

***Synthese von Dendrimeren mit
generationsspezifisch eingebauten
solvatochromen Fluoreszenzsonden***

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde

des Fachbereichs Biologie, Chemie
und Pharmazie
am Institut für Chemie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claudia Modrakowski
aus Ratzeburg

Januar 2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 1998 bis Januar 2002 am Institut für Chemie/Organische Chemie (Fachbereich Biologie, Chemie und Pharmazie) der Freien Universität von Berlin unter der Betreuung von Prof. Dr. A. D. Schlüter durchgeführt.

1. Gutachter: Prof. Dr. A. D. Schlüter
2. Gutachter: Prof. Dr. J.-H. Fuhrhop
Tag der Disputation: 13.03.2002

Danksagung

Herrn Prof. Schlüter möchte ich für das anspruchsvolle Thema, die guten Arbeitsbedingungen und seine "stets offene Tür" danken, wenn es Diskussionsbedarf gab. Danken möchte ich ihm ebenfalls dafür, daß er mir die Teilnahme an nationalen und internationalen Tagungen ermöglichte.

Ich danke allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Schlüter für das gute Arbeitsklima, besonders den "Teepausenanhängern" Pamela Winchester, Sabine Fuchs, Fabian Kutzner, Dorina Opris und Christian Grave und den ständigen Mitarbeitern Jutta Haß und Susanne von Gersdorff für die Erleichterung vieler kleiner alltäglicher Arbeiten. Ein ganz besonderer Dank geht an meine Laborkollegen Stephan Müller, Afang Zhang und Serge Vetter, (die meinen "Sauberkeitsfimmel" geduldig ertragen haben), für die ausgesprochen gute Stimmung im Labor. Matthias Beinhoff möchte ich für die Diskussionen über unser gemeinsames, noch junges Arbeitsgebiet und vor allem für die gute Zusammenarbeit danken. Meinen beiden Diplomanden Silvia Camacho Flores und Dirk Schubert sei für Ihren Einsatz und Ihre unermüdliche Arbeit auf diesem Forschungsgebiet gedankt. Auch meinen Forschungspraktikanten Barbara Schuwirth, Henrik Braband, Simone Gieschler und Maike Peters sei für ihre präparative Unterstützung und die Geduld bei zahlreichen chromatographischen Aufreinigungen gedankt.

Auch an die Kooperationspartner der Humboldt-Universität Berlin aus der Arbeitsgruppe von Prof. Rettig möchte ich meinen Dank richten, ganz besonders an Wilfried Weigel, der sich unseren Fragen immer geduldig stellte. Am Anfang des Projekts zeigte es sich, daß beim Zusammentreffen von Theoretikern und Praktikern oft erst ein gemeinsames Level erreicht werden mußte.

Ganz herzlich möchte ich mich bei nachfolgenden Personen bedanken:
Den Mitgliedern der Service-Abteilungen des Instituts für Organische Chemie für ihr, oft über das normale Maß hinausgehende, Engagement. Besonders erwähnen möchte ich dabei Frau Zimmermann und Herrn Kolrep für die Anfertigung zahlreicher HPLC- und GPC-Messungen; Herrn Dr. Schäfer und seinen Mitarbeitern für die Messungen der 500 MHz NMR-Spektren; den Mitarbeitern der Massenabteilung, für das Bemühen, den Molpeak meiner teilweise sehr schweren Moleküle auch dann zu finden, wenn er nicht auf Anhieb sichtbar war; Herrn Dr. Holzmann für die Anfertigung zahlreicher hochaufgelöster Massen; Frau Vasak für Ihr Bestreben, immer das beste Resultat aus ihrer "Kiste" für die Elementaranalysen herauszuholen; Herrn Dr. Franke aus dem Institut für Biochemie für die Anfertigung der MALDI-TOF Messungen; Frau Köhler-Krützfeldt für ihre Hilfe bei der Photographie der fluoreszierenden Proben und Stephanie Schlüter, Stefan Hecht und Ingrid Oesterhelt für die Durchsicht des Manuskripts und ihre konstruktiven Anmerkungen, die mir sehr weitergeholfen haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Freund Thomas, für ihr Verständnis, daß Doktoranden auch nach den üblichen Ladenschlußzeiten und an Wochenenden nicht von ihren "Kochtöpfen" im Labor lassen können.

