



(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2010 018 882.4**

(22) Anmeldetag: **30.04.2010**

(43) Offenlegungstag: **03.11.2011**

(51) Int Cl.: **C07K 14/00 (2006.01)**

(71) Anmelder:

**Leibniz-Institut für Pflanzenbiochemie Stiftung
des öffentlichen Rechts, 06120, Halle, DE**

(74) Vertreter:

**Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671, München, DE**

(72) Erfinder:

**Wessjohann, Ludger A., Prof. Dr., 06120, Halle,
DE; Henze, Michael, 06108, Halle, DE; Kreye,
Oliver, Dr., 14471, Potsdam, DE; Rivera, Daniel
Garcia, Dr., Playa, Ciudad Habana, CU**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

**Internet-Recherche am 22.03.2011: [www.
cost-d34.com/007.htm](http://www.cost-d34.com/007.htm), Annual Report 2008.
Glycopeptide dendrimers and RAFTs as
antibacterial agents**

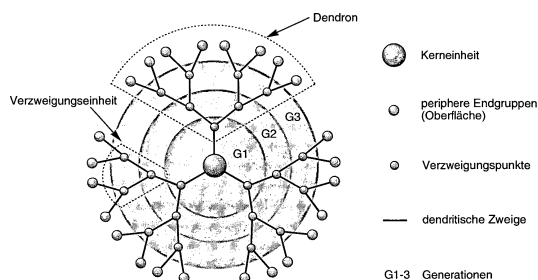
**FISCHER, M., VÖGTLE, F.: Dendrimere: von
Design zur Anwendung-ein Fortschrittsbericht.
1999. In: Angew. Chem. Vol. 111, S. 934-955**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **MCR-Dendrimere**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von peptoidischen, peptidischen und chimären peptid-peptoidischen Dendrimern durch multiple iterative Mehrkomponentenreaktionen (engl. multicomponent reaction = MCR), insbesondere U_{G_i} - bzw. $P_{ASSERINI}$ -Mehrkomenentenreaktionen, derart hergestellte Verbindungen sowie deren Verwendung.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von peptoidischen, peptidischen und chimären peptid-peptoidischen Dendrimeren durch multiple iterative Mehrkomponentenreaktionen (engl. multicomponent reaction = MCR), insbesondere U_{GI}^- bzw. $P_{ASSERINI}$ -Mehrkomenentenreaktionen, derart hergestellte Verbindungen sowie deren Verwendung.

[0002] Unter Dendrimeren versteht man supramolekulare, verzweigte Architekturen mit wohl definiertem Molekulargewicht. Ausgehend von multifunktionellen Kerneinheiten verzweigen sich diese Moleküle von innen nach außen zu mehr oder weniger regelmäßigen dreidimensionalen Schalen, deren periphere Endgruppen die Oberfläche bilden (vgl. [Fig. 1](#)). Mit einem großen Grad an molekularer Uniformität, niedriger Polydispersität und Eigenschaften, welche sie insbesondere zu attraktiven Materialien für die Entwicklung in der Nanomedizin machen, sind Dendrimere in vielerlei Hinsicht hochinteressant. Die hohe Vielfalt und Molekülgrößen, die mit dieser Methode erreicht werden können, übertreffen bisher bekannte Techniken und deren Möglichkeiten. Die Dendrimere zeigen Potential bezüglich des Einsatzes im Targeting z. B. als Kontrastmittel, Coating, Drug Display, Drug Delivery, Light-Harvesting bzw. Energietransfer, und zum Einsatz in Nanobiosystemen.

[0003] Die gebräuchlichste und einfachste Methode zum Aufbau von Dendrimeren erfolgt über sogenannte divergente Synthesemethoden. Man bezeichnet damit die Aufbaustrategie, die bei der Kerneinheit beginnt und das Dendrimer in einer „von innen nach außen“ durchgeführten Synthese erzeugt. Divergente Synthesen sind in der Regel einfach durchzuführen und werden deshalb bevorzugt angewendet. Allerdings ist ein großer Nachteil, dass in höheren Generationen aufgrund sterischer Hinderungen oft keine vollständigen Reaktionen mehr möglich sind und es zur Bildung sogenannter „Fehlstellen“ kommt. Die erhaltenen Produktgemische lassen sich dann chromatographisch schwer aufreinigen. Daneben sind konvergente Syntheseverfahren bekannt, bei der die Dendrimere „von außen nach innen“ aufgebaut werden. Obwohl konvergente Synthesen weniger verbreitet sind als divergente, hat diese Strategie gewisse Vorteile. Das Entstehen von „Fehlstellen“ wird minimiert und die erzeugten Dendrons lassen sich leichter aufreinigen. Ein Nachteil besteht allerdings in der Anbindung der Dendrons an Kerneinheiten, die in vielen Fällen aufgrund sterischer Hinderung erfolglos ist.

[0004] Neben divergenten und konvergenten Synthesen existieren auch neuere Methoden, wie die orthogonale Synthese, die konvergente Zweistufenmethode, die doppelt-exponentielle Methode, die Festphasensynthese sowie die koordinationschemische Synthese.

[0005] Ein Nachteil aller genannter Synthesen ist die geringe Variationsmöglichkeit im Aufbau der Dendrimere, da die verwendeten Reagenzien, wie z. B. Acrylnitril, Acrylsäureester und Dihydroxybenzylalkohole, aufgrund ihres chemischen Reaktionsverhaltens nicht in der Grundstruktur verändert werden können.

[0006] Basierend auf diesen monotonen bzw. problematischen Aufbaustrategien liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, designbare, hochvariable und flexible Dendrimere durch Mehrkomponentenreaktionen zu synthetisieren, die durch Erzeugung hoher Diversität erhebliche Vorteile gegenüber den erwähnten Standardmethoden aufweisen.

[0007] Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen gelöst.

[0008] Insbesondere wird gemäß der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von chimären peptid-peptoidischen Dendrimeren, einschließlich peptoide, peptidische und depsipectoidische Dendrimere, durch multiple iterative Mehrkomponentenreaktionen, insbesondere U_{GI}^- bzw. $P_{ASSERINI}$ -Mehrkomenentenreaktionen, bereitgestellt.

[0009] Das Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst das Umsetzen einer polyfunktionalisierten Kerneinheit mit zwei bis sechs weiteren Komponenten, die jeweils verschiedene Funktionalitäten mit unterschiedlichen Reaktivitäten bzw. Schutzgruppen aufweisen, wobei diese Mehrkomponentenreaktion über reaktive Verzweigungen der 3 bis 7 Komponenten zu einer verzweigten Verbindung führt, das Aktivieren der weniger reaktiven Funktionalitäten bzw. das Entschützen der Schutzgruppen, um eine funktionalisierte erste Generation eines verzweigten Dendrimeren zu generieren, das Umsetzen der funktionalisierten ersten Generation des verzweigten Dendrimeren mit weiteren Komponenten, die jeweils verschiedene Funktionalitäten mit unterschiedlichen Reaktivitäten bzw. Schutzgruppen aufweisen, wobei diese Mehrkomponentenreaktion über reaktive Verzweigungen der 3 bis 7 Komponenten zu einer nächsten verzweigten Verbindung führt, und

das iterative Wiederholen der vorgenannten Schritte, um peptid-peptoidische Dendrimere höherer Generationen zu erhalten.

[0010] In einer bevorzugten Ausführungsform des vorliegenden erfindungsgemäßen Verfahrens werden U_{GI} - und/oder $P_{ASSERINI}$ -Mehrkostenreaktionen angewendet, worin die polyfunktionalisierte Kerneinheit U_{GI} -reaktive Funktionalitäten aufweist und mit bifunktionellen Komponenten, die jeweils eine erste U_{GI} -reaktive Funktionalität und eine zweite terminale U_{GI} -reaktive Funktionalität, welche in geschützter Form vorliegt (PURG, engl. protected U_{GI} reactive group), aufweisen, in einer U_{GI} - und/oder $P_{ASSERINI}$ -Mehrkostenreaktion umgesetzt wird, wobei sich die zweite geschützte U_{GI} -reaktive Funktionalität nach erfolgter Umsetzung durch Entschützen der PURG's wieder zu U_{GI} -reaktiven Gruppen aktivieren lässt.

[0011] U_{GI} -Mehrkostenreaktionen (im Folgenden als U_{GI} -4CR abgekürzt) basieren auf Vier-Kostenreaktionen von Bausteinen, die jeweils eine U_{GI} -reaktive Funktionalität (URG, engl. U_{GI} reactive group) aus reaktiven Gruppierungen wie Isonitrilen, Carbonsäuren, primären Aminen oder Oxogruppen, wie Aldehydgruppen oder Ketogruppen, aufweisen und N-verzweigte Dipeptid(Peptid-Peptoid)-Einheiten generieren. Im Falle von $P_{ASSERINI}$ -Reaktionen wird die Aminokostenkomponente weggelassen, wobei in einer Drei-Kostenreaktion eine Depsipeptid-Einheit entsteht. Im Sinne der vorliegenden Erfindung schließen U_{GI} -4CR's $P_{ASSERINI}$ -Reaktionen mit ein.

[0012] Das erfindungsgemäße Verfahren ist vereinfacht in [Fig. 2](#) dargestellt, worin exemplarisch eine Tetracarbonsäure als Kerneinheit eine vierfache U_{GI} -4CR mit bifunktionellen Isonitrilen, primären Aminen und Aldehyden eingeht, um die Verzweigungen zu generieren. Durch anschließende Aktivierungen der geschützten Funktionalitäten erhält man schließlich die bis zu dreifache Anzahl an funktionellen Gruppen der ersten Generation, die wiederum in U_{GI} -4CRs eine hochverzweigte zweite Generation bilden können.



[0013] Das erfindungsgemäße Verfahren ist jedoch nicht wie in [Fig. 2](#) gezeigt darauf beschränkt, dass die Kerneinheit Carbonsäuregruppen als URG's aufweist, sondern kann auch eine andere URG aufweisen.

[0014] Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens werden vorzugsweise monogeschützte bifunktionelle Bausteine, die aus unterschiedlichen organischen Resten (k, l, m und n) aufgebaut sind, eingesetzt, um α -Aminoacylamid-Einheiten aufzubauen, wodurch eine unendliche Produktdiversität erzeugt werden kann. Es handelt sich hierbei um eine U_{GI} -(4CR)-Vierkostenreaktion, wobei ein Aminderivat, eine Carbonylkostenkomponente (Aldehyd oder Keton), eine Carbonsäure (oder andere U_{GI} -reaktive Säuren wie HN_3 oder saure Phenole) und ein Isocyanidderivat (auch Isonitrile genannt) zu α -Aminoacylamid-Derivaten reagieren. Bei den organischen Resten kann es sich sowohl um einfache aliphatische Ketten sowie funktionalisierte Ketten hin bis zu hochkomplexen Biomolekülen handeln. Entscheidend ist, dass keine weiteren reaktiven Gruppierungen vorhanden sind, die ebenfalls in U_{GI} -4CR's reagieren können.

[0015] Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt die Verwendung von bifunktionellen Bausteinen, die PURG's umfassen, wobei als geschützte Funktion (PURG, S) sämtliche Gruppierungen eingesetzt werden, die sich in einfachen Reaktionen zu URG's umsetzen lassen. Mögliche Funktionalisierungen und deren Methoden sind in der nachstehenden Tabelle 1 wiedergegeben.

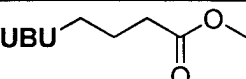
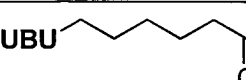
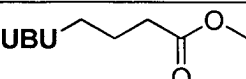
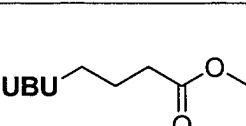
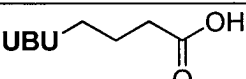
[0016] Die Reaktionsführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann derart gestaltet werden, dass die Synthese sowohl in Lösung als auch an fester Phase durchgeführt werden kann. Die dadurch zwangsläufig gegebene und für den Fachmann naheliegende Erweiterung auf einen hohen Automatisierungsgrad ist eine wesentliche Charakteristik des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Tabelle 1

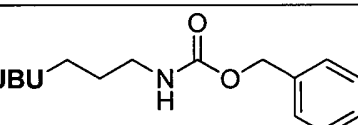
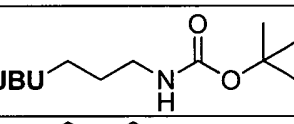

 PURG	 URG	Möglichkeiten und Bedingungen
—CO ₂ PG	—CO ₂ H	Spaltung von Esterfunktionen (CO ₂ Me, CO ₂ Et, CO ₂ t-Bu, CO ₂ Bn, CO ₂ All, etc.) nach unterschiedlichen Bedingungen (sauer, basisch, reduktiv, katalytisch, enzymatisch, etc.)
—CO-NH-PG	—CO ₂ H	Hydrolyse von Amidien, bevorzugt Indolylamiden unter schwach basischen Bedingungen
—CH ₂ OH oder —CH ₂ O-PG	—CO ₂ H oder —CHO	Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden oder Carbonsäuren nach unterschiedlichen Varianten
—CH(OR) ₂	—CHO	Spaltung von Acetalen zu Aldehyden unter sauren Bedingungen (Ketale/Ketone analog)
—NH-CHO	—NC	Umsetzung von Formamiden zu Isonitrilen mit wasser-entziehenden Reagenzien unter Baseneinfluß
—NH-PG	—NH ₂	Abspaltung von Aminoschutzgruppen (Boc, Cbz, Fmoc, Alloc, etc.) nach unterschiedlichen Bedingungen (sauer, basisch, reduktiv, katalytisch, etc.)
—N ₃ oder —NO ₂	—NH ₂	Reduktion von Aziden oder Nitroverbindungen zu primären Aminen nach unterschiedlichen Verfahren
—CN	—CH ₂ NH ₂	Reduktion von Nitrilen zu primären Aminen

[0017] Im folgenden sind beispielhaft im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbare funktionelle Gruppen an/in Ugi Dendrimeren aufgeführt (UBU = U_{G1}-type branching unit; Peptoid-Peptid-Verzweigungselement, das aus einer U_{G1}-Reaktion entsteht).

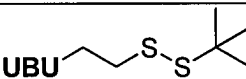
Carbonsäuren/Carbonsäureester:

Methylester	UBU 
	UBU 
Allylester	UBU 
Benzylester	UBU 
Carboxylat	UBU 


Amine/geschützte Amine:

Cbz-Schutzgruppe	UBU 
Boc-Schutzgruppe	UBU 
Freies Amin	UBU 

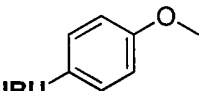
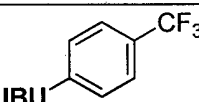
Thiole:

<i>t</i> -Butyl-Thiol geschützt	UBU 
---------------------------------	--

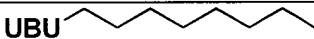
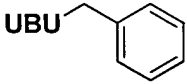
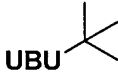
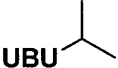
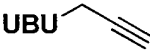
Alkohole:

Hexanol	UBU 
---------	---

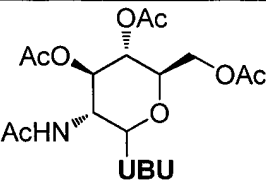
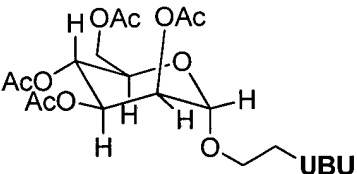
Aromaten:

Methoxyphenyl	UBU 
Trifluormethylbenzol	UBU 

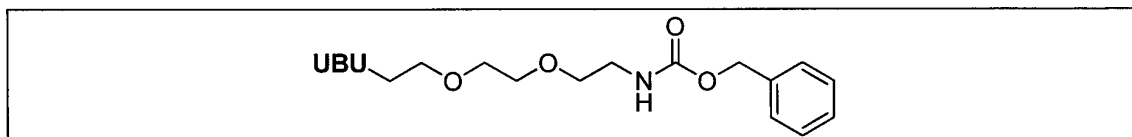
Alkylketten:

C ₈ -Alkylkette	
Benzylgruppen	
t-Butyl-Gruppe	
Isopropyl-Gruppe	
Terminale Alkine	

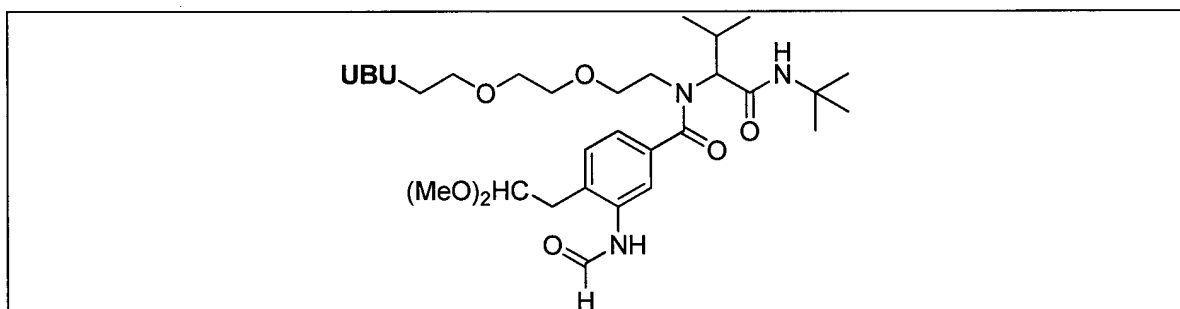
Zuckerderivate:

2-Acetamido-3,4,6-O-acetyl- β -D-glucose	
Pentaacetyl-Mannose	

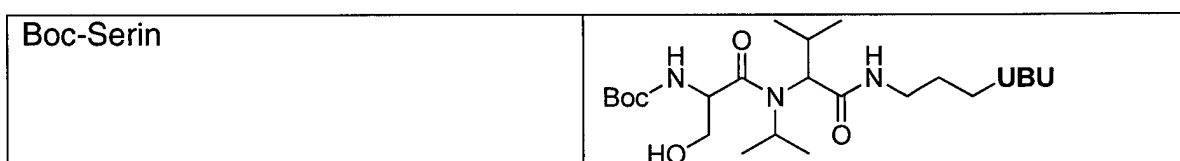
PEG-Einheiten:



Vorstufe konvertierbares Isocyanid:



Geschützte Aminosäuren:



Dopaminderivate:

Methoxy-geschütztes Dopaminderivat	
------------------------------------	--

Fluoreszenzfarbstoffe:

Fluorescein	
Rhodamin B	
Pyren	

[0018] Beispielhafte Komponenten für die U_{GI} -Dendrimerensynthese gemäß der vorliegenden Erfindung sind wie folgt:

Schutzgruppen (protective group = PG)/Vorläufergruppen für PURG (Analog auch Schutzgruppen für FG (functional unit)/NBU (nonbranching unit))

Esterschutzgruppen für Carboxylfunktionen:

Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl-, iso-Butyl-, Methoxymethyl-, Methylthiomethyl-, Tetrahydropyranyl-, Benzyloxymethyl-, Phenacyl-, N-Phthalimidomethyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, 2-Haloethyl-, 2-(p-Toluol-4-sulfonyl)ethyl-, tert.-Butyl-, Cinnamyl-, Benzyl-, Triphenylmethyl-(Trityl-), Bis(o-nitrophenyl)methyl-, 9-Anthrylmethyl-, 2-(9,10-Di-oxo)anthrylmethyl-, Piperonyl-, Trimethylsilyl-, 4-Nitrobenzyl-, 4-Methoxybenzyl-, Pyridyl-4-methyl-(4-Picolyl-), 4-Methoxyphenacyl-, Diphenylmethyl-(Benzhydryl-), Cyclohexyl-, 9-Fluorenylmethyl-, 1-Adamantyl-, 2-Adamantyl-, Allyl-, Dicyclopropylmethyl-, tert.-Butyldimethylsilylester.

Amide und Hydrazide als Schutzgruppe für die Carboxylfunktion:

Indolyamide und deren Vorstufen, z. B. N-[2-(2',2'-dialkoxy-ethyl)phenyl-], Cyclohexenyl u. a., die nach (Synlett 2007, 3188–3192) aus sogenannten konvertierbaren Isonitrilen hervorgehen, N,N-Dimethylamid, N-7-Nitroindoylamide, Hydrazid, N-Phenylhydrazid, N,N'-Diisopropylhydrazid.

Aminoschutzgruppen vom Urethantyp:

Benzyloxycarbonyl-(Z oder Cbz-), tert.-Butyloxycarbonyl-(Boc-), Fluorenyl-9-methoxycarbonyl-(Fmoc-), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl-, 2, 3 und 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 2, 3 und 4-Chlorbenzyloxycarbonyl-, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl-, α,α -Dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl-(6-Nitroveratryloxycarbonyl-), Furyl-2-methoxycarbonyl-(Furfuryloxycarbonyl-), 2-(4-To-

lylsulfonyl)ethoxycarbonyl-, 4-Phenylazobenzyloxycarbonyl-, 2-Iodethoxycarbonyl, 2-Cyan-tert.-butyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-tert.-butyloxycarbonyl-, Isonicotinyloxycarbonyl-, tert.-Amyloxycarbonyl-, Adamantyl-1-oxycarbonyl-, 1-(1-Adamantyl)-1-methylethoxycarbonyl-, Isobornyloxycarbonyl-, 2-[Biphenyl-(4)]-propyl-2-oxycarbonyl-, Piperidinooxycarbonyl-, Cyclopentyloxycarbonyl-, α -Methyl-2,4,5-trimethylbenzyloxycarbonyl-, 5-Benzisoxazolymethyloxycarbonyl-, (4-Phenylazophenyl)-isopropylloxycarbonyl-, Methyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethyloxycarbonyl-, 2-Trimethylsilylethyloxycarbonyl-, 1,1-Dimethylpropinyloxycarbonyl-, 1-Methyl-1-phenylethyloxycarbonyl-, 1-Methyl-1-(4-biphenyl)ethyloxycarbonyl-, 1,1-Dimethyl-2-haloethyloxycarbonyl-, 1,1-Dimethyl-2-cyanoethyloxycarbonyl-, Cyclobutyloxycarbonyl-, 1-Methylcyclobutyloxycarbonyl-, Vinyloxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, Cinnamyloxycarbonyl-, 8-Chinolyloxycarbonyl-, N-Hydroxypiperidinyloxycarbonyl-, 2,4-Dichlorbenzyloxycarbonyl-, 9-Anthrylmethyloxycarbonyl-, 2-[4-(methylsulfonyl)phenylsulfonyl]ethyloxycarbonyl-, 2,2-Bis-(4'-nitrophenyl)ethyloxycarbonyl-, 2-(2,4-Dinitrophenyl)ethyloxycarbonyl-, Methylsulfonylethyloxycarbonyl-, Diphenylmethyloxycarbonyl-Schutzgruppen.

Amide als Aminoschutzgruppen:

N-Formyl-, N-Acetyl-, N-Chloracetyl-, N-Trichloracetyl-, N-Trifluoacetyl-, N-o-Nitrophenylacetyl-, N-o-Nitrophenoxyacetyl-, N-Acetoacetyl-, N-3-Phenylpropionyl-, N-3-(p-Hydroxyphenyl)propionyl-, N-2-Methyl-(o-nitrophenoxy)propionyl-, N-2-Methyl-2-(o-phenylazophenoxy)propionyl-, N-4-Chlorobutyryl-, N-o-Nitrocinnamoyl-, N-Picolinoyl-, N-(N'-Acetylmethionyl)-, N-Benzoyl-, N-Phthaloyl-, N-Dithiasuccinoyl-Schutzgruppen.

Spezielle Aminoschutzgruppen:

N-Allyl-, N-Phenacyl-, N-3-Acetoxypropyl-, N-Methoxymethyl-, N-Benzyloxymethyl-, N-Pivaloyloxymethyl-, N-Tetrahydropyranyl-, N-2,4-Dinitrophenyl-, N-Benzyl-, N-o-Nitrobenzyl-, N-Di(p-methoxyphenyl)methyl-, N-Triphenylmethyl-(N-Trityl-), N-(p-Methoxyphenyl)diphenylmethyl-, N-Diphenyl-4-pyridylmethyl-, N-2-Picolyl-N'oxid-, N,N'-Isopropyliden-, N-Benzyliden-, N-p-Nitrobenzyliden, N-Salicyliden-, N-(5,5-Dimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-, N-Nitro-, N-Oxid-, N-Diphenylphosphinyl-, N-Dimethylthiophosphinyl-, N-Benzolsulfonyl-, N-o-Nitrobenzolsulfonyl-, N-Toluolsulfonyl-(N-Tosyl-), N-Benzylsulfonyl-, N-Trifluormethylsulfonyl-, N-Phenacylsulfonyl-Schutzgruppen und die Schützung von Aminogruppen als quarternäre Ammoniumsalze.

Schutzgruppen für Carbonylfunktionen (Aldehyde und Ketone):

Dialkyl-, Bis(2,2,2-trichlorethyl)-, S,O- und S,S'-Dialkylacetale und -ketale, 1,3-Dioxan, 5-Methylen-1,3-dioxan, 5,5-Dibrom-1,3-dioxan, 1,3-Dioxolan, 4-Brommethyl-1,3-dioxolan, 4-o-Nitrophenyl-1,3-dioxolan, 1,3-Dithian, 1,3-Dithiolan, 1,3-Oxathiolan, O-Trimethylsilylcyanohydrin, N,N-dimethylhydrazon, 2,4-Dinitrophenylhydrazon, O-Phenylthiomethyloxim, substituierte Methylenderivate, Bismethylendioxoderivate.

Gruppen die in Isonitril umgewandelt werden können:

N-Formamid, N-Formamid-Orthoester

Gruppen, die mit CN-Reagenzien in ein Isonitril überführt werden können: -

Cl, -Br, -I, OTs, O-Ms, -O-TFA, Epoxid

Weitere Schutzgruppen (PG)

[0019] Viele sonstige funktionelle Gruppen müssen bei U_G -Reaktionen im allgemeinen selten geschützt werden. Sollen aber spezielle Reaktionen zur Funktionalisierung durchgeführt werden, kann eine Schützung, z. B. der Hydroxylfunktion oder Sulfhydrylgruppe, notwendig sein.

Schützen von Hydroxylgruppen als Ether:

Methyl-, Methoxymethyl-(MOM-), Methylthiomethyl-(MTM-), 2-Methoxyethoxymethyl-(MEM-), Bis(2-Chlor-ethoxy)methyl-, Tetrahydropyranyl-(THP-), Tetrahydrothiopyranyl-, 4-Methoxytetrahydropyranyl-, 4-Methoxytetrahydrothiopyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydrothiofuranyl-, 1-Ethoxyethyl-, 1-Methyl-1-methoxyethyl-, 2-(Phenylselenyl)ethyl-, tert.-Butyl-, Allyl-, Benzyl-, o-Nitrobenzyl-, Triphenylmethyl-(Trityl-), α -Naphthylidiphenylmethyl-, p-Methoxyphenyldiphenylmethyl-, 9-(9-Phenyl-10-oxo)anthryl-, Trimethylsilyl-(TMS-), Isopropylidimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-(TBDMS-), tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Ether.

Schützen von Hydroxylgruppen als Ester:

Formiat, Acetat, Trichloracetat, Phenoxyacetat, Isobutyrat, Pivaloat, Adamantoat, Benzoat, 2,4,6-Trimethylbenzoat (Mesitoat), Methylcarbonat, 2,2,2-Trichlorethylcarbonat, Allylcarbonat, p-Nitrophenylcarbonat, Benzylcarbonat, p-Nitrobenzylcarbonat, S-Benzylthiocarbonat, N-Phenylcarbonat, Nitrat, 2,4-Dinitrophenylsulfenat.

Beispiele für FGs, NBUs, die für die Eigenschaften der Polymere relevant sind:

[0020] Auch Biomoleküle und Naturstoffe wie Peptide, Lipide, Saccharide, Steroide, Nucleotide, Terpene und Alkaloide können Bausteine für die Dendrimerensynthese darstellen. Da eine vollständige Nennung aller möglichen organischen Reste nicht möglich ist, sollen an dieser Stelle einige Beispiele vorgestellt werden.

Alkyl:

[0021] Gesättigte disubstituierte Kohlenwasserstoffreste (Alkylreste): Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl-, sek.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl- und isomere Pentyl-Reste (z. B. Neopentylreste), n-Hexylreste und isomere Strukturen, n-Heptyl- und isomere Strukturen, n-Octyl- und isomere Strukturen, n-Nonyl und isomere Strukturen, n-Decyl- und isomere Strukturen, C_{11} bis $C_{>100}$ -Ketten (linear und verzweigt)

Alkenyl- und Alkynylreste und mehrfach ungesättigte Kohlenwasserstoffreste (Diene, Triene, Polyene, Diene, Triene und Polyine können kumuliert, konjugiert und isoliert sein):

Ethenyl-(Vinyl-), Propenyl-(Allyl-), 1-Butenyl-, 2-Butenyl-, Isobutenyl-(2-Methylpropenyl-), 1-Pentenyl-, 2-Pentenyl-, 3-Pentenyl- und isomere Strukturen, lineare und verzweigte Hexenylreste, lineare und verzweigte Heptenylreste, lineare und verzweigte Octenylreste, lineare und verzweigte Nonenylreste, lineare und verzweigte Decenylreste, C_{11} bis $C_{>100}$ -Ketten (linear und verzweigt), Ethinyl-, Propinyl-(Propargyl-), 1-Butinyl-, 2-Butinyl-, lineare und verzweigte Pentinylreste, lineare und verzweigte Hexinylreste, lineare und verzweigte Heptinylreste, lineare und verzweigte Octinylreste, lineare und verzweigte Noninylreste, lineare und verzweigte Dodecylreste, C_{11} bis $C_{>100}$ -Ketten (linear und verzweigt),

Reste die sich vom Einsatz von C_{12-22} -Fettsäuren mit 1–5 Doppelbindungen ableiten, speziell von Stearin-, Öl-, Linol-, Linolen-, Arachidonsäure, z. B. Z-Heptadec-8-enyl von der Ölsäure als U_{G1} -Carbonsäurekomponente,

Butadienyl-, Pentadienyl-, lineare und verzweigte Hexadienyl-, Hexatrienyl-, lineare und verzweigte Heptadienyl-, Heptatrienyl-, lineare und verzweigte Octadienyl- und Octatrienyl-, Octatetraenyl-

Cyclische Kohlenwasserstoffe (gesättigt, ungesättigt, mehrfach ungesättigt und aromatisch):

Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl-, Cyclo- C_{10} -Reste bis macrocyclische Systeme ($C_{>100}$), Cyclopropenyl-, Cyclobutenyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexenyl-, Cycloheptenyl-, Cyclooctenyl-, Cyclononenyl-, ungesättigte Cyclo- C_{10} -Reste bis macrocyclische Systeme ($C_{>100}$), Cyclopentadienyl-, Cyclohexadienyl-, Cycloheptadienyl-, Cycloheptatrienyl-, Cyclooctadienyl-, Cyclooctatrienyl-, Cyclooctatetraenyl-, einfach und mehrfach ungesättigte Cyclo- C_9 -Reste bis macrocyclische Systeme ($C_{>100}$), bicyclische, disubstituierte Kohlenwasserstoffe wie Campher, Camphen, Bornan, Norbornan, Norbornen und Spiroverbindungen, aromatische Systeme wie disubstituierte Benzole, Toluole, Naphthaline, Anthracene, Phenanthrene, Pyrene, Chrysene, Fluorene, Indene, Acenaphthene, Azulene, Biphenyle, Estradiol, gallensäurenabgeleitetes Sterole, Phytosterole, Phytosterane, und viele andere polycyclische Verbindungen

Heterocyclische Systeme (gesättigt, ungesättigt, mehrfach ungesättigt und aromatisch):

Furane, Pyrane, Dioxane, Benzofurane, Pyrone, Chromene, Dibenzofurane, Xanthene, Pyrrole, Pyrazole, Imidazole, Triazole, Pyridine, Pyridazine, Pyrimidine, Pyrazine, Triazine, Tetrazole, Indole, Chinoline, Isochinoline, Carbazole, Acridine, Phenanthridine, Indazole, Benzimidazole, Cinnoline, Chinazoline, Chinaxoline, Phenazine, Benzocinnoline, Phenanthroline, Purine, Thiophene, Thiopyrane, Benzothiophene, Thioxanthene, Isoxazole, Oxazole, Isothiazole, Thiazole, Benzoxazole und Phenoxazine und viele weitere Heterocyclen

Alkohole und Ether:

PEG-OH, PEG-OMe, etc.

Zucker, geschützte Zucker und über Linker verknüpfte Zucker:

z. B. Glucosyl, Mannosyl, Galaktosyl, etc.

Glukosyl-alkyl, Mannosyl-alkyl, etc.

Glucosyl-PEGyl, Mannosyl-PEGyl, etc.

N-Acetylglucosaminyl, N-Acetylglucosaminyl-alkyl, N-Acetylglucosaminyl-PEGyl Sialyl, Sialyl-alkyl, Sialyl-PEGyl

Thiole, Sulfide, Disulfide, Selenide und deren Oxidationsprodukte
(Sulfoxide, Sulfone, Sulfonsäuren, Sulfate), (PG = H, Schutzgruppe):

z. B. -S-PG, -S-Alkyl, -S-Aryl, -Se-PG, -Se-Alkyl, -Se-Aryl, -S(=O)-Alkyl, -SO₂-Alkyl, -S(=O)-Aryl, -SO₂-Aryl, SO₃-PG, -OSO₃-PG, -S-S-Alkyl, -S-S-Aryl.

Farbstoffe (inkl. Fluoreszenzfarbstoffe):

z. B. Rhodaminyl, Fluoresceinyl, Cyanine dyes, Perylenyl, Coumarinyl (inkl. Derivate), Bodipy Dyes, etc.

Chelatoren für die Komplexierung von Metallionen, speziell Lanthaniden zur MRT-Kontrastierung (Gd):

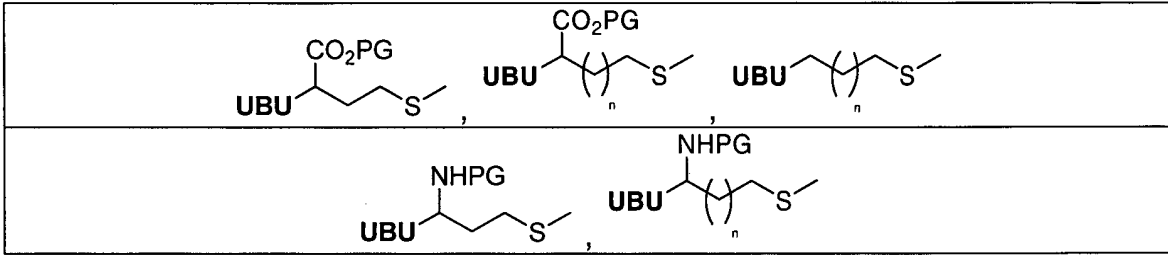
EDTA, DOTA, DTPA, etc.

Seitenketten und geschützte Seitenketten von Aminosäuren, deren homologe und nor-Verbindungen, N-geschützte oder carboxylatgeschützte Aminosäuren, die über die freie Carboxylat- bzw. Amino-Funktion in die U_{GI}-Reaktion eingehen (PG = H oder eine oder mehrere Schutzgruppen – der Funktion angepaßt), z. B. umfassend:

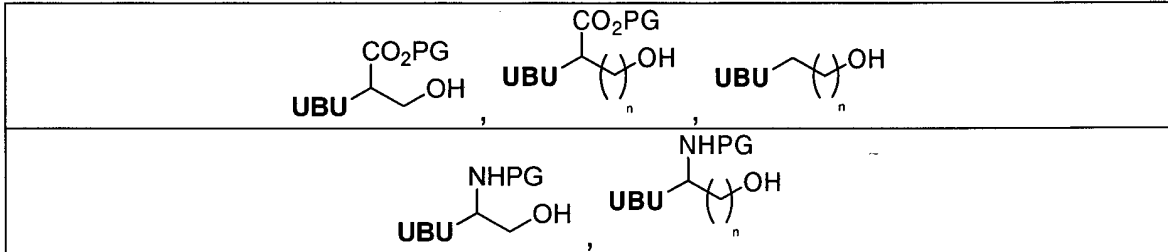
Cystein/Cysteinhomologe:

$\text{UBU}-\text{CH}_2-\text{SH}$, $\text{UBU}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$	$\text{UBU}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{PG}$, $\text{UBU}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{PG}$
$\text{UBU}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{PG})-\text{CH}_2-\text{SH}$	$\text{UBU}-\text{CH}(\text{CO}_2\text{PG})-\text{CH}_2-\text{S}-\text{PG}$
$\text{UBU}-\text{CH}(\text{NHPG})-\text{CH}_2-\text{SH}$	$\text{UBU}-\text{CH}(\text{NHPG})-\text{CH}_2-\text{S}-\text{PG}$

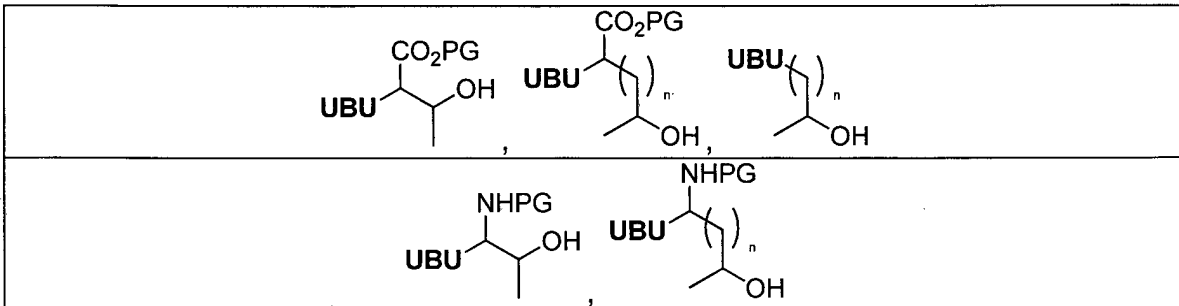
Methionin:



