

III Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch die Anwendung der Hydroaminomethylierung eine höhere Diversität in die Polyamindendrimerchemie zu bringen. Da die bisher bekannten Synthesemethoden nur die Synthese von Polyamindendrimeren mit zwei bzw. drei Kohlenstoffatomen zwischen den verzweigenden Stickstoffatomen, erlaubten.

Um Polyamindendrimere effektiv durch Hydroaminomethylierung synthetisieren zu können, wurde zunächst ein geeignetes Synthesekonzept entwickelt. Anschließend wurde dieses Synthesekonzept an verschiedenen Synthesestrategien erprobt. Als Baustein wurde hierbei insbesondere das Methallylphthalimid (**30**) benutzt.

Durch eine konvergente Synthesestrategie konnten verschiedene Dendrons hergestellt und mit einem Kernmolekül verknüpft werden. In einem Fall war die Knüpfung mit dem Kernmolekül sogar durch Hydroaminomethylierung möglich (*V101*). Die Polyamindendrimere, die so hergestellt wurden, waren durchwegs Dendrimere niedrigerer Generation (*Abbildung 103*). Die Darstellung von höheren Generationen scheitert bislang noch an der Aktivierung der Dendrons für eine Anbindung an ein Kernmolekül bzw. daran, dass die Anbindung an das Kernmolekül nicht problemlos durchführbar war.