Abkürzungsverzeichnis

ACN	Acetonitril
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Boc	tert. Butoxycarbonyl
BuLi	n-Butyllithium
calcd.	calculated
CDCl ₃	Deuteriochloroform
CT	charge transfer
DC	Dünnschichtchromatographie
DIPEA	N,N-Diisopropyl-ethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid
EtOH	Ethanol
FAB	fast atom bombardement
G1, G2, G3	erste, zweite bzw. dritte Generation
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometrie
LE	locally excited
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-of-Flight
MCH	Methylcyclohexan
MeOH	Methanol
min.	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse/Ladung
NEt ₃	Triethylamin
NMR	nuclear magnetic resonance
norm.	normiert
ppm	parts per million
THF	Tetrahydrofuran
TICT	twisted intramolecular charge transfer
TMS	Trimethylsilyl
THP	Tetrahydropyran

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Motivation	1
1.2	Syntheseprinzip von Dendrimeren	2
1.3	Energie- und Elektronentransfer in Dendrimeren entlang von Gradienten	4
1.4	Die Dichteverteilung in Dendrimeren	8
2	Aufgabenstellung	11
2.1	Konzept	11
2.2	Bauprinzip für Sonde und Volumendummy	13
3	Kenntnisstand	15
3.1	Dendrimere mit generationsspezifischen Funktionalitäten	15
3.2	Dendrimere mit kovalent gebundenem Pyren	16
3.3	Fluoreszenzsonden als Sensoren für die lokale Polarität	18
3.3.1	Einfluß des Lösemittels auf die Wellenlänge von Absorption und Emission	18
3.3.2	Dendritische Bausteine mit solvatochromen Sonden	19
3.4	Pyren als Polaritätssonde	20
3.5	Problemfall Excimerbildung	22
3.6	Pyren als Kernmolekül in Dendrimeren	23
3.7	Hydrierung von Pyren	24
4	Theoretischer Teil	27
4.1	Syntheseprinzip	27
4.2	Die Suzuki-Kreuzkupplung	28
4.3	Synthese von sonden- und dummytragenden Dendrons auf Amidbasis	30
4.3.1	Dendrons der ersten Generation	30
4.3.2	Dendrons der zweiten Generation über Amidbindungen	41
4.3.3	Absorptions- und Fluoreszenzspektren von G1-Sonde und G1-Dummy mit AB ₂ -Funktionalitäten	44
4.4	Dendrimere mit pyrenhaltigem Kern	45
4.4.1	Synthese und Funktionalisierung des Kernmoleküls	45
4.4.2	Verknüpfen des pyrenhaltigen Kernmoleküls mit Dendrons der ersten und zweiten Generation	49

