

# Bioorthogonale Ligationsreaktionen an Grenzflächen

Zur Erlangung des akademischen Grades eines

DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN

(Dr. rer. nat.)

Fakultät für Chemie und Biowissenschaften  
Karlsruher Institut für Technologie (KIT) - Universitätsbereich  
genehmigte

DISSERTATION

von

Diplom-Chemiker Artak Shahnas

aus Jerewan

Dekan:	Prof. Dr. Willem Klopper
Referent:	Prof. Dr. Stefan Bräse
Korreferent:	Prof. Dr. Jörg Lahann
Tag der mündlichen Prüfung:	19.10.2016

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von 01 April 2012 bis zum 07 September 2016 am Institut für Funktionelle Grenzflächen (IFG) des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Jörg Lahann und Herrn Prof. Dr. Stefan Bräse angefertigt.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel sowie der zitierten Literatur angefertigt habe. Die Dissertation wurde bisher an keiner anderen Hochschule oder Universität eingereicht.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Kurzzusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>3</b>
2.1	Biomaterialien .....	3
2.2	Klick-Chemie .....	5
2.2.1	Einleitung .....	5
2.2.2	Die Cu(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition.....	8
2.2.3	Addition von Thiolen an Vinyldoppelbindungen und deren Anwendungen .....	13
2.2.4	Diels-Alder-Klick-Reaktionen .....	16
2.3	Bioorthogonale Ligationen.....	19
2.3.1	Kondensation von Ketonen/Aldehyden mit Amin-Nukleophilen.....	20
2.3.2	Die Staudinger-Ligation .....	22
2.3.3	Kupferfreie Azid-Alkin Cycloaddition .....	23
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung .....</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>Hauptteil .....</b>	<b>29</b>
4.1	Synthese neuer polyvalenter Linker sowie deren gezielte Funktionalisierungsmöglichkeiten .....	29
4.1.1	Synthesestrategien polyvalenter Linker .....	32
4.1.1.1	Synthese der veresternden Bis-MPA Linker .....	36
4.1.1.2	Synthese der Heterotrivalenten MPA-Linker .....	43
4.1.1.3	Synthese neuer AB <sub>2</sub> -Hydrazidlinker auf Basis von 5-(Hydroxyisophthalsäure) .....	46
4.1.2	Anwendung der polyvalenten Linker zur Anbindung an Partikel Oberflächen ....	49
4.1.3	Trifunktionelle Oberflächen für mikrostrukturiertes Schreiben.....	55
4.2	Synthese $\alpha,\omega$ -heterobifunktionalisierter Polyethylenglykole .....	64
4.2.1	Synthese und Eigenschaften von Polyethylenglykole.....	64
4.2.2	Synthesestrategien zur Darstellung von Heterobifunktionaler Polyethylenglykole.....	65
4.2.3	Multivalente Polyethylenglykole .....	80

4.3	Linkersysteme zur Funktionalisierung von Metallorganischen Gerüstverbindungen (MOFs).....	86
4.3.1	Metallorganische Gerüstverbindungen.....	86
4.3.2	Synthese der Vernetzter für postsynthetische Modifikationen an MOFs.....	866
4.3.3	Synthese der Primärlinker .....	94
4.4	Acetyl-funktionalisierte MIBG-Derivate für die Krebstherapie.....	97
4.4.1	MIBG-Szintigrafie in der Detektion von Läsionen bei Neuroblastomen.....	97
4.4.2	Synthese Acetyl-modifizierter MIBG .....	98
4.4.3	Targeting von Neuroblastomzellen über Noradrenalin Transporter .....	103
4.4.4	Aktivitätsbestimmung in Zellkulturexperimenten.....	108
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>111</b>
5.1	Synthese neuer polyvalenter Linker und deren Anwendungen .....	111
5.2	Synthese $\alpha,\omega$ -Heterobifunktionalisierter Polyethylenglykole .....	113
5.3	Neuartige Linkersysteme zur Funktionalisierung von MOFs.....	115
5.4	Acetyl-funktionalisierte MIBG-Derivate für die Krebstherapie.....	116
<b>6</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>118</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>120</b>
7.1	Analytik und Geräte .....	120
7.2	Präparatives Arbeiten .....	124
7.3	Synthesevorschriften und analytische Daten .....	126
7.3.1	Synthese der multivalenten Verbindungen.....	126
7.3.2	Synthese der heterobifunktionellen Polyethylenglykole .....	151
7.3.3	Synthese der Primär- und Sekundär-Linker .....	166
7.3.4	Synthese der Acetyl-funktionalisierten MIBG.....	174
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>177</b>
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>182</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>208</b>
10.1	Publikationen, Konferenzbeiträge, Sonstiges .....	208

10.1.1 Publikationen in Fachzeitschriften .....	208
10.1.2 Posterbeiträge .....	209
10.1.3 Fortbildungen .....	209
10.2 Danksagung .....	210

# 1 Kurzzusammenfassung

Der jüngste Fortschritt in der Biotechnologie schafft eine kontinuierliche Nachfrage nach Molekülen mit maßgeschneiderten Eigenschaften für die Herstellung von verschiedenen Biomaterialien. So wurden in den letzten Jahren wichtige Fortschritte in der Entwicklung von Biomaterialien für Anwendungen wie Arzneimittelabgabe, Gewebeaufbau und der Diagnostik hergestellt.<sup>[1-2]</sup> Besonders geeignet für das Design von Biomaterialien sind Moleküle mit genau-definierter Zusammensetzung welche reaktive Ankergruppen beinhalten. Jedoch sind die Synthesemöglichkeiten bzw. die Erhöhung der Anzahl an reaktiven Gruppen, sowie das Einführen von neuen unterschiedlichen funktionellen Gruppen nach wie vor begrenzt. Ein eleganter und effizienter Ansatz ist die Ligation von multifunktionellen Linkern mit heterobifunktionalisierten Polyethylenglykolen mittels Klick-Reaktionen.

Die vorliegende Arbeit kann im Wesentlichen in drei Teilbereichen zusammengefasst werden, nämlich der Herstellung polyvalenter Moleküle, sowie deren Anwendungen in der Herstellung von Biomaterialien.

Im ersten Teil dieser Arbeit werden verschiedene Synthesestrategien beschrieben, welche Zugang zu einer Substanzbibliothek neuer polyvalenter Strukturen ermöglicht, die sich durch ein breites Spektrum an funktioneller Vielfalt auszeichnet. Dabei konnten vier- bzw. fünfstufige Synthesewege entwickelt werden, mit denen die Herstellung von trifunktioneller Molekülen gelang. Hierbei konnten verschiedene Strukturen der Typen A3, AB2 oder ABC mit unterschiedlicher Zusammensetzung hergestellt und isoliert werden. Die Synthesestrategie zeichnet sich durch ihren universellen Charakter aus, da die verschiedenen funktionellen Gruppen im Endprodukt durch die Wahl geeigneter Ausgangsverbindungen, bei gleichen Reaktionsbedingungen, eingeführt werden können. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich durch die Verwendung der trifunktionellen Linker auf Nanopartikeln und CVD-Beschichtungen postmodifizierbare, bi- bzw. trifunktionalisierte Oberflächen herstellen lassen.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde ein allgemeines Verfahren zur Darstellung heterobifunktionalisierter Polyethylenglykole entwickelt. Verschiedene funktionelle Gruppen, welche die Klick-Kriterien erfüllen, wurden eingeführt. Zudem konnte durch die Umsetzung der heterobifunktionalisierten PEGs mit trivalenten Linkern,  $\alpha$ -bifunktionalisierte Polyethylenglykole synthetisiert werden, wodurch sich eine Art Baukastensystem für heterobifunktionalisierte Hydrogele erzeugen lässt.

Zur Funktionalisierung und Postmodifikation von metallorganischen Gerüstverbindungen wurden darüberhinaus verschiedene Primär- und Sekundärlinkersysteme synthetisiert. Hierbei konnten quervernetzte, poröse Polymergele hergestellt und erfolgreich als Biomaterial eingeführt werden. Zudem konnten hierarchisch aufgebaute, multilagige SURGEL Kapseln entwickelt werden und die gezielte Einlagerung sowie die pH abhängige Freisetzung von Farbstoffmolekülen demonstriert werden.

Abschließend konnte eine effiziente Syntheseroute für die Erforschung des MetaAcetylbenzylguanidin (MABG) erarbeitet werden. Hierbei konnte das MABG außerdem mittels CuAAC auf Nanopartikeln aufgebracht werden. Zudem wurde ihre Aktivität in Zelladhäsionsexperimenten demonstriert. Diese neuartigen Nanopartikel haben ein großes Potential für die Anwendungen im Bereich der Therapie von Neuroblastomen.

## 2 Einleitung

### 2.1 Biomaterialien

Von der Natur geschaffene Biopolymere wie Proteine faszinieren die Wissenschaftler durch ihre sequenzkontrollierte definierte Struktur. Hierbei wurden in den letzten Jahrzehnten Fortschritte bei Manipulation der Architektur von synthetischen Polymeren gemacht. Dabei ist trotz der breiten Palette an *building blocks* die Primärstruktur jedoch schlecht zu kontrollieren. Daher ist die Entwicklung neuer Methoden zur Synthese sequenzgesteuerter Polymere und somit die Erforschung und Weiterentwicklung von sogenannten Biomaterialien, eines der wichtigsten Aufgaben der Materialwissenschaftler.<sup>[3]</sup> Die biologischen und biomedizinischen Anwendungen von Biomaterialien sowohl in der modernen Medizin als auch in der materialwissenschaftlichen Forschung nehmen eine wichtige Rolle ein und dienen heutzutage als ein fester Bestandteil für therapeutische oder diagnostische Behandlungen von Krankheiten oder zur Verbesserung des Verständnisses von daran beteiligten biologischen Prozessen. Als Biomaterialien werden allgemeinhin Materialien bzw. Werkstoffe bezeichnet, welche unmittelbar mit biologischen Systemen chemisch, physikalisch und/ oder biologisch interagieren.<sup>[4-6]</sup> Allgemein dient der Einsatz von Biomaterialien dem vorübergehenden oder dauerhaften Ersatz von Organen, Organteilen oder Körperstrukturen, welche aufgrund von Krankheiten, Verletzungen oder Verschleiß in ihrer Funktion zerstört oder eingeschränkt wurden. Kennzeichnende Eigenschaft für Biomaterialien ist seine sogenannte Biokompatibilität, d.h. eine angemessene biologische Verträglichkeit des Werkstoffes mit dem biologischen Gewebe, welche im Wesentlichen von der Art des Kontakts im oder am Gewebe sowie der Verweildauer abhängt. Biomaterialien können sowohl synthetischem als auch natürlichem, nichtlebendem Ursprungs sein. Der Einsatz der Biomaterialien in biologischen Systemen erstreckt sich von der Anwendung in kontrollierten künstlichen Umgebungen (*in vitro*) bis hin zur Anwendung in lebenden Organismen (*in vivo*). Im Bereich der Medizin und der biomedizinischen Forschung ergeben sich zahlreiche *in vivo*- und *in vitro*-Anwendungen mit einer großen Bandbreite an Biomaterialien und synthetischen Bauteilen, wobei sich die Art der zu verwendenden Materialien sowie deren Einsatzgebiete massgeblich unterscheiden. Als bedeutende *in vivo*-Anwendungen von Biomaterialien zählen zum Beispiel Prothesen (Hüfte, Knie, etc.), Implantate (Zahn, etc.), Gefäßstützen (*Stents*), künstliche Gefäßverbindungen (*Shunts*) sowie Katheter. Zu den *in vitro*-Anwendungen gehören unter anderem Bereiche der Diagnostik (Mikroarrays), Membrantechnik oder Zellkultivierung, Mikroseparation und Biosensorik (DNA, Proteine, Zellen, etc.).<sup>[5, 7-8]</sup> Das Biomaterial und das

biologische System unterliegen vielfältiger Wechselwirkungen, diese können positiver, erwünschter oder negativer, unerwünschter Natur sein. Im Falle eines Zahnimplantats können die Wechselwirkungen zwischen Biomaterialien und deren biologischer Umgebung zum Beispiel eine Aggregation von Proteinen und/oder Zellen, eine Immunantwort als Reaktion auf den Fremdkörper oder auch positive Interaktionen wie zum Beispiel eine strukturelle und funktionelle Anbindung des Biomaterials an das umgebende Gewebe sein.

Da viele wichtige biologische Reaktionen durch die Wechselwirkung von Biomolekülen oder Zellen an den Grenzflächen stattfinden stellt die Entwicklung neuer Materialien für die biologische und biomedizinische Anwendung mit spezifischen und kontrollierbaren Eigenschaften der synthetischen Oberfläche eine besondere Herausforderung an die Wissenschaft dar. Neben der entscheidenden Funktionalität der Biokompatibilität des Materials müssen Faktoren wie mechanische Eigenschaften, wie zum Beispiel die Stabilität und Belastbarkeit gegenüber den Bedingungen des umgebenden Mediums berücksichtigt werden. Zur Optimierung der Biokompatibilität unter Beibehaltung der mechanischen Eigenschaften bietet die Oberflächenmodifikation bereits etablierter Materialien interessante Möglichkeiten. Als Oberflächenmodifikation wird die Einführung funktioneller Gruppen auf einem festen Substrat zur gezielten Veränderung seiner Oberflächeneigenschaften bezeichnet. Biomaterialien sind heutzutage in der modernen Medizin etabliert und unverzichtbar geworden, da sie dem Patienten die Chance bieten, die Lebensqualität zu bewahren oder sie deutlich zu verbessern bis hin sogar das Leben zu retten. Durch unerwünschte Nebenwirkungen oder als Fremdkörper können sie jedoch durch körpereigene Komponenten eingekapselt werden, was langfristig zur Beeinträchtigung und Beständigkeit ihrer Funktion führt. Durch die gezielte Entwicklung neuer Synthesestrategien zur zielgerichteten Veränderung von Oberflächeneigenschaften könnten derartige Nebenwirkungen verhindert werden und Zugänge zu neuen effektiveren Biomaterialien und bioaktiven Oberflächen für den biomedizinischen Einsatz geschaffen werden.<sup>[5]</sup> Für eine erfolgreiche Entwicklung neuer Biomaterialien ist eine interdisziplinäre Kooperation von Wissenschaftler sowie gemeinsamer Grundlagen und fundierten sowie kontinuierlich erweiterten Erkenntnisse aus der Chemie, Biologie, Medizin, Material- und Ingenieurwissenschaften erforderlich.

## 2.2 Klick-Chemie

### 2.2.1 Einleitung

Der steigende Bedarf an Materialien mit genau-definierter Zusammensetzung ist eine wichtige Vorgabe der modernen Biotechnologie an die Materialwissenschaft.<sup>[9]</sup> Die Herstellung derartiger Materialien ist durch komplexe Synthese extrem herausfordernd. Darüber hinaus sind künstlich synthetisierte Materialien limitiert um die einzigartigen strukturellen und funktionellen Eigenschaften von natürlichen Makromolekülen wie Proteinen, DNA oder Zucker zu erreichen. In Anbetracht dieser Einschränkungen haben Forscher nach genau-definierten Ligationsstrategien gesucht, welche effektiv in Gegenwart einer Vielzahl von unterschiedlichen funktionellen Gruppen eingesetzt werden können. Wichtige Voraussetzungen für erfolgreiche Ligationsstrategien umfassen eine hohe Selektivität, die Kompatibilität mit protischen Lösungsmitteln wie Wasser, die Orthogonalität zu verschiedenen funktionellen Gruppen sowie das Erreichen möglichst quantitativer Ausbeuten. Seit den ersten Berichten über die Verwendung der Klick-Chemie für die Materialwissenschaft, ist das Klick-Konzept im Bereich der Polymer und Materialwissenschaft nicht mehr wegzudenken.<sup>[10-11]</sup>

Das Konzept der Klick-Chemie wurde von *Sharpless et al.* 2001 der Fachwelt mit folgenden Worten präsentiert:

*„Das Ziel ist die Entwicklung einer wachsenden Gruppe von leistungsfähigen und selektiven Baueinheiten, die bei Synthesen in kleinem und großem Maßstab mit hoher Zuverlässigkeit verwendbar sind. Diese Herangehensweise haben wir Klick-Chemie genannt und strenge Kriterien definiert, die ein Verfahren erfüllen muss, um in diesem Zusammenhang Anwendung zu finden.“*<sup>[12]</sup>

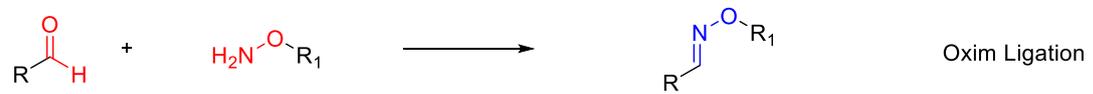
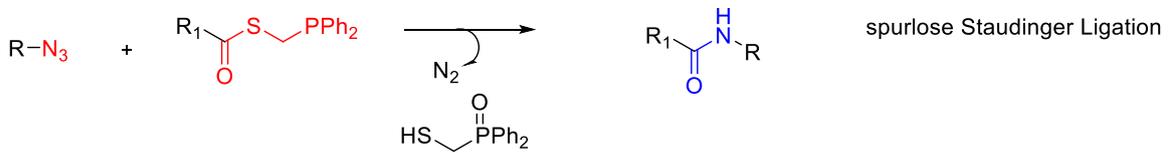
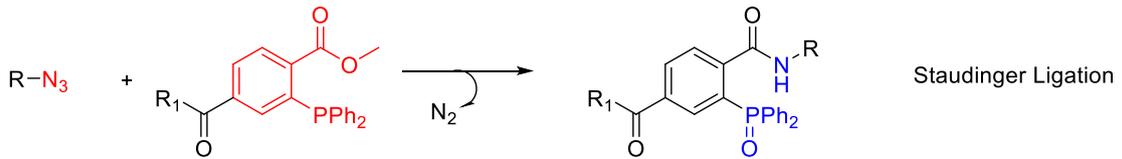
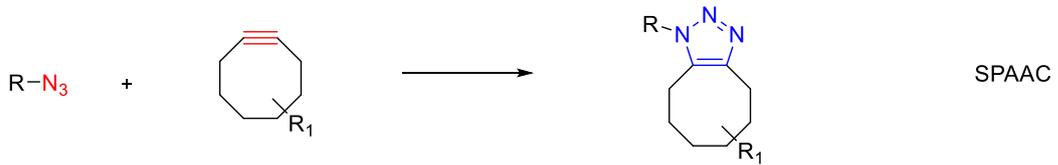
Reaktionen, die zu dieser Klasse gehören müssen folgende Bedingungen und Eigenschaften besitzen. Sie müssen modular und breit anwendbar, sowie unter einfachen Bedingungen durchführbar sein, hohe Ausbeuten erzielen und ausschließlich ungefährliche Nebenprodukte bilden. Außerdem müssen sie stereospezifisch (wenngleich nicht notwendigerweise enantioselektiv) ablaufen, wasser- und sauerstofftolerant sein und zu einem stabilen Produkt führen. Des Weiteren sollten die Reaktionen einfach und mit leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien und Reagenzien durchführbar sein. Lösungsmittelfreie Bedingungen bzw. die Verwendung eines unbedenklichen Lösungsmittels (z.B. Wasser) und deren problemloses Entfernen sind ebenfalls

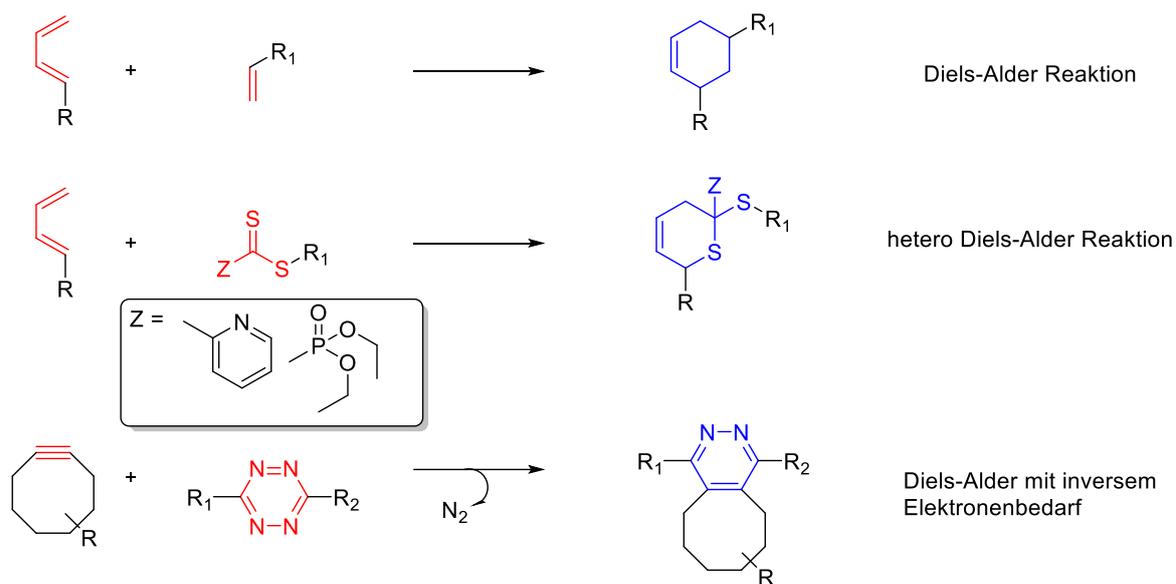
Voraussetzungen. Letztendlich sollte die Produktisolierung wenig Aufwand bereiten, d.h. Destillation oder Kristallisation werden gegenüber chromatographischen Methoden bevorzugt und das Produkt unter physiologischen Bedingungen stabil sein.<sup>[13]</sup>

Die genannten Kriterien der Klick-Reaktion sind vor allem dann erfüllt, wenn eine ausreichend hohe thermodynamische Triebkraft gewährleistet ist. Die thermodynamische Triebkraft bei vielen Carbonylreaktionen ist in der Regel gering. Der Energiegewinn einer Klick-Reaktion liegt normalerweise über  $20 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Derartige Reaktionen haben die Tendenz selektiv nur ein Produkt mit nahezu vollständigem Umsatz zu liefern. Dies kann insbesondere dann erreicht werden, wenn Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen gebrochen und Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen geknüpft werden oder wenn gespannte Ringsysteme aufgebrochen werden.<sup>[14]</sup>

Folgende Reaktionen erfüllen die Klick-Bedingungen und sind in Schema 1 zusammengefasst:

- Cycloadditionen ungesättigter Verbindungen, speziell 1,3-dipolare Cycloadditionen und Diels-Alder-Reaktionen.
- Nichtaldolartige Carbonylreaktionen, die zur Bildung von Harnstoffen, Thioharnstoffen, aromatischen Heterocyclen, Oximen, Hydrazonen und Amidinen führen.
- Nukleophile Substitutionen, besonders Ringöffnungsreaktionen von gespannten heterocyclischen Elektrophilen wie Epoxiden, Aziridinen, Aziridiniumionen und Episulfoniumionen.
- Addition an Kohlenstoff-Kohlenstoff-Mehrfachbindungen, besonders oxidative Addition wie Epoxidierungen, Dihydroxylierungen, Aminohydroxylierungen, Aziridinierungen und Sulfenylhalogenadditionen.



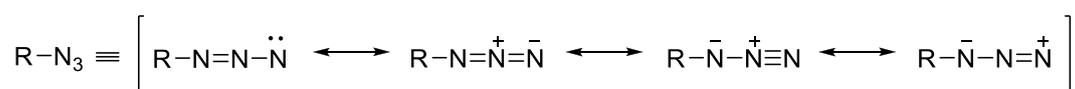


**Schema 1** Ausgewählte chemische Reaktionen, welche die Klick-Kriterien erfüllen.

Das Paradebeispiel einer Klick-Reaktion ist die Cu(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden mit Alkinen (CuAAC) nach *Huisgen*, da diese alle Kriterien einer Klick-Reaktion in hohem Maß erfüllt.<sup>[10]</sup>

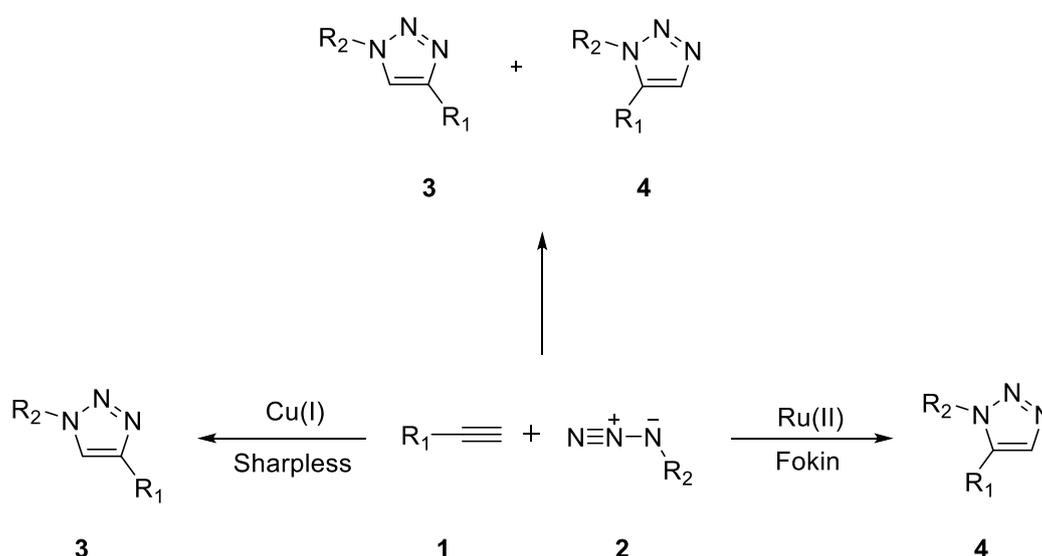
### 2.2.2 Die Cu(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition

Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden und Alkine zu Heterocyclen sind seit über 100 Jahren bekannt und wurden in den 1960er Jahren von *Huisgen* untersucht.<sup>[15-18]</sup> Bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition eines Dipolarophils mit einer 1,3-dipolaren Verbindung werden fünfgliedrige Heterocyclen generiert. Als Dipolarophil werden Typischerweise Alkene, Alkine und Gruppen die Heteroatome (z.B. Nitrile und Carbonyle) enthalten, bezeichnet. 1,3-dipolare Verbindungen enthalten mindestens ein Heteroatom und lassen sich durch zwitterionische mesomere Grenzformeln (Abbildung 1) beschreiben. Dabei nehmen Azide eine wichtige Rolle ein, da sie bei weitem am einfachsten eingeführt und am besten in Folgeumsetzungen mitgeführt werden können. Sie sind außerdem hydrolysestabil, unempfindlich gegenüber Sauerstoff und dimerisieren nicht.<sup>[12]</sup>



**Abbildung 1** Mesomere Grenzstrukturen der Azideinheit.<sup>[19]</sup>

Der Mechanismus der 1,3-dipolaren Cycloaddition entspricht dem der Diels-Alder-Reaktion. Es reagiert ein endständiges Alkin-Derivat **1** mit einem Azid-Derivat **2** zu einem 1,2,3-Triazol. Dabei werden gleichzeitig 2  $\pi$ -Elektronen des Dipolarophils und 4 Elektronen des 1,3-Dipols konzertiert über einen aromatischen Übergangszustand verschoben. Mögliche Gründe warum sie nicht schon früher so intensiv genutzt wurde, waren, dass die Reaktion ohne Katalysator hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten benötigen sowie die Bildung von zwei Regioisomeren im Verhältnis 1:1. Diese Probleme lassen sich durch den Einsatz von Metal Katalysatoren umgehen. Die Verwendung von Kupfer(I)-Salzen als Katalysator nach *Sharpless* liefert ausschließlich das 1,4-Regioisomer **3**.<sup>[12]</sup> Bei der Ru(II)-katalysierten Variante nach *Fokin* bildet sich hier ausschließlich das 1,5-Regioisomer **4**.<sup>[20]</sup>

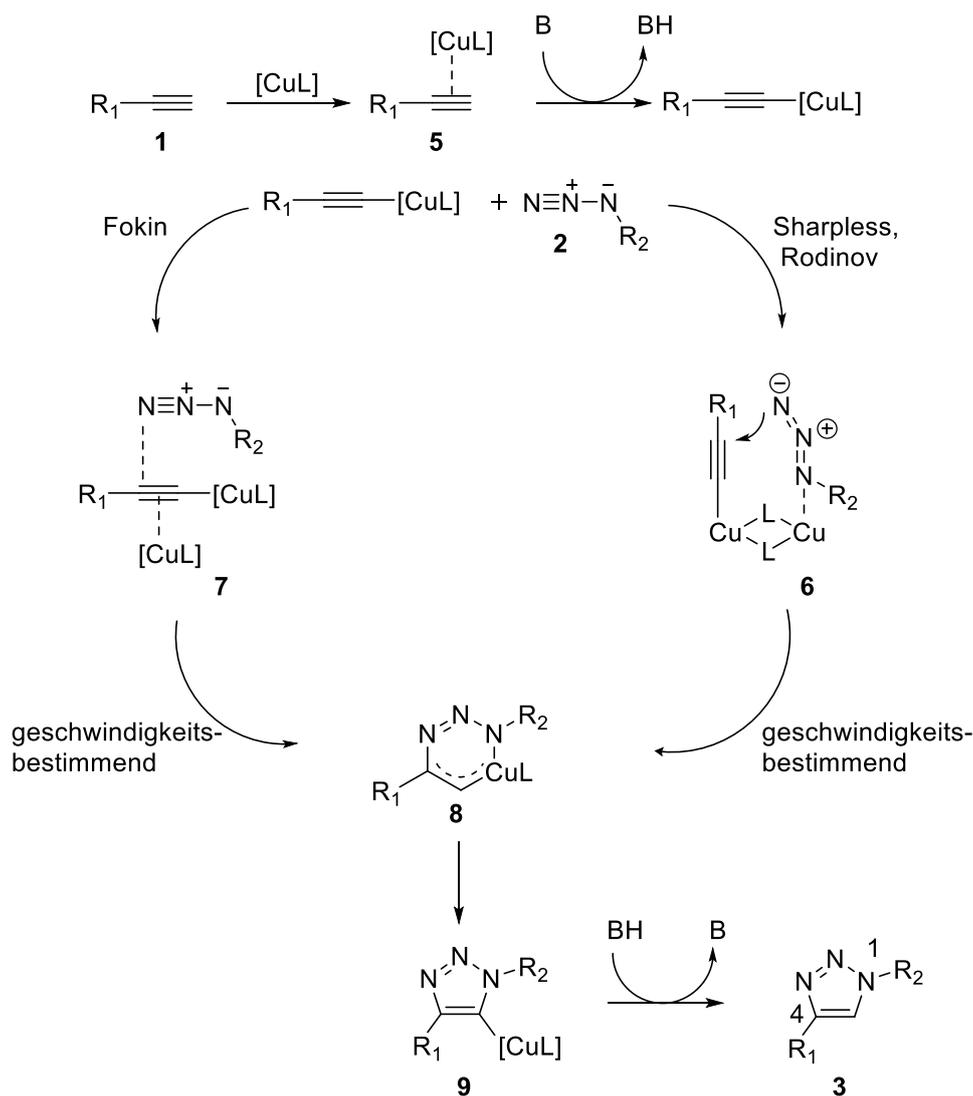


**Schema 2** Unterschiedliche Bedingungen der 1,3-dipolaren Cycloaddition.

Die Ruthenium-katalysierte Variante konnte sich jedoch aufgrund der schwer Darstellbaren Ru-Komplexe sowie der Bildung von starken „Knicken“ in der Kette des 1,5-Triazols gegenüber der Kupfer-katalysierten Variante nicht durchsetzen.

Der Mechanismus der Kupfer-katalysierten Cycloaddition ist in Schema 3 verdeutlicht. Als Bedingung müssen die beteiligten HOMOs (Highest Occupied Molecular Orbital) und LUMOs der Komponenten ähnlich sein. Durch Zugabe von geeigneten Katalysatoren steigt die Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor  $10^7$  an. Durch den Einsatz von Cu(I)-Salzen zeigten *Meldal et al.* 2002 am Beispiel der Festphasenpeptidsynthese, dass bei Raumtemperatur und Reaktionszeiten zwischen 6 und 36 Stunden selektiv das 1,4-Triazol gebildet und oft Ausbeuten von mehr als 95% erzielt wurden.<sup>[21]</sup> Im gleichen Zeitraum berichteten *Sharpless et al.* über die

Kupferkatalysierte Reaktion am Beispiel verschiedener Alkyl- und Arylazide mit substituierten Alkinen. Jedoch wurden zur besseren Handhabung Cu(II)-Salze statt Cu(I) verwendet, die *in situ* mit Natriumascorbat zur katalytischen aktiven Cu(I)-Spezies reduziert wurden.<sup>[14, 22]</sup> Durch zahlreiche Untersuchungen des Reaktionsmechanismus schlugen *Sharpless* und *Fokin et al.* vor, dass anstatt eines konzentrierten Ablaufs, eine schrittweise ablaufende Reaktionssequenz stattfindet.<sup>[22]</sup>



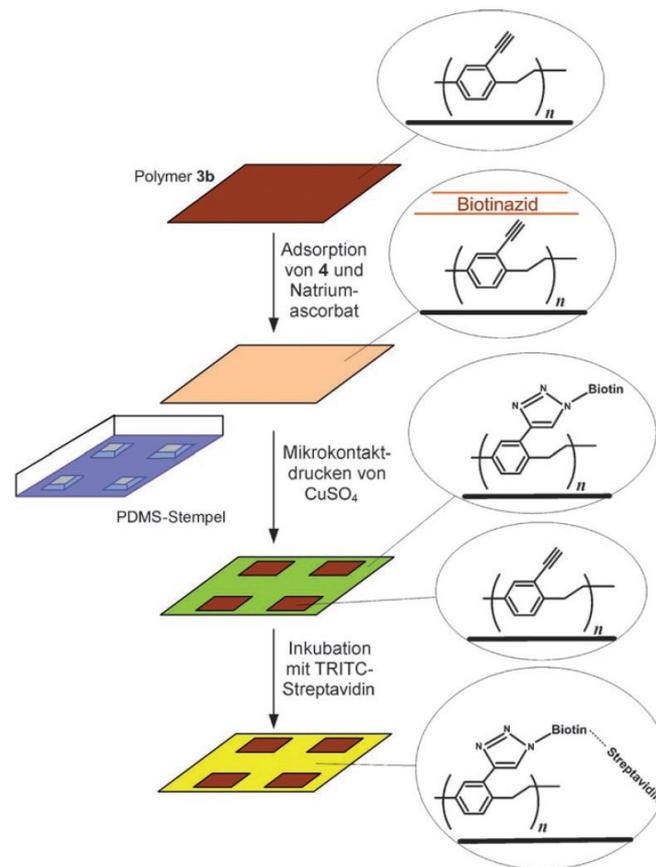
**Schema 3** Mechanismus der Cu(I)-katalysierten 1,3-dipolaren [3+2]Cycloaddition nach *Sharpless* und *Fokin*.<sup>[22]</sup>

Zunächst koordiniert das Kupfer an das Acetylen **1**, aus dem sich der Kupferacetylid-Komplex **5** bildet. Diese Koordination senkt den  $pK_a$ -Wert des Protons am Acetylen um ca. 10 Einheiten, wodurch es schon in wässrigem und basischem Milieu deprotoniert werden kann. Durch die

starke Wechselwirkung mit den  $\pi$ -Elektronen des Alkin-Derivats, steigt der positive Ladungsanteil am sekundären Kohlenstoffatom, was den nukleophilen Angriff des Azid-Derivats **2** erleichtert. Hierfür wurden zwei unterschiedliche Mechanismen vorgeschlagen. Nach *Rodinov* findet eine Aktivierung des Azides ebenfalls durch Koordination an Kupfer unter Bildung des dimeren Komplexes **6** statt.<sup>[23]</sup> Alternativ wurde der Monomer Komplex **7** von *Fokin* postuliert.<sup>[22]</sup> Es folgt bei beiden Komplexen die Bildung des sechsgliedrigen Metallzyklus **8**. Dieser Vorgang ist endotherm und der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Im letzten Schritt wird das Triazol-Kupfer-Derivat **9** unter Ringkontraktion abgespalten. Anschließend wird nach Protonierung das Triazol **3** freigesetzt, wodurch die Kupfer(I)-Ionen für den nächsten Katalysezyklus bereitgestellt werden.

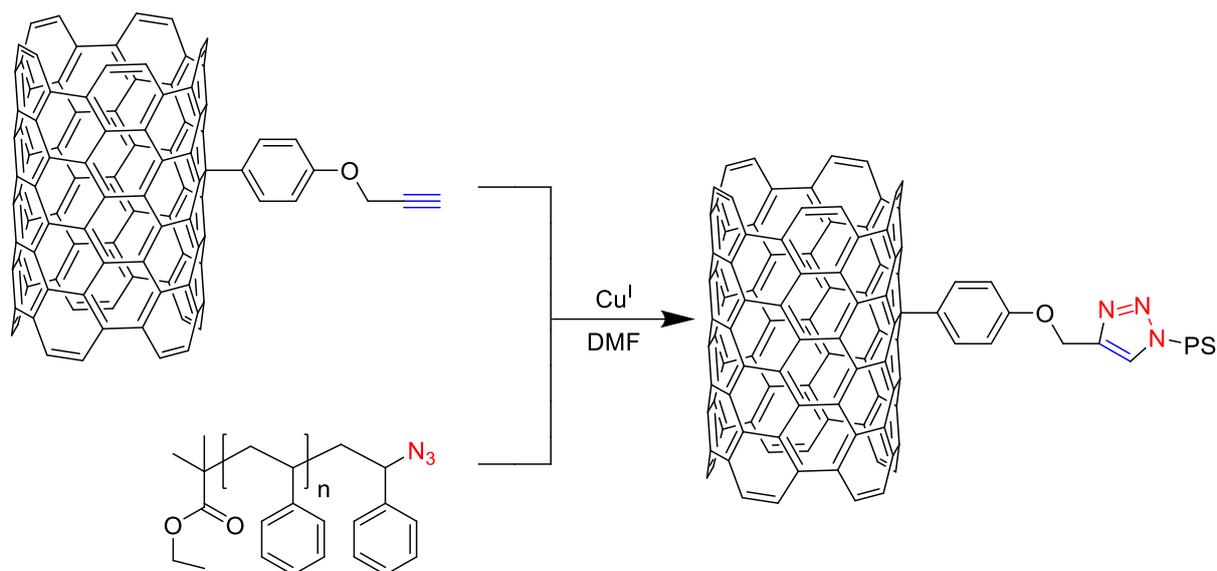
### Anwendungen

Das Interesse an das Klick-Konzept, speziell die CuAAC, ist in den letzten Jahren exponentiell gestiegen und findet breite Anwendung in der organischen Synthese, der kombinatorischen Chemie, der Molekularbiologie, der Synthese von Radiotracer, der Polymer- und Materialchemie, der DNA-Funktionalisierung, sowie der spezifischen Markierung von Biokonjugaten.<sup>[11, 24-28]</sup> Eines der wichtigsten Eigenschaften der CuAAC ist ihre einzigartige Bioorthogonalität, da in natürlichen Systemen üblicherweise weder Azide noch Alkine als funktionelle Gruppe vorkommen und somit keine unerwünschten Wechselwirkungen mit den biologischen Systemen stattfinden. Im Folgenden werden einige ausgewählte Literaturbeispiele sowie deren Anwendungen vorgestellt. Die CuAAC ist eine sehr effektive Methode um planare Oberflächen zu funktionalisieren. *Chidsey et al.* veröffentlichten die Funktionalisierung von Azido-SAMs (SAM = selbstorganisierte Monoschichten) mit Acetylen-haltigen Oligonukleotiden auf Goldoberflächen.<sup>[29]</sup> Mit dieser Methode wurde eine Vielzahl biologischer und synthetischer Moleküle an SAMs immobilisiert, sodass die daraus resultierenden Produkte Anwendungen in der Katalyse, der molekularen Elektronik und in Biosensoren finden konnten.<sup>[30]</sup> Mittlerweile wurde diese Methode von anderen Gruppen auf unterschiedliche Substrattypen wie Silizium-Wafer oder Glassplatten erfolgreich übertragen.<sup>[11, 29]</sup> Das von *Lahann et al.* veröffentlichte Mikrokontaktdruck-Verfahren ( $\mu$ CP) dient zur räumlichen Steuerung von Klick-Cycloadditionen auf Polymerfilmen. Dabei wurde mithilfe eines Poly(dimethylsiloxan)-Stempels, welcher mit einer Kupfersulfatlösung versetzt wurde, ein Biotinmuster auf der Oberfläche erzeugt, welches mit einem Rhodamin-Streptavidin-Addukt visualisiert wurde (Abbildung 2).<sup>[31]</sup>



**Abbildung 2**  $\mu$ CP-Verfahren mit Biotinazid-Liganden auf einem Reaktiven-Polymerfilm.<sup>[31]</sup> (Abbildung mit Genehmigung entnommen aus Referenz<sup>[31]</sup>)

Daneben wird die CuAAC auch für die Funktionalisierung oder Vernetzung von Nanomaterialien wie polymeren, lipidhaltigen oder anorganischen Nanopartikel genutzt.<sup>[32-34]</sup> Für die Funktionalisierung von Liposomen (Lipidvesikeln) nutzten *Schuber* und *Kros et al.* acetylenbeschichtete Tenside, die in Lipiddoppelschichten eingelagert wurden, um mit Azid-funktionalisierten Molekülen zu reagieren.<sup>[34]</sup> Zur Herstellung von Nanopartikeln konnten *Adronov et al.* die Synthese von einwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren mit Polymeren mittels Klick-Chemie modifizieren (Abbildung 3).<sup>[35]</sup>



**Abbildung 3** Mit Polystyrol (PS) modifizierte einwandige Kohlenstoff-Nanoröhre.<sup>[35]</sup>

Zur Funktionalisierung und Makrocyclisierung von Peptoiden wird mittlerweile ebenfalls die CuAAC-Reaktion eingesetzt. Beispielsweise konnten dadurch cyclische Peptoide aus linearen Peptoiden synthetisiert werden, die in den Seitenketten sowohl eine Azid- als auch eine Alkin-Funktionalität besaßen.<sup>[36-38]</sup> Eine sequentielle Konjugation mehrerer funktioneller Einheiten konnten durchgeführt werden. Dabei reichen die Palette der angebotenen Substrate von Nucleobasen, Ferrocen, Fluorophoren und Hormonen bis hin zu Zuckern.<sup>[39-44]</sup>

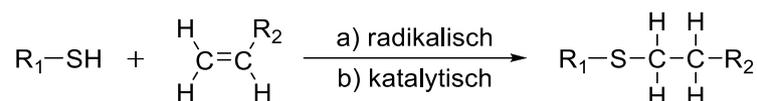
In der supramolekularen Chemie findet die CuAAC unter anderem bei der Synthese von Dendrimern Anwendung. So konnten *Wu et al.* endfunktionalisierte Dendrimere synthetisieren und erstmalig die Eignung dieser Reaktion zum Aufbau von polymeren Strukturen demonstrieren.<sup>[45]</sup> Dadurch können Dendrimere ohne großen Aufwand modular aufgebaut werden.

### 2.2.3 Addition von Thiolen an Vinyldoppelbindungen und deren Anwendungen

Dank seiner Effizienz sowie seiner Regio- und Chemoselektivität als Ligationsmethode, findet das Klick-Konzept, vor allem die CuAAC, auch außerhalb der organischen Chemie Anwendung. Aufgrund dessen wurden verschiedene Reaktionen untersucht, welche die Klick-Kriterien erfüllen. Im Folgenden wird auf einige ausgewählte Klick-Reaktionen eingegangen.

### Klick-Reaktionen mit Thiolen

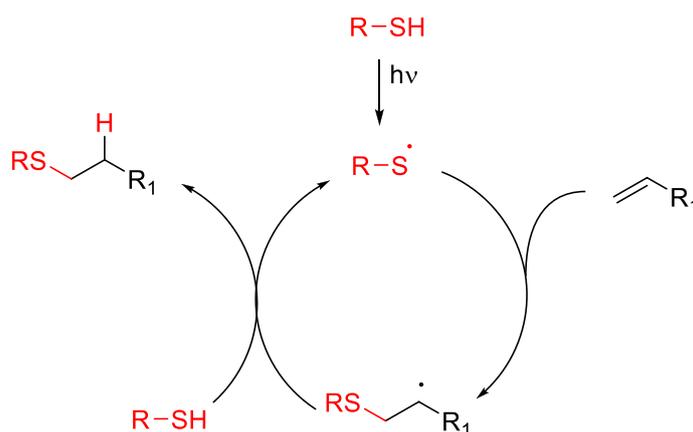
Als eine interessante Klick-Reaktion hat sich die Addition von Thiolen an Doppelbindungen (En) herauskristallisiert, auch als Thiol-En-Kupplung (TEC) genannt, die schon im frühen 20. Jahrhundert erwähnt wurde.<sup>[46]</sup> Besondere Bedeutung haben dabei zwei Reaktionstypen, zum einen die radikalische Addition und zum anderen die katalytische Michael-Addition (Schema 4).



**Schema 4** Thiol-En-Kupplung durch a) radikalische Addition und b) Michael-Addition.

#### Radikalische Thiol-En-Reaktion

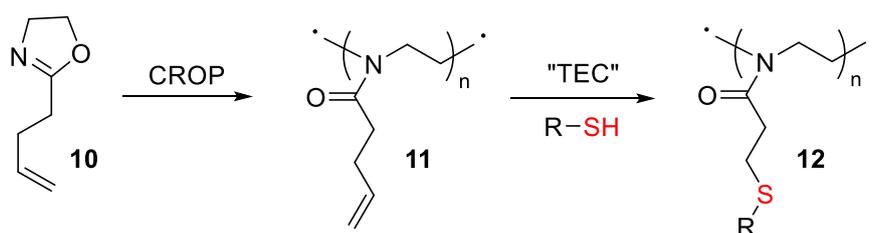
Die radikalische Addition von Thiolen an Ene verläuft über einen Radikalmechanismus zu einem Anti-Markownikow-Thioether (Schema 5).<sup>[47-48]</sup> Klassische radikalische Polymerisationen haben gegenüber der Thiol-En-Reaktion den Nachteil, dass sie komplexe Polymerisationskinetiken haben und stark heterogene Polymere bilden.<sup>[49-52]</sup> Ein weiterer Vorteil der Thiol-En-Chemie ist, dass die Reaktion sehr schnell verläuft und daher eine deutlich geringe Sauerstoffinhibierung aufweist.<sup>[53-54]</sup>



**Schema 5** Mechanismus der radikalischen Thiol-En-Reaktion.<sup>[48]</sup>

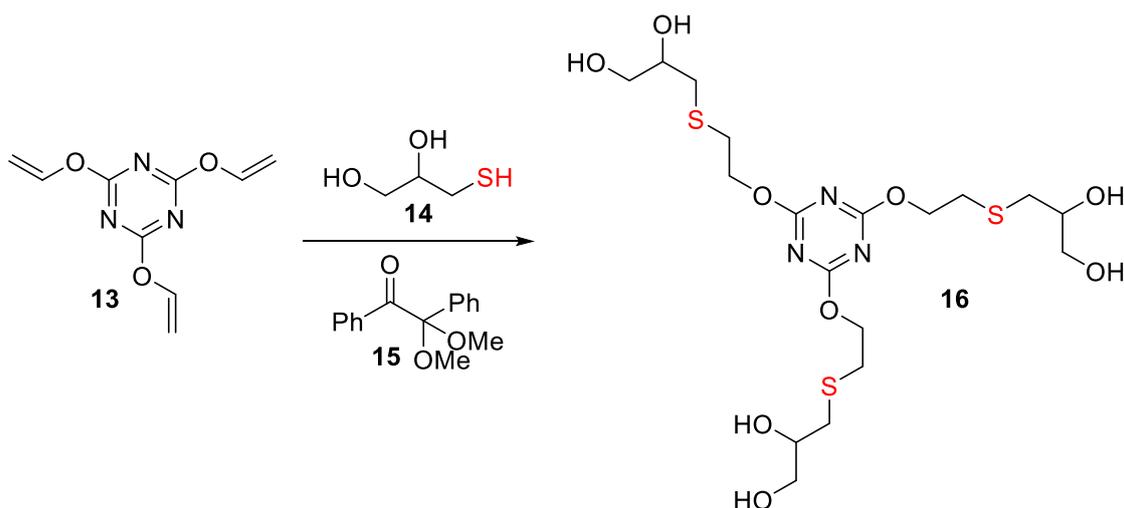
Diese effiziente Methode findet zahlreiche Anwendungen in Polymerisationsreaktionen, wie Ringöffnungspolymerisation (ROP), Ringöffnende Methathese-Polymerisation (ROMP), Nitroxid-vermittelte Polymerisation (NMP), kationische Polymerisation, Atom-Transfer radikali-

sche Polymerisation (ATRP), reversible Additions-Fragmentierungs-Kettenübertragungspolymerisation (RAFT), sowie Oberflächenbeschichtungen, bis hin zur Synthese von optischen, sensorischen, bioorganischen und biomedizinischen Materialien.<sup>[10, 55]</sup> Durch die TEC gelangen *Schlaad et al.* wichtige Modifizierungen von synthetischen Polymeren, wie Poly[2-(3-butenyl)-2-oxazolin] **11** welches durch lebende kationische Ringöffnungspolymerisationen (CROP) hergestellt wurde (Schema 6). Zur Funktionalisierung wurden dabei auch Thiole mit Dihydroxy-, acetylierten Glucose-, Benzyl-, Cystein-, Amino und fluorierten Gruppen verwendet.<sup>[55-56]</sup>



**Schema 6** Modifizierung von Poly[(2-3-butenyl)-2-oxazolin] mittels TEC.<sup>[55]</sup>

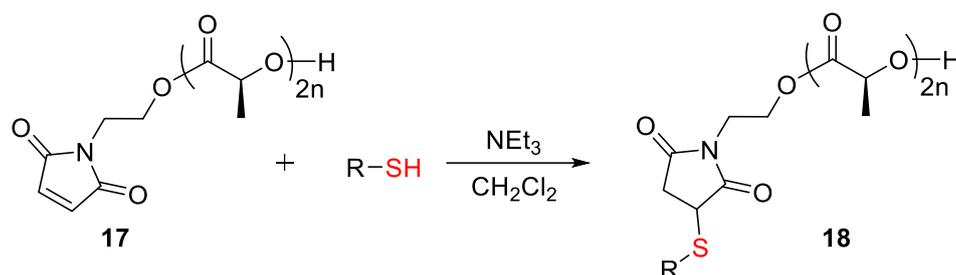
*Hawker et al.* nutzten Thiol-En-Reaktionen zur Synthese von stabilen Dendrimern der 4. Generation. Um die Reaktionsgeschwindigkeit für die Bildung von Dendrimern der ersten Generation **16** aus Alken **13** mit dem Thiol **14** zu erhöhen, wurden kleinere Mengen des Initiators **15** eingesetzt (Schema 7). Die C-S-Verknüpfung wurde außerdem für die Funktionalisierung der Kettenenden genutzt.<sup>[57]</sup>



**Schema 7** Synthese eines G1-Dendrimers **16**.<sup>[57]</sup>

### Thiol-En-Michael-Addition

Bei der Thiol-Michael-Addition handelt es sich um eine Reaktion zwischen einem Thiol und elektronenarmen En-Gruppen, wie zum Beispiel in Acylaten, Maleimiden, Methacrylaten, Cinnamaten, Crotonaten sowie Acrylonitrilen.<sup>[58]</sup> Dove *et al.* berichteten über eine metallfreie Thiol-Michael-Addition mit Maleimid als En-Komponente unter Verwendung von Triethylamin ( $\text{NEt}_3$ ) als Katalysator. Die Reaktion wurde zur Funktionalisierung von abbaubaren Polymeren wie der Maleimid-terminierten Polymilchsäure **17** verwendet (Schema 8).<sup>[58-59]</sup>

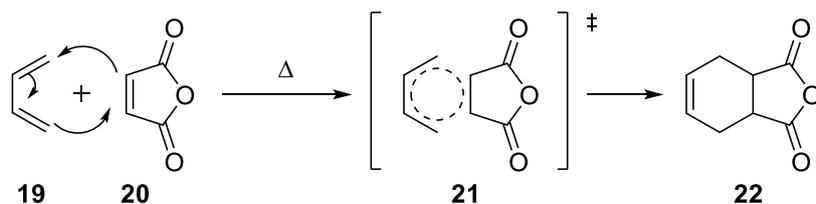


**Schema 8** Funktionalisierung von Maleimid-terminierten Polymilchsäure mit Thiolen mittels Thiol-Michael-Addition.<sup>[59]</sup>

Weitere Anwendungen findet sie zur Synthese von linearen und mehrarmigen Sternpolymeren.<sup>[60-61]</sup>

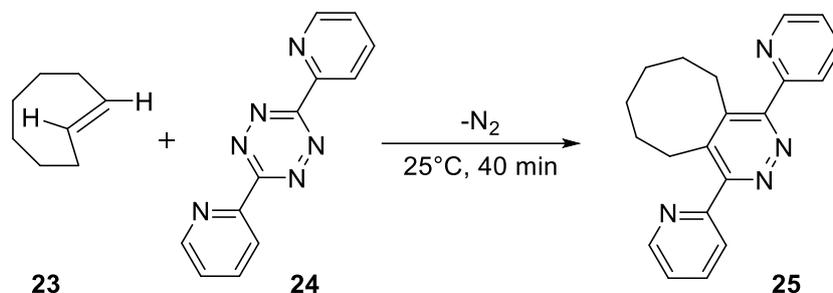
### 2.2.4 Diels-Alder-Klick-Reaktionen

In den letzten Jahren hat sich die Diels-Alder-Reaktion, welche nach ihren Entdeckern *Otto Diels* und *Kurt Alder* im Jahre 1928 benannt und konzipiert wurde, ebenfalls als Klick-Reaktion etabliert.<sup>[62]</sup> Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine  $[4+2]$ -Cycloaddition. Dabei reagieren Akzeptor-substituierte (elektronenarme) Olefine **20** als Dienophile mit Donor-substituierten (elektronenreichen) 1,3-Dienen **19** unter Bildung von Sechsringen **22**. Im Übergangszustand **21** kommt es zu einer konzertierten Umlagerung aller sechs beteiligten  $\pi$ -Elektronen (Schema 9). Alternativ gibt es auch Diels-Alder-Reaktionen, bei denen elektronenreiche Dienophile mit elektronenarmen Dienen reagieren. Solche Cycloadditionen werden Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf genannt.



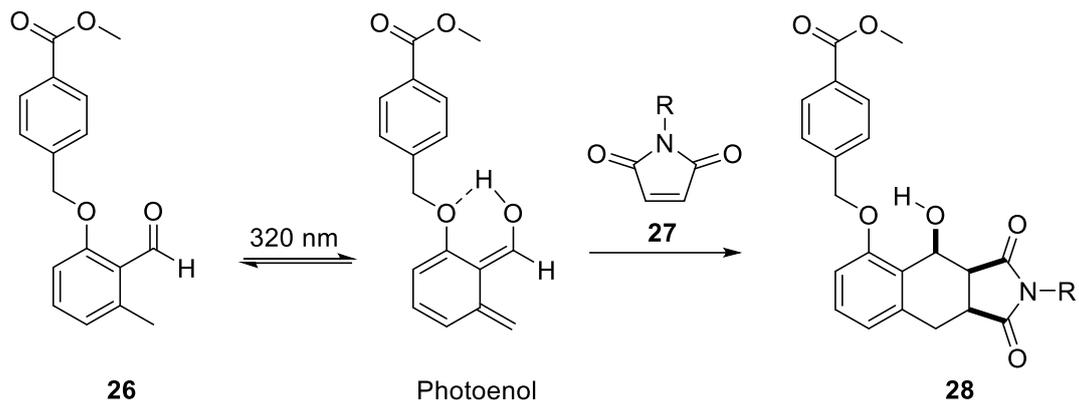
**Schema 9** [4+2]-Cycloaddition zwischen Dien und Dienophil.

*Fox et al.* beschrieben eine derartige Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zwischen *trans*-Cycloocten **23** und dem Tetrazin **24**. Das gebildete Produkt **25** entsteht nach einer Retro-[4+2]-Cycloaddition, wobei Stickstoff als einziges Nebenprodukt freigesetzt wird (Schema 10).<sup>[63-65]</sup> Diese effiziente Reaktion erfolgt ohne Einsatz von Katalysatoren unter milden Bedingungen und zeichnet sich durch eine hohe Selektivität aus.



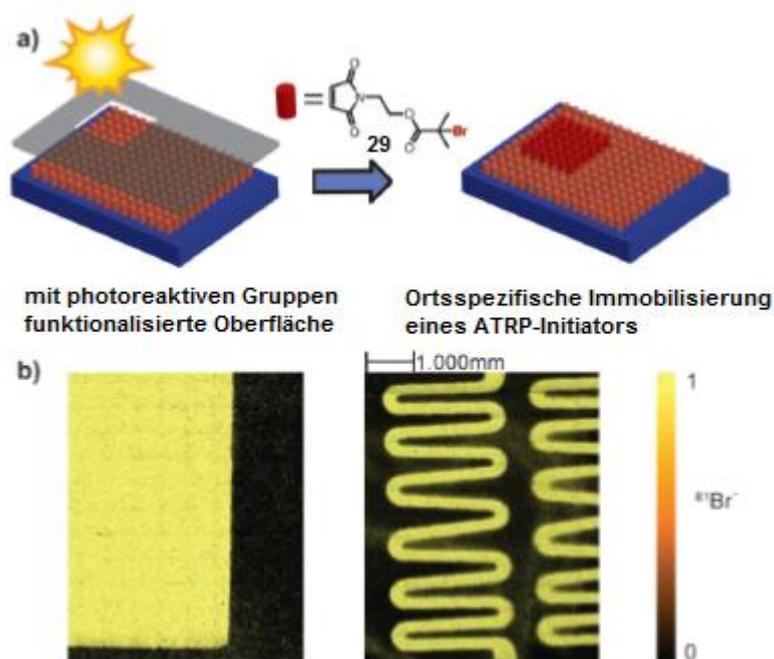
**Schema 10** Reaktion von *trans*-Cycloocten mit Tetrazin.<sup>[64]</sup>

Durch Verwendung von Anthracen und Maleimid gelang *Tunca et al.* die Synthese von dreiarigen Sternpolymeren über eine Diels-Alder-Reaktion. Dabei wurden Polymere mit furangeschützten Maleimid-Endgruppen mit Anthracen-Substraten gekoppelt.<sup>[66]</sup> *Popik et al.* berichteten über eine photoinduzierte Hetero-Diels-Alder-Reaktion zur Funktionalisierung von Vinylether-beschichteten Oberflächen, die selbst photochemisch inert sind, mit 3-(Hydroxymethyl)-2-naphthol (*o*NQMP) berichtet.<sup>[67]</sup> Die Reaktion wurde in wässriger Lösung ohne Zusatz weiterer Reagenzien und Katalysatoren durchgeführt. Als Lichtquelle wurde eine Lochmaske bzw. ein Laser benutzt. Die kurze Lebensdauer der photoreaktiven Spezies in wässriger Lösung wirkt sich jedoch nachteilig auf die räumliche Auflösung aus. In einer weiteren Publikation berichten *Barner-Kowollik et al.* über die direkte Umsetzung der von photoaktiven Formyl-3-methylphenoxy (FMP)-Einheit **26** mit Maleimid-Derivaten **27** (Schema 11).<sup>[68]</sup> Durch die Auswahl der FMP-Einheit, welche durch photoinduzierte Isomerisierung Wasserstoff-Brücken bildet, konnte die Lebensdauer der reaktiven Spezies erhöht werden.



**Schema 11** Photo-Diels-Alder-Reaktion eines FMP-Einheit mit Maleimid-Derivat.<sup>[68]</sup>

Für die Funktionalisierung von Siliciumoberflächen wurde das bromhaltige Maleimid-Derivat zur molekularen Markierung verwendet. Durch Flugzeit-Sekundärionen-Massenspektroskopie (ToF-SIMS) konnten die mit bromhaltigen Maleimid-Verbindungen beschichteten FMP-Oberflächen nachgewiesen werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Oberflächen nur in Gegenwart von geeigneten Dienophilen reagieren (Abbildung 4).<sup>[68]</sup>

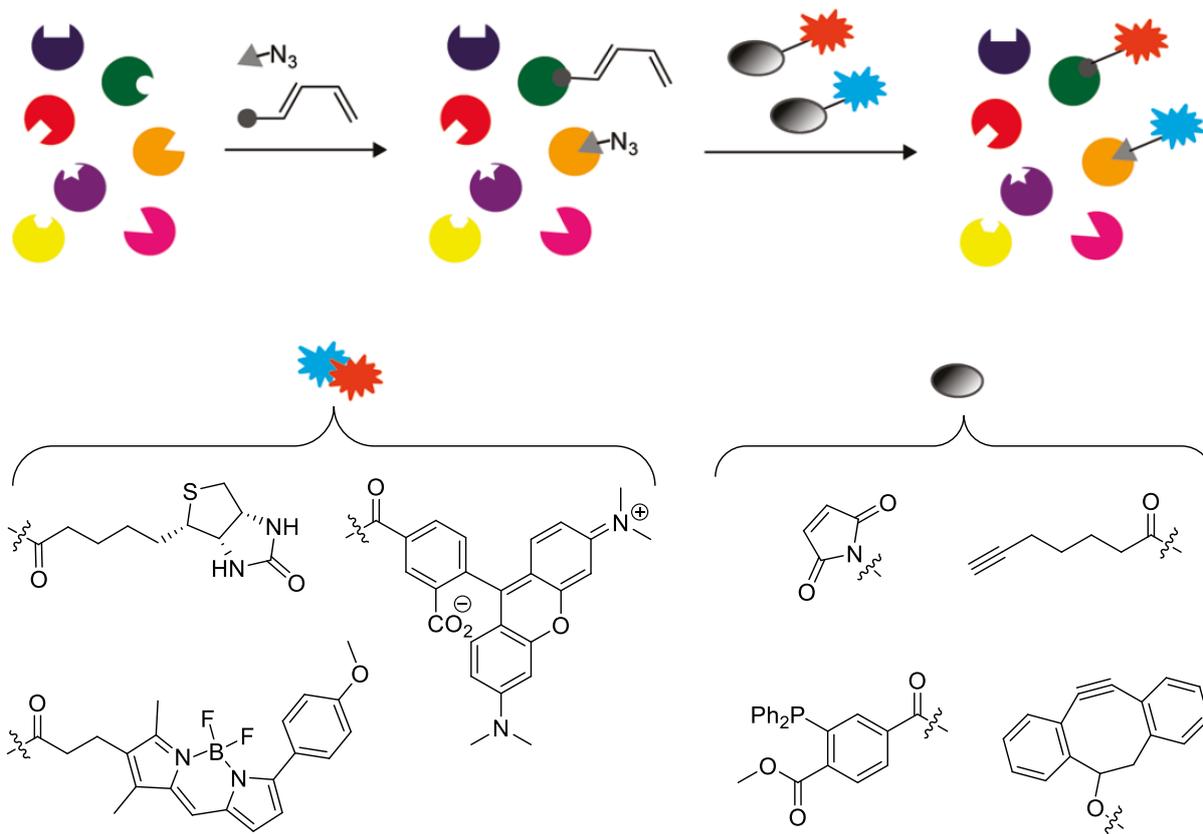


**Abbildung 4** a) Photoinduzierte Diels-Alder-Oberflächenfunktionalisierung und b) ToF-SIMS-Darstellung der erfolgreichen Photomusterung mit dem Dienophil **29**.<sup>[68]</sup> (Abbildung mit Genehmigung entnommen aus Referenz <sup>[68]</sup>).

Anwendungsmöglichkeiten erfahren derartige Polymere mit Oberflächenmustern auf unterschiedlichen Längenskalen in der Gewebezüchtung, der Zellbiologie, der Medizin und in der Entwicklung von Elektronik.<sup>[69]</sup>

### 2.3 Bioorthogonale Ligationen

Das Konzept der bioorthogonalen Chemie wurde erstmals von *Bertozi et al.* in einer wegweisenden Arbeit über die Kennzeichnung von Zelloberflächen mittels Glykoproteine eingeführt.<sup>[70]</sup> Bioorthogonale Reaktionen sind chemische Reaktionen, die weder die biologischen Systeme stören, noch mit ihnen wechselwirken. Die beteiligten funktionellen Gruppen müssen unter milden Bedingungen in einem biologischen Medium (d.h. innerhalb einer hochkomplexen chemischen Umgebung) selektiv unter biokompatiblen Bedingungen (keine toxische Wirkung auf Organismen und Zellen) miteinander reagieren. Außerdem müssen die beteiligten funktionellen Gruppen unter diesen Bedingungen inert sein, um Nebenreaktionen mit anderen Biomolekülen zu vermeiden (Schema 12).<sup>[71]</sup> Idealerweise sollte eine bioorthogonale Reaktion schnell, in einem Verhältnis von 1:1 und in quantitativer Ausbeute (im Vergleich zum untersuchten biologischen Prozess) ablaufen. Diese Bedingungen werden üblicherweise auch als typische Merkmale einer Klick-Reaktion (siehe Kapitel 2.2) gesehen.



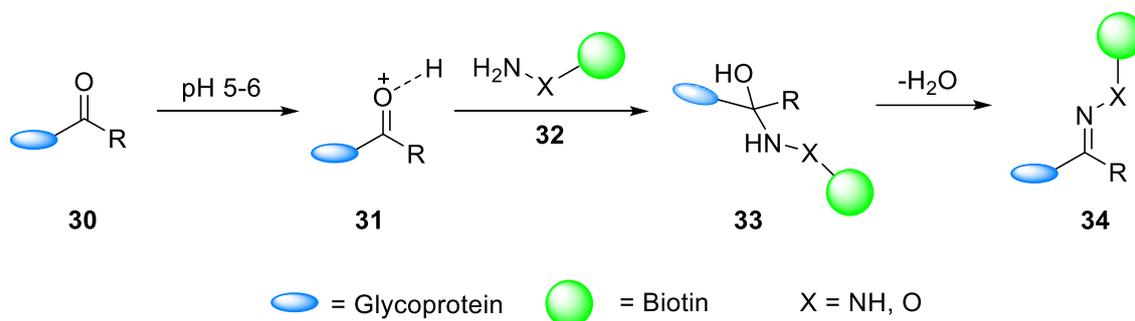
**Schema 12** Das Prinzip einer bioorthogonalen Reaktion.<sup>[72]</sup>

In den letzten Jahren wurde eine Reihe bioorthogonaler Reaktionen identifiziert. Dazu gehören die Kondensation von Aldehyden und Ketonen mit Hydroxylaminen bzw. Hydraziden,<sup>[73-75]</sup> die Staudinger-Ligation von Aziden mit modifizierten Phosphanen<sup>[76]</sup> sowie die kupferfreie Azid-Alkin-Cycloaddition, welche sowohl durch den Einsatz von Cyclooctin<sup>[77-78]</sup> als auch durch Kupfer als Katalyse erfolgen können.<sup>[21, 79]</sup> Im Folgenden werden die genannten Reaktionen und deren Anwendung näher erläutert.

### 2.3.1 Kondensation von Ketonen/Aldehyden mit Amin-Nukleophilen

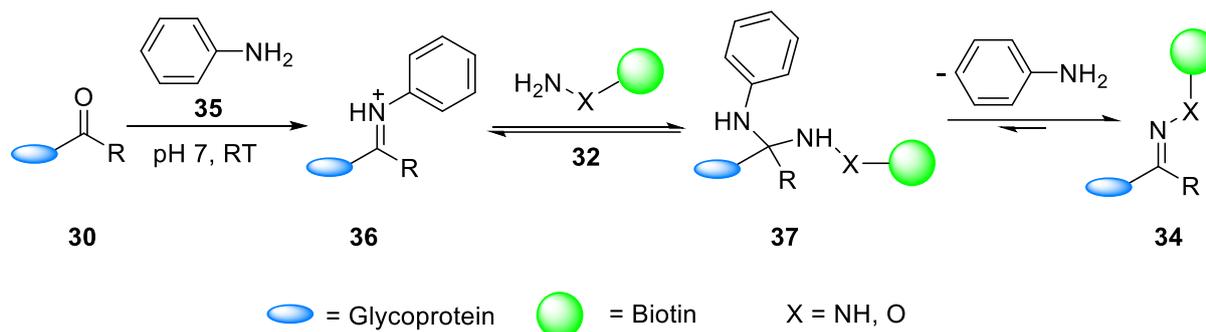
Ketone und Aldehyde sind aufgrund der Tatsache, dass sie unter physiologischen Bedingungen praktisch inert gegenüber anderen endogenen funktionellen Gruppen sind und ihrer geringeren Größe, attraktiv als bioorthogonale chemische Reporter. Prototypische Beispiele sind Aminoxy- und Hydrazidverbindungen, die unter leicht sauren Bedingungen (pH=5-6) Oxim- bzw. Hydrasonverbindungen bilden (Schema 13).<sup>[80]</sup> Dabei greift die Amin-Gruppe **32** die protonierte Carbonylgruppe **31** unter Bildung des Halbaminals **33** an, wobei das Gleichgewicht in der Regel auf der Seite der Carbonylverbindung liegt. Durch die Verwendung von reaktiven Aminen, wie Hydrazinen, Hydraziden oder Alkoxyaminen, deren Nucleophilie durch den  $\alpha$ -

Effekt<sup>[81]</sup> verstärkt ist, wird das Gleichgewicht auf die Seite des Halbaminals **33** verschoben, welches zum stabilen Hydrazon- bzw. Oxim-Addukt **34** führt.<sup>[82-83]</sup>



**Schema 13** Säurekatalysierte Kondensation von Ketonen/Aldehyden (**11**) mit reaktiven Amin-Nukleophilen.<sup>[84]</sup>

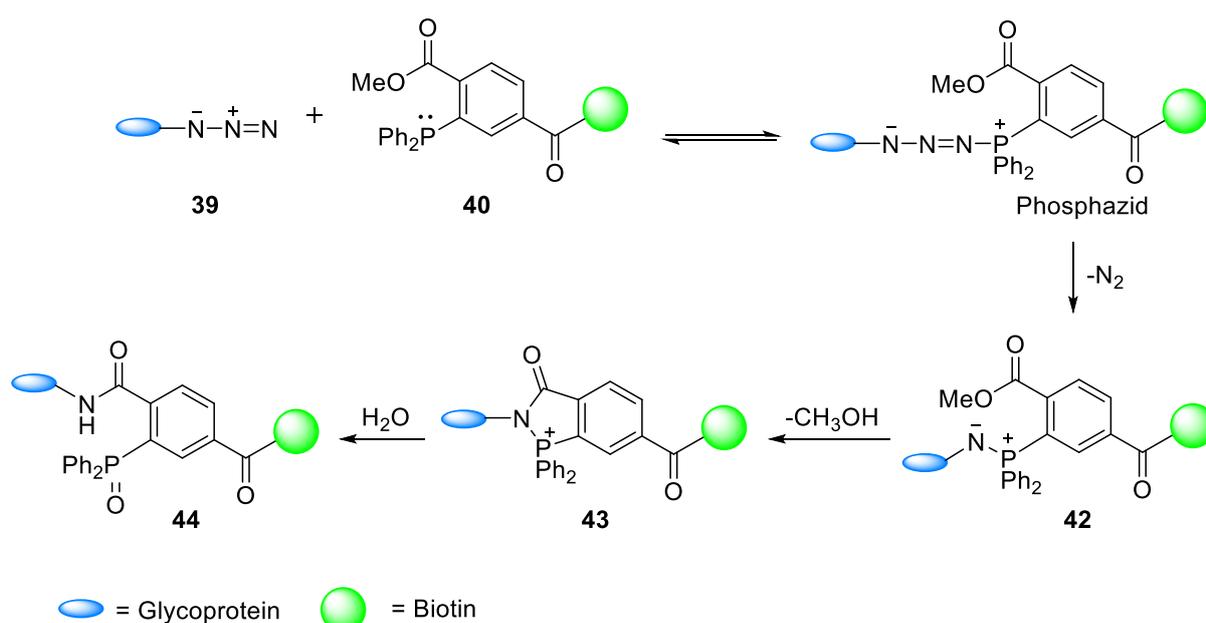
Die Ligation zwischen Aldehyd und Hydrazid in lebenden Zellen wurde zunächst von *Rideout* für den Einbau von Medikamenten in Krebszellen verwendet.<sup>[75]</sup> In dieser bahnbrechenden Studie wurden menschlichen Erythrozyten einer Mischung aus Decanal und *N*-Amino-*N'*-1-octylguanidin (AOG) zugesetzt, was zur Bildung von zytotoxischen Hydrazonen führte, welche die Krebszellen töteten. Mehr als 10 Jahre später konnten *Bertozzi et al.* zeigen, dass bestimmte Ketozucker, bekannt als *N*-Lävulinoylmannosamin (ManLev), von verschiedenen Zelllinien metabolisiert und in Glycane der Zelloberfläche integriert werden, wo sie anschließend mit Biotinhydrazid reagieren können.<sup>[70, 80]</sup> In der Regel sind Aldehyd/Keton basierte bioorthogonale Reaktionen am besten für extrazelluläre Anwendungen geeignet. Zum einen erfordert die Reaktion einen optimalen pH-Bereich zwischen 5-6 (in der normalen intrazellulären Umgebung liegt der pH-Bereich im Neutralen) und zum anderen sind hohe Reagenzkonzentrationen erforderlich, um die geringe Reaktionsgeschwindigkeit auszugleichen.<sup>[85]</sup> Durch den Einsatz von Anilin **35** als nukleophiler Katalysator gelang es *Dawson et al.* die genannten Nachteile zu kompensieren. In diesem Fall katalysierte Anilin sowohl die Hydrazon- als auch die Oximbildung (Schema 14).<sup>[74]</sup>



**Schema 14** Anilinkatalysierte Kondensation von Ketonen/Aldehyden (**11**) mit reaktiven Amin-Nukleophilen.<sup>[84]</sup>

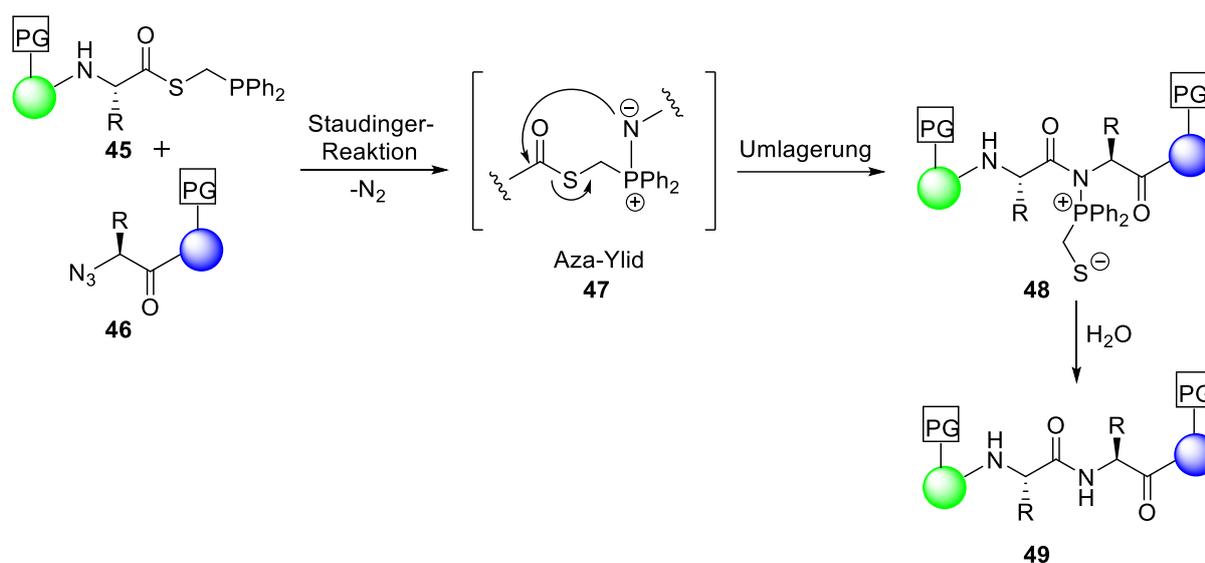
### 2.3.2 Die Staudinger-Ligation

Anders als Aldehyde und Ketone kommen Azide in Biomolekülen nicht oder nur selten vor.<sup>[86]</sup> Eine der klassischen Reaktionen mit organischen Aziden ist die von *Bertozzi et al.* für biologische Umgebungen eingeführte *Staudinger-Ligation*.<sup>[76]</sup> Bei dieser Ligation werden Azide nach Behandlung mit Phosphinen zu Amidinen umgewandelt.<sup>[87]</sup> Die Reaktion beginnt mit dem Angriff des Triarylphosphans **40** an das Alkylazid **39**. Nach Abspaltung von Stickstoff entsteht ein Aza-Ylid-Intermediat **42**, welches den Ester intramolekular nukleophil angreift. Durch den Verlust von Methanol wird die Zwischenstufe **43** gebildet. In Anwesenheit von Wasser hydrolysiert sie spontan unter Bildung des Amid-verknüpften Ligationsproduktes **44** (Schema 15).



