

Synthese von POPAM/PAMAM-Hybrid-
Dendrimeren und eine
(Kaskadan-)Nomenklatur

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) der Mathematisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-
Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Jörg Friedhofen
aus Krefeld

Bonn 2006

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Februar 2002 bis Dezember 2005 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Fritz Vögtle angefertigt.

Angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität.

Erstgutachter: Prof. Dr. Fritz Vögtle

Zweitgutachter: Prof. Dr. Karl Heinz Dötz

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.2006

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Herrn Prof. Dr. Fritz Vögtle danke ich für die interessante Themenstellung, die sowohl die Grundlagenforschung als auch potentielle Anwendungsmöglichkeiten berücksichtigte. Sein Interesse an dieser Arbeit und die regelmäßigen Diskussionen über die in dieser Arbeit vorgestellten Themen waren eine permanente Motivation für diese Forschungstätigkeit. Ich möchte Herrn Prof. Dr. Fritz Vögtle dafür danken, daß er mir viele Reisen im Rahmen von internationalen Kooperationen, die die Bearbeitung dieser Arbeit unterstützt und gefördert haben, ermöglicht hat.

Herrn Prof. Dr. Karl Heinz Dötz danke ich für die Übernahme des Korreferats. Herrn Prof. Dr. Robert Glaum und Herrn Prof. Dr. Hans Mommsen danke ich für ihre Mitarbeit in der Promotionskommission.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Ziel der Arbeit	4
3	Allgemeiner theoretischer Teil	8
3.1	<i>Einleitung</i>	8
3.2	<i>Definition: Dendrimer (Kaskadenmolekül)</i>	9
3.3	<i>Einteilung dendritischer Moleküle</i>	11
3.4	<i>Synthese von Dendrimeren</i>	13
3.4.1	<i>Divergente Synthese</i>	14
3.4.2	<i>Konvergente Synthese</i>	22
3.5	<i>Molekülstruktur und Eigenschaften von Dendrimeren</i>	29
3.6	<i>Nomenklatur für dendritische Strukturen (Kaskadan-Nomenklatur)</i>	31
3.6.1	<i>Allgemeine Betrachtung</i>	31
3.6.2	<i>Nomenklatureregeln</i>	32
3.6.3	<i>Übersicht</i>	48
3.6.4	<i>Anwendung der Newkome- und der Kaskadan-Nomenklatur auf einige dendritische Strukturen</i>	50
3.6.5	<i>Vergleich zwischen Newkome- und Kaskadan-Nomenklatur</i>	55
3.6.6	<i>Anwendungsbeispiel</i>	56
3.6.7	<i>Vereinfachungen und Reduzierung der Angaben über strukturelle Eigenschaften einer dendritischen Struktur</i>	57
3.6.8	<i>Zusammenfassung</i>	61
3.6.9	<i>Zukünftige Entwicklungen</i>	62
3.6.10	<i>Zur Reinheit von Dendrimeren und „Hyperbranched Polymers“</i>	63
3.7	<i>Dendrimere: Funktionalisierung und Anwendung</i>	64
4	Spezieller Theoretischer Teil	67
4.1	<i>Einleitung</i>	67
4.2	<i>Beschreibung der strukturellen Eigenschaften des Zielmoleküls</i>	67

4.3	<i>Aufbau dendritischer Strukturen in Anlehnung an die Synthese von PAMAM-Dendrimern</i>	69
4.4	<i>Schutzgruppenunterstützte stöchiometrische Synthese in Anlehnung an die PAMAM-Dendrimersynthese</i>	74
4.4.1	Synthese der Kerneinheit	74
4.4.2	<i>Michael-Addition zum Aufbau einer (1→2)-Verzweigungseinheit</i>	77
4.4.3	Synthese eines POPAM-ähnlichen (1→2)-Verzweigungsmoduls.....	79
4.4.4	Aminolyse des Esters: Aufbau der 1. Generation	80
4.4.5	Ersatz der reaktionsträgen Esterfunktion durch funktionelle Gruppen höherer Reaktivität	84
4.4.6	Vertauschen der funktionellen Gruppen	84
4.4.7	Aktivierung der Kerneinheit: Abspaltung der Schutzgruppe.....	99
4.4.8	Aufbau von Dendrimern höherer Generationen	100
4.5	<i>Funktionalisierung von PAMAM-Dendrimern</i>	104
4.6	<i>Synthese fluorhaltiger Dendrons (Kooperation mit der Firma 'Roche Diagnostics GmbH')</i>	111
4.7	<i>Synthese eines Pyrrolidon-derivatisierten Modelldendrimers für die Beschichtung von Schwingquarzwaagen</i>	115
5	Zusammenfassung	117
5.1	<i>Aufbau eines Dendrimers</i>	117
5.2	<i>Dansylierung und Tosylierung von PAMAM-Dendrimern und Vergleich mit Dendrimern des POPAM-Typs</i>	122
5.3	<i>Darstellung eines fluorhaltigen Dendrons</i>	123
5.4	<i>Synthese einer Pyrrolidon-haltigen Modellverbindung zur Beschichtung von Schwingquarzwaagen</i>	124
6	Ausblick	125
7	Experimenteller Teil	132
7.1	<i>Allgemeines</i>	132
7.1.1	Verwendete Geräte.....	132
7.1.2	Verwendete Chemikalien, Abkürzungen	134

Inhaltsverzeichnis

7.1.3	Ausgangsverbindungen und Reagenzien	134
7.1.4	Abkürzungen.....	135
7.2	<i>Synthesevorschriften</i>	137
8	Publikationen	172
	Posterpräsentationen	172
	Vorträge.....	173
	Dank	174
	Lebenslauf	176

1 Einleitung

Unter großer Anteilnahme der Bevölkerung widerlegte *Antoine Laurent de Lavoisier* 1773 experimentell, daß Diamant ein mineralischer Edelstein ist.

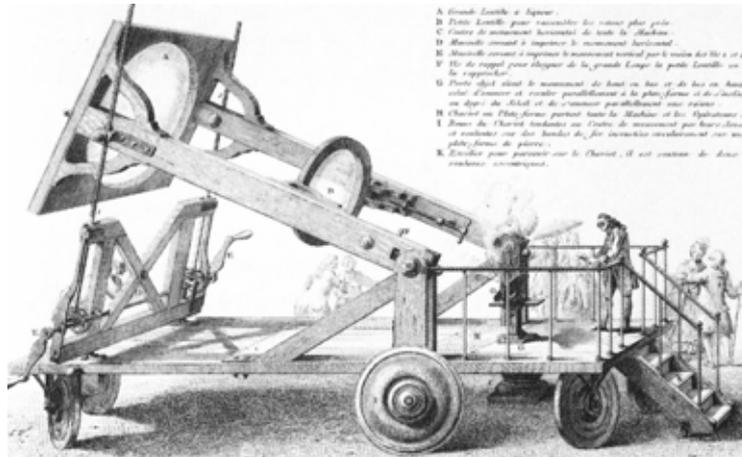


Abb. 1-1: Versuchsaufbau zur Verbrennung eines Diamanten mit Hilfe eines Linsensystems nach A. L. de Lavoisier, Kupferstich um 1775¹

Der deutsch-schwedische Apotheker *Carl Wilhelm Scheele* erkannte 1779 die Element- und Kohlenstoffnatur des Graphits.² Bei einer weiteren Diamantverbrennung wurde 16 Jahre später von *Smithson Tennant* durch exaktes Wägen des entweichenden Kohlendioxids belegt, daß es sich bei Diamant um eine weitere Modifikation des Kohlenstoffs handelte.³ Die Befunde dieser Experimente und ihre Deutung begründeten das Ende der *Stahlschen* „Phlogiston“-Theorie, mit der über 100 Jahre vor allem die Vorgänge der Verbrennung interpretiert wurden und die einer weiteren Entwicklung der Chemie im Wege stand.

Friedrich Wöhler widerlegte 1828 durch die Synthese von Harnstoff aus Ammoniumcyanat die Vitaltheorie von *Jöns Jakob Berzelius*, nach der als „organische Substanzen“ bezeichnete Verbindungen ausschließlich in lebenden Organismen synthetisiert werden können.

¹ E.F. Schwenk, *Sternstunden der Chemie*, Verlag C.H. Beck, 2. Auflage **2000**

² A.F. Hollmann, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, 101. Auflage, de Gruyter, Berlin **1995**

³ N.N. Greenwood, A.Earnshaw, *Elemente der Chemie*, VCH Weinheim, korr. Nachdruck der ersten Auflage **1990**

Dies war der Ausgangspunkt für eine rasante Entwicklung der modernen, synthetischen Chemie.⁴ Die Entwicklung der sehr jungen naturwissenschaftlichen Disziplin kann anhand der Anzahl der nach 1869 charakterisierten Verbindungen nachvollzogen werden.^{5, 6}

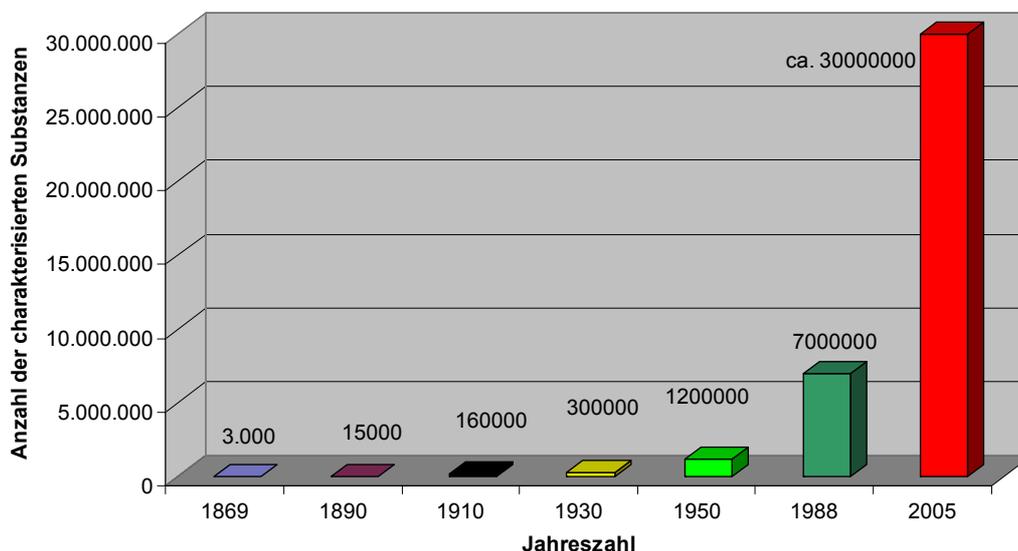


Abb. 1-2: Statistische Übersicht über die Anzahl der charakterisierten chemischen Substanzen

Die hier aufgeführte Übersicht (Abb. 1-2) berücksichtigt alle publizierten und vom „Chemical Abstracts Service“ (CAS) in einer Datenbank archivierten organischen und anorganischen Verbindungen. Neben den ca. 30.000.000 zur Zeit bekannten Molekülen beinhaltet diese Datenbank noch 57.000.000 Biosequenzen, zu denen sich täglich ca. 5.000 Moleküle sowie 6.000 Biosequenzen hinzugesellen.

Regelmäßig treten aus der riesigen Anzahl der charakterisierten Substanzen Produkte mit großer praktischer Bedeutung hervor, wie z.B. Düngemittel, polymere Werkstoffe, Pharma- und Agrowirkstoffe, ohne die die Entwicklung der Menschheit nicht vorstellbar ist. Oft haben neue Synthesewege die Herstellung dieser Produkte erst ermöglicht. Eine weitere, neue Substanzklasse hob U. Bilow am 31.07.2002 unter dem Titel „Moleküle nach Art eines Baumes“⁷ hervor. Sie beschrieb die erstmals in Bonn synthetisierten Dendrimere, die sie zu den faszinierendsten Molekülen der modernen Chemie zählt. Dendrimere sind hochverzweigte

⁴ F.R.Paturi, *Chronik der Technik*, Verlags- und Mediengesellschaft mbH & Co. KG, Dortmund **1988**

⁵ Ständing aktualisiert unter: <http://www.cas.org/cgi-bin/regreport.pl>, hier: Stand 10.11.2005

⁶ O. Jakob, W. Hoffmann, *Grundlagen der organischen Chemie*, 2. Auflage, C.C. Buchner, Bamberg **1988**

⁷ U. Bilow, *Fankfruter Allgemeine Zeitung*, 31.07.2002

Makromoleküle mit einer recht exakt bestimmten Masse,⁸ die aus selbstähnlichen Molekülfragmenten bestehen. U. Bilow betonte besonders den Einsatz von Dendrimeren in der Diagnostik und hob erste therapeutische Anwendung in der Gentherapie hervor.

Um das Potential der Dendrimere ausschöpfen zu können, wird die Verbesserung bestehender Synthesen, die Darstellung neuer Strukturen sowie die Einführung funktioneller Gruppen im Fokus der Forschung stehen. So wird es möglich sein, definierte Moleküle mit großer relativer Molekülmasse und einstellbaren chemischen und physikalischen Eigenschaften zu synthetisieren. Mit gezielt aufgebauten Strukturen sind biokompatible Eigenschaften mit wirkstoffaktiven Potentialen verbindbar, so daß ein besonderes Interesse für die Anwendungen im Pharma- und Agrobereich zu erwarten ist.

⁸ F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki, *Stimulating Concepts In Chemistry*, Wiley-VCH. Weinheim 2000

2 Ziel der Arbeit

Die Synthese von Dendrimeren stellt für den Chemiker eine große Herausforderung dar. Die vorgestellten Synthesen basieren auf einer divergenten oder konvergenten Syntheseroute. Dabei wird das Dendrimer von innen nach außen bzw. von außen nach innen aufgebaut. Die Reaktionsschritte, aus denen sich die Synthesen zusammensetzen, wechseln sich hierbei rhythmisch ab (s. Abb. 2-1).

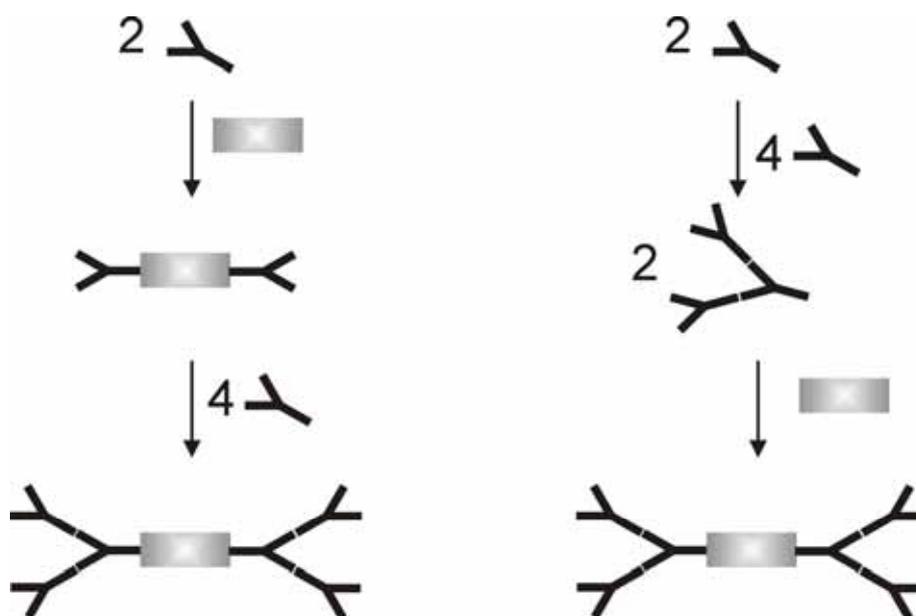


Abb. 2-1: Schemen der divergenten (links) und konvergenten Synthese (rechts)

Als bekannteste und kommerziell erhältliche Dendrimere werden Poly(propylenamin)-amin-Dendrimere (POPAM-Dendrimere, Abb. 2-2)⁹ und Poly(amido)amin-Dendrimere (PAMAM-Dendrimere, Abb. 2-3)¹⁰ durch divergente Synthese hergestellt.

⁹ Erste Arbeit über verzweigte Kaskadenmoleküle, die durch eine repetitive Synthese dargestellt wurden: E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155-158

¹⁰ D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, 17, 117

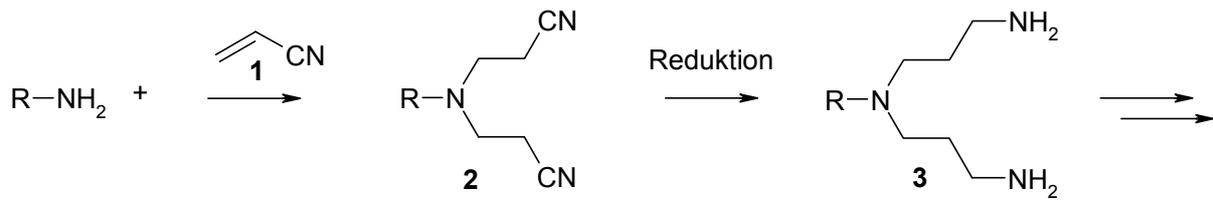


Abb. 2-2: Synthese von Dendrimern des POPAM-Typs nach *Vögtle et al.*

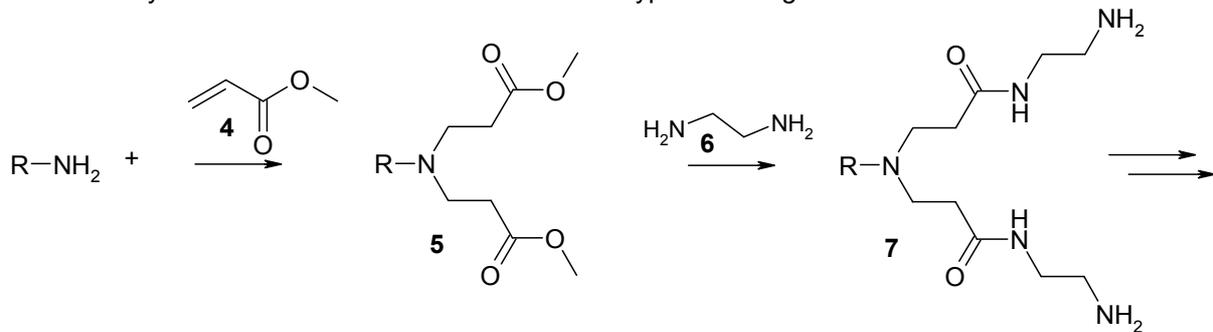


Abb. 2-3: Synthese von Dendrimern des PAMAM-Typs nach *Tomalia*

Die konvergente Syntheseroute wird beispielsweise für die Darstellung von Dendrimern des „Fréchet“-Typs¹¹ besprochen. Auf die Details der Synthesen und die Reaktionen, aus denen sie sich zusammensetzt, wird später eingegangen.

Durch Modifikation der bekannten divergenten Synthesen der POPAM- bzw. PAMAM Dendrimere soll die Möglichkeit geschaffen werden, die charakteristischen POPAM- und PAMAM-Struktureinheiten in einem Molekül zu kombinieren.

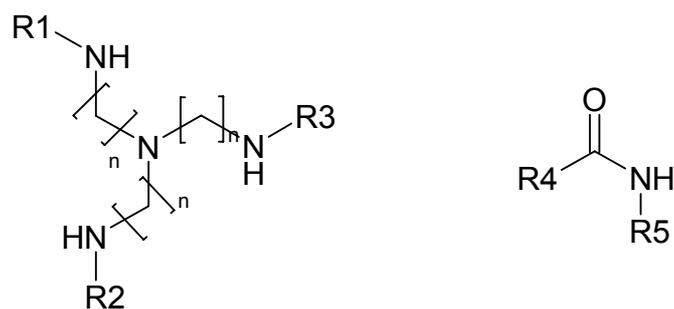


Abb. 2-4: POPAM- ähnliches Fragment (POPAM: $n = 3$, links), PAMAM-Strukturelement (rechts)

Die Dichte des dendritischen Gerüsts soll durch den Einsatz unterschiedlicher Molekülbausteine gezielt einstellbar sein. Hieraus lässt sich für die Syntheseroute bereits ableiten, daß kombinatorische oder aus der Polymerchemie bekannte

¹¹ K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Polym. Mat. Sci. Eng.* **1991**, 235-236

Ansätze aufgrund der statistischen Verteilung der Untereinheiten in einem Dendrimer nicht verfolgt werden können (Abb. 2-5).

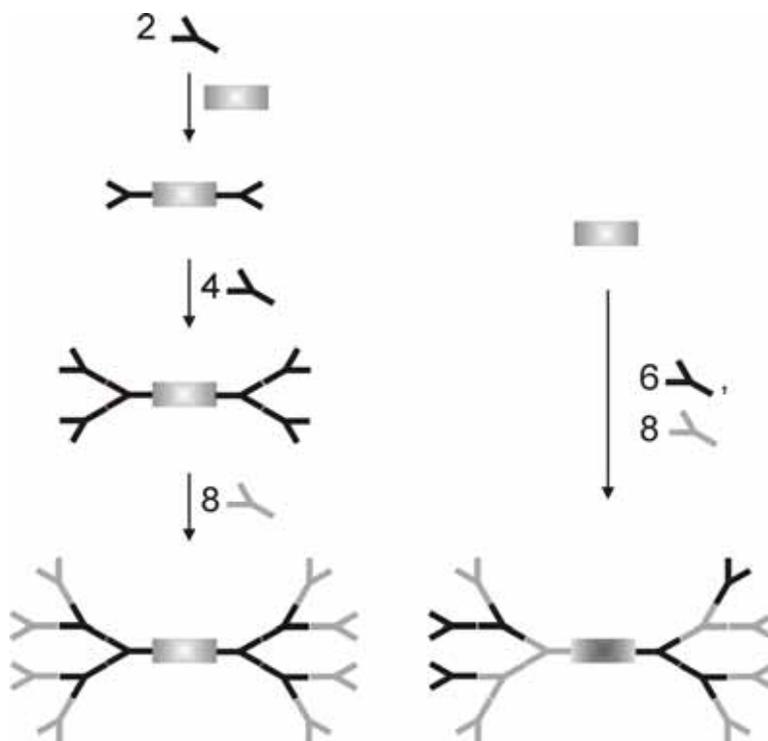


Abb. 2-5: Divergente Synthese (links) und statistische Synthese (rechts)

Die Synthesroute soll dabei so gestaltet werden, daß die Aufarbeitung der Produkte gegenüber den gängigen, etablierten Syntheserouten vereinfacht wird.

Neben dem Aufbau von Dendrimeren sollen die Funktionalisierungsmöglichkeiten der Dendrimere des PAMAM-Typs untersucht und erstmals mit denen des POPAM-Typs verglichen werden. Mit Sulfonsäurechloriden werden die Möglichkeiten sowohl der Mono- als auch der Bifunktionalisierung der endständigen Aminogruppen untersucht. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit besteht in der Verbesserung der von *Newkome*¹² vorgeschlagenen Dendrimer-Nomenklatur. Mit Hilfe der zur Zeit bestehenden IUPAC-Nomenklatur ist es möglich, einen Namen für ein Dendrimer aufzustellen. Dieser ist in der Regel sehr komplex, da er den schalenförmigen Aufbau nur unübersichtlich wiederzugeben vermag. Aufgrund der vielen Verzweigungen würde der Name eine unübersichtliche Anzahl an substituierten Molekülfragmenten

¹² G. R. Newkome, G. R. Baker, J. K. Young, J. G. Traynham, *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.* **1993**, *31*, 641

beinhalten. Abb. 2-6 soll dies verdeutlichen. Hervorgehoben ist die längste Kette in dem schematisch abgebildeten Dendrimer.

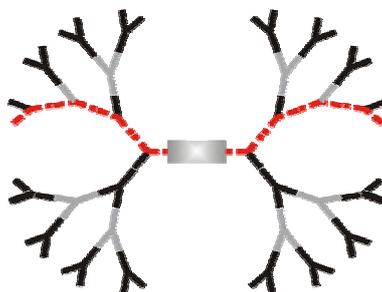


Abb. 2-6: Dendrimer mit hervorgehobener längster Kette (rot gestrichelte Linie) zur Namensbestimmung nach den IUPAC-Regeln

Die gestrichelte, rote Kette besitzt acht Substituenten, die ihrerseits wieder bis zu drei verschiedene Substituenten tragen. Die von *Newkome* vorgeschlagene Nomenklatur für Dendrimere setzt eine gewisse Symmetrie in den Dendrimeren voraus. Diese gibt den schalenförmigen Aufbau bereits wieder (Abb. 2-7).

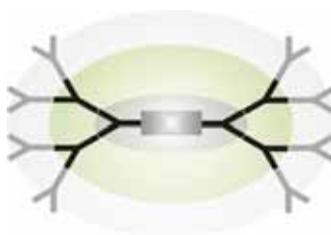


Abb. 2-7: Verdeutlichung des schalenförmigen Aufbaus eines Dendrimers

Den dendritischen Strukturen wird hier erstmals ein Stammname zugeordnet, wodurch die Bezeichnung dendritischer Strukturen wesentlich vereinfacht werden soll. Die in dieser Arbeit vorgestellte Kaskadan-Nomenklatur (eine erweiterte *Newkome*-Nomenklatur) soll die Namensgebung vereinfachen, ohne die detaillierte Beschreibung der Struktur aufzugeben. Die Einführung eines Stammnamens wird darüber hinaus eine schnelle Identifizierung der Substanzklasse der Dendrimere und eine Differenzierung zwischen Substituenten und eigenständigen Molekülen ermöglichen.

3 Allgemeiner theoretischer Teil

3.1 Einleitung

Im Jahre 1978 wurden von *Vögtle*⁹ et al. erstmalig sogenannte „Kaskaden“-Moleküle vorgestellt. Die Namensgebung wurde durch kaskadenartige Strukturen, wie man sie häufig in Brunnen (Abb. 3-1) findet, initiiert.



Abb. 3-1: Kaskadenbrunnen am Eingang einer Fußgängerpassage in Bozen, Italien (links), Schematischer Aufbau einer dreistufigen Rührkesselkaskade (rechts)

Die Synthese, die zu den ersten Kaskadenmolekülen führte, basierte auf einer sich wiederholenden Sequenz von einzelnen Reaktionen. Eine doppelte *Michael*-Addition des Elektrophils Acrylnitril **1** an ein nucleophiles Amin wechselte sich mit einer Reduktion des gebildeten Nitrils (**2**, **8**) ab (Abb. 3-2 und Abb. 3-3).

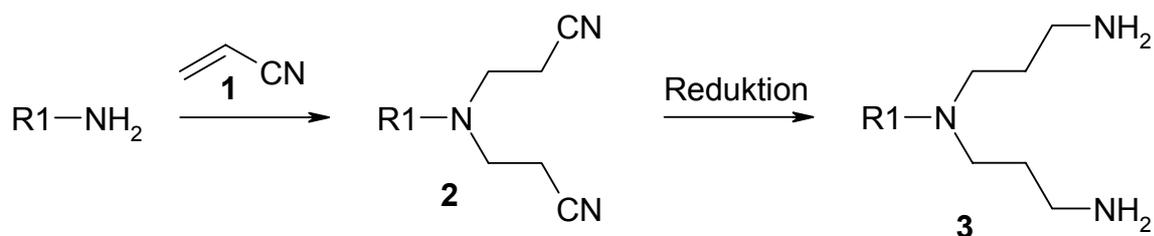


Abb. 3-2: Reaktionsschritte 1 und 2 der Synthese eines Kaskadenmoleküls nach *Vögtle* et al.

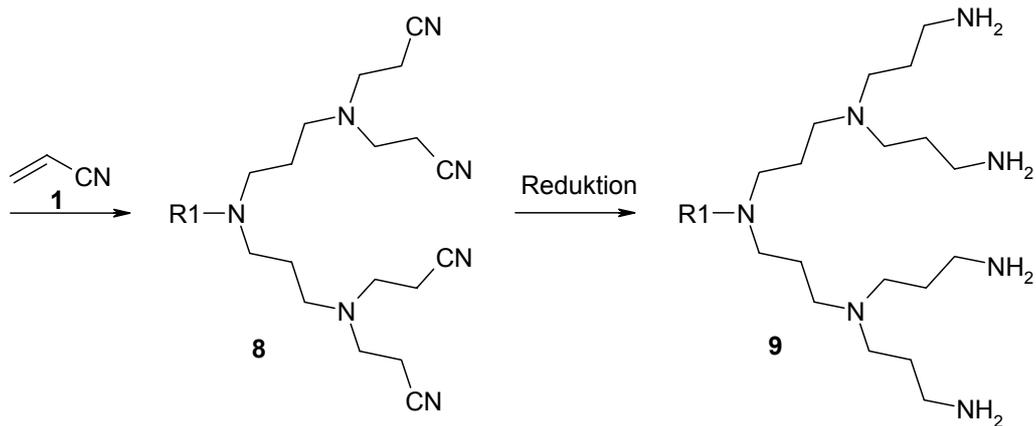


Abb. 3-3: Erste Wiederholung der Synthesesequenz

Da sich die beiden Reaktionsschritte rhythmisch wiederholen, wurde die Synthese auch als *repetitive* oder *iterative* bezeichnet.

Im Laufe der Zeit ist der Begriff der Kaskadenmoleküle von dem der „Dendrimere“ verdrängt worden. Die Bezeichnung ist von den griechischen Wörtern „dendron“ (=Baum) und „meros“ (=Teil) abgeleitet worden. Schematische Bäume sind in der folgenden Abbildung zu sehen. Gut erkennbar in der Abb. 3-4 sind die sich immer weiter verzweigenden Äste, die den „Armen“ der Dendrimere (Kaskadenmoleküle) ähneln.

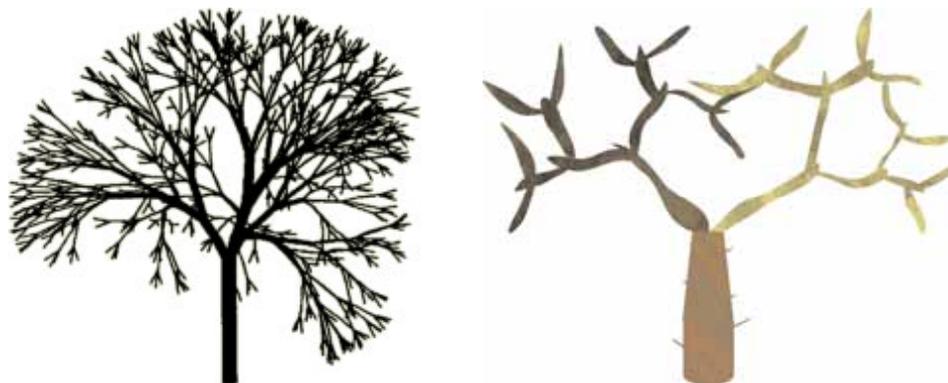


Abb. 3-4: Bäume

3.2 Definition: Dendrimer (Kaskadenmolekül)

Dendrimere oder Kaskadenmoleküle sind hochverzweigte Moleküle, deren Gerüst aus selbstähnlichen Strukturen, sogenannten Fraktalen, bestehen. Selbstähnlichkeit

bedeutet, daß sich Strukturelemente in verschiedenen Größenstufen wiederholen. Das Prinzip der Selbstähnlichkeit soll an einem anschaulichen Beispiel, dem *Sierpinsky-Dreieck*¹³, erläutert werden. In Abb. 3-5 ist ein gleichseitiges Dreieck (links) dargestellt. Ausgehend von diesem markiert man nun die Mitten aller Seiten und verbindet diese, so daß man ein weiteres gleichseitiges Dreieck erhält, das um den Faktor $1/4$ gegenüber dem Ausgangsdreieck verkleinert ist. Dieses Dreieck entfernt man und erhält nun die mittlere Figur in Abb. 3-5. Wendet man dieses Verfahren auf die mittlere Figur an, erzeugt man die rechte Darstellung. Mit jeder Wiederholung dieser Vorgehensweise wird eine neue Generation des *Sierpinsky-Dreiecks* erzeugt. Die Ausgangsfigur bezeichnet man als erste Generation.



Abb. 3-5: Das Prinzip der Selbstähnlichkeit am Beispiel der ersten drei Generationen des *Sierpinsky-Dreiecks*

Modifiziert man die graphische Darstellung des *Sierpinsky-Dreiecks*, indem man nicht mehr die Dreiecke als geometrische Körper, sondern nur noch die Verbindungslinien der Mittelpunkte der entfernten Dreiecke aufzeichnet, resultiert Abb. 3-6. Gut zu erkennen ist, daß die Länge der Äste mit jeder neu hinzugekommenen Generation zunimmt.

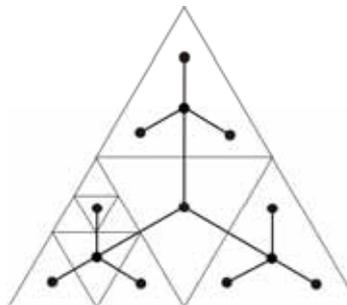


Abb. 3-6: Gegenüber Abb. 3-5 modifizierte Darstellung des *Sierpinsky-Dreiecks*

¹³ W. Sierpinski, *C. R. Acad. Paris* **1915**, 160, 302-305

In Abb. 3-6 ist die dendritische Struktur in einfacher Form zu erkennen. Ersetzt man das zweidimensionale Dreieck durch einen dreidimensionalen Körper, z.B. einen Tetraeder, liegen die Verzweigungsstellen alle auf einer imaginären Kugelfläche. Hieraus läßt sich der schalenförmige Aufbau der Dendrimere ableiten. Die Molekülgröße stößt in Abhängigkeit der Generationenzahl bis weit in den Nanometerbereich vor.¹⁴

Dendrimere bestehen immer aus einer Kerneinheit, sowie Verzweigungseinheiten und Endgruppen, die an den außen positionierten Verzweigungseinheiten gebunden sind. Abb. 3-7 zeigt schematisch ein Dendrimere der vierten Generation.

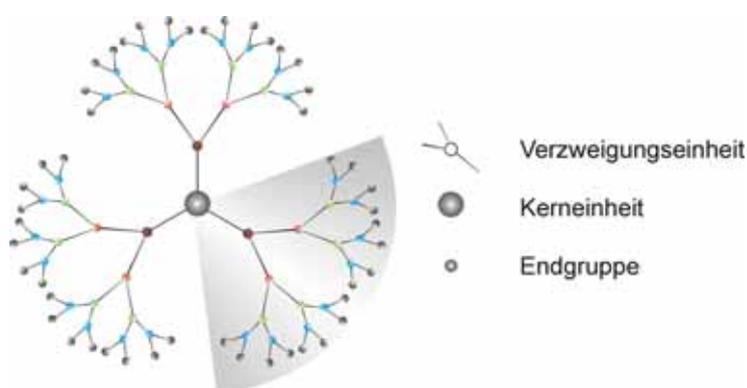


Abb. 3-7: Schematisches Dendrimere der 4. Generation

Das grau hinterlegte Segment des Dendrimers wird als „Dendron“ bezeichnet.

3.3 Einteilung dendritischer Moleküle

Dendritische Moleküle können auf unterschiedliche Art und Weisen hergestellt werden. Die größten Unterschiede bestehen in Synthesewegen, die entweder von den Verfahren der Polymerchemie oder der Molekülchemie abgeleitet wurden. Hieraus resultieren verschiedenen Dispersitäten. Dabei fällt auf, daß die Massenverteilungen der Moleküle durch die Begriffe „polydispers“ und „monodispers“ nicht eindeutig beschrieben werden können.¹⁶ Monodispersität beinhaltet immer noch eine Massenverteilung, auch wenn diese in wesentlich engeren Grenzen liegt als die der Polidiserpsität. Aus diesem Anlaß schlug *Vögtle* vor, nur sortenreine, also

¹⁴ F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki, *Stimulating Concepts In Chemistry*, Wiley-VCH. Weinheim 2000

unimolekulare Substanzen als Kaskadenmoleküle oder Kaskadane zu bezeichnen. Als Einteilung für dendritische Moleküle schlugen *Vögtle* et al. das in Abb. 3-8 gezeigte Schema vor.

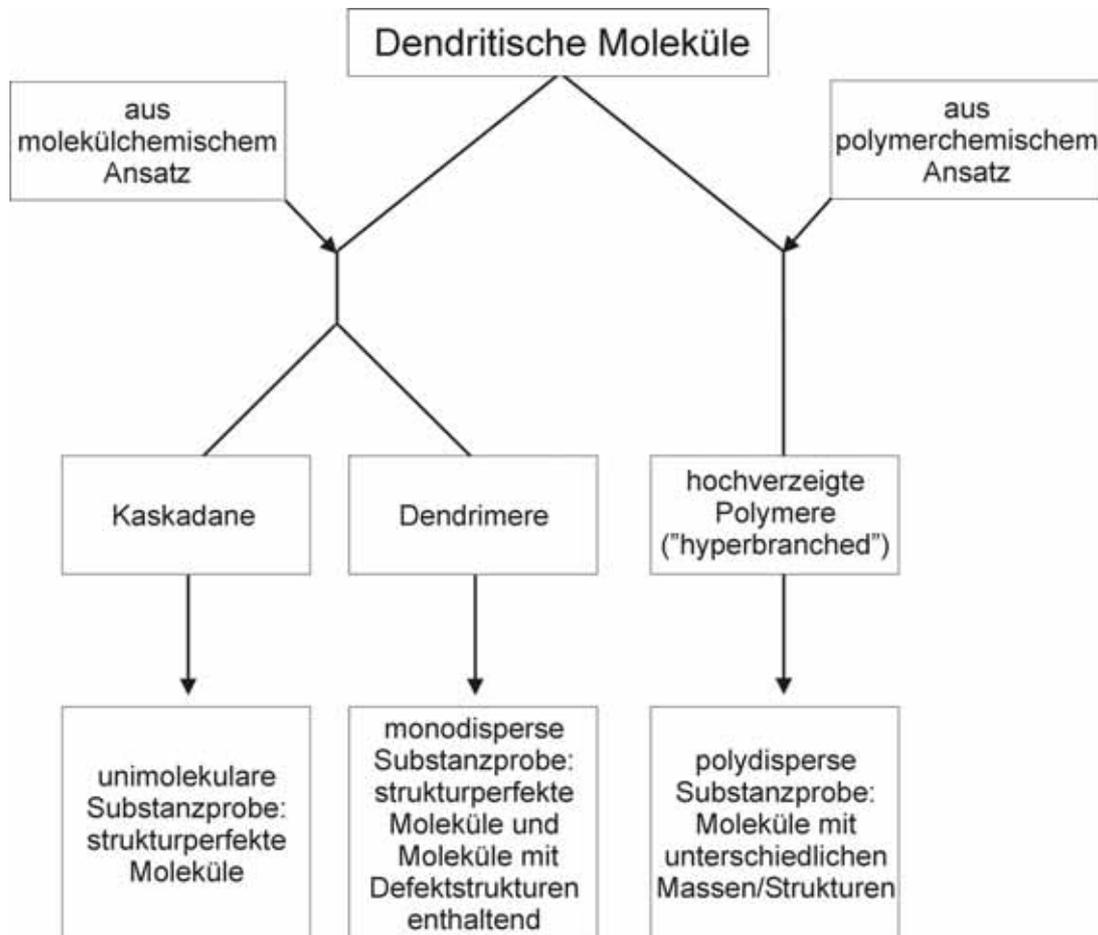


Abb. 3-8: Kategorisierung dendritischer Moleküle¹⁵

Durch die Klassifizierung können erste Aussagen über die Beschaffenheit von Substanzproben getätigt werden. Vergleichbare dendritische Spezies ließen sich so wesentlich einfacher identifizieren. Die Anwendung von Nomenklaturen ist nur bei Substanzen sinnvoll, die hauptsächlich aus einer Spezies bestehen. Dies geht aus der Kategorisierung hervor.

Der Begriff „Dendrimer“ ist in den Sprachgebrauch übernommen worden und fungiert sowohl als Beschreibung von monodispersen Substanzproben, die hauptsächlich das Zielmolekül enthalten, als auch als Sammelbegriff für alle Dendrimere und

¹⁵ F. Vögtle, Vortrag auf dem 4th International Dendrimer Symposium 2005 in Mt. Pleasant, Michigan, USA,

Kaskadane. Dieser Sprachgebrauch verleiht ihm eine gewisse Unschärfe. Trotzdem wird er hier, wie im Sprachgebrauch üblich, aber nicht absolut korrekt, verwendet.

3.4 Synthese von Dendrimeren

Die Dendrimer-synthese wird von zwei verschiedenen Routen dominiert. Zum einen werden Generationen um eine Kerneinheit, die als Grundbaustein eingesetzt wird, von innen nach außen aufgebaut. Man bezeichnet diese Synthese als „divergente“ Synthese. Zum anderen werden zuerst Segmente des Gerüsts synthetisiert, die im letzten Reaktionsschritt an die Kerneinheit geknüpft werden. Diese Syntheseroute wird als „konvergent“ bezeichnet.¹⁶

Die Struktur eines Dendrimers wird von der Anzahl der an die Kerneinheit gebundenen Gerüsteinheiten (Bindungsmultiplizität der Kerneinheit), den Verzweigungseinheiten der einzelnen Generationen und deren Beschaffenheit bestimmt.

Die Verzweigungseinheiten werden nach ihrem Verzweigungsmuster als AB_2 - oder AB_3 -Verzweigung (allgemein: AB_x -Verzweigungen) bezeichnet. In Abb. 3-9 sind die beiden am häufigsten vorkommenden Typen gezeigt.

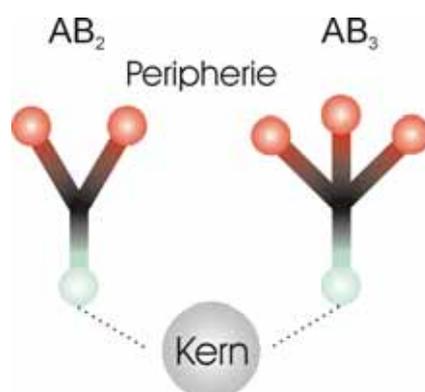


Abb. 3-9: Schematische Darstellung einer AB_2 - und AB_3 -Verzweigungseinheit

In den am weitesten verbreiteten, kommerziell verfügbaren Dendrimeren des POPAM- und des PAMAM-Typs kommen ausschließlich AB_2 -Verzweigungseinheiten (oder (1→2)-Verzweigungen) vor.

¹⁶ G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons*, Wiley-VCH, Weinheim, 2001

Eine besonders hohe Herausforderung stellt die Synthese von Kaskadanen dar. Diese können nur durch Ideales Dendrimerwachstum erzeugt werden, d.h., alle funktionellen Gruppen der Verzweigungseinheiten müssen selektiv weiterreagieren, so daß ausschließlich Moleküle mit einer genau definierten Anzahl an Verzweigungseinheiten oder Endgruppen gebildet werden. Die Synthesen höherer Generationen verlaufen häufig unter Ausbildung von Substanzgemischen mit einer dispersen Massenverteilung. Hierbei sind Fehlstellen in innen liegenden Generationen, die sich durch die nachfolgenden Generationen verstärken, gravierender als solche, die ihren Ursprung in weiter außen liegenden Generationen haben.¹⁶

3.4.1 Divergente Synthese

Bei der divergenten Synthese geht man von einer Kerneinheit aus, die auch als „nullte Generation“ oder „Generation 0“ des Dendrimers bezeichnet wird. Hieran bindet man nun die nächste Schicht (oder Lage) der Verzweigungseinheiten¹⁶ und kommt so zur ersten Generation des Dendrimers. Mit jeder weiteren Schicht Verzweigungseinheiten erhöht sich die Generationsbezeichnung des Dendrimers. Allen in den folgenden Abschnitten vorgestellten Synthesen liegt das Bestreben zugrunde, strukturperfekte (d.h. unimolekulare) Dendrimere darzustellen. Hierzu müssen Nebenreaktionen unterdrückt werden. Solche Reaktionen der Verzweigungseinheiten untereinander können durch die Art der Reaktionsführung kompensiert werden, während Oligomerenbildung unter Beteiligung des dendritischen Moleküls als Schlüsselkomponente zu Ausbeuteverlusten führt. Aus diesem Grund werden die Additionen der Verzweigungseinheiten an die Kerneinheit oder an die Knüpfungsstellen der bereits an das Dendrimer gebundenen Verzweigungseinheiten häufig aus mehreren Teilschritten zusammengesetzt. Einem Aufbauschritt folgt die Aktivierung der endständigen funktionellen Gruppen des Dendrimers. Die Aktivierungsart richtet sich nach den eingesetzten Verzweigungseinheiten und kann beispielsweise die Reduktion funktioneller Endgruppen oder das Abspalten von Schutzgruppen bedeuten.^{17, 18}

¹⁷ N. Feuerbach, F. Vögtle; *Iterative Synthesis In Organic Chemistry, Top. Curr. Chem., Vol. 197: Dendrimers* (Hrsg.: F. Vögtle), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg **1998**, 1-18

¹⁸ R. G. Denkewalter, J. Kolc, W. J. Lukasavage, U.S. Pat. 4,289,872 (Sept., **1981**)

Die Methode der divergenten Synthese ist in dem folgenden, idealisierten Schema (Abb. 3-10) veranschaulicht.

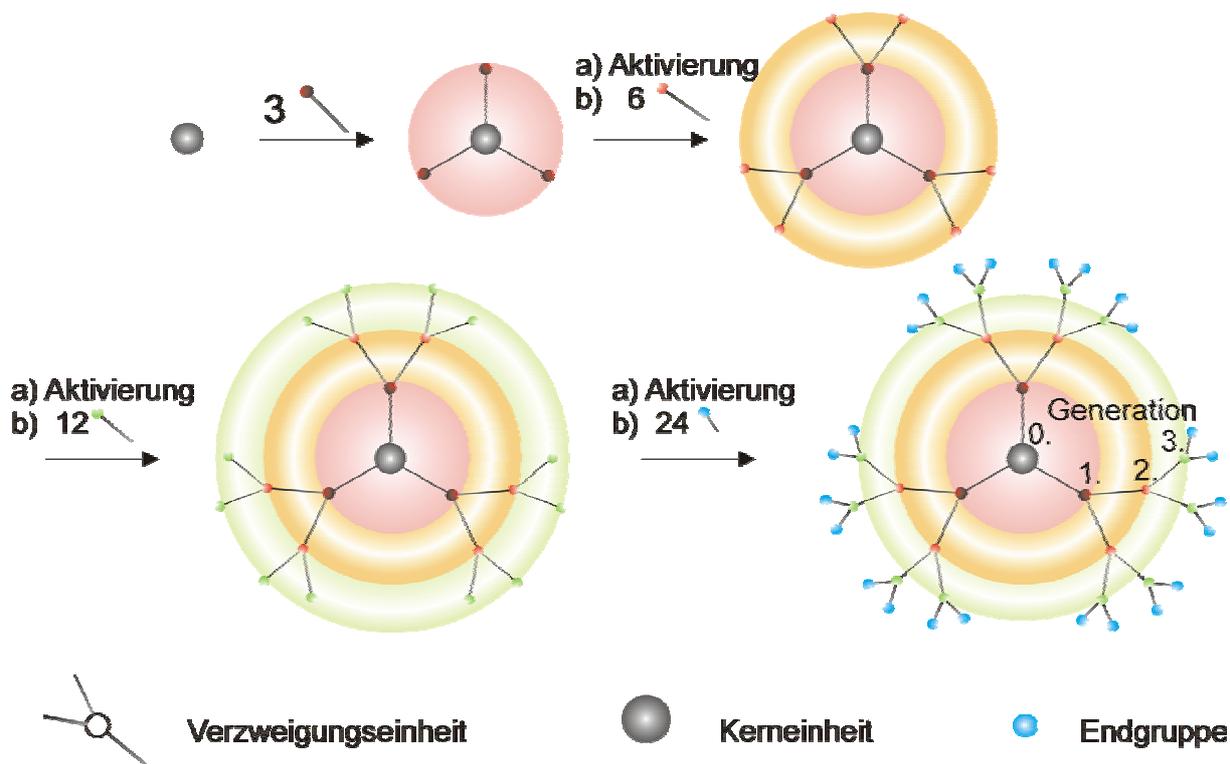


Abb. 3-10: Schema der divergenten Synthese eines Dendrimers der 3. Generation

Im ersten Reaktionsschritt werden drei Verzweigungseinheiten an die Kerneinheit gebunden. In der darauf folgenden Reaktionssequenz werden die Verzweigungseinheiten aktiviert (Schritt a)), dann erfolgt der Aufbau der nächsten Generation (Schritt b)). Alternativ kann der Aufbau des Dendrimers auch abgeschlossen werden, indem Endgruppen an das Gerüst gebunden werden. Unimolekularität wird erreicht, wenn die Endgruppen der Verzweigungseinheiten quantitativ aktiviert und vollständig mit den nächsten Verzweigungseinheiten reagieren. Eine alternative, effektive Methode besteht in der *orthogonalen Kupplung*, bei der abwechselnd zwei verschiedene Verzweigungseinheiten mit komplementären Kopplungsfunktionen eingesetzt werden. Wählt man die erste Verzweigungseinheit so, daß sie ebenso wie ihre Kopplungsprodukte unter den Bedingungen der Reaktionsführung unter Einbeziehung des zweiten Kopplungspaares inert ist, eröffnet sich die Möglichkeit, das Dendrimergestell sowohl divergent als auch konvergent aufbauen zu können.¹⁹

¹⁹ F. Zeng, S. C. Zimmermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5326-5327

Limitiert wird das Wachstum der Dendrimere durch zunehmende sterische Hinderung der Verzweigungseinheiten und Endgruppen. Hieraus resultieren in steigendem Maße größere Strukturfehler im Gerüst. Die Reinigung eines Dendrierngemisches, bestehend aus strukturperfekten und strukturdefekten Molekülen einer Generation, stellt den Experimentator vor eine hohe Herausforderung. Das chromatographische Verhalten der unterschiedlichen Moleküle ist aufgrund der geringen Unterschiede in der Oberflächenbeschaffenheit annähernd einheitlich.

3.4.1.1 Beispiele für die divergente Synthese

Die Durchführung der divergenten Synthese ist nicht auf die Darstellung von POPAM- oder PAMAM-Dendrimern, die in diesem Kapitel ausführlich beschrieben werden, beschränkt. Wegen der großen Vielzahl und Variationsmöglichkeiten der divergenten Synthese können hier nur wenige Beispiele erläutert werden.

Bereits vor über zwanzig Jahren (1978) stellten *Vögtle et al.*⁹ die erste divergente, repetitive Synthese zur Darstellung von POPAM-Dendrimern vor.

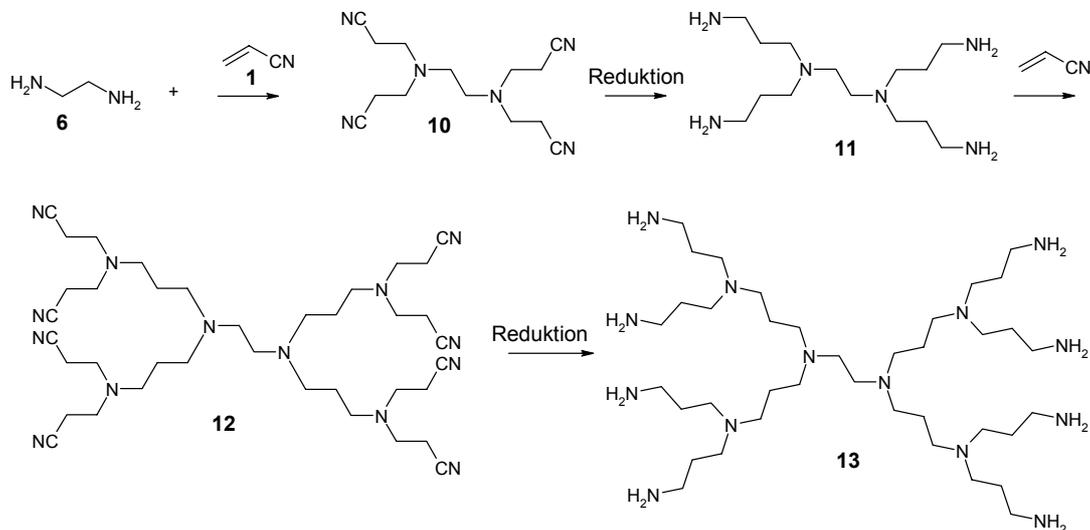


Abb. 3-11: Divergente Dendrimersynthese nach *Vögtle et al.*

Im ersten Schritt des Aufbaus dieses POPAM-Dendrimers wird an ein primäres Diamin (hier: Ethylendiamin) **6** in einer Reaktion des *Michael*-Typs Acrylnitril **1** addiert. Die Cyanogruppen werden anschließend im Aktivierungsschritt zu primären Aminogruppen reduziert, so daß erneut Acrylnitril addiert werden kann. Als

Reduktionsmittel können Co(II)-borohydrid-Komplexe⁹ oder Diisobutylaluminiumhydrid²⁰ eingesetzt werden. POPAM-Dendrimere weisen interessante Eigenschaften auf: bei Raumtemperatur sind sie überraschenderweise viskose Flüssigkeiten. Bedingt durch die hohe Anzahl ihrer polaren Gruppen sind sie gut in polaren Lösungsmitteln, wie z.B. Methylenchlorid, kurzkettigen Alkoholen und Ethern, etc., löslich. Gegenüber wässrigen Medien zeichnen sie sich durch ihre hohe Hydrolyseresistenz²¹ aus. Die terminalen Aminogruppen lassen sich darüber hinaus leicht unter Ausbildung von Amidbindungen funktionalisieren.^{22,23}

Denkewalter et al. beschrieben 1981 in einem Patent²⁴ die erste divergente Synthese eines dendritischen Polypeptides, wobei sie die Aminosäure L-Lysin **14** einsetzten, deren Aminofunktion mit *tert*-Butoxycarbonyl-Gruppen (Boc) geschützt wurden. Als Kopplungsreagens fungiert ein aktivierter L-Lysin-*p*-nitrophenylester **15**.

²⁰ F. Hallé, R. A. A. Oldemann, *Essai sur l'Architecture et la Dynamique de Croissance des Arbres Tropicaux*, Massau, 1970

²¹ M. Fischer, *Dissertation*, Universität Bonn **1998**

²² J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, 266, 1226-1229

²³ S. Stevelmans, J. C. M. van Hest, J. F. G. A. Jansen, D. A. F. J. van Boxtel, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7398-7399

²⁴ R. G. Denkewalter, J. Kolc, W. J. Lukasavage, U.S. Pat. 4,289,872 (Sept., **1981**)

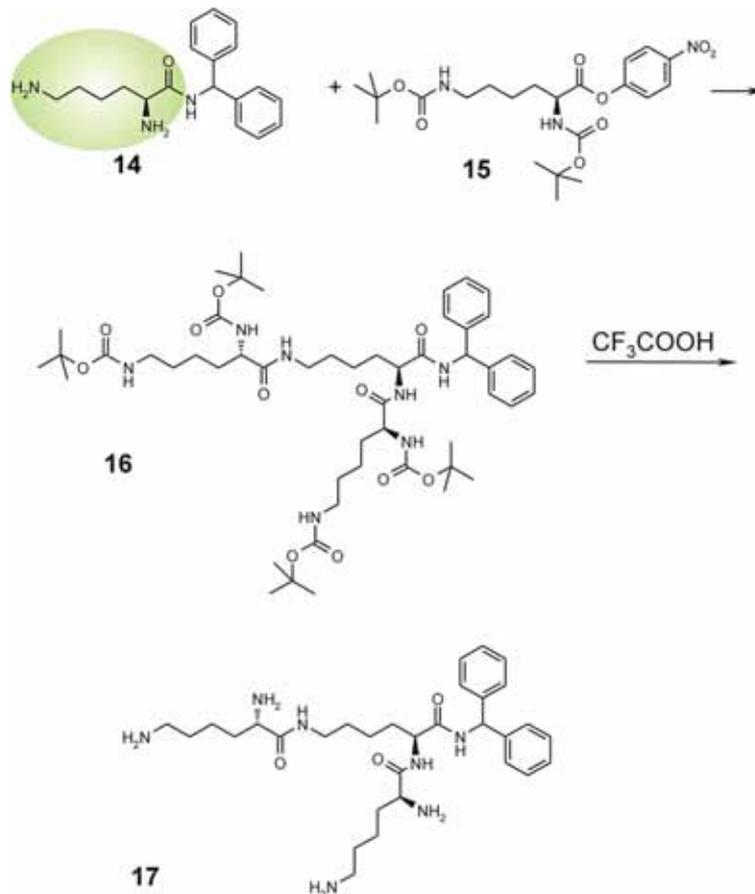


Abb. 3-12: *Denkewalter et al.*: divergente Synthese eines dendritischen Poly-peptids (eine Lysineinheit ist im Molekül **14** hervorgehoben)

Nach jedem Aufbauschnitt wurden die *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppen zur Aktivierung mit Trifluoressigsäure abgespalten. So standen im folgenden Aufbauschnitt wieder primäre Aminofunktionen zur Verfügung. Durch Wiederholung der Aufbau- und Aktivierungsschritte konnte schließlich ein Lysin-Dendrimer mit 1024 terminalen *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppen dargestellt werden.

1985 modifizierten *Tomalia et al.* die Synthese der POPAM-Dendrimere geringfügig, indem Acrylnitril durch Acrylsäuremethylester ersetzt wurde. Prägende Struktureinheiten der erhaltenen Dendrimere waren die Amidbindungen. Das veränderte Syntheschema ist in Abb. 3-13 beschrieben.

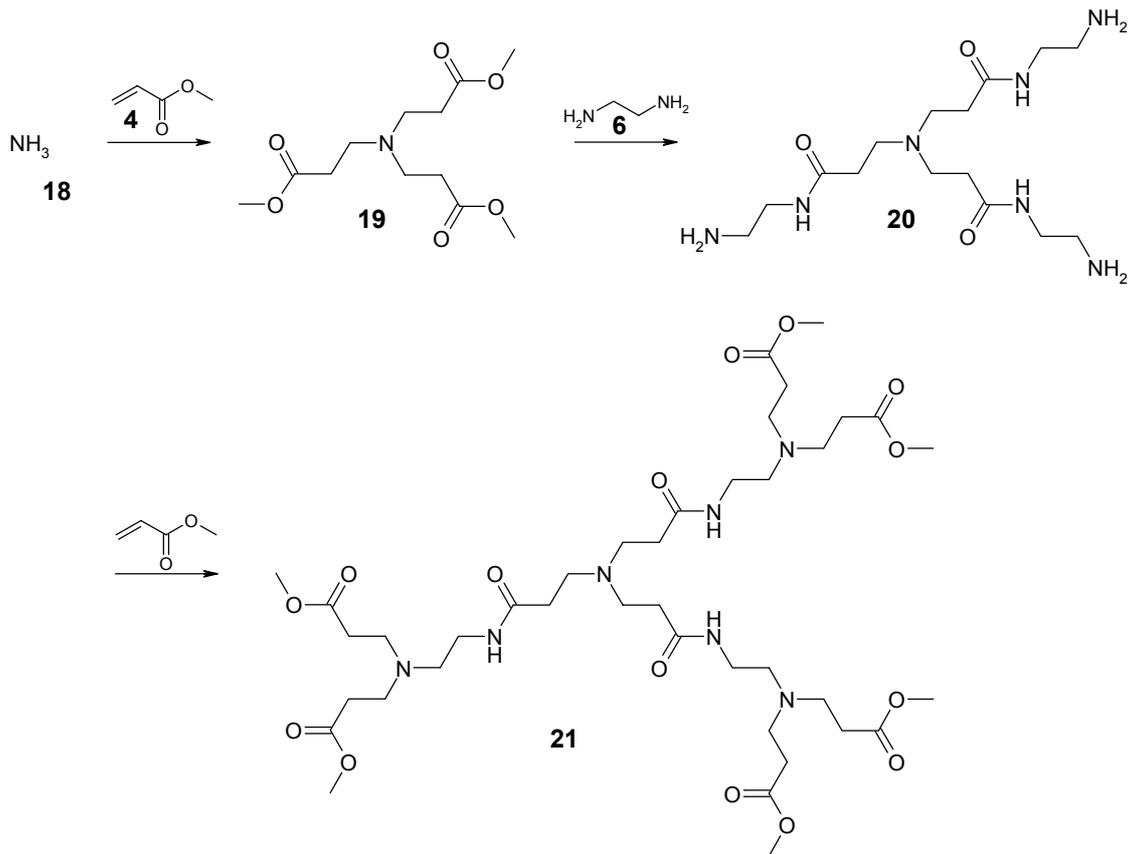
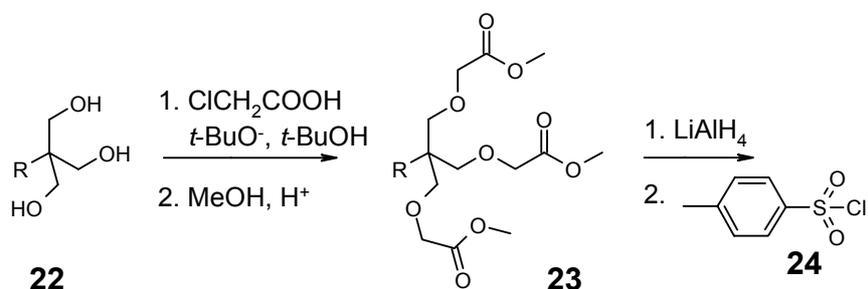


Abb. 3-13: PAMAM-Dendrimersynthese nach Tomalia et al.

PAMAM-Dendrimere zeichnen sich Dank der Amidverknüpfungen durch hohe Hydrolysestabilität und gute Löslichkeiten in polaren Lösungsmitteln aus. Der Trivialname beruht auf den Amidbindungen, die in diesen Molekülen in großer Anzahl vorliegen: Poly(amido)amin.²⁵

Dendrimere, die (1→3)-Verzweigungseinheiten (AB_3 -Typs) besitzen, wurden 1985 von Newkome et al. vorgestellt (Abb. 3-14).²⁶



²⁵ D. A. Tomalia, U.S. Pat. 4,568,737 (Feb. **1986**), U.S. Pat. 4,587,329 (Mai. **1986**), U.S. Pat. 4,558,120 (Dez. **1985**)

²⁶ G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003

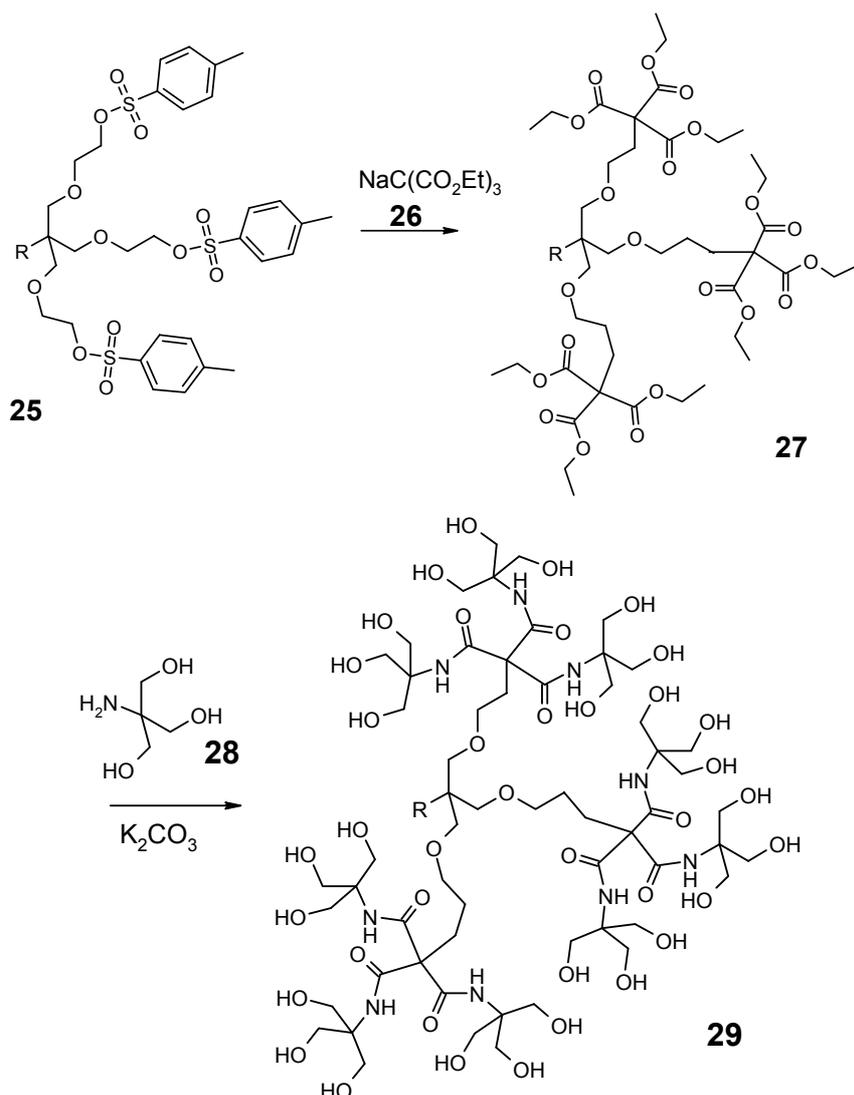


Abb. 3-14: Dendrimersynthese (auch Arborolsynthese) nach *Newkome* et al.

Die Kerneinheit **22** bildete ein 1,1,1-Tris(hydroxymethyl)alkan, das mit Chloressigsäure zu einem „Triester“ **23** umgesetzt wurde. Die endständigen Estergruppen wurden im Aktivierungsschritt mit Lithiumaluminiumhydrid zu Hydroxylgruppen reduziert und mit Tosylchlorid umgesetzt. Die Tosylgruppe ließ sich im Aufbauschnitt leicht durch die (1→3)-Verzweigungseinheit **26** nucleophil substituieren.²⁷ Die Estergruppen der Verbindung **27** wurden in einer Aminolyse mit der (1→3)-Verzweigungseinheit **28** im nächsten Reaktionsschritt in Amidgruppen umgewandelt. In Analogie zu den von *Tomalinson* et al.²⁸ beschriebenen baumähnlichen Verbindungen wurde für Dendrimere, deren Gerüst von Hydroxygruppen abgeschlossen wurde, ursprünglich der Name *Arborol* eingeführt.

²⁷ G. R. Newkome, G. R. Baker, *Org. Prep. Proced. Int.* **1986**, *18*, 117-144

²⁸ P. B. Tomalinson, *Am. Sci.* **1983**, *71*, 141

Aufgrund des hohen Verzweigungsgrades hemmen sterische Hinderungen das weitere Wachstum der Dendrimere. Die Auflockerung durch Spacereinheiten kann hier Abhilfe schaffen²⁹. Spacereinheiten vergrößern die Abstände zwischen den Verzweigungseinheiten. Das Volumen des Dendrimers wird vergrößert, wodurch die Dichte der Endgruppen sinkt. Der Aufbau weiterer Generationen kann so ermöglicht werden.

Als Beispiel für Dendrimere, die Heteroatome enthalten und durch divergente Synthese dargestellt wurden, dienen die 1994 von *Majoral* et al. vorgestellten phosphorhaltigen Dendrimere.³⁰ Das Alkoholatanion **26** wurde im ersten Schritt mit drei Äquivalenten Thiophosphor(V)chlorid umgesetzt.

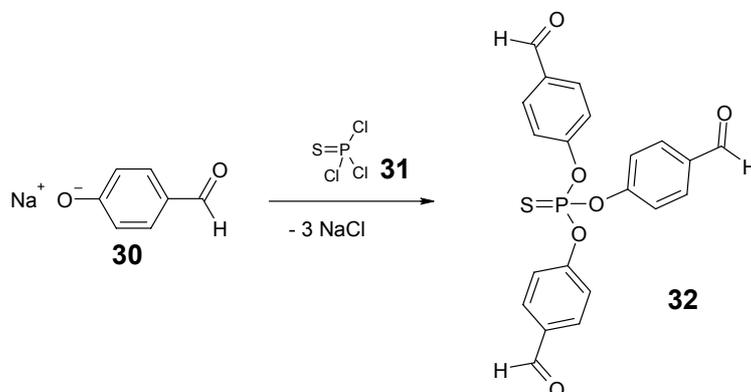


Abb. 3-15: Aufbauschnitt des Dendrimeraufbaus nach *Majoral* et al.

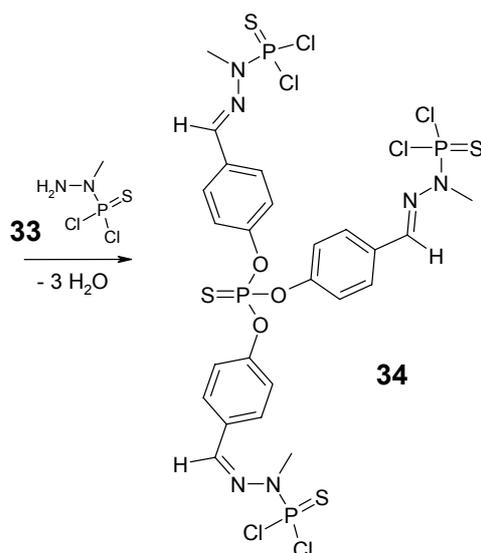


Abb. 3-16: Aktivierungsschritt in der divergenten Synthese nach *Majoral* et al.

²⁹ G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25 (2), 31

³⁰ Launay N., Caminade A.-M., Lahana R., Majoral J.-P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1589-1592

Im Folgeschritt wurden die drei Aldehydfunktionen durch Reaktion mit Amin **29** in Schiff'sche Basen überführt. Als funktionelle Gruppen standen wieder Chlorfunktionen zur Verfügung, die mit Alkoholatanionen einer nucleophilen Substitution unterzogen werden konnten.

