

# ANGEWANDTE CHEMIE

102. Jahrgang 1990

Heft 2

Seite 119–238

## Starburst-Dendrimere: Kontrolle von Größe, Gestalt, Oberflächenchemie, Topologie und Flexibilität beim Übergang von Atomen zu makroskopischer Materie \*\*

Von Donald A. Tomalia\*, Adel M. Naylor und William A. Goddard III

*In memoriam Piero Pino*

Starburst-Dendrimere sind dreidimensionale, hoch geordnete oligomere und polymere Verbindungen, die ausgehend von kleinen Molekülen – „Initiatorkernen“ wie Ammoniak oder Pentaerythrit – durch eine sich ständig wiederholende Reaktionsfolge entstehen. Bei den Synthesen, bei denen Schutzgruppentechniken von entscheidender Bedeutung sind, werden diskrete Entwicklungsstufen – „Generationen“ – durchlaufen, deren Größe, Gestalt und Oberflächenchemie durch die Aufbauschritte und die Synthesebausteine kontrolliert werden können. Mit den Starburst-Dendrimeren und verwandten Verbindungen können einige Eigenschaften von Micellen und Liposomen nachgeahmt werden, aber auch solche von Biomakromolekülen und noch komplizierteren aber gleichfalls hoch geordneten Bausteinen biologischer Systeme. Vielelei Anwendungen dieser neuen Verbindungsklasse sind denkbar, insbesondere im Bereich der Nachahmung großer Biomoleküle (Arzneimitteltransport, Impfstoffe). Dieser neue Zweig der „Supramolekularen Chemie“ dürfte der Organischen wie der Makromolekularen Chemie neue Impulse geben.

### 1. Einführung

Vor über 300 Jahren wurde die Idee eines „Universums innerhalb eines Universums“ durch *Jonathan Swift*<sup>[1]</sup> populär. Eine zeitgenössische und wissenschaftliche Version ist das von *Mandelbrot* eingeführte Konzept der Fraktale<sup>[81, 82]</sup> (Abb. 1). Beide Vorstellungen legen den Vergleich mit dem



Abb. 1. Computererzeugte Vergrößerung einer Grenzfläche in einem Mandelbrot-System (hergestellt im Graphiklabor „Dynamische Systeme“ von Heinz-Otto Peitgen, P. H. Richter und D. Saupe, Universität Bremen).

[\*] Dr. D. A. Tomalia  
Applied Organic and Functional Polymers Research  
Dow Chemical Company  
Midland, MI 48674 (USA)

und (Korrespondenz bitte an diese Adresse)

Michigan Molecular Institute  
1910 W. St. Andrews Road  
Midland, MI 48640 (USA)

Dr. A. M. Naylor [\*], Prof. W. A. Goddard III  
Arthur Amos Noyes Laboratory of Chemical Physics  
California Institute of Technology  
Pasadena, CA 91125 (USA)

[\*] Neue Adresse:  
Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories  
Molecular Systems Department  
West Point, PA 19486 (USA)

[\*\*] STARBURST ist ein eingetragenes Warenzeichen der Dow Chemical Company

Übergang von Atomen über kleine Moleküle zu Biomakromolekülen nahe, die eine überragende Bedeutung für das Leben haben (vgl. Abb. 3). Obwohl die ersten (kleinen) Moleküle („Lilliput“-Moleküle) vor etwa 150 Jahren entdeckt wurden, beginnen Molekularbiologen und Chemiker erst jetzt zu verstehen, wie die Natur die Dimensionen überbrückt<sup>[2]</sup>. Neuere Untersuchungen<sup>[3]</sup> deuten auf eine feinere Dimensionsabstufung in abiotischen Systemen wie Metallen oder fein verteilt Wasser hin, in denen Cluster „mesoskopischer“ Abmessung ganz spezielle Eigenschaften zeigen, die sie von einzelnen Atomen/Molekülen (mikroskopische Strukturen) einerseits und makroskopischer Materie andererseits unterscheiden. Gibt es abiotische Synthesestrategien, die einen Zugang zu kovalenten mesoskopischen Systemen eröffnen? Formuliert man exakter, so stellt sich die Frage nach Syntheseschemata für eine systematische „molekulare Morphogenese“, d. h. für den Aufbau (mesoskopischer) biomorpher Moleküle und Moleküllaggregate ausgehend von Atomen und (mikroskopischen) organischen Molekülen (vgl. Abb. 3). Dieses Problem wurde auch schon aus anderer Sicht diskutiert<sup>[4]</sup>.

Eine Antwort auf diese Fragen soll in diesem Beitrag gegeben werden. Wir bemühten uns in den vergangenen Jahren um die Entwicklung, Charakterisierung und Vorhersage des Aufbaus von dreidimensionalen, geordneten, kovalent gebundenen Systemen, die ausgehend von kleinen Molekülen („Initiatorkernen“) durch eine sich ständig wiederholende Reaktionsfolge entstehen; dabei werden diskrete Entwicklungsstufen (Generationen) durchlaufen (vgl. Abb. 2). Die folgenden Punkte charakterisieren das Konzept:

- Start mit einem Initiatorkern ①, der  $N_c$  reaktive Stellen hat, z. B. mit Ammoniak ( $N_c = 3$ ).
- Auswahl einer Reaktionsfolge, so daß jede der  $N_c$  reaktiven Stellen des Initiatorkernes ① einen Reaktanten  $B_1$  addiert, der seinerseits  $N_b$  ( $N_b > 1$ ) neue reaktive Stellen mitbringt. Diese führen eine Multiplizität ein, wodurch das „Dendrimer“<sup>[70]</sup>  $D_0$  der Generation 0 entsteht. Bei Ammoniak als Initiatorkern könnte als Reaktant z. B. ein  $\beta$ -Alaninderivat ( $N_b = 2$ ) verwendet werden.
- Verwendung einer Schutzgruppentechnik, die sicherstellt, daß  $B_1$  zwar mit allen reaktiven Stellen von ① reagiert, daß aber keine Reaktionen an den neuen reaktiven Stellen des Dendrimers  $D_0$  stattfinden.
- Festlegung einer iterativen Reaktionssequenz inklusive Addition neuer Reaktanten  $B_i$  an die Dendrimere  $D_i$  der Generation  $i$ , wobei diese Addition zur Bildung des Dendrimers  $D_{i+1}$  der Generation  $i+1$  führt.

Durch diese Vorgehensweise ist es möglich, Größe, Gestalt, Topologie und Oberflächenchemie von Molekülen zu kontrollieren. Diese Parameter werden als die „kritischen Moleküldesign-Parameter“ (CMDPs) bezeichnet. Für derartige raumerfüllende, mit Endgruppen funktionalisierte Moleküle wurde der Begriff Starburst-Dendrimere geprägt<sup>[70]</sup>. Es ist möglich, derartige Dendrimere, deren Zusammensetzung und Struktur vorhersagbar sind, bis zu einer selbstbegrenzenden Größe („self-limiting Generation“) wachsen zu lassen. Diese selbstbegrenzende Größe wird sowohl durch  $N_c$  und  $N_b$  als auch durch die Abmessungen der einzelnen Bausteine festgelegt.

Die Verzweigung, die durch  $N_b > 1$  impliziert wird, führt zu einem geometrischen Wachstum der Anzahl der Atome für jede Generation (z. B. beträgt die Anzahl von  $\beta$ -Alanin-Monomeren für Starburst-Polyamidoamine (PAMAMs) mit Ammoniak als Initiatorkern 3, 9, 21, 45, 93, 189, 381, 765 und 1533 für die Generationen 0–8). Da die Gesamtgröße wegen

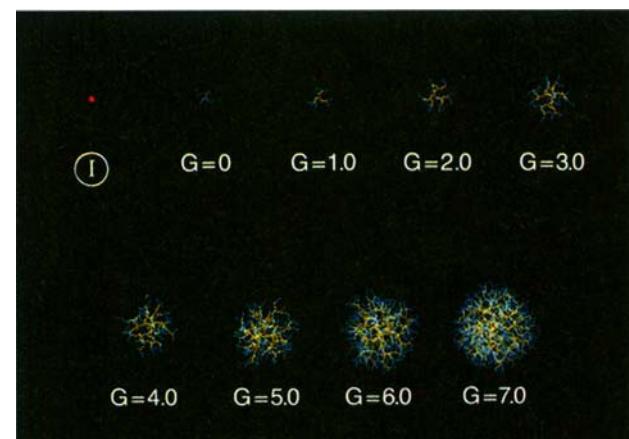


Abb. 2. Computererzeugte (Programm POLYGRAF [97b]) Moleküldarstellung (Wire-Frame-Darstellung) für Starburst-Polyamidoamine (PAMAMs) in Abhängigkeit von der durchlaufenen Generation. Der Initiatorkern ① (Ammoniak) ist rot, die inneren Bereiche sind gelb und die Oberflächeneinheiten blau dargestellt. Die Generation 0 wird als Dendrimerkern bezeichnet.

der festgelegten Zahl der möglichen kovalenten Bindungen nur linear wachsen kann, werden diese Moleküle von Generation zu Generation immer gedrängter, und sie verändern ihre Form von seesternartig zu kugelig. Dies ist in Abbildung 2 für PAMAMs von Generation 0–7 dargestellt (Moleküldynamik-Simulationen).



*Donald A. Tomalia, Jahrgang 1938, erhielt 1961 seinen B.A. in Chemie von der University of Michigan. 1962 trat er in die Dow Chemical Company als „Research Chemist“ ein. Er stieg zum „Research Manager“ auf und promovierte 1968 (als Externer) an der Michigan State University in Physikalisch-organischer Chemie. Heute ist er „Research Scientist“ im Bereich Explorative Synthese von Agrochemikalien bei der Dow Chemical Company und Adjunct Professor am Michigan Molecular Institute. Von 1965–1975 beschäftigte er sich vorwiegend mit Polymersynthesen; in dieser Zeit entdeckte er die kationische Polymerisation von 2-Oxazolinen, für die er 1978 und 1986 mit „IR-100 Awards“ für besonders kreative Forschung ausgezeichnet wurde. D. A. Tomalia hat 76 US-Patente und ist Autor vieler Publikationen über Carbokationen, reaktive heterocyclische Monomere und strukturell neuartige Polymere. Seine heutigen Forschungsinteressen lassen sich mit den Stichworten molekulare Erkennung, molekulare Selbstorganisation und Design von Makromolekülen umschreiben.*

## 2. Die Hierarchie der Dimensionen in der Evolution der organischen Materie und des Lebens

Um die komplexen Strukturen, die durch die Kontrolle einiger „kritischer Moleküldesign-Parameter“ möglich sind, zu verstehen, seien zuerst einige Aspekte der unbelebten und belebten Materie unter dem Blickwinkel ihrer Bausteine betrachtet.

