

**Orthogonally Protected Dendronized Polymers: Synthesis,
Characterization and Chemical Modification**

A dissertation submitted to

ETH-ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

Presented by

Rabie Al-Hellani

M.Sc., Freie University Berlin and University of Potsdam

born: September 25th, 1977

citizen of Lebanon

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. A. Dieter Schlüter, examiner

Prof. Dr. Peter Walde, co-examiner

Prof. Dr. Martin Kröger, co-examiner

Prof. Dr. Nicholas D. Spencer, chairman

Zürich 2007

Summary

Dendronized polymers comprise hundreds even thousands of “surface” functional groups (peripheral end groups). These groups are known to play a key role in the property engineering of these intriguing macromolecules. By the proper choice of these groups, fundamental issues and sophisticated aspects can be addressed, for example, solubility, the attachment of cell-targeting units, azide moieties, drugs, compactization of DNA, etc. Almost all dendronized polymers known today carry only one kind of functional group (either amine or hydroxyl). This limits the options for surface engineering of these macromolecules and therefore, a strategy was required to overcome this limitation and to increase the options for surface decoration.

The present thesis describes a synthetic way toward dendronized polymers which carry defined and variable proportions of orthogonally protected peripheral amino groups at each repeat unit (Figure A). A set of first (G1) and second generation (G2)

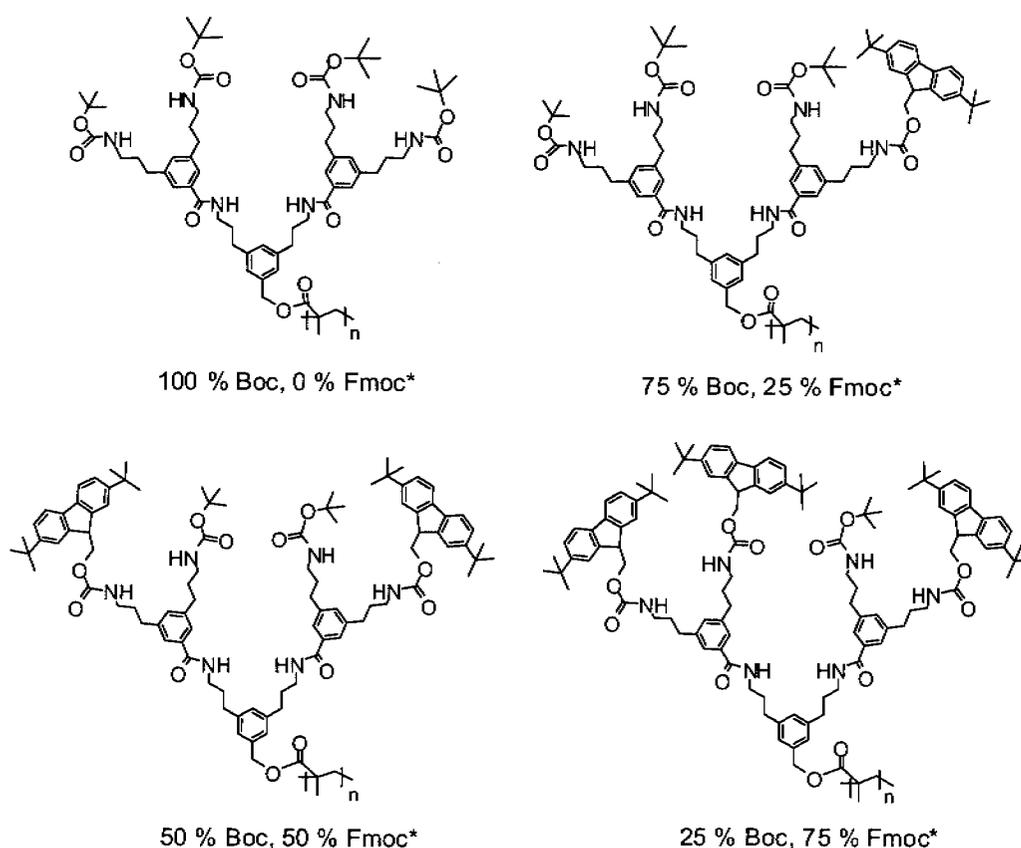


Figure A

orthogonally protected, methacrylate-based dendronized polymers was synthesized using the macromonomer route. The polymers carry a predetermined number of Boc

(*tert*-butyloxycarbonyl) and Fmoc* (2,7-di(*tert*-butyl)-9-fluorenyloxycarbonyl) protected peripheral amino groups at each repeat unit. On the G1 level, polymers carrying either 1Boc and 1Fmoc*, or 2Fmoc* were obtained. And on the G2 level, polymers carrying either, 2Boc and 2Fmoc*, or 3Boc and 1Fmoc*, or 1Boc and 3Fmoc* groups were obtained. The selective removal of these protecting groups on the polymer level was then proven so as to allow later introducing predetermined numbers of functional groups at each repeat unit.

