

# **Synthese funktionalisierter amphiphiler Blockcopolymere und deren Anwendung in der mizellaren Katalyse**

## **Dissertation**

Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

Technische Universität Dortmund  
Fakultät für Chemie und Chemische Biologie  
Arbeitsgruppe Polymere Hybridsysteme

Vorgelegt von  
**Christian Gramse**  
aus Menden (Sauerland)

Dortmund, 2021



Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2018 bis Juni 2021 unter der Leitung von *Prof. Dr. Ralf Weberskirch* an der Fakultät Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

M. Klika Škopić, K. Götte, C. Gramse, M. Dieter, S. Pospich, S. Raunser, R. Weberskirch, A. Brunschweiler, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10546–10555.

M. Klika Škopić, C. Gramse, R. Oliva, S. Pospich, L. Neukirch, M. Manisegaran, S. Raunser, R. Winter, R. Weberskirch, A. Brunschweiler, *Chem. Eur. J.* **2021**, DOI: 10.1002/chem.202100980

Des Weiteren fanden einige der in dieser Arbeit synthetisierten Polymere Anwendung in folgender Veröffentlichung:

J. Bobers, M. Klika Škopić, R. Dinter, P. Sakthithasan, L. Neukirch, C. Gramse, R. Weberskirch, A. Brunschweiler, N. Kockmann, *ACS Comb. Sci.* **2020**, *22*, 101–108.

1. Gutachter: Prof. Dr. Ralf Weberskirch

2. Gutachter: PD Dr. Andreas Brunschweiler

Eingereicht am: 25.06.2021



## Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt an dieser Stelle meinem Doktorvater *Prof. Dr. Ralf Weberskirch* für die Ermöglichung dieser Promotion, das interessante Promotionsthema sowie für die Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen in den letzten drei Jahren.

Bei Herrn *PD Dr. Andreas Brunschweiger* bedanke ich mich für die bereitwillige Übernahme des Koreferats. Ihm sowie *Dr. Mateja Klika Škopić*, *Katharina Götte* und *Laura Neukirch* möchte ich zudem für die tolle Zusammenarbeit im „DEL-Projekt“ danken. In diesem Zusammenhang bedanke ich mich auch bei *Sabrina Pospich* aus der Gruppe von *Prof. Dr. Stefan Raunser* am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie für das Anfertigen der TEM-Aufnahmen.

Den Arbeitskreisen von *Prof. Dr. Jörg Tiller* und *Prof. Dr. Arno Behr* danke ich für die Bereitstellung analytischer Geräte.

Ein großer Dank gilt auch der NMR-Abteilung um *Prof. Dr. Wolf Hiller* für die schnelle und zuverlässige Messung sämtlicher Proben. Mein besonderer Dank gilt hier *Bastian Grabe* für die vielen kurzfristigen Messungen sowie die Auswertung der DOSY-NMR-Proben.

Ein weiterer Dank sei hier an *Katja Weber* und *Andreas Hammer* für alle organisatorischen Dinge (Bestellung von Chemikalien und Verbrauchsmitteln), an *Andrea Bokelmann* für die Unterstützung bei den GPC- Und DLS-Messungen sowie an *Silvia Lessing* für die Handhabung aller bürokratischen Fragestellungen gerichtet.

Ein großer Dank gilt ebenso den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Weberskirch *Dr. Anne-Larissa Kampmann*, *Dr. Andrea Ernst*, *Dr. Patrick Bolduan*, *Dr. Golnaz Bissadi*, *Dr. Sotoodeh Mohammadi*, *Dr. Henning Sand*, *Dr. Irene Pretzer-Schmer*, *Dr. David Pelzer*, *Omar Sallouh*, *Hanne Petersen*, *Max Jopen*, *Nils Stamm*, *Florian Pätzold*, *Wiebke Schnettger*, *Janick Wesselmann*, *Marvin Dieter* und *Yannik Olszowy* für die entspannte Arbeitsatmosphäre, die fachbezogenen und fachfremden Diskussionen sowie zahlreiche gemeinsame Ausflüge und Aktivitäten.

Auch meinen Praktikanten und Bachelorstudenten *Christoph Drechsler*, *Elpida Pohlkötter*, *Katrin Plate*, *Lydia Mihailowitsch*, *Reyhaneh Armin*, *Tim Stuck*, *Thomas Kembügler*, *Timo Winner*, *Hendrik Pianta* und *Tobias Breulmann* möchte ich an dieser Stelle für ihre geleistete Arbeit danken.

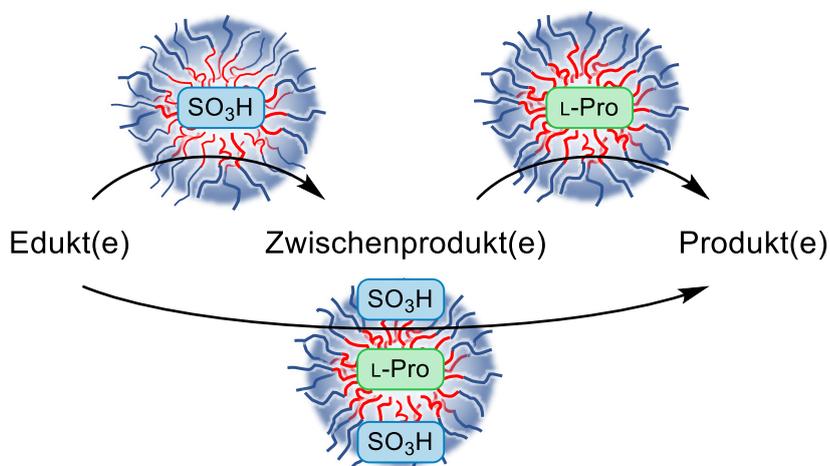
Ebenso danke ich *Jonas Bianga* und *Marco Schnurbus* für die gemeinsame Studienzeit, die gemeinsamen Prüfungsvorbereitungen sowie die unzähligen lustigen Momente.

Der wichtigste Dank gilt meiner Familie und meiner Partnerin *Lisa* für die bedingungslose Unterstützung während der gesamten Studien- und Promotionszeit.



## Kurzfassung

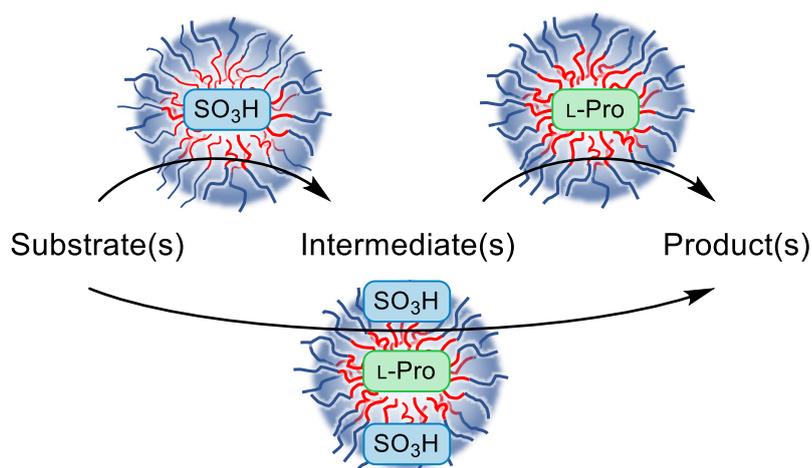
Für die Erfüllung der Anforderungen der *Grünen Chemie* stellt die Entwicklung neuer, effizienter und nachhaltiger Katalysemethoden einen entscheidenden Beitrag dar. Mit neuen Katalysatoren kann zum einen die Atomökonomie verbessert und die Menge an Abfallprodukten und organischen Lösungsmitteln verringert werden. Um organische Reaktionen in das Reaktionsmedium Wasser zu überführen, wurden in dieser Arbeit amphiphile Blockkopolymere mit Hilfe der RAFT-Polymerisation synthetisiert. Diese sind in der Lage, oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration Mizellen bzw. Nanoreaktoren auszubilden. Durch die Inkorporation katalytischer Spezies in den hydrophoben oder hydrophilen Teil der Polymere können die Nanoreaktoren als Katalysator verwendet werden. Dabei wurde zum einen die Sulfonsäure für die Acetalspaltung und zum anderen L-Prolin für die asymmetrische Aldolkopplung untersucht. Neben der Einzeluntersuchung der Systeme wurden die Systeme auch kombiniert, um eine orthogonale Tandemreaktion zu realisieren. Neben den beiden einzelnen mizellaren Systemen wurden hierbei auch kernvernetzte Nanopartikel sowie ein bifunktionelles mizellares System untersucht. Das säurefunktionalisierte System fand zudem Anwendung in der Synthese einer DNA-kodierten Bibliothek.





## Abstract

To meet the requirements of green chemistry, the development of new, efficient and sustainable catalytic methods represents a decisive contribution. On the one hand, new catalysts can improve atomic economy and reduce the amount of waste products and organic solvents. In order to transfer organic reactions into the reaction medium water, amphiphilic block copolymers were synthesized in this work using RAFT polymerization. These are capable of forming micelles or nanoreactors above the critical micelle formation concentration. By incorporating catalytic species into the hydrophobic or hydrophilic part of the polymers, the nanoreactors can be used as catalysts. In this context, sulfonic acid was investigated for acetal cleavage on the one hand and L-proline for asymmetric aldol coupling on the other hand. In addition to studying the systems individually, the systems were also combined to realize an orthogonal tandem reaction. In addition to the two individual micellar systems, core-crosslinked nanoparticles and a bifunctional micellar system were also investigated in this regard. The acid-functionalized system was also used in the synthesis of a DNA-Encoded Library.





# Inhaltsverzeichnis

1. Motivation.....	1
2. Einleitung .....	3
2.1 Der Weg zur <i>Grünen Chemie</i> .....	3
2.2 Einführung in die Katalyse .....	6
2.3 Mizellare Katalyse .....	9
2.3.1 Tenside in der mizellaren Katalyse .....	10
2.3.2 Amphiphile Blockcopolymeren in der mizellaren Katalyse .....	14
2.3.3 Tandemreaktionen in der mizellaren Katalyse.....	17
2.4 Kontrollierte Polymerisationen .....	20
2.4.1 Die RAFT-Polymerisation.....	21
3. Aufgabenstellung und Zielsetzung .....	25
4. Säurekatalysierte Reaktionen.....	27
4.1 Zielsetzung .....	27
4.2 Ergebnisse und Diskussion.....	28
4.2.1 Polymersynthese und Charakterisierung.....	28
4.2.1.1 Synthese der kernfunktionalisierten Mizellen.....	29
4.2.1.2 Synthese der schalefunktionalisierten Mizellen .....	36
4.2.2 Anwendung der amphiphilen Polymere in der mizellaren Katalyse .....	39
4.2.2.1 Anwendung der kernfunktionalisierten Mizellen.....	39
4.2.2.2 Anwendung der schalefunktionalisierten Mizellen .....	50
4.3 Zusammenfassung.....	51
5. Die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion.....	53
5.1 Der Katalysator L-Prolin .....	53
5.2 Immobilisierung von L-Prolin an Polymeren .....	58
5.3 Zielsetzung .....	61
5.4 Ergebnisse und Diskussion.....	61
5.4.1 Monomersynthese .....	61
5.4.2 Polymersynthese und Charakterisierung .....	62
5.4.3 Mizellare, L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion .....	65
5.5 Zusammenfassung.....	74
6. Einführung in die Tandemkatalyse .....	75
6.1 Definierte organische Polymere für die Katalysatorkompartimentierung.....	78
6.2 Zielsetzung .....	82
6.3 Ergebnisse und Diskussion.....	83
6.3.1 Untersuchung der Katalysatorkompatibilität .....	83
6.3.2 Synthese und Anwendung kernvernetzter Nanopartikel .....	87
6.3.3 Anwendung der Katalysatorsysteme in der orthogonalen Tandemreaktion .....	90

6.4 Zusammenfassung.....	103
7. Anwendung der mizellaren Katalyse in der Wirkstoffforschung.....	107
7.1 Einführung in die Wirkstoffforschung .....	107
7.2 DNA-kodierte Bibliotheken .....	109
7.3 Zielsetzung .....	112
7.4 Ergebnisse und Diskussion.....	112
7.4.1 Die POVAROV-Reaktion.....	112
7.4.2 Die GRÖBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion .....	124
7.4.3 Einfluss der Polymerzusammensetzung.....	127
7.4.3.1 Die POVAROV-Reaktion .....	130
7.4.3.2 Die Boc-Entschützung .....	133
7.5 Zusammenfassung.....	135
8. Zusammenfassung und Ausblick.....	139
9. Experimentaltteil.....	147
9.1 Allgemeines .....	147
9.2 Präparative Vorschriften.....	149
9.2.1 Synthese niedermolekularer Substanzen .....	149
9.2.1 Polymersynthese .....	153
9.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	167
10. Literaturverzeichnis.....	171
11. Anhang.....	179
11.1 Abkürzungs- und Symbolverzeichnis.....	179
11.2 Abbildungsverzeichnis .....	181
11.3 Tabellenverzeichnis.....	185
11.4 Schemataverzeichnis .....	186
11.5 NMR-Spektren.....	189
11.6 Eidesstattliche Versicherung.....	216





## 1. Motivation

Spätestens seit Inkrafttreten des Kyoto-Protokolls und des Pariser Klimaabkommens sind die Themen Umweltschutz und Nachhaltigkeit Teil des kollektiven Bewusstseins. Die daraus resultierenden gesellschaftlichen und politischen Erwartungen, zusammen mit einer immer weiter wachsenden Weltbevölkerung sowie steigende Energie- und Rohstoffpreise, verlangen stetige Innovationen und Prozessoptimierungen innerhalb der chemischen Industrie. Neben dem Einsatz nachwachsender Rohstoffe und dem Recycling von Stoffen, nimmt die Energie- und Ressourceneffektivität in allen Bereichen der Wertschöpfungskette eine zentrale Stellung ein.<sup>[1-3]</sup>

Neben bloßen wirtschaftlichen Gesichtspunkten, wie der Verfügbarkeit eines Ausgangsstoffes, fällt die Betrachtung eines chemischen Prozesses seit über 20 Jahren ganzheitlicher aus. Neben der Wirtschaftlichkeit stehen die Aspekte der sicheren Reaktionsführung und der Vermeidung meist toxischer Abfälle im Vordergrund, um die Prozesse sauberer und umweltfreundlicher zu gestalten.<sup>[4,5]</sup>

Ein wesentliches Instrument zur Verringerung von Abfallprodukten, Energie- und Rohstoffaufwand (und damit Kosten) und zur Effizienzsteigerung chemischer Prozesse durch Einflussnahme auf die Selektivität einer chemischen Reaktion, ist der Einsatz von Katalysatoren.<sup>[4]</sup> Der enorme Stellenwert der Katalyse zeigt sich darin, dass heutzutage etwa 90% aller chemischen Prozesse unter Zuhilfenahme eines (zumeist heterogenen) Katalysators ablaufen<sup>[6]</sup>, wodurch diese deutlich nachhaltiger gestaltet werden können.

Die Synthese neuartiger, selektiver und wiederverwertbarer Katalysatoren nimmt daher eine Schlüsselrolle auf dem Weg zum Erreichen der gesteckten Klimaziele ein. Neben einfachen niedermolekularen Katalysatoren wie Aminosäuren, dem Vaska-Komplex oder den Grubbs-Katalysatoren<sup>[7]</sup>, sind auch polymergeträgte Katalysatoren schon lange Gegenstand der Forschung. Eine erste Erwähnung finden polymere Trägermaterialien bereits 1963, als MERRIFIELD sie für die Durchführung der Festphasenpeptidsynthese beschrieb.<sup>[8]</sup> Das enorme Potential polymerer Trägermaterialien zeigt sich aber in der Möglichkeit, niedermolekulare Katalysatoren wie den Grubbs-Katalysator 2. Generation<sup>[9]</sup> oder Goldkatalysatoren<sup>[10]</sup>, auf ihnen zu immobilisieren. Sie eröffnen so die Option die ursprünglichen homogenen Katalysatoren zu heterogenisieren. Im Vergleich zur homogenen Variante sind diese Katalysatoren auf Grund von Diffusionsproblemen zwar häufig weniger aktiv, im Gegenzug sind sie dafür aber nach erfolgter Reaktion durch einfache Filtrations- oder Waschvorgänge vom Reaktionsmedium abtrennbar<sup>[11]</sup>, wodurch ein Katalysatorrecycling leicht durchführbar ist.

Durch das Recycling von Katalysatoren können weitere Abfälle vermieden und Prozesse nachhaltiger gestaltet werden. Die Hauptabfallmenge besteht heutzutage jedoch nicht aus Neben- oder Abfallprodukten, sondern Produktionsabwässern und meist toxischen und umweltsensiblen organischen Lösungsmitteln. Sowohl in der Synthese selbst als auch in der Aufreinigung von Stoffen werden große Mengen Lösungsmittel benötigt.<sup>[12,13]</sup>

Um das Problem des Lösungsmittelabfalls zu lösen, gibt es verschiedene Strategien. Eine Möglichkeit besteht darin, chemische Prozesse lösungsmittelfrei zu gestalten. Gerade für pharmazeutische Produkte ist ein Lösungsmittel jedoch unabdingbar.<sup>[14]</sup> Stattdessen liegt der Fokus auf dem Ersetzen von schädlichen Lösungsmitteln durch Bio-Lösungsmittel (z. B. Ethanol), superkritische Fluide<sup>[13]</sup> oder Wasser. Als nicht toxische Flüssigkeit stellt Wasser eine kostengünstige Lösungsmittelalternative dar. Der Nachteil besteht jedoch darin, dass viele Substanzen in Wasser nicht löslich, oder – mit Hinblick auf die Katalysatoren – nicht aktiv sind.

Ein vielversprechender Ansatz zur Lösung dieses Problems ist auch hier wieder der Einsatz polymerer Trägermaterialien. Durch eine Immobilisierung von Katalysatoren an amphiphile Polymere lassen sich Mizellare Systeme in einer wässrigen Umgebung realisieren, welche den Reaktionsraum mit dem Katalysator vom umgebenden Wasser abtrennen. Dieses Konzept erlaubt es somit, auch wasserempfindliche Katalysatoren einzusetzen. Diese Arbeit befasst sich daher mit der Synthese und Charakterisierung polymerer, mizellarer Katalysatorsysteme auf Basis funktionalisierter amphiphiler Blockcopolymere für den Einsatz in der säurekatalysierten Acetalspaltung, der basenkatalysierten asymmetrischen Aldolreaktion und für die Durchführung einer Tandemreaktion unter Zuhilfenahme beider Katalysatorsysteme.

## 2. Einleitung

Mit Beginn der industriellen Revolution im 19. Jahrhundert erfuhr das Wachstum der Weltbevölkerung einen enormen Anstieg. Von geschätzt einer Milliarde Menschen wuchs die Weltbevölkerung seither unaufhörlich auf heute etwa 7.8 Milliarden Menschen (Stand 2020) an.<sup>[15]</sup> Dieses Wachstum wird sich UN-Schätzungen zufolge bis 2030 auf 8.5 Milliarden Menschen weiter fortsetzen.<sup>[2]</sup> Diese rasante Entwicklung bildet die Basis verschiedener Megatrends, welche die Europäische Umweltagentur beschreibt.<sup>[16]</sup> Diese behandeln unter anderem eine immer größere Belastung von Umwelt und Ökosystemen und immer knapper werdenden Ressourcen. Das alles stellt auch die chemische Industrie vor immer neue Herausforderungen. Zum einen steigt mit der wachsenden Bevölkerung auch der Bedarf an Nahrungsmitteln und sonstigen Gütern<sup>[2]</sup>, zum anderen muss vor dem Hintergrund steigender Rohstoffpreise im Zuge der allgemeinen Rohstoffverknappung<sup>[1]</sup> und der steigenden Umweltbelastung jeder chemische Prozess auf seine Nachhaltigkeit bezüglich Ressourcen und Umwelt validiert werden. Zusammengefasst werden diese Bestrebungen einer nachhaltigeren chemischen Industrie in dem Konzept der *Grünen Chemie*.

### 2.1 Der Weg zur *Grünen Chemie*

Die Bestrebungen, chemische Prozesse nicht nur unter wirtschaftlichen, sondern auch unter ökologischen Gesichtspunkten zu betrachten und den Schadstoffausstoß so gering wie möglich zu halten, sind keineswegs ein Produkt der letzten 20 Jahre.

Bereits in den 1980er Jahren traten Begriffe wie *saubere Chemie*, *Umweltchemie*, *gutartige Chemie* oder auch *Grüne Chemie* auf. Eine entscheidende Triebkraft für die weitere Entwicklung war das Gesetz zur Verhütung von Umweltverschmutzung der Vereinigten Staaten von Amerika (*Pollution Prevention Act*) von 1990.<sup>[17]</sup> Ziel dieses Gesetzes war es, eine Strategie zu etablieren um die Entstehung von Abfällen von vornherein zu verhindern.<sup>[18]</sup> Die dadurch nötigen Prozessanpassungen sorgten nicht nur für eine geringere Abfallerzeugung, sondern auch für eine effizientere Nutzung von Rohmaterialien. Nur kurz danach, im Jahr 1992, führte SHELDON ein Instrument ein, um den ökologischen Fußabdruck eines chemischen Prozesses zu bewerten: den *Environmental-Factor* (E-Faktor).<sup>[4]</sup>

$$\text{E-Faktor} = \frac{\text{Abfallmenge in kg}}{\text{Produktmenge in kg}}$$

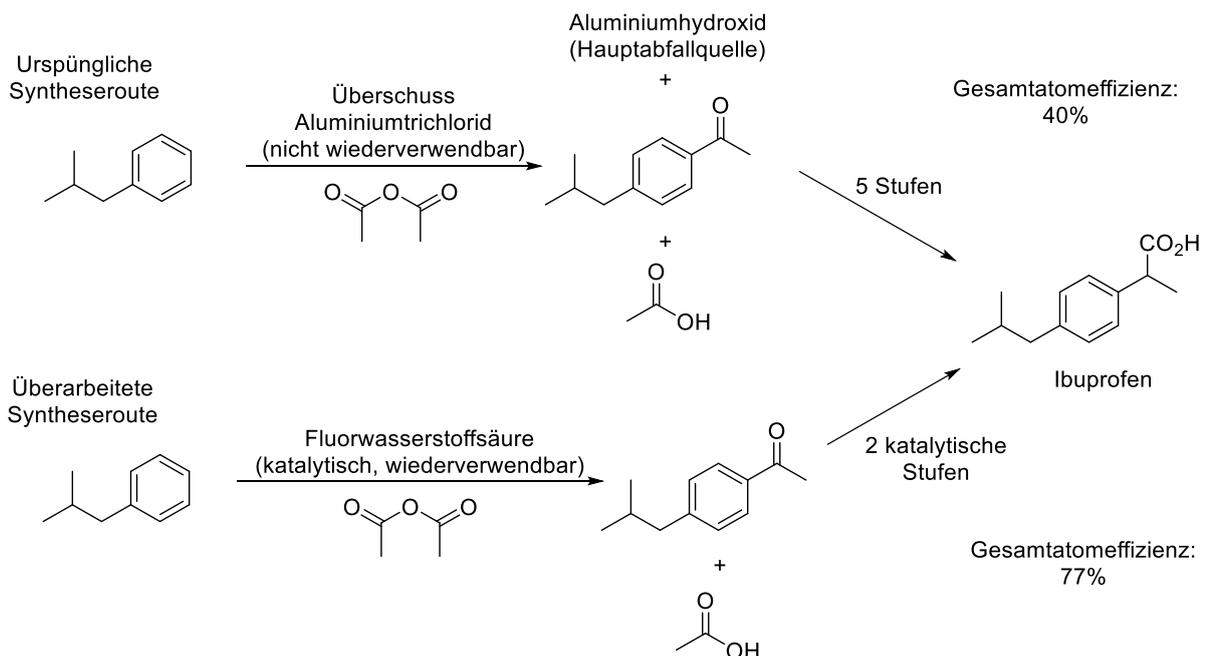
**Gleichung 1:** Berechnung des E-Faktors.

Dabei werden die anfallenden Abfallmengen eines chemischen Prozesses mit der erhaltenen Produktmenge in Verhältnis gesetzt. Daraus resultierte die heute bekannte Tabelle von E-Faktoren verschiedener Teilbereiche der chemischen Industrie.<sup>[19]</sup>

**Tabelle 1:** E-Faktoren einiger Sektoren der chemischen Industrie.<sup>[19]</sup>

Industriesektor	Fertigungsmenge [t/a]	E-Faktor
Ölraffinerung	$10^6 - 10^8$	<0.1
Grundchemikalien	$10^4 - 10^6$	<1 - 5
Feinchemikalien	$10^2 - 10^4$	5 - >50
Pharmazeutische Erzeugnisse	$10 - 10^3$	25 - >100

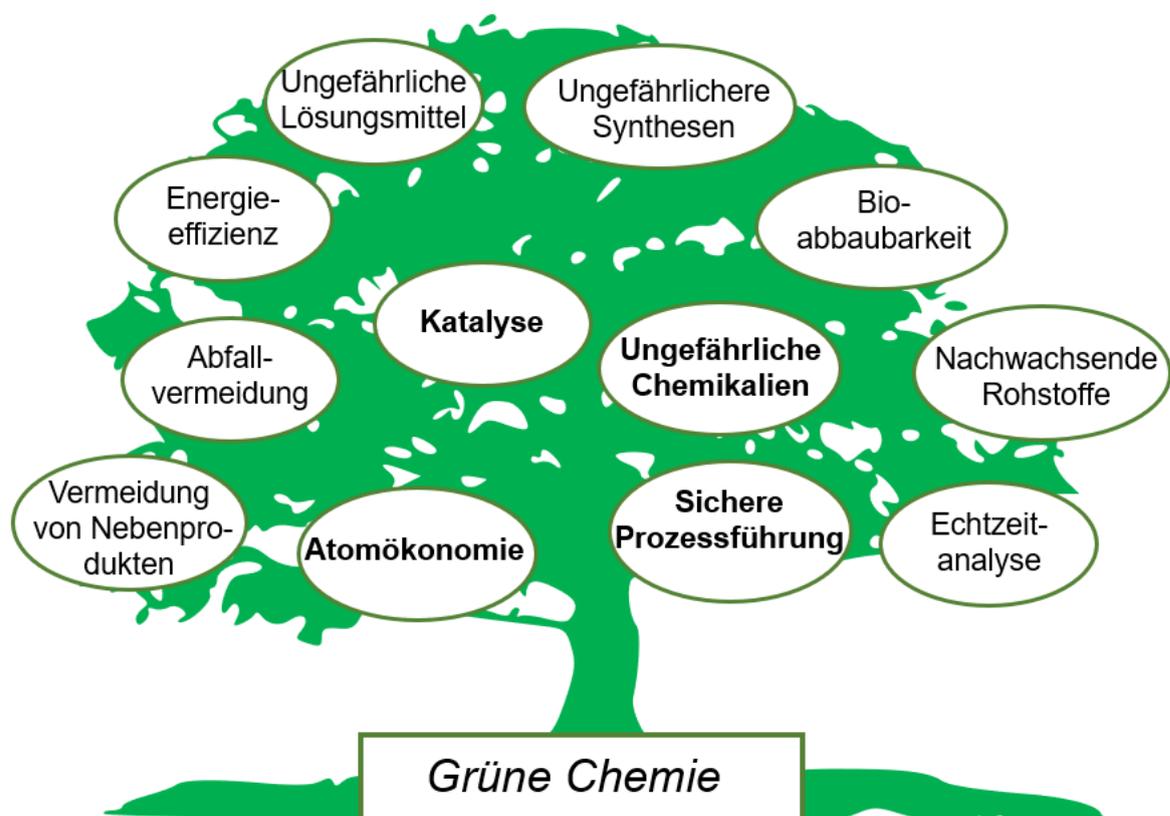
Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass vor allem Produzenten von Feinchemikalien und Pharmazeutika große Mengen Abfall pro Kilogramm Produkt generieren, welche größtenteils den notwendigen Lösungsmitteln geschuldet sind. Seit Veröffentlichung dieser E-Faktoren sind viele chemische Prozesse überarbeitet worden, um zum einen die absolute Abfallmenge zu reduzieren und zum anderen, durch Substitution hochtoxischer Materialien mit weniger gefährlichen Substanzen, Prozesse sicherer zu gestalten. Ebenso führte dies zu immer effizienteren Prozessen und weniger Schadstoffausstoß.<sup>[20]</sup> Als Beispiel sei hier die überarbeitete Synthese von Ibuprofen zu Beginn der 1990er Jahre gezeigt.

**Schema 1:** Ursprüngliche und verbesserte Syntheseroute zur Darstellung von Ibuprofen.<sup>[21]</sup>

Die ursprüngliche Syntheseroute umfasste sechs konsekutive Reaktionsschritte. Um Ibuprofen in möglichst hoher Ausbeute zu erhalten, musste ein Überschuss an Aluminiumtrichlorid (AlCl<sub>3</sub>) eingesetzt werden. Das daraus entstehende Aluminiumhydroxid wurde anschließend als Feststoffabfall aus der Reaktionslösung abgefiltert. Dadurch endeten 60% der atomaren Masse in Neben- und Abfallprodukten. In der überarbeiteten Syntheseroute wurde das AlCl<sub>3</sub> durch Fluorwasserstoffsäure ersetzt. Diese konnte in

katalytischen Mengen eingesetzt und anschließend wiederverwendet werden. Die weitere Synthese wurde weiter dahingehend verändert, dass nur noch zwei katalytische Stufen zum fertigen Produkt durchgeführt werden mussten. Dadurch konnten große Mengen Ressourcen gespart und Abfälle (20 000 t/a) vermieden werden.<sup>[21]</sup>

All diese Konzepte und Bemühungen, eine umweltfreundlichere chemische Industrie zu generieren, mündeten letztendlich in den „12 Prinzipien der *Grünen Chemie*“ (Abbildung 1), die ANASTAS und WARNER 1998 veröffentlichten.<sup>[22]</sup> Diese sollten fortan als Leitfaden verstanden werden, um chemische Prozesse wirtschaftlicher, sicherer, sauberer und umweltfreundlicher zu gestalten.<sup>[4,17,18]</sup> Eine Kurzdefinition dieser Prinzipien kann wie folgt formuliert werden: „*Grüne Chemie* nutzt effizient (vorzugsweise nachwachsende) Rohstoffe, vermeidet Abfälle und vermeidet den Einsatz von giftigen und/oder gefährlichen Reagenzien und Lösungsmitteln bei der Herstellung und Anwendung von chemischen Produkten.“<sup>[20]</sup>



**Abbildung 1:** Die „12 Prinzipien der *Grünen Chemie*“ nach ANASTAS und WARNER.<sup>[22]</sup>  
Hintergrundgrafik: <sup>[23]</sup>

Die vier Bereiche „Katalyse“, „Ungefährliche Chemikalien“, „Atomökonomie“ und „Sichere Prozessführung“ können als Kernprinzipien verstanden werden, aus denen sich die restlichen Prinzipien direkt oder indirekt ergeben. Mit der Bündelung aller, bis dahin entstandenen Vorstellungen und Konzepten zu diesen zwölf Prinzipien, rückte die *Grüne Chemie* in den Interessensfokus verschiedener Stellen. Bis 1998 beschäftigten sich etwa 100 wissenschaftliche Publikationen im Jahr mit diesem Thema. Diese Zahl stieg seitdem rasant

an, so dass es heute etwa 2700 (Stand 2020) Publikationen sind, die sich mit Themen der *Grünen Chemie* pro Jahr auseinandersetzen. Große Beachtung fand die *Grüne Chemie* aber nicht nur in der wissenschaftlichen Welt, sondern auch auf der politischen Bühne. Neben der fortlaufenden Unterstützung durch die damalige U.S. Regierung<sup>[17]</sup>, startete 1998 auch die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (*Organization for Economic Cooperation and Development*, OECD) eine Initiative für eine nachhaltige Chemie.<sup>[18]</sup> Von dort fanden die Prinzipien ihren Weg in die Politik der europäischen Union, wo sich im Anhang der Richtlinie 96/61/EG des Rates über die integrierte Vermeidung und Verminderung der Umweltverschmutzung<sup>[24]</sup> zwölf Leitsätze für eine umweltfreundlichere und nachhaltigere Industrie finden lassen. Und auch auf nationaler Ebene tauchen von der *Grünen Chemie* inspirierte Programme und Richtlinien auf. In Deutschland etwa hat das Bundesumweltamt 2004 in Zusammenarbeit mit der OECD Kriterien für eine nachhaltige chemische Industrie festgelegt.<sup>[25]</sup>

Eine Vielzahl der auf internationaler und nationaler Ebene getroffenen Kriterien, Leitideen und Vorgaben lassen sich mit Hilfe von Katalysatoren erreichen. Die Katalyse wird daher auch oft als Grundpfeiler der *Grünen Chemie* bezeichnet und bildet das zentrale Forschungsfeld, da durch den Einsatz von (neuartigen) Katalysatoren die benötigte Energie reduziert, Nebenprodukte minimiert, weniger toxische Substanzen eingesetzt oder nachwachsende Rohstoffe verwendet werden können.<sup>[18]</sup>

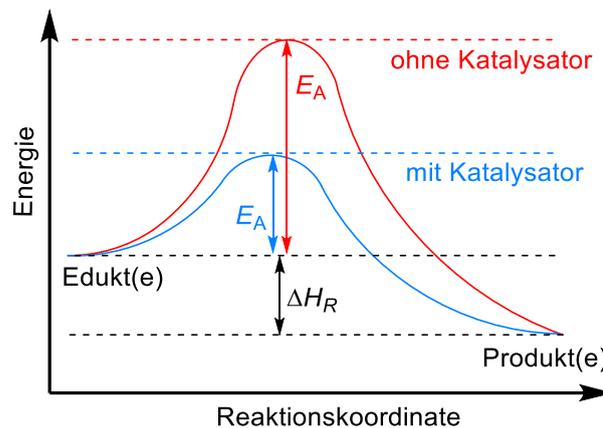
### 2.2 Einführung in die Katalyse

Die Katalyse zählt zweifelsfrei zu den beeindruckendsten Mechanismen, die in Natur und chemischer Industrie zu finden sind. Wie oben bereits dargelegt, gehört, vor dem Hintergrund der immer knapper werdenden Rohstoffe, die Entwicklung nachhaltiger und ressourcenschonender Prozesse zu den größten Herausforderungen in der chemischen Industrie. Um die Menge von Koppel- und Nebenprodukten zu reduzieren, sollen stöchiometrische Reaktionen durch katalytische Prozesse ersetzt werden (s. Schema 1, S. 4).<sup>[4,10]</sup> Bei etwa 90% aller hergestellten Produkte ist in dem Herstellungsprozess mindestens ein katalytischer Prozess beteiligt<sup>[26,27]</sup>, nur was genau ist ein Katalysator? Eine bis heute gültige Definition formulierte der Chemiker und spätere Nobelpreisträger (für seine Arbeiten zur Katalyse) WILHELM OSTWALD bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts.

*„Ein Katalysator ist jeder Stoff, der, ohne im Endprodukt einer chemischen Reaktion zu erscheinen, ihre Geschwindigkeit verändert.“<sup>[28]</sup>*

Katalysatoren üben einen positiven Einfluss auf die Einstellung eines chemischen Gleichgewichts aus, ohne dabei jedoch die Lage dieses Gleichgewichts oder die

Gleichgewichtskonstante zu beeinflussen. Thermodynamisch ungünstige Reaktionen lassen sich auch mit einem Katalysator nicht durchführen. Bei einer reversiblen Reaktion werden Hin- und Rückreaktion gleichermaßen beschleunigt. Diese Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit ist auf eine verringerte Aktivierungsenergie zurückzuführen, welche sich mit dem Modell des Übergangszustandes erklären lässt. Reaktand und Katalysator bilden gemeinsam einen aktivierten Komplex in Form eines Übergangszustandes oder einer reaktiven Zwischenstufe, dessen Aktivierungsenergie geringer als die des Reaktanden selbst ist (Abbildung 2).<sup>[5,29]</sup>



**Abbildung 2:** Schematischer Vergleich des energetischen Verlaufs einer katalysierten (blaue Kurve) und einer unkatalysierten (rote Kurve) Reaktion.  $E_A$  = Aktivierungsenergie,  $\Delta H_R$  = Reaktionsenthalpie.

Abbildung 2 dient lediglich der schematischen Veranschaulichung der Funktionsweise eines Katalysators. Zwar wird die benötigte Aktivierungsenergie für die Reaktion herabgesetzt, die Reaktionsenthalpie bleibt jedoch dieselbe. Zu erwähnen ist hier aber, dass die Reaktionskoordinate einer katalysierten Reaktion oftmals völlig anders verläuft als die der unkatalysierten, da Bindungen der Ausgangsstoffe entweder bereits geschwächt oder sogar gespalten werden.<sup>[6]</sup> Dadurch lassen sich aus einer Reihe von mehreren möglichen Produkten nicht nur thermodynamisch, sondern auch kinetisch kontrollierte Zielmoleküle generieren. Katalysatoren üben also einen enormen Einfluss auf die Selektivität einer Reaktion aus, indem sie die Bildung eines Produktes bevorzugen und andere Produktbildungen teilweise oder vollständig inhibieren.<sup>[5,6,29]</sup> Durch die Wahl eines geeigneten Katalysators lässt sich so beispielsweise aus Synthesegas (Gemisch aus CO und H<sub>2</sub>) Methan, Methanol oder Benzin herstellen.<sup>[5,29]</sup>

Als Katalysator können neben kleinen organischen Molekülen wie Säuren oder Aminosäuren auch Metalle, Metallsalze oder Enzyme eingesetzt werden.<sup>[26]</sup> Dabei wird im allgemeinen zwischen den Teilbereichen heterogene Katalyse, homogene Katalyse und Biokatalyse unterschieden.<sup>[6]</sup>

Bei der heterogenen Katalyse liegen Katalysator und Reaktanden in unterschiedlichen Phasenzuständen vor. Der Katalysator ist dabei meist ein (Übergangs-)metallhaltiger

Feststoff, der von flüssigen oder gasförmigen Reaktanden umspült wird. Die Reaktion verläuft dabei nur an der Oberfläche des festen Katalysators ab, weswegen die eingesetzten Feststoffe meist sehr porös sind, um eine große spezifische Oberfläche zu bilden. Durch die unterschiedliche Phasenzugehörigkeit von Katalysator und Reaktionsmedium ergeben sich enorme Vorteile in der Abtrennung und der Rezyklierung des Katalysators nach erfolgter Reaktion. Die heterogene Katalyse hat aber auch mit einigen Problemen zu kämpfen. Die Reaktionen verlaufen häufig nur bei sehr hohen Temperaturen und Drücken ab, was sich negativ auf die Selektivität und Lebensdauer des Katalysators ausüben kann. Zudem sind auf Grund von Diffusionsproblemen viele katalytische Zentren des festen Katalysators für die Substrate überhaupt nicht zugänglich.<sup>[5,6]</sup>

In der homogenen Katalyse liegen der Katalysator und die Reaktanden im selben Phasenzustand vor. In der Regel sind sowohl Substrat als auch Katalysator in der flüssigen Phase gelöst. Der Katalysator besteht zumeist aus einem Übergangsmetallsalz, das von einem oder mehreren Liganden umgeben ist. Homogene Katalysen laufen sehr effizient ab. Da es keine Diffusionsprobleme gibt, ist im Idealfall jeder Metallkomplex ein katalytisch aktives Zentrum und durch die Fülle von einsetzbaren Liganden und Metallen in Verbindung mit den meist milden Reaktionsbedingungen, lassen sich sehr gute Selektivitäten erzielen. Der Nachteil der homogenen Katalyse liegt an der schwierigen und meist aufwendigen Trennung von Katalysator und Produkt nach erfolgter Reaktion. Gängige Methoden sind Destillation, Adsorption oder Immobilisierung.<sup>[5,26]</sup>

In Tabelle 2 sind die wesentlichen Merkmale der heterogenen und homogenen Katalyse gegenübergestellt.

**Tabelle 2:** Gegenüberstellung der wesentlichen Merkmale der heterogenen und homogenen Katalyse.<sup>[5]</sup>

<b>Aspekt</b>	<b>Heterogene Katalyse</b>	<b>Homogene Katalyse</b>
Struktur	oft undefiniert	bekannt
Variabilität	gering	sehr variabel
Aktive Zentren	nur Oberflächenatome	alle aktiven Zentren
Katalysatoraktivität	unterschiedlich	meist sehr hoch
Diffusionsprobleme	vorhanden	nicht vorhanden
Reaktionsbedingungen	oft sehr harsch	sehr mild
Katalysatorabtrennung	einfach	aufwendig

Die Gegenüberstellung der heterogenen und homogenen Katalyse zeigt, dass die homogene Katalyse wesentlich mehr Vorteile besitzt als die heterogene Katalyse. Auf Grund der sehr

viel leichteren Abtrennung heterogener Katalysatoren, laufen 85% aller großtechnischen Prozesse unter Verwendung heterogener Katalysatoren ab.<sup>[30]</sup>

Die Biokatalyse nimmt eine Sonderstellung zwischen der homo- und heterogenen Katalyse ein. Da sich die Biokatalyse hauptsächlich in lebenden Organismen abspielt, dienen hier komplexe Enzyme oder ganze Zellen in einer wässrigen Suspension als Katalysator.<sup>[30]</sup> Eine Abgrenzung erfolgt hier also nicht durch die Reaktionsführung, sondern über die Art des Katalysators. Die Abgrenzung zwischen den einzelnen Teilbereichen der Katalyse ist also wesentlich diffuser, als es zunächst den Anschein hat. Beispielhaft sind hier funktionalisierte Nanopartikel oder Trägermaterialien wie Polymere zu nennen, welche zwar prinzipiell zu heterogenen Katalysatoren gezählt werden können, aber viele Eigenschaften eines homogenen Katalysators besitzen.<sup>[6]</sup>

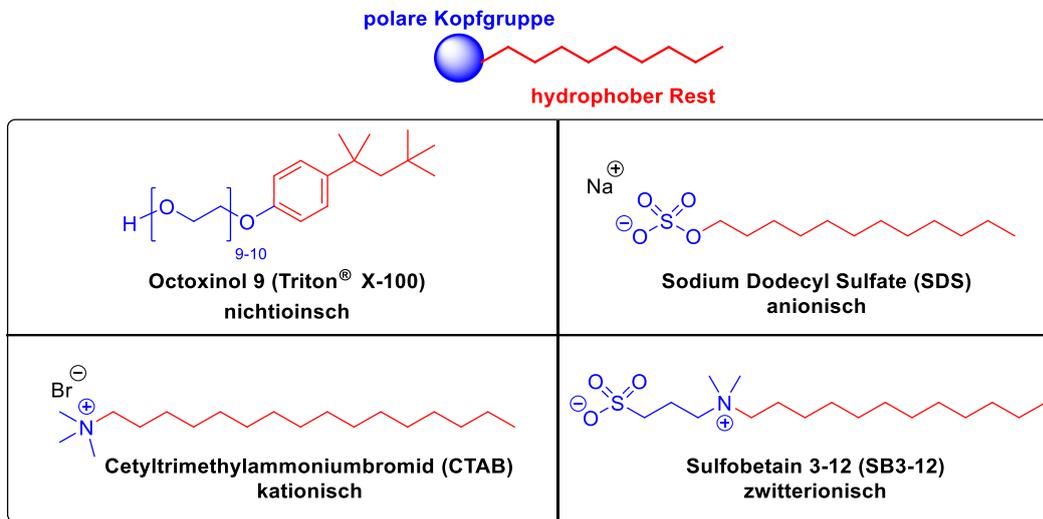
Polymere Trägermaterialien besitzen eine lange Historie in der Katalysatorforschung.<sup>[10,31,32]</sup> Dabei wurden zumeist homogene Übergangsmetallkomplexe auf unlöslichen Polymeren immobilisiert. Dies kann grundsätzlich auf zwei Arten geschehen: kovalent oder koordinativ. Beide besitzen allerdings spezifische Nachteile. Während koordinativ gebundene Katalysatoren häufig eine geringe Stabilität aufweisen, besitzen kovalent gebundene Katalysatoren eine geringere Aktivität als ihre monomeren Analoga.<sup>[32]</sup> Eine Möglichkeit, diese Restriktionen zu umgehen, liegt in dem Einsatz von (wasser-)löslichen Polymeren. Im Zuge der *Grünen Chemie* ist das Konzept der mizellaren Katalyse zu einem Forschungsschwerpunkt geworden. Dabei dient die Natur als Vorbild, welche es mit den Enzymen schafft eine große Variation chemischer Reaktionen in einem wässrigen Medium durchzuführen.<sup>[33]</sup>

### **2.3 Mizellare Katalyse**

Grenzflächenaktive Substanzen besitzen in Natur und Industrie einen hohen Stellenwert. In technischen Prozessen werden sie unter anderem für die Waschmittel-, Nahrungsmittel- oder Textilproduktion eingesetzt. In biologischen Systemen können diese Substanzen innerhalb eines Systems lebenswichtige Abgrenzungen bilden, um beispielsweise den geregelten Stoffwechsel sicherzustellen. Grenzflächenaktive Substanzen sind amphiphile (von altgriechisch *amphi* „zu beiden Seiten“ und *philos* „liebend“) Stoffe, gemeinhin auch Tenside (von lateinisch *tensio* „Spannung“), Detergenzien, oder Emulgatoren genannt.<sup>[34]</sup> Tenside bestehen aus einer unpolaren, hydrophoben Teilstruktur und einer polaren, hydrophilen Teilstruktur (häufig als „Kopfgruppe“ bezeichnet), welcher starke Wechselwirkungen mit Wasser eingehen kann.<sup>[34,35]</sup> Tenside bestehen zumeist aus niedermolekularen Teilchen, können aber auch aus amphiphilen Polymeren aufgebaut sein.<sup>[35]</sup>

### 2.3.1 Tenside in der mizellaren Katalyse

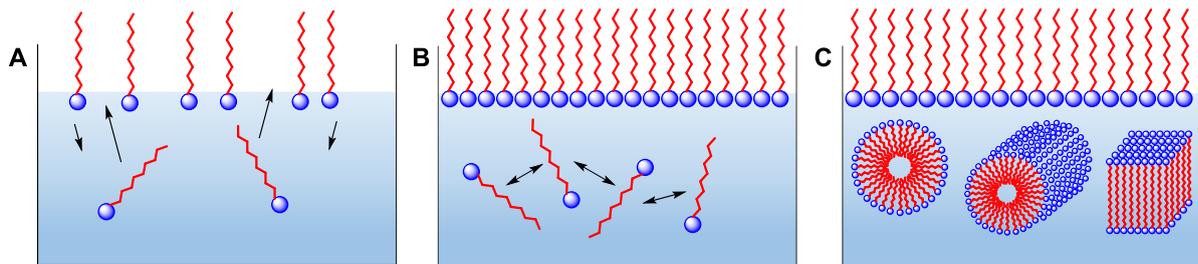
Die Klassifizierung von Tensiden erfolgt anhand ihrer verschieden aufgebauten polaren Kopfgruppe. Während der hydrophobe Rest meist aus einer einfachen Kohlenwasserstoffkette besteht, kann die Kopfgruppe nichtionischen, anionischen, kationischen oder zwitterionischen Charakter besitzen (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung eines Tensids sowie die Strukturen von Octoxinol 9, SDS, CTAB und SB3-12.

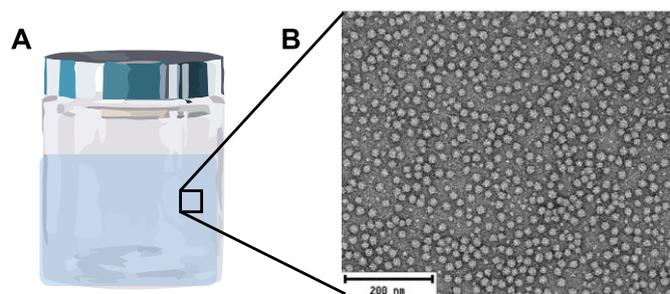
Unabhängig von ihrem chemischen Aufbau verhalten sich alle Tenside sehr ähnlich, wenn sie Kontakt mit einem polaren Lösungsmittel wie Wasser haben. Da der hydrophobe Rest nur unter erheblichem energetischen Aufwand in die Lösung hineingezogen werden kann, lagern sich die Tenside zunächst ihrer Polarität entsprechend an der Luft-Wasser-Grenzfläche an. Die hydrophilen Kopfgruppen stehen mit dem Wasser in Kontakt, die hydrophoben Reste ragen hingegen aus der Lösung heraus (Abbildung 4, Bild **A**), wodurch eine signifikante Verringerung der Oberflächenspannung eintritt. Dieser Abfall der Oberflächenspannung ist so lange zu beobachten, bis die gesamte Oberfläche von Tensidmolekülen bedeckt ist (Abbildung 4, Bild **B**). Wird die Tensidkonzentration weiter erhöht, werden zunehmend mehr Moleküle in der Wasserphase gelöst. Sobald diese Konzentration einen kritischen Punkt überschreitet, bilden sich innerhalb von Mikrosekunden Mizellen aus (Abbildung 4, Bild **C**).<sup>[36]</sup> Mizellen sind einfache, meist sphärische supramolekulare Strukturen, die durch Aggregation der hydrophoben Reste entstehen. Die hydrophilen Kopfgruppen bilden dabei eine Kugelschale aus, während die hydrophoben Reste ins Innere der Schale ragen. Die Haupttriebkraft für diese Selbstaggregation ist der hydrophobe Effekt. Durch die Aggregation der Kohlenwasserstoffketten müssen diese nicht mehr durch Wassermoleküle solubilisiert werden. Aus den freiwerdenden Wassermolekülen entsteht dadurch ein Entropiegewinn für das gesamte System.<sup>[34–37]</sup> Durch die Reorganisation der frei gewordenen Wassermoleküle kann es zudem zu einer Verbesserung der Enthalpie des Systems kommen.<sup>[38]</sup> Durch eine

weitere Erhöhung der Tensidkonzentration bilden sich anstelle der Kugelmizellen zunächst stäbchenförmige Aggregate und schließlich, bei weiterer Konzentrationserhöhung, Doppelschichten. Die genaue Form der gebildeten Aggregate hängt dabei sowohl von äußeren Einflüssen wie Temperatur und Druck, aber auch von der räumlichen Struktur der hydrophoben Ketten ab.<sup>[34,39]</sup> Die zuvor erwähnte kritische Konzentration, ab der die Aggregation zu übergeordneten Strukturen einsetzt, wird als kritische Mizellbildungskonzentration (engl. *Critical Micelle Concentration, cmc*) bezeichnet und ist für jedes Tensid unterschiedlich.



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung des Verhaltens von amphiphilen Molekülen in Wasser bei (A) geringer Konzentration, (B) voll besetzter Oberfläche und (C) nach Überschreiten der *cmc*.

Der Nachweis über eine erfolgte Mizellbildung kann durch viele analytische Methoden erbracht werden, wie z. B. Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), dynamische Lichtstreuung (DLS), Fluoreszenzmessung oder Messung der Oberflächenspannung.<sup>[40,41]</sup> Diese Eigenschaft der Mizellbildung ist ein Alleinstellungsmerkmal amphiphiler Moleküle und der Grund dafür, dass sie unlösliche Stoffe löslich machen. Auf Grund der hydrophoben Domäne im Inneren der Mizelle, können sich dort unpolare Substrate anlagern und so in einem polaren Lösungsmittel gelöst werden. Das Mizellinnere bildet also abgeschlossene Mikroreaktionsräume, in denen neben den Substraten auch Katalysatoren eingeschlossen werden können. Durch diese Eigenschaft bildet die mizellare Katalyse einen Grenzfall zwischen homogener und heterogener Katalyse. Makroskopisch betrachtet ist eine mizellare Lösung optisch isotrop<sup>[39]</sup>, durch die Ausbildung der vielen Mikroreaktionsräume kann sie aber eher als Zweiphasensystem angesehen werden (Abbildung 5).<sup>[37]</sup>



**Abbildung 5:** Vergleich der (A) makroskopischen und (B) mikroskopischen Ebene einer mizellaren Lösung. (B) zeigt eine TEM-Aufnahme einer 1 mM wässrigen Polymermizelllösung, aufgenommen von *Sabrina Pospich* am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie.

Gegenüber klassischen Grenzschichtreaktionen sind Mizellare Systeme deutlich effektiver. Sowohl die Substrate als auch der Katalysator müssen für eine Reaktion zunächst zur Grenzschicht diffundieren. Durch den Einsatz eines Mizellaren Systems wird die Phasengrenzfläche deutlich erhöht und somit ein Aufeinandertreffen von Substrat und Katalysator deutlich wahrscheinlicher. Infolge des vorherrschenden Polaritätsgefälles zwischen hydrophiler Hülle und hydrophoben Kern, werden unpolare Stoffe bevorzugt im Mizellkern solubilisiert<sup>[42]</sup>, wodurch es in Mizellaren Systemen zu einer erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit kommen kann.<sup>[43]</sup>

Die beschleunigenden oder inhibierenden Effekte Mizellarer Systeme wurden bereits Ende der 1960er und in den 1970er Jahren beschrieben.<sup>[44–46,47]</sup> Als „Mizellare Katalyse“ werden dabei nur die Prozesse bezeichnet, die eine Reaktion beschleunigen. Für einen solchen Fall beschrieb MORAWETZ 1969 drei verschiedene Varianten: a) Die Mizelle selbst fungiert in der Reaktion als Edukt; b) Die Interaktion der Substrate mit der Mizelle erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit; c) Die Mizelle besitzt eine katalytisch aktive Spezies.<sup>[44]</sup> Mitverantwortlich für die Effizienz von Mizellaren Systemen ist die Änderung der Reaktivität der Reaktanden beim Übergang von der Wasser- in die Mizellare Phase (einschließlich elektrostatischer Wechselwirkungen der Substrate oder auftretenden Übergangszuständen und der Mizelle). Als Hauptgrund wird aber – ähnlich wie in enzymatischen Reaktionen in einem biologischen System<sup>[48]</sup> – die lokale Konzentrationserhöhung von Substraten und einer eventuell vorliegenden katalytischen Spezies im Inneren der Mizelle genannt.<sup>[45]</sup>

Unter dem Einsatz nichtionischer Tenside wie Triton® X-100, kationischer Tenside wie CTAB und anionischer Tenside wie SDS befassten sich frühe Beispiele Mizellarer Katalysen hauptsächlich mit verschiedenen Hydrolysereaktionen<sup>[46,49]</sup>, bevor vor allem die Arbeitsgruppe um OEHME das Reaktionsspektrum erheblich erweitern konnte. Mittels oben genannter Tenside konnten in einem wässrigen Medium die asymmetrische Hydrierung von  $\alpha$ -Aminosäurevorstufen mit einem Rhodiumkatalysator<sup>[50]</sup>, SUZUKI-Kupplungen mit einem Palladiumkatalysator<sup>[50,51]</sup> oder Hydroformulierungen<sup>[52]</sup> durchgeführt werden. Gerade das letztgenannte Beispiel ist von besonderem Interesse, gilt die Hydroformulierung doch als eine der bedeutendsten großtechnisch durchgeführten homogenen Katalysen. Ausgehend von Olefinen ermöglicht sie den Zugang zu Aldehyden und primären Alkoholen, welche wiederum Grundstoffe für zahlreiche weitere Anwendungen sind.<sup>[53]</sup> Nach dem Ruhrchemie-Rhône-Poulenc-Verfahren können allerdings nur kurzkettige Olefine wie Propen umgesetzt werden, höhere Olefine besitzen dafür eine zu geringe Wasserlöslichkeit.<sup>[37,54]</sup> Dieses Löslichkeitsproblem konnten OEHME *et al.*<sup>[37]</sup> mit ihrem Mizellaren System umgehen. Dabei zeigten sich bei diesem und den zuvor genannten Systemen, dass sie sowohl aktiver als auch selektiver als ihre homogen katalysierten Analoga waren. Die Trennung von Produkt und Reaktionsmedium stellte sich jedoch häufig als problematisch heraus.<sup>[37,55]</sup> Um dieses

Problem zu umgehen, setzten OEHME *et. al.* kommerziell erhältliche, hochmolekulare Tenside ein, welche nach der Reaktion durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden konnten.<sup>[56]</sup> Die Gruppe um LIPSHUTZ löste dieses Problem hingegen mit Hilfe „maßgeschneiderter“ Amphiphile, wie dem Polyoxyethanyl- $\alpha$ -tocopherylsebacat (PTS, Amphiphil erster Generation) (Abbildung 6). Dieses Amphiphil wird aus racemischem  $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E), Sebacinsäure und Polyethylenglykol-600 (PEG-600) synthetisiert und bildet in Wasser sphärische Mizellen mit etwa 25 nm Durchmesser und wurmartige Mizellen mit einer Größe von etwa 50 nm.<sup>[57]</sup> Nach erfolgter Reaktion kann dieses amphiphil über silicamodifizierte Celite aus der Reaktionslösung gefiltert werden. Mit Hilfe des PTS-Systems und geeigneter Katalysatoren konnten so Aminierungen von Arylhalogeniden<sup>[58]</sup>, Olefin-Kreuz-<sup>[59]</sup> und Ringschlussmetathesen<sup>[60]</sup>, HECK-Reaktionen<sup>[61]</sup> sowie SUZUKI-MIYAUURA-Kreuz-<sup>[62]</sup> und kupferfreie SONOGASHIRA-Kupplungen<sup>[63]</sup> in Wasser bei Raum- oder leicht erhöhter (40 °C) Temperatur mit guten bis sehr guten Umsätzen und Ausbeuten durchgeführt werden. Zudem konnte mit der NEGISHI-Kupplung gezeigt werden, dass die Ausbildung von Mikroreaktionsräumen durch Amphiphile auch den Einsatz stark wasserempfindlicher Katalysatoren erlaubt.<sup>[64]</sup>

Weitere Untersuchungen folgten mit dem DL- $\alpha$ -Tocopherolmethoxypolyethylenglycolsuccinat (TPGS-750-M, Amphiphil zweiter Generation) (Abbildung 6), einem Strukturanaloga des PTS. Durch leichte Anpassungen in Struktur (Bernsteinsäure anstelle von Sebacinsäure als Linker; monomethyliertes PEG (MPEG) anstelle von PEG) und Syntheseführung konnte TPGS-750-M wesentlich kostengünstiger und effektiver hergestellt werden als PTS. Die gebildeten Mizellen dieses Amphiphils waren etwa 53 nm groß und damit doppelt so groß wie beim PTS-System, wodurch sich ein positiver Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit erhofft wurde. Und tatsächlich konnte in den zuvor mit dem PTS-System durchgeführten Reaktionen (s. o.) ein positiver Einfluss auf die Produktausbeuten beobachtet werden.<sup>[65]</sup> Des Weiteren wurde das Reaktionsspektrum um die aerobe Oxidation von Arylalkinen<sup>[66]</sup>, die chemoselektive Reduktion von Nitroaromaten<sup>[67]</sup>, die STAHL-Oxidation<sup>[68]</sup>, die Trifluormethylierung<sup>[69]</sup>, die Hydrophosphinierung<sup>[70]</sup>, die Amid- und Peptidkupplung<sup>[71]</sup>, die nukleophile aromatische Substitution<sup>[72]</sup> und in Zusammenarbeit mit anderen Arbeitsgruppen um die STILLE-Kupplung (CAI)<sup>[73]</sup>, die „Click“-Chemie (VOSBURG und WENZEL)<sup>[74]</sup> und die goldkatalysierte dehydrative Zyklisierung von Diolen und Aminoalkoholen und die goldkatalysierte Zykloisomerisierung von Allenen (KRAUSE)<sup>[42,75]</sup> erweitert.

Mit dem  $\beta$ -Sitosterolmethoxypolyethyleneglycolsuccinat (SPGS-550-M, Nok) (Abbildung 6) führten LIPSHUTZ *et al.*<sup>[76]</sup> schließlich das Amphiphil der dritten Generation ein. Anstelle des racemischen Vitamin E wurde hier das  $\beta$ -Sitosterol, welches in vielen Pflanzen vorkommt und in großem Maßstab in der Nahrungsmittelindustrie eingesetzt wird, für den hydrophoben Teil des Amphiphils verwendet. Dadurch ist Nok noch einmal deutlich ökonomischer und

nachhaltiger in der Synthese. Mit Hilfe von Nok konnte eine Vielzahl der zuvor genannten Reaktionen mit vergleichbar guten Ergebnissen reproduziert werden.

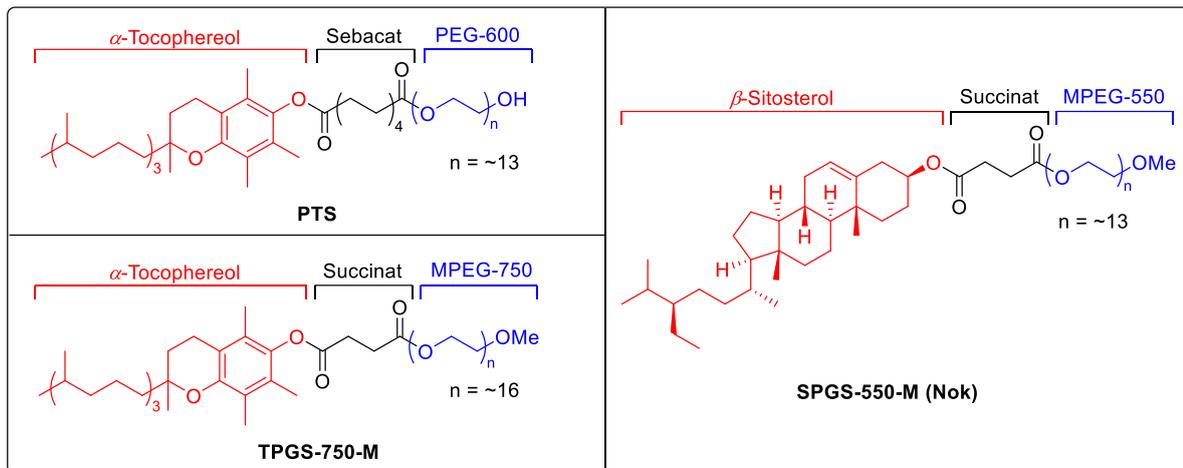


Abbildung 6: Struktur der Tenside PTS, TPGS-750-M und SPGS-550-M.<sup>[76]</sup>

Ein weiterer Vorteil der gezeigten mizellaren Systeme der ersten bis dritten Generation ist deren Rezyklierbarkeit. Die gezeigten Systeme können jedoch nicht ohne weiteres variiert und chemisch modifiziert werden. Um dies zu erreichen und um Katalysatoren kovalent an Tenside zu binden, können maßgeschneiderte Amphiphile über kontrollierte Polymerisationen hergestellt werden.

### 2.3.2 Amphiphile Blockcopolymerer in der mizellaren Katalyse

Synthetische Polymere können beliebig aufgebaut und funktionalisiert werden. So lassen sich auch amphiphile Blockcopolymerer (makromolekulare Tenside) herstellen. Eingebracht in eine wässrige Lösung verhalten sie sich analog zu den oben beschriebenen niedermolekularen Tensiden (Abbildung 7). Im Gegensatz zu niedermolekularen Tensiden bilden amphiphile Blockcopolymerer deutlich stabilere Mizellen aus und können nach erfolgter Reaktion einfach zurückgewonnen werden, etwa durch Präzipitation oder Ultrafiltration.<sup>[48]</sup>

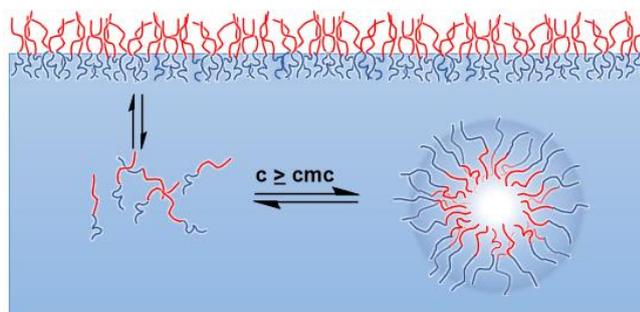


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Mizellbildung amphiphiler Polymere.

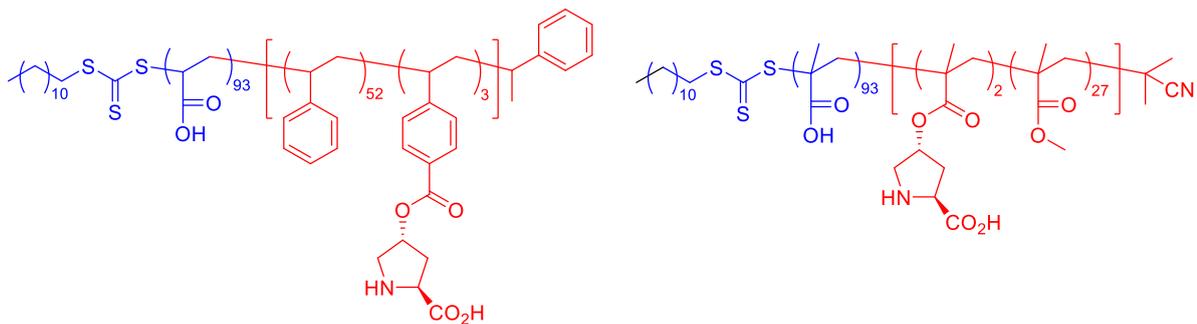
Die kolloidalen Eigenschaften definierter Blockcopolymerer sind bereits seit über 50 Jahren bekannt.<sup>[77]</sup> Auf Grund fehlender geeigneter Synthesemethoden waren Blockcopolymerer

jedoch lange Zeit nur Gegenstand physikochemischer Untersuchungen. Mit Entwicklung effektiver und kontrollierter Polymerisationsmethoden eröffneten sich jedoch deutlich mehr Forschungsgebiete etwa im Bereich des Wirkstofftransports, der Gentherapie oder der Mizellaren Katalyse.<sup>[40]</sup> Ein frühes Beispiel für den Einsatz amphiphiler Polymere in der Mizellaren Katalyse zeigten OEHME *et al.*<sup>[50]</sup> 1999. Mittels eines löslichen Rhodiumkatalysators und einem kommerziell erhältlichen Polymer aus Poly(ethylen-) und Poly(propylenoxid) konnte die asymmetrische Hydrierung von  $\alpha$ -Aminosäurevorstufen mit sehr gutem Umsatz und Enantiomerenüberschuss (engl. *Enantiomeric Excess*, *ee*) durchgeführt werden. Bei dem Einsatz von löslichen Katalysatoren kann es jedoch leicht zu einem Verlust der katalytisch aktiven Spezies während der Aufarbeitung kommen. Um dem entgegenzuwirken wurden zwei Ansätze untersucht: zum einen die Einbettung katalytisch aktiver Metallkolloide in maßgeschneiderte polymere Mikroumgebungen und zum anderen die kovalente Anbindung von Katalysatoren an die Polymere.<sup>[78]</sup> Der zweitgenannte Ansatz besitzt jedoch eine deutlich größere Anwendbarkeit und soll im Folgenden näher betrachtet werden.

Anfang 2000 begann die Arbeitsgruppe um NUYKEN und WEBERSKIRCH sich intensiv mit der kovalenten Anbindung verschiedener Katalysatoren an amphiphile Poly(2-Oxazolin)e zu befassen. Dazu wurde ein geeigneter Ligand (z. B. eine Triphenylphosphin-, bzw. eine 2,2'-Bipyridinspezies oder ein NHC-Komplex) kovalent an den hydrophoben Teil des Polymers gebunden, wodurch eine Bindungsstelle für Übergangsmetalle geschaffen wurde. Mittels eines Rhodiumkatalysators konnte so erfolgreich die Hydroformulierung von 1-Octen mit einer Umsatzzahl (engl. *Turnover Number*,  $TON \triangleq$  Stoffmenge eines Substrats, die ein Mol Katalysator bis zum Aktivitätsverlust umsetzen kann) von 4650, einer Wechselzahl (engl. *Turnover Frequency*,  $TOF \triangleq$  Umsatz eines Katalysators pro Zeiteinheit) von  $1610 \text{ h}^{-1}$  und einer Ausbeute von 81% durchgeführt werden. Der Einsatz des Tensids SDS führte hingegen zu keiner Produktbildung.<sup>[79]</sup> In den anschließenden Jahren folgten zahlreiche weitere Arbeiten mit dem entwickelten Polymersystem, welche die vielseitige Anwendbarkeit polymerer Amphiphile verdeutlichte. Durch die Anbindung eines HOVEYDA-GRUBBS-Katalysators konnte die Ringschlussmetathese von Diethyldiallylmalonat mit einem Umsatz von 90% durchgeführt werden. Dabei konnte eine TON von 390 erreicht werden, was zum Veröffentlichungszeitpunkt den Bestwert für wässrig durchgeführte Metathesereaktionen darstellte, konnte doch ohne polymere Amphiphile höchstens eine TON von 55 erreicht werden. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Aktivitätsverlust des Katalysators bei der Rezyklierung durch dessen Zersetzung durch das umgebende Wasser zustande kam. Der Anteil des Rutheniums im Produkt wurde auf  $<1 \text{ ppm}$  ermittelt, was auf eine sehr gute Polymer-Katalysator-Bindung schließen ließ.<sup>[80]</sup> Neben weiteren klassischen organischen Umsetzungen wie der asymmetrischen Hydrogenierung von  $\alpha$ -Aminosäurevorstufen<sup>[81]</sup> oder der HECK-Reaktion<sup>[82]</sup>, deren Ergebnisse durch das Polymersystem ebenfalls deutlich

verbesserte TOF und ee im Vergleich zu allen vorherigen wässrigen Systemen aufwiesen, konnte durch die Immobilisierung eines Cu(II)-Salzes an einen Bipyridinliganden auch die *Atom Transfer Radical Polymerization* (ATRP) von Methylmethacrylat (MMA) durchgeführt werden. Dabei zeigte sich, dass der kontrollierte Charakter dieser Polymerisationsart erhalten blieb. Nach beendeter Polymerisation konnte dann die Kupferspezies nahezu vollständig von dem MMA-Polymer durch einfaches Waschen abgetrennt werden.<sup>[83]</sup> In späteren Arbeiten konnten WEBERSKRICH *et al.*<sup>[84]</sup> zudem die STAHL-Oxidation von dem Lösungsmittel Acetonitril auf das wässrige Poly(2-Oxazolin)-System übertragen. Gegenüber dem TPGS-System von LIPSHUTZ *et al.*<sup>[68]</sup> zeigte das Polymersystem vergleichbar gute bis leicht bessere Aktivitäten. In Zusammenarbeit mit KRAUSE *et al.*<sup>[85]</sup> konnte zusätzlich auch die goldkatalysierte Zykoisomerisierung von Allenen und acetylenischen Diolen auf das amphiphile Polymersystem übertragen werden.

Die Arbeitsgruppe um O'REILLY befasste sich ebenfalls intensiv mit polymeren Mizellsystemen. Anstelle einer kationischen oder anionischen Polymerisationsmethode wurde hier die *Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer*- (RAFT) Polymerisation verwendet, um definierte, acrylatbasierte Amphiphile mit kovalent gebundenen Katalysatoren zu generieren. Anhand der SUZUKI-MIYAURA-Kupplung konnte auch für dieses System eine sehr gute Aktivität gezeigt werden. Dabei verlief die Reaktion mit den Polymermizellen in Wasser 100 Mal schneller ab, als mit dem niedermolekularen Katalysator im organischem Medium.<sup>[86]</sup> Neben Übergangsmetallen wurden bei O'REILLY aber vornehmlich Katalysen unter Verwendung von Organokatalysatoren untersucht. Eine der ersten Arbeiten dieser Gruppe befasste sich mit der L-Prolinkatalysierten, asymmetrischen Aldolreaktion.



**Abbildung 8:** Eingesetzte Polymere für die L-Prolinkatalysierte Aldolreaktion in Wasser nach O'REILLY *et al.*<sup>[87]</sup>

Auch hier war der polymergeträgerter Katalysator in Wasser bei geringerer Katalysatorkonzentration effizienter als der niedermolekulare Katalysator im organischen Lösungsmittel. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Grad der Hydrophobizität des Mizellkerns einen direkten Einfluss auf die Reaktion ausübte. Bei hohen Katalysatorkonzentrationen lieferten die hydrophoberen Mizellkerne die besseren Umsätze, da hier für die hydrophoben Substrate eine bessere Mikroumgebung erzeugt wurde.<sup>[87]</sup> In weiteren Arbeiten wurden zum einen sehr gute Ergebnisse für die DIELS-ALDER-Reaktion

mittels eines kovalent gebundenen MACMILLAN-Katalysators erzielt.<sup>[88]</sup> Zum anderen wurde 4-(Dimethylamino)pyridin in den hydrophoben Kern inkorporiert, welches z. B. Acylierungsreaktionen katalysieren kann. Neben der ebenfalls deutlich erhöhten Aktivität des mizellaren Systems wurde zudem ein direkter Zusammenhang zwischen der Hydrophobizität der Substrate und deren Umsetzungsgeschwindigkeit festgestellt. Durch das thermoresponsive Verhalten der hydrophilen Hülle konnten die Polymere einfach vom Produkt getrennt und fünf Mal ohne Aktivitätsverlust wiederverwendet werden.<sup>[89]</sup> Auf Basis des direkten Zusammenhangs zwischen Hydrophobizität und Reaktionsgeschwindigkeit führten O'REILLY *et al.*<sup>[90]</sup> Untersuchungen zu selektiven Umsetzungen einzelner Substrate aus einem Substratgemisch durch. Durch das Design des hydrophoben Kerns konnten selektive Acylierungen einzelner Substrate beobachtet werden, während andere entweder kaum oder gar nicht umgesetzt wurden. Daher beschrieben sie die Ergebnisse als einen ersten Ansatz für die Nachahmung von Enzymen.

### 2.3.3 Tandemreaktionen in der mizellaren Katalyse

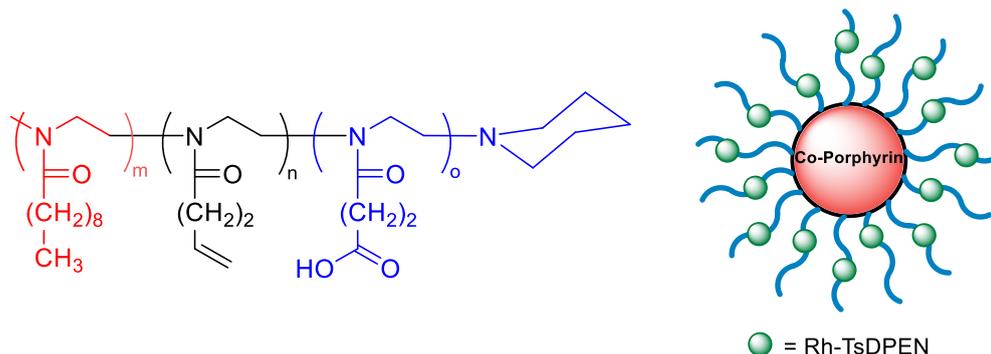
Nach dem Vorbild der Enzyme bilden Mizellen Nanoreaktoren mit lokal spezifizierten Reaktionsumgebungen aus. Die nächste logische Entwicklung der mizellaren Katalyse bestand daher darin, biologische Systeme weiter zu adaptieren und ganze Reaktionsabfolgen in Tandem- oder Kaskadenreaktionen zu katalysieren.

2008 versuchten WEBERSKIRCH *et al.*<sup>[91]</sup> eine Kaskadenreaktion, bestehend aus einer Hydroformulierung (HF) mit anschließender Hydroaminomethylierung (HAM), in einem mizellaren System durchzuführen. Dazu wurde zunächst ein Rhodiumkatalysator über eine Triphenylphosphinspezies an ein Poly(2-Oxazolin) gebunden. Während für die HF bei den Standardbedingungen ( $T = 100\text{ °C}$ ,  $p = 50\text{ bar}$ ) sehr gute Ergebnisse erzielt werden konnten, lieferte die HAM nur 2% des gewünschten Amins. Als Hauptgrund dafür wurde eine Konkurrenz zwischen dem Phosphin, dem für die HAM benötigten zugesetzten Amins substrat und dem Olefin hinsichtlich freier Koordinationsstellen am Rhodiumzentrum genannt. Durch eine Temperaturerhöhung auf  $150\text{ °C}$  konnten bis zu 22% des gewünschten Aminproduktes bei einer *n/iso*-Selektivität von 7.5 und einer TOF von  $461\text{ h}^{-1}$  erhalten werden. Um dieses Ergebnis weiter zu verbessern, wurde mit Iridium ein zweiter Katalysator in das System eingebracht, welcher selektiv die zweite Teilreaktion katalysierte. So konnten schließlich bei einer Temperatur von  $130\text{ °C}$  24% des Amins bei einer TOF von  $597\text{ h}^{-1}$  erhalten werden. Dieses Beispiel zeigt einige Probleme bei der Durchführung von Tandem- oder Kaskadenreaktionen auf. Die zuvor für Einzelreaktionen ermittelten idealen Reaktionsparameter lassen sich oftmals nicht einfach übertragen und müssen angepasst werden. Zudem spielt die Kompatibilität der eingesetzten Katalysatoren und Substrate eine

wichtige Rolle. Zum einen können Substrate desaktivierend auf die katalytischen Zentren einwirken und zum anderen können sich zwei verschiedene Katalysatoren gegenseitig inhibieren. Idealerweise liegen die Katalysatoren in separierten Mizellen vor. Die *cmc* ist aber für alle Amphiphile unterschiedlich und mizellare Systeme sind dynamisch, so dass es im Reaktionsverlauf zu Mischmizellen kommen kann. Um solchen Mischmizellen vorzubeugen, können die Mizellen zu stabileren Partikeln vernetzt und so die verschiedenen Katalysatoren voneinander abgeschirmt werden. Dazu wird wahlweise der Kern oder die Schale der Mizellen vernetzt. Hierfür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung wie die photochemische Vernetzung<sup>[92]</sup>, die Click-Chemie<sup>[93]</sup>, die Bildung von Disulfidbrücken<sup>[94]</sup> oder Kondensationsreaktionen.<sup>[95]</sup> Eine ausführliche Zusammenstellung verschiedenster Vernetzungsmethoden findet sich in den Arbeiten von O'REILLY, HAWKER und WOOLEY<sup>[96]</sup>, ARMES *et al.*<sup>[97]</sup> und ZHANG *et al.*<sup>[98]</sup>

Die Gruppe um WECK befasste sich intensiv mit vernetzten Mizellen für den Einsatz in der Katalyse. In einer ersten Arbeit zu diesem Thema wurde auf Basis der Untersuchungen von WEBERSKIRCH *et al.*<sup>[99]</sup> die hydrolytisch kinetische Racematspaltung (HKR) von Epoxiden untersucht. Statt eines mizellaren Systems wurde bei WECK *et al.*<sup>[100]</sup> ein schalervernetztes Triblockcopolymer auf Poly(2-Oxazolin)-basis synthetisiert. Dieses Amphiphil bestand aus einem hydrophilen Block aus 2-Methyloxazolineinheiten, einem zimtsäurefunktionalisierten Mittelblock und einem hydrophoben Block, der mit einem Co(III)-Salen-Komplex modifiziert war. Nach erfolgter Synthese wurden die Polymere photochemisch über die Zimtsäuren vernetzt, welche unter UV-Strahlung eine [2+2]-Zykloaddition durchführen können. In der HKR konnten mit den vernetzten Mizellen konstant Umsätze von 54% und *ee* >99% über acht konsekutive Läufe erzielt werden. Damit zeigten die vernetzten Mizellen vergleichbar gute Ergebnisse wie das unvernetzte System von WEBERSKIRCH *et al.*<sup>[99]</sup>, sie waren jedoch mittels Ultrafiltrationsmembran einfach aus der Reaktionslösung zu entfernen und konnten für die Läufe 2–5 ohne vorherige Reaktivierung wiederverwendet werden. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden Mizellen oder Partikel hauptsächlich im Kern (für katalytische Zwecke und Wirkstofftransporte) oder in der Schale (für Wirkstofftransporte) modifiziert. 2012 veröffentlichten O'REILLY *et al.*<sup>[101]</sup> dann ein mizellares System, welches sowohl im Kern als auch in der Schale modifiziert werden konnte. Dazu synthetisierten sie ein amphiphiles Polymer, welches im hydrophoben Teil ein Norbornenmonomer und im hydrophilen Teil ein terminales Alkin besaß. Mittels einer Click-Reaktion konnte zum einen eine selektive Funktionalisierung des Kerns mit Tetrazin und der Schale mit 3-Azido-7-hydroxycoumarin erzielt werden. Zum anderen gelang es auch, beide Funktionalisierungen in einer orthogonalen Tandemreaktion in einem Schritt durchzuführen. Durch diese Kern-Schale-Modifizierung sollte auf kombinatorische Weise die Möglichkeit zum Aufbau einer mizellaren Bibliothek ermöglicht werden. Dieses Prinzip der Kern-Schale-Modifizierung wurde 2015 von

WECK *et al.*<sup>[102]</sup> für die Katalyse in vernetzten mizellaren Systemen aufgegriffen und mit der Kompartimentierung nach dem Vorbild von Enzymen verknüpft. Dazu wurde ein Poly(2-Oxazolin)-basiertes Triblockcopolymer hergestellt und über den mittleren Block mittels UV-induzierter Thiol-En-Reaktion miteinander verknüpft. Um die geplante Tandemreaktion aus Co-katalysierter Hydratisierung eines terminalen Alkins mit anschließender Rh-katalysierter asymmetrischer Transferhydrierung zum korrespondierenden sekundären Alkohol durchzuführen, wurden die komplexierten Übergangsmetalle getrennt voneinander in den hydrophilen bzw. hydrophoben Bereich des Polymers eingebracht.



**Abbildung 9:** Grundstruktur (links) und schematische Darstellung (rechts) des funktionalisierten Triblockcopolymersystems zur Kompartimentierung inkompatibler Katalysatoren nach WECK *et al.*<sup>[102]</sup>  
TsDPEN = N-tosyliertes 1,2-Diphenyl-1,2-ethylendiamin

Die beiden Einzelreaktionen lieferten jeweils quantitative Umsätze und konnten auch sequenziell erfolgreich durchgeführt werden. Die Notwendigkeit der räumlichen Trennung für die Tandemumsetzung ergab sich aus der Inkompatibilität des Co-Katalysators mit dem für die Transferhydrierung benötigten zugesetzten Natriumformiat. Um die Inhibierung durch das Formiat zu verhindern, musste der Co-Katalysator daher in den hydrophoben Bereich des Polymers eingebracht werden. Da der Rh-Katalysator durch die benötigten Substrate für die Hydratisierung keine Desaktivierung erfuhr, wurde dieser im hydrophilen Teil des Polymers inkorporiert. Der Einsatz zweier getrennter Mizellen, die jeweils einen der beiden Katalysatoren gebunden hatten, lieferte für die Tandemreaktion einen Umsatz von 74% und einen ee von 96%. Mit der Kern-Schale-modifizierten Mizelle konnte die Tandemreaktion hingegen mit einem Umsatz von 95% und einem ee von 96% durchgeführt werden. Diese erhöhte Aktivität wurde mit einer besseren Mikroumgebung für die beiden Katalysatoren und einer schnellen intramizellaren Diffusion begründet.<sup>[102]</sup>

Weitere Beispiele zu Tandem-, Kaskaden- und Eintopfreaktionen vernetzter mizellarer und anderer Systeme finden sich in Kapitel 6, S. 75 ff.

### 2.4 Kontrollierte Polymerisationen

Um maßgeschneiderte Polymere herstellen und vor allem reproduzieren zu können, muss eine Kontrolle über die Polymerisationskinetik erhalten werden. Durch kontrollierte Polymerisationen können Polymere mit einer vorher definierten Molmasse und einer geringen Dispersität ( $\bar{M}_w/\bar{M}_n$ ) erzeugt werden. Zudem können verschiedene Funktionalitäten in die Polymerkette eingebracht oder als Terminierungsreagenz eingesetzt werden, um die Polymere später weiter funktionalisieren zu können. Der wesentliche Vorteil besteht jedoch in der Kontrolle über die molekulare und räumliche Struktur, wodurch sich Blockcopolymere, Multiblockpolymere, Pfropfpolymere, Sternpolymere und Dendrimere oder polymere Verbundstoffe synthetisieren lassen.<sup>[103]</sup>

Eine Möglichkeit zur Erzeugung vordefinierter Polymere bietet die „lebende Polymerisation“. Diese Polymerisationsart wird von der IUPAC wie folgt definiert: „Eine Kettenpolymerisation, bei der Kettenttransfer und Kettenabbruch nicht vorhanden sind. In vielen Fällen ist die Geschwindigkeit der Ketteninitiierung schnell im Vergleich zur Geschwindigkeit der Kettenausbreitung, so dass die Anzahl der kinetischen Kettenträger während der gesamten Polymerisation im Wesentlichen konstant ist.“<sup>[104]</sup> Der kontrollierte Charakter basiert also darauf, dass alle Kettenstarter zeitgleich bzw. zeitnah zu Beginn der Reaktion die Polymerisation initiieren und die Polymerketten so lange weiterwachsen, bis alle Monomere verbraucht sind. Daraus folgt das für diese Polymerisation typische lineare Kettenwachstum. Typische Vertreter hierfür sind die anionisch und kationisch lebende Polymerisation.<sup>[105]</sup>

Alle der zuvor genannten Charakteristika sind auch auf die *Reversible-Deactivation Radical Polymerization*<sup>[106]</sup>, weiter verbreitet unter dem Namen „kontrollierte radikalische Polymerisation“ (engl. *Controlled Radical Polymerization*, CRP), anwendbar. Jedoch kommt es hier mechanismusbedingt während der Reaktion zu Kettenttransferreaktionen, wodurch sie nach zuvor genannter Definition von der IUPAC nicht als lebend klassifiziert werden (Hinweis: In der Literatur wurden und werden die Begriffe lebende Polymerisation und CRP häufig synonym gebraucht). Zu den bekanntesten Vertretern der CRP gehören die *Atom Transfer Radical Polymerization* (ATRP)<sup>[107]</sup>, die *Nitroxide-Mediated Radical Polymerization* (NMP)<sup>[108]</sup> und die *Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer-* (RAFT)<sup>[109]</sup> Polymerisation. Da die RAFT-Polymerisation für diese Arbeit verwendet wurde, wird auf diese im Folgenden näher eingegangen. Für weitergehende Informationen zu den anderen beiden CRP sei hier auf die Literatur verwiesen (ATRP<sup>[110,111]</sup>, NMP<sup>[111,112]</sup>).

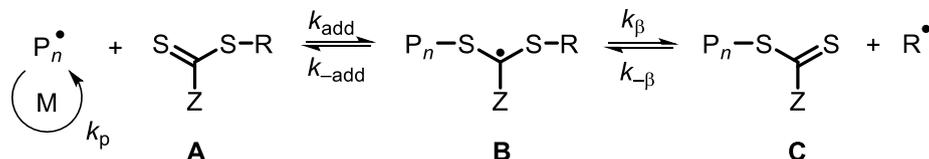
### 2.4.1 Die RAFT-Polymerisation

Entwickelt wurde die RAFT-Polymerisation im Jahr 1998 durch die *Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization* (CSIRO).<sup>[109]</sup> Seit dem sind über 13 000 wissenschaftliche Arbeiten verfasst worden, welche die Bandbreite der möglichen Anwendungen immer weiter vergrößert hat.<sup>[113,114]</sup> Wie zuvor für eine CRP beschrieben, ermöglicht der RAFT-Prozess die Herstellung von Polymeren mit gewünschter Molmasse und einer geringen Dispersität  $\bar{D}$  ( $\leq 1.2$ ). Diese Reaktionskontrolle begründet sich, wie auch bei der ATRP und NMP, über das reversible Einfangen der wachsenden radikalischen Spezies zu einer inaktiven bzw. schlafenden Spezies. Die RAFT-Polymerisation verfolgt dabei jedoch einen anderen Ansatz, da sie sich für die Reaktionskontrolle auf einen degenerativen Kettentransfer stützt, anstatt persistente Radikaleffekte zu nutzen. Dazu werden im RAFT-Prozess Dithioesterkomponenten verwendet, welche allgemein als RAFT-Reagenzien bezeichnet werden.<sup>[115]</sup> Der allgemeine Mechanismus der RAFT-Polymerisation ist in Schema 2 abgebildet. Um ein unkontrolliertes Kettenwachstum zu unterbinden, liegen dabei signifikant mehr RAFT-Reagenzmoleküle als Initiatormoleküle vor.

#### Initiierung



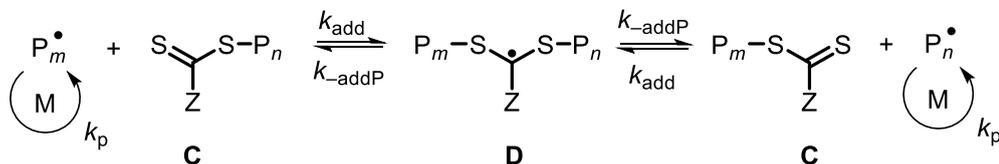
#### Reversibler Kettentransfer



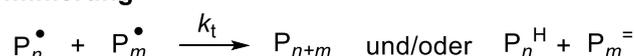
#### Reinitiierung



#### Kettengleichgewicht



#### Terminierung



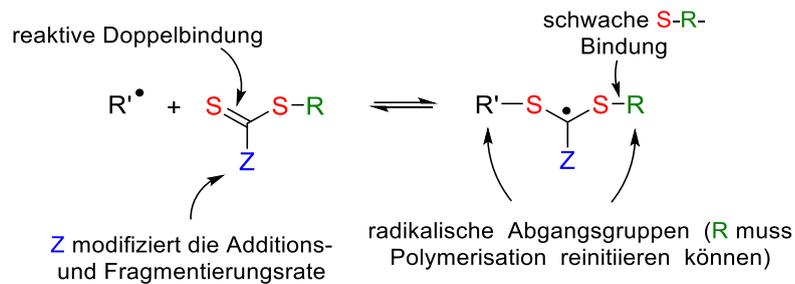
**Schema 2:** Mechanismus der RAFT-Polymerisation.<sup>[116]</sup>

Die Initiierung der RAFT-Polymerisation verläuft analog zu der freien radikalischen Polymerisation ab und kann z. B. über Azo-Initiatoren erfolgen. Das so gebildete propagierende Polymer  $\text{P}_n^\bullet$  trifft dann auf und addiert an das RAFT-Reagenz **A**, wodurch das

kohlenstoffzentrierte intermediäre Radikal **B** entsteht. Das Radikal **B** kann nun eine  $\beta$ -Spaltung durchlaufen und entweder das propagierende Polymer rückbilden oder ein neues kohlenstoffzentriertes Radikal  $R^\bullet$  freisetzen. Der Rest R besitzt i. d. R. gegenüber dem propagierenden Radikal eine höhere Präferenz zur Spaltung und ist in der Lage, die Polymerisation zu reinitieren. Dadurch wird das RAFT-Reagenz **A** schnell in die schlafende Poly-RAFT-Spezies **C** umgewandelt und das Radikal  $R^\bullet$  wird mit weiteren Monomereinheiten zu einem neuen propagierenden Polymer. Dieser Schritt wiederholt sich so lange, bis letztendlich jedes RAFT-Reagenz **A** zur Poly-RAFT-Spezies **C** reagiert ist. Im Kettengleichgewicht stellt sich dann über die intermediäre Spezies **D** ein schnelles Gleichgewicht zwischen den propagierenden Polymeren  $P_n^\bullet$  und  $P_m^\bullet$  und der schlafenden Spezies **C** ein, wodurch sich für alle Polymerketten eine gleich große Kettenwachstumswahrscheinlichkeit ergibt und zu einer geringen  $\bar{D}$  führt. Wenn alle Monomereinheiten aufgebraucht sind oder die Reaktion gestoppt wird, liegt der Großteil der Polymere in der schlafenden Spezies **C** vor, vereinzelt kommt es aber auch zu unerwünschten Terminierungen durch Rekombination zweier Radikale oder Disproportionierung.<sup>[114,115]</sup> Die gebildeten Polymere besitzen eine intakte RAFT-Endgruppe, können isoliert und in einer weiteren Reaktion als Makro-RAFT-Reagenz eingesetzt werden, um beispielsweise Blockcopolymere zu erzeugen.

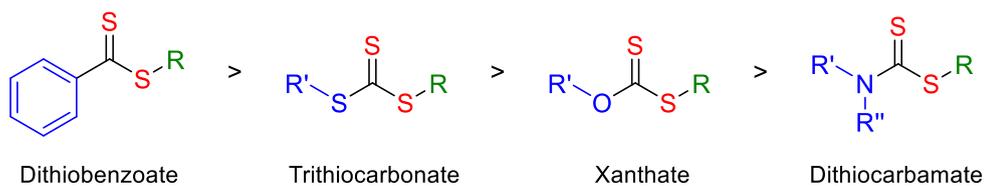
Wie aus dem Mechanismus der RAFT-Polymerisation hervorgeht, ist die Gestaltung des RAFT-Reagenzes von besonderer Bedeutung für eine erfolgreiche Reaktion. Als Grundbaustein dient dabei immer eine Dithioesterkomponente, obgleich es Untersuchungen zu anderen möglichen Strukturen gab. So wurde der Einsatz von Dithiophosphinestern diskutiert, jedoch weist die P=S-Bindung einen signifikanten ionischen Charakter auf, was sie deutlich weniger zugänglich für eine Radikaddition als die C=S-Bindung macht. Verbindungen mit einer C=C-, C=O- oder C $\equiv$ C-Bindung besitzen hingegen eine deutlich höhere Singulett-Triplett-Lücke, wodurch sie in einer radikalischen Addition weniger reaktiv und dadurch ungeeignet für ein RAFT-Reagenz sind.<sup>[115]</sup> Neben der hohen Reaktivität der C=S-Bindung spielt auch die Struktur der Gruppen Z und R eine große Rolle in der Polymerisation. Ganz allgemein werden an ein RAFT-Reagenz daher die folgenden Anforderungen gestellt:<sup>[116]</sup>

- i) Das RAFT-Reagenz sollte eine reaktive C=S-Bindung besitzen
- ii) Die intermediate **B** und **D** sollten schnell fragmentieren und keine Nebenreaktionen hervorrufen
- iii) Die S-R-Bindung von Intermediat **B** sollte schwächer als die S- $P_n$ -Bindung sein und zugunsten des gewünschten Produkts gespalten werden
- iv) Das abgespaltene Radikal  $R^\bullet$  muss die Reaktion effizient reinitieren können



**Schema 3:** Allgemeine Anforderungen an ein effizientes RAFT-Reagenz.<sup>[116]</sup>

Die Gruppe Z kann so gewählt werden, dass sie aktivierend oder deaktivierend auf die C=S-Bindung wirkt und beeinflusst maßgeblich die Additionsrate von Radikalen.



**Abbildung 10:** Grundstruktur der verschiedenen RAFT-Reagenz-Klassen mit abnehmender Reaktivität von links nach rechts.<sup>[117]</sup>

Mit der Zeit ist eine große Bandbreite verschiedenster RAFT-Reagenzien entstanden. Daraus resultiert eine hohe Toleranz gegenüber verschiedensten funktionellen Gruppen (z. B. Vinylacetat oder Acrylsäure), ein großes verwendbares Temperaturfenster (20–180 °C) und ein großes Spektrum bezüglich einsetzbarer Lösungsmittel (organische Lösungsmittel, Wasser, lösungsmittelfrei) und zu erzielender Polymerstrukturen (Blockcopolymere, Sternpolymere, Kammpolymere, Polymerbürsten, etc.).<sup>[115]</sup>



### 3. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Den zwölf Prinzipien der *Grünen Chemie* folgend, stellen Sicherheit und Nachhaltigkeit zentrale Aspekte in der chemischen Prozessoptimierung dar. Da etwa 90% der Wertschöpfungsketten katalytische Schritte beinhalten, bieten Katalysatoren einen vielversprechenden Ansatzpunkt, um die aktuellen Herausforderungen zu bewältigen. Da gerade amphiphile, polymere Katalysatoren nach erfolgter Reaktion einfach zurückgewonnen werden können und die Möglichkeit bieten, selbst wasserempfindliche Katalysatoren in einem wässrigen Medium einzusetzen, sollten in dieser Arbeit verschiedene amphiphile Polymersysteme synthetisiert, charakterisiert und in der wässrigen mizellaren Katalyse eingesetzt werden. Die Polymere sollten hierbei mit Hilfe der RAFT-Polymerisation aus *N,N*-Dimethylacrylamid und verschiedenen Acrylatestern aufgebaut werden. Die Immobilisierung der katalytischen Spezies sollte über die direkte Copolymerisation geeigneter Monomere im hydrophilen und hydrophoben Bereich der Polymere erfolgen.

Kapitel 4 (S. 27 ff.) befasst sich mit der Synthese und Charakterisierung kern- und schalefunktionalisierter, sulfonsäurehaltiger Polymere. Diese Polymere sollten in der sauren Spaltung verschiedener Acetale eingesetzt werden. Dabei sollte der Einfluss der Katalysatorpositionierung innerhalb der Polymere sowie deren Rezyklierbarkeit untersucht werden.

In Kapitel 5 (S. 53 ff.) sollte analog zu dem vorigen Kapitel der organokatalysator L-Prolin entweder im hydrophoben oder im hydrophilen Bereich des Polymers immobilisiert werden. Diese Polymere sollten anschließend in der asymmetrischen Aldolreaktion eingesetzt und hinsichtlich ihrer Aktivität in Abhängigkeit der Katalysatorpositionierung untersucht werden.