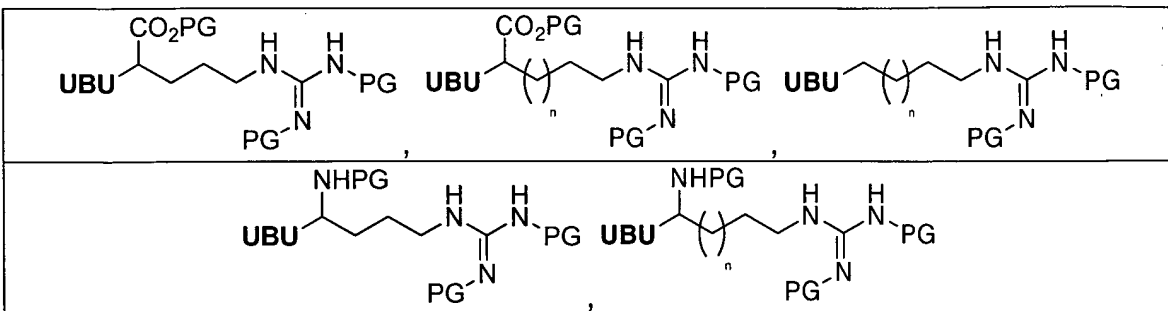
Serin



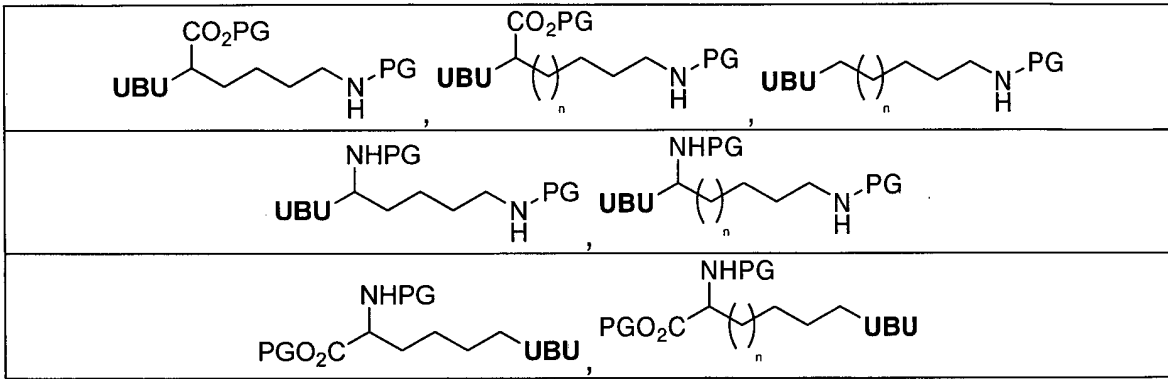
Threonin



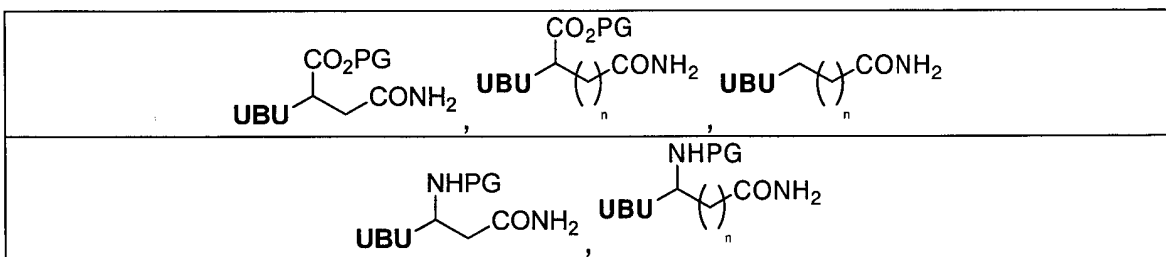
Arginin



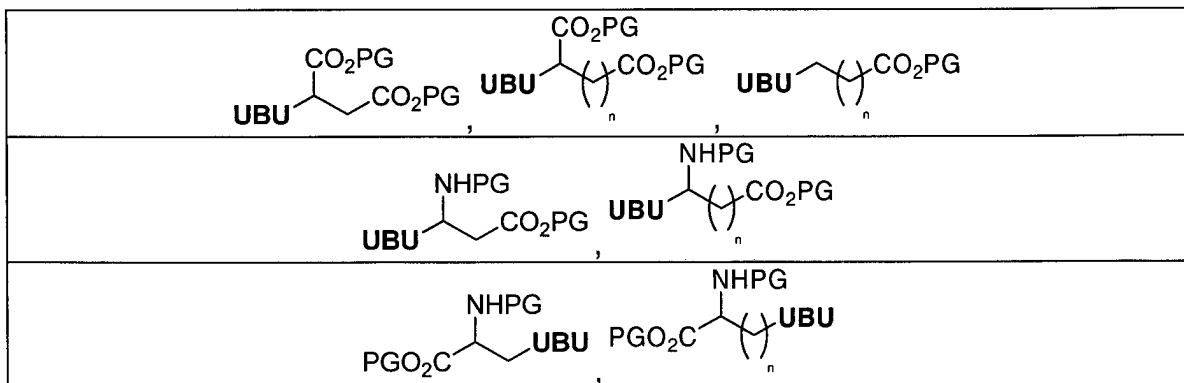
Lysin



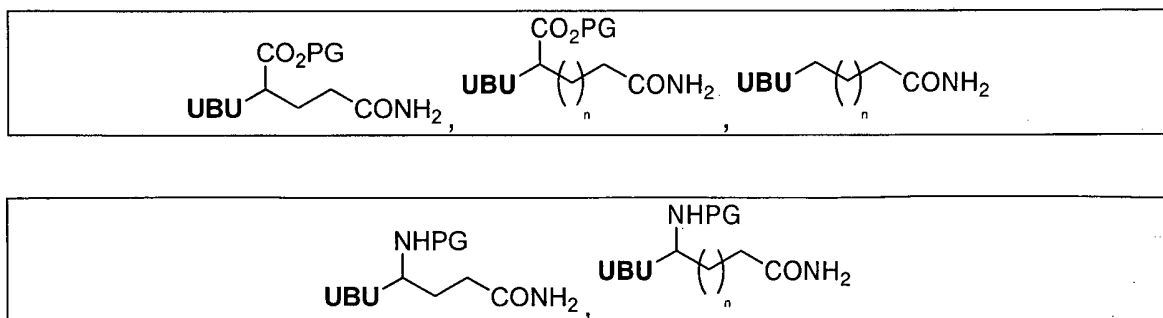
Asparagin



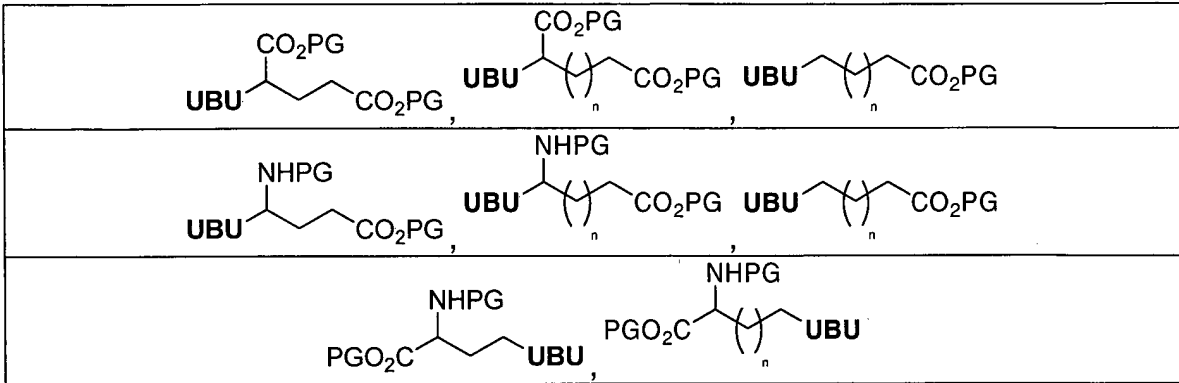
Asparaginsäure



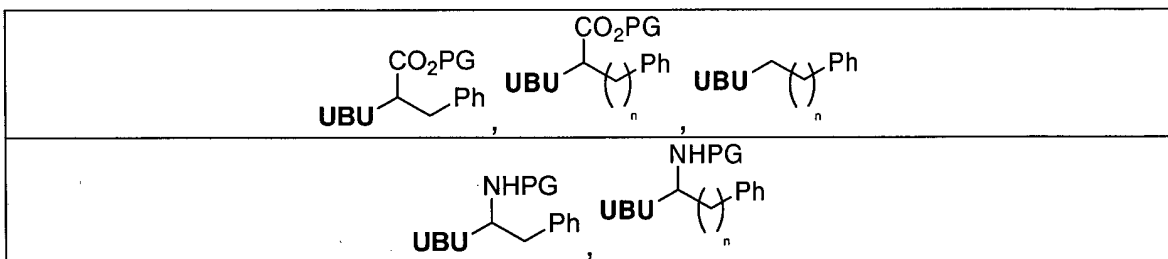
Glutamin



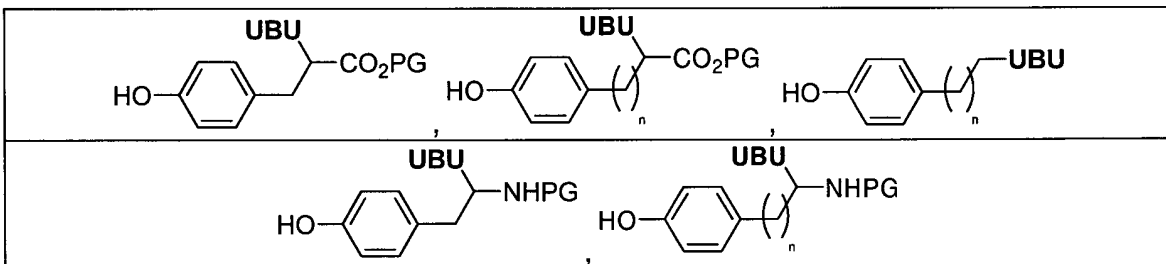
Glutaminsäure



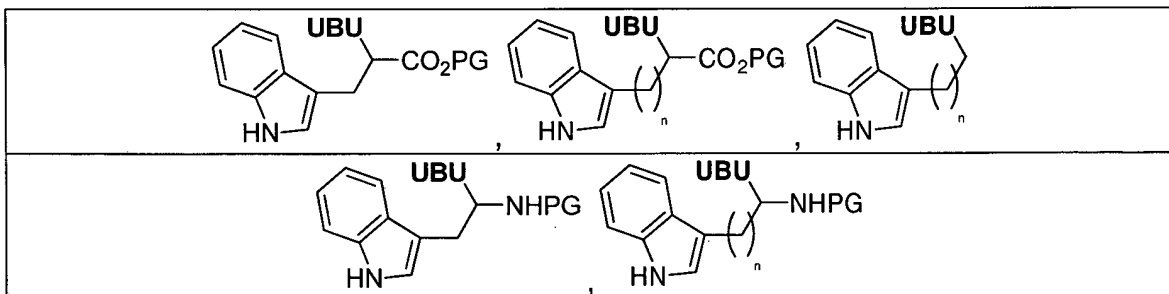
Phenylalanin



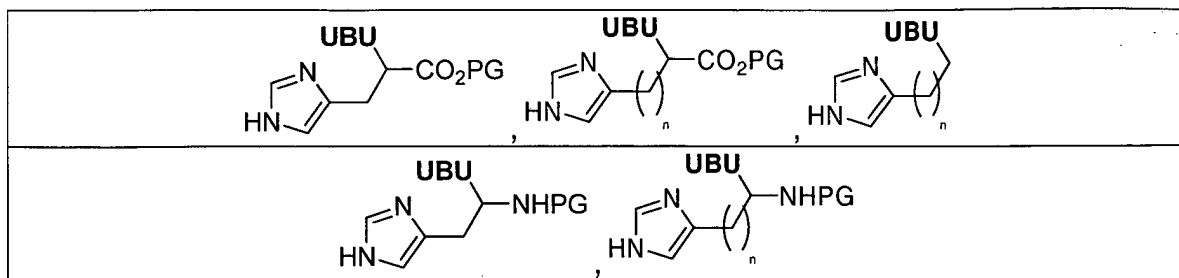
Thyrosin



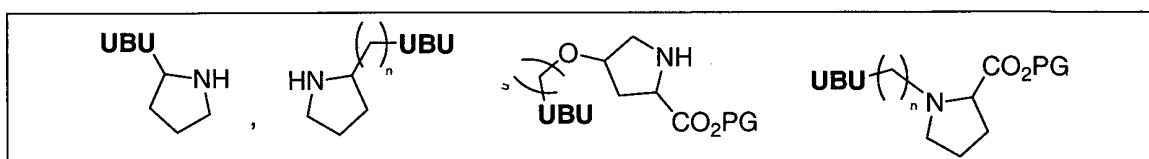
Tryptophan



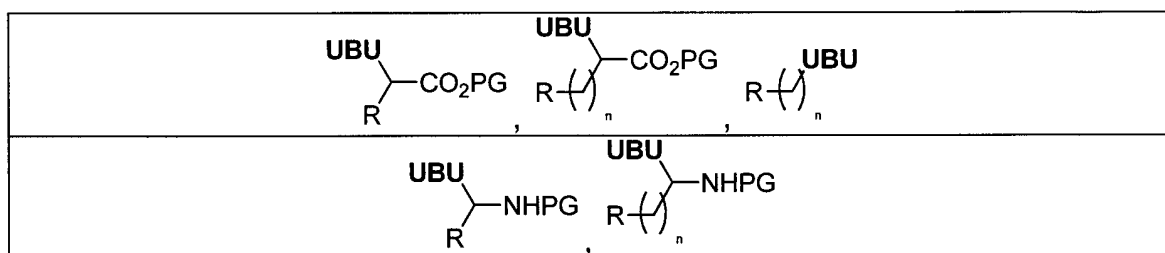
Histidin



Prolin/Hydroxyprolin



Aminosäuren mit Alkylketten

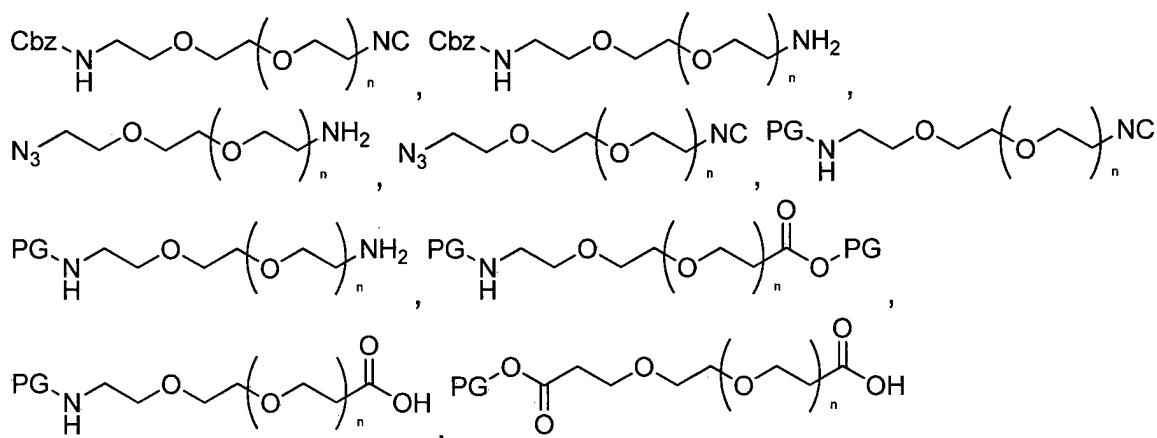


R = -H(Glycin), -CH₃(Alanin), -CH(CH₃)₂(Valin), -CH₂-CH(CH₃)₂(Leucin), -CH(CH₃)-CH₂CH₃(Isoleucin)

Linker

Alkylidengruppen, Aryliden, -PEG-, etc., insbesondere auch sämtliche als FG aufgeführte Bausteine, als "di-yl"

PEG-Linker: n = 0, 1, 2, 3



[0022] In einer bevorzugten Ausführungsform werden bifunktionelle Bausteine eingesetzt, die eine nicht verzweigende Einheit umfassen (NBU, engl. nonbranching unit), wodurch sich 1→2-Verzweigungen oder lineare Verlängerungen in jeder Generation beliebig generieren lassen. Durch Verwendung unterschiedlichster NBUs als U_{GI}-4CR-Komponenten im erfindungsgemäßen Verfahren kann die peptid-peptidische Struktur des auf-

gebauten Dendrimers beeinflusst werden. Diese Erkenntnis erhöht die Diversität in der Synthese der U_{GI} -Dendrimere weiterhin beträchtlich, wie in [Fig. 3](#) gezeigt.

[0023] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst das erfindungsgemäße Verfahren die Verwendung von multifunktionalen Kerneinheiten, welche aus bekannten polyfunktionellen Molekülen mit URG an der Oberfläche bestehen können, oder welche ebenfalls über U_{GI} -4CR's synthetisiert werden (was einer Union von Kerneinheit und 1. Generation entspricht). In letzterer Ausführungsform liefert die einfache Reaktion mit vier bifunktionalen Komponenten nach Aktivierung eine tetrafunktionelle Kerneinheit mit einer α -Aminoacylamid-Einheit. Da die Komponenten sich ebenfalls beliebig variieren lassen, kann eine hohe Diversität schon in der Kerneinheit generiert werden, wie es aus [Fig. 4](#) deutlich wird.

[0024] Natürlich gilt auch hier die Regel, dass nicht alle vier Komponenten bifunktional aufgebaut sein müssen, sondern der Einsatz von NBU's di- oder trifunktionalisierte Kerneinheiten liefern kann. U_{GI} -monofunktionalisierte Peptid-peptide lassen sich als Ankereinheit von Dendrons in konvergenten Synthesen nutzen. Durch die vorgegebene Asymmetrie der α -Aminoacylamide lassen sich, je nach eingesetzter nichtverzweigender Komponente, grundlegend unterschiedliche peptid-peptoidische Strukturen im Kern erzeugen. Allein in der Kern- oder Ankereinheit lassen sich 15 strukturell verschiedene funktionalisierte α -Aminoacylamide formulieren. Tetra- und trifunktionelle Kerneinheiten eignen sich hervorragend für den divergenten Aufbau der Dendrimere. Bifunktionelle α -Aminoacylamide können ebenfalls in der erfindungsgemäßen divergenten Methode eingesetzt werden.

[0025] In einer bevorzugten Ausführungsform fungieren Ester zur Überführung der geschützten Funktionalitäten (S) in reaktive Kupplungsstellen (K), die nach erfolgter Darstellung der z. B. ersten Generation durch Hydrolyse in aktive Carboxylgruppen umgewandelt werden, die dann erneut in U_{GI} -4CRs eingesetzt werden können.

[0026] [Fig. 5](#) zeigt exemplarisch die "0. Generation", d. h. Kerneinheiten, die nicht durch verzweigte U_{GI} -Reaktion hergestellt wurden, z. B. (funktionalisierte) Polysäuren und Polyamine, sowie daraus hervorgehende Dendrimere der 1. Generation gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0027] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden durch geeignete Schutzgruppentaktiken gezielt bestimmte geschützte Funktionen selektiv in jeder Generation des divergent aufgebauten Dendrimers oder in der Kerneinheit aktiviert. Entscheidend ist, dass Schutzgruppen und Reaktionsbedingungen so gewählt werden müssen, dass andere geschützte Funktionen unverändert bleiben und keine Nebenreaktionen eingehen (orthogonaler Schutz). Dies erfordert je nach gewünschter Komplexität entsprechende, dem Fachmann bekannte Schutzgruppentaktiken, erlaubt dann aber die Synthese von hochkomplexen, „designten“ Dendrimern nach divergenter Methode, wie z. B. die Synthese von Janusdendrimern.

[0028] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst das erfindungsgemäße Verfahren das Bilden von stereogenen Zentren in jeder α -Aminoacylamid-Einheit. Dadurch lassen sich bereits in der ersten Generation mit fünf stereogenen Zentren 32 verschiedene Stereoisomere formulieren. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht beispielsweise die Synthese von künstlichen Enzymen, um gezielt aktive Zentren mit nötiger Flexibilität und Zugänglichkeit für Substrate zu generieren.

[0029] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst das erfindungsgemäße Verfahren ferner das Aktivieren der Oberfläche der erhaltenen peptid-peptoidischen Dendrimern in einer weiteren U_{GI} -4CR, wobei peptid-peptoidische Dendrimere höherer Generation generiert werden, die unterschiedliche Funktionalitäten an ihrer Oberfläche aufweisen.

[0030] Das erfindungsgemäße Verfahren weist gegenüber den herkömmlichen Verfahren erhebliche Vorteile auf:

- Die Reste der eingesetzten bifunktionalen Bausteine können jede beliebige Struktur beinhalten (von einfachen aliphatischen Ketten bis zu hochkomplexen Biomolekülen). Die Bedingung ist allerdings, dass keine weiteren U_{GI} -reaktiven Gruppen im Rest vorhanden sind.
- Der maximale Verzweigungsgrad beträgt drei (bei Verwendung von Ketonen: vier), ausgehend von jeder funktionellen Gruppe der Kerneinheit. Diese 1→3-Verzweigungen sind möglich, aber nicht notwendig. Durch Verwendung von NBUs lassen sich 1→2-Verzweigungen, lineare Verlängerungen oder nicht (P)URG funktionalisierte Segmente generieren.

- Die Asymmetrie der erhaltenen α -Aminoacylamid-Verzweigungspunkte erlaubt es, durch Verwendung unterschiedlicher nicht verzweigender Komponenten nahezu beliebig unterschiedliche Strukturen in der Verzweigungseinheit zu erzeugen (z. B. verschiedene Längen).
- Homogene Funktionalitäten in der Peripherie können unterschiedlich geschützt vorliegen (z. B. verschiedene Estergruppierungen), die selektiv aktiviert werden können und den sektionellen Aufbau des Dendrimers gestatten.
- Heterogene, geschützte Funktionalitäten in der Peripherie sind ebenfalls möglich (z. B. Esterfunktionen in Gegenwart geschützter primärer Amine), die selektiv aktiviert werden können und den sektionellen Aufbau des Dendrimers mit strukturell unterschiedlichen Verzweigungspunkten erlauben.

[0031] Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch peptoidische, depsipeptidische und bevorzugt chimäre peptid-peptoidische Dendrimere sowie entsprechende Janus-Dendrimere, welche durch multiple iterative Mehrkomponentenreaktionen, insbesondere U_{GI} - bzw. $P_{ASSERINI}$ -Mehrkomponentenreaktionen, erhältlich sind. Die erfindungsgemäßen peptoidischen Dendrimere unterliegen keinen besonderen Einschränkungen, solange sie durch das vorstehend beschriebene Verfahren hergestellt werden.

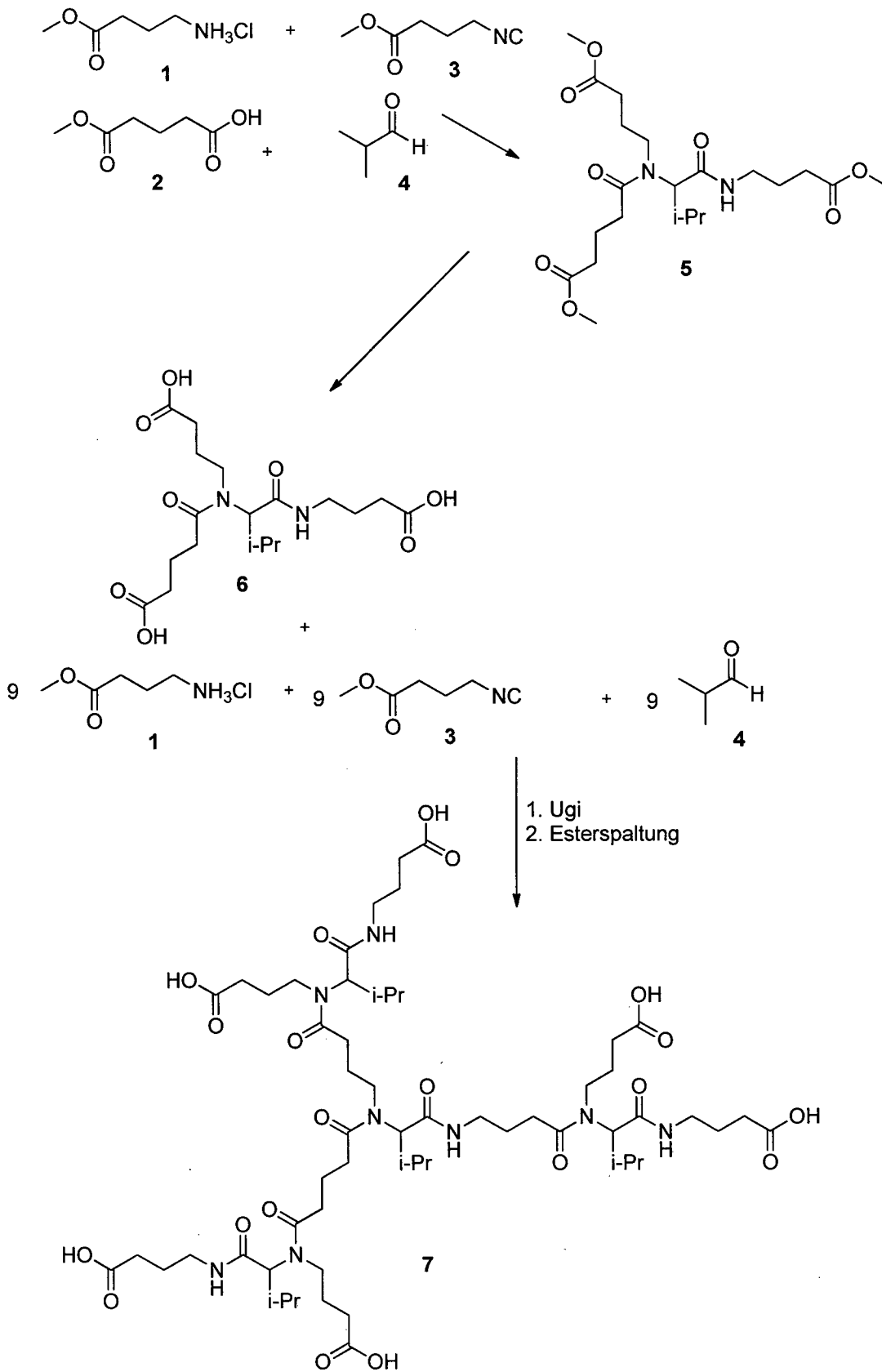
[0032] Erfindungsgemäß gehören hierzu peptid-peptoidische Dendrimere erster Generation, sofern sie auf einer Kerneinheit "nullter Generation" beruhen. Kerneinheiten sind "nullter Generation", wenn die Kerneinheit nicht aus einer Ugi- oder Passerini-Typ-Reaktion hervorgeht. Solche Kerneinheiten sind klassische polyfunktionelle Kerneinheiten von Dendrimeren oder klassische kommerzielle Dendrimere selbst, die Ugi-reaktive Gruppen, bevorzugt Carbonsäure- oder Aminofunktionen, an der Oberfläche tragen.

[0033] Insbesondere gehören hierzu peptid-peptoidische Dendrimere zweiter, dritter, vierter und weiterer Generationen, wie sie nachfolgend in den Beispielen angegeben sind. Ebenso gehören dazu Janus-Dendrimere, wie sie nachfolgend in den Beispielen angegeben sind.

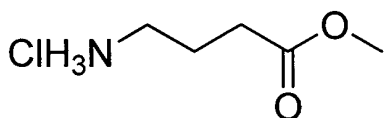
[0034] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde festgestellt, dass die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlichen peptid-peptoidischen Dendrimere als pharmazeutisch verwendbare Produkte oder biologische Hilfsmittel eingesetzt werden können. Insbesondere können diese peptoidischen Dendrimere in folgenden Bereichen eingesetzt werden: Drug-Delivery, Imaging, Protein-Labeling und -Separation, DNA/RNA-Delivery, Oberflächen-, Zell- und Gewebeerkenkung und als Makroamphiphil.

[0035] Die folgenden Beispiele dienen dazu, die vorliegende Erfindung weiter zu veranschaulichen, ohne diese in irgendeiner Weise einzuschränken.

Synthesesequenz für Dendrimer der zweiten Generation 7 als Ausgangspunkt für weitere Synthesen



Methyl 4-(chloramino)butanoat 1

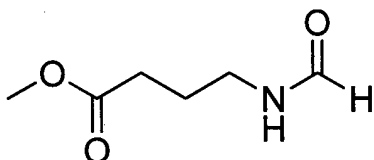


[0036] (20.0 g, 193 mmol) γ -Aminobuttersäure wurden in 320 mL Methanol gelöst und mittels Eisbad auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde mit einem Tropftrichter Thionylchlorid (43.5 mL, 600 mmol) zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und nach Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht gerührt.

[0037] Die flüchtigen Bestandteile wurden am Rotationsverdampfer entfernt, anschließend wurden 300 mL Et₂O zugegeben und für 30 min bei -30°C aufbewahrt. Der Feststoff wurde abfiltriert und gründlich mit Et₂O gewaschen. Nach Trocknen am Vakuum wurde ein weißer Feststoff (29.0 g, 97%) erhalten.

MS (ESI): [M+H]⁺ = 118.6

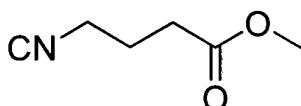
Formamid von Methyl 4-(chloramino)butanoat



[0038] Methyl 4-(chloramino)butanoats 1 (15.0 g, 98.0 mol) wurde in 100 mL Trimethylorthoformiat gelöst und 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff (14.2 g, quant.) erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] 8.16 (s, 1H, CHO); 3.68 (s, 3H, O-CH₃); 3.33 (m, 2H, CH₂); 2.40 (t, 2H, ³J = 7 Hz, CH₂); 1.87 (q, 2H, ³J = 7 Hz, CH₂).

4-Isocyanomethylbutyrat 3

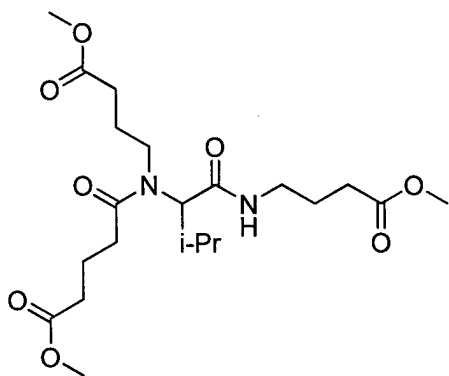


[0039] Das Formamid von Methyl 4-(chloramino)butanoat (12.9 g, 89.0 mol) wurde in 300 mL trockenem CH₂Cl₂ vorgelegt. Anschließend wurde Diisopropylamin (37.0 mL, 266 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt (Eisbad). Anschließend wurde Phosphorylchlorid (9.76 mL, 107 mmol) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung 2 h bei RT gerührt.

[0040] Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 g Na₂CO₃, gelöst in 100 mL H₂O, beendet. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung mit 100 mL CH₂Cl₂, sowie 100 mL H₂O verdünnt und anschließend 3× mit je 100 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung mit CH₂Cl₂/MeOH (9.75/.025, v/v) lieferte ein dunkelbraunes Öl (8.30 g, 73%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 3.70 (s, 3H, O-CH₃); 3.51 (m, 2H, CH₂); 2.52 (t, 2H, ³J = 7 Hz, CH₂); 1.87 (m, 2H, CH₂).

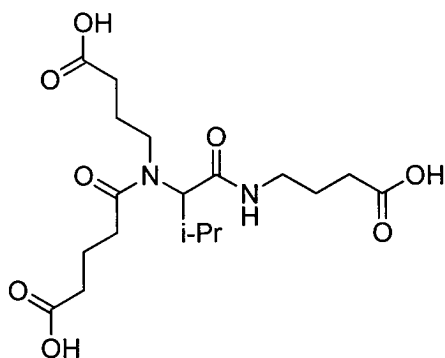
Synthese erste Generation Methylester-funktionalisiert (5)



[0041] Methyl 4-(chloramino)butanoat 1 (2.00 mg, 13.0 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (1.18 mL, 13.0 mmol) wurden zu einer Lösung von Triethylamin (1.8 mL, 13.0 mmol) in 50 mL Methanol gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Methyl-4-isocyanobutanoat 3 (1.65 g, 13.0 mmol) und Monomethylglutarat 2 (1.63 mL, 13.0 mmol) zugegeben und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (MeOH/EE, 1/39) gereinigt. Das Produkt 5 wurde als farbloses Öl erhalten (5.07 g, 88%).

MS (ESI): $[M+Na]^+ = 467.4$

Synthese erste Generation Carboxyfunktionalisiert (6)



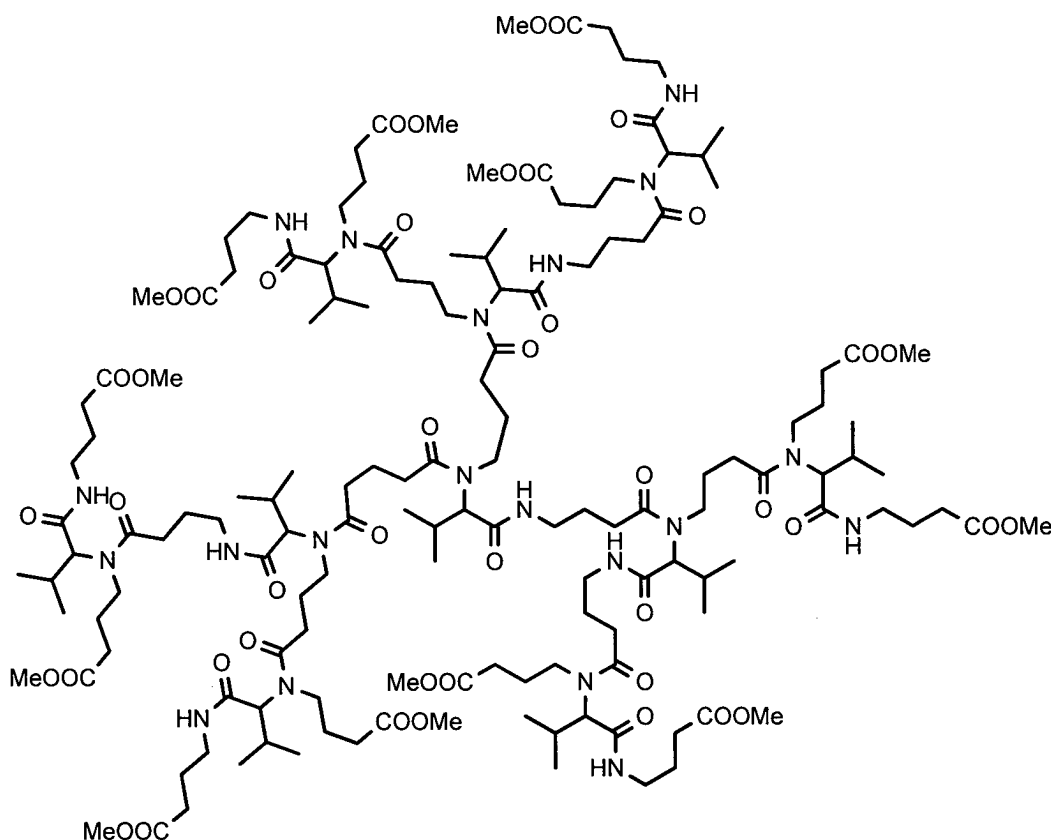
[0042] Erste Generation Methylester-funktionalisiert 5 (2.50 g, 5.80 mmol) wurde in 75 mL THF/H₂O (2/1) gelöst und mit einem Eisbad auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde Lithiumhydroxid Monohydrat (1.82 g, 43.4 mmol) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und es wurde bei RT über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit ges. NaHSO₄ stark angesäuert und 3× mit je 150 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Produkt 6 wurde als farbloses Öl erhalten (2.30 mg, 98%).

MS (ESI): $[M+H]^+ = 401.3$

Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt 7 wurde als farbloses Öl erhalten (2.40 mg, 94%).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1235.9$

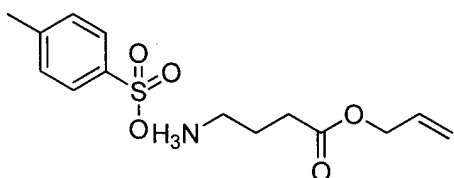
Synthese 3. Generation Methylester-funktionalisiert (8)



[0045] Methyl 4-(chloramino)butanoat 1 (553 g, 3.60 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (0.33 mL, 3.60 mmol) wurden zu einer Lösung von Triethylamin (0.50 mL, 3.60 mmol) in 20 mL Methanol gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Methyl-4-isocyanobutanoat 3 (458 mg, 3.60 mmol) und 7 (480 mg, 0.39 mmol) zugegeben und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (MeOH/EE, 1/9) gereinigt. Das Produkt 8 wurde als farbloses Öl erhalten (1.00 g, 89%).

MS (ESI): $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+} = 1524.9$

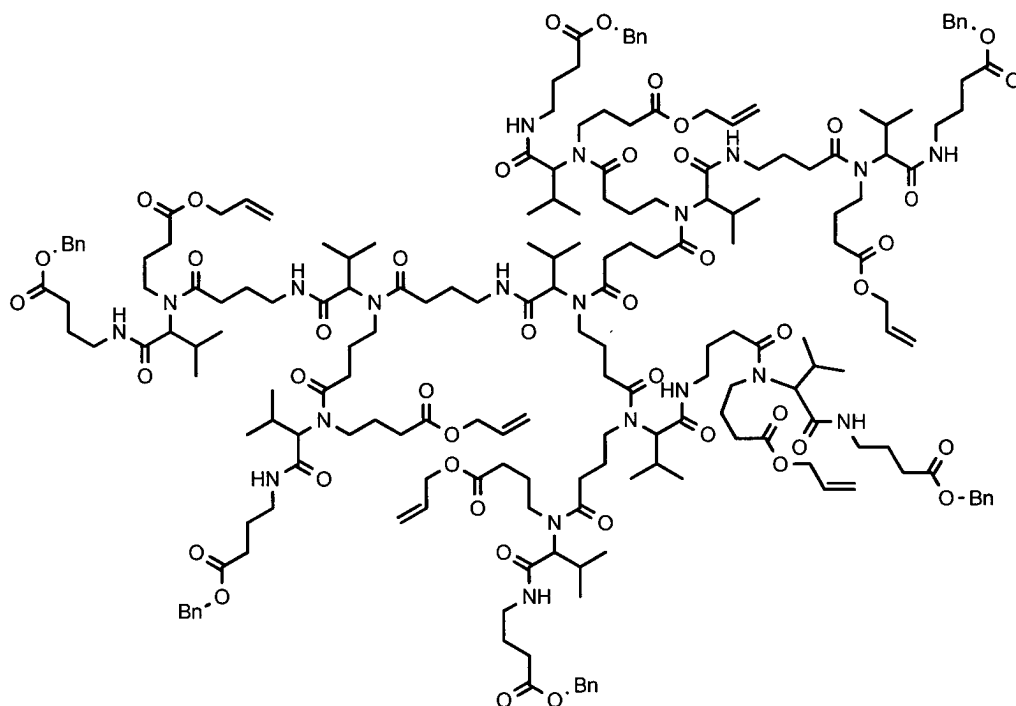
Allyl 4-(paratoluolsulfonylamino)butanoat 9



[0046] γ -Aminobuttersäure (25.8 g, 250 mmol), Allylalkohol (100 mL, 1.50 mol) und p-Toluolsulfonsäure (48.5 g, 255 mmol) wurden in 100 mL Toluol suspendiert und mit einem Wasserabscheider unter Rückfluss für 16 h erhitzt. Anschließend wurde die orangefarbene Lösung unter vermindertem Druck eingengt. Nach vollständiger Kristallisation des Rückstandes wurde dieser gründlich mit Diethylether gewaschen (4 \times 300 ml). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten (77.8 g, 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ = 1.92 (quint., J = 7.5 Hz, 2H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2), 2.96 (t, J = 7.7 Hz, 2H, CH_2), 4.58 (dt, J = 5.8, 1.3 Hz, 2H, CH_2), 5.18-5.34 (m, 2H, CH_2), 5.86-6.00 (m, 1H, CH), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 2H, CH), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH) ppm.

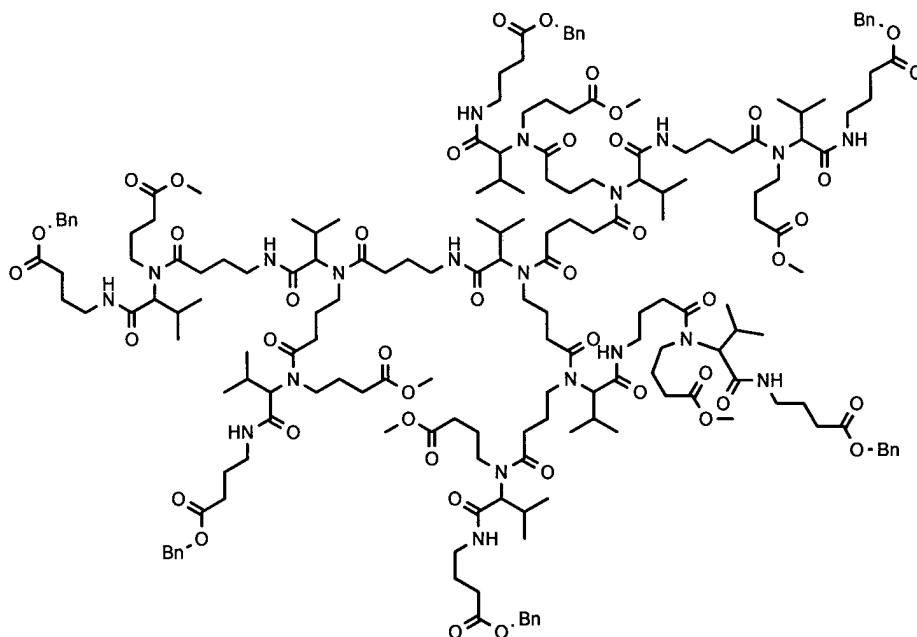
Synthese 3. Generation Allylester/Benzylester-funktionalisiert (orthogonal geschützte Oberfläche) (10)



[0047] Allyl 4-(paratoluolsulfonylamino)butanoat 9 (233 mg, 0.74 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (67.5 μL , 0.74 mmol) wurden zu einer Lösung von Triethylamin (103 μL , 0.74 mmol) in 15 mL Methanol gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Benzyl-4-isocyanobutanoat (151 mg, 0.74 mmol) und 7 (100 mg, 0.08 mmol) zugegeben und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (MeOH/EE, 1/39) gereinigt. Das Produkt 10 wurde als farbloses Öl erhalten (215 mg, 73%).

MS (ESI): $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+} = 1830.9$

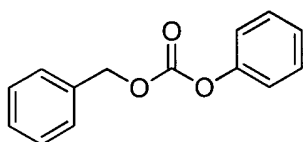
Synthese 3. Generation Allylester/Benzylester-funktionalisiert (11)



[0048] Methyl 4-(chloramino)butanoat 1 (114 mg, 0.74 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (67.5 μ L, 0.74 mmol) wurden zu einer Lösung von Triethylamin (103 μ L, 0.74 mmol) in 15 ml Methanol gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Benzyl-4-isocyanobutanoat (151 mg, 0.74 mmol) und 7 (100 mg, 0.08 mmol) zugegeben und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch (MeOH/EE, 1/39) gereinigt. Das Produkt 11 wurde als farbloses Öl erhalten (214 mg, 75%).
MS (ESI): $[M+Na]^{2+} = 1752.8$

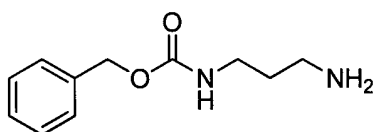
Synthese von Dendrimeren mit Aminoberfläche

Synthese von Benzylphenylcarbonat (Synthesis, 2002, 15, 2195–2202)



[0049] Benzylalkohol (10.8 g, 100.0 mol) wurde in 100 mL CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wurde auf $0^\circ C$ abgekühlt und Phenylchloroformiat (15.7 g, 100 mol) wurde langsam zugetropft. Die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 100 mL H_2O wurde 2 \times mit je 100 mL 2 M H_2SO_4 gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Vakuum entfernt. Es wurde einer farblose Flüssigkeit (22.5 g, 99%) erhalten.
 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 7.45-7.31$ (m, 6H, CH, arom.), 7.25-7.14 (m, 4H, CH, arom.), 5.25 (s, 2H, CH_2 , benzyl.).

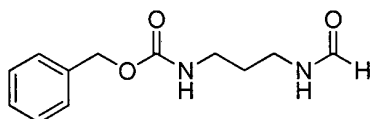
Benzyl-3-aminopropylcarbammat (12) (Synthesis, 2002, 15, 2195–2202)



[0050] Zu einer Lösung von 1,3-Propandiamin (6.50 g, 87.0 mol) in 250 mL abs. EtOH wurde Benzylphenylcarbonat (20.0 g, 87.0 mmol) gegeben. Die Lösung wurde über Nacht gerührt. Es bildete sich ein weißer Niederschlag. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wurde mit 100 mL dest. H₂O aufgenommen. Anschließend wurde mit 2 M HCl auf pH ~ 1–2 angesäuert und 4× mit je 250 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 M NaOH stark alkalisch gemacht und 4× mit je 250 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als zähflüssige, weiße Masse (4.70 g, 26%) erhalten.

ESI-MS: [M+H]⁺ = 209.1

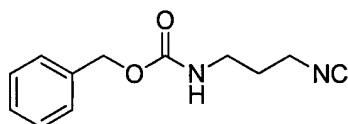
Benzyl [3-(formylamino)propyl]carbamat



[0051] Benzyl-3-aminopropylcarbamat 12 (8.00 g, 36.0 mmol) wurde in 250 mL Ethylformiat gelöst. Die Lösung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung des Amins wurde die Lösung am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Das Formamid wurde als farbloses Öl (8.90 g, 99%) erhalten.

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 259.2

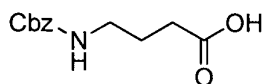
Benzyl-3-isocyanopropylcarbamate (13)



[0052] Zu einer Lösung von Benzyl[3-(formylamino)propyl]carbamate (15.8 g, 67.0 mmol) in 300 mL trockenem CH₂Cl₂ wurde Diisopropylamin (29.6 mL, 211 mmol) gegeben. Die Lösung wurde mittels Eisbad auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde POCl₃ (7.36 mL, 80.0 mmol) langsam zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde für weitere 3 h gerührt. Nach Zugabe von 20 g Na₂CO₃, gelöst in 100 mL dest. H₂O wurde nochmals für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde mit 100 mL CH₂Cl₂, sowie 100 ml dest. H₂O verdünnt und die wässrige Phase 3× mit je 150 mL CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (MeOH/CH₂Cl₂, 1/9, v/v) wurde eine dunkelbraune Flüssigkeit (13.0 g, 89%) erhalten.

ESI-MS: [M+Na]⁺ = 241.1

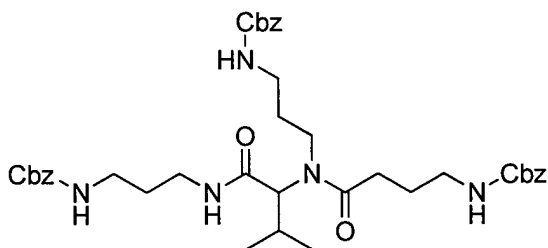
4-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)butansäure (14)



[0053] Zu einer Lösung aus γ-Aminobuttersäure (10.0 g, 103 mmol) in 150 mL CH₂Cl₂ und 400 mL 5% Na₂CO₃ wurde Benzyloxycarbonylchlorid (17,4 mL, 103 mmol) langsam zugetropft. Die Lösung wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10% HCl angesäuert. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert (4 × 200 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Produkt 14 wurde als farbloses Öl (19.0 g, 78%) erhalten.

MS (ESI): [M-H]⁻ = 236.0

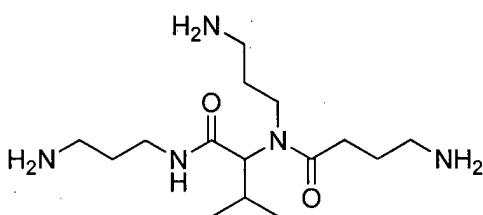
Benzyl-[4-(4-[(benzyloxy)carbonyl]amino)butanoyl)-5-(1-methylethyl)-6,12-dioxo-14-phenyl-13-oxa-4,7,11-triazatetradec-1-yl]carbamate (15a)



[0054] Zu einer Lösung von Benzyl-3-aminopropylcarbamate 12 (208 mg, 1.00 mmol) in MeOH wurde Isobutyraldehyd 4 (72 mg, 1.00 mmol) hinzugegeben. Diese Lösung wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Benzyl-3-isocyanopropylcarbamate 13 (218 mg, 1.00 mmol) und 4-[(Benzyloxy)carbonyl]aminobutansäure 14 (237 mg, 1.00 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (MeOH/CH₂Cl₂, 1/19, v/v) aufgereinigt. Das Produkt 15a wurde als farbloses Öl (623 mg, 87%) erhalten.

MS (ESI): [M+H]⁺ = 718.7, [M+Na]⁺ = 740.7

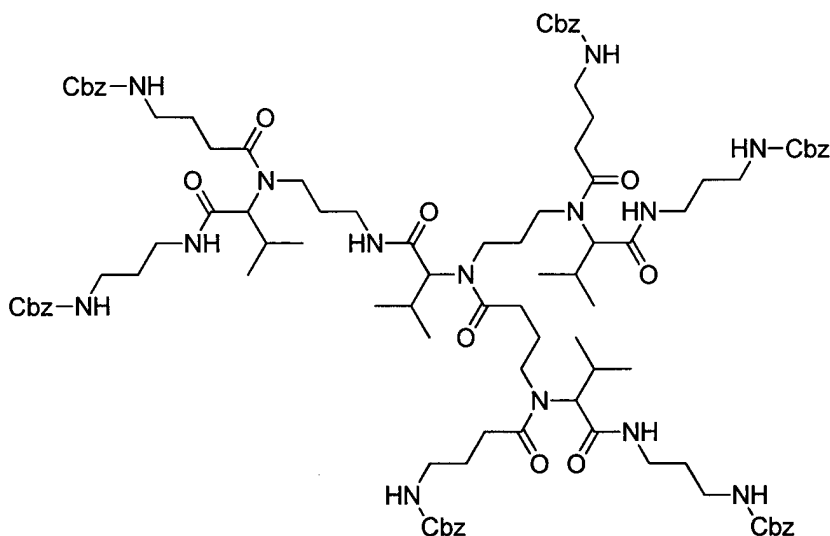
N²-(4-aminobutanoyl)-N,N²-bis(3-aminopropyl)valinamid (15)



[0055] Zu einer Lösung von Verbindung 15 (546 mg, 0.76 mmol) in MeOH wurde Pd(OH)₂/C (55 mg,) zugegeben. Die Lösung wurde 3× entgast und mit Wasserstoff aus einem Ballon belüftet. Unter Wasserstoffatmosphäre wurde die Lösung über Nacht stark gerührt. Die Lösung wurde über ein Celitepad filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Amin 15 wurde als farbloses Öl (231 mg, 97%) erhalten.

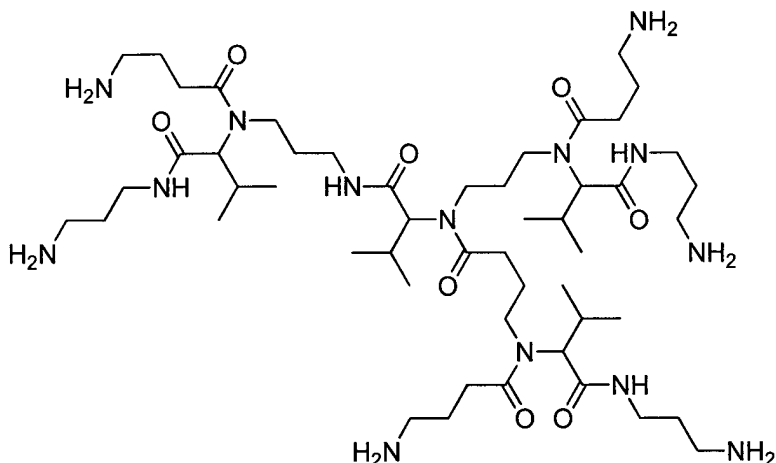
MS (ESI): [M+H]⁺ = 316.1, [M+Na]⁺ = 338.4

Dendrimer zweite Generation (16a)



[0056] Zu einer Lösung von Triamin 15 (190 mg, 0.60 mmol) in 5 ml MeOH wurde Isobutyraldehyd 4 (129.8 mg, 1.80 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Benzyl-3-isocyanopropylcarbammat 13 (393 mg, 1.80 mmol) und 4-[(Benzyloxy)carbonyl]aminobutansäure 14 (428 mg, 1.80 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (MeOH/CH₂Cl₂, 1/19, v/v) gereinigt. Das Produkt 16a wurde als farbloses Öl (790 mg, 71%) erhalten. MS (ESI): [M+2Na]²⁺ = 945.2, [M+Na]⁺ = 1867.9

Funktionalisiertes Dendrimer zweite Generation (16)



[0057] Zu einer Lösung von Verbindung 16a (710 mg, 0.39 mmol) in 5 ml MeOH wurde Pd(OH)₂/C (70 mg) zugegeben. Die Lösung wurde 3× entgast und mit Wasserstoff aus einem Ballon belüftet. Unter Wasserstoffatmosphäre wurde die Lösung über Nacht stark gerührt. Die Lösung wurde über ein Celitepad filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das Amin 16 wurde als farbloses Öl (400 mg, 97%) erhalten. MS (ESI): [M+2H]²⁺ = 521.0, [M+H]⁺ = 1039.9

Wechsel der funktionellen Oberflächengruppen

[0058] Ein Dendrimer mit Aminooberfläche kann auch mit einer carboxyfunkeionalisierten 2. Dendrimergeneration aufgebaut werden. Dazu wird eine UGI-Reaktion mit den Verbindungen 13, 12, 4 und 7 durchgeführt. Als Produkt wird das Dendrimer 17 erhalten. Hier kann gezeigt werden, dass ein Wechsel zwischen verschiedenen reaktiven Gruppen in den einzelnen Generationen möglich ist.

