

## Vollständiger Selbstaufbau von diskreten supramolekularen Dendrimeren\*\*

Alexander Franz, Walter Bauer und Andreas Hirsch\*

Der vollständige Selbstaufbau von Dendrimeren unter Nutzung von nichtkovalenten Wechselwirkungen ist eine große Herausforderung. In Analogie zu supramolekularen Polymeren<sup>[1-4]</sup> führt die reversible, thermodynamisch kontrollierte Verknüpfung der Grundbausteine zu dynamischen Materialien, die unter anderem auf externe Stimuli reagieren und Selbstheilungsprozesse durchführen können. In den bekannten Konzepten für den Selbstaufbau von diskreten, rein organischen Dendrimeren hat man jedoch meist vorgefertigte dendritische Systeme verwendet und diese zum Beispiel 1) durch intermolekulare Wasserstoffbrücken miteinander<sup>[5-7]</sup> oder mit anderen Molekülen verknüpft,<sup>[8,9]</sup> 2) durch elektrostatische Wechselwirkungen mit entgegengesetzt geladenen Kernbausteinen kombiniert<sup>[10]</sup> oder 3), im Fall von amphiphilen Dendrimeren, angetrieben durch strukturelle und hydrophobe Effekte, zu diskreten Überstrukturen organisiert.<sup>[11]</sup>

Wir stellen hier den ersten Ansatz für den vollständigen Selbstaufbau von diskreten supramolekularen Dendrimeren vor, deren Repetiereinheit keine dendritischen Bauelemente mehr benötigt (Abbildung 1). Dafür verwenden wir als Kern den homotritopen Hamilton-Rezeptor **1**,<sup>[2,12]</sup> der Cyanur- oder Barbitursäurederivate über sechs Wasserstoffbrücken bindet. Als Verzweigungslement haben wir den heterotritopen AB<sub>2</sub>-Baustein **2** entwickelt, der zwei Hamilton-Rezeptoren und ein komplementäres Cyanursäuresubstrat enthält.

Zur Synthese von **2** wurde **4** in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt, das mit **5** zu Verbindung **6** reagiert; diese wurde mit KOH verseift und anschließend im Verhältnis 2:1 mit **8** in einer zweifachen S<sub>N</sub>-Reaktion verethert (Schema 1). Eine Steglich-Kupplung des Cyanursäurederivats **11** mit **10** (erhalten aus **9** durch Entschützen mit Trifluoressigsäure) liefert den AB<sub>2</sub>-Verzweigungsbaustein **2** in guten Ausbeuten.

Ein Satz von  $3 \times 2^n - 3$  Molekülen **2** ( $n$  = Generationszahl) verknüpft im supramolekularen Dendrimer den Kern **1** mit den Endstücken **3**. Werden alle möglichen Wasserstoffbrücken ausgeschöpft, dann ist bei thermodynamischer Kontrolle

[\*] Dipl.-Chem. A. Franz, Prof. Dr. W. Bauer, Prof. Dr. A. Hirsch

Institut für Organische Chemie

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Henkestraße 42, 91054 Erlangen (Deutschland)

Fax: (+49) 9131-852-6864

E-mail: andreas.hirsch@chemie.uni-erlangen.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

