers **1-10** mit amphiphiler Peripherie und fluoreszentem Pyren-Kern (16-DSA = Stearinsäure mit Radikal an Nitroxid-Funktion an Position 16 der Alkylkette).[18] 12

1.14 **A**: Zellinteraktion des humanen Adenovirus 5 (Ad5) mit adsorbierten Polyphenylendendrimeren (PPD) und des freien Ad5 mit CAR-negativen und CAR-positiven Zellen (CAR = *coxsackie-adenovirus cell surface receptor*). **B**: Biodistribution des freien Ad5 und des Dendrimer-beschichteten Ad5.[60] 13

2.1 Vergleich der Molekülstrukturen und der Oberflächenpolaritäten des Polyphenylendendrons von *Wagner* (unveröffentlicht) **2-1** und des zwitterionischen Polyphenylendendrons **2-2**. 15

2.2 Schema der retrosynthetisch geplanten Herstellung des zwitterionischen Polyphenylendendrons **2-2**. Die Schutzgruppen (allgemein: Schutzgruppe = SG) sind grau eingefärbt. 16

2.3 Retrosyntheseschema der geplanten achtstufigen Synthese des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3**. Die Schutzgruppen (allgemein: Schutzgruppe = SG) sind grau eingefärbt. 17

2.4 Retrosyntheseschema der geplanten zweistufigen Synthese des geschützten kationischen Oberflächenbausteins **2-11**. Die Schutzgruppen (allgemein: Schutzgruppe = SG) sind grau eingefärbt. 18

3.1 Syntheseweg des Biphenylimin-Kerns **2-5**. 19

3.2 Schützen des Biphenylamins **2-6**. 20

3.3 Sonogashira-Hagihara-Kupplung zur Einführung der TIPS-Ethinylgruppe am Biphenylimin **3-1**. 20

3.4 Entschützen der TIPS-geschützten Ethinylgruppe. 21

3.5 ^{1}H-NMR-Spektren der Zwischenstufen und des Produkts der Synthese des Biphenylimin-Kerns **2-5**. 22

3.6 Syntheseweg des AB_4-Bausteins **1-3** angelehnt an die Vorschriften von *Wiesler* et al.[64] 23

3.7 Kondensationsreaktion zur Synthese von 4,4'-Dibromphenylaceton (**3-4**). . 24

3.8 Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit TIPS-Acetylen an 4,4'-Dibromdiphenylaceton (**3-4**). 24

3.9 Sonogashira-Hagihara-Kupplung mit TIPS-Acetylen an 4,4'-Dibrombenzil (**2-12**). 25

3.10 Knoevenagel-Reaktion zur Erzeugung des AB_4-Bausteins **1-3**. 25

3.11 ^{1}H-NMR-Spektren von Cbz-4-Bromphenethylamin **3-7** (und 4-Octylbenzolsulfonsäure **3-8**) vor und nach dem Erhitzen bei 180 °C in DMF-d_7 für 24 Stunden. 27
3.12 **A**: Syntheseweg zur Herstellung der geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3**. **B**: Syntheseweg zur Gewinnung der notwendigen Organoboronsäureester **3-13** und **3-15**. 28
3.13 Sonogashira-Hagihara-Reaktion zur Erzeugung des 1-Brom-2-iodtolans (**3-9**). 29
3.14 Oxidation des 1-Brom-2-iodtolans (**3-9**) zum Benzil **3-10** nach Vorschriften von *Gao* et al.[70] (oben) und von *Ren* et al.[71] (unten). 29
3.15 Knoevenagel-Reaktion des halogenierten Benzils **3-10** mit Diphenylaceton. 30
3.16 Miyaura-Borylierung des Neopentyl-4-brombenzolsulfonsäureester (**3-12**). 31
3.17 Einführung einer Cbz-Schutzgruppe an 4-Bromphenethylamin **3-14**. 31
3.18 Miyaura-Borylierung von Cbz-geschütztem 4-Bromphenethylamin **3-7**. . 32
3.19 Chemoselektive Suzuki-Kupplung am Iod- und Brom-substituierten Cyclopentadienon **2-7**. 32
3.20 Suzuki-Kupplung zur Einführung des aromatischen Amins am Sulfonsäure-substituierten Cyclopentadienon **3-11**. 33
3.21 **A**: ^{1}H-NMR-Spektrum des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3**. **B**: MALDI-TOF-Massenspektrum von **2-3** 34
3.22 Syntheseweg des geschützten kationischen Oberflächenbausteins **2-11**. . . . 36
3.23 ^{1}H-NMR-Spektrum des geschützten kationischen Oberflächenbausteins **2-11**. 37
3.24 Diels-Alder-Reaktion zur Gewinnung des TIPS-geschützten Polyphenylendendron der ersten Generation **3-17**. 38
3.25 Entschützung des TIPS-geschützten G1-Dendrons **3-17**. 39
3.26 ^{1}H-NMR-Spektrum des G1-Dendrons **2-4**. 39
3.27 Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung des geschützten kationischen Polyphenylendendrons **3-18**. 40
3.28 MALDI-TOF-Massenspektrum zur Reaktionskontrolle der Synthese des geschützten kationischen Polyphenylendendrons **3-18** nach 45 Stunden. . . 41
3.29 Diels-Alder-Reaktion zur Herstellung des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**. 42
3.30 MALDI-TOF-Massenspektrum des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**. 43
3.31 ^{1}H-NMR-Spektrum des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**. 44

3.32 Exemplarische Darstellung der zwei Möglichkeiten für die Ausrichtung des asymmetrischen Oberflächenbausteins **2-3** zu einer der Ethinylgruppen des G1-Dendrons **2-4** bei der DIELS-ALDER-Reaktion. 45
3.33 Zwei der 16 möglichen Konstitutionsisomere des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**. 46

4.1 Synthetisiertes geschütztes zwitterionisches Polyphenylendendron der zweiten Generation **3-20**. 47
4.2 Zusammenfassende Darstellung der Synthese der drei Ausgangskomponenten für die Herstellung des geschützten zwitterionischen Polyphenylendendrons **3-20**. **A**: Syntheseroute des Biphenylimin-Dendronkerns **2-5**. **B**: Syntheseroute des AB_4-Bausteins **1-3**. **C**: Syntheseroute des geschützten zwitterionischen Oberflächenbausteins **2-3**. 48
4.3 Synthese des geschützten kationischen Oberflächenbausteins **2-11**. 49
4.4 Mögliche Syntheseroute zur Entschützung der Oberflächengruppen des zwitterionischen Polyphenylendendrons und zur Einführung eines Fluorophors für zukünftige Zellaufnahmestudien: (i) saure Entschützung der *N*-Diphenylmethylen-Schutzgruppe; (ii) Anbringung eines PEG-*Linkers* mit Ethinylgruppe über eine Amidkupplung; (iii) thermische Entschützung der Neopentyl-Schutzgruppen der Sulfonsäuren; (iv) *Click*-Reaktion mit fluorogenem 3-Azido-7-hydroxycumarin; (v) Hydrierung zur Entschützung der Cbz-Schutzgruppe der peripheren Aminogruppen. 50
4.5 Beispiele für mögliche Postmodifikationen an den funktionellen Gruppen des zwitterionischen Polyphenylendendrons. 51

5.1 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-1**. 87
5.2 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-1**. 87
5.3 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-2**. 88
5.4 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-2**. 88
5.5 ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-5**. 89
5.6 ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-5**. 89
5.7 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-4**. 90
5.8 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-4**. 90
5.9 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-5**. 91
5.10 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-5**. 91
5.11 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-6**. 92
5.12 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-6**. 92
5.13 ^{1}H-NMR-Spektrum von **1-3**. 93
5.14 ^{13}C-NMR-Spektrum von **1-3**. 93
5.15 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-9**. 94

5.16 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-9**. 94
5.17 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-10**. 95
5.18 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-10**. 95
5.19 ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-7**. 96
5.20 ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-7**. 96
5.21 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-13**. 97
5.22 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-13**. 97
5.23 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-7**. 98
5.24 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-7**. 98
5.25 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-15**. 99
5.26 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-15**. 99
5.27 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-11**. 100
5.28 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-11**. 100
5.29 ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-3**. 101
5.30 ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-3**. 101
5.31 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-16**. 102
5.32 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-16**. 102
5.33 ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-11**. 103
5.34 ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-11**. 103
5.35 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-17**. 104
5.36 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-17**. 104
5.37 ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-4**. 105
5.38 ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-4**. 105
5.39 ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-20**. 106
5.40 ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-20**. 106

Tabellenverzeichnis

3.1 Hitzestabilitätsstudien verschieden geschützter Amine. 26

5.1 Hitzestabilitätsstudien verschieden geschützter Amine. 62

Anhang

Auf den folgenden Seiten finden sich Abbildungen von ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren der Verbindungen, die während dieser Arbeit hergestellt wurden.

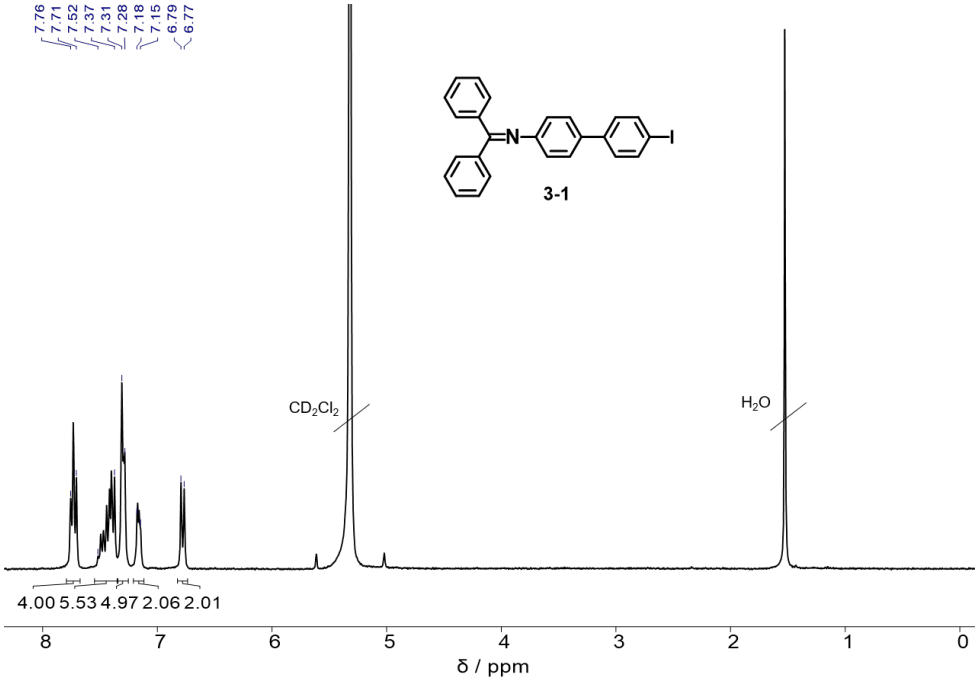


Abbildung 5.1 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-1**.

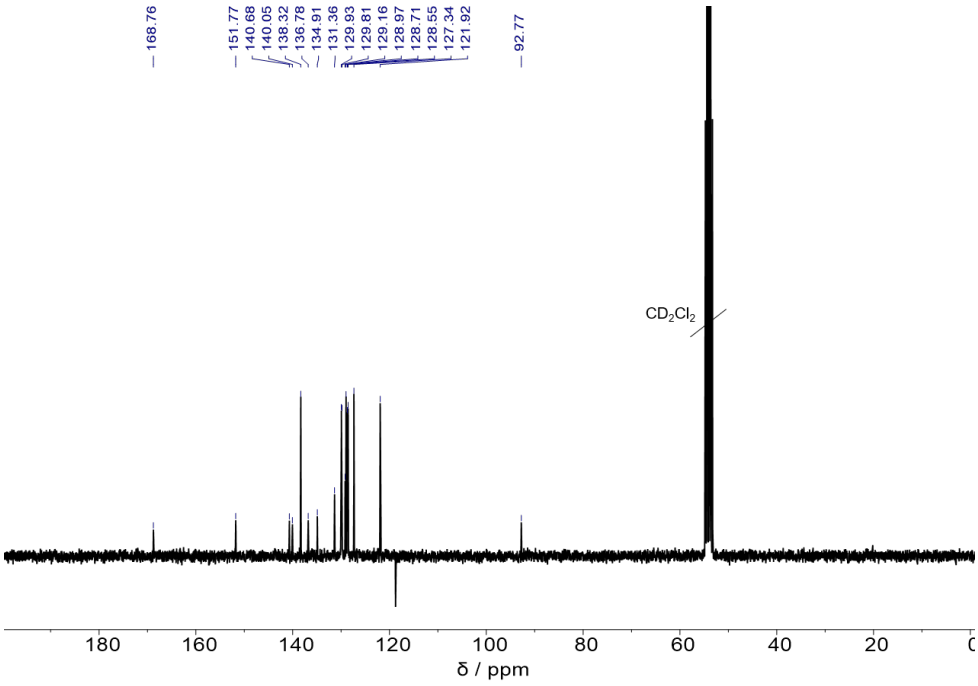


Abbildung 5.2 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-1**.