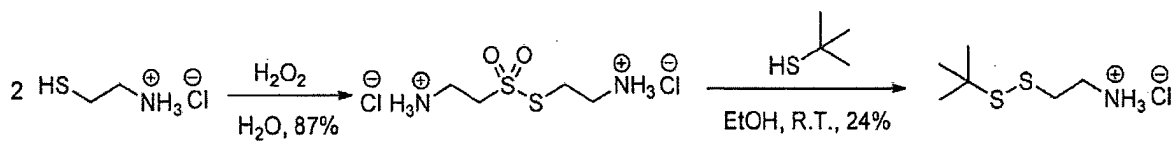
Synthese von Dendrimer der 3. Generation (17)

[0059] Zu einer Lösung von Benzyl-3-aminopropylcarbammat 12 (625 mg, 3.00 mmol) in 5 ml MeOH wurde Isobutyraldehyd 4 (274 μ L, 3.00 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Benzyl-3-isocyanopropylcarbammat 13 (655 mg, 3.00 mmol), sowie Dendrimer 7 (400 mg, 0.33 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (MeOH/EE, 1/20) aufgereinigt. Das Produkt 17 wurde als farbloses Öl (1.13 g, 84%) erhalten.

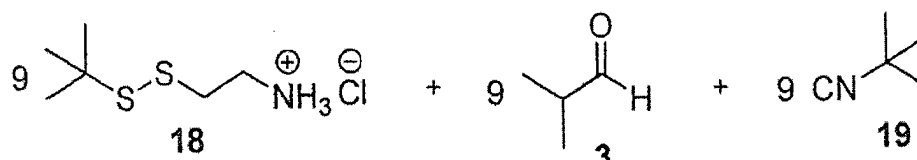
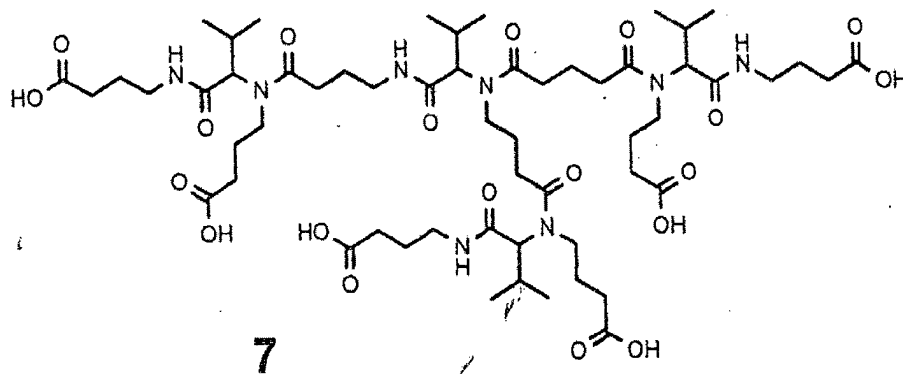
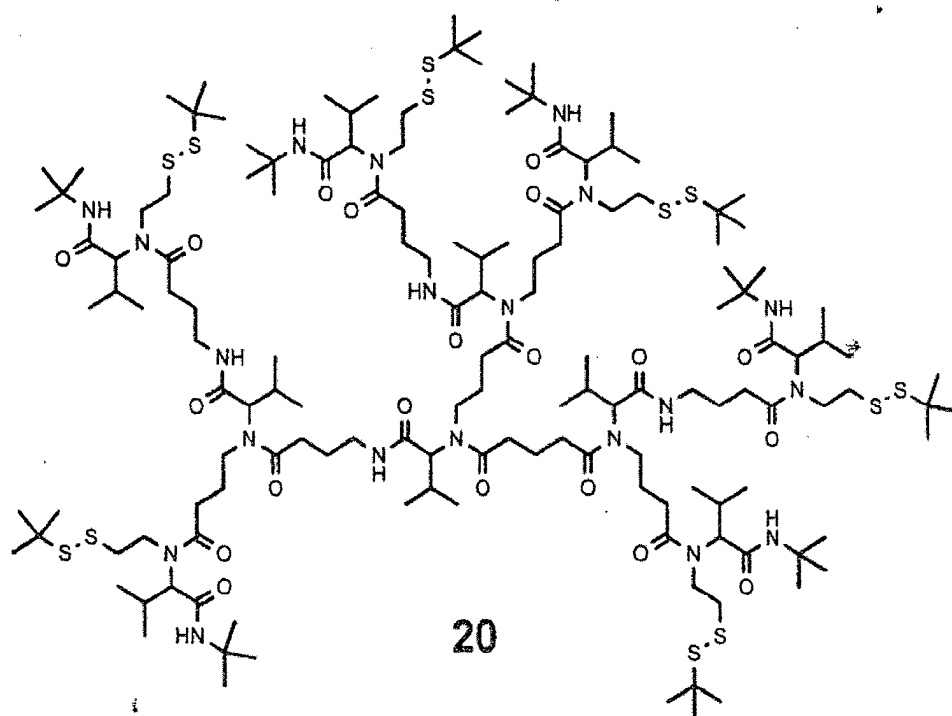
MS (ESI): $[M+3Na]^{3+} = 1388.8$

Synthese von S-t-Bu geschützten Dendrimeren mit Schwefeloberfläche

[0060] Ausgehend von der literaturbekannten Verbindung 18 kann ein schwefelfunktionalisiertes Dendrimer der zweiten Generation synthetisiert werden. Als Basis dient die carboxyfunktionalisierte zweite Generation 7. Die UGI-Reaktion mit jeweils 9 Äquivalenten 18, Isobutyraldehyd 4, sowie 9 Äquivalenten t-Butylisocyanid 19 und 1 Äquivalent 7 liefert das S-t-Bu geschützte schwefelfunktionalisierte Dendrimer 20 der 3. Generation in 89% Ausbeute.



18

9 eq Et₃N, MeOH, 89%

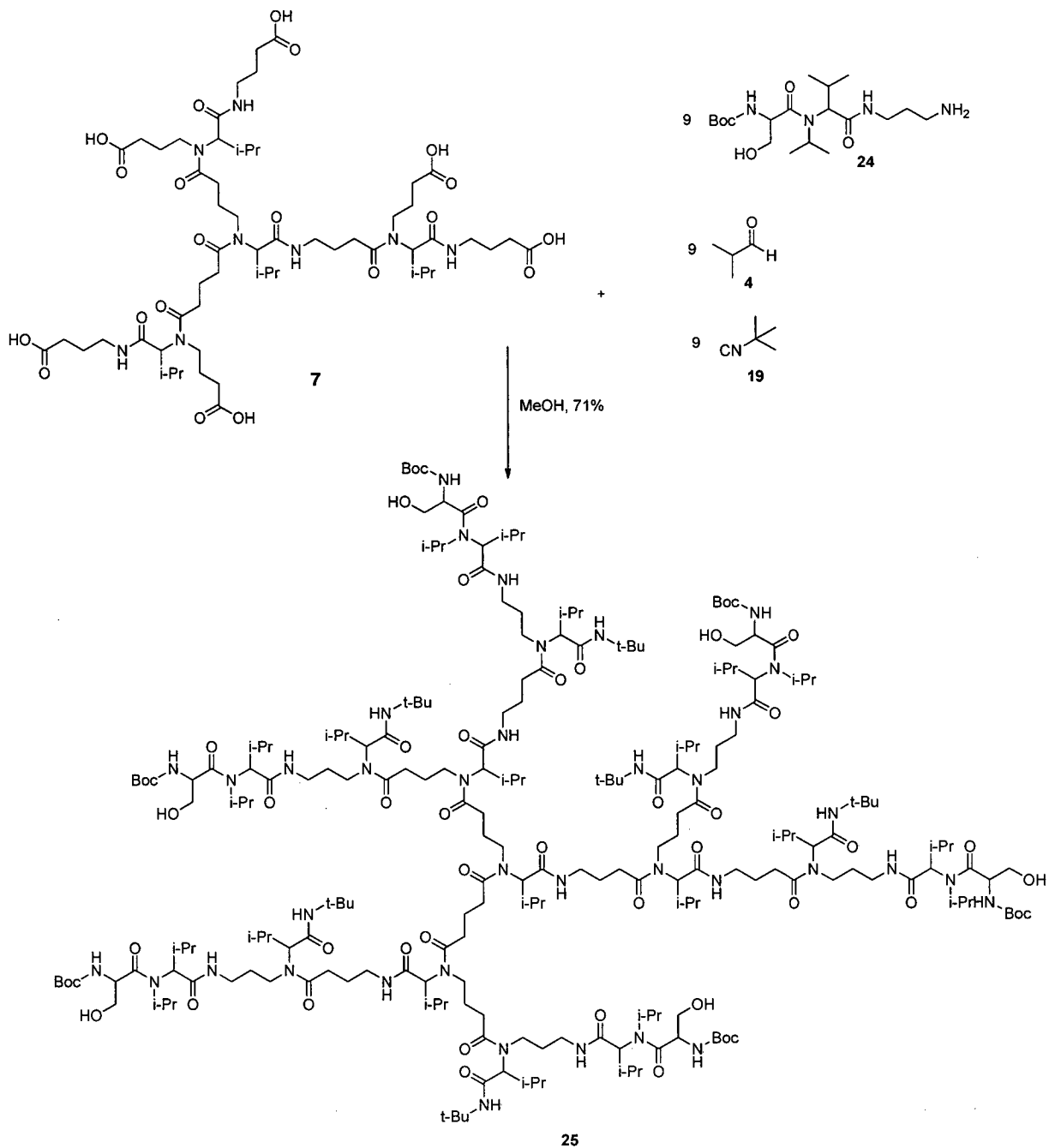
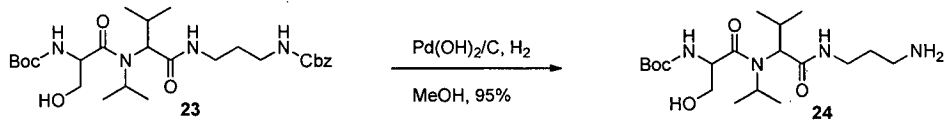
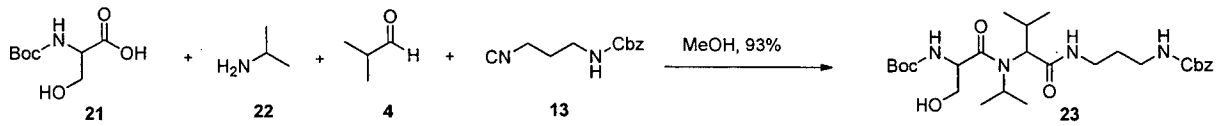
Synthese von 18 (siehe JACS, 83, 1961, 4416–4417).

[0061] Cysteaminhydrochlorid (5.00 g, 44.0 mmol) wurde in 50 mL dest. H₂O gelöst und mit einem Eisbad auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine 30% H₂O₂-Lösung (7.30 mL, 72.6 mmol) langsam zugetropft. Anschließend wurden einige Kristalle KI als Katalysator zugesetzt. Die Lösung wurde 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 30 ml Eisessig aufgenommen. Nach Lagerung im Kühlschrank für 2 Stunden bildete sich ein farbloser Niederschlag, der abfiltriert und gründlich mit Eisessig gewaschen wurde. Man erhielt das Dihydrochlorid als farblosen Feststoff (5.30 g, 94%), welcher ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde. Dihydrochlorid (5.30 g, 20.6 mmol) wurde in 10 mL dest. H₂O gelöst. Anschließend wurde t-BuSH (2.06 mL, 20.6 mmol) in 10 mL EtOH zugegeben und die Lösung wurde 20 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde im Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit einer Mischung aus 20 mL dest. H₂O und 20 mL Et₂O aufgenommen. Die Lösung wurde mit NaHCO₃ neutralisiert. Anschließend wurde die Etherphase abgetrennt und mit dest. H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde 2× mit je 6 mL conc. HCl extrahiert. Die saure wässrige Phase wurde im Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Hydrochlorid 18 wurde als farbloser Feststoff (700 mg, 17%) erhalten.
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 1.33 (s, 9H, CH₃), 2.94 (t, 2H, CH₂), 3.22 (t, 2H, CH₂) ppm.

Synthese von (20)

[0062] Hydrochlorid 18 (150 mg, 0.74 mmol), Isobutyraldehyd 4 (68.0 µL, 0.74 mmol) und Et₃N (103 µl, 0.74 mmol) wurden in 5 mL MeOH gelöst und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde Dendrimer 7 (100 mg, 0.08 mmol) und t-Butylisocyanid 19 (84.0 µl, 0.74 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE/MeOH, 20/1) aufgereinigt. Das Produkt 20 wurde als farbloser Feststoff (200 mg, 89%) erhalten.
MS (ESI): [M+2Na]⁺ = 1537.6

Synthese eines N-Boc-Serin funktionalisierten Dendrimers



[0063] Ausgehend von der carboxyfunctionalisierten 2. Dendrimergeneration 7 kann ein N-Boc-Serin funktionalisiertes Dendrimer der 3. Generation aufgebaut werden. Zu diesem Zweck wurde N-Boc-Serin 21 per UGI-Reaktion mit Isopropylamin 22, Isobutyraldehyd 4 und dem Isonitril 19 zur Verbindung 23 umgesetzt. Nachfolgende Hydrogenolyse liefert das Amin 24, welches anschließend mittels der UGI-Reaktion mit 7 zum Dendrimer 25 umgesetzt wird.

Synthese von UGI-Produkt (23)

[0064] Isopropylamin 22 (827 μL , 9.70 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (885 μL , 9.70 mmol) wurden in 10 mL MeOH gelöst und 2 h bei RT gerührt. N-Boc-Ser-OH 21 (2.00 g, 9.70 mmol) und Benzyl-3-isocyanopropylcarbammat 13 (2.10 g, 9.70 mmol) wurden zugegeben und die Lösung wurde für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (EE/Hexan, 4/1) aufgereinigt. Das Produkt 23 wurde als farbloses Öl (4.85 g, 93%) erhalten.
MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 537.6$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 559.1$

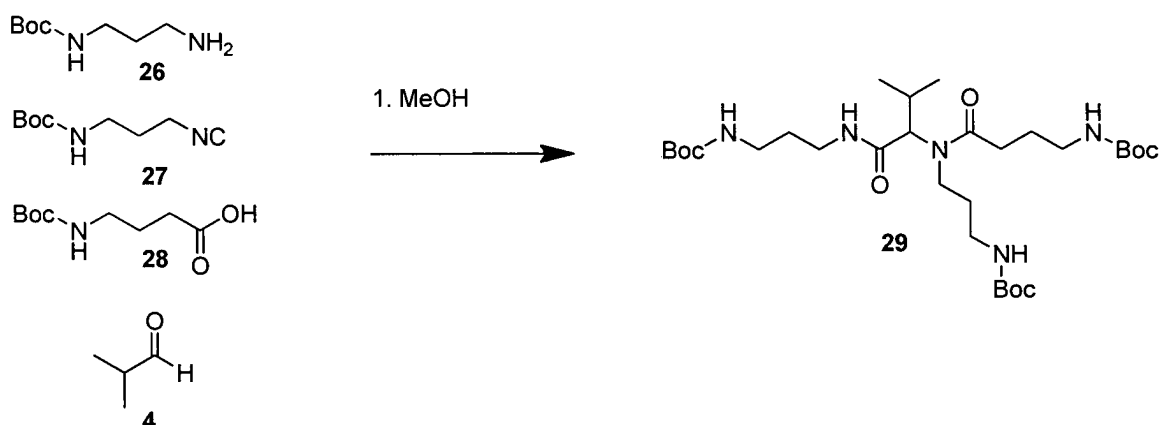
Synthese von Amin (24)

[0065] UGI-Produkt 23 (4.35 g, 8.10 mmol) wurde in 50 mL MeOH gelöst. Anschließend wurden 300 mg Pd(OH)₂/C zugegeben. Unter kräftigem Rühren wurde die Lösung 3× entgast und mit Wasserstoff aus einem Ballon belüftet. Die Lösung wurde 4 h kräftig bei RT gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über ein Celite-Pad abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer eingeeengt und das Produkt 24 wurde als farbloses Öl (3.10 g, 95%) erhalten.
ESI-MS: ber. 403.5, gef. 403.7
MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403.6$

Synthese von Dendrimer (25)

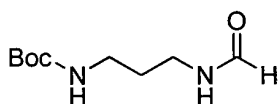
[0066] Amin 24 (1.50 g, 3.69 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (340 μL , 3.69 mmol) wurden in 20 mL MeOH gelöst und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurden Dendrimer 7 (500 mg, 0.41 mmol) und t-Butylisocyanid 19 (422 μL , 3.69 mmol) zugegeben und die Lösung für 20 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (MeOH/EE, 1/15) aufgereinigt. Das Produkt 25 wurde als farbloses Öl (1.30 g, 71%) erhalten.
MS (ESI): $[\text{M}+3\text{Na}]^{3+} = 1505.6$, $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+} = 2248.7$

Synthese von Aminodendrimeren mit anderen Ugi-Komponenten



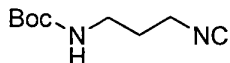
Synthese von t-Butyl-3-aminopropylcarbammat 26* (siehe Synthesis, 2002, 15, 2195–2202).

Synthese des Formamids von t-Butyl-3-aminopropylcarbammat (26)



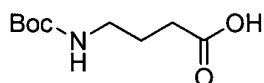
[0067] Amin 26* (8.30 g, 47.0 mmol) wurde in Ethylformiat (150 ml) gelöst und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt (9.1 g, 95%) als gelbes Öl erhalten. Das Formamid wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.
MS (ESI): $[M+Na]^+ = 225.3$

t-Butyl-3-isocyanopropylcarbammat (27)



[0068] Das Formamid (9.1 g, 45 mmol) wurde in 250 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und mittels Eisbad auf $0^\circ C$ abgekühlt. Anschließend wurde Diisopropylamin (18.8 mL, 134 mmol) zugegeben und Phosphorylchlorid (4.89 mL, 53.8 mmol) langsam zugetropft. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Na_2CO_3 (10.0 g in 100 mL H_2O) zugegeben und für 30 min bei R. T. gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$, 40/1) gereinigt. Das Produkt 27 wurde als braunes Öl (6.56 g, 79%) erhalten.
MS (ESI): $[M+Na]^+ = 207.1$

Synthese von 4-(((t-Butyloxy)carbonyl)amino)butansäure (28)

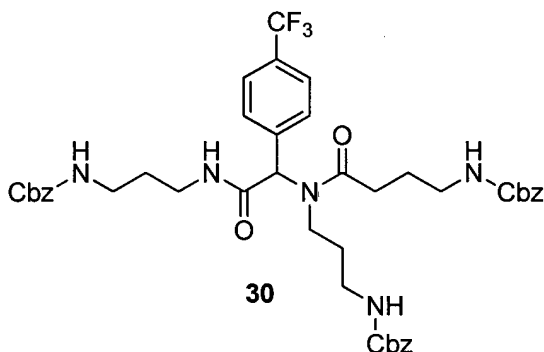


[0069] γ -Aminobuttersäure (10.0 g, 97.0 mmol) wurde in 100 mL MeOH gelöst und Triethylamin (84.0 mL, 600 mmol) wurde zugegeben. Boc_2O (43.7 g, 200 mmol) wurde zugegeben und die Lösung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand in ges. $NaHCO_3$ (200 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit Petrolether (3×150 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 M HCl angesäuert und mit Ethylacetat (3×150 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Produkt wurde als farbloser Feststoff (16.0 g, 78.8 mmol) erhalten.
M. P.: $58^\circ C$

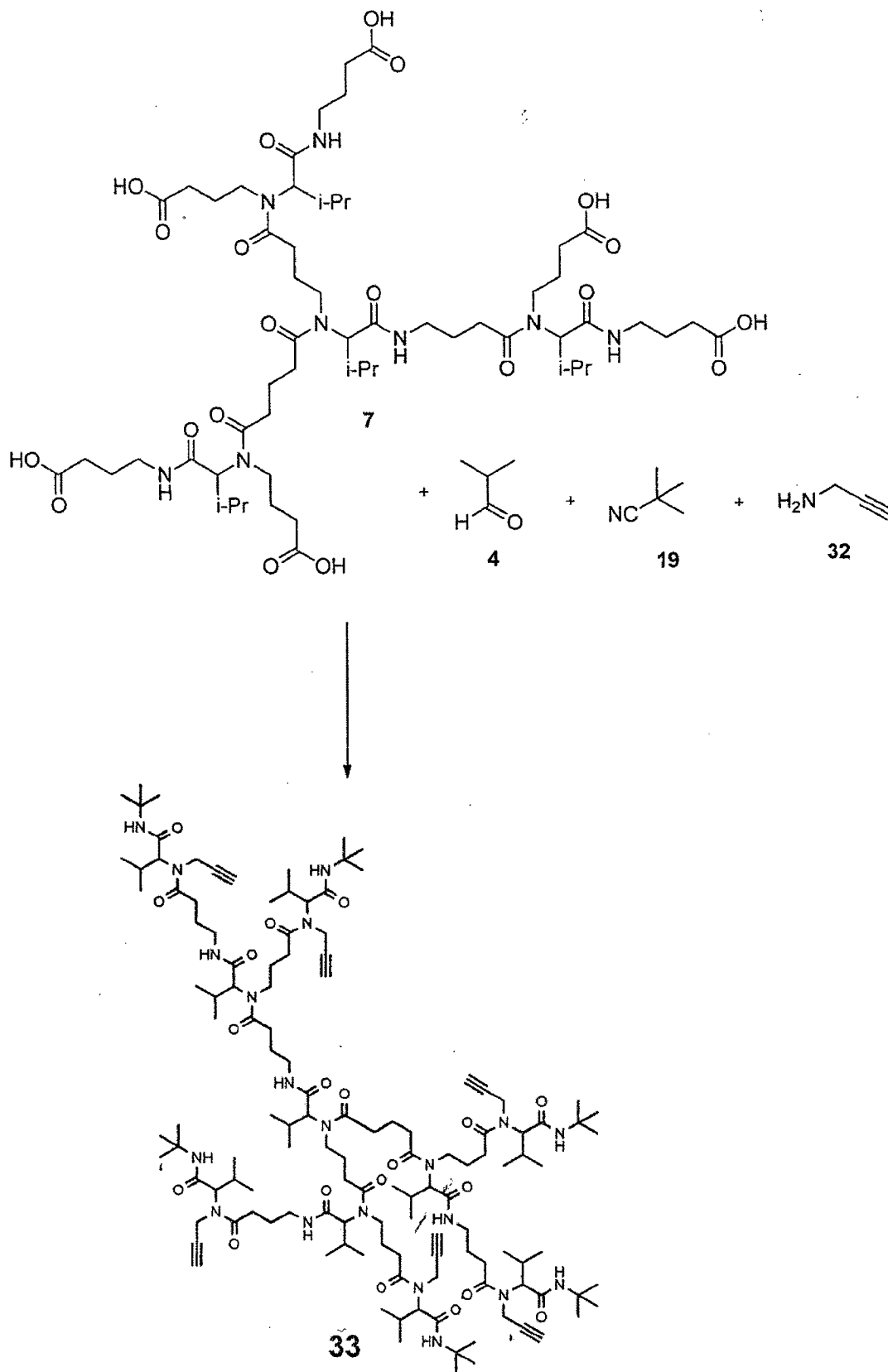
Synthese von Boc-geschützter erster Generation (29)

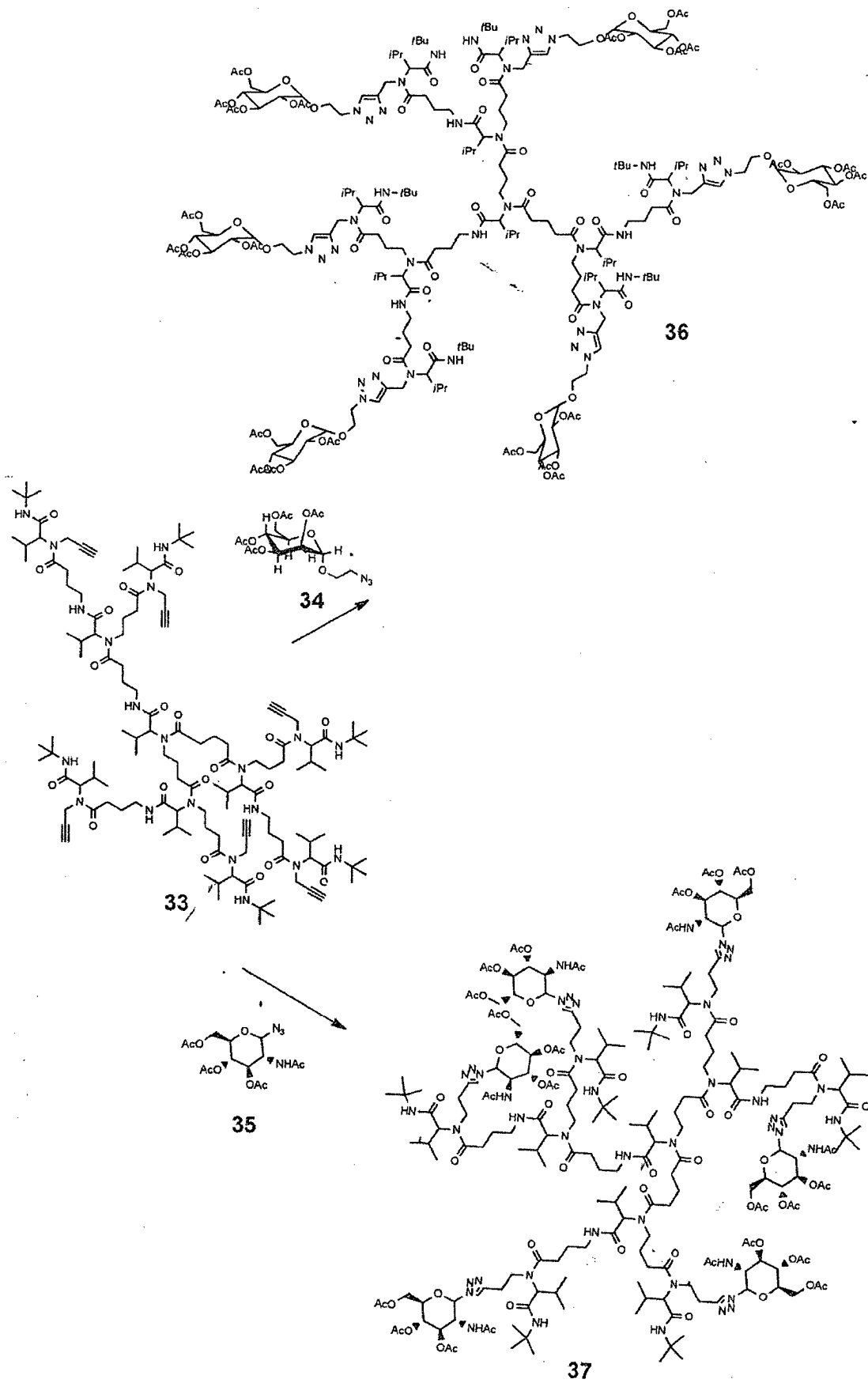
[0070] Amin 26 (87.1 mg, 0.50 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (46 μL , 0.50 mmol) wurden in 10 mL MeOH gelöst und 2 h bei RT gerührt. Carbonsäure 28 (109 mg, 0.50 mmol) und t-Butyl-3-isocyanopropylcarbammat 27 (292.1 mg, 0.50 mmol) wurden zugegeben und die Lösung wurde für 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$, 20/1) aufgereinigt. Das Produkt 29 wurde als farbloses Öl (194 mg, 63%) erhalten.
MS (ESI): $[M+H]^+ = 616.4$

Synthese von erster Generation (30)



Synthese von Dendrimeren mit Zuckerfunktionen über Klick-Reaktionen





Synthese von 3. Generation-Alkin-funktionalisiert (33)

[0073] Propargylamin 32 (97.0 µl, 1.50 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (137 µl, 1.50 mmol) wurden in 5 mL MeOH gelöst und 2 bei R. T. gerührt. Anschließend wurde Dendrimer 7 (200 mg, 165 µmol) und t-Butylisocyanid 19

(170 μ l, 1.50 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei R. T. gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE/MeOH, 20/1) aufgereinigt. Das Produkt 33 wurde als gelbes Öl (230 mg, 59%) erhalten.
MS (ESI): $[M+Na]^+ = 2390.2$

[0074] Synthese von Verbindung 34 ist aus der Literatur bekannt: J. Chem. Soc.: Perkin Trans. I, 2001, 823. Verbindung 35 ist kommerziell erhältlich.

Synthese des Mannose-modifizierten Dendrimers (36)

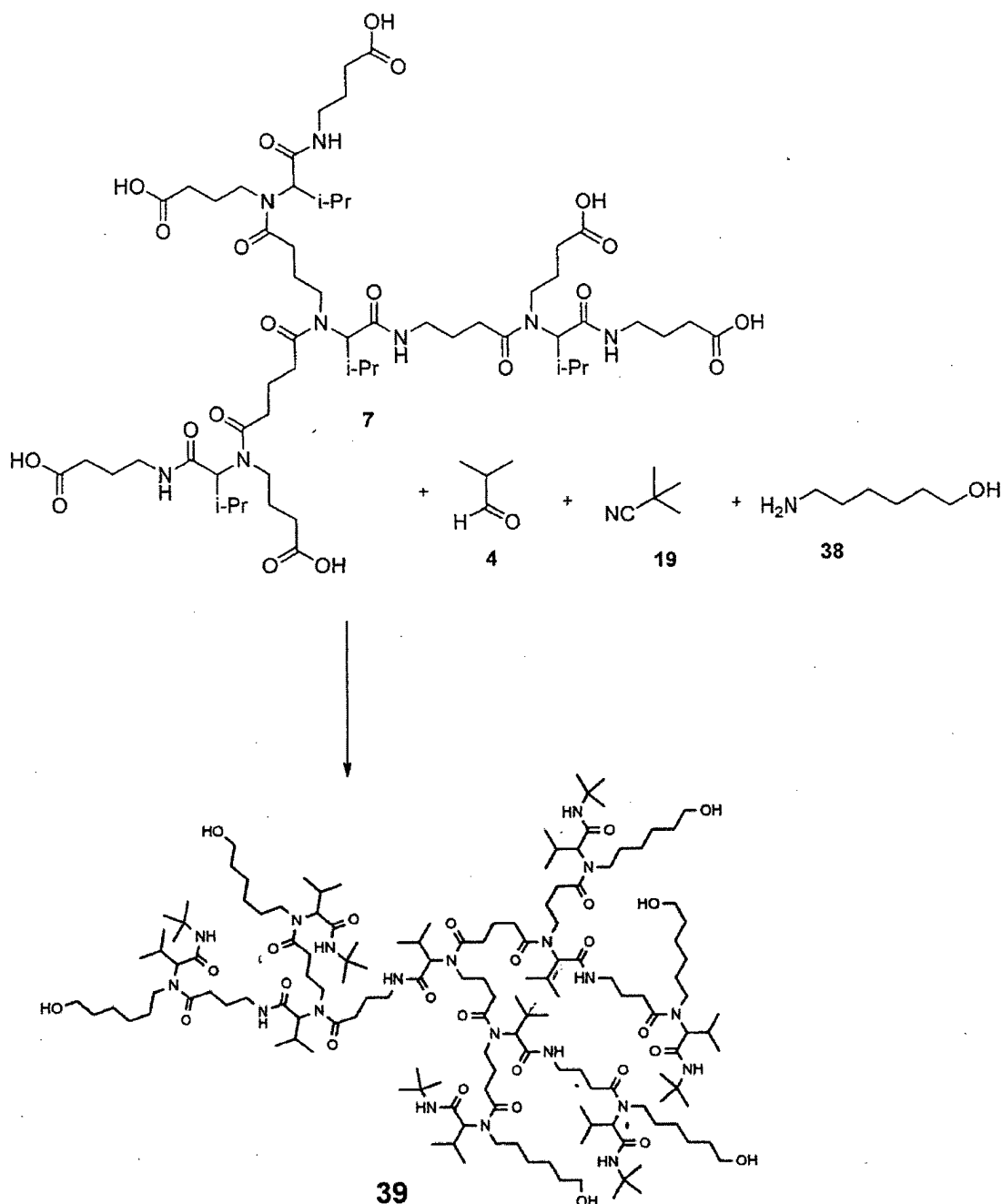
[0075] Dendrimer 33 (190 mg, 0.08 mmol) und Mannosederivat 34 (201 mg, 0.48 mmol) wurden in t-BuOH gelöst. Anschließend wurden $Cu(II)SO_4$ (18.0 mg, 0.10 mmol), gelöst in 2.5 mL H_2O , sowie Natriumascorbat (38.0 mg, 0.20 mmol), gelöst in 5 mL H_2O zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei R. T. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit H_2O und CH_2Cl_2 (je 10 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließende säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt 36 als farbloses Öl (200 mg, 51%).
MS (ESI): $[M+3Na]^{3+} = 1647.2$

Synthese des GlucNAc-modifizierten Dendrimers (37)

[0076] Dendrimer 33 (190 mg, 0.08 mmol) und N-Acetylglucosederivat 35 (180 mg, 0.48 mmol) wurden in t-BuOH gelöst. Anschließend wurden $Cu(II)SO_4$ (18.0 mg, 0.10 mmol), gelöst in 2.5 mL H_2O , sowie Natriumascorbat (38.0 mg, 0.20 mmol), gelöst in 5 mL H_2O zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei R. T. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit H_2O und CH_2Cl_2 (je 10 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließende säulenchromatographische Aufreinigung lieferte das Produkt 37 als farbloses Öl (190 mg, 52%).
MS (ESI): $[M+3Na]^{3+} = 1556.5$

Synthese von Dendrimern mit terminalen Hydroxygruppen

[0077] Ausgehend von der carboxyfunktionalisierten zweiten Generation 7 kann mit Isobutyraldehyd 4, t-Butylisocyanid 19 und 6-Aminohexanol 38 das Dendrimer der 3. Generation 39 synthetisiert werden.



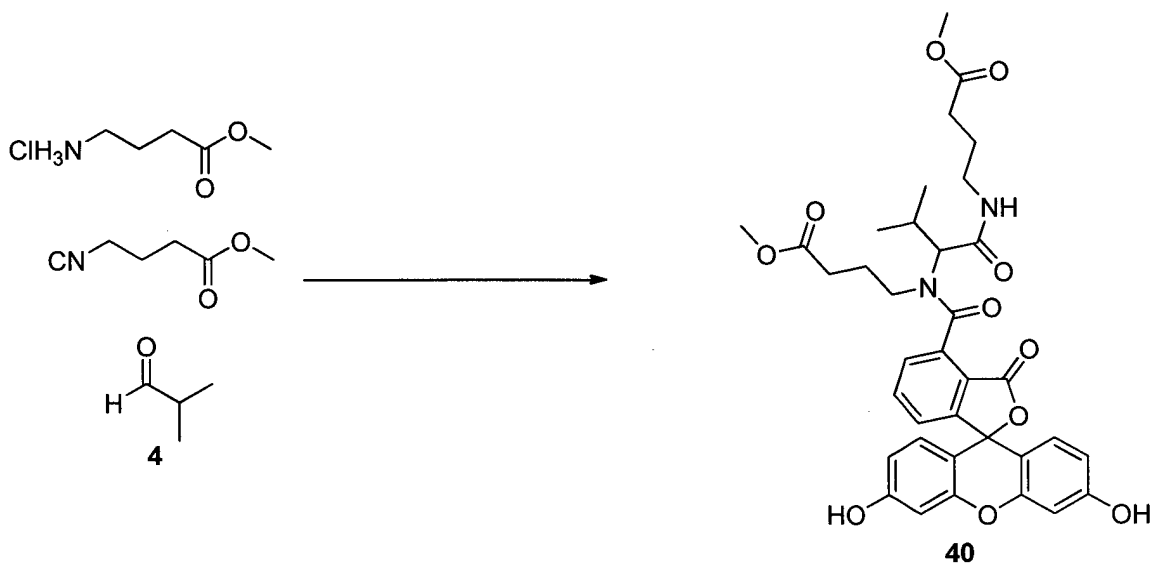
Synthese von Dendrimer (39)

[0078] 6-Aminohexanol 38 (522 mg, 4.45 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (406 μ l, 4.45 mmol) wurden in 10 mL MeOH gelöst und für 2 h bei R. T. gerührt. Anschließend wurden Dendrimer 7 (300 mg, 0.25 mmol) und t-Butylisocyanid 19 (503 μ l, 4.45 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei R. T. gerührt. Die Lösung wurde im Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (588 mg, 86%) erhalten.
MS (ESI): $[M+Na]^+ = 2763.6$

Synthese von Dendrimeren mit Fluoreszenzfarbstoffen

[0079] Als Fluoreszenzfarbstoffe wurden 5(6)-Carboxyfluorescein, ein Pyrenderivat und Rhodamin B eingesetzt.

Synthese von Fluorescein-markierten Dendrimeren:

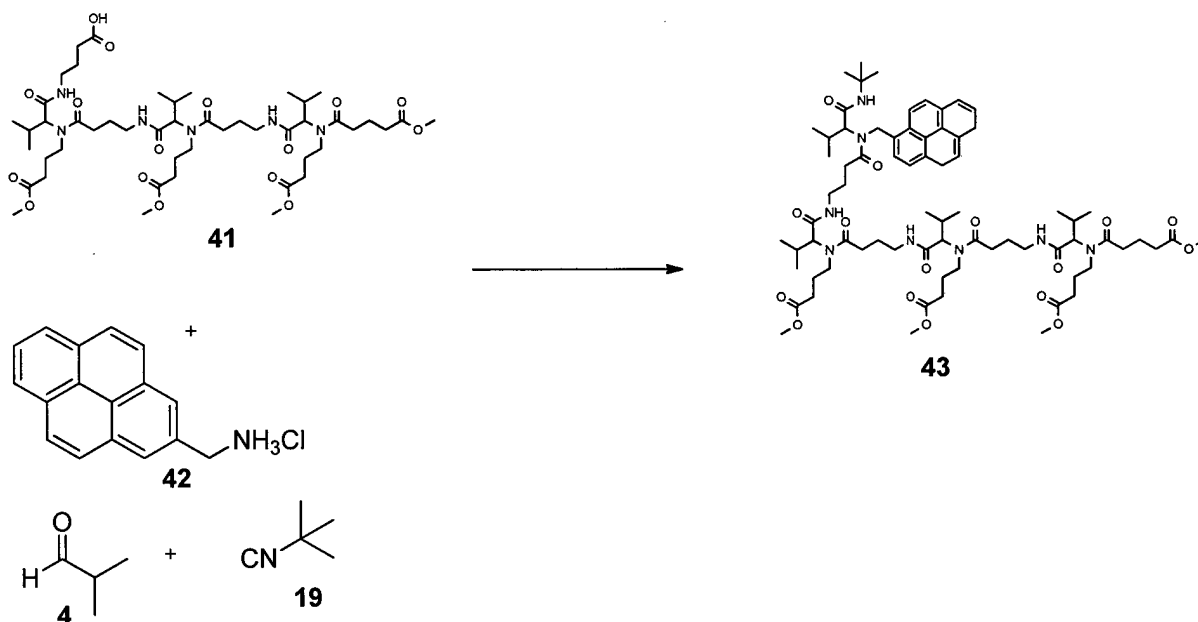


Synthese von (40)

[0080] Methyl 4-(chloramino)butanoat 1 (41.5 mg, 0.27 mmol), Triethylamin (37.4 μ l, 0.27 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (24.6 μ l, 0.27 mmol) wurde in 5 mL MeOH gelöst und für 2 h bei R. T. gerührt. Anschließend wurden 5(6)-Carboxyfluorescein (100 mg, 0.27 mmol) und Methyl 4-(isocyanato)butanoat 3 (34.0 μ l, 0.27 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei R. T. gerührt. Die Lösung wurde im Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingedunstet und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Das Produkt wurde als oranges Öl (80 mg, 44%) erhalten.

MS (ESI): $[M+H]^+ = 675.5$

Synthese von Dendrimeren mit Pyrenfarbstoffen:



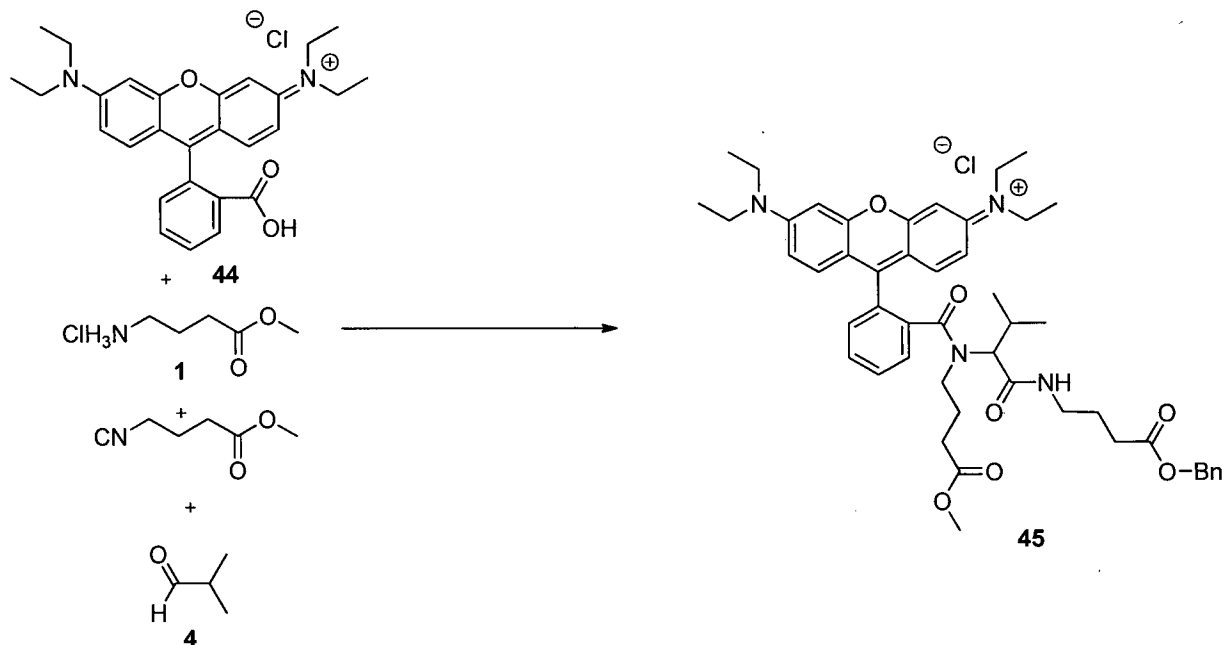
Synthese von (43)

[0081] 1-Pyrenmethylaminhydrochlorid 42 (26.8 mg, 0.10 mmol), Triethylamin (14.0 μ l, 0.10 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (10.0 μ l, 0.10 mmol) wurden in 5 ml MeOH gelöst und für 2 h bei R. T. gerührt. Anschließend

wurden Dendrimer 41 (100 mg, 0.10 mmol) und t-Butylisocyanid 19 (11 μ l, 0.10 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei R. T. gerührt. Die Lösung wurde im Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (EE/Hex., 10/1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl (70.0 mg, 57%) erhalten.

MS (ESI): $[M+Na]^+ = 1391.0$

Synthese von Rhodamin B – markierten Dendrimeren:



Synthese von (45)

[0082] Methyl 4-(chloramino)butanoat 1 (644 mg, 4.20 mmol), Triethylamin (583 μ l, 4.20 mmol) und Isobutyraldehyd 4 (382 μ l, 4.20 mmol) wurden in 20 mL MeOH gelöst und für 2 h bei R. T. gerührt. Anschließend wurden Rhodamin B (2.00 g, 4.20 mmol) und Benzyl 4-(isocyanato)butanoat (854 mg, 4.20 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei R. T. gerührt. Die Lösung wurde im Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$, 20/1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als violettes Öl (2.69 g, 55%) erhalten.

MS (ESI): $[M]^+ = 817.5$

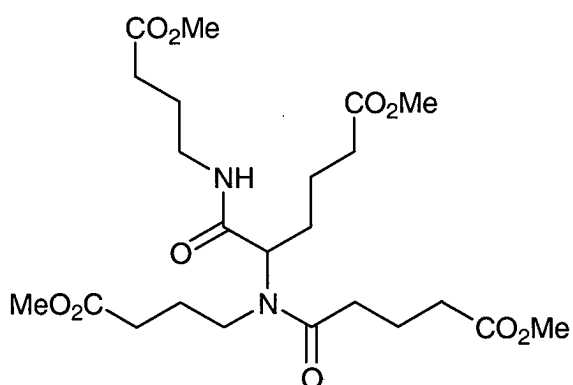
Synthese von Kerneinheiten über U_{GI} -4CRs.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu U_{GI} -4CRs mit primären Alkylammoniumchloriden.

[0083] Die Aldehyd- oder Ketokomponente (6.50 mmol), das primäre Ammoniumchlorid (6.50 mmol) und Triethylamin (6.50 mmol) in MeOH (10 mL) werden für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, um das Imin-Intermediat zu bilden.

[0084] Anschließend gibt man nacheinander die Carbonsäurekomponente (6.50 mmol) und die Isonitrilkomponente (6.50 mmol) hinzu. Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur durch eintägiges Rühren und der Verlauf wird per DC kontrolliert. Nach beendeter Reaktion wird die methanolische Lösung eingedampft und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt.