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

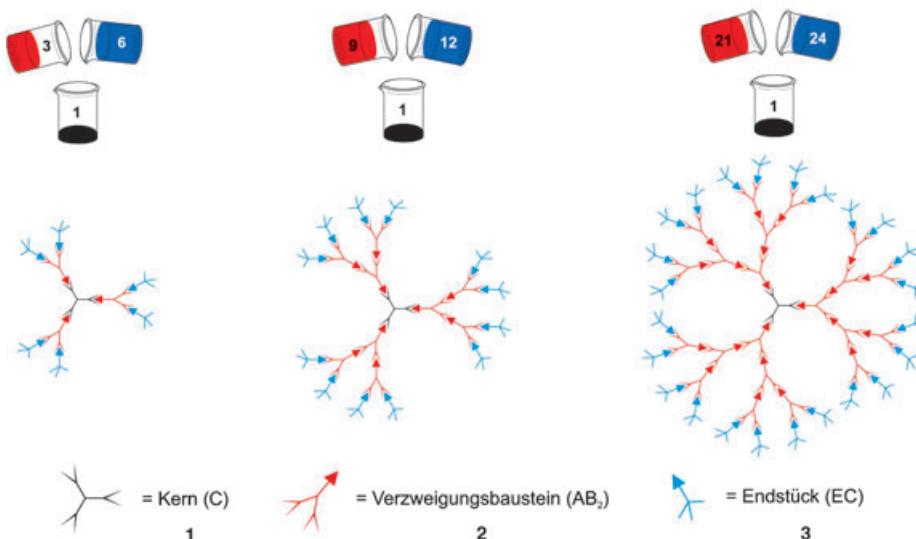
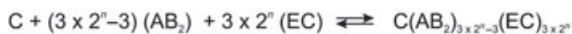
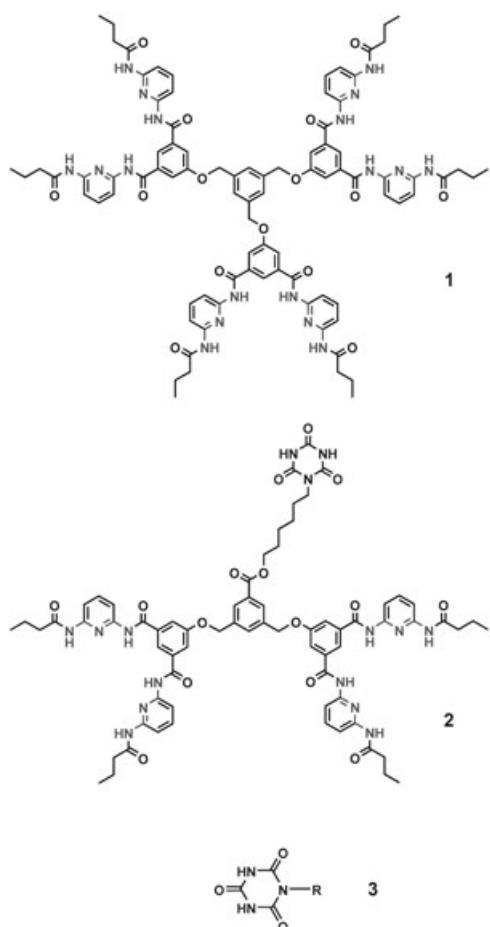


Abbildung 1. Supramolekularer Aufbau von diskreten Dendrimeren unter Verwendung eines homotritopen Kernbausteins **1**, eines heterotritopen  $AB_2$ -Bausteins **2** und eines Endstücks **3**.

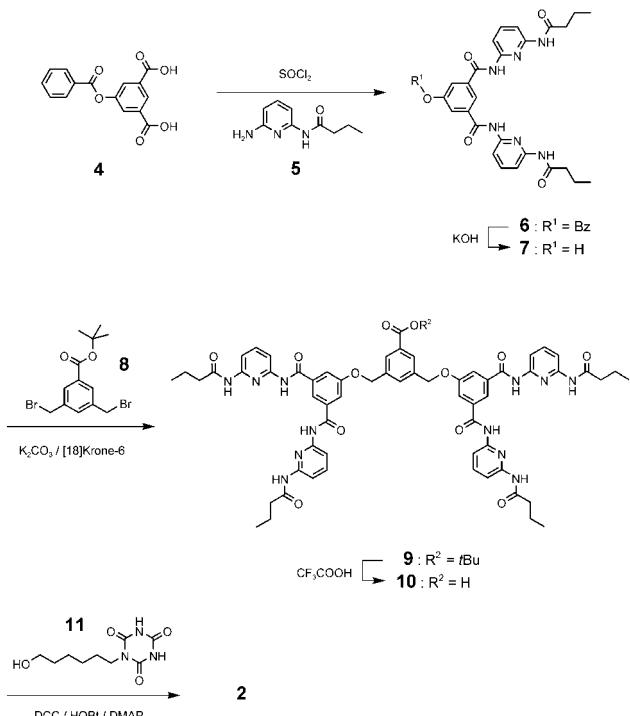


durch einfaches Mischen der Komponenten **1**, **2** und **3** im Verhältnis  $1:(3 \times 2^n - 3):(3 \times 2^n)$  der vollständige Selbstaufbau

