

1.04 kcal mol⁻¹). CH₃-C(NH₂)₃ ist mit anderen Worten wegen des Fehlens des axialen H-Atoms ein mangelhaftes Modell zur Abschätzung des ΔE_{rot} -Werts von **1**. Ein voll optimiertes CH₃-C[N(CH₃)₂]₃-Molekül^[4] ist gleichfalls kein gutes Modell für **1**, da die H-Atome der N(CH₃)₂-Gruppen die den **1** entsprechenden Positionen nicht einnehmen werden, weil so eine starke Abstoßung zwischen benachbarten H-Atomen vermieden werden kann (Abb. 4). Schließlich sollte noch erwähnt werden, daß MM3-Molekülmechanik-Rechnungen^[14] ohne ein zugrundeliegendes MO-Konzept 3.98 und 4.38 kcal mol⁻¹ für ΔE_{rot} von **1** bzw. CH₃-C(NH₂)₃ liefern.

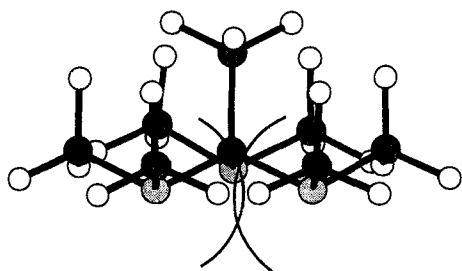


Abb. 4. Ungünstige Kontakte zwischen den Wasserstoffatomen in CH₃-C[N(CH₃)₂]₃.

Zusammenfassend haben wir festgestellt, daß 1) die von Novoa et al. veranschlagte Stärke der drei C-H...O-Wasserstoffbrücken (2.5 kcal mol⁻¹) die untere Grenze für die Stärke dieser Wechselwirkung ist und 2) ΔE_{rot} von **1** gleich oder weniger als 2 kcal mol⁻¹ aufgrund der Existenz von proximalen, axialen Wasserstoffatomen beträgt. Daher kommen wir zu der Schlussfolgerung, daß die einzigartige Struktur von **1** · 3 H₂O im Kristall durch die C-H...O-Wechselwirkung verursacht wird, die die niedrige Rotationsbarriere in **1** überwindet. Ferner demonstrieren diese Ergebnisse die Gefahr, sich auf kleine Modellsysteme zur Lösung diffiziler Fragestellungen bei großen Molekülen zu verlassen.

Eingegangen am 7. August 1995 [Z 8292]

Stichworte: Elektrostatisches Molekülpotential · Semiempirische Rechnungen · Wasserstoffbrücken

- [1] a) P. Seiler, G. R. Weisman, E. D. Glendening, F. Weinhold, V. B. Johnson, J. D. Dunitz, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1216; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1175; b) P. Seiler, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1125.
- [2] R. D. Green, *Hydrogen Bonding by C-H Groups*, Wiley, New York, **1974**; G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 290, zit. Lit.; J. Bernstein, M. C. Etter, L. Leiserowitz in *Structural Correlation*, Vol. 2 (Hrsg.: H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz), VCH, Weinheim, **1994**, S. 431–507.
- [3] In der Struktur von **1** · 3 H₂O im Kristall bildet jedes an einer C-H...O-Wasserstoffbrücke beteiligte Wassermolekül auch eine Wasserstoffbrücke mit einem Stickstoffatom eines benachbarten Moleküls **1** aus.
- [4] J. J. Novoa, P. Constans, M.-H. Whangbo, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 640; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 588.
- [5] J. J. Novoa, B. Tarron, M.-H. Whangbo, J. M. Williams, *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 5179.
- [6] J. S. Murray, S. Raganathan, P. Politzer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3734.
- [7] J. S. Murray, P. Politzer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6715.
- [8] a) Alle MEP-Rechnungen und HF-Optimierungen wurden ausgeführt mit Gaussian 92: M. J. Frisch, G. W. Trucks, M. Head-Gordon, P. M. W. Gill, M. W. Wong, J. B. Foresman, B. G. Johnson, H. B. Schlegel, M. A. Robb, E. S. Replogle, R. Gomperts, J. L. Andres, K. Raghavachari, J. S. Binkley, C. Gonzalez, R. L. Martin, D. J. Fox, D. J. Defrees, J. Baker, J. J. P. Stewart, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1992**. Für CH₄, CHF₃ und **1** wurde V_{max} bei $\rho = 0.002$ e Bohr⁻³ entlang des C-H-Bindungsvektors bestimmt. b) Alle DFT-Rechnungen wurden ausgeführt mit Gaussian 94: M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. A. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski,

- B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
- [9] Da eine C-H...O-Wasserstoffbrücke wesentlich schwächer als O-H...O- und O-H...N-Wasserstoffbrücken ist, wurde keine C-H...O-Wasserstoffbrücken in den in Abbildung 1 gezeigten Modellverbindungen berücksichtigt.
- [10] Nicht BSSE-korrigierte C-H...O-Bindungsenergien von CH₄...H₂O und CHF₃...H₂O betragen auf RHF/6-31G*-Niveau -0.56 [5] bzw. -4.05 kcal mol⁻¹.
- [11] Durch die Verwendung von MEP als Maß für die Fähigkeit als Wasserstoffbrückendonator/-acceptor zu fungieren, vernachlässigten wir den Beitrag der Dispersionsenergie für nichtbindende Wechselwirkungen. Allerdings ändert sich aufgrund der anziehenden Wirkung der Dispersionsenergie und aufgrund der Tatsache, daß im Kristall häufiger Dispersionskräfte auftreten als in Modellverbindungen, unsere Schlussfolgerung, daß die Modellsysteme die untere Grenze für die Stärke der C-H...O-Wechselwirkungen liefern, nicht.
- [12] E. Hirota, Y. Endo, S. Saito, J. L. Duncan, *J. Mol. Spectrosc.* **1981**, 89, 285.
- [13] a) Die Abkürzung BLYP steht für das Becke-Funktional (A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098), das für die Bestimmung der Austauschenergie verwendet wird; das Funktional von Lee, Yang und Parr (C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785) dient zur Bestimmung der Korrelationsenergie. b) Die für Ethan errechnete Torsionsbarriere von C_{sp}-CH₃ beträgt 2.75 kcal mol⁻¹ auf BLYP/6-31G*-Niveau und 2.65 kcal mol⁻¹ auf BLYP/6-31 + G**⁺-Niveau; für CH₃-C(NH₂)₃ errechnet sich 5.07 kcal mol⁻¹ auf BLYP/6-31G*-Niveau und 4.62 kcal mol⁻¹ auf BLYP/6-31 + G**⁺-Niveau.
- [14] MM3 (92): N. L. Allinger, University of Georgia, Athens, GA.

