(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2008-505224
(P2008-505224A)
(43)公表日　平成20年2月21日(2008.2.21)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C08G 73/06	(2006.01)	C08G 73/06		4H006
C07C 43/225	(2006.01)	C07C 43/225	CSP	4H039
C07C 233/05	(2006.01)	C07C 233/05		4J043
C07C 311/16	(2006.01)	C07C 311/16		
C07D 295/20	(2006.01)	C07D 295/20	A	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 26 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-519518 (P2007-519518)
(86)(22)出願日　平成17年6月30日 (2005.6.30)
(85)翻訳文提出日　平成19年2月28日 (2007.2.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2005/023718
(87)国際公開番号　WO2006/005046
(87)国際公開日　平成18年1月12日 (2006.1.12)
(31)優先権主張番号　60/584,817
(32)優先日　平成16年6月30日 (2004.6.30)
(33)優先権主張国　米国(US)

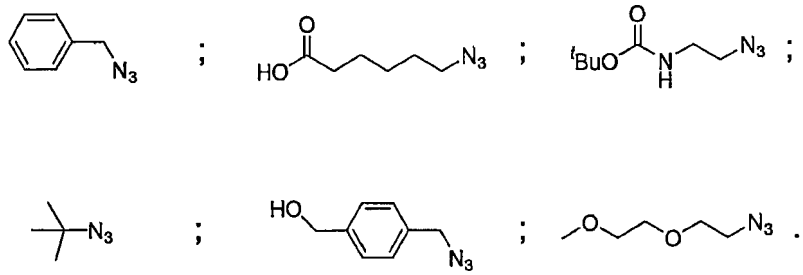
(71)出願人　501244222
ザ　スクリプス　リサーチ　インスティテュート
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９２０３７，　ラ　ホヤ，　ノース　トーリー　パインズ　ロード　１０５５０
(74)代理人　100099623
弁理士　奥山　尚一
(74)代理人　100096769
弁理士　有原　幸一
(74)代理人　100107319
弁理士　松島　鉄男

最終頁に続く

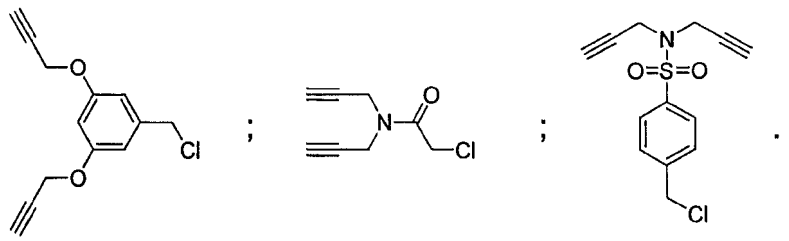
(54)【発明の名称】トリアゾールデンドリマーへのクリックケミストリールート

(57)【要約】
鎖末端部の多様な官能基、繰り返し単位及び／又はコアを含む、多数の様々なデンドリマーは、クリックケミストリーの高い効率及び再現性により調製可能である。合成の間、ほぼ定量的な収率が得られた。場合によっては、濾過又は溶媒抽出が、精製に要するただ１つの方法である。これらの特徴は、デンドリマー化学における著しい前進であり、また、有機化学と機能材料との間に発生する共働作用を示す。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
単一のアジド基を有するデンドロン生成物を製造する方法であって、
「ｎ」個の有機アジ化物分子を１つのＡＢ$_n$分子と反応させるステップＡであって、ＡＢ$_n$分子は、「ｎ」個の末端アセチレン官能基と１個のハロメチル基とを有し、「ｎ」は２以上であり、この反応は、反応を確実に完了させるのに十分な銅触媒の存在下で行い、「ｎ」個のトリアゾールと１個のハロメチル基を有する生成物分子を製造するステップＡと、
前記ステップＡの生成物分子をアジ化ナトリウムと、有機／水性溶媒混合物中で、ハロメチル基から塩化物を完全に又はほぼ完全に取り除くのに十分高い温度で反応させて、単一のアジド基を有するデンドロン生成物を製造するステップＢと
を含む製造方法。
【請求項２】
前記デンドロン生成物が第１世代デンドロンである請求項１に記載の製造方法。
【請求項３】
前記有機アジ化物が、以下の構造：
【化１】



により表される群から選択される請求項２に記載の製造方法。
【請求項４】
「ｎ」が２である請求項１に記載の製造方法。
【請求項５】
前記ステップＡのＡＢ$_n$分子が、以下の構造：
【化２】



により表される群から選択される請求項４に記載の製造方法。
【請求項６】
前記デンドロン生成物が第２世代デンドロンであり、「ｎ」個の有機アジ化物分子のそれぞれが第１世代デンドロンである請求項１に記載の製造方法。
【請求項７】
「ｎ」個の有機アジ化物分子のそれぞれが、請求項２に記載のデンドロン生成物である請求項６に記載の製造方法。
【請求項８】
前記デンドロン生成物が第３世代デンドロンであり、「ｎ」個の有機アジ化物分子のそれぞれが第２世代デンドロンである請求項１に記載の製造方法。
【請求項９】
「ｎ」個の有機アジ化物分子のそれぞれが、請求項６に記載のデンドロン生成物である

請求項８に記載の製造方法。

【請求項１０】

前記デンドロン生成物が第４世代デンドロンであり、「ｎ」個の有機アジ化物分子のそれぞれが第３世代デンドロンである請求項１に記載の製造方法。

【請求項１１】

「ｎ」個の有機アジ化物分子のそれぞれが、請求項８に記載のデンドロン生成物である請求項１０に記載の製造方法。

【請求項１２】

トリアゾール含有デンドリマーを製造する方法であって、

複数のデンドロンを、ポリアセチレンコア化合物と、適切な溶媒中で、トリアゾール形成反応を触媒する銅（Ｉ）種を触媒量の存在下で反応させて、デンドリマーを形成するステップＡであって、前記デンドロンはそれぞれ単一のアジド官能基を有し、前記ポリアセチレンコア化合物は複数の末端アセチレン基を有するステップＡを含む製造方法。

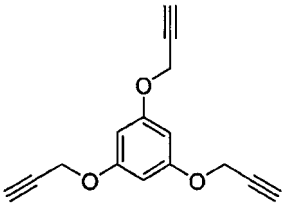
【請求項１３】

前記ステップＡの生成物を水酸化アンモニウム／クエン酸塩水溶液で十分に洗浄し、前記デンドリマーのトリアゾール部分に結合しているであろう銅種を除去するステップＢを更に含む請求項１２に記載の製造方法。

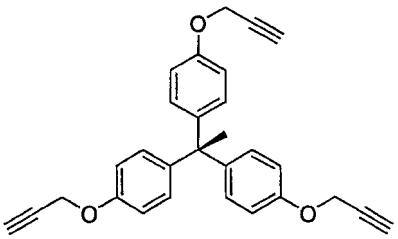
【請求項１４】

前記ポリアセチレンコア化合物が、以下の構造：

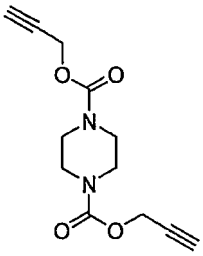
【化３】



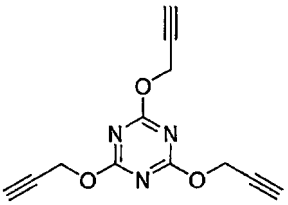
;



;



;



.

により表される群から選択される請求項１２に記載の製造方法。

【請求項１５】

前記ステップＡで使用されるデンドロンが第１世代デンドロンである請求項１２に記載の第１世代デンドリマーの製造方法。

【請求項１６】

前記ステップＡで使用されるデンドロンが第２世代デンドロンである請求項１２に記載の第２世代デンドリマーの製造方法。

【請求項１７】

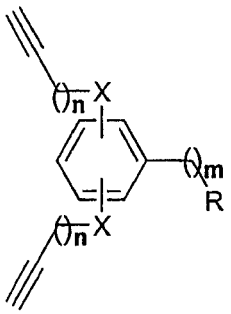
前記ステップＡで使用されるデンドロンが第３世代デンドロンである請求項１２に記載の第３世代デンドリマーの製造方法。

【請求項１８】

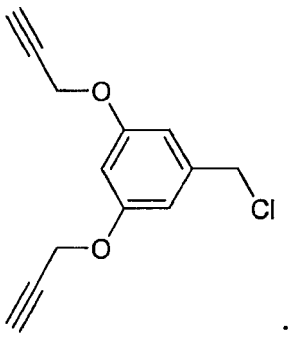
前記ステップＡで使用されるデンドロンが第４世代デンドロンである請求項１２に記載の第４世代デンドリマーの製造方法。

【請求項１９】

請求項２に記載の製造方法により製造される第１世代デンドロン。
【請求項２０】
請求項６に記載の製造方法により製造される第２世代デンドロン。
【請求項２１】
請求項８に記載の製造方法により製造される第３世代デンドロン。
【請求項２２】
請求項１０に記載の製造方法により製造される第４世代デンドロン。
【請求項２３】
請求項１５に記載の製造方法により製造される第１世代デンドリマー。
【請求項２４】
請求項１６に記載の製造方法により製造される第２世代デンドリマー。
【請求項２５】
請求項１７に記載の製造方法により製造される第３世代デンドリマー。
【請求項２６】
請求項１８に記載の製造方法により製造される第４世代デンドリマー。
【請求項２７】
次式により表される３官能性試薬。
【化４】

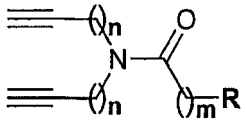


式中、Ｘは、－Ｏ－及び－Ｓ－からなる群から選択されるジラジカルであり、
Ｒは、－Ｃｌ及び－Ｂｒからなる群から選択されるラジカルであり、
ｎは、１～１０であり、
ｍは、１～１０である。
【請求項２８】
次式により表される請求項２７に記載の３官能性試薬。
【化５】