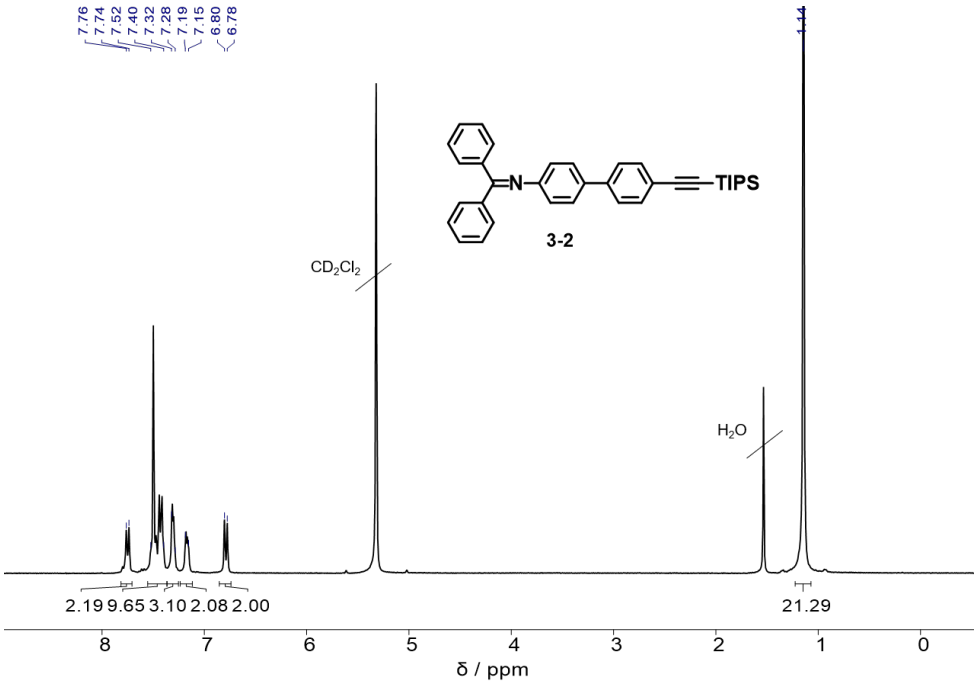


Abbildung 5.3 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-2**.

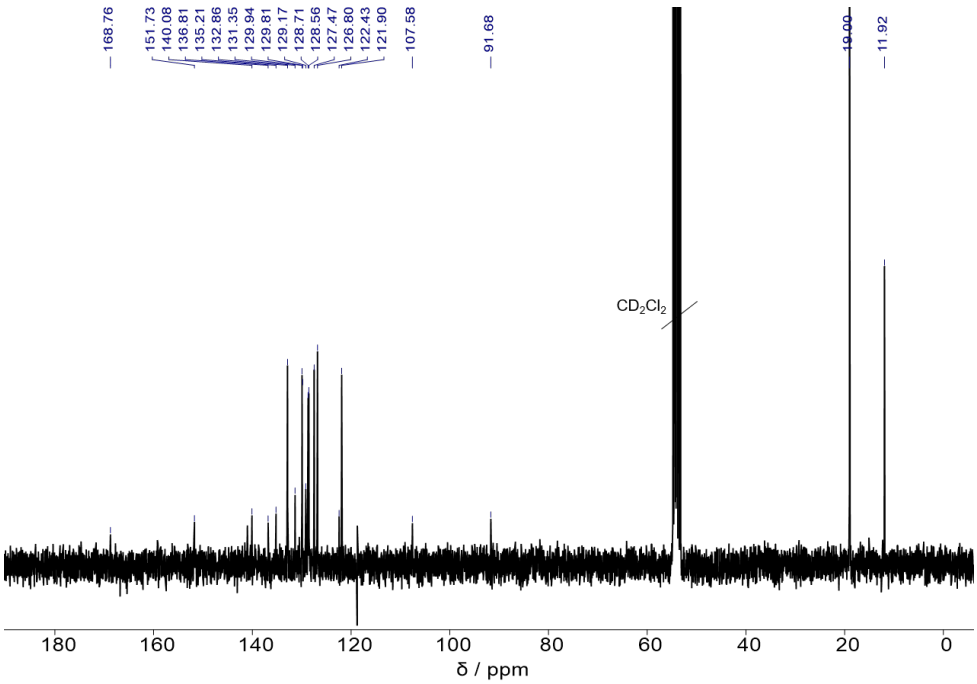


Abbildung 5.4 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-2**.

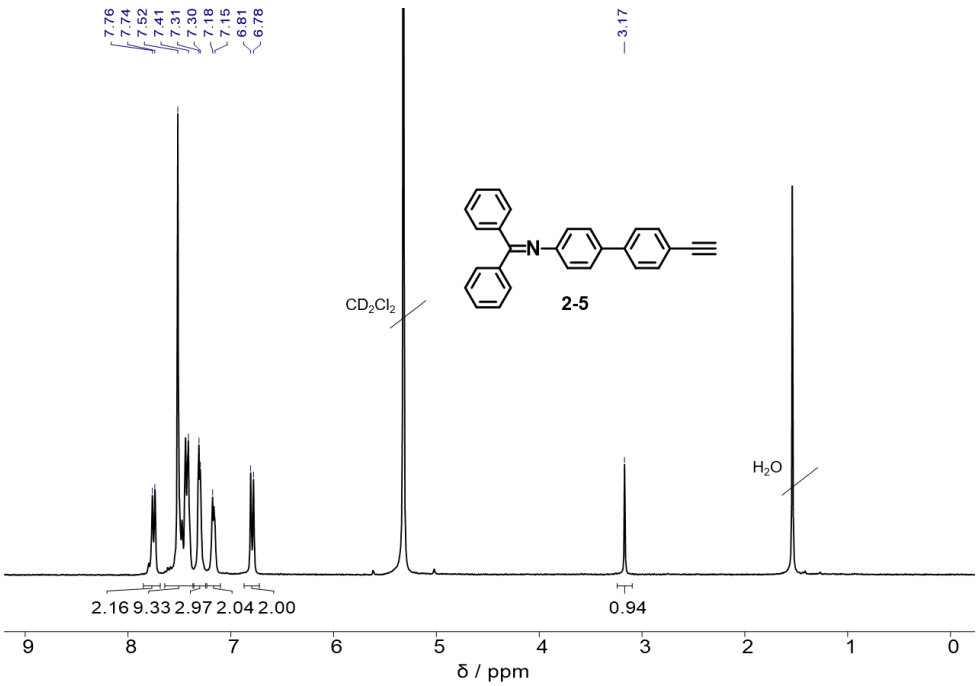


Abbildung 5.5 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-5**.

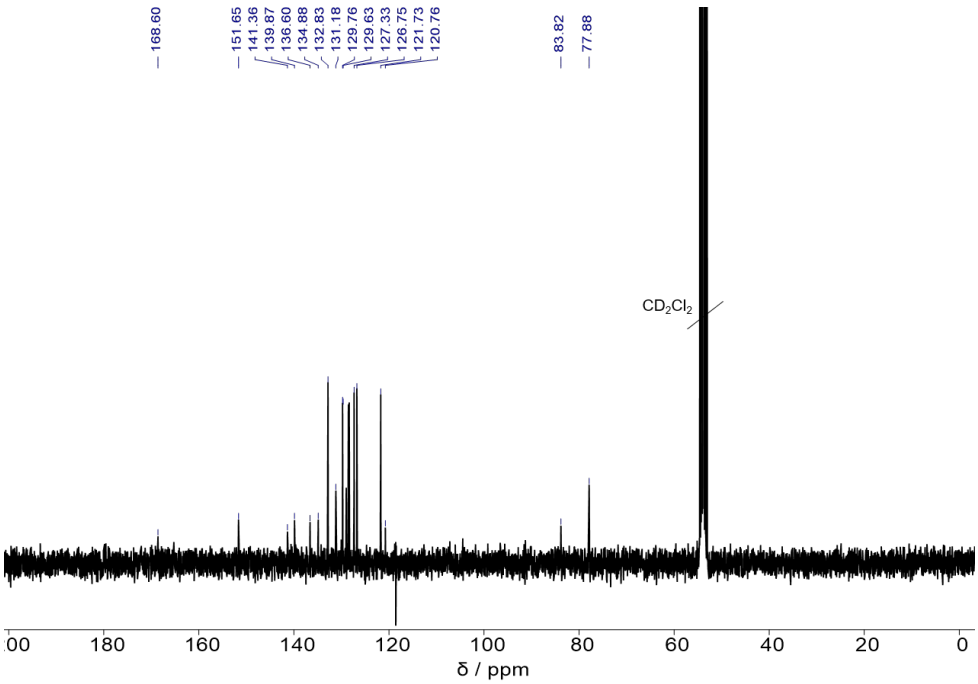


Abbildung 5.6 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-5**.

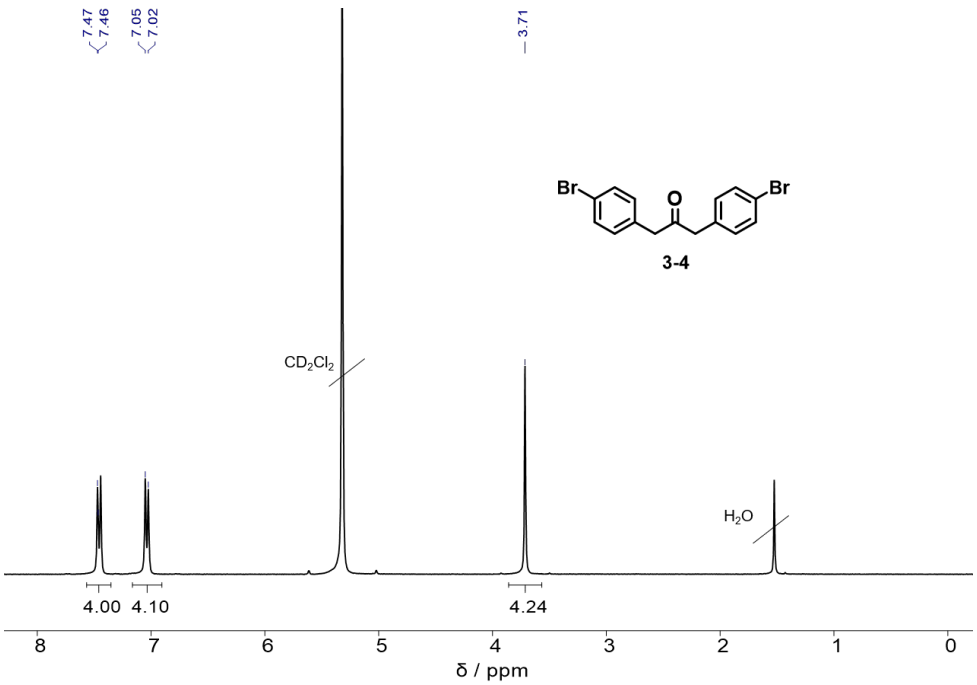


Abbildung 5.7 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-4**.

