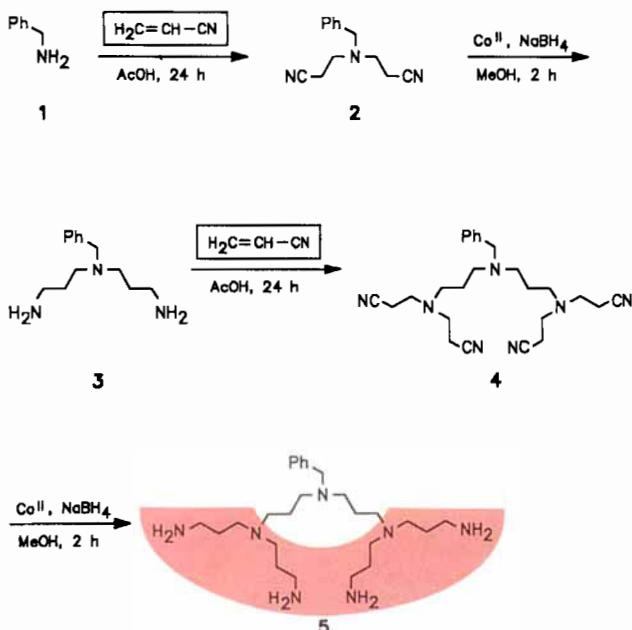


Dendrimere, Arborole und Kaskadenmoleküle: Aufbruch zu neuen Materialien im Generationentakt

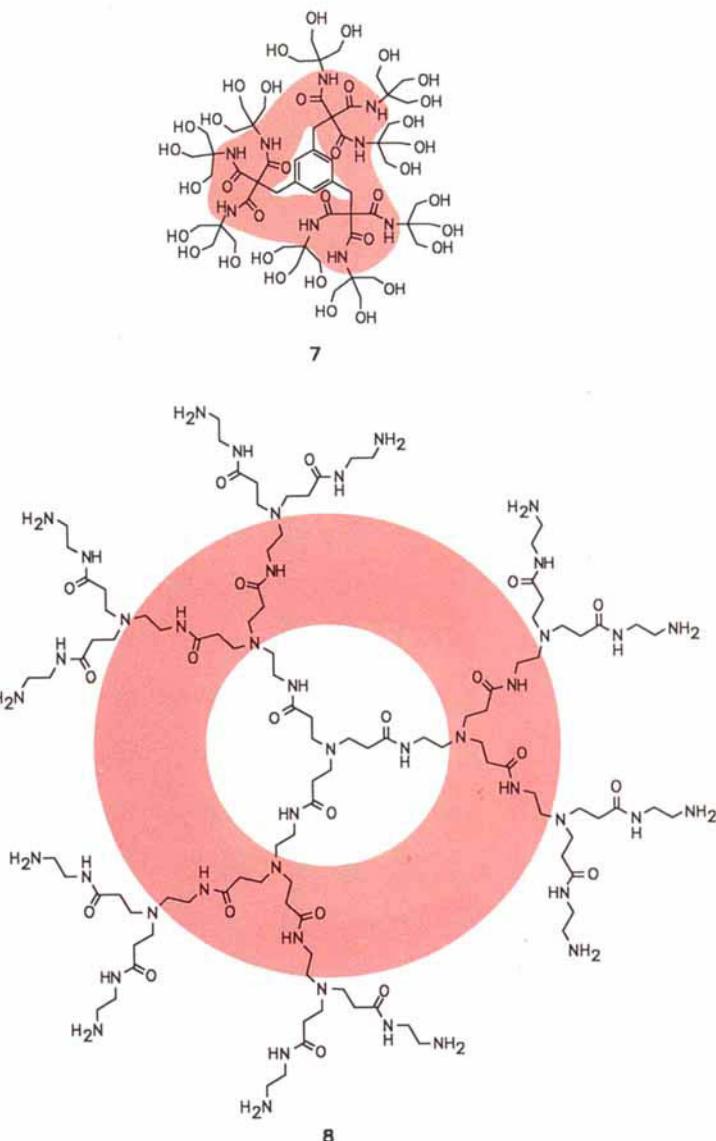
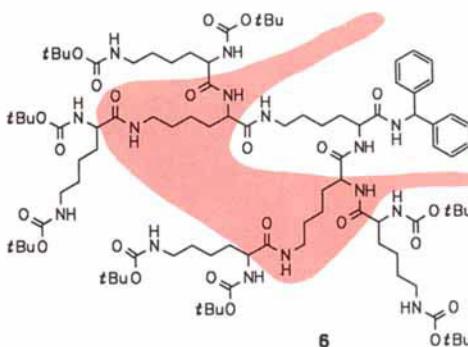
Von Hans-Bernhard Mekelburger, Wilfried Jaworek
und Fritz Vögtle *