4.5	Synthese von Sonden und Dummys mit zwei Akzeptoren auf Amidbasis	55
4.5.1	Synthese der Sonden mit zwei Akzeptoren	55
4.5.2	Synthese von Dummys für Sonden mit zwei Akzeptoren	57
4.5.3	Fluoreszenzspektren der Sonden und Dummys mit zwei Akzeptoren	61
4.5.4	Entschützungsreaktionen an den Sonden 78 und 79	65
4.6	Synthese von Dendrons mit 2,5 Di-Brom-Terephthalsäure als zentraler Verzweigungseinheit.	67
4.6.1	Synthese von Sonde und Dummy der ersten Generation	67
4.6.2	Dendrons der 2. Generation über Amidbindungen	76
4.6.3	Synthese eines Dendrimers der zweiten Generation zum Testen der Fluoreszenzeigenschaften.	78
4.6.4	Fluoreszenzverhalten des Dendrimers 116	81
4.7	Aufbau von Dendrons durch Esterbindungen	83
4.7.1	Verknüpfungsschemie	83
4.7.2	Sonden und Dummys der ersten Generation mit geschützten Alkoholen	84
4.7.3	Synthese von sonden- und dummyhaltigen G2 Dendrons auf Esterbasis.	91
4.7.4	Syntheseversuch zum G2-Dendrimer auf Esterbasis	95
4.7.5	Fluoreszenzänderung der Solvationssonde bei zunehmender dendritischer Einkapselung	97
5	Zusammenfassung	101
6	Summary (Englische Zusammenfassung)	103
7	Experimental Section (Experimenteller Teil)	105
7.1	General	105
7.2	General procedures	106
7.3	Synthesis of compounds from chapter 4.3	107
7.4	Synthesis of compounds from chapter 4.4	126
7.5	Synthesis of compounds from chapter 4.5	136
7.6	Synthesis of compounds from chapter 4.6	147
7.7	Synthesis of compounds from chapter 4.7	161
7.8	Absorptions- und Emissionswellenlängen der Verbindungen in Methylcyclohexan und Acetonitril	170
8	Literatur	171

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Konzept zur Bestimmung der Polarität im Bereich der Mikroumgebung fluoreszierender Moleküle in Dendrimeren entwickelt. Zu seiner Realisierung wurden Modellverbindungen entworfen und in chemische Strukturen umgesetzt. Das Konzept basiert auf dem generationsspezifischen Einbau von solvatochromen Fluoreszenzsonden und ihren Volumendummies in Dendrimere. Tatsächlich konnten, gemäß des auf Seite 13 entworfenen Bauplans, fünf Sonden- und Dummy-Paare der ersten Generation synthetisch realisiert werden. Jedes erhaltene Paar wurde auf seine fluoreszenzspektroskopischen und chemischen Eigenschaften hin überprüft. Die Resultate wurden in darauffolgenden Synthesesequenzen berücksichtigt, so daß sukzessive eine Optimierung der Eigenschaften gemäß der Aufgabenstellung erfolgte. Als erfolgversprechendste Sonde und Dummy erwiesen sich **119** und **121**, da diese sowohl unter chemischen als auch photochemischen Gesichtspunkten ein ideales Verhalten zeigten.

Hauptreaktion für den Aufbau aller Dendrons war die Suzuki-Kreuzkupplung. Ihre Chemoselektivität zwischen Brom- und Iodsubstituenten und Boronsäurefunktionalitäten in palladiumkatalysierten Bindungsknüpfungen konnte bei der Darstellung von Sonde **38** und Dummy **39** genutzt werden. In diesem Zusammenhang konnte auch der sterische Einfluß der Reaktanden auf den Erfolg der Suzuki-Kupplung überprüft werden.

Im Rahmen dieser Arbeit gelang weiterhin die Darstellung des pyrenhaltigen Kernbausteins **57**. Dieser konnte mit verschiedenen Akzeptoren in der Peripherie funktionalisiert werden. Erste Ergebnisse photophysikalischer Messungen am Nitrosubstituierten Kern **62** weisen darauf hin, daß aufgrund der Fluoreszenzquantenausbeute und Lebensdauer bei Lichteinwirkung tatsächlich ein Elektronentransfer von diesem Kern ausgehen kann.

Durch ihr orthogonales Schutzgruppenmuster konnten an ausgewählten Dendrons voneinander unabhängige synthetische Manipulationen entweder am fokalen Punkt oder in der Peripherie durchgeführt werden. Die Kombinationsmöglichkeit der sonden- und dummyhaltigen Dendrons wurde anhand mehrerer Synthesen zu G2-Dendrons **50**, **51**, **112**, **113** und **125** über Peptidchemie bzw. Esterknüpfung demonstriert. Des Weiteren wurden auch die Dendrimere **67**, **116** und **128** der zweiten Generation dargestellt, mit denen nachgewiesen werden konnte, daß es in den verwendeten Systemen zumindest bei kleineren Generationen nicht zur

Excimerfluoreszenz kommt. Verbindung **67** ist das erste in der Literatur beschriebene Dendrimer mit pyrenhaltigem Kern.