Asymmetrische Dihydroxylierung zum schnellen Aufbau von chiralen Dendrimeren aus 1,2-Diolen**

Han-Ting Chang, Chien-Tien Chen, Teruyuki Kondo, Gary Siuzdak und K. Barry Sharpless*

An der Nahtstelle zwischen klassischer Organischer Chemie und Polymerchemie ist die Forschung auf dem rasch expandierenden Gebiet der Dendrimere angesiedelt^[1]. Diese Makromoleküle weisen einen polyfunktionellen Zentralbaustein auf, der kovalent von Schichten aus sich wiederholenden Einheiten umgeben ist, die ebenfalls mehrere funktionelle Gruppen tragen. Es ergeben sich so Strukturen, die eine endliche Zahl von Generationen und funktionellen Endgruppen aufweisen. Das wichtigste Ziel bei der Erforschung der Dendrimere war es zunächst, verlässliche Strategien für deren effizienten Aufbau zu entwickeln, besonders im Hinblick auf eine Steuerung der Homogenität, der Verzweigungsmuster, der Größe von Hohlräumen, der Topologie und der Oberflächenfunktionalitäten. In neuerer Zeit, nachdem die genannten Herausforderungen erfolgreich gemeistert wurden, richtet sich das Hauptaugenmerk auf die Synthese von Komponenten mit speziellen Funktionen, sowohl an der Peripherie als auch im Inneren des Dendrimers^[2]. Dessen ungeachtet gibt es nur wenige Studien über chirale Dendrimere. Meist werden hierbei Substanzen aus dem chiralen pool (Nucleotide, Aminosäuren, Weinsäure) als Verzweigungselemente oder Endgruppen verwendet und derivatisiert und so Biopolymere^[3] sowie abiotische Kaskaden-Verbindungen^[4, 5] aufgebaut. Die Gruppe von Seebach leistete für die Synthese von chiralen Starburst-Dendrimeren^[6] Pionierarbeit.

[*] Prof. K. B. Sharpless, H.-T. Chang, Dr. C.-T. Chen, Dr. T. Kondo, Dr. G. Siuzdak
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute
10666 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (USA)
Telefax: Int. + 619/784-7562
E-mail: sharpless@scripps.edu

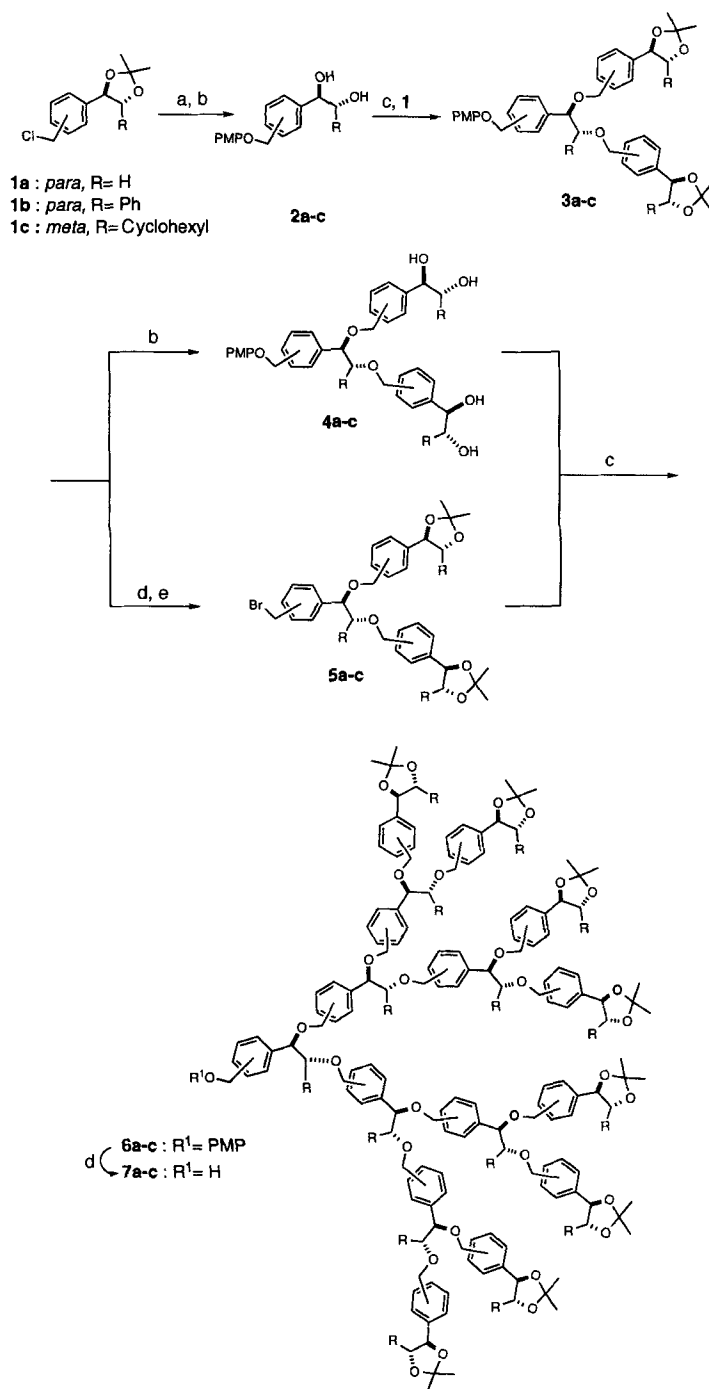
[**] K. B. S. dankt den National Institutes of Health (GM 28384) und der W. M. Keck Foundation für die finanzielle Förderung und Dr. Pui Tong Ho für viele hilfreiche Diskussionen.