Methyl 5-[(5-Methoxy-1-[(4-methoxy-4-oxobutyl)amino]carbonyl)-5-oxopentyl]-(4-methoxy-4-oxobutyl)-amino]-5-oxopentanoat (50)



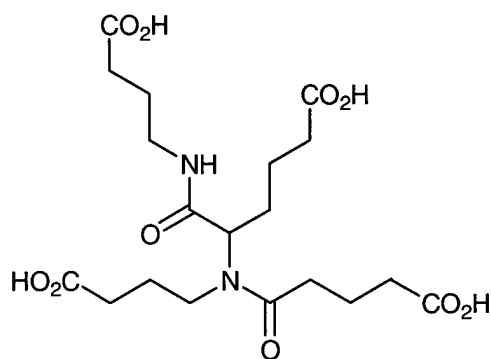
[0085] Die Ugi-4CR von Monomethyl Glutarat (0.95 g, 6.51 mmol) mit Methyl 5-Oxopentanoat (0.85 g, 6.51 mmol), Methyl 4-Aminobutytrat-Hydrochlorid (1.00 g, 6.51 mmol) und Methyl 4-Isocyanobutytrat (0.83 g, 6.51 mmol) liefert die methylestergeschützte Kerneinheit 50 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 4:1) als leicht gelbliches Öl (0.82 g, 25%). DC (Ethylacetat) $R_f = 0.40$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 1.54\text{-}1.61$ (m, 2H, CH_2), $1.71\text{-}2.04$ (m, 8H, 4 CH_2), $2.24\text{-}2.44$ (m, 8H, 4 CH_2), 2.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), $3.20\text{-}3.35$ (m, 4H, 2 CH_2), 3.66 , 3.67 , 3.68 , 3.69 (4s, 12H, 4 CH_3), 4.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH), 6.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 19.97$, 20.61 , 20.89 , 21.55 , 24.61 , 24.78 , 27.49 , 30.81 , 31.32 , 31.46 , 31.54 , 32.25 , 32.81 , 32.89 , 33.01 , 33.05 , 33.15 , 33.51 , 35.42 , 38.68 , 38.93 , 44.46 , 51.55 , 51.59 , 51.62 , 51.71 , 57.19 , 170.93 , 172.71 , 173.14 , 173.21 , 173.31 , 173.46 , 173.88 , 175.67 ppm; ESI-MS von $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}$ ($\text{M}+\text{H}^+ = 502.8$; $\text{M}+\text{Na}^+ = 525.6$; $\text{M}-\text{H}^- = 501.5$); IR (ATR) $\nu = 2953.1$, 2917.1 , 2851.3 , 1728.5 (CO_2Me), 1672.6 , 1633.2 (Amid), 1531.1 , 1435.4 , 1365.9 , 1253.1 , 1195.1 , 1167.6 , 1091.9 , 1059.4 , 992.2 , 866.8 , 731.7 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{10}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 525.24242 gef. 525.24111.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für Verseifungen von Methylestern:

[0086] Das Methylesterderivat (1.50 mmol) in einem Gemisch aus THF (20 mL) und Wasser (10 mL) wird mit Hilfe eines Eisbades auf 0°C gekühlt. Anschließend versetzt man mit LiOH Monohydrat (2.5 Äquivalente je Methylestergruppe) und lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Man lässt für ca. einen Tag reagieren und kontrolliert den Reaktionsverlauf per DC. Nach beendeter Reaktion säuert man mit 2 M NaHSO_4 an (pH 2) und extrahiert mit Ethylacetat (5×30 mL). Die vereinten organischen Lösungen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingengt, um das im Allgemeinen reine Carbonsäurederivat zu erhalten.

5-[(4-Carboxy-1-[(3-carboxypropyl)amino]carbonyl)butyl]-(3-carboxypropyl)amino]-5-oxopentansäure (51)

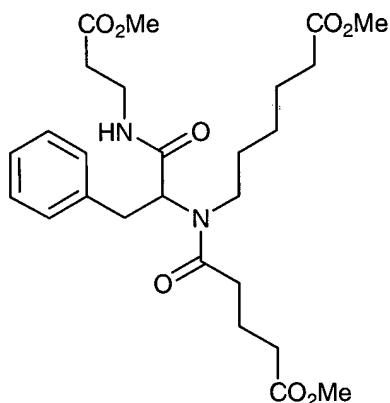
(Erste Generation – selbstgenerierte Kerneinheit)



[0087] Die Verseifung der Methylestergruppen von der Kerneinheit 50 (0.76 g, 1.51 mmol) liefert das Tetracarbonsäurederivat 51 als leicht gelbliches Öl (0.61 g, 90%). DC (Ethylacetat/MeOH/ H_2O 5:2:1) $R_f = 0.36$; ^1H

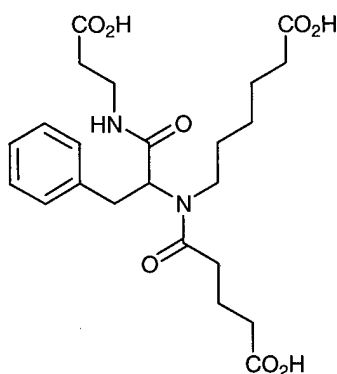
NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ = 1.54-1.62 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.97 (m, 8H, 4 CH₂), 2.29-2.41 (m, 8H, 4 CH₂), 2.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.19-3.42 (m, 4H, 2 CH₂), 4.75 (t, J = 6.6 Hz, 1H, CH) ppm; ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ = 21.38, 21.73, 21.97, 22.95, 25.59, 26.24, 29.44, 30.57, 31.77, 32.24, 32.62, 33.39, 33.66, 33.91, 34.04, 34.40, 39.92, 40.10, 46.48, 59.19, 61.86, 171.90, 172.82, 175.20, 175.74, 176.13, 176.59, 176.66, 176.70, 176.77, 176.81, 176.94 ppm; ESI-MS von C₁₉H₃₀N₂O₁₀ (M+H⁺ = 447.4; M+Na⁺ = 469.6; M-H⁻ = 445.7); IR (ATR) ν = 3324.8, 2944.2, 2833.3, 1708.5 (CO₂H), 1626.2 (Amid), 1543.2, 1412.7, 1201.8, 1018.9 cm⁻¹; HRMS von C₁₉H₃₀N₂O₁₀ [M+Na]⁺ ber. 469.17981 gef. 469.18014.

Methyl N-(6-Methoxy-6-oxohexyl)-N-(5-methoxy-5-oxopentanoyl)phenylalanyl- β -alaninat (52)



[0088] Die Ugi-4CR von Monomethyl Glutarat (2.00 g, 13.7 mmol) mit Phenylacetaldehyd (1.64 g, 13.7 mmol), Methyl 6-Aminohexanoat-Hydrochlorid (2.49 g, 13.7 mmol) und Methyl 3-Isocyanopropionat (1.55 g, 13.7 mmol) liefert die methylestergeschützte Kerneinheit 52 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als gelbliches Öl (1.87 g, 27%). DC (Ethylacetat) R_f = 0.49; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.20-1.63 (m, 4H, 2 CH₂), 1.86-2.00 (m, 4H, 2CH₂), 2.26-2.57 (m, 8H, 4CH₂), 3.02-3.30 (m, 4H, 2 CH₂), 3.45 (q, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 3.66, 3.66, 3.67 (3s, 9H, 3CH₃), 4.79 (br, t, J = 7.4 Hz, 1H, CH), 7.10-7.29 (m, 5H, 5CH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 19.86, 20.33, 24.35, 26.30, 26.92, 29.09, 32.38, 32.87, 32.91, 33.55, 33.67, 33.87, 34.20, 34.98, 46.86, 51.47, 51.50, 51.53, 51.65, 60.57, 126.37, 128.23, 128.79, 137.17, 170.67, 172.11, 173.13, 173.37, 173.47, 173.58, 176.85 ppm; ESI-MS von C₂₆H₃₈N₂O₈ (M+H⁺ = 507.2; M+Na⁺ = 529.3; 2M+Na⁺ = 1036.1; M-H⁻ = 505.4); IR (ATR) ν = 3352.7, 2951.7, 1730.9 (CO₂Me), 1644.3 (Amid), 1530.9, 1436.8, 1367.3, 1196.7, 1172.0, 1062.1, 1024.7, 842.8, 752.0, 701.5 cm⁻¹; HRMS von C₂₆H₃₈N₂O₈ [M+Na]⁺ ber. 529.25259 gef. 529.25267.

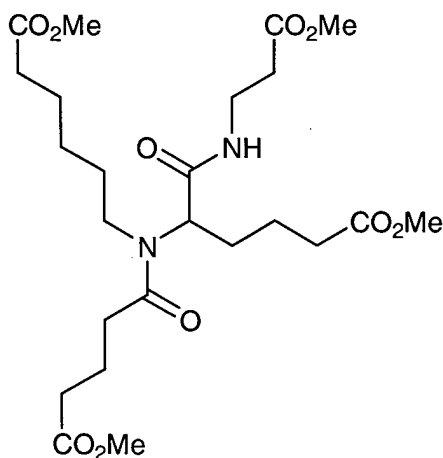
N(4-Carboxybutanoyl)-N-(5-carboxypentyl)phenylalanyl- β -alanin (53)



[0089] Die Verseifung der Methylesterguppen von der Kerneinheit 52 (1.10 g, 2.17 mmol) liefert das Tricarbonsäurederivat 53 als gelbliches Öl (0.97 g, 96%). DC (Ethylacetat/MeOH/H₂O 5:2:1) R_f = 0.59; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ = 1.20-1.64 (m, 4H, 2CH₂), 1.80-1.92 (m, 4H, 2CH₂), 2.22-2.50 (m, 8H, 4CH₂), 3.00-3.32 (m, 4H, 2CH₂), 3.35-3.43 (m, 2H, CH₂), 4.63-4.69 (m, 1H, CH), 7.16-7.29 (m, 5H, 5CH) ppm; ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ = 21.37, 21.69, 25.60, 27.32, 30.05, 33.51, 33.91, 34.30, 34.65, 35.48, 36.41, 62.68, 127.53, 129.37, 130.19, 139.05, 172.38, 174.93, 175.17, 175.26, 176.60, 176.73, 177.21 ppm; ESI-MS von

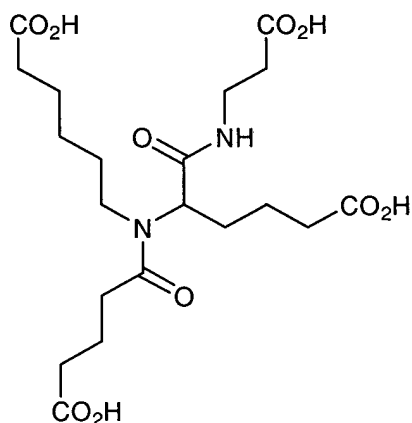
$C_{23}H_{32}N_2O_8$ ($M+H^+ = 465.2$; $M+Na^+ = 487.3$; $2M+Na^+ = 951.8$; $M-H^- = 463.6$); IR (ATR) $\nu = 2940.7, 1703.4$ (CO_2H), $1538.2, 1496.1, 1409.5, 1190.8, 1056.8, 864.9, 752.4, 701.7\text{ cm}^{-1}$; HRMS von $C_{23}H_{32}N_2O_8$ [$M+Na$] $^+$ ber. 487.20563 gef. 487.20562 .

Methyl 6-Methoxy-N-(6-methoxy-6-oxohexyl)-N-(5-methoxy-5-oxopentanoyl)-6-oxonorleucyl- β -alaninat (54)



[0090] Die Ugi-4CR von Monomethyl Glutarat (2.00 g, 13.7 mmol) mit Methyl 5-Oxopentanoat (1.78 g, 13.7 mmol), Methyl 6-Aminohexanoat-Hydrochlorid (2.49 g, 13.7 mmol) und Methyl 3-Isocyanopropionat (1.55 g, 13.7 mmol) liefert die methylestergeschützte Kerneinheit 54 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 9:1) als braunes Öl (1.95 g, 28%). DC (Ethylacetat/MeOH 19:1) $R_f = 0.71$; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 1.23-1.34$ (m, 2H, CH_2), $1.48-1.77$ (m, 8H, $4CH_2$), $1.932.03$ (m, 2H, CH_2), $2.28-2.45$ (m, 8H, $4CH_2$), 2.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 3.22 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, CH_2), $3.42-3.50$ (m, 2H, CH_2), $3.66, 3.67, 3.68, 3.68$ (4s, 12H, $4CH_3$), 4.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CH), 6.99 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) $\delta = 20.27, 20.40, 21.47, 24.30, 26.43, 27.33, 29.44, 32.21, 32.94, 33.09, 33.43, 33.65, 33.68, 34.90, 36.96, 45.20, 51.42, 51.46, 51.49, 51.63, 57.13, 170.86, 171.96, 173.23, 173.37, 173.41, 173.47, 176.37$ ppm; ESI-MS von $C_{24}H_{40}N_2O_{10}$ ($M+H^+ = 517.2$; $M+Na^+ = 539.4$; $2M+Na^+ = 1055.6$; $M-H^- = 515.6$); IR (ATR) $\nu = 3372.9, 2951.5, 2835.4, 1731.4$ (CO_2Me), 1625.5 (Amid), $1533.0, 1437.4, 1367.8, 1198.1, 1173.5, 1024.4, 842.0\text{ cm}^{-1}$; HRMS von $C_{24}H_{40}N_2O_{10}$ [$M+Na$] $^+$ ber. 539.25752 gef. 539.25756 .

N-(4-Carboxybutanoyl)-N-(5-carboxypentyl)-6-oxidanyl-6-oxidanylidenenorleucyl- β -alanin (55)



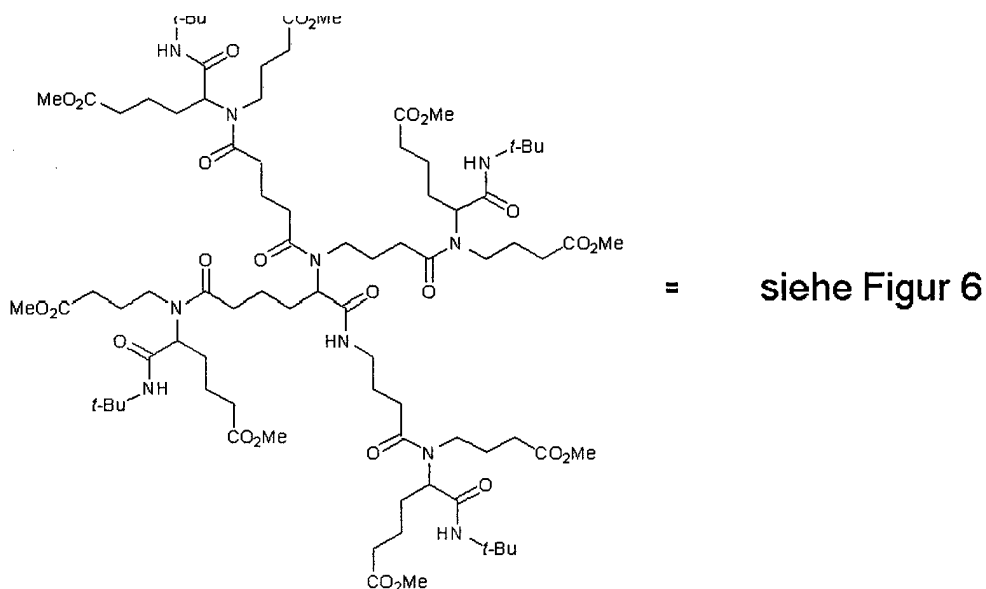
[0091] Die Verseifung der Methylesterguppen von der Kerneinheit 54 (1.87 g, 3.62 mmol) liefert das Tetracarbonsäurederivat 55 als rotbraunes Öl (1.55 g, 93%). DC (Ethylacetat/MeOH/ H_2O 5:2:1) $R_f = 0.40$; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 1.21-1.41$ (m, 2H, CH_2), $1.53-1.75$ (m, 8H, $4CH_2$), $1.84-1.99$ (m, 2H, CH_2), $2.26-2.40$ (m, 8H, $4CH_2$), $2.43-2.55$ (m, 2H, CH_2), $3.10-3.38$ (m, 2H, CH_2), $3.40-3.47$ (m, 2H, CH_2), 4.75 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH) ppm; ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) = $21.39, 21.78, 21.88, 22.86, 25.61, 27.56, 29.26, 30.80, 33.38, 33.93, 34.00, 34.39, 34.44, 34.76, 36.45, 47.08, 59.02, 172.81, 175.04, 175.14, 175.56, 176.64, 176.85, 177.28$ ppm; ESI-MS von $C_{20}H_{32}N_2O_{10}$ ($M+H^+ = 461.3$; $M+Na^+ = 483.0$; $M-H^- = 459.5$); IR (ATR) $\nu = 3338.5, 2944.2, 2834.3,$

1708.7 (CO₂H), 1662.7, 1621.8 (Amid), 1537.6, 1410.4, 1198.4, 1019.5 cm⁻¹; HRMS von C₂₀H₃₂N₂O₁₀ [M+Na]⁺ ber. 483.19547 gef. 483.19500.

Divergenter Aufbau von Dendrimeren durch U_{GI}-4CRs

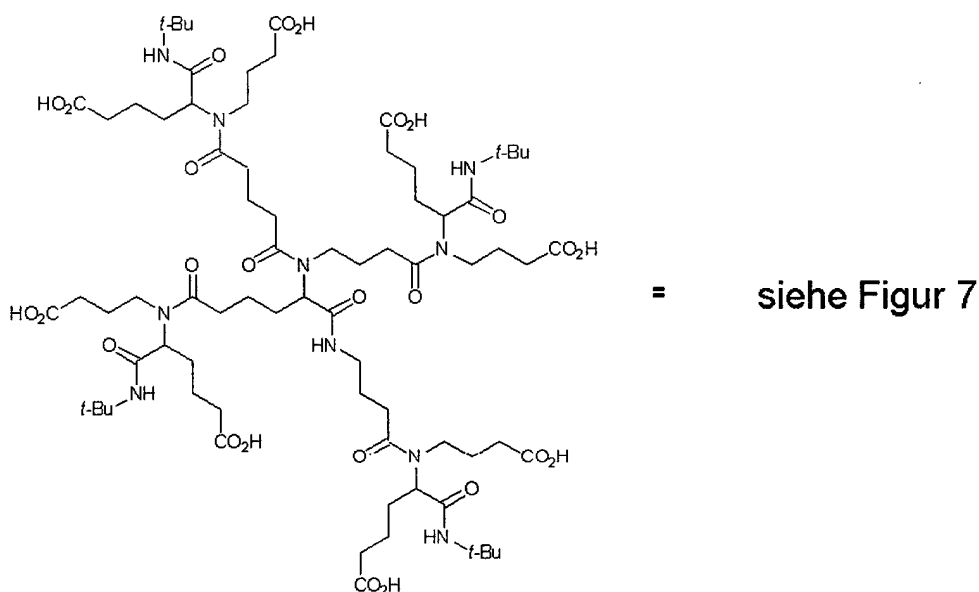
Darstellung von Dendrimeren der ersten Generation

Methylestergeschützte zweite Generation (1→2-Verzweigung) (60)



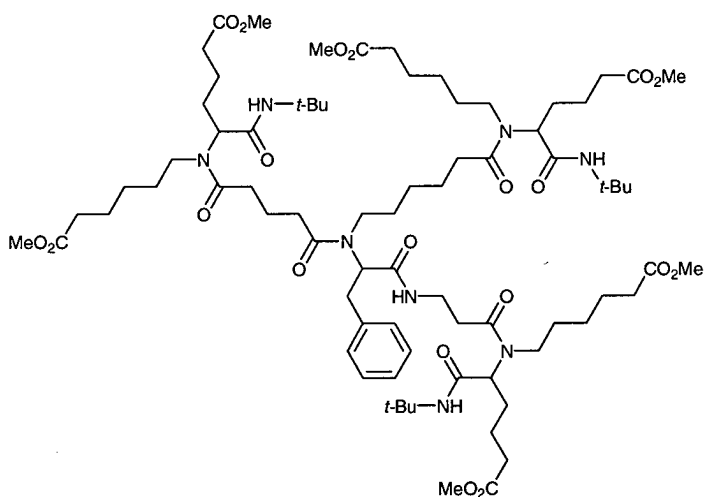
[0092] Die vierfache Ugi-4CR der Tetracarbonsäurekerneinheit 51 (0.84 g, 1.88 mmol) mit Überschüssen an Methyl 5-Oxopentanoat (2.94 g, 22.6 mmol), Methyl 4-Aminobutyrat-Hydrochlorid (3.47 g, 22.6 mmol) und t-Butylisocyanid (1.88 g, 22.6 mmol) liefert die methylestergeschützte zweite Generation 60 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als leicht gelbliches Öl (2.12 g, 66%). DC (Ethylacetat/MeOH 19:1) R_f = 0.64; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.24-1.37 (m, 36H, 12CH₃), 1.52-1.90 (m, 38H, 19CH₂), 2.26-2.63 (m, 24H, 12CH₂), 3.25-3.41 (m, 10H, 5 CH₂), 3.62-3.68 (m, 24H, 8CH₃), 4.70-4.83 (m, 5H, 5CH), 6.46-6.50 (m, 5H, 5NH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 21.00, 21.47, 24.74, 27.38, 28.50, 28.66, 30.83, 30.95, 33.50, 43.65, 50.89, 51.45, 51.64, 53.38, 56.98, 60.24, 169.90, 172.70, 173.25, 173.70 ppm; ESI-MS von C₈₃H₁₄₂N₁₀O₂₆ (M+H⁺ = 1697.4; M+Na⁺ = 1718.2; M+2Na²⁺ = 870.9; M-H⁻ = 1694.8; M+Cl⁻ = 1730.6); IR (ATR) ν = 3318.6, 2953.9, 2246.8, 1731.7 (CO₂Me), 1673.3 (Amid), 1624.1 (Amid), 1532.8, 1435.2, 1363.8, 1258.6, 1196.9, 1168.3, 1076.3, 918.0, 728.1 cm⁻¹; HRMS von C₈₃H₁₄₂N₁₀O₂₆ exakte Masse = 1695.00967 m/z (z = 2) [M+2Na]²⁺ ber. 870.49461, gef. 870.49746.

Zweite Generation als Octacarbonsäure (61)



[0093] Die Verseifung der Methylestergruppen von der zweiten Generation 60 (2.00 g, 1.18 mmol) liefert das Octacarbonsäurederivat 61 als farblosen Feststoff (1.74 g, 93%). DC (Ethylacetat/MeOH/H₂O 2:2:1) R_f = 0.80; Smp. 75–76°C (Ethylacetat); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ = 1.21–1.39 (m, 36H, 12CH₃), 1.53–1.94 (m, 38H, 19 CH₂), 2.24–2.54 (m, 24H, 12CH₂), 3.24–3.39 (m, 10H, 5CH₂), 4.75–4.78 (m, 5H, 5CH) ppm; ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ = 22.76, 22.90, 25.28, 26.30, 28.85, 29.43, 31.77, 32.69, 33.87, 34.39, 45.51, 52.20, 52.52, 58.97, 61.78, 171.95, 176.05, 176.54, 176.67 ppm; ESI-MS von C₇₅H₁₂₆N₁₀O₂₆ (M+H⁺ = 1585.4; M+Na⁺ = 1606.0; M-H⁻ = 1582.1, M+2Na²⁺ = 814.7, M-H²⁻ = 791.0); IR (ATR) ν = 3335.3, 2964.2, 1713.2 (CO₂H), 1620.4 (Amid), 1538.9, 1455.3, 1417.4, 1365.9, 1218.4, 1027.2, 864.6, 754.3 cm⁻¹; HRMS von C₇₅H₁₂₆N₁₀O₂₆ exakte Masse 1582.88447 m/z (z = 2) [M-2H]²⁻ ber. 790.43441, gef. 790.43280.

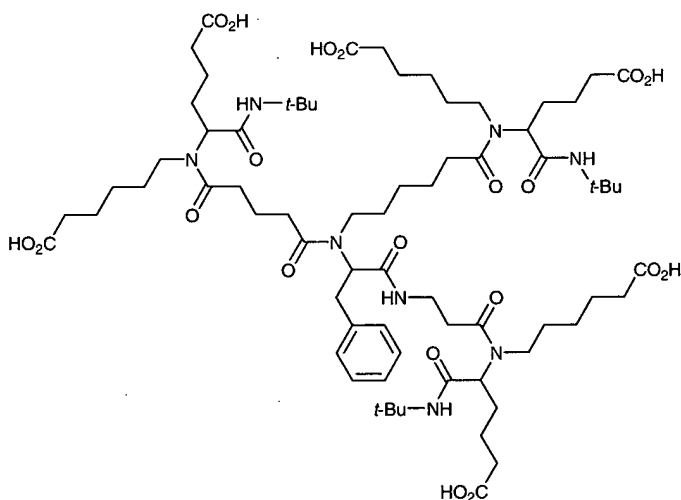
Methylestergeschützte zweite Generation (1→2-Verzweigung) (62)



[0094] Die dreifache Ugi-4CR der Tricarbonsäurekereinheit 53 (0.18 g, 0.38 mmol) mit Überschüssen an Methyl 5-Oxopentanoat (0.45 g, 3.42 mmol), Methyl 6-Aminohexanoat-Hydrochlorid (0.62 g, 3.42 mmol) und t-Butylisocyanid (0.28 g, 3.42 mmol) liefert die methylestergeschützte zweite Generation 62 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als gelbliches Öl (0.36 g, 64%). DC (Ethylacetat/MeOH 19:1) R_f = 0.64; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.24–1.94 (m, 65H, 9CH₃, 19CH₂), 2.25–2.41 (m, 20H, 10CH₂), 3.19–3.30 (m, 12H, 6CH₂), 3.65, 3.66, 3.67 (3s, 18H, 6CH₃), 4.65–4.80 (m, 4H, 4CH), 6.40–6.62 (m, 4H, 4NH),

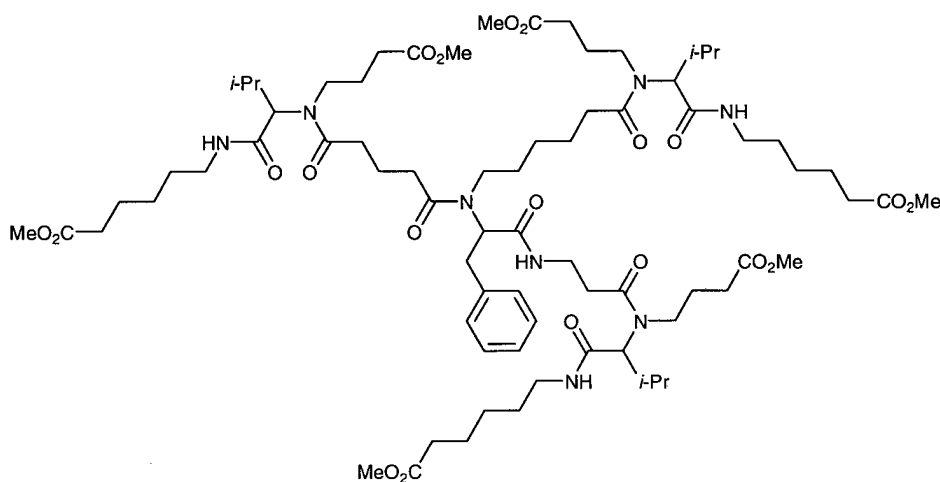
7.16-7.24 (m, 5H, 5CH) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 21.49, 24.39, 24.58, 25.03, 26.54, 26.84, 27.35, 27.54, 28.55, 29.69, 32.68, 33.26, 33.51, 33.77, 44.57, 50.85, 50.91, 51.46, 53.39, 57.22, 128.17, 128.82, 169.68, 169.95, 173.30, 173.50, 173.78 ppm; ESI-MS von $\text{C}_{77}\text{H}_{128}\text{N}_8\text{O}_{20}$ ($\text{M}+\text{H}^+$ = 1486.3; $\text{M}+\text{Na}^+$ = 1509.2; $\text{M}+2\text{Na}^{2+}$ = 766.2; $\text{M}-\text{H}^-$ = 1484.3); IR (ATR) ν = 3316.5, 2950.8, 2867.1, 1732.2 (CO_2Me), 1677.0 (Amid), 1622.5 (Amid), 1536.6, 1453.6, 1435.3, 1364.0, 1198.0, 1171.0, 1077.0, 1009.7, 883.2, 752.9, 702.3 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{77}\text{H}_{128}\text{N}_8\text{O}_{20}$ exakte Masse = 1484.92449 m/z ($z = 2$) [$\text{M}+2\text{Na}$] $^{2+}$ ber. 765.45202, gef. 765.45117.

Zweite Generation als Hexacarbonsäure (63)



[0095] Die Verseifung der Methylestergruppen von der zweiten Generation 62 (0.18 g, 0.12 mmol) liefert das Hexacarbonsäurederivat 63 als farbloses Öl (0.15 g, 93%). DC (Ethylacetat/MeOH/ H_2O 3:2:1) R_f = 0.81; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ = 1.25-1.88 (m, 65H, 9 H_3 , 19 CH_2), 2.26-2.64 (m, 20H, 10 CH_2), 3.13-3.54 (m, 12H, 6 CH_2), 4.73-4.76 (m, 4H, 4CH), 7.16-7.24 (m, 5H, 5CH) ppm; ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ = 22.73, 24.21, 25.65, 25.77, 27.57, 27.84, 28.82, 29.38, 31.00, 34.39, 34.80, 46.25, 52.15, 59.06, 129.54, 130.38, 172.21, 176.75, 176.90, 177.25 ppm; ESI-MS von $\text{C}_{71}\text{H}_{116}\text{N}_8\text{O}_{20}$ ($\text{M}+\text{H}^+$ = 1402.2; $\text{M}+\text{Na}^+$ = 1424.4; $\text{M}-\text{H}^-$ = 1400.3); IR (ATR) ν = 3331.5, 2941.6, 2831.5, 1713.0 (CO_2H), 1661.5 (Amid), 1621.0 (Amid), 1541.6, 1455.1, 1425.6, 1366.1, 1221.4, 1090.1, 1022.1 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{71}\text{H}_{116}\text{N}_8\text{O}_{20}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 1423.82036, gef. 1423.81896.

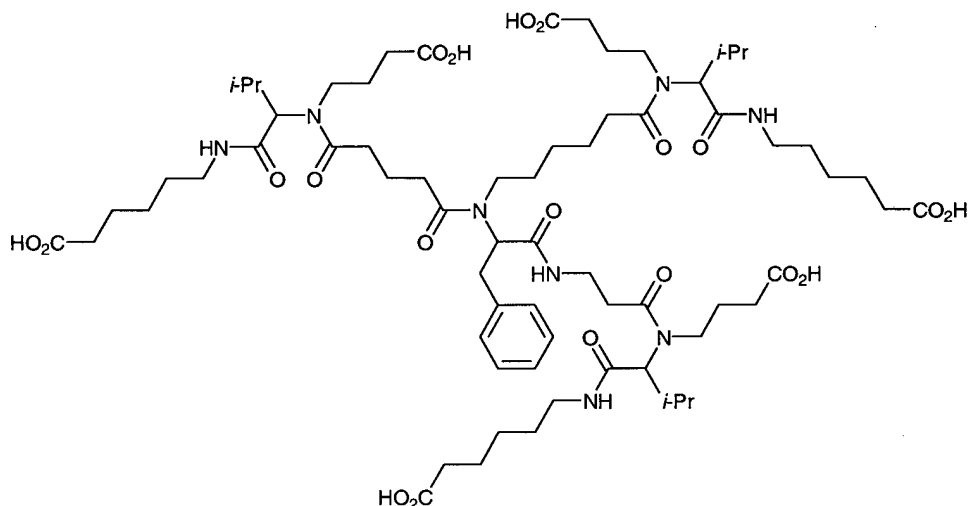
Methylestergeschützte zweite Generation (1→2-Verzweigung) (64)



[0096] Die dreifache Ugi-4CR der Tricarbonsäurekereinheit 53 (0.18 g, 0.38 mmol) mit Überschüssen an Isobutyraldehyd (0.25 g, 3.42 mmol), Methyl 4-Aminobutyrat-Hydrochlorid (0.53 g, 3.42 mmol) und Methyl 6-Isocyanohexanoat (0.53 g, 3.42 mmol) liefert die methylestergeschützte zweite Generation 64 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als farbloses Öl (0.35 g, 63%). DC (Ethylacetat/MeOH 19:1) R_f = 0.49; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 0.74-0.99 (m, 18H, 6 CH_3), 1.21-1.95 (m, 32H, 16 CH_2),

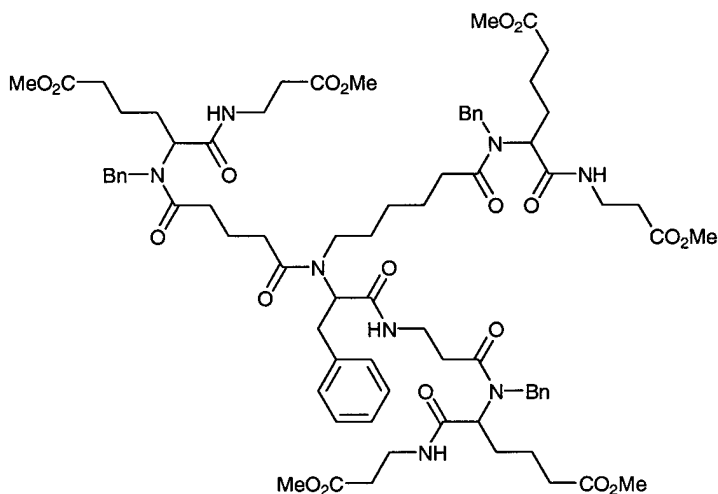
2.27-2.65 (m, 23H, 10CH₂, 3CH), 3.15-3.59 (m, 18H, 9CH₂), 3.65, 3.67, 3.68 (3s, 18H, 6CH₃), 4.06-4.40 (m, 4H, 4CH), 6.67-7.05 (m, 4H, 4NH), 7.17-7.26 (m, 5H, 5CH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 18.84, 19.77, 24.44, 26.29, 26.33, 29.03, 30.77, 30.92, 33.80, 38.92, 39.00, 51.39, 51.63, 128.15, 128.77, 172.64, 172.84, 173.63 ppm; ESI-MS von C₇₄H₁₂₂N₈O₂₀ (M+H⁺ = 1444.1; M+Na⁺ = 1466.3; M+2Na²⁺ = 744.6; M-H⁻ = 1442.3; M+Cl⁻ = 1478.6); IR (ATR) ν = 3307.2, 2949.9, 2870.9, 1732.1 (CO₂Me), 1621.1 (Amid), 1537.8, 1435.3, 1366.8, 1196.3, 1162.4, 1102.1, 1029.3, 924.9, 865.9, 731.9, 701.0 cm⁻¹; HRMS von C₇₄H₁₂₂N₈O₂₀ exakte Masse = 1442.87754 m/z (z = 2) [M+2Na]²⁺ ber. 744.42854, gef. 744.42727.

Zweite Generation als Hexacarbonsäure (65)



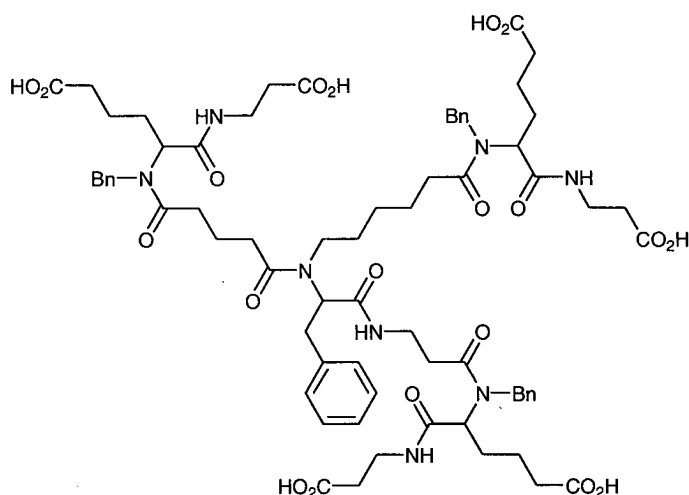
[0097] Die Verseifung der Methylestergruppen von der zweiten Generation 64 (0.20 g, 0.14 mmol) liefert das Hexacarbonsäurederivat 65 als farbloses Öl (0.17 g, 91%). DC (Ethylacetat/MeOH/H₂O 3:2:1) R_f = 0.76; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ = 0.80-0.97 (m, 18H, 6CH₃), 1.31-1.81 (m, 32H, 16CH₂), 2.22-2.67 (m, 23H, 10CH₂, 3CH), 3.15-3.68 (m, 18H, 9CH₂), 4.49-4.51 (m, 4H, 4CH), 7.19-7.26 (m, 5H, 5CH) ppm; ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ = 19.19, 19.29, 20.01, 20.74, 24.21, 24.73, 25.66, 26.16, 26.49, 27.51, 28.17, 29.14, 29.86, 30.69, 31.93, 32.80, 33.54, 34.79, 37.01, 40.12, 43.69, 45.56, 64.81, 67.76, 127.69, 129.57, 130.37, 130.59, 171.64, 172.44, 172.56, 175.50, 176.18, 176.29, 176.75, 177.34 ppm; ESI-MS von C₆₈H₁₁₀N₈O₂₀ (M+H⁺ = 1359.9; M+Na⁺ = 1382.5; M-H⁻ = 1358.6); IR (ATR) ν = 3306.9, 2940.2, 2831.6, 1712.4 (CO₂H), 1620.5 (Amid), 1549.0, 1418.0, 1372.9, 1197.7, 1165.3, 1088.8, 1022.4, 701.6 cm⁻¹; HRMS von C₆₈H₁₁₀N₈O₂₀ [M+Na]⁺ ber. 1381.77341, gef. 1381.77333.

Methylestergeschützte zweite Generation (1→2-Verzweigung) (66)



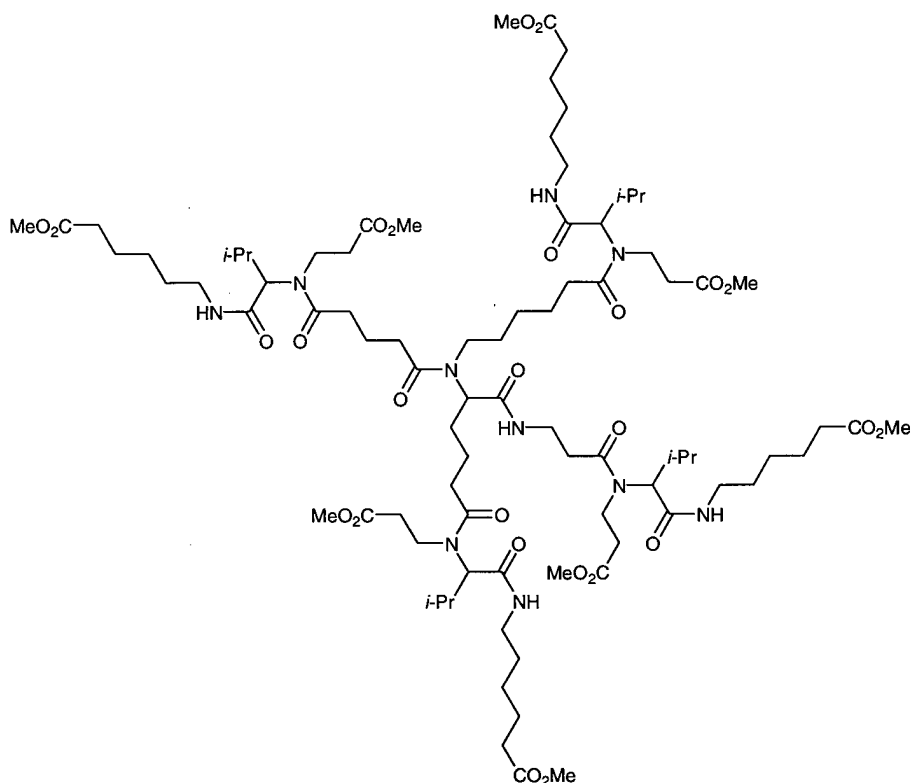
[0098] Die dreifache Ugi-4CR der Tricarbonsäurekereinheit 53 (0.18 g, 0.39 mmol) mit Überschüssen an Methyl 5-Oxopentanoat (0.46 g, 3.51 mmol), Benzylamin (0.38 g, 3.51 mmol) und Methyl 3-Isocyanopropionat (0.40 g, 3.51 mmol) liefert die methylestergeschützte zweite Generation 66 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als leicht gelbliches Öl (0.39 g, 68%). DC (Ethylacetat/MeOH 19:1) $R_f = 0.47$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 1.13\text{--}2.57$ (m, 40H, 20CH_2), $2.91\text{--}3.51$ (m, 12H, 6CH_2), $3.60\text{--}3.69$ (m, 18H, 6CH_3), $4.42\text{--}4.89$ (m, 10H, 3CH_2 , 4CH), $6.83\text{--}6.98$ (m, 4H, 4NH), $7.12\text{--}7.31$ (m, 20H, 20CH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 21.66, 24.60, 27.86, 33.48, 33.72, 34.19, 34.90, 35.13, 48.25, 51.45, 51.66, 53.42, 57.18, 125.78, 125.86, 126.27, 127.19, 128.21, 128.53, 136.95, 137.23, 170.10, 172.08, 173.24, 174.53$ ppm; ESI-MS von $\text{C}_{77}\text{H}_{104}\text{N}_8\text{O}_{20}$ ($\text{M}+\text{Na}^+ = 1484.0$; $\text{M}+2\text{Na}^{2+} = 754.3$); IR (ATR) $\nu = 3314.6, 2949.9, 1731.8$ (CO_2Me), 1625.5 (Amid), $1531.8, 1496.5, 1436.8, 1364.4, 1196.8, 1172.9, 1076.6, 1027.0, 918.3, 886.3, 729.6, 698.7$ cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{77}\text{H}_{104}\text{N}_8\text{O}_{20}$ exakte Masse = 1460.73669 m/z ($z = 2$) [$\text{M}+2\text{Na}$] $^{2+}$ ber. 753.35812 , gef. 753.35629 .

Zweite Generation als Hexacarbonsäure (67)



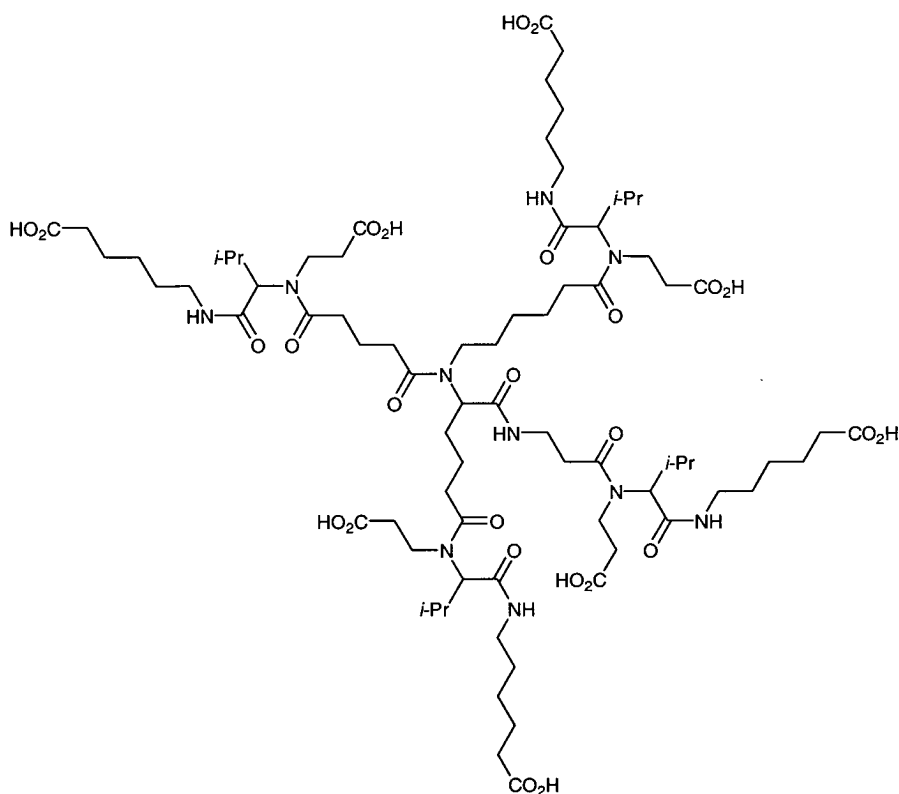
[0099] Die Verseifung der Methylestergruppen von der zweiten Generation 66 (0.25 g, 0.17 mmol) liefert das Hexacarbonsäurederivat 67 als farblosen Feststoff (0.21 g, 92%). DC (Ethylacetat/MeOH/ H_2O 3:2:1) $R_f = 0.72$; Smp. $84\text{--}85^\circ\text{C}$ (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) $\delta = 0.96\text{--}2.51$ (m, 40H, 20CH_2), $2.96\text{--}3.48$ (m, 12H, 6CH_2), $4.35\text{--}4.78$ (m, 10H, 3CH_2 , 4CH), $7.12\text{--}7.33$ (m, 20H, 20CH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) $\delta = 22.74, 22.81, 25.88, 27.39, 29.64, 29.84, 30.72, 33.97, 34.28, 34.34, 34.55, 36.32, 36.55, 36.79, 58.57, 61.92, 127.41, 127.49, 127.64, 127.91, 128.42, 128.54, 129.29, 129.51, 129.82, 130.37, 130.61, 138.76, 138.84, 139.12, 139.18, 172.45, 175.17, 175.51, 176.41, 176.71, 176.88$ ppm; ESI-MS von $\text{C}_{71}\text{H}_{92}\text{N}_8\text{O}_{20}$ ($\text{M}+\text{H}^+ = 1378.1$; $\text{M}+\text{Na}^+ = 1399.9$; $\text{M}-\text{H}^- = 1376.3$); IR (ATR) $\nu = 2940.3, 1715.6$ (CO_2H), 1622.1 (Amid), $1538.5, 1496.6, 1451.4, 1417.4, 1364.0, 1196.0, 1077.2, 1029.1, 862.2, 732.6, 700.5$ cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{71}\text{H}_{92}\text{N}_8\text{O}_{20}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ber. 1399.63256 , gef. 1399.63316 .

