

Schichtartig aufgebaute dendritische Block-Copolymere**

Mikael Trollsås, Hans Claesson, Björn Atthoff und James L. Hedrick*

Der Aufbau komplexer Makromoleküle durch Block-Copolymerisation oder durch die Einführung definierter Verzweigungen hat sich zu einem intensiv bearbeiteten Gebiet in der Polymerforschung entwickelt. Dabei beruht das Interesse an solchen synthetischen mesoskopischen Systemen und Nanostrukturen auf ihren außergewöhnlichen mechanischen und rheologischen Eigenschaften und ihrem Lösungsverhalten. Block-Copolymere bestehen aus zwei getrennten Homopolymeren, die an einer Stelle kovalent miteinander verknüpft sind. Durch gezielte Variation der Molekülarhitektur sowie der Größe und Zusammensetzung der einzelnen Blöcke lassen sich Materialien mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften und Molekülgestalten entwerfen.^[1] Dadurch, daß die beiden Grundbausteine kovalent aneinander gebunden sind, verbessert sich die Mischbarkeit, und eine Phasentrennung wird auf Dimensionen von 100–400 Å beschränkt. Auf Dendrimerbasis lassen sich perfekt verzweigte Makromoleküle erhalten, während stark verzweigte Polymere sonst weniger perfekte dreidimensionale Strukturen aufweisen.^[2, 3] Die Kombination von kontrollierter Verzweigung und Block-Copolymerisation bietet neue Konstruktionsmöglichkeiten. Dendrimere wurden z.B. häufig als Kernmoleküle bei der Synthese sternförmiger Polymere mit einer definierten Anzahl von Verzweigungen verwendet.^[4] Hingegen haben Fréchet et al.^[5] die Arme sternförmiger Polymere jeweils mit der Verzweigungsstelle eines Dendrimersegments (Dendrons) verbunden; auch über schichtförmig aufgebaute, segmentierte Dendrimere wurde mehrfach berichtet.^[6]

Arbeiten von Tomalia et al.^[7a] sowie Möller et al.^[7b–d] behandeln das schrittweise Ppropfen von Polymerbausteinen.^[7] Dabei entstehen kammverzweigte („comb-burst“) Polymere, die auch als verzweigte Ppropfpolymere bezeichnet werden. Lineare Bausteine geringer Polydispersität dienen zur Konstruktion mehrfach verzweigter Polymere, deren Verzweigungen allerdings statistisch verteilt sind. Kürzlich wurden ausgehend von Poly(ϵ -caprolacton) Polymere mit neuartigem Moleküldesign konstruiert, die als dendritische Sternpolymere bezeichnet werden.^[8] Diese hochverzweigten Polymere

unterscheiden sich von den kammverzweigten Polymeren dadurch, daß die Verzweigungen wie bei herkömmlichen Dendrimeren kontrolliert auftreten. Eine lebende Polymerisation in Kombination mit selektiv und quantitativ verlaufenden organischen Reaktionen ermöglicht die Synthese klassischer Polymere mit einer Molekülarhitektur, die der Konstruktion perfekter Dendrimere ähnelt, also schichtförmig aufgebaute, segmentierte Blockstrukturen aufweist.