This thesis reports also the synthesis of a neutral, high-molar-mass, acrylamide-based, third generation dendronized polymer, **71c**, which carry a defined number of azide groups at its periphery (Figure B). An attach-to-route was used in which a first generation (G1) dendronized polymer was reacted with a second generation (G2) dendron. The degree of structure perfection of the resulting dendronized polymer was quantified as 99.8 %. This value was obtained after the introduction of a fluorescence label (dansyl chloride) at the sites that remained unaffected by the dendronization.

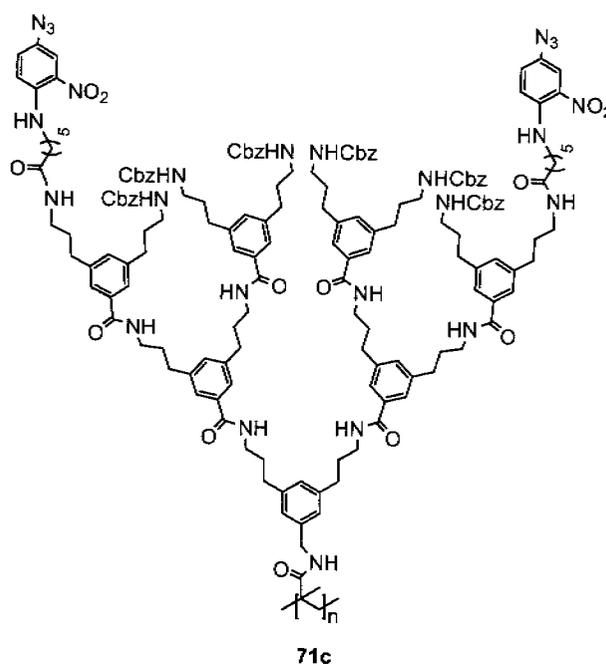


Figure B

In cooperation with the group of Prof. Rabe (Humboldt University, Berlin), the polymer, **71c**, was then spin-coated onto highly oriented graphite that was precoated with an ultrathin layer of $C_{12}H_{25}NH_2$, which was introduced to provide a well-defined substrate for dendronized polymer adsorption and manipulation. Scanning Force microscopy (SFM) revealed single dendronized polymers, which could be moved

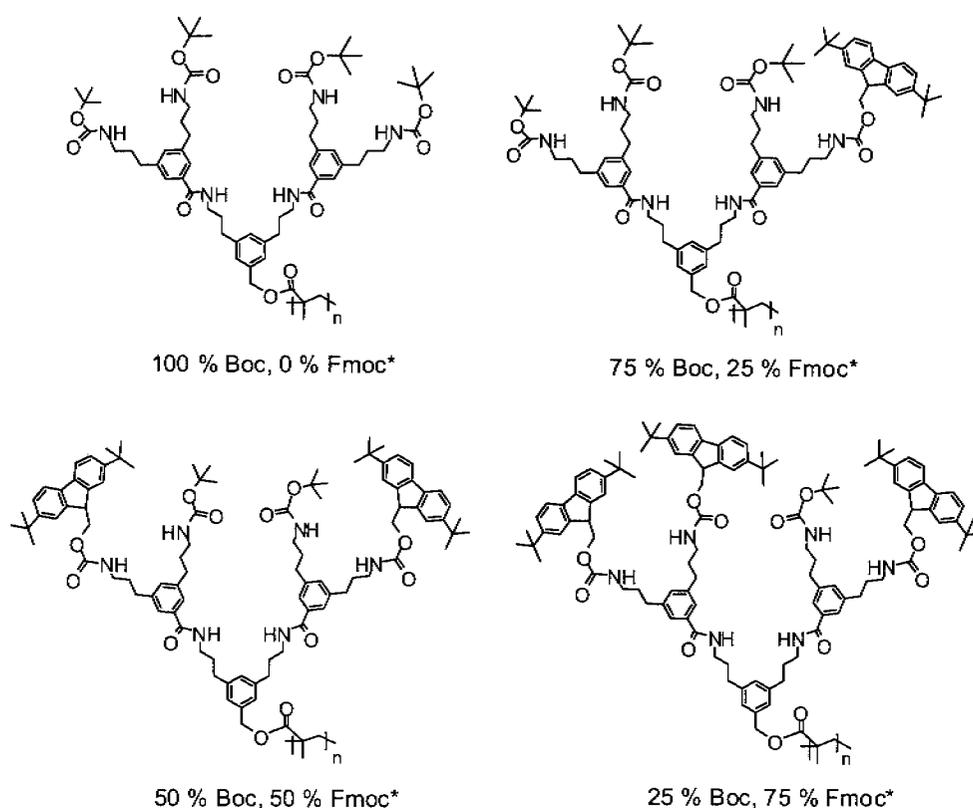
across the surface and welded by covalent cross-linking induced by photochemical decomposition of the azides into highly reactive nitrenes. The successful formation of covalent bonds between two dendronized polymers was confirmed mechanically challenging the link with scanning force microscopy. More SFM experiments were carried out with the polymer, **71c** to form heterojunction bonds. An experiment of this kind was carried out between dendronized polymer **71c** and DNA single strands after they have been co-adsorbed onto the same substrate. Another experiment was carried out also between dendronized polymer **71c** and the step-edge of HOPG to form a heterojunction linkage.

