

Dendrimere Polyamine

Rolf Moors und Fritz Vögtle*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn

Eingegangen am 6. April 1993

Key Words: Cobalt complex / Dendrimer / Divergent synthesis / Dendritic amines / Nitrile reduction / Schiff base

Dendrimeric Polyamines

The dendritic amines **2**, **3**, **4** and the imine **6** are synthesized by a divergent strategy. The formerly problematic reduction of polynitriles is achieved by the use of diisobutylaluminium

hydride in high yield. The functional imine dendrimer **6** is converted into its tricobalt complex **7**.

Die 1978 von uns beschriebenen kaskadenartig aufgebauten Polyamine ausgehend von Benzylamin und Ethylendiamin^[1] gaben den Anstoß zum systematischen Ausbau der Dendrimere durch Denkewalter, Newkome, Tomalia und andere^[2,3]. Zwei Konzepte zur Darstellung von Dendrimeren entwickelten sich, wobei die konvergente Synthese von Fréchet^[4–7], Shinkai^[8], Neenan^[9] und Moore^[10], die divergente Synthese von Denkewalter^[11], Newkome^[12–15], Tomalia^[16–19], Masamune^[20] und anderen angewandt wurde. Wir haben inzwischen Dendrimere bis zur dritten Generation sowie funktionelle, photoschaltbare Dendrimere auf dem divergenten Syntheseweg^[21–23] hergestellt. Die dar-

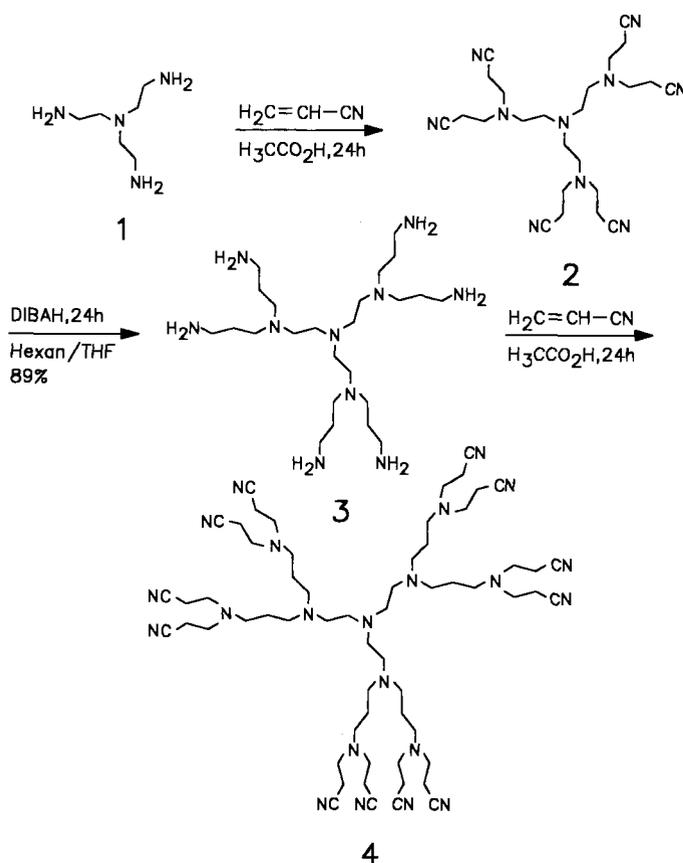
aus gewonnenen Erfahrungen und die Bedeutung von Polyaminen in der Polymer- und Komplexchemie veranlaßte uns, die 1978 aufgrund analytischer Probleme abgebrochene Synthese dendritischer Polyamine mit den heutigen Möglichkeiten wieder aufzugreifen.

