



Technische Universität München

Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung,
Landnutzung und Umwelt
Professur für Biogene Polymere

Bioinspirierte Catechol-Derivate der Cellulose

Matthias Petzold

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Matthias Gaderer

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Cordt Zollfrank
2. Univ.-Prof. Dr. Volker Sieber

Die Dissertation wurde am 17.10.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt am 14.03.2018 angenommen.

Der menschliche Schöpfergeist kann verschiedene Erfindungen machen (...), doch nie wird ihm eine gelingen, die schöner, ökonomischer und geradliniger wäre als die der Natur, denn in ihren Erfindungen fehlt nichts, und nichts ist zu viel.

Leonardo da Vinci, Künstler und Universalgelehrter

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all jenen Personen, welche mich während meiner Promotionszeit in vielerlei Hinsicht begleitet und unterstützt haben, meinen besonderen Dank entgegen bringen. Einige Persönlichkeiten möchte ich hervorheben, gleichzeitig bitte ich alle Nichtgenannten um Nachsicht.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Cordt Zollfrank, für die Betreuung dieser Arbeit, die freundliche Hilfe und die vielseitigen Ratschläge, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffneten. Besonders für das Vertrauen und die Möglichkeit, mit viel wissenschaftlicher und persönlicher Freiheit, aber auch Verantwortung hier am Wissenschaftszentrum Straubing (TU München) promovieren zu dürfen, möchte ich meinen Dank aussprechen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Sieber für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachter.

Herzlicher Dank gebührt auch meinen Mitdoktoranden Dr. Alexandra Petzold und Maria Haslböck wie auch allen anderen Mitarbeitern der Professuren für Biogene Polymere und Chemie Biogener Rohstoffe. Die Hilfsbereitschaft und freundliche Atmosphäre wird mich diese Zeit nie vergessen lassen.

Für alle unvergesslichen Momente abseits des Labors danke ich all meinen Freunden für Ihre uneingeschränkte Unterstützung.

Meinen Eltern, Constanze und Rainer, und meiner gesamten Familie, die mich während der Promotionszeit unterstützt haben, möchte ich herzlich für ihren Rückhalt, ihr Verständnis und ihre Geduld danken. Sie haben mir diese Universitätsausbildung ermöglicht, mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite gestanden und mich nicht zuletzt fortlaufend ermuntert, diese Doktorarbeit fertig zu stellen.

Schließlich, doch nicht zuletzt, danke ich meiner Frau Dr. Alexandra Petzold für ihr Verständnis, ihren Glauben an meine Fähigkeiten und ihren Appell an mein Durchhaltevermögen, wenn die Reaktionen nicht so klappen wollten. Ihr und meinen Eltern widme ich diese Arbeit.

Zusammenfassung

Eine der größten Herausforderungen für biologische und synthetische Adhäsive ist die Anwesenheit von Wasser, durch die deren vielseitige Verwendung stark eingeschränkt wird. Insbesondere in der Chirurgie und in der medizinischen Wundversorgung müssen Gewebeklebstoffe eine verbesserte Biokompatibilität und Haftfestigkeit für die *in vivo*-Verwendung (z.B. für Schleimhautmembranen) aufweisen.

In den vergangenen Jahren haben Meeresmuscheln, wie die Miesmuschel, sowohl in der Grundlagenforschung als auch als Ersatz für aktuell verwendete Bioadhäsive aufgrund ihrer hervorragenden Haftung für erhebliches Interesse gesorgt. Dabei sind sie nicht nur in der Lage auf einer Vielzahl natürlicher und synthetischer Oberflächen, einschließlich haftungsresistenter Materialien wie Polytetrafluorethylen (PTFE) zu haften, sondern weisen zudem großartige Adhäsionskräfte in nasser Umgebung auf. Die Anwesenheit von bis zu 30 mol% an der Aminosäure 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) in den Fußproteinen der Weichtiere ist die grundlegende chemische Ursache für deren vielseitiges Haftungsvermögen. Inspiriert von den zukünftigen Anwendungsmöglichkeiten und den bisherigen Erkenntnissen ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Kombination muschelinspirierter, funktioneller Gruppen mit Cellulosederivaten und damit einhergehend die Entwicklung einer neuen Gruppe funktionaler Polysaccharidderivate, die nützliche Eigenschaften wie die Zugfestigkeit, das Quellverhalten und die Adhäsionskräfte verschiedener nachhaltiger, funktioneller Biopolymere vereinen. Ein Ziel ist es, die Cellulose als Modellpolysaccharid mit Catecholen zu funktionalisieren und damit eine breite Palette von catechol- und phenolhaltigen Derivaten der Cellulose mit Kaffeesäure, Protocatechualdehyd und L-Tyrosin bereitzustellen. Dazu werden verschiedene Syntheserouten entwickelt und untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war es somit möglich siebzehn bisher unbekannte Verbindungen, darunter elf catecholfunktionalisierte Cellulosederivate zu synthetisieren. Diese Catecholpolysaccharide sowie deren Komplexierverhalten mit Eisen(III)-ionen wurden UV-VIS-spektroskopisch und rheometrisch untersucht und zeigten vielversprechende Eigenschaften ähnlich der Komplexierung und dem Quellverhalten proteingebundener Catechole der Muschelfußproteine. Der vorgeschlagene „muschelinspirierte Polysaccharid“-Ansatz ist interdisziplinär und verbindet Biologie (Bioadhäsion, Biokompatibilität) und Chemie (organische Synthese, Polymerchemie) genauso wie Materialwissenschaft und Ingenieurwesen (strukturelle und polymere Funktionsmaterialien) miteinander.

Summary

One of the most limiting challenges for biological and synthetic adhesives are wet conditions, which restrict their versatility for numerous applications. Especially in surgery and medical wound management, tissue adhesives are required to show enhanced biocompatibility and adhesion strength for *in vivo* use (e.g. for mucosal membranes).

In recent years, marine mussels have drawn significant interest both in basic research and as replacements for current used bioadhesives based on their outstanding adherence to a large variety of natural and synthetic surfaces including adhesion-resistant materials such as polytetrafluoroethylene (PTFE) and their magnificent adhesion strength in wet environments. The presence of up to 30 mol% of the amino acid 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) in mollusc foot proteins is the fundamental chemical reason for their versatile adhesion behavior. Inspired by the future applications and the current knowledge, the aim of this study is the combination of mussel-inspired components with cellulose derivatives to develop a new group of functional polysaccharide-based compounds and materials combining beneficial properties as tensile strength, swelling behavior and adhesion strength of different sustainable functional biopolymers. One aim is to functionalise cellulose as a model polysaccharide with catechols and to establish a wide range of catechol- and phenol-containing cellulose derivatives with caffeic acid, protocatechuicaldehyde and L-tyrosine. Therefore various synthetic routes are developed and investigated.

In the present work it was possible to synthesise seventeen previously unknown compounds, including eleven catechol-functionalised celluloses. These catechol polysaccharides as well as their complexing behavior with iron(III) ions were investigated by UV-VIS-spectroscopy and rheology and showed promising properties similar to the complexation and the swelling behavior of protein-bound catechols of the mussel foot proteins. The proposed “mussel-inspired polysaccharides” approach is multidisciplinary and includes biology (bioadhesion, biocompatibility) and chemistry (organic synthesis, polymer science) in addition to materials science and engineering (structural and polymeric functional materials).

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
Zusammenfassung	II
Summary	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	IX

Theoretischer Teil

1 Einleitung	1
2 Theorie und Literaturübersicht	5
2.1 Muscheln und Byssusfäden	5
2.2 Zugfestigkeit der Byssus	7
2.3 Charakterisierung der Byssusfäden	9
2.4 Dopaminbasierter Bindungsmechanismus der Muschelbyssus	13
2.5 Anwendungsbereiche der muschelinspirierten Synthese	17
2.5.1 Allgemeine Anwendung	17
2.5.2 Medizinische Anwendung	18
2.5.2.1 Verbesserung der Bioadhäsion	18
2.5.2.2 Verbesserung der Bioverträglichkeit	20
2.5.2.3 Anwendung in der Hyperthermie und Stabilisation von Nanopartikeln	21
2.5.2.4 Selbstheilung catecholbasierter Komposite und Hydrogele	23
2.5.3 Materialwissenschaftlich, technologische Anwendung	25
3 Motivation und Aufgabenstellung	27
4 Ergebnisse und Diskussion	29
4.1 Auswahl der Catechol-Ausgangsverbindungen	29

4.2 Überblick der Syntheserouten	30
4.3 Darstellung der Catechole 10	31
4.3.1 Erläuterung von Syntheseroute I	31
4.3.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute I	33
4.4 Darstellung der Catechole 13	35
4.4.1 Erläuterung der Syntheseroute II	35
4.4.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute II	38
4.5 Darstellung der Catechole 14	40
4.5.1 Erläuterung und Ergebnisse der Syntheseroute III	40
4.5.2 Syntheseroute IIIa	40
4.5.2.1 Erläuterung der Syntheseroute IIIa	40
4.5.2.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute IIIa	44
4.5.3 Syntheseroute IIIb	50
4.5.3.1 Erläuterung der Syntheseroute IIIb	50
4.5.3.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute IIIb	54
4.6 Darstellung der Catechole 17, 20, 21 und 42	59
4.6.1 Erläuterung und Ergebnisse der Syntheseroute IV	59
4.6.2 Syntheseroute IVa	59
4.6.2.1 Erläuterung der Syntheseroute IVa	59
4.6.2.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute IVa	62
4.6.3 Syntheseroute IVb	66
4.6.3.1 Erläuterung der Syntheseroute IVb	66
4.6.3.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute IVb	70
4.6.4 Syntheseroute IVc	75
4.6.4.1 Erläuterung der Syntheseroute IVc	75
4.6.4.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute IVc	79
4.7 Nachweis der Chelatkomplexierung der Verbindungen 42	101
4.7.1 Eisen-Chelatkomplexe der Catechole	101
4.7.2 Komplexierverhalten der Zielverbindungen 42 mit Fe^{3+}	102

5 Zusammenfassung und Ausblick 108

5.1 Zusammenfassung 108

5.2 Ausblick 116

Experimenteller Teil**6 Experimenteller Teil 118**

6.1 Arbeitstechniken und verwendete Geräte 118

6.2 Synthesvorschriften 121

6.2.1 Herstellung einer Celluloselösung in DMAc und Lithiumchlorid 121

6.2.2 Darstellung von 6-Carboxycellulose (**13**) 1216.2.3 Darstellung von 2,3-Di-*O*-acetyl-6-carboxycellulose (**23**) 1226.2.4 Darstellung von 2,3-Di-*O*-acetyl-6-carbonylchloridcellulose (**15**) 1236.2.5 Darstellung von *N*-2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethyl-2,2,2-trifluoracetamid (**26**) 1246.2.6 Darstellung von *N*-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)ethyl-2,2,2-trifluor-
acetamid (**27**) 1256.2.7 Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)ethylamin (**25**) 126

6.2.8 Darstellung der Catechol-Celluloseamide 127

6.2.8.1 Darstellung von *N*-(3,4-Dihydroxyphenethyl)-6-carboxycelluloseamid (**14b**) 1276.2.8.2 Darstellung von 2,3-Di-*O*-acetyl-*N*-(3,4-dihydroxyphenethyl)-6-carboxy-
celluloseamid (**14c**) 1286.2.9 Darstellung von 6-*O*-Tosylcellulose (**16a**) 129

6.2.10 Darstellung von 2,3-Di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> -tosylcellulose (16b)	130
6.2.11 Darstellung von <i>N</i> -(3,4-Dihydroxyphenethyl)-6-amino-6- <i>desoxy</i> -cellulose (17b).....	131
6.2.12 Darstellung von 6-Azido-6- <i>desoxy</i> -cellulose (18a).....	132
6.2.13 Darstellung von 2,3-Di- <i>O</i> -acetyl-6-azido-6- <i>desoxy</i> -cellulose (18b).....	133
6.2.14 Darstellung von 6-(4-(Aminomethyl)-1,2,3-triazol)-6- <i>desoxy</i> -cellulose (19a).....	134
6.2.15 Darstellung von 2,3-Di- <i>O</i> -acetyl-6-(4-(aminomethyl)-1,2,3-triazol)-6- <i>desoxy</i> - cellulose (19b).....	135
6.2.16 Darstellung der Carbonsäuremethylester	136
6.2.16.1 Darstellung von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-propensäuremethylester (28).....	136
6.2.16.2 Darstellung von (3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester (29).....	137
6.2.16.3 Darstellung von 3,4-Dihydroxy-benzoesäuremethylester (30).....	138
6.2.17 Darstellung der Dimethoxypropyl geschützten Catechole	139
6.2.17.1 Darstellung von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propensäuremethylester (31)....	139
6.2.17.2 Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)essigsäure-methylester (32).....	140
6.2.18 Darstellung der entschützten Isopropylidenketale.....	141
6.2.18.1 Darstellung von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propensäure (33)	141
6.2.18.2 Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)essigsäure (34).....	142
6.2.19 Darstellung der alkinierten Catecholcarbonsäureamide	143
6.2.19.1 Darstellung von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)- <i>N</i> -(prop-2-in-1-yl)-2- Propensäureamid (35).....	143
6.2.19.2 Darstellung von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)- <i>N</i> -(prop-2-in-1-yl)-2-propensäureamid (36)	144
6.2.19.3 Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)- <i>N</i> -(prop-2-in-1-yl)acetamid (37) .	145
6.2.19.4 Darstellung von 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)- <i>N</i> -(prop-2-in-1-yl)acetamid (38)	146
6.2.19.5 Darstellung von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)- <i>N</i> -(prop-2-in-1-yl)-propansäureamid (39).....	147
6.2.19.6 Darstellung von 3-(2,4-Dihydroxyphenyl)- <i>N</i> -(prop-2-in-1-yl)-2-propensäureamid (40)	148
6.2.20 Darstellung der Catechol-Cellulosen 42a bis 42m	149
6.2.20.1 Darstellung des Cellulosederivats 42a	149

6.2.20.2 Darstellung des Cellulosederivats 42b	150
6.2.20.3 Darstellung des Cellulosederivats 42c	151
6.2.20.4 Darstellung des Cellulosederivats 42d	152
6.2.20.5 Darstellung des Cellulosederivats 42e	153
6.2.20.6 Darstellung des Cellulosederivats 42f	154
6.2.20.7 Darstellung des Cellulosederivats 42g	155
6.2.20.8 Darstellung des Cellulosederivats 42h	156
6.2.20.9 Darstellung des Cellulosederivats 42i	157
6.2.20.10 Darstellung des Cellulosederivats 42k	158
6.2.20.11 Darstellung des Cellulosederivats 42l	159
6.2.20.12 Darstellung des Cellulosederivats 42m	160

Anhang

Verbindungs- und Reaktionsverzeichnis	161
Abbildungsverzeichnis	168
Tabellenverzeichnis	173
Literaturverzeichnis	177
Selbstständigkeitserklärung	190
Lebenslauf	191

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
α	Positionsangabe (C-Atom direkt neben einer funktionellen Gruppe)
Ac	Acetyl
AFM	(englisch: atomic force microscopy)
ATR	abgeschwächte Totalreflexion (IR) (englisch: attenuated total reflexion)
br	breit (breites Signal bei NMR oder IR)
BSA	Rinderalbumin (englisch: bovine serum albumin)
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa (in etwa)
CDCl ₃	deutertes Chloroform
Cell	Cellulose
CHCl ₃	Chloroform
¹³ C-NMR	¹³ C-Kernresonanz-Spektroskopie (englisch: ¹³ C nuclear magnetic resonance spectroscopy)
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Doppeldublett (NMR)
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarisation Transfer
d.h.	das heist
DMAc	Dimethylacetamid
DMF	Dimethylformamid
DMP	2,2-Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
d ₆ -DMSO	deutertes Dimethylsulfoxid
D ₂ O	deutertes Wasser
Dopa	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure
DS	Substitutionsgrad (englisch: degree of substitution)
DSC	dynamische Differenzkalorimetrie (DDK, englisch: differential scanning calorimetry)

EA	Elementaranalyse
ect.	et cetera (aus dem Lateinischen; deutsch: und die übrigen Dinge)
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
et al.	und andere (lat.: et alii)
eq	Äquivalente
ff	Folgende
FTIR	<i>Fourier</i> -Transform-Infrarot-Spektroskopie
h	Stunde
¹ H-NMR	Protonenkernresonanz-Spektroskopie (englisch: proton nuclear magnetic resonance spectroscopy)
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie (englisch: high performance liquid chromatography)
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante (NMR); Joule (Energie)
LiCl	Lithiumchlorid
M	Molarität (Stoffmengenkonzentration)
m	Multiplett (NMR); mittel (IR); Masse (Gewicht); Meter
n.b.	nicht bestimmbar
n.d.	nicht detektiert
Me	Methyl
MES	2-(<i>N</i> -Morpholino)ethansulfonsäure
Mfp	Muschel Fußprotein (englisch: mussel foot proteine)
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MP	Schmelzpunkt (englisch: melting point)
MPa	Megapascal
MS	Massenspektroskopie
µm	Mikrometer
MWCO	Dialyse Ausschlussgrenze (Molecular Weight Cut-Off)
N	Normalität (spezielle Stoffmengenkonzentration); Newton (Kraft)
NHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
Nu	Nucleophil
NMR	Kernmagnetresonanz (englisch: nuclear magnetic resonance)

<i>p</i>	Para-Stellung
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
PEG	Polyethylenglycol
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
PreCOL	Vorpolymerisiertes Kollagen (englisch: prepolymerized collagen)
PTFE	Polytetrafluorethylen
PVA	Polyvinylacetat
q	Quartett
R	organischer Rest (undefiniert)
rpm	Rotationen pro Minute
RT	Raumtemperatur
S	Seite
s	Singulett (NMR); stark (IR)
Sdp.	Siedepunkt
t	Triplett
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TGA	thermogravimetrische Analyse
THF	Tetrahydrofuran
tmp	Strang Matrixprotein (englisch: thread matrix protein)
Ts	<i>Para</i> -Toluolsulfonylgruppe
TsOH	<i>Para</i> -Toluolsulfonsäure
UV/Vis	ultraviolett (UV), sichtbar (englisch visible, VIS)
vgl.	Vergleiche
w	schwach (IR)
wt%	Gewichtsprozent (englisch: weight percent)
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

Der Begriff der Bionik wurde erstmals 1958 von Jack E. Steele auf einer Konferenz in Dayton, Ohio geprägt. Doch reicht die Idee hinter dieser Neuschöpfung aus den griechischen Stämmen „bios“ für Leben und „-onics“ für das Studium noch um einiges weiter in der Geschichte zurück.^[1-5] Die Anfänge des Menschen, sich über Jahrtausende funktionierende und optimierte Systeme aus der Natur zu Nutze zu machen, mögen noch um einige Jahrhunderte weiter zurück liegen, werden jedoch in Bezug auf Wissenschaft und Technik oft auf die Erfindungen Leonardo da Vincis und seine Manuskripte „Codice sul volo degli uccelli“ (Kodex über den Vogelflug) aus dem Jahre 1505 bezogen.^[6] In der Bionik sehen viele Naturwissenschaftler die Lösung auf aktuelle Fragen und Problematiken, die der Wissenschaft von Politik, Wirtschaft und klimatischen Veränderungen auferlegt werden.^[7,8] Die Rufe in einer sich verändernden Welt nach Alternativen zu fossilen Energieträgern werden lauter, seltene und extreme Wetterphänomene häufiger. Ein Blick in die Natur verspricht Anwendungen und Erkenntnisse diese Probleme anhand von biologischen Erfolgsprinzipien anzugehen und den Planeten durch Ressourceneffizienz zu schonen.

Der Natur ist es gelungen, im Laufe der Evolution eine enorme Vielfalt an Strukturen, Techniken und Funktionen zu schaffen, mit denen sich die Lebewesen auf jeden noch so unwirtlichen Lebensraum anpassen konnten. Es existieren Tiere, die große Leistungen auf Basis einfachster Materialien vollbringen: Geckos, die entgegen der Schwerkraft an Wänden halt finden^[9] und Wale, deren spezielle Flossenform für mehr Auftrieb und weniger Verwirbelungen sorgt.^[10] Dies heißt jedoch nicht, dass die biologischen Vorbilder der Technik in Allem überlegen sind. Natürliche Materialien sind in ihren Eigenschaften oft schlechter als technisch erzeugte Produkte, doch gleicht die Biologie besagte Schwachstellen mit optimierten Strukturen und Mechanismen aus.^[7]

Die Bionik spannt an dieser Stelle eine Brücke zwischen bewährten natürlichen Methoden und synthetischen Materialien und versucht, die etablierten Strukturen mit neuen Werkstoffen weiter zu verbessern, anzupassen und letztendlich für moderne Problematiken einzusetzen, an deren Ansatz im ersten Moment gar nicht gedacht wurde. Somit ist es zum Beispiel möglich den wasser- und schmutzabweisenden Lotuseffekt^[11,12] auf Dachziegel und Fassadenfarben anzuwenden, die Leichtbauweise der Kieselalgen^[13]

zur Stabilisierung auf gläserne Kuppeldächer und Autofelgen zu übertragen oder die aerodynamische Form der Walflossen für Tragflächen und Windkraftträder zu nutzen.^[10]

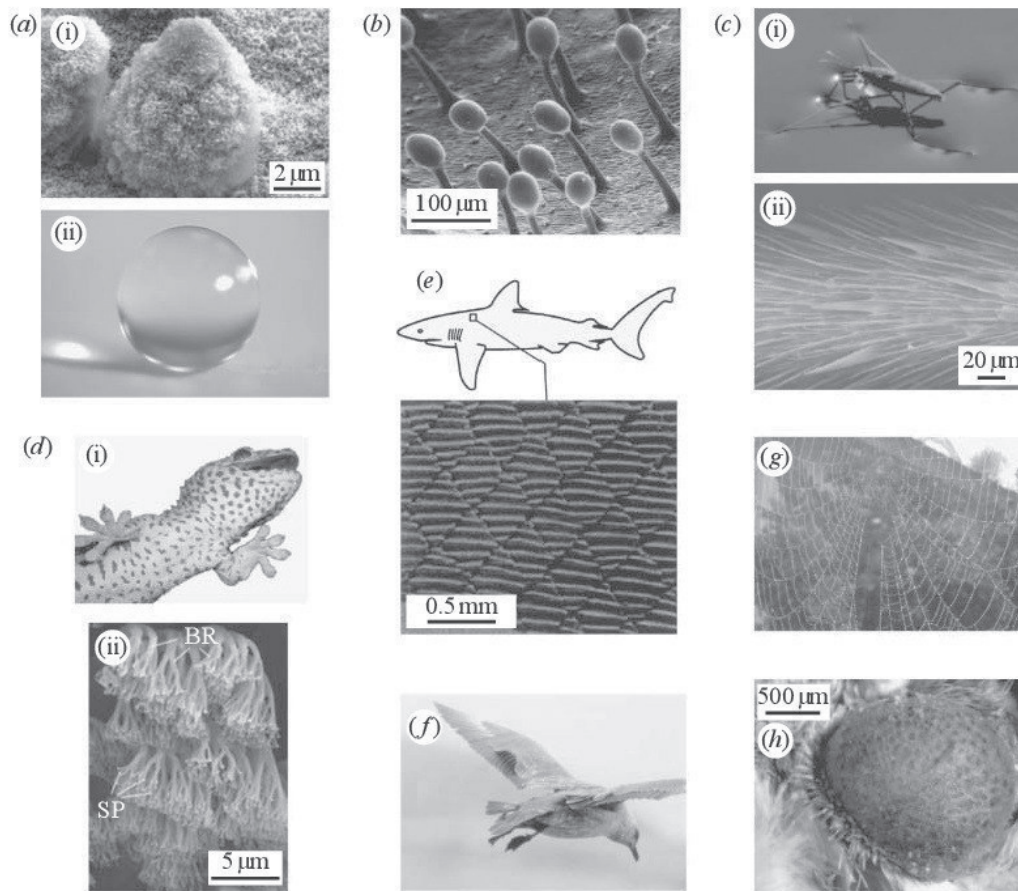


Abbildung 1.1: Fotomontage verschiedener Strukturen aus der Natur. **(a)** Lotus Effekt, **(b)** Drüsen einer fleischfressenden Pflanze zur Absonderung von adhäsivem Sekret, **(c)** Wasserläuferinsekt auf Wasseroberfläche, **(d)** Oberflächenstruktur von Gecko Füßen, **(e)** strukturierte Hai Haut zur Senkung des Wasserwiderstands, **(f)** Vogelflügel beim Landeanflug, **(g)** Spinnennetz und **(h)** Antireflex Mottenaugen.^[7]

Anfänglich lag die Herangehensweise an die Bionik darin, biologische Funktionen und Strukturen nach zu ahmen und zu vervielfältigen.^[14,15] Basierend auf den weitreichenden Entwicklungen der modernen Forschung in den molekularen und nanotechnischen Bereichen der Physik und den Fortschritten der Molekularbiologie und Chemie konnten biomimetische Ansätze auf den molekularen Maßstab übertragen werden.^[16-20] Durch die Kombination natürlicher Methoden mit synthetischen Materialien und moderner Nanotechnik kristallisiert sich die molekulare Bionik zu einer vielversprechenden Hybridtechnologie heraus.^[21]

Aus der Beobachtung der Natur heraus entwickelte sich somit auch ein besonderes Interesse an der Erforschung von Muscheln und deren Fähigkeit filigrane und dennoch stabile Muschelseidefäden, die sogenannten Byssus, auszubilden.^[22] Um den Kräften des Meeres und der Natur zu trotzen, generieren Muscheln, wie zum Beispiel aus der Gattung der *Mytilus edulis*, ein proteinbasiertes Geflecht aus Fäden, mit denen es ihnen möglich ist, sich auf verschiedensten Oberflächen zu verankern. Die Untersuchungen dieser Byssus durch Waite und Tanzer *et al.* aus dem Jahre 1981 offenbarten deren Zusammensetzung und die Tatsache, dass die beteiligten Proteine der Muschelseide zu großen Teilen aus der, auf catecholbasierenden, Verbindung Dopamin bestehen.^[23] Aufgrund der Fähigkeit des Dopamins zahlreiche sowohl irreversible^[24,25] als auch reversible^[25,26] chemische Bindungen einzugehen, gelingt es den Muscheln an natürlichen wie auch synthetischen Oberflächen zu haften. Daraus entwickelte sich die Übertragung dieser „muschel-inspirierten“ Synthese auf weitere Modelle und besonders auch Kunststoffe der heutigen Zeit.

Aufbauend auf dieser Grundlage, ist es nicht überraschend, dass die vielseitige Adhäsionsfähigkeit der Muscheln in den vergangenen Jahren ein großes Interesse erfahren hat, wie deutlich an den stark ansteigenden Zahlen an Veröffentlichungen zum Thema „muschelinspiriert“ zu sehen ist (Abbildung 1.2).

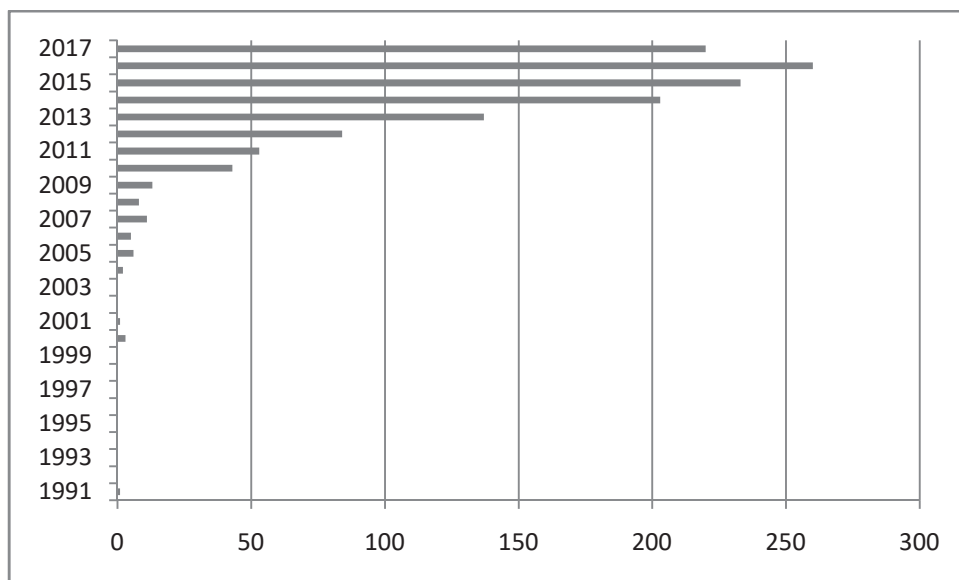


Abbildung 1.2: Entwicklung der Zahl der Veröffentlichungen zum Thema „muschelinspiriert“. (Stand: 29.08.2017, Suchmaschine: SciFinder)

Die Anwesenheit von Wasser führt in der Regel zu einer signifikanten Verschlechterung der Klebeeigenschaften von synthetischen Adhäsivpolymeren.^[23] Erstaunlicherweise ist es den Muscheln möglich, sich unter Wasser an Kliffen und Felsen zu verankern, um nicht von der Strömung davon gespült zu werden. Die vorliegende Arbeit greift genau dieses chemische Prinzip auf und vereint es mit dem, an Bedeutung gewinnenden Trend, der Verwendung von nachwachsenden Rohstoffen unter dem Konzept der Nachhaltigkeit.

Auf Basis funktionalisierter Polysaccharide soll eine neue Gruppe cellulosebasierter Verbindungen entstehen, die die vielseitigen Eigenschaften von Biopolymeren wie das Quellverhalten und die Zugfestigkeit mit den muschelinspirierten Adhäsionseigenschaften kombiniert und als Grundlage für eine neue Form von Adhäsiven steht.

2. Theorie und Literaturübersicht

2.1 Muscheln und Byssusfäden

Muscheln sind Weichtiere, sogenannte *Mollusca*, deren hauptsächliche Merkmale ein zweischaliges, kalkiges Gehäuse sowie ein zurückgebildeter Kopf sind.^[27] Bis heute sind etwa 8.000 bis 10.000 verschiedene rezente und noch einmal 20.000 fossile Muschelarten bekannt, die sich in über 1.000 unterschiedliche Gattungen einteilen lassen.^[28] Etwa 80% aller Muschelarten kommen im Salzwasser vor, während der Rest im Brack- oder Süßwasser lebt. Der Lebensraum der meisten Muscheln reduziert sich auf die intertidale und infralitorale Zone zwischen einer Wassertiefe von 0 bis 100 Metern, wobei die intertidale Zone die häufig als Watt bezeichnete Küstenregion ist, die während der Gezeiten trocken läuft. Als Litoral allgemein wird die Küstenregion bis 200 Meter Meerestiefe bezeichnet, die sich in weitere Teilzonen gliedert. Seltene Muschelarten leben sogar in einer Meerestiefe von über 10.000 Metern.^[29,30] Abbildung 2.1 zeigt eine schematische Darstellung der Einteilung der Küsten- und Meereszonen.

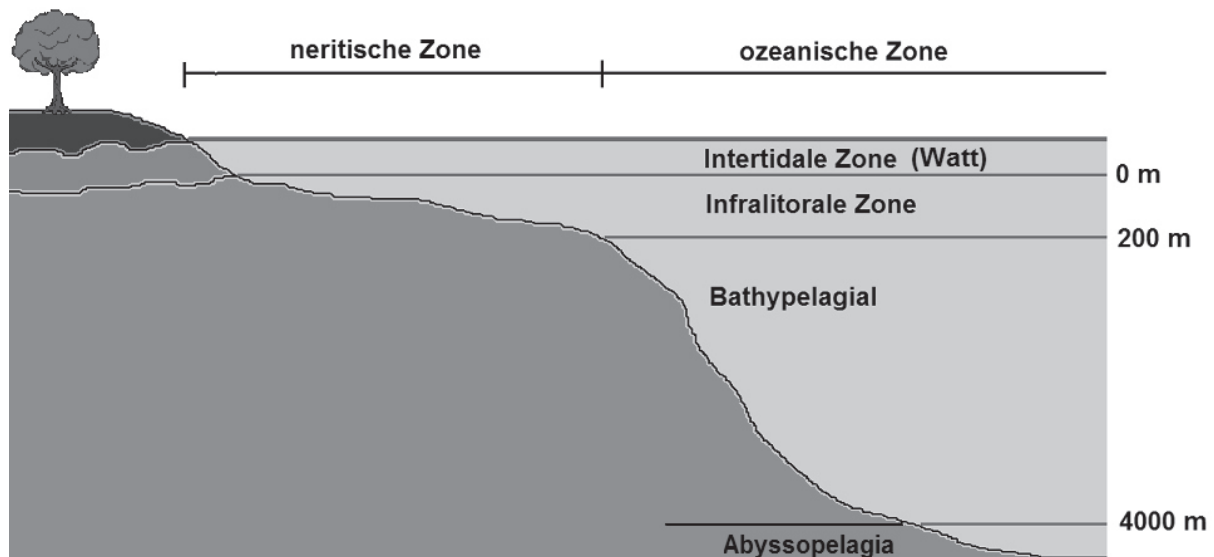


Abbildung 2.1: Schematische Einteilung der marinen Tiefenzonen.

Die häufigste Fortbewegungsart bei Muscheln stellt die Bewegung mit einem Fuß dar, der bei manchen Vertretern wie zum Beispiel der Herzmuschel (*Cardiida*) auf die dreifache Länge des Schalendurchmessers ausgestreckt werden kann (Abbildung 2.2). Der ursprünglich

beilförmige Fuß hat sich je nach Lebensraum und Fortbewegung der Art angepasst und kann heutzutage auch balkenförmig, wurmförmig oder zungenförmig sein. Bei manchen Arten, die sich schwimmend fortbewegen oder auf dem Untergrund festsitzen, hat er sich sogar weitestgehend zurück gebildet.^[31] Mit dem Fuß ist die Muschel in der Lage zu kriechen, sich einzugraben oder sogar zu springen. Da Muscheln keinen Kriechfuß wie Schnecken besitzen, ist für ihre häufig spannerartige Fortbewegung ein besonderes Substrat notwendig, das diese aus den Drüsen im Fuß absondern. Dadurch sind manche Arten in der Lage, ihren Fuß auszustrecken, durch das Sekret die Fußspitze am Untergrund zu fixieren und den Körper anschließend nachzuziehen.^[23,32]



Abbildung 2.2: Muschel mit ausgestrecktem Fuß.^[33]

Das Leben in der Brandungszone ist überwiegend davon geprägt, den Gezeitenströmen ausgesetzt zu sein. Eine Haftung an Felsen und anderen Oberflächen unter Wasser ist für Muscheln lebensnotwendig, um nicht von der Strömung erfasst zu werden und zu zerschellen. Die Verankerung muss dabei schnell erfolgen und sowohl stark als auch widerstandsfähig sein.^[23] Zusätzlich darf Wasser die Adhäsion nicht beeinträchtigen, wie es bei den meisten synthetischen Klebstoffen der Fall ist. Über die Byssusdrüsen im Fuß sind viele Muscheln in der Lage, dünne Proteinfäden, genannt Byssusfäden oder Muschelseide, zu produzieren, die die genannten Eigenschaften aufweisen und mit denen eine Verankerung der Muschel an den unterschiedlichsten Oberflächen möglich ist. Diese Haftfäden bestehen zu 70% aus Kollagen und werden hauptsächlich von Jungmuscheln produziert.^[34] Einige wenige Arten wie die Miesmuschel (*Mytilida*), Steckmuschel (*Pinnida*) oder Archenmuschel (*Arcida*) bilden diese Fäden sogar zeitlebens aus. Vertreter wie die Feigenmuschel sind in der Lage ganze Netze aus Byssus zu bilden und damit Fremdkörper zu fixieren oder sie gar gegen Fressfeinde

einzusetzen. Eine weitere bemerkenswerte Besonderheit der Muschelseide, neben der hervorragenden Klebewirkung unter Wasser, ist die Fähigkeit der Muschel, die starke Fixierung auch wieder lösen zu können, sollten sich zum Beispiel die Umweltbedingungen verschlechtern. Dies geschieht indem die Muschel die Byssusfäden sekretorisch abtrennt oder die Fäden komplett abstößt, wie es bei der Perlmuschel (*Pinctada*) beobachtet wurde. Es ist offensichtlich, wie wichtig die Ausbildung von Muschelseide für verschiedene Muschelarten ist und weshalb diese Muscheln zwischen 8% und 12% ihres gesamten Stoffwechsels dafür einsetzen.^[35,36]

2.2 Zugfestigkeit des Byssus

Das Byssus bezeichnet ein Bündel von 50 bis 100 widerstandsfähigen und doch elastischen Byssusfäden auf Proteinbasis. Jeder Faden setzt sich aus vier Bereichen zusammen, dem Fixierungsbelag, dem Strang, dem Stamm und der Wurzel und besitzt je nach Art eine Länge zwischen 2 und 6 cm und einen Durchmesser von 100 bis 200 μm .^[37-40] Abbildung 2.3 zeigt eine Muschel mit Byssus und den Aufbau der Muschelseidefäden.

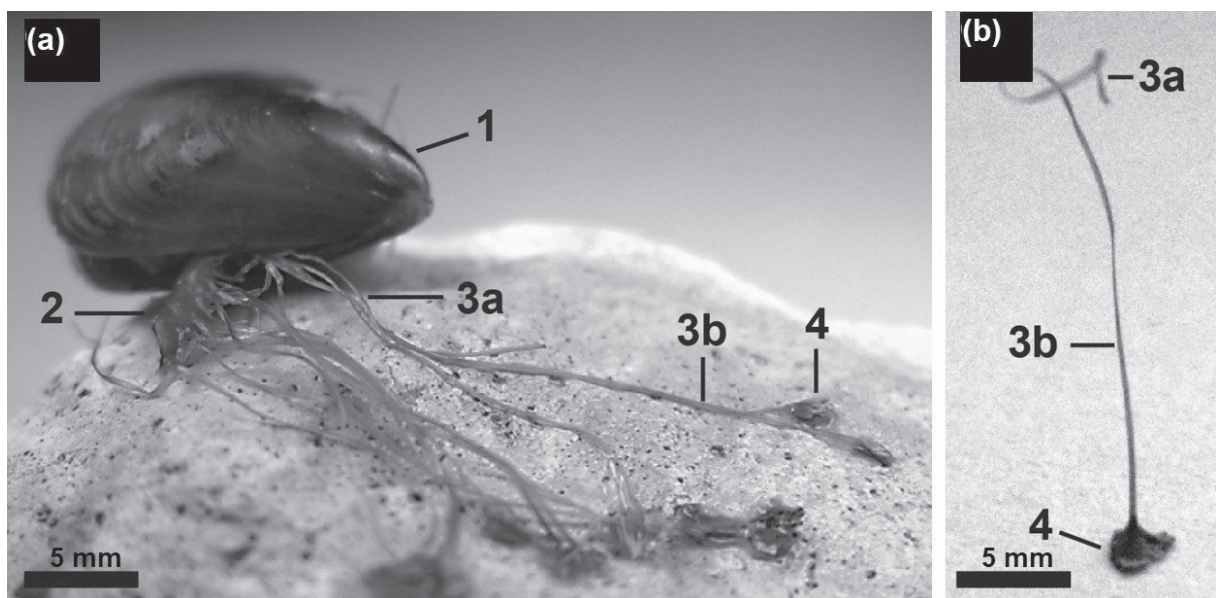


Abbildung 2.3: Muschel mit Byssusfäden, (a) Muschel der Gattung *Mytilus galloprovincialis* mit Byssus, (b) einzelner Byssusfaden; 1– *Mytilus galloprovincialis*, 2– Stamm, 3– Strang mit 3a–proximalem Bereich und 3b– distalem Bereich, 4– Belag.^[38]

Der Faden lässt sich weiter in einen proximalen, das heißt körpernahen Teil und einen distalen Teil, körperfern, unterteilen. Der proximale Bereich kann auf seine dreifache Länge gedehnt werden, während sich der distale Teil nur auf das Doppelte dehnen lässt. Aufgrund dieser dennoch hohen Dehnbarkeit wird unter den tierischen Naturfasern der Byssusfaden nur von den Seidenfäden der Spinnen übertroffen.^[38,41]

Die besondere Widerstandsfähigkeit in Kombination mit der ebenso nennenswerten Dehnbarkeit hat dazu geführt, dass sich ein großes Interesse an der Untersuchung der Adhäsionskraft der Byssusfäden entwickelte. Lee *et al.* stellte 2011 einen Zusammenhang zwischen der Zugfestigkeit des Byssus und dem Kontaktwinkel der Byssusfäden zum Substrat fest (Abbildung 2.4).

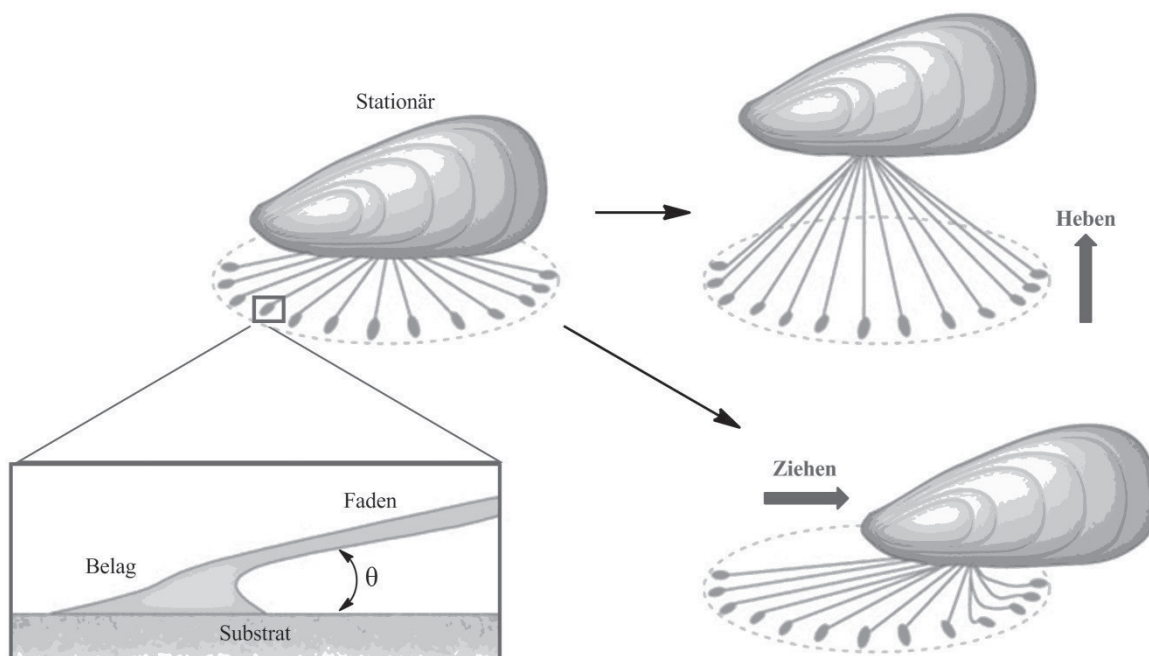


Abbildung 2.4: Zugexperiment einer stationären Muschel im Wasser unter idealer, kreisförmiger Ausrichtung der Byssusfäden; (links) das Byssus ist unter sehr kleinem Winkel θ mit dem Substrat verbunden; (rechts) heben steht für eine anliegende Kraft an die Muschel orthogonal zur Substratoberfläche; ziehen steht für eine angelegte Kraft horizontal zur Substratoberfläche.^[23]

Abhängig davon, ob die Muschel orthogonal zur Substratoberfläche angehoben oder horizontal zur Oberfläche gezogen wird, ergaben sich Zugkräfte von näherungsweise 300 N bei orthogonaler Krafteinwirkung und 180 N bei horizontaler Krafteinwirkung. Bei einer durchschnittlichen Anzahl von 50 Byssusfäden ergeben sich daraus 6 N pro Faden bei einem Kontaktwinkel von nahezu 90° .^[23] Damit lässt die von Lee *et al.* ermittelte Adhäsionskraft der

Fäden von 6 MPa allerdings nicht von einem Hochleistungsadhäsiv sprechen, die Klebekräfte von circa 20 MPa bis 40 MPa aufweisen (Tabelle 2.1).

Adhäsiv	maximale Scherfestigkeit in MPa (N/mm ²)
Kautschuk	3,5
Byssus	6,0
PVA	6,9
Cyanoacrylklebstoff	13,8
Polyurethan	17,2
Acrylmodifizierter Kautschuk	24,1
Epoxidkleber	27,6
Epoxidmodifizierter Kautschuk	41,4

Tabelle 2.1: Vergleich der Adhäsionskräfte verschiedener Klebstoffe und Hochleistungskleber mit Byssus.^[42]

Dennoch beeindruckt die Kombination aus Festigkeit und Dehnbarkeit der Muschelseide gerade auch unter dem Gesichtspunkt der Anwendung bei hoher Feuchtigkeit oder unter Wasser. Hagenau *et al.* verglich die mechanischen Eigenschaften der eigentlichen Fäden mit denen der Kollagenfasern von Sehnen und die Elastizität mit der von Elastin.^[38]

2.3 Charakterisierung der Byssusfäden

Bei jedem Byssusfaden handelt es sich um ein Bündel aus Kollagensträngen umhüllt von einer stabilen Proteinschicht und dem Byssusbelag. Der Byssusbelag ist für die eigentliche Haftung verantwortlich und besteht aus mehreren Proteinen in unterschiedlichen Regionen des Belags.^[23] Sie werden von exokrinen Drüsen aus dem Fuß der Muschel abgesondert und sind durch den Belag des Byssus in der Lage auf zahlreichen organischen wie auch anorganischen Oberflächen^[43], darunter auch besonders adhäsionsresistenten Materialien wie Polytetrafluorethylen (PTFE) zu haften.^[44] Waite *et al.* untersuchte in den 80er Jahren die Ursache für diese besondere Haftung, die dem Byssus bemerkenswerter Weise gerade auch unter Wasser zu Teil wird, und fand heraus, dass die Byssusfäden und besonders der Belag einen hohen Anteil am Catechol 3,4-Dihydroxyphenylalanin, dem sogenannten DOPA, aufweisen (Abbildung 2.5).^[22]

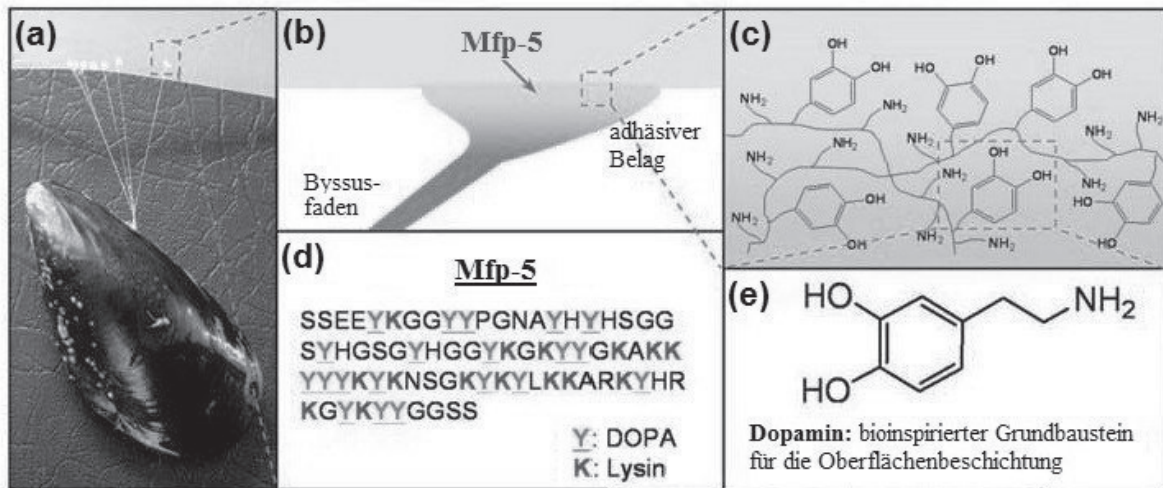


Abbildung 2.5: (a) Bild einer an PTFE haftenden Miesmuschel, (b) Vereinfachte Darstellung der Byssushaftung an der Oberfläche und Lokalisierung des, zur Haftung beitragenden Proteins, Mfp-5 (mussel foot protein 5), (c) Vereinfachte Hervorhebung der funktionellen Amin- und Catecholgruppen des Mfp-5, (d) Die Aminosäuresequenz von Mfp-5, (e) Darstellung von Dopamin als bioinspirierter Grundbaustein aus dem Protein Mfp-5.^[44]

Aus dieser Entdeckung heraus entwickelte sich in den vergangenen zehn Jahren ein besonderes Interesse an der tiefgreifenden Analyse der Muschelproteine und der Bedeutung des DOPA in den Proteinen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf aktuelle Forschungsergebnisse aus der Untersuchung von Muscheln der Gattung *Mytilus*, genauer bezeichnet der gemeinen, galicischen und kalifornischen Miesmuschel (*Mytilus edulis*, *Mytilus galloprovincialis* und *Mytilus californianus*). Der Grund dafür ist die Tatsache, dass das Byssus der Gattung *Mytilus* unter den bisher erforschten Muschelgattungen die höchsten Adhäsionskräfte und Extensionen aufweisen, während es für Muscheln aus anderen Habitaten, wie der Grünschalmuschel (*Perna canaliculus*) aus Neuseeland keinen Grund gibt, ebenso starke Byssusfäden ausbilden zu müssen und deren Byssus-Dehnbarkeit im Vergleich zur Miesmuschel nur bei etwa 30% liegen.^[45]

Das *Mytilus*-Byssus setzt sich aus etwa 30 verschiedenen Proteinen zusammen, von denen sieben bis acht auch im Byssusbelag vorzufinden sind. Fünf dieser bis zu acht Proteine lassen sich sogar lediglich aus dem Belag extrahieren und scheinen damit maßgeblich am Haftungsprozess des Byssus beteiligt zu sein. Die betrachteten Proteine werden als sogenannte „mussel foot proteins“ (Mfp) mit Mfp-1 bis Mfp-6 bezeichnet. Abbildung 2.6 zeigt eine schematische Darstellung der im Byssusbelag befindlichen Muschelproteine einer Muschel der Gattung *Mytilus*.

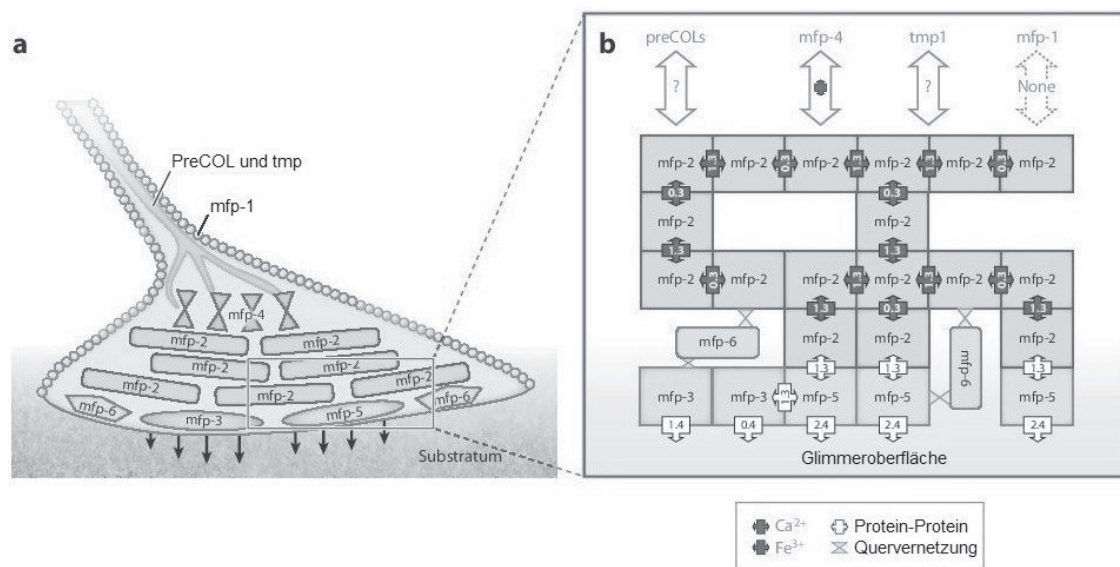


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung der „mussel foot proteins“ eines Byssusbelags am Beispiel einer Muschel der Gattung *Mytilus*; (a) Anordnung der Mfp im Byssusbelag. Die mit Pfeilen hervorgehobenen Mfp-3 und Mfp-5 werden als tatsächlich wirkende Adhäsive angenommen. PreCOL steht für „prepolymerized collagen“ und tmp für „thread matrix protein“. Abbildung 2.6b zeigt einen vergrößerten Ausschnitt des Byssusbelags; (b) Schematische Darstellung der bekannten Wechselwirkungen zwischen den Proteinen, ermittelt durch SFA-Messungen (surface force apparatus). Die Proteininteraktionen treten durch Komplexierung über Ca^{2+} (Kästchen mit 0.3), Fe^{3+} (Kästchen mit 1.3) oder direkte Protein-Protein-Wechselwirkung (Kästchen weiß) auf.^[23]

Die Oberfläche der Byssusfäden, und damit alle Teile des Byssus, die dem salzhaltigen Meerwasser ausgesetzt sind, wird von einer dünnen Schutzschicht mit einer Dicke von 2-5 μm bedeckt, die größtenteils aus dem Protein Mfp-1 besteht.^[46] Der Byssusstrang selbst besitzt jedoch einen faserigen Kern, der sich aus verschiedenen Blockcopolymeren, den „prepolymerized collagen“ (PreCOLs) sowie dem „thread matrix protein“ Tmp zusammensetzt, die ausschlaggebend zur Zähigkeit des Byssus beitragen, aber nicht an der Adhäsion beteiligt sind.^[47-50] Aus diesem Grund soll auf die Collagenproteine an dieser Stelle auch nicht weiter eingegangen werden. Das Mfp-1 weist eine durchschnittliche Molekülmasse von 108 kDa auf und gehört damit zu den größeren der Muschel-Fußproteine. Das Protein besteht aus einer Decapeptid-Wiederholungseinheit und besitzt einen DOPA-Anteil von circa 15 mol%.^[51-53] Mehrere hundert Schichten aus dem Mfp-1 mit einer Dicke von jeweils etwa 5 nm setzen sich zu einer Schutzschicht, der Byssushaut zusammen. Dabei sind die Schichten untereinander jedoch nicht kovalent miteinander verbunden.^[54]

Das häufigste Protein im Byssusbelag ist das Mfp-2 mit einem Massenanteil von circa 25 m% bezogen auf den gesamten Byssusbelag. Seine Molekülmasse beträgt 45 kDa, wobei es damit immer noch zu den größeren der sechs Muschel-Fußproteine gezählt werden kann.^[55,56] Das Mfp-2 setzt sich aus elf Wiederholungseinheiten einer Epidermalen-Wachstumsfaktor-Domäne zusammen, die über drei Sulfidbindungen stabilisiert, zu einem Knoten vereint sind.^[55] Als „Epidermaler Wachstumsfaktor“ wird ein Polypeptid bezeichnet, das als Signalmolekül bei der Mitose die Ausbildung verschiedener Zelltypen stimuliert.^[57] Der DOPA-Anteil im Mfp-2 liegt bei unter 5 mol%.^[56]

Als eines der vielgestaltigsten Muschel-Fußproteine existieren bis zu 35 verschiedene Varianten des Mfp-3, von denen jedoch nicht alle unbedingt in jedem Byssusbelag auftreten müssen.^[58] Die Molekülmassen der einzelnen Varianten schwanken zwischen 5 und 7,5 kDa.^[59] Die Varianten des Mfp-3 lassen sich in langsam- und schnell-umformende Isoformen unterteilen. Die langsam-bewegenden Isoformen besitzen einen niedrigeren DOPA-Anteil von circa 5-10 mol%, während die schnell-umformenden Isoformen einen Anteil von durchschnittlich 20 mol% aufweisen und damit zu den Byssusproteinen mit den höchsten DOPA-Anteilen gehören.^[59]

Das Mfp-4 ist ebenfalls eines der größeren Mfps. Mit einer durchschnittlichen Molekülmasse von 93 kDa besteht es aus einer, sich 35 Mal wiederholenden, histidinreichen Aminosäuresequenz. Obwohl dieses Protein einen hohen Anteil an eingelagerten Kupferionen aufweist, besitzt es lediglich einen geringen DOPA-Anteil von etwa 2 mol%.^[60]

Während das Mfp-3 das vielgestaltigste Muschel-Fußprotein ist, so besteht das Mfp-5 aus nur einer Sequenz von 99 Aminosäuren, von der nur zwei sehr ähnliche Varianten auftreten.^[61,62] Mit 28 mol% besitzt das Mfp-5 den höchsten DOPA-Anteil unter den Muschel-Fußproteinen. Seine Molekülmasse beträgt nur 9 kDa, womit es zu den kleinen Proteinen der Muschelbyssus gezählt wird.^[61]

Abschließend ist noch das Protein Mfp-6 zu nennen. Ähnlich den anderen Byssusproteinen besteht das Mfp-6 größtenteils aus den Aminosäuren Glycin, Tyrosin und Lysin, weist aber nur einen sehr geringen DOPA-Anteil von weniger als 5 mol% auf.^[62] Demgegenüber besteht es allerdings zu 11 mol% aus Cystein, von dem nur ein geringer Anteil über Disulfidbrücken zum Cystin verbunden ist, wodurch es ein Verbindungsprotein darstellt, das die oberflächenverknüpften Proteine Mfp-3 und Mfp-5 mit den Gewebeproteinen des restlichen Byssus kovalent verknüpft.^[63,64]

Zusammenfassend sind in Tabelle 2.2 noch einmal alle betrachteten Byssusproteine unter Angabe von Molekülmasse und prozentualem DOPA-Anteil aufgeführt.

Protein ^(a)	Spezies ^(b)	Masse in kDa	DOPA in mol%
Mfp-1	Me	108	15
Mfp-2	Mg	45	5
Mfp-3	Me	5-7,5	20
Mfp-4	Mc	93	2
Mfp-5	Me	9	28
Mfp-6	Mc	11	3
Tmp-1	Mg	57	3
PreCOL	Me	230-240	<1

Tabelle 2.2: Zusammenfassung der im Muschelbyssus auftretenden, relevanten Proteine.^[23]

^a Die Proteine sind (Mfp) Mussel Foot Protein, (Tmp) Thread Matrix Protein und (PreCOL) Prepolymerized Collagen. ^b Die Spezies sind (Me) *Mytilus edulis*, (Mg) *Mytilis galloprovincialis* und (Mc) *Mytilis californianus*.

Die Proteine Mfp-3 und Mfp-5 sind gegenüber den Proteinen Mfp-1, Mfp-2 und Mfp-4 überwiegend für die starke Adhäsion des Byssus verantwortlich.^[54] Betrachtet man dazu die Molmassenanteile des DOPA in den Proteinen (Tabelle 2.2), liegt es auf der Hand, dass Dopamin ausschlaggebend für eine gute Verknüpfung mit Oberflächen, Materialien und anderen Proteinen ist. Die starke Adhäsion des Dopamins auf einer großen Anzahl unterschiedlichster Oberflächen und Materialien verwundert jedoch nicht, ist es doch in der Lage auf verschiedenste Weise kovalente oder koordinative Bindungen einzugehen.

2.4 Dopaminbasierter Bindungsmechanismus des Muschelbyssus

Aufgrund der vicinalen Hydroxylgruppen am Aromaten stehen dem DOPA mehrere verschiedene Reaktionswege offen (Abbildung 2.7). Durch die Ausbildung kovalenter und koordinativer Bindungen mit Metallen und Metallionen sowie die radikalische Dimerisierung und organische Addition als auch Substitution erklärt sich das herausragende Adhäsionsverhalten des Muschelbyssus.^[38,65]

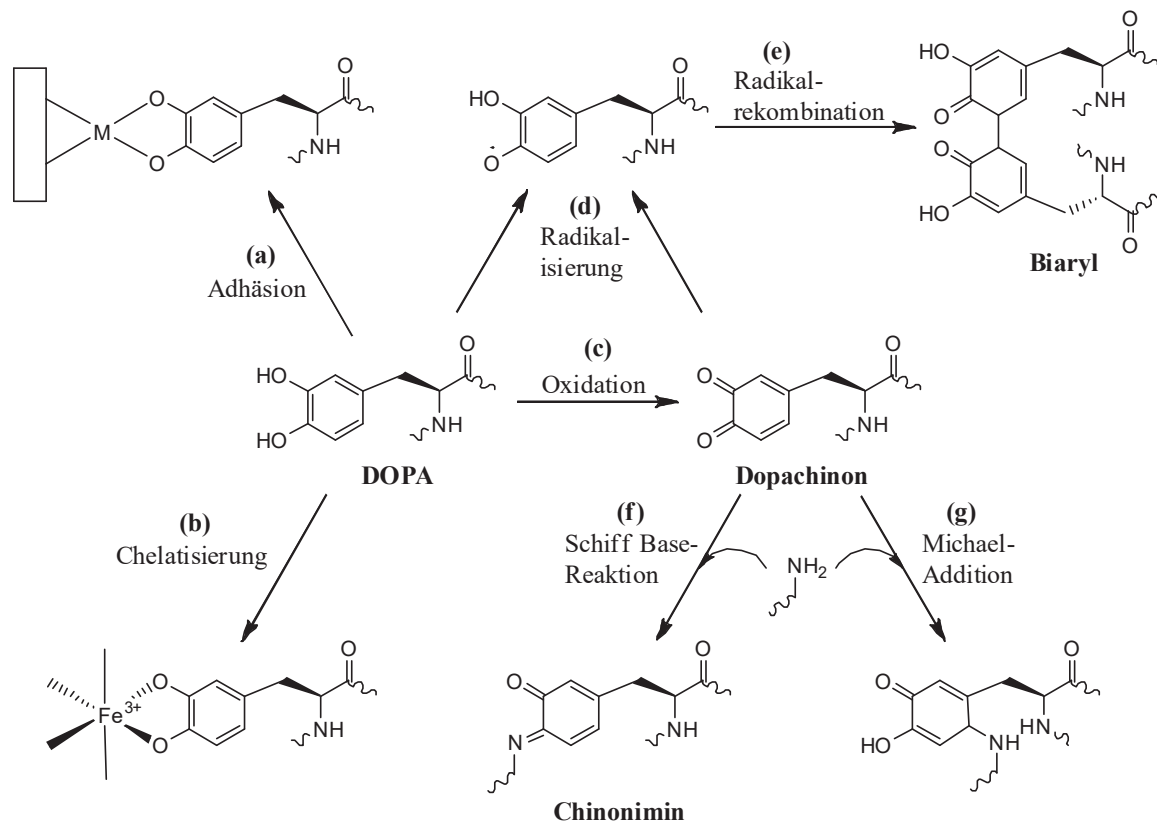


Abbildung 2.7: Schematische Darstellung der häufigsten Reaktions- und Verknüpfungsmöglichkeiten des gebundenen DOPA im Byssus. **(a)** Adsorption des DOPA auf Oberflächen über kovalente Metall-Sauerstoff-Bindungen, M steht für ein Molekül der Übergangsmetalle, **(b)** kovalente Chelatisierung des DOPA an Übergangsmetallionen, **(c)** Oxidation des DOPA zum Dopachinon, **(d)** Reaktion des DOPA oder Dopachinons unter Ausbildung eines freien Radikals, **(e)** Radikalrekombination unter Ausbildung eines DOPA-basierten Biaryls, **(f)** Reaktion des Dopachinon mit einer freien Aminogruppe unter Bildung einer Schiffschen Base, **(g)** Quervernetzung des Dopachinon unter Michael-Addition mit einem Amin.

Eine der im Byssus am häufigsten auftretenden Reaktionen ist die Selbstoxidation des DOPA zum Dopachinon. Man findet diese Oxidation unter anderem in der Byssusschutzschicht und damit im DOPA-reichen Protein Mfp-1 wieder, während das Protein Mfp-6 als Antioxidans dafür sorgt, dass oxidierte Dopachinongruppen der Mfp-3 und Mfp-5 wieder zu DOPA reduziert werden, um somit eine stets optimale Haftung des Byssus am Untergrund zu gewährleisten.^[23,62]

Diese besagte Untergrundhaftung lässt sich trotz der zahlreichen, hypothetischen Reaktionsmöglichkeiten des DOPA letztendlich auf die Chelatisierung der

1,2-Dihydroxybenzylgruppen mit zwei- und dreiwertigen Kationen zurückführen (Abbildung 2.8). Gerade auch im Byssus sind besonders Fe^{3+} - und Ca^{2+} -Ionen dafür verantwortlich, die Vernetzung der Proteine untereinander zu verbessern und somit die Festigkeit der Muschelseide zu erhöhen.^[23] Am Beispiel des Mfp-2 erhöht die Komplexbildung zweier Mfp-2 Proteine mit einem Ca^{2+} -Ion die Adhäsionsarbeit zwischen den Proteinen von 0 mJ m^{-2} (ohne Komplexbildung) auf $0,4 \text{ mJ m}^{-2}$. Unter Verwendung von Fe^{3+} als Kation kann sogar eine Adhäsionsarbeit von 3 mJ m^{-2} gemessen werden.^[66]

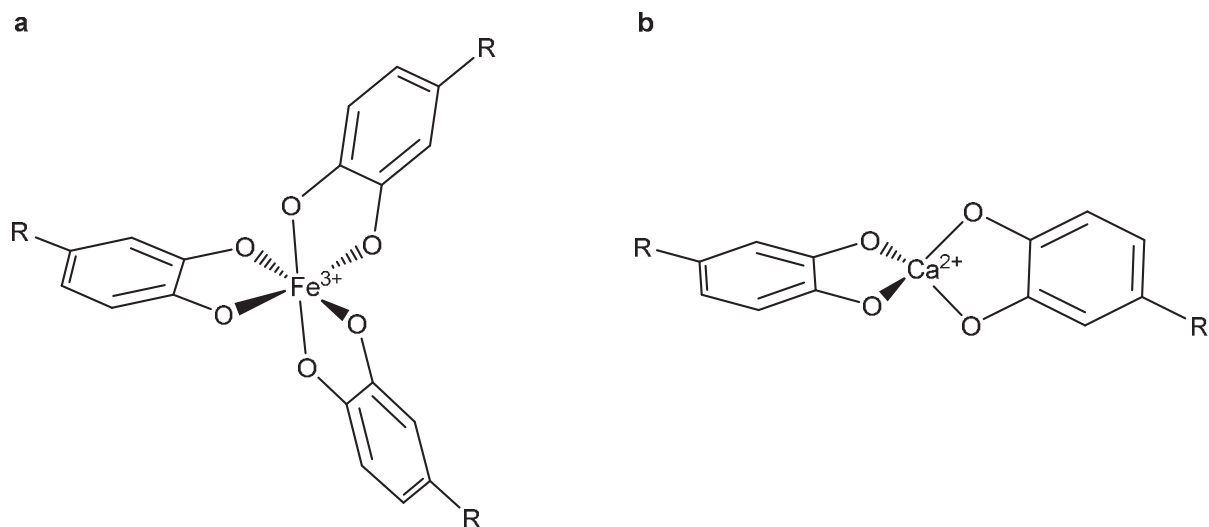


Abbildung 2.8: Nattaprojektion (a) von einem oktaedrischen Übergangsmetallkomplex mit drei Catecholliganden und (b) einem tetraedrischen Erdalkalimetallkomplex mit zwei Liganden.

Das Bemerkenswerte ist, dass DOPA bei dieser Chelatisierung koordinative Bindungen eingeht, die mit einer Bindungsstärke von circa $0,8 \text{ nN}$ sogar mit kovalenten Bindungen mit Bindungsstärken um die 2 nN verglichen werden können.^[67,68] Die aufgeführten Kräfte wurden durch AFM-Messungen (*atomic force microscopy*) erfasst. Wie gut diese starke Chelatisierung zur Quervernetzung der Proteine untereinander oder mit der Substratoberfläche beiträgt, hängt jedoch zu einem Großteil von der Konzentration der Metallionen und dem pH-Wert der Lösung ab.^[68-72] Wie in Abbildung 2.9 dargestellt, tritt eine optimale Vernetzung bei einem molaren Verhältnis zwischen Eisenionen und DOPA von 1:3 auf. Das Fe^{3+} -Ion wird unter Bildung eines oktaedrischen Komplexes von drei Catecholliganden umschlossen und koordinativ gebunden. Es bildet sich ein roter Tris-Catecholato-Eisen(III)-Charge-Transfer-Komplex, dessen Farbe von der Übertragung der Elektronen aus nichtbindenden π -Orbitalen des DOPA in unbesetzte d -Orbitale des Eisens herrührt.