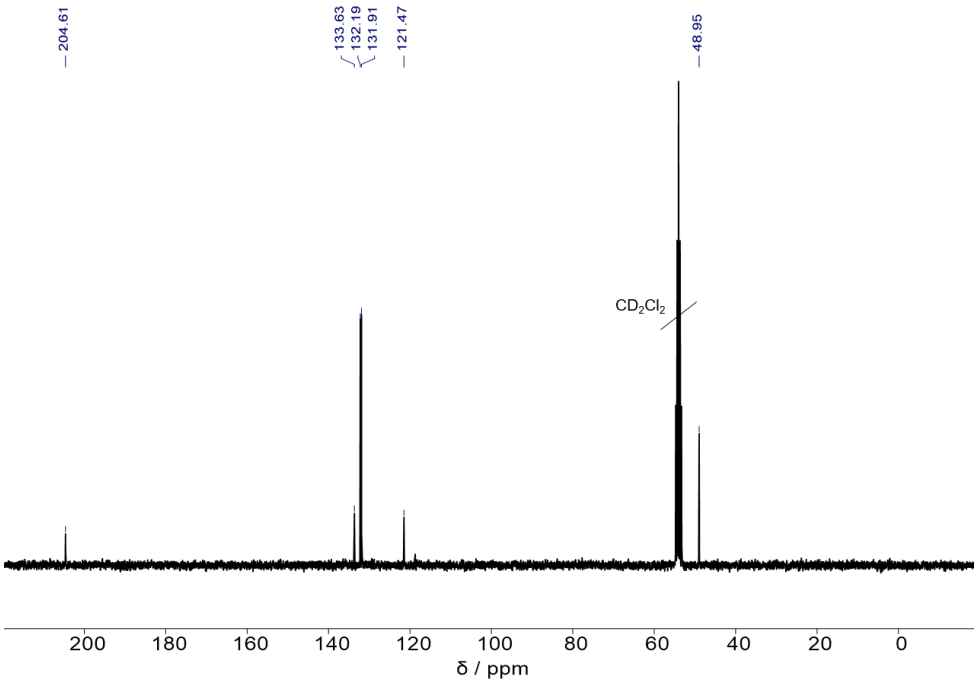


Abbildung 5.8 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-4**.

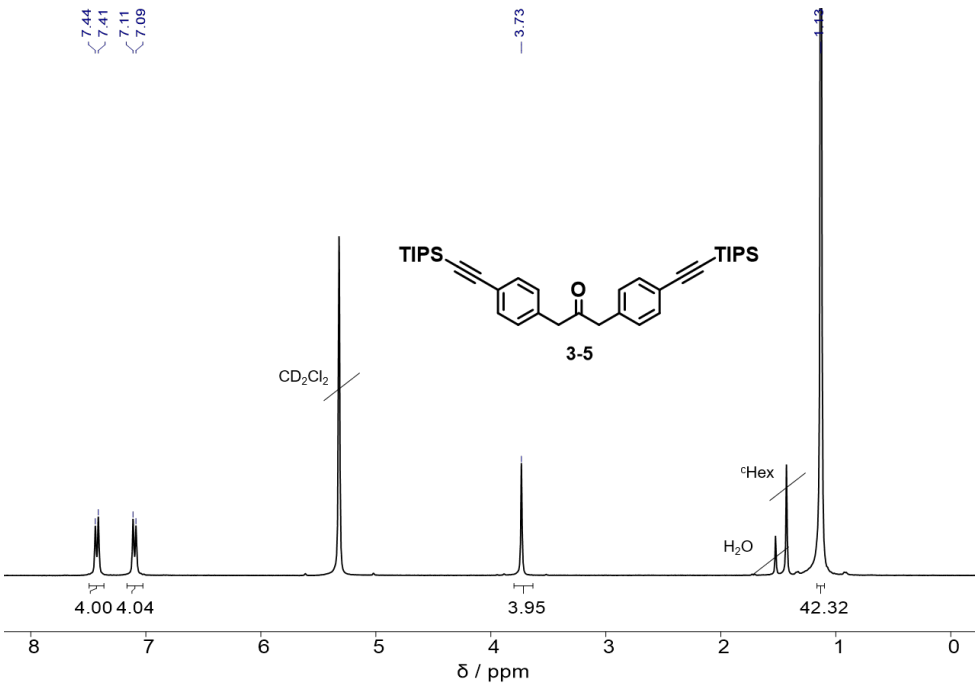


Abbildung 5.9 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-5**.

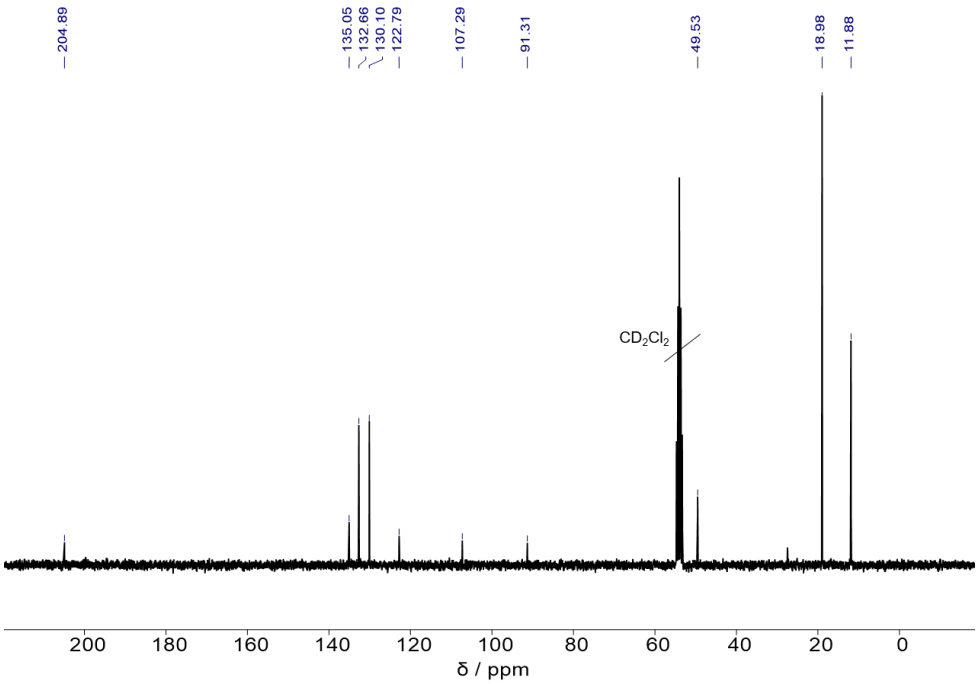


Abbildung 5.10 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-5**.

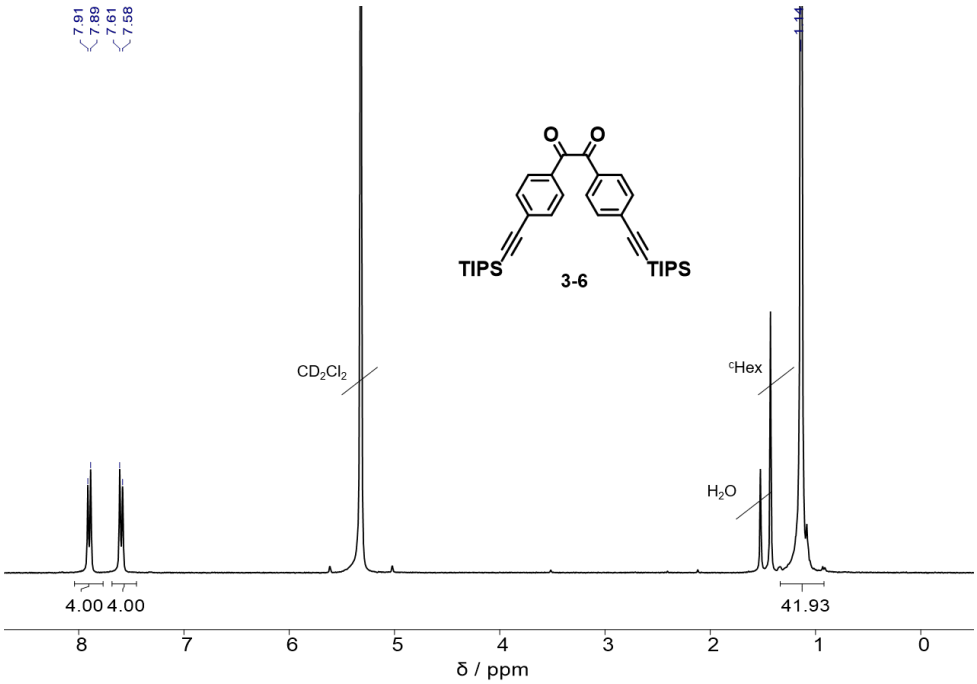


Abbildung 5.11 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-6**.

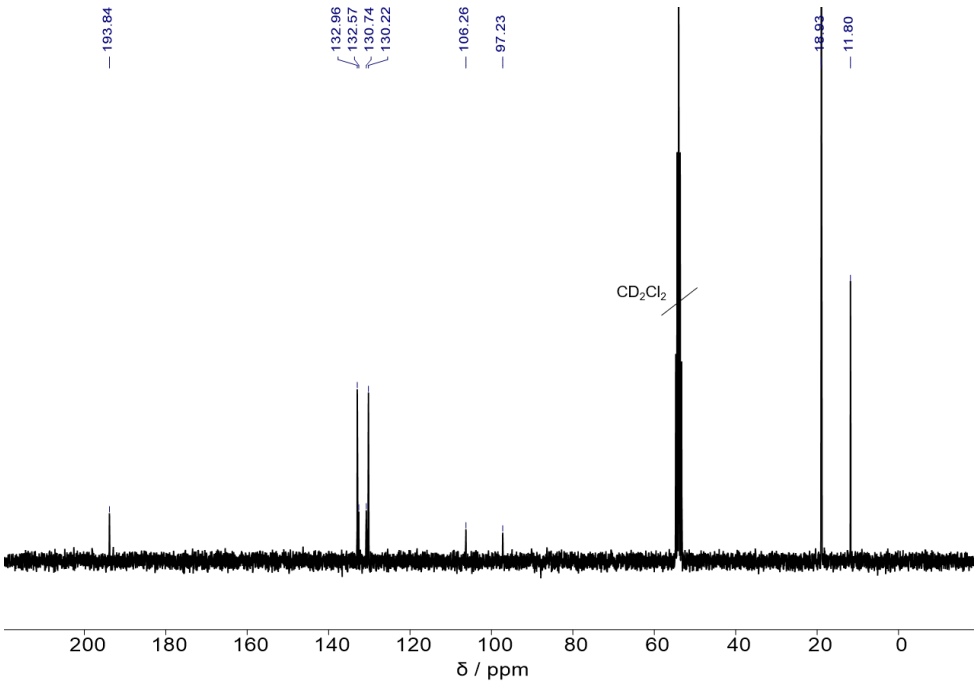


Abbildung 5.12 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-6**.

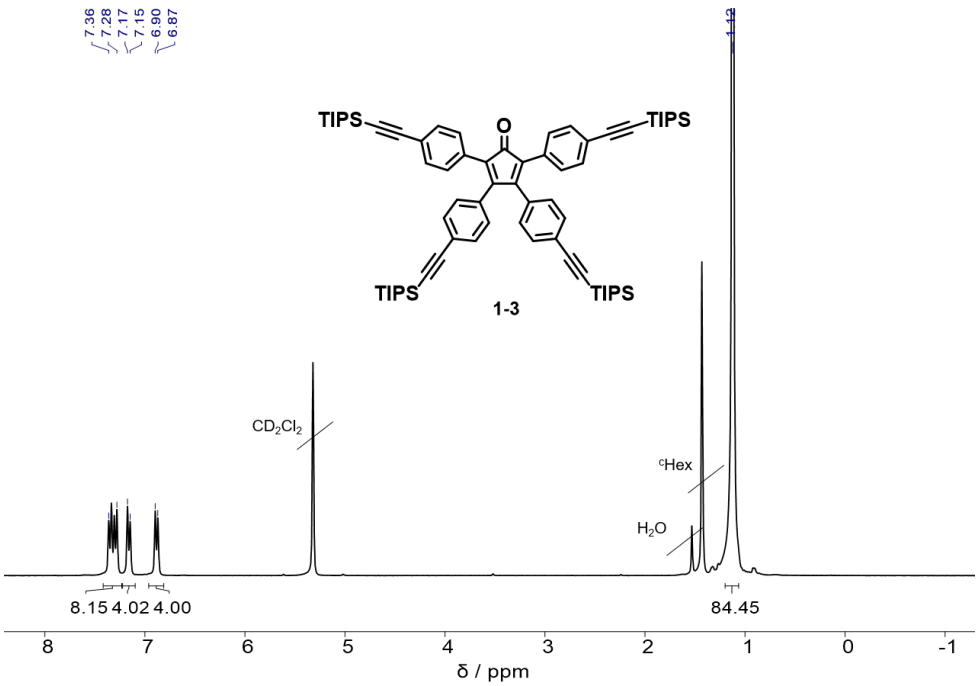


Abbildung 5.13 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **1-3**.