Seit über einem Jahrzehnt gewinnen dendritisch (gr.-natl. verzweigt, verästelt) aufgebaute Moleküle zunehmendes Interesse in der Organischen, Supramolekularen und Polymerchemie sowie neuerdings auch in der Koordinationschemie. Den Anstoß dazu gab 1978 unsere kaskadenartige Synthese nichtcyclischer, verzweigter Polyamine (Schema 1)^[1]. In der Folgezeit bauten die Arbeitsgruppen um Denkewalter, Newkome, Tomalia und andere diese Thematik beträchtlich aus (Schema 2)^[2]. Die dabei synthetisierten, stark verästelten Moleküle sind meist aus identischen Bausteinen aufgebaut, die Verzweigungsstellen enthalten, und haben an ihrer Peripherie oft eine Vielzahl funktioneller Gruppen. In wie-



Schema 1. Erste kaskadenartige Synthese verzweigter Polyamine [1].

derholbaren analogen Syntheseschritten (repetitive Synthesestrategie^[1]) werden diese *Dendrimere*^[3] stufenweise aufgebaut, wobei nach jedem Reaktionsschritt eine neue „Generation“ erzeugt wird. In den Formeln haben wir die erste, dritte und fünfte Generation rot gekennzeichnet, der üblicherweise im Zentrum des Moleküls liegende „Kern“ (K) und die geradzahligen Generationen sind farblos (siehe besonders 27 in Schema 6). Man unterscheidet die *divergente* Synthesemethode, bei der sozusagen von innen nach außen synthetisiert wird, von der *konvergenten*, bei der zuerst größere Fragmente hergestellt werden, die dann mit dem

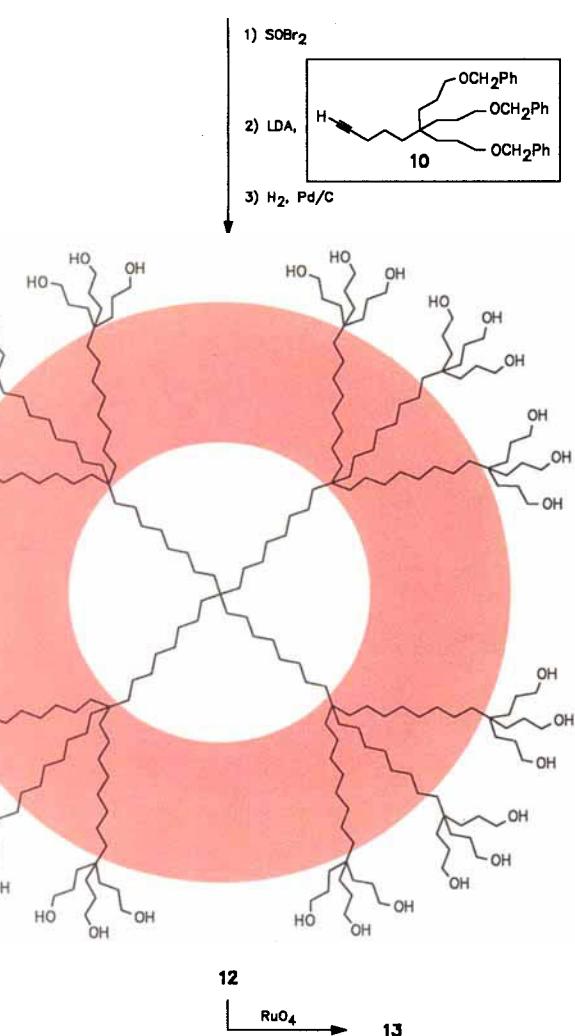
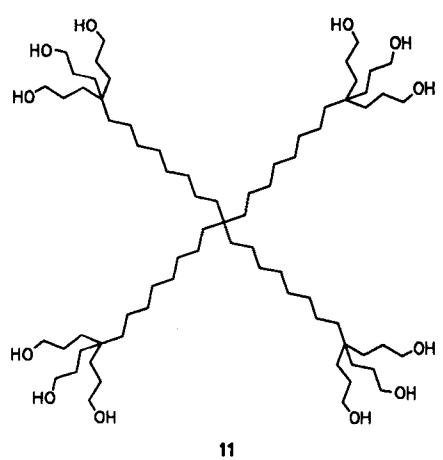
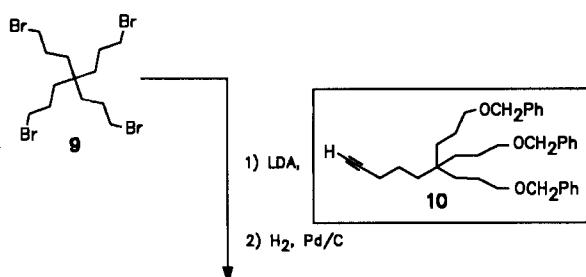


Schema 2. Drei Beispiele für Dendrime [2]: Polylysin 6 (nach Denkewalter et al.), Arborol 7 (nach Newkome et al.) und Polyamidoamin 8 (nach Tomalia et al.).