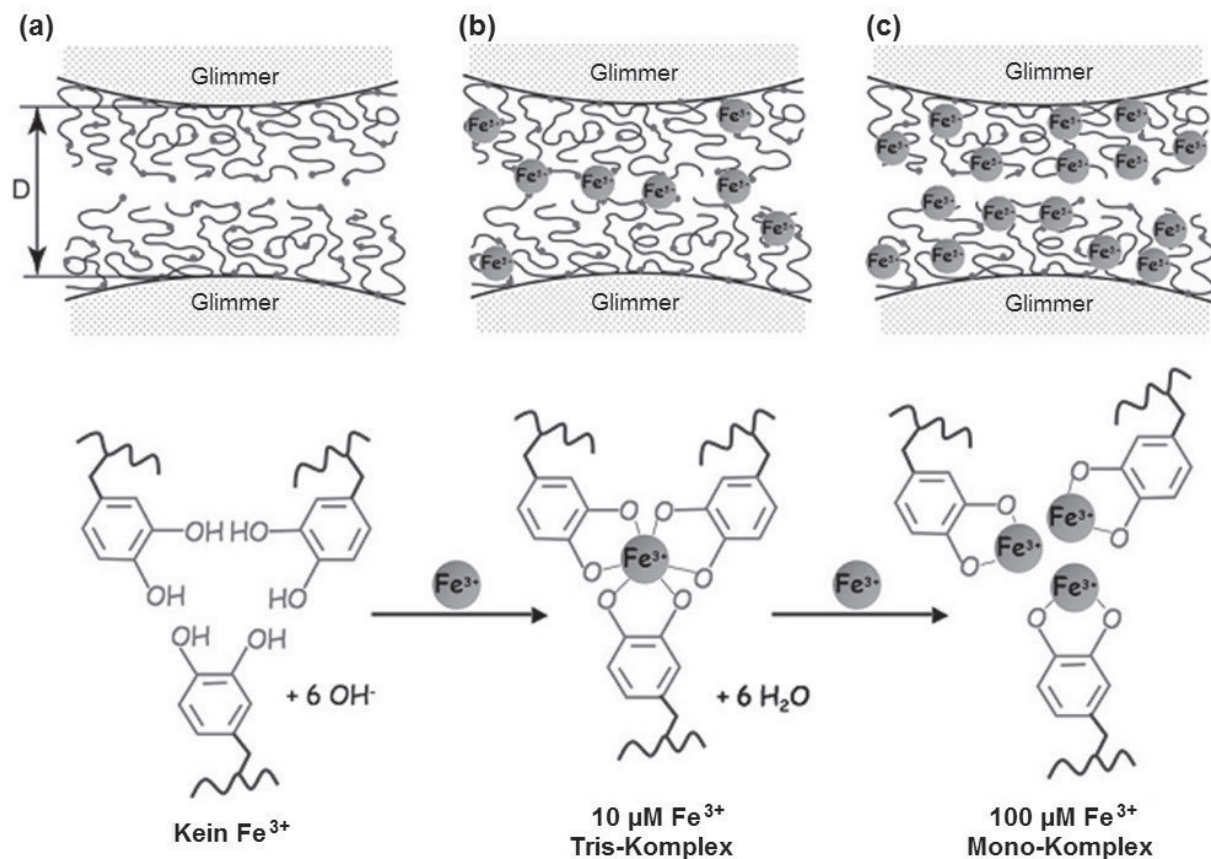


Abbildung 2.9: Darstellung der eiseninduzierten Vernetzung zweier Mfp-1 beschichteter Glimmerpartikel und der vorgeschlagenen, chemischen Interaktion zwischen den Oberflächen unter Veränderung der Eisenionenkonzentration (a) von 0 μM Fe³⁺ (b) auf 10 μM Fe³⁺ und (c) 100 μM Fe³⁺.^[26]

Bei weiterer Erhöhung der Eisenionenkonzentration ist ein Farbumschlag von Rot über Blau bis hin zu Grün zu beobachten, der auf die Bildung des grünen Mono-Catecholato-Eisen(III)-Komplexes zurückzuführen ist.^[26,68-70] Die hohe Eisenkonzentration im Verhältnis zu DOPA und die Bildung des Mono-Komplexes führen zu einer Verringerung der Quervernetzung und damit einhergehend zu einer Senkung der Adhäsionskräfte zwischen den Proteinen untereinander und der Oberfläche.

Doch wie bereits erwähnt, ist nicht nur die Konzentration des Kations ausschlaggebend für eine gute Vernetzung. Durch Veränderung des pH-Werts lässt sich die Formierung des Catecholato-Eisen-Komplexes steuern. Im sauren Milieu bei einem pH-Wert von unter 5,6 kommt es trotz eingestelltem Eisen-Catechol-Verhältnis von 1:3 zur Bildung des Mono-Komplexes (grün).^[71] Die Erhöhung des pH-Werts führt im Bereich zwischen 5,6 < pH < 9,1 zur Formierung des Bis-Catecholato-Eisen(III)-Komplexes (blau) und bei

pH-Werten über 9,1 liegt der Tris-Komplex in intensiv roter Farbe vor.^[71-73] Durch diesen pH-Wert abhängigen Komplexierungsmechanismus ist es nicht nur der Muschel möglich, die Vernetzung der Proteine und Adhäsion zur Oberfläche im Byssus zu steuern, es können auch im Hinblick auf Medizin, Naturwissenschaft und Technik feste und dennoch reversible Bindungen unter Verwendung dieser muschelinspirierten Synthese geschaffen und wieder gelöst werden. Die Komplexierung ist dabei nicht nur, wie im Byssus, auf Fe^{3+} und Ca^{2+} limitiert. Auch andere Übergangsmetallkationen des Cu, Mn, Co, Ni, Ti und Zn weisen Interaktionen mit catecholähnlichen Verbindungen auf und versprechen das Angebot an Anwendungen für viele Bereiche der Industrie zu erweitern.^[44,74-76]

2.5 Anwendungsbereiche der muschelinspirierten Synthese

2.5.1 Allgemeine Anwendung

Die gute Quervernetzung des Dopamins bzw. der funktionellen Catecholgruppe des Dopamins ist jedoch nur ein Grund, aus dem sich in den vergangenen Jahren ein enormes Interesse an der „muschelinspirierten Synthese“ entwickelte. Zahlreiche Forschungsgruppen versuchen das neu entdeckte „Wundermittel“ Dopamin für ihre Forschung einzusetzen und damit neue Bereiche in Biologie, Medizin und Technik zu erschließen.^[23] Doch Dopamin ist nur der Anfang des eben erst erschlossenen Gebiets der muschelinspirierten Synthese, das die Aufklärung des Byssus zu bieten hat. Die Bandbreite biomimetischer Systeme verspricht sich stark zu erweitern, sobald weitere funktionelle Proteinreste des Byssus wie Lysin, Histidin, Phosphoserin und Hydroxyarginin und deren Zusammenspiel mit Dopamin verstanden sind. Den Anfang biomimetischer Muschelpolymere machten chemisch synthetisierte DOPA-Polypeptide und DOPA-Lysin-Copolymere, hergestellt über Festphasen-Peptidsynthese^[77-80] und Ringöffnungspolymerisation.^[81-83] Eines der häufigsten Verfahren zur Synthese catecholfunktionalisierter Polymere ist die Funktionalisierung linearer oder verzweigter synthetischer Polymere mit DOPA oder anderen catecholtragenden Monomeren wie Kaffeesäure (3,4-Dihydroxycimtsäure) und DOPAC (3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure). Als polymeres Grundgerüst werden hierbei zumeist Polypeptide, Polyethylenglycole, Polyacrylate und -methacrylate sowie Polyacrylamide verwendet.^[84-86] Der Catecholanteil der meisten literaturbekanntesten, synthetischen Polymere reicht jedoch von nur wenigen mol% bis hin zu 30 mol% und entspricht damit dem molaren DOPA-Anteil wie er im Byssus zu finden ist.^[23]

2.5.2 Medizinische Anwendung

2.5.2.1 Verbesserung der Bioadhäsion

Einige der vielversprechendsten Anwendungen für die muschelinspirierte Synthese finden sich in der Medizin. Zu den größten Herausforderungen für Implantate, Chirurgie und die gezielte Wundversorgung zählen die Bioadhäsion und Bioverträglichkeit der verwendeten Materialien.^[87-89] Die sogenannte Bioadhäsion ist ein Phänomen, das im Grenzbereich zwischen biologischem Gewebe mit natürlichen oder synthetischen Materialien auftritt.^[90] Bioadhäsive Polymere genießen in der Medizin ein großes Interesse, da sie die Verweilzeit von künstlichem Gewebe auf biologischem Gewebe deutlich verlängern können.^[91] Folglich lassen sich dadurch die gezielte Wirkstoffabgabe und biologische Verfügbarkeit verbessern.^[92]

Chitosan ist ein biologisch abbaubares und verträgliches Polysaccharid das hervorragende Ergebnisse im Bereich der Arzneistofffreigabe und bei Anwendungen zur Gewebekultur aufweist.^[93,94] Obwohl es selbst bioadhäsive Eigenschaften besitzt, ist seine Haftung auf Schleimhäuten und nassem Gewebe äußerst begrenzt.^[95,96] Zusätzlich wirkt sich das Quellverhalten von Chitosan stark auf die Gewebehaftung und Ausschüttung von Wirkstoffen aus.^[97,98] Durch die chemische Oberflächenmodifizierung von Chitosan-Hydrogelen mit catecholfunktionalisierter 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)propionsäure, auch bezeichnet als Dihydrokaffeesäure, gelang es nicht nur die Gewebehaftung der Chitosan-Hydrogele signifikant zu verbessern, sondern zusätzlich das Quellverhalten des Chitosans zu reduzieren was eine gezieltere Anwendung im medizinischen Bereich verspricht (Abbildung 2.10).^[87,99,100]

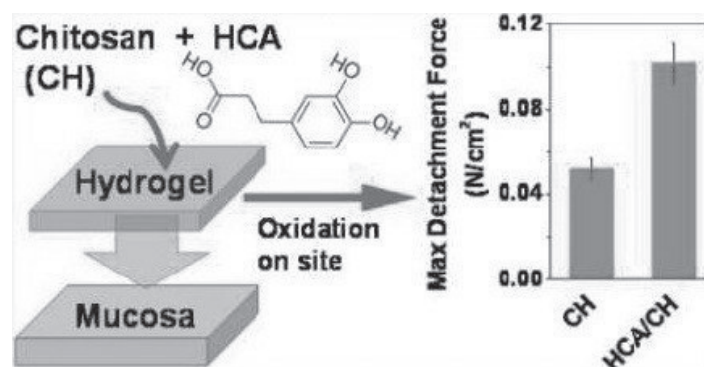


Abbildung 2.10: Schematische Darstellung der Catecholfunktionalisierung von Chitosan und Auftragung der wirkenden Kräfte vor und nach der Modifizierung.^[87]

Obwohl sich die auftretende Selbstoxidation des Catechols zu *ortho*-Chinon nachteilig auf die Adhäsion auf anorganischen Oberflächen auswirkt^[101], so weist Chinon eine Reaktivität gegenüber Aminen, Thiolen oder Imidazolen auf, mit denen es kovalente Bindungen eingehen kann, die die Haftung positiv beeinflussen.^[102,103] Mit diesem Grundgedanken scheint die Entwicklung einer neuen Art von muschelinspirierten und widerstandsfähigen Pflastern und Wundverbänden gar nicht mehr in allzu weiter Zukunft zu liegen. Doch wie sieht es bei größeren Verletzungen aus, für die ein Pflaster nicht mehr ausreicht oder in der Chirurgie bei der Versorgung von inneren Verletzungen? Für die direkte Versorgung von verletztem Gewebe, problematischen Nähten oder schwerwiegenden Blutungen werden bis heute Fibrinklebstoffe oder Cyanoacrylatkleber verwendet.^[104,105] Dabei handelt es sich bei Fibrinklebern um, der natürlichen Blutgerinnung nachempfundenen, Zweikomponentenkleber aus dem Enzym Thrombin und dem Protein Fibrinogen, das enzymatisch zu Fibrin polymerisiert und die Wunde schließt.^[106] Dem gegenüber sind Cyanoacrylate synthetische Ester der Cyanacrylsäure, die bereits unter geringer Hydroxidionenkonzentration, wie sie schon bei niedriger Luftfeuchtigkeit auftritt, zu Polyalkylcyanoacrylat polymerisieren. Diese Cyanoacrylkleber vernetzen sich so schnell und stark mit dem Gewebe, dass sie zu den Sekunden- oder „Superklebern“ gezählt werden.^[107] Doch obwohl sich hier bereits zwei gängige medizinische Kleber etabliert haben, weisen beide nicht zu vernachlässigende Nachteile auf. Fibrin zeigt eine eher schlechte Haftung auf biologischem Gewebe und weist eine geringe Zugfestigkeit auf. Zusätzlich kann es beim Patienten in manchen Fällen allergische Reaktionen hervorrufen und birgt das Risiko der Übertragung von ansteckenden Blutkrankheiten.^[108-111] Cyanoacrylatkleber sind wiederum nachteilig durch ihre stark exotherme Polymerisation, die das Gewebe tiefgreifend schädigen kann. Außerdem können Abbauprodukte der Polyalkylcyanoacrylate für den menschlichen Körper giftig sein.^[112] Doch auch in diesem Fall verspricht die muschelinspirierte Synthese eine Lösung. Durch die gute Haftung und Quervernetzung des Catechols auf biologischem Gewebe und organischen Oberflächen konnten Mohammadreza *et al.* ein Zweikomponentensystem auf Basis von Zitronensäure und Dopamin entwickelt, das eine bessere Zugfestigkeit als Fibrin und eine geringere Toxizität als Polyalkylcyanoacrylat aufweist.^[88] Abbildung 2.11 zeigt die schematische Darstellung der Wundversorgung durch den von Mohammadreza entwickelten Dopaminkleber.^[88]

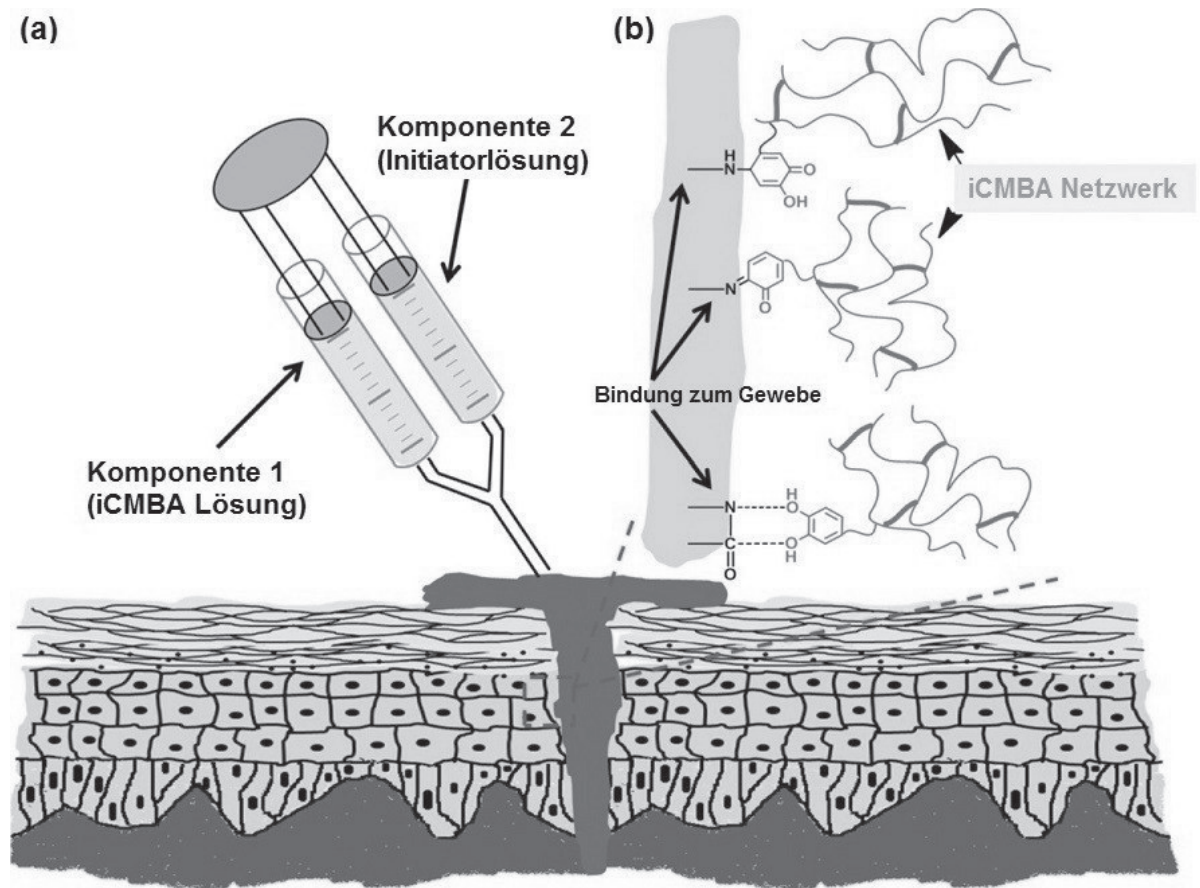


Abbildung 2.11: Schematische Darstellung der Wundschließung durch dopaminbasierte Klebstoffe. (a) Auftragung des Klebers auf die Wunde, (b) mögliche auftretende Vernetzungsreaktionen des Dopamins im Gewebe.^[88]

2.5.2.2 Verbesserung der Bioverträglichkeit

Neben der direkten Vernetzung von biologischem Gewebe mit natürlichen oder synthetischen Stoffen lassen sich die Eigenschaften der Catecholgruppen jedoch auch für gezielte Oberflächenmodifikationen verwenden. Als Beschichtung aufgetragen, sind Polydopamin und catecholbasierte Derivate in der Lage die Oberflächeneigenschaften in punkto Hydrophilie, Rauheit, chemischer Funktionalität und mechanischer Eigenschaften zu verändern und den Anwendungsbereich der bioinspirierten Synthese massiv zu erweitern.^[113]

Abgesehen von der Bioadhäsion stellt im medizinischen Bereich die Blutverträglichkeit insbesondere bei Implantaten und anderen, in der Chirurgie verwendeten, Materialien ein besonderes Problem dar. Proteine sammeln sich auf Oberflächen von Kathetern, Stents und Prothesen und die auftretende Blutgerinnung kann für weitere Komplikationen zum Beispiel in Form von Thromben (Blutgerinnseln) sorgen.^[114-116] Des Weiteren kann die Ablagerung

von Proteinen und Mikroorganismen auf Implantaten und wundschließenden Hydrogelen und Klebern eine Immunreaktion des Körpers und damit einhergehende Entzündungen hervorrufen.^[117] Um diesem Problem entgegenzuwirken, wird Heparin, das in der Lage ist, die Blutgerinnung zu unterbinden, durch elektrostatische Interaktion oder kovalente Verknüpfung auf die Materialoberfläche gebunden. Bei dieser Modifizierung handelt es sich jedoch um mehrstufige Produktionsschritte bei denen sowohl Heparin als auch die Materialoberfläche zunächst chemisch funktionalisiert werden müssen, was das Verfahren zeitintensiv, kompliziert und teuer macht.^[118-120] Mit der Verwendung von Dopamin, ähnlich einem Haftvermittler, ist es jedoch möglich Heparin gezielt auf die Oberfläche zu bringen und es dabei in nur einem Schritt fest an das Material zu binden.^[118,121-123] Auf ähnliche Weise lassen sich verschiedenste Oberflächen auch mit Rinderalbumin, einem Protein, und anderen Substanzen beschichten, wodurch die Möglichkeit gegeben ist, die Bio- und Blutverträglichkeit der Materialien deutlich zu verbessern (Abbildung 2.12).^[89]

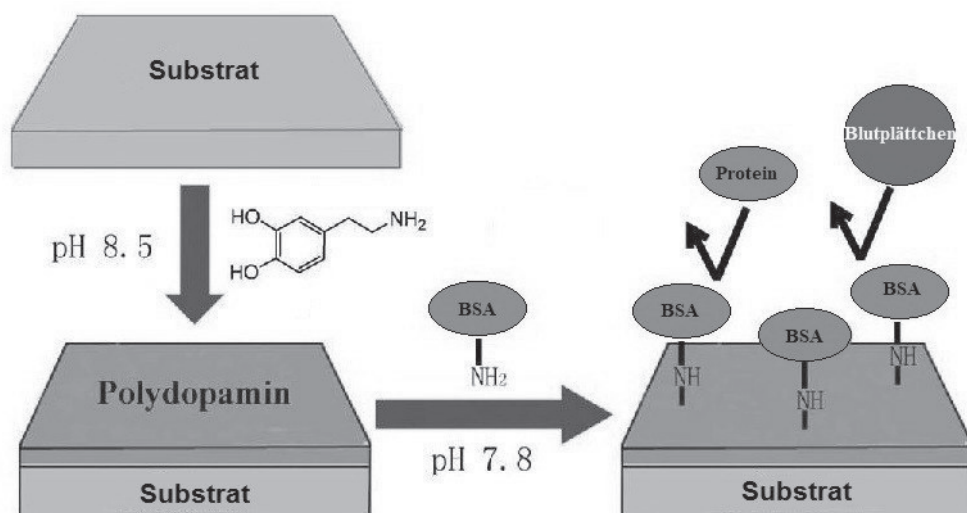


Abbildung 2.12: Dopaminvermittelte Oberflächenmodifizierung mit Rinderalbumin BSA (bovine serum albumin).^[89]

2.5.2.3 Anwendung in der Hyperthermie und Stabilisation von Nanopartikeln

Die therapeutische Hyperthermie – künstliche Überwärmung des Körpers – ist eine Methode zur Krebsbekämpfung, die häufig unterstützend zur Strahlen- oder Chemotherapie angewendet wird.^[124-126] Zur größten Herausforderung für dieses Verfahren zählt jedoch die gezielte Erhitzung lokalisierter Tumorzellen und befallener Geweberegionen, ohne das

umliegende gesunde Gewebe zu zerstören oder zu stark zu belasten. Abhilfe verspricht hierbei das Elektrospleinverfahren mit dem es möglich ist dopaminbasierte dünne Fäden mit Durchmessern von circa 700 nm zu erzeugen, die durch den Körper transportiert werden und somit bis in die befallenen Krebsregionen wandern.^[127]

Wie unter 2.4 beschrieben, sind Catecholgruppen nicht nur in der Lage sich kovalent an organisches Material zu binden, sondern können ebenso sowohl kovalente als auch koordinative, starke Bindungen mit zahlreichen Metallen oder deren Kationen eingehen. Somit ist es gelungen, sehr feine Kompositfasern aus Dopamin und Methylmethacrylat homogen mit Eisenoxidnanopartikeln zu beschichten, die sich vielversprechend für die gezielte Hyperthermie einsetzen lassen und wiederholt durch äußere Einwirkung erhitzt werden können, wodurch sich die Krebsbehandlung positiv verbessert.^[128] Doch auch andere Anwendungen in Bezug auf therapeutische Übergangsmetalleigenschaften lassen sich durch den Einsatz von Dopamin und der muschelinspirierten Synthese deutlich verbessern. Die antibakteriellen Eigenschaften von Silber können gezielt und kostengünstig auf Cellulosefasern übertragen werden, indem das Gewebe zuvor mit Dopamin beschichtet wird und sich schließlich Silbernanopartikel homogen darauf abscheiden lassen. Das so modifizierte Gewebe weist anschließend verbesserte mechanische und antibakterielle Eigenschaften sowie erhöhte elektrische Leitfähigkeit auf, wodurch sich das Anwendungsgebiet des Materials über den medizinischen Bereich hinaus erweitern lässt (Abbildung 2.13).^[129]

Abschließend sei zum Einsatz von Metallnanopartikeln in der Medizin noch erwähnt, dass die Agglomeration besagter Nanopartikel zu den größten Problemen bei deren Anwendung zählt. Mit der muschelinspirierten Synthese lassen sich jedoch nicht nur Oberflächen und Gewebe funktionalisieren, auch führt die gezielte Beschichtung von Nanopartikeln zu einer verbesserten kolloidalen Stabilität und somit zu einer breiteren Anwendung bei der Bekämpfung von Tumoren und Krankheiten und zu deren Diagnostik.^[130,131]

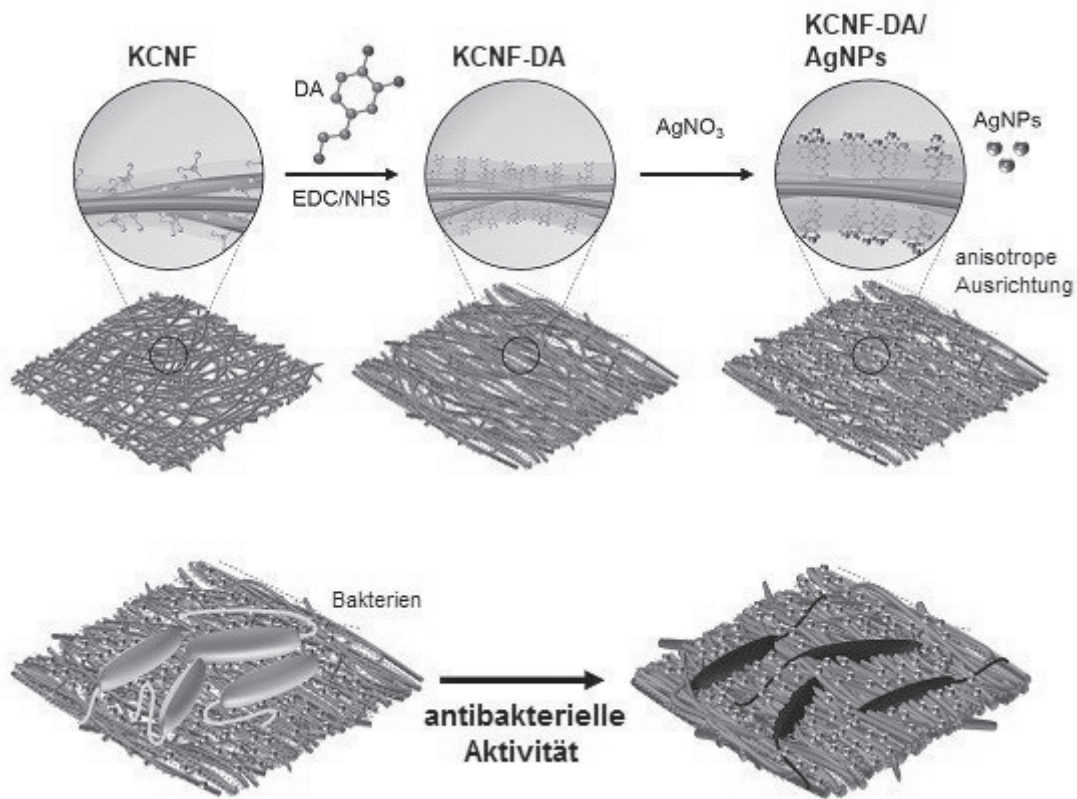


Abbildung 2.13: Schematische Darstellung der Beschichtung von kristallinen Cellulosenanofasern (KCNF) mit Dopamin (DA) und Silbernanopartikeln (AgNP) unter Verbesserung der antibakteriellen Eigenschaften.^[129]

2.5.2.4 Selbstheilung catecholbasierter Komposite und Hydrogele

Als letzter Punkt in der medizinischen Anwendung sei die Selbstheilungsfähigkeit von Dopamin und Catecholderivaten genannt. In den Körper eingebrachte, Wirkstoff absondernde Hydrogele und Gewebe sowie künstliche Wundverschlüsse und Kleber sind der permanenten mechanischen Belastung und Bewegung des Körpers ausgesetzt. Diese auftretenden Kräfte können dazu führen, dass das eingebrachte Material unkontrolliert deformiert oder gar zerstört wird, wodurch das Gewebe den Wirkstoff ungehemmt freigeben könnte oder Gewebefragmente durch den Körper transportiert werden, die an anderer Stelle Einschlüsse und Entzündungen hervorrufen können.^[132-134]

Bei der Formierung von Byssusfäden und der Untersuchung der Byssusproteine kann ein Selbstheilungsprozess beobachtet werden, der ebenfalls auf das Dopamin zurückzuführen ist und durch den abgetrennte Fragmente in wenigen Minuten wieder zu einem Gel zusammenwachsen (Abbildung 2.14).^[71,72]

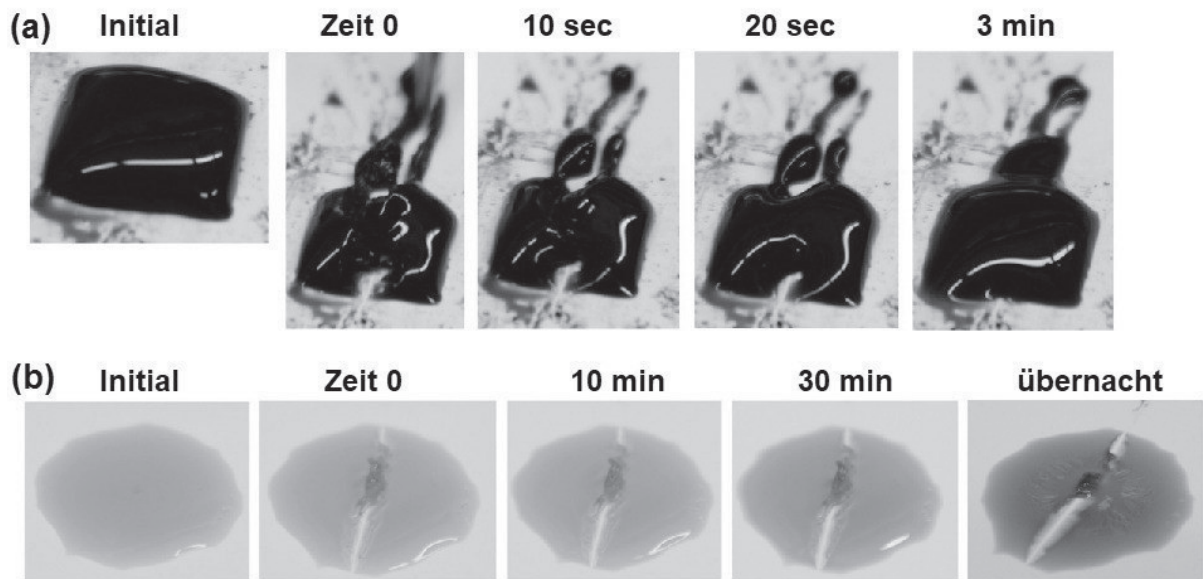


Abbildung 2.14: Selbstheilungsverhalten nach zugefügtem Defekt durch eine Pinzette von (a) einem Tris-Catechol-Fe³⁺-Hydrogel und (b) einem kovalent verknüpften Gel.^[71]

Diese Selbstheilungsfähigkeit konnte auch für medizinische Applikationen mit dem Dopamin auf Hydrogele übertragen werden, die damit in der Lage sind auftretende Defekte und Zerstörungen *in vivo* zu reparieren.^[117] **Abbildung 2.15** zeigt die schematische Darstellung eines dopaminbasierten Komposits mit möglichen Bindungsverhältnissen, die den Selbstheilungsprozess hervorrufen können.

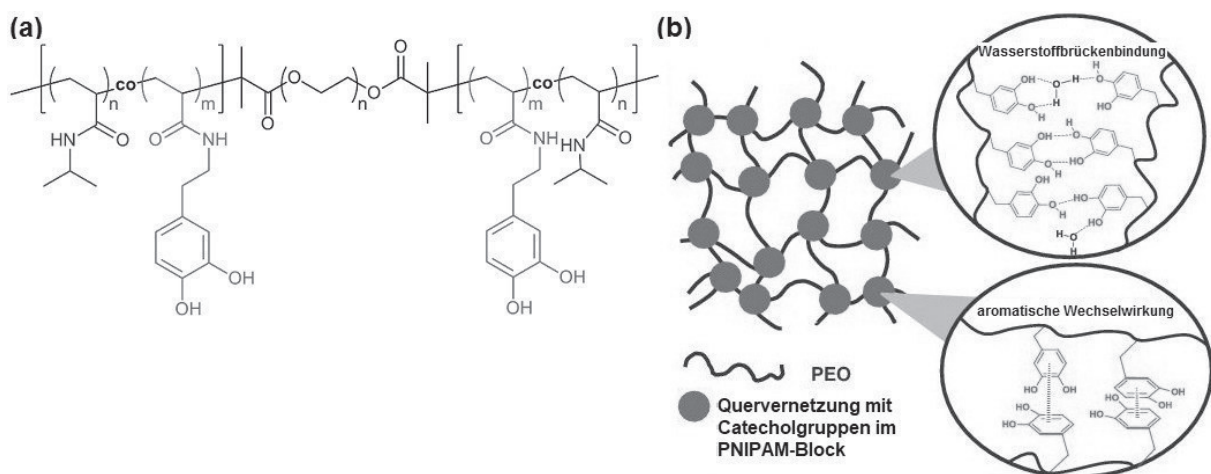


Abbildung 2.15: (a) Chemische Struktur eines catecholbasierten Tri-Block-Copolymers auf Basis von Polyethylenoxid (PEO) und (b) schematische Darstellung des Hydrogels mit den möglichen, auftretenden, metallfreien Wechselwirkungen des Dopamins als Vorschlag für die Selbstheilung. PNIPAM steht für Poly(N-isopropylacrylamid).^[117]

Die in Abbildung 2.15 dargestellten Wechselwirkungen zeigen, dass Dopamin durch Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen und π -Wechselwirkungen der Aromaten auch ohne Metallkationen in der Lage ist koordinative, reversible Verknüpfungen einzugehen und Netzwerke zu bilden. Durch selbstheilende Materialien scheint es möglich, die *in vivo* Freigabe von Medikamenten besser zu kontrollieren und das Entzündungsrisiko durch abgespaltene Partikel zu minimieren.

2.5.3 Materialwissenschaftlich, technologische Anwendung

Die Eigenschaften und Reaktionsmöglichkeit des Dopamins ändern sich nicht aufgrund der Betrachtung für medizinische, materialwissenschaftliche oder andere Zwecke. Dennoch können die genannten Eigenschaften der Catecholgruppen aus 2.5 unter anderen Aspekten eine Vielzahl neuer Anwendungen schaffen und zahlreiche weitere Prozesse in punkto Reaktionszeit, Kosten, Eigenschaften und Einsatzgebiet optimieren. Abbildung 2.16 zeigt eine schematische Darstellung aktueller und potentieller Oberflächenmodifikationen durch muschelinspirierte Catecholderivate in der Membranforschung.

Stetig wird nach neuen Methoden für die chemische Oberflächenmodifizierung gesucht, um deren Prozesse zu minimieren und somit den Zeit- und Kostenfaktor maßgeblich zu verringern.^[135-137] In nur einem einzigen Prozess lässt sich Dopamin mittels Tauchbeschichtung (dip-coating) auf zahlreichen Oberflächen abscheiden und formt somit durchgängige Polydopaminfilme auf Edelmetalloberflächen (Ag, Au, Pd und Pt), Metallen (Cu und Edelstahl), Oxiden (TiO₂, SiO₂ und Al₂O₃), Halbleitermaterialien (GaAs und Si₃N₄) Keramik (Glas und Hydroxylapatit) und synthetischen Polymeren (Polycarbonat [PC], Polydimethylsiloxan [PDMS], Polyethylen [PE], Polyethylenterephthalat [PET], Polystyren [PS], Polytetrafluorethen [PTFE] und Polyurethan [PU]).^[44] Es ist andererseits aber auch dazu in der Lage, die genannten Oberflächen als Adhäsiv zu verbinden oder als Beschichtung auf Textilien und Gewebe sowie organischen Materialien Metallkationen abzuscheiden. Die enormen Vorteile der Dopaminbeschichtung liegen dabei neben der unkomplizierten Auftragung in der stromlosen Metallisierung der Oberflächen und der Verwendung von Metallsalzen, wodurch eine aufwendige Stabilisierung kolloidaler Metall-Nanopartikel-Lösungen vermieden werden kann.^[44,138]

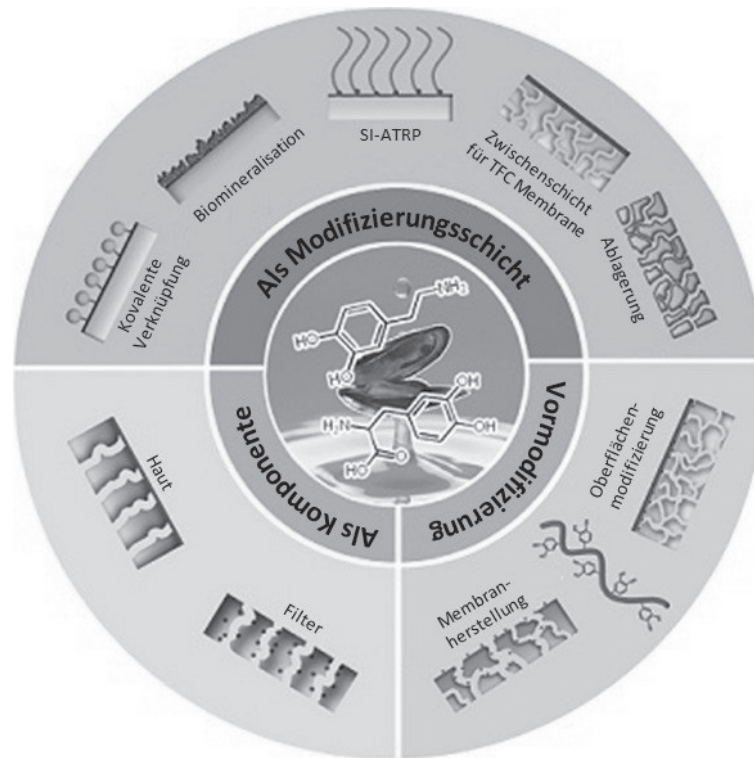


Abbildung 2.16: Aktuelle und potentielle Anwendungsmöglichkeiten von muschelinspirierten Catecholderivaten in der Membranforschung.^[139]

Durch die vorangehende Dopaminbeschichtung ist es möglich superhydrophobe organische Verbindungen wie 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Heptadecafluor-1-decanol über das einfache „dip-coating“-Verfahren auf der Oberfläche auszurichten und somit auf zahlreichen Oberflächen einen Lotuseffekt zu erzeugen.^[140] Die stromlose Metallisierung ermöglicht ein schonendes Verfahren zur Beschichtung feinsten Graphenstrukturen die vielversprechende Anwendung als Sensoren und Katalysatoren finden können^[141], hydrophobe beschichtete Polyurethanschwämme können zur Wasseraufbereitung genutzt werden^[142] und polydopaminbeschichtete Cellulose- und Polyethylenmembrane als Separatoren in Lithiumionen-Akkumulatoren versprechen eine Verbesserung der Kapazität und Lebensspanne von Ladungsträgern im Hinblick auf zukünftige Energiespeichersysteme.^[143-145] All dem voraus eignen sich Catecholderivate jedoch grundsätzlich als widerstandsfähige, muschelinspirierte Unterwasseradhäsive.^[146-151]

3. Motivation und Aufgabenstellung

Obwohl das Interesse an der muschelinspirierten Synthese von Catecholderivaten und Polydopamin-Oberflächenbeschichtungen in den vergangenen zehn Jahren enormen Zuwachs genossen hat, lässt sich die Anwendung des Dopamins weitestgehend auf die Beschichtung von Oberflächen oder den Einbau in synthetische Copolymere reduzieren. Nur wenige Arbeiten beschäftigen sich im Vergleich zur Oberflächenbeschichtung mit der catecholbasierten Funktionalisierung von biogenen Polymeren darunter Polysacchariden und das obwohl der Einsatz von nachwachsenden Rohstoffen mit dem 21sten Jahrhundert erheblich an Bedeutung gewonnen hat.^[152] In nahezu allen Bereichen des Lebens wird über Biopolymere als Alternative zu petrochemischen Produkten nachgedacht, da diese im Vergleich zu herkömmlichen Kunststoffen ökologischer sind und eine Vielzahl besonderer Eigenschaften bezüglich ihrer Stabilität, Bioverträglichkeit und Strukturierung mit sich führen. Abbildung 3.1 zeigt den schematischen Ansatz der Reaktion von Catecholen mit Cellulose unter Bildung von Catechol-Cellulosederivaten.

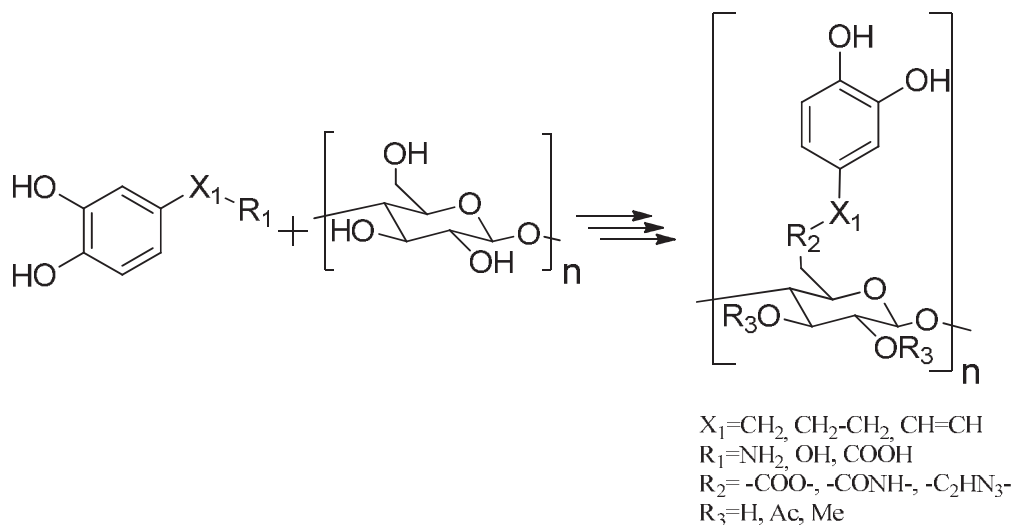


Abbildung 3.1: Bildung von catecholfunktionalisierten Cellulosederivaten mit unterschiedlichen Spacer- (X_1) und Linkergruppen (R_2).

Die vorliegende Arbeit ist inspiriert durch das weitreichende Interesse an der biobasierten Synthese von Catecholderivaten sowie der aufkommenden Bedeutung der nachwachsenden Rohstoffe und versucht beide Forschungsgebiete miteinander zu verknüpfen. Das primäre Ziel dieser Arbeit liegt in der Synthese von catecholfunktionalisierten Cellulosederivaten. Unter diesem Gesichtspunkt sollte es möglich sein, im Vergleich zu einem Catecholanteil von circa

30 mol%, wie er in den Byssusproteinen der Muscheln zu finden ist, funktionalisierte biogene Polymere zu synthetisieren, deren Catecholanteil mit bis zu 50 mol% weitaus höher liegt und damit eine bessere Verknüpfung verspricht. Für die Darstellung der Catechol-Cellulosen wird eine mehrstufige Syntheseroute aufgestellt und der Effekt verschiedener Spacergruppen der Catecholmonomere auf die Synthese untersucht. Im Anschluss daran soll das Komplexierverhalten der synthetisierten Derivate mit mehrwertigen Eisenkationen spektroskopisch untersucht werden, um eine Aussage über analoge oder abweichende Reaktions- und Verknüpfungseigenschaften im Vergleich zu Dopamin zu treffen. Es wird erwartet, dass die dargestellten Catechol-Cellulosen ein ähnlich pH-Wert-abhängiges Komplexierverhalten aufweisen und sich somit als potentielle cellulosebasierte Bioadhäsive aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Dopamin und den Mfp herausstellen.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1 Auswahl der Catechol-Ausgangsverbindungen

Inhalt der vorliegenden Arbeit ist die chemische Synthese von cellulosebasierten Catecholverbindungen sowie die Untersuchung unterschiedlicher Spacergruppen und deren Einfluss auf die Synthese und Eigenschaften der Catecholderivate. Die Strukturaufklärung der Produkte erfolgte über FTIR-Spektroskopie, NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse.

Als Ausgangsverbindungen für die Derivatisierung von Cellulose (**1**) wurden 2-(3,4-Di-hydroxyphenyl)ethylamin (**2**), *p*-Hydroxyphenylalanin (**3**), 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**4**), 3,4-Dihydroxybenzoesäure (**5**), (3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäure (**6**), *trans*-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)propansäure (**7**), *trans*-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)propensäure (**8**) und *trans*-3-(2,4-Dihydroxyphenyl)propensäure (**9**) untersucht. Dabei wurden für die jeweiligen Syntheseschritte nicht stets alle Ausgangsverbindungen **2** bis **9** verwendet, sondern entsprechend ihrer Funktionalitäten unterschiedliche Verbindungen eingesetzt. Abbildung 4.1 zeigt die chemischen Strukturen der eingesetzten Edukte **2** bis **9**. Diese Edukte sind kommerziell erhältlich und wurden aufgrund ihrer Funktionalität für die weiteren Synthesen ausgewählt.

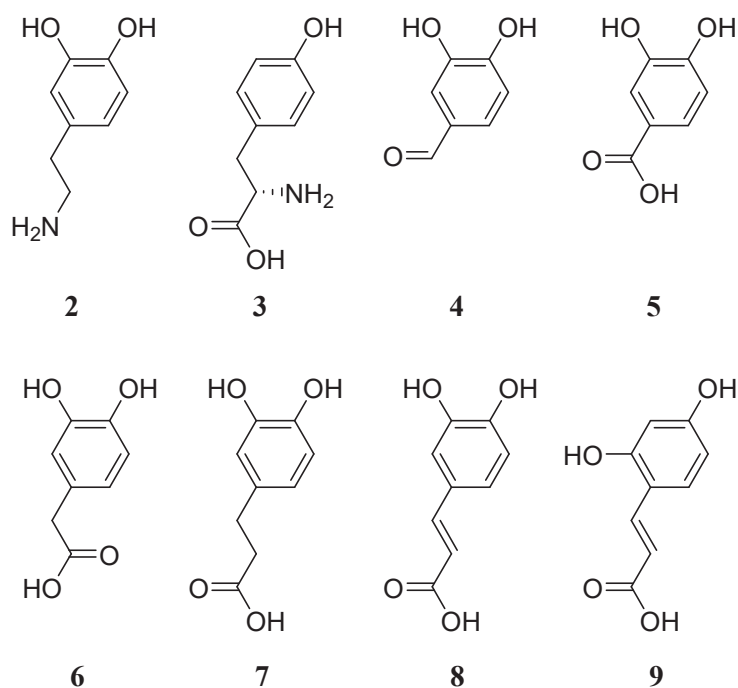


Abbildung 4.1: Ausgangsverbindungen zur Cellulosederivatisierung mit Catecholanaloga.

4.2 Überblick der Syntheserouten

Zur Darstellung der Catecholderivate wurden verschiedene Syntheserouten untersucht, die sich prinzipiell in vier Reaktionswege unterteilen lassen. Abbildung 4.2 zeigt eine vereinfachte schematische Darstellung der untersuchten Syntheserouten.

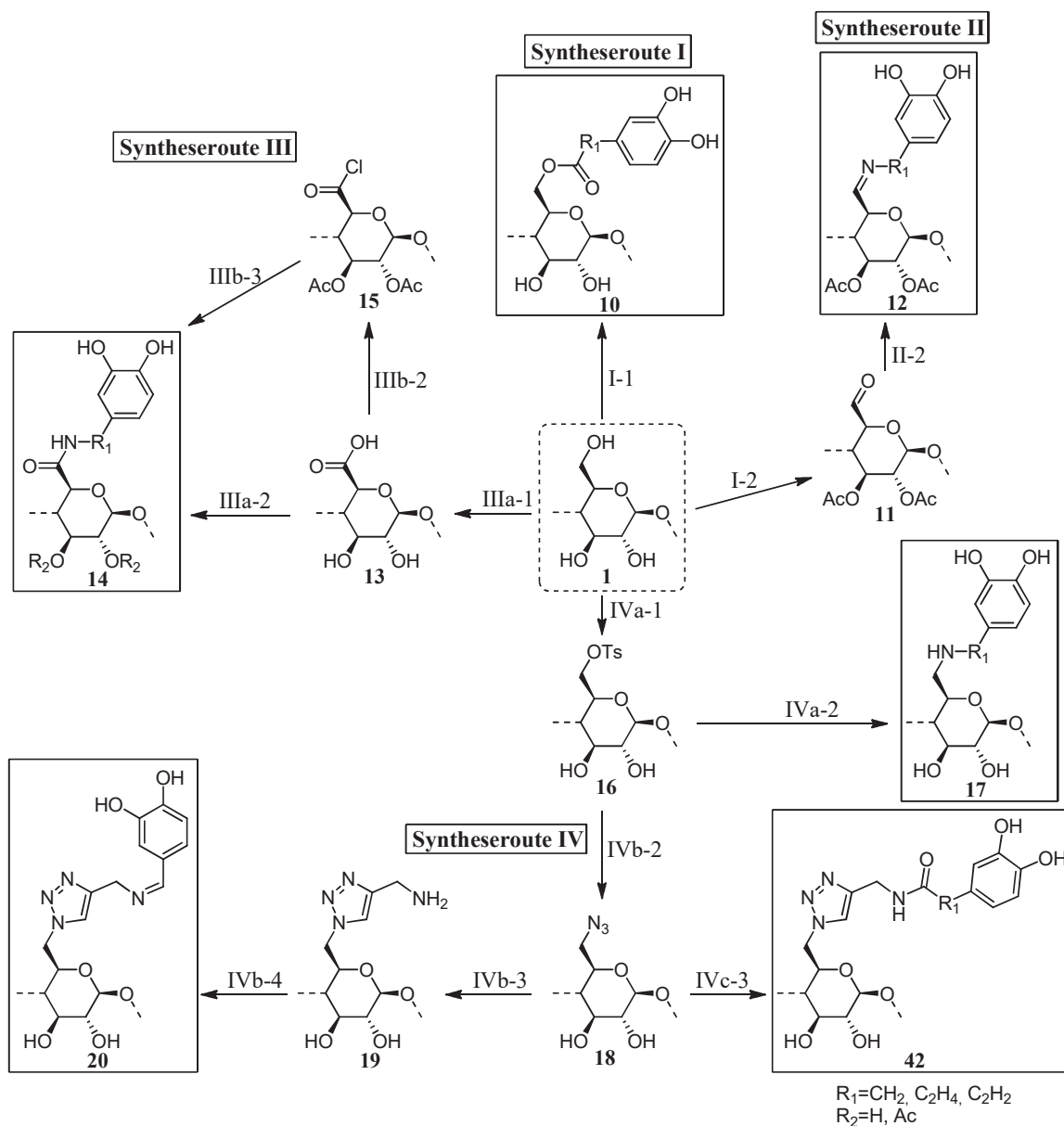


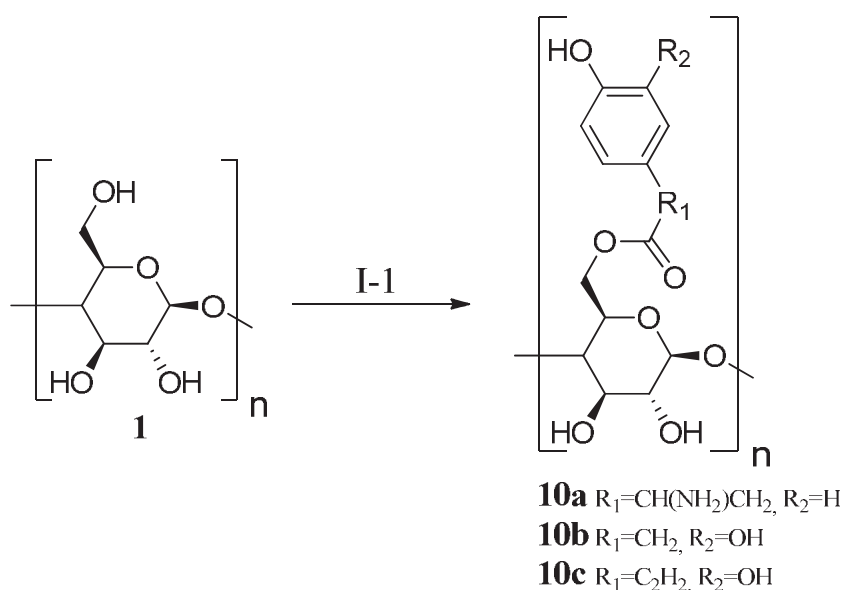
Abbildung 4.2: Untersuchte Syntheserouten zur Darstellung von Catechol-Cellulosederivaten.

Die einzelnen Reaktionswege wurden anhand der ersten Syntheseschritte und Modifikationen an Cellulose (1) ausgewählt und unterschieden. Im Folgenden werden die gewählten Syntheserouten mit ihren Ergebnissen gesondert erläutert.

4.3 Darstellung der Catechole 10

4.3.1 Erläuterung von Syntheseroute I

Die erste Syntheseroute umfasst die Darstellung der Catechol-Cellulosederivate **10** über die direkte Veresterung von Cellulose (**1**) an der Hydroxylgruppe des C-6-Kohlenstoffs mit Hydroxyphenyl- und 1,2-dihydroxyphenyl-funktionalisierten Carbonsäurederivaten (Reaktion 4.1).

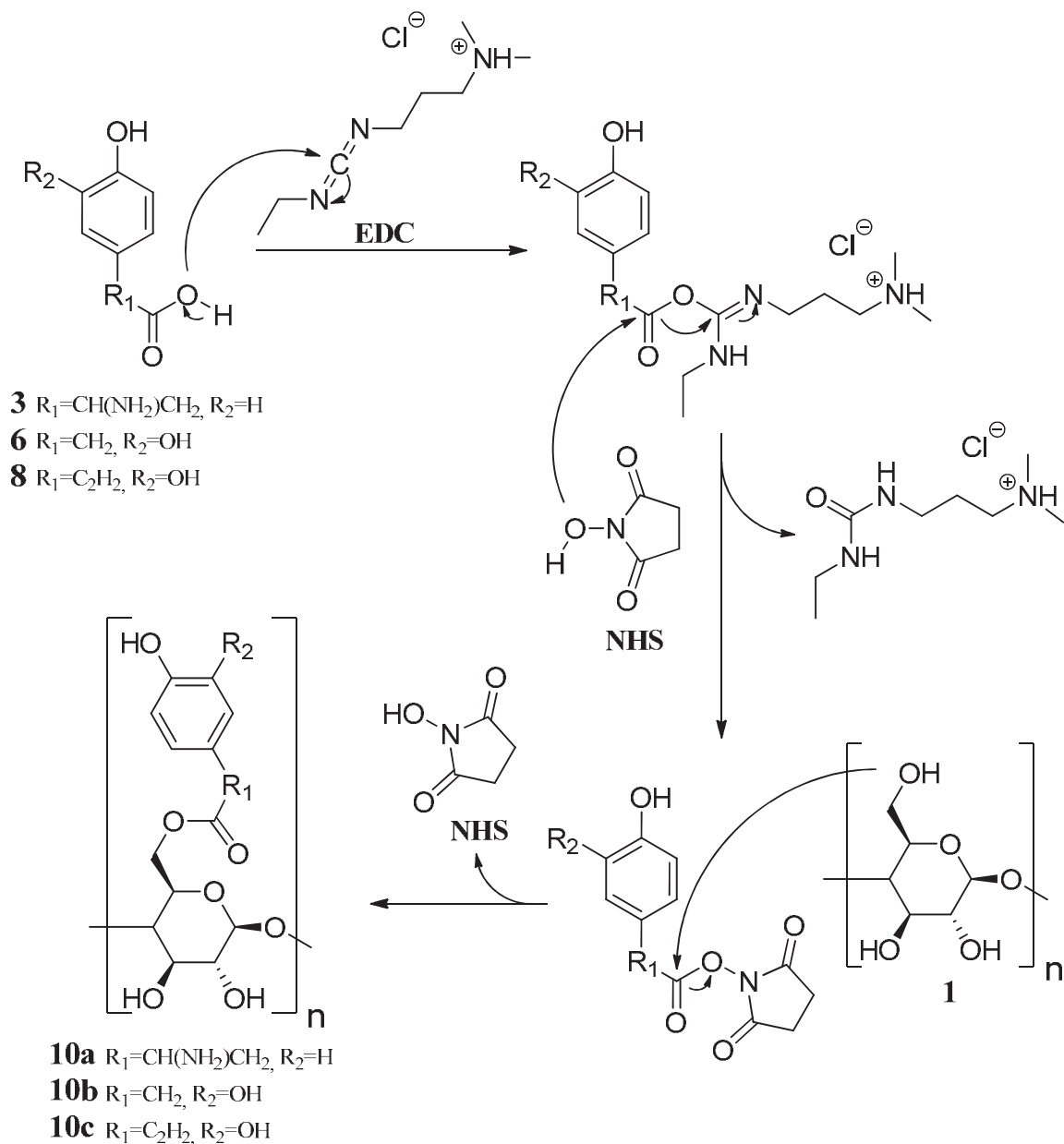


Reaktion 4.1: Reaktionsstufe I-1 der ersten Syntheseroute.

Cellulose (**1**) stellt aufgrund der großen Anzahl angeordneter Hydroxylgruppen und den daraus resultierenden intra- und intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ein schwerlösliches Polysaccharid dar, für das verschiedene Lösungsverfahren existieren. Da das Ziel dieser Arbeit die molekulare Funktionalisierung von Cellulose (**1**) ist, soll das Polysaccharid zunächst in Lösung gebracht werden, um damit einhergehend die nachfolgende Reaktion zu verbessern. Aus diesem Grund wurde das Polysaccharid **1** nach einer Vorschrift von Rahn *et al.* in einem System aus Dimethylacetamid (DMAc) und Lithiumchlorid (LiCl) gelöst.^[153] Es wurde eine 5%ige (g/g) klare Celluloselösung in DMAc und LiCl hergestellt, die für die weitere Veresterung eingesetzt werden konnte.

Die nachfolgende Veresterung der gelösten Cellulose (**1**) erfolgte nach einer veränderten Variante der Vorschrift von Karabulut *et al.* zur Herstellung von DOPA-funktionalisierten Cellulosenanofasern, indem die gelöste Ausgangsverbindung **1** mit

N-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid (EDC) und *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) sowie den entsprechenden Phenolen **3**, **6** und **8** versetzt wurde.^[70] Reaktion 4.2 zeigt den Reaktionsmechanismus der durchgeführten Aktivierung der Carbonsäure sowie die anschließende Veresterung. Die durchgeführten Veränderungen der Reaktion sind in Abschnitt 4.3.2 beschrieben.



Reaktion 4.2: Reaktionsmechanismus der Veresterung mit EDC und NHS.

Das eingesetzte EDC dient der schnellen Aktivierung der Carbonsäure. Das dadurch gebildete Intermediat ist jedoch nicht besonders hydrolysestabil und die Umsetzung mit NHS am aktivierten Ester wird an die Reaktion angeschlossen, wodurch es zur Bildung

des *N*-Hydroxysuccinimidesters kommt, der als Intermediat eine relativ hohe Hydrolysestabilität aufweist.^[154] Die anschließende Umesterung zum Cellulosederivat verläuft durch die vorhergehende Aktivierung der Carbonsäure unter milden Reaktionsbedingungen. Dazu erfolgt ein nukleophiler Angriff der Hydroxylfunktionen der Cellulose (**1**) am gebildeten Succinimidester-Intermediat. Die Umsetzung mit der primären Hydroxylgruppe des C-6-Kohlenstoffs an Cellulose (**1**) ist gegenüber den Hydroxylgruppen der C-2- und C-3-Positionen bevorzugt, da die Veresterung mit primären Alkoholen im Gegensatz zu sekundären Alkoholen deutlich schneller verläuft und zusätzlich die sterische Hinderung am C-6-Kohlenstoff geringer ist als an den C-2- und C-3-Positionen.

4.3.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute I

Die Vorschrift zur hergestellten Lösung der Cellulose (**1**) in DMAc und LiCl nach Rahn *et al.* wurde nur insofern verändert, dass Cellulose (**1**) und LiCl zuvor nicht gesondert getrocknet wurden. Es wurde dennoch eine klare 5%ige (g/g) Celluloselösung erhalten mit der weiter gearbeitet werden konnte. Die möglichen Bindungsverhältnisse der gelösten Cellulose (**1**) mit DMAc und LiCl sind in Abbildung 4.3 dargestellt.

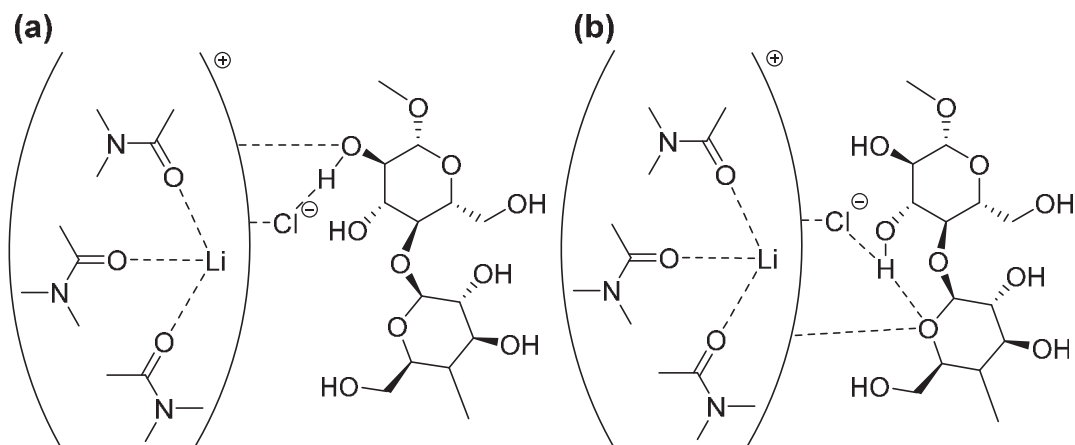


Abbildung 4.3: Mögliche Bindungsverhältnisse gelöster Cellulose in DMAc/LiCl.^[155]

Eine größere Veränderung musste jedoch bei der anschließenden Veresterung nach Karabulut *et al.* angewendet werden, indem sowohl auf wässrige phosphatgepufferte Salzlösung (PBS-Puffer) als auch auf die Zugabe von 0.1 M Salzsäure verzichtet wurde.

Diese Modifikation der Vorschrift ist dadurch begründet, dass die Zugabe von Wasser oder organischen Lösungsmitteln zur Celluloselösung selbst in geringen Mengen ein Ausfallen von Cellulose als transparentes Gel mit sich führte.

Die Darstellung und Isolierung der Verbindungen **10a**, **10b** und **10c** erwiesen sich als besonders schwierig und die Zielverbindungen konnten nicht synthetisiert werden, wenngleich die NMR-spektroskopische Analyse auf die Bildung des Harnstoffderivats als Nebenprodukt der Intermediatbildung nach der Reaktion mit EDC hindeutete. Es war jedoch nicht möglich, die entstandenen Intermediate zu isolieren, wodurch eine genaue Identifizierung der Substanzen ausgeschlossen war. Lediglich Cellulose (**1**) wurde mit der anschließenden Aufarbeitung und Fällung in Wasser zurück erhalten und die erhaltene Menge, die der eingesetzten Menge an Cellulose (**1**) entsprach, ließ darauf schließen, dass es nicht zur Bildung eines Cellulosederivats kam.

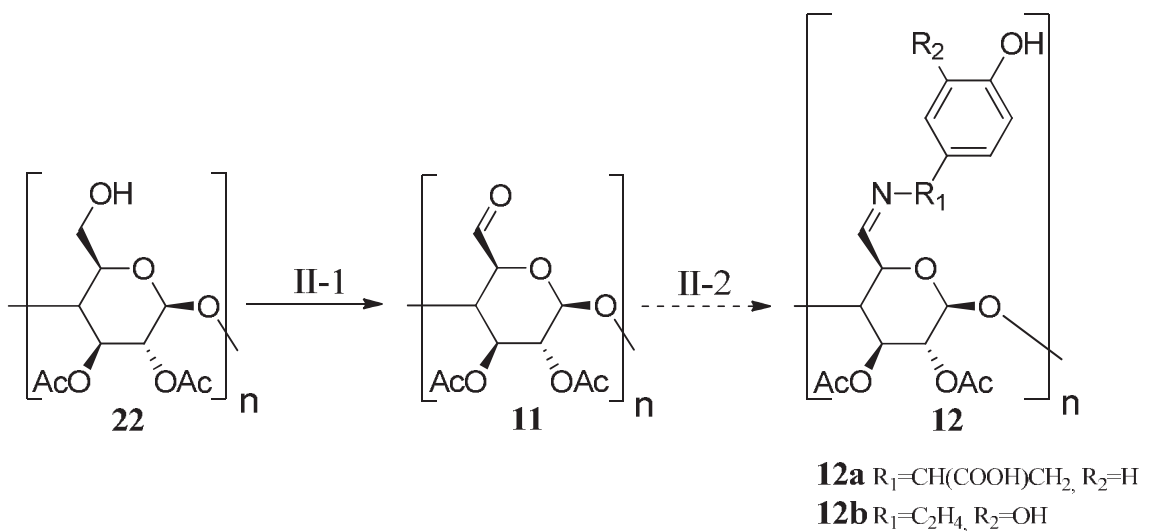
Als Grund für die nicht erfolgte Generierung der Catechol-Celluloseverbindungen ist unter anderem die sterische Hinderung durch Cellulose (**1**) in Betracht zu ziehen. Die Anwesenheit von Schwefelsäure oder Salzsäure in katalytischen Mengen würde eine Esterbildung begünstigen,^[156] was jedoch aus den bereits genannten Gründen der ausfallenden Cellulose (**1**) nicht möglich war. Um auf die Zugabe wässriger Salzsäure verzichten zu können, wurden parallel Versuche durchgeführt, bei denen unter Argon-Schutzgas gearbeitet und HCl-Gas in die Apparatur eingeleitet wurde. Die Einleitung des Gases führte ebenfalls zum Ausfallen von Cellulosegel, was womöglich auf die Zersetzung von Dimethylacetamid zu Essigsäure in Anwesenheit von Wasser und Salzsäure zurückzuführen ist und auch durch den Einsatz von trockenem DMAc in einer Argonatmosphäre nicht verhindert werden konnte. Es wurden weitere Versuche unter Zugabe von Trifluoressigsäure durchgeführt, die jedoch ebenfalls nicht zu den gewünschten Zielverbindungen **10a**, **10b** oder **10c** führten.

Wie in diesem Kapitel beschrieben, konnten über die Syntheseroute **I** keine Catechol-Cellulosederivate synthetisiert werden, wodurch die Aktivitäten an Syntheseroute **I** beendet wurden. Parallel dazu wurden die Arbeiten an Syntheseroute **II** durchgeführt, deren Erläuterung und Ergebnisse im folgenden Kapitel **4.4** vorgestellt werden.

4.4 Darstellung der Catechole 12

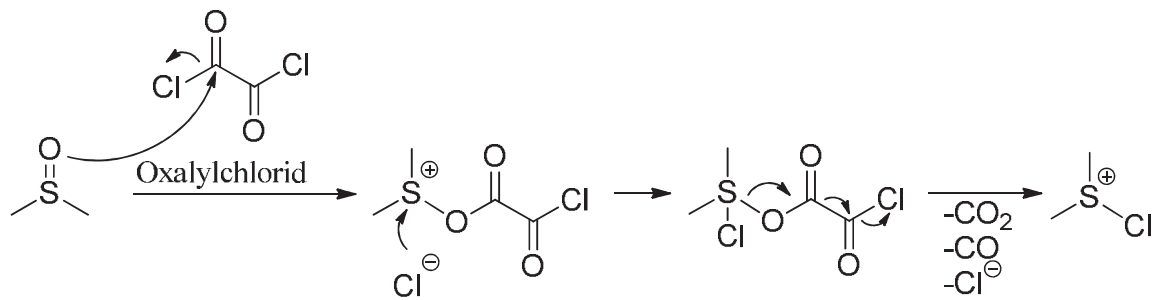
4.4.1 Erläuterung von Syntheseroute II

Syntheseroute II umfasst den Aufbau der Catechol-Cellulosederivate **12** über einen zweistufigen Reaktionsweg. Die erste Stufe II-1 erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Bianchi *et al.* und Röhring *et al.* zur Swern-Oxidation primärer Alkohole.^[157,158] Die nachfolgende Stufe II-2 umfasst die Iminsynthese nach den Vorschriften von D'Hooghe *et al.* und Becker *et al.* über die Reaktion von Aldehyden mit primären Aminen.^[159,160] Reaktion 4.3 zeigt die beiden Reaktionsstufen der Syntheseroute II.

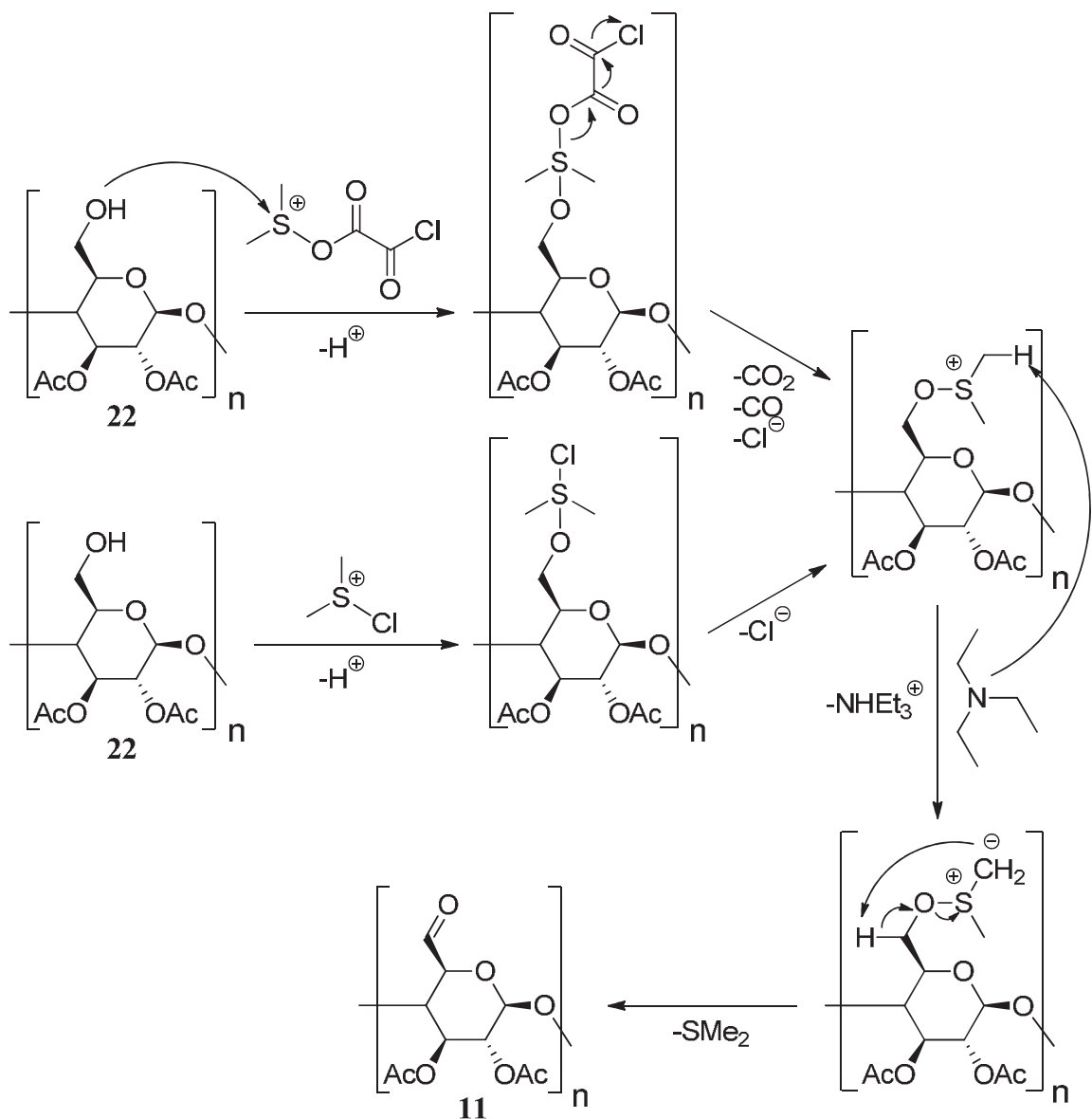


Reaktion 4.3: Syntheseroute II mit den Reaktionsschritten II-1 und II-2.