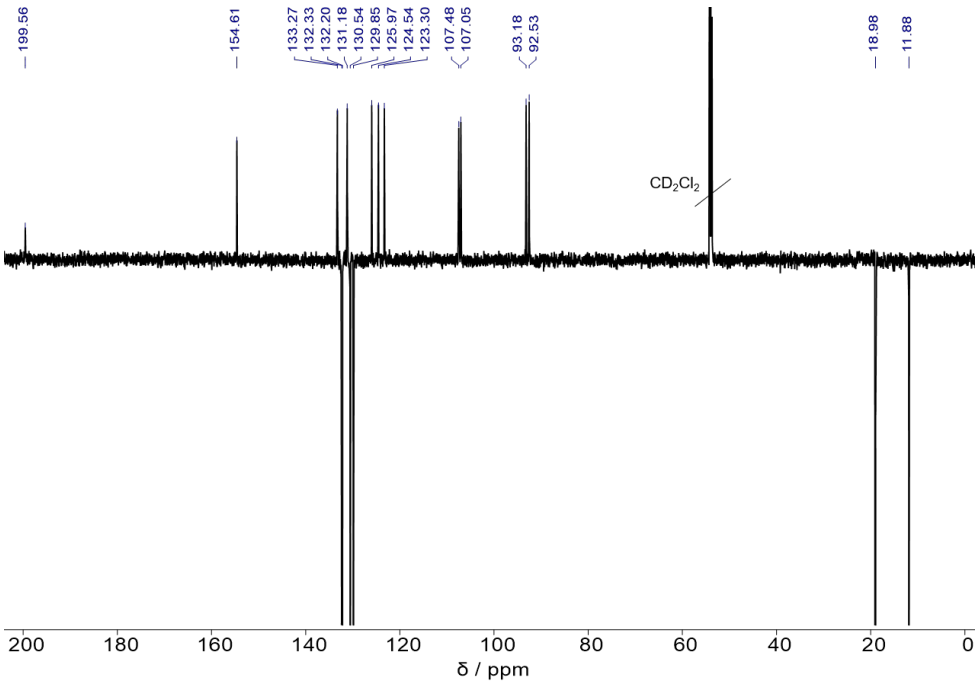


Abbildung 5.14 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **1-3**.

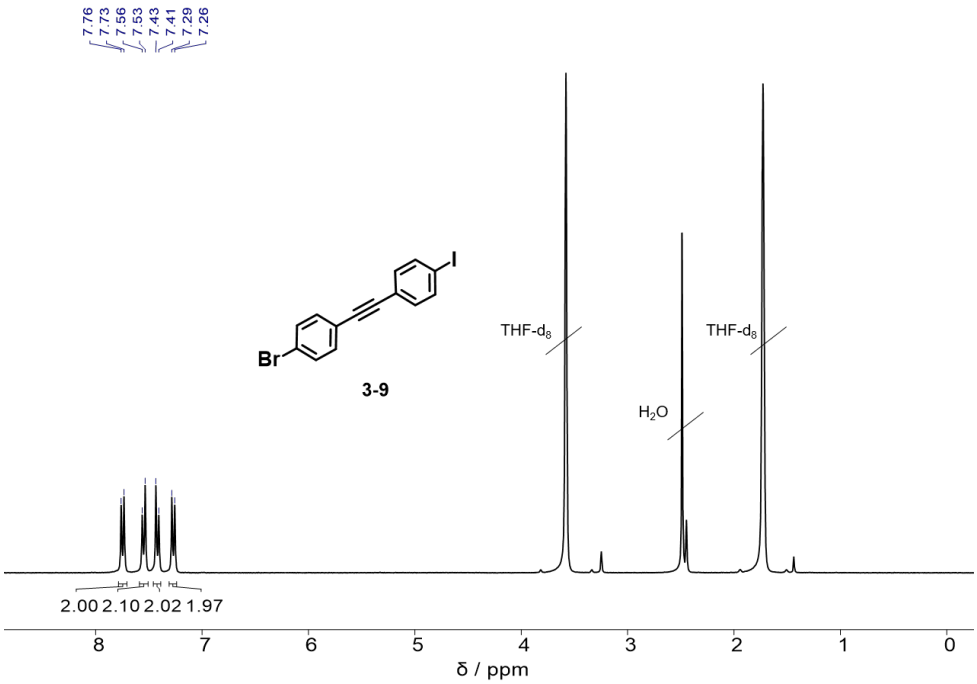


Abbildung 5.15 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-9**.

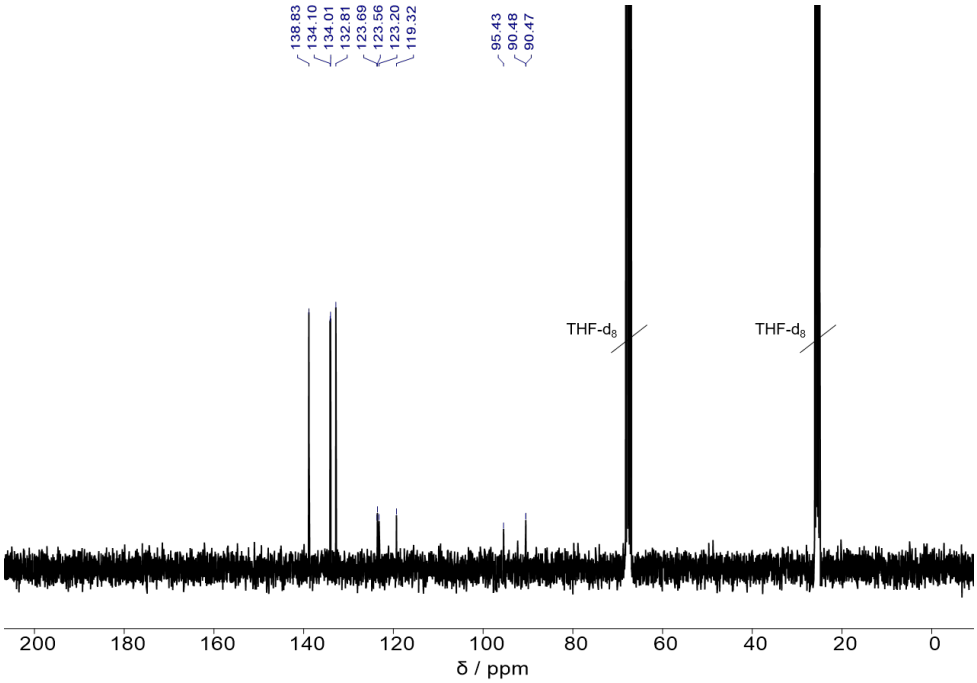


Abbildung 5.16 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-9**.

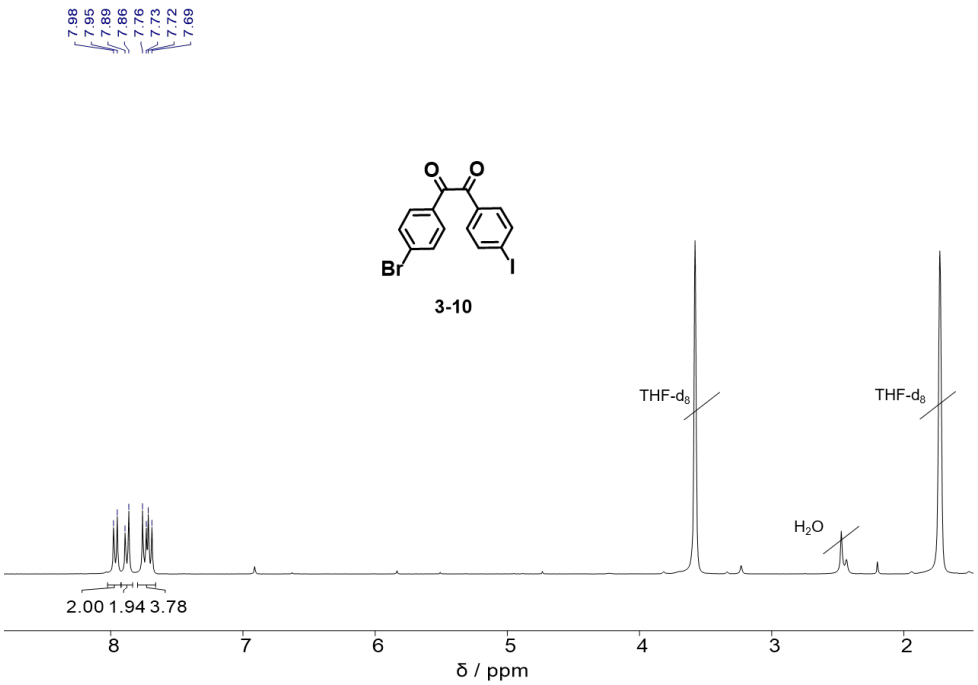


Abbildung 5.17 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-10**.

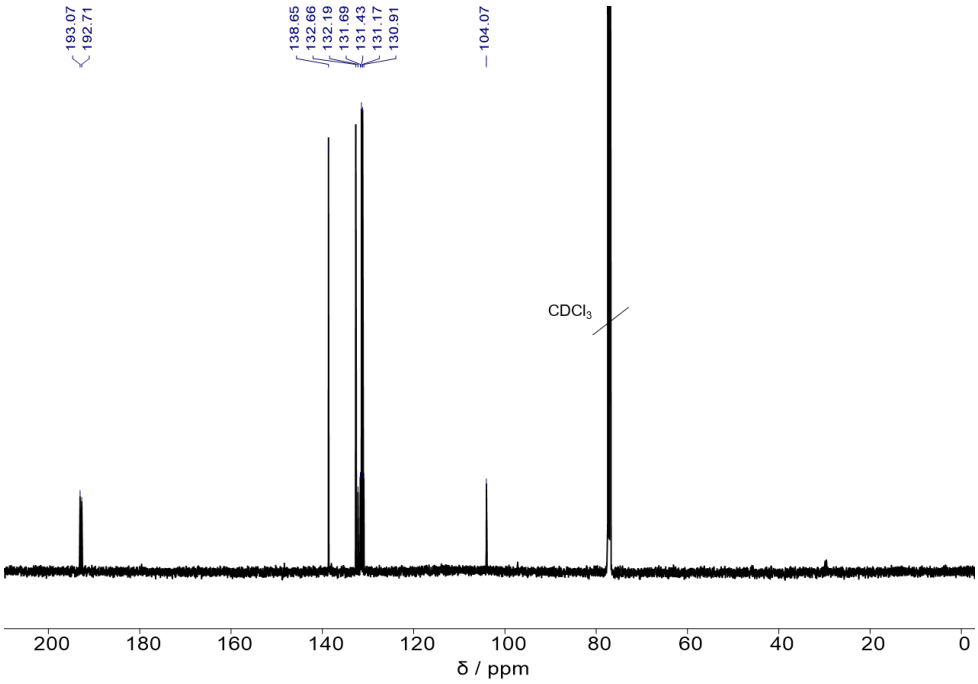


Abbildung 5.18 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-10**.

