

Dendritische Makromoleküle mit Tetrathiafulvalen-Einheiten**

Martin R. Bryce*, Wayne Devonport und Adrian J. Moore

Die Synthese und Charakterisierung dendritisch aufgebauter Makromoleküle (auch Starburst-Polymer oder Kaskadenmoleküle genannt) ist ein sich rasch entwickelndes Arbeitsgebiet im Grenzbereich zwischen supramolekularer und Polymerchemie^[1-12]. Diese Makromoleküle bestehen aus einem polyfunktionellen Kernstück, das von kovalent angeknüpften Schichten aus Monomeren mit einer Verzweigungsstelle an jeder Monomereneinheit umgeben ist. Dieser Aufbau führt zu einem hyperverzweigten Polymer mit hochgeordneter dreidimensionaler Struktur, wobei Molekulargewicht, Topologie, Größe des inneren Hohlraums und Funktionalität der Oberfläche gezielt beeinflusst werden können. Das gegenwärtige Interesse an diesen Verbindungen resultiert sowohl aus der Herausforderung, die ihre Synthese darstellt, als auch aus den Eigenschaften, die sie aufweisen können, z.B. Selbstorganisation, molekulare Erkennung, Katalyse und Anwendungen in molekularen elektronischen Funktionseinheiten. Der Einbau redoxaktiver Einheiten in Dendrimere ist kaum untersucht. Zu den wenigen Beispielen gehören neuere Arbeiten über metallorganische Systeme, die in die Dendrimerstrukturen eingearbeitete Aren-Eisen-^[10] und Terpyridin-Ruthenium-Monomere^[11] enthalten, und über die Herstellung dendritischer Polyradikale^[12].

Wir beschreiben nun die ersten dendritisch aufgebauten Makromoleküle mit redoxaktiven Tetrathiafulvalen(TTF)-Einheiten. Der Einbau von TTF in hochverzweigte Strukturen ist aus folgenden Gründen von Interesse^[13]: 1) Die Oxidation von TTF zum Radikalkation und zum Dikation erfolgt stufenweise und reversibel bei relativ niedrigen Potentialen ($E^{1/2} = +0.34$ bzw. $+0.74$ V gegen Ag/AgCl für unsubstituiertes TTF); 2) die Oxidationspotentiale können durch den Einbau von Substituenten genau eingestellt werden; 3) das TTF-Radikalkation ist thermodynamisch sehr stabil; 4) oxidierte TTF-Einheiten sind wegen ihrer Neigung, hochgeordnete Stapel zu bilden, Schlüsselverbindungen für molekulare Leiter.

Ausgehend von der monomeren TTF-Einheit 4-Hydroxymethyltetraphthalvalen **1**^[14] bauten wir in einer konvergenten Synthese, die auf einer wiederholten Verknüpfungs-/Deblockierungssequenz basiert, das symmetrische Dendrimer **12** auf, das zwölf TTF-Einheiten an der Peripherie enthält. Das funktionalisierte Schlüsselreagens für die Veresterungen, durch die aufeinanderfolgende Generationen erhalten werden, ist 5-(*tert*-Butyl-dimethylsiloxy)isophthalsäurechlorid **4**^[15]. In einem Modellversuch zeigten wir, daß das TTF-Derivat **1** rasch durch Umsetzung mit 1,3,5-Benzoltricarbonsäuretrichlorid **2** in 83% Ausbeute zum Tris(TTF)-Derivat **3** verestert werden kann. Die analoge Reaktion von **1** mit dem silylgeschützten Säurechlorid **4** ergab die Verbindung **5** (92% Ausbeute), die in 85% Ausbeute zum Dendrimer-Arm **6** deblockiert wurde (Schema 1).