Für die Swern-Oxidation an Cellulose wurde Oxalylchlorid bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ mit DMSO und Methylchlorid versetzt. 2,3-Di-O-acetylcellulose (**22**), gelöst in Methylchlorid, wurde zugegeben und nach zwanzigminütigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch mit Triethylamin versetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt und mit Methylchlorid weiter aufgearbeitet und extrahiert.^[157,158] In Reaktion 4.4 sowie Reaktion 4.5 ist der Mechanismus der Swern-Oxidation am Beispiel der 2,3-Di-O-acetylcellulose (**22**) dargestellt.



Reaktion 4.4: Oxidationsmechanismus der Swern-Oxidation und Generierung der aktiven Sulfoniumionen.

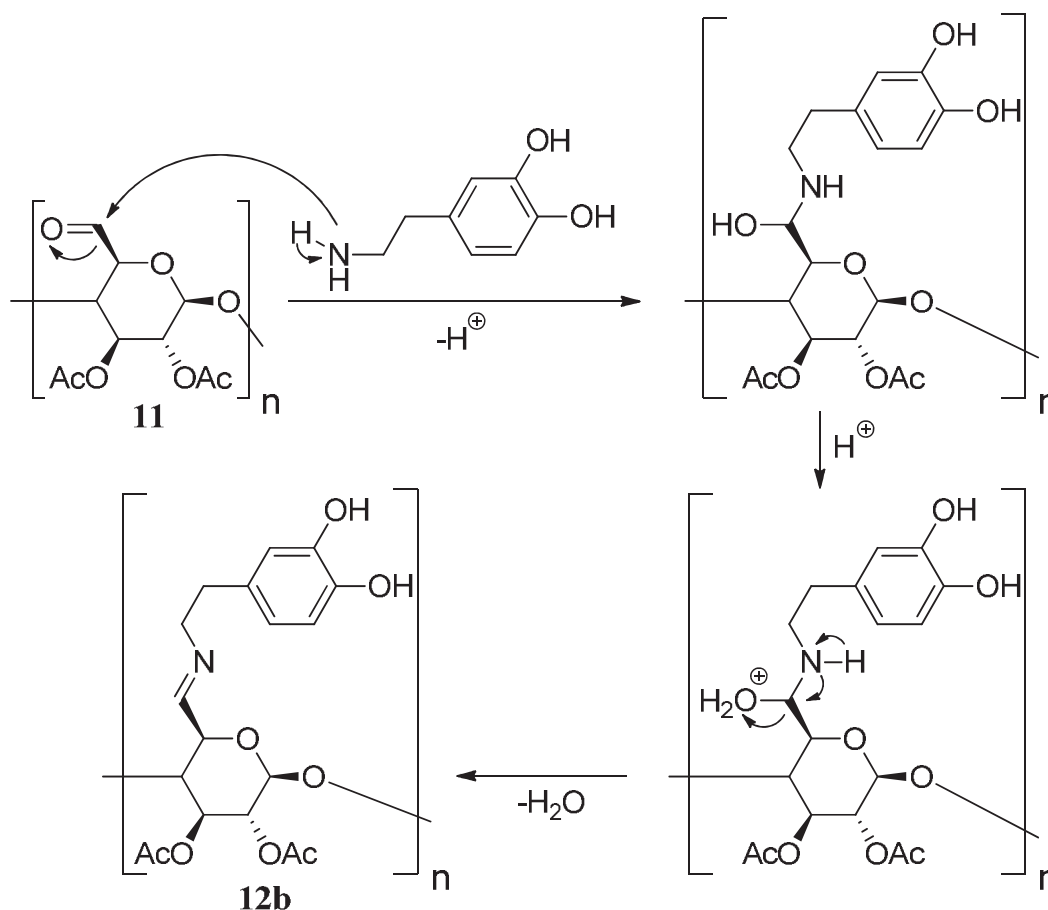


Reaktion 4.5: Oxidationsmechanismus der Swern-Oxidation an 2,3-Di-O-acetylcellulose 22.

Wie in Reaktion **4.4** zu sehen ist, erfolgt nach nukleophilem Angriff des DMSO an Oxalylchlorid die Abspaltung von gasförmigen Kohlendioxid und Kohlenmonoxid sowie eines Chloridions. Über diesen Mechanismus kommt es zur Bildung von zwei Sulfoniumionen als reaktive Intermediate. Die Diacetylcellulose **22** greift anschließend mit der ungeschützten Hydroxylfunktion der C-6-Position nukleophil an einem der beiden Sulfoniumionen an und bildet somit ein Sulfoniumsalz der Cellulose. Beide Sulfoniumionen bilden in dieser Reaktion mit der geschützten Cellulose nach der Umlagerung und Abspaltung dasselbe Sulfoniumsalz. Durch Zugabe von Triethylamin als Base wird das Celluloseintermediat deprotoniert und nach anschließender Abspaltung von Dimethylsulfid wird der C-6-Aldehyd (**11**) der Cellulose erhalten (Reaktion **4.5**). Die geringe Reaktionstemperatur von $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ist notwendig, da sich die gebildeten Intermediate oberhalb dieser Temperatur zersetzen können, wodurch die Oxidation unterbunden wird. Die Swern-Reaktion wurde als Oxidation gewählt, da die Reaktion auf der Stufe des Aldehyds stoppt und die Cellulose nicht weiter zur C-6-Carbonsäure oxidiert wird. Weiterhin zeichnen sich die eingesetzten Reagenzien gegenüber dem Chrom(VI)-oxid der Jones-Oxidation durch geringere Toxizität aus.

Für die nachfolgende Iminsynthese der Stufe **II-2** wird das Aldehydderivat **11** ^[157,158] mit Magnesiumsulfat und dem Amin **2** in Methylenchlorid versetzt und unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion **4.6** zeigt den Mechanismus der Iminsynthese.

Durch die Zugabe von Magnesiumsulfat wird gebildetes Wasser im Magnesiumkomplex gebunden und die Reaktion auf die Seite der Produkte verschoben. Die durchgeführten Modifikationen der Synthesen werden in Abschnitt **4.4.2** erläutert.



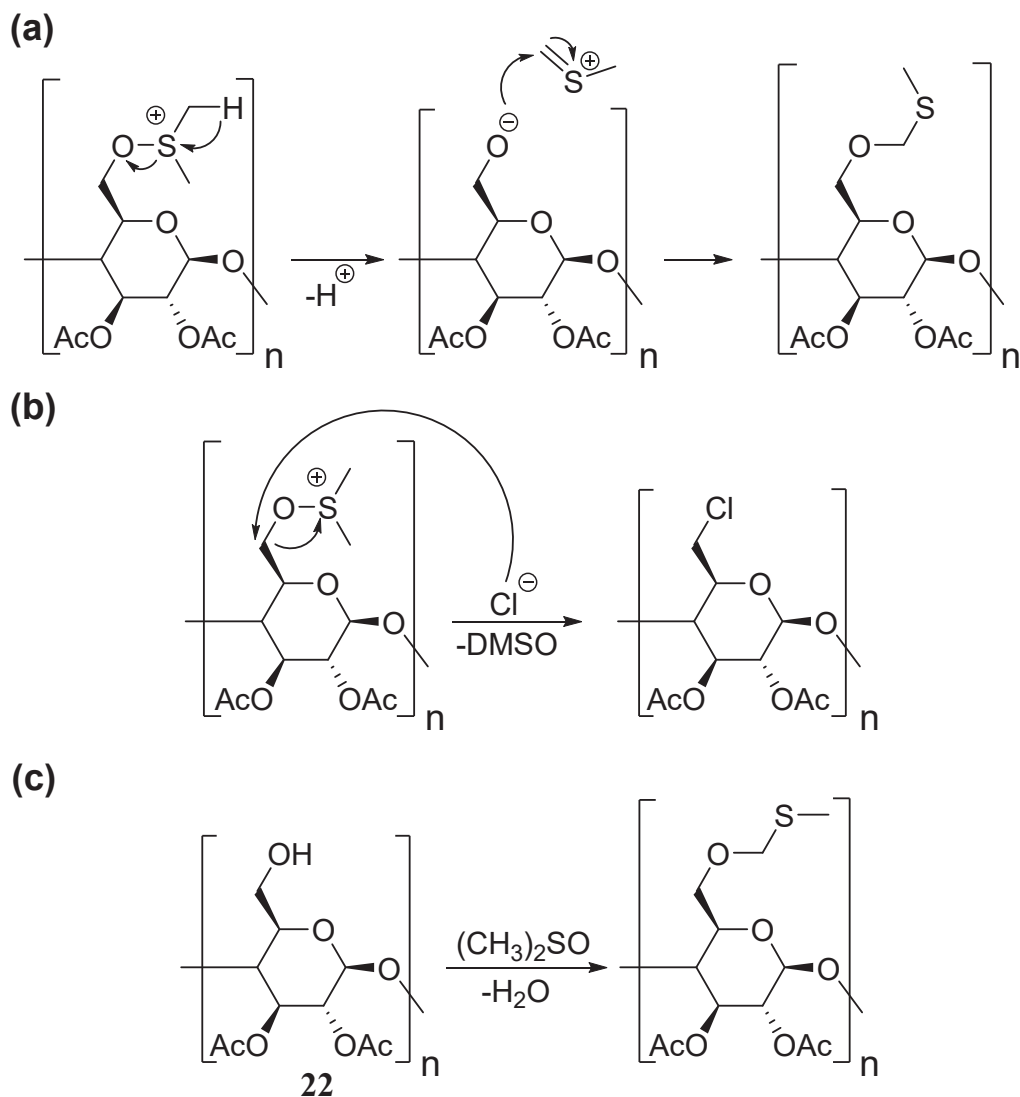
Reaktion 4.6: Mechanismus der Iminsynthese mit Dopamin.

4.4.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute II

Da sich DMAc durch Zugabe von Oxalylchlorid zersetzt, konnte als Ausgangsverbindung für die Aldehydsynthese nicht wie in Syntheseroute I das System aus Cellulose (1) in DMAc und LiCl verwendet werden. Außerdem liegt der Schmelzpunkt von DMAc mit $-20\text{ }^\circ\text{C}$ deutlich über den notwendigen $-40\text{ }^\circ\text{C}$, was sich negativ auf den Erhalt der reaktiven Intermediate auswirkt. Aus diesem Grund wurde mit 2,3-Di-O-acetylcellulose (22) ein Cellulosederivat gewählt, das über einfache Acetylierung der Hydroxylgruppen der C-2- und C-3-Positionen erhalten wird und in Methylenchlorid löslich ist.

Obwohl die Swern-Oxidation in der Literatur bereits erfolgreich an Mono- und Disacchariden durchgeführt wurde, erwies sich die Oxidation des Cellulosederivates 22 als besonders schwierig. Die Reaktionszeit wurde in Anbetracht der 2,3-Di-O-acetylcellulose (22) als Polymer angepasst und auf zunächst neunzig Minuten und fünf Stunden

bis hin zu vierzehn Stunden erhöht. Die Literatur zeigt, dass auch bei der Reaktion am ungeschützten Disaccharid die Oxidation der C-2- und C-3-Positionen zum Keton gegenüber dem C-6-Kohlenstoff bevorzugt ist.^[158] Es erwies sich, dass durch die sterische Hinderung des Polymers und den starken Einfluss der Nachbargruppen es nicht möglich war, ein Aldehyd-Cellulosederivat zu synthetisieren und zu isolieren. Obwohl sich die Swern-Oxidation durch die Bildung gasförmiger Nebenprodukte wie Kohlenstoffdioxid, Kohlenstoffmonoxid und HCl auszeichnet, die während der Reaktion entweichen, so kann es doch zu einer Reihe unerwünschter Nebenreaktionen wie der Pummerer-Umlagerung,^[161] der Chlorierung des C-6-Kohlenstoffs der Cellulose oder zur Ausbildung von *O,S*-Acetalen^[162] kommen. Die möglichen Nebenreaktionen sind in Reaktion 4.7 dargestellt.



Reaktion 4.7: Mögliche Nebenreaktionen der Swern-Oxidation an 2,3-Di-O-acetylcellulose 22

(a) Pummerer-Umlagerung, (b) Chlorierungsreaktion (c) Ausbildung eines *O,S*-Acetals.

Die aufgeführten Nebenreaktionen können an verschiedenen Stellen desselben Polymers auftreten, wodurch es zur Bildung einer Vielzahl von funktionalisierten Cellulosepolymeren kommen kann, die in ihrer Struktur und ihren Eigenschaften starke Ähnlichkeiten aufweisen.

Bei allen durchgeführten Versuchen wurde 2,3-Di-*O*-acetylcellulose (**22**) zurück erhalten oder es kam zu unerwünschten Nebenreaktionen deren Nebenprodukte sich, aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit auch nach säulenchromatographischer Aufreinigung nicht isolieren ließen. Da sich kein Anzeichen auf die Bildung einer Aldehyd-Cellulose **11** zeigte, wurden die Aktivitäten an Syntheseroute **II** eingestellt und ein neuer Syntheseplan entwickelt. Im folgenden Kapitel **4.5** wird Syntheseroute **III** vorgestellt sowie deren Ergebnisse analysiert.

4.5 Darstellung der Catechole 14

4.5.1 Erläuterung und Ergebnisse der Syntheseroute III

Syntheseroute **III** umfasst prinzipiell die Oxidation der Cellulose (**1**) zur Carbonsäure an der C-6-Position sowie die anschließende Amidierung mit den Ausgangsverbindungen **2** und **3**. Während der Umsetzung von Syntheseroute **III** wurde der Syntheseplan so erweitert, dass sich, ausgehend von der oxidierten Cellulose (**13**), die Route weiter aufteilt. Im Folgenden werden demnach die Routen **IIIa** sowie **IIIb** erläutert, wobei die Darstellung der C-6-oxidierten Ausgangsverbindung **13** als Reaktion der Syntheseroute **IIIa** behandelt wird.

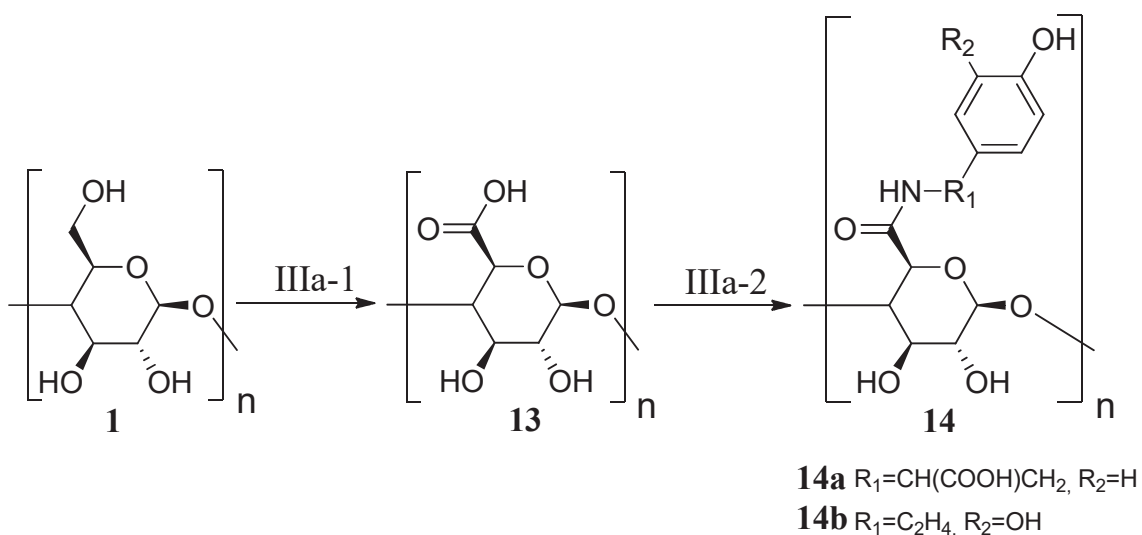
4.5.2 Syntheseroute IIIa

4.5.2.1 Erläuterung der Syntheseroute IIIa

Nachdem die Funktionalisierung gelöster, unmodifizierter Cellulose (**1**) mit Catecholcarbonsäuren nach Syntheseroute **I** und die Umwandlung zur Aldehyd-Cellulose nach Route **II** nicht gelangen, sollte ein Cellulosederivat synthetisiert werden, das gut in Wasser löslich ist und zudem eine Funktionalität aufweist, mit der eine Amidierung analog der Reaktion nach Karabulut *et al.* aus Syntheseroute **I** erfolgen konnte. Dazu

wurde zur Carbonsäure am C-6-Kohlenstoff oxidierte Cellulose **13** nach einer Vorschrift von Tahiri *et al.* synthetisiert,^[163] die schließlich mit den Aminen **2** und **3** nach der leicht modifizierten Vorschrift von Karabulut *et al.* zu den Amiden **14a** und **14b** umgesetzt werden sollte.^[70] Reaktion **4.8** zeigt den zweistufigen Reaktionsweg der Syntheseroute **IIIa**. Die Ergebnisse und Modifikationen der Vorschriften sind in Kapitel **4.5.2.2** beschrieben.

Für Reaktionsschritt **IIIa-1** wurde zunächst amorphe Cellulose hergestellt, indem Verbindung **1** bei -4 °C für zwei Stunden mit wässriger, 15%iger Natriumhydroxidlösung umgesetzt und anschließend in Ethanol ausgefällt wurde. Nach der Aufarbeitung und Trocknung wurden damit die kristallinen Anteile der Cellulose aufgequollen und gelöst, um mit dem Erhalt der amorphen Cellulose einen optimalen und vollständigen Angriff des Oxidationsmittels an der Hydroxylgruppe des C-6-Kohlenstoffs im nächsten Schritt zu gewährleisten.



Reaktion 4.8: Syntheseroute **IIIa** mit den Reaktionsschritten **IIIa-1** und **IIIa-2**.

In der Folgereaktion wurde die erhaltene amorphe Cellulose in Wasser dispergiert, über die gesamte Reaktionszeit auf 4 °C gekühlt und mit einem Gemisch aus Natriumbromid, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) und Natriumhypochlorit-Lösung versetzt, das die oxidierende Spezies bildete. Mittels 0,5 M Salzsäure wurde der pH-Wert der Reaktionsmischung auf einen Wert von 10 eingestellt und regelmäßig kontrolliert. Sowohl die Temperatur von 4 °C als auch der pH-Wert von 10 waren notwendig, um eine Degradation der Cellulose weitestgehend zu unterbinden.^[163] Zusätzlich sollten im basischen Milieu eventuelle Nebenreaktionen der oxidierten Cellulose (**13**) mit den

sekundären Hydroxylgruppen der Cellulose durch die Deprotonierung der C-6-Carbonsäure verhindert werden. Die Natriumhypochlorit-Lösung wurde in vier Portionen im Abstand von jeweils dreißig Minuten zugegeben. Im Anschluss wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol und einer geringen Menge Natriumborhydrid gestoppt, mit 0,5 M Salzsäure neutralisiert und schließlich in Ethanol gefällt. Der schematische Ablauf sowie der Mechanismus der Oxidation sind in Abbildung 4.4 sowie Reaktion 4.9 dargestellt.

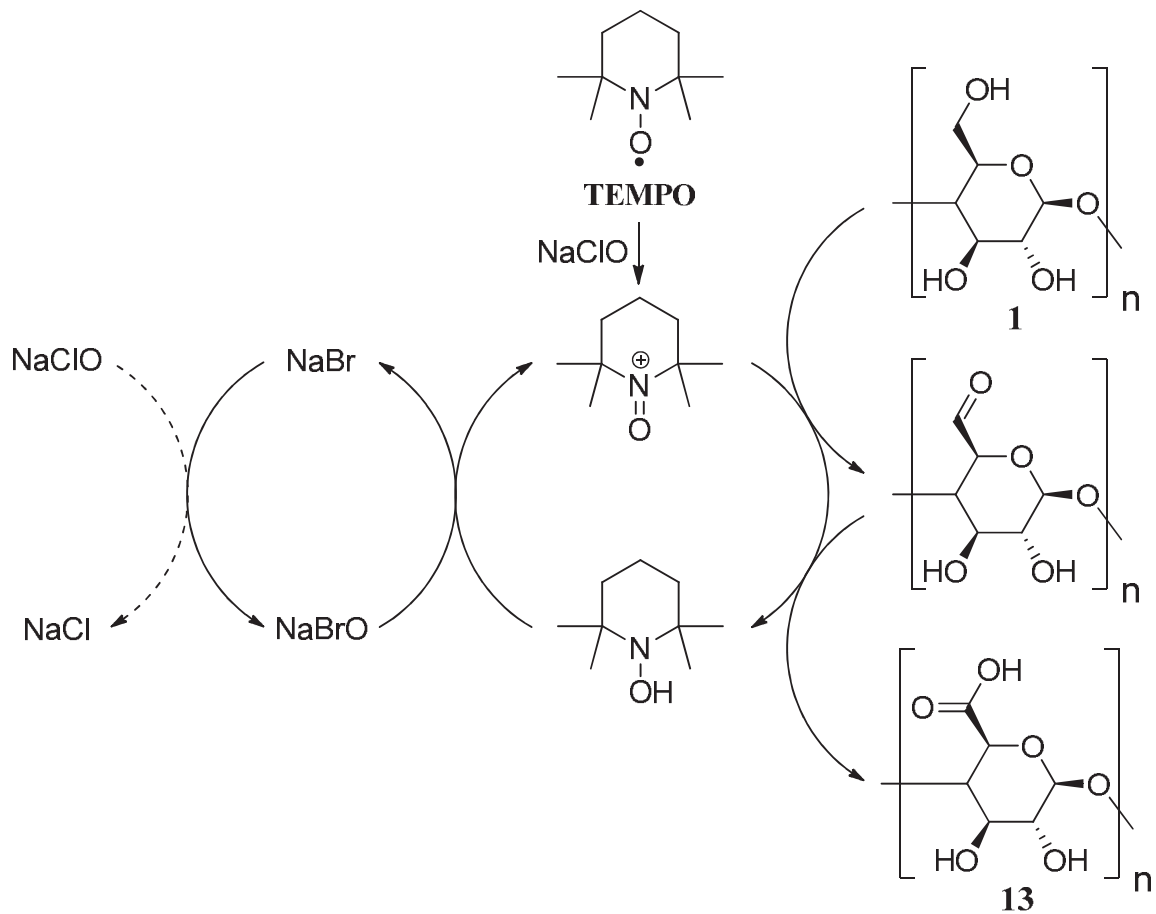
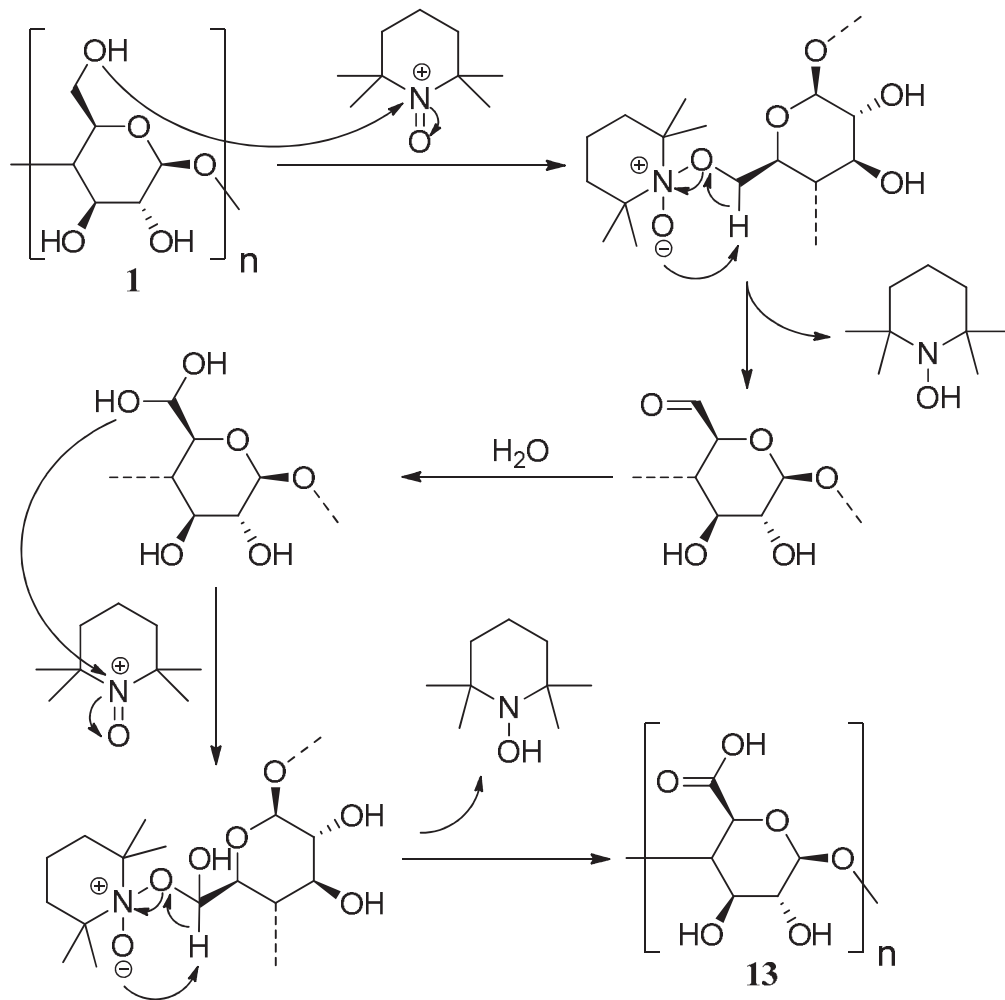


Abbildung 4.4: Schematische Darstellung der TEMPO-Oxidation.^[164]

Unter Reduktion des Natriumhypobromits in Natriumbromid unter Abspaltung von Wasser wird das freie Radikal TEMPO zum 2,2,6,6-Tetramethyl-1-oxopiperidiniumion oxidiert und bildet damit die oxidierende Spezies. Durch den nukleophilen Angriff der C-6-Hydroxylgruppe am reaktiven Stickstoff des Oxidationsmittels und anschließender Abspaltung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-ol kommt es zur Oxidation des C-6-Kohlenstoffs an Cellulose und der Bildung von Aldehyd-Cellulose als Intermediat. Die Formylgruppe hydratisiert im wässrigen Medium und erneut kommt es zum

nukleophilen Angriff der C-6-Hydroxylgruppe an der oxidierenden Spezies. Durch die zweite Oxidationsreaktion an der Cellulose wird das Carbonsäurederivat **13** der Cellulose gebildet. Da die Aldehyd-Cellulose während dieser Oxidation als Intermediat auftritt, kann die Reaktion nicht auf der Stufe des Aldehyds gestoppt werden, die Oxidation erfolgt bis zur Carbonsäure. Das reaktive Oxidationsmittel wird stetig durch die Oxidation des 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-ol mit Natriumhypobromit zurück gewonnen. Da Bromite wie Natriumhypobromit weniger stabil sind als ihre entsprechenden Hypochlorite und schnell disproportionieren, wird Natriumhypobromit *in situ* durch die Reduktion des stabileren Natriumhypochlorits gewonnen.



Reaktion 4.9: Mechanismus der TEMPO-Oxidation an Cellulose.

Die nachfolgende Amidierung des Reaktionsschritts **IIIa-2** erfolgte nach einer leicht modifizierten Vorschrift von Karabulut *et al.* wie sie bereits unter Syntheseroute **I**

durchgeführt wurde.^[70] Oxidierte Cellulose **13** wurde dazu in, mit 2-(*N*-Morpholino)-ethansulfonsäure (MES) auf einen pH-Wert von 5 gepufferter, wässriger Lösung gelöst und mit EDC und NHS versetzt. Nach dreißigminütigem Rühren wurde Dopamin (**2**) zugegeben und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Abschließend wurde das Produkt durch eintägige Dialyse aufgearbeitet und vom Lösungsmittel befreit. Der Aktivierungsmechanismus der Carboxygruppe an der C-6-Position der Cellulose (**13**) ist sinngemäß im Kapitel 4.3.1 in Reaktion 4.2 am Beispiel von *para*-Hydroxyphenylalanin (**3**) dargestellt. Im Folgenden werden die durchgeführten Änderungen sowie die Ergebnisse von Syntheseroute **IIIa** aufgeführt.

4.5.2.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute **IIIa**

Die Herstellung der amorphen Cellulose wie auch die Oxidation der Cellulose erfolgten analog der Vorschrift von Tahiri *et al.* und bedurften keiner weiteren Modifizierung. Der pH-Wert des Reaktionsgemischs änderte sich nur geringfügig und musste lediglich nach den ersten dreißig Minuten mit Salzsäure auf den pH-Wert 10 eingestellt werden. Während der weiteren Reaktion blieb der Wert konstant auf 10. Die Ausbeute der oxidierten Cellulose **13** lag bei 58% und stimmte damit gut mit den Ergebnissen von Tahiri *et al.* überein.^[163] Wie in Tabelle 4.1 zu sehen ist, liegen die Signale der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Verbindung **13** ebenfalls im Bereich der Referenzwerte der Literatur.

Die nachfolgende Amidierung nach Karabulut *et al.* musste, im Gegensatz zu Syntheseroute **I**, im Zuge der guten Löslichkeit der oxidierten Cellulose **13** in Wasser nur geringfügig verändert werden.^[70] Dennoch bezieht sich die Vorschrift auf die Veresterung von Cellulose-Nanofasern und wurde im Folgenden auf eine Amidierung umgestellt. Statt des literaturbeschriebenen phosphatgepufferten Systems wurde eine 0,05 molare wässrige MES Lösung mit einem pH-Wert von 5 verwendet. Die Aktivierung durch EDC und NHS erfolgte an der Carboxygruppe der Verbindung **13** und unterlag damit der sterischen Hinderung durch das Polymer. Da sich Amine gegenüber Alkoholen jedoch durch eine höhere Nukleophilie auszeichnen, sollte die Amidierung begünstigt sein.^[165]

Oxidierter Cellulose 13 (Referenz)						
¹ H-NMR	3,41 (t)	3,61-3,75 (m)	3,9 (d)	4,56 (d)	9,25 (s)	
δ [ppm]	(3,26 (t))	(3,51 (t), 3,60 (t))	(3,76 (d))	(4,43 (d))	(-)	
¹³ C-NMR	72,9	74,3	75,4	80,8	102,3	175,8
δ [ppm]	(74,0)	(75,5)	(76,6)	(82,1)	(103,6)	(175,8)
FTIR	1029	1335	1415	1607	2895	3306
[ν/cm ⁻¹]	ν(C-O-C)	δ(CH)	ν(CO)δ(OH)	ν(C=O)	ν(OH)	ν(OH)
Ausbeute [%]	58(58)					

Tabelle 4.1: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung **13**. Referenz entspricht den Ergebnissen von Tahiri et al.,^[163] die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Bei der Umsetzung von **13** mit *para*-Hydroxyphenylalanin (**3**) wurde keine Hydroxyphenylcellulose **14a** erhalten. Auch die Variation der Reaktionstemperatur auf 50 °C und die Erhöhung der Reaktionszeit auf fünf Tage lieferte lediglich eine Reihe strukturell ähnlicher Nebenprodukte, die sich selbst nach säulenchromatographischer Aufarbeitung nicht weiter isolieren ließen. Es liegt nahe, dass die eingesetzten Substanzen EDC sowie NHS neben der Carboxyfunktion der oxidierten Cellulose **13** die Carboxygruppe der Ausgangsverbindung **3** aktivieren und eine Oligomerisierung von **3** mit sich führen. Zudem könnte EDC mit den freien Hydroxygruppen der C-2- und C-3-Positionen von **13** reagieren, jedoch ohne die in Reaktion **4.2** dargestellte Folgereaktion des *N*-Hydroxysuccinimids. Die genannten Nebenreaktionen würden zum Verbrauch von EDC führen, das somit nicht mehr für die Aktivierung der Carbonsäuregruppe an **13** zur Verfügung stehen würde. Weiterhin ist **3** gegenüber dem endständigen Amin **2** einer größeren sterischen Hinderung ausgesetzt, was eine Substitution an das ohnehin sterisch anspruchsvolle Polysaccharid **13** deutlich unwahrscheinlicher macht. Obwohl der, durch die Pufferlösung eingestellte, pH-Wert von 5 die Deprotonierung der Carboxygruppen verhindern sollte, könnten sich zu allem Überfluss die Carboxyfunktionen von **3** und **13** durch elektrostatische Wechselwirkung gegenseitig abstoßen, was einen weiteren Grund für die nicht erfolgte Umsetzung zu **14a** darstellt. Die genannte Betrachtung der möglichen Nebenreaktionen führte dazu, dass die

Versuche zur Umsetzung von **13** mit **3** eingestellt wurden und die Konzentration auf die Umsetzung mit **2** fiel.

Ebenso wie bei **3** wurde die Umsetzung mit **2** nach der Vorschrift von Karabulut *et al.* mit den bereits genannten Modifikationen durchgeführt. Die Dialyse erfolgte über eine Membran aus regenerierter Cellulose mit einer Ausschlussgrenze (*molecular weight cut-off*; MWCO) von 3500 g/mol. Die Zielverbindungen **14b** und **14c** (Abbildung 4.5) wurden als hellgraue Feststoffe mit einer Ausbeute von 18% (**14b**) und 14% (**14c**) erhalten. Dabei resultiert Verbindung **14b** aus der Umsetzung von **13** mit **2** und Verbindung **14c** aus der Umsetzung der 2,3-di-*O*-acetylierten 6-Carboxycellulose **23** mit **2**.

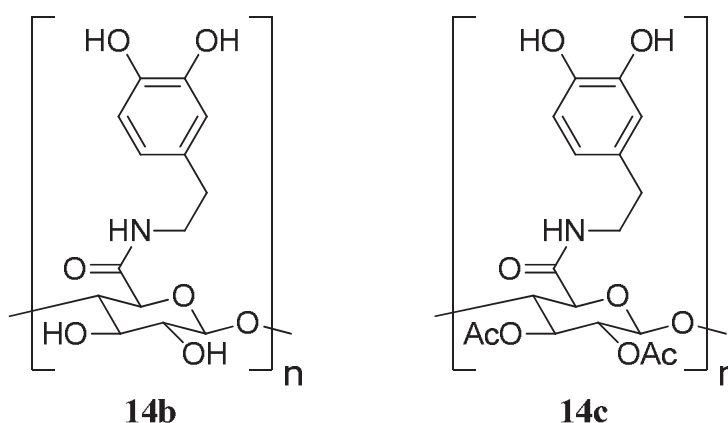


Abbildung 4.5: Zielverbindungen **14b** und **14c** der Syntheseroute **IIIa**.

Um mögliche Nebenreaktionen der oxidierten Cellulose **13** mit EDC zu vermeiden, wurden mit der Synthese von **23** die Hydroxyfunktionen der C-2- und C-3-Positionen durch Acetylgruppen geschützt. Die Acetylierung erfolgte über die Reaktion von **13** mit Essigsäureanhydrid und Iod. Da **23** eine wichtige Rolle in der Syntheseroute **IIIb** darstellt, werden sowohl die Reaktionsdurchführung als auch die Ergebnisse zur Synthese von **23** in den nachfolgenden Kapiteln 4.5.3.1 und 4.5.3.2 zur Syntheseroute **IIIb** aufgeführt. Die ^{13}C -NMR-Spektren und FTIR-Spektren der Verbindungen **14b** und **14c** werden in Tabelle 4.2 mit den Ausgangsverbindungen **13** und **23** verglichen.

Zielverbindung 14b (Referenz 1)							
¹³C-NMR	38,8	40,6	68,8	72,8	75,3	79,8	101,5
δ [ppm]	(-)	(-)	(72,9)	(74,3)	(75,4)	(80,8)	(102,3)
¹³C-NMR	116,6	116,6	123,0	129,8	144,1	144,3	172,1
δ [ppm]	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(175,8)
FTIR	876	1039	1152	1285	1405		
[v/cm ⁻¹]	(-)	(1029)	(-)	(-)	(-)		
	γ(Aromat-H)	ν(C-O-C)	δ(Aromat-H)	ν(C-N)	δ(OH)		
FTIR	-	1516	1625	2917	3271		
[v/cm ⁻¹]	(1415)	(-)	(1607)	(2895)	(3306)		
	ν(CO)δ(OH)	δ(NH)ν(CO)	ν(C=O)	ν(CH ₂)	ν(OH)		
Zielverbindung 14c (Referenz 2)							
¹³C-NMR	22,8	38,7	40,6	72,7	74,1	75,3	80,8
δ [ppm]	(23,8)	(-)	(-)	(73,2)	(74,5)	(75,9)	(80,6)
¹³C-NMR	116,2	116,6	123,8	129,8	142,4	143,5	173,8
δ [ppm]	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(180,9)
FTIR	842	1008	1114	1282	1368		
[v/cm ⁻¹]	(-)	(1045)	(-)	(-)	(-)		
	γ(Aromat-H)	ν(C-O-C)	δ(Aromat-H)	ν(C-N)	δ(OH)		
FTIR	-	1519	1651	1742	3169		
[v/cm ⁻¹]	(1411)	(-)	(1613)	(1733)	(3430)		
	ν(CO)δ(OH)	δ(NH)ν(CO)	ν(C=O)	ν(C=O)	ν(OH)		

Tabelle 4.2: ¹³C-NMR-Spektren und FTIR-Spektren der Verbindungen **14b** und **14c**. Referenz 1 entspricht der selbst hergestellten Verbindung **13**, Referenz 2 entspricht der selbst hergestellten Verbindung **23**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Die Analyse der ¹³C-NMR-Signale aus Tabelle 4.2 verdeutlicht, dass Verbindung **14b** zwei neue Signale bei den Verschiebungen von 38,8 ppm und 40,6 ppm aufweist, die von den sp³-Kohlenstoffen des substituierten Dopamins **2** stammen. Besonders auffallend

treten zudem mehrere Aromaten-Signale des Catechols im Bereich zwischen 116 ppm und 145 ppm auf, die ebenfalls auf die erfolgreiche Darstellung von **14b** hinweisen. Das ^{13}C -Signal der Carboxygruppe hat eine Verschiebung ins Hochfeld erfahren, da das substituierte Stickstoffatom eine geringere Elektronegativität gegenüber dem Sauerstoff aufweist und der Carboxy-Kohlenstoff somit besser abgeschirmt wird. Auch die FTIR-Analyse zeigt zwei neu auftretende Aromatensignale bei 876 cm^{-1} und 1152 cm^{-1} , während die Schwingungsbande der Carboxygruppe mit der Substitution zum Amid eine deutliche Verschiebung von 1415 cm^{-1} auf 1519 cm^{-1} durchfährt. In Abbildung 4.6 sowie Abbildung 4.7 sind die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Ergebnisse der Zielverbindungen **14b** und **14c** mit den Ausgangsverbindungen **13** und **23** zur Verdeutlichung gegenübergestellt.

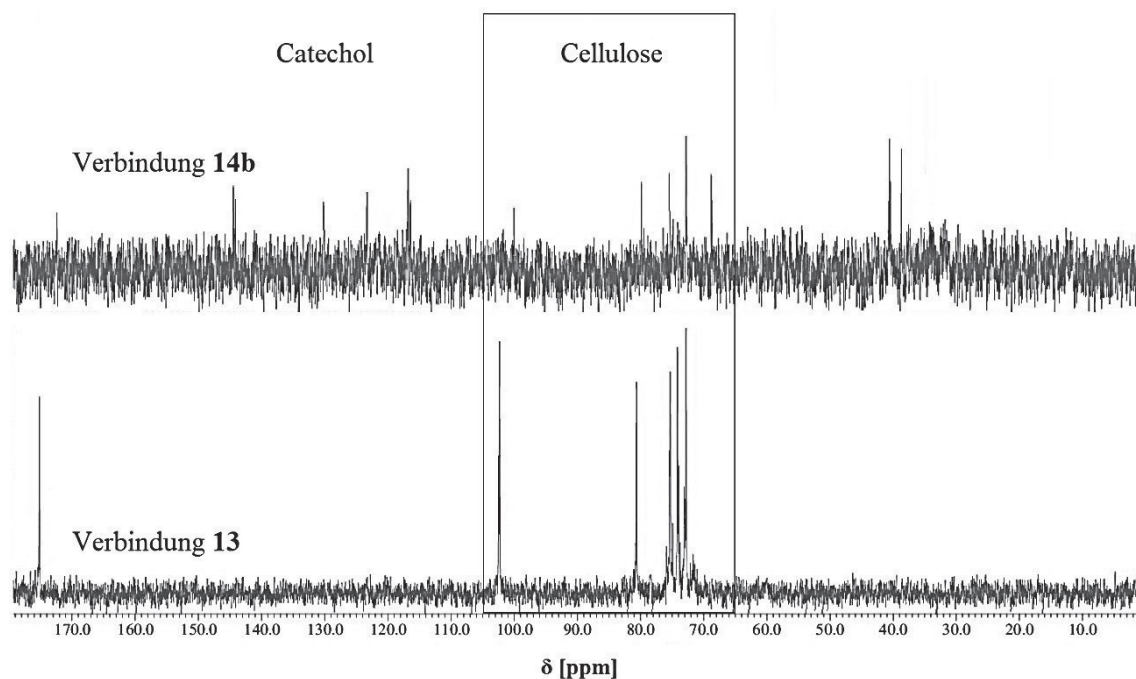


Abbildung 4.6: Gegenüberstellung der ^{13}C -NMR-Spektren von Zielverbindung **14b** mit Verbindung **13**.

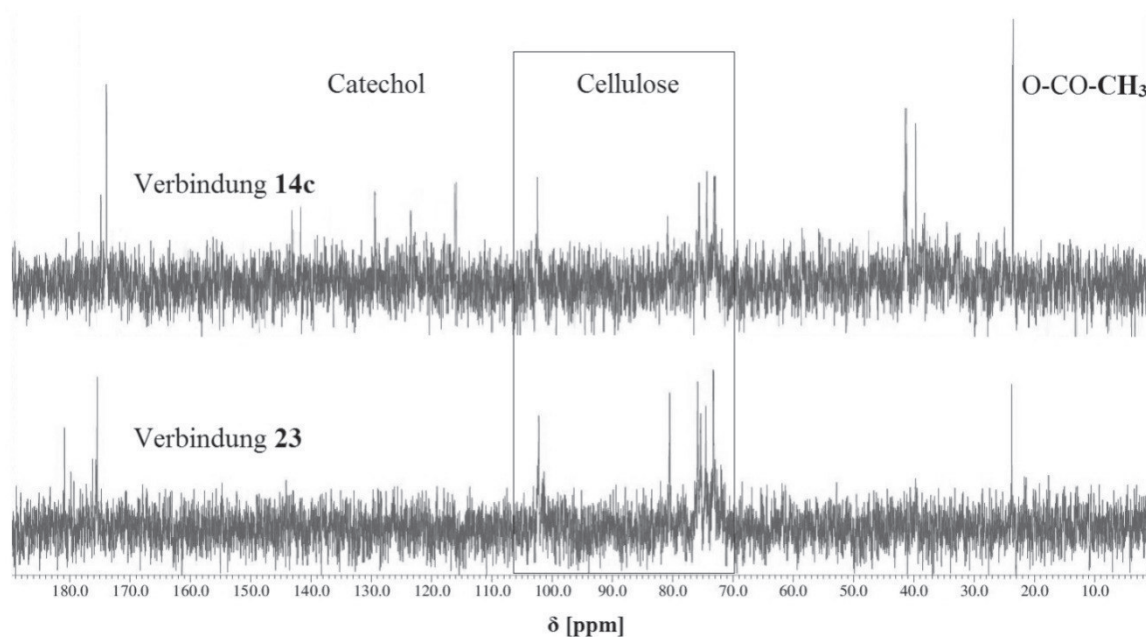


Abbildung 4.7: Gegenüberstellung der ^{13}C -NMR-Spektren von Zielverbindung **14c** mit Verbindung **23**.

Genauso wie Zielverbindung **14b** zeigt auch das Cellulosederivat **14c** neue signifikante Signale der Dihydroxyphenethylgruppe bei den Verschiebungen von 38,7 ppm, 40,6 ppm sowie im Aromatenbereich zwischen 116 ppm und 145 ppm, die zuvor nicht bei der Ausgangsverbindung **23** gefunden wurden. Weiterhin lassen sich die Signale des Cellulosederivats **23** sowohl im Bereich zwischen 70 ppm und 103 ppm als auch die Acetylsignale bei 22,8 ppm und 175,1 ppm erkennen. Wie auch bei **14b** treten im FTIR-Spektrum von **14c** neue Aromatensignale bei 842 cm^{-1} und 1114 cm^{-1} auf und die IR-Bande der Carboxygruppe bei 1411 cm^{-1} wird durch die Amidbande der NH- und CO-Schwingung bei 1519 cm^{-1} ersetzt. Besonders signifikant für die Darstellung von **14c** ist die Verschiebung der OH-Bande von 3430 cm^{-1} auf 3169 cm^{-1} , da mit der Amidierung das Signal der Carbonsäure verschwindet, dafür aber das substituierte Catechol eine deutliche OH-Bande mit sich führt.

Es war nicht möglich eine ^1H -NMR-spektroskopische Charakterisierung von **14b** und **14c** durchzuführen, da die Aufspaltungsmuster der Wasserstoff-Signale mehrere, sich überlagernde Multipletts zeigten. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass im Gegensatz zu Monosacchariden die Anordnung des Polysaccharids einen starken Einfluss auf die Abschirmung der Wasserstoffe besitzt. Werden die monomeren Einheiten des Cellulosederivats betrachtet, so weisen die Wasserstoffe mit scheinbar gleicher

chemischer Umgebung im Detail geringe Unterschiede in ihrer Wechselwirkung mit Nachbargruppen und benachbarten monomeren Einheiten auf, was sich in der leicht unterschiedlichen Verschiebung der Wasserstoff-Signale und der daraus resultierenden Linienverbreiterung widerspiegelt.^[166] Im ¹H-NMR-Spektrum liefern die vermeintlich chemisch gleichen Wasserstoffe des Polysaccharids somit ein Multiplett aus der Summe aller Einzelsignale. Dennoch konnte sowohl über ¹³C-NMR-spektroskopische als auch FTIR-spektroskopische Auswertung gezeigt werden, dass die Zielverbindungen **14b** und **14c** erfolgreich synthetisiert werden konnten.

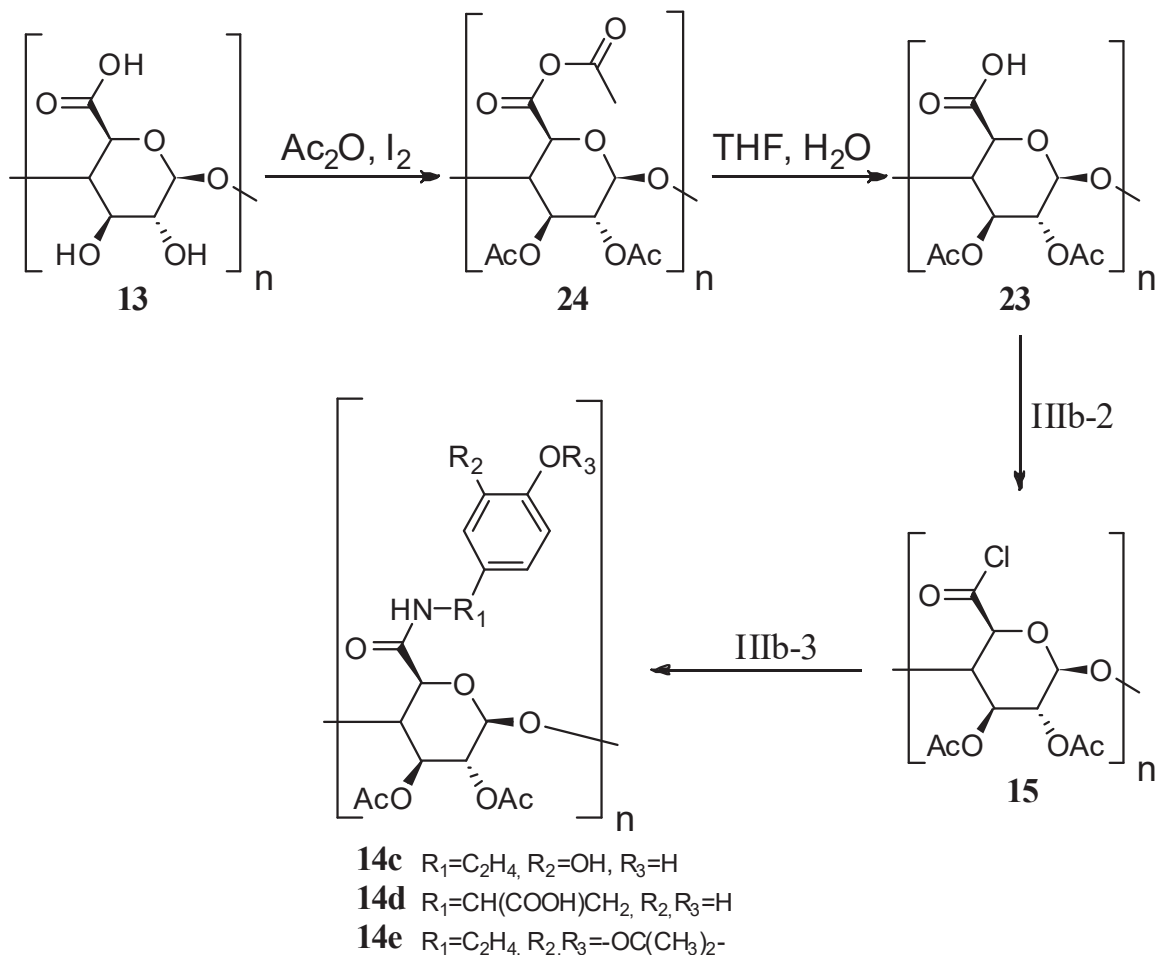
Mit dem Erhalt von **14c** wurde versucht die Ausbeute von 14% durch die Verwendung eines anderen Kupplungsreagenz zu optimieren. Dabei wurde (1-Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylidenaminoxy)dimethylamino-morpholino-carbenium-hexafluorophosphat (COMU) nach einer Vorschrift von Burke *et al.*^[167] zusammen mit Dopamin Hydrochlorid unter Argonstrom bei 40 °C zu einer Lösung von **23** in wasserfreiem DMSO gegeben und weiter mit Triethylamin als Hilfsbase versetzt. Das Gemisch wurde sechzehn Stunden bei 40 °C gerührt und schließlich zur Aufarbeitung für zwei Tage in einer Dialysemembran mit einer Ausschlussgrenze von 3500 g/mol dialysiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 50 °C entfernt und der erhaltene Feststoff abschließend noch einmal gefriergetrocknet. Die Ausbeute von **14c** lag jedoch mit 4% deutlich unterhalb der erhaltenen Ausbeute nach der modifizierten Vorschrift von Karabulut *et al.*. Es war damit nicht möglich die Synthese von **14c** über die Modifizierung des Kupplungsreagenz zu verbessern und es wurde nach weiteren Möglichkeiten für die Darstellung von **14b** und **14c** gesucht. Mit Syntheseroute **IIIb** sollte die Reaktivität der Carboxyfunktion von **23** über die Generierung einer Säurechloridgruppe erhöht werden. In den folgenden Kapiteln **4.5.3.1** und **4.5.3.2** werden Durchführung und Modifikation der Syntheseroute **IIIb** erläutert.

4.5.3 Syntheseroute **IIIb**

4.5.3.1 Erläuterung der Syntheseroute **IIIb**

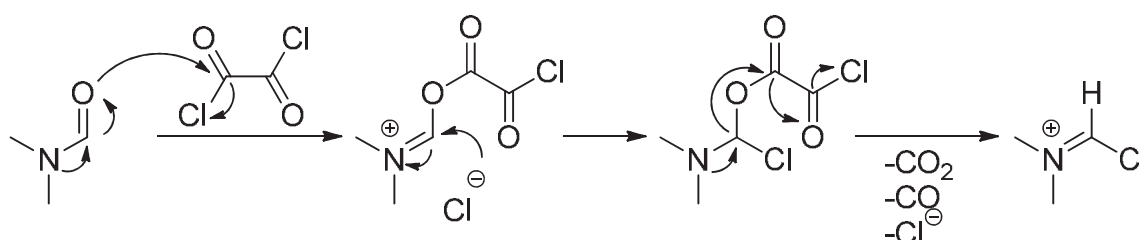
Ausgehend von Verbindung **13** sollte mit Syntheseroute **IIIb** die Amidierung über die vorangehende Bildung eines Carbonsäurechlorids weiter optimiert werden. Um jedoch die Löslichkeit der oxidierten Cellulose in Methylenchlorid zu gewährleisten und die Reaktion des Säurechlorids mit den freien Hydroxylgruppen der Cellulose zu verhindern,

mussten die Hydroxylfunktionen der C-2- und C-3-Positionen zuvor geschützt werden. Dies erfolgte nach einer Vorschrift von El-Nezhawy *et al.* durch Acetylierung der C-2- und C-3-Hydroxylgruppen mit Essigsäureanhydrid und Iod zum Cellulosederivat **24**. Die anschließende Spaltung des gebildeten Anhydrids **24** zur geschützten 6-Carboxylcellulose **23** erfolgte durch vierundzwanzigstündige Lagerung der Verbindung **24** in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser.^[168] Die darauffolgende Chlorierung der Carboxyfunktion sowie die weiterführende Amidierung des Säurechlorids **15** wurden nach der literaturbekannten Vorschrift von Temelkoff *et al.* durchgeführt, die auf einer modifizierten Methode von Tosin und Murphy beruht.^[169,170] In Reaktion 4.10 ist der vierstufige Reaktionsweg der Syntheseroute **IIIb** dargestellt.



Reaktion 4.10: Syntheseroute **IIIb** mit den Reaktionsschritten **IIIb-2** und **IIIb-3** sowie der vorausgehenden Acetylierung der oxidierten Cellulose.

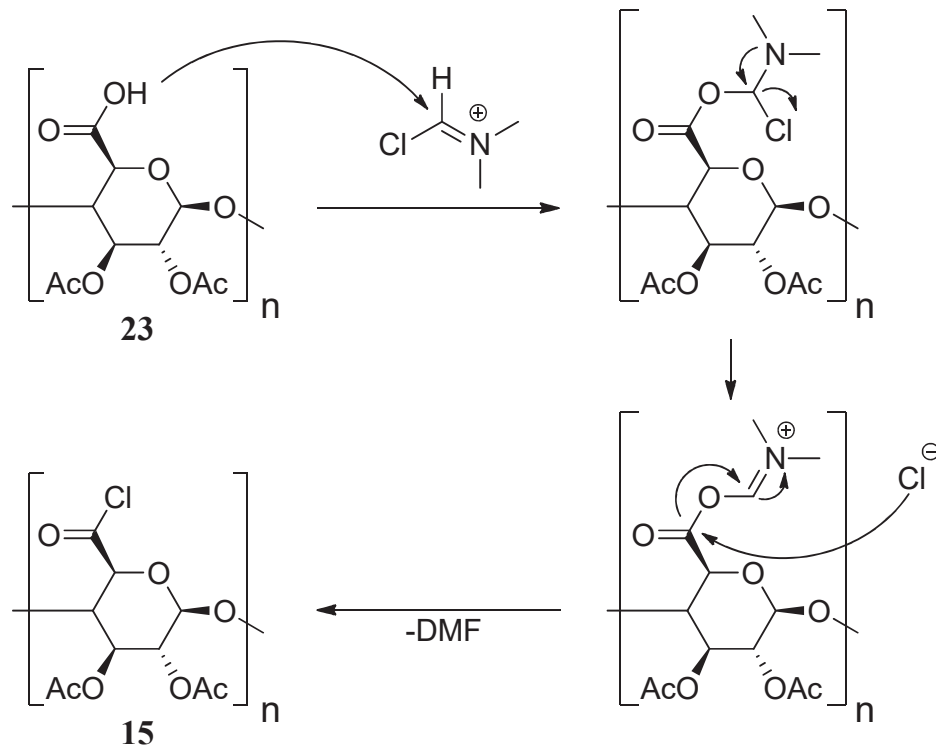
Die Chlorierung im Reaktionsschritt **IIIb-2** erfolgt über das *in situ* gebildete, mesomeriestabilisierte Vilsmeier-Haack-Reagenz als Intermediat aus der Reaktion von Dimethylformamid (DMF) mit Oxalylchlorid, das sich nur dahingehend vom Intermediat der Vilsmeier-Haack-Formylierung unterscheidet, indem ein Chloridion anstelle eines Dichlorophosphations dem Kation gegenüber steht. Der Mechanismus zur Bildung des Iminiumions sowie die Chlorierung der Carbonsäure **23** sind in den Reaktionen **4.11** und **4.12** dargestellt.



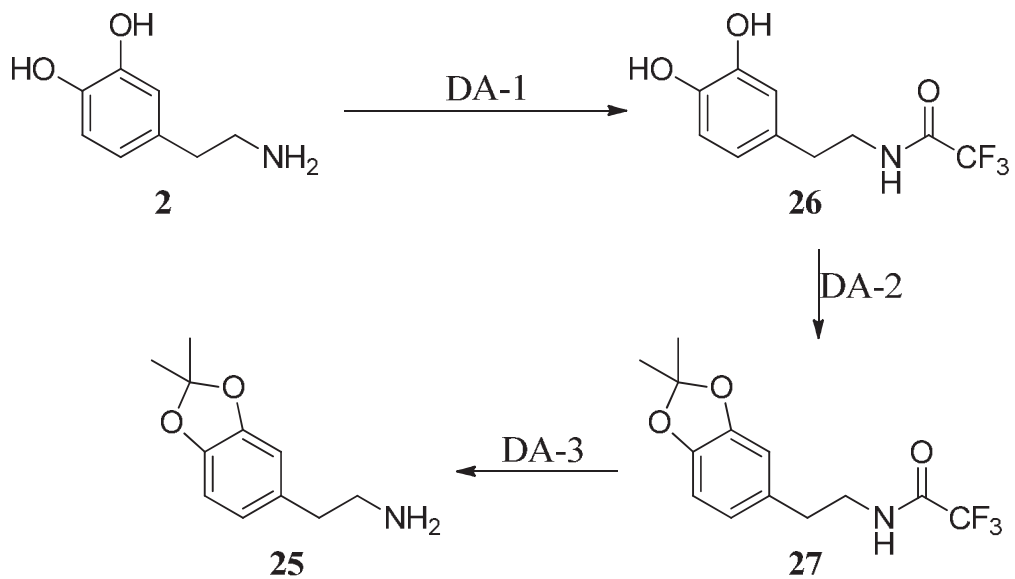
Reaktion 4.11: Reaktionsmechanismus der Bildung des reaktiven Iminiumions.

Im Zuge einer S_N-Reaktion wird nach Angriff der Hydroxylfunktion von Verbindung **23** am Iminium-Kohlenstoff zwischenzeitlich ein Ester gebildet, der sich durch Abspaltung eines Chloridions zum *N*-methylierten Anhydrid einer Carbonsäure mit einer Imidoameisensäure als Substitutionsprodukt bildet. Das freie Chloridion greift im weiteren Verlauf nukleophil an der Carboxygruppe des Intermediats an und generiert das Säurechlorid **15**. DMF wird im Verlauf der Reaktion regeneriert, das als Katalysator erneut mit Oxalylchlorid *in situ* zum Iminiumion umgewandelt wird.

Die anschließende Amidierung der Verbindung **15** mit den Ausgangsverbindungen **2** und **3** erfolgt durch nukleophilen Angriff der primären Amine am Carbonyl-Kohlenstoff von **15** unter Verdrängung des Chloratoms. Um möglichen Nebenreaktionen und darunter der Veresterung des Säurechlorids **15** mit den freien Hydroxylgruppen der Verbindung **2** entgegenzuwirken, wurden die Hydroxylfunktionen des Dopamins (**2**) zusätzlich in einer dreistufigen Synthese nach einer Vorschrift von Liu *et al.* mit 2,2-Dimethoxypropan (DMP) geschützt.^[171] Der Syntheseweg zum geschützten Dopaminderivat **25** ist in Reaktion **4.13** dargestellt und wird im Folgenden als Syntheseroute **DA** (Dopaminacetamid) bezeichnet.



Reaktion 4.12: Mechanismus der Carbonsäurechlorierung.



Reaktion 4.13: Syntheseweg des geschützten Dopamins 25. (DA-1) CF_3COOMe , Et_3N (DA-2) DMP, $TsOH$ (DA-3) $LiOH$.

Da β -Phenylamine wie Dopamin (2) bei Anwesenheit von Aldehyden und Ketonen eine Pictet-Spengler-Kondensation unter Bildung von Tetrahydroisochinolinderivaten eingehen können, ist es vor der Reaktion mit Aceton oder DMP notwendig die

Aminofunktion des Dopamins zu maskieren.^[172,173] Die erste Stufe der Darstellung von **25** umfasst damit die Amidierung von **2**. Das Hydrochlorid des Dopamins wird in Methanol gelöst und mit Argon entgast. Nach Zugabe von Trifluoressigsäuremethylester und Triethylamin als Protonenakzeptor wird die Reaktion in acht Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Dabei greift die Aminofunktion von **2** nukleophil am Carbonyl-Kohlenstoff des Trifluoressigsäuremethylesters an und generiert unter anschließender Abspaltung der Methoxygruppe das Trifluoressigsäureamid **26**. Im zweiten wichtigen Schritt erfolgt die eigentliche Schutzreaktion der Catecholfunktion. Durch Einsatz von DMP in absolutem Benzol wird unter Ausschluss von Wasser nach vierstündiger Reaktion das Isopropylidenketal **27** erhalten. Die *para*-Toluolsulfonsäure (TsOH) dient während der Reaktion als Katalysator und zeichnet sich gegenüber Schwefelsäure durch seinen nicht oxidierenden Charakter aus. Da DMP mit Wasser leicht zu Aceton und Methanol reagiert, wird es in nahezu vierfachem Überschuss eingesetzt, wodurch die Reaktion im Vergleich zu Schutzreaktionen mit Aceton als Reagens weniger empfindlich gegenüber Spuren von Wasser ist.^[174,175] Der dritte Syntheseschritt umfasst die Hydrolyse von **27** in Lithiumhydroxid-Lösung zum Acetonid **25**. Im folgenden Kapitel **4.5.3.2** werden die Modifikationen und Ergebnisse der Syntheseroute **IIIb** analysiert.

4.5.3.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute **IIIb**

Die Vorschrift zur Acetylierung der Carbonsäure **13** wurde insofern verändert, dass die Reaktionszeit auf zwei Tage erhöht wurde und die Reaktionstemperatur 50 °C betrug. Außerdem wurde unter Argonschutzgas gearbeitet. Dies war notwendig, um die vollständige Acetylierung am Polymer zu gewährleisten. Nach anschließender Anhydridspaltung und Aufarbeitung wurde **23** als hellbrauner Feststoff in einer Ausbeute von 65% erhalten, womit der Wert deutlich unterhalb der Literatursausbeute von 98% liegt.^[168] Diese deutlich schlechtere Umsetzung zur geschützten Cellulose **23** ist der sterischen Hinderung des Polymers und damit der teilweise unvollständigen Veresterung der C-2- und C-3- Positionen im Vergleich zum Monosaccharid der Literatur geschuldet. In Tabelle **4.3** werden die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie das FTIR-Spektrum von **23** mit der Ausgangsverbindung **13** verglichen.

Wie in Tabelle **4.3** deutlich zu erkennen ist, liefern die substituierten Acetylgruppen im ¹H-NMR-Spektrum ein deutliches Singulett bei einer Verschiebung von 2,45 ppm sowie

zwei Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum bei den Verschiebungen von 175,5 ppm und 23,8 ppm. Auch im FTIR-Spektrum treten eine neue CO-Bande bei 1733 cm^{-1} und eine CH_3 -Bande bei 1385 cm^{-1} auf und signalisieren damit die Umsetzung von **13** zur geschützten 2,3-Di-*O*-acetyl-6-carboxycellulose (**23**). Gerade bei der Betrachtung des gekoppelten ^1H -NMR-Spektrums fällt auf, dass die signifikanten Signale der Cellulose-Wasserstoffe des Polysaccharids **23** als zum Teil undefinierbare Multiplets dargestellt werden. Ursache dafür ist die im Kapitel 4.5.2.2 beschriebene Linienverbreiterung der Polysaccharide.^[166] Die Charakterisierung des Polysaccharids **23** musste damit über die gekoppelte Betrachtung der NMR- und FTIR-Spektren erfolgen.

Im weiteren Verlauf wurde die Carboxyfunktion von **23** zum Säurechlorid umgesetzt. Die Reaktion wurde analog der Vorschrift von Temelkoff *et al.* mit der Änderung durchgeführt, dass die Reaktionszeit auf vier Stunden erhöht wurde. Nach der Aufarbeitung wurde Verbindung **15** als gelber, stark hygroskopischer Feststoff mit einem charakteristischen, stechenden Geruch nach Chlorwasserstoff erhalten. Die Ausbeute lag mit 86% unter dem Ergebnis der Literatur von 97% am Monosaccharid, was für die Substitution am Polymer und unter Berücksichtigung sterischer Effekte dennoch als sehr gutes Ergebnis betrachtet werden kann. Der Vergleich der ^{13}C -NMR-Signale sowie der signifikanten Banden der FTIR-Spektren von **15** mit dem Cellulosederivat **23** wird in Tabelle 4.4 aufgezeigt.

2,3-Di- <i>O</i> -acetyl-6-carboxycellulose 23 (Referenz)								
^1H -NMR	2,45 (s)	3,74 (m)	4,91-4,83 (m)	4,24 (d)	5,11 (m)			
δ [ppm]	(-)	(3,41 (<i>t</i>))	(3,61-3,75(<i>m</i>))	(3,90 (<i>d</i>))	(4,56 (<i>d</i>))			
^{13}C -NMR	23,8	73,2	74,5	75,9	80,6	102,2	175,4	180,9
δ [ppm]	(-)	(72,9)	(74,3)	(75,4)	(80,8)	(102,3)	(-)	(175,8)
FTIR	1045	1385	1411	1613	1733	3430		
[v/cm^{-1}]	(1029)	(-)	(1415)	(1607)	(-)	(3306)		
	$\nu(\text{C-O-C})$	$\delta(\text{CH}_3\text{-CO})$	$\nu(\text{CO})\delta(\text{OH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{OH})$		

Tabelle 4.3: ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung **23**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Verbindung **13**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

2,3-Di-O-acetyl-6-carbonylchloridcellulose 15 (Referenz)								
¹³ C-NMR	19,9	68,8	69,5	82,2	99,9	107,4	166,0	169,4
δ [ppm]	(23,8)	(73,2)	(74,5)	(75,9)	(80,6)	(102,2)	(175,4)	(180,9)
FTIR	638, 696	999	1148	1676	1748	-		
[v/cm ⁻¹]	(-)	(1045)	(1243)	(1613)	(1733)	(3430)		
	v(C-Cl)	v(C-O-C)	v(C-O-CO)	v(C=O)	v(C=O)	v(OH)		

Tabelle 4.4: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung **15**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Verbindung **23**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Das Verschwinden der für **23** spezifischen OH-Bande bei 3430 cm⁻¹ weist auf die erfolgreiche Umsetzung der Carbonsäure zum Säurechlorid hin. Unterstützt wird diese Aussage von der deutlich erkennbaren Verschiebung der CO-Banden zu höheren Wellenzahlen und besonders durch das Auftreten der charakteristischen C-Cl-Banden bei 638 cm⁻¹ und 696 cm⁻¹, wie sie auch bei anderen Carbonsäurechloriden beispielsweise dem Benzoylchlorid zu finden sind.^[176] Auch die Betrachtung der ¹³C-NMR-spektroskopischen Signale zeigt, wie erwartet, eine deutliche Hochfeldverschiebung des C-6-Kohlenstoff-Signals von 180,9 ppm auf 169,4 ppm durch den Austausch der Hydroxylfunktion mit einem Chloratom, durch dessen geringere Elektronegativität gegenüber der Hydroxylgruppe die Abschirmung des C-6-Kohlenstoff stärker ist. Eine Charakterisierung über ¹H-NMR-Spektroskopie konnte nicht durchgeführt werden, da ähnlich der Verbindung **23** die auftretende Linienverbreiterung am Polysaccharid keine eindeutig charakterisierbaren Aufspaltungsmuster für die Wasserstoffatome lieferte.

Bevor die Synthese der Zielverbindungen **14c**, **14d** und **14e** weiter diskutiert wird, werden die Modifikationen der dreistufigen Syntheseroute **DA** des geschützten Dopaminderivats **25** nach der Vorschrift von Liu *et al.* aufgeführt.