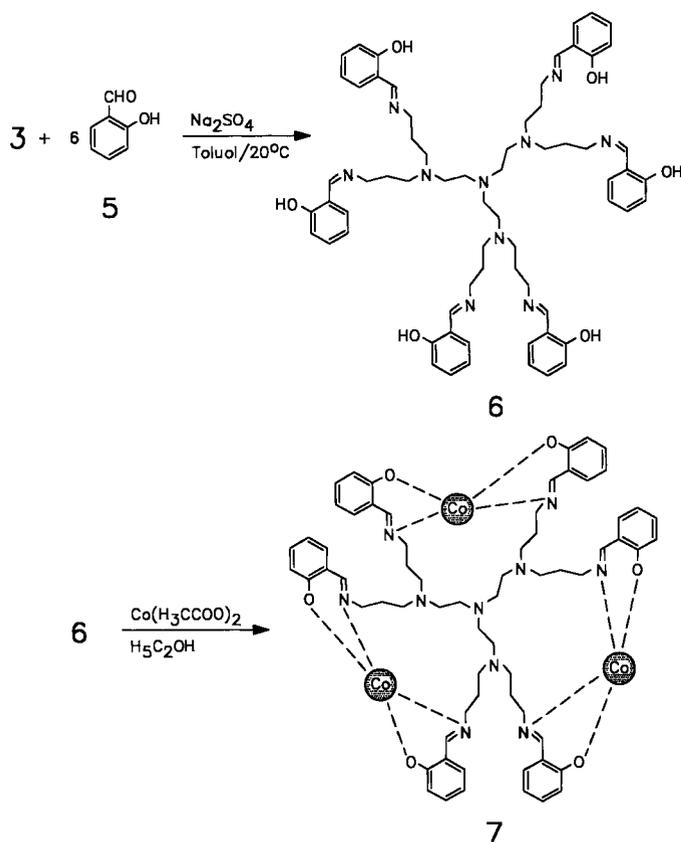
Die Synthesesequenz sollte die bewährte Michael-Addition von Acrylnitril an ein Amin einschließen. Die darauffolgende Reduktion des entstandenen Nitrils zum Amin ermöglicht eine weitere Addition von Acrylnitril, wobei sich mit jeder durchlaufenen iterativen Synthesesequenz die Zahl der Funktionalitäten verdoppelt. Als Initiator-kern bot sich das bereits von Tomalia^[24] verwendete Tris(2-aminoethyl)amin (**1**) an, da es mit seinen drei Aminofunktionen eine starke Verzweigung des Dendrimers ermöglicht. Zur Reduktion der Nitrile wurde eine neue Methode entwickelt, die durch einfache Anwendung und hohe Ausbeuten dem damals beschriebenen Verfahren^[1] mit NaBH₄/Co(II) überlegen ist. Auch die Anwendbarkeit auf andere Polynitrile konnte belegt werden.

Die primäre Michael-Addition an Tris(2-aminoethyl)amin (**1**) verlief mit 81proz. Ausbeute unter Essigsäurekatalyse. Für die anschließende Reduktion erwies sich Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) als geeignetes Reduktionsmittel. Es führte in 90proz. Ausbeute zum gewünschten Hexamin **3**, das ohne weitere Aufarbeitung zur Synthese der zweiten Dendrimergeneration **4** mit zwölf Nitrilfunktionen eingesetzt werden konnte. Sie entsteht bei der Addition von Acrylnitril mit 54% Ausbeute.

