



Doctoral Thesis

Synthese und Eigenschaften von Dendrimeren mit zwei- und dreifach verzweigenden chiralen Bausteinen ausgehend von (R)-3-Hydroxybuttersäure

Author(s):

Murer, Peter Karl

Publication Date:

1996

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-001732185> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

**Synthese und Eigenschaften von Dendrimeren
mit zwei- und dreifach verzweigenden chiralen Bausteinen
ausgehend von (R)-3-Hydroxybuttersäure**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels
Doktor der Naturwissenschaften
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von

PETER KARL MURER

Dipl. Chem. ETH
geboren am 5. Juni 1967
in Jona (SG)

Angenommen auf Antrag von:

Prof. Dr. Dieter Seebach, Referent
Prof. Dr. François N. Diederich, Korreferent

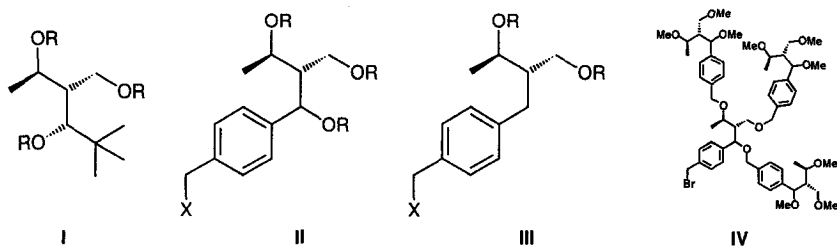


Zürich 1996

I Zusammenfassung

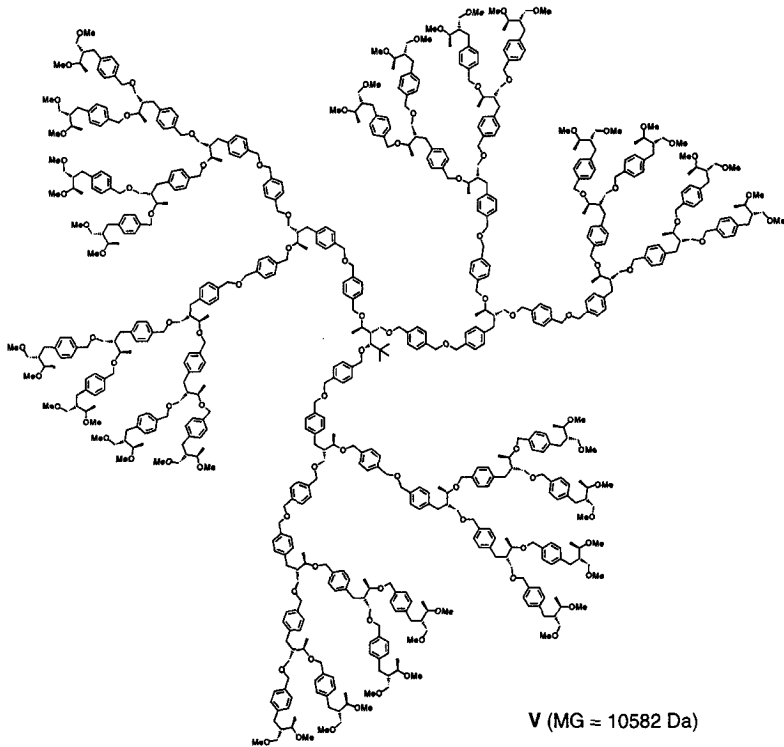
Dendrimere sind hochverzweigte Makromoleküle mit einer Grösse von einigen Nanometern, die aus einem polyfunktionalisierten Zentralstück und vielfach verzweigenden Astbausteinen aufgebaut sind. So entsteht ein symmetrisches, fraktales Molekül, dessen Bausteine in Schichten, sogenannten Generationen, angeordnet sind. Aufgrund ihres Aufbaus sollten Dendrimere höherer Generationenzahlen zu einer globulären Struktur mit Hohlräumen im Inneren führen. Durch den Einbau chiraler, verzweigender Bausteine wird eine Abweichung von einer solchen symmetrischen, kugelförmigen Gestalt erwartet, und die Hohlräume sollten chiral werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden chirale Dendrimere aus dreifach verzweigenden, chiralen Bausteinen des Typs I bzw. II und aus zweifach verzweigenden Bausteinen des Typs III, ausgehend von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure hergestellt.



Bei der konvergenten Synthese chiraler Dendrimere mit dreifach verzweigenden Astbausteinen trat ein interessanter Fall von Diastereoselektivität auf: Wurde das Astbromid des Typs IV mit (*S*)-Konfiguration an den vier benzylichen stereogenen Zentren in der Kupplungsreaktion mit dem Triol I ($R = H$) umgesetzt, verlief die Reaktion zum gewünschten Dendrimer glatt; wurde dagegen das entsprechende (*R*)-konfigurierte Astbromid verwendet, konnten nur zwei Äste an das Triol gekuppelt werden, wobei eine OH-Gruppe frei blieb. Das vollständig gekuppelte Dendrimer mit den (*S*)-konfigurierten Ästen – ein Dendrimer zweiter Generation mit 39 stereogenen Zentren – zeigte ausserdem einen spezifischen Drehwert und eine molare Elliptizität, welche beide von den erwarteten Werten abwichen. Da dies für die restlichen hergestellten Dendrimere nicht der Fall ist, könnte hiermit ein Hinweis auf das Vorhandensein konformationell chiraler Substrukturen vorliegen.