In Kapitel 6 (S. 75 ff.) sollten beide zuvor hergestellten Katalysatorsysteme kombiniert werden, um eine orthogonale Tandemreaktion bestehend aus saurer Acetalspaltung und basischer Aldolkopplung durchzuführen. Hierbei sollten zum einen die verschiedenen mizellaren Systeme miteinander kombiniert werden. Zum anderen sollten die amphiphilen Polymere mittels eines Diacrylats zu stabilen Nanopartikeln vernetzt werden. Anschließend sollten diese ebenfalls in der orthogonalen Tandemreaktion eingesetzt und deren Aktivität mit den mizellaren Systemen verglichen werden. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob bifunktionelle Polymere, welche sowohl Sulfonsäure- als auch L-Prolineinheiten beinhalten sollten, die Reaktion katalysieren können.

Kapitel 7 (S. 107 ff.) beschäftigt sich mit dem Einsatz der sulfonsäurehaltigen Polymere für den Aufbau einer DNA-kodierten Molekülbibliothek. In Zusammenarbeit mit *Dr. Mateja Klika Škopić*, *Katharina Götte* und *Laura Neukirch* aus dem Arbeitskreis von *PD Dr. Andreas Brun-schweiger* sollten diese Polymere in der POVAROV-Reaktion, der GRÖBKE-BLACKBURN-

### 3. Aufgabenstellung und Zielsetzung

---

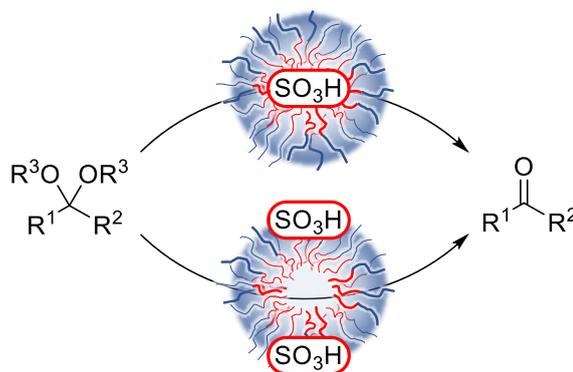
BIENAYMÉ-Reaktion sowie der Boc-Entschützung von DNA-gebundenen Substraten eingesetzt werden. Hierfür sollte zunächst die Kompatibilität der DNA mit dem sauren Katalysator und anschließend die Aktivität und der Grad der Depurinierung untersucht werden. Neben dem Vergleich des kern- und des schalefunktionalisierten Systems sollte zudem der Einfluss eines systematisch lipophiler werdenden Mizellkerns auf die Aktivität untersucht werden.

## 4. Säurekatalysierte Reaktionen

Säuren bilden einen elementaren Baustein des Lebens. Sie sind in jedem biologischen System vorhanden (z. B. Aminosäuren, Nucleinsäuren) und finden Einsatz in der Lebensmittelindustrie (Antioxidantien, Säuerungsmittel), Pharmazie (z. B. Acetylsalicylsäure, ASS) und als Katalysator in der chemischen Industrie. Die Reihe der durch Säuren katalysierten Reaktionen ist immens: Veresterungen, MICHAEL-Addition, PRINS-Reaktion, FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen, Halogenierungen, Schützungen und Entschützungen, Kondensationen, MANNICH-Reaktion, PICTET-SPENGLER-Reaktion, BIGINELLI-Reaktion, POVAROV-Reaktion, 1,3-dipolare Zykoadditionen, Transferhydrierungen, etc.<sup>[118]</sup> In der Literatur finden sich vor allem für Sulfonsäuren verschiedenste Trägersysteme wie Silica-Nanopartikel<sup>[119]</sup>, magnetische Nanopartikel<sup>[120]</sup>, silicafunktionalisierte magnetische Nanopartikel<sup>[121]</sup>, mesoporöses Silica<sup>[122]</sup>, mikroporöse organische Nanoröhren<sup>[123]</sup>, poröse organische Polymere<sup>[124]</sup>, Polymerharze (z. B. Amberlyst® 15) oder Sternpolymere.<sup>[125]</sup> Da die kovalente Anbindung an wasserlösliche, polymere Mizellsysteme bisher nicht erörtert wurde, sollten die Eigenschaften eines solchen Systems im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden.

### 4.1 Zielsetzung

Das Ziel dieses Kapitels der Arbeit war die Synthese eines mizellaren, sulfonsäurefunktionalisierten Katalysatorsystems. Dieses sollte mittels RAFT-Polymerisation aufgebaut und in der Spaltung phenylischer Acetale im Lösungsmittel Wasser eingesetzt werden. Weiterhin sollte die Position der Sulfonsäure innerhalb des Polymers variiert und die katalytische Aktivität der Systeme miteinander verglichen werden.



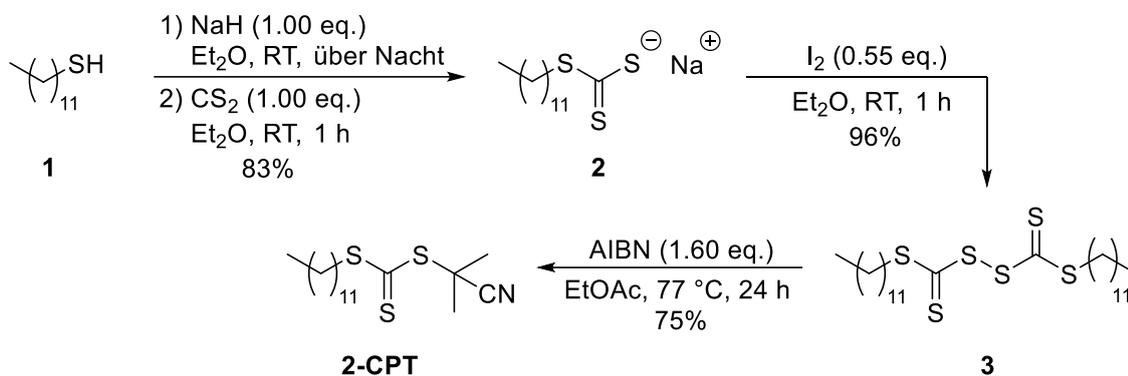
**Schema 4:** Überblick über die mizellaren Katalysatorsysteme für die Acetalspaltung.

## 4.2 Ergebnisse und Diskussion

Teile der in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse wurden in den Bachelorarbeiten von *Tobias Breulmann* und *Hendrik Pianta* erarbeitet.

### 4.2.1 Polymersynthese und Charakterisierung

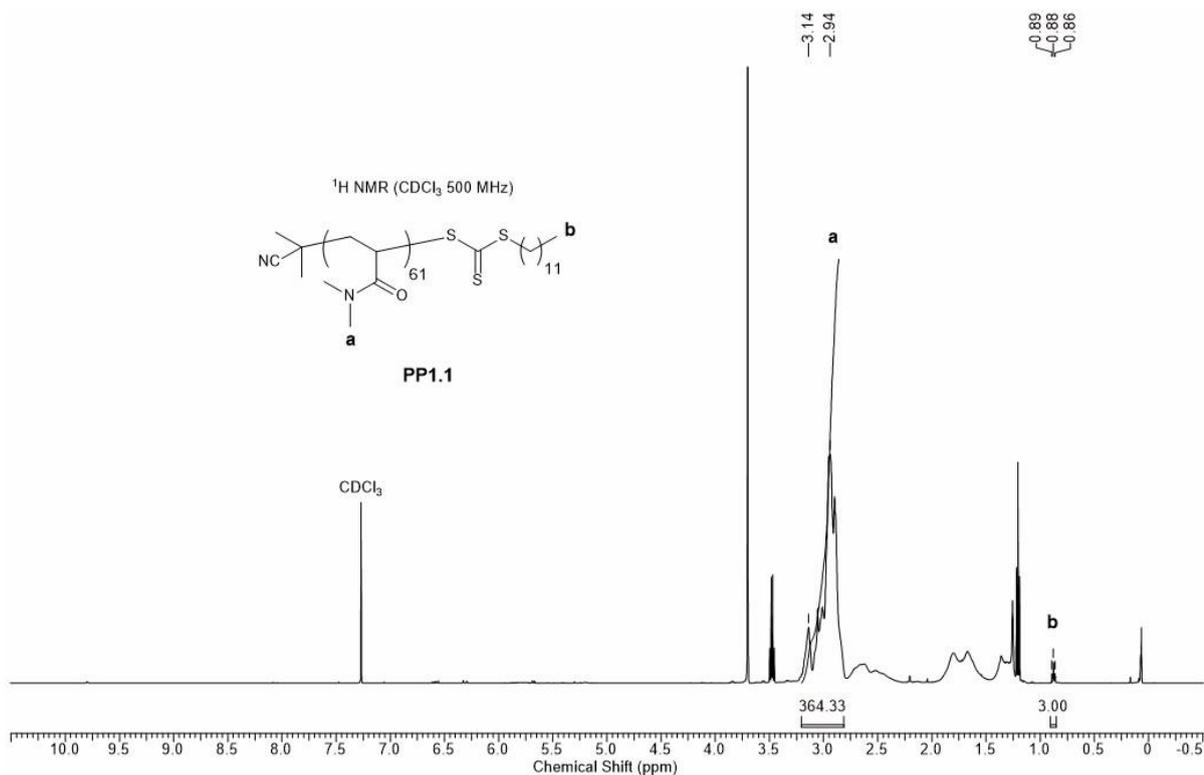
Für die Darstellung der amphiphilen Polymere wurde die RAFT-Polymerisation als kontrollierte Polymerisationsart gewählt. Das dafür verwendete RAFT-Reagenz 2-Cyano-2-propyldodecyl-trithiocarbonat (**2-CPT**) musste dafür zunächst über drei Stufen nach einer Vorschrift von MCCORMICK *et al.*<sup>[126]</sup> synthetisiert werden.



**Schema 5:** Syntheschema des RAFT-Reagenzes **2-CPT**.

Im ersten Reaktionsschritt wird Dodecanthiol **1** mit Natriumhydrid versetzt und dann über eine nucleophile Addition mit Kohlenstoffdisulfid in das korrespondierende Trithiocarbonat-Natriumsalz **2** überführt. Über die Zugabe von elementarem Iod wird im Folgenden eine oxidative Dimerisierung initiiert, wodurch das Bis(dodecyl)trithiocarbonat **3** erhalten wird. Mit Hilfe von Azo-*bis*-(isobutyronitril) (AIBN) kann dieses im letzten Reaktionsschritt radikalisch gespalten werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das RAFT-Reagenz **2-CPT** als orangefarbenes Öl mit einer Gesamtausbeute von 60% erhalten werden. Die Charakterisierung erfolgte mittels <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist in Abbildung 11 gezeigt.





**Abbildung 12:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **PP1.1** in CDCl<sub>3</sub>.

Zur Bestimmung des Polymerisationsgrads (engl. *degree of polymerization*, *dp*) wurde die terminale Methylgruppe des RAFT-Reagenzes bei 0.88 ppm integriert und mit drei Protonen als Referenz festgelegt. Danach wurde das charakteristische Signal der beiden Methylgruppen des DMA bei 3.14–2.94 ppm integriert und mit der Anzahl der für dieses Signal verantwortlichen Protonen pro Monomer dividiert.

$$dp = \frac{\text{Gesamtgröße des Integrals}}{\text{Anzahl der Protonen pro Monomer}} = \frac{364.33}{6} \approx 61$$

**Gleichung 2:** Bestimmung der Monomer-Wiederholungseinheiten.

Die mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmten *dp* der Präpolymere zeigten eine gute Übereinstimmung der theoretischen und der tatsächlich erhaltenen Wiederholungseinheiten und zeugten von der guten Kontrolle der RAFT-Polymerisation. Dies konnte durch die GPC-Analyse und den daraus erhaltenen geringen Polymerdispersitäten *D* bestätigt werden. Eine Zusammenfassung der analytischen Daten ist in nachstehender Tabelle gezeigt.

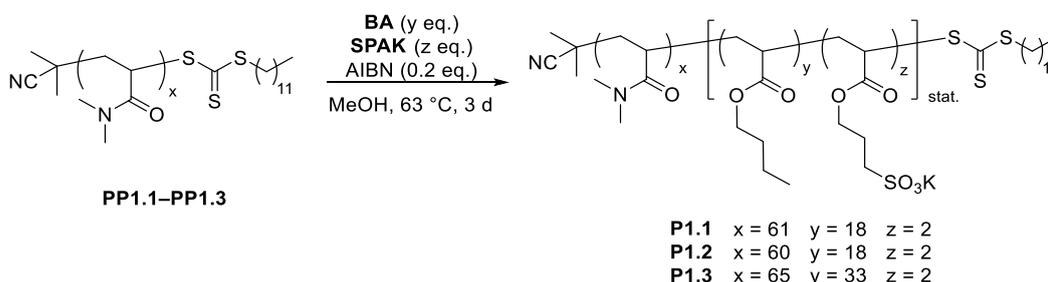
Tabelle 3: Analytische Daten der Präpolymere **PP1.1–PP1.3**.

Polymer	Zusammensetzung <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ NMR <sup>a)</sup>	$M_n$ GPC <sup>b)</sup>
	DMA	[g/mol]	[g/mol] ( $\mathcal{D}^{b)}$ )
<b>PP1.1</b>	61 (60)	6390	7500 (1.19)
<b>PP1.2</b>	60 (60)	6290	6800 (1.18)
<b>PP1.3</b>	65 (60)	6790	7600 (1.19)

a) bestimmt über  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

Die Abweichung der erhaltenen Molmassen aus der GPC-Analyse im Vergleich zur  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse kann darauf zurückgeführt werden, dass es sich bei der GPC-Analyse um eine Relativmethode zur Bestimmung der Molmasse handelt, welche zunächst kalibriert werden muss. Zum anderen weicht der verwendete PMMA-Standard von der untersuchten Polymerstruktur ab, wodurch unterschiedliche Ergebnisse erhalten werden können.

Zum Aufbau des hydrophoben Polymerblocks wurden die zuvor synthetisierten Präpolymere in einer weiteren RAFT-Polymerisation mit den Monomeren *n*-Butylacrylat (**BA**) und 3-Sulfopropylacrylat Kaliumsalz (**SPAK**) unter Verwendung des Initiators AIBN in Methanol bei 63 °C und einer Reaktionszeit von drei Tagen statistisch copolymerisiert. Nach erfolgter Reaktion wurden die Polymere in kaltem Diethylether gefällt und nach Trocknung im Hochvakuum als gelber Feststoff erhalten. Zuvor durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Verhältnis vom hydrophilen zum hydrophoben Block von 3:1 und ein Verhältnis von **BA** zu **SPAK** von 10:1 eine geeignete amphiphile Struktur zur Ausbildung von Mizellen darstellt. Bei Polymer **P1.3H** wurde das Verhältnis im hydrophoben Block auf 15:1 festgelegt, um dessen Einfluss auf die Mizellbildung und die katalytische Aktivität zu untersuchen.

Schema 7: Darstellung der amphiphilen Polymere **P1.1–P1.3**.

Die hergestellten amphiphilen Polymere **P1.1–P1.3** wurden ebenfalls mittels GPC und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie analysiert. Ein beispielhaftes  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für Polymer **P1.1** ist nachfolgend abgebildet.

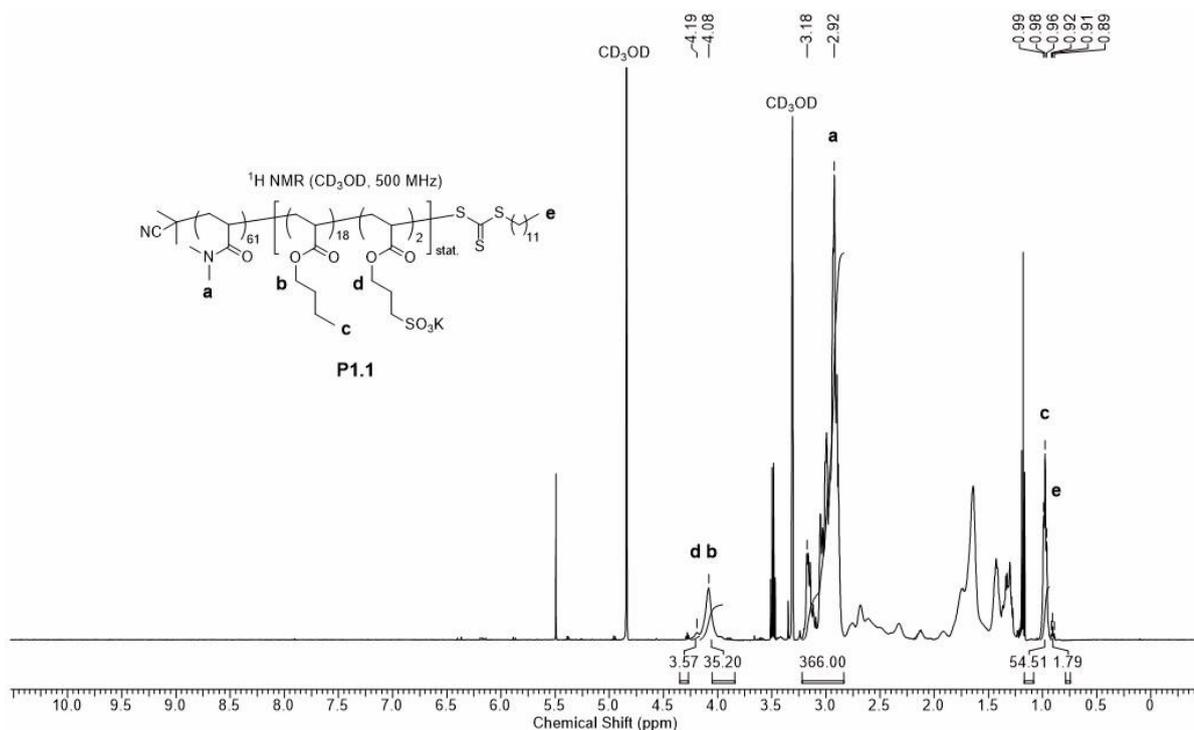


Abbildung 13:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **P1.1** in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

Die Bestimmung des  $dp$  erfolgte ähnlich wie zuvor beschrieben. Auf Grund einer möglichen Hydrolyse der RAFT-Endgruppe diente hier jedoch das unveränderliche Signal der beiden Methylgruppen des DMA bei 3.18–2.92 ppm (**a**) als Referenz. Durch die Integration der typischen Signale des **BA** bei 4.08 ppm (**b**) und 0.98 ppm (**c**) bzw. des **SPAK** bei 4.19 ppm (**d**) konnten mit der oben beschriebenen Gleichung 2 die Wiederholungseinheiten ermittelt werden. Der Vergleich der theoretischen und der experimentell bestimmten Wiederholungseinheiten zeigte auch hier den kontrollierten Charakter der Polymerisation. Die analytischen Daten aus GPC- und  $^1\text{H}$ -NMR-Analyse der Polymere **P1.1–P1.3** sind nachfolgend zusammengefasst.

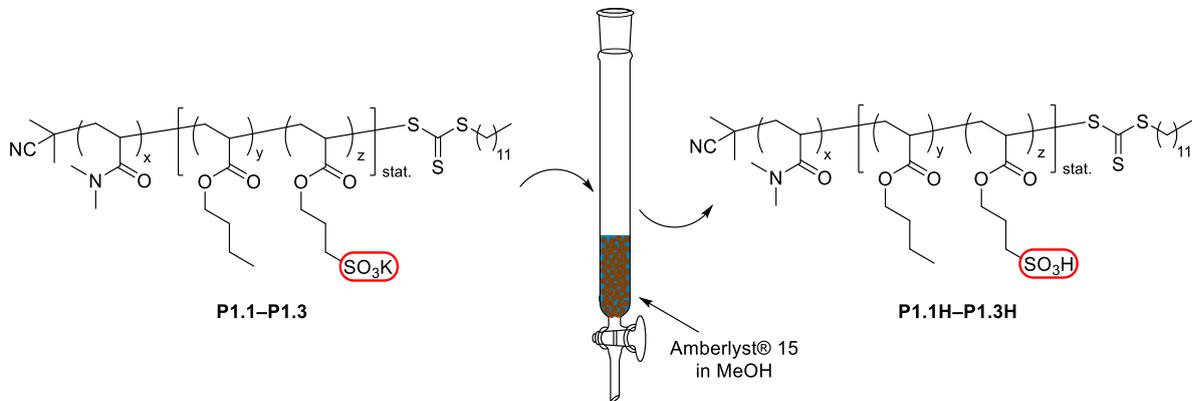
Tabelle 4: Analytische Daten der Präpolymere **P1.1–P1.3**.

Polymer	Zusammensetzung <sup>a)</sup> (theor.)			$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\bar{D}^b$ )
	DMA	BA	SPAK		
<b>P1.1</b>	61	18 (20)	2 (2)	9070	11000 (1.24)
<b>P1.2</b>	60	18 (20)	2 (2)	9070	9700 (1.26)
<b>P1.3</b>	65	33 (30)	2 (2)	11480	11200 (1.28)

a) bestimmt über  $^1\text{H}$ -NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

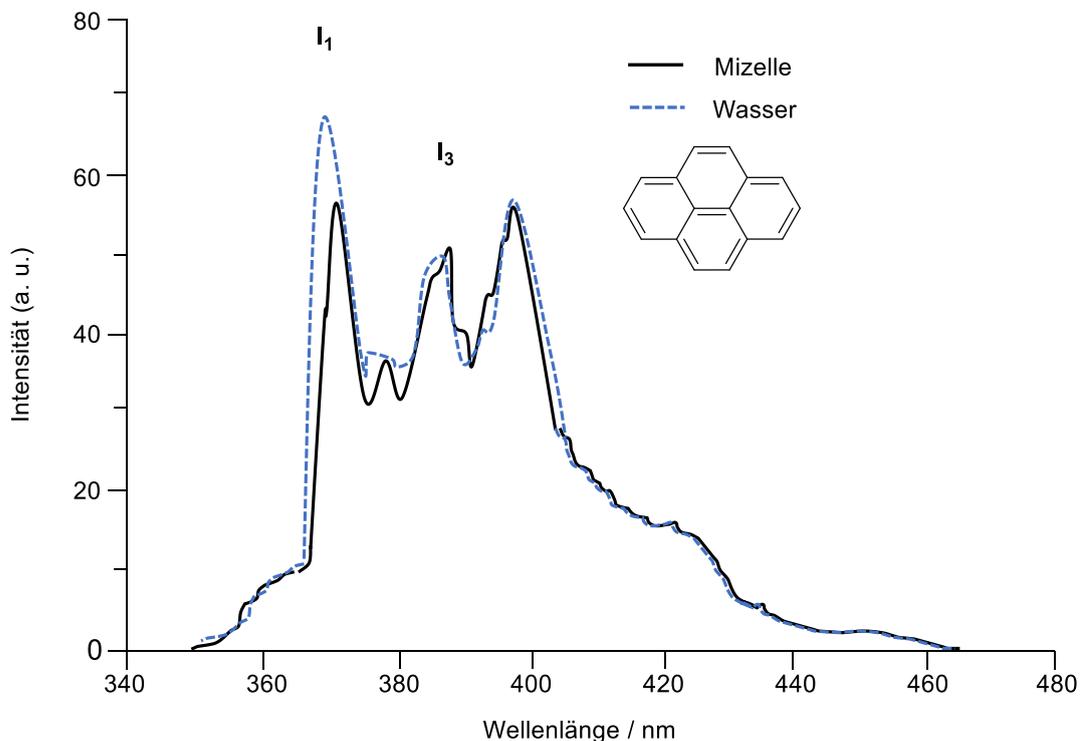
Um das Sulfonsäure-Kaliumsalz in den Polymeren in die korrespondierende Sulfonsäure zu überführen, wurden die Polymere in Methanol gelöst und in einer Säule über den sauren Ionentauscher Amberlyst® 15 geleitet. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, der

Rückstand in destilliertem Wasser aufgenommen, eingefroren und lyophilisiert. Die so behandelten Polymere wurden als farbloser Feststoff erhalten und werden fortfolgend als Polymere **P1.1H–P1.3H** gekennzeichnet. Der Erfolg dieses Ionenauschprozesses konnte mit Hilfe der Atomemissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma (engl. *Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy*, ICP-AES) verifiziert werden.



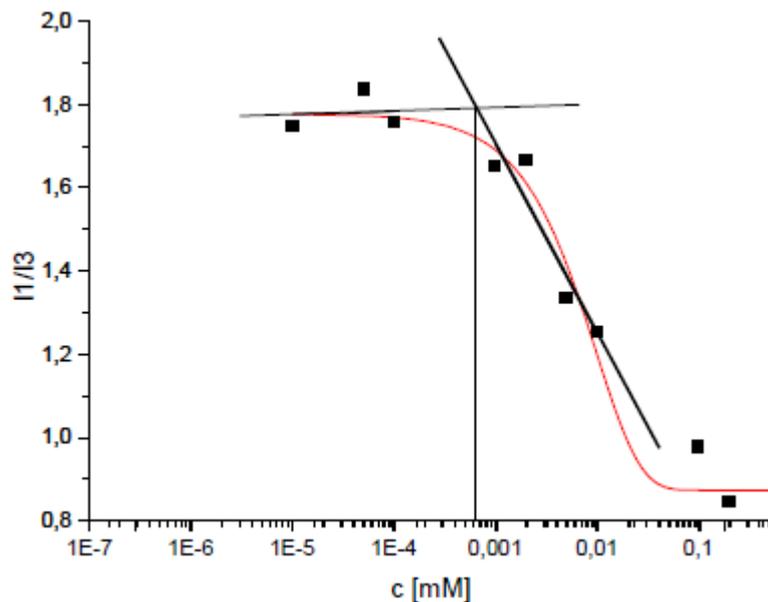
**Schema 8:** Schematische Darstellung des Ionenaustausches.

Nach erfolgreichem Ionenaustausch wurde anhand des Polymeren **P1.2H** exemplarisch die *cmc* für diese Art von Makrotensiden mit Hilfe der Fluoreszenzspektroskopie bestimmt. Als Fluorophor wurde Pyren eingesetzt, da es in Abhängigkeit zur Polarität in seiner Mikroumgebung ein signifikantes Spektrum aufweist. Das Fluoreszenzspektrum von Pyren besitzt fünf charakteristische Banden, von denen die Banden  $I_1$  und  $I_3$  zur Bestimmung der *cmc* genutzt werden können.



**Abbildung 14:** Qualitatives Fluoreszenzspektrum von Pyren in einer mizellaren Umgebung (schwarze Linie) und in Wasser (blau gestrichelte Linie).

Beim Übergang von einer polaren Umgebung (Wasser) in eine unpolare Umgebung (Mizellkern) ist eine Abnahme der Intensität von  $I_1$  zu beobachten, während sich der Wert von  $I_3$  nur wenig verändert. Dadurch kann aus dem Quotienten aus  $I_1/I_3$  ein Rückschluss auf die Mikroumgebung des Pyrens gezogen werden. Beim Erreichen der *cmc* erfährt dieser Wert eine sprunghafte Änderung, da Pyren von einer polaren Mikroumgebung in die unpolare Mikroumgebung des Mizellkerns überführt wird.<sup>[128]</sup> Um die *cmc* zu bestimmen, wurde eine Konzentrationsreihe hergestellt, mit Pyren versetzt und mit Hilfe der Fluoreszenzspektroskopie bei  $\lambda_{\text{ex}} = 334 \text{ nm}$  vermessen. Zur Auswertung wurden die Quotienten aus  $I_1/I_3$  in Abhängigkeit von der Konzentration aufgetragen. Nach einem sigmoidalen Fit und dem Anlegen zweier Tangenten konnte schließlich die *cmc* mit einem Wert von  $5 \cdot 10^{-6} \text{ M}$  grafisch ermittelt werden.



**Abbildung 15:** Bestimmung der *cmc* für Polymer **P1.2H**.

Zur Ermittlung der Größe der gebildeten Mizellen wurde die dynamische Lichtstreuung (DLS) angewendet. Dazu wurden 1 mM Lösungen der Polymere hergestellt und bei 25 °C vermessen. Die erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser ( $d_h$ ) und die zugehörigen Polydispersitätsindizes (PDI) sind nachfolgend aufgeführt.

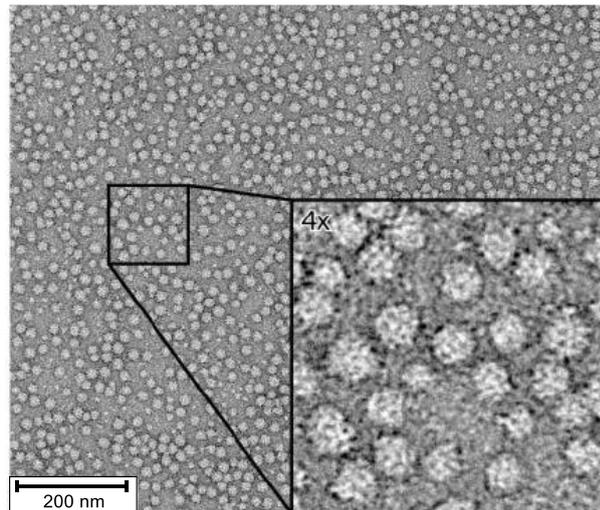
**Tabelle 5:** Hydrodynamische Durchmesser der Mizellen von Polymer **P1.1H–P1.3H** in Wasser und Methanol.

Polymer	$d_h$ (H <sub>2</sub> O) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>	$d_h$ (MeOH) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>
<b>P1.1H</b>	7.5 ± 0.6	0.22 ± 0.02	0.6 ± 0.5	0.24 ± 0.15
<b>P1.2H</b>	20.4 ± 0.3	0.39 ± 0.01	3.7 ± 0.3	0.27 ± 0.09
<b>P1.3H</b>	16.1 ± 2.8	0.26 ± 0.02	0.8 ± 0.4	0.28 ± 0.16

a) bestimmt mittels DLS mit einer 1 mM Polymerlösung bei 25 °C.

Die DLS-Messungen bestätigten, dass alle hergestellten Polymere in Wasser stabile Aggregate ausbildeten. Die Größe der gebildeten Mizellen folgte jedoch keinem erkennbaren Muster. Während die Zusammensetzung der Polymere **P1.1H** und **P1.2H** laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse nahezu identisch war, variierte die Mizellgröße zwischen etwa 8 nm (**P1.1H**) und 20 nm (**P1.2H**). Für das Polymer **P1.3H** wurde hingegen ein etwas größerer hydrodynamischer Durchmesser erwartet, da der hydrophobe Block hier 50% größer gewählt wurde als bei den anderen beiden Polymeren. Mit etwa 16 nm bildete dieses Polymer jedoch vergleichbar große Mizellen wie Polymer **P1.2H** aus. Ein Grund für dieses inkonsistente Aggregationsverhalten könnten repulsive Wechselwirkungen der ionischen Sulfonsäureeinheiten sein. Da diese statistisch in den hydrophoben Block eingebaut wurden, können diese Wechselwirkungen unterschiedlich stark ausfallen und unter Umständen die Mizellbildung stören. Der PDI der wässrigen Proben lag für die Polymere **P1.1H** und **P1.3H** unter dem Wert von 0.30, was auf eine monodisperse Probe schließen ließ.<sup>[129]</sup> Der PDI für Polymer **P1.2H** wich mit 0.39 von diesem Grenzwert ab. Elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass die gebildeten Aggregate monodispers waren (s. Abbildung 16). Vergleichsmessungen in dem nicht selektiven Lösungsmittel Methanol, welches den hydrophilen und den hydrophoben Teil der Polymere gleichermaßen lösen kann, ließen wie erwartet keine Mizellbildungen erkennen.

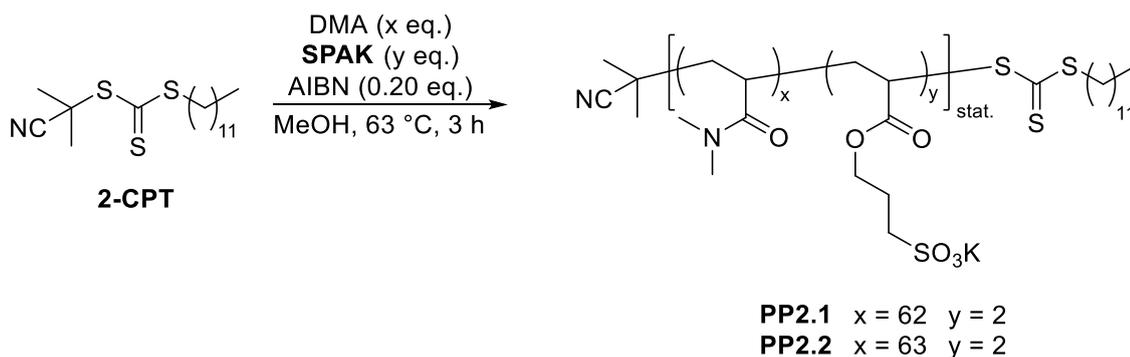
Des Weiteren wurde die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) angewendet, um Informationen über die Form der mizellaren Aggregate zu erhalten. Am Beispiel von Polymer **P1.2H** (Abbildung 16) konnte gezeigt werden, dass die gebildeten Mizellen sowohl in ihrer Größe als auch in ihrer Form eine uniforme, sphärische Gestalt besaßen.



**Abbildung 16:** TEM-Aufnahme einer wässrigen, 0.25 M Polymerlösung von Polymer **P1.2H**, aufgenommen von *Sabrina Pospich* am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie.

#### 4.2.1.2 Synthese der schalefunktionalisierten Mizellen

Wie auch bei den kernfunktionalisierten Mizellen erfolgte der Aufbau der amphiphilen Polymere für die schalefunktionalisierten Mizellen ausgehend vom hydrophilen Block. Dazu wurden die Monomere DMA und **SPAK** unter Verwendung des RAFT-Reagenzes **2-CPT** und des Initiators AIBN copolymerisiert. Die Einstellung der Polymerisationsparameter erfolgte in Anlehnung an die Arbeit von LASCHEWSKY *et al.*<sup>[127]</sup>, als Lösungsmittel wurde jedoch Methanol und als Reaktionstemperatur 63 °C gewählt. Nach erfolgter Reaktion wurde das Polymer in kaltem Diethylether gefällt und nach Trocknung im Hochvakuum als gelber Feststoff erhalten.



**Schema 9:** Synthese des hydrophilen Blocks der Präpolymere **PP2.1–PP2.2**.

Die so dargestellten Polymere werden im Folgenden als Präpolymere **PP2.1–PP2.2** bezeichnet. Die Analyse dieser Polymere erfolgte erneut mittels GPC und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. Ein beispielhaftes <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Präpolymer **PP2.1** ist nachfolgend abgebildet.

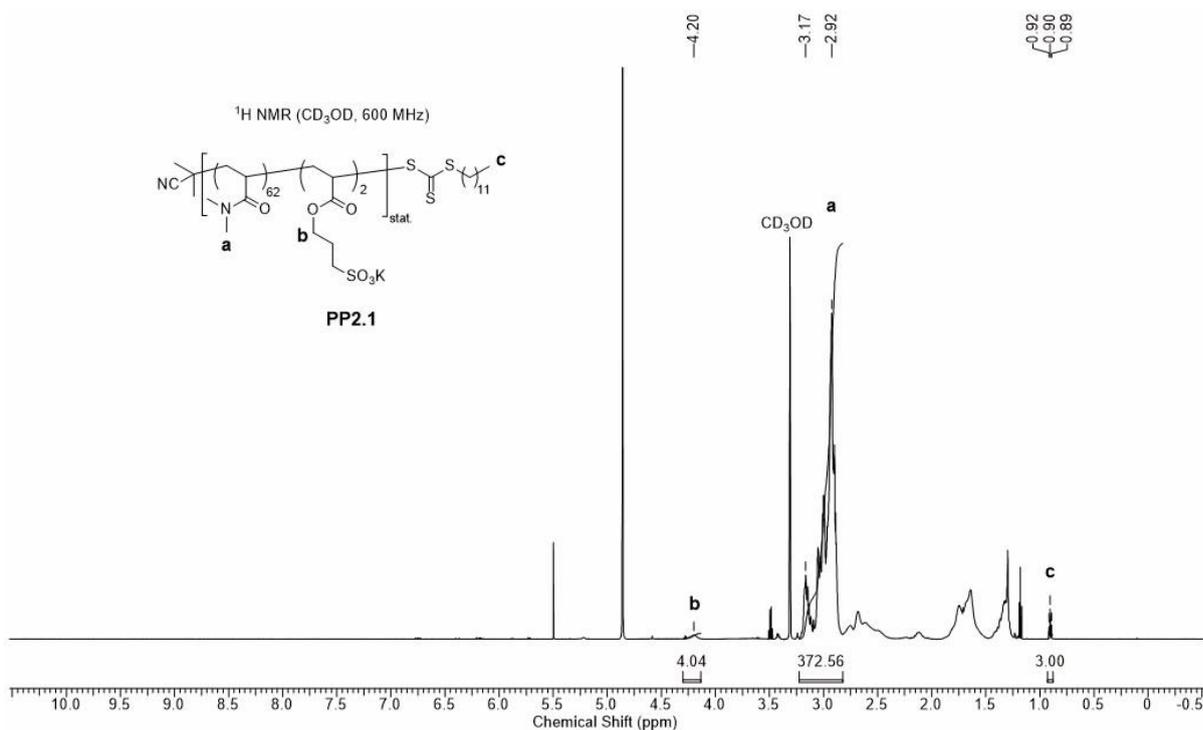


Abbildung 17: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **PP2.1** in CD<sub>3</sub>OD.

Wie zuvor bei den Präpolymeren **PP1.1–PP1.3** diente auch bei diesen Blockcopolymeren die Methylgruppe des RAFT-Reagenzes bei 0.90 ppm (**c**) als Referenz. Mit Hilfe der charakteristischen Signale des DMA bei 3.17–2.92 ppm (**a**) und des **SPAK** bei 4.20 ppm konnte gemäß Gleichung 2 die Zusammensetzung der Präpolymere **PP2.1–PP2.2** bestimmt werden. Der Vergleich des theoretischen mit dem experimentell bestimmten *dp* zeigte auch hier, dass die Polymerisation kontrolliert durchgeführt werden konnte. Eine Zusammenfassung der NMR- und GPC-Analyse ist in der nachstehenden Tabelle bereitgestellt.

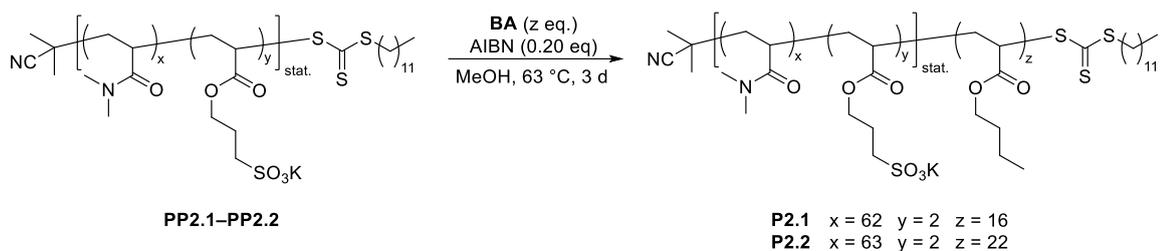
Tabelle 6: Analytische Daten der Präpolymere **PP2.1–PP2.2**.

Polymer	Zusammensetzung <sup>a)</sup> (theor.)		<i>M<sub>n</sub></i> NMR <sup>a)</sup>	<i>M<sub>n</sub></i> GPC <sup>b)</sup>
	DMA	SPAK	[g/mol]	[g/mol] ( <i>D</i> <sup>b)</sup> )
<b>PP2.1</b>	62 (60)	2 (2)	6960	9500 (1.09)
<b>PP2.2</b>	63 (60)	2 (2)	7060	9400 (1.09)

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

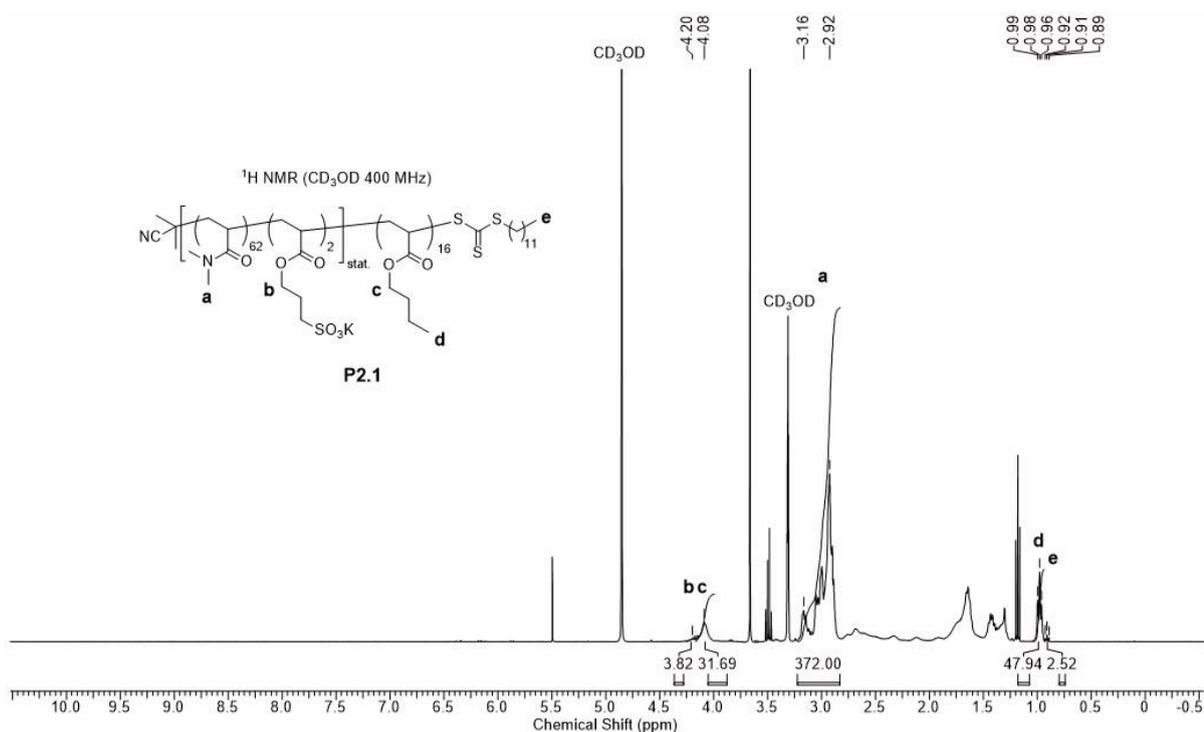
Zur Darstellung der amphiphilen Polymere wurden die Präpolymere **PP2.1–PP2.2** in einer zweiten RAFT-Polymerisation mit dem hydrophoben Monomer **BA** unter Verwendung des Initiators AIBN bei einer Temperatur von 63 °C und einer Reaktionszeit von drei Tagen umgesetzt. Anschließend wurde das Polymer in kaltem Diethylether gefällt, im Hochvakuum getrocknet und als gelber Feststoff erhalten.

#### 4. Säurekatalysierte Reaktionen



**Schema 10:** Synthese der amphiphilen Polymere **P2.1–P2.2**.

Die Analyse dieser Polymere erfolgte wiederum mittels GPC und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Ein beispielhaftes  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **P2.1** ist nachfolgend abgebildet.



**Abbildung 18:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **P2.1** in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

Die Bestimmung der Wiederholungseinheiten erfolgte wie oben für Polymer **P1.1** beschrieben. Die analytischen Daten aus GPC- und  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse sind nachfolgend zusammengefasst.

**Tabelle 7:** Analytische Daten der Polymere **P2.1–P2.2**.

Polymer	Zusammensetzung <sup>a)</sup> (theor.)			$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\bar{D}^b$ )
	DMA	SPAK	BA		
<b>P2.1</b>	62	2	16 (20)	9010	11800 (1.11)
<b>P2.2</b>	63	2	22 (25)	9880	10600 (1.14)

a) bestimmt über  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

Um das Kaliumsalz in die korrespondierende Sulfonsäure zu überführen, wurden die Polymere **P2.1–P2.2** wie oben beschrieben mit Amberlyst® 15 behandelt und aufgearbeitet. Die so erhaltenen Polymere werden im weiteren Verlauf als **P2.1H–P2.2H** bezeichnet. Zur Bestimmung der hydrodynamischen Durchmesser wurde die dynamische Lichtstreuung verwendet.

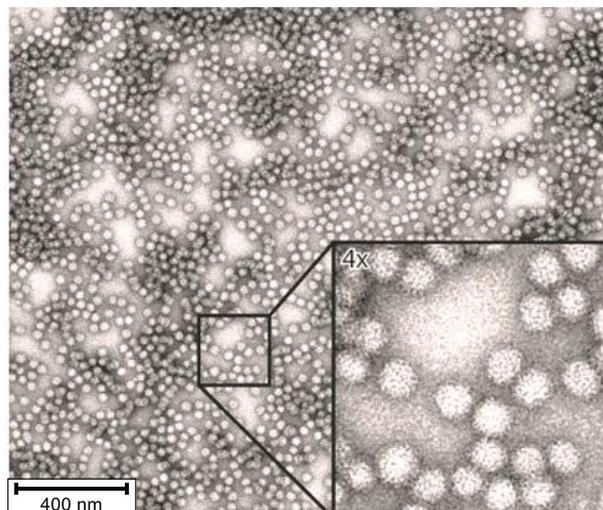
**Tabelle 8:** Hydrodynamische Durchmesser der Mizellen von Polymer **P2.1H–P2.2H** in Wasser und Methanol.

Polymer	$d_h$ (H <sub>2</sub> O) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>	$d_h$ (MeOH) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>
<b>P2.1H</b>	16.2 ± 3.3	0.21 ± 0.04	1.2 ± 0.6	0.43 ± 0.10
<b>P2.2H</b>	13.2 ± 1.5	0.22 ± 0.02	0.9 ± 0.6	0.33 ± 0.12

a) bestimmt mittels DLS mit einer 1 mM Polymerlösung bei 25 °C.

Die DLS-Messungen zeigten, dass auch die Polymere **P2.1H** und **P2.2H** in Wasser stabile Mizellen ausbildeten. In Methanol konnten erwartungsgemäß keine Aggregate beobachtet werden.

Der TEM-Aufnahme in Abbildung 19 ist zu entnehmen, dass auch die schalefunktionalisierten Mizellen sphärische Aggregate ausbildeten.



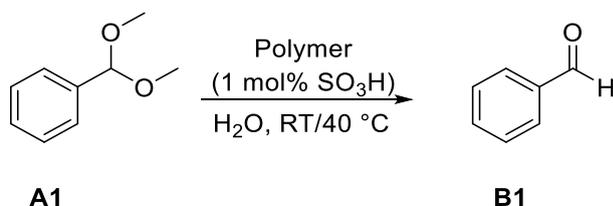
**Abbildung 19:** TEM-Aufnahme einer wässrigen, 0.25 M Polymerlösung von Polymer **P2.1H**, aufgenommen von *Sabrina Pospich* am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie.

## 4.2.2 Anwendung der amphiphilen Polymere in der mizellaren Katalyse

### 4.2.2.1 Anwendung der kernfunktionalisierten Mizellen

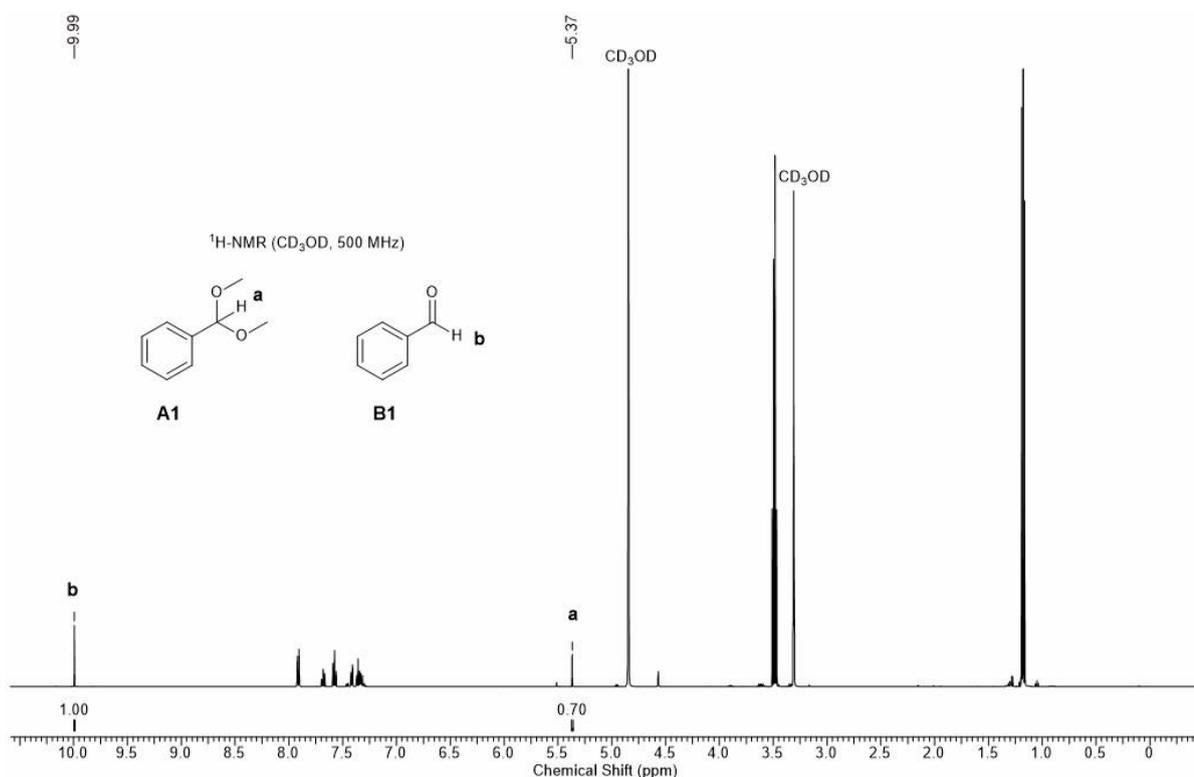
Um die katalytische Aktivität der kernfunktionalisierten Mizellen zu untersuchen, wurde die Acetalspaltung von Benzaldehyddimethylacetal (**A1**) zu Benzaldehyd (**B1**) als Testreaktion

ausgewählt. Die Durchführung der Katalysen erfolgte in einer wässrigen 1 mM Polymerlösung mit einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% in Doppelbestimmung bei Raumtemperatur und 40 °C. Nach erfolgter Reaktion wurden die Reaktionslösungen mit Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie charakterisiert. Auf Grund der hohen Säurelabilität von Acetal **A1** wurden die NMR-Spektren in deuteriertem Methanol ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) aufgenommen, da deuteriertes Chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) die Spaltung von Acetal **A1** zum Aldehyd **B1** initiieren kann.



**Schema 11:** Mizellare Acetalspaltung des Testsubstrats **A1**.

Um den Umsatz der durchgeführten Katalyse zu ermitteln, wurden die Signale der benzylichen Protonen der Verbindungen **A1** (5.37 ppm) und **B1** (9.99 ppm) im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum integriert und miteinander verglichen.



**Abbildung 20:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer aufgearbeiteten Katalyse unter Verwendung des Acetals **A1** und des Polymers **P1.1H** in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

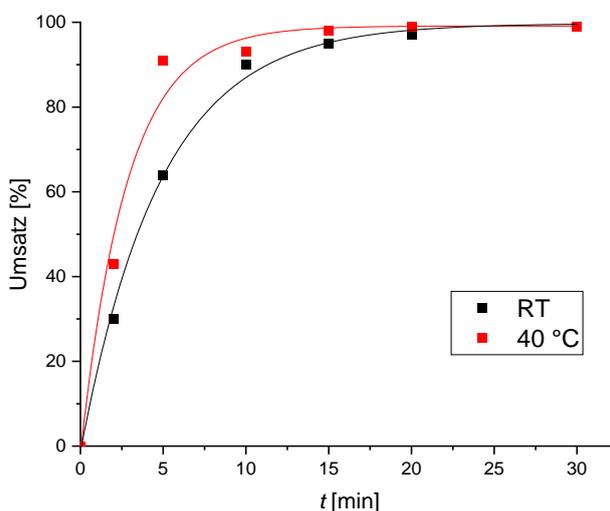
Das Integral des benzylichen Protons der vorwiegend vorliegenden Verbindung wurde auf den Wert 1 festgelegt. In diesem Beispiel ist dies das Proton des Aldehyds **B1** bei 9.99 ppm.

Die sich daraus ergebenden Integralwerte wurden dann für die Berechnung des Umsatzes verwendet.

$$\text{Umsatz} = \frac{\int \text{Produkt}}{\int \text{Produkt} + \int \text{Edukt}} \cdot 100\% = \frac{1}{1 + 0.7} \cdot 100\% = 59\%$$

**Gleichung 3:** Berechnung des Umsatzes aus einem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

Zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit bei Raumtemperatur und bei 40 °C wurde zunächst eine kinetische Untersuchung der Reaktion durchgeführt. Dazu wurden nach einer bestimmten Reaktionszeit 100  $\mu\text{L}$  aus der Reaktionslösung entfernt und mit Diethylether extrahiert. Nach der Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 0.8 mL deuteriertem Methanol aufgenommen und mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie analysiert.



**Abbildung 21:** Umsatz-Zeit-Diagramm der sauren Spaltung von Acetal **A1** mit Polymer **P1.1H** bei einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% bei Raumtemperatur (schwarze Kurve) und bei 40 °C (rote Kurve).

Um auszuschließen, dass das Acetal **A1** in dem betrachteten Zeitraum durch die Autoprotolyse des Wassers gespalten wird, wurde dessen Stabilität gegenüber reinem Wasser untersucht.

**Tabelle 9:** Stabilität des Acetals **A1** bei RT und 40 °C in reinem Wasser.

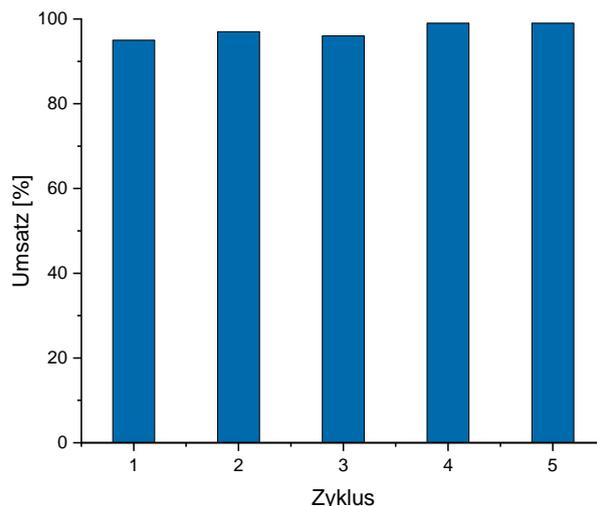
Eintrag	t [min]	Umsatz <sup>a)</sup> [%] (RT)	Umsatz <sup>a)</sup> [%] (40 °C)
1	30	1	1
2	60	2	2

a) bestimmt mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

Aus dem Umsatz-Zeit-Diagramm (Abbildung 21) und Tabelle 9 geht zum einen hervor, dass die Autoprotolyse des Wassers im untersuchten Reaktionszeitraum bei beiden Reaktionstemperaturen mit einem Umsatz von 2% nach 60 min (Tabelle 9, Eintrag 2) einen vernachlässigbaren Effekt auf die Katalyse ausübte. Zum anderen zeigt sich, dass der eingesetzte Katalysator **P1.1H** schon bei einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% eine hohe Aktivität gegenüber dem säurelabilen Acetal **A1** besaß. Zudem ist erkennbar, dass sich sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 40 °C sehr schnell ein Plateauwert mit einem Umsatz von 90% bzw. 91% ausbildet. Dieser wird bei Raumtemperatur nach 10 min und bei 40 °C bereits nach 5 min erreicht. Diese erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit ist auf die gesteigerte Molekularbewegung der Polymerketten und der Substrate **A1** und **B1** zurückzuführen. Danach ist bis zum Erreichen eines quantitativen Umsatzes nach 20–30 min jedoch kein Unterschied zwischen den untersuchten Reaktionstemperaturen festzustellen. Der Einsatz des Polymers **P1.3H** führte bei dieser Modellreaktion trotz des deutlich größeren hydrophoben Blocks zu vergleichbaren Ergebnissen.

Die Spaltung des Acetals **A1** ist eine in der Literatur häufig verwendete Modellreaktion in der Durchführung von Tandemreaktionen (eine Einleitung zu Tandemreaktionen findet sich in Kapitel 6, S. 75 ff.). SÁNCHEZ *et al.*<sup>[130]</sup> benutzten als Katalysator ein sulfonsäurefunktionalisiertes, poröses aromatisches Gerüst. Bei einer Katalysatorkonzentration von 10 mol% konnten die Autoren in einem Toluol-Wasser-Gemisch (2 mL/25 µL) nach einer Stunde bei einer Reaktionstemperatur von 90 °C einen Umsatz von 95% beobachten. KAN *et al.*<sup>[131]</sup> verwendeten in ihrer Arbeit ein SO<sub>3</sub>H-funktionalisiertes, mesoporöses Silicamaterial. Unter einer Stickstoffatmosphäre konnte das Acetal **A1** bei 80 °C nach einer Stunde in Toluol zu 51% umgesetzt werden. Der geringe Umsatz ist darauf zurückzuführen, dass in diesem Versuch nur die erste Reaktion der von den Autoren geplanten Tandemumsetzung durchgeführt wurde. In der zweiten Reaktion entsteht eine kleine Menge an Reaktionswasser, wodurch die Acetalspaltung weiter ablaufen kann. Die Beladung des Katalysators wurde jedoch nicht ermittelt. Dies zeigt, dass die Bestimmung der Katalysatorbeladung heterogener Katalysatoren oftmals problematisch ist. Der Vergleich mit diesen Literaturbeispielen zeigt, dass das in dieser Arbeit synthetisierte Katalysatorsystem bei einer geringeren Katalysatorkonzentration bei Raumtemperatur effektiver ist als andere Systeme unter erhöhten Reaktionstemperaturen. Zudem bietet es den Vorteil, mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie einfach charakterisiert und durch den Einsatz der RAFT-Polymerisation leicht reproduziert werden zu können.

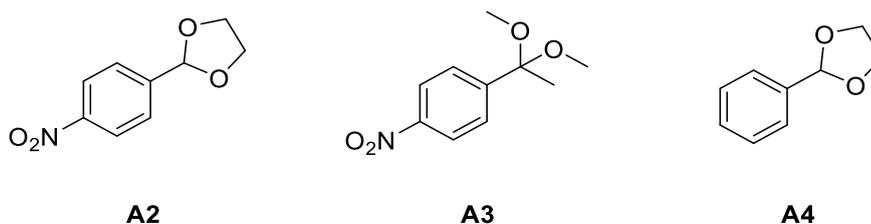
Im Folgenden wurde anhand des Katalysators **P1.1H** die Rezyklierbarkeit des hergestellten Systems für die gewählte Modellreaktion untersucht. Dazu wurde die Reaktionslösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt und mit Diethylether extrahiert. Danach wurde der wässrigen Polymerlösung neues Substrat hinzugefügt.



**Abbildung 22:** Erzielte Umsätze im Rezyklierexperiment mit dem Katalysator **P1.1H**.  
Reaktionsbedingungen: wässrige 1 mM Polymerlösung,  $c(\text{Kat.}) = 1 \text{ mol}\%$ ,  $T = \text{RT}$ ,  $t = 30 \text{ min}$ .

Die erzielten Umsätze im Rezyklierexperiment zeigten die hohe Lebensdauer des hergestellten Katalysatorsystems, welches in fünf Durchläufen ohne Aktivitätsverlust eingesetzt werden konnte.

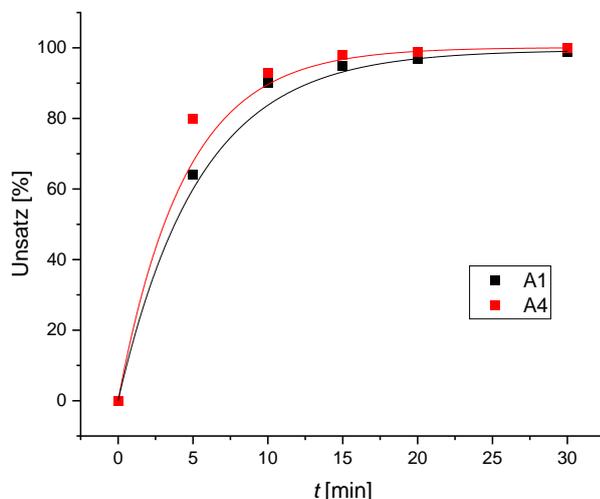
Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden neben dem Modellsubstrat **A1** die Substrate 2-(4-Nitrophenyl)-1,3-dioxolan (**A2**) und 1-(1,1-Dimethoxyethyl)-4-nitrobenzol (**A3**) verwendet, um den Substituenteneffekt auf die katalytische Aktivität des mizellaren Katalysatorsystems zu untersuchen. (Hinweis: Bei Verbindung **A3** handelt es sich um ein Ketal. Da Ketale eine Unterkategorie der Acetale bilden, wird die Verbindung **A3** im weiteren Verlauf als Acetal bezeichnet.<sup>[132]</sup>)



**Abbildung 23:** Struktur der Acetale **A2**, **A3** und **A4**.

Im Vergleich zu Acetal **A1** besitzt Acetal **A2** eine Nitrogruppe in *para*-Stellung am Phenylring. Diese besitzt einen –M- und –I-Effekt und zieht dadurch Elektronendichte aus dem Phenylring und von der Acetalgruppe ab. Um auszuschließen, dass die Ethylenverbrückung des Acetals einen stabilisierenden Effekt auf das Molekül ausübt, wurden zuvor Untersuchungen mit dem Modellacetal **A1** und dem ethylenverbrückten Derivat 2-Phenyl-1,3-dioxolan (**A4**) durchgeführt. Nach WILLIAMS *et al.*<sup>[133]</sup> besitzen verbrückte Acetale eine erhöhte Stabilität gegenüber der Hydrolyse durch Wasser. In den katalytischen Voruntersuchungen zeigte sich

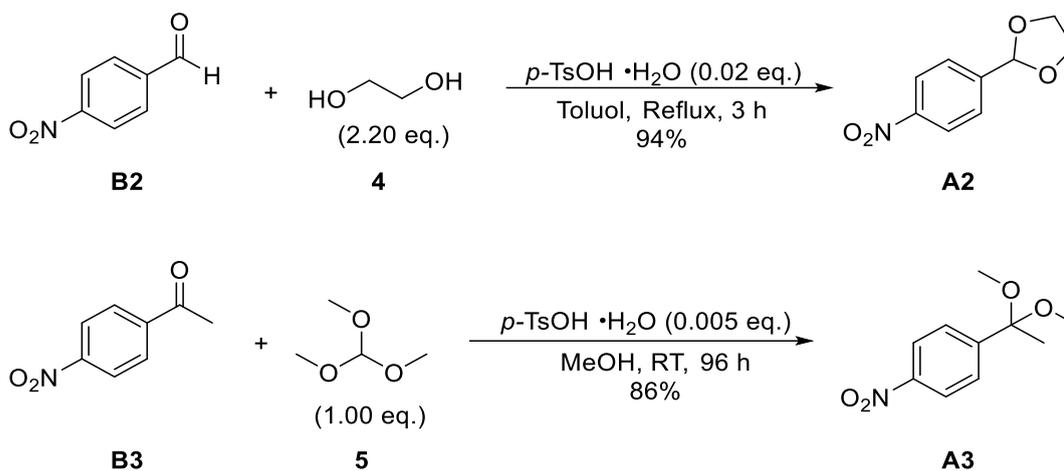
jedoch, dass Dimethoxy- und ethylenverbrückte Acetale gegenüber der sauren Hydrolyse durch Polymer **P1.2H** eine vergleichbare Stabilität aufweisen.



**Abbildung 24:** Umsatz-Zeit-Diagramm der sauren Spaltung von Acetal **A1** (schwarze Kurve) und **A4** (rote Kurve) mit Polymer **P1.2H** bei einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% bei Raumtemperatur.

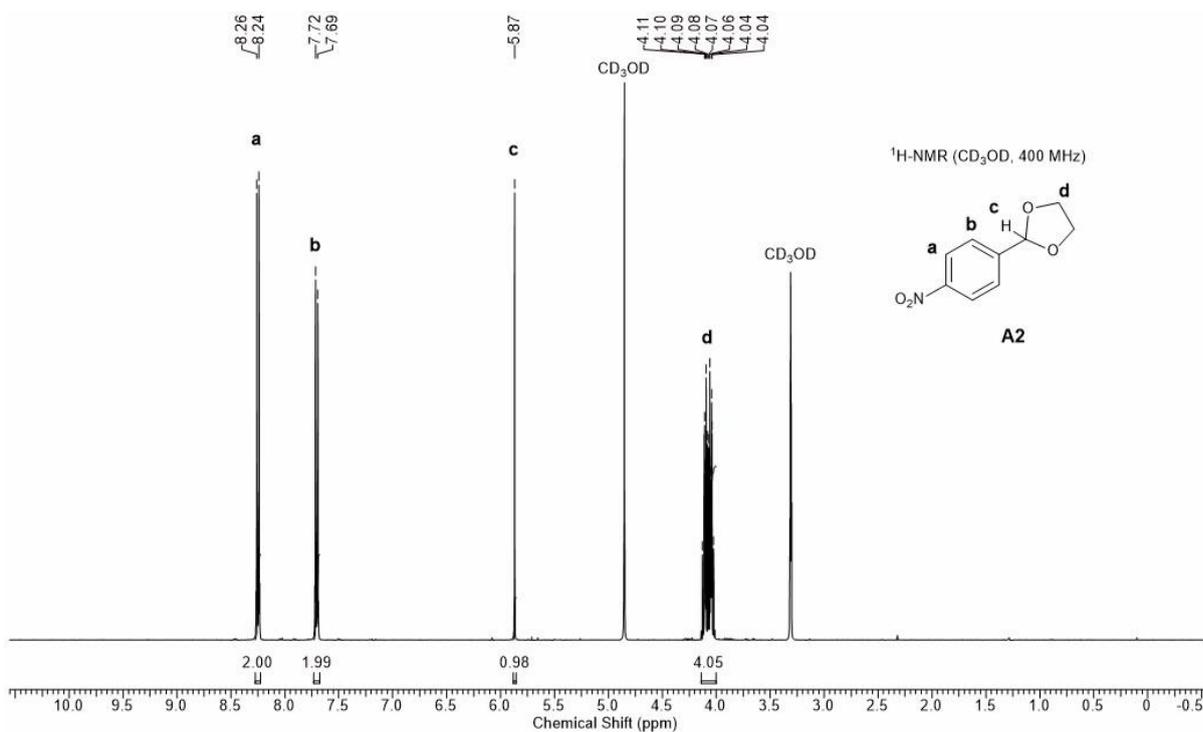
Acetal **A3** besitzt neben der Nitrogruppe eine Methylgruppe in  $\alpha$ -Position zum Acetal, welche einen +I-Effekt besitzt und dadurch Elektronendichte zum  $\alpha$ -Kohlenstoffatom verschiebt.

Die Synthese von Acetal **A2** erfolgte nach einer Vorschrift von QUEIROZ *et al.*<sup>[134]</sup> 4-Nitrobenzaldehyd (**B2**) wird dabei unter Zugabe katalytischer Mengen *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat mit Ethylenglykol (**4**) umgesetzt. Das entstehende Reaktionswasser wird über einen Wasserabscheider aus der Reaktion entfernt. Die Synthese von Acetal **A3** erfolgte nach einer optimierten Vorschrift von CASHION *et al.*<sup>[135]</sup> Dabei wird 4-Nitroacetophenon (**B3**) mit einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und Trimethylorthoformiat (**5**) umgesetzt. Die lange Reaktionszeit gewährleistet einen hohen Umsatz des 4-Nitroacetophenons. Durch säulenchromatographische Aufreinigung konnte das Produkt **A3** mit einer Ausbeute von 86% erhalten werden.



**Schema 12:** Synthese der Acetale **A2** und **A3**.

Die Charakterisierung der Acetale erfolgte mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren sind in den Abbildungen 25 und 26 dargestellt.



**Abbildung 25:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Acetal **A2** in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

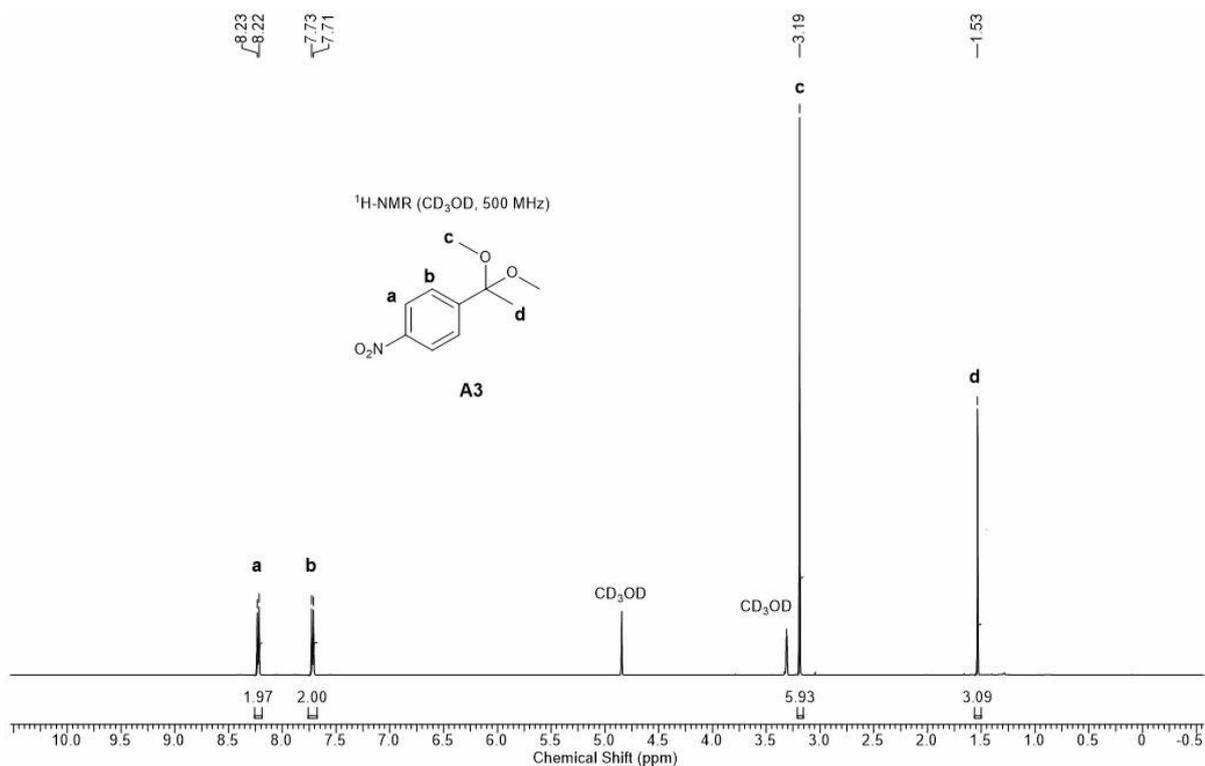
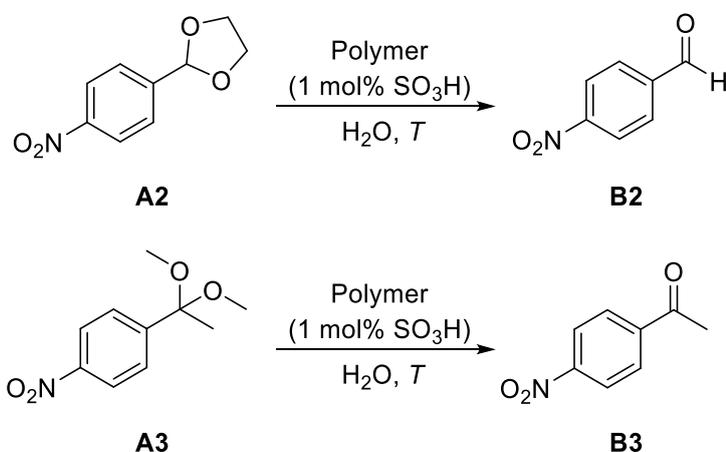


Abbildung 26: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Acetal **A3** in CD<sub>3</sub>OD.

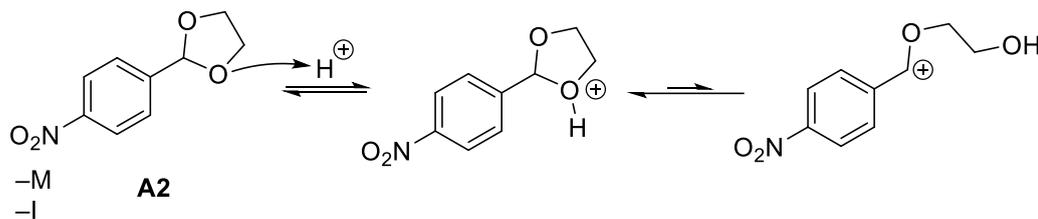
Nach erfolgter Synthese wurden die beiden Acetale in der mizellaren Katalyse eingesetzt.



Schema 13: Mizellare Acetalspaltung der Acetale **A2** und **A3**.

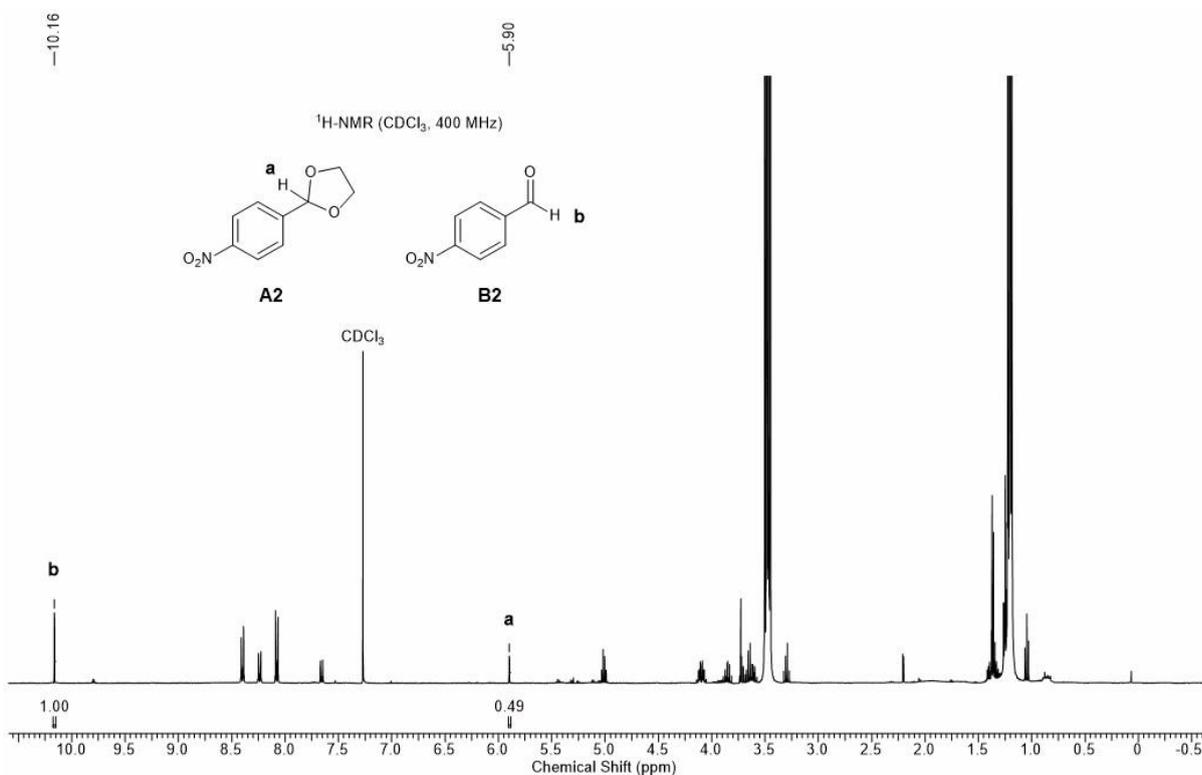
Zur Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit wurde erneut zunächst eine kinetische Untersuchung der Acetalspaltung bei Raumtemperatur und bei 40 °C durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass das Acetal **A2** bei einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% bei beiden gewählten Reaktionstemperaturen eine sehr hohe Stabilität besitzt. Nach einer Reaktionszeit von drei Tagen konnte lediglich ein Umsatz von 4% (RT) bzw. 47% (40 °C) beobachtet werden. Auf Grund des elektronenziehenden Effekts der Nitrogruppe kommt es zu einer Destabilisierung des kationischen Übergangszustandes, wodurch die geringe Reaktivität

erklärt werden kann (Schema 14). Daher wurde die Acetalspaltung von Acetal **A3** bei 80 °C untersucht.

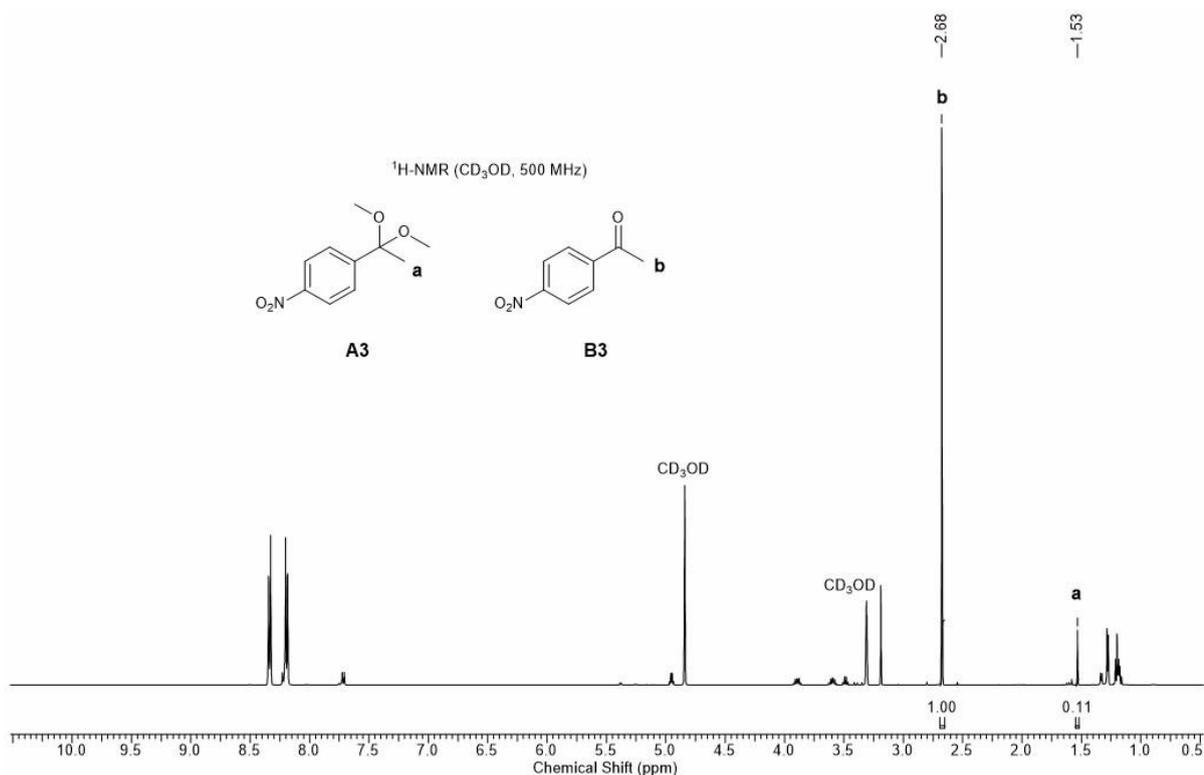


**Schema 14:** Vorgeschlagener Mechanismus zur Spaltung von Acetal **A2**.

Dieser destabilisierende Effekt konnte mit der zusätzlichen Methylgruppe bei Acetal **A3** nicht beobachtet werden. Auf Grund der räumlichen Nähe zur aktiven Stelle des Acetals kommt es vermutlich zu einer Abschwächung des elektronenziehenden Effekts der Nitrogruppe.<sup>[133]</sup> Die Bestimmung des Umsatzes erfolgte auch hier über die  $^1H$ -NMR-Spektroskopie.



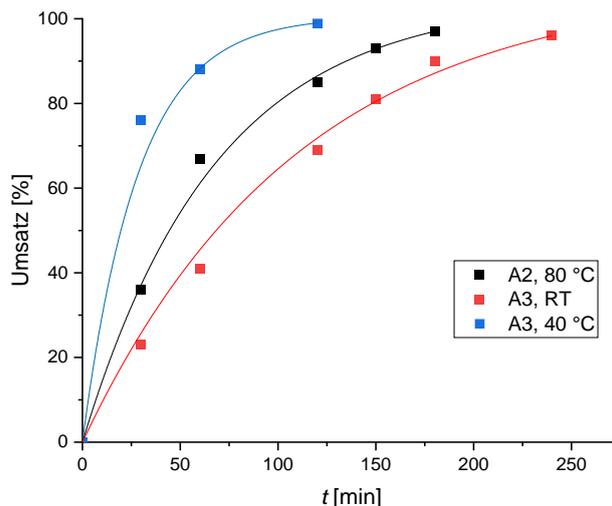
**Abbildung 27:**  $^1H$ -NMR-Spektrum einer aufgearbeiteten Katalyse in  $CDCl_3$ .



**Abbildung 28:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einer aufgearbeiteten Katalyse in CD<sub>3</sub>OD.

Wie bei der Modellreaktion wurden auch bei dem Acetal **A2** und dem korrespondierenden Aldehyd **B2** die Signale der benzylichen Protonen bei 10.16 ppm (**B2**) und 5.90 ppm (**A2**) integriert und miteinander verglichen (Abbildung 27). Auf Grund der hohen Stabilität von Acetal **A2** konnte das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> aufgenommen werden. Eine Mischung der Substrate **A2** und **B2** in CD<sub>3</sub>OD war hingegen nicht stabil und verfälschte die Ergebnisse der Katalysen. Zur Umsatzbestimmung bei der Spaltung des Acetals **A3** zum korrespondierenden Keton **B3** wurden die Signale der benzylichen Methylgruppe bei 2.68 ppm (**B3**) und 1.53 ppm (**A3**) integriert und miteinander verglichen (Abbildung 28). Die Berechnung des Umsatzes beider Reaktionen erfolgte gemäß Gleichung 3 (S. 41).

Die Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen sind im folgenden Umsatz-Zeit-Diagramm zusammengefasst. Der Effekt der Autoprotolyse des Wassers war bei den gewählten Reaktionsbedingungen vernachlässigbar.



**Abbildung 29:** Umsatz-Zeit-Diagramm der sauren Spaltung von Acetal **A2** mit Polymer **P1.3H** bei 80 °C (schwarze Kurve) und Acetal **A3** mit Polymer **P1.1H** bei RT (rote Kurve) und 40 °C (blaue Kurve) bei einer Katalysatorkonzentration von 1 mol%.

Aus dem Umsatz-Zeit-Diagramm ist ersichtlich, dass das hergestellte Katalysatorsystem nach einer Optimierung der Reaktionsbedingungen bei einer sehr geringen Katalysatorkonzentration auch stabile Acetale effektiv spalten kann. Die Reaktion von Acetal **A3** kann nach 240 min (RT) bzw. 120 min (40 °C) als abgeschlossen angesehen werden, die Reaktion von Acetal **A2** nach 180 min. Die erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit von Acetal **A3** bei 40 °C gegenüber Raumtemperatur entsprach auf Grund der gesteigerten Molekularbewegungen den Erwartungen.

Ein Vergleich der erhaltenen Resultate mit Literaturergebnissen gestaltet sich nicht unproblematisch. FRÉCHET und HAWKER *et al.*<sup>[125]</sup> synthetisierten ein sulfonsäurefunktionalisiertes Dendrimer, um das Dimethoxyderivat von Acetal **A2** zu spalten. Bei einer Katalysatorkonzentration von 10 mol%, einer Temperatur von 70 °C und einer Reaktionszeit von 36 h in einem DMF-Wasser-Gemisch ist der Arbeit ein quantitativer Umsatz zu entnehmen. BOWDEN *et al.*<sup>[136]</sup> verwendeten in ihrer Arbeit kommerziell erhältliche, *p*-TsOH-funktionalisierte Polymerkugeln als Katalysator. Damit konnte bei einer Katalysatorkonzentration von 25 mol% und einer Reaktionstemperatur von 70 °C nach 96 h in einem DMF-Wasser-Gemisch ein Umsatz von 95% beobachtet werden. Diese beiden genannten Systeme sind jedoch Teil einer Tandemumsetzung und die erzielten Umsätze des Acetals wurden nach dem Ende der Reaktion bestimmt. Eine isolierte Betrachtung der Acetalspaltung wurde nicht durchgeführt. WECK *et al.*<sup>[137]</sup> entwickelten ein Poly(2-oxazolin)-basiertes, trifunktionalisiertes Katalysatorsystem, welches eine Carbonsäure, einen Rhodiumkomplex und eine Aminbase beinhaltet. Die drei Katalysatoren liegen dabei in genannter Reihenfolge in einem Schalensystem vor (die Carbonsäure befindet sich in der Hülle, die Aminbase im Kern), um sie räumlich voneinander zu trennen. Mit Hilfe dieses

Katalysators wurde die Spaltung des Acetals **A3** bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei einer Katalysatorkonzentration von 40 mol% konnten nach einer Reaktionszeit von 72 h in Wasser jedoch nur 10% Umsatz erzielt werden. Diesen Umstand begründen die Autoren mit der Destabilisierung des Carbokationübergangszustandes. Dies steht jedoch im Widerspruch mit den Untersuchungen von WILLIAMS *et al.*<sup>[133]</sup> und mit den Ergebnissen des in dieser Arbeit hergestellten mizellaren Katalysatorsystems.

#### 4.2.2.2 Anwendung der schalefunktionalisierten Mizellen

Zur Bestimmung der katalytischen Aktivität der schalefunktionalisierten Mizellen wurden die Acetale **A1–A3** untersucht. Die Durchführung erfolgte erneut mit einer wässrigen 1 mM Polymerlösung in Doppelbestimmung, die Katalysatorkonzentration in den Experimenten betrug 1 mol%. Nach erfolgter Reaktion wurde die Polymerlösung mit Diethylether extrahiert und das Extrakt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie wie zuvor beschrieben charakterisiert. Um die Reaktivität der hergestellten Katalysatorsysteme vergleichen zu können, wurden zunächst die Reaktionskinetiken in den Reaktionszeiträumen untersucht, welche unter Verwendung der kernfunktionalisierten Mizellen zu dem größten Umsatz geführt hatten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 10:** Kinetische Untersuchung der Acetale **A1** und **A2** mit den Polymeren **P2.1H** und **P2.2H**.

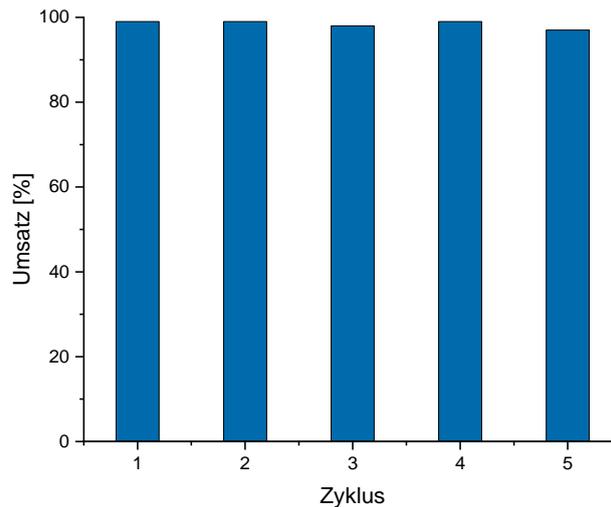
Eintrag	Polymer	Acetal	T [°C]	t [min]	Umsatz <sup>a)</sup> [%]
1	<b>P2.1H</b>	<b>A1</b>	25 (RT)	30 <sup>b)</sup>	98
2	<b>P2.1H</b>	<b>A2</b>	80	180 <sup>b)</sup>	98
3	<b>P2.2H</b>	<b>A3</b>	25 (RT)	240	52

a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) Zeit bis zum maximalen Umsatz.

Da die Sulfonsäure in den schalefunktionalisierten Mizellen weniger gut für die Acetale zugänglich sein sollte als bei den kernfunktionalisierten Mizellen, wurde für die drei untersuchten Substrate eine erhöhte Reaktionszeit erwartet. Die kinetischen Untersuchungen haben gezeigt, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen die Spaltung von den Acetalen **A1** (Eintrag 1) und **A2** (Eintrag 2) genauso schnell abgeschlossen wurde wie bei dem Einsatz der kernfunktionalisierten Mizellen. Dies kann für Acetal **A1** auf die hohe Säurelabilität und für Acetal **A2** auf die hohe Reaktionstemperatur und der daraus resultierenden erhöhten Reaktivität des Systems zurückgeführt werden. Nur für das Acetal **A3** (Eintrag 3) wurde eine deutliche Abnahme der Reaktivität beobachtet. Nach 240 min konnte hier ein Umsatz von 52% erzielt werden, während das kernfunktionalisierte System im selben Zeitraum einen nahezu quantitativen Umsatz generierte (s. Abbildung 29, S. 49). Dadurch konnte gezeigt werden, dass das kernfunktionalisierte System zwar generell eine

erhöhte Reaktionskinetik aufweist, diese aber durch eine geeignete Substrat- und Reaktionsparameterwahl kompensiert werden kann.

Im Folgenden wurde die Rezyklierbarkeit des schalefunktionalisierten Systems anhand der Spaltung von Acetal **A1** bei Raumtemperatur untersucht. Dazu wurde die Reaktionslösung nach erfolgter Reaktion extrahiert, mit neuem Substrat versetzt und für den nächsten Durchlauf benutzt.

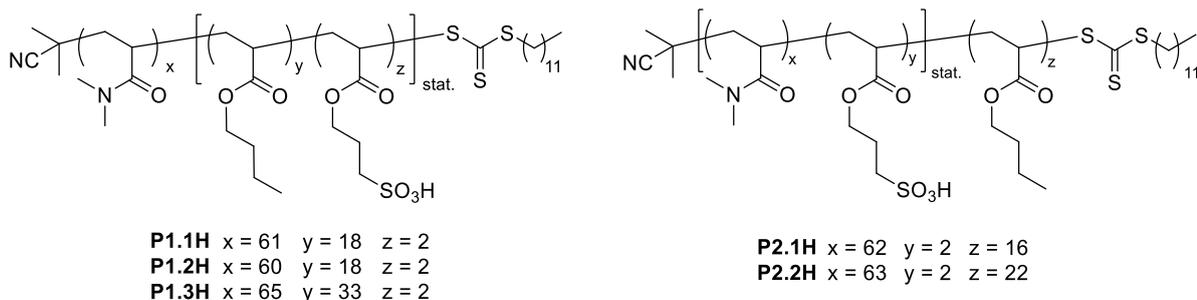


**Abbildung 30:** Erzielte Umsätze im Rezyklierexperiment mit dem Katalysator **P2.1H**.  
Reaktionsbedingungen: wässrige 1 mM Polymerlösung,  $c(\text{Kat.}) = 1 \text{ mol\%}$ ,  $T = \text{RT}$ ,  $t = 30 \text{ min}$ .

Die Ergebnisse des Rezyklierexperiments zeigten eine hohe Aktivität der schalefunktionalisierten Mizellen. Wie auch die kernfunktionalisierten Mizellen konnte dieses System in fünf Durchläufen ohne Aktivitätsverlust eingesetzt werden.

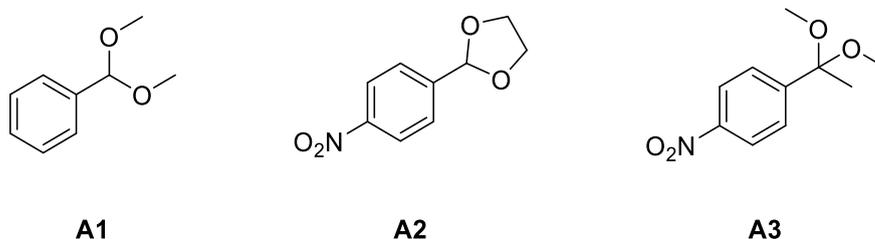
### 4.3 Zusammenfassung

Mit Hilfe der RAFT-Polymerisation wurden auf Basis der Monomere *N,N*-Dimethylacrylamid, *n*-Butylacrylat und Sulfopropylacrylat amphiphile Blockcopolymer synthetisiert. Dabei wurde das Sulfopropylacrylat einmal im hydrophoben und einmal im hydrophilen Bereich des Polymers eingebaut. Die Analyse der Polymere erfolgte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und der Gelpermeationschromatographie.



**Abbildung 31:** Übersicht über die synthetisierten amphiphilen Blockcopolymere.

DLS-Messungen und TEM-Messungen zeigten, dass alle hergestellten Polymere in Wasser monodisperse Mizellen mit einer Größe von 7 nm – 20 nm ausbildeten. In Methanol konnte für diese Polymere kein Aggregationsverhalten nachgewiesen werden. Die kern- und schalefunktionalisierten Mizellen wurden anschließend unter gleichen Bedingungen in der wässrigen, sauren Spaltung verschieden stabiler Acetale eingesetzt.



**Abbildung 32:** Übersicht der untersuchten Acetale.

Dabei zeigte sich, dass die beiden Katalysatorsysteme die Acetale **A1** und **A2** ohne Aktivitätsunterschied in der gleichen Zeit quantitativ spalten konnten. Bei Acetal **A1** kann dies auf die hohe Säurelabilität und bei Acetal **A2** auf die hohe Reaktionstemperatur zurückgeführt werden. Die Spaltung des Acetals **A3** unter Verwendung der beiden Systeme zeigte einen deutlichen Unterschied in der Reaktionskinetik. Mit den kernfunktionalisierten Mizellen konnte die Spaltung bei Raumtemperatur mit einem quantitativen Umsatz nach 240 min erreicht werden. Die schalefunktionalisierten Mizellen konnten das Acetal in der gleichen Zeit mit einem Umsatz von 52% spalten. Dieser Reaktivitätsunterschied entsprach der Erwartung. Da die hydrophoben Substrate bevorzugt im Inneren der Mizelle vorliegen, ist ein im Kern lokalisierter Katalysator für die Reaktionsgeschwindigkeit förderlich, die katalytischen Einheiten in der hydrophilen Hülle sind hingegen weniger zugänglich.

Mit den Polymeren **P1.1H** und **P2.1H** wurden unter Verwendung des Acetals **A1** Rezyklierexperimente bei Raumtemperatur durchgeführt. Hierbei konnten sowohl das kern- als auch das schalefunktionalisierte System vier Mal ohne Aktivitätsverlust wiederverwendet werden.

## 5. Die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion

L-Prolin ist eine natürliche, unpolare, proteinogene  $\alpha$ -Aminosäure, welche in Menschen, Tieren und Pflanzen vorkommt und dort verschiedene Aufgaben erfüllt. L-Prolin erhöht die Löslichkeit von schwerlöslichen Proteinen, unterbindet die Proteinaggregation, kann reaktive Sauerstoffspezies abfangen (Antioxidans) und agiert in Zellen bei osmotischem Stress als Osmoprotektivum. Zudem finden L-Prolin und seine Analoga Verwendung in der Synthese pharmazeutischer Erzeugnisse.<sup>[138]</sup> Auf Grund der natürlichen Chiralität findet L-Prolin außerdem als effektiver Organokatalysator in der asymmetrischen Synthese Anwendung.