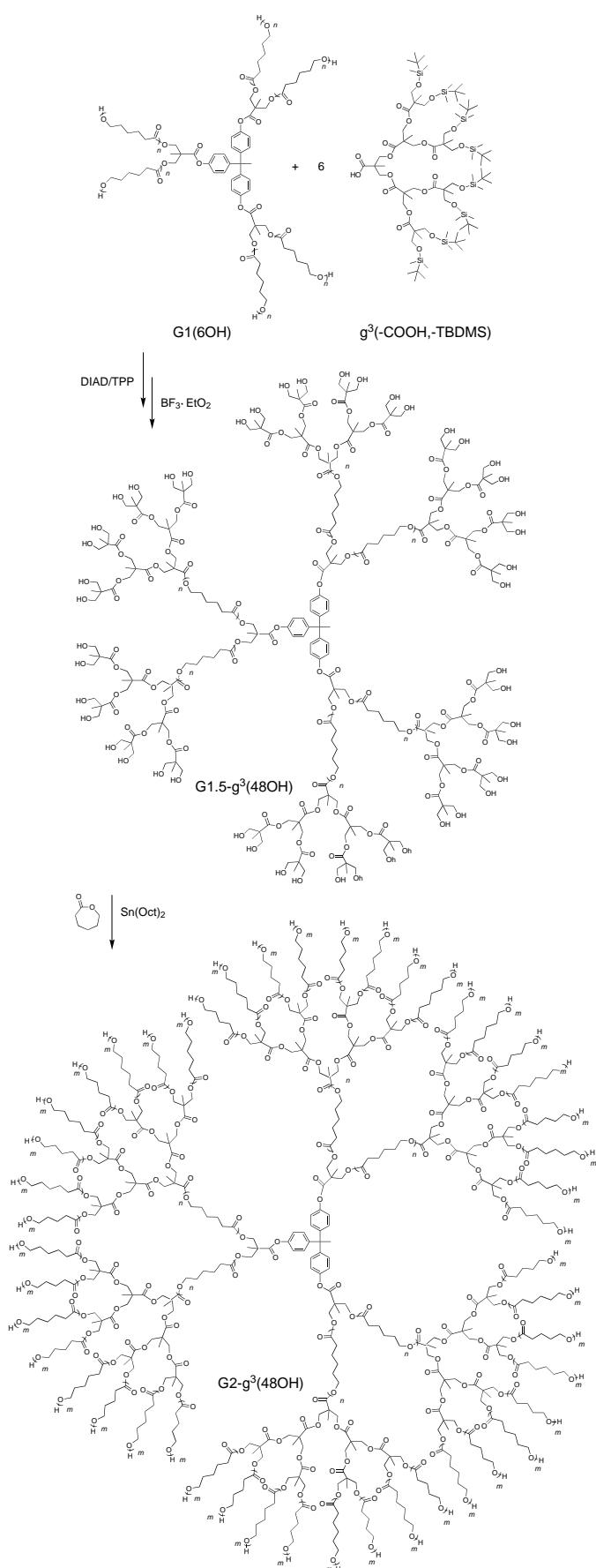
Hier berichten wir über schichtförmig aufgebaute, dendritische Stern-Copolymere. Diese neuartigen Polymere zeichnen sich durch eine strahlenförmige Molekülgestalt und eine alternierende Schichtstruktur aus, wobei Schichten von Polymeren hoher Molekülmasse mit Schichten von Dendronen abwechseln, die von einer Zentraleinheit ausgehen (Schema 1). Zahlreiche Strategien zur Synthese solcher Strukturen sind möglich, doch beschränken wir uns auf die lebende Polymerisation. Die Polymere haben viele Hydroxygruppen und sind für Anwendungen in der Chirurgie und medizinischen Chemie ebenso interessant wie für einen Einsatz in der Nanotechnologie. Auch ist von Interesse, ob bei solchen Polymeren eine Mikrophasentrennung auftritt. Die Synthese ist in Schema 1 dargestellt. Als Initiator für die kontrollierte Ringöffnungspolymerisation von ϵ -Caprolacton wird ein multifunktionelles Kernmolekül eingesetzt. Man erhält als Produkt das sechsarmige Sternpolymer G1(6OH), das der ersten Generation des späteren Triblock-Copolymers entspricht. Im nächsten Schritt werden die Kettenenden des Sternpolymers mit funktionalisierten Dendronen unterschiedlicher Größe zu Diblock-Polymeren verknüpft. Diese Makromoleküle mit 12, 24 oder 48 funktionellen Gruppen an der Peripherie dienen als „Makroinitiatoren“ für den Anbau einer weiteren Schicht von Poly(ϵ -caprolacton), der dritten Schicht der dendritischen Triblock-Copolymere (Schema 1).

Die Synthese des sechsarmigen Sternpolymers G1(6OH) gelang durch Schmelzpolymerisation von 1 Äquiv. der sechsfach funktionalisierten Initiatorverbindung und 120 Äquiv. ϵ -Caprolacton in Gegenwart von 1/400 Äquiv. Sn(Oct)₂ bei 110 °C. Als Initiator wurde das aus 2,2-Bis(hydroxymethyl)-propionsäure (DMPA) erhaltene hydroxysubstituierte Dendrimer der ersten Generation verwendet.^[9] Ein Polymerisationsgrad von 20 war angestrebt, und ¹H-NMR-spektroskopisch wurden 20.1 ermittelt. Für den Anbau der zweiten Schicht des Triblock-Copolymers wurden geschütztes DMPA oder die davon abgeleiteten Dendrone der zweiten und dritten Generation verwendet. Benzylidengeschütztes DMPA wurde nach Literaturangaben^[10] in einem Schritt erhalten, wohingegen die Dendrone g²(-COOH,-TBDMS) und g³(-COOH,-TBDMS) in einer konvergenten, mehrstufigen Synthese hergestellt wurden (Schema 2). Der dihydroxylierte Benzylester g¹(-CO₂C₇H₇,-OH) wurde mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) in den geschützten Disilylether g¹(-CO₂C₇H₇,-TBDMS) überführt. Die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe lieferte die freie Säure g¹(-COOH,-TBDMS), die mit g¹(-CO₂C₇H₇,-OH) zu einem Dendron der zweiten Generation g²(-CO₂C₇H₇,-TBDMS) verknüpft wurde. Nach erneuter Hydrierung zu g²(-COOH,-TBDMS) erhielt man g³(-CO₂C₇H₇,-TBDMS) durch Kupplung von g²(-COOH,-TBDMS) mit g¹(-CO₂C₇H₇,-OH). Die hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppen lieferte das

