

gereinigt (Kieselgel, Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$). Die Verbindungen wurden in der Reihenfolge Peptid-[2]rotaxan (**8** oder **9**), nicht umgesetztes Peptid **7** und [2]-Catenan eluiert.

Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten für **8**: Ausbeute 635 mg (62%); Schmp. 219°C; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 38.90, 41.25, 43.11, 48.91, 56.10, 65.88, 125.80, 126.64, 127.41, 128.12, 128.36, 128.42, 128.60, 130.19, 134.31, 136.93, 139.95, 140.87, 165.68, 168.76, 169.35, 170.25, 171.39$; FAB-MS (*mNBA*-Matrix): m/z : 1040 [$(\text{Rotaxan} + \text{H})^+$], 535 [$(\text{Makrocyclus} + \text{H})^+$]; C,H,N-Analyse ber. für $\text{C}_{64}\text{H}_{58}\text{O}_8\text{N}_6$: C 74.0, H 5.6, N 8.1, O 12.3; gef.: C 73.9, H 5.7, N 7.8, O 12.1.

Ausgewählte spektroskopische und physikalische Daten für **9**: Ausbeute 350 mg (34%); Schmp. 230°C (Zers.); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 41.17, 42.16, 42.59, 49.72, 58.55, 68.16, 125.60, 127.20, 127.46, 127.70, 128.37, 128.45, 128.76, 129.03, 137.99, 139.01, 140.22, 149.35, 163.66, 169.02, 169.38, 171.32$; FAB-MS (*mNBA*-Matrix): m/z : 1042 [$(\text{Rotaxan} + \text{H})^+$], 535 [$(\text{Makrocyclus} + \text{H})^+$]; C,H,N-Analyse ber. für $\text{C}_{62}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{N}_8$: C 71.5, H 5.4, N 10.8, O 12.3; gef.: C 71.8, H 5.65, N 10.4, O 12.0. Zwar enthalten die zentralen Peptide von **8** und **9** eine schwache Esterbindung, doch fragmentieren die Rotaxane im Massenspektrometer nicht am Peptidfaden, sondern am Makrocyclus unter Bildung eines geladenen Fragments. Die makrocyclische Hülle schützt das Peptid also sogar unter den Bedingungen der FAB-Massenspektrometrie vor dem Abbau.

Eingegangen am 21. August 1996 [Z 9478]

Stichworte: Rotaxane · Makrocyclen · Peptide · Selbstorganisation · Wasserstoffbrücken

- [1] F. B. Dean, A. Stasiak, T. Koller, N. R. Cozzarelli, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 4975–4983.
- [2] D. W. Sumners, *The Role of Knot Theory in DNA Research in Geometry and Topology* (Hrsg.: C. McCrory, T. Schifrin), Marcel Dekker, New York, **1987**, S. 297–318.
- [3] C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage in *Bioorganic Chemistry Frontiers* (Hrsg.: H. Dugas), Springer, Berlin, **1991**, Bd. 2, S. 195–248.
- [4] A. D. Bates, A. Maxwell, *DNA Topology*, Oxford University Press, New York, **1993**.
- [5] C. Liang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11189–11190.
- [6] C. Liang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4201–4213.
- [7] F. Takusagawa, S. Kamitori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8945–8946.
- [8] C. Liang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3588–3589.
- [9] A. J. Laphorn, D. C. Harris, A. Littlejohn, J. W. Lustbader, R. E. Canfield, K. J. Machin, F. J. Morgan, N. W. Isaacs, *Nature* **1994**, *369*, 455–461.
- [10] N. Q. McDonald, W. A. Hendrickson, *Cell* **1993**, *73*, 421–424.
- [11] M. P. Schlunegger, M. G. Grüter, *J. Mol. Biol.* **1993**, *231*, 445–458.
- [12] J. Murray-Rust, N. Q. McDonald, T. L. Blundell, M. Hosang, C. Oefner, F. Winkler, R. A. Bradshaw, *Structure* **1993**, *1*, 153–159.
- [13] N. C. Seeman, *DNA Cell Biol.* **1991**, *10*, 475–486.
- [14] J. Chen, N. C. Seeman, *Nature* **1991**, *350*, 631.
- [15] Y. Zhang, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1661–1669.
- [16] B. H. Robinson, N. C. Seeman, *Protein Eng.* **1987**, *1*, 295–300.
- [17] D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725–2828.
- [18] A. G. Johnston, D. A. Leigh, R. J. Pritchard, M. D. Deegan, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1324–1327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1209–1212.
- [19] A. G. Johnston, D. A. Leigh, L. Nezhat, J. P. Smart, M. D. Deegan, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1327–1331; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1212–1216.
- [20] A. G. Johnston, D. A. Leigh, A. Murphy, J. P. Smart, M. D. Deegan, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10662–10663.
- [21] Der Mechanismus für die Bildung von Catenanen, wie er von Vögtle et al. [36] für die Hunter-Vögtle-Catenane vorgeschlagen wurde (Bindung eines Säurechlorids im Inneren des Hohlraums eines Amidmakrocyclus), trifft für die Bildung von Benzylamid-Catenanen nicht zu: Die Bindungskonstanten von Säurechloriden an Benzylamid-Makrocyclen ($< 10 \text{ M}^{-1}$) sind mindestens um zwei Größenordnungen zu klein.
- [22] J. Otera, N. Dan-oh, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5307–5311.
- [23] D. A. Leigh, K. Moody, J. P. Smart, K. J. Watson, A. M. Z. Slawin, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 326–331; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 306–310.
- [24] E. M. Arnett, E. J. Mitchell, T. S. S. R. Murty, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3875–3891.
- [25] C. A. Hunter, D. H. Purvis, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 779–782; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 792–795.
- [26] Das deutlich unterschiedliche Verhalten der Isophthaloyl- und der Pyridylrotaxane in polaren Lösungsmitteln beruht nicht auf den stärkeren Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen im Pyridylrotaxan, sondern auf den unterschiedlichen Anordnungen der Wasserstoffbrücken, die in der Isophthaloyl-Einheit, nicht aber in der Pyridyl-Einheit möglich sind [19–25].
- [27] S. Ottens-Hildebrandt, M. Nieger, K. Rissanen, J. Rouvinen, S. Meier, G. Harder, F. Vögtle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 777–778.