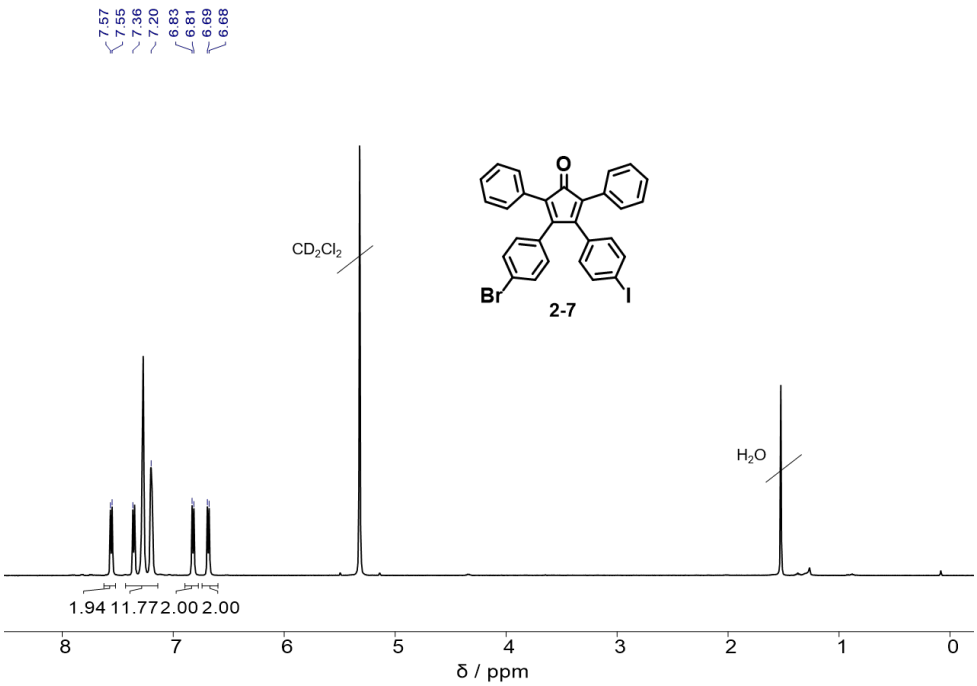


Abbildung 5.19 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-7**.

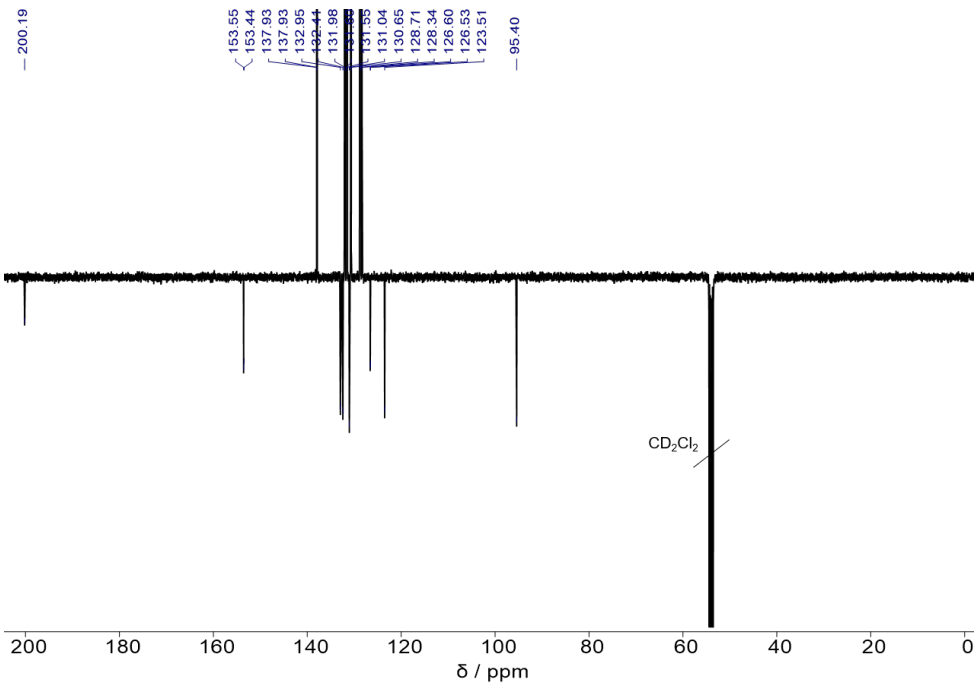


Abbildung 5.20 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-7**.

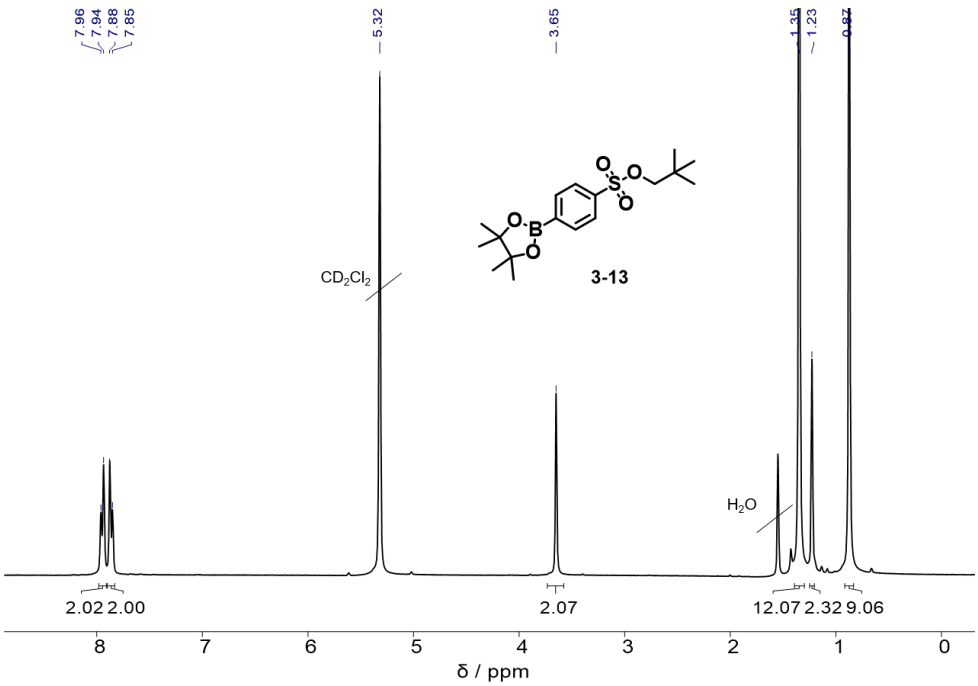


Abbildung 5.21 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-13**.

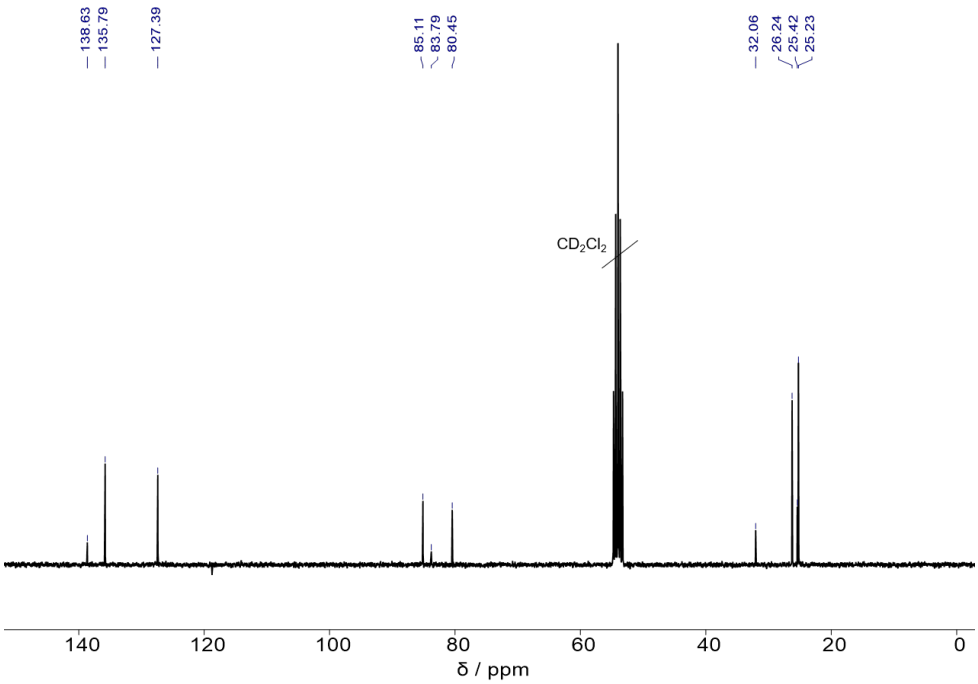


Abbildung 5.22 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-13**.

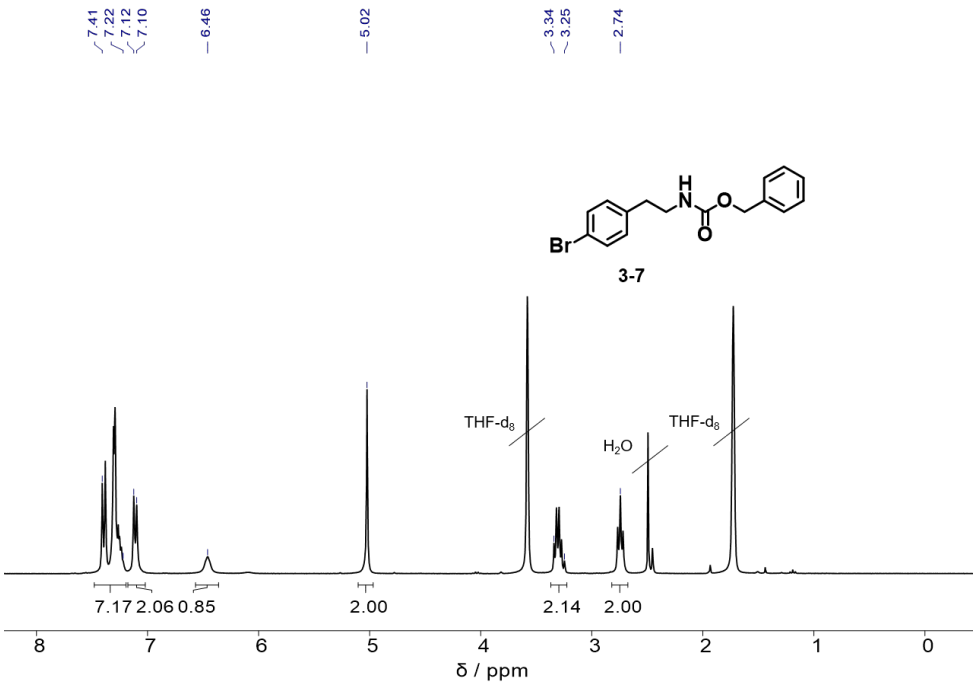


Abbildung 5.23 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-7**.

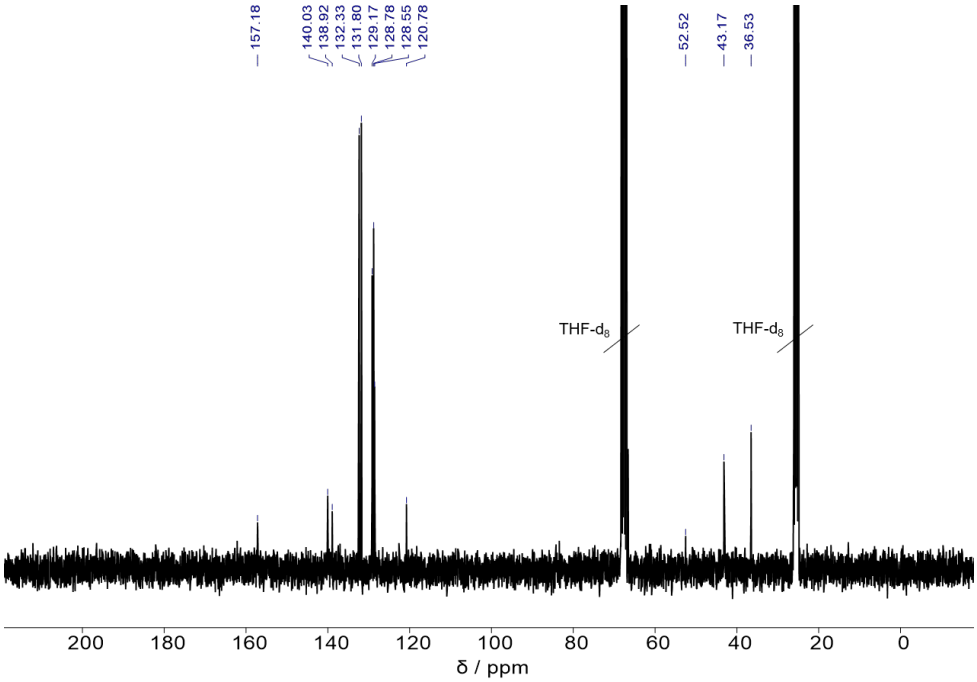


Abbildung 5.24 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-7**.