**Schema 15** Mechanismus der Staudinger-Ligation von Aziden und Triarylphosphanen.<sup>[84]</sup>

Für die Anwendung in biologischen Systemen, besonders für die Proteinsynthese wurde die „spurlose“ Staudinger-Ligation entwickelt, um Amidbindungen zu knüpfen, ohne das abiotische Triarylphosphinoxid einzubeziehen. *Raines et al.* nutzten die „spurlose“ Staudinger-Ligation für die Kupplung zweier Peptidfragmente. Das Aza-Ylid **47**, das aus einem C-terminalen Thioester **45** und einem Azidopeptid **46** gebildet wird, lagert sich anschließend in einer intramolekularen Umlagerung zum Amidophosphonium-Salz **48** um. Nach Hydrolyse entsteht das Kupplungsprodukt **49** (Schema 16).



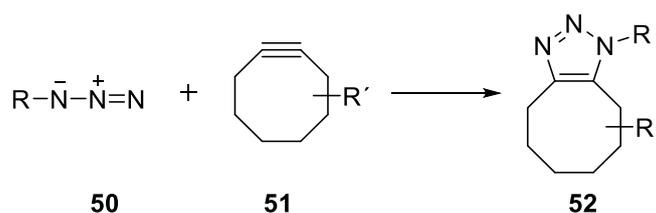
**Schema 16** Mechanismus der „spurlosen“ Staudinger-Ligation.<sup>[84]</sup>

Die Anwendung der Staudinger-Ligation reicht von Markierungsverfahren, wie der von Glycoproteinen auf FRET-Basis (Fluoreszenzenergietransfer)<sup>[88-89]</sup> bis hin zur ortsspezifischen Funktionalisierung von DNA (Desoxyribonukleinsäure)<sup>[90-91]</sup> und Proteinen.<sup>[92]</sup> Allerdings hat die Staudinger-Ligation den Nachteil, dass sie eine relativ niedrige Reaktionsgeschwindigkeit hat und eine konkurrierende Oxidation des Phosphors unter aeroben Bedingungen stattfinden kann.<sup>[93]</sup> Eine Alternative, die diese Probleme umgeht, ist die ringspannungsinduzierte Cycloaddition.<sup>[78]</sup>

### 2.3.3 Kupferfreie Azid-Alkin Cycloaddition

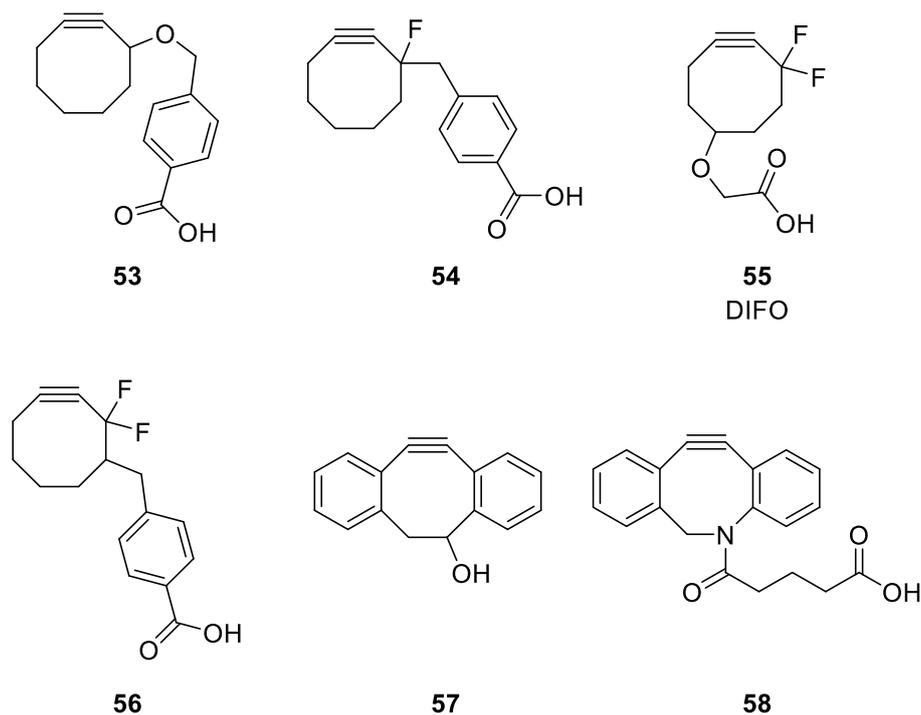
Aufgrund der Reaktivität von Aziden, werden diese auch in anderen Reaktionen, wie der von *Huisgen* eingeführten [3+2]-Cycloaddition mit Alkenen oder Alkinen als 1,3-Dipol eingesetzt.<sup>[16-17]</sup> Von diesem Konzept machten die Gruppen um *Meldal* und *Sharpless* Gebrauch und entwickelten unabhängig voneinander die Cu<sup>I</sup>-katalysierte Variante der [3+2]-Cycloaddition

von Aziden und Alkinen (CuAAC), die im Allgemeinen als Klick-Reaktion bekannt ist. Wegen der Zytotoxizität des benötigten Katalysators ist sie jedoch für die Verwendung in lebenden Systemen nicht geeignet. Ein eleganter Ansatz gelang *Bertozzi et al.* durch die kupferfreie ringspannungsinduzierte Cycloaddition zwischen Aziden **50** und Cyclooctinderivaten **51** zu entsprechenden Triazolen **52** (Schema 17).<sup>[78]</sup> Diese ringspannungsinduzierte Azid-Alkin-[3+2]-Cycloaddition (strain-promoted [3+2]-azide-alkyne cycloaddition, SPAAC) geht auf die Arbeiten von *Wittig* und *Krebs* zurück.<sup>[94]</sup>



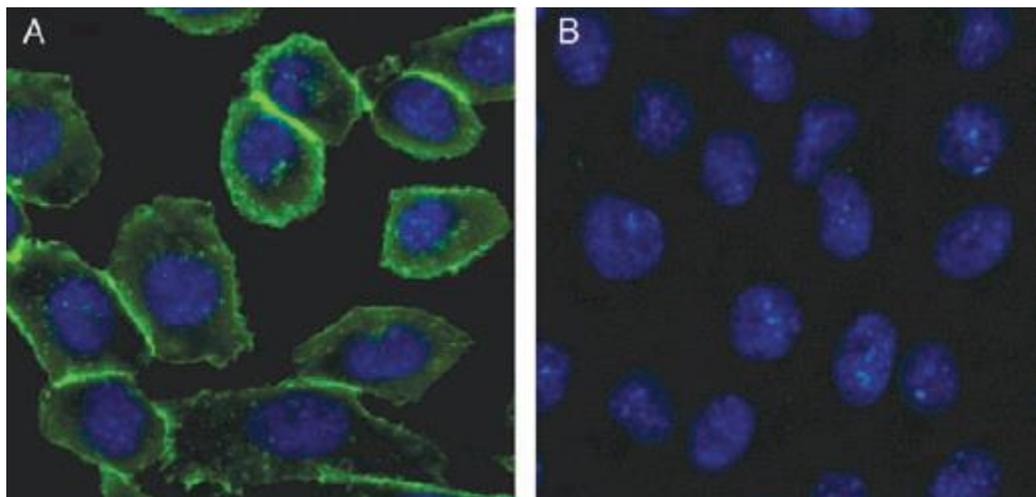
**Schema 17** Die SPAAC-Reaktion.

Darauf aufbauend wurden verschiedene Cyclooctinreagentien für kupferfreie Klick-Reaktionen synthetisiert (Abbildung 5). Im Vergleich zu CuAAC-Reaktionen war die erste Generation **53** deutlich langsamer. Um die Geschwindigkeit zu verbessern, wurden monofluorierte **54** (2. Generation, ca. 4-fache Erhöhung)<sup>[95]</sup> und difluorierte **55** Cyclooctin-Derivate (3. Generation, 60-fache Erhöhung)<sup>[77]</sup> synthetisiert, um das Alkin-LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) abzusenken.



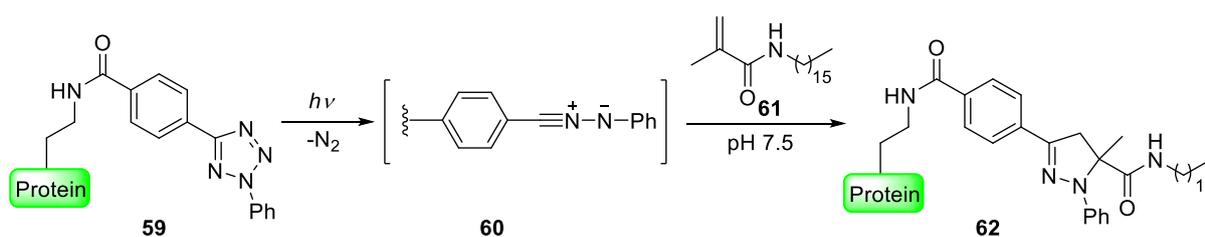
**Abbildung 5** Cyclooctin-Derivate mit unterschiedlichen Substituenten.

Der Einsatz von difluorierten Cyclooctin-Konjugaten (DIFO) ermöglichte funktionelle Markierungen an Azid-funktionalisierten Proteinen in komplexen biologischen Systemen, wie in lebenden Zellen und in Zebrafischen.<sup>[77, 96]</sup> Beispielsweise können humane Leukämie-T-Zellen mit Azid-Gruppen modifiziert werden, welche dann mit einem Biotin-Derivat eines Cyclooctinreagenz der ersten Generation **53** funktionalisiert werden.<sup>[97-98]</sup> In einem anderen Beispiel von *Boons et al.* wurde das Dibenzocyclooctinol **57** mit Azidglycobipolymeren in lebenden Zellen mit einer Fluoreszenzmarkierung versehen.<sup>[99-100]</sup> Die Ringspannung dieses Reagenz wird durch zwei anellierte Aromaten verstärkt, wodurch auch die Reaktivität für die Triazolbildung steigt. Außerdem tragen sie dazu bei, dass biologische Nucleophile die Dreifachbindung nicht so leicht angreifen können. Ein weiterer Vorteil ist, dass sie nicht toxisch und leicht herstellbar sind. In einem weiteren Beispiel berichteten *Bertozzi et al.* die Funktionalisierung der Oberflächen von Säugerzellen mit einem fluoreszierenden Derivat des DIFO **55** innerhalb von wenigen Minuten (Abbildung 6).<sup>[77, 96]</sup>



**Abbildung 6** Fluoreszenzaufnahmen von Eizellen des chinesischen Zwerghamsters mit Alexa Fluor 488 Derivat von DIFO **55**. A) Azid-modifizierte Zellen, B) Kontrollzellen ohne Azidgruppen.<sup>[77, 98]</sup> (Abbildung mit Genehmigung entnommen aus Referenz<sup>[98]</sup>).

Eine weitere interessante bioorthogonale Ligationsreaktion ist die von *Lin et al.* beschriebene photoinduzierte Cycloaddition eines Diaryltetrazols an ein Alken-funktionalisiertes Protein.<sup>[101-102]</sup> Dabei wird das Diaryltetrazolderivat **59** durch Photolyse mit UV-Licht einer Cycloreversion unter Stickstoff Abspaltung unterworfen, wodurch *in situ* ein Nitrilimin **60** entsteht. Dieses reagiert anschließend *in situ* mit einem dipolarophilen Alken **61** zu einem Pyrazolin-Cycloaddukt **62** (Schema 18). Die Reaktion zur Bildung des Pyrazolin-Adduktes **62** benötigt nur kurze Bestrahlungszeiten von wenigen Minuten und verläuft nach einer Reaktionskinetik zweiter Ordnung bei Raumtemperatur.



**Schema 18** Photoinduzierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Diaryltetrazol und einem elektronenarmen Alken.<sup>[101-102]</sup>

Ein weiterer Vorteil dieser Reaktion besteht darin, dass die gebildeten Pyrazolin-Addukte fluoreszieren, was auch direkt für die Verfolgung des Reaktionsfortschritts benutzt werden kann.

### 3 Aufgabenstellung

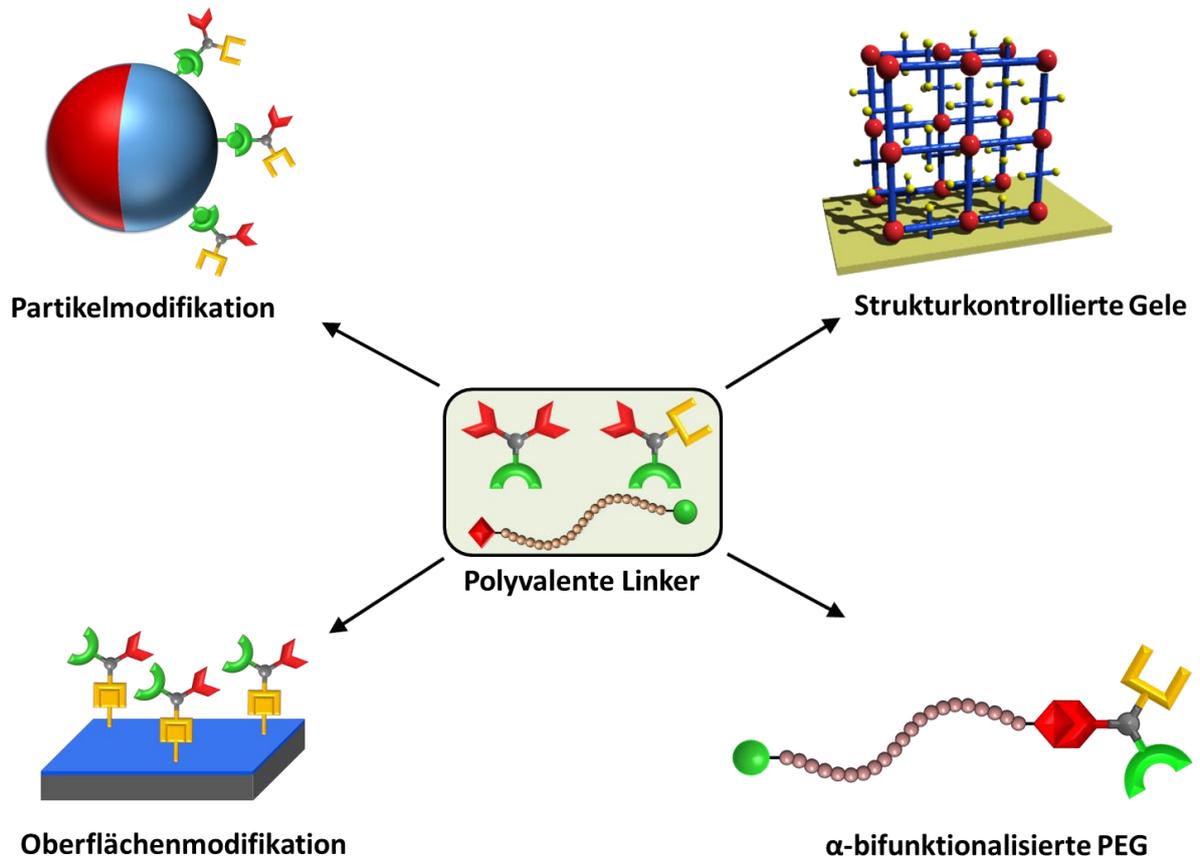
In den letzten Jahren ist das Interesse an der Herstellung von neuen, multifunktionalisierten Biomaterialien, insbesondere von Polymeren, für die biologische Anwendung erheblich gestiegen. Die Erzeugung von Materialien mit genau-definierter Zusammensetzung und reaktiven Ankergruppen ist eine wichtige Vorgabe der modernen Biotechnologie an die Materialwissenschaften. Diese Gruppen, beziehungsweise die damit verbundenen Ligationen sind durch das biologische Einsatzgebiet stark eingeschränkt (physiologische Bedingungen), weshalb nur die chemisch effizientesten Methoden ("Klick-Reaktionen") als Funktionalisierung in Betracht gezogen werden können. Da in vielen Fällen die selektive Immobilisierung von mehr als einem Wirkstoff an das Material stattfinden soll, sind zwei oder mehr zueinander orthogonale Reaktionen nötig, was die Anzahl in Frage kommender Möglichkeiten stark einschränkt.

Eines der Ziele dieser Arbeit bestand daher in der Synthese neuer, polyvalenter Moleküle mit mindestens zwei unterschiedlichen funktionellen Gruppen. Im Speziellen sollten Gruppen, welche die Klick-Kriterien erfüllen und das selektive effektive Anbinden funktioneller Moleküle ermöglichen dargestellt werden. Ein weiteres Merkmal dieser niedermolekularen Verbindungen sollte die einfache Zugänglichkeit der Ausgangsmaterialien sowie ein möglichst effizienter und modularer Syntheseweg zu deren Darstellung sein.

Zusätzlich sollte eine Strategie entwickelt werden um heterobifunktionalisierter Polyethylenglykole zu synthetisieren. Diese sollten ebenfalls Klick-Substituenten als funktionelle Gruppen tragen und sich so mit den polyvalenten Molekülen umsetzen lassen. Hierdurch sollte eine Art Baukastensystem nach dem „Lego“-Prinzip für heteropolyfunktionalisierter Hydrogele erzeugt werden, dass durch modularen Ansatz eine genaue Anpassung an die Gegebenheiten ermöglichen sollte. Durch die orthogonalen Ligationen ist es möglich neben der Geometrie auch die Chemie der resultierenden Materialien genau einzustellen sowie äußerst effizient verschiedenste Moleküle anzubinden, was ein schnelles Studium der Einflußparameter erlaubt.

Abschließend sollte das Potential dieser polyvalenten Strukturen als Linkersysteme für unterschiedliche Anwendungen gezeigt werden. Das Hauptaugenmerk sollte dabei auf die in der Arbeitsgruppe erzeugten CVD-Polymerschichten und PLGA-Partikeln sowie auf metallorganische Gerüstverbindungen liegen. (Abbildung 7).

Zudem sollte eine neue Methode zur Synthese und Immobilisierung der in der Krebstherapie/Diagnose eingesetzten MetaIodobenzylguanidin-Derivate (MIBG) entwickelt werden.



**Abbildung 7** Anwendungsbereiche für polyvalenter Moleküle.

## 4 Hauptteil

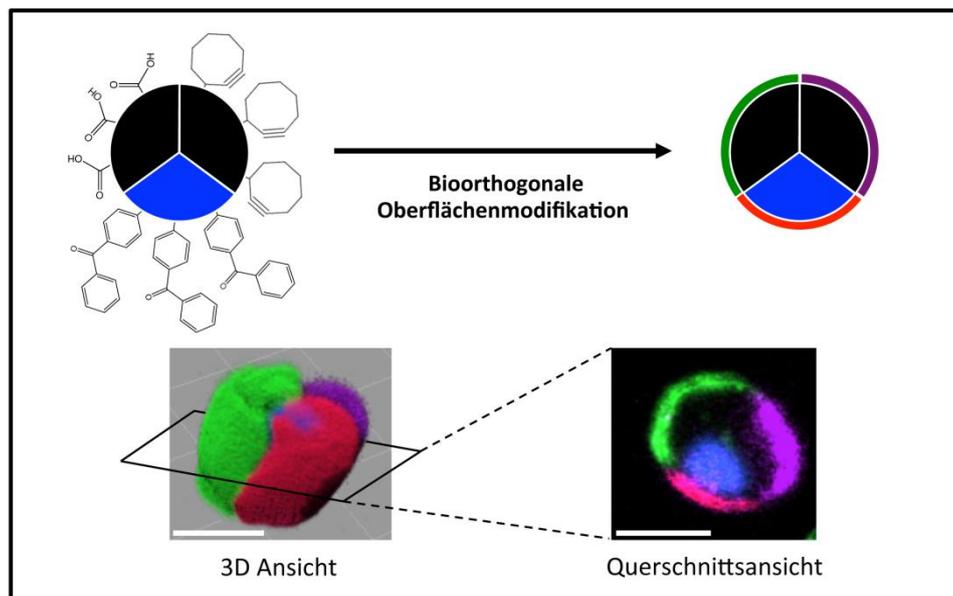
In der vorliegenden Arbeit werden Synthesestrategien zur Herstellung neuer polyvalenter Strukturen als Linkermoleküle vorgestellt, sowie deren Anwendung in der Modifizierung von Partikeloberflächen. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit bestand in der Herstellung  $\alpha,\omega$ -heterobifunktionalisierter Polyethylenglykole, sowie der Synthese neuartiger Linkersysteme für metallorganische Gerüstverbindungen. Im letzten Teil dieser Arbeit wird auf die Funktionalisierung von Metaiodobenzylguanidin (MIBG) eingegangen und deren Einsatz in Zelladhäsionsexperimenten.

### 4.1 Synthese neuer polyvalenter Linker sowie deren gezielte Funktionalisierungsmöglichkeiten

Die Erzeugung von Materialien mit genau-definierter Zusammensetzung und reaktiven Ankergruppen ist eine wichtige Vorgabe der modernen Biotechnologie an die Materialwissenschaft. Sie sind von entscheidender Bedeutung für viele biomedizinische Anwendungen wie Arzneimittelabgabe, Biosensoren, medizinische Implantate oder Gewebetechnik.<sup>[103-105]</sup> In der Regel sind biologische Interaktionen so gut wie nie einheitlich und beinhalten eine komplexe Kaskade von Immobilisierungen und die gleichzeitige Manipulation von mehreren Typen von Biomolekülen an eine Oberfläche. Jedoch stellt die Herstellung solcher Materialien, die neben der kontrollierten auch die gleichzeitige Darstellung von mindestens zwei Biomolekülen erlauben, vor großen synthetischen Herausforderungen. Die gezielte Kontrolle mehrerer Oberflächenreaktionen, bei gleichzeitiger Vermeidung von Kreuzreaktivitäten zwischen den verschiedenen chemischen Gruppen, ist einer der wichtigsten Herausforderungen in diesem Bereich.<sup>[106-107]</sup> Diese Gruppen bzw. die damit verbundenen Ligationen sind durch das biologische Einsatzgebiet stark eingeschränkt (physiologische Bedingungen), weshalb für die Immobilisierung von Biomolekülen nur die chemisch effizientesten Methoden wie die Klick-Reaktionen, in Betracht gezogen werden können. Neben der milden Reaktionsbedingungen, der Kompatibilität mit physiologischen Milieu, Toleranz gegenüber einem breiten Spektrum von funktionellen Gruppen, sowie der schnellen und quantitativen Umsetzung (siehe Kapitel 2.2), ist die Genauigkeit der Immobilisierung durch die hochselektive Anbindung gewährleistet.<sup>[80]</sup> Einen eleganten Ansatz für bioaktive orthogonale Oberflächenfunktionalisierungen stellt die chemische Gasabscheidung (eng.: *chemical vapour deposition*, CVD) Polymerisationstechnik dar. Hierbei können homogene Beschichtungen auf einer Vielzahl von Substraten (Glas, Papier, Metalle, Plastik usw.)

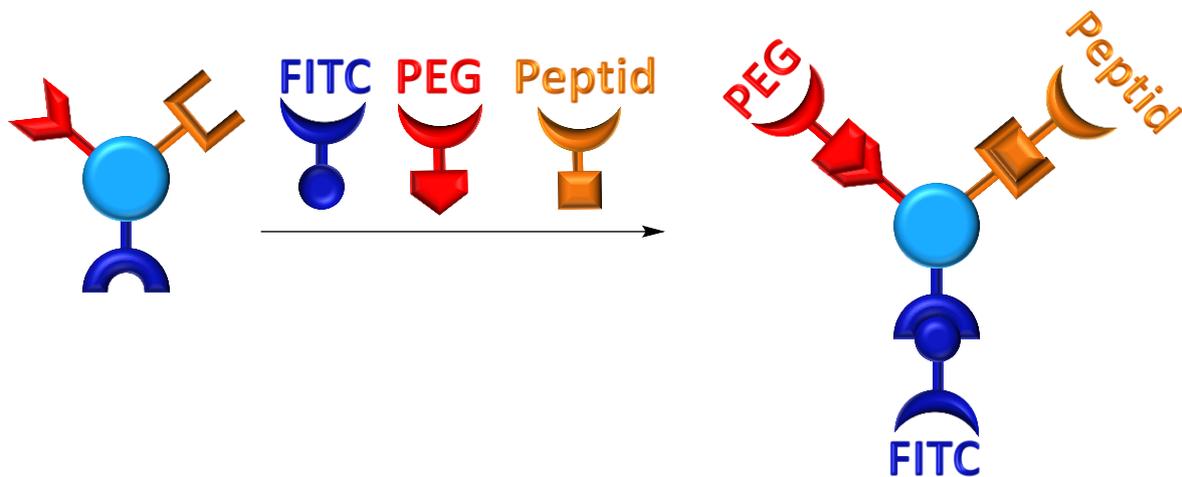
mit komplexen Geometrien aufgebracht werden.<sup>[108]</sup> Durch die CVD-Beschichtungen lassen sich chemisch adressierbare funktionelle Gruppen für die gezielte Immobilisierung von Biomolekülen erzeugen. Da in vielen Fällen die selektive Anbindung von mehr als einem Biomolekül an das Material unter kontrollierten Bedingungen stattfinden soll, sind zwei oder mehr zueinander orthogonale Reaktionen nötig, was die Anzahl in Frage kommender Kupplungsstrategien weiter einschränkt. So konnte die erfolgreiche Immobilisierung von Azido-funktionalisiertem Biotin und dem Farbstoff Oregon 488 auf einer bifunktionalen CVD-beschichteten Oberfläche durch die Kombination von Kupfer-katalysierter und Kupferfreier Klick-Chemie dargestellt werden.<sup>[109]</sup> Ebenfalls konnten Copolymer Beschichtungen mit Alkin- und Aldehydgruppen zur Immobilisierung von zwei unterschiedlichen Biomolekülen erzeugt werden.<sup>[110]</sup> Unter Verwendung von geeigneter Mikrostrukturierungsverfahren wie z.B. *microcontact printing*,<sup>[106]</sup> *dip-pen-lithography*<sup>[111]</sup> oder dem VAMPIR-Prozess (*Vapor-Assisted Micro-Patterning in Replica Structures*),<sup>[112]</sup> können durch orthogonale Reaktionen Microarrays erzeugt werden, die eine Immobilisierung von Biomolekülen nebeneinander ermöglichen und dadurch die biologische Umgebung von Zellen imitieren.<sup>[113]</sup> In einem Übersichtsartikel von *Lahann et al.* werden die Herstellung dieser Parylen-Beschichtungen und deren Anwendungen zusammengefasst.<sup>[106]</sup>

Während die räumlich kontrollierte Darstellung von chemischen und biologischen Liganden für zweidimensionale Substrate bereits etabliert ist, existieren nur sehr wenige Methoden für die räumlich kontrollierte Gestaltung von dreidimensionalen Objekten, wie beispielsweise Mikropartikel.<sup>[114]</sup> Solche Mikropartikel, mit drei unterschiedlichen Substanzen beladen, könnten beispielsweise in der Krebstherapie zum Einsatz kommen. Aber auch die Herstellung von Mikromaschinen und Nanorobotern könnten von diesen Partikeln profitieren. Um Mikropartikel mit drei abgegrenzten und chemisch unterschiedlichen Segmenten zu erhalten, konnten *Lahann et al.* mittels elektrohydrodynamischem Co-Jetting (eng.: *ElectroHydroDynamic*, EHD) dreier verschiedener bioabbaubarer Polymere mit unterschiedlichen bioorthogonalen Ankergruppen auf Milchsäurebasis diese trifunktionellen Partikel erzeugen (Abbildung 8).<sup>[114]</sup>



**Abbildung 8** Herstellung von dreiphasigen Mikropartikeln mit orthogonal funktionalisierte Segmenten durch EHD Co-Jetting.<sup>[114]</sup>

Dies zeigt eindrucksvoll die Erzeugung eines multivalenten Materials mit streng definierten Oberflächenarchitekturen. Allerdings ist es eine anspruchsvolle Aufgabe mehrere unterschiedliche funktionelle Gruppen, welche die Klick-Kriterien erfüllen, sowohl auf Oberflächen als auch auf Partikeln einzuführen, da aufgrund derer Fabrikation nur eine begrenzte Auswahl an funktionellen Gruppen direkt darstellbar ist. Um diese Hindernisse zu umgehen, sollen polyvalente Linker synthetisiert werden, die sich an Mikropartikel anbinden lassen und so ebenfalls einen modularen Zugang ermöglichen. Durch diese Kombination kann nicht nur die Art der Bindungsstellen sondern ebenfalls die Anzahl und Dichte manipuliert werden, was die Attraktivität und Anwendungsmöglichkeiten dieser Partikel noch weiter erhöhen sollte. Als Materialien sind neben solchen Linkern vor allem biokompatible Polymere wie z.B. Polyethylenglykole interessant, da sie keine Immunantwort erzeugen und so optimale Strukturen für biologische Anwendungen (z.B. Wirkstofffreisetzung, pharmakinetische Anwendungen, Beschichtungen) sind. Durch Kombination beider Moleküle lassen sich Strukturen mit einer großen Anzahl an funktionellen Gruppen erzeugen und gezielte Manipulationen durchführen. Neben der Anbindung von Polyethylenglykolen, lassen vor allem Wirkstoffe und Farbstoffe anbinden (Schema 19). Durch Farbstoffe wird die Visualisierung von Biomolekülen ermöglicht und dadurch lässt sich auch die Freisetzung steuern und kontrollieren.



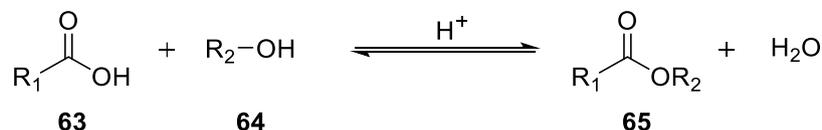
**Schema 19** Schematische Darstellung zur Anbindung unterschiedlicher Reagenzien mittels Klick-Chemie.

Beispielsweise berichteten *Fegan et al.* über die Anbindung von unterschiedlichen Proteinen und Fluorophoren an ein trifunktionelles Reagenz durch orthogonale Reaktionen. Der Ansatz beruht auf der selektiven Kennzeichnung von Proteinen, welche Farnesyltransferase-Sequenzen enthalten. Durch die unterschiedlichen Gruppen eines trivalenten Benzaldehyd-Derivats ließen sich die Markierungen von Proteinen mit zwei unterschiedlichen Resten dadurch erleichtern. Anhand von Fluorophor-Reagenzien konnte der Aufbau von Proteinkomplexen während der Überwachung ihrer Wechselwirkungen mit Zellen gezeigt werden.<sup>[115]</sup>

#### 4.1.1 Synthesestrategien polyvalenter Linker

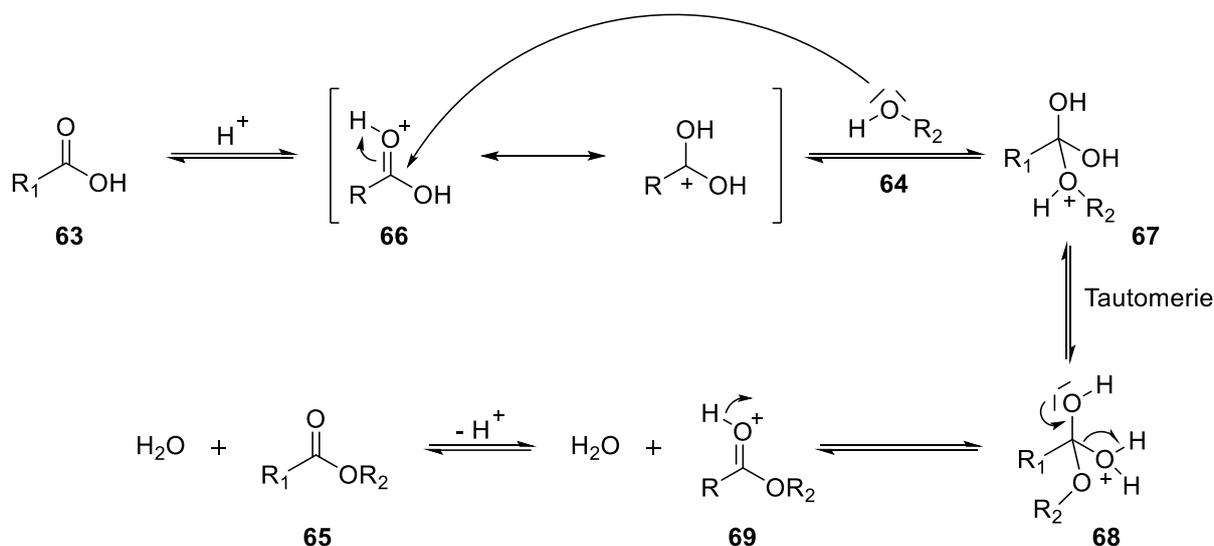
In diesem Kapitel steht die Synthese neuartiger, polyvalenter Linker, deren einfache Zugänglichkeit und die Möglichkeit jede funktionelle Gruppe selektiv anzusteuern im Mittelpunkt. Für die effektive Anbindung der unterschiedlichen funktionellen Gruppen mussten geeignete Strategien zur deren Darstellung gefunden werden. Hierbei sollten die Bedingungen einfach durchführbar, keine langen Reaktionszeiten in Anspruch nehmen und zudem breit anwendbar sein. Des Weiteren ist die kommerzielle Verfügbarkeit dieser Moleküle ein zusätzlicher Faktor, welcher eine wichtige Rolle bei der Wahl der Anbindungsstrategien spielte. Durch den Einfluss all dieser Kriterien, blieben zwei unterschiedliche Strategien zur Anbindung, was vor allem in der kommerziellen Verfügbarkeit geeigneter Vorläufer begründet war. Zum einen eine Anbindung über eine Esterfunktion, welche als Strategie der Wahl bei dieser Arbeit angewendet wurde.

Bei dieser Reaktion, welche nach ihrem Entdecker *Fischer-Veresterung* genannt wird, handelt es sich um eine reversible Gleichgewichtsreaktion, bei der ein Alkohol **64** mit einer Carbonsäure **63** in Gegenwart einer Säure zu einem Ester **65** reagiert (Schema 20).



**Schema 20** Säure katalysierte Esterbildung aus Carbonsäure und Alkohol.

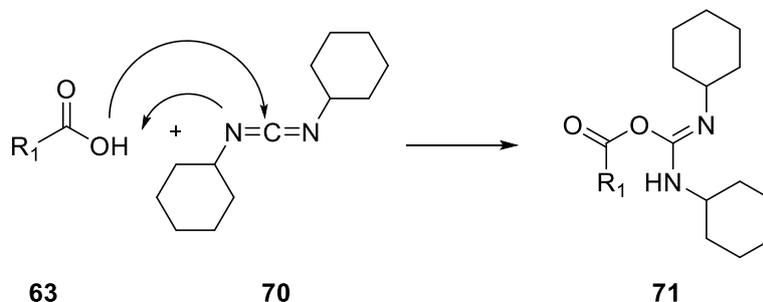
Der erste Schritt der säurekatalysierten *Fischer-Veresterung* ist die Protonierung der Carbonsäure **63**. Das entstandene reaktive Elektrophil **66** wird nukleophil vom freien Elektronenpaar des Alkohols **64** angegriffen. Das Wasserstoffatom des Alkohols wird im tetraedrischen Zwischenprodukt **67** auf ein Sauerstoffatom der Carboxylgruppe übertragen. Das dabei entstandene Oxoniumion **68** führt unter Wassereliminierung zu einem Kation **69**, welches sich durch abschließende Deprotonierung in den Ester **65** umwandelt (Schema 21).



**Schema 21** Mechanismus der *Fischer-Veresterung*.

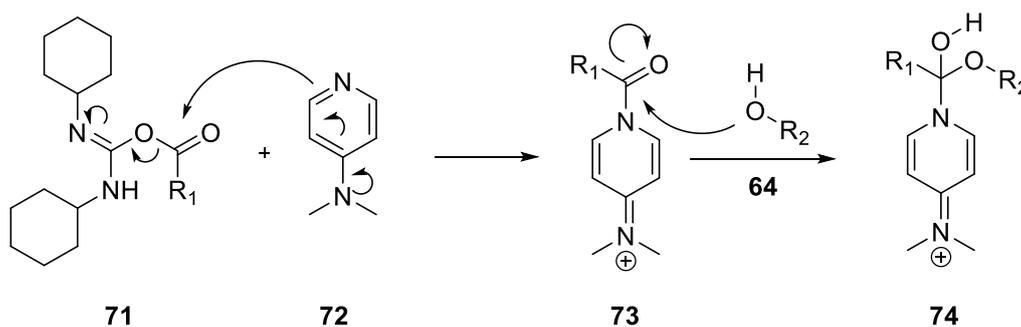
Eine alternative Methode zur Veresterung, bei denen die Edukte sterisch gehindert oder säurelabil sind, ist die von *Steglich* im Jahre 1978 erstmals beschriebene *Steglich-Veresterung*,<sup>[116]</sup> bei der als Kupplungsreagenz Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) als Katalysator benutzt werden. Im Gegensatz zur *Fischer-Veresterung* muss hier das Wasser nicht durch Destillation oder durch Einsatz von Molekularsieben aus dem Gleichgewicht entfernt werden. Des Weiteren müssen nicht wie bei der *Fischer-Methode* starke Säure-

ren (wie Schwefelsäure) als Katalysatoren zugesetzt oder ein Überschuss an Edukt zur Gleichgewichtsverschiebung verwendet werden. Im ersten Schritt reagiert das DCC **70** mit der Carbonsäure **63** zu einem *O*-Acylharnstoff **71**, bei der die Reaktivität mit der des entsprechenden Anhydrids zu vergleichen ist.



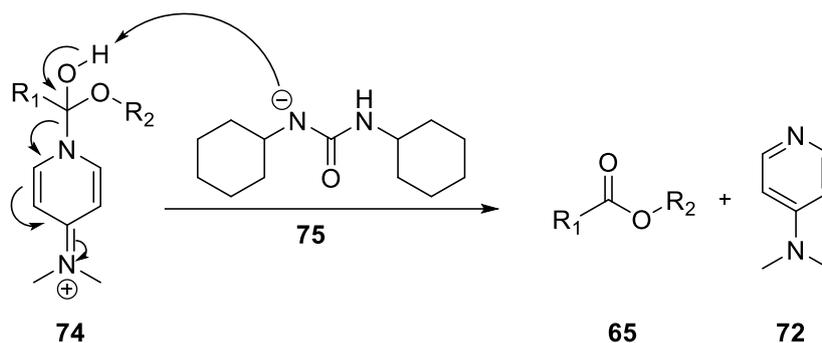
**Schema 22** Bildung des *O*-Acylharnstoffes **71**.

Allerdings treten durch [1,3]-Umlagerungen am *O*-Acylharnstoff unerwünschte Nebenprodukte wie *N*-Acylharnstoff auf, die nicht mehr mit dem Alkohol reagieren und somit die Ausbeute der Reaktion verschlechtern. Durch Zugabe von DMAP als Acylgruppen-Überträger wird die Acylwanderung verhindert, die Reaktion mit Alkoholen beschleunigt und die Ausbeute gesteigert. So reagiert DMAP **72**, welches gegenüber dem Alkohol das stärkere Nukleophil ist, im zweiten Schritt mit dem *O*-Acylharnstoff **71** zu einem *N*-Acylpyridiniumion **73**, welches keine intramolekularen Nebenreaktionen eingeht und rasch mit dem Alkohol **64** reagiert.



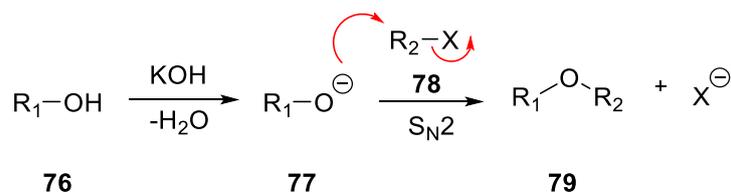
**Schema 23** Bildung des reaktiven *O*-Acylharnstoffes.

Im letzten Schritt wird die Verbindung **74** durch Dicyclohexylharnstoff **75** deprotoniert, wobei der entsprechende Ester **65** gebildet und DMAP **72** freigesetzt wird.



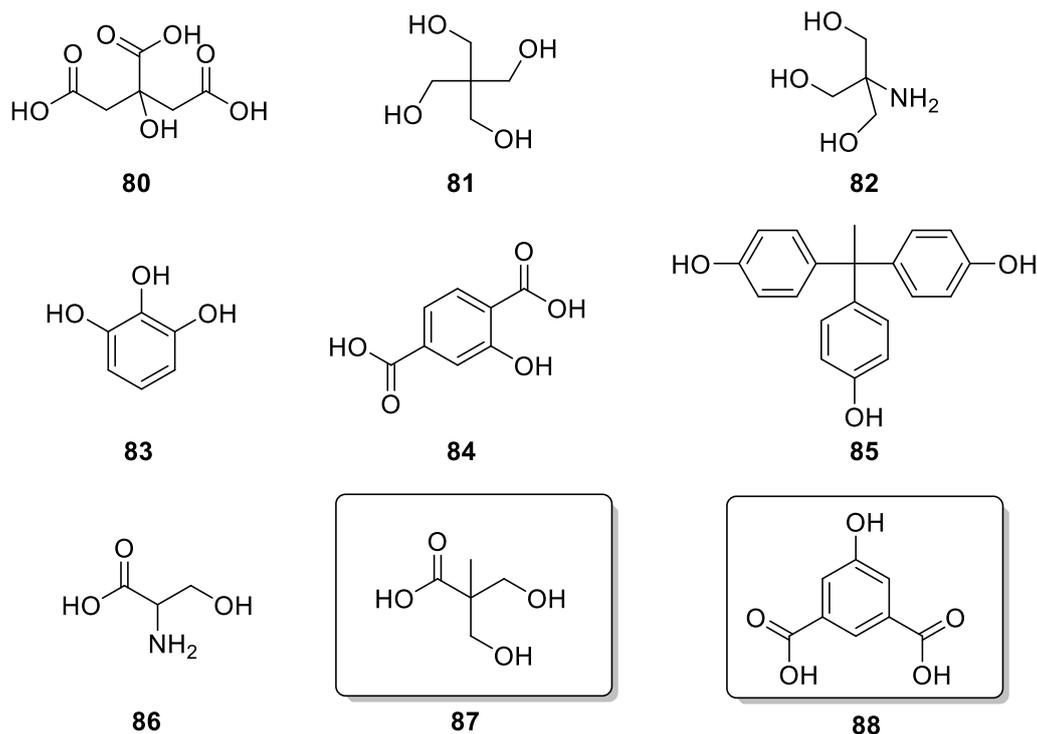
**Schema 24** Bildung des Esters **65**.

Als Alternative Anbindungsstrategie zur erwähnten Veresterung bietet sich vor allem eine Modifikation der Moleküle über die *Williamson'sche*-Ethersynthese (Schema 25) an. Durch einen zweistufigen Prozess wird zunächst aus dem Alkohol **76** ein Alkoholat **77** gebildet und anschließend mit dem Elektrophil **78** (Alkylhalogenide) zu Ether **79** umgesetzt.



**Schema 25** *Williamson'sche*-Ethersynthese.

Nachdem nun eine geeignete Anbindungsstrategie gefunden wurde, musste ein tri-/polyvalentes Molekül zur Einführung der für die Klick-Reaktionen notwendigen Gruppen gefunden werden. Darüber hinaus sollte dieses Molekül ungiftig und günstig kommerziell erhältlich sein. In Abbildung 9 sind einige Moleküle mit Alkohol- beziehungsweise Säuregruppen gezeigt, auf die die formulierten Voraussetzungen zutreffen. Bei den Molekülen **80-86** (Zitronensäure **80**, Pentaerythritol **81**, Trometamol **82**, Pyrogallol **83**, 2-(Hydroxyterephthal)säure **84**, 1,1,1-Tris(4-hydroxyphenyl)ethan **85**, Serin **86**) ist eine selektive Anbindung funktioneller Moleküle über eine Esterbindung schwierig, da hierbei mindestens zweimal möglichst selektiv nur eine Alkohol-/Säurefunktion umgesetzt werden muss, was eine selektive Darstellung vor allem in größerem Maßstab nicht praktikabel macht. Daher blieben lediglich die gezeigten Moleküle 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure **87** und 5-(Hydroxisophthalsäure) **88** als potentielle Startmoleküle übrig, da hierbei diese rein statistische Unterscheidung nur einmal im Verlauf der Synthese von Nöten war.



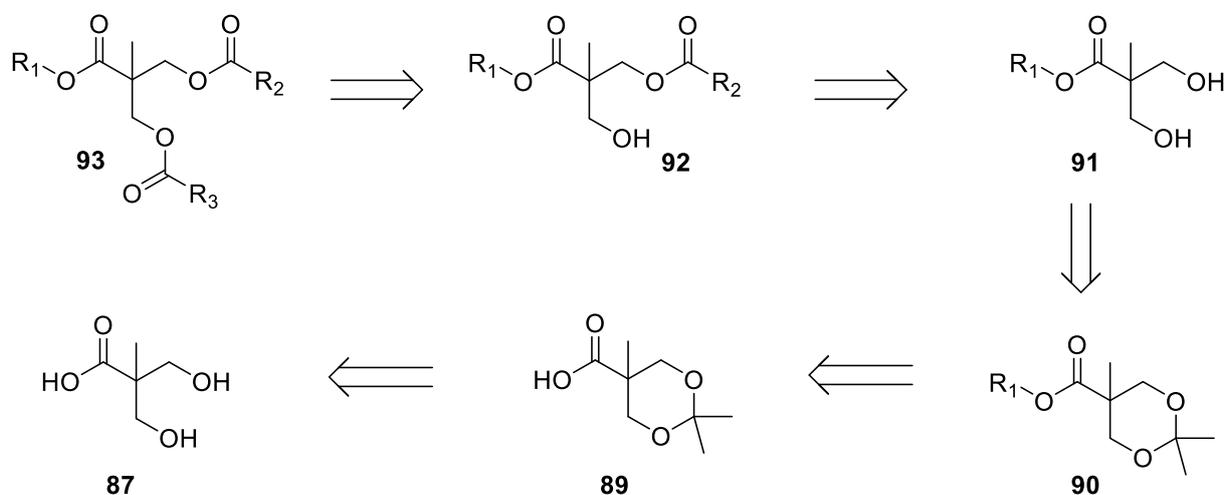
**Abbildung 9** Potentielle multivalente Startmoleküle.

Da 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure (MPA) und 5-(Hydroxyisophthalsäure) schon mehrfach in der Makromolekularen Chemie als Basismolekül eingesetzt wurden und die Schützung der beiden Alkohol-/Säurefunktionen über ein cyclisches Acetal bzw. Bildung von Ester in sehr guten Ausbeuten gelang, wurden im Folgenden die Verbindungen **87** und **88** als Kernmoleküle gewählt.

#### 4.1.1.1 Synthese der veresternden Bis-MPA Linker

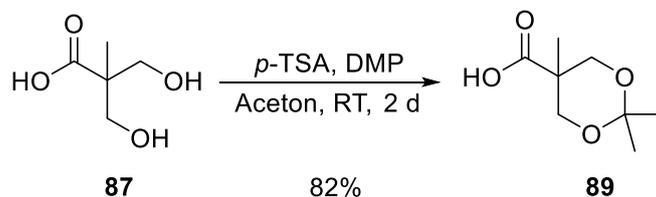
Im Rahmen dieser Arbeit sollte eine Synthesestrategie entwickelt werden, welche Zugang zu einer Substanzbibliothek an trivalenten Linkern ermöglicht. Das Hauptaugenmerk lag darin, bioorthogonale Gruppen einzuführen, welche unabhängig voneinander angesteuert werden können. Schema 26 zeigt eine retrosynthetische Zerlegung der Zielstruktur **93** über fünf Stufen, bis hin zum Schlüsselmolekül **89**. Für die Einführung der ersten funktionellen Gruppe musste das 1,3-Diol **87** zunächst geschützt werden, um unerwünschte Nebenprodukte aus einer möglichen Reaktion des Aktivesters mit der, in MPA vorhandenen, Alkoholfunktionen zu vermeiden. Nach erfolgreicher Veresterung der Carboxylgruppe durch den funktionellen Alkohol ( $R_1$ -OH) musste das cyclische Ketal **90** wieder entschützt werden. Daraufhin sollte die selektive Mono-veresterung der Verbindung **91** mit der funktionellen Säure ( $R_2$ -COOH) erfolgen. Im nächsten

Schritt sollte die letzte Hydroxyfunktion durch eine weitere Veresterung in das trivalente Zielmolekül **93** überführt werden.



**Schema 26** Retrosynthese des trifunktionalisierten 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure.

Als Ausgangsverbindung für die Synthese der Linker-Moleküle wurde wie schon erwähnt die kommerziell erhältliche 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure **87** gewählt. Für die Einführung einer funktionellen Gruppe mussten zunächst die Hydroxygruppen geschützt werden. Dies erfolgte unter Benutzung von *para*-Toluolsulfonsäure (*p*-TSA) als Katalysator mit Dimethoxypropan (DMP) in Gegenwart von Aceton zum cyclischen Ketal **89** (Schema 27). Der Vorteil der Bildung von cyclischen Ketalen liegt darin, dass sie basenstabil sind und von metallorganischen Reagenzien, sowie gängigen Reduktionsmitteln nicht angegriffen werden. Hierbei wurde auf eine Synthesevorschrift von *Wu et al.* zurückgegriffen.<sup>[117]</sup> Das geschützte Produkt **89** konnte nach Extraktion mit Dichlormethan als farbloser Feststoff in einer sehr guten Ausbeute von 82% isoliert werden. Die spektroskopischen Daten (<sup>13</sup>C und <sup>1</sup>H-NMR) stimmten mit den Literaturwerten überein.

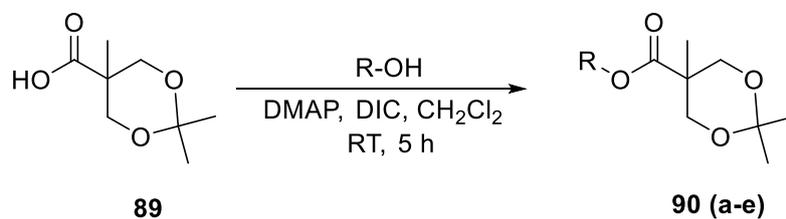


**Schema 27** Schützung von MPA **87** mit Dimethoxypropan nach *Wu*.<sup>[117]</sup>

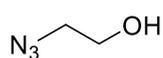
Im nächsten Schritt wurde versucht die Säuregruppe des geschützten MPA **93** über eine *Steglich*-Veresterung<sup>[116]</sup> durch Umsetzung von geeigneten Alkohole zu verestern.

Die hierfür verwendeten Veresterungspartner sind in Tabelle 1 gezeigt. Die Synthese der entsprechenden Substrate konnte in guten Ausbeuten durchgeführt werden.

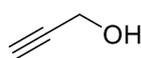
**Tabelle 1** Einführung funktioneller Gruppen an Ausgangsedukt **89**.



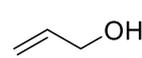
R-OH



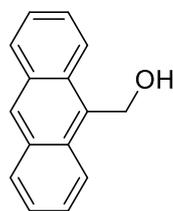
**a**



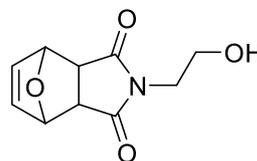
**b**



**c**



**d**



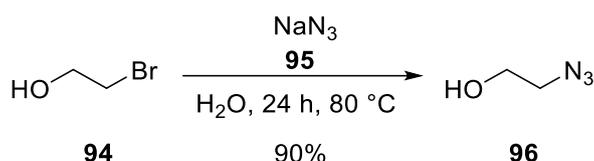
**e**

Eintrag	Alkohol	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]
1	<b>a</b>	DCM <sup>[a]</sup>	<b>90a</b>	77
2	<b>b</b>	DCM <sup>[a]</sup>	<b>90b</b>	80
3	<b>c</b>	DCM <sup>[a]</sup>	<b>90c</b>	82
4	<b>d</b>	DCM <sup>[a]</sup>	<b>90d</b>	70
5	<b>e</b>	DCM <sup>[a]</sup>	<b>90e</b>	73

<sup>[a]</sup>Reaktion wurde unter Argon durchgeführt.

Bei der Veresterung wurden die Reaktionspartner und DMAP als Katalysator in wasserfreiem Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst und mit Diisopropylcarbodiimid (DIC) als Kupplungsreagenz versetzt. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie konnten die Produkte **90a-e** als gelbliche Öle isoliert werden (Eintrag 1-5).

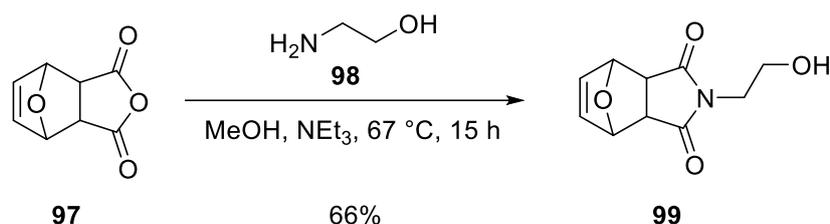
Die Synthese des 2-Azidoethanols **96** erfolgte nach einer literaturbekannten Methode unter Verwendung von 2-Bromethanol **94**,<sup>[118]</sup> das in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit Natriumazid **95** umgesetzt und in einer Ausbeute von 90% erhalten wurde (Schema 28).



**Schema 28** Synthese von 2-Azidoethanol **95**.<sup>[118]</sup>

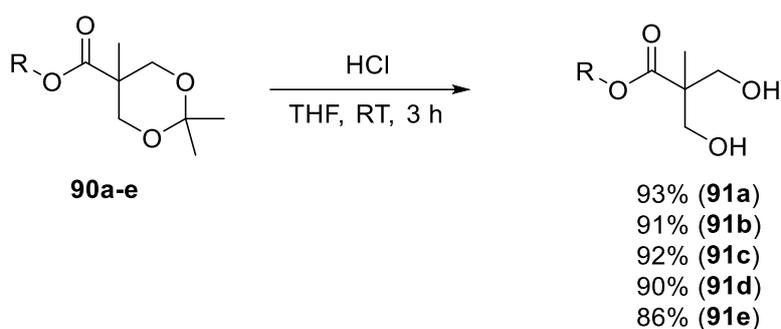
Bei organischen Aziden handelt es sich um wertvolle Reagenzien, welche einen großen Aufschwung in der Mitte des letzten Jahrhunderts erfuhren.<sup>[119]</sup> In den letzten Jahren wurden sie in einer Vielzahl von industriellen Anwendungen wie bei der Synthese von Treibmitteln, als Triazol und Tetrazol-Einheit eingesetzt. Aufgrund ihres hohen Energiegehaltes, sind kovalent gebundene Azide explosiv. Für eine sichere Handhabung sollte daher die Zahl der Stickstoffatome die der Kohlenstoffatome nicht überschreiten und der Quotient größer als drei sein.<sup>[19, 120]</sup> Ebenfalls spielen sie eine große Rolle in der Medizin, da sie als funktionelle Gruppen in Medikamenten fungieren.<sup>[19]</sup> So spielen Azidonucleoside bei der AIDS-Therapie eine wichtige Rolle.<sup>[121]</sup> Zudem sind sie leicht durch Additions- und Substitutionsreaktionen darzustellen. Organische Azide reagieren mit elektronenarmen Verbindungen (Elektrophilen) und elektronenreichen Verbindungen (Nukleophilen) auf unterschiedliche Weise. Im erst genannten Fall folgt ein nukleophiler Angriff des N<sup>1</sup>-Atoms auf das Elektrophile und im zweiten Fall wird das N<sup>3</sup>-Atom nukleophil angegriffen (siehe Kapitel 2.2.2).

Die für Eintrag 5 benötigte Maleimidalkohol **99** wurde mit der von Syrett *et al.* beschriebenen Methode synthetisiert (Schema 29).<sup>[122]</sup> Hierbei wurde das cyclische Anhydrid **97** in Methanol gelöst und mit Triethylamin und Ethanolamin **98** bei 67°C umgesetzt. Nach Kristallisation aus Hexan konnte das Produkt in guter Ausbeute dargestellt werden.



**Schema 29** Synthese des geschützten Maleimidalkohol **99** nach Syrett.<sup>[122]</sup>

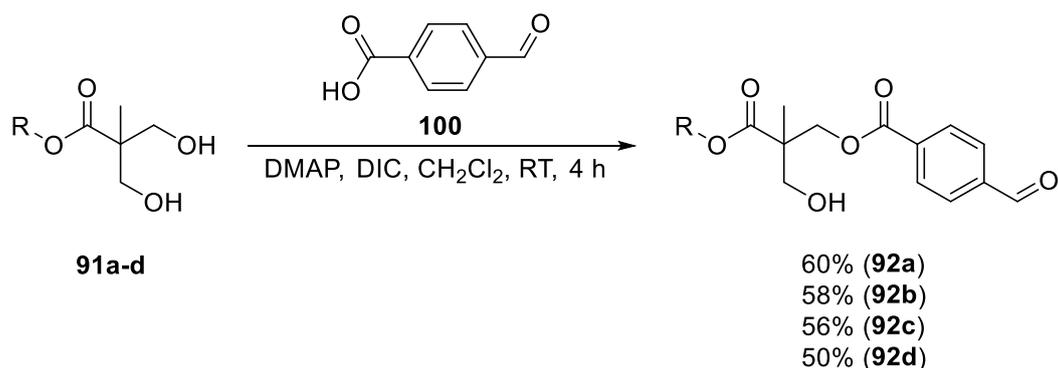
Um weitere funktionelle Gruppen einzuführen, musste zunächst das Acetal der jeweiligen Verbindungen **90a-e** abgespalten werden. Aufgrund ihrer Beständigkeit gegenüber Basen, wurde eine von *Matyjaszewski et al.* beschriebene Methode angewandt.<sup>[123]</sup> Dabei wurde das Acetal durch Umsetzung mit 1 M Salzsäure in THF abgespalten (Schema 30). Die entschützten Diole **91a-e** konnten nach Extraktion mit Essigester in exzellenten Ausbeuten isoliert werden.



**Schema 30** Saure Spaltung des Acetals.

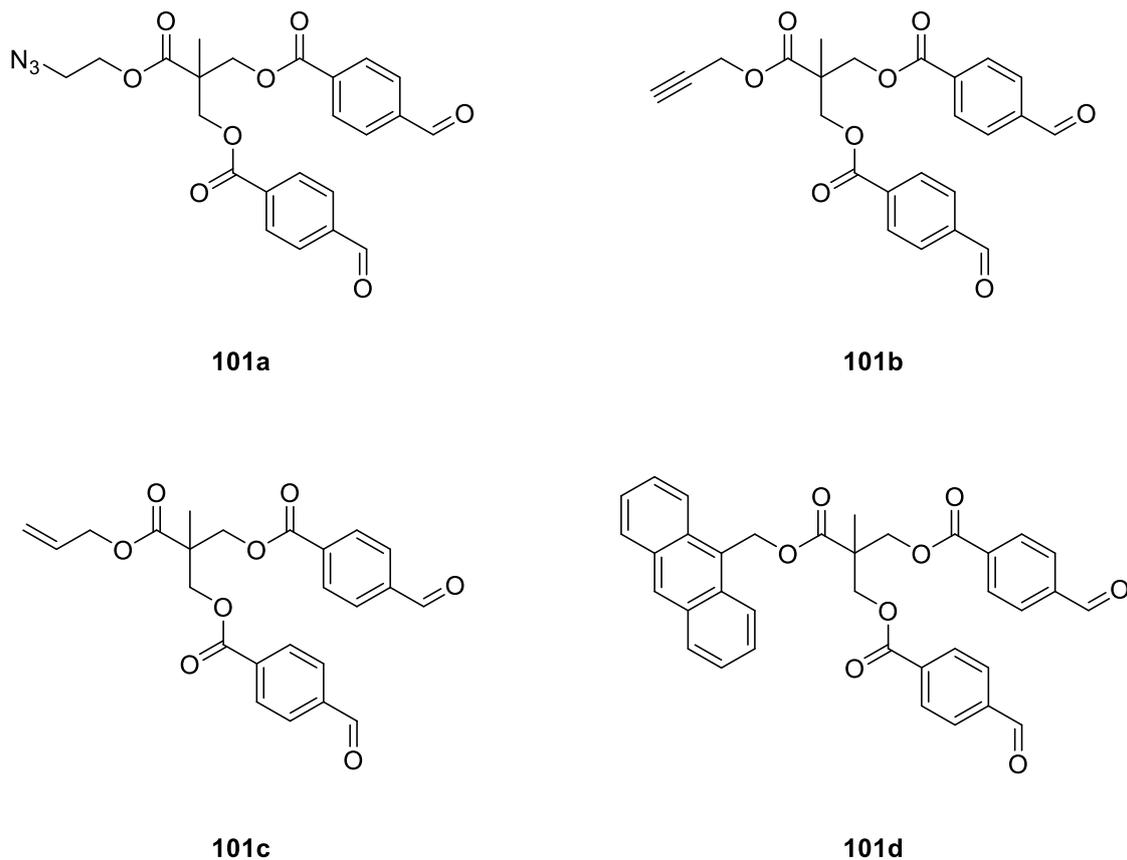
Vergleichbare Diole spielen in der Synthese von multivalenten Dendrimeren eine wichtige Rolle.<sup>[124]</sup> *Movellan et al.* untersuchten zum Beispiel dendritische Derivate auf der Basis von Bis-MPA und Pluronic<sup>®</sup> Polymeren als Nanocarrier für die gezielte Pharmakotherapie gegen Malaria.<sup>[125]</sup> Durch die Entschützung der Diole, ist es nun möglich eine Vielfalt an funktionellen Gruppen einzuführen. Eine beträchtliche Aufmerksamkeit auf dem Gebiet der Biokonjugationschemie haben Aldehyd-funktionalisierte Linker erhalten. Peptide, Proteine und Nukleinsäuren enthalten in ihrem nativen Zustand keine natürlich vorkommenden Aldehyd-Gruppen, was zur Limitierung der Anzahl der Ligationen führt. Daher sind neue und einfache Strategien zur Darstellung von Aldehyd-Linkern von größtem Interesse. Die wichtigste Biokonjugation von Aldehyden ist die Reaktion mit primären und sekundären Aminen zu den entsprechenden Schiff'schen Basen. Die zweitwichtigste Reaktion ist die Hydrazid-Kupplung (siehe Kapitel 2.3.1). Die Hydrazon-Bildung ist eine Art Schiff-Base, jedoch ist die Verbindung stabiler als die Bindung mit Aminen.

Der nächste Schritt bestand daher darin eine Aldehyd-Gruppe, für die Ligation mit Hydrazid-Gruppen, an das Grundgerüst anzubinden. Bei der Darstellung von Aldehyden aus primären Alkoholen mit Oxidationsmitteln wie den *Jones*-,<sup>[126]</sup> *Collins*-<sup>[127]</sup> oder *Corey*-Reagenzien<sup>[128-129]</sup> ist besonders darauf zu achten, dass keine Überoxidation zur Säure erfolgt. Aufgrund der komplexen Reaktionsführung um monosubstituierte Aldehyde zu erhalten und der Toxizität der Chromverbindungen, wurde zur Einführung einer Aldehyd-Gruppe auf die bewährte Veresterungsmethode nach *Steglich* zurückgegriffen. Dabei sollte das einzuführende Molekül sowohl eine Säure als auch eine Aldehyd-Gruppe besitzen. Aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit wurde 4-Formylbenzoesäure (**100**) als geeignetes Edukt ausgewählt. Bei der anschließenden Umsetzung der Diole **91a-d** mit 1.1 Äquivalenten 4-Formylbenzoesäure **100** sowie DIC als Kupplungsreagenz in Dichlormethan, unter Verwendung von DMAP als nukleophilem Katalysator, wurde ein Produktgemisch aus Mono- **92a-d** und Di- funktionalisiertem Aldehyd **101a-d** erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnten die einfach veresterten MPAs **92a-d** in Ausbeuten im Bereich von 50-60% erhalten werden (Schema 31).



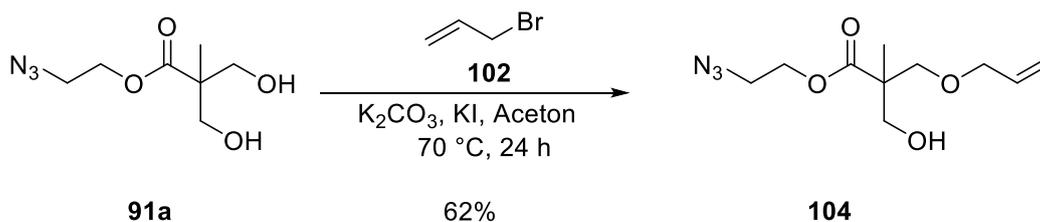
**Schema 31** Einführung der Aldehydeinheit mittels *Steglich*-Veresterung.

Als Nebenprodukte konnten die jeweiligen Dialdehyde **101a-d** isoliert werden (Schema 32). Durch die Erhöhung der Äquivalente der Kupplungspartner auf über zwei, können die Ausbeuten der Dialdehyde erwartungsgemäß signifikant erhöht werden. Solche AB<sub>2</sub> Strukturen könnten sowohl in der Partikel- oder Oberflächenmodifizierung, als auch in der Synthese von Dendrimeren Anwendungen finden.



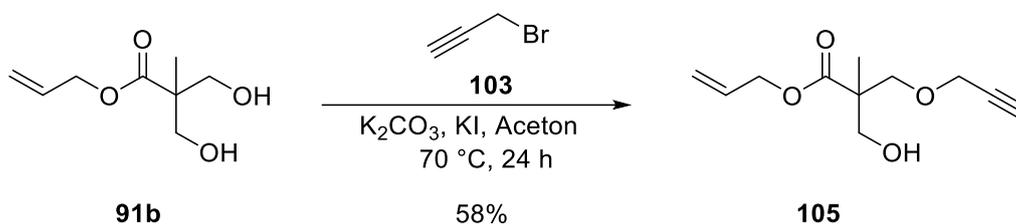
**Schema 32** Nebenprodukte bei der Veresterung mit 4-Formylbenzoesäure (**100**).

Um die Substanzbibliothek der Heterobivalenten MPA-Linker auszubauen, wurden Versuche unternommen, weitere funktionelle Gruppen über die *Williamson'sche*-Ethersynthese einzuführen. Hierbei war die Kompatibilität der einzuführenden Gruppen mit denen der bereits vorhandenen Gruppen zu beachten. Aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit wurden Allylbromid **102** bzw. Propargylbromid **103** für die Reaktion gewählt. Dabei wurde das Azid-funktionalisierte Diol **91a** mit Allylbromid in einer nukleophilen Reaktion, unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base und Kaliumiodid als Katalysator, bei 70 °C in Aceton umgesetzt. Dabei konnte das Monoether **104** in einer Ausbeute von 62% isoliert werden (Schema 33).



**Schema 33** Darstellung des Allylethers **104**.

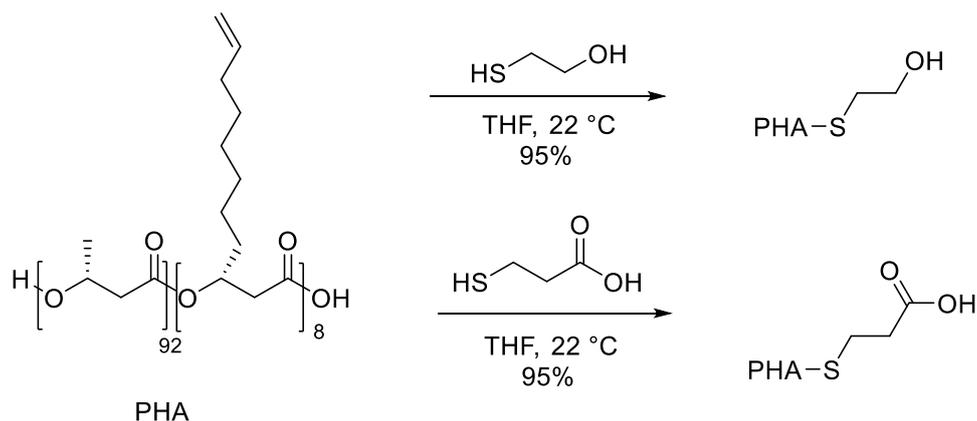
Als nächstes wurde das Diol **91b** unter gleichen Bedingungen mit Propargylbromid umgesetzt. Das entstandene Produkt **105** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 58% erhalten werden (Schema 34).



**Schema 34** Einführung der Propargylgruppe nach *Williamson*.

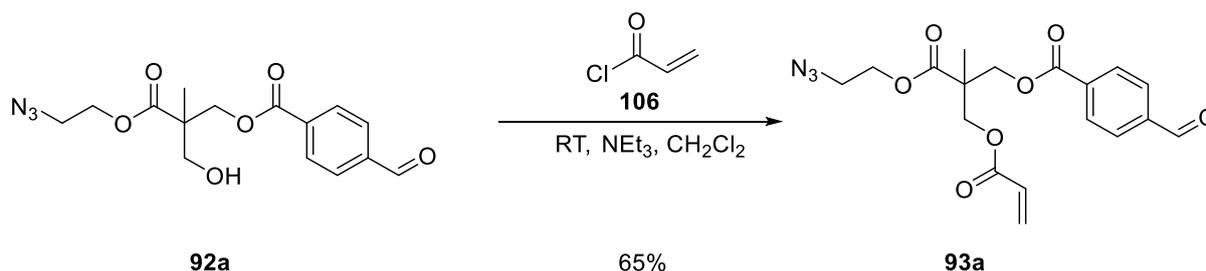
#### 4.1.1.2 Synthese der Heterotrivalenten MPA-Linker

Bei den im vorherigen Kapitel synthetisierten Verbindungen handelt es sich bereits um heterotrivalente Linker, da die zur Funktionalisierung notwendigen Reaktivitäten unabhängig voneinander angesteuert werden können. Aufgrund der Limitierung der Reaktionsmöglichkeiten der Hydroxygruppe, musste jedoch eine neue Funktion gewählt werden, die sowohl kompatibel mit der CuAAC, der Diels-Alder-Reaktion, sowie der Hydrazid-Kupplung ist und zudem die Anbindungen von Thiolen erlaubt. Thiole finden aufgrund der hohen Affinität des Schwefels gegenüber Münzmetallen eine große Rolle in den Materialwissenschaften (vor allem als *self-assembled monolayers*), worin auch die kommerzielle Verfügbarkeit vieler Derivate begründet ist. Sie sind unter anderem für die Proteinkonjugation von großer Bedeutung, was deren Vernetzung über Thiolgruppen selektiver und präziser gegenüber zahlreicher primären Aminen macht. Die Entdeckung der Thiol-En-Kupplung liegt bereits über 100 Jahre zurück<sup>[46]</sup> und fand erst in den letzten Jahren breite Anwendung im Bereich der Polymerchemie, zum Beispiel in der photochemischen Oberflächenbeschichtung,<sup>[48]</sup> der Zahnmedizin<sup>[130]</sup> oder aber auch ihr Potential für Ligationsreaktionen (siehe Kapitel 1.4.2).<sup>[63]</sup> Vor kurzem berichteten *Levine et al.* über eine Thiol-En-Reaktion um die mechanischen und thermischen Eigenschaften von ungesättigten Polyhydroxyalkanoaten (PHA) zu verändern (Schema 35).<sup>[131]</sup>



**Schema 35** Modifikation von ungesättigten PHA über Thiol-En-Kupplung.<sup>[131]</sup>

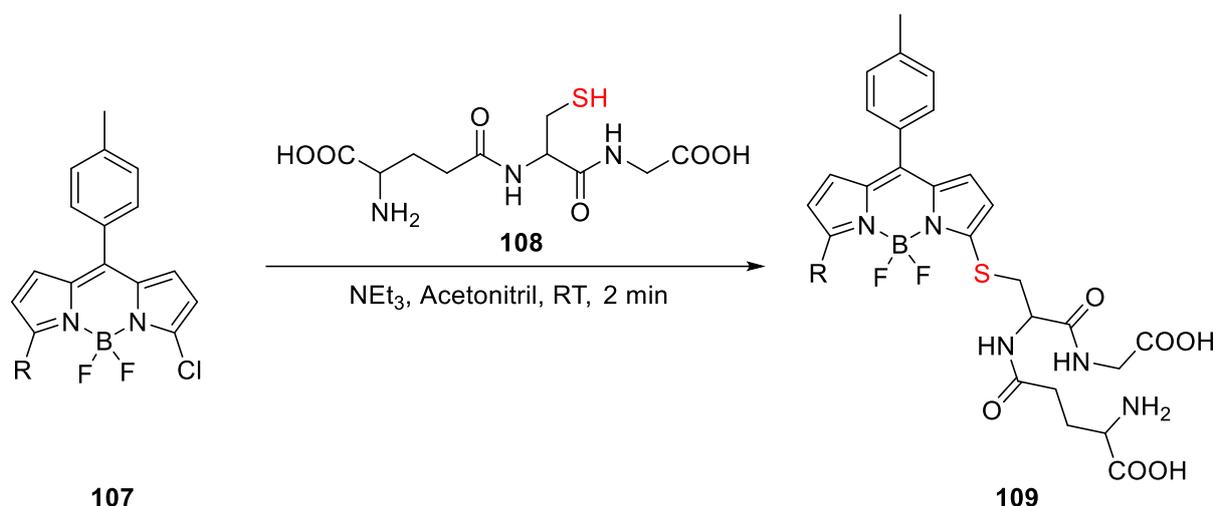
Angesichts ihrer Vielseitigkeit und Effizienz der Thiol-En-Reaktion, wurde im letzten Funktionalisierungsschritt versucht eine Vinylgruppe einzuführen. Aufgrund der Reaktionsfähigkeit von Acrylaten gegenüber Thiolen, fiel die Wahl auf Acetylchlorid, welches über die Einhorn-Variante der *Schotten-Baumann*-Reaktion angebunden wurde. Eine alternative Methode um Alkohole zu verestern, ist die Reaktion mit reaktiven Carbonsäurehalogeniden. Die Acylierung von Alkoholen, Aminen und Phenolen ist auch unter dem Namen *Schotten-Baumann*-Reaktion bekannt.<sup>[132-133]</sup> Hierbei wurde der Alkohol **92a** mit zwei Äquivalenten Triethylamin (zur Neutralisation von Salzsäure) und Acrylsäurechlorid umgesetzt. Bei der *Einhorn*-Methode wird statt in wässriger Alkalihydroxid-Lösung mit tertiären Aminen z.B. Pyridin oder Triethylamin gearbeitet. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie, wonach das Produkt **93a** in einer Ausbeute von 65% isoliert werden konnte (Schema 36).