Finally, a method was developed for the quantification of structure perfection of dendronized polymers synthesized according to the attach-to-route. An acrylate-based G3 dendronized polymer, was first prepared by reacting a first generation acrylate based dendronized polymer carrying two free amino groups at each repeat unit with a second generation dendron carrying active ester groups. The resulted polymer was then submitted to hydrogenolysis which led to the cleavage of a G3 dendron right at the linkage point to the polymer backbone (de-dendronization). NMR investigation on the cleaved dendron showed that almost all the free amino groups of the G1 polymer have reacted with the G2 dendron.

Zusammenfassung

Dendronisierte Polymere weisen Hunderte ja sogar Tausende von an der Oberfläche lokalisierte, funktionelle Gruppen auf (periphere Endgruppen). Diese Gruppen spielen für die Eigenschaften dieser faszinierenden Makromoleküle eine Schlüsselrolle. Durch eine passende und korrekte Wahl der funktionellen Gruppen können sowohl grundlegende, als auch spezielle Eigenschaften gezielt gesteuert werden, zum Beispiel: Löslichkeit, Wechselwirkung mit Zellen, chemische Reaktivität durch Anbringen von Aziden, kovalente Bindung von Arzneimitteln, Kondensierung von DNA, usw. Fast alle dendronisierten Polymere die heute bekannt sind, tragen nur eine Art von peripheren Endgruppen (entweder eine Aminogruppe oder eine Hydroxylgruppe). Dies schränkt die Optionen für die Oberflächenmodifizierung dieser Makromoleküle stark ein. Um diese Einschränkung zu überwinden, wurde eine entsprechende Strategie entwickelt, um die Möglichkeiten der Oberflächenfunktionalisierung zu erweitern.

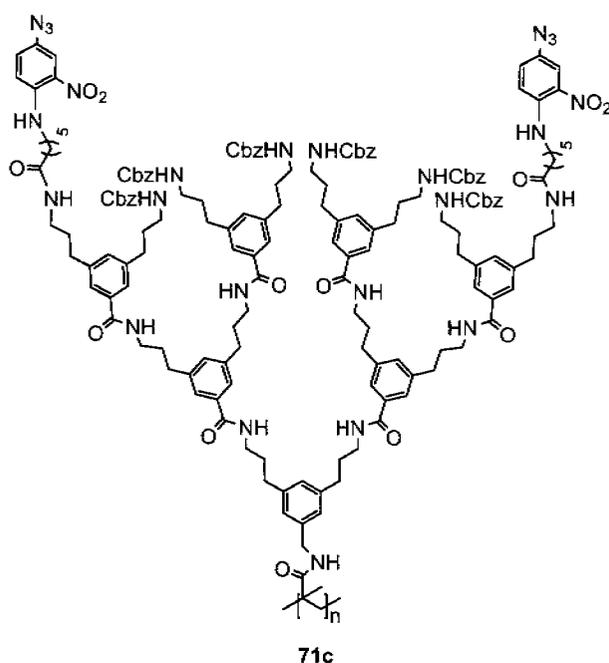
Die vorliegende Arbeit beschreibt ein synthetisches Verfahren zur Herstellung von dendronisierten Polymeren, die definierte und variable Anteile von orthogonal geschützten Aminogruppen in jeder konstitutiven Repetiereinheit tragen (Figur A).