Im ersten Reaktionsschritt **DA-1** wurde die Zeit der Entgasung mit Argon auf fünfzehn Minuten gesenkt. Zudem konnte auch die Reaktionszeit auf acht Stunden herab gesetzt werden. Verbindung **26** wurde als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 97% erhalten, was gut mit den Ergebnissen der Literatur von 98% übereinstimmt. Für den Reaktionsschritt **DA-2** wurde der sechsfache Ansatz gegenüber der Literatur gewählt, wodurch auch die Reaktionszeit von zwei Stunden^[171] auf vier Stunden erhöht werden

musste. Es wurden nur 250 mL trockenes Benzol als Lösungsmittel verwendet, womit das Verhältnis von Lösungsmittel zu **26** von 50 mL pro 1 g **26** (Literatur)^[171] auf 8 mL/1 g gesenkt werden konnte. Die Ausbeute von **27** lag mit 82% geringfügig unterhalb den Ergebnissen von Liu *et al.* (89%), was sich möglicherweise auf die zu geringe Reaktionszeit von vier Stunden in Anbetracht des sechsfachen Reaktionsansatzes zurückführen lässt. Auch für den dritten Reaktionsschritt **DA-3** wurde die Ansatzgröße bei gleichbleibendem Verhältnis der Reagenzien auf das Zehnfache erhöht und die Reaktionszeit verdoppelt. Verbindung **25** wurde als gelbes Öl in 84%iger Ausbeute erhalten, was gut mit der Literatursausbeute von 87% übereinstimmt. Bezogen auf die Ausgangsverbindung **2** lag die Ausbeute über die gesamte Syntheseroute mit 67% deutlich unterhalb der Literatursausbeute von 76%, was weitestgehend am zweiten Syntheseschritt **DA-2** und der erhöhten Ansatzgröße lag. Wie in Tabelle 4.5 zu sehen ist, stimmen die Signale der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **25** mit den Referenzwerten der Literatur überein.

Dopaminacetamid 25 (Referenz)						
¹ H-NMR	1,63 (s)	2,68 (t)	2,93 (t)	6,56 (dd)	6,62 (d)	6,62 (d)
δ [ppm]	(1,67 (s))	(2,66 (t))	(2,92 (t))	(6,59-6,66 (m))		
¹³ C-NMR	25,9	37,8	42,9	108,2	108,9	
δ [ppm]	(25,8)	(38,0)	(42,8)	(108,0)	(108,9)	
¹³ C-NMR	117,9	121,2	131,7	146,2	147,7	
δ [ppm]	(117,6)	(121,1)	(132,1)	(145,9)	(147,6)	
FTIR	1133	1201,1232	1446	1494	1679	2931
[v/cm ⁻¹]	v(C-N)	v(Aromat-O)	δ(CH ₂)	v(Aromat)	δ(NH ₂)	v(NH)

Tabelle 4.5: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung **25**. Referenz entspricht den Ergebnissen von Liu *et al.*,^[171] die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Die Darstellung der Zielverbindungen **14c**, **14d** und **14e** über den Syntheseweg **IIIb** erwies sich trotz der versuchten Optimierung der Syntheseroute **IIIa** als besonders schwierig. Die Umsetzung des Säurechlorids **15** mit den Ausgangsverbindungen **2** und **3**

zog aufgrund der freien Hydroxylgruppen an den Aromaten zahlreiche Nebenreaktionen mit sich, die dazu führten, dass die Verbindungen **14c** und **14d** auch durch säulenchromatographische Aufarbeitung nicht isoliert werden konnten. Es liegt nahe, dass das reaktive Säurechlorid **15** leicht mit den Amin- und Hydroxylfunktionen der Ausgangsstoffe reagierte und damit über die Hydroxylgruppen des Aromaten veresterte und mit den primären bzw. sekundären Aminogruppen am Alkylrest eine Amidreaktion einging. Demnach konnte ein Angriff des Säurechlorids an verschiedenen Positionen der Catechole erfolgen. Somit fungierten **2** und **3** als Linker zwischen den Cellulosemolekülen und führten zu einer unkontrollierten Vernetzung der funktionalisierten Cellulose. Aus diesem Grund wurde im Vorfeld das geschützte Dopaminacetonid **25** synthetisiert, das die besagten Nebenreaktionen unterbinden sollte. Bei der Umsetzung mit **25** ließen sich jedoch nur Spuren der Verbindung **14e** vorfinden, die sich nicht weiter aufarbeiten ließen. In weiteren Versuchen wurde auf Pyridin als Hilfsbase verzichtet, was zu keiner Umsetzung führte. Zudem wurde die Reaktionstemperatur für die Reaktionen mit und ohne Hilfsbase so variiert, dass das Reaktionsgemisch auf -20 °C gekühlt wurde und sich während der Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Die durchgeführten Modifikationen führten zu keiner Verbesserung der Ausbeute und Verbindung **25** wurde nach erfolgter Aufarbeitung nahezu vollständig zurück erhalten. Als mögliche Nebenreaktion könnte das Acetonid **25** trotz Anwesenheit von Pyridin teilweise säurekatalytisch zum Catechol **2** zurück reagiert sein, wodurch es wie bereits beschrieben ähnlich der Verbindung **3** zur Mehrfachsubstitution am Catechol und damit zur Vernetzung des Polysaccharids gekommen sein könnte.

Es war nicht möglich die Darstellung von **14c** über die Syntheseroute **IIIb** mit der Synthese von **25** als Vorstufe zu **14c** zu optimieren. Damit sollten die Arbeiten an Route **IIIb** und darüber hinaus an der gesamten Syntheseroute **III** eingestellt werden und es wurde nach einer weiteren Möglichkeit der Funktionalisierung gesucht, um Cellulose mit Catecholderivaten zu verknüpfen. Die entwickelte vierte Syntheseroute sowie Ergebnisse und Diskussion der Reaktionsschritte werden im folgenden Kapitel **4.6.1** dargelegt.

4.6 Darstellung der Catechole 17, 20, 21 und 42

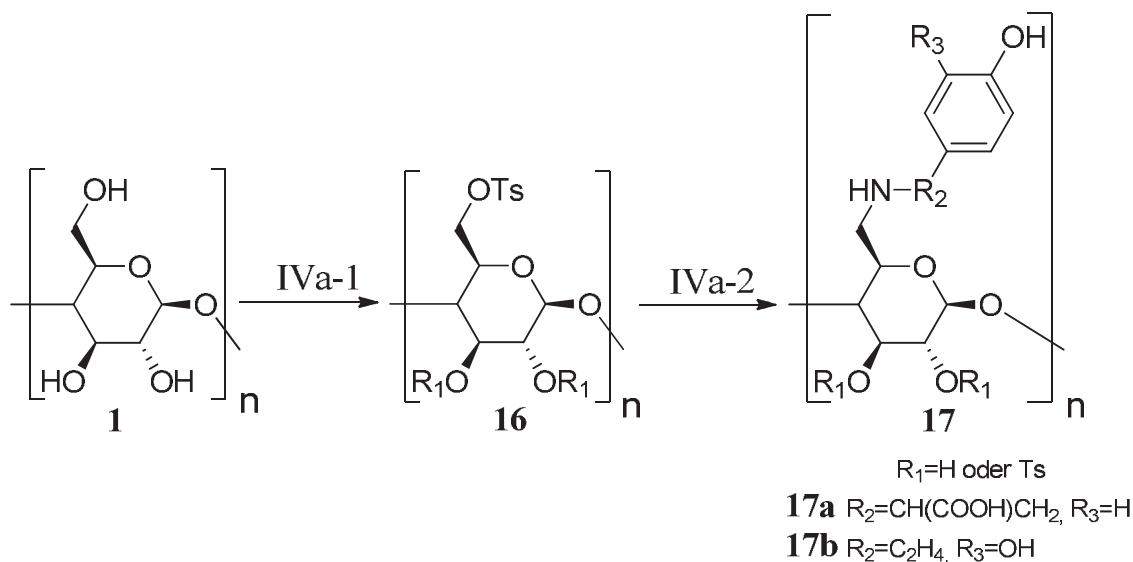
4.6.1 Erläuterung und Ergebnisse der Syntheseroute IV

Die vierte Syntheseroute basiert auf der Darstellung der literaturbekannten 6-*O*-Tosylcellulose (**16a**) und gliedert sich ausgehend von **16a** in drei Synthesewege auf. Allen drei Verzweigungen der Syntheseroute **IV** ist gemein, dass die Tosylatgruppe im Gegensatz zur vorherigen Hydroxylfunktion am C-6-Kohlenstoffatom eine gute Abgangsgruppe darstellt und sich besonders für Substitutionsreaktionen an der C-6-Position eignet. Während die Syntheseroute **IVa** die Substitution der Tosylatgruppe von **16a** mit verschiedenen Catecholaminen zur Generierung catecholfunktionalisierter Cellulosederivate umfasst, verlaufen die Syntheserouten **IVb** und **IVc** über den Zwischenschritt einer 1,3-dipolaren Cycloaddition unter Bildung eines 1,2,3-Triazols als Linker-Molekül. Die Darstellung von **16a** wird dabei in Syntheseroute **IVa** beschrieben.

4.6.2 Syntheseroute IVa

4.6.2.1 Erläuterung der Syntheseroute IVa

Um für die weitere Synthese eine Substitutionsreaktion zum Amin zu begünstigen, war es zunächst notwendig die C-6-Hydroxylgruppe in eine gute Abgangsgruppe umzuwandeln. Dies erfolgte über die Reaktion gelöster Cellulose (**1**) in DMAc und LiCl mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (Tosylchlorid) zum Celluloseosylat **16a** nach den Vorschriften von Elchinger *et al.*, Liu *et al.* und Rahn *et al.*, wobei sich mit dem Verhältnis der eingesetzten Verbindungen weitestgehend an Rahn *et al.* gehalten wurde.^[153,177,178] Die nachfolgende nukleophile Substitutionsreaktion mit den Ausgangsverbindungen **2** und **3** wurde an eine Vorschrift von Liu *et al.* angelehnt durchgeführt und weiter modifiziert. In Reaktion **4.14** ist der zweistufige Reaktionsweg der Syntheseroute **IVa** dargestellt.

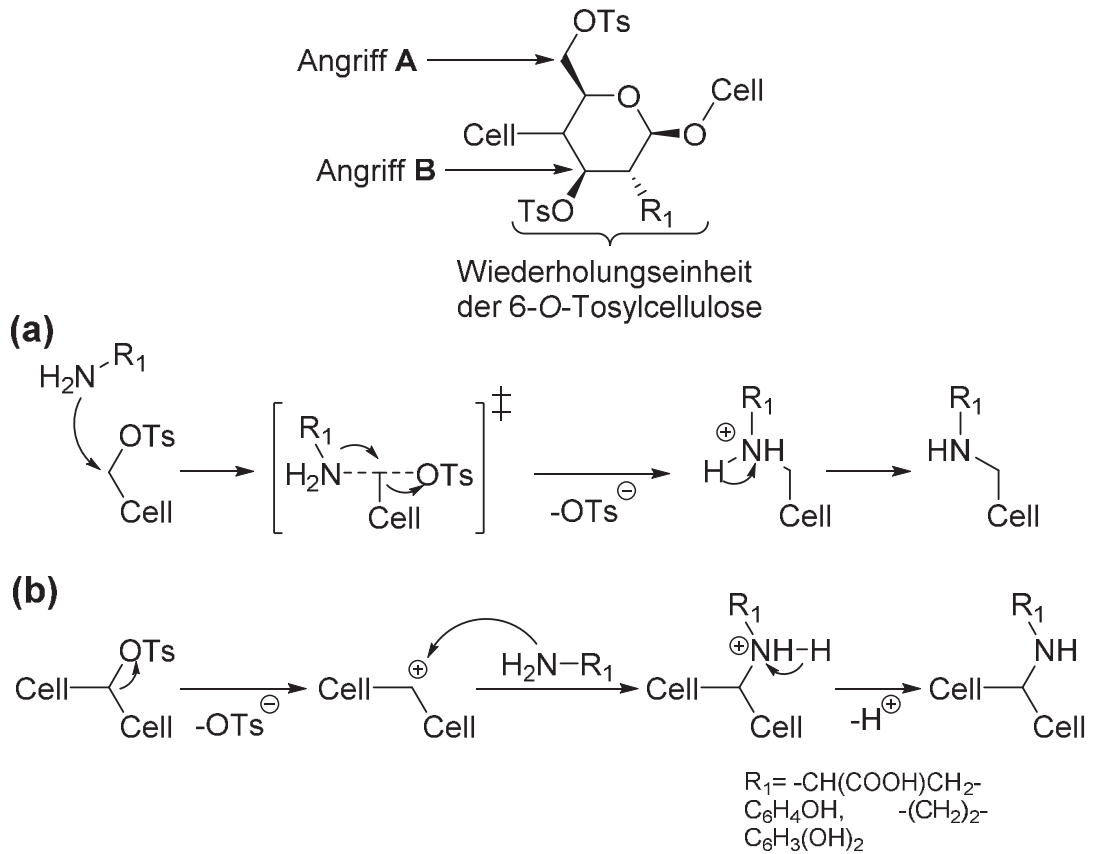


Reaktion 4.14: Syntheseroute *IVa* mit den Reaktionsschritten *IVa-1* und *IVa-2*.

Der Reaktionsschritt **IVa-1** umfasst die Tosylierung der C-6-Position der Cellulose **1**. Ausgehend von einer Celluloselösung in DMAc und Lithiumchlorid, deren Herstellung im Kapitel **4.3** der Syntheseroute **I** beschrieben ist, erfolgt der nukleophile Angriff des C-6-Sauerstoffs von **1** am Schwefelatom der Sulfonylgruppe. Die Reaktion wird mit 4,5%iger Celluloselösung durchgeführt, die mit Triethylamin versetzt und auf 8 °C gekühlt wird. Nach anschließender Zugabe von Tosylchlorid in DMAc wird die Reaktion für achtzehn Stunden fortgesetzt, wobei sich das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Aufarbeitung von **16a** erfolgt über Ausfällung in Wasser und anschließendem Waschen mit heißem und kaltem Wasser. Das Produkt wird zur Trocknung lyophilisiert. Während der Reaktion wird Chlorwasserstoff aus dem Chloridion des Säurechlorids und dem Wasserstoff der Hydroxylgruppe gebildet, das von der Hilfsbase Triethylamin als Hydrochlorid abgefangen wird.

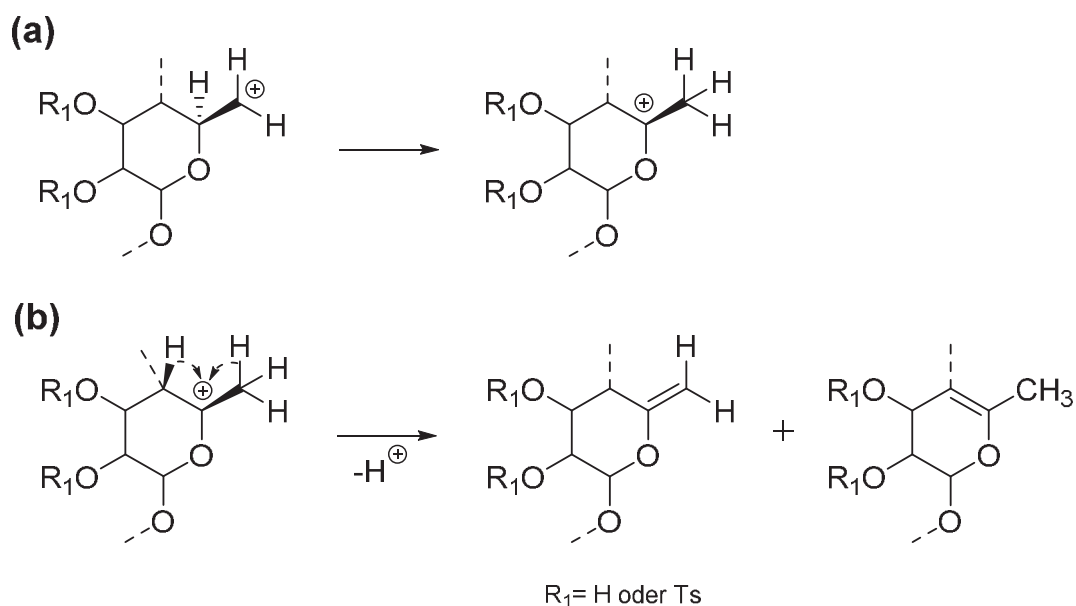
Im Reaktionsschritt **IVa-2** erfolgt der Austausch des Tosylatanions durch eine nukleophile Substitutionsreaktion (S_N -Reaktion). Das primäre Stickstoffatom des Amins greift am C-6-Kohlenstoff der 6-*O*-Tosylcellulose (**16a**) an und verdrängt die Tosylatgruppe unter Bildung eines 6-Amino-6-*desoxy*-Cellulosederivats. Die Reaktion erfolgt in DMSO unter Zugabe von Triethylamin und das Reaktionsgemisch wird für drei Tage bei 85 °C gerührt. Das Produkt wird in Wasser gefällt und zur Aufarbeitung (bei 4000 rpm für fünf Minuten) zentrifugiert. Nach drei weiteren Waschschrritten mit Wasser wird das Produkt gefriergetrocknet. In Reaktion **4.15** sind die vereinfachten

Mechanismen nach Ablauf einer S_N2 - und S_N1 -Reaktion am Beispiel von **16a** mit primären Aminen dargestellt.



Reaktion 4.15: Vereinfachter Reaktionsmechanismus der (a) S_N2 -Reaktion und (b) S_N1 -Reaktion am Beispiel von 6-O-Tosylcellulose (**16a**) mit primären Aminen.

Da eine Abspaltung der Tosylatgruppe an der C-6-Position ein primäres Carbeniumion bilden würde, das nicht mesomeriestabilisiert wäre, ist es wahrscheinlicher, dass die Substitutionsreaktion am C-6-Kohlenstoff nach dem Mechanismus einer S_N2 -Reaktion und damit über einen fünfbindigen Übergangszustand verläuft. Eine S_N2 -Reaktion ist zusätzlich durch den Überschuss der Nukleophile **2** und **3** begünstigt. Dennoch können an der C-6-Position und besonders auch an den Positionen C-2 und C-3 S_N1 -Reaktionen ablaufen, deren reaktive Carbeniumionen als Zwischenprodukte eine Reihe von Nebenreaktionen (Reaktion **4.16**) hervorrufen können.



Reaktion 4.16: Mögliche Nebenreaktionen des Carbeniumions der S_N1 -Reaktion. (a) Wagner-Meerwein-Umlagerung und (b) Deprotonierung.

Wie in Reaktion 4.16 vereinfacht dargestellt, kann sich das gebildete primäre Carbeniumion im Zuge einer Wagner-Meerwein-Umlagerung zum besser mesomeriestabilisierten sekundären Carbeniumion umlagern, wodurch der nukleophile Angriff des Amins am C-5-Kohlenstoff erfolgen würde. Weiterhin könnte durch Deprotonierung eine Doppelbindung zwischen C-5- und C-6-Kohlenstoff oder C-4- und C-5-Kohlenstoff gebildet werden, die einen weiteren Angriff der Verbindungen **2** und **3** unterbinden würde. Die Reaktivität des gebildeten Carbeniumions könnte darüber hinaus neben der Rückreaktion der Tosylatgruppe zu **16a** oder der Umsetzung zu **17a** bzw. **17b** im Fall der Umsetzung mit **2** eine Chlorierung der C-6-Position mit freien Chloridionen des Dopamin Hydrochlorids **2** bewirken. Im Kapitel 4.6.2.2 werden die durchgeführten Modifikationen der Syntheseroute **IVa** diskutiert.

4.6.2.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute IVa

Für die Synthese der 6-*O*-Tosylcellulose (**16a**) wurde unter den sehr ähnlichen Reaktionsvorschriften die Vorschrift von Rahn *et al.* verwendet, da das eingesetzte Verhältnis der Stoffmengen von Cellulose (**1**) zu Triethylamin und Tosylchlorid mit 1:3,4:1,7 deutlich niedriger lag als nach den Vorschriften von Elchinger *et al.* (1:4,8:2,4) und Liu *et al.* (1:9:4,4). Die Intention dahinter lag in der Ressourcenschonung der

eingesetzten Verbindungen. Die Vorschrift wurde nur geringfügig modifiziert, indem während des achtzehnstündigen Rührens die Kühlung auf 8 °C unterbrochen wurde, so dass sich das Reaktionsgemisch bis zum Ende der Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Mit einer Ausbeute von 77% stimmte das Ergebnis sehr gut mit der Literatur (75%) überein.^[153] Verbindung **16a** wurde mit einem Substitutionsgrad von 1,06 erhalten, da der Angriff des Tosylchlorids an der C-6-Hydroxylgruppe aufgrund geringerer sterischer Hinderung gegenüber den C-2- und C-3-Hydroxylgruppen bevorzugt ist. In Tabelle 4.6 werden die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie das FTIR-Spektrum von **16a** mit den Ergebnissen von Rahn *et al.* verglichen.

6-O-Tosylcellulose 16a (Referenz)						
¹³ C-NMR	21,7	69,2	72,2	73,4	75,2	98,0
δ [ppm]	(21,2)			(67,5-101,4)		
¹³ C-NMR	102,9	128,3	130,7	135,1	145,5	
δ [ppm]	(101,4)		(127,8-145,1)			
FTIR	806, 894	1025	1159, 1341	1593	3319	
[v/cm ⁻¹]	γ(Aromat-H)	ν(C-O-C)	ν(SO ₂)	ν(Aromat)	ν(OH)	

Tabelle 4.6: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung **16a**. Referenz entspricht den Ergebnissen von Rahn *et al.*,^[153] die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Das neu auftretende Signal bei einer Verschiebung von 21,7 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum von **16a** sowie die Verschiebungen im aromatischen Bereich zwischen 125 ppm und 145 ppm weisen auf die erfolgreiche Umsetzung zur 6-O-Tosylcellulose **16a** hin, wie sie auch von Rahn *et al.* beschrieben wurde. Ebenso stimmen die sp³-Kohlenstoffsignale der Cellulose im Bereich zwischen 69 ppm und 101 ppm gut mit der Literatur überein. Auch die FTIR-spektroskopische Analyse zeigt das deutliche Auftreten der signifikanten Aromatenbanden bei 806 cm⁻¹ und 894 cm⁻¹ sowie 1593 cm⁻¹. Die ¹H-NMR-spektroskopische Analyse ergibt zwei ausgeprägte Multipletts im aromatischen Bereich zwischen 7,0 ppm und 8,0 ppm. Da eine genaue Zuordnung der Wasserstoffatome aufgrund der bereits beschriebenen Linienverbreitung von

Polysacchariden jedoch nicht möglich war, wird die ^1H -spektroskopische Analyse kein Bestandteil der Aufklärung von **16a**.

Die Aminierung von 6-*O*-Tosylcellulose **16a** nach Liu *et al.* wurde zunächst mit den Ausgangsstoffen **2** und **3** analog der Vorschrift ohne Triethylamin durchgeführten. Dabei gelang es jedoch nicht die Zielverbindungen **17a** oder **17b** zu synthetisieren. Es liegt nahe, dass die Anwesenheit einer Carbonsäurefunktion bei **3** oder von Chlorwasserstoff bei Dopamin Hydrochlorid dazu führen, dass die Aminogruppe nicht deprotoniert wird und somit die Rückreaktion begünstigt ist. Folglich musste die Reaktionsvorschrift, ausgehend von **16a**, um die Zugabe von zwei Moläquivalenten Triethylamin als Hilfsbase bezogen auf **2** bzw. **3** erweitert werden, um den Chlorwasserstoff des Dopamin Hydrochlorids (**2**) zu binden und die Aminierung zu optimieren.

Die Zielverbindung **17a** konnte auch durch die Zugabe von Triethylamin nicht synthetisiert werden. Der Grund dafür liegt höchstwahrscheinlich in der schlechteren Zugänglichkeit des sekundären Amins **3** gegenüber dem primären Amin **2**, wodurch der Mechanismus der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion und damit die Bildung eines Carbeniumions deutlich wahrscheinlich wird. Wie bereits in Kapitel 4.6.2.1 erläutert wurde, führt eine $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion gegenüber einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zahlreiche Nebenreaktionen mit sich. Dadurch war die Darstellung eines C-6-catechol-funktionalisierten Cellulosederivat **17a** nicht möglich.

Die Zugabe von Triethylamin sowie eine Erhöhung der Reaktionszeit auf drei Tage führten jedoch zur erfolgreichen Umsetzung des primären Amins **2** und dem Abfangen des Chlorwasserstoffs durch die Hilfsbase, wodurch es möglich war, **17b** in 72%iger Ausbeute zu synthetisieren. In Abbildung 4.8 sind die Zielverbindungen **17b** und **17c** dargestellt. Dabei handelt es sich bei **17c** um das 2,3-di-*O*-acetylierte Cellulosederivat der Zielverbindung **17b**, das nach der erfolgreichen Darstellung von **17b** ebenfalls synthetisiert werden sollte, um die unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften von **17b** und **17c** miteinander zu vergleichen. Die Acetylierung der 6-*O*-Tosylcellulose **16a** wird analog der Darstellung von **24** mit Essigsäureanhydrid und Iod in den Kapiteln 4.5.3.1 und 4.5.3.2 durchgeführt. Die ^{13}C -NMR-spektroskopische Analyse als auch die FTIR-Analyse der 2,3-Di-*O*-acetyl-6-*O*-tosylcellulose (**16b**) erfolgen im experimentellen Teil dieser Arbeit im Kapitel 6.2.10. Ein Vergleich der ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten sowie der signifikanten FTIR-Banden von **17b** mit der Vorstufe **16a** wird in Tabelle 4.7 durchgeführt.

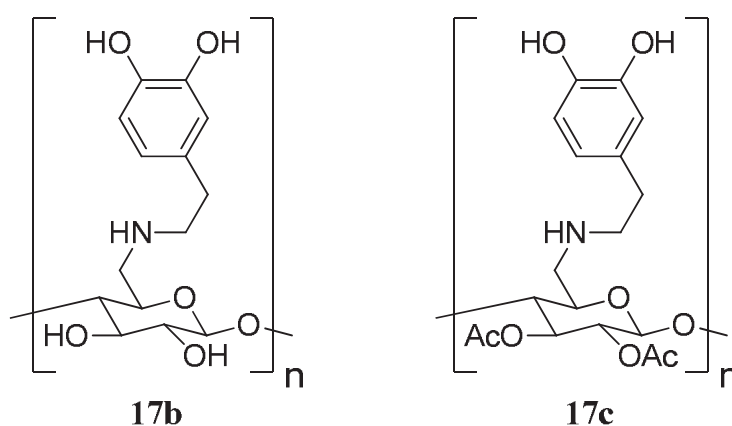


Abbildung 4.8: Zielverbindungen **17b** und **17c** der Syntheseroute **IVa**.

Zielverbindung 17b (Referenz)							
¹³ C-NMR	35,8	44,8	60,7	73,5	73,8	75,3	80,6
δ [ppm]	(-)	(-)	(69,2)	(73,4)	(72,2)	(75,2)	(98,0)
¹³ C-NMR	103,2	116,0	116,5	119,7	131,5	143,8	145,5
δ [ppm]	(102,9)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
FTIR	867	1063	1112	1175	1284		
[v/cm ⁻¹]	(894)	(1025)	(-)	(-)	(-)		
	γ(Aromat-H)	ν(C-O-C)	δ(Aromat-H)	ν(C-N)	ν(Aromat-O)		
FTIR	1345	1496	1601	3206	3326		
[v/cm ⁻¹]	(-)	(-)	(1593)	(3319)	(-)		
	δ(OH)	ν(Aromat)	ν(Aromat)	ν(OH)	ν(NH)		

Tabelle 4.7: ¹³C-NMR-Spektren und FTIR-Spektren der Verbindung **17b**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Verbindung **16a**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Signifikant für die Darstellung von **17b** tauchen die aromatischen Signale des Catecholrings im Bereich von 116,0 ppm bis 119,7 ppm sowie den Verschiebungen von 131,5 ppm, 143,8 ppm und 145,5 ppm auf, während hingegen die markanten sp²-Signale der Tosylatgruppe bei 130,7 ppm und 128,3 ppm sowie das Signal des sp³-Tosylkohlenstoffs bei 21,7 ppm verschwunden sind. Für Verbindung **17b** lassen sich

weiterhin die Cellulose-Signale im Bereich zwischen 60,7 ppm und 103,2 ppm wiederfinden, wobei der C-6-Kohlenstoff von **17b** im Vergleich zu **16a** mit einer Verschiebung von 69,2 ppm auf 60,7 ppm eine deutliche Hochfeldverschiebung erfahren hat. Dies ist auf die Substitution der Tosylatgruppe und die geringere Elektronegativität des Stickstoffs zurückzuführen, der das C-6-Kohlenstoffatom der Cellulose damit schlechter abschirmt. Auch im Vergleich der FTIR-Banden von **17b** und **16a** zeigt sich die erfolgreiche Darstellung der Zielverbindung **17b**. Die signifikant starken Banden der S=O-Valenzschwingung der Tosylatgruppe bei 1341 cm⁻¹, 1159 cm⁻¹ und 530 cm⁻¹ sind verschwunden, dafür treten deutlich die C-O-Valenzschwingung der Phenylhydroxylgruppen bei 1284 cm⁻¹ sowie die C-N- und N-H-Valenzschwingungen des substituierten Amins bei 1175 cm⁻¹ und 3326 cm⁻¹ hervor. Auch für **17b** war eine ¹H-NMR-spektroskopische Auswertung nicht möglich und ergab eine Reihe sich überlagernder Multipletts, die den einzelnen Wasserstoffen nicht weiter zugeordnet werden konnten.

Neben **16a** wurde auch versucht das diacetylierte Tosylcellulosederivat **16b** mit **2** umzusetzen. Allerdings konnte die Zielverbindung **17c** nicht dargestellt werden und **16b** wurde nahezu vollständig zurück erhalten. Die Reaktionstemperatur wurde daraufhin auf 110 °C und die Reaktionszeit auf fünf Tage erhöht wodurch, einer ¹³C-NMR- und FTIR-spektroskopischen Analyse nach, der Ablauf zahlreicher Nebenreaktionen begünstigt wurde. Die Umsetzung ergab ein Gemisch aus strukturell ähnlichen Produkten, die sich nicht weiter isolieren ließen.

Zur Darstellung weiterer Catechol-Cellulosederivate mit unterschiedlichen Linkergruppen wurde Syntheseroute **IVa** weiter umgestellt und erweitert. Die resultierende Syntheseroute **IVb** wird im folgenden Kapitel **4.6.3** behandelt.

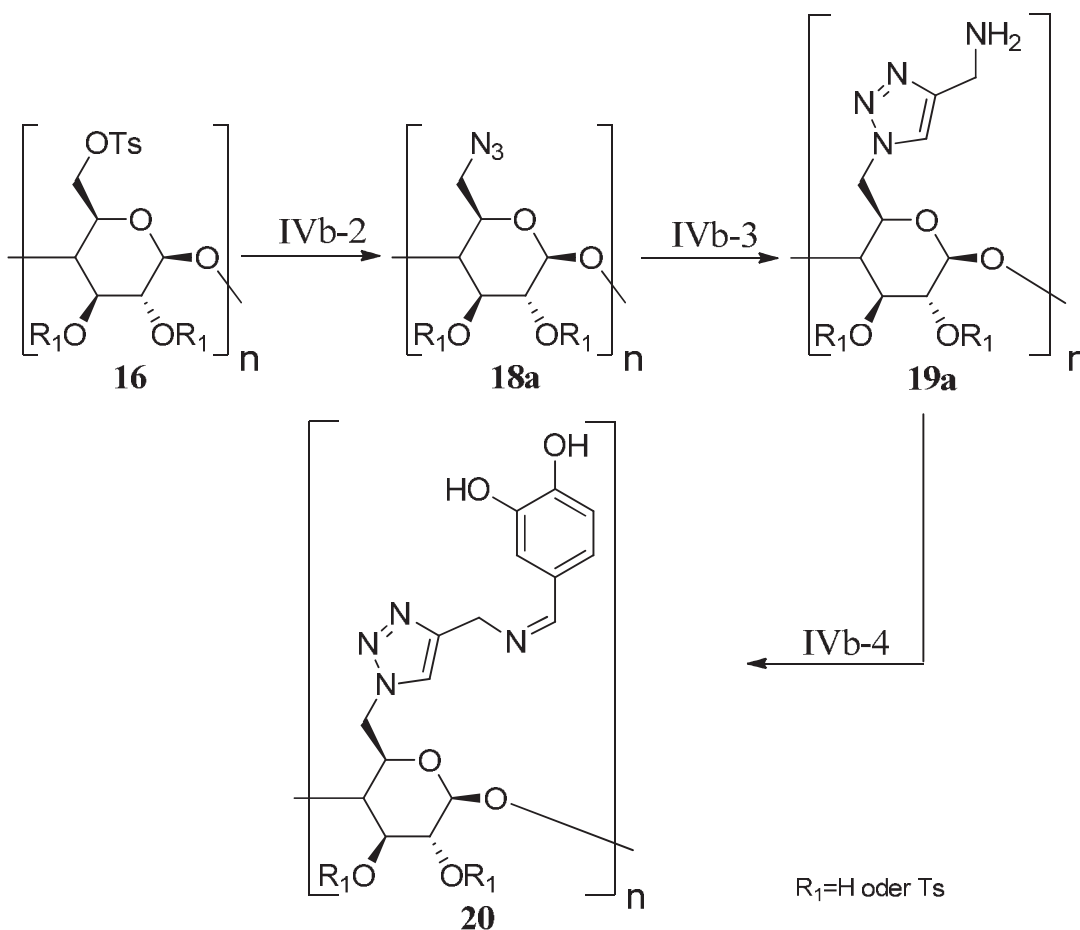
4.6.3 Syntheseroute IVb

4.6.3.1 Erläuterung der Syntheseroute IVb

Im Hinblick auf die, in Syntheseroute **II** bereits beschriebene, Bildung der Schiff'schen Basen **12** wurde der Plan gefasst durch Einfuhr eines Linker-Moleküls die sterische Hinderung der Iminbildung durch das Celluloserückgrat zu verringern. Um dies zu verwirklichen, sollten die Funktionalitäten aus Syntheseroute **II** getauscht werden, sodass sich die Carbonylfunktion am Catecholrest befindet und Cellulose (**1**) zum primären

Polyamin **19a** umgesetzt wird. Indem für das Linkermolekül eine aromatische, substituierte 1,2,3-Triazolgruppe gewählt wurde, sollte aufgrund von π - π -Wechselwirkungen der aromatischen Systeme von **4** und **19a** zudem eine T-förmige oder parallele Anordnung der π -Systeme ermöglicht werden,^[179,180] die eine Iminbildung durch räumliche Annäherung der funktionellen Gruppen verbessern könnte. Syntheseroute **IVb** umfasst damit den vierstufigen Syntheseweg von **20**, ausgehend von Cellulose (**1**), mit dem ersten Reaktionsschritt **IVb-1** der Tosylierung von Cellulose (**1**), wie er bereits in Syntheseroute **IVa** als Schritt **IVa-1** im Kapitel **4.6.2.1** beschrieben wurde. Die Reaktionsschritte **IVb-2**, **IVb-3** und **IVb-4** der Syntheseroute **IVb** sind, ausgehend von **16a**, in Reaktion **4.17** dargestellt.

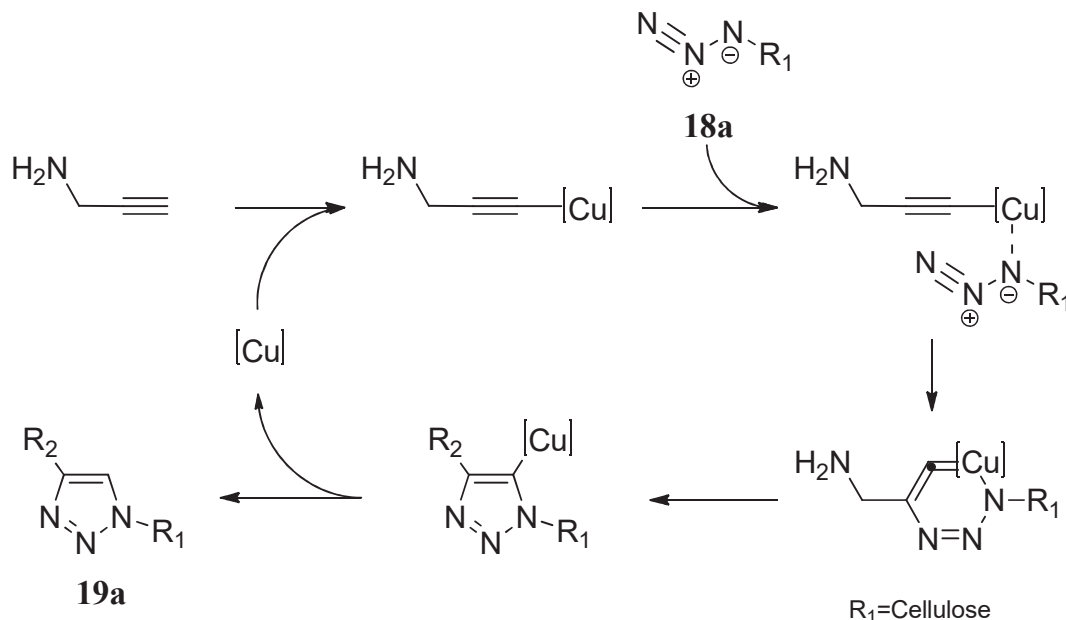
Die weitere Umsetzung von **16a** zur 6-Azido-6-*desoxy*-cellulose **18a** im Reaktionsschritt **IVb-2** erfolgte nach einer Vorschrift von Koschella *et al.* in Dimethylformamid durch Zugabe von Natriumazid.^[181] Das Reaktionsgemisch wird für achtzehn Stunden bei 100 °C gerührt und **18a** schließlich mit Wasser ausgefällt und gewaschen. Zuletzt wird das Produkt mit Ethanol gewaschen und bei 50 °C im Vakuum getrocknet. Ähnlich dem Austausch der Tosylatgruppe mit den Aminen **2** und **3** aus Syntheseroute **IVa** erfolgt die Azidierung der Cellulose über eine Substitutionsreaktion mit dem nukleophilen Azidanion. Aufgrund der Substitution am primären C-6-Kohlenstoffatom sowie einem eingesetzten Überschuss des Nukleophils wird für den Angriff des Azidanions und die Verdrängung der Tosylatgruppe der Ablauf nach einem S_N2-Mechanismus erwartet, wie er vergleichsweise in Reaktion **4.15** dargestellt ist.



Reaktion 4.17: Syntheseroute *IVb* mit den Reaktionsschritten *IVb-2*, *IVb-3* und *IVb-4*.

Syntheseschritt **IVb-3** umfasst die 1,3-dipolare Cycloaddition des Azids **18a** mit Propargylamin zum 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazol **19a**. Die Reaktion erfolgt bei Raumtemperatur in DMSO, ebenfalls nach einer adaptierten Vorschrift von Koschella *et al.* über die Vernetzung alkin- und azidfunktionalisierter Cellulosederivate.^[181] Dabei wird **19a** mit 1,5 Äquivalenten Propargylamin sowie Kupfersulfat-Pentahydrat und Natriumascorbat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für vierundzwanzig Stunden gerührt und das Produkt **20** anschließend mit Wasser ausgefällt, gewaschen und gefriergetrocknet. Bei der nicht katalysierten 1,3-dipolaren Huisgen-Cycloaddition von Azidderivaten mit unsymmetrischen Alkinen wird eine Mischung der 1,4- und 1,5-disubstituierten 1,2,3-Triazol-Regioisomere erhalten.^[182,183] Durch die Zugabe des Kupferkatalysators läuft die konzertierte Reaktion jedoch regioselektiv ab und kann damit zur Reihe der zielgerichteten „Klick-Reaktionen“ nach Sharpless gezählt werden, die sich unter anderem durch hohe Atomeffizienz, Stereospezifität, einfache Reaktionsbedingungen sowie einfache Aufarbeitung und Isolierung auszeichnen.^[184] In

Reaktion **4.18** ist der vereinfachte Mechanismus der kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition von **18a** mit Propargylamin dargestellt.



Reaktion 4.18: Vereinfachter Mechanismus der 1,3-dipolaren Cycloaddition von **18a** mit Propargylamin unter Einwirkung von Cu(I).^[185,186]

Zu Beginn der Reaktion wird Cu(II) vom anwesenden Natriumascorbat zu Cu(I) reduziert und koordiniert an die Dreifachbindung des Alkins. Durch einen Überschuss an Natriumascorbat kann zudem die Bildung oxidativer Homokupplungsprodukte verhindert werden. Das Alkin wird deprotoniert und Cu(I) bindet sich kovalent an das Propargylamin. Der Kupferkatalysator bildet eine erneute koordinative Bindung zum funktionalisierten Azid **18a** aus und über einen sechsgliedrigen Übergangszustand wird ein 1,4,5-trisubstituiertes 1,2,3-Triazol gebildet. Der Katalysator wird regeneriert und das Triazol zu **19a** protoniert.^[187]

Die Umsetzung von **19a** zum Imin **20** im Reaktionsschritt **IVb-4** erfolgt anschließend nach einer Vorschrift von D'hooghe *et al.* und Becker *et al.* und damit analog der Darstellung der Imine **12a** und **12b** aus Syntheseroute **II**. Als Ausgangsverbindung diente Protocatechualdehyd (**4**). Der Mechanismus zur Umsetzung von Carbonylverbindungen mit primären Aminen zum Imin ist sinngemäß in Reaktion **4.6** im Kapitel **4.4.1** dargestellt. Im folgenden Kapitel **4.6.3.2** werden die durchgeführten Modifikationen der Syntheseroute **IVb** erläutert und diskutiert.

4.6.3.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute IVb

Die Darstellung der 6-Azido-6-*desoxy*-cellulose **18a** nach Koschella *et al.* wurde verändert, indem die Reaktionszeit von vierundzwanzig auf achtzehn Stunden gesenkt wurde. Weitere Modifikationen brauchten nicht durchgeführt zu werden. Die Ausbeute von 92% deckt sich mit den Ergebnissen von Koschella *et al.* von 97% mit dem Unterschied, dass der Substitutionsgrad der Azidgruppen mit $DS_{Azid}=0,94$ über dem Wert der Literatur von 0,81 liegt. Es war nicht möglich alle Tosylatgruppen zu substituieren, dennoch wurde deren Substitutionsgrad (DS_{Tosyl}) von 0,06 auf 0,02 gesenkt. Es liegt nahe, dass zwei Drittel der C-2- und C-3-Tosylgruppen während der Reaktion bei einer Temperatur von 100 °C abgespalten wurden und eine Substitution mit Wasser, mit Amin oder gar eine Deprotonierung und Ausbildung eines ungesättigten Cellulosederivats stattfand (Vergleich Reaktion **4.16**). Aufgrund des äußerst geringen Anteils an, somit entstandenen, Doppelbindungen wurden entsprechende Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum von den intensiven Signalen des Catechol-Aromaten überlagert. Auch in der Literatur war es nicht möglich den Substitutionsgrad der Tosylatgruppen vollständig zu dezimieren, sondern lediglich auf einen DS_{Tosyl} von 0,01 zu senken. In Tabelle **4.8** sind die ^{13}C -NMR- sowie FTIR-spektroskopischen Ergebnisse der Darstellung von **18a** mit den Werten der Literatur gegenüber gestellt.

6-Azido-6- <i>desoxy</i> -cellulose 18a (Referenz)						
^{13}C -NMR	51,2	68,9	73,5	75,5	79,8	102,8
δ [ppm]	(51,5)	(-)	(72,3)	(75,6)	(79,6)	(103,3)
FTIR	1032	1156	1281	2104	2890	3405
[v/cm^{-1}]	$\text{v}(\text{C-O-C})$	$\text{v}(\text{C-O})$	$\text{v}(\text{C-N})$	$\text{v}(\text{N}_3)$	$\text{v}(\text{CH})$	$\text{v}(\text{OH})$

Tabelle 4.8: ^{13}C -NMR-Spektren und FTIR-Spektren der Verbindung **18a**. Referenz entspricht den Ergebnissen von Koschella *et al.*,^[181] die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Die Werte der ^{13}C -NMR-spektroskopischen Analyse stimmen gut mit der Literatur überein. Das Signal des C-6-Kohlenstoffs wurde mit der Substitution der Tosylatgruppe bei Verschiebungen von 69,2 ppm (C-6, **16a**) und 51,2 ppm (C-6, **18a**) deutlich ins

Hochfeld verschoben. Ebenso zeigt das intensive N=N-Valenzsignal bei 2104 cm^{-1} im FTIR-Spektrum die Umsetzung zur 6-Azido-6-*desoxy*-cellulose **18a** an.

Parallel zur Darstellung von **18a** wurde das 2,3-di-*O*-acetylierte Derivat der 6-Azid-Cellulose **18b** synthetisiert, um im Hinblick auf die weitere Syntheseroute die Löslichkeit des Cellulosederivats in organischen Lösungsmitteln zu verbessern. Die Acetylierung von **18a** erfolgte, im Gegensatz zur Acetylierung von **16a**, nach einer Vorschrift von Deus *et al.* mit dem Vorteil, dass unter Erhöhung der Reaktionszeit auf fünf Tage auf Iod verzichtet werden konnte.^[188] Dazu wurde **18a** in absolutem Pyridin mit Essigsäureanhydrid für fünf Tag bei 60 °C gerührt und anschließend aufgearbeitet. **18b** konnte mit einer Ausbeute von 86% erhalten werden. Die ^{13}C -NMR- und FTIR-spektroskopischen Daten sind in Tabelle 4.9 aufgeführt.

2,3-Di- <i>O</i> -acetyl-6-azido-6- <i>desoxy</i> -cellulose 18b (Referenz)								
^{13}C -NMR	21,1	50,7	69,0	72,0	75,7	76,3	99,6	169,5
δ [ppm]	(-)	(51,2)	(68,9)	(73,5)	(75,5)	(79,8)	(102,8)	(-)
FTIR	1044	1216	1369	1746	2104	2936		
[ν/cm^{-1}]	$\nu(\text{C-O-C})$	$\nu(\text{C-O-CO})$	$\delta(\text{CH}_3\text{-C=O})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{N}_3)$	$\nu(\text{CH})$		

Tabelle 4.9: ^{13}C -NMR-Spektren und FTIR-Spektren der Verbindung **18b**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Verbindung **18a**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Es zeigt sich deutlich, dass mit den neuen Signalen der Acetylgruppen bei den Verschiebungen von 21,1 ppm und 169,5 ppm die erfolgreiche Acetylierung von **18a** erfolgte. Die weiteren Signale des Cellulosegrundgerüsts bleiben erhalten und verändern sich, aufgrund der Veresterung der C-2- und C-3-Hydroxylgruppen, im Vergleich zu **18a** nur leicht um maximal 1,5 ppm in ihren Verschiebungen. Auch im FTIR-Spektrum signalisieren die markanten C=O-Valenzschwingungsbanden bei 1746 cm^{-1} , 1369 cm^{-1} und 1216 cm^{-1} die Acetylierung der freien Hydroxylgruppen.

In weiteren Versuchen wurde die, im Kapitel 4.6.2.2 beschriebene, 2,3-Di-*O*-acetyl-6-*O*-tosylcellulose **16b** ebenfalls nach der Vorschrift von Deus *et al.* synthetisiert. Allerdings wurde die Ausbeute von 67% dadurch nicht weiter erhöht. Für die Darstellung der Verbindung **18b** zeigte sich jedoch, dass eine Azidierung von **16a**

und anschließende Acetylierung insgesamt deutlich höhere Ausbeuten lieferte, als die Azidierung der zuvor acetylierten 6-*O*-Tosylcellulose **16b**. Die folgende Abbildung 4.9 veranschaulicht anhand der unterschiedlichen Ausbeuten die Darstellung von **18b** über die zwei genannten Reaktionswege.

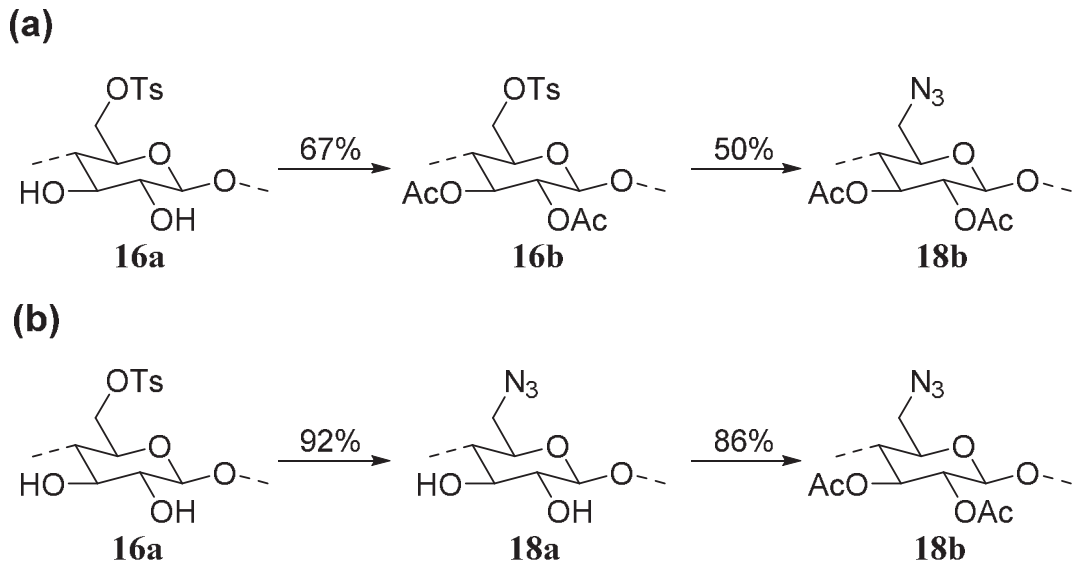


Abbildung 4.9: Vereinfachte Gegenüberstellung der Ausbeuten der beiden Reaktionswege von **18b** ausgehend von **16a**.

Wie Abbildung 4.9 verdeutlicht, liegt die Gesamtausbeute von **18b** nach Reaktionsweg (a) bei 33%, während sie nach Reaktionsweg (b) mit 79% mehr als doppelt so hoch ist. Die Acetylierung des Celluloserückgrats erhöht die sterische Hinderung einer anschließenden Substitutionsreaktion am C-6-Kohlenstoffatom nach (a). Im Gegensatz dazu wird durch den Austausch der Tosylatgruppe mit der Azidogruppe nach (b) der sterische Anspruch des Moleküls deutlich gesenkt. Die anschließende Acetylierung von **18a** findet sogar mit höheren Ausbeuten statt, als es bei **16a** der Fall ist.

Die Vorschrift von Koschella *et al.* bezieht sich auf die Vernetzung funktionalisierter Cellulosestränge unter der Bildung von Hydrogelen und wurde für Reaktionsschritt IVb-3 auf die 1,3-dipolare Cycloaddition von **18a** wie auch **18b** mit Propargylamin umgestellt. Aufgrund der besseren Löslichkeit der Azidcellulosen **18a** und **18b** in organischen Lösungsmitteln, im Gegensatz zu Wasser, wurde die Reaktion in DMSO durchgeführt. Zudem wurde anstelle von Ascorbinsäure Natriumascorbat zur Reduktion des Kupferkatalysators eingesetzt. Die Reaktionszeit wurde auf

vierundzwanzig Stunden erhöht. Die Verbindungen **19a** und **19b** fielen als schwach grüne Feststoffe während der Reaktion aus und konnten problemlos durch Zugabe von Wasser vollständig gefällt werden. Beide Verbindungen wurden mit einer sehr guten Ausbeute von 99% erhalten. Die FTIR-spektroskopischen Ergebnisse von **19a** und **19b** sind in Tabelle 4.10 dargestellt.

Triazolcellulose 19a (Referenz 1)						
FTIR	819	1018	1176	1435	1600	
[v/cm ⁻¹]	(-)	(1032)	(1156)	(-)	(-)	
	$\gamma(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C-O-C})$	$\nu(\text{C-O})$	$\delta(\text{CH}_2)$	$\delta(\text{NH}_2)$	
FTIR	1651	2111	2916	3155	3272	
[v/cm ⁻¹]	(-)	(2104)	(2890)	(-)	(3405)	
	$\nu(\text{Triazol})$	$\nu(\text{Triazol})$	$\nu(\text{CH}_2)$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{NH,OH})$	

Acetylierte Triazolcellulose 19b (Referenz 2)						
FTIR	819	1041	1220	1369	1434	1602
[v/cm ⁻¹]	(-)	(1044)	(1216)	(1369)	(-)	(-)
	$\gamma(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C-O-C})$	$\nu(\text{C-O-CO})$	$\delta(\text{CH}_3\text{-C=O})$	$\nu(\text{CH}_2)$	$\delta(\text{NH}_2)$
FTIR	1668	1746	2114	2930	3141	3273
[v/cm ⁻¹]	(-)	(1746)	(2104)	(2936)	(-)	(-)
	$\nu(\text{Triazol})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{Triazol})$	$\nu(\text{CH}_2)$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{NH})$

Tabelle 4.10: FTIR-Spektren der Verbindungen **19a** und **19b**. Referenz 1 entspricht der selbst hergestellten Verbindung **18a**, Referenz 2 entspricht der selbst hergestellten Verbindung **18b**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Eine NMR-spektroskopische Analyse der Triazol-Celluloseverbindungen **19a** und **19b** war nicht möglich, da sich die Verbindungen durch eine äußerst schlechte Löslichkeit in einer größeren Reihe an Lösungsmitteln auszeichneten. Getestet wurden: Cyclohexan, Pentan, Toluol, Diethylether, Methylchlorid, Chloroform, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Pyridin, Wasser, Aceton, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Essigsäure, Ethylacetat. Auch die Acetylierung zu **19b** verbesserte die Lösungseigenschaften nicht. Allerdings konnte die Aufklärung der

Verbindungen über die gemeinsame Auswertung der Ergebnisse der FTIR-Spektroskopie, sowie der Elementaranalyse erfolgen. Markant für die Umsetzung ist die deutliche Veränderung der intensiven N_3 -Valenzschwingung bei 2104 cm^{-1} , die sich zudem bei beiden Verbindungen um etwa 10 cm^{-1} auf circa 2114 cm^{-1} verschoben hat. Die Doppelbande der NH-Valenzschwingung für primäre Amine zeigt sich bei 3272 cm^{-1} und im Bereich von 3150 cm^{-1} . Die NH-Deformationsschwingung hingegen ist für beide Verbindungen einheitlich bei 1600 cm^{-1} und 819 cm^{-1} zu finden, wird im FTIR-Spektrum von **19b** aber stärker von der Triazol-Schwingungsbande bei 1668 cm^{-1} überlagert. Die Elementaranalysen der beiden Triazolcellulosen sind im experimentellen Teil unter **19a** und **19b** aufgeführt.

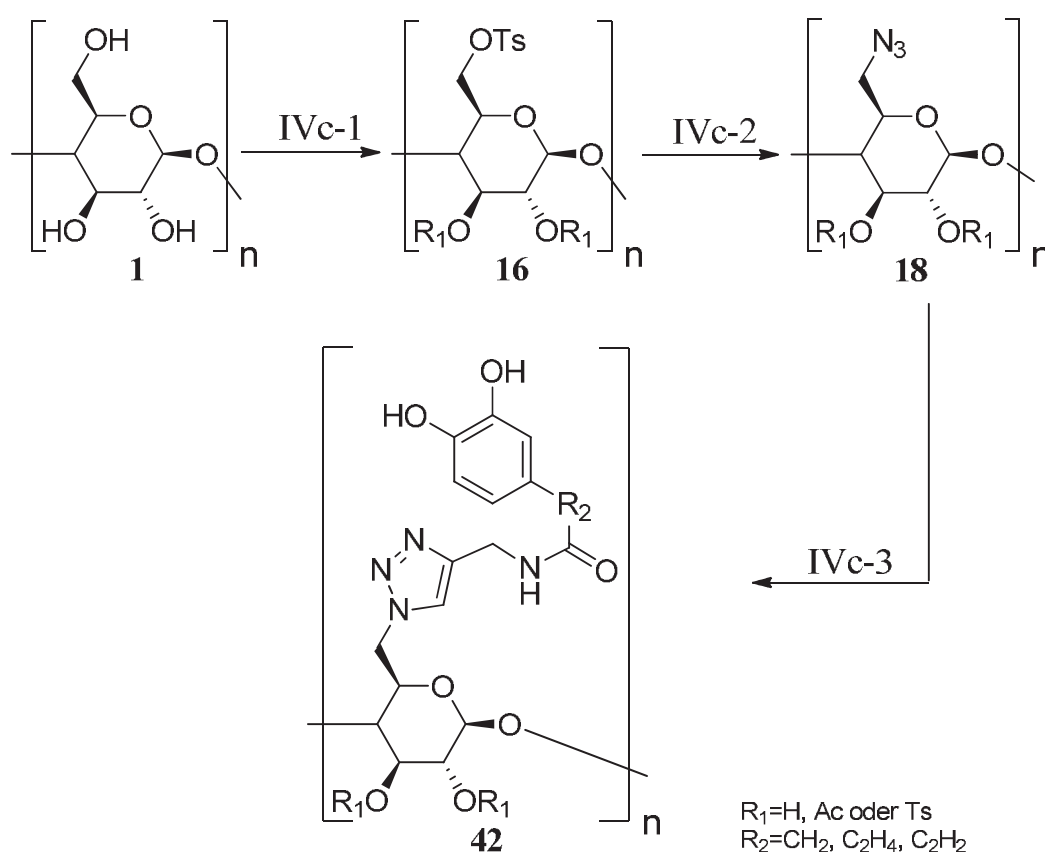
Die Umsetzung zu den Iminen **20** und **21** wurde von einer Vorschrift von D'hooghe *et al.* und Becker *et al.* adaptiert. Die Reaktion erfolgte mit einer Suspension der Triazolcellulosen **19a** und **19b** in Methylenchlorid unter Zugabe von Magnesiumsulfat. In weiteren Versuchen wurden sowohl die Reaktionszeit von einer Stunde auf drei Tage, als auch die Reaktionstemperatur auf 110 °C erhöht. Als Lösungsmittel wurden neben Methylenchlorid auch Toluol und THF verwendet. Trotz dieser genannten Modifikationen war es nicht möglich, die Zielverbindungen **20** bzw. **21** zu synthetisieren. Die schlechte Löslichkeit der Ausgangsverbindungen **19a** und **19b** machte die Umsetzung sehr schwierig. Zudem wirkte sich der sterische Anspruch dieser Nukleophile besonders nachteilig auf die Reaktion aus.

Dennoch zeigte Syntheseroute **IVb**, dass eine katalysierte Umsetzung der Triazole **19a** und **19b** aus den vorangegangenen Aziden **18a** und **18b** unter milden Reaktionsbedingungen mit nahezu quantitativen Ausbeuten möglich ist. Die Arbeiten an Syntheseroute **IVb** wurden eingestellt und ein Syntheseplan wurde entwickelt, nach dem in möglichst wenigen Reaktionsschritten eine direkte Verknüpfung funktionalisierter Cellulose mit Catecholderivaten über eine 1,3-dipolare Cycloaddition erfolgen konnte. Syntheseroute **IVc** wird im folgenden Kapitel 4.6.4 erläutert und deren Ergebnisse diskutiert.

4.6.4 Syntheseroute IVc

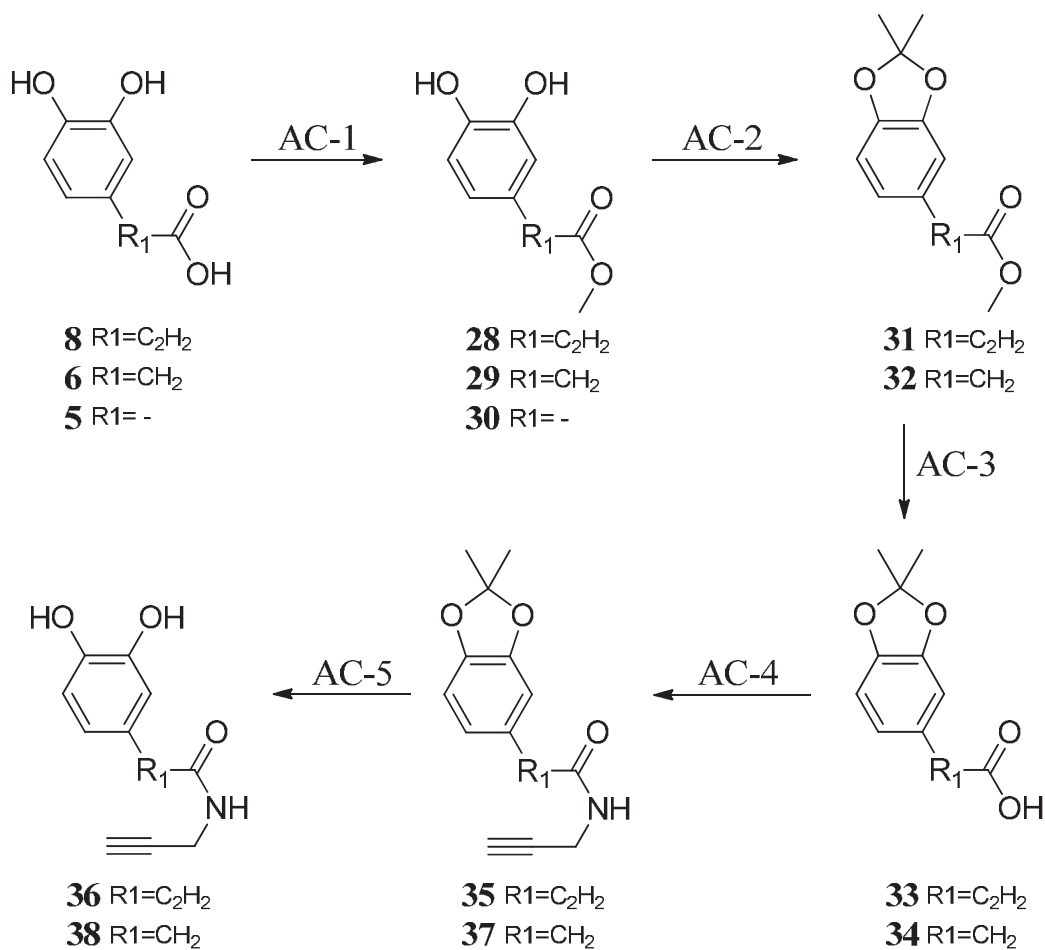
4.6.4.1 Erläuterung der Syntheseroute IVc

Die abschließende Syntheseroute **IVc** baut auf den guten Ergebnissen der 1,3-dipolaren Cycloaddition der Syntheseroute **IVb** auf und umfasst einen dreistufigen Reaktionsweg, ausgehend von Cellulose (**1**). Die beiden Reaktionsschritte **IVc-1** und **IVc-2** der Tosylierung und anschließenden Azidierung von Cellulose (**1**) wurden als Reaktionsschritte **IVa-1** und **IVb-2** bereits in den Kapiteln 4.6.2 und 4.6.3 umfassend beschrieben. Damit werden in diesem Kapitel ausgehend von Verbindung **18a** bzw. **18b** die Additionsreaktion sowie die vorangehende Funktionalisierung der Catecholderivate vorgenommen. In Reaktion 4.19 ist die Syntheseroute **IVc** vereinfacht am Beispiel der Umsetzung von **18a** mit den funktionalisierten Ausgangsverbindungen von **6**, **7** und **8** dargestellt.



Reaktion 4.19: Vereinfachte Darstellung der Syntheseroute **IVc** mit den Reaktionsschritten **IVc-1**, **IVc-2** und **IVc-3**.

Um eine direkte sogenannte „Klick-Reaktion“ an Cellulose zu ermöglichen, war es notwendig die Catecholderivate zuvor mit einer C-C-Dreifachbindung auszustatten. Zur Vermeidung von Nebenreaktionen wurden dazu jedoch zuvor über eine mehrstufige Synthese die beiden phenolischen Hydroxylgruppen der Ausgangsverbindungen **5**, **6** und **8** geschützt. In Reaktion 4.20 ist der Syntheseweg der alkiniierten Catechole **36** und **38** dargestellt. Die Syntheseroute wird im Folgenden als Route **AC** (Alkin-Catechol) bezeichnet.



Reaktion 4.20: Syntheseweg der Alkin-Catecholamide **36** und **38**.

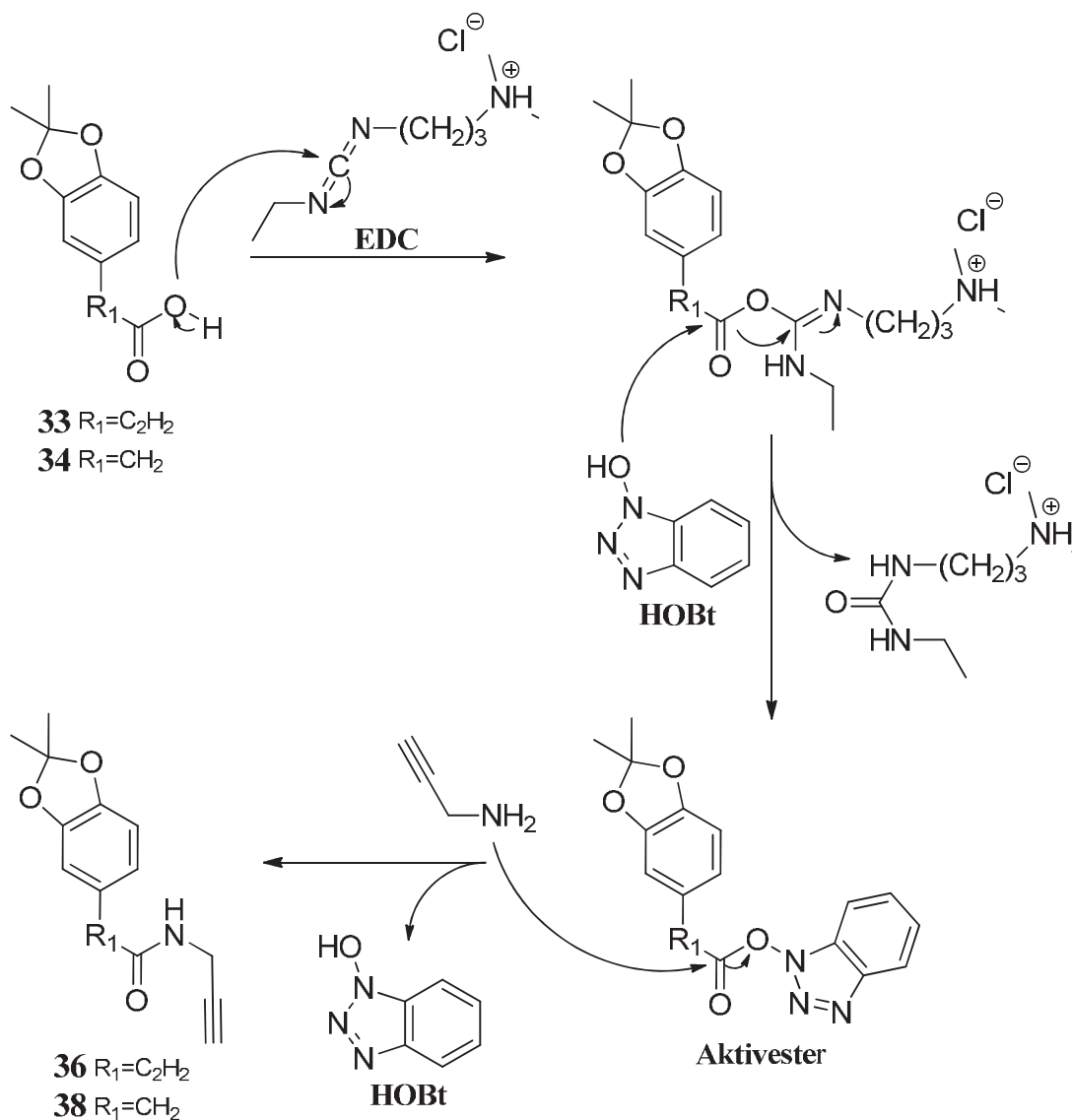
Die Carboxylgruppen der Ausgangsverbindungen **5**, **6** und **8** wurden zunächst nach einer Vorschrift von Geiseler *et al.* zu den Methylestern **28**, **29** und **30** umgesetzt (Syntheseschritt **AC-1**).^[189] Die säurekatalytische Veresterung wurde in Methanol unter Zugabe katalytischer Mengen an konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt. Das Reaktionsgemisch rührte dabei für sechszehn Stunden unter Argonatmosphäre bei 70 °C und wurde anschließend mit Ethylacetat extrahiert und weiter aufgearbeitet.

Der Syntheseschritt **AC-2** umfasst die eigentliche Schutzreaktion der phenolischen Hydroxylfunktionen der Catecholausgangsverbindungen. Wie bereits im Kapitel 4.5.3.1 am Beispiel von Dopamin (**2**) in Syntheseroute **DA** beschrieben, erfolgt die Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan (DMP) in absolutem Benzol nach der adaptierten Vorschrift von Liu *et al.* unter Ausschluss von Wasser.^[171] Die Reaktion wurde mit *para*-Toluolsulfonsäure säurekatalysiert und war nach zwei Stunden beendet.

Im Reaktionsschritt **AC-3** erfolgt die basische Verseifung und Rückbildung der Carboxylfunktion. Mit Lithiumhydroxid Monohydrat in einem Gemisch aus Wasser und Methanol (1:1) wurden die veresterten Isopropylidenketale **31** und **32** dazu für sechzehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Methanols und Ansäuern der wässrigen Phase mit 0,5 molarer Salzsäure wurden die Verbindungen **33** und **34** mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Wie zuvor auch die Veresterung erfolgte Reaktionsschritt **AC-3** nach einer Durchführung von Geiseler *et al.*^[189]

Nachdem die Catcholfunktion über die Reaktionsschritte **AC-1** bis **AC-3** systematisch geschützt wurde, konnte mit Syntheseschritt **AC-4** eine Alkingruppe eingeführt werden. Durch die Reaktion der freien Carboxylfunktion mit Propargylamin kommt es somit zur Amidierung der Verbindungen **33** und **34**. Dabei greift das Stickstoffatom des Propargylaminnukleophil am Carboxylkohlenstoff des Isopropylidenketals an und verdrängt die Hydroxylgruppe unter Ausbildung eines Amids. Um die Reaktivität der Carbonsäure zu erhöhen, wurde nach einer Vorschrift von Geiseler *et al.* durch Zugabe von EDC und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) zunächst ein sogenannter Aktivester gebildet.^[190] Damit war es möglich, die schlechte Hydroxyl-Abgangsgruppe besser durch Umesterung abzuspalten. Der Mechanismus der Bildung des Aktivesters sowie der anschließenden Amidierung ist in Reaktion 4.21 dargestellt.