【請求項２９】
次式により表される３官能性試薬。

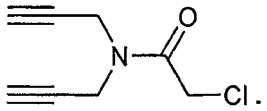
【化６】



式中、Ｒは、－Ｃｌ及び－Ｂｒからなる群から選択されるラジカルであり、
ｎは、１～１０であり、
ｍは、１～１０である。

【請求項３０】
次式：

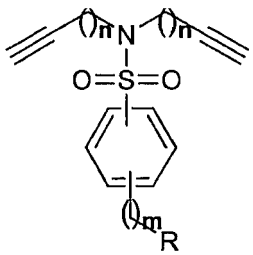
【化７】



により表される、請求項２９に記載の３官能性試薬。

【請求項３１】
次式により表される３官能性試薬。

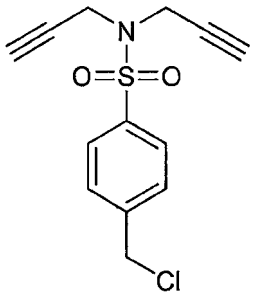
【化８】



式中、Ｒは、－Ｃｌ及び－Ｂｒからなる群から選択されるラジカルであり、
ｎは、１～１０であり、
ｍは、１～１０である。

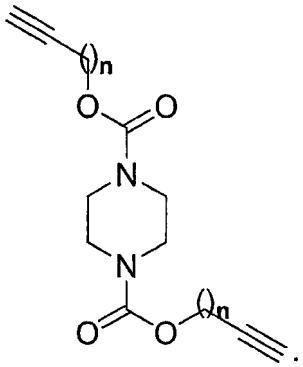
【請求項３２】
次式により表される請求項３１に記載の３官能性試薬。

【化９】



【請求項３３】
次式により表されるコア分子。

【化１０】



式中、ｎは１～１０である。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、デンドリマー及びデンドリマーの製造方法に関する。更に詳細には、本発明は、トリアゾールデンドリマーを合成するためにクリックケミストリーを使用することに関する。

【背景技術】

【０００２】

デンドリマーのユニークな特性は、その規則的構造の直接の結果であり、近年著しい興味を引き起こしている（D.A.Tomalia,et al.Angew.Chem.1990,102,119-57;Angew.Chem.,Int.Ed.1990,29,138; D.A.Tomalia,H.D.Durst in Topics in Current Chemistry,Vol.165(Eds.:E.Weber),Springer-Verlag,Berlin,1993;pp.193-313;F.Zeng,S.C.Zimmerman Chem.Rev.1997,97,1681-1712;C.J.Hawker in Advances in Polymer Science,Vol.147, Springer-Verlag,Berlin,Heidelberg,Germany,1999,pp.113-160;M.Fischer,F.Vogtle Angew.Chem.1999,111,934-955; Angew.Chem.,Int.Ed.1999,38,884-905;A.W.Bosman,et al.Chem.Rev.1999,99,1665-1688;J.-P.Majoral,A.-M.Caminade Chem.Rev.1999,99,845-880;L.J.Twyman,et al.Chem.Soc.Rev.2002,31,69-82;J.M.J.Frechet Proc.Natl.Acad.Sci.USA,2002,99,4782-4787）。サイズ、溶解度、機能の異なる多数のデンドリマー（樹枝状構造物）が調製されてきた。しかしながら、大抵のデンドリマーの合成、特に高世代の合成は、モノマーの高充填や、面倒で長期にわたるクロマトグラフィーによる分離を必要とし、かつ大量の廃棄物を生じる（S.M.Grayson,J.M.J.Frechet Chem.Rev.2001,101,3919-3967;J.M.J.Frechet J.Polym.Sci.,Polym.Chem.2003,41,3713-3725）。例えば、一連のウィリアムソンのエーテル化及びハロゲン化に基づくポリエーテルデンドリマーの合成（S.C.Zimmerman,et al.J.Am.Chem.Soc.2003,125,13504-13518;S.Kimata,et al.J.Polym.Sci.,Polym.Chem.2003,41,3524-3530;A.Dahan,M.Portnoy Macromolecules 2003,36,1034-1038;E.M.Harth,et al.J.Am.Chem.Soc.2002,124,3926-3938;F.S.Precup-Blaga,et al.J.Am.Chem.Soc.2003,125,12953-12960）は、種々の官能基との不適合性及び複雑な精製が難点である。周辺部にあるプロトン性官能基、例えば、－ＯＨ、－ＣＯＯＨ及び－NH_2は、ウィリアムソンのエーテル化及びハロゲン化と適合しない。

【０００３】

デンドリマーには多数の用途がある。例えば、近年発見された多座配位子である１，４－二置換１，２，３－トリアゾールの、Ｃｕ（Ｉ）種を水性好気条件下ですら安定させる能力（T.R.Chan,et al.Org.Lett.Submitted）は、生物学的用途において重要であることが既に判明している（Q.Wang,et al.J.Am.Chem.Soc.2003,125,3192-3193;A.E.Speers,et al.J.Am.Chem.Soc.2003,125,4686-4687;A.J.Link,D.A.Tirrell J.Am.Chem.Soc.2003,125,11164-11165;A.Deiters,et al.J.Am.Chem.Soc.2003,125,11782-11783）。トリアゾールデンドリマーをこの目的に使用することができる。また、デンドリマーは、多孔性物質を製

造するために使用することができる。即ち、デンドリマーを、マトリックス材料と混合し、マトリックス材料を凝固させ、デンドリマーを蒸発させる。正確な多孔性を得るために、均一なサイズのデンドリマーを使用せねばならない。残念なことに、本開示前には、正確に均一なサイズを有するデンドリマー、即ち、実質的に全てのデンドリマーが同一のサイズを有するものを製造することは実現できなかった。

【０００４】

よって、正確に均一なサイズのデンドリマーを製造する簡単な方法が必要とされている。

【発明の開示】

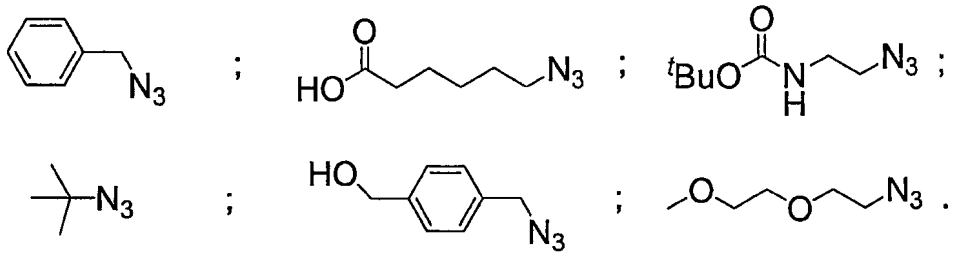
【０００５】

トリアゾールを基礎とするデンドリマーを高い効率で製造するルートは、クリックケミストリーを使用するというものである。このルートは、末端アセチレンとアジ化物とのＣｕ（Ｉ）触媒連結反応の類をみない信頼性からの利益を得るものである。このクリックケミストリーでは、高度に位置を選択し、１，４－二置換トリアゾールを生成する。種々の官能基がこのプロセスに適合し、この反応で生じる唯一の副産物はＮａＣｌである。全ての第２世代及び幾つかの第３世代デンドロンは、純粋固体として直接に単離され（即ち、クロマトグラフによる分離は必要ない）、大規模用途の要件を満たす。

【０００６】

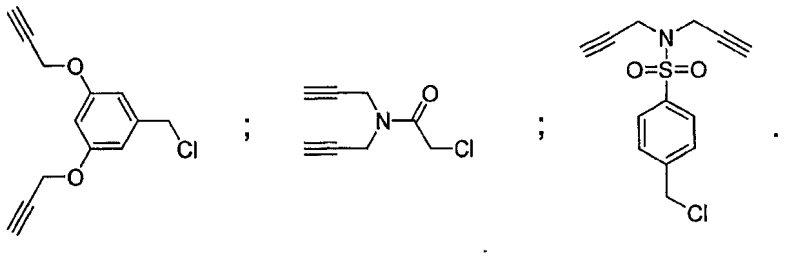
本発明の一態様は、単一のアジド基を有するデンドロン生成物を製造する方法を対象とする。この方法は、「ｎ」個の有機アジ化物分子と、AB_n分子とを反応させる第１ステップを含む。AB_n分子は、「ｎ」個の末端アセチレン官能基と１個のハロメチル基とを有し、「ｎ」は、２以上である。「ｎ」個のトリアゾールと１個のハロメチル基を有する生成物分子を製造する反応を確実に完了させるのに十分な銅触媒の存在下で反応を行う。製造方法の第２ステップでは、第１ステップの生成物分子と十分なアジ化ナトリウムとを、ハロメチル基から塩化物を完全に又はほぼ完全に取り除くのに十分に高い温度で、有機／水性溶媒混合物中で反応させて、単一のアジド基を有するデンドロン生成物を製造する。有利な様式では、デンドロン生成物は、第１世代デンドロンである。有利な有機アジ化物は、以下の構造：

【化１】



により表される群から選択される。他の有利な様式では、「ｎ」は２である。有利なAB_n分子は、以下の構造：

【化２】



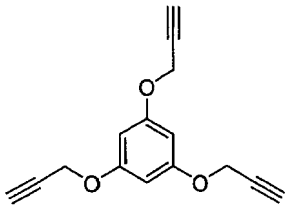
により表される群から選択される。他の有利な様式では、デンドロン生成物は、第２世代デンドロンであり、「ｎ」個の有機アジ化物分子のそれぞれが第１世代デンドロンである

。この場合、第１世代デンドロンは、本発明の方法により製造してもよいし、しなくてもよい。他の有利な様式では、デンドロン生成物は、第３世代デンドロンであり、「ｎ」個の有機アジ化物分子のそれぞれが第２世代デンドロンである。この場合、第２世代デンドロンは、本発明の方法により製造してもよいし、しなくてもよい。他の有利な様式では、デンドロン生成物は、第４世代デンドロンであり、「ｎ」個の有機アジ化物分子のそれぞれが第３世代デンドロンである。この場合、第３世代デンドロンは、本発明の方法により製造してもよいし、しなくてもよい。

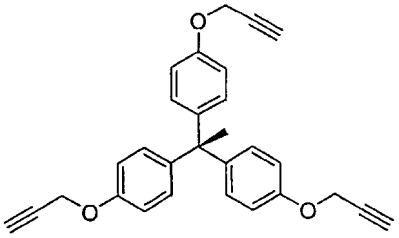
【０００７】

本発明の他の態様は、トリアゾール含有デンドリマーの製造方法を対象とする。この方法は、複数のデンドロンとポリアセチレンコア化合物とを、好適な溶媒中で、トリアゾール形成反応を触媒する銅（Ｉ）種を触媒量の存在下で、反応させて、デンドリマーを形成するステップを含む。このステップにおいて、各デンドロンは単一のアジド官能基を有し、ポリアセチレンコア化合物は複数の末端アセチレン基を有する。任意には、この方法は、第１ステップの生成物を水酸化アンモニウム／クエン酸塩水溶液で十分に洗浄して、デンドリマーのトリアゾール部分に結合しているかもしれない銅種を除去するステップを更に含んでもよい。本発明のこの態様の有利な様式では、ポリアセチレンコアは、以下の構造：

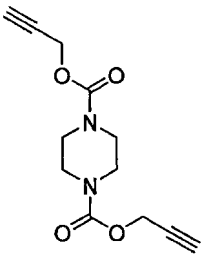
【化３】



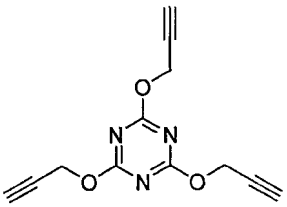
；



；



；



.