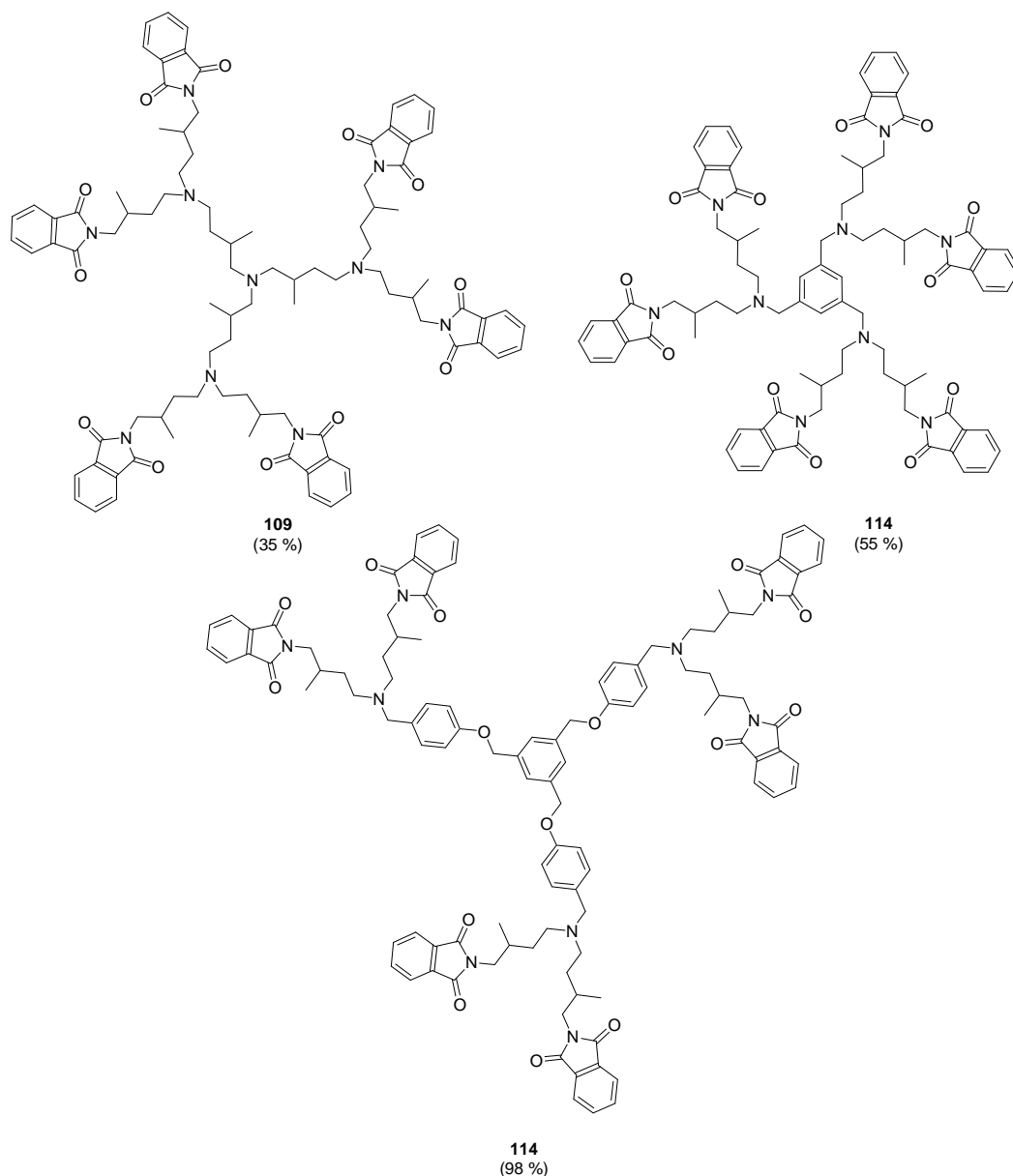


Abb. 103: Durch konvergente Synthesestrategie hergestellte Dendrimere

Auch eine divergente Synthesestrategie konnte erfolgreich demonstriert werden. Hierzu wurden ausgehend von verschiedenen Aminen Polyamindendrimere hergestellt. Angefangen von Piperazin konnte sogar ein Polyamindendrimer der 3.5'ten Generation hergestellt werden. Der letzte Schritt zur Synthese von **123** musste aufgrund von Problemen bei der einstufigen Hydroaminomethylierung durch eine Pseudo-Tandem-Variante ersetzt werden (V117). Im Sinne einer divergenten Strategie konnte auch ein selektiver Zugang zu tertiären Aminen erarbeitet werden (siehe V124). Durch Umsetzung eines Olefins mit Harnstoff (**135**) entstand unter

Hydroaminomethylierungsbedingungen selektiv ein tertiäres Amin welches zur Synthese weiterer Dendrimere genutzt werden kann.