- [28] H. Adams, F. J. Carver, C. A. Hunter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 809–810.
- [29] R. Taylor, O. Kennard, W. Versichel, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5761–5766.
- [30] P. Murray-Ruat, J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1018–1025.
- [31] G. A. Jeffrey, W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer, Berlin, **1991**.
- [32] D. A. Tomalia, H. D. Durst, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 193–313.
- [33] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, M. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, G. Polidori, *J. Appl. Crystallogr.*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [34] Molecular Structure Corporation, TEXSAN, Texray Structure Analysis Package, **1985** und **1992**, MSC 3200A Research Forest Drive, The Woodlands, TX 77381, USA.
- [35] a) F. Vögtle, M. Händel, S. Meier, S. Ottens-Hildebrandt, F. Ott, T. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1995**, 739–743; b) F. Vögtle, R. Jäger, M. Händel, S. Ottens-Hildebrandt, W. Schmidt, *Synthesis* **1996**, 353–356; c) F. Vögtle, R. Jäger, M. Händel, S. Ottens-Hildebrandt, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 225–232; d) F. Vögtle, M. Händel, R. Jäger, S. Meier, G. Harder, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 640–643; e) R. Jäger, M. Händel, J. Harren, K. Rissanen, F. Vögtle, *Liebigs Ann.* **1996**, 1201–1207.
- [36] a) S. Ottens-Hildebrandt, S. Meier, W. Schmidt, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1818–1821; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1767–1770; b) F. Vögtle, T. Dünnwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 451–460.
- [37] Kristalldaten von **9**: $\text{C}_{62}\text{H}_{57}\text{O}_{8.5}\text{N}_8$, $M_r = 1050.18$, klarer Kristall; Abmessungen $0.15 \times 0.2 \times 0.66 \text{ mm}^3$, monoklin, Raumgruppe $P2_1/n$ (Nr. 14), $a = 18.172(2)$, $b = 16.874(4)$, $c = 18.259(38) \text{ \AA}$, $\beta = 92.34(1)^\circ$, $V = 5594(1) \text{ \AA}^3$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.247 \text{ g cm}^{-3}$, $Z = 4$; 8950 Reflexe wurden gemessen, davon 8645 unabhängige. Diffraktometer Rigaku AFC7S, $2\theta_{\text{max}} = 120.1^\circ$, CuK_α -Strahlung, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$, $T = 296 \text{ K}$. Die Struktur wurde mit Direkten Methoden bestimmt (SIR92) [33] und mit der Kleinsten-Fehlerquadrate-Methode verfeinert (TEXSAN [34]); $R = 0.061$ und $R_w = 0.045$ für 713 Parameter. Alle Wasserstoffatome wurden an chemisch sinnvollen Positionen plaziert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100060“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ, UK (Telefax: Int. +1223/336033; E-mail: deposit@chemcrys.cam.ac.uk).