[*] Prof. Dr. F. Vögtle, H.-B. Mekelburger

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 1, W-5300 Bonn 1

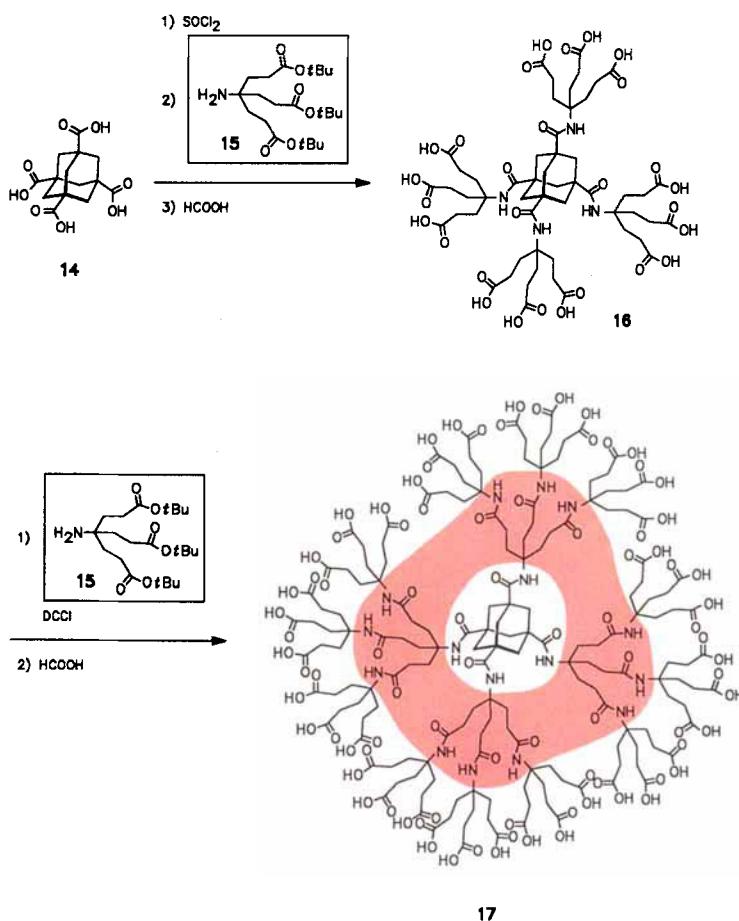
Dr. W. Jaworek
Textar GmbH Grundsatzentwicklung/EPN



Schema 3. Divergente Synthese von Arborolen mit reinem Kohlenwasserstoff-skelett [7].

Kernbaustein verknüpft werden; beide Methoden haben Stärken und Schwächen^[4].

Durch die starke Verästelung erhalten die höheren Generationen zunehmend eine dreidimensionale Struktur, die durch eine wachsende Anzahl von Hohlräumen innerhalb der Moleküle gekennzeichnet ist. Eine Aufgabe beim Design neuer Dendrimere ist deshalb die Bildung maßgeschneiderter Nischen für spezifische Gäste, um supramolekulare Wirt/Gast-Beziehungen und Aggregationen herbeizuführen. Die Attraktivität der Dendrimere stieg noch, nachdem gezeigt werden konnte, daß die Oberflächen von Dendrimeren eine fraktale („selbstähnliche“) Struktur haben^[5]. In diesem Beitrag wird auf wichtige neuere Entwicklungen auf diesem Gebiet eingegangen.



Schema 4. Darstellung des Dendrimers 17 mit 36 Carboxygruppen [9].

Newkome et al. berichteten über die Synthese von Arborolen^[6] mit gesättigtem Kohlenwasserstoffskelett, die charakteristische Merkmale einer globulären Micelle aufweisen (Schema 3)^[7]. Umsetzung des kernbildenden Bausteins 9 mit dem Anion des Alkins 10 lieferte nach Abspaltung der Schutzgruppen und Hydrierung der Dreifachbindung die Dodecahydroxyverbindung 11. Nach Bromierung mit Thionylbromid wurde die Reaktionssequenz noch einmal durchlaufen. Der 36fache Alkohol 12 ist wie sein niedrigeres Analogon 11 in Alkoholen gut, in Chloroform und Wasser dagegen wenig löslich. Anschließend wurde dieser Polyalkohol der zweiten Generation mit Rutheniumtetraoxid zur Hexatriacontacarbonsäure 13 oxidiert, aus der die entsprechenden wasserlöslichen Ammonium- bzw. Tetramethylammo-