Die mögliche Anwendbarkeit der asymmetrischen Dihydroxylierung (AD) weckte unser Interesse an diesem Gebiet. Erstes Ziel war es, chirale Hohlräume in die Verbindungen einzuführen, um so asymmetrische Katalyse, chirale Erkennung und Trennung von Racematen zu ermöglichen. Da bei der AD von prochiralen Olefinen zwei Chiralitätszentren entstehen^[7], planten wir, diese leicht verfügbaren 1,2-Diole als Verzweigungselemente zum Aufbau von chiralen Dendrimeren mit den Hydroxygruppen als kovalenten Verknüpfungspunkten einzusetzen. Hier stellen wir unsere ersten Ergebnisse zum Aufbau von chiralen Polyether-Dendrimeren nach der Methode des „doppelt exponentiellen Dendrimerwachstums“ vor^[8].

Aus mehreren Gründen wurden als chirale Monomer-Bausteine die funktionalisierten Acetonide **1a–c** mit unterschiedlichen Substituenten R im aliphatischen und wechselnder Position der Chlormethylgruppe im aromatischen Teil gewählt: Erstens können diese chiralen Isopropylidenacetale einfach in enantiomerenreiner Form durch AD der entsprechenden 3- oder 4-Chlormethylphenylalkene und Schutz des Diols hergestellt werden. Zweitens werden die Isopropyliden-Schutzgruppen bereits unter schwach sauren Bedingungen abgespalten, und sie erleichtern darüber hinaus die spektroskopische Analyse. Drittens vermindert der aromatische Spacer die sterische Hinderung, so daß höhere Generationen aufgebaut werden können, und trägt die funktionelle Gruppe zur Verknüpfung mit dem Zentralbaustein. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die benzyliche Aktivierung, durch die die Williamson-Veretherung vereinfacht wird.

Um die Methode des doppelt exponentiellen Wachstums wirkungsvoll nutzen zu können, war es erforderlich, die richtige fokale (d. h. für die Funktionalität, über die die Verknüpfung in Richtung auf das Zentrum hergestellt werden soll, geeignete) Schutzgruppe zu wählen, die sowohl unter basischen (Veretherung) als auch unter sauren Bedingungen (Hydrolyse) stabil ist. Unsere Wahl fiel auf die *p*-Methoxyphenyl(PMP)-Ethergruppe, die an der zum Zentrum gerichteten Seite von **1a–c** durch Reaktion mit 4-Hydroxyanisol in Gegenwart von K_2CO_3 und katalytischen Mengen an Bu_4NI in 2-Butanon unter Rückfluß eingeführt wurde^[9] (Schema 1). In allen Fällen wurden die PMP-Ether in quantitativen Ausbeuten erhalten. Die Diolfunktion wurde dann bei Raumtemperatur mit 3 N Salzsäure in CH_3CN freigesetzt^[10] und die entstandenen 1,2-Diole **2a–c** (>95%) mit den jeweiligen Benzylchloriden **1a–c** zweifach verethert: Statt der gewöhnlich angewendeten Williamson-Veretherung mit NaH in THF oder DMF führten wir eine Benzylierung mit KOH in Toluol durch. Die jeweiligen Diole und Benzylchloride wurden dazu in Gegenwart von festem KOH in Toluol unter Rückfluß erhitzt, woraufhin sich die Diacetonide **3a–c** in quantitativen Ausbeuten bildeten. Das entstandene Wasser wurde azeotrop entfernt^[11, 12].

Das Verfahren des doppelt exponentiellen Dendrimerwachstums^[13], das erstmals von Moore und Mitarbeitern angewendet wurde^[8], umfaßt die wiederholte Durchführung einer dreistufigen Reaktionsfolge auf doppelt geschützte Zwischenstufen: 1) selektives Abspalten der peripheren (Isopropyliden-)Schutzgruppen bei einem Teil dieser Zwischenverbindung, 2) selektives Entschützen (PMP) und Funktionalisierung der fokalen Gruppe beim anderen Teil und 3) Kupplung der beiden so erhaltenen Komponenten. Die Hydrolyse der Zwischenprodukte **3a–c** (Bedingungen siehe oben) lieferte die Tetraole **4a–c** in Ausbeuten von 70 (R = Cyclohexyl) bis 97% (R = H, Ph). Die PMP-Gruppe in **3b** (R = Ph) wurde oxidativ mit Cerammoniumnitrat (CAN) in CH_3CN/H_2O bei 0 °C abgespalten, und man erhielt den entsprechenden Benzylalkohol (93%)^[14]. Der Ether **4a** wurde bei –10 °C umgesetzt (95% Ausbeute an Benzylalko-



Schema 1. a) $CH_3OC_6H_4OH$, K_2CO_3 , Bu_4NI (5%), 2-Butanon, Rückfluß; b) 3 N Salzsäure/ CH_3CN (1/10 oder 1/3), Raumtemperatur; c) KOH-Plätzchen (1.3–3 Äquiv.), Toluol, Dean Stark; d) CAN (2.2–3 Äquiv.), CH_3CN oder C_2H_5CN/H_2O (2/1), –10 oder 0 °C; e) PPh_3 (1.1 Äquiv.), NBS (1.1–1.8 Äquiv.), CH_2Cl_2 , 0 °C.