Die Umsetzung von **6** mit dem Trisäurechlorid **2** in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) als Base führte zum Hexakis(TTF)-Dendrimer **7** (75% Ausbeute). Diese Reaktion gelang nicht, wenn Triethylamin anstelle von DMAP als

Base eingesetzt wurde. Die analoge Reaktion von **6** mit dem Reagens **4** führte zu **8** (85% Ausbeute), das zum Phenolderivat **9** desilyliert wurde (95% Ausbeute). Dieses reagierte mit **4** in Gegenwart von *N,N*-Dimethylanilin und DMAP (optimales Verhältnis 1/1 v/v) zum Octakis(TTF)-Derivat **10** (76% Ausbeute; mit NEt₃, Dimethylanilin oder DMAP allein konnte kein Produkt erhalten werden), dessen Desilylierung das Phenolderivat **11** ergab (50% Ausbeute). Mit **2** reagierte **9** erwartungsgemäß zum Dendrimer **12** (48% Ausbeute), das zwölf peripher TTF-Einheiten enthält. Ein bemerkenswertes Kennzeichen der wiederholten Veresterungen ist die Notwendigkeit, die für die jeweilige Reaktion richtige Base sorgfältig zu wählen; dies stimmt mit früheren Beobachtungen von Miller et al.^[15] überein. Die Dendrimere **3**, **7** und **12** sind unterhalb von 0 °C stabil, zersetzen sich aber bei Raumtemperatur im Dunkeln und unter Argon innerhalb von sieben Tagen merklich (Tabelle 1).

Tabelle 1. Ausgewählte charakteristische Daten der Verbindungen **3** und **5-12** [a].

3: orangefarbener Feststoff, Schmp. 37–38 °C; PDMS: <i>m/z</i> : 859.3 (M^+ , ber.: 859.24 für $C_{30}H_{18}O_6S_{12}$); ¹ H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.85 (s, 3H), 6.45 (s, 3H), 6.29 (s, 6H), 5.10 (s, 6H); UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 220, 307, 365 nm (nach Zugabe von I ₂ im Überschuß: 225, 363, 439, 590 nm)
5: gelber Feststoff, Schmp. 45–46 °C; ¹ H-NMR [$(CD_3)_2CO$]: δ = 8.26 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.63 (s, 4H), 5.21 (s, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.30 (s, 6H).
6: gelber Feststoff, Schmp. 76–77 °C; PDMS: <i>m/z</i> : 614.7 (M^+ , ber.: 614.9 für $C_{22}H_{44}O_4S_8$); ¹ H-NMR [$(CD_3)_2CO$]: δ = 9.24 (s, 1H), 8.16 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.63 (s, 4H), 5.19 (s, 4H)
7: gelber Feststoff, Schmp. 80–81 °C; PDMS: <i>m/z</i> : 2000.6 (M^+ , ber.: 2000.7 für $C_{75}H_{144}O_{18}S_{24}$); ¹ H-NMR [$(D_6)_2DMSO$]: δ = 9.10 (s, 3H), 8.44 (s, 3H), 8.32 (s, 6H), 7.00 (s, 6H), 6.70 (s, 12H), 5.20 (s, 12H); UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 220, 263, 305, 360 nm (nach Zugabe von I ₂ im Überschuß: 222, 294, 363, 590 nm)
8: gelber Feststoff, Schmp. 85–86 °C; PDMS: <i>m/z</i> : 1490.0 (M^+ , ber.: 1490.1 für $C_{58}H_{144}O_{18}S_{16}Si$); ¹ H-NMR [$(CD_3)_2CO$]: δ = 8.61 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 4H), 7.95 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 4H), 6.58 (s, 8H), 5.22 (s, 8H), 1.04 (s, 9H), 0.32 (s, 6H)
9: gelbes Öl; ¹ H-NMR [$(CD_3)_2CO$]: δ = 9.30 (brs, 1H), 8.15 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 6H), 6.86 (s, 4H), 6.63 (s, 8H), 5.20 (s, 8H)
10: orangefarbenes Öl; PDMS: <i>m/z</i> : 1505.0 ($M^{2+}/2$, ber.: 3011.9 für $C_{118}H_{76}O_{20}S_{32}Si$); ¹ H-NMR [$(CD_3)_2CO$]: δ = 8.62 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 12H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 6H), 6.81 (s, 8H), 6.58 (s, 16H), 5.18 (s, 16H), 1.03 (s, 9H), 0.32 (s, 6H)
11: orangefarbenes Öl; ¹ H-NMR [$(CD_3)_2CO$]: δ = 9.30 (brs, 1H), 8.14 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 7H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 14H), 6.83 (s, 8H), 6.58 (s, 16H), 5.15 (s, 16H)
12: orangefarbenes Öl; ¹ H-NMR [$(CD_3)_2CO$]: δ = 8.54 (s, 3H), 8.17 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 9H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 18H), 6.84 (s, 12H), 6.61 (s, 24H), 5.19 (s, 24H); UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 221, 258, 305, 360 nm (nach Zugabe von I ₂ im Überschuß: 223, 262, 291, 363, 590 nm)