Methylestergeschützte zweite Generation (1→2-Verzweigung) (68)



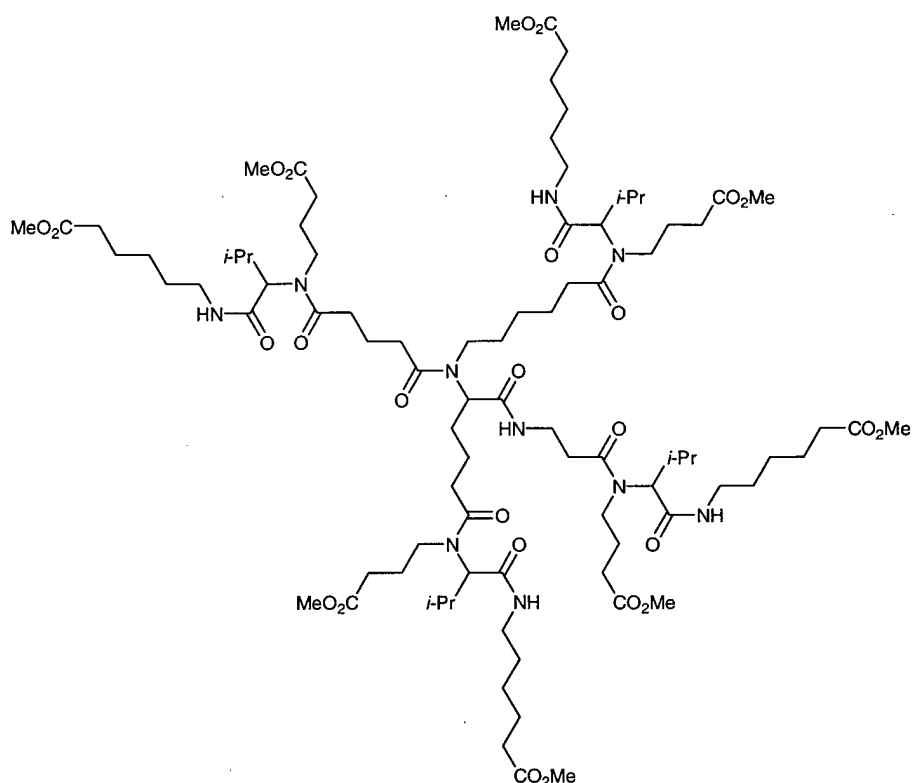
[0100] Die vierfache Ugi-4CR der Tetracarbonsäurekerneinheit 55 (0.18 g, 0.38 mmol) mit Überschüssen an Isobutyraldehyd (0.33 g, 4.56 mmol), Methyl 3-Aminopropionat-Hydrochlorid (0.64 g, 4.56 mmol) und Methyl 6-Isocyanohexanoat (0.71 g, 4.56 mmol) liefert die methylestergeschützte zweite Generation 68 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als leicht gelbliches Öl (0.37 g, 57%). DC (Ethylacetat/MeOH 19:1) $R_f = 0.46$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0.79\text{-}0.96$ (m, 24H, 8 CH_3), 1.24-1.68 (m, 36H, 18 CH_2), 1.97-2.74 (m, 30H, 13 CH_2 , 4CH), 3.12-3.59 (m, 20H, 10 CH_2), 3.66, 3.68 (2s, 24H, 8 CH_3), 4.08-4.41 (m, 5H, 5CH), 6.73-6.98 (m, 5H, 5NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 18.80, 19.75, 24.45, 26.31, 29.05, 32.47, 33.57, 33.80, 39.00, 51.42, 51.74, 53.41, 170.46, 171.15, 173.63$ ppm; ESI-MS von $\text{O}_{84}\text{H}_{144}\text{N}_{10}\text{O}_{26}$ ($\text{M}+\text{Na}^+ = 1732.6$; $\text{M}+2\text{Na}^{2+} = 877.6$; $\text{M}-\text{H}^- = 1708.7$; $\text{M}+\text{Cl}^- = 1744.7$); IR (ATR) $\nu = 3317.4, 2951.8, 2871.0, 1731.9$ (CO_2Me), 1624.8 (Amid), 1537.4, 1434.7, 1370.2, 1196.2, 1163.3, 987.2, 850.7 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{84}\text{H}_{144}\text{N}_{10}\text{O}_{26}$ exakte Masse = 1709.02532 m/z ($z = 2$) [$\text{M}+2\text{Na}$] $^{2+}$ ber. 877.50243, gef. 877.50363.

Zweite Generation als Octacarbonsäure (69)



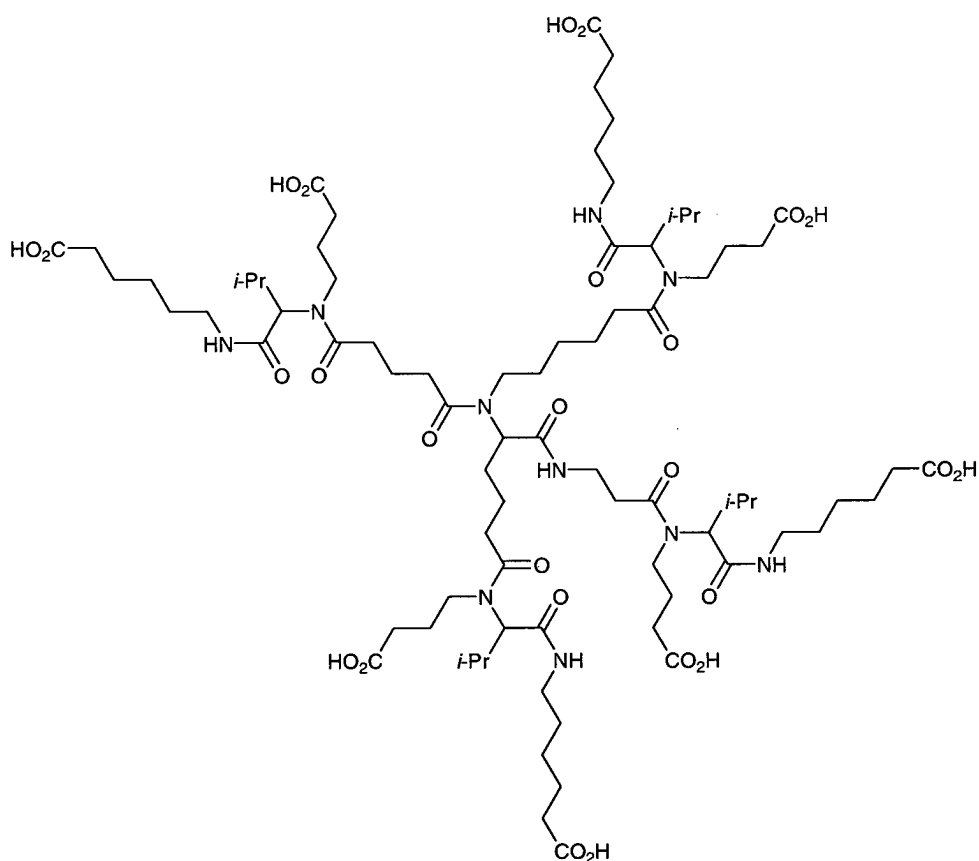
[0101] Die Verseifung der Methylestergruppen von der zweiten Generation 68 (0.25 g, 0.15 mmol) liefert das Octacarbonsäurederivat 69 als farblosen Feststoff (0.23 g, 96%). DC (Ethylacetat/MeOH/H₂O 3:2:1) R_f = 0.48; Smp. 70–71°C (Ethylacetat); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ = 0.81-0.97 (m, 24H, 8CH₃), 1.21-1.99 (m, 36H, 18CH₂), 2.27-2.61 (m, 30H, 13CH₂, 4CH), 3.10-3.94 (m, 20H, 10CH₂), 4.46-4.49 (m, 5H, 5CH) ppm; ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ = 19.36, 19.78, 20.10, 25.70, 27.52, 27.56, 28.22, 29.23, 29.88, 30.92, 33.30, 33.79, 34.19, 34.78, 40.16, 41.91, 64.88, 67.51, 171.42, 172.30, 174.13, 174.26, 175.26, 177.12 ppm; ESI-MS von C₇₆H₁₂₈N₁₀O₂₆ (M+H⁺ = 1597.3; M+Na⁺ = 1620.0; M+2Na²⁺ = 820.6; M-H⁻ = 1596.5); IR (ATR) ν = 3344.5, 2942.1, 2833.4, 1712.1 (CO₂H), 1622.4 (Amid), 1556.0, 1422.2, 1202.4, 1117.7, 1021.0 cm⁻¹; HRMS von C₇₆H₁₂₈N₁₀O₂₆ [M+Na]⁺ ber. 1619.88990, gef. 1619.89041.

Methylestergeschützte zweite Generation (1→2-Verzweigung) (70)



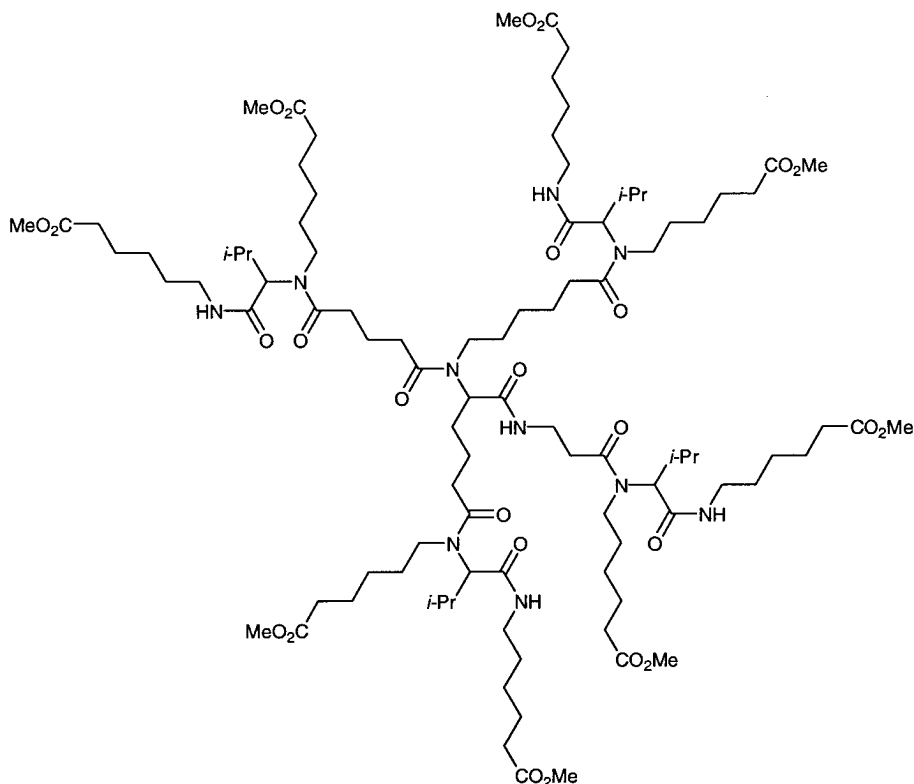
[0102] Die vierfache Ugi-4CR der Tetracarbonsäurekerneinheit 55 (0.18 g, 0.39 mmol) mit Überschüssen an Isobutyraldehyd (0.34 g, 4.68 mmol), Methyl 4-Aminobutyrat-Hydrochlorid (0.72 g, 4.68 mmol) und Methyl 6-Isocyanohexanoat (0.73 g, 4.68 mmol) liefert die methylestergeschützte zweite Generation 70 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als leicht gelbliches Öl (0.47 g, 68%). DC (Ethylacetat/MeOH 19:1) $R_f = 0.48$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0.78\text{--}0.96$ (m, 24H, 8 CH_3), 1.24–2.05 (m, 44H, 22 CH_2), 2.25–2.63 (m, 30H, 13 CH_2 , 4CH), 3.12–3.41 (m, 20H, 10 CH_2), 3.66, 3.68 (2s, 24H, 8 CH_3), 4.12–4.40 (m, 5H, 5CH), 6.75–6.98 (m, 5H, 5NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 18.92, 19.82, 24.49, 26.35, 29.09, 30.95, 32.90, 33.86, 39.00, 51.44, 51.68, 53.42, 170.59, 172.91, 173.68$ ppm; ESI-MS von $\text{C}_{88}\text{H}_{152}\text{N}_{10}\text{O}_{26}$ ($\text{M}+\text{H}^+ = 1767.1$; $\text{M}+\text{Na}^+ = 1789.4$; $\text{M}+2\text{Na}^{2+} = 905.7$; $\text{M}-\text{H}^- = 1764.5$); IR (ATR) $\nu = 3308.2, 3072.4, 2951.6, 2871.1, 1731.9$ (CO_2Me), 1621.0 (Amid), 1537.2, 1434.9, 1366.6, 1195.8, 1160.6, 1027.2, 923.6, 865.5, 731.1 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{88}\text{H}_{152}\text{N}_{10}\text{O}_{26}$ exakte Masse = 1765.08793 m/z ($z = 2$) [$\text{M}+2\text{Na}$] $^{2+}$ ber. 905.53373, gef. 905.53281.

Zweite Generation als Octacarbonsäure (71)



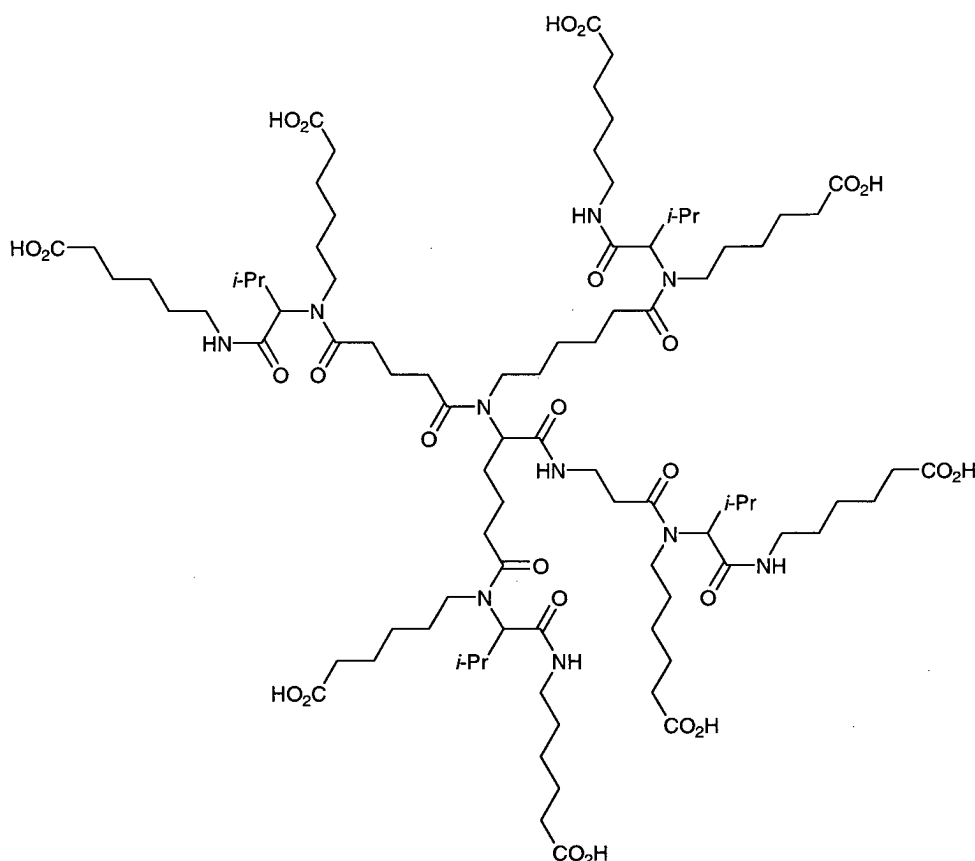
[0103] Die Verseifung der Methylestergruppen von der zweiten Generation 70 (0.36 g, 0.21 mmol) liefert das Octacarbonsäurederivat 71 als farblosen Feststoff (0.32 g, 94%). DC (Ethylacetat/MeOH/H₂O 3:2:1) R_f = 0.50; Smp. 67–68°C (Ethylacetat); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ = 0.80-1.05 (m, 24H, 8CH₃), 1.29-2.07 (m, 44H, 22CH₂), 2.22-2.73 (m, 30H, 13CH₂, 4CH), 3.15-3.63 (m, 20H, 10CH₂), 4.49-4.52 (m, 5H, 5CH) ppm; ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ = 19.35, 19.86, 20.07, 24.25, 24.75, 25.69, 26.15, 27.51, 27.84, 28.19, 29.15, 29.88, 30.93, 31.84, 31.92, 32.81, 33.80, 34.13, 34.80, 40.13, 45.49, 64.66, 67.64, 171.41, 172.18, 172.29, 175.91, 176.05, 176.53, 177.08 ppm; ESI-MS von C₈₀H₁₃₆N₁₀O₂₆ (M+H⁺ = 1655.5; M+Na⁺ = 1676.0; M+2Na²⁺ = 847.3; M-H⁻ = 1653.8); IR (ATR) ν = 3326.8, 2939.2, 1712.4 (CO₂H), 1619.9 (Amid), 1552.5, 1417.8, 1373.1, 1273.5, 1197.4, 1164.9, 1088.5, 1022.4 cm⁻¹; HRMS von C₈₀H₁₃₆N₁₀O₂₆ [M+Na]⁺ ber. 1675.95249, gef. 1675.95060.

Methylestergeschützte zweite Generation (1→2-Verzweigung) (72)



[0104] Die vierfache Ugi-4CR der Tetracarbonsäurekerneinheit 55 (0.18 g, 0.39 mmol) mit Überschüssen an Isobutyraldehyd (0.34 g, 4.68 mmol), Methyl 6-Aminohexanoat-Hydrochlorid (0.85 g, 4.68 mmol) und Methyl 6-Isocyanohexanoat (0.73 g, 4.68 mmol) liefert die methylestergeschützte zweite Generation 72 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als leicht gelbliches Öl (0.49 g, 67%). DC (Ethylacetat/MeOH 19:1) $R_f = 0.47$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0.78\text{--}0.99$ (m, 24H, 8 CH_3), 1.21–1.65 (m, 58H, 29 CH_2), 2.00–2.69 (m, 32H, 14 CH_2 , 4CH), 3.12–3.42 (m, 20H, 10 CH_2), 3.65, 3.66 (2s, 24H, 8 CH_3), 4.08–4.20 (m, 5H, 5CH), 6.89–7.06 (m, 5H, 5NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 17.55, 18.90, 19.59, 19.74, 24.32, 24.42, 24.61, 26.26, 26.38, 26.47, 26.61, 26.93, 29.01, 29.17, 29.40, 29.79, 31.11, 33.77, 38.43, 38.88, 49.24, 51.34, 51.39, 53.37, 68.38, 170.50, 173.47, 173.57$ ppm; ESI-MS von $\text{C}_{96}\text{H}_{168}\text{N}_{10}\text{O}_{26}$ ($\text{M}+\text{H}^+ = 1878.5$; $\text{M}+\text{Na}^+ = 1901.3$; $\text{M}+2\text{Na}^{2+} = 961.9$; $\text{M}+\text{Cl}^- = 1913.9$); IR (ATR) $\nu = 3307.6, 2936.1, 2867.3, 1732.3$ (CO_2Me), 1672.4, 1621.2 (Amid), 1537.2, 1434.9, 1367.3, 1196.1, 1163.0, 1100.7, 1010.2, 854.7, 731.7 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{96}\text{H}_{168}\text{N}_{10}\text{O}_{26}$ exakte Masse = 1877.21313 m/z ($z = 2$) [$\text{M}+2\text{Na}$] $^{2+}$ ber. 961.59633, gef. 961.59395.

Zweite Generation als Octacarbonsäure (73)



[0105] Die Verseifung der Methylestergruppen von der zweiten Generation 72 (0.38 g, 0.20 mmol) liefert das Octacarbonsäurederivat 73 als farbloses Öl (0.33 g, 94%). DC (Ethylacetat/MeOH/H₂O 3:2:1) $R_f = 0.61$; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) $\delta = 0.80-1.00$ (m, 24H, 8CH₃), 1.13-1.99 (m, 60H, 30CH₂), 2.15-2.71 (m, 30H, 13CH₂, 4CH), 3.15-3.82 (m, 20H, 10CH₂), 4.47-4.50 (m, 5H, 5CH) ppm; ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) $\delta = 19.30, 19.82, 20.04, 25.57, 25.67, 25.76, 26.48, 27.53, 27.82, 28.19, 28.66, 29.11, 29.88, 30.65, 33.83, 34.26, 34.79, 40.13, 46.20, 54.82, 64.94, 67.68, 172.42, 172.56, 176.02, 177.27$ ppm; ESI-MS von C₈₈H₁₅₂N₁₀O₂₆ (M+H⁺ = 1766.2; M+Na⁺ = 1788.4; M+2Na²⁺ = 905.8; M-H⁻ = 1764.5); IR (ATR) $\nu = 3330.6, 2937.1, 2870.1, 1712.5$ (CO₂H), 1615.1 (Amid), 1548.6, 1421.5, 1372.2, 1232.2, 1089.2, 1024.0, 850.3, 731.0 cm⁻¹; HRMS von C₈₈H₁₅₂N₁₀O₂₆ [M+Na]⁺ ber. 1788.07770, gef. 1788.07978.

Darstellung von Dendrimeren der dritten Generation

Methylestergeschützte dritte Generation (80)

siehe [Fig. 8](#)

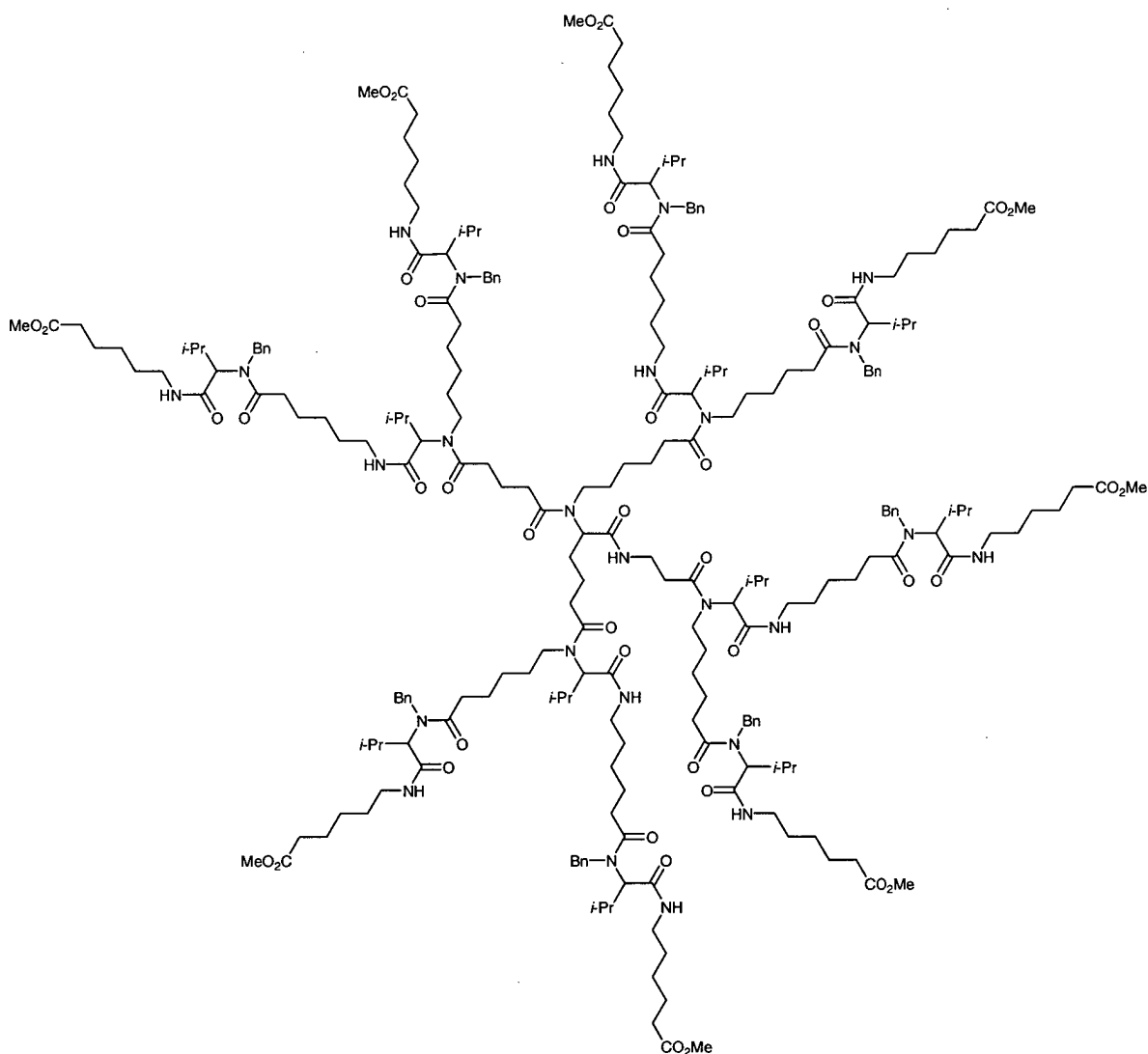
[0106] Die achtfache Ugi-4CR der Octacarbonsäure als zweite Generation 53 (0.40 g, 0.25 mmol) mit Überschüssen an Methyl 5-Oxopentanoat (1.31 g, 10.1 mmol), Methyl 4-Aminobutyrat-Hydrochlorid (1.55 g, 10.1 mmol) und t-Butylisocyanid (0.84 g, 10.1 mmol) liefert die methylestergeschützte dritte Generation 80 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 9:1) $R_f = 0.79$; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) $\delta = 1.23-1.35$ (m, 108H, 36CH₃), 1.54-2.51 (m, 142H, 71CH₂), 3.28-3.36 (m, 26H, 13CH₂), 3.66-3.68 (m, 48H, 16CH₃), 4.67-4.88 (m, 13H, 13CH), 6.40-6.77 (m, 13H, 13NH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) $\delta = 20.97, 21.42, 22.14, 24.70, 25.34, 27.29, 28.45, 28.60, 30.29, 30.80, 31.85, 32.88, 32.99, 33.44, 43.62, 47.97, 50.20, 50.80, 51.38, 51.58, 53.36, 56.94, 169.86, 172.61, 172.72, 173.15, 173.38, 173.46, 173.68$ ppm; ESI-MS von C₂₀₃H₃₅₀N₂₆O₅₈ (M+2Na²⁺ = 2064.8; M+3Na³⁺ = 1384.8; M+2Cl²⁻ = 2077.1); IR (ATR) $\nu = 3323.0, 2954.8, 2248.1, 1731.7$ (CO₂Me), 1673.0 (Amid), 1624.8 (Amid), 1536.6, 1453.6, 1435.5, 1416.1, 1364.0, 1258.7, 1197.9, 1170.1, 1073.8, 914.1, 726.6 cm⁻¹; HRMS von C₂₀₃H₃₅₀N₂₆O₅₈ exakte Masse = 4080.52373 m/z (z = 3) [M+4H]³⁺ ber. 1361.51835 gef. 1361.51388; MALDITOF-MS von C₂₀₃H₃₅₀N₂₆O₅₈ [M+Na]⁺ ber. 4103.514 gef. 4102.949; [M+K]⁺ ber. 4119.487 gef. 4118.936.

Dritte Generation als Polycarbonsäure (81)

siehe [Fig. 9](#)

[0107] Die Verseifung der Methylestergruppen von der dritten Generation 80 (0.86 g, 0.21 mmol) liefert das Polycarbonsäurederivat 81 als farblosen Feststoff (0.75 g, 92%). DC (Ethylacetat/MeOH/H₂O 2:2:1) R_f = 0.85; Smp. 131–132°C (Ethylacetat); ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ = 1.22-1.40 (m, 108H, 36CH₃), 1.52-2.56 (m, 142H, 71CH₂), 3.29-3.41 (m, 26H, 13CH₂), 4.70-4.85 (m, 13H, 13CH) ppm; ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ = 20.85, 22.73, 22.91, 23.48, 25.32, 26.36, 28.87, 28.97, 29.36, 29.89, 31.14, 31.44, 31.78, 32.72, 33.86, 34.39, 45.51, 52.14, 52.50, 58.96, 61.73, 171.92, 175.22, 176.02, 176.49, 176.60 ppm; ESI-MS von C₁₈₇H₃₁₈N₂₆O₅₈ (M+2Na²⁺ = 1952.0; M+3Na³⁺ = 1307.3; M-2H²⁻ = 1928.6); IR (ATR) ν = 3342.2, 2965.1, 1712.6 (CO₂H), 1659.7 (Amid), 1614.5 (Amid), 1538.7, 1454.8, 1417.5, 1393.5, 1365.1, 1264.2, 1218.3, 1023.9, 865.3 cm⁻¹; HRMS von C₁₈₇H₃₁₈N₂₆O₅₈ exakte Masse = 3856.27333 m/z (z = 3) [M-3H]³⁻ ber. 1284.41662 gef. 1284.42075; MALDITOF-MS von C₁₈₇H₃₁₈N₂₆O₅₈ [M+Na]⁺ ber. 3879.263 gef. 3879.021; [M+K]⁺ ber. 3895.237 gef. 3895.102.

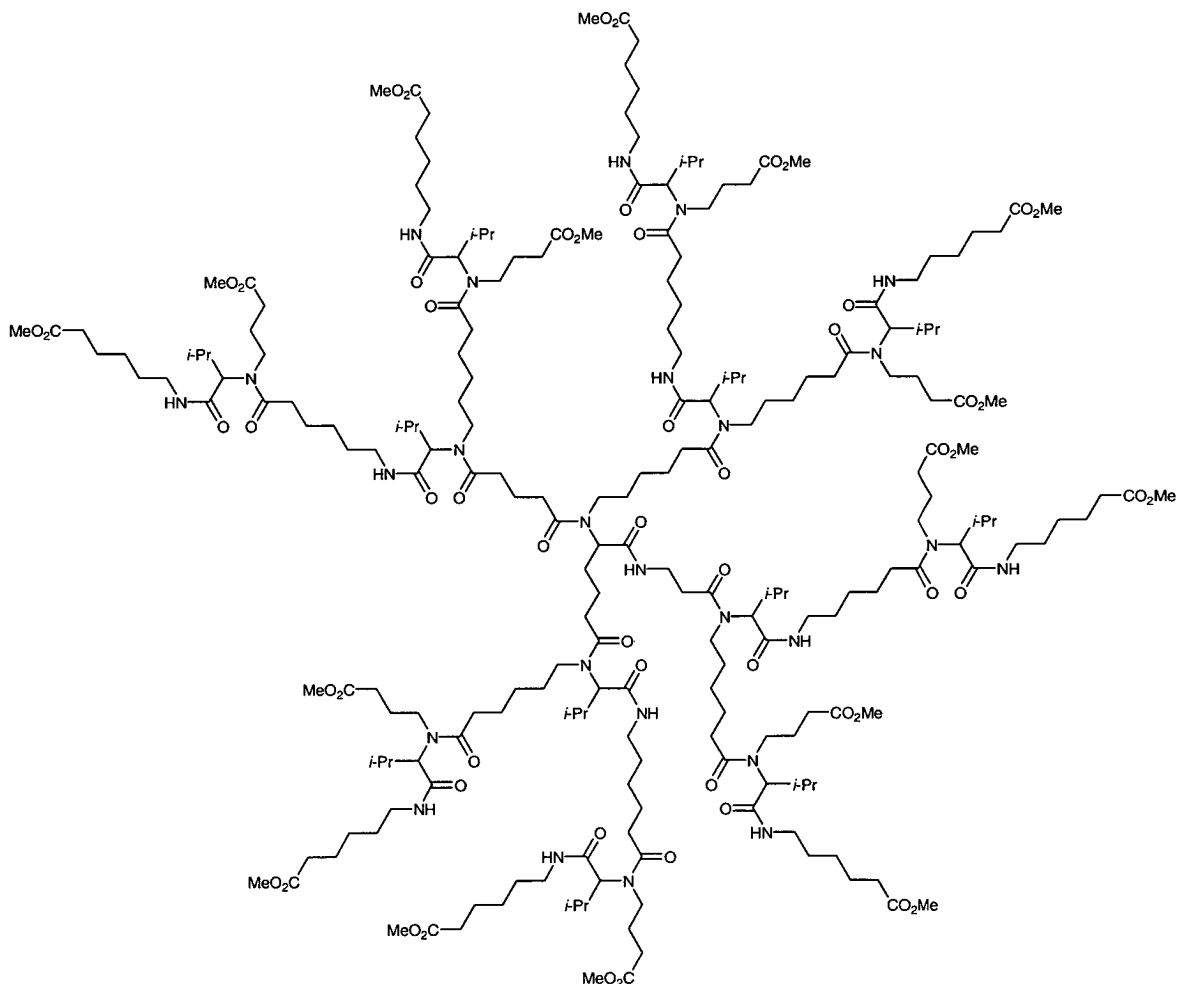
Methylestergeschütztes linear verlängertes Produkt der dritten Generation (82)



[0108] Die achtfache Ugi-4CR der Octacarbonsäure 73 (0.08 g, 0.05 mmol) mit Überschüssen an Isobutyraldehyd (0.14 g, 1.88 mmol), Benzylamin (0.20 g, 1.88 mmol) und Methyl 6-Isocyanohexanoat (0.29 g, 1.88 mmol) liefert die unverzweigte methylestergeschützte dritte Generation 82 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als leicht gelbliches Öl (0.17 g, 86%). DC (Ethylacetat/MeOH 19:1) R_f = 0.52; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 0.74-0.94 (m, 72H, 24CH₃), 1.18-1.64 (m, 108H, 54CH₂), 2.13-2.40 (m, 54H, 21CH₂, 12CH), 2.95-3.18 (m, 36H, 18CH₂), 3.65 (s, 24H, 8CH₃), 4.53-4.59 (m, 16H, 8CH₂), 4.75-4.78 (m, 13H, 13CH), 6.82-7.05 (m, 13H, 13NH), 7.11-7.34 (m, 40H, 40CH), ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz)

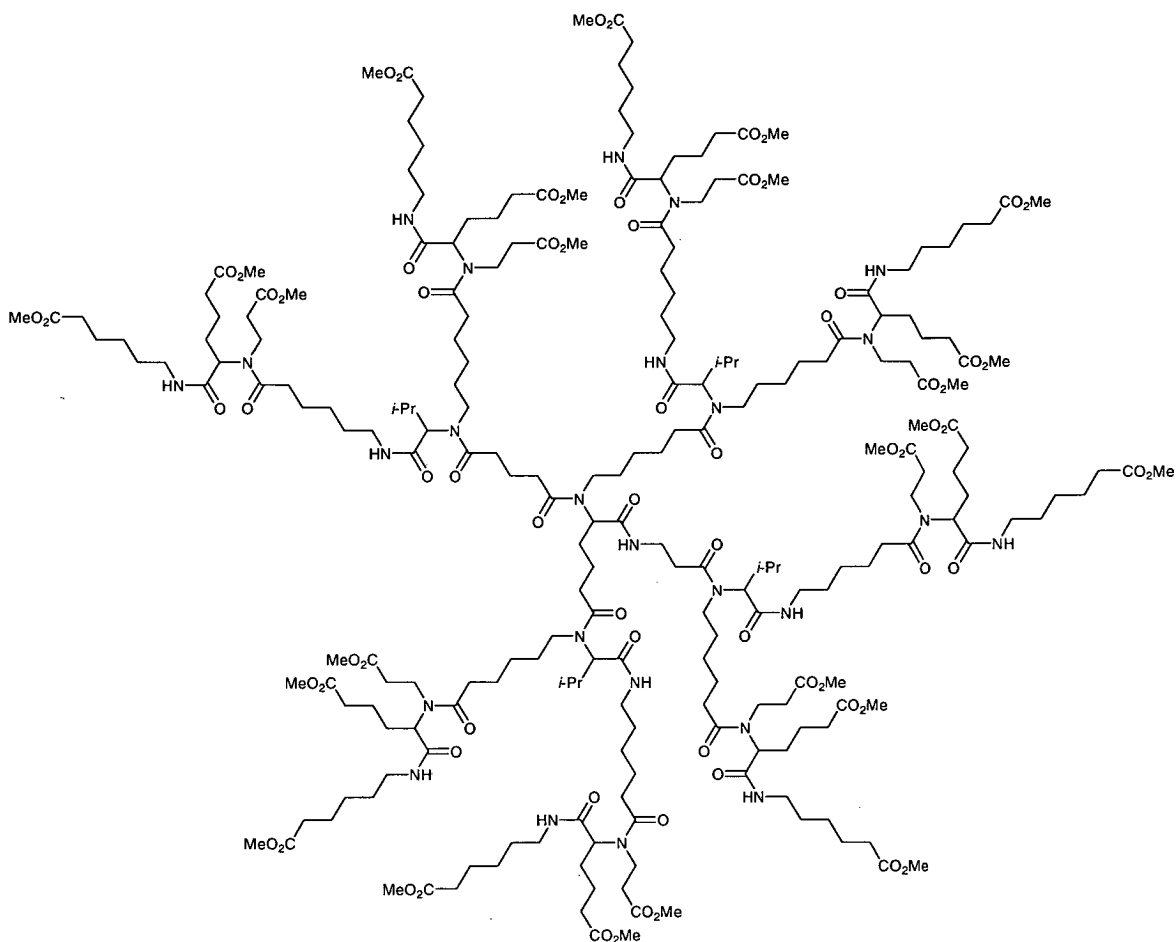
δ = 18.73, 19.51, 24.14, 24.29, 24.45, 24.53, 26.19, 26.48, 26.85, 28.68, 28.83, 29.09, 29.25, 33.65, 33.86, 38.83, 38.96, 48.49, 51.27, 125.87, 126.93, 127.81, 128.34, 137.45, 169.71, 173.74, 174.93, 175.12 ppm; ESI-MS von $C_{240}H_{376}N_{26}O_{42}$ ($M+2Na^{2+} = 2171.5$; $M+3Na^{3+} = 1455.3$); IR (ATR) $\nu = 3307.8, 2936.4, 2869.7, 1736.8$ (CO_2Me), 1626.5 (Amid), 1541.4, 1452.3, 1368.8, 1234.2, 1203.4, 1168.0, 1102.5, 1029.7, 971.3, 854.3, 731.5, 696.8 cm^{-1} ; HRMS von $C_{240}H_{376}N_{26}O_{42}$ exakte Masse = 4294.80855 m/z ($z = 3$) [$M+3Na$] $^{3+}$ ber. 1454.59262 gef. 1454.58922.

Methylestergeschützte dritte Generation (1→2-Verzweigung) (83)



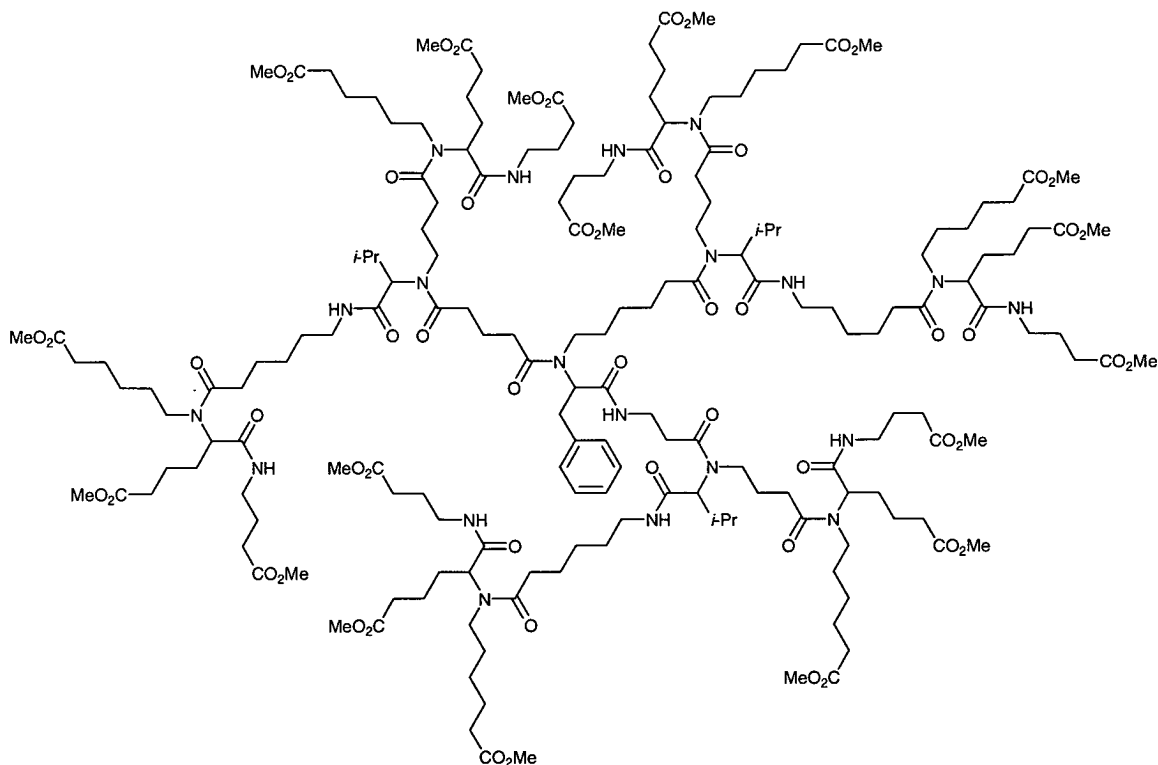
[0109] Die achtfache Ugi-4CR der Octacarbonsäure 73 (0.076 g, 0.04 mmol) mit Überschüssen an Isobutyraldehyd (0.12 g, 1.72 mmol), Methyl 4-Aminobutyrat-Hydrochlorid (0.26 g, 1.72 mmol) und Methyl 6-Isocyanohexanoat (0.27 g, 1.72 mmol) liefert die zweifach verzweigte methylestergeschützte dritte Generation 83 nach säulen-chromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als farbloses Öl (0.15 g, 81%). DC (Ethyl-acetat/MeOH 19:1) $R_f = 0.38$; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) $\delta = 0.79-1.01$ (m, 72H, 24 CH_3), 1.22-1.89 (m, 124H, 62 CH_2), 2.25-2.43 (m, 70H, 29 CH_2 , 12CH), 2.91-3.41 (m, 52H, 26 CH_2), 3.66, 3.67, 3.68 (3s, 48H, 16 CH_3), 4.20-4.26 (m, 13H, 13CH), 6.83-7.05 (m, 13H, 13NH) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) $\delta = 18.68, 19.40, 19.57, 24.25, 24.31, 24.55, 24.88, 26.12, 26.25, 26.40, 26.67, 28.83, 29.03, 29.21, 29.34, 29.42, 30.68, 31.10, 33.05, 33.57, 33.64, 38.78, 39.08, 51.25, 51.39, 51.49, 68.41, 170.66, 170.72, 172.91, 173.51, 173.71, 173.83, 174.31, 174.46$ ppm; ESI-MS von $C_{224}H_{392}N_{26}O_{58}$ ($M+2Na^{2+} = 2211.8$; $M+3Na^{3+} = 1482.9$); IR (ATR) $\nu = 3305.9, 2935.6, 2870.4, 1732.5$ (CO_2Me), 1620.5 (Amid), 1538.8, 1435.1, 1367.1, 1196.3, 1161.2, 1101.7, 1030.0, 854.8 cm^{-1} ; HRMS von $C_{224}H_{392}N_{26}O_{58}$ exakte Masse = 4374.85238 m/z ($z = 3$) [$M+3Na$] $^{3+}$ ber. 1481.27390 gef. 1.481.27444.

Methylestergeschützte Generation 3 (1–3-Verzweigung) (84)



[0110] Die achtfache Ugi-4CR der Octacarbonsäure 73 (0.08 g, 0.05 mmol) mit Überschüssen an Methyl 5-Oxopentanoat (0.24 g, 1.86 mmol), Methyl 3-Aminopropionat-Hydrochlorid (0.26 g, 1.86 mmol) und Methyl 6-Isocyanohexanoat (0.29 g, 1.86 mmol) liefert die dreifach verzweigte methylestergeschützte dritte Generation 84 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als leicht gelbliches Öl (0.19 g, 89%). DC (Ethylacetat/MeOH 9:1) $R_f = 0.36$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0.79\text{--}0.94$ (m, 24H, 8 CH_3), 1.23–2.00 (m, 140H, 70 CH_2), 2.28–2.91 (m, 78H, 37 CH_2 , 4CH), 3.10–3.41 (m, 52H, 26 CH_2), 3.66, 3.68 (2s, 72H, 24 CH_3), 4.68–4.83 (m, 13H, 13CH), 6.80–6.97 (m, 13H, 13NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta = 18.63, 19.49, 20.89, 21.26, 21.52, 21.59, 24.04, 24.19, 24.26, 24.44, 24.59, 26.00, 26.07, 26.14, 26.34, 26.53, 27.31, 28.76, 28.88, 28.97, 29.02, 29.22, 32.58, 32.69, 33.02, 33.10, 33.18, 33.30, 33.55, 34.01, 38.43, 38.88, 38.90, 39.25, 40.19, 43.45, 51.20, 51.31, 51.38, 51.44, 51.48, 51.56, 56.73, 169.46, 170.65, 171.13, 173.18, 173.26, 173.34, 173.45, 173.67, 174.01, 174.18$ ppm; ESI-MS von $\text{C}_{232}\text{H}_{392}\text{N}_{26}\text{O}_{74}$ ($\text{M}+2\text{Na}^{2+} = 2386.9$; $\text{M}+3\text{Na}^{3+} = 1600.1$); IR (ATR) $\nu = 3307.7, 2948.1, 2865.7, 1731.3$ (CO_2Me), 1625.3 (Amid), 1537.4, 1434.9, 1368.8, 1196.8, 1166.9, 1104.2, 1058.6, 1010.7, 849.2 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{232}\text{H}_{392}\text{N}_{26}\text{O}_{74}$ exakte Masse = 4726.77102 m/z ($z = 3$) [$\text{M}+3\text{Na}$] $^{3+}$ ber. 1598.58011 gef. 1598.59495.