Die vorgestellten Synthesen können nur einen Einstieg in die iterative, divergente Synthese geben. Darüber hinaus sind weitere Dendrimere bekannt, in denen die Verzweigungseinheiten Heteroatome enthalten. *Masamune et al.* stellten z.B. 1990 eine Synthese von Dendrimern vor, die aus Siliconästen aufgebaut sind.³¹ Auf weitere Dendrimere mit Heteroatomen³² soll hier nicht weiter eingegangen werden.

3.4.2 Konvergente Synthese

Im Gegensatz zur divergenten Synthese verläuft die *konvergente Methode* von „außen nach innen“. Hierbei werden Segmente des dendritischen Gerüsts, die sogenannten Dendrons, synthetisiert und an eine Verzweigungseinheit geknüpft. Das Verfahren wurde erstmals von *Fréchet et al.*³³ beschrieben. In Abb. 3-17 ist der Ablauf einer konvergenten Synthese schematisch dargestellt.

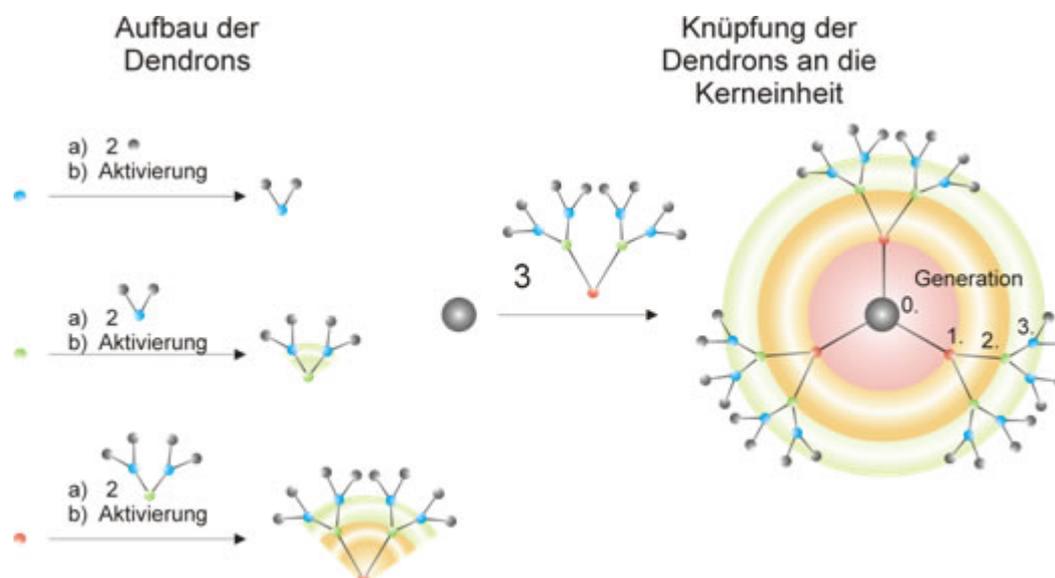


Abb. 3-17: Schematische Darstellung einer konvergenten Dendrimersynthese³⁴

³¹ H. Uchida, Y. Kabe, K. Yoshino, A. Kawamata, T. Tsumuraya, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7077-7079

³² J.-P. Majoral, A.-M. Caminade, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 845-880

³³ C. Hawker, J. M. J. Fréchet; *J. Chem. Soc., Chem. Com.* **1990** ; 1010

³⁴ R. Hesse, *Dissertation*, Universität Bonn, **1999**

Der Vorteil der konvergenten Synthese gegenüber der divergenten besteht darin, daß zum Aufbau einer neuen Generation der Dendrons weniger Reaktionen pro Molekül erforderlich sind.¹⁶

Die Funktionalitäten der Verzweigungseinheiten, die zum Aufbau der Dendrons eingesetzt werden, sollten so beschaffen sein, daß Reaktionen zwischen den Verzweigungseinheiten nicht begünstigt werden. Diese Reaktionen können durch den Einsatz von Schutzgruppen oder wenig reaktiven Gruppen vermieden werden, die in einem folgenden Reaktionsschritt abgespalten bzw. aktiviert werden. Analog zu der divergenten Synthese werden also auch hier fortlaufend zwei Reaktionsschritte, die Aktivierungs- und die Aufbaureaktion, wiederholt, weswegen die konvergente Synthesestrategie ebenfalls als iterative (repetitive) Synthese bezeichnet wird.¹⁷ Im letzten Schritt der konvergenten Synthese werden die Dendrons an die Kerneinheit geknüpft.

Limitierender Faktor des Aufbaus der Dendrons ist die sterische Hinderung der immer voluminöser werdenden und sich dadurch stärker beeinflussenden Gerüstsegmente. Die Knüpfung an die Kerneinheit kann, sollten die Dendrons zu voluminös sein, durch die Abstoßung der Dendrons untereinander erschwert oder sogar unmöglich werden.¹⁶ Der Vorteil der konvergenten Dendrimersynthese liegt nicht nur in der geringeren Anzahl der zum Aufbau einer weiteren Generation an jedem Molekül erforderlichen Funktionalisierungen. Mit der konvergenten Synthese sind darüber hinaus Dendrimere mit den höheren relativen Molekülmassen dargestellt worden.³⁵ Die Grenze der relativen Molekülmassen kann noch weiter nach oben verschoben werden, wenn die sterische Hinderung der dendritischen Äste und Endgruppen vermindert wird. Dies ist durch die Integration von Einheiten, die den Abstand zwischen zwei Verzweigungen vergrößern möglich. Diese Einheiten werden als „Spacereinheiten“ bezeichnet.

Verzweigt man eine Kerneinheit und setzt diese wiederum als Kerneinheit einer Dendrimersynthese ein, bezeichnet man sie als Hyperkern.^{35, 36} Das folgende Schema zeigt den Aufbau eines Hyperkerns.

³⁵ H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, 23. Auflage, S. Hirzel, Stuttgart **1998**

³⁶ K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *113*, 4252

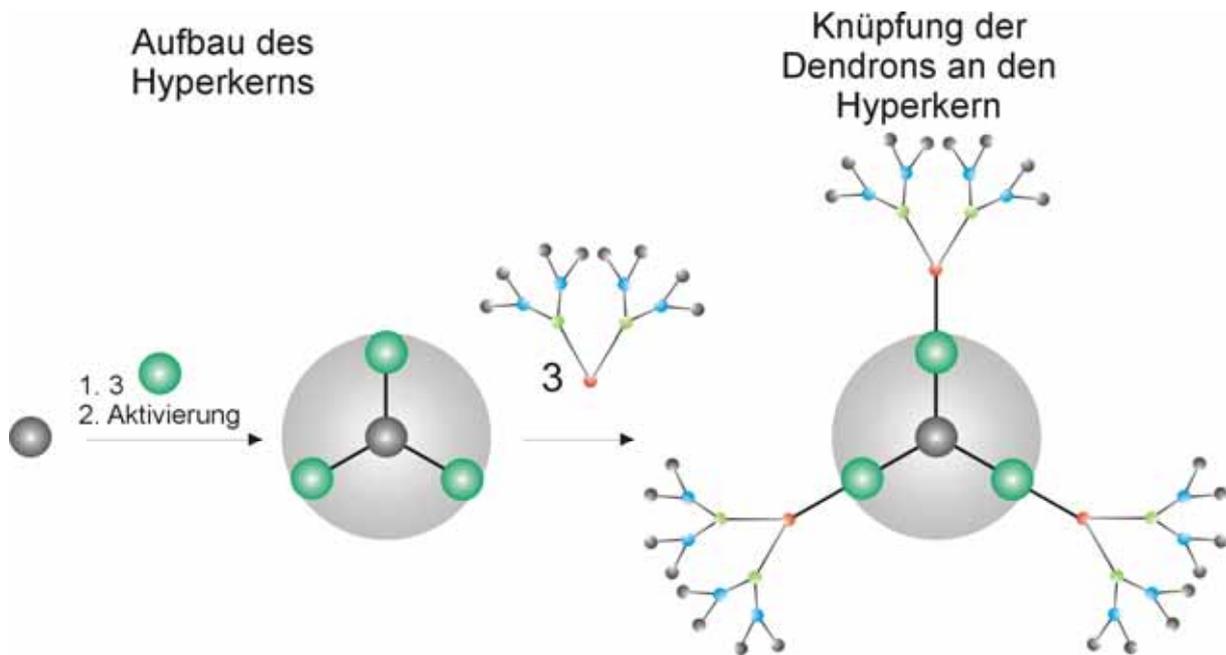


Abb. 3-18: Einsatz eines Hyperkerns in der konvergenten Synthese

3.4.2.1 Beispiel für die konvergente Synthese und Hyperkernsynthese

Wooley et al., Hawker et al. und Fréchet et al.³⁷ beschrieben eine Dendrimersynthese (Abb. 3-19), deren unterschiedliche Generationen aus verschiedenen Monomeren gebildet werden und über Etherbrücken miteinander verbunden sind.

³⁷ K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Polym. Mat. Sci. Eng.* **1991**, 235-236

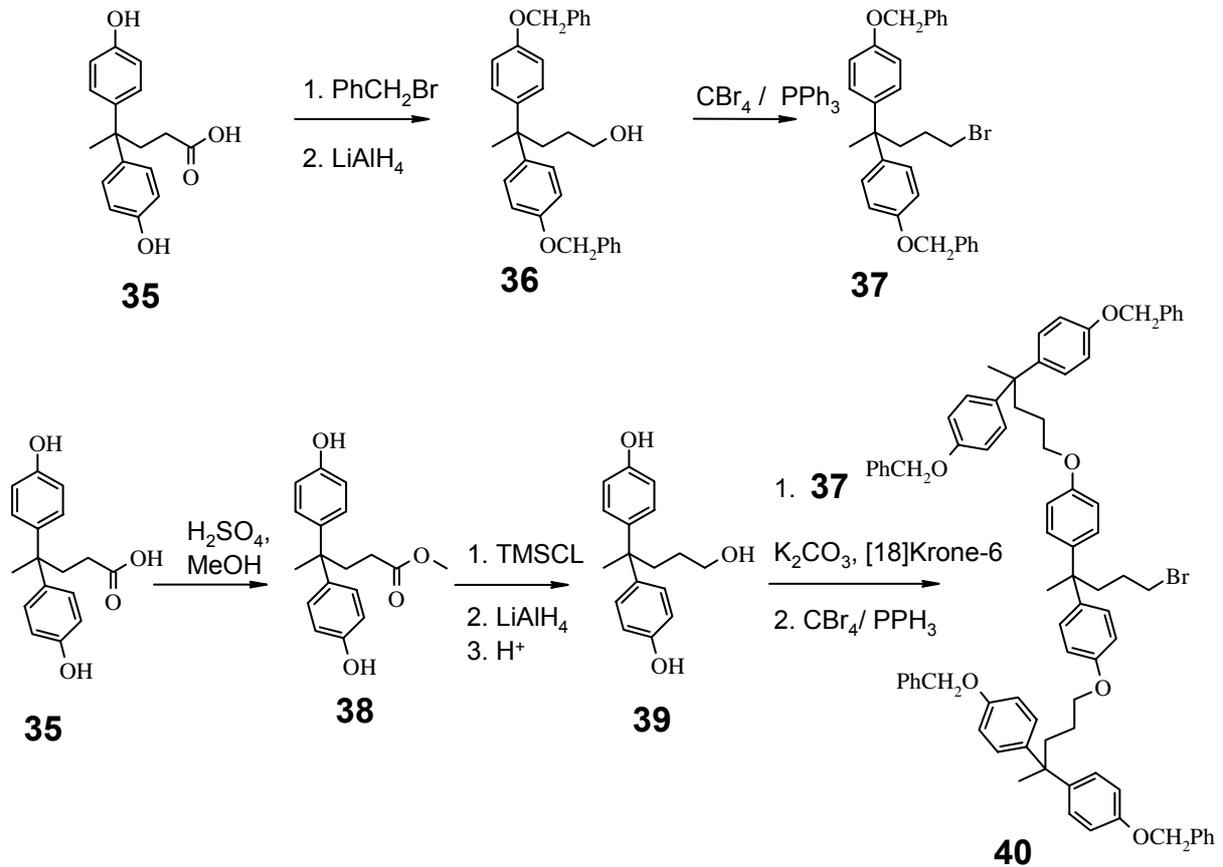


Abb. 3-19: Dendrimersynthese nach Wooley et al., Hawker et al. und Fréchet et al.

Die endständige Hydroxylgruppe in der Verbindung **36** wurde in einem Aktivierungsschritt durch Tetrabrommethan und Triphenylphosphan in Brom überführt, so daß der nächste Aufbauschritt (Reaktion von **39** mit **37**) durchgeführt werden konnte. Limitierender Faktor des Wachstums der Dendrons war die sterische Hinderung der Endgruppen.

Eine alternative Möglichkeit, die Reaktion fortzuführen, bestand in dem Aufbau eines Hyperkerns. Dazu setzte man die aktivierten Dendrons **37** mit einer Kerneinheit **41**, 1,1,1-Tris(4'-(hydroxyphenyl)ethan, um (Abb. 3-20).

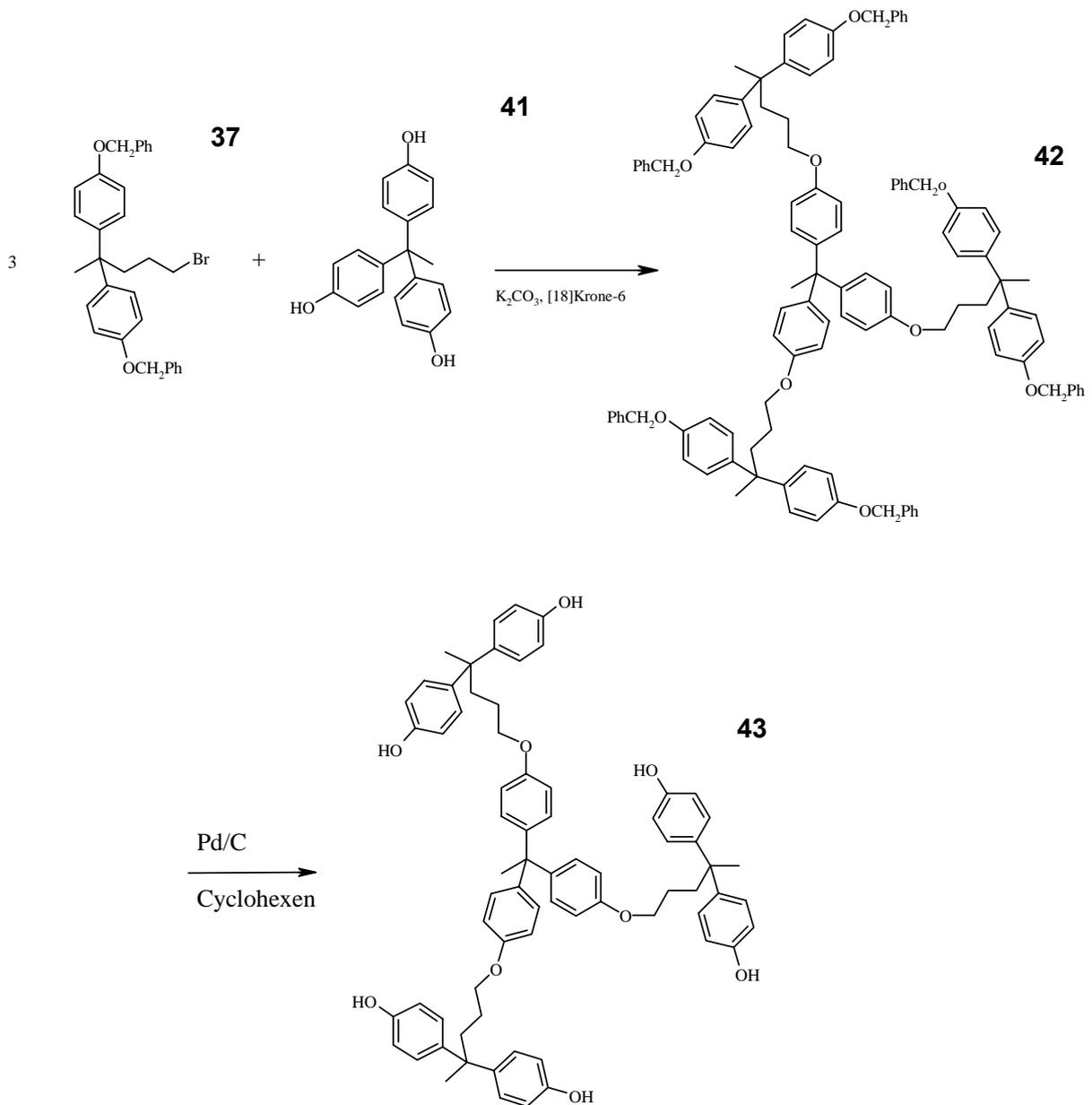


Abb. 3-20: Beispiel einer Hyperkernsynthese

Um den Hyperkern **42** zu aktivieren, müssen die Benzyl-geschützten endständigen Hydroxygruppen freigesetzt werden. Dies geschah durch katalytische Hydrierung mit Pd/C und Cyclohexen³⁶ als Wasserstoffquelle. Als Kopplungsstelle standen in **43** Hydroxylgruppen zur Verfügung. Durch die Reaktion mit Dendron **40** konnte das Dendrimer **45** aufgebaut werden. Alternativ war die Synthese eines Hyperkerns **44** der zweiten Generation durch die Reaktion mit **37** möglich. Bis jetzt konnten Hyperkerne der dritten Generation dargestellt werden.³⁶

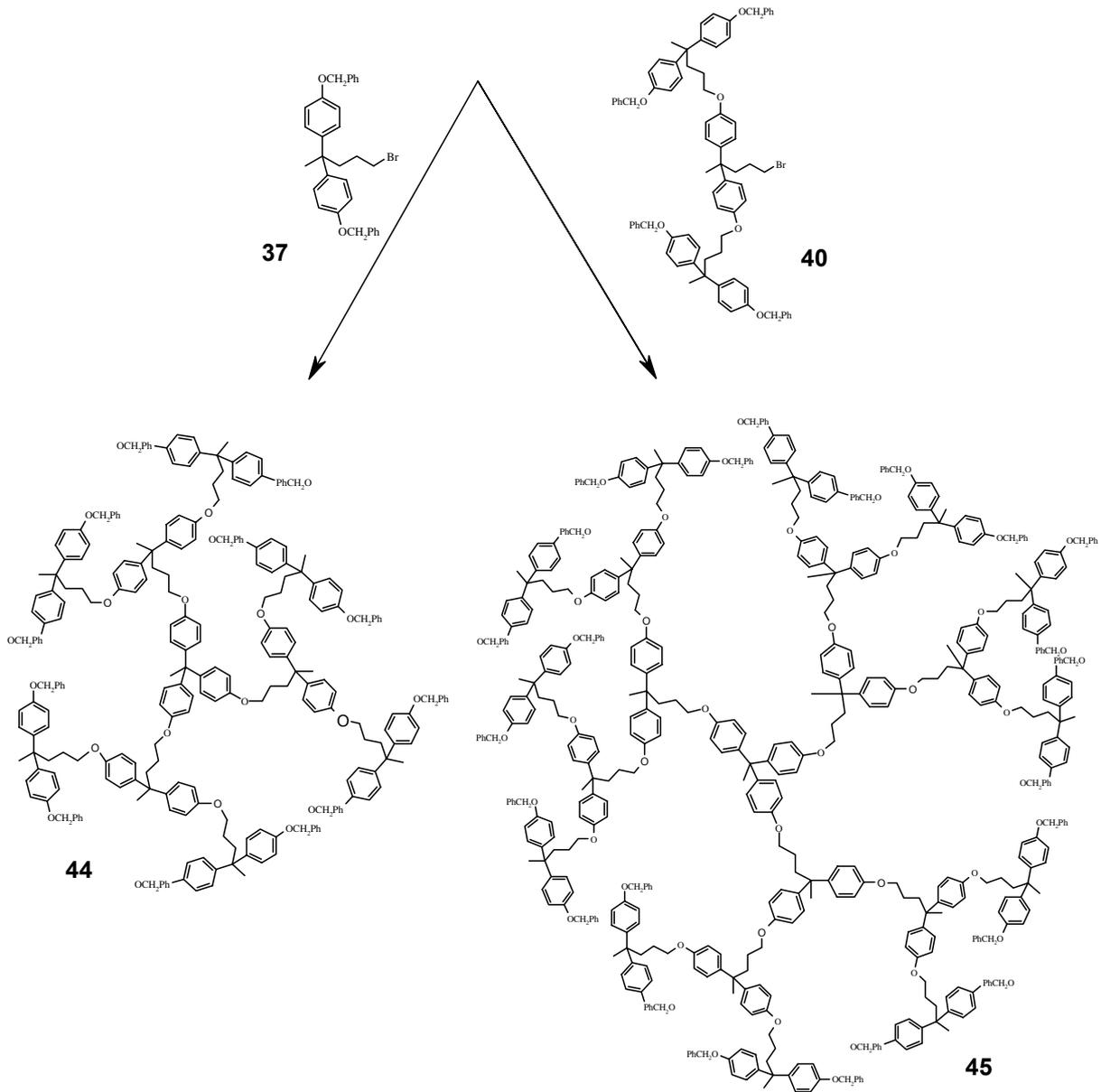


Abb. 3-21: Alternative Synthesewege: Hyperkern (links), Dendrimer (rechts)

Müllen et al. stellten 1999 die Synthese eines Dendrimers vor, das ausschließlich aus aromatischen Systemen aufgebaut ist.³⁸ Im ersten Schritt wurde die Verzweigungseinheit **48** durch eine Diels-Alder-Reaktion des Diens **46** mit dem Dienophils **47** aufgebaut. Im Aktivierungsschritt wurde der aus der Ausgangskomponente **46** bekannte Fünfring durch Umsetzen von der Verzweigungseinheit **48** mit dem Acetonderivat **49** erzeugt.

³⁸ U.-M. Wiesler, K. Müllen, *Chem. Comm.* **1999**, 2293-2294

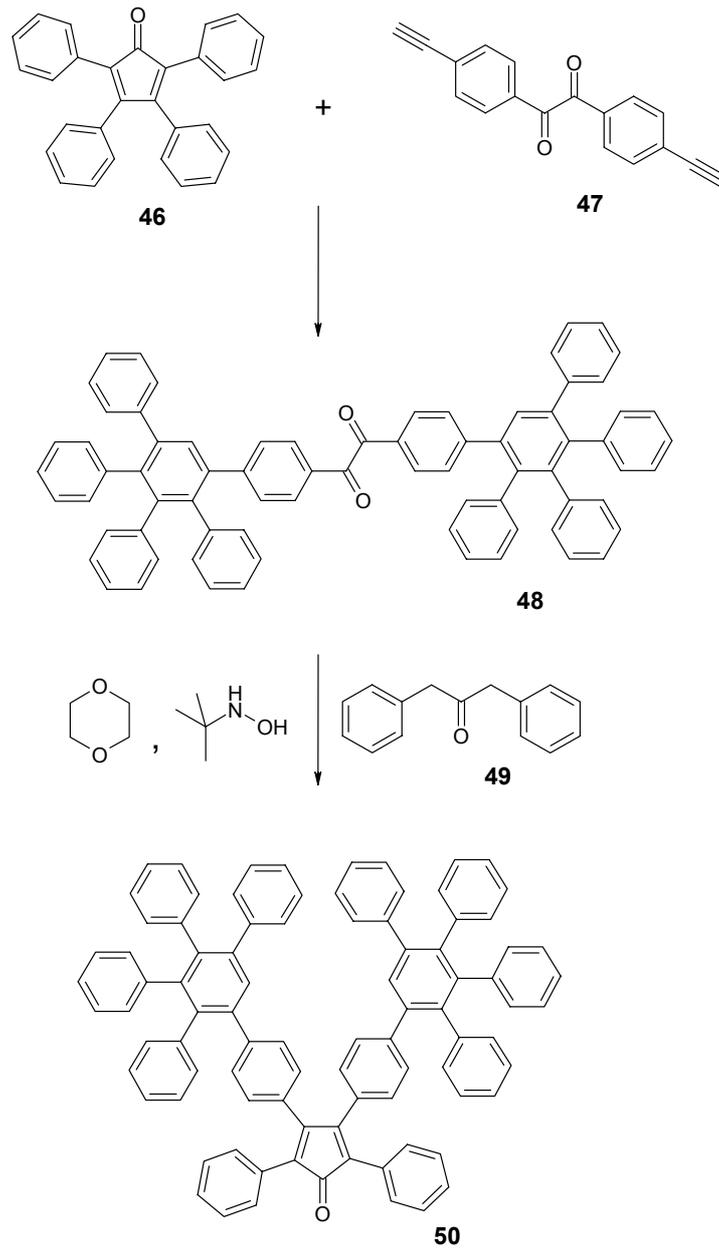


Abb. 3-22: Polyphenylensynthese nach Müllen et al.

Durch Wiederholung der beschriebenen Schritte wurde eine weitere Generation des Dendrons synthetisiert (Reaktion von **50** mit **47**). Durch eine Diels-Alder-Reaktion von **50** mit **51** kann die Synthese eines Dendrimers abgeschlossen werden.

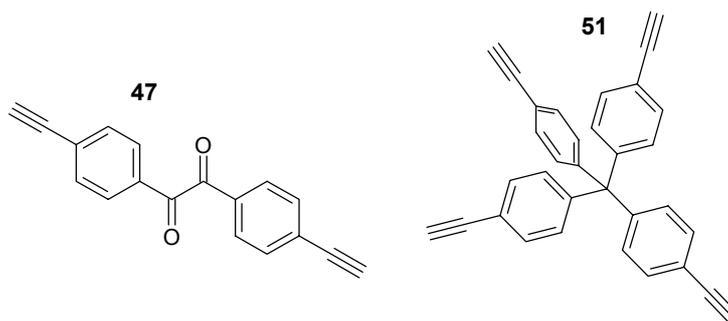


Abb. 3-23: Bausteine zur Synthese eines Dendrons (**47**) und Dendrimers (**51**)

Die Beschreibung der konvergenten Synthese erhebt hier nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Der Rahmen dieser Arbeit beschränkt sich auf eine geringe Anzahl exemplarisch ausgewählter Synthesen.

3.5 Molekülstruktur und Eigenschaften von Dendrimern

Dendrimere weisen in ihrer Struktur sich wiederholende Einheiten auf. Das Strukturschema der nach der divergenten oder konvergenten Syntheseroute dargestellten Moleküle ist dabei identisch. Im Zentrum des Moleküls befindet sich die Kerneinheit, von der aus mehrere Verzweigungseinheiten ausgehen, wobei die Anzahl der Verzweigungseinheiten in der ersten Lage von der Multiplizität der Kerneinheit abhängt. Hieraus resultieren die Eigenschaften des Dendrimengerüsts. Die Beschaffenheit der Verzweigungseinheiten bestimmt sowohl die Flexibilität, als auch die räumliche Ausdehnung und die Ausbildung von intramolekularen Hohlräumen. Die innere Oberfläche der Hohlräume eines PAMAM-Dendrimere der sechsten Generation wurden von *Tomalia* et al. in einer Nahrungsrechnung bestimmt. Dabei stellten sie fest, daß innere Oberfläche größer als die äußere Oberfläche ist.³⁹ In dendritische Hohlräume können unter anderem organische Moleküle⁴⁰, wie z.B. Farbstoffmoleküle⁴¹, eingelagert werden.

³⁹ D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard, *Angew. Chem.* **1990**, *29*, 138-175

⁴⁰ J. D. Eichmann, A. U. Bielinska, J. F. Kukowska-Latallo, J. R. Baker jr., *Reviews*, **2000** (3), 7, 232-245

⁴¹ A. Archut, G.C. Azzellini, V. Balzani, L. De Cola, F. Vögtle, *J.Am.Chem.Soc.* **1998**, *120*, 37, 12187-12191

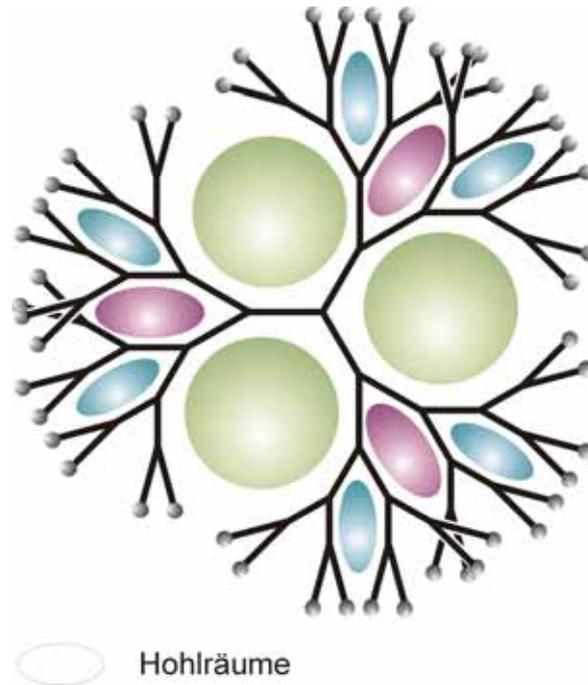


Abb. 3-24: Dendrimere mit hervorgehobenen, idealisierten Hohlräumen

Mit wachsender Anzahl der Generationen verändert sich die Form eines Dendrimers. Dies soll an gut untersuchten Beispielen gezeigt werden. PAMAM-Dendrimere liegen bis zur vierten Generation planar bzw. ellipfisch vor. Von der fünften bis zur zehnten Generation nimmt das Dendrimere eine kugelförmige Gestalt an.⁴² Der ideale Aufbau eines isomolekularen PAMAM-Dendrimers endet mit der zehnten Generation. Darüber hinaus wird das ideale Wachstum durch sterische Hinderung unmöglich.⁴³ Dieser Punkt, ab dem kein ideales Wachstum mehr möglich ist (starburst-Effekt)³⁹, wird als kritischer Punkt oder kritischer Verzweigungszustand bezeichnet.⁴⁴ Dem gegenüber stehen Untersuchungen von Ballauff et al. an Dendrimern des POPAM-Typs mit dem Ergebnis, daß die Struktur eines Dendrimers unabhängig von seiner Größe nicht dem einer statischen Kugel ähnelt, sondern dynamischer Natur ist. SANS-Studien (small angle scattering) ergaben, daß fast die Hälfte der Endgruppen in das dendritische Gerüst zurückfallen. Die Dichte der Endgruppen erreicht ihren höchsten Wert demnach nicht an der Peripherie des Moleküls.⁴⁵

⁴² D. Pötschke et al., *Macromolecules*, **1999**, 32, 4079-4087

⁴³ C. Bieniarz, *Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology* (Vol. 18, Suppl. 1), J. Swarbrick and J. C. Boylan, eds, Marcel Dekker **1999**, 55-89; D. Tomalia, P. R. Dvornic, *Polymeric Material Encyclopedia* (Vol. 3), J. C. Salamone, ed. CRC Press **1996**, 1814-1830

⁴⁴ P.-G. Gennes, H. J. Hervet, *Phys. Lett. (Paris)* **1983**, 44, 351-360

⁴⁵ S. Rosenfeldt, N. Dingenouts, M. Ballauff, P. Lindner, C. N. Likos, N. Werner, F. Vögtle, *Macromol. Chem. Phys.* **2002**, **202**, 1995

Weitere spezifische Eigenschaften lassen sich einstellen, indem man den Erfordernissen entsprechende Endgruppen⁴⁶ an die terminalen Verzweigungseinheiten koppelt. Durch Dansylgruppen können z.B. die Lumineszenzeigenschaften eines Dendrimers nachhaltig beeinflusst werden.⁴⁷

3.6 Nomenklatur für dendritische Strukturen (Kaskaden-Nomenklatur)

3.6.1 Allgemeine Betrachtung

Die von der IUPAC⁴⁸ aufgestellten Nomenklaturregeln erlauben es dem Chemiker, Molekülen einen exakten Namen zuzuordnen. Mit zunehmender Komplexität der Molekülstrukturen nimmt die Übersichtlichkeit der Namen in der Regel ab. Dies führte dazu, daß für einige Substanzklassen (z.B. Cyclophane⁴⁹, Podanden⁵⁰, Rotaxane, Catenane, molekulare Knoten⁵¹) Regeln, die die klassische IUPAC-Nomenklatur erweitern, aufgestellt wurden.

Auch auf dendritische Strukturen⁵² lassen sich die IUPAC-Nomenklaturregeln und die *Nodal*-Nomenklatur⁵³ anwenden. In letztgenannter Nomenklatur werden die Atome zu Punkten reduziert, deren Identifikation nachträglich erfolgt. Der hohe Verzweigungsgrad und die große Anzahl chemisch äquivalenter Gruppen lassen die so generierten Namen allerdings oft unübersichtlich werden. *Newkome* et al. schlugen eine speziell auf Dendrimere zugeschnittene Nomenklatur^{54, 55} als Ergänzung zu der bisher bestehenden IUPAC-Nomenklatur vor. Ergänzungen dienen dazu, eindeutige und übersichtliche Namen für spezielle Moleküle und Strukturen zu erhalten. Hierzu müssen teilweise bestehende IUPAC-Regeln außer Kraft gesetzt

⁴⁶ M. Fischer, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 934-955

⁴⁷ V. Balzani, P. Ceroni, S. Gestermann, M. Gorka, C. Kauffmann, M. Maestri, F. Vögtle, *Chem. Phys. Chem.* **2000**, *4*, 224-227

⁴⁸ International Union of Pure and Applied Chemistry

⁴⁹ F. Vögtle, *Cyclophane Chemistry*, Wiley & Sons, Chichester **1993**

⁵⁰ E. Weber, F. Vögtle, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *45*, L45-L67

⁵¹ O. Safarowsky, B. Windisch, A. Mohry, F. Vögtle, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 5, 337-342

⁵² G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules, Concepts - Synthesis - Perspectives*, VCH-Verlag, Weinheim **1996**, G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons*, Wiley-VCH, Weinheim **2001**, Jean M. J. Frechet, Donald A. Tomalia, *Dendrimers and other Dendritic Polymers*, Wiley & Sons, New York **2001**

⁵³ N. Lozac'h, A.L. Goodson, W.H. Powell, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 12, 951-1032

⁵⁴ G. R. Newkome, G. R. Baker, J. K. Young, J. G. Traynham, *J. Polym. Sci., A: Polym. Chem.* **1993**, *31*, 641

⁵⁵ G. R. Newkome, G. R. Baker, *Polym. Preprints* **1994**, *35*, 6

werden. In dendritischen Strukturen ist z.B. die Suche nach der längsten Kette weniger wichtig, da aus dieser kaum Rückschlüsse auf die gesamte Molekülstruktur gezogen werden können. Die zunehmende Komplexität und Variabilität der in den letzten Jahren synthetisierten dendritische Moleküle und Molekülfragmente verlangt nach einer weiteren Verfeinerung der *Newkome*-Nomenklatur, damit diverse dendritische Strukturen nach einheitlichen Regeln überschaubar benannt werden können.

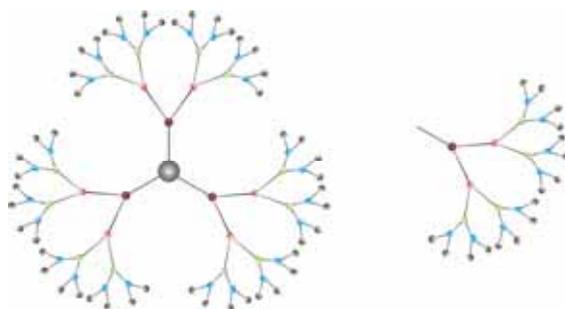


Abb. 3-25: Vereinfachte Struktur eines Dendrimers (links) und eines Dendrons (rechts)

Die *Newkome*'schen Nomenklaturregeln lassen sich für die Benennung kompletter dendritischer Moleküle (Kaskadane), weniger jedoch auf kleine dendritische Strukturen, wie Dendrons, anwenden. Diese gewinnen in letzter Zeit als Synthesee Edukte, Zwischenstufen und als Substituenten eine immer größere Bedeutung.

Ziel ist es, die *Newkome*-Nomenklatur so weiterzuentwickeln, daß bei der Namensangabe die Struktur eines dendritischen Moleküls anschaulich wiedergegeben wird. Die Unterscheidung zwischen einem Dendrimer und einem als Substituent fungierenden Dendron soll ermöglicht werden. Des weiteren werden die Generationen als wichtige Aussage in den Namen einbezogen. Überdies wird die Möglichkeit geschaffen, einzelne Äste im dendritischen Gerüst exakt zu lokalisieren, womit auch strukturdefekte Dendrimere und Dendrons genauer charakterisierbar sind.

3.6.2 Nomenklatureregeln

Die hier aufgeführte Cascadan-Nomenklatur dendritischer Moleküle beginnt mit der Definition dendritischer Strukturen, gefolgt von den einzelnen Nomenklaturregeln.

1. Dendritische Strukturen enthalten selbstähnliche Struktureinheiten, sogenannte Fraktale. Dies sind geometrische Elemente, die sich auf verschiedenen Größenstufen wiederholen.

Eine dendritische Struktur enthält mindestens eine Einheit, deren Aufbau auf dem Prinzip der Selbstähnlichkeit beruht. In Abb. 3-26 sind zwei Beispiele gezeigt.

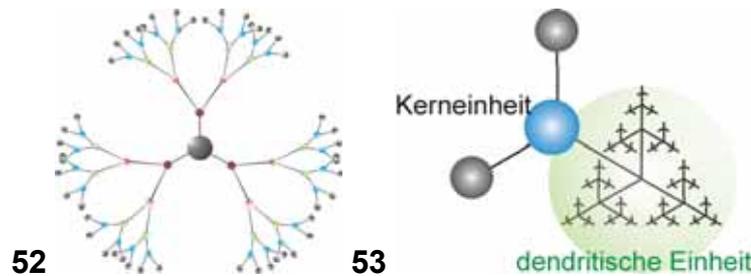
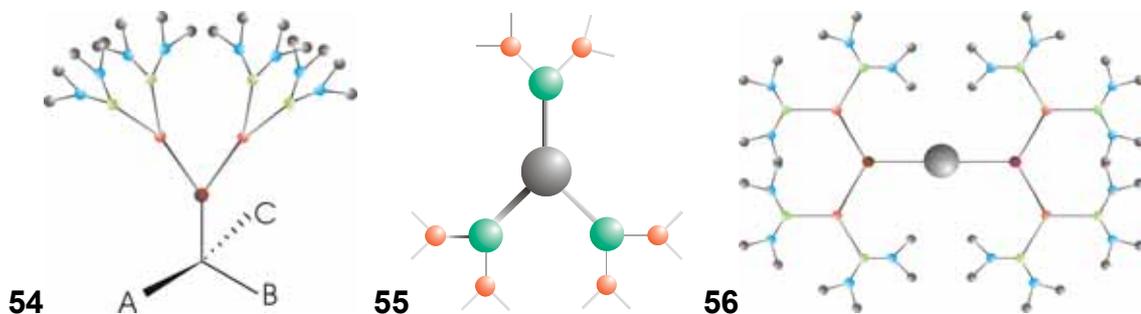
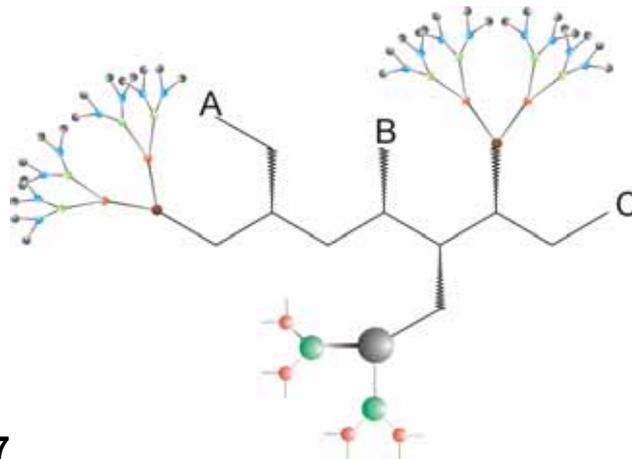


Abb. 3-26: Beispiele für dendritische Strukturen

Die schematische Verbindung **52** in Abb. 3-26 symbolisiert ein hochsymmetrisches Dendrimer, während Verbindung **53** in Abb. 3-26 den allgemeinen Fall darstellt, daß ein beliebiges Molekül mit einem dendritischen Rest substituiert ist.

2. Eine dendritische Struktur besteht aus einer Kerneinheit, die mit mindestens einer dendritischen Einheit verbunden ist (**54**). Die Kerneinheit bildet die innerste Einheit einer dendritischen Struktur und ist nicht Teil, sondern Träger des dendritischen Gerüsts.



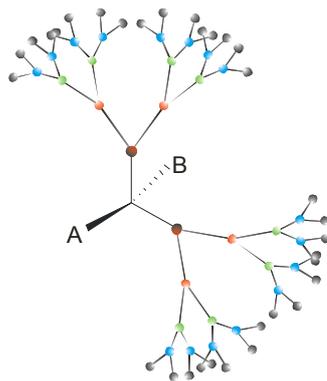


57

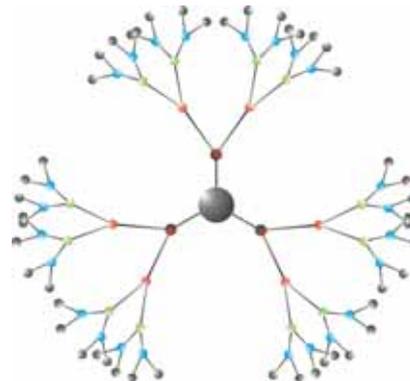
Abb. 3-27: Beispiele für dendritische Strukturen

Eine Kerneinheit einer dendritischen Einheit kann ihrerseits selbst ein Substituent eines übergeordneten Systems sein (57). Die unterschiedlichen Farben der in Abb. 3-27 gezeigten dendritischen Moleküle sollen unterschiedliche Atomgruppen symbolisieren.

3. Für die Namensgebung müssen unterschiedliche Substitutionsmuster berücksichtigt werden:



58



59

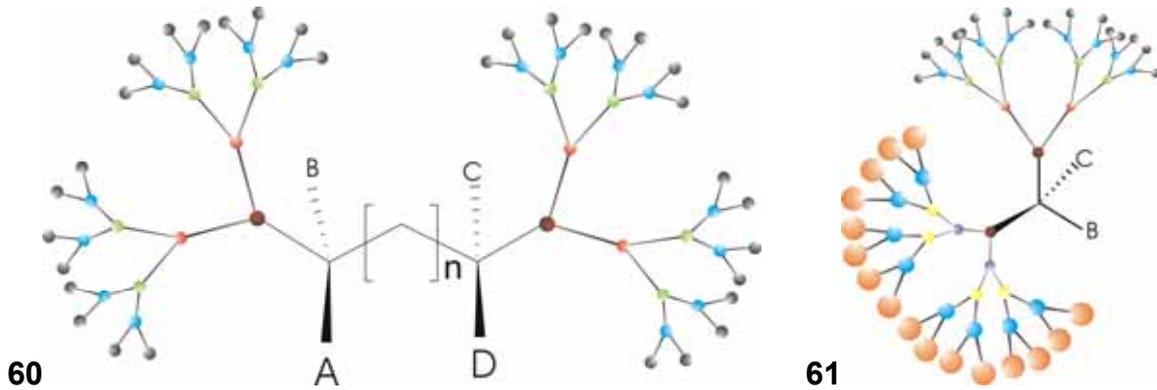


Abb. 3-28: Unterschiedliche dendritische Strukturen

In den Molekülen **58**, **59** und **60** ist die Kerneinheit mit mindestens zwei dendritischen Einheiten gleicher Größe und Struktur substituiert. Der Molekülname endet mit dem Suffix

„**-kaskadan**“ (engl.: -cascadane).

Die Kerneinheit ist die Moleküleinheit, die die gleichartigen dendritischen Einheiten direkt miteinander verbindet. Im Fall **61** ist die Kerneinheit mit verschiedenartigen dendritischen Einheiten substituiert. Die dendritischen Einheiten werden als Substituenten behandelt und ihre Namen erhalten das Suffix

„**-kaskadyl**“ (engl.: -cascadyl).

Für die Bestimmung des Namens der dendritischen Struktur gilt das Schema in Abb. 3-29:

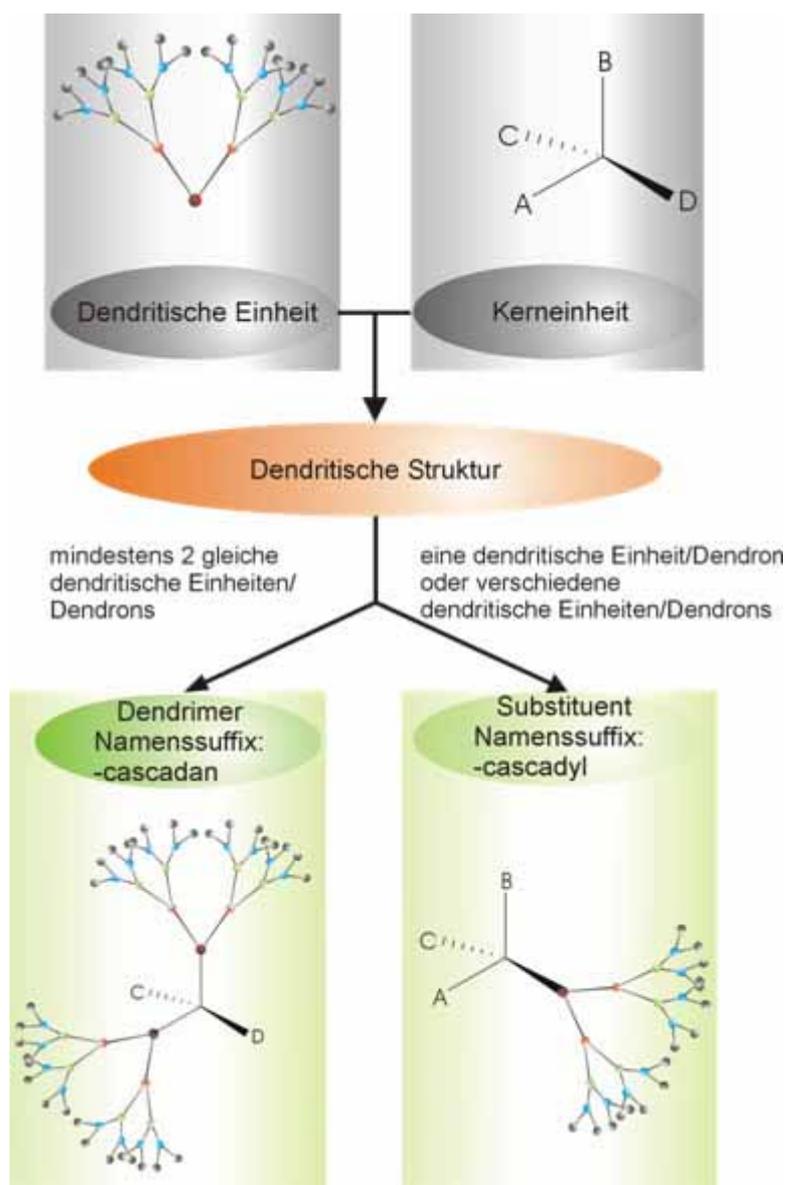
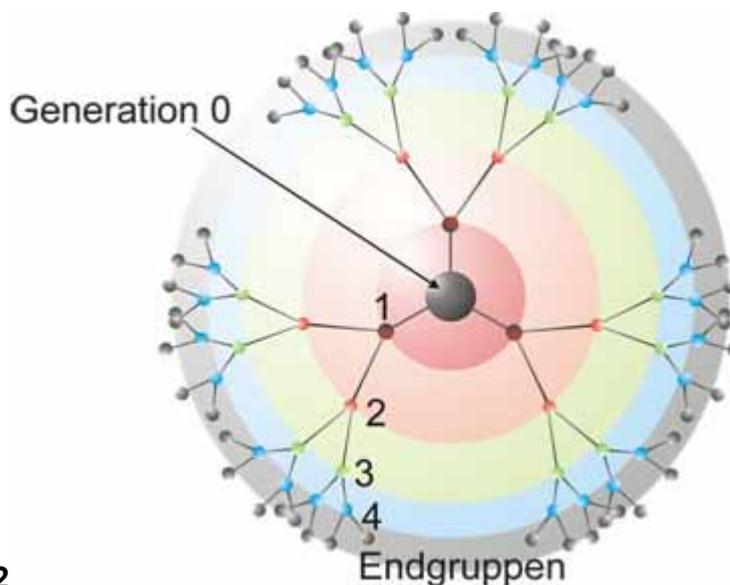


Abb. 3-29: Schema zur Namensgebung: Unterscheidung zwischen Kaskadan und Kascadyl-Rest

Enthält ein Molekül von verschiedenen dendritischen Einheiten mehr als je eine, so sind die dendritischen Einheiten für die Namensgebung des **Kaskadans** entscheidend, die mit der größten Häufigkeit auftreten. Kann nach diesem Kriterium keine Entscheidung getroffen werden, entscheidet wie bei den Cahn-Ingolf-Prelog-Regeln⁵⁶ die höhere Masse. Die verbleibenden Dendrons werden als **Kascadyl**-Substituenten behandelt.

⁵⁶ R. S. Cahn, C. K. Ingold and V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413-447

4. Die einzelnen Gerüsteinheiten der dendritischen Einheit, die die Verzweigungsstellen miteinander verbinden, werden auch als Generationen bezeichnet.⁵⁷ Dies wird in Abb. 3-30 gezeigt.



62

Abb. 3-30: Dendrimer mit eingetragenen Generationen

Die Kerneinheit wird als „Generation 0“ oder „0. Generation“ bezeichnet. Mit jeder Verzweigungseinheit wird eine weitere Generation abgeschlossen (vgl. *Sierpinski-Dreieck*). Die Endgruppen stellen keine eigene Generation dar. Molekül **62** ist ein Dendrimer dervierten Generation mit 48 Endgruppen.

5. Enthält ein Molekül verschiedene dendritische Substituenten, werden sie nach zunehmender Kettenlänge der Äste der ersten Generation aufgelistet. Kommen neben mindestens einem dendritischen Substituenten noch andere nicht dendritische Substituenten vor, so erfolgt die Auflistung entsprechend der IUPAC-Nomenklatur, wobei die dendritischen Reste nach den nicht-dendritischen Resten aufgeführt werden. Dies dient ausschließlich der Übersichtlichkeit.

⁵⁷ D. A. Tomalia, H. Baker, J. Deweld, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117

6. Der Name einer dendritischen Struktur setzt sich aus dem der Kerneinheit und denen der dendritischen Einheiten zusammen. Zuerst wird die Kerneinheit benannt, dann folgen die dendritischen Einheiten.

Der Name der Kerneinheit in Dendrimeren (**Kaskadanen**)⁵⁸ und Dendrons (**-kaskadyl**) wird in Anlehnung an die IUPAC-Regeln bestimmt. Namensgeber der Kerneinheit in Dendrimeren ist die kürzeste Kette zwischen den gleichen Dendrons. Dem Namen folgt unmittelbar ein runder Klammersausdruck, der alle Positionsangaben der Bindungsstellen der gleichen Dendrons enthält. Hieraus geht die Bindungsmultiplizität hervor.

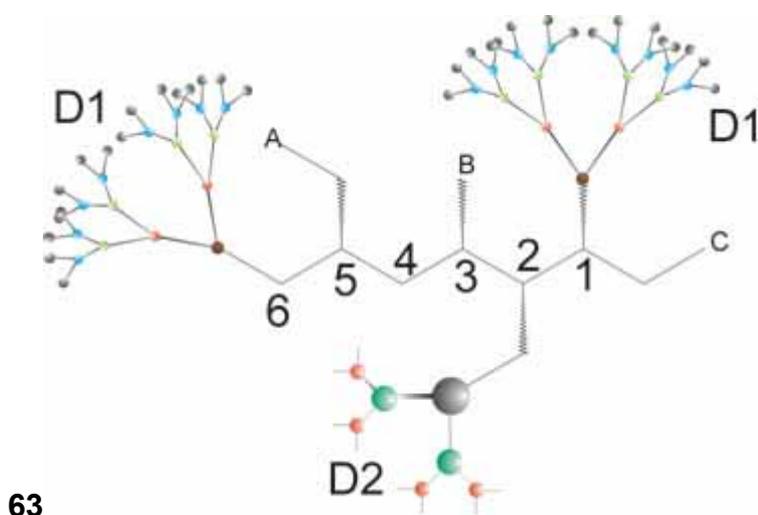


Abb. 3-31: Schematische Darstellung eines dendritisch substituierten Dendrimers

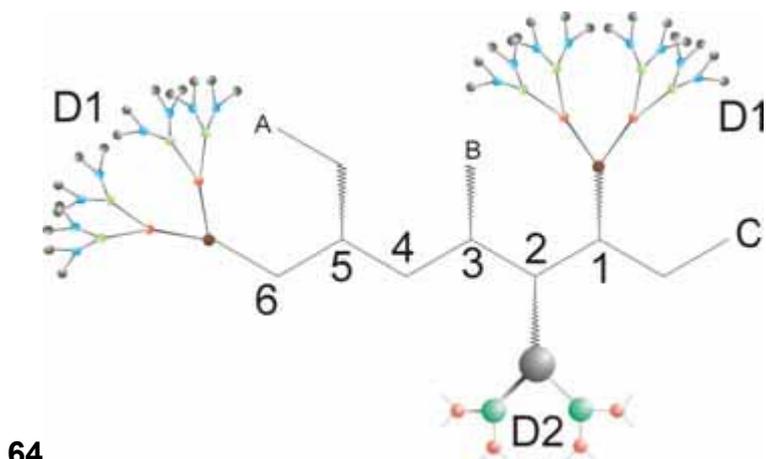
Das Beispiel **63** enthält drei dendritische Einheiten. Die Einheit D1 kommt zweimal vor. Der Molekülname erhält das Suffix **-kaskadan**, es handelt sich um ein Dendrimer. Diese beiden Dendrons werden durch eine sechsgliedrige Kette miteinander verbunden, die als Hexan(1,6) charakterisiert wird. Die dendritische Einheit D2 wird als **Kaskadyl**-Substituent behandelt. Es resultiert folgender Name für die Kerneinheit:

5-(A-methyl)-3-B-1-(C-methyl)-2-(D2-cascadyl)-hexan(1,6)

⁵⁸ Ähnlich der *Newcome*-Nomenklatur in Anlehnung an die Pionierarbeit von E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155-158

Der oben genannten Regel 4 entsprechend wird der dendritische Substituent zuletzt aufgeführt. Die Methylengruppe fungiert als Kerneinheit des dendritischen Substituenten D2 und wird in dessen Namen genannt.

Bildet die Kerneinheit des Dendrimers ebenfalls die Kerneinheit des Kaskadyl-Substituenten, so wird dies mit einer „0“ als Kerneinheit des dendritischen Substituenten symbolisiert, um Mehrfachnennungen zu vermeiden.



64

Abb. 3-32: Dendrimer mit Dendron, das keine eigene Kerneinheit besitzt

In Abb. 3-32 ist das Dendrimer (Kaskadan) **64** abgebildet, das ein Dendron (Kaskadyl-Rest D2) enthält, das keine eigene Kerneinheit besitzt. Der Name wird im Abschnitt 3.6.6 hergeleitet.

- Die Aufzählung der einzelnen Gerüstbausteine in der dendritischen Einheit erfolgt in der Reihenfolge von der Verknüpfung an die Kerneinheit hin zu den Endgruppen. Die Atome der Gerüstbausteine werden von der weiter innen liegenden Verknüpfung nach außen hin nummeriert. Die innen liegende Verknüpfungsstelle wird dabei nicht mitgezählt. Die Kette endet mit dem Atom, von dem aus sich das Gerüst verzweigt. Sind die Äste der nächsten Generation mit unterschiedlichen Atomen verknüpft, so endet die Kette mit dem verzweigenden Atom, das weiter vom Kettenanfang entfernt ist.

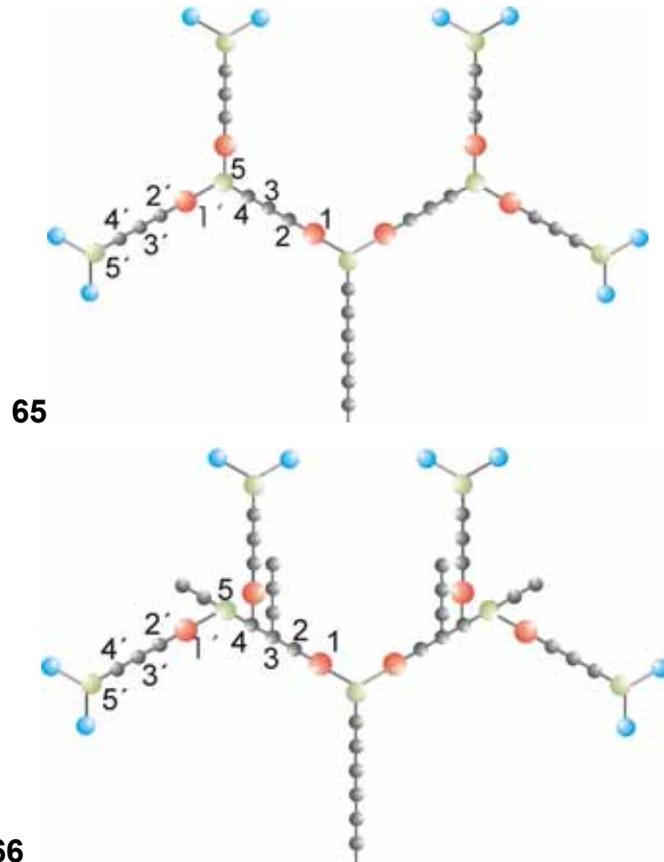


Abb. 3-33: Beispiel für die Numerierung der Atome

Der Name der Gerüstbausteine beinhaltet nicht die längste Kette, sondern nur die Kette zwischen zwei Verzweigungen.

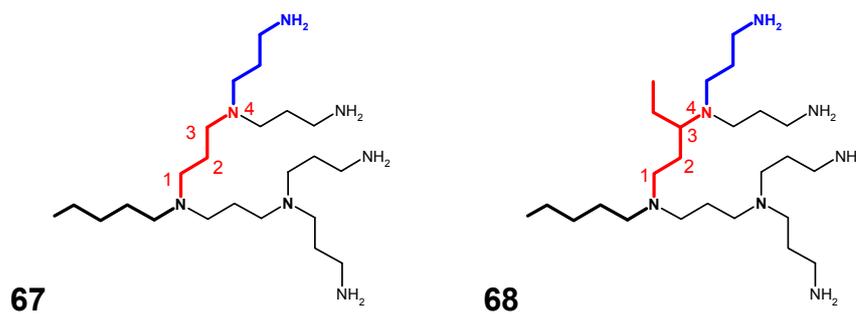


Abb. 3-34: Ausschnitt aus Polyamin-Strukturen

An den in Abb. 3-34 gezeigten Beispielen soll dies anhand der rot hervorgehobenen Äste demonstriert werden.

Molekül **67**: 4-aza-butyl(4,4)

Molekül **68**: 4-aza-3-ethyl-butyl(4,4)

Die Namen aller Äste enden mit einem runden Klammersymbol, der die Angabe der Verzweigungsstellen - hier zweimal, daher 4,4 - beinhaltet. Entscheidend ist, daß die Selbstähnlichkeit des Gerüsts so einfach wie möglich wiedergegeben wird.

8. Die einzelnen Untereinheiten, Äste oder Generationen, die zwei Verzweigungen miteinander verbinden, werden in geschweifte Klammern geschrieben. Im Klammerterm stehen hinter dem Namen in runden Klammern die Verzweigungspositionen (vgl. Vorgehen bei der Benennung der Kerneinheit), außerhalb der geschweiften Klammern steht hochgestellt die Ordnungszahl der Generation, die von den Untereinheiten gebildet wird, und tiefgestellt die Anzahl der sich durch die Verzweigungen ergebenden Einheiten pro Generation gefolgt von einem kleinen „x“ (von „number“). Die Namen der einzelnen Untereinheiten werden durch Doppelpunkte von der Kerneinheit und voneinander getrennt. Die Endgruppen werden durch Doppelpunkte von der äußersten Generation getrennt. Die Summe der Endgruppen wird als Index hinter dem Namen aufgelistet. Die Benennung der Endgruppen startet an der Bindungsstelle zum Dendrimer, die nicht mitgezählt wird, und erfolgt nach den IUPAC-Regeln.

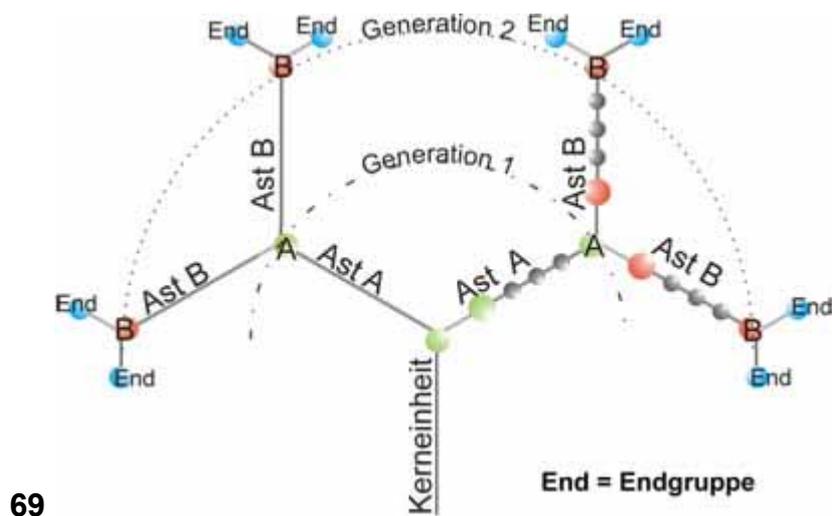


Abb. 3-35: Vereinfachte Darstellung einer dendritischen Einheit, End = Endgruppen

Der Name der vereinfachten Beispielverbindung **69** in Abb. 3-35 lautet demnach:

Kerneinheit(1,1) : {Ast A (A,A)}_{2x}^{G1} : {Ast B (B,B)}_{4x}^{G2} : End₈-kaskadan

9. Wiederholt sich eine Einheit in verschiedenen aufeinanderfolgenden Generationen, wird die Generationenzahl sowie die Häufigkeit der Einheiten pro Generation durch Kommata getrennt im Exponenten bzw. im Index angehängt. Das „x“ hinter dem Multiplikator im Index verhindert, daß die Aufzählung der Multiplikatoren als Dezimalzahlen oder Lokanten interpretiert werden können. Als Beispiel wird die in Abb. 3-36 vereinfacht dargestellte Struktur benannt:

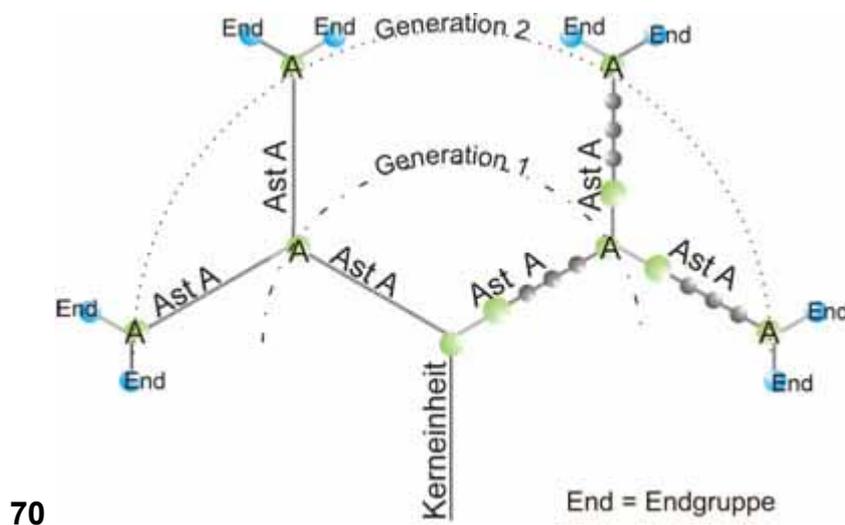


Abb. 3-36: Änderung gegenüber 65: Ast B → Ast A

Kerneinheit(1,1) : {Ast A (A,A)}_{2x,4x}^{G1,G2} : End₈-kaskadan

Wiederholen sich die gleichen Einheiten in nicht direkt aufeinander folgenden Generationen, werden die einzelnen Generationen, in denen diese Einheiten vorkommen, mit Kommata getrennt in den Exponenten hinter den geschweiften Klammerterm geschrieben. In der gleichen Abfolge und durch Kommata getrennt wird die Anzahl der Einheiten je Generation als Index geschrieben. Die Einheiten, an denen die Endgruppen gebunden sind, werden als letzte aufgelistet.

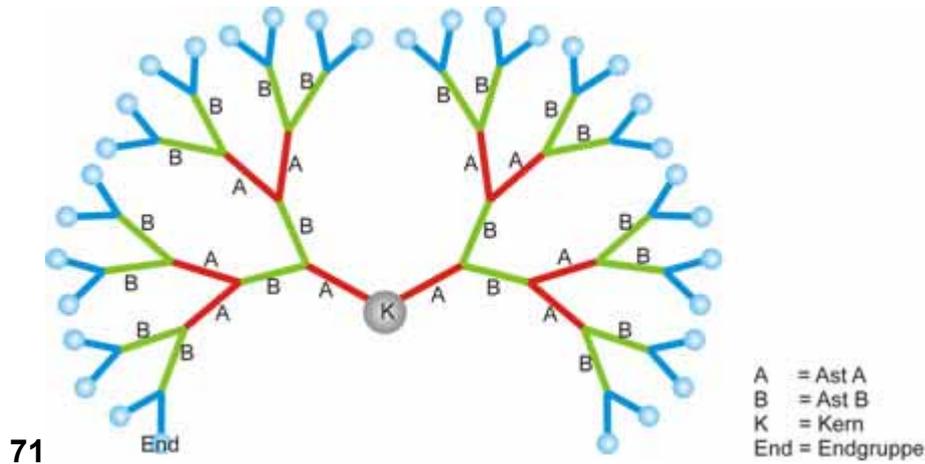


Abb. 3-37: Auf die vereinfachte Gerüststruktur reduzierte Wiedergabe einer dendritischen Struktur

Kerneinheit(1,1) : {Ast A (A,A)}_{2x,8x}^{G1,G3} : {Ast B (B,B)}_{4x,16x}^{G2,G4} : End₃₂—kaskadan

10. Treten in einer Generation verschiedene Gerüsteinheiten auf, werden diese in einem geschweiften Klammerterm nach zunehmender Kettenlänge aufgelistet und jeweils in spitze Klammern geschrieben. Die Häufigkeit wird durch einen Index, der aus der Anzahl und einem kleinen „x“ zusammengesetzt ist, hinter den spitzen Klammern angegeben.

Bezüglich der Struktur der dendritischen Einheiten müssen zwei Arten auseinandergelassen werden: symmetrischer (z.B. in Molekül **72**) und unsymmetrischer (z.B. Molekül **73** und **74**) Gerüstaufbau.

Ist die dendritische Struktur symmetrisch (Molekül **72**) aufgebaut, werden die unterschiedlichen Äste, die in einer Generation vorkommen, nach zunehmender Kettenlänge aufgelistet und mit den Indizes, die die Anzahl der Äste pro Generation angeben, versehen.

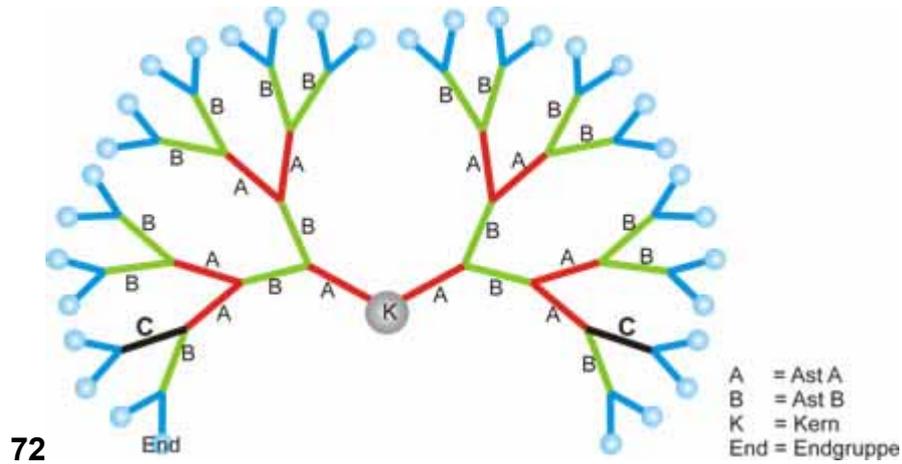


Abb. 3-38: Dendritische Struktur mit verschiedenen Gerüsteinheiten in einer Generation

Kerneinheit(1,1): {Ast A (1,1)}^{G1,G3}_{2x,8x} : {Ast B (1,1)}^{G2}_{4x} : {<Ast B (1,1)>_{14x} <Ast C (1,1)>_{2x}}^{G4}_{16x} : End₃₂ – kaskadan

Der Index hinter den geschweiften Klammern gibt die Summe der Gerüsteinheiten in der entsprechenden Generation an.

Sind die Gerüsteinheiten nicht symmetrisch in den dendritischen Einheiten verteilt, so sind die unterschiedlichen Einheiten als **Kaskadyl**-Substituenten zu behandeln. Die geringfügige Veränderung von Molekül **73** gegenüber Molekül **72** verdeutlicht dies.