**Schema 36** Acylierung nach *Einhorn*-Methode.

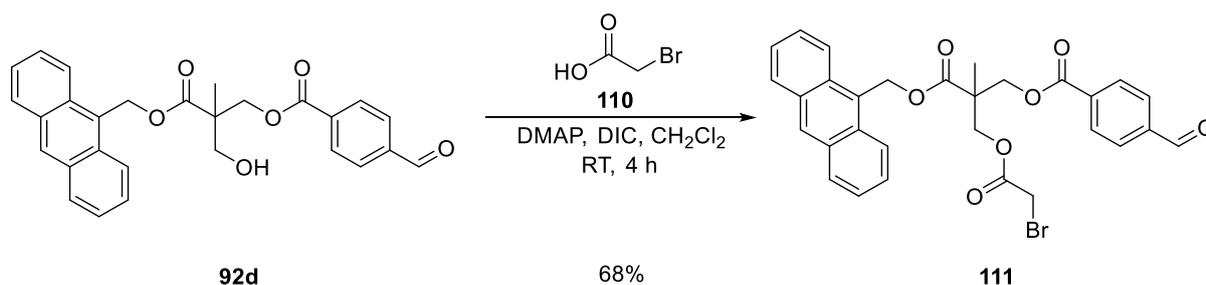
Als Alternativreaktion zu der Thiol-En-Reaktion, eignet sich die Thiol-Bromo-Reaktion, wenngleich diese sich erst in den letzten Jahren als chemisch potent erwies.<sup>[134]</sup> So berichteten *Percec et al.* über einen zweistufigen divergenten Ansatz zur Darstellung einer neuen Klasse von Poly(thioglycerin-2-propionat)-Dendrimeren.<sup>[135]</sup> *Boturyn et al.* verwendeten unter anderem die

Thiol-Bromo-Reaktion für die Kupplung von multifunktionalen Arginyl-Glycyl-Asparaginsäure (RGD)-haltigen biomolekularen Systemen mit Peptiden, Zuckern und Nukleinsäuren.<sup>[136]</sup> *Niu et al.* entwickelten einen ratiometrischen Fluoreszenzsensor basierend auf monochlorierten Bordipyromethen (BODYPI) für die selektive Detektion von Glutathion (GSH). Das Chlor des monochlorierten BODYPI **107** kann dabei in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit der Thiolgruppe des GSH **108** ersetzt werden (Schema 37).<sup>[137]</sup>



**Schema 37** Thiol-Klick-Reaktion zwischen **107** und GSH **108** zum entsprechenden Thioether **109**.<sup>[137]</sup>

Für die Überführung der Alkohole in die entsprechenden Alkyhalogenide eignen sich Substitutionsreaktionen mit den jeweiligen Substitutionspartnern (Thionylchlorid; Phosphortribromid oder Phosphortriiodid). Aufgrund der Anfälligkeit der Aldehyde gegenüber nukleophilen Angriffen an der Carbonylgruppe, wurde wieder auf die weitaus mildere *Steglich*-Veresterung zurückgegriffen. Hierbei wurde ein  $\alpha$ -Haloester als Reaktionspartner gewählt. So konnte die Synthese der heterotrivalenten Zielverbindung **111** unter Einsatz von 1.5 Äquivalenten Bromessigsäure **110** als Carboxykomponente zusammen mit den üblichen Reagenzien (DMAP, DIC) erfolgreich durchgeführt werden. Nach säulenchromatischer Aufreinigung wurde das Produkt **111** in einer Ausbeute von 65% erhalten (Schema 38).



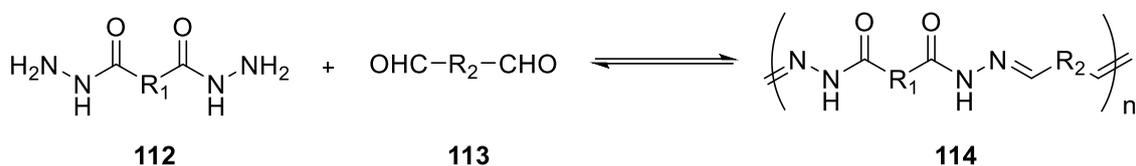
**Schema 38** Einführung der  $\alpha$ -Haloester.

Ein weiterer Vorteil der  $\alpha$ -Haloester gegenüber der Thiol-Bromo-Reaktion, liegt in der einfachen Einführung einer Azid-Gruppe mit Natriumazid, welche in der Postfunktionalisierung von Polymeren oder auch in der Oberflächenmodifikation Anwendungen findet.<sup>[138-139]</sup>

#### 4.1.1.3 Synthese neuer AB<sub>2</sub>-Hydrazidlinker auf Basis von 5-(Hydroxyisophthalsäure)

Um die Substanzbibliothek um polyvalente Linker der Form AB<sub>2</sub> zu erweitern, wurde für die Synthese das 5-(Hydroxyisophthalsäure) (**88**) als Ausgangsverbindung ausgewählt. Die in dem Kapitel zuvor vorgestellten Linker enthalten (außer der Hydrazid-Gruppe) die für die Ligation jeweils notwendigen orthogonalen Gruppen zur Darstellung von Strukturen mit komplexen Geometrien. Daher bestand das Ziel darin eine strategisch sinnvolle Route zur Darstellung von Dihydraziden zu entwickeln. Dihydrazid-Verbindungen spielen in der Materialwissenschaft für die Herstellung dynamischer Materialien (DYNAMATS: engl.: dynamic materials) und dynamische Polymere (DYNAMERS: engl.: dynamic polymers) eine große Rolle.<sup>[140]</sup> In den vergangenen zehn Jahren wurden mehr als tausend wissenschaftliche Berichte über dynamische Materialien, insbesondere auf *self-healing-systems* veröffentlicht.<sup>[141-142]</sup> Dabei können DYNAMERE als konstitutionelle dynamische Polymere von entweder supramolekularer oder molekularer Natur definiert werden, d.h. Polymereinheiten, deren Untereinheiten durch reversible kovalente Bindung oder nicht kovalente Wechselwirkung verbunden sind.<sup>[142]</sup> DYNAMERE haben die Fähigkeit zur Anpassung durch Komponenteneinbau, -ausbau- und -austausch über Wachstums-/Dissoziations-/Assoziationssequenzen.<sup>[143]</sup> Unter den bekannten reversiblen kovalenten Reaktionen, spielt die Bildung von Hydrazonen und Acylhydrazonen durch Kondensation (siehe Kapitel 2.3.1) von Hydrazinen und Hydraziden mit entsprechenden Carbonylgruppen eine große Rolle bei der Erzeugung von biologischen-<sup>[144]</sup> und polymeren Materialien.<sup>[145]</sup> Diese Reversibilität kann ebenfalls durch Zugabe weiterer Aldehyd- oder Hydrazid-Verbindun-

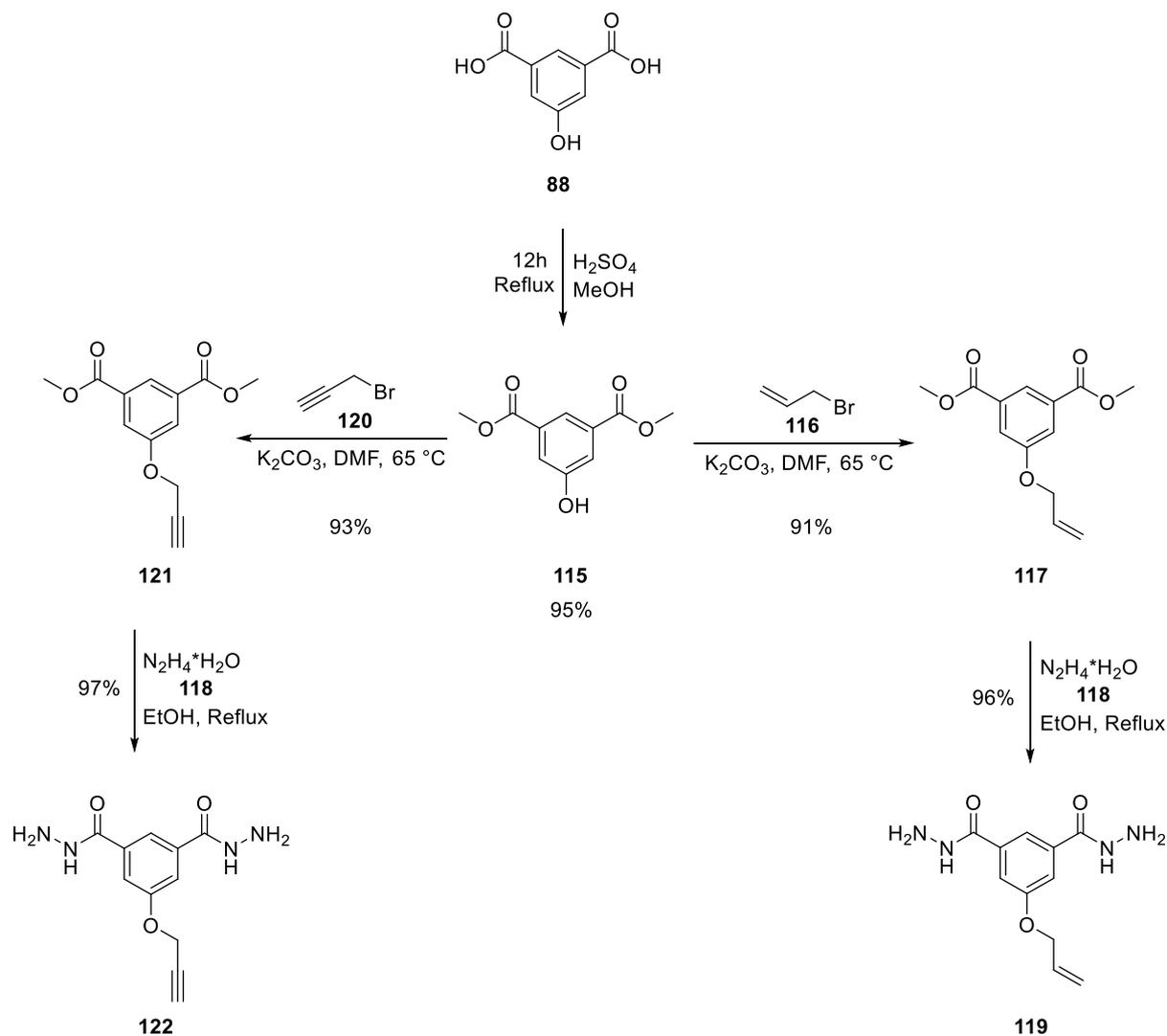
gen ausgenutzt werden um neue Acylhydrazon-Bindungen zu knüpfen.<sup>[140]</sup> Durch die Polykondensation von Dihydrziden **112** mit Dicarboxylverbindungen **113** werden Polyacylhydrazone **114** gebildet, welche besonders attraktive Eigenschaften besitzen (Schema 39).



**Schema 39** Bildung von Polyacylhydrazonen durch Polykondensation von Dihydrzid- mit Dialdehydverbindungen.<sup>[146]</sup>

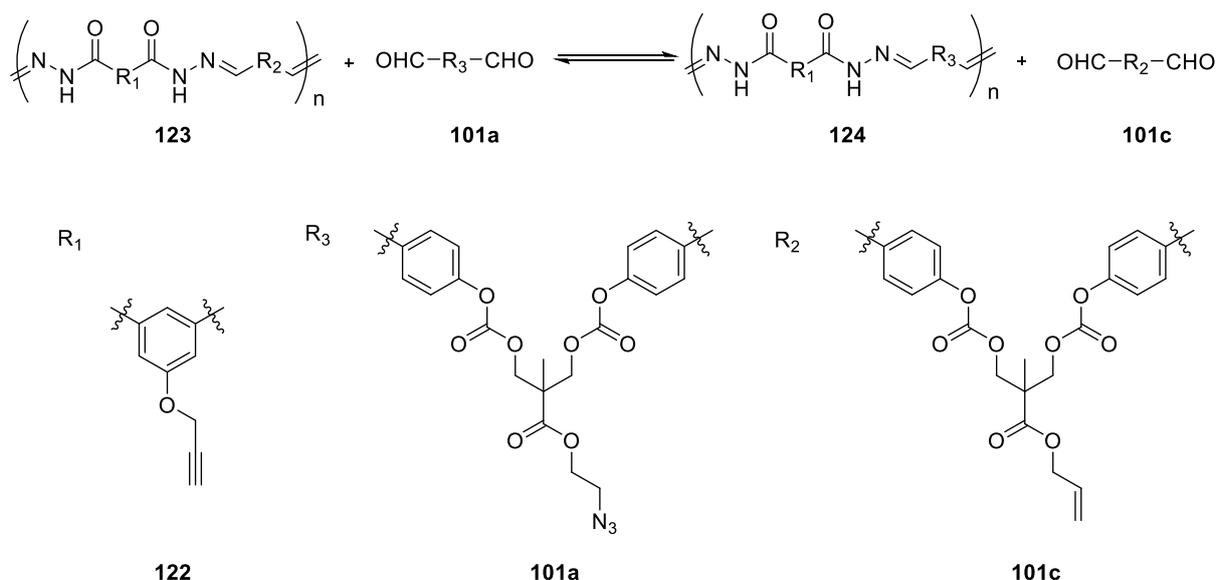
Sie sind vor allem strikt alternierende Copolymere; bilden sich unter milden Bedingungen in hohe Ausbeuten; sind Aufgrund der Reversibilität der Acylhydrazon-Bindung dynamisch kovalente Polymere und sind deshalb in der Lage ihre Monomere auszutauschen.

Die Synthesestrategien welche für die Herstellung von den bisher gezeigten polyvalenten Linkern ausgehend von MPA entwickelt wurden, wurden nun auf das Gerüst der 5-(Hydroxyisophthalsäure) übertragen. Im ersten Schritt wurde zunächst versucht die beiden Säuregruppen der 5-(Hydroxyisophthalsäure) **88**, wie von *Kidd et al.*<sup>[147]</sup> beschrieben, zu schützen um Nebenprodukte zu vermeiden. So konnte das Dimethyl-5-hydroxy-isophthalat **115** in einer *Fischer*-Veresterung aus der freien Dicarbonsäure (**88**) in einer Ausbeute von 95% hergestellt werden. Im zweiten Schritt wurden über die *Williamson'sche*-Ethersynthese die entsprechenden Ether (**117** und **121**) mit Allylbromid **116** bzw. Propargylbromid **120**, unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base, in Dimethylformamid (DMF) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten beide Verbindungen in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Ein einfacher und effektiver Weg Hydrazide darzustellen, ist die Reaktion zwischen Estern und Hydrazinen. Daher wurden die Veretherungsprodukte (**117** und **121**) durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat **118** in einer nukleophilen Substitution in die entsprechenden Hydrazide **119** und **122** überführt (Schema 40).



**Schema 40** Syntheseroute der AB<sub>2</sub>-Linker **119** und **122**.

Die Reaktion zeichnet sich durch eine einfache Durchführung und Aufarbeitung, sowie durch nahezu quantitative Ausbeuten aus. Wie schon bereits zuvor erwähnt, lassen sich solche Dihydrazid-Verbindungen durch Polykondensation mit z.B. den in Abschnitt 4.1.1.1 bereits gezeigten Dialdehyden (**101a-d**) in Polyhydrazone überführen. Durch die alternierenden Copolymere könnten außerdem, aufgrund der Reversibilität der Acylhydrazon-Bindung, andere Monomereinheiten (entweder Aldehyd- oder Hydrazid-Komponente) ausgetauscht werden, so dass die Erzeugung von neuen Copolymeren mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften ermöglicht wird (Schema 41).



**Schema 41** Potentielle Anwendung der AB<sub>2</sub>-Linker zur Erzeugung von funktionalisierten Dynameren.

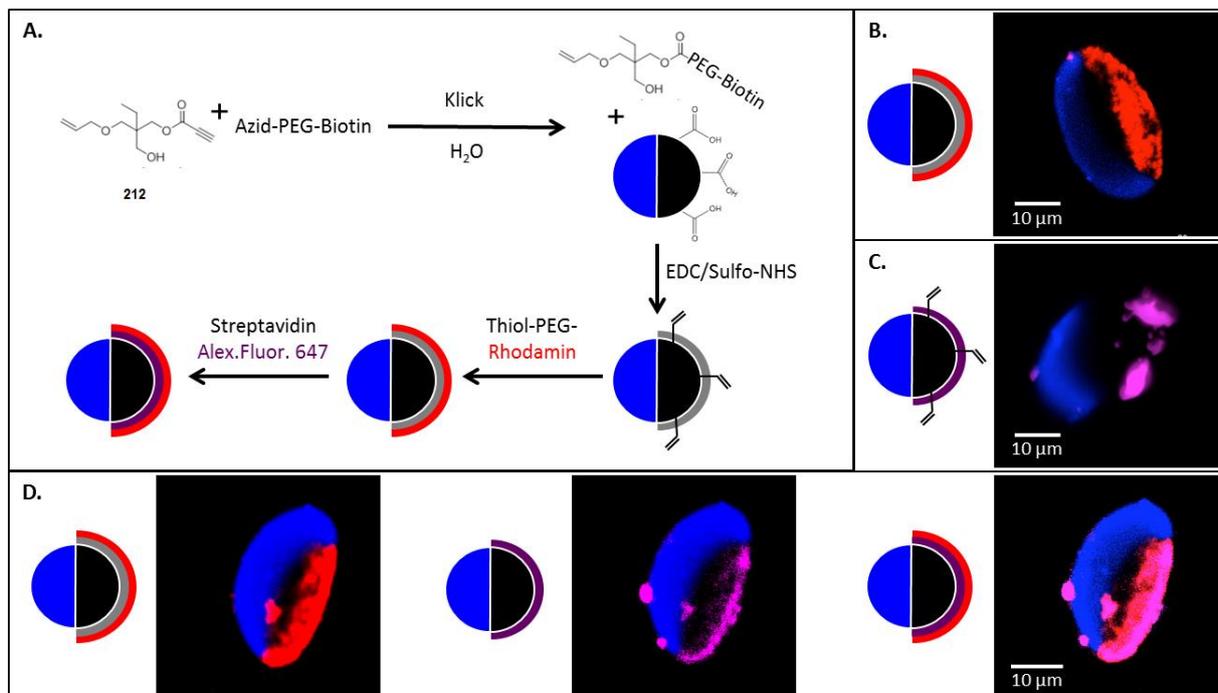
Ein weiterer Vorteil solcher AB<sub>2</sub>-Linker sind ihre freien funktionellen Gruppen, die zur Postmodifikation von Biomolekülen verwendet werden können. Ebenfalls können sie als Quervernetzer in metallorganischen Gerüstverbindungen eingesetzt werden.

#### 4.1.2 Anwendung der polyvalenten Linker zur Anbindung an Partikel Oberflächen

Eines der wichtigsten Parameter im Bereich der Medikamentenabgabe und der Gewebeaufbau (eng.: *tissue engineering*) ist die Fähigkeit mehrere Liganden auf der gleichen Oberfläche zu immobilisieren.<sup>[148-149]</sup> So wurden in den letzten Jahrzehnt verschiedene Methoden für die kontrollierte Darstellung mehrerer Liganden auf zweidimensionalen Substraten etabliert.<sup>[109, 150-152]</sup> Allerdings zeigt sich die Darstellung auf dreidimensionale Substrate als herausfordernd und ist zugleich limitiert.<sup>[153-155]</sup> In einem Bericht von *Lahann et al.* konnte mittels elektrohydrodynamisches (EHD) Co-Jetting Mikropartikeln mit drei abgegrenzten und chemisch unterschiedlichen Segmenten demonstriert werden, wodurch verschiedene Biomoleküle eingebaut und individuell auf die Funktionalität des jeweiligen Systems untersucht werden können. Während jedoch die Entwicklung dieser Strategie die Möglichkeit eröffnet um räumlich kontrollierte Immobilisierung verschiedene Bereiche desselben Partikels zu erzeugen, erweist sich die kontrollierte Immobilisierung mehrerer Liganden auf einem einzelnen Partikel als schwierig. Die Fä-

higkeit genau die Oberfläche der Partikel zu steuern, vor allem die Verhältnisse der zu immobilisierenden Liganden und ihre genau Position auf der Oberfläche, kann ein Schlüsselparameter in Targeting- und Zirkulationsstudien sein. Um sich diesen Herausforderungen zu stellen, können polyvalente Moleküle auf einen einzelnen Patch eines Partikels immobilisiert werden, wodurch sich die Anzahl und die Art der funktionellen Gruppen steuern lässt. Zusätzlich können durch den Einsatz solcher Linker Auswirkungen auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Partikel haben.

Um das Potential der polyvalenten Moleküle zur Immobilisierung mehrerer Liganden bei kontrollierten Verhältnissen auf der Oberfläche eines einzelnen Patches zu testen, wurden Zylinder mit zwei Kompartimenten mittels EHD Co-Jetting hergestellt. Hierbei enthielt eine Kompartiment einen unfunktionalisierten PLGA mit einem blauen Farbstoff als Referenz, während der zweite Kompartiment mit einer Carboxyl-funktionalisierten PLGA versehen war, wodurch eine Immobilisierung mit trivalenten Linker, die eine Hydroxy-Gruppe enthalten, ermöglicht wurde (Abbildung 10A). In einer Proof-of-concept Studie wurde die Verbindung **212** gewählt. Um die Löslichkeit in wässrigen Medien zu erhöhen wurde zunächst ein Biotin-funktionalisiertes Azido-PEG in einer CuAAC Reaktion mit dem Linker **212** umgesetzt. Anschließend wurde das PEG modifizierte Linker über EDC/NHS-Kupplung auf der Oberfläche der Zylinder kovalent gebunden.



**Abbildung 10** Schematische Darstellung der Immobilisierung des trivalenten Linkers auf einer Zylinder-Hemisphere A), und ihre Visualisierung mittels CLSM (B-D).

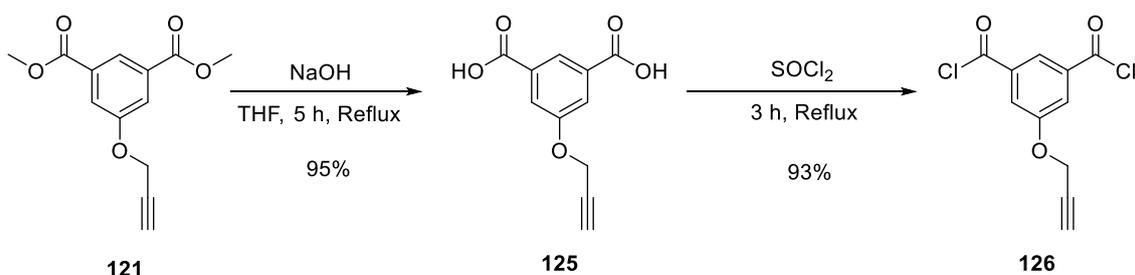
Um die Funktionalität und somit die Durchführbarkeit der Immobilisierung von zwei Liganden zu demonstrieren, wurden fluoreszierende PEGs zur Visualisierung mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie (engl.: *Confocal Laser Scanning Microscopy*, CLSM) verwendet. Zur Visualisierung der einzelnen funktionellen Gruppen wurde hierfür zunächst die Allyl-Gruppe mit Thiol-PEG-Rhodamin in einer Thiol-En-Reaktion umgesetzt. Um das bereits gebundene Azido-PEG-Biotin sichtbar zu machen, wurde Alexa Fluor 647-Streptavidin mit den Partikeln inkubiert (Abbildung 10B und C). Abließend konnte die Visualisierung der beiden Gruppen auf einer einzigen Oberfläche demonstriert werden (Abbildung 10D).

### **Bioorthogonale Oberflächenmodifikation von Hydrogel Nanopartikeln**

Vor kurzem konnten vielversprechende Ergebnisse durch die Verwendung von biologischen Therapeutika, wie monoklonalen Antikörpern und Nukleinsäuren, für die Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten gezeigt werden.<sup>[156-158]</sup> Ein solches Beispiel ist die Unterdrückung der Expression unerwünschter Proteine mit hoher Spezifität durch die Verwendung von siRNA (eng.: *small interfering ribonucleic acid*). Trotz der jüngsten Fortschritte gibt es jedoch weiterhin Bedenken in Bezug auf die sichere und wirksame Abgabe für *in vivo* therapeutische Anwendungen. Darüber hinaus begrenzt der schnelle Abbau von ungeschützten Biomolekülen ihr therapeutisches Potential signifikant. Neuere Studien haben gezeigt, dass die Komplexierung von siRNA mit kationischen Polymeren, wie Polyethylenimin (PEI) in Partikelsystemen vor Nuklease-Abbau schützt und zudem schädliche Nebeneffekte durch veränderte Bioverteilung reduziert.<sup>[159]</sup>

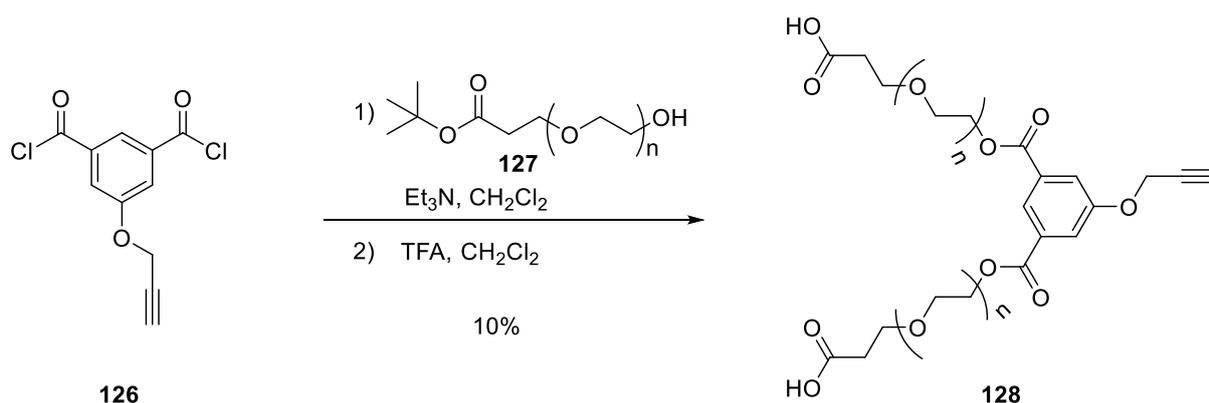
Oberflächeneigenschaften von Nanocarriern, einschließlich der Ladung, Hydrophobizität und chemischen Zusammensetzung, müssen berücksichtigt werden, da diese die *in vivo* Verteilung und spezifische zelluläre Wechselwirkung deutlich beeinflussen können. Die Konjugation von Liganden an Partikeloberflächen stellt eine Möglichkeit dar, die Bioverteilung der Partikel zu verändern und die zellulären Interaktionen zu beeinflussen.<sup>[160-161]</sup> Ein möglicher Ansatz um ein wirksames, gezieltes Fördersystem zu konstruieren, ist die Herstellung von Partikelsysteme unter Verwendung von nativen Proteinen wie Albumin, zusammen mit funktionellen Vernetzern. In Kombination mit PEI-siRNA-Komplexen könnte dies eine Möglichkeit darstellen um aktive siRNA effizient in das Cytosol von erkrankten Zellen zu liefern. Hierfür sollte ein Polymergerüst synthetisiert werden, das zum einen die Möglichkeit bietet, das Albumin zu vernetzen und zum anderen eine freie Funktionalität mitbringt zur Postmodifikation mit Proteinen.

Hierfür wurde zunächst das Diester **121**, dessen Synthese bereits im vorherigem Kapitel beschreiben wurde, mit Natriumhydroxid zur Carbonsäure **125** entschützt. Um die Reaktivität der beiden Carbonsäuren gegenüber Nucleophilen zu erhöhen, wurden diese mit Thionylchlorid umgesetzt. Das entsprechende Säurechlorid **126** konnte in einer Ausbeute von 93% erhalten werden (Schema 42).



**Schema 42** Synthese des Säurechlorids **126**.

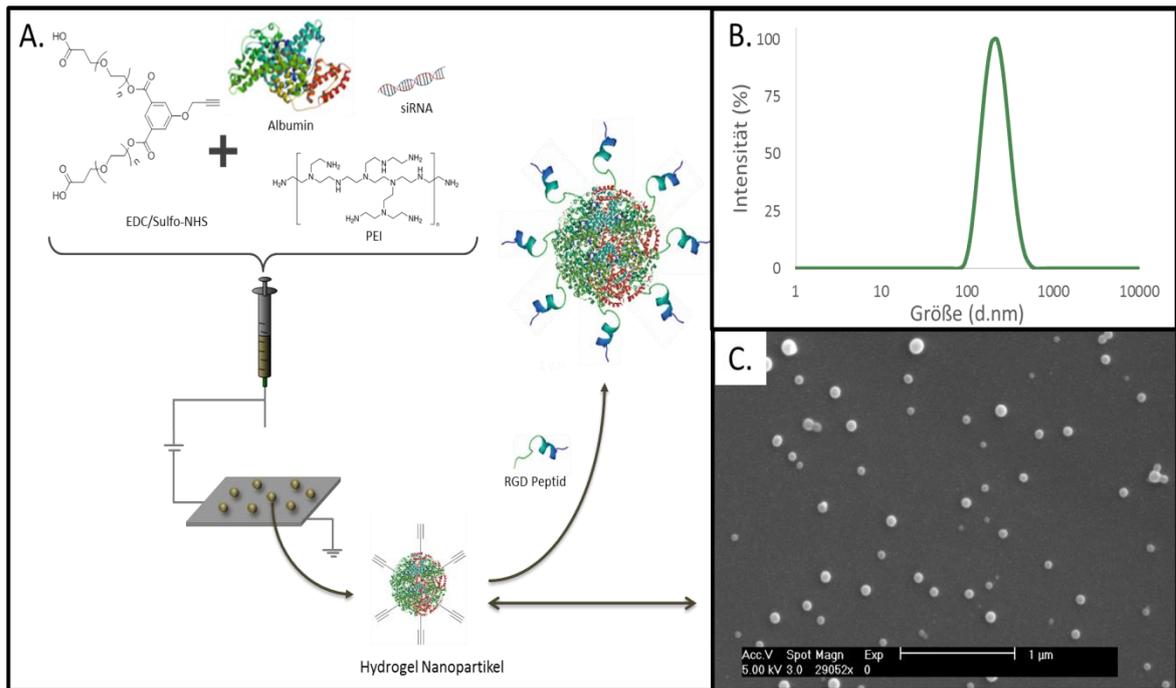
Zur Anbindung an das Gerüst wurde hierbei das kommerziell erhältliche Polyethylenglykol (M<sub>w</sub> 1000) **127** ausgesucht. Im ersten Schritt wurde das erhaltene Säurechlorid **126** in einer *Schotten-Baumann*-Reaktion mit der Alkoholgruppe des PEGs **127** umgesetzt. Im zweiten Schritt wurde die Estergruppe mit Trifluoressigsäure entschützt. Die Aufreinigung konnte mittels Dialyse gegen Wasser mit Membranen eines Cut-Off im Bereich von 3500-5000 Dalton erfolgreich durchgeführt werden.



**Schema 43** Synthese des Polymers **128**.

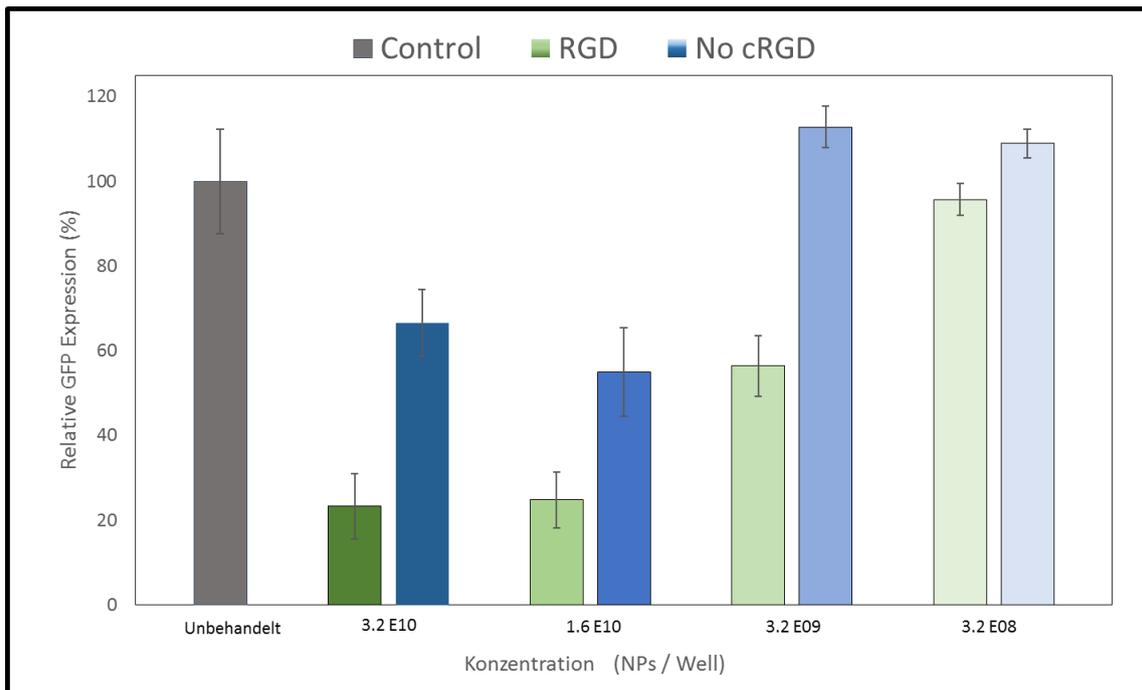
Nachdem das Alkin-funktionalisierte Polymer synthetisiert wurde, sollte dieses zur Herstellung von einem Protein-basierten Partikelsystem mit einer Targeting-Einheit eingesetzt werden. Mittels EHD Co-Jetting konnten Alkin-funktionalisierte Nanopartikel hergestellt werden. Zur Mo-

difikation der Partikeloberflächen wurden anschließend mittels CuAAC mit einem Azid-terminierten zyklischen RGD Peptid konjugiert (Abbildung 11A). Zyklische Peptide, welche die RGD-Sequenz enthalten, erwiesen sich im Gegensatz zu ihrem linearen Analogon als die aktivere Spezies. Die Nanoarchitektur und Größenverteilung der Partikel konnte mittels Rasterelektronenmikroskopie (eng.: *Scanning Electron Microscope*, SEM) und Dynamischer Lichtstreuung (eng.: *Dynamic Light Scattering*, DLS) bestätigt werden (Abbildung 11).



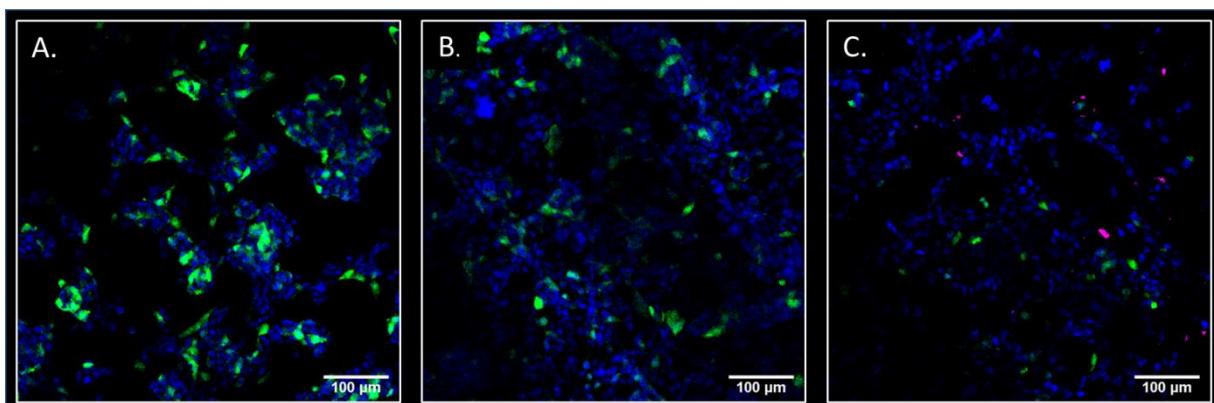
**Abbildung 11** Herstellung von Hydrogel-Nanopartikeln über EHD Co-Jetting und deren Charakterisierung. (A) Schematische Darstellung der Herstellung und Oberflächenmodifikation zur Erzeugung von Albumin-Nanopartikel mit zyklischem RGD Targeting-Einheit. (B) Größenverteilung der Teilchen in Lösung nach Oberflächenfunktionalisierung. (C) SEM-Aufnahmen von Hydrogel-Nanopartikeln unmittelbar nach der Herstellung.

Um das Potential der Hydrogel-Nanopartikeln zu demonstrieren, wurden diese mit GL26-Cit Zellen, einer *green fluorescent protein* (GFP) exprimierenden Maus Gliom-Zelllinie, kultiviert und gegenüber verschiedenen Konzentrationen von siRNA geladenen Albumin-Partikeln exponiert. Die Kontrollpartikeln wurden mit dem kommerziell erhältlichen NHS-PEG-NHS vernetzt. Nach einer viertägigen Inkubation von GFP siRNA geladenen Albumin-Partikeln, wurden Messungen zur Quantifizierung der GFP-Expression unter Verwendung von Biotek Synergy gemacht. In den beiden höchsten Konzentrationsgruppen (3.2 und 1.6 E10) wurde beobachtet, dass die GFP-Expression etwa 24 Prozent im Vergleich zu der unbehandelten Gruppe war. Bei Kontrollexperimenten mit Albumin-Teilchen ohne das zyklische RGD, wurden hingegen fast doppelte Konzentrationen beobachtet (Abbildung 12).



**Abbildung 12** Quantifizierung der GFP-Expression im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle. GFP-Fluoreszenz gemessen nach Partikel Verabreichung mit verschiedenen Konzentrationen von GFP siRNA geladenen Albumin-Nanopartikeln.

Bei Reduzierung der Partikelkonzentration um eine Größenordnung, konnte im Vergleich zur unbehandelten Kontrollpartikeln eine GFP-Expression auf die Hälfte reduziert werden. Die Albumin-Partikel, die keine Targeting Peptide beinhalten, zeigten keine Unterdrückung der Proteinexpression in der gleichen Konzentration. Zur Visualisierung wurden gleichzeitig die Zellen inkubiert und in ähnlicher Weise mit Partikeln behandelt. Die Ergebnisse konnten, wie in Abbildung 13 gezeigt, bestätigt werden.

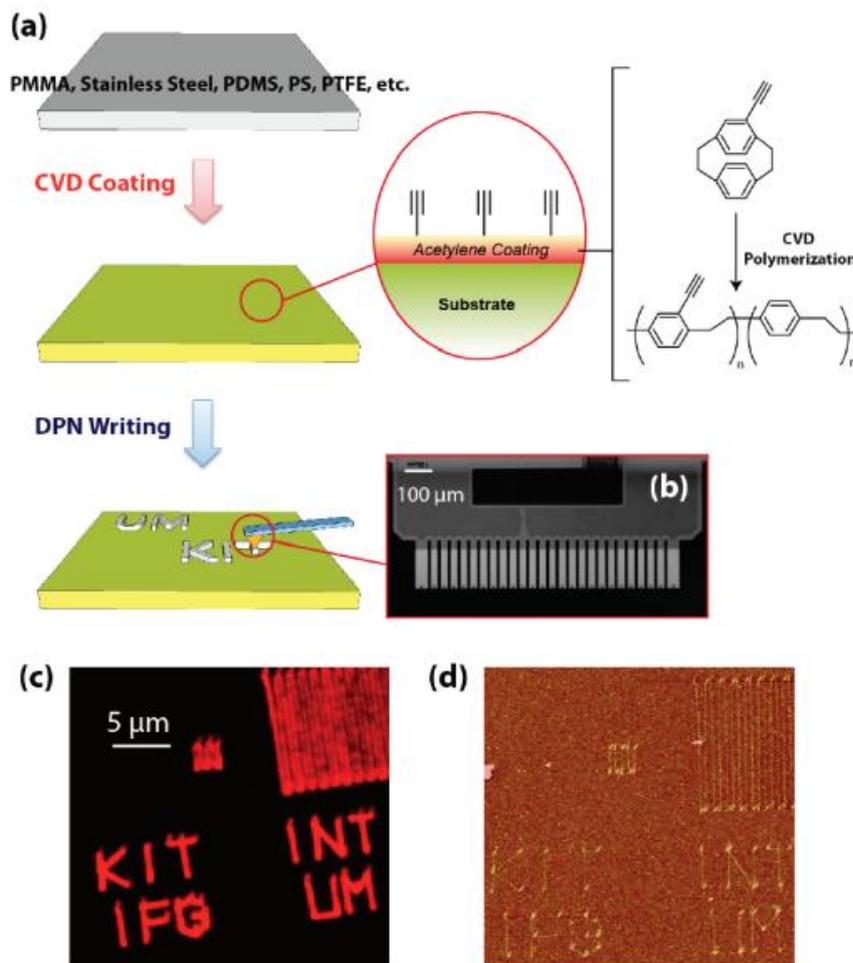


**Abbildung 13** *In vitro* Inkubationsexperimente mit GL26-Cit. (A) Unbehandelte Kontrollgruppe zeigt die Basislinie der GFP-Expression. Verabreichung von GFP siRNA geladenen Albumin-Partikel; (B) keine Verabreichung und (C) mit dem zyklischen RGD. Zellen wurden mit Fluoreszenzfarbstoff 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) gefärbt.

### 4.1.3 Trifunktionelle Oberflächen für mikrostrukturiertes Schreiben

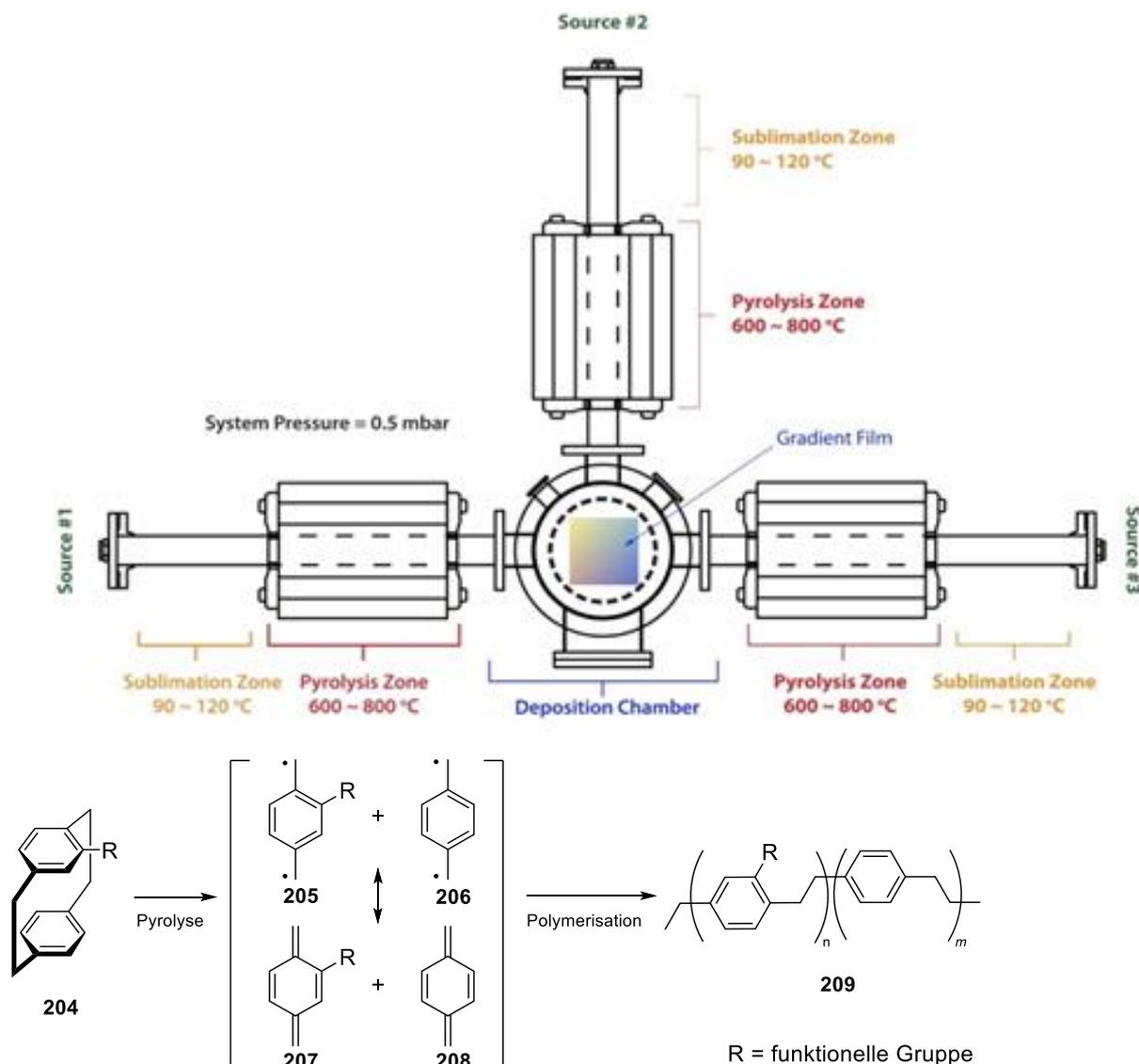
Die Anwendungsbereiche der im Kapitel 4.1.1 gezeigten polyvalenten Moleküle sind, wie bereits erwähnt, sehr breit gefächert. Im folgenden Kapitel soll ihr Potential zur Erzeugung von mikrostrukturierten Arrays auf reaktiven Polymerschichten gezeigt werden. Die Beschichtung und Funktionalisierung der Oberflächen wurden von Dr. *Meike König*, die Strukturierung von Dr. Dr. *Michael Hirtz*, sowie *Hui Yu Liu* (Institut für Nanotechnologie, INT) durchgeführt.

Das wissenschaftliche Interesse an substrat-kontrollierten Oberflächenmustern im Mikro- und Nanometerbereich ist sehr groß. Ihre Anwendungen reichen von technischen bis zu biomedizinischen Bereichen. *Lahann et al.* berichteten über die Nanostrukturierung zur Oberflächenmodifikation an Substraten über die Dip-Pen-Nanolithographie (DPN). Dabei wurden auf reaktive Polymerbeschichtungen, die per Gasphasenabscheidung (eng.: *Chemical Vapor Deposition*; CVD) aus Alkin-funktionalisierten [2.2]Paracyclophan-Precursoren generiert wurden, durch DPN-basierte Klick-Chemie Strukturen aufgetragen (Abbildung 9).<sup>[111]</sup>



**Abbildung 14** Schematische Darstellung des experimentellen Ablaufs der DPN auf CVD-Polymer-schichten. a) Übersicht der einzelnen Schritte, b) Mikroskopaufnahme der verwendeten Cantilever, c) Fluoreszenzaufnahme einer beschichteten Gold-Oberfläche nach DPN schreiben, d) AFM Aufnahme einer biotinylierten Struktur nach Bindung mit Streptavidin-Gold-Nanopartikel.<sup>[111]</sup>

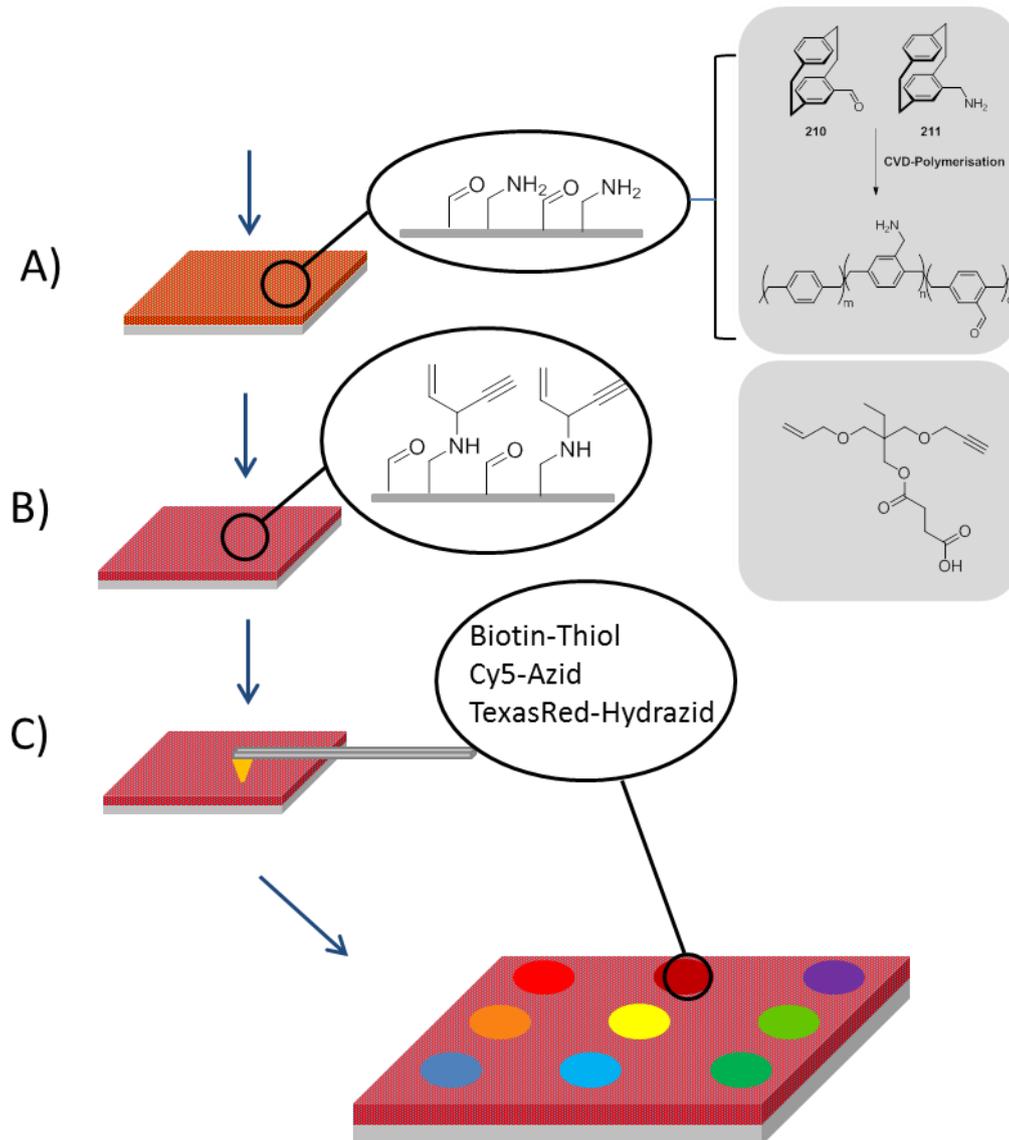
Bei der CVD-Polymerisation handelt es sich um eine Methode, bei der mittels Gasphasenabscheidung von [2.2]Paracyclophanen, Polymerbeschichtungen auf Substraten generiert werden können. Erstmals wurde sie 1966 von *Gorham*<sup>[108]</sup> beschrieben und von *Lahann et al.* für den biomedizinischen Bereich weiterentwickelt.<sup>[162-164]</sup> Dabei werden [2.2]Paracyclophane in einer unter Vakuum stehenden Apparatur sublimiert und in einem Hochtemperaturofen pyrolysiert, wobei resonanzstabilisierte Chinodimethanfragmente (**205–208**) gebildet werden. Bei der Abscheidung erfolgt auf einer auf Raumtemperatur gekühlten Substratoberfläche eine spontane Polymerisation zu lineare Poly(*para*-xylylen)-Schichten mit einem Molekulargewicht von bis zu 500 000 g/mol.<sup>[108]</sup> Schema 44 zeigt sowohl den schematischen Aufbau einer im Arbeitskreis Lahann entwickelten und verwendeten CVD-Apparatur sowie die CVD-Polymerisation von [2.2]Paracyclophanen zum Parylenen.



**Schema 44** Schematischer Aufbau einer im Arbeitskreis Lahann verwendeten CVD-Apparatur (oben), sowie Pyrolyse und Polymerisation von [2.2]Paracyclophanen (unten).<sup>[165]</sup> (Abbildung mit Genehmigung entnommen aus H.-Y. Chen, J. Lahann, *Langmuir* **2010**, 27, 34-48. *Designable Biointerfaces Using Vapor-Based Reactive Polymers*. Copyright © 2011, American Chemical Society)

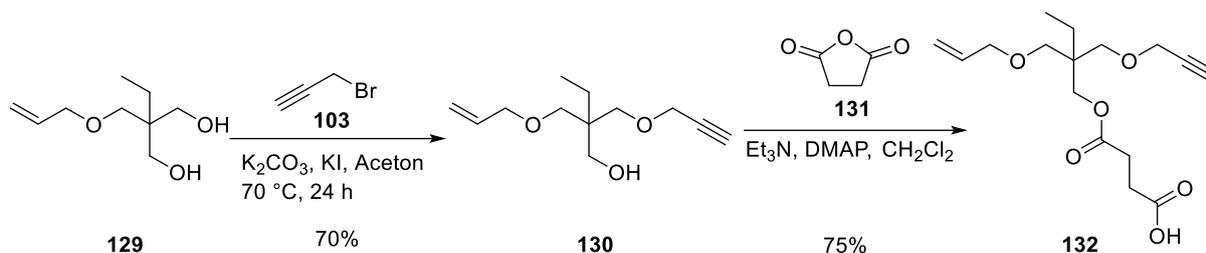
Die CVD-Apparatur verfügt über drei Quarzglasröhren, in denen die Sublimation der Monomere stattfindet. Diese führen durch die entsprechenden Pyrolyseöfen hindurch und treffen in einer gemeinsamen Abscheidungskammer zusammen. Dabei können die Röhren entweder einzeln (zur Erzeugung homogener Polymerschichten) oder in Kombination (zur Erzeugung von Polymergradienten) verwendet werden. Die Polymerisation über den CVD-Prozess bietet verschiedene Vorteile. Neben der Beschichtung von Substraten mit komplexer Geometrie und schlecht zugänglichen Stellen, benötigt es keine Lösungsmittel, Katalysatoren, Initiatoren oder Terminierungsreagenzien, womit sie nahezu auf jedes Substrat anwendbar ist.<sup>[163]</sup> Des Weiteren

minimieren die niedrigen Abscheidungstemperaturen (10°C – 15°C) und der niedrige Druck (~0,5 mbar) das Auftreten von Nebenreaktionen.<sup>[106, 162]</sup> Durch die drei Quellen ist es somit möglich, Oberflächen mit bis zur drei unterschiedlichen Funktionalitäten herzustellen. Die Erzeugung von multivalenten Oberflächen bzw. Terpolymeren mit unterschiedlicher Funktionalität mittels CVD-Polymerisation erweist sich jedoch als herausfordernd. Bei Nutzung aller drei Öfen, muss die gleichzeitige Abscheidung aller Monomere sichergestellt sein, um eine gleichmäßig durchmischte Oberflächenfunktionalisierung zu erreichen. Eine andere Möglichkeit ist die gleichzeitige Sublimation mehrerer Monomere mit ähnlicher Sublimationstemperatur im Beschichtungsprozess verwendet werden, was in der Regel nicht der Fall ist. Durch die Anbindung von heterotrivalenten Linkern lässt sich auf einfache Weise die Funktionalität der Oberfläche verdoppeln um multivalente Oberflächen zu erzeugen. Diese können z.B. genutzt werden, um Zell-Oberflächen-Interaktionen mittels Hochdurchsatz-Screening (High-Throughput-Screening, HST) zu testen. In Abbildung 15 ist der Ablauf dieses Projekts schematisch dargestellt. Zunächst wurden die [2.2]Paracyclophane **210** und **211** auf Modelloberflächen, wie z.B. Glas, Gold oder Silizium, mittels CVD-Polymerisation zu Poly(4-aminomethyl-*p*-xylylene)-co-(4-formyl-*p*-xylylene)-co-(*p*-xylylene) beschichtet. Dabei wurde die bivalente Oberfläche mit dem trivalenten Linker **132** mittels EDC/Sulfo-NHS-Kupplung postfunktionalisiert und abschließend Fluoreszenzreagenzien strukturiert angebunden.



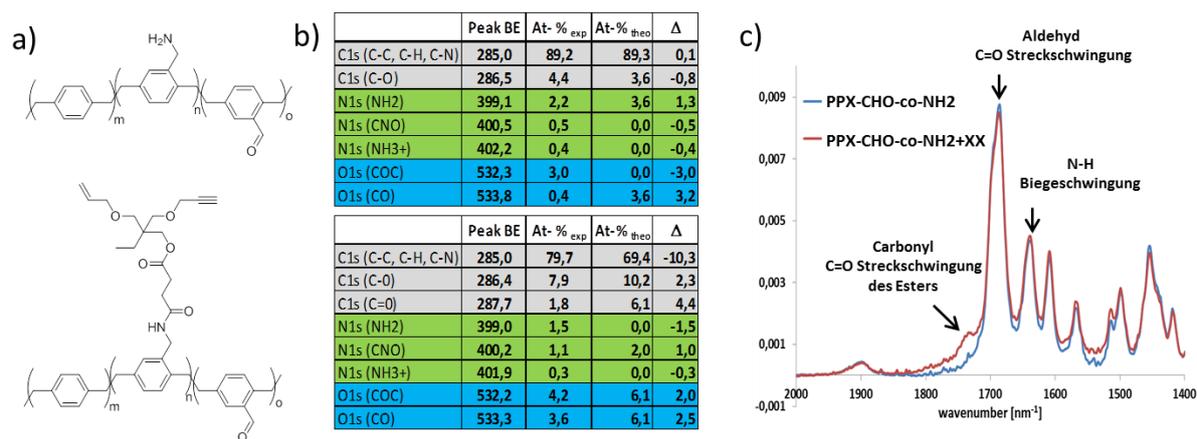
**Abbildung 15** Schematische Darstellung der Oberflächen Modifikation A) durch CVD-Polymerisation erzeugte PPX-Amin-Aldehyd Copolymer, anschließender EDC/NHS-Kupplung mit Trivalenten Linker **132**, sowie das mikrostrukturierte Schreiben.

Zur Postfunktionalisierung konnte hierbei der trivalente Linker **132**, für die Kupplung mit Amin-Gruppen, in zwei Stufen ausgehend von Diol **129** synthetisiert werden. Hierfür wurde das Diol **129** mit Propargylbromid **103** in einer *Williamson'schen*-Ethersynthese zum Propargylether **130** überführt. Anschließend konnte die Säure-Gruppe mittels Bernsteinsäureanhydrid **131** unter Verwendung von Triethylamin als Base, sowie DMAP als Katalysator in Dichlormethan als Lösungsmittel, eingeführt werden. Das Produkt konnte nach Extraktion mit Dichlormethan in einer Ausbeute von 85% erhalten werden (Schema 45).



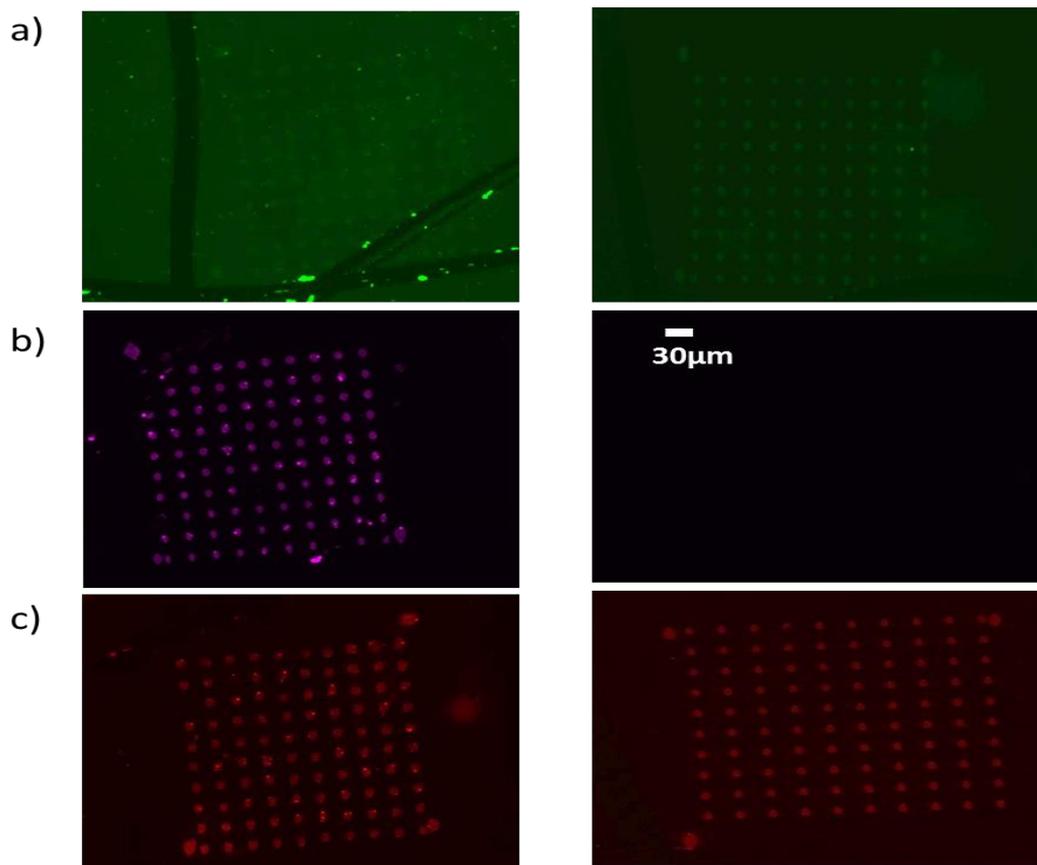
**Schema 45**    Synthese der trivalenten Linker für Oberflächenmodifikation.

Zur Erzeugung von trifunktionalen Oberflächen, wurde der trivalente Linker **132** an der Oberfläche der reaktiven Polymerschicht mittels 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC) und *N*-Hydroxysuccinimid als Kupplungsreagenz kovalent angebunden. Die erfolgreiche Kupplung wurde durch Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS) und durch Röntgenphotoelektronenspektroskopie (eng.: *X-ray Photoelectron Spectroskopie*, XPS)<sup>[166]</sup> nachgewiesen. Die in Abbildung 16b gezeigten XPS-Daten werden von dem starken Signal der C-C und C-H Komponente bei 285.0 eV dominiert, da derartig gebundene Kohlenstoffatome sowohl im Polymer als auch im Linker selbst am häufigsten vorhanden sind. Nach der Kupplung konnte ein Anstieg der gemessenen Werte der C 1s (C-O, C=O), N 1s (CNO) und O 1s (CO, COC) Komponenten festgestellt werden, welche den Atomen des Linkers zugeschrieben werden können. Ebenfalls konnten im IRRAS Spektrum die erfolgreiche Kupplung nachgewiesen werden, bei der die Esterbande bei  $1740\text{ cm}^{-1}$  nach der Reaktion als Schulter der Aldehyd-Band bei  $1690\text{ cm}^{-1}$  detektiert wurde. Jedoch konnte kein Rückgang der Amin-Bande festgestellt werden, da die Reaktion nur an der Oberfläche der Polymerschicht abläuft und der größte Anteil der Amingruppen im Schichtinneren (funktionelle Gruppen sind hier nicht gerichtet), das nicht mit der Reaktionslösung in Kontakt kommt, erhalten bleibt (Abbildung 16c).



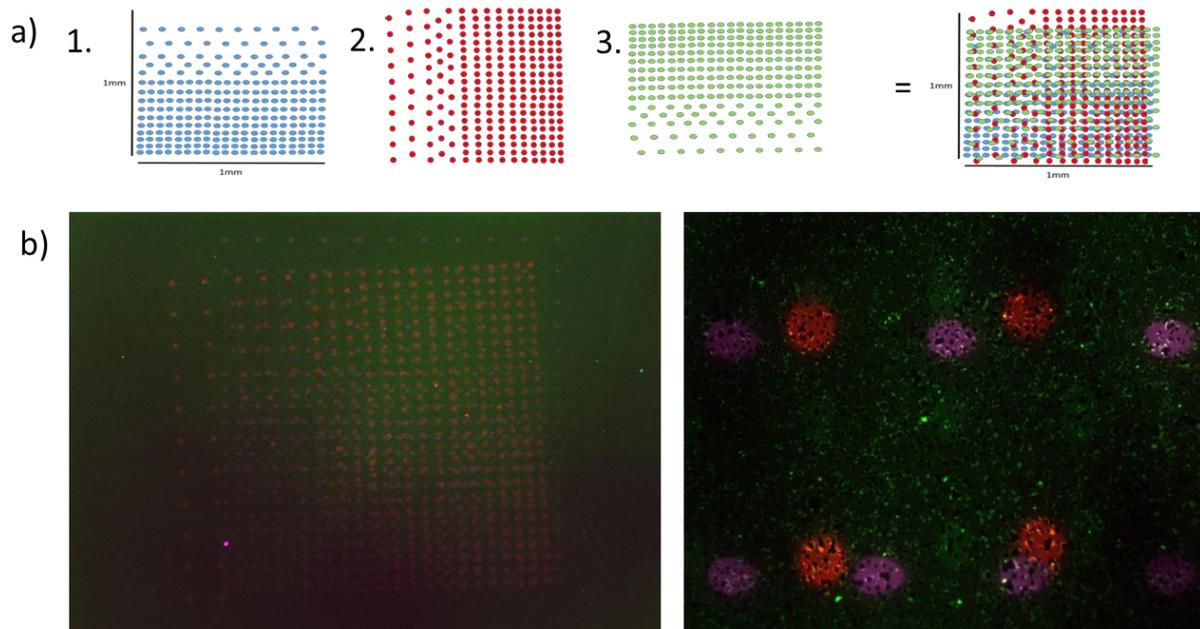
**Abbildung 16** a) Schematische Darstellung der EDC/NHS-Kupplung vor der Reaktion (oben), nach der Reaktion (unten). b) Entsprechenden XPS Daten und c) IRRAS Spektren.

Um die Funktionalität der multivalenten Polymerschicht zu demonstrieren, wurden Fluoreszenzreagenzien wie, Cy5-Azid, TexasRed-Hydrazid, sowie Biotin-Thiol (für die jeweiligen Klick-Reaktionen siehe Kapitel 2.1.1) als drei unterschiedliche Tintenlösungen in Mikrosports auf die beschichteten Substrate aufgetragen und selektiv angebunden. Im Anschluss wurde über Fluoreszenzmikroskopie visualisiert. Um das gebundene Biotin-Thiol sichtbar zu machen, wurde an dieses Fluorescein Isothiocyanat (FITC) markiertes Streptavidin (Str) gebunden. Der Nachweis der kovalent gebundenen Farbstoffe wurde mit Hilfe der Copolymerschicht als Referenz erbracht (Abbildung 17). Vor allem die spezifische Bindung des Cy5-Azid ist deutlich zu erkennen. Unspezifische Adsorption konnte jedoch bei der Thiol-En-Reaktion auf der Referenzprobe beobachtet werden, so dass dieser Prozess noch optimiert werden muss. Wie schon bereits erwähnt wurde, neben der CuAAC und Thiol-En Klick-Reaktion, ebenfalls die Hydrazid-Kupplung verwendet. Hierbei erfolgte die Visualisierung, aufgrund der vorhandenen Aldehyd-Gruppen auf beiden Substraten, sowohl auf der Referenz Oberfläche, als auch auf der trivalenten Oberfläche.



**Abbildung 17** Fluoreszenzaufnahmen nach verschiedenen Klick-Reaktionen auf modifizierte CVD-Oberflächen (links) und Referenz Oberflächen (rechts). a) Thiol-En-Reaktion mit Biotin-Thiol und Str. b) CUAAC mit Cy5-Azid. c) Hydrazid-Aldehyd-Reaktion mit Texas-Red-Hydrazid.

Nach der erfolgreichen Visualisierung der einzelnen Klick-Reaktion, sollten Quadranten-Strukturen mit überlagerten Gradienten unterschiedlicher Verteilung der angebondenen Moleküle durch mehrfaches Schreiben im selben Oberflächenareal erzeugt werden (Abbildung 18a). Abbildung 18b zeigt die Fluoreszenzaufnahmen dieser Mehrfach-Strukturierung.



**Abbildung 18** a) Schematische Darstellung zur Erzeugung von Quadranten mit Gradienten unterschiedlicher Verteilung. b) Fluoreszenzaufnahmen der Quadranten.

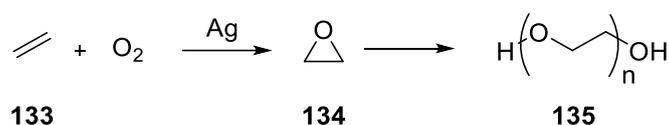
Alle Klick-Reaktionen konnten erfolgreich durchgeführt werden, was Fluoreszenzaufnahmen in Abbildung 18b zeigen. Zukünftige Arbeiten beschäftigen sich mit der Optimierung der gezielten Ausrichtung der Schreibareale zur Verbesserung der Überlagerung. Im nächsten Schritt wird die Anbindung von biologisch aktiven Molekülen untersucht werden.

## 4.2 Synthese $\alpha,\omega$ -heterobifunktionalisierter Polyethylenglykole

Ein weiterer Bestandteil dieser Arbeit war die Entwicklung neuer  $\alpha,\omega$ -heterobifunktionaler Polyethylenglykole, welche mit den in Kapitel 4.1 bereits vorgestellten polyvalenten Linkern zum Aufbau von makromolekularen Strukturen dienen sollten.

### 4.2.1 Synthese und Eigenschaften von Polyethylenglykole

Polyethylenglykole (PEG) sind verzweigte oder lineare Polyether-Moleküle, bestehend aus Ethylenoxids-Einheiten (EO), die je nach Kettenlänge in einem Molmassenbereich von 400 g/mol (flüssig), 600-2500 g/mol (wachsartig) bis über 30000 g/mol (fest) verfügbar sind. Ihre fast unbegrenzte Wasserlöslichkeit ist auf Wasserstoff-Brückenbindungen zwischen dem Ethersauerstoff des PEGs und Wassermolekülen zurückzuführen.<sup>[167]</sup> Für die Herstellung von PEGs (**136**) kommt das Ethylenoxid **134**, welches durch kontrollierte Oxidation von Ethylen **133** unter Zuhilfenahme von Silberkatalysatoren gewonnen wird, als Monomer zum Einsatz. Dabei gibt  $n$  die durchschnittliche Anzahl an Wiederholungen der Oxyethylen-Gruppe an (Schema 46).

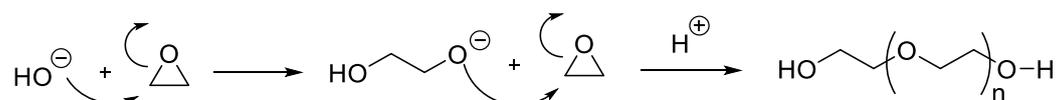


**Schema 46** Darstellung von PEG ausgehend von Ethylen.

Zusätzlich zu ihrer Hydrophilie zeigen PEGs ebenfalls eine hohe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und ermöglichen dadurch eine Vielzahl von Endgruppenmodifikationen.<sup>[168]</sup> Dadurch können sie die Löslichkeit von Verbindungen bei Konjugation verbessern und so eine gute Löslichkeit unter physiologischen Bedingungen gewährleisten. Aufgrund ihrer untoxischen und hygroskopischen Eigenschaften und ihrer geringen Immunogenität werden sie in pharmazeutischen und biomedizinischen Gebieten,<sup>[168]</sup> aber auch im industriellen Bereich eingesetzt.<sup>[168-169]</sup> Somit stellen sie ideale Trägermoleküle für die Entwicklung von Polymer-Wirkstoff-Konjugaten dar, welche mit einer Vielzahl von Zytostatika hergestellt wurden.<sup>[170-171]</sup> Die Kupplung von Polyethylenglykolen mit Wirkstoffen oder Proteinen resultiert in der Regel in einer verlängerten Halbwertszeit der Wirkstoffe/Proteine in der Blutbahn, ausgelöst durch eine verringerte Abscheidung über die Nieren.<sup>[172]</sup> Beispielsweise konnte PEG-Adenosin-Deaminase zur Therapie von Adenosin-Deaminase-Defizienz die Halbwertszeit des Enzyms im Körper von weniger als 30 min auf mehrere Stunden verlängern und die Immunogenität des

Proteins massiv verringern.<sup>[173]</sup> Ebenfalls konnten Prothecan<sup>®</sup> und ein Konjugat des Zytostatikums Paclitaxel durch die Kopplung mit PEG, die Wasserlöslichkeit im Gegensatz zum freien Wirkstoff verbessert werden. Dadurch können auf Lösungsvermittler wie Cremopher EL<sup>®</sup> bei der intravenösen Gabe von Medikamenten verzichtet werden, welche in vielen Fällen starke Unverträglichkeiten hervorrufen.<sup>[174]</sup>

Polyethylenglykole werden über anionische, kationische oder auch durch koordinativ ringöffnende Polymerisationsmechanismen synthetisiert. Aufgrund der sehr guten Kontrolle über das Molekulargewicht, ist die anionische Ringöffnungspolymerisation die Methode der Wahl zur Herstellung von PEGs, sowohl im Labor, wie auch in der Technik.<sup>[175]</sup> Als Initiator werden Alkoxide (z.B. Kaliummethanolat)<sup>[176]</sup> oder Hydroxidionen für die Polymerisation eingesetzt (Schema 47).<sup>[177]</sup> Bei dieser Reaktion wird das EO von Hydroxidion nukleophil angegriffen, so dass die entstandene Spezies je nach Anzahl der weiteren nukleophilen Reaktionen, Polyethylenglykole mit gewünschter Molmasse erzielt werden. Abschließend wird die Polymerisation durch Zugabe einer Säure beendet (Schema 47).