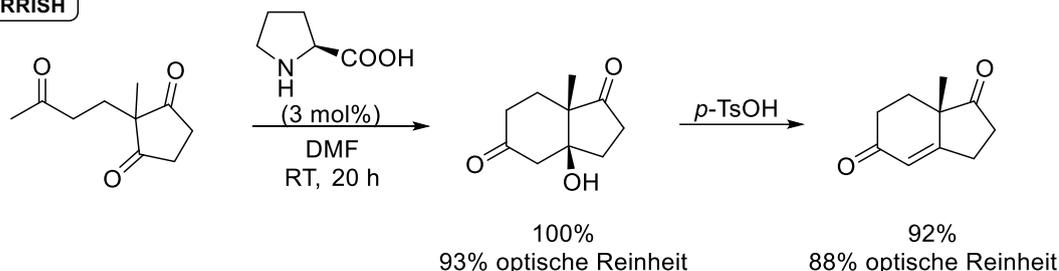
### 5.1 Der Katalysator L-Prolin

Die katalytische asymmetrische Synthese nimmt einen wichtigen Platz in der modernen chemischen Industrie ein. Auf Basis der wegweisenden Arbeiten von KNOWLES, NOYORI und SHARPLESS<sup>[139]</sup>, welche dafür 2001 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurden, fanden bis in die späten 1990er Jahre vor allem spezialisierte chirale Metallkatalysatoren Anwendung. Mit der Jahrtausendwende rückten dann zunehmend die sogenannten „asymmetrischen Organokatalysatoren“ in den Fokus der Wissenschaft.<sup>[140]</sup>

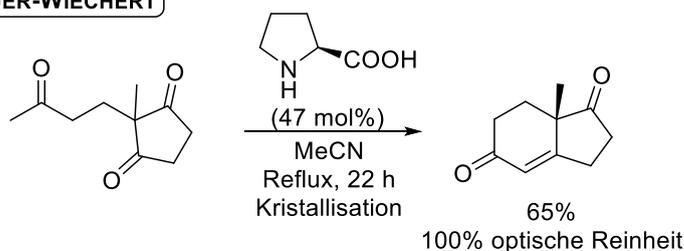
L-Prolin gehört zu den bestuntersuchten Organokatalysatoren und ist seit über 50 Jahren in Forschungsarbeiten zu finden. 1969 veröffentlichten YAMADA *et al.*<sup>[141]</sup> zwei Arbeiten, in denen sie über eine asymmetrische Induktion mit Hilfe von L-Prolinderivaten optisch aktive 4,4-Disubstituierte 2-Cyclohexanone und  $\alpha$ -substituierte Cyclohexanone synthetisierten. Die berichteten chemischen und optischen Ausbeuten (optische Ausbeute beschreibt das Verhältnis der optischen Reinheit des Produkts zu dem der Vorstufe, des Substrats oder des Katalysators<sup>[132]</sup>) fielen jedoch moderat aus. Nur kurz darauf folgten dann unabhängig voneinander die bemerkenswerten Veröffentlichungen von HAJOS und PARRISH<sup>[142,143]</sup> (F. Hoffmann-La Roche AG) sowie EDER, SAUER und WIECHERT<sup>[144]</sup> (Schering AG) zur asymmetrischen Zyklisierung optisch aktiver Steroidteilstrukturen. Beide Autorengruppen gingen dabei von dem Triketon 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentandion aus, welches sie mit reinem L-Prolin in einer intramolekularen Aldolreaktion mit guten bis sehr guten Ausbeuten und optischen Reinheiten zum WIELAND-MIESCHER-Keton umsetzen konnten (Schema 15). In der Literatur findet sich die L-Prolinkatalysierte asymmetrische Aldolreaktion daher unter dem Namen HAJOS-PARRISH-EDER-SAUER-WIECHERT-Reaktion (asymmetrische, prolinkatalysierte ROBINSON-Zyklisierung) wieder.

## 5. Die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion

### HAJOS-PARRISH

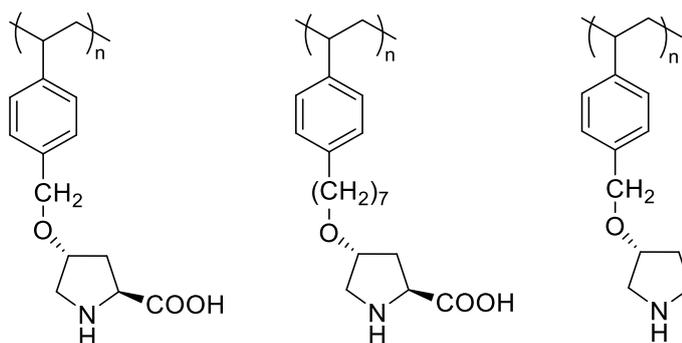


### EDER-SAUER-WIECHERT



**Schema 15:** L-Prolinkatalysierte Aldolreaktion nach HAJOS und PARRISH<sup>[143]</sup> (oben) sowie nach EDER, SAUER und WIECHERT<sup>[144]</sup> (unten). DMF = *N,N*-Dimethylformamid, *p*-TsOH = *para*-Toluolsulfonsäure, MeCN = Acetonitril.

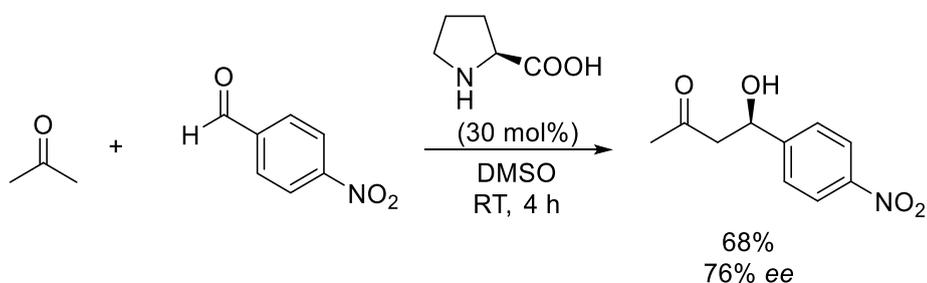
In den Jahren danach erschienen auf Grund der Dominanz von Übergangsmetallkatalysatoren nur wenige Folgearbeiten zu L-Prolinkatalysierten Reaktionen. AGAMI *et al.*<sup>[145]</sup> übertrugen die zuvor vorgestellte Aldolreaktion auf Diketone und führten erste kinetische und mechanistische Studien durch. TAKEMOTO *et al.*<sup>[146]</sup> immobilisierten L-Prolin und Pyrrolidinspezies erstmals an ein Polystyrolrückgrat, wodurch sie sich eine erleichterte Trennung von Katalysator und Produkt und eine Wiederverwendbarkeit des Katalysators erhofften.



**Abbildung 33:** Polymere L-Prolin- und Pyrrolidinspezies nach TAKEMOTO *et al.*<sup>[146]</sup>

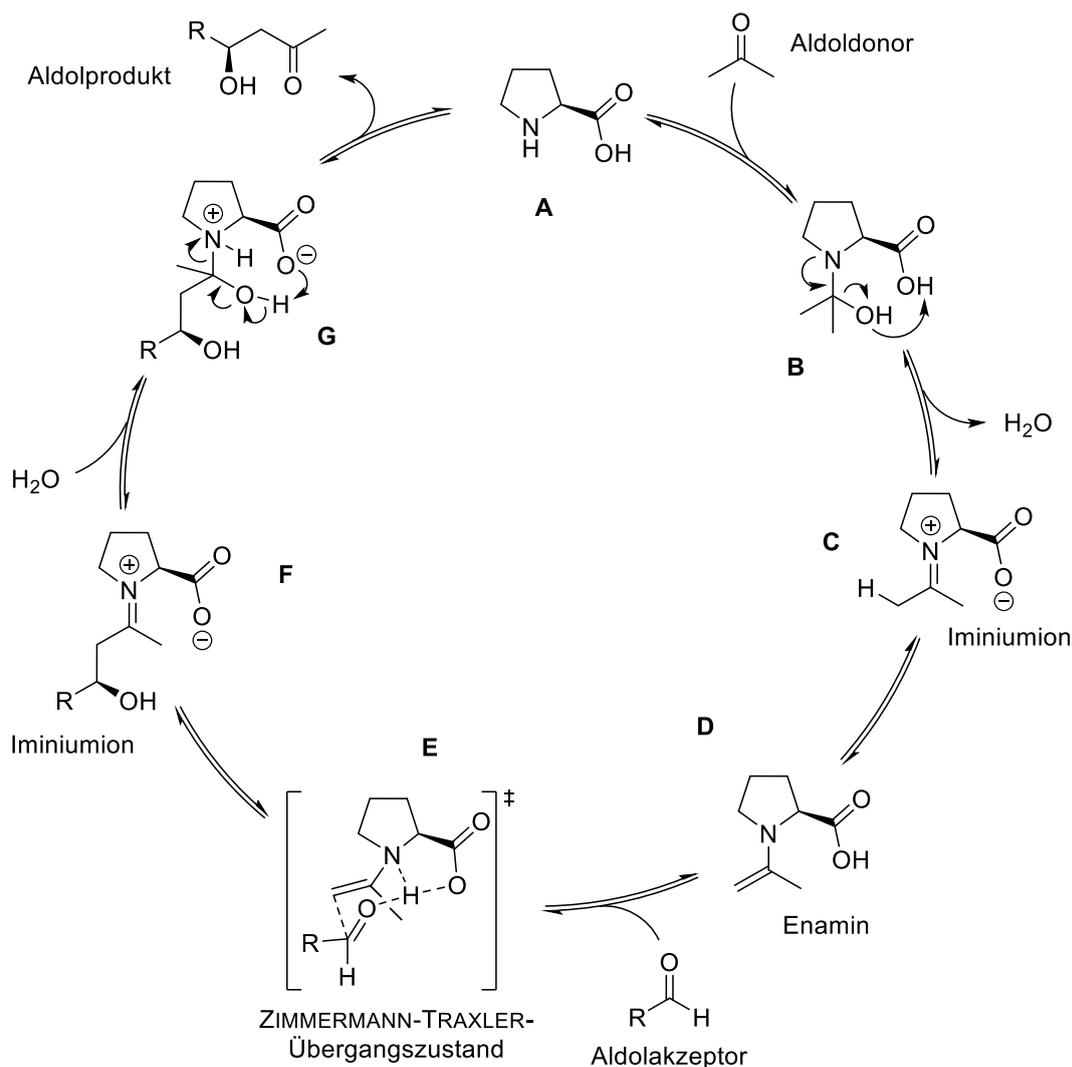
Die polymeren Katalysatoren wurden in der asymmetrischen, intramolekularen Aldolreaktion des in Schema 15 gezeigten Triketons in dem Lösungsmittel DMF bei einer Temperatur von 40 °C und einer Katalysatormenge von 67 mol% eingesetzt. Bei Reaktionszeiten von fünf Tagen und mehr konnten jedoch bestenfalls nur eine Ausbeute von 53% und ein ee von 39% erzielt werden. Aus den Experimenten konnten allerdings folgende Erkenntnisse gewonnen werden: Vernetzte Polymere und kurze Linker zwischen der katalytischen Einheit und dem

Polymerrückgrat (Abbildung 33, linke und mittlere Struktur) führten zu einem geringeren *ee*. Zudem erkannten die Autoren, dass die Carboxylgruppe einen entscheidenden Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion ausübte, da die Abwesenheit dieser Gruppe (Abbildung 33, rechte Struktur) ebenfalls zu einem geringeren *ee* führte.<sup>[146]</sup> Trotz dieser ersten Arbeiten fand L-Prolin in den Jahren danach, neben dem vereinzelt Einsatz als Auxiliar<sup>[147]</sup> und in Verbindung mit Übergangsmetallen<sup>[148]</sup>, kaum Beachtung. Dieses Nischendasein verließ L-Prolin erst mit dem steigenden Interesse an asymmetrischen Organokatalysatoren zur Jahrtausendwende, als es von LIST, LERNER und BARBAS<sup>[149]</sup> als Katalysator wiederentdeckt wurde. Sie untersuchten die intermolekulare Aldolreaktion zwischen Aceton und 4-Nitrobenzaldehyd unter Verwendung verschiedener Aminosäuren sowie Prolin und seiner Derivate. Dabei zeigte sich, dass L-Prolin die Reaktion am besten katalysieren konnte. Mit einer Katalysatormenge von 30 mol% konnte das gewünschte Aldolprodukt nach 4 h Reaktionszeit bei RT mit 68% Ausbeute und 76% *ee* erhalten werden.



**Schema 16:** Aldolreaktion zwischen Aceton und 4-Nitrobenzaldehyd nach LIST, LERNER und BARBAS.<sup>[149]</sup> DMSO = Dimethylsulfoxid.

Neben dem 4-Nitroacetophenon konnte zusätzlich eine Reihe weiterer Aldehyde mit guten Ausbeuten und *ee*'s umgesetzt werden. Zudem formulierten die Autoren den anerkannten Reaktionsmechanismus der L-Prolinkatalysierten intermolekularen Aldolreaktion.<sup>[149]</sup>

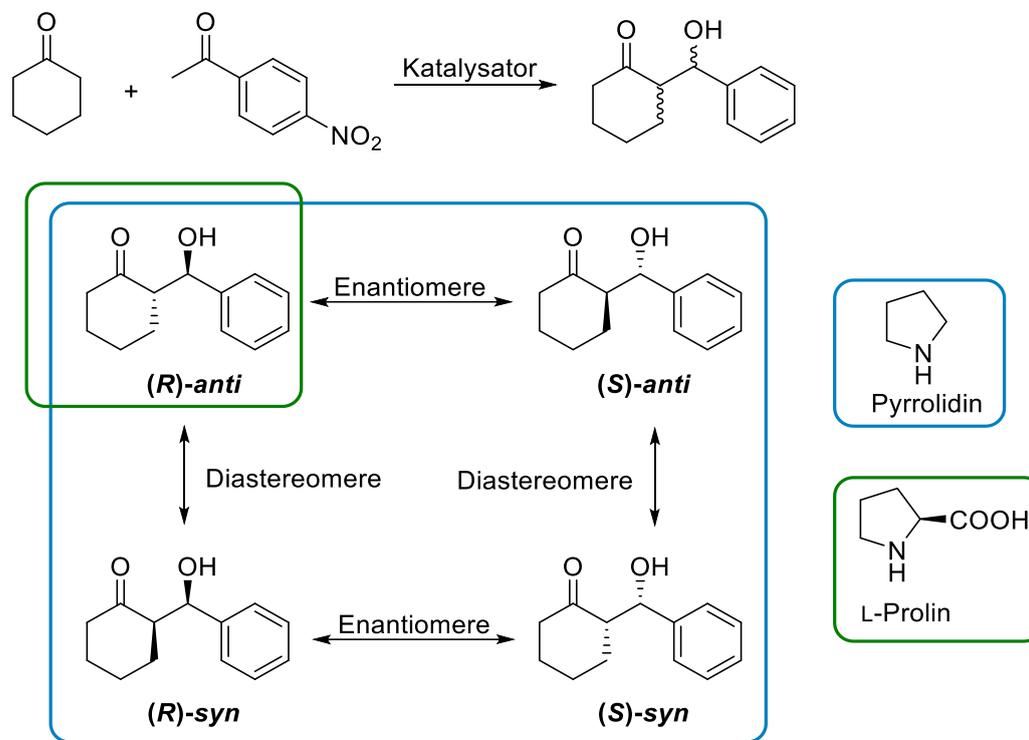


**Schema 17:** Anerkannter Mechanismus der asymmetrischen intermolekularen Aldolreaktion.<sup>[149]</sup>

Zu Beginn erfolgt der nucleophile Angriff vom Stickstoff des L-Prolins **A** auf den Carbonylkohlenstoff des Aldoldonors und es bildet sich nach einem intramolekularen Protonentransfer der Aminoalkohol **B**. Durch eine Dehydratisierung entsteht im Folgenden zunächst das Iminiumion **C**, welches durch ein tautomeres Gleichgewicht zum Enamin **D** reagiert. Der stereochemische Verlauf der Reaktion wird durch den nun folgenden Schritt bestimmt. Das Enamin **D** führt einen *re*-facialen Angriff auf die Carbonylgruppe des Aldolakzeptors durch, wodurch der trizyklische, ZIMMERMANN-TRAXLER-artige Übergangszustand **E** hervorgeht. Da ein *si*-facialer Angriff zu ungünstigen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen führen würde, findet dieser hier nicht statt. Aus dem Übergangszustand **E** ergibt sich das Iminiumion **F**, welches durch die Addition von Wasser zum Iminium-Aldol-Intermediat **G** umgewandelt wird. Durch die anschließende hydrolytische Spaltung wird zum einen der Katalysator L-Prolin **A** zurückgewonnen als auch das Aldolprodukt freigesetzt.<sup>[149]</sup>

Die Wichtigkeit der Carboxylgruppe und das Durchlaufen des ZIMMERMANN-TRAXLER-ähnlichen Übergangszustandes kann anhand der in der Literatur gebräuchlichen

Beispielreaktion zwischen Cyclohexanon und 4-Nitrobenzaldehyd verdeutlicht werden. Ohne geeignete stereochemische Kontrolle, wie etwa durch das Pyrrolidin, können bei dieser asymmetrischen Aldolreaktion ein Diastereomeren- und ein Enantiomerenpaar entstehen. Mit Hilfe des L-Prolin kann jedoch selektiv das (*R*)-*anti*-Produkt gebildet werden.



**Schema 18:** Mögliche Stereoisomere aus der Reaktion zwischen Cyclohexanon und 4-Nitrobenzaldehyd sowie die zu erwartenden Stereoisomere mit Pyrrolidin (blauer Rahmen) bzw. L-Prolin (grüner Rahmen) als Katalysator.

Dieses Beispiel zeigt, dass zur Beurteilung der Selektivität das gebildete Diastereomerenverhältnis (engl. *diastereomeric ratio*, *dr*) eine große Rolle spielt.

Das Reaktionsspektrum der durch L-Prolin katalysierten Reaktionen konnte in den folgenden Jahren sukzessive um etwa die MANNICH-Reaktion (2000)<sup>[150]</sup>, die asymmetrische DIELS-ALDER-Reaktion (2000)<sup>[151]</sup>, die  $\alpha$ -Aminierung (2002)<sup>[152]</sup>, die  $\alpha$ -Aminoxylierung (2003)<sup>[153]</sup> oder die Aza-DIELS-ALDER-Reaktion (2005)<sup>[154]</sup> erweitert werden. Neben den Vorteilen von L-Prolin (leicht verfügbar, günstig, ungiftig, effektiver Katalysator), besteht jedoch das Problem, dass es in den meisten Lösungsmitteln außer Wasser eine schlechte Löslichkeit aufweist. Zwar konnte gezeigt werden, dass sich kleine Mengen an Wasser durchaus positiv auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Enantioselektivität auswirken können<sup>[155,156]</sup>, Mengen > 4 vol% werden vom L-Prolin jedoch nicht toleriert und führen zu einer Verschlechterung der Enantioselektivität bis hin zu einer drastisch verringerten Produktbildung.<sup>[157]</sup>

## 5.2 Immobilisierung von L-Prolin an Polymeren

Mit dem Ziel den ebenfalls zur Jahrtausendwende in den Fokus gerückten Anforderungen der *Grünen Chemie* gerecht zu werden, standen vor allem das Recycling des L-Prolinkatalysators und die Nutzung von Wasser als Lösungsmittel der Wahl im Vordergrund vieler Arbeitsgruppen. Um das zu erreichen, wurden viele Versuche unternommen, L-Prolin an polymeren Trägern zu immobilisieren, welche als ein Peptidrückgrat dienen und dadurch die Aktivität positiv beeinflussen sollten.<sup>[158]</sup> Die Literatur beinhaltet eine Fülle polymerer Trägermaterialien für die Immobilisierung von L-Prolin, die in zahlreichen Übersichtsartikeln zusammengestellt wurden<sup>[159,160]</sup>. Da diese in dieser Arbeit nicht diskutiert werden können, konzentriert sich die folgende Zusammenstellung auf lösliche Polymere, welche effektiv in Wasser operieren und auf die wichtigen Vorarbeiten solcher Systeme.

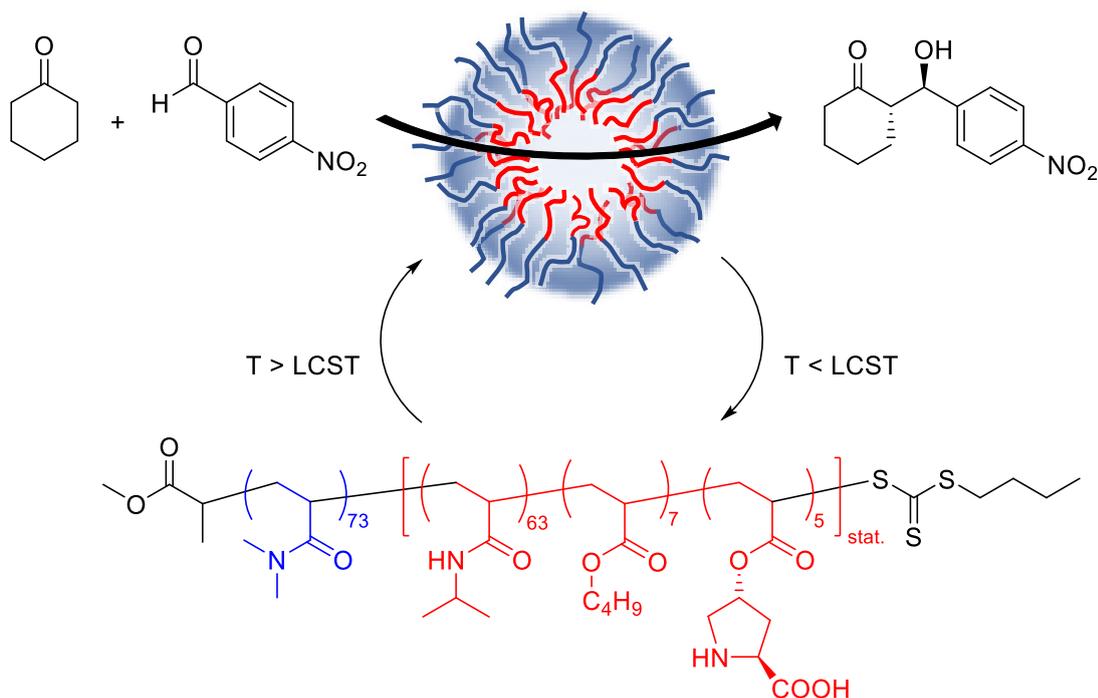
Nach der 1985 veröffentlichten Immobilisierung von L-Prolin an einen polymeren Träger durch TAKEMOTO *et al.*<sup>[146]</sup>, mit aus heutiger Sicht mittelmäßigen Ergebnissen in der Aldolreaktion, waren BENAGLIA *et al.*<sup>[161]</sup> 2001 die Ersten, die sich nach der Wiederentdeckung des Prolins mit dessen polymerer Immobilisierung beschäftigten. Als Träger setzten die Autoren MPEG-5000 ein, an dessen Ende über einen Succinat-Spacer (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin kovalent angebracht wurde. Die erhaltenen Umsätze und Selektivitäten der Aldolreaktion fielen dabei moderat bis gut aus. Das Polymer konnte nach erfolgter Reaktion leicht vom Reaktionsgemisch abgetrennt und in drei konsekutiven Katalysen ohne signifikanten Aktivitäts- und Selektivitätsverlust wiederverwendet werden. Neben PEG-basierten Trägern wurden in den folgenden Jahren zusätzlich geschichtete Doppelhydroxide<sup>[162]</sup>, mesoporöse Silicastrukturen<sup>[163]</sup> oder Dendrimere<sup>[164]</sup> als wiederverwendbare Katalysatoren verwendet. Mit der Kombination eines mit (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin-modifizierten MERRIFIELD-Harzes und katalytischen Mengen eines dimethylierten PEG (DiMPEG, Polyethylenglykoldimethylether) konnten PERICÀS *et al.*<sup>[165]</sup> erstmals die Aldolreaktion effektiv in Wasser durchführen. Bei Reaktionszeiten von 18 – 144 h (je nach Reaktivität der verwendeten Substrate) konnten fast durchgängig Ausbeuten >93% und *anti/syn*-Verhältnisse ≥90:10 erhalten werden. Ohne den Zusatz von DiMPEG konnten vergleichbare Ergebnisse nur mit deutlich erhöhten Reaktionszeiten erreicht werden.

Die Gemeinsamkeit, der bis hierhin vorgestellten Systeme, liegt in der polymeranalogen Funktionalisierung der Trägermaterialien, wodurch es schwierig ist, die exakte Katalysatorbeladung zu ermitteln und zu reproduzieren. Um dieses Problem zu umgehen, schlugen HANSEN *et al.*<sup>[166]</sup> 2009 einen anderen Weg ein. Statt der nachträglichen Funktionalisierung der Polymere, synthetisierte diese Arbeitsgruppe acrylat- und methacrylatbasierte monomere Prolinspezies, welche sie in gewünschter Menge in der Dispersionspolymerisation mit Styrol oder anderen Methacrylaten und einem Vernetzer

copolymerisierten. Die so erhaltenen etwa 100  $\mu\text{m}$  großen Mikropartikel zeigten bei Katalysatormengen von 10 mol%, 5 mol% und auch 1 mol% sehr gute Ergebnisse in der Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon in einem Wasser/Chloroform-Gemisch und in reinem Wasser. Während Ausbeuten von 65–91% erhalten werden konnten, wurden stets  $dr$  von  $\geq 88:12$  und  $ee \geq 97\%$  erzielt. Den Weg für ein weiteres Maß an Kontrolle über die Katalysatorbeladung des Polymers und die Struktur des Polymers (z. B. Co-, Pfropf- oder Sternpolymere) an sich, ebneten ENDO und MORI *et al.*<sup>[167]</sup> bereits 2007. In dieser Vorarbeit demonstrierten sie die hervorragende Kontrolle über die molare Masse und die Dispersität eines mittels RAFT-Polymerisation hergestellten Homopolymers aus einem *N*-Acryloyl-L-Prolinmethylester-Monomer, welches weitergehend als Makro-RAFT-Reagenz eingesetzt werden konnte. Diese Pionierarbeit griffen O'REILLY *et al.*<sup>[158,168]</sup> 2010/2011 auf. Sie synthetisierten mit Hilfe der NMP und der RAFT-Polymerisation statistische Copolymere aus Styrol und einem L-Prolin-funktionalisiertem Styrol. Auch bei diesen Systemen konnte die Arbeitsgruppe den bekannten Effekt beobachten, dass kleine Mengen an Wasser einen erheblichen positiven Einfluss auf die Selektivität und die Aktivität des Katalysatorsystems ausüben. Während für die Aldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon nach 24 h in reinem DMF Umsätze von 50%, *syn/anti*-Verhältnisse von 11:89 und  $ee$ 's von 91% beobachtet wurden, konnten mit zugesetztem Wasser fast quantitative Umsätze sowie exzellente *syn/anti*-Verhältnisse (3:97) und  $ee$ 's (94%) erhalten werden. Um die Aldolreaktion in Wasser durchführen zu können, präsentierten O'REILLY *et al.*<sup>[87]</sup> in einer Folgearbeit dann styrol- und acrylatbasierte, amphiphile Polymere, die mittels RAFT-Polymerisation hergestellt wurden und in wässriger Umgebung Mizellen mit einem Durchmesser von 17 nm bzw. 19 nm ausbildeten. Um die Prolinspezies vor übermäßigem Wasserkontakt und damit vor einem Aktivitätsverlust zu schützen, wurden diese in den hydrophoben Block der Polymere eingebracht. Diese Nanoreaktoren wurden erneut anhand der oben genannten Beispielreaktion getestet, wobei der Fokus auf dem Einfluss der Katalysatormenge lag. Untersucht wurden 1 mol%, 5 mol% sowie 10 mol% Prolin. Die mit Abstand höchste TON von 96 lieferte dabei die geringste Katalysatormenge von 1 mol%, während für 10 mol% lediglich eine TON von 9 bzw. 6.5 ermittelt werden konnte. Diesen Umstand erklärten die Autoren dadurch, dass bei einer geringeren Katalysatormenge mehr Substrat pro Mizelle zur Verfügung steht (die Menge an Polymer wurde konstant gehalten, während die Substratmenge für die Untersuchungen entsprechend angepasst wurden), wodurch es zu einer erhöhten Substratkonzentration innerhalb der Mizelle und dadurch zu einer erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit kommt. Um die Abtrennung der Substrate vom Katalysator weiter zu verbessern, entwickelten O'REILLY *et al.*<sup>[169]</sup> ein thermoresponsives, amphiphiles RAFT-Polymer. Durch die Verwendung des Monomers *N*-Isopropylacrylamid, welches neben Butylacrylat und dem Prolinmonomer den Hauptbestandteil des hydrophoben Blocks ausmachte, konnte ein amphiphiles Blockcopolymer erzeugt werden, das über eine untere

## 5. Die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion

kritische Lösungstemperatur (engl. *Lower Critical Solution Temperature*, LCST) verfügte. Oberhalb der LCST ( $>40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) formten sich in Wasser durch Selbstaggregation des hydrophoben Blocks Mizellen mit einem Durchmesser von 15–20 nm aus, welche die Standardaldolreaktion von 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon effektiv (95% Umsatz, *syn/anti* = 9:94, *ee* = 96%) katalysieren konnte. Bei Temperaturen unterhalb der LCST lagen die Polymere einzeln in ihrer offenkettigen Form in der Lösung vor, wodurch die Reaktion deutlich verlangsamt ablief. Auf Grund der Wasserunlöslichkeit des gebildeten Produkts, fiel dieses unterhalb der LCST aus, was eine einfache zentrifugale Abtrennung von der Polymerlösung ermöglichte. Erneutes Erhitzen der Lösung führte zu Reaggregation der Polymere, was den fünfmaligen Einsatz derselben Polymerlösung für die Aldolreaktion erlaubte. Der Umsatz fiel dabei mit jeder Rezyklierung ab (von 96% auf 63%), während die Selektivität unverändert blieb. Dieser Umstand wurde damit erklärt, dass es bei erhöhten Temperaturen durch eine Esterspaltung zu einem Verlust der L-Prolin-funktionalität kommen kann oder dass das gebildete Enaminintermediat die Mikrostruktur des Polymers ändert und einen erhöhten Wasseranteil im hydrophoben Block hervorruft.



**Schema 19:** Thermoresponsives Polymer und sein Verhalten ober- und unterhalb der LCST nach O'REILLY *et al.*<sup>[169]</sup>

In weiteren Arbeiten synthetisierten O'REILLY *et al.*<sup>[170,171]</sup> Nanogele und thermoresponsive Nanogele mittels Emulsionspolymerisation. Diese zeigten in der mehrfach erwähnten Aldol-Modellreaktion ebenfalls sehr gute Aktivitäten und Selektivitäten und konnten mehrmals wiederverwendet werden. Andere Arbeitsgruppen experimentierten zur selben Zeit mit polymeren Trägern, welche durch Selbstaggregation aus einem einzigen Polymerstrang Nanopartikel<sup>[172]</sup> oder durch Selbstorganisation Nanoröhrchen<sup>[173]</sup> oder Polymersome<sup>[174]</sup>

ausbildeten. Diese Systeme zeigten teilweise exzellente Rezyklierbarkeiten, lieferten in reinem Wasser jedoch schlechtere Ausbeuten und/oder Selektivitäten als die oben beschriebenen Systeme von O'REILLY *et al.* [169–171]

### 5.3 Zielsetzung

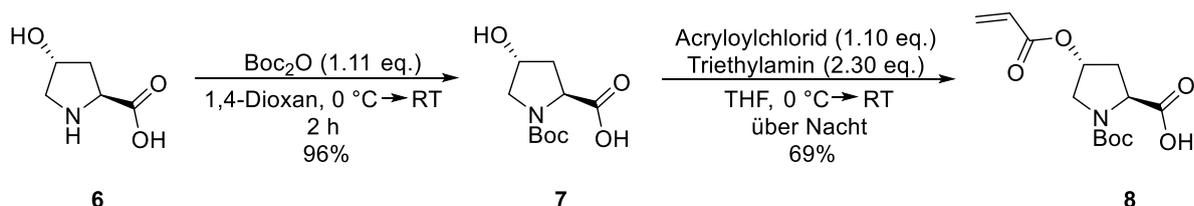
Das Ziel dieses Kapitels der Arbeit war die Nachstellung des von ERNST<sup>[175]</sup> beschriebenen RAFT-Polymersystems auf Basis von Acrylat- und Acrylamidmonomeren für die Anwendung in der asymmetrischen Aldolreaktion in Wasser. Die Reaktivität dieses Systems sollte anhand verschiedener Substrate untersucht werden. Des Weiteren sollte die Notwendigkeit der Immobilisierung der L-Prolin-Spezies im hydrophoben Bereich des Polymers untersucht werden.

### 5.4 Ergebnisse und Diskussion

Teile der in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse wurden in der Bachelorarbeit von Tobias Breulmann erarbeitet.

#### 5.4.1 Monomersynthese

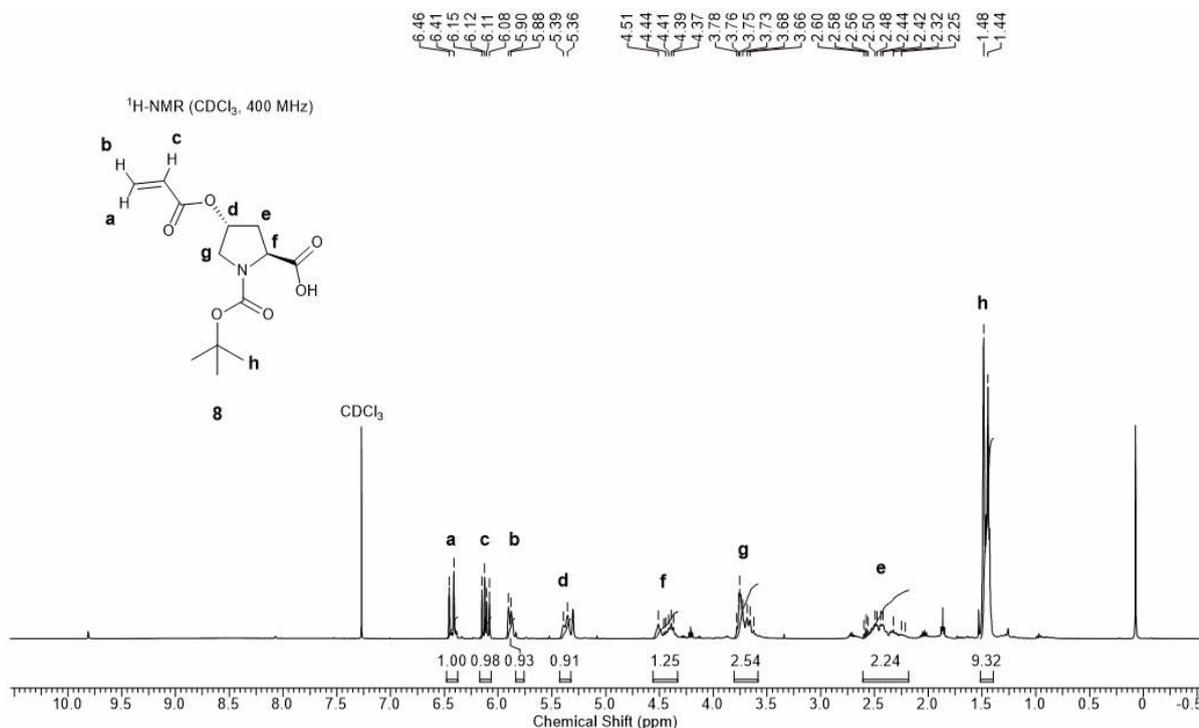
Zunächst wurde eine polymerisierbare Monomereinheit synthetisiert, um L-Prolin direkt innerhalb eines amphiphilen Blockcopolymers immobilisieren zu können. Hierfür wurde nach O'REILLY *et al.*<sup>[169]</sup> *trans*-4-Hydroxy-L-prolin (**6**) zunächst mit einer *trans*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Boc-Schutzgruppe) versehen. Diese sollte zum einen die aminolytische Spaltung des RAFT-Reagenzes während der Polymerisation unterbinden und zum anderen einer möglichen Nebenreaktion im zweiten Reaktionsschritt entgegenwirken. Nach der Boc-Schützung wurde die Hydroxygruppe nach der SCHOTTEN-BAUMANN-Methode<sup>[176]</sup> mit Acryloylchlorid verestert. Nach einer wässrigen, sauren Aufarbeitung konnte das (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-Acrolylprolin (**8**) als hochviskoses gelbes Öl in einer Gesamtausbeute von 66% erhalten werden.



**Schema 20:** Synthese des (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-Acrolylprolin (**8**).

## 5. Die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion

Die Charakterisierung des Prolinacrylats **8** erfolgte mit Hilfe der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist nachfolgend abgebildet.

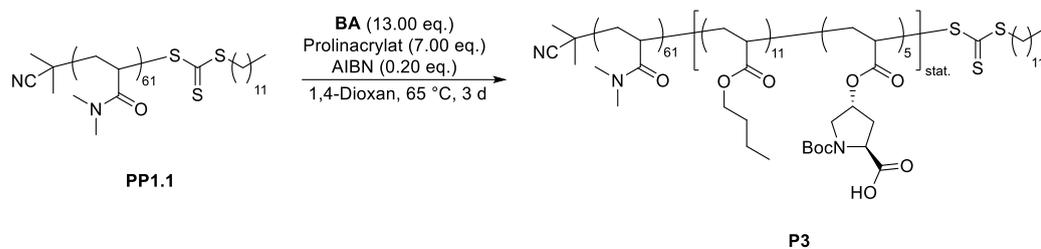


**Abbildung 34:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum vom Prolinacrylat **8** in  $\text{CDCl}_3$ .

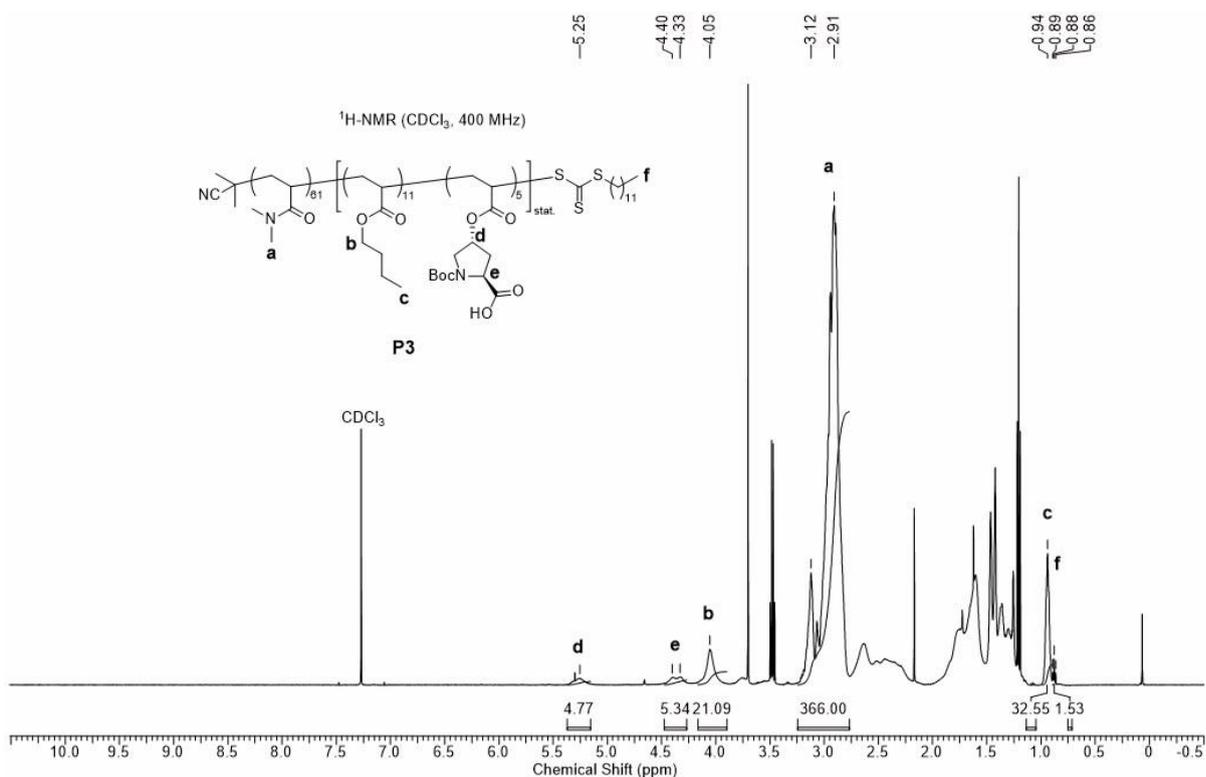
Anhand der Signale der Acrylatfunktion im Bereich von 6.46–5.88 ppm (**a**, **c**, **b**) sowie des Signals der Boc-Schutzgruppe bei 1.48 ppm (**h**) lässt sich die erfolgreiche Veresterung und die quantitative Boc-Schützung des Prolinacrylats bestätigen.

### 5.4.2 Polymersynthese und Charakterisierung

Die Synthese der amphiphilen RAFT-Polymere erfolgte ausgehend von dem hydrophilen Block. Da dieser mittels des zuvor synthetisierten RAFT-Reagenzes **2-CPT** und des Monomers DMA aufgebaut werden sollte, konnte hier das in Kapitel 4.2.1.1 beschriebene Präpolymer **PP1.1** eingesetzt werden. Zum Aufbau des hydrophoben Polymerblocks wurde in einer nachfolgenden RAFT-Polymerisation dieses Präpolymer mit *n*-Butylacrylat (**BA**) und dem Prolinacrylat mit dem Initiator AIBN für drei Tage bei 65 °C statistisch copolymerisiert. Nach erfolgter Reaktion wurde das Polymer in kaltem Diethylether gefällt, im Hochvakuum getrocknet und als gelber Feststoff erhalten.

**Schema 21:** Synthese des Polymers **P3**.

Die Analyse von Polymer **P3** erfolgte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und der Gelpermeationschromatographie. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in Abbildung 35 dargestellt.



Zur Bestimmung des Polymerisationsgrades wurde das Signal der beiden Methylgruppen des DMA bei 3.12–2.91 ppm (**a**) als Referenz festgelegt. Mit Hilfe der charakteristischen Signale des **BA** bei 4.05 ppm (**b**) und 0.94 ppm (**c**) sowie des Prolinacrylats bei 5.25 ppm (**d**) und 4.33 ppm (**e**) konnte die Zusammensetzung des Polymers nach Gleichung 2 bestimmt werden. Eine Zusammenstellung der analytischen Daten ist in Tabelle 11 bereitgestellt.

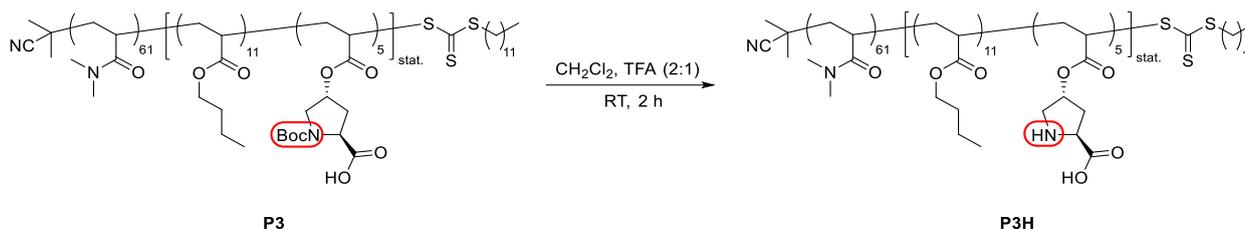
**Tabelle 11:** Analytische Daten des Polymers **P3**.

Polymer	Zusammensetzung <sup>a)</sup> (theor.)			<i>M<sub>n</sub></i> NMR <sup>a)</sup>	<i>M<sub>n</sub></i> GPC <sup>b)</sup>
	DMA	BA	Prolinacrylat	[g/mol]	[g/mol] ( <i>D</i> <sup>b)</sup> )
<b>P3</b>	61	11 (13)	5 (7)	9290	9500 (1.22)

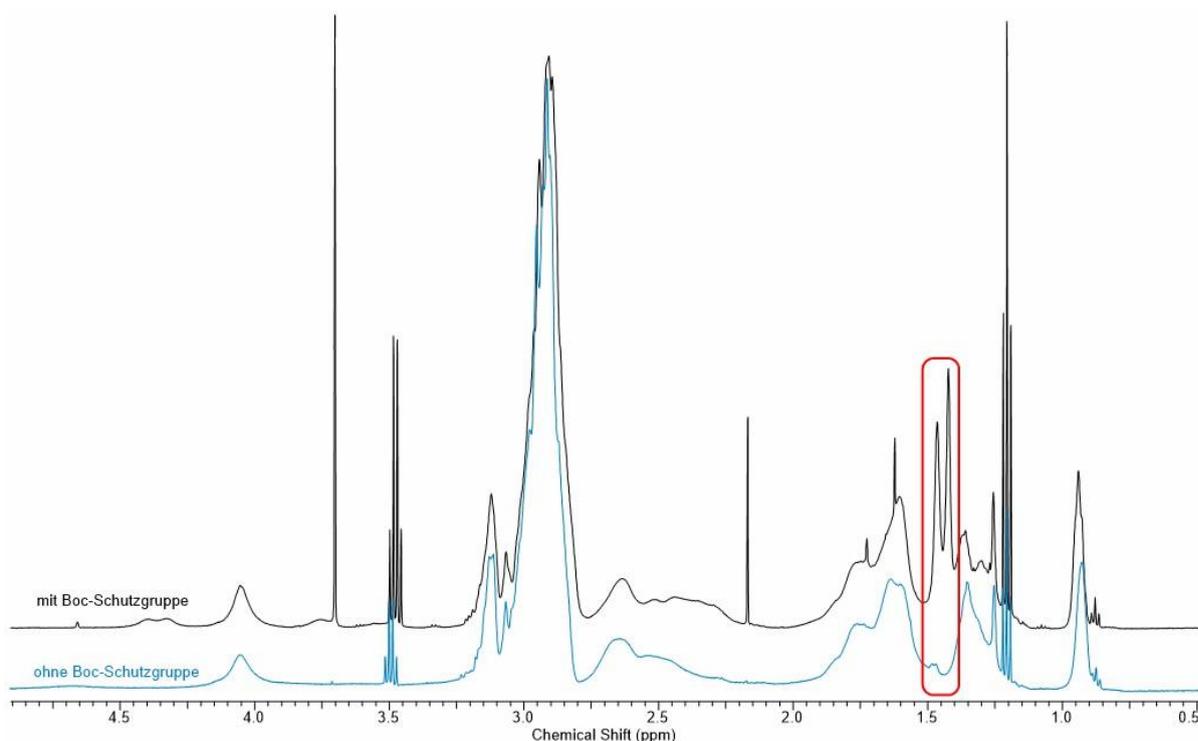
a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

Der Vergleich der theoretischen mit der experimentell bestimmten Zusammensetzung und die geringe Dispersität zeigten die gute Kontrolle der Polymerisation mit den eingesetzten Monomeren.

Um das Prolinacrylat in die katalytisch aktive Form zu überführen, musste die Boc-Schutzgruppe entfernt werden. Dafür wurde das Polymer **P3** in einem Gemisch aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure (TFA) (2:1 v/v) für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Polymer in kaltem Diethylether gefällt und im Hochvakuum getrocknet. Das entschützte Polymer wird im Folgenden als Polymer **P3H** bezeichnet.

**Schema 22:** Boc-Entschützung des immobilisierten Prolinacrylats.

Über die <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie konnte der Erfolg der Entschützung überprüft werden, da bei einer vollständigen Entschützung das Signal der Boc-Schutzgruppe bei etwa 1.40 ppm nicht mehr vorhanden ist.



**Abbildung 36:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Boc-geschützten Polymers **P3** (schwarzes Spektrum) und des entschützten Polymers **P3H** (blaues Spektrum).

Um herauszufinden, ob das entschützte Polymer **P3H** in einer wässrigen Umgebung Mizellen ausbildet, wurde es mit der dynamischen Lichtstreuung untersucht. Die Ergebnisse der DLS-Messungen sind nachfolgend zusammengefasst.

**Tabelle 12:** Ergebnisse der DLS-Messungen von Polymer **P3H** in Wasser und in Methanol.

Polymer	$d_h (\text{H}_2\text{O})^a)$ [nm]	PDI <sup>a)</sup>	$d_h (\text{MeOH})^a)$ [nm]	PDI <sup>a)</sup>
<b>P3H</b>	$8.2 \pm 0.6$	$0.22 \pm 0.03$	$0.8 \pm 0.5$	$0.36 \pm 0.16$

a) bestimmt mittels DLS mit einer 1 mM Polymerlösung bei 25 °C.

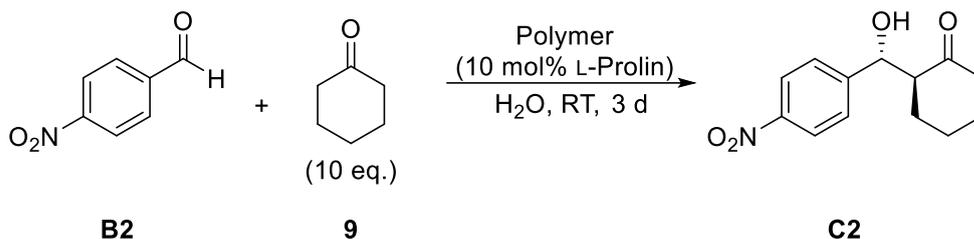
Die Ergebnisse der DLS-Messungen zeigten, dass das Polymer **P3H** in einer wässrigen Umgebung monodisperse Mizellen mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 8 nm ausbildete. In dem nicht selektiven Lösungsmittel Methanol konnte keine Aggregatbildung beobachtet werden.

#### 5.4.3 Mizellare, L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion

Die katalytische Aktivität des hergestellten Katalysators wurde in der Modellreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd (**B2**) und Cyclohexanon untersucht. Die Durchführung der Katalysen erfolgte bei Raumtemperatur in Doppelbestimmung. Dazu wurde eine 1 mM wässrige Polymerlösung hergestellt, die Katalysatorkonzentration betrug 10 mol%. Um die mögliche

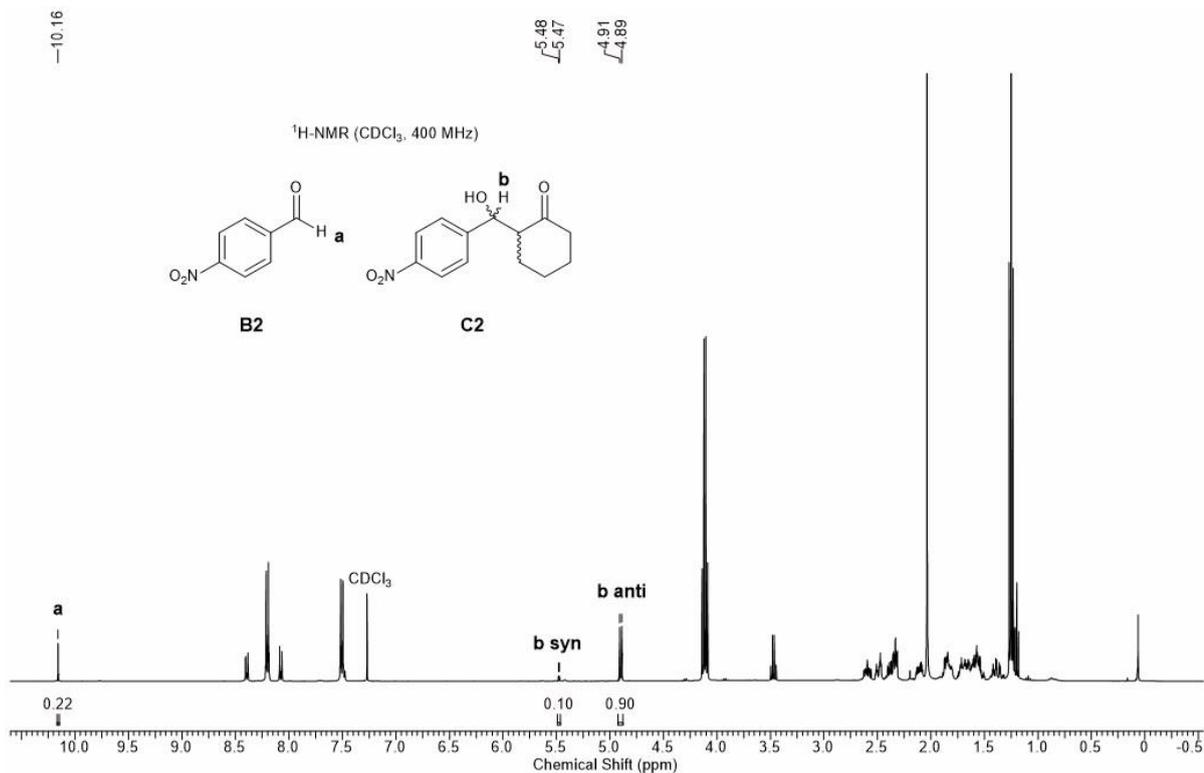
## 5. Die L-Prolin-katalysierte asymmetrische Aldolreaktion

Nebenreaktion<sup>[149]</sup> von L-Prolin mit dem aromatischen Aldehyd **B2** zum Azomethinylid zu unterbinden, wurde das Cyclohexanon in einem Überschuss von 10 eq. eingesetzt.



**Schema 23:** Mizellare, asymmetrische Aldolkopplung zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon.

Zur Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeit der gewählten Modellreaktion wurde zunächst eine kinetische Untersuchung durchgeführt. Dafür wurde nach 24 h, 48 h und 72 h ein Aliquot von 100  $\mu\text{L}$  aus der Reaktionslösung entfernt, mit 0.8 mL deuteriertem Chloroform versetzt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Mit Hilfe der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte anschließend der Umsatz der Reaktion und das erzielte Diastereomerenverhältnis bestimmt werden. Ein beispielhaftes  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist nachfolgend abgebildet.



**Abbildung 37:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer aufgearbeiteten Katalyse mit dem Polymer **P3H** bei Raumtemperatur in  $\text{CDCl}_3$ .

Der Reaktionsumsatz wurde ermittelt indem die Signale der benzylichen Protonen des Aldehyds **B2** bei 10.16 ppm (**a**) mit dem des Aldolprodukts **C2** bei 5.48 ppm (**b syn**) und 4.91 ppm (**b anti**) integriert und miteinander verglichen. Die chemische Verschiebung des

Protons **b** des Aldolprodukts **C2** ist dabei abhängig von der absoluten Konfiguration des Moleküls. Die Berechnung des Umsatzes erfolgte dann anhand von Gleichung 3. Für das hier gezeigte Beispiel ergibt sich dadurch ein Umsatz von 82%. Das Diastereomerenverhältnis konnte durch den direkten Vergleich der Integrale von **b syn** und **b anti** erhalten werden. In dem oben gezeigten Spektrum beträgt dieses Verhältnis 10/90 syn/anti.

Die Enantioselektivität wurde mittels chiraler HPLC unter Verwendung einer AD-Säule und den Lösungsmitteln *n*-Heptan/*iso*-Propanol 9:1 bestimmt. Dabei eluiert das Enantiomer (*S*)-anti nach 37 min und das Enantiomer (*R*)-anti nach 44 min.

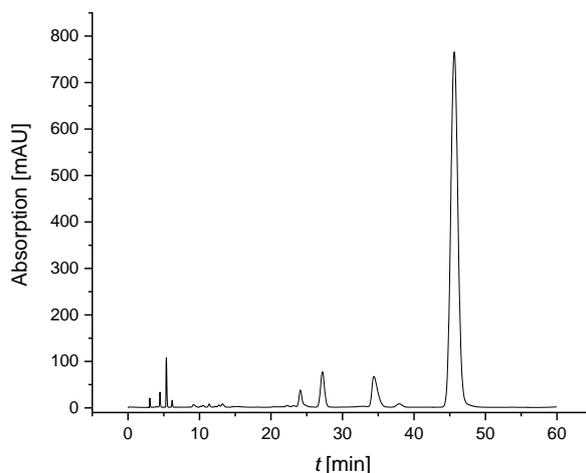


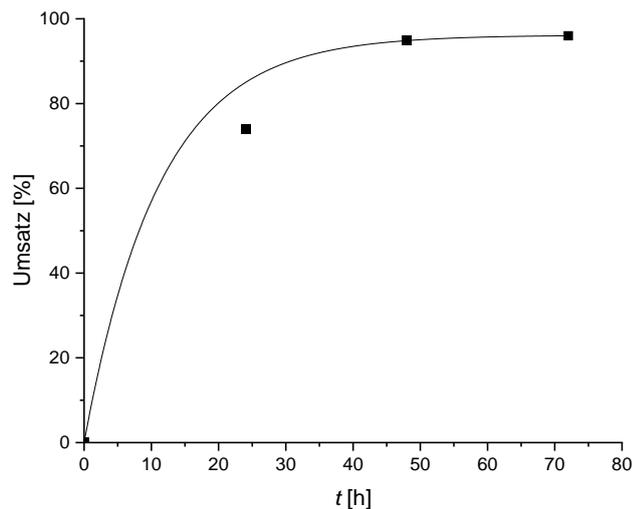
Abbildung 38: HPLC-Spektrum des Aldolprodukts.

Die Berechnung des *ee*'s erfolgte mit Gleichung 4.

$$ee = \frac{|Fläche\ 1 - Fläche\ 2|}{Fläche\ 1 + Fläche\ 2} \cdot 100\%$$

**Gleichung 4:** Berechnung des Enantiomerenüberschusses.

Mittels der entnommenen Aliquote nach 24 h, 48 h und 72 h konnte das folgende Umsatz-Zeit-Diagramm erstellt werden.



**Abbildung 39:** Umsatz-Zeit-Diagramm der mizellaren, asymmetrischen Aldolreaktion bei Raumtemperatur.

Bereits nach 24 h konnte ein Umsatz von 74% erzielt werden und nach einer Reaktionszeit von 48 h konnte die Reaktion mit einem Umsatz von 96% als beendet angesehen werden. Obwohl das hier synthetisierte Katalysatorsystem strukturell sehr ähnlich zu dem von ERNST<sup>[175]</sup> benutzten Katalysatorsystem aufgebaut war, konnte eine deutliche Zunahme der Aktivität beobachtet werden. Ein Grund dafür könnte die erhöhte Anzahl katalytisch aktiver Zentren pro Polymerkette sein. Bei einer vergleichbaren Mizellgröße von 8.2 nm von Polymer **P3H** und 9.1 nm von dem System von ERNST, befanden sich hier fünf L-Prolineinheiten anstelle von drei L-Prolineinheiten im hydrophoben Kern. Dadurch können in gleicher Zeit mehr Transformationen pro Mizellkern stattfinden, wodurch die erhöhte Reaktivität erklärt werden könnte. Im Vergleich mit dem methacrylatbasierten RAFT-Polymer von O'REILLY *et al.*<sup>[87]</sup> zeigte sich, dass dieses bei einer Katalysatorkonzentration von ebenfalls 10 mol% bei Raumtemperatur in Wasser zwar nach bereits sechs Stunden einen Umsatz von etwa 58% aufwies, diesen jedoch nach einer Reaktionszeit von 24 h nur auf etwa 60% erhöhen konnte. Das hier hergestellte Polymer **P3H** zeigte in den ersten Stunden eine geringere Aktivität, konnte die Reaktion aber im weiteren Verlauf fast quantitativ umsetzen. Das styrolbasierte RAFT-Polymer von O'REILLY *et al.*<sup>[87]</sup> zeigte hingegen bei den zuvor genannten Reaktionsbedingungen sowohl nach zehn Stunden als auch nach 24 h einen Umsatz von etwa 90%. Verglichen mit diesem System ist das Katalysatorsystem aus Polymer **P3H** deutlich unterlegen.

Die erhaltenen Diastereomerenverhältnisse ( $dr$ ) und Enantiomerenüberschüsse ( $ee$ ) der zuvor durchgeführten Kinetik sind in Tabelle 13 mit dem zugehörigen Umsatz aufgeführt.

**Tabelle 13:** Erhaltene Umsätze und *dr* der kinetischen Untersuchung mit Polymer **P3H**.

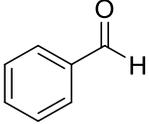
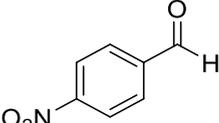
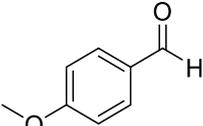
Eintrag	<i>t</i> [h]	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	<i>dr</i> <sup>a)</sup> (syn/anti)	ee <sup>b)</sup> [%]
1	24	74	40/60	93
2	48	95	30/70	96
3	72	96	47/53	94

a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt mit chiraler HPLC, AD-Säule, *n*-Heptan/IPA 9/1, RT, 1 mL min<sup>-1</sup>.

Bei Betrachtung der erhaltenen *dr* fällt die starke und inkonsistente Streuung der erhaltenen Ergebnisse auf. Das beste Ergebnis wurde mit einem *dr* von 30/70 nach 48 h ermittelt. Verglichen mit den Systemen von O'REILLY *et al.*<sup>[87]</sup> mit einem *dr* von  $\geq 5/95$  (syn/anti) und ERNST<sup>[175]</sup> mit einem *dr* von 13/87 waren diese Ergebnisse deutlich schlechter. Anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums in Abbildung 37 (S. 66) ist jedoch ersichtlich, dass auch mit dem Polymer **P3H** ein *dr* von 10/90 und besser erzielt werden konnte. Der Grund für diese teilweise starke Streuung konnte in dem für die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren verwendeten Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub> ermittelt werden. Bei einer schnellen Messung nach dem Anfertigen der NMR-Proben konnten konsistent bessere Ergebnisse erhalten werden als bei einer großen Zeitspanne zwischen Probenvorbereitung und Messung. Dies ließ darauf schließen, dass es in deuteriertem Chloroform zu einer Epimerisierung des Produktes **C2** kam. Eine detaillierte Betrachtung dieses Umstandes findet sich in Kapitel 6.3.3, S. 92 f. Die bis dahin aufgeführten Diastereomerenverhältnisse  $< 5/95$  sind auf eine lange Standzeit der NMR-Proben zurückzuführen. Die erhaltenen ee's decken sich mit denen von O'REILLY *et al.*<sup>[87]</sup> und ERNST.<sup>[175]</sup>

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde der Substituenteneffekt der am Phenylring des Aldehyds gebundenen Gruppen auf die katalytische Aktivität des Katalysatorsystems **P3H** untersucht.

**Tabelle 14:** Einfluss des Substituenteneffekts auf die katalytische Aktivität.

Eintrag	Substrat	Substituenten- effekt	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	<i>dr</i> <sup>a)</sup> (syn/anti)	<i>ee</i> <sup>b)</sup> [%]
1	 <b>B1</b>	–	50	1/99 <sup>c)</sup>	87
2	 <b>B2</b>	–M –I	98	42/58 <sup>d)</sup>	97
3	 <b>B4</b>	+M –I	1	–	–

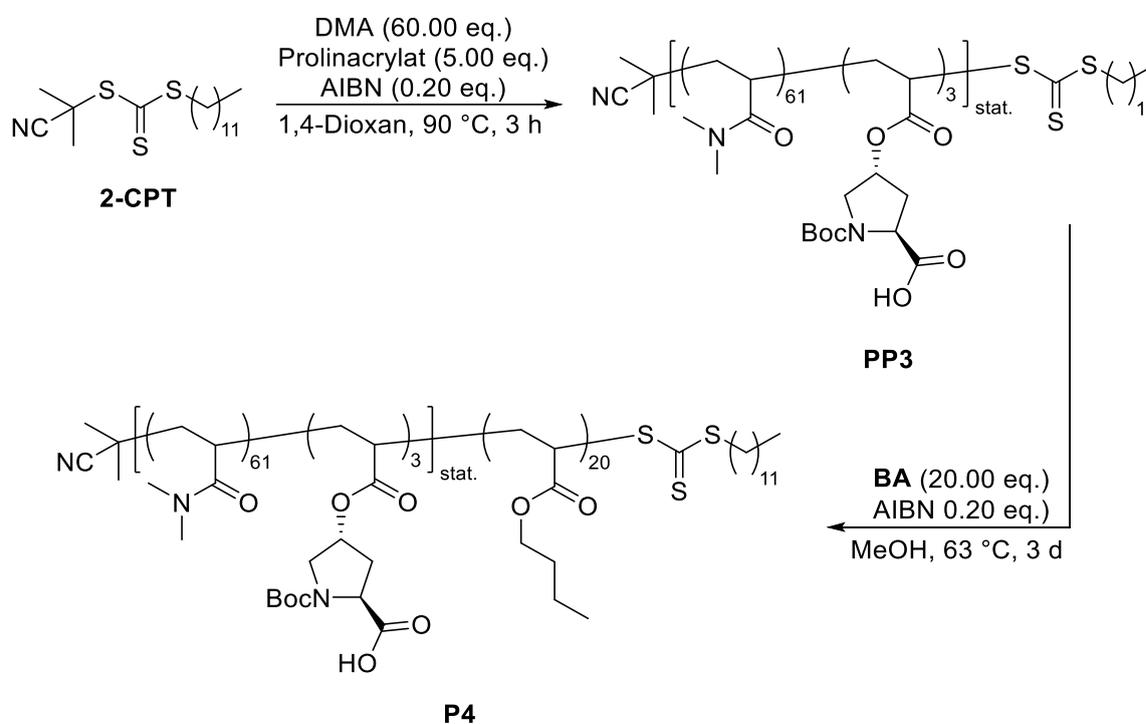
Reaktionsbedingungen: 1 mM wässrige Polymerlösung, Katalysatorkonzentration = 10 mol%, RT, 48 h; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) bestimmt mit chiraler HPLC, AD-Säule, *n*-Heptan/IPA 9/1, RT, 1 mL min<sup>-1</sup>; c) gemessen in CD<sub>3</sub>CN; d) gemessen in CDCl<sub>3</sub>.

Die Experimente zeigten, dass ein –M-Effekt (Eintrag 2) für eine erfolgreiche Reaktion von Vorteil ist. Durch den elektronenziehenden Effekt wird die Elektronendichte des Ringsystems verringert, wodurch die Ausbildung einer Enolatgrenzstruktur an der Formylgruppe erschwert wird. Dies hat wiederum zur Folge, dass die für den nucleophilen Angriff des Prolins erforderliche Carbonylstruktur bevorzugt vorliegt. Gegenteiliges passiert bei einem Substituenten mit einem +M-Effekt (Eintrag 3). Hierbei wird die Ausbildung der Enolatgrenzstruktur gefördert, wodurch der Erfolg des nucleophilen Angriffs durch das L-Prolin entscheidend gestört wird und die Reaktion kaum abläuft. Bei Substituenten ohne mesomeren Effekt (Eintrag 1) herrscht ein Gleichgewicht zwischen der Enolat- und der Carbonylstruktur, was zu einer verringerten Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zu Substituenten mit einem –M-Effekt führt. In dem durchgeführten Experiment wurde das Substrat **B1** halb so schnell umgesetzt wie das Substrat **B2**. In dem Lösungsmittel CD<sub>3</sub>CN konnte jedoch ein exzellentes Diastereomerenverhältnis erzielt werden. Die erhaltenen Ergebnisse bezüglich des Substituenteneffekts sowie die ermittelten Enantiomerenüberschüsse decken sich mit den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen.<sup>[159,177]</sup>

Zuletzt wurde der Einfluss der Positionierung der L-Prolinspezies innerhalb des amphiphilen Blockcopolymers untersucht. O'REILLY *et al.*<sup>[87]</sup> berichteten, dass es für die katalytischen

Eigenschaften eines mizellaren Systems unerheblich sei, an welcher Stelle des hydrophoben Blocks die katalytische L-Prolinspezies lokalisiert ist. Im Folgenden – und analog zu den Untersuchungen in Kapitel 4.2.2.2 – sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob die Mizellhülle eine geeignete Mikroumgebung für das L-Prolin bereitstellen kann.

Die Synthese der schalefunktionalisierten Mizellen erfolgte erneut ausgehend von dem hydrophilen Block. Unter Verwendung des RAFT-Reagenzes **2-CPT** und dem Initiator AIBN wurden DMA und das Prolinacrylat **8** für drei Stunden bei 90 °C in 1,4-Dioxan statistisch copolymerisiert. Nach erfolgter Reaktion wurde das Polymer in kaltem Diethylether gefällt, im Hochvakuum getrocknet und als gelber Feststoff erhalten. Zur Darstellung des hydrophoben Polymerblocks wurde dieses Präpolymer **PP3** anschließend in einer weiteren RAFT-Reaktion mit dem Monomer **BA** für drei Tage bei 63 °C in Methanol umgesetzt. Nach Trocknung im Hochvakuum wurde das Polymer **P4** als gelber Feststoff erhalten.



**Schema 24:** Syntheschema zur Darstellung des Präpolymers **PP3** und des amphiphilen Polymers **P4**.

Die Charakterisierung des Präpolymers **PP3** und des Polymers **P4** erfolgte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und Gelpermeationschromatographie. Zur Bestimmung des Polymerisationsgrades der beiden Polymere wurden die zuvor beschriebenen charakteristischen Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum integriert und miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Charakterisierung sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

**Tabelle 15:** Analytische Daten des Präpolymer **PP3** und des amphiphilen Polymers **P4**.

Polymer	Zusammensetzung <sup>a)</sup> (theor.)			<i>M<sub>n</sub></i> NMR <sup>a)</sup>	<i>M<sub>n</sub></i> GPC <sup>b)</sup>
	DMA	Prolinacrylat	BA	[g/mol]	[g/mol] ( <i>Đ</i> <sup>b)</sup> )
<b>PP3</b>	61 (60)	3 (5)	–	7250	5400 (1.43)
<b>P4</b>	61	3	20 (20)	9810	5900 (1.56)

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

Die theoretische Zusammensetzung der beiden Polymere stimmte gut mit den experimentell ermittelten Werten überein. Anhand der Dispersität mit Werten von 1.43 (**PP3**) und 1.56 (**P4**) konnte mit der verwendeten Monomerkombination jedoch ein Abfall der Reaktionskontrolle beobachtet werden. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine unvollständige Boc-Schützung der Aminfunktionalität des Prolinacrylats sein, wodurch es während der Polymerisation zu Abbruchreaktionen kommen kann.

Um das Polymer **P4** in die katalytisch aktive Form zu überführen, wurde es zwei Stunden bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Dichlormethan und TFA (2:1 v/v) gerührt und die Boc-Schutzgruppe entfernt. Da ein Ausfällen nicht möglich war, wurde das Polymer anschließend gegen Wasser dialysiert. Das katalytisch aktive, Boc-entschützte Polymer wird folgend als Polymer **P4H** bezeichnet. Zur Bestimmung der Mizellgröße wurde das Polymer mit Hilfe der DLS untersucht.

**Tabelle 16:** Ergebnisse der DLS-Messungen für Polymer **P4H**.

Polymer	<i>d<sub>h</sub></i> (H <sub>2</sub> O) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>	<i>d<sub>h</sub></i> (MeOH) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>
<b>P4H</b>	53.0 ± 12.0	0.27 ± 0.01	1.9 ± 0.8	0.31 ± 0.14

a) bestimmt mittels DLS mit einer 1 mM Polymerlösung bei 25 °C.

Die DLS-Messungen zeigten, dass das Polymer **P4H** in Wasser monodisperse Mizellen mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 53 nm ausbildete.

Zur Ermittlung der katalytischen Aktivität von Polymer **P4H** wurde es in der mizellaren Katalyse mit der Standardreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon bei Raumtemperatur und bei 40 °C untersucht.

**Tabelle 17:** Ergebnisse der katalytischen Untersuchungen des Polymers **P4H**.

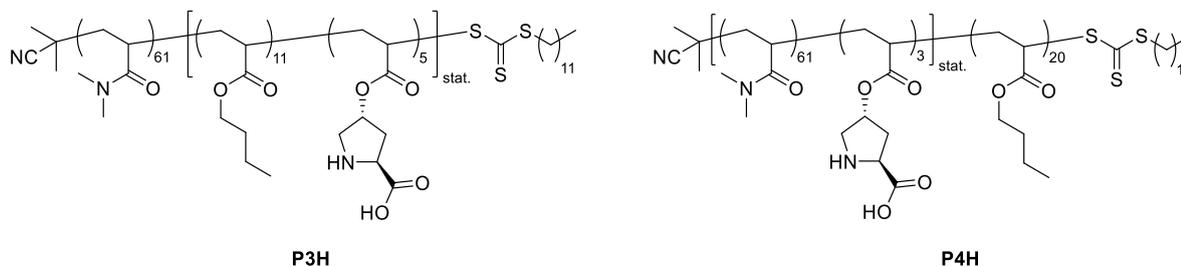
Eintrag	Raumtemperatur			40 °C		
	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	<i>dr</i> <sup>a)</sup> (syn/anti)	<i>ee</i> <sup>b)</sup> [%]	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	<i>dr</i> <sup>a)</sup> (syn/anti)	<i>ee</i> <sup>b)</sup> [%]
1	0	–	–	13	3/97	90

Reaktionsbedingungen: 1 mM wässrige Polymerlösung, Katalysatorkonzentration = 10 mol%, 3 d; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in CD<sub>3</sub>CN; b) bestimmt mit chiraler HPLC, AD-Säule, *n*-Heptan/IPA 9/1, RT, 1 mL min<sup>-1</sup>.

Die Ergebnisse zur Untersuchung der katalytischen Aktivität zeigten, dass die Positionierung der L-Prolinspezies innerhalb des Polymers einen großen Einfluss auf den Erfolg der Testreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon ausübt. Während es für die Aktivität des Polymers unerheblich ist, wo der Katalysator innerhalb des hydrophoben Blocks immobilisiert ist<sup>[87]</sup>, hat die Lokalisierung im hydrophilen Block deutlich messbare Auswirkungen auf die Katalysatoraktivität. Bei Raumtemperatur konnte nach einer Reaktionszeit von drei Tagen keinerlei Umsatz festgestellt werden. Um festzustellen, ob der Katalysator gänzlich inaktiv oder in seiner Aktivität nur stark eingeschränkt war, wurde die Katalyse bei 40 °C wiederholt. Bei dieser erhöhten Reaktionstemperatur war nach drei Tagen ein Umsatz von lediglich 13% zu verzeichnen. Der geringe Umsatz entsprach den Erwartungen, da davon ausgegangen wurde, dass die L-Prolinspezies im hydrophilen Polymerblock vermehrt mit Wasser in Kontakt kommt und dadurch ein Aktivitätsverlust eintritt. Bei Betrachtung des Diastereomerenverhältnisses konnte ein exzellenter Wert von 3/97 (syn/anti) festgestellt werden. Der ermittelte *ee* lag bei 90%. Dies zeigte, dass die Reaktion sowohl diastereo- als auch enantioselektiv ablief. Der geringe Umsatz könnte der verminderten Zugänglichkeit der katalytischen Einheit in der hydrophilen Hülle geschuldet sein, da sich die Substrate bevorzugt im hydrophoben Kern anreichern. Diese Vermutung wird durch den ermittelten *ee* bestätigt. Bei einem Wasseranteil > 4 vol% würde die Enantioselektivität des L-Prolins vollständig verloren gehen.<sup>[157]</sup> Da dies hier nicht beobachtet werden konnte, kann darauf geschlossen werden, dass auch der hydrophile Polymerblock die katalytische Spezies vor dem Reaktionswasser abschirmen kann.

## 5.5 Zusammenfassung

Mit Hilfe der RAFT-Polymerisation wurden auf Basis der Monomere *N,N*-Dimethylacrylamid, *n*-Butylacrylat und (2*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-Acrolylprolin amphiphile Blockcopolymere synthetisiert. Dabei wurde das Prolinacrylat einmal im hydrophoben und einmal im hydrophilen Bereich des Polymers immobilisiert. Die Analyse der Polymere erfolgte mittels der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und der Gelpermeationschromatographie.

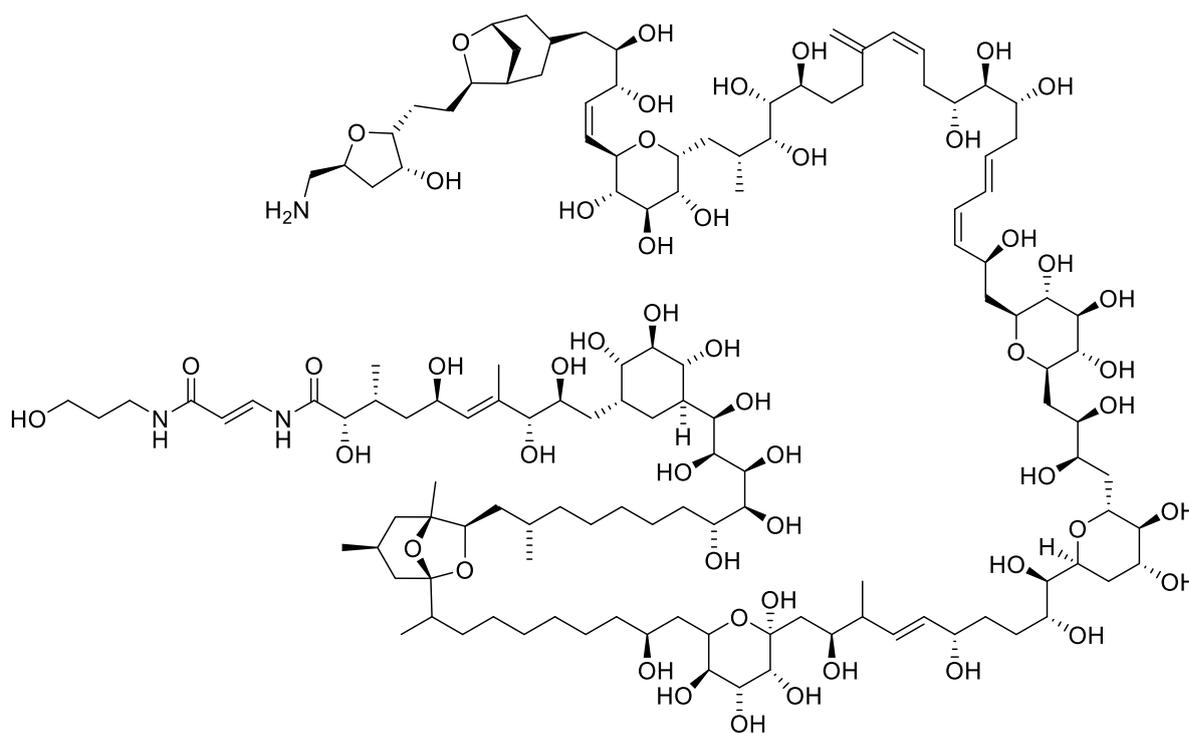


**Abbildung 40:** Übersicht über die synthetisierten amphiphilen Blockcopolymere.

DLS-Messungen zeigten, dass die Polymere **P3H** und **P4H** in Wasser monodisperse Mizellen mit einer Größe von 8 nm (**P3H**) bzw. 53 nm (**P4H**) ausbildeten, während in Methanol keine Aggregatbildung stattgefunden hat. Die kern- und schalefunktionalisierten Mizellen wurden anschließend unter gleichen Bedingungen in der wässrigen asymmetrischen Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon eingesetzt. Unter Einsatz von Polymer **P3H** konnte die Reaktion nach 48 h nahezu quantitativ mit einem *dr* > 5/95 (*syn/anti*) und einem *ee* von 96% durchgeführt werden. Ein kleines Substratscreening zeigte, dass für diese Reaktion Aldehyde mit einem Substituenten mit einem –M-Effekt am Phenylring für den Ablauf der Reaktion förderlich waren. Der Einsatz des Katalysators **P4H** zeigte bei Raumtemperatur keinerlei Aktivität in der gewählten Modellreaktion. Mit einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C konnte ein Umsatz von 13%, ein *dr* von 3/97 (*syn/anti*) und ein *ee* von 90% beobachtet werden. Die Positionierung im hydrophilen Polymerteil hatte zwar keinen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion, sie führte aber zu einer drastischen Abnahme der Katalysatoraktivität, da die Wahrscheinlichkeit eines Aufeinandertreffens der hydrophoben Substrate mit der katalytischen Einheit verringert wurde.

## 6. Einführung in die Tandemkatalyse

Von der ersten Synthese des organischen Stoffes Harnstoff im Jahr 1824 durch FRIEDRICH WÖHLER<sup>[178]</sup> hat die synthetische organische Chemie bis heute eine beeindruckende Entwicklung vollzogen. Neben sehr einfachen Transformationen, wie die Synthese der Weinsäure, ist es heutzutage ebenso möglich, hochkomplexe Strukturen, wie den Naturstoff Palytoxin mit seinen 64 stereogenen Zentren, enantiomerenrein nachzubilden.<sup>[178]</sup>

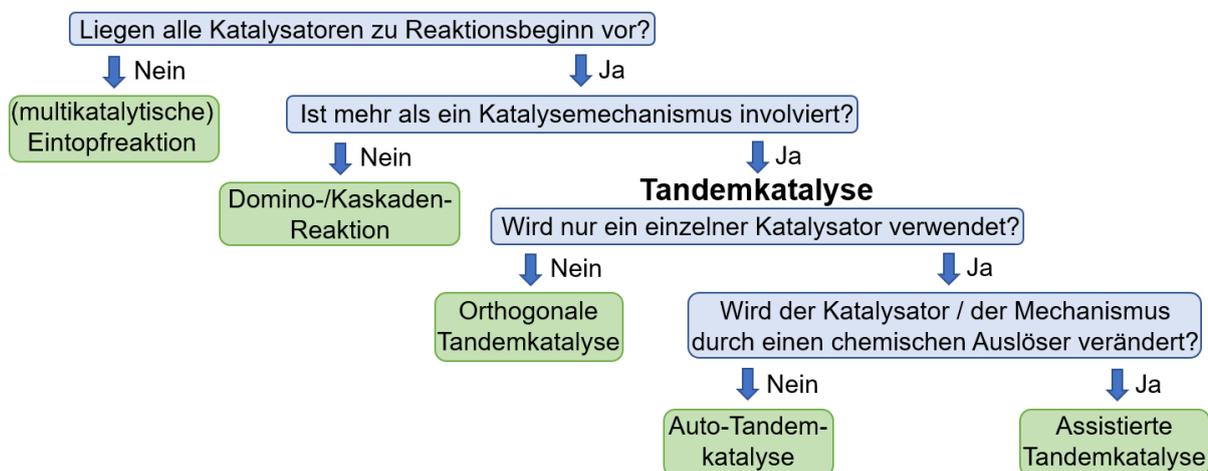


**Abbildung 41:** Strukturformel des Naturstoffs Palytoxin.

Den Grundstein für die Synthese von enantiomerenreinen Verbindungen war die Entwicklung der katalytischen asymmetrischen Synthese durch KNOWLES, NOYORI und SHARPLESS, welche für ihre Arbeit 2001 den Chemienobelpreis erhalten haben. Die maßgebliche Fragestellung in der synthetischen Chemie ist damit nicht mehr *ob*, sondern *wie* ein gewünschtes Produkt hergestellt werden kann.<sup>[178]</sup>

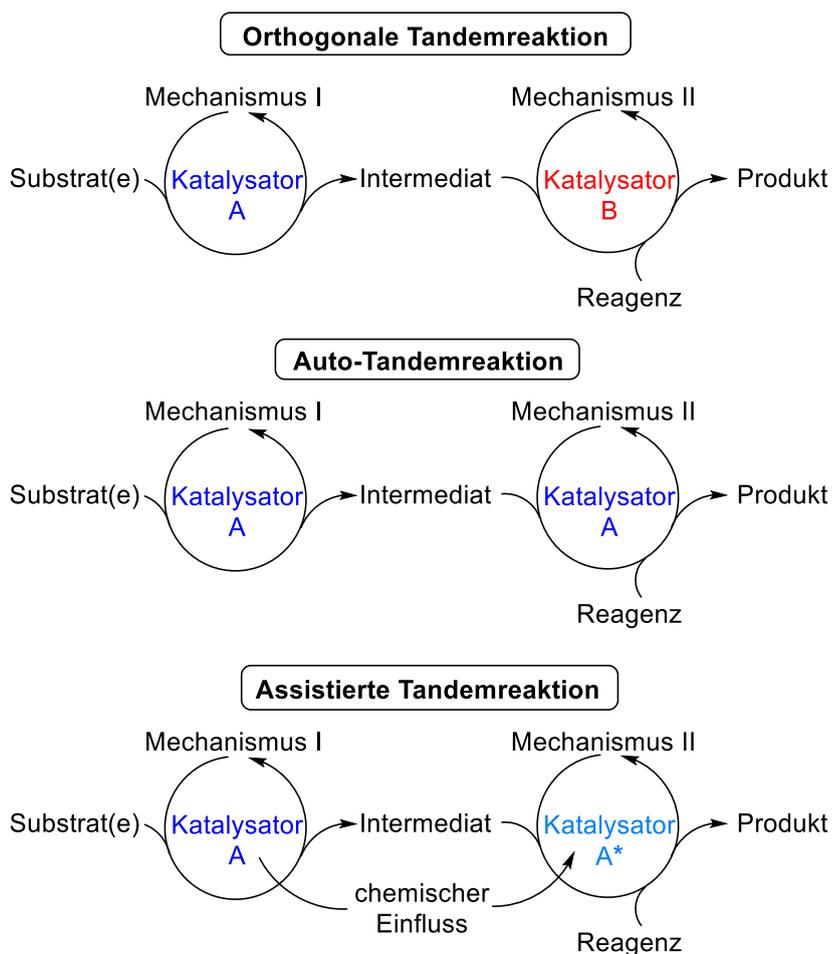
Die synthetische Herstellung eines Naturstoffes erfordert viele, getrennt voneinander ablaufende Reaktions- und Aufarbeitungsschritte. In einem lebenden Organismus wird dieser hingegen mit scheinbarer Leichtigkeit hocheffizient und ohne die Notwendigkeit von Zwischenstufen hergestellt. Dazu müssen viele katalytische Umsetzungen zeitgleich stattfinden.<sup>[178]</sup> Gerade vor dem Hintergrund der *Grünen Chemie* haben in den letzten 20 Jahren viele Arbeitsgruppen daran geforscht, dieses Naturkonzept auf industrielle chemische Produkte, welche oftmals viele Einzelreaktionen durchlaufen, zu übertragen. Das generelle Bestreben der sogenannten Eintopfreaktionen besteht darin, mehrere Transformationen in nur einem Reaktionsschritt durchzuführen um Lösungsmittel, Energie und Ressourcen

einzusparen und Abfälle zu vermeiden.<sup>[179]</sup> Zur Beschreibung und Einteilung von Eintopfreaktionen finden sich in der Literatur die Begriffe „Kaskadenreaktion“, „Dominoreaktion“ und „Tandemreaktion“, welche bis in die frühen 2000er Jahre häufig synonym gebraucht wurden.<sup>[180]</sup> 2004 veröffentlichten FOGG und DOS SANTOS<sup>[181]</sup> daher eine Übersicht für die Klassifizierung von Eintopfreaktionen.



**Abbildung 42:** Fließschema zur Klassifizierung von Eintopfreaktionen nach FOGG und SANTOS.<sup>[181]</sup>

Zunächst muss unterschieden werden, ob die benötigten Katalysatoren und Substrate schon zu Reaktionsbeginn in der Reaktionslösung vorliegen, oder ob sie sukzessiv hinzugegeben werden. Bei einer sukzessiven Zugabe wird von einer (multikatalytischen) Eintopfreaktion gesprochen. Bei einer solchen Reaktionsführung können nach der ersten katalytischen Umwandlung sowohl neue Substrate und Katalysatoren zugegeben als auch die Reaktionsparameter, wie verwendetes Lösungsmittel und Reaktionstemperatur, verändert werden. Eine Aufreinigung der Zwischenprodukte findet dabei nicht statt. Beispielhaft dafür ist die Synthese der pharmazeutischen Substrate (–)-Oseltamivir und ABT-341 durch HAYASHI *et al.*<sup>[182]</sup> unter Verwendung verschiedener Eintopfreaktionen. Im Vergleich zu herkömmlichen Synthesewegen konnte dadurch die Atomökonomie verbessert und 70-94% der benötigten Lösungsmittel eingespart werden.<sup>[179]</sup> Liegen hingegen alle Katalysatoren und Substrate zu Reaktionsbeginn vor und es ist nur ein einziger Katalysemechanismus involviert, liegt eine Dominoreaktion vor. Bei mehreren beteiligten Katalysemechanismen wird hingegen von einer Tandemkatalyse gesprochen. Die Tandemkatalyse kann weiterhin in drei Kategorien unterteilt werden, je nachdem ob die Katalyse unter Zuhilfenahme nur eines Katalysators (Auto- oder assistierte Tandemkatalyse) oder mehrerer Katalysatoren (orthogonale Tandemkatalyse) stattfindet.



**Schema 25:** Schematische Darstellung einer orthogonalen (oben), Auto- (Mitte) und assistierten Tandemreaktion (unten). Alle benötigten Reagenzien liegen zu Reaktionsbeginn vor.<sup>[183]</sup>

In der Auto-Tandemreaktion wird ein Katalysator eingesetzt, der zwei unabhängige Reaktionsmechanismen durchlaufen kann. Zunächst tritt das Substrat in den ersten Katalysezyklus ein, in dem es durch den Katalysator A zu einem intermediären Zwischenprodukt transformiert wird. Dieses Zwischenprodukt kann im Folgenden von demselben Katalysator A und nötigenfalls einem weiteren Reagenz in einem zweiten Katalysezyklus zum gewünschten Produkt umgewandelt werden. Die assistierte Tandemreaktion benutzt ebenfalls nur einen Katalysator, welcher zwei verschiedene Reaktionsmechanismen realisieren kann. Anders als bei der Auto-Tandemreaktion muss hier jedoch der Katalysator A chemisch zum Katalysator A\* verändert werden, damit dieser das Zwischenprodukt aus dem ersten Katalysezyklus zum finalen Produkt formen kann. Da die beiden Reaktionen nicht zur selben Zeit ablaufen können (wie bei der Auto-Tandemreaktion) muss bei der assistierten Tandemreaktion zunächst der erste Reaktionsschritt abgeschlossen sein, bevor der zweite stattfinden kann (auch hier nötigenfalls unter Zuhilfenahme eines weiteren Reagenzes). Im Gegensatz dazu werden bei der orthogonalen Tandemreaktion zwei Katalysatoren verwendet, um die zwei verschiedenen Reaktionen simultan zu katalysieren. Dabei muss das Substrat zuerst mit dem Katalysator A interagieren, bevor das resultierende

Intermediat vom zweiten Katalysator B und evtl. einem weiteren Reagenz zum Produkt geformt werden kann.<sup>[183]</sup> Obgleich sich für die orthogonale Tandemkatalyse Beispiele für kompatible Katalysatorsysteme finden lassen<sup>[184]</sup>, kommt es doch häufig zu einer Inhibierung zweier Katalysatoren. Diese kann durch die beiden katalytischen Spezies selbst (z. B. unerwünschte Redoxchemie zweier Metalle, Neutralisierung von Säure und Base, etc.) oder durch die eingesetzten Substrate geschehen. Zudem kann durch die Kombination zweier Katalysatoren häufig mindestens eine Transformation nicht unter den optimalen Reaktionsbedingungen ablaufen.<sup>[181,185]</sup> Dass es dennoch möglich ist, inkompatible Katalysatorsysteme effizient zu kombinieren, zeigt die Natur seit Millionen von Jahren auf eindrucksvolle Weise. Zu jeder Zeit laufen in den Zellen eines lebenden Organismus eine Reihe von inkompatiblen und konkurrierenden katalytischen Reaktionen ab. Dies wird dadurch ermöglicht, dass die einzelnen Systeme isoliert voneinander in abgetrennten Kompartimenten vorliegen. Die so erzeugten Mikroumgebungen unterscheiden sich teilweise drastisch in ihrem pH-Wert und ihrer Salzkonzentration.<sup>[102]</sup> Eines der ersten Beispiele für eine räumliche Trennung zweier Katalysatoren zeigten COHEN *et al.*<sup>[186]</sup> 1981. Auf einem unlöslichen Polystyrolharz wurden verschiedene, auf niedermolekularer Basis inkompatibler, Katalysatoren für Zweistufenreaktionen inkorporiert. Für solch eine Reaktion wählten und etablierten die Autoren den Begriff „*Wolf and Lamb*“ („Wolf und Lamm“) Reaktion. Durch die Kompartimentierung der Katalysatoren konnte hingegen keine Inhibierung mehr beobachtet werden. Zudem lieferten die polymergeträgerten Systeme bessere Ergebnisse, da unerwünschte Nebenprodukte unterdrückt werden konnten. Weitere Möglichkeiten zur Umsetzung von *Wolf and Lamb* Reaktionen bieten der Einsatz von Sol-Gel-Prozessen<sup>[187]</sup>, semipermeablen Membranen<sup>[188]</sup>, geschichteten anorganischen Tonen<sup>[189]</sup>, mesoporösen Silica-Nanopartikeln<sup>[190]</sup>, metallorganischen Netzwerken<sup>[191]</sup> oder definierten, organischen, polymeren Trägermaterialien. Letztgenannte sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

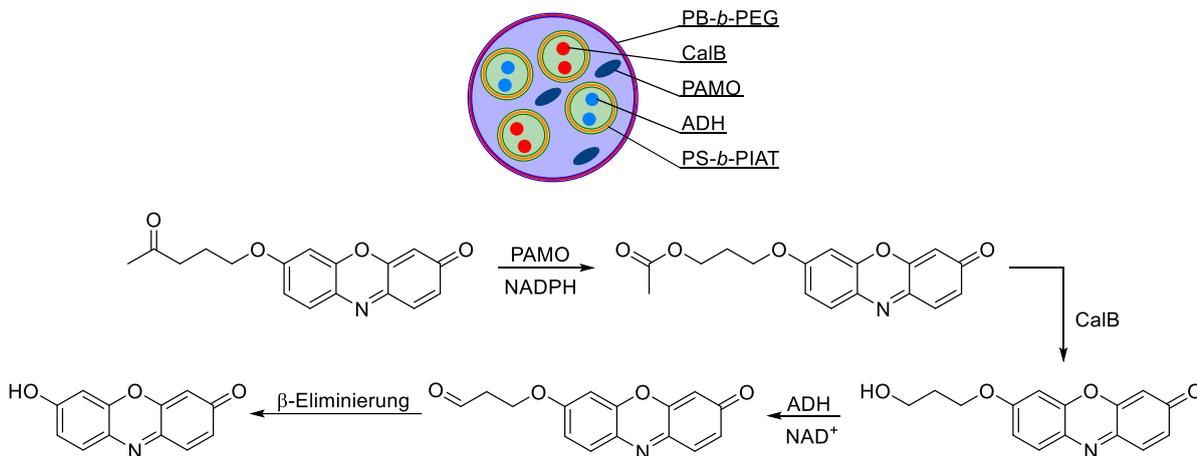
### 6.1 Definierte organische Polymere für die Katalysatorkompartimentierung

Die Entwicklung kontrollierter Polymerisationsmethoden hat die Möglichkeit eröffnet, reproduzierbare, maßgeschneiderte und nach Belieben funktionalisierte Strukturen zu erzeugen. Dadurch können sie in katalytischen Prozessen nicht nur die Vorteile der homogenen und heterogenen Katalyse (s. Kapitel 2.2, S. 8 ff.) kombinieren, sondern auch Katalysatoren in Nanostrukturen für *Wolf and Lamb* Reaktionen räumlich abtrennen. Wie effektiv ein kovalent gebundener Katalysator durch eine Polymerhülle abgeschirmt werden kann, zeigten NUYKEN *et al.*<sup>[192]</sup> am Beispiel eines Metathesekatalysators. Kovalent gebunden an ein mizellenbildendes Polymer konnten so hochkonjugierte Polyene erhalten werden, der nicht gebundene Katalysator lieferte hingegen nur oligomere Präzipitate. Nur wenig später

zeigten dann HAWKER und FRÉCHET *et al.*<sup>[125]</sup> zum ersten Mal die homogen katalysierte Durchführung einer *Wolf and Lamb* Reaktion mit löslichen Polymeren. Mittels NMP wurden styrolbasierte Sternpolymere synthetisiert, welche über 1,4-Divinylbenzol vernetzt waren. Als katalytische Einheit wurde ein Analogon der *p*-Toluolsulfonsäure bzw. ein 4-(Dialkylamino)pyridin-Derivat copolymerisiert, wodurch ein räumlich getrenntes Säure-Base-System erzeugt werden konnte, welches vollständig in DMF löslich war. Die erfolgreiche Isolierung der beiden katalytischen Spezies in den Kernen ihrer korrespondierenden Sternpolymere, bei gleichzeitiger Adressierbarkeit für niedermolekulare Substrate, demonstrierten die Autoren anhand einer orthogonalen Tandemreaktion. Dabei wurde zunächst eine saure Acetalspaltung von 4-Nitrobenzaldehyddimethylacetal durchgeführt. Der daraus entstehende 4-Nitrobenzaldehyd konnte anschließend mit Methylvinylketon in der aminkatalysierten BAYLIS-HILLMAN-Reaktion weiter umgesetzt werden. Kontrolleexperimente mit dem Zusatz der niedermolekularen Katalysatoren zu den komplementären Sternpolymeren dieses Säure-Base-Systems und der Einsatz funktionalisierter Diblockcopolymere führte hingegen zu keiner Reaktion. MCQUADE *et al.*<sup>[193]</sup> zeigten die Kombination einer HENRY-Reaktion mit einer MICHAEL-Addition. Anders als im vorherigen Beispiel wurde hier lediglich der basische Katalysator Poly(Ethylenimin) in einer Emulsion mit Toluol-2,4-diisocyanat vernetzt. Die so gebildete Polyureaschale konnte nicht nur die Aminogruppen erfolgreich von dem niedermolekular eingesetzten Nickelkatalysator abschirmen, sondern auch die Geschwindigkeit der MICHAEL-Addition erhöhen. Eine weitere Möglichkeit zur Kompartimentierung bietet der Einsatz von Polymersomen, einer polymeren Nachahmung der in biologischen Systemen vorkommenden Liposomen. Zur Bildung der Polymersome verwendeten ROWAN und VAN HEST *et al.*<sup>[194]</sup> das Blockcopolymer Polystyrol-*b*-Poly(Isocyanoalanin(2-thiophen-3-yl-ethyl)amid (PS-*b*-PIAT), in welche das Enzym Glucoseoxidase (GOx) bzw. Meerrettichperoxidase (engl. *Horseradish Peroxidase*, HRP) verkapselt wurde. Mit diesem System konnte Glucose durch die GOx zu Gluconolacton und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> umgewandelt werden. Das H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> reagierte dann mit der HRP und dem Substrat 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure) (ABTS) um das radikalische Kation ABTS<sup>•+</sup> zu erzeugen. Anhand dieses Beispiels konnten die Autoren erstmals eine Kommunikation zweier separat in Polymersomen verkapselter Enzyme nachweisen, die ohne den Zusatz künstlicher Transporter in der Membran oder externer Einflüsse ablief. LECOMMANDOUX und VAN HEST *et al.*<sup>[195]</sup> zeigten wenige Jahre später eine Erweiterung dieses Systems. Innerhalb der PS-*b*-PIAT-Polymersome wurden hier die Enzyme *Candida antarctica* Lipase B (CALB) bzw. Alcalase und eine Alkoholdehydrogenase (ADH) separat verkapselt. Die Polymersompaare wurden wiederum zusammen mit der Phenylacetonmonooxygenase (PAMO) in einem Polymersom verkapselt, welches aus Polybutadien-*b*-PEG (PB-*b*-PEG) aufgebaut wurde. Mit dieser Polymersom in Polymersom-Architektur konnten insgesamt vier konsekutive Reaktionen durchgeführt werden: eine BAEYER-VILLIGER-Reaktion (PAMO) mit

## 6. Einführung in die Tandemkatalyse

anschließender Hydrolyse (CalB), gefolgt von einer weiteren Oxidation (ADH) und einer nicht enzymatischen  $\beta$ -Eliminierung (Schema 26).