により表される群から選択される。この方法は、第１、第２、第３又は第４世代デンドリマーを製造するために使用することができ、その際、デンドロンは、それぞれ第１、第２、第３又は第４世代デンドロンである。

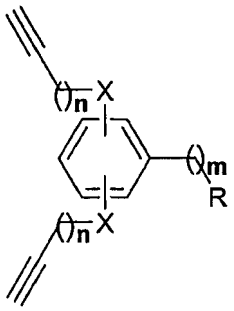
【０００８】

本発明のもう１つの態様は、前記方法により製造された第１、第２、第３又は第４世代デンドリマーを対象とする。

【０００９】

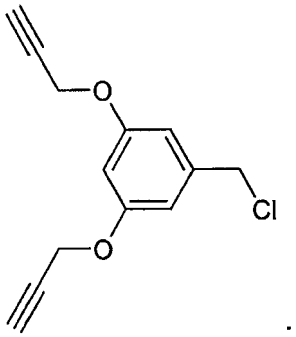
本発明のもう１つの態様は、次式：

【化４】



により表される、３官能性試薬を対象とする。前記構造において、Ｘは、－Ｏ－及び－Ｓ－からなる群から選択されるジラジカルであり、Ｒは、－Ｃｌ及び－Ｂｒからなる群から選択されるラジカルであり、ｎは、１～１０であり、ｍは、１～１０である。本発明のこの態様の有利な実施形態は、次式：

【化５】

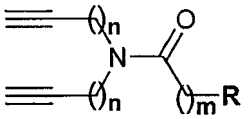


により表すことができる。

【００１０】

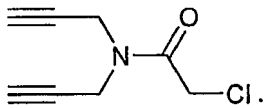
本発明のもう１つの態様は、次式：

【化６】



により表される、３官能性試薬を対象とする。前記構造において、Ｒは、－Ｃｌ及び－Ｂｒからなる群から選択されるラジカルであり、ｎは、１～１０であり、ｍは、１～１０である。本発明のこの態様の有利な実施形態は、次式：

【化７】

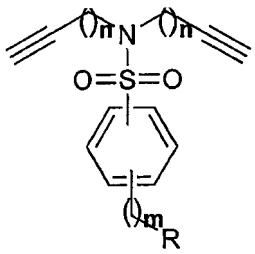


により表すことができる。

【００１１】

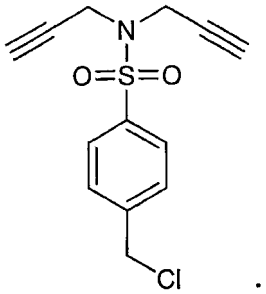
本発明のもう１つの態様は、次式：

【化８】



により表される３官能性試薬を対象とする。前記構造において、Ｒは、－Ｃｌ及び－Ｂｒからなる群から選択されるラジカルであり、ｎは、１～１０であり、ｍは、１～１０である。本発明のこの態様の有利な実施形態は、次式：

【化９】

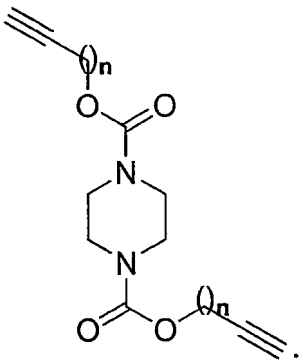


により表すことができる。

【００１２】

本発明のもう１つの態様は、次式：

【化１０】



により表される、コア分子を対象とする。前記構造において、ｎは、１～１０である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１３】

トリアゾールを基礎とするデンドリマーを高い効率で製造するルートは、クリックケミストリーを使用するというものである。この効率が高く、準備が簡易な新規のルートにより、高純度で且つ優れた収率で、多様な樹枝状構造物（図１）を生成することができる。このルートのユニークな側面は、アジ化合物とアルキンから１，２，３－トリアゾールをＣｕ触媒により合成する際のほぼ完全な信頼性に起因する（図２）（V.V.Rostovtsev,et al.Angew.Chem.Int.Ed.2002,41,2596-2599;C.W.Tornoe, et al.J.Org.Chem.2002,67,3057）。この反応は、実験手順としては簡単であり、酸素からの保護を行うことなく水溶液中で良好に進行し、出発物質の化学量論量のみを要し、実質的に副産物を生成しない。幅広い変化、高い選択性、ほぼ理論値の収率のどれもが重要である。これまでの最良のクリック反応（H.C.Kolb,et al.Angew.Chem.Int.Ed.2001,40,2004-2021）に驚くことなく、手順は、単に混合と攪拌を含み、その際、純生成物は、濾過又は簡単な抽出により単離するこ

とができる。

【００１４】

フレッシェのコンバージェント法（Frechet's convergent approach）を、本明細書に記載のデンドリマー合成に利用した(C.J.Hawker,J.M.J. Frechet J.Am.Chem.Soc.1990,112,7638-7647)。従って、個々の樹枝又はデンドロンは、分子の「外側」から出発して、連続的に形成された。次いで、これらは、最後のステップで、図３Ａと図３Ｂに示すように、多価の中心部（「コア」）に結合し、種々の鎖末端基（Ｒ）及び内部繰り返し単位（Ｘ）を有する多様なデンドリマーを生じた。

【００１５】

デンドリマー構築のためにＣｕ（Ｉ）触媒反応を利用する際に、末端アセチレン及びハロゲン化アルキル官能基に基づき、様々なAB_2モノマーを想定することができる。アセチレン基を導入するための容易に入手できる出発物質と簡易な合成方法は、著しい構造的多様性をもたらす（図４）。しかしながら、１つの構造的特徴、即ち、単一のクロロメチル基の存在が、１１、１２及び１３の間で保有される。これは、本明細書中に開示される合成方法に特に組み入れられ、コンバージェント成長法(convergent growth approach)によるデンドリマーの形成の間、中心基を容易に活性化することができる。単一のクロロメチル基を含有する樹枝状フラグメントとアジ化ナトリウムとの反応は、所望のアジドメチル基の定量的形成を生じ、これは、次いで、１１、１２又は１３と結合して次世代デンドロンを生じることができる（図３Ａと図３Ｂ）。AB_2モノマー単位と同様に、カルボン酸からアルコールにまでわたる反応性官能基を備えた様々な鎖末端（図５）は、多様なトリアゾールデンドリマーの構築において使用することができる。

【００１６】

AB_2モノマーと鎖末端単位との銅（Ｉ）触媒反応を、水とｔｅｒｔ－ブチルアルコールの１：１混合物中で、２～５ｍｏｌ％$CuSO_4$、５～１０ｍｏｌ％アスコルビン酸ナトリウムの存在下に室温で実施し、所望のビス－トリアゾールがほぼ定量的収率で得られる。生成物中の痕跡量の銅塩は、水酸化アンモニウム－クエン酸塩水性緩衝液で洗浄することにより容易に除去された。高度の効率のため、アジ化物の化学量論量（２．０当量）を使用することが可能であった。副産物の不在とあわさり、精製が非常に簡易化された。これは、次世代の樹枝状フラグメントの収率を増加させるために、一般に過剰のデンドロン（２．０５～２．２０当量）を使用するコンバージェント成長法による、古典的ポリエーテルデンドリマー合成とは正に対照的である。更に、フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、各ステップで通常必要とされている（C.J.Hawker,J.M.J.Frechet J.Am.Chem.Soc.1990,112,7638-7647）。

【００１７】

次のステップで、最初の塩化物（primary chloride）をアセトン／水混合物中でアジ化ナトリウム１．５当量と反応させて、相当するアジ化合物に変換した。これは、同様に容易であり、一般に、９５％より高い収率が得られ、唯一の副産物はＮａＣｌであった。（ベンゼンスルホンアミド１３から生じたモノクロリドデンドロンは、湿性ＤＭＦ中で相当するアジ化物に変換された。）次いで、デンドロンは、生じたアジ化物ともとのモノマー１１、１２又は１３との反応を介して「成長」した。全ての第２世代デンドロンは、簡易濾過又は水性後処理により、純白色固体として単離され、第２世代アジドデンドロンを、９０％を超える単離収率で生じた。デンドロンＢｎ－Ｆ－［Ｇ－２］－Ｃｌ（３ｂ）の粗^{1}ＨＮＭＲスペクトル（図６）に見られるように、プロトンｆとｃのインテグレーション比は、２：１であり、純粋に熱プロセスから得られた混合物と比較して、１００％の位置選択性を示す。

【００１８】

同じ手順に従い、アミドモノマー１２を周辺部でｔｅｒｔ－ブチルアジド１７により、並びにベンジルエーテルモノマー１１をアジド１９により第４世代へ増殖させた。モノマー１２は、周辺部で、アジド１６と１９により第３世代へとそれぞれ増殖した。デンドリマーが水性混合物に溶解しないこれらの場合には、反応条件を僅かに変更して、同程度の