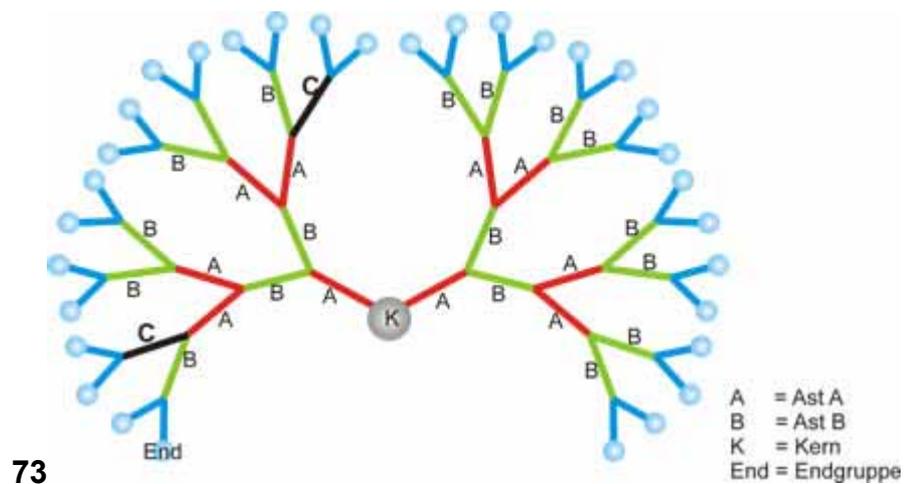


Abb. 3-39: Dendritische Struktur mit gegenüber dem in Abb. 3-38 dargestellten Dendrimer verändertem Substitutionsmuster

Der Name von Molekül **73** lautet:

$(A(1,1) : \{\text{Ast A (1,1)}\}_{4x}^{G2} : \{\text{Ast B (1,1)}\}_{2x,8x}^{G1,G3} : \text{End}_{16} - \text{kaskadyl}) - (A(1,1) : \{\text{Ast B (1,1)}\}_{2x}^{G1} : \{\text{Ast A (1,1)}\}_{4x}^{G2} : \{\text{Ast C (1,1)}\}_{2x}^{G3} : \text{End}_{16} - \text{kaskadyl}) - K$

Da die Äste C in dem linken Dendron symmetrisch verteilt sind, gibt der Name die Struktur analog zu dem Namen des Moleküls **72** exakt wieder.

Können die dendritischen Strukturen aufgrund unsymmetrischer Verteilung der einzelnen Äste im dendritischen Gerüst nicht nach den oben aufgelisteten Regeln benannt werden, müssen die Verknüpfungen zwischen den Verzweigungsstellen und den Ästen der darauf folgenden Generation zusätzlich gekennzeichnet werden.

Die genaue Beschreibung der Verknüpfungsstellen erfolgt durch Exponenten hinter den Positionsangaben der Verzweigungen. Kommt eine Verzweigungseinheit mehrfach vor, werden die Positionsangaben der gleichen Verzweigungseinheiten im runden Klammerterm durch Schrägstriche voneinander getrennt aufgelistet. Die Verzweigungseinheit mit der höchsten Priorität (längste Kette, bei Gleichheit entscheidet die nächste Generation) in der kleinsten Generation erhält den kleinsten Exponenten. Die Numerierung wird, falls erforderlich, in den weiter außen liegenden Generationen fortgesetzt. Um die Kennzeichnung der Verzweigungsstellen in Molekül **74** (Abb. 3-40) hervorzuheben, wurden den Verzweigungsstellen keine Positionsnummern zugewiesen. Im Namen werden diese durch farbige Kugeln wiedergegeben.

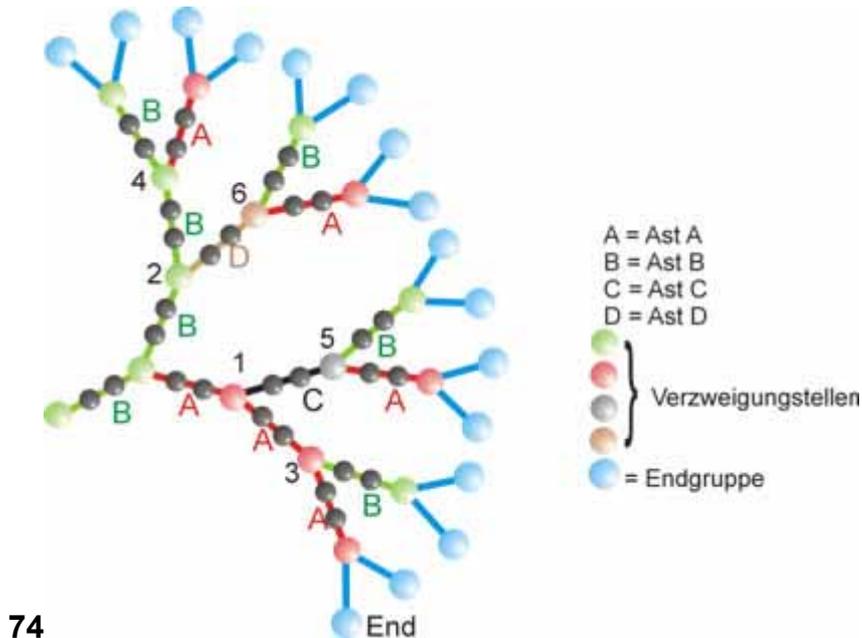
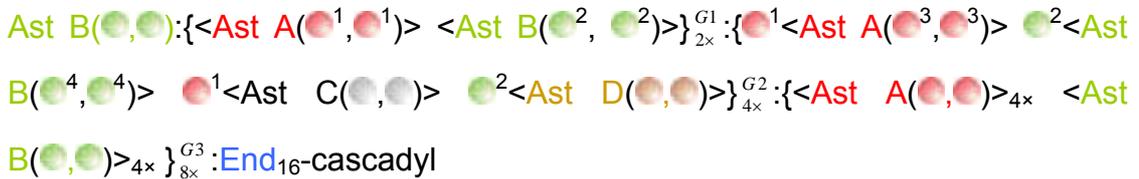


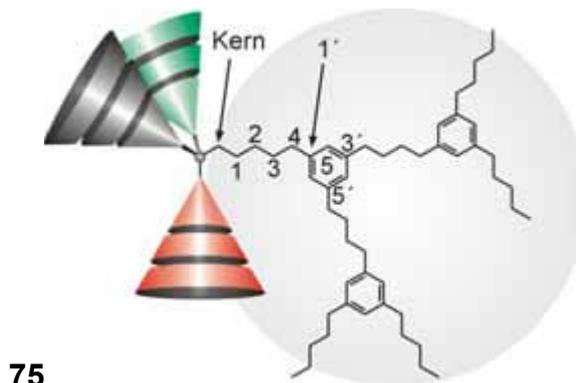
Abb. 3-40: Beispiel für ein unsymmetrisch aufgebautes Dendron

Den an die nummerierten Verzweigungen gebundenen Ästen wird die Nummer der entsprechenden Verzweigung vorangestellt. Als Name für das Dendron **74** ergibt sich:



Sind verschiedene Namen zur exakten Benennung des Moleküls möglich, so ist – wie immer in der IUPAC-Nomenklatur - der kürzere zu bevorzugen.

- Die Numerierung von Aren enthaltenden Systemen wird anhand des Beispiels **68** gezeigt. Das aromatische System, hier ein Phenyl-Ring, wird in Anlehnung an die *Noda*-Nomenklatur als ein Kettenglied gezählt. Die Numerierung der Ringatome im aromatischen System beginnt an der Verknüpfungsstelle, an der das vom Kern kommende dendritische Gerüst an das aromatische System bindet. Die Positionsnummern im Ring erhalten einen Hochstrich, damit sie nicht mit den Kettenpositionen verwechselt werden. Die Richtung der Numerierung erfolgt gemäß den IUPAC-Regeln.



75

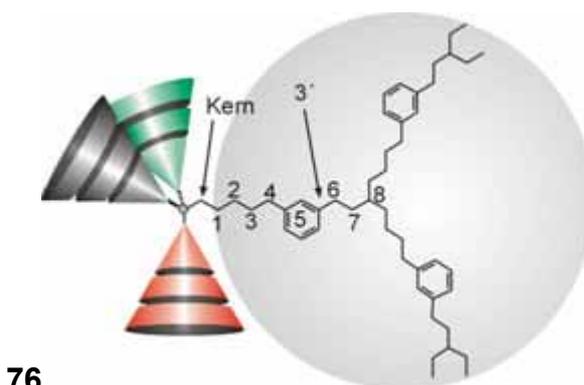
Abb. 3-41 Dendron, das Aren-Einheiten enthält; Kern = Kerneinheit des Dendrons

Im Dendron **75** ist das selbstähnliche Gerüst aus Phenylringen und aus viergliedrigen Ketten aufgebaut. Die Kerneinheit (Kern) des Dendrons besteht aus einer Methylengruppe. Für das rechts neben den Kegeln in der Lewisformel dargestellte Dendron resultiert der Name:

(Methyl(1):{5-(phenyl-3',5'-diyl)-pentyl(3',5')}^{G₁,G₂}_{1x,2x}:(pentyl)₄)-cascadyl.

Im folgenden Beispielmolekül **76** befinden sich die Verzweigungsstellen an den Kettenenden (jeweils Position 8), deren fünftes Kettenglied ein aromatisches Ringsystem (Benzolring) ist. Der Name des Dendrons würde lauten:

(Methyl(1):{5-(phenyl-3'-yl)octyl(7,7)}^{G₁,G₂}_{1x,2x}:ethyl₄)-cascadyl



76

Abb. 3-42: Dendron, das aromatische Einheiten enthält, die keine Verzweigungsstelle darstellen; Kern = Kerneinheit des Dendrons

3.6.3 Übersicht

1. Dendritische Strukturen bestehen aus selbstähnlichen Einheiten.
2. Eine dendritische Struktur besteht aus einer Kerneinheit und einer dendritischen Einheit.
3. Enthält ein Molekül eine bzw. nur verschiedene dendritische Strukturen, werden die dendritischen Strukturen (=Dendrons) als Substituenten behandelt und erhalten das Suffix **-kaskadyl**. Sind in einem Molekül mindestens zwei Dendrons gleich, erhält es im Namen das Suffix **-kaskadan**.
4. Mit jeder Verzweigungseinheit wird eine Generation abgeschlossen. Die Endgruppen bilden keine Generation.
5. Die Auflistung mehrerer unterschiedlicher Dendrons beginnt mit dem Dendron, das die längste Kette in der 1. Generation besitzt. Bei Gleichheit entscheidet die nächste Generation.
6. Der Name der Kerneinheit in Dendrimeren wird von der kürzesten, am wenigsten verzweigten Kette abgeleitet, die die gleichen Dendrons miteinander verbindet. Die Positionen, an denen die Dendrons an die Kerneinheit gebunden sind, werden in runden Klammern hinter dem Namen der Kerneinheit aufgeführt.
7. Die Gerüst-atome in den Ästen werden von innen nach außen nummeriert, wobei die innen liegende Verzweigung nicht mitgezählt wird. Die Länge der Kette stellt die kürzeste Verbindung zwischen den Verzweigungsstellen dar.
8. Dem Namen der Kerneinheit folgen die Namen der Gerüsteinheiten. Diese stehen in geschweiften Klammern. Hinter dem geschweiften Klammerterm steht als Exponent ein „G“ (=Generation) gefolgt von der Ordnungszahl der Generation, als Index die Summe der Gerüsteinheiten gefolgt von einem „x“ in der entsprechenden Generation. Die einzelnen Generationen werden durch Doppelpunkte voneinander und von den Endgruppen getrennt. Die Anzahl der Endgruppen wird durch einen Index angegeben.
9. Wiederholt sich eine Einheit in mehreren Generationen, werden diese durch Kommata getrennt in den Exponenten hinter der geschweiften Klammer aufgelistet. In analoger Reihenfolge wird die Anzahl der Gerüsteinheiten in den entsprechenden Generationen geschrieben. Ebenso wird verfahren, wenn die

- Generationen nicht unmittelbar aufeinander folgen. Die Generationen werden zuletzt aufgelistet, die das dendritische Gerüst abschließen.
10. Sind verschiedene Gerüsteinheiten symmetrisch in einer Generation verteilt, werden die Namen von spitzen Klammern umrahmt. Die spitzen Klammerterme werden nach steigender Kettenlänge geordnet und in dem geschweiften Klammerterm aufgeführt. Hinter den spitzen Klammern steht als Index, gefolgt von einem „x“, die Anzahl der Wiederholungen. Der Index hinter den geschweiften Klammern gibt die Summe der Gerüsteinheiten in der Generation wieder. Sind die verschiedenen Gerüsteinheiten nicht symmetrisch im Gerüst verteilt, muß das Gerüst in kleinere Dendrons zerlegt werden. Ist eine genaue Ortsangabe der Gerüsteinheiten erforderlich, werden die entscheidenden Verzweigungsstellen mit Exponenten versehen. Bei gleichen Verzweigungseinheiten werden diese durch Schrägstriche voneinander getrennt. Diese Verzweigungsstellen werden dem Namen der an sie geknüpften Gerüsteinheiten der Folgegeneration vorangestellt. Kommt eine Gerüsteinheit mehrfach vor, werden dem Namen alle Bindungsstellen an die vorhergehende Generation vorangestellt. Die Summe der Wiederholungen steht als Index, gefolgt von einem „x“ hinter der spitzen Klammer.
 11. Aren-Einheiten werden in Anlehnung an die *Nodal*-Nomenklatur als ein Kettenglied gezählt. Die Ringatome werden nach den IUPAC-Regeln numeriert.

Das allgemeine Namensformat erhält folgendes Aussehen:

$\text{Kerneinheit}(a,b):\{ \langle \text{Ast } A(c,d) \rangle \langle \text{Ast } B(e,f) \rangle_{2x}^{G1} : \{c,d,e \langle \text{Ast } C(g,h) \rangle_{xx} \} f \langle \text{Ast } D(x,x)_{yx} \rangle \}_{(x+y)x}^{G2} : \text{End}_8\text{-kaskadan}$

3.6.4 Anwendung der Newkome-Nomenklatur und der Kaskadan-Nomenklatur auf einige dendritische Strukturen

An dem folgenden Beispiel **77** eines schematischen Dendrimers wird der Unterschied zwischen der *Newkome*-Nomenklatur und der hier vorgestellten Kaskadan-Nomenklatur demonstriert. In den ersten beiden Generationen sind die Numerierungen der Gerüstatome eingetragen. Hierdurch tritt deutlich hervor, daß die Kaskadan-Nomenklatur das selbstähnliche Gerüst des Dendrimers im Vergleich mit der *Newkome*-Nomenklatur stärker berücksichtigt. Ermöglicht wird dies durch, daß die Richtung, in der die Gerüstatome numeriert werden, umgekehrt wird. Eine Folge davon ist, daß eine Verzweigung nicht in einem Atom liegen muß (vgl. Molekül **77a** und **77b**).

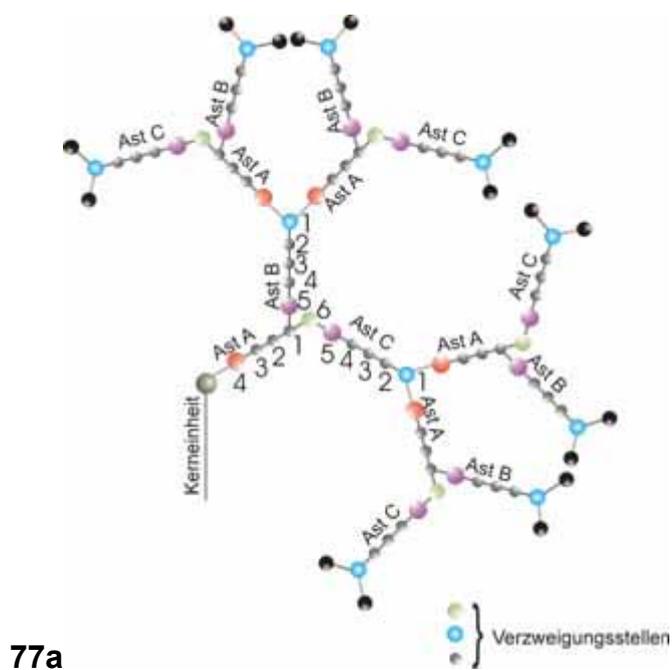


Abb 3-43: Dendron, das nach den *Newkome*-Regeln numeriert wurde

Verbindungsname nach der *Newkome*-Nomenklatur:

16-Kaskade:Kerneinheit[2-1,1]:((4-●-butyliden):(1-●-5-●-pentylidene:1-●-5-●-6-●-hexyliden))²:end₁₆

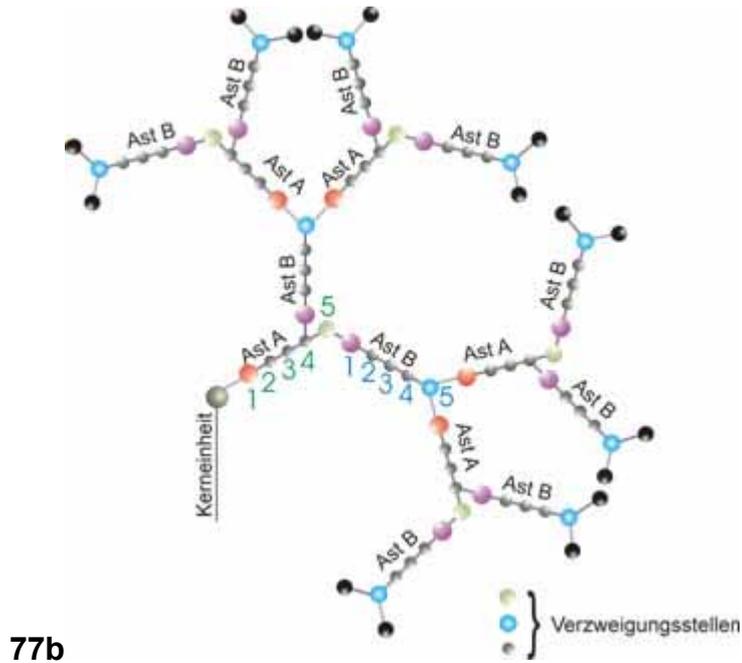


Abb. 3-44: Nach der Kaskadan-Nomenklatur beziffertes Dendron

Verbindungsname nach der Kaskadan-Nomenklatur:

Kerneinheit: {1-●-5-●-pentyl(5,4)}^{G^{1,G³}_{1x,4x} : {1-●-5-●-pentyl(5,5)}^{G^{2,G⁴}_{2x,8x} : end₁₆-kaskadan}}

Anhand des Dendrimers **78** sollen die Unterschiede aufgezeigt werden, die sich bei der Benennung nach den Regeln der IUPAC-, der *Newcome*- und der Kaskadan-Nomenklatur ergeben.

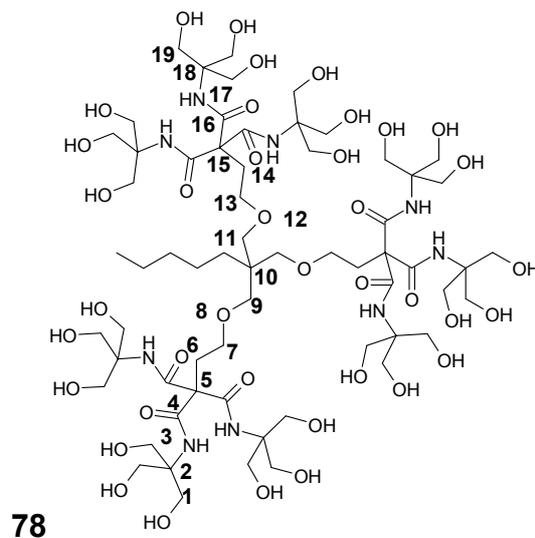


Abb. 3-45: Strukturformel eines auch als Arborol bezeichneten Dendrimers

Die Numerierung der längsten Kette ist in Molekül **78** eingetragen. Diese bildet das Namensgerüst bei der Benennung nach den IUPAC-Regeln. Es resultiert der Name: 1,19-Dihydroxy-N,N',N'',N'''-tetrakis[2-hydroxy-1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl]-10-[[4-[[2-hydroxy-1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl]amino]-3,3-bis[[[2-hydroxy-1,1-bis(hydroxymethyl)ethyl]amino]carbonyl]-4-oxobutoxy]methyl]-2,2,18,18-tetrakis(hydroxymethyl)-4,16-dioxo-10-pentyl-8,12-dioxa-3,17-diazanonadecane-5,5,15,15-tetracarboxamide
Die Identifikation und Lokalisation der übrigen funktionellen Gruppen ist aus dem Namen kaum mehr möglich.

Unter Anwendung der *Newkome*-Nomenklatur erhält man den Namen:

27-Kaskade:hexan[3-1,1,1]:(4-oxapentyliden):(3-oxo-2azapropyliden):methanol

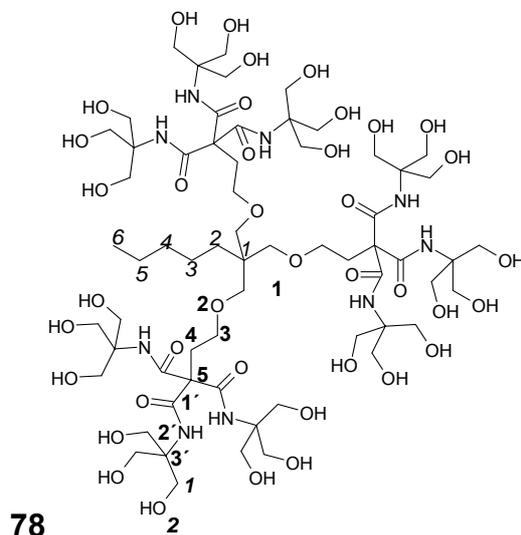
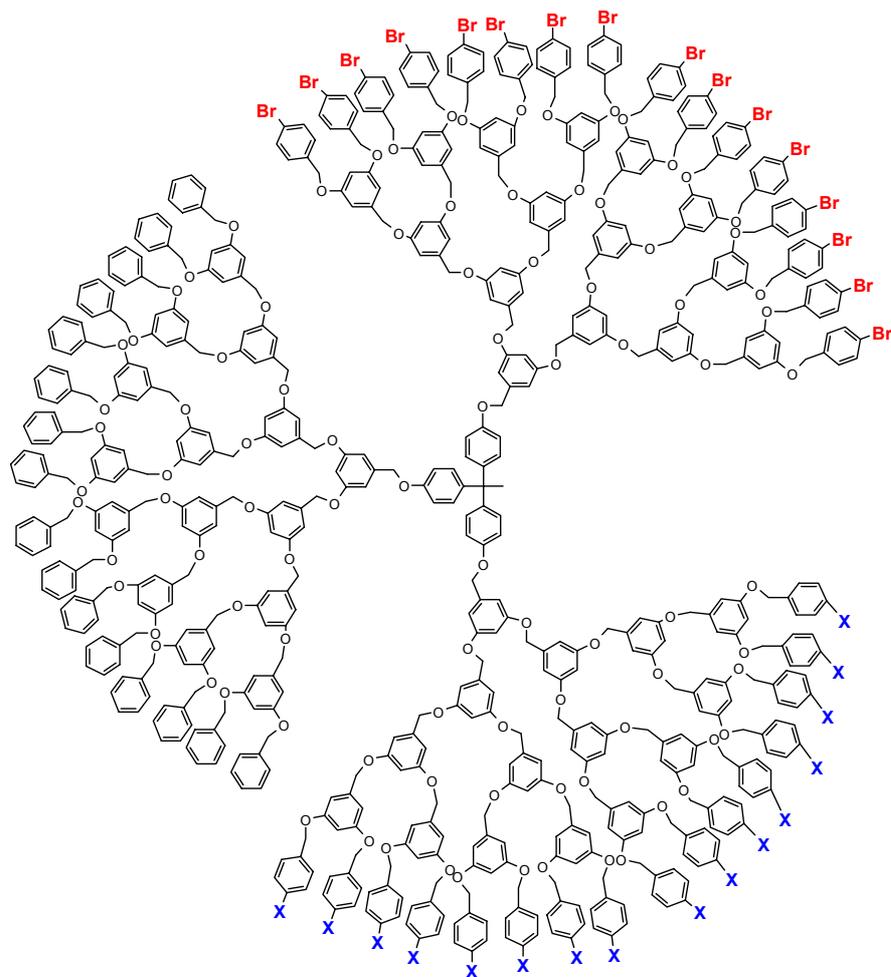


Abb. 3-46: Hydroxy-terminiertes Dendrimer, in dem die Numerierung der Gerüsteinheiten nach der Kaskadan-Nomenklatur eingetragen sind.

Dieser weist bereits auf den schalenförmigen Aufbau des Moleküls hin. Eine weitere Präzisierung erfährt der Name, wenn man die Kaskadan-Nomenklaturregeln auf die Struktur **78** anwendet.

Hexan(1,1,1):{2-oxapentyl(3,3,3)}^{G¹}_{3x}:{1-oxo-2-azapropyl(3,3,3)}^{G²}_{9x}:hydroxymethyl₂₇-kaskadan

Anzahl und Ort der einzelnen Gerüsteinheiten werden anschaulich wiedergegeben. Bei den folgenden Strukturen **79** und **80** werden lediglich die Namen, die sich aus den *Newkome*- und den Kaskadan-Nomenklaturregeln ergeben, aufgeführt.



79

Berücksichtigt man, daß für X als Paltzhalter für ein Wasserstoff-, Bromatom oder eine Methylgruppe steht, resultieren folgende Namen nach der *Newkome*-Nomenklatur:

für X = H

48-Cascade:ethan[3-1,1,1] : bis[(5-(2-p-phenyl-2-oxaethyl)-1,3-phenylen) : (5-(2-oxaethyl)-1,3-phenylen)³ : (2-oxaethyl)benzen]-[(5-(2-p-phenyl-oxaethyl)-1,3-phenylen):(5-(2-oxaethyl)-1,3-phenylen)³ : 4-(2-oxaethyl)-1-bromobenzen]

für X = Br

48-Cascade:ethan[3-1,1,1]:[(5-(2-p-phenyl-2-oxaethyl)-1,3-phenylen):(5-(2-oxaethyl)-1,3-phenylen)³:(2-oxaethyl)benzen]-bis[(5-(2-p-phenyl-oxaethyl)-1,3-phenylen):(5-(2-oxaethyl)-1,3-phenylen)³:4-(2-oxaethyl)-1-bromobenzen]

für X = Methyl

48-Cascade:ethan[3-1,1,1]:[(5-(2-p-phenyl-2-oxaethyl)-1,3-phenylen):(5-(2-oxaethyl)-1,3-phenylen)³:(2-oxaethyl)benzen]-[(5-(2-p-phenyl-oxaethyl)-1,3-phenylen):(5-(2-oxaethyl)-1,3-phenylen)³:4-(2-oxaethyl)-1-bromobenzen]- [(5-(2-p-phenyl-oxaethyl)-1,3-phenylen):(5-(2-oxaethyl)-1,3-phenylen)³:4-(2-oxaethyl)-1-methylbenzen]

Benennt man diese Moleküle nach den Regeln der Kaskadan-Nomenklatur, erhält man die Namen:

für X = H

1-(Phenyl (4') : {1-oxa-3-(phenyl-3',5'-diyl)propyl(3',5')}_{1x,2x,4x,8x}^{G1,G2,G3,G4} : (1-oxa - 4'-brombenzyl)₁₆-kaskadyl)-ethan(1,1)-phenyl(4) : {1-oxa-3-(phenyl-3',5'-diyl)propyl(3',5')}_{2x,4x,8x,16x}^{G1,G2,G3,G4} : (1-oxa-benzyl)₃₂ - kaskadan

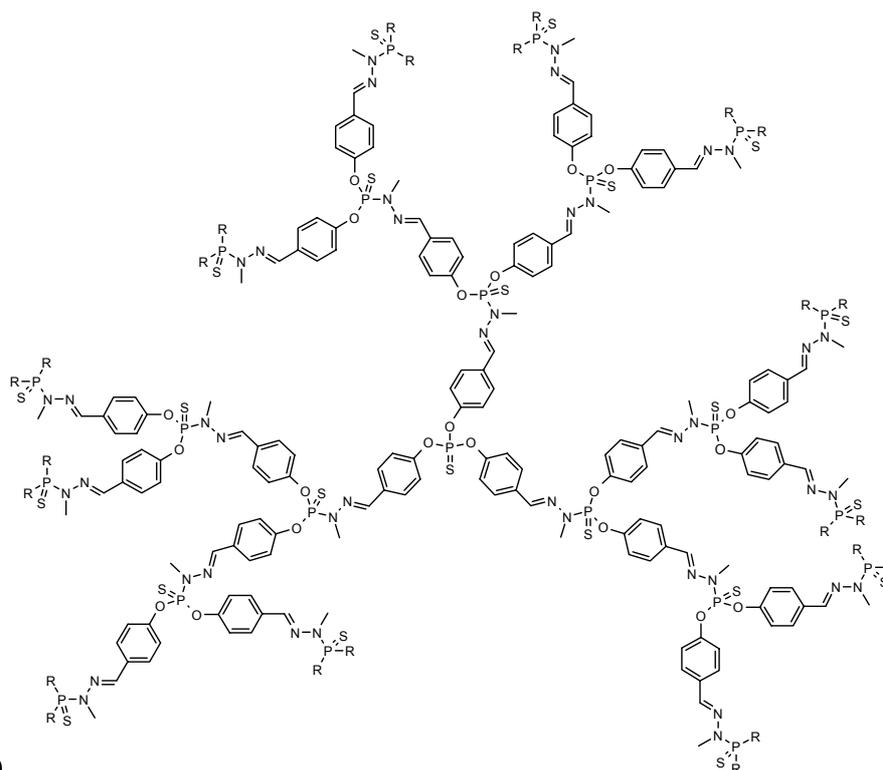
für X = Br

1-(Phenyl (4'') : {1-oxa-3-(phenyl-3',5'-diyl)propyl(3',5')}_{1x,2x,4x,8x}^{G1,G2,G3,G4} : (1-oxa - benzyl)₁₆-kaskadyl)-ethan(1,1)-phenyl(4) : {1-oxa-3-(phenyl-3',5'-diyl)propyl(3',5')}_{2x,4x,8x,16x}^{G1,G2,G3,G4} : (1-oxa-4'-brombenzyl)₃₂-kaskadan

für X = Methyl

1-(Phenyl(4) : {1-oxa-3-(phenyl-3',5'-diyl)propyl(3',5')}_{1x,2x,4x,8x}^{G1,G2,G3,G4} : (1-oxa-benzyl)₁₆ - kaskadyl) - 1-(phenyl(4') : {1-oxa-3-(phenyl-3',5'-diyl)propyl(3',5')}_{1x,2x,4x,8x}^{G1,G2,G3,G4} : (1-oxa-4-brombenzyl)₁₆-kaskadyl)-1-(phenyl(4'') : {1-oxa-3-(phenyl-3',5'-diyl)propyl(3',5')}_{1x,2x,4x,8x}^{G1,G2,G3,G4} : (1-oxa-4-methylbenzyl)₁₆-kaskadyl)-ethan

Das Dendrimergerüst **80**, das die Heteroatome Phosphor, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, erhält die im folgenden aufgeführten Namen.



80

Name nach der *Newkome*-Nomenklatur

24-Kaskade:thiophosphor(V)[3]: (1-thiophosphor(V)-2-Methyl-2,3-diaza-3-en-5-phenyl(4')-pentylyden[2-5,5])³:R

Name nach der Kaskadan-Nomenklatur:

Thiophosphor(V)(1,1,1):{1-phenyl(4')-2-en-3-aza-4-(methyl)aza-5-(thio)phosphapentyl(5,5)}^{G1,G2,G3}_{3x, 6x,12x}:R₂₄-kaskadan

3.6.5 Vergleich zwischen Newkome-Nomenklatur und Kaskadan-Nomenklatur

	<i>Newkome</i> -Nomenklatur	<i>Kaskadan</i> -Nomenklatur
Name	Cascade (Präfix)	Kaskadan (Suffix): mehr als 2 gleiche Substituenten, ~kaskadyl (Suffix): einmaliger Substituent
Kerneinheit		
Benennung	nach IUPAC	nach IUPAC, (kürzeste unverzweigte Kette bei Dendrimeren)
Numerierung	nach IUPAC	nach IUPAC
Angabe der Bindungsmultiplizität	in eckigen Klammern, gefolgt von der Positionsangabe (z.B. [3])	
Angabe der Verknüpfungspositionen	durch Bindestrich von der Bindungsmultiplizität getrennt	in runden Klammern hinter dem Namen

Gerüsteinheiten		
	Glieder werden einzeln aufgezählt	Glieder werden einzeln aufgezählt
Numerierung	von außen liegender Verzweigung (inkl.) bis zur nächsten, weiter innen liegenden Verzweigung (exkl.)	von innen liegender Verzweigung (exkl.) bis zur nächsten, weiter außen liegenden Verzweigung (inkl.)
Angabe der Bindungsmultiplizität	ja (im Astnamen)	Anzahl der Verzweigungspositionen
Angabe der Verknüpfungsstellen mit der nächsten Generation	Automatisch das erste Kettenglied	in runden Klammern hinter dem Namen
Angabe der Generationen	nein	als Exponent hinter dem Klammerterm der Gerüsteinheiten
Angabe der generationenweisen Wiederholungen	Exponent hinter dem in Klammern stehenden Namen	Auflistung der Angabe der Generationen im Exponenten
Angabe der Gerüsteinheiten pro Generation		Index hinter dem Klammersausdruck
Trennzeichen zwischen den Gerüsteinheiten	Doppelpunkt	Doppelpunkt

Endgruppen		
Angabe der Anzahl der Endgruppen	vor dem Molekülnamen	als Index hinter der Endgruppen
Benennung	nach IUPAC – Endgruppe wird als nicht gebundenes Molekül behandelt	nach IUPAC

3.6.6 Anwendungsbeispiel

Zur Erläuterung der Regeln werden die Namen einiger Verbindungen hergeleitet. In Abb. 3-32 ist ein Kaskadan dargestellt, das an der Position „2“ der Kerneinheit einen Kaskadyl-Rest trägt, der keine eigene Kerneinheit besitzt. Die Kerneinheit wird durch den Namen (5-(A-methyl)-3-B-1-(C-methyl)-2-(0:D2-kaskadyl)-hexan(1,6) charakterisiert. Um anzuzeigen, daß der Kaskadyl-Rest D2 keine eigene Kerneinheit besitzt, wird eine „0“ als Kerneinheit dem weiteren Namen vorangestellt.

Die Vorgehensweise wird mit Hilfe der in Abb. 3-47 gezeigten Moleküle konkretisiert. Die dendritische Struktur besteht aus einem fokalen Punkt (Kern = ●) und insgesamt vier Dendrons.

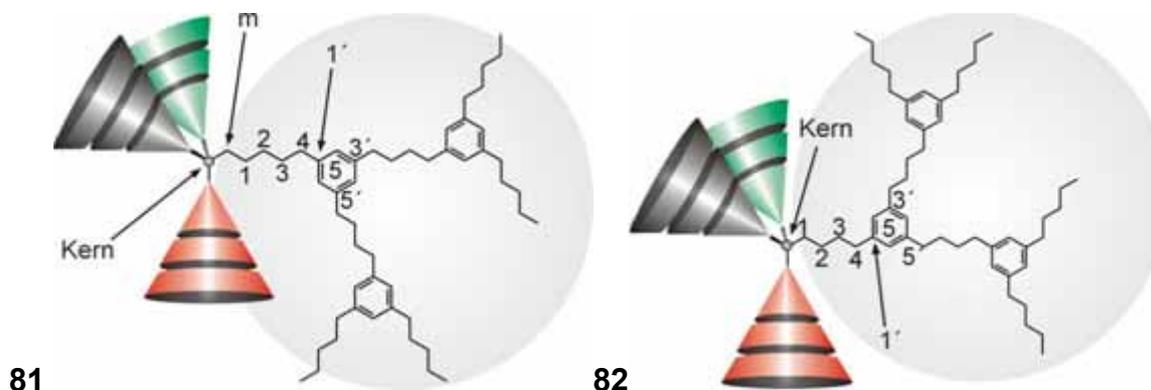
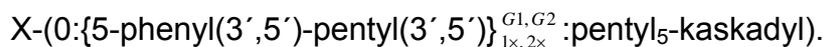


Abb. 3-47: Beispiel zur Erläuterung des Namens eines Dendrons in Abhängigkeit der übrigen Substituenten

Bei den folgenden Betrachtungen liegt das Interesse ausschließlich auf dem Namen des auf der rechten Seite der Moleküle in der Lewisformel dargestellten Dendrons. Im allgemeinen Fall sind alle Dendrons unterschiedlicher Struktur ($\nabla \neq \nabla \neq \nabla \neq$ Lewisformel). Hieraus resultiert, daß es sich bei allen Dendrons um Kaskadyl-Substituenten der Kerneinheit (●) handelt. Im Fall **81** ist das Dendron über eine Methylenbrücke (m), die die Kerneinheit des Dendrons darstellt, mit dem fokalen Punkt (●) verbunden. Für das Dendron läßt sich der Name



ableiten. In Molekül **82** teilt sich das Dendron die Kerneinheit (●) mit den übrigen Dendrons. Der Name des Dendrons lautet nun:



Der Platzhalter „X“ steht für die Position, an der das Dendron an die Kerneinheit (●) gebunden ist. Die Null symbolisiert die Tatsache, daß es eine übergeordnete Struktureinheit gibt, die als Kerneinheit fungiert.

3.6.7 Vereinfachungen und Reduzierung der Angaben über strukturelle Eigenschaften einer dendritischen Struktur

Die exakte Bezeichnung von Dendrimern ist bei entsprechender Komplexität und höheren Generationen sowie defekten Molekülen nicht einfach und oft zeitraubend, da viele Regeln berücksichtigt werden müssen. Daher scheint es sinnvoll, wie es im täglichen Sprachgebrauch üblich ist, abgekürzte Namen zu verwenden. Dabei ist hier nicht an Trivialnamen gedacht, die völlig von der logischen Nomenklatur abweichen, sondern von konkreten und gezielten Kürzungen von bestimmten Elementen des exakten Namens. Dabei können z.B. auch Moleküle annähernd charakterisiert werden, wenn nicht alle charakteristischen Bauelemente exakt genannt oder zugeordnet werden. So sind beispielsweise alleine die Angaben der Art und Anzahl der terminalen Gruppen oder der vorliegenden Generationenzahl schon wichtige Argumente bei Diskussionen über Dendrimere im Laboratorium.

Wir schlagen daher vor, den Namen für dendritische Moleküle aus bestimmten vergebenen Bausteinen in logischer Abfolge aufzuschreiben, so wie dies in der folgenden Formel (Abb. 3-48) gezeigt ist. Unter Verwendung von Rechtecken werden die verfügbaren oder entscheidenden Daten angegeben.

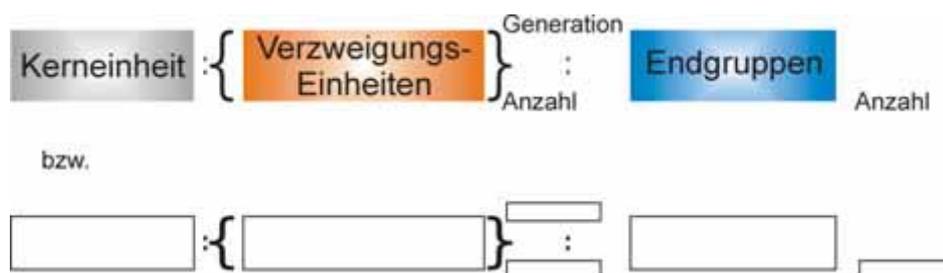


Abb. 3-48: Vereinfachtes Schema für die teilweise Benennung von dendritischen Molekülen

In dieses allgemeine Namensschema können nun beliebige einfach und rasch zur Verfügung stehende Elemente eingetragen werden, z. B. Generationenzahl, die Anzahl der Endgruppen etc.. Andere Angaben, deren Eruiierung langwierig oder nach den Regeln schwierig ist, können zunächst weggelassen werden. Der entstehende Name ist dann zwar unvollständig, da er nicht alle Details enthält. Er ist dennoch durchaus verständlich und für die Kommunikation nützlich und ausreichend.

Im Grunde wird eine solche Vorgehensweise bereits seit langem im Sprachgebrauch realisiert und ist nicht nur für Dendrimere, sondern allgemein in der Chemie üblich, ohne allerdings systematisiert zu sein.

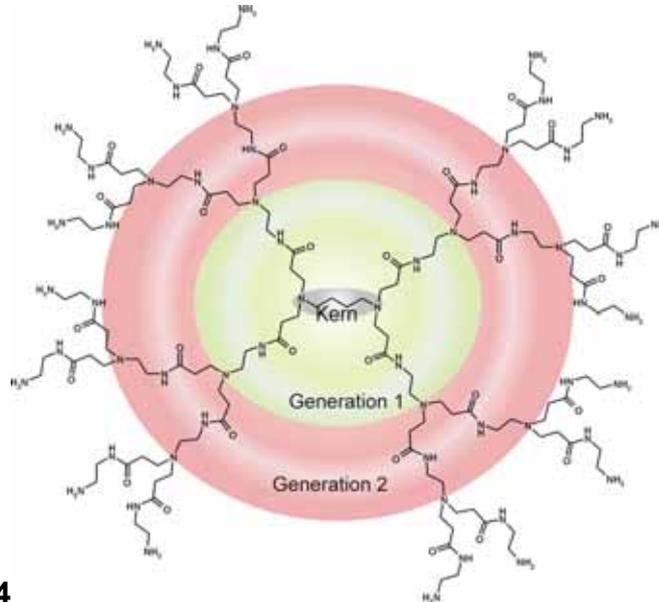
Möglicherweise könnte nach dem hier vorgestellten Baukastenprinzip in Zukunft eine sehr wünschenswerte „Universalnomenklatur“ für alle Verbindungsklassen aufgebaut werden. Hierbei bleiben zunächst schwierig einzuordnende, langwierig zu eruiierende oder von Regeln nicht erfasste Strukturteile unberücksichtigt. Außerdem können die für die Kommunikation wichtigen Verbindungsklassenbezeichnungen oder Familiennamen direkt aus den Einzelnamen durch Streichen von Detailangaben übrigbleiben. Die Zerlegung der Moleküle in ihre einzelnen, signifikanten Struktureinheiten würde darüber hinaus eine elektronische Archivierung und Recherche nachhaltig vereinfachen.

Anhand der bekanntesten und kommerziell erhältlichen Dendrimere soll zum Abschluß das Verfahren der kompletten Namensgebung und die vereinfachte Benennung demonstriert werden.

Bei dem in Abb. 3-49 gezeigten Molekül handelt es sich um die 2. Generation eines Dendrimers des Poly(propylenamin)amin-Typs (POPAM-Dendrimer oder PPI). Im Handel⁵⁹ ist es unter dem Namen DAB-Am-16, Polypropylenimine hexadecaamine Dendrimer, Generation 3.0 erhältlich.

⁵⁹ SigmaAldrich, Deutschland/Österreich, Katatlog 2005/06

Analog kann der Name eines Dendrimers des Poly(amido)amin-Typs (PAMAM-Dendrimer (Abb. 3-51)) vereinfacht werden. Im Handel ist es unter dem Namen PAMAM-50% C₁₂ Dendrimer, Generation 3 Solution⁵⁹ erhältlich.



84

Abb. 3-51: Die 2. Generation eines PAMAM-Dendrimers

Der vollständige Name nach der *Newkome*-Nomenklatur lautet:

16-Kaskade:1,4-diaminobutan[4-N,N,N',N']:(1,4-diaza-5-oxo-heptylidyn)²:aminoethan.

Nach der Kaskadan-Nomenklatur ergibt sich der Name

1,4-Diaminobutan[N,N,N',N']:{4,7-diaza-3-oxo-heptyl(7,7)}^{G1,G2}_{4x,8x}:3-aminoethyl₁₆-kaskadan.

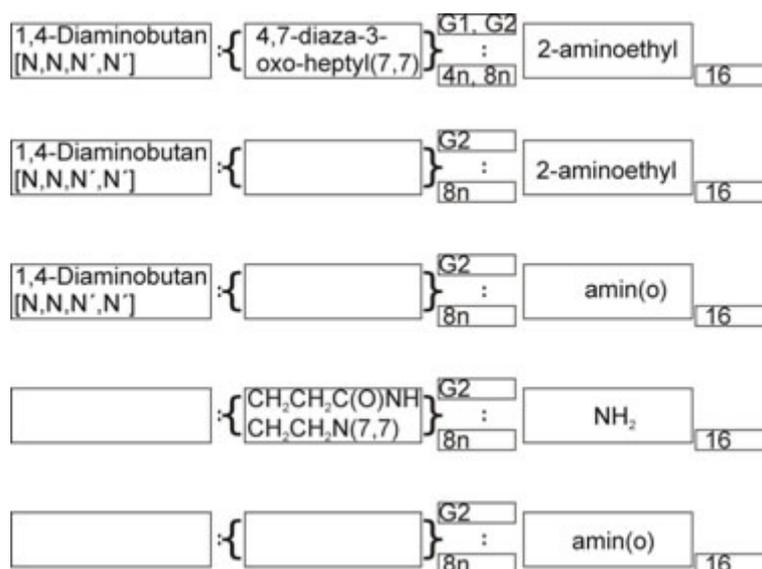


Abb. 3-52: Namensvereinfachung eines PAMAM-Dendrimers der 2. Generation

Die vereinfachten Namen erlauben es dem Chemiker, ohne die detaillierte Kenntnis der einzelnen Gerüsteinheiten die Strukturen unterschiedlicher Dendrimere miteinander zu vergleichen.

3.6.8 Zusammenfassung

Die von *Newkome* vorgeschlagene erste „dendritische“ Nomenklatur kann mit gutem Erfolg auf hochsymmetrische Dendrimere angewendet werden. Die neuen synthetischen Möglichkeiten haben hingegen zu einer Diversität in den Strukturen geführt, die nur noch äußerst umständlich mit der *Newkome*-Nomenklatur benannt werden können.

Die hier aufgearbeitete neue Nomenklatur, die Kaskadan-Nomenklatur, ermöglicht es, dendritische Strukturen als Dendrimer oder Dendron zu behandeln. Dies wird direkt im Namen verdeutlicht und ist für den täglichen Sprachgebrauch sinnvoll. Die konsequente Richtung der Numerierung der Gerüst-atome (immer von innen nach außen) unterstreicht die radiale Struktur, die immer von einem Zentrum, der Kerneinheit, ausgeht. Durch die Aufnahme der Generationenzahl in den Namen wird die schalenähnliche Struktur der Dendrimere anschaulich wiedergegeben. Die Indizes weisen zusammen mit den in runden Klammern stehenden Verzweigungsstellen auf die Bindungsmultiplizitäten hin. Der Verzicht auf eckige

Klammern, die in der IUPAC-Nomenklatur in der Regel bei der Benennung polycyclischer Verbindungen Verwendung finden, gibt dem Namen ein einheitliches Aussehen. Die Kaskadan-Nomenklatur kommt mit von den IUPAC-Regeln bekannten Multiplikatoren, die als Indizes hinter den entsprechenden Molekülgruppen stehen, und Lokanten aus. Das Zusammenwirken der unterschiedlichen Ortsangaben ermöglicht es, unsymmetrische Substitutionsmuster sowie Fehlstellen exakt zu lokalisieren und zu benennen.

Da in vielen Fällen die exakte Namensangabe nicht erforderlich ist, bietet die Kaskadan-Nomenklatur in ihrer vereinfachten Form die Möglichkeit, nur bestimmte Strukturmerkmale anzugeben. Namen können auf diese Weise wesentlich vereinfacht werden. Diese Vereinfachung erlaubt auch die Möglichkeit, strukturell ähnliche Dendrimere, die zum Beispiel die gleiche Anzahl der Endgruppen besitzen, miteinander zu vergleichen.

3.6.9 Zukünftige Entwicklungen

Der weitere Verlauf der derzeit rasant voranschreitenden Entwicklung in der Dendrimerforschung wird sowohl verbesserte Synthesen als auch größere Variabilitäten der Strukturen ermöglichen, womit neue Funktionalitäten generiert werden können. Es wird erforderlich sein, die Nomenklatur weiterzuentwickeln, um das komplexe Forschungsgebiet der Dendrimere ordnen zu können.

Auch in der Supramolekulare Chemie werden die Dendrimere an Bedeutung gewinnen. Die Funktion als Wirt oder Gast könnte mit den bereits bestehenden Zeichen, die von J.M. Lehn⁶⁰ eingeführt wurden, in die Nomenklatur mit aufgenommen werden. Das Zeichen „C“ steht für Einschlüsse (mögliche Namen: Dendriplexe, Cascadaplexe), „∩“ symbolisiert Durchdringungen. Das in Abb. 3-48 abgebildete Schema zur Bestimmung des Namens einer dendritischen Verbindung könnte dann durch ein zusätzliches Gast-Modul erweitert werden. Der Wirt steht in Anlehnung an die etablierte und anschauliche Schreibweise, die von Kryptand-Komplexen bekannt ist, vor dem klammerähnlichen Symbol, das eine Kavität andeutet:

⁶⁰ J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH Weinheim 1995

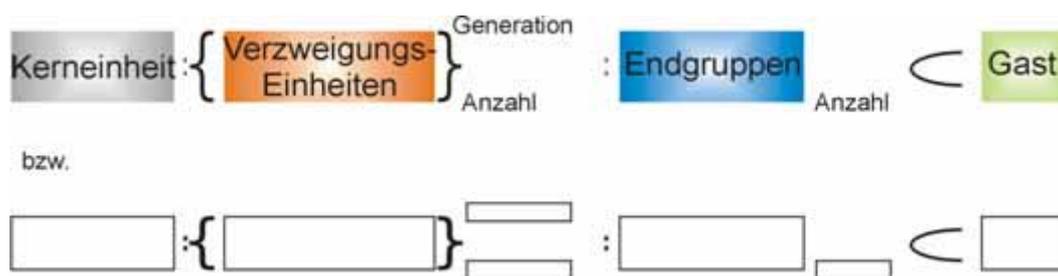


Abb. 3-53: Kaskadan-Nomenklatorschema, das um ein supramolekulares Modul erweitert wurde

Die Lokalisierung und stöchiometrische Zusammensetzung dendritischer Wirt-Gast-Komplexe (supramolekularer Dendrimere) wird den Chemiker auch in Zukunft vor große Herausforderungen stellen, da es sich häufig um dynamische Systeme handelt. Falls eine exakte Lokalisierung der am Dendrimer andockenden Gäste möglich ist, so könnten diese in Analogie zu den Gerüststäben mit Lokanten versehen werden, die dem Namen vorangestellt werden.

3.6.10 Zur Reinheit von Dendrimeren und „Hyperbranched Polymers“

Im Prinzip wäre es sinnvoll, auch die Reinheit (Dispersität, andere Verunreinigungen) von Dendrimeren und anderen vielfach verzweigten Verbindungen, die kommerziell angeboten werden, anzugeben. Dies ist aber kein Nomenklaturproblem, da bisher in der Nomenklatur nur das einzelne Molekül mit einer exakten Bezeichnung charakterisiert wird; unreine Verbindungen sind aber Gemische von einzelnen Verbindungen. In der Praxis ist es wichtig, solche Reinheitsangaben von Präparaten oder Proben an den Verbraucher in Form von Spezifikationen weiterzugeben. Dies sollte unabgänglich vom Namen durch eine zusätzliche Reinheitsangabe in Prozent oder Angabe der Art der Verunreinigung oder durch einen Begriff wie p.a., techn., pursiss., purum, etc. geschehen. Dies ist nicht nur ein Problem bei Dendrimeren, sondern allgemein bei jeder chemischen Verbindung.

3.7 Dendrimere: Funktionalisierung und Anwendung

Denkewalter et al.²⁴ beschrieben bereits 1979 die mögliche Anwendbarkeit von chiralen Dendrimern, die sie aus L-Lysin in einer divergenten Synthese aufbauten, für Modifizierung von Oberflächen, Metallkomplexierung oder als Substrat für die Synthese pharmazeutischer Wirkstoffe eignen.

Die Bedeutung der Funktionalisierung der Dendrimere gewann im Laufe der Zeit immer mehr an Bedeutung. Dabei wurden Funktionalisierungen nicht nur auf die terminalen Gruppen beschränkt, sondern auch auf den Kern und die inneren Bausteine ausgedehnt. Die Möglichkeit, die durch den Aktivierungsschritt sehr reaktiven Kopplungsstellen einer Verzweigungseinheit zu funktionalisieren, wurden von Newkome et al.⁶¹ beschrieben. Aus diesen und weiteren Versuchen resultieren interessante Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten von Dendrimern. So lassen sich terminale Gruppen z.B. katalytisch aktive Übergangsmetallkomplex-Systeme an das Dendrimergerüst binden.⁶² Die Fixierung von katalytisch aktiven Gruppen an einem löslichen Dendrimer erlaubt eine homogene Katalyse, da sich umgesetzte Substanzen von dem relativ größeren Dendrimer durch Ultrafiltration abtrennen lassen. Ein weiterer Anwendungsbereich findet sich in der immer mehr an Bedeutung gewinnenden Gentechnik. Der Einsatz von Viren, die über Jahrmillionen eine Strategie zum Eindringen in eukaryontische Zellen entwickeln konnten, kann in der Gentransfektion gefährliche Begleiterscheinungen nach sich ziehen: die Generierung von neuen, viralen Partikeln.^{19, 63} Diese wird durch die Aktivierung endogener virusähnlicher Sequenzen hervorgerufen. Die Zelle kann sich auch durch die Bildung von Antikörpern gegen die Eindringlinge zur Wehr setzen.⁶³ PAMAM-Dendrimere rufen keine Abwehrreaktion von Eukaryontenzellen bei der Endozytose ins Endosom auf^{64, 65} und können deswegen als „Transportmittel“ der DNA ins Zellinnere und in den Zellkern fungieren, wo die DNA dann zur RNA umgeschrieben wird. Die Funktionsweise des Transportmechanismus ist verblüffend einfach. Die PAMAM-Dendrimere bilden mit der DNA durch elektrostatische Wechselwirkung der Protonen der endständigen Aminogruppen des Dendrimers mit den negativ

⁶¹ G. R. Newkome, X. Lin, C.D. Weis, *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 957-960

⁶² J. W. J. Knapen, A. W. van der Made, J. C. de Wilde, P. W. N. M. van Leeuwen, P. Wijkens, D. M. Grove, G. van Koten, *Nature* **1994**, 372, 659-663

⁶³ M. Weber, *Nachrichten aus der Chemie* **2000**, 48, 18-23

⁶⁴ F. J. F. Kukowska et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, 93, 4897-4902

⁶⁵ A. Bielinska et al., *Nucleic Acids Res.* **1996**, 24, 2176-2182

geladenen Phosphatgruppen der DNA einen Komplex. Bei diesem Vorgang wird die DNA verdichtet⁶⁶ und ist dadurch vor dem Abbau durch Nukleasen geschützt. Das Freisetzen der DNA geschieht durch weitere Protonierung im sauren Milieu des Endosoms der Zelle. Wegen der elektrostatischen Abstoßung der protonierten Aminogruppen nimmt das Volumen des Dendrimers zu und die DNA wird wieder freigesetzt.⁶³

In der Sensorik werden Dendrimere ebenfalls eingesetzt.⁶⁷ Polyphenylen-Dendrimere unterscheiden sich von Dendrimeren, deren Gerüste aus flexiblen aliphatischen Gruppen bestehen, durch ihr starres Grundgerüst. Hieraus resultiert, daß die Äste der Polyphenylen-Dendrimere stabile Hohlräume⁶⁸ umschließen. In diese Hohlräume können nun flüchtige Verbindungen diffundieren,⁶⁹ was eine Massenzunahme zur Folge hat. Kleine Massenveränderungen können mit Schwingquarzwaagen detektiert werden. Das Prinzip der in Abb. 3-54 gezeigten Schwingquarzwaage beruht auf dem piezoelektrischen Effekt des Quarzes. Legt man an den Quarz eine äußere Wechselspannung geeigneter Frequenz an, so wird dieser in Schwingung versetzt. Als Meßgröße dient die beobachtete Frequenzverschiebung, die durch eine Massenänderung der sensitiven Schicht des Quarzes hervorgerufen wird (es gilt: Schwingungsfrequenz \sim (schwingende Masse)^{-1/2}).

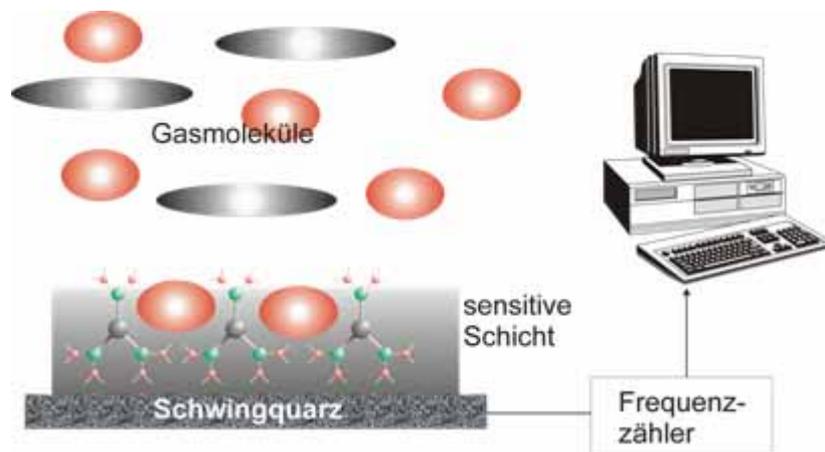


Abb. 3-54: Schematische Darstellung einer Schwingquarzwaage⁷⁰

⁶⁶ A. Bielinska et al., *Bioconjugate. Chem.* **1999**, *10*, 843-850

⁶⁷ M. Schlupp, T. Weil, A. J. Berresheim, U. M. Wiesler, J. Bargon, K. Müllen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 21, 4124-4129

⁶⁸ K. Süvegh, T. Marek, A. Vértes, *Macromolecules*, eingereicht

⁶⁹ A. J. Berresheim, *Dissertation*, Universität Mainz **2000**; U.-M. Wiesler, *Dissertation*, Universität Mainz **2001**

⁷⁰ J. Müller-Albrecht, *Dissertation*, Universität Bonn **2000**

Trägt man Polyphenylen-Dendrimere auf massenempfindliche Resonatoren auf, so kann die Massenzunahme des Polyphenylen-Dendrimers, die durch die eindiffundierten Fremdmoleküle verursacht wurde, detektiert werden. Polyphenylen-Dendrimere haben sich als äußerst selektive Sensorschichten für polare aromatische Verbindungen⁶⁷ hervorgetan.

Eine weitere Anwendung erfahren Dendrimere, die mit Gadolinium-Komplexen funktionalisiert sind, als Kontrastmittel in der medizinischen Diagnostik.^{71,72}

Die Architektur der Dendrimere erlaubt es, Gastmoleküle in die Hohlräume einzuschließen. Der Gast kann dabei irreversibel im Dendrimengerüst, das auch als „dendritische Schachtel“ bezeichnet wird, festgehalten werden, was die Untersuchung einzelner Moleküle (z.B. Radikale) ermöglicht.²² Wird der Gast reversibel im Inneren des Dendrimers gebunden, kann er unter bestimmten Bedingungen kontrolliert freigesetzt werden. Dies ist eine Eigenschaft, die im Rahmen des Transportes von pharmazeutischen Wirkstoffen diskutiert wird.⁷³

⁷¹ H. J. Weinmann, W. Ebert, B. Misselwitz, B. Radüchel, H. Schmitt-Willich, J. Platzek, *Eur. Radiol.* **1997**, 7, 196, C. Heil, G.R. Windscheif, S. Braschohs, F. Flörke, J. Gläser, M. Lopez, J. Müller-Albrecht, U. Schramm, J. Bargon, F. Vögtle, *Sensors and Actuators B* 61 **1999**, 51-58

⁷² M. Fischer, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 111, 4000-4012

⁷³ D. Zanini, W. K. C. Park, R. Roy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7383-7386

4 Spezieller Theoretischer Teil

4.1 Einleitung

PAMAM-Dendrimere sind kommerziell erhältlich und finden unter anderem Verwendung als Transportmittel in der Gentransfektion.⁶⁶ Hierzu können allerdings keine „strukturperfekten“ Dendrimere eingesetzt werden, da deren Struktur zu unflexibel wäre, um die Aufgabe der Komplexierung der DNA oder der DNA-Teilstücke wahrnehmen zu können. Vor dem Einsatz werden die Dendrimere durch Erhitzen in einer Mischung aus Wasser und Dimethylsulfoxid aktiviert.⁷⁴ Dabei werden statistisch Amidbindungen gebrochen, wodurch die Dichte des dendritischen Gerüsts abnimmt und die Flexibilität der dendritischen Defektstruktur gesteigert wird. Allerdings können nur schwer Rückschlüsse auf die Struktur der tatsächlich als Transportmittel aktiven Moleküle gezogen werden.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Moleküle und Synthesestrategien sollen es dem Chemiker ermöglichen, Dendrimergerüste aus verschiedenen Fragmenten bzw. Modulen zusammensetzen, so daß Synthesen von variablen dendritischen Gerüsten möglich werden. Es sollen Möglichkeiten aufgezeigt werden, Dendrimere zu synthetisieren, die Struktureinheiten sowohl von POPAM- als auch von PAMAM-Dendrimern enthalten. Auf diesem Wege soll ermöglicht werden, sowohl die Flexibilität als auch die Polarität des Gerüsts zu kontrollieren.

4.2 Beschreibung der strukturellen Eigenschaften des Zielmoleküls

Im Zentrum des Interesses stand der Aufbau dendritischer Gerüste. Ausgehend von den Gerüsten der beiden bekanntesten, kommerziell erhältlichen Dendrimere des POPAM- bzw. des PAMAM-Typs, die nach den Synthesen von *Vögtle* bzw. *Tomalia* dargestellt wurden, sollte eine Flexibilisierung der Synthese angestrebt werden. Zur Veranschaulichung sind in Abb. 4-1 exemplarisch Dendrimere der 2. Generation sowohl des POPAM-Typs **85** als auch des PAMAM-Typs **86** dargestellt. Das Gerüst der POPAM-Dendrimere besteht ausschließlich aus Propylengruppen. (1→2)-Verzweigungen werden von Stickstoffatomen gebildet.

⁷⁴ J.D. Eichman, A.U. Bielinska, J.F. Kukowska-Latallo, J.R. Baker Jr., *Pharm. Sci. Technol. Today* **2000**, 3, 232

Die Gerüste der Dendrimere des PAMAM-Typs werden von Amidbindungen dominiert. Stickstoffatome ermöglichen auch hier die Ausbildung von (1→2)-Verzweigungen.

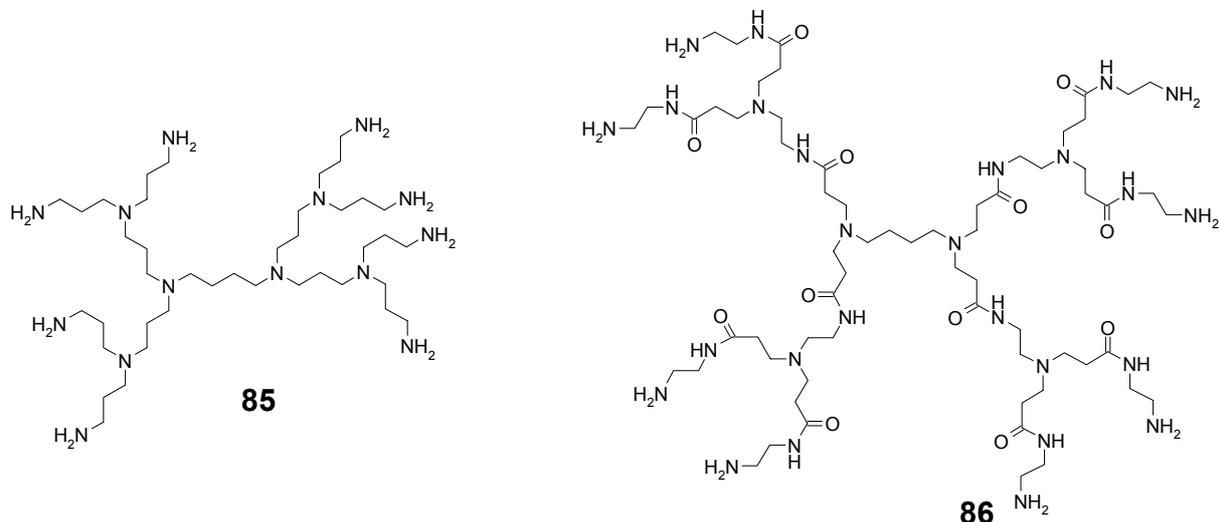


Abb. 4-1: POPAM-Dendrimer **85** und PAMAM-Dendrimer **86**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, die strukturellen Elemente beider Dendrimertypen in neuen dendritischen Strukturen zu kombinieren. Als Beispiel kann das Molekül **87** in Abb. 4-2 angesehen werden.

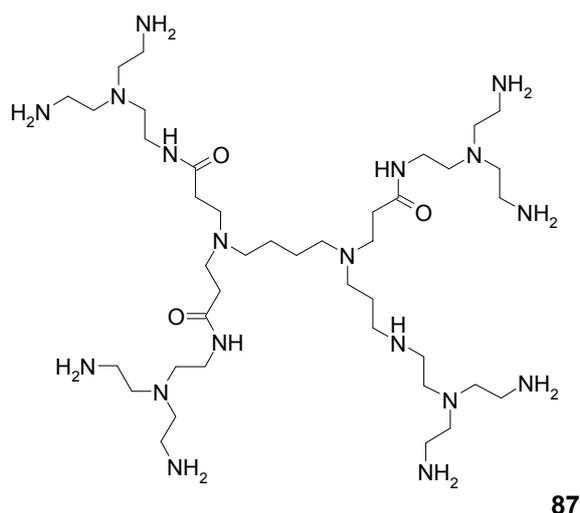


Abb. 4-2: Ein Zielmolekül, das sowohl Strukturelemente des POPAM- als auch den PAMAM-Typs enthält

Der „Bindungsrhythmus“ der PAMAM-Dendrimere, in dem den terminalen Aminogruppen eine Amidbindung vorausgeht, ist in Molekül **82** durchbrochen.

Hieraus könnten neue Eigenschaften bezüglich der Funktionalisierung resultieren. Die Löslichkeitseigenschaften der neuen Hybrid-Dendrimere sollten denen der PAMAM-Dendrimere ähneln.

4.3 Aufbau dendritischer Strukturen in Anlehnung an die Synthese von PAMAM-Dendrimeren

Die zu Beginn dieser Arbeit durchgeführten Versuche zur Synthese von Dendrimeren, die Elemente der POPAM- und PAMAM-Dendrimere enthalten sollten, basierten auf den von *Vögtle* und *Tomalia* beschriebenen Syntheserouten. Die signifikanten Reaktionschritte sind in den folgenden Abbildungen erläutert (Abb. 4-3, Abb. 4-4).

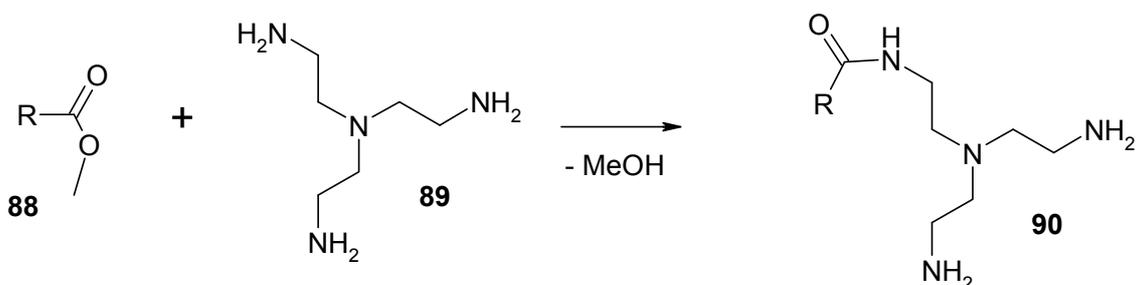


Abb. 4-3: Aminolyse eines Esters

In Abb. 4-3 ist die Aminolyse einer endständigen Esterfunktion **88** gezeigt. Der Rest „R“ in den Molekülen **88** und **90** steht für das dendritische Gerüst. Dieser Reaktionsschritt ist an die Bildung der Amidbindung der PAMAM-Synthese nach *Tomalia* angelehnt. Setzte *Tomalia* im Aktivierungsschritt die endständigen Esterfunktionen mit einem Diamin um, so beinhaltet der Aktivierungsschritt hier bereits die Ausbildung einer (1→2)-Verzweigungseinheit. Um unerwünschte intramolekulare und intermolekulare Reaktionen zu unterdrücken, wurde das Amin in einem großen Überschuß (> 40 Äquivalente) eingesetzt.

Im Anschluß daran sollte die in Abb. 4-4 dargestellte, ebenfalls aus der Synthese der PAMAM-Dendrimere bekannte, *Michael*-Addition durchgeführt werden.