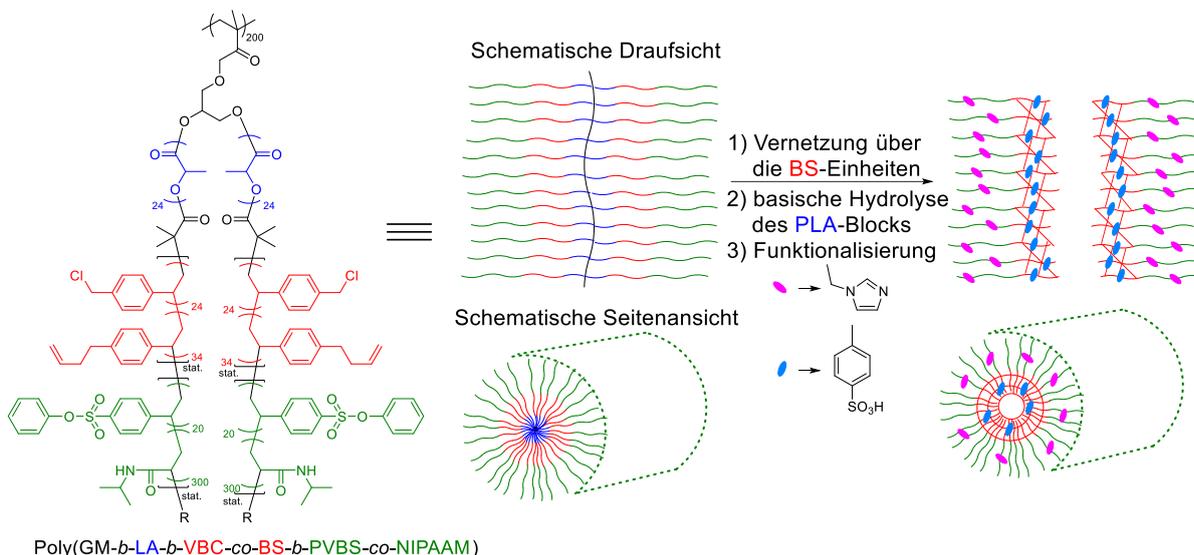
**Schema 26:** Schematische Darstellung der Polymersom in Polymersom-Architektur und die durchgeführte Tandemreaktion nach LECOMMANDOUX und VAN HEST *et al.*<sup>[195]</sup>

NADPH = Nicotinamidadenindinukleotidphosphat, NAD<sup>+</sup> = oxidiertes Nicotinamidadenindinukleotid

SAND und WEBERSKIRCH lieferten mit ihrem System aus löslichem polymeren Nanoreaktor und einem unlöslichen Polymerharz einen Beitrag zu einem Metall-Enzym-System im wässrigen Medium. Die Autoren nutzen dafür ein kernvernetztes mizellares System auf Poly(2-oxazolin)-Basis, in dessen hydrophobem Kern ein Cu(I)/Bipyridin-Katalysator für die STAHL-Oxidation kovalent gebunden wurde. Dazu kombinierten sie ein kommerziell erwerbliches und mit CALB beladenes Poly(acrylat)-Harz (Immobead 150). Die Vernetzung des mizellaren Systems sorgte zum einen für die räumliche Trennung der beiden katalytischen Spezies, zum anderen schützte sie den Cu(I)/Bipyridin-Katalysator effektiv vor dem umgebenden, phosphatgepufferten wässrigen Reaktionsmedium. Mit der Kombination der beiden Katalysatoren konnte die sequenzielle Eintopfreaktion, bestehend aus einer Esterhydrolyse mit anschließender Oxidation der entstehenden primären Alkohole zu den korrespondierenden Aldehyden, für verschiedene Substrate mit sehr guten Umsätzen und Ausbeuten durchgeführt werden. Da bei der Hydrolyse durch CALB als Nebenprodukt Essigsäure entstand, welche das Cu(I)/Bipyridin-System inhibierte, musste diese vor der Zugabe des vernetzten Partikels mittels *N,N*-Diisopropylethylamin neutralisiert werden.

Die Gemeinsamkeit der zuvor beschriebenen Strategien besteht darin, dass jede katalytische Spezies der Mehrkatalysatorsysteme in einem separaten Nanoreaktionsraum eingeschlossen war. Daneben existiert auch die Möglichkeit, mehrere Katalysatoren in nur einem Trägersystem räumlich zu trennen. HUANG *et al.*<sup>[196]</sup> nutzten dazu als Basis sogenannte Flaschenbürstenpolymere. Mittels Kombination aus RAFT- und ringöffnender Polymerisation wurde zunächst das Poly(Glycidylmethacrylat)-*b*-lactid-*b*-(4-vinylbenzylchlorid-*co*-4-(3-butenyl)styrol)-*b*-(phenyl-4-vinylbenzolsulfonsäure-*co*-*N*-isopropylacrylamid) (P(GM-*b*-LA-*b*-VBC-*co*-BS-*b*-PVBS-*co*-NIPAAM)) (Schema 27) synthetisiert. Anschließend wurden die BS-

Einheiten des dritten Blocks durch eine Metathesereaktion untereinander vernetzt, bevor die ersten beiden Blöcke durch eine basische Behandlung entfernt wurden, wodurch eine hohle Nanoröhre entstand. Durch Hydrolyse und eine „Click“-Reaktion konnte diese letztendlich zu einem Zweikatalysatorsystem funktionalisiert werden, in dem ein basischer Katalysator in der vernetzten inneren Wand und ein saurer Katalysator in der äußeren Hülle lokalisiert wurde (Schema 27).



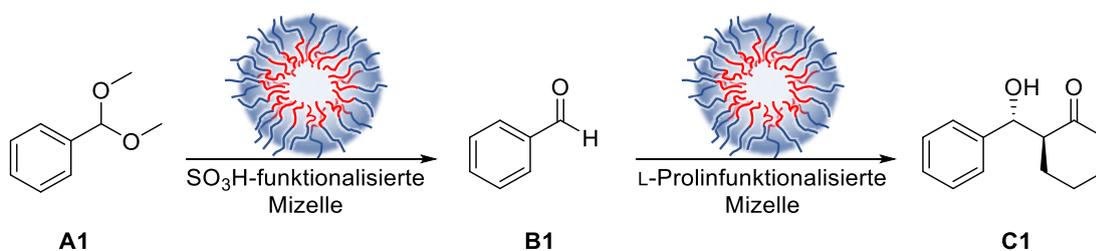
**Schema 27:** Strukturformel (links) sowie die schematische Darstellung des Nanoröhrchens (Mitte) und des funktionalisierten, hohlen Nanoröhrchens (rechts) nach HUANG *et al.*<sup>[196]</sup>

Mit den bifunktionalisierten Nanoröhrchen konnten die Autoren im wässrigen Medium erfolgreich die Tandemreaktion aus saurer Acetalspaltung mit anschließender basenvermittelter KNOEVENAGEL-Reaktion in sechs konsekutiven Läufen quantitativ durchführen.<sup>[196]</sup> MA *et al.*<sup>[197]</sup> griffen für ihren Ansatz auf hohle mesoporöse organische polymere Nanosphären zurück, welche aus Poly(Styrol-*co*-acrylamid) aufgebaut wurden. Vergleichbar zu dem zuvor beschriebenen Polymersom in Polymersom-System umschlossen die Autoren eine hohle Nanosphäre mit einer weiteren Nanosphäre. Mit Hilfe chiraler Amin-Organokatalysatoren, einmal auf 9-Amino-(9-desoxy)-cinchonaalkaloid-Basis (innere Sphäre) und dem (S)-Diphenylprolinoltrimethylsilylether (äußere Sphäre), konnte die asymmetrische MICHAEL-Addition mit anschließender  $\alpha$ -Aminierung bei 20 °C und 96 h Reaktionszeit mit einem ee von 96% in fünf konsekutiven Läufen durchgeführt werden. Die Gruppe um WECK hat sich in diversen Arbeiten intensiv mit der Kompartimentierung mehrerer katalytischer Spezies innerhalb eines Trägersystems beschäftigt. Dazu wurden amphiphile Triblockcopolymere auf Poly(2-oxazolin)-Basis synthetisiert. Um abgegrenzte Reaktionsräume zu schaffen, wurden die Polymere nach der Selbstaggregation in Wasser zu Mizellen über den mittleren Block mittels UV-induzierter Thiol-En-Chemie zu stabilen Partikeln vernetzt und jeweils im Kern und in der Schale mit einem Katalysator funktionalisiert. Mit der Kombination eines Co-Porphyrin- (Kern) und eines Rhodiumkomplexes (Schale)

wurde die Hydratisierung terminaler Alkine mit anschließender asymmetrischer Transferhydrierung zu sekundären Alkoholen realisiert<sup>[102]</sup>, während die Kombination aus einer Carbonsäure (Schale) und der Base Tris(2-aminoethyl)amin (TREN) (Kern) die Durchführung der Tandemreaktion aus Acetalspaltung mit nachfolgender Nitroaldolreaktion ermöglichte.<sup>[198]</sup> Ebenso gelang es mit Hilfe des Katalysatorpaares Rh-TsDPEN (Kern) / TEMPO (Schale) eine Deracemisierung durchzuführen. Dazu wurde ein racemisches Gemisch eines sekundären Alkohols durch eine TEMPO-vermittelte Oxidation zunächst in das entsprechende Keton und im weiteren Reaktionsverlauf durch den Rh-Komplex enantioselektiv zu einer enantiomerenreinen Form des Ausgangssubstrats umgesetzt.<sup>[199]</sup> Neben diesen Zweikatalysatorsystemen gelang es WECK *et al.*<sup>[137]</sup> auch, drei verschiedene Katalysatoren auf einem Träger zu immobilisieren. Auch hier wurde ein amphiphiles Triblockcopolymer aus Poly(2-oxazolin)en synthetisiert und über den mittleren Block vernetzt. In diesem Beispiel wurde der vierarmige Vernetzer jedoch nachträglich mit einem Rh-Komplex funktionalisiert, während in der Schale eine Carbonsäure und im Kern eine Aminbase eingebracht wurde. Mit diesem trifunktionalen Katalysator konnte die dreistufige Reaktion aus Acetalspaltung, asymmetrischer Transferhydrierung und Acylierung im wässrigen Medium unter milden Reaktionsbedingungen (20-40 °C) durchgeführt werden. Dabei konnte ein Umsatz von 60% und ein ee von 98% beobachtet werden.

## 6.2 Zielsetzung

Nach der Synthese der sulfonsäurefunktionalisierten Mizellen in Kapitel 4 und der L-Prolinfunktionalisierten Mizellen in Kapitel 5, sollten im folgenden Kapitel die beiden Katalysatorsysteme vereint werden, um eine orthogonale Tandemreaktion im Lösungsmittel Wasser durchzuführen. Dabei sollte ausgehend von den Acetalen Benzaldehyddimethylacetal bzw. 2-(4-Nitrophenyl)-1,3-dioxolan mittels saurer Acetalspaltung der korrespondierende Aldehyd gebildet werden, welcher anschließend in der L-Prolinvermittelten asymmetrischen Aldolreaktion zum entsprechenden anti-Aldolprodukt überführt werden sollte.



**Schema 28:** Schematischer Ablauf der orthogonalen Tandemreaktion am Beispiel des Startsubstrats Benzaldehyddimethylacetal unter Verwendung der sulfonsäurefunktionalisierten und der L-Prolinfunktionalisierten Mizelle.

Vor der Durchführung der Reaktion sollte zunächst die gegenseitige Kompatibilität der beiden Systeme untersucht und notfalls eine Vernetzung der Mizellen zu stabilen Nanopartikeln durchgeführt werden. Zudem sollte ein Katalysatorsystem synthetisiert werden, welches beide katalytischen Spezies beinhaltet. Anschließend sollte ein Vergleich der katalytischen Aktivität der verschiedenen Systeme erfolgen.

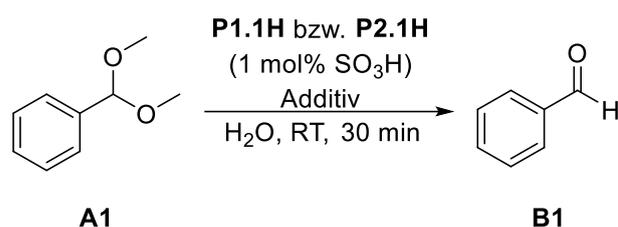
### 6.3 Ergebnisse und Diskussion

Teile der in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnisse wurden in den Bachelorarbeiten von *Tobias Breulmann* und *Hendrik Pianta* erarbeitet.

#### 6.3.1 Untersuchung der Katalysatorkompatibilität

Vor der Durchführung der angestrebten orthogonalen Tandemreaktion aus sulfonsäurevermittelter Acetalspaltung und L-Prolinvermittelter asymmetrischer Aldolkopplung musste zunächst eine gegenseitige Einflussnahme aller an einer Reaktion beteiligten Substrate auf das jeweils andere System ausgeschlossen werden. Hierfür wurden die Einzelreaktionen wie in den vorigen Kapiteln beschrieben durchgeführt und mit einem Additiv des anderen Systems versetzt.

Für die Acetalspaltung wurden Cyclohexanon, *trans*-4-Hydroxy-L-prolin und das prolinfunktionalisierte Polymer **P3H** als relevante Additive betrachtet. Der Einfluss dieser Additive wurde anhand der Reaktion von Benzaldehyddimethylacetal (**A1**) zum Benzaldehyd (**B1**) untersucht.



**Schema 29:** Reaktionsbedingungen zur Untersuchung verschiedener Additive auf die säurevermittelte Acetalspaltung.

Die erhaltenen Umsätze und die jeweils zugesetzten Mengen der Additive sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

**Tabelle 18:** Umsätze der SO<sub>3</sub>H-vermittelten Acetalspaltung in Wasser mit und ohne den Zusatz von Additiven.

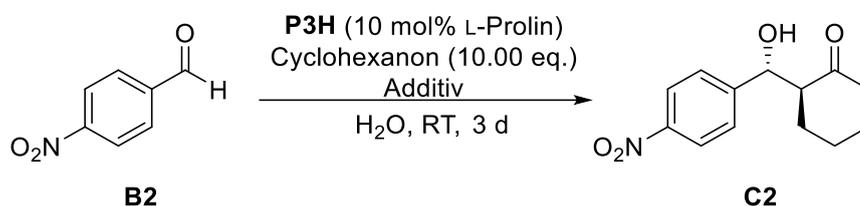
Eintrag	Katalysator	Additiv	Umsatz <sup>a)</sup> [%]
1	<b>P1.1H</b>	–	98
2	<b>P1.1H</b>	Cyclohexanon (1000 mol%)	90
3	<b>P1.1H</b>	<i>trans</i> -4-Hydroxy-L-prolin (10 mol%)	95
4	<b>P1.1H</b>	<b>P3H</b> (10 mol%)	4
5	<b>P1.1H</b>	<b>P3H</b> (1 mol%)	25 <sup>b)</sup>
6	<b>P2.1H</b>	–	98
7	<b>P2.1H</b>	Cyclohexanon (1000 mol%)	93
8	<b>P2.1H</b>	<i>trans</i> -4-Hydroxy-L-prolin (10 mol%)	97
9	<b>P2.1H</b>	<b>P3H</b> (10 mol%)	41 <sup>b)</sup>

Reaktionsbedingungen: 1 mM wässrige Polymerlösung, Katalysatorkonzentration = 1 mol%, RT, 30 min; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) Mittelwert aus drei Messungen mit großer Streuung.

Zuerst wurde die Katalysatoraktivität der kernfunktionalisierten Mizellen aus Polymer **P1.1H** bei Zugabe der Additive untersucht. Als Referenzwert wurde zunächst eine Katalyse ohne Additivzusatz durchgeführt, welche zu einem quasi quantitativen Umsatz von 98% führte (Eintrag 1). Als erstes Additiv wurde das Substrat Cyclohexanon in einer Menge von 1000 mol% (10 eq.) zugesetzt. Dabei zeigte sich, dass die Acetalspaltung etwas langsamer ablief, aber mit 90% in der gewählten Reaktionszeit immer noch ein sehr gutes Ergebnis erzielte (Eintrag 2). Die Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit kann damit begründet werden, dass in der Lösung zehn Mal mehr Cyclohexanon als Acetal **A1** vorlag. Dadurch kommt es zu einer Konkurrenzsituation um eine Position innerhalb des hydrophoben Mizellkerns. Auf Grund der großen Anzahl der Cyclohexanonmoleküle befanden sich diese mit einer höheren Wahrscheinlichkeit im Inneren der Mizelle, wodurch die Spaltung des Acetals durch die katalytisch aktive Einheit verlangsamt wurde. Als Nächstes wurde der Reaktion der niedermolekulare Prolinkatalysator *trans*-4-Hydroxy-L-prolin in einer Konzentration von 10 mol% zugesetzt. Hierbei konnte beobachtet werden, dass diese Spezies keinen Einfluss auf die Acetalspaltung ausüben konnte (Eintrag 3). Dies kann dadurch erklärt werden, dass es sich bei der niedermolekularen Prolinspezies um ein sehr gut wasserlösliches Molekül handelt. Dadurch, dass es nicht mit der Sulfonsäure interagiert, konnte bestätigt werden, dass sich die Sulfonsäureeinheiten gänzlich im hydrophoben Kern der Mizelle befanden und nicht an der Grenzschicht von Mizellkern und -hülle. Bei der Verwendung des L-Prolinfunktionalisierten Polymers **P3H** als Additiv mit einer Katalysatorkonzentration von 10 mol% konnte ein drastischer Einbruch des Umsatzes auf 4%

festgestellt werden (Eintrag 4). Ein Grund dafür könnte die Ausbildung von Mischmizellen aus den Polymeren **P1.1H** und **P3H** sein, in denen sich sowohl die Sulfonsäureeinheiten als auch die Prolineinheiten befänden. Durch diese räumliche Nähe könnte es zu einer Neutralisierung der Säure kommen. Als weiterer möglicher Grund wurde die Zahl der verfügbaren Nanoreaktoren in Betracht gezogen. Auf Grund der eingesetzten Katalysatormenge von 10 mol% standen in der Reaktionslösung mehr Nanoreaktoren von Polymer **P3H** zur Verfügung als von Polymer **P1.1H**. Eine bevorzugte Diffusion des Acetals **A1** in diese Nanoreaktoren hätte die beobachtete Abnahme des Umsatzes zur Folge gehabt. Daher wurde in einem Folgeversuch die Katalysatorkonzentration des Polymers **P3H** auf 1 mol% herabgesetzt, damit diese der Konzentration der Sulfonsäure entsprach. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wiesen eine hohe Streuung in den erhaltenen Umsätzen auf, im Mittel konnte aber eine Steigerung des Umsatzes auf 25% registriert werden (Eintrag 5). Dies ließ darauf schließen, dass die geplante Tandemreaktion unter Anpassung der Katalysatorkonzentrationen prinzipiell möglich sein sollte. Im Folgenden wurden die Kompatibilitätsexperimente auch für die schalefunktionalisierten Mizellen aus Polymer **P2.1H** durchgeführt. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde auch hier zunächst eine Reaktion ohne den Einsatz von Additiven durchgeführt, welche einen nahezu quantitativen Umsatz von 98% zeigte (Eintrag 6). Der Zusatz von Cyclohexanon in einer Konzentration von 1000 mol% führte zu einem Umsatz von 93% (Eintrag 7). Dies war ein ähnliches Ergebnis wie zuvor beim Einsatz der kernfunktionalisierten Mizellen. Die Abnahme des Umsatzes kann auch hier auf die hohe Anzahl der Cyclohexanonmoleküle zurückgeführt werden, welche um den Raum innerhalb der Mizelle mit dem Acetal **A1** konkurrieren. Die Zugabe des Additivs *trans*-4-Hydroxy-L-prolin mit einer Konzentration von 10 mol% führte zu einem Umsatz von 97% und ließ damit keinen Einfluss auf die katalytische Aktivität des Katalysators **P2.1H** erkennen (Eintrag 8). Dies zeigte, dass auch die Mizellhülle bereits eine ausreichend hydrophobe Umgebung bereitstellte, in welche das hydrophile *trans*-4-Hydroxy-L-prolin nicht eindringen konnte. Zuletzt wurde der Reaktion das prolinfunktionalisierte Polymer **P3H** mit einer Katalysatorkonzentration von 10 mol% zugesetzt. Wie auch bei den Untersuchungen mit den kernfunktionalisierten Mizellen konnte hier eine große Streuung der Umsätze beobachtet werden. Im Mittel betrug der Umsatz moderate 41% (Eintrag 9). Für die Kombination dieser beiden Katalysatorsysteme wurde der höhere Umsatz im Vergleich zu der Kombination **P1.1H** und **P3H** erwartet, da sich die katalytischen Spezies einmal im hydrophilen und einmal im hydrophoben Bereich der Blockcopolymeren befanden. Dadurch sollte die Wahrscheinlichkeit eines Aufeinandertreffens in einer eventuell vorliegenden gemischten Mizelle verringert werden. Auf Grund des moderaten Umsatzes bei einer Katalysatorkonzentration von 10 mol% des Polymers **P3H** wurde von einer Untersuchung mit 1 mol% abgesehen.

Für die Aldolkopplung wurde ebenso eine Kompatibilitätsuntersuchung durchgeführt. Hierfür wurde die Modellreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd (**B2**) und Cyclohexanon gewählt, welcher *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat und die Polymere **P1.1H** und **P2.1H** als Additive hinzugefügt wurden.



**Schema 30:** Reaktionsbedingungen zur Untersuchung verschiedener Additive auf die L-Prolinvermittelte Aldolkopplung.

Die Menge der verwendeten Additive und die jeweiligen Umsätze sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

**Tabelle 19:** Umsätze der L-Prolinvermittelten asymmetrischen Aldolkopplung in Wasser mit und ohne den Zusatz von Additiven.

Eintrag	Additiv	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	<i>dr</i> <sup>a)</sup> (syn/anti)
1	–	99	1/99 <sup>b)</sup>
2	<i>p</i> -TsOH • H <sub>2</sub> O (1 mol%)	92	47/53 <sup>b)</sup>
3	<b>P1.1H</b> (1 mol%)	86	3/97 <sup>c)</sup>
4	<b>P2.1H</b> (1 mol%)	98	9/91 <sup>c)</sup>

Reaktionsbedingungen: 1 mM wässrige Polymerlösung, Katalysatorkonzentration = 10 mol%, RT, 3 d; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie; b) gemessen in CDCl<sub>3</sub>; c) gemessen in CD<sub>3</sub>CN.

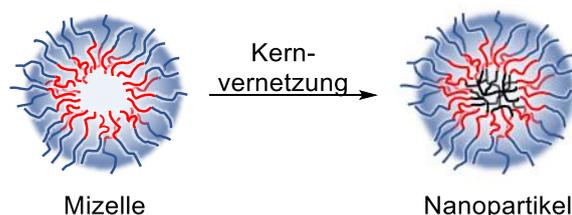
Wie bei der Acetalspaltung wurde auch hier zunächst eine Katalyse ohne den Zusatz eines Additivs durchgeführt, um einen Referenzwert zu erhalten. Dieses Experiment zeigte einen nahezu quantitativen Umsatz von 99% und einen exzellenten *dr* von 1/99 (syn/anti) (Eintrag 1). Der Zusatz des niedermolekularen Katalysators *p*-TsOH • H<sub>2</sub>O in einer Konzentration von 1 mol% hatte nur einen geringen Einfluss auf den Umsatz der Reaktion, welcher mit 92% immer noch sehr gut ausfiel (Eintrag 2). Da der eingesetzte niedermolekulare Katalysator sehr gut wasserlöslich ist, entsprach dieses Ergebnis den Erwartungen, da er nicht in den hydrophoben Mizellkern eindringen konnte. Das schlechte Diastereomerenverhältnis von 47/53 (syn/anti) kann auf eine lange Standzeit der NMR-Probe zurückgeführt werden. Eine genauere Betrachtung des Lösungsmiteleinflusses auf das Diastereomerenverhältnis folgt in Kapitel 6.3.3, S. 92 f. Die Zugabe der kernfunktionalisierten Mizellen aus Polymer **P1.1H** mit einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% hatte einen messbaren Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Im Vergleich zur Referenzreaktion sank der Umsatz um 13% auf einen Wert von 86% (Eintrag 3). Der gesunkene Umsatz könnte

zum einen an der Ausbildung eines Säure-Base-Paares in gemischten Mizellen liegen, da sich in diesem Experiment beide katalytischen Spezies im hydrophoben Kern befanden. Zum anderen könnten die zusätzlich erzeugten Nanoreaktoren dazu geführt haben, dass die Wahrscheinlichkeit des Aufeinandertreffens der für die Reaktion benötigten Substrate mit der Prolinspezies abnahm, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit herabgesetzt wurde. Auf das Verhältnis der gebildeten Diastereomere hatte das Polymer **P1.1H** keinen nennenswerten Einfluss. Unter der Zugabe des Polymers **P2.1H** mit einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% als Additiv war kein Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit zu beobachten (Eintrag 4). Dieses Ergebnis ließ darauf schließen, dass der verringerte Umsatz in Eintrag 3 der Ausbildung eines Säure-Base-Paares geschuldet war. Das Diastereomerenverhältnis verschlechterte sich hingegen leicht auf 9/91 (syn/anti). Die durchgeführten Experimente zeigten, dass L-Prolin eine große Toleranz gegenüber Säuren aufweist und dass die Zugabe kleiner Mengen Säure zwar einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit, nicht aber auf die Selektivität ausübt. Diese Beobachtungen decken sich mit den Literaturergebnissen.<sup>[156]</sup>

Die Kompatibilitätsuntersuchungen zeigten, dass eine orthogonale Tandemreaktion mit den synthetisierten Katalysatorsystemen durchführbar sein sollte, wobei für den Erfolg der Acetalspaltung eine räumliche Trennung vorteilhaft ist. Um diese zu erreichen, sollten die mizellaren Katalysatorsysteme zu Nanopartikeln stabilisiert werden.

### 6.3.2 Synthese und Anwendung kernvernetzter Nanopartikel

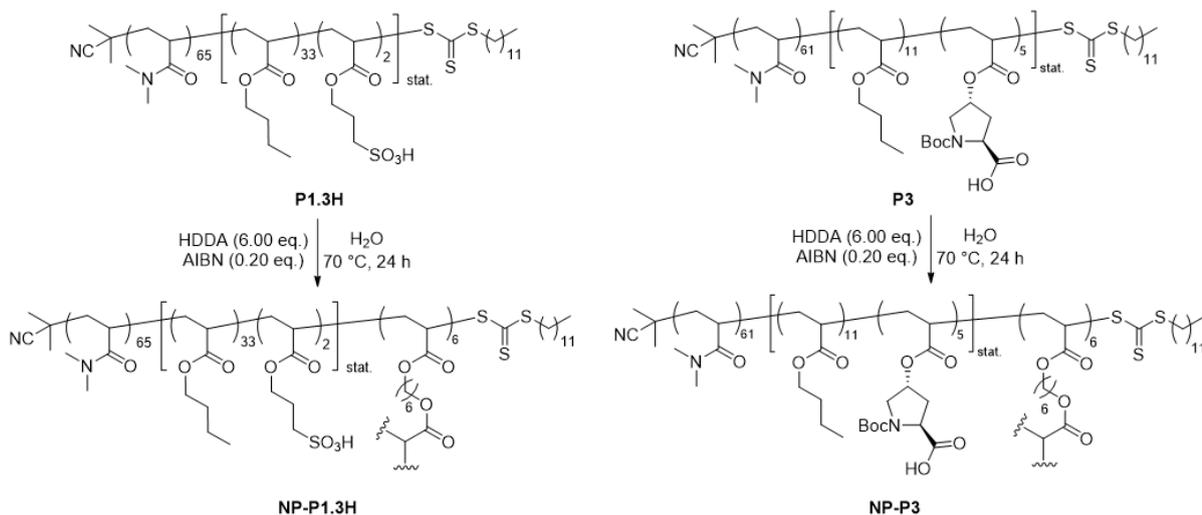
Um den inhibierenden Effekt, vor allem auf die Acetalspaltung, zu minimieren, wurden die mizellaren Systeme im Folgenden zu kernvernetzten Nanopartikeln stabilisiert. Dabei lag der Fokus auf kernfunktionalisierten Systemen, da es hier den größten Optimierungsbedarf gab.



**Schema 31:** Schematische Darstellung einer Mizelle und eines kernvernetzten Nanopartikels.

Für eine bessere Kompartimentierung sollten die zuvor beschriebenen Systeme **P1.3H** und **P3** über eine geeignete Methode zu kernvernetzten Nanopartikeln stabilisiert werden. Hierfür wurden die beiden Polymere in einer RAFT-Reaktion mit dem bifunktionellen Molekül Hexandioldiacrylat (HDDA) umgesetzt.

## 6. Einführung in die Tandemkatalyse



**Schema 32:** Kernvernetzung der Polymere **P1.3H** und **P3** zu den Nanopartikeln **NP-P1.3H** und **NP-P3**.

Für die Vernetzungsreaktion wurde eine wässrige 1 mM Lösung der Polymere hergestellt und mit HDDDA und AIBN versetzt. Zur Entfernung des Luftsauerstoffs wurde anschließend für 30 min ein Argonstrom durch die Lösung geleitet. Danach wurde die Lösung für 24 h bei 70 °C gerührt. Da es sich bei HDDDA um ein hydrophobes Monomer handelt, diffundierte dieses in den hydrophoben Mizellkern und wurde dort als dritter Polymerblock eingebaut. Auf Grund der Bifunktionalität verband ein HDDDA-Monomer immer zwei Polymerstränge miteinander, so dass ein vernetzter Nanopartikel entstehen konnte. Nach dem Ende der Reaktion wurden die gebildeten Nanopartikel **NP-P1.3H** und **NP-P3** lyophilisiert und mit Hilfe der dynamischen Lichtstreuung charakterisiert. Um den Nanopartikel **NP-P3** in die katalytische Form **NP-P3H** zu überführen, wurde er analog wie in Kapitel 5.4.2 beschrieben entschützt.

**Tabelle 20:** Vergleich der DLS-Daten der Nanopartikel **NP-P1.3H** und **NP-P3H** mit den unvernetzten Polymeren **P1.3H** und **P3H**.

Polymer/ Nanopartikel	$d_h$ (H <sub>2</sub> O) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>	$d_h$ (MeOH) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>
<b>P1.3H</b> <sup>b)</sup>	16.1 ± 2.8	0.26 ± 0.02	0.8 ± 0.4	0.28 ± 0.16
<b>NP-P1.3H</b> <sup>c)</sup>	27.7 ± 1.9	0.24 ± 0.01	15.8 ± 2.4	0.34 ± 0.21
<b>P3H</b> <sup>b)</sup>	8.2 ± 0.6	0.22 ± 0.03	0.8 ± 0.5	0.36 ± 0.16
<b>NP-P3H</b> <sup>c)</sup>	19.9 ± 2.9	0.25 ± 0.01	15.0 ± 2.4	0.15 ± 0.02

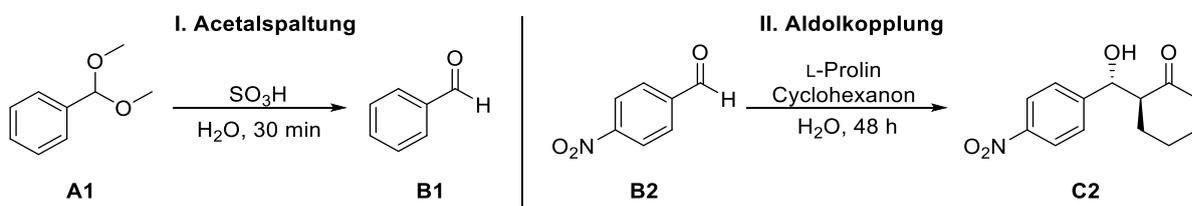
a) bestimmt mittels DLS bei 25 °C; b) 1 mM Polymerlösung; c) 1 mg Partikel pro mL.

Der Vergleich der hydrodynamischen Durchmesser der vernetzten Nanopartikel und der unvernetzten Polymere in Wasser zeigte, dass die Partikel deutlich größer als die Mizellen waren. Dieser Umstand kann mit der Vergrößerung des hydrophoben Kerns durch das HDDDA erklärt werden. Werden die gemessenen Werte der Nanopartikel in dem nicht selektiven

Lösungsmittel Methanol betrachtet, so fällt auf, dass im Gegensatz zu den freien Polymerketten auch hier Aggregate mit einer Größe von 15.8 nm (**NP-P1.3H**) bzw. 15.0 nm (**NP-P3H**) vorlagen. Dies spricht für eine erfolgreiche Vernetzung der Polymere zu stabilen Nanopartikeln. Die erhaltenen Größen der Partikel in Methanol waren jedoch deutlich kleiner als die gemessenen Größen in Wasser. Eine mögliche Ursache für diese Beobachtung kann in einer unvollständigen Vernetzungsreaktion begründet sein, wodurch nicht kovalent gebundene Polymerketten in Methanol aus dem Partikel herausgelöst und solvatisiert werden, woraus eine geringere Aggregatgröße resultiert. Die erhaltenen PDI-Werte sprachen bei allen Systemen für eine monodisperse Verteilung.

Nach der Vernetzung der Polymere wurde die Aktivität der Partikel in den jeweiligen Modellreaktionen getestet. Dafür wurden die Partikel zunächst in Wasser gelöst, bevor die benötigten weiteren Substrate hinzugefügt wurden. Die eingesetzte Masse der Partikel entsprach dabei der für eine 1 mM Lösung benötigten Masse des korrespondierenden unvernetzten Polymers. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die Katalysen unter den für die unvernetzten Polymere beschriebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt.

**Tabelle 21:** Ergebnisse der katalytischen Tests der hergestellten Nanopartikel.



Eintrag	Reaktion	Katalysator	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	<i>dr</i> <sup>a)</sup> (syn/anti)
1	I	<b>NP-P1.3H</b>	91	–
2	II	<b>NP-P3H</b>	64	20/80

Reaktionsbedingungen: eine zu einer 1 mM Polymerlösung äquivalenten Menge an Nanopartikel, RT,  $c(\text{SO}_3\text{H}) \sim 1 \text{ mol}\%$ ,  $c(\text{L-Pro}) \sim 10 \text{ mol}\%$ , 10 eq. Cyclohexanon; a) bestimmt mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

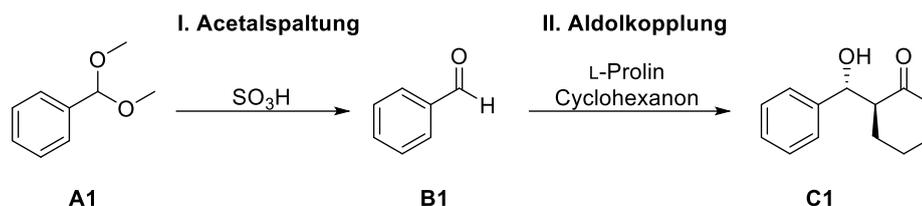
Die katalytischen Untersuchungen zeigten, dass die kernvernetzten Nanopartikel unter den gleichen Reaktionsbedingungen geringere Umsätze generierten als die mizellaren Systeme. Die Acetalspaltung zeigte dabei nur einen geringen Abfall des Umsatzes von 99% auf 91%, während der Umsatz der Aldolkopplung mit 64% um ein Drittel geringer ausfiel als bei dem mizellaren System. Die verringerte Reaktionsgeschwindigkeit entsprach den Erwartungen, da durch die Kernvernetzung der Mizellen die Beweglichkeit der einzelnen Polymerketten und damit die Dynamik des Systems eingeschränkt wurde. Da das Acetal **A1** eine geringe Stabilität gegenüber Säuren aufweist, fiel hier die Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit geringer als bei der Aldolkopplung aus. Der etwas schlechtere *dr*-Wert kann durch eine zu

lange Standzeit der NMR-Probe erklärt werden. Insgesamt konnten die beiden Reaktionen unter Einsatz der kernvernetzten Mizellen erfolgreich durchgeführt werden.

### 6.3.3 Anwendung der Katalysatorsysteme in der orthogonalen Tandemreaktion

Nach dem erfolgreichen Einsatz der Katalysatorsysteme in den Einzelreaktionen, wurden im Folgenden Untersuchungen zu deren Einsatz in einer orthogonalen Tandemreaktion durchgeführt. Um eventuell vorhandene TFA-Reste aus den Prolinsystemen zu entfernen, wurden diese zuvor in Dichlormethan gelöst, mit Kaliumcarbonat versetzt und bis zum Erreichen eines neutralen pH-Wertes gerührt. Anschließend wurden die Systeme in kaltem Diethylether gefällt und im Hochvakuum getrocknet.

Für eine erste Untersuchung wurde die Umwandlung des Acetals **A1** über den Aldehyd **B1** zum Aldolprodukt **C1** in Wasser als Beispielreaktion gewählt. Um der verringerten Aktivität des Partikels **NP-3H** entgegenzuwirken, wurde die Reaktionszeit auf drei Tage erhöht. Bei dem Einsatz von nur einem Katalysatorsystem wurde eine 1 mM Polymerlösung verwendet. Bei der Verwendung von zwei Katalysatorsystemen wurde eine 1 mM Polymerlösung der Prolinkomponente hergestellt und mit einer zum Erreichen der gewünschten Katalysatorkonzentration erforderlichen Menge der Säurekomponente versetzt. Nanopartikel wurden in dazu äquivalenten Mengen verwendet.

**Tabelle 22:** Ergebnisse der ersten Untersuchungen zur orthogonalen Tandemreaktion.

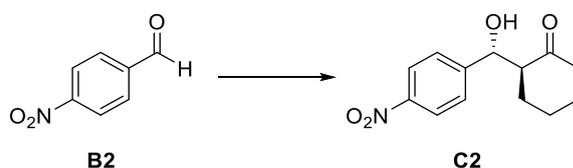
Eintrag	Reaktion	Katalysator		Umsatz <sup>a)</sup> [%]		<i>dr</i> <sup>a)</sup> (syn/anti)
		SO <sub>3</sub> H	L-Prolin	A1 → B1	B1 → C1	
1	I	–	<b>P3H</b> <sup>b)</sup>	100	–	–
2	I	–	<b>P3H</b>	0	–	–
3	II	<b>P1.3H</b>	–	–	0	–
4	I + II	<b>P1.3H</b>	<b>P3H</b>	100	11	1/99
5	I + II	<b>NP-P1.3H</b>	<b>P3H</b>	100	22	1/99
6	I + II	<b>P1.3H</b>	<b>NP-P3H</b>	80	17	0/100
7	I + II	<b>NP-P1.3H</b>	<b>NP-P3H</b>	80	14	1/99

Reaktionsbedingungen: Eintrag 1 und 2: 1 mM Polymerlösung in Wasser, *c*(L-Pro) = 10 mol%, RT, 30 min; Eintrag 3: 1 mM Polymerlösung in Wasser, *c*(SO<sub>3</sub>H) = 1 mol%, 10 eq. Cyclohexanon, RT, 3 d; Eintrag 4–7: 1 mM Polymerlösung der Prolinkomponente bzw. eine äquivalente Menge des Prolin-Nanopartikels, *c*(L-Pro) = 10 mol%, *c*(SO<sub>3</sub>H) = 1 mol%, 10 eq. Cyclohexanon, RT, 3 d; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in CD<sub>3</sub>CN; b) Prolinpolymer ohne Kaliumcarbonatbehandlung.

Zunächst wurde überprüft, ob das Prolinpolymer **P3H** nach der Boc-Entschützung noch TFA-Reste beinhaltet, welche das Ergebnis einer Tandemumwandlung verfälschen würden. Dabei zeigte sich, dass das unbehandelte Polymer in der Lage war, das Acetal **A1** in 30 min quantitativ zu spalten (Eintrag 1). Nach der Neutralisierung mit Kaliumcarbonat konnte hingegen kein Umsatz mehr beobachtet werden (Eintrag 2). In einem weiteren Experiment konnte weiterhin festgestellt werden, dass das sulfonsäurefunktionalisierte Polymer **P1.3H** keine Aktivität in der Aldolkopplung aufwies (Eintrag 3). Aus diesen Beobachtungen konnte geschlossen werden, dass beide Katalysatorsysteme für die geplante Tandemumsetzung benötigt werden. Der Einsatz der beiden mizellaren Systeme **P1.3H** und **P3H** führte zu einer quantitativen Umsetzung des Acetals, für den zweiten Reaktionsschritt konnte nur ein geringer Umsatz von 11% festgestellt werden (Eintrag 4). Eine mögliche Ursache für den geringen Umsatz in der Aldolkopplung könnte die moderate Aktivität des Aldehyds **B1** darstellen. Im Vergleich mit der Einzelreaktion des Aldehyds **B1** (s. Kapitel 5.4.3. Tabelle 14, S. 69) konnte in diesem Experiment ein deutlich geringerer Umsatz erzielt werden, was für eine negative Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit durch das Polymer **P1.3H** sprach. Durch den Austausch der Säuremizelle mit dem Nanopartikel **NP-P1.3H** sollte dieser Einfluss minimiert werden. Zwar konnte dadurch der Umsatz der zweiten Teilreaktion verbessert

werden, mit einem Wert von 22% lag dieser aber weiterhin deutlich unter dem Umsatz der Einzelreaktion. Die Acetalspaltung konnte hingegen weiterhin quantitativ umgesetzt werden (Eintrag 5). Der Einsatz der Katalysatorkombinationen **P1.3H** und **NP-P3H** (Eintrag 6) sowie **NP-P1.3H** und **NP-P3H** (Eintrag 7) führte in der Aldolkopplung zu vergleichbaren Ergebnissen. Zudem konnte bei diesen Kombinationen für die Acetalspaltung nur ein Umsatz von 80% beobachtet werden. Bei Betrachtung der bestimmten Diastereomerenverhältnisse fiel auf, dass diese konsistent exzellente Werte von  $\geq 1/99$  (syn/anti) aufwiesen. Da das Acetal **A1** durch deuteriertes Chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) gespalten werden kann, wurden die NMR-Proben in deuteriertem Acetonitril ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) angefertigt, um Verfälschungen der Katalyseergebnisse zu vermeiden. Anders als bei der Verwendung von  $\text{CDCl}_3$ , spielte es für das syn/anti-Verhältnis in  $\text{CD}_3\text{CN}$  keine Rolle, wie viel Zeit zwischen der Vorbereitung und der Messung der NMR-Probe lag. Daher wurde untersucht, ob die in  $\text{CDCl}_3$  beobachtete Epimerisierung des Aldolproduktes auch in anderen Lösungsmitteln auftritt. Hierfür wurde das Aldolprodukt **C2** in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und direkt vermessen. Nach einer Standzeit von 48 h wurden die selben NMR-Proben dann ein weiteres Mal vermessen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 23 aufgeführt.

**Tabelle 23:** Untersuchung der Stabilität des Aldolproduktes **C2** in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln.



Messzeitpunkt	$dr^a$ (syn/anti)				
	$\text{CDCl}_3$	$\text{CD}_3\text{CN}$	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	$\text{C}_6\text{D}_6$	$\text{CD}_2\text{Cl}_2$
$t = t_0$	11/89	6/94	6/94	5/95	8/92
$t = 48 \text{ h}$	46/54	6/94	7/93	6/94	9/91

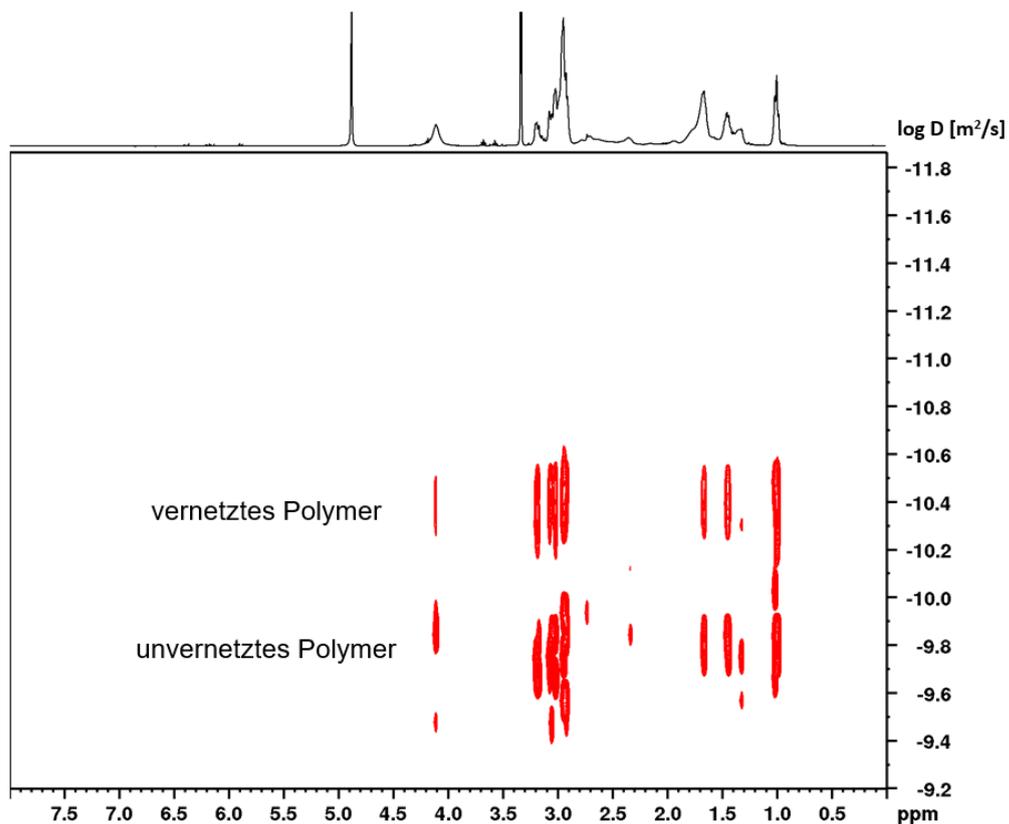
a) bestimmt mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie.

Die Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Epimerisierung des Aldolproduktes nur in deuteriertem Chloroform auftritt, in allen anderen Lösungsmitteln ist das Produkt über mindestens 48 h stabil. Als mögliche Ursache wurde vermutet, dass sich das Chloroform dem Kohlenstoff in  $\alpha$ -Position der Carbonyl- und Hydroxyfunktion annähert und einen Übergangszustand ausbildet, wodurch der Kohlenstoff unter Ausbildung eines Carbokations temporär deprotoniert wird. Die anschließende Reprotonierung könnte dann beidseitig stattfinden und so zur Epimerisierung führen. Da die chemische Verschiebung des Protons in syn- und anti-Stellung in den verschiedenen Lösungsmitteln unterschiedlich war, wurde diese Theorie dadurch überprüft, dass der  $\text{CD}_3\text{CN}$ -NMR-Probe 0.3 mL  $\text{CDCl}_3$  zugesetzt wurde. Bei der Ausbildung eines Komplexes mit dem Chloroform wurde erwartet, dass sich die

chemische Verschiebung der Acetonitrilprobe der chemischen Verschiebung der Chloroformprobe annähert. Nach einer Standzeit von 15 h konnte jedoch nur festgestellt werden, dass sich das syn/anti-Verhältnis von 6/94 auf 16/84 verschlechterte, die chemische Verschiebung blieb hingegen unverändert. Da auch mit sauren Prolinpolymerlösungen in CD<sub>3</sub>CN sehr gute syn/anti-Verhältnisse gemessen werden konnten, konnte auch der saure Charakter des Chloroforms als Ursache der Epimerisierung ausgeschlossen werden. Eine endgültige Klärung der Beobachtung konnte in dieser Arbeit nicht erfolgen.

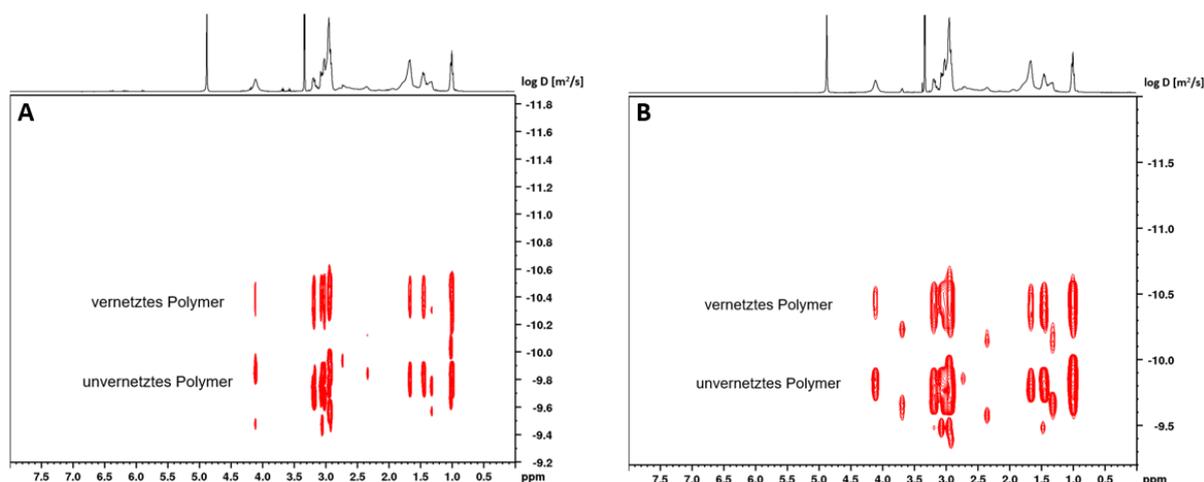
Die erhaltenen und in Tabelle 22 zusammengefassten Ergebnisse der erzielten Umsätze der orthogonalen Tandemreaktionen legten den Schluss nahe, dass die Vernetzung der Nanopartikel, wie schon nach den DLS-Messungen in Methanol vermutet, unvollständig ablief. Dadurch lagen neben den Partikeln auch immer freie Polymerketten in den Reaktionslösungen vor, welche einen negativen Einfluss auf die Gesamtaktivität des katalytischen Systems ausübten.

Zur Bestimmung der Qualität der Vernetzungsreaktion wurden von *Prof. Dr. Wolf Hiller* und *Bastian Grabe* DOSY (engl. *Diffusion Ordered Spectroscopy*)-Messungen durchgeführt. Mit Hilfe dieser Methode kann zum einen der translatorische Diffusionskoeffizient der untersuchten Nanopartikelprobe bestimmt und zum anderen der vernetzte und unernetzte Anteil innerhalb der Probe quantifiziert werden.<sup>[200]</sup> Der Vorteil der DOSY-Messung besteht darin, dass Gemische verschiedener Komponenten zeitgleich charakterisiert werden können. Während beispielsweise die Lichtstreuung nur einen Diffusionskoeffizienten für die Gesamtheit eines Gemisches bestimmen kann, ist eine Simultanbestimmung aller Komponenten mittels DOSY-NMR möglich, da hier für jede Substanz der Diffusionskoeffizient und das zugehörige <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum gemessen werden kann.<sup>[201]</sup> Dabei wird das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum auf der horizontalen und der Diffusionskoeffizient logarithmisch auf der vertikalen Achse aufgetragen. Beispielhaft ist nachfolgend das DOSY-NMR des Nanopartikels **NP-P1.3H** abgebildet.



**Abbildung 43:** DOSY-NMR des Nanopartikels **NP-P1.3H** in CD<sub>3</sub>OD. Ausgewertet und bereitgestellt durch *Bastian Grabe*.

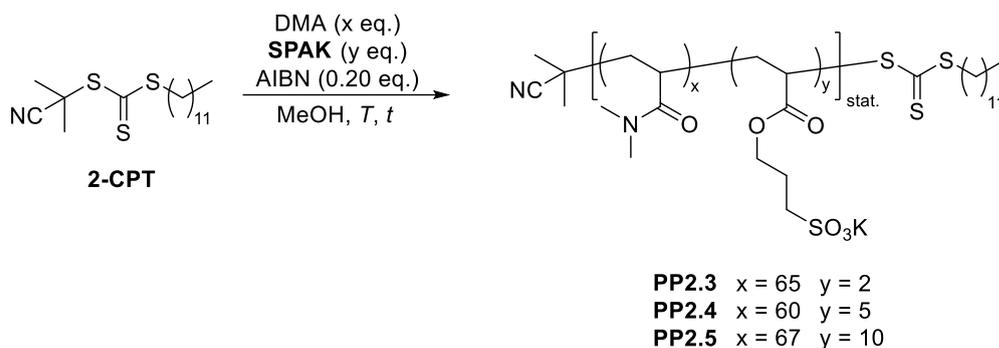
In dem DOSY-NMR sind zwei Spezies zu erkennen. Anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums ist ersichtlich, dass die beiden Spezies die gleiche chemische Struktur teilen, der Diffusionskoeffizient ist hingegen unterschiedlich. Der größere Diffusionskoeffizient kann dabei dem vernetzten Partikel und der kleinere Diffusionskoeffizient kann dem unvernetzten Polymer zugeordnet werden. Mit Hilfe der DOSY-Messung konnte ermittelt werden, dass das freie Polymer zu 70% in der Probe vorlag, während nur 30% des vernetzten Partikels vorlagen. Um das freie Polymer aus der Probe zu entfernen, wurde diese gegen Methanol unter Verwendung eines Dialyseschlauches mit einer Ausschlussgrenze von 10000 g/mol für 24 h dialysiert. Anschließend wurde die Probe erneut mittels DOSY-NMR vermessen.



**Abbildung 44:** Vergleich der DOSY-NMRs des Nanopartikels **NP-P1.3H** (A) vor und (B) nach der Dialyse. Ausgewertet und bereitgestellt durch *Bastian Grabe*.

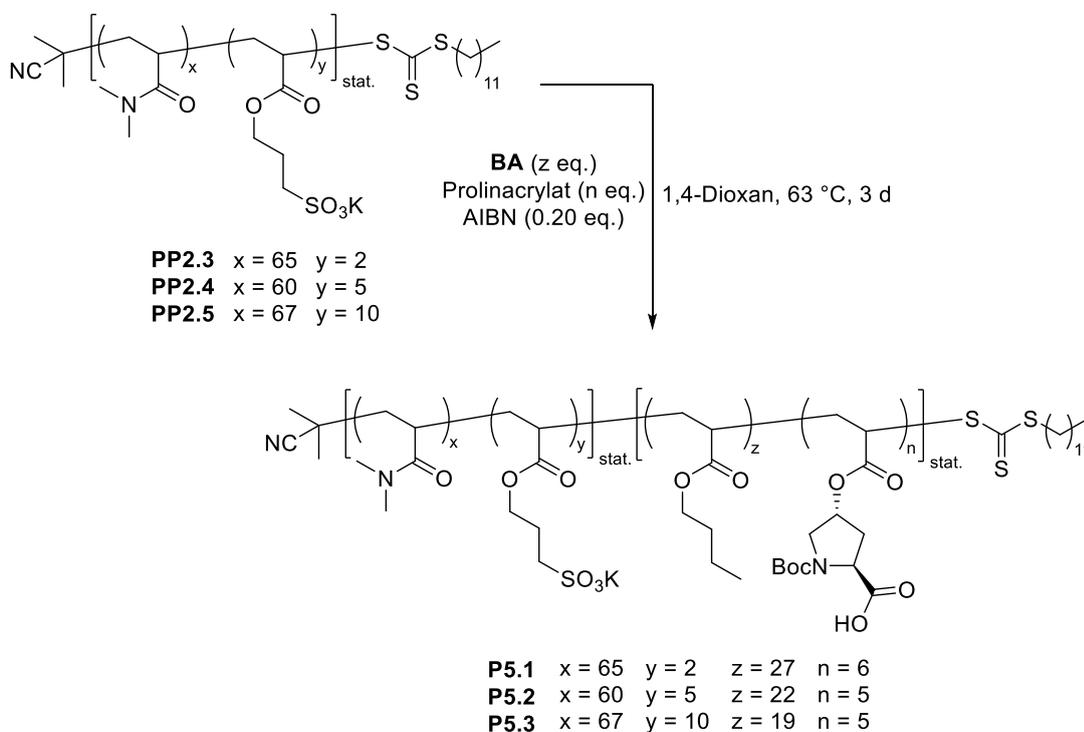
Wie in Abbildung 43 ersichtlich, lagen auch nach der Dialyse sowohl der vernetzte Partikel als auch das freie Polymer in der Probe vor. Die Bestimmung des Mengenverhältnisses zeigte erneut, dass nur 30% der Probe aus dem vernetzten Nanopartikel **NP-P1.3H** bestanden. Da die Vernetzung mit dem Vernetzer HDDA zu unbefriedigenden Ergebnissen führte, wurden im weiteren Verlauf der Arbeit nur noch mizellare Systeme betrachtet. Weitere Untersuchungen zur Aufreinigung von Polymer/Partikel-Gemischen sowie der Einsatz weiterer Vernetzungsmethoden sind Gegenstand der laufenden Forschung in der Arbeitsgruppe.

Auf Grund der Tatsache, dass die synthetisierten Nanopartikel unvollständig vernetzt waren und somit keine ausreichende Trennung der katalytischen Spezies vorlag, sollte die Möglichkeit zur Kompartimentierung der beiden Katalysatoren in nur einem einzigen Polymer untersucht werden. Auf Grundlage der vorangegangenen Untersuchungen zur Aktivität der Katalysatoren in Abhängigkeit zu ihrer Position innerhalb des Polymers, wurde ein amphiphiles Polymer dargestellt, in dessen hydrophilen Block die Sulfonsäure und in dessen hydrophoben Block das L-Prolin immobilisiert wurde. Da die Voruntersuchungen zur Katalysatorkompatibilität nahelegten, dass ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Säure- und Basenanteil zu einem besseren Umsatz führen, wurde zusätzlich der Einfluss des Säuregehalts auf die Tandemreaktion untersucht. Die Herstellung des hydrophilen Präpolymers **PP2.3** erfolgte wie in Kapitel 4.2.1.2 beschrieben. Die Synthese des Präpolymers **PP2.4** erfolgte in einer drei molaren Lösung für vier Stunden, die Synthese des Präpolymers **PP2.5** fand in einer 1.4 molaren Lösung für 18 Stunden statt.



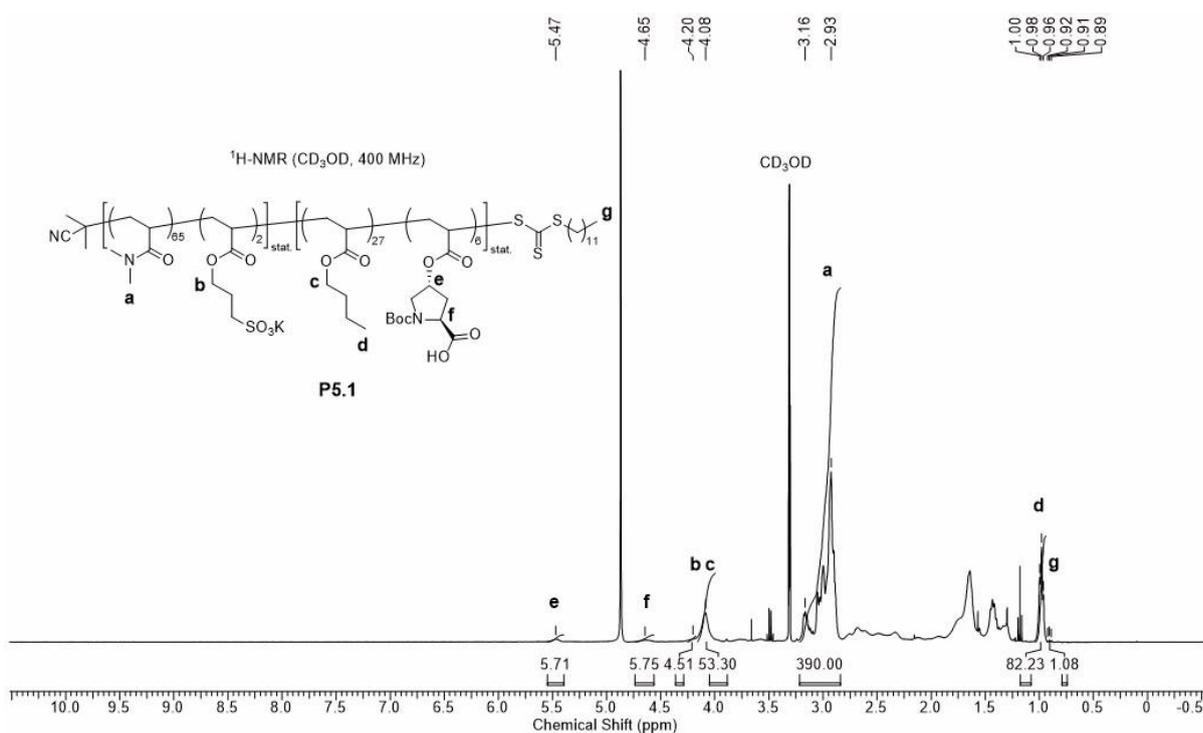
**Schema 33:** Synthese der hydrophilen Präpolymere **PP2.3–PP2.5**.

Die Präpolymere **PP2.3–PP2.5** wurden dann in einer weiteren RAFT-Polymerisation eingesetzt, um den hydrophoben Block aufzubauen. Dazu wurden die Präpolymere unter Verwendung des Initiators AIBN mit den Monomeren *n*-Butylacrylat (**BA**) und Prolinacrylat **8** für drei Tage bei 63 °C in 1,4-Dioxan copolymerisiert.



**Schema 34:** Synthese der bifunktionellen Polymere **P5.1–P5.3**.

Die Charakterisierung der Präpolymere **PP2.3–PP2.5** und der bifunktionellen Polymere **P5.1–P5.3** erfolgte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und Gelpermeationschromatographie. Ein beispielhaftes  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der bifunktionellen Polymere ist nachfolgend für Polymer **P5.1** abgebildet.



**Abbildung 45:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des bifunktionellen Polymers **P5.1** in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

Die Bestimmung des Polymerisationsgrades der Präpolymere **PP2.3–PP2.5** und der bifunktionellen Polymere **P5.1–P5.3** erfolgte wie zuvor beschrieben über die jeweils charakteristischen Signale und mit Hilfe von Gleichung 2. Die analytischen Daten dieser Polymere sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

**Tabelle 24:** Analytische Daten der Präpolymere **PP2.3–PP2.5** und der bifunktionellen Polymere **P5.1–P5.3**.

Polymer	Zusammensetzung <sup>a)</sup> (theor.)				$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\mathcal{D}^b$ )
	DMA	SPAK	BA	Prolinacrylat		
<b>PP2.3</b>	65 (60)	2 (2)	–	–	7250	10800 (1.09)
<b>PP2.4</b>	60 (60)	5 (5)	–	–	7460	9100 (1.10)
<b>PP2.5</b>	67 (60)	10 (10)	–	–	9310	9300 (1.12)
<b>P5.1</b>	65	2	27 (35)	6 (9)	12430	14900 (1.41)
<b>P5.2</b>	60	5	22 (30)	5 (7)	11700	11700 (1.21)
<b>P5.3</b>	67	10	19 (30)	5 (7)	13170	9900 (1.26)

a) bestimmt über  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

Zur Überführung der Polymere **P5.1–P5.3** in ihre katalytisch aktive Form wurden diese in einem Gemisch aus Dichlormethan und TFA (2:1, v/v) für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um sowohl das Kaliumion als auch die Boc-Schutzgruppe durch ein Proton zu substituieren. Danach wurden die Polymere, fortführend als **P5.1H–P5.3H** bezeichnet, mittels

DLS auf ihre Mizellbildungsfähigkeit untersucht. Die Ergebnisse der Messungen sind nachstehender Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 25:** Ergebnisse der DLS-Messungen für die Polymere **P5.1H–P5.3H**.

Polymer	$d_h$ (H <sub>2</sub> O) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>	$d_h$ (MeOH) <sup>a)</sup> [nm]	PDI <sup>a)</sup>
<b>P5.1H</b>	20.8 ± 2.4	0.12 ± 0.02	0.9 ± 1.0	0.84 ± 0.91
<b>P5.2H</b>	17.3 ± 2.5	0.13 ± 0.01	3.9 ± 0.5	0.34 ± 0.12
<b>P5.3H</b>	22.3 ± 2.0	0.21 ± 0.01	0.5 ± 0.5	0.44 ± 0.28

a) bestimmt mittels DLS mit einer 1 mM Polymerlösung bei 25 °C.

Die DLS-Messungen zeigten, dass alle drei Polymere, trotz unterschiedlicher Zusammensetzung, in Wasser monodisperse Mizellen mit sehr ähnlicher Größe bildeten. In Methanol konnten hingegen keine geordneten Strukturen beobachtet werden.

Um die katalytische Aktivität der synthetisierten Polymere zu bestimmen, wurde die Umwandlung des Acetals **A2** zu dem Aldolprodukt **C2** als Modellreaktion ausgewählt. Für diese Reaktion wurden mit dem Katalysator **P5.1H** zunächst Voruntersuchungen über zwei Durchläufe bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt, um die optimalen Reaktionsbedingungen zu bestimmen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 26 zusammengetragen.

**Tabelle 26:** Ergebnisse der Voruntersuchungen zur Tandemreaktion mit dem Katalysator **P5.1H**.

		Umsatz <sup>a)</sup> [%]			
Eintrag	T [°C]	Lauf 1		Lauf 2	
		A2 → B2	B2 → C2 (syn/anti) <sup>a)</sup>	A2 → B2	B2 → C2 (syn/anti) <sup>a)</sup>
1	80	100	88 (32/68)	97	42 (38/62)
2	60	100	94 (30/70)	88	37 (37/63)
3	40	100	98 (40/60)	58	79 (40/60)

Reaktionsbedingungen: 1 mM Polymerlösung in Wasser,  $c$  (SO<sub>3</sub>H) = 3 mol%,  $c$  (L-Pro) = 10 mol%, 10 eq. Cyclohexanon, 3 d; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in CDCl<sub>3</sub>.

Das Temperaturscreening ergab, dass die Tandemreaktion bei allen drei gewählten Temperaturen im ersten Lauf sehr gute Umsätze erzielte. Während die Acetalspaltung stets quantitativ ablief, konnte für die Aldolkopplung beobachtet werden, dass der Umsatz der Reaktion bei niedrigeren Temperaturen größer war als bei höheren Temperaturen. Die in deuteriertem Chloroform aufgenommenen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigten vergleichbare Diastereomerenverhältnisse bei den untersuchten Temperaturen. Deutliche Unterschiede in den erhaltenen Umsätzen zeigten sich hingegen bei der Rezyklierung des Polymersystems. Dabei wiesen die Umsätze der Acetalspaltung und der Aldolkopplung einen gegensätzlichen Trend auf. Während die Aldolkopplung auch im zweiten Lauf bei 40 °C einen deutlich besseren Umsatz erzielte (Eintrag 3, Lauf 2) als bei 60 °C und 80 °C (Eintrag 2 und 1, Lauf 2), konnte für die Acetalspaltung bei 80 °C mit 97% (Eintrag 1, Lauf 2) erneut ein nahezu quantitativer Umsatz beobachtet werden. Mit den geringeren Reaktionstemperaturen von 60 °C bzw. 40 °C wurde hingegen nur ein Umsatz von 88% bzw. 58% erhalten. Der starke Abfall der Prolinaktivität bei 80 °C und 60 °C über die beiden Läufe kann vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass die Prolinspezies bei diesen Temperaturen und Reaktionszeiten nicht stabil ist. Während die Reaktionslösung nach der Reaktion bei 40 °C unverändert eine leichte Trübung aufwies, besaßen die Reaktionslösungen der Versuche mit einer Reaktionstemperatur von 60 °C und 80 °C eine starke Gelbfärbung, was die aufgestellte These zur Stabilität der Prolinspezies unterstützte. Ebenfalls denkbar ist eine Esterspaltung bei den erhöhten Reaktionstemperaturen. Während die Säurefunktion bei einer Abspaltung vom Polymer immer noch aktiv wäre, würde die L-Prolinspezies ihre Aktivität vollständig verlieren. Auf Grund der hohen Stabilität des Acetals **A2** entsprach die beobachtete Abnahme des Umsatzes im zweiten Lauf mit sinkender Temperatur den Erwartungen. Im ersten Lauf wurde eine ähnliche Entwicklung erwartet. Eine Untersuchung der Einzelreaktion mit dem Katalysator **P1.3H** zeigte, dass bei einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C nach drei Tagen lediglich 56% des Acetals **A2** zum Aldehyd **B2** gespalten werden konnten. Als Grund für die erhöhte Aktivität des Katalysators **5.1H** wurden Reste von TFA vermutet, welche zum Ionentausch und zur Boc-Entschützung eingesetzt wurde. Um diese aus den Polymersystemen zu entfernen, wurden die Polymere **P5.1H–P5.3H** vor der weiteren Verwendung gegen Wasser dialysiert.

Zur weiteren Optimierung der Reaktion wurde der Umsatz der Acetalspaltung des Acetals **A2** in Abhängigkeit zur Katalysatorkonzentration untersucht. Dazu wurde die Reaktion unter Verwendung des Katalysators **P2.2H** und einer variierenden Katalysatorkonzentration für 24 h bei 40 °C durchgeführt.

**Tabelle 27:** Umsatz der Acetalspaltung von Acetal **A2** in Abhängigkeit der Katalysatorkonzentration.

Eintrag	c (SO <sub>3</sub> H) [mol%]	Umsatz <sup>a)</sup> [%]
1	10	64
2	15	87
3	20	93
4	25	96

Reaktionsbedingungen: 1 mM Polymerlösung in Wasser, 40 °C, 24 h; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie.

Die Untersuchungen zeigten, dass für eine adäquate Spaltung unter den gewählten Reaktionsbedingungen eine Katalysatorkonzentration von mindestens 20 mol% verwendet werden sollte. Auf Grundlage der Voruntersuchungen wurde für die Folgeexperimente eine Reaktionstemperatur von 40 °C und eine Säurekonzentration von 20 mol% festgelegt.

Zur Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeit wurden mit den drei Katalysatorsystemen kinetische Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse nachfolgend zusammengefasst sind.

**Tabelle 28:** Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen.

Polymer	t [h]	Umsatz <sup>a)</sup> [%]	
		A2 → B2	B2 → C2 (syn/anti) <sup>a)</sup>
<b>P5.1H</b>	24	41	59 (0/100)
	48	55	78 (2/98)
	72	66	81 (2/98)
<b>P5.2H</b>	24	80	91 (4/96)
	48	95	94 (3/97)
	72	93	97 (2/98)
<b>P5.3H</b>	24	68	74 (0/100)
	48	88	86 (3/97)
	72	95	91 (3/97)

Reaktionsbedingungen: 1 mM Polymerlösung in Wasser, c (SO<sub>3</sub>H) = 20 mol%, c (L-Pro) = 60 mol% (**P5.1H**), = 20 mol% (**P5.2H**), = 10 mol% (**P5.3H**), 10 eq. Cyclohexanon, 40 °C; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO.

Die kinetischen Untersuchungen zeigten, dass das Verhältnis der beiden katalytischen Spezies innerhalb der Polymere einen deutlichen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Tandemreaktion ausübte. Die geringste Aktivität zeigte das Polymer **P5.1H** (Säure:Base = 1:3), welches nach einer Reaktionszeit von 72 h lediglich 66% des Acetals **A2**

spalten konnte. Die Aldolkopplung zeigte einen guten Umsatz von 81% mit einem sehr guten syn/anti-Verhältnis von 2/98. Das nächstaktivere Polymer war **P5.3H** (Säure:Base = 2:1). Dieses zeigte nach einer Reaktionszeit von 72 h einen fast vollständigen Umsatz von Acetal **A2** und mit 91% einen sehr guten Umsatz der zweiten Teilreaktion mit einem exzellenten syn/anti-Verhältnis von 3/97. Die größte Aktivität zeigte das System **P5.2H** (Säure:Base = 1:1), welches bereits nach 48 h das Acetal **A2** nahezu quantitativ spalten konnte. Die Aldolkopplung wies zu diesem Zeitpunkt einen ebenfalls sehr guten Umsatz von 94% mit einem sehr guten syn/anti-Verhältnis von 3/97 auf. Nach einer Reaktionszeit von 72 h zeigte die Aldolkopplung einen nahezu quantitativen Umsatz mit unverändert sehr guter Diastereoselektivität. Während die gemessenen Reaktivitäten stark von dem Verhältnis der beiden katalytischen Spezies beeinflusst wurden, konnte für die Selektivität der Katalysatorsysteme ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet werden.

Nach der erfolgreich durchgeführten orthogonalen Tandemreaktion unter Verwendung der bifunktionellen Katalysatoren, wurden die Reaktion mit einer Kombination der Einzelsysteme unter optimierten Reaktionsbedingungen wiederholt. Um die Ausbildung von Mizellen sicherzustellen, wurde aus den Systemen **P1.3H** und **P3H** bzw. **P2.2H** und **P3H** eine insgesamt 2 mM (je 1 mM der beiden Komponenten) wässrige Polymerlösung hergestellt. Da das dadurch gebildete Verhältnis von Säure zu Base 1:2.5 betrug, wurden die Systeme mit dem bifunktionellen Polymer **P5.1H** verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 29 aufgeführt.

**Tabelle 29:** Vergleich der Einzelsysteme mit dem bifunktionellen Katalysatorsystem.

Eintrag	Katalysator		Umsatz <sup>a)</sup> [%]	
	SO <sub>3</sub> H	L-Prolin	A2 → B2	B2 → C2 (syn/anti) <sup>a</sup>
1	<b>P1.3H</b>	<b>P3H</b>	55	80 (3/97)
2	<b>P2.2H</b>	<b>P3H</b>	34	83 (3/97)
3	<b>P5.1H</b>		68	88 (3/97)

Reaktionsbedingungen Eintrag 1 und 2: 2 mM Polymerlösung in Wasser,  $c(\text{SO}_3\text{H}) = 20 \text{ mol}\%$ ,  $c(\text{L-Pro}) = 50 \text{ mol}\%$ , 10 eq. Cyclohexanon, 40 °C, 72 h; Eintrag 3: 1 mM Polymerlösung in Wasser,  $c(\text{SO}_3\text{H}) = 20 \text{ mol}\%$ ,  $c(\text{L-Pro}) = 60 \text{ mol}\%$ , 10 eq. Cyclohexanon, 40 °C, 72 h; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO.

Der Vergleich der Katalysatorsysteme zeigt, dass die Kombination der kernfunktionalisierten Systeme **P1.3H** und **P3H** die erste Teilreaktion mit 55% umsetzen konnte (Eintrag 1), während die Kombination aus dem schalefunktionalisierten System **P2.2H** und dem kernfunktionalisierten System **P3H** nur zu einem Umsatz von 34% führte (Eintrag 2). Diese Beobachtung entsprach nicht der Erwartung, da davon ausgegangen wurde, dass sich die Katalysatoren des ersten Eintrags stärker beeinflussen als die Katalysatoren des zweiten Eintrags. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in dem vorhandenen Verhältnis der Säure-

und Basefunktionalitäten von 1:2.5 liegen. Hierdurch könnten neben gemischten Mizellen immer noch ausreichend viele Mizellen vorliegen, die nur von einem der beiden Polymere gebildet werden. Dadurch wäre die Sulfonsäure für das Acetal deutlich besser erreichbar als bei der Katalysatorkombination im zweiten Eintrag. Die Aldolkopplung zeigte bei beiden Einzelsystemkombinationen einen vergleichbar guten Umsatz von 80% (Eintrag 1) bzw. 83% (Eintrag 2) bei einem Diastereomerenverhältnis von 3/97 (*syn/anti*). Der Vergleich der beiden Einzelsystemkombinationen mit dem bifunktionellen System **P5.1H** zeigt, dass durch die Immobilisierung der beiden Katalysatoren in nur einem Polymer für die Acetalspaltung mit 65% (Eintrag 3) ein höherer Umsatz erzielt werden konnte als mit den Einzelsystemen. Gerade der Vergleich zu dem System **P1.3H** / **P3H**, welches die Katalysatoren in den gleichen Polymerteilen immobilisiert wie das Polymer **P5.1H**, zeigt die Überlegenheit des bifunktionellen Systems. Der Umsatz der Aldolkopplung unter Verwendung des bifunktionellen Systems war mit 88% ebenfalls leicht erhöht, das *syn/anti*-Verhältnis betrug wie bei den Einzelsystemen 3/97. Die Beobachtung, dass bifunktionelle Systeme gegenüber einer Kombination zweier Einzelsysteme eine erhöhte Reaktivität besitzen, wurde beispielsweise auch von WECK *et al.*<sup>[102]</sup> beschrieben und kann dadurch erklärt werden, dass sich die beiden Katalysatoren in einem bifunktionellen System in räumlicher Nähe befinden und es zu einer schnellen, intramizellaren Diffusion der Substrate kommt.

Zuletzt wurde noch die Rezyklierbarkeit der synthetisierten bifunktionellen Systeme getestet.

**Tabelle 30:** Rezyklierexperimente der bifunktionellen Polymere **P5.1H–P5.3H**.

Zyklus	Umsatz <sup>a)</sup> [%] ( <b>P5.1H</b> )			Umsatz <sup>a)</sup> [%] ( <b>P5.2H</b> )			Umsatz <sup>a)</sup> [%] ( <b>P5.3H</b> )		
	A2 → B2	B2 → C2 ( <i>syn/anti</i> ) <sup>a</sup>	ee <sup>b)</sup> [%]	A2 → B2	B2 → C2 ( <i>syn/anti</i> ) <sup>a</sup>	ee <sup>b)</sup> [%]	A2 → B2	B2 → C2 ( <i>syn/anti</i> ) <sup>a</sup>	ee <sup>b)</sup> [%]
1	64	87 (2/98)	85	92	94 (2/98)	97	97	93 (3/97)	99
2	55	85 (3/97)	90	80	84 (2/98)	95	68	40 (4/96)	95
3	50	69 (3/97)	88	50	47 (2/98)	96	39	14 (4/96)	96
4 <sup>c)</sup>	98	57 (4/96)	79	–	–	–	–	–	–

Reaktionsbedingungen: 1 mM Polymerlösung in Wasser,  $c(\text{SO}_3\text{H}) = 20 \text{ mol}\%$ ,  $c(\text{L-Pro}) = 60 \text{ mol}\%$  (**P5.1H**),  $= 20 \text{ mol}\%$  (**P5.2H**),  $= 10 \text{ mol}\%$  (**P5.3H**), 10 eq. Cyclohexanon, 40 °C, 72 h; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in CD<sub>3</sub>CN; b) bestimmt mit chiraler HPLC, AD-Säule, *n*-Heptan/IPA 9/1, RT, 1 mL min<sup>-1</sup>; c)  $T = 60 \text{ °C}$ .

Tabelle 30 zeigt, dass die Aktivität aller drei Systeme mit jeder Rezyklierung abnahm, wobei diese Abnahme bei den Systemen **P5.2H** und **P5.3H** stärker zu beobachten war als bei dem System **P5.1H**. Bei Betrachtung der ersten Teilreaktion konnte für das System **P5.1H** nach der zweiten Rezyklierung ein Aktivitätsverlust von 14% beobachtet werden, während der

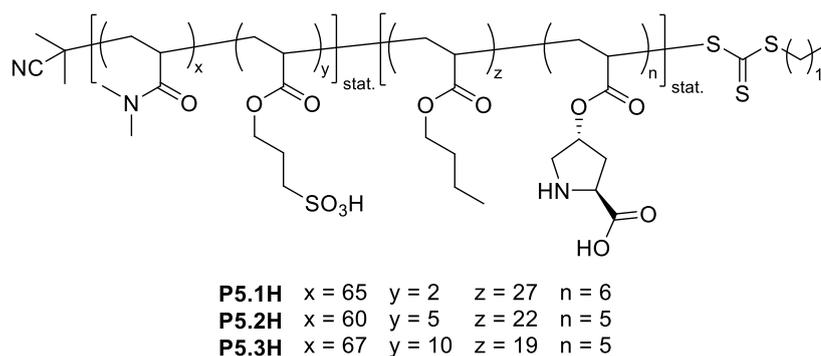
Verlust bei dem System **P5.2H** 42% und bei dem System **P5.3H** 58% betrug. Eine mögliche Ursache hierfür könnte in der Auswaschung der Polymere während der Aufarbeitung liegen. Messungen des pH-Wertes zeigten jedoch, dass die Protonenkonzentration innerhalb der Proben über die drei Läufe nahezu konstant war. Eine weitere Ursache könnte die Ausbildung eines Säure-Base-Paares während des Aufarbeitungsprozesses sein, da aber das System **P5.1H** die größte L-Prolinkonzentration besaß, müsste sich hier auch der größte Aktivitätsverlust messen lassen. Die erhaltenen Umsätze der zweiten Teilreaktion ließen einen klaren Trend erkennen. Zwar wurde auch hier mit jeder Rezyklierung ein Aktivitätsverlust registriert, dieser fiel jedoch umso stärker aus, je geringer die Konzentration der L-Prolinspezies des katalytischen Systems war. Für das System **P5.1H** konnte nach zwei Rezyklierungen ein Aktivitätsverlust von 18% gemessen werden, bei dem System **P5.3H** hingegen 79%. Dies zeigte, dass viele der katalytischen Zentren während der Recyclingexperimente ihre Aktivität verloren. Der Abfall der Reaktivität könnte nach O'REILLY *et al.*<sup>[169]</sup> dadurch zustande kommen, dass die intermediär gebildete Enaminspezies nach jedem Durchlauf die Beschaffenheit des Polymers verändert und damit den Wassergehalt innerhalb des Nanoreaktors erhöhen könnte. Die Selektivität der Aldolkopplung zeigte für alle drei Systeme unabhängig vom Aktivitätsverlust sehr gute Ergebnisse mit konstanten Diastereomerenverhältnissen von etwa 3/97 (syn/anti). Die ermittelten Enantioselektivitäten zeigten ebenfalls gute (**P5.1H**: 85-90%) bis sehr gute (**P5.2H**: 95-97%; **P5.3H**: 95-99%) Werte. Einzelexperimente mit dem System **P5.1H** zeigten, dass durch eine Temperaturerhöhung auf 60 °C in einem vierten Zyklus die Acetalspaltung nahezu quantitative Umsätze generierte, während die Umsätze der Aldolkopplung dadurch nicht erhöht werden konnten. Die Diastereoselektivität verblieb dabei bei einem Wert von 4/96 (syn/anti), der ermittelte ee betrug hingegen nur noch 79%, was auf einen erhöhten Wasseranteil innerhalb der Prolinkatalyse hindeutet. Eine starke Gelbfärbung der Reaktionslösung nach diesem Zyklus indizierte dabei erneut den Verlust eines Großteils der L-Prolinspezies.

## 6.4 Zusammenfassung

Die mit Hilfe der RAFT-Polymerisation hergestellten sulfonsäure- und L-Prolinfunktionalisierten Mizellen wurden in der orthogonalen Tandemreaktion, welche aus einer Acetalspaltung mit anschließender Aldolkopplung bestand, eingesetzt. Hierfür wurde zunächst untersucht, ob die hergestellten Systeme miteinander kompatibel waren, indem den Einzelreaktionen relevante Stoffe aus dem jeweils anderen Reaktionssystem als Additiv hinzugefügt wurden. Dabei zeigte sich, dass die säurefunktionalisierten Mizellen bei Zugabe des basenfunktionalisierten Polymers deutlich weniger Umsatz generierten. Dieser Effekt war

bei dem kernfunktionalisierten System **P1.3H** besonders ausgeprägt und führte zum fast vollständigen Aktivitätsverlust. Das basenfunktionalisierte System **P3H** wurde durch die Zugabe der beiden säurefunktionalisierten Systeme hingegen kaum inhibiert. Die Diastereoselektivität des Systems wurde nicht beeinflusst. Um die Katalysatoren der kernfunktionalisierten Systeme **P1.3H** und **P3H** effektiv räumlich voneinander zu trennen, wurden die Polymere in einer weiteren RAFT-Polymerisation zu stabilen Nanopartikeln vernetzt. Die systematische Anwendung der Mizellaren Systeme und der Nanopartikel zeigte jedoch, dass alle getesteten Kombinationen zu vergleichbaren Umsätzen führten. DOSY-NMR-Messungen belegten, dass die Vernetzung der Polymere unvollständig ablief und nur etwa 30% zu Nanopartikeln vernetzt wurden. Eine Dialyse gegen Methanol konnte den Anteil an freiem Polymer nicht verringern.

Um dennoch eine ausreichende Kompartimentierung der beiden katalytischen Spezies zu erreichen, wurden die bifunktionellen Systeme **P5.1H–P5.3H** synthetisiert und in der orthogonalen Tandemreaktion des Acetals **A2** zum korrespondierenden Aldolprodukt **C2** eingesetzt.



**Abbildung 46:** Struktur und Zusammensetzung der bifunktionellen Polymere **P5.1H–P5.3H**.

Hierfür wurde zunächst ein Temperaturscreening durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Reaktion sowohl bei 40 °C als auch bei 60 °C und 80 °C stattfand. Eine Reaktionstemperatur von 60 °C und 80 °C führte jedoch zu einem Verlust eines Großteils der Prolinfunktionalitäten, sodass eine Rezyklierung nur unter erheblichem Umsatzverlust durchführbar war. Anschließend wurde die benötigte Säurekonzentration ermittelt, um das Acetal **A2** bei einer Temperatur von 40 °C in angemessener Zeit zu spalten. Die Untersuchungen zeigten, dass eine Säurekonzentration von 20 mol% nach 24 h zu einer fast vollständigen Umsetzung führten. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurden die bifunktionellen Systeme dann in der orthogonalen Tandemreaktion eingesetzt. Hierbei zeigte sich, dass mit einem äquimolaren Verhältnis der Säure- und Basefunktionalitäten die Tandemreaktion nach 48 h beendet war, während die beiden anderen Verhältnisse mindestens 72 h benötigten. Anschließend wurde das bifunktionelle System **P5.1H** mit einer Kombination der Systeme **P1.3H** und **P3H** bzw. **P2.2H** und **P3H** verglichen. Unter den optimierten

Reaktionsbedingungen konnte die Tandemreaktion sowohl mit der Kombination der Einzelsysteme als auch mit dem bifunktionellen Polymer erfolgreich durchgeführt werden, wobei das Polymer **P5.1H** in den beiden Teilreaktionen einen Umsatz von 68% und 88% generieren konnte, während die Systeme **P1.3H / P3H** und **P2.2H / P3H** einen Umsatz von 55% und 80% bzw. 34% und 83% erzielen konnten. Die Selektivität zeigte bei allen Experimenten ein sehr gutes Ergebnis von 3/97 (syn/anti). Zuletzt wurden mit den bifunktionellen Katalysatorsystemen **P5.1H–P5.3H** Rezyklierexperimente durchgeführt, wobei für alle drei Systeme eine stetige Abnahme der Aktivität beobachtet werden konnte. Die Abnahme des Umsatzes der Acetalspaltung als auch der Aldolkopplung fiel umso stärker aus, je weniger L-Prolinfunctionalitäten in dem System vorhanden waren. Die Diastereoselektivitäten blieben hingegen bei allen Systemen bei einem unveränderten Wert von 3/97 (syn/anti). Der Enantiomerenüberschuss lag für die Systeme **P5.2H** und **P5.3H** bei sehr guten Werten von 95-97% bzw. 95-99%, bei dem System **P5.1H** viel der Wert in den ersten drei Zyklen mit 85-90% etwas geringer aus als bei den anderen beiden Systemen. In einem vierten Durchlauf bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C konnte nur noch ein ee von 79% ermittelt werden, was für einen erhöhten Wasseranteil innerhalb der Prolinkatalyse spricht.



## 7. Anwendung der mizellaren Katalyse in der Wirkstoffforschung

### 7.1 Einführung in die Wirkstoffforschung

Das Gebiet der Wirkstoffforschung, wie wir es heute kennen – ein interdisziplinäres Forschungsfeld von (Mikro-)Biologie, Chemie, Pharmakologie und Medizin auf industrieller Basis – ist nicht viel älter als 120 Jahre.<sup>[202]</sup> Dabei ist der Gebrauch von und die Suche nach Wirkstoffen fast so alt wie die Menschheit selbst. Von unseren frühen Vorfahren, über alle Hochkulturen und das Mittelalter bis zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurden Pflanzen, Pflanzenbestandteile sowie verschiedene Sude und Salben aus natürlichen Rohstoffen benutzt, um die unterschiedlichsten Beschwerden zu lindern. Die Suche nach Wirkstoffen folgte jedoch keiner Methodik im heutigen Sinn, sondern geschah empirisch, mittels Versuch und Irrtum.<sup>[203]</sup> Mit der Entdeckung und Verfeinerung vieler chemischer Prozesse und dem Aufkommen der organischen Chemie begann neben der Isolierung und Aufreinigung von natürlichen Wirkstoffen auch deren industrielle Synthese.<sup>[204]</sup> Mit dem Nachweis aus der Biochemie, dass Enzyme und Rezeptoren selektive Bindungsstellen für kleine Wirkstoffmoleküle darstellen, konnte die Wirkstoffforschung schließlich gezielt Moleküle für therapeutische Ansätze entwerfen und so den Grundstein für die moderne Pharmazie legen.<sup>[202]</sup> Eine ausführliche geschichtliche Betrachtung der Wirkstoffforschung kann der zuvor zitierten Literatur entnommen werden<sup>[202,203]</sup>.

Die Basis für den Erfolg der modernen Wirkstoffforschung wurde bereits 1990 mit dem Start des *Human Genome Project* (HGP) gelegt, welches 2004 abgeschlossen werden konnte. Das Ziel des HGP bestand darin, die rund drei Milliarden Basenpaare des menschlichen Genoms zu sequenzieren und dadurch eine genetische Karte des Menschen zu erstellen. Dieses großangelegte Projekt trieb die Entwicklung neuer Analysemethoden und Technologien wie z. B. Hochdurchsatz-Technologien für die Präparation und Sequenzierung von DNA voran und sollte auf einer chemischen Ebene die Rolle genetischer Faktoren im Zusammenhang verschiedener Krankheiten wie Alzheimer, Schizophrenie oder Krebs erklären.<sup>[205,206]</sup> Als ein Folgeprojekt des HGP entstand 2003 durch das *National Human Genome Research Institute* das Projekt „Die Enzyklopädie der DNA-Elemente“ (engl. *Encyclopedia of DNA Elements*, ENCODE), um die funktionalen Teile des Genoms zu entdecken und zu verstehen.<sup>[207]</sup> Aus dem initialen Ziel, lediglich 1% der funktionalen Elemente des menschlichen Genoms zu identifizieren, entwickelte sich über die Jahre das Bestreben, diese Elemente in ihrer Gesamtheit zu beschreiben. Eine der bemerkenswertesten Entdeckungen des ENCODE-Projekts war die Erkenntnis, dass 80% des Genoms Elemente einer biochemischen Funktion aufwies, wodurch die bis dahin geltende Meinung, die menschliche DNA bestünde hauptsächlich aus „Junk“-DNA („Müll“-DNA, bzw. DNA ohne Funktion), widerlegt werden konnte. Dadurch konnte ein umfassenderes Bild des menschlichen Genoms und der

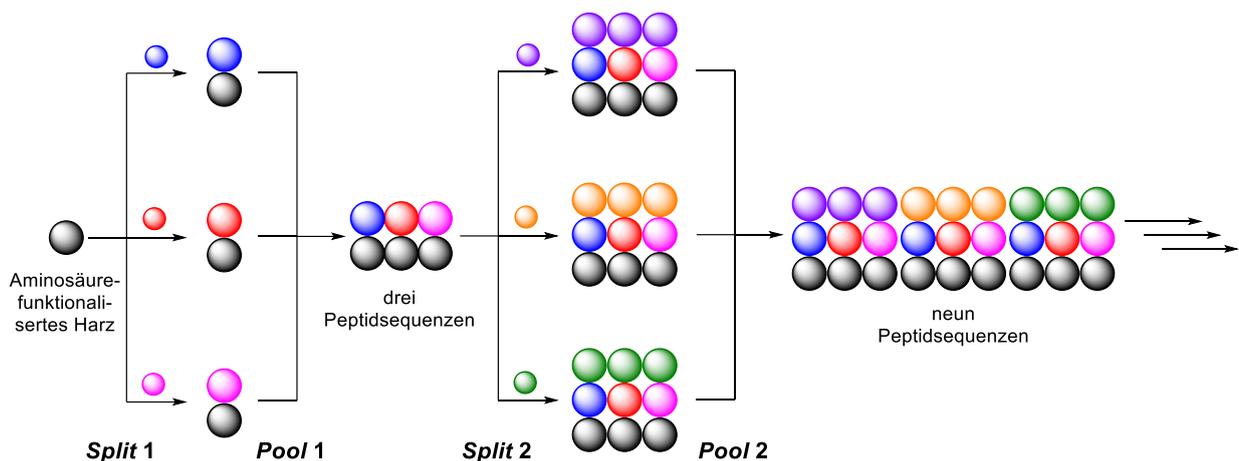
menschlichen Biologie gezeichnet werden, welches ein enormes Potential für die Entwicklung von „Designer“-Wirkstoffen bereithielt, um gezielt in krankheitsverursachende Prozesse einzugreifen und die Gesundheit positiv zu beeinflussen.<sup>[206,208]</sup> Die Angriffspunkte für niedermolekulare Wirkstoffe beschränken sich in biologischen Systemen jedoch auf Proteine, Polysaccharide, Lipide und Nukleinsäuren. Auf Grund von Toxizitäten und dem Mangel an ausreichend wirksamen Verbindungen gegen die drei letztgenannten Strukturklassen, kann ein Großteil der Wirkstoffe nur mit Proteinen interagieren und diese in ihrer Aktivität beeinflussen. Für dieses Dilemma prägten HOPKINS und GROOM<sup>[209]</sup> den Begriff „*druggable genome*“ (medikamentierbares Genom), welcher den Anteil der (von den Autoren geschätzten) 30 000 Gene des menschlichen Genoms beschreibt, der die Proteine exprimiert, an welche arzneimittelähnliche Substanzen binden können. Die Anzahl möglicher Zielstrukturen unterliegt dabei weiteren Restriktionen. Zum einen sollten die möglichen Therapeutika die von LIPINSKI *et al.*<sup>[210]</sup> aufgestellte „Fünferregel“ erfüllen. Diese besagt, dass eine schlechte Absorption oder Permeation eines nicht naturbasierten Wirkstoffs umso wahrscheinlicher ist, wenn (a) mehr als fünf Wasserstoffbrückendonatoren vorhanden sind; (b) das Molekulargewicht größer als 500 Da ist; (c) die Lipophilie hoch ist ( $\text{LogP} > 5$ ); (d) die Summe der Wasserstoffakzeptoren größer als 10 ist. Zum anderen muss der Wirkstoff in der Lage sein, mit körpereigenen Molekülen um die Bindungsstellen an den Proteinen zu konkurrieren. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen und vor dem Hintergrund stetiger Forschung finden sich in der Literatur zwischen 218 und 435 mögliche molekulare Zielstrukturen.<sup>[211,212,213]</sup> HOPKINS und GROOM selbst gingen von 399 Zielstrukturen aus und ermittelten daraus, dass die Teilmenge des *druggable genome* aus 3000 Genen bestand. Das Vorhandensein einer Bindungsstelle für die bisher entwickelten Wirkstoffe macht ein exprimiertes Protein jedoch nicht automatisch zu einem Ziel für einen Arzneistoff. Das Protein muss zusätzlich auch an einem krankheitsauslösenden Prozess beteiligt sein. Die Anzahl der zugrundeliegenden Gene beträgt etwa 1600 und nur ein kleiner Teil der daraus gebildeten Proteine überschneidet sich mit der Menge an adressierbaren Proteinen.<sup>[209,212]</sup> Diese Schnittmenge zu vergrößern ist ein fortlaufender Gegenstand der Forschung. Die Schwierigkeit dabei besteht darin, dass etwa die Hälfte der möglichen Zielstrukturen aus nur wenigen Proteinfamilien aufgebaut sind, welche meist über sehr ähnliche Rezeptoren verfügen. Die bisher nicht adressierbaren Strukturen werden hingegen von sehr viel kleineren Proteinfamilien aufgebaut. Um diese adressieren zu können, müssen entweder die molekularen Strukturen, Kommunikationswege und Wirkmechanismen aufgeklärt oder ein großangelegtes Screening möglicher Arzneimittelstrukturen durchgeführt werden.<sup>[202,209,213,214]</sup>

Die Auswahl und das Design möglicher Therapeutika beruht zum einen auf den grundlegend zu beachtenden Eigenschaften Absorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung und Toxizität (engl. *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity, AMDET-*

Eigenschaften), zum anderen auf der Verfügbarkeit der Substanzen und deren biologischer Aktivität. Ein initialer Treffer eines solchen ersten Screeningprozesses bedarf jedoch erheblicher Optimierung, bei der die Synthese selbst und die Aktivität der Substanz im Vordergrund stehen. Nicht selten führt dieser Optimierungsprozess dazu, dass ein Kompromiss zwischen der erwünschten biologischen Aktivität und den ADMET-Eigenschaften gefunden werden muss. Angesichts der enormen Menge von geschätzten  $10^{30} - 10^{60}$  arzneimittelähnlichen Molekülen (dem *chemical space*) müssen automatisierte, computergestützte Screeningmethoden, wie das Hochdurchsatzscreening (engl. *High Throughput Screening*, HTS), eingesetzt werden, um diesen Optimierungsprozess effektiv gestalten zu können.<sup>[215]</sup> Seit den Anfängen des HTS zu Beginn der 1990er Jahre hat sich diese Methode zu einer der wichtigsten Werkzeuge für die Evaluierung potentieller Wirkstoffmoleküle entwickelt. Das Prinzip hinter dem HTS besteht darin, so viele verschiedene Moleküle wie möglich zu testen. Dank der fortlaufenden Automatisierung dieses Prozesses und der allgemeinen technischen Weiterentwicklung, konnten in den letzten 30 Jahren immer größere Molekülbibliotheken aufgebaut werden, welche gegen eine biologische Zielstruktur auf Aktivität getestet werden können. Anfangs beinhaltete solch eine Bibliothek etwa 100 000 Molekülstrukturen, heutige Bibliotheken bestehen hingegen aus zwei Millionen Strukturen und mehr, von denen automatisiert viele Tausend pro Tag getestet werden können.<sup>[215-217]</sup> Verglichen mit dem *chemical space* ist jedoch auch solch eine Bibliotheksgröße noch immer verschwindend gering. Eine Möglichkeit zum Verkleinern dieser Lücke könnten DNA-kodierte Bibliotheken bereitstellen.