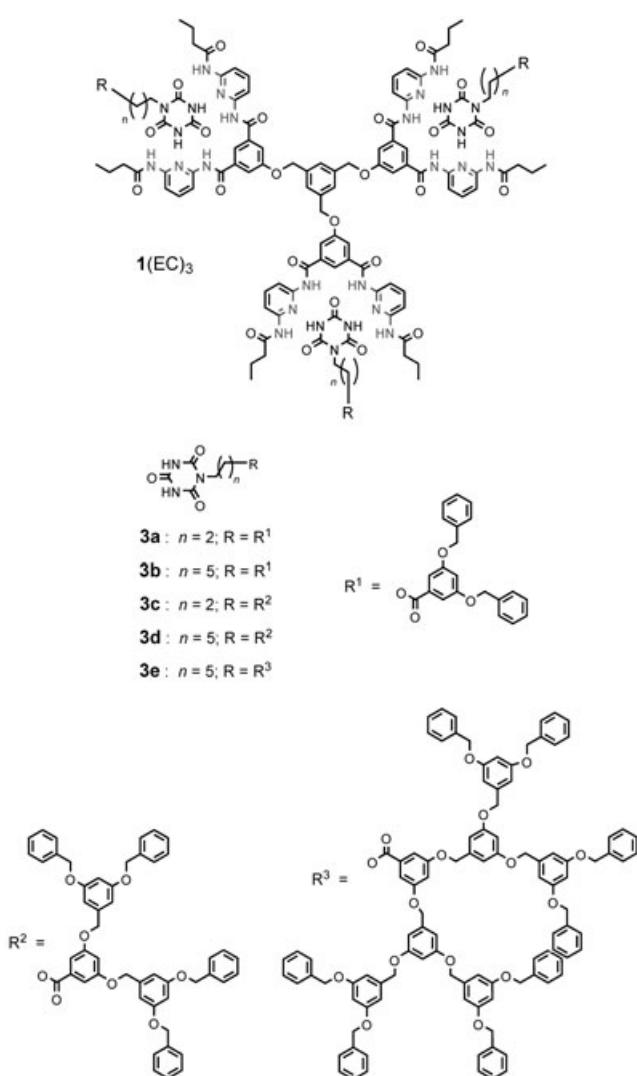
eines supramolekularen Dendrimers der Generation  $n$  zu erwarten (Abbildung 1).

Zunächst haben wir zum Vergleich die Bildung der Aggregate **1(EC)<sub>3</sub>** untersucht (Schema 2), in denen der Kernbaustein **1** direkt von drei komplementären dendritischen Endstücken **3a–e** komplexiert ist.<sup>[13,14]</sup> Dazu wurde **1** in  $CDCl_3$  vorgelegt, und die Endstücke **3a–e** wurden zutitriert. Die charakteristische Tieffeldverschiebung der Signale für die NH-Protonen wurde  $^1H$ -NMR-spektroskopisch verfolgt.<sup>[2]</sup> Aus den Titrationskurven konnten nach dem Verfahren von Solov'ev et al.<sup>[15]</sup> mit dem Programm Chem-Equili die Assoziationskonstanten der Komplexe **1(EC)<sub>3</sub>** bestimmt werden (Tabelle 1). Die Werte stimmen gut mit Literaturdaten für vergleichbare Systeme überein.<sup>[2]</sup> Aus den Scatchard-

Auftragungen<sup>[16]</sup> dieser Daten ergibt sich für die Bildung von **1(EC)<sub>3</sub>** eine ausgeprägte Kooperativität. In der Größen-ausschluss-Chromatographie äußert sich die Aggregation zu den dendritischen Komplexen **1(EC)<sub>3</sub>** in einer Verkürzung der Retentionszeiten  $t_{SEC}$  gegenüber freiem **1** und **3a–e** als Folge der Größenzunahme. Die Auftragung der Glasüber-



Schema 1. Synthese des Verzweigungsbausteins **2**. Bz = Benzoyl, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, HOEt = 1-Hydroxybenzotriazol.



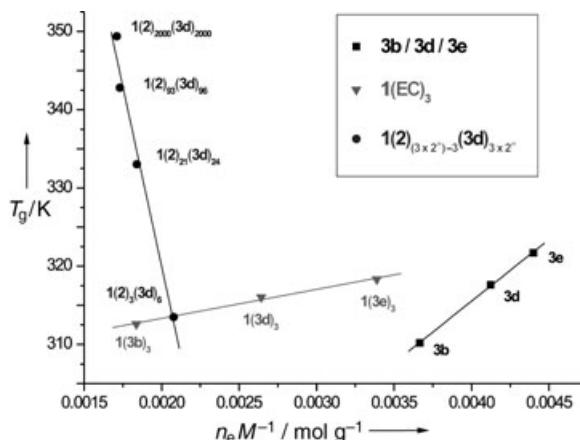
**Schema 2.** Aggregate  $\mathbf{1}(\text{EC})_3$  mit unterschiedlich substituierten Endstücken  $\text{EC} = \mathbf{3a}\text{--}\mathbf{e}$ .