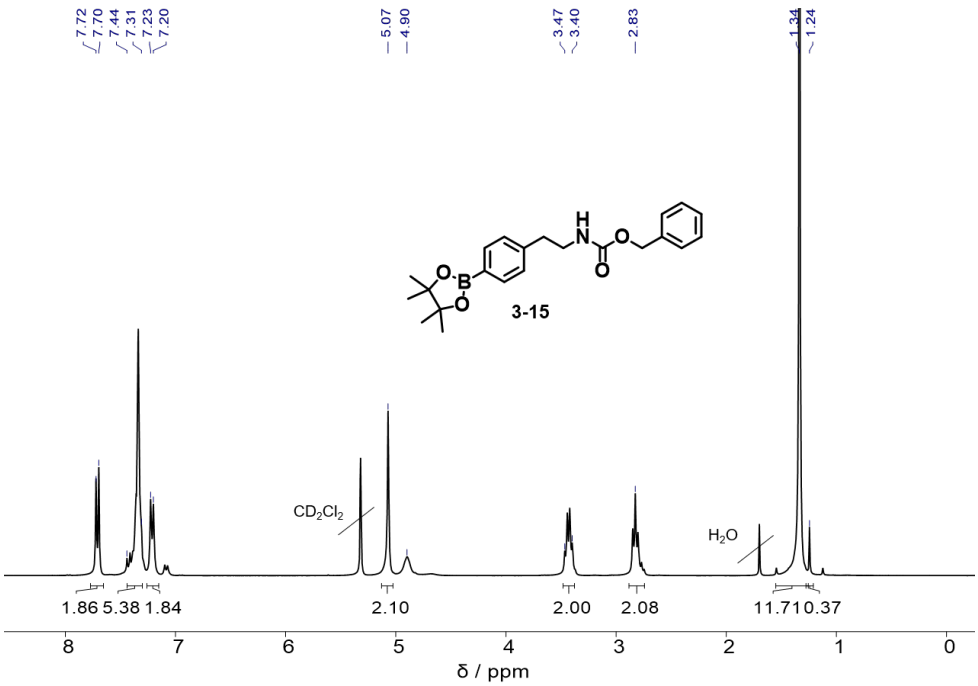


Abbildung 5.25 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-15**.

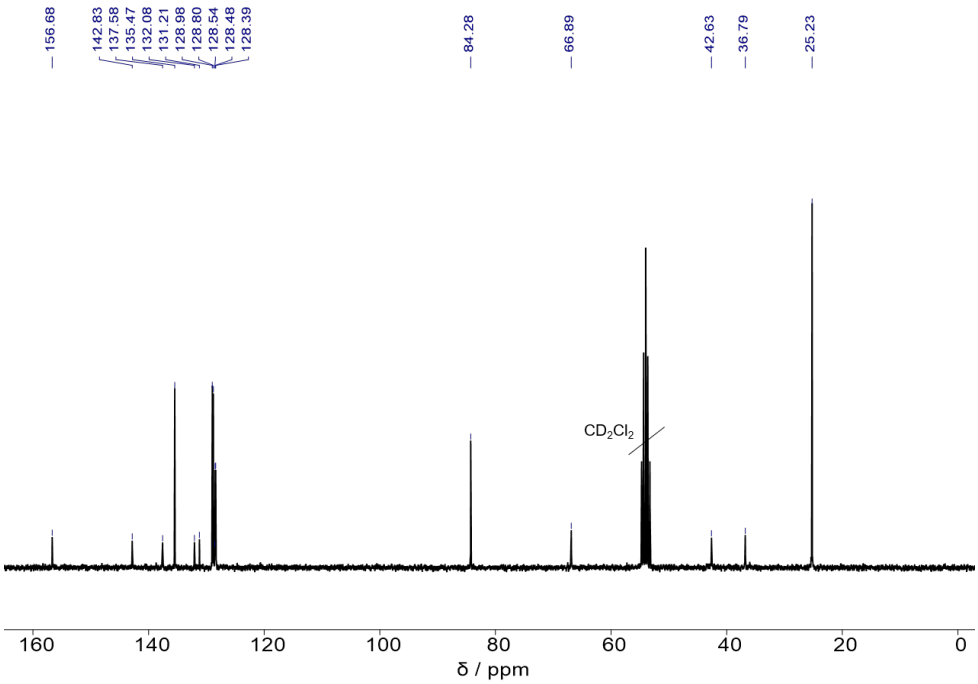


Abbildung 5.26 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-15**.

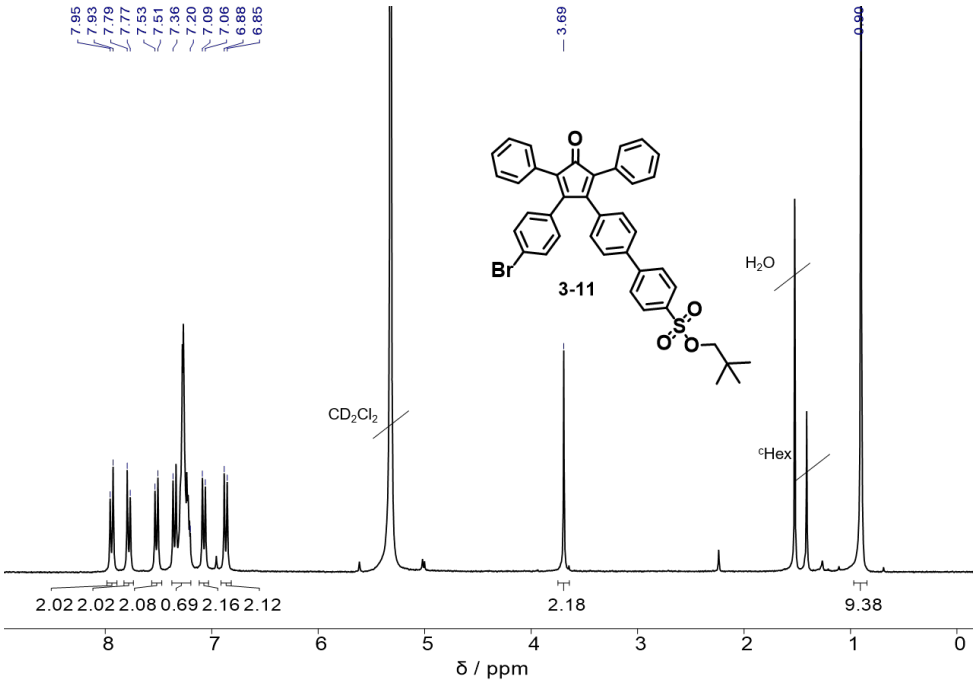


Abbildung 5.27 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-11**.

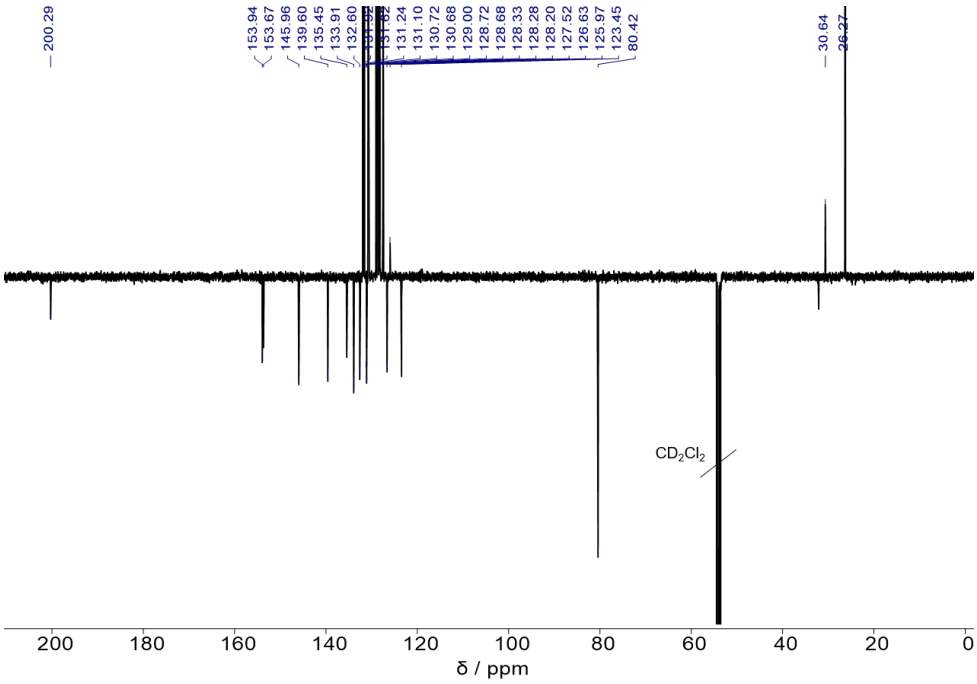


Abbildung 5.28 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-11**.

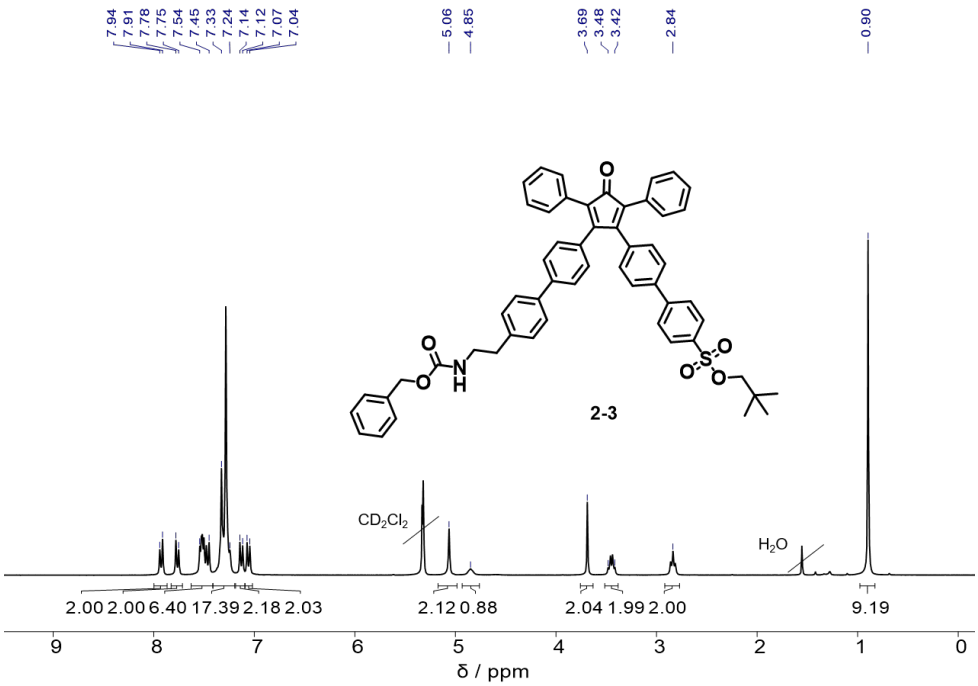


Abbildung 5.29 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-3**.