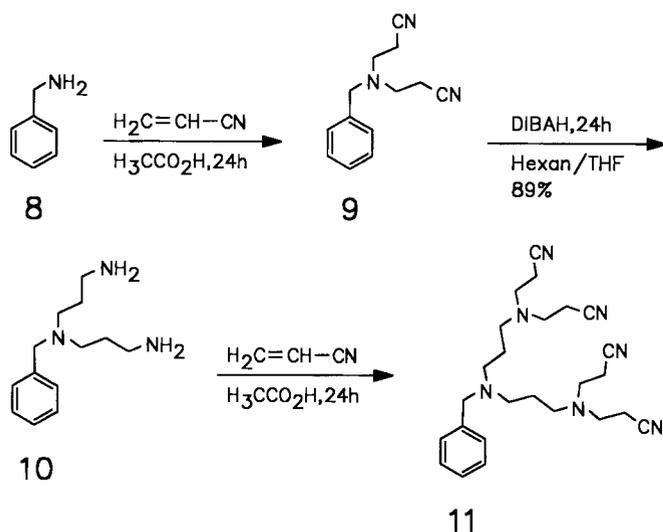
Um nachzuweisen, daß die Reduktion bei allen sechs Nitrilfunktionen bis zum Amin führte, setzten wir das erhaltene Produkt zum sechsfachen Salicylimin **6** um. Das sechsfach kondensierte Produkt bildete sich rasch aus **3** und **5** in Gegenwart von Natriumsulfat mit 70% Ausbeute. Aus dem Imin **6** entsteht der dreifache Cobaltkomplex **7** in 98proz. Ausbeute. Dieser dem Cobalt-Salen analoge Komplex^[25,26] wurde auch durch FAB-Massenspektroskopie (Molekülpeak bei *m/z* = 1284.3) nachgewiesen.

Auch die Synthese des früher dargestellten Tetranitrils^[11] **11** gelang unter Anwendung der hier beschriebenen Reduktionsmethode in ähnlich guten Ausbeuten.





Beide Beispiele sprechen für die Anwendbarkeit der Selektidreduktion bei diesem Dendrimer-Typ, insbesondere da, wo klassische Reduktionsmittel wie LiAlH_4 und NaBH_4 nicht zum Erfolg führen^[1].



Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse sollte die Synthese derartiger Dendrimere mit noch höherer Generationsfolge möglich sein. Im Anschluß an jeden Reduktionsschritt kann, wie gezeigt, die Derivatisierung zu dendritischen Polyiminen erfolgen. Die vielfachen Metallkomplexe dieser funktionellen Kaskadenmoleküle lassen neue Materialeigenschaften erwarten und sind insbesondere für Komplex- und elektrochemische Untersuchungen attraktiv.

Experimenteller Teil

NMR: Bruker WM-250 (^1H 250 MHz; ^{13}C 62.90 MHz). — MS: MS-50, A.E.I., Manchester, Großbritannien (EI-MS) und Concept 1 H, KRATOS, Manchester, Großbritannien (FAB-MS; Matrix: *m*-Nitrobenzylalkohol). — IR: SP 1100 Pye Unicam Ltd bzw. IFS 11sv Bruker-Physik AG, Karlsruhe. — Schmelzpunkte: Kofler-Mikroskop-Heiztisch, Reichert. — Elementaranalysen: Mikroanalytische Abteilung des Instituts für Organische Chemie und Biochemie, Universität Bonn. — Dünnschichtchromatographie: Aluminiumoxid 60 F₂₅₄, neutral, Typ E (Merck). — Säulenchromatographie: Aluminiumoxid S, neutral, Aktivitätsstufe 1 (Riedel de Haën). — Es wurde das neue, von Newkome vorgeschlagene Nomenklatorsystem für Kaskadenmoleküle angewendet^[27].

6-Kaskade: amino[3]:(1-azapropyliden):2-propannitril (2): Eine Lösung von 14.6 g (0.10 mol) Tris(2-aminoethyl)amin (1) in 70 ml Acrylnitril wird mit 3.4 ml (60 mmol) Eisessig versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird überschüssiges Acrylnitril abdestilliert. Das als Rückstand verbleibende Öl wird säulenchromatographisch an neutralem Aluminiumoxid (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 100:1) gereinigt ($R_f = 0.37$). Man erhält 37.4 g (81%) eines farblosen Öls, das nach mehreren Tagen kristallisiert. Schmp. 38–39°C. — MS (70 eV), m/z : 463.3057 [(M – H)⁺], ber. 463.3068, 465.3221 [(M + H)⁺], ber. 465.3239. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.48$ (t, 12H, CH_2), 2.52–2.70 (m, 12H, CH_2), 2.85 (t, 12H, CH_2). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 17.12, 50.90, 52.16$ (CH_2), 119.87 (CN). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2247.2 \text{ cm}^{-1}$ (CN). — $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_{10}$ (464.6); ber. C 62.04, H 7.81, N 30.15; gef. C 62.16, H 7.97, N 29.76.