**Tabelle 1:** Physikalische Eigenschaften des Kerns  $\mathbf{1}$  (C) der Endstücke  $\mathbf{3a}\text{--}\mathbf{e}$  ( $\text{EC}$ ), der Komplexe  $\mathbf{1}(\text{EC})_3$  und des  $\text{AB}_2$ -Bausteins  $\mathbf{2}$ .

|                          | $T_g$ [K] <sup>[a]</sup> | $n_e$ <sup>[b]</sup> | $d$ [nm] <sup>[c]</sup> | $\log K_1$<br>[ $\text{mol}^{-1}$ ] <sup>[f]</sup> | $\log K_2$<br>[ $\text{mol}^{-1}$ ] <sup>[g]</sup> | $\log K_3$<br>[ $\text{mol}^{-1}$ ] <sup>[h]</sup> | $t_{\text{SEC}}$<br>[min] <sup>[i]</sup> |
|--------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|--|--|--|--|
| <b>1</b>                 | 418.66                   | —                    | 0.82 <sup>[d]</sup>     | —  | —  | —  | 9.74                                     |
| <b>3a</b>                | 322.98                   | 2                    | 1.38 <sup>[e]</sup>     | —  | —  | —  | 10.03                                    |
| <b>3b</b>                | 310.20                   | 2                    | 2.14 <sup>[d]</sup>     | —  | —  | —  | 10.66                                    |
| <b>3c</b>                | 324.98                   | 4                    | 1.70 <sup>[e]</sup>     | —  | —  | —  | 10.46                                    |
| <b>3d</b>                | 317.64                   | 4                    | 0.66 <sup>[d]</sup>     | —  | —  | —  | 8.75                                     |
| <b>3e</b>                | 321.72                   | 8                    | 0.67 <sup>[d]</sup>     | —  | —  | —  | —  |
| <b>1(3a)<sub>3</sub></b> | —                        | 6                    | —                       | 1.66   | 1.29   | 26.73  | 8.05                                     |
| <b>1(3c)<sub>3</sub></b> | —                        | 12                   | 2.66 <sup>[d]</sup>     | 4.21   | 4.71   | 7.48   | 7.22                                     |
| <b>1(3b)<sub>3</sub></b> | 312.60                   | 6                    | —                       | 3.82   | 2.60   | 8.99   | 7.96                                     |
| <b>1(3d)<sub>3</sub></b> | 316.04                   | 12                   | 2.38 <sup>[d]</sup>     | 4.46   | 4.46   | 6.33   | 8.18                                     |
| <b>1(3e)<sub>3</sub></b> | 318.34                   | 24                   | —                       | 3.51   | 4.51   | 4.09   | —  |
| <b>2</b>                 | 407.07                   | —                    | 2.46 <sup>[e]</sup>     | —  | —  | —  | 9.73                                     |

[a]  $T_g$  = Glasübergangstemperatur. [b]  $n_e$  = Anzahl der Benzyl-Endgruppen. [c]  $d$  = Teilchendurchmesser (gemäß PFG-NMR). [d] In  $\text{CDCl}_3$ . [e] In  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ . [f]  $K_1$ :  $\text{C} + \text{EC} \rightleftharpoons \text{C}(\text{EC})$ . [g]  $K_2$ :  $\text{C}(\text{EC}) + \text{EC} \rightleftharpoons \text{C}(\text{EC})_2$ . [h]  $K_3$ :  $\text{C}(\text{EC})_2 + \text{EC} \rightleftharpoons \text{C}(\text{EC})_3$ . [i]  $t_{\text{SEC}}$  = Elutionszeit bei der Größenaußenschluss-Chromatographie mit MN Nucleogel GPC 500-5.

gangstemperaturen  $T_g$  gegen  $n_e M^{-1}$  ( $n_e$  = Anzahl der Benzyl-Endgruppen,  $M$  = Molekulargewicht) ergibt ein lineares Verhalten sowohl für die Dendronen **3b**, **3d** und **3e** als auch für die entsprechenden supramolekularen Dendrimerstrukturen  $\mathbf{1}(\text{EC})_3$  (Tabelle 1, Abbildung 2). Dieses Verhalten ist in vollständiger