## 7.2 DNA-kodierte Bibliotheken

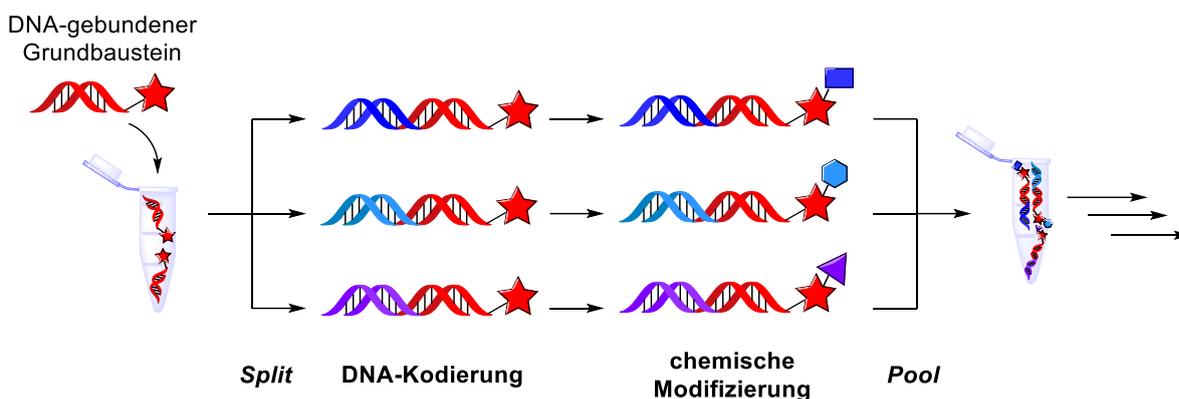
Eine Schwierigkeit des zuvor besprochenen HTS ist, dass die vielen verschiedenen Moleküle in einzelnen Assays getestet werden müssen. Gerade im Vergleich mit unserem eigenen Immunsystem ist dieser Prozess sehr ineffizient. Im Krankheitsfall sind unsere B-Zellen in der Lage, gleichzeitig (und zwangsweise „in nur einem einzigen Gefäß“) verschieden strukturierte Antikörper zu bilden und gegen einen Erreger zu testen. Nach dem Vorbild dieses Naturprozesses findet heute die von FURKA *et al.*<sup>[218]</sup> beschriebene *Split and Pool*-Synthese Anwendung.



**Schema 35:** Schematischer Ablauf der *Split and Pool*-Synthese am Beispiel der Festphasenpeptidsynthese.

Die *Split and Pool*-Synthese ist eine Methode der kombinatorischen Chemie und diente ursprünglich dazu, mittels Festphasensynthese Peptidbibliotheken aufzubauen. Zu Beginn der Synthese wird ein funktionalisiertes Harz in beliebig viele, gleich große Teile aufgeteilt (*Split 1*), an welche im Folgenden jeweils eine unterschiedliche Aminosäure gekoppelt wird. Nach erfolgter Reaktion werden alle verschiedenen funktionalisierten Harze wieder in einem Gefäß zusammengeführt (*Pool 1*). Das zusammengeführte Harz kann nun wieder in beliebig viele Teile aufgeteilt werden (*Split 2*), an welchen wiederum weitere, jeweils unterschiedliche Aminosäuren (dabei kann es sich um bereits im ersten Schritt verwendete oder bisher nicht gebrauchte Aminosäuren handeln) gekoppelt werden, bevor alle Harze wieder in einem einzigen Gefäß zusammengeführt werden (*Pool 2*). Durch dieses Vorgehen kann nach nur wenigen Durchläufen eine enorme Strukturvariabilität (>100 000 Substanzen) erzeugt werden. Für die Wirkstoffforschung ist es ohne eine geeignete Kodierung der erzeugten Bibliothek jedoch kaum möglich, aktive von inaktiven Substanzen zu unterscheiden. Für festphasenbasierte Systeme gibt es eine Reihe von verschiedenen Ansätzen<sup>[219]</sup>, welche aber nur für Bibliotheksgrößen von wenigen hunderttausend Substanzen praktikabel sind. Mittels einer DNA-kodierten Bibliothek (engl. *DNA-Encoded Library*, DEL) können hingegen niedermolekulare Stoffe verschlüsselt werden, was den Aufbau von Bibliotheken von mehreren Millionen Substanzen ermöglicht.<sup>[217]</sup>

Das Konzept der DEL wurde erstmals 1992 von BRENNER und LERNER<sup>[220]</sup> vorgeschlagen und seither intensiv erforscht.<sup>[221]</sup> Die Methodik zum Aufbau solch einer Bibliothek beruht auf der zuvor beschriebenen *Split and Pool*-Synthese.



**Schema 36:** Schematischer Ablauf zum Aufbau einer DEL.

Den Startpunkt zum Aufbau einer DEL markiert ein DNA-gebundener Grundbaustein. Dieser wird gleichmäßig auf beliebig viele Reaktionsräume aufgeteilt (*Split*), in denen der DNA-Strang zunächst um eine einzigartige Sequenz erweitert wird (DNA-Kodierung). Eine effektive Kodierung kann dabei schon mit den kanonischen Nukleotidbasen A, T, G und C erfolgen, welche in einem Zehnerkernucleotid in über einer Million Sequenzen vorliegen können.<sup>[217]</sup> Danach wird der Grundbaustein mit anderen Substraten in einer chemischen Reaktion umgesetzt (chemische Modifizierung). Anschließend werden alle generierten, DNA-kodierten Substrate wieder in einem Gefäß zusammengeführt und der Prozess beliebig oft wiederholt. Gegenüber einer festphasenbasierten Bibliothek besitzt die DEL zahlreiche Vorteile. Zum einen findet die Synthese durch die DNA-Kodierung in Kleinstmengen und zumeist vollständig in Lösung statt, wodurch Millionen von Substanzen in nur einem Gefäß vorliegen können. Zum anderen erleichtert der angebrachte DNA-Code die Identifizierung von aktiven Substanzen. Bei einem Screening können nur die bestgeeigneten Substanzen an der Zielproteinstruktur binden. Der angebundene DNA-Strang kann dann mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) amplifiziert und computergestützt analysiert werden. Mit Hilfe dieses „Barcode“-Systems kann dadurch die Struktur der aktiven Substanz ermittelt werden.<sup>[217,222]</sup> Der Aufbau einer DEL ist jedoch auch einer Reihe von Limitierungen unterworfen. Da die DNA nur in Wasser löslich ist, müssen die chemischen Reaktionen zur Modifizierung des Grundbausteins ebenfalls wasserkompatibel sein und hohe Ausbeuten ermöglichen. Zum anderen ist die DNA instabil bei niedrigen pH-Werten, hohen Temperaturen und in Kontakt mit starken Oxidationsmitteln und Radikalen.<sup>[223–225]</sup> Aus diesem Grund finden vor allem die Carbonylchemie, nucleophile Substitutionen und Cu- und Pd-vermittelte Kreuzkupplungen Anwendung.<sup>[223]</sup> Um die chemische Vielfalt in Zukunft zu erhöhen, werden daher innovative Konzepte (z. B. moderne Photoredoxchemie<sup>[225]</sup>) und effiziente Katalysatorsysteme (z. B. mizellare Systeme<sup>[223]</sup>) benötigt.

### 7.3 Zielsetzung

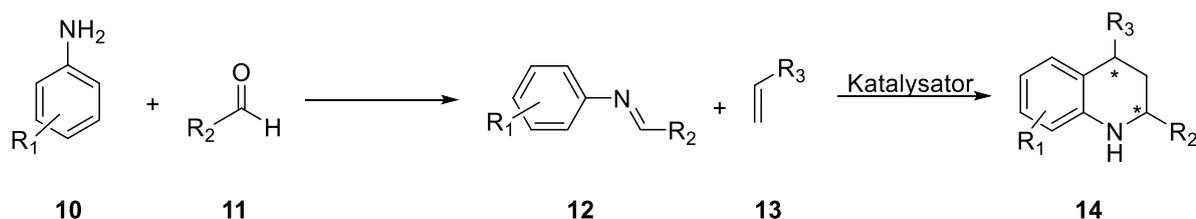
In diesem Teil der Arbeit sollten die in Kapitel 4 synthetisierten Katalysatorsysteme dazu verwendet werden, säurevermittelte Reaktionen in Anwesenheit eines DNA-gebundenen Reaktanden durchzuführen, um so das mögliche Substratspektrum einer DNA-kodierten Bibliothek zu erweitern. Als Beispielreaktion sollte zunächst die POVAROV-Reaktion untersucht werden. Mit der GRÖBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion sollte nachfolgend das Mizellar katalysierte Reaktionsspektrum erweitert werden. Anschließend sollte untersucht werden, welchen Einfluss verschiedene hydrophobe Acrylat-Polymerblöcke auf die POVAROV-Reaktion sowie die Boc-Entschützung ausüben.

### 7.4 Ergebnisse und Diskussion

Die katalytischen Untersuchungen in diesem Kapitel wurden von *Dr. Mateja Klika Škopić*, *Katharina Götte* und *Laura Neukirch* aus dem Arbeitskreis von *PD Dr. Andreas Brunschweiler* an der TU Dortmund durchgeführt.

#### 7.4.1 Die POVAROV-Reaktion

Die POVAROV-Reaktion ist eine Multi-Komponenten-Reaktion, welche in ihrer ursprünglichen Form unter Einsatz einer LEWIS-Säure aus einem *N*-Arylimin **12** und einem Vinylether **13** ein Tetrahydrochinolin **14** bildet. Das benötigte *N*-Arylimin wird dabei zuvor aus einem Anilin **10** und einem Aldehyd **11** hergestellt.<sup>[226]</sup>



**Schema 37:** Allgemeiner Ablauf der POVAROV-Reaktion.

Da es sich um eine säurekatalysierte Reaktion handelt, wurde zunächst untersucht, bei welchen Temperaturen und Protonenkonzentrationen eine Depurinierung der DNA auftritt. Hierfür wurde die DNA in eine gepufferte Lösung gegeben und nach einer Zeitspanne von 18 h mittels HPLC die Depurinierung der DNA bestimmt.

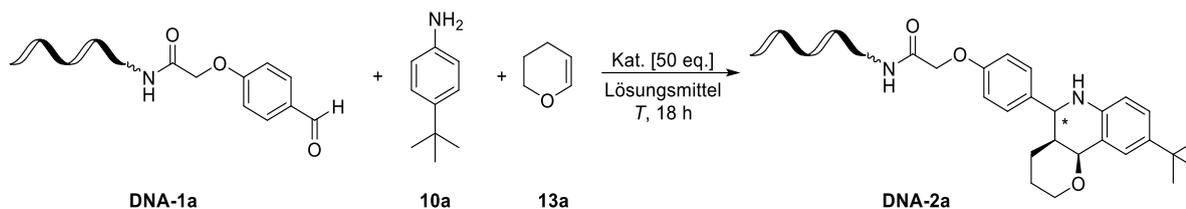
**Tabelle 31:** Untersuchungen zur DNA-Stabilität gegenüber verschiedenen Protonenkonzentrationen bei 25 °C und 40 °C.

Eintrag	pH-Wert	T [°C]	Depurinierung <sup>a)</sup> [%]
1	7	25	0
2	3	25	~2
3	2	25	~50
4	1	25	100
5	3	40	~40
6	2	40	100
7	1	40	100

Bedingungen: DNA in einer sauren, wässrigen Pufferlösung,  $t = 18$  h; a) bestimmt mittels HPLC.

Die Voruntersuchungen zur Stabilität der DNA zeigten, dass diese bei einem pH-Wert von sieben bei RT erwartungsgemäß keine Depurinierung erkennen ließ (Eintrag 1) und dass sie auch bei einem pH-Wert von drei nach 18 h bei RT noch nahezu komplett intakt war (Eintrag 2). Ein weiterer Anstieg der Protonenkonzentration übte einen erkennbaren Effekt auf die Stabilität der DNA aus. Bei einem pH-Wert von zwei war etwa die Hälfte der DNA zumindest teilweise depuriniert (Eintrag 3), eine weitere Erhöhung der Protonenkonzentration führte zu einem vollständigen Verlust der gebundenen Purinbasen (Eintrag 4). Die Erhöhung der Temperatur auf 40 °C führte zu einer starken Abnahme in der DNA-Stabilität. Bereits bei einem pH-Wert von drei konnte eine Depurinierung von etwa 40% beobachtet werden (Eintrag 5), eine weitere Zunahme der Protonenkonzentration führte zur vollständigen Depurinierung (Einträge 6 und 7). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen, dass die DNA sehr empfindlich auf eine saure Umgebung – gerade in Verbindung mit bereits leicht erhöhten Temperaturen – reagiert und daher geeignete Katalysatorsysteme benötigt werden, um säurevermittelte Reaktionen durchzuführen.

In einer Beispielreaktion diente das DNA-Aldehydkonjugat **DNA-1a** als Modellsubstrat einer DNA-kodierten Komponente. Dieses wurde mit 4-*tert*-Butylanilin **10a** und 3,4-dihydro-2H-pyran **13a** zur Reaktion gebracht, um das DNA-Tetrahydrochinolinkonjugat **DNA-2a** zu erhalten. Da die POVAROV-Reaktion in der Literatur<sup>[227–233]</sup> bereits sehr gut untersucht ist, wurden zunächst einige der publizierten Katalysatorsysteme unter Verwendung verschiedener Lösungsmittelgemische und DNA-kompatibler Reaktionsbedingungen auf die Modellreaktion angewendet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 32 zusammengefasst.

**Tabelle 32:** Anwendung verschiedener homogener Katalysatorsysteme zur Synthese von **DNA-2a**.

Eintrag	Katalysator	10a und 13a [eq.]	Lösungsmittel (v/v)	T [°C]	Depurinierung <sup>a)</sup> [%]	DNA-2a <sup>b)</sup> [%]
1	BINOL-H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	200	Toluol : H <sub>2</sub> O (10 : 90)	25	30	–
2	BINOL-H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	200	Toluol : H <sub>2</sub> O (50 : 50)	25	50	–
3	BINOL-H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	200	Toluol : H <sub>2</sub> O (97 : 3)	25	50	–
4	<i>p</i> -TsOH	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (10 : 90)	25	30	–
5	<i>p</i> -TsOH	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (50 : 50)	25	40	–
6	<i>p</i> -TsOH	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (97 : 3)	25	60	–
7	Yb(OTf) <sub>3</sub>	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (10 : 90)	25	> 95	–
8	Yb(OTf) <sub>3</sub>	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (50 : 50)	25	> 95	–
9	Yb(OTf) <sub>3</sub>	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (97 : 3)	25	> 95	–
10	Sc(OTf) <sub>3</sub>	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (10 : 90)	25	> 95	–
11	Sc(OTf) <sub>3</sub>	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (50 : 50)	25	> 95	–
12	Sc(OTf) <sub>3</sub>	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (97 : 3)	25	> 95	–
13	CeCl <sub>3</sub> · 7 H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup>	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (10 : 90)	50	> 95	–
14	CeCl <sub>3</sub> · 7 H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup>	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (50 : 50)	50	> 95	–
15	CeCl <sub>3</sub> · 7 H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup>	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (97 : 3)	50	> 95	–
16	CAN	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (10 : 90)	25	> 95	–
17	CAN	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (50 : 50)	25	> 95	–
18	CAN	200	MeCN : H <sub>2</sub> O (97 : 3)	25	> 95	–
19	BINOL-H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	2000	MeCN : H <sub>2</sub> O (5 : 95)	25	< 20	–
20	Yb(OTf) <sub>3</sub>	2000	MeCN : H <sub>2</sub> O (5 : 95)	25	> 95	–
21	CeCl <sub>3</sub> · 7 H <sub>2</sub> O <sup>c)</sup>	2000	MeCN : H <sub>2</sub> O (5 : 95)	25	> 95	–
22	CAN	2000	MeCN : H <sub>2</sub> O (5 : 95)	25	> 95	–

BINOL-H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> = (*R*)-(-)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat, *p*-TsOH = *para*-Toluolsulfonsäure, CAN = Cer(IV)ammoniumnitrat; a) bestimmt mittels HPLC des Rohprodukts; b) bestimmt mittels MALDI-MS; c) + äquimolare Menge Natriumiodid.

Da für den Aufbau einer DEL i. d. R. nur geringe Mengen eines DNA-Konjugats zur Verfügung stehen, müssen die durchgeführten Reaktionen möglichst quantitativ ablaufen. Um dies in der gewählten Beispielreaktion zu gewährleisten, wurden sowohl der verwendete Katalysator (50 eq.) als auch die Substrate **10a** und **13a** (200 bzw. 2000 eq.) in einem großen Überschuss eingesetzt. Das eingesetzte Anilin **10a** diente dabei zusätzlich als Puffer für den Katalysator, um eine Depurinierung der DNA zu unterbinden. Obgleich die in Tabelle 32 aufgeführten Katalysatorsysteme bereits erfolgreich in der homogen katalysierten POVAROV-Reaktion eingesetzt wurden und dort moderate bis sehr gute Umsätze generierten<sup>[227–233]</sup>, erwiesen sie sich in Anwesenheit eines DNA-Konjugats als ungeeignet. Mit Ausnahme der BINOL-gebundenen Phosphorsäure und der *para*-Toluolsulfonsäure (Einträge 1–6 und 19) führten alle Katalysatoren zur fast vollständigen Depurinierung der DNA, ein Umsatz zum Produkt **DNA-2a** konnte hingegen bei keinem der durchgeführten Experimente beobachtet werden. Daraus konnte geschlossen werden, dass unter Verwendung eines DNA-Konjugats eine Kompartimentierung der katalytischen Spezies und der DNA gewährleistet werden muss. Um den Informationsverlust in Form der Depurinierung in der POVAROV-Reaktion zu verhindern, wurde daher das mizellare System **P1.2H** mit der Erwartung angewendet, dass durch die Inkorporation der Sulfonsäure im hydrophoben Kern die Interaktion mit der wasserlöslichen DNA minimiert wird. Zur Bestätigung dieser Theorie wurde das Aldehydkonjugat **DNA-1a** mit verschiedenen Konzentrationen des Katalysators **P1.2H** für 18 h bei Raumtemperatur inkubiert und das Maß der Depurinierung bestimmt.

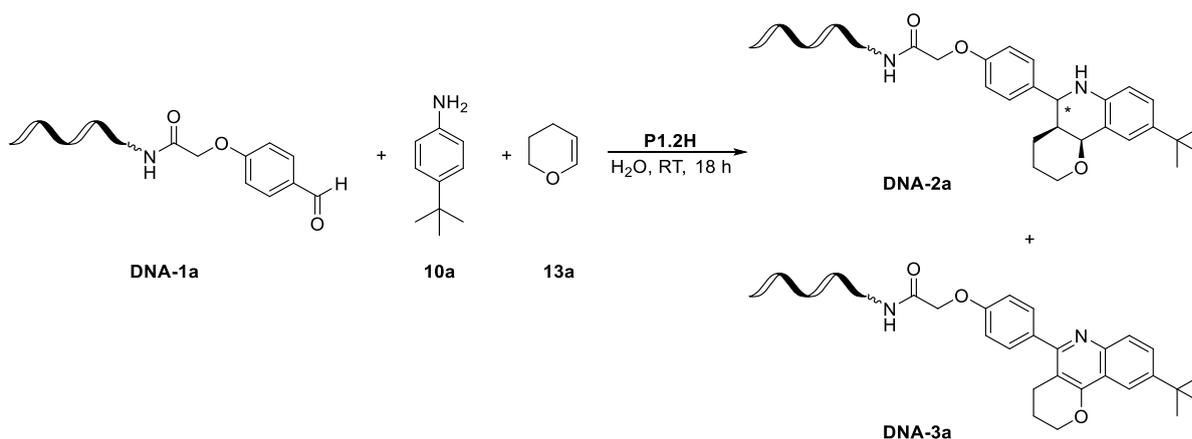
**Tabelle 33:** Untersuchung der Kompatibilität des Katalysators **P1.2H** mit dem DNA-Konjugat **DNA-1a** bei verschiedenen Katalysatorkonzentrationen.

Eintrag	SO <sub>3</sub> H [eq.]	P1.2H [mM]	DNA-1a [μM]	Depurinierung <sup>a)</sup> [%]
1	100	0.25	5.00	5
2	100	0.50	10.00	5
3	100	1.00	20.00	10
4	100	2.00	40.00	20
5	400	0.25	1.25	5
6	400	0.50	2.50	10
7	400	1.00	5.00	10
8	400	2.00	10.00	20
9	1000	0.25	0.50	10
10	1000	0.50	1.00	20
11	1000	1.00	2.00	30
12	1000	2.00	4.00	30

Bedingungen: wässrige Polymerlösung, RT, 18 h; a) bestimmt mittels HPLC der Reaktionslösung.

Die Untersuchungen zeigten, dass das Mizellare Katalysatorsystem **P1.2H** das DNA-Konjugat **DNA-1a** effektiv vor einer Depurinierung schützen konnte. Dabei zeigten sich zwei konsistente Trends: Je geringer die Polymerkonzentration innerhalb einer Versuchsreihe (Einträge 1–4, 5–8 und 9–12) war, desto weniger DNA-Depurinierung war zu beobachten. Während eine 0.25 mM Polymerlösung bei 100 eq. Sulfonsäure zu 5% Depurinierung führte (Eintrag 1), lag dieser Wert für eine 2 mM Polymerlösung und 100 eq. Sulfonsäure bei 20% (Eintrag 4). Des Weiteren zeigte sich über die einzelnen Versuchsreihen hinweg, dass umso mehr Depurinierung stattfand, je mehr Äquivalente Sulfonsäure in der Lösung vorhanden waren. Bei einer 0.5 mM Polymerlösung und 100 eq. Sulfonsäure konnten 5% Depurinierung beobachtet werden (Eintrag 2), während bei 400 eq. Sulfonsäure 10% (Eintrag 6) und bei 1000 eq. Sulfonsäure 20% (Eintrag 10) des DNA-Konjugats depuriniert wurden. Dies zeigte erwartungsgemäß, dass eine möglichst geringe Säuremenge für die Bildung des angestrebten DNA-Tetrahydrochinolinkonjugats **DNA-2a** zu bevorzugen ist.

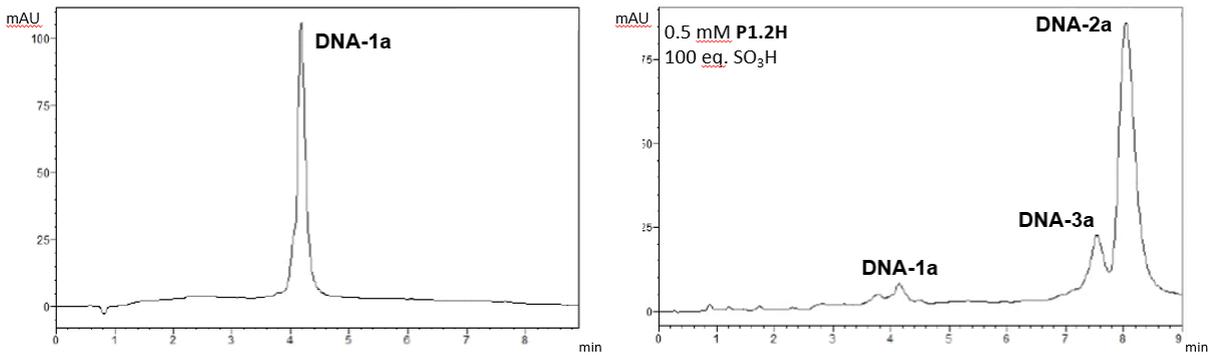
Zur Bestimmung der optimalen Katalysatorkonzentration wurde für die gewählte Modellreaktion eine weitere Versuchsreihe durchgeführt, deren Ergebnisse in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst sind.

**Tabelle 34:** Ermittlung der optimalen Katalysatorkonzentration für die Durchführung der Modellreaktion.

Eintrag	SO <sub>3</sub> H [eq.]	P1.2H [mM]	Umsatz (DNA-2a) <sup>a)</sup> [%]
1	100	0.01	–
2	100	0.10	Spuren
3	100	0.25	70
4	100	0.50	90
5	50	0.50	60

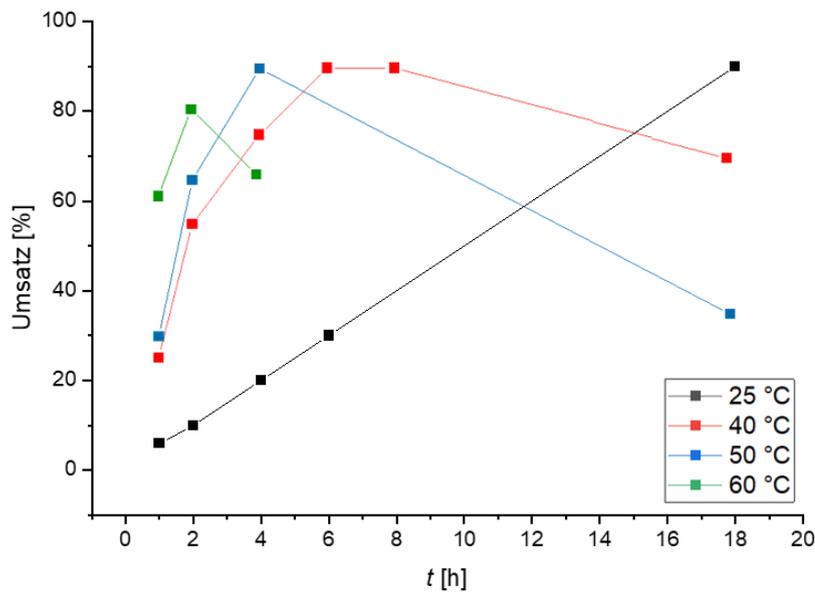
Reaktionsbedingungen: wässrige Polymerlösung, 2000 eq. **10a** und **13a**, RT, 18 h; a) bestimmt mittels HPLC des Rohprodukts.

Wie in Tabelle 34 gezeigt, führte der Einsatz einer 0.01 mM Polymerlösung (Eintrag 1) und einer 0.10 mM Polymerlösung (Eintrag 2) nicht zu der gewünschten Reaktion. Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei diesen Konzentrationen keine oder nur sehr wenige Mizellen ausgebildet werden können, da die *cmc* des Polymersystems kaum überschritten wurde. Eine Erhöhung der Polymerkonzentration auf 0.25 mM führte hingegen zu einem Umsatz von 70% (Eintrag 3), während mit einer 0.5 mM Polymerlösung sogar 90% Umsatz in das gewünschte Produkt generiert werden konnte (Eintrag 4). Der Anstieg des beobachteten Umsatzes kann auch hier auf die Anzahl der verfügbaren Nanoreaktoren zurückgeführt werden, da eine größere Zahl an Reaktionsräumen bei den gewählten Substratüberschüssen zu einer Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit führt. Eine Verringerung der Katalysatorkonzentration (50 eq. SO<sub>3</sub>H) hatte hingegen keinen positiven Effekt auf die Reaktion, was durch die geringere Zahl der katalytischen Zentren im Erwartungsbereich lag. Neben Zielprodukt **DNA-2a** lagen am Ende der Reaktion hauptsächlich das DNA-Aldehydkonjugat **DNA-1a**, aber auch Spuren eines Nebenproduktes **DNA-3a** in der Reaktionslösung vor, welches mittels HPLC detektiert werden konnte.



**Abbildung 47:** Vergleich der HPLC-Chromatogramme des Start-DNA-Konjugats **DNA-1a** (links) und des Reaktionsgemisches nach erfolgter Reaktion in einer 0.5 mM Polymerlösung und 100 äq.  $\text{SO}_3\text{H}$  bei RT und einer Reaktionszeit von 18 h (rechts).

Zuletzt wurde die Temperaturabhängigkeit der Reaktion untersucht. Dafür wurde die Modellreaktion bei 25, 40, 50 und 60 °C durchgeführt und der Umsatz in Abhängigkeit zur Reaktionszeit bestimmt.



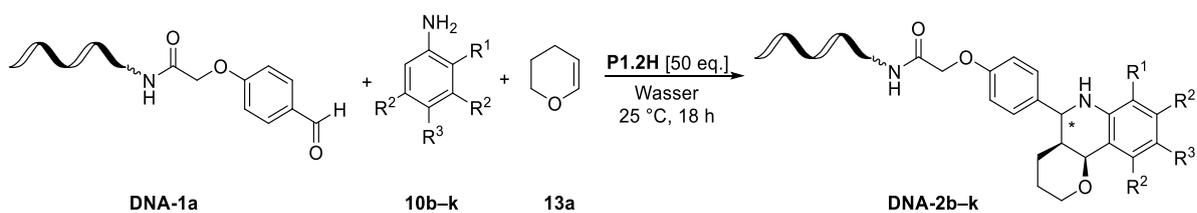
**Abbildung 48:** Umsatz-Zeit-Diagramm der Modellreaktion mit dem Katalysator **P1.2H** (0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 äq.  $\text{SO}_3\text{H}$ ) und 2000 äq. der Substrate **10a** und **13a** bei 25 °C (schwarz), 40 °C (rot), 50 °C (blau) und 60 °C (grün).

Das Umsatz-Zeit-Diagramm zeigt eine klare Temperaturabhängigkeit der Reaktion. Je höher die gewählte Reaktionstemperatur lag, desto schneller konnte der maximale Umsatz zum Produkt **DNA-2a** erreicht werden. Bei RT (25 °C) konnte nach 18 h ein nahezu quantitativer Umsatz erzielt werden, bei 40 °C nach sechs Stunden, bei 50 °C nach vier Stunden und bei 60 °C bereits nach zwei Stunden. Auf Grund der gesteigerten Molekularbewegung der Substrate und der Polymerketten bei zunehmender Temperatur entsprach diese Beobachtung den Erwartungen. Mit zunehmender Reaktionszeit konnte bei den erhöhten Reaktionstemperaturen (40, 50 und 60 °C) ein Abfall des Umsatzes beobachtet werden, welcher umso stärker ausfiel, je höher die Reaktionstemperatur gewählt wurde. Dieser

Rückgang des Umsatzes kann zum einen auf den Abbau der DNA bei erhöhten Reaktionstemperaturen zurückgeführt werden. Zum anderen wurde das Produkt **DNA-2a** teilweise zum Nebenprodukt **DNA-3a** oxidiert. Um die Bildung des Nebenproduktes und den Abbau der DNA so gering wie möglich zu halten, wurde die POVAROV-Reaktion nachfolgend bei Raumtemperatur für 18 h durchgeführt.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde anschließend ein Substratscreening durchgeführt, von dem eine Auswahl präsentiert wird. Das komplette Screening ist der Literatur zu entnehmen.<sup>[223]</sup>

**Tabelle 35:** Substratscreening der Mizellar katalysierten POVAROV-Reaktion.

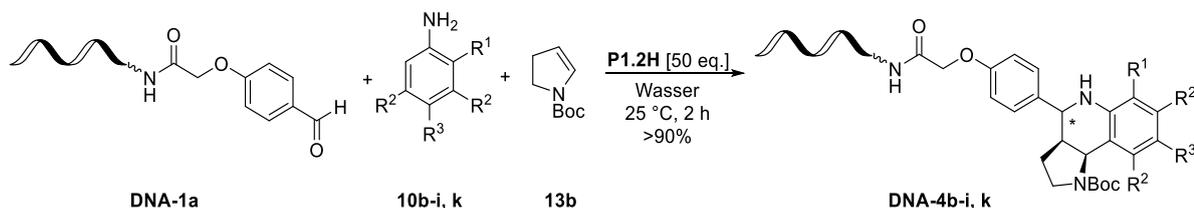


Eintrag	Anilin	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Umsatz <sup>a)</sup> [%]
1	<b>10b</b>				45
2	<b>10c</b>				90
3	<b>10d</b>				90
4	<b>10e</b>				90
5	<b>10f</b>				90
6	<b>10g</b>				45
7	<b>10h</b>				90
8	<b>10i</b>				35
9	<b>10j</b>				60
10	<b>10k</b>				80

Reaktionsbedingungen: 0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq. SO<sub>3</sub>H, 8000 eq. **10b–k** und **13a**, RT, 18 h; a) bestimmt mittels HPLC des Rohprodukts.

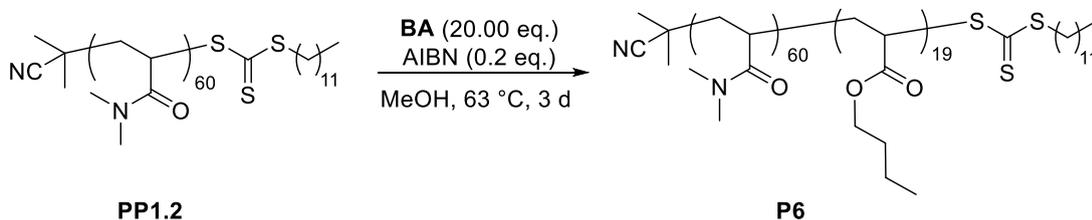
Das Substratscreening zeigte, dass die mizellar vermittelte POVAROV-Reaktion ein breites Spektrum von Substraten tolerierte und dabei sehr gute (Einträge 2–5, 7) oder gute bis moderate (Einträge 1, 6, 8–10) Umsätze generierte. Dabei konnte jedoch kein Trend beobachtet werden, der eine spezielle chemische Struktur der Substrate bevorzugt. Nahezu unabhängig der induktiven und mesomeren Effekte, der räumlichen Struktur oder der Polarität lieferte die POVAROV-Reaktion gute Ergebnisse. TAKASU *et al.*<sup>[231]</sup> haben hingegen beobachtet, dass ein elektronenreicher Anilinring generell eine geringe Reaktivität und ein elektronenarmer Anilinring eine höhere Reaktivität aufweist. Eine mögliche Ursache für das Abweichen von diesem Trend könnte hier an dem sehr großen Überschuss des Anilins und des Olefins sowie an dem Überschuss des Katalysators liegen.

In einem weiteren Screening wurde das Olefin 3,4-dihydro-2*H*-pyran **13a** durch das *N*-Boc-2,3-Dihydro-1*H*-pyrrol **13b** ersetzt und mit **DNA-1a** und den Anilinen **10b–i** und **10k** zur Reaktion gebracht. Dabei zeigte sich, dass jede Reaktion bereits nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden einen Umsatz >90% generierte. Eine mögliche Ursache für diesen Reaktivitätsunterschied könnte in der höheren Lipophilie des Olefins **13b** begründet sein. Verglichen mit dem Olefin **13a** liegt **13b** dadurch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit in dem hydrophoben Mizellkern vor und kann dadurch einfacher an der Reaktion teilnehmen.

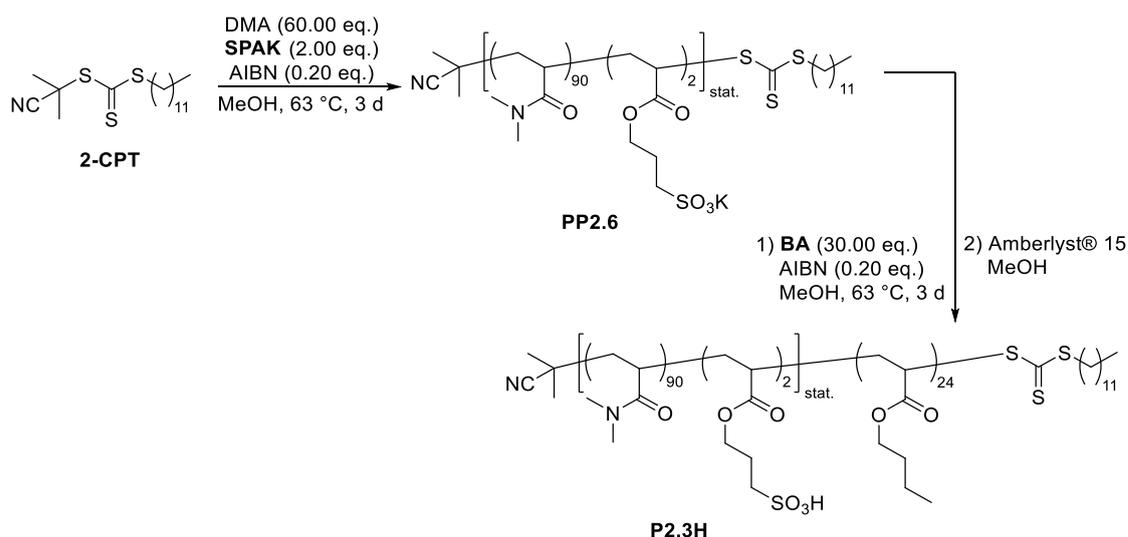


**Schema 38:** Reaktionsschema des Substratscreenings mit dem Olefin **13b**.

Abschließend wurde die katalytische Aktivität des Polymers **P1.2H** mit dem schalefunktionalisierten System **P2.3H** und dem unfunktionalisierten System **P6** anhand der Modellreaktion (**DNA-1a**, **10a** und **13a**) verglichen.



**Schema 39:** Syntheschema des unfunktionalisierten Polymers **P6**.



**Schema 40:** Syntheschema des schalefunktionalisierten Polymers **P2.3H**.

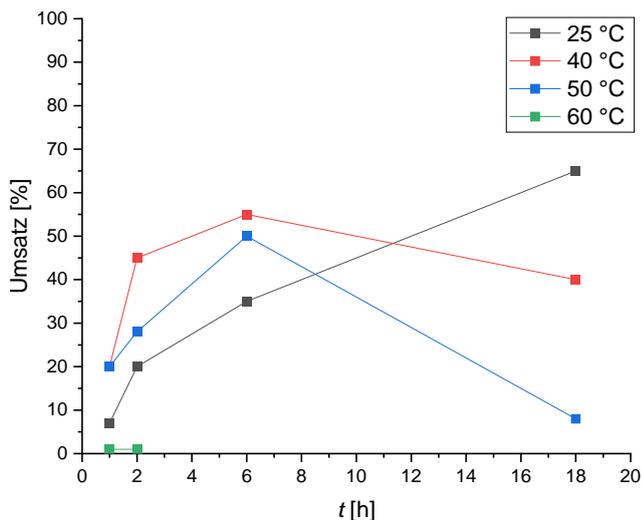
Die Analyse der Polymere **P6**, **PP2.6** und **P2.3H** erfolgte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und Gelpermeationschromatographie. Die Bestimmung des Polymerisationsgrades erfolgte wie zuvor beschrieben mit Hilfe der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

**Tabelle 36:** Analytische Daten der Polymere **P6**, **PP2.6** und **P2.3**.

Polymer	Zusammensetzung <sup>a)</sup> (theor.)			$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\bar{D}^b$ )	$d_h$ (H <sub>2</sub> O) <sup>c)</sup> [nm]
	DMA	BA	SPAK			
<b>P6</b>	60	19 (20)	–	8730	8200 (1.20)	19.3 ± 1.0
<b>PP2.6</b>	90 (60)	–	2 (2)	9730	14500 (1.16)	–
<b>P2.3H</b>	90	24 (30)	2	12810	21600 (1.19)	12.0 ± 2.2

a) bestimmt über  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt mittels DLS mit einer 1 mM Polymerlösung bei 25 °C.

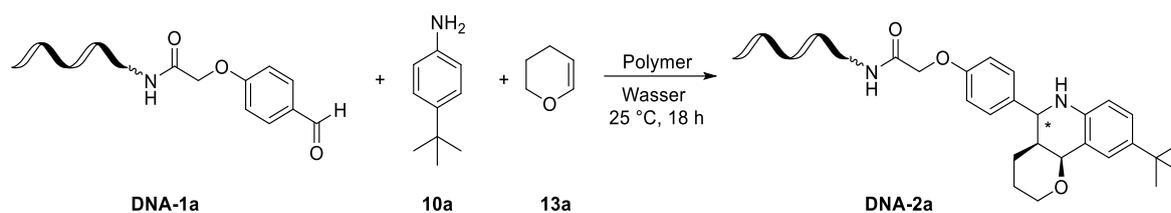
Nachdem mittels der dynamischen Lichtstreuung nachgewiesen werden konnte, dass die Polymere **P6** und **P2.3H** in Wasser stabile Mizellen ausbildeten, wurde **DNA-1a** mit dem Polymer **P2.3H** für 18 h bei 25 °C inkubiert. Hierbei zeigte sich, dass die DNA auch in Anwesenheit der schalefunktionalisierten Mizellen stabil war. Anschließend wurde für den Katalysator **P2.3H**, wie zuvor für den Katalysator **P1.2H**, der Umsatz bei verschiedenen Reaktionstemperaturen (25, 40, 50 und 60 °C) über einen Zeitraum von 18 h bestimmt.



**Abbildung 49:** Umsatz-Zeit-Diagramm der Modellreaktion mit dem Katalysator **P2.3H** (0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq. SO<sub>3</sub>H) und 2000 eq. der Substrate **10a** und **13a** bei 25 °C (schwarz), 40 °C (rot), 50 °C (blau) und 60 °C (grün).

Dabei zeigte sich, dass mit dem schalefunktionalisierten System konsistent weniger Umsatz generiert werden konnte als mit dem kernfunktionalisierten System. Zudem konnte hier kein stetiger Zusammenhang zwischen Temperatur und Umsatz beobachtet werden. Zwar führte die Erhöhung von 25 °C auf 40 °C zu einer deutlichen Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit, eine weitere Temperaturerhöhung hatte jedoch keinen weiteren positiven Effekt auf die Reaktionskinetik. Stattdessen wurde bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C ein nahezu vollständiger Verlust der katalytischen Aktivität festgestellt. Ähnlich wie bei dem kernfunktionalisierten System führten auch hier längere Reaktionszeiten bei 40 und 50 °C zu einem Abbau der DNA und zur Bildung des oxidierten Nebenproduktes. Eine mögliche Ursache für die verringerte katalytische Aktivität könnte in der Positionierung der Sulfonsäureeinheiten in der hydrophilen Hülle der Mizelle begründet sein. Dadurch sind diese für die hydrophoben Substrate im hydrophoben Kern der Mizellen weniger zugänglich, wodurch die Aktivität des Systems verringert wird. Bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 und 60 °C nimmt die Molekularbewegung der Substrate und der Polymerketten stark zu. Dadurch könnten die Sulfonsäureeinheiten mit der DNA in Kontakt kommen und so zu dem beobachteten starken Abbau führen. Der komplette Aktivitätsverlust bei 60 °C könnte auf eine unzureichende Stabilität der Mizellen bei diesen Temperaturen zurückzuführen sein.

Auf Grund der Voruntersuchungen wurden die verschiedenen Katalysatorsysteme bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 18 h miteinander verglichen.

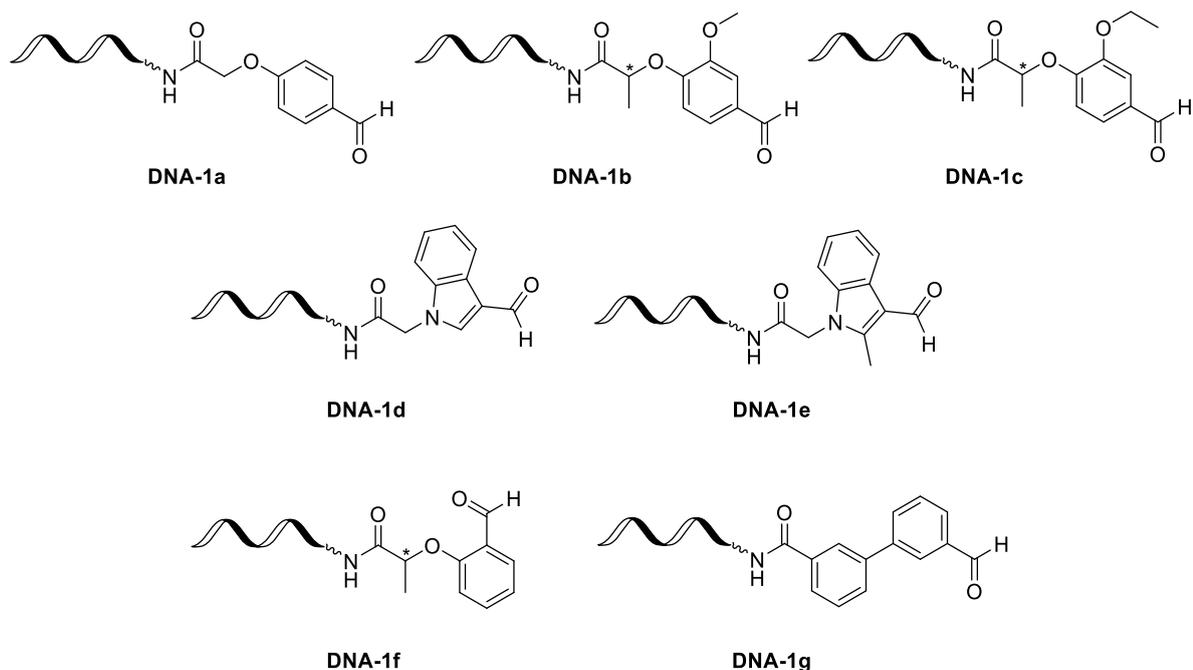
**Tabelle 37:** Vergleich der Reaktivität der verschiedenen mizellaren Systeme auf die Modell-POVAROV-Reaktion.

Eintrag	Polymer	Katalytische Einheit	Umsatz <sup>a)</sup> [%]
1	<b>P1.2H</b>	SO <sub>3</sub> H [100 eq.]	90
2	<b>P2.3H</b>	SO <sub>3</sub> H [100 eq.]	65
3	<b>P6</b>	–	–
4	<b>P6</b>	<i>p</i> -TsOH [100 eq.] <sup>b)</sup>	–
5	<b>P6</b>	Methansulfonsäure [100 eq.] <sup>b)</sup>	–
6	–	<i>p</i> -TsOH [100 eq.] <sup>b)</sup>	–

Reaktionsbedingungen: 0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq. Katalysator, 2000 eq **10a** und **13a**, RT, 18 h; a) bestimmt mittels HPLC des Rohprodukts; b) niedermolekularer Katalysator.

Der Vergleich der Polymere **P1.2H** und **P2.3H** zeigt, dass unter gleichen Reaktionsbedingungen das kernfunktionalisierte System 25% mehr Umsatz generierte als das schalefunktionalisierte System. Auf Grund der räumlichen Nähe der Substrate und der katalytischen Einheit im System **P1.2H** war diese gesteigerte Aktivität erwartet worden. Der Vergleich mit dem unfunktionalisierten Polymer **P6** zeigt, dass ohne eine katalytische Einheit kein Umsatz erhalten werden konnte (Eintrag 3). Die Versuche unter dem Zusatz der niedermolekularen Katalysatoren *p*-TsOH und Methansulfonsäure verdeutlichten zudem, dass für eine erfolgreiche Reaktion in Anwesenheit des DNA-Konjugats **DNA-1a** die katalytische Säureeinheit kovalent an dem Polymer gebunden sein muss (Eintrag 4 und 5). Da beide niedermolekularen Katalysatoren sehr gut in Wasser löslich sind, konnten diese nicht oder nur sehr begrenzt in den hydrophoben Mizellkern eindringen, um dort mit den Substraten die Reaktion zu initiieren. Doch auch ohne das Vorhandensein von Mizellen, in denen sich die Substrate anreichern, war der niedermolekulare Katalysator *p*-TsOH nicht in der Lage, die Reaktion zu katalysieren (Eintrag 6). Diese Ergebnisse zeigen, dass für die Durchführung dieser Reaktion in einem wässrigen Medium nicht nur die gebildeten Nanoreaktionsräume, sondern auch kovalent gebundene katalytische Spezies benötigt werden.

Zuletzt wurde die Anwendbarkeit der durch Polymer **P1.2H** vermittelten POVAROV-Reaktion für die Synthese einer DEL untersucht. Dafür wurde zunächst eine Reihe verschiedener DNA-Aldehydkonjugate hergestellt.

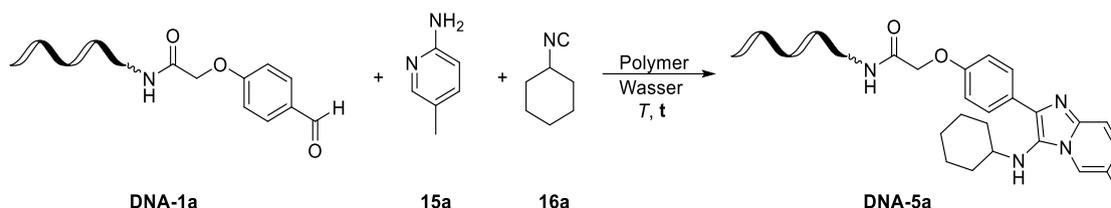


**Abbildung 50:** Übersicht über die verwendeten DNA-Aldehydkonjugate **DNA-1a–DNA-1g**.

Diese verschiedenen substituierten Konjugate wurden in zwei Gruppen aufgeteilt (Gruppe 1: **DNA-1a–DNA-1e**; Gruppe 2: **DNA-1a–DNA-1c** und **DNA-1f–DNA-1g**) und bei 25 °C für 18 h in einer 0.5 mM wässrigen Polymerlösung aus Polymer **P1.2H** (100 eq. SO<sub>3</sub>H) mit je 2000 eq. des Anilins **10a** und des Olefins **13b** zur Reaktion gebracht. Die erhaltenen Produktgemische wurden mittels Massenspektroskopie untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Konjugate **DNA-1a–DNA-1d** vollständig und **DNA-1e** zu etwa 30% umgesetzt wurden. Dadurch konnte gezeigt werden, dass ein doppelt *ortho*-substituierter Aldehyd deutlich unreaktiver ist als ein einfach *ortho*-substituierter (**DNA-1d**) oder *meta*-substituierter (**DNA-1b–DNA-1c**) Aldehyd. Die Konjugate **DNA-1f–DNA-1g** konnten hingegen durch die Oxidation der Aldehydfunktion nur begrenzt umgesetzt werden. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die mizellar katalysierte POVAROV-Reaktion mit einem komplexen Startsubstratgemisch erfolgreich durchgeführt werden konnte.

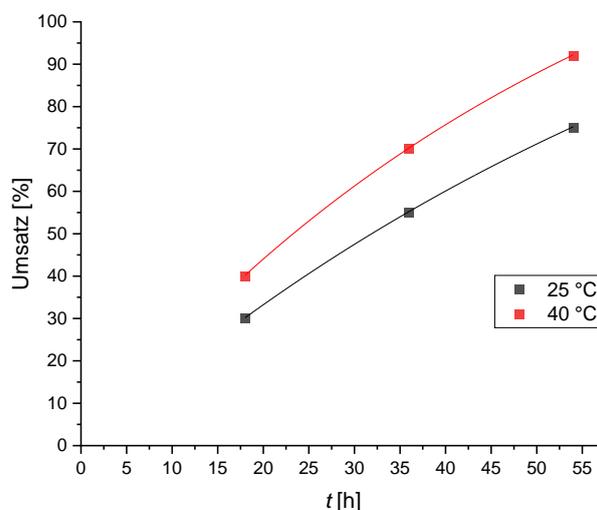
#### 7.4.2 Die GRÖBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion

Wie zuvor die POVAROV-Reaktion, ist auch die GRÖBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion (GBB-Reaktion) eine Multikomponentenreaktion, welche durch BRØNSTED- und LEWIS-Säuren katalysiert wird.<sup>[234]</sup> Die Reaktion des DNA-Aldehydkonjugats **DNA-1a** mit den Substraten 2-Amino-5-methylpyridin **15a** und Cyclohexylisocyanid **16a** zu dem DNA-Imidazo[1,2-*a*]pyridin-Konjugat **DNA5a** diente als GBB-Modellreaktion.



**Schema 41:** Reaktionsschema der GBB-Modellreaktion.

Für die Modellreaktion wurde zunächst eine kinetische Untersuchung zur Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeit durchgeführt. Die grundlegenden Reaktionsparameter wurden dabei von der POVAROV-Reaktion übernommen.

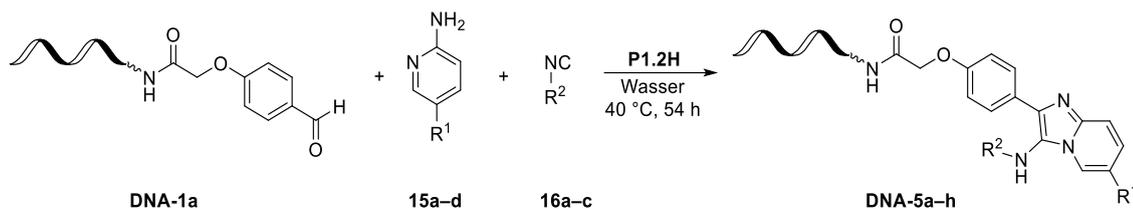


**Abbildung 51:** Umsatz-Zeit-Diagramm der GBB-Modellreaktion mit dem Katalysator **P1.2H** (0.5 mM wässrige Polymerlösung + 5 vol% EtOH, 100 eq.  $\text{SO}_3\text{H}$ ) und 8000 eq. der Substrate **15a** und **16a** bei 25 °C (schwarze Kurve) und 40 °C (rote Kurve)

Das Umsatz-Zeit-Diagramm zeigt, dass die GBB-Reaktion deutlich langsamer abläuft als die POVAROV-Reaktion. Des Weiteren zeigte sich der erwartete Trend, dass die Aktivität des Systems durch eine Temperaturerhöhung gesteigert wird, sodass bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C nach 54 h über 90% Umsatz erhalten werden konnten, ein Abbau der DNA konnte hingegen nicht beobachtet werden.

Der Vergleich mit dem schalefunktionalisierten System **P2.3H** zeigte, dass unter identischen Reaktionsbedingungen bei 40 °C lediglich 40% Umsatz erhalten werden konnten. Als Ursache hierfür kann erneut die schlechte Erreichbarkeit der katalytischen Spezies innerhalb der hydrophilen Mizellhülle für die hydrophoben Substrate genannt werden.

Unter Verwendung des kernfunktionalisierten Systems **P1.2H** wurde anschließend ein Substratscreening für die GBB-Reaktion durchgeführt.

**Tabelle 38:** Substratscreening der Mizellar katalysierten GBB-Reaktion

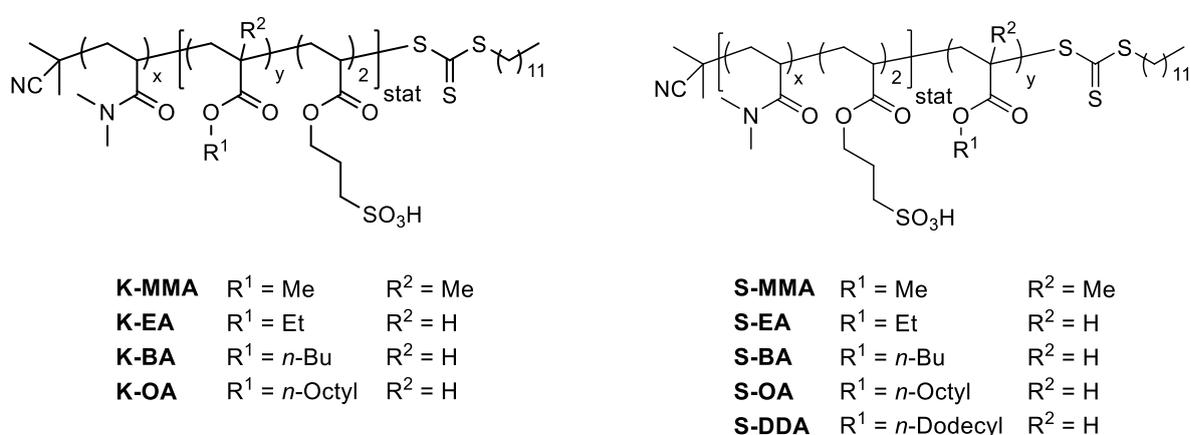
Eintrag	2-Amino- pyridin	Isocyanid	Produkt- DNA	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Umsatz <sup>a)</sup> [%]
1	15a	16a	DNA-5a			>90
2	15b	16a	DNA-5b			60
3	15c	16a	DNA-5c			70
4	15d	16a	DNA-5d			30
5	15a	16b	DNA-5e			50
6	15a	16c	DNA-5f			70
7	15b	16c	DNA-5g			>90
8	15c	16c	DNA-5h			>90

Reaktionsbedingungen: 0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq. SO<sub>3</sub>H, 8000 eq. **15a-d** und **16a-c**, 40 °C, 54 h; a) bestimmt mittels HPLC des Rohprodukts.

Aus Tabelle 38 ist ersichtlich, dass die Mizellar katalysierte GBB-Reaktion mit einem breiten Substratspektrum erfolgreich durchgeführt werden konnte. Im Allgemeinen konnten mit der Kombination aus einem hydrophoben, sterisch anspruchslosen 2-Aminopyridin und einem sterisch anspruchsvollem Isocyanid die höchsten Umsätze beobachtet werden (Einträge 1, 7 und 8). Durch den hydrophoben Rest der Isocyanide wurde sichergestellt, dass diese sich bevorzugt im hydrophoben Kern der Mizelle anreichern. Mit einem sterisch anspruchslosen 2-Aminopyridin konnten die Substrate dann vermutlich innerhalb des Nanoreaktors einfacher in einer für die Reaktion förderlichen räumlichen Position vorliegen. Eine sterisch anspruchsvolle Gruppe scheint diese Substratpositionierung zu stören (vgl. Einträge 1 und 4).

### 7.4.3 Einfluss der Polymerzusammensetzung

Um den Einfluss des hydrophil-hydrophob-Gefälles innerhalb des Mizellaren Systems auf die Reaktivität der Katalysatoren zu untersuchen, wurde mit Hilfe der RAFT-Polymerisation eine Reihe von kern- und schalefunktionalisierten Polymeren hergestellt, bei denen sukzessive der Hauptbestandteil des hydrophoben Blocks variiert wurde. Hierfür wurden die Monomere Methylmethacrylat (**MMA**), Ethylacrylat (**EA**), *n*-Butylacrylat (**BA**), *n*-Octylacrylat (**OA**) und *n*-Dodecylacrylat (**DDA**) eingesetzt. Zur leichteren Unterscheidung werden diese Polymere im weiteren Verlauf folgendermaßen benannt: Die Abkürzung der Hauptkomponente des hydrophoben Blocks bildet den Stamm des Namens, das Präfix **K-** bzw. **S-** zeigt an, ob es sich um ein kern- oder ein schalefunktionalisiertes Polymer handelt.



**Abbildung 52:** Übersicht über die kern- und schalefunktionalisierten Polymere.

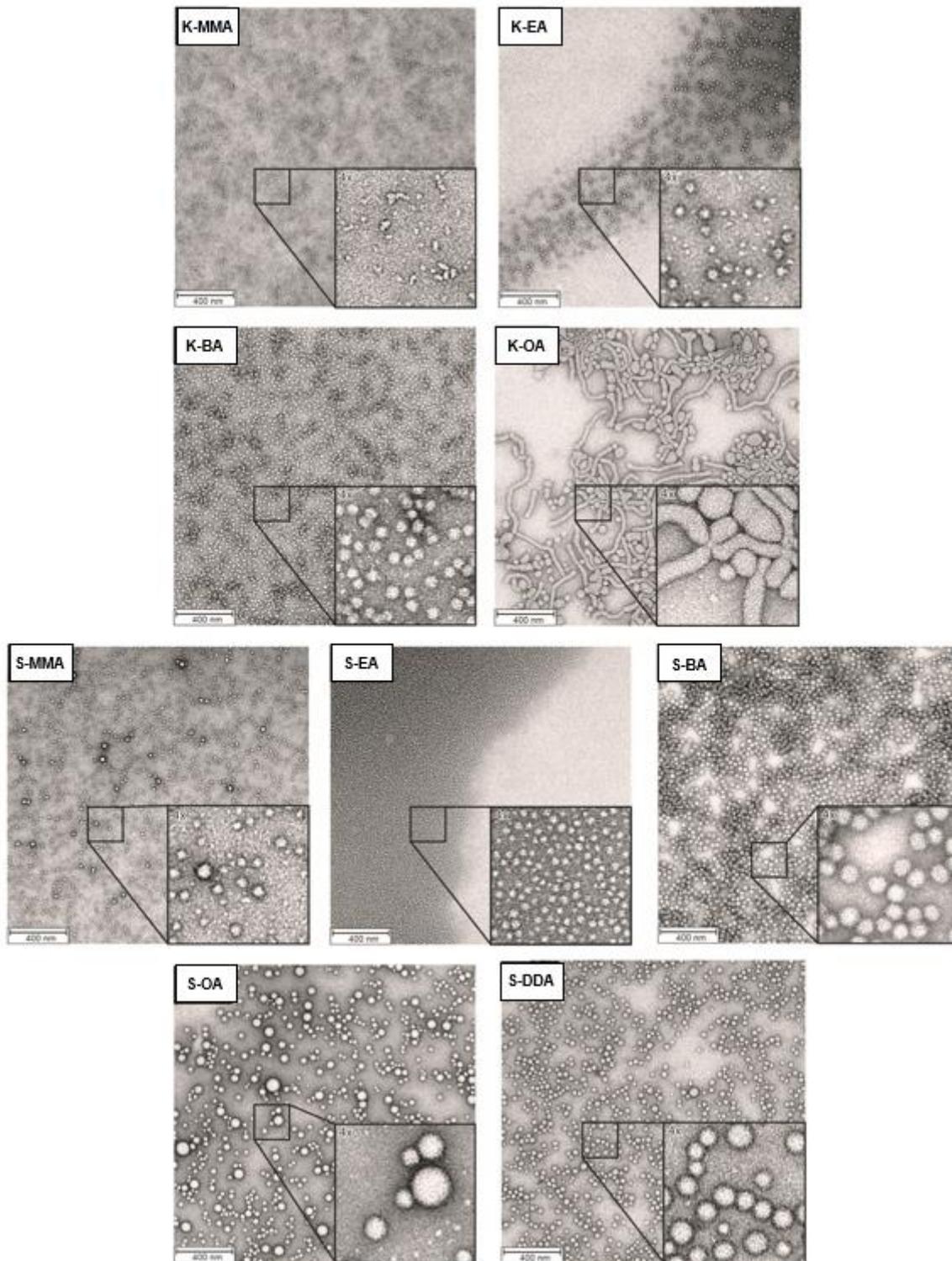
Alle hergestellten Polymere (Präpolymere sowie kern- und schalefunktionalisierte Polymere) wurden mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie und Gelpermeationschromatographie charakterisiert. Die analytischen Daten der Präpolymere und die Syntheseparameter der Präpolymere sowie der funktionalisierten Polymere sind in Kapitel 9.2.1, S. 153 ff. aufgeführt. Die NMR-Spektren sind im Anhang abgebildet. Die analytischen Daten der für dieses Kapitel wichtigen kern- und schalefunktionalisierten Polymere sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 39:** Analytische Daten der kern- und schalefunktionalisierten Polymere.

Polymer	Zusammensetzung <sup>a)</sup> (theor.)			$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\mathcal{D}^{b)}$	$d_h$ (H <sub>2</sub> O) <sup>c)</sup> [nm]
	DMA	Acrylat	SPA			
<b>K-MMA</b>	62	25 (25)	2 (2)	9380	9000 (1.56)	1.9 ± 1.1
<b>K-EA</b>	62	23 (25)	2 (2)	9180	10200 (1.28)	1.2 ± 1.0
<b>K-BA</b>	63	27 (30)	2 (2)	10380	11200 (1.31)	16.3 ± 2.8
<b>K-OA</b>	59	26 (25)	2 (2)	11370	11700 (1.24)	40.4 ± 2.8
<b>S-MMA</b>	62	14 (25)	2	8280	9500 (1.32)	280.2 ± 47.4
<b>S-EA</b>	60	23 (30)	2	9260	11600 (1.15)	4.3 ± 1.3
<b>S-BA</b>	63	33 (25)	2	11210	13300 (1.16)	26.0 ± 4.8
<b>S-OA</b>	62	26 (25)	2	11670	13400 (1.13)	46.3 ± 3.5 <sup>d)</sup>
<b>S-DDA</b>	62	12 (25)	2	9770	10900 (1.21)	24.9 ± 2.7 <sup>d)</sup>

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle; c) bestimmt mittels DLS mit einer 1 mM Polymerlösung bei 25 °C; d) Probe wurde vor der Messung gefiltert.

Tabelle 39 zeigt, dass die verschiedenen Polymere insgesamt mit einer guten Kontrolle synthetisiert werden konnten. Die mittels DLS bestimmten hydrodynamischen Durchmesser zeigten, dass die Mizellen mit steigender Lipophilie des variierten Acrylats größer wurden. Für Die Polymere **K-MMA**, **K-EA**, **S-MMA** und **S-EA** konnte mit dieser Analyse methode jedoch keine Aggregatbildung nachgewiesen werden. Daher wurden die wässrigen Polymerlösungen zusätzlich mit Hilfe der TEM untersucht (Abbildung 52).



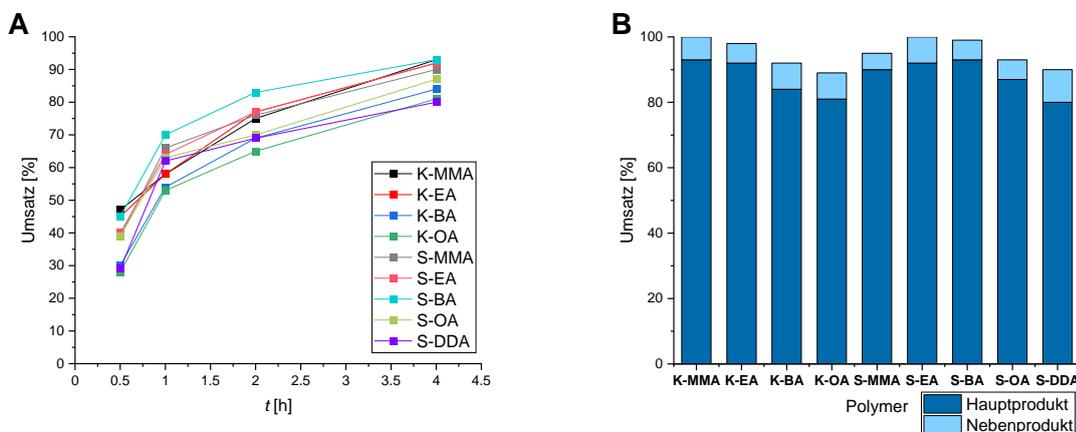
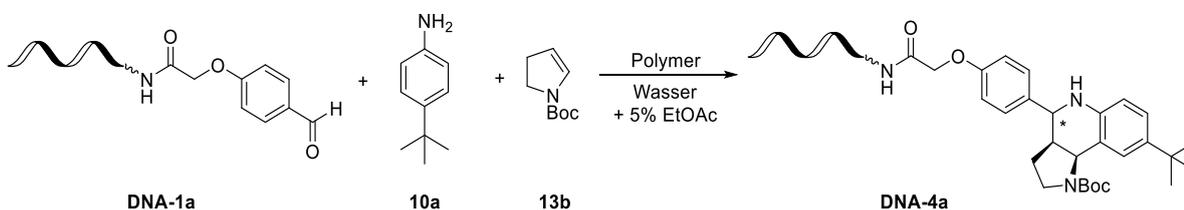
**Abbildung 53:** TEM-Aufnahmen von wässrigen 1 mM Lösungen der kernfunktionalisierten Polymere (obere vier Abbildungen) und der schalefunktionalisierten Polymere (untere fünf Abbildungen). Aufgenommen von *Sabrina Pospich* am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie.

Die TEM-Aufnahmen zeigen, dass alle synthetisierten Polymere in einer wässrigen Umgebung mizellare Strukturen ausbilden können. Dabei bestätigte sich die Beobachtung aus den DLS-Messungen, dass die Aggregate umso größer waren, je hydrophober der Mizellkern war. Zusätzlich zeigte sich, dass die Mizellen umso unregelmäßiger geformt waren, je länger die Alkylkette im hydrophoben Block ausfiel. Dies reichte von unterschiedlich

großen Mizellen wie bei dem Polymer **S-OA** bis hin zu stabförmigen bzw. wurmartigen Mizellen bei Polymer **K-OA**. Im Folgenden wurde untersucht, wie sich diese verschiedene Morphologie der polymeren Mizellen auf ausgewählte Reaktionen ausübte.

#### 7.4.3.1 Die POVAROV-Reaktion

Zunächst wurde erneut die POVAROV-Reaktion untersucht. Auf Grund der erhöhten Reaktivität unter Verwendung des Olefins **13b**, diente die Reaktion des DNA-Aldehydkonjugats **DNA-1a** mit dem Anilin **10a** und dem Olefin **13b** als Modellreaktion. Zur Bestimmung der katalytischen Aktivität wurde für alle Polymere eine Reaktionskinetik erstellt, indem nach 0,5, einer, zwei und vier Stunden der Reaktionsfortschritt gemessen wurde.

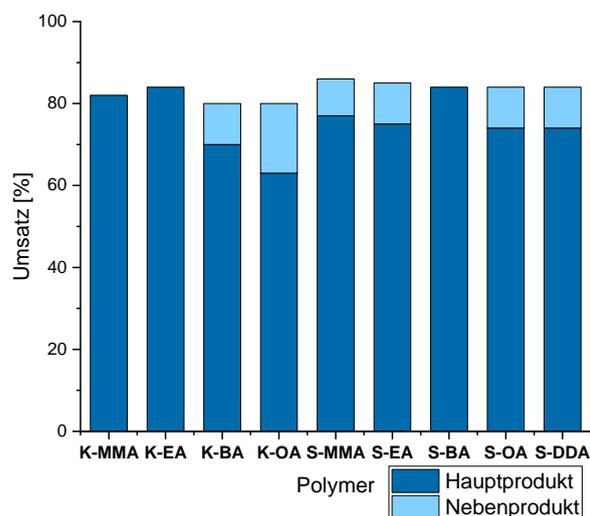
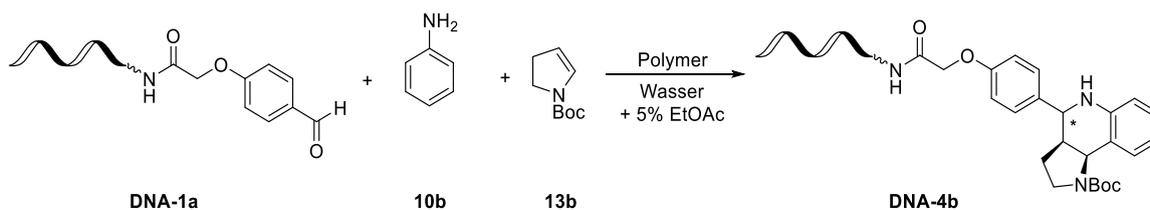


**Abbildung 54:** (A) Umsatz-Zeit-Diagramm der POVAROV-Reaktion mit den Polymeren **K-MMA** (schwarze Linie), **K-EA** (dunkelrote Linie), **K-BA** (dunkelblaue Linie), **K-OA** (dunkelgrüne Linie), **S-MMA** (graue Linie), **S-EA** (hellrote Linie), **S-BA** (hellblaue Linie), **S-OA** (hellgrüne Linie) und **S-DDA** (violette Linie). Reaktionsbedingungen: 0,5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq.  $\text{SO}_3\text{H}$ , 2000 eq. **10a** und **13b**, RT; (B) Umsatz der POVAROV-Reaktion der kern- und schalefunktionalisierten Polymere nach vier Stunden Reaktionszeit. Die dunkelblauen Balken repräsentieren den Umsatz zum Hauptprodukt **DNA-4a**, die hellblauen Balken repräsentieren ein gebildetes Nebenprodukt.

Die kinetische Untersuchung zeigte, dass die verschiedenen Polymere bis zu einer Reaktionszeit von zwei Stunden einen deutlichen Reaktivitätsunterschied aufwiesen. Dabei besaßen die schalefunktionalisierten Polymere generell eine höhere Aktivität als die kernfunktionalisierten Polymere. Mit fortlaufender Reaktionszeit glichen sich die Umsätze der verschiedenen Systeme immer weiter an, wobei der Trend, dass die schalefunktionalisierten Polymere zu einem höheren Umsatz führten, bestand hatte (Abbildung 53 A). Die graphische

Auftragung des Umsatzes nach vier Stunden Reaktionszeit aller Systeme (Abbildung 53 **B**) zeigt deutlich, dass die schalefunktionalisierten Polymere allesamt höhere Umsätze generierten als die korrespondierenden kernfunktionalisierten Systeme (mit Ausnahme der **MMA**-Systeme, welche beide eine vergleichbar hohe Aktivität aufwiesen). Des Weiteren zeigte sich, dass die hydrophileren Polymere die höchste Aktivität besaßen. Je hydrophober und größer der Mizellkern war, desto geringer war die Reaktionsgeschwindigkeit. Dies könnte damit erklärt werden, dass das Produkt in den weniger hydrophoben Mizellen einfacher freigesetzt werden kann, wodurch der Nanoreaktor bisher nicht verbrauchte Substrate schneller aufnehmen kann. Zudem zeigte sich, dass die Bildung eines Nebenproduktes ebenfalls verstärkt in den hydrophoberen Mizellkernen zu beobachten war.

In einer weiteren Reaktion wurde das Anilin **10a** durch Anilin **10b** ersetzt. Auf Grund der hohen Reaktivität der Reaktion unter Verwendung des Olefins **13b** wurden in dieser Reaktion deutlich geringere Überschüsse aller Substrate und der katalytischen Einheiten verwendet. Um unter diesen Reaktionsbedingungen dennoch hohe Umsätze zu erzielen, wurde die Reaktionszeit auf 18 h erhöht.

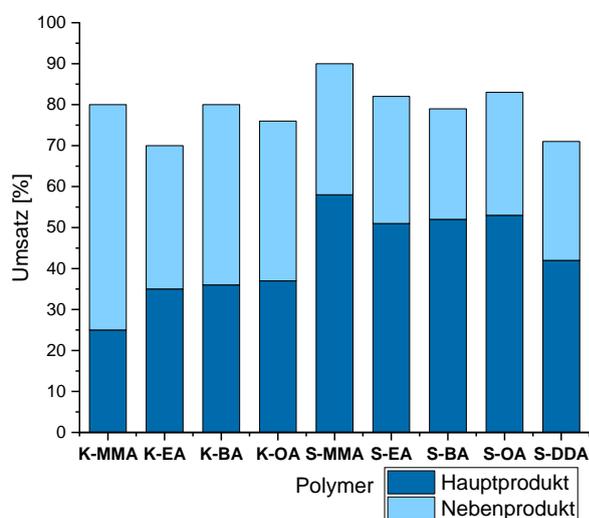
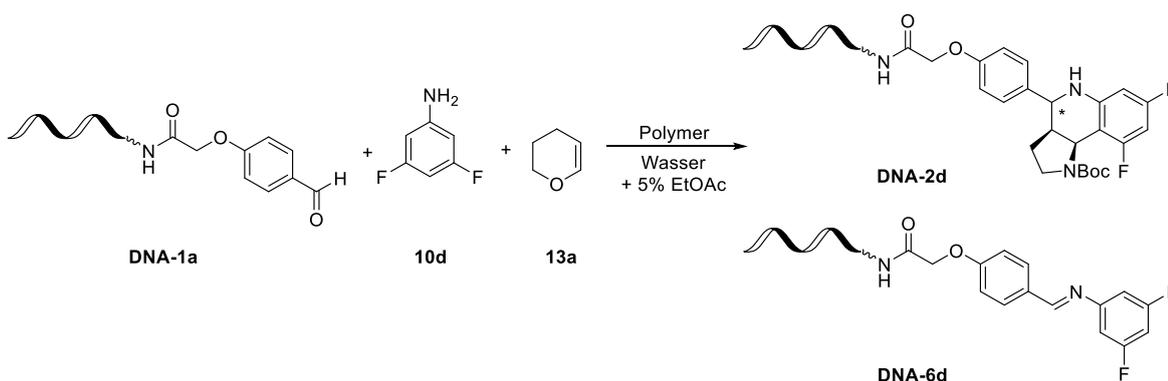


**Abbildung 55:** Umsatz der POVAROV-Reaktion der kern- und schalefunktionalisierten Polymere. Die dunkelblauen Balken repräsentieren den Umsatz zum Hauptprodukt **DNA-4b**, die hellblauen Balken repräsentieren ein gebildetes Nebenprodukt. Reaktionsbedingungen: 0.125 mM wässrige Polymerlösung, 25 eq.  $\text{SO}_3\text{H}$ , 250 eq. **10b** und **13b**, RT, 18 h.

Die Gegenüberstellung aller Katalysatorsysteme zeigte auch hier, dass die schalefunktionalisierten Polymere entweder genauso reaktiv (**S-MMA**, **S-EA**) oder deutlich

reaktiver (**S-EA**, **S-OA**) waren als die jeweiligen kernvernetzten Polymere. Bei den kernfunktionalisierten Systemen zeigte sich erneut der generelle Trend, dass der Umsatz mit steigender Lipophilie des Mizellkerns abnahm. Wie zuvor unter Verwendung des Anilins **10a** war auch hier bei den hydrophoberen Mizellkernen eine deutliche Zunahme in der Bildung eines Nebenproduktes zu beobachten. Bei den schalefunktionalisierten Systemen war ein solcher Trend nicht zu beobachten. Hier zeigten die Systeme **S-MMA**, **S-EA**, **S-OA** und **S-DDA** eine sehr vergleichbare Reaktivität, während das System **S-BA** am reaktivsten war und etwa 7% mehr Umsatz generierte.

Zuletzt wurde noch die Substratkombination aus Anilin **10d** und Olefin **13a** untersucht.



**Abbildung 56:** Umsatz der POVAROV-Reaktion der kern- und schalefunktionalisierten Polymere. Die dunkelblauen Balken repräsentieren den Umsatz zum Hauptprodukt **DNA-2d**, die hellblauen Balken repräsentieren das gebildete Nebenprodukt **DNA-6d**. Reaktionsbedingungen: 0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq.  $\text{SO}_3\text{H}$ , 8000 eq. **10d** und **13a**, RT, 18 h.

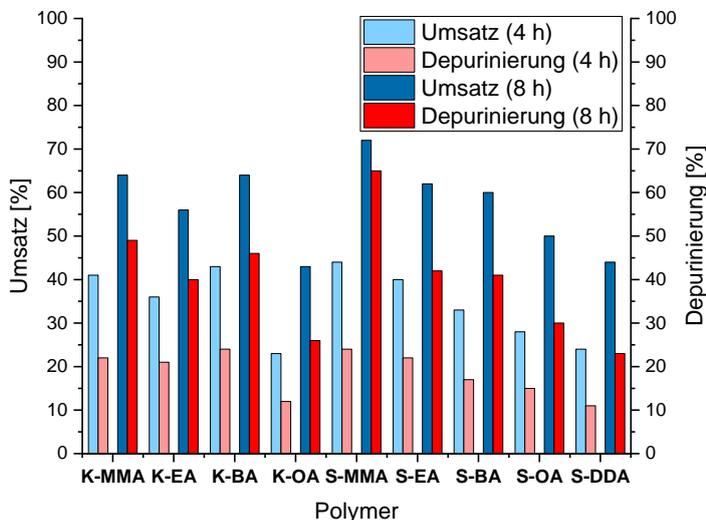
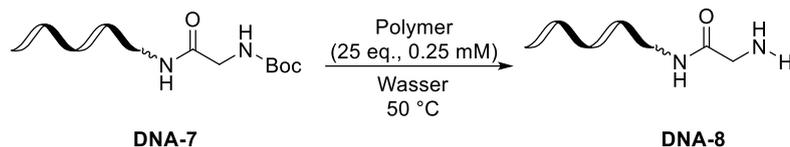
Bei dieser Reaktion fiel auf, dass alle Katalysatorsysteme deutlich geringere Umsätze erzeugten als das initial getestete Polymer **P1.2H**. Dies zeigte, dass ein mizellares Katalysatorsystem deutlich komplexer ist als ein niedermolekularer Katalysator und anscheinend deutlich mehr Parameter von Bedeutung sind als die bloße mittlere Polymerzusammensetzung. Davon abgesehen war bei dieser Reaktion erneut zu

beobachten, dass die schalefunktionalisierten Systeme deutlich reaktiver waren als die kernfunktionalisierten Systeme. Ebenso war für die schalefunktionalisierten Polymere der schon zuvor beobachtete Trend festzustellen, dass die Reaktivität mit steigender Hydrophobie des Mizellkerns abnahm. Die kernfunktionalisierten Systeme zeigten jedoch einen gegensätzlichen Trend. Hier konnte mit den hydrophoberen Systemen **K-EA**, **K-BA** und **K-OA** ein höherer Umsatz erzielt werden als mit dem weniger hydrophoben System **K-MMA**. Auch die Bildung des Nebenprodukts **DNA-6d** fiel bei dem letztgenannten System am höchsten aus. Alle anderen Systeme zeigten eine vergleichbare Bildung dieses Nebenproduktes von etwa 40% (kernfunktionalisierte Systeme) bzw. etwa 30% (schalefunktionalisierte Systeme).

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass sowohl der Grad der Lipophilie des Mizellkerns als auch die Positionierung der katalytischen Einheit innerhalb des Polymers einen messbaren Einfluss auf die POVAROV-Reaktion ausübten, wobei die schalefunktionalisierten Systeme deutlich höhere Aktivitäten zeigten als die kernfunktionalisierten Systeme. Dies entsprach nicht den Erwartungen, da sich die hydrophoben Substrate bevorzugt im Mizellkern aufhalten sollten, wodurch die kernfunktionalisierten Systeme eine erhöhte Reaktivität aufweisen sollten. Da hier der gegenteilige Fall beobachtet wurde, scheint die Positionierung des DNA-Aldehydkonjugats **DNA-1a** um oder innerhalb der Mizelle eine entscheidende Rolle zu spielen. Und tatsächlich ließen erste Experimente mit einer fluoreszenzmarkierten DNA darauf schließen, dass nicht nur die gebundene Aldehydkomponente von der Mizelle aufgenommen wird, sondern der gesamte DNA-Strang.

#### 7.4.3.2 Die Boc-Entschützung

Gerade für den Aufbau von Peptiden ist die Schützung und Entschützung der einzelnen Aminosäuren mit der Boc-Schutzgruppe von entscheidender Bedeutung. Die Abspaltung dieser Schutzgruppe erfolgt dabei meist in einer sauren Umgebung. In der DEL-Synthese wird diese hingegen bei einem pH-Wert von 9.4, 90 °C und 16 h Reaktionszeit entfernt, um die DNA nicht zu beschädigen.<sup>[235]</sup> Für die Boc-Entschützung mittels der hergestellten Katalysatorsysteme wurde nach Voruntersuchungen eine Reaktionstemperatur von 50 °C gewählt. Bei dieser Temperatur wurde nach vier und acht Stunden der Umsatz der geschützten DNA (**DNA-7**) zur entschützten DNA (**DNA-8**) bestimmt. Zusätzlich wurde der Grad der Depurinierung ermittelt.

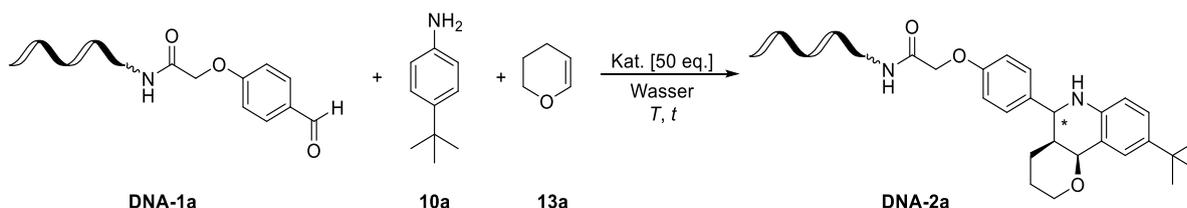


**Abbildung 57:** Erhaltene Umsätze der Boc-Entschützung von **DNA-7** nach vier (hellblaue Balken) und acht (dunkelblaue Balken) Stunden Reaktionszeit und die ermittelte Depurinierung nach vier (hellrote Balken) und acht (dunkelrote Balken) Stunden.

Bei allen Systemen zeigte sich, dass der Umsatz mit steigender Reaktionszeit zunahm. Analog zu der POVAROV-Reaktion zeigten auch hier die schalefunktionalisierten Systeme gegenüber ihren kernfunktionalisierten Analoga eine erhöhte Reaktivität. Für die schalefunktionalisierten Systeme konnte dabei der Trend beobachtet werden, dass der Umsatz mit steigender Lipophilie des Mizellkerns abnahm. Bei den kernfunktionalisierten Systemen war ein solch eindeutiger Trend nicht zu beobachten, jedoch konnte auch hier mit dem hydrophobsten System **K-OA** der geringste Umsatz erzielt werden. Neben der Boc-Entschützung konnte jedoch auch parallel eine Depurinierung von **DNA-7** und **DNA-8** beobachtet werden. Der Grad der Depurinierung korrelierte hierbei mit den erhaltenen Umsätzen; je größer der absolute Umsatz war, desto größer war auch die absolute Depurinierung. Für das System **S-DDA** wurde sowohl nach vier als auch nach acht Stunden das geringste Depurinierungsmaß beobachtet. Im Gegensatz zu der POVAROV-Reaktion bedarf die Boc-Entschützung keiner Aminkomponente, welche das Gesamtsystem puffern könnte, weshalb es hier vermehrt zu einer Depurinierung kommt. Um den Grad der Depurinierung zu verringern, könnte in zukünftigen Untersuchungen  $\text{MgCl}_2$  zu den Reaktionslösungen hinzugegeben werden.<sup>[236]</sup>

## 7.5 Zusammenfassung

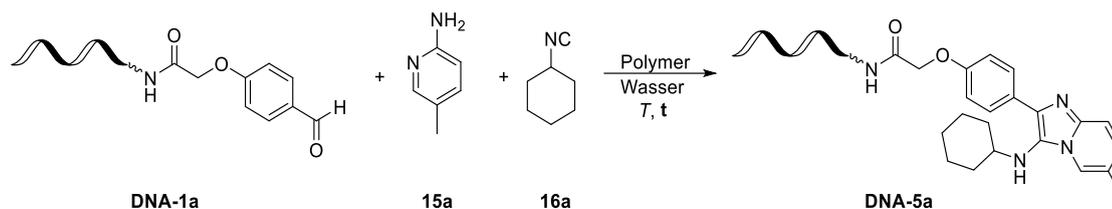
In diesem Kapitel wurden die zuvor vorgestellten sulfonsäurehaltigen kern- und schalefunktionalisierten Mizellsysteme für den Aufbau einer DNA-kodierten Bibliothek verwendet. Hierbei wurde zunächst die Kompatibilität des kernfunktionalisierten Systems **P1.2H** mit dem DNA-Aldehydkonjugat **DNA-1a** untersucht. Unter Verwendung einer 0.5 mM wässrigen Polymerlösung und einem hundertfachen Überschuss der Sulfonsäureeinheiten wurden lediglich 5% der DNA depuriniert. Als erste Reaktion wurde die POVAROV-Reaktion unter verschiedenen Reaktionstemperaturen getestet.



**Schema 42:** Reaktionsschema der Modell-POVAROV-Reaktion.

Hier konnte gezeigt werden, dass erhöhte Reaktionstemperaturen zu einer erhöhten Reaktivität führten. Bei 25 °C konnte die Reaktion nach 18 h, bei 40 °C nach sechs Stunden, bei 50 °C nach vier Stunden und bei 60 °C nach zwei Stunden als abgeschlossen angesehen werden. Mit steigender Reaktionszeit entstand bei den erhöhten Reaktionstemperaturen jedoch auch vermehrt ein oxidiertes Nebenprodukt, weswegen für die Folgereaktionen eine Reaktionstemperatur von 25 °C und eine Reaktionszeit von 18 h gewählt wurde. Anschließend wurde ein breites Substratscreening durchgeführt, bei dem sowohl die Anilinal- als auch die Olefinkomponente variiert wurde. Hier zeigte sich, dass die Reaktion mit einer Vielzahl von Substraten Umsätze von 90% und mehr generieren konnte. Anschließend wurde das schalefunktionalisierte System **P2.3H** untersucht. Ein Temperaturscreening ergab, dass dieses System deutlich sensibler auf erhöhte Reaktionstemperaturen reagierte und ein Reaktivitätsanstieg nur bis 40 °C zu beobachten war. Höhere Temperaturen führten hingegen zu einem Aktivitätsverlust. Insgesamt zeigte das System **P2.3H** bei allen Temperaturen eine geringere Aktivität als das System **P1.2H**. Abschließend wurde die Synthese einer DEL nachgestellt, indem ein Gemisch aus verschiedenen DNA-Startsubstraten **DNA-1a–DNA-1g** verwendet wurde, von denen die Konjugate **DNA-1a–DNA-1d** vollständig und das Konjugat **DNA-1e** zu etwa 30% umgesetzt werden konnten.

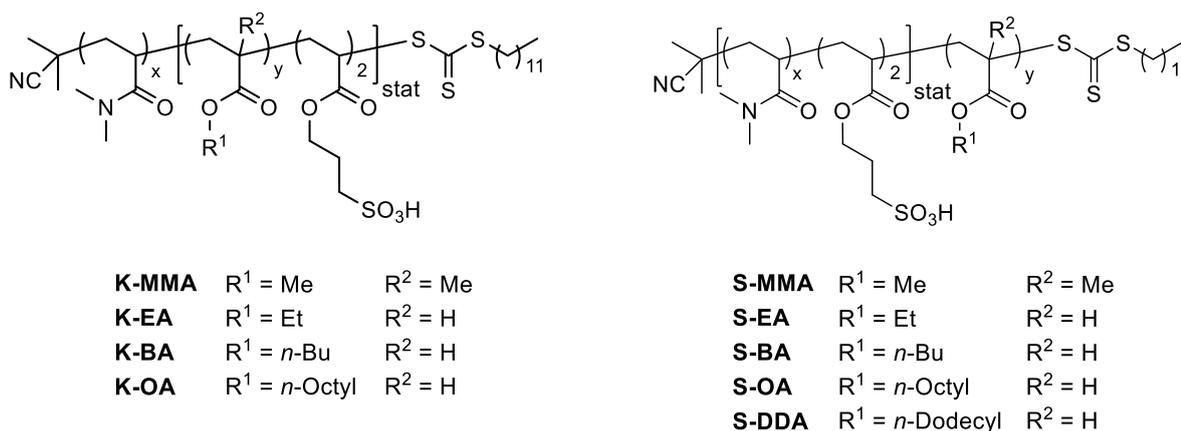
Danach wurde die GRÖBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion untersucht.



**Schema 43:** Reaktionsschema der Modell-GBB-Reaktion.

Der Vergleich der Systeme **P1.2H** und **P2.3H** zeigte auch hier, dass das kernfunktionalisierte System (90% Umsatz) unter gleichen Reaktionsbedingungen deutlich reaktiver als das schalefunktionalisierte System (40% Umsatz) war. Ein Substratscreening mit dem System **P1.2H** zeigte, dass ein breites Substratspektrum angewendet werden konnte.

Anschließend wurde mittels der RAFT-Polymerisation eine Reihe von kern- und schalefunktionalisierten Polymeren synthetisiert und deren Aktivität in der POVAROV-Reaktion und der Boc-Entschützung untersucht.



**Abbildung 58:** Übersicht über die Struktur der verschiedenen kern- und schalefunktionalisierten Polymersysteme.

Sowohl in der POVAROV-Reaktion als auch in der Boc-Entschützung zeigten die schalefunktionalisierten Systeme stets eine höhere Aktivität als die korrespondierenden kernfunktionalisierten Systeme. Über alle getesteten Reaktionen hinweg zeigte dabei das System **S-BA** die höchste Aktivität. Dabei war der Erfolg der POVAROV-Reaktion von der Wahl des Substrates abhängig. Während für die Aniline **10a** und **10b** durchweg gute bis sehr gute Umsätze erzielt werden konnten, zeigte die Reaktion unter Anwendung des Anilins **10d** nur moderate bis gute Umsätze, wobei eine erhebliche Menge von 40% (kernfunktionalisierte Systeme) bzw. 30% (schalefunktionalisierte Systeme) des Nebenproduktes **DNA-6d** entstand. Die Boc-Entschützung konnte mit allen Polymersystemen durchgeführt werden. Da die Boc-Entschützung im Gegensatz zur POVAROV-Reaktion keine Anilinkomponente beinhaltete, die das System puffern konnte, wurde ein hohes Maß an Depurinierung

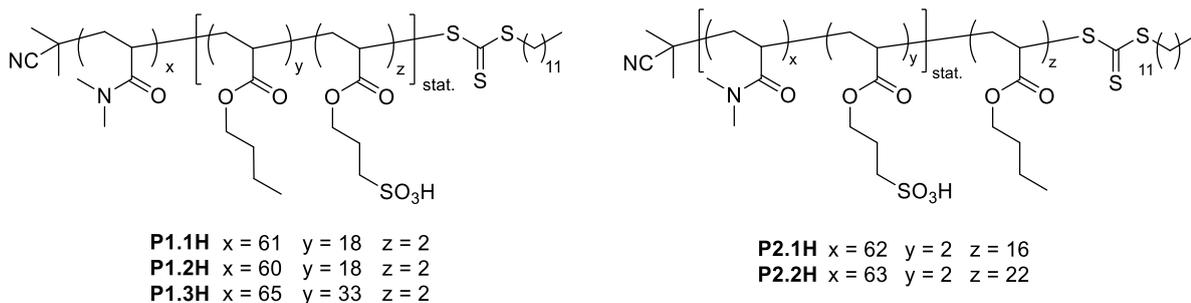
beobachtet. Mit 23% nach einer Reaktionszeit von acht Stunden bei 50 °C zeigte das System **S-DDA** die geringste Depurinierung.