Methylestergeschützte dritte Generation (1→3-Verzweigung) (85)



[0111] Die sechsfache Ugi-4CR der Hexacarbonsäure 65 (0.10 g, 0.07 mmol) mit Überschüssen an Methyl 5-Oxopentanoat (0.27 g, 2.10 mmol), Methyl 6-Aminohexanoat-Hydrochlorid (0.38 g, 2.10 mmol) und Methyl 4-Isocyanobutyrat (0.27 g, 2.10 mmol) liefert die dreifach verzweigte methylestergeschützte dritte Generation 85 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 9:1) als bräunliches Öl (0.22 g, 84%). DC (Ethylacetat/MeOH 9:1) $R_f = 0.59$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0.79\text{--}0.95$ (m, 18H, 6 CH_3), 1.18–1.94 (m, 104H, 52 CH_2), 2.11–2.65 (m, 59H, 28 CH_2 , 3CH), 2.86–3.57 (m, 42H, 21 CH_2), 3.66, 3.67 (2s, 54H, 18 CH_3), 4.75–4.89 (m, 10H, 10CH), 6.91–7.02 (m, 10H, 10NH), 7.19–7.24 (m, 5H, 5 CH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta = 18.48, 19.38, 20.87, 21.21, 21.54, 24.03, 24.20, 24.24, 24.30, 24.42, 24.49, 24.58, 25.28, 25.89, 25.92, 25.94, 26.01, 26.13, 26.18, 26.24, 26.29, 26.47, 27.20, 27.33, 27.51, 28.80, 28.87, 29.08, 29.33, 29.44, 30.93, 30.95, 30.98, 31.06, 31.15, 31.21, 32.68, 32.97, 33.15, 33.23, 33.31, 33.42, 33.48, 33.53, 37.85, 38.23, 38.27, 38.36, 38.80, 40.29, 44.80, 45.39, 45.43, 48.28, 51.11, 51.12, 51.17, 51.20, 51.28, 51.38, 128.05, 128.68, 170.86, 170.90, 173.10, 173.13, 173.17, 173.21, 173.32, 173.37, 173.44, 173.59, 173.67, 173.69, 173.73, 173.95, 174.00 ppm; ESI-MS von $\text{C}_{182}\text{H}_{302}\text{N}_{20}\text{O}_{56}$ ($\text{M}+2\text{Na}^{2+} = 1856.2$; $\text{M}+3\text{Na}^{3+} = 1242.2$); IR (ATR) $\nu = 3308.1, 2949.7, 1731.4$ (CO_2Me), 1626.3 (Amid), 1532.0, 1435.4, 1366.5, 1196.4, 1168.6, 1095.0, 1004.0, 883.6, 703.1 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{182}\text{H}_{302}\text{N}_{20}\text{O}_{56}$ exakte Masse = 3664.13986 m/z ($z = 3$) [$\text{M}+3\text{Na}$] $^{3+}$ ber. 1244.36972 gef. 1244.37251.$

(Amid), 1537.1, 1453.4, 1.434.8, 1391.9, 1363.8, 1259.3, 1223.0, 1198.1, 1170.3, 1072.6, 885.1 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{443}\text{H}_{766}\text{N}_{58}\text{O}_{122}$ exakte Masse = 8851.55185 m/z ($z = 4$) $[\text{M}+4\text{Na}]^{4+}$ ber. 2235.87773 exakte Masse konnte nicht identifiziert werden; MALDITOF-MS von $\text{C}_{443}\text{H}_{766}\text{N}_{58}\text{O}_{122}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 8874.541 gef. 8880.963; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 8896.479 gef. 8890.516.

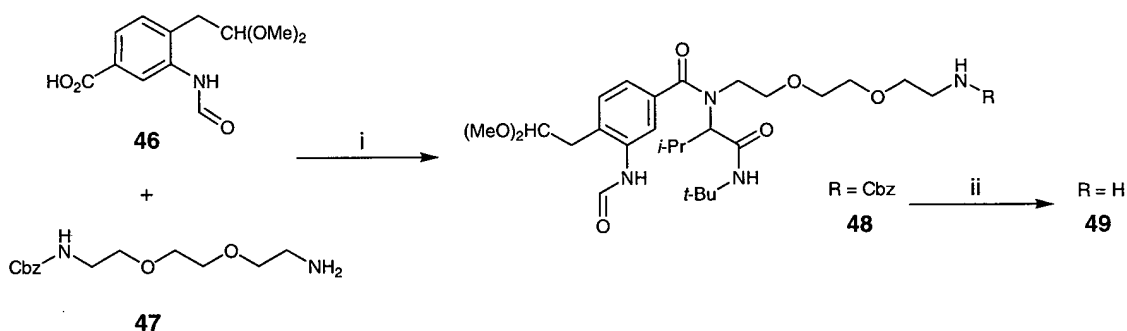
Vierte Generation als Polycarbonsäure (91)

siehe [Fig. 11](#)

[0114] Die Verseifung der Methylestergruppen von der vierten Generation 90 (0.49 g, 0.06 mmol) liefert das Polycarbonsäurederivat 91 als farblosen Feststoff (0.37 g, 80%). DC (Ethylacetat/MeOH/ H_2O 2:2:1) $R_f = 0.91$; Smp. 109–110°C (Ethylacetat); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) $\delta = 1.21\text{--}1.35$ (m, 252H, 84 CH_3), 1.53–2.56 (m, 302H, 151 CH_2), 3.30–3.42 (m, 58H, 29 CH_2), 4.68–4.84 (m, 29H, 29CH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) $\delta = 20.83, 22.77, 22.93, 23.56, 26.41, 28.95, 29.38, 29.89, 30.74, 30.92, 31.20, 31.50, 31.82, 32.21, 32.76, 33.89, 34.43, 45.55, 52.16, 52.52, 58.96, 61.78, 171.94, 174.93, 175.23, 175.94, 176.55$ ppm; ESI-MS von $\text{O}_{411}\text{H}_{702}\text{N}_{58}\text{O}_{122}$ ($\text{M}-4\text{H}^+ = 2101.4$); IR (ATR) $\nu = 3335.8, 2964.9, 1716.1$ (CO_2H), 1620.4 (Amid), 1541.6, 1455.3, 1422.0, 1393.7, 1365.7, 1221.5, 1071.6, 871.1, 753.2 cm^{-1} ; MALDITOF-MS von $\text{C}_{411}\text{H}_{702}\text{N}_{58}\text{O}_{122}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 8426.041 gef. 8431.544; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 8442.015 gef. 8446.877.

Oberflächenderivatisierung eines Dendrimers mit konvertierbarem Isonitril durch konvergente Synthese (zu vier Generationen Ugi-Verzweigung)

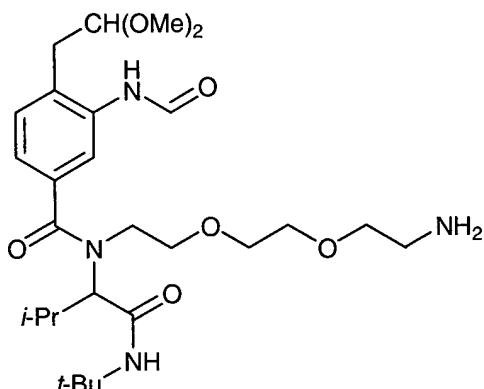
Benzyl{9-[4-(2,2-dimethoxyethyl)-3-(formylamino)benzoyl]-10-isopropyl-13,13-dimethyl-11-oxo-3,6-dioxa-9,12-diazatetradec-1-yl}carbamate (48)



[0115] Die Ugi-4CR des Formamids 46 (1.19 g, 4.70 mmol) mit Isobutyraldehyd (0.34 g, 4.70 mmol), dem Aminderivat 47 (1.33 g, 4.70 mmol) und *t*-Butylisonitril (0.39 g, 4.70 mmol) liefert das Cbz-geschützte Aminderivat 48 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 19:1) als leicht gelbliches Öl (1.93 g, 68%). DC (Ethylacetat) $R_f = 0.38$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, *s-cis*(Minder)- und *s-trans*(Haupt)-Isomer) $\delta = 0.73, 0.95\text{--}1.01$ (t, $J = 6.0$ Hz, m, 6H, 2 CH_3), 1.35, 1.39 (2s, 9H, 3 CH_3), 2.56–2.77 (m, 1H, CH), 2.93 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.39, 3.41 (2s, 6H, 2 CH_3), 3.45–3.96 (m, 13H, 6 CH_2 , CH), 4.42–4.47 (m, 1H, CH), 5.08 (s, 2H, CH_2), 5.67, 5.87 (br, 2s, 1H, NH), 7.14–7.33 (m, 8H, 8CH), 7.70, 8.02 (2s, 1H, NH), 8.38, 8.53 (s, d, $J = 11.3$ Hz, 1H, CHO), 8.76–8.90 (m, 1H, NH) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, *s-cis*(Minder)- und *s-trans*(Haupt)-Isomer) $\delta = 18.99, 19.72, 19.80, 26.46, 28.50, 36.32, 36.75, 40.78, 41.30, 50.81, 51.83, 53.34, 54.03, 54.49, 66.36, 67.91, 68.22, 69.94, 70.14, 105.69, 106.45, 119.88, 122.26, 123.59, 127.89, 128.31, 129.01, 130.07, 131.29, 131.89, 135.73, 136.59, 156.44, 159.09, 163.05, 168.51, 169.78, 169.97, 172.75, 173.15$ ppm; ESI-MS von $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_9$ ($\text{M}+\text{H}^+ = 673.7$; $\text{M}+\text{Na}^+ = 695.4$; $2\text{M}+\text{Na}^+ = 1367.8$; $\text{M}-\text{H}^- = 671.8$); IR (ATR) $\nu = 3314.9, 2963.6, 1668.0$ (Amid), 1612.8 (Amid), 1573.5, 1531.2, 1454.5, 1416.9, 1364.0, 1250.3, 1114.9, 1067.6, 1026.3, 924.6, 823.8, 736.9, 697.0 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 695.36320 gef. 695.36354.

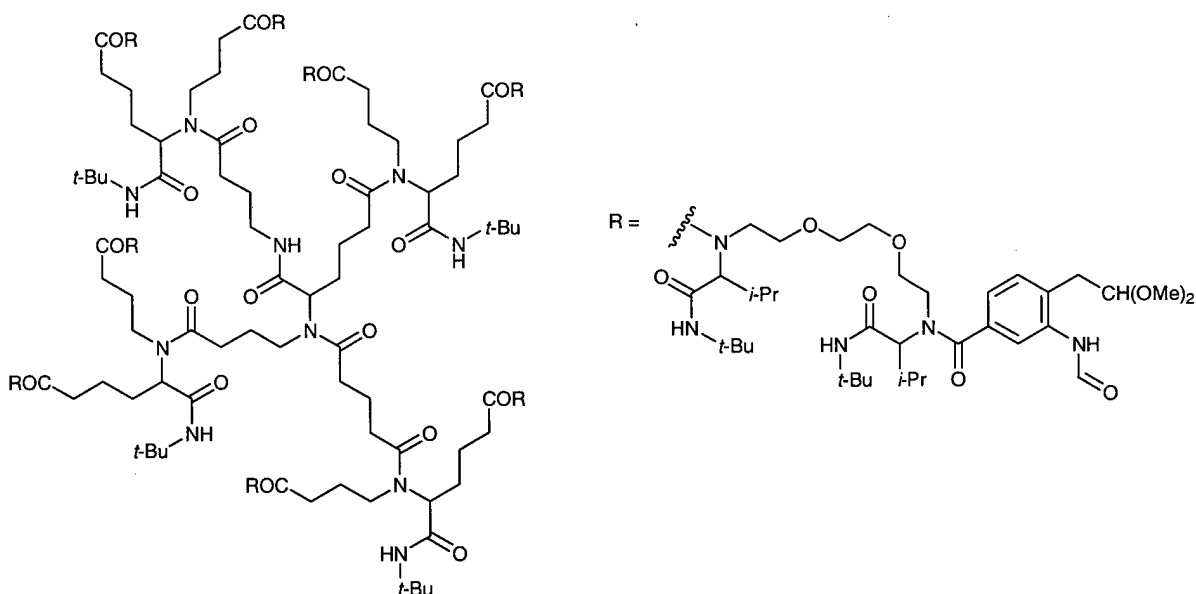
N-{2-[2-(2-Aminoethoxy)ethoxy]ethyl}-N-{1-[(tert-butylamino)carbonyl]-2-methylpropyl}-4-(2,2-dimethoxyethyl)-3-(formylamino)benzamid (49)

(Formamid-Dendron Amino-URG, Vorläufer des konvertierbaren Isonitrils)



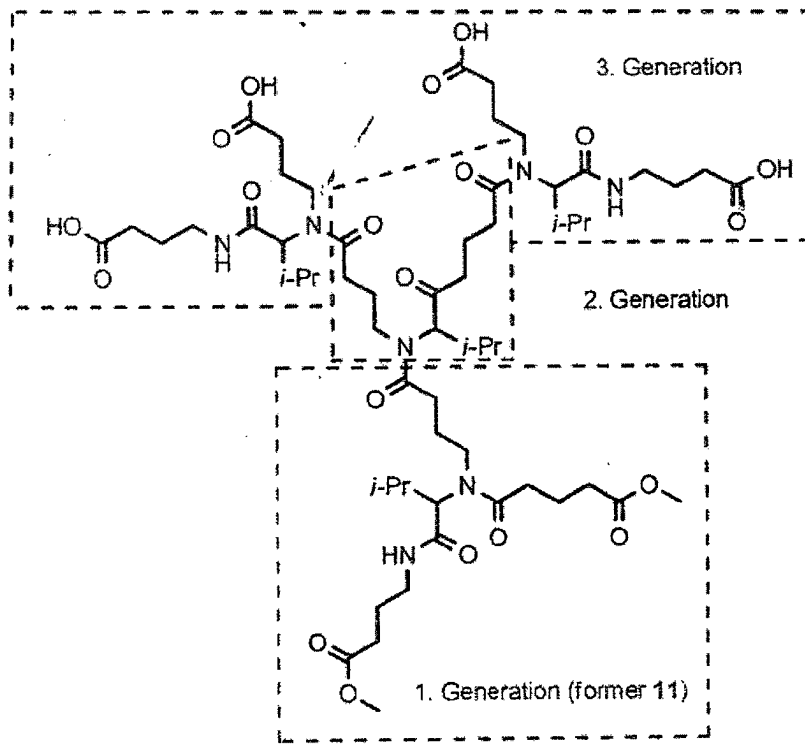
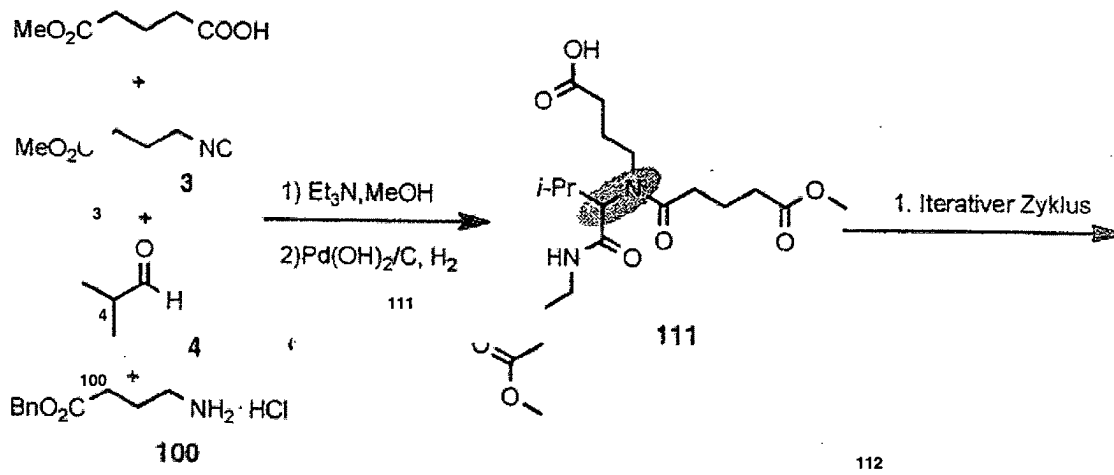
[0116] Das Cbz-geschützte Aminderivat 48 (1.93 g, 2.87 mmol) in MeOH (50 ml) wird mit einer Spatelspitze Pd (OH)₂ (20% auf Aktivkohle) versetzt. Unter kräftigem Rühren lässt man für längere Zeit unter H₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur reagieren. Nach drei Stunden zeigt die DC-Kontrolle (Ethylacetat) eine komplette Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe an. Der Katalysator wird daraufhin über Celite® abfiltriert und die farblose Lösung im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Das Aminderivat 49 wird als leicht gelbliches Öl erhalten (1.44 g, 93%). DC (Ethylacetat/MeOH/H₂O 2:2:1) R_f = 0.38; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, s-cis(Minder)- und s-trans(Haupt)-Isomer) δ = 0.76, 0.99-1.01 (t, J = 6.1 Hz, m, 6H, 2CH₃), 1.37, 1.40 (2s, 9H, 3CH₃), 1.82 (br, s, 2H, NH₂), 2.64-2.89 (m, 2H, CH₂), 2.94-2.97 (m, 1H, CH), 3.40, 3.42 (2s, 6H, 2CH₃), 3.43-4.03 (m, 13H, 6CH₂, CH), 4.42-4.49 (m, 1H, CH), 7.17-7.32 (m, 3H, 3CH), 7.70, 8.01 (2s, 1H, NH), 8.42, 8.52 (2s, 1H, CHO), 8.68, 8.95 (2s, 1H, NH) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz, s-cis(Minder)- und s-trans (Haupt)-Isomer) δ = 18.62, 18.98, 19.77, 19.84, 26.47, 26.55, 28.49, 28.76, 36.28, 36.72, 41.29, 41.53, 41.57, 50.79, 50.82, 51.81, 53.34, 53.81, 53.94, 54.01, 54.44, 67.82, 67.98, 68.13, 68.27, 69.85, 69.97, 70.05, 70.12, 73.05, 73.15, 105.64, 106.37, 106.74, 119.97, 122.21, 122.82, 123.67, 123.95, 125.39, 129.09, 129.77, 130.29, 131.28, 131.83, 131.95, 134.23, 135.23, 135.62, 135.72, 136.37, 136.64, 159.05, 159.29, 162.80, 168.49, 169.74, 169.93, 171.73, 172.72, 173.12 ppm; ESI-MS von C₂₇H₄₆N₄O₇ (M+H⁺ = 539.0; M+Na⁺ = 561.1; M-H⁻ = 537.8); IR (ATR) ν = 3309.1, 2963.7, 2933.0, 2871.5, 2830.9, 2358.8, 2338.3, 1668.1 (Amid), 1613.1 (Amid), 1573.4, 1530.9, 1454.1, 1417.1, 1388.9, 1362.7, 1307.2, 1295.7, 1270.6, 1245.2, 1224.9, 1189.6, 1168.9, 1115.1, 1067.1, 1038.6, 1002.4, 978.2, 919.0, 859.0, 823.5, 793.9, 750.5, 729.0, 665.0 cm⁻¹; HRMS von C₂₇H₄₆N₄O₇ [M+Na]⁺ ber. 539.34448 gef. 539.34383.

Formamid-Dendron-modifizierte Dendrimeroberfläche der ersten Generation (95)

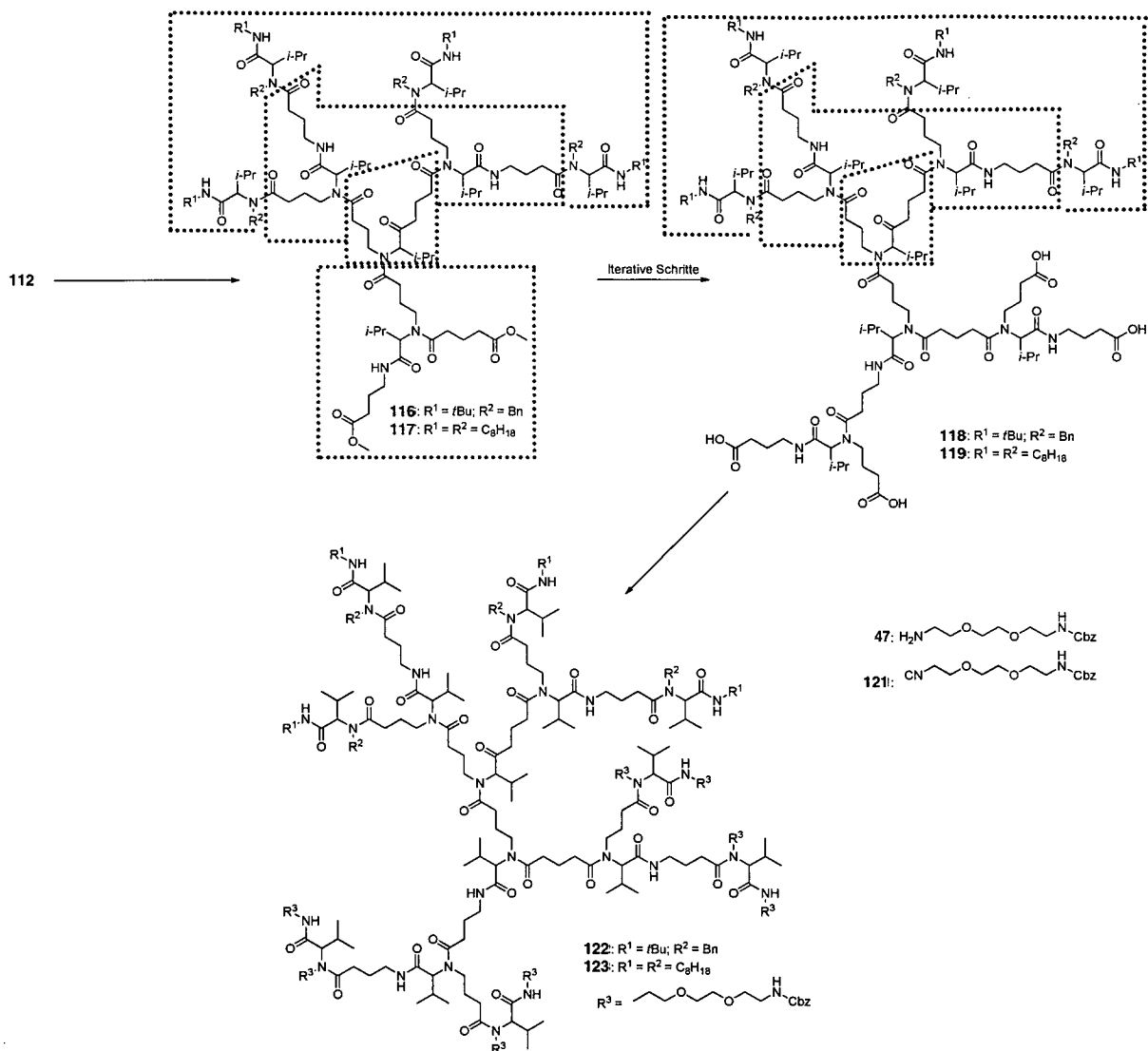


[0117] Die achtfache Ugi-4CR der Octacarbonsäure 61 (0.10 g, 0.06 mmol) mit Überschüssen an Isobutyraldehyd (0.11 g, 1.52 mmol), dem Aminderivat 49 (0.82 g, 1.52 mmol) und t-Butylisocyanid (0.13 g, 1.52 mmol) liefert das als Formamid oberflächenderivatisierte Dendrimer 95 (vier Generationen an Ugi-Verzweigungspunkten) nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/MeOH 4:1) als farblosen Feststoff (0.32 g, 72%). DC (Ethylacetat/MeOH 4:1) $R_f = 0.68$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0.75\text{-}1.03$ (m, 96H, 32 CH_3), 1.24-1.39 (m, 180H, 60 CH_3), 1.57-1.89 (m, 34H, 17 CH_2), 2.41-2.63 (m, 40H, 12 CH_2 , 16CH), 2.86-3.00 (m, 18H, 9 CH_2), 3.31-4.50 (m, 185H, 16 CH_3 , 54 CH_2 , 29CH), 6.42-7.05 (m, 21H, 21NH), 7.16-7.32 (m, 24H, 24CH), 8.42, 8.50 (s, d, $J = 11.4$ Hz, 8H, 8CHO), 8.87-8.94 (m, 8H, 8NH), ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) $\delta = 18.63, 19.01, 19.64, 19.77, 19.85, 22.12, 25.17, 26.46, 26.55, 28.41, 28.49, 28.74, 29.52, 30.34, 33.11, 36.20, 36.64, 41.20, 43.96, 48.16, 50.74, 50.79, 51.80, 53.79, 54.00, 54.42, 55.84, 57.27, 67.74, 67.99, 68.13, 68.23, 68.81, 69.68, 69.84, 70.15, 70.29, 76.57, 77.20, 105.62, 106.32, 106.70, 119.74, 122.17, 122.84, 123.60, 124.00, 125.41, 129.20, 129.82, 130.43, 131.36, 131.96, 134.19, 135.21, 135.51, 135.72, 136.25, 136.63, 159.13, 159.30, 162.69, 168.45, 168.88, 169.69, 169.89, 170.02, 170.99, 171.66, 172.64, 173.09, 173.47, 174.33$ ppm; ESI-MS von $\text{C}_{363}\text{H}_{614}\text{N}_{50}\text{O}_{82}$ ($\text{M}+3\text{Na}^{3+} = 2353.5$; $\text{M}+4\text{Na}^{4+} = 1771.0$; $\text{M}+5\text{Na}^{5+} = 1421.3$); IR (ATR) $\nu = 3306.4, 3076.1, 2965.4, 2937.6, 2876.3, 2830.2, 2359.9, 2340.5, 1660.9$ (Amid), 1621.5 (Amid), 1572.5, 1543.8, 1455.1, 1418.3, 1391.4, 1364.9, 1313.5, 1297.6, 1273.8, 1248.4, 1223.2, 1191.1, 1170.5, 1116.4, 1070.1, 1025.0, 928.6, 820.9, 795.5, 733.5, 668.3 cm^{-1} ; HRMS von $\text{C}_{363}\text{H}_{614}\text{N}_{50}\text{O}_{82}$ exakte Masse = 6986.54127 m/z ($z = 4$) $[\text{M}+4\text{Na}]^{4+}$ ber. 1769.62509 exakte Masse konnte nicht identifiziert werden; MALDI-TOF-MS von $\text{C}_{363}\text{H}_{614}\text{N}_{50}\text{O}_{82}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ber. 7009.531 gef. 7015.103; $[\text{M}+\text{K}]^+$ ber. 7025.505 gef. 7030.729.

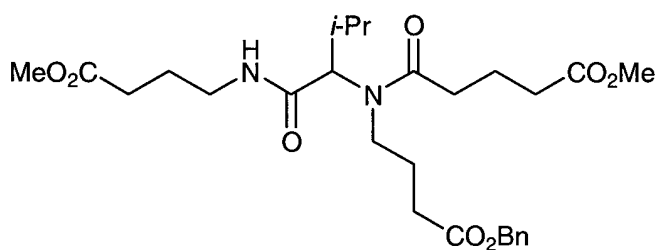
Synthese von hochdiversen Janus-Dendrimeren



112, 38%, Gesamtausbeute

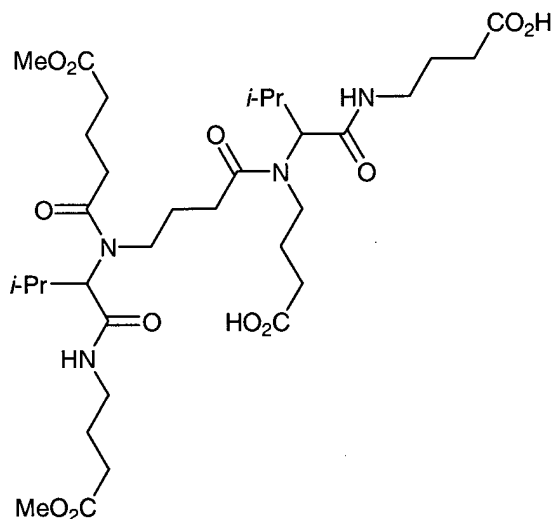


Erste Generation (geschützt) 111a



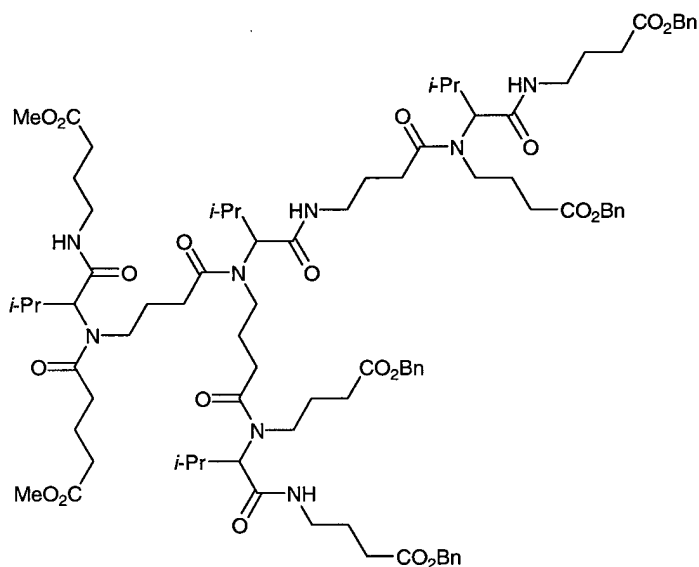
[0118] Die Ugi-4CR mit mono-Methylglutarat (0.95 g, 6.50 mmol), Benzyl-4-aminobutyrat Hydrochlorid 100 (1.50 g, 6.50 mmol), Isobutyraldehyd 4 (0.47 g, 6.50 mmol), Methyl-4-isocyanobutyrat (0.83 g, 6.50 mmol) and Triethylamin (0.66 g, 6.50 mmol) lieferte die geschützte 1. Generation 111a nach säulenchromatographischer Aufreinigung (MeOH/EE, 1:5) als farbloses Öl (2.16 g, 64%).
 ESI-MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$ ($\text{M}+\text{H}^+ = 521.4$).

Zweite Generation (funktionalisiert) 112b



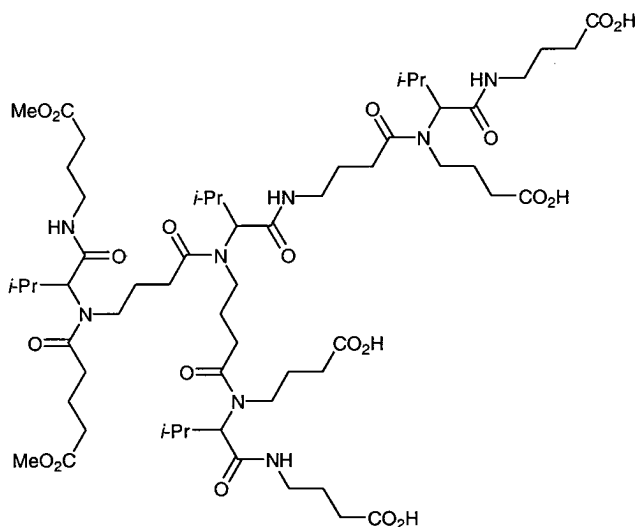
[0121] Die Spaltung des Dibenzylesters 112a (0.69 g, 0.79 mmol) lieferte 112b als farbloses Öl (0.55 g, 99%).
ESI-MS: $C_{33}H_{56}N_4O_{12}$ ($M+Na^+ = 723.2$).

3. Generation 112c



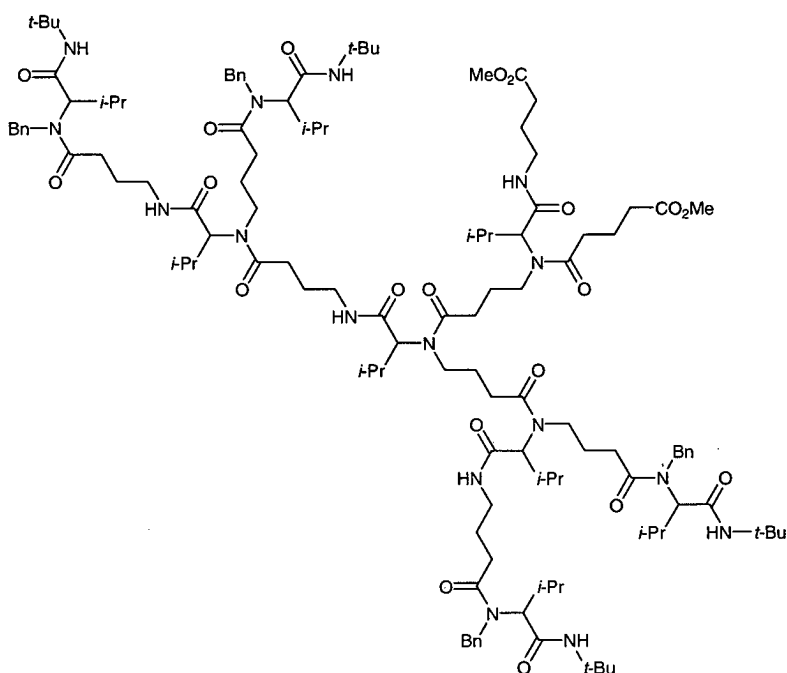
[0122] Die zweifache Ugi-4CR der Dicarbonsäure 112b (0.46 g, 0.65 mmol) mit Benzyl-4-aminobutyrat Hydrochlorid 100 (0.46 g, 2.00 mmol), Isobutyraldehyd 4 (0.14 g, 2.00 mmol), Benzyl-4-isocyanobutyrat (0.41 g, 2.00 mmol) und Triethylamin (0.20 g, 2.00 mmol) lieferte den Tetrabenzylester 112c nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EE/Hexan, 6:1) als farbloses Öl (0.76 g, 73%).
ESI-MS: $O_{87}H_{124}N_8O_{20}$ ($M+Na^+ = 1625.5$).

Tetracarbonsäure 112 (HMI 218)



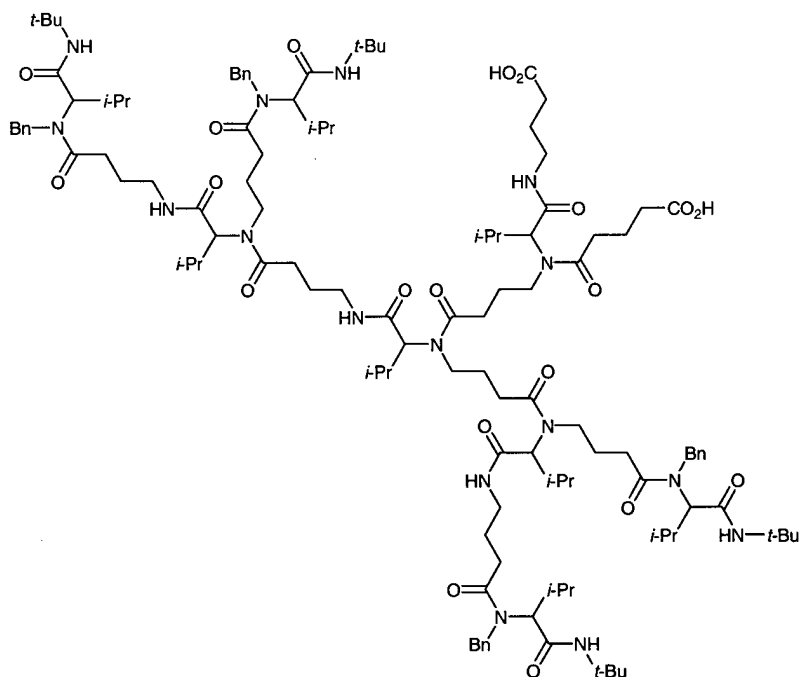
[0123] Die Spaltung des Tetrabenzylesters 112c (0.67 g, 0.42 mmol) lieferte die Tetracarbonsäure 112 als farbloses Öl (0.48 g, 92%). ESI-MS: $C_{59}H_{100}N_8O_{20}$ ($M+Na^+ = 1264.1$).

Lipophiles Janusdendrimer (geschützt) 116



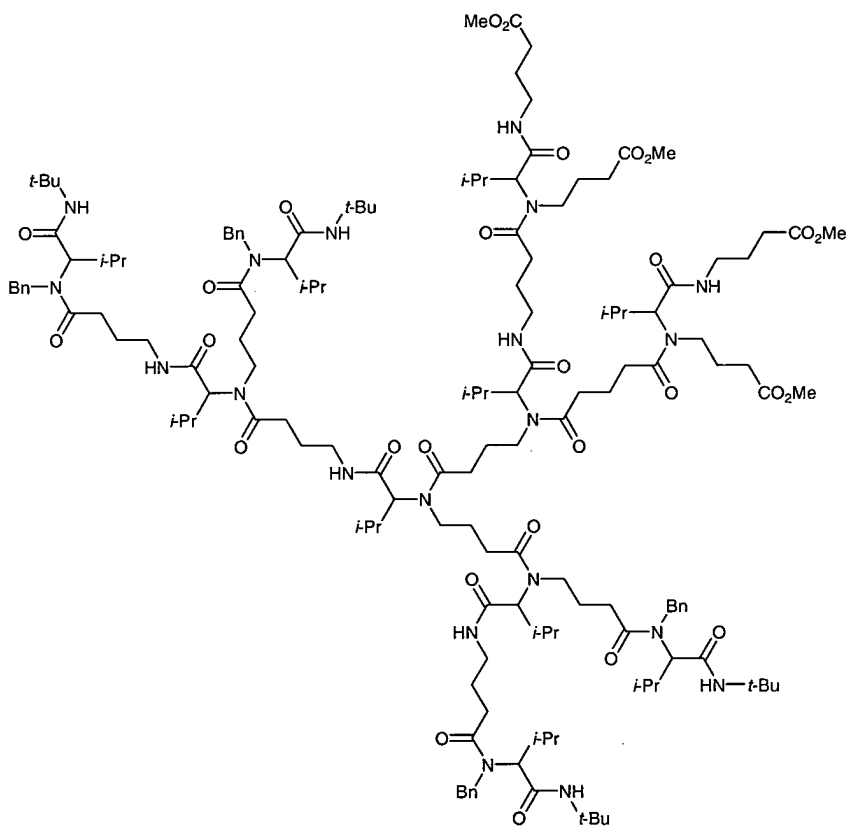
[0124] Die vierfache Ugi-4CR der Tetracarbonsäure 112 (0.37 g, 0.30 mmol) mit Benzylamin (0.64 g, 6.00 mmol), Isobutyraldehyd 4 (0.43 g, 6.00 mmol) und t-Butylisocyanid (0.50 g, 6.00 mmol) lieferte den Dimethylester 116 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (MeOH/EE, 1:40) als farbloses Öl (0.42 g, 63%). ESI-MS: $C_{123}H_{196}N_{16}O_{20}$ ($M+2Na^{2+} = 1132.2$).

Janusdendrimer (funktionalisiert) 118a



[0125] Die Verseifung des Dimethylesters 116 (0.42 g, 0.19 mmol) mit Lithiumhydroxid Monohydrat (0.04 g, 0.95 mmol) lieferte die Dicarbonsäure 118a als farbloses Öl (0.41 g, 99%).
ESI: C₁₂₁H₁₉₂N₁₆O₂₀ (M+2Na²⁺ = 1118.5).

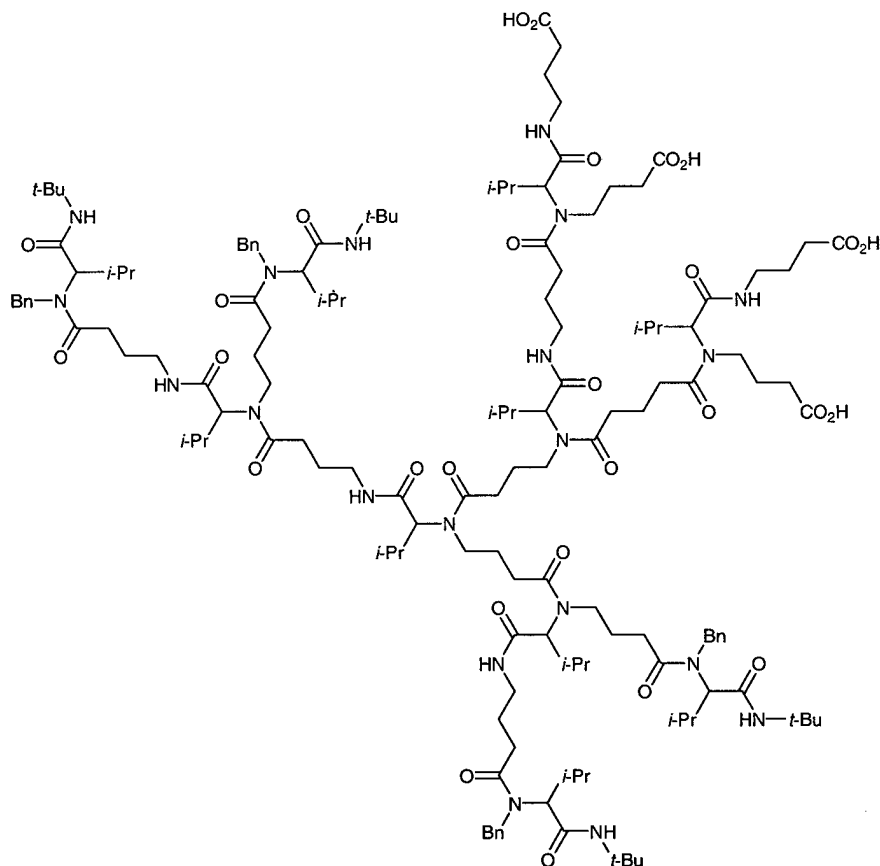
Janusdendrimer (geschützt) 118b



[0126] Die zweifache Ugi-4CR der Dicarbonsäure 118a (0.41 g, 0.19 mmol) mit Methyl-4-aminobutyrat Hydrochlorid (0.09 g, 0.56 mmol), Isobutyraldehyd 4 (0.04 g, 0.56 mmol), Methyl-4-isocyanobutyrat 3 (0.07 g, 0.56 mmol) und Triethylamin (0.06 g, 0.56 mmol) lieferte den Tetramethylester 118b nach säulenchromatographischer Aufreinigung (MeOH/EE, 1:40) als farbloses Öl (0.22 g, 71%).

ESI-MS: $C_{151}H_{244}N_{20}O_{28}$ ($M+2Na^{2+} = 1415.9$).

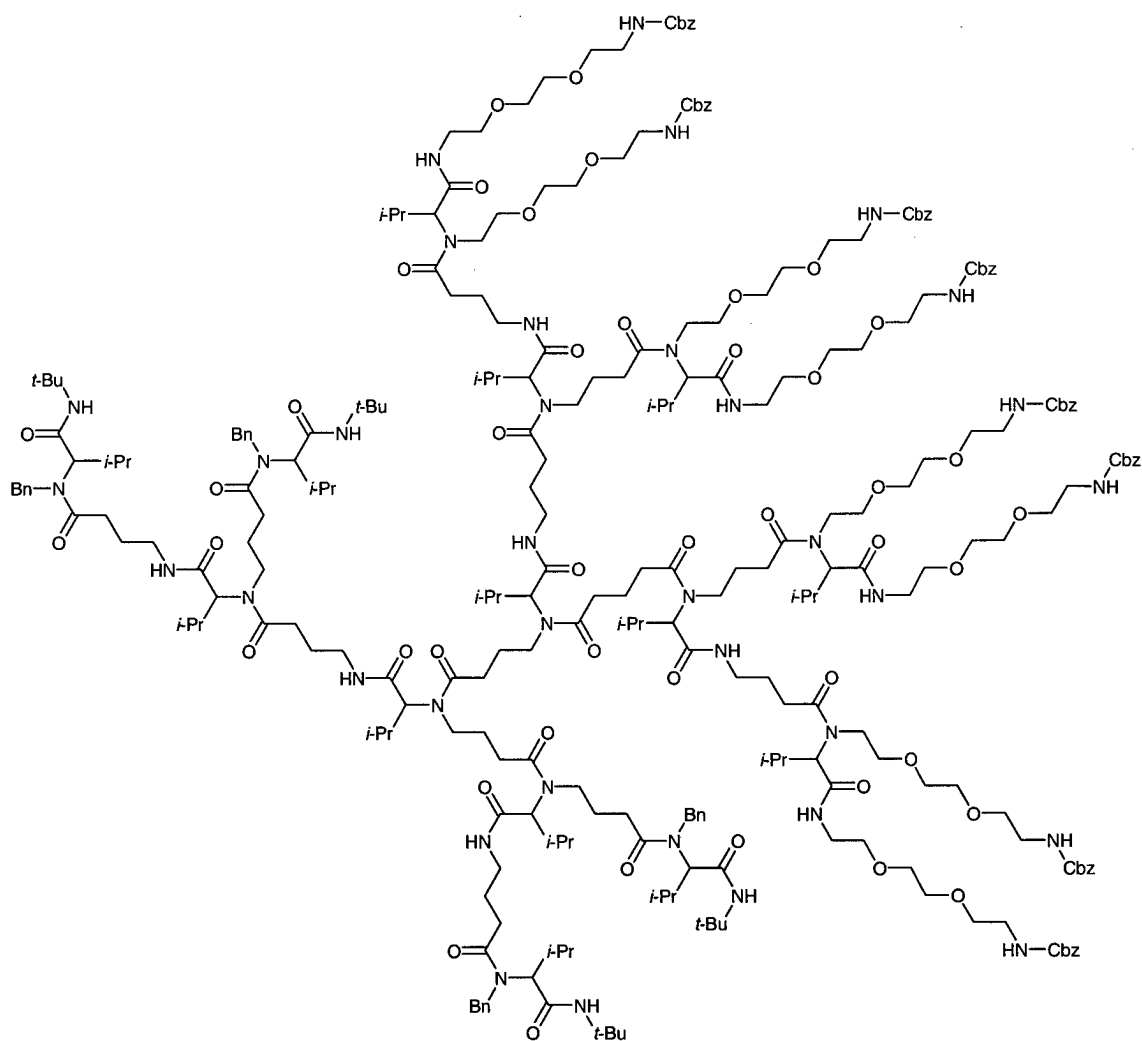
Janusdendrimer (funktionalisiert) 118



[0127] Die Verseifung des Tetramethylesters 118b (0.1 g, 0.04 mmol) mit Lithiumhydroxid Monohydrat (0.02 g, 0.38 mmol) lieferte die Tetracarbonsäure 118 als farbloses Öl (0.09 g, 91%).