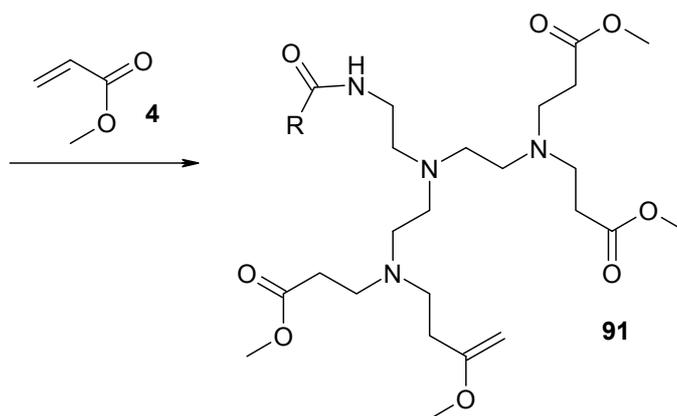


Abb. 4-4: Michael-Addition

Die Reaktionsbedingungen wurden ebenfalls an die Vorschriften von *Tomalia*⁷⁵ angelehnt. Zunächst wurde versucht, das Ziel nach dem in Abb. 2-3 vorgestellten Syntheschema zu erreichen. Als Kerneinheit des aufzubauenden Dendrimers wurde eine Diester-Komponente gewählt, da Esteraminolysen hinlänglich untersucht und in der Literatur häufig beschriebene Reaktion sind. Aufgrund dessen wird hier nur ein jüngeres, exemplarisches Literaturzitat angegeben.⁷⁶ Auffällig ist, daß die allgemein beschriebenen Reaktionsbedingungen ein sehr breites Spektrum (Konzentrationen, Reaktionsdauer, Temperaturführung, Druck, etc.) abdecken. Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Reaktionsbedingungen eingestellt. Um den Verlauf der Reaktion einfach mittels Dünnschichtchromatographie an Kieselgel verfolgen zu können, wurde Terephthalsäuredimethylester **93** als Esterkomponente eingesetzt. Diese Verbindung fluoresziert im Licht der UV-Lampe und besitzt im verwendeten Laufmittel (Methylenchlorid/Methanol 10:1) einen Retentionsfaktor, der annähernd eins beträgt. Dieser sollte sich von dem des erwarteten Produkts **95** stark unterscheiden, da dessen Retentionsfaktor bedingt durch die freien Aminofunktionen nahe null liegen sollte.

Terephthalsäuredimethylester konnte direkt durch die Veresterung der Terephthalsäure in Methanol unter Anwesenheit katalytischer Mengen Schwefelsäure dargestellt werden. Die Aufreinigung des Produktes erfolgte säulenchromatographisch an einer kurzen, mit Kieselgel gefüllten Säule. Eine derartige Säule wird auch als Filtriersäule bezeichnet. Alternativ wurde

⁷⁵ D.A. Tomalia, United States Patent 4,507,466; United States Patent 4,558,120; United States Patent 4,568,737; United States Patent 4,587,329

⁷⁶ L. Mu, S. Feng, L.G. Go, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48(6), 808-816

Terephtahlsäure in das Säuredichlorid umfunktionalisiert und anschließend mit Methanol umgesetzt.

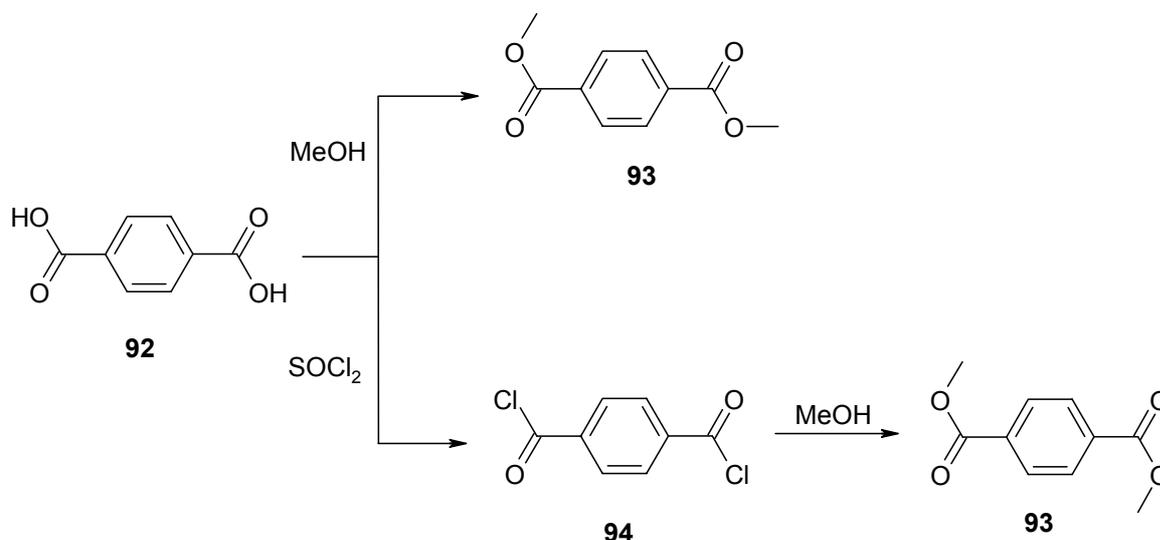


Abb. 4-5: Synthese von Terephtahlsäuredimethylester

Im ersten Reaktionsschritt wurde Terephtahlsäuredimethylester **93** mit einem 40fachen Überschuß Tris(2-aminoethyl)amin **89** in Methanol einer Aminolysereaktion unterzogen (Abb. 4-6). Mögliche Nebenreaktionen wie z.B. intramolekulare Aminolysen oder Polymerisationen sollten durch die gewählten Reaktionsbedingungen unterdrückt werden. Die Versuchsbedingungen entsprachen den von Tomalia beschriebenen.^{25, 75} In einer zweiten Versuchsreihe wurde die Reaktionszeit verlängert und die Temperatur erhöht, womit der geringeren Reaktivität des aromatischen Esters gegenüber den aliphatischen Analoga Rechnung getragen wurde.⁷⁷

⁷⁷ H.G.O. Becker, R. Beckert, G. Domschke, E. Fanghänel, W.D. Habicher, P. Metz, D. Pavel, K. Schwetlick, *Organikum*, Wiley-VCH Weinheim, **2001**

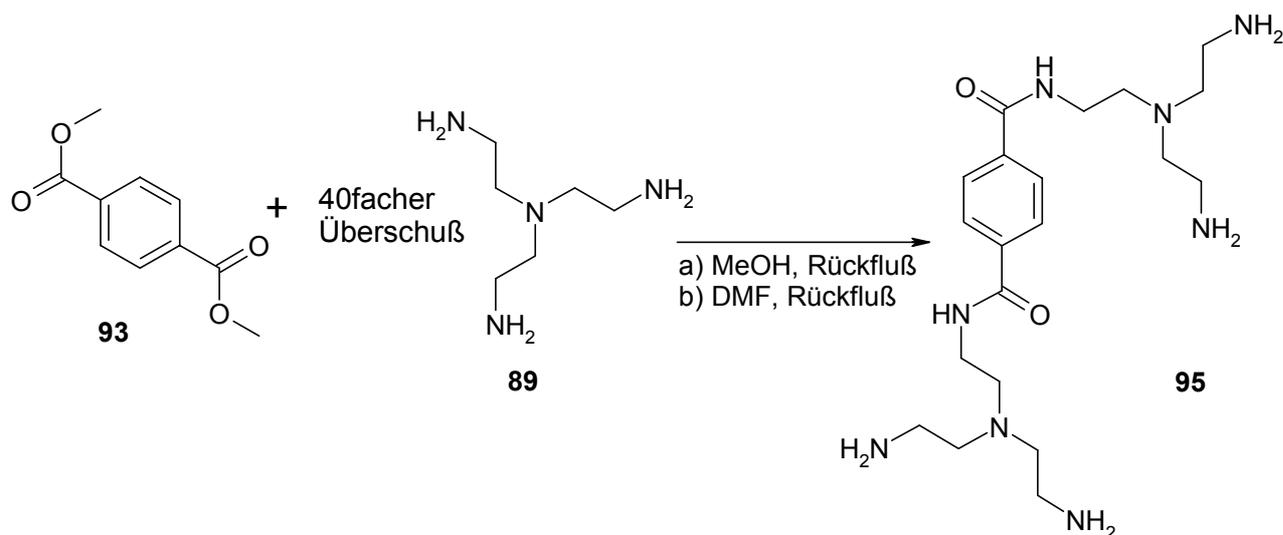


Abb. 4-6: Durchgeführte Synthese eines Dendrimers des Polyamid-Typs

Die Reaktionsmischung wurde mehrere Tage in Methanol (a) bzw. in Dimethylformamid (b) unter Rückfluß erhitzt. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen ergaben nach einer Reaktionszeit von fünf Tagen keinen sicheren Hinweis auf die Bildung des Produkts **95**. Der fluoreszierende Punkt des Eduktes war weiterhin zu beobachten; ein fluoreszierender Spot mit einem von „0“ nur gering verschiedenen R_f -Wert konnte nicht beobachtet werden. Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten hingegen, daß das Molekül **95** gebildet wurde. Die Isolierung gelang nicht, da das überschüssige Triamin **89** weder destillativ noch chromatographisch quantitativ entfernt werden konnte. Aufgrund dessen wurde die Syntheseroute des Dendrimeraufbaus verändert. Die einfachste Änderung bestand darin, das schwer verdampfbare Triamin **89** (Siedepunkt von 114°C bei einem Druck von 15 mm Hg) durch Ethylendiamin **6**, das bei $116,5^\circ\text{C}^{78}$ siedet, zu ersetzen. Als Modell für diese Reaktion diente die Umsetzung von Ethylendiamin mit Terephthalsäuredimethylester.

⁷⁸ D. R. Lide, *Handbook of Chemistry and Physics*, 76. Auflage, CRC Press. Inc. Boca Raton, 1995

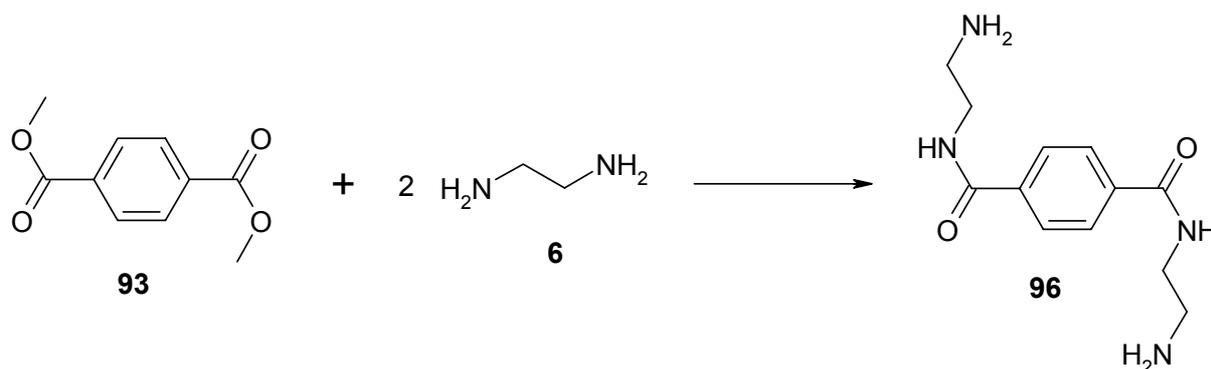


Abb. 4-7: Syntheschema der modifizierten Aminolyse

Die Reaktionsbedingungen entsprachen den bereits beschriebenen. Auch hier konnte mittels Dünnschichtchromatographie nicht gezeigt werden, daß nach fünf Tagen das Produkt **91** gebildet wurde. Durch massenspektrometrische Untersuchungen des Rohproduktes konnte die Existenz geringer Produktmengen detektiert werden. Die dünnschichtchromatographisch nicht detektierbare Umsetzung des Eduktes läßt auf einen sehr schleppenden Verlauf der Reaktion schließen.⁷⁹ Versuche, das Produkt **91** durch säulenchromatographische Aufarbeitung an Kieselgel oder Aluminiumoxid zu isolieren, schlugen fehl. Unterschiede in den Laufeigenschaften des Produktes **96** und des im Überschuß eingesetzten Diamins **6** auf der *reversed phase* (C₁₃-Ketten an Kieselgel) konnten ebenfalls nicht festgestellt werden. Selbst durch mehrtägige Wasserdampfdestillation und mehrtägiges Trocknen bei 10⁻² mbar konnte überschüssiges Ethylendiamin nicht entfernt werden. Die hier eingestellten Reaktionsbedingungen waren mit den von *Tomalia* beschriebenen nicht in Einklang zu bringen. Er beschrieb bereits, daß bei Temperaturen von über 50°C neben den gewünschten Reaktionen auch intramolekulare Ringschlüsse, Oligomerisierungen und *Retro-Michael*-Additionen auftreten könnten.⁸⁰ Deshalb wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

⁷⁹ E.K.M. Penov-Gasi, M.M. Popsavin, *Proc. Nat. Sci.* **1999**, 96, 11-17

⁸⁰ D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polymer J.* **1985**, 17(1), 117-132

4.4 Schutzgruppenuntersützte stöchiometrische Synthese in Anlehnung an die PAMAM-Dendrimeresynthese

4.4.1 Synthese der Kerneinheit

Eine Umgehung der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Schwierigkeit schien durch den Einsatz stöchiometrischer Mengen der Aminkomponente möglich zu sein. Um Oligomerbildung zu unterdrücken, konnte allerdings nur eine Monoaminkomponente eingesetzt werden. Erreichbar war diese Bedingung durch die Einführung einer Schutzgruppe, mit der eine Aminogruppe des Diamins blockiert werden konnte. Diese sollte nach einer Aktivierung für weitere Reaktionen als reaktives Ende des Moleküls wieder verfügbar sein. In der Literatur sind vielfach Synthesen von einseitig geschütztem Ethylendiamin beschrieben.^{81, 82, 83} Allen hier zitierten Arbeitsgruppen ist gemein, daß sie als Schutzgruppe die *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe in das Molekül einführen. Die eingesetzten Reagenzien zum Schützen einer Aminogruppe des Ethylendiamins sind teilweise unterschiedlich. Aufgrund der Erfahrung im Umgang mit Di-*tert*-butyldicarbonat **97** in unserer Arbeitsgruppe wurden die Arbeiten mit diesem Reagenz durchgeführt (Abb. 4-8).

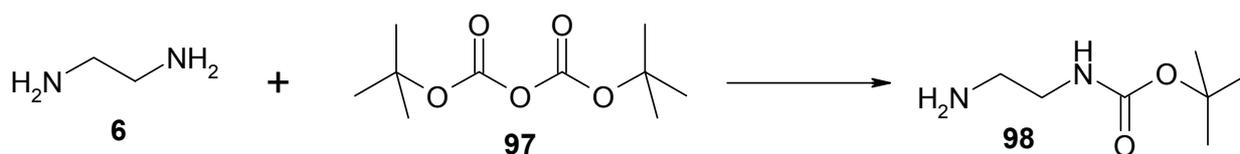


Abb. 4-8: Synthese des einseitig geschützten Ethylendiamins

Zu einer wäßrigen Lösung von Ethylendiamin **6** wurde bei pH 9 und 0°C eine methanolische Lösung von **97** zugetropft. Nach fünfstündigem Rühren bei 0°C ließ man die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur weiter rühren. Nach säulenchromatographischer Reinigung des viskosen Rohproduktes an Kieselgel konnte das Produkt **98** mit einer 50%igen Ausbeute isoliert werden. Das Produkt stellte ein blaß gelbes, viskoses Öl dar, aus dem nach einem Monat farblose Nadeln auskristallisierten. Weitere Versuche ergaben, daß die oben beschriebene Reaktion

⁸¹ K. Tanaka, S. Yoshifuji, Y. Nitta, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36(8), 3125-29

⁸² L. Karki, K. V. Lakshmi, V. A. Szali, G. W. Brudvig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5180

⁸³ H. Huang, P. Martásek, L. J. Roman, R. B. Silverman, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2938

bei geringfügig schlechterer Ausbeute (ca. 40%) auch in methanolischem Milieu bei 0°C durchgeführt werden kann. Wegen der leichteren Flüchtigkeit von Methanol gegenüber Wasser konnte die Aufarbeitung wesentlich vereinfacht werden.

In einem ersten Versuch waren bei der Umsetzung von Terephthalsäuredimethylester **93** mit dem monogeschützten Diamin **98** keine Umsätze festzustellen. Aufgrund der immer noch sehr langsam verlaufenden Reaktion wurde der reaktionsträge, aromatische Ester durch das reaktivere Säurechlorid ersetzt. Letzteres ist nach dem etablierten Standardverfahren aus Terephthalsäure und Thionylchlorid in hohen Ausbeuten (> 80%) erhältlich (Abb. 4-9).

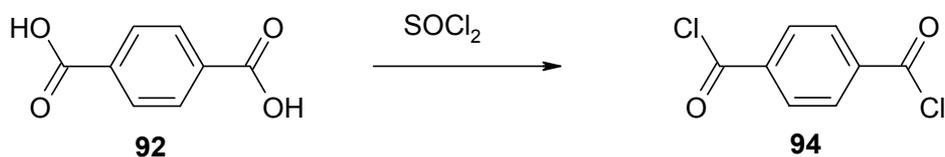


Abb. 4-9: Synthese von Terephthalsäuredichlorid

Nach fünfstündigem Erhitzen unter Rückfluß in Thionylchlorid und einer katalytischen Menge Dimethylformamid wurde überschüssiges Thionylchlorid entfernt und das Rohprodukt aus Petrolether (Siedebereich 40-60°C) umkristallisiert. Das Produkt fiel in Form von farblosen Nadeln aus.

Im folgenden Reaktionsschritt wurde Terephthalsäuredichlorid **94** mit zwei Äquivalenten *N-tert*-Butyloxycarbonylthyldiamin **98** und Triethylamin umgesetzt (Abb. 4-10). Das Produkt **99** fiel unmittelbar nach dem Zutropfen einer Lösung von **98** in Methylenchlorid zu dem in Methylenchlorid gelösten Säuredichlorids **94** als hellbrauner Feststoff aus, der in erwärmtem Dimethylsulfoxid löslich war. Der Feststoff war gegenüber Luftsauerstoff und Wasser stabil und konnte über mehrere Monate bei Raumtemperatur gelagert werden.

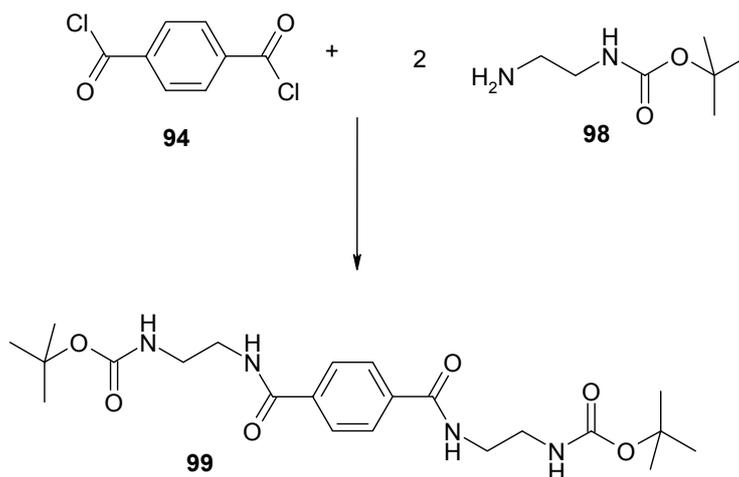


Abb. 4-10: Synthese eines aromatischen Diamins

In Analogie zu dieser Reaktionsfolge konnten noch weitere Kerneinheiten mit unterschiedlichen aromatischen Systemen synthetisiert werden.

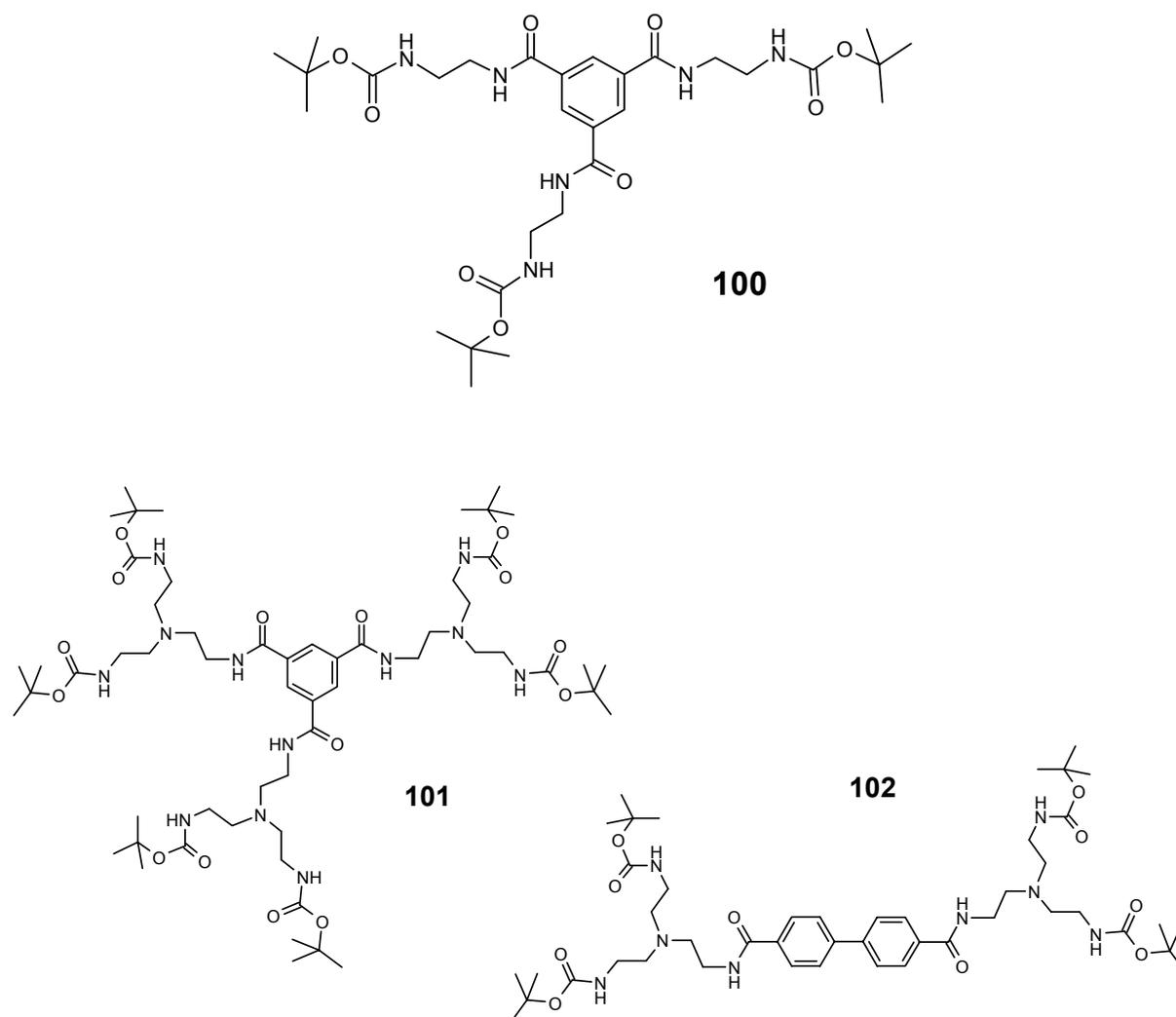


Abb. 4-11: Synthetisierte Kernbausteine

Die Schutzgruppe entfernte man nach dem in der Literatur beschriebenen Verfahren⁸⁴, indem **99** in einer Mischung aus Methylenchlorid und Trifluoressigsäure 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde (Abb. 4-12).

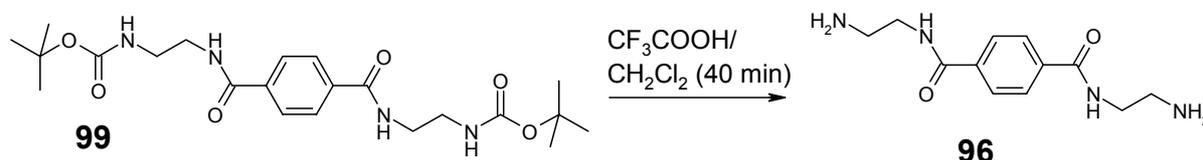


Abb. 4-12: Abspaltung der Schutzgruppen

Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und zurück blieb ein hochviskoses, gelbliches Öl. Hierbei mußte besonders auf die Temperatur bei der Destillation geachtet werden. Es konnte beobachtet werden, daß bei Temperaturen über 40°C die endständigen Aminogruppen leicht abgespalten wurden.

4.4.2 Michael-Addition zum Aufbau einer (1→2)-Verzweigungseinheit

Das Diamin **96** diente in den folgenden Versuchen als Kerneinheit für den Dendrimeraufbau. Die ersten (1→2)-Verzweigungseinheiten sollten in Analogie zu der von *Tomalia* vorgestellten Reaktionsfolge an die Kerneinheit geknüpft werden. Die Reaktionsbedingungen für die *Michael*-Addition von Acrylsäuremethylester an eine endständige Aminogruppen wurden zuerst an den Modellverbindung **6** und **89** (Abb. 4-13) ermittelt. Dabei mußte darauf geachtet werden, daß die Polymerisation des im Überschuß eingesetzten Acrylsäuremethylesters lediglich in einem geringen Umfang auftrat.^{85, 86}

⁸⁴ G.L. Stahl, R. Walter, C.W. Smith, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 11, 2285

⁸⁵ M. Fischer, Dissertation, **1998**, Uni Bonn

⁸⁶ M.R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 6, 833-837

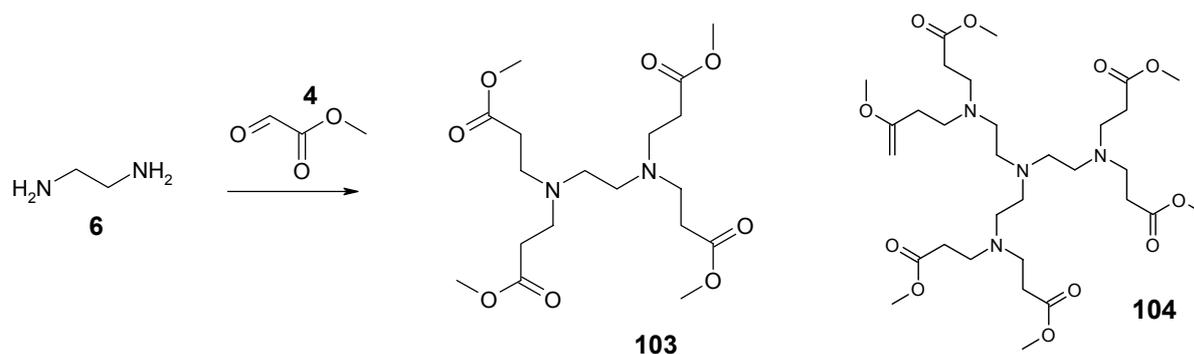


Abb. 4-13: Modellsynthese einer *Michael*-Addition

Zu einer methanolischen Lösung des Amins wurde bei 0°C ein geringer Überschuß Acrylsäuremethylester langsam hinzugegeben. Erwärmen der Reaktionsmischung auf über 40°C führte regelmäßig zur Polymerisation des Acrylsäuremethylesters. Diese Nebenreaktion konnte einfach unterdrückt werden, indem man das Reaktionsgemisch lediglich auf Raumtemperatur erwärmte und weitere drei Tage rührte. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Die Produkte **103** und **104** konnten jeweils in quantitativer Ausbeute als hellgelbe Öle isoliert werden. Die so bestimmten Reaktionsparameter wurden zum Aufbau einer (1→2)-Verzweigung auf das Molekül **96** übertragen.

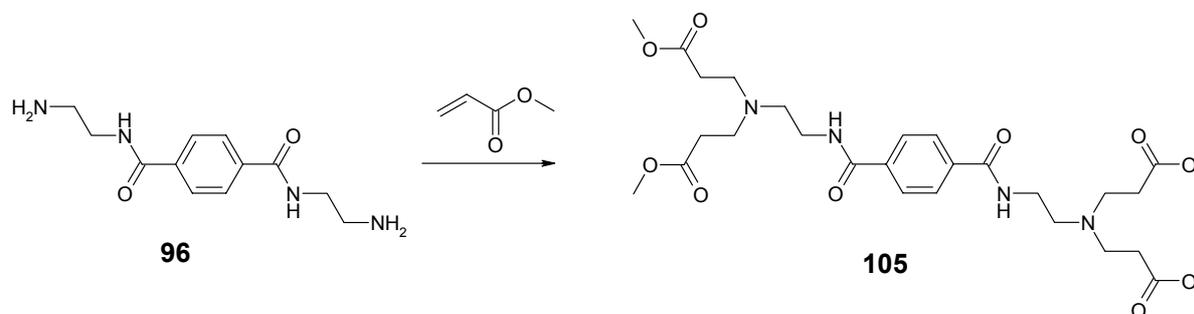


Abb. 4-14: *Michael*-Addition zur Ausbildung der ersten (1→2)-Verzweigung

Der so erhaltene aliphatische Ester stellt die 0. Generation des Dendrimers dar und sollte eine höhere Reaktivität gegenüber dem anfänglich eingesetzten aromatischen Ester zeigen. Im Folgeschritt wurde die Esterfunktion einer Aminolyse zum Anschluß einer weiteren (1→2)-Verzweigung unterzogen, deren Synthese im folgenden Abschnitt beschrieben ist.

4.4.3 Synthese eines POPAM-ähnlichen (1→2)-Verzweigungsmoduls

Als Modellsystem für ein Fragment eines POPAM-Dendrimers wurde Tris(2-ethylamino)amin **89** (Tren) ausgewählt, das kommerziell erhältlich ist. Der einzige Unterschied zu einem „klassischen“ POPAM-Fragment besteht in der Kette, die die Stickstoffatome miteinander verbindet. Diese Verbindungskette ist in der Modellverbindung um eine Methylengruppe gegenüber der POPAM-Struktur verkürzt (Abb. 4-15).

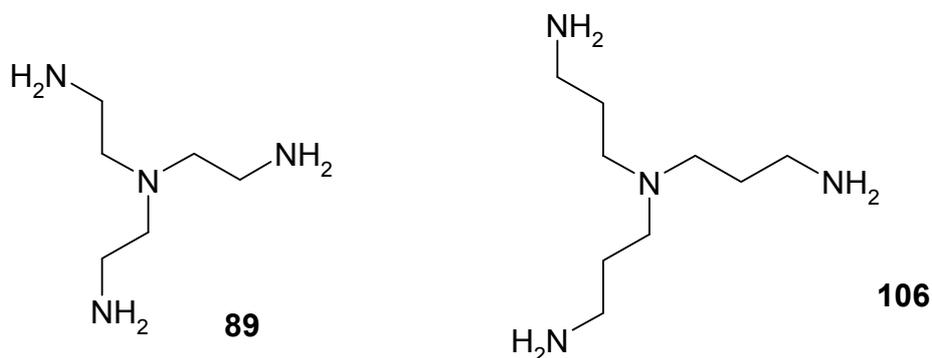


Abb. 4-15: Modellverbindung (Tren) **89** und POPAM-Fragment **106**

Um bei dem anstehenden Reaktionsschritt mit stöchiometrischen Mengen des Verzweigungsbausteins arbeiten zu können, mußten zwei der drei Aminogruppen des Moleküls **89** geschützt werden. Hierzu wurden nach Anlehnung an literaturbekannte Arbeitsvorschriften⁸⁷ verfahren.

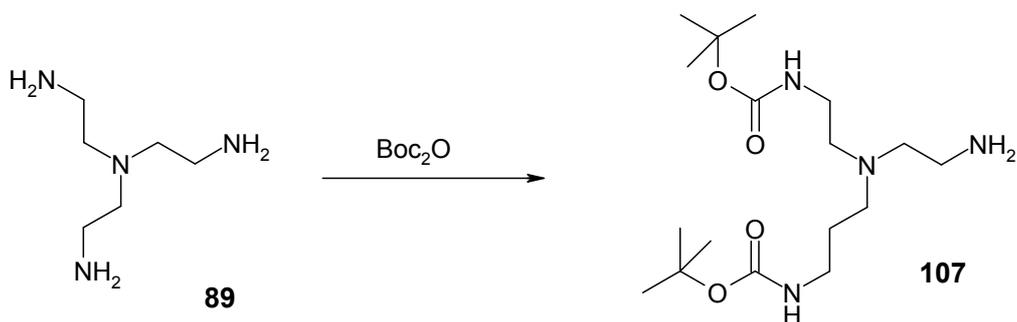


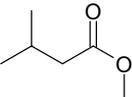
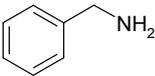
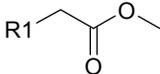
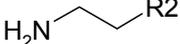
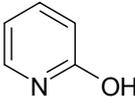
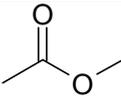
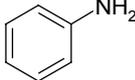
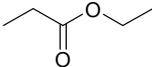
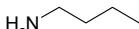
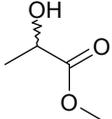
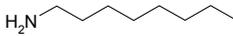
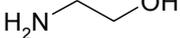
Abb. 4-16: Synthese des doppelt geschützten Triamins

⁸⁷ B. Hamdaoui, G. Dewynter, F. Capony, J.-L.C. Toiron, M. Hnach, H. Rochefort, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131, 854-864

Tren **89** wurde bei 0°C in Methanol gelöst und mit einer methanolischen Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt. Nach acht Stunden fiel ein weißer Feststoff aus, der als dreifach geschütztes Triamin bestimmt wurde. Nachdem dieser abfiltriert war, erhielt man als Rohprodukt ein gelbes, viskoses Öl, das säulenchromatographisch aufgearbeitet wurde. Das so gereinigte Produkt stellte wiederum ein hochviskoses gelbes Öl dar, das mit einer Ausbeute von 40% isoliert werden konnte.

4.4.4 Aminolyse des Esters: Aufbau der 1. Generation

Wie bereits erwähnt, werden bei der Esteraminolyse unterschiedliche Reaktionsbedingungen eingestellt.^{88, 89, 90} Typische Reaktionsbedingungen der Aminolyse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Ester	Amin	Reaktionsbedingungen	Katalysator	Ausbeute
		184-185°C, 1h	NH ₄ Cl	qualitativer Nachweis von Estern ^{91, 92}
		170°C, 5h		87,5% (67% o. Kat) ⁹³
		80°C, 7h	NaOCH ₃	69,4% ⁹⁴
		65°C, 7h	AlCl ₃ FeCl ₃	100% 93% ⁹⁵
	 	RT, 14 d 35°C, 4 - 35 d		96% 70% ⁹⁶

⁸⁸ A.J. Hill, S.R. Aspinell, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61(4), 822-25

⁸⁹ W.R. Ratchford, C.H. Fisher, *J. Org. Chem.* **1950**, 15(2), 317-25

⁹⁰ S.R. Aspinell, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61(11), 3195-3197

⁹¹ O.C. Dermer, Jack King, *J. Org. Chem.* **1943**, 8(2), 168-173

⁹² H. Laatsch, *Die Technik der organischen Trennungsanalyse*, Thieme Verlag Stuttgart **1988**

⁹³ H.T. Openshaw, N. Whittaker, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, (1), 89-91

⁹⁴ R.J. De Feonda, P.D. Strickler, *J. Org. Chem.* **1963**, 28(10), 2915-2917

⁹⁵ F. Porta, M. Pizzotti, C. Crotti, S. Cenini, *Gaz. Chim. Ital.* **1988**, 118, 475-477

⁹⁶ W.P. Ratchford, C.H. Fisher, *J. Org. Chem.* **1950**, 15(2), 317-325

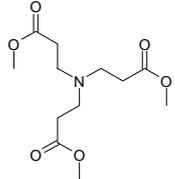
Ester	Amin	Reaktionsbedingungen	Katalysator	Ausbeute
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	55 h, RT		98,6% ^{25, 97}

Tabelle 1: Übersicht über Reaktionsbedingungen, Katalysatoren und Ausbeuten von Esteraminolysen

Die von *Tomalia* publizierten Aminolysen verlaufen bei fast quantitativem Umsatz unter äußerst milden Bedingungen in methanolischer Lösung. Gegenüber dem Aufbau der ersten Generation **17** des Dendrimers verläuft die Aminolyse (Reaktionszeit: 72 h) beim Aufbau der zweiten Generation **107** sogar bei 99%iger Produktbildung.

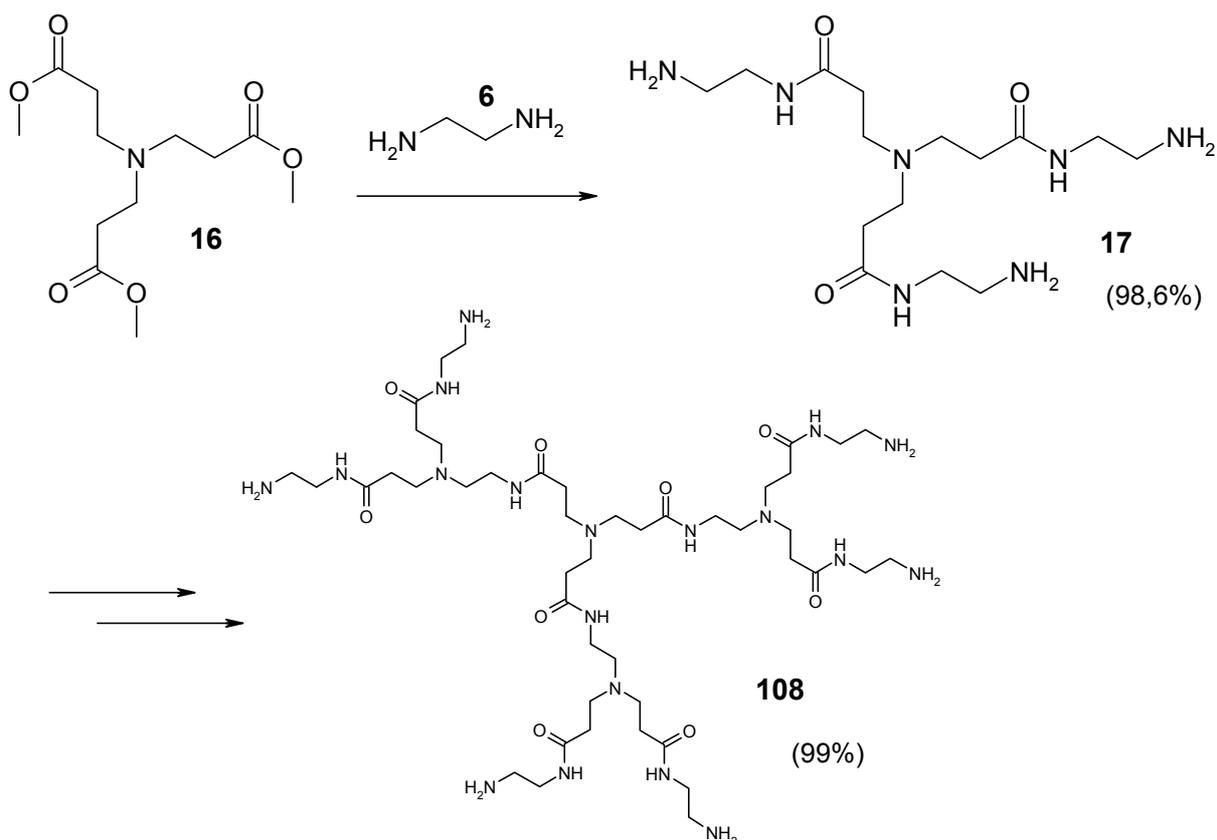


Abb. 4-17: Ausbeuten der Synthese der ersten und zweiten Generation eines PAMAM-Dendrimers

⁹⁷ D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules* **1986**, 19(9), 2466-2468

Unter Beibehaltung der von *Tomalia* beschriebenen Reaktionsbedingungen der PAMAM-Synthesen⁹⁷ wurde der Tetramethylester **105** mit dem zweifach geschützten Triamin **107** in Methanol umgesetzt.

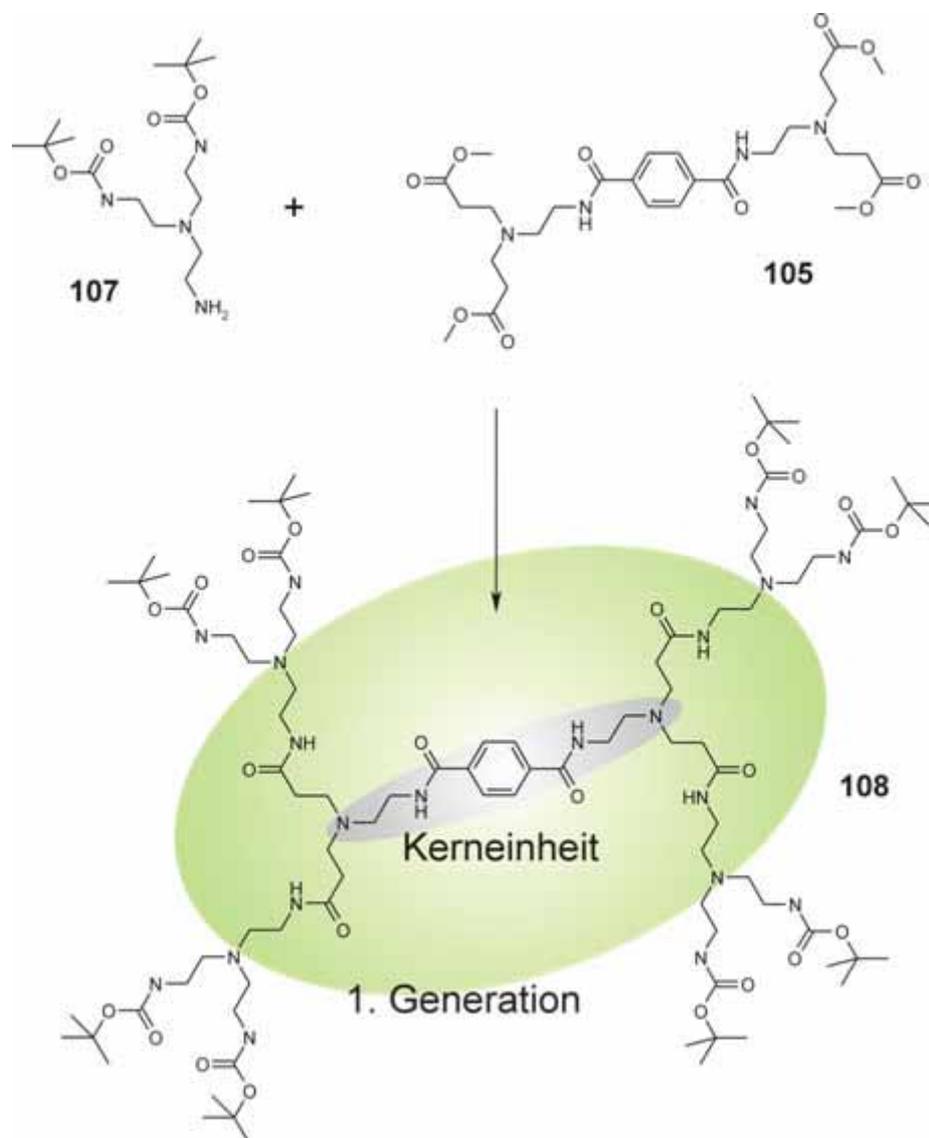


Abb. 4-18: Aufbau der ersten Generation durch Esteraminolyse

Da nach einer Reaktionszeit von vier Tagen noch keinerlei Umsatz beobachtet werden konnte, wurde das Reaktionsgemisch zunächst für acht Stunden, dann für weitere 20 Stunden auf 65°C erwärmt. Mit Hilfe der MALDI-Tof-Massenspektrometrie war das Produkt **108** nicht nachzuweisen. Durch den Einsatz von Aluminiumchlorid als Katalysator^{95, 98} gelang die Synthese. Das Produkt **108** konnte massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Abb. 4-19). Neben dem Zielmolekül (Peak bei 1873 m/z = Molekülion + Natrium) sind deutlich die Edukte **107** (346.9 m/z)

⁹⁸ Y.Yamamoto, H. Yatagai, K. Maruyama, *J. Chem. S, Chem. Comm.* **1980**, 835-836

und **105** (595.0 m/z) zu sehen. NMR-Untersuchungen zeigten, daß das Produkt **108** nur in geringem Umfang gebildet wurde. Der Ersatz der Kerneinheit **105** durch die Ester **103** und **104** führte ebenfalls zu uneinheitlichen Produktgemischen, in denen sich die Zielmoleküle der Esteraminolyse nicht identifizieren ließen. Der Austausch des Lösungsmittels Methanol gegen z.B. 1,2-Dichlorethan oder Dimethylformamid erlaubte Reaktionstemperaturen bis zu 150°C. Die von *Tomalia* beschriebenen Retro-*Michael*-Reaktionen, die bei höheren Temperaturen zu erwarten sind, wurden hier nicht untersucht.⁸⁰ Die Temperaturerhöhung führte ebensowenig zum Erfolg wie lösungsmittelfreies Arbeiten oder der Einsatz unterschiedlicher Katalysatoren, wie z.B. Dimethylaminopyridin (DMAP), Eisen(III)chlorid oder 2-Hydroxypyridin.

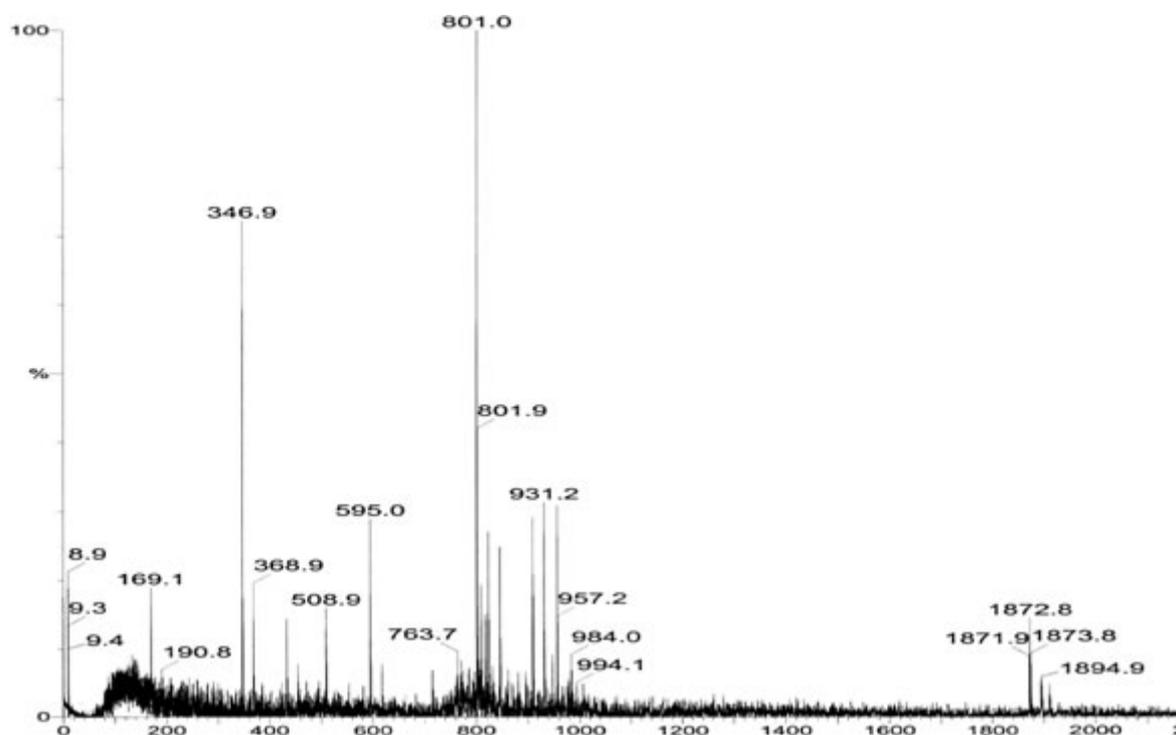


Abb. 4-19: MALDI-ToF-Spektrum der AlCl_3 -katalysierten Synthese von **102**

Aufgrund der anhaltenden Mißerfolge wurde dieser Syntheseweg mit dem Ziel abgeändert, die Aminolyse des Esters zu umgehen.

4.4.5 Ersatz der reaktionsträgen Esterfunktion durch funktionelle Gruppen höherer Reaktivität

Das Ziel, eine Amidbindung aufzubauen, sollte nicht aufgegeben werden. Für die nächsten Versuchsreihen wurden aktivere Carbonsäurederivate eingesetzt werden. Chloride der Carbonsäuren verfügen über eine höhere Reaktivität als Ester und sind aus diesen durch alkalische Verseifung und anschließendem Umsatz mit Oxalylchlorid leicht zugänglich (Abb. 4-20).

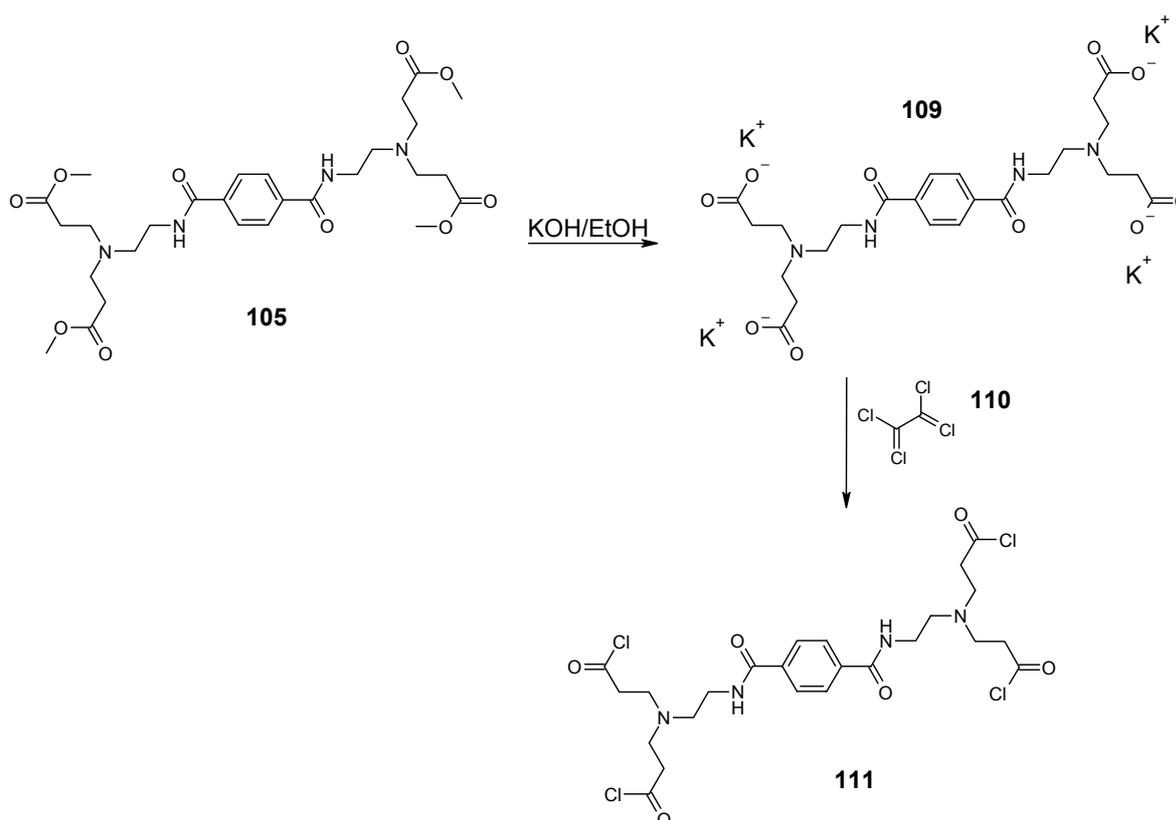


Abb. 4-20: Syntheseroute zur Darstellung eines Tetrasäurechlorids

Mehrfach war zu beobachten, daß sich das ionische Zwischenprodukt bei der Chlorierung zersetzte. Deshalb wurde diese Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

4.4.6 Vertauschen der funktionellen Gruppen

Trotz der quantitativen Ausbeuten beim Aufbau der (1→2)-Verzweigungseinheit durch eine *Michael*-Addition der Aminogruppen an den α,β -ungesättigten

Acrylsäuremethylester, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt. Die terminalen Estergruppen erwiesen sich als zu reaktionsträge und schlecht aktivierbar.

Eine Alternative bestand darin, die (1→2)-Verzweigungsmodule so zu gestalten, daß sie auf der einen Seite eine der Aminogruppe komplementäre Bindungsstelle enthielten, auf der andern Seite sollten sie wiederum leicht aktivierbare funktionelle Gruppen besitzen. Diese würde nach erfolgter Bindung an die Kerneinheit als Bindungsstelle für die nächste Generation dienen. Erste Modellversuche wurden mit Terephthalsäuremonomethylester unternommen.

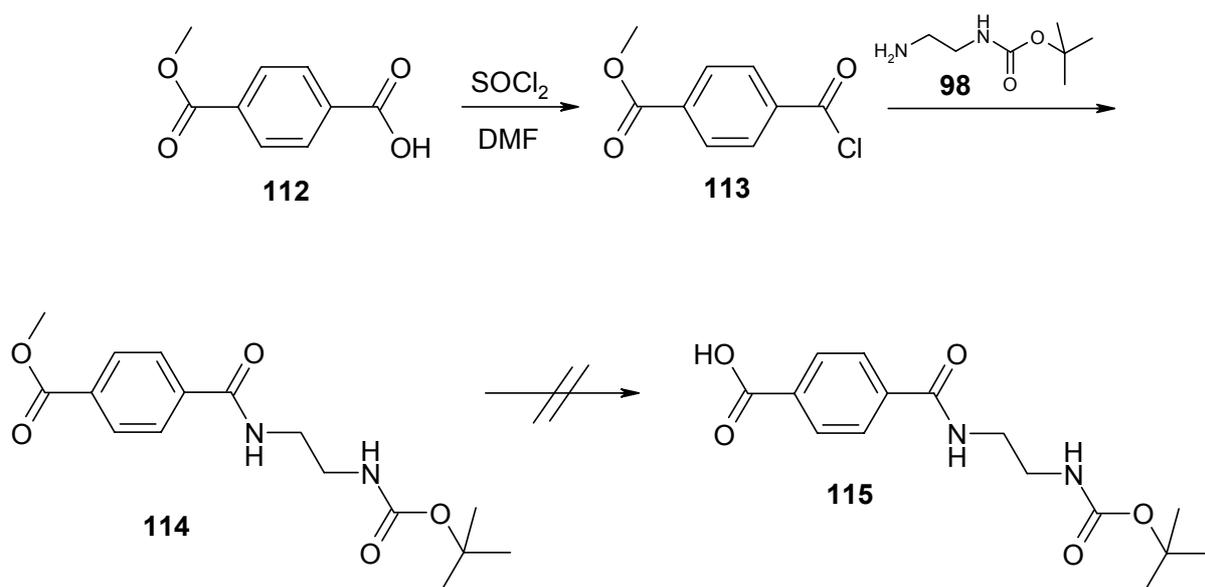


Abb. 4-21: Synthese einer monoderivatisierten Dicarbonsäure

Die Syntheseroute nach Abb. 4-21 konnte nur in den ersten beiden Teilreaktionen erfolgreich beschriftet werden. Eine Umwandlung des Monoesters **114** in die freie Säure scheiterte an der eingesetzten Schutzgruppe: diese wurde in diesem Schritt bei der sauren Aufarbeitung bereits abgespalten.

Ein Ausweg schien darin zu bestehen, indem man direkt das Monochlorid einer Dicarbonsäure einsetzte. In der Literatur ist die Synthese von Malonsäuremonochlorid beschrieben.^{99, 100}

⁹⁹ H. Staudinger, E. Ott, *Chem. Ber.* **1908**, 41, 2208-2217

¹⁰⁰ G.W. Wilson Jr, A. Hess, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 24, 3170

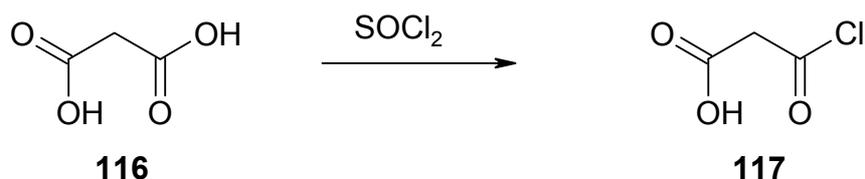


Abb. 4-22: Synthese von Malonsäuremonochlorid

Die Synthese folgte den allgemeinen Vorschriften zur Darstellung von Säurechloriden. Ein Äquivalent Malonsäure wurde mit einem halben Äquivalent Thionylchlorid in Diethylether sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsverlauf konnte leicht durch Prüfung der sauren Reaktion des freiwerdenden Gases mit feuchtem pH-Papier verfolgt werden. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der dunkle Rückstand wurde mehrfach aus einem Gemisch aus Chloroform und Petrolether 40-60 (Verhältnis 1:2) umkristallisiert. Das Produkt fiel in Form von gelben Nadeln aus, die sich an der Luft sofort in eine klebrige, zunächst grüne, später schwarze Masse umwandelten. Obwohl die physikalischen Eigenschaften mit denen in der Literatur angegebenen übereinstimmten, ergaben Folgeversuche (Abb. 4-23), daß es sich um ein Gemisch aus dem Mono- und dem Dichlorid handelte.

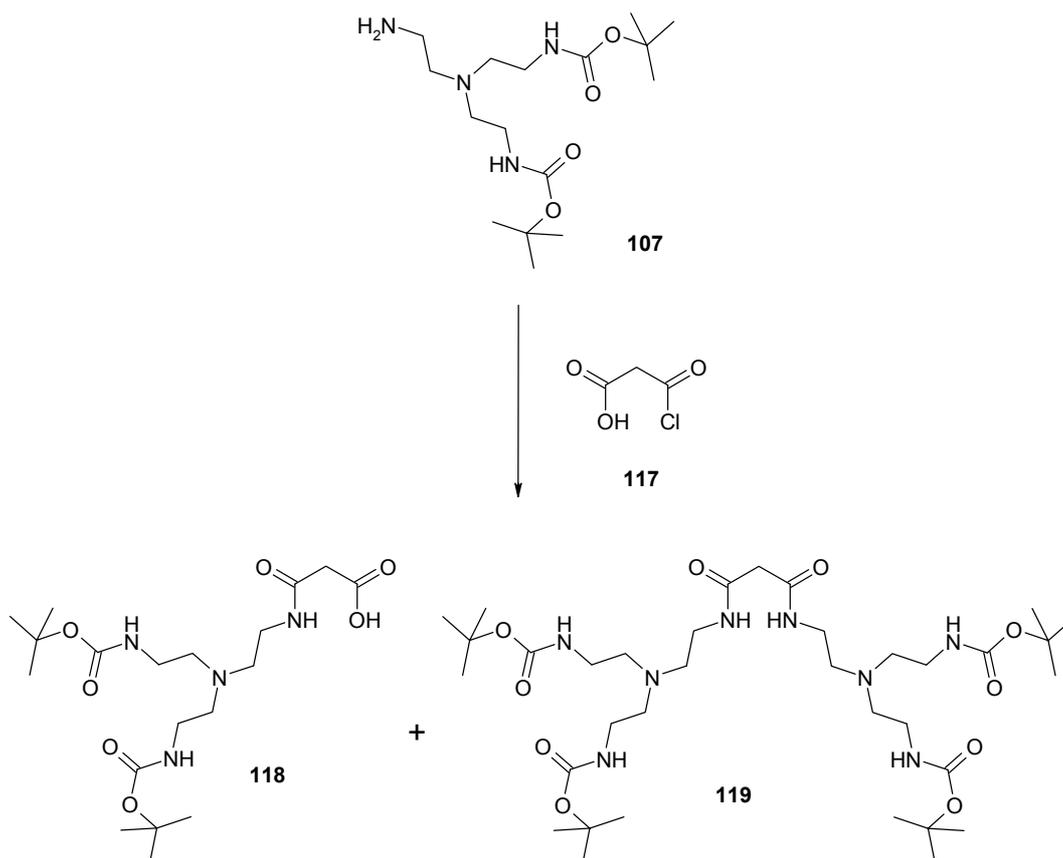


Abb. 4-23: Synthese einer monofunktionalisierten Dicarbonsäure

Die Verbindungen **118** und **119** wurden massenspektrometrisch nachgewiesen. Mit Hilfe dieser Synthese konnte eine dem Baustein **119** analoge Verbindung isoliert werden, die anstelle der *tert*-Butyloxycarbonyl- eine Benzoyloxycarbonylgruppe (s. experimenteller Teil, Molekül **119b**) trug. Die schlechten Ausbeuten in der Reaktionsstufe und die Unbeständigkeit des Malonsäuremonochlorids waren ausschlaggebend für eine weitere Modifikation der Synthese.

Eine Carbonsäurefunktionalität kann leicht durch eine Ringöffnung eines cyclischen Säureanhydrids freigesetzt werden. Dieser Reaktionstyp ist literaturbekannt (Abb. 4-24).

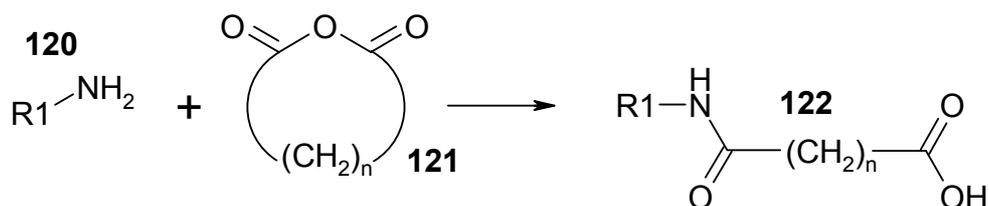


Abb. 4-24: Ringöffnung eines Säureanhydrids mit einem primären Amin

Die Reaktionen verlaufen bei moderaten Bedingungen (ca. 60°C) und führen quantitativ zum Monoamid.¹⁰¹ So konnte dieser Reaktionstyp erfolgreich auf die Modellverbindungen Anilin **123** und Benzylamin **126** angewandt werden. Beide wurden zusammen mit stöchiometrischen Mengen Bernsteinsäureanhydrid **124** je fünf Stunden unter Rückfluß in Aceton erhitzt. Nachdem das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wurde, erhielt man ohne weitere Aufarbeitung die gewünschten Produkte.

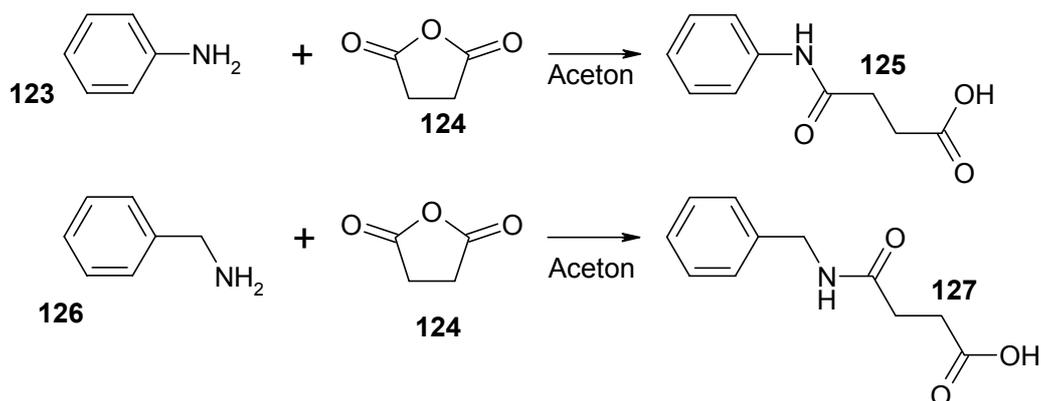


Abb. 4-25: Modellsynthesen zur Bestimmung der Reaktionsparameter

Die ermittelten Reaktionsparameter waren auch auf das zweifach geschützte Triamin **107** übertragbar, dessen ungeschützte Aminogruppe auf diese Weise in eine Carbonsäurefunktionalität überführt werden konnte.

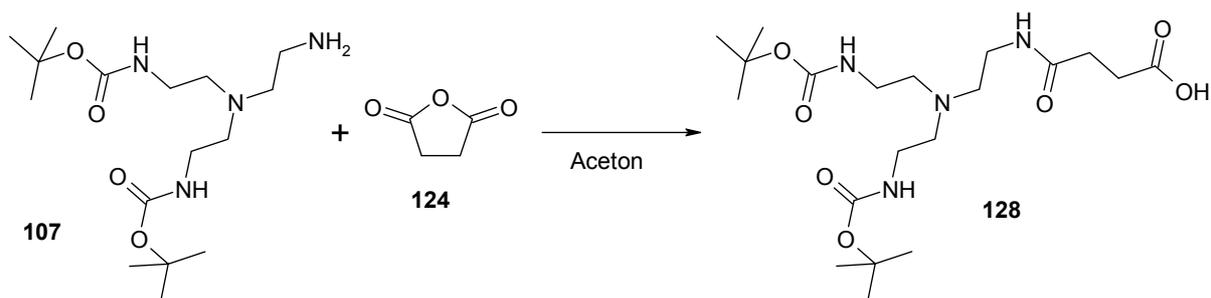


Abb. 4-26: Einführung der Carbonsäurefunktionalität in das zweifach geschützte Triamin

Zur Aktivierung der Carbonsäurefunktionalität sollte diese nun in der nächsten Stufe der Reaktion in das wesentlich reaktivere Säurechlorid umgewandelt werden. Mit den Modellverbindungen war dies unter den üblichen Reaktionsbedingungen ohne Schwierigkeiten möglich, indem die Verbindungen **125** bzw. **126** in Thionylchlorid

¹⁰¹ P. Imming, X.-G. Ynag, *Arch. Pharm.* **1994**, 327, 747-750

unter Rückfluß erhitzt wurden. Diese Reaktionsbedingungen waren auf die Verbindung **128** nicht zu übertragen, obwohl Reaktionen dieses Typs mit ähnlichen Molekülen in der Literatur beschrieben sind.^{102, 103} In der folgenden Abb. 4-27 sind die Reaktionsbedingungen, die im Rahmen dieser Arbeit für diese Stufe eingestellt wurden, aufgelistet.

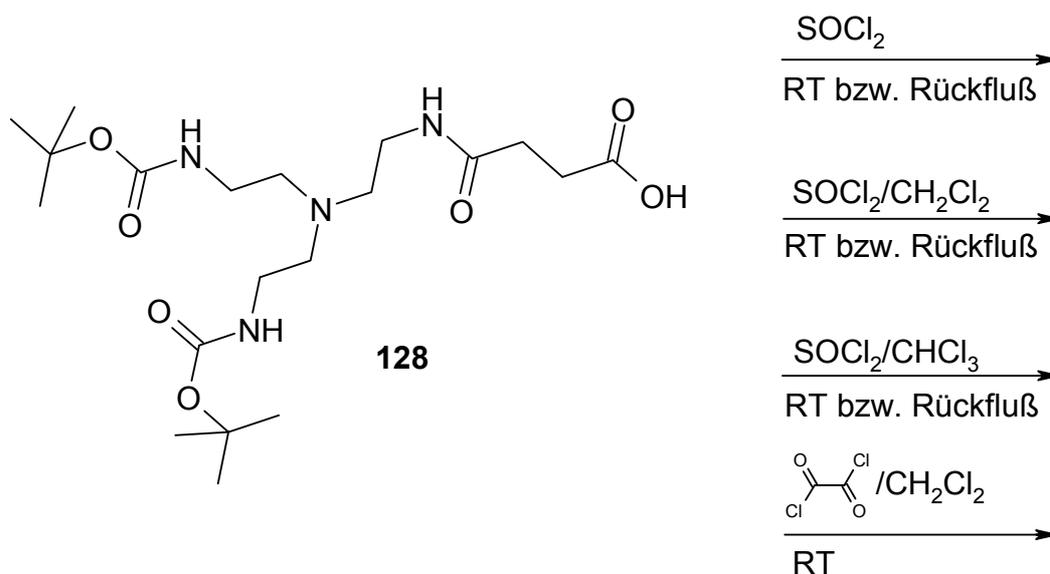


Abb. 4-27: Geprüfte Reaktionsbedingungen bei der Synthese eines Säurechlorides

Neben den hier aufgeführten Bedingungen wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Anfangstemperatur der Reaktionslösung auf 0°C herabgesetzt. Das gewünschte Säurechlorid auch unter diesen Bedingungen nicht darzustellen. Möglicherweise ging die Ausgangsverbindung eine intramolekulare nucleophile Substitution ein. Eine Reaktion ähnlicher Art wird in einem der folgenden Kapitel genauer beschrieben.

Eine weitere Möglichkeit die Carbonsäure zu aktivieren bestand darin, diese in einen Aktivester zu überführen. Zunächst wurde die Modellverbindung **127** in einen Succinimidester umfunktionalisiert.¹⁰⁴ Die Carbonsäure wurde in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid mit *N*-Hydroxysuccinimid in Dioxan versetzt. Nach kurzer Zeit fiel ein weißer Niederschlag von *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff aus. Nach Abtrennung des Feststoffs wurde das Filtrat getrocknet, und der Rückstand konnte ohne weitere Aufarbeitung für den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt werden.