Konvergente Synthese von Dendrimeren mit Kohlenhydrat-Einheiten**

Peter R. Ashton, Sue E. Boyd, Christopher L. Brown, Narayanaswamy Jayaraman und J. Fraser Stoddart*

Monodispersität, hohes Molekulargewicht und nanoskopische Abmessungen sind unverwechselbare Charakteristika von Dendrimeren. Infolge des wachsenden Interesses an der Synthese solcher Verbindungen kam eine zusehends breitere Palette von Bausteinen zum Einsatz.^[1] In der Glycobiologie nutzt man Neoglykonjugate^[2] als effektives Werkzeug zum Studium von Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen und verfügt somit über neue Möglichkeiten zum Erkennen unterschiedlicher Neoglycosysteme.^[3] Diesbezüglich sind Dendrimere, die über Kohlenhydrat-Einheiten mit wohldefinierten und zudem vorherbestimmbaren Strukturmerkmalen verfügen, ein wichtiger Ansatz zur Entwicklung neuartiger und effizienterer Neoglykonjugate. Man hat beispielsweise Grund zu der Annahme, daß solche zuckerfunktionalisierten Dendrimere andere biologische Antworten hervorrufen, als man sie von Cluster-Glycosiden

[*] Prof. J. F. Stoddart, P. R. Ashton, Dr. S. E. Boyd, Dr. C. L. Brown, Dr. N. Jayaraman
School of Chemistry, University of Birmingham
Edgbaston, GB-Birmingham, B12 2TT (Großbritannien)
Telefax: Int. +121/414-3531
E-mail: j.f.stoddart@bham.ac.uk

[**] Synthetic Carbohydrate Dendrimers, 2. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Engineering and Physical Sciences Research Council und vom Biotechnology and Biological Sciences Research Council unterstützt. – 1. Mitteilung: Lit. [5].

kennt, die an einem oligomeren oder polymeren Rückgrat verankert sind.^[4]

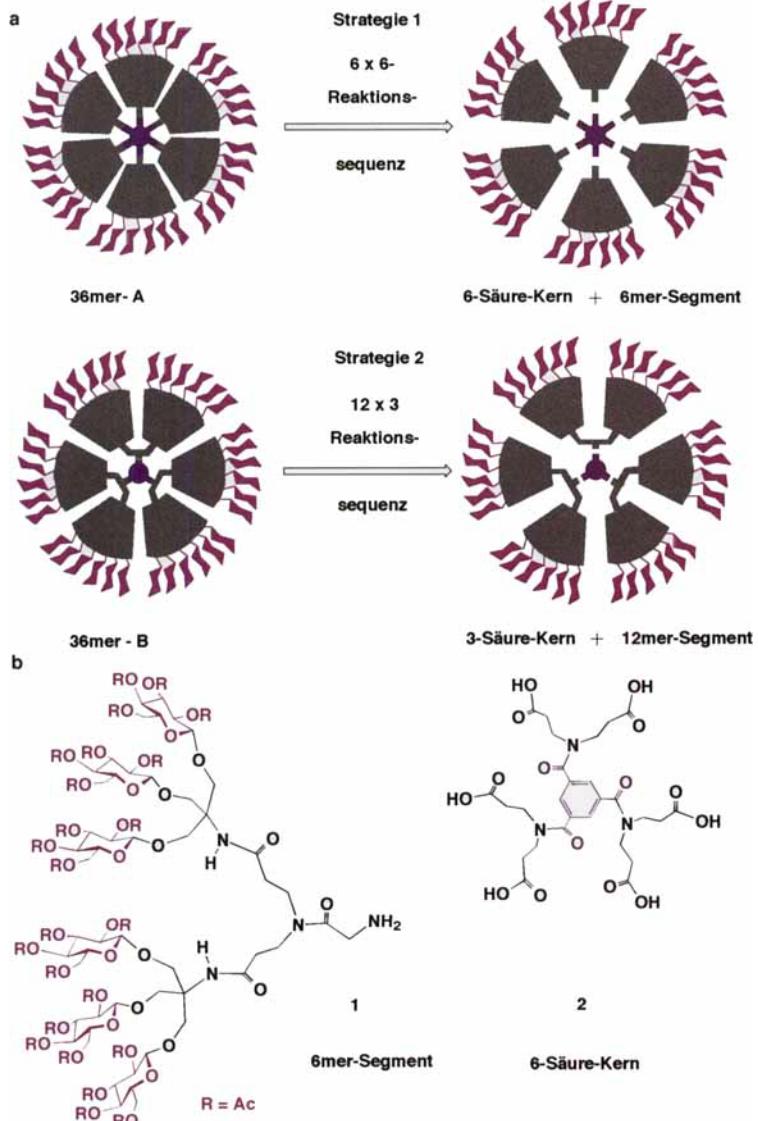
Kürzlich haben wir eine hochkonvergente Synthese zuckerfunktionalisierter Dendrimere mit vollständig homogener Struktur beschrieben.^[5] Wir berichten nun über die Herstellung noch größerer dendritischer Kohlenhydratderivate, wobei zwei eng verwandte, aber dennoch unterschiedliche Strategien genutzt wurden. Im Verlauf der Synthese wurden wir erstmals mit dem Problem konfrontiert, daß wegen mangelnder Reaktivität des Kern-Bausteins das Dendrimer nur unvollständig aufgebaut wurde. Die beiden hier beschriebenen Dendrimere^[6] enthalten 24 bzw. 36 periphere D-Glucopyranosid-Einheiten an einem Gerüst mit zwei unterschiedlichen Verzweigungspunkten, jedoch mit gleichem Kern.