[a] Alle neuen Verbindungen wurden nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel in reiner Form isoliert (gemäß C.H.-Verbrennungs- oder gelpermationschromatographischer Analyse); PDMS = Plasma Desorption Mass Spectrometry.

Das Redoxverhalten der Dendrimere **3**, **7** und **12** wurde cyclovoltammetrisch untersucht (Tabelle 2). Die Verbindungen **3**, **7** und **12** zeigen das für das TTF-System charakteristische

Tabelle 2. Cyclovoltammetriedaten (in Volt). Versuchsbedingungen: Durchstimmgeschwindigkeit 100 mVs⁻¹, 0.1 M Bu₄NPF₆ gegen Ag/AgCl-Referenzelektrode mit Pt-Arbeits- und Pt-Gegenelektrode, 20 °C.

	$E_1^{1/2}$	$E_2^{1/2}$
TTF [a]	0.34	0.74
3 [a]	0.42	0.84
7 [b]	0.45	0.86
12 [a]	0.43	0.81
13 [a]	0.48	0.86

[a] Lösungsmittel: MeCN. [b] Lösungsmittel: MeCN/CH₂Cl₂ (1/1 v/v).

[*] Dr. M. R. Bryce, W. Devonport, Dr. A. J. Moore
Department of Chemistry, University of Durham
GB-Durham DH1 3LE (Großbritannien)
Telefax: Int. + 91/384-4737

[**] Diese Arbeit wurde vom Science and Engineering Research Council (SERC) gefördert. Dem Department of Molecular Biology der Universität von Odense danken wir für die Plasmadesorptions-Massenspektren.

Redoxverhalten mit zwei quasireversiblen Redoxpaaren bei $E_1^{1/2} \approx +0.45$ und $E_2^{1/2} \approx +0.85$ V. Untersuchungen mit klassischer Cyclovoltammetrie, Chronoamperometrie sowie Cyclovoltammetrie mit Ultramikroelektroden ergaben eindeutig, das