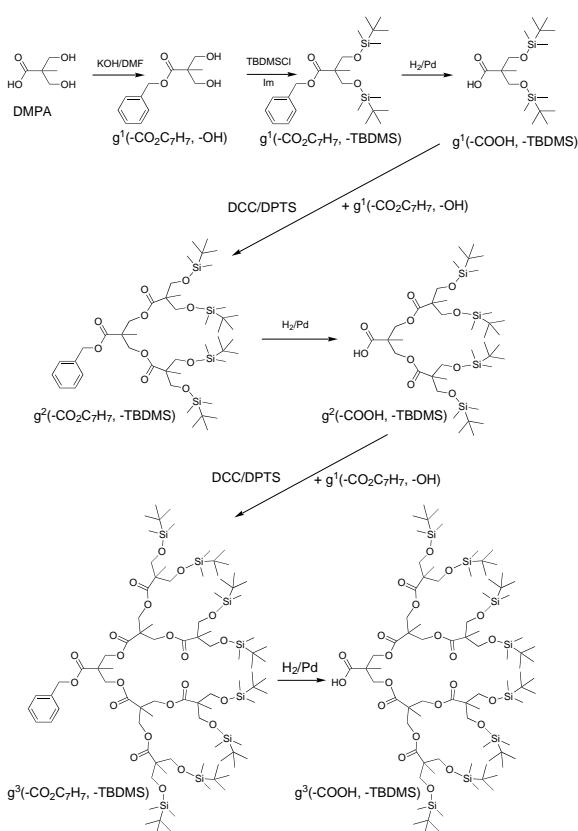
[*] Dr. J. L. Hedrick, M. Trollsås, H. Claesson, B. Atthoff
Center for Polymeric Interfaces and Macromolecular Assemblies (CPIMA)
IBM Research Division, Almaden Research Center
650 Harry Road, San Jose, CA 95120-6099 (USA)
Fax: (+1) 408-927-3310
E-mail: hedrick@almaden.ibm.com

[**] Diese Arbeit wurde mit NSF-Mitteln vom MRSEC Center for Polymeric Interfaces and Macromolecular Assemblies CPIMA (NSF DMR-9400354) gefördert. M.T. dankt der Swedish Foundation for International Cooperation in Research and Higher Education (STINT) für ein Stipendium.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



Schema 1. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, TPP = Triphenylphosphoran.



Schema 2. Im = Imidazol, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DPTS = 4-(Dimethylamino)pyridinium-*p*-toluolsulfonat.

gewünschte Produkt $\text{g}^3(-\text{COOH}, -\text{TBDMS})$, dessen Struktur $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch aufgeklärt wurde. Aus dem $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ließ sich entnehmen, ob die Substitution der DMPA-Derivate vollständig verlaufen war.^[8, 11] Die Dendrone haben demnach die in Schema 2 dargestellten Strukturen und enthalten die quartären Kohlenstoffatome (Abb. 1), die sich vom disubstituierten DMPA ableiten; Spuren von monosubstituierten Produkten wurden nicht detektiert.

Die Säuregruppen enthaltenden Dendrone wurden mit den hydroxysubstituierten, sechsarmigen, sternförmigen Poly(ϵ -caprolactonen) unter Mitsunobu-Bedingungen zu Diblock-Copolymeren mit 12, 24 und 48 Hydroxyfunktionen verknüpft.^[8, 10] Der Verlauf der Kupplungen wurde $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopisch sowie gelchromatographisch verfolgt. Abbildung 2 zeigt Ausschnitte der $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren des sechsarmigen Sternpolymers und seiner Copolymeren mit dem Dendron der dritten Generation. Ein Beleg für die quantitative Funktionalisierung ist die vollständige Verschiebung des CH_2OH -Signals von $\delta = 62$ nach 65 bei der Veresterung aller Hydroxygruppen. In Abbildung 3 ist der Bereich der quartären Kohlenstoffsignale im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum vergrößert dargestellt. Das Spektrum des Diblock-Copolymers $\text{G1.5-g}^3(\text{TBDMS})$ enthält fünf Signale in diesem Bereich, die teils zum sechsarmigen Kern, teils zum angeknüpften Dendronblock gehören. Das mit (c) bezeichnete Signal kann der nächstäußereren Dendrongeneration zugeordnet werden.