効率とほぼ定量的な収率が得られた。例えば、１４と１１から調製されたベンジル末端デンドリマーは、第２世代で、H_2O／ＴＨＦ（１：１）溶液に不溶であり、反応を起こさないことが判明した。同様に、クロロメチル基のアジド基への変換は、水性アジ化ナトリウムを用いて不成功であった。この難点を克服するために、銅触媒反応を、有機可溶性Ｃｕ（Ｉ）種、$(PPh_3)_3CuBr$を用いて、ＴＨＦ中で、マイクロ波照射下に実施し、次世代の樹枝状フラグメントの定量的収率が得られた。アジド形成に関する同様の結果が、ＤＭＦ又はＤＭＳＯ中で、アジ化ナトリウムで置換を実行して、得られた。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法及びＧＰＣによるデンドロンの分析からは、不完全な枝から生じるであろう欠陥を有する生成物の兆候はない（図７）。

【００１９】

Ｔｏｍａｌｉａ、Ｆｒｅｃｈｅｔ等による研究は、樹枝状分子の溶解特性が、その周辺末端（periphery）により支配されることを明示する（S.M.Grayson,J.M.J.Frechet Chem. Rev.2001,101,3919-3967; J.M.J.Frechet J.Polym.Sci.,Polym.Chem.2003,41,3713-3725）。同様に、本明細書中に開示されたデンドリマーを観察すると、概してこれらの傾向をおっている。これらのトリアゾールに基づくデンドロンのユニークな特性として、分子が高次の世代になるにつれ、酢酸エチルに対し溶解度が低下し、ジクロロメタン、クロロホルム、アルコール及び予想外にも水性混合物に対しては僅かに溶解度が増える。（一般に、テストされた全ての溶媒に対し、ベンゼンスルホンアミド、１３から生じたデンドロンは、アセトアミド、１２から製造されたデンドロンより溶解度が低く、他方、鎖末端部として１９を組み込むと、溶解度は実質的に増加する。）

【００２０】

最後に、幾つかの第３及び第４世代のトリアゾールデンドリマーは、これらのデンドロンを多様なポリアセチレンコア（図８）に固定することにより構築された。

【００２１】

代表例は、図９に示されており、第３世代デンドロンｔＢＵ－Ｆ－［Ｇ－３］－N_3（６ａ）は、現場形成されたＣｕ（Ｉ）触媒の存在下に、２，４，６－トリス－プロピ－２－イニルオキシ－［１，３，５］トリアジン（２３）と直接に結合した。これらの低い濃度（アルキン及びアジ化物中０．０６Ｍ）ですら、触媒反応は、室温で十分迅速に進行し、ＬＣ－ＭＳ分析により示されるように、３０時間未満で完了した。２４の周辺末端単位を有するデンドリマー７ａ（分子量６３２２Ｄａ）は、白色固体として、収率９２％で単離された。デンドリマー全ては^{1}Ｈ及び^{13}ＣＮＭＲにより特徴付けられ、更に、構造及び純度の確認は、ＧＰＣ及びＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法により得られた（図１０）。高い極性、良好なアルコール／水混合物への溶解度、及び２１０と２２９ｎｍでの強いＵＶ吸収は、この新種のトリアゾールデンドリマーのユニークな特徴である。

【００２２】

図面について詳細に説明すると、図１は、概説された方法により調製できる大デンドリマーの１例を示す。示された種々のＲ基により、反応生成物のデンドリマーの種々の溶解度が可能となる。

【００２３】

図２は、１，４－二置換１，２，３－トリアゾールの銅（Ｉ）－触媒合成を示す。銅（Ｉ）は、その場で硫酸銅から得られた銅（ＩＩ）種の現場還元により得られる。反応は、水／アルコール溶媒混合物中で、周囲温度で進行し、ほぼ定量的収率で１，２，３－トリアゾール生成物が得られる。

【００２４】

図３Ａと３Ｂは、個々の枝又はデンドロンが、分子の「外側」から出発して構築される反応順序を示す。次いで、これらは、最後のステップで、多価の中心部又は「コア」に結合される。内部繰り返し単位は、「Ｘ」であり、鎖末端基は「Ｒ」である。

【００２５】

図４は、AB_2モノマーについて選択された３つの構造を示す。これらは、末端アセチレン及びハロゲン化アルキル官能基を基礎とした。ジアセチレンの他に、１１、１２及び

１３の３つの構造の間に保有される構造的特徴は、クロロメチル基であった。クロロメチル基１つを含有する樹枝状フラグメントとアジ化ナトリウムとの反応は、アジドメチル基の定量的形成をもたらし、これは、次いで、１１、１２又は１３と結合して次世代デンドロンを製することになる。

【００２６】

図５は、鎖末端に使用される種々のモノアジドを示す。デンドリマーは、反応性及び非反応性末端基を有する。非反応性基は、アリール、アルキル及びメトキシエトキシ末端を有し、反応性末端基はカルボン酸、ベンジルアルコール及び被保護第１アミン官能基を有する。

【００２７】

図６は、生成物ビス－トリアゾールのＮＭＲスペクトルである。スペクトルは、熱環状付加反応から期待されるようないかなる位置異性体も、生成物中に全く無いことを示す。プロトンｆとｃのインテグレーション比は、２：１であり、これは、環状付加で、位置異性体が１つだけ形成されることを示す。ｆとｃプロトンの両方に関する２個の信号の存在は、アミド結合ロータマー（rotomer）中の異なる磁場環境のためである。

【００２８】

図７は、ベンジルエーテルモノマー１１及びアジドジ（エチレングリコール）誘導体１９から樹枝状成長により得られる粗反応生成物、ＭＥＥ－Ｂ－［Ｇ－４］－N_3（９ｄ）、ＭＥＥ－Ｂ－［Ｇ－３］－N_3（６ｄ）及びＭＥＥ－Ｂ－［Ｇ－２］－N_3（４ｄ）のためのＧＰＣトレースを示す。これらのトレースから、不完全な枝から由来する欠陥を備えた生成物の兆候は見られない。

【００２９】

図８は、デンドロンが固定されるポリアセチレンコアの構造を示す。

【００３０】

図９は、第３世代デンドロンとトリアセチレンコアとの結合（coupling）により得られる、デンドリマーの代表例である。

【００３１】

図１０は、デンドリマー７ａのＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量スペクトルである。この飛行時間型質量分析スペクトルは、この生成物の純粋性の証拠の一端であった。

【実施例】

【００３２】

一般的方法。市販の試薬は、Ａｌｄｒｉｃｈから入手し、更に精製せずに使用した。重水素化溶媒は、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｉｓｏｔｏｐｅ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．から購入した。分析ＴＬＣは、シリカゲルＧＦ２５４で被覆された（０．２４ｍｍ厚さ）市販のＭｅｒｃｋ　Ｐｌａｔｅ上で遂行した。フラッシュクロマトグラフィー用シリカゲルは、Ｍｅｒｃｋ　Ｋｉｅｓｅｌｇｅｌ　６０（２３０～４００メッシュ、ＡＳＴＭ）であった。ＮＭＲ（^{1}Ｈ、^{13}Ｃ）スペクトルは、ＢｒｕｋｅｒＡＭＸ－４００、ＡＭＸ－５００又はＡＭＸ－６００ＭＨｚ分光計のいずれかで記録した。結合定数（Ｊ）は、ヘルツで報告し、化学シフトは、内部基準としての$CHCl_3$（^{1}Ｈについては７．２６ｐｐｍ、^{13}Ｃについては７７．２ｐｐｍ）又はＤＭＳＯ（^{1}Ｈについては２．５０ｐｐｍ、^{13}Ｃについては３９．５ｐｐｍ）又はCD_3OD（^{1}Ｈについては３．３１ｐｐｍ、^{13}Ｃについては４９．０ｐｐｍ）又はアセトン（^{1}Ｈについては２．０５ｐｐｍ、^{13}Ｃについては２９．９ｐｐｍ）に対して、１００万分率（ｐｐｍ）（δ）で報告される。分取ＨＰＬＣは、ＺＯＲＢＡＸ　ＳＢ－Ｃ１８カラム（内径２１．２ｍｍ×２５ｃｍ）を使用し、溶離剤としてH_2O／CH_3CNを用いるＤｙｎａｍａｘ　ＨＰＬＣシステムで遂行した。流速は、６．５ｍｌ／分であった。ゲル浸透クロマトグラフィーは、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中で、孔径を増加させた（２つの混合Ｂ、10^3Å、10^5Å）４本の５－μｍウォーターズ（Waters）カラム（３００ｍｍ×７．７ｍｍ）を直列接続して装備したウォーターズ社製クロマトグラフで遂行した。ウォーターズ４１０示差屈折計及び９９６フォトダイオードアレイ検出器を使用した。ポリマーの分子量は線状ポリスチレン標準に対して計

算した。変調型示差走査熱量計（ＭＤＳＣ）による測定をＴＡ装置ＤＳＣ２９２０を用いて、１分当たり４度の傾斜率で実行した。熱重量分析による測定は、ＴＡ装置Ｈｉ－Ｒｅｓ　ＴＧＡ２９５０を用いて、窒素パージ下に行い、傾斜率は、１分当たり１０度であった。２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジ（プロピ－２－イニル）アセトアミド１２（A.J.Speziale,P.C.Hamm,J.Am.Chem.Soc.1956,78,2556-2229）、アジド１５（D.Charon,M.Mondange,J.-F.Pons,K.Le Blay,R.Chaby,Bioorg.Med.Chem.,1998,6,755-765）、１６(P.G.Mattingly,Synthesis 1990,366-368)、１７(J.C.Bottaro,P.E.Penwell,R.J.Schmitt,Syn.Comm.1997,27,1465-1467)、１，３，５－トリス（プロピ－２－イニルオキシ）ベンゼン２０(P.Place,R.Pepin,.in FRXXBL FR 2598408 A1 19871113 FR.1987)、１，１，１－トリス（４－（プロピ－２－イニルオキシ）フェニル）エタン２１(D.O'Krongly,S.R.Denmeade,M.Y.Chiang,R.Breslow,J.Am.Chem.Soc.1985,107,5544-5545)を、報告された方法により調製した。