Im abschließenden Reaktionsschritt **AC-5** erfolgt die Entschützung der alkinierten Isopropylidenketale **36** und **38**. Durch Zugabe von Trifluoressigsäure und Wasser in, mit Argon entgasten, Chloroform wird die Acetonidschutzgruppe gespalten und es bildet sich die 2,3-Dihydroxyphenylgruppe zurück. Analog der Vorschrift von Geiseler *et al.* wurde die Reaktion in drei Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt.



Reaktion 4.21: Reaktionsmechanismus der Bildung des Aktivesters mit HOBt und anschließende Amidierung von **33** und **34**.

Letztendlich folgt die 1,3-dipolare Cycloaddition der alkinierten Ausgangsverbindungen mit den Azid-Cellulosederivaten **18a** und **18b**. Die resultierenden catechol-funktionalisierten Cellulose-Zielverbindungen werden analog der Umsetzung von **18a** mit Propargylamin zu Verbindung **19a**, der Syntheseroute **IVb** aus Kapitel **4.6.3**, nach einer adaptierten Vorschrift von Koschella *et al.* durchgeführt.^[181] Der Mechanismus der kupferkatalysierten Huisgen-Cycloaddition wurde bereits in Kapitel **4.6.3** beschrieben und ist in Reaktion **4.18** dargestellt. Im Kapitel **4.6.4.2** werden die durchgeführten

Modifikationen der Syntheserouten **IVc** und **AC** sowie die Analysen der Zielverbindungen durchgeführt und diskutiert.

4.6.4.2 Ergebnisse und Diskussion der Syntheseroute **IVc**

Die Syntheseroute **AC** wurde mit den Ausgangsverbindungen **5**, **6** und **8** durchgeführt. Dabei wurden die Reaktionsdurchführungen auf das jeweilige Edukt von der Literatur adaptiert und nur geringfügig modifiziert. In Abbildung **4.10** sind die verschiedenen Verbindungen und Zwischenstufen der Syntheseroute **AC** dargestellt. Tabelle **4.11** liefert darüber hinaus eine Übersicht über die erzielten Ausbeuten im Vergleich zu den Ergebnissen von Geiseler *et al.*^[189]

Der Syntheseschritt **AC-1** wurde lediglich in der Erhöhung der Reaktionszeit von zwei auf sechzehn Stunden modifiziert, um eine vollständige Umsetzung zu den Methylestern **28**, **29** und **30** zu gewährleisten und lieferte in Anbetracht der Ausbeuten annähernd gute Ergebnisse wie von Geiseler *et al.* beschrieben.^[189] Lediglich **30** wurde mit nur 80%iger Ausbeute erhalten, was mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Stellung des substituierten Phenylrings in α -Position liegt. Die Carboxylgruppe kann somit über den Aromatenring mesomeriestabilisiert werden und die Elektrophilie des Carboxylkohlenstoffs sinkt gegenüber den Ausgangsverbindungen **6** und **8**, wodurch die erfolgte Veresterung verschlechtert wurde. Da der Phenylring durch die direkt substituierte Carbonsäurefunktion deaktiviert wird, ist es vorstellbar, dass eine Oxidation zum Chinonderivat gegenüber den Ausgangsverbindungen **6** und **8** bevorzugt ist.

Analog dem Syntheseschritt **DA-2** aus Kapitel **4.5.3** der Syntheseroute **IIIb** erfolgte die Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan im Reaktionsschritt **AC-2** nach einer Synthesevorschrift von Li *et al.*^[171] Die Reaktionszeit konnte jedoch entgegen der Literatur von acht Stunden auf zwei Stunden reduziert werden. Gegenüber den Ergebnissen von Geiseler *et al.* (Ausbeute 72%) ließen sich die Ausbeuten durch die Umstellung der Reaktionsdurchführung deutlich verbessern (Ausbeute 88-99%).

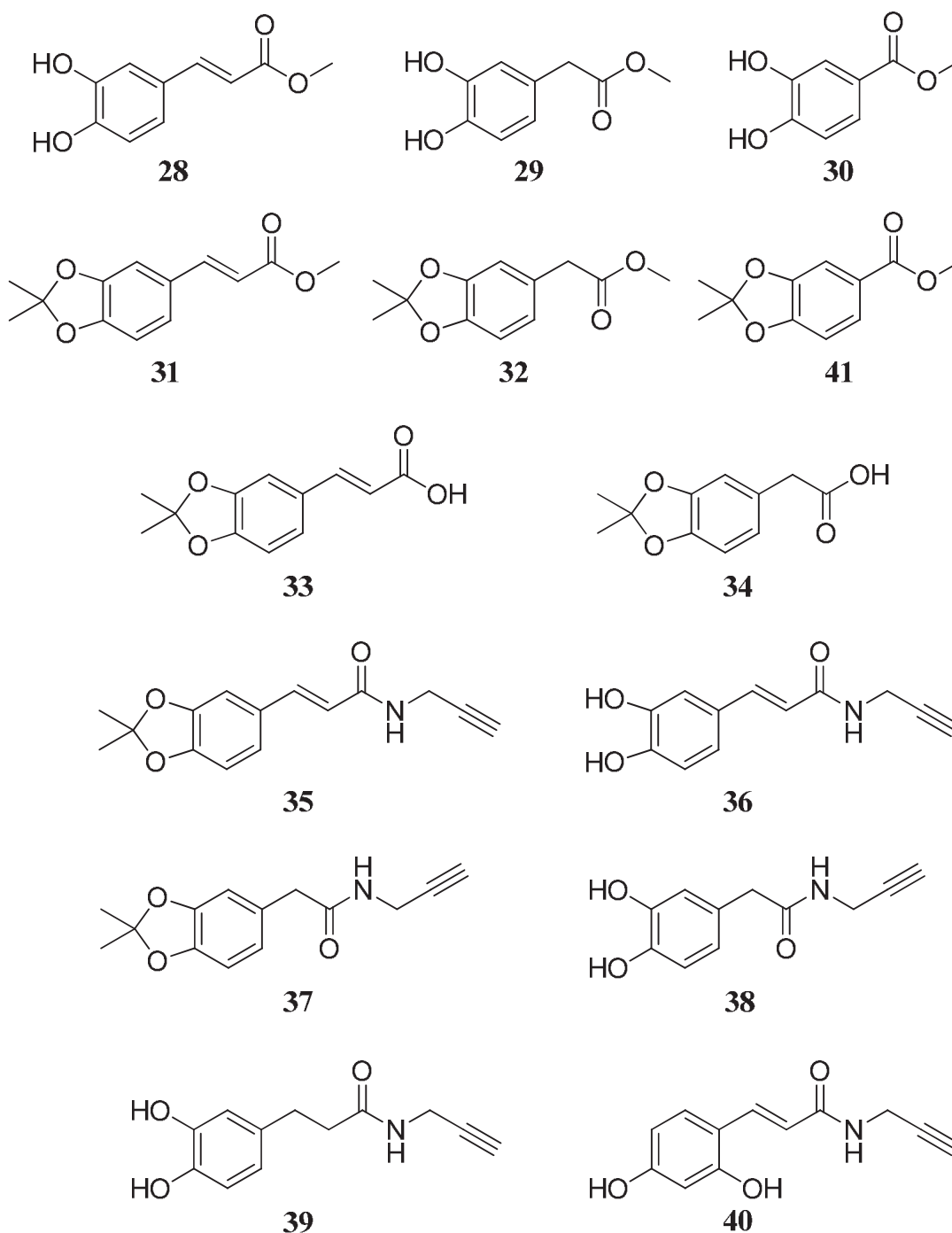


Abbildung 4.10: Darstellung der unterschiedlichen Verbindungen und Zwischenstufen der Syntheseroute AC.

Die Syntheseroute AC erwies sich für die Ausgangsverbindung **5** als sehr schwierig und wurde aufgrund der ausbleibenden Darstellung von **41** eingestellt. Die Reaktionszeit wurde in mehreren Versuchen bis auf sechzehn Stunden erhöht, dennoch konnte lediglich ein Gemisch aus verschiedenen Nebenprodukten erhalten werden, die sich auch durch säulenchromatographische Aufarbeitung nicht weiter isolieren ließen. Eine Erklärung

dafür lässt sich im starken –M-Effekt der Carboxylfunktion finden, durch den sich die Ladungsdichte in Richtung des Carboxylkohlenstoffs verschiebt. Damit einhergehend nimmt die Elektrophilie der Hydroxylgruppen ab und ein nukleophiler Angriff an der reaktiven Spezies während der Umsetzung mit DMP wird deutlich unwahrscheinlicher. Gleichzeitig wird die Bildung und Oxidation zum Chinonderivat von **5** bevorzugt.^[191,192] Wie in Abbildung 2.7 in Kapitel 2.4 dargestellt, kann die daraus resultierende α,β -ungesättigte Carbonylverbindung eine Reihe von Nebenreaktionen, darunter eine Michael-Addition, hervorrufen.

Reaktionsschritte	Verbindung (Referenz)	Ausbeute (Referenz)
Reaktionsschritt I-AC	28	90%
	29	99%
	30	80%
	(29)	<i>(quantitativ)</i>
Reaktionsschritt II-AC	31	88%
	32	99%
	(32)	<i>(72%)</i>
Reaktionsschritt III-AC	33	89%
	34	91%
	(34)	<i>(87%)</i>
Reaktionsschritt IV-AC	35	99%
	37	99%
	(37)	<i>(90%)</i>
Reaktionsschritt V-AC	36	97%
	38	99%
	(38)	<i>(quantitativ)</i>

Tabelle 4.11: Vergleich der Ausbeuten der Reaktionsschritte 1 bis 5 der Syntheseroute AC. Referenz entspricht den Ergebnissen von Geiseler et al.,^[189] die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Syntheseschritt **AC-3** wurde erneut analog einer Vorschrift von Geiseler *et al.* durchgeführt. Die erhaltenen Ausbeuten und Ergebnisse stimmen gut mit den Ergebnissen der Literatur überein. Die Durchführung wurde ausgehend von **31** auf **32** übertragen, bedurfte jedoch keiner weiteren Modifikation.

Auch die Umwandlung in die Isopropylidenketale **35** und **37** in Syntheseroute **AC-4** wurde nach Geiseler *et al.* durchgeführt, mit dem Unterschied, dass das Lösungsmittel von DMF auf das gleiche Volumen an THF umgestellt wurde. THF besitzt durch seinen deutlich niedrigeren Siedepunkt von 66 °C bei Atmosphärendruck gegenüber DMF den Vorteil, dass es sich zum Ende der Aufarbeitung leichter entfernen lässt. Zudem konnten durch die Umstellung die Ausbeuten an **35** und **37** von 90% der Literatur auf 99% verbessert werden.

Reaktionsschritt **AC-5** in entgastem Chloroform und unter Verwendung von Trifluoressigsäure und Wasser lieferte für die funktionalisierten Catecholderivate **36** und **38** annähernd gute Ausbeuten sowie eine gute Übereinstimmung der ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Ergebnisse mit der Literatur. Es zeigte sich jedoch, dass die isolierten Verbindungen **36** und **38** auch direkt aus den Edukten **6** und **8**, über die Amidierung mit Propargylamin aus Reaktionsschritt **AC-4** ohne das vorherige Schützen der Catecholgruppe zum Isopropylidenketal, synthetisiert werden konnten. Auf diese Weise war es möglich, einen Ausbeuteverlust über mehrere Reaktionsstufen zu vermeiden und die Verbindungen **36** und **38** in 94%iger und 98%iger Ausbeute darzustellen.

Die Ergebnisse der FTIR-, ¹H-NMR- sowie ¹³C-NMR-spektroskopischen Analyse der Verbindungen **28** bis **34** sind im experimentellen Teil dieser Arbeit in den Kapiteln **6.2.16**, **6.2.17** und **6.2.18** aufgeführt. Für die synthetisierten Alkine **35** bis **38** werden diese Ergebnisse jedoch gesondert im Folgenden in den Tabellen **4.12** und **4.13** verglichen und anschließend diskutiert. Die ¹³C-NMR-Spektren der Alkine **35** bis **38** sind in den Abbildungen **4.11**, **4.12** und **4.13** dargestellt. Die guten Ergebnisse der direkten Amidierung von **6** und **8** führten dazu, dass zwei weitere Ausgangsverbindungen, **7** und **9**, in die Alkine **39** und **40** umgewandelt wurden. Da, wie in Kapitel **4.1** beschrieben, auch Phenole mit Eisen(III)-Ionen Komplexe bilden können,^[193,194] sollte mit einer Derivatisierung von **9** untersucht werden, ob ein 2,4-funktionalisiertes Dihydroxyphenylderivat eine ähnliche Reaktion mit Eisentrichlorid aufweist, wie die Vertreter der 3,4-funktionalisierten Dihydroxyphenylverbindungen. Die Analyse-

ergebnisse der Verbindungen **39** und **40** werden in den Tabellen **4.14** und **4.15** verglichen. Eine Darstellung dieser beiden Verbindungen erfolgte bereits in Abbildung **4.10**.

Alkine 35 und 37 (Referenz)								
¹H-NMR	35	1,61 (s)	3,08 (t)	-	3,99 (dd)			
δ [ppm]	37	1,58 (s)	3,06 (t)	3,27 (s)	3,82 (dd)			
		(1,61 (s))	(3,10-3,11 (m))	(3,33 (s))	(3,82-3,85 (m))			
¹H-NMR	35	6,42 (d)	6,82 (dd)	6,98 (d)	7,01 (d)	7,35 (d)	8,38 (t)	
δ [ppm]	37	-	6,62 (dd)	6,69 (d)	6,70 (d)	-	8,38 (t)	
		-	(6,62-6,73 (m))	-	-	-	(8,39 (t))	
¹³C-NMR	35	26,0	28,5	-	73,6	81,7	106,6	108,9
δ [ppm]	37	26,1	28,5	42,2	73,5	81,7	108,3	109,7
		(25,5)	(27,9)	(41,5)	(72,9)	(81,1)	(107,6)	(109,1)
¹³C-NMR	35	119,6	123,5	129,2	139,9	148,1	165,5	
δ [ppm]	37	118,2	122,0	129,6	146,0	147,3	170,6	
		(117,6)	(121,3)	(128,9)	(145,4)	(146,6)	(170,0)	
FTIR	35	656	1164		1244		1447	
[v/cm ⁻¹]	37	655	1157		1251		1444	
		δ (CC-H)	ν (Aromat-H)		ν (Aromat-O-C)		δ (CH ₂)	
FTIR	35	1538	1603	1654	2931	3298		
[v/cm ⁻¹]	37	1494	1583	1646	2931	3284		
		δ (NH) ν (CO)	ν (Aromat)	ν (C=O)	ν (CH ₂)	ν (NH)		

Tabelle 4.12: ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und FTIR-Spektren der Verbindungen **35** und **37**. Referenz entspricht den Ergebnissen von Geiseler et al. zu Verbindung **37**.^[189] Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Wie Tabelle **4.12** verdeutlicht, stimmen die Werte der ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Analyse sehr gut mit der Literatur überein. Darüber hinaus wurde im Gegensatz zur Literatur ein deutlich feineres Aufspaltungsmuster im ¹H-NMR-Spektrum erhalten. Aus diesem lässt sich gut erkennen, dass sich das Multiplett

im Bereich von 6,62-6,73 ppm für Verbindung **37** aus zwei Dupletts und einem Duplett von Dupletts der koppelnden Wasserstoffe des Catecholorings zusammensetzt, genauso wie die Multipletts bei den Verschiebungen von 3,10-3,11 ppm sowie 3,82-3,85 ppm als Tripletts bei 3,06 ppm und Duplett von Dupletts bei 3,82 ppm, resultierend aus der Kopplung des NH-Wasserstoff mit den benachbarten Wasserstoffen der CH₂-Gruppe, identifiziert werden können. Für Verbindung **35** befinden sich die Signale der Catechol-Wasserstoffe bei den Verschiebungen 6,82 ppm, 6,98 ppm und 7,01 ppm bzw. 3,08 ppm und 3,99 ppm für die Wasserstoffsignale der NH-Gruppe und der benachbarten CH₂-Gruppe. Darüber hinaus lassen sich die signifikanten Wasserstoffsignale der konjugierten Doppelbindung von **35** bei den Verschiebungen 6,42 ppm und 7,35 ppm finden. Auch die Signale der ¹³C-NMR-spektroskopischen Analyse weisen eine starke Übereinstimmung mit den Werten der Literatur auf. Besonders die Signale im Bereich von 20,0-30,0 ppm verdeutlichen die erfolgreiche Umsetzung zum Isopropylidenketal für 26,0 ppm sowie die erfolgte Funktionalisierung mit Propargylamin für 28,5 ppm. Aus dem Vergleich der FTIR-Spektren ergibt sich besonders markant das Fehlen der catecholtypischen OH-Valenzschwingung im Bereich von 3200 cm⁻¹ aufgrund der Umsetzung mit DMP. Darüber hinaus signalisieren die C-C-Deformationsschwingung bei 656 cm⁻¹ und die CO-Valenzschwingung bei circa 1650 cm⁻¹ die erfolgreiche Amidierung zu **35** bzw. **37**.

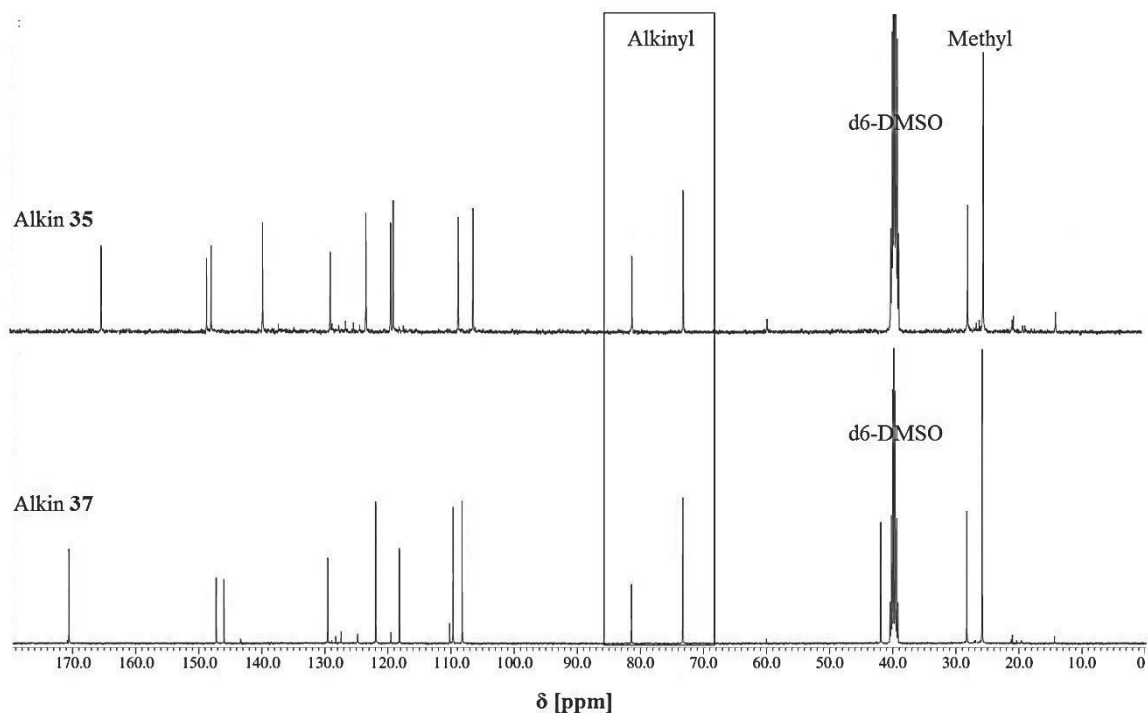


Abbildung 4.11: Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren der Alkine **35** und **37**.

Der Vergleich in Tabelle 4.13 von Verbindung **36** und **38** mit den Ergebnissen von Geiseler *et al.* macht deutlich, dass die Amidierung der Catechole **6** und **8** mit Propargylamin erfolgreich durchgeführt wurde. Diese Annahme wird mit der ^1H -spektroskopischen Analyse von den signifikanten Signalen der Alkin-Wasserstoffe bei 3,08 ppm für **36** und 3,04 ppm für **38** sowie den Wasserstoff-Signalen der NH-Gruppe bei 8,36 ppm (**36**) und 8,29 ppm (**38**) unterstützt. Für Verbindung **36** finden sich zudem die Signale der konjugierten Doppelbindung bei den Verschiebungen 6,31 ppm und 7,26 ppm wie zuvor auch für Verbindung **35** bei annähernd gleichen Verschiebungen. Neben den Wasserstoff-Signalen des Catecholrings im Bereich von 6,40-7,00 ppm für beide Verbindungen, treten gegenüber der Literatur zudem die Signale der Hydroxylwasserstoffe als breite Singulets bei 9,22 ppm (**36**) bzw. 8,65 ppm und 8,75 ppm (**38**) auf. Eine ebenso gute Übereinstimmung mit der Referenzverbindung kann beim Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren beobachtet werden. Die Signale der CH_2 -Gruppe des substituierten Propargylamins treten sowohl für Verbindung **36** als auch für Verbindung **38** bei einer Verschiebung von 28,5 ppm auf, ebenso die Signale der C-C-Dreifachbindung bei 73,6 ppm und 81,8 ppm. Die aromatischen Kohlenstoffsignale der Catechole befinden sich im Bereich zwischen 114,0 ppm und 148,0 ppm genauso wie die beiden Signale der konjugierten Doppelbindung von **36**. Dieser konjugierten Doppelbindung ist die leichte Hochfeldverschiebung der C-OH-Signale um circa 2 ppm sowie eine Tieffeldverschiebung des Carbonylkohlenstoffs um 5 ppm zuzuschreiben.

Wie bereits für die geschützten Acetonidderivate **35** und **37** deuten beim Vergleich der FTIR-Spektren die Schwingungsbanden bei 625 cm^{-1} (**36**) und 635 cm^{-1} (**38**) auf die erfolgreiche Alkinierung der Catechole **6** und **8** hin. Die C-O-Valenzschwingungsbanden der Catecholringe von **36** und **38** liegen im Vergleich zu den Banden der geschützten Acetonide **35** und **37** um circa 30 cm^{-1} zu höheren Wellenzahlen verschoben. Besonders markant sind für beide ungeschützten Catechole die breiten OH-Valenzschwingungsbanden zwischen 3400 cm^{-1} und 3000 cm^{-1} , die sich mit den Banden der NH-Valenzschwingung überlagern.

Alkine 36 und 38 (Referenz)								
¹ H-NMR	36	3,08 (t)	-	3,93 (m)	6,31 (d)	6,82 (dd)		
δ [ppm]	38	3,04 (t)	3,17 (s)	3,79 (dd)	-	6,43 (dd)		
		(3,08 (t))	(3,22 (s))	(3,82-3,84 (m))	-	(6,49 (dd))		
¹ H-NMR	36	6,72 (d)	6,91 (d)	7,26 (d)	8,36 (m)	9,22 (br s)		
δ [ppm]	38	6,58 (d)	6,61 (d)	-	8,29 (t)	8,65 (br s)	8,75 (br s)	
		(6,61-6,66 (m))	-	-	(8,35 (t))	-	-	
¹³ C-NMR	36	28,5	-	73,6	81,8	114,3	116,3	118,2
δ [ppm]	38	28,5	42,0	73,5	81,8	115,8	116,9	-
		(27,9)	(41,4)	(72,9)	(81,2)	(115,2)	(116,3)	-
¹³ C-NMR	36	121,1	126,7	140,4	146,1	148,0	165,7	
δ [ppm]	38	120,3	127,2	-	144,4	145,5	170,9	
		(119,71)	(126,7)	-	(143,7)	(144,8)	(170,4)	
FTIR	36	625	1106	1270	1369	1437		
[v/cm ⁻¹]	38	635	1114	1280	1357	1444		
		δ(CC-H)	v(Aromat-H)	v(Aromat-O)	δ(OH)	δ(CH ₂)		
FTIR	36	1583	1531	1650	3461, 3350			
[v/cm ⁻¹]	38	1516	1602	1644	3273			
		δ(NH)v(CO)	v(Aromat)	v(C=O)	v(OH)v(NH)			

Tabelle 4.13: ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und FTIR-Spektren der Verbindungen 36 und 38. Referenz entspricht den Ergebnissen von Geiseler et al. zu Verbindung 38.^[189] Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

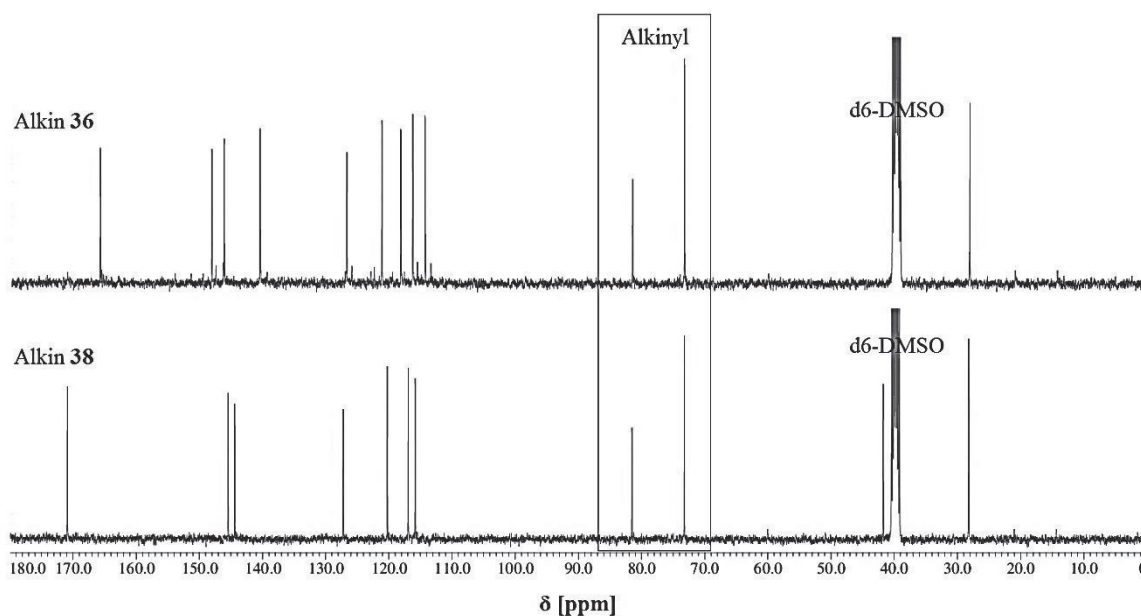


Abbildung 4.12: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der Alkine 36 und 38.

Für die Darstellung der alkinierten Ausgangsverbindungen nach Syntheseroute **AC** abschließend, werden mit den Tabellen 4.14 und 4.15 die ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und FTIR-spektroskopischen Ergebnisse der Verbindungen **39** und **40** mit den Ausgangsverbindungen **7** und **9** gegenübergestellt und verglichen.

Für die Verbindungen **39** und **40** zeigt sich sowohl im ^1H -NMR- als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum eine deutliche Übereinstimmung mit den Signalen der jeweiligen Ausgangsverbindung **7** bzw. **9**. Darüber hinaus weisen beide Verbindungen die signifikanten Signale der funktionalisierten Propargylgruppe bei 3,02 ppm, 3,82 ppm und 8,22 ppm im ^1H -NMR-Spektrum sowie 28,3 ppm, 73,4 ppm und 81,8 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum für **39** und 2,93 ppm, 3,96 ppm und 8,36 ppm im ^1H -NMR-Spektrum sowie 28,5 ppm, 73,2 ppm und 81,7 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum für **40** auf. Die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffe bei einer Verschiebung von circa 170 ppm erfahren in beiden Verbindungen eine leichte Hochfeldverschiebung um etwa 3 ppm gegenüber den Ausgangsverbindungen **7** und **9**, da das substituierte Stickstoffatom der Amidfunktion gegenüber dem vorherigen Sauerstoffatom der Carbonsäurefunktion eine niedrigere Elektronegativität aufweist und damit den Carbonylkohlenstoff schwächer abschirmt. Auch in den FTIR-Spektren von **39** und **40** weisen die markanten Schwingungsbanden der C-CH-Deformationsschwingung bei 632 cm^{-1} sowie die

Valenzschwingung der Amidfunktion im Bereich von 1570-1600 cm^{-1} auf die erfolgreiche Darstellung der Ausgangsverbindungen hin.

Alkin 39 (Referenz 1)						
$^1\text{H-NMR}$	2,27 (t)	2,59 (t)	3,02 (t)	3,82 (dd)		
δ [ppm]	(2,40 (t))	(2,61 (t))	(-)	(-)		
$^1\text{H-NMR}$	6,39 (dd)	6,54 (d)	6,58 (d)	8,22 (t)	8,69 (br s)	
δ [ppm]	(6,41 (dd))	(6,56 (d))	(6,59 (d))	(-)	(8,67 (s) 8,59 (s))	
$^{13}\text{C-NMR}$	28,3	31,0	37,8	73,4	81,8	116,0
δ [ppm]	(-)	(30,3)	(36,2)	(-)	(-)	(116,0)
$^{13}\text{C-NMR}$	116,2	119,3	132,6	143,8	145,5	171,9
δ [ppm]	(116,2)	(119,3)	(132,3)	(143,9)	(145,5)	(174,5)
FTIR	632	1110	1253	1351	-	
[v/cm^{-1}]	(-)	(1108)	(1293)	(1359)	(1441)	
	$\delta(\text{CC-H})$	$\delta(\text{Aromat-H})$	$\nu(\text{Aromat-O})$	$\delta(\text{OH})$	$\nu(\text{CO})\delta(\text{OH})$	
FTIR	1601	1636	2121	2930	3279	
[v/cm^{-1}]	(-)	(1670)	(-)	(2919)	(3349)	
	$\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{C})$	$\nu(\text{CH}_2)$	$\nu(\text{OH})$	

Tabelle 4.14: $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und FTIR-Spektren der Verbindung 39. Referenz 1 entspricht der selbst hergestellten Verbindung 7. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Alkin 40 (Referenz 2)						
¹ H-NMR	2,93 (t)	3,96 (m)	6,24 (dd)	6,28 (s)	6,40 (d)	
δ [ppm]	(-)	(-)	(6,25 (dd))	(6,28 (s))	(6,32 (d))	
¹ H-NMR	7,23 (d)	7,53 (d)	8,36 (t)	-	-	
δ [ppm]	(7,32 (d))	(7,71 (d))	(-)	(10,18 (s))		
¹³ C-NMR	28,5	73,2	81,7	103,1	108,1	113,7
δ [ppm]	(-)	(-)	(-)	(103,1)	(108,4)	(113,3)
¹³ C-NMR	117,3	130,3	136,5	158,4	160,4	166,9
δ [ppm]	(114,5)	(130,8)	(140,8)	(158,7)	(161,1)	(169,4)
FTIR	632	843	1176	1313		
[v/cm ⁻¹]	(-)	(844)	(1173)	(-)		
	δ(CC-H)	γ(Aromat-H)	ν(Aromat-O)	ν(C-N)		
FTIR	-	1579	1643	2121	3278	
[v/cm ⁻¹]	(1428)	(-)	(1658)	(-)	(3310)	
	ν(CO)δ(OH)	δ(NH)ν(CO)	ν(C=O)	ν(C≡C)	ν(OH)	

Tabelle 4.15: ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und FTIR-Spektren der Verbindung 40. Referenz 2 entspricht der selbst hergestellten Verbindung 9. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

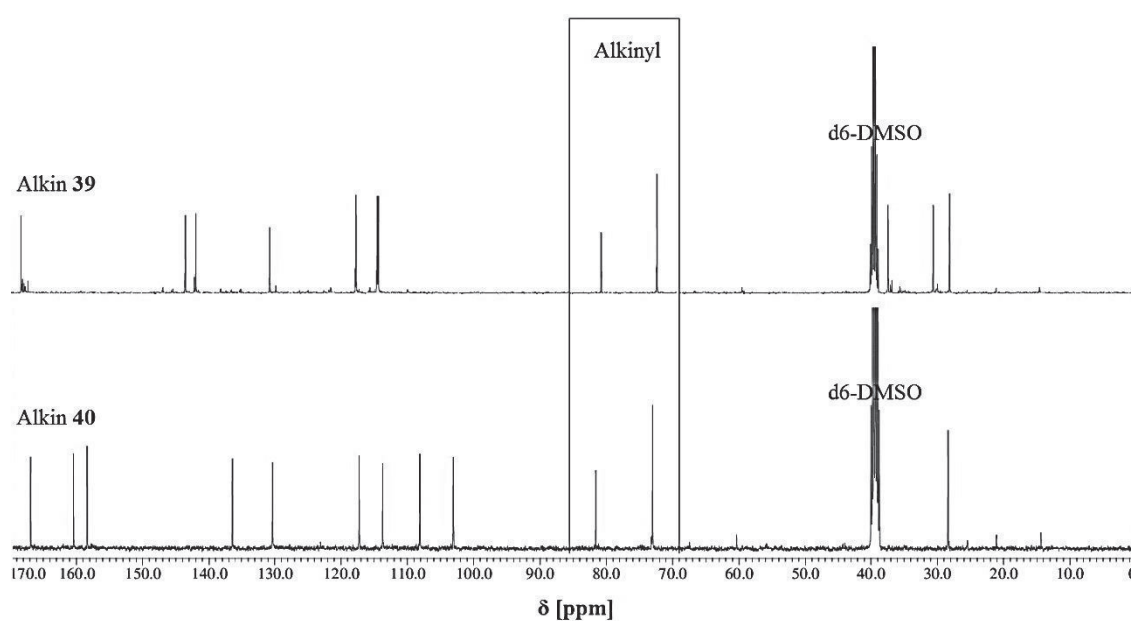
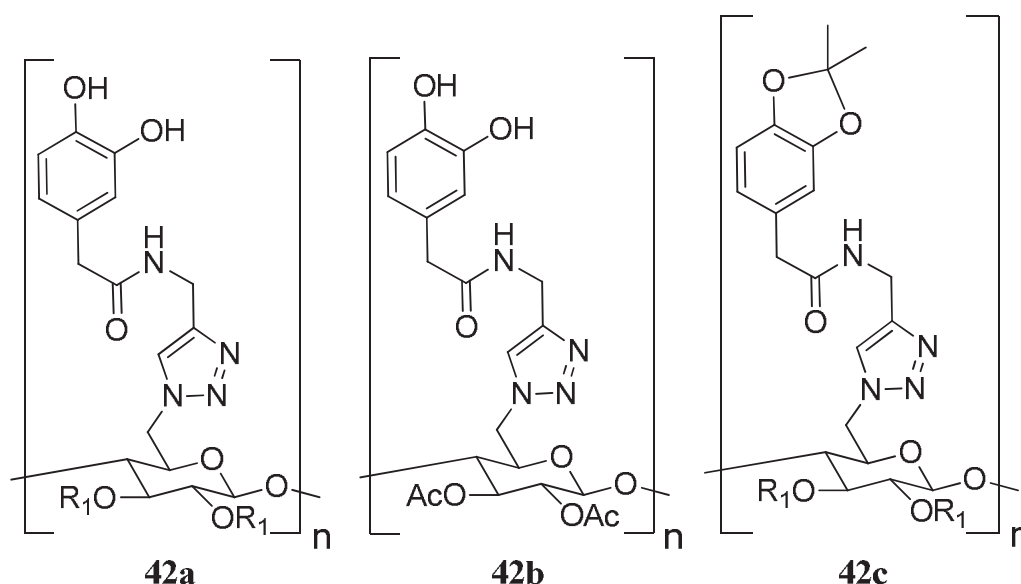


Abbildung 4.13: Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren der Alkine 39 und 40.

Obwohl gezeigt werden konnte, dass eine Alkin-Funktionalisierung der Verbindungen **6**, **7**, **8** und **9** auch ohne vorheriges Schützen der Hydroxylgruppen am Catecholring in hohen Ausbeuten möglich war, sollten im Rückblick auf Syntheseroute **3b** auch die geschützten Catecholderivate **35** und **37** mit den Azidcellulosen **18a** und **18b** umgesetzt werden, um somit eine bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu ermöglichen und eventuell als Referenzproben für die Catecholcellulosen zu dienen.

Die 1,3-dipolare Cycloaddition der Ausgangsverbindungen **35** bis **40** mit den Cellulosederivaten **18a** und **18b** wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Koschella *et al.* durchgeführt. Dabei wurde anstelle von Wasser DMF aufgrund der deutlich besseren Löslichkeit der Ausgangsverbindungen in organischen Lösungsmitteln verwendet. Wie bereits für die Darstellung von **19a** in Kapitel 4.6.3.2 beschrieben, lieferte die Umstellung auf Natriumascorbat gegenüber der, in der Literatur verwendeten, Ascorbinsäure deutlich höhere Ausbeuten. Zusätzlich wurde die Reaktionszeit von 2,5 Minuten der Literatur auf fünfzehn Stunden erhöht, um eine vollständige Umsetzung zu gewährleisten. Durch die Umstellung der Reaktionsbedingungen war es möglich die Zielverbindungen **42a** bis **42m** in hohen Ausbeuten von 89-99% zu synthetisieren. Eine Darstellung der Zielverbindungen **42a** bis **42m** erfolgt in Abbildung 4.14.



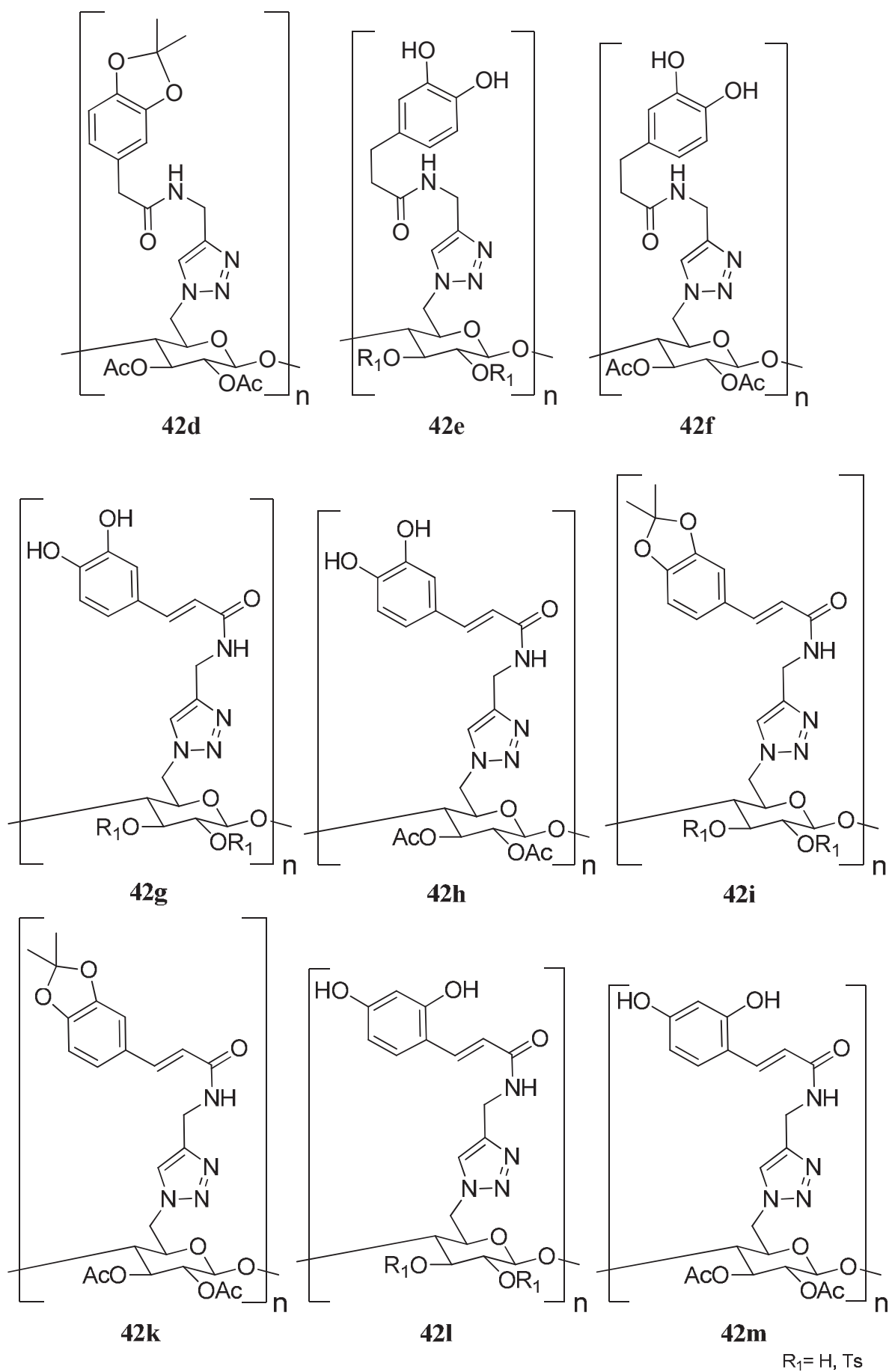


Abbildung 4.14: Darstellung der Zielverbindungen 42a bis 42m.

In den folgenden Tabellen **4.16** bis **4.21** sind die ^{13}C -NMR- und FTIR-spektroskopischen Signale der Zielverbindungen **42a** bis **42m** gegenübergestellt. Als Referenz dienen die entsprechenden Ausgangsverbindungen **35** bis **40**. Die FTIR-Spektren der Zielverbindungen **42a** bis **42m** sind in den Abbildungen **4.15**, **4.16** und **4.17** dargestellt. Die ^1H -NMR-spektroskopische Analyse lieferte für die Catechol-Cellulosederivate eine Überlagerung verschiedener Multipletts, denen das entsprechende Wasserstoffatom nicht zugeordnet werden konnte. Diese besagte Linien-Verbreiterung wurde bereits in Kapitel **4.5.2.2** thematisiert und führt dazu, dass die ^1H -NMR-spektroskopischen Ergebnisse nicht Teil der Charakterisierung der Zielverbindungen sind.^[166] Die Verbindungen **42b** und **42g** wiesen eine äußerst schlechte Löslichkeit in einer Reihe untersuchter, deuterierter Lösungsmitteln auf. Dies führte dazu, dass eine Charakterisierung dieser Verbindungen über NMR-spektroskopische Analyse nicht möglich war und nur über FTIR-spektroskopische Analyse sowie Elementaranalyse stattfinden konnte. Die Ergebnisse der Elementaranalysen sind im experimentellen Teil dieser Arbeit, Kapitel **6.2.20** aufgeführt. Für alle Zielverbindungen **42a** bis **42m** zeigte sich während der ^{13}C -NMR-spektroskopischen Analyse, dass die Signale der aromatischen Catechol- und Triazolgruppen wie auch der Acetylgruppen bei **42b**, **42d**, **42f**, **42h**, **42k** und **42l** deutlich erkennbar waren. Die ^{13}C -NMR-Signale des Cellulosegrundgerüsts konnten jedoch erst mit einer Verdopplung der Scan-Zahl von 1024 Scans auf 2048 Scans beobachtet werden. Dennoch waren die Cellulosesignale im Vergleich zu den Signalen der Aromaten in den meisten Fällen sehr schwach und wiesen zudem eine starke Linienverbreiterung auf.

Zielverbindung 42a und 42b (Referenz)							
¹³ C-NMR	42a	41,7	42,0	50,7	70,4	70,5	75,5
δ [ppm]	42b	-	-	-	-	-	-
		(28,5)	(42,0)	(-)	(-)	(-)	(-)
¹³ C-NMR	42a	80,4	102,1	115,8	116,9	120,5	127,3
δ [ppm]	42b	-	-	-	-	-	-
		(-)	(-)	(115,8)	(116,9)	(120,3)	(73,5)
¹³ C-NMR	42a	128,6	130,6	144,2	145,3	165,7	
δ [ppm]	42b	-	-	-	-	-	
		(81,8)	(127,2)	(144,4)	(145,5)	(170,9)	
FTIR	42a	795	1051	1193	-		
[v/cm ⁻¹]	42b	782	1046	1117	1225		
		γ(Aromat)	v(C-O-C)	v(Aromat-H)	v(C-O-CO)		
FTIR	42a	1283	1368	1443	1517		
[v/cm ⁻¹]	42b	-	1370	1445	1518		
		v(Aromat-OH)	v(Triazol)	δ(CH ₂)	δ(NH)v(CO)		
FTIR	42a	1651	-	2110	2969	3306	
[v/cm ⁻¹]	42b	1645	1746	2123	2948	3271	
		v(C=O)	v(C=O)	v(Triazol)	v(CH ₂)	v(OH)v(NH)	

Tabelle 4.16: ¹³C-NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen **42a** und **42b**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung **38**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Zielverbindung 42c und 42d (Referenz)									
¹³ C-NMR	42c	-	25,2	42,2	42,3	50,6	62,2	72,1	74,1
δ [ppm]	42d	20,8	25,2	35,1	43,1	49,5	70,6-75,0		
		(-)	(26,1)	(28,5)	(42,2)	(-)	(-)	(-)	(-)
¹³ C-NMR	42c	81,0	102,9	107,9	109,5	117,9	121,8	128,4	
δ [ppm]	42d	-	100,1	108,4	109,6	118,1	122,0	124,4	
		(-)	(-)	(108,3)	(109,7)	(118,2)	(122,0)	(73,5)	
¹³ C-NMR	42c	129,7	130,2	146,1	147,4	-	170,9		
δ [ppm]	42d	127,8	130,3	146,7	147,8	169,8	171,6		
		(129,6)	(81,7)	(146,0)	(147,3)	(-)	(170,6)		
FTIR	42c	784		1049		1156		-	
[v/cm ⁻¹]	42d	785		1045		1158		1216	
		γ(Aromat)		ν(C-O-C)		ν(Aromat-H)		ν(C-O-CO)	
FTIR	42c	1232		1376		1445		1495	
[v/cm ⁻¹]	42d	-		1375		1445		1495	
		ν(Aromat-O-C)		ν(Triazol)		δ(CH ₂)		δ(NH)ν(CO)	
FTIR	42c	1650		-		2112		2930	
[v/cm ⁻¹]	42d	1651		1748		2113		2936	
		ν(C=O)		ν(C=O)		ν(Triazol)		ν(CH ₂)	
								ν(NH)	

Tabelle 4.17: ¹³C-NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen **42c** und **42d**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung **37**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Zielverbindung 42e und 42f (Referenz)							
¹³ C-NMR	42e	-	30,3	35,9	37,9	51,7	71,2-76,2
δ [ppm]	42f	21,0	30,2	35,9	37,7	51,0	68,8-76,0
		(-)	(31,0)	(37,8)	(28,3)	(-)	(-)
¹³ C-NMR	42e	78,8	101,4	116,0	116,2	119,4	128,7
δ [ppm]	42f	81,5	101,7	115,9	116,2	119,3	128,6
		(-)	(-)	(116,0)	(116,2)	(119,3)	(73,4)
¹³ C-NMR	42e	130,6	132,7	143,8	145,5	-	172,1
δ [ppm]	42f	130,6	132,6	143,8	145,5	169,7	172,2
		(81,8)	(132,6)	(143,8)	(145,5)	(-)	(171,9)
FTIR	42e	785		1051	1192		-
[v/cm ⁻¹]	42f	786		1046	1113		1220
		γ(Aromat)		ν(C-O-C)	ν(Aromat-H)		ν(C-O-CO)
FTIR	42e	1282		1360	1442		1518
[v/cm ⁻¹]	42f	-		1368	1435		1518
		ν(Aromat-OH)		ν(Triazol)	δ(CH ₂)		δ(NH)ν(CO)
FTIR	42e	1644		-	2113	2927	3306
[v/cm ⁻¹]	42f	1651		1748	2114	2936	3305
		ν(C=O)		ν(C=O)	ν(Triazol)	ν(CH ₂)	ν(OH)ν(NH)

Tabelle 4.18: ¹³C-NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen **42e** und **42f**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung **39**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Zielverbindung 42g und 42h (Referenz)							
¹³ C-NMR	42g	-	-	-	-	-	-
δ [ppm]	42h	20,8	34,6	48,8	68,6-76,7	81,2	100,1
		(-)	(28,5)	(-)	(-)	(-)	(-)
¹³ C-NMR	42g	-	-	-	-	-	-
δ [ppm]	42h	114,5	116,2	118,2	118,2	121,2	126,8
		(114,3)	(116,3)	(118,2)	(73,6)12	(121,1)	(126,7)
¹³ C-NMR	42g	-	-	-	-	-	-
δ [ppm]	42h	132,0	140,6	145,9	147,9	166,5	170,0
		(81,8)	(140,4)	(146,1)	(148,0)	(-)	(165,7)
FTIR	42g	812		1058		1112	-
[v/cm ⁻¹]	42h	812		1046		1114	1220
		γ(Aromat)		v(C-O-C)		v(Aromat-H)	v(C-O-CO)
FTIR	42g	1277		1372		1435	1515
[v/cm ⁻¹]	42h	-		1370		1433	1516
		v(Aromat-OH)		v(Triazol)		δ(CH ₂)	δ(NH)v(CO)
							v(C=C)
FTIR	42g	1651		-		2120	2941
[v/cm ⁻¹]	42h	1652		1741		2115	2948
		v(C=O)		v(C=O)		v(Triazol)	v(CH ₂)
							v(OH)v(NH)

Tabelle 4.19: ¹³C-NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen **42g** und **42h**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung **36**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Zielverbindung 42i und 42k (Referenz)								
¹³ C-NMR	42i	-	25,2	34,7	139,8	119,4	51,0	72,2-75,6
δ [ppm]	42k	20,8	26,0	35,2	142,0	117,3	49,3	71,8-77,3
		(-)	(26,0)	(28,5)	(139,9)	(119,2)	(-)	(-)
¹³ C-NMR	42i	81,2	105,2	108,5	106,2	119,0	129,3	119,9
δ [ppm]	42k	79,7	102,7	108,5	106,2	118,9	128,8	126,8
		(-)	(-)	(108,9)	(106,6)	(119,6)	(129,2)	(73,6)
¹³ C-NMR	42i	123,4	128,4	148,1	148,8	-	-	165,9
δ [ppm]	42k	123,7	128,5	148,2	149,3	169,8	-	165,8
		(123,5)	(81,7)	(148,1)	(148,8)	(-)	(-)	(165,5)
FTIR	42i	808		1052		1164		-
[v/cm ⁻¹]	42k	810		1045		-		1214
		γ(Aromat)		ν(C-O-C)		ν(Aromat-H)		ν(C-O-CO)
FTIR	42i	1249		1377		1449	1495	1602
[v/cm ⁻¹]	42k	-		1375		1449	1495	1614
		ν(Aromat-O-C)		ν(Triazol)		δ(CH ₂)	δ(NH)ν(CO)	ν(C=C)
FTIR	42i	1658		-		2113	2930	3291
[v/cm ⁻¹]	42k	1659		1748		2113	2934	3294
		ν(C=O)		ν(C=O)		ν(Triazol)	ν(CH ₂)	ν(NH)

Tabelle 4.20: ¹³C-NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen **42i** und **42k**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung **35**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Zielverbindung 42l und 42m (Referenz)								
¹³ C-NMR	42l	-	34,8	51,1	70,7-77,2	81,7	103,1	108,0
δ [ppm]	42m	21,0	34,6	49,7	68,6-80,0		103,1	108,1
		(-)	(28,5)	(-)	(-)		(103,1)	(108,1)
¹³ C-NMR	42l	108,7	113,8	117,7	123,4	128,6	130,3	
δ [ppm]	42m	108,4	113,6	117,5	123,7	128,9	130,1	
		(-)	(113,7)	(117,3)	-	(73,2)	(81,7)	
¹³ C-NMR	42l	130,6	136,2	158,3	160,3	167,2	-	
δ [ppm]	42m	130,7	136,3	158,2	160,4	167,1	169,9	
		(130,3)	(136,5)	(158,4)	(160,4)	(166,9)	(-)	
FTIR	42l		804	1053	-		1193	
[v/cm ⁻¹]	42m		805	1047	1219		-	
			γ(Aromat)	ν(C-O-C)	ν(C-O-CO)		ν(Aromat-OH)	
FTIR	42l		1316	1454	1526		1596	
[v/cm ⁻¹]	42m		1370	1455	1523		1598	
			ν(Triazol)	δ(CH ₂)	δ(NH)ν(CO)		ν(C=C)	
FTIR	42l		1646	-	2115	2916	3272	
[v/cm ⁻¹]	42m		1648	1744	2115	2945	3271	
			ν(C=O)	ν(C=O)	ν(Triazol)	ν(CH ₂)	ν(OH)ν(NH)	

Tabelle 4.21: ¹³C-NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen **42l** und **42m**. Referenz entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung **40**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.

Der Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren der Zielverbindungen **42a** bis **42m** mit der jeweiligen Referenz **35** bis **40** zeigt für alle Verbindungen eine deutliche Übereinstimmung der Catecholsignale. Die Signale der substituierten Propargylgruppe weichen hingegen für alle Zielverbindungen deutlich ab, da sie zum aromatischen Triazol umgesetzt wurde. Dies verdeutlicht auch die starke Tieffeldverschiebung der Signale im Bereich von 73,0 ppm bis 82,0 ppm auf 118,0 ppm bis 132,0 ppm in den Bereich der aromatischen Kohlenstoffe. Durch das Cellulosegrundgerüst können neu auftretende ¹³C-NMR-spektroskopische Signale im Bereich von 48,8 ppm bis 108,7 ppm beobachtet

werden. Diese sind wie bereits bei den Cellulosederivaten **18a** und **18b** markant für die Umsetzung zum Catechol-Cellulosederivat. Auch der Vergleich der FTIR-Spektren verdeutlicht mit der Veränderung der signifikanten Azidbande und dem Auftreten der markanten Triazolbande bei 2110 cm^{-1} bis 2123 cm^{-1} die erfolgreiche Darstellung der Zielverbindungen **42a** bis **42m**. Darüber hinaus erweisen sich die sehr breite und intensive Valenzschwingungsbande der C-O-C-Schwingung bei circa 1050 cm^{-1} durch das Celluloserückgrat sowie die Deformationsschwingungsbande des Aromaten bei circa 800 cm^{-1} als weitere ausschlaggebende Hinweise auf die erfolgreiche Umsetzung. In Abbildung 4.15 sind die Catecholcellulosen **42a**, **42e**, **42g** und **42l** gegenübergestellt.

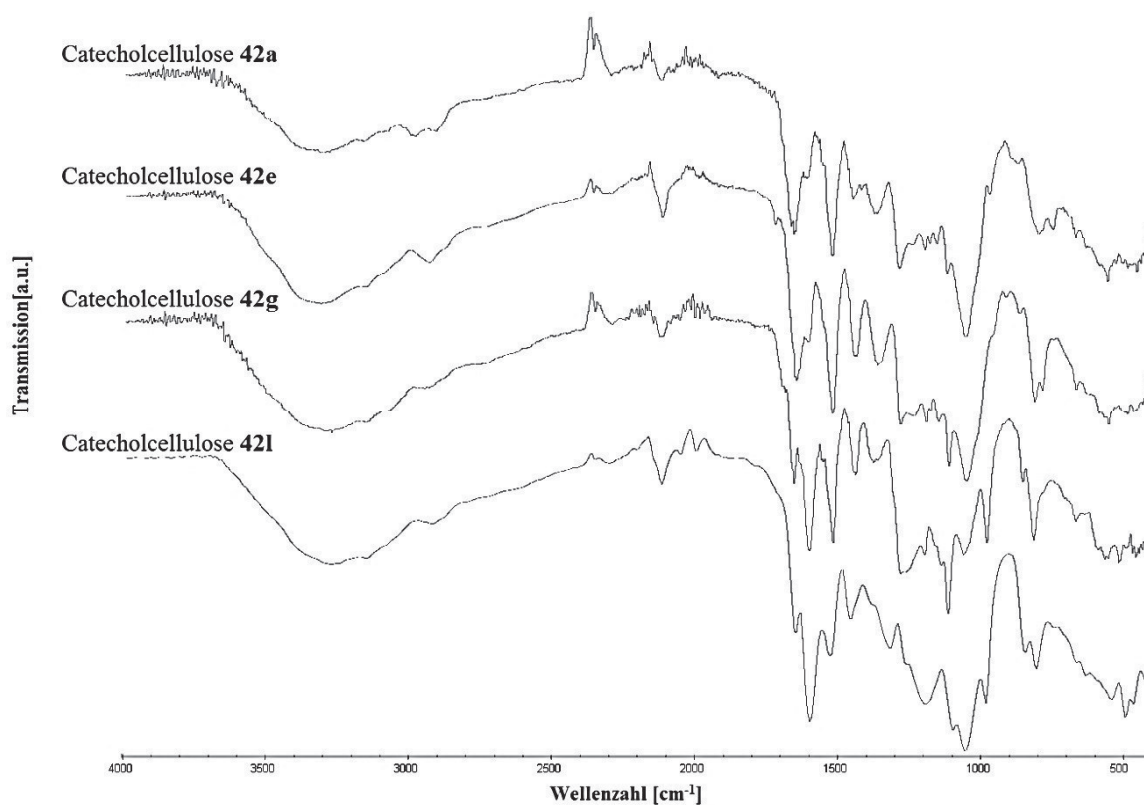


Abbildung 4.15: Vergleich der FTIR-Spektren der Catecholcellulosen **42a**, **42e**, **42g** und **42l**.

Abbildung 4.16 zeigt eine Darstellung der 2,3-di-*O*-acetylierten Catecholcellulosen **42b**, **42f**, **42h** und **42m**. Im Vergleich zu den FTIR-Spektren der Catecholcellulosen aus Abbildung 4.15 fallen in Abbildung 4.16 die einheitlich neu auftretenden Signale der CO-Valenzschwingung im Bereich von 1710 cm^{-1} bis 1760 cm^{-1} auf. Diese stammen von den Acetylgruppen der C-2- und C-3-Position des Celluloserückgrats.

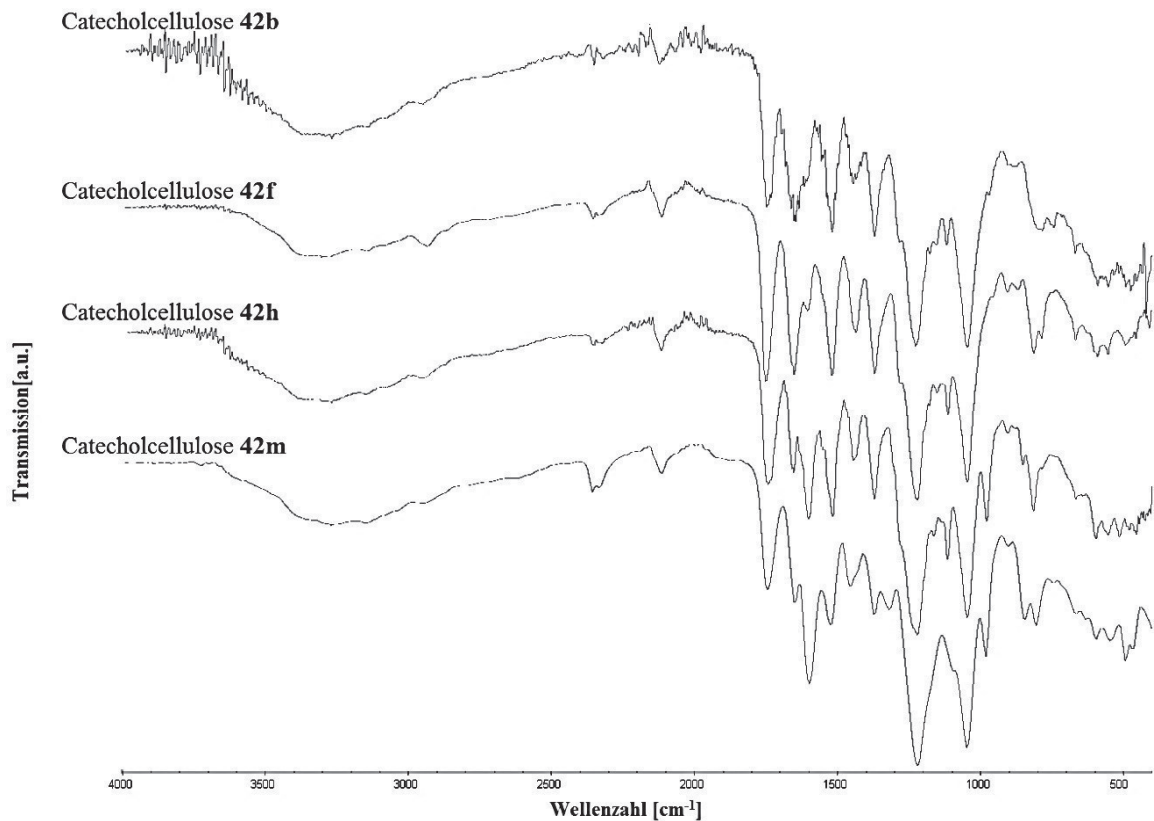


Abbildung 4.16: Vergleich der FTIR-Spektren der acetylierten Catecholcellulosen **42b**, **42f**, **42h** und **42m**.

In **Abbildung 4.17** sind die FTIR-Spektren der geschützten Acetonidcellulosen **42c**, **42d**, **42i** und **42k** dargestellt. Markant ist die Veränderung der OH-Valenzschwingungsbanden, hervorgerufen durch die Umsetzung in die geschützten Catecholacetonidderivate. Die Acetonidschutzgruppe bewirkt zudem auch die deutliche Vergrößerung der C-H-Valenzschwingungsbanden im Bereich von 2800 cm⁻¹ bis 3000 cm⁻¹.

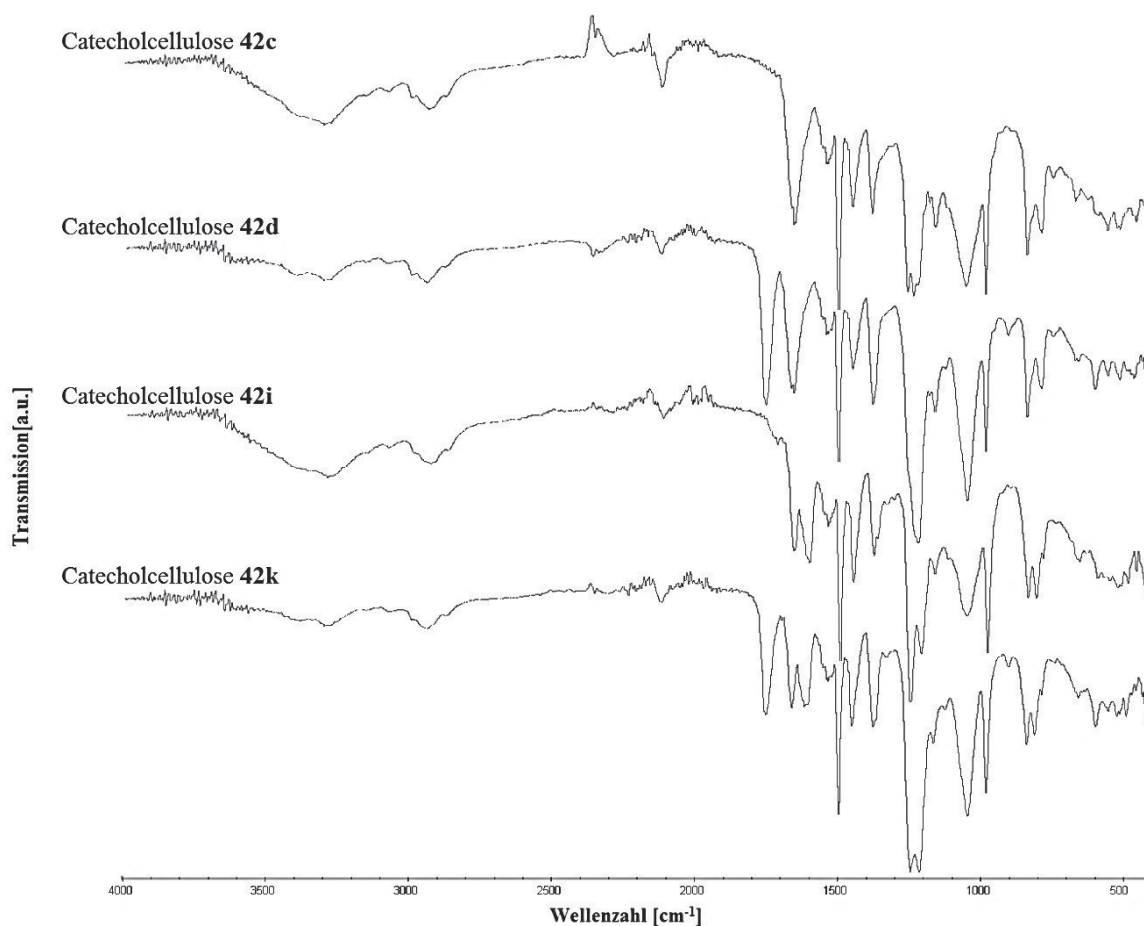


Abbildung 4.17: Vergleich der FTIR-Spektren der geschützten Acetonidcellulosen **42c**, **42d**, **42i** und **42k**.

4.7 Nachweis der Chelatkomplexierung der Verbindungen 42

4.7.1 Eisen-Chelatkomplexe der Catechole

Für die weitere Untersuchung des Komplexierverhaltens der Zielverbindungen **42a** bis **42m** wurde eine UV-VIS-spektroskopische Analyse durchgeführt. Entsprechend der Literatur^[71] und im Vergleich zu Kapitel 2.4 sind drei mögliche Chelatkomplexe bei der Koordination von Eisen(III)-Ionen mit catecholfunktionalisierten Verbindungen bekannt (Abbildung 4.18). Es handelt sich um die Mono-, Bis- und Tris-Catechol-Eisen Komplexe, die am Beispiel von DOPA-funktionalisiertem Polyethylenglycol (PEG-DOPA) der Literatur im UV-VIS-Spektrum signifikante Signale aufweisen, deren Lage darüber hinaus abhängig von der Struktur der Catecholverbindung ist.

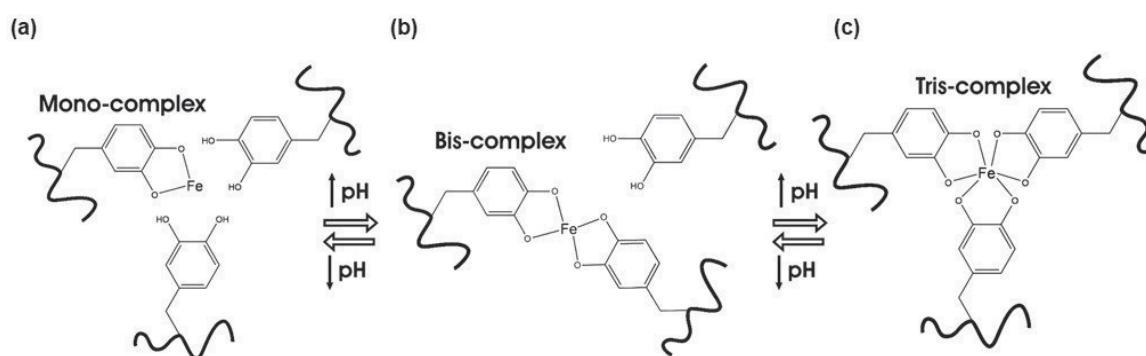


Abbildung 4.18: Schematische Darstellung des (a) Mono-Catechol-, (b) Bis-Catechol- und (c) Tris-Catechol-Eisen-Komplexes.^[71]

Somit weist der Mono-Catechol-Eisen-Komplex des PEG-DOPA ein Signal bei 759 nm auf, welches mit zunehmender Koordination eine hypsochrome Verschiebung, auch Blauverschiebung genannt, auf 575 nm für den Bis-Catechol-Eisen-Komplex bzw. 492 nm für den Tris-Catechol-Eisen-Komplex erfährt. Die Koordination ist dabei pH-Wert abhängig und bei einem pH-Wert von über 9,1 auf die Seite des Tris-Catechol-Eisen-Komplexes verschoben.

4.7.2 Komplexierverhalten der Zielverbindungen 42 mit Fe^{3+}

Für die UV-VIS-spektroskopische Analyse wurde von jeder Verbindung **42a** bis **42m** 1,0 mL einer 1×10^{-2} molaren Lösung (bezogen auf Catecholgruppen) in DMSO angefertigt, die zunächst mit 0,5 mL einer $6,6 \times 10^{-3}$ molaren Eisentrichlorid-Lösung in DMSO versetzt wurde. In den folgenden Abbildungen **4.19**, **4.20** und **4.21** sind die UV-VIS-Spektren der Catechol-Cellulosederivate gegenübergestellt. Aufgrund der starken Absorption des Lösungsmittels bis hin zu 330 nm wurden nur die Absorptionen im Bereich von 350 nm bis 800 nm berücksichtigt.

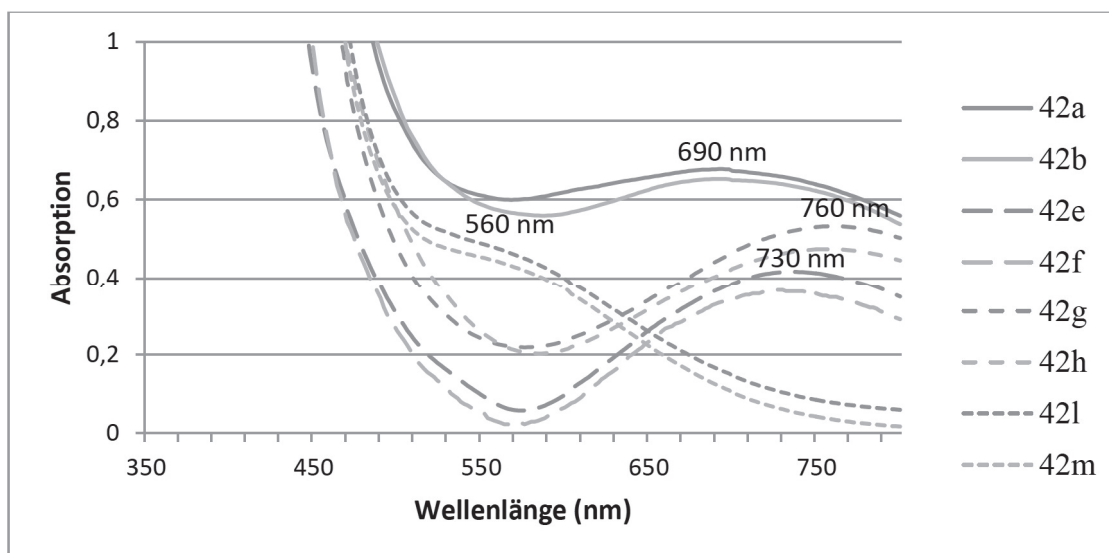


Abbildung 4.19: Gegenüberstellung der UV-VIS-Spektren der Catecholcellulosen **42** mit FeCl₃ bei pH 4-5.