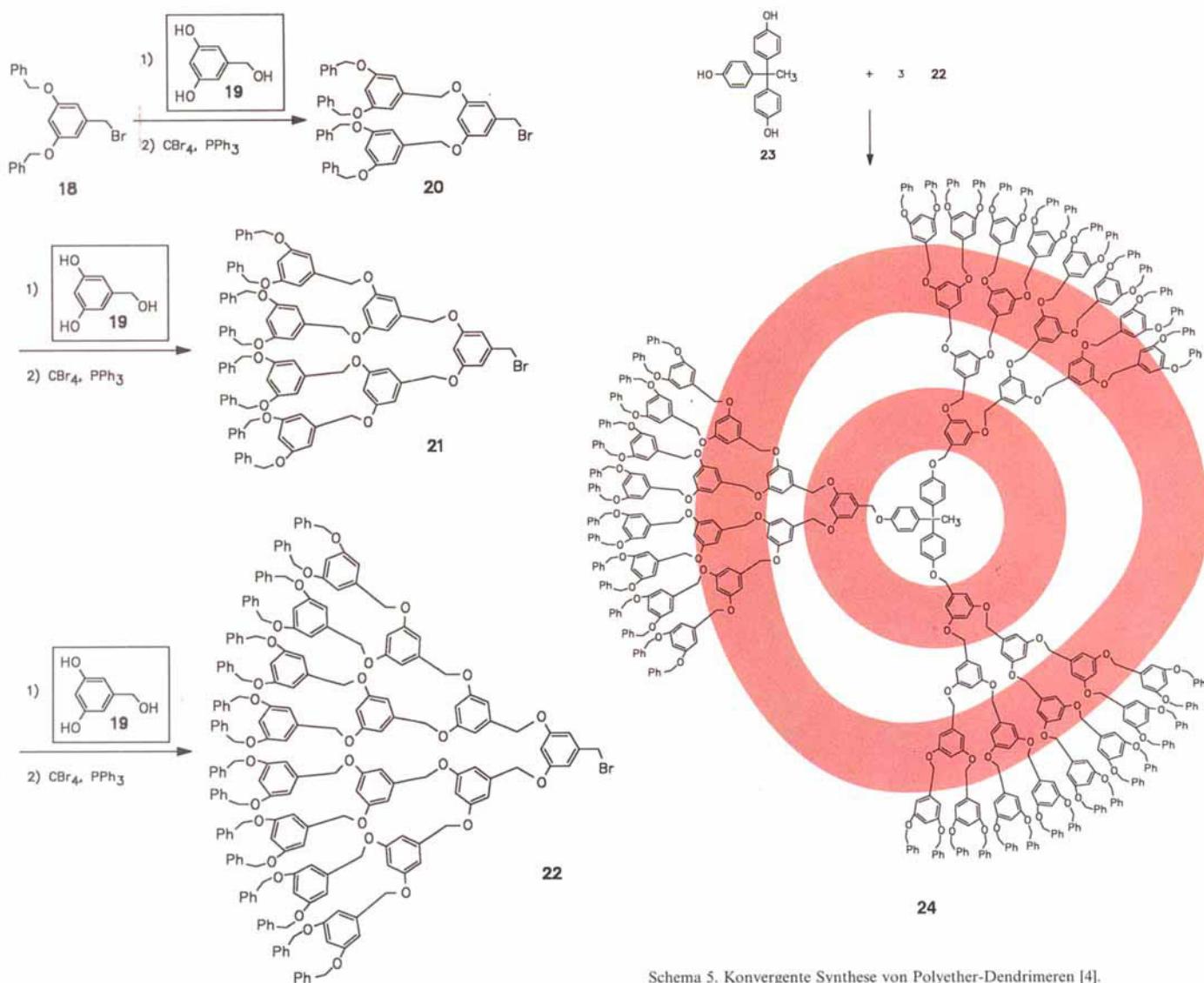
nium-Derivate hergestellt wurden. Diese beiden Dendrimere nehmen unpolare Moleküle (z. B. Diphenylhexatrien, Chlor-tetracyclin oder Pinacyanolchlorid) als Gäste in den Nischen im Inneren ihres lipophilen Skeletts auf und liegen zum größten Teil nicht aggregiert vor. Man kann sie deshalb als „unimolekulare Micellen“ ansehen^[8].

Ein anderer Ansatz von Newkome et al. zur Darstellung micellarer Dendrimere mit einer hydrophilen Oberfläche und einem kompakten lipophilen Inneren ging aus von dem Kernbaustein Adamantantetracarbonsäure **14** (Schema 4), der über Amidbindungen verlängert wurde^[9]. Jedes Aminmolekül **15** enthielt drei *tert*-Butylestergruppen. Nach deren Hydrolyse erhielt man die Dodecacarbonsäure **16**, die wiederum mit dem Amin **15** umgesetzt wurde. Nach erneuter Hydrolyse führte dies zu dem wasserlöslichen Dendrimer **17** der zweiten Generation mit 36 Carboxygruppen an der Peripherie des Moleküls.