**Abbildung 2.** Auftragung der Glasübergangstemperatur  $T_g$  gegen  $n_e M^{-1}$ , den Quotienten aus der Zahl der Benzyl-Endgruppen und der molaren Masse, für die isolierten Endstücke **3b**, **3d** und **3e** sowie die Komplexe  $\mathbf{1}(\text{EC})_3$  und die supramolekularen Dendrimerstrukturen  $\mathbf{1}\text{--}2_{(3 \times 2^n-3)}\text{--}3d_{(3 \times 2^n)}$ .

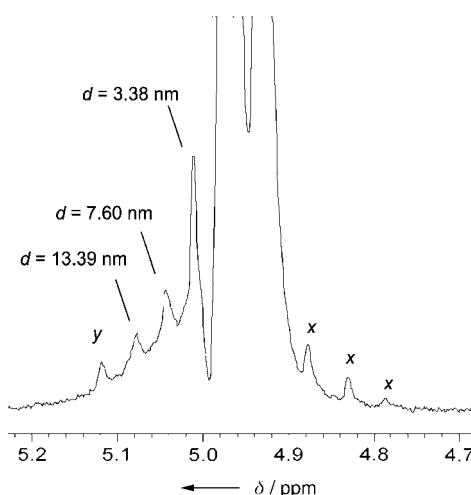
Übereinstimmung mit der Kettenende-freies-Volumen-Theorie (chain end-free volume theory) für Dendrimer, die besagt, dass  $T_g = T_{g\infty} - K'(n_e M^{-1})$  ist. Umgekehrt beweist diese Übereinstimmung das Vorliegen von  $\mathbf{1}(\text{EC})_3$  in Form diskreter Dendrimer.

Kommen wir jetzt zu den in Abbildung 1 beschriebenen Systemen, die aus dem Mischen von Kernbaustein **1**, Verzweigungselement **2** und Endstück **3d** im stöchiometrischen Verhältnis  $1:(3 \times 2^n-3):(3 \times 2^n)$  entstehen: DSC-Messungen des  $\text{AB}_2$ -Bausteins **2** ergeben eine hohe Glasübergangstemperatur, was für die Aggregation zu einer polymeren Struktur spricht. Durch Zugabe von **1** und **3d** wird das Polymer aufgebrochen, und es resultiert eine lineare Abhängigkeit der Glasübergangstemperatur  $T_g$  vom Verhältnis  $n_e M^{-1}$  und damit von der Generationszahl  $n$  (Abbildung 2). Im Festkörper liegen daher jeweils diskrete supramolekulare Dendrimer vor.

Die Verschiebung der NMR-Signale für die NH-Protonen bei Titration der Komponenten **1**, **2** und **3a**–**e** lässt sich aufgrund der Komplexität der beteiligten Aggregationsprozesse nicht mehr für die Bestimmung der Vielzahl an Assoziationskonstanten heranziehen. Betrachtet man aber die für  $\mathbf{1}(\text{EC})_3$  ermittelten Gleichgewichtskonstanten (Tabelle 1), dann ist davon auszugehen, dass in Lösung Austauschprozesse stattfinden. Dennoch ließ sich durch NMR-Spektroskopie mit gepulsten Feldgradienten (PFG-NMR) eindeutig das Vorliegen von diskreten Dendrimeren in  $\text{CDCl}_3$  beweisen. Dabei wurden die Diffusionskonstanten der Dendrimeren bestimmt, woraus man deren Größe berechnen kann. Als Sonde diente die Intensitätsabnahme der Signale für die Benzylprotonen des Kernbausteins **1**. Hierfür wurden die Komponenten **1**, **2** und **3d** in den stöchiometrischen Verhäl-