Abbildung 4.19 zeigt deutlich, dass auch die synthetisierten Catecholcellulosen **42a**, **42b**, **42e**, **42f**, **42g** und **42h** mit Eisen(III)-Ionen Mono-Catechol-Komplexe ausbilden, die im Bereich von 690 nm bis 760 nm eine deutliche Absorption mit bathochromer Verschiebung, Rotverschiebung, aufweisen. Nach den, von Woodward und Fieser, aufgestellten Regeln verstärkt eine Erweiterung des konjugierten π -Systems von Chromophoren die Rotverschiebung des Absorptionsmaximums.^[195,196] Dieses Verhalten lässt sich auch bei den Verbindungen **42e** und **42f** wiederfinden, die aufgrund ihrer konjugierten Doppelbindung am Aromaten von allen Zielverbindungen das am weitesten rotverschobene Absorptionsmaximum bei 760 nm aufweisen. Wie erwartet, wird auch für die 2,4-Dihydroxyphenylcellulosen **42i** und **42m** ein Maximum bei 560 nm beobachtet, das sich allerdings deutlich von den Signalen der Catechol-Cellulose-Komplexe unterscheidet, da diese im Gegensatz zu den Catecholcellulosen nicht in der Lage sind einen zweifachkoordinierten Chelatkomplex zum Eisen(III)-Ion auszubilden. Wie bereits erwähnt, sind die Absorptionen der Chromophore stark von den Substituenten am Aromaten und besonders von auxochromen Gruppen mit n -Orbitalen wie Hydroxylgruppen abhängig und somit bestätigt sich die Erwartung, dass die abweichende Struktur der 2,4-Dihydroxyphenyl-Cellulosekomplexe gegenüber den Catecholcellulosen zu einer deutlich abweichenden Absorption führt. Weiterhin zeigt sich, dass die erfolgte Acetylierung des Celluloserückgrats der Verbindungen **42b**, **42f**, **42h** und **42m** keinen

signifikanten Effekt auf die UV-VIS-Absorption der Catechol-Eisen- und Phenol-Eisen-Komplexe ausübt.

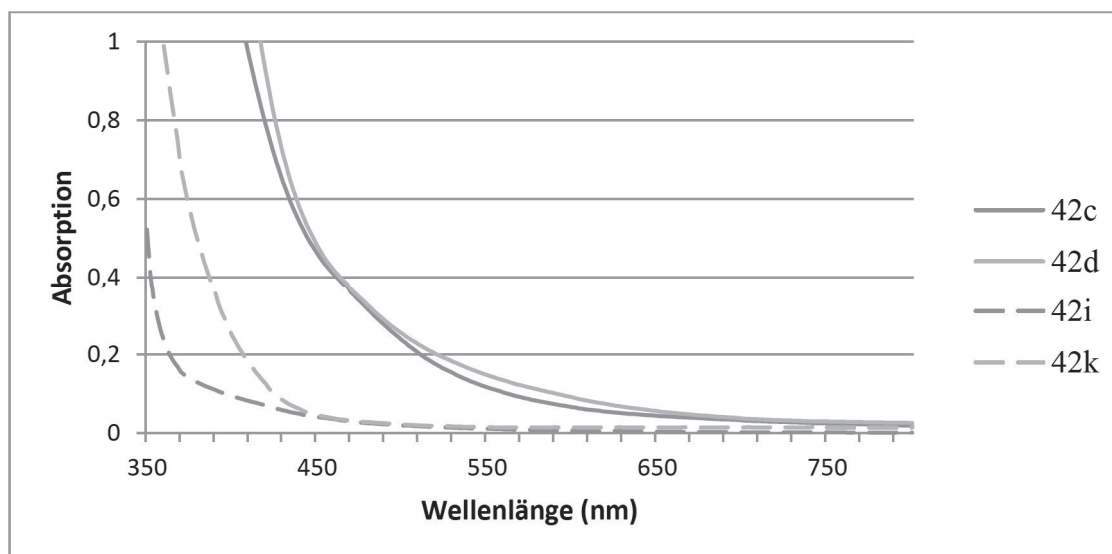


Abbildung 4.20: Gegenüberstellung der UV-VIS-Spektren der Catecholacetamid-Cellulosen **42** mit $FeCl_3$ bei pH 4-5.

Da Eisen(III)-Ionen nur mit freien Hydroxylgruppen komplexieren können, wurde erwartet, dass die geschützten Acetonidverbindungen **42c**, **42d**, **42i** und **42k** keine Catechol-Eisen-Komplexe bilden und somit auch keine Absorptionen im Bereich von 350 nm bis 800 nm aufweisen. Die UV-VIS-spektroskopische Analyse dieser Verbindungen ist in **Abbildung 4.20** dargestellt und bestätigt diese Erwartung, womit deutlich wird, dass die beobachteten Absorptionen aus **Abbildung 4.19** tatsächlich auf die beschriebenen Catechol-Eisen-Komplexe zurückzuführen ist.

Abschließend wurde für die Zielverbindungen **42a**, **42b**, **42e**, **42f**, **42g** und **42h** untersucht, ob diese analog Dopamin und DOPA ebenfalls eine pH-Wert abhängige Verschiebung vom Mono-Catechol-Eisen-Komplex zum Tris-Catechol-Eisen-Komplex aufweisen. Dazu wurden die Probenlösungen zusätzlich mit 0,1 molarer wässriger NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 12 eingestellt und erneut UV-VIS-spektroskopisch untersucht.

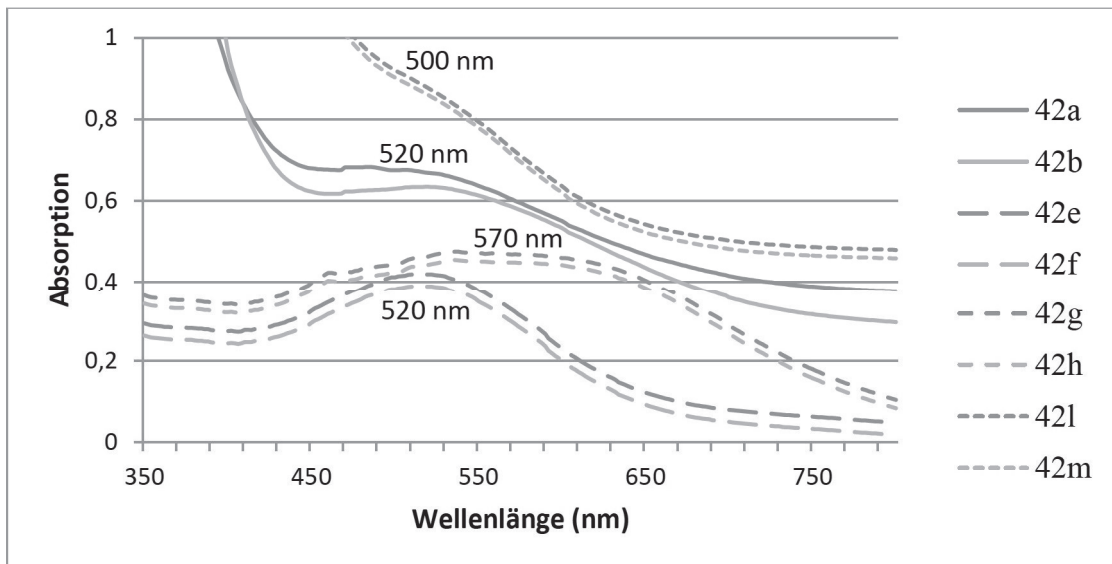


Abbildung 4.21: Gegenüberstellung der UV-VIS-Spektren der Catecholcellulosen **42** mit FeCl₃ bei pH 12.

Wie sich zeigt, erfahren die Zielverbindungen **42a**, **42b**, **42e**, **42f**, **42g** und **42h** bei einem pH-Wert von 12 eine signifikante Blauverschiebung der beobachteten Absorptionen und weisen Absorptionsmaxima im Bereich von 500 nm bis 570 nm auf. Diese Beobachtung deckt sich im Vergleich mit den Ergebnissen des PEG-DOPA von Holten-Andersen *et al.*^[71] und weist auf die Bildung der Tris-Catechol-Eisen-Komplexe der Zielverbindungen hin. Erneut zeigt sich, dass die Verbindungen **42g** und **42h** von den beobachteten Absorptionen aufgrund der konjugierten Doppelbindung die stärkste bathochrome Verschiebung aufweisen. Die 2,4-Dihydroxyphenyllderivate **42i** und **42m** weisen eine hypsochrome Verschiebung, Blauverschiebung, von 560 nm auf 500 nm auf, was verdeutlicht, dass auch für diese Hydroxyphenylverbindungen die Ausbildung verschieden koordinierter Hydroxyphenyl-Eisen-Komplexe erfolgt und diese eine pH-Wert-Abhängigkeit ähnlich der Catechol-Eisen-Komplexe aufweisen.

Durch die UV-VIS-spektroskopische Untersuchung der Zielverbindungen **42a** bis **42m** konnte abschließend gezeigt werden, dass die synthetisierten Catecholcellulosen ein ähnliches Reaktions- und Komplexierverhalten zeigen, wie es zuvor im Kapitel 2.4 für Dopamin und DOPA beschrieben wurde. Dahingehend war es nicht nur möglich die verschiedenen Catecholderivate **42a** bis **42m** zu synthetisieren, sondern darüber hinaus zu zeigen, dass sich diese analog Dopamin und DOPA als potentielle Bioadhäsive eignen. Abbildung 4.22 zeigt eine Fotografie der gelösten Catecholcellulose **42g** sowie des, mit Eisenchlorid behandelten, vernetzten Gels von **42g**.



Abbildung 4.22: *Fotographie der in DMSO gelösten Verbindung 42g (links) und der gelierten Verbindung 42g nach Zugabe von Eisenchlorid bei einem pH-Wert von 12 (rechts).*

Abschließend wurde mit Verbindung **42g** und dem mit Eisenchlorid vernetzten Gel von **42g** bei einem pH-Wert von 12 ein Oszillationstest zur Verdeutlichung des Gelcharakters durchgeführt. Dazu wurde eine 0,14 molare Lösung der Verbindung **42g** in DMSO angefertigt und diese zum Vergleich mit 0,33 Äquivalenten Eisen(III)chlorid in DMSO versetzt. Beide Proben wurden mit 0,1 molarer wässriger Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 12 eingestellt. Abbildung 4.23 zeigt die graphische Darstellung des Amplituden-Sweep von **42g** und dem Gel von **42g**. Das Speichermodul G' steht dabei als Maß für die in der Probe gespeicherte Deformationsenergie und repräsentiert das elastische Verhalten der Substanz. Das Verlustmodul G'' hingegen repräsentiert das viskose Verhalten des Materials. Wie deutlich in Abbildung 4.23 zu sehen ist, konnte für die Lösung von **42g** in DMSO kein Speichermodul G' aufgezeichnet werden. Das verdeutlicht, dass es sich bei **42g** in DMSO um eine Lösung handelt, die keinen Gelcharakter besitzt. Die Vernetzung mit Eisen(III)chlorid bei einem pH-Wert von 12 weist hingegen einen sehr starken Gelcharakter mit einem anfänglichen hohen Speichermodul von circa 2700 Pa auf. Der linear-viskoelastische Bereich des Gels besitzt eine Nachbegrenze bei einer Schubspannung von 15,9 Pa. Ab diesem Wert weicht das

Speichermodul um 5% vom linear-viskoelastischen Plateau ab. Der „Gel-Punkt“ zeigt den Bereich auf, ab dem die Probe vom festen Gel-Zustand in den Flüssig-Zustand übergeht. Dieser Punkt wird durch $G' = G''$ angegeben und in der graphischen Darstellung durch einen Schnittpunkt der Funktion des Speichermoduls und der Funktion des Verlustmoduls jeweils gegen die Schubspannung angezeigt. Für das vernetzte Gel von 42g zeigt sich, dass sich bis hin zu hohen Schubspannungen von 159 Pa beide Kurven annähern, aber der Gel-Punkt noch nicht erreicht wird. Das verdeutlicht ebenfalls den besonders starken Gelcharakter der vernetzten Probe und ist zusätzlich darauf zurückzuführen, dass auftretende Brüche in den Chelatbindungen des Gels zwischen Catecholgruppen und Eisenkation durch die angelegte Schubspannung schnell wieder an anderer Position im Polymer geknüpft werden können und das Gel damit in der Lage ist auftretende Brüche zu „heilen“.^[71,72]

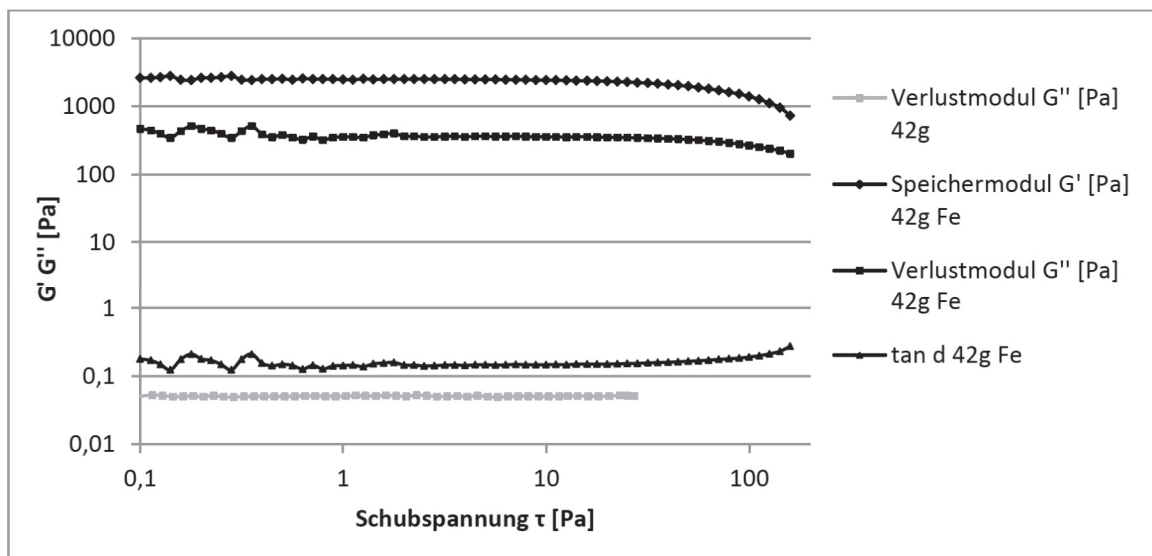


Abbildung 4.23: Graphische Darstellung des Amplituden-Sweep von 42g (schwarz) und dem Gel von 42g mit Eisen(III)chlorid (grau) bei einem pH-Wert von 12.

5. Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit konnte der Grundstein zur Entwicklung eines muschelinspirierten, biokompatiblen Allzweckklebers auf Basis von Cellulose (**1**) gelegt werden. Aufgrund der vielseitigen Reaktions- und Verknüpfungsmöglichkeiten von Catecholfunktionen (Vergleich Abbildung 2.7), wie sie in den Fußproteinen verschiedener Muschelarten, allen voran der Miesmuschel, entdeckt wurden, erfreut sich die sogenannte „muschelinspirierte“ Synthese von Polycatecholderivaten seit über zehn Jahren einem stetig steigenden Interesse. Die Arbeit beschäftigte sich dahingehend mit der Entwicklung eines geeigneten Synthesepfades zur Darstellung verschiedener catecholfunktionalisierter Cellulosederivate. Im Zuge der vorliegenden Arbeit wurden damit vier Syntheserouten auf ihre Durchführbarkeit hin untersucht und entsprechend erweitert.

Die entwickelten Syntheserouten **I** und **II** (Abbildung 5.1) wiesen während ihrer Durchführung bereits erhebliche Komplikationen auf. So zeigte sich, dass Cellulose (**1**) für eine Veresterung mit catecholfunktionalisierten Carbonsäuren, wie Kaffeesäure (**8**), sterisch zu anspruchsvoll ist. Darüber hinaus wurde deutlich, dass Cellulose (**1**) als schwer lösliches Polysaccharid trotz einer Lösung in DMAc und LiCl zunächst in ein Cellulosederivat umgewandelt werden musste, das deutlich bessere Löslichkeitseigenschaften, besonders in organischen Lösungsmitteln, besitzt.

Mit Syntheseroute **II** sollte genau solch ein Cellulosederivat synthetisiert werden, das zudem eine reaktive Carbonylfunktion im Hinblick auf folgende Funktionalisierungsreaktionen aufwies. Über die Methode der Swern-Oxidation sollte das Cellulosederivat **22** am C-6-Kohlenstoff zur Aldehyd-Cellulose **11** oxidiert werden. Daran anschließend sollte versucht werden über eine Iminsynthese die Schiff'schen Basen **12** zu generieren. Es zeigte sich jedoch, dass trotz der Verwendung von 2,3-Di-*O*-acetylcellulose (**22**) als gut lösliches Cellulosederivat in Methylenchlorid, die Darstellung der Aldehydcellulose **11** besonders schwierig war. Mit der Pummerer-Umlagerung, weiteren Chlorierungsreaktionen und der Bildung von *O,S*-Acetalen unterlag bereits der erste Syntheseschritt der Syntheseroute **II** zahlreichen möglichen Nebenreaktionen, die insgesamt dazu führten, dass kein einheitliches 6-Carbonylcellulosederivat **11** isoliert und weiter umgesetzt werden konnte.

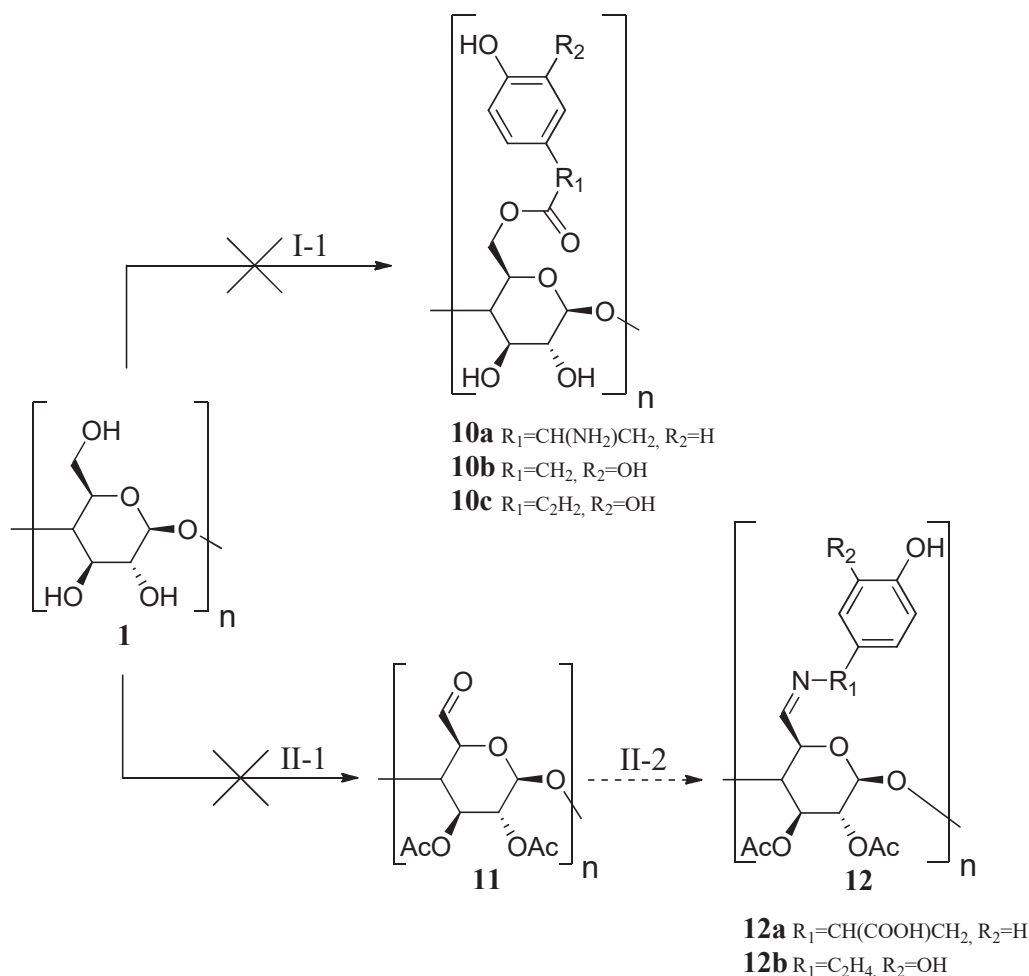


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung der Syntheserouten **I** und **II**.

Mit diesen Erkenntnissen wurden die Arbeiten an den Syntheseroute **I** und **II** eingestellt und mit Syntheseroute **III** (Abbildung 5.2) zunächst ein literaturbekanntes Cellulosederivat synthetisiert, das gut in Wasser löslich ist. Über die sogenannte TEMPO-Oxidation in wässriger Lösung konnte somit das 6-Carboxycellulosederivat **13** mit vergleichbarer Ausbeute und ohne größere Modifikationen dargestellt werden. Für die anschließende Amidierung wurde eine Vorschrift von Karabulut *et al.*, zur Veresterung von Cellulose-Nanofasern, adaptiert und es konnten die Catecholcellulosen **14b** und **14c** synthetisiert werden. Obwohl die Amidierung gegenüber der Veresterung in Syntheseroute **I** deutlich bessere Ergebnisse lieferte, wurden die Zielverbindungen **14** nur mit geringer Ausbeute von 14-18% erhalten. Durch weitere Modifikationen sollte die Amidierungsreaktion optimiert werden, wodurch neben Variation der Reaktionsbedingungen auch COMU als Kupplungsreagenz eingesetzt wurde. Damit verschlechterten sich die Ausbeuten jedoch auf circa 4% und der Synthesepfad wurde weiterentwickelt.

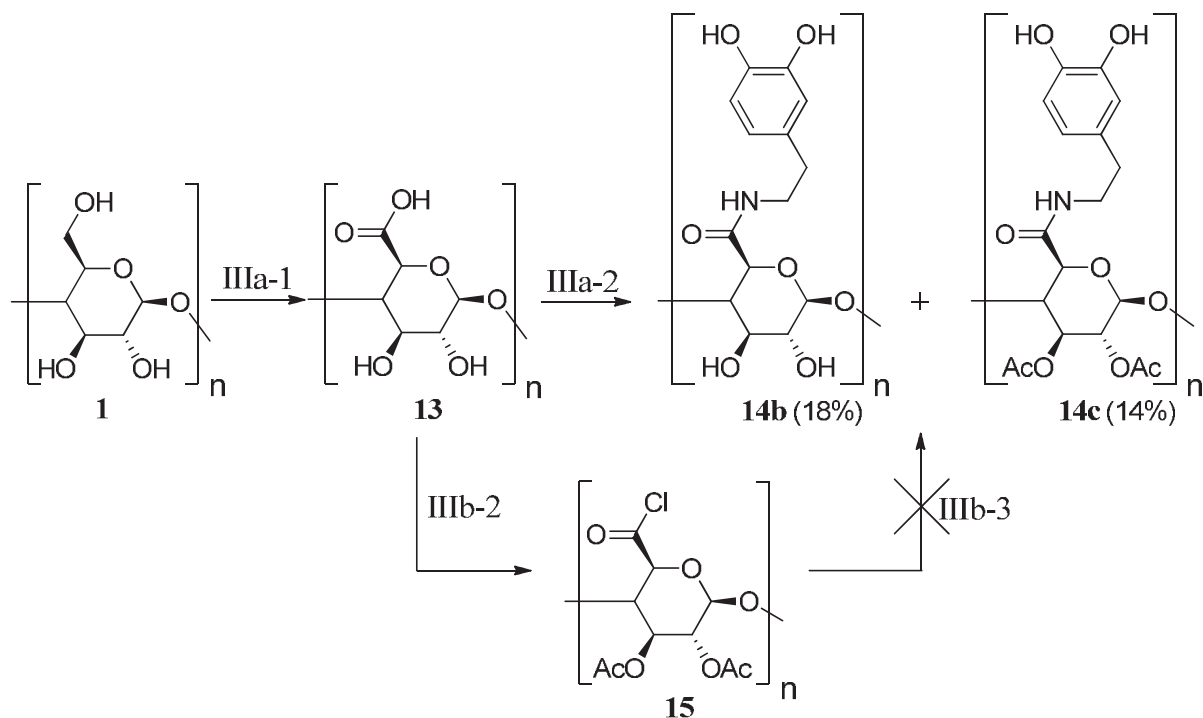


Abbildung 5.2: Schematische Darstellung der Syntheseroute III.

Mit der Generierung eines reaktiven Carbonsäurechlorids **15** sollten die Ausbeuten der Verbindungen **14** über Syntheseroute **IIIb** verbessert werden. Dazu wurde eine Synthesevorschrift von Temelkoff *et al.*, zur Säurechlorierung von Monosacchariden, auf das Polysaccharid Cellulose (**1**) übertragen. Die Chlorierung erfolgte über ein Vilsmeier-Haack-Reagenz und erwies sich als äußerst unkompliziert. Die eigentliche Schwierigkeit stellte vielmehr die folgende Amidierung im Syntheseschritt **IIIb-3** dar. Da wie erwartet die Säurechloridfunktion mit den freien Hydroxylgruppen der Catechol- Ausgangsverbindungen **2** und **3** reagierte, wurde Dopamin (**2**) zum Acetonid **25** umgesetzt. Dennoch konnten nach FTIR- und NMR-spektroskopischer Analyse lediglich Spuren des Acetonid-Cellulosederivats **14e** gefunden werden, die nicht isoliert werden konnten.

Da die Optimierung der Syntheseroute **III** scheiterte wurde der Synthesepfad erneut umgestellt und um die Route **IV** (Abbildung 5.3) erweitert. Ausgehend von Cellulose (**1**) kam ein weiteres Mal eine Lösung von **1** in DMAc und LiCl zum Einsatz, wodurch die literaturbekannte 6-*O*-Tosylcellulose **16a** mit einer Ausbeute von 77% hergestellt wurde. Durch anschließende Substitutionsreaktion der guten Tosylat-Abgangsgruppe sollten die Amine **2** und **3** direkt an Cellulose (**1**) gebunden werden. Auch wenn aufgrund der schlechteren Zugänglichkeit des sekundären Amins **3** keine Umsetzung von **3** mit **16a** erfolgte, konnte unter Verwendung des primären Amins **2** die Catecholcellulose **17b** mit 72%iger

Ausbeute isoliert werden. In einem weiteren Ansatz sollte auch die 2,3-diacetylierte Tosylcellulose **16b** mit **2** umgesetzt werden. Trotz der Annahme, dass eine Acetylierung der C-2- und C-3-Positionen an Tosylcellulose **16a** mögliche Nebenreaktion der Substitution unterbinden würde, mussten die Reaktionsbedingungen verschärft und die Reaktionstemperatur erhöht werden, wodurch allerdings Nebenreaktionen wie die Wagner-Meerwein-Umlagerung oder die Deprotonierung des Cellulose-Carbeniumions wiederum begünstigt wurden. Entgegen der Erwartung einer, zu **17b** ähnlich, unkomplizierten Reaktion zeigte sich jedoch, dass die 2,3-diacetylierte Catecholcellulose **17c** nicht umgesetzt und isoliert werden konnte.

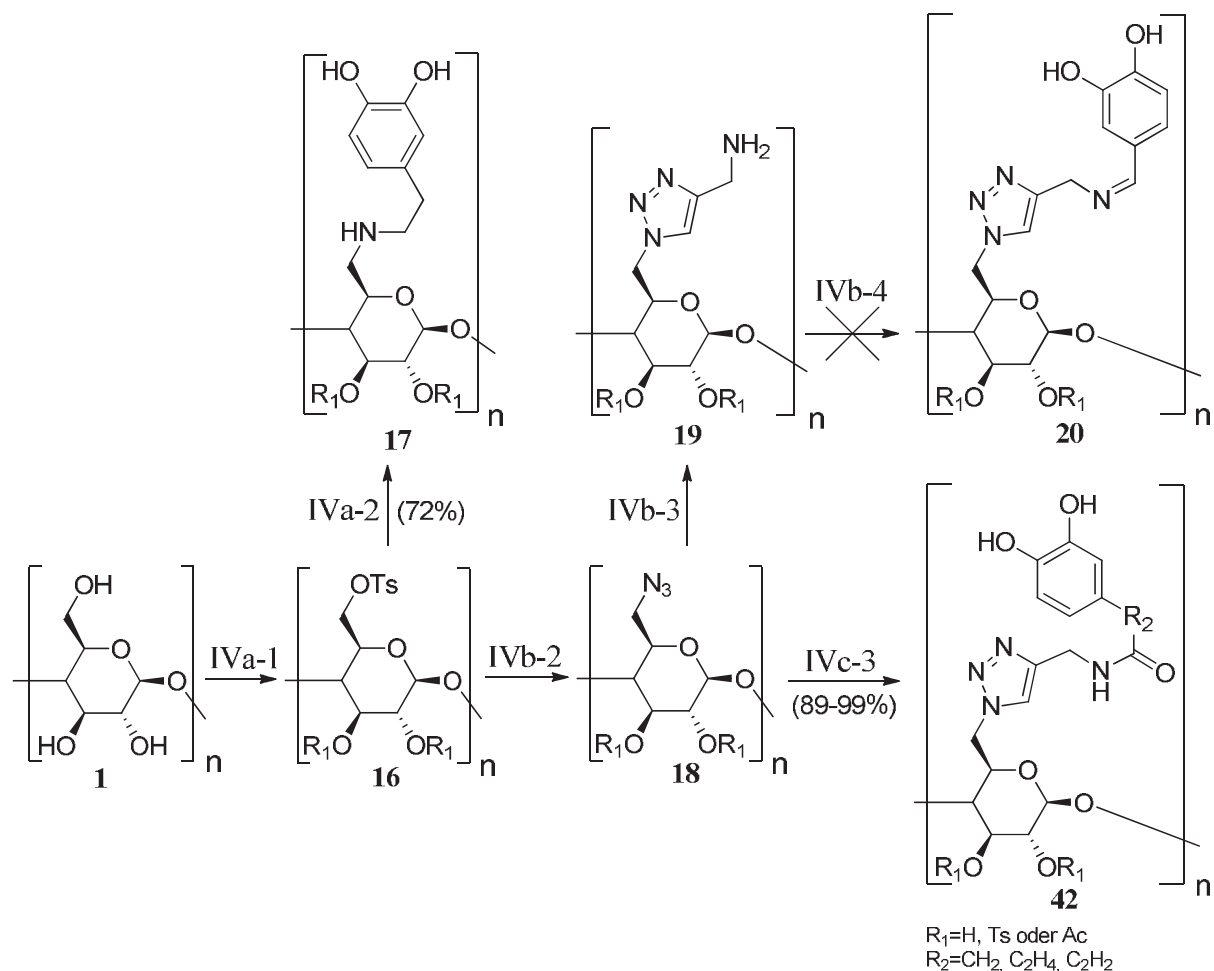


Abbildung 5.3: Schematische Darstellung der Syntheseroute IV.

Mit Rückblick auf die Iminsynthese der Route II und aufgrund der besonders guten Ergebnisse der Literatur, zur sogenannten „Klick-Reaktion“ von Aziden mit Acetylenen, wurde folglich mit Erweiterung der Syntheseroute IV die Tosylcellulose **16a** nach einer literaturbekannten Vorschrift von Koschella *et al.* zur 6-Azido-6-desoxy-cellulose **18a** mit

vergleichbar guter Ausbeute von 92% umgesetzt. Da sich mit den Syntheserouten **I** bis **III** einige Probleme in den NMR-spektroskopischen Analysen aufgrund geringer Löslichkeit der Derivate in deuterierten organischen Lösungsmitteln ergaben, wurde im Hinblick auf die deutlich bessere Löslichkeit von 2,3-Di-*O*-acetylcellulose **22** im Vergleich zu Cellulose (**1**) auch für **18a** das entsprechende 2,3-diacetylierte Polysaccharid **18b** synthetisiert. Dabei zeigte sich, dass, ausgehend von der Tosylcellulose **16a**, eine Acetylierung der Azidcellulose **18a** deutlich bessere Ausbeuten von insgesamt 79% lieferte, als eine vorangehende Acetylierung der Tosylcellulose **16a** zu 2,3-Di-*O*-acetyl-6-tosylcellulose **16b** und anschließende Umsetzung von **16b** zu **18b**, die mit insgesamt 34%iger Ausbeute erfolgte. Ebenfalls nach einer Vorschrift von Koschella *et al.*, die jedoch von der Vernetzung funktionalisierter Cellulosefasern auf die 1,3-dipolare Cycloaddition von Propargylamin umgestellt werden musste, wurden die beiden Vorstufenprodukte **19a** und **19b** mit besonders guter Ausbeute von 99% erhalten. Darin bestätigten sich die Erkenntnisse über die hohen Ausbeuten und milden Reaktionsbedingungen zur Klick-Chemie von Aziden und Alkinen. Der Folgeschritt zur Umsetzung der gebildeten Triazol-Celluloseamine **19a** und **19b** erwies sich jedoch schließlich als eigentlicher Knackpunkt der Syntheseroute **IVb**. Da beide Verbindungen, **19a** und **19b**, eine äußerst schlechte Löslichkeit in einer großen Reihe organischer Lösungsmittel aufwiesen, führte auch eine Verschärfung der Reaktionsbedingungen mit Erhöhung der Zeit und Temperatur zu keiner Darstellung der gewünschten Zielverbindungen **20**.

Dennoch sollten die guten Ergebnisse der 1,3-dipolaren Cycloaddition genutzt werden und somit wurde der Synthesepfad um eine weitere Syntheseroute **IVc** erweitert. Dabei wurden die Azidcellulosen **18a** und **18b** mit den acetylenfunktionalisierten Amiden der Ausgangsverbindungen **6**, **7**, **8** und **9** zu den Catecholcellulosen **42** umgesetzt. Da allerdings Nebenreaktionen bei der Amidierung der Ausgangsverbindungen unterbunden werden sollten, wurden die Verbindungen **6** und **8** zuvor in einer mehrstufigen Synthese in die Acetonide **33** und **34** umgewandelt. Ein Schritt der, wie sich zeigte, nicht notwendig war, da sich die funktionalisierten Catechole **36**, **38**, **39** und **40** (Abbildung 5.4) problemlos aus den Ausgangsverbindungen synthetisieren ließen. Dennoch erwies sich die Darstellung der Acetonide **35** und **37** als besonders nützlich im Hinblick auf die spätere Synthese der Catecholacetonidcellulosen **42** als Referenzverbindungen zu den Catecholcellulosen **42**.

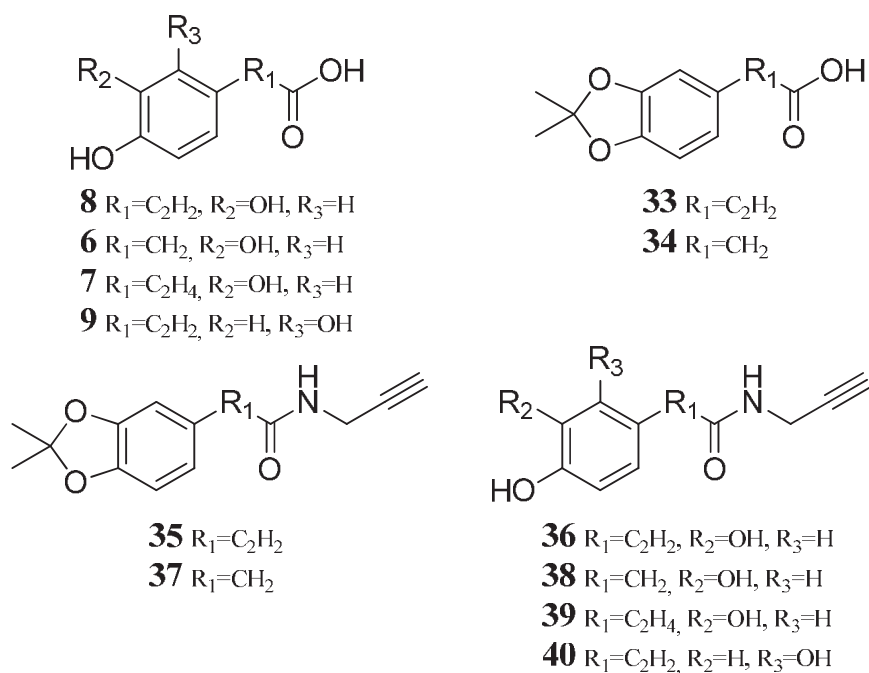


Abbildung 5.4: Darstellung der Zwischenprodukte und Ausgangsverbindungen der Syntheseroute IV.

Abschließend konnten nach der Methode einer kupferkatalysierten Huisgen-Cycloaddition als Beispiel einer Klick-Reaktion, analog der Darstellung von **19a** und **19b** aus Syntheseroute IVb, die Zielverbindungen **42a** bis **42m** (Abbildung 5.5) mit sehr guten Ausbeuten von 89-99% hergestellt werden. Die Umsetzung erwies sich als unkompliziert und die Produkte wurden als braune Feststoffe erhalten. Wie sich zeigte war eine NMR-spektroskopische Analyse der Catecholacetonidcellulosen **42c**, **42d**, **42i** und **42k** im Vergleich zu den restlichen Catecholcellulosen **42** besser möglich, da sich diese zumeist besser in organischen Lösungsmitteln wie DMAc lösen ließen, als ihre entsprechenden freien Catecholderivate **42**.

Die besonderen Adhäsionseigenschaften von Dopamin und DOPA resultieren aus den zahlreichen Reaktionsmöglichkeiten der Catechole, darunter auch der Komplexierung mit Übergangsmetallkationen und metallischen Oberflächen. Dabei können Catechole, abhängig vom pH-Wert, zum Beispiel mit Eisen(III)-Ionen einen Mono-Catechol-, Bis-Catechol- oder sogar Tris-Catechol-Eisen-Komplex bilden (Abbildung 4.18 aus Kapitel 4.6.4.3). Diese Catechol-Eisen-Komplexe weisen im Bereich des ultravioletten und sichtbaren Lichts zwischen 200 nm und 800 nm unterschiedliche Absorptionen auf, wobei mit zunehmender Koordination (Mono→Bis→Tris) eine Blauverschiebung (hypsochrome Verschiebung) des Absorptionsmaximums zu niedrigeren Wellenlängen (759 nm→575 nm→492 nm am Beispiel des literaturbekannten PEG-DOPA) beobachtet wird.

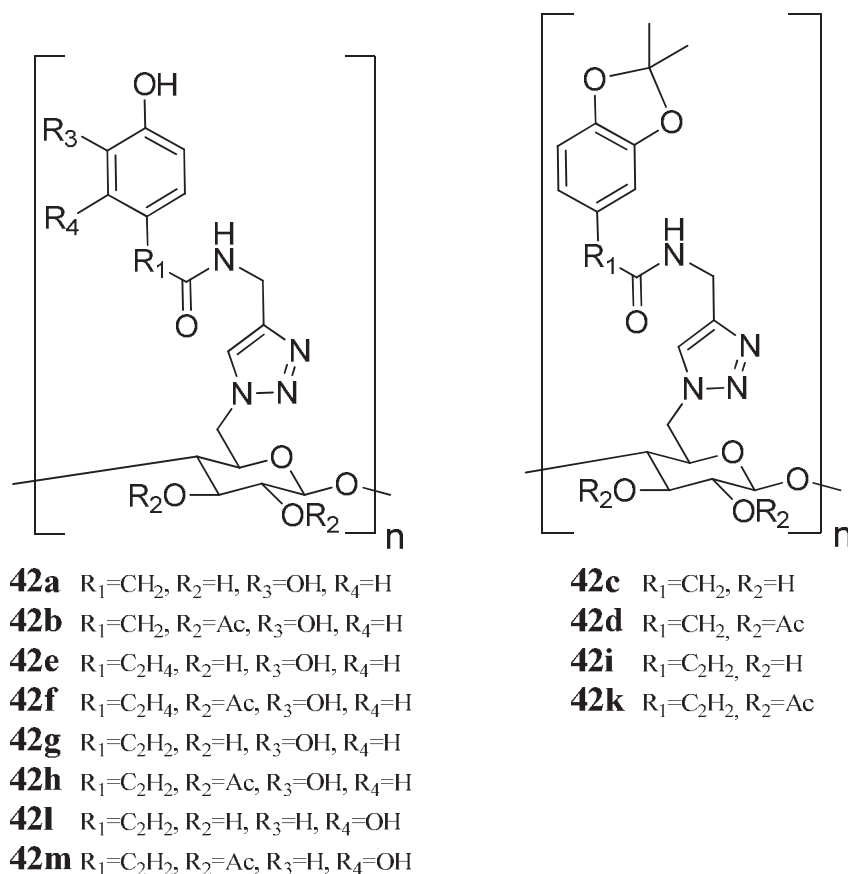


Abbildung 5.5: Darstellung der Zielverbindungen der Syntheseroute IVc.

Nachdem eine Reihe muschelinspirierter Cellulosederivate erfolgreich synthetisiert werden konnte, war es nötig ihre Eignung als potentielle Bioadhäsive zu untersuchen. Diese Eignung sollte dahingehend überprüft werden, indem UV-VIS-spektroskopische Messungen der Zielverbindungen **42** mit Eisen(III)-Ionen bei zwei verschiedenen pH-Wert-Bereichen durchgeführt wurden. Es wurde erwartet, dass auch die Catechol-Cellulosen **42a**, **42b**, **42e**, **42f**, **42g**, **42h**, **42l** und **42m** vergleichbare Absorptionsmaxima in den besagten Bereich aufweisen und diese mit steigendem pH-Wert eine hypsochrome Verschiebung erfahren. Wie sich zeigte wurden die Erwartungen erfüllt und die untersuchten Catecholcellulosen **42** zeigten bei einem pH-Wert von 4 bis 5 Absorptionsmaxima um die 700 nm, während bei einem pH-Wert von 12 eine hypsochrome Verschiebung auf 520 nm bis 570 nm beobachtet werden konnte (Abbildung 5.6). Damit zeigt sich deutlich, dass die hergestellten Zielverbindungen **42** ebenfalls dazu in der Lage sind unterschiedlich koordinierte Catechol-Eisen-Chelatkomplexe ausbilden und damit ein vergleichbares Reaktions- und Bindungsverhalten aufweisen wie Dopamin und DOPA bzw. deren Derivate. Aus dem Vergleich der UV-VIS-spektroskopischen Analysen stechen die Verbindungen **42l** und **42m**

besonders heraus. Deren Absorptionsmaximum wird zum Teil von der starken Absorption des Lösungsmittels DMSO verdeckt, was im Vergleich zu den Catecholcellulosen **42a**, **42b**, **42e**, **42f**, **42g** und **42h** an der deutlichen Blauverschiebung des Maximums liegt. Grund dafür ist die Struktur der Verbindungen **42i** und **42m**, da diese als 2,4-Dihydroxyphenylderivate entgegen den Catecholcellulosen keine Chelatkomplexe mit Eisen(III)-Ionen bilden können. Diese beiden Verbindungen koordinieren ähnlich den Phenolen als einzähnige Liganden an das Eisenion, was sich in den stark abweichenden Wellenlängenbereichen der Maxima widerspiegelt. Dennoch weisen ihre Maxima eine Blauverschiebung mit steigendem pH-Wert auf, was auch bei ihnen für eine Koordination als Mono-Phenol-, Bis-Phenol- oder Tris-Phenol-Eisenkomplex spricht.

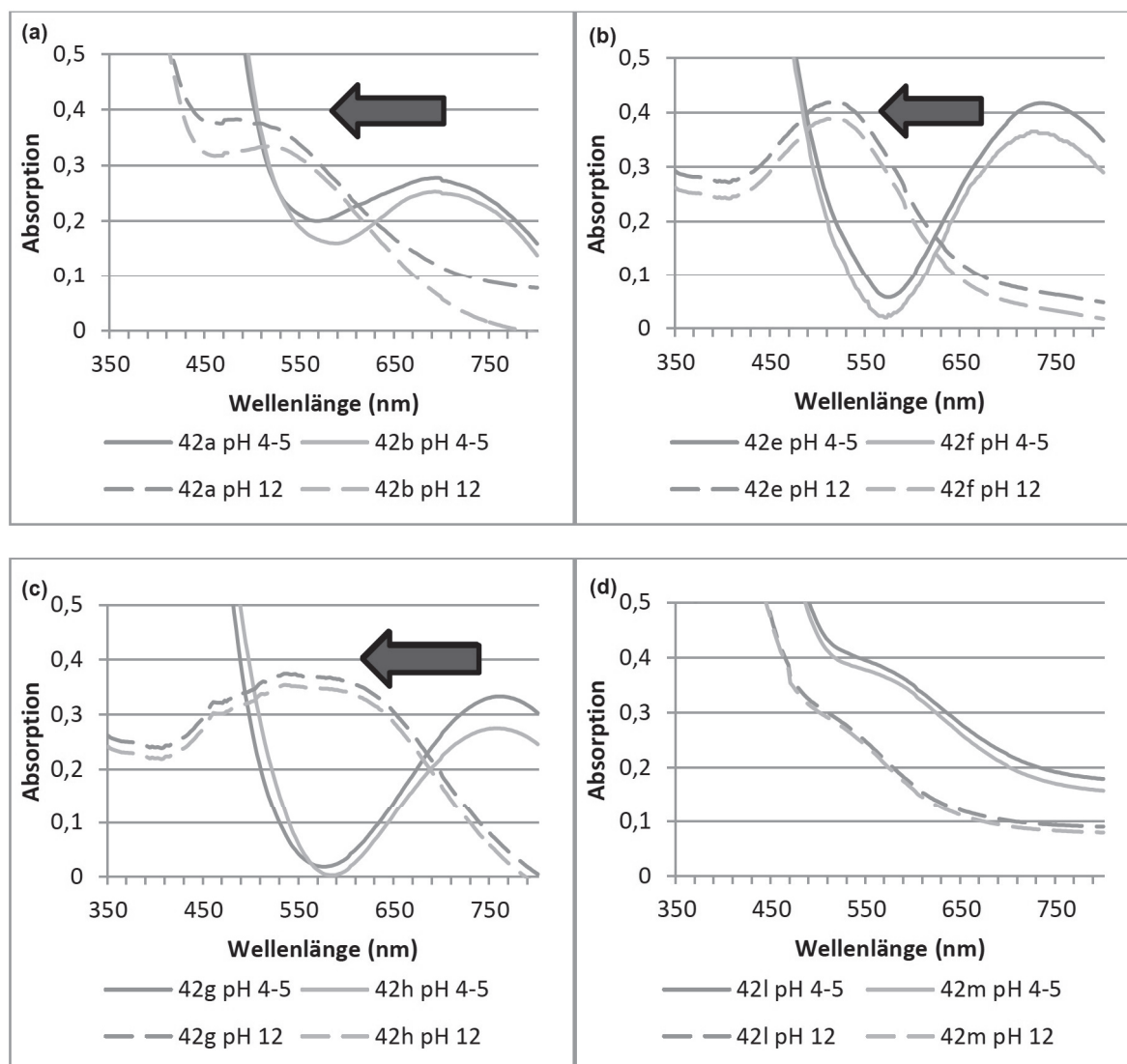


Abbildung 5.6: Vergleich der UV-VIS-Spektren der Zielverbindungen (a) **42a** und **42b**, (b) **42e** und **42f**, (c) **42g** und **42h** sowie (d) **42i** und **42m** mit Eisen(III)-Ionen bei pH-Werten von pH 4-5 und pH 12. Die Blauverschiebung bei pH-Wert-Änderung wird durch den Pfeil angezeigt.

5.2 Ausblick

Die vorliegende Arbeit stellt gerade einmal den Grundstein für die Entwicklung zukünftiger muschelinspirierter und polysaccharidbasierter Bioadhäsive dar. Für weiterführende Arbeiten ist es nach der Darstellung der beschriebenen Zielverbindungen von besonderem Interesse, die eigentlichen Adhäsionseigenschaft und damit sowohl die Adhäsionskräfte beim Einsatz als Klebstoff als auch die Zugkräfte vernetzter Catechol-Cellulosegewebe zu untersuchen. Dabei sollten auf Basis der, mit dieser Arbeit, erlangten Erkenntnisse weitere Catecholderivate mit Cellulose umgesetzt werden, um die mechanischen Eigenschaft zu optimieren und damit ein breites Spektrum an neuartigen Catechol-Celluloseklebstoffen für unterschiedliche Anwendungsgebiete zu erhalten. Diese besagte Optimierung könnte mit einer Variation des Substitutionsgrades bezogen auf die Catecholgruppen einhergehen. Durch Veränderung des Substitutionsgrades auf einen DS_{Catechol} von z.B. 0,1 bis 0,5 könnten die mechanischen Eigenschaften sowie die Chelatisierung sehr gut untersucht und mit den Catecholcellulosen der vorliegenden Arbeit verglichen werden.

Weiterhin besteht für die Verbindungen **42** in punkto Vielseitigkeit ein großer Bedarf an verbesserten chemischen Eigenschaften, betrachtet man die Löslichkeit der Produkte. Die Zielverbindungen wiesen größtenteils eine annehmbar gute Löslichkeit in DMSO, DMAc und DMF auf. Darüber hinaus sollte es neben Acetylgruppen jedoch durch Substitution mit weiteren Schutzgruppen, darunter einer breiten Reihe an Alkoxygruppen, möglich sein, die hydrophilen und lipophilen Eigenschaften der Catecholcellulosen für verschiedene Anwendungen ein zu stellen. Besonderes Augenmerk könnte dabei auch auf eine Variation der Cellulose-Kettenlänge fallen. Durch Degradation der Polysaccharidketten, sollte sich erwartungsgemäß die Löslichkeit verbessern und die Cellulosederivate für ein breiteres Spektrum an Lösungsmitteln zugänglich machen. Neben der potentiellen Anwendung als Unterwasserkleber scheint es jedoch nur möglich die Anwendung als Gewebeklebstoff auf den medizinischen Bereich zu erweitern, wenn eine Löslichkeit in Wasser ermöglicht wird, um eine Agglomeration der Cellulosederivate auf natürlichem Gewebe und Schleimhäuten zu vermeiden.

Obwohl sich diese Arbeit mit der Funktionalisierung von Cellulose befasst, bietet die Wahl des Polysaccharids eine weitere Möglichkeit das Anwendungsspektrum der Catechol-Polysaccharidderivate zu optimieren. So könnten neben der eher schwer löslichen Cellulose von vornherein auch besser lösliche Polysaccharide, wie Pullulan und Pektin in Wasser oder Chitosan in Säuren, eingesetzt und mit Catecholgruppen verknüpft werden. Die

sich daraus ergebenden, polymerspezifischen Eigenschaften, darunter die Zugfestigkeit und das Quellverhalten, könnte auf das Catechol-Polysaccharidderivat übertragen werden und neben der Anwendung als Bioadhäsiv ein breites Spektrum weiterer Anwendungen als bioaktive Hydrogele, Membrane oder Ionentauscher eröffnen.

Unter diesem Gesichtspunkt soll abschließend noch ein besonderes Augenmerk auf die Polysaccharidgruppe der Levane gelegt werden. Levane setzen sich aus β -D-Fructoseeinheiten zusammen und besitzen analog der Cellulose sowohl primäre als auch sekundäre freie Hydroxylgruppen, an denen eine Funktionalisierung als möglich erscheint. Ein wirtschaftlicher Aspekt, der für diese Polysaccharide spricht, ist ihr unerwünschtes Anfallen als Nebenprodukt zum Beispiel bei der Sojabohnen- oder Zuckerrohrverarbeitung, was sie wirtschaftlich gesehen überaus interessant macht.^[197]

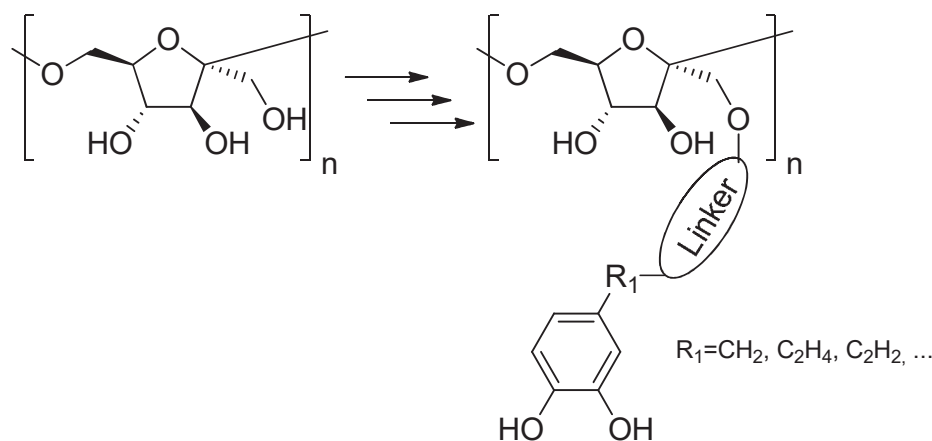


Abbildung 5.7: Vereinfachte Darstellung möglicher Catechol-Levan-Polymere.

Darüber hinaus sind die Levane zudem wasserlöslich und besitzen von vornherein bereits gute adhäsive Eigenschaften gegenüber zahlreichen Substraten.^[198,199] Levane zeigen besondere antibakterielle und krankheitshemmende Eigenschaften, die in den vergangenen Jahren mit zunehmendem Interesse untersucht wurden und noch weiter untersucht werden.^[200] Sollte es gelingen die gesundheitsförderlichen Eigenschaften dieser Polysaccharide mit den besonderen Adhäsionskräften der Catechole zu vereinen, könnte der Grundstein für eine neue Art hochaktiver und wirksamer Biogewebe für die routinemäßige und spezielle Wundversorgung gelegt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

6. Experimentaltteil

6.1 Arbeitstechniken und verwendete Geräte

Arbeitstechnik

Alle eingesetzten Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka und Merck in hoher Qualität bezogen und, soweit nicht gesondert vermerkt, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Für manche Reaktionen war es notwendig, unter Ausschluss von Feuchtigkeit und Luft zu arbeiten. Um dies zu gewährleisten, wurde bei empfindlichen Reagenzien in einer Stickstoff- bzw. Argonatmosphäre gearbeitet. Die Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte nach Standardmethoden: DMSO über Molekularsieb 2 bzw. Calciumhydrid, Triethylamin über LiAlH_4 , THF über Natrium und Benzophenon bzw. Dichlormethan, Chloroform über Calciumhydrid. Die Lösungsmittel wurden dabei vor ihrer Verwendung jeweils frisch destilliert.

FTIR-Spektroskopie

Für die FTIR-spektroskopische Analyse wurde die ATR-Infrarotspektroskopie (engl.: *attenuated total reflection*) angewendet. Die Messungen wurden an einem NICOLET 380-Gerät (Thermo Fisher Scientific, Deutschland) durchgeführt. Über die gerätezugehörige Software OMNIC 7.4 konnte die Bearbeitung und Auswertung der Spektren erfolgen. Es wurden ausschließlich die charakteristischen IR-Absorptionen der untersuchten Substanzen berücksichtigt. Die subjektive bewertete Intensität der Banden wurden durch folgende Abkürzungen jeweils in Klammern angegeben: br = breit (*broad*), s = stark (*strong*), m = mittel (*medium*), w = schwach (*weak*).

Elementaranalyse

Die elementaranalytische CHNSO-Analyse wurde am Modell Euro EA des Herstellers Eurovector durchgeführt. Die Säulentemperatur betrug 1000 °C. Als Trägergase wurden Sauerstoff und Helium bei einem Fluss von 150 mL/min und einem Druck von 60 kPa verwendet. Die Probeneinwaage lag jeweils zwischen 1-3 mg.

NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR-spektroskopische Analyse wurde bei einer Messfrequenz von 400 MHz durchgeführt. Die ^{13}C -NMR-Messungen fanden bei einer Messfrequenz von 100 MHz statt. Als NMR-Spektrometer wurde ein JEOL ECS 400 (Flüssig-NMR-Spektrometer, Japan) eingesetzt. Die aufgeführten δ -Werte der chemischen Verschiebung sind in ppm angegeben und beziehen sich auf die als internen Standard verwendeten Lösungsmittel. Eine Standardisierung von CHCl_3 in CDCl_3 wurde auf 7,26 ppm bei der ^1H -NMR-Spektroskopie und auf 77,0 ppm des mittleren Peaks des Triplets im ^{13}C -NMR-Spektrum gesetzt. Für d_6 -DMSO erfolgte die Standardisierung im ^1H -NMR-Spektrum auf 3,45 ppm und im ^{13}C -NMR-Spektrum auf 39,5 ppm. Alle spektroskopisch erhobenen Daten beziehen sich, insofern nicht anders angegeben, auf Raumtemperatur.

Die Multiplizität der Signale wurden durch folgende Abkürzungen, sowie deren Kombination beschrieben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett. Die Zuordnung der Multiplizitäten in den ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte über DEPT-Experimente (DEPT) und $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ -Korrelationsspektren (gHSQC).

Thermogravimetrie (TGA) und Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Für eine kombinierte Untersuchung von Masseänderungen und energetischen Effekten wurde ein Linseis STA Gerät (Simultane thermische Analyse) verwendet. Die Messungen wurden dabei unter Argonstrom durchgeführt. Die Probenriegel bestanden aus Aluminiumoxid. Für jede Messung wurden 10 bis 15 mg Probenmaterial eingewogen. Vor jeder Messung fand eine dreifache Erstellung von Nullkurven statt, wobei meist die dritten als Referenz genutzt wurden.

Die Proben erfuhren folgende Temperaturschritte:

- 0 °C/ min bei RT für 30 min (Argonspülung)
- 10 °C/ min bis 600 °C für 30 min
- 5 °C/ min bis RT

UV/Vis-Spektroskopie

Für die Untersuchung wurde das Specord 210 der Firma Analytik Jena sowie die dazugehörige Software Aspect verwendet. Genutzt wurden Quarz-Küvetten in einem Wellenlängenbereich von 200 bis 800 nm. Als Lösungsmittel diente DMSO. Alle Versuche fanden bei Raumtemperatur statt.

Dünnschichtchromatographie

Für die dünnschichtchromatographische Auftragung und Reinigung wurde an Kieselgel Fertigkarten der Firma Merck durchgeführt. Der Nachweis der Zonen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit Licht im Wellenlängenbereich von $\lambda = 254$ nm.

Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Aufarbeitung erfolgte mit Kieselgel der Korngröße 40-64 μm der Firma Merck. Dazu wurden zylindrische Glassäulen von 60 cm Länge und einem Durchmesser von 3 cm verwendet.

Rheologie

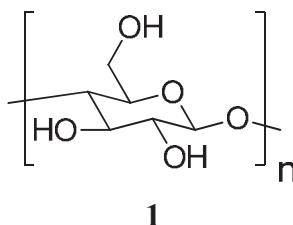
Rheologische Untersuchungen wurden an einem Modular Compact Rheometer MCR 300 der Firma Physica durchgeführt.

6.2 Synthesevorschriften

6.2.1 Herstellung einer Celluloselösung in DMAc und Lithiumchlorid

Es werden 10 g (61,7 mmol bezogen auf Anhydroglucoseeinheiten (AGU)) mikrokristalline Cellulose (**1**) in 200 mL DMAc suspendiert und unter Rühren auf 130 °C erhitzt. Nach zweistündigem Rühren bei 130 °C wird die Suspension auf 100 °C gekühlt und mit 20 g (472 mmol) wasserfreiem Lithiumchlorid versetzt. Der Kolben wird mit einem Kalziumchlorid befüllten Trockenrohr versehen und unter Rühren die Temperatur mit circa 50 °C/h auf Raumtemperatur gekühlt. Beim Abkühlen geht die suspendierte Cellulose in Lösung. Es wird eine 5%ige (m/m) Celluloselösung in DMAc/LiCl erhalten.

Ausbeute: Quantitativ



IR [cm^{-1}] Intensität: 3322 br m ($\nu(\text{OH})$), 2891 m ($\nu(\text{C-C})$), 1366 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1156 m ($\nu(\text{C-O})$), 1021 br vs ($\nu(\text{C-O-C})$), 663 m ($\gamma(\text{OH})$).

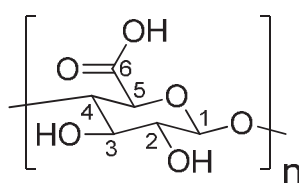
6.2.2 Darstellung von 6-Carboxycellulose (**13**)

In 160 mL destilliertem Wasser werden 1,30 g (8,02 mmol bezogen auf die AGU) amorphe Cellulose (**1**) dispergiert und über die gesamte Reaktion im Eisbad auf 4 °C gekühlt. Das Gemisch wird mit 0,02 g (0,13 mmol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy und 400 mg (3,88 mmol) Natriumbromid versetzt. Es werden 10 mL einer 14%igen Natriumhypochloritlösung in Wasser auf 4 °C gekühlt und mit 0,5 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 10 eingestellt. Anschließend werden im Abstand von jeweils 30 Minuten vier Mal 2,50 mL der Natriumhypochloritlösung zugegeben. Nach jeder Zugabe wird der pH-Wert der Mischung mit 0,5 M Natriumhydroxydlösung in Wasser auf einen pH-Wert von 10 eingestellt. Die suspendierte Cellulose geht allmählich in Lösung und eine trübe Lösung wird erhalten. Nach 30 Minuten im Anschluss an die vierte Zugabe wird die Reaktion durch Zugabe von 20 mL Methanol und 5,00 mg

(0,13 mmol) Natriumborhydrid gestoppt. Die Lösung wird mit 0,5 M Salzsäure neutralisiert und ungelöster Feststoff für 15 Minuten bei 4000 rpm zentrifugiert und von der Lösung dekantiert. Die oxidierte Cellulose wird durch Zugabe von 1 L Ethanol gefällt und mit einem Gemisch aus Ethanol und Wasser (9:1, 5×45 mL) gewaschen. Der erhaltene weiße Feststoff wird in 5 mL Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0,82 g (4,65 mmol, 58% bezogen auf (1))

Elementaranalyse (berechnet): C 42,71 (40,93), H 4,96 (4,54), O 52,33 (54,53)



13

IR [cm^{-1}] Intensität: 3306 br m ($\nu(\text{OH})$), 2895 m ($\nu(\text{OH})$), 1607 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1415 m ($\nu(\text{CO})\delta(\text{OH})$), 1335 m ($\delta(\text{CH})$), 1029 br vs ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 780 m ($\rho(\text{CH})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 9,25 (s, 1 H, COO-H), 4,56 (d, 1 H, 1-H), 3,90 (d, 1 H, 5-H), 3,61-3,75 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 3,41 (t, 1 H, 4-H).

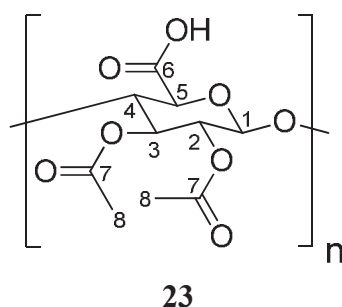
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 175,8 (1 C, C-6), 102,3 (1 C, C-1), 80,8 (1 C, C-4), 75,4 (1 C, C-5), 74,3 (1 C, C-3), 72,9 (1 C, C-2).

6.2.3 Darstellung von 2,3-Di-*O*-acetyl-6-carboxycellulose (23)

Es werden 1,94 g (11,0 mmol bezogen auf die AGU) 6-Carboxycellulose (13) in 32,0 mL (29,6 g, 0,29 mol) Essigsäureanhydrid suspendiert und mit 148 mg (0,58 mmol) Iod versetzt. Das Gemisch wird für fünf Minuten mit Argon gespült und anschließend zwei Tage bei 50 °C gerührt. Im Anschluss an die Reaktion werden Iod und Lösungsmittel im Vakuum bei 50 °C entfernt. Der erhaltene Feststoff wird in einem Gemisch aus Wasser und THF (1:2, 30 mL) aufgenommen und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei 50 °C entfernt und das Produkt abschließend noch einmal gefriergetrocknet. Das Produkt **23** wird als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,87 g (7,19 mmol, 65,4% bezogen auf (13))

Elementaranalyse (berechnet): C 45,67 (46,17), H 5,05 (4,61), O 49,27 (49,22)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3430 br m ($\nu(\text{OH})$), 1733 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1613 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1411 m ($\nu(\text{CO})\delta(\text{OH})$), 1385 ($\delta(\text{CH}_3-\text{C}=\text{O})$), 1243 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1045 br vs ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$).

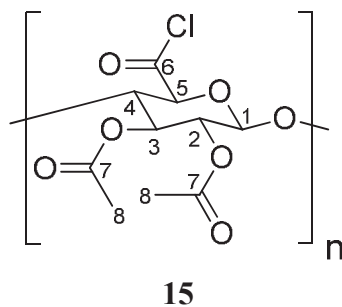
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 5,11 (m, 1 H, 1-H), 4,91-4,83 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 4,24 (d, 1 H, 5-H), 3,74 (m, 1 H, 4-H), 2,45 (s, 1 H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 180,9 (1 C, C-6), 175,4 (2 C, C-7), 102,2 (1 C, C-1), 80,6 (1 C, C-4), 75,9 (1 C, C-5), 74,5 (1 C, C-3), 73,2 (1 C, C-2), 23,8 (2 C, C-8).

6.2.4 Darstellung von 2,3-di-*O*-Acetyl-6-carboxylchloridcellulose (**15**)

In 70 mL (0,02 g/mL) absolutem Dichlormethan werden 1,44 g (5,53 mmol bezogen auf die AGU) 2,3-Di-*O*-acetyl-6-carboxycellulose (**23**) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Unter schwachem Argonstrom wird das Gemisch bei 0 °C mit 0,96 mL (1,42 g, 11,0 mmol) Oxalylchlorid versetzt. Es werden langsam 2,50 mL (2,38 g, 32,5 mmol) Dimethylformamid zugegeben, wobei eine Gasentwicklung auftritt, die nach vollständiger Zugabe wieder endet. Die gelbe Suspension wird dreißig Minuten bei 0 °C und anschließend vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss an die Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum bei 50 °C entfernt und das Produkt **15** im Hochvakuum getrocknet und schließlich als gelber, stark hygroskopischer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,32 g (4,74 mmol, 86% bezogen auf (**23**))



IR [cm^{-1}] Intensität: 1748 m ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1676 s ($\nu(\text{ClC}=\text{O})$), 1429 m ($\delta(\text{CH}_3-\text{C}=\text{O})$), 1148 m ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 999 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 696 m ($\nu(\text{C}-\text{Cl})$), 638 m ($\nu(\text{C}-\text{Cl})$).

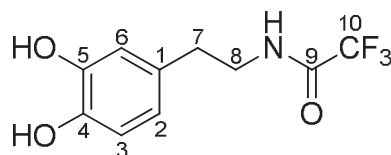
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169,4 (1 C, C-6), 166,0 (2 C, C-7), 107,4 (1 C, C-1), 99,9 (1 C, C-5), 82,2 (1 C, C-4), 69,5 (1 C, C-3), 68,8 (1 C, C-2), 19,9 (2 C, C-8).

6.2.5 Darstellung von *N*-2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethyl-2,2,2-trifluoracetamid (26)

In 200 mL Methanol werden 25,0 g (132 mmol) Dopamin Hydrochlorid (**2**) suspendiert und für fünfzehn Minuten mit Argon entgast. Nach Zugabe von 27,0 mL (34,5 g, 270 mmol) Trifluoressigsäuremethylester und 64 mL (46,7 g, 462 mmol) Triethylamin wird das Gemisch bei Raumtemperatur für acht Stunden gerührt. Im Anschluss an die Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum bei 40 °C entfernt und der Rückstand mit 1,0 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt. Das Produkt wird in 100 mL Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser (3×50 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei 40 °C im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 31,88 g (128 mmol, 97% bezogen auf (**2**))

Smp.: 104 °C (Lit.: 103 °C)



26

IR [cm^{-1}] Intensität: 3493 m ($\nu(\text{NH})$), 3322 vbr ($\nu(\text{OH})$), 2940 w ($\nu(\text{CH}_2)$), 1680 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1612 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1527 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1443 s ($\delta(\text{CH}_2)$), 1348 m ($\delta(\text{OH})$), 1278 s ($\nu(\text{C}-\text{N})$), 1161 s br ($\nu(\text{Aromat}-\text{O})$), 1107 s ($\nu(\text{CF}_3)$), 859 s ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$), 826 m ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$).

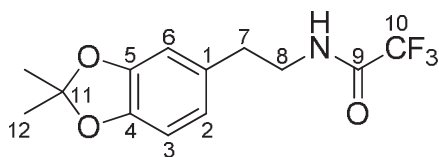
^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 9,41 (t, $^3J_{\text{NH},8} = 1,3$ Hz 1 H, NH), 6,61 (d, $^3J_{2,3} = 1,9$ Hz, 1 H, 3-H), 6,56 (d, $^4J_{2,6} = 0,6$ Hz, 1 H, 6-H), 6,41 (dd, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, $^4J_{2,6} = 0,5$ Hz, 1 H, 2-H), 3,29 (q, $^3J_{\text{NH},8} = 1,7$ Hz, $^3J_{7,8} = 1,7$ Hz, 2 H, 8-H), 2,56 (t, $^3J_{7,8} = 1,9$ Hz, 2 H, 7-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 157,0 (q, 1 C, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 36,3$ Hz, C-9), 145,4 (1 C, C-5), 144,0 (1 C, C-4), 130,0 (1 C, C-1), 119,9 (1 C, C-2), 116,5 (1 C, C-6), 116,4 (q, 1 C, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 287$ Hz, C-10), 116,0 (1 C, C-3), 41,4 (1 C, C-8), 34,0 (1 C, C-7).