hol), um die sonst gleichzeitig auftretende Hydrolyse der peripheren Acetonidgruppen zu vermeiden, die bei dieser weniger substituierten Verbindung labiler sind. Da **3c** (R = Cyclohexyl) im verwendeten Lösungsmittelgemisch nur wenig löslich ist, wurde statt CH_3CN Propionitril verwendet, wodurch sich die Ausbeute von 78 auf 92% erhöhte. Die Benzylalkohole wurden unter milden Bedingungen durch Behandlung mit PPh_3 und *N*-Bromsuccinimid (NBS) in CH_2Cl_2 bei 0 °C zu den Bromiden **5a–c** umgesetzt (88–93%)^[15]. Die Monodendrone der vierten Generation, **6a–c** mit acht terminalen Isopropylidengruppen,

erhielt man in guten Ausbeuten (88–93%) aus den Tetraolen der zweiten Generation, **4a–c**, durch Kupplung mit den Benzylbromiden **5a–c** in Gegenwart von KOH in Toluol (vierfache Veretherung). Elektrospray- und/oder Fast-Atom-Bombardment-MS-Analyse lieferten keinen Hinweis auf die Bildung von Produkten mit Defektstellen infolge unvollständiger Verzweigung, was die Leistungsfähigkeit des gewählten Verfahrens unterstreicht.

Im Anschluß an den letzten Kupplungsschritt wurde die PMP-Gruppe nach unserem modifizierten Verfahren oxidativ entfernt, ohne den resultierenden Alkohol zu oxidieren^[16]. Mit den so erhaltenen Dendronen der vierten Generation, **7a–c** (84–89%), kann eine Vielzahl chiraler Dendrimere durch Verankern dieser chiralen dendritischen Komponenten an einen polyfunktionellen Zentralbaustein aufgebaut werden. Als Beispiel für die Synthese eines Dendrimers mit C_3 -Symmetrie wurde Benzol-1,3,5-tricarbonsäurechlorid in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) in Benzol direkt an die Benzylalkohole **7a** ($R = H$) sowie **7b** ($R = Ph$) gekuppelt (Schema 2). Das Dendrimer der vierten Generation, **8a** (45 monomere Einheiten, 45 Chiralitätszentren, Molekülmasse: 7929 Da), wurde in 75% Ausbeute (101 mg) bei Raumtemperatur synthetisiert. Ausgehend von **7b**, das sterisch anspruchsvoller ist, mußte unter

Rückfluß erhitzt werden, um das zugehörige Dendrimer der vierten Generation, **8b** (45 monomere Einheiten, 90 Chiralitätszentren, Molekülmasse 11 354 Da), in 67% Ausbeute (130 mg) zu erhalten.

Die Identität und die Struktur dieser Dendrimere konnten durch die charakteristischen 1H -NMR-Verschiebungen der aromatischen Protonen des Kerns sowie die der Benzylprotonen der fokalen Gruppen zweifelsfrei belegt werden. So erhielt man mit **8b** diese beiden Signale als scharfe Singulets bei $\delta = 8.9$ bzw. 5.3 im Verhältnis 1:2 (Abb. 1a). Struktur und Reinheit der Verbindung wurden durch Ausschlußchromatographie (Abb. 1b) und matrixunterstützte Laserdesorptions/-ionisations-Flugzeit(MALDI-TOF)-Massenspektrometrie (Abb. 1c) bestätigt.

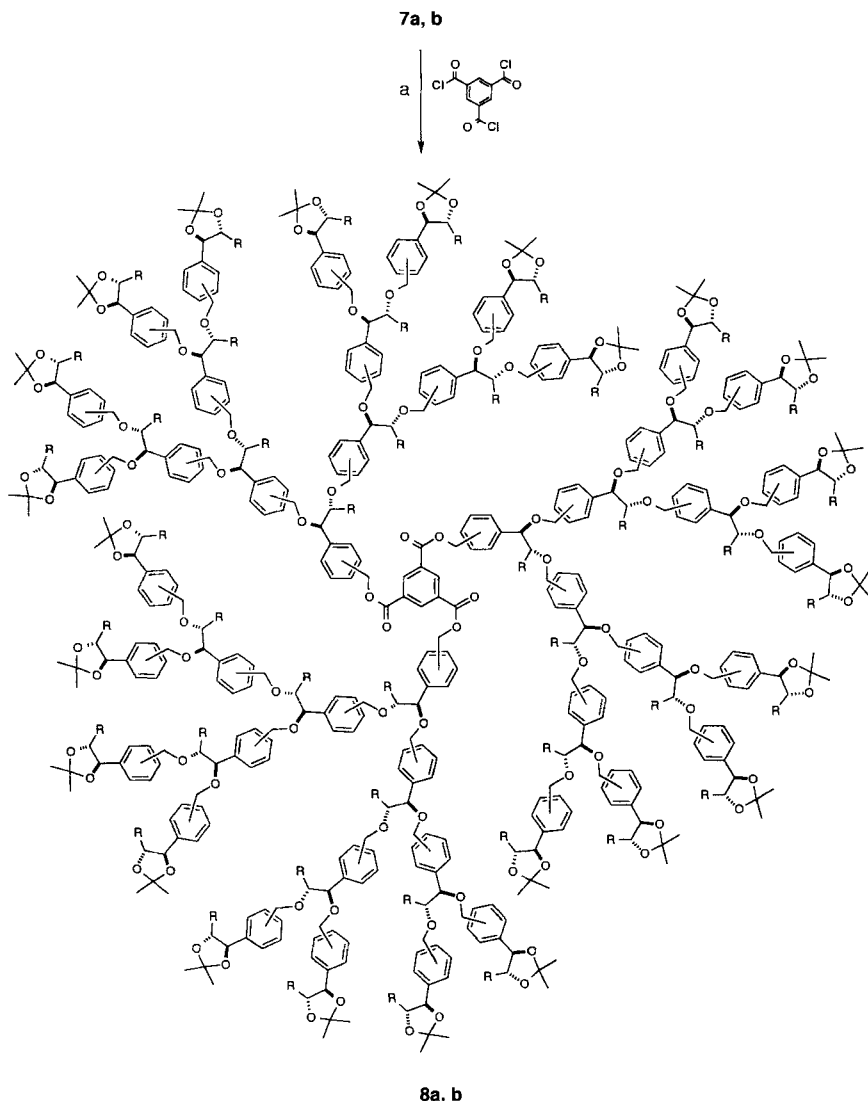
Uns ist somit die Entwicklung eines effizienten Verfahrens zur Synthese von chiralen Polyether-Dendrimern gelungen. Die hier beschriebenen Beispiele für Dendrimere mit C_3 -Symmetrie sind aus 45 chiralen Monomeren aufgebaut und weisen an der Oberfläche 24 Isopropylidengruppen auf. Die Natur verwendet α -Aminosäuren als Grundbausteine für die Proteinsynthese; unser Zugang zu asymmetrischen, dihydroxylierten Dendrimern liefert möglicherweise ein abiotisches Gegenstück, durch den beide optischen Antipoden von chiralen Makromolekülen mit