In Schema 1a sind die beiden zur konvergenten Synthese zweier eng verwandter „36mers“^[6] verfolgten Strategien skizziert. Strategie 1 liegt die Überlegung zugrunde, daß aus sechs Moläquivalenten eines dendritischen Segments, das sechs Monosaccharid-Gruppen und eine focale reaktive Funktionalität hat (6mer-Segment), und einem Moläquivalent eines hexavalenten

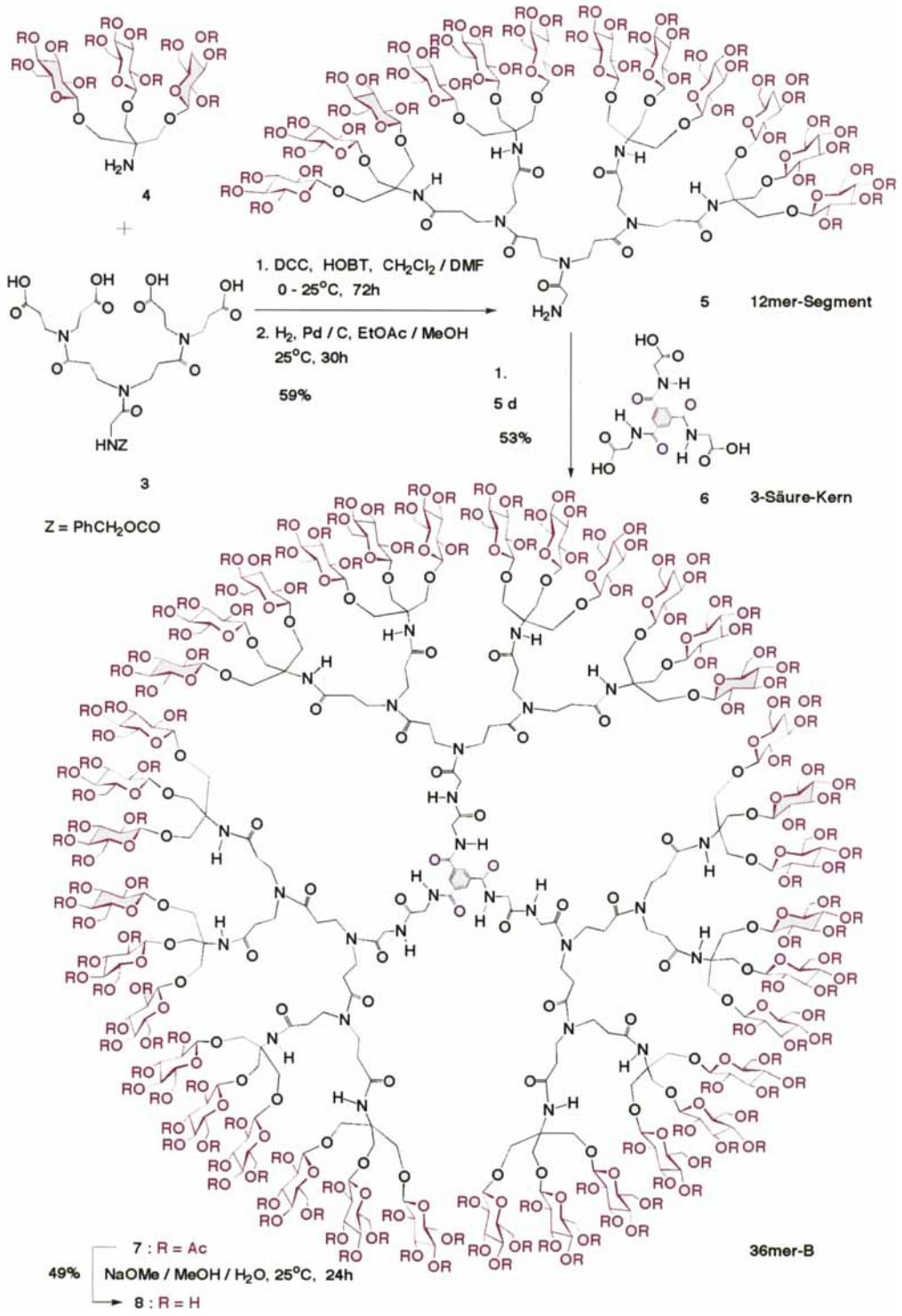
Kern-Moleküls (6-Säure-Kern) in einer „6 × 6“-Reaktionssequenz ein 36mer (36mer-A) entstehen sollte. Bei Strategie 2 liefert eine „12 × 3“-Reaktionssequenz aus drei Moläquivalenten eines dendritischen Segments mit 12 Monosaccharid-Einheiten an seiner Peripherie (12mer-Segment) und einem Moläquivalent eines trivalenten Kern-Moleküls (3-Säure-Kern) ebenfalls ein 36mer (36mer-B). Die Strukturelemente der Dendrimere wurden wie folgt aufgebaut: Als Glycosylacceptor diente N-geschütztes Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS); in geeigneter Weise geschützte 3,3'-Glycinamidodipropionsäure führte zu weiteren Verzweigungen, und als Kern-Molekül wurde 1,3,5-Tricarbonsäurebenzol eingesetzt, entweder als ein mit 3,3'-Imidodipropionsäure erweiterter Kern oder als eine mit Glycin funktionalsierte Zentraleinheit.