Figur A

Ein Satz erster (G1) und zweiter (G2) Generation orthogonal geschützter, Methacrylat-basierter, dendronisierter Polymere wurde mit dem Makromonomer-Verfahren synthetisiert. Die Polymere tragen in jeder Repetiereinheit eine vorbestimmte Anzahl von Boc- (*tert*-Butyloxycarbonyl) und Fmoc*-(2,7-Di(*tert*-butyl)-9-fluorenyloxycarbonyl) geschützten Aminogruppen. G1-Polymere wurden hergestellt, die entweder 1 Boc-Gruppe und 1 Fmoc*-Gruppe enthielten, oder 2 Fmoc*-Gruppen. G2-Polymere wurden gebildet, die entweder 2 Boc- und 2 Fmoc*-Gruppen, oder 3 Boc-Gruppen und 1 Fmoc*-Gruppe, oder 1 Boc-Gruppe und 3-Fmoc*-Gruppen enthielten. Auf der Stufe der Polymeren wurde die selektive Entschützung dieser geschützten Gruppen nachgewiesen. Dies ermöglichte später, dass eine bestimmte Anzahl funktioneller Gruppen in jeder sich wiederholten Einheit eingeführt werden konnte.

Die Arbeit berichtet auch über die Synthese eines neutralen, hochmolekularen, Acrylamid-basierten dendronisierten Polymeren der dritten Generation (G3), 71c. Dieses Polymere hat an der Peripherie eine definierte Anzahl von Azidgruppen (Figur B). Zur Herstellung wurde das sogenannte „attach-to-route“-Verfahren verwendet, bei welchem ein G1-Polymer mit einem G2-Dendron zur Reaktion gebracht wurde. Der Grad der Strukturvollkommenheit dieses dendronisierten Polymeren wurde auf 99,8% quantifiziert. Dieser Wert wurde bestimmt, in dem eine fluoreszierende Gruppe (Dansylchlorid) mit den freien Amino-Gruppen zur Reaktion gebracht wurde.



Figur B

In einer Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Rabe (Humboldt Universität, Berlin), wurde das Polymer 71c dann mittels „spin coating“ auf hoch orientierten Graphit (HOPG) aufgetragen, der vorgängig mit einer ultradünnen Schicht von Dodecylamin ($C_{12}H_{25}NH_2$) bedeckt wurde. Diese Dodecylamin-Schicht wurde eingeführt, um eine geeignete Unterlage für die Adsorption und Manipulation der dendronisierten Polymere zur Verfügung zu stellen. Mit der Kraft-Mikroskopie (SFM) konnten einzelne dendronisierte Polymere nachgewiesen und auf der Oberfläche bewegt werden. Einzelne Polymermoleküle konnten auch durch eine photochemische Reaktion (Zersetzung der Azide) kovalent miteinander verbunden werden. Die erfolgreiche Bildung von kovalenten Bindungen zwischen zwei benachbarten dendronisierten Polymeren wurde mittels SFM bestätigt. Weitere SFM-Experimente wurden mit dem Polymere 71c ausgeführt, um Heteroverknüpfungen zu bilden. Ein Experiment dieser Art wurde zwischen dem dendronisierten Polymeren 71c und einkettiger DNA durchgeführt, nachdem beide Moleküle vorgängig zusammen auf die Oberfläche aufgebracht wurden. Ein anderes Experiment wurde auch zwischen dem dendronisierte Polymeren 71c und einer vorhandenen HOPG-Schichtgrenze ausgeführt, um eine Heteroverknüpfung zu bilden.

Schließlich wurde eine Methode für die Quantifizierung der Strukturvollkommenheit von dendronisierte Polymeren entwickelt, die nach dem „attach-to route“-Verfahren synthetisiert wurden. Ein Acrylat-basiertes G3 dendronisiertes Polymeres wurde zuerst hergestellt. Dabei wurde ein Acrylate-basiertes G1 dendronisiertes Polymeres, welches zwei freie Amino-Gruppen an jeder Repetiereinheit aufwies, mit einem G2-Dendron, welches aktive Ester-Gruppen enthielt, umgesetzt. Das resultierende Polymere wurde dann der Hydrogenolyse unterworfen, welche zur Abspaltung des G3-Dendrons führte, direkt am Verbindungspunkt zum Polymer-Rückgrat (De-dendronisierung). Die NMR-Untersuchung des abgespaltenen Dendrons zeigte, dass fast alle freien Amino-Gruppen des G1 Polymeren mit dem G2 Dendron reagierten.