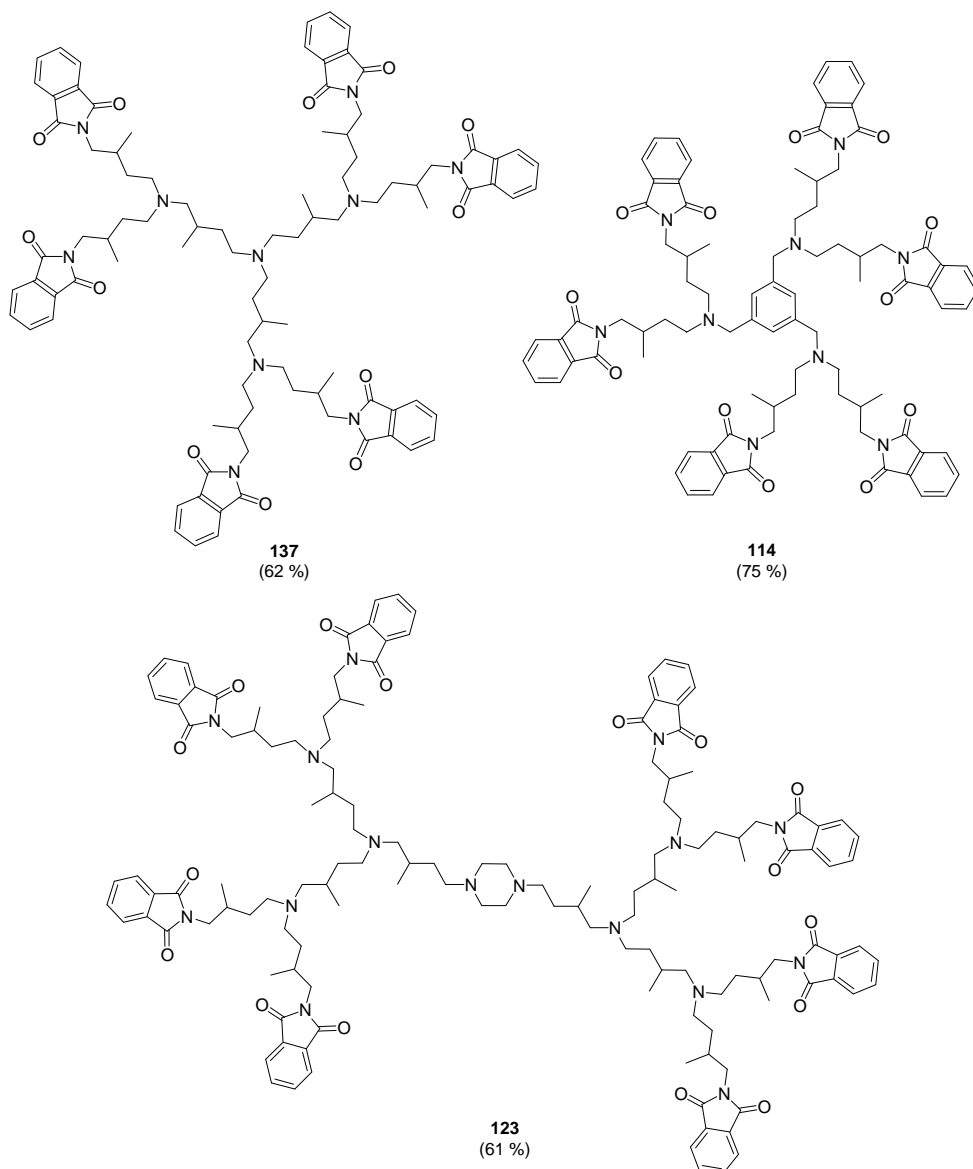


Abb. 104: Durch divergente Synthesestrategie hergestellte Dendrimere

Auffallend bei der divergenten Synthesestrategie war, dass bei einer größeren Anzahl an Phthalimidresten die Hydrazinolyse nicht mehr erfolgreich durchgeführt werden konnte. Dies war sowohl bei der Hydrazinolyse von **137** als auch der von **114** zu beobachten. Deshalb sollte für weitergehende Studien entweder die Abspaltung der Phthalimidgruppe verbessert werden oder eine leichter entfernbare Schutzgruppe benutzt werden. Weiterhin erwies sich die Pseudo-Tandem-Variante der Hydroaminomethylierung als sehr effektiv und sollte deshalb für den Aufbau von komplexeren Strukturen bevorzugt benutzt werden.

Nachdem die Synthese von Polyamindendrimeren durch Hydroaminomethylierung mit Erfolg im Sinne beider Strategien demonstriert werden konnte, stellte sich die Frage, ob die Hydroaminomethylierung auch an der festen Phase zur Darstellung von Polyamindendrimeren durchgeführt werden könnte, da die Benutzung der Festphasenmethode Vorteile bietet, wie die leichte Aufreinigung der Dendrimere und der Einsatz von sehr großen Überschüssen an Edukt. Zu diesem Zweck wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem Wang-Harz (**140**) mit dem in Lösung erfolgreichen Synthesekonzept zwei Polyamindendrimereinheiten hergestellt.