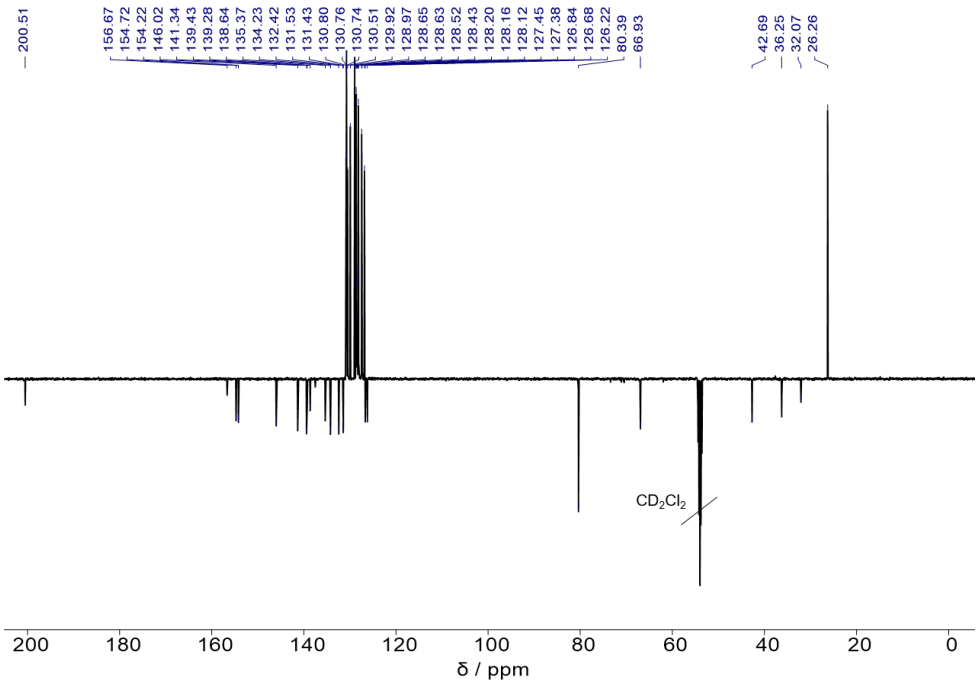


Abbildung 5.30 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-3**.

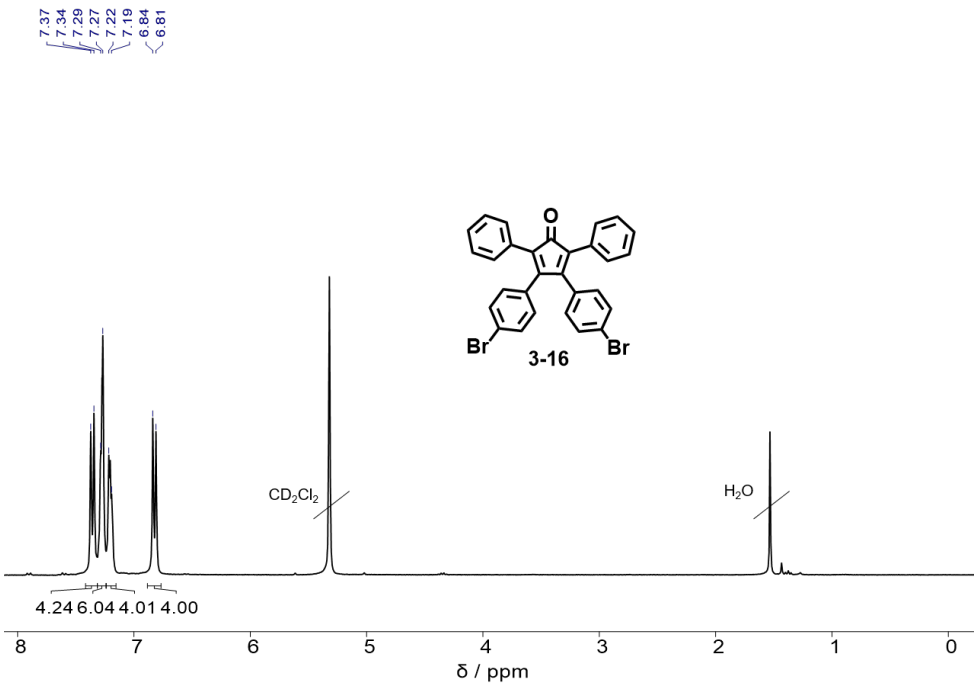


Abbildung 5.31 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-16**.

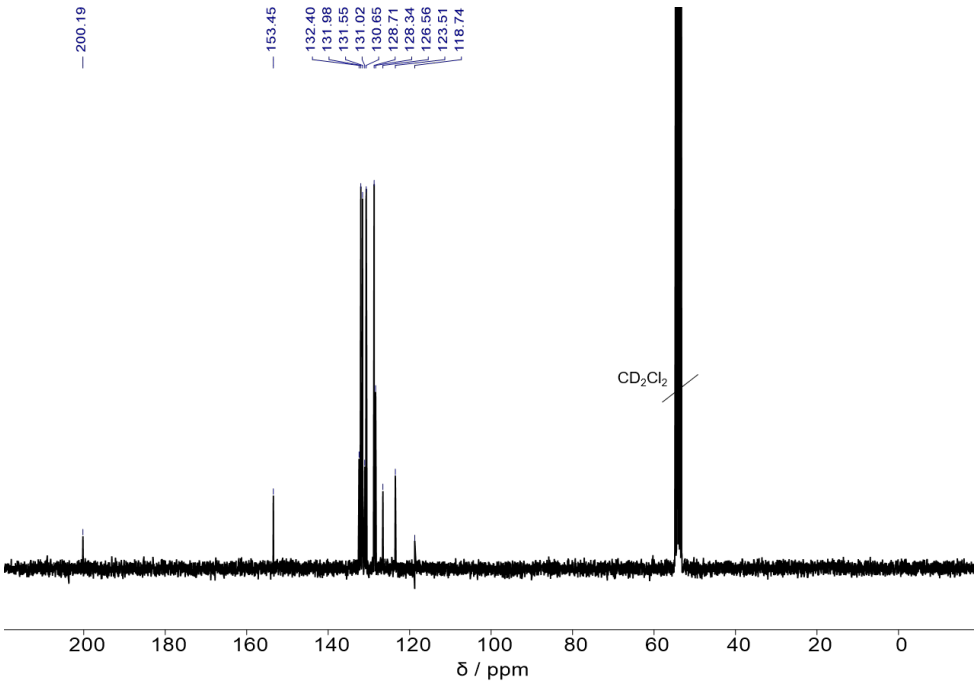


Abbildung 5.32 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-16**.

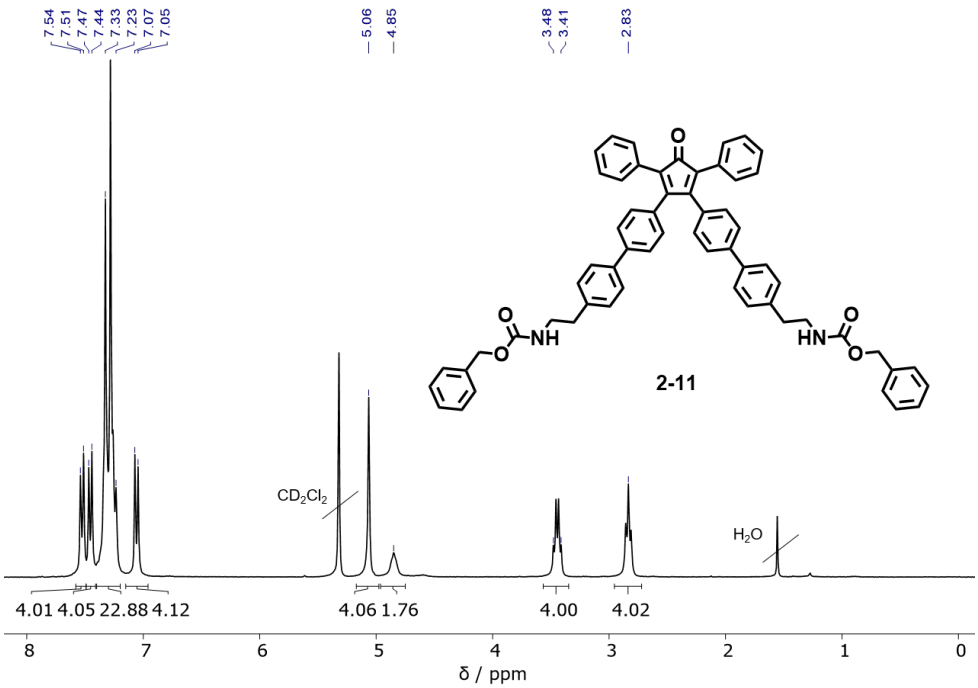


Abbildung 5.33 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-11**.

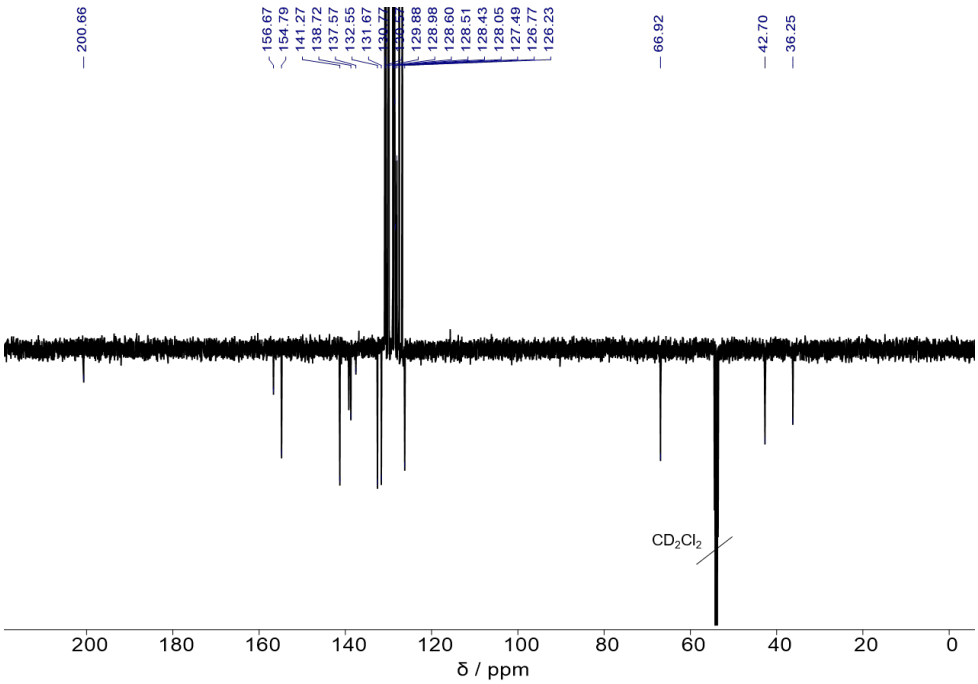


Abbildung 5.34 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-11**.

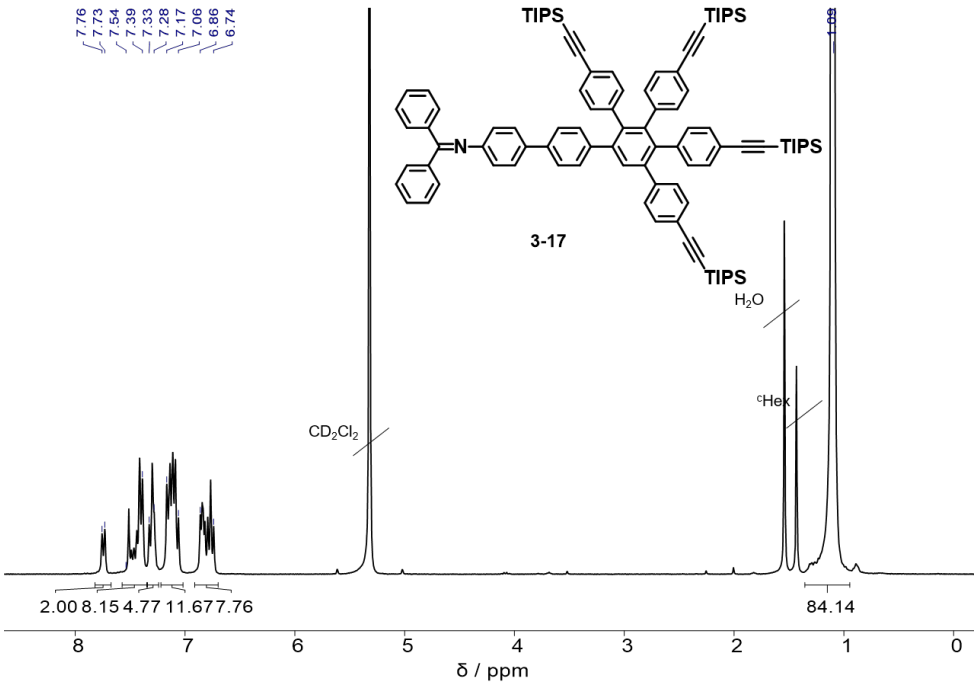


Abbildung 5.35 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-17**.