Zunächst haben wir die Synthese des Dendrimers höherer Generation in Angriff genommen, indem durch Knüpfung von Amidbindungen in Gegenwart von DCC/HOBT (DCC = *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, HOBT = Hydroxybenzotriazol) der 6-Säure-Kern **2**^[7] (Schema 1 b) mit dem 6mer-Segment **1**^[8] verbunden wurde. Das Rohprodukt der Umsetzung^[8] von **2** mit neun Äquivalenten **1** wurde mit Gelpermeationschromatographie (GPC) untersucht.^[9] Das MALDI-TOF-Massenspektrum^[10] der Hauptfraktion (52%) zeigte, daß es sich bei der neuen Verbindung um ein lediglich tetrasubstituiertes 24mer und nicht um das gewünschte hexasubstituierte 36mer handelt. Das berechnete Molekulargewicht des 24mers beträgt 10184 Da, das MALDI-TOF-massenspektroskopisch bestimmte 10139 Da. Sowohl im ¹H-NMR- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum (389 K^[11] bzw. Raumtemperatur) beobachtet man alle Signale^[12] der entsprechenden Kohlenhydrat- bzw. Nichtkohlenhydratatome. Die Carbonsäure-Protonen der Kern-Region des 24mers liefern ein leicht verbreitetes Signal bei δ = 12.2 (¹H-NMR, Raumtemperatur).^[13] Weitere Versuche, diese freien Carboxygruppen mit **1** zu funktionalisieren, führten laut MALDI-TOF-Massenspektren nur zum pentasubstituierten 30mer. Auch bei Aktivierung der Carboxygruppen des Kern-Moleküls als Pentafluorphenylester statt durch DCC/HOBT wurden lediglich Produktgemische erhalten, in denen MALDI-TOF-massenspektroskopisch kein höheres als das pentasubstituierte 30mer nachgewiesen werden konnte. Diese Befunde deuten darauf hin, daß eine sterische Überfrachtung der Kern-Region, die sich im Verlauf des Wachstums des Dendrimers ergibt, eine vollständige Substitution des Kern-Moleküls verhindert.

In Anbetracht des Scheiterns der Bemühungen, **2** vollständig zu substituieren, wurde die alternative Strategie 2 (Schema 1 a) zum Aufbau des eng verwandten dendritischen 36mers **7** verfolgt. Dazu wurde zunächst das 12mer-Segment **5** aus der Tetracarbonsäure **3** synthetisiert (Schema 2),^[14] indem diese mit **4** zu einer N-geschützten Zwischenstufe gekuppelt wurde, die nach Hydrierung das Amin **5** gab. Verknüpfung von **5** mit der Tricarbonsäure **6**^[5] nach der DCC/HOBT-Methode lieferte ein Rohprodukt, das durch GPC präparativ in eine Hauptfraktion (53%) und wenige Nebenfraktionen mit größeren Retentionszeiten aufgetrennt wurde. Aus einem Vergleich der Retentionszeit der Hauptfraktion mit den Zeiten der bislang von uns hergestellten dendritischen Segmente und Dendrimere läßt sich ein Molekulargewichtsbereich ableiten, der mit dem gewünschten



Schema 1. a) Schematische Darstellung der Retrosynthese, die zu den beiden bei der Herstellung von 36mer-A und 36mer-B verfolgten Strategien führt. b) Segmente und Kern-Moleküle, die zur Synthese von 36mer-A nach Strategie 1 verwendet wurden. Die zum Aufbau von 36mer-B nach Strategie 2 eingesetzten Verbindungen sind in Schema 2 gezeigt.

Schema 2. Synthese von 8 nach der in Schema 1a skizzierten 12×3 -Reaktionssequenz.

36mer 7 ($M_{\text{ber.}} = 14965$ Da) in Einklang ist. ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (389 K bzw. Raumtemperatur) spiegeln die hochsymmetrische Struktur von 7 wider. Das MALDI-TOF-Massenspektrum zeigt ein Signal bei m/z 13857 Da, was 7 nach dem Verlust eines trisglucosylierten Amin-Fragments ($M_r = 1109$) entspricht. Das intensivste Signal im hochmolekularen Bereich des Spektrums liegt bei m/z 12825 Da und entspricht dem einer Spezies, die durch zweifache Abspaltung trisglucosylierter Aminogruppen aus 7 entsteht. Abspalten der O-Acetylgruppen nach der Methode von Zemplén lieferte das

vollständig entschützte 36mer 8, das im GPC rascher als die zuvor analysierten Dendrimere niedrigerer Generation und mit einem scharfen, symmetrischen Signal eluierte.^[15]

Um einen Eindruck von der dreidimensionalen Struktur des O-acetylierten 36mers 7 zu erhalten, haben wir mit dem Computerprogramm Macro-model^[16] ein CPK-Modell von 7 erstellt (Abb. 1). Der Durchschnittsradius in der Ebene des Benzolrings wurde zu 22 Å und das durchschnittliche Molekülvolumen zu etwa 13890 Å³ bestimmt.