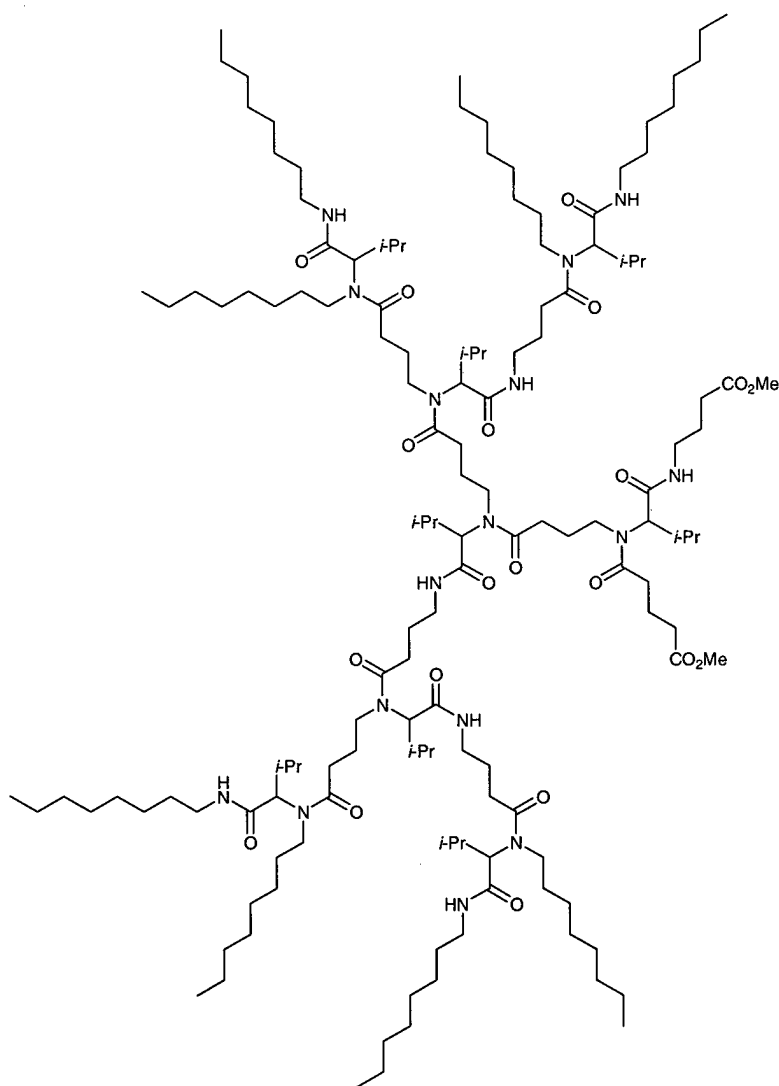
ESI-MS: $C_{147}H_{236}N_{20}O_{28}$ ($M+2Na^{2+} = 1388.5$).

Janusdendrimer I (122)



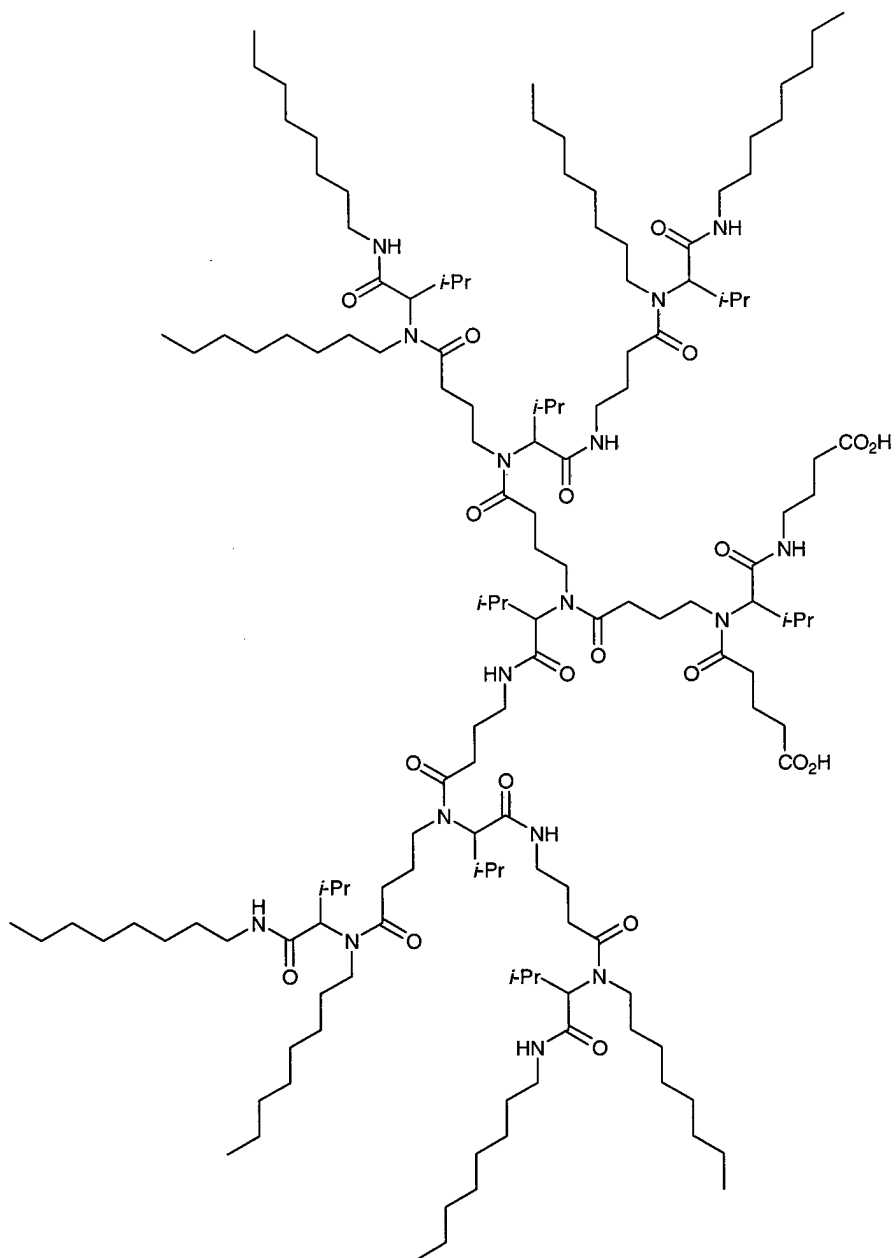
[0128] Die vierfache Ugi-4CR der Tetracarbonsäure 118 (0.09 g, 0.03 mmol) mit Benzyl-{2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl}carbammat 47 (0.08 g, 0.27 mmol), Isobutyraldehyd 4 (0.02 g, 0.27 mmol) und Benzyl-{2-[2-(2-isocyanoethoxy)ethoxy]ethyl}carbammat 121 (0.08 g, 0.27 mmol) lieferte das Janusdendrimer 122 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (MeOH/EE, 1:20) als farbloses Öl (0.12 g, 66%).
ESI-MS: $C_{279}H_{428}N_{36}O_{60}$ ($M+3Na^{3+} = 1771.5$).

Janusdendrimer (geschützt) 117



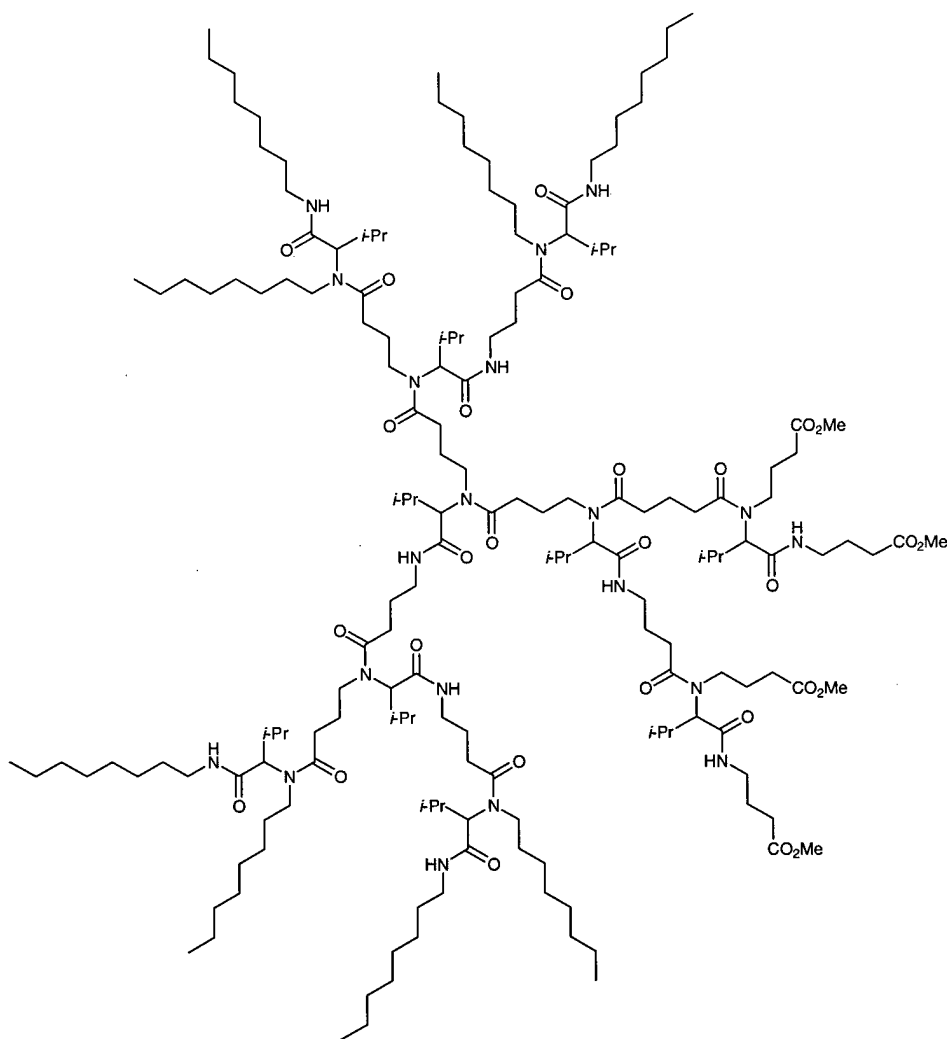
[0129] Die vierfache Ugi-4CR der Tetracarbonsäure 112 (0.20 g, 0.16 mmol) mit n-Octylamin (0.13 g, 0.97 mmol), Isobutyraldehyd 4 (0.07 g, 0.97 mmol) und n-Octylisocyanid (0.14 g, 0.97 mmol) lieferte den Dimethylester 117 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (MeOH/EE, 1:20) als farbloses Öl (0.35 g, 86%).
ESI-MS: $C_{143}H_{268}N_{16}O_{20}$ ($M+2Na^{2+} = 1289.1$).

Janusdendrimer (funktionalisiert) 119a



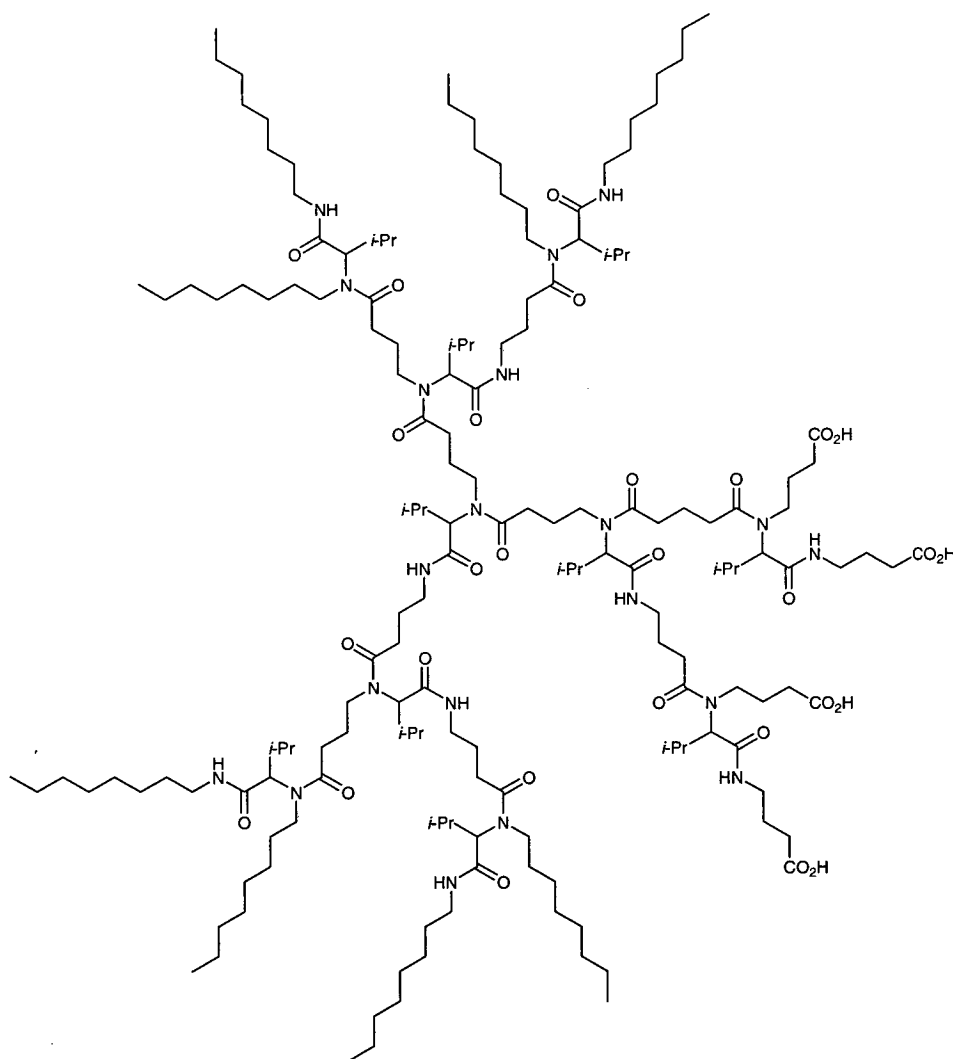
[0130] Die Verseifung des Tetramethylesters 117 (0.31 g, 0.12 mmol) mit Lithiumhydroxid Monohydrat (0.03 g, 0.62 mmol) lieferte die Dicarbonsäure 119a als farbloses Öl (0.31 g, 98%).
ESI-MS: C₁₄₁H₂₆₄N₁₆O₂₀ (M-2H²⁻ = 1251.0).

Janusdendrimer (geschützt) 119b



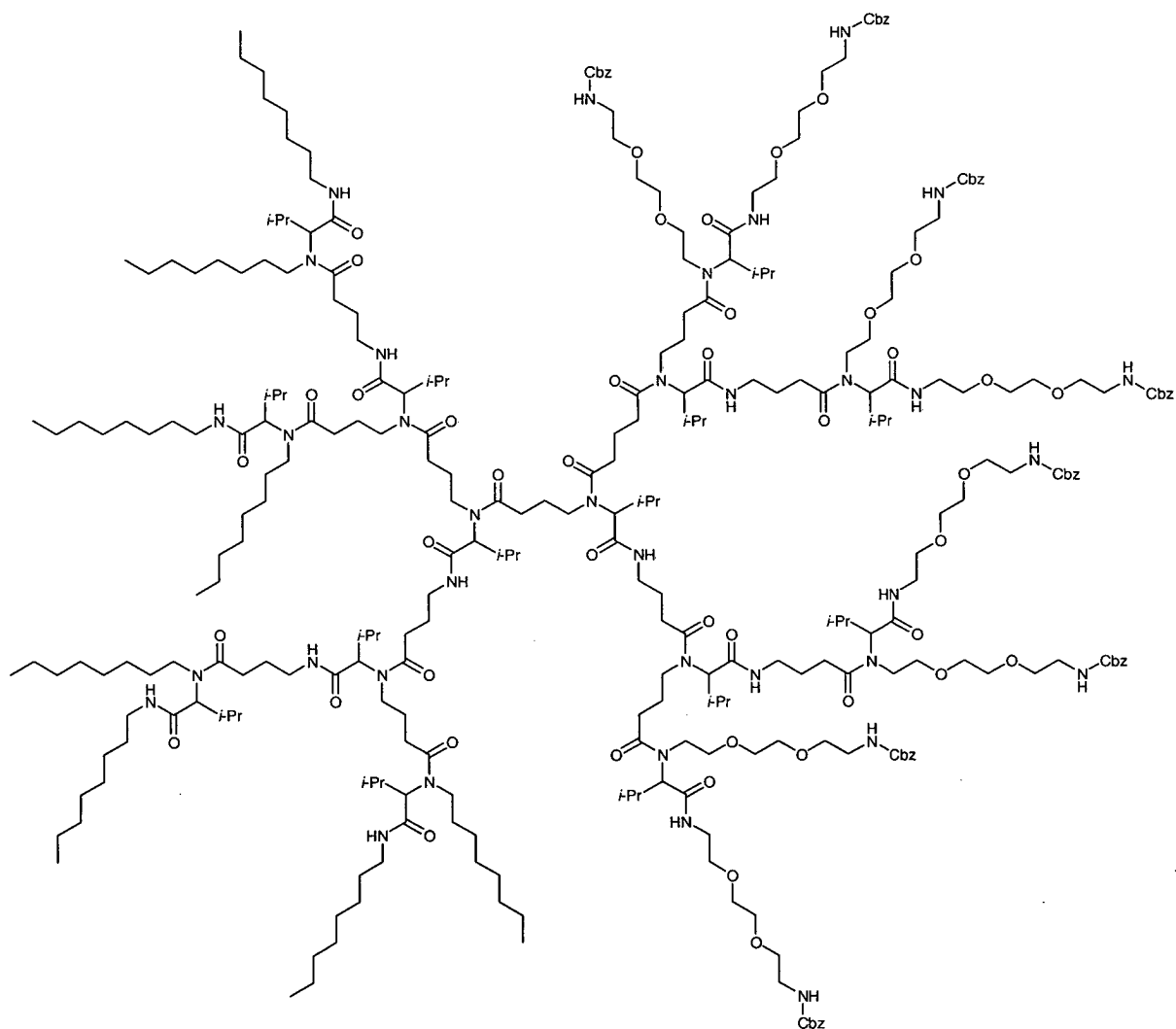
[0131] Die zweifache Ugi-4CR der Dicarbonsäure 119a (0.26 g, 0.10 mmol) mit Methyl-4-aminobutyrat Hydrochlorid (0.05 g, 0.31 mmol), Isobutyraldehyd 4 (0.02 g, 0.31 mmol), Methyl-4-isocyanobutyrat 3 (0.04 g, 0.31 mmol) und Triethylamin (0.03 g, 0.31 mmol) lieferte den Tetramethylester 119b nach säulenchromatographischer Aufreinigung (MeOH/EE, 1:20) als farbloses Öl (0.23 g, 70%).
ESI-MS: $C_{171}H_{316}N_{20}O_{28}$ ($M+2Na^{2+} = 1573.4$).

Janusdendrimer (funktionalisiert) 119



[0132] Die Verseifung des Tetramethylesters 119b (0.22 g, 0.07 mmol) mit Lithiumhydroxid Monohydrat (0.03 g, 0.71 mmol) lieferte die Tetracarbonsäure 119 als gelbes Öl (0.21 g, 98%).
ESI-MS: $C_{167}H_{308}N_{20}O_{28}$ ($M+2Na^{2+} = 1545.7$).

Janusdendrimer II (123)



[0133] Die vierfache Ugi-4CR der Tetracarbonsäure 119 (0.10 g, 0.03 mmol) mit Benzyl- $\{2-[2-(2\text{-aminoethoxy})\text{ethoxy}]\text{ethyl}\}$ carbammat 47 (0.06 g, 0.20 mmol), Isobutyraldehyd 4 (0.01 g, 0.20 mmol) und Benzyl- $\{2-[2-(2\text{-isocyanoethoxy})\text{ethoxy}]\text{ethyl}\}$ carbammat 121 (0.06 g, 0.20 mmol) lieferte das Janusdendrimer 123 nach säulenchromatographischer Aufreinigung (MeOH/EE, 1:5) als gelbes Öl (0.15 g, 82%).

ESI-MS: $\text{C}_{299}\text{H}_{500}\text{N}_{36}\text{O}_{60}$ ($M+3\text{Na}^{3+} = 1876.0$)

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Synlett 2007, 3188–3192 [[0018](#)]
- Synthesis, 2002, 15, 2195–2202 [[0066](#)]
- J. Chem. Soc.: Perkin Trans. I, 2001, 823 [[0074](#)]

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von chimären peptid-peptoidischen Dendrimern durch multiple iterative Mehrkomponentenreaktionen, umfassend
 - das Umsetzen einer polyfunktionalisierten Kerneinheit mit zwei bis sechs weiteren Komponenten, die jeweils verschiedene Funktionalitäten mit unterschiedlichen Reaktivitäten bzw. Schutzgruppen aufweisen, wobei diese Mehrkomponentenreaktion über reaktive Verzweigungen der 3 bis 7 Komponenten zu einer verzweigten Verbindung führt,
 - das Aktivieren der weniger reaktiven Funktionalitäten bzw. das Entschützen der Schutzgruppen, um eine funktionalisierte erste Generation eines verzweigten Dendrimern zu generieren,
 - das Umsetzen der funktionalisierten ersten Generation des verzweigten Dendrimern mit weiteren Komponenten, die jeweils verschiedene Funktionalitäten mit unterschiedlichen Reaktivitäten bzw. Schutzgruppen aufweisen, wobei diese Mehrkomponentenreaktion über reaktive Verzweigungen der 3 bis 7 Komponenten zu einer nächsten verzweigten Verbindung führt, und das iterative Wiederholen der vorgenannten Schritte, um peptid-peptoidische Dendrimere höherer Generationen zu erhalten.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die multiple iterative Mehrkomponentenreaktion eine U_{GI} - bzw. $P_{ASSERINI}$ -Mehrkomponentenreaktion ist, die polyfunktionalisierte Kerneinheit U_{GI} -reaktive Funktionalitäten aufweist und mit bifunktionellen Komponenten, die jeweils eine erste U_{GI} -reaktive Funktionalität und eine zweite terminale U_{GI} -reaktive Funktionalität, welche in geschützter Form vorliegt (PURG, engl. protected U_{GI} reaktive group), aufweisen, in einer U_{GI} - bzw. $P_{ASSERINI}$ -Mehrkomponentenreaktion umgesetzt wird, wobei sich die zweite geschützte U_{GI} -reaktive Funktionalität nach erfolgter Umsetzung durch Entschützen der PURG's wieder zu U_{GI} -reaktiven Gruppen aktivieren lässt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei mittels entsprechender U_{GI} -(4CR)-Vierkomponentenreaktion ein Aminderivat, eine Carbonylkomponente, ausgewählt aus Aldehyd oder Keton, eine Carbonsäure und ein Isocyanidderivat (Isonitril) zu einem α -Aminoacylamid-Derivat umgesetzt werden.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei bifunktionelle Bausteine eingesetzt werden, die eine nicht verzweigende Einheit (NBU) umfassen, wodurch sich 1→2-Verzweigungen oder lineare Verlängerungen in jeder Generation beliebig generieren lassen.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die polyfunktionelle Kerneinheit über eine oder mehrere U_{GI} - bzw. $P_{ASSERINI}$ -Mehrkomponentenreaktionen synthetisiert wird, wobei di-, tri- oder tetrafunktionalisierte, vorzugsweise tri- oder tetrafunktionalisierte Kerneinheiten oder Verzweigungsstellen entstehen.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei mittels entsprechender Schutzgruppenchemie gezielt geschützte Funktionen selektiv in jeder Generation des divergent aufgebauten Dendrimers oder in der Kerneinheit aktiviert werden, wobei die Schutzgruppen und Reaktionsbedingungen so gewählt werden, dass andere geschützte Funktionen unverändert bleiben und keine Nebenreaktionen eingehen.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei durch Verwendung konvertierbarer Isonitrile die entstehende C-terminale Amidgruppe der U_{GI} -Einheit in eine Carbonsäure überführt und somit zur Beteiligung an der nächsten Generation aktiviert ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die entstehende N-terminale Amidgruppe der U_{GI} -Einheit selektiv gespalten und in eine primäre Aminogruppe überführt wird und somit zur Beteiligung an der nächsten Generation aktiviert ist.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 8, weiter umfassend das Bilden von stereogenen Zentren in dem α -Aminoacylamid-Derivat.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, weiter umfassend das Aktivieren der Oberfläche der erhaltenen peptid-peptoidischen Dendrimere höherer Generation in einer weiteren U_{GI} -4CR, wobei peptid-peptoidische Dendrimere generiert werden, die unterschiedliche Funktionalitäten an ihrer Oberfläche aufweisen.
11. Chimäre peptid-peptoidische, peptoidische, peptidische, depsipeptidische Dendrimere sowie entsprechende Janus-Dendrimere, besonders bevorzugt peptid-peptoidische Dendrimere, erhältlich durch das Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10

12. Chimäre peptid-peptoidische Dendrimere nach Anspruch 11, erhältlich durch das Verfahren, wenn die Aminokomponente einiger oder aller Ugi-Reaktionen aus Ammoniak oder einem Ammoniumsalz hervorgegangen ist, oder aus einem geschützten Ammoniakäquivalent, welches selektiv in Gegenwart der sonstigen funktionellen Gruppen des Dendrimers, insbesondere der Amidgruppen, abgespalten werden kann.

13. Peptid-peptoidische Dendrimere erster Generation nach Anspruch 11, sofern sie auf einer Kerneinheit "nullten Generation" beruhen.

14. Peptid-peptoidische Dendrimere zweiter, dritter, vierter und weiterer Generationen nach Anspruch 11, welche die in der Beschreibung angegebenen Verbindung sind.

15. Janus-Dendrimere nach Anspruch 11, welche die in der Beschreibung angegebenen Verbindung sind.

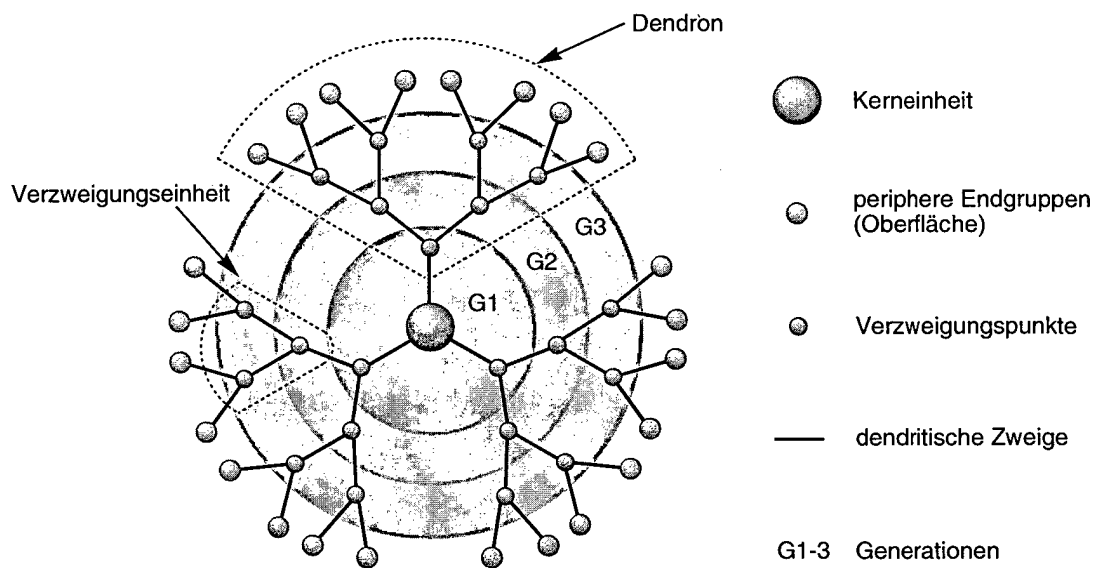
16. Verwendung von peptid-peptoidischen Dendrimern erster, zweiter, dritter und vierter Generation nach Anspruch 11 als Kerneinheiten für Dendrimere höherer Generation.

17. Verwendung der peptoidischen, peptidischen und chimären peptid-peptoidischen Dendrimere nach einem der Ansprüche 10 bis 15 als pharmazeutische Produkte oder Werkzeuge in der Biologie (biotools) in den Bereichen Drug-Delivery und Drug-Targeting, Imaging, Protein-Labeling, -Quervernetzung und -Separation, Koagulationshemmer, DNA/RNA-Delivery, Oberflächen-, Zell- und Gewebeerkenkung und als Makroamphiphil.

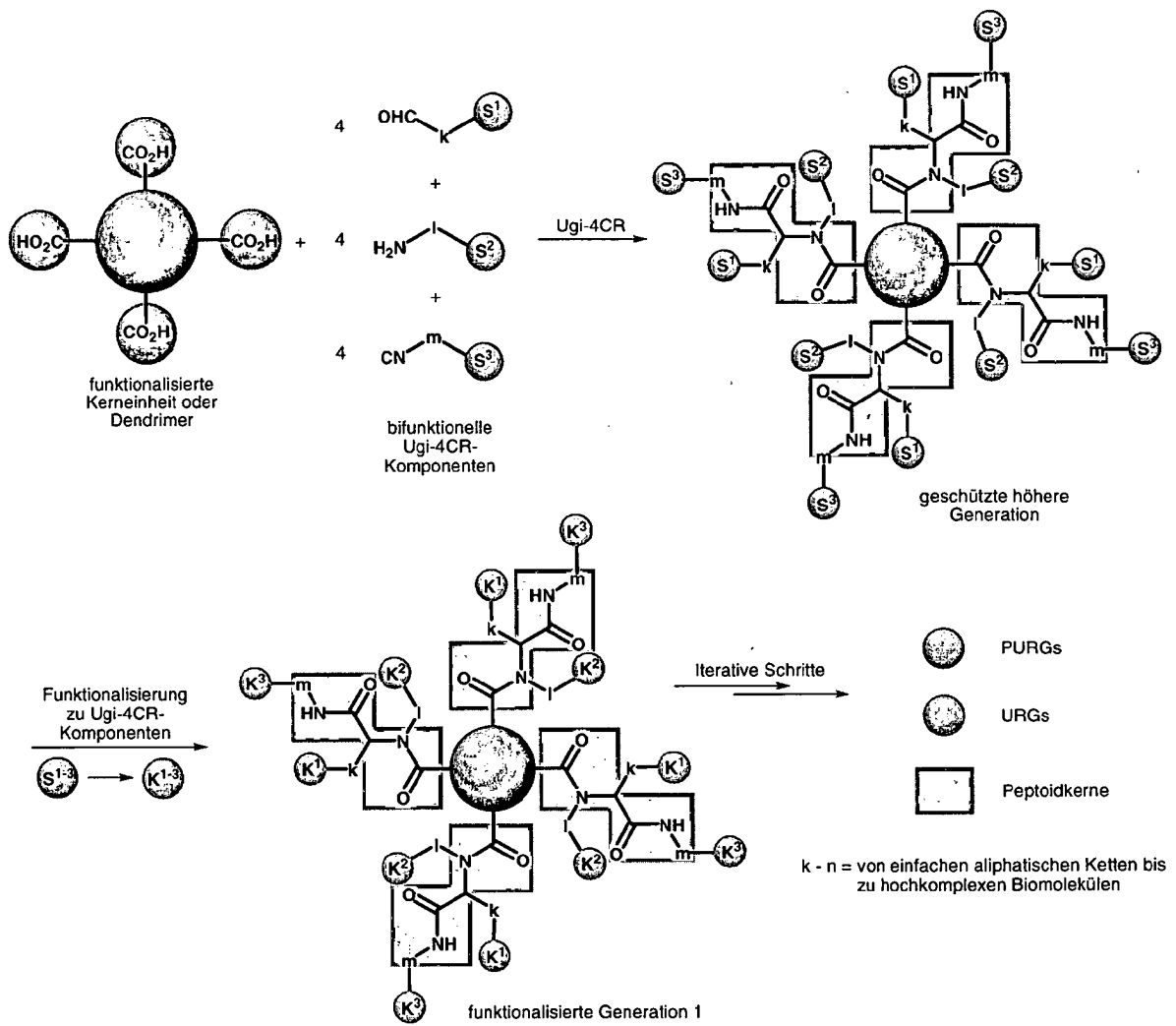
Es folgen 38 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

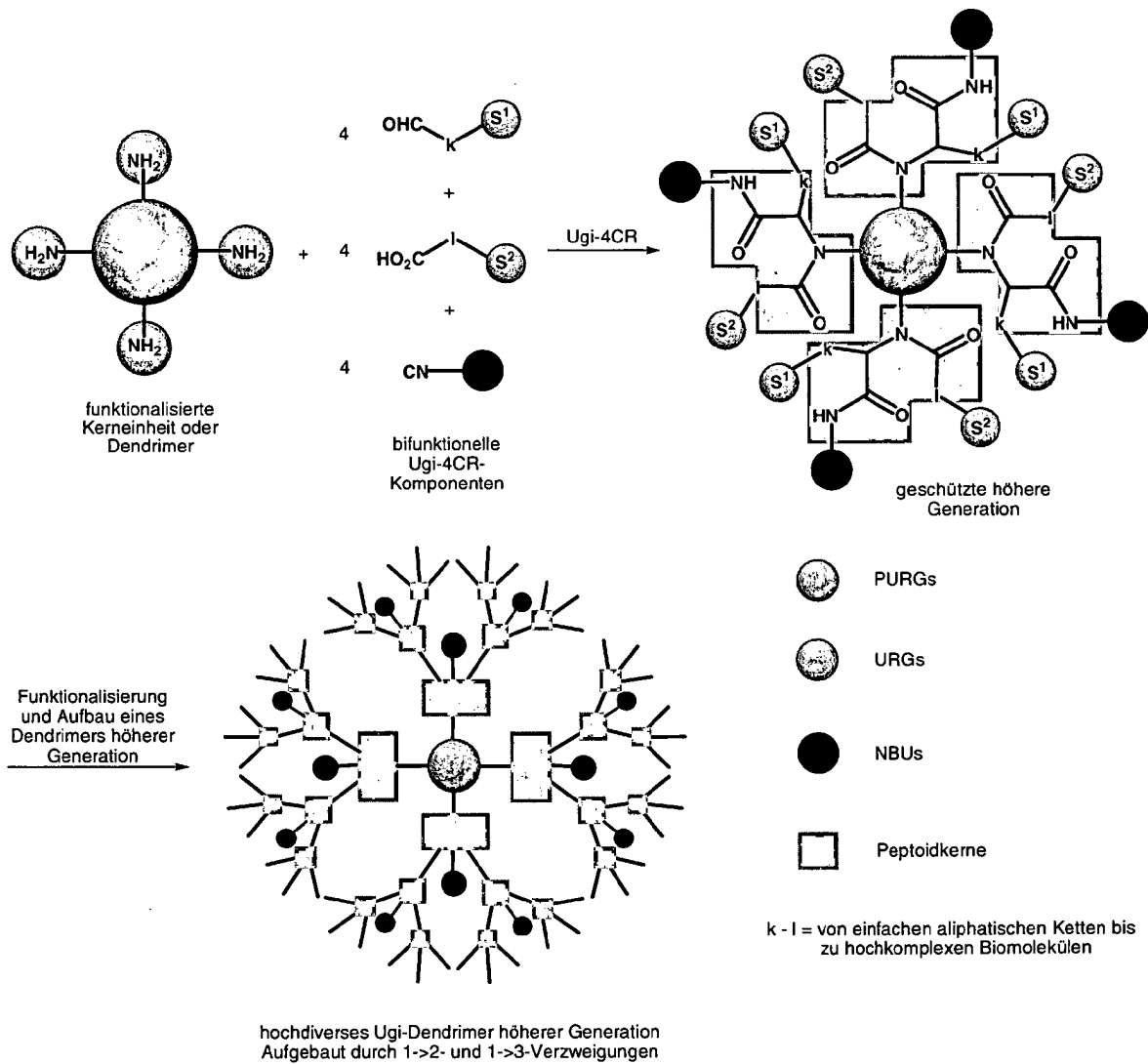
Figur 1



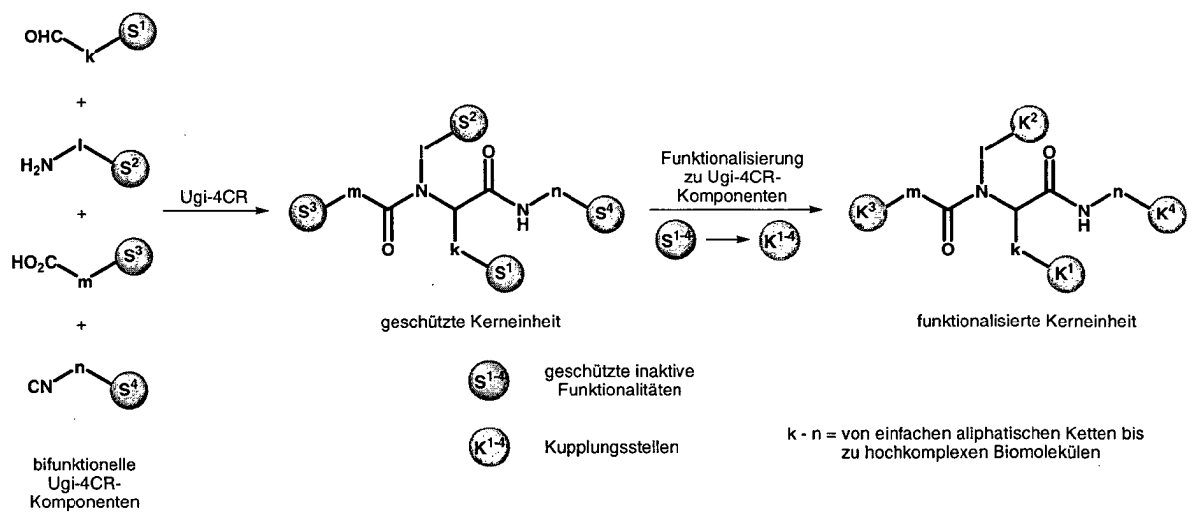
Figur 2



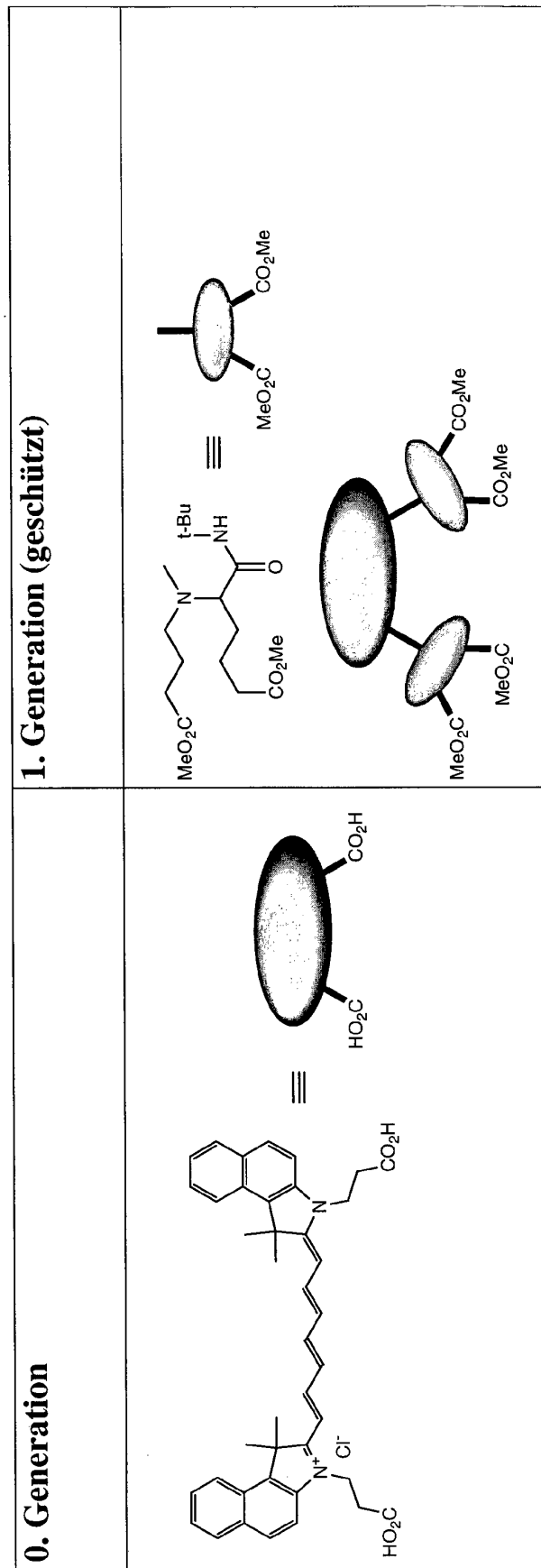
Figur 3

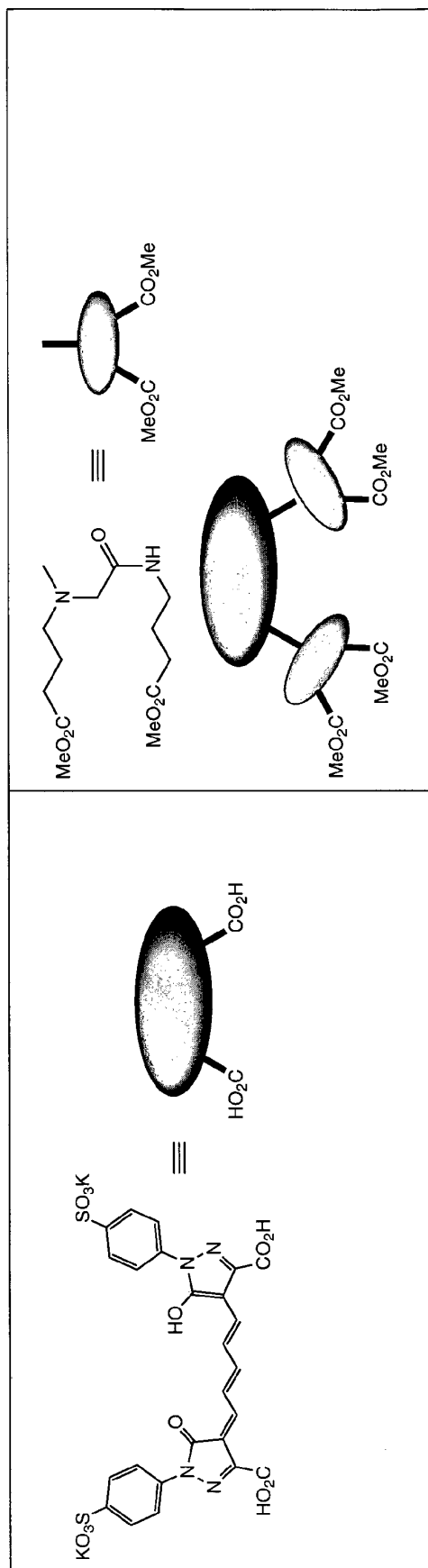


Figur 4

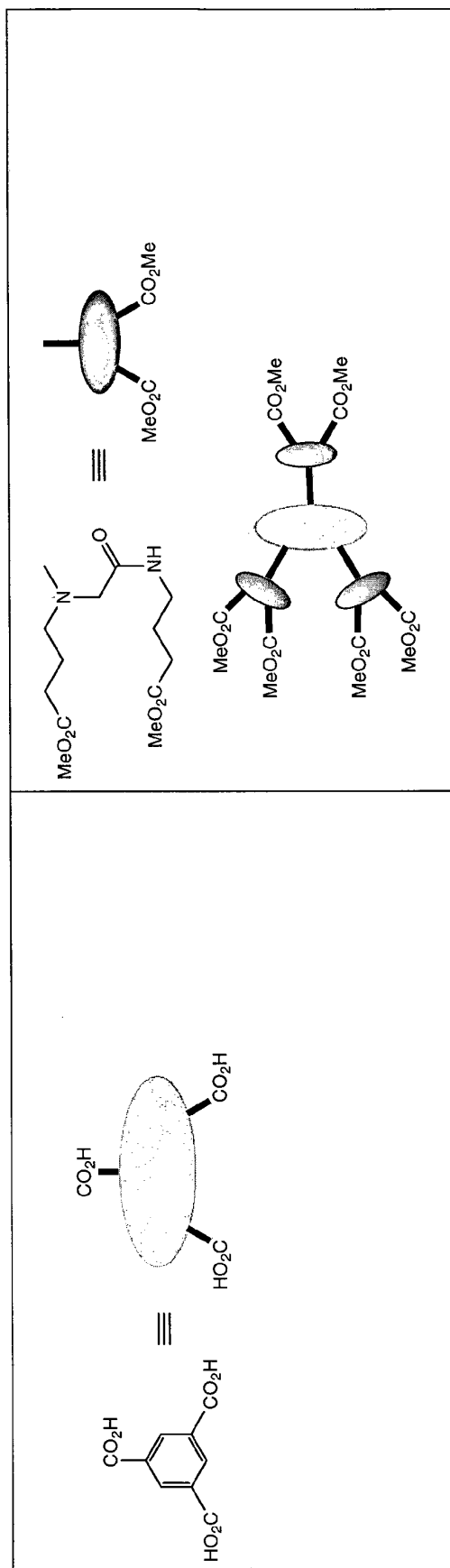


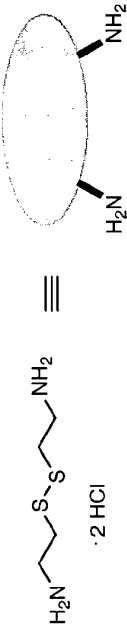
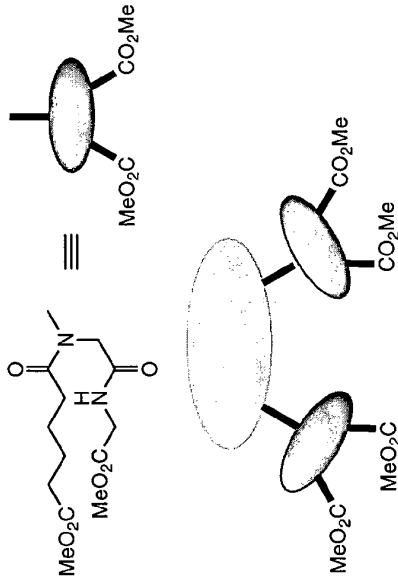
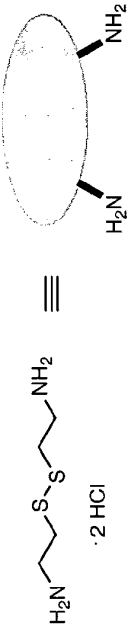
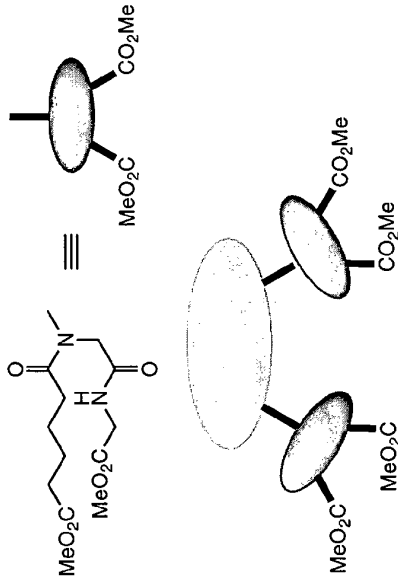
Figur 5