## 8. Zusammenfassung und Ausblick

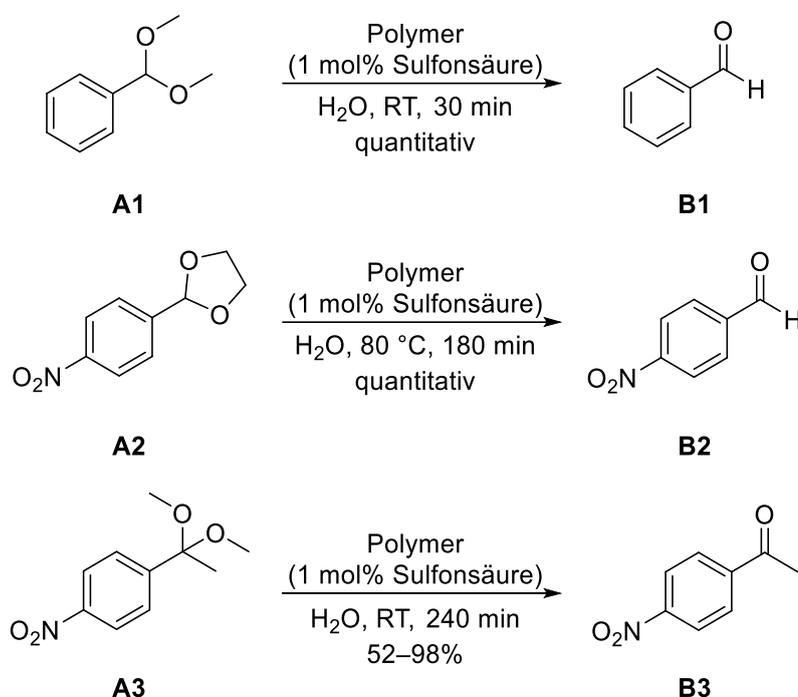
Eine weiter rasant wachsende Weltbevölkerung und der damit verbundene steigende Energie- und Ressourcenbedarf sowie die von ANASTAS und WARNER<sup>[22]</sup> zusammengefassten zwölf Prinzipien der *Grünen Chemie* erfordern eine stetige Prozessoptimierung chemischer Syntheserouten, um die Produktionsmengen zu erhöhen und zugleich nachhaltiger und umweltschonender zu arbeiten. Ein wichtiges Element zur Bewältigung aller Anforderungen stellen Katalysatoren dar. Etwa 90% aller chemischen Erzeugnisse beinhalten im Herstellungsprozess mindestens einen katalytischen Prozess. Da die eingesetzten Katalysatoren zumeist sehr kostenintensiv in der Herstellung und/oder toxisch sind, ist ein effektives Recycling von entscheidender Bedeutung. Neuartige Katalysatoren können zum einen völlig neue Reaktionspfade eröffnen oder bestehende Prozesse deutlich effektiver ablaufen lassen und zum anderen in dem nicht toxischen Lösungsmittel Wasser operieren. Eine mögliche Katalysatorbasis stellen amphiphile Polymere dar, welche mit verschiedenen Katalysatoren funktionalisiert und nach erfolgter Reaktion einfach zurückgewonnen werden können. Zudem erlauben es solche Katalysatorsysteme, organische Reaktionen selbst mit wasserempfindlichen katalytischen Einheiten in Wasser durchzuführen. Aus diesen Gründen wurden in dieser Arbeit mittels der RAFT-Polymerisation amphiphile Blockcopolymere auf Basis von *N,N*-Dimethylacrylamid (DMA) und *n*-Butylacrylat (**BA**) synthetisiert, mit katalytischen Einheiten funktionalisiert und in der mizellaren Katalyse in einem wässrigen Medium eingesetzt.

In Kapitel 4 (S. 27 ff.) dieser Arbeit wurden Sulfonsäureeinheiten in den Blockcopolymeren inkorporiert und in der mizellaren Acetalspaltung untersucht. Hierfür wurde zunächst das RAFT-Reagenz **2-CPT** über drei Stufen mit einer Ausbeute von 60% hergestellt. Da der Einfluss der Katalysatorpositionierung untersucht werden sollte, wurden zwei verschiedene Polymerarchitekturen betrachtet, eine kern- (**P1H**) und eine schalefunktionalisierte (**P2H**). Die Synthese aller Polymere erfolgte von dem hydrophilen Block aus. Dieser bestand beim kernfunktionalisierten System aus DMA, während beim schalefunktionalisierten System DMA und das Sulfonsäureacrylat **SPA** statistisch copolymerisiert wurden. Der hydrophobe Block wurde anschließend über eine statistische Copolymerisation von **BA** und **SPA** (**P1H**) bzw. eine Homopolymerisation von **BA** (**P2H**) aufgebaut. Die Strukturen der verschiedenen Polymerarchitekturen sind nachfolgend abgebildet.



**Abbildung 59:** Übersicht über die synthetisierten amphiphilen Blockcopolymerarchitekturen.

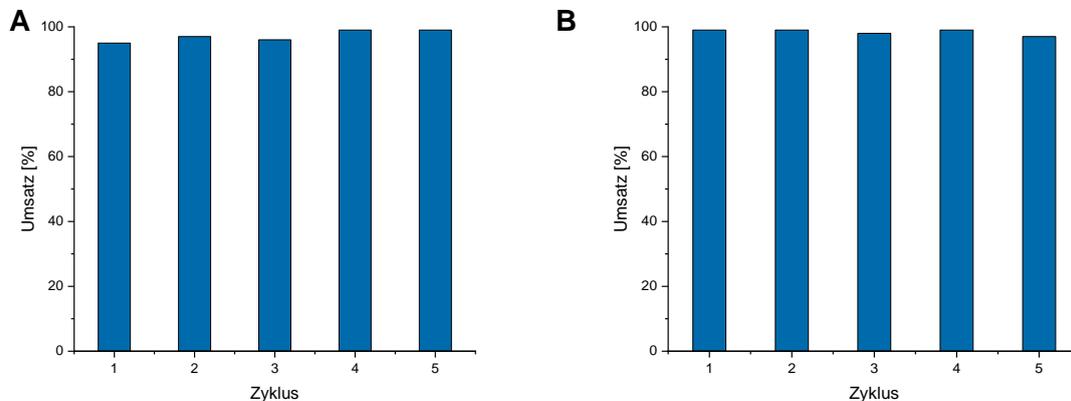
Alle Polymere wurden mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und Gelpermeationschromatographie charakterisiert. Die dynamische Lichtstreuung zeigte, dass beide Polymerarchitekturen in Wasser monodisperse Mizellen mit einem Durchmesser von 7–20 nm ausbildeten. Anschließend wurden die Polymere in der wässrigen Katalyse eingesetzt, um verschieden stabile Acetale zu spalten.



**Schema 44:** Übersicht der untersuchten Acetalspaltungen.

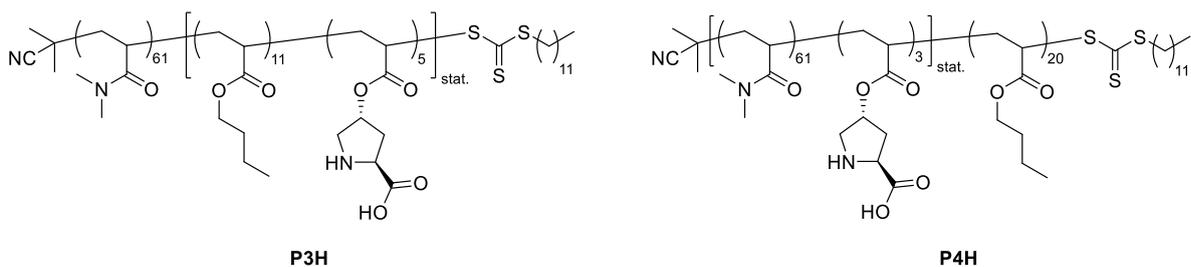
Das am wenigsten stabile Acetal **A1** konnte von beiden Polymersystemen innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur quantitativ gespalten werden, während für das stabilste Acetal **A2** für eine quantitative Spaltung 80 °C und eine Reaktionszeit von 180 min erforderlich waren. Nur bei dem Acetal **A3** konnte unter den gewählten Reaktionsbedingungen ein deutlicher Aktivitätsunterschied in den beiden Polymerarchitekturen ausgemacht werden. Das kernfunktionalisierte System konnte das Acetal bei Raumtemperatur nach 240 min quantitativ umsetzen, während das schalefunktionalisierte System unter den gleichen Reaktionsbedingungen nur 52% des Acetals spalten konnte. Dadurch konnte gezeigt werden, dass das kernfunktionalisierte Katalysatorsystem gegenüber dem schalefunktionalisierten

System eine deutlich erhöhte Reaktivität besitzt, welche durch die Wahl des Substrats und der Reaktionsbedingungen jedoch angeglichen werden kann. In einem Recyclingexperiment mit dem Acetal **A1** konnte für beide Systeme gezeigt werden, dass diese über mindestens fünf Läufe ohne Aktivitätsverlust eingesetzt werden können.



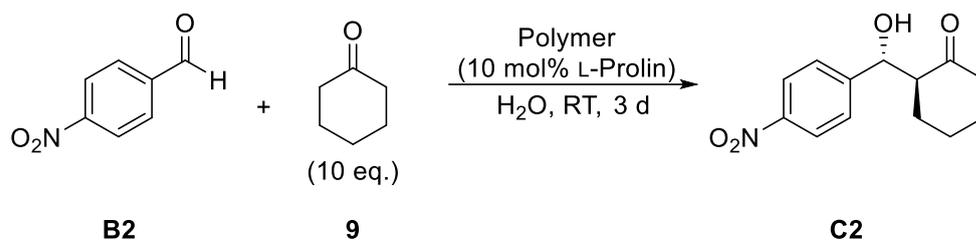
**Abbildung 60:** Rezyklierexperimente mit dem Acetal **A1** unter Verwendung des (A) kernfunktionalisierten und des (B) schalefunktionalisierten Polymersystems.

In Kapitel 5 (S. 53 ff.) dieser Arbeit wurde anstelle der Sulfonsäure der Organokatalysator L-Prolin verwendet. Das dafür benötigte Prolinacrylat wurde über zwei Stufen in einer Gesamtausbeute von 66% synthetisiert. Da auch hier der Einfluss der Katalysatorpositionierung auf die Aktivität der Katalysatorsysteme untersucht werden sollte, wurde analog zu den in Kapitel 4 verwendeten Polymeren ein kern- und ein schalefunktionalisiertes Polymer dargestellt.



**Abbildung 61:** Übersicht über die synthetisierten amphiphilen Blockcopolymerarchitekturen.

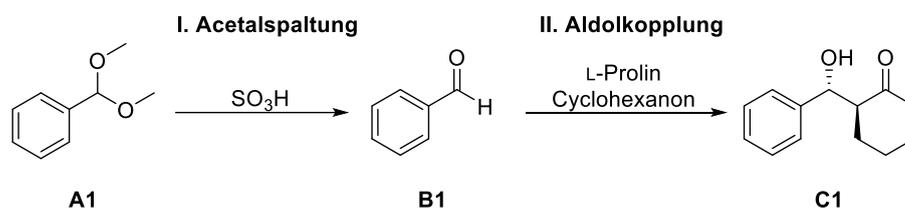
Die Charakterisierung der Polymere erfolgte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und Gelpermeationschromatographie. DLS-Messungen ergaben, dass das Polymer **P3H** Mizellen mit einer Größe von 8 nm und Polymer **P4H** Mizellen mit einer Größe von 53 nm ausbildeten. Anschließend wurden die beiden Katalysatorsysteme in der asymmetrischen Aldolreaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon eingesetzt.



**Schema 45:** Mizellare, asymmetrische Aldolkopplung zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon.

Mit dem kernfunktionalisierten System **P3H** konnte die Reaktion mit einem quantitativen Umsatz und sehr guten Diastereomerenverhältnissen *dr* und Enantioselektivitäten durchgeführt werden. Für das schalefunktionalisierte System **P4H** konnte bei Raumtemperatur hingegen kein Umsatz beobachtet werden. Eine Temperaturerhöhung auf 40 °C ermöglichte einen 13%igen Umsatz zum Aldolprodukt **C2** bei einem sehr guten *dr* von 3/97 und einem *ee* von 90%. Dies zeigte, dass auch hier das kernfunktionalisierte System eine deutlich höhere Aktivität als das schalefunktionalisierte System besaß. Da die Selektivität hingegen unbeeinflusst blieb, kann dieser Aktivitätsunterschied darauf zurückgeführt werden, dass Substrate und katalytische Einheit durch die unterschiedliche Positionierung im Polymer **P4H** nur bedingt in Kontakt kommen können. Mit dem System **P3H** wurde zusätzlich ein kleines Substratscreening durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass Substituenten mit einem –M-Effekt am Phenylring die Reaktion beschleunigen, während Substituenten mit einem +M-Effekt zu einer vollständigen Inhibierung der Reaktion führen.

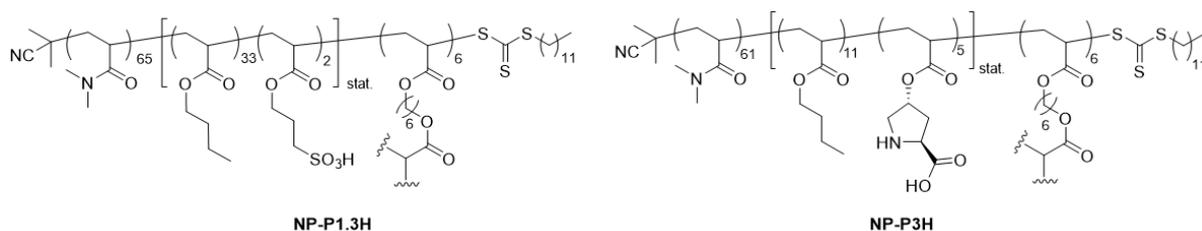
In Kapitel 6 (S. 75 ff.) wurden die zuvor synthetisierten sulfonsäure- und L-Prolinfunktionalisierten Katalysatorsysteme kombiniert, um eine orthogonale Tandemreaktion aus Acetalspaltung und Aldolkopplung durchzuführen.



**Schema 46:** Orthogonale Tandemreaktion aus Acetalspaltung und asymmetrischer Aldolkopplung.

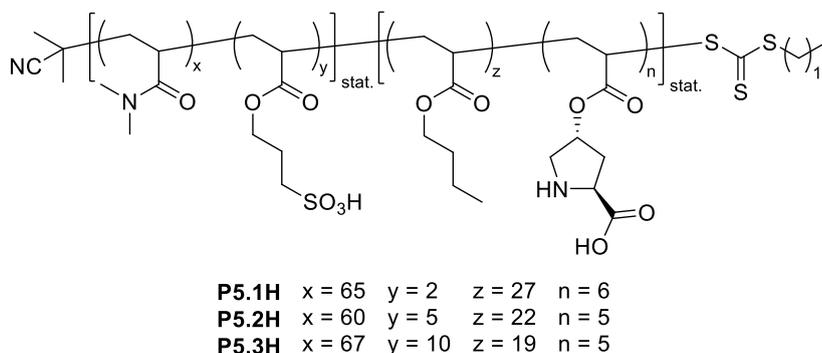
Vor der Durchführung der orthogonalen Tandemreaktion wurde zunächst die Kompatibilität der verschiedenen Katalysatorsysteme bestimmt. Hierfür wurde den Einzelreaktionen sukzessive ein relevantes Substrat aus der Einzelreaktion des anderen Katalysatorsystems zugesetzt und dessen Einfluss auf die Reaktion untersucht. Hierbei zeigte sich, dass das System **P1.1H** sehr sensibel auf das prolinfunktionalisierte System **P3H** reagierte. Bei einer zugesetzten Katalysatormenge von 10 mol% Prolin wurde die Acetalspaltung fast vollständig inhibiert, bei einem Zusatz von 1 mol% konnte ein Umsatz von 25% beobachtet werden. Auch

das schalefunktionalisierte System **P2.1H** wurde durch die Zugabe des Polymers **P3H** mit einer Katalysatorkonzentration von 10 mol% negativ beeinflusst. Hier fiel der Umsatz von 98% auf 41% ab. Das System **P3H** zeigte sich hingegen sehr robust gegenüber den beiden säurefunktionalisierten Systemen. Unter Zugabe des Systems **P1.1H** wurde ein 13% geringerer Umsatz gemessen, die Zugabe des Systems **P2.1H** hatte hingegen keinen Effekt auf den Umsatz der Aldolkopplung. Das Diastereomerenverhältnis fiel in beiden Experimenten nur geringfügig schlechter aus. Um die verschiedenen katalytischen Funktionalitäten effektiv voneinander zu trennen, wurden die Polymere **P1.3H** und **P3** in einer weiteren RAFT-Polymerisation mit dem bifunktionellen Vernetzer Hexandioldiacrylat zu stabilen Nanopartikeln vernetzt.



**Abbildung 62:** Übersicht über die hergestellten, kernvernetzten Nanopartikel.

DLS-Messungen in Methanol ergaben für die Nanopartikel einen Durchmesser von etwa 15 nm und bestätigten damit die erfolgreiche Kernvernetzung der amphiphilen Polymere. Anschließend wurden systematisch alle Kombinationen aus Mizellen und Partikeln in der orthogonalen Tandemreaktion untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Anwendung der Nanopartikel gegenüber den mizellaren Systemen zu keiner Steigerung des Umsatzes führten. Der Grund dafür liegt in einer unvollständigen Vernetzung der freien Polymerketten zu den Nanopartikeln. Mit Hilfe von DOSY-NMR-Messungen konnte gezeigt werden, dass nur etwa 30% der Polymere vernetzt wurden. Um die Kompartimentierung der beiden katalytischen Spezies dennoch zu erreichen, wurden drei bifunktionelle amphiphile Polymere synthetisiert, bei denen die Sulfonsäure im hydrophilen und das L-Prolin im hydrophoben Bereich inkorporiert wurde. Um den Einfluss verschiedener Säurekonzentrationen zu untersuchen, wurde die Menge der Sulfonsäure innerhalb der drei Polymere variiert.



**Abbildung 63:** Struktur und Zusammensetzung der bifunktionellen Polymere **P5.1H–P5.3H**.

Nach einem Reaktionsparameterscreening wurde das bifunktionelle Polymer **P5.1H** mit den beiden Einzelsystemen **P1.3H / P3H** und **P2.2H / P3H** verglichen. Dabei zeigte sich, dass das bifunktionelle System auf Grund der räumlichen Nähe der katalytischen Zentren und der daraus folgenden schnellen intramizellaren Diffusion der Substrate höhere Umsätze generieren konnte als die beiden Einzelsysteme. Das syn/anti-Verhältnis lag in allen Experimenten bei  $\geq 4/96$ . Anschließend wurden die bifunktionellen Polymere auf ihre Rezyklierfähigkeit untersucht.

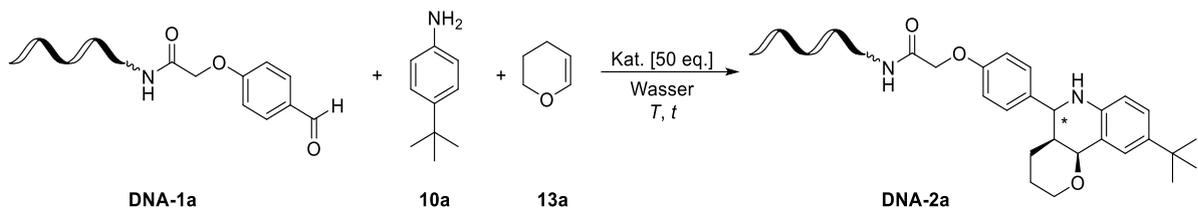
**Tabelle 40:** Rezyklierexperimente der bifunktionellen Polymere **P5.1H–P5.3H**.

Zyklus	Umsatz <sup>a)</sup> [%] ( <b>P5.1H</b> )			Umsatz <sup>a)</sup> [%] ( <b>P5.2H</b> )			Umsatz <sup>a)</sup> [%] ( <b>P5.3H</b> )		
	A2 → B2	B2 → C2 (syn/anti) <sup>a</sup>	ee <sup>b)</sup> [%]	A2 → B2	B2 → C2 (syn/anti) <sup>a</sup>	ee <sup>b)</sup> [%]	A2 → B2	B2 → C2 (syn/anti) <sup>a</sup>	ee <sup>b)</sup> [%]
1	64	87 (2/98)	85	92	94 (2/98)	97	97	93 (3/97)	99
2	55	85 (3/97)	90	80	84 (2/98)	95	68	40 (4/96)	95
3	50	69 (3/97)	88	50	47 (2/98)	96	39	14 (4/96)	96
4 <sup>c)</sup>	98	57 (4/96)	79	–	–	–	–	–	–

Reaktionsbedingungen: 1 mM Polymerlösung in Wasser,  $c(\text{SO}_3\text{H}) = 20 \text{ mol}\%$ ,  $c(\text{L-Pro}) = 60 \text{ mol}\%$  (**P5.1H**),  $= 20 \text{ mol}\%$  (**P5.2H**),  $= 10 \text{ mol}\%$  (**P5.3H**), 10 eq. Cyclohexanon, 40 °C, 72 h; a) bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in CD<sub>3</sub>CN; b) bestimmt mit chiraler HPLC, AD-Säule, *n*-Heptan/IPA 9/1, RT, 1 mL min<sup>-1</sup>; c)  $T = 60 \text{ °C}$ .

Hier zeigte sich bei jedem der drei Polymere ein kontinuierlicher Rückgang des Umsatzes in jedem weiteren Reaktionszyklus. Dies könnte zum einen an der Auswaschung der Polymere und zum anderen an einer Inhibierung der katalytischen Spezies liegen. Mit einer Erhöhung der Reaktionstemperatur von 40 °C auf 60 °C kann diesem Umsatzabfall entgegengewirkt werden, allerdings verliert das L-Prolin danach seine Aktivität. Um die Rezyklierfähigkeit der bifunktionellen Systeme in Zukunft zu verbessern, könnten die Polymere mit effizienten Vernetzungsmethoden zu Nanopartikeln stabilisiert werden.

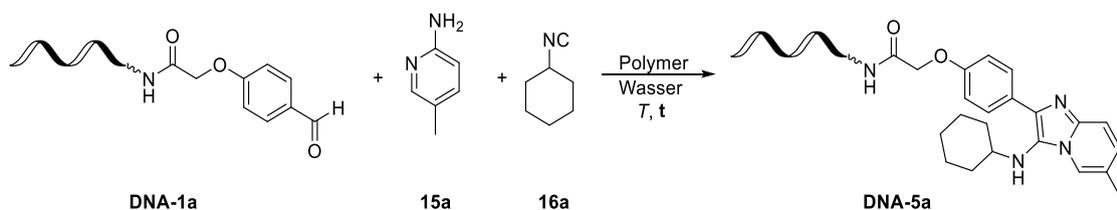
In Kapitel 7 (S. 107 ff.) wurde zunächst das kernfunktionalisierte Polymer **P1.2H** als Katalysator für den Aufbau einer DNA-kodierten Bibliothek (DEL) eingesetzt. Als Modellreaktion wurde hier die POVAROV-Reaktion untersucht.



**Schema 47:** Reaktionsschema der Modell-POVAROV-Reaktion.

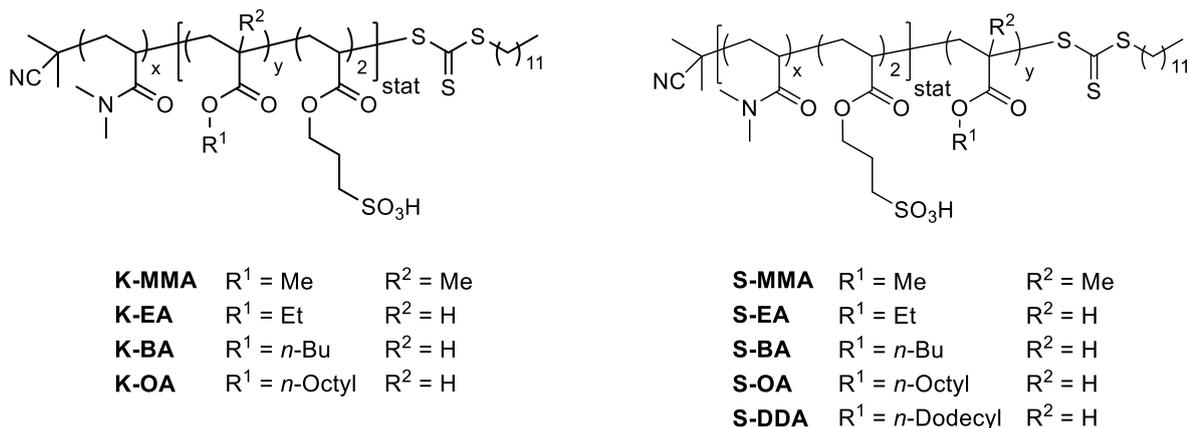
Unter Zuhilfenahme des polymeren Katalysators konnte das Startsubstrat **DNA-1a** nach 18 h bei Raumtemperatur nahezu quantitativ umgesetzt werden, eine Depurinierung der DNA war kaum zu beobachten. Eine Erhöhung der Temperatur beschleunigte zwar die Reaktion, führte aber auch vermehrt zur Depurinierung der DNA und zur Bildung eines Nebenproduktes. Ein Substratscreening zeigte, dass die Reaktion mit einer großen Bandbreite an Anilinen und unter Verwendung verschiedener Olefine sehr erfolgreich durchgeführt werden konnte. Diese hohe Aktivität konnte auch mit einem Gemisch aus DNA-Ausgangssubstraten beobachtet werden, von denen viele vollständig oder strukturbedingt teilweise umgesetzt werden konnten. Der Vergleich mit dem schalefunktionalisierten Polymer **P2.3H** zeigte, dass dieses ebenfalls die POVAROV-Reaktion katalysieren konnte. Allerdings war die Aktivität etwa 20% geringer als bei dem kernfunktionalisierten System **P1.2H**.

Neben der POVAROV-Reaktion konnte auch die GRÖBKE-BLACKBURN-BIENAYMÉ-Reaktion (GBB-Reaktion) erfolgreich mit einem großen Substratspektrum durchgeführt werden. Auch hier war das kernfunktionalisierte System **P1.2H** 40% effektiver als das schalefunktionalisierte System **P2.3H**.



**Schema 48:** Reaktionsschema der GBB-Modellreaktion.

Um den Einfluss des hydrophil/hydrophoben-Verhältnisses des polymeren Katalysators zu untersuchen, wurde im Folgenden eine Reihe verschiedener kern- und schalefunktionalisierter Polymere synthetisiert.



**Abbildung 64:** Übersicht über die kern- und schalefunktionalisierten Polymere.

Mittels DLS- und TEM-Messungen konnte gezeigt werden, dass alle Polymere im wässrigen Medium Mizellen ausbildeten, wobei diese mit steigender Lipophilie des Kerns auch einen größeren Durchmesser besaßen. Alle gezeigten Polymere konnten eine Reihe von Substraten in der POVAROV-Reaktion erfolgreich umsetzen. Hierbei zeigten die weniger lipophilen Polymere eine höhere Aktivität als die stärker lipophilen und die schalefunktionalisierten Polymere zeigten grundsätzlich eine höhere Aktivität als die entsprechenden kernfunktionalisierten Polymere.

Abschließend wurden die Polymere in der Boc-Entschützung eines DNA-gebundenen Substrats untersucht. Hier zeigte sich, dass die Entschützung grundsätzlich durchführbar war. Allerdings kam es zu einer erheblichen Depurinierung der DNA. Eine gepufferte Reaktionslösung könnte den Depurinierungsgrad in zukünftigen Experimenten möglicherweise reduzieren. Interessant wäre auch die Anwendung anderer mizellar gebundener katalytischer Spezies sowie der simultane Einsatz verschiedener Systeme, um die Strukturvielfalt in möglichst wenig Reaktionsschritten zu erhöhen.

## 9. Experimentalteil

### 9.1 Allgemeines

Alle verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen *abcr*, *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Carl Roth*, *Fluorochem*, *Fisher Scientific*, *Sigma Aldrich* oder *TCI Europe* bezogen. Kommerziell erworbene, flüssige Monomere wurden vor Gebrauch destilliert, Monomere, die als Feststoff vorlagen, wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Das eingesetzte AIBN wurde vor Gebrauch aus Methanol umkristallisiert. Alle anderen Chemikalien wurden, sofern im Text nicht anders vermerkt, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die trockenen Lösungsmittel Toluol und Diethylether wurden einer Anlage MB SPS-800 der Firma *M. Braun GmbH* entnommen. Trocken Methanol und 1,4-Dioxan wurden von *Acros Organics* bezogen. Lösungsmittel technischer Qualität wurden vor Gebrauch am Rotationsverdampfer destilliert. Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden in ausgeheizten und sekurierten Glasgeräten oder druckstabilen Schlenk-Rohren in trockenen Lösungsmitteln und unter Argonschutzatmosphäre durchgeführt.

### NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an FT-NMR-Geräten der Firma *Bruker* der Typen *Bruker Avance III HD NanoBay* (400 MHz), *Bruker Avance NEO* (500 MHz), *Bruker Avance III HD* (600 MHz) sowie an einem Gerät der Firma *Agilent Technologies* des Typs *Agilent DD2* (500 MHz) bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Auswertung der erhaltenen NMR-Spektren erfolgte mit dem Programm *ACD Labs 12.00* unter der Version 12.01. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in parts per million (ppm) und die Kopplungskonstante  $J$  wird in Hertz (Hz) angegeben. Für die Angabe der Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, quint = Quintett, dd = Dublett vom Dublett, m = Multipllett, br = breit.

### Fluoreszenzspektroskopie

Die Fluoreszenz-Messungen wurden an dem Spektrometer F-2700 der Firma *Hitachi* im Arbeitskreis von *Prof. Dr. Jörg Tiller* durchgeführt. Die Anregungswellenlänge betrug 344 nm, als Fluoreszenzsondenmolekül wurde Pyren (0.1 mM in Methanol) verwendet.

### Gelpermeationschromatographie

Die Molmassen und Dispersitäten der Polymere wurden an dem Gerät L-5000 LC Controller, 655A-11 Liquid Chromatograph der Firma *Merck Hitachi* bestimmt. Als Eluent wurde DMF

(HPLC-Grade + 5 g/L LiBr) verwendet. Es wurde über eine Vorsäule (PSS GRAM) und zwei Trennsäulen (PSS GRAM analytical 1000 Å und PSS GRAM analytical 30 Å) bei einer Durchflussrate von 1 mL/min und einer Temperatur von 35 °C gemessen. Zur Kalibrierung wurde ein PMMA-Kalibrierkit der Firma *Polymer Standards Service* (PSS) verwendet. Die Detektierung erfolgte mit dem RI Detector Smartline 2300 der Firma *Knauer*. Für die Messungen wurden Proben mit einer Konzentration von 3 mg/mL hergestellt. Vor der Messung wurden die Proben mit einem 0,2 µm PTFE-Spritzenvorsatzfilter filtriert.

### **Optische Emissionsspektroskopie mittels induktiv gekoppelten Plasmas**

ICP-OES-Messungen wurden an dem Duo-Gerät Iris Intrepid der Firma *Thermo Scientific* im Arbeitskreis von *Prof. Dr. Arno Behr* durchgeführt.

### **Dynamische Lichtstreuung**

Die Messungen der dynamischen Lichtstreuung wurden an dem Gerät Zetasizer Nano-5 der Firma *Malvern* mit einem He-Ne-Laser ( $\lambda = 632$  nm) in der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Jörg Tiller* und an dem Gerät ZetaPALS der Firma *Brookhaven Instruments* mit einem He-Ne-Laser ( $\lambda = 632$  nm) durchgeführt. Die Messtemperatur betrug 25 °C. Die Vermessung der Polymere erfolgte in einer 1 mM wässrigen Lösung, vernetzte Partikel wurden bei einer Konzentration von 1 mg/mL in Wasser und Methanol vermessen.

### **Ionenaustausch**

Für den Ionenaustausch der Polymersalze wurden die Polymere in wenig Methanol gelöst und über den sauren Ionenaustauscher Amberlyst® 15 geleitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und lyophilisiert.

### **Chromatographie**

Die säulenchromatographischen Aufreinigungen erfolgten an Kieselgel 60 (0.040–0.063 nm) der Firma *Marcherey-Nagel*. Für die Dünnschichtchromatographie wurden die DC-Platten ALUGRAM® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> (Kieselgel 60 mit Fluoreszenz-Indikator UV<sub>254</sub>) der Firma *Marcherey-Nagel* verwendet. Die Detektion erfolgte über UV-Licht (254 nm oder 366 nm) oder geeignete Anfärbereagenzien.

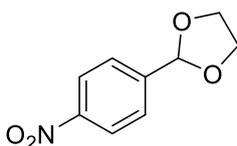
## Analytische HPLC

Die HPLC-Messungen wurden an einer Anlage der Firma *Knauer* (Smartline Pump 1000) ausgestattet mit einem Entgaser (Smartline Manager 5000), einem Autosampler (Smartline Autosampler 3950), einem UV-Detektor (Smartline UV Detector 2600) und einem RI-Detektor (Smartline RI Detector 2300) mit dem Lösungsmittelgemisch *n*-Heptan/IPA 9:1 und einer Durchflussrate von 1 mL/min bei RT durchgeführt. Als Säule wurde eine LUX<sup>®</sup> Amylose-1 (250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ m) der Firma *Phenomenex* verwendet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software Clarity Chrom Version 7.2.0.73 der Firma *DataApex*.

## 9.2 Präparative Vorschriften

### 9.2.1 Synthese niedermolekularer Substanzen

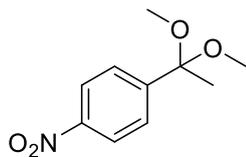
#### Synthese von 2-(4-Nitrophenyl)-1,3-dioxolan (A2)



Zu einer Lösung von 4-Nitrobenzaldehyd (1.00 g, 6.62 mmol, 1.00 eq.) und *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (25.17 mg, 0.13 mmol, 0.02 eq.) in Toluol (40 mL) wird Ethylenglykol (920.01 mg, 14.82 mmol, 2.24 eq.) hinzugegeben. Anschließend wird die Lösung so lange erhitzt, bis sich kein Reaktionswasser mehr abscheidet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit EtOAc (40 mL) versetzt und nacheinander mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2x20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, gefiltert, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt (1.22 g, 6.23 mmol, 94%) wird als gelber Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  (ppm) = 8.24 (d, 2H,  $J$  = 8 Hz, NCCH), 7.69 (d, 2H,  $J$  = 12 Hz, NCCHCH), 5.87 (s, 1H, OCH), 4.13–4.02 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>).

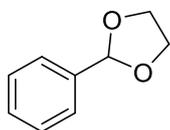
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  (ppm) = 149.97 (NC), 146.89 (OCHC), 128.94 (NCCHCH), 124.57 (NCCH), 103.61 (OCH), 66.72 (OCH<sub>2</sub>).

**Synthese von 1-(1,1-Dimethoxyethyl)-4-nitrobenzol (A3)**

4-Nitroacetophenon (500.00 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.), *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (2.85 mg, 0.02 mmol, 0.005 eq.) und Trimethylorthoformiat (318.36 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.) werden in Methanol gelöst und 96 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung mit festem  $K_2CO_3$  (2.07 mg, 0.02 mmol, 0.005 eq.) versetzt und weitere 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 15:1) wird das Produkt (550.13 mg, 2.58 mmol, 86%) als gelber Feststoff erhalten.

**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.22 (d, 2H,  $J = 5$  Hz, NCCH), 7.71 (d, 2H,  $J = 10$  Hz, NCCHCH), 3.19 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 1.53 (s, 3H,  $OCCH_3$ ).

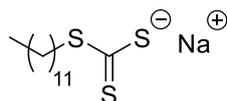
**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CD_3OD$ ):**  $\delta$  (ppm) = 151.67 (OCC), 149.08 (NC), 128.89 (NCCHCH), 124.43 (NCCH), 102.62 (OC), 48.98 ( $OCH_3$ ), 26.26 ( $OCCH_3$ ).

**Synthese von 2-Phenyl-1,3-dioxolan (A4)**

Benzaldehyd (15.00 g, 141.23 mmol, 1.00 eq.), Ethylenglykol (10.52 g, 169.48 mmol, 1.2 eq.) und *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (0.54 g, 2.82 mmol, 0.02 eq.) werden in Toluol (40 mL) gelöst und so lange refluxiert, bis sich kein Reaktionswasser mehr abscheidet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit wässriger NaOH (1 M, 50 mL) und Wasser (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Fraktionierte Destillation ergibt das Produkt (11.39 g, 75.86 mmol, 54%) als farblose Flüssigkeit.

**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.46–7.44 (m, 2H,  $CH_{Aryl}$ ), 7.37–7.36 (m, 3H,  $CH_{Aryl}$ ), 5.73 (s, 1H, OCH), 4.11–3.98 (m, 4H,  $OCH_2$ ).

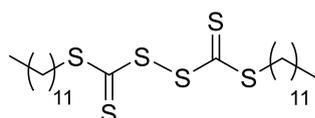
**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CD_3OD$ ):**  $\delta$  (ppm) = 139.57 (OCC), 130.37 ( $OCHCCHCH$ ), 129.40 ( $OCHCCHCHCH$ ), 127.87 ( $OCHCCH$ ), 105.11 (OCH), 66.46 ( $OCH_2$ ).

**Synthese von Natriumdodecyltrithiocarbonat (2)**

Zu einer Suspension aus NaH (1.19 g, 49.41 mmol, 1.00 eq.) in trockenem Diethylether (230 mL) wird über 30 min unter Druckausgleich Dodecanthiol (10.00 g, 49.41 mmol, 1.00 eq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird unter Druckausgleich über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird CS<sub>2</sub> (3.76 g, 49.41 mmol, 1.00 eq.) über 10 min zu dem Reaktionsgemisch getropft, wodurch eine Gelbfärbung resultiert, und 60 min bei RT gerührt. Nach Verdünnung des Reaktionsgemisches mit Diethylether (60 mL) wird der Feststoff abgetrennt und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (12.32 g, 41.01 mmol, 83%) wird als gelber Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 2.98 (t, 2H, *J* = 6 Hz, SCH<sub>2</sub>), 1.49 (quint, 2H, *J* = 6 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.30–1.24 (br, 18H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>), 0.85 (t, 3H, *J* = 8 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 40.07 (SCH<sub>2</sub>), 31.29 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.04–29.00 (2C, S(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.77–28.65 (6C, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>), 22.09 (S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>2</sub>), 13.95 (S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>2</sub>).

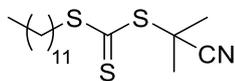
**Synthese von Bisdodecyltrithiocarbonat (3)**

Zu einer Suspension aus Natriumdodecyltrithiocarbonat (12.32 g, 41.01 mmol, 1.00 eq.) in Diethylether (130 mL) wird innerhalb von fünf Minuten Iod (5.72 g 22.56 mmol, 0.55 eq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 60 min bei RT gerührt und das entstandene NaI mittels Filtration entfernt. Das Filtrat wird mit wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-Lösung (5 Gew%, 100 mL), H<sub>2</sub>O (100 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels ergibt das Produkt (10.93 g, 19.68 mmol, 96%) als gelbbraunes Öl, welches im Eisfach (–18 °C) fest wird.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ (ppm) = 3.31 (t, 4H, *J* = 8 Hz, SCH<sub>2</sub>), 1.70 (quint, 4H, *J* = 6 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40 (quint, 4H, *J* = 8 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.31–1.27 (br, 32H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>), 0.89 (t, 6H, *J* = 8 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 38.32 ( $\text{SCH}_2$ ), 31.90 ( $\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2$ ), 29.62 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 29.54–27.35 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_7$ ), 22.68 ( $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2$ ), 14.11 ( $\text{S}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2$ ).

### Synthese von 2-Cyano-2-propyldodecyltrithiocarbonat (2-CPT)

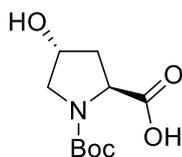


Bisdodecyltrithiocarbonat (5.00 g, 9.01 mmol, 1.00 eq.) und AIBN (2.37 g, 14.41 mmol, 1.60 eq.) werden in EtOAc (200 mL) gelöst. Die Lösung wird dann für 30 min mit Argon durchspült und anschließend 24 h bei 77 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch (Silicagel, Cyclohexan  $\rightarrow$  Cyclohexan/EtOAc 90:10) aufgereinigt. Das Produkt (4.67 g, 13.52 mmol, 75 %) wird als gelbes Öl erhalten, welches im Eisfach (–18 °C) fest wird.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 3.34 (t, 2H,  $J = 6$  Hz,  $\text{SCH}_2$ ), 1.88 (s, 5H,  $\text{SCCH}_3$ ), 1.71 (quint, 2H,  $J = 6$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.41 (quint, 2H,  $J = 6$  Hz,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.33–1.27 (br, 16H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8$ ), 0.89 (t, 3H,  $J = 8$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 120.46 (CN), 42.35 (NCC), 36.94 ( $\text{SCH}_2$ ), 31.90 ( $\text{S}(\text{CH}_2)_9\text{CH}_2$ ), 29.61–26.90 ( $\text{SCH}_2(\text{CH}_2)_8$ ), 22.68 ( $\text{SCCH}_3$ ), 14.11 ( $\text{S}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_2$ ).

### Synthese von *N*-Boc-*trans*-4-Hydroxy-L-prolin (7)

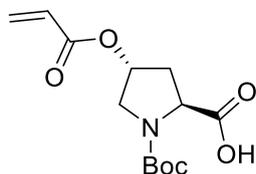


Di-*tert*-butyldicarbonat (3.69 g, 16.93 mmol, 1.11 eq.) wird in 1,4-Dioxan (20 mL) vorgelegt. Unter Eisbadkühlung wird anschließend *trans*-4-Hydroxy-L-prolin (2.00 g, 15.25 mmol, 1.00 eq.) in NaOH (1 M, 30 mL) hinzugegeben und zunächst 30 min bei 0 °C und weitere zwei Stunden bei RT gerührt. Danach wird etwa die Hälfte des Lösungsmittels entfernt und mit einer 1 M  $\text{KHSO}_4$ -Lösung ein pH-Wert von drei eingestellt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc (3x20 mL) extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels ergibt das Produkt (3.42 g, 14.78 mmol, 97%) als farblosen Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 4.49–4.39 (m, br, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CH} / \text{NCHCOOH}$ ), 3.63–3.48 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.35–2.10 (m, br, 2H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 1.48/1.43 (s, br, 9H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 177.71 (NCHCOOH), 156.47 (NC(O)O), 81.80 (OC(CH<sub>3</sub>)), 69.63 (NCH<sub>2</sub>CH), 57.77 (NCH), 54.65 (NCH<sub>2</sub>), 37.41 (NCHCH<sub>2</sub>), 28.32 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### Synthese von (2S,4S)-N-Boc-4-Acroloylprolin (8)



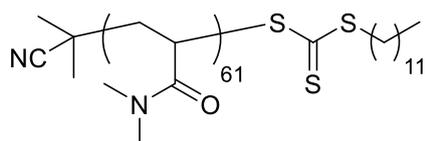
Zu einer Lösung von *N*-Boc-*trans*-4-Hydroxy-L-prolin (2.50 g, 10.82 mmol, 1.00 eq.) in THF (25 mL) wird Triethylamin (2.52 g, 24.89 mmol, 2.30 eq.) hinzugegeben. Anschließend wird Acryloylchlorid (1.07 g, 11.90 mmol, 1.10 eq.) in THF (5 mL) bei 0 °C zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser (15 mL) gequenchet und mit Dichlormethan (3x15 mL) extrahiert. Die organische Phase wird anschließend mit einer  $\text{KHSO}_4$ -Lösung (1 M, 4x20 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Entfernen des Lösungsmittels ergibt das Produkt (2.13 g, 7.47 mmol, 69%) als gelbliches, hochviskoses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 6.45 (dd, 1H,  $J = 16$  Hz,  $J = 4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}=\text{CH}$ ), 6.15–6.08 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.90–5.88 (m, br, 1H,  $\text{CH}_{\text{trans}}\text{H}=\text{CH}$ ), 5.39–5.35 (m, br, 1H, NCH<sub>2</sub>CH), 4.54–4.34 (m, br, 1H, NCHCOOH), 3.72–3.66 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.60–2.25 (m, br, 2H, NCHCH<sub>2</sub>), 1.49/1.45 (s, br, 9H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 176.74 (NCHCOOH), 165.42 (CH<sub>2</sub>=CHC), 155.39 (NC(O)O), 131.81 (CH<sub>2</sub>=CH), 127.83 (CH<sub>2</sub>=CH), 80.96 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.04 (NCH<sub>2</sub>CH), 67.94 (NCH), 57.71 (NCH<sub>2</sub>), 36.55 (NCHCH<sub>2</sub>), 28.29 (28.32 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)).

#### 9.2.1 Polymersynthese

Die Synthese der Präpolymere **PP1.1–PP1.7** wird hier am Beispiel von **PP1.1** gezeigt.



In einem druckstabilen Schlenkcolben werden *N,N*-Dimethylacrylamid (DMA) (3.00 g, 30.26 mmol, 60.00 eq.), 2-Cyano-2-propyldodecyltrithiocarbonat (**2-CPT**) (174.31 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.) und AIBN (16.55 mg, 0.10 mmol, 0.20 eq.) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (3 mL) gelöst. Das Gemisch wird über drei *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen entgast und für drei

Stunden bei 90 °C polymerisiert. Anschließend wird das Polymergemisch in gekühltem Diethylether ausgefällt. Nach Zentrifugieren und Dekantieren wird der Niederschlag im Hochvakuum getrocknet. Das Polymer (4.62 g, 0.45 mmol, 89%) wird als gelber Feststoff erhalten

Die Polymerisation von **PP1.2** wurde in Toluol durchgeführt.

**Tabelle 41:** Analytische Daten der Präpolymere **PP1.1–PP1.7**.

Polymer	DMA <sup>a)</sup> (theor.)	<i>M<sub>n</sub></i> theor. [g/mol]	<i>M<sub>n</sub></i> NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	<i>M<sub>n</sub></i> GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( <i>Đ</i> <sup>b)</sup> )	Ausbeute [%]
<b>PP1.1</b>	61 (60)	6290	6390	7500 (1.19)	89
<b>PP1.2</b>	60 (60)	6290	6290	6800 (1.18)	76
<b>PP1.3</b>	65 (60)	6290	6790	7600 (1.19)	88
<b>PP1.4</b>	62 (60)	6290	6490	7000 (1.16)	92
<b>PP1.5</b>	62 (60)	6290	6490	6400 (1.15)	88
<b>PP1.6</b>	63 (60)	6290	6590	6400 (1.24)	71
<b>PP1.7</b>	59 (60)	6290	6190	7000 (1.16)	85

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

#### **PP1.1**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.14–2.94 (br, 364H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

#### **PP1.2**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.13–2.92 (br, 359H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (t, 3H, *J* = 8 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

#### **PP1.3:**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.13–2.90 (br, 391H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (t, 3H, *J* = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

#### **PP1.4**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.13–2.93 (br, 372H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (t, 3H, *J* = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

#### **PP1.5:**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 3.13–2.89 (br, 373H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (t, 3H, *J* = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

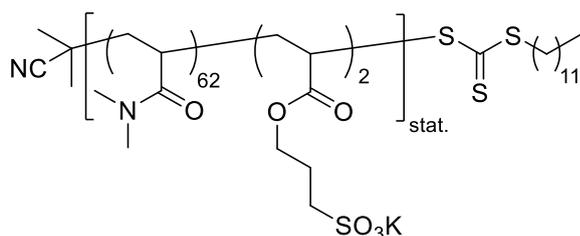
**PP1.6**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.11–2.88 (br, 377H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.86 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

**PP1.7**

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.12–2.90 (br, 353H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (t, 3H,  $J = 6$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

Die Synthese der Präpolymere **PP2.1–PP2.8** wird hier am Beispiel von **PP2.1** gezeigt.



In einem druckstabilen Schlenk Kolben werden *N,N*-Dimethylacrylamid (DMA) (0.50 g, 5.04 mmol, 60.00 eq.), 3-Sulfopropylacrylat Kaliumsalz (**SPAK**) (39.49 mg, 0.17 mmol, 2.00 eq.), 2-Cyano-2-propyldodecyltrithiocarbonat (**2-CPT**) (29.03 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq.) und AIBN (2.76 mg, 0.02 mmol, 0.20 eq.) in wasserfreiem Methanol (0.50 mL) gelöst. Das Gemisch wird über drei *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen entgast und für drei Stunden bei 63 °C polymerisiert. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und in gekühltem Diethylether ausgefällt. Nach Zentrifugieren und Dekantieren wird der Niederschlag im Hochvakuum getrocknet. Das Polymer (0.46 g, 0.07 mmol, 86%) wird als gelber Feststoff erhalten.

Die Synthese des Präpolymers **PP2.4** erfolgte in einer drei molaren Lösung für vier Stunden, die Synthese des Präpolymers **PP2.5** fand in einer 1.4 molaren Lösung für 18 Stunden statt. Das Präpolymer **PP2.6** wurde für drei Tage polymerisiert.

Tabelle 42: Analytische Daten der Präpolymere PP2.1–PP2.8.

Polymer	DMA <sup>a)</sup> (theor.)	SPAK <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ theor. [g/mol]	$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\mathcal{D}^b$ )	Ausbeute [%]
PP2.1	62 (60)	2 (2)	6760	6960	9500 (1.09)	86
PP2.2	63 (60)	2 (2)	6760	7060	9400 (1.09)	87
PP2.3	65 (60)	2 (2)	6760	7250	10800 (1.09)	83
PP2.4	60 (60)	5 (5)	7460	7460	9100 (1.10)	88
PP2.5	67 (60)	10 (10)	8620	9310	9300 (1.12)	84
PP2.6	90 (60)	2 (2)	6760	9730	14500 (1.16)	68
PP2.7	60 (60)	2 (2)	6760	6760	7800 (1.11)	95
PP2.8	62 (60)	2 (2)	6760	6960	9200 (1.14)	89

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

**PP2.1**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm = 4.20 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.17–2.92 (br, 373H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 9 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

**PP2.2**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm = 4.26 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.11–2.89 (br, 381H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (t, 3H,  $J$  = 8 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

**PP2.3**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm = 4.20 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.17–2.92 (br, 391H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

**PP2.4**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm = 4.20 (br, 9H, OCH<sub>2</sub>), 3.16–2.93 (br, 362H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

**PP2.5**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm = 4.20 (br, 19H, OCH<sub>2</sub>), 3.16–2.93 (br, 401H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

**PP2.6**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm = 4.20 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.16–2.92 (br, 538H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

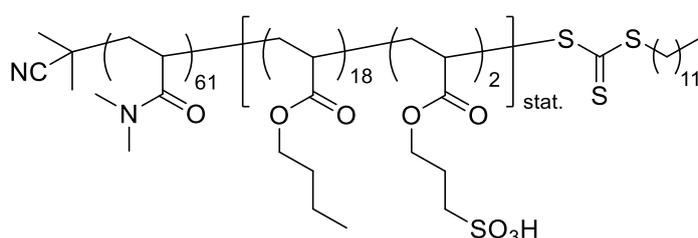
**PP2.7**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  ppm = 4.20 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.17–2.92 (br, 360H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

**PP2.8**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  ppm = 4.20 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>), 3.17–2.92 (br, 372H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (t, 3H,  $J$  = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

Die Synthese der kernfunktionalisierten Polymere **P1.1H–P1.3H** wird hier am Beispiel von **P1.1H** gezeigt.



In einem druckstabilen Schlenk Kolben werden **PP1.1** (1.00 g, 0.16 mmol, 1.00 eq.), 3-Sulfopropylacrylat Kaliumsalz (**SPAK**) (72.67 mg, 0.31 mmol, 2.00 eq.), *n*-Butylacrylat (**BA**) (360.87 mg, 2.82 mmol, 18.00 eq.) und AIBN (5.14 mg, 0.03 mmol, 0.20 eq.) in wasserfreiem Methanol (6.00 mL) gelöst. Das Gemisch wird über drei *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen entgast und für drei Tage bei 63 °C polymerisiert. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und in gekühltem Diethylether ausgefällt. Nach Zentrifugieren und Dekantieren wird der Niederschlag im Hochvakuum getrocknet. Danach wird das Polymer in wenig Methanol aufgenommen und mit Amberlyst® 15 behandelt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Das Polymer (0.98 g, 0.11 mmol, 68%) wird als farbloser Feststoff erhalten

**Tabelle 43:** Analytische Daten der kernfunktionalisierten Copolymere **P1.1H–P1.3H**.

Polymer	DMA <sup>a)</sup>	BA <sup>a)</sup> (theor.)	SPA <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ theor. [g/mol]	$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\mathcal{D}^b$ )	Ausbeute [%]
<b>P1.1H</b>	61	22 (25)	2 (2)	9340	9090	11000 (1.24)	68
<b>P1.2H</b>	60	18 (20)	2 (2)	9250	8990	9700 (1.26)	74
<b>P1.3H</b>	65	33 (30)	2 (2)	11020	11410	11200 (1.28)	56

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

**P1.1**

**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  ppm = 4.19 (br, 4H,  $\text{OCH}_{2(\text{SPA})}$ ), 4.08 (br, 35H,  $\text{OCH}_{2(\text{BA})}$ ), 3.18–2.92 (br, 366H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.98 (t, br, 55H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_{3(\text{BA})}$ ), 0.90 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

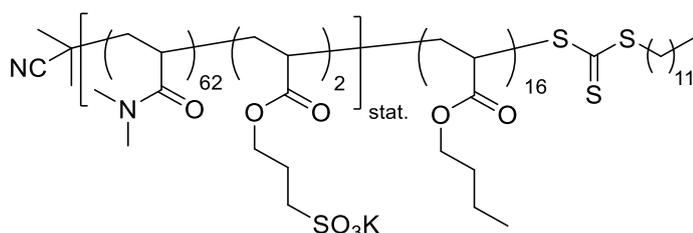
**P1.2**

**$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  ppm = 4.19 (br, 4H,  $\text{OCH}_{2(\text{SPA})}$ ), 4.08 (br, 36H,  $\text{OCH}_{2(\text{BA})}$ ), 3.17–2.92 (br, 360H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.98 (t, br, 55H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_{3(\text{BA})}$ ), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

**P1.3**

**$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  ppm = 4.19 (br, 4H,  $\text{OCH}_{2(\text{SPA})}$ ), 4.08 (br, 67H,  $\text{OCH}_{2(\text{BA})}$ ), 3.18–2.92 (br, 390H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.98 (t, br, 99H,  $J = 6$  Hz,  $\text{CH}_{3(\text{BA})}$ ), 0.90 (t, 3H,  $J = 6$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

Die Synthese der schalefunktionalisierten Polymere **P2.1H–P2.3H** wird hier am Beispiel von **P2.1H** gezeigt.



In einem druckstabilen Schlenk Kolben werden **PP2.1** (200.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (**BA**) (73.70 mg, 0.58 mmol, 20.00 eq) und AIBN (0.94 mg, 0.01 mmol, 0.20 eq.) in wasserfreiem Methanol (2.00 mL) gelöst. Das Gemisch wird über drei *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen entgast und für drei Tage bei 63 °C polymerisiert. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und in gekühltem Diethylether ausgefällt. Nach Zentrifugieren und Dekantieren wird der Niederschlag im Hochvakuum getrocknet. Danach wird das Polymer in wenig Methanol aufgenommen und mit Amberlyst® 15 behandelt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Das Polymer (0.15 g, 0.02 mmol, 56%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

**Tabelle 44:** Analytische Daten der schalefunktionalisierten Copolymere **P2.1H–P2.3H**.

Polymer	DMA <sup>a)</sup>	SPA <sup>a)</sup>	BA <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ theor. [g/mol]	$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\bar{D}^{b)}$ )	Ausbeute [%]
<b>P2.1H</b>	62	2	16 (20)	9440	8930	11800 (1.11)	56
<b>P2.2H</b>	63	2	22 (25)	10180	12730	10600 (1.15)	75
<b>P2.3H</b>	90	2	24 (30)	13500	11410	21600 (1.19)	25

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

**P2.1**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  ppm = 4.20 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>(SPA)), 4.08 (br, 32H, OCH<sub>2</sub>(BA)), 3.16–2.92 (br, 372H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (t, br, 48H,  $J = 6$  Hz, CH<sub>3</sub>(BA)), 0.91 (t, 3H,  $J = 6$  Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

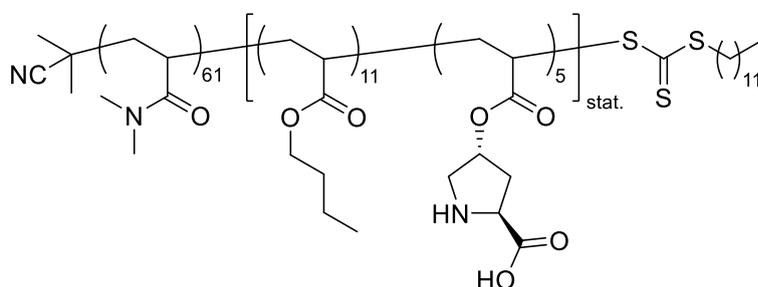
**P2.2**

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  ppm = 4.19 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>(SPA)), 4.08 (br, 44H, OCH<sub>2</sub>(BA)), 3.17–2.92 (br, 378H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (t, br, 66H,  $J = 7.5$  Hz, CH<sub>3</sub>(BA)), 0.91 (t, 3H,  $J = 7.5$  Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

**P2.3**

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  ppm = 4.19 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>(SPA)), 4.08 (br, 49H, OCH<sub>2</sub>(BA)), 3.18–2.92 (br, 540H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (t, br, 72H,  $J = 6$  Hz, CH<sub>3</sub>(BA)), 0.90 (t, 2H,  $J = 6$  Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

Synthesevorschrift für das kernfunktionalisierte Copolymer **P3H**.



In einem druckstabilen Schlenkkolben werden **PP1.1** (0.93 g, 0.14 mmol, 1.00 eq.), Prolinacrylat (**8**) (288.96 mg, 1.01 mmol, 7.00 eq.), *n*-Butylacrylat (**BA**) (41.08 mg, 1.88 mmol, 13.00 eq) und AIBN (4.23 mg, 0.03 mmol, 0.20 eq.) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (6.00 mL) gelöst. Das Gemisch wird über drei *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen entgast und für 18 h bei 90 °C

polymerisiert. Anschließend wird die Lösung mit Dichlormethan verdünnt und in gekühltem Diethylether ausgefällt. Nach Zentrifugieren und Dekantieren wird der Niederschlag im Hochvakuum getrocknet. Danach wird das Polymer in einem Dichlormethan/TFA-Gemisch (3 mL, 2:1 v/v) gelöst und zwei Stunden bei RT gerührt. Danach wird das Polymer in gekühltem Diethylether ausgefällt, zentrifugiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Polymer (1.14 g, 0.12 mmol, 85%) wird als gelber Feststoff erhalten.

Für den Einsatz in der Tandemreaktion wird das Polymer in Dichlormethan gelöst und so lange mit festem Kaliumcarbonat bei RT gerührt, bis sich ein neutraler pH-Wert einstellt. Anschließend wird das Polymer in gekühltem Diethylether ausgefällt, zentrifugiert und im Hochvakuum getrocknet.

**Tabelle 45:** Analytische Daten des kernfunktionalisierten Copolymers **P3H**.

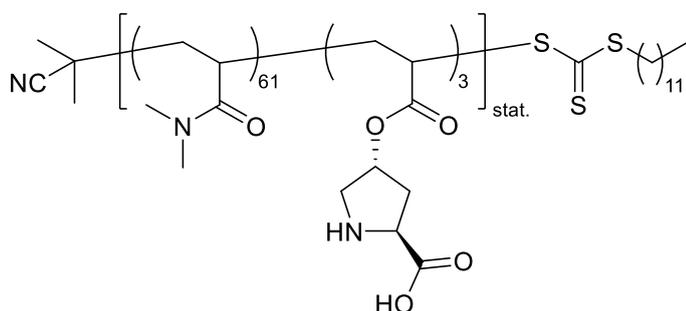
Polymer	DMA <sup>a)</sup>	BA <sup>a)</sup> (theor.)	<b>8</b> <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ theor. [g/mol]	$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\bar{D}^{b)}$ )	Ausbeute [%]
<b>P3H</b>	61	11 (13)	5 (7)	9360	8730	9500 (1.22)	85

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

### P3

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  ppm = 5.25 (br, 5H, NCH<sub>2</sub>CH), 4.40–4.33 (br, 5H, NCH), 4.05 (br, 21H, OCH<sub>2(BA)</sub>), 3.12–2.91 (br, 366H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (br, 33H, CH<sub>3(BA)</sub>), 0.88 (t, 2H,  $J$  = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

### Synthesevorschrift für das Präpolymer **PP3**.



In einem druckstabilen Schlenk Kolben werden *N,N*-Dimethylacrylamid (DMA) (1.00 g, 10.09 mmol, 60.00 eq.), Prolinacrylat (**8**) (239.94 mg, 0.84 mmol, 5.00 eq.), 2-Cyano-2-propyldodecyltrithiocarbonat (**2-CPT**) (58.07 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq.) und AIBN (5.52 mg, 0.03 mmol, 0.20 eq.) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (1.50 mL) gelöst. Das Gemisch wird über drei *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen entgast und für drei Stunden bei 90 °C polymerisiert.

Anschließend wird das Polymer in gekühltem Diethylether ausgefällt. Nach Zentrifugieren und Dekantieren wird der Niederschlag im Hochvakuum getrocknet. Das Polymer (1.09 g, 0.15 mmol, 89%) wird als gelber Feststoff erhalten.

**Tabelle 46:** Analytische Daten des Präpolymers **PP3**.

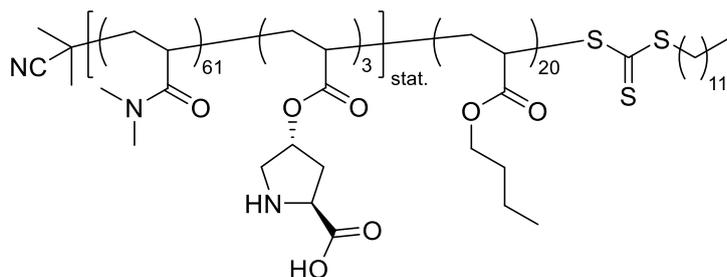
Polymer	DMA <sup>a)</sup> (theor.)	<b>8</b> <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ theor. [g/mol]	$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\mathcal{D}^b$ )	Ausbeute [%]
<b>PP3</b>	61 (60)	3 (5)	7720	7250	5400 (1.43)	89

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

### PP3

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm = 5.23 (br, 3H, NCH<sub>2</sub>CH), 4.48–4.39 (br, 3H, NCH), 3.15–2.95 (br, 368H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J = 6$  Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

### Synthesevorschrift für das schalefunktionalisierte Copolymer **P4H**.



In einem druckstabilen Schlenkkolben werden das Präpolymer **PP3** (0.50 g, 0.07 mmol, 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (**BA**) (176.83 mg, 1.38 mmol, 20.00 eq.) und AIBN (2.30 mg, 0.01 mmol, 0.20 eq.) in wasserfreiem Methanol (1.50 mL) gelöst. Das Gemisch wird über drei *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen entgast und für drei Tage bei 63 °C polymerisiert. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und in gekühltem Diethylether ausgefällt. Nach Zentrifugieren und Dekantieren wird der Niederschlag im Hochvakuum getrocknet. Danach wird das Polymer in einem Dichlormethan/TFA-Gemisch (3 mL, 2:1 v/v) gelöst und zwei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand gegen H<sub>2</sub>O dialysiert (MWCO = 1000 g/mol) und lyophilisiert. Das Polymer (0.45 g, 0.05 mmol, 69%) wird als farblosener Feststoff erhalten.

**Tabelle 47:** Analytische Daten des schalefunktionalisierten Copolymers **P4H**.

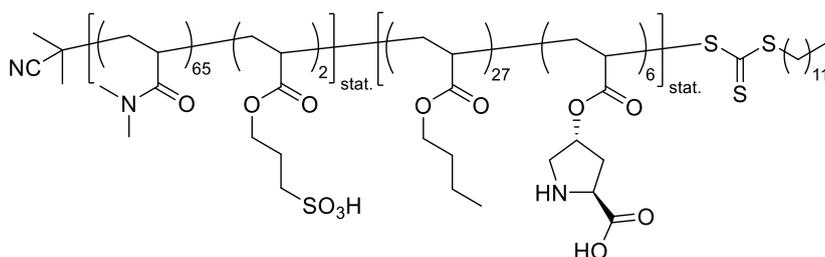
Polymer	DMA <sup>a)</sup>	<b>8</b> <sup>a)</sup>	<b>BA</b> <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ theor. [g/mol]	$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\bar{D}^b$ )	Ausbeute [%]
<b>P4H</b>	61	3	20 (20)	9510	9510	5900 (1.56)	69

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

**P4**

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm = 5.23 (br, 3H, NCH<sub>2</sub>CH), 4.49–4.39 (br, 3H, NCH), 4.03 (br, 37H, OCH<sub>2</sub>(BA)), 3.15–2.92 (br, 366H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (t, br, 59H,  $J = 6$  Hz, CH<sub>3</sub>(BA)), 0.88 (t, 3H,  $J = 9$  Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

Die Synthese der bifunktionalisierten Polymere **P5.1H–P5.3H** wird hier am Beispiel von **P5.1H** gezeigt.



In einem druckstabilen Schlenkcolben werden das Präpolymer **PP2.3** (0.50 g, 0.07 mmol, 1.00 eq.), Prolinacrylat (**8**) (176.89 mg, 0.62 mmol, 9.00 eq.), *n*-Butylacrylat (**BA**) (309.53 mg, 2.42 mmol, 35.00 eq.) und AIBN (2.30 mg, 0.01 mmol, 0.20 eq.) in wasserfreiem 1,4-Dioxan (5.00 mL) gelöst. Das Gemisch wird über drei *Freeze-Pump-Thaw*-Zyklen entgast und für drei Tage bei 63 °C polymerisiert. Anschließend wird das Polymer in gekühltem Diethylether ausgefällt, zentrifugiert und im Hochvakuum getrocknet. Danach wird das Polymer in einem Dichlormethan/TFA-Gemisch (3 mL, 2:1 v/v) gelöst und zwei Stunden bei RT gerührt. Das Polymer wird erneut in gekühltem Diethylether ausgefällt, zentrifugiert und getrocknet. Anschließend wird das Polymer gegen H<sub>2</sub>O dialysiert (MWCO = 1000 g/mol) und lyophilisiert. Das Polymer (0.45 g, 0.04 mmol, 55%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

In der Polymerisation des Polymers **P5.3H** wurden zusätzlich 1.50 mL trockenes Methanol zugesetzt, um das Präpolymer **PP2.5** zu lösen.

Tabelle 48: Analytische Daten der bifunktionellen Polymere P5.1H–P5.3H.

Polymer	DMA <sup>a)</sup>	SPA <sup>a)</sup>	BA <sup>a)</sup> (theor.)	8 <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ theor. [g/mol]	$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\bar{D}^b$ )	Ausbeute [%]
P5.1H	65	2	27 (35)	6 (9)	13330	11750	14900 (1.41)	55
P5.2H	60	5	22 (30)	5 (7)	12410	11010	11700 (1.21)	84
P5.3H	67	10	19 (30)	5 (7)	14070	12290	9900 (1.26)	83

a) bestimmt über  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

### P5.1

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 5.29 (br, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 4.40–4.35 (br, 7H,  $\text{NCH}$ ), 4.19 (br, 4H,  $\text{OCH}_2(\text{SPA})$ ), 4.08 (br, 56H,  $\text{OCH}_2(\text{BA})$ ), 3.16–2.92 (br, 390H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.98 (t, br, 83H,  $J = 8$  Hz,  $\text{CH}_3(\text{BA})$ ), 0.91 (t, 1H,  $J = 6$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

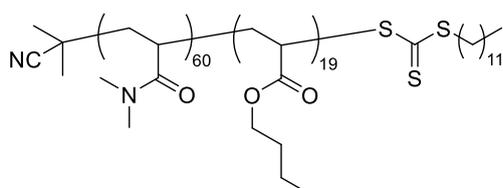
### P5.2

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 5.29 (br, 5H,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 4.35 (br, 6H,  $\text{NCH}$ ), 4.20 (br, 10H,  $\text{OCH}_2(\text{SPA})$ ), 4.08 (br, 45H,  $\text{OCH}_2(\text{BA})$ ), 3.16–2.93 (br, 360H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.98 (t, br, 65H,  $J = 8$  Hz,  $\text{CH}_3(\text{BA})$ ), 0.90 (t, 1H,  $J = 8$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

### P5.3

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm = 5.28 (br, 5H,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ), 4.35 (br, 5H,  $\text{NCH}$ ), 4.21 (br, 21H,  $\text{OCH}_2(\text{SPA})$ ), 4.08 (br, 38H,  $\text{OCH}_2(\text{BA})$ ), 3.16–2.93 (br, 402H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.98 (t, br, 56H,  $J = 8$  Hz,  $\text{CH}_3(\text{BA})$ ), 0.90 (t, 1H,  $J = 6$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

### Synthese des unfunktionalisierten Copolymers P6.



In einem druckstabilen Schlenkcolben werden **PP1.2** (0.20 g, 0.03 mmol, 1.00 eq.), *n*-Butylacrylat (**BA**) (151.03 mg, 1.18 mmol, 20.00 eq) und AIBN (1.93 mg, 0.01 mmol, 0.20 eq.) in wasserfreiem Methanol (6.00 mL) gelöst. Das Gemisch wird über drei Freeze-

*Pump-Thaw*-Zyklen entgast und für drei Tage bei 63 °C polymerisiert. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und in gekühltem Diethylether ausgefällt. Nach Zentrifugieren und Dekantieren wird der Niederschlag im Hochvakuum getrocknet. Das Polymer (0.21 g, 0.02 mmol, 75%) wird als gelber Feststoff erhalten.

**Tabelle 49:** Analytische Daten des unfunktionalisierten Copolymers **P6**.

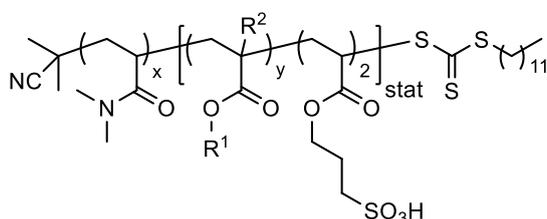
Polymer	DMA <sup>a)</sup>	BA <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ theor. [g/mol]	$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\mathcal{D}^b$ )	Ausbeute [%]
<b>P6</b>	60	19 (20)	8860	8730	8200 (1.20)	75

a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

### P6

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm = 4.04 (br, 37H, OCH<sub>2(BA)</sub>), 3.14–2.94 (br, 360H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (t, br, 56H,  $J = 8$  Hz, CH<sub>3(BA)</sub>), 0.88 (t, 3H,  $J = 8$  Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

Synthese der kernfunktionalisierten Polymere **K-MMA**, **K-EA**, **K-BA** und **K-OA**.



<b>K-MMA</b>	$R^1 = \text{Me}$	$R^2 = \text{Me}$
<b>K-EA</b>	$R^1 = \text{Et}$	$R^2 = \text{H}$
<b>K-BA</b>	$R^1 = n\text{-Bu}$	$R^2 = \text{H}$
<b>K-OA</b>	$R^1 = n\text{-Octyl}$	$R^2 = \text{H}$

Die Synthese der verschiedenen kernfunktionalisierten Polymere erfolgte wie für Polymer **P1.1H** beschrieben.

Tabelle 50: Analytische Daten der verschiedenen kernfunktionalisierten Polymere.

Polymer	DMA <sup>a)</sup>	Acrylat <sup>a)</sup> (theor.)	SPA <sup>a)</sup> (theor.)	$M_n$ theor. [g/mol]	$M_n$ NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	$M_n$ GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( $\bar{D}^b$ )	Aus- beute [%]
K-MMA	62	MMA 25 (25)	2 (2)	9380	9380	9000 (1.56)	69
K-EA	62	EA 23 (25)	2 (2)	9380	9180	10200 (1.28)	69
K-BA	63	BA 27 (30)	2 (2)	11020	10380	11200 (1.31)	18
K-OA	59	OA 26 (25)	2 (2)	11190	11370	11700 (1.24)	86

MMA = Methylmethacrylat, EA = Ethylacrylat, BA = *n*-Butylacrylat, OA = *n*-Octylacrylat; a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

#### K-MMA

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm = 4.16 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>(SPA)), 3.67 (br, 76H, CCH<sub>3</sub>(MMA)), 3.18–2.89 (br, 372H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### K-EA

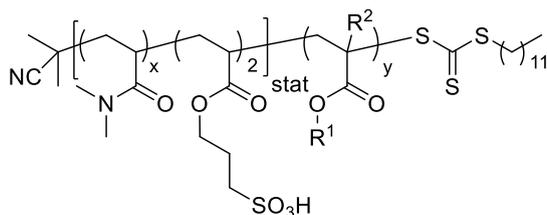
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm = 4.23 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>(SPA)), 4.13 (br, 46H, OCH<sub>2</sub>(EA)), 3.18–2.92 (br, 372H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (br, 70H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(EA)), 0.91 (t, 2H, *J* = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

#### K-BA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm = 4.19 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>(SPA)), 4.08 (br, 54H, OCH<sub>2</sub>(BA)), 3.18–2.92 (br, 378H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.98 (t, *J* = 8 Hz, 75H, CH<sub>3</sub>(BA)), 0.91 (t, 2H *J* = 6 Hz, S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

#### K-OA

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm = 4.19 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>(SPA)), 4.07 (br, 50H, OCH<sub>2</sub>(OA)), 3.18–2.91 (br, 372H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (br, 81H, CH<sub>3</sub>(OA) / S(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>).

Synthese der schalefunktionalisierten Polymere **S-MMA**, **S-EA**, **S-BA**, **S-OA** und **S-DDA**.

<b>S-MMA</b>	R <sup>1</sup> = Me	R <sup>2</sup> = Me
<b>S-EA</b>	R <sup>1</sup> = Et	R <sup>2</sup> = H
<b>S-BA</b>	R <sup>1</sup> = <i>n</i> -Bu	R <sup>2</sup> = H
<b>S-OA</b>	R <sup>1</sup> = <i>n</i> -Octyl	R <sup>2</sup> = H
<b>S-DDA</b>	R <sup>1</sup> = <i>n</i> -Dodecyl	R <sup>2</sup> = H

Die Synthese der verschiedenen schalefunktionalisierten Polymere erfolgte grundsätzlich wie für Polymer **P2.1H** beschrieben. Die Reaktionszeit betrug hier 18 h.

Die Polymere **S-MMA** und **S-OA** wurden in 1,4-Dioxan bei 90 °C polymerisiert. Das Polymer **S-DDA** wurde in 1,4-Dioxan für 72 h bei 90 °C polymerisiert und vor der Behandlung mit Amberlyst® 15 gegen Ethanol dialysiert (MWCO = 1000 g/mol).

Polymer	DMA <sup>a)</sup>	SPA <sup>a)</sup>	Acrylat <sup>a)</sup> (theor.)	<i>M<sub>n</sub></i> theor. [g/mol]	<i>M<sub>n</sub></i> NMR <sup>a)</sup> [g/mol]	<i>M<sub>n</sub></i> GPC <sup>b)</sup> [g/mol] ( <i>D</i> <sup>b)</sup> )	Aus- beute [%]
<b>S-MMA</b>	62	2	<b>MMA</b> 14 (25)	9380	8280	9500 (1.32)	82
<b>S-EA</b>	60	2	<b>EA</b> 23 (30)	9580	9260	11600 (1.15)	67
<b>S-BA</b>	63	2	<b>BA</b> 33 (25)	10180	11210	13300 (1.16)	76
<b>S-OA</b>	62	2	<b>OA</b> 26 (25)	11490	11670	13400 (1.13)	69
<b>S-DDA</b>	62	2	<b>DDA</b> 12 (25)	12890	9770	10900 (1.21)	67

MMA = Methylmethacrylat, EA = Ethylacrylat, BA = *n*-Butylacrylat, OA = *n*-Octylacrylat, DDA = *n*-Dodecylacrylat; a) bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse, gerundet auf die vorletzte Stelle; b) bestimmt mittels GPC in DMF + 5 g/L LiBr, 35 °C, PMMA-Standard (PSS), gerundet auf die drittletzte Stelle.

**S-MMA**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm = 4.28 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>(SPA)), 3.60 (br, 42H, CCH<sub>3</sub>(MMA)), 3.14–2.93 ppm (br, 372H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**S-EA**

**$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  ppm = 4.19 (br, 4H,  $\text{OCH}_2(\text{SPA})$ ), 4.13 (br, 46H,  $\text{OCH}_2(\text{EA})$ ), 3.16–2.92 (br, 360H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.27 (br, 70H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3(\text{EA})$ ), 0.91 ppm (t, 3H,  $J = 6$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

**S-BA**

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  ppm = 4.21 (br, 5H,  $\text{OCH}_2(\text{SPA})$ ), 4.08 (br, 66H,  $\text{OCH}_2(\text{BA})$ ), 3.17–2.92 (br, 378H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.98 (t, 98H,  $J = 8$  Hz,  $\text{CH}_3(\text{BA})$ ), 0.91 ppm (t, 3H,  $J = 8$  Hz,  $\text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

**S-OA**

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  ppm = 4.21 (br, 4H,  $\text{OCH}_2(\text{SPA})$ ), 4.07 (br, 50H,  $\text{OCH}_2(\text{OA})$ ), 3.16–2.92 (br, 372H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.93 ppm (br, 82H,  $\text{CH}_3(\text{OA}) / \text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

**S-DDA**

**$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  ppm = 4.22 (br, 4H,  $\text{OCH}_2(\text{SPA})$ ), 4.07 (br, 25H), 3.17–2.92 (br, 372H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.95–0.91 ppm (br, 37H,  $\text{CH}_3(\text{DDA}) / \text{S}(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ ).

**9.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften****Allgemeine Vorschrift zur Synthese kernvernetzter Nanopartikel.**

Das amphiphile RAFT-Polymer (1.00 eq) wird in so viel dest. Wasser gelöst, dass eine 1 mM Lösung entsteht. Zu dieser wird Hexandioldiacrylat (6.00 eq.) und AIBN (0.2 eq, gelöst in 0.3 mL 1,4-Dioxan) gegeben. Das Gemisch wird anschließend durch das Einleiten eines Argonstroms für 30 min entoxigeniert, eine Minute in ein Ultraschallbad gegeben und in ein auf 70 °C vorgeheiztes Ölbad gestellt und 20 h gerührt. Danach wird die Reaktionslösung lyophilisiert.

**Allgemeine Vorschrift zur Durchführung der mizellaren Acetalspaltung**

Von dem funktionalisierten Polymer (1 mol%  $\text{SO}_3\text{H}$ ) wird eine 1 mM wässrige Lösung hergestellt, mit dem gewünschten Acetal (1.00 eq.) versetzt und bei der gewählten Temperatur bis zum maximalen Umsatz gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

### **Allgemeine Vorschrift zur Durchführung der mizellaren asymmetrischen Aldolkopplung**

Von dem funktionalisierten Polymer (10 mol% L-Prolin) wird eine 1 mM wässrige Lösung hergestellt, mit dem gewünschten Aldehyd (1.00 eq.) und Cyclohexanon (10.00 eq.) versetzt und bei RT für 72 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

### **Allgemeine Vorschrift zur Durchführung der mizellaren orthogonalen Tandemreaktion mittels bifunktionellem Polymer**

Von dem funktionalisierten Polymer (20 mol%  $SO_3H$  und 60/20/10 mol% L-Prolin) wird eine 1 mM wässrige Lösung hergestellt, mit dem gewünschten Acetal (1.00 eq.) und Cyclohexanon (10.00 eq.) versetzt und bei 40 °C für 72 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Diethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

### **Allgemeine Vorschrift zur Durchführung der Rezyklierexperimente**

Nach erfolgter mizellarer Katalyse wird eventuell vorhandenes Extraktionsmittel mit Hilfe eines Luftstroms entfernt. Anschließend wird der wässrigen Polymerlösung neues Substrat (Acetal oder Aldehyd + Cyclohexanon oder Acetal + Cyclohexanon) zugefügt und ohne weitere Behandlung wiederverwendet.

### **Allgemeine Vorschrift für den Ionentausch mit Amberlyst® 15**

Amberlyst® 15 wird in eine Säule gefüllt und so viel Methanol zugefügt, dass alle Amberlyst® 15-Kügelchen gerade bedeckt sind. Anschließend wird das in wenig Methanol gelöste Polymer auf die Säule gegeben und das Lösungsmittel tropfenweise in einen Kolben abgelassen. Danach wird mit einem Säulenvolumen Methanol nachgespült. Das aufgefangene Methanol wird im Vakuum entfernt, der Polymerrückstand in dest. Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Amberlyst® 15 wird durch die Zugabe von konzentrierter Salzsäure reaktiviert und anschließend mit einem Säulenvolumen dest. Wasser gewaschen.

**Allgemeine Vorschrift zur Boc-Entschützung**

Das Polymer wird in einem Gemisch aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure (3 mL, 2:1 v/v) gelöst und zwei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird das Polymer in kaltem Diethylether ausgefällt, zentrifugiert, dekantiert und im Hochvakuum getrocknet.



## 10. Literaturverzeichnis

- [1] J. Woidasky, R. Schweppe, T. Hirth, *Chem. Ing. Tech.* **2009**, *81*, 1711.
- [2] <https://www.vci.de/vci/downloads-vci/publikation/vci-prognos-studie-die-deutsche-chemische-industrie-2030-update-2015-2016-mit-alternativszenarien.pdf>, aufgerufen am 04.01.21.
- [3] <https://www.vci.de/vci/downloads-vci/publikation/vci-deloitte-studie-chemie-4-punkt-0-kurzfassung.pdf>, aufgerufen am 04.01.21.
- [4] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2016**, *18*, 3180.
- [5] A. Behr, D. W. Agar, J. Jörissen, *Einführung in die technische Chemie*, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg, **2010**.
- [6] F. Schüth, *Chem. unserer Zeit* **2006**, *40*, 92.
- [7] J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4288.
- [8] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- [9] S. C. Schürer, S. Gessler, N. Buschmann, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3898.
- [10] T. Ishida, M. Haruta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7154.
- [11] S. J. Connon, A. M. Dunne, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3835.
- [12] T. Benko, A. Szanyi, P. Mizsey, Z. Fonyo, *Open Chem.* **2006**, *4*, 92.
- [13] C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbühler, *Green Chem.* **2007**, *9*, 927.
- [14] F. M. Kerton, R. Marriott, *Alternative solvents for green chemistry*, RSC publishing, Cambridge, **op. 2013**.
- [15] <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>, aufgerufen 05.04.21.
- [16] *The European environment. State and outlook 2015: assessment of global megatrends*, European Environment Agency, Copenhagen, **op. 2015**.
- [17] J. A. Linthorst, *Found. Chem.* **2010**, *12*, 55.
- [18] P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.
- [19] R. A. Sheldon, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32.
- [20] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2017**, *19*, 18.
- [21] M. Poliakoff, P. Licence, *Nature* **2007**, *450*, 810.
- [22] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green chemistry. Theory and practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [23] <https://www.projektforum.com/> aufgerufen am 20.01.20.
- [24] Richtlinie 96/61/EG <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1996L0061:20060224:DE:PDF>, aufgerufen 06.01.21.
- [25] <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/nachhaltige-chemie>, aufgerufen am 06.01.21.
- [26] M. Röper, *Chem. unserer Zeit* **2006**, *40*, 126.
- [27] I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley, **2017**.
- [28] A. Mittasch, *Katalyse und Determinismus*, Springer Berlin Heidelberg, **1938**.
- [29] G. Jander, E. Blasius, J. Strähle, E. Schweda, R. Rossi, *Lehrbuch der analytischen und präparativen anorganischen Chemie*, Hirzel, Stuttgart, **2006**.
- [30] W. Reschetilowski, *Einführung in die Heterogene Katalyse*, Spektrum, Akademischer Verlag, Heidelberg, **2015**.
- [31] a) G. Manecke, W. Storck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 657; b) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384.
- [32] S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4554.
- [33] G. La Sorella, G. Strukul, A. Scarso, *Green Chem.* **2015**, *17*, 644.
- [34] B. Fabry, *Chem. unserer Zeit* **1991**, *25*, 214.

- [35] C. Czeslik, H. Seemann, R. Winter, *Basiswissen Physikalische Chemie*, Vieweg + Teubner, Wiesbaden, **2010**.
- [36] G. Wedler, *Lehrbuch der physikalischen Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [37] T. Dwars, E. Paetzold, G. Oehme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7174.
- [38] A. Biela, N. N. Nasief, M. Betz, A. Heine, D. Hangauer, G. Klebe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 1822.
- [39] H. Hoffmann, G. Ebert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *100*, 933.
- [40] G. Riess, *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1107.
- [41] G. Reske, W. Luderschmidt, W. Hammer, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1975**, *30*, 112.
- [42] S. R. K. Minkler, N. A. Isley, D. J. Lippincott, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 724.
- [43] M. Pera-Titus, L. Leclercq, J.-M. Clacens, F. de Campo, V. Nardello-Rataj, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 2006.
- [44] H. Morawetz in *Advances in Catalysis* (Eds.: D. D. Eley, H. Pines, P. B. Weisz), Academic Press, **1969**, pp. 341–371.
- [45] I. V. Berezin, K. Martinek, A. K. Yatsimirskii, *Russ. Chem. Rev.* **1973**, *42*, 787.
- [46] T. C. Bruice, B. M. Dunn, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6589.
- [47] a) C. A. Bunton, *Prog. Solid State Chem.* **1973**, *8*, 239; b) E. J. Fendler, J. H. Fendler in *Advances in Physical Organic Chemistry*, v. 8 (Ed.: V. Gold), Academic Press, New York, London, **1970**, pp. 271–406.
- [48] P. Cotanda, N. Petzetakis, R. K. O'Reilly, *MRS commun.* **2012**, *2*, 119.
- [49] a) C. A. Bunton, L. B. Robinson, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 773; b) R. F. Bakeeva, L. A. Kudryavtseva, G. Eme, E. M. Kosacheva, V. E. Bel'skii, D. B. Kudryavtsev, R. R. Shagidullin, V. F. Sopin, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 1454.
- [50] G. Oehme, I. Grassert, E. Paetzold, R. Meisel, K. Drexler, H. Fuhrmann, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185-186*, 585.
- [51] E. Paetzold, G. Oehme, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *152*, 69.
- [52] E. Paetzold, G. Oehme, C. Fischer, M. Frank, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *200*, 95.
- [53] B. Fell, C. Schobben, G. Papadogianakis, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *101*, 179.
- [54] T. Hamerla, N. Paul, M. Kraume, R. Schomäcker, *Chem. Ing. Tech.* **2013**, n/a-n/a.
- [55] G. Oehme, I. Grassert, E. Paetzold, H. Fuhrmann, T. Dwars, U. Schmidt, I. Iovel, *Kinet. Catal.* **2003**, *44*, 766.
- [56] E. Paetzold, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 241.
- [57] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59.
- [58] B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1717.
- [59] B. H. Lipshutz, G. T. Aguinaldo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1325.
- [60] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, G. T. Aguinaldo, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 953.
- [61] B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1329.
- [62] B. H. Lipshutz, A. R. Abela, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5329.
- [63] B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793.
- [64] A. Krasovskiy, C. Duplais, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15592.
- [65] B. H. Lipshutz, S. Ghorai, A. R. Abela, R. Moser, T. Nishikata, C. Duplais, A. Krasovskiy, R. D. Gaston, R. C. Gadwood, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379.
- [66] S. Handa, J. C. Fennewald, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3432.
- [67] S. M. Kelly, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 98.
- [68] B. H. Lipshutz, M. Hageman, J. C. Fennewald, R. Linstadt, E. Slack, K. Voigtritter, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11378.
- [69] J. C. Fennewald, B. H. Lipshutz, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1097.
- [70] N. A. Isley, R. T. H. Linstadt, E. D. Slack, B. H. Lipshutz, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2014**, *43*, 13196.
- [71] C. M. Gabriel, M. Keener, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3968.

- [72] N. A. Isley, R. T. H. Linstadt, S. M. Kelly, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4734.
- [73] G. Lu, C. Cai, B. H. Lipshutz, *Green Chem.* **2013**, *15*, 105.
- [74] B. H. Lipshutz, Z. Bošković, C. S. Crowe, V. K. Davis, H. C. Whittemore, D. A. Vosburg, A. G. Wenzel, *J. Chem. Educ.* **2013**, *90*.
- [75] S. R. K. Minkler, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7820.
- [76] P. Klumphu, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 888.
- [77] G. E. Molau in *Block Polymers. Proceedings of the Symposium on Block Polymers at the Meeting of the American Chemical Society in New York City in September 1969* (Ed.: S. L. Aggarwal), Springer US, Boston, MA, **1970**, pp. 79–106.
- [78] M. R. Buchmeiser (Ed.) *Polymeric materials in organic synthesis and catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [79] O. Nuyken, P. Persigehl, R. Weberskirch, *Macromol. Symp.* **2002**, *177*, 163.
- [80] M. T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 858.
- [81] M. T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Chemistry* **2003**, *9*, 3228.
- [82] D. Schönfelder, K. Fischer, M. Schmidt, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromolecules* **2005**, *38*, 254.
- [83] a) T. Kotre, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, *23*, 871; b) T. Kotre, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, *205*, 1187.
- [84] H. Sand, R. Weberskirch, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 38235.
- [85] L. Lempke, A. Ernst, F. Kahl, R. Weberskirch, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1491.
- [86] J. P. Patterson, P. Cotanda, E. G. Kelley, A. O. Moughton, A. Lu, T. H. Epps, R. K. O'Reilly, *Polymer chemistry* **2013**, *4*, 2033.
- [87] A. Lu, P. Cotanda, J. P. Patterson, D. A. Longbottom, R. K. O'Reilly, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9699.
- [88] B. L. Moore, A. Lu, D. A. Longbottom, R. K. O'Reilly, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2304.
- [89] P. Cotanda, A. Lu, J. P. Patterson, N. Petzetakis, R. K. O'Reilly, *Macromolecules* **2012**, *45*, 2377.
- [90] P. Cotanda, R. K. O'Reilly, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10280.
- [91] B. Gall, M. Bortenschlager, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, 1152.
- [92] a) J. Jiang, B. Qi, M. Lepage, Y. Zhao, *Macromolecules* **2007**, *40*, 790; b) K. B. Thurmond, T. Kowalewski, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7239.
- [93] R. K. O'Reilly, M. J. Joralemon, K. L. Wooley, C. J. Hawker, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5976.
- [94] Y. Kakizawa, A. Harada, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11247.
- [95] H. Huang, K. L. Wooley, J. Schaefer, *Macromolecules* **2001**, *34*, 547.
- [96] R. K. O'Reilly, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Chemical Society reviews* **2006**, *35*, 1068.
- [97] E. S. Read, S. P. Armes, *Chem. Commun.* **2007**, 3021.
- [98] S. Li, G. Han, W. Zhang, *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 4681.
- [99] B. M. Rossbach, K. Leopold, R. Weberskirch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1309.
- [100] Y. Liu, Y. Wang, Y. Wang, J. Lu, V. Piñón, M. Weck, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14260.
- [101] C. F. Hansell, R. K. O'Reilly, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 896.
- [102] J. Lu, J. Dimroth, M. Weck, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12984.
- [103] a) K. Okamoto, C. K. Luscombe, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2424; b) Y. Yagci, M. Atilla Tasdelen, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 1133.
- [104] A. D. Jenkins, P. Kratochvíl, R. F. T. Stepto, U. W. Suter, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2287.
- [105] O. W. Webster, *Science* **1991**, *251*, 887.
- [106] A. D. Jenkins, R. G. Jones, G. Moad, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *82*, 483.

- [107] J.-S. Wang, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614.
- [108] a) M. K. Georges, R. P. N. Veregin, P. M. Kazmaier, G. K. Hamer, *Macromolecules* **1993**, *26*, 2987; b) C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11185; c) C. J. Hawker, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 373.
- [109] J. Chiefari, Y. K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T. P. T. Le, R. T. A. Mayadunne, G. F. Meijs, C. L. Moad, G. Moad et al., *Macromolecules* **1998**, *31*, 5559.
- [110] a) S. d. Á. Gonçalves, R. P. Vieira, *React. Funct. Polym.* **2020**, *147*, 104453; b) P. Król, P. Chmielarz, *Prog. Org. Coat.* **2014**, *77*, 913; c) F. Lorandi, K. Matyjaszewski, *Isr. J. Chem.* **2020**, *60*, 108; d) Q. Lou, D. A. Shipp, *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 3257; e) J. Ran, L. Wu, Z. Zhang, T. Xu, *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 124.
- [111] R. B. Grubbs, R. H. Grubbs, *Macromolecules* **2017**, *50*, 6979.
- [112] a) R. B. Grubbs, *Polym. Rev.* **2011**, *51*, 104; b) G. Audran, E. G. Bagryanskaya, S. R. A. Marque, P. Postnikov, *Polymers* **2020**, *12*; c) J. Nicolas, Y. Guillaneuf, C. Lefay, D. Bertin, D. Gimes, B. Charleux, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 63.
- [113] K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2020**, *53*, 495.
- [114] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 985.
- [115] C. Barner-Kowollik (Ed.) *Handbook of RAFT polymerization*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [116] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 1402.
- [117] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 379.
- [118] a) R. Pal, T. Sarkar, S. Khasnobis, *Arkivoc* **2012**, *2012*, 570; b) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 3765; c) P.-F. Xu, W. Wang, *Catalytic Cascade Reactions*, Wiley, Hoboken, **2013**; d) J. Yu, F. Shi, L.-Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156.
- [119] P. Salarizadeh, M. Javanbakht, M. Abdollahi, L. Naji, *Int. J. Hydrogen Energy* **2013**, *38*, 5473.
- [120] G. K. Kharmawlong, R. Nongrum, B. Chhetri, J. W. S. Rani, N. Rahman, A. K. Yadav, R. Nongkhaw, *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2683.
- [121] Z. Wang, X. Yuan, Q. Cheng, T. Zhang, J. Luo, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 11610.
- [122] Z. Weng, T. Yu, F. Zaera, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2870.
- [123] T. Wang, Y. Xu, Z. He, H. Zhang, L. Xiong, M. Zhou, W. Yu, B. Shi, K. Huang, *Macromol. Chem. Phys.* **2017**, *218*, 1600431.
- [124] P. Puthiaraj, Y.-M. Chung, W.-S. Ahn, *Mol. Catal.* **2017**, *441*, 1.
- [125] B. Helms, S. J. Guillaudeu, Y. Xie, M. McMurdo, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6384.
- [126] B. A. Abel, C. L. McCormick, *Macromolecules* **2016**, *49*, 465.
- [127] C. Herfurth, P. Malo de Molina, C. Wieland, S. Rogers, M. Gradzielski, A. Laschewsky, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 1606.
- [128] K. Kalyanasundaram, J. K. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2039.
- [129] H.-D. Dörfler, *Grenzflächen und kolloid-disperse Systeme. Physik und Chemie*, Springer, Berlin, **2002**.
- [130] E. Merino, E. Verde-Sesto, E. M. Maya, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Appl. Catal., A* **2014**, *469*, 206.
- [131] F. Shang, J. Sun, H. Liu, C. Wang, J. Guan, Q. Kan, *Mater. Res. Bull.* **2012**, *47*, 801.
- [132] M. Nič, J. Jiráč, B. Košata, A. Jenkins, A. McNaught, *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, IUPAC, Research Triangle Park, NC, **2009**.
- [133] D. B. G. Williams, A. Cullen, A. Fourie, H. Henning, M. Lawton, W. Mommsen, P. Nangu, J. Parker, A. Renison, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1919.
- [134] L. H. K. Queiroz, P. Giraudeau, F. A. B. dos Santos, K. T. de Oliveira, A. G. Ferreira, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, 496.
- [135] D. K. Cashion, G. Chen, D. Kasi, H. C. Kolb, C. Liu, A. Sinha, A. K. Szardenings, E. Wang, C. Yu, W. Zhang et al., HK1183021 (A1), **2013**.

- [136] A. L. Miller, N. B. Bowden, *Adv. Mater.* **2008**, NA-NA.
- [137] M. Kuepfert, A. E. Cohen, O. Cullen, M. Weck, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 18648.
- [138] a) T. M. H. Bach, H. Takagi, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *97*, 6623; b) M. Long, M. Xu, Z. Qiao, Z. Ma, T. Osire, T. Yang, X. Zhang, M. Shao, Z. Rao, *ACS Synth. Biol.* **2020**, *9*, 1855.
- [139] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- [140] H. Kotsuki, H. Ikishima, A. Okuyama, *HETEROCYCLES* **2008**, *75*, 493.
- [141] a) S. Yamada, G. Otani, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4237; b) S. Yamada, K. Hiroi, K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4233.
- [142] a) Z. Hajos, D. Parrish, ZA7120 (B), **1971**; b) Z. Hajos, D. R. Parrish, DE2102623 (A1), **1971**.
- [143] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39*, 1615.
- [144] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- [145] a) C. Agami, J. Levisalles, H. Sevestre, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 418; b) C. Agami, H. Sevestre, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1385.
- [146] K. Kondo, T. Yamano, K. Takemoto, *Makromol. Chem.* **1985**, *186*, 1781.
- [147] a) J. M. Brunel, M. Maffei, G. Buono, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2255; b) M. P. Bueno, C. A. Cativiela, J. A. Mayoral, A. Avenoza, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6551; c) H. Waldmann, *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 6133.
- [148] a) M. J. Södergren, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7577; b) M. Yamaguchi, T. Shiraiishi, M. Hirama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1176.
- [149] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- [150] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.
- [151] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [152] a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656; b) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790.
- [153] G. Zhong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247.
- [154] H. Sundén, I. Ibrahim, L. Eriksson, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4877.
- [155] M. Majewski, I. Niewczas, N. Palyam, *Synlett* **2006**, *2006*, 2387.
- [156] P. M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317.
- [157] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.
- [158] A. Lu, T. P. Smart, T. H. Epps, D. A. Longbottom, R. K. O'Reilly, *Macromolecules* **2011**, *44*, 7233.
- [159] M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666.
- [160] M. Bartók, *Catalysis Reviews* **2015**, *57*, 192.
- [161] M. Benaglia, G. Celentano, F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 171.
- [162] B. M. Choudary, B. Kavita, N. Sreenivasa Chowdari, B. Sreedhar, M. Lakshmi Kantam, *Catal. Lett.* **2002**, *78*, 373.
- [163] F. Calderón, R. Fernández, F. Sánchez, A. Fernández-Mayoralas, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1395.
- [164] E. Bellis, G. Kokotos, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *241*, 166.
- [165] D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Organic Letters* **2006**, *8*, 4653.
- [166] T. E. Kristensen, K. Vestli, K. A. Fredriksen, F. K. Hansen, T. Hansen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2968.
- [167] H. Mori, H. Iwaya, T. Endo, *React. Funct. Polym.* **2007**, *67*, 916.
- [168] A. C. Evans, A. Lu, C. Ondeck, D. A. Longbottom, R. K. O'Reilly, *Macromolecules* **2010**, *43*, 6374.
- [169] H. A. Zayas, A. Lu, D. Valade, F. Amir, Z. Jia, R. K. O'Reilly, M. J. Monteiro, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 327.
- [170] A. Lu, D. Moatsou, D. A. Longbottom, R. K. O'Reilly, *Chemical science* **2013**, *4*, 965.