einem breitgefächerten Spektrum an Spacer-Funktionen, Verzweigungsmöglichkeiten und Oberflächenfunktionalitäten durch einfaches Verändern der 1,2-Diolmonomere aufgebaut werden können. Weitere Untersuchungen zur Anwendbarkeit dieser Klasse von Dendrimern zur chiralen Erkennung^[17] und zur Herstellung von C_3 -symmetrischen dendritischen Phosphanen als potentiellen Liganden für übergangsmetallkatalysierte asymmetrische Umsetzungen werden folgen.

Experimentelles

6a: 746 mg (1.3 mmol) **4a** und 3.8 g (6.25 mmol) **5a** in 60 mL Toluol wurden unter Stickstoff in einem Einhalskolben, der mit einer Dean-Stark-Apparatur verbunden war, gerührt. Die Lösung wurde 0.5 h unter Rückfluß erhitzt, und anschließend wurden drei KOH-Plättchen zugegeben (ca. 410 mg, 6.5 mmol; enthalten 15 Gew.-% H_2O). Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und abgebrochen, als keine Ausgangsverbindungen mehr nachweisbar waren; schritt die Reaktion zu langsam voran, wurde zusätzlich KOH zugegeben und eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt (insgesamt etwa 12 h). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in 25 mL CH_2Cl_2 gelöst, durch Celite filtriert und Flash-chromatographisch gereinigt (3.10 g, 88% Ausbeute; $R_f = 0.13$, EtOAc/Hexan 2/3).

8b: Unter Stickstoff wurden in einem Zweihalskolben mit Dean-Stark-Falle (gefüllt mit Molekularsieb) und Rückflußkühler 211 mg (0.057 mmol) **7b** und 19 mg (0.15 mmol) DMAP in 20 mL Benzol gelöst. Nach 2 h Rühren unter Rückfluß wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 4.52 mg (0.017 mmol) Benzol-1,3,5-tricarbonsäurechlorid zugegeben und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Flash-Chromatographie erhielt man 130 mg **8b** (67% Ausbeute; $R_f = 0.63$, EtOAc/Hexan 2/3). Darüber hinaus wurden 33 mg der Diestercarbonsäure isoliert (25% Ausbeute; $R_f = 0.13$, EtOAc/Hexan 2/3), die sich durch unvollständige Veresterung, vermutlich wegen Spuren an Wasser, gebildet hatte. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.90$ (s, 3H,



Schema 2. a) DMAP (3 Äquiv.), PhH, Raumtemperatur oder Rückfluß.

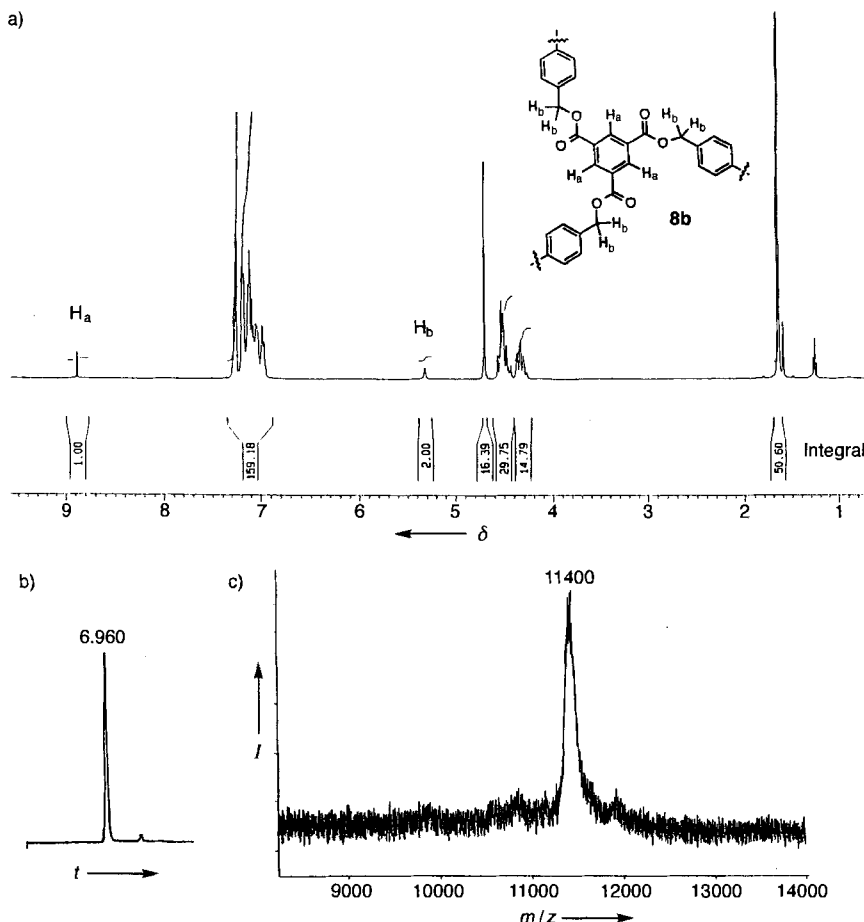


Abb. 1. Charakterisierung des Dendrimers **8b**. a) ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3); b) Ausschlusschromatogramm (Waters Styragel HR 3, 7.8×300 mm, 1 mL min^{-1} , THF); c) MALDI-TOF-Massenspektrum, Auflösung $\pm 0.1\%$.