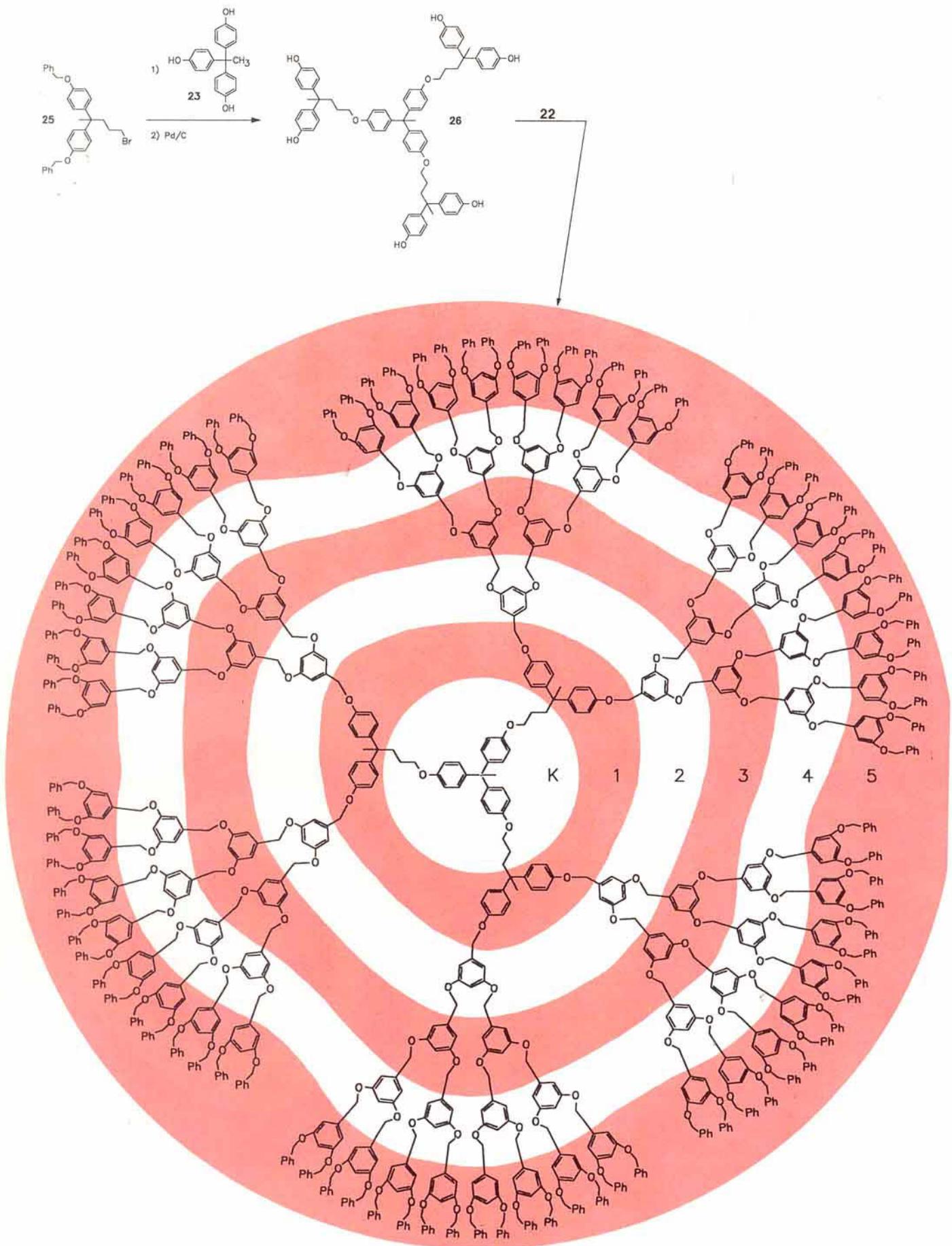
Kürzlich berichtete derselbe Autor über Poly(amidoalkohole) mit zwei kugelförmigen Kopfgruppen, die über eine Alkylkette mit einer zentralen C-C-Dreifachbindung verbunden sind^[10]. Diese hantelförmigen Arborole bilden stabförmige Strukturen, die auf helicaler oder scherenartiger Stapelung beruhen und sich wiederum zu Aggregaten höherer Ordnung zusammenlagern können. Makroskopisch zeigt

sich dies in der thermisch reversiblen Bildung wässriger Gele.

Fréchet et al.^[4] wandten die konvergente Methode an, um dendritische Polyether bis zur sechsten Generation zu synthetisieren. Das zwei Benzylether enthaltende Bromid **18**, das an der Peripherie des Dendrimers eingebaut ist, wurde mit 3,5-Dihydroxybenzylalkohol **19** als Monomerbaustein umgesetzt (Schema 5). Nach der Reaktion mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphoran im Überschuß entstand wieder ein Bromid **20**, das erneut mit dem Monomerbaustein **19** zur nächsten Generation verlängert werden konnte. Den Abschluß der Synthese bildete die Reaktion der keilförmigen Bromide (z. B. **20**, **21**, **22**) mit dem trifunktionellen Kernbaustein **23** zu kugelförmigen Polyethern wie **24**. Durch eine Variation der Synthese konnten sogar unsymmetrisch substituierte Polyether gewonnen werden^[11]. Die konvergente Methode besticht dadurch, daß bei Reaktionsschritten zur nächsten Generation immer nur wenige Moleküle miteinander reagieren müssen und große Überschüsse der Reagentien vermieden werden können, was mit guten Ausbeuten belohnt wird. Bei den höheren Generationen nimmt die Ausbeute aber ab, da die sterische Hinderung an der reagierenden funktionellen Gruppe zunehmend steigt. Die Verwendung von flexibleren Monomeren (z. B. **25**) sollte deshalb zu besseren Ausbeuten führen. Nach konvergenter



Schema 5. Konvergente Synthese von Polyether-Dendrimeren [4].