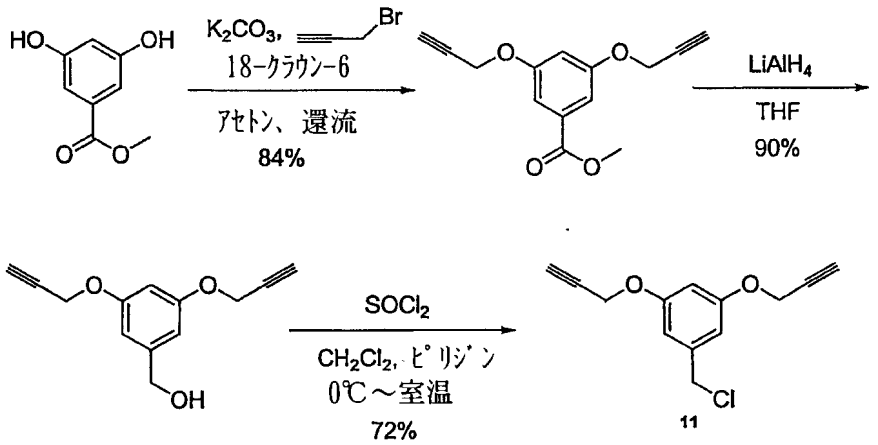
【００３３】

樹枝状骨格：Ｒ－Ｘ－［Ｇ－ｎ］－Ｙに関して使用される用語は、以下のとおりである。Ｒは、周辺末端部の官能基を表し、これには、ベンジルを表すＢｎ、ｔｅｒｔ－ブチルエチルカルバメートを表すＢｏｃ、ｔｅｒｔ－ブチルを表すｔＢｕ、（２－メトキシエトキシ）エタンを表すＭＥＥがあり、Ｘは、内部繰り返し単位を表し、１，３－ジオキシベンゼンを表すＢ、ホルムアミドを表すＦ、ベンゼンスルホンアミドを表すＳがあり、ｎは、世代の数であり、Ｙは、中心にある官能基、即ち塩化物、Ｃｌ、又はアジド、N_3を表す。

【００３４】

（繰り返し単位の合成）

【化１１】



【００３５】

＜メチル３，５－ビス（プロパルギルオキシ）ベンゾエート＞

アセトン（３００ｍｌ）中のメチル３，５－ジヒドロキシベンゾエート（１６．８ｇ、１００ｍｍｏｌ）及び臭化プロパルギル（２９．７ｇ、２２０ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、炭酸カリウム（１５．１ｇ、１０９ｍｍｏｌ）及び１８－クラウン－６（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下に、還流させながら２４時間加熱し、濾過し、蒸発乾固させた。次いで、粗物質を、メタノール中で晶出させ、エステルが淡黄色結晶として得られた（２０．６ｇ、８４．４％）。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝２．５５（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，Ｃ≡ＣＨ，２Ｈ），３．９２（ｓ，ＣＨ$_3$Ｏ，３Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ，４Ｈ），６．８３（ｓ，ｐ－Ａｒ，１Ｈ），７．３１（ｓ，ｏ－Ａｒ，２Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１２５ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝５２．７６（ｓ，ＣＨ$_3$Ｏ，１Ｃ），５６．５１（ｓ，ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ，１Ｃ），７６．３８（ｓ，Ｃ≡ＣＨ，１Ｃ），７８．３４（ｓ，Ｃ≡ＣＨ，１Ｃ），１０７．９１（ｓ，ｐ－Ａｒ，１Ｃ），１０９．２７（ｓ，ｏ－Ａｒ，２Ｃ），１３２．５４（ｓ，ＣＯＯＣＨ$_3$，１Ｃ），１５８．９０（ｓ，ｍ－Ａｒ，２Ｃ），１６６．８６（ｓ，ＣＯ

OCH_3，１Ｃ）。

【００３６】

＜３，５－ビス（プロパルギルオキシ）ベンジルアルコール＞

無水ＴＨＦ（１７０ｍｌ）中のエステル（２０．６ｇ、８４．４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム（３．９９ｇ、１０５ｍｍｏｌ）を少量宛添加した。次いで、Ｂｅｃｋｓｔｒｏｍ試薬（２５ｇ）を添加して残留する水素化アルミニウムリチウムをクエンチした。反応混合物を真空濾過し、固体をジクロロメタンで濯ぎ、濾液を$MgSO_4$で乾燥させた。溶媒の蒸発後、アルコールを、白色結晶として回収した（１６．４ｇ、９０．１％）。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ＝２．４６（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，Ｃ≡ＣＨ，２Ｈ），４．４５（ｓ，CH_2OH，２Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，CH_2C≡ＣＨ，４Ｈ），６．４６（ｓ，ｐ－Ａｒ，１Ｈ），６．５６（ｓ，ｏ－Ａｒ，２Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ＝５６．３０（ｓ，CH_2C≡ＣＨ，１Ｃ），６５．５０（ｓ，CH_2OH，１Ｃ），７６．０９（ｓ，Ｃ≡ＣＨ，２Ｃ），７８．７６（ｓ，Ｃ≡ＣＨ，２Ｃ），１０１．８８（ｓ，ｐ－Ａｒ，１Ｃ），１０６．６０（ｓ，ｏ－Ａｒ，２Ｃ），１４３．９７（ｓ，CCH_2OH，１Ｃ），１５９．２３（ｓ，ｍ－Ａｒ，２Ｃ）。

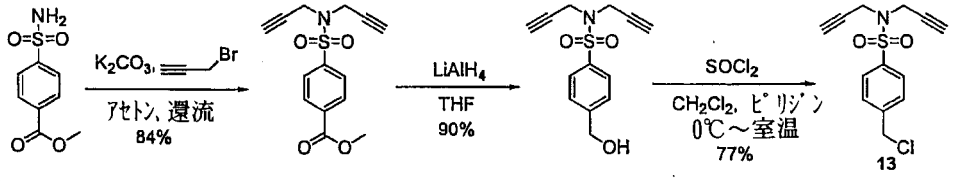
【００３７】

＜３，５－ビス（プロパルギルオキシ）ベンジルクロリド、１１＞

ジクロロメタン（２００ｍｌ）中のアルコール（１４．７ｇ、６８．０ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ピリジン（１０．７ｇ、１３６．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を氷浴中に入れた。ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解させた塩化チオニル（１２．１ｇ、１０２ｍｍｏｌ）を反応混合物に滴加し、氷浴を室温まで加温させた。次いで、反応混合物をアルゴン下に、２４時間攪拌し、その後、水でクエンチした。有機層を分離し、水（３×１００ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。クロマトグラフにジクロロメタン：ヘキサン（１：１）を装填し、ジクロロメタン：ヘキサン（２：１）で溶離させて、クロロメチルモノマー、１１が白色固体として得られた。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ＝２．５７（ｔ，２Ｈ，≡ＣＨ），４．５５（ｓ，２Ｈ，CH_2Cl），４．７３（ｄ，４Ｈ，CH_2O），６．５９（ｔ，２Ｈ，ＡｒＨ）及び６．８０（ｄ，１Ｈ，ＡｒＨ）。

【００３８】

【化１２】



【００３９】

＜４－（クロロメチル）－Ｎ，Ｎ－ジ（プロピ－２－イニル）ベンゼンスルホンアミド、１３＞

化合物を、１１と同じ手順を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ＝２．１５（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，Ｃ≡ＣＨ，２Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，CH_2C≡ＣＨ，４Ｈ），４．６１（ｓ，CH_2Cl，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，Ａｒ－Ｈ，２Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，Ａｒ－Ｈ，２Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ＝３６．４（ｓ，CH_2C≡ＣＨ，２Ｃ），４５．１（ｓ，CH_2Cl，１Ｃ），７４．４（ｓ，Ｃ≡ＣＨ，２Ｃ），７６．１（ｓ，Ｃ≡ＣＨ，２Ｃ），１２９．２（ｓ，Ａｒ－Ｃ，２Ｃ），１２９．３（ｓ，Ａｒ－Ｃ，２Ｃ），１３８．２（ｓ，CCH_2Cl，１Ｃ），１４２．９（ｓ，CSO_2，Ｃ）。

【００４０】

（単官能アジ化物の合成）
＜１－アジド－２－（２－メトキシエトキシ）エタン、１９＞
水（１５０ｍｌ）中の１－ブロモ－２－（２－メトキシエトキシ）エタン（１２．４ｇ、６７．８ｍｍｏｌ）及びアジ化ナトリウム（１３．２ｇ、２０３ｍｍｏｌ）の溶液を、還流下に１６時間攪拌した。ジクロロメタン（２×２００ｍｌ）で水性相を抽出し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発乾固させ、無色油状物として、１９が、収率８７．３％で得られた。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝３．２９（ｓ，ＣＨ$_3$Ｏ，３Ｈ），３．３０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，ＣＨ$_2$Ｎ$_3$，２Ｈ），３．４４－３．４８（ｍ，ＣＨ$_3$ＯＣＨ$_2$，２Ｈ），３．５３－３．６０（ｍ，ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$，４Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１２５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ＝５０．８９（ｓ，ＣＨ$_2$Ｎ$_3$，１Ｃ），５９．２７（ｓ，ＣＨ$_3$Ｏ，１Ｃ），７０．２９（ｓ，ＣＨ$_3$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$，１Ｃ），７０．８４（ｓ，ＣＨ$_3$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$，１Ｃ），７２．２１（ｓ，ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ$_3$，１Ｃ）。

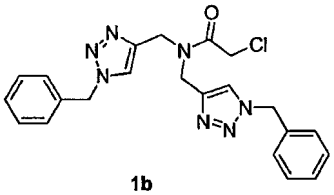
【００４１】
（コアの合成）
＜ジプロピ－２－イニルピペラジン－１，４－ジカルボキシレート、２２＞
クロロギ酸プロパルギル（２３７ｍｇ、２ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$溶液４ｍｌにピペラジン８６ｍｇを０℃で添加し、その後、Ｅｔ$_3$Ｎを滴加した。次いで、ＬＣ－ＭＳが反応の完了を示すまで、反応物を室温で３時間攪拌した。１０％ＨＣｌ　５ｍｌを添加し、次いで、分離した有機相を（飽和）ＮａＨＣＯ$_3$、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（３：１））により精製して、白色固体として２２が、収率２２０ｍｇ（８８％）で得られた。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，［Ｄ$_6$］アセトン）：δ＝３．０３（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，Ｃ≡ＣＨ，２Ｈ），３．４８（ｂｒ，ＮＣ$_2$Ｈ$_4$Ｎ，８Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ，４Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，［Ｄ$_6$］アセトン）：δ＝４４．３（ｓ，ＮＣ$_2$Ｈ$_4$Ｎ，４Ｃ），５３．４（ｓ，ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ，２Ｃ），７６．２（ｓ，ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ，２Ｃ），７９．６（ｓ，Ｃ≡ＣＨ，２Ｃ），１５４．９（ｓ，ＣＯ，２Ｃ）。融点１０１～１０２℃。