$\text{C}_6\text{H}_3(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ar})_3$, 7.27–7.05 (m, 405H, $45 \times \text{C}_6\text{H}_4 + 45 \times \text{C}_6\text{H}_3$), 5.32 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ar})_3$), 4.70 (s, 48H, Methinprotonen der äußeren Schale), 4.57–4.27 (m, 126H, 42 Methinprotonen der inneren Schichten + $42 \times \text{OCH}_2\text{Ar}$), 1.65 (s, 72H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.64 (s, 72H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.80$ (CO); quartäre aromatische C-Atome: 138.61, 138.50, 138.44, 138.26, 137.87, 137.80, 137.70, 137.56, 137.49, 136.75, 135.71, 131.25 (Zentrum); aromatische Methin-C-Atome: 134.54 (Zentrum), 128.36, 128.18, 127.87, 127.78, 127.53, 126.98, 126.64, 126.59, 109.25 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 85.32, 85.25, 85.03, 84.98, 84.82, 84.65, 70.76, 70.60, 67.19 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 27.18 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 27.16 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3062, 2983, 1729$ (CO), 1454, 1371, 1236, 1167, 897, 700 cm^{-1} ; MS(MALDI-TOF): ber. für $\text{C}_{756}\text{H}_{732}\text{O}_{96} + \text{K}^+$: 11393, gef. 11400 $\pm 0.1\%$. C,H-Analyse: ber. für $\text{C}_{756}\text{H}_{732}\text{O}_{96}$: C 79.97, H 6.5; gef. C 79.79, H 6.65.

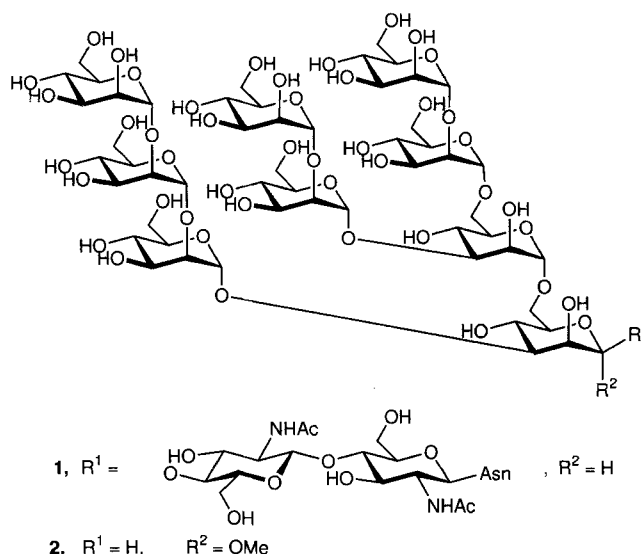
8a: Die Reaktion wurde analog zu der von **7b** mit **7a** (140 mg), allerdings bei Raumtemperatur, durchgeführt (101 mg, 75% Ausbeute; $R_f = 0.4$, Aluminiumoxid (IB-F), EtOAc/Hexan 1/1). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.92$ (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ar})_3$), 7.46–7.25 (m, 180H, $45 \times \text{C}_6\text{H}_4$), 5.39 (s, 6H, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ar})_3$), 5.06–5.02 (m, 24H, Methinprotonen der äußeren Schale), 4.72–4.33 (m, 105H, 21 Methinprotonen der inneren Schichten + $42 \times \text{OCH}_2\text{Ar}$ aller Schichten), 4.28–4.25 (m, 24H, Methylenprotonen der äußeren Schale), 3.80–3.51 (m, 42H, je beide Protonen der 21 Methylengruppen der inneren Schichten), 3.68–3.64 (m, 24H, Methylenprotonen der äußeren Schale), 1.53 (s, 72H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.47 (s, 72H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.82$ (CO); quartäre aromatische C-Atome: 139.80, 138.59, 138.50, 138.30, 138.27, 138.21, 138.18, 131.23 (Zentrum); aromatische Methin-C-Atome: 135.10 (Zentrum), 128.73, 127.84, 127.82, 127.75, 127.69, 127.39, 127.10, 126.18, 109.66 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 80.87, 80.37, 77.66, 75.18, 74.83, 73.29, 73.20, 72.97, 71.62, 71.56, 70.76, 70.55, 70.30, 67.23 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 26.60 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.95 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2985, 1729$ (CO), 1371, 1221, 1064, 820, 732 cm^{-1} ; MS(MALDI-TOF): ber. für $\text{C}_{486}\text{H}_{552}\text{O}_{96} + \text{Na}^+$: 7953; gef. 7949 $\pm 0.1\%$.

Eingegangen am 3. Juli 1995 [Z 8163]

Stichworte: Asymmetrische Synthesen · Chiralität · Dendrimere · Dihydroxylierung · Dirole