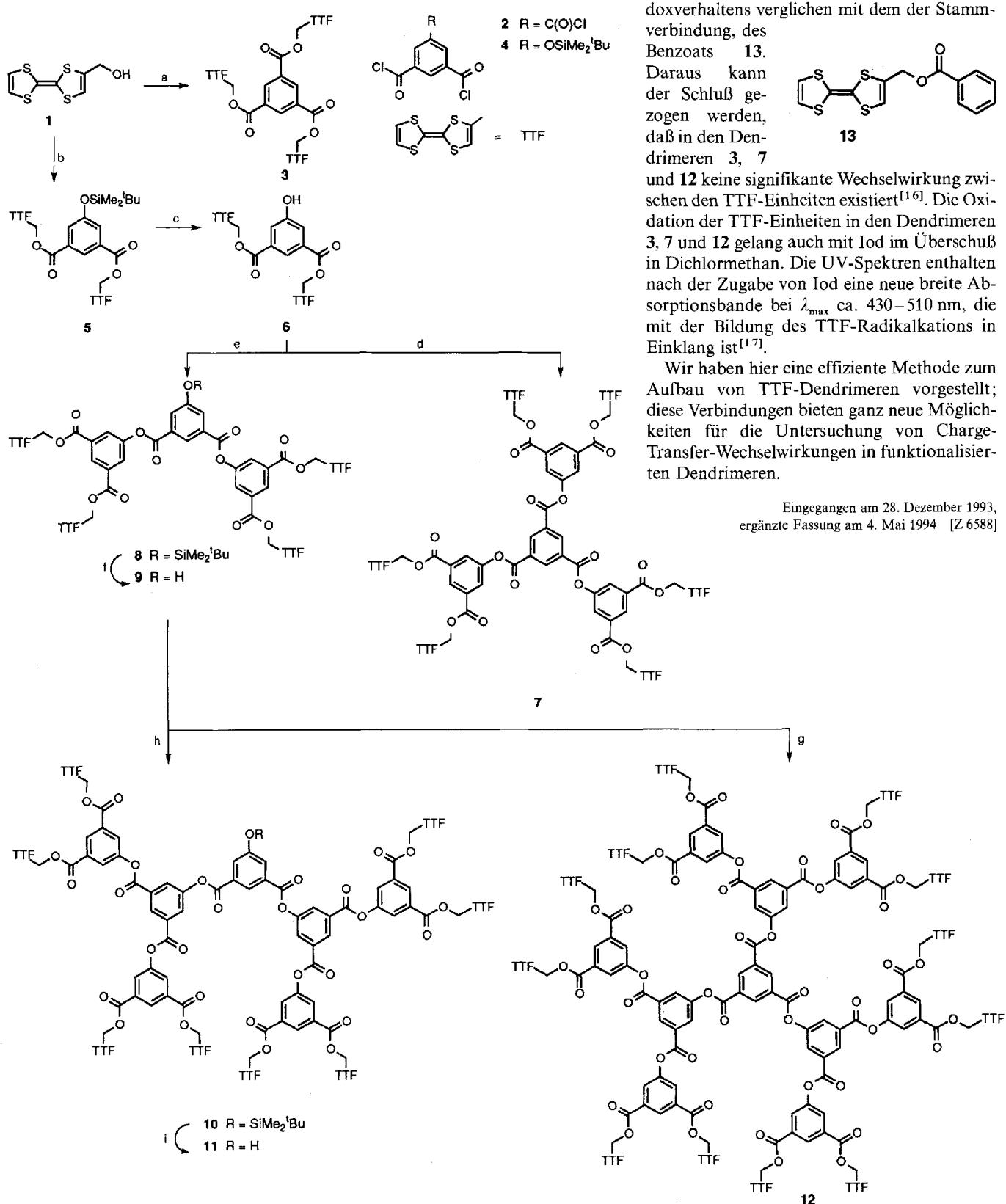
bei 3, 7 und 12 an jedem Redoxpaar ein simultaner Mehrelektronentransfer beteiligt ist, wobei für die Verbindung 12 in jedem Redoxpaar mindestens fünf Elektronen übertragen werden. Die Bildung dieser mehrfach positiv geladenen Spezies führt zu keiner signifikanten Änderung des Redoxverhaltens verglichen mit dem der Stammverbindung, des Benzoats 13.

Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß in den Dendrimeren 3, 7

und 12 keine signifikante Wechselwirkung zwischen den TTF-Einheiten existiert^[16]. Die Oxidation der TTF-Einheiten in den Dendrimeren 3, 7 und 12 gelang auch mit Iod im Überschuß in Dichlormethan. Die UV-Spektren enthalten nach der Zugabe von Iod eine neue breite Absorptionsbande bei λ_{max} ca. 430–510 nm, die mit der Bildung des TTF-Radikalkations in Einklang ist^[17].

Wir haben hier eine effiziente Methode zum Aufbau von TTF-Dendrimeren vorgestellt; diese Verbindungen bieten ganz neue Möglichkeiten für die Untersuchung von Charge-Transfer-Wechselwirkungen in funktionalisierten Dendrimeren.

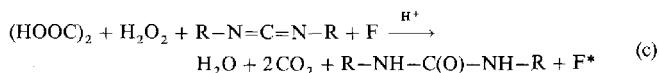
Eingegangen am 28. Dezember 1993,
ergänzte Fassung am 4. Mai 1994 [Z 6588]



Schema 1. a) 2, CH₂Cl₂, Et₃N, 18 h, 20 °C, 83%; b) 4, CH₂Cl₂, Et₃N, 18 h, 20 °C, 92%; c) Bu₄NF, THF, 12 h, 20 °C, 85%; d) 2, CH₂Cl₂, DMAP, 18 h, 20 °C, 75%; e) 4, CH₂Cl₂, DMAP, 18 h, 20 °C, 85%; f) Bu₄NF, THF, 12 h, 20 °C, 95%; g) 2, CH₂Cl₂, N,N-Dimethylanilin, 56 h, 20 °C, 48%; h) 4, CH₂Cl₂, N,N-Dimethylanilin, DMAP, 56 h, 20 °C, 76%; i) Bu₄NF, THF, 56 h, 20 °C, 50%.