¹⁰² U. Schmidt, M. Kroner, U. Beutler, *Synthesis* **1988**, 6, 475-477

¹⁰³ V.M. Gutierrez-Garcia, H. Lopez-Ruiz, G. Rgel, *Tetrahedron* **2001**, 6487-6496

¹⁰⁴ P. Cuatrecasas, J. Parikh, *Biochemistry* **1972**, 11 (12), 2291.2299

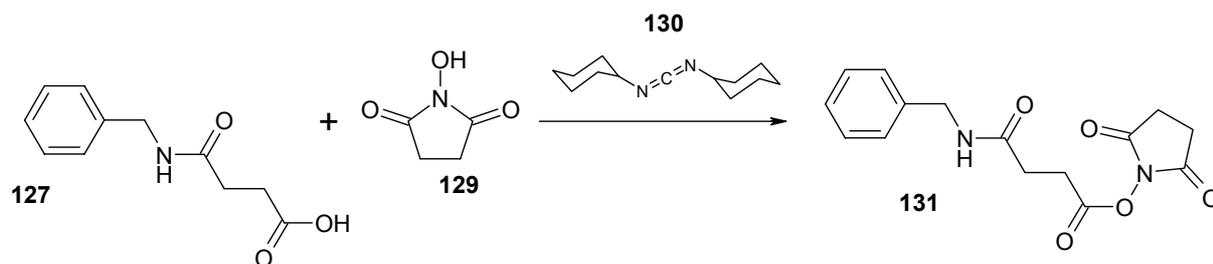


Abb. 4-28: Modellsynthese eines Succinimidesters

Die Aminolyse von Succinimideestern ist eine gut untersuchte Reaktion, die unter milden Bedingungen, ähnlich denen der Aminolyse von Säurechloriden, abläuft.^{105, 21}

Zu einer Lösung des Amins **89** in Methylenchlorid und einigen Tropfen Triethylamin tropfte man bei Raumtemperatur drei Äquivalente des Aktivesters **131** und ließ im Anschluß über Nacht rühren. Nachdem die Lösung viermal mit Wasser ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet wurde, erhielt man das Produkt **132**.

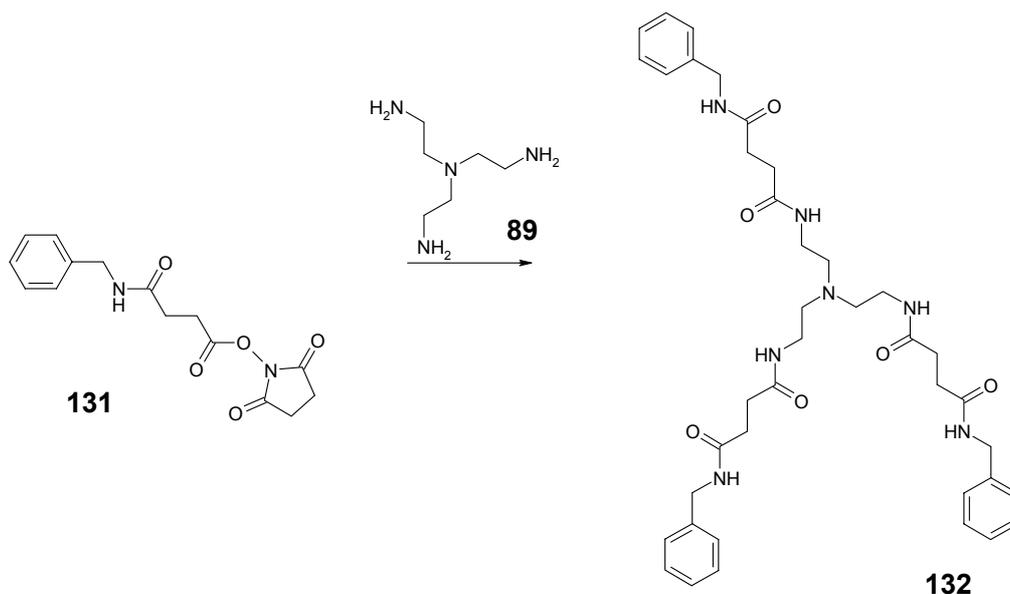


Abb. 4-29: Modellsynthese für den Aufbau der ersten Generation

Unter gleichen Reaktionsbedingungen war der Aktivester der Carbonsäure **128** darstellbar.

¹⁰⁵ G.W. Cline, S.B. Hanna, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**; 109(10); 3087-3091

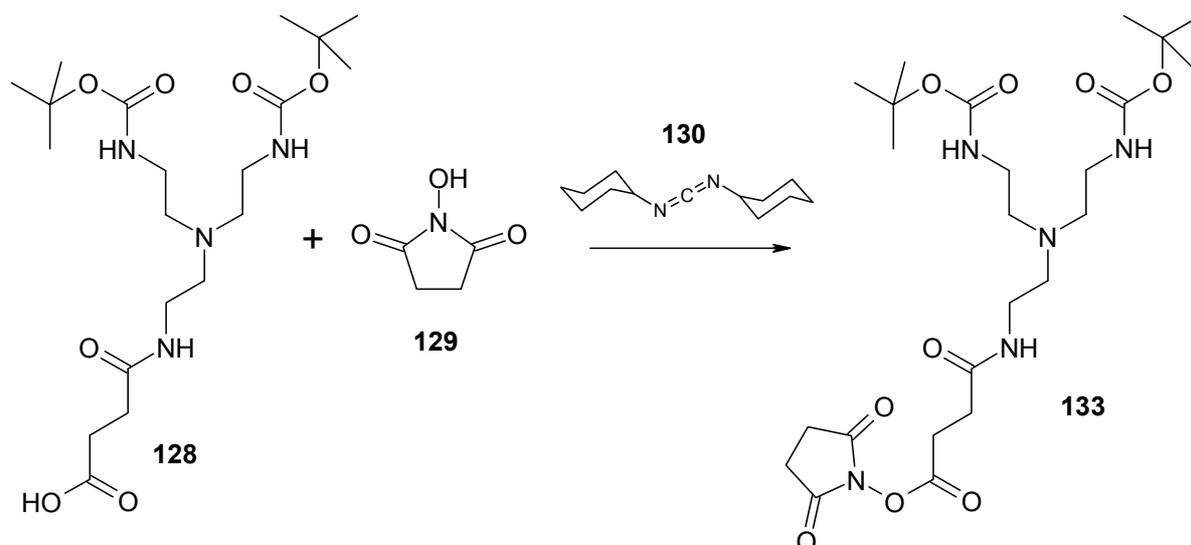


Abb. 4-30: Umfunktionalisierung der (1→2)-Verzweigungseinheit **133** in einen in einen Aktivester

Es war zu erwarten, daß durch das Verknüpfen des Aktivesters **133** mit dem Triamin **89** (Abb. 4-31) die erste Generation eines Dendrimers gebildet wird.

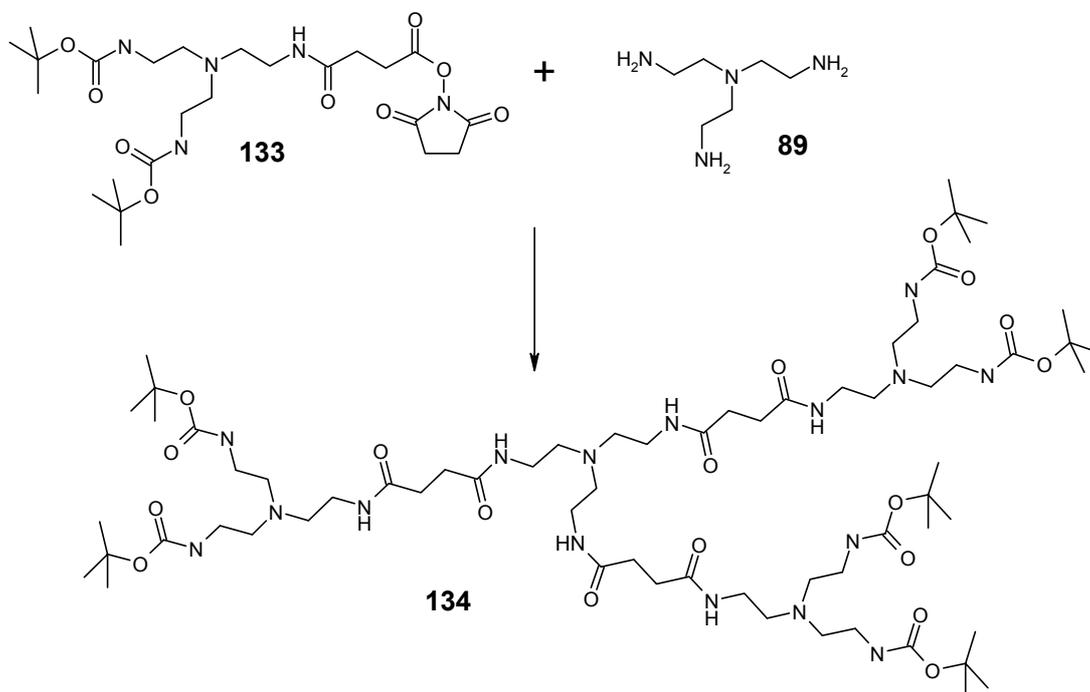


Abb. 4-31: Knüpfung der (1→2)-Verzweigungseinheit **133** an das Triamin **89**

Obwohl die Synthese der Modellsubstanz erfolgreich verlief, war bei gleichen und leicht veränderten Reaktionsparametern die Substanz **134** nicht darzustellen. Durch massenspektrometrische Analysen (MALDI-Tof) waren Molekülfragmente zu

identifiziert, die aus dem Zielmolekül **134** stammten. Daneben deuteten weitere Peaks auf ein Molekül hin, das durch eine intramolekulare Reaktion der Verzweigungseinheit **133** gebildet wurde.

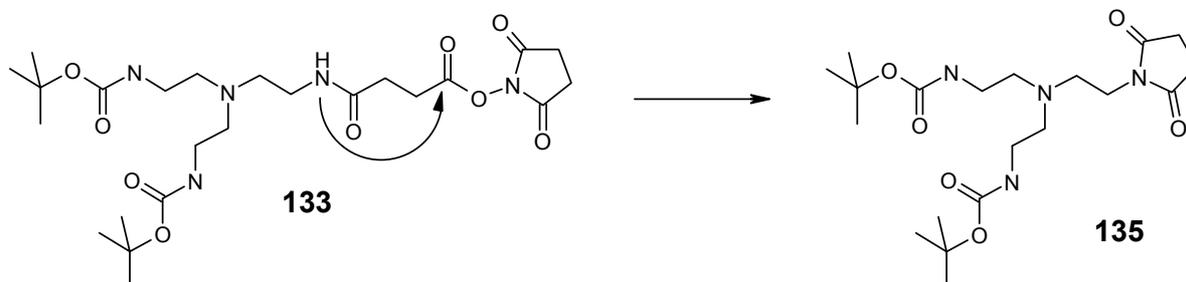


Abb. 4-32: Intramolekulare Nebenreaktion des Aktivesters **133**

Da die *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe bereits in leicht saurem Milieu abgespalten wird, bestand die Möglichkeit, daß diese bereits bei der Probenvorbereitung zur massenspektrometrischen MALDI-ToF-Untersuchung abgespalten wurden. Hierauf deuteten ebenfalls einige Peaks hin. Aus diesem Grund wurde in den folgenden Synthesen die *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe durch die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe ersetzt. Die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe ist stabil gegenüber schwachen Säuren und kann durch katalytische Hydrierung leicht abgespalten werden. Neben dem entschützten Amin fallen als Nebenprodukte Kohlendioxid und Toluol an, die in folgenden Reaktionsschritten keinen Einfluß auf die Reaktivität des Amins ausüben.

Zur Bestimmung der Reaktionsparameter wurde erneut eine literaturbekannte Modellschubstanz^{106, 107} synthetisiert.

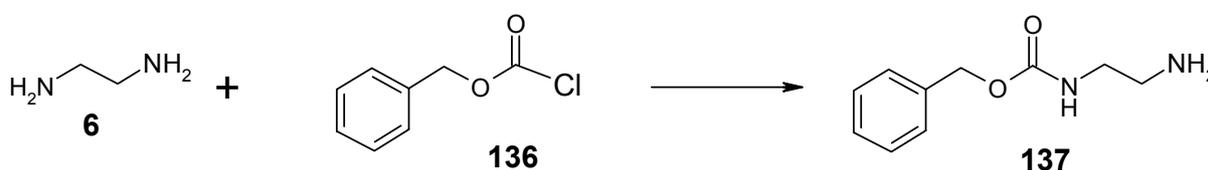


Abb. 4-33: Schützen einer Aminogruppe mit Chlorameisensäurebenzylester **136**

¹⁰⁶ G.J. Atwell, B.C. Baguley, D. Wilmanska, W.A. Denny, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 69-74

¹⁰⁷ G. Pawlitzki, Dissertation Universität Bonn **2003**

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin mit einigen Tropfen Triethylamin in Methanol tropfte man langsam bei 0°C eine methanolische Lösung von Chlorameisensäurebenzylester. Nach acht Stunden wurde das Lösungsmittel entfernt und das verbleibende, hochviskose Öl konnte säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt werden. Diese Reaktionsbedingungen wurden zum Aufbau einer (1→2)-Verzweigungseinheit auf das Triamin **89** übertragen, um zwei der drei Aminogruppen zu schützen.

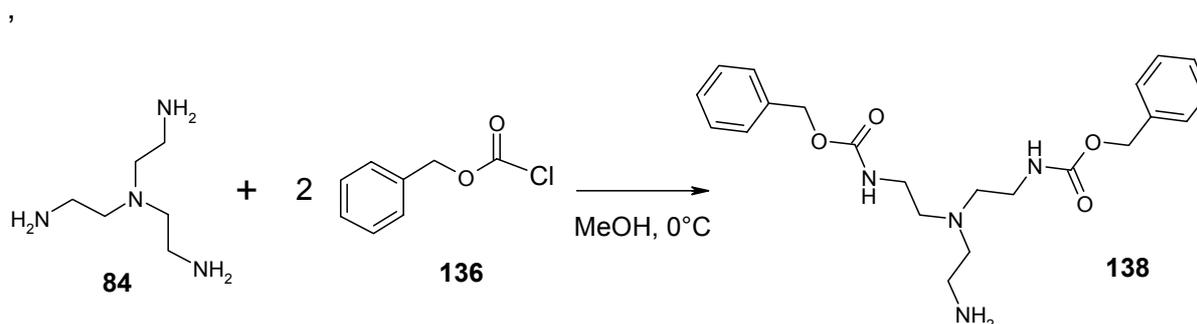


Abb. 4-34: Einführung zweier Schutzgruppen in das Triamin **89**

Das Produkt wurde ebenfalls säulenchromatographisch aufgearbeitet. Die Ausbeuten dieser Reaktion (Abb. 4-34) lagen jedoch unter denen der Synthese der *tert*-Butyloxycarbonyl-geschützten Amine. Dies schien auf die schlechte Löslichkeit des als Nebenprodukt anfallenden, dreifach geschützten Triamins zurückzuführen zu sein, das eine Verschiebung des Gleichgewichtes auf die Seite des unerwünschten Produktes zur Folge hatte.

Die weiteren Reaktionsschritte konnte bei den gleichen Bedingungen und gleichen Ausbeuten wie bei den *tert*-Butyloxycarbonyl-geschützten Aminen durchgeführt werden (Abb. 4-35, Abb. 4-36).

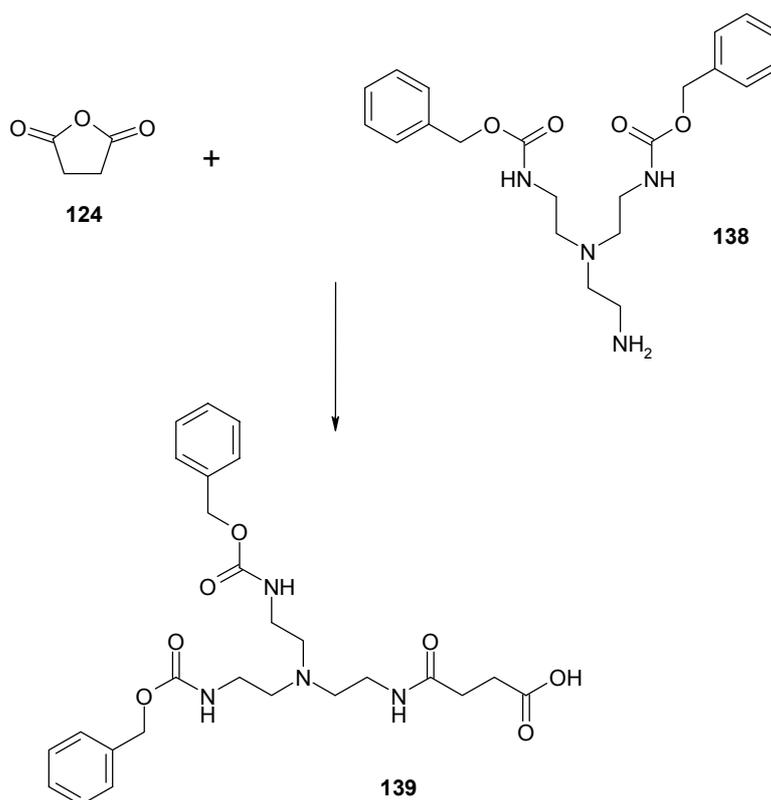


Abb. 4-35: Umfunktionalisierung des Amins **138** in eine Carbonsäure **139**

Die Carbonsäure **139** fiel in Form eines voluminösen Feststoffs an, der bei atmosphärischem Druck schnell zu einem hochviskosen Öl zusammenfiel.

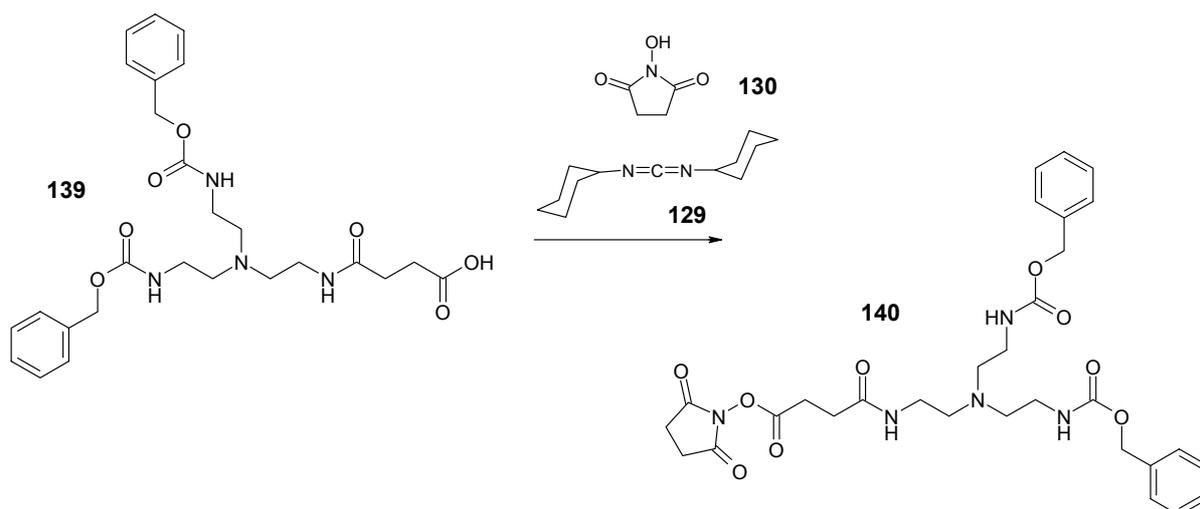


Abb. 4-36: Aktivestersynthese

Der Aktivester **140** konnte, ebenfalls in Analogie zu dem Aktivester **133**, in quantitativer Ausbeute hergestellt werden. Für die weitere Synthese wurde der Aktivester **140** mit dem Triamin **89** (Abb. 4-37) und Diamin **6** (Abb. 4-38) stöchiometrisch umgesetzt.

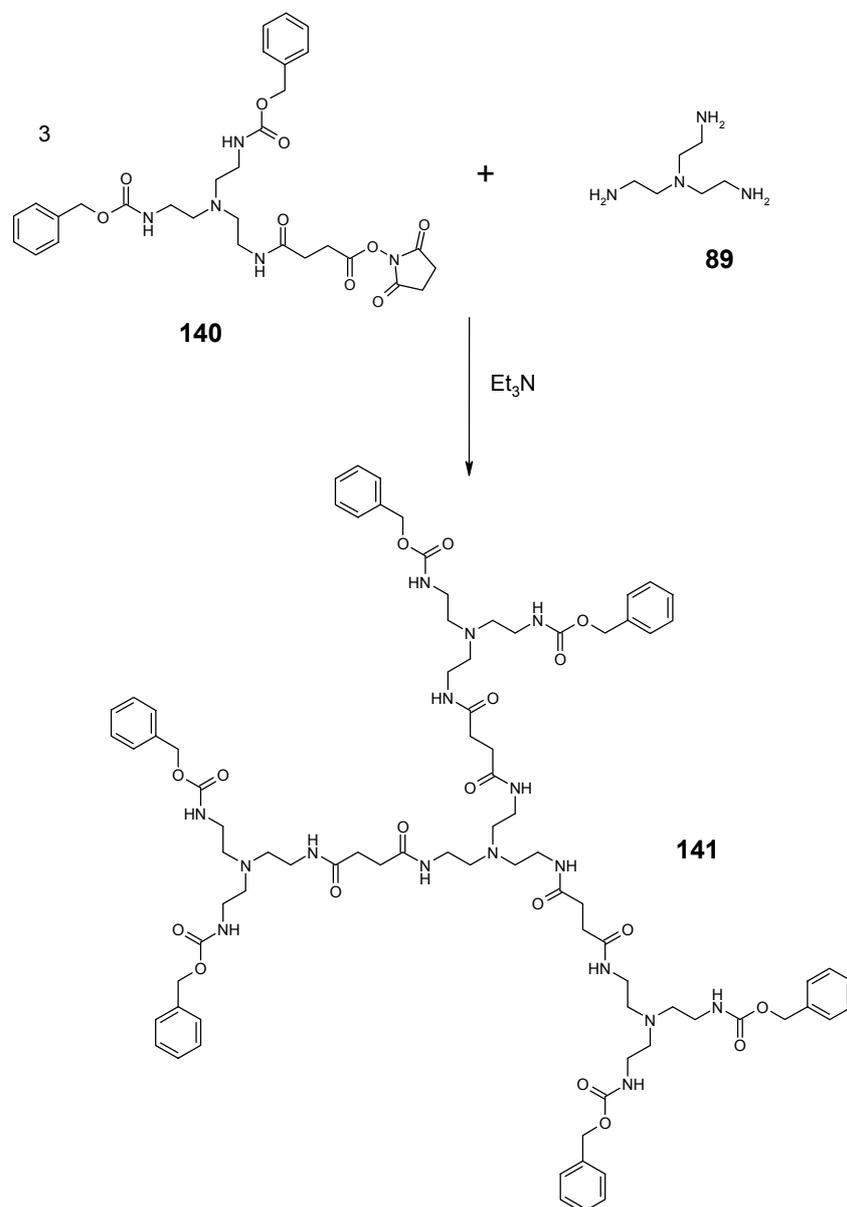


Abb. 4-37: Aufbau eines Dendrimers mit einer dreiwertigen Kerneinheit

Anhand der Verbindung **141** wurden erste Versuche zum Abspalten der Schutzgruppe unternommen, um die Stabilität der Amidbindungen unter den Bedingungen der Hydrierung zu überprüfen. Es war zu beobachten, daß sich bei einer palladiumkatalysierten Hydrierung über 20 Stunden bei atmosphärischem

Druck nur drei Schutzgruppen abspalten ließen, die Amidbindungen jedoch erhalten blieben. Auch bei höheren Wasserstoffdrücken bis ca. 4 bar wurden die Amidbindungen nicht reaktiv gespalten.

Für den Aufbau größerer Dendrimere wurde Ethylendiamin **6** als Kerneinheit eingesetzt.

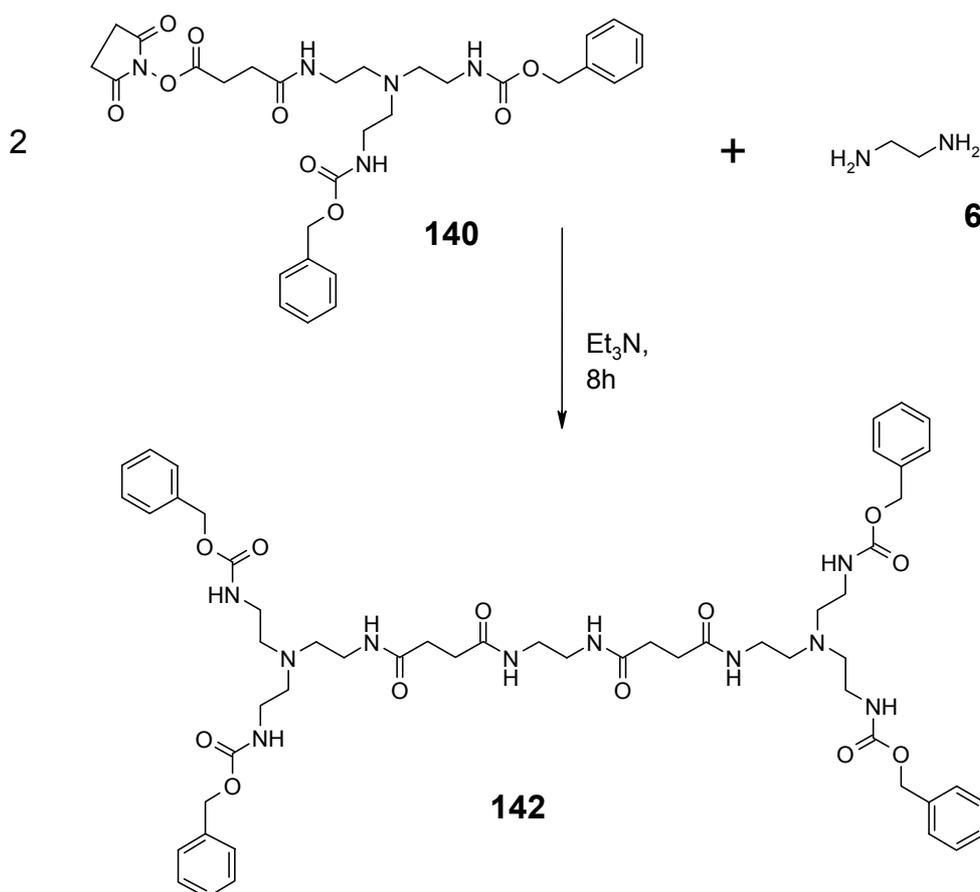


Abb. 4-38: Reaktion des zweifach Benzyloxycarbonyl-geschützten Aktivesters mit dem Diamin **6**

Die Reaktionsbedingungen entsprachen denen, die bei der Synthese der Modellverbindung **136** eingestellt wurden. Auch hier war in einigen Fällen eine Nebenreaktion zu beobachten. Der Aktivester ging hier ebenfalls eine intramolekulare Reaktion ein. Da das Nebenprodukt in Form von quaderförmigen Kristallen aus einer Mischung aus Methanol und Methylchlorid kristallisiert werden konnte, konnte es einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen werden.

Die Nebenreaktion, die bereits für das Molekül **128** vermutete wurde, konnte bestätigt werden (Abb. 4-39). Die Bedingungen, unter denen die intramolekulare Nebenreaktion auftrat, wurden in einer Reihe von Synthesen untersucht.

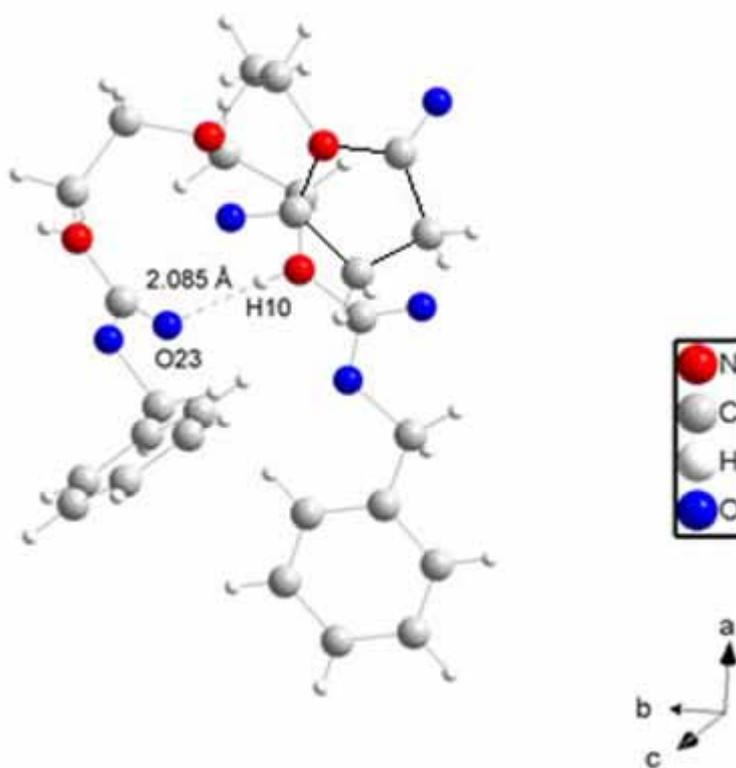
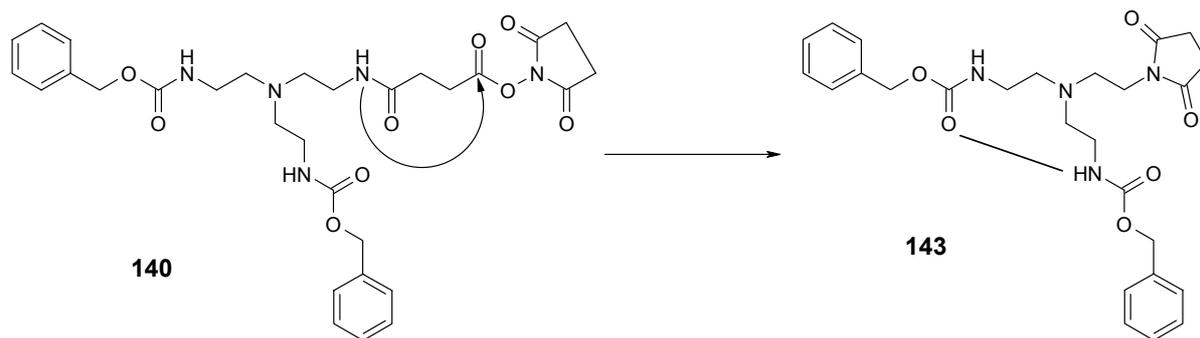


Abb. 4-39: Intramolekulare Nebenreaktion (oben), Röntgenstruktur des Nebenproduktes **143** (unten); die gestrichelte Linie in Molekül **143** zeigt die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung

Die in Abb. 4-32 und Abb. 4-39 beschriebene Nebenreaktion war bei der Synthese der Modellverbindung **132** (Abb. 4-29) nicht zu beobachten.

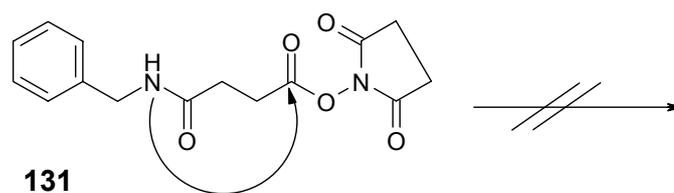


Abb. 4-40: Mögliche Nebenreaktion der Modellverbindung **131**

Vermutungen, daß das Lösungsmittel einen Einfluß auf die Nebenreaktion haben könnte, konnten nicht bestätigt werden. Als Lösungsmittel diente neben Methylenchlorid, Chloroform oder *N,N*-Dimethylformamid auch ein Wasser/Dioxan-Gemisch. Viel entscheidender schien die Konzentration des in der Reaktionslösung befindlichen Triethylamins zu sein. Versetzte man ein Äquivalente des Diamins **6** mit eineinhalb Äquivalenten Triethylamin pro Aminogruppe und fügte dann den Aktivester **140** hinzu, war keine Nebenreaktion (Abb. 4-39) zu beobachten. Das Produkt konnte isoliert werden, indem man das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernte und den Rückstand in Methylenchlorid aufnahm. Die Lösung wurde mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, die organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Das MALDI-Tof-Spektrum (Matrix: 2,5-Dihydroxybenzoesäure) zeigt, daß kein Nebenprodukt gebildet wurde (Abb. 4-41).

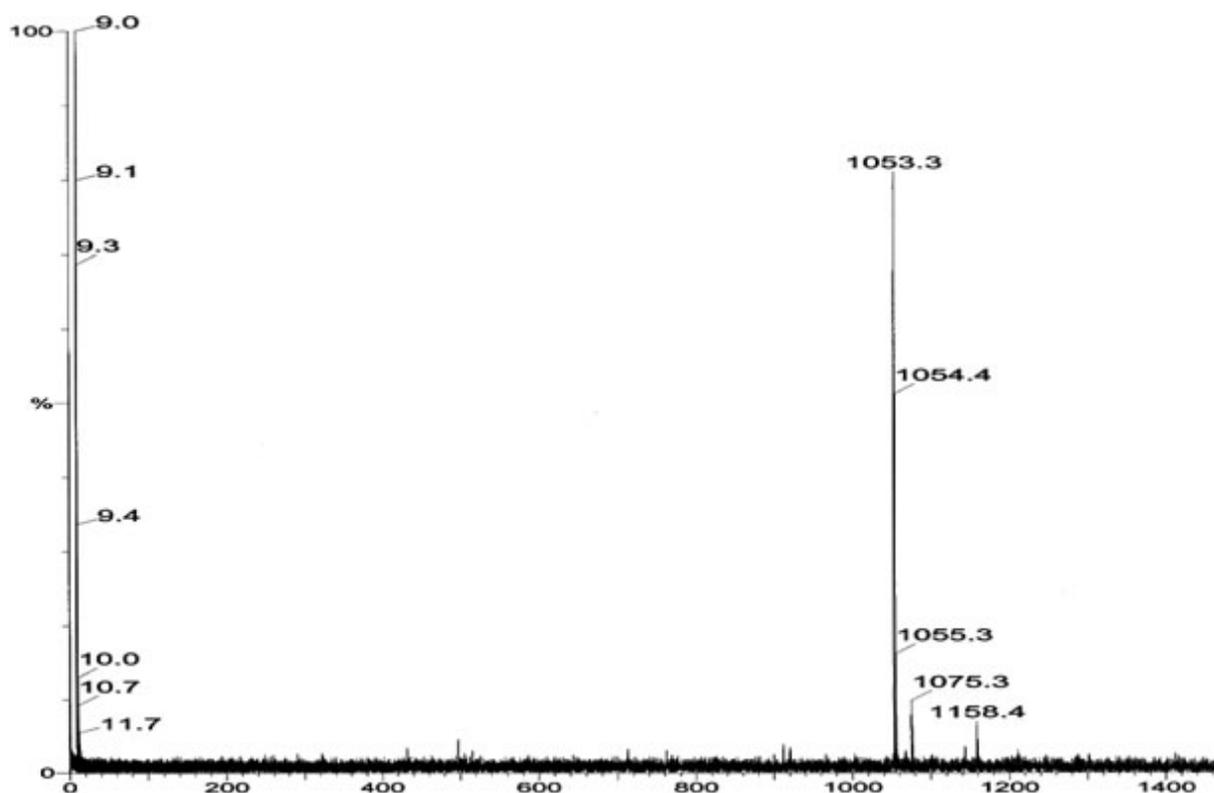


Abb. 4-41: MALDI-Tof-Spektrum der Verbindung **135**

Fügte man der Aminokomponente hingegen keine Base zu, wurde die Bildung des unerwünschten Nebenproduktes begünstigt.

4.4.7 Aktivierung der Kerneinheit: Abspaltung der Schutzgruppe

Nach dem Aufbauschnitt des Dendrimers, der im vorangegangenen Kapitel beschrieben wurde, folgte der Aktivierungsschritt, in dem die Schutzgruppe durch Hydrierung mit Wasserstoff abgespalten wurde. Palladium auf Aktivkohle diente als Katalysator.¹⁰⁸ Als Nebenprodukte wurden Kohlendioxid und Toluol, das unter vermindertem Druck entfernt werden konnte, gebildet.

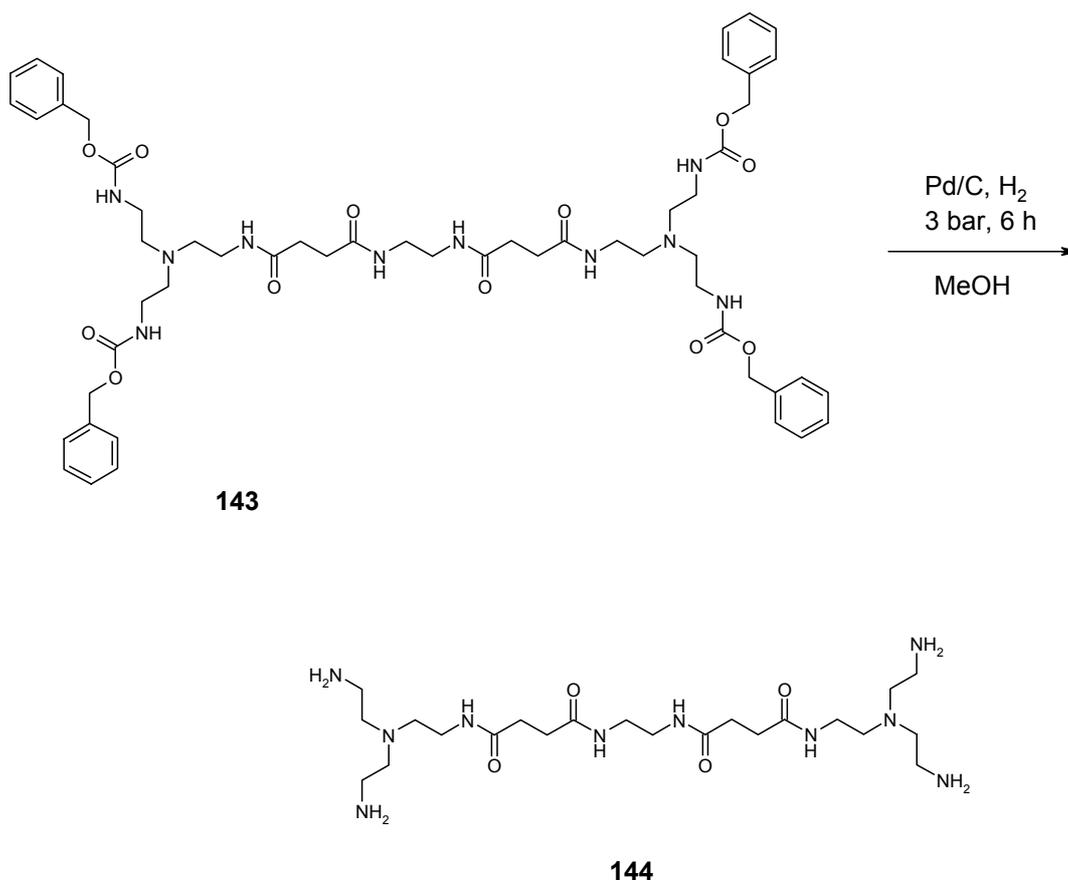


Abb. 4-42: Palladium Katalysierte Hydrierung des geschützten Amins **143**

Die Hydrierungszeit betrug bei einem Druck von 3 – 3,5 bar und Raumtemperatur ungefähr sechs Stunden. Das Lösungsmittel Methanol wurde bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen. In vorangegangenen Versuchen war zu beobachten, daß die endständigen Aminogruppen leicht abgespalten wurden, weshalb die Probe nicht bis zur vollständigen Lösungsmittelfreiheit getrocknet wurde. Im Reaktionskolben

¹⁰⁸ M. Bergmann, L. Zervas, *Ber.* **1932**, 32, 1192

verbliebenes Toluol wurde erst nach dem folgenden Reaktionsschritt quantitativ entfernt.

4.4.8 Aufbau von Dendrimeren höherer Generationen

Die nächste (1→2)-Verzweigungseinheit konnte unter leicht veränderten Bedingungen an das Molekül **144** geknüpft werden (Abb. 4-43). Auf eine Aminogruppe entfielen 1,5 Äquivalente der Verzweigungseinheit **140**, die Reaktionsdauer wurde auf sechzehn Stunden verlängert.

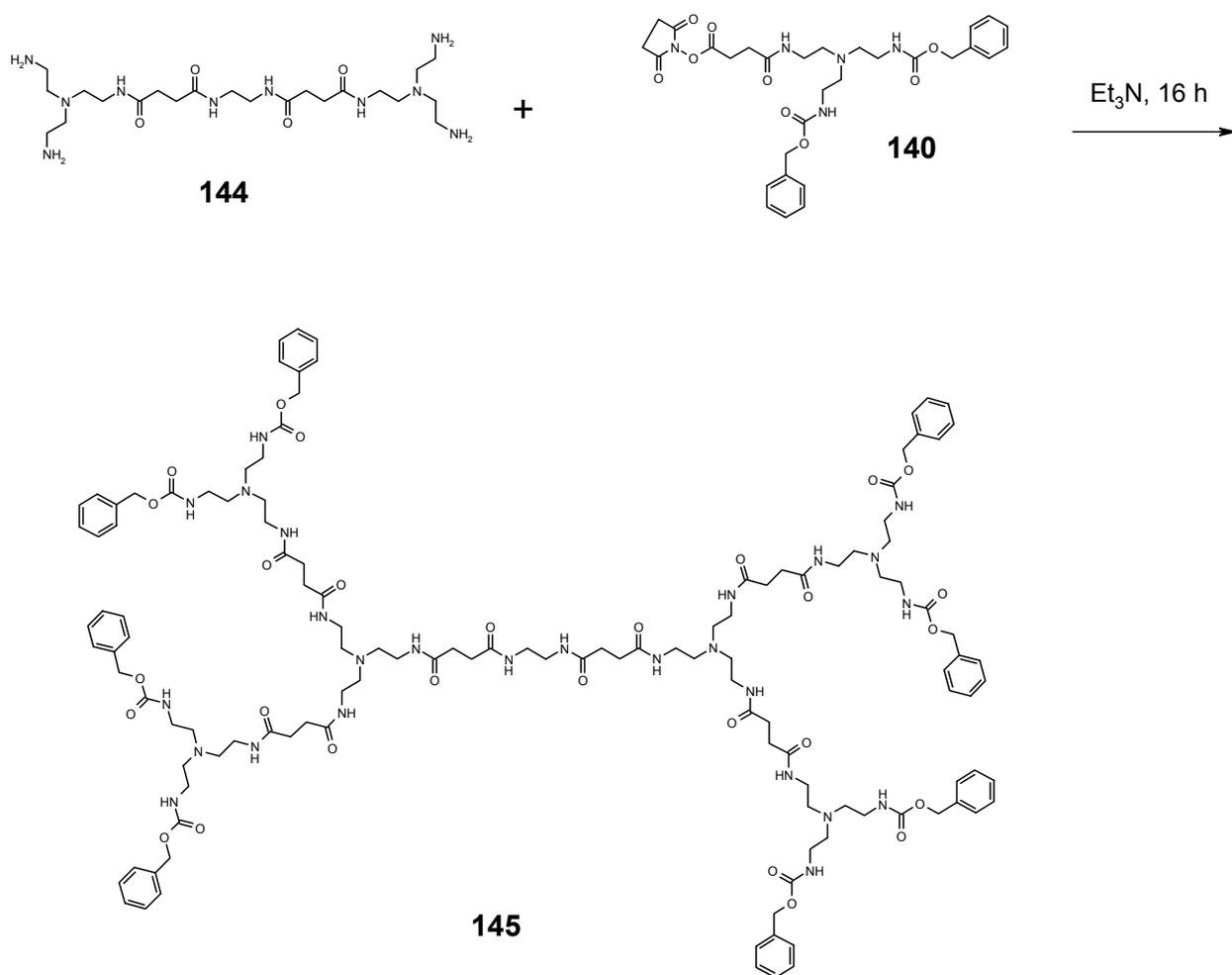


Abb. 4-43: Synthese der ersten Generation des Dendrimers

Die Probe wurde aufgearbeitet, indem aus der organischen Phase freigesetztes N-Hydroxysuccinimid mehrfach mit Wasser extrahiert und das Produkt **145** mit Hilfe einer Filtriersäule von überschüssigem Aktivester **140** befreit wurde. Der Erfolg der Synthese des Dendrimers **145** konnte anhand der Integrale in den NMR-Spektren und

mit Hilfe von MALDI-Tof-Untersuchungen belegt werden. Aussagen über die Reinheit dieser Verbindung konnten allerdings anhand der vorliegenden Spektren nicht getroffen werden. Dendrimer **145** fiel in Form eines weißen, wachsartigen Feststoffs an.

In Analogie zu der oben beschriebenen Synthesesequenz konnte das Dendrimer **145** nach einer zehnstündigen Hydrierung bei wiederum 3 – 3,5 bar Wasserstoffdruck und Raumtemperatur von den Schutzgruppen befreit werden. Auch diese Zwischenstufe **146** (Abb. 4-44) wurde nicht isoliert, um die Eliminierung der Endständigen Aminogruppen beim Destillierung zu vermeiden. Unmittelbar im Anschluß wurde **146** mit der Verzweigungseinheit **140** umgesetzt.

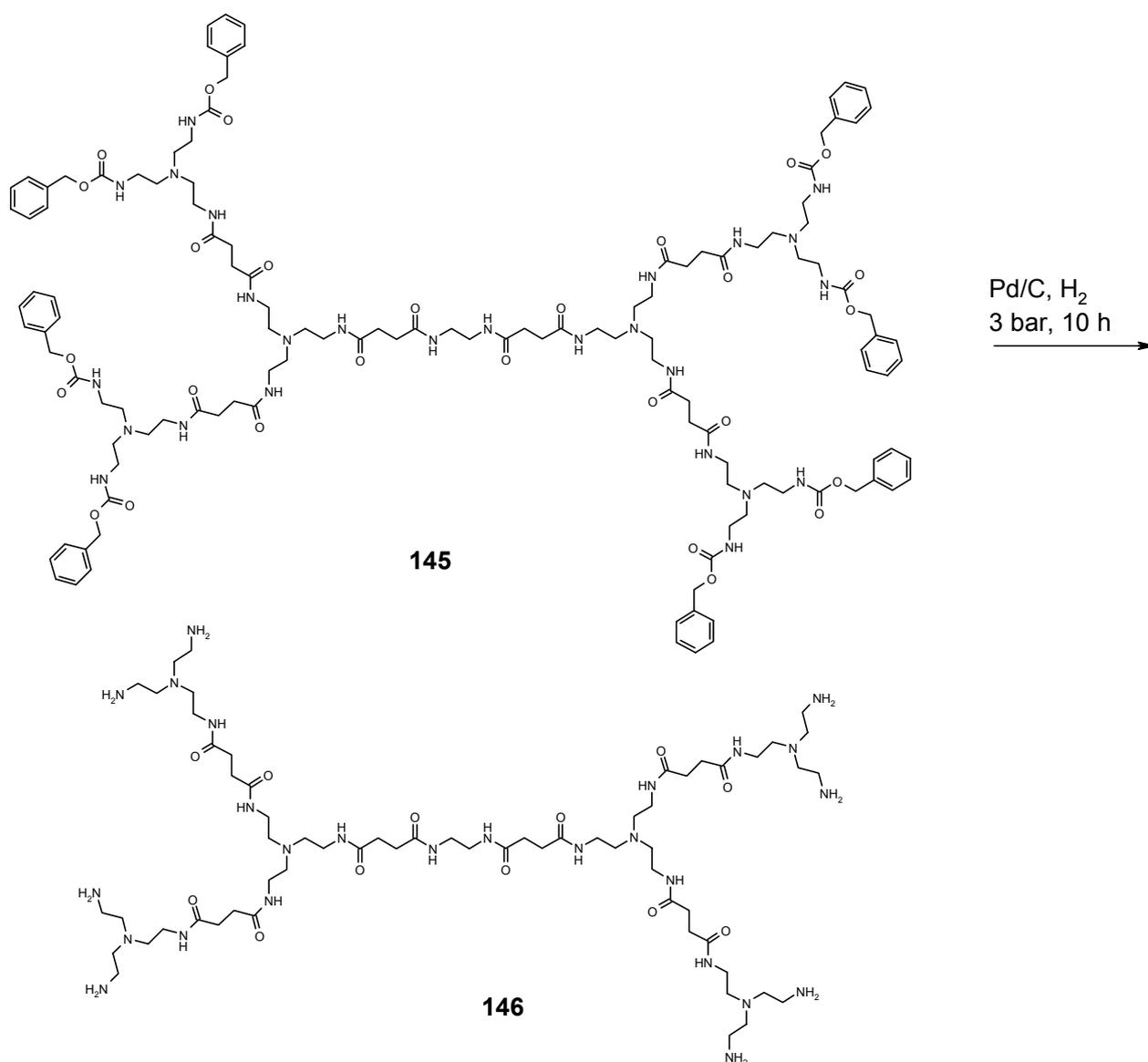


Abb. 4-44: Entschützung der ersten Generation des Dendrimers **145**

Die Reaktionsbedingungen zum Aufbau der zweiten Generation entsprachen wiederum denen der zum Aufbau der ersten Generation. Jedoch kamen jetzt auf eine Aminogruppe zwei Äquivalente der Verzweigungseinheit **140** und die Reaktionszeit wurde um weitere acht Stunden erhöht.

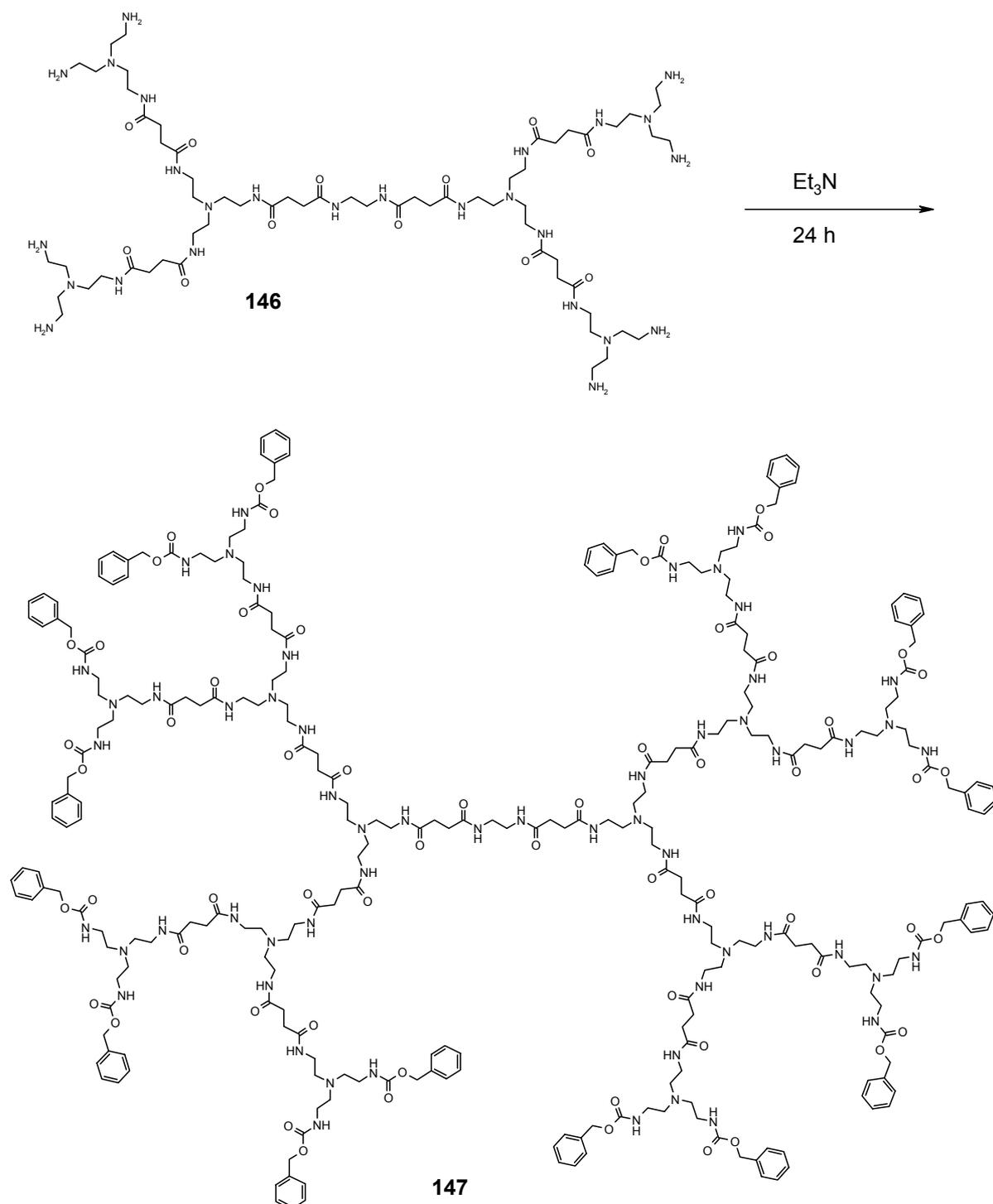


Abb. 4-45: Reaktion zum Aufbau der zweiten Generation

Das Dendrimers **147** wurde analog zu der für Demdrimer **145** beschriebenen Vorgehensweise isoliert. Die Analytik der Dendrimere gestaltete sich äußerst schwierig. Signale der Amid-Protonen waren nicht zu beobachten. Vermutliche Ursache sind sowohl D-H-Austauschreaktionen als auch die Ausbildungen von Wasserstoffbrückenbindungen, die die Signalintensitäten deutlich herabsetzen. Dazu nahm besonders die Signalbreite der aliphatischen Methylengruppen zu, wodurch eine Multiplettanalyse nicht mehr möglich war. Anhand der folgenden Tabelle 2 sollen dennoch einige Unterschiede der einzelnen Spektren aufgezeigt werden.

Generation	Molekül	aromat.-H	aliphat. H (ohne Amidprotonen)	aromat-H/ aliphat.H	Summenformel
0	143	20	48;44*	0,42;0,45*	C ₅₄ H ₇₂ N ₁₀ O ₁₂
1	145	40	100;112*	0,40;0,36*	C ₁₂₆ H ₁₇₆ N ₂₆ O ₂₈
2	147	80	241;260*	0,33;0,31*	C ₂₇₀ H ₃₈₄ N ₅₈ O ₆₀

Tabelle 2: Auswertung der Integrale der ¹H-NMR-Spektren; bei den mit * gekennzeichneten Werten handelt es sich um Werte, die aus den Strukturformeln hervorgehen

Die Grundlage für die Identifikation der 0. und 1. Generationen bildeten MALDI-ToF-Untersuchungen, die Massen der Moleküle der 2. Generation wurden mittels ESI-Massenspektrometrie nachgewiesen. Da sich die Signalverschiebungen in den NMR-Spektren aufgrund der hohen Symmetrie einerseits und der vielen ähnlichen Baueinheiten in den unterschiedlichen Molekülgerüsten andererseits nicht voneinander unterschieden, wurden die Integrale der Signale als Vergleichskriterium herangezogen. Die Integrale unterscheiden sich deutlich von den für das Nebenprodukt **142** zu erwartenden Werten. Aus der Strukturformel kann man entnehmen, daß das Verhältnis der Integrale der Signale der aliphatischen Protonen zu den aromatischen Protonen 1:2 beträgt.

4.5 Funktionalisierung von PAMAM-Dendrimeren

Eine weitere Aufgabe war es, die Funktionalisierungsmöglichkeiten von Dendrimeren des PAMAM-Typs mit Sulfonsäurechloriden zu untersuchen. Diese Ergebnisse wurden erstmals mit denen der Dendrimere des POPAM-Typs verglichen. Letztere sind von Vögtle et al. in großer Anzahl mit unterschiedlichen Endgruppen versehen worden.^{109, 110, 111, 112} Auch hier werden aufgrund der großen Anzahl der Publikationen auf diesem Gebiet nur einige wenige Zitate erwähnt.

Als Ausgangsverbindung diente ein Dendrimer der ersten Generation, das eine 1,4-Butylendiamin-Kerneinheit besaß (Abb. 4-46).

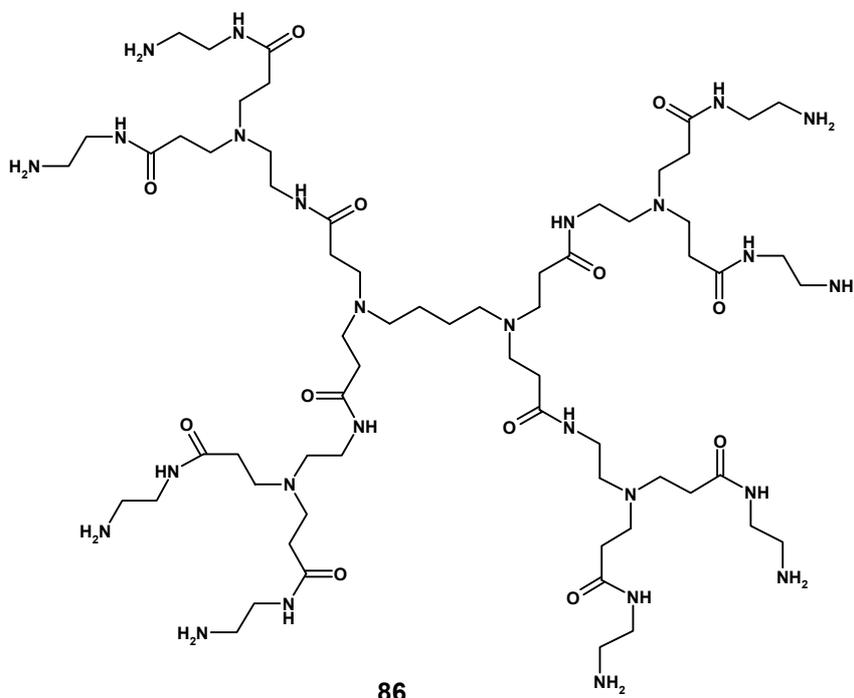


Abb. 4-46: PAMAM-Dendrimer der ersten Generation

In Anlehnung an die Synthesevorschriften (Abb. 4-47), mit denen die Dendrimere des POPAM-Typs erfolgreich funktionalisiert werden konnten, wurden die Arbeiten auch mit den Dendrimeren des PAMAM-Typs durchgeführt.

¹⁰⁹ F. Vögtle, S. Gestermann, C. Kauffmann, P. Ceroni, V. Vicinelle, L. De Cola, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12161-12166

¹¹⁰ A. Archut, S. Gestermann, R. Hesse, C. Kauffmann, F. Vögtle, *Synlett* **1998**, 546-548

¹¹¹ J. Issberner, M. Böhme, S. Grimme, M. Nieger, W. Paulus, F. Vögtle, *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, 7, 2223-2232

¹¹² F. Vögtle, S. Gestermann, R. Hesse, H. Schwier, B. Windisch, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, 25, 987-1041

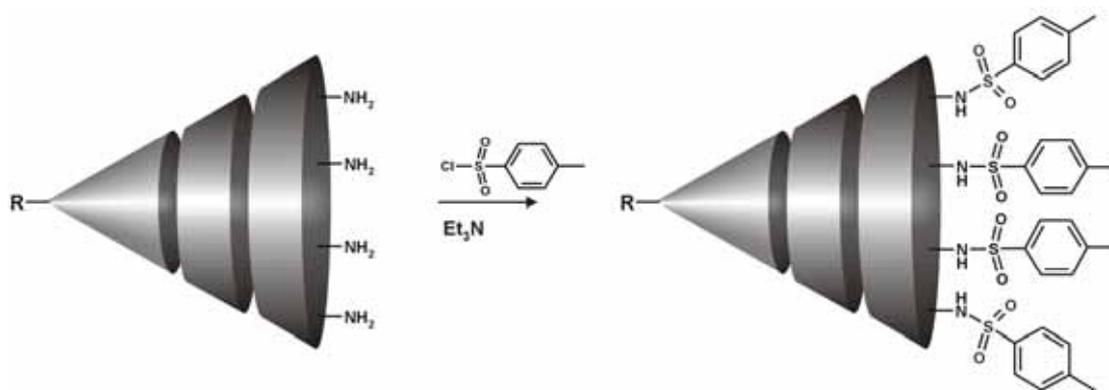


Abb. 4-47: Schematische Reaktion eines POPAM-Dendrimers mit Toluolsulfonsäurechlorid

Vor den Versuchen wurde die Reinheit des PAMAM-Dendrimers, das in Form einer methanolischen Lösung kommerziell erhältlich ist, untersucht. Der Hersteller lieferte keine Angaben bezüglich der Reinheit des PAMAM-Dendrimers der ersten Generation. $^1\text{H-NMR}$ - und massenpektrometrische Analysen wiesen drauf hin, daß das kommerziell erhältliche Dendrimer **86** Verunreinigungen enthielt. Diese resultieren aus nicht quantitativ verlaufenen *Michael*-Additionen (s. Kapitel 3.4.1.1) zur Ausbildung der äußeren Verzweigungseinheit. Eine genaue Quantifizierung der Verunreinigung war nicht möglich.

Die Reaktionen liefen über zehn Stunden in Methylenchlorid bei Raumtemperatur in Gegenwart von Triethylamin. Die Ausbeuten hingen von der Generationenzahl ab und reichten nach säulenchromatographischer Aufarbeitung an Kieselgel bis 80%. Zuerst wurde ein Dendrimer der ersten Generation (Abb. 4-46) in Methylenchlorid in Gegenwart von Triethylamin mit 1,25 Äquivalenten Toluolsulfonsäurechlorid pro Aminogruppe umgesetzt.

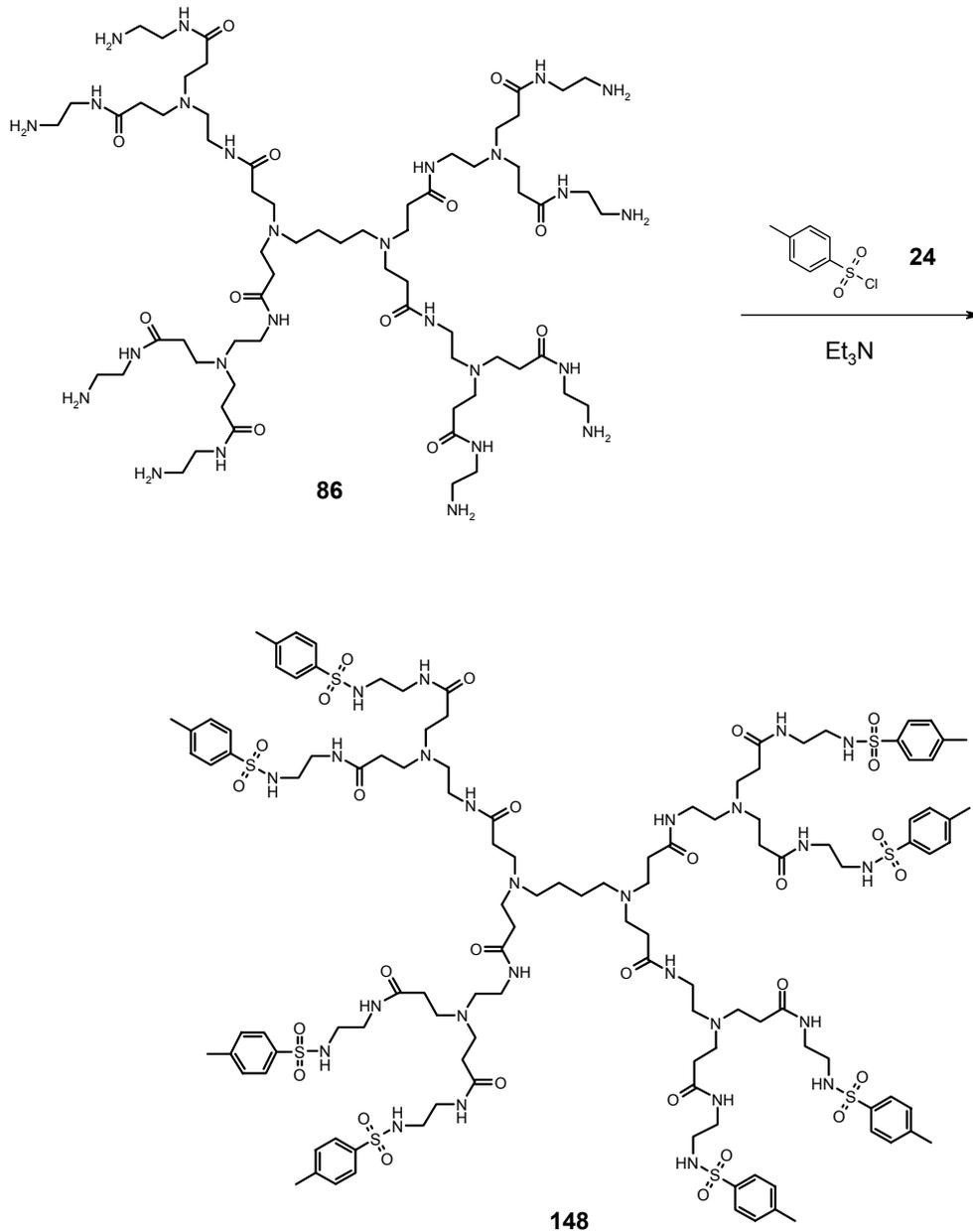


Abb. 4-48: Monosubstitution der endständigen Aminogruppen eines PAMAM-Dendrimers

Das Produkt wurde säulenchromatographisch an Aluminiumoxid aufgearbeitet, die Ausbeute lag mit ca. 70% auf einem ähnlichen Niveau wie die der Monosubstitution der endständigen Aminogruppen der POPAM-Dendrimere. Das zugehörige MALDI-Tof-Spektrum des Rohproduktes deutet bereits auf die hohen Ausbeuten hin (Abb. 4-49).

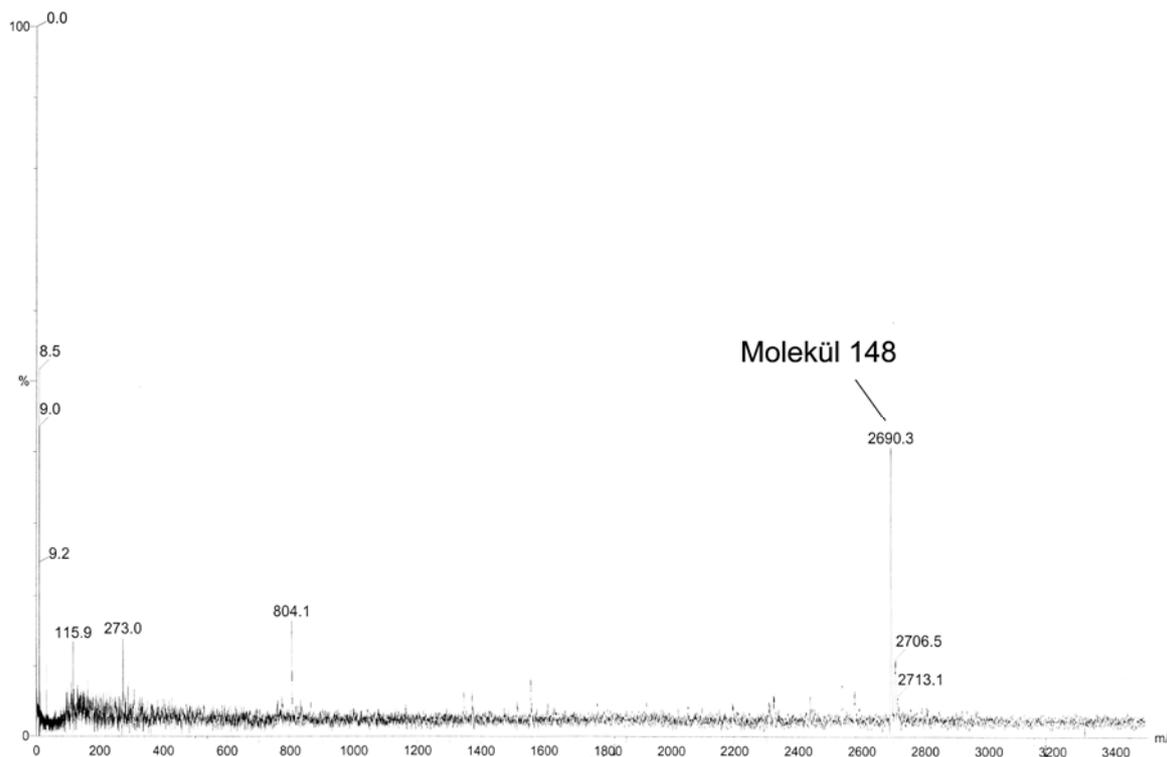


Abb. 4-49: MALDI-ToF-Spektrum des Rohproduktes der Sulfonierung eines PAMAM-Dendrimers der ersten Generation

Der Peak bei 2690,9 m/z zeigt den Molekülpeak des Produktes **148**.

Überschüssiges Tosylchlorid wurde mit einer kurzen Filtriersäule abgetrennt. Das in Chloroform aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum zeigte nicht das erwartete Signalmuster des aromatischen AA'XX'-Systems. Ursache hierfür waren wahrscheinlich Wasserstoffbrückenbindungen, die die chemische Äquivalenz der Tosyl-Substituenten aufhoben. Nahm man das Spektrum hingegen in einem Lösungsmittel auf, das Wasserstoffbrückenbindungen aufzubrechen vermochte (z.B. Methanol), trat das erwartete Signalmuster auf.

Um ausschließlich in Methylenchlorid arbeiten zu können, mußte das Dendrimer, das in methanolischer Lösung verfügbar ist, getrocknet werden. Dieser Schritt barg die Gefahr, daß beim Trocknen bei zu hohen Temperaturen Ammoniak abgespalten werden könnte. Deshalb wurde die Beständigkeit von Sulfonsäurechloriden (Toluosulfonsäurechlorid und Dansylchlorid) gegenüber Methanol anhand von Modellsubstanzen untersucht.