【００４２】
＜２，４，６－トリス（プロピ－２－イニルオキシ）－１，３，５－トリアジン、２３＞
プロパルギルアルコール（１０ｍｌ）をＴＨＦ１５ｍｌ中の塩化シアヌル（２．２ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、室温でゆっくりと添加し、その後、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（５．２ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃まで１晩加熱した。反応混合物を濾過した。溶媒を蒸発させた後、残分をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$８０ｍｌに溶解させ、希クエン酸（１０％）、飽和ブラインで洗浄した。ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、蒸発させて、白色固体として、２３が収率９０％で得られた。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，［Ｄ$_6$］アセトン）：δ＝３．１３（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，Ｃ≡ＣＨ，３Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ，６Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，［Ｄ$_6$］アセトン）：δ＝５３．４（ｓ，ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ，３Ｃ），７７．３（ｓ，ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ，３Ｃ），７８．４（ｓ，Ｃ≡ＣＨ，３Ｃ），１７３．５（ｓ，Ａｒ－Ｃ，３Ｃ）。融点６９～７０℃

【００４３】
（Ｃｕ（Ｉ）－触媒トリアゾール連結反応のための代表的手順Ａ）
２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジ（プロピ－２－イニル）アセトアミド（１２）（３００ｍｇ、１．７６５ｍｍｏｌ）を、アジ化ベンジル（１４）４７０ｍｇ（３．５２９ｍｍｏｌ、２．００ｅｑ．）と混合した。混合物をｔＢｕＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（１：１）溶液２ｍｌと混合した。アスコルビン酸ナトリウム（３５ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、０．１０ｅｑ．）を固体として添加し、その後、ＣｕＳＯ$_4$（２２ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ、０．０５ｅｑ．）を添加した。反応物を室温で１晩攪拌した。白色混濁懸濁液をＨ$_2$Ｏ　１０ｍｌ及び濃ＮＨ$_4$ＯＨ　１ｍｌで希釈し、１０分間攪拌し、次いで濾過した。生じた濾過物、白色粉末をＨ$_2$Ｏ　１０ｍｌで３回洗浄し、乾燥させて、純Ｂｎ－Ｆ－［Ｇ－１］－Ｃｌ（１ｂ）が得られた（７３７ｍｇ、収率９６％）。

【００４４】
（Ｃｕ（Ｉ）－触媒トリアゾール連結反応のための代表的手順Ｂ）
　３００ｍｇ（１．７６５ｍｍｏｌ）の１２を６５６ｍｇ（３．５２９ｍｍｏｌ、２．００ｅｑ．）のＢｏｃ－保護アジドエチルアミン（１６）と混合した。混合物をｔＢｕＯＨ／H_2O（１：１）溶液２ｍｌと混合した。アスコルビン酸ナトリウム（３５ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、０．１０ｅｑ．）を固体として添加し、その後、$CuSO_4$（２２ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ、０．０５ｅｑ．）を添加した。反応物を室温で１晩攪拌した。明黄色混合物をH_2O　１０ｍｌ及び濃NH_4OH　１ｍｌで希釈し、１０分間攪拌し、ＥｔＯＡｃを３０ｍｌづつ用いる抽出を３回行った。有機層を飽和ＮａＣｌで２回洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発させて、純生成物Ｂｏｃ－Ｆ－［Ｇ－１］－Ｃｌ（１ｃ）が得られた（８９８ｍｇ、収率９４％）。
【００４５】
（樹枝状塩化物をアジ化物へ変換するための代表的手順）
　５００ｍｇ（１．３６ｍｍｏｌ）の１ａを４ｍｌのアセトン／水（４：１）に溶解させ、NaN_3（１３２ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１．５ｅｑ．）を添加し、混合物を６０℃まで１時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、アセトンを蒸発させ、１０ｍｌのH_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃを用いて３回抽出した。有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、蒸発させた。ｔＢｕ－Ｆ－［Ｇ－１］－N_3（２ａ）が白色個体として得られた（４９０ｍｇ、収率９６％）。
【００４６】
（$Cu(PPh_3)_3Br$により触媒される非水性クリックケミストリーのための一般的手順）
　テトラヒドロフラン（５ｍｌ）中の、３，５－ビス（プロパルギルオキシ）ベンジルクロリド（１１）（２３４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）、アジ化ベンジル（４）（２６６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）及び$Cu(PPh_3)_3Br$（５５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液に、１４０℃（公称温度）で５分間、マイクロ波を照射した。粗生成物は、ジクロロメタンとメタノールの９：１混合物で溶離させ、シリカプラグ(silica plug)により濾過して精製し、Ｂｎ－Ｂ－［Ｇ－１］－Ｃｌ（１ｄ）が無色油状物として得られた（４７７ｍｇ、９５．５％）。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ、$CDCl_3$）：δ＝４．６２（ｓ，CH_2Cl，２Ｈ），５．０６（ｓ，CH_2O，４Ｈ），５．４１（ｓ，CH_2N，４Ｈ），６．６７（ｓ，ＡｒＨ，３Ｈ），７．２１－７．３７（ｍ，ＡｒＨ，１０Ｈ）及び８．２３（ｓ，ＡｒＨ，２Ｈ）。
【００４７】
（樹枝状アジ化物の非水性合成のための一般的手順）
　樹枝状塩化物（１ｄ）（５００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）とアジ化ナトリウム（３２５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）との混合物を、ＤＭＳＯ（５ｍｌ）中に溶解させた。反応物を６０℃で２４時間加熱し、水（２００ｍｌ）中に注入した。水性層をCH_2Cl_2（３×５０ｍｌ）で抽出し、集め、水（２×５０ｍｌ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、蒸発乾固させた。１０％ＭｅＯＨ：ＥｔＯＡｃで溶離させながらシリカプラグを通す濾過により精製して、純アジドメチル誘導体２ｄが得られた。収率：４９２ｍｇ、９７．１％。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ＝４．３６（ｓ，CH_2Cl，２Ｈ），５．０３（ｓ，CH_2O，４Ｈ），５．４４（ｓ，CH_2N，４Ｈ），６．６３（ｄ，ＡｒＨ，２Ｈ），６．６８（ｔ，ＡｒＨ，１Ｈ），７．２２－７．３５（ｍ，ＡｒＨ，１０Ｈ）及び８．２１（ｓ，ＡｒＨ，２Ｈ）。
【００４８】

【化１３】

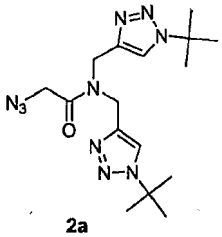


1b

＜Ｂｎ－Ｆ－［Ｇ－１］－Ｃｌ、１ｂ＞
^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝７．５３（ｓ，２Ｈ），７．３６（ｍ，６Ｈ），７．２３（ｍ，４Ｈ），５．４７（ｓ，２Ｈ），５．４３（ｓ，２Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１２５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝１６７．１，１３４．４，１２９．４，１２９．１，５４．５，４３．１，４１．９。融点１１１～１１２℃。

【００４９】

【化１４】

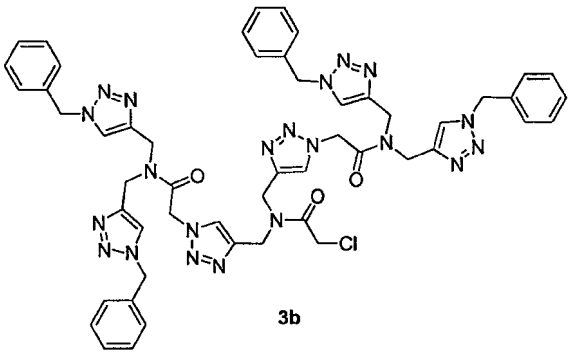


2a

＜ｔＢｕ－Ｆ－［Ｇ－１］－Ｎ$_{3}$、２ａ＞
^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝７．７２（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｓ，２Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），１．６６（ｓ，９Ｈ），１．６５（ｓ，９Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１２５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ＝１６３．８，１４２．５，１２１．９，１２０．９，６０．４，５１．６，４３．１，４１．５，３０．６ｐｐｍ。Ｃ$_{16}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_{10}$Ｏについて元素分析計算値（％）：Ｃ　５１．３２、Ｈ　７．００、Ｎ　３７．４１。測定値：Ｃ　５１．２１、Ｈ　６．９５、Ｎ　３６．５０。融点１１３～１１５℃。

【００５０】

【化１５】



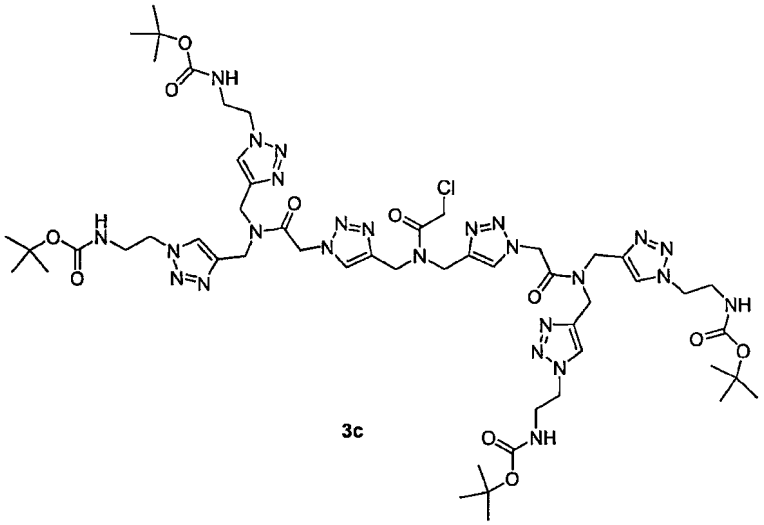
3b

＜ｎ－Ｆ－［Ｇ－２］－Ｃｌ、３ｂ＞
^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，［Ｄ６］ＤＭＳＯ）：δ＝８．２４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｍ，２０Ｈ），５．７０（ｄ，４Ｈ），５．６０（ｓ，４Ｈ），５．５４（ｓ，４Ｈ），４．６７（ｍ，８Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．５１（ｓ，４Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１２５ＭＨｚ

，［D6］DMSO）：δ＝167．1，144．1，137．3，137．2，130．1，129．5，125．3，125．2，54．2，54．1，52．3，44．0，43．1，42．6，32．6。MALDI－TOF：1076（MNa^+），PDI：1．01。

