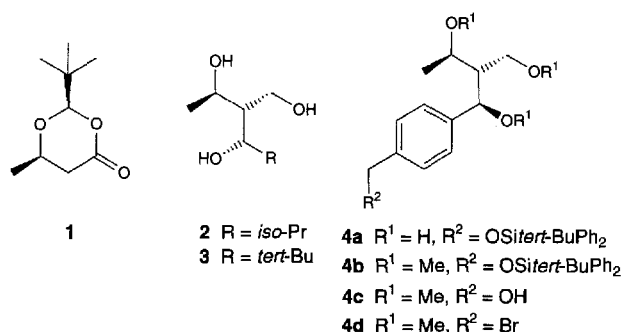


Chirale Tris(hydroxymethyl)methan-Derivate als Synthesebausteine für chirale Dendrimere**

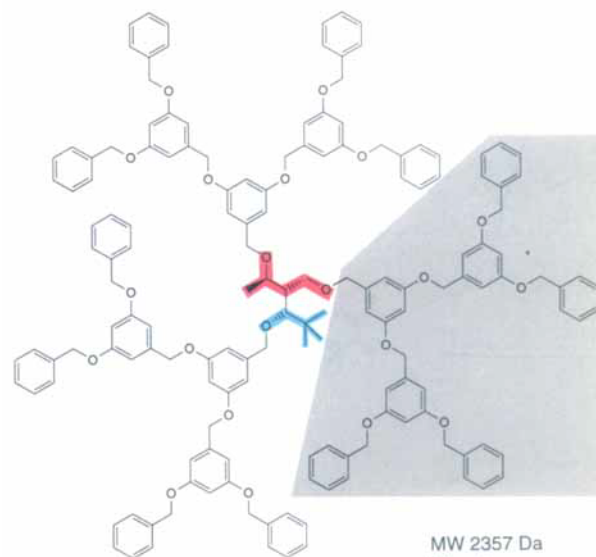
Dieter Seebach*, Jean-Marc Lapierre,
Konstantinos Skobridis und Guy Greiveldinger

Dendrimere sind Moleküle im Niemandsland zwischen Zielmolekülen der klassischen Organischen Chemie und denjenigen der Polymerchemie^[1], welche interessante Eigenschaften und Anwendungen haben könnten^[1,2]. Nach unserem Wissen existiert erst ein Bericht^[3] über chirale Starburst-Dendrimere^[1-4]. Dabei wurde ein Dendrimer der zweiten Generation mit einem quaterdirektionalen Initiatorkern aufgebaut, an dessen Endgruppen Tryptophan-Einheiten gekoppelt wurden. Wir berichten hier über die erste Synthese von Starburst-Dendrimern mit chiralen Initiatorkernen sowie in einem Fall auch mit chiralen Ästen. Wir hoffen, daß diese Arbeiten in der Zukunft Fragen beantworten können wie etwa: a) Führt ein chiraler Initiatorkern in einem Dendrimer mit ansonsten achiralen Bauteilen zu einer chiralen Umgebung oder zu optischer Aktivität? b) Wird in der Nähe des Kerns eine enantioselektive Clathration oder Wirt-Gast-Komplexierung ermöglicht? c) Haben Dendrimere mit chiralen Verzweigungselementen tatsächlich eine Oberfläche mit fraktaler Struktur^[5] und dementsprechend die Fähigkeit zur „chiralen Erkennung“?

Unsere chiralen, trifunktionellen Synthesebausteine werden, wie bereits früher beschrieben^[6], ausgehend vom Dioxanon **1** hergestellt, welches aus Poly-(*R*)-3-Hydroxybuttersäure (PHB)^[7] zugänglich ist. Die Aldol-Addukte des Dioxanons **1** an Aldehyde können zu den chiralen Tris(hydroxymethyl)methan-Derivaten **2-4a** reduziert werden. Gemäß der Fréchet-Methode^[8]

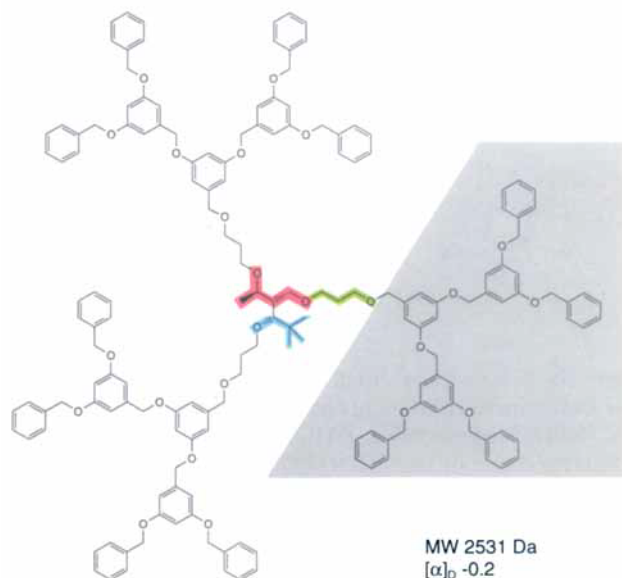


wurde das Triol **3** entweder mit oder ohne Spacer-Einheiten^[6c] in die Dendrimere **5** bzw. **6** und **7** überführt. In den Formeln haben wir das 3-Hydroxybuttersäure-Gerüst rot und den Aldehyd-Teil (von **2** und **3**) blau gekennzeichnet. Zudem ist jeweils für einen Ast die Spacer-Einheit grün und das Dendron, welches durch Veretherung des Triols **3** mit dem entsprechenden benzylichen Bromid eingeführt wird, grau eingefärbt. Gemäß Lit.^[11] können die Verbindungen **5-7** mit zwölf terminalen Phenyl-Gruppen als Dendrimere dritter Generation klassifiziert werden. Das