6.2.6 Darstellung von *N*-2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)ethyl-2,2,2-trifluoroacetamid (27)

Es werden 31 g (124 mmol) *N*-2-(3,4-Dihydroxyphenyl)ethyl-2,2,2-trifluoroacetamid (**26**) in 250 mL absolutem Benzol suspendiert und mit 60,77 mL (51,66 g, 496 mmol) 2,2-Dimethoxypropan versetzt. Im Anschluss daran wird ein Soxhletextraktor mit einer CaCl_2 befüllten Kartusche auf den Reaktionskolben aufgesetzt. Das Gemisch wird zehn Minuten mit Argon gespült und anschließend für vier Stunden bei 110 °C unter Rückfluss gerührt. Bereits nach fünf Minuten werden 1,06 g (5,58 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugegeben. Im Anschluss an die Reaktion wird das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und über eine, mit Dichlormethan gespülte, Kieselgel-Säule (4 cm) filtriert. Das Lösungsmittel der vereinten organischen Filtrate wird im Vakuum bei 40 °C entfernt. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 29,33 g (101,5 mmol, 82% bezogen auf (**26**))



27

IR [cm^{-1}] Intensität: 3312 m ($\nu(\text{NH})$), 2938 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1702 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1560 m ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1494 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1440 s ($\delta(\text{CH}_2)$), 1376 m ($\delta(\text{OH})$), 1253 s ($\nu(\text{C}-\text{N})$), 1207 s br ($\nu(\text{Aromat}-\text{O}-\text{C})$), 1155 s ($\nu(\text{CF}_3)$), 838 s ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6,83 (s, 1 H, NH), 6,65 (d, 1 H, 6-H), 6,57-6,55 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 3,54 (q, $^3J_{7,8} = 1,6$ Hz, 1 H, 8-H), 2,76 (t, $^3J_{7,8} = 1,7$ Hz, 1 H, 7-H), 1,64 (s, 6 H, 10-H).

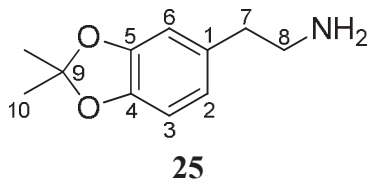
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157,3 (q, 1 C, $^2J_{\text{C-F}} = 36,2$ Hz, C-9), 148,0 (1 C, C-5), 146,5 (1 C, C-4), 130,7 (1 C, C-1), 121,1 (1 C, C-11), 118,1 (1 C, C-2), 115,9 (q, 1 C, $^1J_{\text{C-F}} = 287$ Hz, C-10), 108,8 (1 C, C-6), 108,4 (1 C, C-3), 41,3 (1 C, C-8), 34,8 (1 C, C-7), 25,9 (2 C, C-12).

6.2.7 Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)ethylamin (25)

In 300 mL THF werden 15 g (51,9 mmol) Tetrahydroisochinolinderivat **27** gelöst und mit 4,37 g (104 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 100 mL Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend acht Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss an die Reaktion wird das Lösungsmittelgemisch bei 50 °C im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit 1,0 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid (3×50 mL) gewaschen, die wässrige Phase mit Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 8 eingestellt und das Produkt schließlich mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser (3×75 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel der vereinten organischen Filtrate wird im Vakuum bei 40 °C entfernt. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 8,37 g (43,4 mmol, 84% bezogen auf (**27**))

Elementaranalyse (berechnet): C 67,61 (68,41), H 8,15 (7,77), O 16,70 (16,57), N 7,56 (7,25)



IR [cm^{-1}] Intensität: 2931 m ($\nu(\text{NH})$), 1679 m ($\delta(\text{NH}_2)$), 1494 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1446 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1232 s ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1201 s ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1133 s ($\nu(\text{C-N})$), 979 s ($\gamma(\text{NH}_2)$), 835 s ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6,62 (d, 1 H, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, 3-H), 6,62 (d, 1 H, $^4J_{2,6} = 0,6$ Hz, 6-H), 6,56 (dd, $^3J_{2,3} = 1,3$ Hz, $^4J_{2,6} = 0,4$ Hz, 1 H, 2-H), 3,77 (s, 2 H, NH), 2,93 (t, $^3J_{7,8} = 1,7$ Hz, 1 H, 8-H), 2,68 (t, $^3J_{7,8} = 1,8$ Hz, 1 H, 7-H), 1,63 (s, 6 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147,7 (1 C, C-5), 146,2 (1 C, C-4), 131,7 (1 C, C-1), 121,2 (1 C, C-9), 117,9 (1 C, C-2), 108,9 (1 C, C-6), 108,2 (1 C, C-3), 42,9 (1 C, C-8), 37,8 (1 C, C-7), 25,9 (2 C, C-10).

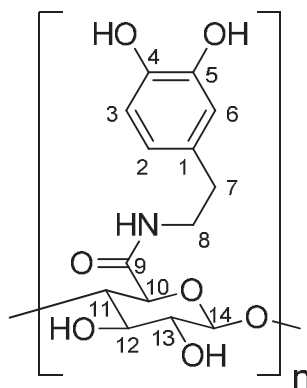
6.2.8 Darstellung der Catechol-Celluloseamide

6.2.8.1 Darstellung von *N*-(3,4-Dihydroxyphenethyl)-6-carboxycelluloseamid (**14b**)

Es werden 1,06 g (6,01 mmol bezogen auf die AGU) 6-Carboxycellulose (**13**) bei Raumtemperatur in 50 mL 0,05 M wässriger MES-Lösung mit einem pH-Wert von 5 gelöst und mit 2,30 g (12,0 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid und 1,38 g (12,0 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid versetzt. Nach dreißigminütigem Rühren werden 3,79 g (20,0 mmol) Dopamin Hydrochlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss an die Reaktion wird das Gemisch mit einer Dialysemembran aus regenerierter Cellulose mit einer Ausschlussgrenze von 3500 Dalton dialysiert und gefriergetrocknet. Das Produkt **14b** wird als grauer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,34 g (1,08 mmol, 18% bezogen auf (**13**))

Elementaranalyse (berechnet für DS=1): C 53,90 (54,01), H 5,51 (5,52), O 36,13 (35,98), N 4,46 (4,50)

**14b**

IR [cm^{-1}] Intensität: 3271 br m ($\nu(\text{OH})$), 2917 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1625 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1516 m ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1405 m ($\delta(\text{OH})$), 1285 m ($\nu(\text{C}-\text{N})$), 1152 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1039 br vs ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 876 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

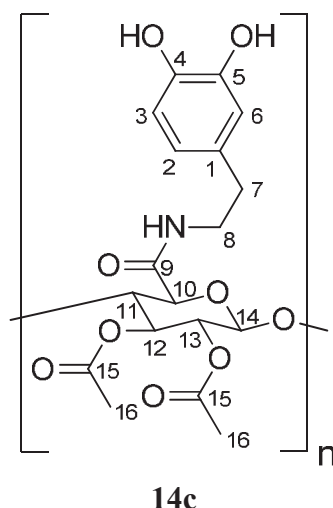
^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 172,1 (1 C, C-9), 144,3 (1 C, C-5), 144,1 (1 C, C-4), 129,8 (1 C, C-1), 123,0 (1 C, C-2), 116,6 (1 C, C-6), 116,6 (1 C, C-3), 101,5 (1 C, C-14), 79,8 (1 C, C-11), 75,3 (1 C, C-13), 72,8 (1 C, C-12), 68,8 (1 C, C-10), 40,6 (1 C, C-8), 38,8 (1 C, C-7).

6.2.8.2 Darstellung von 2,3-Di-*O*-acetyl-*N*-(3,4-dihydroxyphenethyl)-6-carboxy-celluloseamid (14c)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von *N*-(3,4-Dihydroxyphenethyl)-6-carboxycelluloseamid (**14b**) mit 1,56 g (6,01 mmol bezogen auf die AGU) **23** als Ausgangsverbindung. Das Produkt wird als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,33 g (0,84 mmol, 14% bezogen auf (**23**))

Elementaranalyse (berechnet für DS=1): C 57,60 (56,97), H 5,53 (5,32), O 33,80 (34,09), N 3,07 (3,62)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3169 br s ($\nu(\text{OH})$), 2919 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1742 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1651 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1603 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1519 m ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1437 ($\delta(\text{CH}_2)$), 1368 m ($\delta(\text{OH})$), 1282 m ($\nu(\text{C}-\text{N})$), 1236 br s ($\delta(\text{Aromat}-\text{O})$), 1114 m ($\delta(\text{Aromat}-\text{H})$), 1008 vs ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 842 m ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$), 777 w ($\delta(\text{CH}_2)$), 616 m ($\delta(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$).

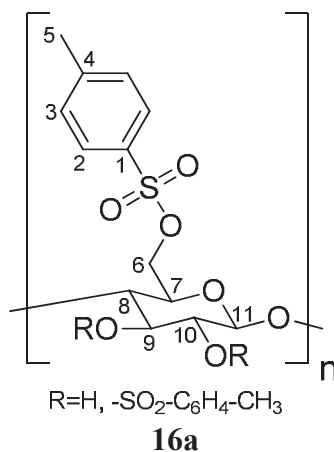
^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 175,1 (1 C, C-9), 173,8 (2 C, C-15), 143,5 (1 C, C-5), 142,4 (1 C, C-4), 129,8 (1 C, C-1), 123,8 (1 C, C-2), 116,6 (1 C, C-6), 116,2 (1 C, C-3), 102,2 (1 C, C-14), 80,8 (1 C, C-11), 75,3 (1 C, C-13), 74,1 (1 C, C-12), 72,7 (1 C, C-10), 40,6 (1 C, C-8), 38,7 (1 C, C-7), 22,8 (2 C, C-16).

6.2.9 Darstellung von 6-*O*-Tosylcellulose (16a)

Zu 150 mL (enthält 6,75 g, 41,6 mmol Cellulose (**1**) bezogen auf die AGU) einer 4,5%igen Celluloselösung in DMAc und LiCl werden 19,8 mL (14,5 g, 143 mmol) Triethylamin, gelöst in 13,5 mL DMAc, gegeben. Die Mischung wird auf 8 °C gekühlt und unter Rühren werden 13,6 g (71,2 mmol) *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, gelöst in 20 mL DMAc, innerhalb von dreißig Minuten zu getropft. Das Gemisch wird für achtzehn Stunden bei anfänglich 8 °C gerührt, so dass es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die erhaltene Lösung wird unter Rühren in 600 mL Wasser gegeben, wobei das Produkt als hellbrauner Feststoff ausfällt. Der Feststoff wird filtriert und mit 500 mL heißem und anschließend 500 mL kaltem Wasser gewaschen und gefriergetrocknet. Das Produkt wird mit einem Substitutionsgrad an Tosylatgruppen (DS_{Tosyl}) von 1,06 erhalten (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 10,40 g (31,9 mmol, 77% bezogen auf **(1)**)

Elementaranalyse (berechnet für DS=1): C 49,47 (49,38), H 4,98 (5,06), O 35,21 (35,42), S 10,34 (10,14)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3319 br m ($\nu(\text{OH})$), 2891 m ($\nu(\text{CH})$), 1593m ($\nu(\text{Aromat})$), 1341 s ($\nu(\text{SO}_2)$), 1159 s ($\nu(\text{SO}_2)$), 1025 vs ($\nu(\text{C-O-C})$), 894 s ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 806 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 530 s ($\delta(\text{Aromat})$).

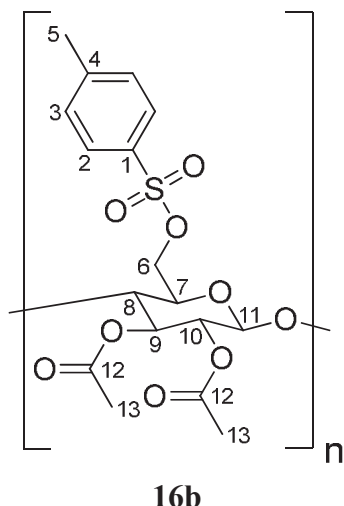
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 145,5 (1 C, C-1), 135,1 (1 C, C-4), 130,7 (2 C, C-3), 128,3 (2 C, C-2), 102,9 (1 C, C-11), 98,0 (1 C, C-8), 75,2 (1 C, C-10), 73,4 (1 C, C-7), 72,2 (1 C, C-9), 69,2 (1 C, C-6), 21,7 (1 C, C-5).

6.2.10 Darstellung von 2,3-Di-*O*-acetyl-6-*O*-tosylcellulose (**16b**)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 2,3-Di-*O*-acetyl-6-carboxycellulose (**23**) mit 3,48 g (11,0 mmol bezogen auf die AGU, DS_{Tosyl} 1,06) **16a** als Ausgangsverbindung. Auf das zweitägige Rühren in Wasser/THF (1:2, 30 mL) wird verzichtet. Das Produkt wird als hellbrauner Feststoff mit einem Substitutionsgrad an Tosylatgruppen (DS_{Tosyl}) von 1,03 erhalten (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 2,94 g (7,35 mmol, 67% bezogen auf **(16a)**)

Elementaranalyse (berechnet): C 50,73 (50,99), H 5,35 (5,05), O 35,65 (35,96), S 8,27 (8,01)



IR [cm^{-1}] Intensität: 2945 m ($\nu(\text{CH})$), 1749 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1598 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1366 s ($\nu(\text{SO}_2)$), 1219 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1177 s ($\nu(\text{SO}_2)$), 1044 vs ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 899 s ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$), 814 m ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$), 552 s ($\delta(\text{Aromat})$).

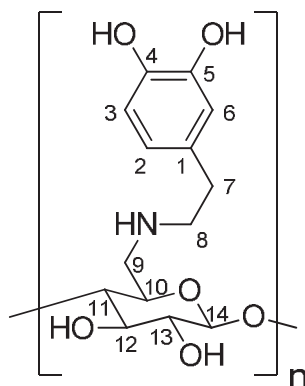
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 170,0 (2 C, C-12), 145,9 (1 C, C-1), 138,5 (1 C, C-4), 130,6 (2 C, C-3), 128,7 (2 C, C-2), 101,7 (1 C, C-11), 99,1 (1 C, C-8), 78,7 (1 C, C-10), 73,0 (1 C, C-7), 72,1 (1 C, C-9), 71,3 (1 C, C-6), 21,6 (2 C, C-13), 21,3 (1 C, C-5).

6.2.11 Darstellung von *N*-(3,4-Dihydroxyphenethyl)-6-amino-6-desoxy-cellulose (**17b**)

In 50 mL DMSO werden 1 g (3,16 mmol bezogen auf die AGU) **16a** gelöst und mit 3 g (15,8 mmol) Dopamin Hydrochlorid sowie 4,4 mL (3,21 g, 31,7 mmol) Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für drei Tage bei 85 °C gerührt und anschließend mit 100 mL Wasser gefällt. Das Produkt wird zur Isolierung bei 4000 rpm für fünf Minuten zentrifugiert, die erhaltene wässrige Phase abdekantiert und der Feststoff mit 45 mL Wasser versetzt. Dieser Waschvorgang wird insgesamt drei Mal wiederholt und der filtrierte Feststoff abschließend gefriergetrocknet. **17b** wird als brauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Amin- und Tosylatgruppen beträgt $\text{DS}_{\text{Amin}}=0,96$ und $\text{DS}_{\text{Tosyl}}=0,00$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,68 g (2,29 mmol, 72% bezogen auf (**16a**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Amin}}=1$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,06$): C 55,65 (56,52), H 6,23 (6,32), O 33,51 (31,96), N 4,62 (4,47), S 0,00 (0,63).



17b

IR [cm^{-1}] Intensität: 3326 br m ($\nu(\text{NH})$), 3206 br m ($\nu(\text{OH})$), 2919 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1601 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1496 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1345 m ($\delta(\text{OH})$), 1284 m ($\nu(\text{Aromat-O})$), 1175 m ($\nu(\text{C-N})$), 1112 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1063 br vs ($\nu(\text{C-O-C})$), 867 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 813 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 784 m ($\rho(\text{CH}_2)$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 145,5 (1 C, C-5), 143,8 (1 C, C-4), 131,5 (1 C, C-1), 119,7 (1 C, C-2), 116,5 (1 C, C-6), 116,0 (1 C, C-3), 103,2 (1 C, C-14), 80,6 (1 C, C-11), 75,3 (1 C, C-13), 73,8 (1 C, C-12), 73,5 (1 C, C-10), 60,7 (1 C, C-9), 44,8 (1 C, C-8), 35,8 (1 C, C-7).

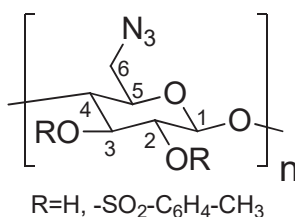
6.2.12 Darstellung von 6-Azido-6-desoxy-cellulose (18a)

Es werden 7,00 g (22,2 mmol bezogen auf die AGU, $DS_{\text{Tosyl}} 1,06$) 6-O-Tosylcellulose (**16a**) in 120 mL DMF gelöst und mit 7,50 g (115 mmol) Natriumazid versetzt. Das Gemisch wird für achtzehn Stunden bei 100 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Die 6-Azido-6-desoxy-cellulose (**18a**) wird unter Zugabe von 600 mL Wasser ausgefällt und der erhaltene Feststoff filtriert und mit Wasser (2×250 mL) und anschließend Ethanol (2×250 mL) gewaschen. Das Produkt wird im Vakuum bei 50 °C getrocknet und als hellbrauner Feststoff erhalten. Der

Substitutionsgrad an Azid- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Azid}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 3,84 g (20,4 mmol, 92% bezogen auf **(16a)**)

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Azid}}=1$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,06$): C 38,77 (39,25), H 5,06 (4,81), O 35,50 (33,56), N 20,34 (21,39), S 0,33 (0,98).



18a

IR [cm⁻¹] Intensität: 3405 br m (ν(OH)), 2890 s (ν(CH)), 2104 m (ν(N₃)), 1281 m (ν(C-N)), 1156 m (ν(C-O)), 1032 s (ν(C-O-C)).

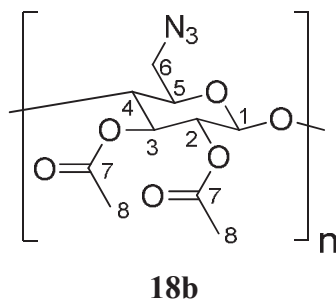
¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] = 145,9-128,6 (6 C, C'-Tosyl), 102,8 (1 C, C-1), 79,8 (1 C, C-4), 75,5 (1 C, C-2), 73,4 (1 C, C-3), 68,9 (1 C, C-5), 64,0 (1 C, C'-2-Tosyl), 51,2 (1 C, C-6), 21,7 (1 C, C'-Tosyl).

6.2.13 Darstellung von 2,3-Di-O-acetyl-6-azido-6-desoxy-cellulose (**18b**)

Zu 7,20 g (38,2 mmol bezogen auf die AGU) 6-Azido-6-desoxy-cellulose (**18a**), gelöst in 40 mL absolutem Pyridin, werden 20,0 mL (18,5 g, 0,18 mol) Essigsäureanhydrid gegeben und das Reaktionsgemisch wird für fünf Tage bei 60 °C gerührt. Das Produkt wird anschließend durch Zugabe von 600 mL Wasser gefällt, filtriert und mit Wasser (3 × 50 mL) gewaschen. Nach anschließender Gefriertrocknung wird **18b** als beiger Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Azid- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Azid}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,00$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 8,90 g (32,8 mmol, 86% bezogen auf **(18a)**)

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Azid}}=1$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0$): C 44,28 (44,81), H 5,02 (4,89), O 36,17 (35,75), N 14,52 (14,56).



IR [cm^{-1}] Intensität: 2936 s ($\nu(\text{CH})$), 2104 m ($\nu(\text{N}_3)$), 1746 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1369 m ($\delta(\text{CH}_3-\text{C}=\text{O})$), 1216 m ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1044 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$).

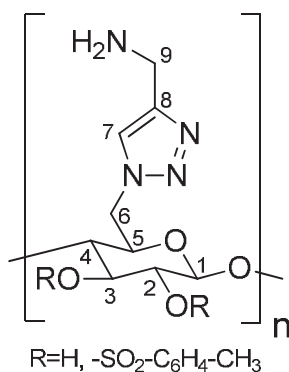
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 169,5 (2 C, C-7), 99,6 (1 C, C-1), 76,3 (1 C, C-4), 75,7 (1 C, C-2), 72,0 (1 C, C-3), 69,0 (1 C, C-5), 50,7 (1 C, C-6), 21,1 (2 C, C-8).

6.2.14 Darstellung von 6-(4-(Aminomethyl)-1,2,3-triazol)-6-*desoxy*-cellulose (19a)

Es wird 1 g (5,30 mmol bezogen auf die AGU) 6-Azido-6-*desoxy*-cellulose (**18a**) in 70 mL absolutem DMSO gelöst und mit 0,5 mL (0,43 g, 7,81 mmol) Propargylamin versetzt. Zu der Lösung wird ein Gemisch aus 250 mg (1,00 mmol) Kupfer(II)sulfat Pentahydrat und 320 mg (1,62 mmol) Natriumascorbat in 15 mL DMSO gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für vierundzwanzig Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in 150 mL Wasser gefällt. Das Produkt wird filtriert, mit Wasser (3×50 mL) gewaschen und gefriergetrocknet. **19a** wird als schwach grüner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Triazol- und Tosylatgruppen beträgt $\text{DS}_{\text{Triazol}}=0,94$ und $\text{DS}_{\text{Tosyl}}=0,02$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 1,25 g (5,25 mmol, 99% bezogen auf (**18a**))

Elementaranalyse (berechnet für $\text{DS}_{\text{Triazol}}=0,94$ und $\text{DS}_{\text{Tosyl}}=0,02$): C 44,11 (44,74), H 5,98 (5,83), O 28,27 (27,27), N 21,39 (21,90), S 0,26 (0,27).

**19a**

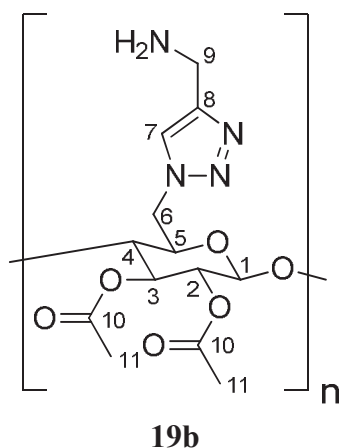
IR [cm⁻¹] Intensität: 3272 br m (ν(NH, OH)), 3155 m (ν(NH)), 2916 m (ν(CH)), 2111 m (ν(Triazol)), 1651 m (ν(Triazol)), 1600 m (δ(NH₂)), 1435 m (δ(CH₂)), 1345 m (ν(SO₂)), 1176 m (ν(C-O)), 1018 s (ν(C-O-C)), 819 br m (γ(NH₂)), 665 m (γ(Triazol)), 553 m (δ(Aromat)).

6.2.15 Darstellung von 2,3-Di-O-acetyl-6-(4-(aminomethyl)-1,2,3-triazol)-6-desoxy-cellulose (19b)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 6-(4-(aminomethyl)-1,2,3-triazol)-6-desoxy-cellulose (**19a**) mit 1,43 g (5,30 mmol bezogen auf die AGU) **18b** als Ausgangsverbindung. Das Produkt wird als schwach grüner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Triazol- und Tosylatgruppen beträgt DS_{Triazol}=0,94 und DS_{Tosyl}=0,00 (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 1,70 g (5,22 mmol, 99% bezogen auf (**18b**))

Elementaranalyse (berechnet für DS_{Triazol}=0,94 und DS_{Tosyl}=0): C 48,26 (48,11), H 5,84 (5,57), O 29,46 (30,02), N 16,43 (16,30).



IR [cm^{-1}] Intensität: 3273 br m ($\nu(\text{NH})$), 3141 m ($\nu(\text{NH})$), 2930 m ($\nu(\text{CH})$), 2114 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1746 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1668 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1602 m ($\delta(\text{NH}_2)$), 1434 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1369 m ($\delta(\text{CH}_3-\text{C}=\text{O})$), 1220 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1041 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 819 br m ($\gamma(\text{NH}_2)$), 667 m ($\gamma(\text{Triazol})$), 600 m ($\delta(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$).

6.2.16 Darstellung der Carbonsäuremethylester

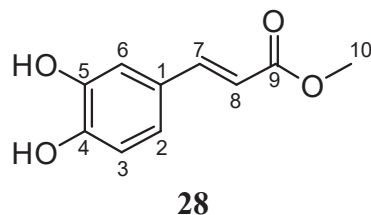
6.2.16.1 Darstellung von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-propensäuremethylester (28)

Es werden 1,50 g (8,33 mmol) 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-propensäure (**8**) in 150 mL Methanol gelöst und mit 0,20 mL (353 mg) konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wird zwei Minuten mit Argon gespült und anschließend für sechzehn Stunden bei 70 °C unter Rückfluss gerührt. Im Anschluss an die Reaktion wird das Lösungsmittel bei 40 °C im Vakuum entfernt und das Produkt in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2×50 mL) und anschließend mit Wasser (2×50 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 wird das Gemisch filtriert und das Lösungsmittel bei 40 °C im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als beiger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,45 g (7,47 mmol, 90% bezogen auf **8**)

Smp.: 153 °C (Lit.: 152-153 °C)

Elementaranalyse (berechnet): C 60,61 (61,85), H 5,23 (5,15), O 33,29 (32,96)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3484 m ($\nu(\text{OH})$), 3295 br m ($\nu(\text{OH})$), 1679 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1634 w, 1600 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1532 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1434 m, 1364 m, 1274 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1172 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1103 m ($\delta(\text{Aromat}-\text{H})$), 974 s ($\gamma(\text{HC}=\text{CH})$), 846 m ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$), 811 m ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 9,27 (breites s, 2 H, 4-OH, 5-OH), 7,46 (m, 1 H, 7-H), 7,01 (m, 1 H, 6-H), 6,97 (d, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, 1 H, 3-H), 6,73 (dd, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, 1 H, 2-H), 6,24 (m, 1 H, 8-H), 3,64 (s, 3 H, 10-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 167,5 (1 C, C-9), 148,9 (1 C, C-5), 146,1 (1 C, C-4), 145,7 (1 C, C-7), 126,0 (1 C, C-1), 121,9 (1 C, C-2), 116,3 (1 C, C-3), 115,3 (1 C, C-6), 114,2 (1 C, C-8), 51,7 (1 C, C-10).

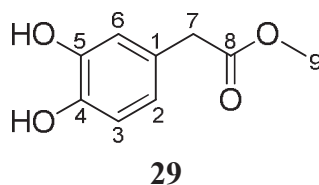
6.2.16.2 Darstellung von (3,4-Dihydroxyphenyl)essigsäuremethylester (29)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-propensäuremethylester (**28**). Das Produkt wird als hellbrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,38 g (8,25 mmol, 99% bezogen auf (**6**))

Smp.: 34 °C (Lit.: 34-36 °C)

Elementaranalyse (berechnet): C 60,27 (59,34), H 5,36 (5,53), O 33,85 (35,13)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3367 br s ($\nu(\text{OH})$), 2953 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1703 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1605 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1518 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1438 s ($\delta(\text{CH}_2)$), 1345 m ($\delta(\text{OH})$), 1280 vs

($\nu(\text{C-O-CO})$), 1145 s ($\nu(\text{C-O})$), 1111 s ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1009 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 794 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6,73 (d, $^4J_{2,6} = 0,5$ Hz, 1 H, 6-H), 6,71 (d, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, 1 H, 3-H), 6,62 (dd, $^3J_{2,3} = 2,1$ Hz, $^4J_{2,6} = 0,6$ Hz, 1 H, 2-H), 6,18 (breites s, 1 H, 5-OH), 5,95 (breites s, 1 H, 4-OH), 3,70 (s, 3 H, 9-H), 3,50 (s, 2 H, 7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173,8 (1 C, C-8), 143,9 (1 C, C-5), 143,2 (1 C, C-4), 126,1 (1 C, C-1), 121,8 (1 C, C-2), 116,4 (1 C, C-3), 115,5 (1 C, C-6), 52,5 (1 C, C-9), 40,5 (1 C, C-7).

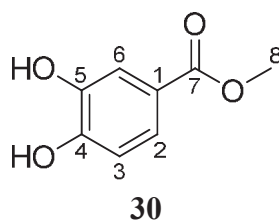
6.2.16.3 Darstellung von 3,4-Dihydroxy-benzoessäuremethylester (**30**)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-propensäuremethylester (**28**). Das Produkt wird als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,12 g (6,67 mmol, 80% bezogen auf (**5**))

Smp.: 135 °C (Lit.: 134-135 °C)

Elementaranalyse (berechnet): C 55,90 (57,16), H 4,89 (4,76), O 39,21 (38,08)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3461 s ($\nu(\text{OH})$), 3251 br s ($\nu(\text{OH})$), 2970 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1681 vs ($\nu(\text{C=O})$), 1607 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1532 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1443 s ($\delta(\text{CH}_2)$), 1290 vs ($\nu(\text{C-O-CO})$), 1235 s ($\nu(\text{Aromat-O})$), 1090 s ($\delta(\text{Aromat-H})$), 881 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 762 m ($\gamma(\text{Aromat})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,42 (breites s, 2 H, 4-OH, 5-OH), 7,48 (d, $^4J_{2,6} = 0,4$ Hz, 1 H, 6-H), 7,42 (dd, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, $^4J_{2,6} = 0,5$ Hz, 1 H, 2-H), 6,88 (d, $^3J_{2,3} = 2,1$ Hz, 1 H, 3-H), 3,77 (s, 3 H, 8-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166,3 (1 C, C-7), 149,9 (1 C, C-5), 144,8 (1 C, C-4), 122,5 (1 C, C-2), 122,2 (1 C, C-1), 116,4 (1 C, C-3), 115,0 (1 C, C-6), 51,1 (1 C, C-8).

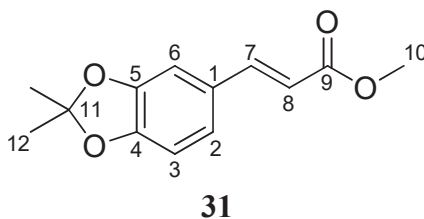
6.2.17 Darstellung der Dimethoxypropyl geschützten Catechole

6.2.17.1 Darstellung von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propensäuremethylester (31)

Es werden 3,88 g (20,0 mmol) 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-propensäuremethylester (**28**) in 200 mL absolutem Benzol suspendiert und mit 8,90 mL (7,57 g, 72,7 mmol) 2,2-Dimethoxypropan versetzt. Anschließend wird ein Soxhletextraktor auf den Kolben aufgesetzt und dieser mit einer CaCl_2 gefüllten Kartusche bestückt. Das Gemisch wird fünf Minuten mit Argon gespült und im Anschluss daran für zwei Stunden bei 110 °C unter Rückfluss gerührt. Bereits nach fünf Minuten werden 134 mg (0,70 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugegeben. Nach der Reaktion wird das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und über eine, mit Dichlormethan gespülte, Kieselgel-Säule (4 cm) filtriert. Die Säule wird mit Dichlormethan (2×30 mL) gespült. Das Lösungsmittel der vereinten organischen Filtrate wird im Vakuum bei 40 °C entfernt. Das Produkt wird als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 4,13 g (17,6 mmol, 88% bezogen auf (**28**))

Elementaranalyse (berechnet): C 67,37 (66,65), H 6,09 (6,02), O 26,84 (27,32)



IR [cm^{-1}] Intensität: 2949 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1713 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1630 m ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1602 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1495 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1449 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1376 m ($\delta(\text{CH}_3)$), 1243 vs ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1160 s ($\nu(\text{C-O-CO})$), 979 s ($\gamma(\text{HC}=\text{CH})$), 838 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 807 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,58 (d, $^3J_{7,8}=4,0$ Hz, 1 H, 7-H), 6,95 (d, $^4J_{2,6}=0,5$ Hz, 1 H, 6-H), 6,93 (d, $^3J_{2,3}=1,8$ Hz, 1 H, 3-H), 6,70 (d, $^3J_{2,3}=2,1$ Hz, $^4J_{2,6}=0,4$ Hz, 1 H, 2-H), 6,23 (d, $^3J_{7,8}=3,9$ Hz, 1 H, 8-H), 3,77 (s, 3 H, 10-H), 1,67 (s, 6 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167,8 (1 C, C-9), 149,7 (1 C, C-5), 148,3 (1 C, C-4), 145,0 (1 C, C-7), 128,4 (1 C, C-1), 124,2 (1 C, C-11), 119,0 (1 C, C-2), 115,2 (1 C, C-8), 108,4 (1 C, C-6), 106,4 (1 C, C-3), 51,6 (1 C, C-10), 25,9 (2 C, C-12).

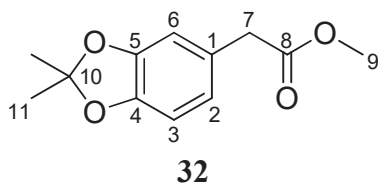
6.2.17.2 Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)essigsäuremethylester (32)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propensäuremethyl-ester (31). Das Produkt wird als oranges Öl erhalten.

Ausbeute: 4,40 g (19,8 mmol, 99% bezogen auf (29))

Brechungsindex: 1,5186 (bei 22° C)

Elementaranalyse (berechnet): C 65,49 (64,85), H 6,22 (6,35), O 29,36 (28,80)



IR [cm^{-1}] Intensität: 2990 m ($\nu(\text{CH}_3)$), 2951 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1737 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1608 w ($\nu(\text{Aromat})$), 1496 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1445 m ($\delta(\text{CH}_2-\text{C}=\text{O})$), 1376 m ($\delta(\text{CH}_3)$), 1252 s ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1233 vs ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1152 s ($\delta(\text{Aromat})$), 979 m ($\rho(\text{CH}_3)$), 835 m ($\gamma(\text{Aromat})$), 638 w ($\delta(\text{C-O-CO})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6,67 (s, 1 H, 6-H), 6,65 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 3,67 (s, 3 H, 9-H), 3,50 (s, 2 H, 7-H), 1,64 (s, 5 H, 11-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172,3 (1 C, C-8), 147,7 (1 C, C-5), 146,7 (1 C, C-4), 126,9 (1 C, C-1), 121,8 (1 C, C-2), 118,0 (1 C, C-10), 109,6 (1 C, C-3), 108,1 (1 C, C-6), 52,1 (1 C, C-9), 40,9 (1 C, C-7), 25,9 (2 C, C-11).

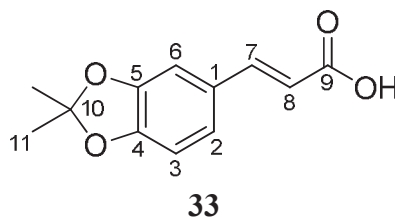
6.2.18 Darstellung der entschützten Isopropylidenketale

6.2.18.1 Darstellung von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propensäure (33)

In einem Gemisch aus Methanol und Wasser (1:1, 60 mL) werden 4,13 g (17,6 mmol) 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propensäuremethylester (**31**) suspendiert und mit 1,48 g (35,2 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat versetzt. Die Mischung wird für sechzehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das organische Lösungsmittel wird bei 40 °C im Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit 0,5 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 5 eingestellt. Die wässrige Mischung wird mit Ethylacetat (3×100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden anschließend über MgSO_4 getrocknet. Das Gemisch wird filtriert und das Lösungsmittel wird bei 40 °C im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als grauer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3,43 g (15,6 mmol, 89% bezogen auf (**31**))

Elementaranalyse (berechnet): C 64,73 (65,45), H 5,67 (5,49), O 27,89 (29,05)



IR [cm^{-1}] Intensität: 2952 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1679 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1624 m ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1601 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1494 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1448 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1378 m ($\delta(\text{CH}_3)$), 1246 vs ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1163 m, 1071 w ($\delta(\text{Aromat-H})$), 979 s ($\gamma(\text{HC}=\text{CH})$), 804 s ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,68 (d, $^3J_{7,8} = 4,0$ Hz, 1 H, 7-H), 6,99 (dd, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, $^4J_{2,6} = 0,4$ Hz, 1 H, 2-H), 6,97 (d, $^4J_{2,6} = 0,4$ Hz, 1 H, 6-H), 6,72 (d, $^3J_{2,3} = 1,9$ Hz, 1 H, 3-H), 6,24 (d, $^3J_{7,8} = 4,0$ Hz, 1 H, 8-H), 1,68 (s, 6 H, 11-H).

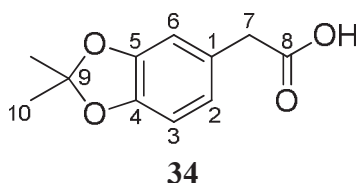
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172,9 (1 C, C-9), 150,1 (1 C, C-5), 148,3 (1 C, C-4), 147,1 (1 C, C-7), 128,0 (1 C, C-1), 124,8 (1 C, C-10), 119,1 (1 C, C-2), 114,8 (1 C, C-8), 108,5 (1 C, C-6), 106,6 (1 C, C-3), 25,9 (2 C, C-11).

6.2.18.2 Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)essigsäure (34)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propensäure (33). Das Produkt wird als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 3,33 g (16,0 mmol, 91% bezogen auf (32))

Elementaranalyse (berechnet): C 65,19 (63,45), H 5,53 (5,81), O 30,28 (30,74)



IR [cm^{-1}] Intensität: 2914 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1705 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1496 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1444 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1409 w ($\nu(\text{CO})\delta(\text{OH})$), 1376 m ($\delta(\text{CH}_3)$), 1253 vs ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1156 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 980 s ($\gamma(\text{CH}=\text{CH})$), 835 s ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6,69 (m, 1 H, 6-H), 6,67 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 3,53 (s, 2 H, 7-H), 1,66 (s, 6 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178,3 (1 C, C-8), 147,7 (1 C, C-5), 146,8 (1 C, C-4), 126,2 (1 C, C-1), 122,0 (1 C, C-2), 118,2 (1 C, C-9), 109,7 (1 C, C-3), 108,2 (1 C, C-6), 40,8 (1 C, C-7), 26,0 (2 C, C-10).

6.2.19 Darstellung der alkinierten Catecholcarbonsäureamide

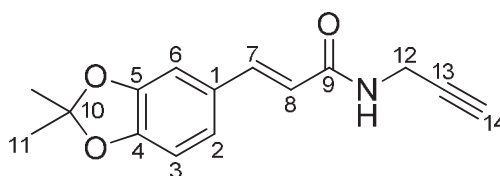
6.2.19.1 Darstellung von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(prop-2-yn-1-yl)-2-propensäureamid (**35**)

Zu 1,27 g (5,77 mmol) 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-propensäure (**33**), gelöst in 10 mL absolutem THF, werden 390 mg (2,89 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 1,33 g (6,94 mmol) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid gegeben. Die Mischung wird für fünf Minuten mit Argon entgast und nach dreißigminütigem Rühren bei Raumtemperatur mit 0,37 mL (0,32 g, 5,78 mmol) Propargylamin versetzt. Das Gemisch wird für sechzehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss an die Reaktion in 50 mL Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser (3 × 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei 40 °C im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1,47 g (5,71 mmol, 99% bezogen auf (**33**))

Brechungsindex: 1,5742 (bei 22° C)

Elementaranalyse (berechnet): C 68,87 (70,02), H 5,97 (5,89), O 18,42 (19,23), N 5,31 (5,44)



35

IR [cm⁻¹] Intensität: 3289 m (ν(NH)), 2931 m (ν(CH₂)), 1654 vs (ν(C=O)), 1603 s (ν(Aromat)), 1538 m (δ(NH)ν(CO)), 1494 s (ν(Aromat)), 1447 m (δ(CH₂)), 1376 m (δ(CH₃)), 1244 vs (ν(Aromat-O-C)), 1164 m (δ(Aromat-H)), 978 s (γ(CH=CH)), 838 m (γ(Aromat-H)), 807 m (γ(Aromat-H)), 656 m (δ(CC-H)).

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ [ppm] = 8,38 (t, ³J_{NH,12} = 1,3 Hz, 1 H, NH), 7,35 (d, ³J_{7,8} = 4,0 Hz, 1 H, 7-H), 7,01 (d, ³J_{2,3} = 1,5 Hz, 1 H, 3-H), 6,98 (d, ⁴J_{2,6} = 0,5 Hz, 1 H, 6-H), 6,82 (dd, ³J_{2,3} = 2,0 Hz, ⁴J_{2,6} = 0,6 Hz, 1 H, 2-H), 6,42 (d, ³J_{7,8} = 3,9 Hz, 1 H, 8-H),

3,99 (dd, $^3J_{\text{NH},12} = 1,9$ Hz, $^4J_{12,14} = 0,6$ Hz, 2 H, 12-H), 3,08 (t, $^4J_{12,14} = 0,6$ Hz, 1 H, 14-H), 1,61 (s, 6 H, 11-H).

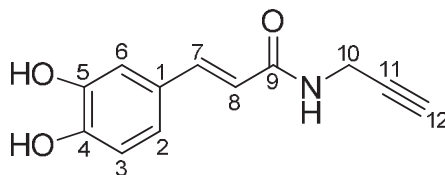
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 165,5 (1 C, C-9), 148,8 (1 C, C-5), 148,1 (1 C, C-4), 139,9 (1 C, C-7), 129,2 (1 C, C-1), 123,5 (1 C, C-10), 119,6 (1 C, C-2), 119,2 (1 C, C-8), 108,9 (1 C, C-3), 106,6 (1 C, C-6), 81,7 (1 C, C-13), 73,6 (1 C, C-14), 28,5 (1 C, C-12), 26,0 (1 C, C-11).

6.2.19.2 Darstellung von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2-propensäureamid (36)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2-propensäureamid (35). Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,18 g (5,42 mmol, 94% bezogen auf (8))

Elementaranalyse (berechnet): C 68,27 (66,35), H 5,24 (5,10), O 21,85 (22,97), N 6,31 (6,45)



36

IR [cm^{-1}] Intensität: 3461 m ($\nu(\text{OH})$), 3350 m ($\nu(\text{NH})$), 3309 m ($\nu(\text{CC-H})$), 3117 br s ($\nu(\text{OH})$), 1650 vs ($\nu(\text{C=O})$), 1583 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1531 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1437 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1369 s ($\delta(\text{OH})$), 1300 m ($\nu(\text{C-N})$), 1270 s ($\nu(\text{Aromat-O})$), 1176 s ($\nu(\text{C-O})$), 1106 s ($\delta(\text{Aromat-H})$), 976 s ($\gamma(\text{HC=CH})$), 878 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 808 s ($\delta(\text{Aromat-H})$), 625 s ($\delta(\text{CC-H})$).

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 9,22 (breites s, 2 H, 4-OH, 5-OH), 8,36 (breites m, 1 H, NH), 7,26 (d, $^3J_{7,8} = 3,9$ Hz, 1 H, 7-H), 6,91 (d, $^4J_{2,6} = 0,5$ Hz, 1 H, 6-H), 6,82 (dd, $^3J_{2,3} = 2,1$ Hz, $^4J_{2,6} = 0,4$ Hz, 1 H, 2-H), 6,72 (d, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, 1 H, 3-H), 6,31 (d, $^3J_{7,8} = 3,9$ Hz, 1 H, 8-H), 3,93 (m, 2 H, 10-H), 3,08 (t, 1 H, 12-H).

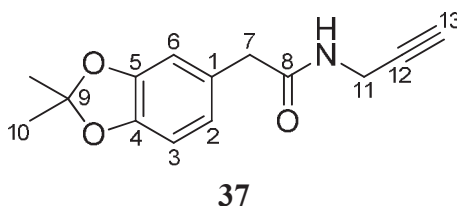
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 165,7 (1 C, C-9), 148,0 (1 C, C-5), 146,1 (1 C, C-4), 140,4 (1 C, C-7), 126,7 (1 C, C-1), 121,1 (1 C, C-2), 118,2 (1 C, C-8), 116,3 (1 C, C-3), 114,3 (1 C, C-6), 81,8 (1 C, C-11), 73,6 (1 C, C-12), 28,5 (1 C, C-10).

6.2.19.3 Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)acetamid (**37**)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2-propensäureamid (**35**). Das Produkt wird als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1,40 g (5,71 mmol, 99% bezogen auf (**34**))

Elementaranalyse (berechnet): C 68,19 (68,55), H 6,23 (6,16), O 18,98 (19,57), N 5,87 (5,71)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3284 m ($\nu(\text{NH})$), 3065 w ($\nu(\text{Aromat})$), 2989 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2931 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 1646 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1583 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1494 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1444 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1376 m ($\delta(\text{CH}_3)$), 1251 vs ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1230 vs ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1157 m ($\nu(\text{Aromat-H})$), 979 s ($\gamma(\text{HC}=\text{CH})$), 835 s ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 655 m ($\delta(\text{CC-H})$).

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 8,38 (t, $^3J_{\text{NH},11} = 1,4$ Hz, 1 H, NH), 6,70 (d, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, 1 H, 3-H), 6,69 (d, $^4J_{2,6} = 0,4$ Hz, 1 H, 6-H), 6,62 (dd, $^3J_{2,3} = 1,9$ Hz, $^4J_{2,6} = 0,3$ Hz, 1 H, 2-H), 3,82 (dd, $^3J_{\text{NH},11} = 1,3$ Hz, $^4J_{11,13} = 0,5$ Hz, 2 H, 11-H), 3,27 (s, 2 H, 7-H), 3,06 (t, $^4J_{11,13} = 0,7$ Hz, 1 H, 13-H), 1,58 (s, 6 H, 10-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 170,6 (1 C, C-8), 147,3 (1 C, C-5), 146,0 (1 C, C-4), 129,6 (1 C, C-1), 122,0 (1 C, C-2), 118,2 (1 C, C-9), 109,7 (1 C, C-3), 108,3 (1 C, C-6), 81,7 (1 C, C-12), 73,5 (1 C, C-13), 42,2 (1 C, C-7), 28,5 (1 C, C-11), 26,1 (2 C, C-10).

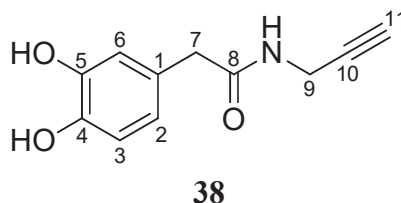
6.2.19.4 Darstellung von 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)acetamid (38)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2-propensäureamid (35). Das Produkt wird als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 1,16 g (5,65 mmol, 98% bezogen auf (6))

Brechungsindex: 1,5611 (bei 22° C)

Elementaranalyse (berechnet): C 63,44 (64,38), H 5,26 (5,40), O 24,13 (23,39), N 6,55 (6,83)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3273 vbr ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 1644 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1602 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1516 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1444 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1357 s ($\delta(\text{OH})$), 1280 s br ($\nu(\text{Aromat-O})$), 1114 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 880 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 635 s ($\delta(\text{CC-H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 8,75 (breites s, 1 H, 5-OH), 8,65 (breites s, 1 H, 4-OH), 8,29 (t, $^3J_{\text{NH},9} = 1,3$ Hz, 1 H, NH), 6,61 (d, $^4J_{2,6} = 0,6$ Hz, 1 H, 6-H), 6,58 (d, $^3J_{2,3} = 1,9$ Hz, 1 H, 3-H), 6,43 (dd, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, $^4J_{2,6} = 0,5$ Hz, 1 H, 2-H), 3,79 (dd, $^3J_{\text{NH},9} = 1,4$ Hz, $^4J_{9,11} = 0,6$ Hz, 2 H, 9-H), 3,17 (s, 2 H, 7-H), 3,04 (t, $^4J_{9,11} = 0,6$ Hz, 1 H, 11-H).

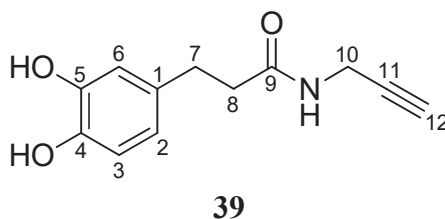
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 170,9 (1 C, C-8), 145,5 (1 C, C-5), 144,4 (1 C, C-4), 127,2 (1 C, C-1), 120,3 (1 C, C-2), 116,9 (1 C, C-3), 115,8 (1 C, C-6), 81,8 (1 C, C-10), 73,5 (1 C, C-11), 42,0 (1 C, C-7), 28,5 (1 C, C-9).

6.2.19.5 Darstellung von 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)-propan-säureamid (39)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2-propensäureamid (35). Das Produkt wird als oranges Öl erhalten.

Ausbeute: 1,23 g (5,60 mmol, 97% bezogen auf (7))

Elementaranalyse (berechnet): C 63,76 (65,77), H 6,00 (5,93), O 23,57 (21,90), N 6,07 (6,39)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3279 vbr ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2930 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2121 w ($\nu(\text{C}\equiv\text{C})$), 1636 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1601 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1517 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1351 m ($\delta(\text{OH})$), 1253 s br ($\nu(\text{Aromat-O})$), 1110 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 952 s ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 865 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$), 632 s ($\delta(\text{CC-H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 8,69 (breites s, 2 H, 4-OH, 5-OH), 8,22 (t, $^3J_{\text{NH},10} = 1,4$ Hz, 1 H, NH), 6,58 (d, $^3J_{2,3} = 1,9$ Hz, 1 H, 3-H), 6,54 (d, $^4J_{2,6} = 0,5$ Hz, 1 H, 6-H), 6,39 (dd, $^3J_{2,3} = 2,0$ Hz, $^4J_{2,6} = 0,5$ Hz, 1 H, 2-H), 3,82 (dd, $^3J_{\text{NH},10} = 1,3$ Hz, $^4J_{10,12} = 0,5$ Hz, 2 H, 10-H), 3,02 (t, $^4J_{10,12} = 0,5$ Hz, 1 H, 12-H), 2,59 (t, $^3J_{7,8} = 1,8$ Hz, 1 H, 7-H), 2,27 (t, $^3J_{7,8} = 2,1$ Hz, 1 H, 8-H).

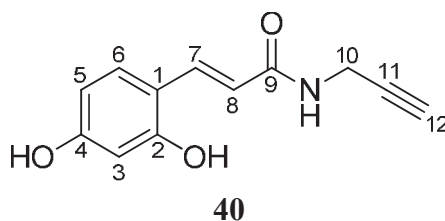
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 171,9 (1 C, C-9), 145,5 (1 C, C-5), 143,8 (1 C, C-4), 132,6 (1 C, C-1), 119,3 (1 C, C-2), 116,2 (1 C, C-3), 116,0 (1 C, C-6), 81,8 (1 C, C-11), 73,4 (1 C, C-12), 37,8 (1 C, C-8), 31,0 (1 C, C-7), 28,3 (1 C, C-10).

6.2.19.6 Darstellung von 3-(2,4-Dihydroxyphenyl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2-propensäureamid (40)

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von 3-(2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2-propensäureamid (35). Das Produkt wird als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 1,03 g (4,74 mmol, 82% bezogen auf (9))

Elementaranalyse (berechnet): C 65,03 (66,35), H 5,63 (5,10), O 22,73 (22,97), N 6,64 (6,45)



IR [cm^{-1}] Intensität: 3278 vbr ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2123 w ($\nu(\text{C}\equiv\text{C})$), 1643 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1579 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1518 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1313 m ($\nu(\text{C}-\text{N})$), 1176 s br ($\nu(\text{Aromat}-\text{O})$), 1097 m ($\delta(\text{Aromat}-\text{H})$), 976 s ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$), 843 m ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$), 632 s ($\delta(\text{CC}-\text{H})$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 8,36 (t, 1 H, NH), 7,53 (d, $^3J_{7,8} = 3,9$ Hz, 1 H, 7-H), 7,23 (d, $^3J_{5,6} = 2$ Hz, 1 H, 6-H), 6,40 (d, $^3J_{7,8} = 3,9$ Hz, 1 H, 8-H), 6,28 (s, $^3J_{3,5} = 0,6$ Hz, 1 H, 3-H), 6,24 (dd, $^3J_{5,6} = 2,1$ Hz, $^4J_{3,5} = 0,5$ Hz, 1 H, 5-H), 3,96 (m, 1 H, 10-H), 2,93 (t, 1 H, 12-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 166,9 (1 C, C-9), 160,4 (1 C, C-2), 158,4 (1 C, C-4), 136,5 (1 C, C-7), 130,3 (1 C, C-6), 117,3 (1 C, C-8), 113,7 (1 C, C-1), 108,1 (1 C, C-5), 103,1 (1 C, C-3), 81,7 (1 C, C-11), 73,2 (1 C, C-12), 28,5 (1 C, C-10).

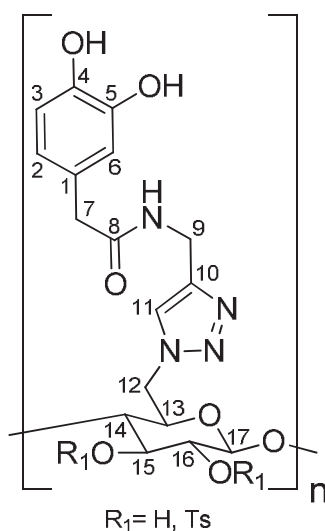
6.2.20 Darstellung der Catecholcellulosen 42a bis 42m

6.2.20.1 Darstellung des Cellulosederivats 42a

Es werden 0,34 g (1,84 mmol bezogen auf die AGU) 6-Azido-6-*desoxy*-cellulose (**18a**) in 20 mL absolutem DMF gelöst und mit 0,75 g (3,68 mmol) 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-*N*-(prop-2-in-1-yl)-acetamid (**38**) versetzt. Zu der Lösung wird ein Gemisch aus 81,3 mg (0,33 mmol) Kupfer(II)sulfat Pentahydrat und 109,0 mg (0,55 mmol) Natriumascorbat in 5 mL DMF gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für fünfzehn Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Produkt anschließend in 100 mL Wasser gefällt. Verbindung **42a** wird filtriert, mit Wasser (3 × 50 mL) gewaschen und gefriergetrocknet. **42a** wird als brauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,71 g (1,82 mmol, 99% bezogen auf (**18a**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$): C 51,16 (51,86), H 5,27 (5,17), O 29,67 (29,01), N 13,74 (13,80), S 0,15 (0,17).



42a

IR [cm^{-1}] Intensität: 3306 m ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2969 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2110 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1651 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1590 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1517 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1443 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1368 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1283 vs ($\nu(\text{Aromat-OH})$), 1193 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1051 s ($\nu(\text{C-O-C})$), 795 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

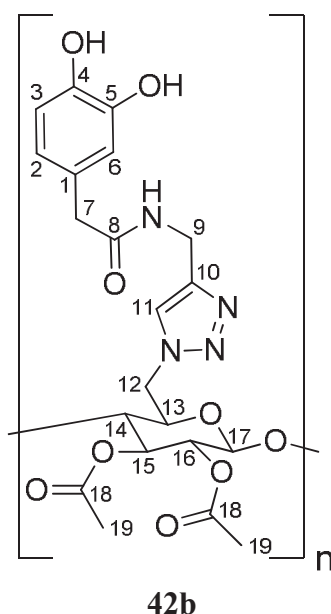
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 165,7 (1 C, C-8), 145,3 (1 C, C-5), 144,2 (1 C, C-4), 130,6 (1 C, C-1), 128,6 (1 C, C-10), 127,3 (1 C, C-11), 120,5 (1 C, C-2), 116,9 (1 C, C-3), 115,8 (1 C, C-6), 102,1 (1 C, C-17), 80,4 (1 C, C-14), 75,5 (1 C, C-13), 70,5 (1 C, C-15), 70,4 (1 C, C-16), 50,7 (1 C, C-12), 42,0 (1 C, C-7), 41,7 (1 C, C-9).

6.2.20.2 Darstellung des Cellulosederivats 42b

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als hellbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $\text{DS}_{\text{Catechol}}=0,94$ und $\text{DS}_{\text{Tosyl}}=0,00$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,83 g (1,78 mmol, 97% bezogen auf (**18b**))

Elementaranalyse (berechnet für $\text{DS}_{\text{Catechol}}=0,94$ und $\text{DS}_{\text{Tosyl}}=0$): C 52,32 (52,94), H 5,14 (5,10), O 31,20 (30,61), N 11,34 (11,35).



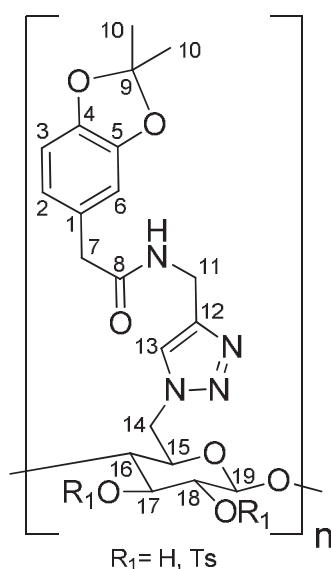
IR [cm^{-1}] Intensität: 3271 m ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2948 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2123 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1746 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1645 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1518 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1445 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1370 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1225 vs ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1117 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1046 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 782 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

6.2.20.3 Darstellung des Cellulosederivats 42c

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als brauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,93$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,72 g (1,73 mmol, 94% bezogen auf (**18a**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$): C 54,68 (55,28), H 5,66 (5,61), O 27,11 (26,40), N 12,40 (12,56), S 0,15 (0,15).



42c

IR [cm^{-1}] Intensität: 3295 m ($\nu(\text{NH})$), 2930 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2112 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1650 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1538 s ($\nu(\text{Aromat})$), 1495 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1445 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1376 m ($\nu(\text{CH}_3)\nu(\text{Triazol})$), 1232 vs ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1156 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1049 s ($\nu(\text{C-O-C})$), 784 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

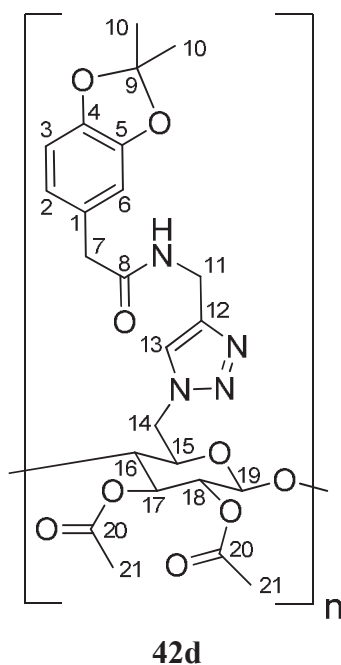
^{13}C -NMR (100 MHz, d_7 -DMF): δ [ppm] = 170,9 (1 C, C-8), 147,4 (1 C, C-5), 146,1 (1 C, C-4), 130,2 (1 C, C-12), 129,7 (1 C, C-1), 128,4 (1 C, C-13), 121,8 (1 C, C-2), 117,9 (1 C, C-9), 109,5 (1 C, C-3), 107,9 (1 C, C-6), 102,9 (1 C, C-19), 81,0 (1 C, C-16), 74,1 (1 C, C-17), 72,1 (1 C, C-18), 62,2 (1 C, C-15), 50,6 (1 C, C-14), 42,3 (1 C, C-7), 42,2 (1 C, C-11), 25,2 (2 C, C-10).

6.2.20.4 Darstellung des Cellulosederivats 42d

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als hellbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,91$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,00$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,90 g (1,83 mmol, 99% bezogen auf (**18b**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0$): C 56,01 (55,71), H 5,67 (5,48), O 27,88 (28,31), N 10,44 (10,49).



IR [cm^{-1}] Intensität: 3295 m ($\nu(\text{NH})$), 2936 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2113 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1748 s ($\nu(\text{C=O})$), 1651 vs ($\nu(\text{C=O})$), 1538 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1495 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1445 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1375 m ($\nu(\text{CH}_3)\nu(\text{Triazol})$), 1216 vs ($\nu(\text{C-O-CO})$), 1158 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1045 s ($\nu(\text{C-O-C})$), 785 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

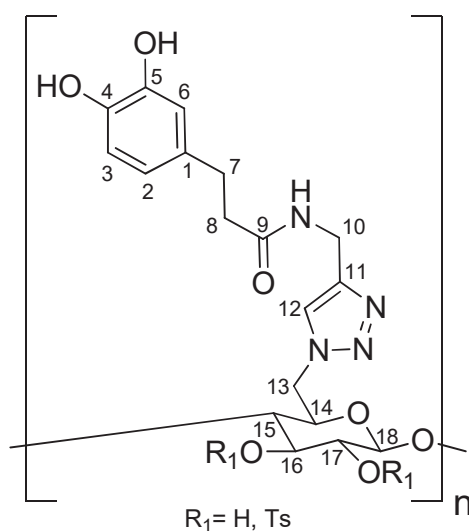
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171,6 (1 C, C-8), 169,8 (2 C, C-20), 147,8 (1 C, C-5), 146,7 (1 C, C-4), 130,3 (1 C, C-12), 127,8 (1 C, C-1), 124,4 (1 C, C-13), 122,0 (1 C, C-2), 118,1 (1 C, C-9), 109,6 (1 C, C-3), 108,4 (1 C, C-6), 100,1 (1 C, C-19), 75,0-70,6 (4 C, C-15, C-16, C-17, C-18), 49,5 (1 C, C-14), 43,1 (1 C, C-7), 35,1 (1 C, C-11), 25,2 (2 C, C-10), 20,8 (2 C, C-21).

6.2.20.5 Darstellung des Cellulosederivats 42e

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als hellbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,71 g (1,79 mmol, 97% bezogen auf (**18a**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$): C 52,09 (52,98), H 5,50 (5,47), O 29,17 (28,04), N 13,08 (13,34), S 0,16 (0,16).



42e

IR [cm^{-1}] Intensität: 3306 m ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2927 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2113 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1644 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1518 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1442 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1360 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1282 s ($\nu(\text{Aromat-OH})$), 1192 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1051 s ($\nu(\text{C-O-C})$), 785 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

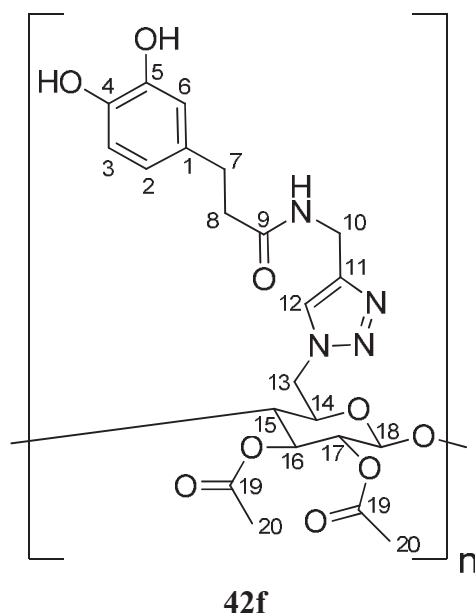
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 172,1 (1 C, C-9), 145,5 (1 C, C-5), 143,8 (1 C, C-4), 132,7 (1 C, C-1), 130,6 (1 C, C-11), 128,7 (1 C, C-12), 119,4 (1 C, C-2), 116,2 (1 C, C-3), 116,0 (1 C, C-6), 101,4 (1 C, C-18), 78,8 (1 C, C-15), 76,2-71,2 (3 C, C-14, C-16, C-17), 51,7 (1 C, C-13), 37,9 (1 C, C-10), 35,9 (1 C, C-8), 30,3 (1 C, C-7).

6.2.20.6 Darstellung des Cellulosederivats 42f

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als hellbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,93$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,00$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,86 g (1,80 mmol, 98% bezogen auf (**18b**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0$): C 54,35 (53,84), H 5,60 (5,36), O 29,11 (29,76), N 10,93 (11,03).



IR [cm^{-1}] Intensität: 3305 m ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2936 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2114 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1748 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1651 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1518 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1435 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1368 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1220 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1113 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1046 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 786 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

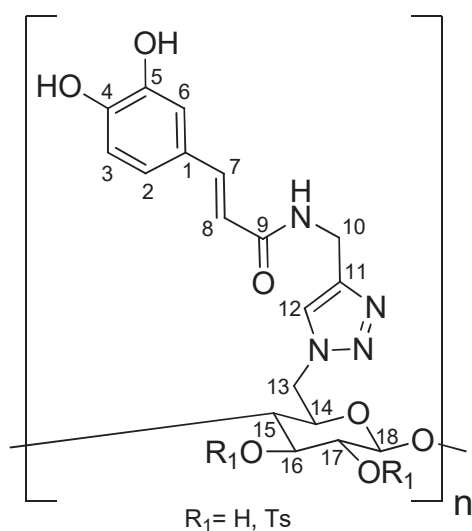
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 172,2 (1 C, C-9), 169,7 (2 C, C-19), 145,5 (1 C, C-5), 143,8 (1 C, C-4), 132,6 (1 C, C-1), 130,6 (1 C, C-11), 128,6 (1 C, C-12), 119,3 (1 C, C-2), 116,2 (1 C, C-3), 115,9 (1 C, C-6), 101,7 (1 C, C-18), 81,5 (1 C, C-15), 76,0-68,8 (3 C, C-14, C-16, C-17), 51,0 (1 C, C-13), 37,7 (1 C, C-10), 35,9 (1 C, C-8), 30,2 (1 C, C-7), 21,0 (2 C, C-20).

6.2.20.7 Darstellung des Cellulosederivats 42g

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als dunkelbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,65 g (1,64 mmol, 89% bezogen auf (**18a**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$): C 53,21 (53,24), H 5,04 (5,02), O 28,38 (28,18), N 13,23 (13,40), S 0,15 (0,16).



42g

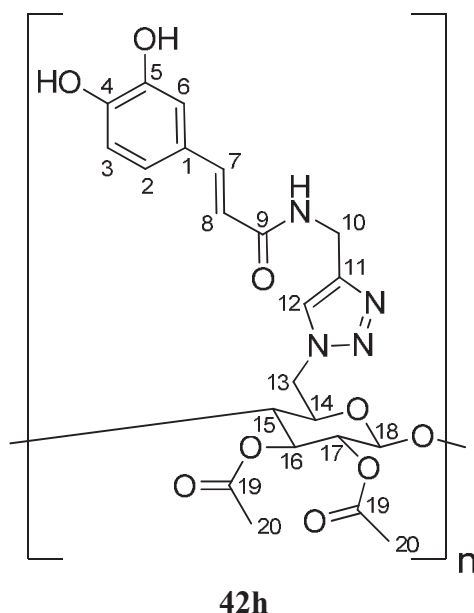
IR [cm^{-1}] Intensität: 3271 m ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2941 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2120 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1651 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1598 s ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1515 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1435 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1372 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1277 s ($\nu(\text{Aromat-OH})$), 1112 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1058 s ($\nu(\text{C-O-C})$), 812 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

6.2.20.8 Darstellung des Cellulosederivats 42h

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als hellbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,92$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,00$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,85 g (1,81 mmol, 98% bezogen auf (**18b**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0$): C 54,37 (54,06), H 5,17 (4,98), O 29,65 (29,88), N 10,80 (11,08).



IR [cm^{-1}] Intensität: 3272 m ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2948 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2115 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1741 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1652 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1600 ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1516 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1443 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1370 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1220 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1114 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1046 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 812 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

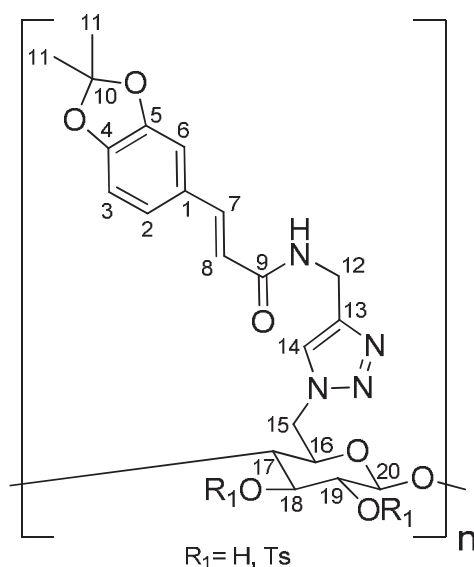
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 170,0 (1 C, C-9), 166,5 (2 C, C-19), 147,9 (1 C, C-5), 145,9 (1 C, C-4), 140,6 (1 C, C-7), 132,0 (1 C, C-11), 126,8 (1 C, C-1), 121,2 (1 C, C-2), 118,2 (1 C, C-12), 118,2 (1 C, C-8), 116,2 (1 C, C-3), 114,5 (1 C, C-6), 100,1 (1 C, C-18), 81,2 (1 C, C-15), 76,7-68,6 (3 C, C-14, C-16, C-17), 48,8 (1 C, C-13), 34,6 (1 C, C-10), 20,8 (2 C, C-20).

6.2.20.9 Darstellung des Cellulosederivats 42i

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als dunkelbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,01$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,72 g (1,68 mmol, 91% bezogen auf (**18a**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$): C 57,31 (56,45), H 5,30 (5,46), O 25,81 (25,71), N 11,47 (12,23), S 0,10 (0,15).