Bei den fluoreszenzspektroskopischen Untersuchungen kristallisierte sich heraus, daß zwei Estergruppen als Akzeptoren, verbunden über ein konjugiertes π -Elektronensystem mit dem Donor Pyren, zu Sonden mit hervorragenden Eigenschaften führen. Es wurden Differenzen der Fluoreszenzwellenlänge in Methylcyclohexan und Acetonitril gemessen, die bis zu 185 nm betragen. Damit war der geforderten Solvatochromie zum Abtasten der lokalen Polarität der einzelnen Generationen mehr als Genüge getan. Die Solvatochromie ist so ausgeprägt, daß sie mit dem menschlichen Auge wahrgenommen werden kann. Dies wurde bei Verbindung **119** (

Abbildung 42) nachhaltig demonstriert. Bei der Untersuchung der Dummys zeigte sich, daß bereits eine Methylengruppe als Spacer zwischen Donor und Akzeptor ausreichen kann, um die Anregungswellenlänge dahingehend zu verändern, daß eine selektive Anregung der Sonde durchführbar ist. Die besten Absorptionseigenschaften zeigte jedoch der Dummy **121** auf Tetrahydropyrenbasis. Dessen Absorption endet bereits im Absorptionsmaximum der zugehörigen Sonde **119**.

Zum Abschluß der Arbeit wurden erste vergleichende Messungen mit Sonde **119**, eingebettet in unterschiedlich große dendritische Strukturen, durchgeführt. Die Sonde wurde dabei jeweils in der ersten Generation von **119**, **125** und im Dendrimer **128** positioniert. Die Fluoreszenzwellenlänge verschob sich in Acetonitril beim Übergang vom kleinsten zum größten dendritischen Baustein von 531 nm hypsochrom auf 509 nm und spiegelt womöglich das Abnehmen der Polarität im Bereich der Sonde, induziert durch das dendritische Gerüst wider. Dies war ein vielversprechender Hinweis darauf, daß das vorgestellte Konzept und die synthetisierten Strukturen in Zukunft zur Quantifizierung des Polaritätsgradienten in Dendrimeren dienen können.

6 Summary (*Englische Zusammenfassung*)

In the present thesis concepts for quantifying the polarity of the microenvironment of fluorescent molecules in dendrimers were developed. To accomplish the project, model compounds were planned and transferred into chemical structures. The concept is based on the generation specific fitting of fluorescent probes with high solvatochromism and their corresponding dummies into dendrimers. As illustrated in the architect's image on page 13, five probe- and dummy-pairs of the first dendron generation were prepared. Every received pair was examined for its fluorescent and chemical properties.

The Suzuki cross-coupling was the main reaction for the construction of all dendrons. The dendrons were equipped with orthogonal protecting groups. Selective deprotection in the periphery or at the focal point was feasible without difficulty. The partial deprotected G1-probe- or dummy-containing dendrons were combined to G2-dendrons **50**, **51**, **112**, **113** and **125** via peptide- or esterbondings. Subsequently, G2-dendrimers **67**, **116** und **128** were synthesized. With those it was proved, that there was no excimer formation, when the molecules were excited. Molecule **67** is the first known dendrimer in literature with a pyrene containing core.

The results of the fluorescence experiments were, that the probes with two electron acceptor groups had the best properties. The solvatochromic shift between different solvents was very strong. The biggest difference in the fluorescence maxima in methylcyclohexan and acetonitrile was 185 nm. The solvatochromic sensitivity of probe **119** was so well-defined, that the different fluorescent wavelength, appearing in different solvents could be seen with the human eye. In order to convert a probe into a dummy it was sufficient to place a methylene group between the donor unit pyrene and the acceptor groups. An alternative successive way to get a dummy with excellent properties was the use of tetrahydropyrene instead of pyrene. The tetrahydropyrene dummy actually had the best fluorescence properties. Consequently a selective excitation of the probe in presence of the dummy was possible. The absorption of the tetrahydropyrene dummy was finished in the area of the absorption maximum of the corresponding probe **119**.