Wir haben hier über zwei eng verwandte Strategien zum Einbau von Monosaccharid-Einheiten in Dendrimere höherer Generation berichtet. Sterische Hinderung und das Auffüllen der Zwischenräume in der Kern-Region sind zumindest zwei Faktoren, mit denen man bei diesen konvergenten Ansätzen den unvollständigen Umsatz des Kern-Moleküls erklären kann. Aber nicht nur die Dendrimere, sondern auch die anderen im Verlauf ihrer Synthese anfallenden Verbindungen eröffnen einen leichten Einstieg in die Herstellung unterschiedlichster dendritischer Neoglykonjugate.

Experimentelles

5: Eine Lösung von 4 [5] (0.79 g, 0.71 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) wurde in einer N_2 -Atmosphäre unter Rühren zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 3 [14] (0.10 g, 0.16 mmol), DCC (0.15 g, 0.71 mmol) und HOBT (0.096 g, 0.71 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1/1; 15 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, nacheinander mit 3proz. wässriger HCl (20 mL), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 mL) sowie Wasser (10 mL) gewaschen und getrocknet. Einigen der organischen Lösung im Vakuum lieferte

ein Rohprodukt, aus dem durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 8/2) das N-Benzylloxycarbonyl-geschützte Derivat von 5 als Pulver isoliert wurde (0.51 g, 65%). Eine Lösung dieses Derivats (0.50 g, 0.10 mmol) in EtOAc/MeOH (1/1, 15 mL) wurde 36 h an Pd/C (10%) hydriert. Nachdem die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert und eingeeengt worden war, erhielt man 5 (0.44 g, 99%) als farbloses schaumartiges Pulver. $[\alpha]_D^{23} = -17.6$ ($c = 1.05$, CHCl_3); MALDI-TOF-MS: m/z : 4914 [$\text{M} + \text{K}$]⁺; ^1H -NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) [17]: $\delta = 1.92, 1.96, 2.01, 2.02$ (14H, 4 × s), 2.52 (12H, b), 3.65 (12H, b), 3.73 (12H, d), 3.94 (12H, m), 4.13 (26H, b), 4.28 (12H, b), 4.67 (12H, bd), 4.88 (12H, bt), 5.01 (12H, bt), 5.24 (12H, bt), 6.71 (4H, b); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CD_3COCD_3): $\delta = 20.5 - 21.2, 28.6 - 30.9, 60.1, 62.7, 67.8, 69.1, 72.2, 72.3, 73.2, 101.8, 154.0, 169.9 - 170.9$; Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{204}\text{H}_{284}\text{N}_8\text{O}_{127}$ (4878.20): C 50.18, H 5.86, N 2.30; gef.: C 50.09, H 5.87, N 2.47.

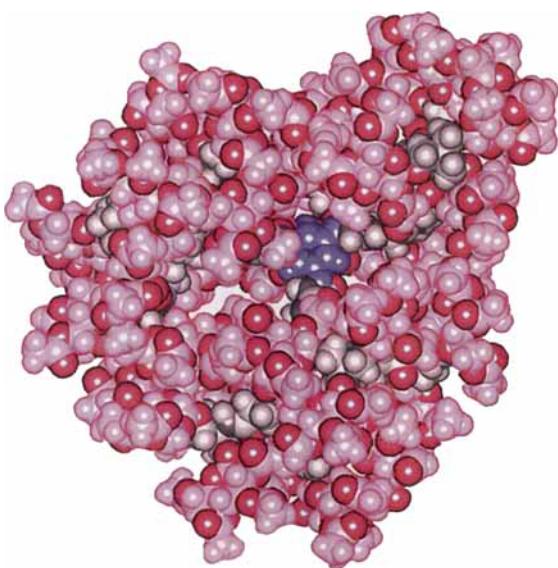


Abb. 1. Berechnetes CPK-Modell von 7.