42i

IR [cm^{-1}] Intensität: 3291 m ($\nu(\text{NH})$), 2930 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2113 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1658 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1602 s ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1538 m ($\nu(\text{Aromat})$), 1495 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1449 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1377 m ($\nu(\text{CH}_3)\nu(\text{Triazol})$), 1249 s ($\nu(\text{Aromat-O-C})$), 1164 m ($\delta(\text{Aromat-H})$), 1052 s ($\nu(\text{C-O-C})$), 808 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

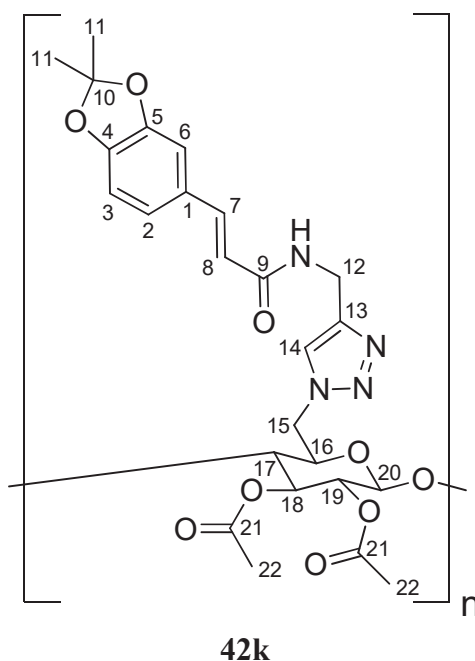
^{13}C -NMR (100 MHz, d_7 -DMF): δ [ppm] = 165,9 (1 C, C-9), 148,8 (1 C, C-5), 148,1 (1 C, C-4), 139,8 (1 C, C-7), 129,3 (1 C, C-1), 128,4 (1 C, C-13), 123,4 (1 C, C-10), 119,9 (1 C, C-14), 119,4 (1 C, C-8), 119,0 (1 C, C-2), 108,5 (1 C, C-3), 106,2 (1 C, C-6), 105,2 (1 C, C-20), 81,2 (1 C, C-17), 75,6-72,2 (3 C, C-16, C-18, C-19), 51,0 (1 C, C-15), 34,7 (1 C, C-12, von d_7 -DMF verdeckt), 25,2 (2 C, C-11).

6.2.20.10 Darstellung des Cellulosederivats 42k

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als hellbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,93$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,00$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,94 g (1,83 mmol, 99% bezogen auf (**18b**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0$): C 56,03 (56,69), H 5,38 (5,36), O 28,48 (27,69), N 10,11 (10,26).



IR [cm^{-1}] Intensität: 3294 m ($\nu(\text{NH})$), 2934 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2113 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1748 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1659 s ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1614 m ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1495 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1449 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1375 m ($\nu(\text{CH}_3)\nu(\text{Triazol})$), 1214 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1045 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 810 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

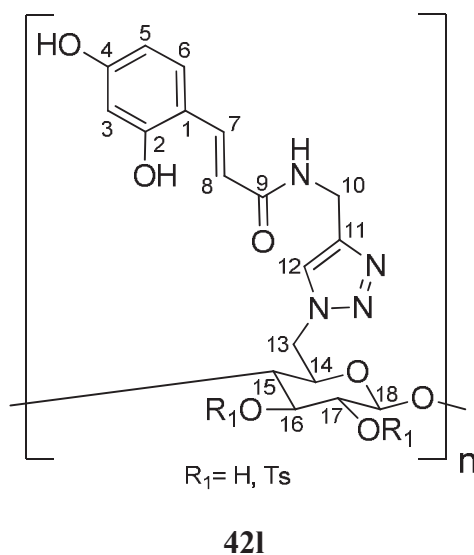
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 169,8 (2 C, C-21), 165,8 (1 C, C-9), 149,3 (1 C, C-5), 148,2 (1 C, C-4), 142,0 (1 C, C-7), 128,8 (1 C, C-1), 128,5 (1 C, C-13), 126,8 (1 C, C-14), 123,7 (1 C, C-10), 118,9 (1 C, C-2), 117,3 (1 C, C-8), 108,5 (1 C, C-3), 106,2 (1 C, C-6), 102,7 (1 C, C-20), 79,7 (1 C, C-17), 77,3 (1 C, C-16), 71,8 (2 C, C-18, C-19), 49,3 (1 C, C-15), 35,2 (1 C, C-12), 26,0 (2 C, C-11), 20,8 (2 C, C-22).

6.2.20.11 Darstellung des Cellulosederivats 421

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als dunkelbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,70 g (1,79 mmol, 97% bezogen auf (**18a**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,02$): C 52,57 (53,25), H 5,04 (5,02), O 29,10 (28,18), N 13,13 (13,39), S 0,15 (0,16).



IR [cm^{-1}] Intensität: 3272 m ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2916 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2115 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1646 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1596 s ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1526 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1454 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1316 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1193 s ($\nu(\text{Aromat-OH})$), 1053 s ($\nu(\text{C-O-C})$), 804 m ($\gamma(\text{Aromat-H})$).

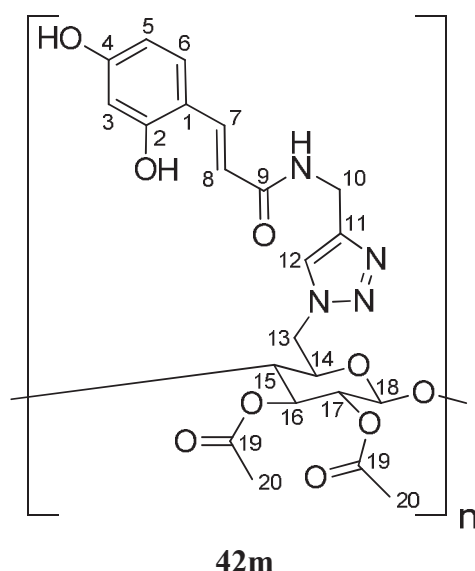
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 167,2 (1 C, C-9), 160,3 (1 C, C-2), 158,3 (1 C, C-4), 136,2 (1 C, C-7), 130,6 (1 C, C-6), 130,3 (1 C, C-11), 128,6 (1 C, C-12), 117,7 (1 C, C-8), 113,8 (1 C, C-1), 108,7 (1 C, C-18), 108,0 (1 C, C-5), 103,1 (1 C, C-3), 81,7 (1 C, C-15), 77,2-70,7 (3 C, C-14, C-16, C-17), 51,1 (1 C, C-13), 34,8 (1 C, C-10).

6.2.20.12 Darstellung des Cellulosederivats 42m

Die Durchführung erfolgt analog der Synthesevorschrift von Cellulosederivat **42a**. Das Produkt wird als hellbrauner Feststoff erhalten. Der Substitutionsgrad an Catechol- und Tosylatgruppen beträgt $DS_{\text{Catechol}}=0,93$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0,00$ (bestimmt über Elementaranalyse).

Ausbeute: 0,87 g (1,83 mmol, 99% bezogen auf (**18b**))

Elementaranalyse (berechnet für $DS_{\text{Catechol}}=0,94$ und $DS_{\text{Tosyl}}=0$): C 53,82 (54,06), H 5,06 (4,98), O 30,12 (29,88), N 11,00 (11,08).



IR [cm^{-1}] Intensität: 3271 m ($\nu(\text{OH})\nu(\text{NH})$), 2945 m ($\nu(\text{CH}_2)$), 2115 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1744 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1648 vs ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 1598 ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 1523 s ($\delta(\text{NH})\nu(\text{CO})$), 1455 m ($\delta(\text{CH}_2)$), 1370 m ($\nu(\text{Triazol})$), 1219 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{CO})$), 1047 s ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 805 m ($\gamma(\text{Aromat}-\text{H})$).

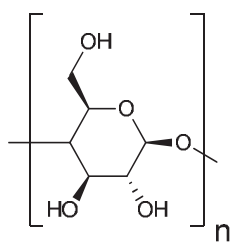
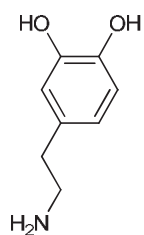
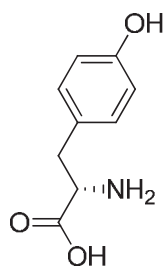
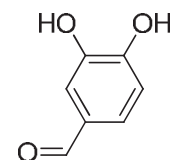
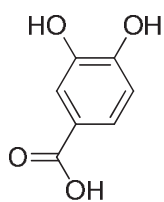
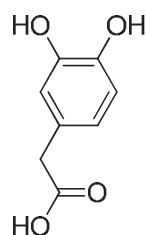
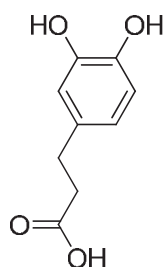
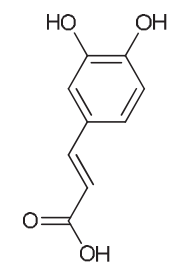
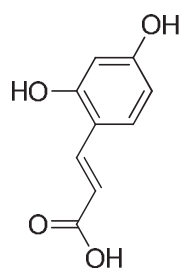
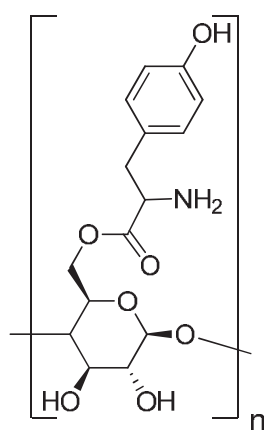
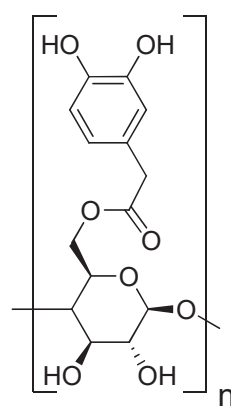
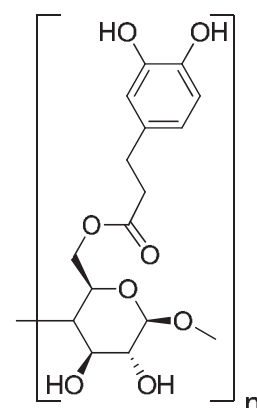
^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): δ [ppm] = 169,9 (2 C, C-19), 167,1 (1 C, C-9), 160,4 (1 C, C-2), 158,2 (1 C, C-4), 136,3 (1 C, C-7), 130,7 (1 C, C-6), 130,1 (1 C, C-11), 128,9 (1 C, C-12), 117,5 (1 C, C-8), 113,6 (1 C, C-1), 108,4 (1 C, C-18), 108,1 (1 C, C-5), 103,1 (1 C, C-3), 80,0-68,6 (4 C, C-14, C-15, C-16, C-17), 49,7 (1 C, C-13), 34,6 (1 C, C-10), 21,0 (2 C, C-20).

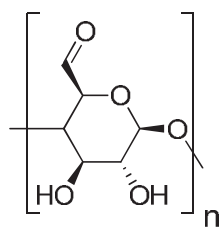
Anhang

Verbindungs- und Reaktionsverzeichnis

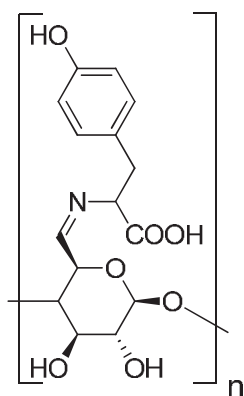
Verbindungsverzeichnis

Alle synthetisierten und bisher literaturunbekannten Verbindungen sind in Kästchen (\square) gefasst.

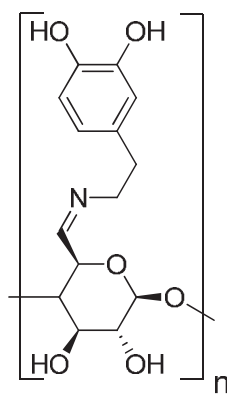
**1****2****3****4****5****6****7****8****9****10a****10b****10c**



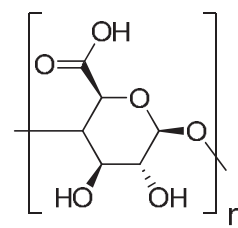
11



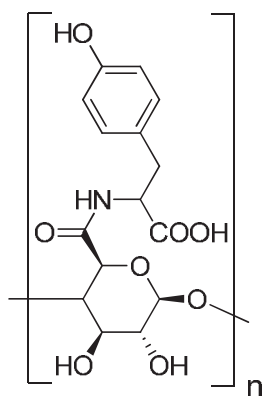
12a



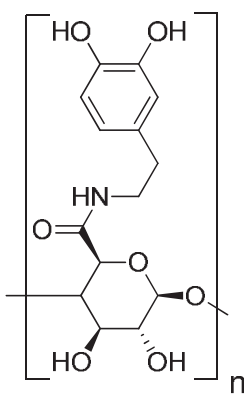
12b



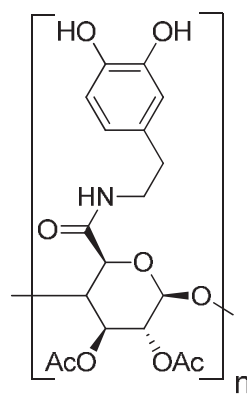
13



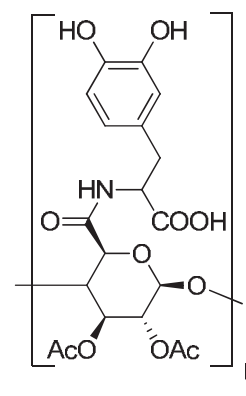
14a



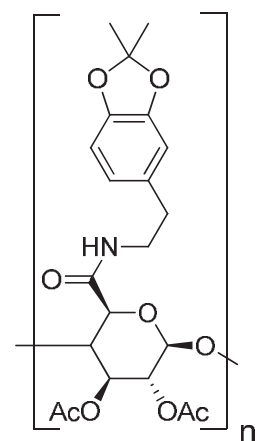
14b



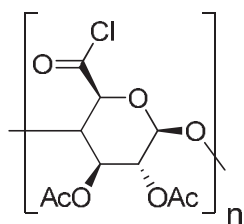
14c



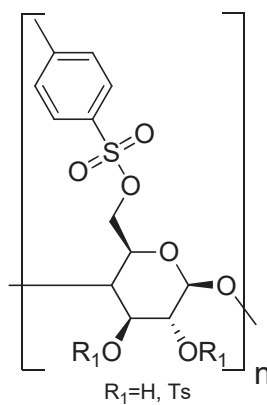
14d



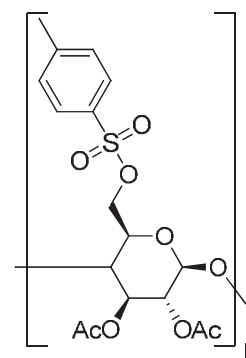
14e



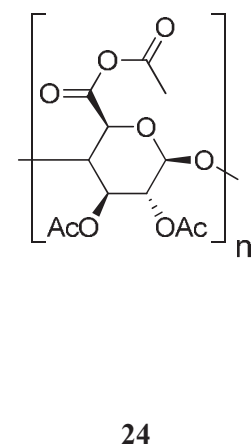
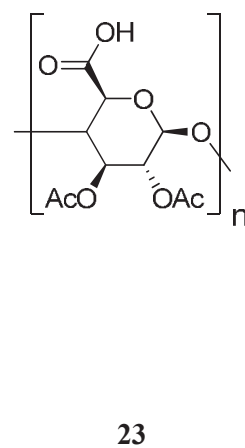
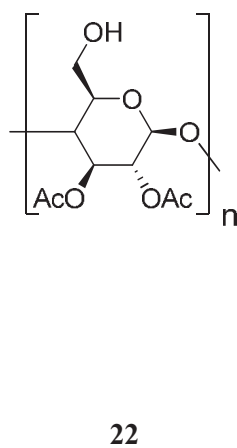
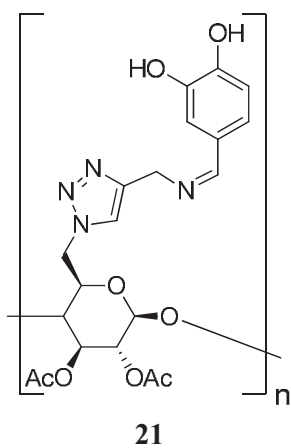
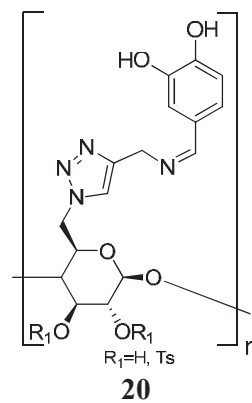
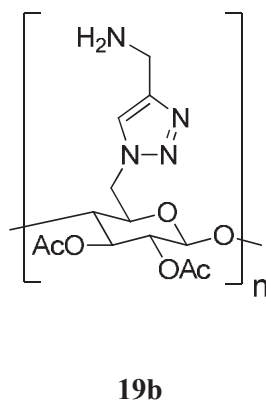
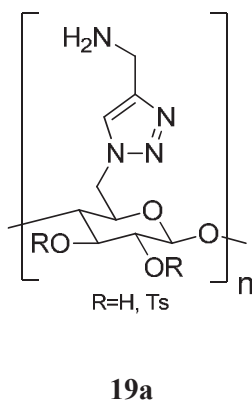
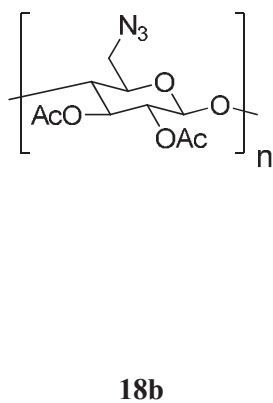
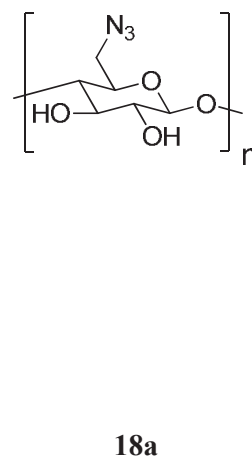
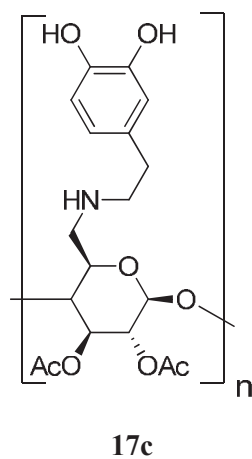
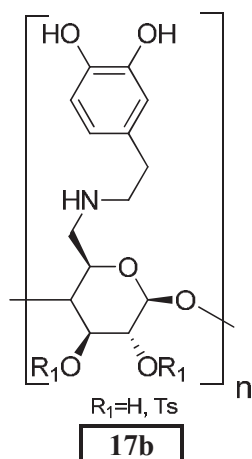
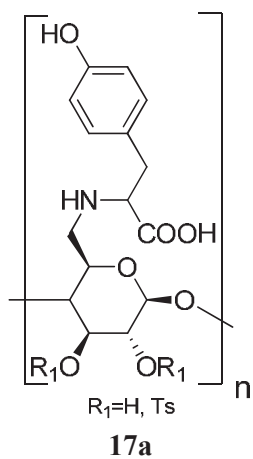
15

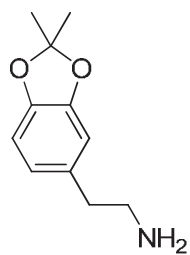


16a

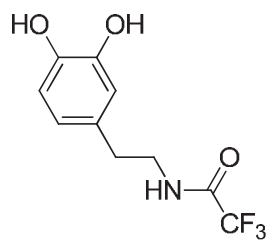


16b

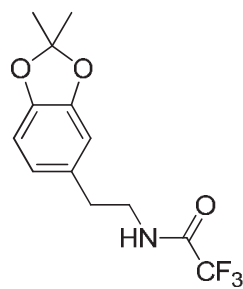




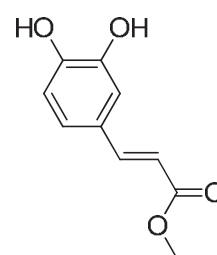
25



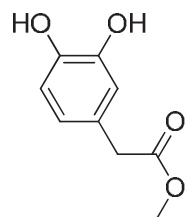
26



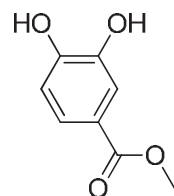
27



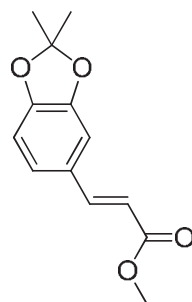
28



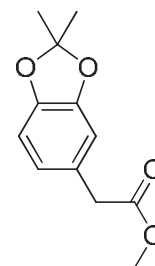
29



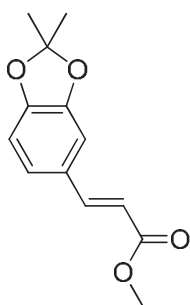
30



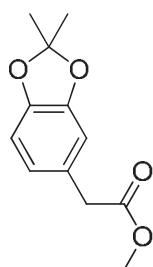
31



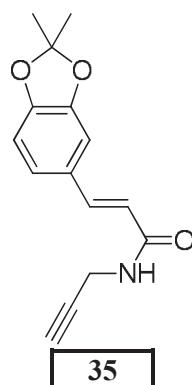
32



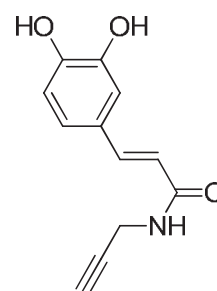
33



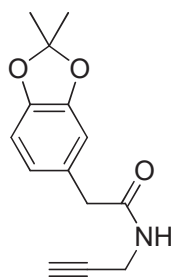
34



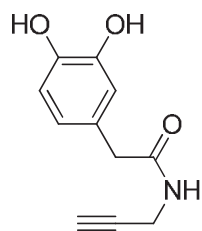
35



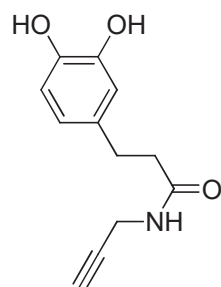
36



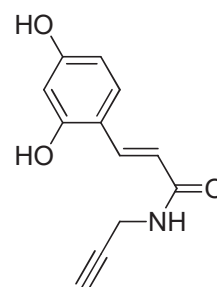
37



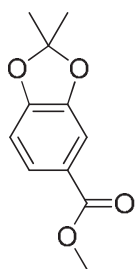
38



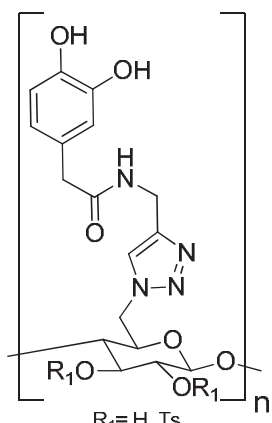
39



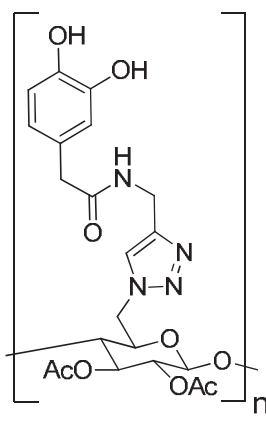
40



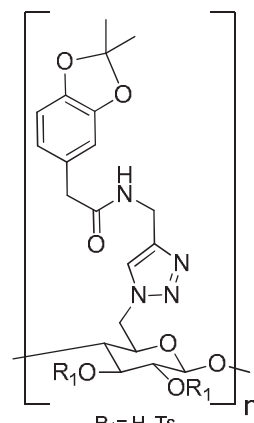
41

 $R_1 = \text{H, Ts}$

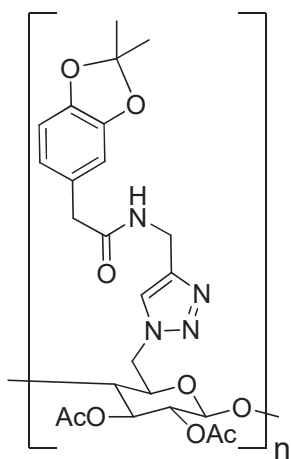
42a



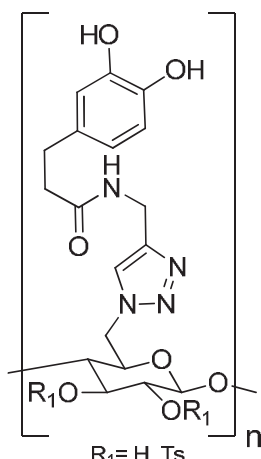
42b

 $R_1 = \text{H, Ts}$

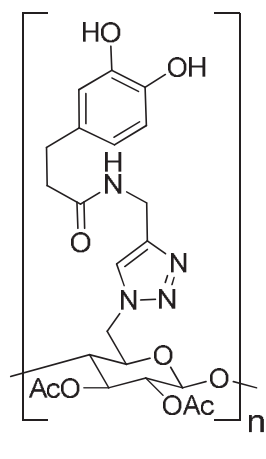
42c



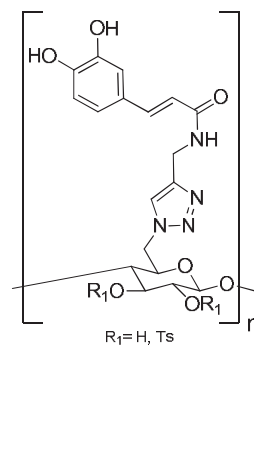
42d

 $R_1 = \text{H, Ts}$

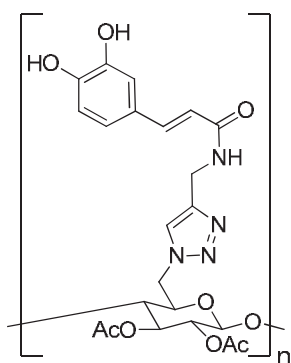
42e



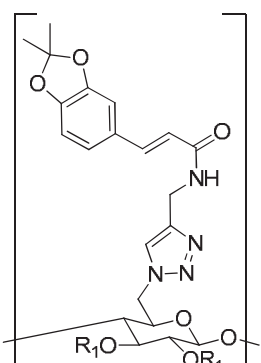
42f

 $R_1 = \text{H, Ts}$

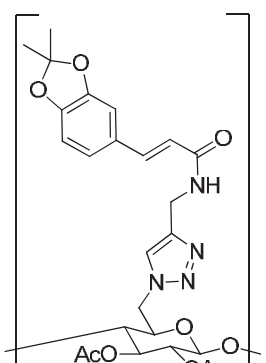
42g



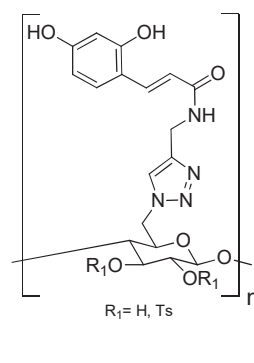
42h

 $R_1 = \text{H, Ts}$

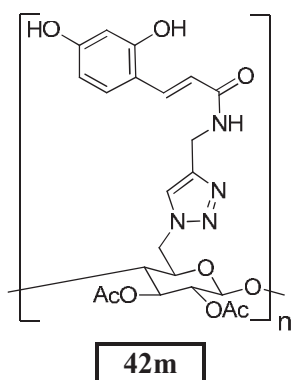
42i



42k

 $R_1 = \text{H, Ts}$

42l



Reaktionsverzeichnis

Reaktion 4.1	Reaktionsstufe I-1 der ersten Syntheseroute.	S. 31
Reaktion 4.2	Reaktionsmechanismus der Veresterung mit EDC und NHS.	S. 32
Reaktion 4.3	Syntheseroute II mit den Reaktionsschritten II-1 und II-2 .	S. 35
Reaktion 4.4	Oxidationsmechanismus der Swern-Oxidation, Generierung der aktiven Sulfoniumionen.	S. 36
Reaktion 4.5	Oxidationsmechanismus der Swern-Oxidation an 2,3-Di- <i>O</i> -acetylcellulose 22 .	S. 36
Reaktion 4.6	Mechanismus der Iminsynthese mit Dopamin.	S. 38
Reaktion 4.7	Mögliche Nebenreaktionen der Swern-Oxidation an 2,3-Di- <i>O</i> -acetylcellulose 22 (a) Pummerer-Umlagerung, (b) Chlorierungsreaktion (c) Ausbildung eines O,S-Acetals.	S. 39
Reaktion 4.8	Syntheseroute IIIa mit den Reaktionsschritten IIIa-1 und IIIa-2 .	S. 41
Reaktion 4.9	Mechanismus der TEMPO-Oxidation an Cellulose.	S. 43
Reaktion 4.10	Syntheseroute IIIb mit den Reaktionsschritten IIIb-2 und IIIb-3 sowie der vorausgehenden Acetylierung der oxidierten Cellulose.	S. 51
Reaktion 4.11	Reaktionsmechanismus der Bildung des reaktiven Iminiumions.	S. 52

- Reaktion 4.12 Mechanismus der Carbonsäurechlorierung. S. 53
- Reaktion 4.13 Syntheseweg des geschützten Dopamins **25**. (**DA-1**) CF_3COOMe , Et_3N (**DA-2**) DMP, TsOH (**DA-3**) LiOH. S. 53
- Reaktion 4.14 Syntheseroute **IVa** mit den Reaktionsschritten **IVa-1** und **IVa-2**. S. 60
- Reaktion 4.15 Vereinfachter Reaktionsmechanismus der (a) $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion und (b) $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion am Beispiel von 6-*O*-Tosylcellulose (**16a**) mit primären Aminen. S. 61
- Reaktion 4.16 Mögliche Nebenreaktionen des Carbeniumions der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion. (a) Wagner-Meerwein-Umlagerung und (b) Deprotonierung. S. 62
- Reaktion 4.17 Syntheseroute **IVb** mit den Reaktionsschritten **IVb-2**, **IVb-3** und **IVb-4**. S. 68
- Reaktion 4.18 Vereinfachter Mechanismus der 1,3-dipolaren Cycloaddition von **18a** mit Propargylamin unter Einwirkung von Cu(I) .^[185,186] S. 69
- Reaktion 4.19 Vereinfachte Darstellung der Syntheseroute **IVc** mit den Reaktionsschritten **IVc-1**, **IVc-2** und **IVc-3**. S. 75
- Reaktion 4.20 Syntheseweg der Alkin-Catecholamide **36** und **38**. S. 76
- Reaktion 4.21 Reaktionsmechanismus der Bildung des Aktivesters mit HOBt und anschließende Amidierung von **33** und **34**. S. 78

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.1 Fotomontage verschiedener Strukturen aus der Natur. **(a)** Lotus Effekt, **(b)** Drüsen einer fleischfressenden Pflanze zur Absonderung von adhäsivem Sekret, **(c)** Wasserläuferinsekt auf Wasseroberfläche, **(d)** Oberflächenstruktur von Gecko Füßen, **(e)** strukturierte Hai Haut zur Senkung des Wasserwiderstands, **(f)** Vogelflügel beim Landeanflug, **(g)** Spinnennetz und **(h)** Antireflex Mottenaugen.^[7] S. 2
- Abb. 1.2 Entwicklung der Zahl der Veröffentlichungen zum Thema „muschelinspiriert“. (Stand: 29.08.2017, Suchmaschine: SciFinder) S. 3
- Abb. 2.1 Schematische Einteilung der marinen Tiefenzonen. S. 5
- Abb. 2.2 Muschel mit ausgestrecktem Fuß.^[33] S. 6
- Abb. 2.3 Muschel mit Byssusfäden, **(a)** Muschel der Gattung *Mytilus galloprovincialis* mit Byssus, **(b)** einzelner Byssusfaden; 1– *Mytilus galloprovincialis*, 2– Stamm, 3– Strang mit 3a– proximalem Bereich und 3b– distalem Bereich, 4– Belag (Maßstabsbalken: 5 mm).^[38] S. 7
- Abb. 2.4 Zugexperiment einer stationären Muschel im Wasser unter idealer, kreisförmiger Ausrichtung der Byssusfäden; (links) das Byssus ist unter sehr kleinem Winkel θ mit dem Substrat verbunden; (rechts) heben steht für eine anliegende Kraft an die Muschel orthogonal zur Substratoberfläche; ziehen steht für eine angelegte Kraft horizontal zur Substratoberfläche.^[23] S. 8
- Abb. 2.5 **(a)** Bild einer an PTFE haftenden Miesmuschel, **(b)** Vereinfachte Darstellung der Byssushaftung an der Oberfläche und Lokalisierung des, zur Haftung beitragenden Proteins, Mfp-5 (*mussel foot proteine 5*), **(c)** Vereinfachte Hervorhebung der funktionellen Amin- und Catecholgruppen des Mfp-5, **(d)** Die Aminosäuresequenz von Mfp-5, **(e)** Darstellung von Dopamin als bioinspirierter Grundbaustein aus dem Protein Mfp-5.^[44] S. 10

- Abb. 2.6 Schematische Darstellung der „*mussel foot proteins*“ eines Byssusbelags am Beispiel einer Muschel der Gattung *Mytilus*. **(a)** Anordnung der Mfp im Byssusbelag. Die mit Pfeilen hervorgehobenen Mfp-3 und Mfp-5 werden als tatsächlich wirkende Adhäsive angenommen. PreCOL steht für „*prepolymerized collagen*“ und tmp für „*thread matrix proteine*“. Abbildung 2.6b zeigt einen vergrößerten Ausschnitt des Byssusbelags. **(b)** Schematische Darstellung der bekannten Wechselwirkungen zwischen den Proteinen, ermittelt durch SFA-Messungen (*surface force apparatus*). Die Proteininteraktionen treten durch Komplexierung über Ca^{2+} (Kästchen mit 0.3), Fe^{3+} (Kästchen mit 1.3) oder direkte Protein-Protein-Wechselwirkung (Kästchen weiß) auf.^[23] S. 11
- Abb. 2.7 Schematische Darstellung der häufigsten Reaktions- und Verknüpfungsmöglichkeiten des gebundenen DOPA in den Byssus. **(a)** Adsorption des DOPA auf Oberflächen über kovalente Metall-Sauerstoff-Bindungen, M steht für ein Molekül der Übergangsmetalle, **(b)** Kovalente Chelatisierung des DOPA an Übergangsmetallionen, **(c)** Oxidation des DOPA zum Dopachinon, **(d)** Reaktion des DOPA oder Dopachinons unter Ausbildung eines freien Radikals, **(e)** Radikalrekombination unter Ausbildung eines DOPA-basierten Biaryls, **(f)** Reaktion des Dopachinon mit einer freien Aminogruppe unter Bildung einer Schiffschens Base, **(g)** Quervernetzung des Dopachinon unter Michael-Addition mit einem Amin. S. 14
- Abb. 2.8 Nattaprojektion **(a)** von einem oktaedrischen Übergangsmetallkomplex mit drei Catecholliganden und **(b)** einem tetraedrischen Erdalkalimetallkomplex mit zwei Liganden. S. 15
- Abb. 2.9 Darstellung der eiseninduzierten Vernetzung zweier Mfp-1 beschichteter Glimmerpartikel und der vorgeschlagenen, chemischen Interaktion zwischen den Oberflächen unter Veränderung der Eisenionenkonzentration **(a)** von $0\mu\text{M Fe}^{3+}$ **(b)** auf $10\mu\text{M Fe}^{3+}$ und **(c)** $100\mu\text{M Fe}^{3+}$.^[26] S. 16
- Abb. 2.10 Schematische Darstellung der Catecholfunktionalisierung von Chitosan und Auftragung der wirkenden Kräfte vor und nach der Modifizierung.^[87] S. 18
- Abb. 2.11 Schematische Darstellung der Wundschließung durch dopaminbasierte Klebstoffe. **(a)** Auftragung des Klebers auf die Wunde, **(b)** Mögliche auftretende Vernetzungsreaktionen des Dopamins im Gewebe.^[88] S. 20

- Abb. 2.12 Dopaminvermittelte Oberflächenmodifizierung mit Rinderalbumin BSA (*bovine serum albumin*).^[89] S. 21
- Abb. 2.13 Schematische Darstellung der Beschichtung von kristallinen Cellulosenanofasern (KCNF) mit Dopamin (DA) und Silbernanopartikeln (AgNP) unter Verbesserung der antibakteriellen Eigenschaften.^[129] S. 23
- Abb. 2.14 Selbstheilungsverhalten nach zugefügtem Defekt durch eine Pinzette von **(a)** einem Tris-Catechol-Fe³⁺-Hydrogel und **(b)** einem kovalent verknüpften Gel.^[71] S. 24
- Abb. 2.15 **(a)** Chemische Struktur eines catecholbasierten Tri-Block-Copolymers auf Basis von Polyethylenoxid (PEO) und **(b)** schematische Darstellung des Hydrogels mit den möglichen, auftretenden, metallfreien Wechselwirkungen des Dopamins als Vorschlag für die Selbstheilung. PNIPAM steht für Poly-(N-isopropyl-acrylamid).^[117] S. 24
- Abb. 2.16 Aktuelle und potentielle Anwendungsmöglichkeiten von muschelinspierten Catecholderivaten in der Membranforschung.^[139] S. 26
- Abb. 3.1 Bildung von catecholfunktionalisierten Cellulosederivaten unter Betrachtung unterschiedlicher Spacer- (X₁) und Linkergruppen (R₂). S. 27
- Abb. 4.1 Ausgangsverbindungen zur Cellulosederivatisierung mit Catecholanaloga. S. 29
- Abb. 4.2 Untersuchte Syntheserouten zur Darstellung von Catechol-Cellulosederivaten. S. 30
- Abb. 4.3 Mögliche Bindungsverhältnisse gelöster Cellulose in DMAc/LiCl.^[155] S. 33
- Abb. 4.4 Schematische Darstellung der TEMPO-Oxidation.^[164] S. 42
- Abb. 4.5 Zielverbindungen **14b** und **14c** der Syntheseroute **IIIa**. S. 46

- Abb. 4.6 Gegenüberstellung der ^{13}C -NMR-Spektren von Zielverbindung **14b** mit Verbindung **13**. S. 49
- Abb. 4.7 Gegenüberstellung der ^{13}C -NMR-Spektren von Zielverbindung **14c** mit Verbindung **23**. S. 49
- Abb. 4.8 Zielverbindungen **17b** und **17c** der Syntheseroute **IVa**. S. 65
- Abb. 4.9 Vereinfachte Gegenüberstellung der Ausbeuten der beiden Reaktionswege von **18b** ausgehend von **16a**. S. 72
- Abb. 4.10 Darstellung der unterschiedlichen Verbindungen und Zwischenstufen der Syntheseroute **AC**. S. 80
- Abb. 4.11 Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der Alkine **35** und **37**. S. 84
- Abb. 4.12 Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der Alkine **36** und **38**. S. 87
- Abb. 4.13 Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren der Alkine **39** und **40**. S. 89
- Abb. 4.14 Darstellung der Zielverbindungen **42a** bis **42m**. S. 91
- Abb. 4.15 Vergleich der FTIR-Spektren der Catecholcellulosen **42a**, **42e**, **42g** und **42l**. S. 99
- Abb. 4.16 Vergleich der FTIR-Spektren der Catecholcellulosen **42b**, **42f**, **42h** und **42m**. S. 100
- Abb. 4.17 Vergleich der FTIR-Spektren der Catecholcellulosen **42c**, **42d**, **42i** und **42k**. S. 101
- Abb. 4.18 Schematische Darstellung des (a) Mono-Catechol-, (b) Bis-Catechol- und (c) Tris-Catechol-Eisen-Komplexes.^[71] S. 102
- Abb. 4.19 Gegenüberstellung der UV-VIS-Spektren der Catecholcellulosen **42** mit FeCl_3 bei pH 4-5. S. 103
- Abb. 4.20 Gegenüberstellung der UV-VIS-Spektren der Catechol-acetonidcellulosen **42** mit FeCl_3 bei pH 4-5. S. 104

- Abb. 4.21 Gegenüberstellung der UV-VIS-Spektren der Catechol-cellulosen **42** mit FeCl₃ bei pH 12. S. 105
- Abb. 4.22 Fotografie der in DMSO gelösten Verbindung **42g** (links) und der gelierten Verbindung **42g** nach Zugabe von Eisenchlorid bei einem pH-Wert von 12 (rechts). S. 106
- Abb. 4.23 Graphische Darstellung des Amplituden-Sweep von **42g** (schwarz) und dem Geld von **42g** mit Eisen(III)chlorid (grau) bei einem pH-Wert von 12. S. 107
- Abb. 5.1 Schematische Darstellung der Syntheserouten **I** und **II**. S. 109
- Abb. 5.2 Schematische Darstellung der Syntheseroute **III**. S. 110
- Abb. 5.3 Schematische Darstellung der Syntheseroute **IV**. S. 111
- Abb. 5.4 Darstellung der Zwischenprodukte und Ausgangsverbindungen der Syntheseroute **IV**. S. 113
- Abb. 5.5 Darstellung der Zielverbindungen der Syntheseroute **IVc**. S. 114
- Abb. 5.6 Vergleich der UV-VIS-Spektren der Zielverbindungen (a) **42a** und **42b**, (b) **42e** und **42f**, (c) **42g** und **42h** sowie (d) **42i** und **42m** mit Eisen(III)-Ionen bei pH-Werten von pH 4-5 und pH 12. Die Blauverschiebung bei pH-Wert-Änderung wird durch den Pfeil angezeigt. S. 115
- Abb. 5.7 Vereinfachte Darstellung möglicher Catechol-Levan-Polymere. S. 117

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1	Vergleich der Adhäsionskräfte verschiedener Klebstoffe und Hochleistungskleber mit Byssus.	S. 9
Tabelle 2.2	Zusammenfassung der im Muschelbyssus auftretenden, relevanten Proteine.	S. 13
Tabelle 4.1	^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung 13 . <i>Referenz</i> entspricht den Ergebnissen von Tahiri <i>et al.</i> , die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 45
Tabelle 4.2	^{13}C -NMR-Spektren und FTIR-Spektren der Verbindungen 14b und 14c . <i>Referenz 1</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 13 , <i>Referenz 2</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 23 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 47
Tabelle 4.3	^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung 23 . <i>Referenz</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 13 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 55
Tabelle 4.4	^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung 15 . <i>Referenz</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 23 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 56

Tabelle 4.5	^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung 25 . <i>Referenz</i> entspricht den Ergebnissen von Liu <i>et al.</i> , die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 57
Tabelle 4.6	^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie FTIR-Spektrum von Verbindung 16a . <i>Referenz</i> entspricht den Ergebnissen von Rahn <i>et al.</i> , die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 63
Tabelle 4.7	^{13}C -NMR-Spektren und FTIR-Spektren der Verbindung 17b . <i>Referenz</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 16a . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 65
Tabelle 4.8	^{13}C -NMR-Spektren und FTIR-Spektren der Verbindung 18a . <i>Referenz</i> entspricht den Ergebnissen von Koschella <i>et al.</i> , die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 70
Tabelle 4.9	^{13}C -NMR-Spektren und FTIR-Spektren der Verbindung 18b . <i>Referenz</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 18a . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 71
Tabelle 4.10	FTIR-Spektren der Verbindungen 19a und 19b . <i>Referenz 1</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 18a , <i>Referenz 2</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 18b . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 73
Tabelle 4.11	Vergleich der Ausbeuten der Reaktionsschritte 1 bis 5 der Syntheseroute AC . <i>Referenz</i> entspricht den Ergebnissen von Geiseler <i>et al.</i> , die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 81

Tabelle 4.12	¹ H-NMR-, ¹³ C-NMR- und FTIR-Spektren der Verbindungen 35 und 37 . <i>Referenz</i> entspricht den Ergebnissen von Geiseler et al. zu Verbindung 37 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 83
Tabelle 4.13	¹ H-NMR-, ¹³ C-NMR- und FTIR-Spektren der Verbindungen 36 und 38 . <i>Referenz</i> entspricht den Ergebnissen von Geiseler et al. zu Verbindung 38 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 86
Tabelle 4.14	¹ H-NMR-, ¹³ C-NMR- und FTIR-Spektren der Verbindungen 39 . <i>Referenz 1</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 7 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 88
Tabelle 4.15	¹ H-NMR-, ¹³ C-NMR- und FTIR-Spektren der Verbindungen 40 . <i>Referenz 2</i> entspricht der selbst hergestellten Verbindung 9 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 89
Tabelle 4.16	¹³ C-NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen 42a und 42b . <i>Referenz</i> entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung 38 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 93
Tabelle 4.17	¹³ C-NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen 42c und 42d . <i>Referenz</i> entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung 37 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 94
Tabelle 4.18	¹³ C-NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen 42e und 42f . <i>Referenz</i> entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung 39 . Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt.	S. 95

- Tabelle 4.19 ^{13}C -NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen **42g** und **42h**. *Referenz* entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung **36**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt. S. 96
- Tabelle 4.20 ^{13}C -NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen **42i** und **42k**. *Referenz* entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung **35**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt. S. 97
- Tabelle 4.21 ^{13}C -NMR- und FTIR-spektroskopische Analyse der Verbindungen **42l** und **42m**. *Referenz* entspricht der selbst hergestellten Ausgangsverbindung **40**. Die Referenzwerte sind kursiv in Klammern aufgeführt. S. 98

Literaturverzeichnis

- [1] J.C. Robinette: *Living prototypes - the key to new technology*: Bionics Symposium; 13-14-15 September 1960; (Wright-Patterson Air Force Base, Ohio, 1960).
- [2] D.W. Thompson: *On the Growth and Form* (Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1942).
- [3] P.S. Stevens: *Patterns in Nature* (Atlantic Monthly, Boston, 1974).
- [4] S.A. Wainwright, W.D. Biggs: *Mechanical Design in Organisms* (Princeton University Press, Princeton, 1976).
- [5] S. Vogel: *Cat's Paws and Catapults* (W.W. Norton and Company, New York, 1998).
- [6] M.M. Grewenig: *Leonardo da Vinci - Künstler, Erfinder, Wissenschaftler*; (Historisches Museum der Pfalz, Speyer, 1995).
- [7] B. Bhushan; *Philosophical transactions of the royal society A*; (2009); 367; S. 1445-1486.
- [8] W. Luther; *Hessen-Nanotech*; (2011); 20; S. 1-57.
- [9] H. Gao, X. Wang, H. Yao; *Mechanics of Materials*; (2005); 37; S. 275-285.
- [10] E.A. van Nierop, S. Alben; *Physical Review Letters*; (2008); 100 (054502); S. 1-4.
- [11] B. Bhushan, Y.C. Jung; *Nanotechnology*; (2006); 17; S. 2758-2772.
- [12] B. Bhushan; *Journal of Physics: Condensed Matter*; (2008); 20; S. 225010 1-25.
- [13] C. Hamm: *Evolution of Lightweight Structures* (Christian Albrecht University of Kiel, Kiel, 2015)
- [14] S. Mann, P. Calvert; *Journal of Material Science*; (1988); 23; S. 3801-3815.
- [15] M. Sarikaya, I.A. Aksay: *Biomimetics: Design and Processing of Materials*; (American Institute of Physics, New York, 1995).

- [16] C.M. Niemeyer; *Angewandte Chemie, International Edition*; (2001); 40; S. 4128-4158.
- [17] K.E. Drexler: *Nanosystems*; (Wiley Interscience, New York, 1992).
- [18] D.D.Y. Ryu, D.H. Nam; *Biotechnology Progress*; (2000); 16; S. 2-16.
- [19] M. Sarikaya; *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; (1999); 96; S. 14183-14185.
- [20] N.C. Seeman, A.M. Belcher; *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; (2002); 99; S. 6452-6455.
- [21] P. Ball; *Nature*; (2001); 409; S. 413-416.
- [22] J.H. Waite, M.L. Tanzer; *Science*; (1981); 212; S. 1038-1040.
- [23] B.P. Lee, P.B. Messersmith, J.H. Waite; *Annual Review of Material Research*; (2011); 41; S. 99-132.
- [24] H. Zhang, L.P. Bré, T. Zhao; *Biomaterials*; (2014); 35; S. 711-719.
- [25] Q. Wei, K. Achazi, A. Schulz; *Bioinspired Materials*; (2014); 53; S. 11650-11655.
- [26] H. Zeng, D.S. Hwang, J.H. Waite; *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; (2010); 107; S. 12850-12853.
- [27] C. Linnaeus; *Laurentii Salvii*; (1758); 1; S. 645.
- [28] M. Huber: *Compendium of Bivalves* (ConchBooks, 2010, 23).
- [29] C.M. Yonge: *The Sea Shore*; (Bloomsbury Books, London, 1949, 228).
- [30] R.S.K. Barnes, P. Callow, O.J.W. Olive: *The Invertebrates: A New Synthesis* (Blackwell Scientific Publications, 1988, 132-134).
- [31] R.M. Wells: *Invertebrate Paleontology Tutorial* (State University of New York College, Cortland, 1998).
- [32] H.A. Price; *Journal of Molluscan Studies*; (1983); 49; S. 9-17.

- [33] J. Wilker (2016) Zitation von Internet-Quelle. Online im Internet: URL: http://www.nsf.gov/news/news_images.jsp?cntn_id=100318&org=NSF [Stand 29.08.2016].
- [34] T. Lu, Z. Liao, M. Liu, M. Ye, L. Tan; *ActaHydrobiologicaSinica*; (2011); 35; S. 30-35.
- [35] A.J.S.Hawkins, B.L. Bayne; *Marine Ecology Progress Series*; (1985); 25; S. 181-188.
- [36] C.L. Griffiths, J.A. King; *Marine Biology*; (1979); 53; S. 217-222.
- [37] E.S. Lintz, T.R. Scheibel; *Advanced Functional Materials*; (2013); 23; S. 4467-4482.
- [38] A. Hagenau, M.H. Suhre, T.R. Scheibel; *Progress in Polymer Science*; (2014); 39; S. 1564-1583.
- [39] H.J. Waite, E. Vaccaro, C. Sun, J.M. Lucas; *Philosophical Transactions of the Royal Society B*; (2002); 357; S. 143.
- [40] M.J. Harrington, J.H. Waite; *Biomacromolecules*; (2008); 9; S. 1480.
- [41] J. Gosline, M. Lillie, E. Carrington, P. Guerette, C. Ortlepp; *Philosophical Transactions of the Royal Society B*; (2002); 357; S. 121-132.
- [42] Roy Beardmore (2010) Zitation von Internet-Quelle. Online im Internet: URL: http://www.roymech.co.uk/Useful_Tables/Adhesives/Adhesives.html[Stand 31.08.2016].
- [43] G.A. Young, D.J. Crisp; *Adhesion* (Applied Science, London, vol. 6, 1982).
- [44] H. Lee, S.M. Dellatore, P.B. Messersmith; *Science*; (2007); 318; S. 426-430.
- [45] N. Holten-Andersen, G.E. Fantner, S. Hohlbauch, J.H. Waite; *Nature Materials*; (2007); 6; S. 669-672.
- [46] M.J. Harrington, N. Holten-Andersen, J.H. Waite; *Science*; (2010); 328; S. 216-220.
- [47] J.H. Waite, X.X. Qin, K.J. Coyne; *Journal of Biological Chemistry*; (1997); 272; S. 32623-32627.

- [48] X.X. Qin, J.H. Waite; *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; (1998); 95; S. 10517-10522.
- [49] M. Harrington, J.H. Waite; *Journal of Experimental Biology*; (2007); 210; S. 4307-4318.
- [50] N. Holten-Andersen, J.H. Waite; *Journal of Dental Research*; (2008); 87; S. 701-709.
- [51] J.H. Waite; *Journal of Biological Chemistry*; (1983); 258; S. 2911-2915.
- [52] S.W. Taylor, J.H. Waite, M.M. Ross; *Journal of the American Chemical Society*; (1994); 116; S. 10803-10804.
- [53] S. Haemers: *The Adhesive of the Blue Mussel: Controlling Cross-Linking* (Delft University Press Science, Delft, 2003).
- [54] Q. Lin, D. Gourdon, N. Holten-Andersen, T.H. Anderson; *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*; (2007); 104; S. 3782-3786.
- [55] K. Inoue, Y. Takeuchi, D. Miki, S. Odo; *Journal of Biological Chemistry*; (1995); 270; S. 6698-6701.
- [56] L.M. Rzepecki, K.M. Hansen, J.H. Waite; *The Biological Bulletin*; (1992); 183; S. 123-137.
- [57] J.E. Brissenden, A. Ullrich, U. Francke; *Nature*; (1984); 310; S. 781-784.
- [58] R.Y. Florioli, J. von Langen, J.H. Waite; *Marine Biotechnology*; (2000); 2; S. 352-363.
- [59] H. Zhao, N.B. Robertson, J.H. Waite; *Journal of Biological Chemistry*; (2006); 281; S. 11090-11096.
- [60] H. Zhao, J.H. Waite; *Biochemistry*; (2006); 45; S. 14223-14231.
- [61] J.H. Waite, X.X. Qin; *Biochemistry*; (2001); 40; S. 2887-2893.
- [62] J.H. Waite, H. Zhao; *Journal of Biological Chemistry*; (2006); 281; S. 26150-26158.

- [63] C.S. Sevier, C.A. Kaiser; *Nature Reviews Molecular Cell Biology*; (11); 3; S. 836-847.
- [64] Y. Jing; *Adhesive Interactions of Mussel Foot Proteins* (Springer International Publishing, Cham, 2014).
- [65] T.J. Deming; *Current Opinion in Chemical Biology*; (1999); 3; S. 100-105.
- [66] D.S. Hwang, H. Zeng, J.N. Israelachvili; *Journal of Biological Chemistry*; (2010); 285; S. 25850-25858.
- [67] H. Lee, N.F. Scherer, P.B. Messersmith; *Proceedings of the National Academy of Sciences*; (2006); 35; S. 12999-13003.
- [68] N. Holten-Andersen, T.E. Mates, J.H. Waite; *Langmuir*; (2009); 25; S. 3323-3326.
- [69] S.W. Taylor, G.W. Luther, J.H. Waite; *Inorganic Chemistry*; (1994); 33; S. 5819-5824.
- [70] E. Karabulut, T. Pettersson, M. Ankerfors, L. Wagberg; *American Chemical Society Nano*; (2012); 6; S. 4731-4739.
- [71] N. Holten-Andersen, M.J. Harrington, B.P. Lee, P.B. Messersmith, J.H. Waite; *Proceedings of the National Academy of Sciences*; (2011); 108; S. 2651-2655.
- [72] M. Krogsgaard, M.A. Behrens, J.S. Pedersen, H. Birkedal; *Biomacromolecules*; (2013); 14; S. 297-301.
- [73] M.J. Server, J.J. Wilker; *Dalton Transactions*; (2006); 6; S. 813-822.
- [74] M.M. Abo-Aly, A.M. Salem, M.A. Sayed, A.A. Abdel Aziz; *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*; (2015); 136; S. 993-1000.
- [75] J. Heo, D.S. Hwang, J.H. Waite; *Journal of the American Chemical Society*; (2012); 134; S. 20139-20145.
- [76] B.P. Lee, F.N. Nunalee, E. Motan, K.R. Shull, P.B. Messersmith; *Macromolecules*; (2006); 39; S. 1740-1748.
- [77] H. Yamamoto; *Journal of Adhesion Science and Technology*; (1987); 1; S. 177-183.

- [78] S. Ohara, S. Yamauchi, H. Yamamoto; *Biomimetics*; (1992); 1; S. 219-238.
- [79] K. Ohkawa, H. Yamamoto; *Amino Acids*; (1993); 5; S. 1-75.
- [80] S. Yamashita, H. Yamamoto, H. Tatehata; *Journal of Applied Polymer Science*; (2000); 76; S. 929-937.
- [81] T.J. Deming, M. Yu; *Macromolecules*; (1998); 31; S. 4739-4745.
- [82] T.J. Deming, M. Yu, J. Hwang; *Journal of the American Chemical Society*; (1999); 121; S. 5825-5826.
- [83] J. Wang, C. Liu, M. Yin; *Biomaterials*; (2009); 30; S. 2764-2773.
- [84] B.P. Lee, P.B. Messersmith; *Biomacromolecules*; (2002); 3; S. 1038-1047.
- [85] C.E. Brubaker, D.B. Kaufman, P.B. Messersmith; *Biomaterials*; (2010); 31; S. 420-427.
- [86] B.P. Lee; 2009; U.S. Patent No. 7,622,533.
- [87] J. Xu, G.M. Soliman, J. Barralet, M. Cerruti; *Langmuir*; (2012); 28; S. 14010-14017.
- [88] M. Mehdizadeh, H. Weng, D. Gyawali; *Biomaterials*; (2012); 33; S. 7972-7983.
- [89] Q. Wei, B. Li, B. Su, C. Zhao; *Journal of Biomedical Materials Research A*; (2011); 96; S. 38-45.
- [90] Y. Huang, W. Leobandung, A. Foss; *Journal of Controlled Release*; (2000); 65; S. 63-71.
- [91] S. Toegel, N. Harrer, V.E. Plattner, M.B. Goldring; *Journal of Controlled Release*; (2007); 117; S. 121-129.
- [92] Y. Liu, P. Wang, C. Sun, J. Zhao, Y. Du; *International Journal of Pharmaceutics*; (2011); 419; S. 260-265.
- [93] C.M. Bonferoni, G. Sandri, S. Rossi; *Expert Opinion on Drug Delivery*; (2009); 6; S. 923-939.

- [94] A. Chaudhury, S. Das; *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*; (2011); 12; S. 10-20.
- [95] C.-M. Lehr, J.A. Bouwstra, E.H. Schacht; *International Journal of Pharmaceutics*; (1992); 78; S. 43-48.
- [96] V. Grabovac, D. Guggi; *Advanced Drug Delivery Reviews*; (2005); 57; S. 1713-1723.
- [97] N.A. Peppas; *Current Opinion in Colloid & Interface Science*; (1997); 2; S. 531-537.
- [98] N. Bhattari, J. Gunn, M. Zhang; *Advanced Drug Delivery Reviews*; (2010); 62; S. 83-99.
- [99] J.H. Ryu, Y. Lee, W.H. Kong; *Biomacromolecules*; (2011); 12; S. 2653-2659.
- [100] Y. Min, P.T. Hammond; *Chemistry of Materials*; (2011); 23; S. 5349-5357.
- [101] J. Yu, W. Wei, J.H. Waite, J.N. Israelachvili; *Advanced Materials*; (2011); 23; S. 2362-2366.
- [102] A.E. Alegria, P. Sanchez-Cruz, A. Kumar; *Free Radical Research*; (2008); 42; S. 70-81.
- [103] M. Guvendiren, D.A. Brass, P.B. Messersmith; *The Journal of Adhesion*; (2009); 85; S. 631-645.
- [104] D.H. Sierra; *Journal of Biomaterials Applications*; (1993); 7; S. 309-352.
- [105] W.D. Spotnitz; *Thrombosis and Haemostasis*; (1995); 74; S. 482-485.
- [106] G. Dickneite, H.J. Metzner, M. Kroez; *Journal of Surgical Research*; (2002); 107; S. 186-195.
- [107] R. Persaud; *The Journal of Laryngology & Otology*; (2001); 115; S. 901-902.
- [108] M.A. Traver, D.G. Assimos; *Reviews in Urology*; (2006); 8; S. 104-111.
- [109] M. Radosevich, H.I. Goubran, T. Burnouf; *Vox Sanguinis*; (1997); 72; S. 133-143.
- [110] M. Brennan; *Blood Reviews*; (1991); 5; S. 240-244.

- [111] C. Joch; *Cardiovascular Surgery*; (2003); 11; S. 23-28.
- [112] S.W. Shalaby, W.S.W. Shalaby; *Cyanoacrylate-based systems as tissue adhesives* (CRC Press, Boca Raton, 2004).
- [113] S.K.M. Perikamana, J. Lee, Y.B. Lee, Y.M. Shin; *Biomacromolecules*; (2015); 16; S. 2541-2555.
- [114] K. Christensen, R. Larsson, H. Emanuelsson; *Thrombosis Research*; (2005); 115; S. 245-253.
- [115] Y.J. Du, J.L. Brash, G. McClung; *Journal of Biomedical Materials Research Part A*; (2006); 80; S. 216-225.
- [116] A.F. Wang, J.P. McAllister, P. Finlayson; *Materials Science and Engineering*; (2007); 27; S. 237-243.
- [117] L. Li, B. Yan, J. Yang, L. Chen; *Advanced Materials*; (2015); 27; S. 1294-1299.
- [118] I. You, S.M. Kang, H. Lee; *Bioconjugate Chemistry*; (2011); 22; S. 1264-1269.
- [119] P.W. Heyman, C.S. Cho; J.C. Mcrea; *Journal of Biomedical Materials Research Part A*; (1985); 19; S. 419-436.
- [120] R. Barbucci, A. Magnani, A. Albanese; *The International Journal of Artificial Organs*; (1991); 14; S. 499-507.
- [121] L. Ma, H. Qin, C. Cheng, C. Zhao; *Journal of Materials Chemistry B*; (2014); 2; S. 363-375.
- [122] C. Cheng, S. Li, C. Zhao; *Biomacromolecules*; (2012); 13; S. 4236-4246.
- [123] T.G. Kim, H. Lee, Y. Jang; *Biomacromolecules*; (2009); 10; S. 1532-1539.
- [124] Y. Dong, W.K.K. Wu, J.J.Y. Sung; *British Journal of Cancer*; (2011); 104; S. 893-898.
- [125] J.L. Arias, B. Clares, M.E. Morales; *Current Drug Targets*; (2011); 12; S. 1151-1165.

- [126] M.M. Yallapu, S.F. Othman, E.T. Curtis, B.K. Gupta; *Biomaterials*; (2011); 32; S. 1890-1905.
- [127] H. Fong, I. Chun, D.H. Reneker; *Polymer*; (1999); 40; S. 4585-4592.
- [128] A. GhavamiNejad, A.R.K. Sasikala, F.J. Stadler, C.H. Park; *Advanced Funktional Materials*; (2015); 25; S. 2867-2875.
- [129] H.-L.Nguyen, Y.K. Jo, M. Cha; *Polymers*; (2016); 8; S. 1-13.
- [130] X. Liu, J. Cao, J. Li; *American Chemical Society Nano*; (2013); 7; S. 9384-9395.
- [131] K.C. Black, J. Yi, J.G. Rivera, P.B. Messersmith; *Nanomedicine*; (2013); 8; S. 17-28.
- [132] E. Brynda, N.A. Cepalova; *Journal of Biomedical Materials Research Part A*; (1984); 18; S. 685-693.
- [133] B. Wehrle-Haller; *Current Opinion in Cell Biology*; (2012); 24; S. 569-581.
- [134] M. Black, A. Trent, M. Tirell; *Advanced Materials*; (2012); 24; S. 3845-3849.
- [135] J.-H. Ahn, H.-S. Kim, K.J. Lee; *Science*; (2006); 314; S. 1754-1757.
- [136] P. Alivisatos; *Nature Biotechnology*; (2004); 22; S. 47-52.
- [137] R. Langer; *Science*; (2001); 293; S. 58-59.
- [138] M. Charbonnier, M. Romand, G. Stremmsdoerfer; *Recent Research Developments in Macromolecules*; (1999); 4; S. 27.
- [139] H.-C. Yang, J. Luo, Y. Lv; *Journal of Membrane Science*; (2015); 483; S. 42-59.
- [140] D. Hong, K. Bae, S.-P. Hong, J.H. Park; *Chemical Communications*; (2014); 50; S. 11649-11652.
- [141] E.K. Jeon, E. Seo; *Chemical Communications*; (2013); 49; S. 3392-3394.
- [142] Q. Zhu, Q. Pan; *American Chemical Society Nano*; (2014); 8; S. 1402-1409.

- [143] Q. Xu, Q. Kong, Z. Liu, J. Zhang; *Royal Society of Chemistry Advances*; (2014); 4; S. 7845-7850.
- [144] M.-H. Ryou, J. Kim, J.W. Choi; *Advanced Materials*; (2013); 25; S. 1571-1576.
- [145] M.-H. Ryou, Y.M. Lee, J.W. Choi; *Advanced Materials*; (2011); 23; S. 3066-3070.
- [146] S.K. Clancy, A. Sodano, D.J. Cunningham; *Biomacromolecules*; (2016); 17; S. 1869-1874.
- [147] J. Wang, C. Liu; *Biomaterials*; (2007); 28; S. 3456-3468.
- [148] J. Heo, T. Kang, S.G. Jang, D.S. Hwang; *Journal of the American Chemical Society*; (2012); 134; S. 20139-20145.
- [149] B.K. Ahn, S. Das, R. Linstadt, J.N. Israelachvili, J.H. Waite; *Nature Communications*; (2015); 6; S. 1-7.
- [150] C. Zhong, T. Gurry, A.A. Cheng; *Nature Nanotechnology*; (2014); 9; S. 858-866.
- [151] W. Wei, Y. Tan, J.N. Israelachvili, J.H. Waite; *Acta Biomaterialia*; (2014); 10; S. 1663-1670.
- [152] M. Kaup: *Entwicklungs- und Erfolgsfaktoren für Produkte aus nachwachsenden Rohstoffen in Deutschland und der EU im Spannungsfeld zwischen Ökonomie und Ökologie*; Kölner Forschungen zur Wirtschafts- und Sozialgeographie Band 52; (Wirtschafts- und Sozialgeographisches Institut der Universität Köln, Köln, 2002).
- [153] K. Rahn, M. Diamantoglou; *Angewandte Makromolekulare Chemie*; (1996); 238; S. 143-163.
- [154] E. Pedone, X. Li; *Journal of Materials Chemistry*; (2003); 13; S. 2825-2837.
- [155] A.M. Striegel; *Journal of the Chilean Chemical Society*; (2003); 48; S. 73-77.
- [156] E. Fischer, A. Speier; *European Journal of Inorganic Chemistry*; (1895); 28; S. 3252-3258.
- [157] P. Bianchi, G. Rada, S. Riva; *Tetrahedron*; (2001); 57; S. 2213-2220.
- [158] J. Röhring, A. Potthast, T. Lange; *Carbohydrate Research*; (2002); 337; S. 691-700.

- [159] M. D'hooghe, A. Waterinckx, N. De Kimpe; *Journal of Organic Chemistry*; (2005); 70; S. 227-232.
- [160] C. Becker, C. Hobben, H. Kunz; *Advanced Synthesis and Catalysis*; (2007); 349; S. 417-424.
- [161] A. Padwa, D.E. Gunn, M.H. Osterhout; *Synthesis*; (1997); 12; S. 1353-1377.
- [162] E. Müller, O. Bayer, H. Meerwein, K. Ziegler: *Houben-Weyl– Methods of Organic Chemistry, Alcohols III*; (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1984).
- [163] C. Tahiri, M. Vignon; *Cellulose*; (2000); 7; S. 177-188.
- [164] A. Isogai, T. Saito, H. Fukuzumi; *Nanoscale*; (2011); 3; S. 71-85.
- [165] M.A. Gauthier, M.I. Gibson; *Angewandte Chemie*; (2009); 121; S. 50–60.
- [166] H.N. Cheng, T.G. Neiss; *Polymer Reviews*; (2012); 52; S. 81-114.
- [167] K.A. Burke, D.C. Roberts; *Biomacromolecules*; (2016); 17; S. 237-245.
- [168] A.O.H. El-Nezhawy, F.G. Adly, A.F. Eweas; *Archiv der Pharmazie Chemistry and Life Science*; (2011); 344; S. 648-657.
- [169] D.P. Temelkoff; *Carbohydrate Research*; (2006); 341; S. 1081-1090.
- [170] M. Tosin, P.V. Murphy; *Organic Letters*; (2004); 4; S. 3675-3678.
- [171] Z. Liu, B.-H. Hu, P. Messersmith; *Tetrahedron Letters*; (2010); 51; S. 2403-2405.
- [172] A. Pictet, T. Spengler; *Chemische Berichte*; (1911); 44; S. 2030-2036.
- [173] W.M. Whaley, T.R. Govindachari; *Organic Reactions*; (1951); 6; S. 74.
- [174] N.Y. Mary; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; (1969); 58; S. 1089-1092.
- [175] A. Pernstich; *Biotechnic and Histochemistry*; (2003); 78; S. 5-9.
- [176] B. Bardakci, S. Bahceli; *Zeitschrift für Naturforschung A*; (2005); 60; S. 637-640.

- [177] P.-H. Elchinger, P.-A. Faugeras; *Green Chemistry*; (2012); 14; S. 3126-3131.
- [178] C. Liu, H. Baumann; *Carbohydrate Research*; (2005); 340; S. 2229-2235.
- [179] M.O. Sinnokrot, E.F. Valeev, C.D. Sherrill; *Journal of the American Chemical Society*; (2002); 124; S. 10887-10893.
- [180] G.B. McGaughey, M. Gagné; *Journal of Biological Chemistry*; (1998); 273; S. 15458-15463.
- [181] A. Koschella, M. Hartlieb, T. Heinze; *Carbohydrate Polymers*; (2011); 86; S. 154-161.
- [182] R. Huisgen; *Proceedings of the chemical Society*; (1961); 357-396.
- [183] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless; *Angewandte Chemie Internationale Edition*; (2001); 40; S. 2004-2021.
- [184] K.B. Sharpless, H.C. Kolb, M.G. Finn; *Angewandte Chemie*; (2001); 113; S. 2056-2075.
- [185] S. Díez-González; *Catalysis Science and Technology*; (2011); 1; S. 166-178.
- [186] Y.L. Angell, K. Burgess; *Chemical Society Reviews*; (2007); 36; S. 1674-1689.
- [187] F. Himo, T. Lovell, K.B. Sharpless; *Journal of the American Chemical Society*; (2005); 127; S. 210-216.
- [188] C. Deus, H. Friebolin; *Makromolekular Chemistry*; (1991); 192; S. 75-83.
- [189] B. Geiseler, L. Fruk; *Journal of Materials Chemistry*; (2012); 22; S. 735-741.
- [190] W. König, R. Geiger; *Chemische Berichte*; (1970); 103; S. 788-798.
- [191] J. Yuang, M.A. Cohen Stuart, M. Kamperman; *Chemical Society Reviews*; (2014); 43; S. 8271-8298.
- [192] S. Saito, J. Kawabata; *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; (2004); 52; S. 8163-8168.

- [193] E.F. Wesp, W.R. Brode; *Journal of the American Chemical Society*; (1934); 56; S. 1037-1042.
- [194] G. Ackermann, D. Hesse; *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*; (2004); 367; S. 243-248.
- [195] R.B. Woodward; *Journal of the American Chemical Society*; (1941); 63; S. 1123-1126.
- [196] L.F. Fieser, M. Fieser; *Journal of Organic Chemistry*; (1948); 13; S. 800-806.
- [197] Y.W. Han; *Advances in applied microbiology*; (1990); 35; S. 171-194.
- [198] J. Combie; *Adhesives and Sealants Industry*; (2003); 10; S. 26-27.
- [199] A. Haag, R. Maier, J. Combie; *International Journal of Adhesion and Adhesives*; (2004); 6; S. 258-262.
- [200] B.Y. Byun, S.-J. Lee; *International Journal of Food Science and Technology*; (2013); 49; 238-245.