### 2.1. Die Rolle der kritischen Moleküldesign-Parameter in Lebensvorgängen

Das gegenwärtig einleuchtendste Modell für den Ursprung und die Evolution des Lebens geht von der Selbstorganisation molekularer Systeme aus („Ordnung erzeugt Ordnung aus dem Chaos“)<sup>[5, 6]</sup>. Bei dieser Selbstorganisation ist die Chemie der Grundbausteine wichtig<sup>[5, 6c]</sup>:

- Kleine, „punktartige“ Moleküle reagieren zu komplexeren, „intelligenten“ Biomakromolekülen und Moleküllaggregaten, den elementaren Informationsträgern und Funktionseinheiten.
- Die Evolution erforderte eine sehr zuverlässige Übertragung molekularer Information. Dies war nur durch eine exakte Kontrolle von Größe, Gestalt, Oberflächenchemie, Topologie und Flexibilität auf molekularer Ebene möglich. Diese fünf Parameter werden als kritische Moleküldesign-Parameter (CMDPs) bezeichnet.
- Die Kontrolle dieser CMDPs ermöglichte die Entwicklung von Strukturen und Funktionen, die allen lebenden Systemen eigen sind: ihre Fähigkeit zur Reproduktion und zur Übertragung genetischer Information (des Bauplanes eines Prototypen) auf ihre Nachkommenschaft, ihre Fähigkeit zur Ausführung vieler spezieller Funktionen und schließlich ihre Fähigkeit, bis zu vorbestimmten Dimensionen zu wachsen und dabei charakteristische Formen auszubilden.

Diese sehr einfachen Prinzipien führten in Verbindung mit natürlichen Ausleseprozessen zu einer unglaublichen Fülle von Lebensformen. In Abbildung 3 ist die Hierarchie der

Materie von der atomaren über die molekulare Ebene (I bzw. II) zu Biomakromolekülen (III) und höher geordneten Aggregaten (IV–VI) dargestellt. Die Entwicklung von Atomen (I) zu Zellverbänden und Organismen (VI) kann sowohl mit dem Gehalt an geordneter molekularer Information als auch mit der Dimensionsabstufung korreliert werden. Die Desoxyribonucleinsäure (DNA) als archetypisches Biomakromolekül überspannt einen großen Teil der Kategorien III–VI; sie steuert die Aggregatbildung und viele Funktionen. Aufgrund ihres verhältnismäßig großen Achsenverhältnisses kann man die DNA als ein eindimensionales Muster betrachten, dessen molekulare Information über Zwischenstufen (z. B. m-, t- und r-RNA) übertragen wird, wobei letztendlich die ebenfalls eindimensionale Aminosäureabfolge eines Proteins entsteht. Die Größe dieser Proteine wird durch die Länge der Polypeptidkette festgelegt; ihre Gestalt sowie ihre inneren und äußeren Oberflächen sind das Ergebnis der Proteinfaltung, die durch Abfolge und Seitenketten der Aminosäuren gesteuert wird<sup>[7]</sup>. Somit ist die ursprünglich eindimensionale molekulare Information in eine dreidimensionale übersetzt worden. Dabei ist die exakte Kontrolle der CMDPs die Grundlage der Evolutionschemie, und ihr verdanken wir den gegenwärtigen Entwicklungsstand.

### 2.2. Vergleich synthetischer und evolutionärer Strategien zur Kontrolle der kritischen Moleküldesign-Parameter

Im Verlauf der letzten 150 Jahre haben Organiker gelernt, wie man hochkomplizierte Moleküle synthetisiert, indem sie die Möglichkeiten zur exakten Kontrolle der CMDPs kleiner Moleküle (Kategorie II in Abb. 3) erforschten. In neuerer Zeit hat sich die Aufmerksamkeit der Synthese größerer Moleküle definierter Struktur zugewandt. So sind z. B. größere Moleküle in den letzten zwanzig Jahren als „Endorezeptoren“ bei der Untersuchung von Gast/Wirt-Beziehungen Gegenstand intensiver Forschung gewesen. Dabei handelte es sich im wesentlichen um makrocyclische<sup>[8]</sup>, makropolycyclische<sup>[9]</sup> sowie um acyclische (Podanden)<sup>[10]</sup> Verbindungen spezieller Architektur. Die Selektivität, die mit dieser endo-

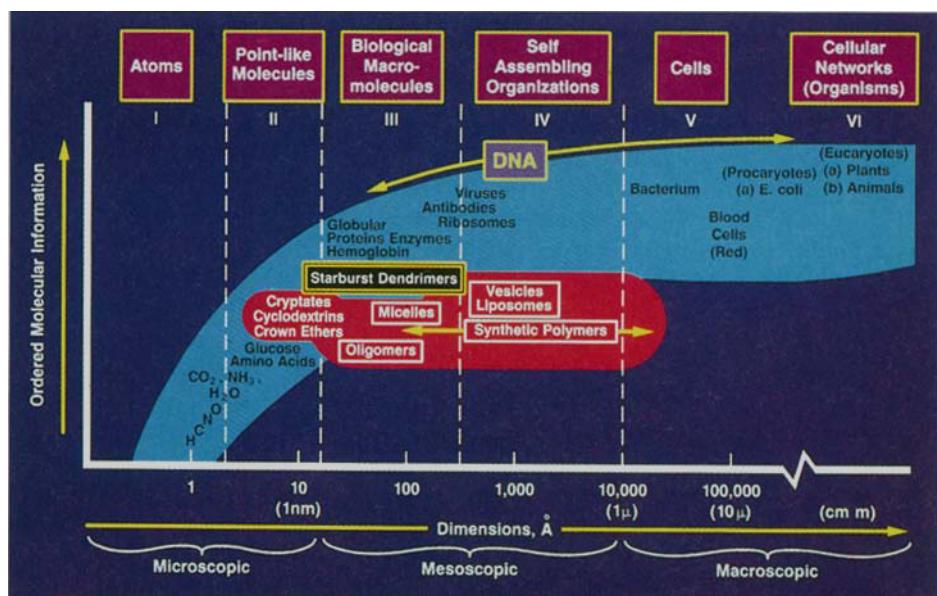


Abb. 3. Dimensionshierarchie organischer Materie von Atomen über Moleküle und Aggregate bis zu biologischen Zellen und Zellverbänden (Organismen) in Abhängigkeit vom Gehalt an geordneter molekularer Information.

supramolekularen Chemie<sup>[9c, 11–13]</sup> erreicht werden konnte, wurde mit der Selektivität der Bindungsstellen von Enzymen verglichen<sup>[14]</sup>. Die Struktur dieser Endorezeptoren ist durch ein kleines Achsenverhältnis und eine komplexe dreidimensionale Architektur charakterisiert. Am auffälligsten sind die Cavitanden und Carceranden, deren Hohlräume groß genug sind, um kovalente Gastmoleküle einzuschließen. Sie wurden von *Cram* in seinem Nobel-Vortrag<sup>[12c]</sup> als synthetische unimolekulare Zellen bezeichnet.

Im Gegensatz dazu ist die biologische Proteinsynthese, bei der Aminosäuren linear verknüpft werden, das Grundprinzip der Evolutionschemie für die Synthese von Biomakromolekülen der Kategorie III (in Abb. 3). Diese eindimensionale Polymerisationsstrategie, bei der spezifische Sequenzen der zwanzig natürlich vorkommenden Aminosäuren hergestellt werden, führt zu einer enormen Vielfalt bezüglich Größe und Gestalt der Makromoleküle. Damit einher geht die Kontrolle der chemischen Reaktivität an der Oberfläche durch elektrostatische Effekte und Wasserstoffbrückenbindungen. Im Endeffekt werden die CMDPs lebender Systeme eingestellt. Auf diese Weise haben sich ausgesprochen „intelligenten“, informationsbeladene Proteine (z. B. biomorphe Strukturen und Rezeptoren) entwickelt, die in der Lage sind, die schwierige Aufgabe des Erkennens von Molekülen in biologischen Membranen zu erfüllen. Bei Enzymen werden die CMDPs verwendet, um Mikrodomänen (Hohlräume) zu erzeugen, die für die selektive Substratbindung und die katalytische chemische Umwandlung entscheidend sind. Die Dimensionen der Hohlräume und Spalten (engl. clefts), die für diese wichtigen Lebensvorgänge benötigt werden, scheinen allgemein einen globulären Proteintyp mit etwa 300 Aminosäureeinheiten und einem Durchmesser von 25–200 Å zu erfordern. Dies ermöglicht die Entwicklung und Stabilisierung einer Tertiärstruktur<sup>[15]</sup>.

Eine völlig andere Strategie wird für den Aufbau biologischer Kompartimente und Aggregate, wie sie Micellen, Liposomen, Viren, Proteinhüllen und biologische Zellen darstellen, angewendet. Hier spielen *Organisation* und *Aggregation* von punktartigen Molekülen und/oder Biomakromolekülen eine wichtige Rolle, wobei *Selbstorganisation* für den Aufbau der sehr komplexen Strukturen entscheidend ist. Die exakte Kontrolle von Größe, Gestalt, Topologie, Flexibilität und Oberflächenchemie (CMDPs) ist die Hauptaufgabe, die diese Systeme in Lebensvorgängen wahrnehmen. Bei Selbstorganisationsprozessen sind die schwächeren van-der-Waals-Kräfte und hydrophoben Wechselwirkungen wichtig, um dreidimensionale Strukturen zu erzeugen.