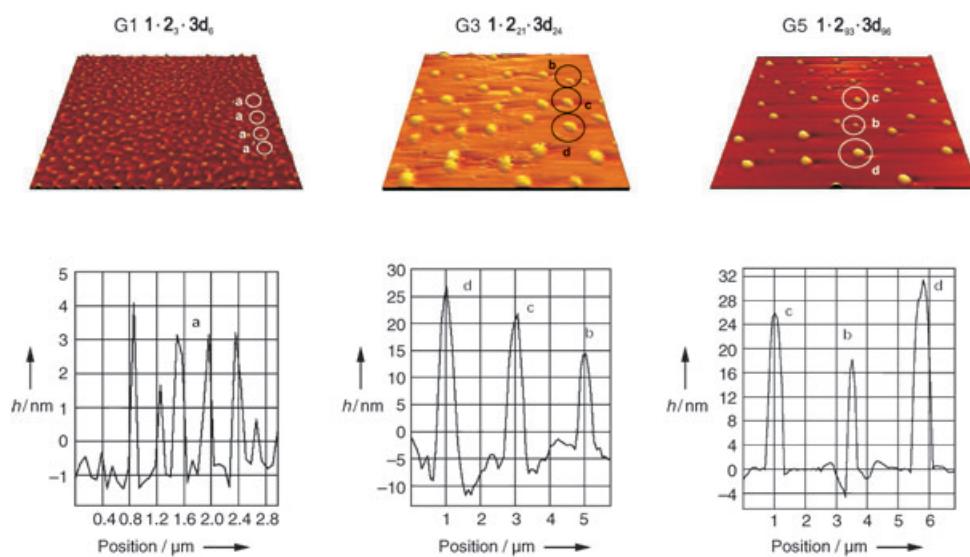
nissen, die der Zusammensetzung von Dendrimeren der 1., 3. und 5. Generation entsprechen, in  $\text{CDCl}_3$  gelöst. Beim G1-System **1·2<sub>3</sub>·3d<sub>6</sub>** findet man ausschließlich Aggregate von einheitlicher Größe mit einem Durchmesser von 2.0 nm.<sup>[17]</sup> Diese Teilchengröße konnte auch durch Experimente mit dynamischer Lichtstreuung bestätigt werden (3.12 nm). Da sich bei niedrigen Generationen das für den vollständigen Selbstaufbau der Dendrimere erforderliche stöchiometrische Verhältnis von Verzweigungseinheit **2** und Endstück **3a–e** stärker unterscheidet als bei höheren Generationen, wo es sich dem Grenzwert 1:1 nähert, wird eine vollständige Diskriminierung mit steigender Generationszahl schwieriger. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum einer Mischung der Komponenten **1**, **2** und **3d**, die der G3-Stöchiometrie entspricht, sieht man neben dem G3-Dendrimter **1·2<sub>21</sub>·3d<sub>24</sub>** (3.4 nm) auch höhere Dendrimere in geringerer Konzentration (Abbildung 3). Analoges gilt für Mischungen, die den Stöchiometrien noch höherer *n*-Werte entsprechen. Dennoch geht aus allen NMR-Experimenten eindeutig hervor, dass diskrete Dendrimere gebildet werden. Die Protonenresonanzen des Verzweigungsbausteins **2** weisen in  $\text{CDCl}_3$  sehr hohe Linienbreiten auf. Diese Signale werden aber genau dann scharf, wenn Kern **1** und Endstück **3** in solchen Mengen zugegeben werden, die einer definierten Stöchiometrie  $1:(3 \times 2^n - 3):(3 \times 2^n)$  (**1:2:3**) für den dendritischen Aufbau entsprechen. Dieses Verhalten spricht, in vollständiger Übereinstimmung mit den DSC-Ergebnissen, für die spontane Bildung der supramolekularen Dendrimere.

Das Vorliegen von definierten Dendrimeren wird durch AFM-Untersuchungen bestätigt. Nach Adsorption des G1-Dendrimers **1·2<sub>3</sub>·3d<sub>6</sub>** auf einer Siliciumoberfläche erkennt man eine einheitliche und großflächige Verteilung diskreter Objekte mit einem Durchmesser von 4 nm (Abbildung 4, links). Dies ist im Einklang mit der erwarteten Größe für **1·2<sub>3</sub>·3d<sub>6</sub>**. Wiederholte Probenpräparationen lieferten völlig analoge Aufnahmen, und in keinem Fall wurden Objekte unterschied-



**Abbildung 3.** Ausschnitt aus dem PFG-NMR-Spektrum einer Mischung von **1**, **2** und **3d**, entsprechend der G3-Stöchiometrie. Deutlich sieht man das Auftreten mehrerer diskreter Strukturen mit 3.4, 7.6 und 13.4 nm Durchmesser. Daneben finden sich größere Teilchen *y*, deren Größe aber aufgrund des ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses nicht bestimmt ist; gleiches gilt für die Aggregate *x*.