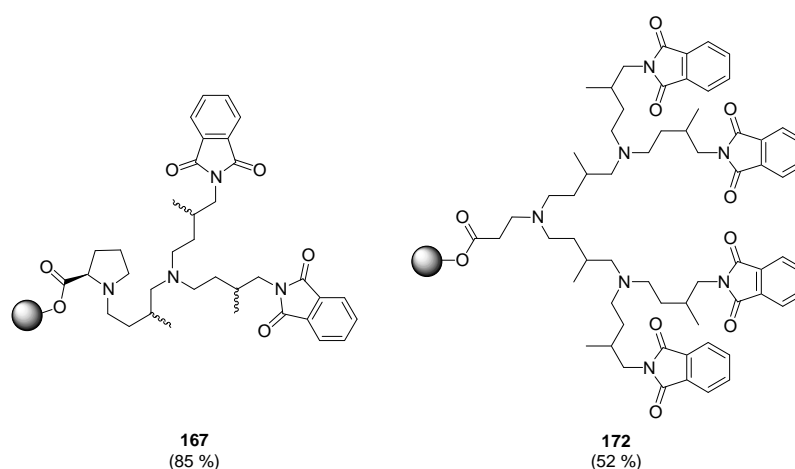


Abb. 105: An der festen Phase hergestellte Polyamindendrimereinheiten.

Nachdem die Hydroaminomethylierung erfolgreich auf die feste Phase übertragen war, können nun auch andere Hochdruckreaktionen, die in der Arbeitsgruppe *Eilbracht* mit Erfolg durchgeführt werden, wie die Großringsynthesen durch Hydroaminomethylierung oder die Fischer-Indol-Reduktive-Aminierungs-sequenz und vielleicht sogar die Tandem-Hydroformylierung-Aldolsynthese auf die feste Phase übertragen werden, da die hier hergestellten Polyamindendrimereinheiten die Harze aufgrund der iterativen Syntheseschritte extrem beanspruchen. Deshalb sollten die vorgeschlagenen Synthesen an der festen Phase einfacher durchführbar sein. Insbesondere die Übertragung der Großringsynthesen durch Hydroaminomethylierung an der festen Phase sollte große Vorteile bringen, denn an der festen Phase wird eine Pseudo Verdünnung aufgrund der geringen lokalen Konzentrationen erreicht, die die Ausbeuten der Großringsynthesen steigert.

Nachdem belegt werden konnte, dass durch die Hydroaminomethylierung Dendrimersynthesen nach allen Synthesestrategien durchführbar sind und sogar eine Übertragung dieses Synthesekonzeptes auf die feste Phase möglich ist, stand die Frage offen, ob durch Hydroaminomethylierung auch Dendrimere mit mehr als nur 3000 g/mol Molekularmasse herstellbar sind. Denn erst ab einer Dendrimergöße von 10000 g/mol ist eine effiziente Abtrennung durch verschiedene Größenausschlusstechniken möglich. Dies wiederum ermöglicht den Einsatz solcher Verbindungen in verschiedensten Anwendungsgebieten.

Zur Darstellung von großen Dendrimern wurde ein allyliertes hyperverzweigtes Polyglycerol durch Hydroaminomethylierung modifiziert. Aufgrund von Selektivitätsproblemen bei der Hydroformylierung von Allyleinheiten in Gegenwart von Aminen wurde eine modifizierte Eintopf-Variante der Hydroaminomethylierung entwickelt. Durch diese Hydroaminomethylierungsvariante konnte nun eine Modifizierung dieser Dendrimere mit *n*-*iso*-Verhältnissen bis zu 14 : 1 erreicht werden.