27

Schema 6. Konvergent-divergente Synthese größerer Polyether durch Verwendung flexibler Bausteine [12].

Synthese und Abspaltung der benzylischen Schutzgruppen erhielten Fréchet et al. das sechsfache Phenol **26** (Schema 6), das nun als erweiterter Kern in divergenter Weise mit dem Bromid der dritten Generation (**22**) zu dem sphärischen Dendrimer **27** umgesetzt werden konnte^[12].

Auch Miller, Neenan et al.^[13] nutzten die konvergente Methode zur Darstellung aromatischer Kohlenwasserstoff-Dendrimere. Dabei wurden mittels Suzuki-Reaktion Arylborsäuren mit dem Baustein 3,5-Dibrom-1-trimethylsilylbenzol gekuppelt und nachfolgend die Aryltrimethylsilane wieder in Arylborsäuren überführt. Diese ergaben nach abschließender Kupplung mit 1,3,5-Tribrombenzol als Kernbaustein Poly(1,3,5-phenylene). Der Kohlenwasserstoff der dritten Generation mit 46 Benzolringen wurde dagegen in einer konvergent-divergenten Synthese erhalten. Diese Dendrimere lösen sich (mit Ausnahme der schwerlöslichen ersten Generation) in THF, Toluol und Chloroform und sind thermisch stabil.

Erst kürzlich gelang es auch Moore et al.^[14], besonders steife Dendrimere darzustellen, die aus Phenylacetylen-Bausteinen aufgebaut sind. Mit der Palladium-katalysierten Heck-Reaktion erhielten sie in einer konvergenten Synthese den bisher größten, in reiner Form isolierten Kohlenwasserstoff mit einer Molekülmasse von über 14 kDa. Durch den Einbau von zahlreichen *tert*-Butyl-Gruppen an der Peripherie des Moleküls wurde eine hervorragende Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln erreicht.

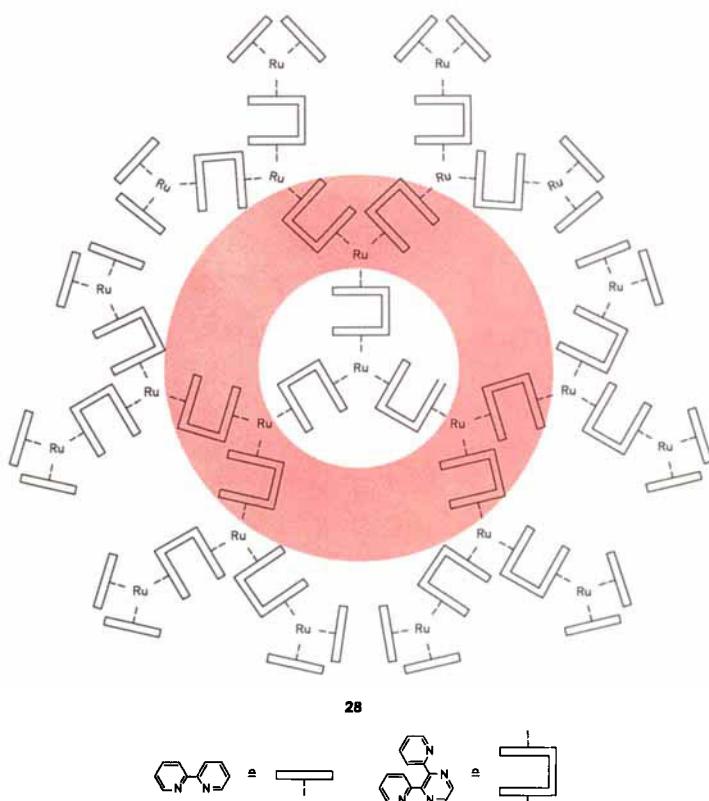
Masamune et al.^[15] berichteten über die Synthese von Silicon-Dendrimeren^[16] bis zur dritten Generation. Dabei besteht die Wiederholungssequenz aus zwei Schritten: Die endständigen Si-H-Gruppen wurden zuerst katalytisch in Si-OH-Gruppen überführt, und anschließend wurde durch Reaktion mit einem Chlorsilan-Baustein eine neue Generation erzeugt. Die Oberfläche dieser Dendrimere ist also mit vielen Si-H-Gruppen bedeckt. Diese sind einer Umwandlung in andere funktionelle Gruppen leicht zugänglich. Dadurch können die physikalischen Eigenschaften dieser dendritischen Silicone variiert werden.

Dendrimere mit Ladungen innerhalb der Kaskadenstruktur wurden von Engel et al. beschrieben. Diese Polyphosphonium-^[17] und Polyammoniumsalze^[18] enthalten Tris(*p*-methoxymethylphenyl)phosphan bzw. Triethanolamin als Monomerbaustein. Während die Ammonium-Dendrimere in Alkoholen und besonders in Wasser gut löslich sind, zeigen die Phosphonium-Dendrimere ein etwas anderes Verhalten. Sie sind bis zur zweiten Generation in polaren organischen Lösungsmitteln und auch etwas in Wasser löslich; ab der dritten Generation ist die Löslichkeit jedoch sehr eingeschränkt.