- [171] A. Lu, D. Moatsou, I. Hands-Portman, D. A. Longbottom, R. K. O'Reilly, *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 1235.
- [172] E. Huerta, B. van Genabeek, P. J. M. Stals, E. W. Meijer, A. R. A. Palmans, *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 1320.
- [173] K. S. Lee, J. R. Parquette, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15653.
- [174] M. C. M. van Oers, W. S. Veldmate, J. C. M. van Hest, F. P. J. T. Rutjes, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 5358.
- [175] A. Ernst, *Dissertation, Synthese und Anwendung katalytisch aktiver Nanopartikel*, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2016**.
- [176] a) C. Schotten, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2544; b) E. Baumann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3218.
- [177] a) S. Luo, J. Li, L. Zhang, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chemistry* **2008**, *14*, 1273; b) R. ZEIDAN, M. DAVIS, *J. Catal.* **2007**, *247*, 379; c) Q. Zhao, Y. Lam, M. Kheirabadi, C. Xu, K. N. Houk, C. E. Schafmeister, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4784.
- [178] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino reactions in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [179] C. Vaxelaire, P. Winter, M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605.
- [180] Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.
- [181] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365.
- [182] a) H. Ishikawa, M. Honma, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2824; b) H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chemistry* **2010**, *16*, 12616.
- [183] N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chemistry* **2009**, *15*, 12168.
- [184] a) S. Fustero, M. Sanchez-Roselló, D. Jiménez, J. F. Sanz-Cervera, C. Del Pozo, J. L. Aceña, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2706; b) J. García-Álvarez, J. Díez, C. Vidal, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3190; c) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051; d) S. Mishra, A. Aponick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9485; e) Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, Y. Inada, M. D. Milton, M. Hidai, S. Uemura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2681; f) K. A. Ostrowski, T. A. Faßbach, A. J. Vorholt, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1374; g) J. Stiller, A. J. Vorholt, K. A. Ostrowski, A. Behr, M. Christmann, *Chemistry* **2012**, *18*, 9496.
- [185] a) A. Schmoldt, H. F. Benthe, G. Haberland, *Biochem. Pharmacol.* **1975**, *24*, 1639; b) C. T. Womble, M. Kuepfert, M. Weck, *Macromol. Rapid Commun.* **2019**, *40*, e1800580.
- [186] B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7620.
- [187] F. Gelman, J. Blum, D. Avnir, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 205.
- [188] H. Sato, W. Hummel, H. Gröger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4488.
- [189] K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9674.
- [190] Y. Huang, B. G. Trewyn, H.-T. Chen, V. S.-Y. Lin, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1311.
- [191] J.-H. Zhao, Y. Yang, J.-X. Che, J. Zuo, X.-H. Li, Y.-Z. Hu, X.-W. Dong, L. Gao, X.-Y. Liu, *Chemistry* **2018**, *24*, 9903.
- [192] J. O. Krause, M. T. Zarka, U. Anders, R. Weberskirch, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5965.
- [193] S. L. Poe, M. Kobaslija, D. T. McQuade, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9216.
- [194] S. M. Kuiper, M. Nallani, D. M. Vriezema, J. J. L. M. Cornelissen, J. C. M. van Hest, R. J. M. Nolte, A. E. Rowan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4315.
- [195] R. J. R. W. Peters, M. Marguet, S. Marais, M. W. Fraaije, J. C. M. van Hest, S. Lecommandoux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*, 150.
- [196] L. Xiong, H. Zhang, Z. He, T. Wang, Y. Xu, M. Zhou, K. Huang, *New J. Chem.* **2018**, *42*, 1368.
- [197] G. Xie, J. Zhang, X. Ma, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9081.
- [198] L.-C. Lee, J. Lu, M. Weck, C. W. Jones, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 784.
- [199] P. Qu, M. Kuepfert, S. Jockusch, M. Weck, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2701.

- [200] W. Hiller, *Macromol. Chem. Phys.* **2019**, *220*, 1900255.
- [201] K. F. Morris, C. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139.
- [202] J. Drews, *Science* **2000**, *287*, 1960.
- [203] W. Sneader, *Drug discovery. A history*, Wiley, Chichester, **2005**.
- [204] C. G. Wermuth, *The practice of medicinal chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **2015**.
- [205] a) J. D. Watson, *Science* **1990**, *248*, 44; b) L. Hood, L. Rowen, *Genome Med.* **2013**, *5*, 79.
- [206] F. S. Collins, V. A. McKusick, *JAMA* **2001**, *285*, 540.
- [207] ENCODE Project Consortium, *Science* **2004**, *306*, 636.
- [208] a) ENCODE Project Consortium, *Nature* **2012**, *489*, 57; b) J. R. Ecker, W. A. Bickmore, I. Barroso, J. K. Pritchard, Y. Gilad, E. Segal, *Nature* **2012**, *489*, 52; c) ENCODE Project Consortium, *PLoS Biol.* **2011**, *9*, e1001046.
- [209] A. L. Hopkins, C. R. Groom, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 727.
- [210] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3.
- [211] a) J. Drews, *Nat. Biotechnol.* **1996**, *14*, 1516; b) P. Imming, C. Sinning, A. Meyer, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 821; c) M. Rask-Andersen, S. Masuram, H. B. Schiöth, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2014**, *54*, 9.
- [212] J. P. Overington, B. Al-Lazikani, A. L. Hopkins, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 993.
- [213] M. Rask-Andersen, M. S. Almén, H. B. Schiöth, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 579.
- [214] J. P. Hughes, S. Rees, S. B. Kalindjian, K. L. Philpott, *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *162*, 1239.
- [215] G. Schneider, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2018**, *17*, 97.
- [216] J. R. Archer, *ASSAY Drug Dev. Technol.* **2004**, *2*, 675.
- [217] R. A. Goodnow, C. E. Dumelin, A. D. Keefe, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2017**, *16*, 131.
- [218] a) A. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibó, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487; b) A. Kotyk (Ed.) *Proceedings of the international congress of biochemistry*, Vol. 14, VSP, Utrecht, **1989**; c) H. van der Goot (Ed.) *Pharmacochemistry library*, Vol. 12, Amsterdam, **1989**.
- [219] a) H. M. Geysen, R. H. Meloen, S. J. Barteling, *PNAS* **1984**, *81*, 3998; b) H. M. Geysen, C. D. Wagner, W. M. Bodnar, C. J. Markworth, G. J. Parke, F. J. Schoenen, D. S. Wagner, D. S. Kinder, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 679; c) K. C. Nicolaou, X.-Y. Xiao, Z. Parandoosh, A. Senyei, M. P. Nova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2289; d) M. H. Ohlmeyer, R. N. Swanson, L. W. Dillard, J. C. Reader, G. Asouline, R. Kobayashi, M. Wigler, W. C. Still, *PNAS* **1993**, *90*, 10922.
- [220] S. Brenner, R. A. Lerner, *PNAS* **1992**, *89*, 5381.
- [221] a) F. Buller, L. Mannocci, J. Scheuermann, D. Neri, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 1571; b) K. Götte, S. Chines, A. Brunschweiler, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151889; c) T. Kodadek, N. G. Paciaroni, M. Balzarini, P. Dickson, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13330; d) Y. Shi, Y. Wu, J. Yu, W. Zhang, C. Zhuang, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 2359.
- [222] a) R. M. Franzini, D. Neri, J. Scheuermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1247; b) N. Winssinger, *Chimia* **2013**, *67*, 340.
- [223] M. K. Škopić, K. Götte, C. Gramse, M. Dieter, S. Pospich, S. Raunser, R. Weberskirch, A. Brunschweiler, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10546.
- [224] M. Song, G. T. Hwang, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6578.
- [225] J. Wang, H. Lundberg, S. Asai, P. Martín-Acosta, J. S. Chen, S. Brown, W. Farrell, R. G. Dushin, C. J. O'Donnell, A. S. Ratnayake et al., *PNAS* **2018**, *115*, E6404-E6410.
- [226] L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.
- [227] C. Cimarelli, S. Bordi, P. Piermattei, M. Pellei, F. Del Bello, E. Marcantoni, *Synthesis* **2017**, *49*, 5387.

- [228] M. Hadden, M. Nieuwenhuyzen, D. Potts, P. J. Stevenson, N. Thompson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5615.
- [229] S. Kobayashi, H. Ishitani, S. Nagayama, *Synthesis* **1995**, *1995*, 1195.
- [230] H. Liu, G. Dagousset, G. Masson, P. Retailleau, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598.
- [231] N. Shindoh, H. Tokuyama, Y. Takemoto, K. Takasu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7451.
- [232] C. D. Smith, J. I. Gavriluk, A. J. Lough, R. A. Batey, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 702.
- [233] E. Vicente-García, F. Catti, R. Ramón, R. Lavilla, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 860.
- [234] a) N. Devi, R. K. Rawal, V. Singh, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 183; b) A. Boltjes, A. Dömling, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7007.
- [235] A. L. Satz, J. Cai, Y. Chen, R. Goodnow, F. Gruber, A. Kowalczyk, A. Petersen, G. Naderi-Oboodi, L. Orzechowski, Q. Strebler, *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 1623.
- [236] R. An, Y. Jia, B. Wan, Y. Zhang, P. Dong, J. Li, X. Liang, *PLoS One* **2014**, *9*, e115950.

## 11. Anhang

### 11.1 Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

2-CPT	2-Cyano-2-propyldodecyltrithiocarbonat
AIBN	Azo- <i>bis</i> -(isobutyronitril)
ATRP	Atomtransferradikalpolymerisation (engl. <i>Atom Transfer Radical Polymerization</i> )
A. U.	willkürliche Einheit (engl. <i>Arbitrary Unit</i> )
BA	<i>n</i> -Butylacrylat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
<i>c</i>	Konzentration
CALB	<i>Candida Antarctica</i> Lipase B
CDCl <sub>3</sub>	deuteriertes Chloroform
CD <sub>3</sub> OD	deuteriertes Methanol
<i>cmc</i>	kritische Mizellbildungskonzentration (engl. <i>Critical Micelle Concentration</i> )
CRP	kontrollierte radikalische Polymerisation (engl. <i>Controlled Radical Polymerization</i> )
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid
<i>D</i>	Dispersität
<i>d</i>	Tag(e)
<i>d<sub>h</sub></i>	hydrodynamischer Durchmesser
DDA	<i>n</i> -Dodecylacrylat
DEL	DNA-kodierte Bibliothek (engl. <i>DNA-Encoded Library</i> )
dest.	destilliert
DLS	dynamische Lichtstreuung
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacrylamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	deuteriertes Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. <i>Desoxyribonucleic Acid</i> )
DOSY	engl. <i>Diffusion Ordered Spectroscopy</i>
<i>dp</i>	Polymerisationsgrad (engl. <i>degree of polymerization</i> )
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (engl. <i>diastereomeric ratio</i> )

ee	Enantiomerenüberschuss (engl. <i>enantiomeric excess</i> )
EA	Ethylacrylat
<i>et al.</i>	und weitere (lat. <i>et alii</i> )
EtOAc	Ethylacetat
eq.	Äquivalent(e) (engl. <i>equivalent(s)</i> )
g	Gramm
GPC	Gelpermeationschromatographie
h	Stunde(n)
HDDA	1,6-Hexandioldiacrylat
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. <i>High Performance Liquid Chromatography</i> )
HTS	Hochdurchsatzscreening (engl. <i>High Throughput Screening</i> )
Hz, MHz	Hertz, Megahertz
IPA	<i>iso</i> -Propylalkohol / <i>iso</i> -Propanol
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Liter
LCST	untere kritische Lösungstemperatur (engl. <i>Lower Critical Solution Temperature</i> )
M	molar
m (Präfix)	milli
MeCN	Acetonitril
min	Minute(n)
μ	mikro
MMA	Methylmethacrylat
$M_n$	zahlengemittelte Molmasse
mol	Stoffmenge
mol%	prozentuale Stoffmenge
NMR	kernmagnetische Resonanz (engl. <i>NuclearMagnetic Resonance</i> )
nm	Nanometer
NMP	Nitroxid-vermittelte Polymerisation (engl. <i>Nitroxide-Mediated Polymerization</i> )
OA	<i>n</i> -Octylacrylat
PAMO	Phenylacetonmonooxygenase
PDI	Polydispersitätsindex
PEG	Poly(ethylenglykol)

ppm	Teile einer Million (engl. <i>parts per million</i> )
Prolinacrylat	(2S,4S)-N-Boc-4-Acroloylprolin
PS	Polystyrol
RAFT	Reversible Additions-Fragmentierungs Kettenübertragung (engl. <i>Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer</i> )
RT	Raumtemperatur
SPA	3-Sulfopropylacrylat
SPAK	3-Sulfopropylacrylat Kaliumsalz
stat.	statistisch
$t$	Zeit
$T$	Temperatur
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TFA	Trifluoressigsäure (engl. <i>Trifluoroacetic Acid</i> )
theor.	theoretisch
THF	Tetrahydrofuran
TOF	Wechselzahl (engl. <i>Turnover Frequency</i> )
TON	Umsatzzahl (engl. <i>Turnover Number</i> )
TREN	Tris(2-aminoethyl)amin
TsDPEN	N-tosyliertes 1,2-Diphenyl-1,2-ethylendiamin
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
v/v	Volumenverhältnis

## 11.2 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Die „12 Prinzipien der <i>Grünen Chemie</i> “ nach ANASTAS und WARNER. <sup>[22]</sup> Hintergrundgrafik: <sup>[23]</sup> .....	5
<b>Abbildung 2:</b> Schematischer Vergleich des energetischen Verlaufs einer katalysierten (blaue Kurve) und einer unkatalysierten (rote Kurve) Reaktion. $E_A$ = Aktivierungsenergie, $\Delta H_R$ = Reaktionsenthalpie. ....	7
<b>Abbildung 3:</b> Schematische Darstellung eines Tensids sowie die Strukturen von Octoxinol 9, SDS, CTAB und SB3-12.....	10
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung des Verhaltens von amphiphilen Molekülen in Wasser bei (A) geringer Konzentration, (B) voll besetzter Oberfläche und (C) nach überschreiten der <i>cmc</i> . ....	11
<b>Abbildung 5:</b> Vergleich der (A) makroskopischen und (B) mikroskopischen Ebene einer mizellaren Lösung. (B) zeigt eine TEM-Aufnahme einer 1 mM	

---

wässrigen Polymermizelllösung, aufgenommen von <i>Sabrina Pospich</i> am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie.....	11
<b>Abbildung 6:</b> Struktur der Tenside PTS, TPGS-750-M und SPGS-550-M. <sup>[76]</sup> .....	14
<b>Abbildung 7:</b> Schematische Darstellung der Mizellbildung amphiphiler Polymere.....	14
<b>Abbildung 8:</b> Eingesetzte Polymere für die L-Prolinkatalysierte Aldolreaktion in Wasser nach O'REILLY <i>et al.</i> <sup>[87]</sup> .....	16
<b>Abbildung 9:</b> Grundstruktur (links) und schematische Darstellung (rechts) des funktionalisierten Triblockcopolymersystems zur Kompartimentierung inkompatibler Katalysatoren nach WECK <i>et al.</i> <sup>[102]</sup> TsDPEN = N-tosyliertes 1,2-Diphenyl-1,2-ethylendiamin .....	19
<b>Abbildung 10:</b> Grundstruktur der verschiedenen RAFT-Reagenz-Klassen mit abnehmender Reaktivität von links nach rechts. <sup>[117]</sup> .....	23
<b>Abbildung 11:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>2-CPT</b> in CDCl <sub>3</sub> .....	29
<b>Abbildung 12:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>PP1.1</b> in CDCl <sub>3</sub> .....	30
<b>Abbildung 13:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>P1.1</b> in CD <sub>3</sub> OD.....	32
<b>Abbildung 14:</b> Qualitatives Fluoreszenzspektrum von Pyren in einer mizellaren Umgebung (schwarze Linie) und in Wasser (blau gestrichelte Linie).....	33
<b>Abbildung 15:</b> Bestimmung der <i>cmc</i> für Polymer <b>P1.2H</b> .....	34
<b>Abbildung 16:</b> TEM-Aufnahme einer wässrigen, 0.25 M Polymerlösung von Polymer <b>P1.2H</b> , aufgenommen von <i>Sabrina Pospich</i> am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie. ....	36
<b>Abbildung 17:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>PP2.1</b> in CD <sub>3</sub> OD.....	37
<b>Abbildung 18:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von <b>P2.1</b> in CD <sub>3</sub> OD.....	38
<b>Abbildung 19:</b> TEM-Aufnahme einer wässrigen, 0.25 M Polymerlösung von Polymer <b>P2.1H</b> , aufgenommen von <i>Sabrina Pospich</i> am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie. ....	39
<b>Abbildung 20:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum einer aufgearbeiteten Katalyse unter Verwendung des Acetals <b>A1</b> und des Polymers <b>P1.1H</b> in CD <sub>3</sub> OD.....	40
<b>Abbildung 21:</b> Umsatz-Zeit-Diagramm der sauren Spaltung von Acetal <b>A1</b> mit Polymer <b>P1.1H</b> bei einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% bei Raumtemperatur (schwarze Kurve) und bei 40 °C (rote Kurve).....	41
<b>Abbildung 22:</b> Erzielte Umsätze im Rezykliererperiment mit dem Katalysator <b>P1.1H</b> . Reaktionsbedingungen: wässrige 1 mM Polymerlösung, <i>c</i> (Kat.) = 1 mol%, <i>T</i> = RT, <i>t</i> = 30 min. ....	43
<b>Abbildung 23:</b> Struktur der Acetale <b>A2</b> , <b>A3</b> und <b>A4</b> .....	43
<b>Abbildung 24:</b> Umsatz-Zeit-Diagramm der sauren Spaltung von Acetal <b>A1</b> (schwarze Kurve) und <b>A4</b> (rote Kurve) mit Polymer <b>P1.2H</b> bei einer Katalysatorkonzentration von 1 mol% bei Raumtemperatur.....	44
<b>Abbildung 25:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von Acetal <b>A2</b> in CD <sub>3</sub> OD.....	45
<b>Abbildung 26:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von Acetal <b>A3</b> in CD <sub>3</sub> OD.....	46
<b>Abbildung 27:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum einer aufgearbeiteten Katalyse in CDCl <sub>3</sub> .....	47
<b>Abbildung 28:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum einer aufgearbeiteten Katalyse in CD <sub>3</sub> OD.....	48

---

<b>Abbildung 29:</b> Umsatz-Zeit-Diagramm der sauren Spaltung von Acetal <b>A2</b> mit Polymer <b>P1.3H</b> bei 80 °C (schwarze Kurve) und Acetal <b>A3</b> mit Polymer <b>P1.1H</b> bei RT (rote Kurve) und 40 °C (blaue Kurve) bei einer Katalysatorkonzentration von 1 mol%.....	49
<b>Abbildung 30:</b> Erzielte Umsätze im Rezyklierexperiment mit dem Katalysator <b>P2.1H</b> . Reaktionsbedingungen: wässrige 1 mM Polymerlösung, $c(\text{Kat.}) = 1 \text{ mol\%}$ , $T = \text{RT}$ , $t = 30 \text{ min}$ . .....	51
<b>Abbildung 31:</b> Übersicht über die synthetisierten amphiphilen Blockcopolymere. ....	52
<b>Abbildung 32:</b> Übersicht der untersuchten Acetale. ....	52
<b>Abbildung 33:</b> Polymere L-Prolin- und Pyrrolidinspezies nach TAKEMOTO <i>et al.</i> <sup>[146]</sup> .....	54
<b>Abbildung 34:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum vom Prolinacrylat <b>8</b> in CDCl <sub>3</sub> .....	62
<b>Abbildung 35:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von Polymer <b>P3</b> in CDCl <sub>3</sub> . ....	63
<b>Abbildung 36:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum des Boc-geschützten Polymers <b>P3</b> (schwarzes Spektrum) und des entschützten Polymers <b>P3H</b> (blaues Spektrum). ....	65
<b>Abbildung 37:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum einer aufgearbeiteten Katalyse mit dem Polymer <b>P3H</b> bei Raumtemperatur in CDCl <sub>3</sub> . ....	66
Abbildung 38: HPLC-Spektrum des Aldolprodukts. ....	67
<b>Abbildung 39:</b> Umsatz-Zeit-Diagramm der mizellaren, asymmetrischen Aldolreaktion bei Raumtemperatur. ....	68
<b>Abbildung 40:</b> Übersicht über die synthetisierten amphiphilen Blockcopolymere. ....	74
<b>Abbildung 41:</b> Strukturformel des Naturstoffs Palytoxin.....	75
<b>Abbildung 42:</b> Fließschema zur Klassifizierung von Eintopfreaktionen nach FOGG und SANTOS. <sup>[179]</sup> .....	76
<b>Abbildung 43:</b> DOSY-NMR des Nanopartikels <b>NP-P1.3H</b> in CD <sub>3</sub> OD. Ausgewertet und bereitgestellt durch <i>Bastian Grabe</i> . ....	94
<b>Abbildung 44:</b> Vergleich der DOSY-NMRs des Nanopartikels <b>NP-P1.3H (A)</b> vor und <b>(B)</b> nach der Dialyse. Ausgewertet und bereitgestellt durch <i>Bastian Grabe</i> . ....	95
<b>Abbildung 45:</b> <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum des bifunktionellen Polymers <b>P5.1</b> in CD <sub>3</sub> OD.....	97
<b>Abbildung 46:</b> Struktur und Zusammensetzung der bifunktionellen Polymere <b>P5.1H–P5.3H</b> .....	104
<b>Abbildung 47:</b> Vergleich der HPLC-Chromatogramme des Start-DNA-Konjugats <b>DNA-1a</b> (links) und des Reaktionsgemisches nach erfolgter Reaktion in einer 0.5 mM Polymerlösung und 100 eq. SO <sub>3</sub> H bei RT und einer Reaktionszeit von 18 h (rechts). ....	118
<b>Abbildung 48:</b> Umsatz-Zeit-Diagramm der Modellreaktion mit dem Katalysator <b>P1.2H</b> (0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq. SO <sub>3</sub> H) und 2000 eq. der Substrate <b>10a</b> und <b>13a</b> bei 25 °C (schwarz), 40 °C (rot), 50 °C (blau) und 60 °C (grün). ....	118
<b>Abbildung 49:</b> Umsatz-Zeit-Diagramm der Modellreaktion mit dem Katalysator <b>P2.3H</b> (0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq. SO <sub>3</sub> H) und 2000 eq. der Substrate <b>10a</b> und <b>13a</b> bei 25 °C (schwarz), 40 °C (rot), 50 °C (blau) und 60 °C (grün). ....	122

<b>Abbildung 50:</b> Übersicht über die verwendeten DNA-Aldehydkonjugate <b>DNA-1a–DNA-1g</b> .....	124
<b>Abbildung 51:</b> Umsatz-Zeit-Diagramm der GBB-Modellreaktion mit dem Katalysator <b>P1.2H</b> (0.5 mM wässrige Polymerlösung + 5 vol% EtOH, 100 eq. SO <sub>3</sub> H) und 8000 eq. der Substrate <b>15a</b> und <b>16a</b> bei 25 °C (schwarze Kurve) und 40 °C (rote Kurve) .....	125
<b>Abbildung 52:</b> Übersicht über die kern- und schalefunktionalisierten Polymere.....	127
<b>Abbildung 53:</b> TEM-Aufnahmen von wässrigen 1 mM Lösungen der kernfunktionalisierten Polymere (obere vier Abbildungen) und der schalefunktionalisierten Polymere (untere fünf Abbildungen). Aufgenommen von <i>Sabrina Pospich</i> am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie.....	129
<b>Abbildung 54:</b> (A) Umsatz-Zeit-Diagramm der POVAROV-Reaktion mit den Polymeren <b>K-MMA</b> (schwarze Linie), <b>K-EA</b> (dunkelrote Linie), <b>K-BA</b> (dunkelblaue Linie), <b>K-OA</b> (dunkelgrüne Linie), <b>S-MMA</b> (graue Linie), <b>S-EA</b> (hellrote Linie), <b>S-BA</b> (hellblaue Linie), <b>S-OA</b> (hellgrüne Linie) und <b>S-DDA</b> (violette Linie). Reaktionsbedingungen: 0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq. SO <sub>3</sub> H, 2000 eq. <b>10a</b> und <b>13b</b> , RT; (B) Umsatz der POVAROV-Reaktion der kern- und schalefunktionalisierten Polymere nach vier Stunden Reaktionszeit. Die dunkelblauen Balken repräsentieren den Umsatz zum Hauptprodukt <b>DNA-4a</b> , die hellblauen Balken repräsentieren ein gebildetes Nebenprodukt.....	130
<b>Abbildung 55:</b> Umsatz der POVAROV-Reaktion der kern- und schalefunktionalisierten Polymere. Die dunkelblauen Balken repräsentieren den Umsatz zum Hauptprodukt <b>DNA-4b</b> , die hellblauen Balken repräsentieren ein gebildetes Nebenprodukt. Reaktionsbedingungen: 0.125 mM wässrige Polymerlösung, 25 eq. SO <sub>3</sub> H, 250 eq. <b>10b</b> und <b>13b</b> , RT, 18 h. ....	131
<b>Abbildung 56:</b> Umsatz der POVAROV-Reaktion der kern- und schalefunktionalisierten Polymere. Die dunkelblauen Balken repräsentieren den Umsatz zum Hauptprodukt <b>DNA-2d</b> , die hellblauen Balken repräsentieren das gebildete Nebenprodukt <b>DNA-6d</b> . Reaktionsbedingungen: 0.5 mM wässrige Polymerlösung, 100 eq. SO <sub>3</sub> H, 8000 eq. <b>10d</b> und <b>13a</b> , RT, 18 h. ....	132
<b>Abbildung 57:</b> Erhaltene Umsätze der Boc-Entschützung von <b>DNA-7</b> nach vier (hellblaue Balken) und acht (dunkelblaue Balken) Stunden Reaktionszeit und die ermittelte Depurinierung nach vier (hellrote Balken) und acht (dunkelrote Balken) Stunden. ....	134
<b>Abbildung 58:</b> Übersicht über die Struktur der verschiedenen kern- und schalefunktionalisierten Polymersysteme.....	136
<b>Abbildung 59:</b> Übersicht über die synthetisierten amphiphilen Blockcopolymerarchitekturen.....	140
<b>Abbildung 60:</b> Rezyklierexperimente mit dem Acetal <b>A1</b> unter Verwendung des (A) kernfunktionalisierten und des (B) schalefunktionalisierten Polymersystems..	141
<b>Abbildung 61:</b> Übersicht über die synthetisierten amphiphilen Blockcopolymerarchitekturen.....	141
<b>Abbildung 62:</b> Übersicht über die hergestellten, kernvernetzten Nanopartikel.....	143
<b>Abbildung 63:</b> Struktur und Zusammensetzung der bifunktionellen Polymere <b>P5.1H–P5.3H</b> .....	143

**Abbildung 64:** Übersicht über die kern- und schalefunktionalisierten Polymere. .... 146

### 11.3 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> E-Faktoren einiger Sektoren der chemischen Industrie. <sup>[19]</sup> .....	4
<b>Tabelle 2:</b> Gegenüberstellung der wesentlichen Merkmale der heterogenen und homogenen Katalyse. <sup>[5]</sup> .....	8
<b>Tabelle 3:</b> Analytische Daten der Präpolymere <b>PP1.1–PP1.3</b> . ....	31
<b>Tabelle 4:</b> Analytische Daten der Präpolymere <b>P1.1–P1.3</b> . ....	32
<b>Tabelle 5:</b> Hydrodynamische Durchmesser der Mizellen von Polymer <b>P1.1H–P1.3H</b> in Wasser und Methanol. ....	35
<b>Tabelle 6:</b> Analytische Daten der Präpolymere <b>PP2.1–PP2.2</b> . ....	37
<b>Tabelle 7:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P2.1–P2.2</b> . ....	38
<b>Tabelle 8:</b> Hydrodynamische Durchmesser der Mizellen von Polymer <b>P2.1H–P2.2H</b> in Wasser und Methanol. ....	39
<b>Tabelle 9:</b> Stabilität des Acetals <b>A1</b> bei RT und 40 °C in reinem Wasser. ....	41
<b>Tabelle 10:</b> Kinetische Untersuchung der Acetale <b>A1</b> und <b>A2</b> mit den Polymeren <b>P2.1H</b> und <b>P2.2H</b> . ....	50
<b>Tabelle 11:</b> Analytische Daten des Polymers <b>P3</b> . ....	64
<b>Tabelle 12:</b> Ergebnisse der DLS-Messungen von Polymer <b>P3H</b> in Wasser und in Methanol. ....	65
<b>Tabelle 13:</b> Erhaltene Umsätze und <i>dr</i> der kinetischen Untersuchung mit Polymer <b>P3H</b> . ....	69
<b>Tabelle 14:</b> Einfluss des Substituenteneffekts auf die katalytische Aktivität. ....	70
<b>Tabelle 15:</b> Analytische Daten des Präpolymer <b>PP3</b> und des amphiphilen Polymers <b>P4</b> . ....	72
<b>Tabelle 16:</b> Ergebnisse der DLS-Messungen für Polymer <b>P4H</b> . ....	72
<b>Tabelle 17:</b> Ergebnisse der katalytischen Untersuchungen des Polymers <b>P4H</b> . ....	73
<b>Tabelle 18:</b> Umsätze der SO <sub>3</sub> H-vermittelten Acetalspaltung in Wasser mit und ohne den Zusatz von Additiven. ....	84
<b>Tabelle 19:</b> Umsätze der L-Prolinvermittelten asymmetrischen Aldolkopplung in Wasser mit und ohne den Zusatz von Additiven. ....	86
<b>Tabelle 20:</b> Vergleich der DLS-Daten der Nanopartikel <b>NP-P1.3H</b> und <b>NP-P3H</b> mit den unvernetzten Polymeren <b>P1.3H</b> und <b>P3H</b> . ....	88
<b>Tabelle 21:</b> Ergebnisse der katalytischen Tests der hergestellten Nanopartikel. ....	89
<b>Tabelle 22:</b> Ergebnisse der ersten Untersuchungen zur orthogonalen Tandemreaktion. ....	91
<b>Tabelle 23:</b> Untersuchung der Stabilität des Aldolproduktes <b>C2</b> in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln. ....	92
<b>Tabelle 24:</b> Analytische Daten der Präpolymere <b>PP2.3–PP2.5</b> und der bifunktionellen Polymere <b>P5.1–P5.3</b> . ....	97
<b>Tabelle 25:</b> Ergebnisse der DLS-Messungen für die Polymere <b>P5.1H–P5.3H</b> . ....	98

<b>Tabelle 26:</b> Ergebnisse der Voruntersuchungen zur Tandemreaktion mit dem Katalysator <b>P5.1H</b> .	98
<b>Tabelle 27:</b> Umsatz der Acetalspaltung von Acetal <b>A2</b> in Abhängigkeit der Katalysatorkonzentration.	100
<b>Tabelle 28:</b> Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen.	100
<b>Tabelle 29:</b> Vergleich der Einzelsysteme mit dem bifunktionellen Katalysatorsystem.	101
<b>Tabelle 30:</b> Rezykliererperimente der bifunktionellen Polymere <b>P5.1H–P5.3H</b> .	102
<b>Tabelle 31:</b> Untersuchungen zur DNA-Stabilität gegenüber verschiedenen Protonenkonzentrationen bei 25 °C und 40 °C.	113
<b>Tabelle 32:</b> Anwendung verschiedener homogener Katalysatorsysteme zur Synthese von <b>DNA-2a</b> .	114
<b>Tabelle 33:</b> Untersuchung der Kompatibilität des Katalysators <b>P1.2H</b> mit dem DNA-Konjugat <b>DNA-1a</b> bei verschiedenen Katalysatorkonzentrationen.	116
<b>Tabelle 34:</b> Ermittlung der optimalen Katalysatorkonzentration für die Durchführung der Modellreaktion.	117
<b>Tabelle 35:</b> Substratscreening der mizellar katalysierten POVAROV-Reaktion.	119
<b>Tabelle 36:</b> Analytische Daten der Polymere <b>P6</b> , <b>PP2.6</b> und <b>P2.3</b> .	121
<b>Tabelle 37:</b> Vergleich der Reaktivität der verschiedenen mizellaren Systeme auf die Modell-POVAROV-Reaktion.	123
<b>Tabelle 38:</b> Substratscreening der mizellar katalysierten GBB-Reaktion	126
<b>Tabelle 39:</b> Analytische Daten der kern- und schalefunktionalisierten Polymere.	128
<b>Tabelle 40:</b> Rezykliererperimente der bifunktionellen Polymere <b>P5.1H–P5.3H</b> .	144
<b>Tabelle 41:</b> Analytische Daten der Präpolymere <b>PP1.1–PP1.7</b> .	154
<b>Tabelle 42:</b> Analytische Daten der Präpolymere <b>PP2.1–PP2.8</b> .	156
<b>Tabelle 43:</b> Analytische Daten der kernfunktionalisierten Copolymere <b>P1.1H–P1.3H</b> .	157
<b>Tabelle 44:</b> Analytische Daten der schalefunktionalisierten Copolymere <b>P2.1H–P2.3H</b> .	159
<b>Tabelle 45:</b> Analytische Daten des kernfunktionalisierten Copolymers <b>P3H</b> .	160
<b>Tabelle 46:</b> Analytische Daten des Präpolymers <b>PP3</b> .	161
<b>Tabelle 47:</b> Analytische Daten des schalefunktionalisierten Copolymers <b>P4H</b> .	162
<b>Tabelle 48:</b> Analytische Daten der bifunktionellen Polymere <b>P5.1H–P5.3H</b> .	163
<b>Tabelle 49:</b> Analytische Daten des unfunktionalisierten Copolymers <b>P6</b> .	164
<b>Tabelle 50:</b> Analytische Daten der verschiedenen kernfunktionalisierten Polymere.	165

## 11.4 Schemataverzeichnis

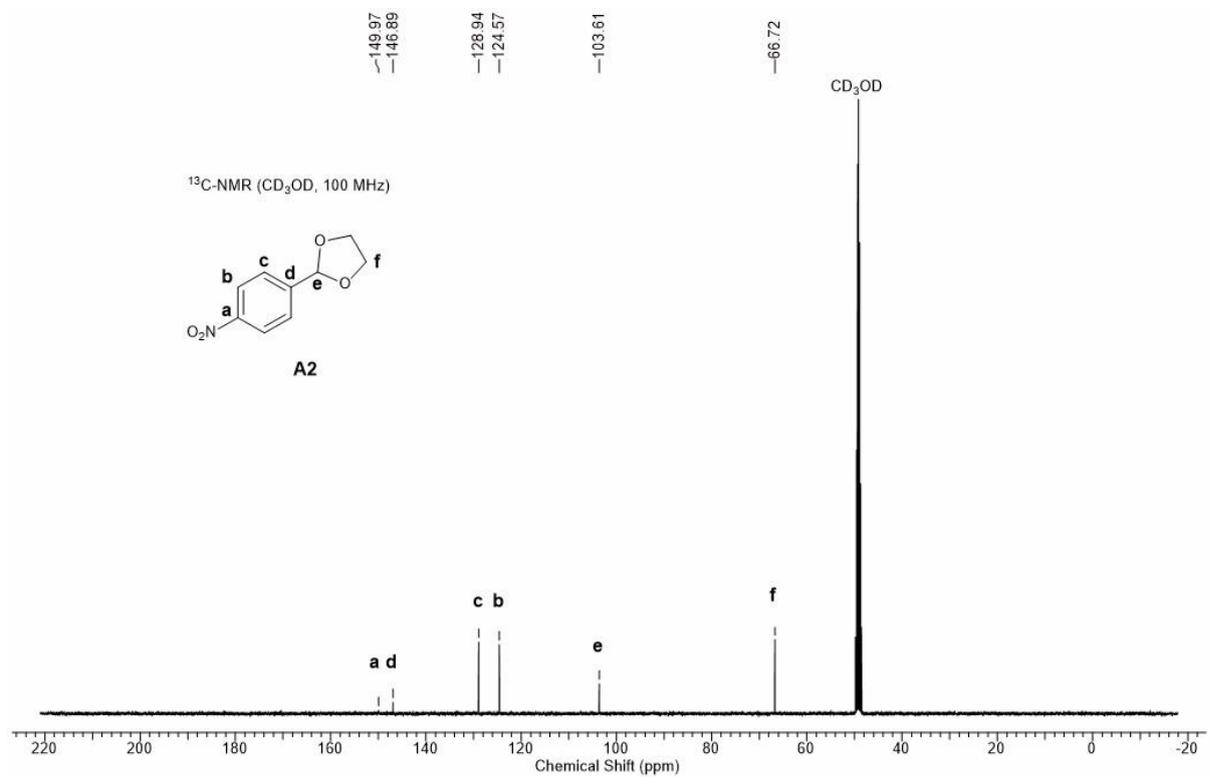
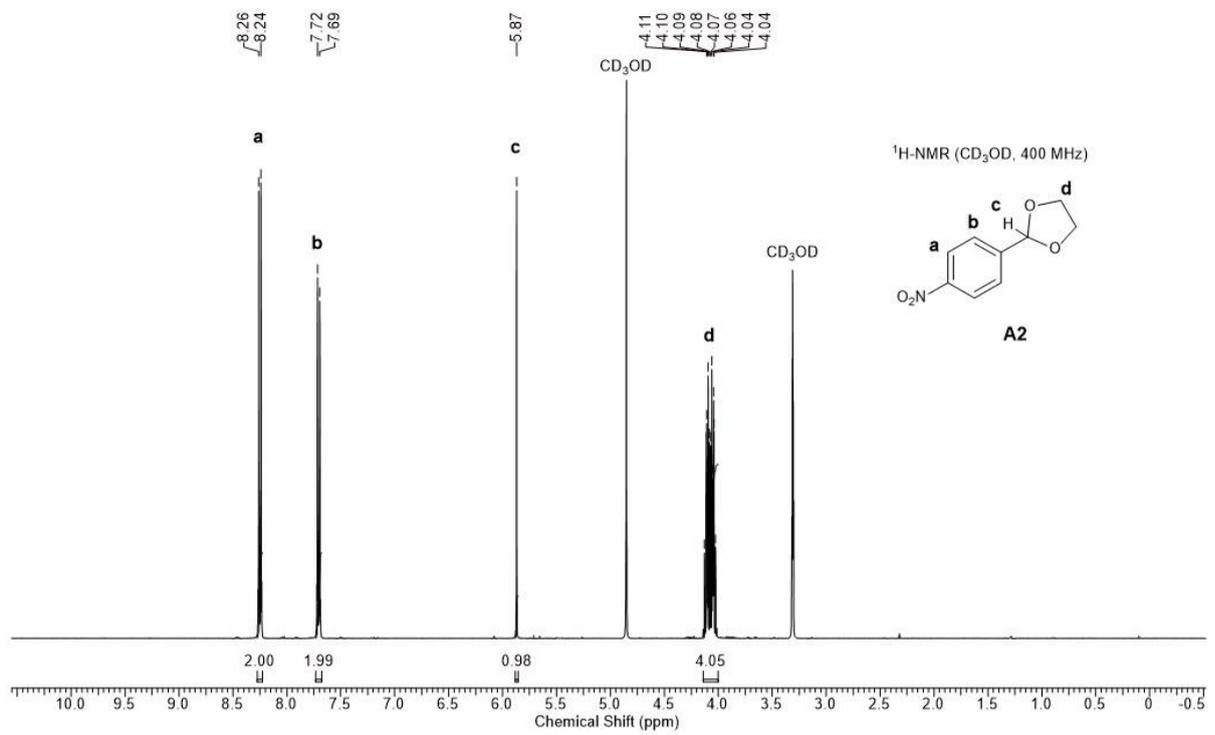
<b>Schema 1:</b> Ursprüngliche und verbesserte Syntheseroute zur Darstellung von Ibuprofen. <sup>[21]</sup>	4
<b>Schema 2:</b> Mechanismus der RAFT-Polymerisation. <sup>[116]</sup>	21
<b>Schema 3:</b> Allgemeine Anforderungen an ein effizientes RAFT-Reagenz. <sup>[116]</sup>	23

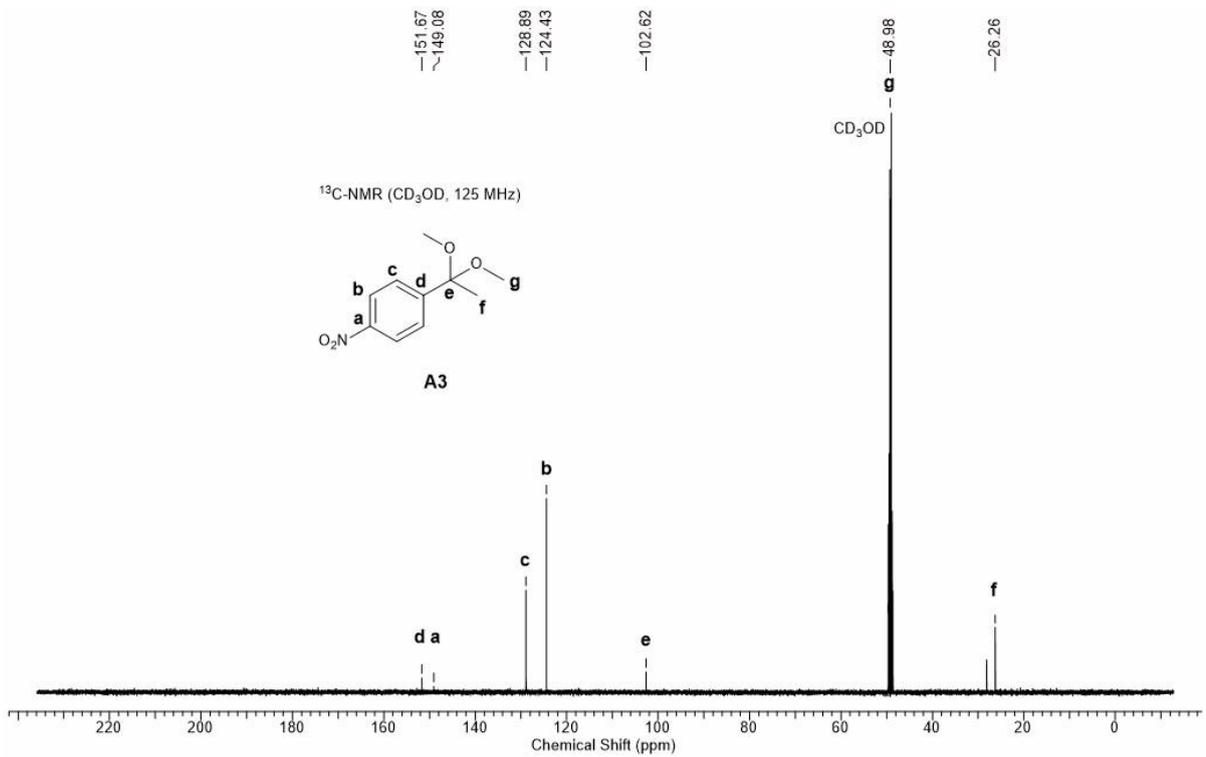
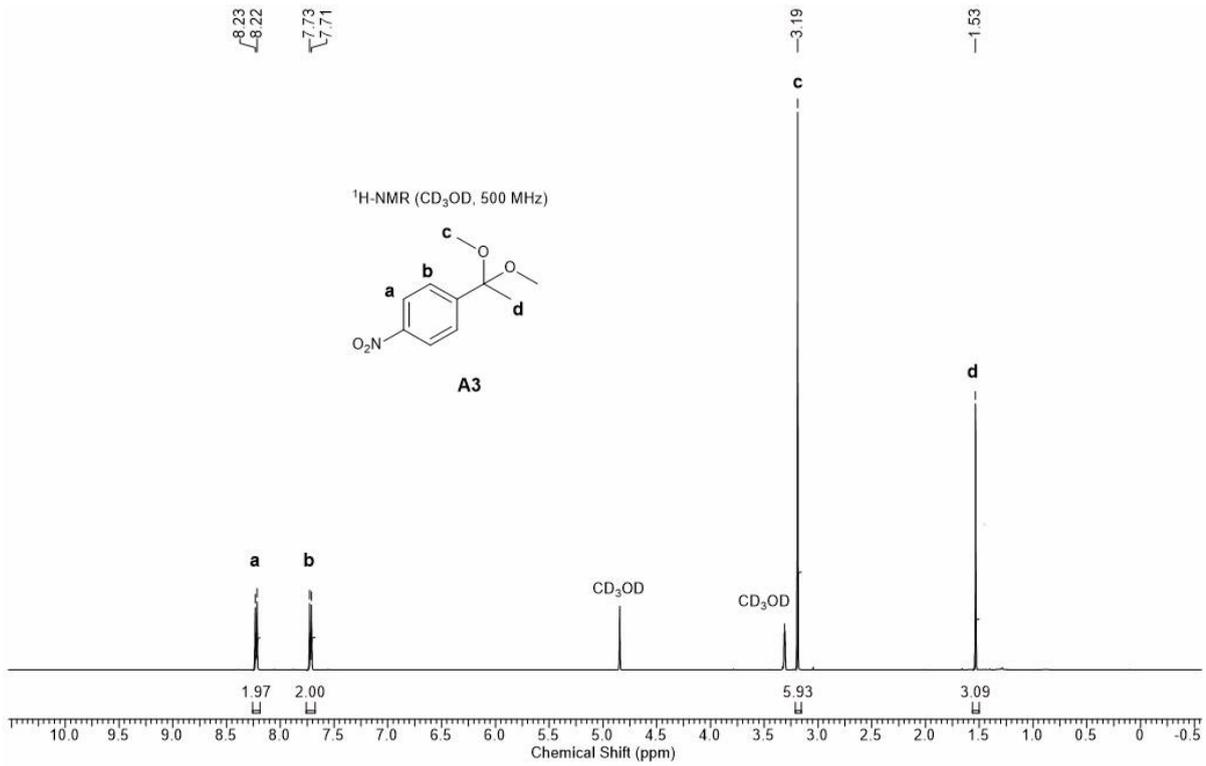
<b>Schema 4:</b> Überblick über die mizellaren Katalysatorsysteme für die Acetalspaltung.....	27
<b>Schema 5:</b> Syntheschema des RAFT-Reagenzes <b>2-CPT</b> .....	28
<b>Schema 6:</b> Synthese des hydrophilen PDMA-Blocks der Präpolymere <b>PP1.1–PP1.3</b> .....	29
<b>Schema 7:</b> Darstellung der amphiphilen Polymere <b>P1.1–P1.3</b> .....	31
<b>Schema 8:</b> Schematische Darstellung des Ionentausches.....	33
<b>Schema 9:</b> Synthese des hydrophilen Blocks der Präpolymere <b>PP2.1–PP2.2</b> .....	36
<b>Schema 10:</b> Synthese der amphiphilen Polymere <b>P2.1–P2.2</b> .....	38
<b>Schema 11:</b> Mizellare Acetalspaltung des Testsubstrats <b>A1</b> .....	40
<b>Schema 12:</b> Synthese der Acetale <b>A2</b> und <b>A3</b> .....	45
<b>Schema 13:</b> Mizellare Acetalspaltung der Acetale <b>A2</b> und <b>A3</b> .....	46
<b>Schema 14:</b> Vorgeschlagener Mechanismus zur Spaltung von Acetal <b>A2</b> .....	47
<b>Schema 15:</b> L-Prolinkatalysierte Aldolreaktion nach HAJOS und PARRISH <sup>[143]</sup> (oben) sowie nach EDER, SAUER und WIECHERT <sup>[144]</sup> (unten). DMF = <i>N,N</i> - Dimethylformamid, <i>p</i> -TsOH = <i>para</i> -Toluolsulfonsäure, MeCN = Acetonitril.....	54
<b>Schema 16:</b> Aldolreaktion zwischen Aceton und 4-Nitrobenzaldehyd nach LIST, LERNER und BARBAS. <sup>[149]</sup> DMSO = Dimethylsulfoxid.....	55
<b>Schema 17:</b> Anerkannter Mechanismus der asymmetrischen intermolekularen Aldolreaktion. <sup>[149]</sup> .....	56
<b>Schema 18:</b> Mögliche Stereoisomere aus der Reaktion zwischen Cyclohexanon und 4-Nitrobenzaldehyd sowie die zu erwartenden Stereoisomere mit Pyrrolidin (blauer Rahmen) bzw L-Prolin (grüner Rahmen) als Katalysator. ....	57
<b>Schema 19:</b> Thermoresponsives Polymer und sein Verhalten ober- und unterhalb der LCST nach O'REILLY <i>et al.</i> <sup>[167]</sup> .....	60
<b>Schema 20:</b> Synthese des (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )- <i>N</i> -Boc-4-Acrolylprolin ( <b>8</b> ). ....	61
<b>Schema 21:</b> Synthese des Polymers <b>P3</b> . ....	63
<b>Schema 22:</b> Boc-Entschützung des immobilisierten Prolinacrylats. ....	64
<b>Schema 23:</b> Mizellare, asymmetrische Aldolkopplung zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon. ....	66
<b>Schema 24:</b> Syntheschema zur Darstellung des Präpolymers <b>PP3</b> und des amphiphilen Polymers <b>P4</b> .....	71
<b>Schema 25:</b> Schematische Darstellung einer orthogonalen (oben), Auto- (Mitte) und assistierten Tandemreaktion (unten). Alle benötigten Reagenzien liegen zu Reaktionsbeginn vor. <sup>[181]</sup> .....	77
<b>Schema 26:</b> Schematische Darstellung der Polymersom in Polymersom-Architektur und die durchgeführte Tandemreaktion nach LECOMMANDOUX und VAN HEST <i>et al.</i> <sup>[193]</sup> NADPH = Nicotinamidadenindinukleotidphosphat, NAD <sup>+</sup> = oxidiertes Nicotinamidadenindinukleotid .....	80
<b>Schema 27:</b> Strukturformel (links) sowie die schematische Darstellung des Nanoröhrchens (Mitte) und des funktionalisierten, hohlen Nanoröhrchens (rechts) nach HUANG <i>et al.</i> <sup>[194]</sup> .....	81

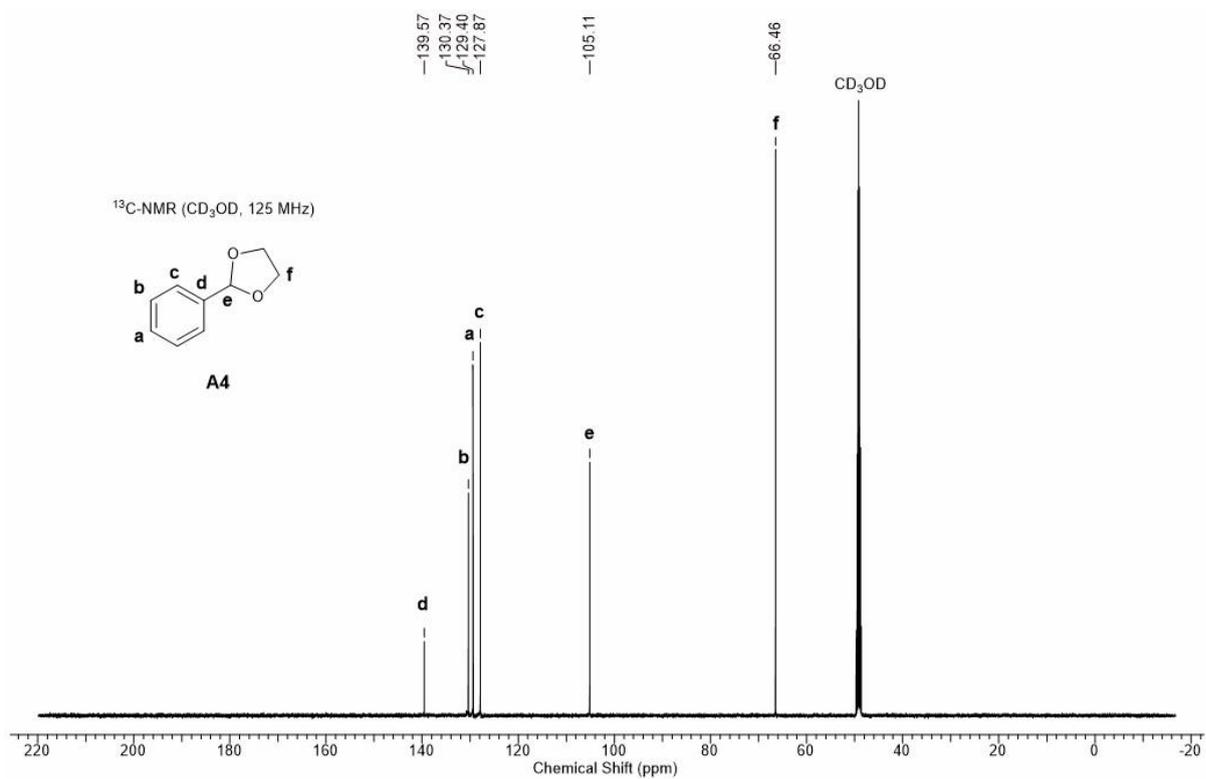
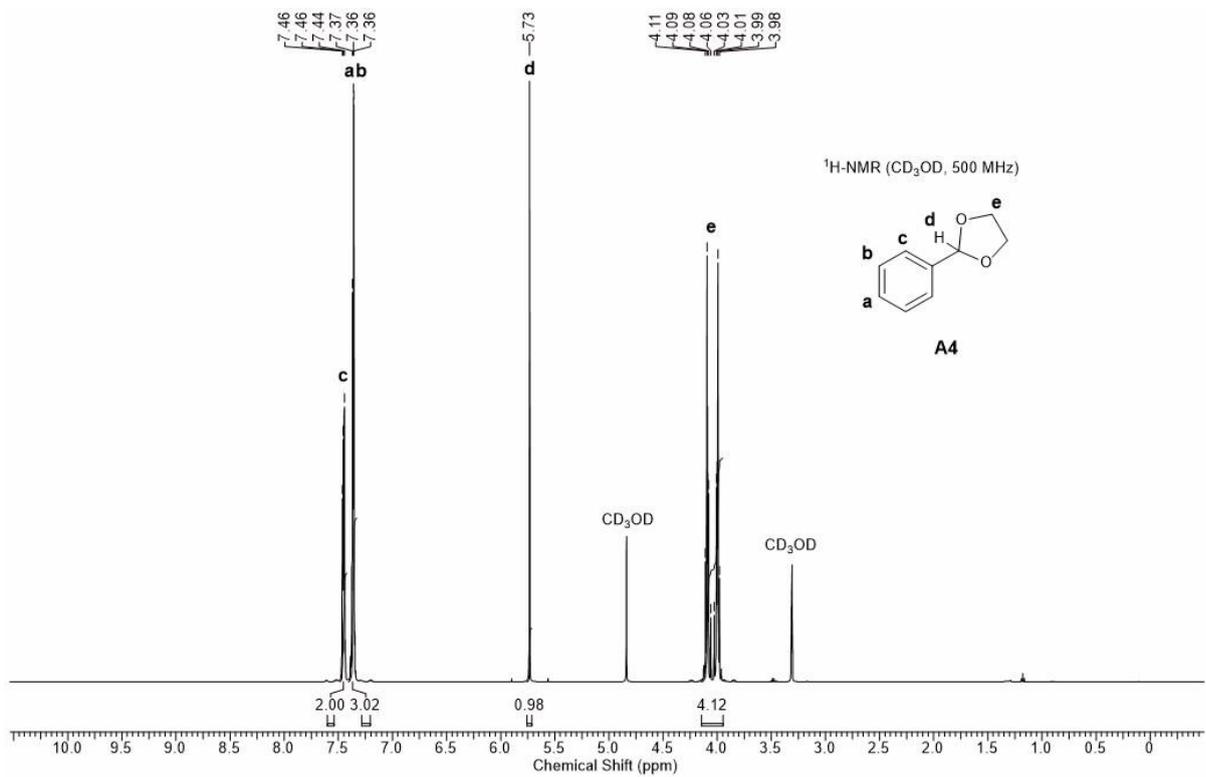
---

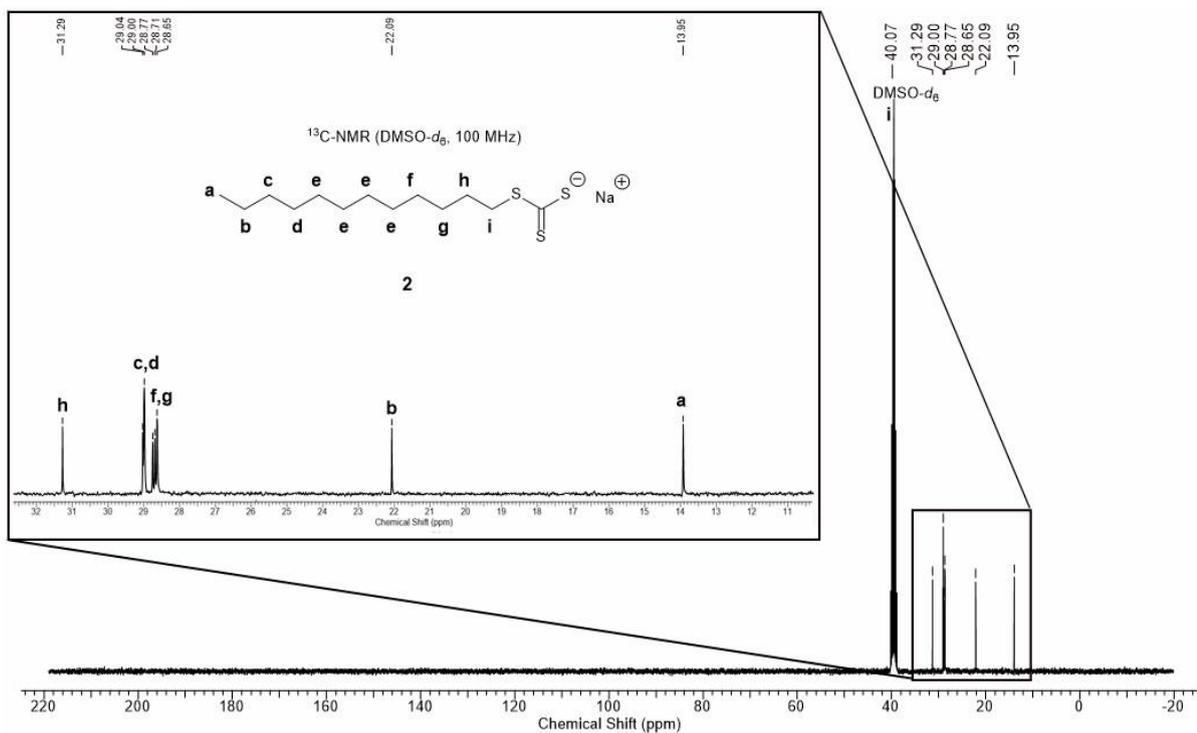
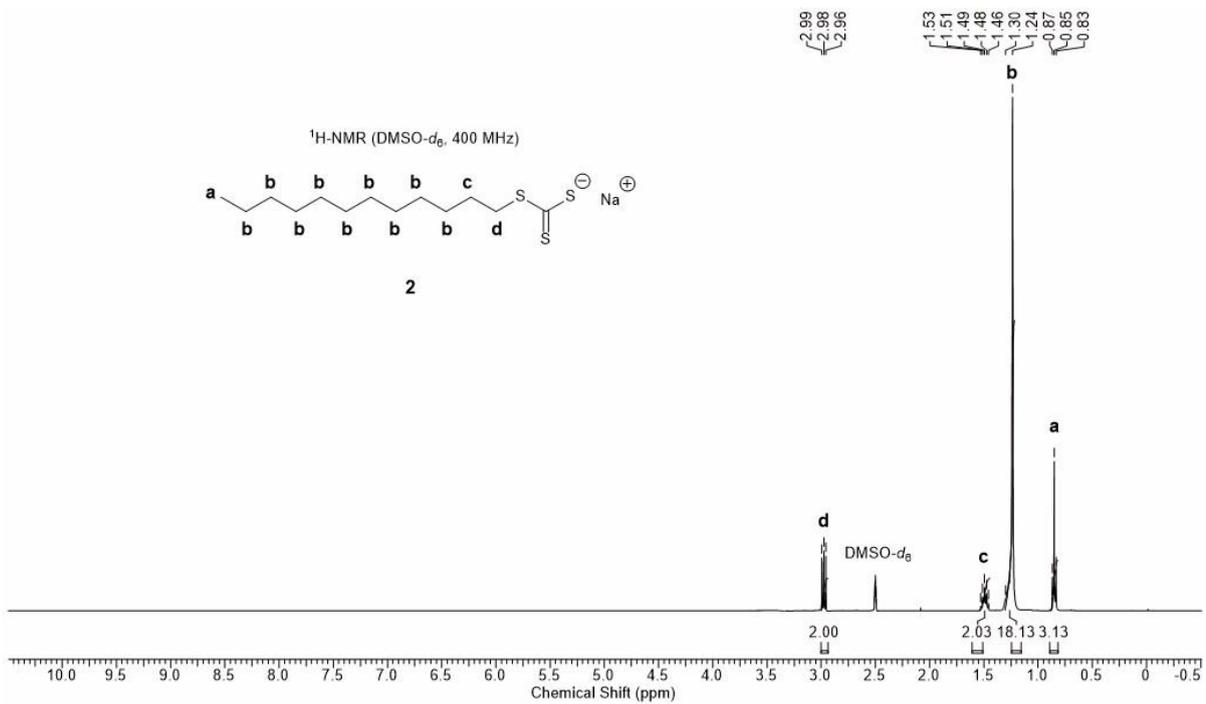
<b>Schema 28:</b> Schematischer Ablauf der orthogonalen Tandemreaktion am Beispiel des Startsubstrats Benzaldehyddimethylacetal unter Verwendung der sulfonsäurefunktionalisierten und der L-Prolinfunktionalisierten Mizelle.....	82
<b>Schema 29:</b> Reaktionsbedingungen zur Untersuchung verschiedener Additive auf die säurevermittelte Acetalspaltung.....	83
<b>Schema 30:</b> Reaktionsbedingungen zur Untersuchung verschiedener Additive auf die L-Prolinvermittelte Aldolkopplung.....	86
<b>Schema 31:</b> Schematische Darstellung einer Mizelle und eines kernvernetzten Nanopartikels. ....	87
<b>Schema 32:</b> Kernvernetzung der Polymere <b>P1.3H</b> und <b>P3</b> zu den Nanopartikeln <b>NP-P1.3H</b> und <b>NP-P3</b> .....	88
<b>Schema 33:</b> Synthese der hydrophilen Präpolymere <b>PP2.3–PP2.5</b> . ....	96
<b>Schema 34:</b> Synthese der bifunktionellen Polymere <b>P5.1–P5.3</b> . ....	96
<b>Schema 35:</b> Schematischer Ablauf der <i>Split and Pool</i> -Synthese am Beispiel der Festphasenpeptidsynthese. ....	110
<b>Schema 36:</b> Schematischer Ablauf zum Aufbau einer DEL. ....	111
<b>Schema 37:</b> Allgemeiner Ablauf der POVAROV-Reaktion. ....	112
<b>Schema 38:</b> Reaktionsschema des Substratscreenings mit dem Olefin <b>13b</b> . ....	120
<b>Schema 39:</b> Syntheschema des unfunktionalisierten Polymers <b>P6</b> . ....	120
<b>Schema 40:</b> Syntheschema des schalefunktionalisierten Polymers <b>P2.3H</b> . ....	121
<b>Schema 41:</b> Reaktionsschema der GBB-Modellreaktion. ....	125
<b>Schema 42:</b> Reaktionsschema der Modell-POVAROV-Reaktion. ....	135
<b>Schema 43:</b> Reaktionsschema der Modell-GBB-Reaktion.....	136
<b>Schema 44:</b> Übersicht der untersuchten Acetalspaltungen. ....	140
<b>Schema 45:</b> Mizellare, asymmetrische Aldolkopplung zwischen 4-Nitrobenzaldehyd und Cyclohexanon. ....	142
<b>Schema 46:</b> Orthogonale Tandemreaktion aus Acetalspaltung und asymmetrischer Aldolkopplung.....	142
<b>Schema 47:</b> Reaktionsschema der Modell-POVAROV-Reaktion. ....	145
<b>Schema 48:</b> Reaktionsschema der GBB-Modellreaktion. ....	145

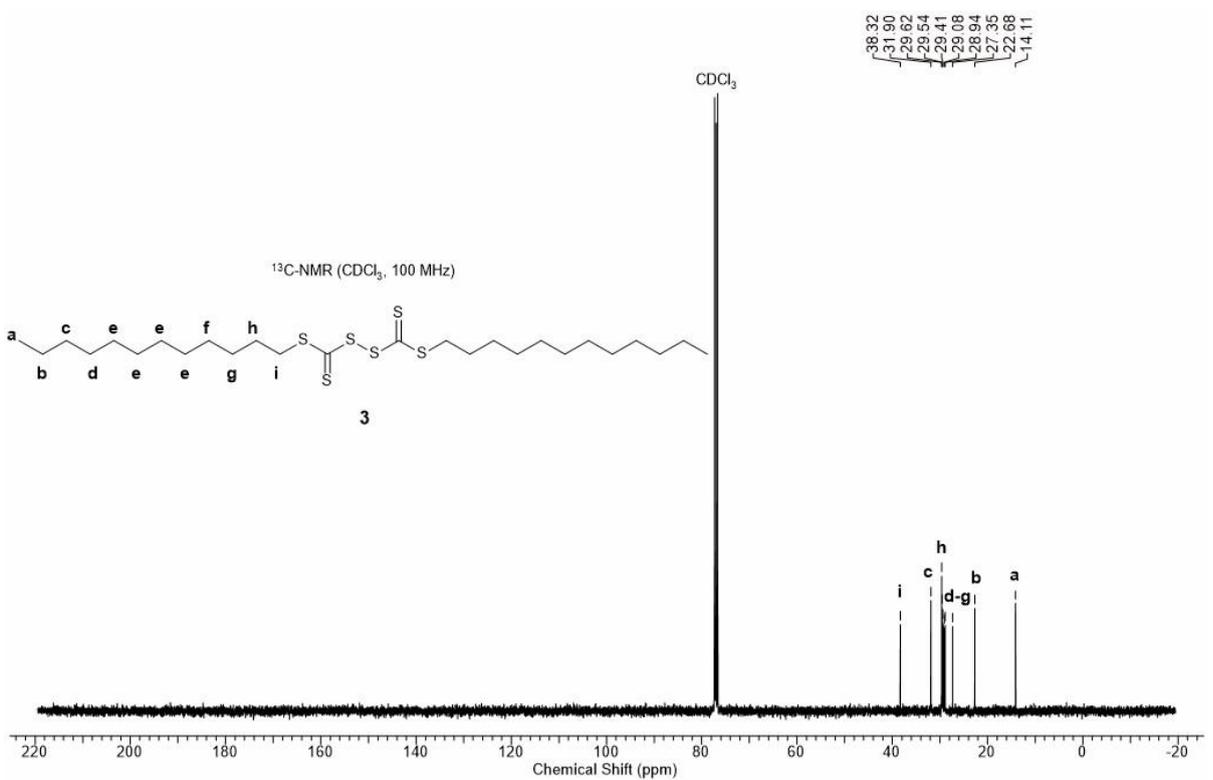
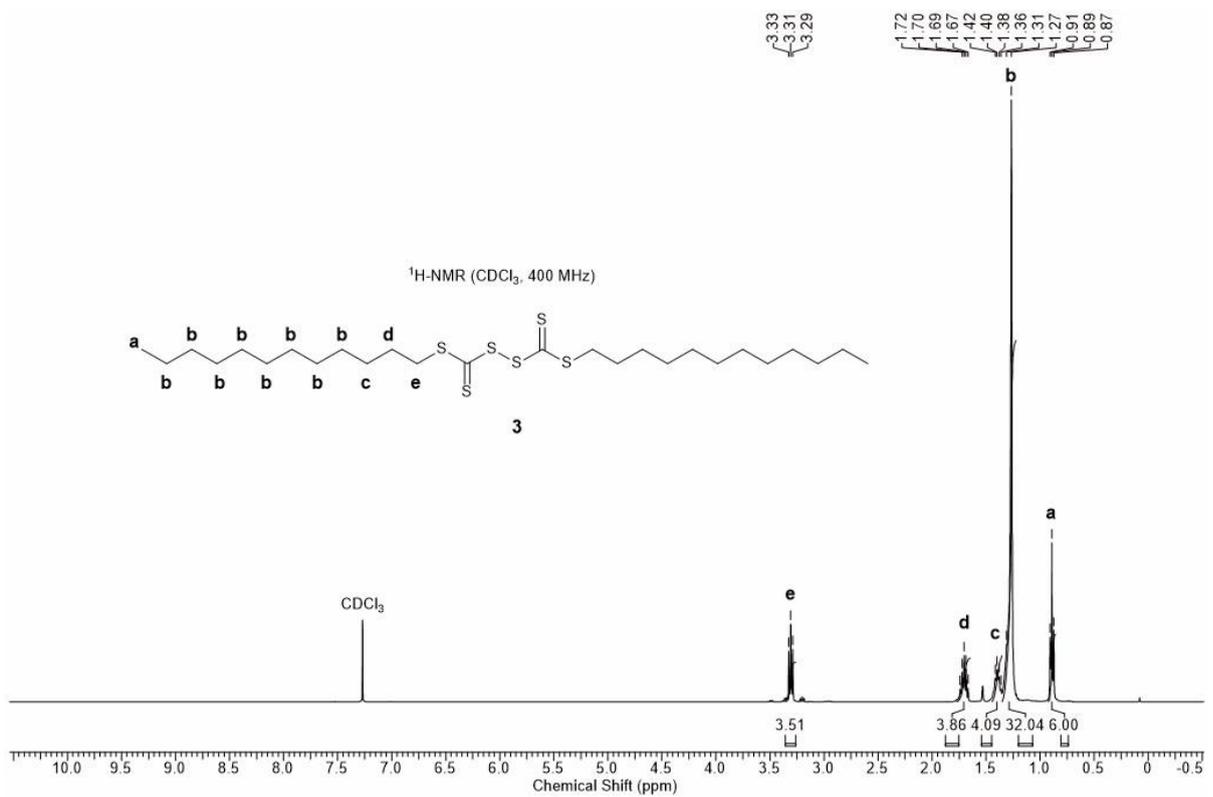
## 11.5 NMR-Spektren

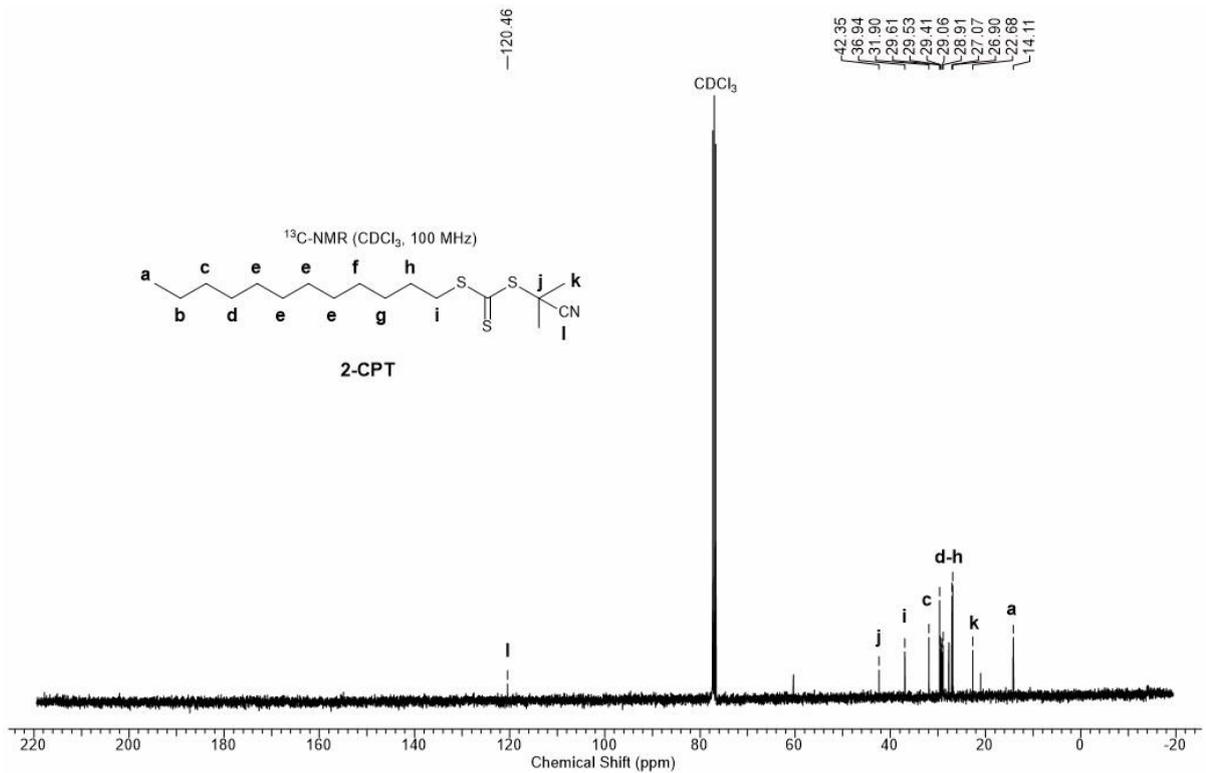
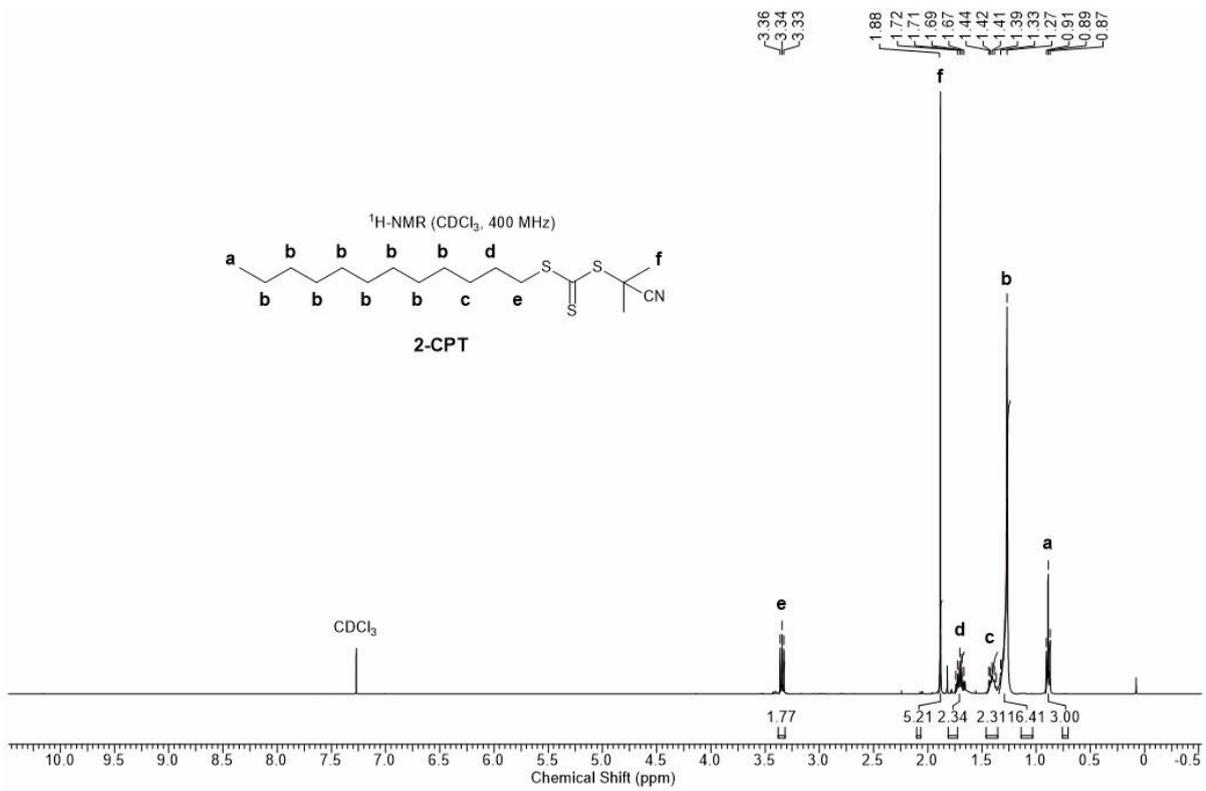


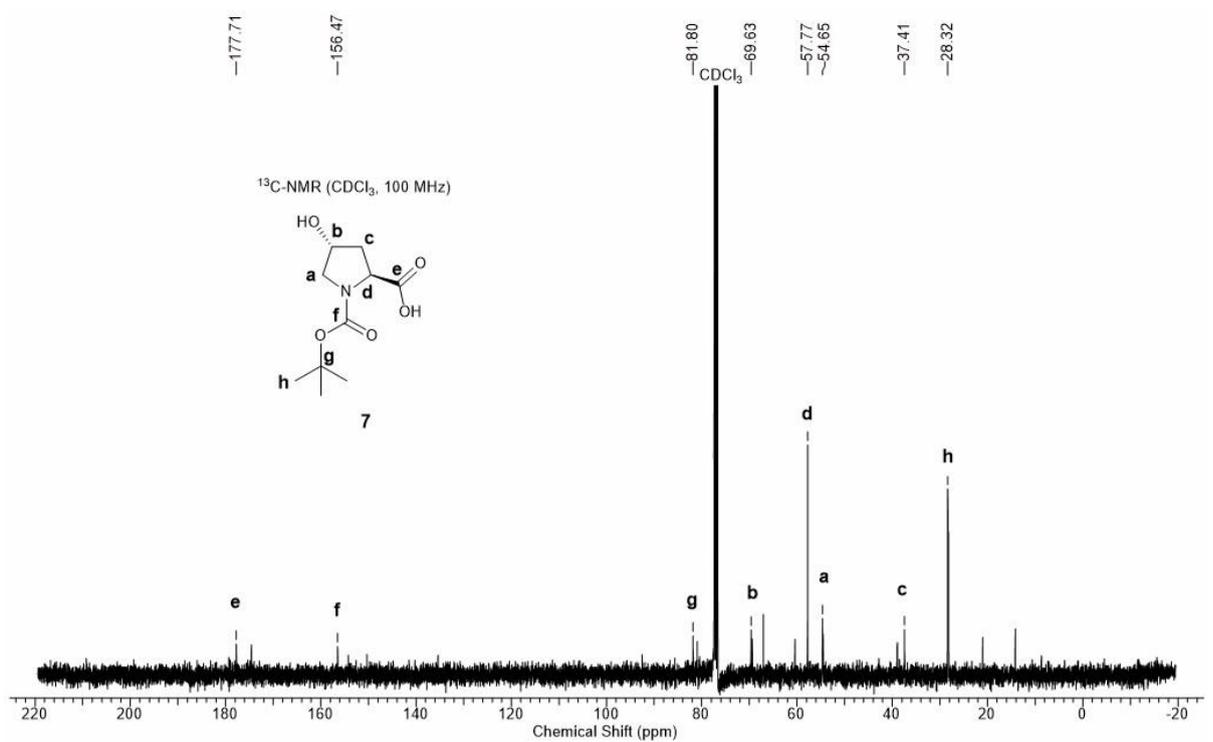
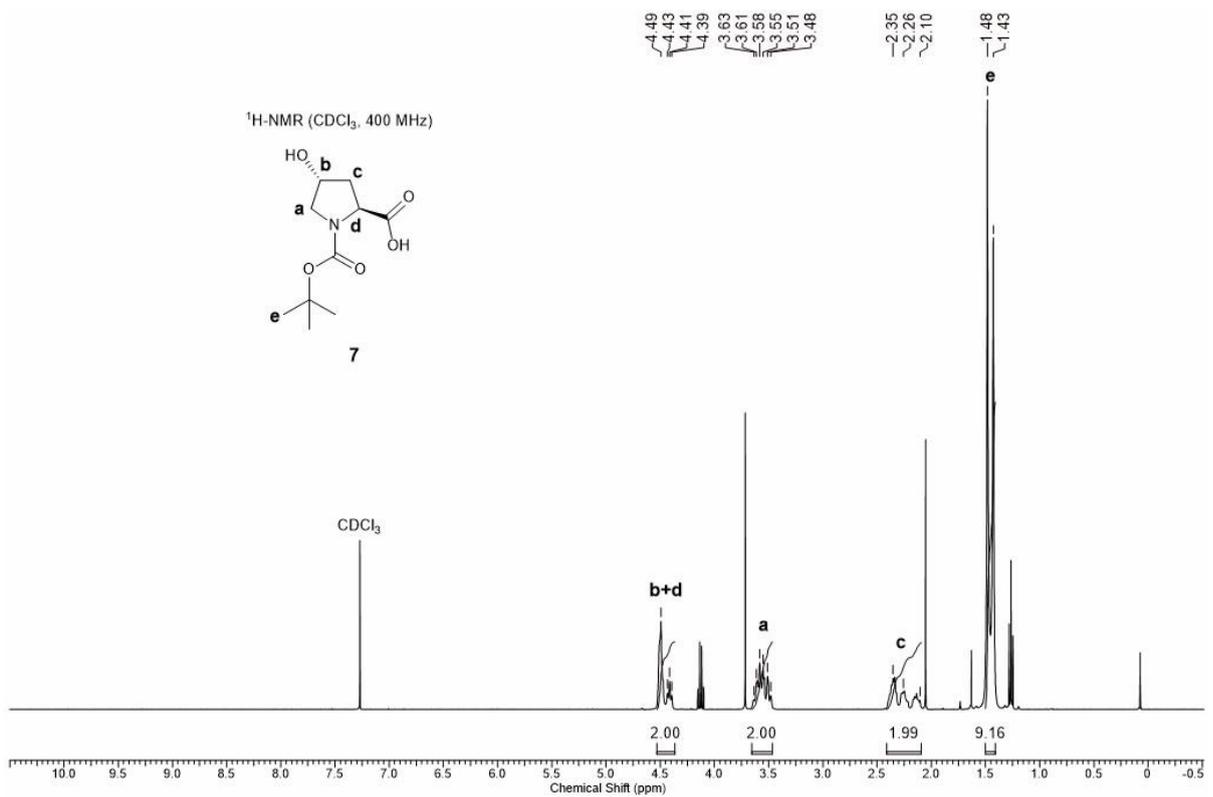


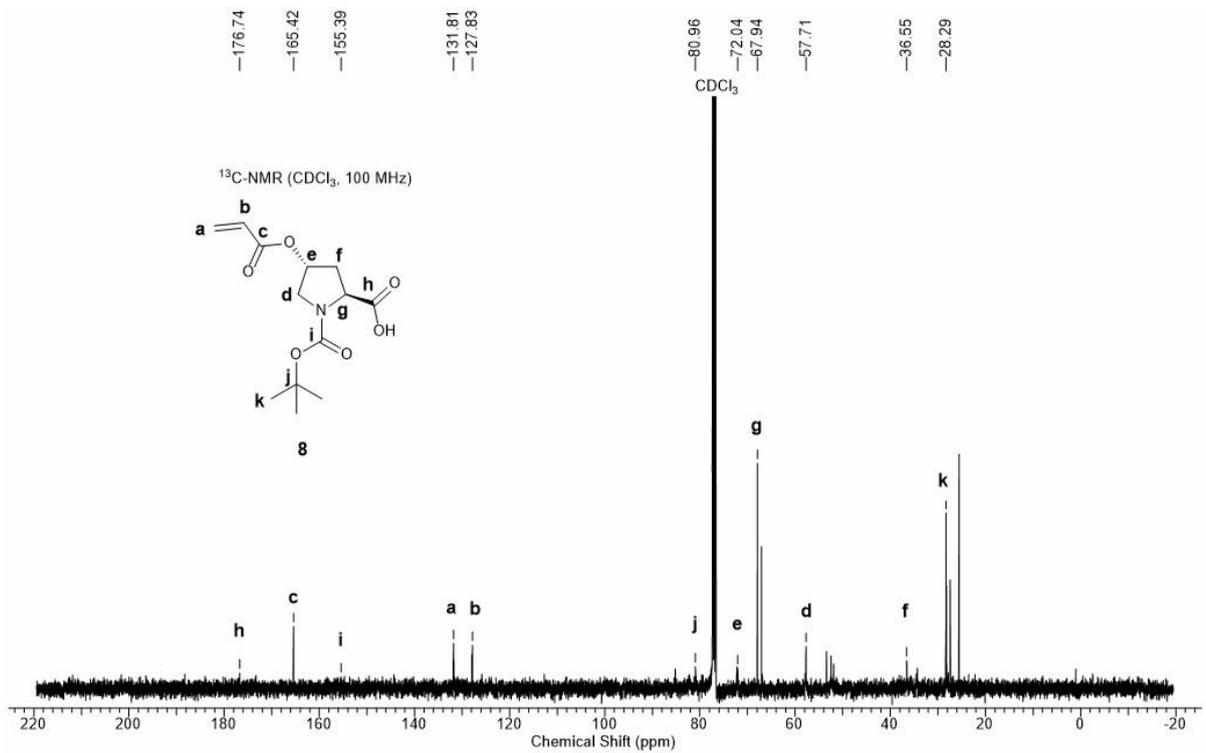
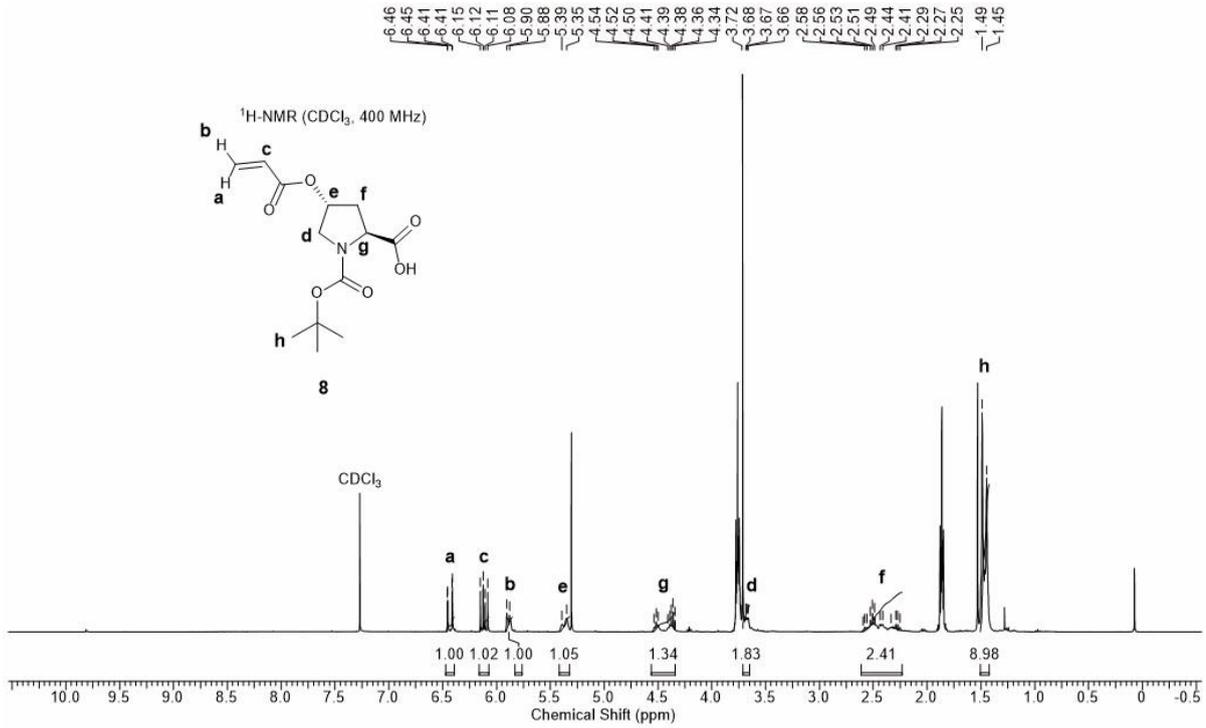


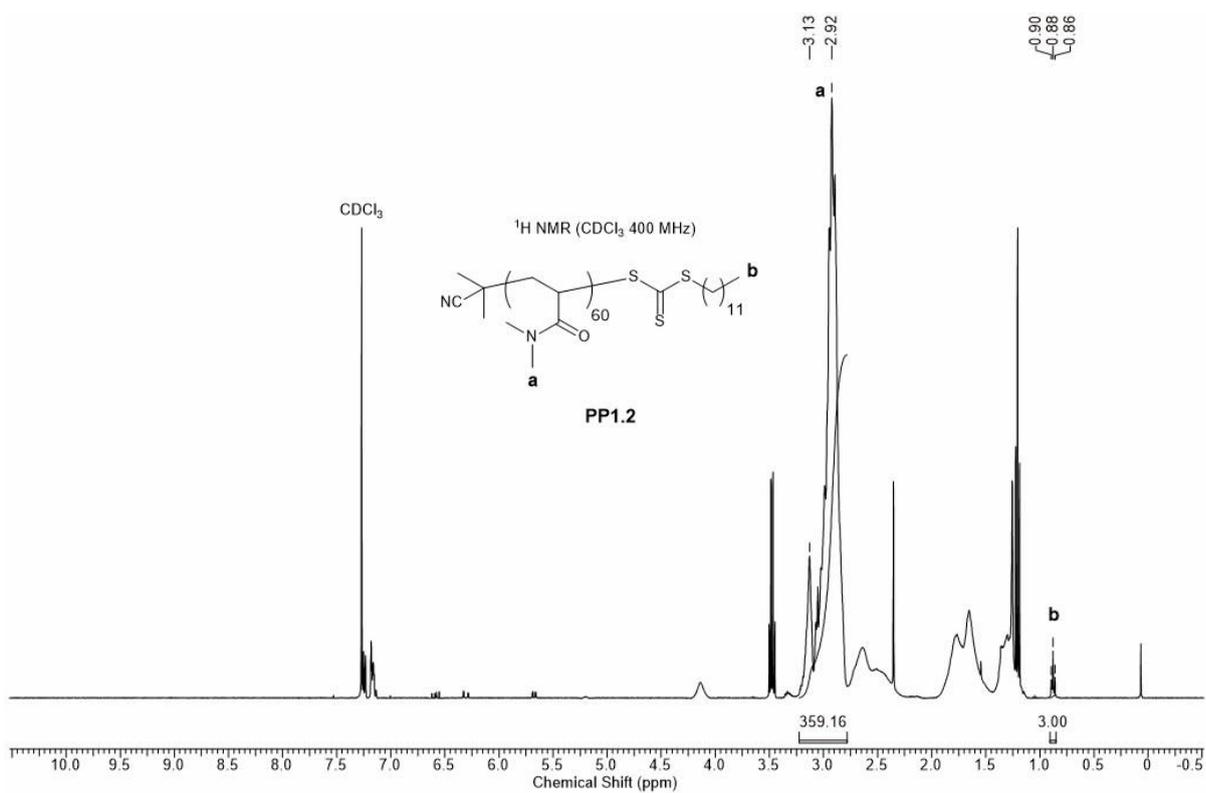
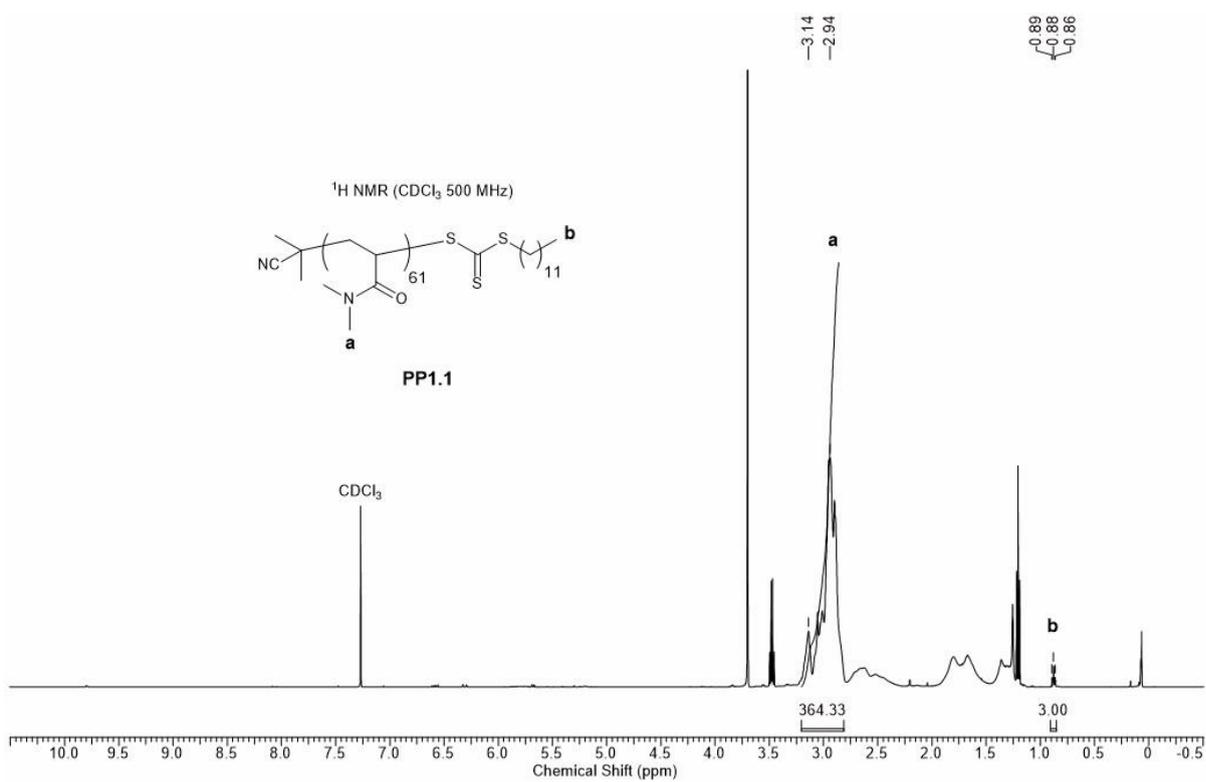


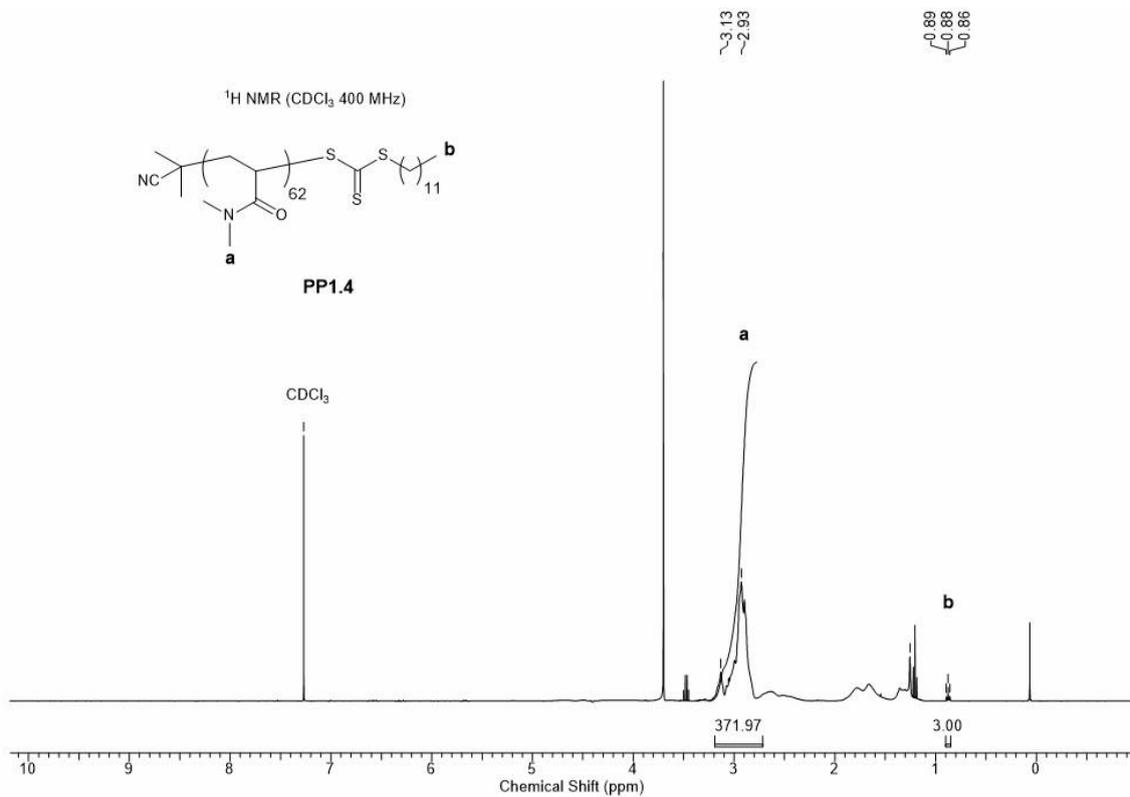
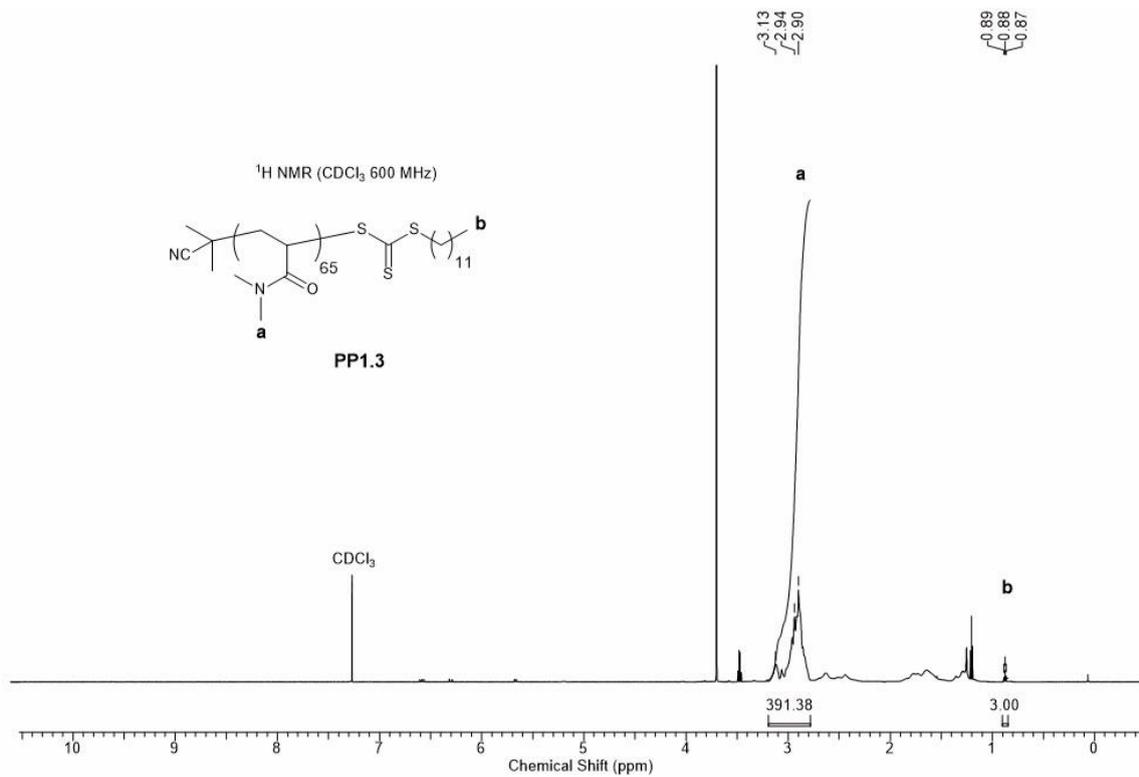