Seit den Tagen *Staudingers*<sup>[16]</sup> und der Geburt der Polymerchemie Anfang dieses Jahrhunderts wurde eine enorme Zahl von Oligomeren und hochmolekularen synthetischen Polymeren hergestellt, deren Knäuelabmessungen deutlich über 10 Å liegen<sup>[17]</sup>. Obwohl vielfältige Fortschritte bei klassischen Polymerisationen hinsichtlich der Entwicklung neuer Typen, der Klärung von Mechanismen und der Verbesserung der Reaktionsführung gemacht wurden, wird eine substantielle Weiterentwicklung notwendig sein, um die Kontrolle der CMDPs zu erreichen, wie sie in der Natur bei der Herstellung von Biomakromolekülen und Aggregaten der Kategorie III und IV (Abb. 3) üblich ist. Betrachtet man nur einen der CMDPs, z. B. die Größe, so werden die meisten globulären Proteine als monodisperser Produkte mit  $M_w/M_n = 1.00$  erhalten, während klassische, statistisch geknäulte Polyme-

re üblicherweise polydispers sind ( $M_w/M_n \gg 1$ ). Erst vor kurzem sind bedeutsame Fortschritte bei der Herstellung monodisperser Polymere ohne Verwendung von Schutzgruppen-techniken gemacht worden<sup>[18, 19]</sup>. Im besten Fall ermöglichen diese Methoden, Makromoleküle definierter Länge reproduzierbar herzustellen; die wichtigsten dreidimensionalen Faktoren wie Gestalt, Oberflächenchemie oder Topologie werden meist außer Acht gelassen.

Zweifellos bleibt die Festphasen-Peptidsynthese nach *Merrifield* die bevorzugte Methode für die Kontrolle aller fünf CMDPs (Größe, Gestalt, Oberflächenchemie, Topologie und Flexibilität) durch die gezielte Aneinanderreihung von Aminosäuren in einer schrittweisen Abfolge. Die Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen dieser Methode wurden ausführlich dargestellt<sup>[20a]</sup> und sind weitgehend verstanden<sup>[20b]</sup>. Festphasensynthesen werden heute routinemäßig angewendet, um neue Polypeptide und Polynucleotide herzustellen<sup>[20c, d]</sup>.

Der vielleicht bedeutsamste Versuch zur Kontrolle der CMDPs war die Totalsynthese eines DNA-Moleküls durch *Khorana* et al.<sup>[21]</sup> in den sechziger Jahren.

Trotz dieser Arbeiten hat keine Synthesestrategie die Vielfalt oder die Exaktheit der molekularen Morphogenese nachahmen können, die die Natur bei der evolutionären Entwicklung von einfachen, organischen Molekülen zu komplexen Biomakromolekülen und Aggregaten anwendet. Es war uns klar, daß auch wir für dieses Problem keine perfekten Lösungen finden würden, aber wir suchten zumindest nach neuen Synthesestrategien für die Herstellung von biomorphen oder Rezeptor-Mimikry-Molekülen<sup>[22]</sup>. Dieses Abenteuer hat uns nicht nur zu neuen Einsichten über die Kontrolle von Größe, Gestalt, Oberflächenchemie, Topologie und Flexibilität auf molekularer Ebene geführt, sondern es hat uns auch einige bemerkenswerte Parallelen zwischen höher geordneten biozellulären Netzwerken (Organismen) und der Informationsübertragung in abiotischen Netzwerken auf molekularer Ebene offenbart (vgl. Abschnitt 10).

### 2.3. Eine neue Strategie zur Nachahmung geordnet verzweigter Netzwerke auf molekularer Ebene

Die Überzeugung, daß Moleküle konstruiert werden können, die vertraute makroskopische Strukturen nachahmen, stand am Beginn vieler spektakulärer Synthesen<sup>[23–29]</sup>. Der Aufbau platonischer Körper auf molekularer Ebene, z. B. des Tetraeders<sup>[26]</sup>, des Würfels<sup>[27]</sup> und des Dodecaeders<sup>[28]</sup>, ist ebenso wie der nichteuklidischer Objekte wie molekularer Knoten<sup>[29a]</sup> und Möbius-Bänder<sup>[29b]</sup> ein Beispiel für derartige Anstrengungen. Die enormen Leistungen von Organismen auf diesem Gebiet haben *Nickon* und *Silversmith* unterhaltsam und detailliert beschrieben<sup>[29c]</sup>. Angeregt durch die Schönheit und Effizienz, mit der die Natur makroskopische Räume durch Verwendung verzweigter Netzwerke ausfüllt, z. B. in Bäumen<sup>[30]</sup>, Korallen<sup>[18, 31]</sup> und physiologischen Strukturen<sup>[31, 32]</sup>, versuchte einer der Autoren (D.A.T.) derartige Netzwerke auf molekularer Ebene nachzuahmen. Die Analyse der Parameter, die beim molekularen Mimikry verzweigter Systeme eine Rolle spielen, erfordert die folgenden hypothetischen Schritte (siehe Abb. 4):

- 1) Aufbau der Verzweigungssegmente und Kontrolle der Segmentlängen /

- 2) Entwicklung und Kontrolle der Verzweigung  $m$   
 3) Entwicklung eines iterativen Wachstumsprozesses, der die konzentrische Konstruktion von Verzweigungen auf Verzweigungen ausgehend von einem die Wachstumsrichtung bestimmenden Initiatorkern ① ermöglicht.

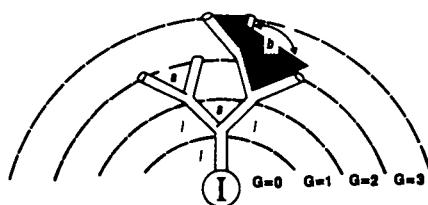


Abb. 4. Darstellung der Konstruktionsparameter, die für die kontrollierte Ausfüllung makroskopischer oder mikroskopischer Räume relevant sind.  $l$  = Verzweigungssegmentlänge,  $a$  = Verzweigungswinkel,  $b$  = Rotationswinkel.

Die Verzweigungswinkel  $a$  sind durch die chemische Natur der Verzweigungszentren festgelegt, die Rotationswinkel  $b$  durch sekundäre Strukturparameter wie sterische Effekte und Wasserstoffbrückenbindungen. Diese Parameter tragen entscheidend zur Entwicklung eines „Ausschlußvolumens“ um die Verzweigungszentren bei. Die ständige Wiederholung dieser Verzweigungsmuster in einer idealen Abfolge ( $G = 0,1,2,3 \dots$ ) sollte zu hochgeordneten Makromolekülen („Mikrodomänen“) führen. Das Zusammenwirken all der obengenannten Parameter sollte eine nahezu perfekte Kontrolle von Größe, Gestalt und Verteilung chemischer Funktionalität sowohl im Innern wie auch auf der äußeren Oberfläche dieser Mikrodomänen ermöglichen.

Dieser hypothetische Aufbau eines dreidimensionalen Prototypmoleküls mit einem kleinen Achsenverhältnis bildet einen scharfen Gegensatz zur „eindimensionalen“ Proteinbiosynthese. Man kann die Vierwertigkeit eines Kohlenstoffatoms benutzen, um eine große Vielfalt punktartiger Moleküle zu konstruieren (vgl. Abb. 5). Darunter wird man Verbindungen finden, die sowohl als Initiatoren oder als Monomere (Verzweigungssegmente) dienen können. Die Natur wählte  $\alpha$ -Aminosäuren mit verschiedenen Seitengruppen R als Initiatoren und Monomere; die Polymerisation ist dann eine unidirektionale Verknüpfung von  $\alpha$ -Aminosäuren zu einem eindimensionalen Makromolekül. Die endgültige Größe des eindimensionalen Proteins wird durch den Polymerisationsgrad  $n$  kontrolliert, die Form durch die Abfolge der Seitengruppen R; diese erzeugen eine Reihe von Sekundärstrukturen –  $\alpha$ -Helices,  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen oder  $\Omega$ -Schleifen –, die durch Zufallssequenzen verknüpft sind. Die Sekundärstruktur bestimmt dann die Tertiärstruktur, die Form des Proteins. Unsere Strategie beruht im Gegensatz dazu auf der Verwendung eines multifunktionellen Initiators (z. B. Pentaerythrit), der Monomere sternförmig und von Schicht zu Schicht exponentiell zunehmend anlagern kann. Ein derartiges Wachstum führt zu einer regelmäßigen Abfolge von Verzweigungen, was eine Starburst-Topologie erzeugt. Es entsteht ein Makromolekül mit einem kleinen Achsenverhältnis, wobei der Polymerisationsgrad  $n$  und damit die Größe durch die Beziehung  $m = N_b^G$  festgelegt ist, in der  $N_b$  die Verzweigungszentrenmultiplizität (Pentaerythrit:  $N_b = 3$ ) und G die Generation ist. Größe und Gestalt werden

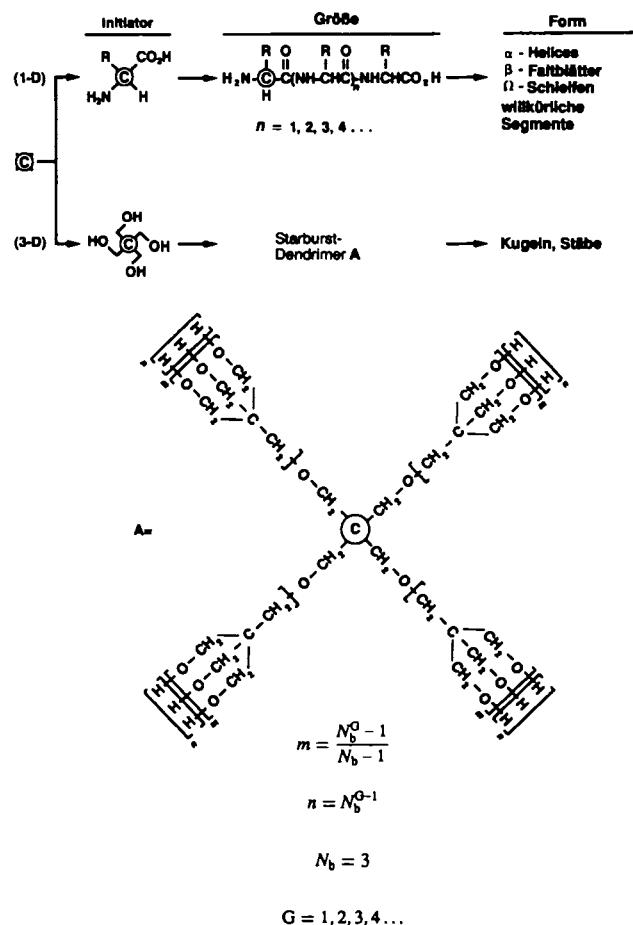


Abb. 5. Molekulare Morphogenese: Vergleich zwischen eindimensionaler und dreidimensionaler Strategie zum kontrollierten Aufbau von Makromolekülen.

am stärksten durch die Natur des Initiatorkerns beeinflußt. Auch die Monomereinheiten an der Oberfläche beeinflussen die Gestalt des Makromoleküls und die Packungsdichte an seiner Oberfläche. Diese Morphogenesestrategie (Kontrolle der CMDPs) unterscheidet sich also deutlich von derjenigen der Natur. Es erscheint möglich, daß die CMDPs dieser hochverzweigten synthetischen Makromoleküle so kontrolliert werden können, daß sich natürlich vorkommende Biomakromoleküle und -aggregate nachahmen lassen. Dies würde den Zugang zu neuen mesoskopischen biomorphen oder Rezeptor-Mimikry-Molekülen eröffnen.