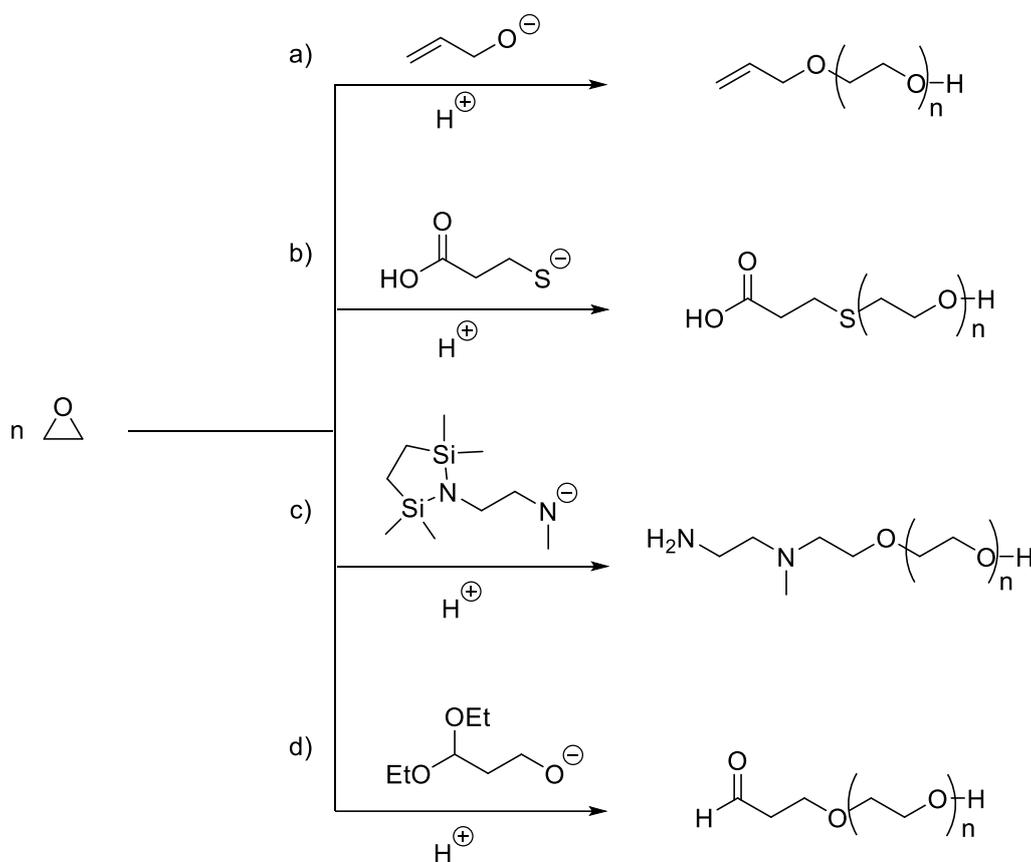
**Schema 47** Anionische Ringöffnungspolymerisation von Ethylenoxid.

#### 4.2.2 Synthesestrategien zur Darstellung von Heterobifunktionaler Polyethylenglykole

Aufgrund der Homobifunktionalität der Hydroxygruppen an beiden Enden der Polymerkette sind ihre Anwendungen als Arzneimittelträger oder für Postmodifikationen nicht geeignet, welche für das Design von Biomaterialien oder für biomedizinische Anwendungen häufig entscheidend ist. Für die High-Performance-Pegylierungen sind jedoch heterobifunktionelle PEGs erforderlich. Diese besitzen zwei verschiedene reaktive funktionelle Endgruppen, womit sie in der Lage sind als Linker bioaktive Moleküle<sup>[178]</sup> zu binden oder auch oberflächeninitiierte Polymerisationen durchzuführen.<sup>[179]</sup> Trotz all ihrer positiven Eigenschaften ist die Anzahl kommerziell erhältlicher heterobifunktionaler PEG recht überschaubar und mit sehr hohen Kosten verbunden.

*Direkter Ansatz*

Die am häufigsten verwendete Art und Weise heterobifunktionelle PEGs zu synthetisieren ist die anionische Ringöffnungspolymerisation von Ethylenoxid unter Verwendung von entsprechenden Initiatoren (Schema 48).<sup>[180]</sup> Die Einführung der Alken-Gruppen wird meistens durch Initiierung mit Allyl-Alkoholaten durchgeführt. Carboxylfunktionalisierte heterobifunktionelle PEGs werden durch den Einsatz von Kaliumthiolat, welches eine Carbonsäuregruppe trägt, synthetisiert. *Zeng et al.* zeigten dies unter Verwendung von unterschiedlichen Thio-anionischen funktionellen Initiatoren, sowohl mit geschützten als auch mit ungeschützten Carbonsäuren.<sup>[181]</sup> Aufgrund der stark basischen Bedingungen in der anionischen Polymerisation, gehen viele funktionelle Gruppen Nebenreaktionen ein. So sind etwa bei der Einführung von Amin-Gruppen Schutzgruppen notwendig. Beispielsweise wurden Trialkylsilyl-Gruppen, um Kettenübertragungsreaktionen wie bei der Synthese mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDS) zu vermeiden, zum Erhalt von PEGs mit endständigen Amino- und Hydroxygruppen eingesetzt.<sup>[182-183]</sup>

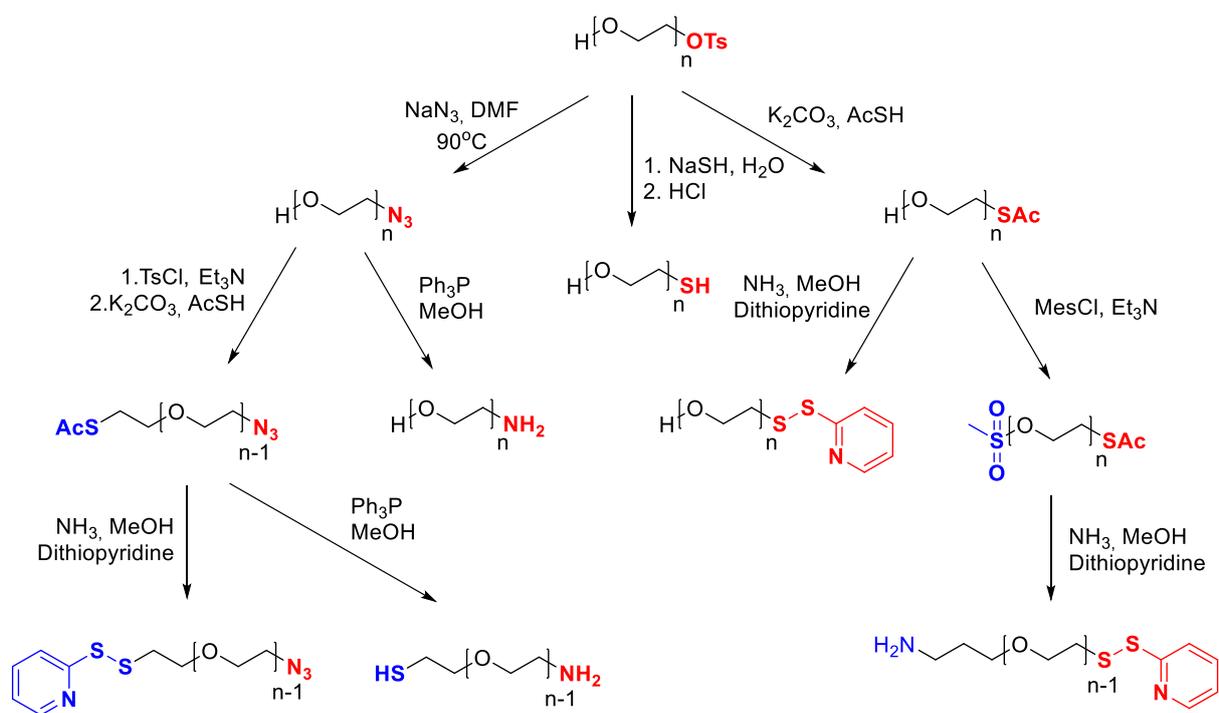


**Schema 48** Polymerisation von Ethylenoxid mit unterschiedlichen Initiatoren. a) Allyl-Alkoholat, b) Propionsäure thiolat, c) Bis(trimethylsilyl) amid und d) Diethyl propanolat.

Aufgrund ihrer Reaktivität gegenüber nukleophilen, müssen Aldehyd-Gruppen ebenfalls geschützt werden. Diese können durch Acetale geschützt und eingeführt werden. Die Rückgewinnung der Aldehyd-Gruppe erfolgt durch Säurebehandlung.<sup>[184-186]</sup>

### Indirekter Ansatz

Als alternative zu dem *Direkten Ansatz* um heterobifunktionelle PEG zu synthetisieren, stellt der *Indirekte Ansatz* dar, bei der die terminalen Hydroxygruppen von kommerziell erhältlichen PEGs durch die Wahl geeigneter Reaktionen modifiziert werden können. Dabei kommen Veresterungsreaktionen,<sup>[187]</sup> die Einführung von Tetrahydropyran-Schutzgruppe<sup>[188]</sup> oder Tosylate als Abgangsgruppe zum Einsatz.<sup>[189]</sup> Aufgrund ihrer guten Abgangsgruppeneigenschaften haben sich Tosylate (Ts) als besonders günstig erwiesen.



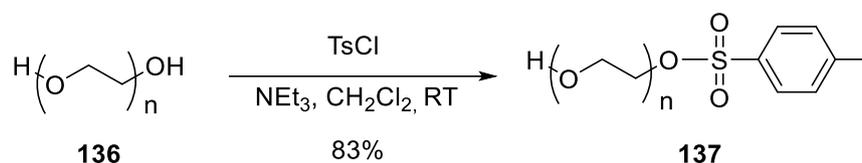
**Schema 49** Syntheseroute zur Darstellung heterobifunktioneller PEG Derivate nach Mahou<sup>[190]</sup>.

Durch Auswahl von geeigneten Nucleophilen konnten Mahou und Wandrey eine Substanzbibliothek mit Stickstoff- und Schwefelhaltigen-Gruppen aufbauen.<sup>[190]</sup>

### Synthese der $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -hydroxyl-PEG

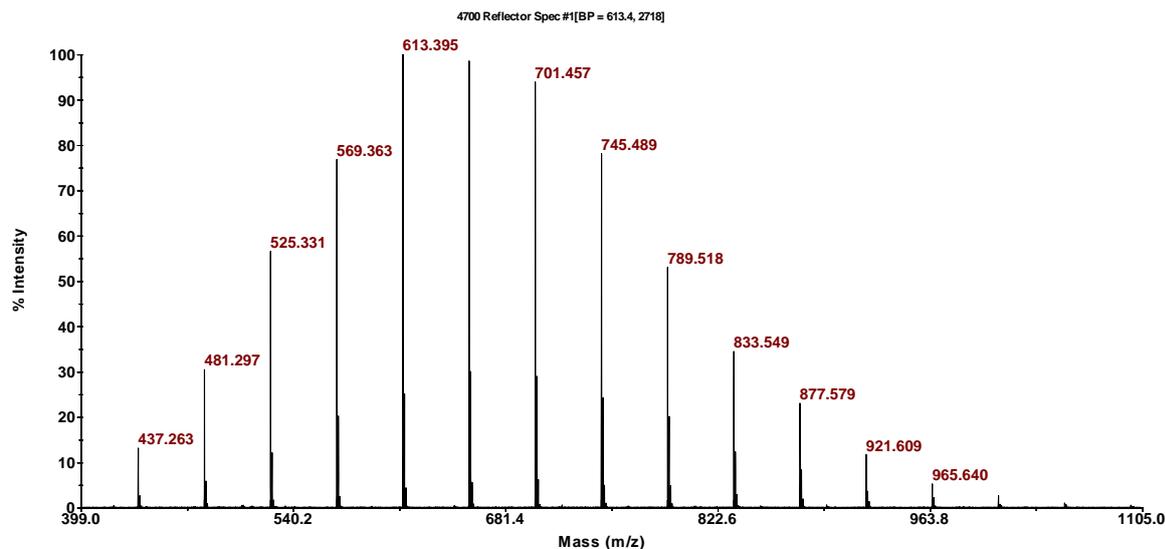
Aufgrund der hoch toxischen, kanzerogenen und hochentzündlichen Eigenschaften von Ethylenoxid wurde im Rahmen dieser Arbeit der indirekte Ansatz gegenüber dem direkten Ansatz bevorzugt. Der Nachteil der indirekten Ansatz wiederum ist die Trennung der mono, di- und unsubstituierten Mischkomponenten voneinander. Um das Problem zu umgehen, wurde für die Monotosylierung PEG im Überschuss eingesetzt. Weiterhin wurde für die Synthese PEG mit niedrigem Molekulargewicht verwendet, welche gute Bioverträglichkeit, aber auch aufgrund der polaritätsunterschiede gegenüber PEG mit hohem Molekulargewicht für die säulenchromatographische Reinigung aufweisen.

Tosylat-Gruppen ermöglichen, aufgrund ihrer guten Eigenschaften als Abgangsgruppe, eine Vielzahl an Substitutionsreaktionen. Somit ist ein Tosylat ein wichtiger Baustein in einem PEG-Molekül für die Einführung von funktionellen Gruppen. Aus diesem Grund wurde als Vorläufer für die Herstellung von heterobifunktioneller PEG das  $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -hydroxyl-PEG **137** synthetisiert. Als Synthesestrategie wurde die von *Ogden et al.*<sup>[189]</sup> beschriebene Methode gewählt. Um die Ausbeute von Monotosyl-PEG (**137**) zu erhöhen, wurde das PEG **136** (600 g/mol) in siebenfachen Überschuss eingesetzt. Dabei wurde die Alkoholgruppe mit Triethylamin zunächst deprotoniert und mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (TsCl) zum gewünschten Monotosylat überführt (Schema 50).



**Schema 50** Monotosylierung von PEG (n=13).

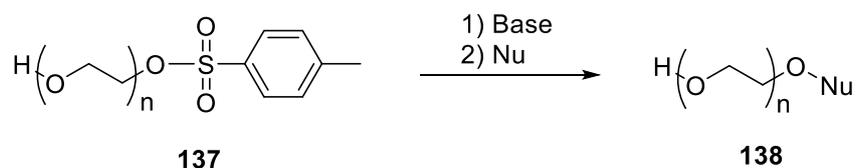
Die Trennung monotosylierter-PEG von Ditosyl-PEG und dem im Überschuss eingesetzten PEG, konnte säulenchromatographisch in sehr guter Ausbeute von 83% durchgeführt werden. Abbildung 19 zeigt die Massenanalyse von Polymer **137** in Abwesenheit von Ditosyl-PEG durch MALDI-(Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung)-TOF (Time Of Flight)-Massenspektroskopie (MS).



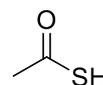
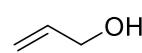
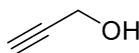
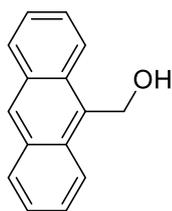
**Abbildung 19** MALDI-TOF-MS Spektrum von Monotosyl-PEG 137.

### Synthese der $\alpha$ -funktionalisierten- $\omega$ -hydroxyl PEGs

Durch die Überführung der schlechten Abgangsgruppe  $\text{HO}^-$  in die gute Abgangsgruppe Tosylat, lassen sich nun Substitutionsreaktionen am Kohlenstoffgerüst durchführen. Für die einzuführenden Gruppen konnten nur die chemisch effizienten Methoden der Klick-Reaktionen in Betracht gezogen werden (siehe Kapitel 2.2). Derartige Reaktionen haben die Tendenz selektiv nur ein Produkt mit nahezu vollständigem Umsatz zu liefern, was die Trennung von Nebenprodukten erleichtert. Die hierfür verwendeten Substitutionspartner sind in Tabelle 2 gezeigt. Die Synthese der entsprechenden Substrate konnte in sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden.

**Tabelle 2** Substitutionsreaktionen an Monotosyl-PEG.

Nu:



Eintrag	Nukleophil	Lösungsmittel	Base	Produkt	Ausbeute [%]
1	<b>a</b>	THF <sup>[a]</sup>	NaH	<b>138a</b>	70
2	<b>b</b>	THF <sup>[a]</sup>	NaH	<b>138b</b>	75
3	<b>c</b>	THF <sup>[a]</sup>	NaH	<b>138c</b>	80
4	<b>d</b>	DMF <sup>[a]</sup>	-	<b>138d</b>	90
5	<b>e</b>	DMF <sup>[a]</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>138e</b>	76

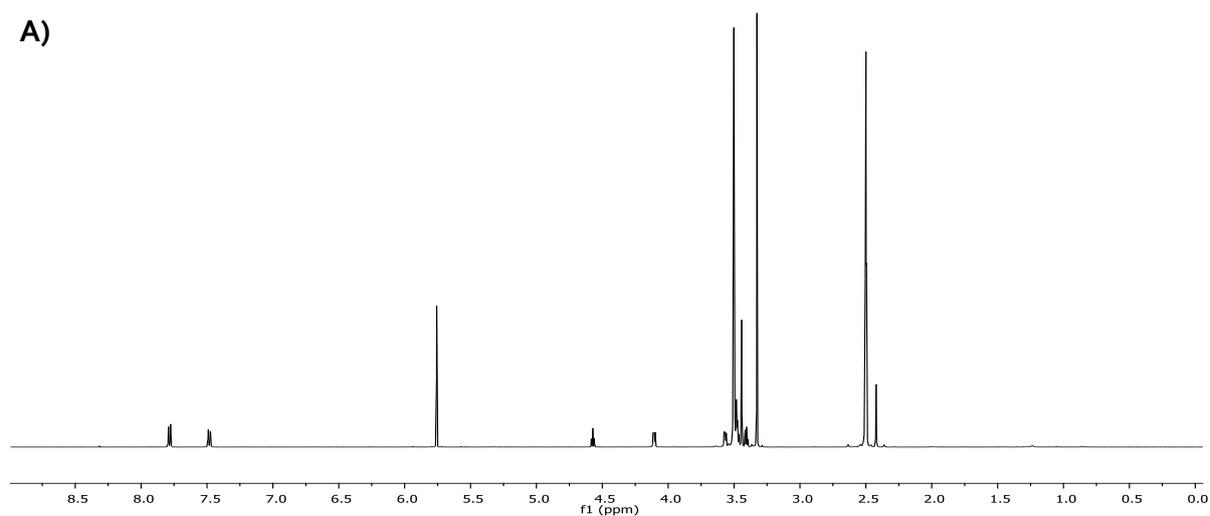
<sup>[a]</sup>Reaktion wurde unter Argon durchgeführt.

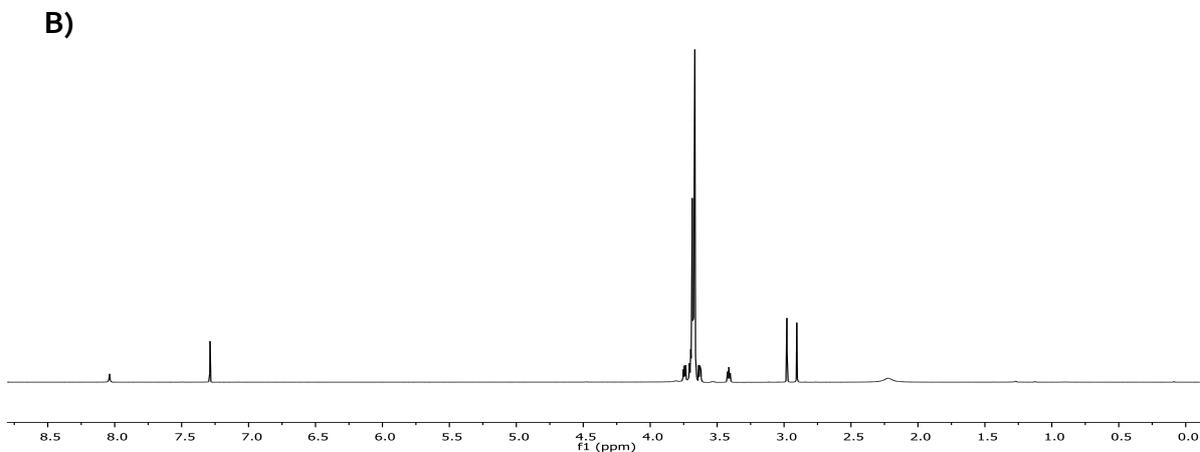
Die Substitutionspartner wurden in wasserfreiem THF unter Argonatmosphäre gelöst, mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Monotosyl-PEG (**137**) alkyliert (Eintrag 1-3). Dabei war es wichtig, das Monotosyl-PEG erst nach ca. 30 min zu der Reaktion zuzugeben, um

die Bildung von Dimeren zu verhindern, da eine vollständige Deprotonierung der Alkoholgruppen in folgendem Zeitraum beobachtet wurde.

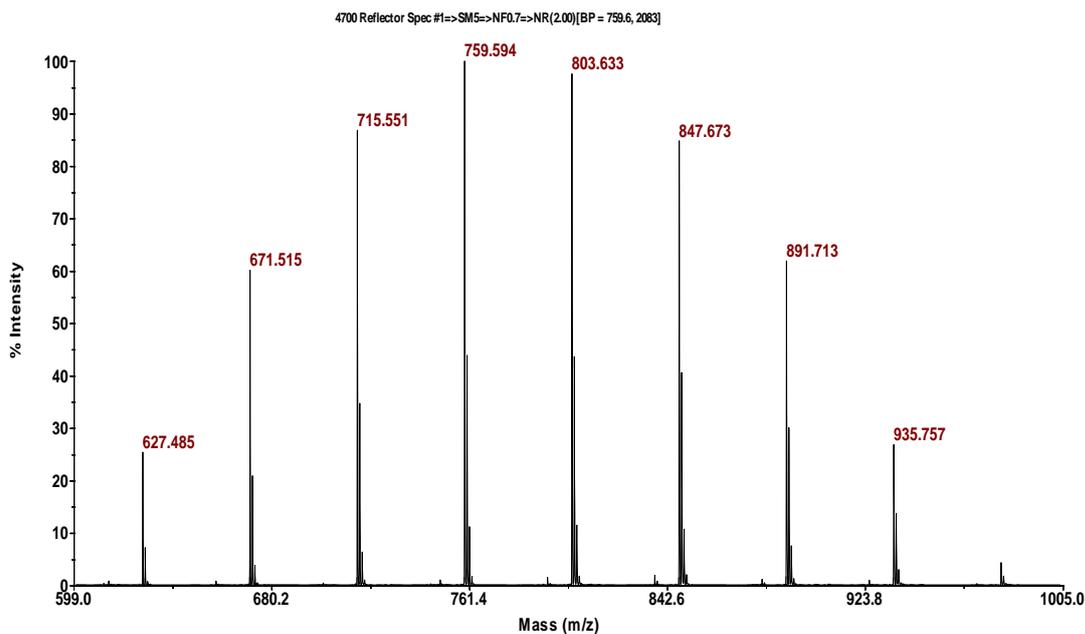
Eine beträchtliche Aufmerksamkeit auf dem Gebiet der Konjugationschemie haben Azid-funktionalisierte Polyethylenglykole erhalten und zwar insbesondere in der Kupfer (I)-katalysierten Azid-Alkin-1,3-dipolaren Cyloaddition. Die Synthese erfolgte in einer nukleophilen Substitution unter Verwendung von Natriumazid in Dimethylformamid (Eintrag 4). Dabei konnte das Produkt **138d** durch Extraktion mit Dichlormethan in einer Ausbeute von 90% isoliert werden. Die Einführung der Azid-Gruppe wurde durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestätigt. Zum einen zeigt das Spektrum in Abbildung 20B die Abwesenheit der Tosylprotonen bei 2.42 ppm und 7.47-7.79 ppm, zum anderen blieb das Integral der Hydroxyl-Gruppe unverändert, was darauf hindeutet, dass keine Hydrolyse der Tosyl-Gruppe stattfand.

A)





**Abbildung 20**  $^1\text{H-NMR}$  von Monotosyl-PEG A) und Monoazido-PEG B).



**Abbildung 21** MALDI-TOF-MS Spektrum von Anthracen **138a**.

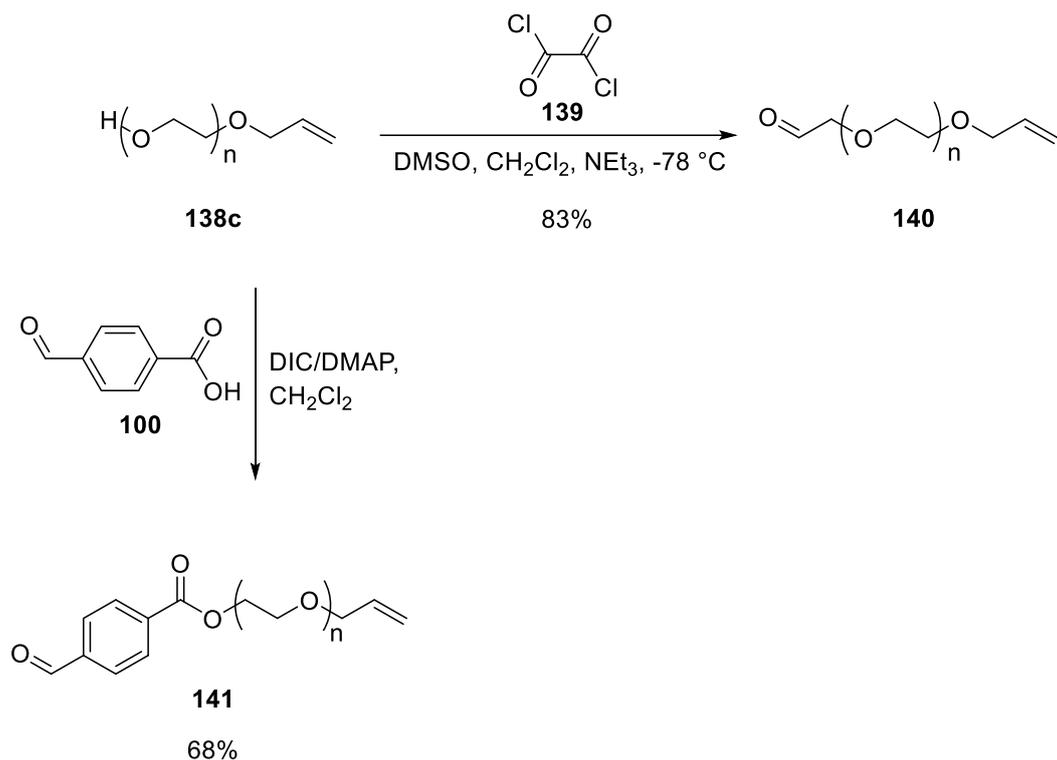
### Synthese der $\alpha,\omega$ -Heterobifunktionellen PEG

Nachdem die Monofunktionalisierung der PEGs erfolgreich bewerkstelligt werden konnte, sollte als nächstes die Einführung von weiteren Gruppen erfolgen. Aufgrund der relativ begrenzten Reaktionsmöglichkeiten der Hydroxyl-Gruppe, sollten geeignete bioorthogonale

Kupplungspartner eingeführt werden. Dabei stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, wie Veresterungs-, Substitutions- oder Oxidationsreaktionen um die Hydroxyl-Gruppe zu funktionalisieren.

#### *Hydrazid/Aldehyd-Kupplungspartner*

Ketone und Aldehyde sind aufgrund der Tatsache, dass sie unter physiologischen Bedingungen praktisch inert gegenüber anderen endogenen funktionellen Gruppen sind und ihrer geringeren Größe, attraktiv für bioorthogonale chemische Reporter. Prototypische Beispiele sind Aminoxy- und Hydrazidverbindungen, die unter leicht sauren Bedingungen Oxim- bzw. Hydrazonverbindungen bilden.<sup>[80]</sup> Für die Darstellung von Aldehyden aus den entsprechenden Alkoholen eignen sich Oxidationsreaktionen, wie die nach Oppenauer,<sup>[191]</sup> Dess-Martin,<sup>[192]</sup> Corey-Kim<sup>[128]</sup> und Swern.<sup>[193]</sup> Aufgrund ihrer geringen Toxizität gegenüber Reaktionen mit Chrom-Reagenzien und der nicht stattfindenden Weiteroxidation von Aldehyden zur Carbonsäuren, wurde die Swern-Oxidation gewählt. Hierfür wurde der Alkohol **138c** mit Oxalylchlorid **139** und Dimethylsulfoxid bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in Dichlormethan in einer sehr guten Ausbeute zum Aldehyd **140** oxidiert (Schema 51). Dabei konnte das Produkt **140** ohne chromatographische Reinigung isoliert werden. Anhand des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums konnte die Umsetzung von Edukt (**138c**) zum oxidierten Produkt (**140**) bestimmt werden, da durch die Oxidation eine Verschiebung des Singulett-Peaks des Alkohol-Protons zum Aldehyd-Proton von 4.56 ppm zu 9.67 ppm auftritt und somit die Oxidation sehr gut verfolgt werden konnte (Abbildung 22).



**Schema 51** Erfolgreiche Einführung der Aldehyd-Gruppe mittels *Swern*-Oxidation **140** und *Steglich*-Veresterung **141**.

Bei einer weiteren Methode, die gewünschte Aldehydfunktion einzuführen, wurde auf die bewährte Veresterungsmethode nach *Steglich* zurückgegriffen. Hierbei war es wichtig, dass die anzubindende Verbindung sowohl eine Säure als auch eine Aldehyd-Gruppe besaß. Aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit und der Stabilität aromatischer Aldehyde wurde 4-Formylbenzoesäure (**100**) als geeignetes Edukt gewählt. Bei der Umsetzung des Alkohols **138c** mit 1.3 Äquivalenten 4-Formylbenzoesäure **100** sowie DIC als Kupplungspartner in Dichlormethan, unter Verwendung von DMAP als nukleophilem Katalysator, konnte das Produkt **141** durch Säulenchromatographie in einer Ausbeute von 70% isoliert werden (Schema 51).

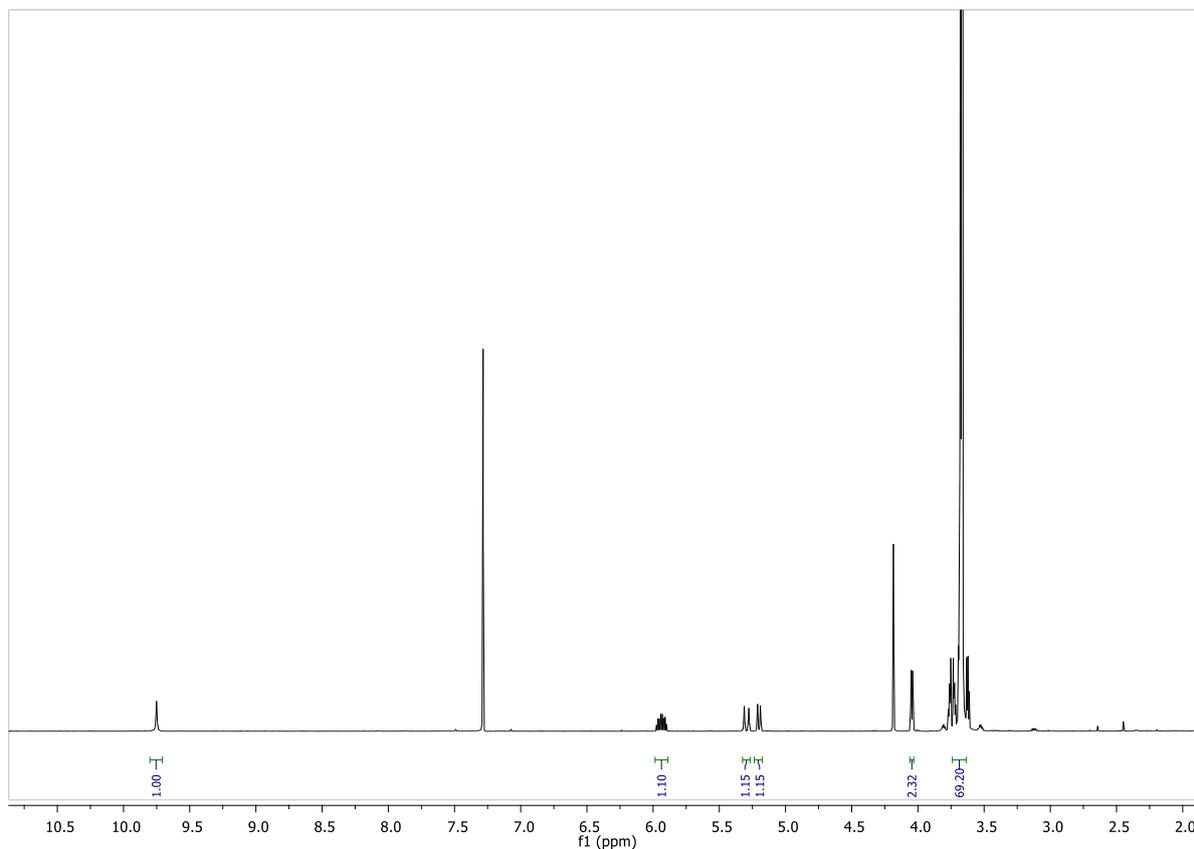
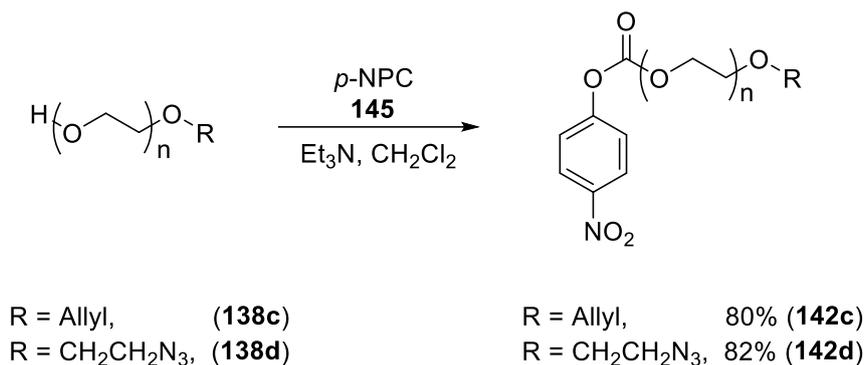


Abbildung 22  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Aldehyd-PEG **140**.

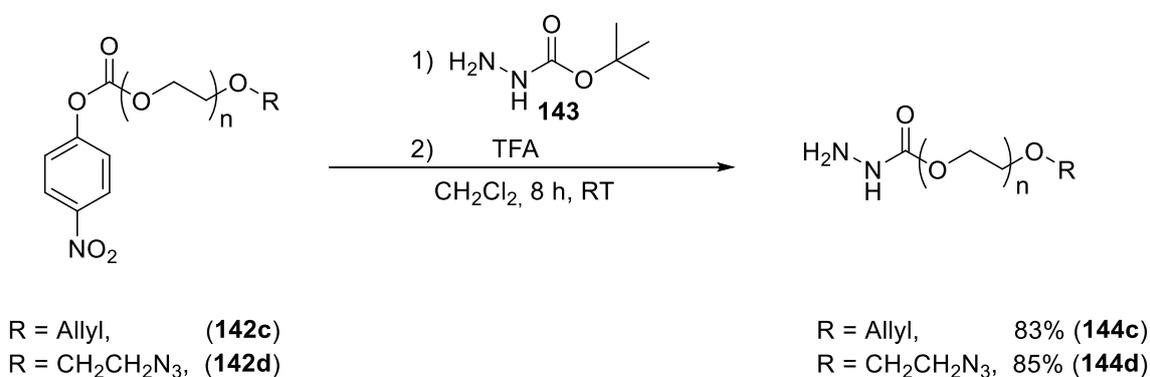
Da für die Hydrazid-Kupplung neben der Aldehydfunktion die Hydrazid-Einheit benötigt wird, sollten ebenfalls Hydrazid-funktionalisierte Polyethylenglykole synthetisiert werden. Carbonsäurehydrazide lassen sich durch Umsetzung von Carbonsäureestern mit Hydrazin herstellen. Aber auch durch Verwendung von Chloroformate lassen sie sich darstellen. Chloroformat wie das *para*-Nitrophenylchloroformat (*p*-NPC) ist eines der gebräuchlichsten Reagenzien zur Aktivierung von Alkoholen, Thiolen und Aminen zur Bildung von Carbamaten und Polycarbonaten für Biomaterialien.<sup>[194]</sup> Die erhaltenen Carbonate und Carbamate sind häufig stabil, so dass sie säulenchromatographisch oder durch Umkristallisation gereinigt werden können.<sup>[195]</sup>

Hierfür wurde der Alkohol **138c** bzw. **138d** mit Triethylamin in Dichlormethan deprotoniert und bei 0°C mit *para*-Nitrophenylchloroformat **145** umgesetzt. Aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit von Chloroformate, war es wichtig die Reaktion in wasserfreien Dichlormethan durchzuführen. Dabei konnten die aktivierten Polyethylenglykole **142c** und **142d** in Ausbeuten bis 82% isoliert werden (Schema 52).



**Schema 52** Aktivierung der Hydroxyl-Gruppe mittels *p*-NPC.

Der nächste Schritt bestand darin die Carbonate in die entsprechende Hydrazid-Gruppe zu überführen. Die direkte Reaktion mit Hydrazinhydrat würde zu verschiedenen Produktgemischen aus Mono- und Dihydraziden, sowie dem Hydrolyseprodukt führen. Daher wurde das *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützte Hydrazin als Reagenz verwendet. Die Aktivierten Alkohole **142c**, **142d** wurden daraufhin mit *tert*-Butylcarbazat **143** in Dichlormethan in einer Eintopfreaktion mit anschließender Entschützung mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Aufgrund der guten Reinheit der Rohprodukte konnte in beiden Fällen auf eine chromatographische Produktaufreinigung verzichtet werden.



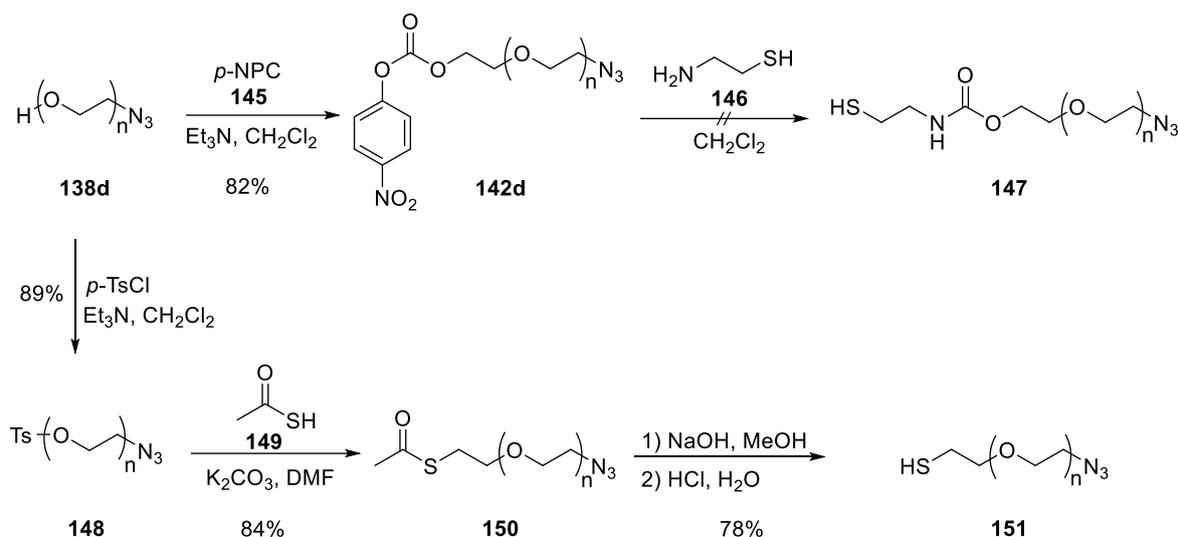
**Schema 53** Erfolgreiche Einführung der Hydrazid-Gruppe.

### Thiol/En-Kupplungspartner

Thiol-funktionalisierte Polyethylenglykole sind sehr gute PEGylierungsmittel. Durch die Funktionalisierung von Nanopartikeln erhöhen sie zum Beispiel deren Stabilität und Hydrophilie, was zur Folge hat, dass dadurch die Toxizität in biologischen<sup>[196]</sup> Systemen reduziert wird.<sup>[197]</sup> Aber auch die Fähigkeit Hydrogele über die Michael-Additionsreaktionen zu bilden wurden in

verschiedenen Bereichen wie Drug Delivery,<sup>[198]</sup> Tissue Engineering<sup>[199]</sup> sowie in Zellverkapselungen<sup>[200]</sup> beschrieben.<sup>[190]</sup>

Zunächst wurde die aktive Spezies **141d** mit Cysteamin **146** in Dichlormethan für 24 h umgesetzt. Allerdings war der Umsatz nicht zielführend, da eine Trennung von den Nebenprodukten (teils Dimere und Ausgangsverbindung) nicht erfolgreich war (Schema 54).

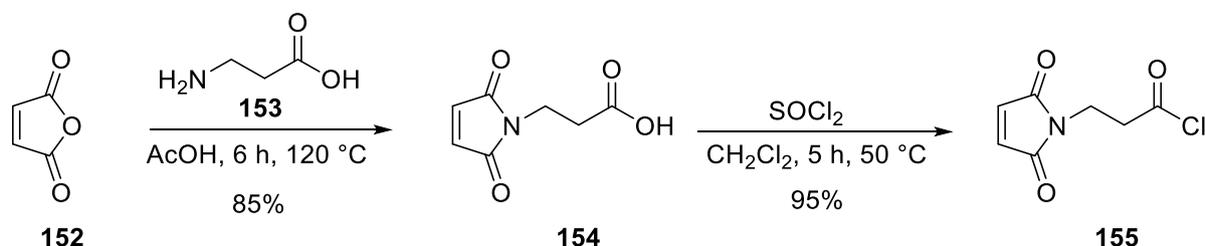


**Schema 54** Synthesestrategie zur Darstellung von Thiol-PEG **151**.

Aufgrund der Sensibilität der Thiole gegenüber Oxidation durch die Bildung von Dimeren (Disulfid-Bindung), wurde Thioacetat als Schutzgruppe eingeführt. Ausgehend von HO-PEG-N<sub>3</sub> **138d** wurde die freie Hydroxyfunktion mittels *p*-TsCl in eine Abgangsgruppe überführt. Die erhaltene Tosyl-Gruppe wurde nun mit dem *in situ* gebildeten Kaliumthioacetat in DMF in ein PEG mit geschützter Schwefelfunktion **150** überführt. Die Entschützung wurde unter Argonatmosphäre und unter Sauerstoffausschluss mit Natriumhydroxid durchgeführt. Anschließend wurde mit Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert, wodurch das gewünschte Thiol-PEG **151** in einer Ausbeute von 78% erhalten werden konnte.

Nun musste der passende Kupplungspartner für die Michael-Additionsreaktion mit Thiolen synthetisiert werden. Alternativ zu den beschriebenen Allyl-PEGs, eignen sich hierfür sehr gut Maleimide. Maleimide werden oft mit Polyethylenglykolen verknüpft, welche als Linker für die Biokonjugation und Markierung von Biomolekülen, einschließlich Proteinen und Peptiden verwendet werden.<sup>[201]</sup> Diese elektrophilen Substanzen, die eine hohe Selektivität gegenüber Thiolen aufweisen, reagieren in einer Michael-Addition in leicht saurem pH-Bereich mit Thiolen unter Bildung von stabilen Thioetherbindungen (siehe Kapitel 2.2.3). Zur Synthese des 3-

Maleimidpropansäurechlorids wurde die von *Jing et al.* beschriebene<sup>[201]</sup> Methode verwendet.<sup>[123]</sup> Hierbei wurde 3-Maleinsäureanhydrid **152** in Eisessig gelöst und mit  $\beta$ -Alanin **153** versetzt. Die erhaltene Säure **154** wurde anschließend mit Thionylchlorid nahezu quantitativ zum gewünschten Säurechlorid **155** umgesetzt (Schema 55).

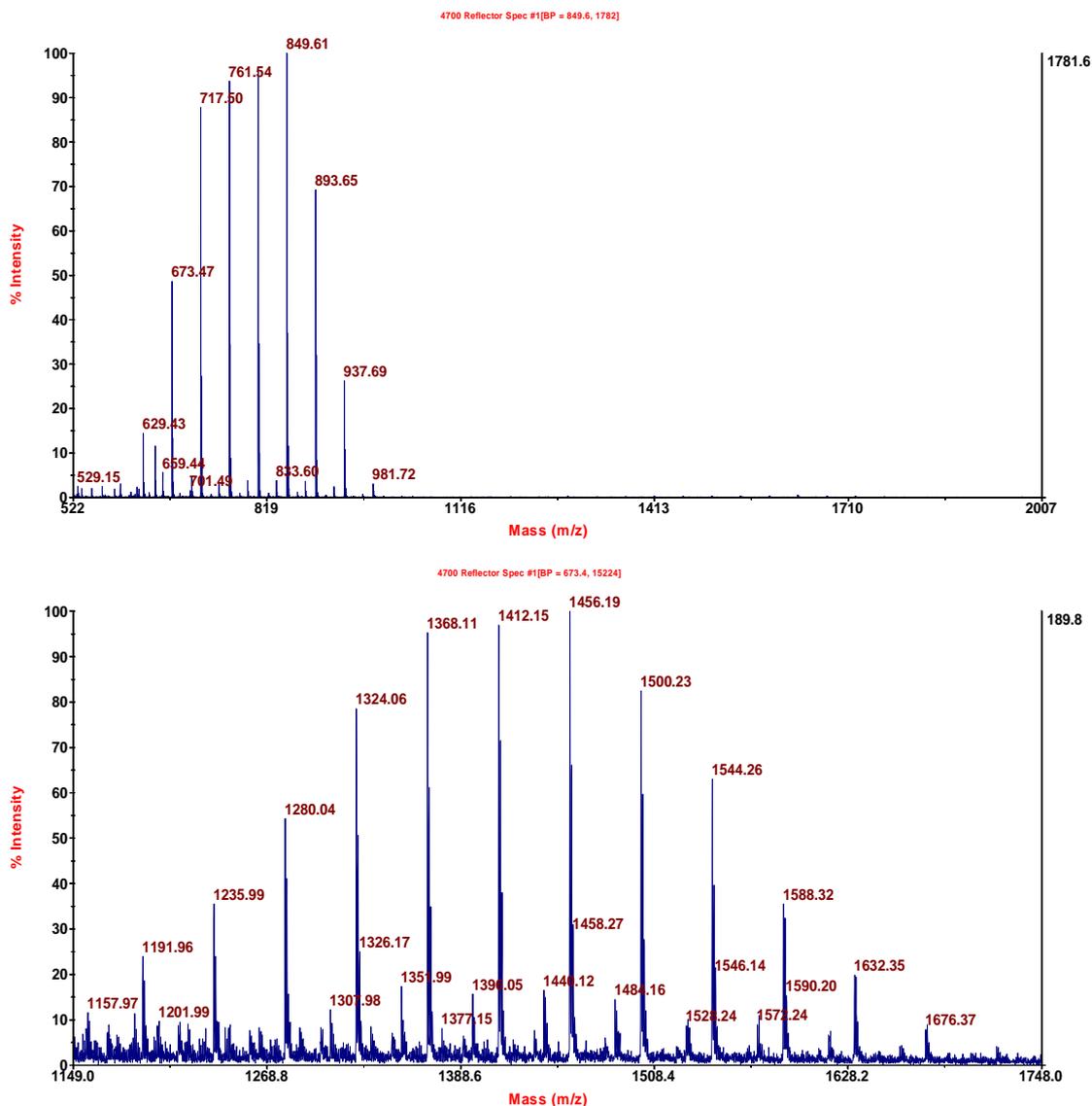


**Schema 55** Synthese des Säurechlorids **155**.

Das erhaltene Säurechlorid (**155**) konnte nun in einer *Schotten-Baumann*-Reaktion mit der Alkoholgruppe des Azido-PEGs **138d** umgesetzt werden (Schema 56). Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte die Zielverbindung **156** in einer Ausbeute von 65% erfolgreich isoliert werden. Aufgrund der elektronenziehenden Gruppen und der daraus resultierenden Reaktivität der Doppelbindung der Maleimid-Einheit, konnte eine Nebenreaktionen mit der Azid-Gruppe nach 24 h beobachtet werden (Abbildung 23), so dass die Verbindung unter speziellen Bedingungen (Eisfach) gelagert werden musste.



**Schema 56** Erfolgreiche Einführung der Maleimidgruppe.



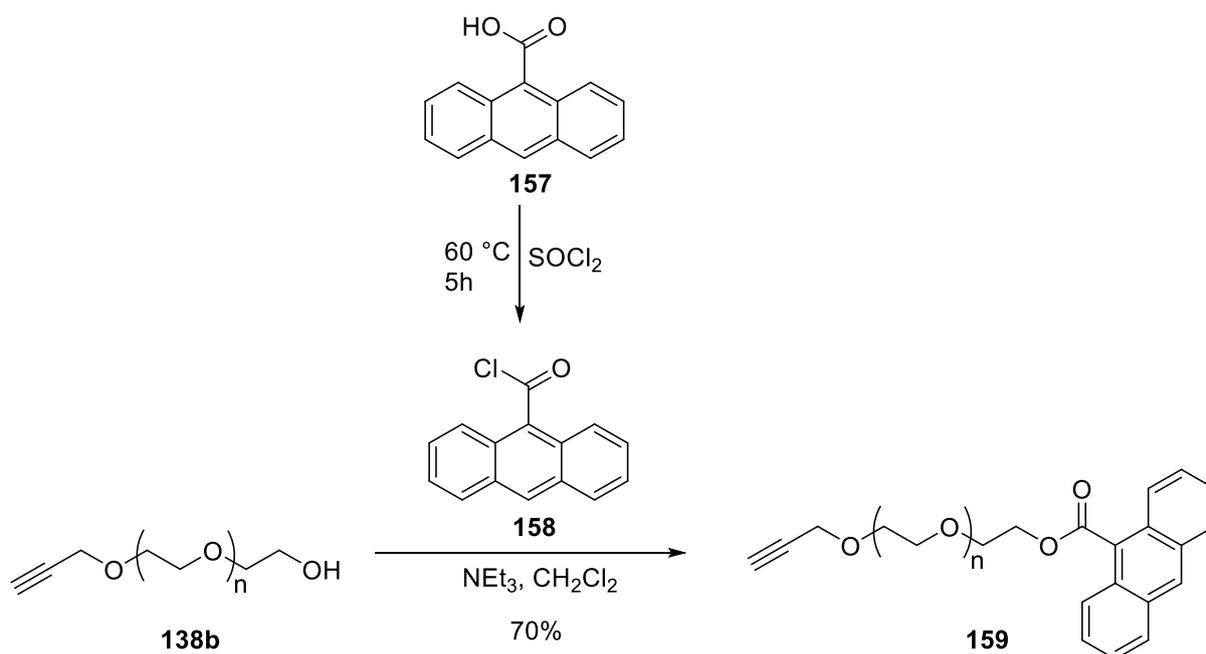
**Abbildung 23** MALDI-TOF-Spektren von Maleimid-PEG-Azid **156** (oben) und dem Nebenprodukt (unten).

Die Doppelbindung der Maleimide dient, außerdem als Dienophile in der Diels-Alder-Reaktion.

### *Diels-Alder-Kupplungspartner*

Bei der Diels-Alder-Reaktion handelt es sich um eine pericyclische Reaktion, bei dem ein Dien und ein Dienophil miteinander reagieren (siehe Kapitel 2.2.4). Die Tatsache, dass Diels-Alder-Reaktionen in Wasser beschleunigt werden, macht es sie zu einem wichtigen Werkzeug für die post-synthetische Biokonjugation.<sup>[202]</sup> Als Dien wurde hierfür die 9-Anthracencarbonsäure **157** ausgesucht. Die ersten Veresterungsversuche nach *Steglich* lieferten jedoch nur Umsätze im

Bereich von etwa 30-40%, so dass die Reaktivität der Carbonsäuregruppe erhöht werden musste. Dies gelang nach *Bawa et al.* durch die Umsetzung von 9-Anthracencarbonsäure mit Thionylchlorid bei 60 °C in einer Ausbeute von 92%.<sup>[203]</sup> Das erhaltene Säurechlorid **158** wurde ohne weitere Aufreinigung mit dem Alkin-PEG-OH **138b** unter Verwendung von Triethylamin als Base in Dichlormethan zu dem entsprechenden Ester umgesetzt. Das gewünschte Produkt **159** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer guten Ausbeute isoliert werden (Schema 57).



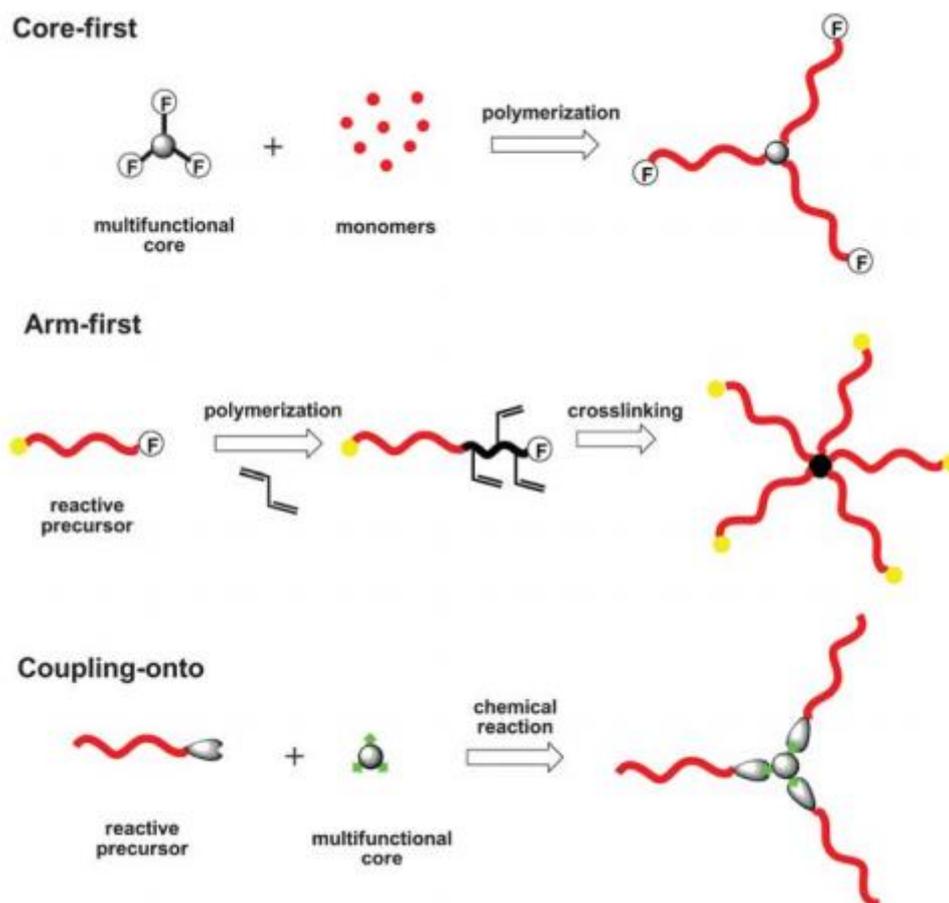
**Schema 57** Erfolgreiche Synthese von  $\alpha$ -acetyl, $\omega$ -anthracenyl PEG **159**.

#### 4.2.3 Multivalente Polyethylenglykole

Eines der Hauptziele der Polymerchemie ist das Erreichen von gut definierten makromolekularen Architekturen sowie das Steuern der Polymereigenschaften, um die Anforderungen von neuen Technologien wie die Bio- und Nanotechnologie zu erfüllen.<sup>[204-205]</sup> Dabei werden die Polymereigenschaften hauptsächlich durch die präzise Steuerung der Zusammensetzung, des Molekulargewichtes, der Polydispersität und der Funktionalität beeinflusst. Der Grad an Verzweigung der Polymere ist eine nützliche strukturelle Variable, die in Gegenwart von verschiedener Funktionalitäten ausgenutzt werden kann.<sup>[206]</sup> Hierbei konnte gezeigt werden, dass verzweigte Architekturen eine kompaktere Struktur im Vergleich zu linearen Polymeren mit ähn-

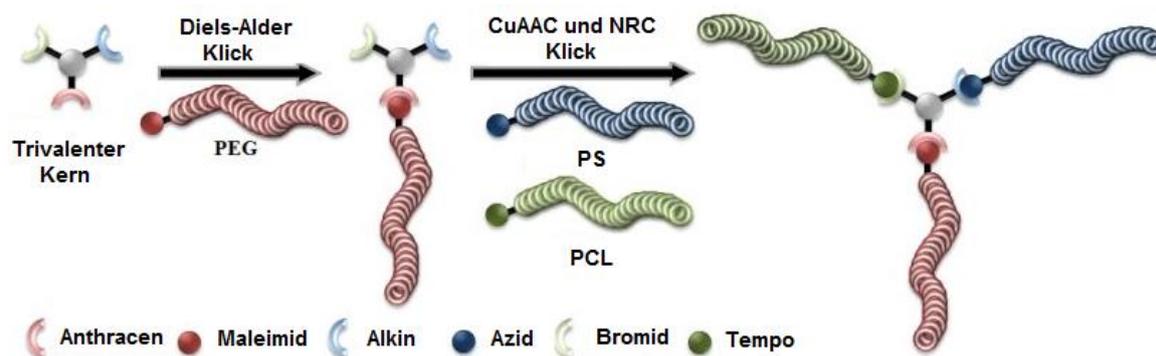
licher Molekulargewicht aufweisen. Dadurch steigt die Beladungskapazität und somit die Anzahl der terminalen Gruppen für Konjugation, was für die Lieferung von niedermolekularen Arzneimitteln entscheidend ist. Darüber hinaus ermöglichen verzweigte Polymere eine bessere Kapselung von Medikamenten und verhindern somit deren Zersetzung im Organismus. Ebenso verändern sie die physikalischen und Verarbeitungseigenschaften wie Kristallinität, Schmelz- und Lösungsviskosität eines Polymers. Eine verzweigte Polymerstruktur wird als ein nichtlineares Polymer beschrieben, das aus mehreren Gerüstketten ausgehend von Verzweigungspunkten (dem sogenannten Core) besteht.<sup>[207-208]</sup> Verzweigte Polymere umfassen im Wesentlichen Stern,<sup>[209-210]</sup> Mikroarm Stern,<sup>[211-212]</sup> H-Typ,<sup>[213]</sup> makrocyclische<sup>[214]</sup> und dendrimerartige Sternpolymere,<sup>[215-216]</sup> welche im Vergleich zum linearen Analoga bessere Protein abweisende Eigenschaften besitzen.<sup>[217]</sup>

Zur Darstellung von Sternpolymeren unterscheidet man hier im Wesentlichen zwischen drei Methoden. Bei der „Core-first“-Methode werden multifunktionelle Initiator- oder Abbruchreagenzien eingesetzt, um Sternpolymere mit einer definierten Armzahl zu erhalten. Bei der „Arm-first“-Methode wird zuerst ein lineares Polymer (der sogenannte Precursor) hergestellt. Dieser wird dann im Anschluss mit einem bifunktionellen Monomer, meistens Divinyl-Verbindungen, umgesetzt. Hierbei bildet sich ein Sternpolymer mit einem hochverzweigten Zentrum. Ein weiterer Ansatz ist die „Coupling-onto“-Methode, bei der ein lineares Precursor mit reaktiven funktionellen Gruppen über Ligationsreaktionen mit einem multifunktionalen Zentrum geknüpft wird (Abbildung 24).



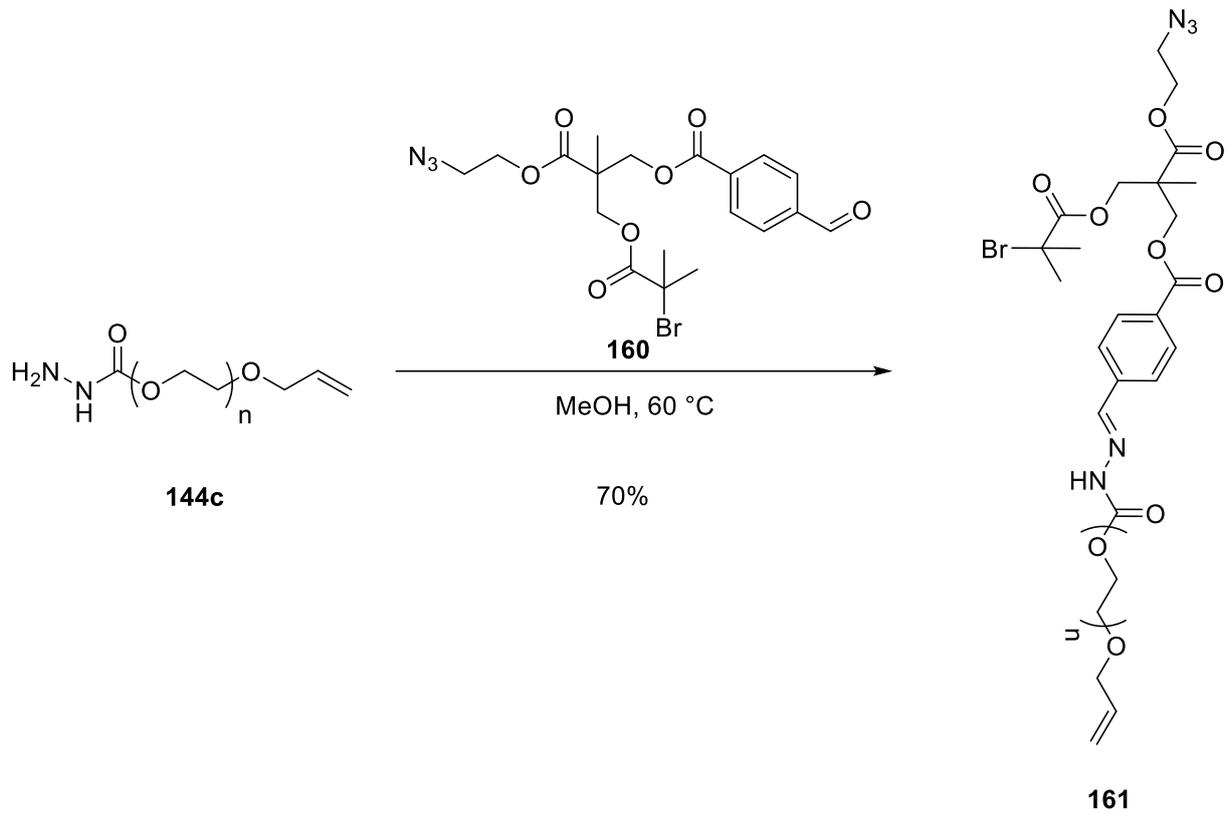
**Abbildung 24** Synthesestrategien zur Darstellung von Sternpolymeren.<sup>[206]</sup>

Obwohl die erstgenannten Methoden ein leistungsfähiges Werkzeug für Sternpolymere bieten, bleiben dennoch einige Herausforderungen in Bezug auf die Reinheit, strukturelle Homogenität und Molekulargewichtsverteilung. Das Hauptproblem in der „Coupling-onto“-Methodik liegt in der häufig ineffizienten Kupplungsreaktion zwischen den Polymerketten und der multifunktionalen Kern. Durch die Einführung des Klick-Konzeptes durch *Sharpless* wurde das Konzept unter anderem zur effektiven Synthese von Sternpolymeren verwendet. So konnten *Matyjaszewski* und *Gao* als erste über CuAAC die Synthese von A3- und A4-Typ homoarm Sternpolymeren erfolgreich durchführen.<sup>[209]</sup> In einem weiteren Bericht von *Tunca et al.* wurde die Synthese von sogenannten Mikroarm-Sternpolymeren, d.h. zusammengesetzt aus Armen unterschiedlicher Polymerarten beschrieben. Dabei konnte mit einem trivalenten Kern, an dem in drei aufeinanderfolgenden Schritten verschiedene Klick-Reaktionen wie Diels-Alder, CuAAC und Nitroxid-Radikal Kupplungsreaktion (NRC) erfolgreich durchgeführt werden. Hierbei entstand ein Mikroarm-Sternpolymer bei der jeder Arm aus einem anderen Polymer (Polyethylenglykol, Polystyrol, Polycaprolacton) bestand.<sup>[218]</sup>



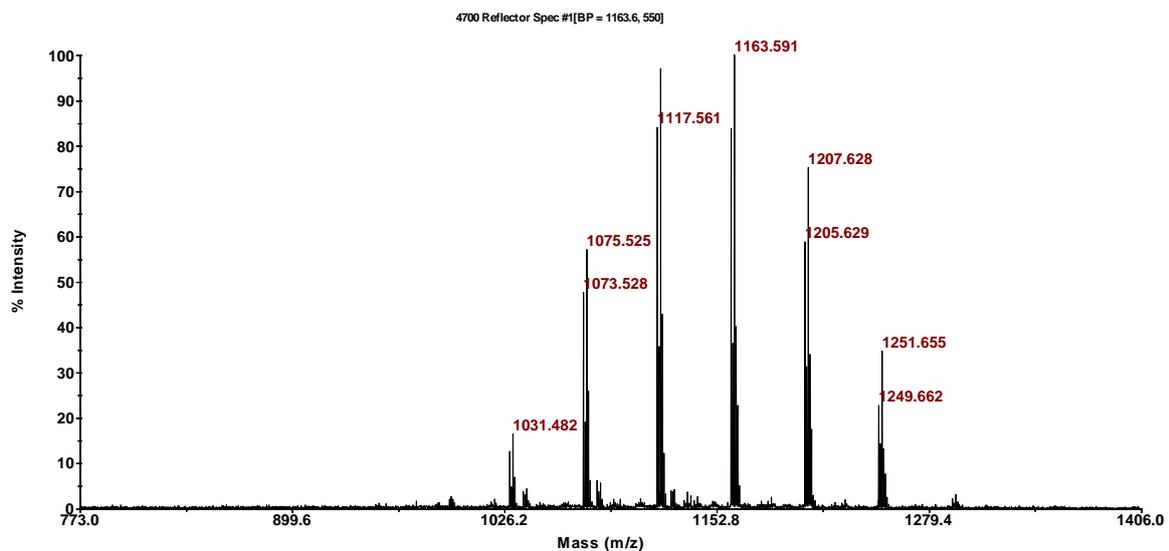
**Schema 58** Mikroarm Sternpolymer nach *Tunca*.<sup>[218]</sup>

Jedoch konnte aufgrund der nicht vorhandenen Endgruppen im Sternpolymer keine Weiterfunktionalisierung durchgeführt werden, welche zum Aufbau von komplexen Geometrien von Nöten sind. Da es für die Synthese solcher komplexen Strukturen bisher kaum Beispiele in der Literatur gibt, sollte das Hauptaugenmerk hierauf liegen. Aufgrund der verschiedenen funktionellen Gruppen im Kernmolekül musste für eine orthogonale Ligation eine geeignete Route entwickelt werden. Daher sollten zunächst die in der Diplomarbeit durchgeführten Synthesen mit monosubstituierten Methoxy PEGs und trivalenten Moleküle im Hinblick auf die Durchführung mit heterobifunktionaler PEGs übertragen werden. Dabei konnten aus Zeitgründen nur die Hydrazid/Aldehyd-Kupplungsmethode und die Kupfer-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition (siehe Kapitel 1.3) durchgeführt werden. Das trivalente Molekül **160** wurde zunächst mit dem zuvor synthetisierten  $\alpha$ -Hydrazid- $\omega$ -allyl PEG **144c** in Methanol bei 60 °C umgesetzt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das trivalente PEG **161** in einer Ausbeute von 70% erhalten werden (Schema 59).



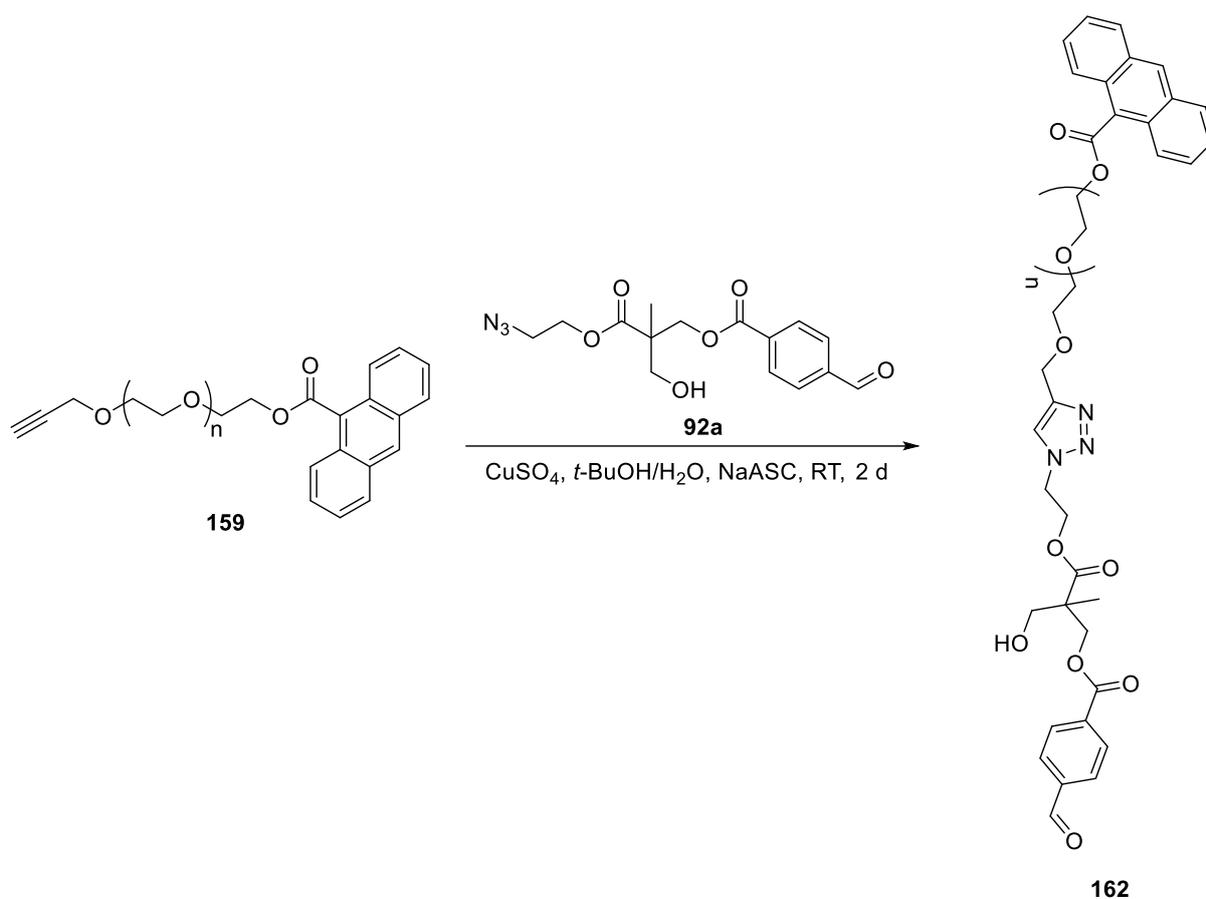
**Schema 59** Synthese des  $\alpha$ -bifunktionalierten PEGs **161** über Hydrazid/Aldehyd-Kupplung.

In Abbildung 25 wird das MALDI-TOF Massenspektrum der erfolgreich synthetisierten multifunktionalen PEG (**161**) gezeigt.



**Abbildung 25** MALDI-TOF-Spektrum von  $\alpha$ -bifunktionaler- $\omega$ -allyl PEG **161**.

Nachdem die Hydrazid-Kupplung erfolgreich durchgeführt werden konnte, sollte die CuAAC getestet werden. Hierbei wurde das trivalente Ausgangsmolekül **92a** in einer *tert*-Butanol/Wasser Mischung mit dem Alkin-funktionalisierten PEG **159** und Kupfersulfat umgesetzt. Durch die Zugabe von Natriumascorbat wird das Cu(II)-Salz zur katalytisch aktiven Cu(I)-Spezies reduziert, welche wiederum als Katalysator fungiert. Die Aufreinigung erwies sich hierbei jedoch als schwierig, da nicht umgesetztes PEG eine vergleichbare Polarität wie das Produkt aufwies, so dass die Ausbeute des Produkts **162** nur 20% betrug (Schema 60).



**Schema 60** Synthese des  $\alpha$ -bifunktionalisierten PEGs **162** über CuAAC.

Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte nicht durchgeführt werden. Eine Optimierung der Reaktion könnte durch den Überschuss des trivalenten Startermoleküls, Verlängerung der Reaktionszeit, sowie durch Auswahl geeigneter Cu(I)-Katalysatoren erreicht werden. Aufgrund des hydrophoben Charakters der Startermoleküle, wäre zudem eine Optimierung durch die Wahl geeigneter Lösungsmittel möglich.

### 4.3 Linkersysteme zur Funktionalisierung von Metallorganischen Gerüstverbindungen (MOFs)

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand in der Synthese von sowohl neuen Primär- als auch Sekundärlinkern (Crosslinker) für die Funktionalisierung von SURMOFs (Surface Mounted Metal Organic Frameworks) und dessen Überführung in ein stabiles poröses Gel (SURGELS: surface-grafted gels). Durch den Einsatz dieser Linker können die physio-chemischen Eigenschaften der Gele verändert, und die Porengröße dieser Materialien moduliert werden. Diese Arbeiten wurden in Kooperation mit Dr. Manuel Tsotsalas aus dem Arbeitskreis von Prof. Wöll durchgeführt.