5

Dendrimer **8** zweiter Generation mit zwölf peripheren Nitro-Gruppen wurde, ausgehend vom Triol **2**, durch Veresterung mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin (>95%) synthetisiert. Die zunächst vorhandenen sechs Nitro-Gruppen wurden zu Amino-Gruppen reduziert (>95%), welche wiederum mit dem Säurechlorid acyliert wurden (83%). Die Herstellung des Dendri-



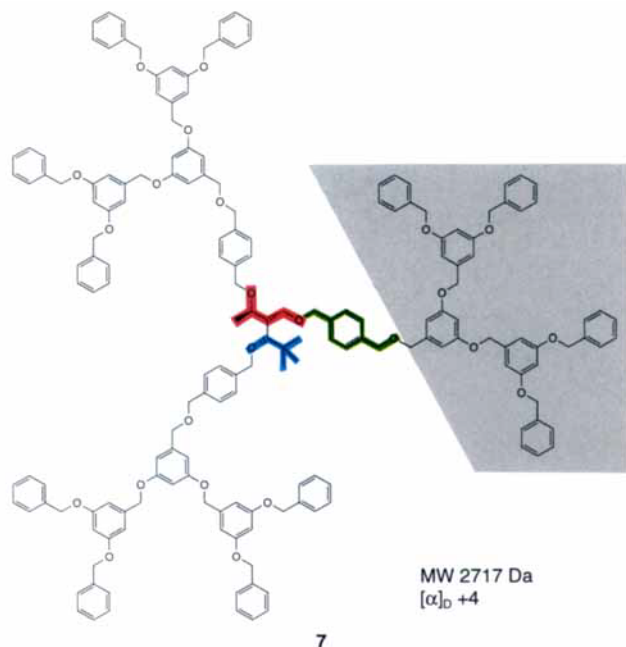
6

mers **9** (Generation 1) mit sowohl chiralem Kern als auch chiralen Ästen gelang über die Triole **3** und **4a**^[9]. Nach O-Methylierung von **4a** (→ **4b**) wurde die *tert*-Butyldiphenylsilyl-Gruppe abgespalten (→ **4c**) und der benzyliche Alkohol in das entsprechende Bromid (→ **4d**, Gesamtausbeute 70%) überführt. Dieses wurde für die Veretherung des Triols **3** eingesetzt. Das resultierende einfache Dendrimer **9** ist bereits eines von 4096 möglichen Stereoisomeren!

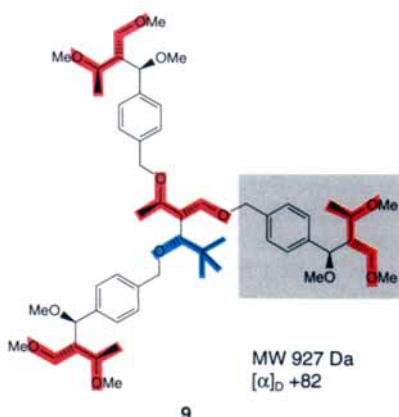
Die Dendrimere **5-7** und **9** wurden nach dem Veretherungsschritt mit den entsprechenden benzylichen Bromiden in Ausbeuten zwischen 55 und 75% und Mengen von 0.5–1.0 g iso-

[*] Prof. Dr. D. Seebach, Dr. J.-M. Lapierre, Dr. K. Skobridis,
Dipl.-Chem. G. Greiveldinger
Laboratorium für Organische Chemie der
Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Telefax: Int. + 1/262-0529

[**] J.-M. L. war Postdoktoranden-Stipendiat vom Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (1991–1993), K. S. von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1992/1993); Teil der Diplomarbeit von G. G., ETH Zürich, 1993.



liert. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie wurden die Dendrimere vollständig charakterisiert durch IR-, ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, FAB-Massenspektrometrie und Elementaranalysen. In den ^1H -NMR-Spektren der Dendrimere 5–7 führen die nichtäquivalenten benzyllischen und aromatischen



Protonen zu komplexen Signalen, wenn sie sich in unmittelbarer Umgebung des Kerns und zu Singulett, wenn sie sich in der Peripherie des Dendrimers befinden. In den Formeln sind jeweils die Molekulargewichte und die spezifischen Rotationen^[10] für die Verbindungen 5–9 aufgelistet. Für die Dendrimere des Typs 5–7 verkleinert sich die optische Aktivität mit Zunahme der Größe des Dendrimers^[11], wohingegen die optische Aktivität des Initiator-kerns im „voll-chiralen“ Dendrimer 9 nahezu erhalten bleibt ($[\alpha]_D$ von 4c und 4d: +88 und +78). Der Übergang von der ersten zur zweiten Generation der nitrosubstituierten Dendrimere führt zu einem Vorzeichenwechsel der optischen Aktivität (Dendrimer der ersten Generation mit sechs Nitro-Gruppen: $[\alpha]_D = -17$; Dendrimer 8 mit zwölf Nitro-Gruppen: $[\alpha]_D = +9$).