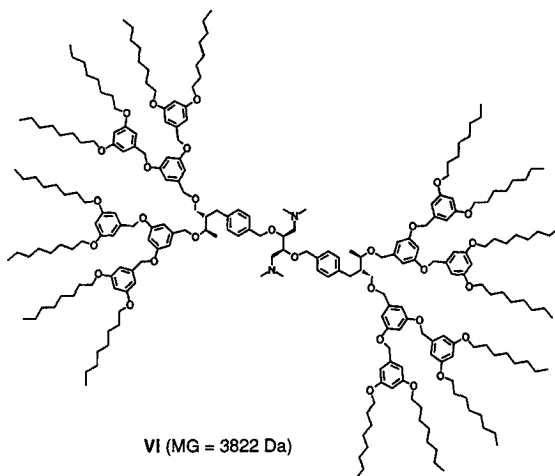
Mit zweifach verzweigenden, chiralen Astbausteinen des Typs **III** gelang die konvergente Synthese von Ästen bis zur fünften und die von Dendrimern bis zur vierten Generation. Das grösste so erhaltene Dendrimere **V** vierter Generation ist aus einem aromatisch verlängerten Triol vom Typ **I** ($R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$) und aus 45 weiteren zweifach verzweigenden, chiralen Bausteinen aufgebaut, enthält 93 stereogene Zentren und stellt eines von 10^{28} möglichen Stereoisomeren dar.



Die Reinheit aller synthetisierten dendritischen Verbindungen konnte mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie bewiesen werden. Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_1)- und GPC-Messungen an diesen Dendrimern führten zu Ergebnissen, die auch typisch für strukturell vergleichbare, achirale Dendrimere sind. So zeigten die Spin-Gitter-Relaxationszeitmessungen aller Dendrimere eine höhere segmentale Beweglichkeit der peripheren Gruppen im Vergleich zu den inneren Gruppen. Ausserdem änderte sich der T_1 -Wert der inneren Gruppen von der dritten zur vierten Generation nicht mehr. Die Auftragung der Logarithmen der aus GPC-Messungen erhaltenen

Grenzviskositätszahlen $[\eta]$ gegen die Logarithmen der Molmasse ergab einen für Dendrimere charakteristischen, nicht-linearen Verlauf. Wird für das Dendrimer V vierter Generation eine kugelförmige Gestalt angenommen, so beträgt der aus seiner Grenzviskositätszahl berechnete hydrodynamische Durchmesser ca. fünf Nanometer. Der Einfluss der chiralen Bausteine auf die Gesamtchiralität der Dendrimere wurde mit Hilfe chiroptischer Messungen studiert: Die Drehwerte nähern sich mit zunehmender Generationenzahl, unabhängig von Lösungsmittel, Konzentration und oder Temperatur, wie erwartet asymptotisch einem Grenzwert. Bei CD-Messungen wurde jedoch ein Lösungsmittelleffekt beobachtet, welcher aber nicht interpretiert werden konnte.

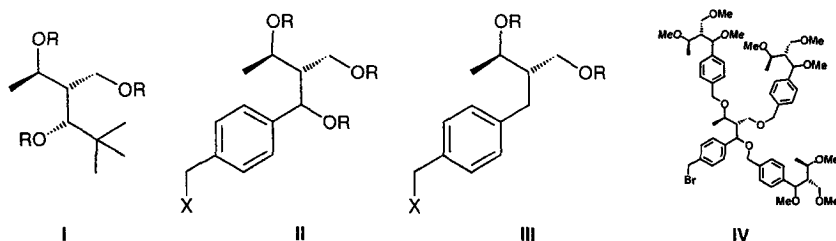
Im letzten Teil der Arbeit wurde ein apolares, dendritisch vergrößertes Derivat VI von (*S,S*)-1,4-Bis(dimethylamino)-2,3-dimethoxybutan (DDB) hergestellt und als chiraler, basischer Katalysator oder Komplexbildner in asymmetrischen Reaktionen getestet. In der [2+2]-Cycloaddition von Keten an Chloral wurde trotz der dendritischen, sterisch anspruchsvolleren Umgebung die Reaktionszeit im Vergleich zum unvergrößerten Diamin verkürzt, die Selektivität blieb hingegen unbeeinflusst. Geringe Selektivitätserhöhungen wurden bei der Addition von BuLi an Benzaldehyd erzielt.



II Summary

Following a definition by *Newkome*, dendrimers are highly branched macromolecules of nanoscopic dimensions emanating from a central core with a branching point at each monomer unit. The interior building blocks are arranged in layers, called generations, giving a highly symmetrical, fractal-like architecture to the dendrimer. As a result of the high degree of branching, high generation dendrimers should adopt a globular shape with cavities inside. It can be postulated that the introduction of chiral branching units into the dendrimer should result in a non-symmetrical, non-spherical overall shape and should provide chiral cavities.