## 2.4. Was bringt die Nachahmung von Biomakromolekülen und -aggregaten?

Biologische Prozesse faszinieren den Menschen seit jeher. Die Erforschung dieser Vorgänge auf molekularer Ebene wurde erst in unserem Jahrhundert möglich, und dank enormer Anstrengungen in der Molekularbiologie, Biophysik, Chemie und Biochemie beginnen wir, diese Phänomene zu verstehen. Aber erst seit relativ kurzer Zeit versucht man, dieses Verständnis für die Entwicklung von biomorphen oder Rezeptor-Mimikry-Molekülen zu nutzen. Herausragend sind die Arbeiten von Lehn<sup>[9]</sup>, Cram<sup>[12]</sup> und Pedersen<sup>[8]</sup>, deren Studien über die molekulare Erkennung (Gast/Wirt-Systeme) organischer und anorganischer Verbindungen als Anfangsschritte betrachtet werden können, die zu

einer Simulation hochspezifischer biologischer Erkennungsreaktionen führen<sup>[9c, 10, 33 – 36]</sup>. Umfangreiche Arbeiten von *Ringsdorf*<sup>[37]</sup>, *Fendler*<sup>[38]</sup>, *Kunitake*<sup>[39]</sup>, *Fuhrhop*<sup>[40]</sup> und anderen<sup>[41, 153]</sup> haben gezeigt, daß Liposomen als Modelle für Organisation, Oberflächenerkennung und Dynamik biologischer Membranen dienen können. Obwohl ursprünglich als intellektuelle Spielerei begonnen, wurde schnell klar, daß diese Arbeiten zur Entwicklung vieler strukturell neuartiger Makromoleküle und Materialien führen; *Fendler* prägte den Begriff Membranmodell-Chemie (engl. membrane mimetics)<sup>[42]</sup>. Es ist anzunehmen, daß beim Nachahmen von Biomakromolekülen und -aggregaten neue Materialien entdeckt werden, die als solche von Nutzen sein werden, daneben aber auch zu einem besseren Verständnis der biologischen Vorgänge führen. In Abbildung 6 sind im linken Teil einige der

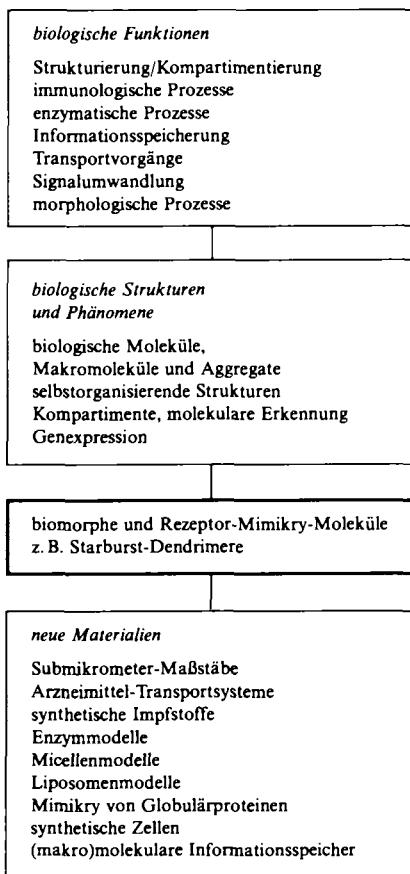


Abb. 6. Potentieller Nutzen der Entwicklung biomorpher oder Rezeptor-Mimikry-Moleküle für das Design neuer Materialien und das Verständnis biologischer Phänomene.

potentiell neuen Materialien wiedergegeben, die aus den Anstrengungen zur Entwicklung solcher biomorpher und Rezeptoren-Mimikry-Moleküle entstehen könnten (siehe auch Abschnitt 14).

### 3. Historischer Hintergrund

Das Konzept der dreidimensionalen Verzweigung auf molekularer Ebene läßt sich bis zur Einführung der Theorie unendlicher Netzwerke durch *Flory*<sup>[43 – 46]</sup> und *Stockmay-*

*er*<sup>[47, 48]</sup> zurückverfolgen. Im Jahre 1943 führte *Flory* den Begriff der Netzwerkzelle (engl. network cell) ein, die er als fundamentale Einheit molekularer Netzwerke definierte<sup>[49]</sup>. Man kann sie als die wiederkehrende Verzweigungsstelle in einem Netzwerk in Kombination mit dem an diese Verzweigungsstelle gebundenen Ausschußvolumen bezeichnen. *Graessley*<sup>[50, 51]</sup> ging einen Schritt weiter und bezeichnete Aggregate von Netzwerkzellen als Mikronetzwerke. Unabhängig von *Flory*s und *Graessleys* statistischer Behandlung der nach einer Gauß-Verteilung gekrümmten Netzwerke wurden analoge Spezies, die Teil einer offenen, verzweigten Struktur sind, als Verzweigungsstellen (engl. branch cells) und Verzweigungszellaggregate (branch cell assemblies) bezeichnet (vgl. Abb. 7).

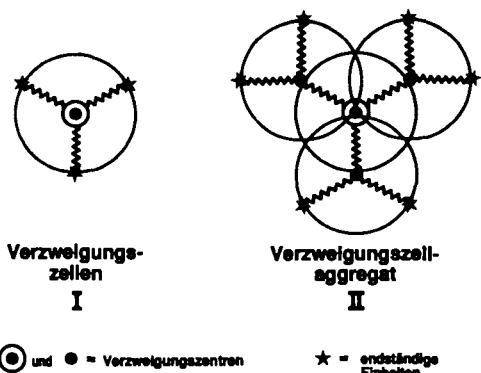


Abb. 7. Zweidimensionale Projektion von Verzweigungsstellen (I) und Verzweigungszellaggregaten (II).

Ein spätere statistische Behandlung verzweigter Systeme durch *Gordon* et al.<sup>[52a – c]</sup> und andere<sup>[52d, e]</sup> stützte sich auf die Graphentheorie, mit der auch die morphologische Verzweigung von Bäumen beschrieben wird (Abb. 8). Auf diese

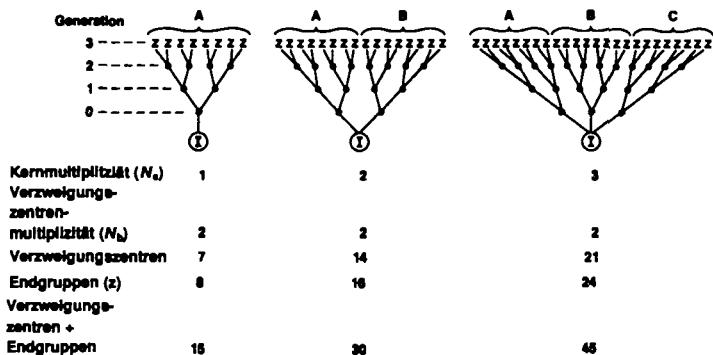


Abb. 8. Graphische Darstellung der Struktur eines Monodendrons (A), eines Didendrons (A-B) und eines Tridendrons (A-B-C) samt struktureller Charakteristika.

dendritischen Modelle wurde die Kaskadentheorie<sup>[53]</sup> angewendet, wodurch eine für die damalige Zeit sinnvolle statistische Beschreibung netzwerkbildender Vorgänge erhalten wurde. Lange existierten keine gut charakterisierten chemischen Beispiele für derartige reguläre Architekturen. Obwohl *Meyer*<sup>[56]</sup> solch symmetrische Strukturen für Amylopectin vorschlug, zeigten später *Erlander* und *French*<sup>[57]</sup>

sowie *Burchard* et al.<sup>[58]</sup>, daß Amylopectin und Glycogen nicht regulär sind, sondern daß es sich um statistische Polykondensate mit einem großen, hochverzweigten Dextrinkern handelt (Abb. 9).

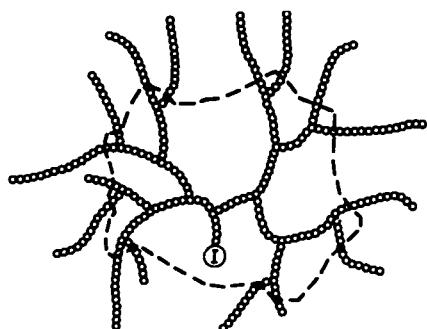


Abb. 9. Dendritische Verzweigungstopologie von Amylopectin.

1978 berichteten *Vögtle* et al.<sup>[59]</sup> über das erste (isolierte) Beispiel einer Synthese, die auf der Idee der Verzweigung einer Verzweigung beruhte. Das Syntheseschema bestand in der Abfolge einer Michael-Addition eines Amins an Acrylnitril und einer sich anschließenden Reduktion der Nitrilgruppe zur Aminogruppe. Vermutlich wegen der Schwierigkeiten und der enttäuschenden Ausbeuten beim Reduktionsschritt konnten keine weiteren Berichte über dieses Projekt gefunden werden. Auf jeden Fall war dies die Geburtsstunde der Idee einer Kaskadensynthese. Zur gleichen Zeit hatten wir in den Dow-Laboratorien in Midland (MI, USA) mit unseren Arbeiten zur Synthese von Starburst-Dendrimeren<sup>[70]</sup> begonnen.