- [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) D. A. Tomalia, *Aldrichim. Acta* **1993**, 26, 91; c) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, *ibid.* **1992**, 25, 31; d) H.-B. Meikelburger, W. Jaworek, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1571; e) J. Issbner, R. Moors, F. Vögtle, *ibid.* **1994**, 106, 2507 bzw. **1994**, 33, 2413; f) „Generationally Directed Synthesis: Starburst Cascade Dendrimers and Hyperbranched Structures“, *Top. Curr. Chem.* **1993**, 165, 193; g) D. A. Tomalia, *Adv. Mater.* **1994**, 6, 1710; h) G. R. Newkome, *Advances in Dendritic Macromolecules*, JAI, Greenwich, CT, **1993**.
- [2] a) J. M. J. Fréchet, *Science* **1994**, 263, 1710; b) R. F. Service, *ibid.* **1995**, 267, 458.
- [3] a) R. G. Denkwalter, J. F. Kolc, W. J. Lukasavage, US-A 4410688, **1983** [*Chem. Abstr.* **1984**, 100, 103907p]; b) S. M. Aharoni, C. R. Crosby III, E. K. Walsh, *Macromolecules* **1982**, 15, 1093; c) S. M. Aharoni, N. S. Murthym, *Polym. Commun.* **1983**, 24, 132; d) H. E. Hudson, M. J. Damha, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2119; e) J. Shao, J. P. Tam, *ibid.* **1995**, 117, 3893; f) J. C. Spetzer, J. P. Tam, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1995**, 45, 78.
- [4] a) H. Brunner, S. Altmann, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2285; b) L. J. Twyman, A. E. Beezer, J. C. Mitchell, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4423; c) H.-F. Chow, L. F. Fok, C. C. Mak, *ibid.* **1994**, 35, 3547; d) H.-F. Chow, C. C. Mak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 16, 2223.
- [5] a) G. R. Newkome, X. Lin, C. D. Weis, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 957; b) S. Bauer, H. Fischer, H. Ringsdorf, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1658; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1589; c) R. Roy, D. Zanini, S. J. Meunier, A. Romanowska, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1869; d) J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, 266, 1226.
- [6] a) D. Seebach, J.-M. Lapierre, G. Greiveldinger, K. Skobridis, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 1673; b) D. Seebach, J.-M. Lapierre, K. Skobridis, G. Greiveldinger, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 457; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 440. Ein Dendrimer mit chiralem Zentralbaustein und achiralen Ästen wurde als Racemat synthetisiert; c) J. A. Kremers, E. W. Meijer, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4262.
- [7] H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhuize, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
- [8] Über einen ähnlichen achiralen Ansatz wurde vor kurzem berichtet und dieser von den Autoren „doppelt exponentielles Dendrimerwachstum“ genannt: T. Kawaguchi, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2159.
- [9] C. F. H. Allen, J. W. Gates, Jr., *Org. Synth.* **1955**, 3, 140.
- [10] G. A. Crispino, P. T. Ho, K. B. Sharpless, *Science* **1993**, 259, 64.
- [11] Dieses ungewöhnliche Verfahren stammt aus der frühen Zeit der Zuckerchemie in Deutschland [12]. Die beste heutige Methode zur Veretherung (NaH, DMF, kat. R_4NI) versagt bei Dendrimer-synthesen wegen der Bildung von unlöslichen Alkoholaten. Darüber hinaus entstehen die perbenzylierten Produkte unter den hier angewendeten Zemplén-Bedingungen [12a] ausgehend von kleineren, weniger oxygenierten Polyolen (z.B. Pentaerythrit und Methylglycoside) in viel geringeren Ausbeuten und der jeweilige erwartete Dibenzylether $\text{ArCH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ in größeren Mengen als unter den NaH/DMF-Bedingungen [H.-T. Chang, K. B. Sharpless, unveröffentlichte Ergebnisse]. Wir vermuten, daß unsere großen Polyetherpolyole die Oberfläche des festen KOH bedecken und als Fest/Flüssig-Phasentransferkatalysatoren die aktivierte Benzylverbindung ArCH_2X daran hindern, mit Hydroxid-Ionen zu reagieren. Wie dem auch sein mag: Die Zemplén-Veretherung ist die effektivste Methode, diese Polyether-Dendrimere aufzubauen.
- [12] a) G. Zemplén, Z. Csürös, S. Anyal, *Chem. Ber.* **1937**, 70, 1848; b) C. M. McCloskey, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1957**, 12, 137; c) H. G. Fletcher, *Methods Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 166; d) R. M. Hann, W. T. Haskins, C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 986.
- [13] Zur Methode des doppelt konvergierenden Wachstums siehe: K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4252.
- [14] a) D. R. Kronenthal, C. Y. Han, M. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2765; b) P. Jacob III, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, Jr., *ibid.* **1976**, 41, 3627.
- [15] Die Bromierung der Benzylalkohole **6a–c** verlief nach der Fréchet-Vorschrift ($\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$) [15a] zur Synthese von dendritischen Polyethern weniger zufrieden-

- denstellend, da in unserem Fall dabei auch die Isopropyliden-Schutzgruppen abgespalten wurden [15c]. a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638; b) K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *ibid.* **1985**, *107*, 7515; c) H. Hayashi, K. Nakanishi, C. Brandon, J. Marmur, *ibid.* **1973**, *95*, 8749.
- [16] Die Oxidation von Benzylalkoholen zu Aldehyden mit CAN wurde beschrieben: W. S. Trahanovsky, L. B. Young, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5777.
- [17] Da dieser Dendrimer typ unsymmetrische Verzweigungszentren aufweist, die zu Oberflächen mit höheren fraktalen Dimensionen führen [1 a, 3a, 17a–c], sollte es mit ihm möglich sein, eine chirale Umgebung zu erhalten. a) B. B. Mandelbrot, *Fractals: Form, Chance and Dimensions*, W. H. Freeman, New York, **1977**; *The Fractal Geometry of Nature*, W. H. Freeman, New York, **1982**; b) B. H. Kaye, *A Random Walk Through Fractal Dimensions*, VCH, Weinheim, New York, **1989**; c) A. B. Blumen, H. Schnörer, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 158; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 113. Eine vorläufige Untersuchung der Eigenschaften dieser Dendrimere ergab eine Beziehung zwischen der optischen Drehung und der Generationsnummer sowohl bei den Dendronen mit R = H als auch beim Dendrimer **8a**. Wir fanden eine annähernde Proportionalität von molarer optischer Drehung und Zahl der Monomer-Bausteine. Die molare optische Drehung pro Verzweigungssegment des PMP/Isopropyliden-geschützten Dendrims beträgt: 1. Generation -143° (molare Drehung -143° ; 1 Baustein; $[\alpha]_D^{25} = -45.6$ ($c = 3.0$ in CHCl_3)); 2. Generation -165° (molare Drehung -49° ; 3 Bausteine; $[\alpha]_D^{25} = -75.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)); 3. Generation -156° (molare Drehung -109° ; 7 Bausteine; $[\alpha]_D^{25} = -82.0$ ($c = 13.6$ in CHCl_3)); 4. Generation -189° (molare Drehung -283° ; 15 Bausteine; $[\alpha]_D^{25} = -105.2$ ($c = 4.25$ in CHCl_3)); Dendrimer **8a** -163° (molare Drehung -734° ; 45 Bausteine; $[\alpha]_D^{25} = -92.7^\circ$ ($c = 0.8$ in CHCl_3)).