#### 4.3.1 Metallorganische Gerüstverbindungen

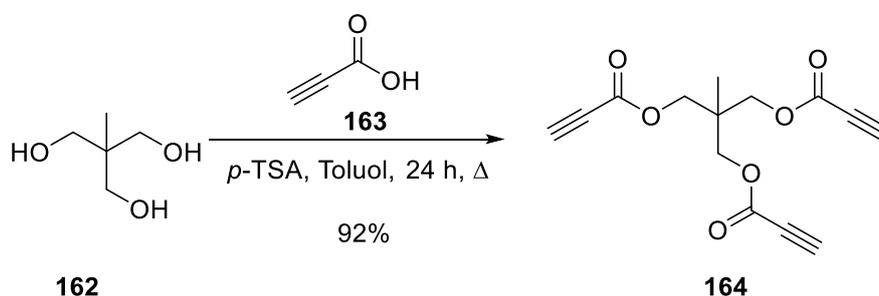
Die Klasse der Metal-Organic Frameworks wurde erstmals 1995 in der Literatur von Prof. Yaghi erwähnt.<sup>[219]</sup> In den letzten sechszehn Jahren haben sich metall-organische Gerüstverbindungen (engl.: Metal-Organic-Frameworks, MOFs) als eine neue Klasse poröser Hybridmaterialien entwickelt.<sup>[220-223]</sup> MOFs bestehen sowohl aus anorganischen Metalloxocluster als auch aus mehrzähligen organischen Linkern, die mehrere Cluster miteinander verknüpfen und heben sich dadurch gegenüber anderen porösen Stoffen, wie z.B. Zeolithen Kohlenstoffmaterialien, durch ihren modularen Aufbau ab. Durch die Wahl geeigneter Linker und Cluster lassen sich so ein-, zwei-, oder dreidimensionale Gerüste aufbauen, wobei die Porengröße als auch deren Gestalt sich leicht und effizient variieren lassen. In den dadurch entstehenden Poren befinden sich Lösemittelmoleküle (meist Formamide und Alkohole), die im Vakuum oder thermisch entfernt werden, wodurch verschiedenste „Gastmoleküle“ eingelagert und wieder abgegeben werden können. Für die Darstellung von MOFs wurden unterschiedliche Methoden entwickelt, wie z.B. die Solvothermal-Synthese,<sup>[224]</sup> Kolloidaldeposition,<sup>[225]</sup> Gellagen-Synthese<sup>[226]</sup> und die Flüssigphasen-Epitaxie (LPE).<sup>[227-228]</sup> Aufgrund ihrer chemischen Vielseitigkeit und ihrer besonderen Struktureigenschaften sind MOFs prädestiniert für Anwendungen wie, Gasspeicherung,<sup>[229-231]</sup> Reinigung von Gasen,<sup>[232]</sup> Sensorik,<sup>[233-234]</sup> heterogene Katalyse<sup>[235]</sup> und zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen.<sup>[236-237]</sup>

#### 4.3.2 Synthese der Vernetzter für postsynthetische Modifikationen an MOFs

Im Bereich der Gesundheit liegt der Fokus von Forschungsgruppen auf der Erforschung von unterschiedlichen Krankheiten um neue Therapieformen und innovative Arzneimittel zu entwickeln. Eine der großen Herausforderungen liegt in der effizienten Abgabe von Arzneimitteln

(eng.: drug delivery) an ihrem Wirkungsort unter Verwendung von nicht-toxischen Nanocarriern. Die am häufigsten verwendeten Systeme, die im Bereich des Drug-Delivery untersucht wurden, sind Polymere, dendritische Makromoleküle, Liposome und Zeolithe. So sind MOF-Strukturen, die schichtweise auf der Oberfläche von Substraten wachsen (SURMOF) lassen, eine besonders interessante Klasse von MOFs bezogen auf die Anwendung in der Oberflächenbeschichtung. Jedoch eignen sich die SURMOFs selbst, aufgrund ihrer ausgeprägten Wasserempfindlichkeit und der geringen Bioverfügbarkeit, nicht für den Einsatz in biologischen Umgebungen.<sup>[238]</sup>

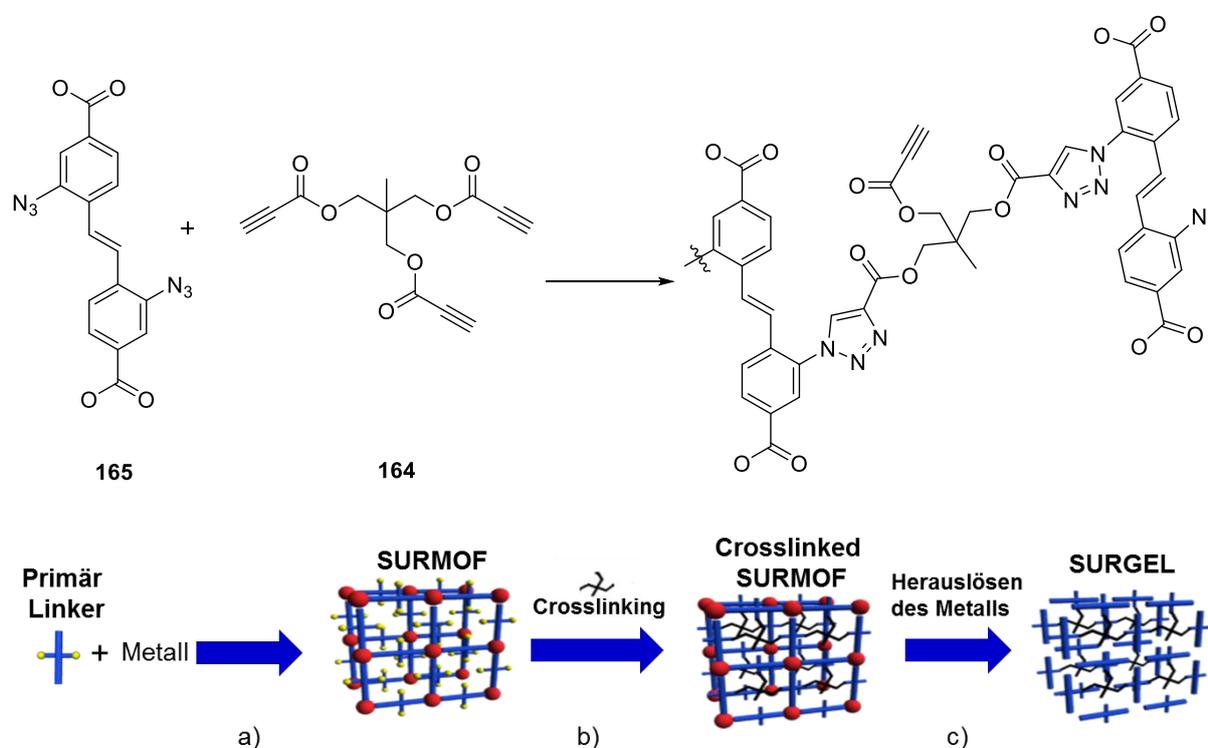
Daher wurde versucht, einen alternativen Ansatz für die Herstellung von metallfreien, 3D-strukturierten Beschichtungen zu finden. Hierbei sollten Linker synthetisiert werden, die eine Kupferfrei-Klickreaktion (siehe Kapitel 2.3.3) erlauben und dabei mindestens zwei solcher Gruppen beinhalten, um eine Quervernetzung zu ermöglichen. Da jedoch Verbindungen, wie z.B. zyklische Oktine, die eine Kupferfrei-Klickreaktion eingehen, meistens nicht kommerziell erhältlich oder sehr teuer sind und deren Synthese über viele Stufen abläuft, sollte eine einfache und zugleich effiziente Methode entwickelt werden um vergleichbare Linker darzustellen. Hierfür wurde Propiolsäure (**163**) aufgrund seiner Dienophilie bzw. Dipolarophilie in Diels-Alder-Reaktionen bzw. 1,3-dipolaren Cycloadditionen gewählt, welches bereits im Arbeitskreis von Prof. *Lahann* erfolgreich angewendet wurde.<sup>[109]</sup> In einer *Fischer*-Veresterung konnte das Trimethylolethan(tripropiolat) **164** aus Trimethylolethan **163**, welches in zwei Stufen aus Formaldehyd und Propanal zugänglich ist, und Propiolsäure **163** unter Verwendung von katalytischen Mengen an *para*-Toluolsulfonsäure in Toluol, nach säulenchromatographischer Aufreinigung in einer Ausbeute von 90% erhalten werden (Schema 61).



**Schema 61**    Synthese des Triesters **164** über *Fischer*-Veresterung.

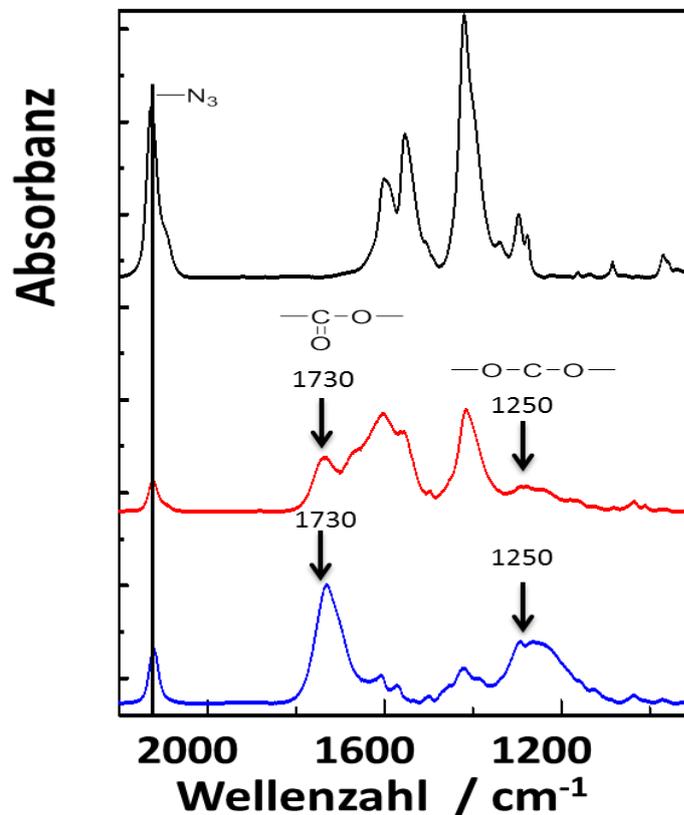
Im ersten Schritt der Synthese zur Darstellung von SURMOFs, wurde zunächst über die Flüssigphasen-Epitaxie-Methode auf einem festen Substrat ein MOF mit Diazido-stilbendicarbonsäure **165** (DA-SBDC) aufgewachsen. Durch Röntgendiffraktion konnte die Anwesenheit

hochgeordneter kristalliner Filme gezeigt werden. Im nächsten Schritt wurde der elektronenarme Alkin-Linker **164** in Abwesenheit eines Kupferkatalysators mit den Azidgruppen von DA-SBDC **165** untereinander quervernetzt. Der Erfolg der Klickreaktion wurde durch Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS) nachgewiesen. Hier wurde die Azidbande bei  $2127\text{ cm}^{-1}$  nach der Reaktion wesentlich kleiner und das Erscheinen sowohl der C=O Streckschwingungsbande bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  als auch die C-O-C Streckbande bei  $1250\text{ cm}^{-1}$ , die den Carbonylgruppen des Crosslinkers (**164**) zuzuordnen sind, deutlich zu erkennen (Abbildung 27). Im letzten Schritt wurden die Kupferionen aus dem Gerüst durch das Eintauchen in Ethylendi-aminetraessigsäure-Lösung (EDTA) herausgelöst (Abbildung 26).



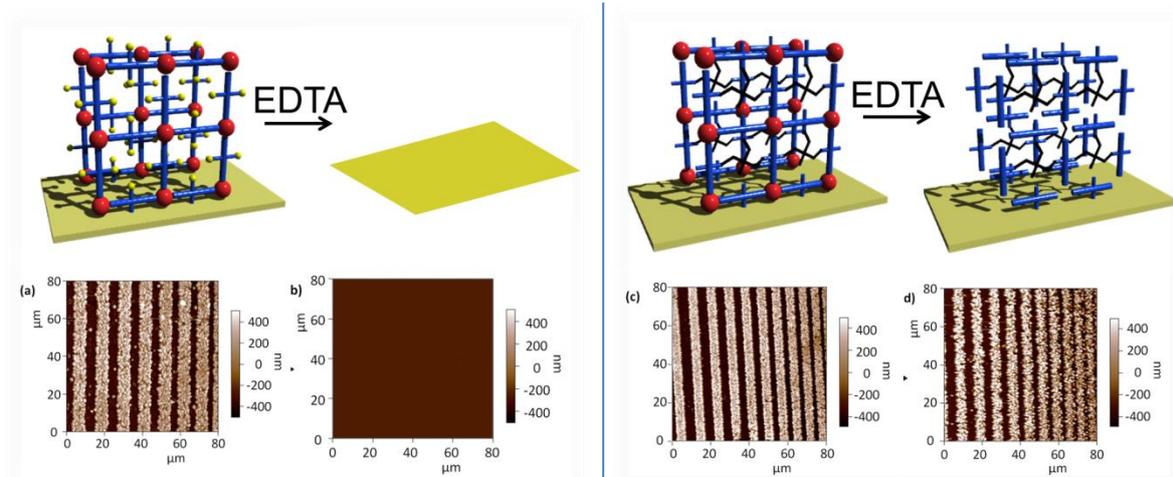
**Abbildung 26** Schematische Darstellung von der a) Synthese des SURMOFs, b) Quervernetzung mit **164**, sowie c) Entstehung des SURGELS nachdem Entfernen der Kupfer-Ionen. (Grafik Dr. Manuel Tsotsalas)

Das IRRAS-Spektrum (Abbildung 27) zeigt, dass die Carboxylbanden ( $1610\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$  für die asymmetrische und  $1420\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$  für die symmetrische Schwingung), die nicht mehr an Kupferionen koordiniert sind, nach der Behandlung mit EDTA verschwinden, sowie die Anwesenheit der Carbonylbanden ( $1730\text{ cm}^{-1}$  und  $1250\text{ cm}^{-1}$ ) des Crosslinkers (**164**).



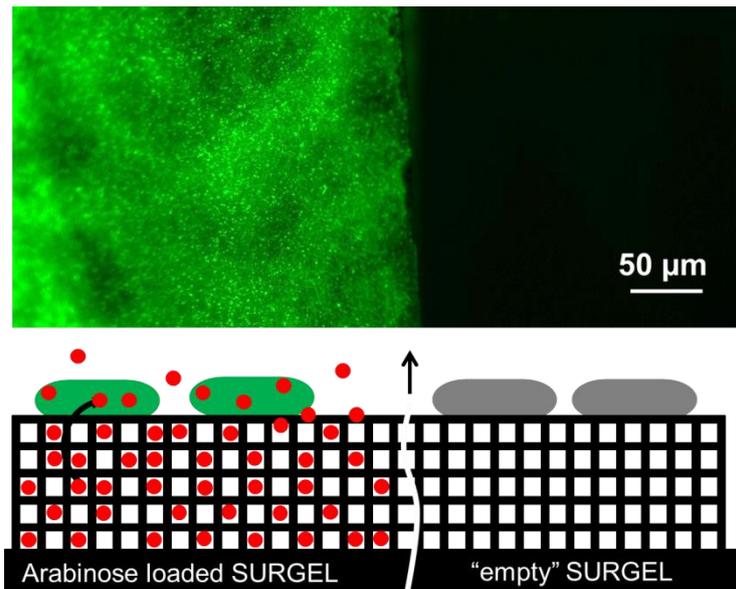
**Abbildung 27** IRRA-Spektren von SURMOF (schwarz), nach der Quervernetzung mit Tripropiolat (rot) und des SURGELS nach Behandlung mit EDTA (blau). (Grafik Dr. Manuel Tsotsalas)<sup>[239]</sup>

Um die Stabilität der SURMOFs vor und nach der Quervernetzung zu demonstrieren, wurden Rasterkraftmikroskop-Aufnahmen (Atomic Force Microscop, AFM) nach Behandlung mit EDTA-Lösung durchgeführt. Nach bereits fünf Minuten zeigte das unmodifizierte SURMOF eine schnelle Zersetzung nach Eintauchen in EDTA-Lösung, wohingegen beim quervernetzten SURMOF kein Zerfall beobachtet wurde (Abbildung 28). Somit konnte gezeigt werden, dass nach Entfernen der Kupferionen ein SURGEL, mit einer hohen Stabilität unter biologischen Bedingungen, aus miteinander vernetzten organischen Bausteinen übrig bleibt.



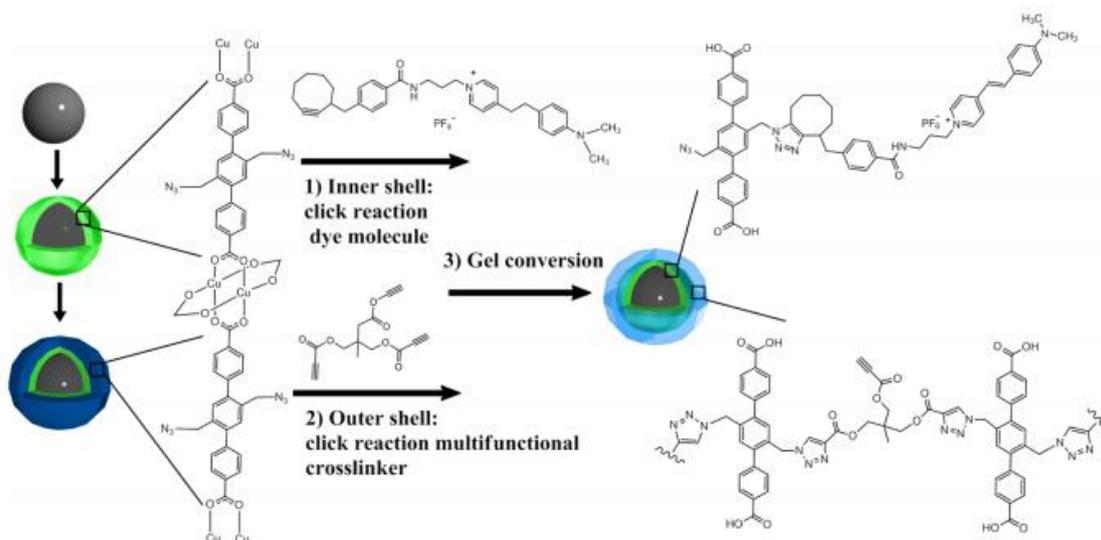
**Abbildung 28** AFM-Aufnahmen von strukturierten SURMOFs links: unmodifizierter SURMOF nach Behandlung mit EDTA. Rechts: SURMOF nach Quervernetzung mit **164**, sowie Behandlung mit EDTA. (Grafik Dr. Manuel Tsotsalas)

Um das Potential des SURGELS als Substrat für biologische und medizinische Anwendungen zu demonstrieren, wurde das SURGEL mit Arabinose imprägniert und anschließend mit genmodifizierten Bakterien, die einen GFP-Switch haben, besiedelt. Die Induktion der *green fluorescent protein* (GFP) Expressierung zeigte, dass die freigesetzten Botenmoleküle ortsspezifisch aufgenommen wurden. Abbildung 29 zeigt die fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen von *P. putida* pJN::GFP Bakterien nach Inkubation an der mit Arabinose beladenen SURGEL Oberfläche und die entsprechende Referenz ohne Arabinose. Somit konnte gezeigt werden, dass sich SURMOFs mit bioaktiven Molekülen, für die gezielte Manipulation von anhaftenden Zellen eignen.



**Abbildung 29** Schematisch Darstellung und fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von *P. putida* pJN::GFP Bakterien auf SURGEL Substrat nach 24 h Inkubation. Links: Bakterien angesiedelt auf mit Arabinose geladenes SURMOF Substrat. Rechts: Mit Bakterien angesiedeltes „leeres“ SURGEL Substrat. (Grafik Dr. Manuel Tsotsalas)

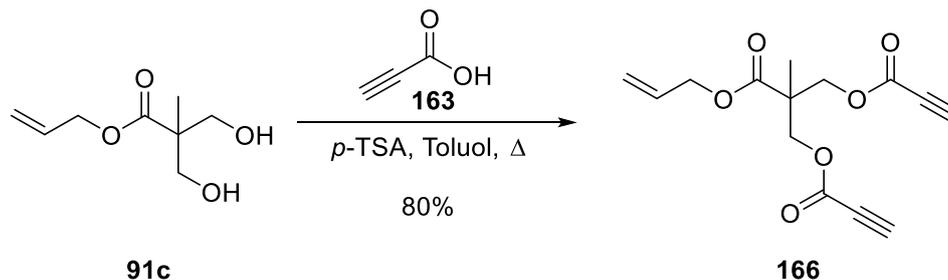
In einer weiteren Publikation konnte die erfolgreiche Herstellung von SURGEL Kapseln (maggELs) durch das Wachsen hierarchisch strukturierter SURMOF auf magnetischen Nanopartikel, mit anschließender Quervernetzung durch Trimethylolethan(tripropiolat) **164** und Behandlung mit EDTA-Lösung, gezeigt werden. Außerdem konnte demonstriert werden, dass maggEL Kapseln mit kontrollierter Größe und Form, über *layer-by-layer* Synthese (Schicht-für-Schicht; dies ermöglicht die Konstruktion von mehrschaligen Systemen, wobei jede MOF-Schale mit unterschiedlichen Funktionen modifiziert werden kann) hergestellt und mit Farbstoffmolekülen beladen werden können. Diese Kapseln ermöglichen wiederum die kontrollierte Abgabe, bei dem die Innenschale als Reservoir und die Außenschale mit einem Polymernetzwerk als Membran dient. Die beladenen Farbstoffmoleküle können in Abhängigkeit des pH-Wertes der umgebenden Medien freigesetzt werden (Abbildung 30). Durch Freisetzungskinetik Studien konnte im basischen pH Bereich die Freisetzung der Farbstoffmoleküle demonstriert werden.<sup>[240]</sup>



**Abbildung 30** Schematische Darstellung der mehrstufigen Synthese der mit Farbstoff beladene und quervernetzten magGEL Kapsel.<sup>[240]</sup> (Grafik Sophia Schmitt)

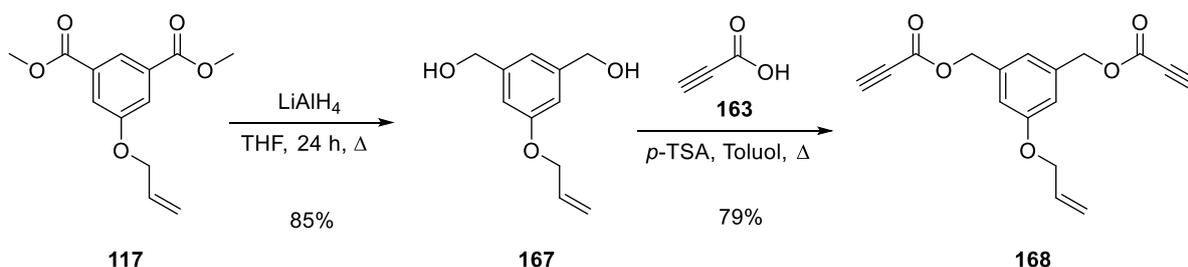
Dies zeigt unter anderem das hohe Potential solcher hierarchisch strukturierter Polymeren in biologischen und medizinischen Anwendungen. So könnten unter anderem oral zu verabreichende Medikamente in solche Systeme aufgenommen und an Orten mit entsprechenden pH-Wert abgegeben werden. Statt in der sauren Umgebung des Magens, kann das Medikament erst im Darm oder in der Blutbahn absorbiert werden. Das basische Milieu des Darms würde die Freisetzung der Medikamente ermöglichen. Unter anderem können durch Variation der Primär- und Sekundärlinker sowohl die Netzwerktopologie als auch ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften verändert werden.

Durch den erfolgreichen Einsatz des Quervernetzers (**164**) in SURGELS, entsprang die Idee der Synthese von neuen Quervernetzer der Form  $AB_2$ , welche zudem über freie funktionelle Gruppen eine Kontrolle über die Struktur des MOFs erlauben sollten. So sollte eine neue Gruppe welche ebenfalls die Anforderung einer Klick-Reaktion erfüllt, für die postsynthetische Modifikation von SURMOFs hergestellt werden. Die im Kapitel 4.1.1 in drei- bzw. zwei Stufen bereits vorgestellten Allyl-Verbindungen **91c** bzw. **117** wurden als Ausgangsverbindungen ausgewählt. Das Allyldiol **91c** konnte unter den gleichen Bedingungen, wie bei der Synthese des Tripropiolats (**164**), zum gewünschten Dipropiolat **166** in einer Ausbeute von 80% erhalten werden (Schema 62).



**Schema 62** Synthese von Dipropiolat **166** mittels *Fischer*-Veresterung.

Als alternativer Quervernetzer für das Dipropiolat (**166**) wurde ein aromatisches System gewählt, denn in der Literatur konnten gezeigt werden, dass die Adsorptionskapazität von Wasserstoff durch die Erhöhung der Phenylringe in porösen MOFs verbessert werden kann.<sup>[241-243]</sup> Das Dimethoxyisophthalat **117** wurde zunächst durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF unter Reflux in das korrespondierende Diol **167** überführt. Anschließend wurde es mit Propiolsäure (**163**) zum gewünschten Diester **168** verestert (Schema 63).

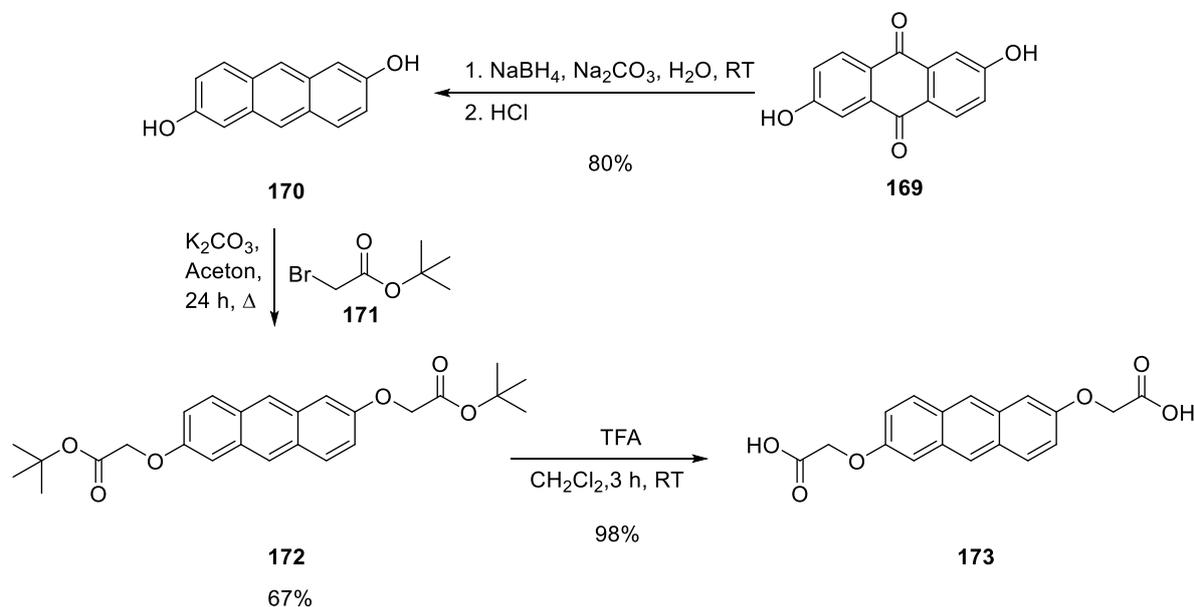


**Schema 63** Synthese der benzylichen Diester **168**.

Obwohl beide Quervernetzer (**166** und **168**) bisher nicht in SURMOFs zum Einsatz kamen, so erlauben diese Strukturen neben der dipolaren Cycloaddition mit Aziden, auch die Thiol-En-Reaktion für eine bioorthogonale postsynthetische Modifikation in SURGELs mit anderen Biomolekülen.

### 4.3.3 Synthese der Primärlinker

Die Synthese von Primärlinkern, die für den Aufbau von SURMOFs verwendet werden, ist meistens durch Kreuzkupplungsreaktion zu bewerkstelligen. Solche Kupplungsreaktionen sind sehr anspruchsvoll und mit großem Aufwand verbunden, vor allem wenn die Linker noch funktionelle Gruppen beinhalten. So sollte eine Syntheseroute ausgearbeitet werden, die einen leichten und effizienten Zugang an funktionalisierten Primärlinkern ermöglicht. Als Ausgangsverbindung wurde das kommerziell erhältliche 2,6-Dihydroxyanthraquinon (**169**) gewählt. Im ersten Schritt wurden die beiden Ketogruppen unter Verwendung von Natriumborhydrid und Natriumcarbonat reduziert. Nach Ansäuern mit Salzsäure konnte das 2,6-Dihydroxyanthracen **170** nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 80% erhalten werden.<sup>[244]</sup> Für die Einführung der Säuregruppen, die für den Aufbau der Metallclustern von Nöten sind, wurde Bromacetat **171** verwendet. So konnte in einer nukleophilen Reaktion unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base, das Dialkoxyanthracen **172** in guten Ausbeuten erhalten werden. Abschließend wurden die *tert*-Butylgruppen unter Verwendung von Trifluoressigsäure in nahezu quantitativer Ausbeute zum gewünschten Dicarbonsäure **173** abgespalten werden (Schema 64).

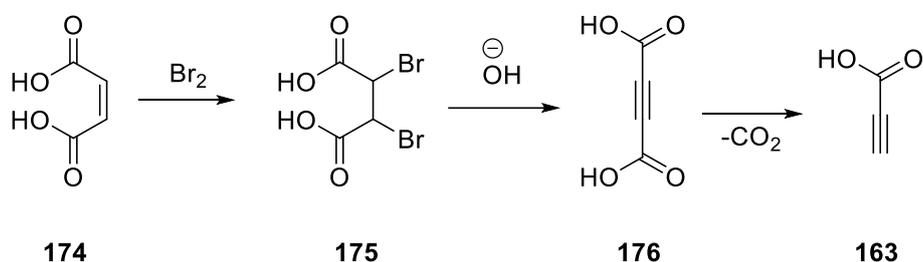


**Schema 64** Synthese des Primärlinkers **173**.

In der Literatur gibt es lediglich eine Handvoll Beispiele von MOFs basierend auf Anthracen-Derivaten. Neben ihrer Verwendung als Linker für die Herstellung von MOFs, eignet sich das

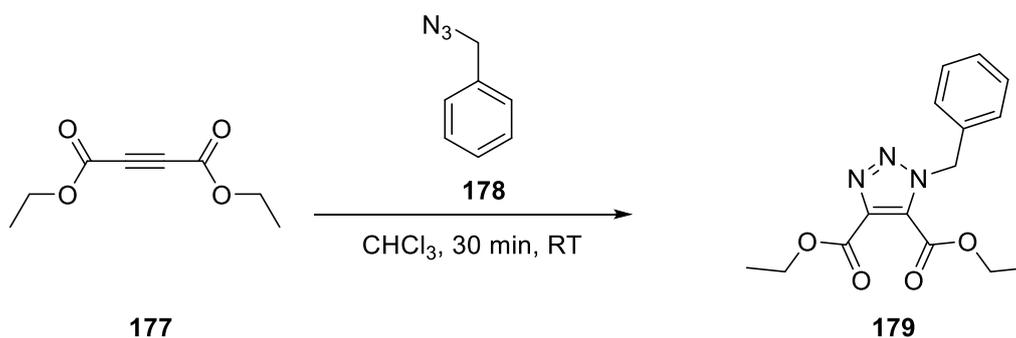
Anthracengerüst ebenfalls zur kontrollierten Aufbau von MOF-Schichten. Durch die Wahl geeigneter Crosslinker könnten somit die MOFs in einer Diels-Alder-Reaktion aufgebaut werden.

Wie schon bereits erwähnt spielen bioorthogonale Ligationen für biologische Anwendungen eine große Rolle. Neben der Synthese des Primärlinkers (**173**) sollte ein neues System entwickelt werden, welche die Kriterien der bioorthogonalen Ligation erfüllt. Wie bereits bei der Synthese der Crosslinker und der Anwendung in der kupferfreien Cycloaddition gezeigt, erfüllt die Propiolsäure (**163**) diese Kriterien. Propiolsäure wird in drei Stufen aus Maleinsäure zunächst durch Bromierung, doppelter Dehalogenierung im basischen Medium und anschließender Decarboxylierung dargestellt (Schema 65).



**Schema 65** Darstellung der Propiolsäure (**163**).

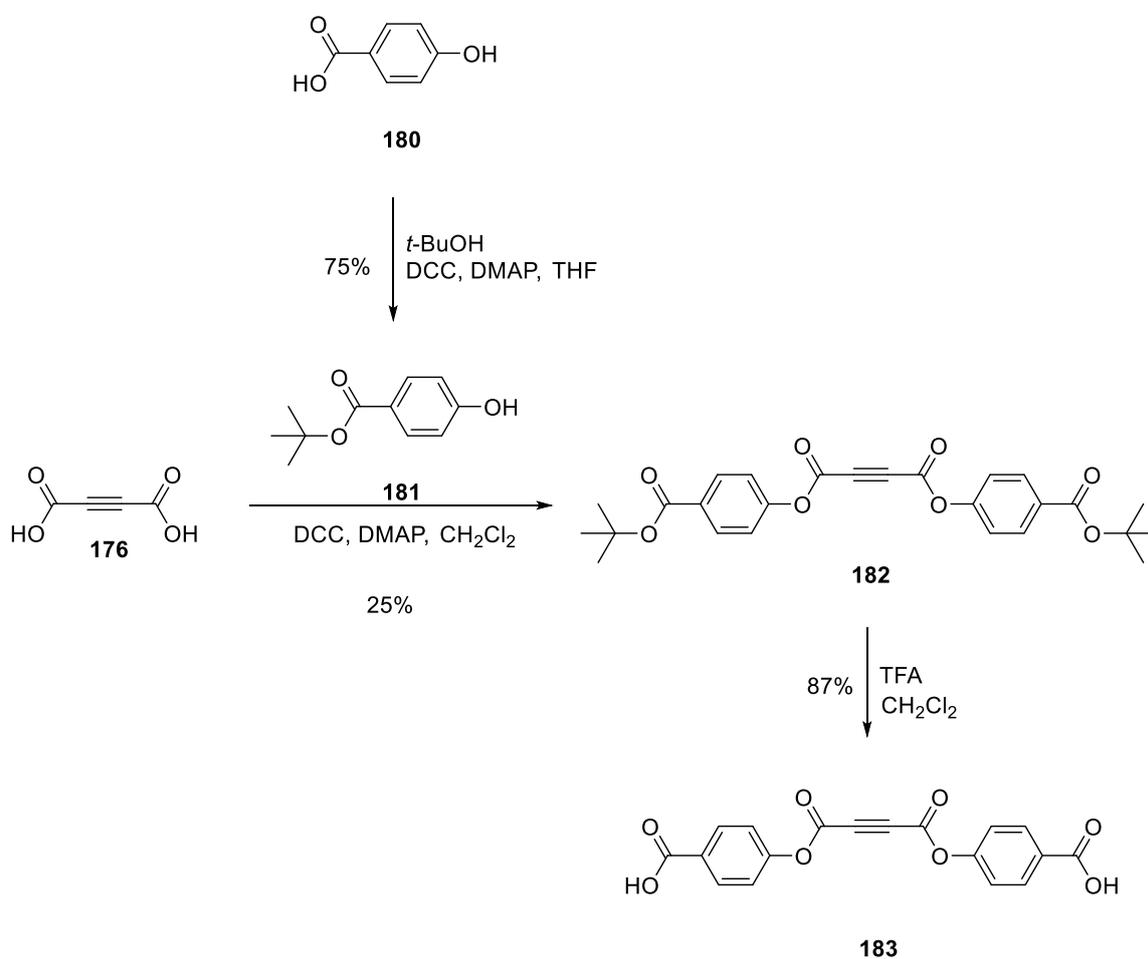
Hierbei eignet sich die Vorstufe **176** zur Synthese von AB<sub>2</sub>-Primärlinkern. Zunächst wurde die Acetyldicarbonsäure (**176**) in einer Testreaktion einer kupferfreien Klickreaktion mit Benzylazid **178** getestet. Dabei konnte mittels DC-Kontrolle (Dünnschichtchromatographie) die vollständige Umsetzung nach nur 30 Minuten beobachtet werden (Schema 66).



**Schema 66** Kupferfreie-Klick-Testreaktion mit Benzylazid.

Aufgrund ihrer hohen Reaktivität wurde Acetyldicarbonsäure (**176**) als Kerngerüst verwendet. Für die Einführung aromatischer Carbonsäuren, wurde 4-Hydroxybenzoesäure (**180**) als Veresterungspartner ausgewählt. Um jedoch die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden,

wurde zunächst die Carbonsäure der 4-Hydroxybenzoesäure **180** mit *tert*-Butanol in einer *Steglich*-Veresterung zum *tert*-Butylester **181** in einer Ausbeute von 75% überführt. Die anschließende Veresterung mit Acetylendicarbonsäure **176** unter Verwendung von DCC als Kupplungspartner, sowie DMAP als Katalysator, verlief in mäßigen Ausbeuten. Hierbei wurden keine Versuche unternommen die Ausbeuten zu steigern, welche jedoch unter Verwendung von unterschiedlichen Lösungsmitteln und reaktiveren Kupplungspartner hätte gesteigert werden können. Abschließend wurden die beiden *tert*-Butylgruppen unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan abgespalten. Die gewünschte Verbindung **183** konnte durch Extraktion in einer sehr guten Ausbeute erhalten werden (Schema 67).



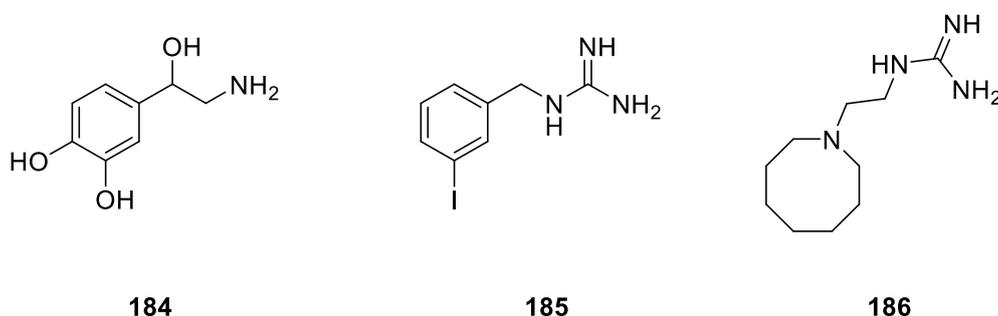
**Schema 67**    Synthese der Acetylenediphenylcarbonsäure (**183**).

## 4.4 Acetyl-funktionalisierte MIBG-Derivate für die Krebstherapie

Die Entwicklung neuer Arzneistoffe für die Krebstherapie schreitet immer weiter voran. Jedoch sind die meisten Arzneistoffe durch ihre verminderte Bioverfügbarkeit, ihre schlechten physikochemischen Eigenschaften und eine daraus resultierende schlechte Körperverteilung charakterisiert. Dabei kommt der Wirkstoff nicht in ausreichenden Konzentrationen in das befallene Gewebe und schädigt darüber hinaus daher das gesunde Gewebe. Aufgrund dieser Faktoren treten oft unerwünschte Nebenwirkungen (Übelkeit, Haarausfall, Schleimhautprobleme, Erschöpfung, Depression um nur einige zu nennen) auf. Einen Ansatzpunkt zur Lösung dieser Probleme bieten nanopartikuläre Arzneistoffträgersysteme. Hierbei handelt es sich um nanostrukturierte Trägersysteme, die als Transportsysteme fungieren und den Transport des Wirkstoffes in höheren Konzentrationen in das gewünschte Zielorgan liefern, ohne dabei das umliegende Gewebe zu schädigen. Im folgenden Teil der Arbeit wird zunächst die Synthese von *MetaAcetylBenzylGuanidin* (MABG) vorgestellt, sowie dessen Anbindung an Polyethylenglykol (PEG) Konjugate. Ebenso wird auf die Aktivitätsbestimmung in Neuroblastomzellen eingegangen. Die Zelladhäsionsexperimente wurden von Dr. Asish Misra und Daniel Quevedo ausgeführt.

### 4.4.1 MIBG-Szintigrafie in der Detektion von Läsionen bei Neuroblastomen

MIBG ist ein Guanethidin-Analogon, welches dem Neurotransmitter Noradrenalin chemisch ähnelt und wurde von *Short et al.* in den späten 1960er Jahre entwickelt.<sup>[245]</sup> Sie vereinigt in sich die Benzylgruppe von Bretylium und die Guanin-Gruppe des Guanethidins (Abbildung 31).



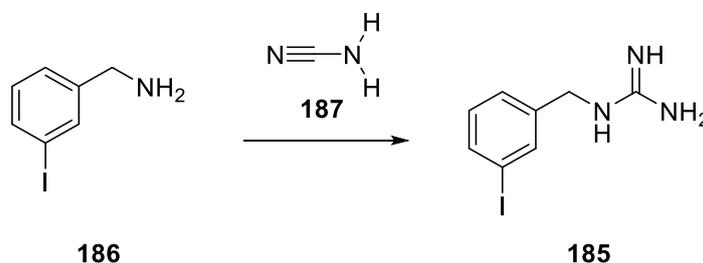
**Abbildung 31** Strukturformeln von Noradrenalin **184**, MIBG **185** und Guanethidin **186**.

Erste Ansätze zur szintigraphischen Darstellung des Nebennierenmarks mit MIBG stellten *Wieland et al.* 1979 vor.<sup>[246]</sup> Ein Jahr später testeten *Wieland et al.* erstmals <sup>131</sup>I-Iodobenzylguanidin

als *ortho*-, *para*- und *meta*-Isomer zur Darstellung des Nebennierenmarks bei Hunden.<sup>[247]</sup> Zur Biodistribution dieser radioaktiven Substanzen wurden Studien durchgeführt. Es wurde beim Einsatz von *para*-<sup>131</sup>I-Benzylguanidin eine um ca. 50% höhere Konzentration der radioaktiven Substanz in der Leber festgestellt, so dass störende Überlagerungen bei der Szintigraphie auftreten. Dadurch war das Radiopharmakon der Wahl das *meta*-Isomer, das aufgrund seiner höheren Resistenz gegen *in vivo* Dejodierung als vorteilhafter erwies.<sup>[248]</sup> *Sisson et al.* verwendeten 1981 erstmals <sup>131</sup>I-MIBG zur Darstellung von Phäochromozytoms beim Menschen, unter der Annahme, dass MIBG aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Noradrenalin ähnlich wie Katelcholamine aufgenommen würde.<sup>[249]</sup> Drei Jahre später verwendeten *Treuner et al.* und *Kimming et al.* unabhängig voneinander erstmals <sup>131</sup>I-MIBG in der Diagnose des Neuroblastoms.<sup>[250-251]</sup>

#### 4.4.2 Synthese Acetyl-modifizierter MIBG

Die erste Darstellung von MIBG gelang im Jahre 1967 durch *Short*, wobei MIBG durch die Umsetzung von Metaiodobenzylamine **186** mit Cyanamid **187** oder 2-Methyl-2-thiopseudourea erfolgreich dargestellt werden konnte (Schema 68).

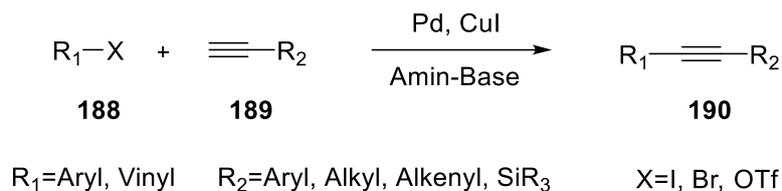


**Schema 68** Darstellung des MIBGs nach *Short*.<sup>[245]</sup>

Zur Markierung von MIBG stehen hauptsächlich die radioaktiven Isotope <sup>131</sup>I (Gamma- und Beta-Emitter) und <sup>123</sup>I (reiner Gamma-Emitter) zur Verfügung, die beide Gamma-Strahlung emittieren und für szintigraphische Aufnahmen, sowie für die Radionuklidtherapie (<sup>131</sup>I) geeignet sind. Für die Radionuklidtherapie wurden in der Literatur als akute Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen sowie eine radiogene Schädigung des Knochenmarks, aber auch die Isolation der Kinder durch die Radioaktive Strahlung beschrieben.<sup>[252]</sup> Um diese Nebenwirkungen zu umgehen, wurde eine mögliche Strategie entwickelt um MIBG an Wirkstoffträger, wie z.B. an PEGs anzubinden, um eine einfache Oberflächenmodifizierung von Nanocarriern für die gezielte Therapie an Neuroblastomen zu erlauben. Somit musste eine Syntheseroute entwickelt werden, welche die spezifische Struktur von Guanidin aber auch eine funktionelle Gruppe –

bevorzugt eine zur Klick-Chemie – an der *meta* Position erlaubt, da eine weitere Funktionalisierung mit Nanopartikeln dadurch ermöglicht werden sollte.

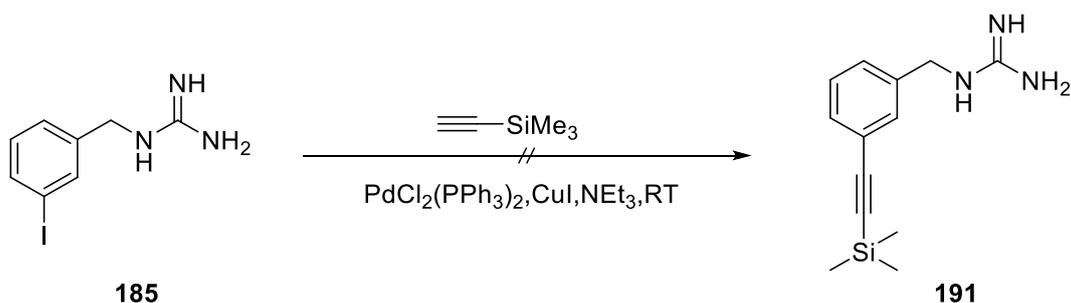
Eine strategisch einfache Möglichkeit für die Einführung von Alkinen ist die Sonogashira-Reaktion bzw. Sonogashira-Hagihara-Kupplung.<sup>[253]</sup> Sie stellt eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen Arylhalogeniden **188** und endständigen Alkinen **189** dar, bei der konjugierte Acetylene **190** erhalten werden (Schema 69).



**Schema 69** Reaktionsgleichung nach Sonogashira.<sup>[253]</sup>

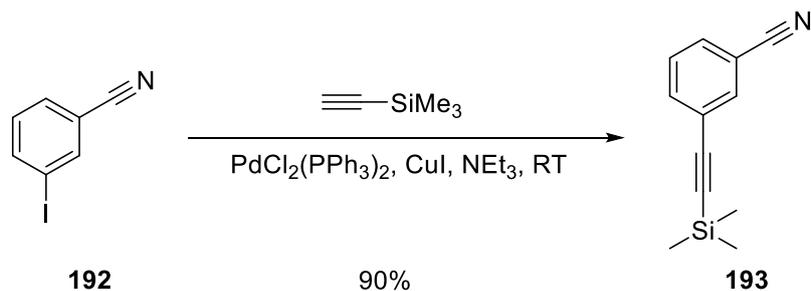
Dabei werden katalytische Mengen eines Pd-Komplexes (normalerweise Bis(tri(phenylphosphin)palladium(II)dichlorid oder Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)) und zusätzlich Kupfer(I)iodid als Co-Katalysator verwendet.

Die Anwendung der Sonogashira-Kupplung zwischen MIBG und Trimethylsilyl (TMS)-geschützte Ethin lieferte jedoch kaum Umsatz, so dass auch eine Trennung von den Nebenprodukten säulenchromatographisch schwierig war. Daher wurde diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt (Schema 70).



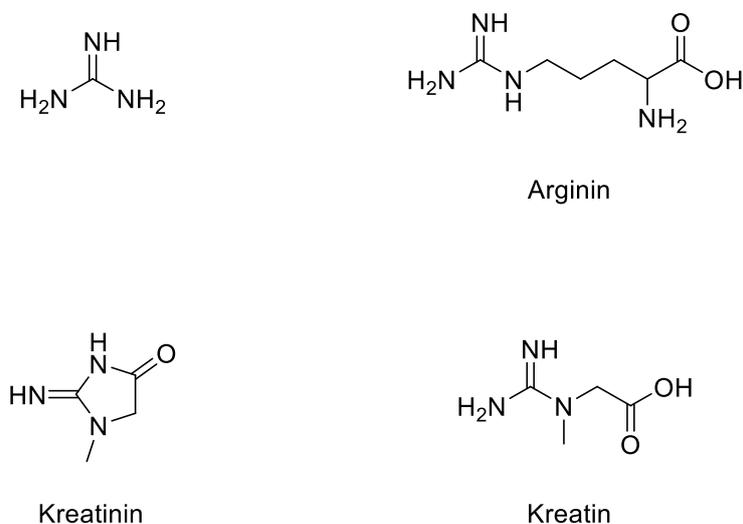
**Schema 70** Erfolgreiche Sonogashira-Kupplung.

Aufgrund der erfolglosen Kupplung, welche wahrscheinlich auf die nicht geschützte Guanidin Gruppe zurückzuführen ist, wurde ausgehend von 3-Iodobenzonitril **192** die Sonogashira-Kupplung nach *Keck et al.* in einer Ausbeute von 90% erfolgreich durchgeführt (Schema 71).<sup>[254]</sup>



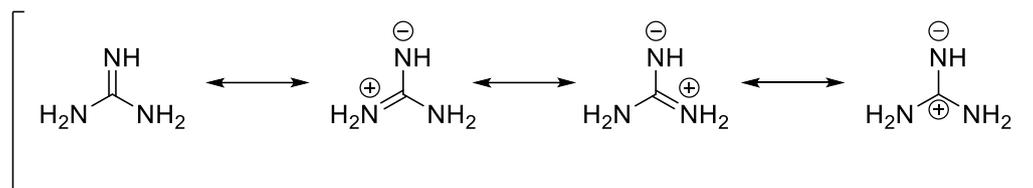
**Schema 71** Einführung der Acetylengruppe nach *Sonogashira*.

Der nächste Schritt bestand darin die Guanidin-Gruppe einzuführen, welche Iminoderivate des Harnstoffs sind und in der Natur im Saft der Zuckerrübe und in den Samen der Wicken vorkommen. Guanidinderivate übernehmen in vielen biologischen Prozessen eine große Rolle, beispielsweise die proteinogene Aminosäure Arginin, die an der Bildung des Neurotransmitters NO beteiligt ist, aber auch Kreatin (*N*-Methyl-guanidinoessigsäure) und Kreatinin enthalten Guanidin-Gruppen (Abbildung 32). In der Industrie finden sie Verwendung in Flammschutzmitteln,<sup>[255]</sup> Pharmazeutika,<sup>[256-257]</sup> sowie als Fungizide.<sup>[258]</sup>



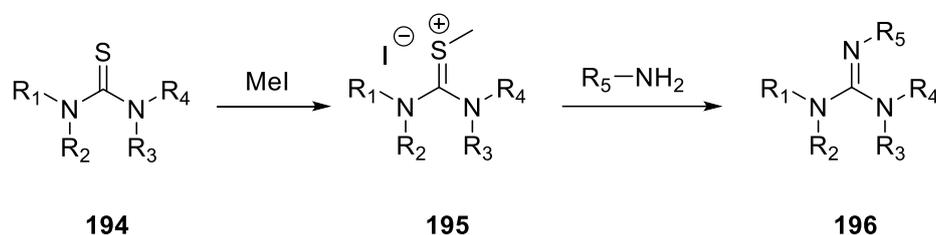
**Abbildung 32** Guanidin (oben links) und natürlich vorkommende Guanidine.

Die Isolierung des Guanidins gelang erstmals 1861 von *Strecker* durch den oxidativen Abbau von Guanin,<sup>[259]</sup> wobei das stark hygroskopische Guanidin nur schwer zugänglich war. Der zentrale Baustein aller Guanidine ist die Imin-Einheit, an dessen quartären Kohlenstoff zwei Aminogruppen gebunden sind. Die ausgeprägte Fähigkeit der Y-förmigen CN<sub>3</sub>-Einheit ermöglicht mit den freien Elektronenpaaren der Aminogruppe eine Mesomeriestabilisierung, woraus eine überaus hohe Basizität in wässriger Lösung ergibt (Abbildung 33).



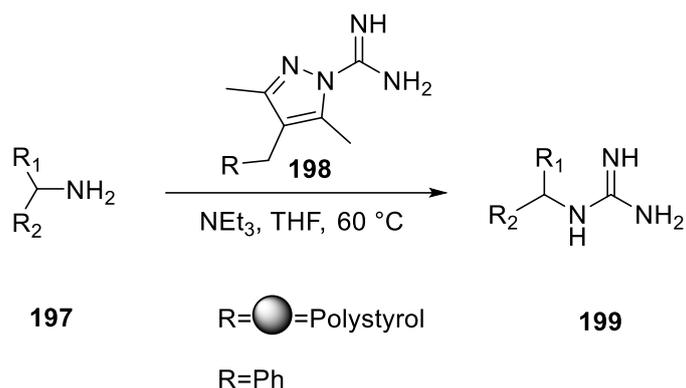
**Abbildung 33** Mesomere Grenzformeln des Guanidins führt zu einer gesteigerten Basizität der Imino-Gruppe.

Eine der ältesten Methoden zur Darstellung von Guanidin-Verbindungen ist die nach Rathke,<sup>[260]</sup> bei der man Thioharnstoffe **194** mit Methyljodid umsetzt, wobei *S*-Methylthiuroniumsalze **195** entstehen, welche anschließend mit Aminen umgesetzt werden (Schema 70).



**Schema 72** Darstellung von Guanidin-Verbindungen nach Rathke.<sup>[260]</sup>

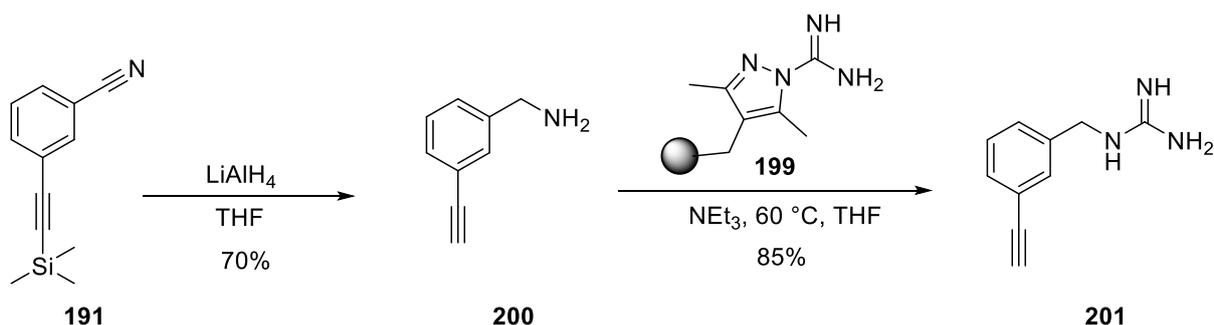
Klassisch werden sie jedoch durch Umsetzung von Ammoniak oder Aminen mit *S*-Alkylisothiouronium Salzen hergestellt. In der Literatur findet man jedoch weitere Synthesemethoden, wie die Umsetzung von Amin-Derivaten mit Cyanamide, Carbodiimide, Chloroformamidin, Dichlorisocyanide, Aminoiminomethansulfonsäure und Pyrazol-Derivaten.<sup>[261]</sup> Die meisten dieser Methoden haben den Nachteil, dass sehr toxische- oder feuchtigkeitsempfindliche Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden und hohe Temperaturen erforderlich sind. Aber auch die weiteren Entschützungsstufen im letzten Schritt der polymergebundenen oder *tert*-Butyloxycarbonyl (*N*-Boc) geschützten Guanidiningruppe bereiten aufgrund der hohen Polarität und der sehr guten Wasserlöslichkeit, sowohl bei der Aufreinigung als auch der Trennung von Nebenprodukten Probleme. Als Synthesestrategie wurde die von Kirschning *et al.* beschriebene Methode zur Amidierung von primären und sekundären Aminen mit Pyrazolcarboxamide gewählt (Schema 73).<sup>[262-263]</sup>



**Schema 73** Amidierung von Aminen mit Pyrazolocarboxamid-Derivaten.

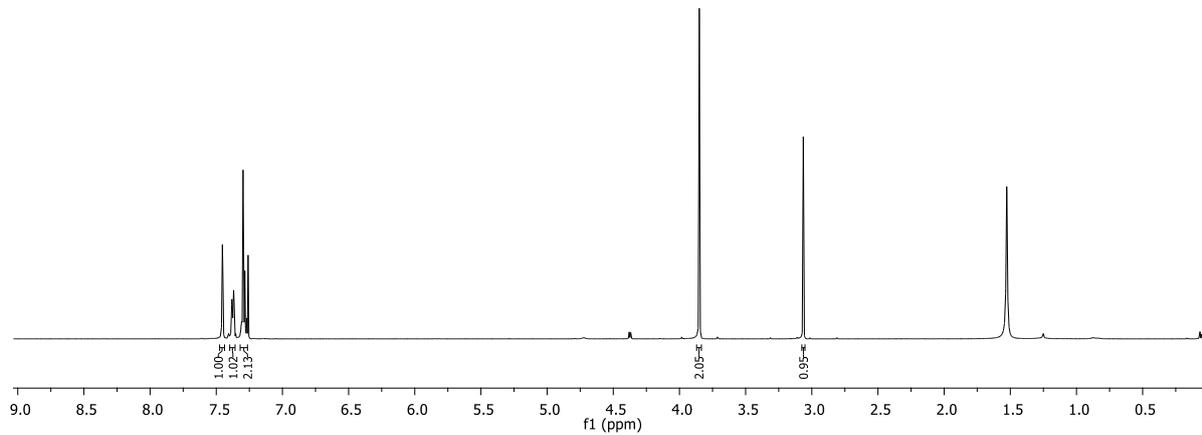
Dabei wurden verschiedene aliphatische und benzylische Amine bei 60 °C unter Verwendung von Triethylamin als Base in Tetrahydrofuran zu den entsprechenden Guanidinen in exzellenten Ausbeuten überführt.

Das hierfür notwendige Amin **200** konnte durch Reduktion der Nitrilgruppe **191** unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel dargestellt werden. Dabei gelang gleichzeitig auch die Entschützung der Trimethylsilylgruppe, womit das 3-Ethynyl-Benzylamin **200** in einer Ausbeute von 70% erhalten werden konnte (Schema 74). Anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des isolierten 3-Ethynyl-Benzylamin **200** konnte zudem die vollständige Entschützung der Trimethylsilylgruppe zweifelsfrei nachgewiesen werden (Abbildung 34).



**Schema 74** Darstellung des MABG durch Reduktion, Entschützung und Amidierung.

Das erhaltene Amin **200** wurde nun bei 60 °C in Tetrahydrofuran mit 3,5-Dimethylpyrazole-1-carboxamidin (Polymergebunden) **199** und Triethylamin umgesetzt. Nach vollständiger Reaktion des Startmaterials wurde das MABG **201** in einer sehr guten Ausbeute von 85% von dem Nebenprodukt (Polymerharz) unter Verwendung des Ionenaustauschers Amerberlite IRA 400 erhalten (Schema 73).



**Abbildung 34**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 3-Ethynyl-Benzylamin **200**.

#### 4.4.3 Targeting von Neuroblastomzellen über Noradrenalin Transporter

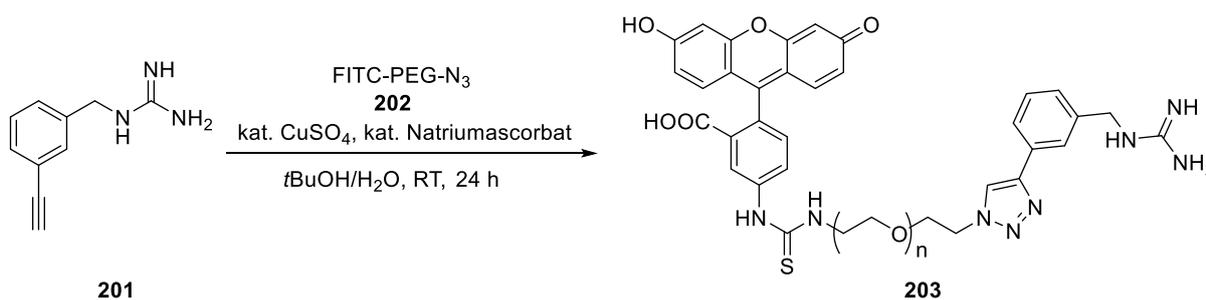
Das Neuroblastom, ein hochmaligner Tumor des sympathischen Nervengewebes, gehört zur Gruppe der neuroblastischen Tumore und geht genau wie das Phäochromozytom aus unreifen embryonalen Zellen der Neuralleiste hervor und ist die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindesalter.<sup>[264-265]</sup> Der Anteil aller malignen Erkrankungen beträgt 6-10%,<sup>[266]</sup> im Säuglingsalter liegt er mit 20% deutlich höher.<sup>[267]</sup> In 90% der Fälle wird das Neuroblastom in den ersten 5 Lebensjahren diagnostiziert und bei 40% der erkrankten Kinder bereits im ersten Lebensjahr.<sup>[268]</sup> Bei der Diagnose besteht in etwa der Hälfte der Fälle bereits ausgeprägte Metastasierungen, besonders bei älteren Kindern.<sup>[269-270]</sup> Bei der Behandlung des Neuroblastoms stehen dabei zur bildgebenden Diagnostik heute die *MetaIodoBenzylGuanidin* (MIBG)-Szintigraphie zur Verfügung. Der hohe Stellenwert gegenüber anderen Verfahren, wie *MagnetResonanzTomographie* (MRT), gründet sich in erster Linie auf ihre hohe Sensitivität (Sensitivitätswerte bis zu 90%) und Spezifität (Spezifitätswerte bis zu 100%).<sup>[271]</sup> Ein weiterer großer Vorteil ist, dass sie den Nachweis auch kleiner, vitaler Läsionen ermöglicht und auch dessen Aussage über die Vitalität ermöglicht und dadurch auch eine Beurteilung des Therapieerfolges gegeben werden kann.<sup>[272]</sup>

### Pharmakologie von MIBG

Wie bereits erwähnt ist MIBG ein Guanethidin-Analogon, das die Freisetzung von Noradrenalin blockiert. Daher wird sie wie der endogene Neurotransmitter Noradrenalin über die spezifischen Transporter in noradrenergem Gewebe aufgenommen und dort gespeichert. Die Aufnahme von MIBG in die Zellen erfolgt über zwei voneinander unabhängige Transportsysteme, welche sich die Substanz mit Noradrenalin teilt: ein spezifisches, energieabhängiges Transportprotein (Uptake-I-Mechanismus) und ein unspezifisches, energieunabhängiges System durch passive Diffusion (Uptake-II-Mechanismus).<sup>[273-274]</sup> Bei der Therapie mit radioaktiv markiertem MIBG werden als Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen,<sup>[275]</sup> orale Mukositis und Sialadenitis,<sup>[276-277]</sup> Bauchkrämpfe, Diarrhöen sowie gelegentlich allergische Reaktionen beobachtet.<sup>[278]</sup>

Daher wurde eine zu der radioaktiven MIBG Behandlung, alternativ Strategie ausgedacht, bei der MAGB auf pegylierte Nanopartikelsysteme (welche später chemotherapeutische Wirkstoffe enthalten können) angebracht und anschließend mit Neuroblastomzellen kultiviert wird.

Um zu testen, ob eine Immobilisierung am MABG möglich ist, wurde der PEG-Azid gekoppelter Reaktivfarbstoff Fluoresceinisothiocyanat (FITC) zusammen mit Kupfersulfat und Natriumascorbat in einer *t*BuOH/H<sub>2</sub>O-Mischung umgesetzt. Da freie Amingruppen bei Klick-Reaktionen häufig zu niedrigen Umsätzen führen, musste MAGB im Überschuss zugefügt werden. Die Aufreinigung des im Überschuss eingesetzten MABG konnte mittels Dialyse gegen Wasser mit Membranen eines Cutoff von 1000 Dalton erfolgreich getrennt werden (Schema 75).



**Schema 75** Immobilisierung von MABG über eine „Klick“-Reaktion.

Die Charakterisierung erfolgte sowohl durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie (Abbildung 35), als auch durch IR-Spektroskopie, wobei der Erfolg der Reaktion durch die Abnahme der Acetylene-Protonen im <sup>1</sup>H-NMR bzw. der Azidbande im IR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte.

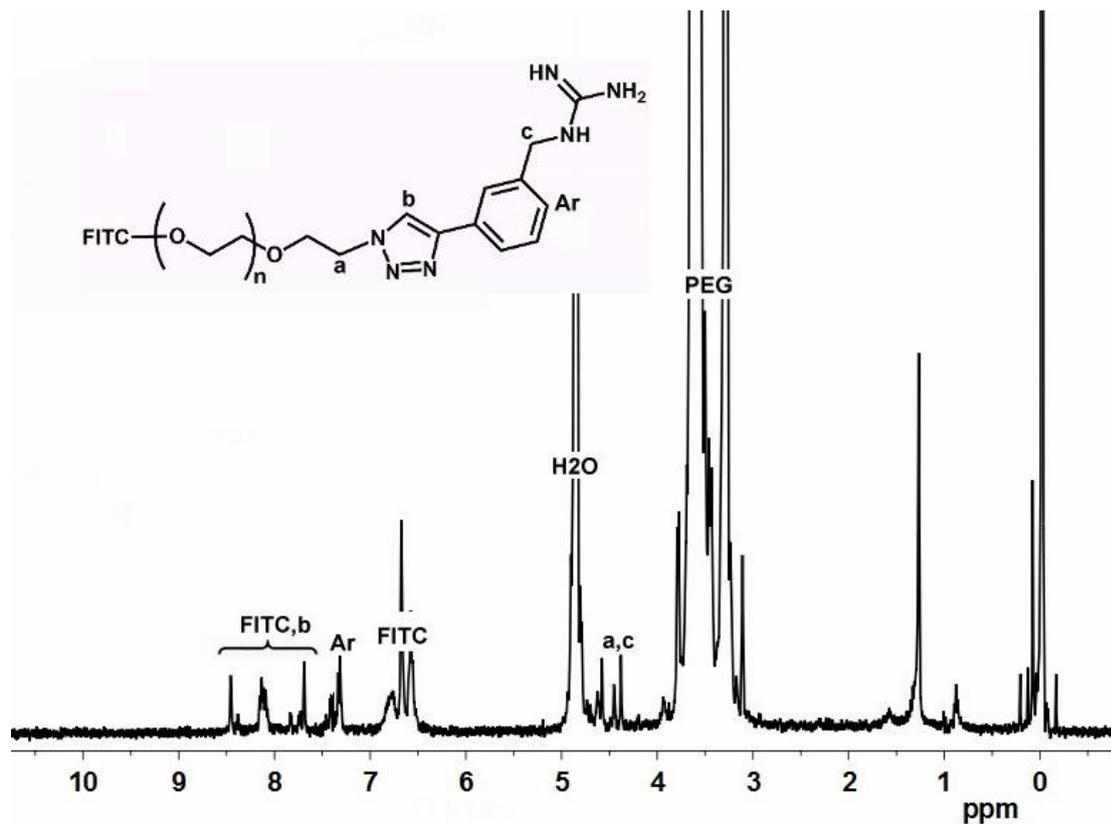
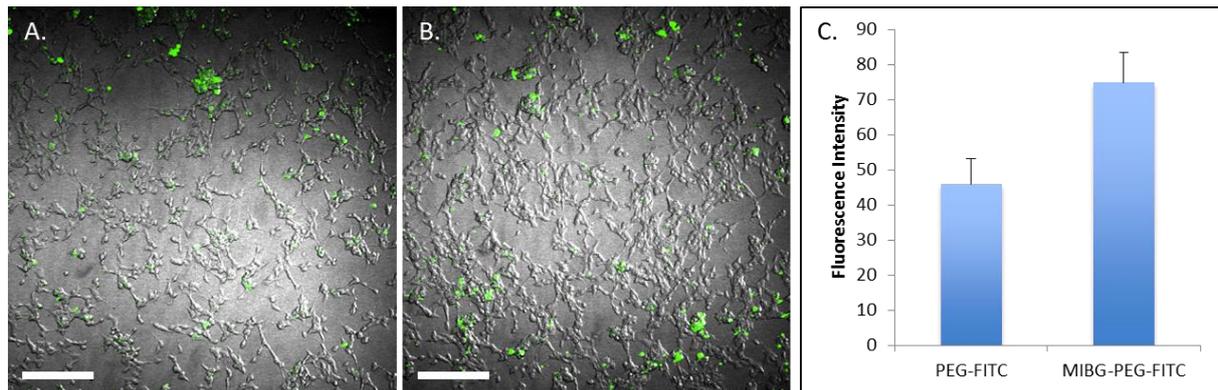


Abbildung 35 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **203**.

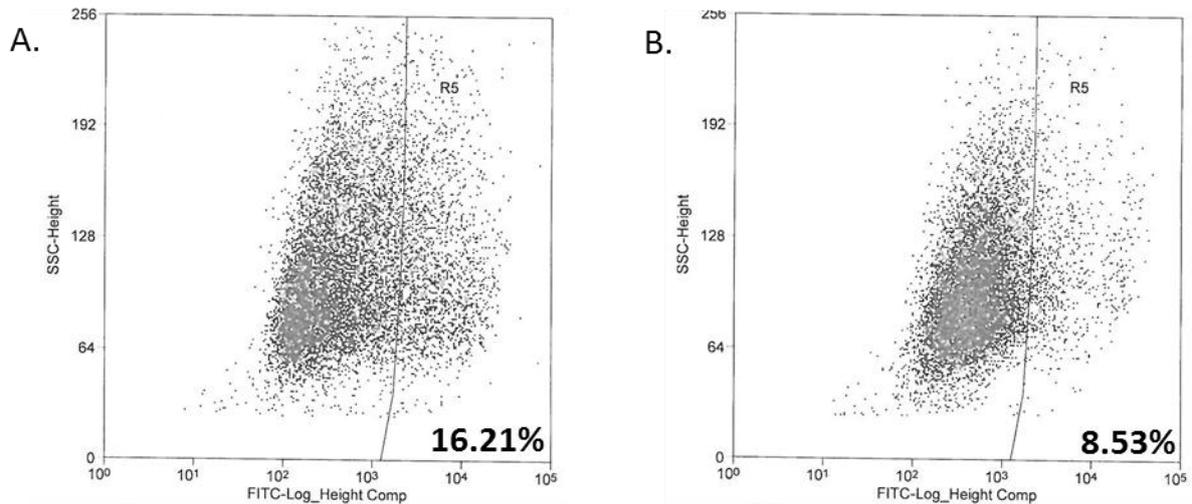
Nach der erfolgreichen Synthese von MABG-PEG-FITC (**203**), sollte eine *in vitro* Zellstudie mit Neuroblastomzellen der Typen SK-N-BE(2) und BE(2) durchgeführt werden. Als Referenzpolymer für die Analytik (Fluoreszenzmikroskopie und Durchflusszytometrie) wurde das Alkin-substituierte-PEG-FITC verwendet. Es konnte beobachtet werden, dass die Lokalisation der Fluoreszenz von MABG-PEG-FITC auf Neuroblastomzellen im Vergleich zu Alkin-PEG-FITC sich ein wenig unterschieden, wie in Abbildung 36a und b gezeigt.



**Abbildung 36** Mit Konfokalmikroskopie Erhaltene Bilder von SK-N-BE(2)-Zellen nach Inkubation mit  $100\mu\text{M}$  (a) Alkin-PEG-FITC und (b) MABG-PEG-FITC. (c) Quantifizierung der Fluoreszenz Intensität mit ImageJ.

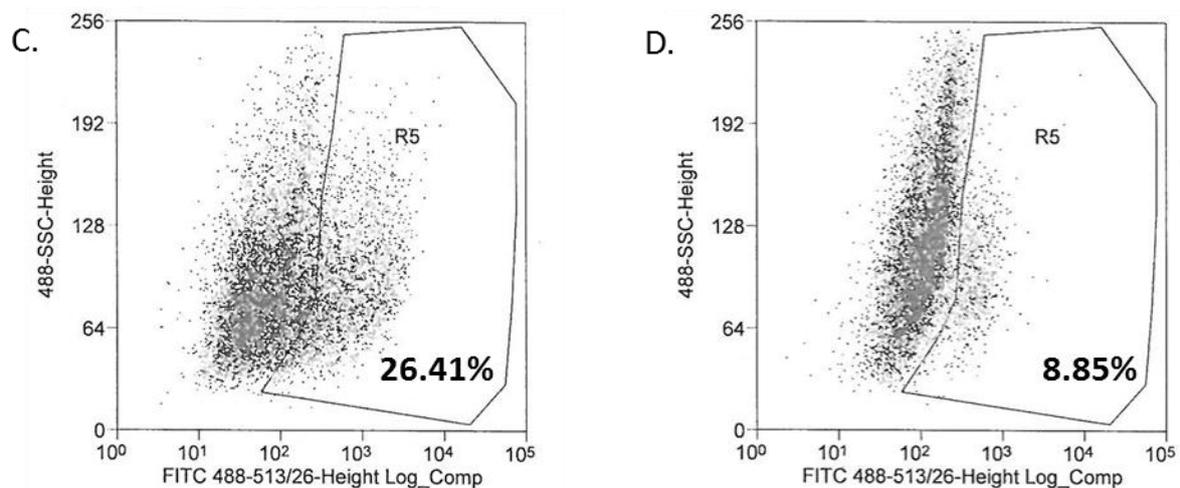
Der Unterschied ist jedoch schwer zu erkennen, so dass die Intensität der Fluoreszenz der Bilder anhand der Software ImageJ quantifiziert werden musste. Wie im Abbildung 36c gezeigt, ist die durchschnittliche Fluoreszenz Intensität der MABG-PEG-FITC (**203**) im Vergleich zu der Intensität der Alkin-PEG-FITC ungefähr doppelt so hoch. Um eine quantitative Aussage über die Spezifität der Bindung von MABG-PEG-FITC zu tätigen, wurde Durchflusszytometrie verwendet.