1979 entdeckten wir, daß Methylacrylat an eine Vielzahl von Aminen addiert werden kann und eine darauffolgende Amidierung mit  $\alpha, \omega$ -Diaminoalkanen möglich ist, so daß Kaskadenprodukte entstehen (Abschnitt 5). Mit dieser Chemie war ein kontrolliertes, konzentrisches Starburst-Wachstum ausgehend von verschiedenen Initiatorkernen möglich. Dieses Wachstum kann sowohl durch die Geometrie und Multiplizität des Initiatorkerns als auch durch die verwendeten Reaktionen stark beeinflußt werden. Die folgenden synthetischen Arbeiten bei Dow (1981–1984) zeigten, wie zum großen Teil von der Analogie zu Bäumen und Korallen erwartet, daß diese Starburst-Systeme die Kontrolle von Größe, Gestalt, Topologie, Flexibilität und Oberflächenchemie (CMDPs) auf der molekularen Ebene ermöglichen<sup>[60–67]</sup>.

Im Jahre 1983 machten *de Gennes* et al.<sup>[68]</sup> mathematische Vorhersagen, nach denen bei Starburst-Dendrimeren ab einer bestimmten Generation die Verzweigungsvorgänge nicht mehr ideal ablaufen können. Nach neueren Untersuchungen führt das Fortschreiten zu höheren Dendrimer-Generationen letztendlich zu einem kritischen Verzweigungszustand, der als dichtestmögliche Starburst-Packung (engl. Starburst dense packing) bezeichnet wird<sup>[67–69]</sup>. Bei dieser kritisch verzweigten Generation finden an der Oberfläche Assoziationen statt, die zur Bildung von lösungsmittelgefüllten Sphäroiden führen<sup>[69, 101]</sup>; diese erinnern an „unimolekulare Zellen“<sup>[12b, c, 69, 71]</sup>. Derartige Morphologien wurden 1982 von *Maciejewski*<sup>[72]</sup> in einer theoretischen Arbeit vorgeschlagen, wobei er von Schalenstrukturen sprach.

Ein isoliertes, mit den zuvor erwähnten Arbeiten verwandtes Dendrimerbeispiel tauchte Anfang der achtziger Jahre in der Patentliteratur auf. *Denkewalter* et al.<sup>[73]</sup> berichteten, daß monodisperse makromolekulare Produkte durch die schrittweise Verknüpfung von  $\alpha, \omega$ -geschützten Diaminosäuren (z. B. Lysin) hergestellt werden können. Durch die Anwendung der Schutzgruppentechnik der Polypeptidchemie wurde eine Serie von Dendrimeren mit einer unsymmetrischen Verzweigungssegmentlänge synthetisiert. Obwohl der ideale Zustand der Verzweigungszellen und die chemische Struktur nicht überprüft wurden, zeigten Arbeiten von *Aharoni* et al.<sup>[74]</sup> und von uns<sup>[67]</sup>, daß sich diese Dendrimere in wichtigen physikalischen Eigenschaften drastisch von unseren symmetrischen Starburst-Dendrimeren unterscheiden. Anders als bei diesen handelt es sich bei jenen um Makromoleküle ohne Hohlräume und ohne Dichtegradienten. Sie können als eine Unterklasse der dendritischen Serien betrachtet werden.

Seit 1985 berichteten *Newkome* et al. in mehreren Arbeiten<sup>[75–77]</sup> über die Synthese verwandter, symmetrisch verzweigter Makromoleküle, die sie als Arborole bezeichnen. Es sind hochverzweigte Dendrimere, deren Größe nicht über die Generationenzahl kontrolliert werden kann; über konzentrisches Wachstum durch Iterationsreaktionen wurde nicht berichtet. Hingegen ließ sich die Molekülgestalt und in einigen Fällen die Oberflächenfunktionalität steuern. Die bisher bekannten Beispiele betreffen uni-, di- und tridirektionale Arborole (siehe Abschnitt 5)<sup>[75–77]</sup>.

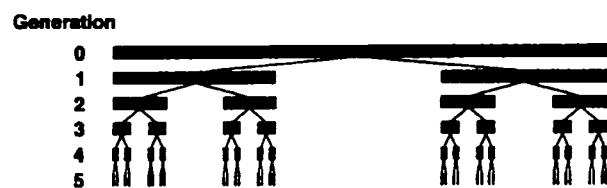
## 4. Die Starburst-Topologie und das Verzweigungskonzept

### 4.1. Mathematische und geometrische Voraussetzungen

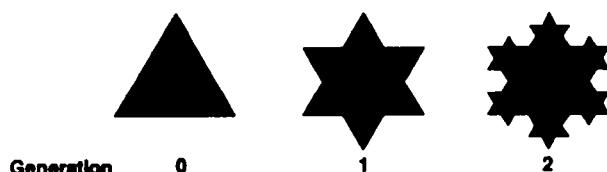
Mit Fragen der Dimensionalität haben sich schon im letzten Jahrhundert Mathematiker wie *Cantor* und *Koch* auseinandergesetzt<sup>[78, 79]</sup>; in der Gegenwart ist vor allem der Name *Mandelbrot*<sup>[80]</sup> mit diesem Problem verknüpft. *Cantor* spaltete einfache Linien immer weiter auf, indem er das mittlere Drittel jeweils entfernte und diesen Prozeß bei den verbleibenden Segmenten wiederholte (Abb. 10a). Die Verknüpfung der Mittelpunkte der Segmente ergibt ein Verzweigungsmuster, das sich nicht über die ursprüngliche Linie hinaus ausdehnt. Mit zunehmender Generationenzahl wird somit das Verzweigungsmuster immer enger. Durch ein ähnliches Vorgehen kam *Helge von Koch* (1904) ausgehend von einem gleichseitigen Dreieck zu den sogenannten Kochschen Schneeflocken (Abb. 10b). Die ständig wiederholte Aufspaltung führt zu selbstähnlichen, durch Dreiecke begrenzten Koch-Kurven, deren genaue Form von der Anzahl der Generationen abhängt. Die Kurven weisen Häufungsberiche auf, die den diesen umschließenden Kreis mit zunehmender Generationenzahl besser ausfüllen<sup>[82]</sup>. In einer ähnlichen Art und Weise kann man die Aufteilung des kubischen Raumes analog dem Konzept des „sphärischen Universums“ als die Abfolge ineinander gestellter Sphären auffassen (Abb. 10c).

Die drei Fälle in Abbildung 10 sind klassische Beispiele für fraktale Kurven und Dimensionen, wie sie von *Mandelbrot*<sup>[80, 81]</sup> erstmalig für makroskopische Objekte beschrie-

### a) Cantors Staub



### b) Kochsche Schneeflocken



### c) Kugeln-in-Kugeln-Muster

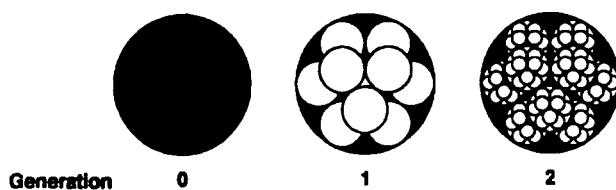


Abb. 10. a) Die Gabelung von Liniensegmenten mit Verbindungswegen erzeugt ein „Cantor-Staubmuster“ (Cantorian dust). b) Die Gabelung von Dreiecken erzeugt Kochsche Schneeflocken. c) Symmetrische Ausfüllung von Kugeln durch Kugeln (siehe auch Abb. 56).

ben wurden. Es erschien uns möglich, diese Betrachtungsweise auf die räumliche Organisation von Atomen in Monomeren, von Monomeren in Verzweigungszellen, von Verzweigungszellen in Dendronen und schließlich von diesen in Dendrimeren auszudehnen.

## 4.2. Die Betrachtung des kubischen Raumes auf molekularer Ebene

Das hier diskutierte dendritische Verzweigungskonzept benutzt diese mathematischen und geometrischen Überlegungen zur Aufteilung eines Raumes auf molekularer Ebene ausgehend von einem Bezugspunkt, wobei Atome, chemische Bindungen und Wiederholungseinheiten (Moleküle) als Konstruktionsparameter verwendet werden. Die dendritischen Verzweigungen bei Korallen<sup>[32]</sup>, Moostierchen<sup>[83]</sup>, Bäumen<sup>[31]</sup> und physiologischen Netzwerken<sup>[30]</sup> wurden als

Prototypen für molekulare Dendriten betrachtet. Die sich ergebende Anordnung der Verzweigungszellen wurde als Starburst-Topologie bezeichnet, während die Makromoleküle, die durch sich ständig wiederholende Syntheseschritte hergestellt wurden, mit dem Begriff Starburst-Dendrimere belegt wurden<sup>[70a]</sup>. Die zweidimensionale Darstellung der Dendrimere A–E (Abb. 11) illustriert die konzentrische Anordnung von Verzweigungen, was zu einer radialen Verteilung von Verzweigungszentren und funktionellen Endgruppen um einen Initiatorkern ① führt<sup>[70b]</sup>. Die baumartigen Strukturen A–E werden von Physikern und Mathematikern als Bethe-Gitter oder Cayley-Bäume bezeichnet. In Übereinstimmung mit der Graphentheorie<sup>[70c]</sup> können die Dendrimeren dieser Serie als Triaden symmetrischer Bäume betrachtet werden, die in einem gemeinsamen Initiatorkern ① wurzeln. Jeder dieser Bäume wird als ideales Dendron bezeichnet. Solch ein Dendron besteht aus einer Wurzel ①, welche mit Verzweigungszentren über gleichmäßige Segmente verknüpft ist; dieses Prinzip setzt sich symmetrisch fort, um Generationen zu erzeugen, die eine vorhersagbare Anzahl von Verzweigungszentren und Verknüpfungssegmenten aufweisen (siehe auch Abb. 8).