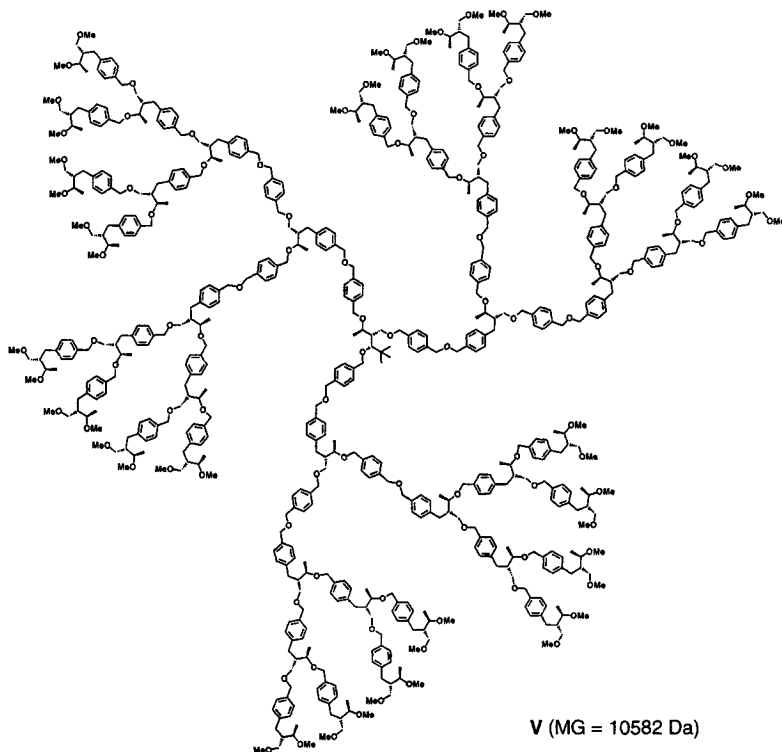
Within the scope of the present work, chiral dendrimers have been prepared from chiral triply branched units of type **I** and **II** as well as doubly branched units of type **III**, all commencing with (*R*)-3-hydroxybutyric acid.



An interesting case of diastereoselectivity occurred in the convergent synthesis of dendrimers with triply branched units: When the branching bromide of type **IV** with (*S*)-configuration at the four benzylic stereogenic centers was used, the coupling reaction with triol **I** ($R = H$) proceeded smoothly to give the desired dendrimer; if, on the other hand, the branching bromide of (*R*)-configuration was used, the reaction stopped at the doubly coupled product, leaving one unreacted OH-group. Moreover, the fully coupled dendrimer with branches of (*S*)-configuration – a 2nd-generation dendrimer containing 39 stereogenic centers – showed a specific rotation and a molecular ellipticity which clearly deviated from the expected values; since this is not the case for all the other dendrimers synthesized, it may be an indication of the presence of conformationally chiral substructures in this 2nd-generation dendrimer.

Chiral branches up to the 5th- and chiral dendrimers up to the 4th-generation have been successfully prepared by a convergent growth approach using doubly branched

units of type III. The 4th-generation dendrimer **V** is constructed from an aromatic elongated triol of type I ($R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$) and from 46 doubly branched chiral units. It contains 93 stereogenic centers and is one out of 10^{28} possible stereoisomers.



The purity of all the isolated dendritic compounds has been proved by applying MALDI-TOF mass spectrometry. Spin-lattice-relaxation time (T_1)- and GPC-measurements showed typical features of structurally related achiral dendrimers. From spin-lattice-relaxation time measurements, it can be concluded that the segmental mobility of the peripheral units of all the dendrimers is higher than that of the appropriate interior units. Additionally, the T_1 -value of the interior units does not change from the 3rd- to the 4th-generation dendrimer. A characteristic non-linear dependence results, if the logarithm of the intrinsic viscosity $[\eta]$, obtained from GPC measurements, is plotted against the logarithm of the molecular weight of the dendrimers (0th- up to 4th-generation). In order to estimate the dimensions of the dendrimers, a spherical shape has been assumed. On this basis, and by using the

intrinsic viscosity value, a hydrodynamic diameter of five nanometers has been calculated for the 4th-generation dendrimer **V**. The influence of the chiral building blocks on the chirality of the whole dendrimer has been investigated by chiroptical measurements. As expected, the specific rotation approaches asymptotically a limiting value with increasing generation number. This observation is independent of the solvent, the concentration, and the temperature. However, CD measurements revealed a solvent effect, which, at present, cannot be interpreted.

In the last part of this thesis, an apolar, dendritically expanded derivative **VI** of (*S,S*)-1,4-Bis(dimethylamino)-2,3-dimethoxybutane (DDB) has been synthesized and tested as a chiral catalyst or complexing agent in asymmetric reactions. For the [2+2]-cycloaddition between ketene and chloral, the reaction time was shortened in comparison with the unexpanded diamine despite the dendritic, sterically demanding environment. However, there was no effect on the selectivity. Small enhancements of selectivity were achieved for the addition of BuLi to benzaldehyde.