【0051】

【化16】



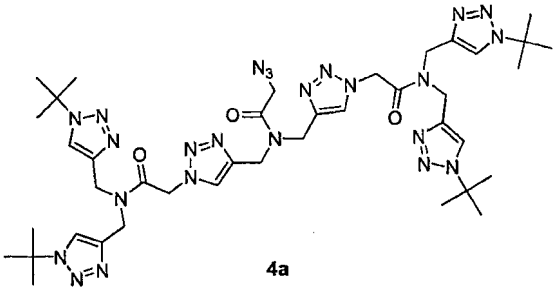
3c

＜Boc－F－［G－2］－Cl、3c＞

^{1}HNMR（500MHz，［D6］アセトン）：δ＝8．04（s，1H），8．02（s，1H），7．82（s，1H），7．80（s，1H），7．77（s，2H），6．25（br，4H），5．75（s，4H），4．75（m，8H），4．62（m，6H），4．48（m，8H），3．55（m，8H），1．37（s，36H）。^{13}CNMR（125MHz，［D6］アセトン）：δ＝167．1，166．9，166．7，156．8，144．2，143．9，143．7，126．2，124．8，124．7，124．5，79．3，52．1，50．7，50．5，43．5，43．3，42．5，41．5，28．7ppm。MALDI－TOF：1267（MH^+），1289（MNa^+）。

【0052】

【化17】



4a

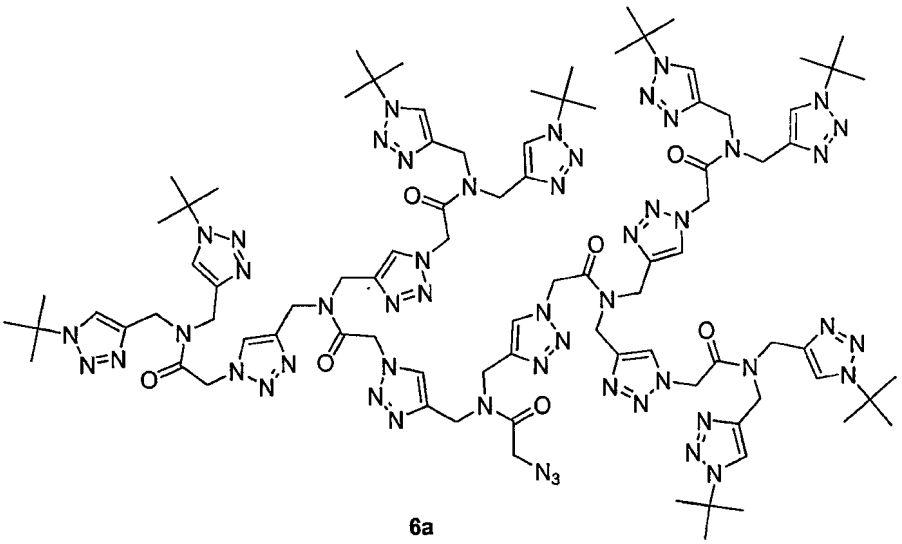
＜tBu－F－［G－2］－N_3、4a＞

^{1}HNMR（500MHz，［D6］アセトン）：δ＝8．16（s，1H），8．14（s，1H），7．89（s，1H），7．86（s，1H），7．80（s，1H），7．78（s，1H），5．77（d，4H），4．80（s，2H），4．77（s，2H），4．74（s，2H），4．67（s，2H），4．60（d，4H），4．41（s，2H），1．68（s，9H），1．67（s，9H），1．63（s，18H）。^{13}CNMR（125MHz，［D6］アセトン）：δ＝168．7，166．8，166．6，144．2，143．8，143．7，143．3，126．2，126．

１，１２１．４，６０．６，６０．１，５９．９，５２．１，５１．２，４２．６，４１．８，４１．５，３０．２ｐｐｍ。ＭＡＬＤＩ－ＦＴＭＳ：予想値MH^+ ９２５．５３５３、測定値　９２５．５３６８。

【００５３】

【化１８】



6a

＜ｔＢｕ－Ｆ－［Ｇ－３］－N_3、６ａ＞

^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，［Ｄ６］ＤＭＳＯ）：δ＝８．２９（ｄ，４Ｈ），８．１７（ｄ，２Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，４Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，２Ｈ），５．７６（ｍ，１２Ｈ），４．７７（ｓ，４Ｈ），４．７２（ｄ，８Ｈ），４．５６（ｔ，１６Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），１．６１（ｓ，３６Ｈ），１．５７（ｓ，３６Ｈ）。^{13}ＣＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，［Ｄ６］アセトン）：δ＝１６８．２，１６６．６，１６６．４，１６６．３，１６６．２，１４３．５，１４３．４，１４３．３，１４３．１，１４２．７，１２５．８，１２０．９，５９．５，５９．３，５１．６，５１．５，５０．６，４２．２，４１．９，４１．４，４０．８，２９．５ｐｐｍ，２９．１。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ：２０２６（MH^+）、２０４８（MNa^+）。ＰＤＩ：１．００５。

【００５４】

（デンドリマー７ａの合成）

１６０．２ｍｇ（０．０８ｍｍｏｌ）のｔＢｕ－Ｆ－［Ｇ－３］－N_3（６ａ）と、６．４ｍｇ（０．０２６ｍｍｏｌ）の２，４，６－トリス－プロピ－２－イニルオキシ－［１，３，５］トリアジン（２３）とを混合した。混合物をｔＢｕＯＨ：H_2O（１：１）溶液０．８ｍｌで希釈した。アスコルビン酸ナトリウム（３．１ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、０．２０ｅｑ．）を固体として添加し、その後、$CuSO_4$（２ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ、０．１０ｅｑ．）を添加した。反応物を室温で攪拌し、ＬＣ－ＭＳにより示されるように、１晩で完了した。反応混合物をH_2O　５ｍｌ及び濃NH_4OH／クエン酸塩緩衝液　１ｍｌで希釈し、２分間攪拌し、$CHCl_3$を３０ｍｌづつ用いる抽出を３回行った。有機層をブラインで洗浄し、$NaSO_4$上で乾燥させ、蒸発させて、白色固体が得られた。次いで、これを、分取－ＨＰＬＣ（ポンプ流勾配設定－溶媒CH_3CN／H_2O；流速：６．５ｍｌ／分、２９％CH_3CN：０分、５８％CH_3CN：２分、８０％CH_3CN：３０分）により精製して、純デンドリマー７ａが１５０ｍｇ、収率９０％で得られた。^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，［Ｄ６］ＤＭＳＯ）：δ＝８．２６（ｍ，１６Ｈ），８．２０（ｓ，３Ｈ），８．１５（ｄ，６Ｈ），８．００（ｍ，１５Ｈ），７．９５（ｄ，５Ｈ），５．７６（ｍ，４４Ｈ），５．５１（ｓ，６Ｈ），４．７４（ｍ，４４Ｈ），４．５５（ｍ，４４Ｈ），１．５９（ｄｄ，１０８Ｈ），１．５４（ｄｄ，１０８Ｈ）。^{13}Ｃ

ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，［Ｄ６］アセトン）：δ＝１６７．３，１４３．９，１４３．６，１４３．４，１４３．１，１２６．８，１２２．２，１２１．９，１１９．３，１１３．６，６０．７，６０．４，５２．４，４２．７，４１．４，３０．１。ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ：（$C_{276}H_{393}N_{159}O_{24}$＋Ｎａ）$^{+}$についての計算値　６３４５、測定値　６３４５±０．１％。ＰＤＩ：１．０２７。

【図面の簡単な説明】

【００５５】

【図１】概説された方法により調製できる大デンドリマーの一例を図示する。

【図２】１，４－二置換１，２，３－トリアゾールの銅（Ｉ）触媒合成を図示する。

【図３】個々の樹枝又はデンドロンが、分子の「外側」から出発して構築される反応順序を図示する。

【図４】AB_2モノマーについて選択された３つの構造を図示する。

【図５】鎖末端に使用される種々のモノアジドを図示する。

【図６】生成物ビス－トリアゾールのＮＭＲスペクトルを図示する。

【図７】ベンジルエーテルモノマー１１とアジドジ（エチレングリコール）誘導体１９から樹枝状成長により得られる粗反応生成物、ＭＥＥ－Ｂ－［Ｇ－４］－N_3（９ｄ）、ＭＥＥ－Ｂ－［Ｇ－３］－N_3（６ｄ）及びＭＥＥ－Ｂ－［Ｇ－２］－N_3（４ｄ）に関するＧＰＣトレースを図示する。