7: Eine Lösung von **5** (400 mg, 0.082 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde in einer N_2 -Atmosphäre unter Röhren zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von **6** [5] (9.1 mg, 0.024 mmol), DCC (17 mg, 0.082 mmol) und HOBT (11 mg, 0.082 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1/1; 15 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 5 d bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und wie für **5** beschrieben aufgearbeitet. Aus dem erhaltenen Rohprodukt wurde gelpermeationschromatographisch **7** isoliert (190 mg, 53%). $[\alpha]_D^{23} = -19.0$ ($c = 1.06$, CHCl_3); MALDI-TOF-MS: m/z : 13857 [$M - \text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{O}_{39}\text{N}$] $^+$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 389 K, CD_3SOCD_3): $\delta = 1.94, 1.98, 2.02, 2.03$ (ca. 432 H, 4 \times s), 2.37 (24 H, b), 2.63 (12 H, b), 3.47 (12 H, b), 3.55 (24 H, b), 3.72 (36 H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.92 (36 H, b), 3.98 (36 H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.10 (36 H, dd), 4.12 (12 H, s), 4.20 (36 H, dd, $J = 5.1, 12.3$ Hz), 4.65 (36 H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.80 (36 H, t, $J = 7.8, 9.4$ Hz), 4.92 (36 H, t, $J = 9.4$ Hz), 5.19 (36 H, t, $J = 9.4$ Hz), 6.65 (12 H, b), 7.47 (6 H, b), 8.49 (3 H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, 304 K, CD_3SOCD_3): $\delta = 19.6, 19.7, 19.8, 39.0-42.0, 60.0, 62.7, 68.6, 69.2, 71.8, 72.1, 73.1, 101.4, 129.2, 140.3, 152.6, 169.0-172.0$; Elementaranalyse: ber. für $\text{C}_{62}\text{H}_{86}\text{N}_{27}\text{O}_{387}$ (14961.69): C 50.29, H 5.79, N 2.53; gef.: C 50.60, H 5.63, N 2.60.

8: (100 mg, 0.007 mmol) wurde mit 1 M NaOMe in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1, 10 mL) in 24 h entschützt. Nach Neutralisation mit Amberlite IR-120 (H^+ -Form) und Eindringen der Lösung lieferte eine GPC-Reinigung das vollständig desacytierte Produkt **8** (30 mg, 49%). $[\alpha]_D^{23} = -20.0$ ($c = 1.16$, H_2O); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 389 K, CD_3SOCD_3): $\delta = 2.42$ (12 H, b), 2.65 (24 H, b), 3.09 (36 H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.21 (72 H, b), 3.23 (36 H, b), 3.54 (72 H, b), 3.72 (36 H, d, $J = 11.5$ Hz), 3.87 (36 H, d), 4.08 (48 H, d), 4.25 (36 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.84, 7.59, 8.46 (18 H, b), 8.49 (3 H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, 304 K, CD_3SOCD_3): $\delta = 33.5-44.9, 59.7, 60.9, 67.4, 69.9, 73.4, 76.5, 76.7, 105.8, 128.8, 137.7, 168.8-173.6$.

Eingegangen am 21. Oktober,
veränderte Fassung am 30. Dezember 1996 [Z 9675]

Stichworte: Dendrimere · Glykokonjugate · Glycoside · Kohlenhydrate

- [1] a) D. A. Tomalia, H. D. Durst, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *165*, 193–313; b) J. Issberner, R. Moors, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2507–2514; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2413–2420; c) N. Ardoine, D. Astruc, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 875–909; d) G. R. Newkome, C. N. Moorefield in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 10 (Hrsg.: D. N. Reinhoudt), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 777–832; e) J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker in *Comprehensive Polymer Science* (Hrsg.: S. L. Aggarwal, S. Russo), **1996**, S. 140–201; f) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules. Concepts, Syntheses, Perspectives*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [2] a) Y. C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 321–327; b) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97–130; c) *Neoglycoconjugates: Preparation and Applications* (Hrsg.: Y. C. Lee, R. T. Lee), Academic Press, San Diego, **1994**.
- [3] a) R. Roy, D. Zanini, S. J. Meunier, A. Romanowska, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1869–1872; b) R. Roy, D. Zanini, S. J. Meunier, A. Romanowska, *ACS Symp. Ser.* **1994**, *560*, 104–119; c) K. Aoi, K. Itoh, M. Okada, *Macromolecules* **1995**, *28*, 5391–5393; d) T. K. Lindhorst, C. Kieburg, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2083–2086; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1953–1956; e) T. K. Lindhorst, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, *44*, 1073–1079.