Vor kurzem berichteten Shinkai et al.^[19] über die ersten mit Kronenether-Einheiten versehenen Arborole. Nachdem die divergente nicht zum gewünschten Ziel führte, wurde in einer konvergenten Synthese über Amidbindungen schrittweise ein Dendrimer der zweiten Generation aufgebaut, das neben aromatischen Einheiten neun Diaza[18]kron-6-Bausteine enthält. Die ölige Substanz sollte selektiv Alkalimetall-Ionen binden können, was jedoch noch nicht gezeigt werden konnte.

Balzani et al.^[20] beschrieben erstmals polynukleare Übergangsmetallkomplexe vom Typ der Dendrimere; dabei sind die Bauteile nicht ausschließlich kovalent, sondern auch koordinativ gebunden (Schema 7). In einer divergenten Syn-

thesestrategie werden Ruthenium(II)-Ionen durch Komplexliganden vom 2,3-Bis(2-pyridyl)pyrazin-Typ komplexiert und damit gezielt in bestimmten Abständen voneinander platziert. Der 22kernige Metallkomplex **28** kann elektrochemisch oxidiert werden und zeigt Lumineszenzeffekte.

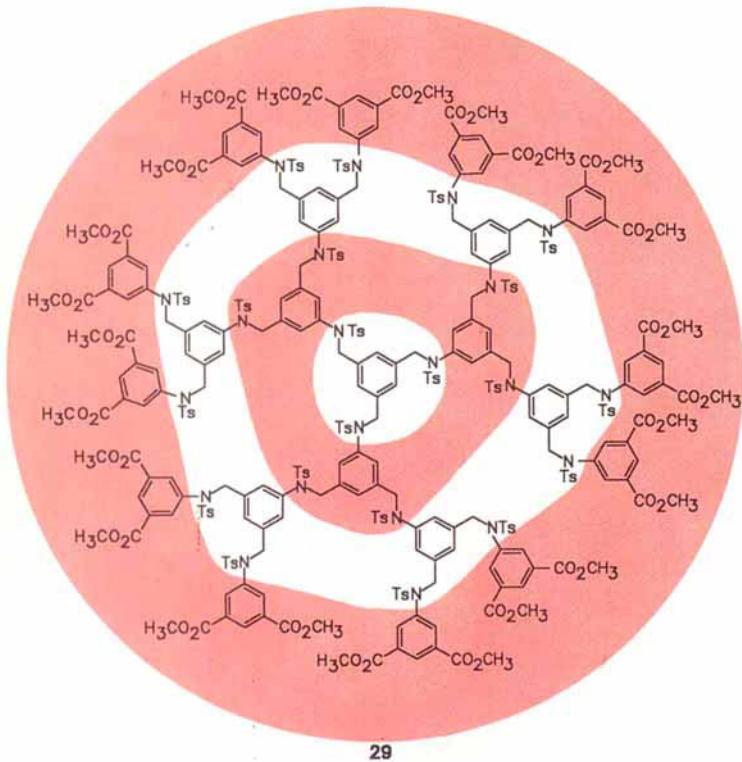


Schema 7. Dendritisches Metallkomplex **28** mit 22 Ruthenium-Ionen [20].

In einer divergenten Synthese erhielten wir Dendrimere mit großen Monomereinheiten (Schema 8)^[21]. Es entstanden gut lösliche, kristalline Dendrimere bis zur dritten Generation (**29**). Diese allgemeine Synthesestrategie kann auf andere Kernbausteine und auf höhere Generationen ausgedehnt werden. Weitere Synthesenziele sind funktionelle Dendrimere mit z. B. Farbstoff-, Metall-komplexierenden oder flüssigkristallinen Eigenschaften. So sind mit einem sechs Azobenzolgruppen enthaltenden Dendrimer durch Einstrahlung von Licht geeigneter Wellenlänge reversible Schaltvorgänge möglich^[22].

Alle diese Beispiele aus den letzten beiden Jahren zeigen, daß Dendrimere/Kaskadenverbindungen ein aktuelles Forschungsthema sind^[23], da ihre hierarchische Schichtarchitektur interessante Eigenschaften und Anwendungen für diese Verbindungen erhoffen läßt (man denke z. B. an die Micellen). Bisher sind die Eigenschaften von stark verzweigten Molekülen noch weitgehend unbekannt, weshalb hier noch viel zu entdecken ist. In diesem Zusammenhang sind z. B. chemische Reaktionen zwischen multifunktionellen Dendrimeren anzusprechen sowie Dendrimere mit zahlreichen Chiralitätselementen für chiroselektive Erkennungsvorgänge.