licher Größe beobachtet. Gleiche Präparationen mit Lösungen von Dendrimeren höherer Generationen wie **1·2<sub>21</sub>·3d<sub>24</sub>** (G3) und **1·2<sub>93</sub>·3d<sub>96</sub>** (G5) ergaben reproduzierbar, dass neben kleineren diskreten Aggregaten mit typischen Durchmessern von 4, 7 und 12 nm auch größere Objekte auftreten. Die mit Abstand am häufigsten gefundenen Durchmesser (Höhenprofile) betragen 24, 28 und 32 nm. Diese Objekte sind zu groß, um isolierten Dendrimeren zugeordnet werden zu können. Vermutlich handelt es sich um Cluster von Dendrimeren höherer Generationen, die durch teilweise Aufrocknung bei der Probenpräparation gebildet werden. Auch für die Dendrimere höherer Generationen ist die diskontinuier-



**Abbildung 4.** AFM-Aufnahmen der supramolekularen Dendrimere mit G1-, G3- und G5-Stöchiometrie adsorbiert auf einer Siliciumoberfläche. Hervorstechend sind die Einheitlichkeit der Strukturen in der Aufnahme für G1 mit 4 nm (Höhenprofil) sowie die perfekt globuläre Form der Aggregate höherer Generationen.

liche Größenverteilung der Aggregate ein hervorstechendes Merkmal.

Mit den hier vorgestellten Untersuchungen haben wir erstmalig den programmierten Selbstaufbau von diskreten supramolekularen Dendrimeren aus nichtdendritischen Bauelementen nachgewiesen.

Eingegangen am 24. September 2004  
Online veröffentlicht am 28. Januar 2005

**Stichwörter:** Dendrimere · Rastersondentechniken · Selbstorganisation · Supramolekulare Chemie · Wasserstoffbrücken

- 
- [1] L. Brunsfeld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071.
  - [2] V. Berl, M. Schmutz, M. J. Krische, R. G. Khouri, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1227.
  - [3] J.-M. Lehn, *Supramolecular Polymers* (Hrsg.: A. Cifferi), Dekker, New York, **2000**, S. 615.
  - [4] R. F. M. Lange, M. van Gurp, E. W. Meijer, *J. Polym. Sci. Part A* **1999**, *37*, 3657.
  - [5] Y. M. Ma, S. V. Kolotuchin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13757.
  - [6] P. S. Corbin, L. J. Lawless, Z. Li, Y. Ma, M. J. Witmer, S. C. Zimmerman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5099.
  - [7] D. K. Smith, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1353.
  - [8] W. T. S. Huck, R. Hulst, P. Timmerman, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1046; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1006.
  - [9] A. Dirksen, U. Hahn, F. Schwanke, M. Nieger, J. N. H. Reek, F. Vögtle, L. De Cola, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2036.
  - [10] B. Zhishan, L. Zhang, Z. Wang, X. Zhang, J. Shen, *Mater. Sci. Eng. C* **1999**, *7*, 165.
  - [11] M. Kellermann, W. Bauer, A. Hirsch, B. Schade, K. Ludwig, C. Böttcher, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3019; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2959.
  - [12] S. K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318.
  - [13] Synthese, Charakterisierung und supramolekulare Eigenschaften aller neu synthetisierten Bausteine werden in einer detaillierten Veröffentlichung beschrieben werden.
  - [14] Ein ähnliches System mit einem nichtdendritischen Endstück wurde kürzlich von Lehn und Mitarbeitern im Zusammenhang mit der Untersuchung von supramolekularen Polymeren analysiert (siehe Lit. [2]).
  - [15] V. P. Solov'ev, V. E. Baulin, N. N. Strahova, V. P. Kazachenko, V. K. Belsky, A. A. Varnek, T. A. Volkova, G. Wipff, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1489.
  - [16] B. Perlmutter-Hayman, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 90.
  - [17] Die Bestimmung der Teilchengröße beruht auf den Annahmen der Stokes-Einstein-Beziehung für globuläre Teilchen. In Dendrimeren niedriger Generationen überwiegen scheibenförmige Strukturen. Man bestimmt mit diesem Verfahren aber eine über alle Raumrichtungen gemittelte Molekülgröße, die deshalb kleiner ist als der tatsächliche Hauptdurchmesser. Dennoch kann die Einheitlichkeit auf diese Weise klar gezeigt werden.