【図８】デンドロンが固定されるポリアセチレンコアの構造を図示する。

【図９】第３世代デンドロンとトリアセチレンコアとの結合により得られるデンドリマーの代表例を図示する。

【図１０】デンドリマー７ａのＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量スペクトルを図示する。

【図１】

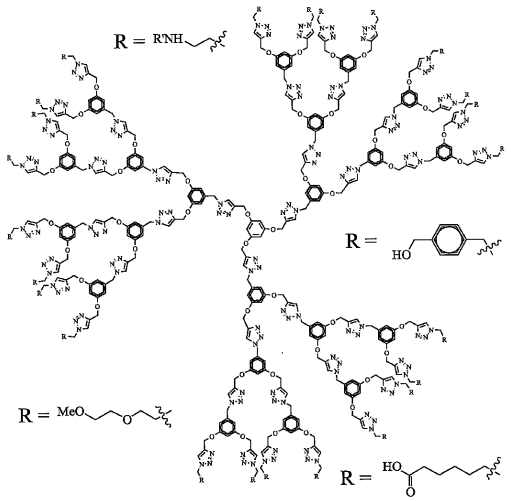


Figure 1

【図２】

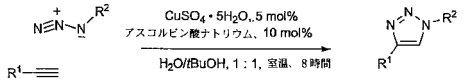


Figure 2

【図３Ａ】

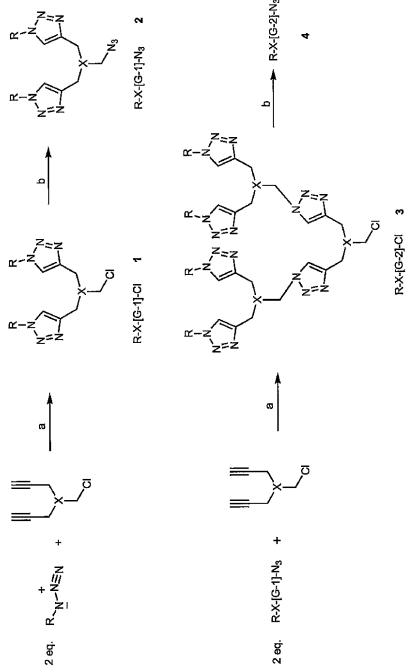


Figure 3A

【図３Ｂ】

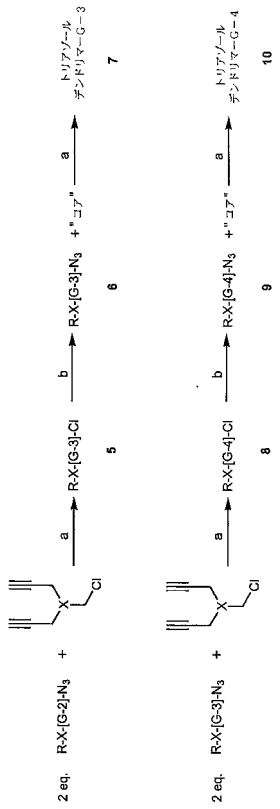


Figure 3B

【図４】

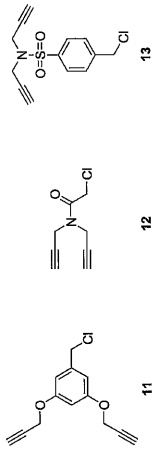


Figure 4

【図５】

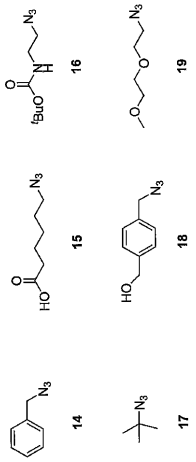


Figure 5

【図６】

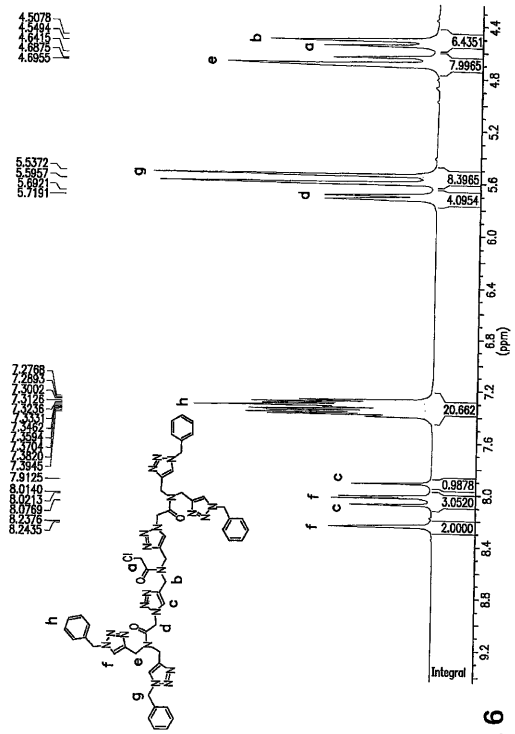


FIG. 6

【図７】

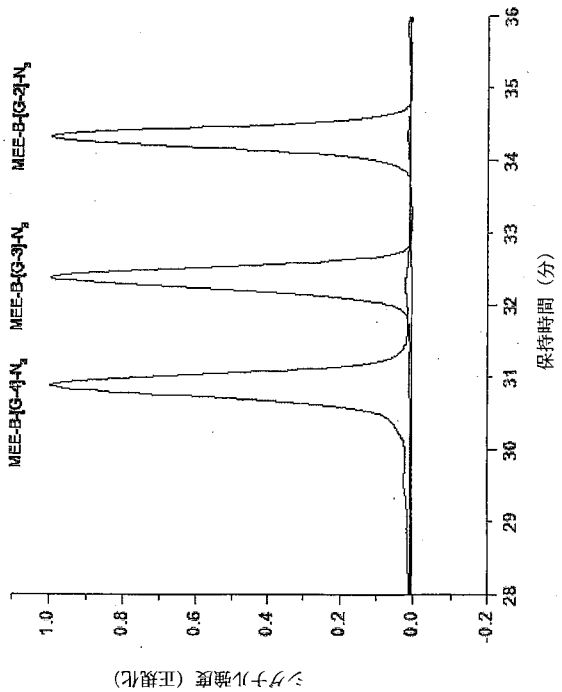


Figure 7

【図８】

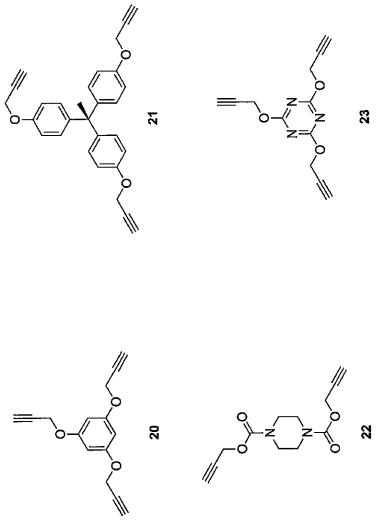


Figure 8

【図９】

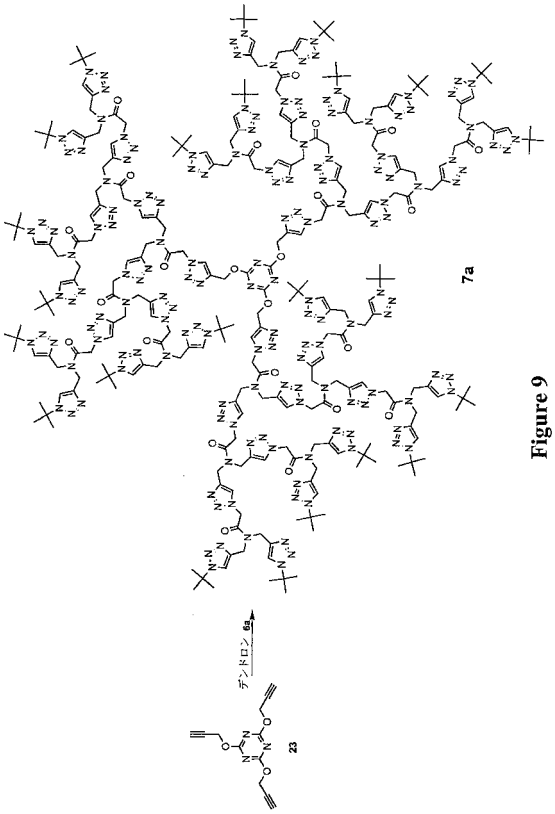


Figure 9

【図１０】

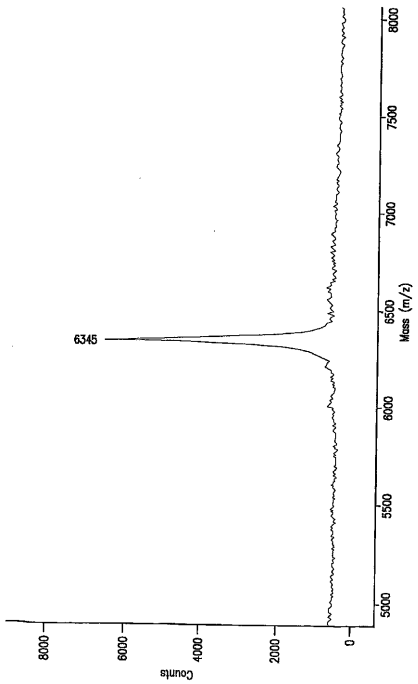


FIG. 10

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/23718

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: C08G 73/08(2006.01)
C08G 73/00(2006.01)

USPC: 528/422,367,397,425,480,485
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 528/422,367,397,425,480,485

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS, STN, Inventor name search, search terms: triazole and dendrimer#, azide, polyacetylene, copper

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WU et al, Efficiency and fidelity in a click chemistry route to triazole dendrimers, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 6/30/2004, 43(30), 3928-3932, Chem Abstract 141: 314727	1-11
X	SMET et al, Synthesis of new AB2 monomers for polymerization to heperbranched polymers by 1,3-dipolar cycloaddition, Institute of organic chemistry and biochemistry, academy of sciences of the Czech republic, 2/20/2004, 69(5), 1097-1108, Chem Abstract 141: 350424	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 July 2006 (26.07.2006)	22 SEP 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Duc Truong Telephone No. 571-272-1700

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/23718

BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING
This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 12-18, drawn to a process for producing a triazole containing dendrimer.

Group II, claim(s) 19-22, drawn to a first, second, third and fourth generation dendron made by a process.

Group III, claim(s) 23-36, drawn to a first, second, third and fourth generation dendrimer made by a process of group I.

Group IV, claim(s) 27-28, drawn to a trifunctional reagent.

Group V, claim(s) 29-30, drawn to another trifunctional reagent.

Group VI, claim(s) 31-32, drawn to another trifunctional reagent.

Group VII, claim(s) 33, drawn to a core molecule.

The inventions listed as Groups I-VII do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: Each group has different technical feature and requires different search.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ 249/04	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 249/04	５０３	
Ｃ０７Ｄ 251/34	***(2006.01)***	Ｃ０７Ｄ 251/34	Ｍ	
Ｃ０７Ｂ 61/00	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｂ 61/00	３００	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 フォーキン，ヴァレリー
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２０５４，オーシャンサイド，ポルトフィーノ・ドライヴ １８０８
(72)発明者 シャープレス，バリー・ケイ
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２０３７，ラ・ホヤ，ラ・ホタ・ウェイ ７９６０
(72)発明者 ウー，ペン
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２１２９，サン・ディエゴ，トーリー・アーバー・レイン ８２３６
(72)発明者 フェルドマン，アリーナ
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２１２２，サン・ディエゴ，シャルマン・ドライヴ ７０３５，＃１７２

Ｆターム(参考) 4H006 AA01 AA03 AB81 BM10 BM72 BV22 GP03 GP10
4H039 CA42 CH40
4J043 PA04 PA10 PA13 QC25 RA48 SA29 SB01 TA42 TA72 TB01
UA391 XA12 XA15