Vor allem die Synthese großer, verzweigter Moleküle an der Grenze zu Polymeren stellt neue Herausforderungen in



29

Schema 8. Aromatisch-alphatisches Dendrimer **29** mit 24 Carboxygruppen [21].

synthetischer wie analytischer Hinsicht. Eine große Zahl von Reaktionszentren oder erhebliche sterische Hinderung erschweren die Synthese monodisperser Moleküle. Die klassischen Analysemethoden der Organischen Chemie stoßen teilweise an ihre Grenzen. NMR-Spektren und Elementaranalysen werden zunehmend weniger aussagekräftig und auch die Massenspektrometrie sehr schwerer Moleküle ist nicht ohne Probleme. Ebenso bereitet die Nomenklatur von Kaskadenmolekülen gemäß den gängigen Regeln Schwierigkeiten. Die Namen werden extrem lang und die Grundstruktur des Moleküls wird daraus nicht ersichtlich, ganz zu schweigen von dem Aufwand, schon ein Dendrimer der zweiten Generation zu benennen. Newkome et al.^[24] schlugen daher kürzlich eine neue Nomenklatur vor, die der Struktur insofern gerecht wird, als daß sie von innen nach außen vorgeht^[25]. Außerdem wird die Verbindungsklasse dadurch deutlich, daß der Name mit „Z-Kaskade“ beginnt, wobei Z die Anzahl der funktionellen Gruppen an der Peripherie bezeichnet.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß diese dendritischen Verbindungen über die klassische Organische Chemie weit hinausreichen und als neue Materialien in Zukunft

noch tiefer in aktuelle Bereiche der „Nanostrukturen“, der Supramolekularen und der Polymerchemie hineinstoßen werden. Schon jetzt bilden Dendrimere eine Brücke zur „weichen Materie“, wie de Gennes Polymere, Tenside, Flüssigkristalle und Kolloide in seinem Nobel-Vortrag nannte^[26].

- [1] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155–158; F. Vögtle, E. Weber, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 813–837; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 753; inzwischen wurde die Reduktionsmethode verbessert: R. Moors, F. Vögtle, unveröffentlicht.
- [2] Übersicht mit vielen weiterführenden Zitaten: D. A. Tomalia, A. M. Nayor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 119–157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 138–175.
- [3] Der Begriff „Starburst Dendrimer“ wurde von D. A. Tomalia geprägt. Das erste Wort bezieht sich auf die explosionsartige Ausbreitung der „Arme“ des Moleküls, das zweite dokumentiert den dendritisch verzweigten und oligomeren Charakter dieser Spezies.
- [4] C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638–7647; siehe auch I. Gitsov, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1282–1285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1200–1202.
- [5] D. Farin, D. Avnir, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1409–1410; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1379.
- [6] Der von G. R. Newkome geformte Begriff „Arborol“ leitet sich ab von Arbor (Baum) und Alkohol.
- [7] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, A. L. Johnson, R. K. Behera, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1205–1207; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1176–1178.
- [8] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1207–1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1178–1180.
- [9] G. R. Newkome, A. Nayak, R. K. Behera, C. N. Moorefield, G. R. Baker, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 358–362.
- [10] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, R. K. Behera, G. H. Escamillia, M. J. Saunders, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 901–903; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 917.
- [11] K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1059–1076.
- [12] K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252–4261.
- [13] T. M. Miller, T. X. Neenan, R. Zayas, H. E. Blair, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1018–1025.
- [14] Z. Xu, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, im Druck.
- [15] H. Uchida, Y. Kabe, K. Yoshino, A. Kawamata, T. Tsumuraya, S. Masmune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7077–7079.
- [16] Weitere Synthese von Silicon-Dendrimeren durch Polymerisation: L. J. Mathias, T. W. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4043–4044.
- [17] K. Rengan, R. Engel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 987–990.
- [18] K. Rengan, R. Engel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 757–758.
- [19] T. Nagasaki, M. Ukon, S. Arimori, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 608–610.
- [20] S. Serroni, G. Denti, S. Campagna, A. Juris, M. Ciano, V. Balzani, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1540–1542; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1493–1495.
- [21] H.-B. Mekelburger, F. Vögtle, *Supramol. Chem.* **1992**, im Druck.
- [22] H.-B. Mekelburger, F. Vögtle, unveröffentlicht.
- [23] Weitere Dendrimersynthesen: a) A. Higuchi, H. Inada, T. Kobata, Y. Shirota, *Adv. Mater.* **1991**, *3*, 549–550; E. C. Constable, A. M. W. C. Thompson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 617–619; F. Moulines, B. Glauguen, D. Astruc, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 452–454; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 458; Y. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4947–4948; A. W. van der Made, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1400–1401.
- [24] G. R. Newkome, G. R. Baker, J. K. Young, persönliche Mitteilung.
- [25] Vergleiche die verwandte Nomenklatur offenkettiger Oligoether (Podanden): E. Weber, F. Vögtle, *Inorg. Chim. Acta* **1980**, *45*, L65–L67.
- [26] P.-G. de Gennes, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 856–859; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 842.