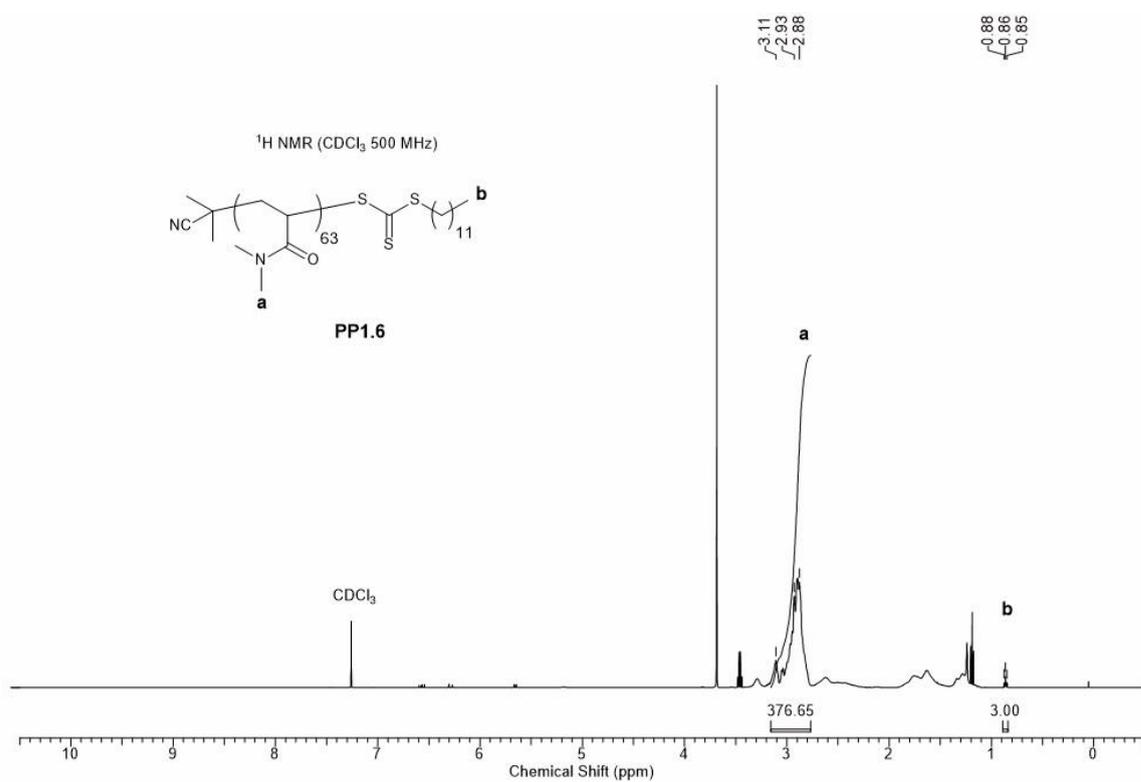
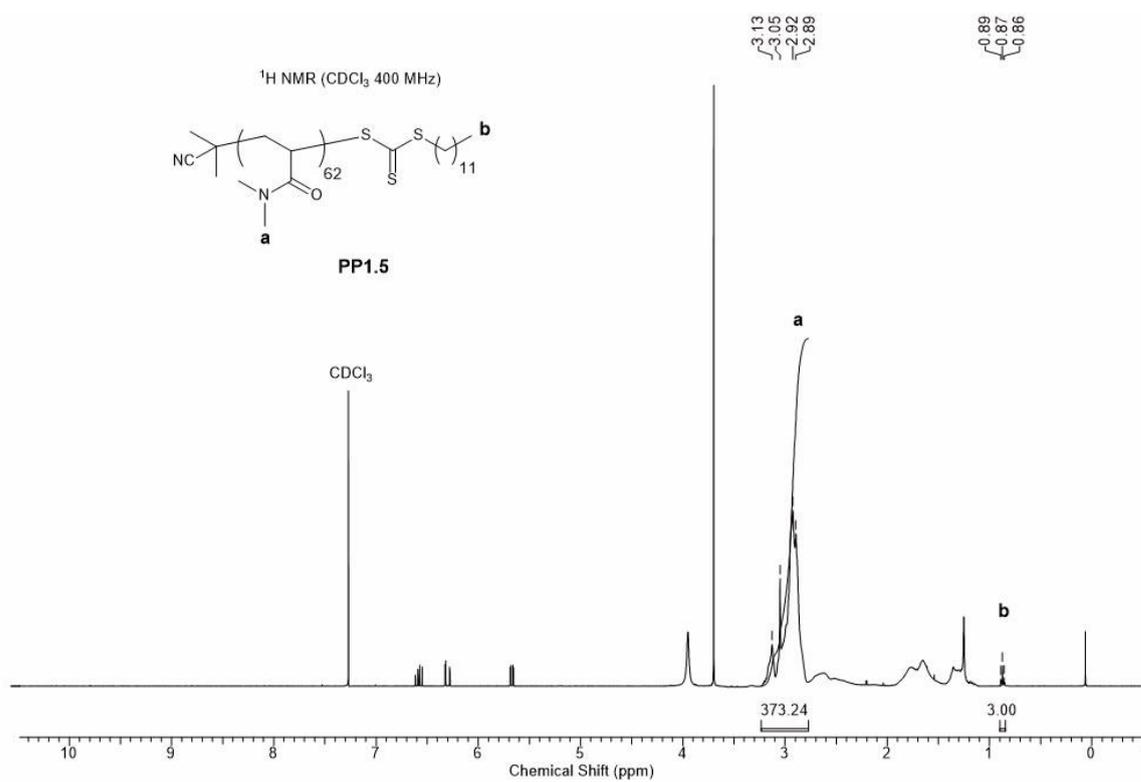


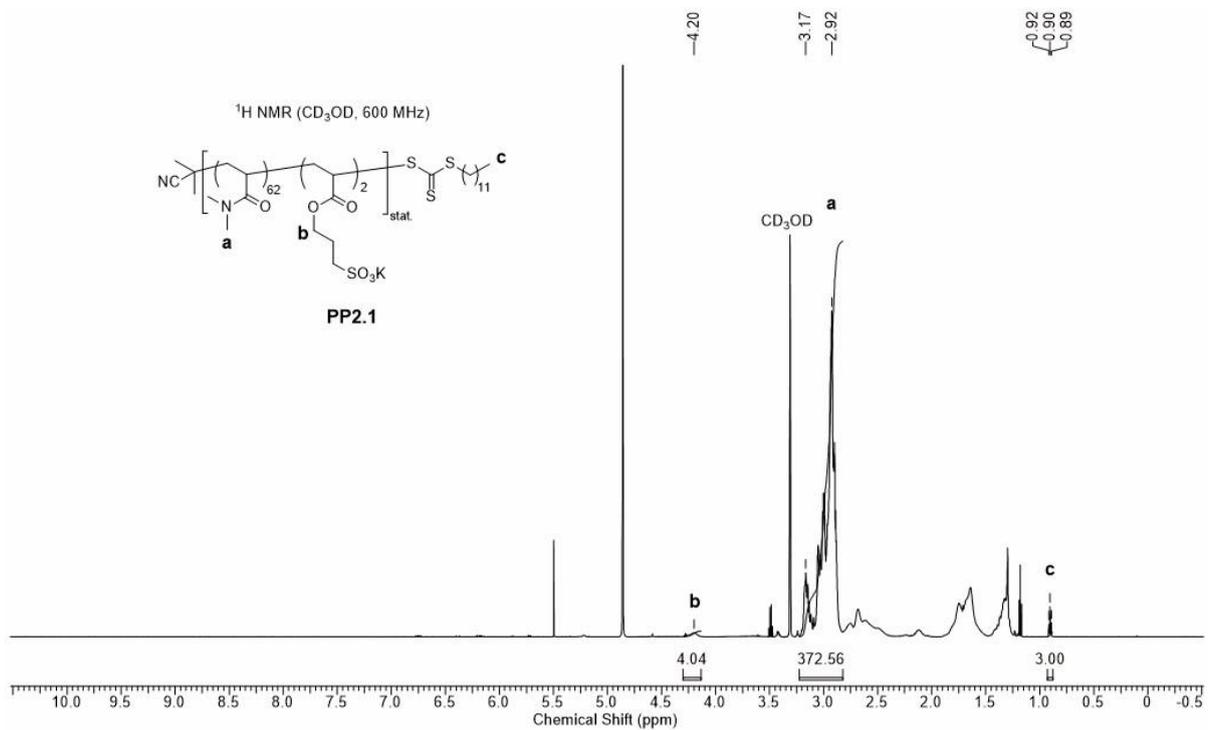
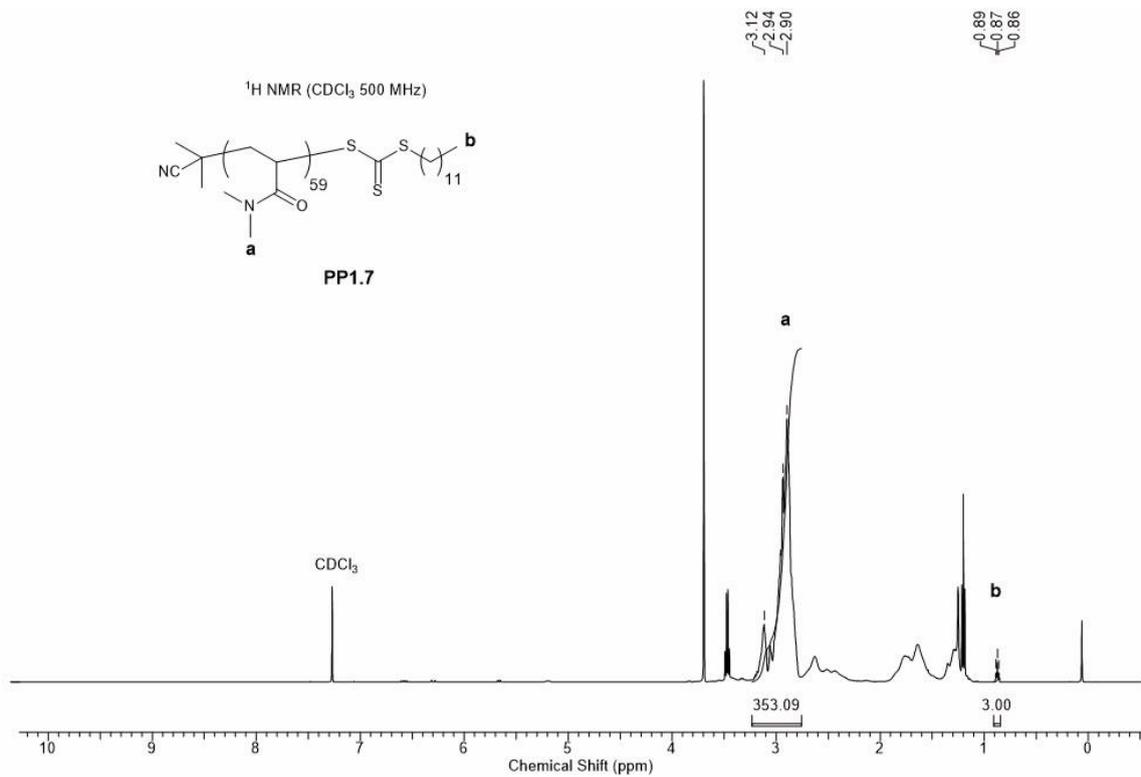


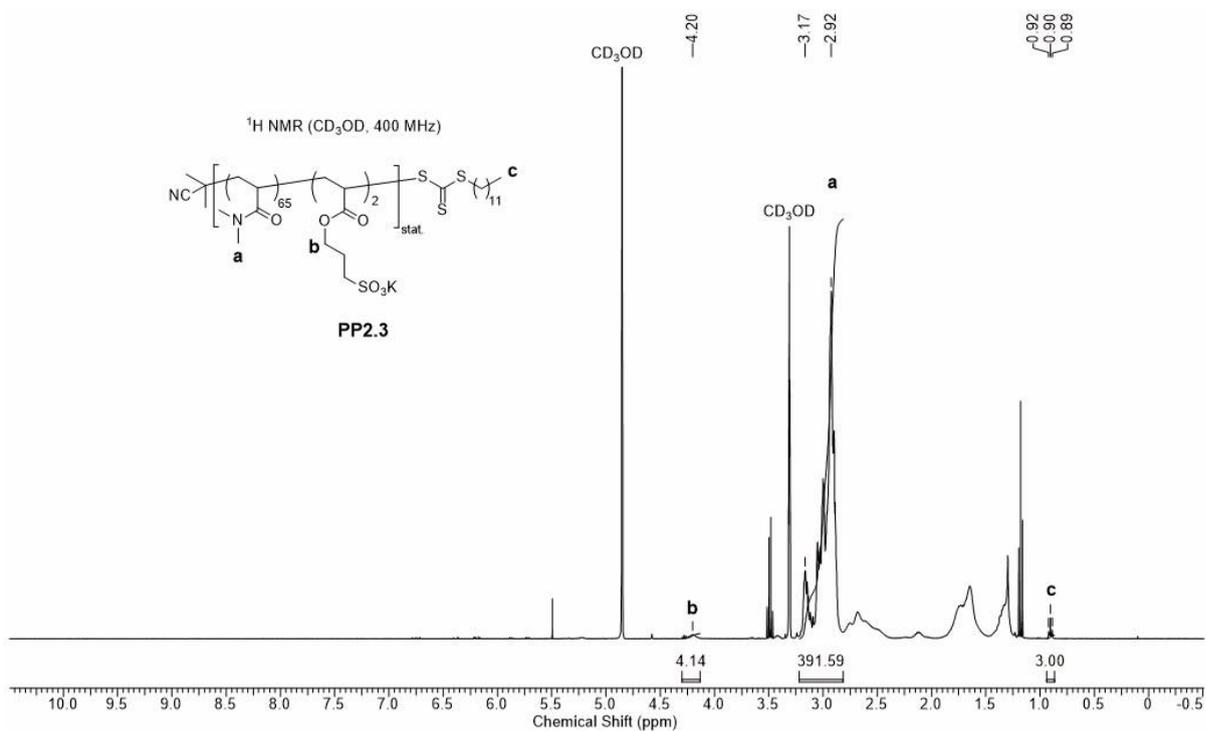
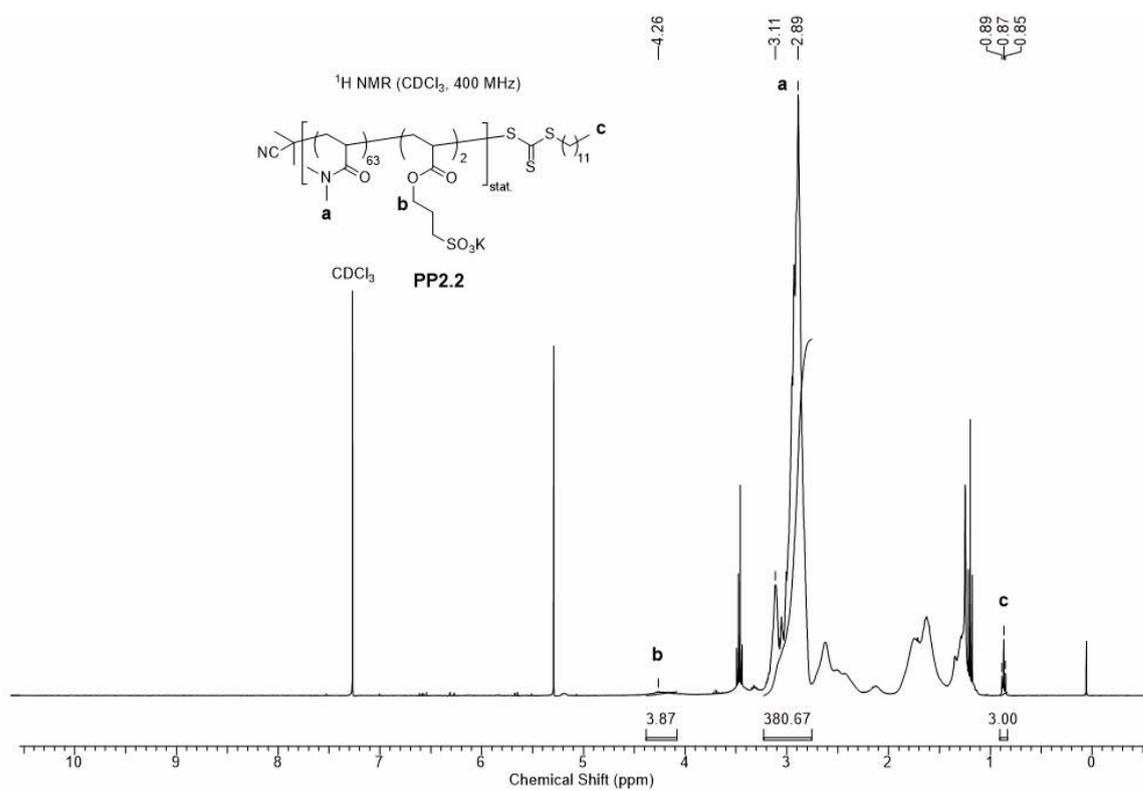


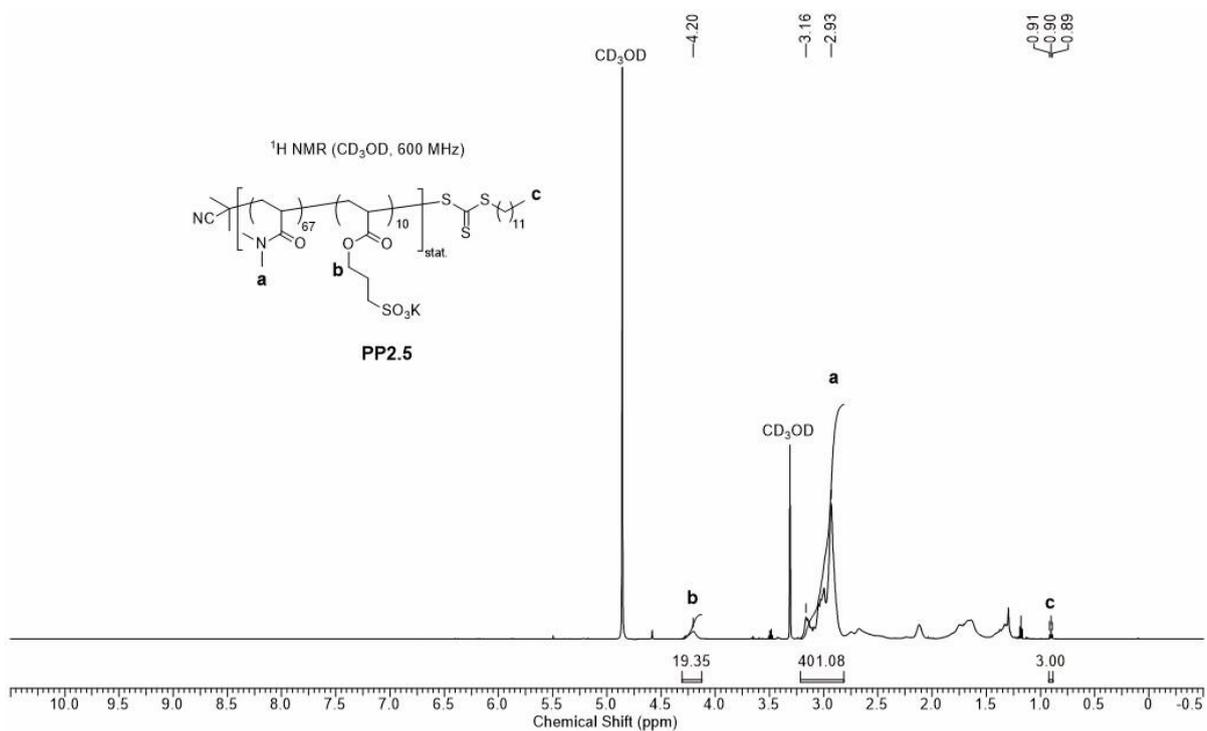
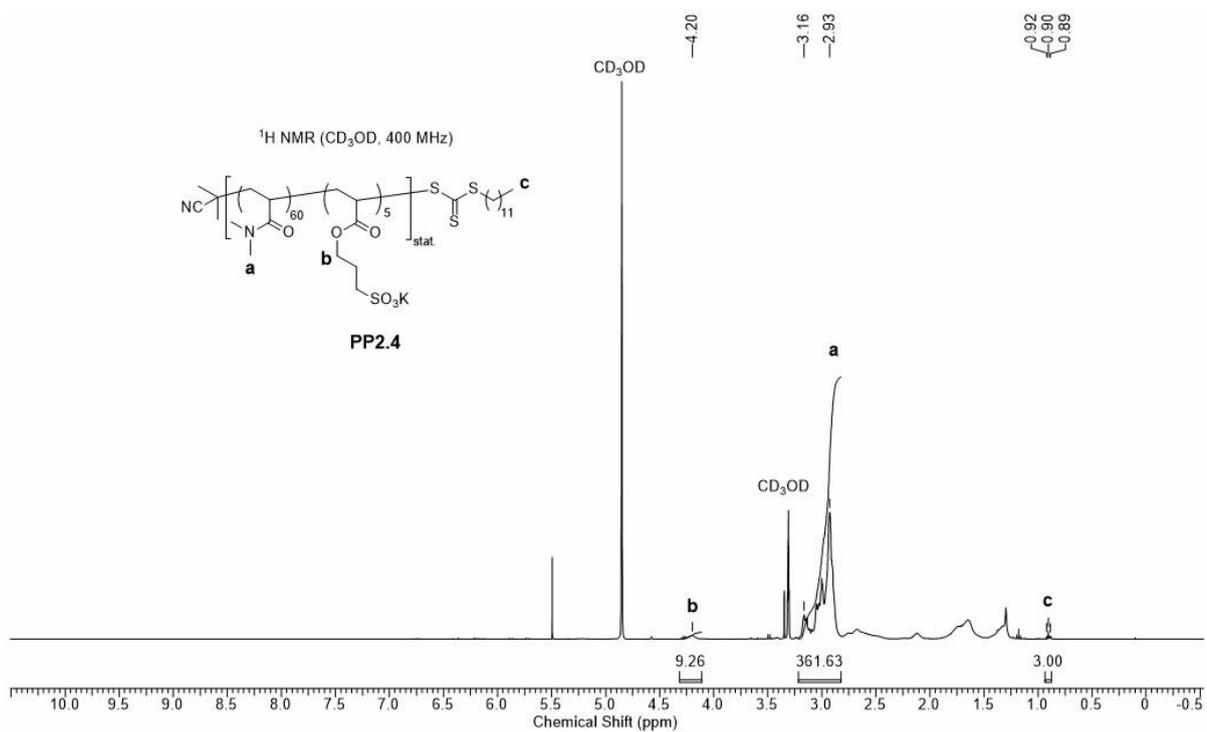


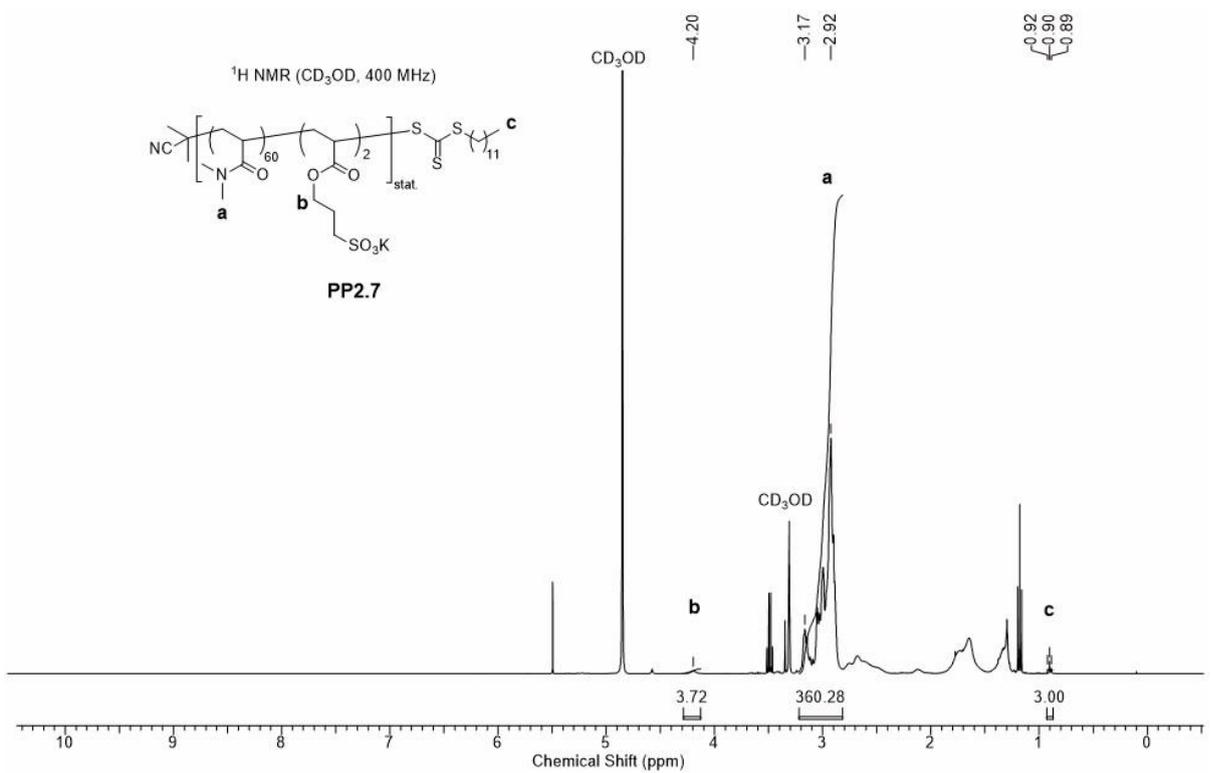
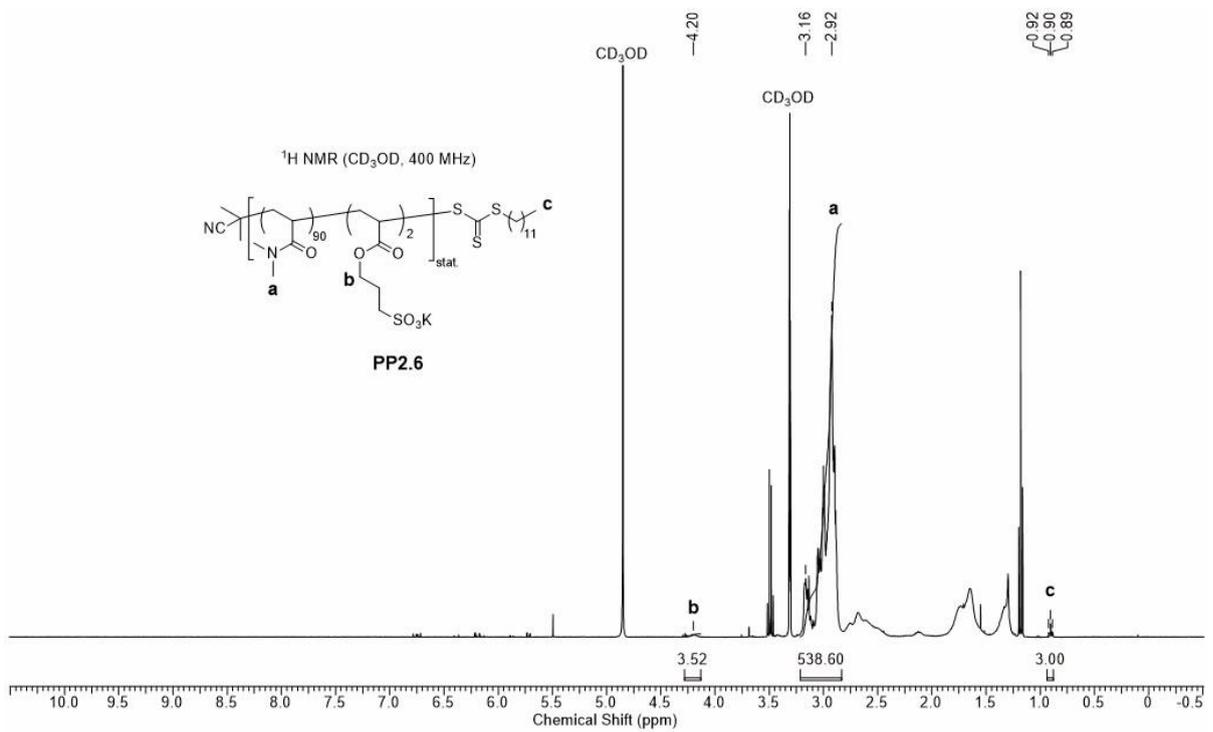


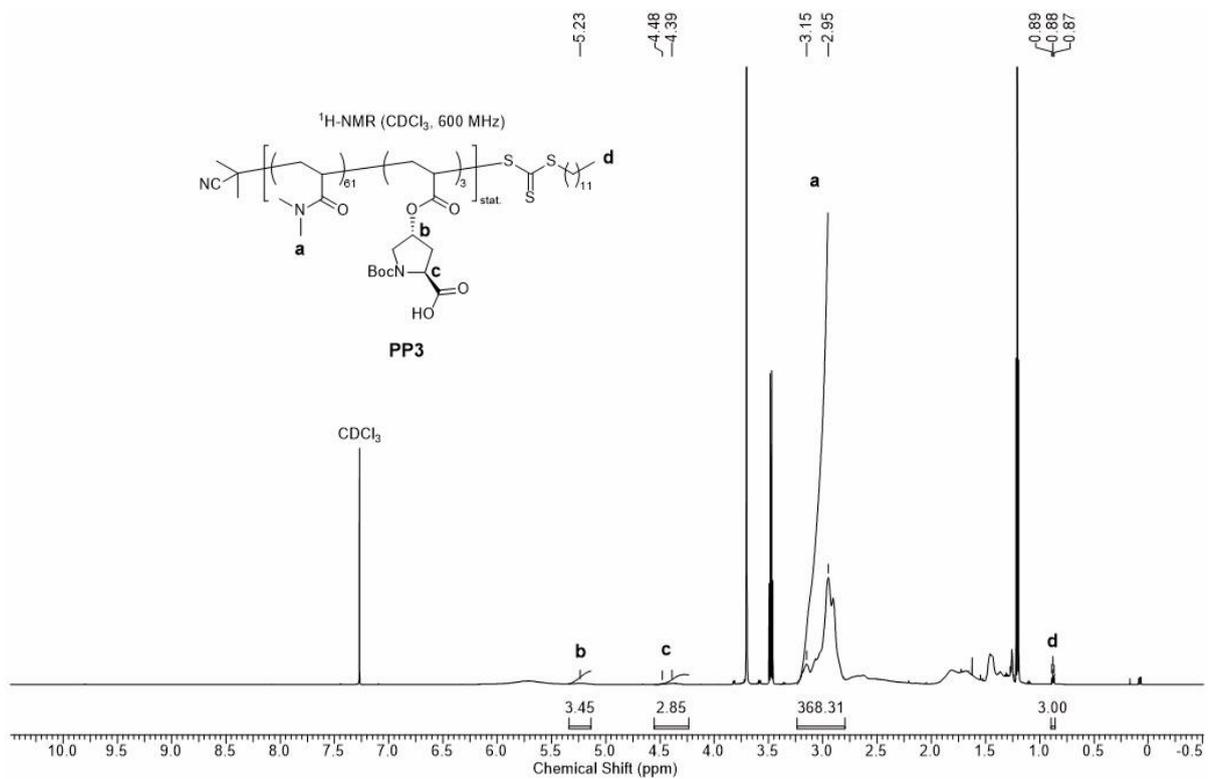
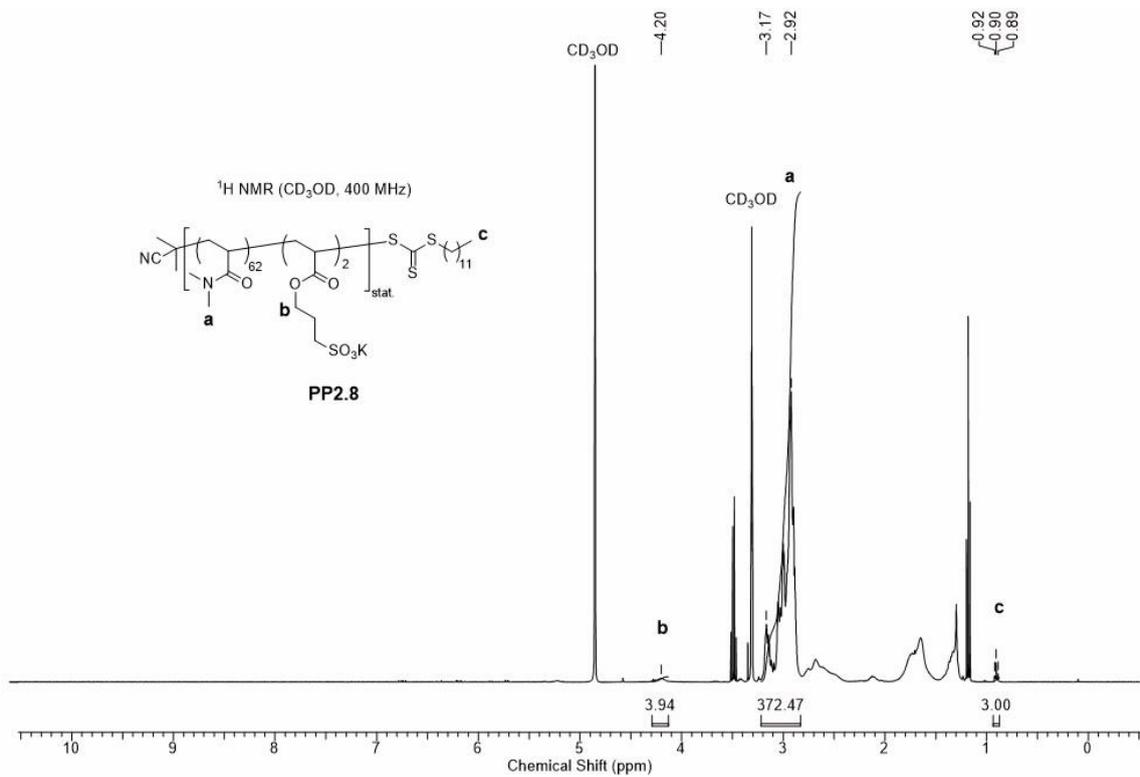


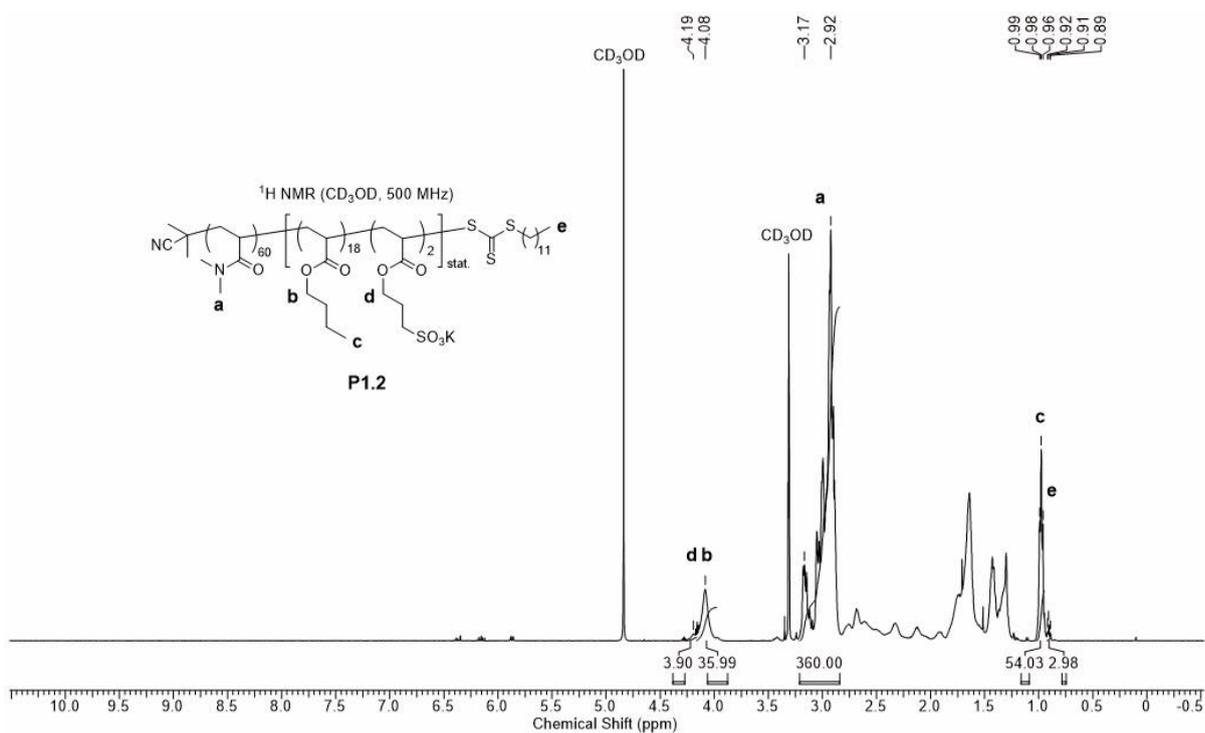
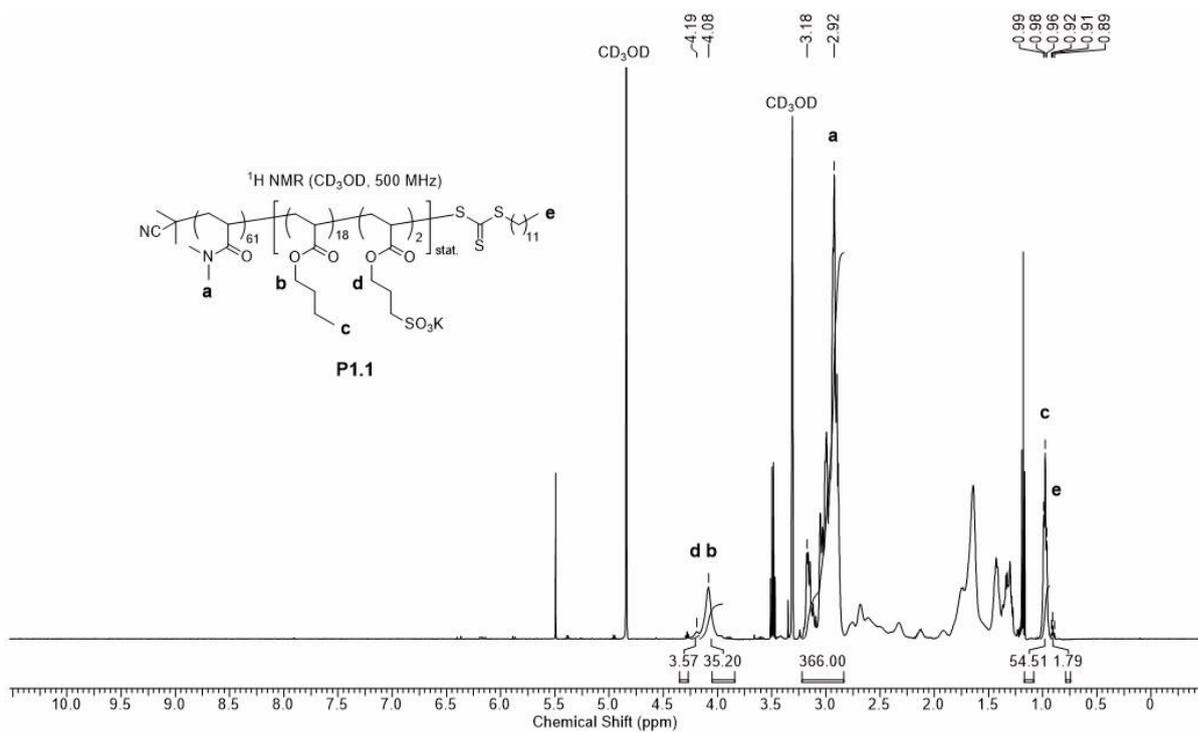


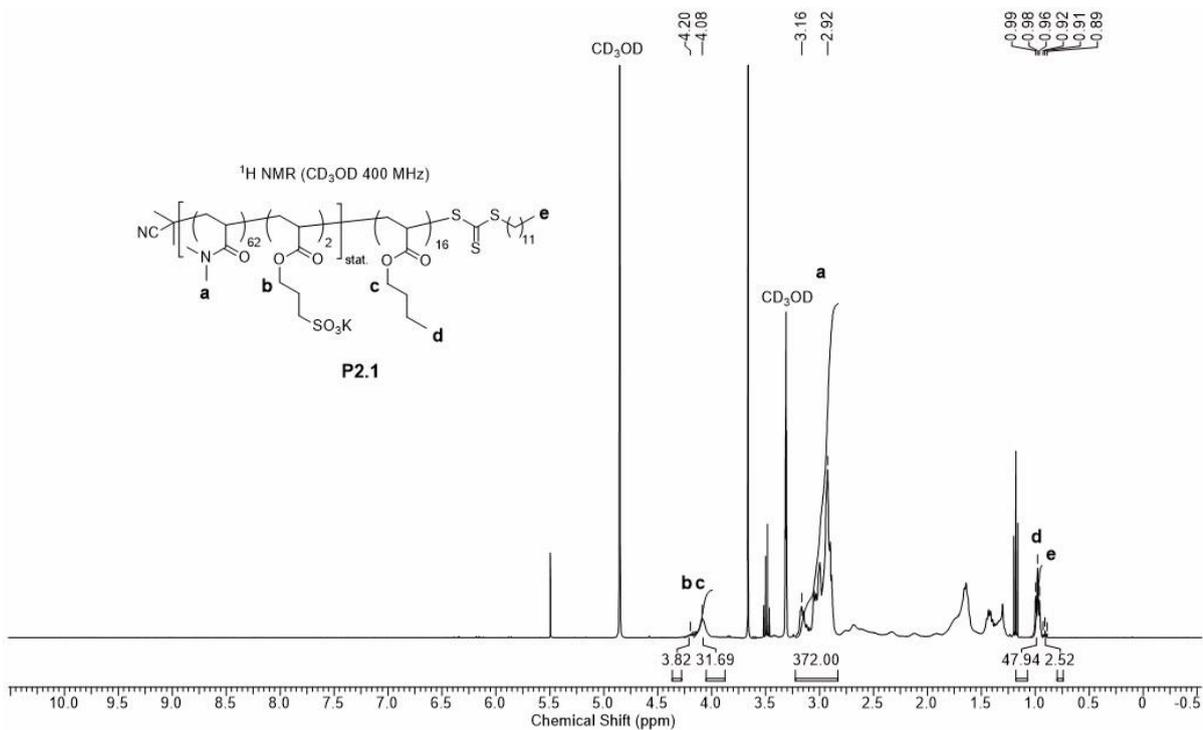
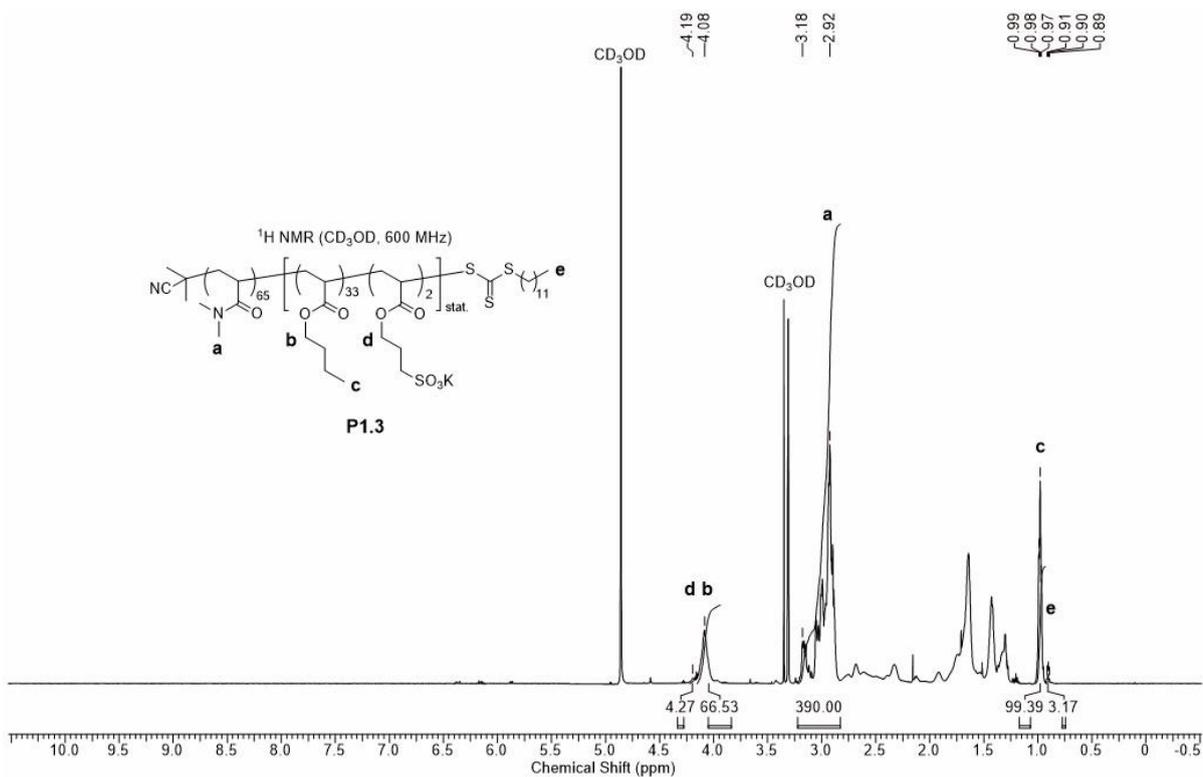


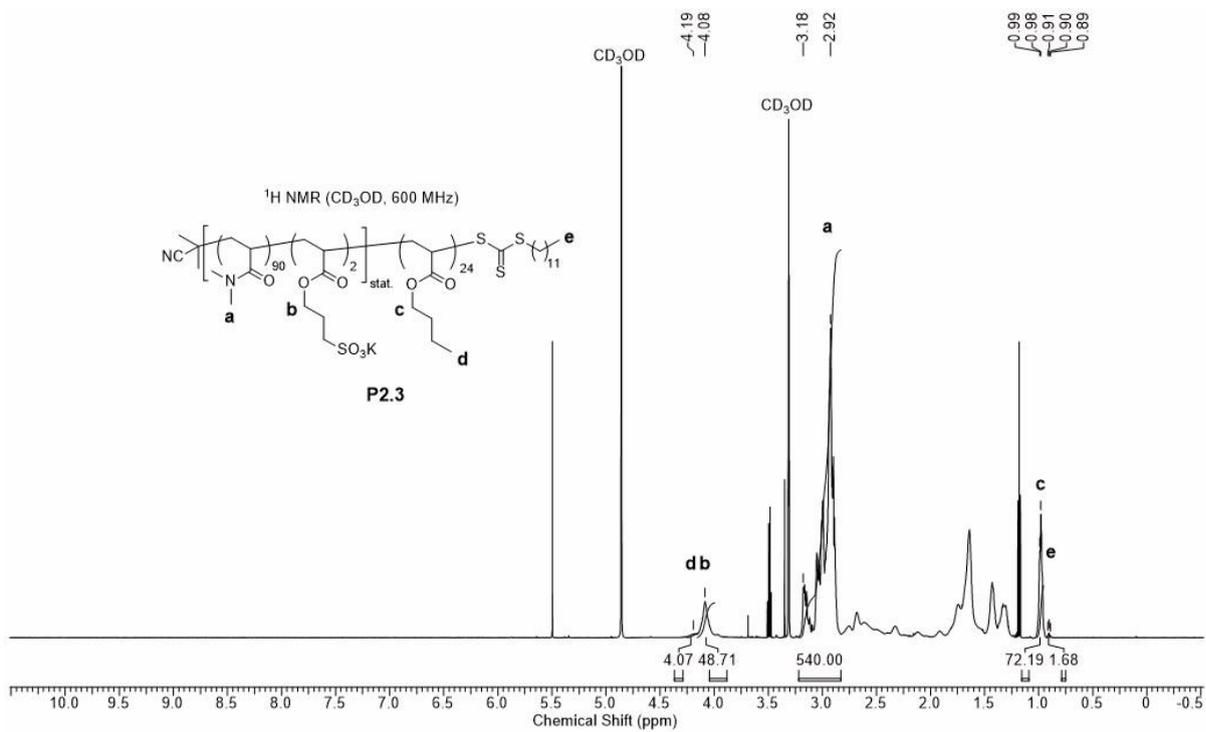
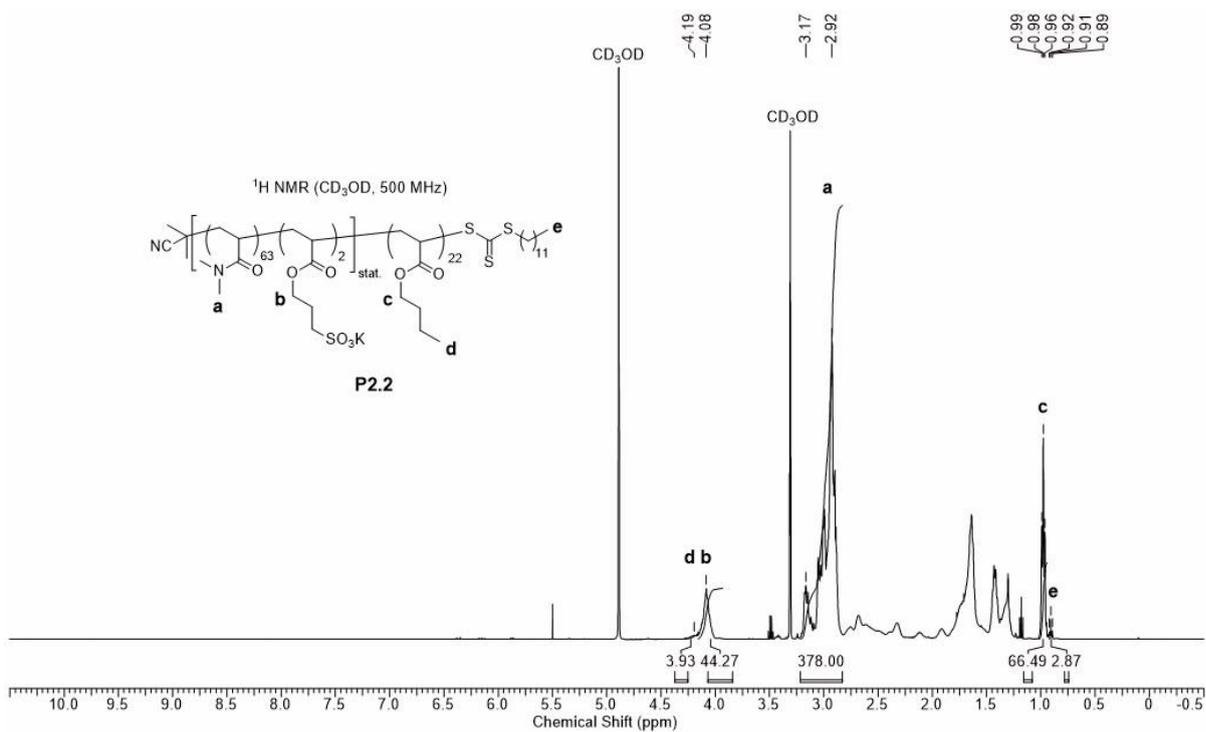


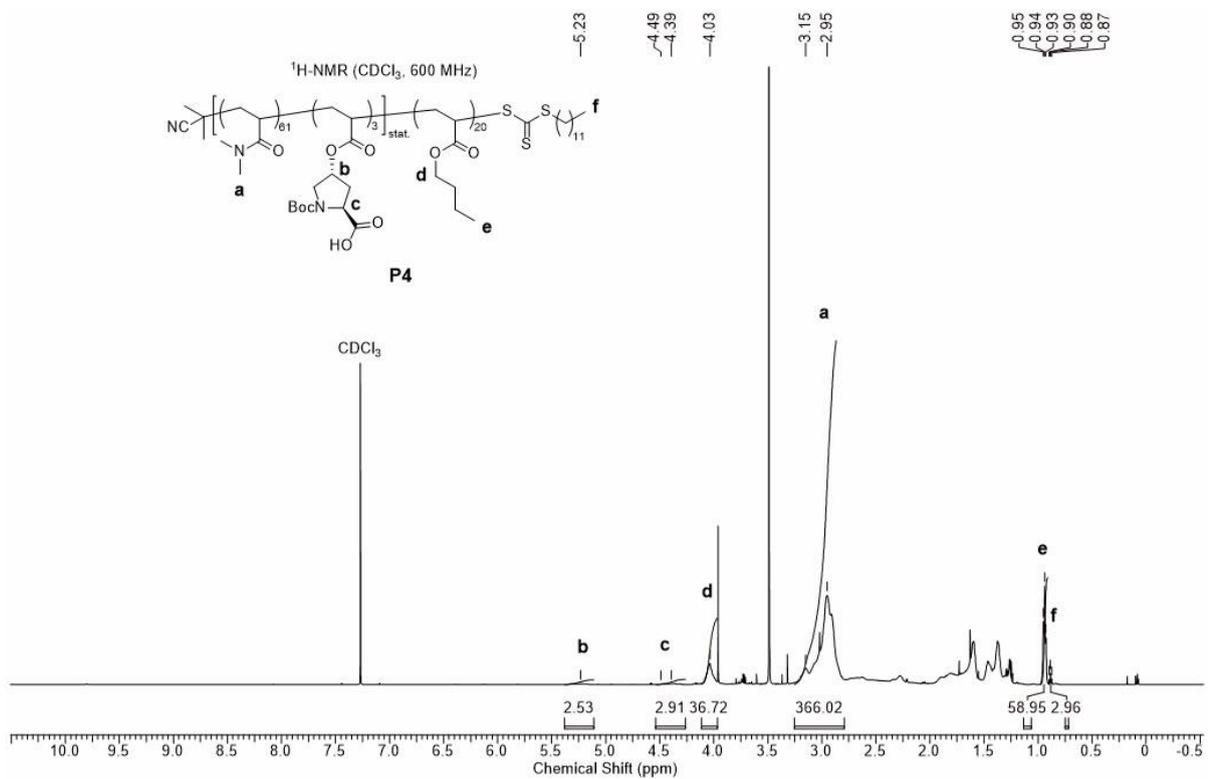
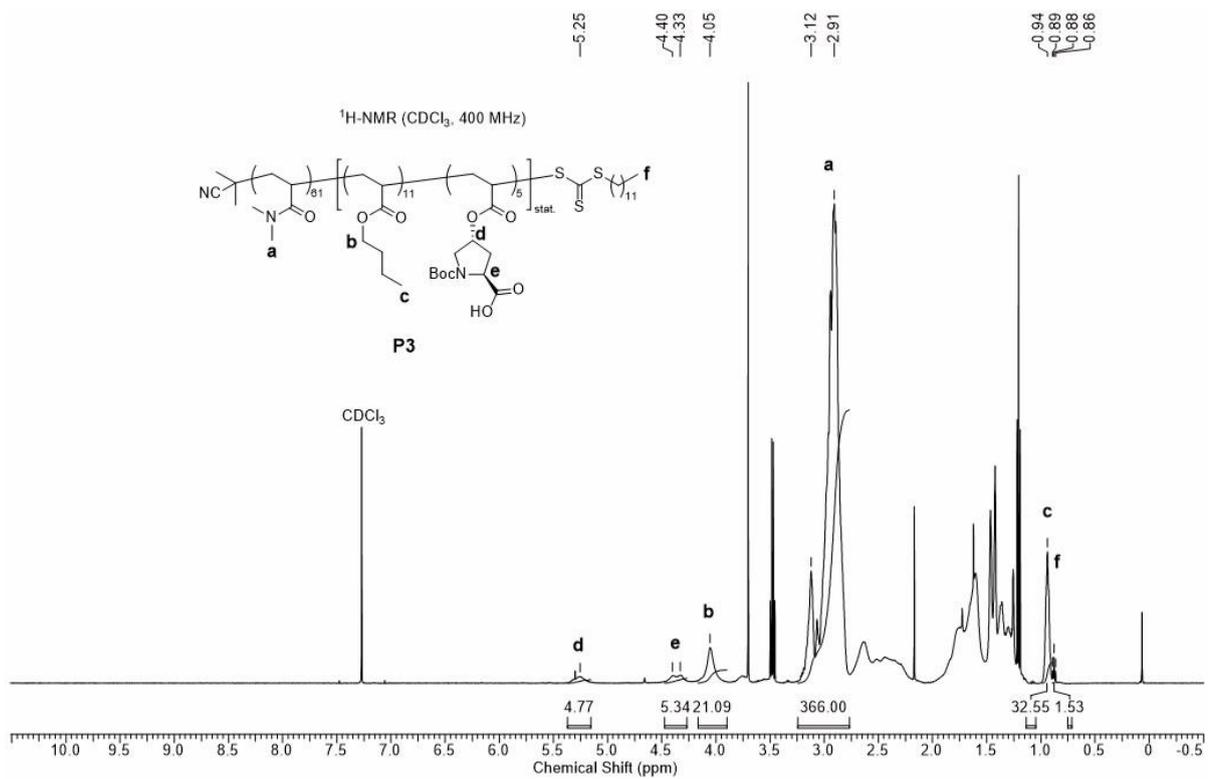


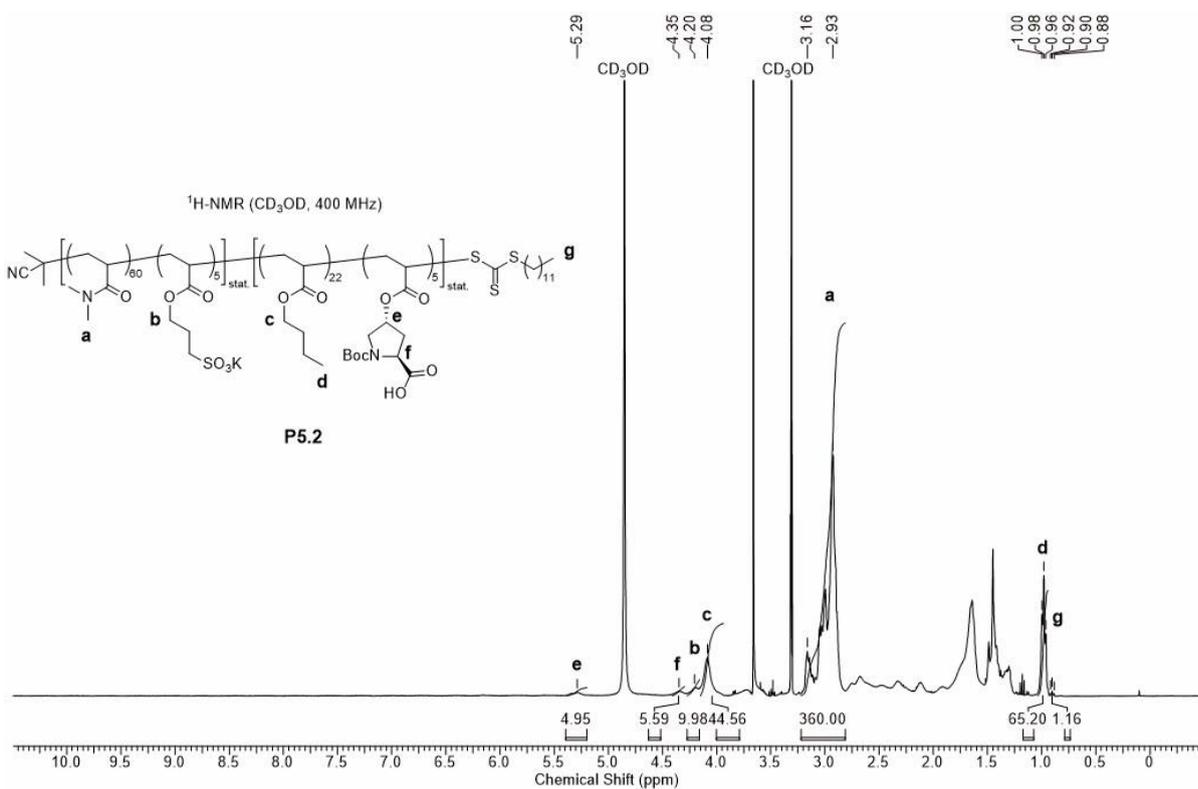
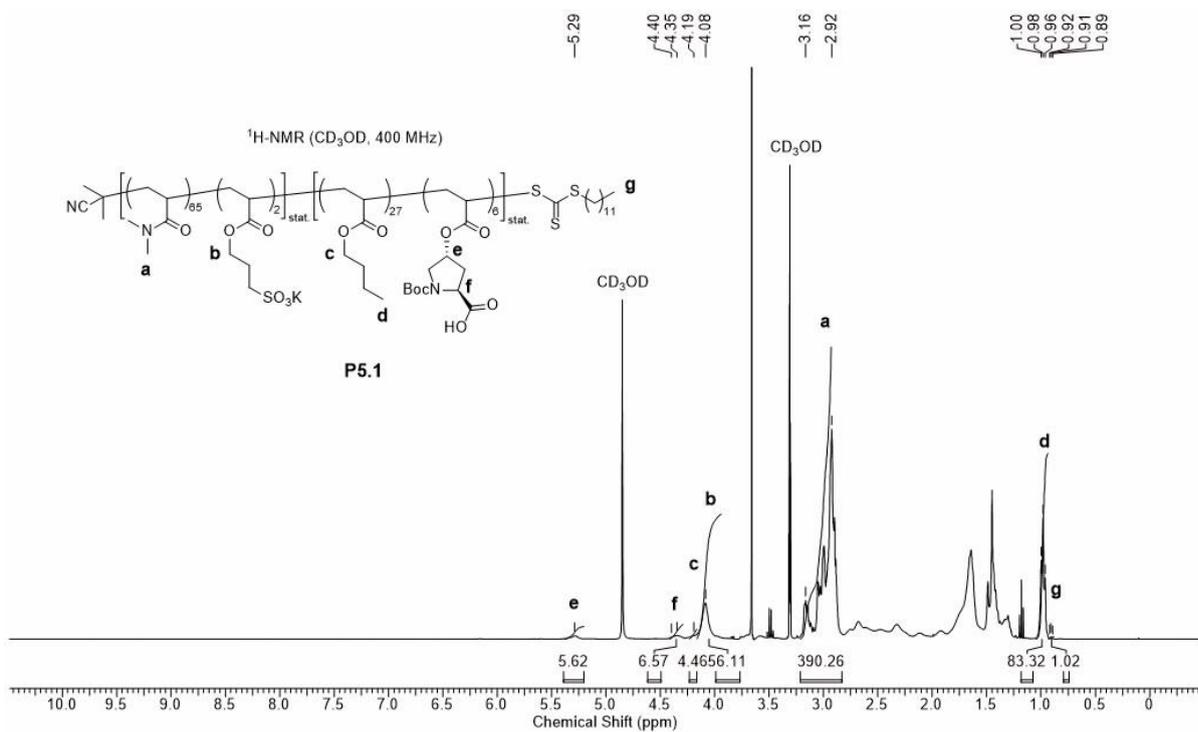


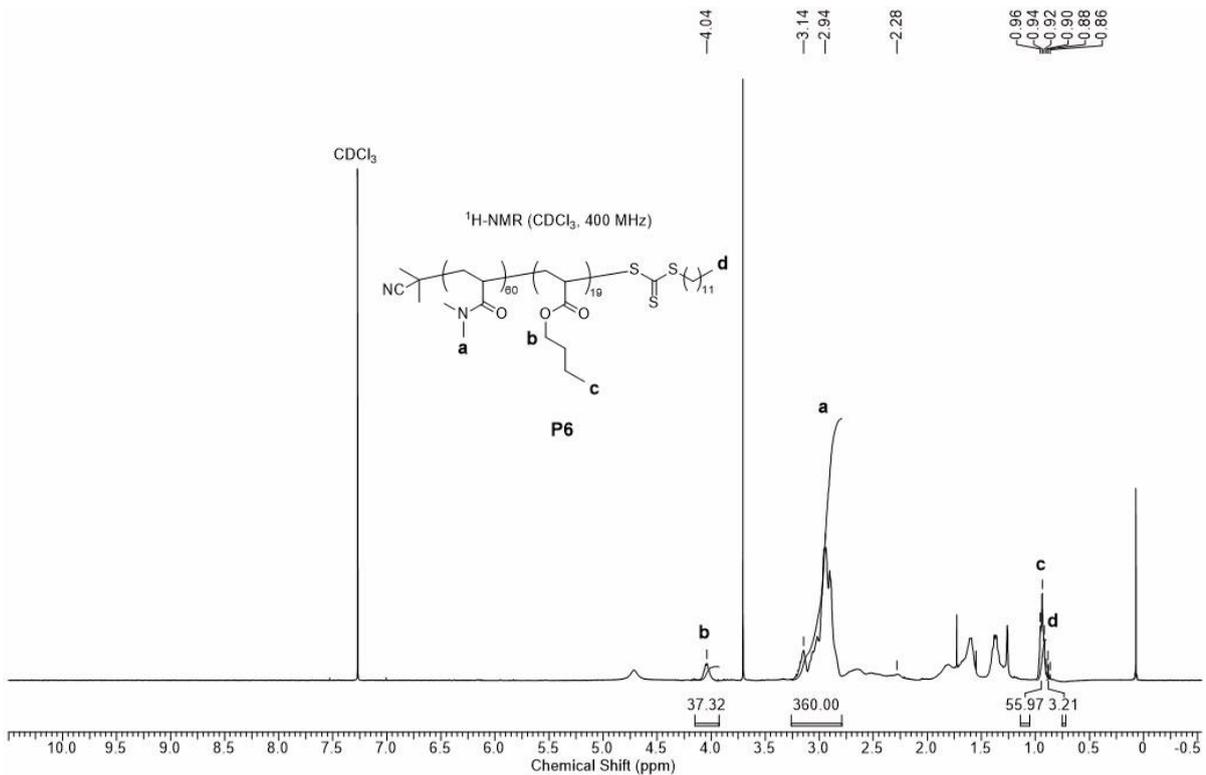
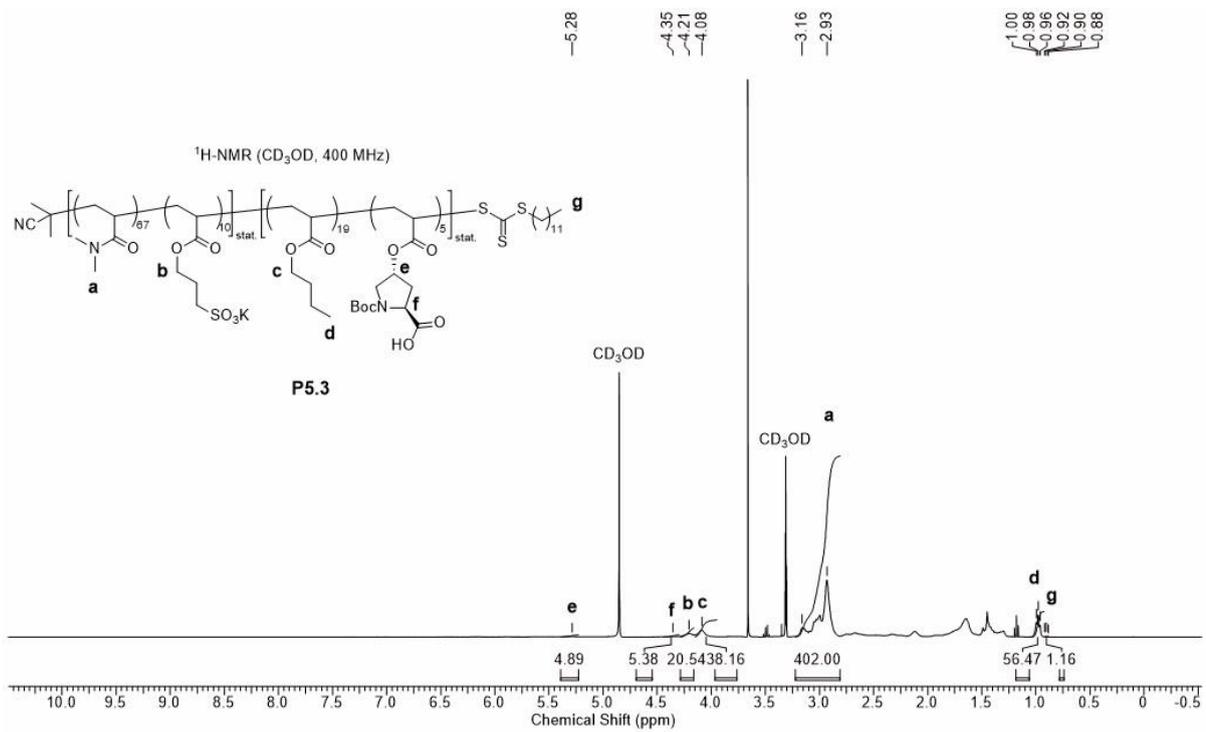


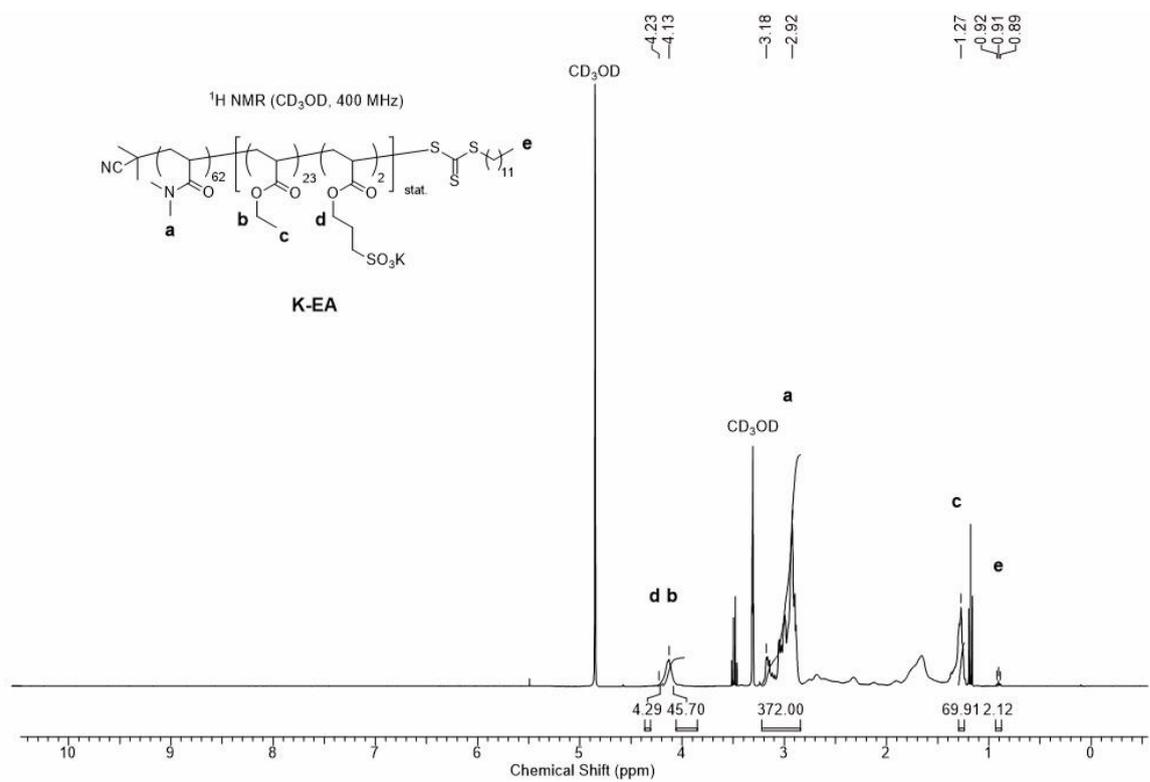
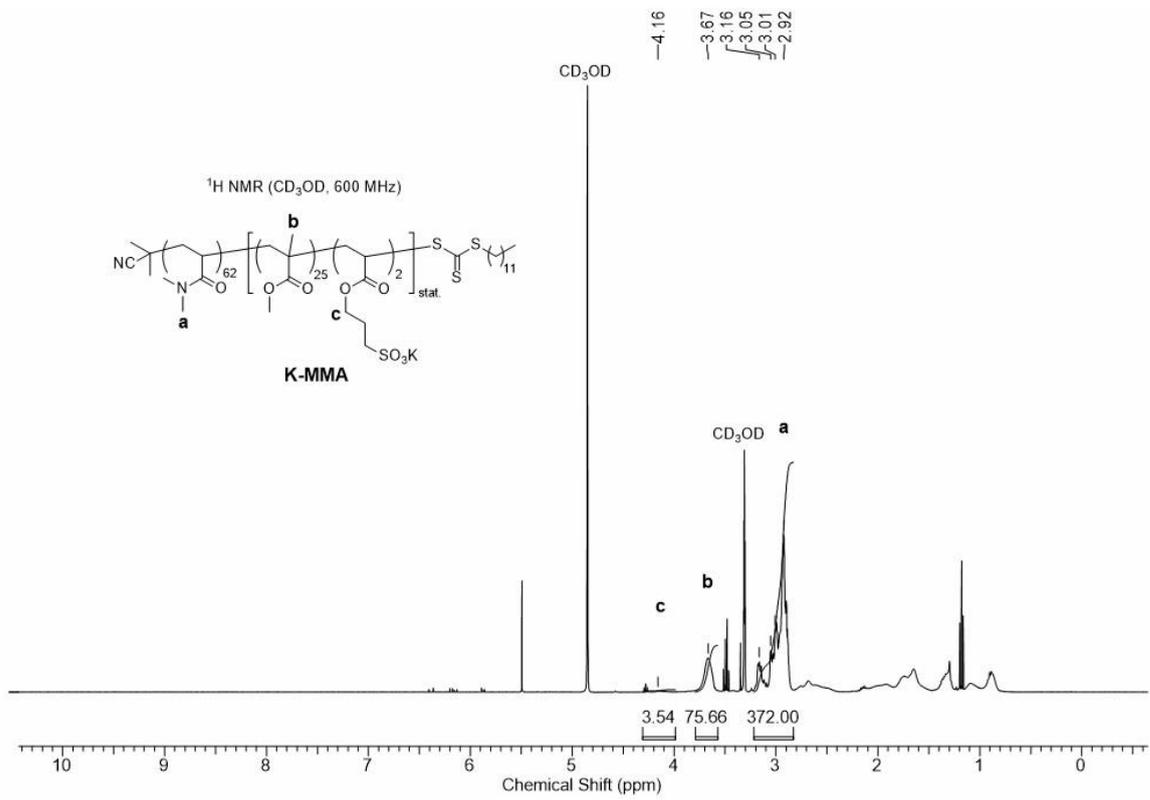


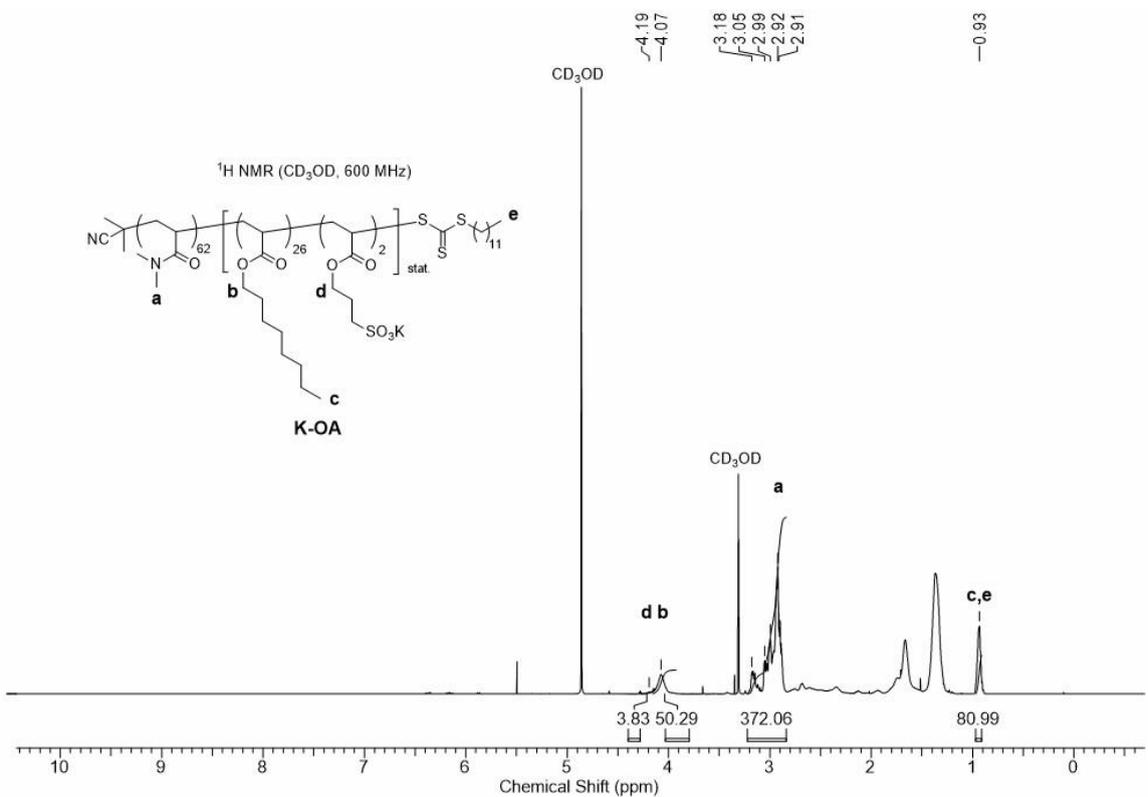
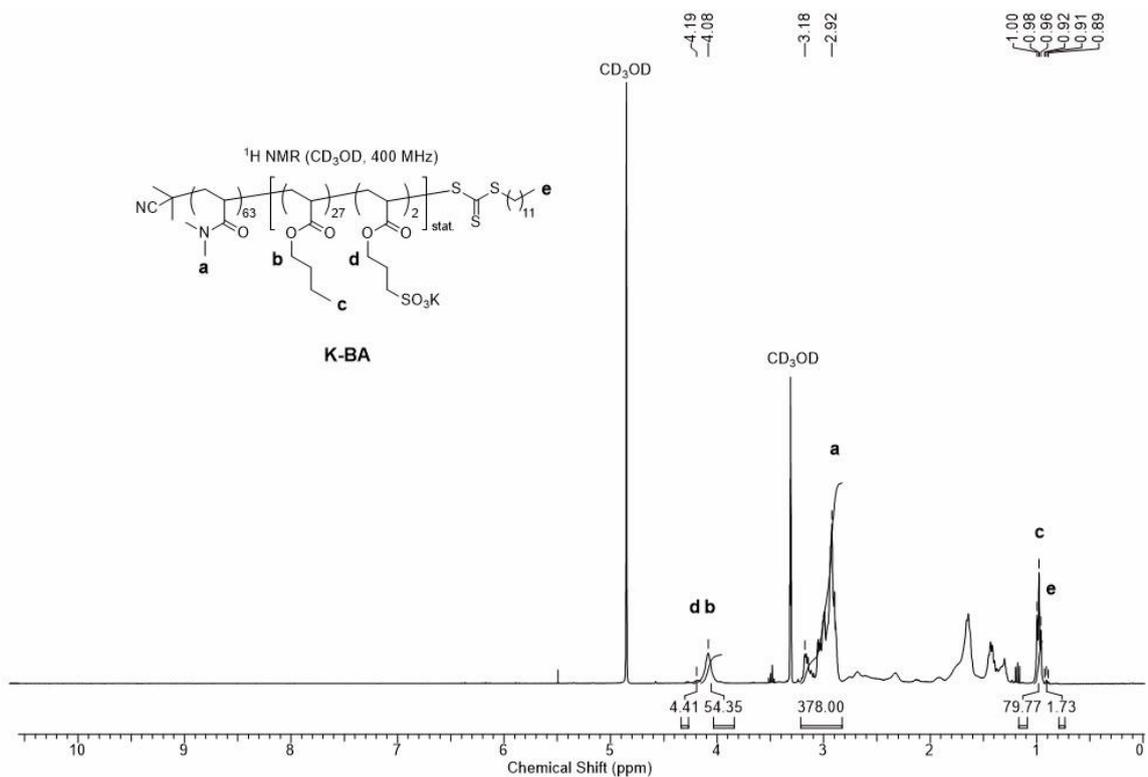


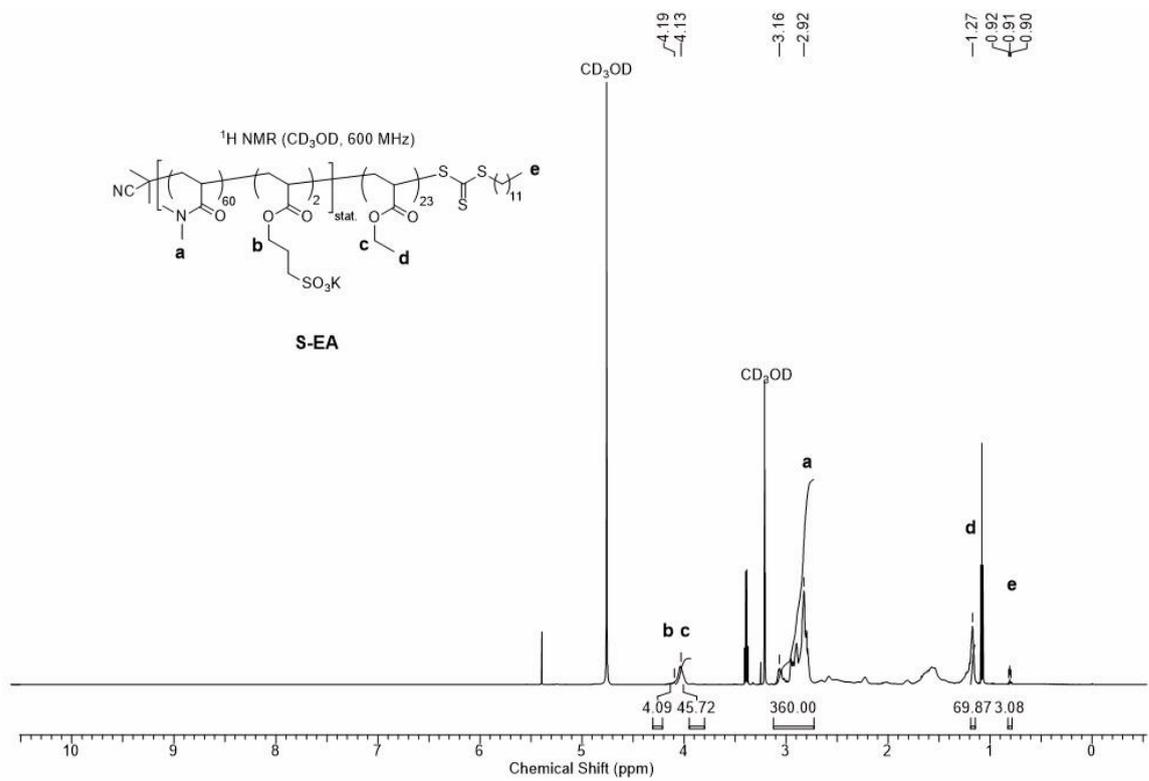
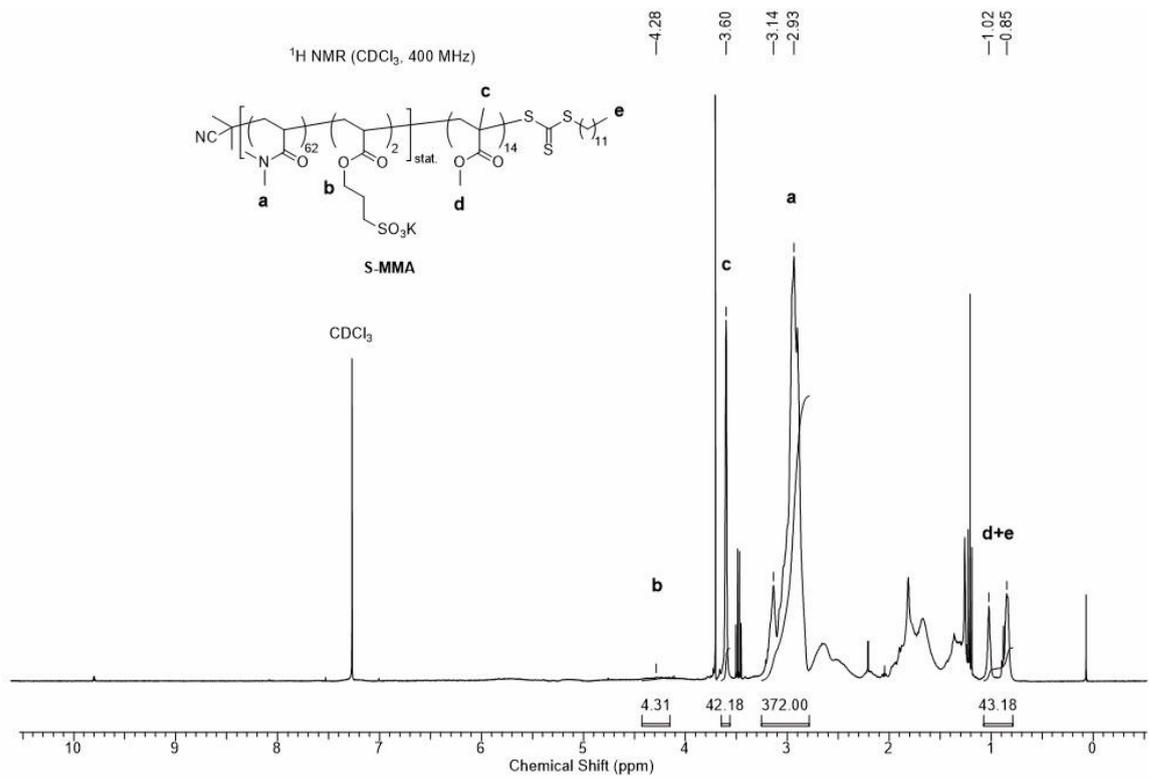


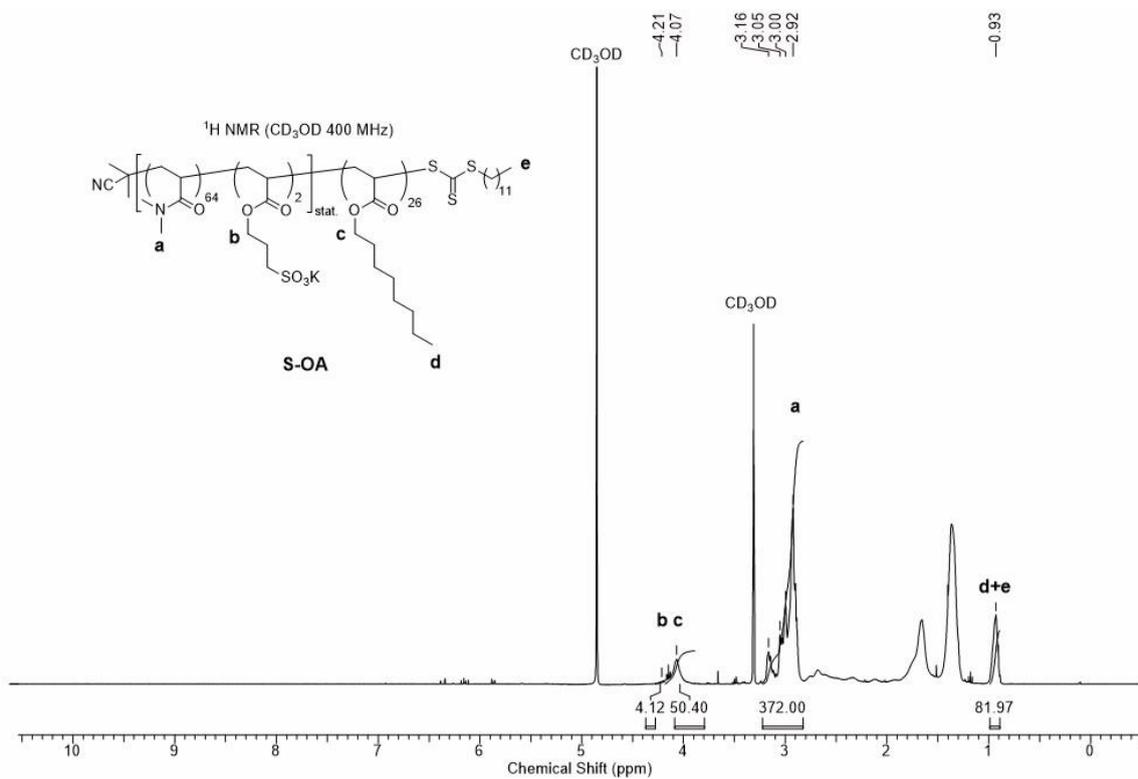
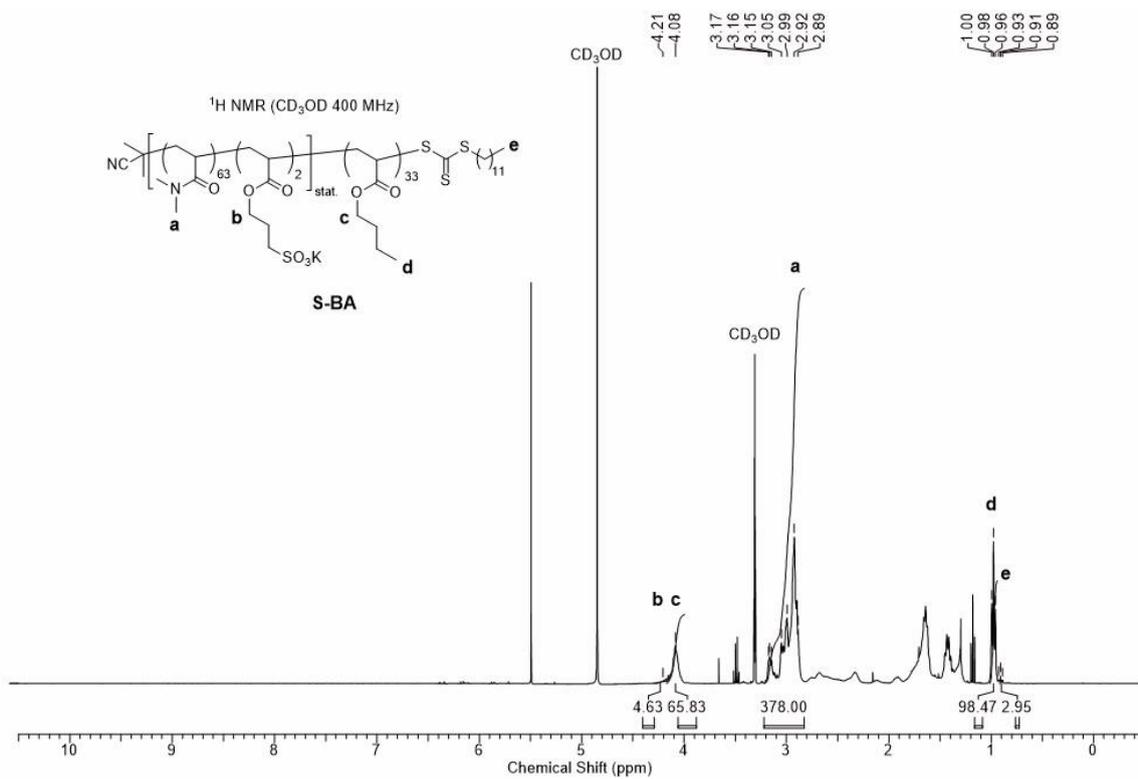


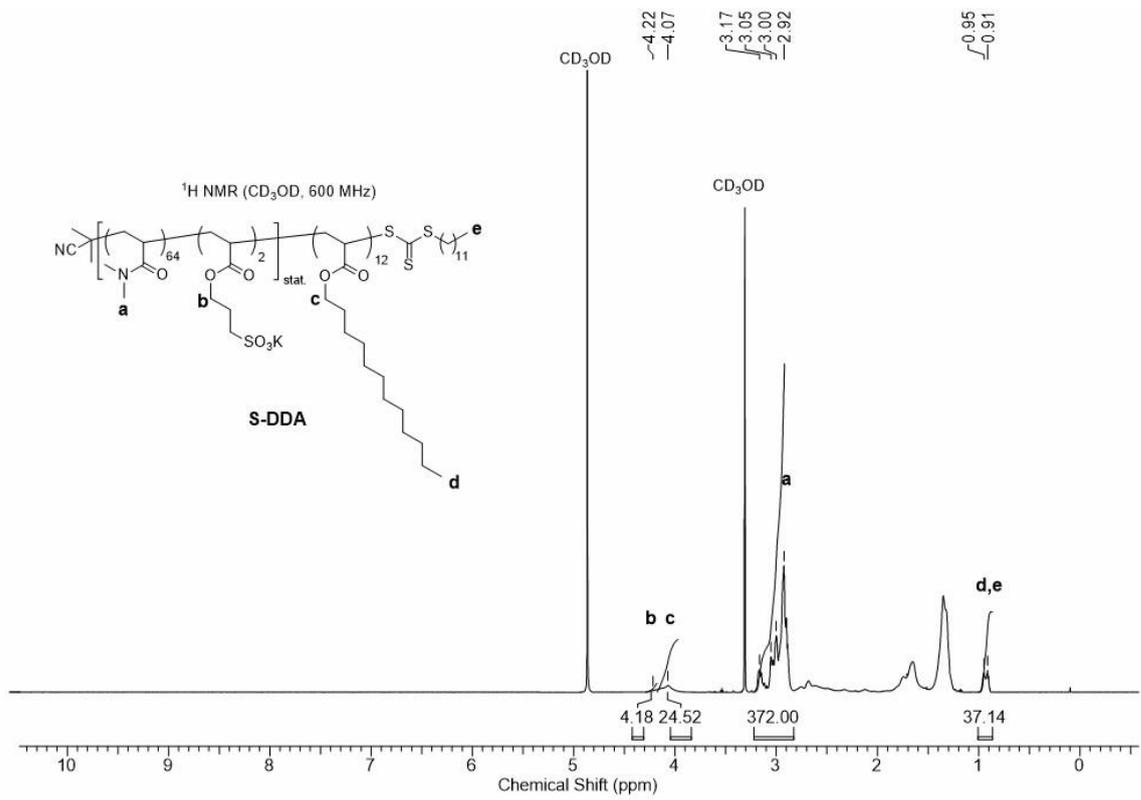












## 11.6 Eidesstattliche Versicherung

## Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname  
(Surname, first name)

\_\_\_\_\_  
Matrikel-Nr.  
(Enrolment number)

## Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 156 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

## Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 156 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum  
(Place, date)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift  
(Signature)

\_\_\_\_\_  
Titel der Dissertation:  
(Title of the thesis):

Synthese funktionalisierter amphiphiler Blockcopolymere und deren Anwendung  
in der Mizellaren Katalyse

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.

Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.\*

\*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum  
(Place, date)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift  
(Signature)