Desipramin, ein trizyklisches Antidepressiva, wirkt im zentralen Nervensystem und hemmt die Wiederaufnahme von Neurotransmittern wie Serotonin, Noradrenlin aber auch die der MIBG.<sup>[279-281]</sup> Es konnte durch Durchflusszytometrie beobachtet werden, dass nach der Inkubation mit MABG-PEG-FITC ungefähr 16,2% der Zellen eine höhere Fluoreszenz Intensität hatten, als im Vergleich zu Zellen (8,5%), welche mit Desipramin vorinkubiert wurden (Abbildung 37). Diese relative Abnahme zeigt die spezifische Wechselwirkung zwischen MABG-PEG-FITC und SK-N-BE(2)-Zellen, welche von Desipramin gehemmt werden könnten. Dadurch konnte gezeigt werden, dass die Affinität von MABG gegenüber Noradrenalin Transporter dennoch vorhanden ist, selbst wenn Polyethylenglykol-Konjugate angebunden werden.



**Abbildung 37** Ergebnisse der Durchflusszytometrie nach Inkubation von SK-N-BE(2)-Zellen mit (A) 100  $\mu$ M MABG-PEG-FITC und (B) 50  $\mu$ M Desipramin gefolgt mit 100  $\mu$ M MABG-PEG-FITC.

Die Versuchsreihe wurde nun mit den BE(2)-C-Zellen, welche aus der Neuroblastom Zelllinie stammen und höhere Noradrenalin-Transporter Bindungseigenschaften als die der SK-N-BE(2) besitzen, erweitert. Anhand der Durchflusszytometrie Daten, konnte eine spezifische Anbindung von 26,4% der MABG-PEG-FITC mit unbehandelten Zellen gefunden werden, während nur 8,9% der mit Desipramin behandelten Zellen mit MABG-PEG-FITC gebunden waren (Abbildung 38).

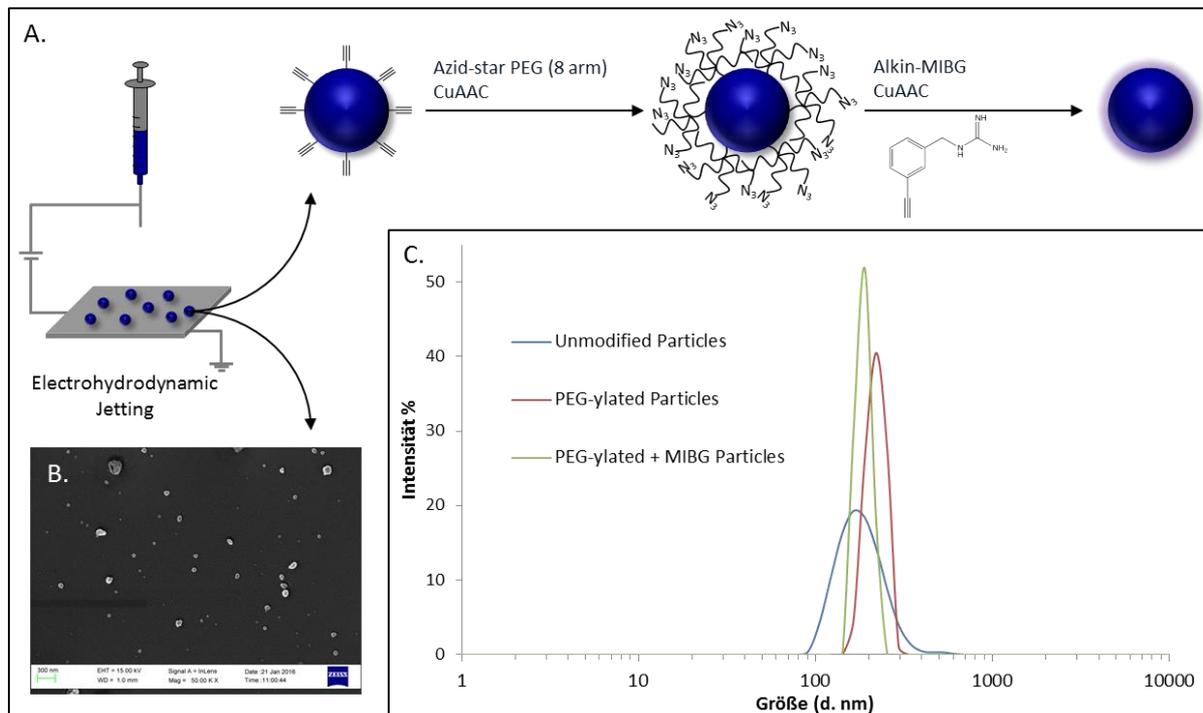


**Abbildung 38** Ergebnisse der Durchflusszytometrie nach Inkubation von BE(2)-C-Zellen mit (A) 100  $\mu$ M MABG-PEG-FITC und (B) 500  $\mu$ M Desipramin gefolgt mit 100  $\mu$ M MABG-PEG-FITC.

Anhand der Daten konnte somit sichergestellt werden, dass MABG als Targeting-Molekül verwendet werden kann. Der nächste Schritt bestand nun darin, diese auf Partikeln in Zellkulturexperimenten zu verwenden.

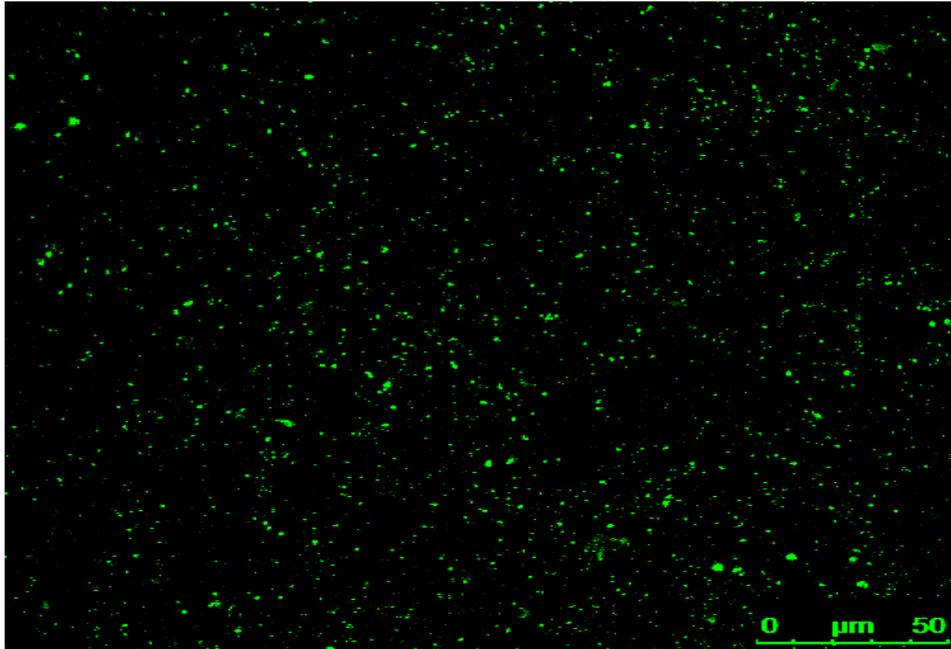
#### 4.4.4 Aktivitätsbestimmung in Zellkulturexperimenten

Nachdem die Eignung von MABG als Targeting-Molekül gezeigt werden konnte, sollte diese nun auf Alkin-funktionalisierte Nanopartikeln angebunden werden. Nanopartikel haben außergewöhnliches Potential in einer Vielzahl von Bereichen, wie Diagnose und Therapie von Krankheiten gezeigt.<sup>[282]</sup> Mittels *Electrohydrodynamic* (EHD) Co-Jetting wurden in der Arbeitsgruppe Lahann modifizierbare, biologisch abbaubare Nanopartikel hergestellt, die für vorhersehbare und kontrollierte Freisetzung von Therapeutika eingesetzt werden können.<sup>[283]</sup> Die Herstellung der Alkin-funktionalisierte Nanopartikel wurden mittels EHD Co-Jetting und Polylactid-co-Glycolid (*Polylactic-co-glycolic acid*, PLGA), als bioabbaubares Polymer, durchgeführt. Aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften stellen Polyethylenglykole ideale Trägermoleküle für die Entwicklung von neuen Polymer-Wirkstoff-Konjugaten dar. Sie können die Wasserlöslichkeit der wenig löslichen Substanzen erhöhen und zugleich die Toxizität der freien Substanzen reduzieren. Zur Modifikation der Partikeloberflächen wurde daher mittels CuAAC-Reaktion ein 8-armiges PEG-Azid eingeführt. Dadurch kann die Halbwertszeit der Partikel in der Blutbahn verlängert werden, ausgelöst durch eine reduzierte Ausscheidung über die Nieren.<sup>[172]</sup> Die Nanoarchitektur und Größenverteilung der Partikeln konnten mittels Rasterelektronenmikroskop und Dynamischer Lichtstreuung bestätigt werden (Abbildung 39).



**Abbildung 39** Schematische Darstellung der Herstellung von Partikeln über EHD-Jetting und deren anschließende Oberflächenmodifikation. (A) Oberflächenmodifikation der Nanopartikel über Klick-Chemie mit Azid-Star PEG und anschließend mit MABG. (B) SEM-Analyse der Nanopartikel, gefolgt von der Messung der Größenverteilung der Nanopartikel nach der Pegylierung und nach MABG Funktionalisierung über DLS (C). (Grafik Dr. Sahar Rahmani)

Um die Partikeln für die Durchflusszytometrie und Konfokal Mikroskopie sichtbar zu machen, wurde während der Herstellung ein fluoreszierender Farbstoff zugegeben. Durch die Anwesenheit des Farbstoffs und die Thermoplastizität des PLGA, konnten die Partikel nur durch Gammastrahlung sterilisiert werden. Zur Überprüfung der Fluoreszenz der Partikel nach Behandlung durch Gammastrahlung, wurden diese mit dem Konfokal-Mikroskop untersucht (Abbildung 40).



**Abbildung 40** Konfokal Aufnahme der Partikel nach Behandlung durch Gammastrahlung. Die Partikel sind intakt und fluoreszent, was die Sterilisierbarkeit durch Gamma-Bestrahlung verifiziert.

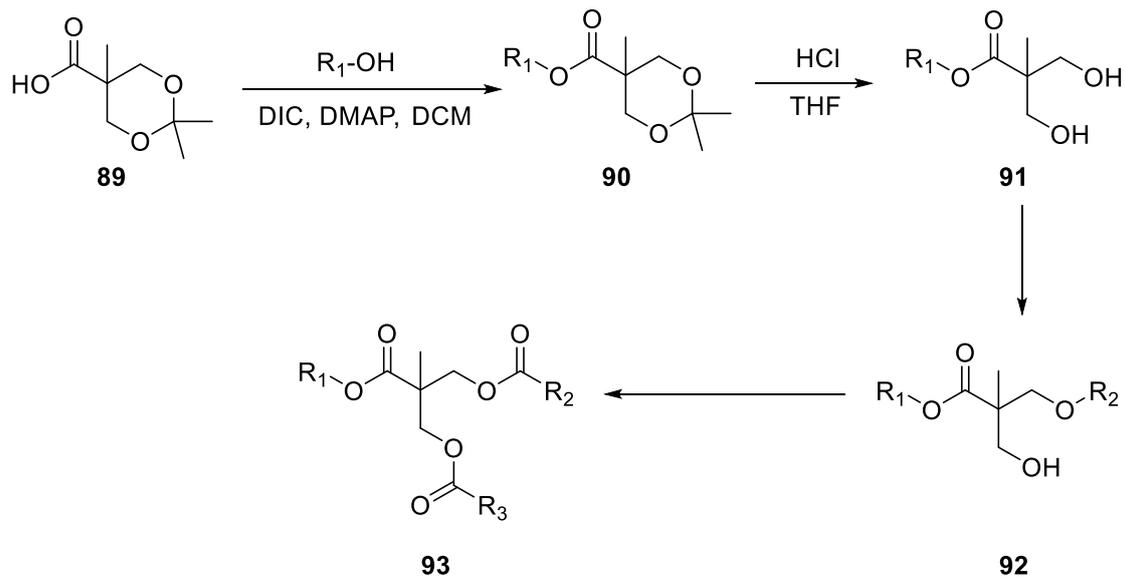
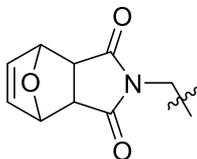
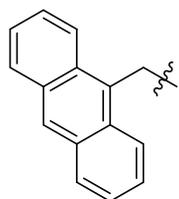
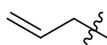
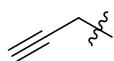
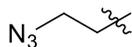
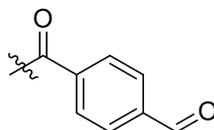
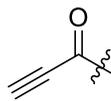
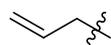
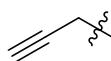
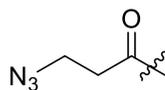
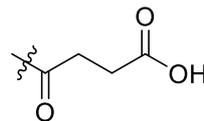
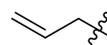
Abschließend sollte die Rezeptor-vermittelte Aufnahme der MABG-funktionalisierten Nanopartikeln demonstriert werden. Hierfür wurden drei verschiedene Zelllinien verwendet. Im nächsten Schritt wird die Aufnahme der Neuroblastom Zellen SK-N-BE(2) und BE(2)-C, die bereits im vorherigen Abschnitt getestet wurden, untersucht.

## 5 Zusammenfassung

### 5.1 Synthese neuer polyvalenter Linker und deren Anwendungen

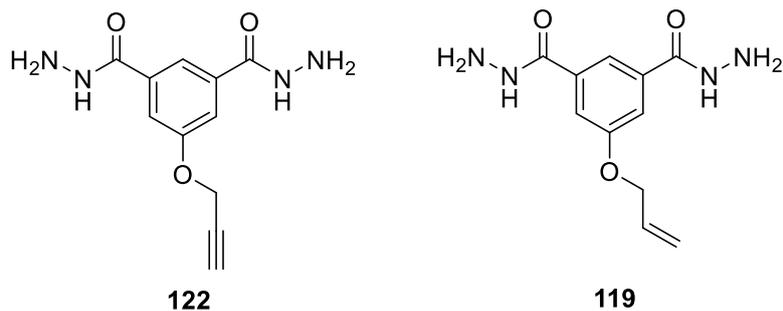
Eines der Ziele der vorliegenden Arbeit bestand in der Synthese einer Substanzbibliothek von polyvalenten Linkern. Eine Bibliothek neuer trivalenter Linker wurde synthetisiert, neue Funktionalisierungsmethoden entwickelt und deren Anwendungen zur Modifikation von Oberflächen zur Herstellung von potentiellen Biomaterialien erforscht.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Synthesestrategie entwickelt werden, die einen effizienten Aufbau trifunktioneller Strukturen mit unterschiedlichen Kombinationen an funktionellen Gruppen ermöglicht. Hierbei wurde das 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure als Ausgangsverbindung gewählt und über Dimethoxypropan in das cyclische Ketal **89** überführt. Mittels Veresterungsreaktionen an das cyclische Ketal **89** konnten somit die gewünschten multivalenten Linker effizient in vier Stufen aufgebaut werden (Schema 76).

R<sub>1</sub>:R<sub>2</sub>:R<sub>3</sub>:

**Schema 76** Ausgearbeitete Syntheseroute für die Darstellung von trivalenten Strukturen.

Zudem konnte die Substanzbibliothek um AB<sub>2</sub>-Verbindungen mit Hydrazid-Gruppen erweitert werden. Hierbei wurde eine ähnliche Synthesestrategie ausgearbeitet, durch die sich die Dihydrazid-Linker (**122** und **119**) jeweils in drei Stufen aus 5-(Hydroxyisophthalsäure) in nahezu quantitativen Ausbeuten aufbauen lassen (Abbildung 41).



**Abbildung 41** Synthetisierte AB<sub>2</sub>-Linker **122** und **118**.

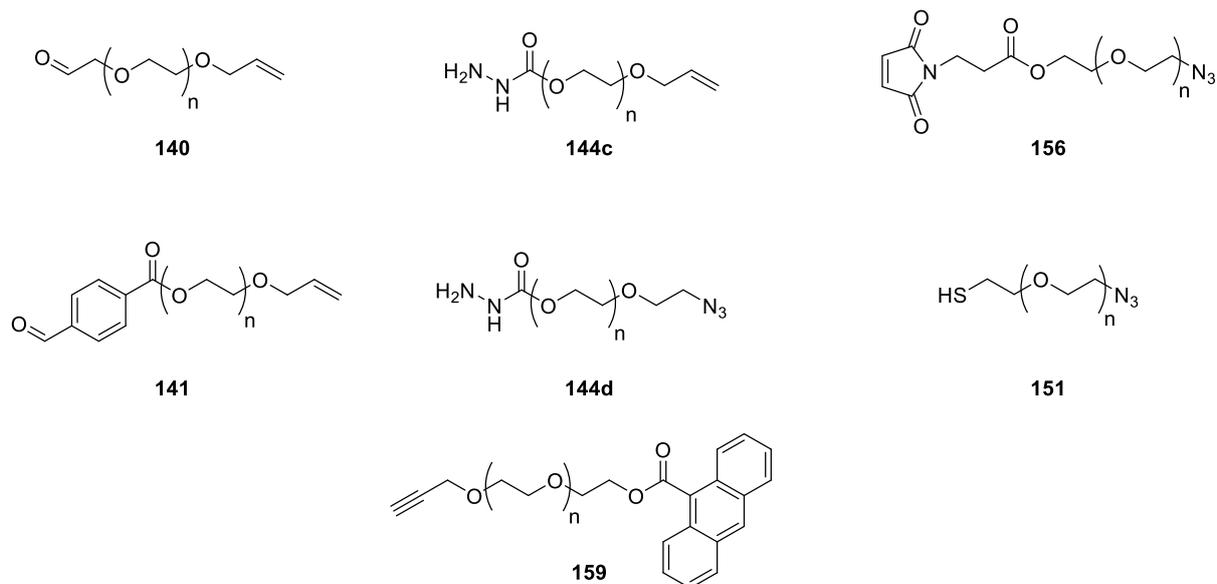
In einer Proof-of-Concept Studie konnte die Fähigkeit der Linker auf Carboxyl-funktionalisierte Partikel demonstriert werden, indem man die Kontrolle über die Oberflächenfunktionalitäten (Erhöhung und kontrollierte Veränderung der Funktionalitäten) durch die Immobilisierung von Thiol-PEG-Rhodamin und Streptavidin Alexa Fluor 647 mittels CLMS-Mikroskopie visualisiert werden konnte.

Des Weiteren konnte das Potential der trivalenten Linker zur Postmodifikation von reaktiven CVD-Polymeroberflächen demonstriert werden. Diese Methode erlaubt einen schnellen und effizienten Aufbau von Oberflächen mit mindestens zwei unterschiedlichen funktionellen Gruppen.

## 5.2 Synthese $\alpha,\omega$ -Heterobifunktionalisierter Polyethylenglykole

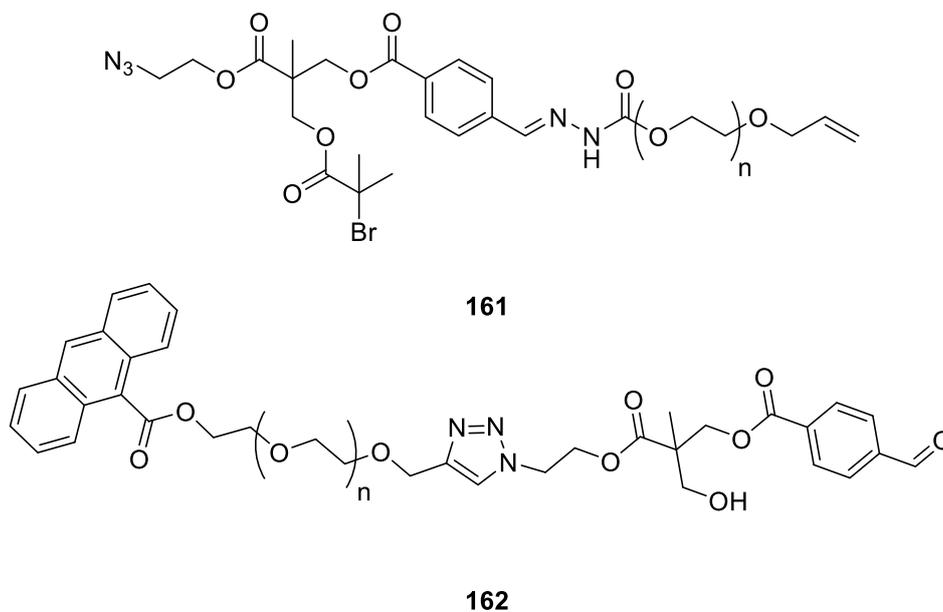
Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte neben der Entwicklung von trivalenten Linkern, ein allgemeines Verfahren zur Darstellung von  $\alpha,\omega$ -heterobifunktionalisierter Polyethylenglykole entwickelt und angewendet werden. Hierbei wurden zur Einführung, funktionelle Gruppen ausgewählt, die orthogonale Ligationsreaktionen mit den trivalenten Linkern eingehen können. Dabei konnten zwei generelle Strategien entwickelt werden. Durch die Einführung der Tosyl-Einheit konnte, neben der Anbindung über eine nukleophile Substitutionsreaktion der einzuführenden funktionellen Gruppen, auch über eine Veresterungsreaktion erfolgen.

Auf diese Weise war der Aufbau verschiedener heterobifunktionaler PEGs in wenigen Schritten und zugleich in guten Ausbeuten möglich (Abbildung 42).



**Abbildung 42** Synthetisierte heterobifunktionelle PEG-Derivate.

Die so synthetisierten heterobivalenten PEGs konnten daraufhin mit den geeigneten trivalenten Linkern zur Darstellung von monofunktionalisierten Polyethylenglykole, für die es in der Literatur kaum Beispiele gibt, eingesetzt werden. Hierbei konnten zwei unterschiedliche Klick-Reaktionen getestet werden. Zum einen konnte die Anbindung über die CuAAC und zum anderen über die Hydrazid-Kupplung zielführend realisiert werden (Abbildung 43).

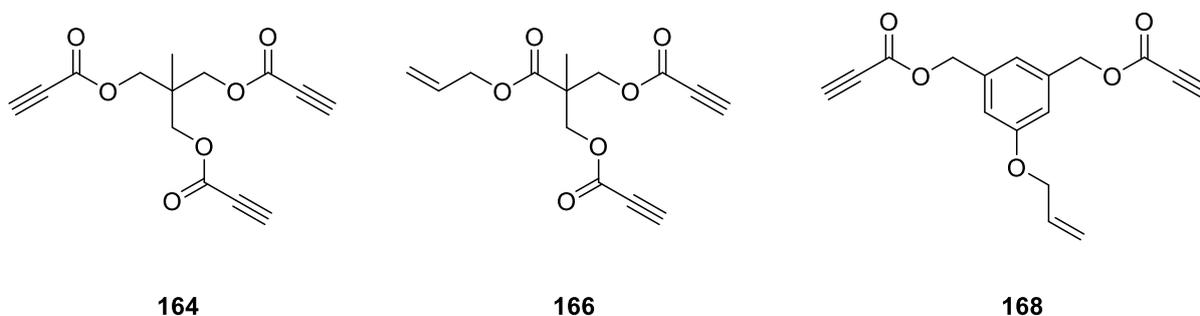


**Abbildung 43** Synthetisierte  $\alpha$ -heterobifunktionaler Polyethylenglykole.

Auf diese Weise konnte der Aufbau verschiedener  $\alpha$ -bifunktionaler Polyethylenglykole in jeweils nur einem Schritt dargestellt werden, wenngleich noch weitere Optimierungen im Falle der CuAAC nötig sind.

### 5.3 Neuartige Linkersysteme zur Funktionalisierung von MOFs

Der dritte Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Funktionalisierung von metallorganischen Gerüstverbindungen. Hierfür konnte mittels *Fischer*-Veresterung A3 und AB2 Quervernetzer synthetisiert werden (Abbildung 44). Dabei konnte das Tripropiolester **164** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit einem Azid-funktionalisierten SURMOF quervernetzt werden, was eine Stabilisierung des Gerüsts zur Folge hat. Somit wird die Bildung eines Polymergels durch das Herauslösen der Metallionen mit dem Komplexbildner EDTA ermöglicht.

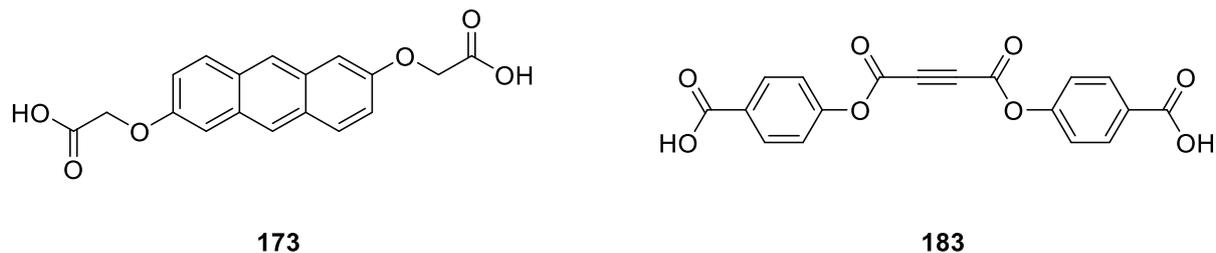


**Abbildung 44** Synthetisierte Quervernetzer **164**, **166**, **168**.

Zudem konnte das neu entstandene Material erfolgreich als Biomaterial eingeführt werden. Anhand des genmodifizierten Bakterienstammes *P.putida* pJN::GFP konnte das Beladen von Arabinose in den Poren des SURGELS demonstriert werden.

Des Weiteren konnte das Tripropiolester **164** erfolgreich zur Synthese von hierarchisch aufgebauten, multilagigen SURGEL Kapseln eingesetzt werden. Dabei konnte eine pH abhängige Freisetzung der mittels Thiol-In angebondenen Farbstoffmoleküle gezeigt werden.

Zwei verschiedene Primärlinker mit unterschiedlichen Funktionalitäten konnten synthetisiert werden, wobei das Anthracen-Derivat **173** in drei Stufen ausgehend von Dihydroxyanthraquinon synthetisiert wurde. Beim Acetylendiester **183** gelang dies in nur zwei Stufen.

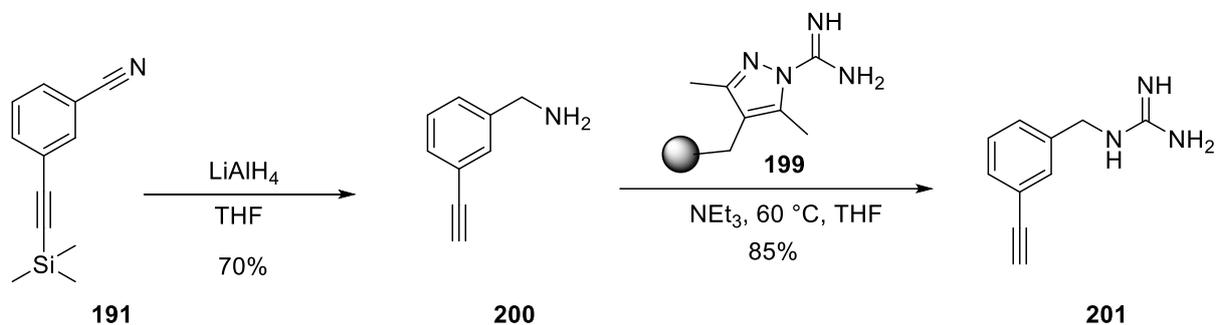


**Abbildung 45** Synthetisierte Primärlinker **173** und **183**.

## 5.4 Acetyl-funktionalisierte MIGB-Derivate für die Krebstherapie

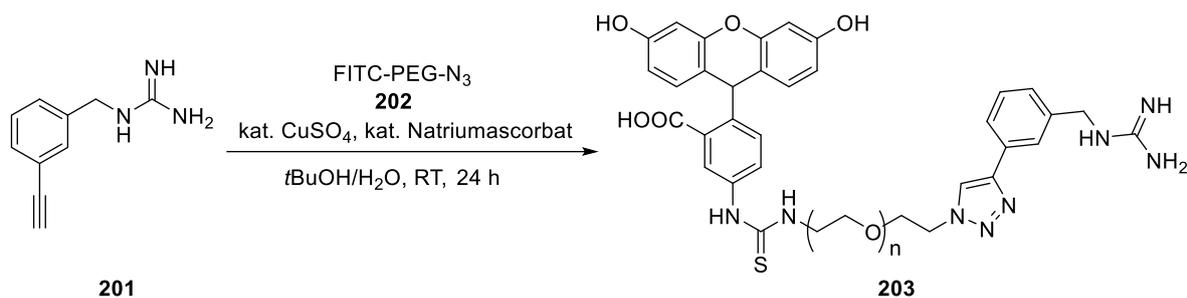
Im letzten Teil dieser Arbeit sollten neben der Einführung der Acetylen-Gruppe im MIBG-Gerüst sowie dessen Einsatz in Zelladhäsions-Experimenten untersucht werden.

Für die Darstellung *meta*-substituierter Benzylguanidine, die eine Acetylen-Funktion tragen, konnte ausgehend von 3-(Trimethylsilyl)-ethinyl-benzonitril **191** in zwei Stufen eine Strategie entwickelt werden, durch die sich das MABG **201** aufbauen lässt (Schema 77).



**Schema 77** Zweistufige Synthese des MABG **201**.

Zudem konnte das MABG (**201**) über eine kupferkatalysierte *Huisgen*-Cycloaddition modifiziert und die Möglichkeit der Immobilisierung mit FITC-PEG-N<sub>3</sub> demonstriert werden (Schema 78).



**Schema 78** Immobilisierung des MABG (**201**) über CuAAC.

Darüber hinaus konnte mit dem PEGylierten MABG (**201**) erfolgreich in *in vitro* Experimenten die Aktivität der Guanidin-Gruppe gegenüber Neuroblastom-Zellen gezeigt werden. Zudem konnte das MABG über CuAAC auf Nanopartikel übertragen und ebenfalls in Zelladhäsions-Experimenten getestet werden. Eine klare Quantifizierung konnte jedoch aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden.

## 6 Ausblick

Durch die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methoden sollten sich schnell und effizient neue bisher unbekannte Substitutionsmuster am 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure und 5-(Hydroxyisophthalsäure)-Gerüst aufzubauen lassen. Dies gilt insbesondere für neue Gruppen, die für die Klick-Chemie in Frage kommen. So sollte es möglich sein Triarylphosphine für die Staudinger-Ligation bzw. Biarylphosphine für die spurlose Staudinger-Ligation oder Gruppen für die Photoimmobilisierung, wie z.B. Benzophenon-, Benzoin und *o*-Nitrobenzylestergruppen durch die entwickelte Methode einzuführen. Zudem können die trivalenten Strukturen, wie bereits an Oberflächen demonstriert, als Linkermoleküle eingesetzt werden, um Gruppen gezielt in andere umzuwandeln, die sonst schwer zugänglich sind. Diese sind vor allem für die Modifizierung von Partikeln oder Oberflächen von Interesse, da aufgrund derer Fabrikation nur eine begrenzte Auswahl an funktionellen Gruppen direkt darstellbar ist. Zudem sind die Synthesen der Monomere aufwendig, so dass sich die Herstellung von multivalenten Oberflächen noch komplizierter gestaltet. Des Weiteren könnten die synthetisierten trivalenten Strukturen zur Darstellung von multifunktionellen Dendrimern dienen, deren Einsatzmöglichkeiten von Träger für Gastmoleküle, Bindemittel für Schmiermittel bis hin zur Herstellung von unimolekulare Micellen wiederum vielfältig sind. Durch den Einsatz von Dihydrazid-Linkern ließen sich so Dendrimere mit endständigen Hydrazid-Gruppen darstellen, die als Vektoren für die Transfektion von Desoxyribonukleinsäure (DNA) dienen könnten. Durch den konvergenten Ansatz könnten außerdem Quinto-Dendrimere mit jeweils zwei unterschiedlichen Dendrons synthetisiert werden. Zudem könnten diese Verbindungen auch in der Synthese von DYNAMERs eine große Rolle spielen.

Mit den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten heterobifunktionellen Polyethylenglykole, sollten sich mittels Klick-Reaktionen mit den trivalenten Linkern makromolekulare Systeme erzeugen lassen, deren Anzahl an Funktionalität gleich bleibt. Wie schon bereits in der Anbindung über die Hydrazid-Kupplung gezeigt werden konnte, ist es möglich heterobifunktionale PEGs gezielt umzuwandeln um Strukturen mit einer größeren Anzahl an unterschiedlichen funktionellen Gruppen zu erzeugen, an denen gezielte Manipulationen durchgeführt werden können. Hierbei sollte es möglich sein, jede Gruppe selektiv anzusteuern und sowohl die Geometrie als auch die Komplexität des Systems beliebig zu variieren. Durch die Erzeugung solcher Strukturen ist es ebenfalls möglich Biomoleküle einzuführen, was im medizinischen Bereich sicherlich interessant werden könnte, da neben den positiven Eigenschaften von Po-

lyethylenglykole auf den Wirkstoff auch andere Substrate angebunden werden können und dessen Visualisierung dadurch ermöglicht wird. Hiermit sollte eine Art Baukastensystem zur Verfügung stehen, durch das die polymeren Strukturen gezielt auf den entsprechenden Einsatzzweck abgestimmt werden können. Weiterhin sollte die Entwicklung von orthogonal funktionalisierbaren Polymeren zur Erzeugung nanostrukturierter Oberflächen, bei denen der seitliche Abstand von unterschiedlichen heterofunktionellen Gruppen kontrolliert werden können, für die Kultivierung von Stammzellen eine wichtige Rolle spielen.

Durch die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Synthesemethoden der polyvalenten Strukturen, eröffnen sich somit vielfältige Möglichkeiten u.a. zur Funktionalisierung von SURMOFs. Ebenso sollte es möglich sein, mit den synthetisierten primären Linkern neuartige MOFs aufzubauen, sowie die Eigenschaften zur Erzeugung von neuen Materialien zu untersuchen.

Die Immobilisierung des MABG durch eine Klick-Reaktion könnte zudem als eine echte Alternativtherapie zur Behandlung von Neuroblastomen dienen. Durch die Wahl des geeigneten Arzneistoffes, sowie die optimale Beladung der MABG-Partikeln mit z.B. Irenotecan, sollte es möglich sein die Neuroblastom-Zellen spezifisch abzutöten, und gleichzeitig andere Zellen oder Organe des Patienten zu schonen.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Analytik und Geräte

#### Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden mit Geräten der Firma BRUKER mit den angegebenen Messfrequenzen aufgenommen. Alle Spektren wurden bei Raumtemperatur gemessen.

$^1\text{H}$ -NMR: BRUKER AVANCE III (500 MHz). Chemische Verschiebungen  $\delta$  wurden in *parts per million* [ppm] angegeben, wobei als Referenz die jeweiligen Restprotonensignale der Lösungsmittel dienten: 7.26 ppm für  $[\text{D}_1]$ -Chloroform, 2.50 ppm für  $[\text{D}_2]$ -Dimethylsulfoxid und 3.31 ppm für  $[\text{D}_4]$ -Methanol. Die Signale wurden nach erster Ordnung ausgewertet. Bei zentrosymmetrischen Signalen wurde der Signalschwerpunkt, bei Multipletts der Signalbereich angegeben. Zur Beschreibung der Multiplizität der Signale wurde folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett von doppelten Dubletts, bs = breites Singulett, dt = doppeltes Triplett und andere analog, sowie  $\text{H}_{\text{Ar}}$  = aromatisch und  $\text{H}_{\text{Pc}}$  = Proton der Ethylenbrücken des [2.2]Paracyclophan. Die Kopplungskonstanten  $J$  wurden als Beträge in Hertz [Hz] angegeben. Atome, welche explizit zugeordnet werden konnten, wurden kursiv angezeigt (zum Beispiel  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR: BRUKER Avance III (125 MHz). Chemische Verschiebungen  $\delta$  wurden in *parts per million* [ppm] angegeben und beziehen sich auf das Lösungsmittelsignal: 77.16 ppm für  $[\text{D}_1]$ -Chloroform, 39.52 ppm für  $[\text{D}_6]$ -Dimethylsulfoxid und 49.00 ppm für  $[\text{D}_4]$ -Methanol. Die Spektren wurden  $^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt aufgenommen und die Signale nach erster Ordnung ausgewertet. Die Zuordnung der Signale in  $^{13}\text{C}$ -Spektren erfolgte unter Einbeziehung von DEPT90- bzw. DEPT135-Spektren (DEPT = *Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer*) und wurden wie folgt angegeben. DEPT: + = primäre oder tertiäre (positives DEPT-Signal), - = sekundäre (negatives DEPT-Signal),  $\text{C}_{\text{quart}}$  = quarternäre C-Atome (kein DEPT-Signal). Im Falle von Kopplungen mit Heteroatomen (wie zum Beispiel Phosphor) wurde der Schwerpunkt der Signalaufspaltung angegeben und mit den Abkürzungen analog zu den  $^1\text{H}$ -Spektren bezeichnet. Die Kopplungskonstanten  $J$  wurden ebenfalls als Beträge in Hertz [Hz] angegeben.

$^{31}\text{P}$ -NMR: BRUKER Avance III (202 MHz). Bei  $^{31}\text{P}$ -Spektren wurde die Verschiebung vom Gerät ohne Standard berechnet.

$^{19}\text{F}$ -NMR: BRUKER Avance III (471 MHz). Bei  $^{19}\text{F}$ -Spektren wurde die Verschiebung vom Gerät ohne Standard berechnet.

### **Infrarotspektroskopie (IR)**

Die IR-Spektren wurden auf Geräten der Firma BRUKER, Modell IFS 88 oder Modell Alpha T mittels DRIFT-Technik (DRIFT = *Diffused Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy*) oder ATR-Technik (ATR = *Attenuated Total Reflection*) aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden wurde in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  mit der Einheit  $\text{cm}^{-1}$  wie folgt angegeben: vs = sehr stark (0–10% T), s = stark (11–40% T), m = mittel (41–70% T), w = schwach (71–90% T), vw = sehr schwach (91–100% T), wobei T für Transmission steht.

### **Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie (IRRAS)**

Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektren wurden auf einem Gerät der Firma BRUKER, Modell Vertex 80v mit einem Einstrahlwinkel von  $80^\circ$  aufgenommen.

### **Massenspektrometrie (EI-MS, FAB-MS, MALDI)**

Die Proben wurden entweder mittels EI-MS (Elektronenstoß-Ionisationsmassenspektrometrie) oder FAB-MS (*Fast Atom Bombardment Mass Spectroscopy*) gemessen. EI- und FAB-Massenspektren wurden auf dem Gerät FINNIGAN MAT 95 aufgenommen. Die Angabe der Molekülfragmente erfolgte als Masse/Ladungsverhältnis  $m/z$ ; die Intensitäten als prozentualer Wert relativ zur Intensität des Basissignals (100%) angegeben. Am selben Gerät wurde die hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS, *High Resolution Mass Spectroscopy*).

EI-MS: Für das Molekülion wurde die Abkürzung  $[\text{M}^+]$  verwendet.

FAB-MS: Für das protonierte Molekülion wurde die Abkürzung  $[\text{M} + \text{H}]^+$  verwendet. HRMS: ber. = theoretischer Wert (berechnet), gef. = durch die Messung erhaltener Wert (gefunden).

MALDI-TOF Spektren wurden mit einem Gerät der Firma AB SCIEX, 4800 Proteomics Analyzer, gemessen. Als Matrix wurde Dithranol und Natriumiodid als Ionisierungsagent verwendet.

### **Elementaranalysen (EA)**

Die Messung der Elementaranalysen wurde mit einem Gerät der Firma ELEMENTAR, Modell vario Micro cube, durchgeführt. Als Analysenwaage wurde das Gerät SARTORIUS M2P verwendet. Die Angabe der Werte für Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H) sowie Stickstoff (N) erfolgt dabei in Massenprozent. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet: ber. = theoretischer Wert (berechnet), gef. = durch die Analyse erhaltener Wert.

### **Ellipsometrie**

Die Schichtdicken der Polymerbeschichtungen wurden mit dem Ellipsometer J.A. WOLLAM Co. M-44 (75 W Xenon Lichtquelle) mit einem Einstrahlwinkel von  $75^\circ$  gemessen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm WVASE32 unter Verwendung eines *Cauchy*-Modells. Die Messungen wurden von Dr. Meike König am Institut für Funktionelle Grenzflächen (IFG) des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) durchgeführt.

### **UV-Lampe**

Zur Visualisierung von Spots auf Dünnschichtchromatographie-Platten wurde eine UV-Lampe der Firma Handheld UV Lamp UVGL-58, verwendet.

### **Analysenwaage**

Einwaagen und Ausbeuten wurden mit einer Waage der Firma ACCULAB, Modell Atilon bestimmt.

### **Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS)**

Die Messungen per Röntgenphotoelektronenspektroskopie wurden von VANESSA TROUILLET aus dem Arbeitskreis von Dr. MICHAEL BRUNS am Institut für Angewandte Materialien – Energiespeichersysteme (IAM-ESS) des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) durchgeführt. Dabei wurde ein Gerät der Firma THERMO FISCHER SCIENTIFIC K-Alpha XP Spektrometer verwendet. Zur Anregung wurde mikrofokussierte, monochromatisierte  $AlK\alpha$ -Röntgenstrahlung benutzt (400  $\mu$ m Anregungsfleckdurchmesser). Während der Analyse wird die Aufladung der Proben mittels Elektronen mit 8 eV Energie und niederenergetischen Argon-Ionen vermieden.

Die Datenerfassung und Auswertung wurde mit der THERMO AVANTAGE Software durchgeführt,<sup>[284]</sup> die Peakpassung erfolgte dabei mit einer oder mehreren Voigt-Funktionen. Zur Quantifizierung werden die Transmissionsfunktion des Analysators, die mittleren freien Weglängen der Photoelektronen sowie die Wirkungsquerschnitte für die Photoionisation nach Scofield berücksichtigt.<sup>[285]</sup> Die Messungen wurden von Dr. Meike König am Institut für Funktionelle Grenzflächen (IFG) des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) durchgeführt.

### **Zelladhäsions-Experimente**

Die Zelladhäsions-Experimente sowie die Quantifizierung der Zellen an der Oberfläche wurden von Daniel Quevedo am Institut für Funktionelle Grenzflächen (IFG) des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) durchgeführt.

### **Rasterkraftmikroskopie (AFM, *Atomic Force Microscopy*)**

AFM Aufnahmen wurden mit einem Gerät der Firma ASYLUM RESEARCH, Modell MFP-3D-Bio im Intermittierenden Modus an Luft gemessen. Es wurde eine Spitze der Firma BUDGETSENSORS, Modell Multi75Al-G aus Silicium mit Aluminium Reflexbeschichtung mit einer Federkonstante von  $3 \text{ Nm}^{-1}$ , einer Resonanzfrequenz von 75 Hz und einem Spitzenradius von  $<10 \text{ nm}$  benutzt. Die Aufnahmen wurden mittels der Mess-Software IGORPRO (Version 6.35 A5) mit der Flatten-Funktion 1. Ordnung geglättet.

## 7.2 Präparatives Arbeiten

### Allgemeines

Bei der Durchführung von Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden die verwendeten Glasgeräte vor Gebrauch unter Hochvakuum erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die Glasgeräte im Argongegenstrom gegebenenfalls mit Gummisepten versehen. Die Reaktionen wurden dann nach der üblichen SCHLENK-Technik unter Verwendung von Argon als Schutzgas durchgeführt. Flüssigkeiten wurden mit Hilfe von Kunststoffspritzen und V2A-Kanülen überführt. Feststoffe wurden in pulverisierter Form eingesetzt. Bei Verwendung der Vial-Technik wurden 20 mL Glasvials der Firma SUPLECO (23 × 75 mm) eingesetzt. Falls Schutzgastechnik erforderlich war, wurden die Vials mit Aluminium/PTFE Septen der Firma SUPLECO verschlossen und über eine Kanüle evakuiert. Umsetzungen ohne Temperaturangabe wurden bei Raumtemperatur (RT) durchgeführt. Reaktionen bei 0 °C wurden mit einer Kältemischung Eis/H<sub>2</sub>O gekühlt. Reaktionen bei -78 °C wurden mit einer Kältemischung aus *iso*-Propanol/Trockeneis gekühlt. Die Reaktionskontrolle erfolgte dünnschicht-chromatographisch.

### Trocknungsmethoden

Zur Trocknung der Produktlösungen nach Extraktions- und Waschkvorgängen wurde, wenn nicht anders angegeben, eine gesättigte, wässrige Natriumchlorid-Lösung („Brine“) verwendet und die Reaktionsmischung über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden in der Regel bei möglichst tiefer Temperatur (40 °C) am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und die Rückstände im Hochvakuum (~0.1 mbar) getrocknet

### Lösungsmittel und Reagenzien

Die Lösungsmittel wurden in der Regel von den Firmen SIGMA-ALDRICH, FLUKA, ACROS und MERCK in der „*per analysi*“-Qualität (*p.a.*) bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Absolute Lösungsmittel wurden käuflich erworben oder wie im Folgenden beschrieben per Destillation unter Argon gewonnen:

Abs. THF: Destillation von kommerziell erhältlichem Tetrahydrofuran (*p.a.*- Qualität) über Natrium/Benzophenon unter Argon.

Alle Reagenzien wurden kommerziell von den Firmen SIGMA-ALDRICH, FLUKA, ACROS, ABCR und MERCK erworben. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Reagenzien ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

### Reaktionskontrolle

Die Reaktionskontrolle erfolgte dünnschichtchromatographisch (DC). Für die analytische DC wurden DC-Aluminiumfolien der Firma MERCK mit Fluoreszenzindikator verwendet (Kieselgel 60, F<sub>254</sub>, Schichtdicke 0.25 mm). Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht bei  $\lambda = 254$  nm mit Hilfe einer UV-Lampe der Firma MERCK. Zur Detektion UV-inaktiver Substanzen wurden folgende Anfärbereagenzien verwendet:

- SEEBACH-Reagenz: Lösung von 1.0 g Cer(IV)-sulfat-Tetrahydrat und 2.5 g Molybdato-phosphorsäure in einer Mischung aus 94 mL Wasser und 6 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.
- Kaliumpermanganat-Reagenz: Lösung von 1.0 g Kaliumpermanganat und 5.0 g Natriumcarbonat in 250 mL Wasser.
- Ninhydrin-Reagenz: Lösung von 1.5 g Ninhydrin in einer Mischung aus 15 mL Essigsäure und 15 mL Methanol.

Die Chromatogramme wurden zunächst unter der UV-Lampe auf Fluoreszenzauslöschung untersucht, dann in die jeweiligen Lösungen eingetaucht und durch Erhitzen mit einem Heißluftgebläse entwickelt.

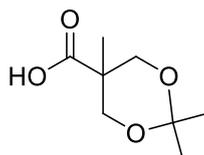
### Produktaufreinigung

Die Rohprodukte wurden durch säulenchromatographische Trennung in der Variante Flash-Chromatographie aufgereinigt. Als stationäre Phase wurden Kieselgel 60 der Firma MERCK (Korngröße 0.063–0.200 mm, 70–230 mesh ASTM bzw. Korngröße 0.040–0.063 mm, 230–400 mesh ASTM) sowie Seesand (geglüht, mit Salzsäure gereinigt, MERCK) verwendet. Die Laufmittel (mobile Phase) wurden in *p.a.*-Qualität oder destilliert eingesetzt und einzeln volumetrisch abgemessen.

## 7.3 Synthesevorschriften und analytische Daten

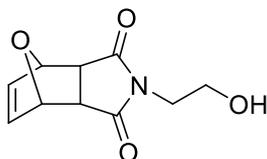
### 7.3.1 Synthese der multivalenten Verbindungen

#### 2,2,5-Trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäure (89)



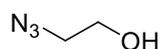
In einem 250-mL-Einhalskolben wurden 20.0 g (149 mmol, 1.00 Äquiv.) 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure (**88**) und 27.6 mL (23.3 g, 224 mmol, 1.50 Äquiv.) 2,2-Dimethoxypropan in 100 mL Aceton vorgelegt. Unter Rühren wurden über einen Zeitraum von 3 Minuten 1.42 g (8.25 mmol, 0.05 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäure, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2 mL einer Lösung aus 30%-igem Ammoniak und Ethanol (1/1) zugegeben, um den Katalysator zu neutralisieren. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 40 ml Wasser aufgenommen. Das Gemisch wurde dreimal mit je 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurden 21.4 g (82%) der Zielverbindung als weißer Feststoff erhalten.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4.16\text{--}3.65$  (m, 4H,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_2$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.14 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 178.9$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C=O}$ ), 99.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 67.1 (–, C,  $\text{OCH}_2$ ), 65.9 (–, C,  $\text{OCH}_2$ ), 42.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCO}_2\text{H}$ ), 25.6 (+, C,  $\text{OCCH}_3$ ), 24.2 (+, C,  $\text{OCCH}_3$ ), 17.5 (+, C,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 2981$  (w), 1718 (m), 1456 (w), 1380 (w), 1351 (vw), 1284 (w), 1254 (m), 1200 (w), 1157 (w), 1138 (m), 1071 (m), 1021 (w), 987 (w), 936 (w), 867 (w), 825 (m), 789 (w), 716 (m), 597 (w), 518 (w), 437 (vw). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_4$ , ber.: 175.0970, gef.: 175.0973. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[117]</sup>

**4-(2-Hydroxy-ethyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-dec-8-en-3,5-dion (99)**

In einem 250-mL-Einhalskolben wurden 6.00 g (36.0 mmol, 1.00 Äquiv.) *exo*-3,6-Epoxy-1,2,3,6-tetrahydrophthalanhydrid (**97**) in 150 mL MeOH gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt und über einen Zeitraum von 4 Minuten 2.16 mL (2.20 g, 36.0 mmol, 1.00 Äquiv.) Monoethanolamin zugetropft. Anschließend wurde die Lösung für 4 Stunden auf 67 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch für 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde durch Kristallisation aus Hexan gewonnen und unter vermindertem Druck getrocknet. Hierbei wurde ein weißer Feststoff in einer Ausbeute von 5.00 g (66%) erhalten.

– <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.52 (s, 2H, **HC=CH**), 5.28 (s, 2H, **CHOCH**), 3.78–3.75 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>OH**), 3.72–3.69 (m, 2H, **NCH<sub>2</sub>**), 2.89 (s, 2H, **CHCON**) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.9 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **C=O**), 136.5 (+, 2 × C, **HC=CH**), 81.1 (+, 2 × C, **HCOCH**), 60.1 (–, C, **CH<sub>2</sub>OH**), 47.6 (+, 2 × C, **CHCON**), 41.8 (–, C, **NCH<sub>2</sub>**) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[122]</sup>

**2-Azidoethanol (96)**

In einem 100-ml- Einhalskolben wurde 11.3 g (17.3 mmol, 1.23 Äquiv.) Natriumazid in 30 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde 10.0 ml (14.1 mmol, 0.10 Äquiv.) 2-Bromethanol zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 80°C gerührt. Nachdem die Reaktion auf Raumtemperatur gekühlt wurde, wurde dreimal mit je 75 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach entfernen des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 10.9 g (90%) der Zielverbindung als farbloses Öl erhalten.<sup>[118]</sup>

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.80\text{--}3.77$  (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.45 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 61.7$  (–, C,  $\text{CH}_2$ ), 53.7 (–, C,  $\text{CH}_2$ ) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1): Veresterung der cyclischen Acetale**

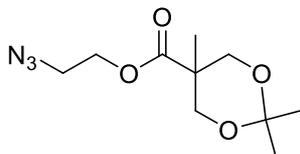
In einem 100-mL-Einhalskolben wurden 2,2,5-Trimethyl-1,3-dioxan-5-carbonsäure (1.00 Äquiv.), das entsprechende Alkohol (1.20 Äquiv.) und 4-(Dimethylamino)-pyridin (0.05 Äquiv.) in 30 mL Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren wurden über einen Zeitraum von 5 Minuten Diisopropylcarbodiimid (1.20 Äquiv.) zu getropft. Die Reaktionslösung wurde für 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der gebildete Harnstoff abfiltriert. Hiernach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt.

### **Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV2): Entschützung der cyclischen Acetale**

In einem 50-mL-Einhalskolben wurden die jeweiligen Acetale (1.00 Äquiv.) in einer Mischung aus 10 mL THF und 10 mL einer 1M Salzsäurelösung gelöst. Anschließend wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit je 20 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde schließlich säulenchromatisch aufgereinigt.

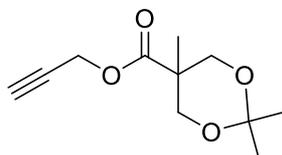
### **Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV3): Einführung von Terephthalaldehydsäure**

In einem 100-mL-Einhalskolben wurden die entsprechenden Dirole (1.00 Äquiv.), 4-(Dimethylamino)-pyridin (0.20 Äquiv.) und Terephthalaldehydsäure (1.10 Äquiv.) in 30 mL Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren wurden über einen Zeitraum von 10 Minuten Diisopropylcarbodiimid (1.10 Äquiv.) zu getropft. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der entstandene Harnstoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt.

**2-Azidoethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carboxylat (90a)**

Ausgehend von 2-Azidoethanol (**96**) konnten 3.75 g (77%) der Titelverbindung nach AAV1 als gelbliches Öl erhalten werden.

$R_f = 0.38$  (Hexan/Essigsäureethylester 4:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.34\text{--}4.31$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ) 4.19 (d,  $J = 11.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.65 (d,  $J = 11.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.50–3.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.20 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.9$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C=O}$ ), 98.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 65.9 (–,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 63.6 (–, C,  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 49.8 (–, C,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 41.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCO}_2$ ), 24.8 (+, C,  $\text{OCCH}_3$ ), 22.4 (+, C,  $\text{OCCH}_3$ ), 18.4 (+, C,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. – IR (KBr):  $\nu = 3559$  (m), 2992 (m), 2880 (w), 2107 (s), 1735 (s), 1455 (m), 1375 (m), 1352 (w), 1220 (m), 1200 (m), 1158 (m), 1082 (s), 1042 (m), 936 (w), 830 (m), 669 (w), 521 (w). – MS (FAB, 3-NBA)  $m/z$  (%): 244 (100) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 228 (54) [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ], 186 (59) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}$ ]; – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ , ber.: 244.1297, gef.: 244.1295.

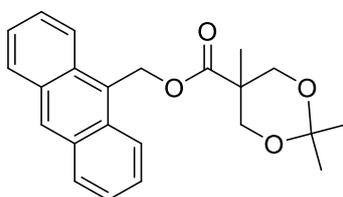
**Propargyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carboxylat (90b)**

Ausgehend von Propargylalkohol konnten 3.21 g (80%) der Titelverbindung nach AAV1 als gelbliches Öl erhalten werden.

$R_f = 0.27$  (Hexan/Essigester 20:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.75$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) 4.16 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.70 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.93 (t,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{OCCH}_3$ ), 1.22 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C}$ -

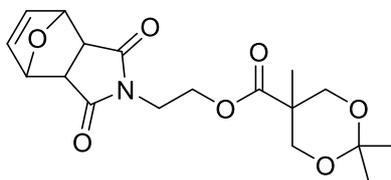
NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.9 (C<sub>quart</sub>, C, C=O), 99.4 (C<sub>quart</sub>, C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 78.6 (C<sub>quart</sub>, C, C $\equiv$ CH), 76.3 (+, C, C $\equiv$ CH), 66.9 (–, 2  $\times$  C, CH<sub>2</sub>O), 53.2 (–, C, CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CH), 43.1 (C<sub>quart</sub>, C, CCH<sub>3</sub>), 26.0 (+, C, OCCH<sub>3</sub>), 21.9 (+, C, OCCH<sub>3</sub>), 18.4 (+, C, CCH<sub>3</sub>) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[117]</sup>

### Anthracen-9-ylmethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carboxylat (90d)



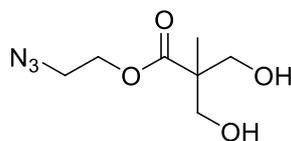
Ausgehend von Anthracenalkohol konnten 1.27 g (70%) der Titelverbindung nach AAV1 als gelblicher Feststoff erhalten werden.

$R_f$  = 0.38 (Hexan/Essigester 4:1). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.50 (s, 1H, **H**<sub>Ar</sub>), 8.34 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 8.04 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.59–7.54 (m, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.52–7.48 (m, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 6.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OCO), 4.16 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.59 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 1.38 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 6H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.10 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.5 (C<sub>quart</sub>, C, C=O), 131.9 (C<sub>quart</sub>, C, C<sub>Ar</sub>), 130.7 (C<sub>quart</sub>, 2  $\times$  C, C<sub>Ar</sub>), 129.1 (+, C, CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (+, 2  $\times$  C, CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (+, 2  $\times$  C, CH<sub>Ar</sub>), 126.2 (C<sub>quart</sub>, 2  $\times$  C, C<sub>Ar</sub>), 125.1 (+, 2  $\times$  C, CH<sub>Ar</sub>), 124.1 (+, 2  $\times$  C, CH<sub>Ar</sub>), 98.7 (C<sub>quart</sub>, C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.5 (–, 2  $\times$  C, OCH<sub>2</sub>), 65.7 (–, C, CH<sub>2</sub>C<sub>Ar</sub>), 41.8 (C<sub>quart</sub>, C, CCO<sub>2</sub>), 24.8 (+, C, OCCH<sub>3</sub>), 22.4 (+, C, OCCH<sub>3</sub>), 18.4 (+, C, CCH<sub>3</sub>) ppm. – IR (KBr):  $\nu$  = 2991 (w), 2969 (w), 1729 (m), 1450 (w), 1370 (w), 1352 (w), 1323 (w), 1278 (w), 1237 (m), 1215 (m), 1155 (m), 1123 (m), 1078 (m), 1039 (m), 1022 (w), 991 (w), 964 (w), 950 (w), 919 (w), 886 (m), 830 (m), 788 (w), 731 (m), 699 (w), 665 (w), 648 (w), 635 (w), 600 (w), 586 (w), 563 (w), 521 (m), 470 (w), 402 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 364 (58) [M<sup>+</sup>], 206 (11), 192 (20) [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>], 191 (100) [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>], 178 (5). – HRMS  $m/z$  C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>, ber.: 364.1669, gef.: 364.1668.

**3-4-(2-Ethyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-dion-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carboxylat (90e)**

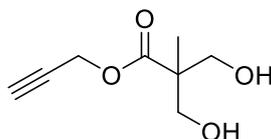
Ausgehend von 4-(2-Hydroxy-ethyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-dion (**99**) konnten 1.73 g (73%) der Titelverbindung nach AAV1 als farbloser Feststoff erhalten werden.

$R_f = 0.43$  (Dichlormethan/Methanol 30:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.50$  (s, 2H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 5.24 (s, 2H,  $\text{CHOCH}$ ), 4.28–4.26 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.11 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.77–3.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.35 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.84 (s, 2H,  $\text{CHCON}$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.16 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.9$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CON}$ ), 173.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 136.4 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ), 98.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 80.8 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CHOCH}$ ), 65.7 (–,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 61.7 (–,  $\text{C}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 47.4 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CHCON}$ ), 41.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 37.8 (–,  $\text{C}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 24.0 (+,  $\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCCH}_3$ ), 23.2 (+,  $\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCCH}_3$ ), 18.4 (+,  $\text{C}$ ,  $\text{COOCCH}_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3349$  (vw), 3028 (vw), 2996 (vw), 2073 (vw), 1771 (vw), 1695 (w), 1524 (vw), 1487 (vw), 1453 (w), 1431 (w), 1396 (w), 1377 (w), 1358 (w), 1338 (w), 1279 (w), 1247 (w), 1221 (w), 1190 (w), 1168 (w), 1153 (w), 1119 (w), 1081 (w), 1042 (w), 1015 (w), 984 (w), 952 (w), 936 (w), 918 (w), 876 (w), 853 (w), 828 (w), 800 (vw), 781 (vw), 720 (w), 705 (w), 658 (w), 609 (w), 591 (w), 545 (vw), 520 (w), 502 (vw), 479 (vw), 429 (vw). – EI-MS  $m/z$  (%): 366 (1) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 350 (51) [ $\text{M}^+ - \text{O}$ ], 282 (55) [ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_6^+$ ], 209 (10) [ $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$ ], 191 (10), 142 (19), 124 (100) [ $\text{C}_6\text{H}_6\text{NO}_2^+$ ], 68 (92) [ $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}^+$ ]; – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_7$  [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], ber.: 366.1552, gef.: 366.1550.

**2-Azidoethyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoat (91a)**

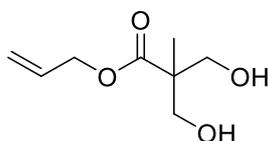
Ausgehend von 2-Azidoethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carboxylat (**90a**) konnten 1.10 g (93%) der Titelverbindung nach AAV2 als gelbliches Öl erhalten werden.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 4.23$  (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.64 (d,  $J = 10.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.50 (d,  $J = 10.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.18 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 176.3$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 65.8 (–,  $2 \times$  C,  $\text{OCH}_2$ ), 64.7 (–, C,  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 51.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCO}_2$ ), 51.0 (–, C,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 17.3 (+, C  $\text{CH}_3$ ) ppm. – IR (KBr):  $\nu = 3406$  (s), 2944 (s), 2886 (s), 2108 (vs), 1728 (s), 1460 (s), 1389 (s), 1301 (s), 1137 (s), 1042 (s), 911 (m), 862 (m), 646 (m), 557 (m). – MS (FAB, 3-NBA)  $m/z$  (%): 204 (100) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 193 (19), 176 (12) [ $\text{M}^+ - \text{N}_2$ ], 154 (19), 137 (24); – HRMS  $m/z$   $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ , ber.: 204.0984, gef.: 204.0981.

**Propargyl-2,2-Bis(hydroxymethyl)propionat (91b)**

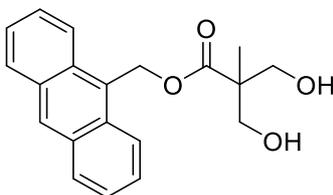
Ausgehend von Propargyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carboxylat (**90b**) konnten 1.22 g (91%) der Titelverbindung nach AAV2 als gelbliches Öl erhalten werden.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.76$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 3.93 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.74 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.49 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.10 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 77.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 75.4 (+, C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 68.3 (–,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 52.6 (–, C,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 49.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_3$ ), 17.1 (+, C,  $\text{CH}_3$ ) ppm. – HRMS  $m/z$   $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , ber.: 173.0808, gef.: 173.00809. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[286]</sup>

**Allyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoat (91c)**

Ausgehend von Allyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carboxylat (**90c**) konnten 2.33 g (92%) der Titelverbindung nach AAV2 als gelbliches Öl erhalten werden.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 5.95$  (ddt,  $J = 17.2$  Hz, 10.7 Hz, 5.5 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ) 5.31 (dq,  $J = 17.2$  Hz, 1.6 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.21 (dq,  $J = 10.5$  Hz, 1.4 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.60 (dt,  $J = 5.4$  Hz, 1.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.70 (d,  $J = 10.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.63 (d,  $J = 10.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.17 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 175.5$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 131.7 (+, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 118.5 (–, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 68.4 (–, C,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 65.4 (–, 2  $\times$  C,  $\text{OCH}_2$ ), 49.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_2\text{O}$ ), 17.4 (+, C,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3381$  (w), 2942 (w), 2882 (w), 1712 (m), 1648 (w), 1458 (w), 1376 (w), 1217 (m), 1126 (m), 1032 (m), 982 (m), 930 (m), 551 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 175 (100) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]. – HRMS  $m/z$   $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_4$ , ber.: 175.0965, gef.: 175.0964. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[287]</sup>

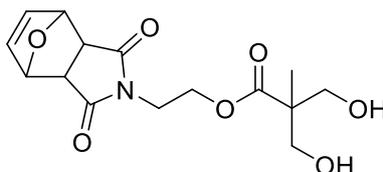
**Anthracen-9-ylmethyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoat (91d)**

Ausgehend von Anthracen-9-ylmethyl-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carboxylat (**90d**) konnten 1.44 g (90%) der Titelverbindung nach AAV2 als gelblicher Feststoff erhalten werden.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8.51$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.38 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.59–7.54 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.52–7.48 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.18 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.65 (d,  $J = 10.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.59 (d,  $J = 10.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.08 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 176.5$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,

$2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.1 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.1 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 65.7 (–, C,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 60.1 (–,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 51.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_3$ ), 17.3 (+, C,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. – IR (KBr):  $\nu = 3487$  (w), 3435 (w), 3040 (vw), 2996 (w), 2911 (w), 1944 (vw), 1707 (m), 1621 (w), 1524 (vw), 1494 (vw), 1480 (w), 1469 (vw), 1435 (w), 1373 (w), 1321 (w), 1262 (w), 1242 (w), 1215 (m), 1181 (w), 1138 (m), 1070 (w), 1041 (m), 1028 (m), 997 (w), 973 (w), 956 (w), 937 (m), 918 (w), 885 (m), 867 (w), 841 (w), 785 (w), 737 (m), 698 (w), 670 (vw), 667 (vw), 647 (vw), 635 (w), 583 (w), 565 (w), 539 (m), 494 (m), 411 (w). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ , ber.: 324.1362, gef.: 324.1360.

**exo-N-2-(Ethyl-3'-hydroxy-2'-(hydroxymethyl)-2'-methylpropanoat)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboximid (91e)**

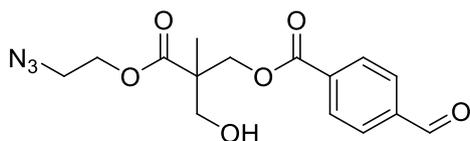


Ausgehend von 3-4-(2-Ethyl)-10-oxa-4-aza-tricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-dion-2,2,5-trimethyl-1,3-dioxan-5-carboxylat (**90e**) konnten 1.60 g (86%) der Titelverbindung nach AAV2 als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.38$  (Dichlormethan/Methanol 15:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.55$  (s, 2H,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 5.17 (s, 2H,  $\text{CHOCH}$ ), 4.23–4.21 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.76–3.74 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.63 (d,  $J = 10.94$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.58 (d,  $J = 10.94$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.94 (s, 2H,  $\text{CHCON}$ ), 1.10 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 178.4$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CON}$ ), 176.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 137.7 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ), 82.3 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CHOCH}$ ), 65.7 (–,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 62.1 (–, C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 51.6 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}(\text{CH}_2)_2$ ), 48.8 (+, C,  $\text{CHCON}$ ), 38.7 (–, C,  $\text{NCH}_2$ ), 17.2 (+, C,  $\text{COOCCH}_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3459$  (w), 2944 (w), 1773 (w), 1690 (s), 1429 (m), 1399 (m), 1336 (m), 1221 (m), 1191 (m), 1152 (m), 1120 (m), 1017 (s), 915 (w), 876 (s), 853 (m), 825 (w), 802 (w), 771 (vw), 720 (w), 650 (m), 606 (w), 429 (vw). – MS (FAB, 3-NBA)  $m/z$  (%): 326 (85) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 258 (12) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_4\text{O}$ ], 209 (18) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3$ ], 158 (13), 153

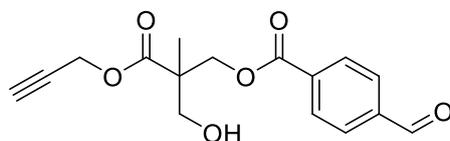
(30)  $[C_7H_7NO_3^+]$ , 141 (100)  $[C_6H_7NO_3^+]$ , 123 (50), 96 (63)  $[C_4H_2NO_2^+]$ . – HR-FABMS  $m/z$   $C_{18}H_{24}NO_7$   $[M^+ + H]$ , ber.: 326.1239, gef.: 326.1237.

### 3-(2-Azidoethoxy)-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-oxopropyl-4-formylbenzoat (92a)



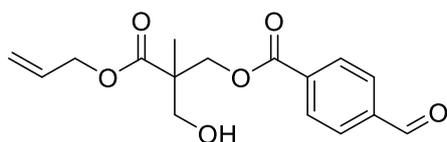
Ausgehend von 2-Azidoethyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoat (**91a**) konnten 0.78 g (60%) der Titelverbindung nach AAV3 als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.11$  (Hexan/Essigsäureethylester 2:1). –  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 10.08$  (s, 1H,  $CHO$ ), 8.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 8.06–8.02 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 4.56 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $CH_2O$ ), 4.48 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $CH_2O$ ), 4.32–4.28 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 3.85–3.77 (m, 2H,  $CH_2O$ ), 3.52–3.48 (m, 2H,  $CH_2N_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $CH_3$ ) ppm. –  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta = 193.5$  (+, C,  $CHO$ ), 175.3 ( $C_{quart}$ , C,  $C=O$ ), 167.5 ( $C_{quart}$ , C,  $O_2CC_{Ar}$ ), 147.9 ( $C_{quart}$ , C  $C_{Ar}CHO$ ), 136.2 ( $C_{quart}$ , C,  $OOCC_{Ar}$ ), 131.2 (+, C,  $CH_{Ar}$ ), 130.7 (+, C,  $CH_{Ar}$ ), 130.4 (+, C,  $CH_{Ar}$ ), 127.5 (+, C,  $CH_{Ar}$ ), 67.5 (–, C,  $OCH_2$ ), 65.5 (–, C,  $N_3CH_2CH_2$ ), 65.0 (–, C,  $CH_2OH$ ), 51.0 (–, C,  $N_3CH_2$ ), 50.0 ( $C_{quart}$ , C,  $CCH_3$ ), 17.8 (+, C,  $CCH_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3338$  (w), 2966 (w), 2104 (m), 1723 (m), 1702 (m), 1612 (w), 1576 (w), 1504 (w), 1461 (w), 1384 (w), 1271 (s), 1201 (m), 1103 (s), 1048 (m), 1015 (m), 920 (vw), 854 (w), 832 (w), 757 (m), 732 (vw), 685 (w), 630 (w), 556 (w), 512 (w), 465 (w), 414 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 336 (1)  $[M^+ + H]$ , 249 (22)  $[C_{13}H_{14}O_5^+]$ , 133 (100)  $[C_8H_6O_2^+]$ . – HRMS  $m/z$   $C_{15}H_{18}N_3O_6$ , ber.: 336.1195, gef.: 336.1196.

**2-(Hydroxymethyl)-2-methyl-3-oxo-3-(prop-2-yn-1-yloxy)propyl-4-formylbenzoat (92b)**

Ausgehend von Propargyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoat (**91b**) konnten 0.35 g (58%) der Titelverbindung nach AAV3 als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.34$  (Hexan/Essigsäureethylester 5:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 10.06$  (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 8.21–8.17 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.07–8.03 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.19 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.75 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 4.35–4.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.74 (d,  $J = 11.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.48 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 192.8$  (+, C,  $\text{CHO}$ ), 175.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 167.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{O}_2\text{CC}_{\text{Ar}}$ ), 147.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHO}$ ), 136.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.3 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.6 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 77.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 75.4 (+, C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 68.3 (–, C,  $\text{CH}_2$ ), 65.6 (–, C,  $\text{CH}_2$ ), 52.6 (–, C,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 49.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_3$ ), 17.1 (+, C,  $\text{CH}_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3426$  (vw), 3240 (w), 2966 (w), 1850 (vw), 1710 (m), 1700 (w), 1570 (vw), 1460 (w), 1384 (m), 1271 (m), 1201 (w), 1103 (m), 1040 (m), 1016 (m), 923 (w), 854 (vw), 832 (w), 755 (m), 732 (vw), 685 (w), 630 (w), 556 (w), 512 (w), 466 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 305 (6) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 175 (5), 174 (8), 133 (100) [ $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2^+$ ], 69 (23), 56 (10). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_6$ , ber.: 305.1025, gef.: 305.1025.

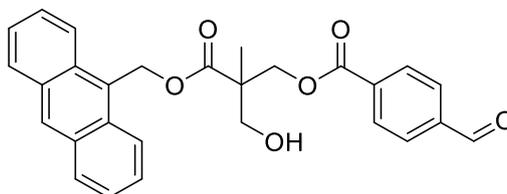
**3-(Allyloxy)-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-oxopropyl-4-formylbenzoat (92c)**

Ausgehend von Allyl-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoat (**91c**) konnten 1.42 g (56%) der Titelverbindung nach AAV3 als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.31$  (Hexan/Essigsäureethylester 6:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 10.08$  (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 8.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.06–8.03 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.18 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.95 (ddt,

$J = 17.2$  Hz,  $10.7$  Hz,  $5.5$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ )  $5.28$  (dq,  $J = 17.2$  Hz,  $1.6$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $5.21$  (dq,  $J = 10.5$  Hz,  $1.4$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $4.60$  (dt,  $J = 5.4$  Hz,  $1.5$  Hz,  $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ),  $4.32$ – $4.28$  (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ),  $3.70$  (d,  $J = 10.9$  Hz,  $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $1.17$  (s,  $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $125$  MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 192.8$  (+, C,  $\text{CHO}$ ),  $175.6$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ),  $167.5$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{O}_2\text{CC}_{\text{Ar}}$ ),  $147.9$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHO}$ ),  $136.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $131.6$  (+, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $131.3$  (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $130.6$  (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $130.7$  (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $127.5$  (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $118.5$  (–, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $68.5$  (–, C,  $\text{CH}_2$ ),  $66.3$  (–, C,  $\text{CH}_2$ ),  $65.6$  (–, C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $49.5$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_3$ ),  $17.8$  (+, C,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3049$  (vw),  $2966$  (w),  $2882$  (w),  $1722$  (m),  $1702$  (m),  $1614$  (w),  $1576$  (w),  $1504$  (w),  $1461$  (w),  $1384$  (w),  $1271$  (s),  $1201$  (m),  $1103$  (s),  $1048$  (m),  $1015$  (m),  $920$  (vw),  $854$  (w),  $832$  (w),  $757$  (m),  $732$  (w),  $685$  (vw),  $630$  (w),  $556$  (w),  $512$  (w),  $465$  (w),  $414$  (w). – EI-MS  $m/z$  (%):  $307$  (3) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ],  $267$  (35),  $174$  (16),  $135$  (5),  $133$  (100) [ $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2^+$ ],  $69$  (26). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_6$ , ber.:  $307.1182$ , gef.:  $307.1181$ .

### 3-(Anthracen-9-ylmethoxy)-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-oxopropyl-4-formylbenzoat (92d)

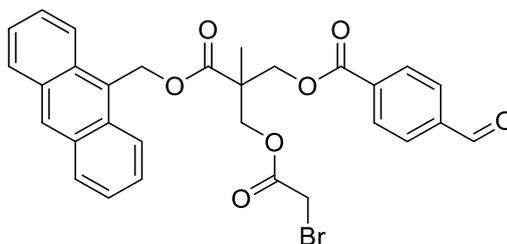


Ausgehend von Anthracen-9-ylmethoxy-3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoat (**91d**) konnten  $1.95$  g ( $50\%$ ) der Titelverbindung nach AAV3 als gelbliches Öl erhalten werden.