- [1] Übersichten: 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) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 31; c) H.-B. Mekelburger, W. Jaworek, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1609; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1571; d) D. A. Tomalia, *Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 91.
- [2] I. Gitsov, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1282; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1200.
- [3] R.-H. Jin, T. Aida, S. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1260.
- [4] Z. Xu, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1394; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1354.
- [5] T. M. Miller, T. X. Neenan, E. W. Kwock, S. M. Stein, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 356.
- [6] C. Wörner, R. Mühlaupt, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1367; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1306.
- [7] E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1370; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1308.
- [8] K. L. Wooley, C. J. Hawker, J. M. Fréchet, F. Wudl, G. Srivastava, S. Shi, C. Li, M. Kao, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9836.
- [9] Y.-H. Liao, J. R. Moos, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1774.
- [10] F. Moulines, L. Djakovic, R. Boese, B. Gloaguen, W. Thiel, J.-L. Fillaut, M.-H. Delville, D. Astruc, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1132; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1075.
- [11] a) S. Serroni, G. Denti, S. Campagne, A. Juris, M. Ciano, V. Balzani, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1540; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1493; b) G. R. Newkome, J. Cardullo, E. C. Constable, C. N. Moorefield, A. M. W. Cargill Thompson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 925.
- [12] A. Rajca, S. Utamapanya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10688.
- [13] Alternative Zugänge zu Multi(TTF)-Systemen: a) M. L. Kaplan, R. C. Haddon, F. Wudl, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 338; b) M. Adam, P. Wolf, H. J. Räder, K. Müllen, *ibid* **1990**, 1624; c) F. Bertho-Thorval, A. Robert, A. Souizi, K. Boubekeur, P. Bataille, *ibid* **1991**, 843; d) M. Jørgensen, K. A. Lerstrup, K. Bechgaard, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5684; e) M. R. Bryce, G. J. Marshall, A. J. Moore, *ibid* **1992**, *57*, 4859; f) M. Fourmigüé, Y.-S. Huang, *Organometallics* **1993**, *12*, 797.
- [14] D. C. Green, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1476; für eine verbesserte Herstellung von 1 siehe: J. Garin, J. Orduna, S. Uriel, A. J. Moore, M. R. Bryce, S. Wegener, D. S. Yusif, J. A. K. Howard, *Synthesis* **1994**, 489.
- [15] T. M. Miller, E. W. Kwock, T. X. Neenan, *Macromolecules* **1992**, *25*, 3143.
- [16] Einzelheiten der elektrochemischen Versuche mit 3, 7 und 12, die in Zusammenarbeit mit Professor M. Jubault, Université d'Angers, durchgeführt wurden, werden an anderer Stelle veröffentlicht.
- [17] J. B. Torrance, B. A. Scott, B. Welber, F. B. Kaufman, P. E. Seiden, *Phys. Rev. B* **1979**, *19*, 730.

Entwickelt wurde ein hochempfindliches und spezifisches chemiluminometrisches Verfahren zur Bestimmung von Oxalat in Körperflüssigkeiten^[2]. Es beruht auf der schnellen Oxidation von Oxalat durch H₂O₂ in Gegenwart von Carbodiimid und einem geeigneten Fluorescer bei niedrigem pH. Die dabei intermediär entstehende Monoperoxyoxalsäure zerfällt unter Anregung des Fluorescens in CO₂ und H₂O. Die Gesamtreaktion wird durch Gleichung (c) und die Lichtemission durch Gleichung (d) beschrieben.



(R = Cyclohexyl; F = Fluorescer, z.B. 9,10-Diphenylanthracen;
F* = Fluorescer im ersten angeregten Singulettzustand)

Mit empfindlichen Luminometern lassen sich durch die Messung der Lichtemission sehr kleine Oxalatkonzentrationen bis 200 nmol L⁻¹ erfassen. Da keine Interferenzen durch andere organische Moleküle auftreten, ist die Methode für Oxalatbestimmungen in biologischen Proben prädestiniert.