### 4.2.1. Einfluß der Multiplizität von Initiatorkern und Verzweigungszentren auf die molekulare Struktur

Neben der Generationszahl beeinflußt sowohl die Multiplizität  $N_c$  des Initiatorkerns als auch die Multiplizität  $N_b$  der Verzweigungszentren die Zahl der Endgruppen  $z$  und Repetiereinheiten  $N_r$  (Verknüpfungssegmente) sowie die molare Masse eines Dendrimers  $M$ . Diese Werte können für ein ideales System durch die folgenden Beziehungen vorhergesagt werden:

$$\text{Anzahl der Endgruppen } z = N_c N_b^G$$

$$\text{Anzahl der Repetier-} \\ \text{einheiten} \quad N_r = N_c \left( \frac{N_b^{G+1} - 1}{N_b - 1} \right)$$

$$\text{Anzahl der Verzwei-} \\ \text{gungszentren} \quad N_v = N_c \left( \frac{N_b^G - 1}{N_b - 1} \right)$$

$$M = M_c + N_c \left[ M_r \left( \frac{N_b^{G+1} - 1}{N_b - 1} \right) + M_i N_b^{G+1} \right]$$

molare Masse

$$M = M_c + N_c \left[ M_{vt} \left( \frac{N_b^G - 1}{N_b - 1} \right) + M_i N_b^G \right]$$

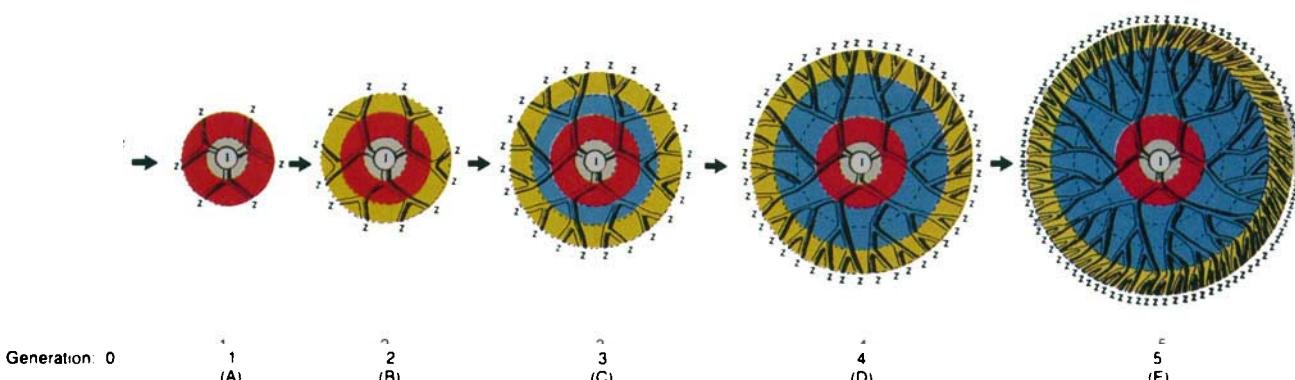


Abb. 11. Zweidimensionale Projektionen eines Initiatorkern ( $N_c = 3$ ), einer Kernzelle und tridendronaler Dendrimere ( $N_b = 2$ ).

Hierbei ist  $M_c$  die molare Masse des Initiatorkerns,  $M_r$  die molare Masse der Repetiereinheit und  $M_b$  die molare Masse der Endgruppe. Ein homogenes Dendrimer mit der Kernmultiplizität  $N_c$  und der Verzweigungszentrenmultiplizität  $N_b$  kann folgendermaßen beschrieben werden:

$$\text{Kern} \left[ \text{Repetiereinheiten} \left[ \frac{N_b^{G+1} - 1}{N_b - 1} \right] \text{Endgruppen} [N_b^{G+1}] \right] N_c$$

Aus molekularer Sicht sind Dendrimere Ansammlungen von Dendronen, die an einen oder mehrere Initiatorkerne ① gebunden sind. Ausgehend von ① wachsen die Dendronen schrittweise, radial nach den Multiplizitätsregeln. Abbildung 11 zeigt ein Beispiel für das Dendrimerwachstum bei  $N_c = 3$  und  $N_b = 2$ . Die Initiatormultiplizität  $N_c$  kann leicht variiert werden und bestimmt so, ob man zu monodendronalen Systemen kommt. Größe, Gestalt und Multiplizität des Initiatorkerns beeinflussen wesentlich die kritischen Moleküldesign-Parameter der Dendrimer.

### 4.3. Strukturelle Gesichtspunkte

#### 4.3.1. Hierarchie der Dendrimer-Verzweigungszellen

Dendrimere bestehen aus drei Zonen: a) dem Bereich des Initiatorkerns, b) dem Bereich der inneren Wiederholungseinheiten, kaskadenartige Schichten von Verzweigungszellen, und schließlich c) einem äußeren Bereich, der äußersten Generation, welche die Endgruppen trägt. Auch in einer idealen, homogenen Dendrimerserie existiert eine Hierarchie der Verzweigungszellen. Sie unterscheiden sich nicht nur bezüglich ihrer Position, sondern auch hinsichtlich struktureller Aspekte. Dies ist in Abbildung 12 illustriert, in der ausgehend von einem Initiatorkern ① mit  $N_c = 3$  über vier Stufen ein vollständig entwickeltes Dendrimer entsteht. Der Initiatorkern ① kann ein Atom oder ein kleines oder großes Molekül sein. Der Kern kann chemisch zu den anderen Dendrimerkomponenten passen (homogene Dendrimer), oder er enthält Merkmale (z. B. Metallatome, Chromophore usw.), die ihn von den anderen Bestandteilen stark unterscheiden (heterogene Dendrimer).

Die Synthese der ersten Schicht um den Initiatorkern ergibt die *Kernzelle* (grüngrau in Abb. 12). Durch die in-situ-Freisetzung von Verzweigungszentren oder durch die Ankupplung eines partiell maskierten Verzweigungszellenreagens mit  $N_b \geq 2$  werden die ersten drei *Oberflächenzellen* (orange) erhalten, von denen jede zwei funktionelle Gruppen Z (Verzweigungszentren) trägt. Beim Übergang von Dendrimer A zu B werden aus den drei Oberflächenzellen *Initiatorzellen* (rot), und es entstehen sechs neue Oberflächenzellen mit insgesamt zwölf Oberflächenfunktionalitäten. Der Übergang von B zum Dendrimer C führt zur vollständigen Entwicklung der Zellhierarchie, bestehend aus einer Kernzelle, drei Initiatorzellen, sechs *inneren Zellen* (blau) und zwölf Oberflächenzellen mit insgesamt vierundzwanzig funktionellen Gruppen. Die Oberflächengruppen machen ein Dendrimer zu einem Exorezeptor<sup>[9c]</sup>. Selbstverständlich lassen sich über die Wiederholungseinheiten auch Heteroatome oder Funktionalitäten ins Innere der Dendrimer ein-

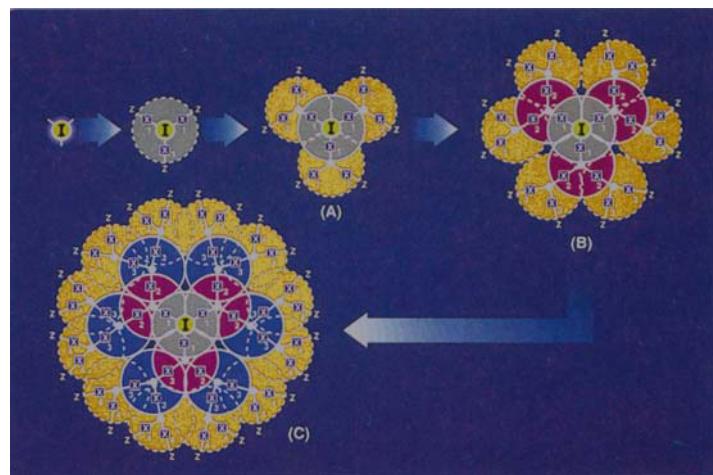


Abb. 12. Darstellung des Aufbaus eines Dendrimers der Generation 3 (die Zahlen 1 bis 4 in den Kreisen sind durch 0 bis 3 zu ersetzen) und der Hierarchie der Verzweigungszellen in diesem Dendrimer. Farbschlüssel: grüngrau = Kernzelle ( $G = 0$ ); rot = Initiatorzellen ( $G = 1$ ); blau = inneren Zellen ( $G = 2$ ); gelborange = Oberflächenzellen ( $G = 3$ ).

bauen, so daß Endorezeptoren<sup>[9c]</sup> entstünden (experimentelle Beispiele siehe Abschnitt 9).

#### 4.3.2. Symmetrieeigenschaften der Dendrimer-Verzweigungszellen

Die Symmetrieeigenschaften der inneren Verzweigungszellen können die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Dendrimer stark beeinflussen. So weisen z. B. symmetrische Oberflächenzellen und innere Zellen, wie sie in Abbildung 11 und 12 wiedergegeben sind, gleiche Verbindungswege vom Initiatorkern zu den Endgruppen auf. Die Gleichheit der Radien führt zur Anordnung der Endgruppen auf einer Kugeloberfläche oder einem Segment davon, was derartige Dendrimer zu mesoskopischen funktionalisierten Kugeln macht.

Im Gegensatz dazu haben die Polylysin-Dendrimer, die von Denkewalter et al.<sup>[73]</sup> beschrieben wurden, unsymmetrische Verzweigungszentren mit drei oder sieben Bindungen zwischen den Verzweigungszentren. Betrachtet man die Verbindungswege vom Initiatorkern bis zu den Endpunkten eines Dendrons, so stellt man fest, daß keine zwei Wege gleich sind. In der Tat ist jede Permutation der Abfolge der zwei unterschiedlichen linearen Segmente in dem Zweig realisiert. Falls Segmente die Längen  $s$  und  $l$  haben und die Anzahl der Schichten im Zweig durch  $N$  gegeben ist, so ist die Zahl  $X$  der verschiedenen Wege durch die Beziehung  $X = 2^N$  festgelegt. Da die Wege aus allen möglichen Kombinationen der beiden Segmentlängen aufgebaut werden, folgt die Anzahl der Wege mit einer bestimmten Segmentlänge einer binomialen Verteilung. Somit ist die Anzahl der Wege, die sich aus  $a$  kurzen und  $b$  langen Segmenten zusammensetzen (in einem Molekül, das aus  $a + b$  Schichten besteht) durch die folgende Beziehung gegeben:

$$X_{a+b} = (a+b)!/(a! b!)$$

Zum Beispiel hat ein Molekül mit drei Verzweigungsschichten acht Endgruppen. Es existieren ein Weg aus drei kurzen Segmenten, je drei Wege aus zwei kurzen und einem

langen Segment sowie aus einem kurzen und zwei langen Segmenten und ein Weg aus drei langen Segmenten (siehe auch Abb. 13).