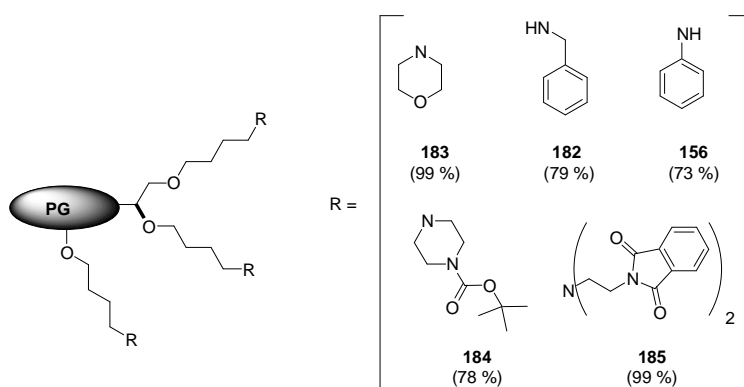


Abb. 106: Durch Hydroaminomethylierung modifizierte hyperverzweigte Dendrimere.

Alle Modifizierungen gelangen mit sehr guten Ausbeuten. Außerdem konnte in diesem Zusammenhang auch eine selektive Hydroformylierung an hyperverzweigten Polyglyceroldendrimern mit innen allylierten und außen acetonidgeschützten Funktionen durchgeführt werden. Wenn man das so erhaltene Produkt weiter mit einem Amin umsetzt, sollte man ein Dendrimer mit Kern-Schale-Architektur erhalten. Solche Dendrimere sind im Hinblick auf therapeutische Zwecke von größter Wichtigkeit, da diese Verbindungen als eine Art Transporter für verschiedene Wirkstoffe dienen können.

Nachdem die Hydroaminomethylierung in verschiedenen Beispielen der Dendrimersynthese erfolgreich eingesetzt werden konnten erhebt sich die Frage, ob sich die hergestellten Verbindungen für bestimmte Anwendungen eignen. Zu diesem Zweck wurden Versuche in drei grundsätzlich unterschiedlichen Richtungen gestartet. Zum einen wurden die hergestellten Dendrons zur Stabilisierung von reaktiven Zwischenstufen eingesetzt. Ferner wurden orientierende Versuche zur Darstellung von perfluorierten Verbindungen durchgeführt. Und als letztes Gebiet welches erarbeitet wurde, wurde die Modifizierung eines Dendrimers mit Rh-Katalysatoren erprobt, die zur Hydroformylierung von Styrol (**230**) und Oct-1-en (**228**) eingesetzt wurden.