$R_f = 0.21$  (Hexan/Essigsäureethylester 2:1). –  $^1\text{H}$ -NMR ( $500$  MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 10.06$  (s,  $1\text{H}$ ,  $\text{CHO}$ ),  $8.50$  (s,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $8.37$  (d,  $J = 8.9$  Hz,  $2\text{H}$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $8.21$ – $8.17$  (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $8.07$ – $8.03$  (m,  $4\text{H}$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $7.61$ – $7.55$  (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $7.52$ – $7.47$  (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $6.18$  (s,  $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ),  $4.35$ – $4.29$  (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ),  $3.65$  (d,  $J = 10.8$  Hz,  $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $1.09$  (s,  $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $125$  MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 192.8$  (+, C,  $\text{CHO}$ ),  $176.5$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ),  $175.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ),  $167.5$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{O}_2\text{CC}_{\text{Ar}}$ ),  $141.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHO}$ ),  $136.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $131.9$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $131.3$  (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $130.7$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times$  C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $130.6$  (+,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $129.1$  (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.9$  (+,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $127.6$  (+,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $127.5$  (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $126.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times$  C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $125.1$  (+,  $2 \times$

C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.1 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 66.2 (–, C,  $\text{CH}_2$ ), 65.7 (–, C,  $\text{CH}_2$ ), 60.4 (–, C,  $\text{OCH}_2$ ), 51.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_3$ ), 17.3 (+, C,  $\text{CCH}_3$ ). – IR (KBr):  $\nu = 3494$  (w), 2928 (w), 1700 (s), 1577 (w), 1502 (w), 1448 (w), 1384 (w), 1270 (s), 1200 (m), 1102 (s), 1044 (m), 1015 (m), 958 (m), 888 (m), 834 (m), 756 (m), 731 (s), 684 (m), 634 (w), 601 (w), 567 (w), 516 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 456 (33) [ $\text{M}^+$ ], 366 (20), 208 (15), 207 (5), 192 (28), 191 (100), 190 (7), 189 (8), 160 (5), 152 (9), 151 (9), 150 (13), 149 (21), 133 (40), 105 (8), 59 (5), 57 (6), 45 (5), 43 (20). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_6$ , ber.: 456.1573, gef.: 456.1573.

### 3-(Anthracen-9-ylmethoxy)-2-((2-bromoacetoxy)methyl)-2-methyl-3-oxopropyl-4-formylbenzoat (111)

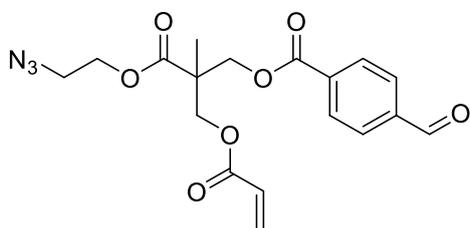


In einem 50-mL-Rundkolben wurden 500 mg (1.10 mmol, 1.00 Äquiv.) 3-(Anthracen-9-ylmethoxy)-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-oxopropyl-4-formylbenzoat (**92d**), 230 mg (1.65 mmol, 1.50 Äquiv.) Bromessigsäure und 27 mg (0.22 mmol, 0.20 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin in 30 mL Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und 340 mg (1.65 mmol, 1.50 Äquiv.) Diisocyclohexylcarbodiimid in 10 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von 40 Minuten zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der gebildete Harnstoff abfiltriert. Hiernach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigsäureethylester 4:1) und 510 mg (68%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

$R_f = 0.32$  (Hexan/Essigsäureethylester 4:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.08$  (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 8.50 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.36 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.22–8.18 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.09–8.04 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.60–7.55 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.52–7.47 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.17 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.57 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.54 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.49 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.45 (d,  $J =$

11.2, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.84 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 191.8 (+, C,  $\text{CHO}$ ), 176.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 172.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 166.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_2\text{Br}$ ), 165.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{O}_2\text{CC}_{\text{Ar}}$ ), 139.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHO}$ ), 135.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.3 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times$  C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.6 (+,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 (+,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 (+,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times$  C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.1 (+,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.1 (+,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 66.7 (–, C,  $\text{CH}_2$ ), 65.7 (–, C,  $\text{CH}_2$ ), 64.1 (–, C,  $\text{OCH}_2$ ), 46.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_3$ ), 25.2 (–, C,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 17.3 (+, C,  $\text{CCH}_3$ ). – IR (ATR):  $\nu$  = 2961 (w), 1723 (s), 1702 (s), 1624 (w), 1577 (w), 1527 (vw), 1503 (w), 1468 (w), 1370 (w), 1262 (s), 1201 (s), 1100 (s), 1013 (m), 940 (m), 888 (m), 835 (m), 807 (w), 756 (m), 732 (s), 684 (m), 634 (w), 601 (w), 568 (w), 518 (w), 466 (w), 422 (w). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{BrO}_7$ , ber.: 576.0784, gef.: 576.0787.

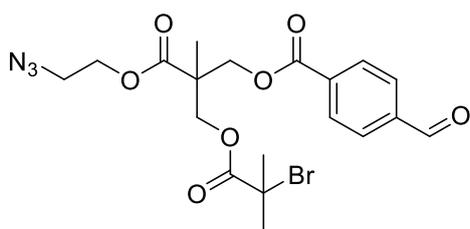
### 2-(Acryloyloxy)methyl-3-(2-azidoethoxy)-2-methyl-3-oxopropyl-4-formylbenzoat (93a)



In einem 50-mL-Einhalskolben wurden 2.80 g (8.33 mmol, 1.00 Äquiv.) 3-(2-Azidoethoxy)-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-oxopropyl-4-formylbenzoat (**92a**) und 2.35 mL (1.70 g, 16.7 mmol, 2.00 Äquiv.) Triethylamin in 25 mL Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und für 5 min gerührt. Anschließend wurden über einen Zeitraum von 30 Minuten 1.09 mL (1.21 g, 13.3 mmol, 1.60 Äquiv.) Acryloylchlorid zugetropft und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionslösung wurden dann 80 mL Wasser zugegeben und in Scheidetrichter zweimal mit je 40 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/Essigsäureethylester 2:1) wurden 2.25 g (69%) der Zielverbindung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.32$  (Hexan/Essigsäureethylester 2:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.11$  (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 8.16 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.42 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.17–6.08 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.87 (d,  $J = 10.5$ , 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.62–4.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.49–4.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.39–4.29 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.52–3.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.5$  (+, C,  $\text{CHO}$ ), 172.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 167.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}$ ), 164.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{O}_2\text{CC}_{\text{Ar}}$ ), 139.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHO}$ ), 134.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{OOC}_{\text{Ar}}$ ), 131.7 (–, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 130.7 (+,  $2 \times$  C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 (+, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 66.4 (–, C,  $\text{OCH}_2$ ), 65.5 (–, C,  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 63.9 (–, C,  $\text{OCH}_2$ ), 49.7 (–, C,  $\text{N}_3\text{CH}_2$ ), 46.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_3$ ), 17.8 (+, C,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 2919$  (m), 2850 (w), 2091 (vw), 1722 (w), 1614 (w), 1546 (w), 1461 (w), 1376 (w), 1264 (w), 1200 (w), 1094 (w), 1013 (w), 920 (vw), 852 (vw), 832 (w), 755 (w), 682 (w), 630 (w), 467 (vw). – EI-MS  $m/z$  (%): 389 (5) [ $\text{M}^+$ ], 262 (15), 133 (100) [ $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2^+$ ], 69 (30). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$ , ber.: 389.1223, gef.: 389.1224.

### 3-(2-Azidoethoxy)-2-((2-brom-2-methylpropanoyloxy)methyl-2-methyl-3-oxopropyl-4-formylbenzoat (160)

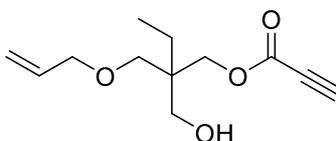


In einem 100-mL-Einhalskolben wurden 1.40 g (4.16 mmol, 1.00 Äquiv.) 3-(2-Azidoethoxy)-2-(hydroxymethyl)-2-methyl-3-oxopropyl-4-formylbenzoat (**92a**) und 1.17 mL (0.85 g, 8.35 mmol, 2.00 Äquiv.) Triethylamin in 50 mL Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und für 5 min gerührt. Anschließend wurden über einen Zeitraum von 3 Minuten 0.93 mL (1.73 g, 7.52 mmol, 1.80 Äquiv.) Bromisobutyrylbromid zugetropft. Die braun-orangene Lösung wurde für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionslösung wurden dann 100 mL Wasser zugegeben und in Scheidetrichter zweimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, fil-

triert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Hexan/Essigsäureethylester 3:1) wurden 1.23 g (62%) der Zielverbindung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.22$  (Hexan/Essigsäureethylester 3:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.10$  (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 8.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.57 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.53 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.49 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.44 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.35–4.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.52–3.48 (m, 2H,  $\text{N}_3\text{CH}_2$ ), 1.92 (s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.5$  (+, C,  $\text{CHO}$ ), 172.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 171.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 164.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{OC}_{\text{Ar}}$ ), 139.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHO}$ ), 134.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{OOC}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 66.5 (–, C,  $\text{OCH}_2$ ), 66.2 (–, C,  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 64.0 (–, C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$ ), 49.6 (–, C,  $\text{N}_3\text{CH}_2$ ), 46.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_3$ ), 30.6 (+, C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.8 (+, C,  $\text{CCH}_3$ ) ppm. – IR (KBr):  $\nu = 3449$  (vw), 2980 (w), 2107 (s), 1737 (vs), 1707 (s), 1578 (w), 1503 (w), 1466 (m), 1388 (m), 1372 (m), 1271 (vs), 1203 (s), 1162 (s), 1106 (s), 1016 (m), 936 (w), 855 (m), 758 (m), 688 (w), 643 (w), 475 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 485 (1) [ $\text{M}^+$ ], 483 (1) [ $\text{M}^+$ ], 134 (14), 133 (100) [ $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2^+$ ], 69 (16); – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_7$ , ber.: 484.0719, gef.: 484.0716.

## 2-(Allyloxy)methyl-2-(hydroxymethyl)butylpropiolat (212)

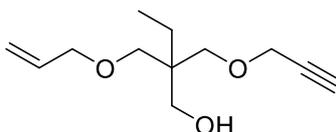


In einem 50-mL-Rundkolben wurden 1.00 g (5.74 mmol, 1.00 Äquiv.) 2-(Allyloxymethyl)-2-ethyl-1,3-propandiol, 0.39 mL (0.44 g, 6.31 mmol, 1.10 Äquiv.) Propiolsäure und 28 mg (2.30 mmol, 0.40 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin in 25 mL Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und 1.30 g (6.31 mmol, 1.10 Äquiv.) Diisocyclohexylcarbodiimid in 10 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von 50 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der gebildete Harnstoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Das Rohprodukt wurde

mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigsäureethylester 6:1) und 650 mg (50%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.21$  (Hexan/Essigsäureethylester 6:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.86$  (ddt,  $J = 17.2$  Hz, 10.6 Hz, 5.4 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.25 (dd,  $J = 17.2$  Hz, 1.2 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.19 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.28–4.21 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.99–3.94 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.59 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46–3.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.90 (s, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.38 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 152.9$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 134.1 (+, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 117.2 (–, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 74.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 74.6 (+, C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 72.9 (–, C,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 72.6 (–, C,  $\text{CH}_2\text{C}$ ), 66.3 (–, C,  $\text{CH}_2$ ), 65.6 (–, C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 42.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_2\text{OH}$ ), 22.8 (–, C,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.4 (+, C,  $\text{CH}_3$ ) ppm. – IR (KBr):  $\nu = 3449$  (vw), 3260 (w), 2966 (w), 2882 (w), 2116 (w), 1710 (m), 1460 (w), 1421 (vw), 1380 (w), 1223 (s), 1137 (w), 1088 (m), 1045 (m), 986 (m), 924 (m), 753 (m), 662 (w), 563 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 227 (37) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 219 (8), 212 (5), 211 (20), 210 (5), 209 (45), 197 (11), 196 (6), 186 (5), 185 (55), 183 (12), 181 (100), 179 (5). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_4$ , ber.: 227.1278, gef.: 227.1279.

### 2-((Allyloxy)methyl)-2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)butan-1-ol (130)

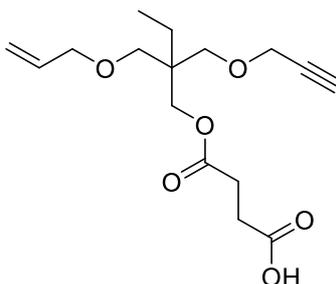


In einem 100-mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden unter Argon 3.00 g (17.2 mmol, 1.00 Äquiv.) 2-(Allyloxymethyl)-2-ethyl-1,3-propandiol, 5.70 g (42.0 mmol, 2.44 Äquiv.) Kaliumcarbonat, 285 mg (1.72 mmol, 0.10 Äquiv.) Kaliumiodid und 1.44 mL (2.26 g, 19.0 mmol, 1.10 Äquiv) Propargylbromid in 40 mL abs. Aceton vorgelegt und für 12 h refluxiert. Anschließend wurde der Rückstand filtriert, mit Aceton gespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigsäureethylester 6:1) und 2.00 g (55%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.20$  (Hexan/Essigsäureethylester 6:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 5.90$  (ddt,  $J = 17.2$  Hz, 10.6 Hz, 5.4 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.25 (ddd,  $J = 17.2$  Hz, 3.5 Hz, 1.7 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),

5.12 (ddd,  $J = 10.5$  Hz, 3.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.11 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.95 (dt,  $J = 5.4$  Hz, 1.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.42–3.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.79 (t,  $J = 2.4$  Hz, C≡CH), 1.38 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 135.1$  (+, C, CH=CH<sub>2</sub>), 115.2 (–, C, CH=CH<sub>2</sub>), 79.5 (C<sub>quart</sub>, C, C≡CH), 74.1 (+, C, C≡CH), 71.9 (–, C, CH<sub>2</sub>), 70.4 (–, C, CH<sub>2</sub>), 69.9 (–, C, CH<sub>2</sub>), 62.5 (–, C, CH<sub>2</sub>OH), 57.9 (–, C, CH<sub>2</sub>C≡CH), 42.9 (C<sub>quart</sub>, C, CCH<sub>2</sub>OH), 22.1 (–, C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.4 (+, C, CH<sub>3</sub>) ppm. – MS (FAB, 3-NBA)  $m/z$  (%): 213 (11) [M<sup>+</sup> + H], 197 (16), 183 (74), 173 (20), 171 (16), 155 (30), 145 (33), 154 (34), 137 (53), 123 (30), 99 (100). – HRMS  $m/z$  C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>, ber.: 213.1492, gef.: 213.1492.

#### 4-(2-Allyloxy)methyl-2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)butoxy)-4-oxobutansäure (132)

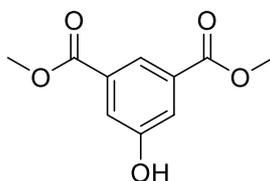


In einem 100-mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden unter Argon 1.40 g (6.59 mmol, 1.00 Äquiv.) 2-((Allyloxy)methyl)-2-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)butan-1-ol (**130**), 1.21 g (9.89 mmol, 1.50 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin und 3.65 mL (2.66 g, 26.4 mmol, 4.00 Äquiv.) Triethylamin in 40 mL abs. Dichlormethan vorgelegt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und portionsweise 4.61 g (46.1 mmol, 7.00 Äquiv.) Bernsteinsäureanhydrid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 5 h refluxiert und anschließend für weiter 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Eiswasser zugegeben, die organische Phase getrennt und mit 1 M HCl-Lösung (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 1.86 g (90%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

– <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.86$  (ddt,  $J = 17.2$  Hz, 10.6 Hz, 5.4 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.24 (ddd,  $J = 17.2$  Hz, 3.5 Hz, 1.7 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.15 (ddd,  $J = 10.4$  Hz, 2.9 Hz, 1.4 Hz,

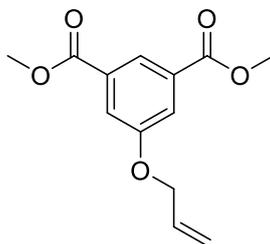
1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.92 (dt, *J* = 5.4 Hz, 1.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.70–2.62 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH), 2.40 (t, *J* = 2.4 Hz, C≡CH), 1.43 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.9 (C<sub>quart</sub>, C, C=O), 170.6 (C<sub>quart</sub>, C, C=O), 134.9 (+, C, CH=CH<sub>2</sub>), 116.5 (–, C, CH=CH<sub>2</sub>), 79.9 (C<sub>quart</sub>, C, C≡CH), 74.2 (+, C, C≡CH), 72.3 (–, C, CH<sub>2</sub>), 70.1 (–, C, CH<sub>2</sub>), 70.0 (–, C, CH<sub>2</sub>), 65.3 (–, C, CH<sub>2</sub>OCO), 58.6 (–, C, CH<sub>2</sub>C≡CH), 42.2 (C<sub>quart</sub>, C, CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.8 (–, C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.5 (+, C, CH<sub>3</sub>) ppm. – IR (ATR): ν = 2928 (m), 2625 (w), 2530 (w), 1680 (s), 1408 (s), 1304 (m), 1194 (s), 1174 (s), 1095 (m), 906 (s), 890 (s), 800 (m), 634 (s), 580 (m), 544 (m), 444 (w). – EI-MS *m/z* (%): 313 (84) [M<sup>+</sup>], 311 (28), 287 (6), 258 (6), 257 (40), 255 (82), 217 (5), 213 (35), 195 (100), 185 (7), 172 (12), 153 (8), 141 (29), 139 (32), 137 (39), 123 (36), 109 (20), 101 (66), 99 (60). – HRMS *m/z* C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>, ber.: 313.1646, gef.: 313.1645.

### Dimethyl-5-hydroxyisophthalat (115)



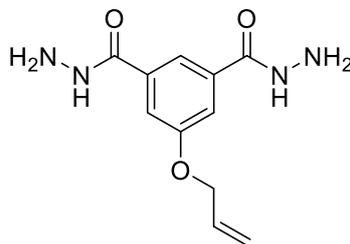
In einem 250-mL-Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wurden 10.0 g (54.9 mmol, 1.00 Äquiv.) 5-Hydroxyisophthalsäure (**88**) und 6 mL Schwefelsäure in 150 mL Methanol vorgelegt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 12 h refluxiert. Nun wurde die Reaktionsmischung vorsichtig auf 300 mL Eiswasser hinzugegeben. Der Rückstand wurde filtriert und mit 150 mL Wasser gewaschen. Hiernach wurde das Filtrat im Hochvakuum getrocknet und 11.0 g (95%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

– <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.24 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, H<sub>Ar</sub>), 3.95 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.7 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, COOCH<sub>3</sub>), 157.8 (C<sub>quart</sub>, C, COH), 131.2 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, C<sub>Ar</sub>), 120.5 (+, C, C<sub>Ar</sub>), 120.1 (+, 2 × C, C<sub>Ar</sub>), 52.5 (+, 2 × C, CH<sub>3</sub>) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[288]</sup>

**Dimethyl-5-(allyloxy)isophthalat (117)**

In einem 50-mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden unter Argon 2.60 g (12.4 mmol, 1.00 Äquiv.) Dimethyl 5-hydroxyisophthalat (**115**), 2.77 g (19.8 mmol, 1.60 Äquiv.) Kaliumcarbonat und 1.71 mL (2.40 g, 19.8 mmol, 1.60 Äquiv) Allylbromid in 25 mL abs. DMF vorgelegt und für 12 h bei 65 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 100 mL Wasser verdünnt und mit Ether (3×200 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung (3 × 100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde hiernach unter vermindertem Druck entfernt und 2.82 g (91%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

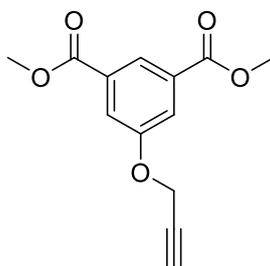
– <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.29–8.27 (m, 1H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.78–7.76 (m, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 6.10–6.00 (m, 1H, **CH**=CH<sub>2</sub>), 5.44 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, **CH**=**CH**<sub>2</sub>), 5.32 (dd, *J* = 10.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, **CH**=**CH**<sub>2</sub>), 4.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>), 3.94 (s, 6H, **CH**<sub>3</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.1 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **COOCH**<sub>3</sub>), 158.7 (C<sub>quart</sub>, C, **C**<sub>Ar</sub>), 132.4 (+, C, **CH**=CH<sub>2</sub>), 131.8 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **C**<sub>Ar</sub>), 123.1 (+, C, **C**<sub>Ar</sub>), 120.1 (+, 2 × C, **C**<sub>Ar</sub>), 118.2 (–, C, **CH**=CH<sub>2</sub>), 69.2 (–, C, **CH**<sub>2</sub>), 52.4 (+, 2 × C, **CH**<sub>3</sub>) ppm. – HRMS *m/z* C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>, ber.: 250.0836, gef.: 250.0835. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[289]</sup>

**5-(Allyloxy)isophthalohydrazid (119)**

In einem 50-mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 1.00 g (3.99 mmol, 1.00 Äquiv.) Dimethyl 5-(allyloxy)isophthalat (**117**) und 1.50 g (29.9 mmol, 7.50 Äquiv.) Hydrazin-Monohydrat in 25 mL Ethanol vorgelegt und für 6 h refluxiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen. Hiernach wurde der Rückstand im Hochvakuum getrocknet und 0.96 g (96%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

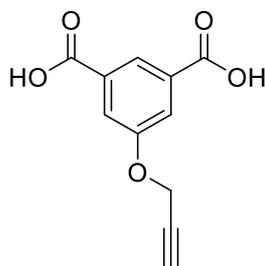
–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta$  = 9.80 (s, 2H,  $\text{NHNH}_2$ ), 7.92–7.87 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.53–7.50 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.10–6.00 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.44 (dd,  $J$  = 17.3 Hz, 1.2 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.32 (dd,  $J$  = 10.5 Hz, 1.2 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.62 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (s, 4H,  $\text{NH}_2$ ) ppm.

–  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO):  $\delta$  = 165.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 158.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.5 (+, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 118.8 (+, C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 118.2 (–, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 115.6 (+, C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 69.2(–, C,  $\text{CH}_2$ ) ppm. – EI-MS  $m/z$  (%): 250 (36) [ $\text{M}^+$ ], 249 (6), 223 (12), 218 (100), 184 (14), 150 (7), 130 (13), 69 (10). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ , ber.: 250.1066, gef.: 250.1064.

**Dimethyl-5-(propargyloxy)isophthalat (121)**

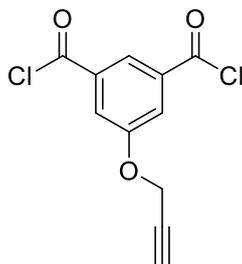
In einem 50-mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden unter Argon 5.00 g (23.8 mmol, 1.00 Äquiv.) Dimethyl 5-hydroxyisophthalat (**115**), 5.00 g (35.7 mmol, 1.50 Äquiv.) Kaliumcarbonat und 2.71 mL (4.25 g, 35.7 mmol, 1.50 Äquiv.) Propargylbromid in 35 mL abs. DMF vorgelegt und für 12 h bei 70 °C gerührt. Der Rückstand wurde filtriert, mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Ethanol umkristallisiert und 5.51 g (93%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

– <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 8.25 (s, 1H, **H<sub>Ar</sub>**), 7.74 (s, 2H, **H<sub>Ar</sub>**), 4.85 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>C≡CH**), 3.94 (s, 6H, **CH<sub>3</sub>**), 2.56 (t, *J* = 2.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, **C≡CH**) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOD): δ = 166.1 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **COOCH<sub>3</sub>**), 157.7 (C<sub>quart</sub>, C, **C<sub>Ar</sub>**), 133.2 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **C<sub>Ar</sub>**), 124.1 (+, C, **C<sub>Ar</sub>**), 121.4 (+, 2 × C, **C<sub>Ar</sub>**), 77.8 (C<sub>quart</sub>, C, **C≡CH**), 76.5 (+, C, **C≡CH**), 57.4 (–, C, **CH<sub>2</sub>**), 53.1 (+, 2 × C, **CH<sub>3</sub>**) ppm. – IR (KBr): ν = 3272 (w), 3251 (w), 2958 (vw), 2118 (vw), 1719 (s), 1595 (m), 1456 (w), 1430 (m), 1377 (w), 1332 (m), 1315 (m), 1240 (s), 1186 (m), 1117 (m), 1104 (m), 1050 (m), 1022 (m), 994 (m), 915 (w), 885 (m), 874 (m), 792 (w), 754 (s), 721 (w), 697 (m), 668 (m), 548 (vw), 467 (w), 394 (vw). – HRMS *m/z* C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>, ber.: 248.0679, gef.: 248.0678. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[290]</sup>

**5-(Prop-2-yn-1-yloxy)isophthalsäure (125)**

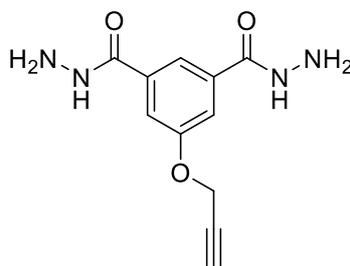
In einem 100-mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 3.00 g (12.0 mmol, 1.00 Äquiv.) Dimethyl-5-(propargyloxy)isophthalat (**121**) und 2.40 g (50.0 mmol, 5.00 Äquiv) Natriumhydroxid in 50 mL THF vorgelegt und für 5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Anschließend wurde filtriert und mit Salzsäure (100 mL) angesäuert. Der Niederschlag wurde anschließend mit Wasser gewaschen. Hiernach wurde der Rückstand im Hochvakuum getrocknet, und 2.52 g (95%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta = 8.21$  (s, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.80 (s, 2H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 4.85 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.52 (s, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO):  $\delta = 169.7$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{COOH}$ ), 161.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 123.3 (+, C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.1 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 79.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 76.5 (+, C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 57.4 (–, C,  $\text{CH}_2$ ) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[291]</sup>

**5-(Prop-2-yn-1-yloxy)isophthaloyldichlorid (126)**

In einem 50-mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden unter Argon 1.00 g (4.55 mmol, 1.00 Äquiv.) 5-(Prop-2-yn-1-yloxy)isophthalsäure und 3.63 mL (5.95 g, 50.05 mmol, 11.00 Äquiv.) Thionylchlorid vorgelegt. Anschließend wurden zwei Tropfen DMF hinzugegeben und die Reaktion für 3 h refluxiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Es konnten 1.09 g (93%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten werden.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.99$  (s, 2H,  $\mathbf{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.90 (s, 1H,  $\mathbf{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.85 (s, 2H,  $\mathbf{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.55 (s, 1H,  $\mathbf{C}\equiv\text{CH}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.3$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{COCl}$ ), 161.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.2 (+,  $\text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 120.4 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 79.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 76.5 (+,  $\text{C}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 57.4 (–,  $\text{C}$ ,  $\text{CH}_2$ ) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[292]</sup>

**5-(Propargloxy)isophthalohydrazid (122)**

In einem 50-mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 2.20 g (8.86 mmol, 1.00 Äquiv.) Dimethyl 5-(propargyloxy)isophthalat (**121**) und 3.32 g (66.5 mmol, 7.50 Äquiv.) Hydrazin-Monohydrat in 35 mL Ethanol vorgelegt und für 6 h refluxiert. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit kaltem Ethanol gewaschen. Hiernach wurde der Rückstand im Hochvakuum getrocknet und 2.14 g (97%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta = 9.80$  (s, 2H,  $\text{NHNH}_2$ ), 7.89 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.52 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.89 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (s, 4H,  $\text{NH}_2$ ) 3.61 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1.0 Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ) ppm.

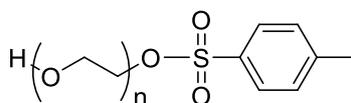
–  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO):  $\delta = 165.0$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 157.0 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 119.0 (+, C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 115.7 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 78.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 78.7 (+, C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 55.8 (–, C,  $\text{CH}_2$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3368$  (w), 3288 (w), 3194 (w), 3076 (vw), 2120 (vw), 1716 (vw), 1625 (w), 1592 (w), 1517 (m), 1454 (w), 1380 (vw), 1334 (vw), 1308 (w), 1251 (w), 1162 (w), 1126 (vw), 1053 (w), 1017 (w), 988 (w), 967 (w), 931 (w), 902 (w), 883 (w), 834 (vw), 734 (w), 678 (m), 638 (w), 611 (w), 586 (w), 539 (w), 470 (vw), 439 (vw), 382 (vw). – EI-MS  $m/z$  (%): 248 (27) [ $\text{M}^+$ ], 247 (5), 231 (5), 221 (14), 219 (12), 218 (13), 217 (100), 181 (10), 150 (5), 131 (10), 69 (15), 59 (5). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ , ber.: 248.0904, gef.: 248.0903.

### 7.3.2 Synthese der heterobifunktionellen Polyethylenglykole

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AVV4): Synthese der $\alpha$ -funktionalisierten PEGs (138a–e)

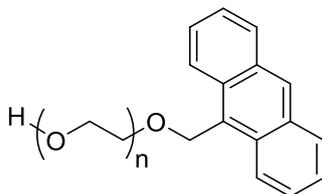
In einem 100-mL-Zweihalskolben wurden unter Argonatmosphäre die entsprechenden Alkohole (2.50 Äquiv.) in 20 mL abs. THF vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und langsam NaH (60% in Mineralöl, 2.00 Äquiv.) hinzugegeben. Die Suspension wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde  $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -hydroxy PEG (1.00 Äquiv.) in 10 mL abs. THF über einen Zeitraum von 40 min zugetropft. Nach 12 h wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

#### $\alpha$ -Tosyl- $\omega$ -hydroxy PEG (137)



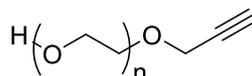
In einem 250-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 31.5 mL (52.5 mmol, 5.00 Äquiv.) Polyethylenglykol und 1.64 mL (1.17 g, 11.6 mmol, 1.10 Äquiv.) Triethylamin in abs. Dichlormethan (60 mL) vorgelegt. Dann wurden 2.00 g (10.5 mmol, 1.00 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in abs. DCM (10 mL) über einen Zeitraum von 40 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 1 M wässriger HCl-Lösung (15 mL), Wasser (15 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 20:1) und 32.8 g (83%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.25$  (Dichlormethan/Methanol 20:1). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta = 7.78$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 4.56 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, OH), 4.11 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H,  $CH_2OS$ ), 3.59–3.49 (m, 50H,  $CH_{PEG}$ ), 2.42 (s, 3H,  $CH_3$ ) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 145.2$  (C<sub>quart</sub>, C,  $C_{Ar}$ ), 135.2 (C<sub>quart</sub>, C,  $CCH_3$ ), 130.1 (+, 2 × C,  $CH_{Ar}$ ), 128.2 (+, 2 × C,  $CH_{Ar}$ ), 72.2–69.4 (–,  $CH_2$ ), 61.9 (–, C,  $CH_2OH$ ), 21.5 (+, C,  $CCH_3$ ) ppm.

**$\alpha$ -Methylantracen- $\omega$ -hydroxy PEG (138a)**

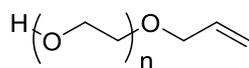
Ausgehend von  $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -hydroxy PEG (**137**) konnten 1.64 g (70%) der Titelverbindung nach AAV4 als gelbliches Öl erhalten werden.

$R_f = 0.20$  (Dichlormethan/Methanol 23:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.45$  (s, 1H,  $H_{10}$ ), 8.41 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 8.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.48–7.45 (m, 4H,  $H_{Ar}$ ), 5.55 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}$ ), 3.68–3.59 (m, 55H,  $\text{CH}_{\text{PEG}}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 131.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.6 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 (+,  $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$ ), 126.1 (+,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.8 (+,  $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.4 (+,  $4 \times \text{C}_{\text{Ar}}$ ), 70.2–69.7 (–,  $\text{CH}_2$ ), 61.9 (–, C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), ppm.

 **$\alpha$ -Propargyl- $\omega$ -hydroxy PEG (138b)**

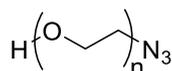
Ausgehend von  $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -hydroxy PEG (**137**) konnten 2.20 g (75%) der Titelverbindung nach AAV4 als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.20$  (Dichlormethan/Methanol 25:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.21$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}$ ), 3.72–3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.68–3.65 (m, 52H,  $\text{CH}_{\text{PEG}}$ ), 2.44 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{CCH}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 79.7$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}$ ), 74.6 (+, C,  $\text{CCH}$ ), 72.7 (–,  $\text{CH}_2$ ), 70.2–69.7 (–,  $\text{CH}_2$ ), 61.9 (–,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 58.3 (–,  $\text{CH}_2\text{C}$ ) ppm.

**$\alpha$ -Allyl- $\omega$ -hydroxy PEG (138c)**

Ausgehend von  $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -hydroxy PEG (**137**) konnten 3.72 g (80%) der Titelverbindung nach AAV4 als farbloses Öl erhalten werden.

$R_f = 0.20$  (Dichlormethan/Methanol 23:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.96\text{--}5.87$  (m, 1H,  $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 5.30 (ddt,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.24 (ddt,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.03–4.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 3.73–3.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.66–3.64 (m, 55H,  $\text{CH}_{\text{PEG}}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 134.2$  (+, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 117.6 (–, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 71.1 (–, C,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 70.2–69.7 (–,  $\text{CH}_2$ ), 61.9 (–, C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), ppm.

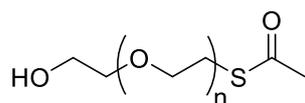
 **$\alpha$ -Azido- $\omega$ -hydroxy PEG (138d)**

In einem 100-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 1.50 g (2.10 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -hydroxy PEG (**137**) und 0.71 g (10.5 mmol, 5.00 Äquiv.) Natriumazid in abs. DMF (30 mL) vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde dann für 24 h auf 90 °C erwärmt. Nach abkühlen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur wurden die Rückstände abfiltriert und das DMF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde anschließend mit DCM (30 mL) aufgenommen und daraufhin jeweils zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 16:1) und 1.18 g (90%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.29$  (Dichlormethan/Methanol 16:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.71$  (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.65–3.63 (m, 52H,  $\text{CH}_{\text{PEG}}$ ), 3.37 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-}$

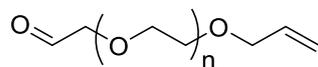
NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 71.9 (–, CH<sub>2</sub>), 70.2–69.4 (–, CH<sub>2</sub>), 61.9 (–, CH<sub>2</sub>OH), 50.5 (–, C, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) ppm.

### $\alpha$ -Thioacetat- $\omega$ -hydroxy PEG (138e)



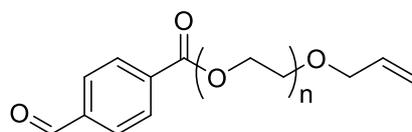
In einem 50-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 0.25 g (0.35 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -tosyl- $\omega$ -hydroxy PEG (**137**) in abs. DMF (15 mL) gelöst und 0.38 g (3.50 mmol, 10.0 Äquiv.) Kaliumthioacetat zu gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das DMF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit DCM (20 mL) aufgenommen, über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 20:1) und 175 mg (76%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

$R_f$  = 0.31 (Dichlormethan/Methanol 19:1). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO):  $\delta$  = 4.57 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, OH), 3.52–3.50 (m, 51H, CH<sub>PEG</sub>), 3.01 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO):  $\delta$  = 195.3 (C<sub>quart</sub>, C=O), 72.2–69.4 (–, CH<sub>2</sub>), 61.8 (–, CH<sub>2</sub>OH), 30.7 (–, CS), 29.1 (+, CH<sub>3</sub>) ppm.

**$\alpha$ -Allyl- $\omega$ -formyl PEG (140)**

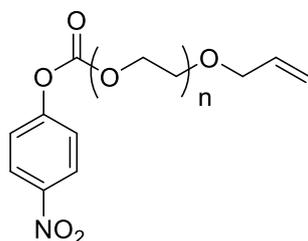
In einem 25-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 30  $\mu$ L (44.7 mg, 0.36 mmol, 1.50 Äquiv.) Oxalylchlorid in abs. DCM (2 mL) gelöst. Nachdem die Lösung auf  $-78$  °C gekühlt wurde, wurden 56  $\mu$ L (0.72 mmol, 3.00 Äquiv.) DMSO in abs. DCM (1 mL) vorsichtig zugetropft und die Lösung für 30 min bei  $-78$  °C gerührt. Nun wurden 0.15 g (0.24 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -allyl- $\omega$ -hydroxy PEG (**138c**) in abs. DCM (10 mL) langsam zugegeben und für weitere 30 min gerührt. Anschließend wurden 0.15 mL (1.44 mmol, 6.00 Äquiv.) Triethylamin über einen Zeitraum von 20 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde dann für 30 min bei  $-78$  °C gerührt und innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wurde mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gequenchet. Nach Trennung der Phasen, wurde die organische Phase mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Rohprodukt wurde nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum säulenchromatographisch gereinigt. Es wurden 127 mg (83%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.34$  (Dichlormethan/Methanol 15:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.72$  (s, 1H, **CHO**), 5.96–5.87 (m, 1H, **HC=CH<sub>2</sub>**), 5.30 (dd,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H, **CH=CH<sub>2</sub>**), 5.19 (dd,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H, **CH=CH<sub>2</sub>**), 4.16 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>CHO**), 4.03–4.01 (m, 2H, **CH<sub>2</sub>=CH**), 3.66–3.62 (m, 69H, **CH<sub>PEG</sub>**) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.1$  (+, **CHO**), 134.2 (+, **CH=CH<sub>2</sub>**), 117.6 (–, **CH=CH<sub>2</sub>**), 74.2 (–, **CH<sub>2</sub>CHO**) 71.1 (–, **CH<sub>2</sub>=CH**), 70.2–69.7 (–, **CH<sub>2</sub>**) ppm.

**$\alpha$ -Allyl- $\omega$ -formylbenzoe PEG (141)**

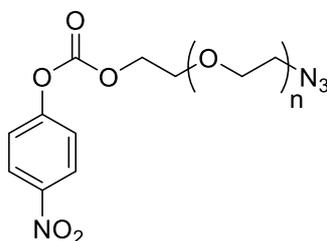
In einem 25-mL-Einhalskolben wurden 0.14 g (0.22 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -allyl- $\omega$ -hydroxy PEG (**138c**), 66 mg (0.44 mmol, 2.0 Äquiv.) 4-Formylbenzoesäure und 15 mg (0.11 mmol, 0.5 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin in 15 mL Dichlormethan vorgelegt. Nachdem die Lösung auf 0 °C gekühlt wurde, wurden 70  $\mu$ L (55.4 mg, 0.44 mmol, 2.00 Äquiv.) Diisopropylcarbodiimid über einen Zeitraum von 5 Minuten zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Harnstoff abfiltriert. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedunstet und auf Kieselgel gezogen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan/Methanol 18:1) wurden 118 mg (68%) der Titelverbindung als leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.39$  (Dichlormethan/Methanol 18:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.08$  (s, 1H,  $\text{CHO}$ ), 8.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.06–8.02 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.56 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.48 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.96–5.87 (m, 1H,  $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 5.30 (dd,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.19 (dd,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.49 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 4.03–4.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 3.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.66–3.62 (m, 56H,  $\text{CH}_{\text{PEG}}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.5$  (+, C,  $\text{CHO}$ ), 165.3 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 147.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CHO}$ ), 136.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{OOC}_{\text{Ar}}$ ), 134.2 (+, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 131.2 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.4 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 (+, C,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 117.6 (–, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 74.2 (–,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ) 71.1 (–, C,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 70.2–69.5 (–,  $\text{CH}_2$ ), 64.8 (–,  $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$ ) ppm.

**$\alpha$ -Allyl- $\omega$ -4-nitrophenylcarbonat PEG (142c)**

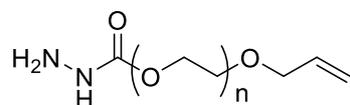
In einem 50-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 1.60 g (2.56 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -allyl- $\omega$ -hydroxy PEG (**138c**) und 1.13 mL (0.82 g, 8.11 mmol, 3.00 Äquiv.) Triethylamin in abs. DCM (20 mL) gelöst. Nachdem die Lösung auf 0 °C gekühlt wurde, wurden 1.13 g (5.63 mmol, 2.20 Äquiv.) *p*-Nitrophenylchloroformat in abs. DCM (5 mL) zugetropft und 3 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 23:1) und 1.68 g (80%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

$R_f$  = 0.26 (Dichlormethan/Methanol 23:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.96–5.89 (m, 1H,  $\text{HC}=\text{CH}_2$ ), 5.30 (dd,  $J$  = 2.8 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.24 (ddt,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 2.8 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.42 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$ ), 4.03–4.01 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 3.80 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.66–3.63 (m, 60H,  $\text{CH}_{\text{PEG}}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 152.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CO}_3$ ), 145.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.2 (+, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 125.1 (+,  $2 \times$  C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.1 (+,  $2 \times$  C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.6 (–, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 71.1 (–, C,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 70.2–69.7 (–,  $\text{CH}_2$ ), 69.2 (–,  $\text{CH}_2$ ), 68.7 (–,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

**$\alpha$ -Azido- $\omega$ -4-nitrophenyl carbonat PEG (142d)**

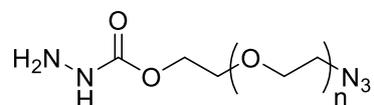
In einem 50-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 0.50 g (0.80 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -azido- $\omega$ -hydroxy PEG (**138d**) und 0.33 mL (0.24 g, 2.40 mmol, 3.00 Äquiv.) Triethylamin in abs. DCM (15 mL) gelöst. Nachdem die Lösung auf 0 °C gekühlt wurde, wurden 0.32 g (1.76 mmol, 2.20 Äquiv.) *p*-Nitrophenylchloroformat in abs. DCM (5 mL) zugetropft und 3 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 16:1) und 0.53 g (82%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.25$  (Dichlormethan/Methanol 16:1).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.28$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.42 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$ ), (3.71 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.65–3.63 (m, 57H,  $\text{CH}_{\text{PEG}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 158.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 152.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CO}_3$ ), 145.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.1 (+,  $2 \times$  C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.1 (+,  $2 \times$  C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 71.9 (–,  $\text{CH}_2$ ), 70.2–69.7 (–,  $\text{CH}_2$ ), 69.2 (–,  $\text{CH}_2$ ), 50.5 (–, C,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ) ppm.

**$\alpha$ -Allyl- $\omega$ -hydrazid PEG (144c)**

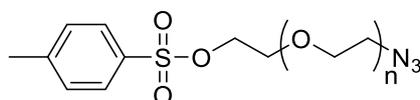
In einem 25-mL-Zweihalskolben wurden 123 mg (0.16 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -allyl- $\omega$ -4-nitrophenylcarbonat PEG (**142c**) und 128 mg (0.96 mmol, 6.00 Äquiv.) *t*-Butylcarbazat in abs. DCM (15 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde nun für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wurden 2 mL Trifluoressigsäure zugegeben und für weitere 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit DCM (10 mL) aufgenommen, Triethylamin (1 mL) zugegeben und für weitere 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 17:1) und 93 mg (83%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.24$  (Dichlormethan/Methanol 17:1). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.18$  (s, 1H, NH), 5.96–5.89 (m, 1H, HC=CH<sub>2</sub>), 5.30 (dd,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 5.24 (ddt,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 4.03–4.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 3.67–3.63 (m, 60H, CH<sub>PEG</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 152.5$  (C<sub>quart</sub>, C, CNH), 134.2 (+, C, CH=CH<sub>2</sub>), 117.6 (–, C, CH=CH<sub>2</sub>), 71.1 (–, C, CH<sub>2</sub>=CH), 70.2–69.7 (–, CH<sub>2</sub>), 69.2 (–, CH<sub>2</sub>), 64.7 (–, CH<sub>2</sub>) ppm.

**$\alpha$ -Azido- $\omega$ -hydrazid PEG (144d)**

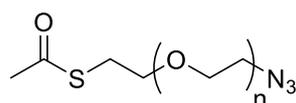
In einem 25-mL-Zweihalskolben wurden 101 mg (0.13 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -azido- $\omega$ -4-nitrophenylcarbonat PEG (**142d**) und 104 mg (0.78 mmol, 6.00 Äquiv.) *t*-Butylcarbazat in abs. DCM (15 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde nun für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wurden 2 mL Trifluoressigsäure zugegeben und für weitere 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand mit DCM (10 mL) aufgenommen, Triethylamin (1 mL) zugegeben und für weitere 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Gemisch mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 17:1) und 75 mg (85%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.24$  (Dichlormethan/Methanol 17:1). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.18$  (s, 1H, NH), 4.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 3.71 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.67–3.63 (m, 58H, CH<sub>PEG</sub>), 3.40 (t,  $J = 5.0$  Hz, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 152.5$  (C<sub>quart</sub>, C, CNH), 71.2–69.7 (–, CH<sub>2</sub>), 69.2 (–, CH<sub>2</sub>), 50.5 (–, C, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) ppm.

**$\alpha$ -Azido- $\omega$ -tosyl PEG (148)**

In einem 25-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 0.50 g (0.80 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -azido- $\omega$ -hydroxy PEG (**138d**), 0.18 mL (0.13 g, 1.28 mmol, 1.60 Äquiv.) Triethylamin und 0.24 g (1.28 mmol, 1.60 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in abs. Dichlormethan (20 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 1 M wässriger HCl-Lösung (15 mL), Wasser (15 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 25:1) und 0.55 g (89%) der Titelverbindung als leicht gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.22$  (Dichlormethan/Methanol 25:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.76$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\mathbf{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\mathbf{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.11 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H,  $\mathbf{CH}_2\text{OS}$ ), 3.71 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H,  $\mathbf{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.66–3.61 (m, 53H,  $\mathbf{CH}_{\text{PEG}}$ ), 3.40 (t,  $J = 5.0$  Hz,  $\mathbf{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\mathbf{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 145.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\mathbf{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\mathbf{CCH}_3$ ), 130.1 (+, C,  $\mathbf{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (+, C,  $\mathbf{CH}_{\text{Ar}}$ ), 72.2–69.4 (–,  $\mathbf{CH}_2$ ), 50.5 (–, C,  $\mathbf{CH}_2\text{N}_3$ ), 21.5 (+, C,  $\mathbf{CH}_3$ ) ppm.

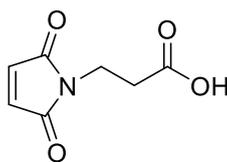
 **$\alpha$ -Azido- $\omega$ -thioacetat PEG (150)**

In einem 25-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 0.16 g (0.21 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -azido- $\omega$ -tosyl PEG (**148**) in abs. DMF (15 mL) gelöst und 0.24 g (2.10 mmol, 10.0 Äquiv.) Kaliumthioacetat zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das DMF unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit DCM (20 mL) aufgenommen, über Celite<sup>®</sup> filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 16:1) und 124 mg (84%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

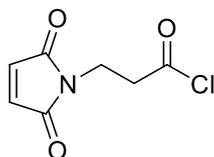
$R_f = 0.36$  (Dichlormethan/Methanol 16:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.71$  (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.64–3.59 (m, 54H,  $\text{CH}_{\text{PEG}}$ ), 3.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 (t,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.01 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.3$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C=O}$ ), 72.2–69.4 (–,  $\text{CH}_2$ ), 50.5 (–, C,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 33.7 (–,  $\text{CCH}_3$ ), 29.1 (+, C,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

### 3-Maleimidopropansäure (154)



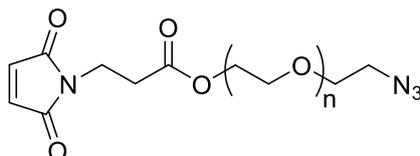
In einem 50-mL-Rundkolben wurden unter Argon 9.80 g (0.10 mol, 1.00 Äquiv.) Maleinsäureanhydrid in 100 mL Eisessig vorgelegt. Nun wurden unter starkem Rühren 8.90 g (0.10 mol, 1.00 Äquiv.)  $\beta$ -Alanin zugegeben und die Reaktionslösung für 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und zweimal mit kaltem Wasser (30 mL) gewaschen. Der weiße Feststoff wurde mit 200 mL Wasser aufgenommen und für 2 h refluxiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Gefriertrocknung 14.4 g (85%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta = 6.07$  (s, 2H,  $\text{CH=CH}$ ), 3.00 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.57 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO):  $\delta = 172.1$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{COOH}$ ), 170.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C=O}$ ), 134.5 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CCH}$ ), 31.9 (–,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 35.2 (–,  $\text{NCH}_2$ ) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[293]</sup>

**3-Maleimidopropansäurechlorid (155)**

In einem 50-mL-Rundkolben wurden unter Argon 1.13 g (6.64 mmol, 1.00 Äquiv.) 3-Maleimidopropansäure (**154**) in abs. DCM (20 mL) vorgelegt. Nun wurden 3.85 mL (6.32 g, 53.1 mmol, 8.00 Äquiv.) Thionylchlorid zugetropft und die Reaktionslösung für 24 h refluxiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 1.18 g (95%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

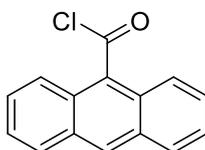
–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.73 (s, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.86 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.25 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COCl}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.5 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ ), 170.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 134.5 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CCH}$ ), 44.9 (–,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ ), 33.2 (–,  $\text{NCH}_2$ ) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[123]</sup>

 **$\alpha$ -Azido- $\omega$ -maleimidopropanoat PEG (156)**

In einem 25-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 0.16 g (0.26 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -azido- $\omega$ -hydroxy PEG (**138d**) und 0.11 mL (79.1 mg, 0.78 mmol, 3.00 Äquiv.) Triethylamin in abs. DCM (15 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nun wurden 97.5 mg (0.52 mmol, 2.00 Äquiv.) Maleimidopropansäurechlorid in abs. DCM (1 mL) zugegeben und für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser hinzugegeben, die organischen Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 18:1) und 132 mg (65%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

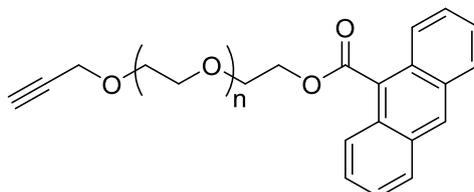
$R_f = 0.37$  (Dichlormethan/Methanol 18:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.71$  (s, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 4.22 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 3.66–3.62 (m, 54H,  $\text{CH}_{\text{PEG}}$ ), 3.39 (t,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.67 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COO}$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.3$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 72.2–69.4 (–,  $\text{CH}_2$ ), 50.5 (–, C,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 33.7 (–,  $\text{CH}_2$ ), 29.1 (+, C,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

### 9-Anthracencarbonsäurechlorid (158)



In einem 50-mL-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden unter Argon 3.00 g (13.5 mmol, 1.00 Äquiv.) 9-Anthracencarbonsäure und 10.7 mL (17.8 g, 0.15 mol, 11.00 Äquiv.) Thionylchlorid vorgelegt. Anschließend wurden zwei Tropfen DMF hinzugegeben und die Reaktion auf 60 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde für 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das überschüssige Thionylchlorid unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Es konnten 2.98 g (92%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten werden.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.62$  (s, 1H,  $\text{H-10}$ ), 8.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.67 (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ) ppm. – IR (KBr):  $\nu = 2863$  (w), 1787 (vw), 1674 (m), 1556 (vw), 1522 (vw), 1486 (w), 1445 (w), 1422 (w), 1341 (w), 1290 (w), 1250 (m), 1228 (w), 1176 (w), 1153 (w), 1073 (w), 1018 (vw), 952 (w), 915 (w), 888 (w), 846 (w), 791 (w), 736 (w), 720 (m), 637 (w), 596 (w), 558 (w), 512 (w), 445 (w), 382 (vw). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_1^{35}\text{Cl}_1$ , ber.: 240.0336, gef.: 240.0336. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[294]</sup>

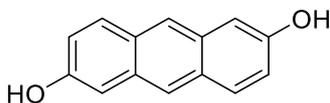
**$\alpha$ -Propargyl- $\omega$ -anthracencarboxyl PEG (159)**

In einem 25-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 0.16 g (0.25 mmol, 1.00 Äquiv.)  $\alpha$ -propargyl- $\omega$ -hydroxy PEG (**138b**) und 0.10 mL (75.8 mg, 0.75 mmol, 3.00 Äquiv.) Triethylamin in abs. DCM (15 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nun wurden 111 mg (0.50 mmol, 2.00 Äquiv.) 9-Anthracencarbonsäurechlorid in abs. DCM (1 mL) zugegeben und für 6 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser hinzugegeben, die organischen Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 30:1) und 0.15 g (70%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

$R_f$  = 0.28 (Dichlormethan/Methanol 30:1). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.53 (s, 1H, **H**-10), 8.12 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 8.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.52 (dd,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.46 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 4.78 (m, 2H, **CH**<sub>2</sub>OOC), 4.21 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H, **CH**<sub>2</sub>C), 3.68–3.65 (m, 60H, **CH**<sub>PEG</sub>), 2.44 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, **CCH**) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.7 (C<sub>quart</sub>, C, **C=O**), (131.1 (C<sub>quart</sub>, C, **C**<sub>Ar</sub>), 129.3 (C<sub>quart</sub>, 2 × **C**<sub>Ar</sub>), 128.7 (C<sub>quart</sub>, 2 × **C**<sub>Ar</sub>), 128.4 (+, 2 × **C**<sub>Ar</sub>), 126.9 (+, **C**<sub>Ar</sub>), 125.4 (+, 2 × **C**<sub>Ar</sub>), 125.1 (+, 4 × **C**<sub>Ar</sub>), 79.7 (C<sub>quart</sub>, C, **CCH**), 74.7 (+, C, **CCH**), 72.7 (–, **CH**<sub>2</sub>), 70.3–69.8 (–, **CH**<sub>2</sub>), 58.3 (–, **CH**<sub>2</sub>) ppm.

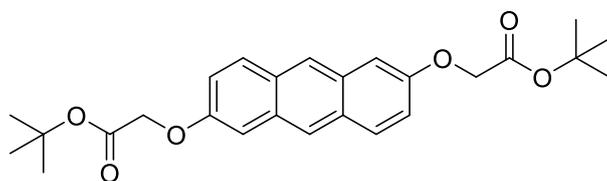
### 7.3.3 Synthese der Primär- und Sekundär-Linker

#### 2,6-Dihydroxyanthracen (170)



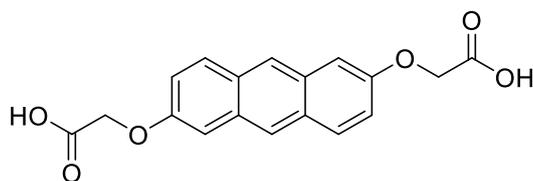
In einem 250-mL-Rundkolben wurden 4.01 g (105.7 mmol, 12.7 Äquiv.) Natriumborhydrid in 1 M Natriumcarbonat-Lösung (100 mL) vorgelegt. Nun wurde vorsichtig in kleinen Portionen 2.00 g (8.30 mmol, 1.00 Äquiv.) Anthraflavinsäure zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung langsam mit 3 M HCl-Lösung angesäuert, der Niederschlag filtriert und mit Aceton aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde, nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigsäureethylester 3:1). Es wurden 1.39 g (80%) der Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.20$  (Hexan/Essigsäureethylester 3:1). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Aceton):  $\delta = 9.69$  (s, 2H, **H**-10), 8.16 (s, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.17 (d,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.12 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, Aceton):  $\delta = 154.3$  (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **COH**), 132.2 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **CCH**), 130.2 (+, 2 × C, **CH**), 124.2 (+, 2 × C, **CH**), 120.9 (+, C, **CH**), 107.9 (+, C, **CH**) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3235$  (w), 2921 (w), 1696 (vw), 1632 (m), 1546 (w), 1463 (m), 1403 (w), 1370 (w), 1321 (m), 1254 (w), 1190 (m), 1141 (m), 1129 (m), 953 (w), 887 (m), 796 (m), 775 (w), 654 (w), 607 (w), 581 (w), 525 (m), 471 (m), 460 (m). – HRMS  $m/z$  C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>, ber.: 210.0675, gef.: 210.0674. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[295]</sup>

**Di-*tert*-butyl-2,2-(anthracen-2,6-diylbis(oxy))diacetat (172)**

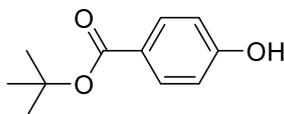
In einem 100-mL-Rundkolben wurden 0.68 g (3.24 mmol, 1.00 Äquiv.) 2,6-Dihydroxyanthracen (**170**), 1.34 g (9.72 mmol, 3.00 Äquiv.) Kaliumcarbonat und 1.90 g (9.72 mmol, 3.00 Äquiv.) *tert*-Butylbromacetat in Aceton (50 mL) gelöst und die Lösung 24 h auf 70 °C erhitzt. Nun wurde die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt und durch Zugabe von 1 M HCl-Lösung (30 mL) hydrolysiert, mit DCM (2 × 100 mL) extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde, nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Hexan 6:1). Es wurden 0.95 g (67%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

$R_f = 0.20$  (Dichlormethan/Hexan 6:1). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.18$  (s, 2H, **H**-10), 7.88 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.24 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.10 (m, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 4.66 (s, 4H, **OCH**<sub>2</sub>), 1.52 (s, 18H, **CCH**<sub>3</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.8$  (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **COO**), 154.8 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **CCH**), 130.9 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **CCH**), 129.2 (+, 2 × C, **CH**), 128.2 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **CCH**), 124.4 (+, 2 × C, **CH**), 120.3 (+, 2 × C, **CH**), 105.1 (+, 2 × C, **CH**), 82.3 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, **CCH**<sub>3</sub>), 65.6 (–, **CH**<sub>2</sub>), 27.9 (+, 6 × C, **CH**<sub>3</sub>) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 2976$  (w), 1753 (m), 1626 (m), 1470 (m), 1445 (w), 1394 (m), 1367 (m), 1345 (w), 1296 (vw), 1271 (w), 1234 (m), 1202 (m), 1144 (s), 1071 (m), 965 (m), 884 (s), 847 (m), 801 (m), 757 (m), 605 (w), 587 (w), 552 (w), 501 (w), 466 (m), 420 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 438 (100) [M<sup>+</sup>], 383 (6), 382 (20), 365 (11), 327 (18), 326 (91) [M<sup>+</sup>–C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>], 267 (15), 239 (11), 57 (10). – HRMS  $m/z$  C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>, ber.: 438.2037, gef.: 438.2039

**2,2-(Anthracen-2,6-diylbis(oxy))diessigsäure (173)**

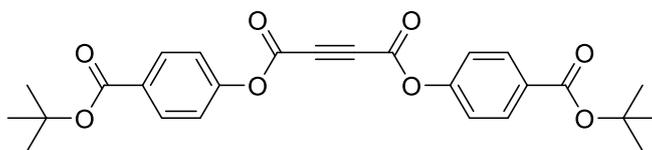
In einem 25-mL-Rundkolben wurden 0.37 g (0.84 mmol, 1.00 Äquiv.) Di-*tert*-butyl-2,2-(anthracen-2,6-diylbis(oxy))diacetat (**172**) in DCM (10 mL) gelöst und Trifluoressigsäure (5 mL) zuge tropft. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurden 0.27 g (98%) der Titelverbindung als gelbliches Feststoff erhalten.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta$  = 12.2 (s, 2H, COOH), 8.31 (s, 2H, **H**-10), 7.94 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.29–7.28 (m, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 7.23–7.20 (m, 2H, **H**<sub>Ar</sub>), 4.82 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO):  $\delta$  = 169.9 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, COO), 154.4 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, CCH), 130.5 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, CCH), 129.2 (+, 2 × C, CH), 128.2 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, CCH), 124.2 (C<sub>quart</sub>, 2 × C, CCH), 120.1 (+, 2 × C, CH), 104.9 (+, 2 × C, CH), 64.4 (–, C, CH<sub>2</sub>) ppm. – IR (ATR):  $\nu$  = 2910 (w), 17340 (m), 1629 (m), 1470 (m), 1422 (m), 1401 (w), 1346 (w), 1295 (w), 1252 (m), 1201 (s), 1149 (m), 1132 (m), 1075 (m), 1021 (w), 961 (w), 883 (s), 801 (m), 788 (w), 695 (m), 649 (w), 563 (w), 461 (m), 400 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 326 (73) [M<sup>+</sup>], 281 (5), 267 (29), 262 (10), 243 (5), 239 (39), 231 (17), 181 (86), 162 (7), 131 (57), 69 (100), 57 (6). – HRMS  $m/z$  C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>, ber.: 326.0790, gef.: 326.0791.

***tert*-Butyl-4-hydroxybenzoat (181)**

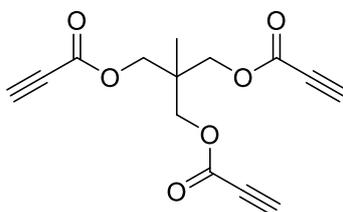
In einem 250-mL-Rundkolben wurden 5.00 g (36.2 mmol, 1.00 Äquiv.) 4-Hydroxybenzoesäure, 0.22 g (1.81 mmol, 0.05 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin und 67.8 mL (53.6 g, 724 mmol, 20.0 Äquiv.) *tert*-Butanol in 100 mL THF vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren wurden 8.00 g (38.8 mmol, 1.10 Äquiv.) Diisocyclohexylcarbodiimid in 15 mL THF über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der gebildete Harnstoff abfiltriert. Hiernach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Essigsäureethylester/Hexan 6:1) und 6.72 g (75%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.25$  (Essigsäureethylester/Hexan 6:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.89$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\mathbf{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H,  $\mathbf{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.18 (s, 1H,  $\mathbf{OH}$ ), 1.57 (s, 9H,  $\mathbf{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.9$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\mathbf{COO}$ ), 159.4 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\mathbf{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.5 (+,  $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\mathbf{C}_{\text{Ar}}$ ), 114.7 (+,  $2 \times \text{C}_{\text{Ar}}$ ), 80.9 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\mathbf{CCH}_3$ ), 28.2 (+,  $3 \times \text{C}_{\text{CH}_3}$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3289$  (w), 2979 (w), 1673 (m), 1605 (m), 1589 (m), 1514 (w), 1442 (w), 1393 (w), 1367 (m), 1317 (m), 1298 (m), 1280 (m), 1226 (m), 1154 (m), 1129 (m), 850 (m), 774 (m), 753 (w), 700 (m), 638 (w), 617 (m), 520 (w), 499 (w), 466 (w), 388 (vw). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ , ber.: 194.0937, gef.: 194.0936. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[296]</sup>

**Bis(4-(*tert*-butoxycarbonyl)phenyl)but-2-yndioat (182)**

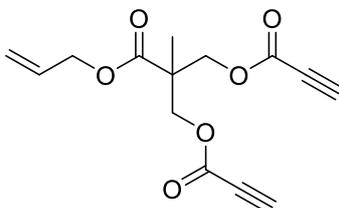
In einem 25-mL-Rundkolben wurden 0.15 g (1.31 mmol, 1.00 Äquiv.) Acetylendicarbonsäure (**176**), 0.61 g (3.14 mmol, 2.40 Äquiv.) *tert*-butyl-4-hydroxybenzoat (**181**) und 15.8 mg (0.13 mmol, 0.10 Äquiv.) 4-(Dimethylamino)-pyridin in 10 mL THF vorgelegt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren wurden 0.65 g (3.14 mmol, 2.40 Äquiv.) Diisocyclohexylcarbodiimid in 8 mL THF über einen Zeitraum von 40 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der gebildete Harnstoff abfiltriert. Hiernach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan/Methanol 15:1) und 0.15 g (25%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

$R_f = 0.30$  (Dichlormethan/Methanol 15:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.08\text{--}7.91$  (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 7.49–7.31 (m, 4H,  $H_{\text{Ar}}$ ), 1.55 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.3$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{COO}$ ), 157.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 141.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{COO}$ ), 131.2 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.1 (+,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 81.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{CCH}_3$ ), 80.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times \text{C}$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 28.2 (+,  $9 \times \text{C}$ ,  $\text{CH}_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 2976$  (w), 1754 (m), 1708 (s), 1651 (m), 1598 (m), 1503 (m), 1456 (w), 1412 (m), 1366 (m), 1290 (s), 1152 (s), 1115 (s), 1081 (s), 1027 (m), 1015 (s), 929 (m), 866 (m), 848 (m), 768 (m), 716 (m), 687 (m), 633 (w), 585 (w), 565 (w), 515 (w), 462 (w), 417 (w). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_8$ , ber.: 466.1628, gef.: 466.1626.

**Trimethylolethan(tripropiolat) (164)**

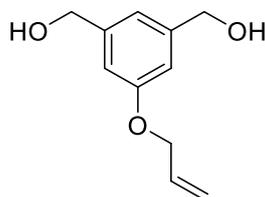
In einem 250-mL-Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wurden 3.00 g (24.9 mmol, 1.00 Äquiv.) Trimethylolethan und 0.48 g (2.49 mmol, 0.10 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 150 mL abs. Toluol vorgelegt. Anschließend wurde 5.05 mL (5.70 g, 82.2 mmol, 3.30 Äquiv.) Propiolsäure zugetropft und die Reaktionsmischung für 5 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde mit 150 mL Essigsäureethylester versetzt, mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (5%ig) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Hiernach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und 6.32 g (92%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO):  $\delta = 4.63$  (s, 3H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 4.13 (s, 6H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 0.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO):  $\delta = 152.5$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $3 \times \text{C}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ), 80.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $3 \times \text{C}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 74.8 (+,  $3 \times \text{C}$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 67.2 (–,  $3 \times \text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 23.1 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_2$ ), 15.2 (+, C,  $\text{CH}_3$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3285$  (m), 3249 (m), 2976 (m), 2115 (m), 1718 (s), 1701 (s), 1476 (m), 1402 (w), 1376 (w), 1287 (m), 1217 (vs), 1078 (w), 999 (m), 980 (s), 908 (m), 875 (w), 749 (s), 695 (s), 667 (s), 604 (m), 549 (m), 522 (w), 475 (w), 381 (w). – EI-MS  $m/z$  (%): 277 (52) [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 275 (5), 269 (20), 262 (43), 261 (10), 250 (9), 249 (6), 243 (59), 237 (7), 232 (5), 231 (100). – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_6$  [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], ber.: 277.0707, gef.: 277.0705.

**2-((Allyloxy)carbonyl)-2-methylpropan-1,3-dioldipropiolat (166)**

In einem 250-mL-Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler wurden 1.00 g (5.74 mmol, 1.00 Äquiv.) (2,2-dihydroxymethyl)propionyloxy-2-propenylester und 0.11 g (0.57 mmol, 0.10 Äquiv.) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 100 mL abs. Toluol vorgelegt. Anschließend wurde 1.17 mL (1.32 g, 18.9 mmol, 3.30 Äquiv.) Propiolsäure zugetropft und die Reaktionsmischung für 5 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde mit 150 mL Essigsäureethylester versetzt, mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung (5%ig) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Dichlormethan) und 1.29 g (80%) der Titelverbindung als gelblicher Feststoff erhalten.

$R_f = 0.40$  (Dichlormethan). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.94\text{--}5.85$  (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.63 (s, 3H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 5.35–5.26 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.64 (dt,  $J = 5.8$  Hz, 1.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$ ), 4.42 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.36 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.91 (s, 2H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.7$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 152.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times$  C,  $\text{CC}\equiv\text{CH}$ ), 131.5 (+, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 119.1 (–, C,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 76.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times$  C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 75.8 (+,  $2 \times$  C,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 66.7 (–, C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.2 (–, C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 46.2 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{CCH}_3$ ), 17.9 (+, C,  $\text{CH}_3$ ) ppm. – HRMS  $m/z$   $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_6$  [ $\text{M}^+$ ], ber.: 279.0869, gef.: 279.0867.

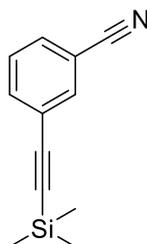
**1-Allylbenzol-3,5-dimethanol (167)**

In einem 100-mL-Zweihalskolben wurde unter Argon 1.40 g (36.8 mmol, 3.50 Äquiv.) Lithiumaluminiumhydrid in 40 mL abs. THF vorgelegt und bei 0 °C gekühlt. Dann wurden 2.00 g (10.3 mmol, 1.00 Äquiv.) Dimethyl-5-(allyloxy)isophthalat (**117**) in 20 mL abs. THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 1 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung für 12 h refluxiert. Anschließend wurde unter Kühlung vorsichtig mit Wasser gequench und mit verdünnter Salzsäure auf pH 7 gebracht. Der Rückstand wurde filtriert, mit THF gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Hexan/Essigsäureethylester umkristallisiert und 1.70 g (85%) der Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten.

–  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.83 (s, 1H,  $\mathbf{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.72 (s, 2H,  $\mathbf{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.06–6.01 (m, 1H,  $\mathbf{CH=CH}_2$ ), 5.47–5.41 (m, 1H,  $\mathbf{CH=CH}_2$ ), 5.32 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H,  $\mathbf{CH=CH}_2$ ), 4.48 (s, 4H,  $\mathbf{CH}_2$ ), 4.46 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H,  $\mathbf{CH}_2$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\mathbf{C}_{\text{Ar}}$ ), 142.7 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $2 \times$  C,  $\mathbf{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.2 (+, C,  $\mathbf{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.5 (+, C,  $\mathbf{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.4 (–, C,  $\mathbf{CH=CH}_2$ ), 112.1 (+, C,  $\mathbf{C}_{\text{Ar}}$ ), 68.7 (–, C,  $\mathbf{CH}_2\text{CH=CH}_2$ ), 64.7 (–, C,  $\mathbf{CH}_2\text{OH}$ ) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[297]</sup>

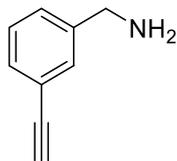
### 7.3.4 Synthese der Acetyl-funktionalisierten MIBG

#### 3-(2-(Trimethylsilyl)ethynyl)benzonitril (191)



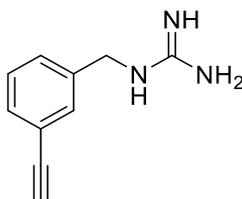
In einem ausgeheizten 50-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 2.50 g (10.9 mmol, 1.00 Äquiv.) 3-Iodobenzonitril und Triethylamin (25 mL) vorgelegt und entgast. Anschließend wurden 0.21 g (1.10 mmol, 0.10 Äquiv.) Kupferiodid und 0.38 g (0.55 mmol, 0.05 Äquiv.) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid zugegeben. Die Reaktion wurde für 10 min bei RT gerührt. Danach wurde 1.70 mL (1.17 g, 12.0 mmol, 1.10 Äquiv.) Trimethylsilylacetylen über einen Zeitraum von 15 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die schwarze Suspension wurde mit 15 mL DCM verdünnt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Hexan/Essigsäureethylester 15:1) und 1.94 g (90%) der Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten.

$R_f = 0.20$  (Hexan/Essigsäureethylester 15:1). –  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.78\text{--}7.77$  (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ),  $7.63\text{--}7.60$  (m, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ),  $7.57$  (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ),  $7.45$  (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $H_{\text{Ar}}$ ),  $0.26$  (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 136.9$  (+, C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $136.4$  (+, C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $131.8$  (+, C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $129.2$  (+, C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $123.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $115.7$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $114.4$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ),  $99.2$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}\equiv\text{C}$ ),  $53.3$  ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C,  $\text{C}_{\text{TMS}}$ ),  $3.41$  (+,  $3 \times$  C,  $\text{CH}_3$ ) ppm. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[254]</sup>

**(3-Ethynylphenyl)methanamin (200)**

In einem 50-mL-Rundkolben wurde 5 mL Lithiumaluminiumhydrid (1 M in THF) mit 20 mL THF verdünnt und bei 0 °C 0.78 g (3.91 mmol, 1.00 Äquiv.) 3-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)benzonnitril (**191**) zugegeben. Anschließend wurde die Suspension für 1 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionsmischung wurde unter Kühlung vorsichtig wässrige Kaliumhydroxid-Lösung (25%ig) zugegeben. Anschließend wurde mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Chloroform/MeOH 20:1) und 0.36 g (70%) der Titelverbindung als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.18$  (Chloroform/MeOH 15:1). – <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.45$  (s, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.39–7.36 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.31–7.28 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 3.85 (s, 2H,  $CH_2NH_2$ ), 3.06 (s, 1H,  $C\equiv CH$ ) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 143.4$  ( $C_{quart}$ , C,  $C_{Ar}$ ), 130.7 (+, C,  $C_{Ar}$ ), 130.5 (+, C,  $C_{Ar}$ ), 128.5 (+, C,  $C_{Ar}$ ), 127.7 (+, C,  $C_{Ar}$ ), 122.3 ( $C_{quart}$ , C,  $C_{Ar}$ ), 83.7 ( $C_{quart}$ , C,  $C\equiv C$ ), 77.1 (+, C,  $C\equiv CH$ ), 46.1 (–, C,  $CH_2NH_2$ ) ppm. – IR (ATR):  $\nu = 3279$  (m), 2637 (w), 1642 (w), 1579 (m), 1470 (m), 1413 (m), 1371 (s), 1322 (s), 1281 (m), 1161 (m), 1088 (m), 1042 (w), 1000 (w), 908 (w), 882 (w), 821 (m), 802 (m), 788 (s), 739 (w), 691 (m), 661 (s), 638 (s), 606 (s), 524 (m), 456 (m). – EI-MS  $m/z$  (%): 131 (51) [ $M^+$ ], 130 (100) [ $M^+ - H$ ], 115 (8), 103 (21), 102 (8), 77 (12), 75 (7), 69 (13), 51 (6). – HRMS  $m/z$  C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>1</sub>, ber.: 131.0730, gef.: 131.0730.

**1-(3-Ethynylbenzyl)guanidin (201)**

In einem 25-mL-Zweihalskolben wurden unter Argon 0.10 g (0.76 mmol, 1.00 Äquiv.) (3-Ethynylphenyl)methanamin (**200**), 1.12 g (1.90 mmol, 2.50 Äquiv.) 3,5-Dimethyl-1*H*-pyrazol-1-carboxamidinhydrochlorid, 0.21 mL (0.15 g, 1.52 mmol, 2.00 Äquiv.) Triethylamin in 7 mL abs. THF vorgelegt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt und der Rückstand filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, mit Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (3 × 15 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Amberlite IRA-400 gereinigt (Wasser) und 0.11 g (85%) der Titelverbindung nach Gefriertrocknung als grün-gelblicher Feststoff erhalten.