6-Kaskade: amino[3]:(1-azapropyliden):3-propylamin (3): In einem zuvor im Argonstrom ausgeheizten Dreihalskolben wird eine Lösung aus 1.16 g (2.5 mmol) des Nitrils 2 in 100 ml wasserfreiem THF vorgelegt. Hierzu tropft man über einen Zeitraum von 1.5 h 75 ml (75 mmol) einer 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan, wonach 24 h unter Rückfluß erhitzt wird. Anschließend versetzt man die Lösung vorsichtig mit 20 ml Methanol. Der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert und mehrmals mit Methanol gewaschen. Die Lösung wird bis zur Trockene eingedampft. Als Produkt erhält man 1.1 g (90%) eines farblosen Öls, das ohne weitere Aufarbeitung für Folgereaktionen eingesetzt wird. — FAB-MS, m/z : 489.5 [(M + H)⁺]. — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1.43$ (quint., 12H, CH_2), 2.27–2.54 (m, 24H, CH_2), 3.88 (m_b, 12H, CH_2). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 18.57, 29.56, 39.82, 51.84, 51.90$ (CH_2).

12-Kaskade: amino[3]:(1-azapropyliden):(1-azabutyliden):2-propannitril (4): 1.06 g (2.18 mmol) des Amins 3 werden in 70 ml Acrylnitril gelöst. Hierzu gibt man 1.65 ml (26.16 mmol) Eisessig und erhitzt 24 h unter Rückfluß. Nach beendeter Reaktion wird überschüssiges Acrylnitril abdestilliert. Das erhaltene braune Öl wird zunächst an neutralem Aluminiumoxid (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 30:1) säulenchromatographisch gereinigt. Die Fraktionen mit R_f -Werten zwischen 0.3 und 0.6 werden erneut an neutralem Aluminiumoxid (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 50:1) aufgearbeitet. ($R_f = 0.31$). Man erhält 1.3 g (54%) eines gelben Öls. — FAB-MS, m/z : 1125.7 [(M + H)⁺]. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.51$ – 1.65 (m, 12H, CH_2), 2.44–2.60 (m, 60H, CH_2), 2.81 (t, 24H, CH_2). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16.90, 16.95, 49.37, 49.52, 49.75, 51.26, 52.02$ (CH_2), 119.00 (CN). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2246.80 \text{ cm}^{-1}$ (CN).

[6-Kaskade: amino[3]:(1-azapropyliden):(1-azabutyliden)]:2-methinphenol (6): In einer Suspension aus 100 ml Toluol und 20 g Natriumsulfat löst man 0.37 g (3 mmol) Salicylaldehyd (5). Hierzu tropft man über einen Zeitraum von 1 h 0.2 g (0.41 mmol) des in 70 ml Toluol suspendierten Hexamins 3, wobei sich die Lösung gelb färbt. Es wird noch 24 h bei Raumtemp. gerührt und anschlie-

Bend filtriert. Die Lösung wird bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand mehrmals mit heißem Methanol gewaschen. Man erhält 320 mg (70%) eines orangefarbenen Öls. — FAB-MS, m/z : 1113.4 $[M]^+$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.78\text{--}1.83$ (m_b , 12H, CH_2), 2.52 (s_b , 24H, CH_2), 3.58–3.62 (m_b , 12H, CH_2), 6.83–6.96 (m , 12 H_{arom}), 7.20–7.33 (m , 12 H_{arom}), 8.32 (s , 6H, CH), 13.57 (s_b , 6H, OH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28.62, 51.98, 57.35$ (CH_2), 117.02, 118.50, 118.81, 131.20, 132.13, 161.33 (CH_{arom}), 164.98 (CH). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1629.7\text{ cm}^{-1}$ (C=N). — $\text{C}_{66}\text{H}_{84}\text{N}_{10}\text{O}_6 \cdot 2\text{ CH}_3\text{OH}$ (1177.5): ber. C 69.36, H 7.87, N 11.89; gef. C 69.03, H 7.74, N 11.81.