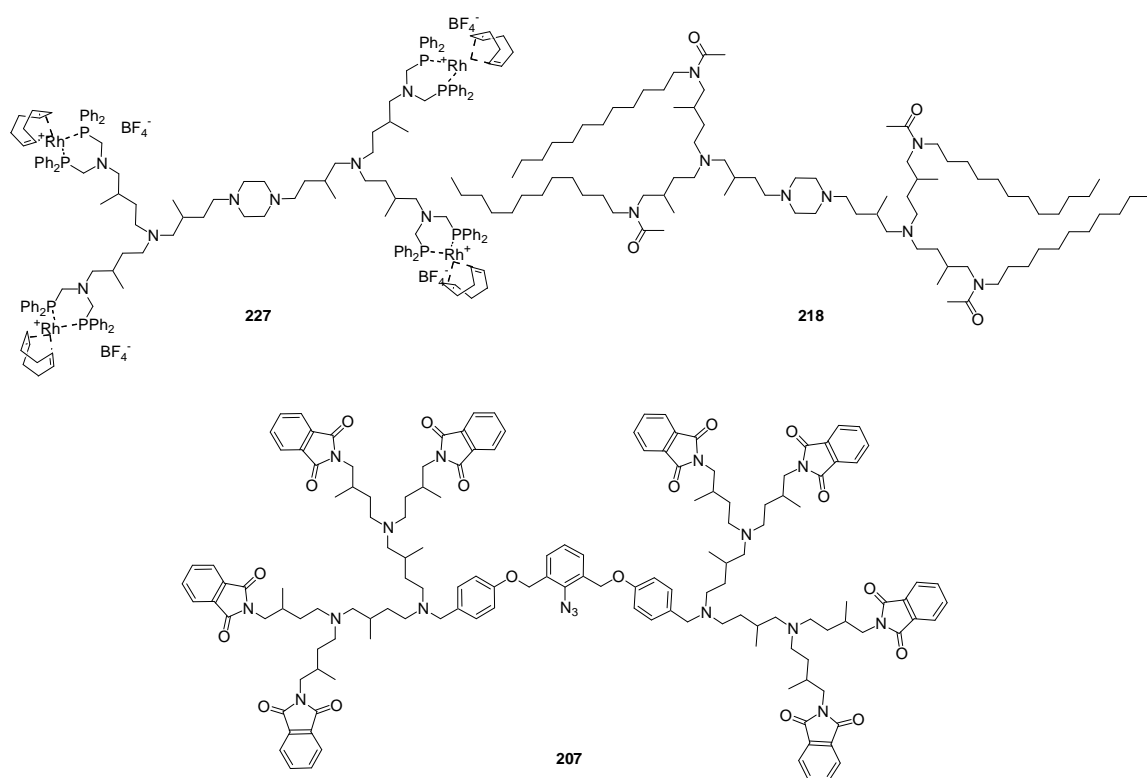


Abb. 107: Beispiele für Anwendungen der hergestellten Dendrimere

In allen drei Zielrichtungen konnten positive Ergebnisse erzielt werden, wobei die Darstellung von perfluorierten Lösungsmitteln durch Hydroaminomethylierung noch wesentlich weiter ausgearbeitet werden muss. Insbesondere die Hydroaminomethylierung mit Fluoralkylketten muss überprüft werden. Auch das Anbinden von Liganden an große Dendrimere, wie hyperverzweigte Dendrimere

muss weiter ausgearbeitet werden. Denn könnte man z.B. Liganden für die asymmetrische Synthese, für die selektive Hydroformylierung etc. an diese Dendrimere anbinden, könnten diese mit Liganden modifizierten Dendrimere nach jeweiligen Umsetzungen durch Membranfiltrationstechniken für weitere Umsetzungen zurückgewonnen werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass durch die vorliegenden Untersuchungen verschiedene sehr gute Zugangsmöglichkeiten zur Darstellung von neuartigen Polyamindendrimeren durch die Hydroaminomethylierung erarbeitet wurden. Sogar eine Übertragbarkeit des ausgearbeiteten Synthesekonzeptes auf die feste Phase konnte hier belegt werden. Weiterhin konnte eine selektive Modifizierung von hypervverzweigten Dendrimeren zur Darstellung von Verbindungen mit mehr als 10000 g/mol gezeigt werden. Außerdem wurden drei grundsätzlich unterschiedliche Anwendungsgebiete für die hergestellten Dendrimere erschlossen.

In weiterführenden Arbeiten könnte untersucht werden, ob statt der Methallyleinheiten auch Allyleinheiten für den Aufbau von Polyamindendrimeren durch Hydroaminomethylierung eingesetzt werden können. Ein weiterer Punkt ergibt sich aus der Tatsache, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur die Olefineinheit als Baustein fungiert hat. Es sollte überprüft werden, ob Polyamindendrimere mit einem olefinischen Kern zur Synthese noch größerer Dendrimere genutzt werden können. Wie am Beispiel der Hydroamino-methylierung von allylierten hypervverzweigten Dendrimeren gezeigt werden konnte bereitet das Anknüpfen des Amins an diesen Kern überhaupt keine Probleme. Weiterhin muss der Fortschritt auf dem Gebiet der Modifizierung von Dendrimeren mit Kern-Schale-Architektur vorangetrieben werden. Würde man, an das Innere dieser Kern-Schale Dendrimere eine photolytisch spaltbare Substanz anbringen, könnte man nach Erreichen eines bestimmten Zielortes durch Bestrahlung eine Abspaltung des angebundenen Stoffes erreichen, der dann am Zielort seine Wirkung entfalten könnte ohne dabei Nebenwirkungen zu verursachen.