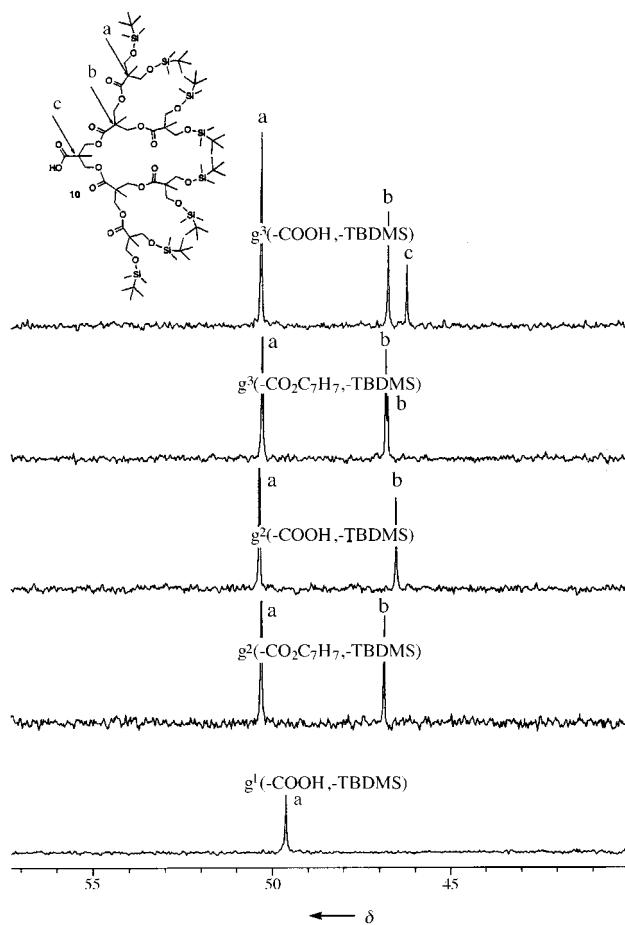


Abb. 1. Bereich der Signale für quartäre Kohlenstoffatome der Dendrone in den ^{13}C -NMR-Spektren.

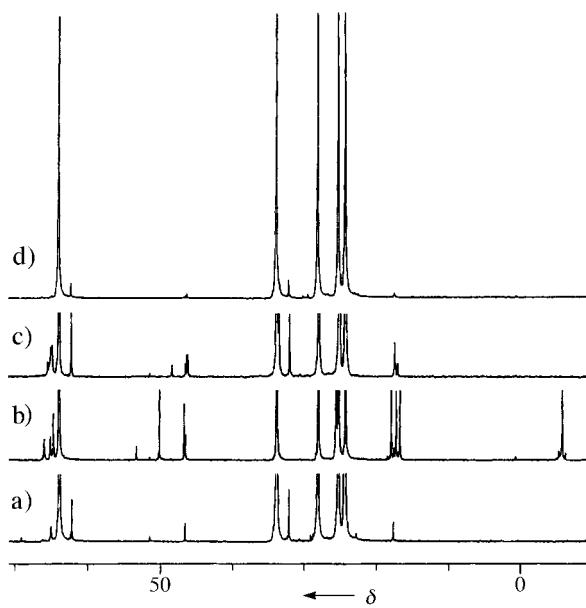


Abb. 2. Teil des ^{13}C -NMR-Spektrums von a) G1(6OH), b) G1.5-g3(TBDMS), c) G1.5-g3(48OH) und d) G2-g3(48OH).

Die Benzyl- und Silylschutzgruppen wurden hydrogenolytisch bzw. mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ abgespalten, und man erhielt die gewünschten, schichtweise aufgebauten Diblock-Polymeren

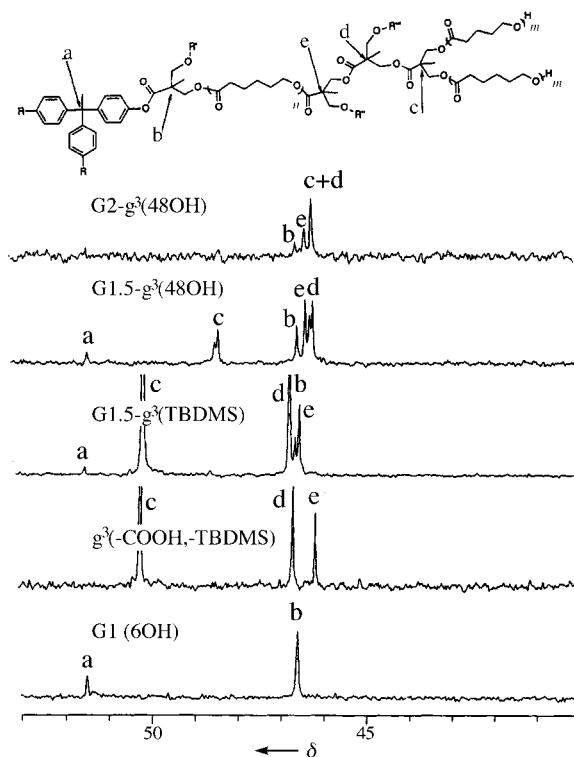


Abb. 3. Bereich der Signale für quartäre Kohlenstoffatome in den ^{13}C -NMR-Spektren von G2-g3(48OH) und dessen Vorstufen.