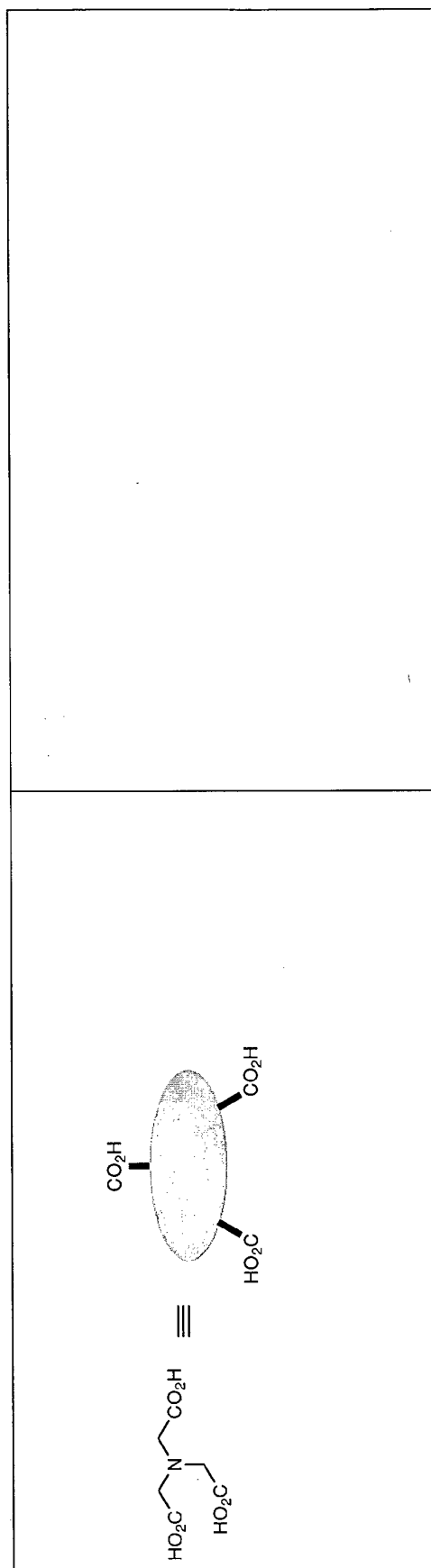


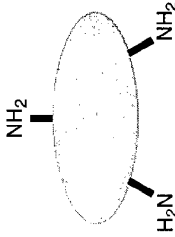
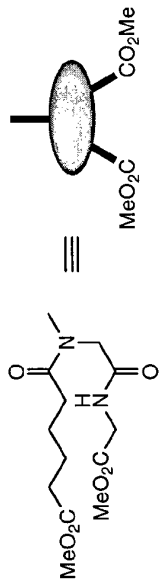
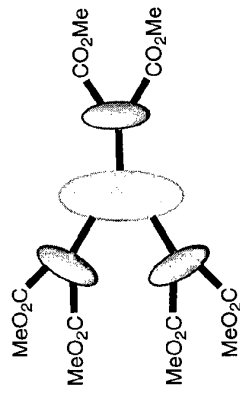


<p>0. Generation</p>	<p>1. Generation (geschützt)</p>

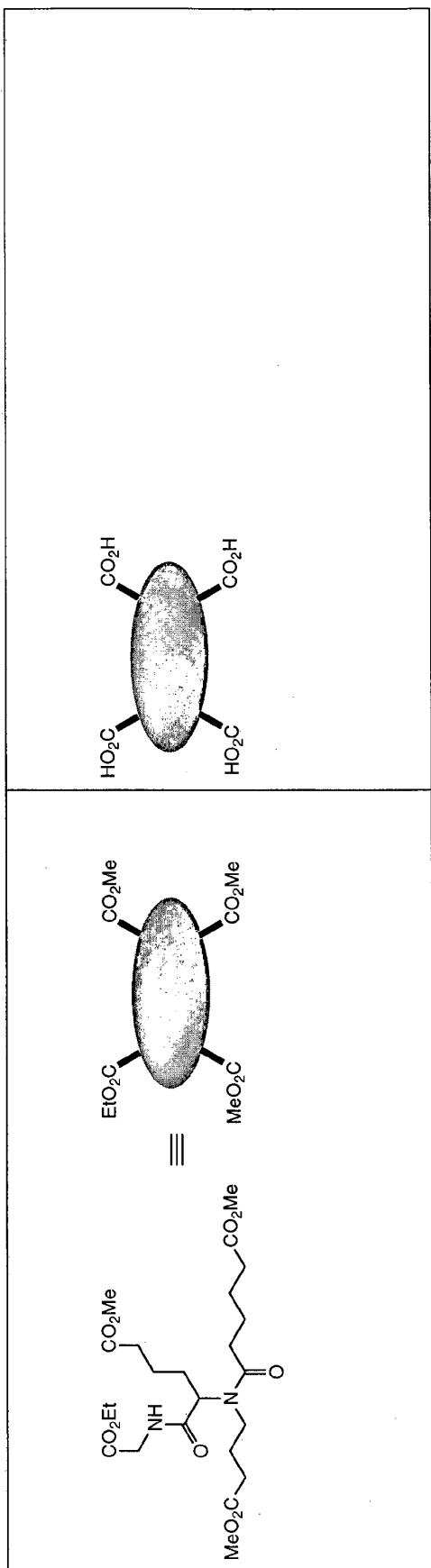


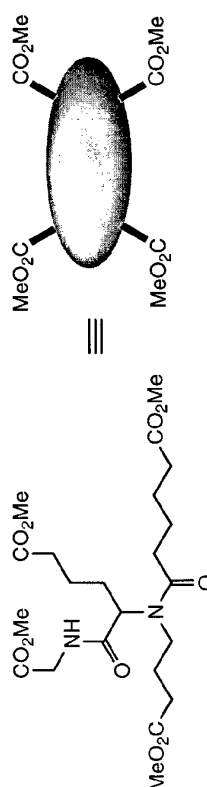
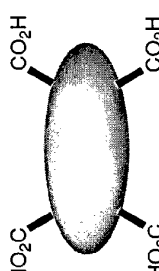
<p>0. Generation</p> 	<p>1. Generation (geschützt)</p> 
	

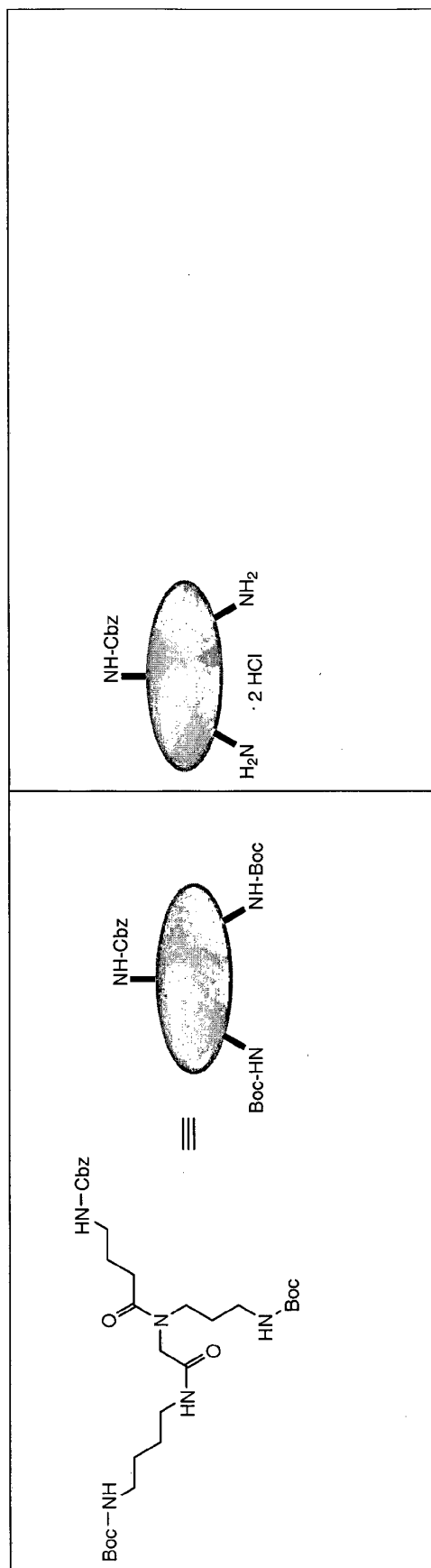


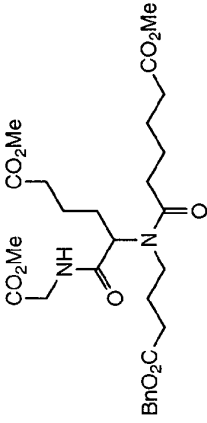
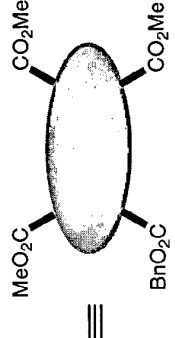
<p>0. Generation</p>	<p>1. Generation (geschützt)</p>
	
	

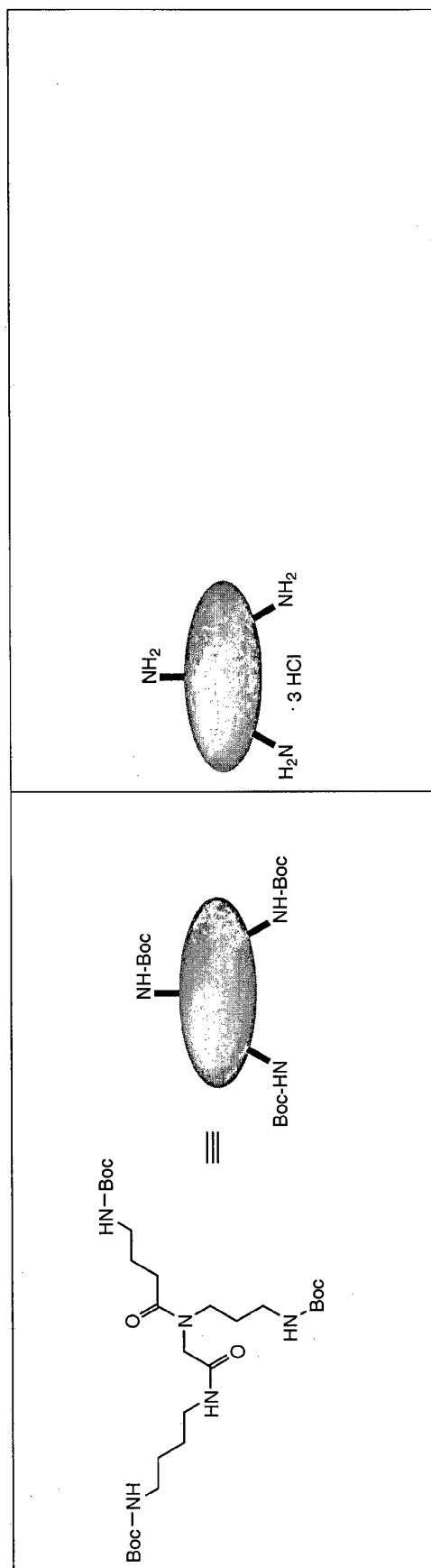
1. Generation (geschützt, selbstgenerierte UBU)	1. Generation (funktionalisiert)
<p>Chemical structure of a protected, self-generated UBU (1,1'-bis(3-methoxycarbonylpropyl)pyrrolidine-2,2'-dicarboxylic acid derivative).</p>	<p>Chemical structure of a functionalized UBU (1,1'-bis(3-carboxypropyl)pyrrolidine-2,2'-dicarboxylic acid derivative).</p>

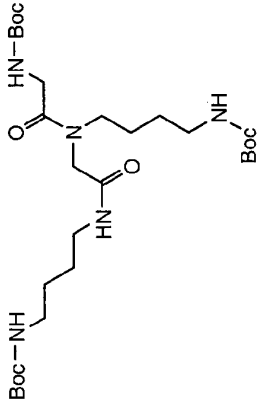
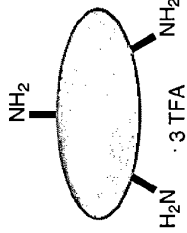


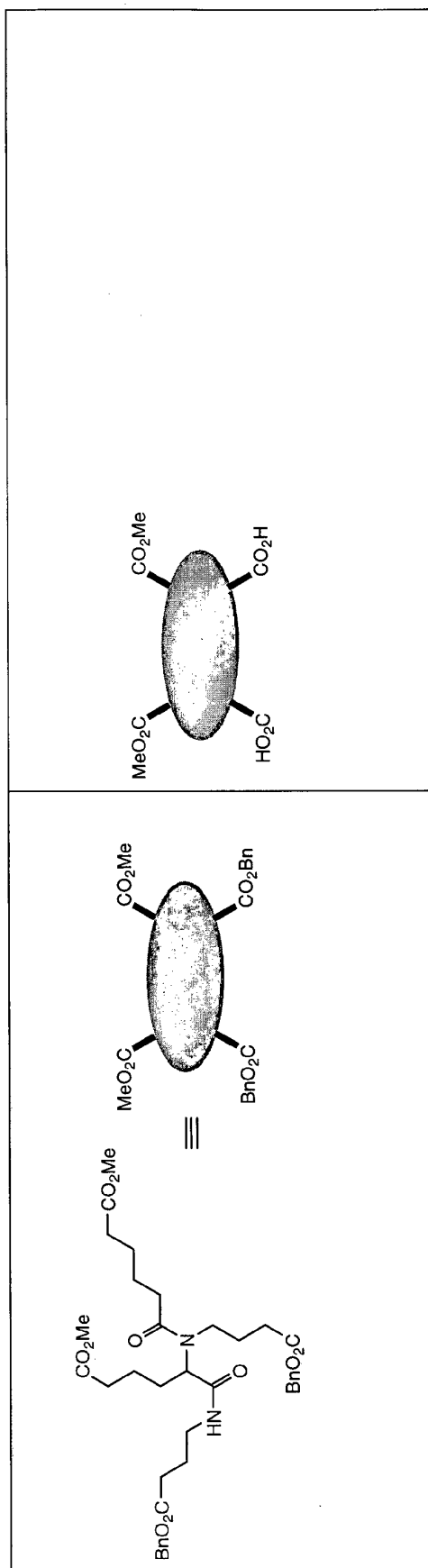
<p>1. Generation (geschützt)</p>	<p>1. Generation (funktionalisiert)</p>
	

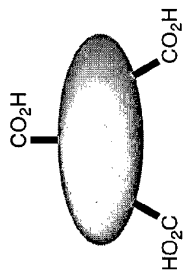
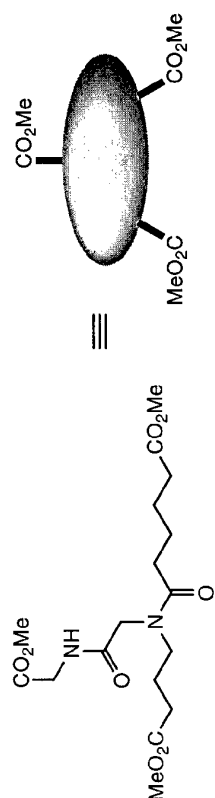


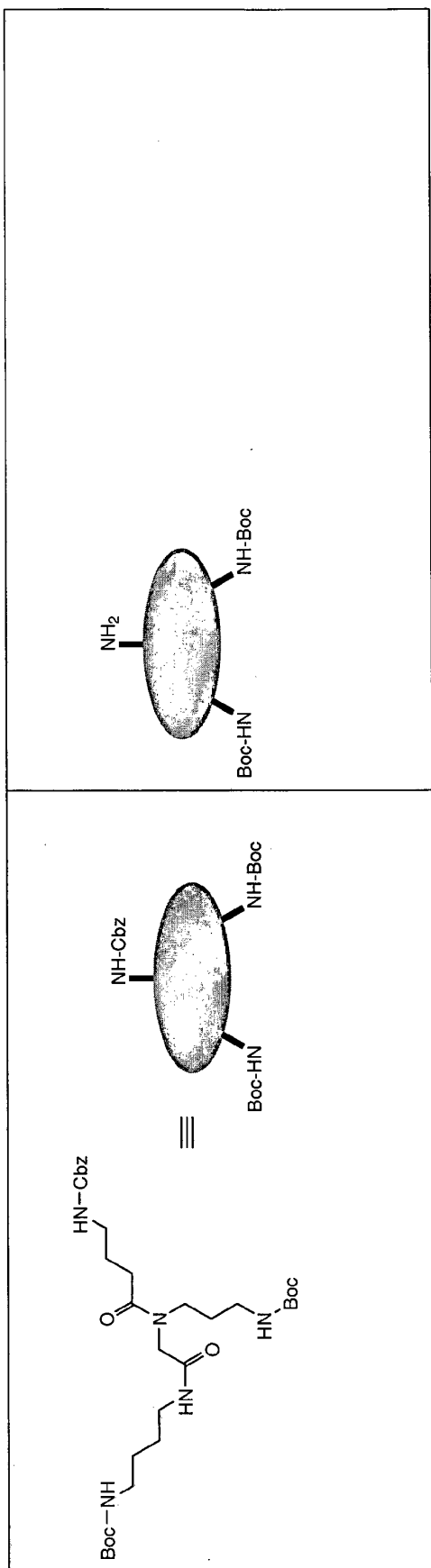
<p>1. Generation (geschützt)</p>	<p>1. Generation (funktionalisiert)</p>
	

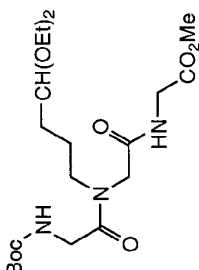
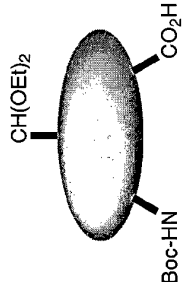


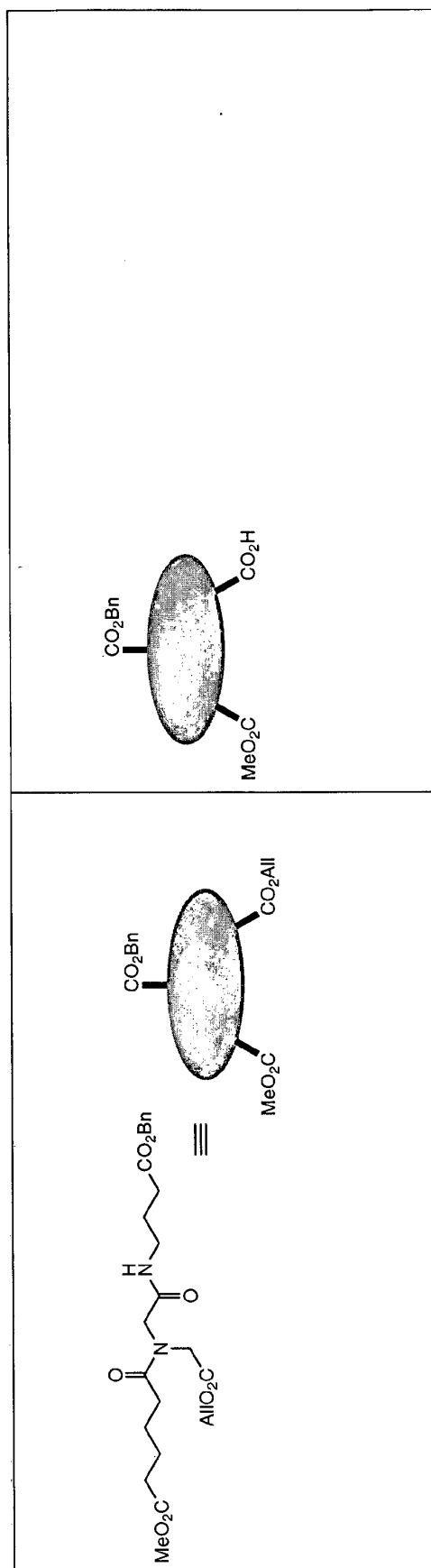
1. Generation (geschützt)	1. Generation (funktionalisiert)
 <p>Chemical structure of a protected 1. generation dendron, showing a central nitrogen atom bonded to three arms, each terminated with a Boc-protected amine group (Boc-NH-).</p>	 <p>Chemical structure of a functionalized 1. generation dendron, showing a central nitrogen atom bonded to three arms, each terminated with a primary amine group (NH₂). The structure is shown as a dotted oval with three bonds extending from it, labeled NH₂, H₂N, and NH₂. Below the oval is the text "· 3 TFA".</p>

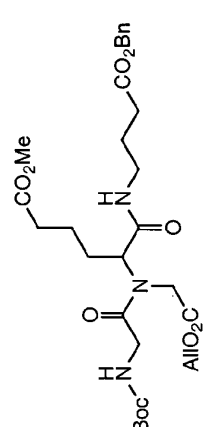
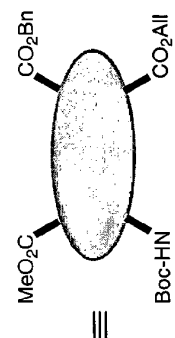


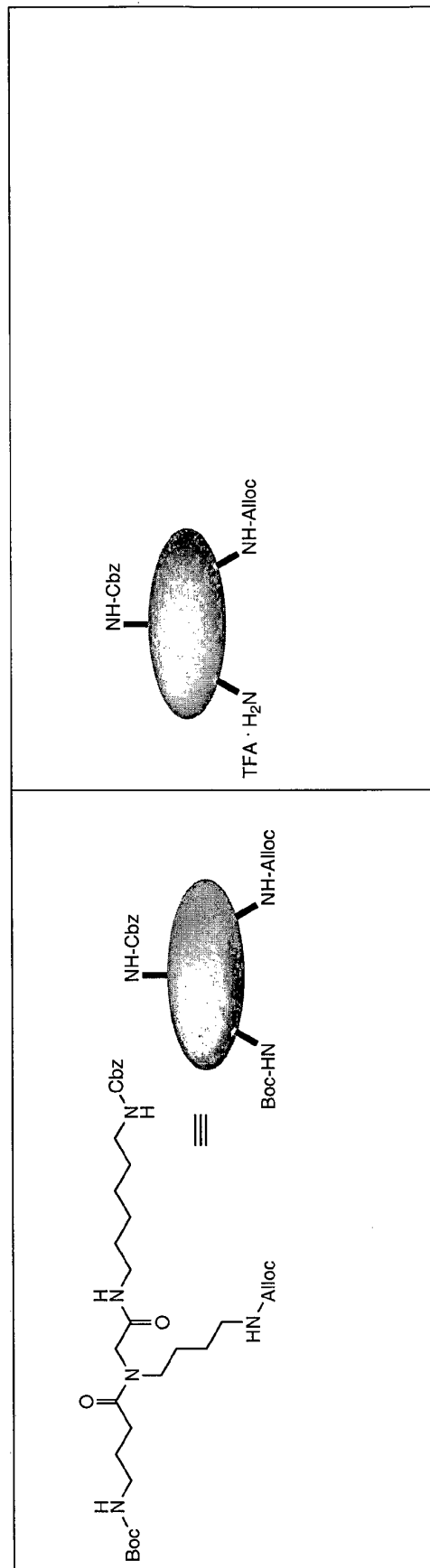
1. Generation (funktionalisiert)	1. Generation (geschützt)
	

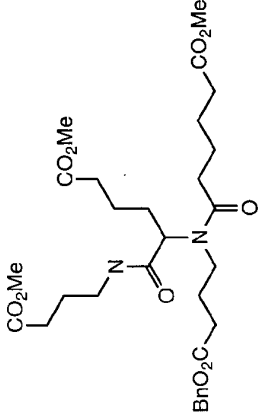
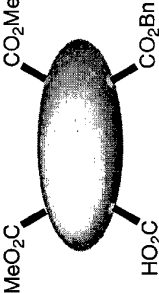
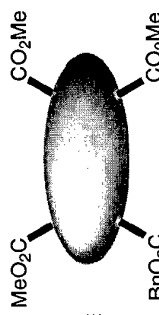
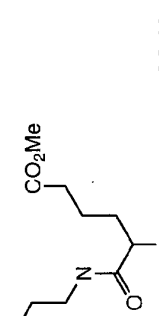
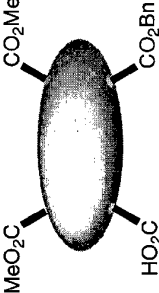


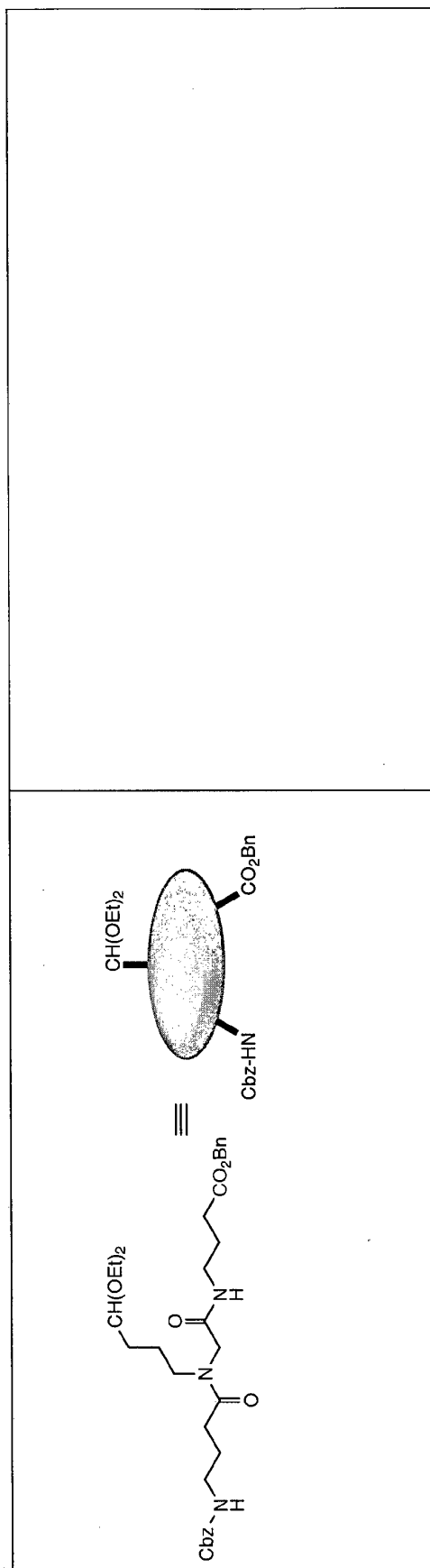
<p>1. Generation (geschützt)</p> 	<p>1. Generation (funktionalisiert)</p> 
---	---

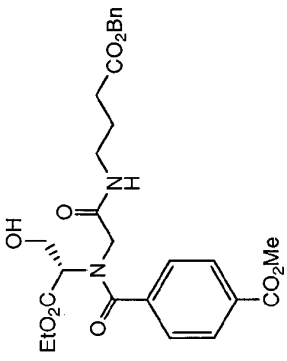
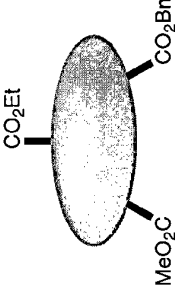


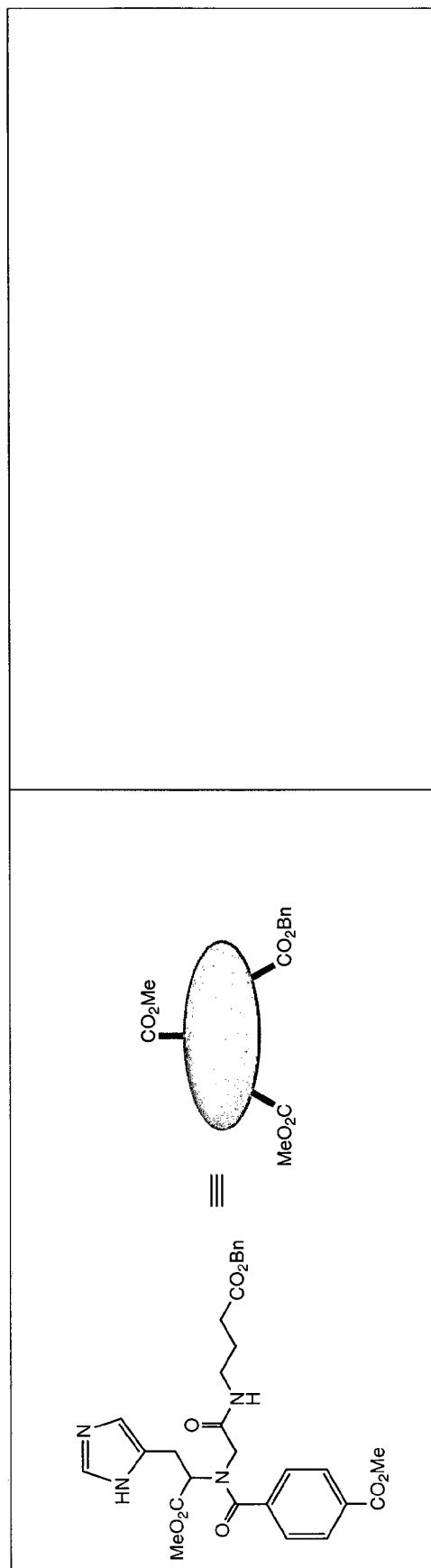
<p>1. Generation (geschützt)</p>	<p>1. Generation (funktionalisiert)</p>
	

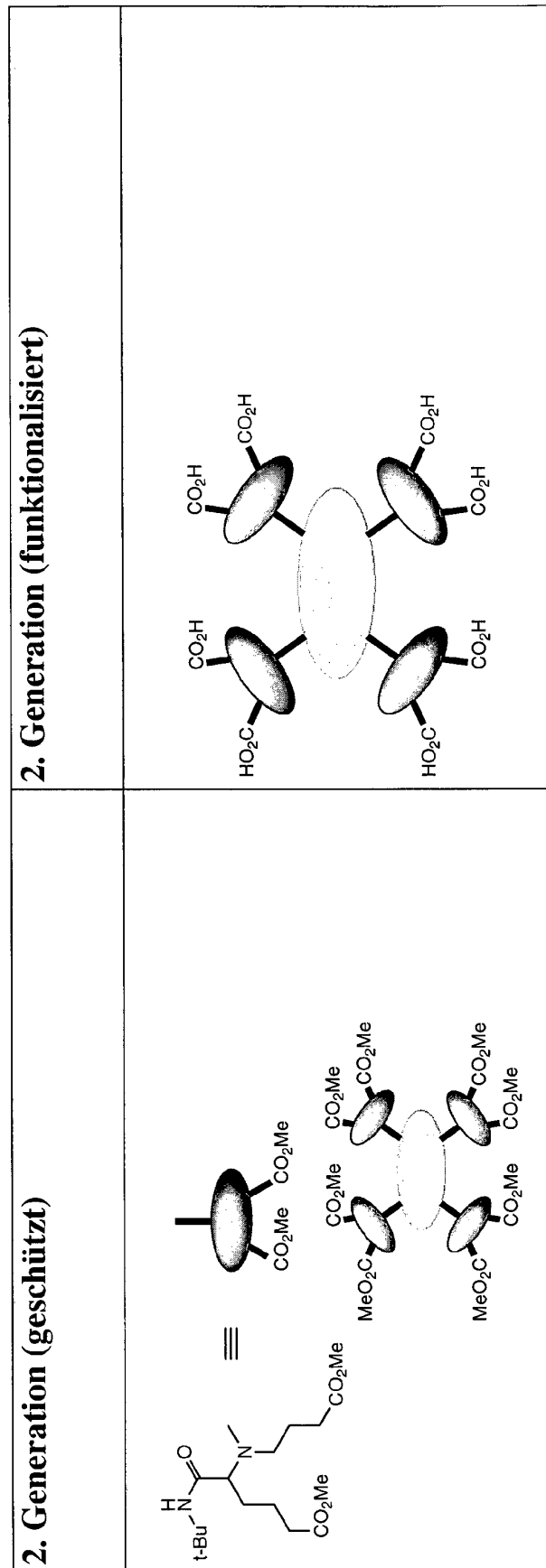


<p>1. Generation (geschützt)</p> 	<p>1. Generation (funktionalisiert)</p> 
 	

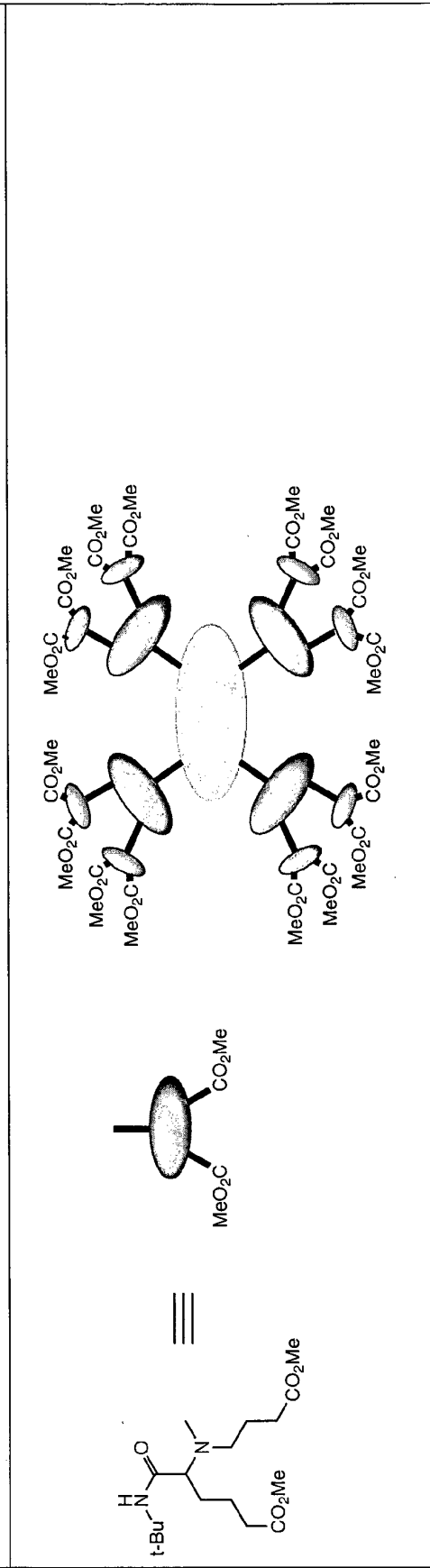


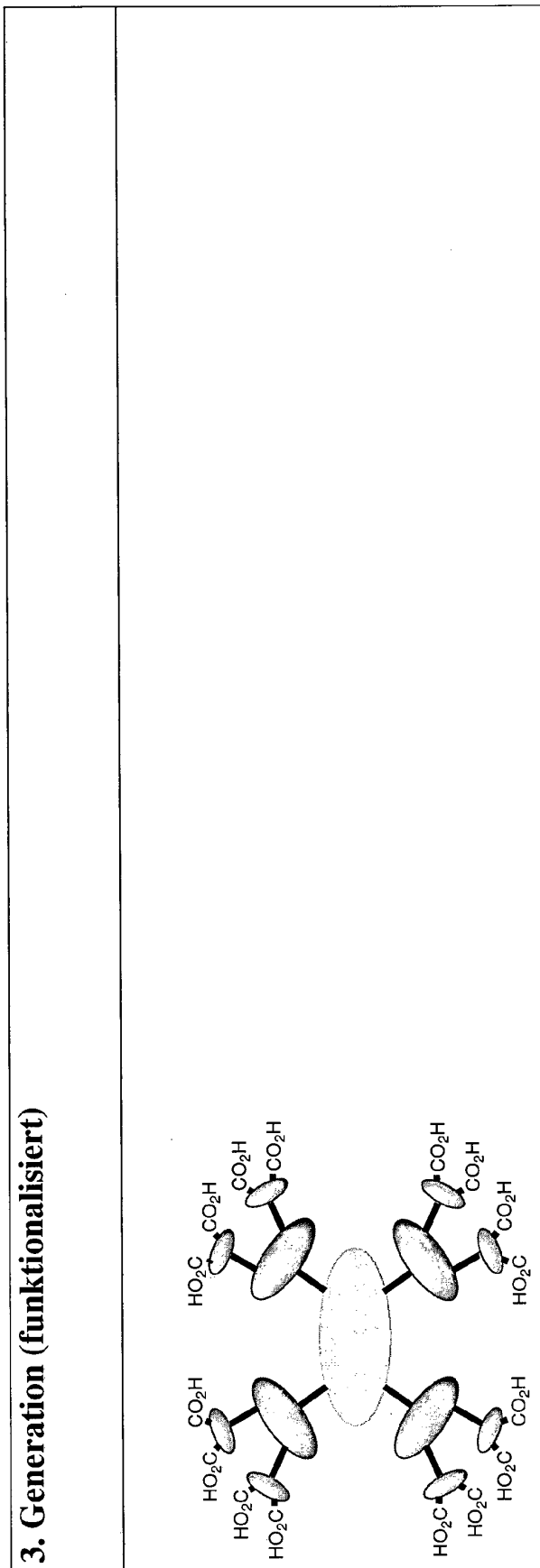
1. Generation (geschützt)	1. Generation (funktionalisiert)
 <p>The structure shows a central nitrogen atom bonded to an ethyl ester group (EtO₂C), a hydroxyl group (OH), and a carbonyl group. This carbonyl group is part of a chain that includes a benzamide moiety (a benzene ring with a CO₂Me group at the para position) and a 4-benzyloxycarbonylbutyl group (CO₂Bn).</p>	 <p>The structure shows a central nitrogen atom bonded to an ethyl ester group (CO₂Et), a methyl ester group (MeO₂C), and a benzoyl ester group (CO₂Bn).</p>



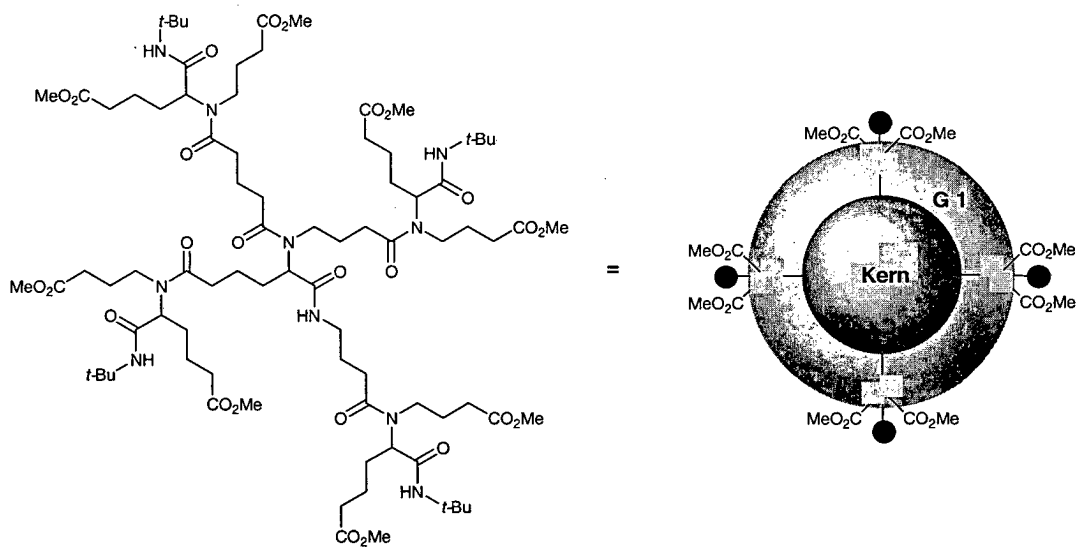


3. Generation (geschützt)

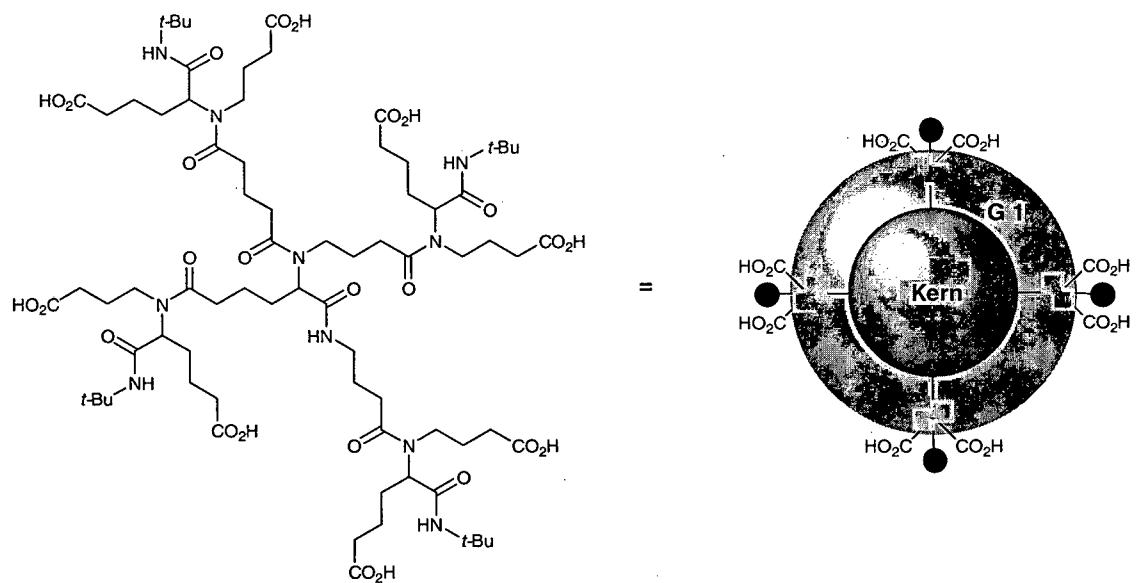




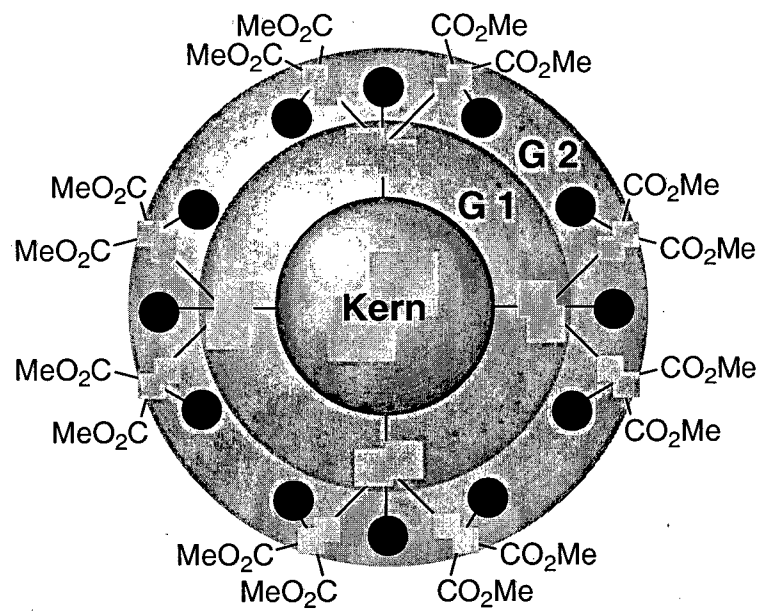
Figur 6



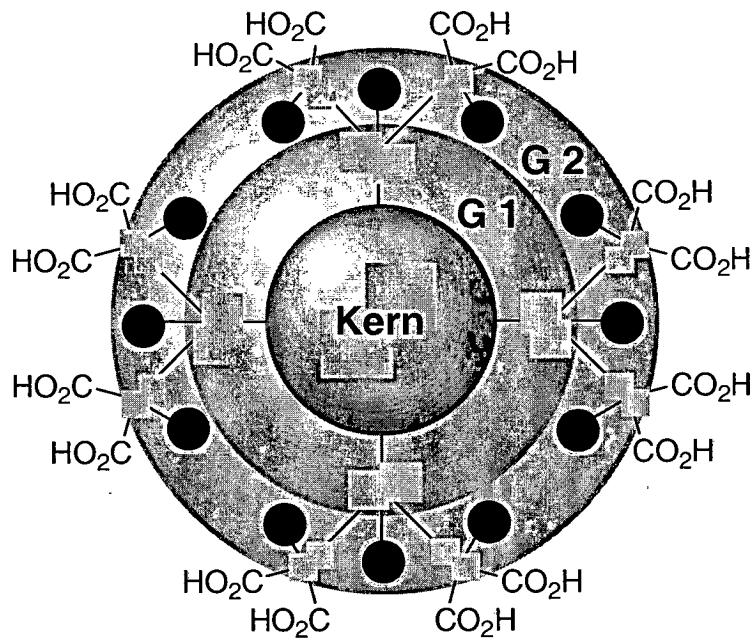
Figur 7



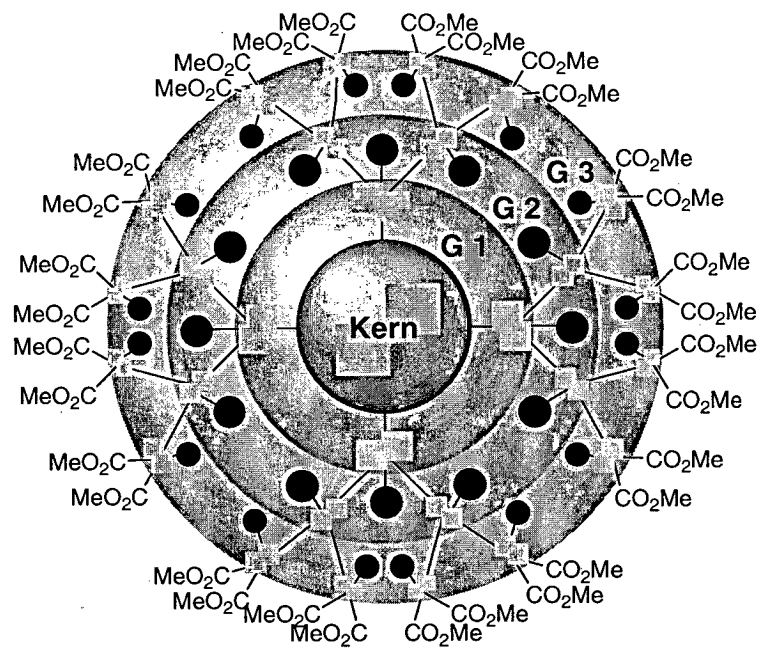
Figur 8



Figur 9



Figur 10



Figur 11