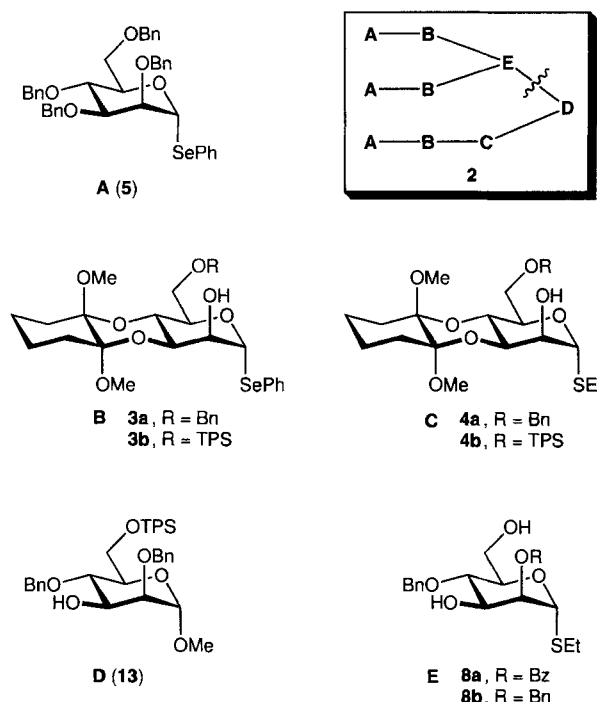
Kürzlich berichteten wir über die Einstellung der Reaktivität (Reaktivitäts-Tuning) von Glycosyldonoren durch selektive Einführung von unterschiedlichen Schutz- und Abgangsgruppen, wodurch eine hocheffiziente Synthese von Oligosacchariden möglich wird^[7]. Mit Blick auf die hierdurch verfügbaren vier Reaktivitätsstufen führten wir das Zielmolekül **2** retrosynthetisch auf die fünf Fragmente A–E zurück (Schema 1)^[8]. Die

Synthese des Nonamannan-Fragmentes eines stark mannosehaltigen Glycoproteins**

Peter Grice, Steven V. Ley*, Jörg Pietruszka und Henning W. M. Pripke

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrom) ist eine bösartige retrovirale Krankheit, die sich durch eine charakteristische Immunsuppression mit Begleitsymptomen wie gesteigerter Anfälligkeit für Infektionen, sekundäre Neoplasmen und neurologische Symptome auszeichnet. Trotz intensiver internationaler Forschungsbemühungen ist diese durch den HIV (human immunodeficiency virus) verursachte Erkrankung des Immunsystems bisher nicht heilbar. So ist sie in den Vereinigten Staaten die derzeit vierthäufigste Todesursache bei Männern im Alter zwischen 15 und 54 Jahren^[1].

Für die HIV-Infektion spielt das stark glycosylierte Oberflächen-Glycoprotein gp120 eine entscheidende Rolle, denn es ist sowohl für die Anbindung an und das Eindringen des Virus in die Zellen als auch für die antivirale Immunantwort essentiell. Nach neueren Forschungsergebnissen sind Glycane der Virus-hülle mögliche Angriffspunkte für eine Immuntherapie und/oder für die Entwicklung eines Impfstoffes^[2]. Bisher wurden 29 N-gebundene Oligosaccharide identifiziert^[3], wovon die meisten vom Mannosid-Typ sind, wie das häufig vorkommende Undecasaccharid **1**^[4]. Im Hinblick auf die bemerkenswerte In-vitro-Aktivität von Antikörpern gegen den Nonamannanrest im HIV-1-Glycoprotein gp120^[5] ist die Synthese dieses Oligosaccharids von besonderem Interesse^[6]. Wir beschreiben hier die Herstellung des Modell-Nonasaccharids **2** unter Anwendung der in unserer Gruppe für die Oligosaccharidsynthese entwickelten Cyclohexan-1,2-diacetal(CDA)-Methode^[7].



Schema 1. Für die Synthese von **2** (schematische Darstellung rechts oben) benötigte Bausteine A–E.

Kupplung eines Pentasacchariddonors an einen Tetrasaccharid-acceptor zum Nonasaccharid sollte der letzte Schritt der Synthese sein. Die Synthesen der beiden Fragmente sollten problemlos verlaufen, da die CDA-Schutzgruppe die Reaktivität von Glycosyldonoren im Vergleich zu der von per-O-benzylierten Verbindungen herabsetzt (Reaktivität $A > B$)^[7]. Eine weitere Reaktivitätsabstufung wurde durch Nutzung der höheren Reaktivität von Phenylseleno-Glycosiden im Vergleich zu der der

[*] Prof. Dr. S. V. Ley, Dr. P. Grice, Dr. J. Pietruszka, Dr. H. W. M. Pripke
University of Cambridge, Department of Chemistry
Lensfield Road, GB-Cambridge CB21EW (Großbritannien)
Telefax: Int. +1223/336-442

[**] Cyclohexan-1,2-diacetale in Synthesis, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde gefördert vom BP Research Endowment (S. V. L.), vom Zeneca Strategic Research Fund, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Postdoktorandenstipendium für J. P.) und von Schering Agrochemicals Ltd, jetzt AgrEvo (H. W. M. P.). – 1.–3. Mitteilung: [7a–c].