G1.5-g¹(12OH), G1.5-g²(24OH) und G1.5-g³(48OH) mit 12, 24 bzw. 48 Hydroxygruppen an der Peripherie (Schema 1). Das ^{13}C -NMR-Spektrum von G1.5-g³(48OH) enthält keine Signale für die Schutzgruppen (Abb. 2). Ein weiteres Zeichen für die komplette Umsetzung ist auch die vollständige Verschiebung des Signals (c), das von quartären Kohlenstoffatomen in der äußeren Dendronschicht herrührt (Abb. 3).

Die sechsarmigen sternförmigen Diblock-Copolymere mit 12, 24 und 48 Hydroxygruppen in der Peripherie dienten als „Makroinitiatoren“ für den Anbau einer weiteren Schicht Poly(ε -Caprolacton). Da die Diblock-Copolymere in ε -Caprolacton löslich sind, konnte die Polymerisation als Schmelzpolymerisation durchgeführt werden. Es wurden allerdings ca. 10% Toluol zugesetzt, um die Viskosität der Schmelze herabzusetzen. Die Reaktionsgemische wurden nach 24stündigem Erhitzen auf 110 °C hochviskos, danach wurden sie in THF aufgenommen und aus Methanol gefällt. Bemerkenswerterweise war nach allen durchgeführten Reaktionen als einziger Reinigungsschritt ein einfaches Ausfällen der Polymeren aus kaltem Methanol erforderlich. Die Struktur des 48armigen, strahlenförmigen Triblock-Copolymers G2-g³(48OH) wurde NMR-spektroskopisch belegt. Alle ^1H -NMR-Signale, die den Methylenprotonen der äußeren DMPA-Schicht zuzuordnen sind, waren gegenüber denen des Edukts verschoben, d.h., an allen Hydroxygruppen der Molekülperipherie wurde eine Polymerisation initiiert. Dies wurde durch das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt (Abb. 3), das eine vollständige Verschiebung des Signals der quartären Kohlenstoffatome (c) in den Bereich der disubstituierten Kohlenstoffatome erkennen lässt. Die ^1H -NMR-spektrosko-

isch ermittelten Polymerisationsgrade von G2-g¹(12OH) und G2-g²(24OH) entsprechen sehr gut dem theoretischen Wert von 20 (Tabelle 1). Im Spektrum von G2-g³(48OH) sind allerdings die Signale der Hydroxy-Kettenenden weniger intensiv als erwartet, was auf Agglomeration zurückzuführen sein könnte.

Tabelle 1. Eigenschaften der schichtartig aufgebauten dendritischen Sternpolymere.

Polymer	$M_n^{[a]}$	$M_n^{[b]}$	$M_w/M_n^{[b]}$	DP ^[c]	T_m [°C] (ΔH [kJ mol ⁻¹])
G1(6OH)	15000	23400	1.16	20.1 ^[d]	53.1 (70.6)
G1.5-g ¹ (12OH)	15900	24000	1.14	20.1 ^[d]	47.0 (61.5)
G1.5-g ² (24OH)	17000	26900	1.13	20.1 ^[d]	48.8 (49.1)
G1.5-g ³ (48OH)	20000	35300	1.09	20.1 ^[d]	44.2 (46.8)
G2-g ¹ (12OH)	43100	58300	1.16	20.1 ^[d] , 21.3 ^[e]	53.5 (60.8)
G2-g ² (24OH)	71800	91000	1.13	20.1 ^[d] , 24.7 ^[e]	54.3 (85.6)
G2-g ³ (48OH)	129300	221000	1.12	20.1 ^[d, f]	57.1 (66.0)

[a] Theoretisch. [b] Durch Gelchromatographie ermittelt. [c] Polymerisationsgrad, ¹H-NMR-spektroskopisch ermittelt. [d] Für die erste Generation. [e] Für die zweite Generation. [f] Konnte für die zweite Generation nicht ermittelt werden.

Theoretische und durch Gelchromatographie experimentell ermittelte Molekülmassen-Zahlenmittel sind in Tabelle 1 zusammengefaßt, ebenso die gelchromatographisch bestimmten Molekülmassen und Massenverteilungen. Der Zahlenwert für die Massenverteilung sinkt erwartungsgemäß, wenn die sechsarmigen Sternpolymere mit dem monodispersen zweiten Block verestert werden. Der bei allen drei Polymeren festgestellte Anstieg der Molekülmasse bei der Verknüpfung der sechsarmigen Sternpolymere mit den Dendronen lag ebenso in der erwarteten Größenordnung wie der signifikante Anstieg der Molekülmasse nach Anbau der äußeren Schicht. Abbildung 4 zeigt Ausschnitte der Gelchromatogramme für jeden Schritt bei der Synthese der schichtartig aufgebauten Copolymeren. Die drei Verteilungskurven sind monomodal, und die Polydispersität liegt jeweils unter 1.20. Obwohl diese Werte auf einen Polystyrolstandard bezogen sind und Substanzen mit verzweigten Strukturen bekanntermaßen andere

hydrodynamische Volumina haben als ihre linearen Analoga, belegen die Ergebnisse der Gelchromatographie und der NMR-Spektroskopie eindeutig die komplexen Strukturen der Polymere.