Als Basen wurden in einer ersten Versuchsreihe Triethylamin und in einer zweiten Cäsiumcarbonat eingesetzt, deren Wirksamkeit bereits bei diversen Funktionalisierungen der Dendrimere des POPAM-Typs untersucht wurden.¹¹⁰

Unabhängig von der Reaktionsdauer, der stöchiometrischen Verhältnisse der Edukte und der eingesetzten Base konnte keine Persulfonierung erzielt werden. Lediglich ein Gemisch, in dem zwei bis vier Aminogruppen doppelt sulfoniert waren, konnte massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

Des weiteren wurden die Substitutionsmöglichkeiten mit Dansylchlorid untersucht. Die Reaktionsbedingungen entsprachen wiederum denen der Substitutionsreaktion an POPAM-Dendrimeren, da diese sich im Falle der Einfachsubstitution auch an Dendrimeren des PAMAM-Typs bewährt hatten.

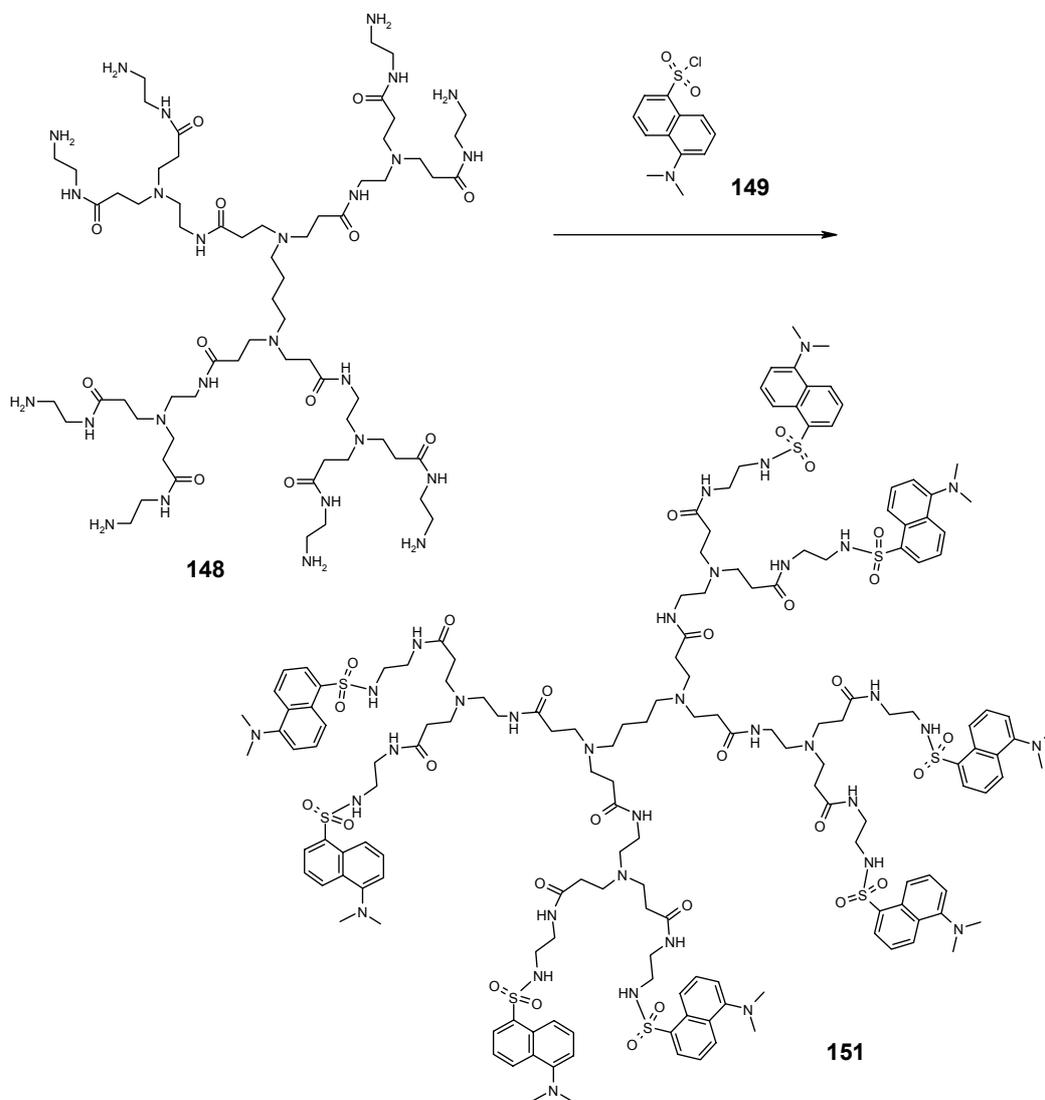


Abb. 4-52: Dansylierung eines PAMAM-Dendrimers der ersten Generation

Bereits das Massenspektrum, das zur Kontrolle des ersten Reaktionsschritts aufgenommen wurde, belegte, daß eine Vielzahl von Produkten gebildet wurde (Abb. 4-53).

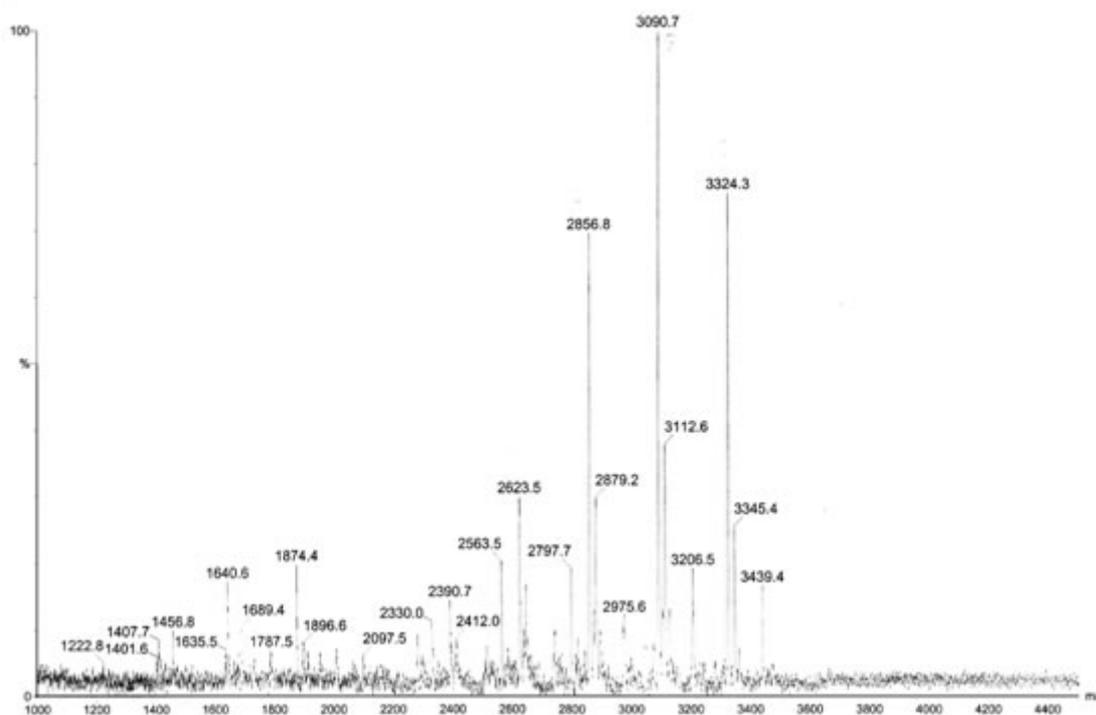


Abb. 4-53: MALDI-ToF-Spektrum der Rohsubstanz des mit Dansyleinheiten funktionalisierten Dendrimers **148**

Selbst bei einem achtzigfachen Überschuß des Dansylchlorids dominierten noch immer Peaks von Nebenprodukten mit einer unvollständigen Substitution der endständigen Aminogruppen das Massenspektrum (Abb. 4-53, 3324.3 m/z = Peak des Zielmoleküls, 2090.7 m/z = Zielmolekül-1-Dansyl, 2856.8 m/z = Zielmolekül-2×Dansyl, etc.). HPLC-Untersuchungen bestätigten dieses Ergebnis und zeigten, daß eine Trennung des Produktgemisches, das aus unterschiedlich substituierten Spezies bestand, mit Hilfe der verwendeten Säulen nicht möglich war. Auch eine Variation der zugegebenen Base verbesserte das Ergebnis nicht. Y. Wie et al. bestätigten in ihren Untersuchungen zu peripher mit Dansyleinheiten derivatisierten Dendrimern des PAMAM-Typs diese Ergebnisse.¹¹³

Die Reaktivität der PAMAM-Dendrimere gegenüber den Säurechloriden Tosylchlorid- und Dansylchlorid ist im Vergleich zu der der POPAM-Dendrimere deutlich geringer. Zweifachsulfonylierungen der PAMAM-Dendrimere scheinen nicht möglich zu sein. Im

¹¹³ B.-B. Wang, X. Zhang, X.-R. Jia, Z.-C. Li, Y. Ji, L. Yang, Y. Wie, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15180-15194

Gegensatz zu den Versuchen, die mit POPAM-Dendrimern durchgeführt wurden, konnte unabhängig von den eingesetzten Basen und Sulfonsäurechloriden keine Zersetzung des PAMAM-Dendrimers festgestellt werden.¹¹⁴

4.6 Synthese fluorhaltiger Dendrons (Kooperation mit der Firma 'Roche Diagnostics GmbH')

Im Rahmen einer Kooperation mit der Firma *Roche Diagnostics GmbH* sollte ein Dendron synthetisiert werden, das mit fluorhaltigen aliphatischen Resten substituiert werden sollte. Als Ausgangsverbindung diente Trimesinsäuretrichlorid **148**, das leicht aus der korrespondierenden Säure und Thionylchlorid zugänglich ist. Mit Hilfe des bereits synthetisierten Bausteins **103** und Methanol, beide in stöchiometrischen Mengen eingesetzt, wurde ein bifunktionales Dendron dargestellt (Abb. 4-54).

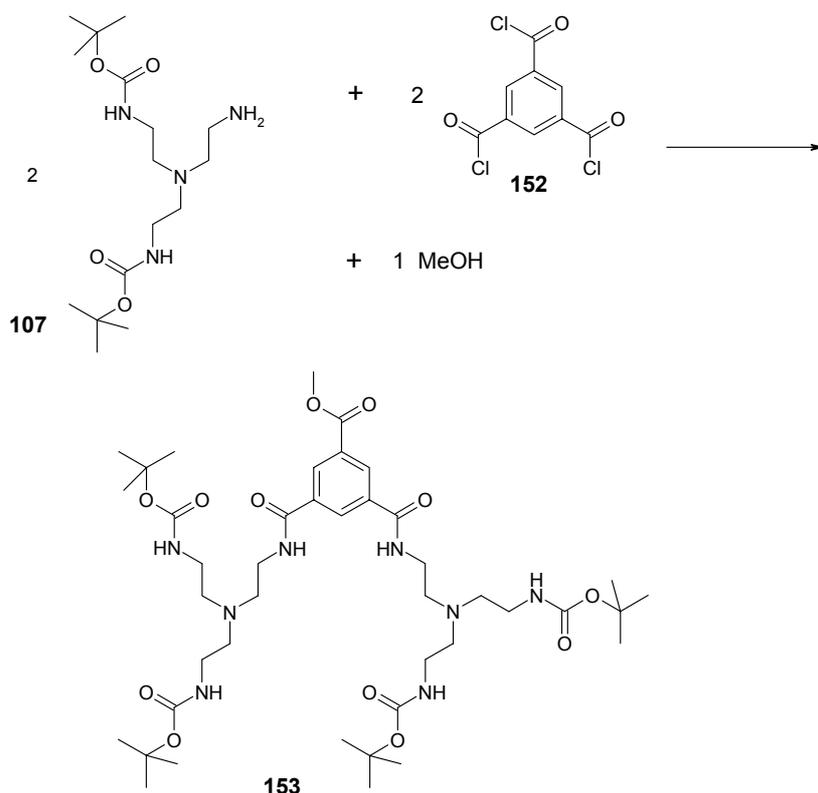


Abb. 4-54: Eintopfsynthese des bifunktionalen Dendrons **153**

¹¹⁴ F. Vögtle, H. Fakhrnabavi, O. Lukin, S. Müller, J. Friedhofen, C. A. Schalley, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4717-4724

Obwohl bei dieser Eintopfreaktion die Ausbeuten auf statistisch niedrigem Niveau liegen sollten (<15%), war diese Synthesemethode einer mehrstufigen vorzuziehen. Es hätte sich unter anderem angeboten, schrittweise die Esterfunktionen von Trimesinsäuretrimethylester zu verseifen, zu aktivieren und mit dem Amin **107** umzusetzen. Allerdings hatte sich schon in vorangegangenen Synthesen gezeigt, daß die *tert*-Butyloxycarbonylgruppe sehr empfindlich auf die saure Aufarbeitung der Esterverseifung reagieren und abgespalten werden würde. Ebenso wenig konnte eine Umsetzung mit einer Chlorierungsreagenz in Betracht gezogen werden. Die Isolierung des Dendrons gelang nach zweimaliger säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel. Als Laufmittel wurden in beiden Durchgängen eine 2:3 Mischung aus Aceton und Chloroform eingesetzt. Die saure Abspaltung der Schutzgruppe mit einem Gemisch aus Trifluoressigsäure und Methylchlorid verlief in 40 Minuten quantitativ, wobei die Estergruppe nicht verseift wurde.

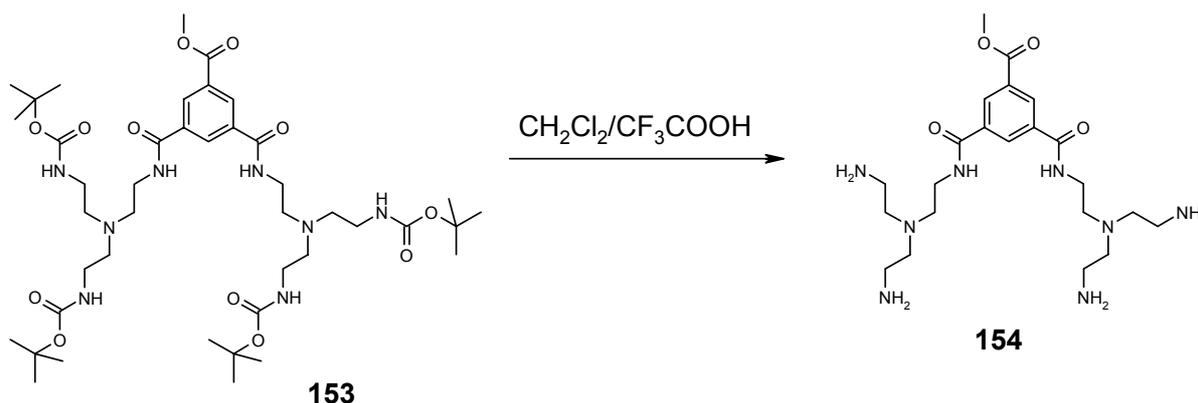


Abb. 4-55: Entschützung des Dendrons **153**

Zur Einführung einer fluorhaltigen Endgruppe wurde aus der 4,4,5,5,6,6,6-Heptafluorhexansäure **155** mit Thionylchlorid das farblose, flüssige Säurechlorid **156** gebildet wurde.

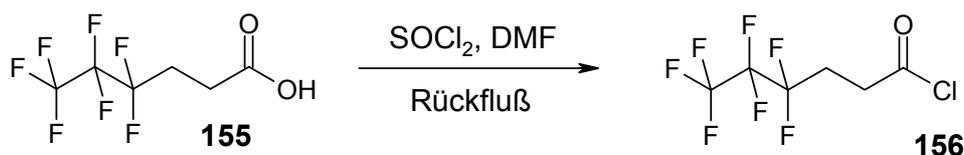


Abb. 4-56: Darstellung eines fluorhaltigen Säurechlorids unter Standardbedingungen

Das von den Schutzgruppen befreite Dendron **154** wurde anschließend mit der stöchiometrischen Menge des Säurechlorids **156** um (Abb. 4-57).

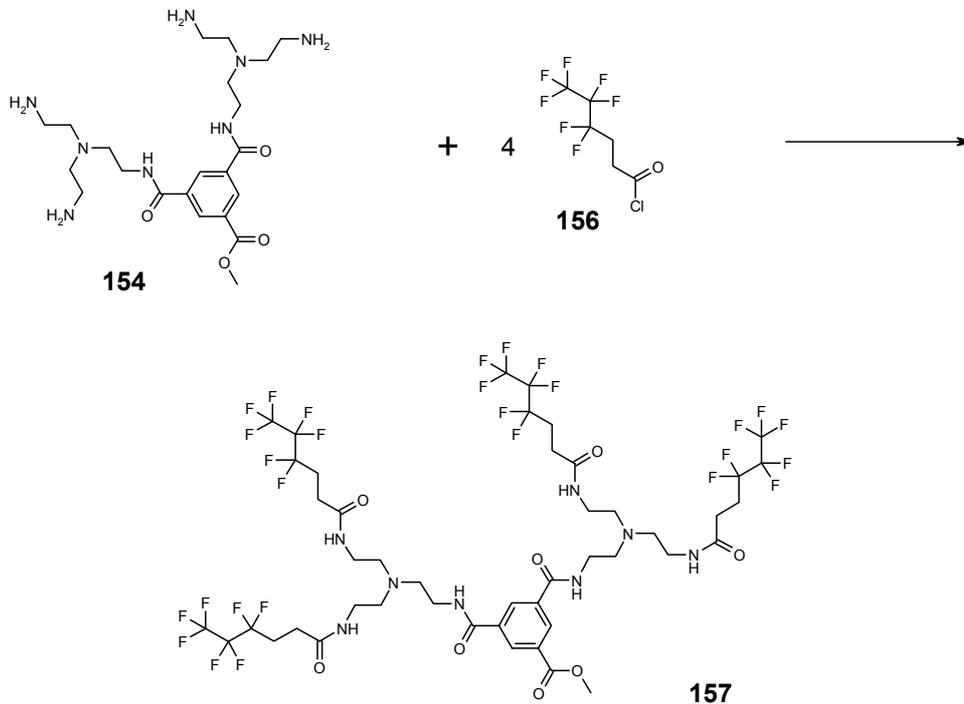


Abb. 4-57: Acylierung des Dendrons **154** mit dem aliphatischen, fluorierten Carbonsäurechlorid **156**

Trotz großer Verdünnung wurden aufgrund der hohen Reaktivität des Säurechlorids verschieden substituierte Dendrons beobachtet. Das FAB-Massenspektrum in Abb. 4-58 zeigt den Peak des Zielmoleküls bei 1377,4 m/z. Die folgenden, mit Zahlen beschrifteten Peaks identifizieren Nebenprodukte, bei denen jeweils ein, zwei bzw. drei Aminogruppen doppelt acyliert wurden.

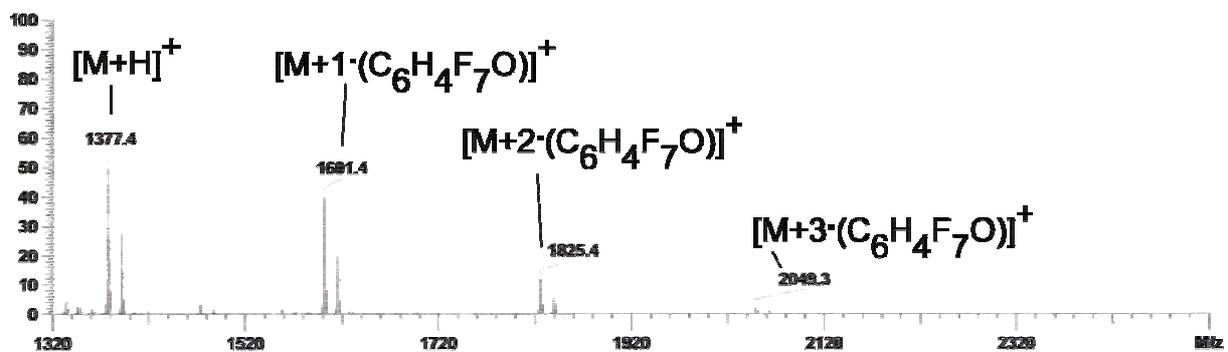


Abb. 4-58: FAB-MS des derivatisierten Dendrons **157**

Versuche, die einzelnen Produkte zu isolieren, waren auch mittels HPLC nicht erfolgreich. Um dennoch ein einheitliches Produkt zu erhalten, wurde in einer weiteren Versuchsreihe das entschützte Dendron **154** mit einem großen Überschuß des Säurechlorids **156** umgesetzt. Das Ziel, alle Aminogruppen doppelt zu acylieren, wurde auch hier nicht erreicht. Eine Aufreinigung des Produktes scheiterte ebenfalls. In Absprache mit der Firma *Roche Diagnostics GmbH* wurde die Synthese fortgesetzt.

Im folgenden Reaktionsschritt wurde die Esterfunktion nach Standardverfahren hydrolysiert. Dies geschah nach den Standardverfahren, indem das Dendron **157** in kaliumhydroxidhaltigem Ethanol umgesetzt wurde. Nachdem das Lösungsmittel entfernt worden war, wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Salzsäure ein weißer Feststoff ausgefällt. MALDI-Tof-Experimente ergaben, daß das Produkt wieder eine freie Aminogruppe neben drei einfach acylierte Aminogruppen enthielt. Für erste Vorversuche konnte der Firma *Roche Diagnostics GmbH* eine Probe übersandt werden.

Die Synthese wies Defizite in der selektiven Acylierung der Aminogruppen und in der Verseifung des Esters auf. Erstgenannte sollten durch den Einsatz eines gegenüber einem Säurechlorid weniger reaktiven Aktivesters ausgeglichen werden (Abb. 4-59).

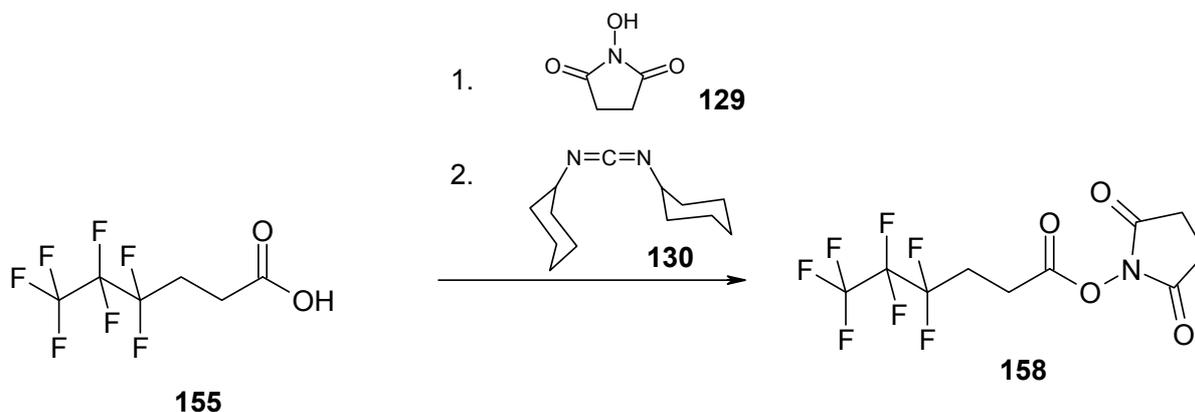


Abb. 4-59: Synthese des N-Hydroxysuccinimid-Aktivesters der 4,4,5,5,6,6,6-Heptafluorohexansäure

Die Bedingungen der Verseifung mußten ebenfalls moderater gestaltet werden um eine Spaltung der Amidbindungen zu vermeiden. Da die Firma *Roche Diagnostics*

GmbH diese Entwicklung nicht weiter verfolgt hat¹¹⁵, wurde an der Verbesserung der Synthese nicht weitergearbeitet.

4.7 Synthese eines Pyrrolidon-derivatisierten Modellendrimers für die Beschichtung von Schwingquarzwaagen

In einer Kooperation mit der *BASF AG*, der Firma *HKR Sensorsysteme GmbH* und dem Arbeitskreis von Prof. Dr. J. Bargon (Physikalische Chemie, Universität Bonn) wurden Sensoren für die quantitative Bestimmung von Methylisocyanat, einem Abbauprodukt eines Pestizids, entwickelt. Eine entscheidende Rolle übernimmt die Beschichtung der Schwingquarze, die selektiv Moleküle aus der an sie grenzenden Gasphase reversibel adsorbieren soll. Die daraus resultierende Massenzunahme bewirkt, daß die Schwingungsfrequenz erniedrigt wird. Die Differenz der Schwingungsfrequenzen kann dann mit der Konzentration des zu bestimmenden Zielmolekülgehalts korreliert werden.

Als Vergleichssubstanz wurde eine Modellverbindung, die Pyrrolidon-Einheiten enthielt, synthetisiert.

Zunächst wurde ein Substituent synthetisiert, der an die endständige Aminogruppe eines Dendrimermodells geknüpft werden konnte. Die Pyrrolidin-analoge Einheit wurde aus γ -Butyrolacton **159** und Aminoethanol **160** aufgebaut.¹¹⁶ Die Reaktanden wurden 20 Stunden auf 180°C und 40 Stunden auf 120°C erhitzt. Danach trennte man das Produkt **161** destillativ unterhalb von 10 mbar Temperaturen über 140°C als blaßgelbes Öl ab.

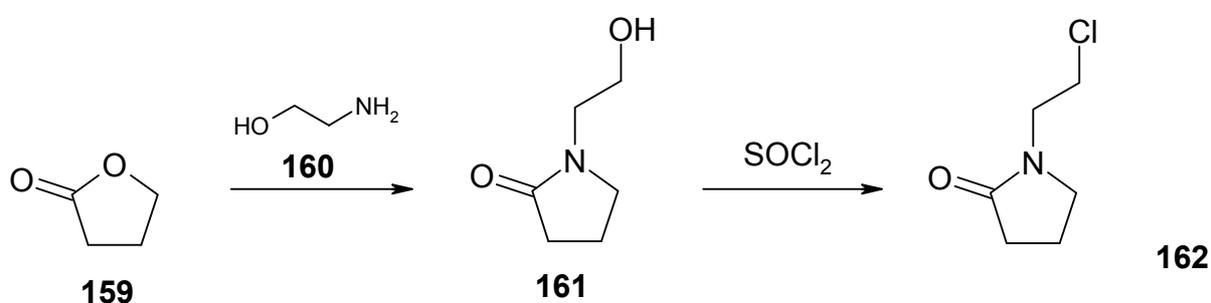


Abb. 4-60: Synthese des Pyrrolidon-Substituenten

¹¹⁵ Persönliche Mitteilung von H.P. Josel, Roche Diagnostics, Juni 2003

¹¹⁶ B. Puetzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4959-4960

Das Zwischenprodukt **161** setzte man im Anschluß mit Thionylchlorid in Chloroform um.¹¹⁷ Die Aufreinigung erfolgte, wie bereits im ersten Schritt, durch eine Destillation; das Produkt **162** siedete bei 8 mbar und 120-124°C und wurde als blaßgelbe, leicht bewegliche Flüssigkeit isoliert. Als Modelldendron wurde das Chlorid **162** in einer S_N2-Reaktion an das Modelldendrimer **89** geknüpft.

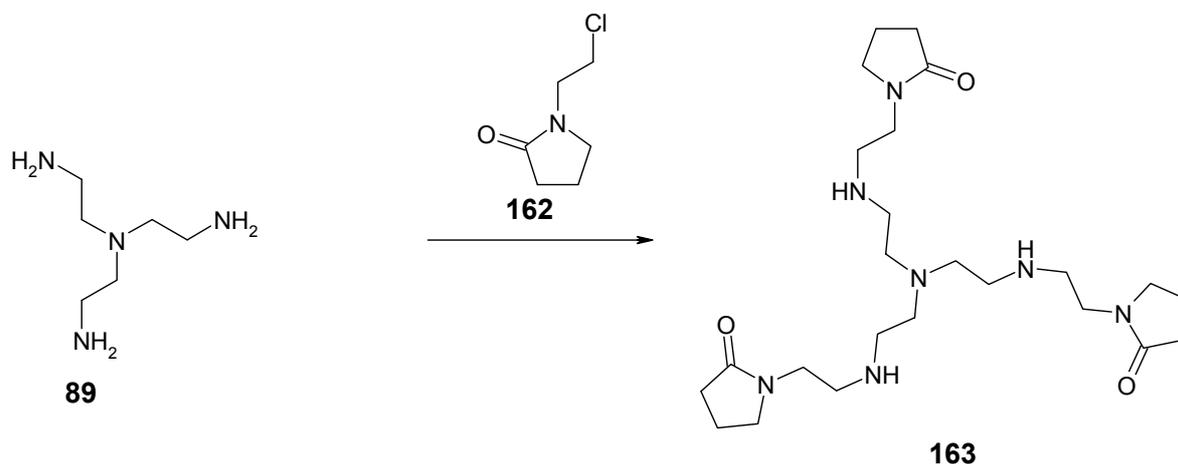


Abb. 4-61: Synthese des Modelldendrimer

Erwartungsgemäß konnten als Nebenprodukte Spezies mittels Massenspektrometrie identifiziert werden, in denen die Aminogruppen des Triamins **89** neben den Einfach- auch Zweifachacylierungen aufwiesen. Zum Ende dieser Arbeit lagen noch keine Ergebnisse der Meßreihen vor, in denen die Rohsubstanz der in Abb. 4-61 eingesetzt wurde. Eine Aufarbeitung des Produktes steht noch aus.

¹¹⁷ J.P. Celiner, *Tetrahedron* **1989**, 45, 19, 6161-6170

5 Zusammenfassung

5.1 Aufbau eines Dendrimers

Im Rahmen der erstellten Arbeit konnten orthogonal funktionalisierte Synthesebausteine in einer dreistufigen Synthese dargestellt werden (Abb. 5-1). Die eingesetzten Edukte Chlorameisensäurebenzylester und Tris(2-aminoethyl)amin sind kommerziell verfügbar. In der ersten Stufe erhielt man, statistisch bedingt, Ausbeuten von 40-50%. Die beiden darauf folgenden Synthesestufen führten mit quantitativer Ausbeute zu den gewünschten Produkten.

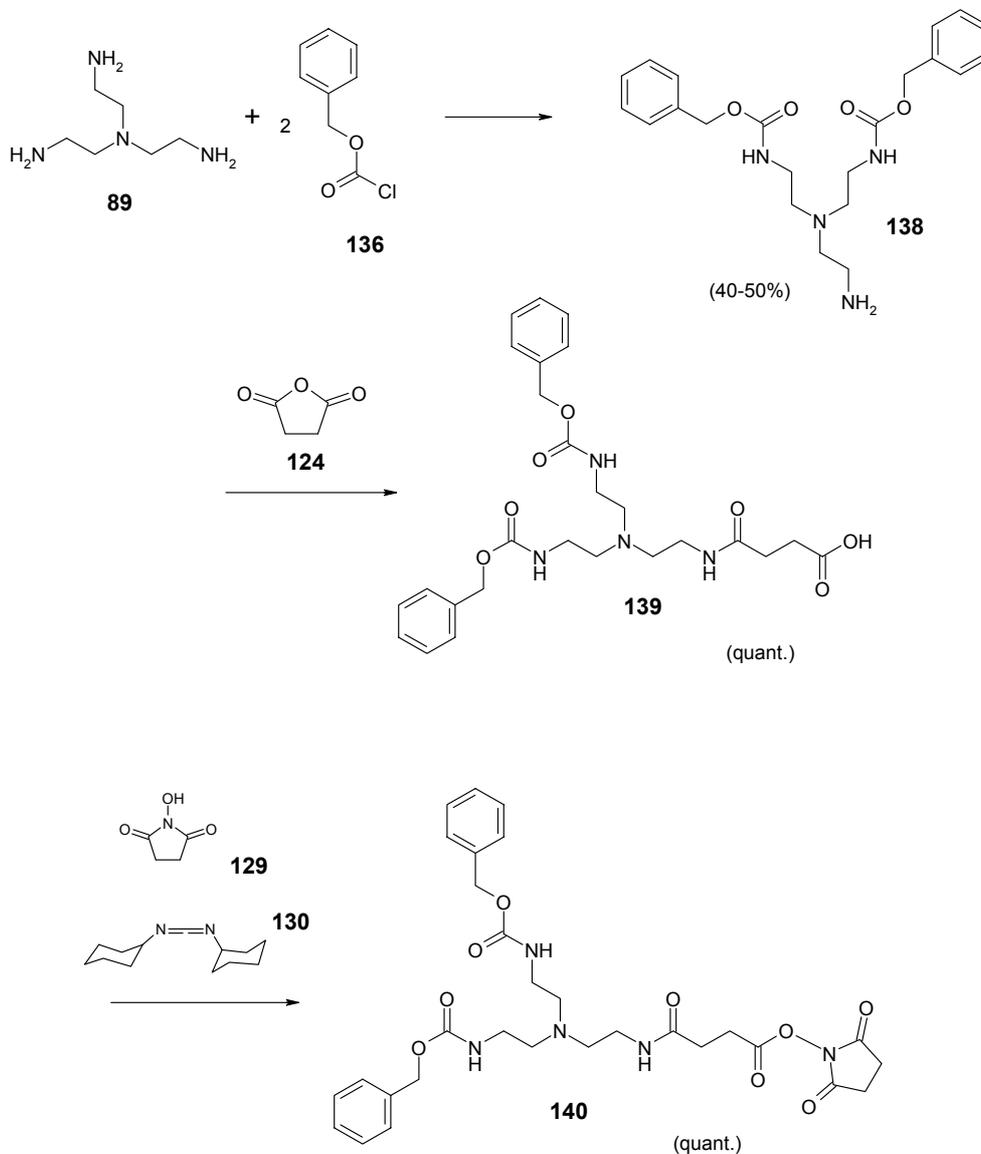


Abb. 5-1: Dreistufige Synthese einer POPAM-ähnlichen (1→2)-Verzweigungseinheit

In einer analogen Reaktionsfolge konnten orthogonal geschützte (1→2)-Verzweigungseinheiten dargestellt werden, die anstelle der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen *tert*-Butyloxycarbonylschutzgruppen **133** trugen.

Die Reaktion der (1→2)-Verzweigungseinheit **140** mit dem Triamin **89** (Abb. 5-2) oder dem Diamin **6** (Abb. 5-3) führten zu einfachen Dendrimern, deren Kerneinheiten unterschiedliche Bindungsmultiplizitäten aufwiesen.

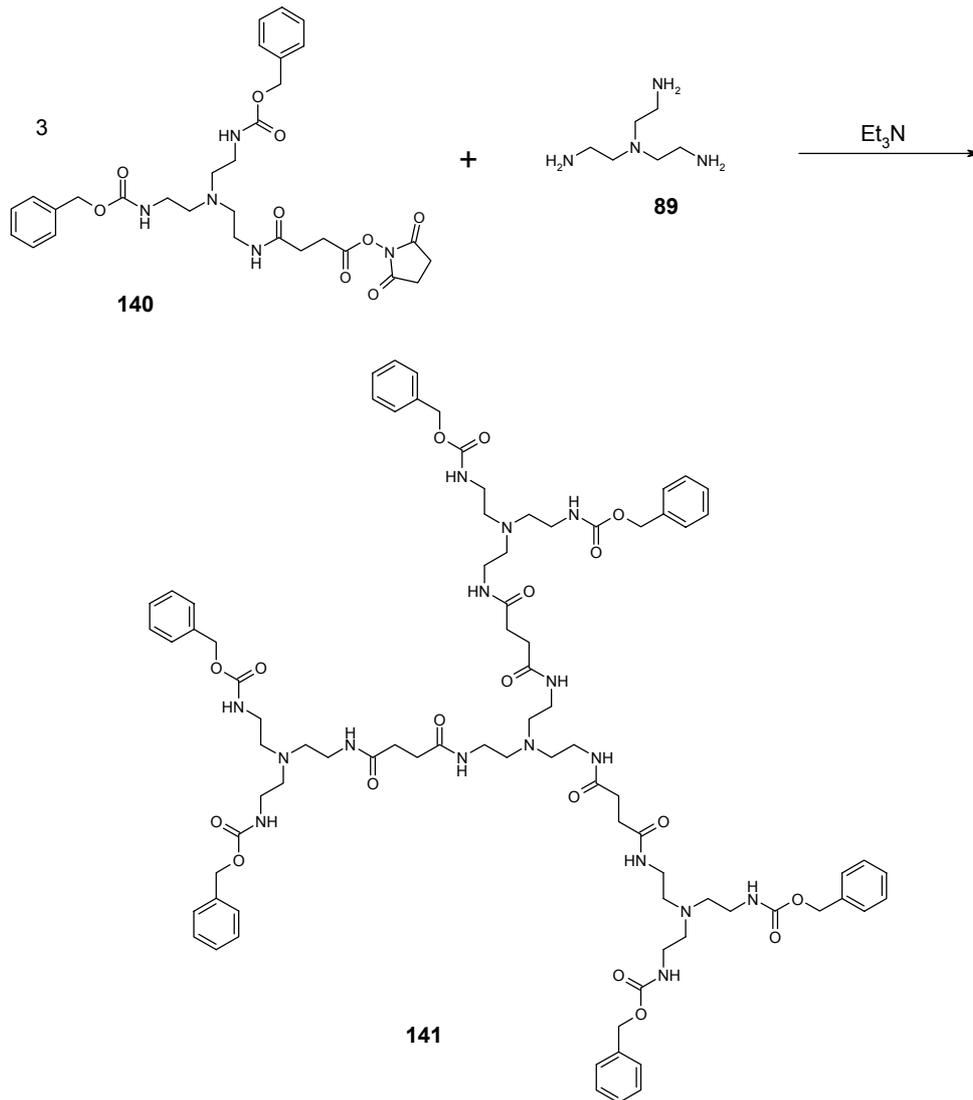


Abb. 5-2: Synthese eines Dendrimers mit sechs geschützten Aminogruppen

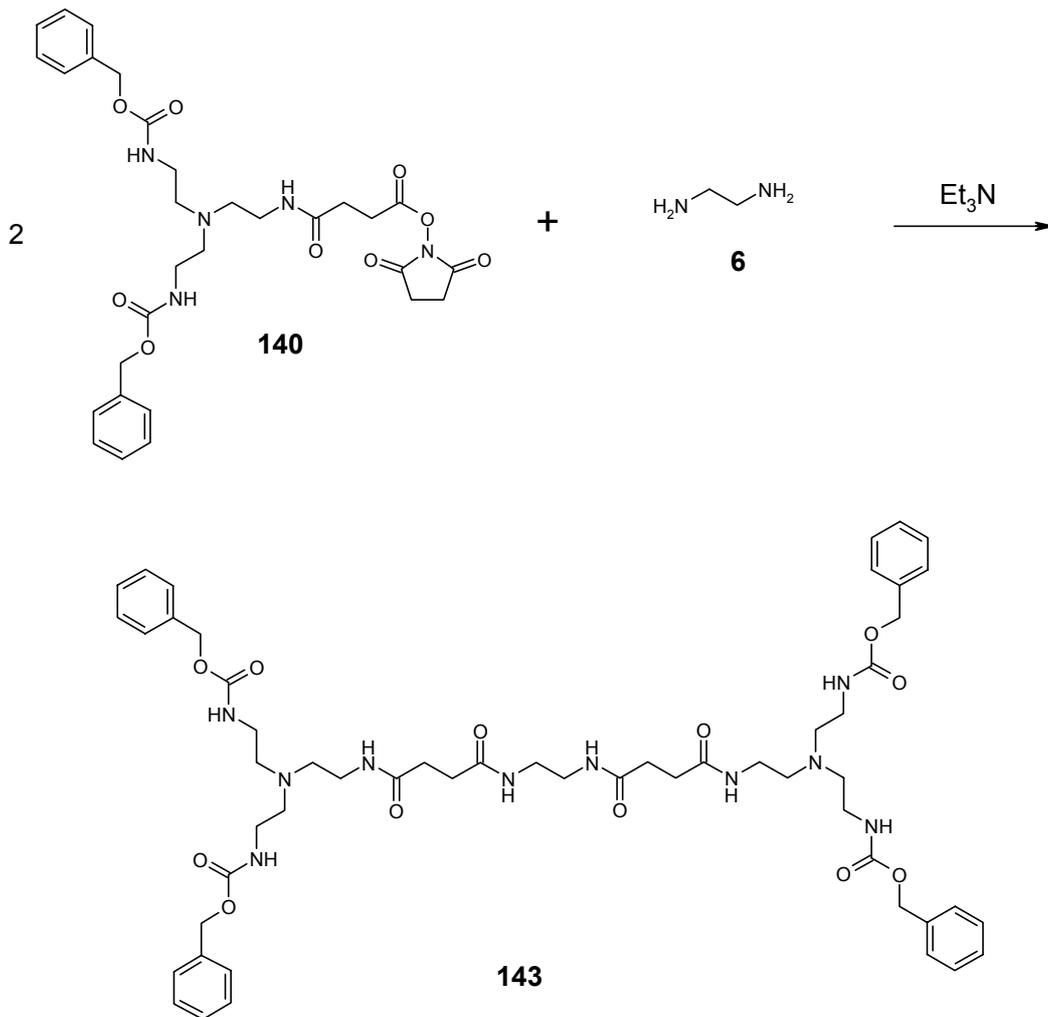


Abb. 5-3: Erster Aufbauschnitt der POPAM-PAMAM-Hybrid-Dendrimere

Im anschließenden Aktivierungsschritt wurden die Schutzgruppen durch katalytische Hydrierung an Palladium auf Aktivkohle abgespalten.

Über die 0. Generation hinaus konnten die 1. (Abb. 5-4) in einer divergenten Synthese dargestellt werden. Hierzu wurde um das aktivierte Dendrimer der 0. Generation **144** durch Anknüpfung der (1→2)-Verzweigungseinheit **140** die nächste Generation aufgebaut.

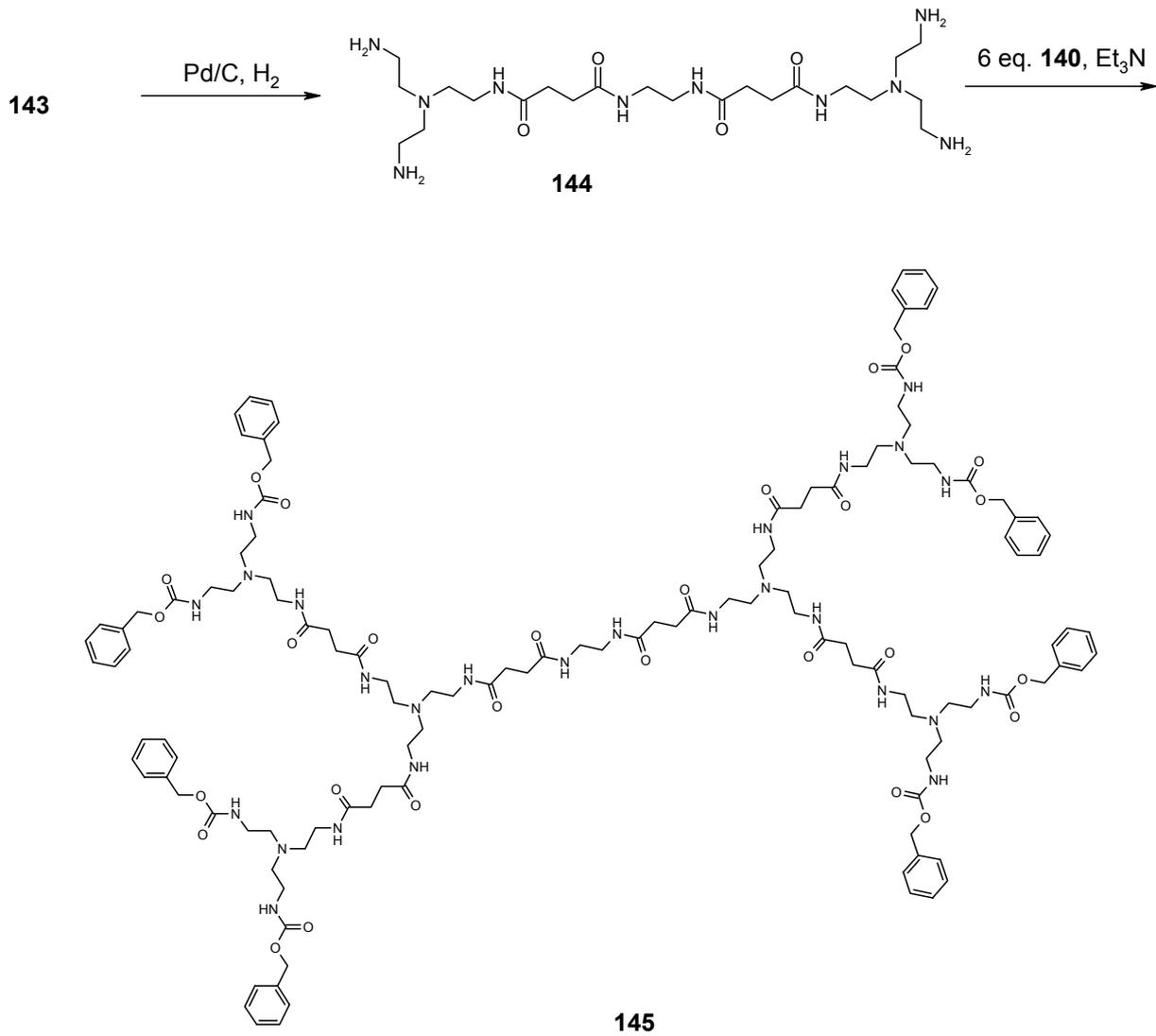


Abb. 5-4: Aufbau der ersten Generation

Eine erneute Wiederholung dieser Synthesesequenz, bestehend aus der Aktivierung des Dendrimers **145** und einem Aufbauschritt, lieferte die 2. Generation (Abb. 5-5).

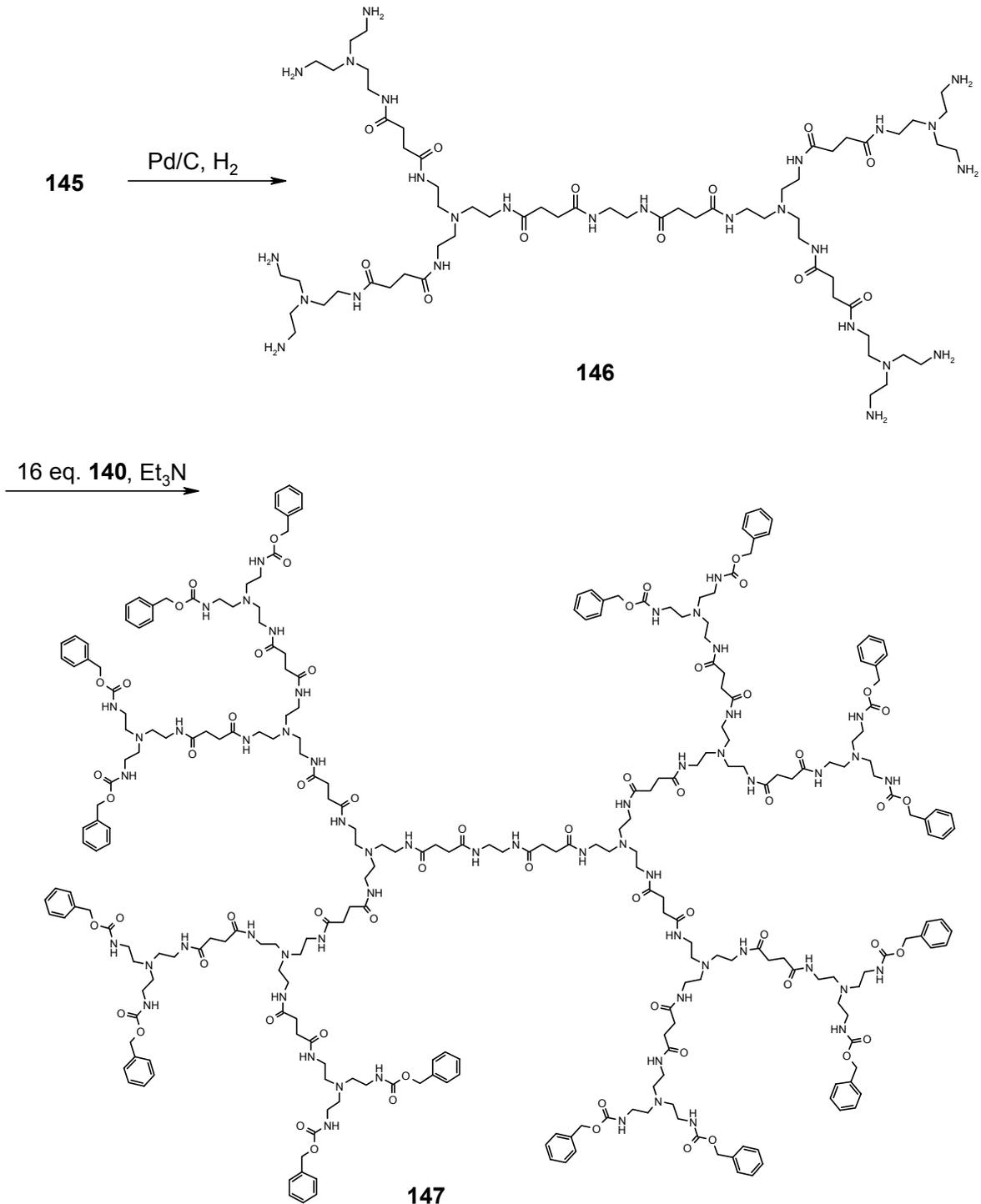


Abb. 5-5: Darstellung der zweiten Generation

Das in Abb. 5-5 dargestellte Dendrimer **147** besteht aus POPAM-ähnlichen Amin-Struktureinheiten, die PAMAM-ähnlich durch Amidbindungen miteinander verbunden sind.

5.2 Dansylierung und Tosylierung von PAMAM-Dendrimern und Vergleich mit Dendrimern des POPAM-Typs

POPAM-Dendrimere wurden bereits vielfach substituiert. Erstmals wurden die Reaktivitäten von POPAM- und PAMAM-Dendrimern direkt miteinander verglichen. Hierzu wurden die beiden unterschiedlichen Dendrimertypen unter gleichen Bedingungen mit Dansyl- bzw. Tosylchlorid umgesetzt. Lediglich die Reaktion mit Tosylchlorid lieferte ein einheitliches, monosubstituiertes Produkt (Abb. 5-6).

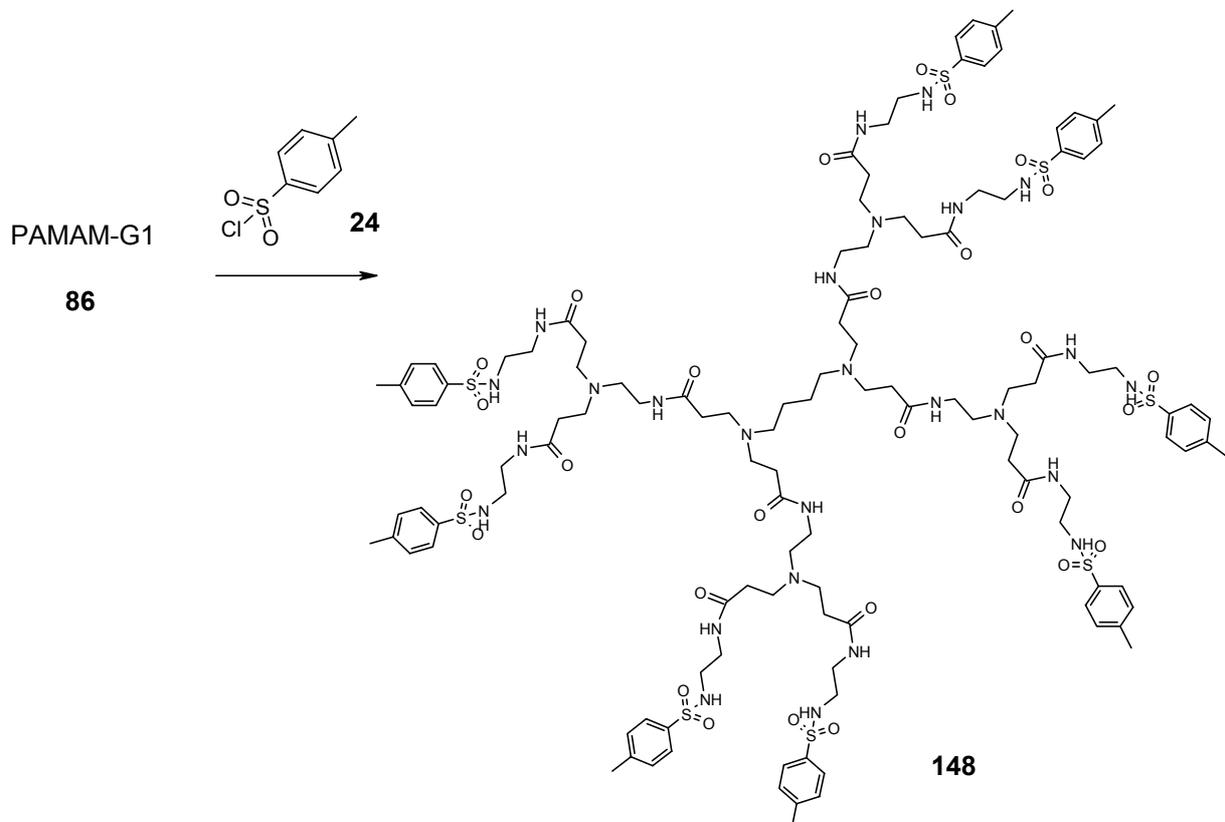


Abb. 5-6: Tosylierung eines PAMAM-Dendrimers der ersten Generation

Ersetzte man Tosylchlorid durch Dansylchlorid, war es nicht möglich, ein einheitliches Produkt zu isolieren. Mehrfachacylierungen verliefen unselektiv und waren nur mit Tosylchlorid möglich.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführte Experimente mit Dendrimern des POPAM-Typs zeigten, daß eine selektive Einfachacylierung sowohl mit Tosylchlorid als auch mit Dansylchlorid möglich war. Doppelte Acylierung

scheiterten hier ebenfalls, da das Dendrimergerüst unter den eingestellten Reaktionsbedingungen gespalten wurde.¹¹⁴

5.3 Darstellung eines fluorhaltigen Dendrons

Im Rahmen einer Kooperation mit der Firma *Roche Diagnostics GmbH* wurde in einer Ein-Topf-Reaktion ein aminterminiertes Dendron (Abb. 5-7) synthetisiert. Die Schutzgruppen konnten im sauren Milieu abgespalten werden. Die Funktionalisierung mit dem Säurechlorid **152** lieferte ein Dendron, das statistisch verteilt zweifachacylierte Aminogruppen trug. Die Firma *Roche Diagnostics GmbH* hat das Projekt nicht weiter verfolgt, so daß keine weiteren Verbesserungen der Synthese angestrebt wurden.

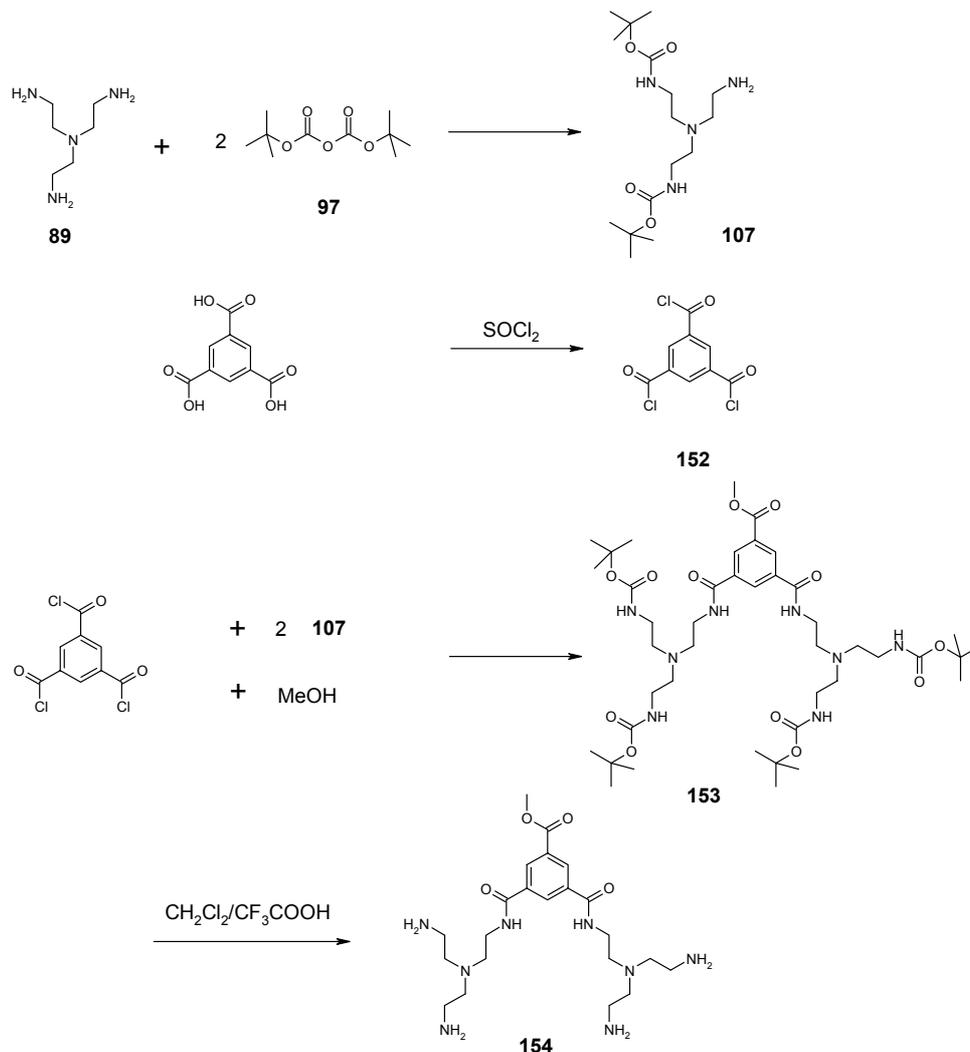


Abb. 5-7: Dendronsynthese

5.4 Synthese einer Pyrrolidon-haltigen Modellverbindung zur Beschichtung von Schwingquarzwaagen

In einer mehrstufigen Synthese konnte eine Modelldendrimer hergestellte werden, das an der Peripherie mit Pyrrolidoneinheiten substituiert war (Abb. 5-8).

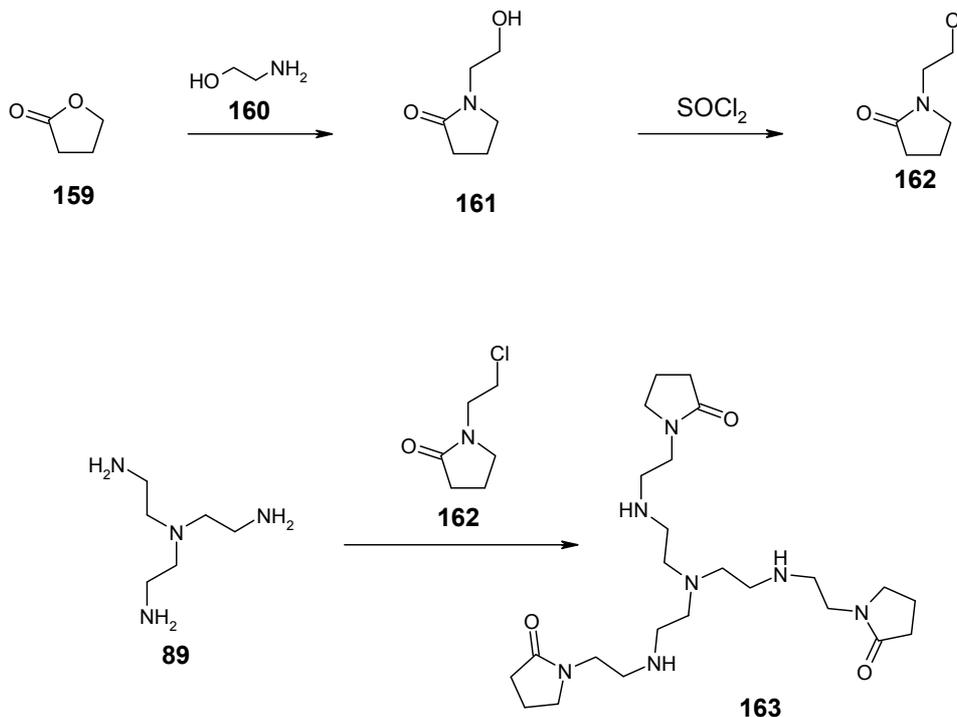


Abb. 5-8: Übersicht über die Synthese einer Pyrrolidon-haltigen Dendrimermodellsubstanz

Das Rohprodukt der Synthese wurde im Arbeitskreis von Prof. Dr. J. Bargon (Institut für Physikalische und Theoretische Chemie der Universität Bonn) auf Schwingquarzwaagen aufgetragen, um Methylisocyanatkonzentrationen in der Gasphase zu bestimmen. Da zum Ende dieser Arbeit noch keine Ergebnisse vorlagen, wurde eine Aufarbeitung der Probe noch nicht durchgeführt.

6 Ausblick

Die Entwicklung der Dendrimersynthesen sollte in Zukunft berücksichtigen, daß neben den Endgruppen auch die Gerüste der Dendrimere „maßgeschneidert“ den Anforderungen (wie z.B. Löslichkeit, Polarität, Hydrolysebeständigkeit, etc.) angepaßt werden können. Eingangs wurde die Gentransfektion beschrieben, in der Derivate der PAMAM-Dendrimere als Transportmittel eingesetzt werden, die durch das statistische Spalten von Amidbindungen aktiviert werden. Hierdurch erhält man ein polydisperses Gemisch hochverzweigter Moleküle. Die als Transportmittel aktiven Spezies sind allerdings nur unzulänglich charakterisierbar, wodurch der Komplexierungs- und Transportvorgang nur unzulänglich aufgeklärt werden kann. Hier könnte die in dieser Arbeit beschriebene Synthesewege aufzeigen, mit denen eindeutig charakterisierbare und für den Transport von DNA-Teilsträngen aktive Moleküle dargestellt werden können. Das in den Abbildungen 5-3 und 5-4 dargestellte Syntheschema könnte dahingehend abgewandelt werden, daß einem Aktivierungsschritt nicht automatische die Anknüpfung einer weiteren (1→2)-Verzweigungseinheit **140** folgen würden, sondern die Verlängerung der Gerüstarme durch ein Spacerelement **163** erfolgen könnte (Abb. 6-1).

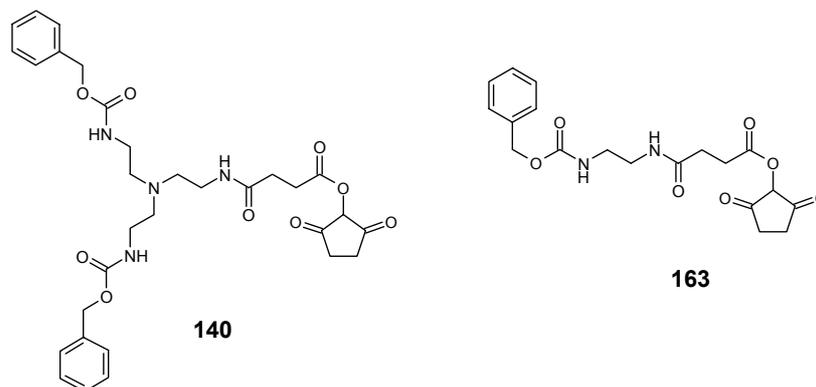


Abb. 6-1: Gerüstbausteine zum Aufbau von Dendrimeren

Die Flexibilität und Dichte des Gerüsts könnte gezielt gesteuert werden. In Abb. 6-2 ist die Synthesen, mit denen POPAM-PAMAM-Hybrid-Dendrimere und deren gespacerte Analoga zugänglich sind, dargestellt.

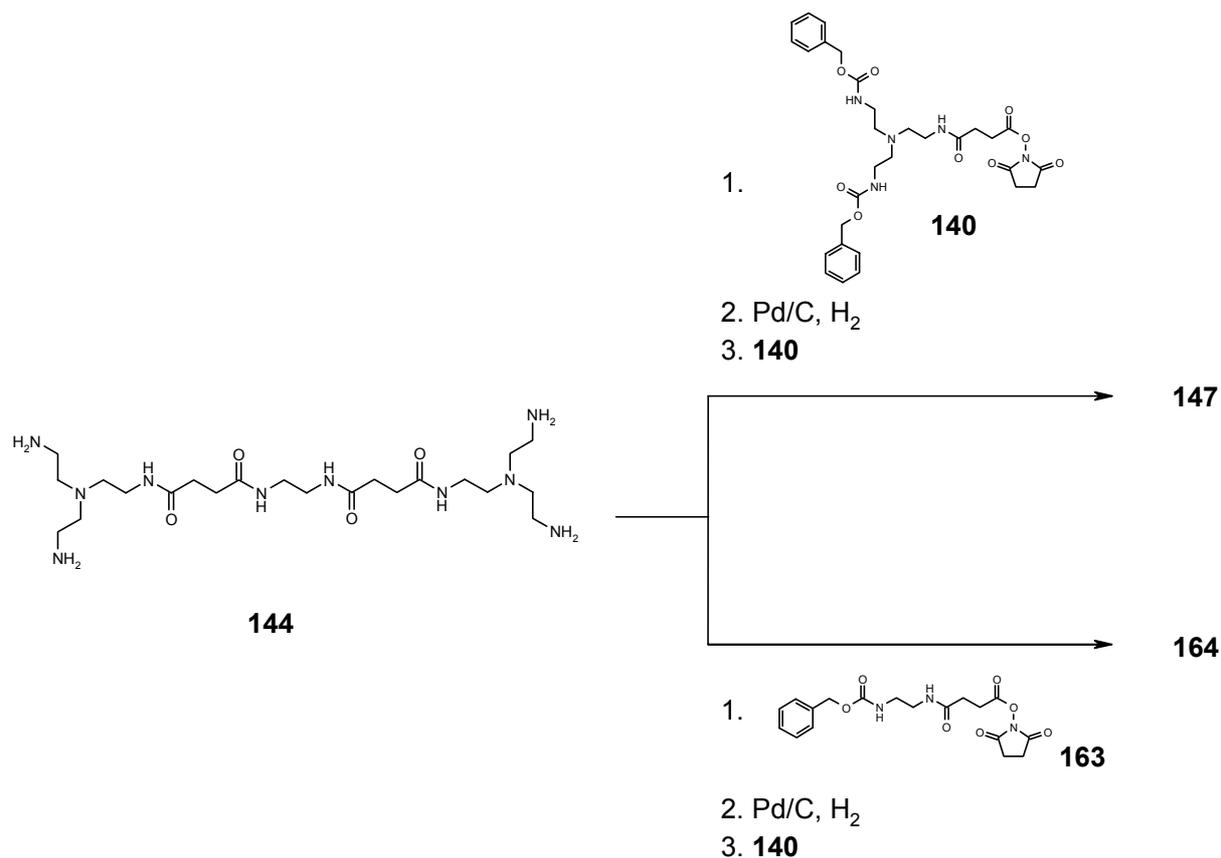


Abb. 6-2: Synthesesequenz eines POPAM-PAMAM-Hybrid-Dendrimers der 2. Generation (oben) und eines gespacerten Analogons (unten)

Der Aufbau von POPAM-PAMAM-Hybrid-Dendrimern folgt einem streng iterativen Schema. Dieses wird, sollte das dendritische Gerüst „luftiger“ gestaltet werden, um einen weiteren Syntheseschritt, die Integration der Spacereinheit in das Dendrimergerüst, erweitert. Die geringere Dichte des dendritischen Gerüsts von Dendrimer **164** gegenüber dem von Dendrimer **147** ist in Abb. 6-3 deutlich zu erkennen. Auf diese Weise ließen sich gezielt DNA-transportaktive Dendrimere synthetisieren.