– <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD): δ = 7.44–7.33 (m, 4H, *H*<sub>Ar</sub>), 4.41 (s, 2H, *CH*<sub>2</sub>NH), 3.54 (s, 1H, *C≡CH*) ppm. – <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOD): δ = 157.1 (*C*<sub>quart</sub>, C, *CNHNH*<sub>2</sub>), 138.1 (*C*<sub>quart</sub>, C, *C*<sub>Ar</sub>), 130.7 (+, C, *C*<sub>Ar</sub>), 130.3 (+, C, *C*<sub>Ar</sub>), 129.0 (+, C, *C*<sub>Ar</sub>), 127.8 (*C*<sub>quart</sub>, C, *C*<sub>Ar</sub>), 121.9 (*C*<sub>quart</sub>, C, *C*<sub>Ar</sub>), 83.2 (*C*<sub>quart</sub>, C, *C≡C*), 81.1 (+, C, *C≡CH*), 45.5 (–, C, *CH*<sub>2</sub>NH) ppm. – HRMS *m/z* C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>, ber.: 173.0953, gef.: 173.0953.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AFM	<i>Atomic Force Microscopy</i> (Rasterkraftmikroskopie)
allg.	allgemein
AOG	<i>N</i> -Amino- <i>N'</i> -1-octylguanidin
Äquiv.	Äquivalent(e)
Ar	Aryl/Aromat
ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i>
ATRP	<i>Atom Transfer Radical Polymerization</i>
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bzw.	beziehungsweise
BODYPI	Bordipyromethen
ca.	circa
CLSM	<i>Confocal Laser Scanning Microscopy</i> (Laser-Scanning-Mikroskopie)
CROP	Lebende kationische Ringöffnungspolymerisation
CuAAC	Cu(I)katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition
CVD	<i>Chemical Vapor Deposition</i>
$\Delta$	Refluxtemperatur
$\delta$	Chemische Verschiebung
d	Dublett (NMR)
DA-SBDC	Diazido-Stilbendicarbonsäure
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
ddd	Duplett vom Duplett vom Duplett (NMR)
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</i>
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIFO	Difluoriertes Cyclooctin-Konjugat
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i> (Dynamische Lichtsteuerung)
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dimethoxypropan

---

DMSO	Dimethylsulfoxid
DPN	Dip-Pen-Nanolithographie
DRIFT	<i>Diffused Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy</i>
DYNAMATS	<i>Dynamic Materials</i>
DYNAMERS	<i>Dynamic Polymers</i>
dt	Dublett von Triplets (NMR)
dq	Dublett von Quartetts (NMR)
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EO	Ethylenoxid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EI-MS	Elektronenstoß-Ionisationsmassenspektrometrie
Et	Ethyl
FAB-MS	<i>Fast Atom Bombardment Mass-Spectroscopy</i>
FITC	Fluorescein Isothiocyanat
FRET	Fluoreszenzenergietransfer
g	Gramm
gef.	gefunden
GFP	<i>Green Fluorescent Protein</i>
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
GSH	Glutathion
h	Stunde(n)
HTS	<i>High-Throughput-Screening</i> (Hochdurchsatz-Screening)
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
Hal.	Halogenid
HR-MS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>
HV	Hochvakuum
Hz	Herz
IR	Infrarotspektroskopie
IRRAS	Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	konzentriert(e)
LPE	Flüssigphasen-Epitaxie
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>

---

m	Mittel
M	Molar
MABG	MetaAcetylBenzylGuanidin
MALDI	Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung
ManLev	<i>N</i> -Lävulinoylmannosamin
mbar	Millibar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MeOD	deutერიertes Methanol
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
MIBG	Meta
min	Minute(n)
mind.	Mindestens
mL	Milliliter
MMA	Methylmethacrylat
mmol	Millimol
MOF	Metal Organic Framework(Metallorganische Gerüstverbindung)
<i>m/z</i>	Masse zu Ladungsverhältnis
<i>n</i>	Innerer Ladungsabstand (Anzahl der Methylengruppen zwischen den Ladungen zwitterionischer Moleküle)
NMP	<i>Nitroxide-Mediated Radical Polymerization</i>
NRC	Nitroxid-Radikal Kupplungsreaktion
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
<i>p</i>	para
p.a.	<i>per analysi</i>
PCP	[2.2]Paracyclophan(e)
PDI	Polydispersitätsindex
PDMS	Poly(dimethylsiloxan)
PEG	Polyethylenglykol
Ph	Phenyl
PHA	Polyhydroxyalkanoat
PLGA	<i>Poly(lactic-co-glycolic acid)</i>
<i>p</i> -NPC	<i>p</i> -Nitrophenylchloroformat

---

ppm	<i>Parts Per Million</i>
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
PPX	Poly- <i>para</i> -xylylen
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
quart.	quarternär
quint	Quintett (NMR)
RAFT	<i>Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization</i>
$R_f$	<i>Ratio of Fronts</i>
RGD	Arginyl-Glycyl-Asparaginsäure
ROMP	Ringöffnende Methathese-Polymerisation
ROP	Ringöffnungspolymerisation
RT	Raumtemperatur
SAM	Selbstorganisierte Monoschichten
sccm	Standardkubikzentimeter
SEM	<i>Scanning Electron Microscopy</i> (Rasterelektronenmikroskopie)
SPAAC	<i>Strain-Promoted [3+2]-Azide-Alkyne-Cycloaddition</i>
Str	Streptavidin
SURGEL	<i>Surface-Grafted Gel</i>
SURMOF	<i>Surface Mounted Metal Organic Framework</i>
Sulfo-NHS	<i>N</i> -Hydroxysulfosuccinimid
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	Triplett (NMR)
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -Butanol
td	Triplett von Dupletts (NMR)
TEA	Triethylamin
TEC	Thiol-En-Kupplung
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TOF-SIMS	Flugzeit-Sekundärionen-Massenspektroskopie
usw.	und so weiter
UV	Ultraviolett
v	Volumen

$\mu$ CP	Microcontact Printing (Mikrokontaktdruck)
XPS	<i>X-ray Photoelectron Spectroscopy</i> (Röntgenphotoelektronenspektroskopie)

## 9 Literatur

- [1] R. Ravichandran, S. Sundarrajan, J. R. Venugopal, S. Mukherjee, S. Ramakrishna, *Macromol Biosci* **2012**, *12*, 286–311. *Advances in Polymeric Systems for Tissue Engineering and Biomedical Applications*.
- [2] Y. Wang, J. D. Byrne, M. E. Napier, J. M. DeSimone, *Adv Drug Deliver Rev* **2012**, *64*, 1021–1030. *Engineering nanomedicines using stimuli-responsive biomaterials*.
- [3] P. J. Milnes, M. L. McKee, J. Bath, L. Song, E. Stulz, A. J. Turberfield, R. K. O'Reilly, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5614–5616. *Sequence-specific synthesis of macromolecules using DNA-templated chemistry*.
- [4] V. K. Vendra, L. Wu, S. Krishnan, in *Nanotechnologies for the Life Sciences*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2007**.
- [5] B. D. Ratner, S. J. Bryant, *Annual Review of Biomedical Engineering* **2004**, *6*, 41–75. *BIOMATERIALS: Where We Have Been and Where We are Going*.
- [6] D. F. Williams, *The Williams Dictionary of Biomaterials*, Liverpool University Press, Liverpool, **1999**.
- [7] D. G. Castner, B. D. Ratner, *Surf. Sci.* **2002**, *500*, 28–60. *Biomedical surface science: Foundations to frontiers*.
- [8] F. J. Xu, K. G. Neoh, E. T. Kang, *Progress in Polymer Science* **2009**, *34*, 719–761. *Bioactive surfaces and biomaterials via atom transfer radical polymerization*.
- [9] C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Science* **2005**, *309*, 1200–1205. *The Convergence of Synthetic Organic and Polymer Chemistries*.
- [10] H. Nandivada, X. Jiang, J. Lahann, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197–2208. *Click Chemistry: Versatility and Control in the Hands of Materials Scientists*.
- [11] J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018–1025. *1,3-Dipolar Cycloadditions of Azides and Alkynes: A Universal Ligation Tool in Polymer and Materials Science*.
- [12] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021. *Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions*.

- [13] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 51–68. *CuI-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective.*
- [14] D. Kunz, *ChiuZ* **2009**, 43, 224–230. *Klick-Chemie. Synthesen, die gelingen.*
- [15] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 329–337. *Cycloadditionen — Begriff, Einteilung und Kennzeichnung.*
- [16] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604–637. *1,3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick.*
- [17] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 565–598. *1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future.*
- [18] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633–645. *Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions.*
- [19] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5188–5240. *Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds.*
- [20] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998–15999. *Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides.*
- [21] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 3057–3064. *Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides.*
- [22] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2708–2711. *A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes.*
- [23] V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2210–2215. *Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction.*
- [24] W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Comm.* **2007**, 28, 15–54. *‘Click’ Chemistry in Polymer and Materials Science.*
- [25] T. L. Ross, M. Honer, P. Y. H. Lam, T. L. Mindt, V. Groehn, R. Schibli, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, *Bioconjug. Chem.* **2008**, 19, 2462–2470. *Fluorine-18 Click Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of a New 18F-Labeled Folic Acid Derivative.*

- [26] P. M. E. Gramlich, S. Warncke, J. Gierlich, T. Carell, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3491–3493. *Klick-Klick-Klick: Ein- bis Dreifachmodifizierung von DNA.*
- [27] J. K. Lee, Y. S. Chi, I. S. Choi, *Langmuir* **2004**, *20*, 3844–3847. *Reactivity of Acetylenyl-Terminated Self-Assembled Monolayers on Gold: Triazole Formation.*
- [28] Y. Zhang, S. Luo, Y. Tang, L. Yu, K.-Y. Hou, J.-P. Cheng, X. Zeng, P. G. Wang, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 2001–2008. *Carbohydrate–Protein Interactions by “Clicked” Carbohydrate Self-Assembled Monolayers.*
- [29] J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, *20*, 1051–1053. *“Clicking” Functionality onto Electrode Surfaces.*
- [30] X.-L. Sun, C. L. Stabler, C. S. Cazalis, E. L. Chaikof, *Bioconjug. Chem.* **2006**, *17*, 52–57. *Carbohydrate and Protein Immobilization onto Solid Surfaces by Sequential Diels–Alder and Azide–Alkyne Cycloadditions.*
- [31] H. Nandivada, H.-Y. Chen, L. Bondarenko, J. Lahann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3360–3363. *Reactive Polymer Coatings that “Click”.*
- [32] M. P. Leal, M. Assali, I. Fernández, N. Khiar, *Eur. J. Chem.* **2011**, *17*, 1828–1836. *Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition in the Synthesis of Polydiacetylene: “Click Glycoliposome” as Biosensors for the Specific Detection of Lectins.*
- [33] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16892–16899. *Shell Click-Crosslinked (SCC) Nanoparticles: A New Methodology for Synthesis and Orthogonal Functionalization.*
- [34] F. Said Hassane, B. Frisch, F. Schuber, *Bioconjug. Chem.* **2006**, *17*, 849–854. *Targeted Liposomes: Convenient Coupling of Ligands to Preformed Vesicles Using “Click Chemistry”.*
- [35] H. Li, F. Cheng, A. M. Duft, A. Adronov, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14518–14524. *Functionalization of Single-Walled Carbon Nanotubes with Well-Defined Polystyrene by “Click” Coupling.*
- [36] V. D. Bock, R. Perciaccante, T. P. Jansen, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919–922. *Click Chemistry as a Route to Cyclic Tetrapeptide Analogues: Synthesis of cyclo-[Pro-Val-ψ(triazole)-Pro-Tyr].*
- [37] R. A. Turner, A. G. Oliver, R. S. Lokey, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5011–5014. *Click Chemistry as a Macrocyclization Tool in the Solid-Phase Synthesis of Small Cyclic Peptides.*

- [38] R. Franke, C. Doll, J. Eichler, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4479–4482. *Peptide ligation through click chemistry for the generation of assembled and scaffolded peptides.*
- [39] O. Roy, S. Faure, V. Thery, C. Didierjean, C. Taillefumier, *Org. Lett.* **2008**, 10, 921–924. *Cyclic  $\beta$ -Peptoids.*
- [40] T. S. Seo, Z. Li, H. Ruparel, J. Ju, *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 609–612. *Click Chemistry to Construct Fluorescent Oligonucleotides for DNA Sequencing.*
- [41] F. Seela, V. R. Sirivolu, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 535–552. *Nucleosides and Oligonucleotides with Diynyl Side Chains: Base Pairing and Functionalization of 2'-Deoxyuridine Derivatives by the Copper(I)-Catalyzed Alkyne–Azide ‘Click’ Cycloaddition.*
- [42] F. Seela, V. R. Sirivolu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1674–1687. *Pyrrolo-dC oligonucleotides bearing alkynyl side chains with terminal triple bonds: synthesis, base pairing and fluorescent dye conjugates prepared by the azide-alkyne “click” reaction.*
- [43] S. G. Gouin, E. Vanquelef, J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, F.-Y. Dupradeau, J. Kovensky, *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 9032–9045. *Multi-Mannosides Based on a Carbohydrate Scaffold: Synthesis, Force Field Development, Molecular Dynamics Studies, and Binding Affinities for Lectin Con A.*
- [44] N. Xu, F.-Z. Lu, F.-S. Du, Z.-C. Li, *Macromol Chem Phys* **2007**, 208, 730–738. *Synthesis of Saccharide-Terminated Poly( $\epsilon$ -caprolactone) via Michael Addition and ‘Click’ Chemistry.*
- [45] P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3928–3932. *Efficiency and Fidelity in a Click-Chemistry Route to Triazole Dendrimers by the Copper(I)-Catalyzed Ligation of Azides and Alkynes.*
- [46] T. Posner, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1905**, 38, 646–657. *Beiträge zur Kenntniss der ungesättigten Verbindungen. II. Ueber die Addition von Mercaptanen an ungesättigte Kohlenwasserstoffe.*
- [47] K. Griesbaum, *Angew. Chem.* **1970**, 82, 276–290. *Probleme und Möglichkeiten der radikalischen Addition von Thiolen an ungesättigte Verbindungen.*
- [48] A. Dondoni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8995–8997. *The Emergence of Thiol–Ene Coupling as a Click Process for Materials and Bioorganic Chemistry.*

- [49] K. S. Anseth, C. M. Wang, C. N. Bowman, *Macromolecules* **1994**, *27*, 650–655. *Kinetic evidence of reaction diffusion during the polymerization of multi(meth)acrylate monomers.*
- [50] C. Decker, *Macromol. Rapid Comm.* **2002**, *23*, 1067–1093. *Kinetic Study and New Applications of UV Radiation Curing.*
- [51] G. P. Simon, P. E. M. Allen, D. J. Bennett, D. R. G. Williams, E. H. Williams, *Macromolecules* **1989**, *22*, 3555–3561. *Nature of residual unsaturation during cure of dimethacrylates examined by CPPEMAS carbon-13 NMR and simulation using a kinetic gelation model.*
- [52] A. R. Kannurpatti, J. W. Anseth, C. N. Bowman, *Polymer* **1998**, *39*, 2507–2513. *A study of the evolution of mechanical properties and structural heterogeneity of polymer networks formed by photopolymerizations of multifunctional (meth)acrylates.*
- [53] T. Y. Lee, T. M. Roper, E. S. Jonsson, C. A. Guymon, C. E. Hoyle, *Macromolecules* **2004**, *37*, 3606–3613. *Thiol–Ene Photopolymerization Kinetics of Vinyl Acrylate/Multifunctional Thiol Mixtures.*
- [54] L. Gou, B. Opheim, C. N. Coretsopoulos, A. B. Scranton, *Chem. Eng. Commun.* **2006**, *193*, 620–627. *CONSUMPTION OF THE MOLECULAR OXYGEN IN POLYMERIZATION SYSTEMS USING PHOTOLENSITIZED OXIDATION OF DIMETHYLANTHRACENE.*
- [55] J. Justynska, Z. Hordyjewicz, H. Schlaad, *Polymer* **2005**, *46*, 12057–12064. *Toward a toolbox of functional block copolymers via free-radical addition of mercaptans.*
- [56] Z. Hordyjewicz-Baran, L. You, B. Smarsly, R. Sigel, H. Schlaad, *Macromolecules* **2007**, *40*, 3901–3903. *Bioinspired Polymer Vesicles Based on Hydrophilically Modified Polybutadienes.*
- [57] K. L. Killops, L. M. Campos, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5062–5064. *Robust, Efficient, and Orthogonal Synthesis of Dendrimers via Thiol-ene “Click” Chemistry.*
- [58] C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1584–1617. *Thiol-En-Klickchemie.*
- [59] R. J. Pounder, M. J. Stanford, P. Brooks, S. P. Richards, A. P. Dove, *Chem. Commun.* **2008**, 5158–5160. *Metal free thiol-maleimide 'Click' reaction as a mild functionalisation strategy for degradable polymers.*
- [60] J. W. Chan, B. Yu, C. E. Hoyle, A. B. Lowe, *Chem. Commun.* **2008**, 4959–4961. *Convergent synthesis of 3-arm star polymers from RAFT-prepared poly(N,N-diethylacrylamide) via a thiol-ene click reaction.*

- [61] J. Shin, H. Matsushima, J. W. Chan, C. E. Hoyle, *Macromolecules* **2009**, *42*, 3294–3301. *Segmented Polythiourethane Elastomers through Sequential Thiol–Ene and Thiol–Isocyanate Reactions.*
- [62] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122. *Synthesen in der hydroaromatischen Reihe.*
- [63] C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4900–4908. *Click Chemistry beyond Metal-Catalyzed Cycloaddition.*
- [64] M. L. Blackman, M. Royzen, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13518–13519. *Tetrazine Ligation: Fast Bioconjugation Based on Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reactivity.*
- [65] C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4998–5006. *Klick-Chemie jenseits von metallkatalysierten Cycloadditionen.*
- [66] A. Dag, H. Durmaz, G. Hizal, U. Tunca, *J Polym Sci A Polym Chem* **2008**, *46*, 302–313. *Preparation of 3-arm star polymers (A<sub>3</sub>) via Diels–Alder click reaction.*
- [67] S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15730–15736. *Patterned Surface Derivatization Using Diels–Alder Photoclick Reaction.*
- [68] T. Pauloehrl, G. Delaittre, V. Winkler, A. Welle, M. Bruns, H. G. Börner, A. M. Greiner, M. Bastmeyer, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1096–1099. *Klick-Chemie mit räumlicher Kontrolle: Biofunktionalisierung von Oberflächen durch photoinduzierte Diels–Alder-Reaktionen bei Umgebungstemperatur.*
- [69] Z. Nie, E. Kumacheva, *Nat. Mater.* **2008**, *7*, 277–290. *Patterning surfaces with functional polymers.*
- [70] L. K. Mahal, K. J. Yarema, C. R. Bertozzi, *Science* **1997**, *276*, 1125–1128. *Engineering Chemical Reactivity on Cell Surfaces Through Oligosaccharide Biosynthesis.*
- [71] T. Kurpiers, H. D. Mootz, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1757–1760. *Bio-orthogonale Ligation im Fokus.*
- [72] L. I. Willems, W. A. van der Linden, N. Li, K.-Y. Li, N. Liu, S. Hoogendoorn, G. A. van der Marel, B. I. Florea, H. S. Overkleeft, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 718–729. *Bioorthogonal Chemistry: Applications in Activity-Based Protein Profiling.*

- [73] L. Yi, H. Sun, Y.-W. Wu, G. Triola, H. Waldmann, R. S. Goody, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9607–9611. *A Highly Efficient Strategy for Modification of Proteins at the C Terminus.*
- [74] A. Dirksen, T. M. Hackeng, P. E. Dawson, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7743–7746. *Nucleophilic Catalysis of Oxime Ligation.*
- [75] D. Rideout, *Science* **1986**, *233*, 561–563. *Self-assembling cytotoxins.*
- [76] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007–2010. *Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction.*
- [77] J. M. Baskin, J. A. Prescher, S. T. Laughlin, N. J. Agard, P. V. Chang, I. A. Miller, A. Lo, J. A. Codelli, C. R. Bertozzi, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2007**, *104*, 16793–16797. *Copper-free click chemistry for dynamic in vivo imaging.*
- [78] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047. *A Strain-Promoted [3 + 2] Azide–Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems.*
- [79] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599. *A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes.*
- [80] E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998. *Bioorthogonal Chemistry: Fishing for Selectivity in a Sea of Functionality.*
- [81] E. G. Sander, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6154–6162. *Equilibria for additions to the carbonyl group.*
- [82] K. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 30–33. *Facile synthesis of homogeneous artificial proteins.*
- [83] L. E. Canne, A. R. Ferre- D'Amare, S. K. Burley, S. B. H. Kent, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2998–3007. *Total Chemical Synthesis of a Unique Transcription Factor-Related Protein: cMyc-Max.*
- [84] R. K. V. Lim, Q. Lin, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1589–1600. *Bioorthogonal chemistry: recent progress and future directions.*
- [85] D. A. Nauman, C. R. Bertozzi, *Biochim. Biophys. Acta* **2001**, *1568*, 147–154. *Kinetic parameters for small-molecule drug delivery by covalent cell surface targeting.*

- [86] R. J. Griffin, in *Progress in Medicinal Chemistry, Vol. Volume 31* (Eds.: G. P. Ellis, D. K. Luscombe), Elsevier, **1994**, pp. 121–232.
- [87] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646. *Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylanderivate und Phosphinimine.*
- [88] M. J. Hangauer, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2394–2397. *A FRET-Based Fluorogenic Phosphine for Live-Cell Imaging with the Staudinger Ligation.*
- [89] M. J. Hangauer, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2428–2431. *A FRET-Based Fluorogenic Phosphine for Live-Cell Imaging with the Staudinger Ligation.*
- [90] R. A. Chandra, E. S. Douglas, R. A. Mathies, C. R. Bertozzi, M. B. Francis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 896–901. *Programmable Cell Adhesion Encoded by DNA Hybridization.*
- [91] R. A. Chandra, E. S. Douglas, R. A. Mathies, C. R. Bertozzi, M. B. Francis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 910–915. *Programmable Cell Adhesion Encoded by DNA Hybridization.*
- [92] K. L. Kiick, E. Saxon, D. A. Tirrell, C. R. Bertozzi, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2002**, *99*, 19–24. *Incorporation of azides into recombinant proteins for chemoselective modification by the Staudinger ligation.*
- [93] F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686–2695. *Mechanistic Investigation of the Staudinger Ligation.*
- [94] G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3260–3275. *Zur Existenz niedergliedriger Cycloalkine, I.*
- [95] N. J. Agard, J. M. Baskin, J. A. Prescher, A. Lo, C. R. Bertozzi, *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 644–648. *A Comparative Study of Bioorthogonal Reactions with Azides.*
- [96] S. T. Laughlin, J. M. Baskin, S. L. Amacher, C. R. Bertozzi, *Science* **2008**, *320*, 664–667. *In Vivo Imaging of Membrane-Associated Glycans in Developing Zebrafish.*
- [97] J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2182–2184. *Copper-Free Azide–Alkyne Cycloadditions: New Insights and Perspectives.*
- [98] J.-F. Lutz, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2212–2214. *Kupferfreie Azid-Alkin-Cycloadditionen: Erkenntnisse und Perspektiven.*

- [99] X. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert, G.-J. Boons, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2285–2287. *Visualizing Metabolically Labeled Glycoconjugates of Living Cells by Copper-Free and Fast Huisgen Cycloadditions.*
- [100] X. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert, G.-J. Boons, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2253–2255. *Visualizing Metabolically Labeled Glycoconjugates of Living Cells by Copper-Free and Fast Huisgen Cycloadditions.*
- [101] W. Song, Y. Wang, J. Qu, M. M. Madden, Q. Lin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2874–2877. *A Photoinducible 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction for Rapid, Selective Modification of Tetrazole-Containing Proteins.*
- [102] W. Song, Y. Wang, J. Qu, M. M. Madden, Q. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2832–2835. *A Photoinducible 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction for Rapid, Selective Modification of Tetrazole-Containing Proteins.*
- [103] X. Deng, J. Lahann, *J. Appl. Polym. Sci.* **2014**, *131*, n/a-n/a. *Orthogonal surface functionalization through bioactive vapor-based polymer coatings.*
- [104] X. D. Hoa, A. G. Kirk, M. Tabrizian, *Biosens. Bioelectron.* **2007**, *23*, 151–160. *Towards integrated and sensitive surface plasmon resonance biosensors: A review of recent progress.*
- [105] I. Slowing, B. G. Trewyn, V. S. Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14792–14793. *Effect of Surface Functionalization of MCM-41-Type Mesoporous Silica Nanoparticles on the Endocytosis by Human Cancer Cells.*
- [106] H.-Y. Chen, J. Lahann, *Langmuir* **2011**, *27*, 34–48. *Designable Biointerfaces Using Vapor-Based Reactive Polymers.*
- [107] W. J. Kao, *Biomaterials* **1999**, *20*, 2213–2221. *Evaluation of protein-modulated macrophage behavior on biomaterials: designing biomimetic materials for cellular engineering.*
- [108] W. F. Gorham, *J Polym Sci A1* **1966**, *4*, 3027–3039. *A New, General Synthetic Method for the Preparation of Linear Poly-p-xylylenes.*
- [109] X. Deng, C. Friedmann, J. Lahann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6522–6526. *Bio-orthogonal “Double-Click” Chemistry Based on Multifunctional Coatings.*
- [110] X. Deng, J. Lahann, *Macromol. Rapid Comm.* **2012**, *33*, 1459–1465. *A Generic Strategy for Co-Presentation of Heparin-Binding Growth Factors Based on CVD Polymerization.*

- [111] H.-Y. Chen, M. Hirtz, X. Deng, T. Laue, H. Fuchs, J. Lahann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18023–18025. *Substrate-Independent Dip-Pen Nanolithography Based on Reactive Coatings.*
- [112] H. Y. Chen, J. Lahann, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 3801–3808. *Vapor-Assisted Micropatterning in Replica Structures: A Solventless Approach towards Topologically and Chemically Designable Surfaces.*
- [113] F. Bally, K. Cheng, H. Nandivada, X. Deng, A. M. Ross, A. Panades, J. Lahann, *ACS Applied Materials & Interfaces* **2013**, *5*, 9262–9268. *Co-immobilization of Biomolecules on Ultrathin Reactive Chemical Vapor Deposition Coatings Using Multiple Click Chemistry Strategies.*
- [114] S. Rahmani, S. Saha, H. Durmaz, A. Donini, A. C. Misra, J. Yoon, J. Lahann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2332–2338. *Chemically Orthogonal Three-Patch Microparticles.*
- [115] M. Rashidian, S. C. Kumarapperuma, K. Gabrielse, A. Fegan, C. R. Wagner, M. D. Distefano, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16388–16396. *Simultaneous Dual Protein Labeling Using a Triorthogonal Reagent.*
- [116] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524. *Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids.*
- [117] L. Li, C. He, W. He, C. Wu, *Macromolecules* **2011**, *44*, 8195–8206. *Formation Kinetics and Scaling of “Defect-Free” Hyperbranched Polystyrene Chains with Uniform Subchains Prepared from Seesaw-Type Macromonomers.*
- [118] S. S. Yu, C. M. Lau, W. J. Barham, H. M. Onishko, C. E. Nelson, H. Li, C. A. Smith, F. E. Yull, C. L. Duvall, T. D. Giorgio, *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 975–987. *Macrophage-Specific RNA Interference Targeting via “Click”, Mannosylated Polymeric Micelles.*
- [119] J. H. Boyer, F. C. Canter, *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 1–57. *Alkyl and Aryl Azides.*
- [120] F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 283–284. *The Chemistry of Open-chain Organic Nitrogen Compounds. Von P. A. S. Smith. Verlag W. A. Benjamin, Inc., New York-Amsterdam. 1. Aufl., Band 1, 1965: XI, 356 S., geb. \$21.45 Band 2, 1966: XII, 531 S., geb. \$ 37.50.*
- [121] T.-S. Lin, W. H. Prusoff, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 109–112. *Synthesis and biological activity of several amino analogs of thymidine.*
- [122] J. A. Syrett, G. Mantovani, W. R. S. Barton, D. Price, D. M. Haddleton, *Polym Chem* **2010**, *1*, 102–106. *Self-healing polymers prepared via living radical polymerisation.*

- [123] N. Camper, C. J. Scott, M. E. Migaud, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 949–955. *Synthesis of an analogue of the bisphosphonate drug Ibandronate for targeted drug-delivery therapeutic strategies.*
- [124] P. Wu, M. Malkoch, J. N. Hunt, R. Vestberg, E. Kaltgrad, M. G. Finn, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C. J. Hawker, *Chem. Commun.* **2005**, 5775–5777. *Multivalent, bifunctional dendrimers prepared by click chemistry.*
- [125] J. Movellan, P. Urbán, E. Moles, J. M. de la Fuente, T. Sierra, J. L. Serrano, X. Fernández-Busquets, *Biomaterials* **2014**, *35*, 7940–7950. *Amphiphilic dendritic derivatives as nanocarriers for the targeted delivery of antimalarial drugs.*
- [126] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39–45. *13. Researches on acetylenic compounds. Part I. The preparation of acetylenic ketones by oxidation of acetylenic carbinols and glycols.*
- [127] J. C. Collins, W. W. Hess, F. J. Frank, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3363–3366. *Dipyridine-chromium(VI) oxide oxidation of alcohols in dichloromethane.*
- [128] E. J. Corey, C. U. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 287–290. *A method for the oxidation of sec,tert -1,2-diols to  $\alpha$ -hydroxy ketones without carbon-carbon cleavage.*
- [129] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647–2650. *Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds.*
- [130] J. E. Boulden, N. B. Cramer, K. M. Schreck, C. L. Couch, C. Bracho-Troconis, J. W. Stansbury, C. N. Bowman, *Dent. Mater.* **2011**, *27*, 267–272. *Thiol-ene-methacrylate composites as dental restorative materials.*
- [131] A. C. Levine, G. W. Heberlig, C. T. Nomura, *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, *83*, 358–365. *Use of thiol-ene click chemistry to modify mechanical and thermal properties of polyhydroxyalkanoates (PHAs).*
- [132] C. Schotten, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, *17*, 2544–2547. *Ueber die Oxydation des Piperidins.*
- [133] E. Baumann, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1886**, *19*, 3218–3222. *Ueber eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern.*

- [134] J. Xu, L. Tao, C. Boyer, A. B. Lowe, T. P. Davis, *Macromolecules* **2010**, *43*, 20–24. *Combining Thio–Bromo “Click” Chemistry and RAFT Polymerization: A Powerful Tool for Preparing Functionalized Multiblock and Hyperbranched Polymers.*
- [135] B. M. Rosen, G. Lligadas, C. Hahn, V. Percec, *J Polym Sci A Polym Chem* **2009**, *47*, 3931–3939. *Synthesis of dendrimers through divergent iterative thio-bromo “Click” chemistry.*
- [136] M. Galibert, O. Renaudet, P. Dumy, D. Boturyn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1901–1904. *Access to Biomolecular Assemblies through One-Pot Triple Orthogonal Chemoselective Ligations.*
- [137] L.-Y. Niu, Y.-S. Guan, Y.-Z. Chen, L.-Z. Wu, C.-H. Tung, Q.-Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18928–18931. *BODIPY-Based Ratiometric Fluorescent Sensor for Highly Selective Detection of Glutathione over Cysteine and Homocysteine.*
- [138] J.-F. Lutz, H. G. Börner, K. Weichenhan, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6376–6383. *Combining ATRP and “Click” Chemistry: a Promising Platform toward Functional Biocompatible Polymers and Polymer Bioconjugates.*
- [139] M.-A. Berthet, Z. Zarafshani, S. Pfeifer, J.-F. Lutz, *Macromolecules* **2010**, *43*, 44–50. *Facile Synthesis of Functional Periodic Copolymers: A Step toward Polymer-Based Molecular Arrays.*
- [140] J.-M. Lehn, *Progress in Polymer Science* **2005**, *30*, 814–831. *Dynamers: dynamic molecular and supramolecular polymers.*
- [141] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2836–2850. *Perspectives in Chemistry—Steps towards Complex Matter.*
- [142] N. Roy, B. Bruchmann, J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3786–3807. *DYNAMERS: dynamic polymers as self-healing materials.*
- [143] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3326–3340. *Perspektiven der Chemie – Aspekte adaptiver Chemie und adaptiver Materialien.*
- [144] T. Bunyapaiboonsri, O. Ramström, S. Lohmann, J.-M. Lehn, L. Peng, M. Goeldner, *ChemBiochem* **2001**, *2*, 438–444. *Dynamic Deconvolution of a Pre-Equilibrated Dynamic Combinatorial Library of Acetylcholinesterase Inhibitors.*
- [145] L. M. Hayden, W.-K. Kim, A. P. Chafin, G. A. Lindsay, *Macromolecules* **2001**, *34*, 1493–1495. *Synthesis and Nonlinear Optical Properties of a New Syndioregic Main-Chain Hydrazone Polymer.*

- [146] W. G. Skene, J.-M. P. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 8270–8275. *Dynamers: Polyacylhydrazone reversible covalent polymers, component exchange, and constitutional diversity.*
- [147] T. J. Kidd, D. A. Leigh, A. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1599–1600. *Organic “Magic Rings”: The Hydrogen Bond-Directed Assembly of Catenanes under Thermodynamic Control.*
- [148] D. Ling, M. J. Hackett, T. Hyeon, *Nano Today* **2014**, *9*, 457–477. *Surface ligands in synthesis, modification, assembly and biomedical applications of nanoparticles.*
- [149] A. E. Nel, L. Madler, D. Velegol, T. Xia, E. M. V. Hoek, P. Somasundaran, F. Klaessig, V. Castranova, M. Thompson, *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 543–557. *Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface.*
- [150] R. C. Schmidt, K. E. Healy, *J Biomed Mater Res A* **2009**, *90A*, 1252–1261. *Controlling biological interfaces on the nanometer length scale.*
- [151] A. J. Torres, M. Wu, D. Holowka, B. Baird, *Annu Rev Biophys* **2008**, *37*, 265–288. *Nanobiotechnology and Cell Biology: Micro- and Nanofabricated Surfaces to Investigate Receptor-Mediated Signaling.*
- [152] A. M. Ross, Z. Jiang, M. Bastmeyer, J. Lahann, *Small* **2012**, *8*, 336–355. *Physical Aspects of Cell Culture Substrates: Topography, Roughness, and Elasticity.*
- [153] R. T. Chen, B. W. Muir, G. K. Such, A. Postma, K. M. McLean, F. Caruso, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5121–5123. *Fabrication of asymmetric “Janus” particles via plasma polymerization.*
- [154] A. A. Shah, B. Schultz, K. L. Kohlstedt, S. C. Glotzer, M. J. Solomon, *Langmuir* **2013**, *29*, 4688–4696. *Synthesis, Assembly, and Image Analysis of Spheroidal Patchy Particles.*
- [155] J. L. Perry, K. G. Reuter, M. P. Kai, K. P. Herlihy, S. W. Jones, J. C. Luft, M. Napier, J. E. Bear, J. M. DeSimone, *Nano Lett.* **2012**, *12*, 5304–5310. *PEGylated PRINT Nanoparticles: The Impact of PEG Density on Protein Binding, Macrophage Association, Biodistribution, and Pharmacokinetics.*
- [156] S. M. Elbashir, J. Harborth, W. Lendeckel, A. Yalcin, K. Weber, T. Tuschl, *Nature* **2001**, *411*, 494–498. *Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells.*

- [157] K. A. Whitehead, R. Langer, D. G. Anderson, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 129–138. *Knocking down barriers: advances in siRNA delivery.*
- [158] J. C. Burnett, J. J. Rossi, K. Tiemann, *Biotechnology Journal* **2011**, *6*, 1130–1146. *Current progress of siRNA/shRNA therapeutics in clinical trials.*
- [159] A. C. Misra, S. Bhaskar, N. Clay, J. Lahann, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 3850–3856. *Multicompartmental Particles for Combined Imaging and siRNA Delivery.*
- [160] D. E. Owens Iii, N. A. Peppas, *Int. J. Pharm.* **2006**, *307*, 93–102. *Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles.*
- [161] L. Agemy, D. Friedmann-Morvinski, V. R. Kotamraju, L. Roth, K. N. Sugahara, O. M. Girard, R. F. Mattrey, I. M. Verma, E. Ruoslahti, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2011**, *108*, 17450–17455. *Targeted nanoparticle enhanced proapoptotic peptide as potential therapy for glioblastoma.*
- [162] J. Lahann, *Polym. Int.* **2006**, *55*, 1361–1370. *Vapor-based polymer coatings for potential biomedical applications.*
- [163] J. Lahann, D. Klee, H. Höcker, *Materwiss Werksttech* **1999**, *30*, 763–766. *CVD-Beschichtung mit einem funktionalisierten Poly-p-xylylen – ein universell anwendbares Verfahren zur Ausrüstung von Medizinimplantaten mit Wirkstoffen.*
- [164] J. Lahann, D. Klee, H. Höcker, *Macromol. Rapid Comm.* **1998**, *19*, 441–444. *Chemical vapour deposition polymerization of substituted [2.2]paracyclophanes.*
- [165] H.-Y. Chen, J. Lahann, *Langmuir* **2010**, *27*, 34–48. *Designable Biointerfaces Using Vapor-Based Reactive Polymers.*
- [166] J. F. Watts, J. Wolstenholme, in *An Introduction to Surface Analysis by XPS and AES*, John Wiley & Sons, Ltd, **2005**, pp. 1–15.
- [167] R. Kjellander, E. Florin, *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases* **1981**, *77*, 2053–2077. *Water structure and changes in thermal stability of the system poly(ethylene oxide)-water.*
- [168] K. Knop, R. Hoogenboom, D. Fischer, U. S. Schubert, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6430–6452. *Anwendung von Poly(ethylenglycol) beim Wirkstoff-Transport: Vorteile, Nachteile und Alternativen.*

- [169] S. Zalipsky, J. M. Harris, in *Poly(ethylene glycol)*, Vol. 680, American Chemical Society, **1997**, pp. 1–13.
- [170] Y. Ohya, S. Shirakawa, M. Matsumoto, T. Ouchi, *Polym Advan Technol* **2000**, *11*, 635–641. *Design of poly(ethylene glycol) immobilizing platinum complex through chelate-type coordination bond.*
- [171] P. C. A. Rodrigues, U. Beyer, P. Schumacher, T. Roth, H. H. Fiebig, C. Unger, L. Messori, P. Orioli, D. H. Paper, R. Mülhaupt, F. Kratz, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2517–2524. *Acid-sensitive polyethylene glycol conjugates of doxorubicin: preparation, in vitro efficacy and intracellular distribution.*
- [172] T. Yamaoka, Y. Tabata, Y. Ikada, *J. Pharm. Sci.* **1994**, *83*, 601–606. *Distribution and Tissue Uptake of Poly(ethylene glycol) with Different Molecular Weights after Intravenous Administration to Mice.*
- [173] M. L. Nucci, R. Shorr, A. Abuchowski, *Adv Drug Deliver Rev* **1991**, *6*, 133–151. *Modified Therapeutic Proteins The therapeutic value of poly(ethylene glycol)-modified proteins.*
- [174] X. Feng, Y.-J. Yuan, J.-C. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3301–3303. *Synthesis and evaluation of water-Soluble paclitaxel prodrugs.*
- [175] C. Dingels, M. Schömer, H. Frey, *ChiuZ* **2011**, *45*, 338–349. *Die vielen Gesichter des Poly(ethylenglykol)s.*
- [176] J. Zhang, Y.-J. Zhao, Z.-G. Su, G.-H. Ma, *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *105*, 3782–3786. *Synthesis of monomethoxy poly(ethylene glycol) without diol poly(ethylene glycol).*
- [177] M. S. Thompson, T. P. Vadala, M. L. Vadala, Y. Lin, J. S. Riffle, *Polymer* **2008**, *49*, 345–373. *Synthesis and applications of heterobifunctional poly(ethylene oxide) oligomers.*
- [178] K. J. Lee, J. Yoon, S. Rahmani, S. Hwang, S. Bhaskar, S. Mitragotri, J. Lahann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, *109*, 16057–16062. *Spontaneous shape reconfigurations in multicompartamental microcylinders.*
- [179] S. Saha, D. Copic, S. Bhaskar, N. Clay, A. Donini, A. J. Hart, J. Lahann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 660–665. *Chemically Controlled Bending of Compositionally Anisotropic Microcylinders.*
- [180] S. Hiki, K. Kataoka, *Bioconjug. Chem.* **2007**, *18*, 2191–2196. *A Facile Synthesis of Azido-Terminated Heterobifunctional Poly(ethylene glycol)s for “Click” Conjugation.*

- [181] F. Zeng, C. Allen, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6391–6398. *Synthesis of Carboxy-Functionalized Heterobifunctional Poly(ethylene glycol) by a Thiol-Anionic Polymerization Method.*
- [182] Y. J. Kim, Y. Nagasaki, K. Kataoka, M. Kato, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, *Polym Bull (Berl)* **1994**, *33*, 1–6. *Heterobifunctional poly(ethylene oxide).*
- [183] M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, A. Kikuchi, N. Ohsako, Y. Nagasaki, K. Kataoka, *Bioconjug. Chem.* **1992**, *3*, 275–276. *Synthesis of poly(ethylene oxide) with heterobifunctional reactive groups at its terminals by an anionic initiator.*
- [184] Y. Akiyama, Y. Nagasaki, K. Kataoka, *Bioconjug. Chem.* **2004**, *15*, 424–427. *Synthesis of Heterotelechelic Poly(ethylene glycol) Derivatives Having  $\alpha$ -Benzaldehyde and  $\omega$ -Pyridyl Disulfide Groups by Ring Opening Polymerization of Ethylene Oxide Using 4-(Diethoxymethyl)benzyl Alkoxide as a Novel Initiator.*
- [185] M. Oishi, S. Sasaki, Y. Nagasaki, K. Kataoka, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1426–1432. *pH-Responsive Oligodeoxynucleotide (ODN)–Poly(Ethylene Glycol) Conjugate through Acid-Labile  $\beta$ -Thiopropionate Linkage: Preparation and Polyion Complex Micelle Formation.*
- [186] Y. Nagasaki, T. Kutsuna, M. Iijima, M. Kato, K. Kataoka, S. Kitano, Y. Kadoma, *Bioconjug. Chem.* **1995**, *6*, 231–233. *Formyl-ended heterobifunctional poly(ethylene oxide): Synthesis of poly(ethylene oxide) with a formyl group at one end and a hydroxyl group at the other end.*
- [187] C. Lu, W. Zhong, *Polymers* **2010**, *2*, 407. *Synthesis of Propargyl-Terminated Heterobifunctional Poly(ethylene glycol).*
- [188] G. Liu, G. L. Baker, *Soft Matter* **2008**, *4*, 1094–1101. *Structure-directed self-assembly of alkyl-aryl-ethylene oxide amphiphiles.*
- [189] M. D. Ogden, C. J. Orme, F. F. Stewart, *Polymer* **2011**, *52*, 3879–3886. *Effects of alkyl substitution on the physical properties and gas transport behavior in selected poly(R-phenoxyphosphazenes).*
- [190] R. Mahou, C. Wandrey, *Polymers* **2012**, *4*, 561. *Versatile Route to Synthesize Heterobifunctional Poly(ethylene glycol) of Variable Functionality for Subsequent Pegylation.*
- [191] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* **1937**, *56*, 137–144. *Eine Methode der Dehydrierung von Sekundären Alkoholen zu Ketonen. I. Zur Herstellung von Sterinketonen und Sexualhormonen.*

- [192] D. B. Dess, J. C. Martin, *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48, 4155–4156. *Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones.*
- [193] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651–1660. *Oxidation of alcohols by “activated” dimethyl sulfoxide. a preparative, steric and mechanistic study.*
- [194] L. J. Mikulec, D. A. Puleo, *J. Biomed. Mater. Res.* **1996**, 32, 203–208. *Use of p-nitrophenyl chloroformate chemistry to immobilize protein on orthopedic biomaterials.*
- [195] B. Sammet, *Synlett* **2009**, 2009, 3050–3051. *4-Nitrophenyl Chloroformate: A Versatile Coupling Reagent.*
- [196] M. H. Stewart, K. Susumu, B. C. Mei, I. L. Medintz, J. B. Delehanty, J. B. Blanco-Canosa, P. E. Dawson, H. Mattoussi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9804–9813. *Multidentate Poly(ethylene glycol) Ligands Provide Colloidal Stability to Semiconductor and Metallic Nanocrystals in Extreme Conditions.*
- [197] L. Wong, S. Sevimli, H. M. Zareie, T. P. Davis, V. Bulmus, *Macromolecules* **2010**, 43, 5365–5375. *PEGylated Functional Nanoparticles from a Reactive Homopolymer Scaffold Modified by Thiol Addition Chemistry.*
- [198] S. Q. Liu, Q. Tian, J. L. Hedrick, J. H. Po Hui, P. L. Rachel Ee, Y. Y. Yang, *Biomaterials* **2010**, 31, 7298–7307. *Biomimetic hydrogels for chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells to neocartilage.*
- [199] K. M. Schultz, A. D. Baldwin, K. L. Kiick, E. M. Furst, *Macromolecules* **2009**, 42, 5310–5316. *Gelation of Covalently Cross-Linked PEG–Heparin Hydrogels.*
- [200] J. Sun, S. V. Graeter, L. Yu, S. Duan, J. P. Spatz, J. Ding, *Biomacromolecules* **2008**, 9, 2569–2572. *Technique of Surface Modification of a Cell-Adhesion-Resistant Hydrogel by a Cell-Adhesion-Available Inorganic Microarray.*
- [201] J. Han, L. Sun, Y. Chu, Z. Li, D. Huang, X. Zhu, H. Qian, W. Huang, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 9955–9968. *Design, Synthesis, and Biological Activity of Novel Dicoumarol Glucagon-like Peptide 1 Conjugates.*
- [202] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159–164. *Hydrophobic effects on simple organic reactions in water.*

- [203] R. A. Bawa, S. Jones, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2765–2770. *Synthesis and Diels–Alder reactions of 9-(4-benzyloxazolin-2-yl) anthracene.*
- [204] O. Altintas, U. Tunca, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2584–2591. *Synthesis of Terpolymers by Click Reactions.*
- [205] G. Riess, *Progress in Polymer Science* **2003**, *28*, 1107–1170. *Micellization of block copolymers.*
- [206] O. Altintas, A. P. Vogt, C. Barner-Kowollik, U. Tunca, *Polym Chem* **2012**, *3*, 34–45. *Constructing star polymers via modular ligation strategies.*
- [207] J. P. Kennedy, S. Jacob, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 835–841. *Cationic Polymerization Astronomy. Synthesis of Polymer Stars by Cationic Means.*
- [208] A. Hirao, M. Hayashi, S. Loykulnant, K. Sugiyama, S. W. Ryu, N. Haraguchi, A. Matsuo, T. Higashihara, *Progress in Polymer Science* **2005**, *30*, 111–182. *Precise syntheses of chain-multi-functionalized polymers, star-branched polymers, star-linear block polymers, densely branched polymers, and dendritic branched polymers based on iterative approach using functionalized 1,1-diphenylethylene derivatives.*
- [209] H. Gao, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4960–4965. *Synthesis of Star Polymers by a Combination of ATRP and the “Click” Coupling Method.*
- [210] R. Hoogenboom, B. C. Moore, U. S. Schubert, *Chem. Commun.* **2006**, 4010–4012. *Synthesis of star-shaped poly( $\epsilon$ -caprolactone) via 'click' chemistry and 'supramolecular click' chemistry.*
- [211] O. Glaied, C. Delaite, P. Dumas, *J Polym Sci A Polym Chem* **2007**, *45*, 968–974. *Synthesis of A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> star block copolymers from a heterotetrafunctional initiator.*
- [212] O. Altintas, B. Yankul, G. Hizal, U. Tunca, *J Polym Sci A Polym Chem* **2007**, *45*, 3588–3598. *One-pot preparation of 3-miktoarm star terpolymers via click [3 + 2] reaction.*
- [213] E. Gungor, H. Durmaz, G. Hizal, U. Tunca, *J Polym Sci A Polym Chem* **2008**, *46*, 4459–4468. *H-shaped (ABCDE type) quintopolymer via click reaction [3 + 2] strategy.*
- [214] M. J. Stanford, R. L. Pflughaupt, A. P. Dove, *Macromolecules* **2010**, *43*, 6538–6541. *Synthesis of Stereoregular Cyclic Poly(lactide)s via “Thiol–Ene” Click Chemistry.*
- [215] B. Helms, J. L. Mynar, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15020–15021. *Dendronized Linear Polymers via “Click Chemistry”.*

- [216] O. Altintas, A. L. Demirel, G. Hizal, U. Tunca, *J Polym Sci A Polym Chem* **2008**, *46*, 5916–5928. *Dendrimer-like miktoarm star terpolymers: A<sub>3</sub>-(B-C)<sub>3</sub> via click reaction strategy.*
- [217] G. Lapienis, *Progress in Polymer Science* **2009**, *34*, 852–892. *Star-shaped polymers having PEO arms.*
- [218] U. S. Gunay, H. Durmaz, E. Gungor, A. Dag, G. Hizal, U. Tunca, *J Polym Sci A Polym Chem* **2012**, *50*, 729–735. *3-miktoarm star terpolymers using triple click reactions: Diels–Alder, copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, and nitroxide radical coupling reactions.*
- [219] O. M. Yaghi, G. Li, H. Li, *Nature* **1995**, *378*, 703–706. *Selective binding and removal of guests in a microporous metal-organic framework.*
- [220] S. Kitagawa, R. Kitaura, S.-i. Noro, *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 2334–2375. *Functional Porous Coordination Polymers.*
- [221] G. Férey, C. Serre, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1380–1399. *Large breathing effects in three-dimensional porous hybrid matter: facts, analyses, rules and consequences.*
- [222] M. O’Keeffe, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1215–1217. *Design of MOFs and intellectual content in reticular chemistry: a personal view.*
- [223] J. R. Long, O. M. Yaghi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1213–1214. *The pervasive chemistry of metal-organic frameworks.*
- [224] S. Hermes, F. Schröder, R. Chelmoski, C. Wöll, R. A. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13744–13745. *Selective Nucleation and Growth of Metal–Organic Open Framework Thin Films on Patterned COOH/CF<sub>3</sub>-Terminated Self-Assembled Monolayers on Au(111).*
- [225] P. Horcajada, C. Serre, D. Grosso, C. Boissière, S. Perruchas, C. Sanchez, G. Férey, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1931–1935. *Colloidal Route for Preparing Optical Thin Films of Nanoporous Metal–Organic Frameworks.*
- [226] A. Schoedel, C. Scherb, T. Bein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7225–7228. *Oriented Nanoscale Films of Metal–Organic Frameworks By Room-Temperature Gel-Layer Synthesis.*
- [227] O. Shekhah, H. Wang, D. Zacher, R. A. Fischer, C. Wöll, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5038–5041. *Growth Mechanism of Metal–Organic Frameworks: Insights into the Nucleation by Employing a Step-by-Step Route.*

- [228] O. Shekhah, H. Wang, T. Strunskus, P. Cyganik, D. Zacher, R. Fischer, C. Wöll, *Langmuir* **2007**, *23*, 7440–7442. *Layer-by-Layer Growth of Oriented Metal Organic Polymers on a Functionalized Organic Surface.*
- [229] Y. He, W. Zhou, G. Qian, B. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5657–5678. *Methane storage in metal-organic frameworks.*
- [230] L. J. Murray, M. Dinca, J. R. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1294–1314. *Hydrogen storage in metal-organic frameworks.*
- [231] N. L. Rosi, J. Eckert, M. Eddaoudi, D. T. Vodak, J. Kim, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Science* **2003**, *300*, 1127–1129. *Hydrogen Storage in Microporous Metal-Organic Frameworks.*
- [232] J.-R. Li, R. J. Kuppler, H.-C. Zhou, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1477–1504. *Selective gas adsorption and separation in metal-organic frameworks.*
- [233] Z. Hu, B. J. Deibert, J. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5815–5840. *Luminescent metal-organic frameworks for chemical sensing and explosive detection.*
- [234] S. Hermes, F. Schroder, S. Amirjalayer, R. Schmid, R. A. Fischer, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 2464–2472. *Loading of porous metal-organic open frameworks with organometallic CVD precursors: inclusion compounds of the type [LnM]<sub>a</sub>@MOF-5.*
- [235] J. Liu, L. Chen, H. Cui, J. Zhang, L. Zhang, C.-Y. Su, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6011–6061. *Applications of metal-organic frameworks in heterogeneous supramolecular catalysis.*
- [236] P. Horcajada, C. Serre, G. Maurin, N. A. Ramsahye, F. Balas, M. Vallet-Regí, M. Sebban, F. Taulelle, G. Férey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6774–6780. *Flexible Porous Metal-Organic Frameworks for a Controlled Drug Delivery.*
- [237] A. C. McKinlay, R. E. Morris, P. Horcajada, G. Férey, R. Gref, P. Couvreur, C. Serre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6260–6266. *BioMOFs: Metal–Organic Frameworks for Biological and Medical Applications.*
- [238] M. Hanke, H. K. Arslan, S. Bauer, O. Zybaylo, C. Christophis, H. Gliemann, A. Rosenhahn, C. Wöll, *Langmuir* **2012**, *28*, 6877–6884. *The Biocompatibility of Metal–Organic Framework Coatings: An Investigation on the Stability of SURMOFs with Regard to Water and Selected Cell Culture Media.*
- [239] M. Tsotsalas, J. Liu, B. Tettmann, S. Grosjean, A. Shahnas, Z. Wang, C. Azucena, M. Addicoat, T. Heine, J. Lahann, J. Overhage, S. Bräse, H. Gliemann, C. Wöll, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*,

- 8–11. *Fabrication of Highly Uniform Gel Coatings by the Conversion of Surface-Anchored Metal–Organic Frameworks.*
- [240] S. Schmitt, M. Silvestre, M. Tsotsalas, A.-L. Winkler, A. Shahnas, S. Grosjean, F. Laye, H. Gliemann, J. Lahann, S. Bräse, M. Franzreb, C. Wöll, *ACS Nano* **2015**, *9*, 4219–4226. *Hierarchically Functionalized Magnetic Core/Multishell Particles and Their Postsynthetic Conversion to Polymer Capsules.*
- [241] E. C. Spencer, J. A. K. Howard, G. J. McIntyre, J. L. C. Rowsell, O. M. Yaghi, *Chem. Commun.* **2006**, 278–280. *Determination of the hydrogen absorption sites in Zn<sub>4</sub>O(1,4-benzenedicarboxylate) by single crystal neutron diffraction.*
- [242] J. L. C. Rowsell, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1304–1315. *Effects of Functionalization, Catenation, and Variation of the Metal Oxide and Organic Linking Units on the Low-Pressure Hydrogen Adsorption Properties of Metal–Organic Frameworks.*
- [243] T. Sagara, J. Klassen, J. Ortony, E. Ganz, *J Chem Phys* **2005**, *123*, 014701. *Binding energies of hydrogen molecules to isorecticular metal-organic framework materials.*
- [244] C. Melchert, M. Behl, U. Nöchel, A. Lendlein, *Macromol Mater Eng* **2012**, *297*, 1203–1212. *Influence of Comesogens on the Thermal and Actuation Properties of 2-tert-Butyl-1,4-bis[4-(4-pentenyl)oxy]benzoyl]hydroquinone Based Nematic Main-Chain Liquid Crystalline Elastomers.*
- [245] J. H. Short, T. D. Darby, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 833–840. *Sympathetic Nervous System Blocking Agents. III. Derivatives of Benzylguanidine 1-3.*
- [246] D. M. Wieland, D. P. Swanson, L. E. Brown, W. H. Beierwaltes, *J. Nucl. Med.* **1979**, *20*, 155–158. *Imaging the Adrenal Medulla with an I-131-labeled Antiadrenergic Agent.*
- [247] D. M. Wieland, J.-l. Wu, L. E. Brown, T. J. Mangner, D. P. Swanson, W. H. Beierwaltes, *J. Nucl. Med.* **1980**, *21*, 349–353. *Radiolabeled Adrenergic Neuron-Blocking Agents: Adrenomedullary Imaging with [131I] Iodobenzylguanidine.*
- [248] M. C. Tobes, S. Jaques, D. M. Wieland, J. C. Sisson, *J. Nucl. Med.* **1985**, *26*, 897–907. *Effect of Uptake-One Inhibitors on the Uptake of Norepinephrine and Metaiodobenzylguanidine.*
- [249] J. C. Sisson, M. S. Frager, T. W. Valk, M. D. Gross, D. P. Swanson, D. M. Wieland, M. C. Tobes, W. H. Beierwaltes, N. W. Thompson *N. Engl. J. Med.* **1981**, *305*, 12–17. *Scintigraphic Localization of Pheochromocytoma.*

- [250] J. Treuner, U. Feine, D. Niethammer, W. Müller-Schaumburg, J. Meinke, E. Eibach, R. Dopfer, T. H. Klingebiel, Grumbach, *Lancet Oncol.*, **323**, 333–334. *SCINTIGRAPHIC IMAGING OF NEUROBLASTOMA WITH [<sup>131</sup>I]IODOBENZYLGUANIDINE.*
- [251] B. Kimmig, W. E. Brandeis, M. Eisenhut, B. Bubeck, H. J. Hermann, K. z. Winkel, *J. Nucl. Med.* **1984**, *25*, 773–775. *Scintigraphy of a Neuroblastoma with I-131 Metaiodobenzylguanidine.*
- [252] S. D. Safford, R. E. Coleman, J. P. Gockerman, J. Moore, J. Feldman, M. W. Onaitis, D. S. Tyler, J. A. Olson, *Cancer* **2004**, *101*, 1987–1993. *Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid.*
- [253] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470. *A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines.*
- [254] T. M. Keck, M.-F. Zou, P. Zhang, R. P. Rutledge, A. H. Newman, *ACS Med Chem Lett* **2012**, *3*, 544–549. *Metabotropic Glutamate Receptor 5 Negative Allosteric Modulators as Novel Tools for in Vivo Investigation.*
- [255] H. Bünger, *CIT* **1990**, *62*, 434–434. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A 12 Formamides to Hexamethylenediamine. VCH, Weinheim – Basel – Cambridge – New York 1989. XV, 632 S., 253 Abb., 156 Tab., geb., DM 520,-.*
- [256] S. C. Bodary, D. Carniato, T. Gadek, J. F. Gourvest, J. Knolle, A. Peyman, K. H. Scheunemann, D. W. Will, Google Patents, **2004**.
- [257] T. Lundstedt, A. Skottner, A. Boman, P. Andersson, E. Seifert, V. Andrianov, Google Patents, **2007**.
- [258] T. Goebel, E. Humbert-Droz, M. Schwarzenbach, Google Patents, **2006**.
- [259] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1861**, *118*, 151–177. *Untersuchungen über die chemischen Beziehungen zwischen Guanin, Xanthin, Theobromin, Caffein und Kreatinin.*
- [260] B. Rathke, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, *17*, 297–309. *Ueber Verbindungen des Schwefelharnstoffs.*
- [261] G. Dräger, W. Solodenko, J. Messinger, U. Schön, A. Kirschning, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1401–1403. *A new reagent and its polymer-supported variant for the amidination of amines.*

- [262] W. Solodenko, P. Bröker, J. Messinger, U. Schön, A. Kirschning, *Synthesis* **2006**, 2006, 461–466. *Amidation of Amines under Microwave Conditions Using Recyclable Polymer-Bound 1H-Pyrazole-1-carboxamidine*.
- [263] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, 57, 2497–2502. *1H-Pyrazole-1-carboxamidine hydrochloride an attractive reagent for guanylation of amines and its application to peptide synthesis*.
- [264] J. E. Powell, J. Estève, J. R. Mann, L. Parker, D. Frappaz, J. Michaelis, R. Kerbl, I. D. Mutz, C. A. Stiller, *Lancet Oncol.* **1998**, 352, 682–687. *Neuroblastoma in Europe: differences in the pattern of disease in the UK*.
- [265] M. Silen, *J. Pediatr. Surg.*, 33, 1727. *The National Cancer Database report on patterns of childhood cancers in the United States*.
- [266] A. Garaventa, C. Gambini, G. Villavecchia, A. Di Cataldo, L. Bertolazzi, M. R. Pizzitola, B. De Bernardi, R. Haupt, *Cancer* **2003**, 97, 1332–1338. *Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine*.
- [267] C. Granata, A. M. Fagnani, C. Gambini, C. Boglino, S. Bagnulo, G. Cecchetto, S. Federici, A. Inserra, A. Michelazzi, G. Riccipettoni, A. Rizzo, P. Tamaro, V. Jasonni, B. De Bernardi, *J. Pediatr. Surg.* **2000**, 35, 88–91. *Features and outcome of neuroblastoma detected before birth*.
- [268] F. H. Schilling, C. Spix, F. Berthold, R. Erttmann, N. Fehse, B. Hero, G. Klein, J. Sander, K. Schwarz, J. Treuner, U. Zorn, J. Michaelis *N. Engl. J. Med.* **2002**, 346, 1047–1053. *Neuroblastoma Screening at One Year of Age*.
- [269] G. M. Brodeur, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, 3, 203–216. *Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma*.
- [270] D. A. Haas-Kogan, P. S. Swift, M. Selch, G. M. Haase, R. C. Seeger, R. B. Gerbing, D. O. Stram, K. K. Matthay, *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 56, 28–39. *Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study*.
- [271] M. J. Gelfand, *Semin. Nucl. Med.* **1993**, 23, 231–242. *Pediatric Nuclear Medicine: Part I Metaiodobenzylguanidine in children*.
- [272] B. H. Kushner, *J. Nucl. Med.* **2004**, 45, 1172–1188. *Neuroblastoma: A Disease Requiring a Multitude of Imaging Studies\**.

- [273] J. V. Glowniak, J. E. Kilty, S. G. Amara, B. J. Hoffman, F. E. Turner, *J. Nucl. Med.* **1993**, *34*, 1140–1146. *Evaluation of Metaiodobenzylguanidine Uptake by the Norepinephrine, Dopamine and Serotonin Transporters.*
- [274] L. Troncone, V. Rufini, *Anticancer Res.* **1998**, *1997*, 1823–1831. *Radiolabeled metaiodobenzylguanidine in the diagnosis of neural crest tumors.*
- [275] R. J. Hutchinson, J. C. Sisson, B. Shapiro, J. S. Miser, D. Normole, B. L. Shulkin, I. R. Francis, K. Zasadny, J. E. Carey, J. W. Johnson, Mallette, B. Mudgette, *Am. J. Clin. Oncol.* **1992**, *15*, 226–232. *<sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidine Treatment in Patients with Refractory Advanced Neuroblastoma.*
- [276] A. Garaventa, B. De Bernardi, E. Lanino, P. Guerra, M. Bestagno, L. Bertolazzi, G. P. Villavecchia, F. Claudiani, A. Arrighini, *Cancer* **1991**, *67*, 922–928. *Treatment of advanced neuroblastoma with <sup>i-131</sup> meta-iodobenzylguanidine.*
- [277] G. Dahllöf, P. Borgström, G. Lundell, H. Jacobsson, P. Kogner, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, *92*, 420–423. *Severe oral mucositis after therapeutic administration of [<sup>131</sup>I]MIBG in a child with neuroblastoma.*
- [278] P. Olivier, P. Colarinha, J. Fettich, S. Fischer, J. Frökier, F. Giammarile, I. Gordon, K. Hahn, L. Kabasakal, M. Mann, M. Mitjavila, A. Piepsz, U. Porn, R. Sixt, J. van Velzen, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **2003**, *30*, B45–B50. *Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children.*
- [279] H. Zhang, R. Huang, N.-K. V. Cheung, H. Guo, P. B. Zanzonico, H. T. Thaler, J. S. Lewis, R. G. Blasberg, *Cancer Res.* **2014**, *20*, 2182–2191. *Imaging the Norepinephrine Transporter in Neuroblastoma: A Comparison of [<sup>18F</sup>]-MFBG and <sup>123I</sup>-MIBG.*
- [280] L. S. Lashford, J. P. Hancock, J. T. Kemshead, *Int. J. Cancer* **1991**, *47*, 105–109. *Meta-Iodobenzylguanidine (mIBG) uptake and storage in the human neuroblastoma cell line SK-N-BE(2C).*
- [281] M.-Y. Zhu, C.-H. Kim, D.-Y. Hwang, R. J. Baldessarini, K.-S. Kim, *J. Neurochem.* **2002**, *82*, 146–153. *Effects of desipramine treatment on norepinephrine transporter gene expression in the cultured SK-N-BE(2)M17 cells and rat brain tissue.*
- [282] A. Walther, A. H. E. Müller, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5194–5261. *Janus Particles: Synthesis, Self-Assembly, Physical Properties, and Applications.*

- [283] S. Rahmani, C. H. Villa, A. F. Dishman, M. E. Grabowski, D. C. Pan, H. Durmaz, A. C. Misra, L. Colón-Meléndez, M. J. Solomon, V. R. Muzykantov, J. Lahann, *J. Drug Target.* **2015**, *23*, 750–758. *Long-circulating Janus nanoparticles made by electrohydrodynamic co-jetting for systemic drug delivery applications.*
- [284] K. L. Parry, A. G. Shard, R. D. Short, R. G. White, J. D. Whittle, A. Wright, *Surf. Interface Anal.* **2006**, *38*, 1497–1504. *ARXPS characterisation of plasma polymerised surface chemical gradients.*
- [285] J. H. Scofield, *J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom.* **1976**, *8*, 129–137. *Hartree-Slater subshell photoionization cross-sections at 1254 and 1487 eV.*
- [286] W. Kowalczyk, A. Mascaraque, M. Sánchez-Navarro, J. Rojo, D. Andreu, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4565–4573. *Convergent Synthesis of Glycodendropeptides by Click Chemistry Approaches.*
- [287] P. Lundberg, M. V. Walter, M. I. Montanez, D. Hult, A. Hult, A. Nystrom, M. Malkoch, *Polym Chem* **2011**, *2*, 394–402. *Linear dendritic polymeric amphiphiles with intrinsic biocompatibility: synthesis and characterization to fabrication of micelles and honeycomb membranes.*
- [288] G. Schaeffer, E. Buhler, S. J. Candau, J.-M. Lehn, *Macromolecules* **2013**, *46*, 5664–5671. *Double Dynamic Supramolecular Polymers of Covalent Oligo-Dynamers.*
- [289] J. Karabline, M. Portnoy, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4788–4794. *Solid-phase synthesis and acidolytic degradation of sterically congested oligoether dendrons.*
- [290] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, J. B. Matson, A. K. Nugent, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5436–5443. *Dendrimers Clicked Together Divergently.*
- [291] Y.-L. Zhao, W. R. Dichtel, A. Trabolsi, S. Saha, I. Aprahamian, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11294–11296. *A Redox-Switchable  $\alpha$ -Cyclodextrin-Based [2]Rotaxane.*
- [292] F.-Y. Ji, L.-L. Zhu, X. Ma, Q.-C. Wang, H. Tian, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 597–600. *A new thermo- and photo-driven [2]rotaxane.*
- [293] H. Y. Song, M. H. Ngai, Z. Y. Song, P. A. MacAry, J. Hobley, M. J. Lear, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3400–3406. *Practical synthesis of maleimides and coumarin-linked probes for protein and antibody labelling via reduction of native disulfides.*

- [294] Y. Zheng, M. Micic, S. V. Mello, M. Mabrouki, F. M. Andreopoulos, V. Konka, S. M. Pham, R. M. Leblanc, *Macromolecules* **2002**, *35*, 5228–5234. *PEG-Based Hydrogel Synthesis via the Photodimerization of Anthracene Groups*.
- [295] J. Liu, H. Dong, Z. Wang, D. Ji, C. Cheng, H. Geng, H. Zhang, Y. Zhen, L. Jiang, H. Fu, Z. Bo, W. Chen, Z. Shuai, W. Hu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11777–11779. *Thin film field-effect transistors of 2,6-diphenyl anthracene (DPA)*.
- [296] T. Ogata, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13848–13849. *Palladium-Catalyzed Amination of Aryl and Heteroaryl Tosylates at Room Temperature*.
- [297] O. K. Rasheed, P. D. Bailey, A. Lawrence, P. Quayle, J. Raftery, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6988–6993. *A Modular Synthesis of Multidentate S-, N- and O-Containing Meta- and Paracyclophanes*.

## 10 Anhang

### 10.1 Publikationen, Konferenzbeiträge, Sonstiges

#### 10.1.1 Publikationen in Fachzeitschriften

- 1) V. Mugnaini, M. Tsotsalas, F. Bebensee, S. Grosjean, A. Shahnas, S. Bräse, J. Lahann, M. Buck, C. Wöll, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11129–11131. *Electrochemical Investigation of Covalently Post-Synthetic Modified SURGEL Coatings.*
- 2) M. Tsotsalas, J. Liu, B. Tettmann, S. Grosjean, A. Shahnas, Z. Wang, C. Azucena, M. Addicoat, T. Heine, J. Lahann, J. Overhage, S. Bräse, H. Gliemann, C. Wöll. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8–11. *Fabrication of Highly Uniform Gel Coating by the Conversion of Surface-Anchored Metal-Organic Frameworks.*
- 3) S. Schmitt, M. Silvestre, M. Tsotsalas, A. Winklert, A. Shahnas, S. Grosjean, F. Laye, H. Gliemann, J. Lahann, S. Bräse, M. Franzreb, C. Wöll. *ACS Nano.* **2015**, 9, 4219–4226. *Hierarchically Functionalized Magnetic Core/Multishell Particles and Their Postsynthetic Conversion to Polymer Capsules.*
- 4) A. Shahnas, S. Rahmani, J. Gregory, S. Bräse, J. Lahann, Manuskript in Bearbeitung. *Synthesis of a Library of Trifunctional Linkers and their Potential Application in Selective and Dual Surface Modification of Particles.*
- 5) A. Shahnas, J. Gregory, N. Habibi, S. Rahmani, S. Bräse, J. Lahann, Manuskript in Bearbeitung. *Bio-Orthogonal Surface Modification of Hydrogel Nanoparticles for Targeted Therapeutic Delivery to Gliomas.*
- 6) D. Quevedo, A. Shahnas, A. C. Misra, S. Rahmani, S. Bräse, J. Lahann, Manuskript in Bearbeitung. *Multifunctional Nanoparticles For Specific Neuroblastoma Targeting.*

**10.1.2 Posterbeiträge**

- 1) A. Shahnas, S. Rahmani, M. Tsotsalas, C. Woell, S. Bräse, J. Lahann. *4<sup>th</sup> Sino-French Symposium 2015*, Strasbourg, Frankreich, 12.10–14.10. *Bioorthogonal synthetic strategies for polyvalent materials*.

**10.1.3 Fortbildungen**

- 1) SAVVY Winter School 2015: *Hierarchically nanostructured materials*, Les Diablerets, Schweiz, 10.02–11.02.2015.

## 10.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denen bedanken, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Mein Dank gilt zuallererst meinem Doktorvater Prof. Dr. Jörg Lahann und unserem Kooperationspartner Prof. Dr. Stefan Bräse für die interessante Themenstellung, für die Bereitstellung einer ausgezeichneten Arbeitsumgebung, die Freiheit bei der Gestaltung dieser Arbeit, sowie das Vertrauen, dass mir während meiner gesamten Promotion entgegengebracht wurde.

Ein großes Dankeschön geht ebenfalls an Astrid Biedermann, Stefanie Sellheim-Ret und Dr. Angela Weiss, die mir bei sämtlichen organisatorischen und bürokratischen Angelegenheiten stets eine große Hilfe waren.

Des Weiteren danke ich dem Institut für Nanotechnologie für die Bereitstellung des NMR-Spektrometers. Bei allen Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts für Organische Chemie bedanke ich mich für das zügige und zuverlässige Anfertigen zahlreicher Analysen. Für die sorgfältige Messung von MS-, HRMS- und IR-Proben bedanke ich mich ganz besonders bei Frau Mößle. Ebenfalls bedanke ich mich bei Frank Kirschhöfer und Boris Kühl für die Einweisung und fachkundigen Diskussionen.

Bei allen Kollegen und ehemaligen Mitarbeitern möchte ich mich für die freundliche Aufnahme, die tolle Arbeitsatmosphäre, die stete Hilfsbereitschaft und die lehrreiche Zeit bedanken. Ein großer Dank gebührt meinen Laborkollegen Dr. Florence Bally, Dr. Ekaterina Sokolovskaya, Dr. Meike König, Eduard Stefanescu, Dr. Aftin Ross, Dr. Denise Paula da Cunha, Dr. Jan Weiß, Fabrice Laye, Christoph Hussal, Gowthamy Venkidasubramonian und Dr. Domenic Kratzer.

Besonders hervorheben möchte ich Dr. Christian Friedmann, der jederzeit in sämtlichen Bereichen zu mir gehalten hat und an so einigen Problemlösungen durch kompetente und lehrreiche Beratung mitgewirkt hat. Danke auch für die lustigen Fussballabende.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Kooperationspartnern, insbesondere Dr. Sahar Rahmani und Dr. Manuel Tsotsalas, Jason Gregory, Dr. Sophia Schmitt und Daniel Quevedo, für die gute und produktive Zusammenarbeit,

Für die kritische Durchsicht meines Manuskripts möchte ich mich ganz herzlich bei Dr. Christian Friedmann, Dr. Meike König, Ludmilla Popp und Dr. Domenic Kratzer bedanken, die mich mit ihren Ratschlägen und Verbesserungsvorschlägen weitergeholfen haben.

Auch all denen, die hier nicht namentlich genannt wurden, gilt mein herzlicher Dank.

Bedanken will ich mich bei meinem Opa Levon und Oma Svetlana für die wunderschönen Jahre, das köstliche Essen und die Liebe, die sie mir geschenkt haben.

Mein letzter und tiefempfundener Dank gebührt meiner liebevollen Familie, vor allem meinen großartigen Eltern Armenak und Susanna, die immer an mich geglaubt haben und ohne deren Rückhalt, Liebe, die einzigartige Unterstützung und Aufopferung diese Arbeit niemals möglich gewesen wäre. Zur Familie gehört ebenfalls meine Verlobte Ludmilla, die mit ihrer verständnisvollen, liebenswerten Art, ihrer Liebe und ihrem Vertrauen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Herzlich bedanke ich mich bei meiner Schwester Arpine für jedwede Unterstützung. Ohne deiner speziellen kritischen Fragen, deiner fürsorglichen Art und aufmunternden Worte, wäre die Zeit halb so schön. Ganz großer Dank geht an meinen Bruder David. Ihm danke ich für die seelische, moralische Hilfe und die stets aufbauenden Worte. Durch deine Willensstärke, positive Energie und Lebensfreude hast du mich stets inspiriert und geprägt. Deine brüderliche Freundschaft bedeutet mir unbeschreiblich viel. Danke an die lustigen FIFA-Abende, danke für alles mein Krieger!