Tricobalt(II) {6-kaskade: amino[3]: (1-azapropyliden): (1-azabutyliden): 2-methinphenolat} (7): 1.3 mg (1.5 mmol) Cobalt(II)-acetat-tetrahydrat werden in 20 ml Ethanol suspendiert. Nun erhitzt man unter Argondurchfluß solange zum Sieden, bis ein amorpher, rosafarbener Niederschlag entsteht. 0.56 g (0.5 mmol) des Hexamins 6 werden ebenfalls in 20 ml Ethanol gelöst und unter Argondurchfluß einige Zeit bei 70°C gehalten. Nun gibt man beide Substanzen zusammen, wobei sich die Lösung tief violett färbt. Man erhitzt noch 15 min unter Ar, filtriert ab und engt anschließend bis zur Trockene ein. Ausb. 0.60 g (98%) eines violetten Feststoffs mit Schmp. 278°C. — FAB-MS, m/z : 1284.3 $[M]^+$. — $\text{C}_{66}\text{H}_{78}\text{Co}_3\text{N}_{10}\text{O}_6 \cdot 5\text{ CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1584.5): ber. C 57.61, H 6.23, N 8.83; gef. C 57.37, H 6.32, N 9.13.

[1] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155–158.

[2] D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 119–157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 138–175.

[3] Übersicht: K. Krohn in *Organic Synthesis Highlights* (Hrsg.: H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig), VCH, Weinheim, **1991**, S. 278–383.

[4] C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1010–1013.

[5] C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638–7647.

[6] K. L. Wooley, C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252–4261.

[7] I. Gitsov, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1282–1285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1200.

[8] T. Nagasaki, M. Ukon, S. Arimori, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 608–610.

[9] T. M. Miller, T. X. Neenan, R. Zayas, H. E. Blair, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1018–1025.

[10] Z. Xu, J. S. Moore, *Macromolecules* **1991**, *24*, 5893–5894.

[11] R. Denkwalter, J. Kole, W. J. Lukasavage, U.S. Patent 4.289.872, 1981; *Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 79324q.

[12] G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003–2004.

[13] G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, P. S. Russo, M. J. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 849–850.

[14] G. R. Newkome, G. R. Baker, M. J. Saunders, P. S. Russo, V. K. Gupta, Z. Yao, J. E. Miller, K. Bouillion, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 752–753.

[15] G. R. Newkome, A. Nayak, R. K. Behara, C. N. Moorefield, G. R. Baker, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 358–362.

[16] D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117–132.

[17] D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules* **1986**, *19*, 2466–2468.

[18] A. B. Padias, H. K. Hall Jr., D. A. Tomalia, J. R. McConnell, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5305–5312.

[19] D. A. Tomalia, D. M. Hedstrand, M. S. Ferritto, *Macromolecules* **1991**, *24*, 1435.

[20] H. Uchida, Y. Kabe, K. Yoshino, A. Kawamata, T. Tsumuraya, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7077–7079.

[21] H. B. Meikelburger, W. Jaworek, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1609–1614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1571–1576.

[22] H. B. Meikelburger, F. Vögtle, *Supramolecular Chemistry*, im Druck.

[23] H. B. Meikelburger, K. Rissanen, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1161–1169.

[24] D. M. Hedstrand, P. Meister, D. A. Tomalia, unveröffentlichte Ergebnisse.

[25] E. Eichhorn, A. Rieker, B. Speiser, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1246–1248.

[26] B. O. West, *J. Chem. Soc.* **1954**, 395–400.

[27] G. R. Newkome, G. R. Baker und J. K. Young führten eine neue, systematische Nomenklatur für Kaskadenmoleküle ein; wir danken G. R. N. für die persönliche Mitteilung vor dem Druck.

[112/93]