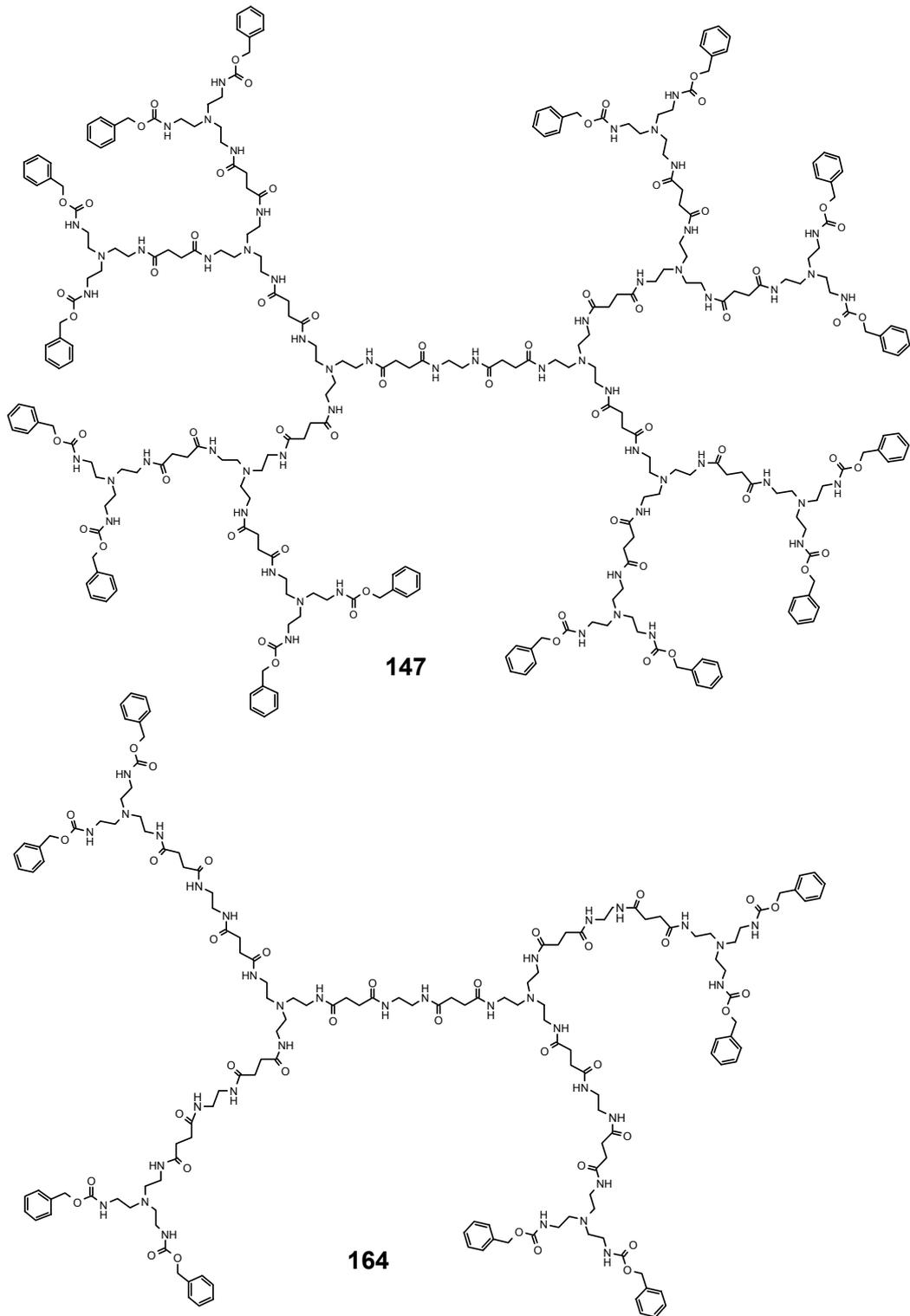


Abb. 6-3: Das im Rahmen dieser Arbeit synthetisiertes Dendrimer **147** (oben) und ein Dendrimer, in dem eine Lage Verzweigungseinheit durch die Spacereinheit **164** ersetzt wurde (unten)

Mit Hilfe des Aktivesters **140** sollten auch mit PAMAM-Dendrimerfragmenten funktionalisierte POPAM-Dendrimere zugänglich sein.

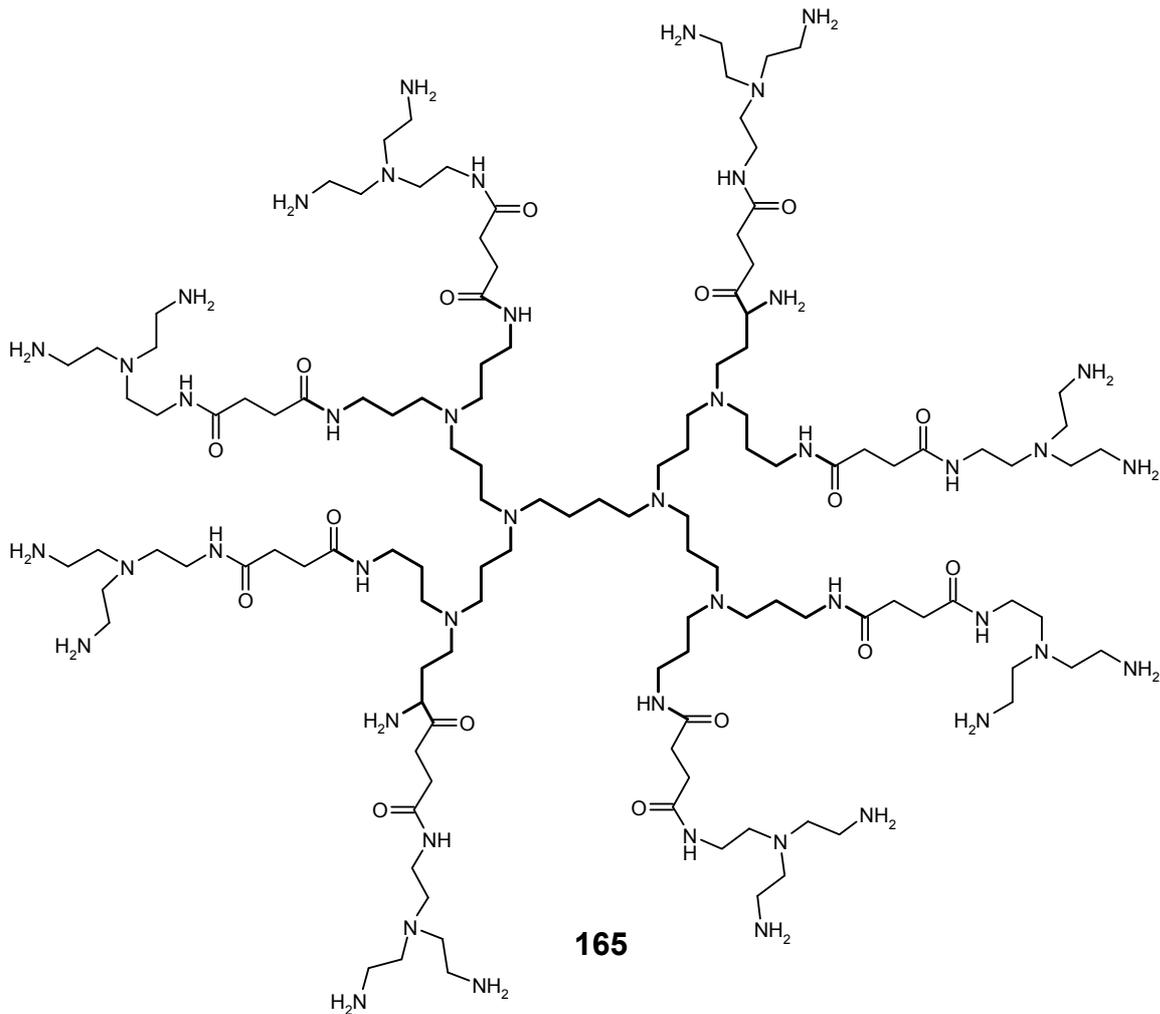


Abb. 6-4: Mit entschütztem Aktivester **140** derivatisiertes POPAM-Dendrimer

Interessant dürften bei Molekül **165** vor allem die Derivatisierungsmöglichkeiten sein, die sich bei sortenreinen Dendrimeren des POPAM- und des PAMAM-Typs deutlich voneinander unterscheiden. Eine gezielte Derivatisierung, durch die eindeutig charakterisierbare Substanzproben darstellbar sind, ist für einen Einsatz der Dendrimere im medizinischen Bereich unbedingt erforderlich.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein mit zwei verschiedenen Schutzgruppen versehenes Triamin **166** hergestellt werden. Da sich die Benzyloxycarbonyl- in Gegenwart der *tert*-Butyloxycarbonylschutzgruppe selektiv entfernen läßt, sollten auf diesem Wege Molekülbausteine synthetisierbar sein, die eine konvergente Synthese von POPAM-PAMAM-Hybrid-Dendrims ermöglichen sollten (Abb. 6-5).

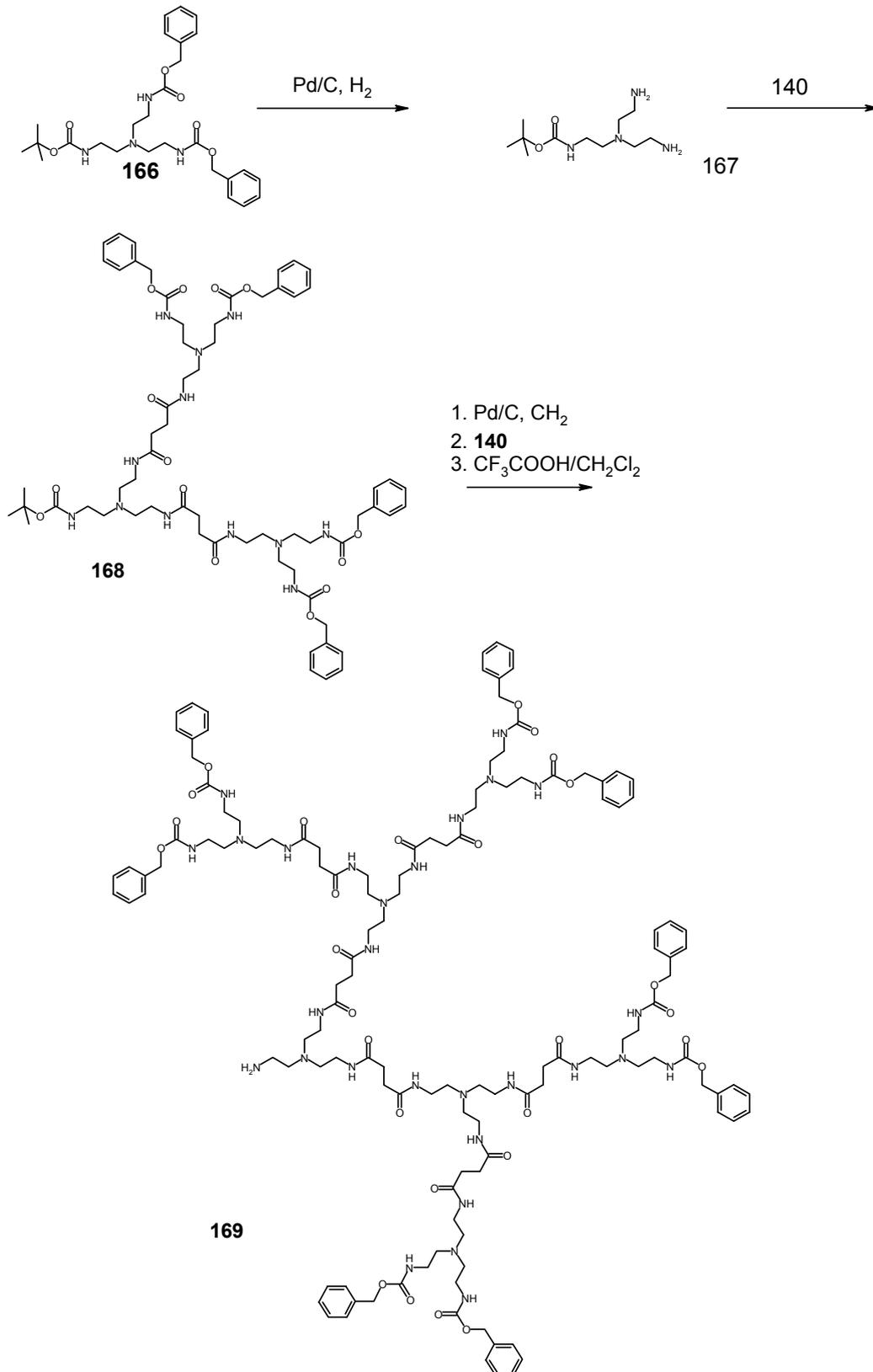


Abb. 6-5: Konvergente Synthese eines POPAM-PAMAM-Hybrid-Dendrons der ersten Generation

Alternativ könnte das Dendron **168** nach einem weiteren Aktivierungs- und Aufbauschnitt funktionalisiert und dann erst an eine Kerneinheit gebunden werden. Diese Syntheseroute könnte die Möglichkeit eröffnen, diverse Moleküle mit POPAM-PAMAM-Hybrid-Dendrons zu funktionalisieren um Moleküleigenschaften, wie z.B. die Löslichkeit, für die Anwendung im Pharmabereich zu beeinflussen.

Eingangs wurden bereits unterschiedliche Dendrimergewürste vorgestellt. Allen gemein ist, daß ihre Äste neben Kohlenstoffatomen auch Heteroatome enthalten. Allein die Synthese von Dendrimern, die ausschließlich aus Alkyleinheiten bestehen, würde eine große Herausforderung darstellen.

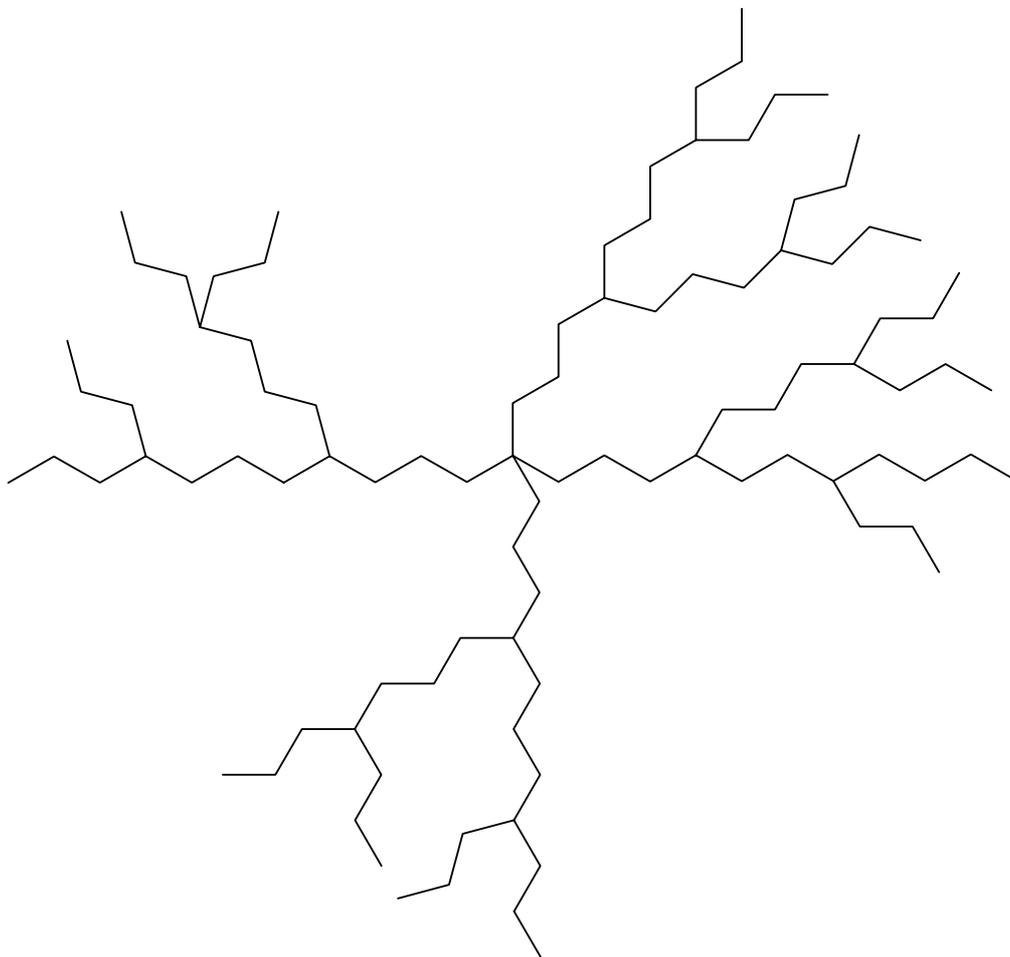


Abb. 6-6: Ausschließlich aus Kohlenwasserstoffen bestehendes Dendrimer

Diese Dendrimere könnten bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften und ihrer chemischen Eigenschaften, wie z.B. der selektiven Funktionalisierung der endständigen Methylgruppen, ein interessantes Forschungsgebiet darstellen.

Die Analytik von Dendrimeren stellt den Chemiker noch immer vor eine große Herausforderung. Bisher sind Angaben über die Reinheit von kommerziell erhältlichen Dendrimeren nur schwer zugänglich. Die aus der Polymerchemie übernommenen und auch auf dem Gebiet der Dendrimere etablierten Begriffe „polydispers“ und „monodispers“, die nicht eindeutig definiert sind¹⁶, erschweren eine exakte Beschreibung der Beschaffenheit einer Dendrimerprobe. Einer breiteren Anwendbarkeit der Dendrimere, besonders unter pharmazeutischen Gesichtspunkten, steht dies entgegen. Mit der Einführung der exakt definierten „Kaskadane“ ist begrifflich die erste Verbesserung vorgeschlagen worden. Neben den hier vorgestellten zukünftigen Projekten werden deshalb die Verbesserung der analytischen Verfahren und bestehender Synthese sowie die Erschließung neuer Synthesewege weiterhin von großer Bedeutung für die Dendrimerforschung sein.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

7.1.1 Verwendete Geräte

Die analytischen Untersuchungen wurden mit den folgenden Geräten durchgeführt:

Schmelzpunktbestimmung: Schmelzpunktmeßgerät SMP der Firma Büchi Laboratoriums Technik AG Flawil, Schweiz

Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert

NMR-Spektroskopie: ^1H -NMR: 250 MHz, ^{13}C -NMR: 62,9 MHz:
WM 250 und Avance DRX 250 der Firma *Bruker Analytische Meßtechnik GmbH*, Karlsruhe, Deutschland
 ^1H -NMR: 300 MHz, ^{13}C -NMR: 75,5 MHz:
Avance 300 der Firma *Bruker Analytische Meßtechnik GmbH*, Karlsruhe, Deutschland
 ^1H -NMR: 400 MHz, ^{13}C -NMR: 100,6 MHz:
AM 400 der Firma *Bruker Analytische Meßtechnik GmbH*, Karlsruhe, Deutschland

Die chemischen Verschiebungen δ [ppm] beziehen sich auf Tetramethylsilan als externem Standard oder auf die Lösungsmittelsignale als internem Standard. Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), m (nicht aufgelöstes Multiplett). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit ^1H -Breitbandentkopplung aufgenommen. Die Interpretation der Spektren erfolgte nach den Regeln erster Ordnung und wurde durch Vergleiche mit Daten aus Inkrementberechnungen bestätigt.

MS-Spektrometrie:

EI-MS:

MS-50 (EI, to eV) der Firma *A.E.I.*, Manchester, Großbritannien; Positiv-Ionen

MALDI-TOF:

TofSpec E der Firma *Micromass*, Manchester, Großbritannien (Matrix: 2,5-Dihydroxybenzoesäure)

FAB:

Concept 1 H der Firma *Kratos LTD.*, Manchester, Großbritannien

ESI:

APEX IV Fourier-Transform Ion-Cyclotron-Resonance (FT-ICR) Mass Spectrometer der Firma *Bruker Analytische Meßtechnik GmbH*, Karlsruhe, Deutschland

GC-MS:

GC: HP 5890 Serie II (Kapillarsäule HP1: Crosslinked Methyl Silicone Gum, 2 m · 0,2 mm · 0,33 µm Filmdicke)

EI-MS: HP 5989A der Firma *Hewlett-Packard*, Palo Alto, Kalifornien, USA

Röntgenstruktur-analyse:

Diffraktometer Kappa-CCD der Firma *Enraf-Nonius*, Delft, Niederlande

Hochleistungsflüssig-Keitschromatographie (HPLC):

Pumpe: MILLIPORE 590 der Firma *Waters*, Milford, Massachusetts, USA

Mischkammer : *i-Valve*® der Firma *Techlab GmbH*, Erkerode, Deutschland

UV-Detektor : ECOH LCD 2084.1 der Firma *Techlab GmbH*, Erkerode, Deutschland

Stationärphase: KROMASIL® 250×8.0, Solvens 2-Propanol / Diethylether v/v 100:1

7.1.2 Verwendete Chemikalien, Abkürzungen

Als Chromatographiematerialien für analytische Zwecke wurden verwendet:

- Kieselgel 60 F254 auf DC-Alufolie der Firma Merck
- Aluminiumoxid 60 F254 neutral (Typ E) auf DC-Alufolie der Firma Merck

Für präparative Anwendungen diente Kieselgel 60 (40-63 µm) der Firma Merck (Merck 9385).

Lösungsmittel: Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert und falls erforderlich nach den üblichen Methoden getrocknet bzw. absolutiert.

7.1.3 Ausgangsverbindungen und Reagenzien

4,4,5,5,6,6,6-Heptafluorohexansäure	Fluorochem
4,4'-Biphenyldicarbonsäure	Aldrich
Aceton-d6	Aldrich
Acrylsäuremethylester	Aldrich
Aluminiumchlorid	
Aminoethanol	Merck
Anilin	
Benzylamin	
Bernsteinsäureanhydrid	
Cäsiumcarbonat	Merck
Chlorameisensäurebenzylester	Aldrich
Chloroform-d3	Aldrich
Dansylchlorid	Aldrich
Dicyclohexycarbodiimid	Fluka
Dimethylsulfoxid-d6	Aldrich
Eisen(III)chlorid	
Ethylendiamin	Fluka
Ethylendiamin	Aldrich
γ-Butyrolacton	
Kaliumhydroxid	Merck
Magnesiumsulfat	Merck

Malonsäure	
Methanol-d4	Aldrich
Methylenchlorid-d2	Aldrich
<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	
Natriumhydroxid	Merck
N-Hydroxysuccinimid	Aldrich
Oxalylchlorid	Aldrich
Palladium auf Aktivkohle	Degussa
PAMAM-G1	Aldrich
Pyrokohlensäuredi- <i>tert</i> -butylester	Avocado
Terephthalsäuredichlorid	Fluka
Terephthalsäure	Aldrich
Terephthalsäuredimethylester	Acros
Terephthalsäuremonomethylester	Aldrich
Thionylchlorid	Fluka
Tiethylamin	Merck
Tosylchlorid	Merck
Trifluoessigsäure	
Trimesinsäure	Aldrich
Tris(2-aminoethyl)amin	Aldrich

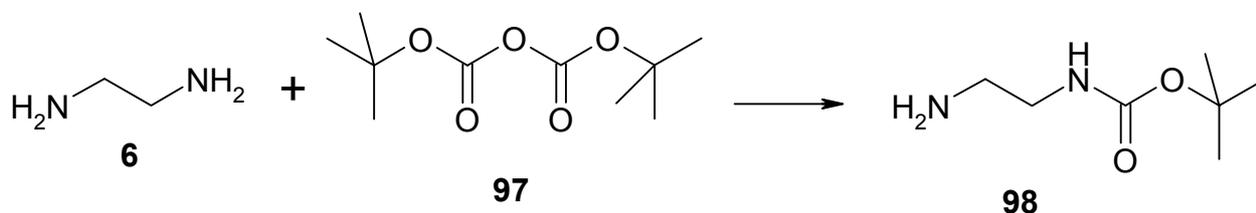
7.1.4 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Abschn.	Abschnitt
Ar	Aromat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Pyrokohlensäuredi- <i>tert</i> -butylester
BuOH	Butanol
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
dest.	destilliert
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid

DMSO	Dimethylsulfoxid
EDA	Ethylendiamin
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation
FAB	Fast Atom Bombardement
h	Stunde
HAc	Essigsäure
J	Kopplungskonstante
Lit.	Literatur
m/z	Masse/Ladungsverhältnis
M ⁺	Molekül-Ion
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization
min	Minute
MS	Massenspektroskopie
N	Normal
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
quart.	quartär
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
<i>tert</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
Tof	Time of flight
t _R	Retentionszeit
v/v	Volumenverhältnis
Z	Benzyloxycarbonyl

7.2 Synthesevorschriften

N-(*tert*-Butoxycarbonyl)ethylendiamin (93)



6 ml (100 mmol) 1,2-EDA werden in 100 ml dest. Wasser gelöst und mit einigen Tropfen Phenolphthaleinlösung versetzt. Man fügt der Lösung bis zur Entfärbung des Phenolphthaleins konzentrierte Salzsäure zu. Die Zugabe von 1N Natronlauge erfolgt so lange, bis die Lösung dauerhaft eine blasse violette Färbung beibehält. Zu der so vorbereiteten Lösung werden unter Rühren 4.5 g Boc₂O (20 mmol), gelöst in 100 ml *n*-Propanol, hinzugegeben. Der Verlauf der Reaktion wird durch DC kontrolliert (Laufmittel: *n*-BuOH / H₂O / HAc v/v 4: 1: 1, R_r = 0.59). Nach 2 d entfernt man das Laufmittel destillativ, nimmt den Rückstand in Ethanol auf, filtriert und wäscht schließlich dreimal mit Ethanol. Die Isolation des Produktes erfolgt säulenchromatographisch. Das gebildete Nebenprodukt *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)ethylendiamin wird mit Methylenchlorid von der Säule gewaschen. 2.1 g (63%) des Produktes erhält man nach weiterer säulenchromatographischer Aufarbeitung (Laufmittel: Methylenchlorid: Methanol: konz. Ammoniakwasser = 17: 4: 0,5) in Form eines bräunlichen Öls.

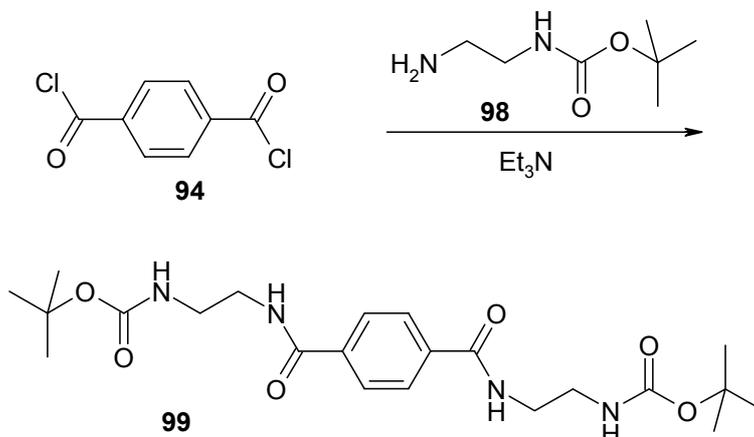
¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 1.4 (s, 9H Boc-H), 2.7 (m, 2H, CH₂N-H), 3.1 (m, 2H, CH₂N-H), 4.9 (s, 1H, N-H)

¹³C-NMR: (100.6 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 28.4 (CH₃), 41.8 (C-(CH₂)₃), 156.0 (COON)

MS (EI): m/z = 104.2 (M⁺ - CH₂C(CH₃)₂, 7 %), 87.2 (M⁺ - O *tert*-Bu, 48 %), 59.2 (M⁺ - CH₂C(CH₃)₂ - CO₂, 18 %), 57.2 (C(CH₃)₃⁺, 100%)

C₇H₁₆N₂O₂ 160.25 g/mol

***N,N'*-bis(β -*N*-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)terephthalsäureamid (99)**



3.83 g (23.1 mmol) *N*-*Tert*-butyloxycarbonyl ethylenediamin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und mit 3.3 ml (24 mmol) Triethylamin versetzt. Nach der Zugabe von 2.3 g (11.5 mmol) Terephthalsäuredichlorid läßt man 2 h rühren, filtriert den Niederschlag ab und wäscht mehrfach mit Wasser und Methylenchlorid. Nach dem Entfernen von Lösungsmittelrückständen im Vakuum (0.3 mm) erhält man 4.3 g (87%) eines hellbraunen Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C), δ [ppm] = 8.5 (s, 2H, Ar-H), 7.9 (s, 2H), 6.8 (s, 2H, NH), 3.3 (m, 2H, CH_2N), 3.1 (m, 2H, CH_2N), 2.5, 1.4 (s, 9H, C(CH_3))

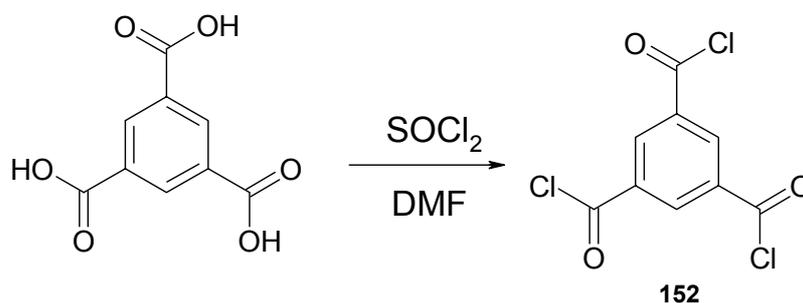
$^{13}\text{C-NMR}$: (100.6 MHz, DMSO- d_6 , 25°C), δ [ppm] = 166.1 (CBoc), 156.1 (CO_2N), 137.1 (Ar-C), 127.5 (Ar-C), 79.6, 78.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHAr}$), 40.1 ($\text{C}(\text{CH}_2)_3$), 28.6 (CH_3)

MS (EI): m/z = 450.1 (M^+ , 1%), 394.1 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{CC}(\text{CH}_3)_2]^+$, 5 %), 217.1 ($[\text{M}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3]^+$, 45 %), 57.2 ($[\text{C}(\text{CH}_3)]^+$, 32 %)

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$: 450.54 g/mol

Schmp.: 250 °C

Trimesinsäuretrichlorid (152)



Zu 30 ml (413 mmol) Thionylchlorid gibt man einige Tropfen DMF und 3,8g (18 mmol) Trimesinsäure und erhitzt unter Rückfluß. Nach 5 h wird das überschüssige Thionylchlorid unter verminderten Druck entfernt. Die Umkristallisation des Produktes erfolgt aus PE 40-80. Man erhält 3,36 g (70%) eines farblosen Feststoffes.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25 °C), δ [ppm] = 9.01 (s, 3H, Ar-H)

¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 25 °C), δ [ppm] = 135.65 (Ar-CH), 138.13 (Ar-Cq), 166.11 (COCl)

MS (EI): m/z = 263.9 (M⁺, 5,0%), 229.0 ([M-Cl]⁺, 100%), 201.0 ([M-Cl-CO]⁺, 11,43%), 166.1 ([M-[Cl-CO]-C]⁺, 65,71%), 138.0 ([M-[Cl-CO]-Cl-CO]⁺, 30 %), 105.0 ([M-[Cl-CO]₂-Cl]⁺, 18,57 %), 75.1 ([C₆H₃⁺, 57,14%)

C₉H₃Cl₃O₃: 265,48 g/mol

Schmelzpunkt: 71 °C

Biphenyl-4,4'-dicarbonsäurechlorid



Zu 10 ml (134 mmol) Thionylchlorid gibt man einige Tropfen DMF und 5,00 g (20 mmol) Biphenyl-4,4'-dicarbonsäure und erhitzt unter Rückfluß. Nach 5 h wird das überschüssige

Thionylchlorid unter verminderten Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus Methylcyclohexan erhält man 2,68 g (47%) eines farblosen Feststoffes.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃, 25 °C), δ [ppm] = 7.70 (dd, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8,08 Hz, ⁴J_{HH} = 2,06 Hz), 8.20 (dd, 1H, Ar-H, ³J_{HH} = 8,85 Hz, ⁴J_{HH} = 2,07 Hz)

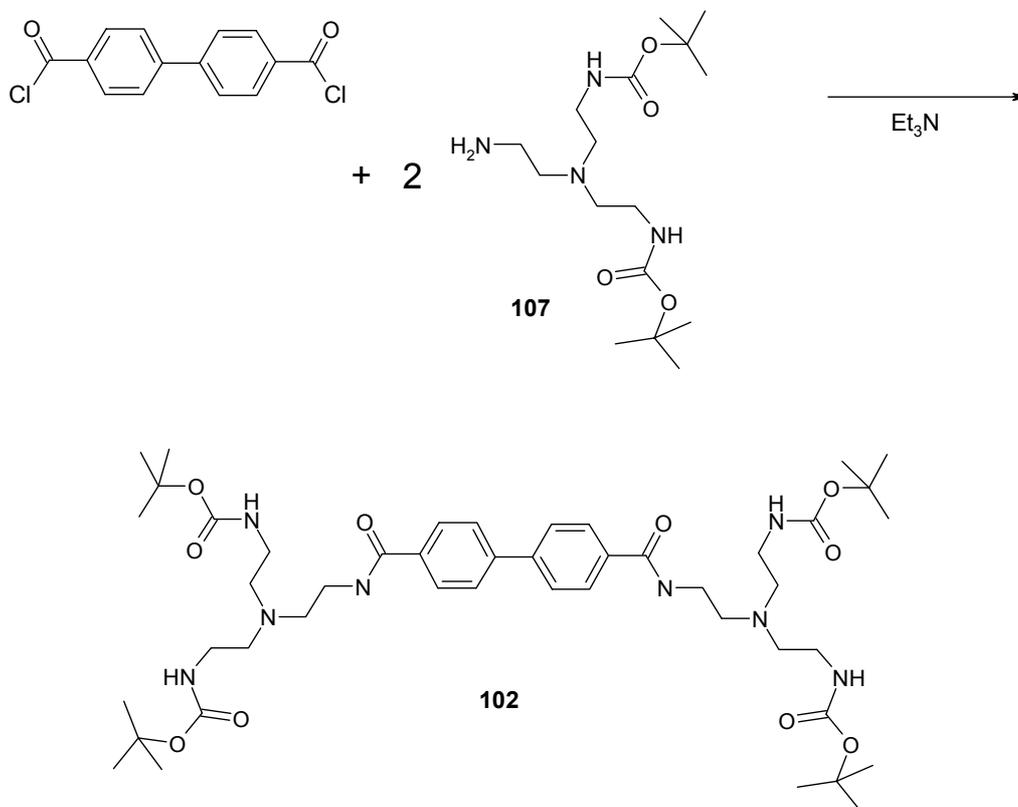
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃, 25 °C), δ [ppm] = 127.9, 132.2, 133.3, 146.0, 168.0 (COCl)

MS (EI): 277.9 (M⁺, 10%), 243.0 ([M-Cl]⁺, 100%), 180.1 ([M-Cl-CO]⁺, 18%), 152.1 ([M-2Cl-2CO]⁺, 71%)

C₁₄H₈Cl₂O₂: 279,12 g/mol

Schmelzpunkt: 184-186 °C

***N,N'*-Bis-[*N,N*-bis(2-tert-butylloxycarbonylamino)ethyl]aminoethyl]-4,4'-biphenyl-dicarbonsäureamid (102)**



213 mg (0,70 mmol) Biphenyl-4,4'-dicarbonyldichlorid gelöst in 40 ml Methanol und 475 mg (1,37 mmol) {2-[(2-Amino-ethyl)-(2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-amino]-ethyl}-carbamidsäure-*tert*-butylester werden zusammen mit 1 mL Triethylamin in 50 ml Methanol bei RT gelöst und 24 h gerührt. Die Isolation des Produktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid / Methanol v/v 4:1, $R_f = 0,7$). Man erhält 414 mg (60%) eines blaßgelben Feststoffes.

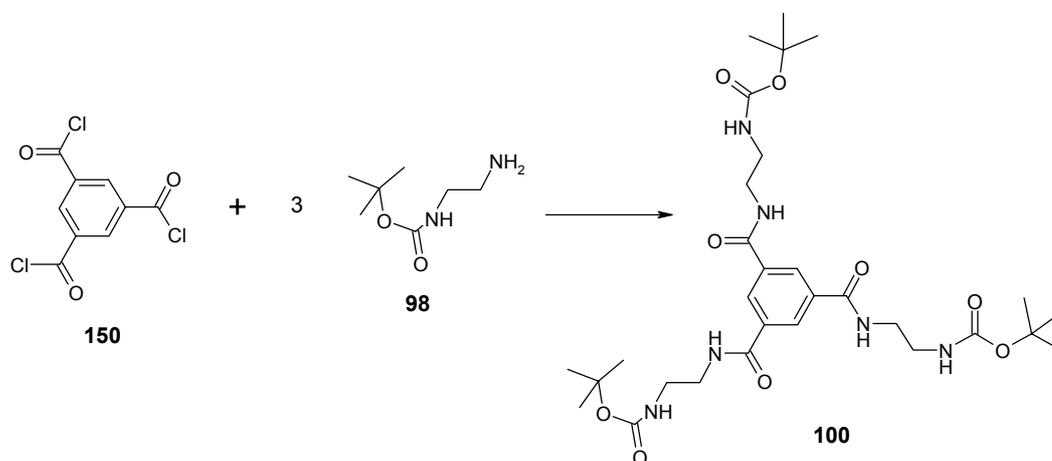
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C), δ [ppm] = 1.40 (s, 36H, CH_3), 2.62 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.22$, 8H, CH_2NCO), 2.74 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.30$, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}$), 3.13 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.30$, 8H, CH_2NHBoc), 3.49 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.30$, 4H, CH_2N), 3.92 (s, 2H, NH), 4.70 (s, 4H, NH), 7.75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.47$, 4H, Ar-H), 7.95 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.48$, 4H, Ar-H)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C), δ [ppm] = 28.8 (CH_3), 39.0 (CH_2N), 39.0 (CH_2N), 40.0 (CH_2N), 54.3 (CH_2NBoc), 55.3 (CH_2NBoc), 80.0 (Cq- $(\text{CH}_3)_3$), 128.5 (Ar-C), 129.2 (Ar-C), 131.0 (Ar-C, ArCqCO), 135.0 (Ar-C, ArCq), 169.9 (OCONH), 170.0 (HNCO-Ar)

$\text{C}_{47}\text{H}_{78}\text{N}_8\text{O}_{10}$: 899,13 g/mol

Schmp.: 203-205°C

N,N',N'' -Tris (*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-2-aminoethyl)trimesinsäureamid (100)



0,81 g (0,996 mmol) Trimesinsäuretrichlorid löst man in 50 ml Methylenchlorid und fügt eine Lösung von 1,52 g *N*-tert-Butyloxycarbonyl-1,2-diaminoethan und 50 ml Methylenchlorid hinzu. Nach 8 h Rührens bei RT entfernt man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und reinigt das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid / Methanol v/v 4:1, $R_f \approx 2/3$). Man erhält 0,24 g (71 %) eines bräunlichen Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C), δ [ppm] = 1.30 (s, 27H, CH_3), 3.20-3.60 (m, 12H, CH_2), 7.90 (s, 3H, Ar-H)

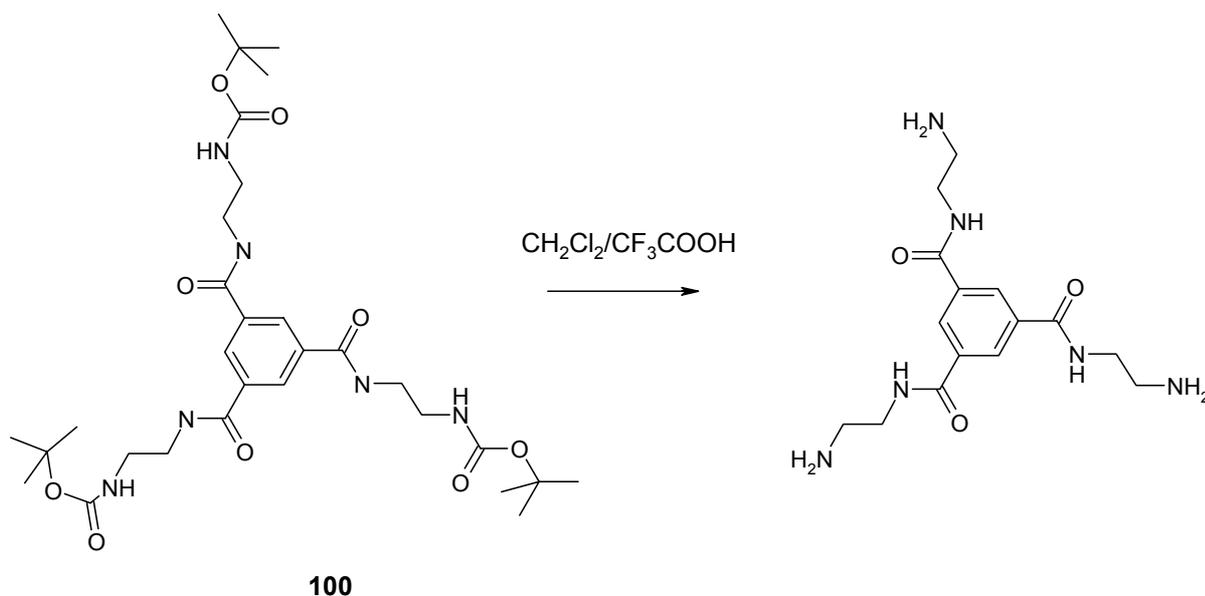
$^{13}\text{C-NMR}$: (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C), δ [ppm] = 40.6, 41.0 (CH_2), 128.4, 134.8, (C_{ar}), 156.8 (CO_2), 168.8 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{ON}$)

MS (FAB): 1273.7 ($2 \times \text{M}^+$, 5%), 637.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 35%), 337.3 ($[\text{M}-3 \times \text{Boc}]^+$, 95%)

$\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_9$: 636,75 g/mol

Schmelzpunkt: 145-150 °C

***N,N',N''*-tris (β -aminoethyl) trimesinsäureamid**



0,63 g (1 mmol) *N,N',N''*-Tris (*N*-tert-butyloxycarbonyl-2-aminoethyl)-trimesinsäureamid werden 40 min in einer 1:1-Mischung bestehend aus Methylenchlorid und

Trifluoressigsäure bei RT gerührt. Dann entfernt man das Lösungsmittel destillativ und erhält das Produkt in Form eines hellbraunen Feststoffs in quantitativer Ausbeute.

¹H-NMR: (400 MHz, MeOH-d₄, 25 °C), δ [ppm] = 3.20 (t, ³J_{HH} = 5.81, 6H, CH₂CON), 3.71 (t, ³J_{HH} = 5.81, 6H, CH₂CH₂CON), 8.30 (s, 3H, Ar-H)

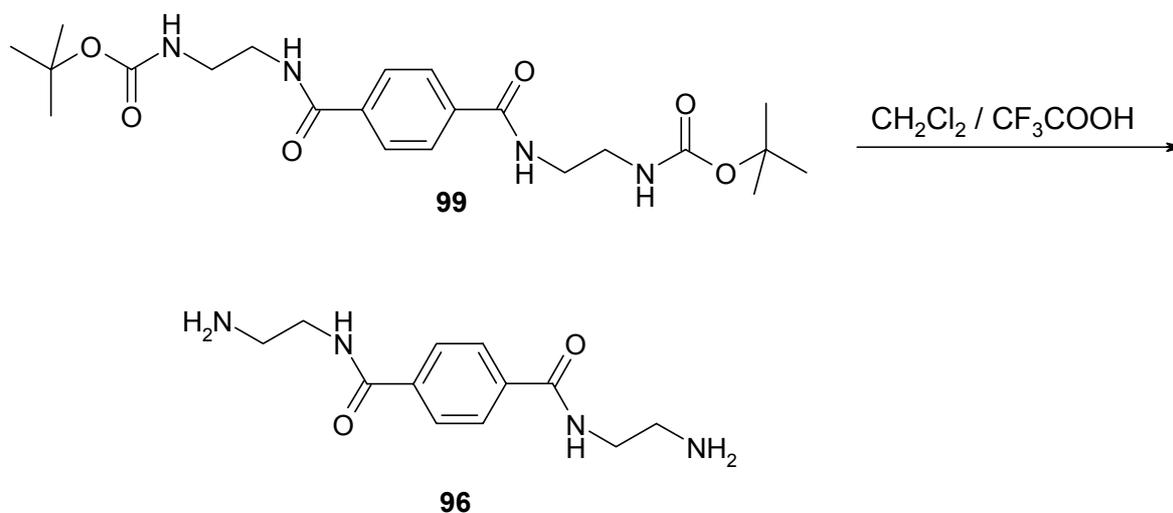
¹³C-NMR: (100 MHz, MeOH-d₄, 25 °C), δ [ppm] = 38.9, 40.8 (CH₂), 130.6, 136.0, (C_{ar}), 170.0 (C_{ar}ON)

MS (FAB): 673.4 ([2×M+H]⁺, 10%), 337.3 ([M+H]⁺, 100%)

C₁₅H₂₄N₆O₃: 636,75 g/mol

Schmelzpunkt: 95 °C

***N,N'*-bis(2-aminoethyl)terephthalsäureamid (98)**

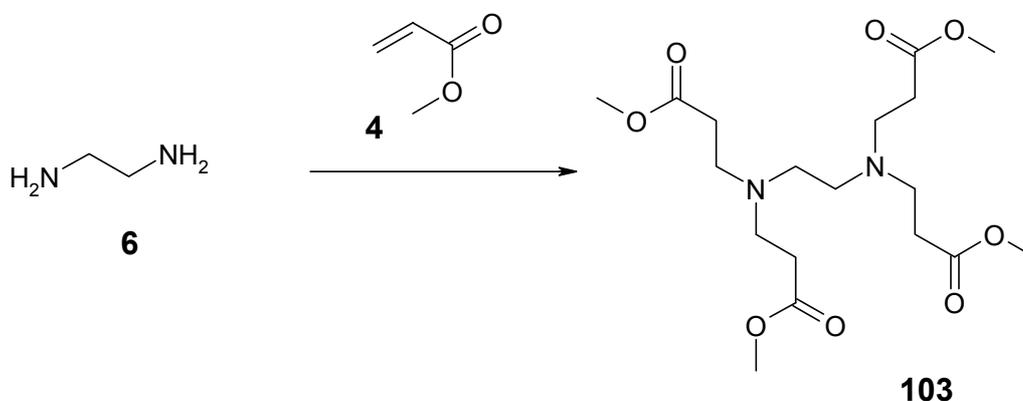


Zu einer Lösung von 5 ml Trifluoressigsäure und Methylenchlorid (v/v 1:1) gibt man 82.3 mg (0.18 mmol) *N,N'*-bis(β-N-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)terephthalsäureamid und läßt eine Stunde bei RT rühren. Man entfernt das Lösungsmittel destillativ im Vakuum und erhält 35.4 mg (80 %) eines farblosen Feststoffs.

¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C), δ [ppm] = 3.1 (s, 2H, CH₂N), 3.6 (q, 2H, CH₂N), 8.0 (s, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$:	(100.6 MHz, DMSO- d_6 , 25°C), δ [ppm] = 39.0, 37.6 (HNCH ₂ CH ₂ NH ₂), 127.7 (Ar-C), 136.9 (Ar-C-CON), 166.6 (CON)
MS (EI):	m/z = 192.2 ([M-N(CH ₂) ₂ NH ₂] ⁺ , 84 %), 191.2 ([M-NH(CH ₂) ₂ NH ₂] ⁺ , 45 %), 164.2 ([M-N(CH ₂) ₂ NH ₂ -CO] ⁺ , 100 %)
C₁₂H₁₈N₄O₂	250.30 g/mol
Schmp.:	220°C

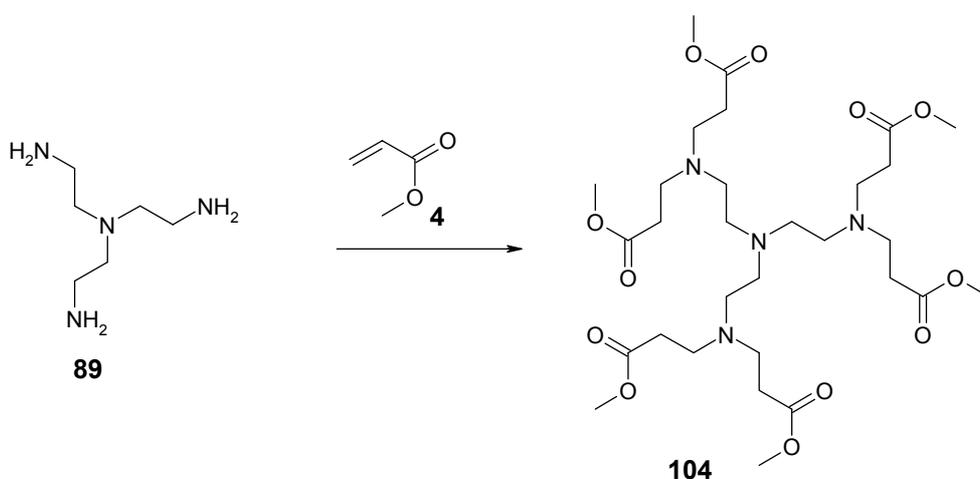
***N,N,N',N'*-Tetrakis-(3-propionsäuremethylester)-1,2-diaminoethan (103)**



Zu 10 ml (163 mmol) Diaminoethan, gelöst in 100 ml Methanol, tropft man unter Rühren bei 0°C langsam 60 ml (734 mmol) Acrylsäuremethylester und läßt danach 3 d bei RT weiterrühren. Überschüssiger Acrylsäuremethylester und Methanol werden im Anschluß unter reduziertem Druck entfernt, so daß das Produkt in Form eines hellgelben Öls in quantitativer Ausbeute erhalten wird.

$^1\text{H-NMR}$:	(300 MHz, CDCl ₃ , 25°C), δ [ppm] = 2.36 (t, ³ J _{HH} = 7.1 Hz, 8H, CH ₂ N), 2.43 (s, 4H, NCH ₂ CH ₂ N), 2.74 (t, ³ J _{HH} = 7.2 Hz, 8H, CH ₂ C(O)OMe), 3.61 (s, 15H, OCH ₃)
$^{13}\text{C-NMR}$:	(75.5 MHz, CDCl ₃ , 25°C), δ [ppm] = 32.7 (CH ₂ C(O)OR), 49.8 (CH ₂ N), 51.5 (OCH ₃), 52.3 (RCO ₂ CCH ₂ CH ₂), 172.9 (CO ₂ R)
GC-MS (EI):	m/z = 404 (M ⁺ , 1%), 373.2 ([M-OCH ₃] ⁺ , 1%), 331 ([M-CH ₂ CO ₂ CH ₃] ⁺ , 20%), 202 ([M-CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃) ₂] ⁺ , 100%), T _r = 10,58 min
C₁₈H₃₂N₂O₈	404,46 g/mol

***N,N,N',N',N'',N''*-Hexakis-(3-propionsäuremethylester)-tris(2-aminoethyl)amin (104)**



Zu 5 ml (33 mmol) Tris(2-aminoethyl)amin, gelöst in 100 ml Methanol, tropft man unter Rühren bei 0°C langsam 13 ml (150 mmol) Acrylsäuremethylester und läßt danach 3 d bei RTiterrühren. Überschüssiger Acrylsäuremethylester und Methanol werden im Anschluß unter vermindertem Druck entfernt, so daß das Produkt in Form eines gelben Öls in quantitativer Ausbeute erhalten wird.

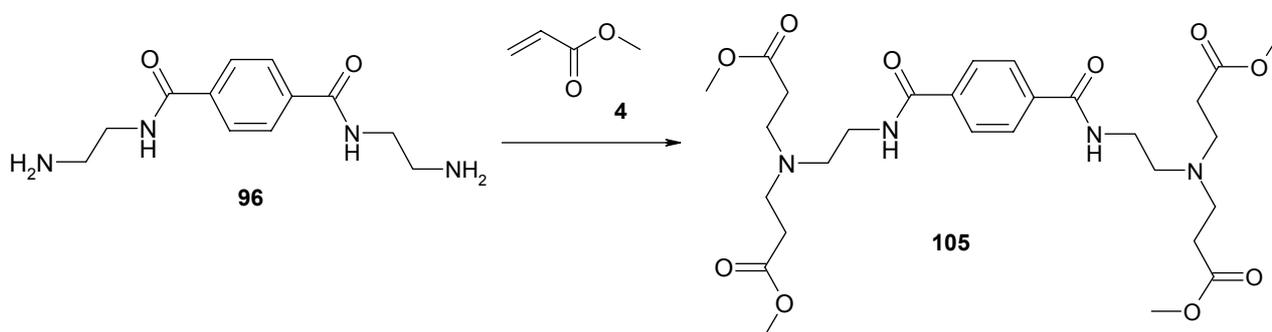
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 2.37 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 12H, CH₂N), 2.43 (s, 12H, NCH₂CH₂N), 2.72 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 12H, CH₂C(O)OMe), 3.59 (s, 18H, OCH₃)

¹³C-NMR: (75.5 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 32.6 (CH₂C(O)OR), 49.8 (MeOOCCH₂CH₂NCH₂CH₂N), 51.5 (OCH₃), 52.3 (CH₂CH₂N), (RO(O)CCH₂CH₂), 53.5 172.9 (C(O)OR)

MS (FAB): m/z = 663.4 ([M⁺+H], 70%), 589.2 ([M⁺ - CH₂COOCH₃], 8 %), ([M⁺-CH₂N(CH₂CH₂COOCH₃)₂], 100%)

C₃₀H₅₄N₄O₁₂ 662.78 g/mol

***N,N'*-Bis-[*N,N*-bis(3-methoxy-3-oxo-propyl)2-aminoethyl]-terephthalsäurediamid
(105)**



218 mg (0,87 mmol) *N,N'*-bis-(2-aminoethyl)terephthalsäureamid werden in 15ml Methanol gelöst und auf 0° C herabgekühlt. Dazu tropft man langsam 0,43 ml (5,22 mmol) Acrylsäuremethylester, gelöst in 5ml Methanol, und lässt 12 h rühren. Anschließend erhitzt man unter Rückfluß 12 h lang. Die Isolation des Produktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel. (Laufmittel: Methylenchlorid / Methanol v/v 9:1, R_f = 0,6). Man erhält 259 mg (50%) eines hochviskosen gelblichen Öls.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C), δ [ppm] = 2.47 (t, 8H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}} = 6,59$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,41$ Hz), 2.66 (t, 4H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}} = 6,22$ Hz), 2.78 (t, 8H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}} = 6,59$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,41$ Hz), 3.50 (t, 4H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}} = 6,22$ Hz), 7.90 (s, 4H, Ar-H), 3.57 (s, 12H, CH_3),

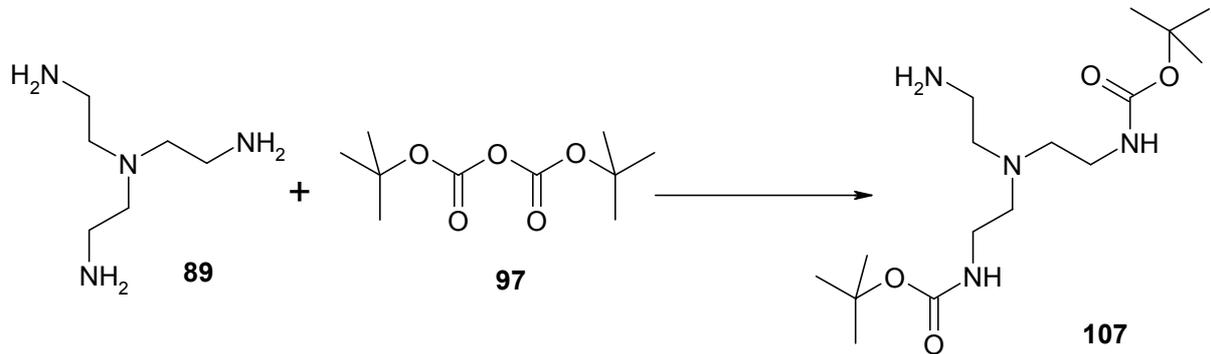
$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C), δ [ppm] = 33.55 (CH_2CO), 38.85 (CH_2NH), 50.33 (OCH_3), 52.02 (CH_2N), 53.57 (CH_2N), 128.50 (Ar-C), 138.39 (Ar-Cq), 168.93 (CONH), 174.86 (COOCH_3)

MS (FAB): $m/z = 595,3$ (M^+ : 69,28 %)

$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}$ 594,65 g/mol

Schmp.: 71°C

***N,N*-Bis[2-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)ethyl]ethan-1,2-diamin (107)**



3,54 g (24,1 mmol) Tris(2-aminoethyl)amin werden in 200 mL Methanol gelöst. Man tropft langsam bei RT 10,56 g (48,2 mmol) Ditertiärbutylbicarbonat, gelöst in 100 ml Methanol zu und läßt über Nacht rühren. Nun entfernt man das Lösungsmittel. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Methylchlorid:Methanol = 10:1, $R_f = 0,15$). Als Produkt erhält man 2,56 g (30%) eines viskosen gelblichen Öls.

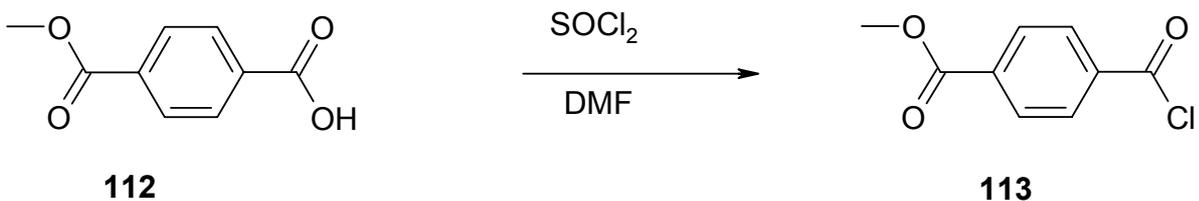
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD , 25°C), δ [ppm] = 1.44 (s, 18H, CH_3), 2.59 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$), 2.77 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.00 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.10 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$), 4.81 (s, 4H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CD_3OD , 25°C), δ [ppm] = 28.5 (CH_3), 39.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$), 39.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 55.2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}$), 55.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 79.7 C-*tert.*), 159.5 (C(O)O)

MS (FAB): $m/z = 347.3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

$\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$: 346.48 g/mol

Terephthalsäurechloridmonomethylester (113)



3.6 g (20 mmol) Terephthalsäuremonomethylester werden mit 15 ml (200 mmol) Thionylchlorid und einigen Tropfen DMF 5 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im Vakuum abdestilliert. Der zurückbleibende Feststoff wird aus Methylcyclohexan umkristallisiert. Man erhält 3.1 g (77 %) eines hellgelben Feststoffs.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 3.90 (s, 3H, OCH₃) 8.10 (s, 4H, Ar-H)

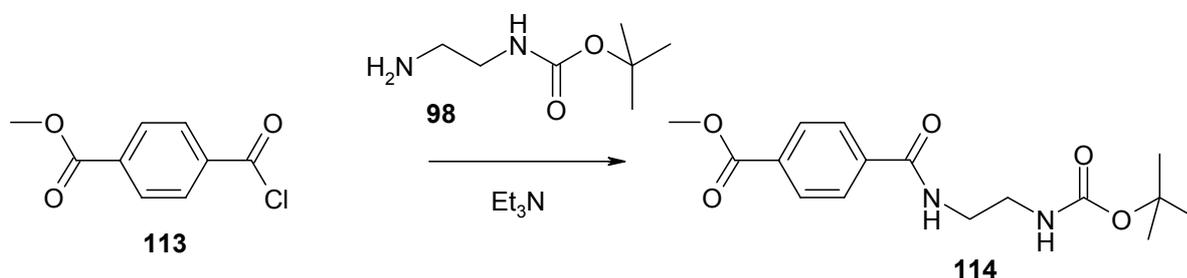
¹³C-NMR: (100.6 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 52.7 (CH₃), 131.1, 135.9, 136.6, 130.0 (Ar-C), 165.6 (COCL), 167.9 (COOCH₃)

MS (EI): m/z = 198.1 (M⁺, 1 %), 163.1 (M⁺ - Cl, 53 %), 135 (M⁺ - Cl - CO, 20%)

C₉H₇ClO₃ 198.61 g/mol

Schmp.: 55-57°C

***N*-(2-*N*-*tert*-butoxycarbonylaminoethyl)terephthalsäureamidmonomethylester (114)**

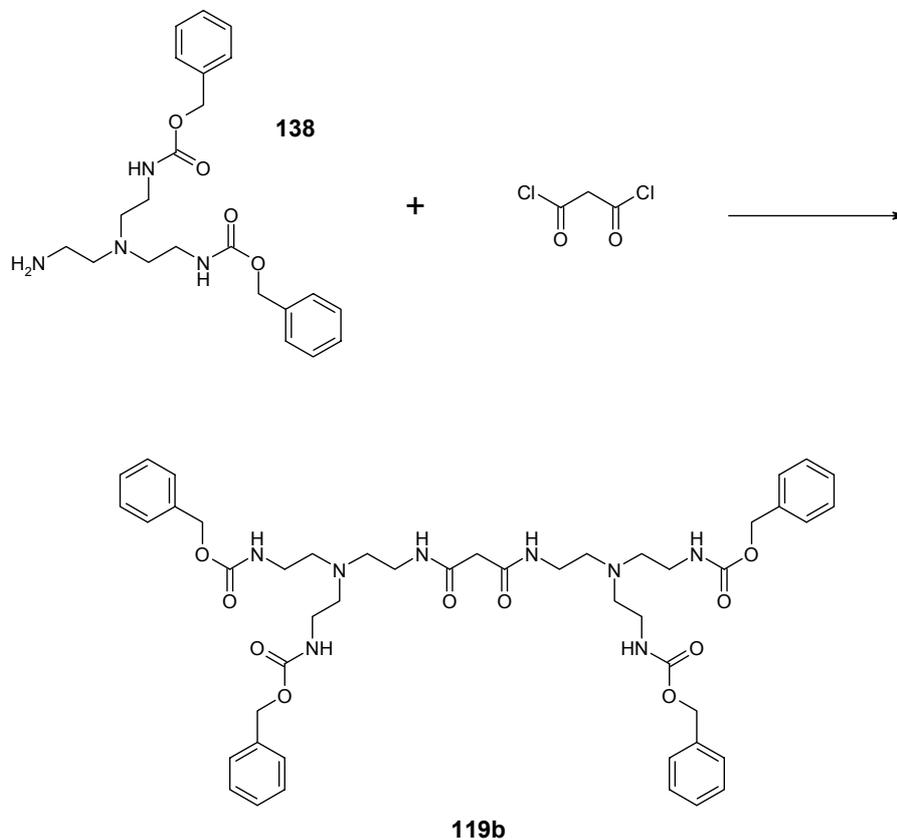


Zu 15 ml Methylenchlorid, in denen 149 mg (0.9 mmol) *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-1,2-diaminoethan gelöst sind, gibt man 0.12 ml Triethylamin. Unter Rühren werden bei RT 178 mg Terephthalsäurechloridmonomethylester zugetropft. Man läßt 2 h weiterrühren, schüttelt die organische Phase mehrfach mit Wasser aus und trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 157 mg (55 %) eines hellgelben Feststoffs.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 1.4 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.3 (m, 2H, CH₂N), 3.5 (m, 2H, CH₂N), 3.9 (s, 3H, OCH₃), 3.9 (s, 3H, OCH₃), 7.8 (d, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Hz), 8.0 (d, 2H, Ar-H, ³J_{HH} = 8.6 Hz)

¹³C-NMR:	(100.6 MHz, CDCl ₃ , 25°C), δ [ppm] = 28.3 (C(CH ₃) ₃), 30.8 (OC(CH ₃) ₃), 52.3 (OCH ₃), 80.2, 127.1 (Ar-C), 129.7, 132.6, 138.1, 166.4 (CONH), 166.8 (COOCH ₃)
MS (EI):	m/z = 322.2 (M ⁺ , 1 %), 291.1 ([M-OCH ₃] ⁺ , 10 %), 266.1 ([M ⁺ CH ₂ C(CH ₃) ₂] ⁺ , 10%), 249.1 ([M-OC(CH ₃) ₃] ⁺ , 10 %), 163.0 (M-HN(CH ₂) ₂ NHCO ₂ C(CH ₃) ₃] ⁺ 100%)
C₁₆H₂₂N₂O₅	322.36 g/mol
Schmp.:	150°C

***N,N'*-Bis(3,6-diaza-7-oxo-8-oxa-9-phenyl-nonyl)-malonsäurediamid (113b)**

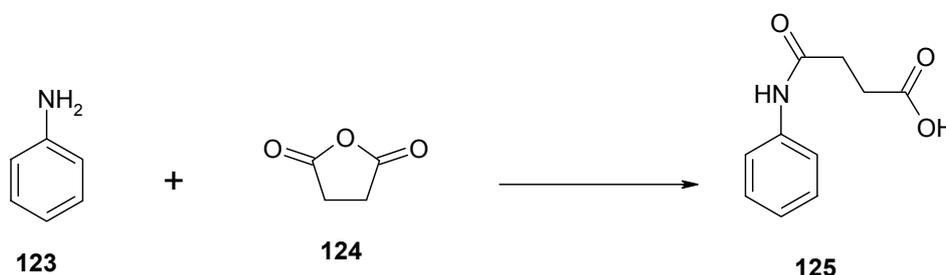


0,187 g (1,5 mmol) Malonsäurechlorid (hergestellt nach dem von Staudinger⁹⁹ publizierten Verfahren, wegen schlechter Haltbarkeit direkt weiter verarbeitet), gelöst in 3 ml abs. Methylenchlorid, werden mit 0,734 mg (1,7 mmol) *N,N*-Bis(*N*-benzyloxycarbonylaminoethyl)-1,2-diaminoethan, gelöst in 4 ml abs. Methylenchlorid, versetzt. Man läßt über Nacht rühren. Die Aufarbeitung des Produktes erfolgt

säulenchromatographisch (SiO₂, Laufmittel Methylenchlorid: Methanol v/v 10:1, R_f = 0,8).
 Man erhält 0,718 mg eines wachsartigen, schwach braun gefärbten Feststoffs (53%).

MS (MALDI-Tof): m/z = 896.8 ([M+H]⁺, 100%), 918.8 ([M+Na]⁺ 85%)
C₉H₇ClO₃ 897.05 g/mol

N-Phenyl-butandicarbonsäuremonoamid (125)



2,00 g (21,5 mmol) Anilin und 2,15 g (21,5 mmol) Bernsteinsäureanhydrid erhitzt man 1 h unter Rückfluß in 40 mL Aceton. Das Reaktionsgemisch wird auf -18°C abgekühlt, worauf ein farbloser Niederschlag ausfällt. Dieser wird abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,8 g (45%) eines farblosen kristallinen Feststoffs.