- [4] Für Beispiele zu Polymeren, die mit mehreren Saccharid-Einheiten verknüpft sind, und deren biologische Aktivitäten siehe: a) S. Sabesan, J. Düüs, S. Neira, P. Domaille, S. Kelm, J. C. Paulson, K. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8363–8375; b) R. Roy, F. D. Tropper, A. Romanowska, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1611–1613; c) S. I. Nishimura, T. Furuike, K. Matsuoka, K. Maruyama, K. Nagata, K. Kurita, N. Nishi, S. Tokura, *Macromolecules* **1994**, *27*, 4876–4880; d) G. B. Sigal, M. Mammen, G. Dahmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3789–3800; e) K. H. Mortell, R. S. Weathermann, L. L. Kiessling, *ibid.* **1996**, *118*, 2297–2298.
- [5] P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, N. Jayaraman, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1115–1128.
- [6] Angesichts der Schwierigkeiten, diese Dendrimere gemischter Generationen nach der einheitlichen Dendrite empfohlenen Nomenklatur (G. R. Newkome, G. R. Baker, J. K. Young, J. G. Trayham, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1993**, *31*, 641–651) zu benennen, bezeichnen wir sie einfach als „*n*-mer“, wobei *n* die Zahl der peripheren Monosaccharid-Einheiten im Molekül ist.
- [7] Der Hexamethyleneester von **2**, der als farbloses Öl bei der Umsetzung von 3,3'-Iminobismethylpropionat [5] mit Benzotrichcarbonsäurechlorid in CH_2Cl_2 in Gegenwart von Et_3N anfiel, wurde mit 2 M NaOH und MeOH hydrolysiert. Dabei erhielt man **2** als schaumartigen Feststoff in 72 % Ausbeute.
- [8] Eine Lösung von **1** [5] (330 mg, 0.125 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) wurde in einer N_2 -Atmosphäre unter Röhren zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von **2** (9 mg, 0.014 mmol), DCC (23 mg, 0.112 mmol) und HOBT (15 mg, 0.112 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1/1; 10 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 5 d bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und anschließend wie für **5** unter *Experimentelles* beschrieben aufgearbeitet.
- [9] Die GPC-Analysen der vollständig (Acetyl)-geschützten Dendrimere wurden an mit Phenogel (500 sowie 1000 Å, Phenomex, Cheshire, Großbritannien) gefüllten semipräparativen Säulen (300 × 7.80 mm) mit einem Gilson-714-HPLC-System durchgeführt; UV-Detektion bei 260 nm; Elution mit THF (Fisons-GPC-Qualität). Die vollständig entschützten Dendrimere wurden an einer mit Fractogel (25–40 µm, Merck) gefüllten Säule (100 × 0.25 cm) gereinigt; Detektion mit einem Differential-Refraktometer (Waters); Elution mit entgastem deionisiertem Wasser.
- [10] Die matrixunterstützte Laserdesorptions-/ionisations-Flugzeit(MALDI-TOF)-Massenspektrometrie wurde mit einer Matrix aus Gentisinsäure (2,5-Dihydroxybenzoësäure) oder *trans*-3-Indolacrylsäure und mit durchschnittlich 50 Laserimpulsen durchgeführt.
- [11] Um die Komplexität der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu verringern, wurden sie entsprechend früherer Befunde [5] bei hohen Temperaturen aufgezeichnet, damit eine hinsichtlich der $^1\text{H-NMR}$ -Zeitskala schnelle Rotation um die C-N-Bindungen der *N,N*-disubstituierten Amidgruppen sichergestellt ist.
- [12] Neben den erwarteten Signalen zeigen die ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren einige nicht zuordbare Signale, die wir einer Verunreinigung zuschreiben.
- [13] Um die Substitution der Kern-Region zu charakterisieren, wurde das 24mer mit Gly-O*t*Bu zum entsprechenden Gly-OrBu-erweiterten Amid umgesetzt und durch GPC gereinigt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_3SOCD_3 , 389 K) zeigt vier *t*Bu-Signale (intensiv: $\delta = 1.424, 1.418$; weniger intensiv: $\delta = 1.412, 1.405$). Dieser Befund deutet darauf hin, daß infolge der Anordnung der Segmente um das Kern-Molekül Konstitutionsisomere vorliegen und daß die *t*Bu-Gruppen zwei unterschiedliche Umgebungen aufweisen. Dies mag auf einer in der sterisch überfrachteten Kern-Region besonders stark gehinderten Rotation um die C-N-Bindung der *N,N*-disubstituierten Amidgruppen beruhen.
- [14] Die Tetracarbonsäure **3** wurde durch Kupplung eines Moläquivalents *N*-(*N'*-Benzoyloxycarbonyl)glycinamido]-3,3'-bispropionsäure [5] mit zwei Äquivalenten der Aminkomponente 3,3'-Iminobis(methylpropionat) und anschließende Hydrogenolyse erhalten.
- [15] MALDI-TOF-Experimente an den vollständig entschützten Dendrimeren **8** und 24mer erforderten den Einsatz einer durch Ag^+ -Ionen unterstützten Laserdesorption (Z. Xu, M. Kahr, K. L. Walker, C. L. Wilkins, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4537–4550). Zwar traten im Bereich der Moleküllionen dieser Dendrimeren Signale auf, doch waren die Spektren vermutlich infolge des Gebrauchs der Silbersalze komplex.
- [16] Molekülsimulationen wurden wie bereits beschrieben durchgeführt [5]. Die Molekülvolumina wurden mit der Insight-and-Discover-Software (Biosym Technologies, San Diego, CA) auf einer Silicon-Graphics-Indy-Workstation berechnet.
- [17] Da bei Raumtemperatur langsame Austauschprozesse ablaufen, sind nur Mittelwerte der $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen angegeben.