Mit mehreren Starburst-Dendrimern wurde die Bildung von sehr stabilen Clathraten beobachtet. Verbindung 5 war erst frei von CCl_4 , nachdem mehrere Stunden auf $100^\circ\text{C}/0.5$ Torr erhitzt wurde. Zudem wurde die Dodecanitro-Verbindung 8 als Komplex der Zusammensetzung $[(2 \cdot 8) \cdot \text{EtOAc} \cdot (8\text{H}_2\text{O})]$ isoliert und charakterisiert, und ihr Hexaamino-Vorläufer hielt hartnäckig Dioxan im Verhältnis 1:1, 2:1 und 6:1 zurück^[6c].

Die vorliegenden Resultate geben zur Hoffnung Anlaß, daß die Synthese von chiralen Dendrimern höherer Generation^[12] Antworten auf die eingangs gestellten Fragen liefern und dementsprechend unser Verständnis für die Struktur organisierter komplexer Moleküle und deren Wechselwirkung mit kleineren Molekülen vertiefen wird^[13].

Eingegangen am 12. August 1993 [Z6276]

- [1] a) D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 138; b) *Genealogically Directed Synthesis: Starburst/Cascade Dendrimers and Hyperbranched Structures* (Hrsg.: D. A. Tomalia, H. D. Durst), *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 193; c) H.-B. Meckelburger, W. Jaworek, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1571.
- [2] Siehe Bericht über Dendrimer-Synthese der holländischen DSM Research (*Chem. Rundsch.* **1993**, *46* (15), 3) und den Artikel über Ru-enthaltende Dendrimere (*Chem. Eng. News* **1993**, *71*, (5), 28) sowie mögliche Anwendungen der Dendrimere (*ibid.* **1992**, *70* (51), 16).
- [3] G. R. Newkome, X. Lin, C. D. Weis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 957.
- [4] Synthese von mono- und bidirektionalen Kaskaden-Verbindungen ausgehend von Lysin und Oligonucleotiden siehe [1a], dort [73, 74]; R. H. E. Hudson, M. J. Damha, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2119.
- [5] Siehe [1a], dort [80–82, 84].
- [6] a) W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2413; b) D. Seebach, J.-M. Lapiere, W. Jaworek, P. Seiler, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 459; c) J.-M. Lapiere, K. Skobridis, D. Seebach, *ibid.* **1993**, *76*, 2419 (mit experimentellen Details über die Herstellung der chiralen Kernstücke von 6 und 7 einschließlich der „Spacer“).
- [7] H.-M. Müller, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 483–509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 477–501.
- [8] C.-J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638; K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1059.
- [9] Verbindung 4a wurde als Neben-Diastereomer aus 1 und 4-(*tert*-Butyldiphenylsiloxymethyl)benzaldehyd erhalten, siehe [6c]. Das Epimer an der benzyllischen Position von 4a wurde auch eingesetzt, um das entsprechende Diastereomer von 9 herzustellen.
- [10] 5–7, 9 in CHCl_3 ($c = 1\text{--}2$ g/100 mL), 8 in Dioxan ($c = 1.05$ g/100 mL).
- [11] Die $[\alpha]_D$ -Werte in Generation 1 (drei periphere OBn), 2 (sechs OBn) und 3 (zwölf OBn) des Dendrimers ohne Spacer (Typ 5), mit aliphatischem Spacer (Typ 6) und mit aromatischem Spacer (Typ 7) sind: +15/+8/+4, –1/–2/–0.2 bzw. +12/+7/+4; einfache Darstellung der Generationen von Fréchet-Dendrimern siehe [1c].
- [12] Es existieren prinzipiell fünf Möglichkeiten, um chirale dendritische Strukturen aufzubauen: 1) chiraler Kern mit achiralen Seitenfragmenten, 2) achiraler Kern mit chiralen Seitenfragmenten, 3) sowohl der Kern als auch die Seitenfragmente sind chiral, 4) konstitutionell verschiedene Seitenfragmente werden an einen achiralen Kern gekoppelt (siehe Diskussion in J. Ehrler, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 379; G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1540) und 5) konstitutionell verschiedene Seitenfragmente werden an einen chiralen Kern gekoppelt.
- [13] *Supramolekulare Chemie* (Hrsg.: F. Vögtle), Teubner, Stuttgart, **1992**; *Macrocyclic Chemistry* (Hrsg.: B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn), VCH, Weinheim, **1993**.