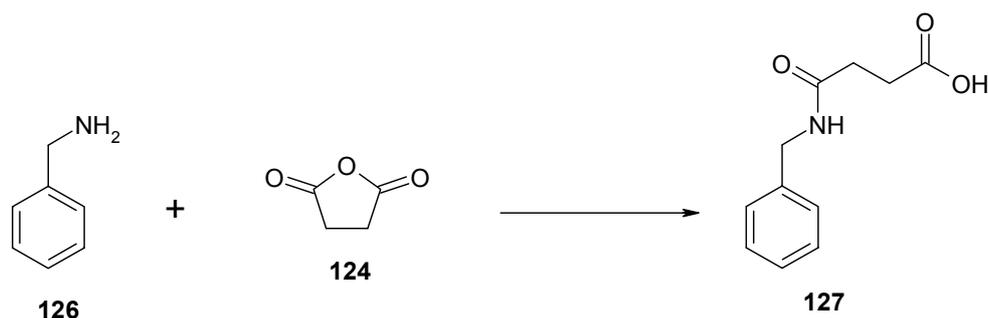
¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 2.54 (m, 4H, CH₂CH₂), 7.00 (m, 2H), 7.00 (m, 1H, H_{ar}), 7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.56 (m, 2H, H_{ar}), 9.90 (s, 1H, NH), 12.08 (br, 1H, COOH)

¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 29.6 (HOOCCH₂), 30.5 (CH₂C(O)NH), 42.5 (CH₂-Ar), 127.1, 127.6, 128.6, 140.0, 171.4 (C(O)NH), 174.3 (COOH) 167.8, 170.3

MS (EI): m/z = 193,0 (M⁺, 35%), 175.0 ([M-H₂O]⁺, 10%), 93.0 ([M-HOOCCH₂CH₂CO]⁺, 100%)

C₁₀H₁₁NO₃ 193.20 g/mol

Schmp.: 150-152°C

N-Benzyl-butandicarbonsäuremonoamid (127)


2,0 g (18,7 mmol) Benzylamin und 1,9 g (18,7 mmol) Bernsteinsäureanhydrid erhitzt man 1 h unter Rückfluß in 40 mL Aceton. Es fällt ein gelblicher Feststoff aus. Dieser wird mit Aceton so lange gewaschen, bis er farblos ist. Das Filtrat wird eingengt und zur Kristallisation auf -18°C abgekühlt. Die farblosen Kristalle werden mit kaltem (-18°C) Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 2,7 g (70%) eines farblosen kristallinen Feststoffs.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 2.39 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 4.26 (d, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 2H), 7.25 (m, 5H), 8.32 (t, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 2H), 12.05 (br, 1H)

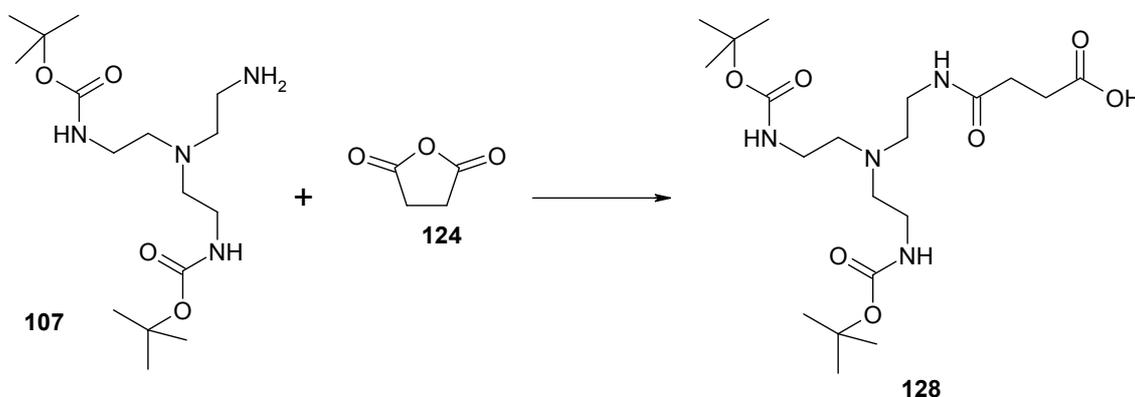
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 29.6 (HOOCCH₂), 30.5 (CH₂C(O)NH), 42.5 (CH₂-Ar), 127.1, 127.6, 128.6, 140.0, 171.4 (C(O)NH), 174.3 (COOH) 167.8, 170.3

MS (EI): m/z = 207.1 (M⁺, 95%), 189.1 ([M-H₂O]⁺, 20%), 161.1 ([M-H₂O - CO]⁺, 30%), 160.2 ([M-H₂O-CHO]⁺, 90%), 106.0 ([M-HO₂CCH₂CH₂CO]⁺, 100%), 91.0 (Ar-CH₂, 70%)

C₁₁H₁₃NO₃: 207,23 g/mol

Schmp.: 142-145°C

***N*-[2-aminoethyl-(*N,N*-bis(2-*tert*-butyloxycarbonylamino)ethyl)-butandicarbonsäuremonoamid (128)**



728 mg (2,1 mmol) *N,N*-Bis-(2-(*tert*-butyloxycarbonylamino)ethyl)-ethan-1,2,diamin werden in 30 mL Aceton gelöst und zusammen mit 210 mg (2,1 mmol) Bernsteinsäureanhydrid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 902 mg (96%) eines hochviskosen Feststoffs.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 1.35 (s, 18H, CH₃), 2.53-3.32 (m, 16H, CH₂), 5.85 (s, 3, NH), 8.70 (s, OH)

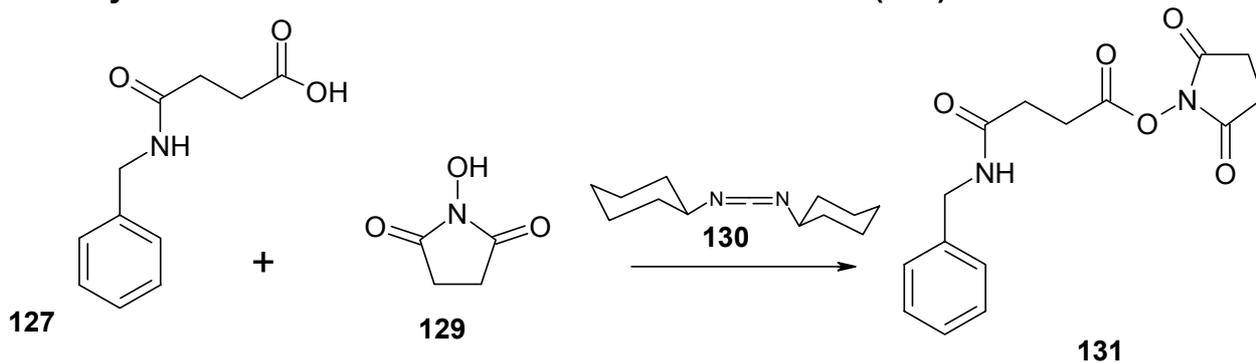
¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 28.39 (CH₃), 29.6 (CH₂C₂H), 30.2, 30.9, 36.7, 54.3, 54.4, 80.0, 156.6 (NHCO₂), 162.4 (CH₂C(O)N), 176.1 (CO₂H)

MS (FAB): m/z = 447.3 ([M+H]⁺, 100%)

C₂₀H₃₈N₄O₇ 446.55 g/mol

Schmp.: 58°C

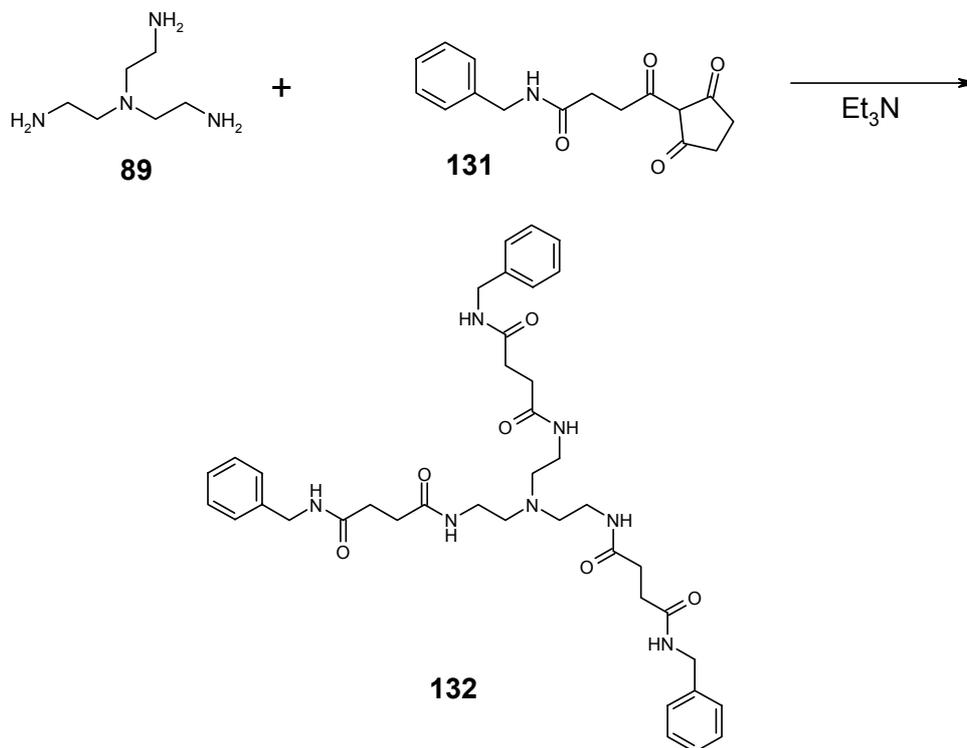
***N*-Benzyl-butandicarbonsäuremonoamidsuccinimidester (131)**



108 mg (0,52 mmol) *N*-Benzyl-bernsteinsäureamid und 61 mg (0,52 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid werden in 5 mL Dioxan gelöst. Zu dieser Lösung tropft man langsam eine Lösung von 5 mL Dioxan und 108 mg (0,52 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid. Man läßt eine Stunde bei RT rühren, wobei ein weißer Niederschlag ausfällt. Man filtriert die Lösung und entfernt das Lösungsmittel. In quantitativer Ausbeute erhält man einen farblosen Feststoff.

¹H-NMR:	(400 MHz, DMSO-d ₆ , 25°C), δ [ppm] = 2.54 (t, ³ J _{HH} = 6.9 Hz, 2H, CH ₂ C(O)N), 2.80 (s, 4H, C(O)CH ₂ CH ₂ C(O)), 2.91 (t, ³ J _{HH} = 6.9 Hz, 2H, CH ₂ CO ₂), 4.27 (d, ³ J _{HH} = 5.9 Hz, 2H, Ar-CH ₂), 7.20-7.32 (m, 5H, H _{ar}), 8.42 (d, ³ J _{HH} = 5.7 Hz, 1H, NH)
¹³C-NMR:	(100 MHz, DMSO-d ₆ , 25°C), δ [ppm] = 25.87 (C(O)CH ₂ CH ₂ C(O)), 26.4 (NC(O)CH ₂), 29.7(CH ₂ CO ₂), 42.6 (CH ₂ -Ar), 127.2, 127.6, 128.8, 139.8, 169.1 (C(O)NH), 170.1 (CO ₂), 170.5 (C(O)CH ₂ CH ₂ C(O))
MS (FAB):	m/z = 305 ([M+H] ⁺ , 40%)
C₁₅H₁₆N₂O₅:	304.31 g/mol
Schmp.:	105-108°C

***N,N',N''*-[imino-tris(ethan-1,2,-diyl)]-tris-*N*⁴-benzylbernsteinsäureamid (132)**



16 µl (0,11 mmol) Tris(2-aminoethyl)amin werden zusammen mit 85 µl (0,66 mmol) Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid gelöst. Man fügt 100 mg (0,33 mmol) Aktivester hinzu und läßt 8 h bei RT rühren. Nach wenigen Minuten fällt ein bräunlicher Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Man erhält 60 mg (76%) eines farblosen Feststoffes.

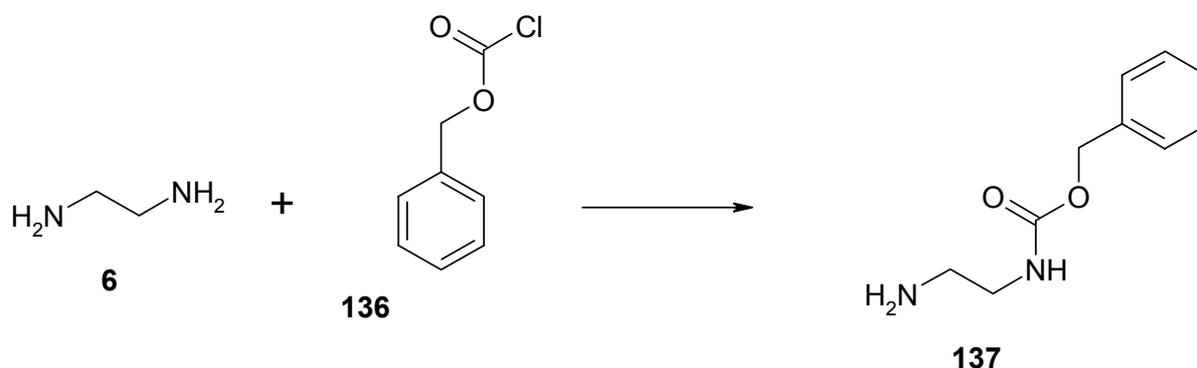
¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C), δ [ppm] = 2.37 (m, 12H), 2.46 (t, ³J_{HH} = 6,3 Hz, 6H), 3.07 (m, 6H), 4.24 (d, ³J_{HH} = 5,81 Hz, 6H, CH₂-Ar), 7.21-7.29 (m, 15H, H-Ar), 7.72 (t, ³J_{HH} = 5,43 Hz, 3H, NH), 8.31 (t, ³J_{HH} = 5,81 Hz, 3H, NH)

¹³C-NMR: (100 MHz, DMSO-d₆, 25°C), δ [ppm] = 171.9 (C(O)OH), 171.8 (C(O)NH), 140.0 (C_{quart}, C_{ar}), 128.6, 127.6, 127.1 (C_{Ar}), 53.9 (NCH₂CH₂N), 42.5 (CH₂-Ar), 37.5 (NCH₂CH₂N), 31.2 (C(O)CH₂CH₂C(O))

MS (FAB): m/z = 714.5 ([M+H]⁺, 85%), 494.3 ([M-C₂₇H₃₆N₅O₄]⁺, 70%)

C₃₉H₅₁N₇O₆: 713,88 g/mol

Schmp.: 180°C

N-Benzylaxycarbonyl-ethan-1,2-diamin (137)

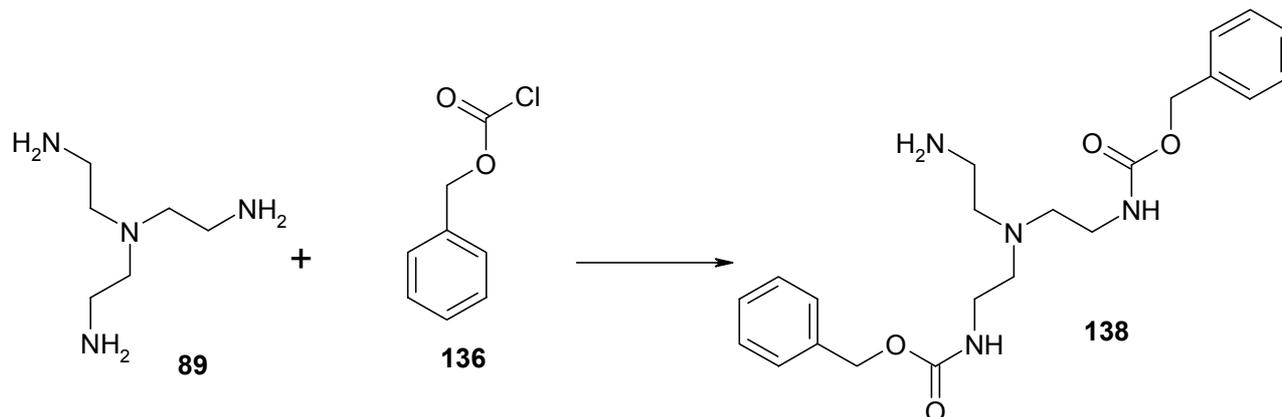
3,60 g (59,9 mmol) Ethylendiamin werden in 70 mL Methanol gelöst. Man tropft langsam 10,24 g (60,0 mmol) Chlorameisensäurebenzylester, gelöst in 50 mL Methanol, bei 0°C zu und läßt über Nacht rühren. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Methylenchlorid:Methanol = 4:1, $R_f = 0,4$). Als Produkt erhält man 4,66 g (40%) eines gelblichen Öls.

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3 , 25°C), δ [ppm] = 1.35 (s, 2H, NH_2), 2.71 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5,8$ Hz, 2H, H_2NCH_2), 3.13 (q, $^3J_{\text{HH}} = 5,7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 5.02 (s, 2H, Ar- CH_2), 5.35 (s, 1H, NH), 7.26 (m, 5H, H_{ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CD_3Cl , 25°C), δ [ppm] = 41.6 ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 43.7 ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 66.5 (Ar- CH_2), 128.0, 128.0, 128.4, 136.5 (C_{ar}), 156.8 (NC(O)O)

MS (EI): $m/z = 194.0$ (M^+ , 5%), 104.0 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6]^+$, 15%), 91.0 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)O}]^+$, 100%)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: 194.24 g/mol

***N,N*-Bis-(2-(benzyloxycarbonylamino)ethyl)ethan-1,2-diamin (138)**


9,00 g (60,1 mmol) Tris(2-aminoethyl)amin werden in 200 mL Methanol gelöst. Man tropft langsam 16,86 g (119,8 mmol) Chlorameisensäurebenzylester, gelöst in 100 mL Methanol, bei 0°C zu und läßt über Nacht rühren. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das viskose Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Methylenchlorid:Methanol = 10:1, $R_f = 0,1$). Als Produkt erhält man 3,70 g (17%) eines viskosen gelblichen Öls.

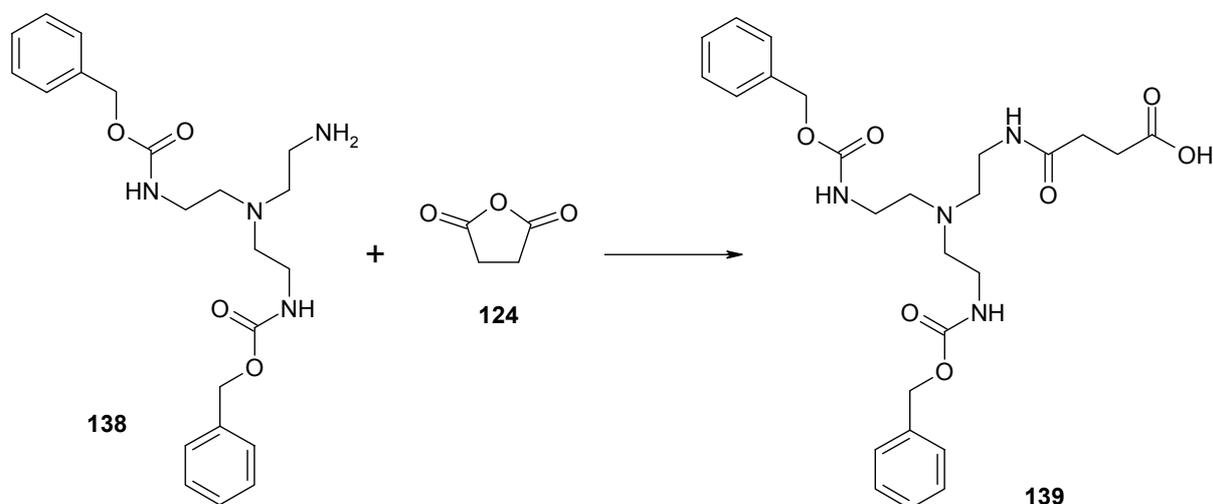
$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD_3OD , 25°C), δ [ppm] = 2.59 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,3$ Hz, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$), 2.74 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5,5$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.95 (m, 2H, CH_2NH_2), 3.15 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,3$ Hz, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$), 3.34 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,3$ Hz, 4H), 5.06 (s, 4H, Ar- CH_2); 7,31 (m, 10H, H_{ar}).

$^{13}\text{C-NMR}$: (100 MHz, CD_3OD , 25°C), δ [ppm] = 38.9 (NH_2CH_2), 40.2 ($\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$), 51.1 ($\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2$), 55.9 ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 67.6 (Ar- CH_2), 128.9, 129.1, 129.5, 138.3 (C_{ar}), 159.3 ($\text{NC}(\text{O})\text{O}$)

MS (FAB): $m/z = 415.3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$: 414.51 g/mol

***N*-[2-aminoethyl-(*N,N*-bis(benzyloxycarbonylamino)ethyl)]-butandicarbonsäuremonoamid (**139**)**



180 mg (0,43 mmol) **138** werden in 10 ml Aceton gelöst und zusammen mit 43 mg (0,43 mmol) Bernsteinsäureanhydrid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 210 mg (94%) eines hochviskosen Feststoffs.

¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD, 25°C), δ [ppm] = 2.41-2.67 (m, 10H), 3.14-3.24 (m, ⁶H), 5.04 (s, 4H, Ar-CH₂); 7,30 (m, 10H, H_{ar}).

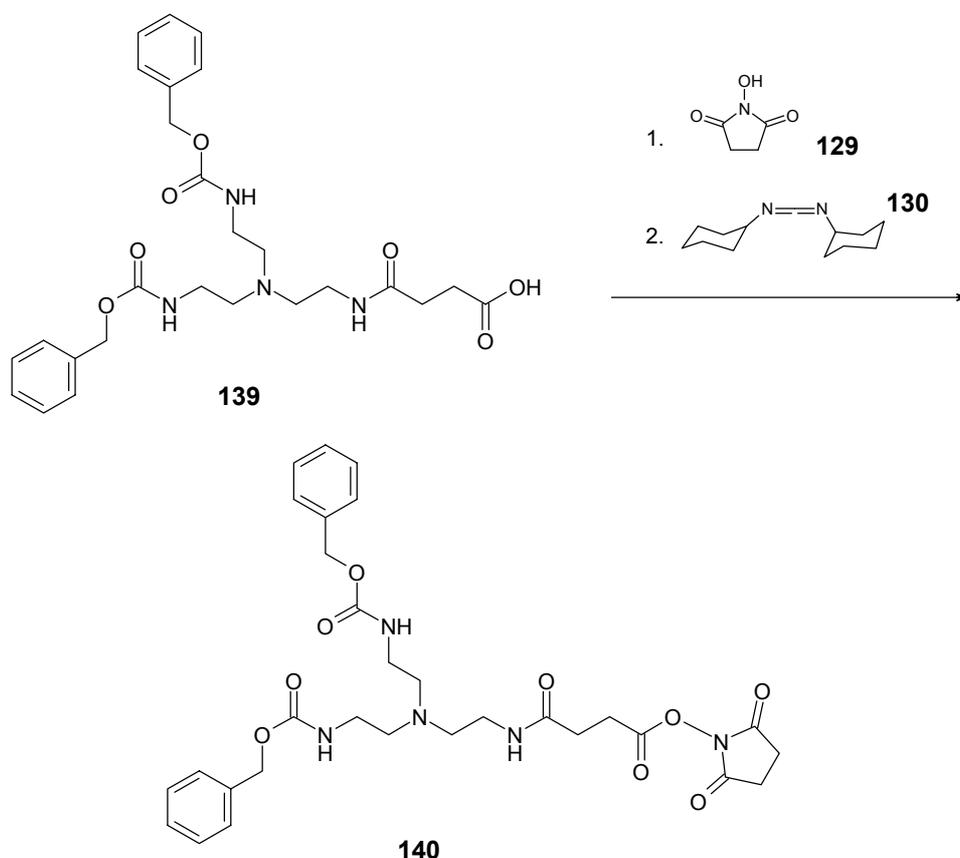
¹³C-NMR: (100 MHz, CD₃OD, 25°C), δ [ppm] = 30.6 (CH₂COOH), 31.7 (CH₂CH₂COOH), 38.9 (CH₂NC(O)O), 40.2 (CH₂C(O)NCH₂), 51.1 (OC(O)NHCH₂CH₂), 55.9 (CH₂C(O)NHCH₂CH₂), 67.6 (Ar-CH₂), 128.9, 129.0, 129.5, 138.3 (C_{ar}), 159.3 (NC(O)O), 175.0 (C(O)N), 176.5 (COOH)

MS (FAB): m/z = 515.2 ([M+H]⁺, 90%)

C₂₆H₃₄N₄O₇: 514.57 g/mol

Schmp.: 68-70°C

***N*-[2-aminoethyl-(*N,N*-bis(2-benzyloxycarbonylamino)ethyl)-butandicarbonsäuremonoamidsuccinimidester (140)**



1,06 g (2,1 mmol) **139** löst man zusammen mit 0,24 g (2,1 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid in 50 ml Dioxan. Hierzu tropft man langsam eine Lösung, bestehend aus 0,42 g (2,1 mmol) DCC und 30 ml Dioxan. Nach 70 min filtriert man den weißen Niederschlag ab und entfernt das Lösungsmittel. Man erhält 1,20 g (90%) eines blaßgelben Feststoffs.

¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 2.50 - 2.70 (m, 14H), 3.20 (d, ³J_{HH} = 5,1 Hz, 4H), 3.55 (t, ³J_{HH} = 5,3 Hz, 2H), 5.10 (s, 4H, CH₂-Ar), 5.5 (s, 2H, NH), 7.24 (s, 10 H, Ar-H)

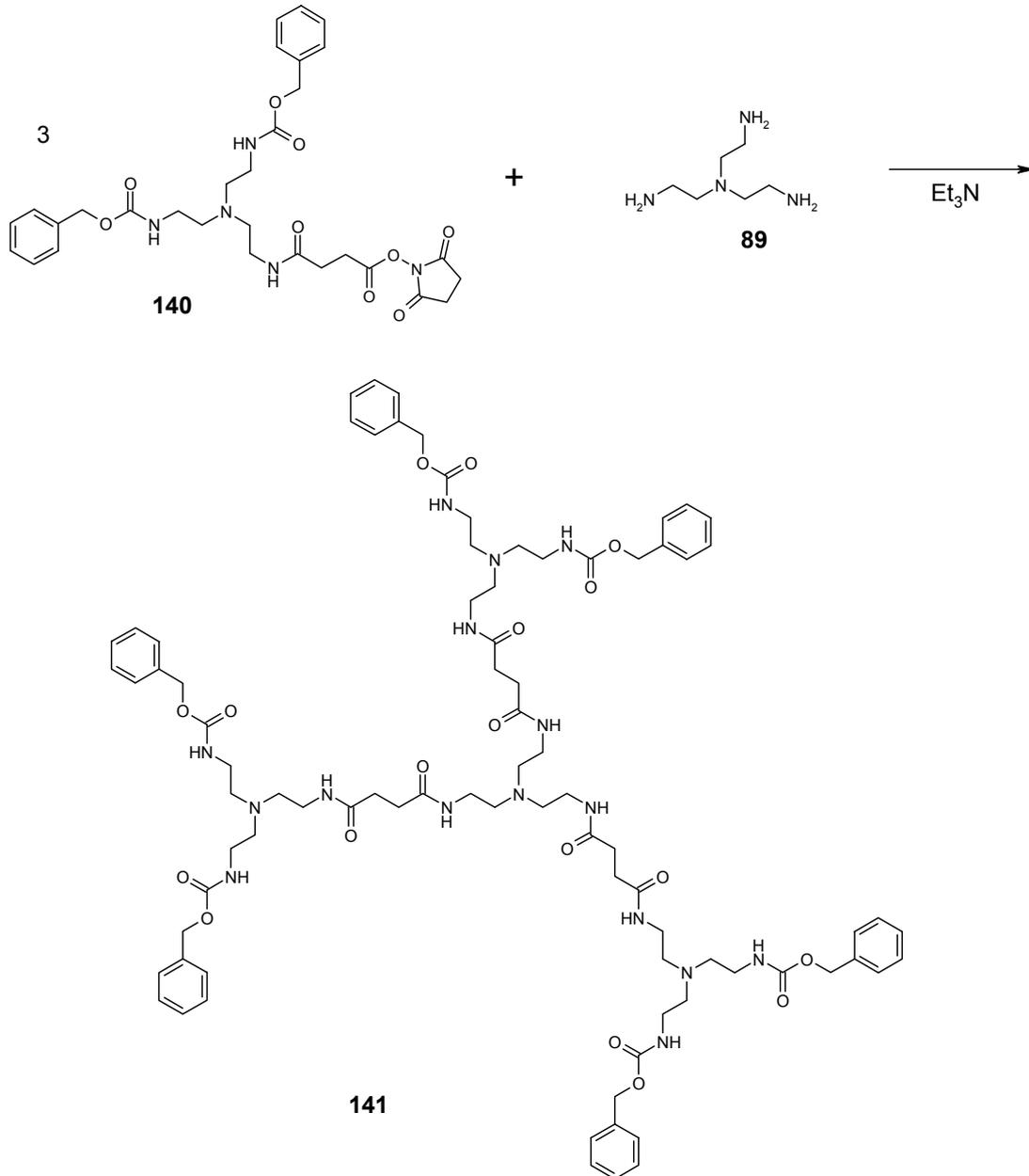
¹³C-NMR: (100 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 25.4, 28.1, 36.6, 38.5, 53.2, 67.1, 128.0 (C_{Ar}), 128.5 (2C_{Ar}), 137.0 (O-C_{Ar}), 156.8 (C-Z), 168.9 (C(O)NC(O)), 173.1 (CO), 178.0 (C(O)O)

MS (FAB): m/z = 612 ([M+H]⁺, 15%), 497.2 ([M-NC(O)CH₂CH₂C(O)]⁺, 70%)

C₃₀H₃₇N₅O₉: 611.66 g/mol

Schmp.: 118-120°C

Ammin(1,1,1):{3,8,11-triaza-4,7-dioxo-undecanyl}^{G1}_{3x}:benzyloxycarbonyl₆-kaskadan (141)



Zu einer Lösung von Triethylamin und Tris(2-aminoethyl)amin in Methylenchlorid topft man bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von *N*-[2-aminoethyl-(*N,N*-bis(2-benzyloxycarbonylamino)ethyl]-butandicarbonsäuremonoamidsuccinimidester in Methylenchlorid, läßt acht Stunden rühren und schüttelt viermal mit Wasser aus. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, dann entfernt man das Lösungsmittel. Man erhält einen farblosen, wachsartigen Feststoff.

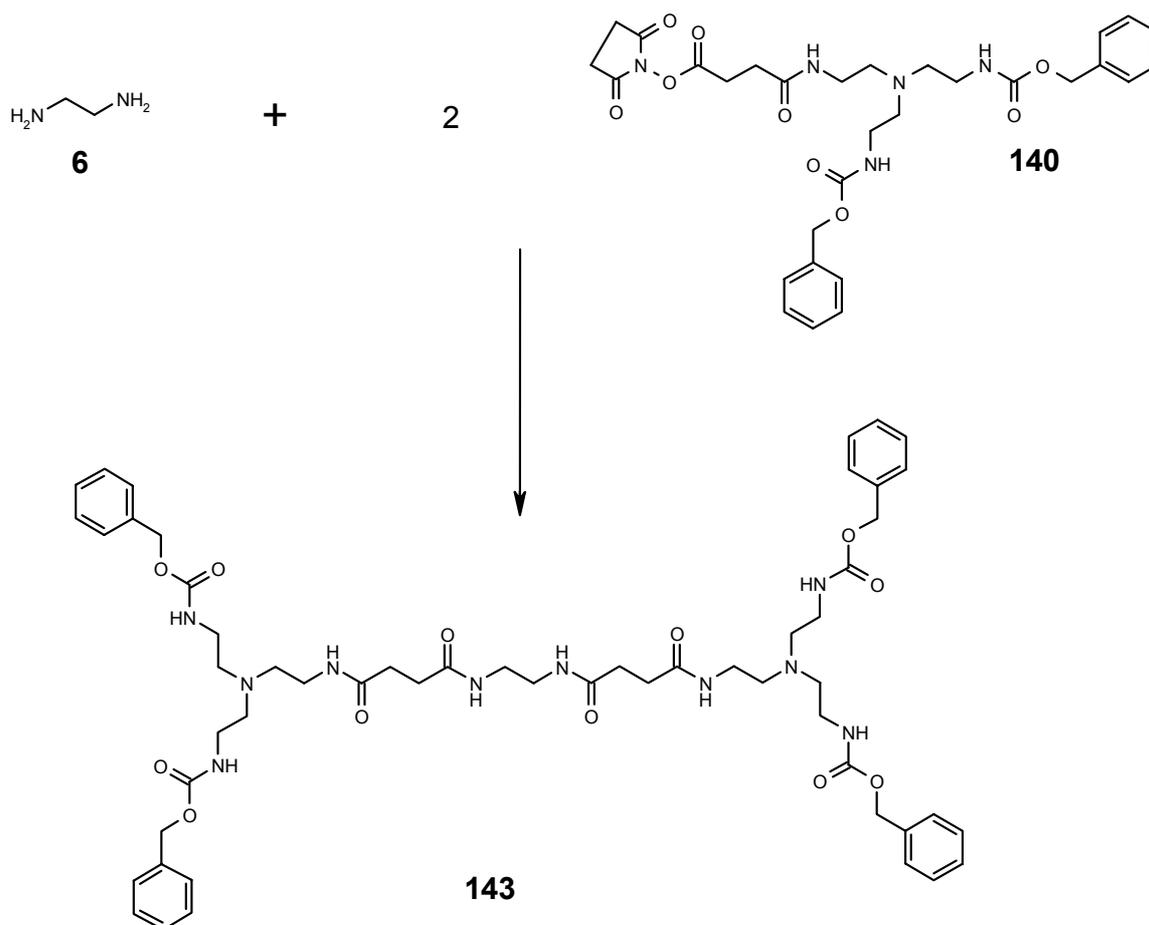
¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C), δ [ppm] = 2.30-2.58 (m, 40H, CH₂), 3.00-3.03 (m, 20H), 3.30-3.39 (m, 10H), 5.00 (s, 14H), 7.33 (s, 30H, CH₂-Aryl)

¹³C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d₆, 25°C), δ [ppm] = 24.9, 25.8, 28.4, 31.2, 33.8, 36.6, 51.1, 54.2, 65.6, 128.1, 128.1, 128.7, 137.7, 156.6, 178.1

MS (MALDI-Tof): m/z = 1657.3 ([M+Na]⁺, 40%), 1636.2 ([M+H]⁺, 45%), 1501.2 ([M-C(O)OCH₂C₆H₅]⁺, 40%)

C₈₄H₁₁₄N₁₆O₁₈ 1635.94 g/mol

1,2-Diaminoethan(*N,N'*):(1,4-dioxo-5,8-diaza-hexyl)^{G1}_{2n}:(*N*-benzyloxycarbonyl-2-aminoethyl)₄-kaskadan (136)



1,28 g (2,1 mmol) *N*-[2-aminoethyl-(*N,N*-bis(2-benzyloxycarbonylamino)ethyl)-butandicarbonsäuremonoamidsuccinimidester werden bei RT 8 h zusammen mit 70 µL (1.1 mmol) Ethylendiamin und 30 µL Triethylamin in 20 mL DMF gerührt. Beim Entfernen

des Lösungsmittels unter vermindertem Druck fällt ein in Methanol löslicher, weißer Feststoff aus, der abfiltriert wird. Das Filtrat wird in Methylenchlorid aufgenommen und viermal mit Wasser ausgeschüttelt. Man trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Man erhält 0,56 g (50%) eines wachsartigen, farblosen Feststoffs.

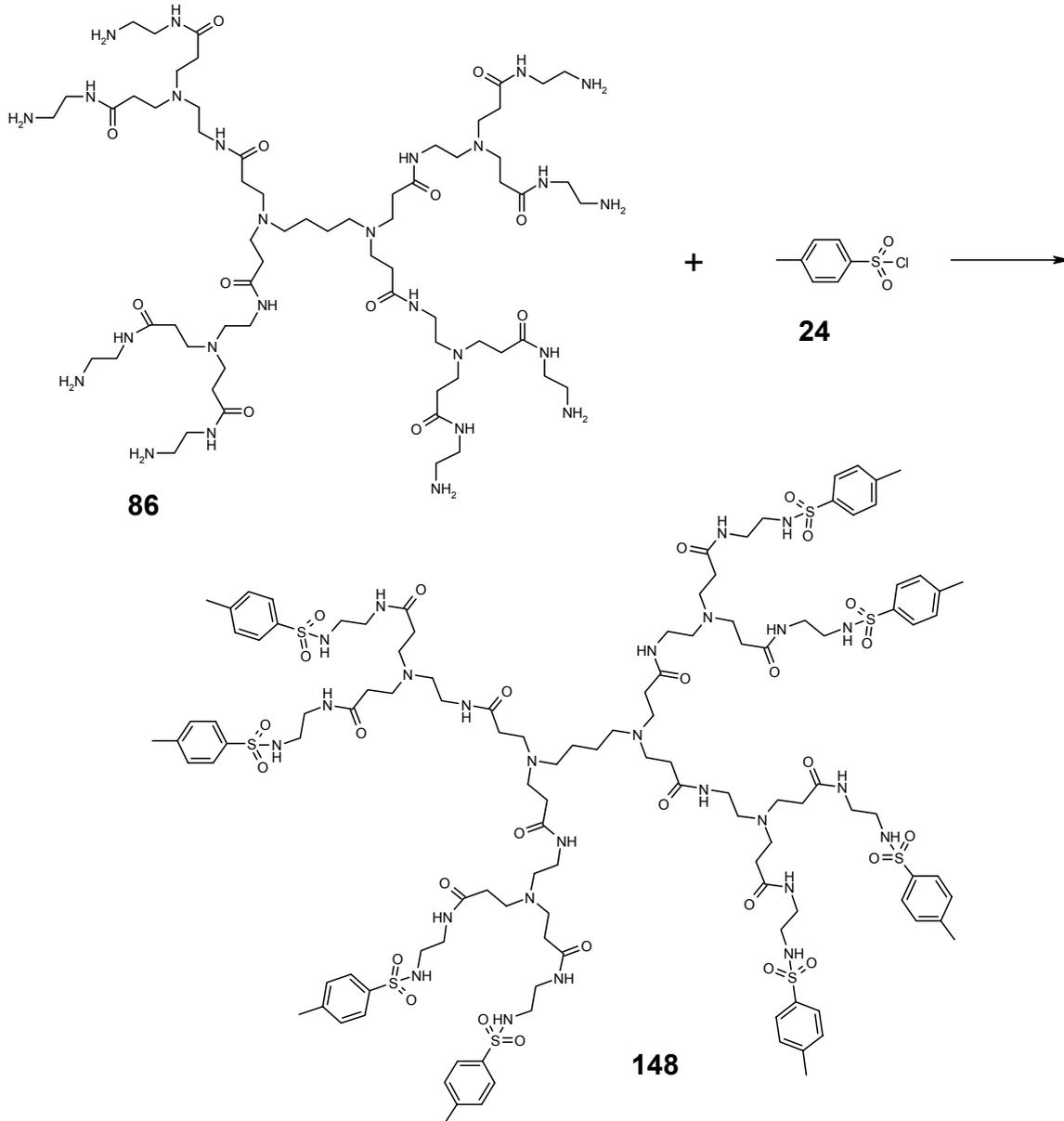
¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C), δ [ppm] = 2.48-2.58 (m, 24H), 2.98-3.03 (m, 10H), 3.36 (m, 4H), 5.00 (s, 8 H), 7.32 (s, 20H)

¹³C-NMR: (100.6 MHz, DMSO-d₆, 25°C), δ [ppm] = 28.4, 36.6, 39.1, 51.1, 53.7, 65.6 (CH₂-Ar), 128.1, 128.1, 128.7, 137.7 (q-C_{Ar}), 156.6 (C(O)ON), 178.1 (C(O)N)

MS (MALDI-Tof): 1053.3 ([M+H]⁺, 80%), 1075.3 ([M+Na]⁺, 10%)

C₅₄H₇₂N₁₀O₁₂: 1053.24 g/mol

1,4-Diaminobutan(*N,N,N',N'*):(3-oxo-4-aza-7-aza-heptyl(7,7)^{G1}_{4n} : (3-oxo-4-aza-7-aza—7-tosyl-heptyl)₈-kaskadan (148) bzw. 8-Kaskade:1,4-diaminobutan[4-*N,N,N',N'*]:(1-aza-4-aza-5-oxo-heptyliden)²:Tosylsulfonsäure



0,92 mg (0,250 mmol) Cäsiumcarbonat und 0,50 mg (0,250 mmol) Tosylchlorid werden zu einer Lösung von 0,20 mg (0,014 mmol) PAMAM-Dendrimer (G1, 8 NH₂-Gruppen) in 5 mL Acetonitril gegeben. Die Lösung wird über Nacht bei RT gerührt, danach entfernt man das Lösungsmittel unter reduziertem Druck. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (Laufmittel: Methanol, R_f = 0,3) gereinigt. Man erhält 0,26 mg (70%) eines farblosen Feststoffs

¹H-NMR: (400 MHz, MeOH-d₄, 25°C), δ [ppm] = 2.25-3.35 (m, 148H, CH₃ und CH₂), 7.63 (d, ³J_{H,H} = 8,0 Hz, 16H, Ar-H), 7.68 (d, ³J_{H,H} = 8,0 Hz, 16H, Ar-H),

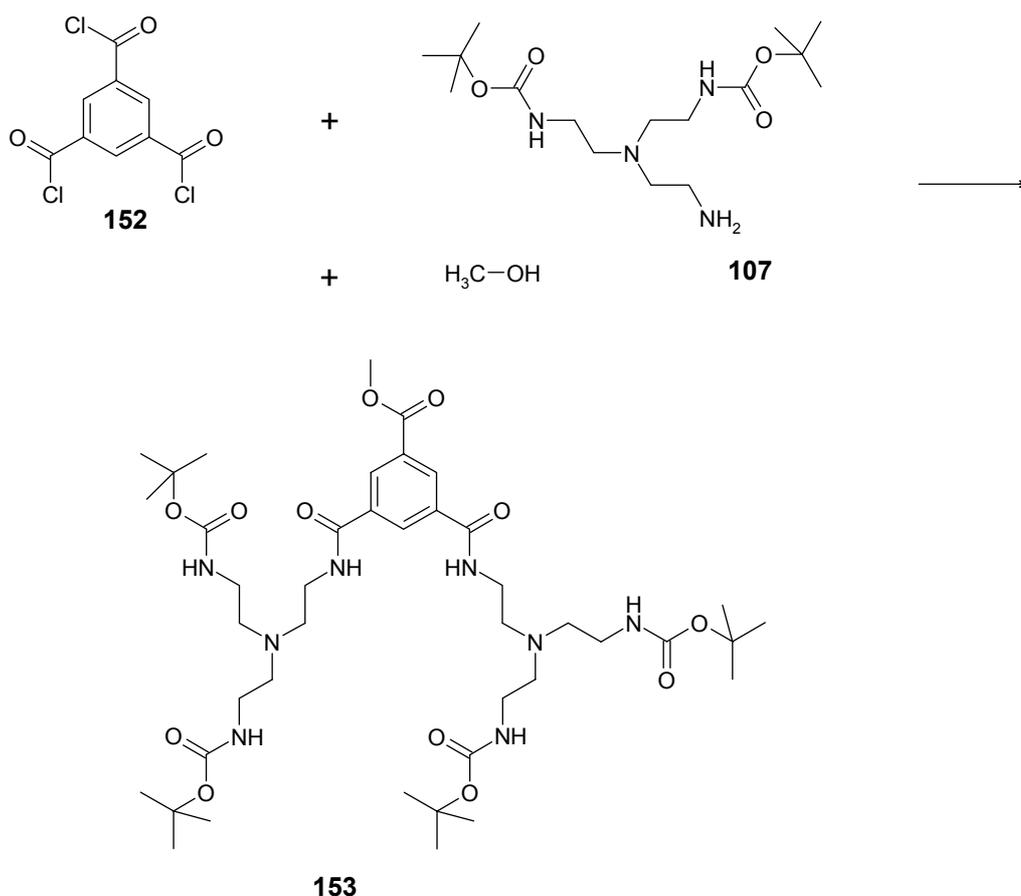
¹³C-NMR: (100.6 MHz, MeOH-d₄, 25°C), δ [ppm] = 20.1, 33.1, 33.2, 37.1, 39.0, 42.1, 49.4, 49.7, 55.5, 55.6, 55.6, (Methyl-C), 126.6 (Aryl-C), 129.4 (Aryl-C), 137.4 (Aryl-C-SO₂), 143.3 (Aryl-C-Methyl), 173.5, 173.8 (CONH)

MS (MALDI-Tof): m/z = 2690.9 ([M+H]⁺, 100%), 2536.0 ([M-Tosyl]⁺, 12%)

C₉H₇ClO₃ 2691,4 g/mol

Schmp.: 95°C

3,5-Diamido-[2-aminoethyl-(*N,N*-bis(2-*tert*-butyloxycarbonylamino)ethyl)-1,3,5-benzentricarbonsäuremonomethylester (153)]

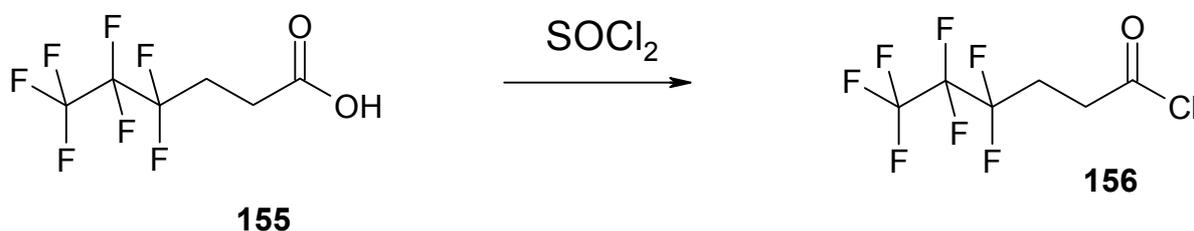


1,64 g (6,17 mmol) Benzentricarbonsäure werden in 50 mL Chloroform gelöst. Dann tropft man 4,25 g (12,27 mmol) *N,N*-Bis-(2-*tert*-butyloxycarbonylamino)ethyl)-ethan-1,2-diamin,

gelöst in 100 ml Chloroform und 0,24 ml (6,25 mmol) Methanol bei RT hinzu und läßt 8 h rühren. Die Lösung trübt sich nach einiger Zeit. Dann entfernt das Lösungsmittel destilativ und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Methylenchlorid / Methanol v/v 7:1, $R_f = 0,4$). Man erhält 0,85 g (16%) eines hochviskosen, gelblich-braunen Öls.

$^1\text{H-NMR}$:	(400 MHz, CDCl_3 , 25°C), δ [ppm] = 1.30 (m, 36H), 2.30- 3.75 (m, 24H), 3.88 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 5.23 (s, 3H), 8.60 (s, 2H), 8.70 (s, 1H)
$^{13}\text{C-NMR}$:	(100 MHz, CDCl_3 , 25°C), δ [ppm] = 14.3, 28.2, 39.0, 52.4, 53.4, 61.6, 79.0, 131.0, 132.5, 156.0, 162.5, 165.0
MS (FAB):	881.5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%), 750.5 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{NHBoc}]^+$, 32%)
$\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{O}_{12}$:	881,09 g/mol

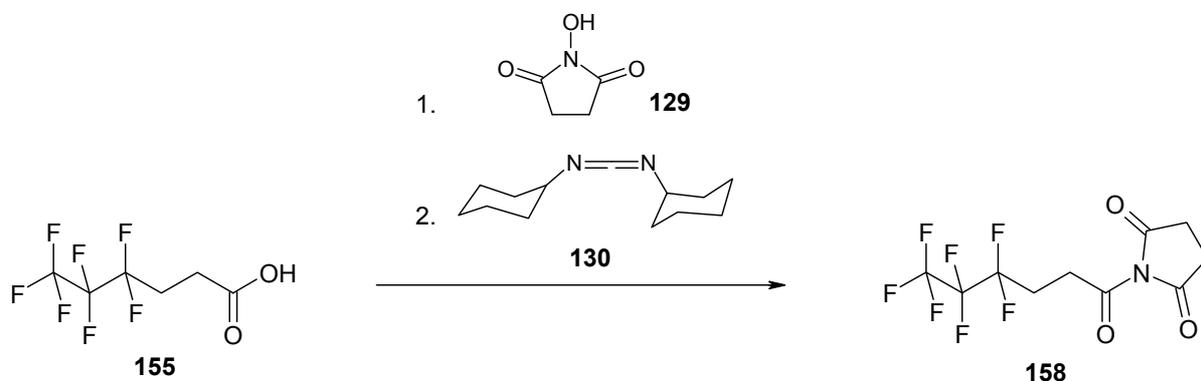
4,4,5,5,6,6,6-Heptafluorohexansäurechlorid (156)



1,08 g (4,13 mmol) 4,4,5,5,6,6,6-Heptafluorohexansäure und 3 ml Thionylchlorid werden 2 h unter Rückfluß erhitzt. Danach entfernt man überschüssiges Thionylchlorid unter Vakuum und erhält in quantitativer Ausbeute das Säurechlorid in Form einer farblosen Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$:	(300 MHz, CDCl_3 , 25°C), δ [ppm] = 2.37-2.54 (m, 2H, CH_2COOH), 2.99-3.18 (m, 2H, CF_2CH_2)
$^{13}\text{C-NMR}$:	(75 MHz, CD_3Cl , 25°C), δ [ppm] = 26.3 (t, $^2J_{\text{CF}} = 22,4$ Hz, CF_2CH_2), 38.1 (t, $^3J_{\text{CF}} = 4,2$ Hz, CH_2COOH), 104.8-120.4 (m, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2$), 171.8 (COCl)
MS (EI):	$m/z = 260.0$ (M^+ , 5%), 225.0 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 100%)
$\text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}_7\text{O}$:	260.54 g/mol

4,4,5,5,6,6,6-Heptafluorohexansäuresuccinimidester (158)



1,74 g (7,2 mmol) 4,4,5,5,6,6,6-Heptafluorohexansäure löst man in 50 ml Methylenchlorid. Zu dieser Lösung fügt man Lösungen von je 25 ml Methylenchlorid und 0,83 g (7,2 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid bzw. 1,48 g (7,2 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel und erhält 2,38 g (quant.) eines farblosen Feststoffs.

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 2.68 (m, 2H), 2.81 (s, 4H), 3.05 (t, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 2H,)

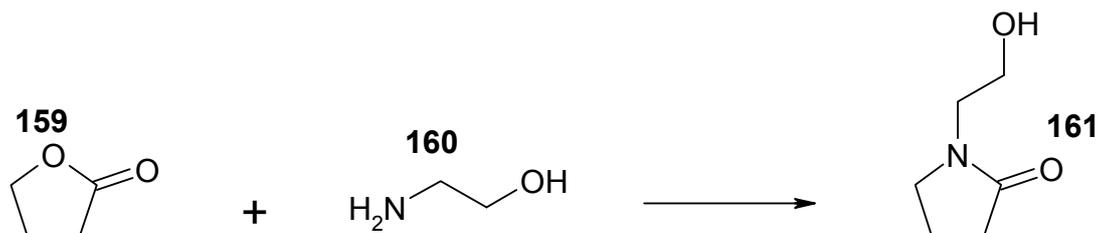
¹³C-NMR: (75 MHz, CDCl₃, 25°C), δ [ppm] = 22.7, 25.9, 167.8 (NC(O)), 170.3 (COOH)

MS (FAB): m/z = 340.0 ([M+H]⁺, 80%), 225.0 ([M-N(C(O)CH₂)₂], 100%)

C₁₀H₈F₇NO₄: 339,17 g/mol

Schmp.: 100°C

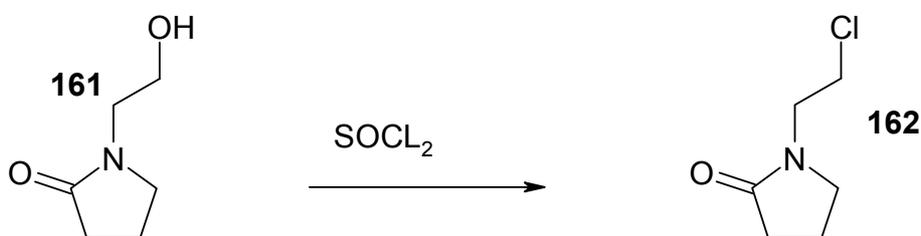
N-2-Hydroxyethyl-pyrrolidon (161)



22,6 g (0,26 mmol) γ -Buyrolacton und 20,4 g (0,33 mmol) 2-Aminoethanol werden 20 h bei 180-190°C gerührt. Die Lösung wird destilliert, wobei das Produkt bei 140°C (<10 mbar) in Form eines schwach gelblichen Öls (23,5g \equiv 70%) übergeht.

GC-MS: 129 (M^+ , 21%), 111 ($[M-H_2O]^+$, 19%), 98 ($[M-CH_2OH]^+$, 100%),
 $T_r = 4,12$ min
C₆H₁₁NO₂: 129.16 g/mol

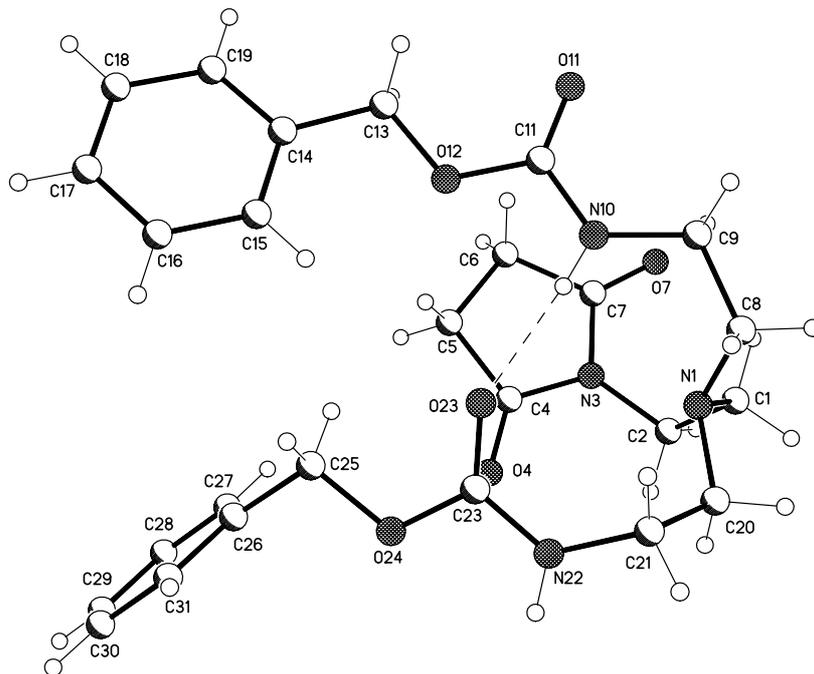
N-2-Chlorethyl-pyrrolidon (162)



Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 12,9 g (0,10 mmol) N-2-Hydroxyethyl-pyrrolidon in 10 mL Toluol tropft man 11,9 g (0,10 mmol) Thionylchlorid. Dabei achtet man darauf, daß die Temperatur nicht über 35°C steigt. Danach läßt man 3 h bei RT rühren. Danach destilliert man die schwach gelbe Lösung. Man erhält 6,81 g (45%) einer leichtbeweglichen, farblosen Flüssigkeit.

¹H-NMR: (400 MHz, MeOH-d₄, 25°C), δ [ppm] = 2.00 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.34 (t, ³J_{HH} = 8.18, 2H, CH₂CO), 3.46 (t, ³J_{HH} = 7.01, 2H, C(O)NCH₂), 3.56 (m, 4H)
¹³C-NMR: (100 MHz, MeOH-d₄, 25°C), δ [ppm] = 18.2 (CH₂CH₂CH₂), 30.3 (CH₂CO), 41.7 (NCH₂CH₂Cl), 44.7 (NCH₂CH₂Cl), 48.4 (C(O)NCH₂), 175.5 (CO)
MS (EI): 147.1 (M^+ , 65%), 112.1 ($[M-Cl]^+$, 13%), 98.1 ($[M-ClCH_2]^+$, 100%), 70.1 ($[M-ClCH_2CO]^+$, 80%)
C₆H₁₀ClNO: 147.61 g/mol
Sdp: 119-124°C (8 mbar)

Röntgenstrukturanalyse (142)



Kristallographische Daten und Meßparameter

Identifikationscode	voe411
Summenformel	$C_{26}H_{32}N_4O_6$
Formelmasse	496.56
Temperatur	123(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Triclinic, P-1 (No.2)
Elementarzelle	a = 8.9203(2) Å alpha = 97.871(2) deg. b = 11.4717(3) Å beta = 97.724(2) deg. c = 13.1042(4) Å gamma = 109.218(2) deg.
Volumen	1231.00(6) Å ³
Z, berechnete Dichte	2, 1.340 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.096 mm ⁻¹
F(000)	528
Kristallgröße	0.50 x 0.20 x 0.10 mm
Diffraktometer	Nonius KappaCCD
η-Bereich der Datenerfassung	2.94 to 27.48 deg.
Indexbereich	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -17 ≤ l ≤ 17
Beobachtete Reflexe	13677 / 5487 [R(int) = 0.0297]
Vervollständigung bis η = 27.48	97.2 %
Absorptionskorrektur	None
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Daten / unterdrückt / Parameter	5487 / 2 / 331
Goodness-of-fit on F ²	0.996
Endgültige R Indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0354, wR2 = 0.0832
R Indices (alle Daten)	R1 = 0.0554, wR2 = 0.0893
Größte Diff. "peak" and "hole"	0.212 and -0.222 e.Å ⁻³

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und thermische Parameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U_{eq} ist als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} Tensor definiert.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	4101(1)	5284(1)	2004(1)	20(1)
C(1)	5224(1)	4785(1)	1528(1)	23(1)
C(2)	5590(1)	3809(1)	2091(1)	24(1)
N(3)	4112(1)	2732(1)	2014(1)	21(1)
C(4)	3306(1)	2491(1)	2837(1)	21(1)
O(4)	3808(1)	3080(1)	3733(1)	27(1)
C(5)	1755(1)	1393(1)	2433(1)	26(1)
C(6)	1781(1)	960(1)	1283(1)	27(1)
C(7)	3317(1)	1879(1)	1089(1)	24(1)
O(7)	3820(1)	1903(1)	271(1)	34(1)
C(8)	3110(1)	5649(1)	1208(1)	23(1)
C(9)	1773(1)	4518(1)	525(1)	24(1)
N(10)	683(1)	3860(1)	1160(1)	26(1)
H(10)	909(15)	4061(13)	1828(9)	31
C(11)	-592(1)	2819(1)	733(1)	22(1)
O(11)	-1033(1)	2356(1)	-199(1)	32(1)
O(12)	-1355(1)	2312(1)	1486(1)	25(1)
C(13)	-2741(1)	1185(1)	1117(1)	26(1)
C(14)	-3567(1)	838(1)	2014(1)	21(1)
C(15)	-3065(1)	1599(1)	3010(1)	23(1)
C(16)	-3915(2)	1255(1)	3802(1)	28(1)
C(17)	-5278(2)	182(1)	3602(1)	30(1)
C(18)	-5781(2)	-576(1)	2616(1)	29(1)
C(19)	-4917(1)	-257(1)	1831(1)	27(1)
C(20)	5021(1)	6350(1)	2868(1)	23(1)
C(21)	4036(1)	6682(1)	3646(1)	24(1)
N(22)	3629(1)	5837(1)	4379(1)	24(1)
H(22)	4303(14)	5999(12)	4976(9)	28
C(23)	2210(1)	4896(1)	4226(1)	21(1)
O(23)	1135(1)	4571(1)	3446(1)	26(1)
O(24)	2068(1)	4339(1)	5074(1)	23(1)
C(25)	591(1)	3257(1)	4941(1)	25(1)
C(26)	727(1)	2619(1)	5851(1)	23(1)
C(27)	1222(1)	1585(1)	5762(1)	30(1)
C(28)	1401(2)	1012(1)	6611(1)	38(1)
C(29)	1080(2)	1462(1)	7554(1)	41(1)
C(30)	565(1)	2480(1)	7653(1)	37(1)
C(31)	397(1)	3059(1)	6806(1)	28(1)

Bindungslängen [Å]

N(1)-C(20)	1.4700(14)
N(1)-C(8)	1.4702(14)
N(1)-C(1)	1.4721(12)
C(1)-C(2)	1.5178(16)
C(2)-N(3)	1.4605(14)
N(3)-C(4)	1.3833(14)
N(3)-C(7)	1.3853(14)
C(4)-O(4)	1.2162(13)
C(4)-C(5)	1.5014(16)
C(5)-C(6)	1.5264(16)
C(6)-C(7)	1.5065(17)
C(7)-O(7)	1.2162(14)
C(8)-C(9)	1.5108(16)
C(9)-N(10)	1.4544(15)
N(10)-C(11)	1.3354(15)
N(10)-H(10)	0.853(11)
C(11)-O(11)	1.2178(13)
C(11)-O(12)	1.3609(14)
O(12)-C(13)	1.4314(14)
C(13)-C(14)	1.5003(16)
C(14)-C(19)	1.3893(17)
C(14)-C(15)	1.3919(15)
C(15)-C(16)	1.3909(16)
C(16)-C(17)	1.3798(18)
C(17)-C(18)	1.3817(18)
C(18)-C(19)	1.3835(17)
C(20)-C(21)	1.5204(14)
C(21)-N(22)	1.4528(15)
N(22)-C(23)	1.3347(15)
N(22)-H(22)	0.877(11)
C(23)-O(23)	1.2249(13)
C(23)-O(24)	1.3555(14)
O(24)-C(25)	1.4523(14)
C(25)-C(26)	1.4927(17)
C(26)-C(31)	1.3889(15)
C(26)-C(27)	1.3920(17)
C(27)-C(28)	1.3844(19)
C(28)-C(29)	1.3758(19)
C(29)-C(30)	1.386(2)
C(30)-C(31)	1.3852(18)

Bindungswinkel [deg]

C(20)-N(1)-C(8)	111.44(9)
C(20)-N(1)-C(1)	109.55(8)
C(8)-N(1)-C(1)	110.53(9)
N(1)-C(1)-C(2)	111.75(9)
N(3)-C(2)-C(1)	110.30(9)
C(4)-N(3)-C(7)	112.68(10)

Bindungswinkel [deg]

C(4)-N(3)-C(2)	123.96(9)
C(7)-N(3)-C(2)	123.27(10)
O(4)-C(4)-N(3)	124.42(11)
O(4)-C(4)-C(5)	126.95(11)
N(3)-C(4)-C(5)	108.63(9)
C(4)-C(5)-C(6)	105.19(9)
C(7)-C(6)-C(5)	104.75(9)
O(7)-C(7)-N(3)	123.79(11)
O(7)-C(7)-C(6)	127.56(11)
N(3)-C(7)-C(6)	108.65(10)
N(1)-C(8)-C(9)	111.80(10)
N(10)-C(9)-C(8)	110.07(9)
C(11)-N(10)-C(9)	121.33(10)
C(11)-N(10)-H(10)	117.1(9)
C(9)-N(10)-H(10)	120.9(9)
O(11)-C(11)-N(10)	125.93(11)
O(11)-C(11)-O(12)	123.17(11)
N(10)-C(11)-O(12)	110.89(9)
C(11)-O(12)-C(13)	115.77(8)
O(12)-C(13)-C(14)	109.34(9)
C(19)-C(14)-C(15)	119.04(11)
C(19)-C(14)-C(13)	118.62(10)
C(15)-C(14)-C(13)	122.29(11)
C(16)-C(15)-C(14)	119.82(12)
C(17)-C(16)-C(15)	120.54(11)
C(16)-C(17)-C(18)	119.82(12)
C(17)-C(18)-C(19)	119.93(12)
C(18)-C(19)-C(14)	120.81(11)
N(1)-C(20)-C(21)	114.90(9)
N(22)-C(21)-C(20)	115.27(10)
C(23)-N(22)-C(21)	122.80(10)
C(23)-N(22)-H(22)	118.5(9)
C(21)-N(22)-H(22)	118.4(9)
O(23)-C(23)-N(22)	126.08(12)
O(23)-C(23)-O(24)	122.87(11)
N(22)-C(23)-O(24)	111.02(10)
C(23)-O(24)-C(25)	114.17(9)
O(24)-C(25)-C(26)	108.09(9)
C(31)-C(26)-C(27)	118.76(12)
C(31)-C(26)-C(25)	120.94(11)
C(27)-C(26)-C(25)	120.29(10)
C(28)-C(27)-C(26)	120.75(12)
C(29)-C(28)-C(27)	119.91(13)
C(28)-C(29)-C(30)	120.12(13)
C(31)-C(30)-C(29)	119.96(12)
C(30)-C(31)-C(26)	120.49(12)

Torsionswinkel [deg]

C(20)-N(1)-C(1)-C(2)	87.10(11)
C(8)-N(1)-C(1)-C(2)	-149.73(10)
N(1)-C(1)-C(2)-N(3)	62.03(12)
C(1)-C(2)-N(3)-C(4)	-105.80(12)
C(1)-C(2)-N(3)-C(7)	70.51(12)
C(7)-N(3)-C(4)-O(4)	176.60(10)
C(2)-N(3)-C(4)-O(4)	-6.74(17)
C(7)-N(3)-C(4)-C(5)	-2.78(12)
C(2)-N(3)-C(4)-C(5)	173.87(9)
O(4)-C(4)-C(5)-C(6)	-176.12(11)
N(3)-C(4)-C(5)-C(6)	3.25(12)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-2.53(12)
C(4)-N(3)-C(7)-O(7)	-178.97(11)
C(2)-N(3)-C(7)-O(7)	4.34(17)
C(4)-N(3)-C(7)-C(6)	1.08(12)
C(2)-N(3)-C(7)-C(6)	-175.61(9)
C(5)-C(6)-C(7)-O(7)	-178.92(11)
C(5)-C(6)-C(7)-N(3)	1.03(12)
C(20)-N(1)-C(8)-C(9)	-161.06(9)
C(1)-N(1)-C(8)-C(9)	76.87(11)
N(1)-C(8)-C(9)-N(10)	62.00(11)
C(8)-C(9)-N(10)-C(11)	-179.41(10)
C(9)-N(10)-C(11)-O(11)	-4.35(18)
C(9)-N(10)-C(11)-O(12)	174.98(9)
O(11)-C(11)-O(12)-C(13)	-0.36(15)
N(10)-C(11)-O(12)-C(13)	-179.72(9)
C(11)-O(12)-C(13)-C(14)	-172.73(9)
O(12)-C(13)-C(14)-C(19)	-177.88(9)
O(12)-C(13)-C(14)-C(15)	4.66(15)
C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	0.06(16)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	177.51(10)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.72(17)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	1.69(18)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.01(18)
C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	-1.68(18)
C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	1.63(17)
C(13)-C(14)-C(19)-C(18)	-175.91(10)
C(8)-N(1)-C(20)-C(21)	76.42(12)
C(1)-N(1)-C(20)-C(21)	-160.95(10)
N(1)-C(20)-C(21)-N(22)	75.62(13)
C(20)-C(21)-N(22)-C(23)	-96.87(12)
C(21)-N(22)-C(23)-O(23)	4.94(17)
C(21)-N(22)-C(23)-O(24)	-173.31(9)
O(23)-C(23)-O(24)-C(25)	5.09(14)
N(22)-C(23)-O(24)-C(25)	-176.59(8)
C(23)-O(24)-C(25)-C(26)	170.63(9)
O(24)-C(25)-C(26)-C(31)	81.61(12)
O(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-97.04(12)
C(31)-C(26)-C(27)-C(28)	-0.73(17)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	177.94(11)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	0.33(19)
C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	0.56(19)
C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	-1.02(19)
C(29)-C(30)-C(31)-C(26)	0.61(18)
C(27)-C(26)-C(31)-C(30)	0.26(17)
C(25)-C(26)-C(31)-C(30)	-178.40(11)

Wasserstoffbrückenbindungen [Å and deg.]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(10)-H(10)...O(23)	0.853(11)	2.085(11)	2.9308(13)	171.8(11)
N(22)-H(22)...O(4)#1	0.877(11)	2.095(11)	2.9430(13)	162.4(12)
C(30)-H(30)...O(11)#2	0.95	2.47	3.3219(15)	149.6
C(31)-H(31)...O(23)#3	0.95	2.53	3.4549(15)	164.8

8 Publikationen

Publikationen

- F. Vögtle, H. Fakhrnabavi, O. Lukin, S. Müller, J. Friedhofen, C. Schalley, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 113, 740-743
Towards a Selective Functionalization of Amino-Terminated Dendrimers
- F. Vögtle, J. Friedhofen, *New J. Chem.* **2006**, 1, 32 - 43
Detailed nomenclature for dendritic molecules

Posterpräsentationen

- F. Vögtle, M. Gorka, S.-K. Lee, W. Langhoff, J. Friedhofen, H. Fakhrnabavi, U. Hahn, G. Pawlitzki, N. Werner, P. Dragut, *Molekulare Erkennung mit Dendrimern*, PV1, Symposium „Molekulare Erkennung“, Essen, 2002
- U. Hahn, P. Dragut, F. Vögtle, J. van Heyst, A. Kaufmann, G. Richardt, N. Werner, J. Friedhofen, S.-K. Lee, K. Portner, F. Vögtle, A. Dirksen, L. De Cola, „*Functionalized POPAM-Dendrimers and Investigations on Chirality*“, Drittes Internationales Dendrimersymposium, Berlin, 2003
- U. Hahn, P. Dragut, F. Vögtle, J. van Heyst, A. Kaufmann, G. Richardt, N. Werner, J. Friedhofen, S.-K. Lee, K. Portner, F. Vögtle, A. Dirksen, L. De Cola, „*Functionalized POPAM-Dendrimers and Investigations on Chirality*“, 6th International Symposium of the Volkswagen-Stiftung on Intra- and Intermolecular Electron Transfer, Brühl, 2003
- G. Richardt, J. van Heyst, J. Friedhofen, K. Portner, F. Vögtle, „*Functional and Selectively Functionalized Dendritic Species*“, 4th International Dendrimer Symposium, 2005, Mt. Pleasant, Michigan, USA

Vorträge

- Benzene and Naphthalene Decorated Dendritic Structures with Benzophenone and Benzile as Core Units, 16th 4-Centre-meeting, *Fribourg* (Schweiz) 2002
- Formation of Dendrimers: Strategy of Synthesis of Light POPAM-PAMAM-Hybrid Dendrimers, 5-Center Meeting, *Bologna* (Italien) 2003
- POPAM-PAMAM-Hybrid Dendrimers, 1st Supraphone-Meeting, *Xanten*, 2004
- Synthesis of Dendrimers Containing Structural Units of POPAM- and PAMAM-Dendrimers, 2nd Supraphone Meeting, *Dresden*, 2005

Dank

Allen Mitarbeitern des Arbeitskreises möchte ich für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis *Prof. Dr. F. Vögtle* danken.

Meinen ehemaligen Laborkollegen aus dem Großraumlabor Dr. Paul Boussaguet, Dr. Patrick Dragut, Dr. Xiyou Li, Dr. Oleg Lukin und Dr. Georg Windscheif danke ich für zahlreiche Anregungen und fachlichen Diskussionen. Bei meinen jetzigen Laborkolleginnen Sonja Müller, Dr. Gabriele Richardt, Dr. Nicole Werner, den Kollegen Herrn Jens Brüggemann, Herrn Jeroen van Heyst und Herrn Karsten Portner möchte ich mich für die stets gewährte Unterstützung, die positive Stimmung und die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor 3.060 danken. Frau Frauke Schelhase, Athanasia Böhmer, Herrn Dr. Stefan Bitter und Herrn Roman Henkel danke ich für viele Gespräche, in denen ich mein Wissen auf dem Gebiet der Rotaxane und Knotane erweitern konnte.

Dem MALDI-Team, Herrn Dr. Stefan Bitter, Herrn Jens Brüggemann, Herrn Thorsten Felder und Herrn Roman Henkel, danke ich für die zuverlässigen Messungen.

Mein Dank geht auch an Frau Ute Müller, Herrn Manfred Müller, sowie Herrn Friedhelm Luppertz, die mir besonders in bezug auf die praktische Laborarbeit viele hilfreiche Tipps geben konnten.

Auch Herrn Prof. Dr. Christoph Schalley und seinen Mitarbeiter, von denen ich hier besonders Herrn Jens Illigen, Herrn Michael Kogejij und Herrn Alexander Rang erwähnen möchte, möchte ich an dieser Stelle für viele – häufig massenbezogene – Diskussionen danken.

Herrn Dr. Eckhardt und Frau Dr. Engeser und ihren Teams danke ich für die Aufnahmen der Massenspektren. Mein Dank geht auch an das NMR-Team von Herrn Schmitt, sowie an Herrn Dr. Martin Nieger für die Bearbeitung der Röntgenstrukturanalyse.

Frau Ulrike Blank und Frau Steffi Rabus möchte ich für ihre stets hilfsbereite Art danken. Herrn Jeroen van Heyst gebührt mein Dank für die Unterstützung bei der Beantwortung von Computerfragen.

Den Kollegen aus dem „Medizinerpraktikum“, Frau Sonja Müller, Herrn Daniel Möhring, Herrn Dr. Jochen Schneider und Herrn Dr. Jochen Möllmann danke ich für die stets sehr angenehme Atmosphäre, auch wenn es manchmal etwas hektisch wurde.

Dank

Meinen Korrekturlesern Herrn Jens Brüggemann und Herrn Dr. Gerhard Friedhofen danke ich an dieser Stelle ganz herzlich für ihr Engagement und ihre konstruktive Kritik.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie und Familie Paul danken, die mich während der ganzen Zeit, in der diese Arbeit erstellt wurde, stets unterstützt haben.