Bei allen Di- und Triblock-Copolymeren wurde durch DSC (differential scanning calorimetry) semikristallines Verhalten festgestellt (Tabelle 1). Zusätzlich zu den Schmelzübergangstemperaturen wurden wie auch beim linearen Poly(ϵ -caprolacton) für alle Polymere Glasübergangstemperaturen (T_g) um -50 °C detektiert. Ein zweiter Glasübergang, der sich auf den Block der DMPA-Dendrone zurückzuführen ließe, konnte durch DSC nicht nachgewiesen werden; wahrscheinlich fällt das entsprechende Signal mit dem für den endothermen Schmelzvorgang des ϵ -Caprolactonblocks zusammen. Hult et al. haben für Dendrimere und hochverzweigte Polymere auf DMPA-Basis Glasübergangstemperaturen zwischen -4 und $+57$ °C beschrieben.^[12] Da aber die Glasübergangstemperaturen für alle Copolymeren und das lineare Homopolymer ähnlich sind, sprechen die Ergebnisse für eine partielle Phasentrennung der Schichten. Ohne das Auftreten einer Phasentrennung sollte nach der Fox-Gleichung eine Verschiebung von T_g auftreten. Ein ähnliches Verhalten wie bei der Thermoanalyse wird auch durch Dielektrizitäts-Spektroskopie festgestellt. Filme der schichtartig aufgebauten dendritischen Block-Copolymeren zeichnen sich durch hohe Bruchfestigkeit und Dehnbarkeit aus. Eine umfassende Diskussion der Ergebnisse wird an anderer Stelle veröffentlicht werden.

Experimentelles

Die Synthese des sechsarmigen sternförmigen Poly(ϵ -caprolactons) und von geschütztem DMPA wurde bereits beschrieben.^[10, 11b] Einzelheiten zur Synthese der Dendrone der zweiten und dritten Generation sind in den Hintergrundinformationen zugänglich.

Synthese von G1.5-g²(TBDMS); allgemeine Vorschrift für die Veresterung mit DIAD: Eine Lösung von G1(6OH) (8.00 g, 0.538 mmol), g²-COOH-TBDMS (3.98 g, 4.84 mmol) und TPP (1.69 g, 6.46 mmol) in THF (5 mL) wurde langsam unter Rühren mit DIAD (1.30 g, 6.46 mmol) versetzt. Nach 12 h wurde die Mischung in kaltes MeOH gegossen, und das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert. Man erhielt 10.56 g (99%) eines farblosen, kristallinen Feststoffs. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00 (s, 144 H; Si(CH₃)₂), 0.84 (s, 216 H; C(CH₃)₃), 1.05 (s, 36 H; CH₃), 1.20 (s, 18 H; CH₃), 1.30–1.42 (m, poly; CH₂), 1.57–1.69 (m, poly; CH₂), 2.26–2.32 (t, poly; CH₂O), 3.57–3.72 (q, 48 H; CH₂O), 4.01–4.07 (t, poly; CH₂CO), 4.10–4.26 (m, 24 H; CH₂O), 4.33 (s, 12 H; CH₂O), 6.91–7.09 (q, 12 H; Ph); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = -5.59, 17.00, 17.59, 18.18, 24.55, 25.50, 25.81, 28.33, 34.09, 46.77, 50.38, 64.11, 64.89, 65.27, 120.72, 129.70, 146.26, 148.65, 171.40, 172.61, 172.83, 173.50, 174.15.

Synthese von G1.5-g²(24OH); allgemeine Vorschrift für die Spaltung der TBDMS-Ether: G1.5-g²(TBDMS) (10.03 g, 0.52 mmol) wurde in einem verschlossenen Kolben vorgelegt. Der Kolben wurde evakuiert und mit Stickstoff gespült (3 \times). Unter Luftausschluß wurden nacheinander wasserfreies Dichlormethan (30 mL) und BF₃·Et₂O (0.37 g, 2.6 mmol) zugesetzt. Die Mischung wurde 12 h bei 40 °C gerührt und anschließend in kaltes MeOH gegossen. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und getrocknet, und man erhielt 7.1 g (80%) eines farblosen, kristallinen Feststoffs. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.04 (s, 36 H; CH₃), 1.20 (s, 18 H; CH₃), 1.32–1.42 (m, poly; CH₂), 1.57–1.69 (m, poly; CH₂CH₂), 2.26–2.32 (t, poly; CH₂O), 3.63–3.84 (m, 48 H; CH₂O), 4.01–4.06 (t, poly; CH₂CO), 4.13–4.24 (t, 48 H; CH₂OCO), 4.29–4.44 (m, 36 H; CH₂CO), 6.91–7.09 (q, 12 H; Ph); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 17.03, 17.71, 18.00, 24.47, 25.43, 28.24, 34.01, 46.29, 46.68, 49.82, 64.04, 64.79, 65.13, 66.84, 120.66, 129.62, 146.21, 148.59, 171.36, 172.77, 172.94, 173.45, 174.89.