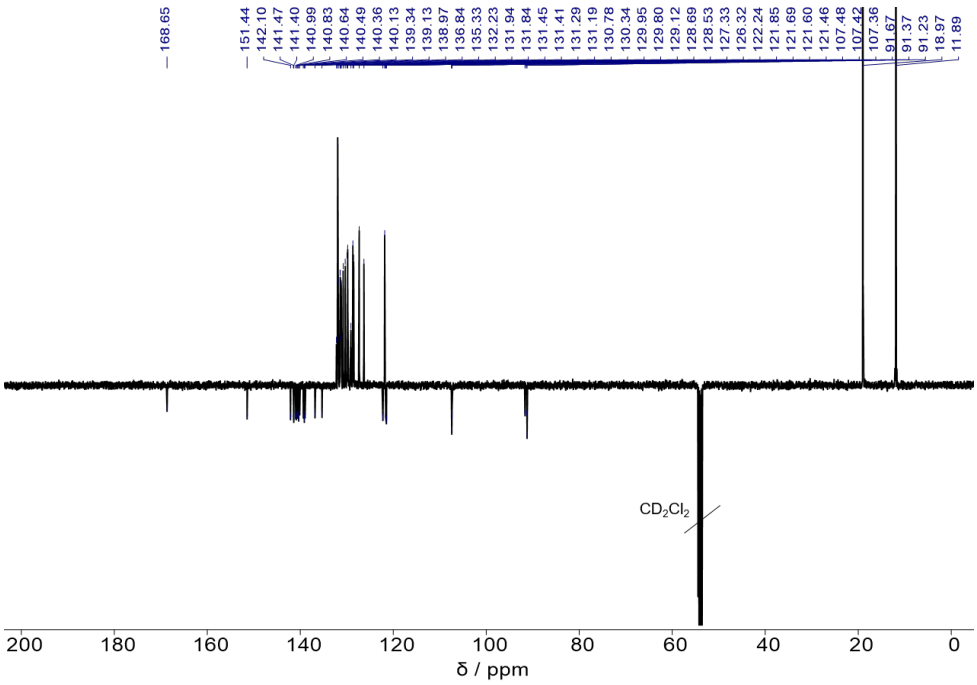


Abbildung 5.36 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-17**.

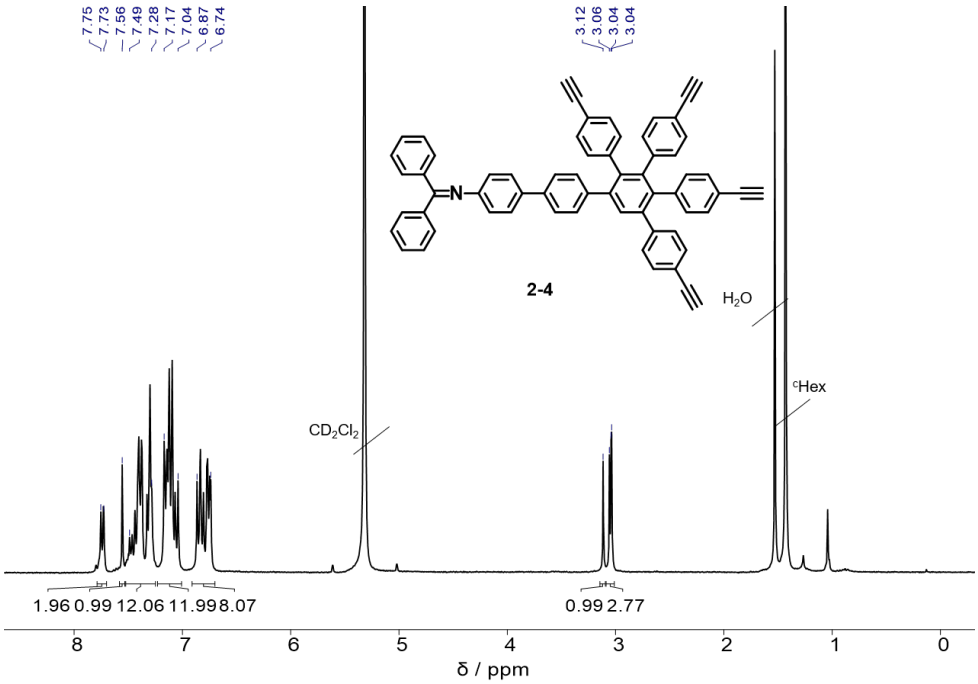


Abbildung 5.37 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **2-4**.

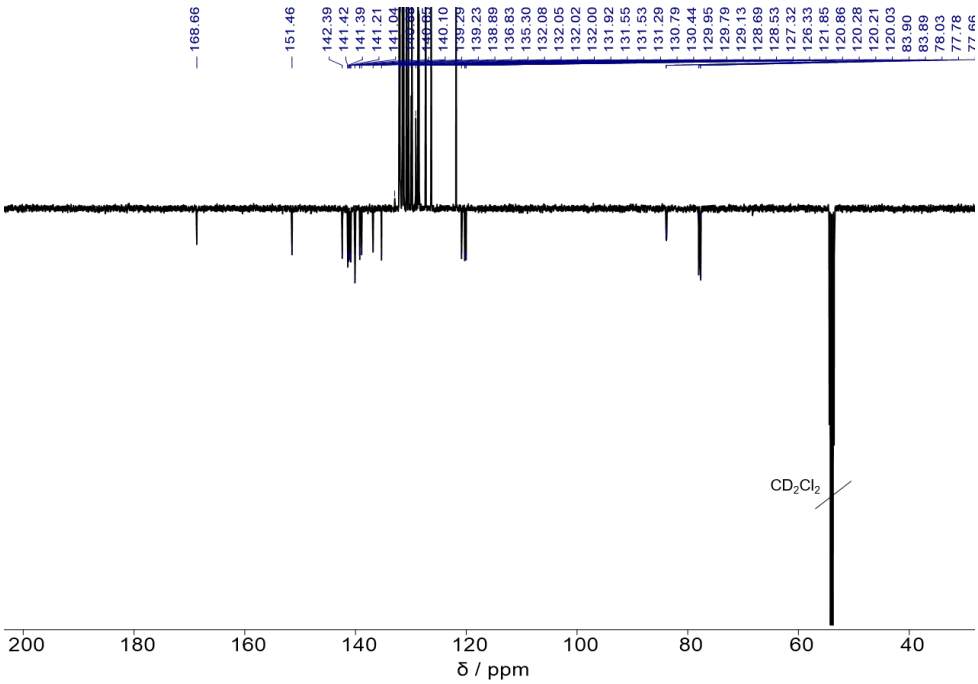


Abbildung 5.38 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **2-4**.

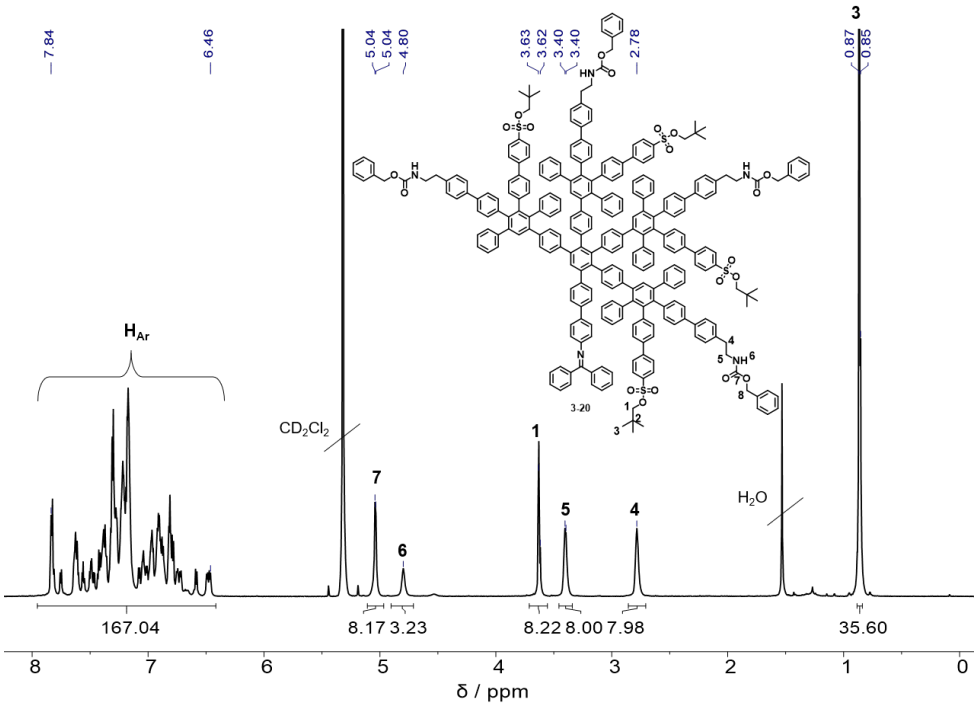


Abbildung 5.39 – ^{1}H-NMR-Spektrum von **3-20**.

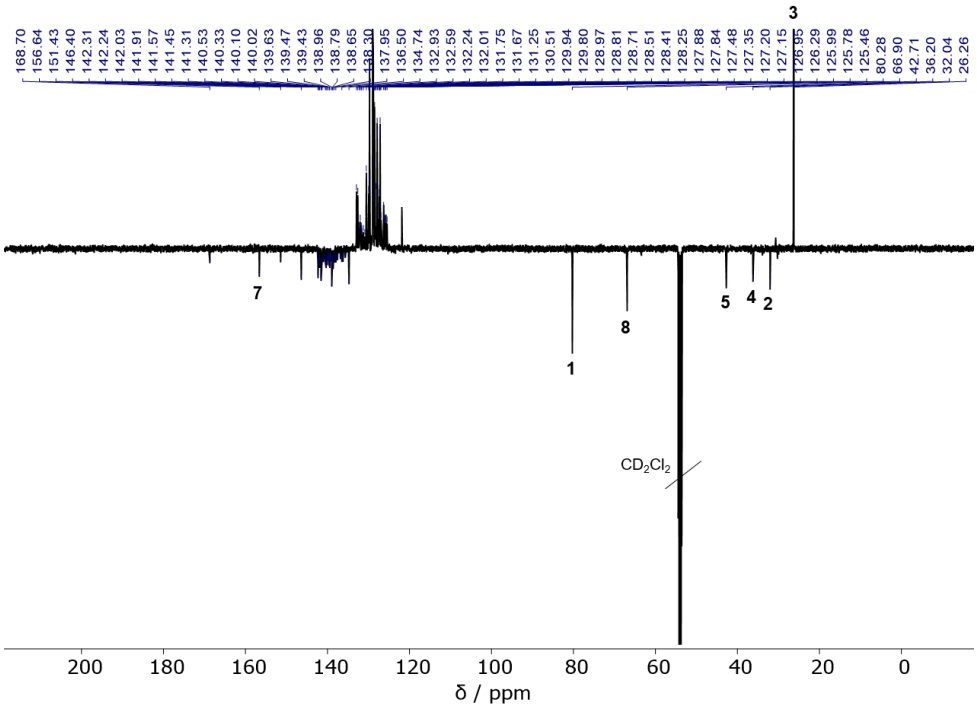


Abbildung 5.40 – ^{13}C-NMR-Spektrum von **3-20**.