Bei der Bestimmung des Oxalatgehalts in humanen Serum- und Plasmaproben ergaben sich reproduzierbar unterschiedliche Werte in den beiden Medien^[3], die sich beim Vergleich mit Angaben in der neueren Literatur bestätigen ließen^[4]. Unsere Experimente ergaben durchschnittlich 4.0 µmol L⁻¹ Oxalat im Plasma und 12.3 µmol L⁻¹ Oxalat im Serum – ein zunächst schwer interpretierbarer Befund.

Bei der Untersuchung von Hämodialyse-Patienten trat ein weiteres bemerkenswertes Resultat auf: Die Gesamtmenge an ausgeschiedener Oxalsäure im Dialysat überstieg deutlich die Menge, die sich unter Berücksichtigung des Gesamtblutvolumens aus der Differenz der Oxalatkonzentrationen im Plasma vor und nach der Dialyse ergab.

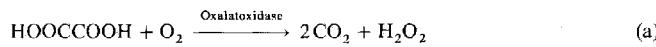
Möglicherweise sind hohe intrazelluläre Oxalatkonzentrationen Ursache dieser Diskrepanzen. In beiden Fällen – einerseits durch den Gerinnungsprozeß und das hoheturige Zentrifugieren, andererseits durch den Blutstrom in den Kapillarröhrchen der Dialysekapseln – kommt es bekanntermaßen zur partiellen Läsion humaner Blutzellen. Daher wurden intrazelluläre Oxalatkonzentrationen in Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten und Monozyten bestimmt, da keine verlässlichen Angaben vorliegen.

Separiert wurden die genannten Blutzellen von 60 gesunden, erwachsenen Personen im Alter von 20 bis 40 Jahren nach bekannten Methoden (vgl. *Experimentelles*). Nach einem letzten Waschschritt mit physiologischer NaCl-Lösung wurden die Zellsuspensionen, die 10⁵ bis 10⁶ Zellen pro mL enthielten, dreifach in flüssigem Stickstoff schockgefrosten und mit 100 µL 15proz. HCl pro mL Zellsuspension versetzt, was eine vollständige Läsion der Zellen zur Folge hat. Anschließend wurde die Oxalatkonzentration im Überstand chemiluminometrisch bestimmt. Es ergaben sich Werte zwischen 0.1 und 10 mg L⁻¹. Das mittlere Erythrozyten- und Thrombozytenvolumen wurde an hämatologischen Automaten ermittelt. Für Granulozyten und Monozyten wurde ein aus Literaturangaben gemitteltes Volumen von 1100 bzw. 3100 fl angenommen^[5]. Unter Berücksichtigung der entsprechenden Zellzahl und -volumina wurden die in Tabelle 1 zusammengefaßten intrazellulären Oxalatkonzentrationen berechnet. Unabhängig von der Zellart übersteigen die intrazellulären Oxalatkonzentrationen die im Plasma um mindestens zwei Größenordnungen. Die Frage, ob das Oxalat extra- oder intrazellulär gebildet wird, kann gegenwärtig nicht

Humanes Oxalat – tatsächlich nur ein Stoffwechsel-Endprodukt?

Steffen Albrecht*, Herbert Brandl und Christoph Schönfels

Nach dem bisherigen Kenntnisstand ist Oxalat ein humanes Stoffwechselprodukt ohne physiologische Bedeutung. Allerdings werden Steinleiden und Organverkalkungen oft durch Calciumoxalatkristallisationen hervorgerufen. Lediglich von Pflanzenzellen^[1] und bestimmten Bakterien (*Oxalobacter formigenes*, *Pseudomonas oxalaticus*) ist bekannt, daß Oxalat metabolisiert wird [Gl. (a), (b)].



[*] Dr. rer. nat. habil. S. Albrecht
Universitätsklinikum der Technischen Universität
Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Fetscherstraße 74, D-01307 Dresden
Telefax: Int. + 351/458-4340
StR H. Brandl
Gymnasium Kaltenkirchen
Dipl.-Biochem. C. Schönfels
Medizinisches Labor Dr. Schottmann, Freiberg