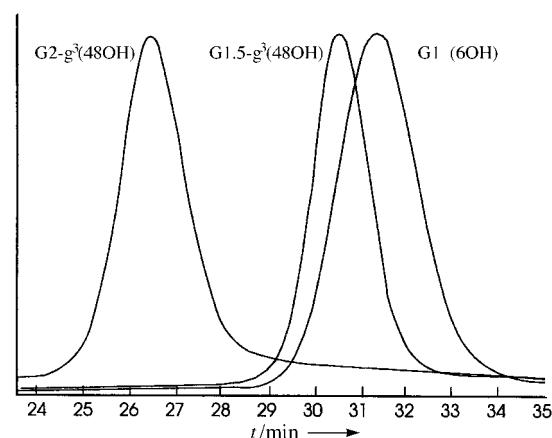


Abb. 4. Ausschnitte aus den Gelchromatogrammen von G2-g³(48OH), G1.5-g³(48OH) und G1(6OH).

Synthese von G2-g²(24OH); allgemeine Vorschrift für die Polymerisation von ϵ -Caprolacton: G1.5-g²(24OH) (0.90 g, 0.05 mmol) wurde über MgSO₄ in warmem THF getrocknet und die Lösung in einen trockenen Kolben filtriert. Unter Luftausschluß wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Wasserfreies Toluol (2 mL) wurde zugesetzt und ebenfalls im Vakuum entfernt, um Spuren von H₂O zu beseitigen. Dieser Prozeß wurde dreimal wiederholt. In einer Stickstoffatmosphäre wurde der Initiator in 2 mL wasserfreiem Toluol gelöst. ϵ -Caprolacton (2.89 g, 25.3 mmol) wurde zugesetzt und die Temperatur auf 110°C erhöht, bevor eine katalytische Menge an Sn(Oct)₂ zugegeben wurde. Das Verhältnis von Katalysator zu Initiator betrug 1:400. Man ließ 24 h unter Röhren polymerisieren, nahm in THF auf und füllte das farblose, kristalline Produkt aus kaltem MeOH. Ausbeute: 3.7 g (98%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 – 1.42 (m, poly; CH₂), 1.55 – 1.69 (m, poly; CH₂), 2.26 – 2.32 (t, poly; CH₂O), 3.60 – 3.65 (t, 18H; CH₂OH), 4.01 – 4.07 (t, poly; CH₂CO), 4.33 (s, 12H; CCH₃(CH₂O)₂), 6.88 – 7.24 (m, 12H; Ph); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 17.74, 24.50, 25.45, 28.27, 32.20, 34.03, 46.69, 51.58, 62.38, 64.05, 65.07, 120.67, 129.64, 146.22, 148.60, 171.37, 172.78, 173.65.

Eingegangen am 23. März,
veränderte Fassung am 29. Juni 1998 [Z11629]