Lastly first measurements were conducted with probe **119**, placed in different dendritic structures. The probe was placed in the first generation of **119**, **125** and in dendrimer **128**. The fluorescence wavelength was shifted in acetonitrile from 531 nm in the smallest dendron to 509 nm in the biggest structure. Perhaps this is the first hypsochromic shift, induced through the dendritic interior. This experiment proved to

be so promising that in near future our system might be able to quantify the micro polarity of the interior of dendrimers and to give a statement on the direction of the polarity gradient in our dendrimer system.

Publikationsliste

Publikationen

TeAr₆ : Synthese und Struktur der ersten neutralen Hexaarylelementverbindungen.
M.Minoura, T.Sagami, K.Akiba, C.Modrakowski, A.Sudau, K.Seppelt, S.Wallenhauer,
Angew. Chem. **1996**, *108*, 2827-2829.

Towards Dendrimers With Solvent-Induced And Quantifyable Polarity Gradient.
M.Beinhoff, C.Modrakowski, W.Weigel, W.Rettig, A.D.Schlüter, Am. Chem. Soc.
Polym. Mater. Sci. Engin. **2001**, *84*, 751-752.

Synthesis and Spectroscopic Properties of Arene-Substituted Pyrene Derivatives as
Model Compounds for Fluorescent Polarity Probes.
M.Beinhoff, W.Weigel, M.Jurczok, W.Rettig, C.Modrakowski, I.Brüdgam, H.Hartl,
A.D.Schlüter, Eur. J. Org. Chem., **2001**, 3819-3829.

Synthesis of Pyrene Containing Building Blocks for Dendrimer Synthesis.
C.Modrakowski, S.Camacho Flores, M.Beinhoff, A.D.Schlüter, Synthesis, **2001**,
2143-2155.

Dual Fluorescence of Phenyl and Biphenyl Substituted Pyrene Derivatives.
W.Weigel, W.Rettig, C.Modrakowski, A.D.Schlüter
Chemical Physics Letters, in Vorbereitung.

Präsentationen auf Tagungen:

Berliner Verband für Polymerforschung, Berlin, 20. Mai 1999;
Poster: C.Modrakowski, M.Beinhoff, S.Camacho Flores, A.D.Schlüter
Titel: Dendrimere mit Generationsspezifischen Fluoreszenzsonden.

Berliner Polymerentage, Berlin, 14. bis 19. Oktober 2000
Poster: M.Beinhoff, C.Modrakowski, S.Camacho Flores, A.D.Schlüter, M.Jurczok,
W.Weigel, W.Rettig
Titel: Towards Dendrimers with Polarity Gradient.

PacificChem 2000, Honolulu, Hawaii, USA, 14. bis 19. Dezember 2000

Poster: M.Beinhoff, C.Modrakowski, A.D.Schlüter, M.Jurczok, W.Weigel, W.Rettig

Titel: Towards Dendrimers With Polarity Gradient.

Makromolekulares Kolloquium Freiburg, Freiburg i. Br., 22. bis 24. Februar 2001

Poster: C.Modrakowski, M.Beinhoff, W.Weigel, M.Jurczok, W.Rettig, A.D.Schlüter

Titel: Towards Dendrimers with Quantifiable Polarity Gradient.

221th National Meeting of the American Chemical Society, San Diego, Kalifornien, USA, 01. bis 05. April 2001

Poster: M.Beinhoff, C.Modrakowski, W.Weigel, M.Jurczok, W.Rettig, A.D.Schlüter

Titel: Towards Dendrimers With Solvent-Induced and Quantifiable Polarity Gradient.