Stichwörter: Dendrimere • Polymere • Polymerisationen

- [1] a) G. Reiss, G. Hurtrez, P. Bahadur in *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering* (Hrsg.: J. I. Korschwitz), Wiley, New York, 1985; b) E. L. Thomas, D. M. Anderson, C. S. Henkee, D. Hoffman, *Nature* **1988**, 334, 598; c) F. S. Bates, G. H. Fredrickson, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1990**, 41, 525; d) F. S. Bates, *Science* **1991**, 251, 898.
- [2] a) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, R. Martin, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, 17, 117; b) G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2003; c) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7368; d) J. M. J. Fréchet, *Science* **1994**, 263, 1710; e) J. F. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, 266, 1226.
- [3] a) Y. H. Kim, O. W. Webster, *Polym. Prepr.* **1988**, 29, 310; b) Y. H. Kim, O. W. Webster, *Macromolecules* **1992**, 25, 5561; c) C. Hawker, S. R. J. Turner, R. Lee, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4583; d) M. Johansson, E. Malmström, A. Hult, *J. Polym. Sci.* **1993**, 31, 619; e) J. M. J. Fréchet, M. Henmi, I. Gitsov, S. Aoshima, M. Leduc, R. B. Grubbs, *Science* **1995**, 269, 1080; f) K. Matyjaszewski, S. G. Gaynor, A. Kulfan, M. Podwika, *Macromolecules* **1997**, 30, 5192.
- [4] a) J. M. Warakomski, *Chem. Mater.* **1992**, 4, 1000; b) J. Roovers, L.-L. Zhou, P. M. Toporowski, M. van der Zwan, H. Iatrou, N. Hadjichristidis, *Macromolecules* **1993**, 26, 4324.
- [5] a) I. Gitsov, K.-L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1282; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1200; b) I. Gitsov, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3785.
- [6] a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8405; b) D. Gudat, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2039; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1951; c) H.-F. Chow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 91.
- [7] a) D. A. Tomalia, D. M. Hedstrand, M. S. Ferrito, *Macromolecules* **1991**, 24, 1438; b) M. Gauthier, M. Möller, *Macromolecules* **1991**, 24, 4548; c) S. S. Sheiko, M. Gauthier, M. Möller, *Macromolecules* **1997**, 30, 2343; d) M. A. Hempenius, W. Michelberger, M. Möller, *Macromolecules* **1997**, 30, 5602; e) J.-L. Six, Y. Gnanou, *Macromol. Symp.* **1995**, 95, 137.
- [8] M. Trollsås, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4644.
- [9] H. Ihre, A. Hult, E. Söderlind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6388.
- [10] M. Trollsås, B. Atthoff, H. Claesson, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **1998**, 31, 3439.
- [11] a) E. Malmström, M. Johansson, A. Hult, *Macromolecules* **1995**, 28, 1698; b) M. Trollsås, J. L. Hedrick, D. Mecerreyes, P. Dubois, R. Jérôme, H. Ihre, A. Hult, *Macromolecules* **1997**, 30, 8508.
- [12] a) E. Malmström, M. Johansson, A. Hult, *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, 197, 3199; b) H. Ihre, A. Hult, J. M. J. Fréchet, I. Gitsov, *Macromolecules* **1998**, 31, 4061 – 4068.

Mechanistische Einblicke in die Cu-katalysierte, asymmetrische Aldol-Reaktion: chemischer und spektroskopischer Nachweis einer Metallenolat-Zwischenstufe**

Brian L. Pagenkopf, Jochen Krüger, Aleksandar Stojanovic und Erick M. Carreira*

Die Aldol-Reaktion zählt zu den bedeutensten C-C-Verknüpfungsmethoden der chemischen Synthese. Fortschritte in diastereo- und enantioselektiven Prozessen haben zu beachtlichen Erfolgen bei der Synthese stereochemisch komplexer Moleküle geführt.^[1] Für diastereoselektive Aldol-Additionen von Metallenolaten an Aldehyde steht eine Fülle von empirischen und theoretischen Daten zur Verfügung.^[2] Im Vergleich dazu ist das mechanistische Verständnis von katalytisch-asymmetrischen Enolatadditionen, die von Silylenolthern ausgehen, wenig entwickelt.^[3]

Wir haben kürzlich über eine katalytische Aldol-Addition des Trimethylsilyldienolats **1** an eine Reihe von Aldehyden berichtet, wobei ein Diphosphanyl-Cu^{II}-Fluorid-Komplex eingesetzt wurde, in situ hergestellt aus (S)-Tol-BINAP,^[4] Cu(OTf)₂ und (Bu₄N)Ph₃SiF₂ (Schema 1).^[5] Aromatische,



Schema 1. Katalytische Aldol-Addition des vinylogen Silylenolates **1** an Aldehyde.

heteroaromatische und α,β -ungesättigte Aldehyde lieferten die entsprechenden Aldolprodukte in bis zu 95 % ee und 98 % Ausbeute. Wir formulierten einen Katalysezyklus mit einem Metallenolat als zentraler Zwischenstufe.^[6, 7] Dieser Mechanismus unterscheidet sich von verwandten Prozessen, bei denen Übergangsmetall-Katalysatoren als Lewis-Säuren fungieren (Ag^1 ,^[8] Cu^{II},^[9] Pd^{II},^[6a-c] und Ni^{II}^[10]).

Hier berichten wir über chemische und spektroskopische Untersuchungen, die den postulierten Katalysezyklus bestätigen und für die Beteiligung von Metallenolaten und Metallalkoholaten am Reaktionsmechanismus sprechen. Bei mechanistischen Studien zur Kupfer-katalysierten Reaktion stellten wir fest, daß 5 Mol-% des entsprechenden Cu^IF-Komplexes

[*] Prof. Dr. E. M. Carreira, Dr. B. L. Pagenkopf, Dr. J. Krüger, Dr. A. Stojanovic
 Arnold and Mabel Beckman Laboratory for Chemical Synthesis
 California Institute of Technology
 Pasadena, CA 91125 (USA)
 E-mail: Carreira@cco.caltech.edu
 Fax: (+1) 626-564-9297

[**] Diese Arbeit wurde gefördert von der Packard Foundation, der National Science Foundation (USA), den National Institutes of Health (NIH; USA), Eli Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Upjohn und Zeneca. B.P. dankt den NIH, J.K. der Deutschen Forschungsgemeinschaft und A.S. dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für Postdoc-Stipendien.