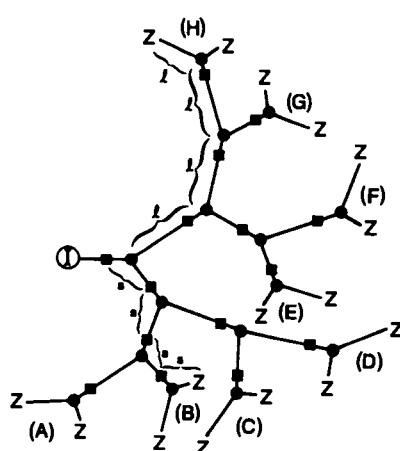


Abb. 13. Zweidimensionale Projektion eines Monodendrons mit unsymmetrischen Verzweigungs- und Oberflächenzellen A–H (Denkewalter-Topologie). *s* und *l* bezeichnen kurze bzw. lange Segmente.

Die unterschiedliche Länge der Wege führt notwendigerweise dazu, daß einige Endgruppen näher am Zentrum des verzweigten Systems sind als andere und stärkere sterische Wechselwirkungen erfahren. Diese Dendrimerklasse hat folglich Oberflächen mit höheren fraktalen Dimensionen<sup>[80–82, 84]</sup> und ist zudem im Inneren weniger stark geordnet als die Starburst-Dendrime; eine Vergleichsmöglichkeit bietet Abbildung 14.

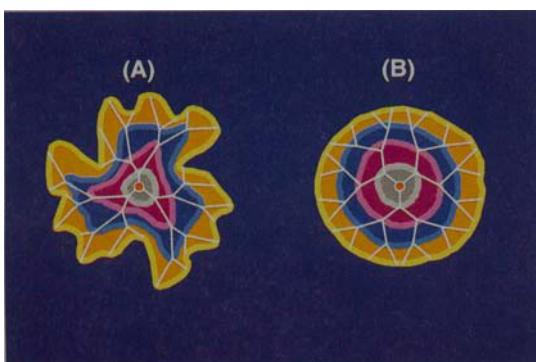


Abb. 14. Zweidimensionale Projektion zweier tridendronaler Dendrimere ( $N_c = 3$ ,  $N_b = 2$ ) mit unsymmetrischen Verzweigungen (A) und symmetrischen Verzweigungen (B).

Diese beiden Dendrimerklassen unterscheiden sich grundlegend in bestimmten physikalischen Eigenschaften<sup>[67]</sup>. Obwohl experimentell noch nicht belegt, könnte man erwarten, daß die unterschiedliche Umgebung der Endgruppen der Denkewalter-Dendrime zu einer abgestuften chemischen Reaktivität dieser Endgruppen führt. Diese gefalteten Oberflächen erinnern an die Oberflächen von Enzymen. Nicht zuletzt deshalb müssen die Infrastruktur und die Oberflächen von Dendrimeren genau charakterisiert und verstanden werden.

## 5. Dendrimersynthesen

Klassische, statistisch geknäuelte Makromoleküle mit funktionellen Gruppen reagieren in der Regel nur unter Schwierigkeiten mit hohen Ausbeuten; aufgrund ihrer Knäuelkonformation sind die funktionellen Gruppen oft völlig unzugänglich, was selbst die geduldigsten Synthetiker zur Verzweiflung bringen kann. Im Gegensatz dazu bietet die radiale Orientierung der Starburst-Topologie den Vorteil, daß die reaktiven Endgruppen für angreifende Agentien und Medien leicht zugänglich sind. Aus diesem Grund kann man davon ausgehen, daß praktisch jede Reaktion, die an einem kleinen organischen Molekül erfolgreich verläuft, dies auch an der Oberfläche eines Dendrimers, zumindest während der ersten Generation, tun wird. Bei höheren Generationen sollten allerdings „Ballungseffekte“ an der Oberfläche die Stöchiometrie und die Reaktionskinetik drastisch verändern (vgl. Abschnitt 9).

Berücksichtigt man die Komplikationen, die beim Aufbau eines Dendrimers eintreten können, so kann man sich vorstellen, daß eine Vielzahl von Defekten zu einer Abweichung vom Idealdendrimer führen kann. Diese Defekte können in zwei Kategorien aufgeteilt werden: Vorgänge, die zu Unregelmäßigkeiten innerhalb eines Dendrimers führen und Vorgänge, die zu Verschlaufungen und Verbrückungen zwischen Dendrimeren führen. Die intradendrimere Defekte verursachen eine Erniedrigung des Verzweigungsgrads, während interdendrimere Reaktionen polydisperse Systeme zur Folge haben. Derartige Defekte konnten sowohl durch Optimierung der Synthesestrategien als auch der experimentellen Durchführung weitgehend zurückgedrängt oder sogar vollständig beseitigt werden. In Abbildung 15 sind einige nachgewiesene Fehlstrukturen wiedergegeben<sup>[85]</sup>.

Defekte wie 1 oder 2 führen zu einer anomalen Zellentwicklung innerhalb des Dendrimers und können die Oberflächenstöchiometrie drastisch beeinflussen, wenn sie überhandnehmen. Für das Auftreten von Verzweigungsdefekten

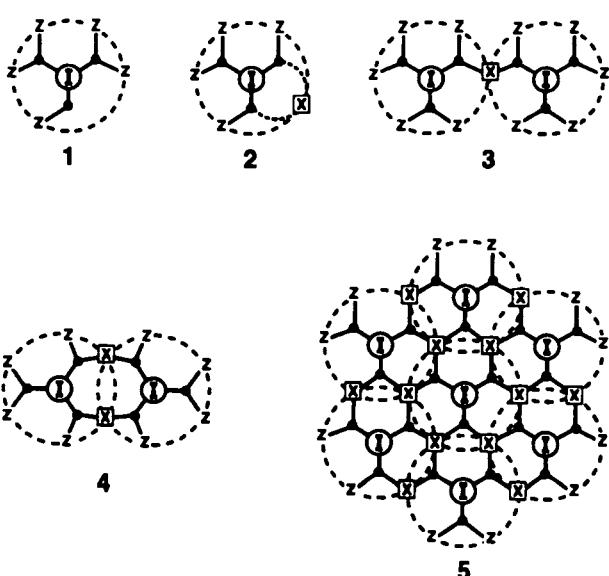


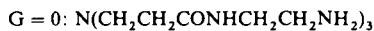
Abb. 15. Zweidimensionale Projektionen verschiedener Verzweigungszellendefekte, die zu einer Abweichung von der idealen Dendrimerentwicklung führen können: Einfacher Verzweigungsdefekt (1), intradendrimere Verschlaufung (2), interdendrimere Verbrückung (3), interdendrimere Verschlaufung (4), Dendrimerclusterbildung unter Verbrückung und Verschlaufung (5).

wie 1 kommen mehrere Ursachen in Frage: a) unvollständige Reaktionen, die durch eine Desaktivierung von Oberflächengruppen oder nicht optimierte Reaktionsbedingungen hervorgerufen werden, b) Fragmentierungen der Verzweigungszentren, c) anomale Entwicklung von Verzweigungszentren oder d) „sterisch induzierte Stöchiometrie“ (siehe Abschnitt 9). Derartige Verzweigungsdefekte und intramolekulare Cyclisierungen verringern die Dichte der Oberflächengruppen und beeinflussen die Symmetrieeigenschaften des Dendrimers.

Intermolekulare Vorgänge führen zu verbrückten oder verschlauften Strukturen wie 3, 4 oder 5 und sind die wesentliche Ursache von Polydispersität. Andere Faktoren dafür sind a) die unvollständige Entfernung von Reagentien, die dann als Initiatorkerne wirken können und b) die Fragmentierung von Dendrimeren, bei der Fragmente entstehen, die ebenfalls als Initiatorkerne fungieren können.

Synthesestrategien für den Aufbau von Dendrimeren umfassen im allgemeinen folgende Schritte:

1. Die Auswahl eines geeigneten Initiators, der in hoher Ausbeute in eine reaktive Kernzelle umgewandelt werden kann.
2. Die Festlegung auf eine iterative Reaktionsfolge, bei der die reaktive Kernzelle mit geeigneten Reagentien oder anderen (partiell geschützten) reaktiven Verzweigungszellen hocheffizient umgesetzt werden kann, was zu verzweigten Molekülen mit definierter Oberfläche führt.
3. Die ständige Wiederholung der Abfolge der Wachstumsschritte oder des Kettenwachstums führt zu Dendrimeren mit konzentrisch angeordneten Generationen von Wiederholungseinheiten und Verzweigungszentren. Diese Parameter definieren die Zahl der Verzweigungzellen, die exponentiell mit der Generationszahl zunimmt.



4. Eine Konsequenz des Wachstums über sich ständig wiederholende Schritte ist, daß der Durchmesser der Dendrimeren linear zunimmt, während das Volumen der Dendrimer-Oberflächenzellen mit der Generationszahl exponentiell ansteigt. Das exponentielle Wachstum der Zahl der Oberflächenzellen führt dazu, daß, wie von *de Genes* et al. vorhergesagt<sup>[68]</sup>, eine Starburst-Grenzgeneration erreicht wird. Jede Dendrimerserie erreicht in Abhängigkeit

## 5.1. Dendrimerprofile und Initiatorkerne

Die Wahl des Initiatorkerns ist von größter Bedeutung. An ihn sind die Dendronen gebunden, und seine Größe, Gestalt, Multiplizität und Funktionalität prägen das Dendrimer während des Aufbaus. Der Initiatorkern kann den Aufbau nur eines Dendrons erlauben, oder, bei Verwendung sternförmig verzweigter, vielarmig funktionalisierter Verbindungen<sup>[86]</sup> oder gar polyfunktionalisierter Polymere, den Aufbau polydendronaler Dendrimere. Spezielle Funktionalitäten können auf der Stufe der Kernzelle eingebaut werden; dabei kann es sich um Chromophore, Chelatliganden, Metallatome, Funktionalitäten zur molekularen Erkennung oder um hydrophobe oder hydrophile Bereiche für Gast/Wirt-Wechselwirkungen handeln. Die „molekulare Verkapselung“ der Kernzelle wird durch den nächsten Schritt des Dendrimeraufbaus initiiert. Die Einführung von Verzweigungszentren (siehe Abb. 12A) erfolgt entweder durch in-situ-Konstruktion, durch Ankupplung vorgeformter Verzweigungszellen oder durch eine Kettenreaktion mit funktionell differenzierten, verzweigten Monomeren. Dabei entsteht die erste Schicht von Verzweigungzellen. Beispielsweise kann die Dendrimerzusammensetzung von Starburst-Polyamidoaminen, die ein N-Atom als Initiatorkern und  $CH_2CH_2CONHCH_2CH_2N$ -Repetiereinheiten haben, wie folgt beschrieben werden:



$$\text{mit } x = \left( \frac{N_b^{G+1} - 1}{N_b - 1} \right) \text{ und } y = N_b^{G+1},$$

wobei im konkreten Fall mit  $N_c = 3$  und  $N_b = 2$  die ersten vier Generationen folgende Zusammensetzung haben:

Da man die Wahl zwischen der Erzeugung eines homogenen Dendrimers und der Differenzierung der Generationen durch einen Wechsel der verwendeten Chemie hat, ist es wichtig, ein Dendrimerprofil zu definieren, um die Zusammensetzung des verzweigten Systems beschreiben zu können. Nützlich ist eine querschnittartige Beschreibung, wie sich an folgendem hypothetischen heterogenen Starburst-Polyamidoamin-Dendrimer exemplarisch zeigt:



von den Verknüpfungssegmentlängen, den Multiplizitäten von Initiatorkern und Verzweigungszentren sowie der Größe der Oberflächengruppen die für sie charakteristische Grenzgeneration. Bei weiteren Wachstumsreaktionen treten Abweichungen der Reaktionsgeschwindigkeit und der Stöchiometrie auf. Die Synthesestrategien können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden: kontrolliertes schrittweises Wachstum und unkontrolliertes Wachstum durch Kettenreaktionen.

Es ist ein  $\beta$ -Alanin-Polyamidoamin-Dendrimer der zweiten Generation; das Initiatormolekül ist Ammoniak, der Anteil an Hexamethylendiamin in der ersten Generation beträgt 50%, und es liegen Hydroxyendgruppen vor.

Die Analyse eines Dendrimerprofils ermöglicht die Identifizierung des Initiatorkerns, der Kernzelle, der inneren Zellen sowie der Oberflächenzellen, wie dies in Abbildung 16 unter Verwendung des gleichen Farbschlüssels wie bei Abbildung 12 illustriert ist.

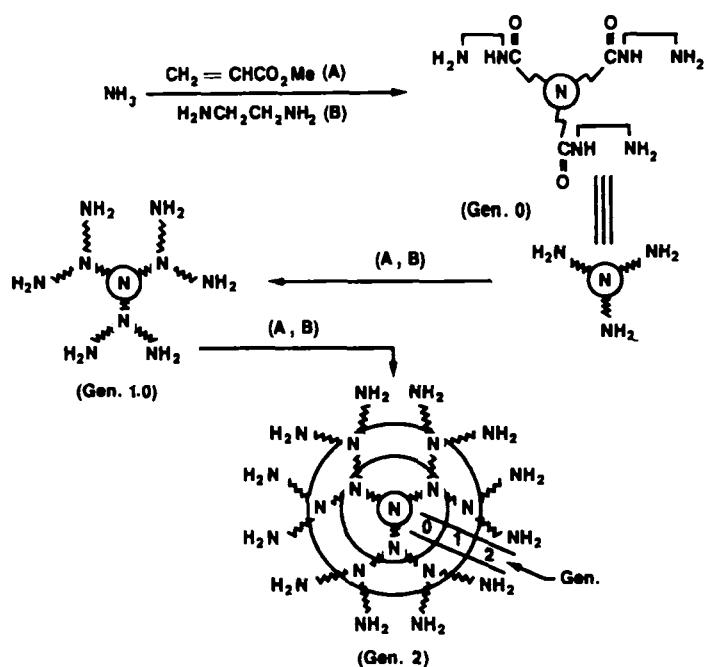
## 5.2. Dendrimeraufbau durch kontrolliertes schrittweises Wachstum

### 5.2.1. Der *in-situ*-Aufbau von Verzweigungszellen

Diese Synthesestrategie erfordert hohe Ausbeuten und effiziente Aufarbeitungsverfahren, die die Abtrennung der Dendrimere von den Reagentien ermöglicht. Erfolgreich waren vor allem Methoden der Polypeptidsynthese: Schutzgruppentechniken, Festphasensynthese und Methoden, bei denen die Reagentien in großem Überschuss eingesetzt werden. Aufarbeitung und Reinigung der Produkte erfolgten entweder durch Ultrafiltration oder durch préparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Ein wesentlicher Vorteil dieser Vorgehensweise besteht darin, daß der sterische Anspruch der Aufbaureagentien in aller Regel wesentlich kleiner ist als der von direkt verzweigten Reagentien.

#### Starburst-Polyamidoamin (PAMAM)-Dendrimere

Die Synthese von Starburst-Polyamidoaminen (PAMAMs) kann von einem nucleophilen oder einem elektrophilen Initiatorkern ausgehen. Bei einem Nucleophil wie Ammoniak oder einem Amin beginnt die Synthese mit einer erschöpfenden Addition an Methylacrylat (Schritt A in Schema 1), wobei die erste Untereinheit („subunit“ in Abb. 16) entsteht. Diese Addition verläuft bei Raumtempe-



Schema 1. Syntheseschema für Starburst-PAMAM-Dendrimere.

drimerwachstum über Generation 3 hinaus führt einfach zur Bildung weiterer konzentrischer Schichten von inneren Zellen, die ein Gerüst für die Oberflächenzellen darstellen, deren Anzahl durch das geometrische Wachstum festgelegt ist. Ein ideales Wachstum führt zu einer exakt dimensionierten Oberfläche mit einer definierten Zahl von Oberflächengruppen (siehe Tabelle 1).

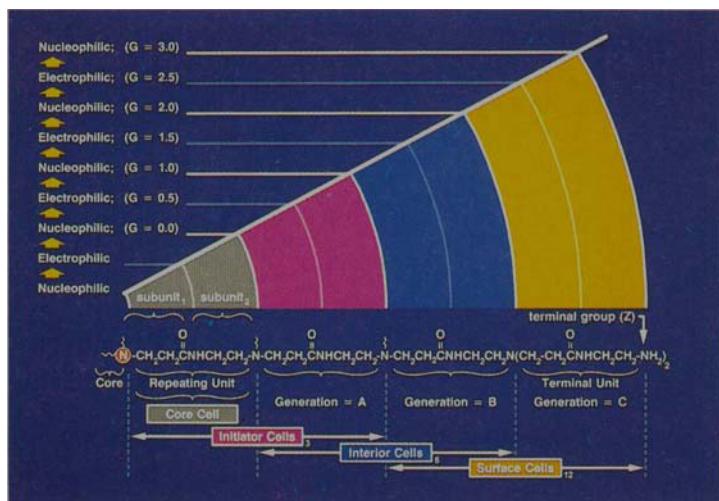


Abb. 16. Querschnittprofil eines PAMAM-Dendrons der Generation 3, das die sich wiederholenden Verzweigungssegmente, die Abstufung der Verzweigungsstellen (Farbschlüssel wie in Abb. 12) und die Reaktivität der Oberfläche jeweils in Abhängigkeit von der Generationszahl wiedergibt.

ratur schnell und mit hoher Ausbeute, mit nahezu vollständiger Selektivität und vor allem unter Vermeidung von Aminierungsreaktionen.

An den primär entstandenen Triester wird dann, ebenfalls bei Raumtemperatur, Ethyldiamin im großen Überschuss addiert (Bildung der „subunit<sub>2</sub>“, Abb. 16), was die Kernzelle mit drei terminalen Aminogruppen gibt (Schritt B in Schema 1). Die Wiederholung der Schritte A und B führt über den Hexaester (Generation = 0.5) zum Hexaamin (Generation = 1.0). Fährt man fort, die Schritte A und B zu wiederholen, so erzeugt man immer höhere Generationen. Ein Den-

Tabelle 1. Relative molare Masse  $M_r$ , Zahl der Monomereinheiten, Zahl der endständigen Aminogruppen und Durchmesser (nach CPK-Modellen und durch Gelpermeationschromatographie (GPC) bestimmte) von Starburst-PAMAM-Dendrimeren in Abhängigkeit von der Generationszahl.

Generationszahl	$M_r$	Monomer-Einheiten	Endgruppen	Durchmesser [Å]	CPK [a]	GPC
0	359	3	3	9.6 (19.2)	10.8	
1	1043	9	6	12.8 (28.8)	15.8	
2	2411	21	12	17.6 (41.6)	22.0	
3	5147	45	24	24.1 (51.2)	31.0	
4	10619	93	48	30.6 (65.6)	40.0	
5	21563	189	96	38.5 (81.6)	53.0	
6	43451	381	192	47.5 (91.2)	67.0	
7	87227	765	384	61.8 (104.0)	80.0	
8	174779	1533	768	78.0 (117.0)	92.0	
9	349883	3069	1536	98.0 (130.0)	105.0	
10	700091	6141	3072	123.0 (143.0)	124.0	

[a] CPK = Corey-Pauling-Koltun; die Werte vor den Klammern beziehen sich auf dreidimensionale kontrahierte Modelle, die Werte in Klammern auf Modelle mit normaler Ausdehnung.

Der Durchmesser der Tridendron-PAMAMs nimmt pro Generation um ca. 10 Å zu, wobei sich ihre Gestalt von einer Scheibenform (Generation 0–2) über ein abgeflachtes Sphäroid (Generation 3, 4) zu einer nahezu perfekten Kugel (ab Generation 5) ändert<sup>[111]</sup> (vgl. auch Abschnitt 10). Abbildung 17 zeigt ein Corey-Pauling-Koltun(CPK)-Modell der Generation 5. Die Synthese von verzweigten PAMAM-Dendrimeren gelang bis Generation 9! Bei der Festphasen-

synthese werden die Initiatorkerne z. B. an ein Merrifield-Harz gebunden, wodurch sich die Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung, die durch einen großen Überschuß an Reagentien verursacht werden, vermeiden lassen. Bisher sind allerdings nur nicht spaltbare Linker bei der PAMAM-Synthese verwendet worden. Tam et al.<sup>[129-131]</sup> haben Polylysine-Dendrimere auf diese Weise synthetisiert (siehe Abschnitt 9.2.6).

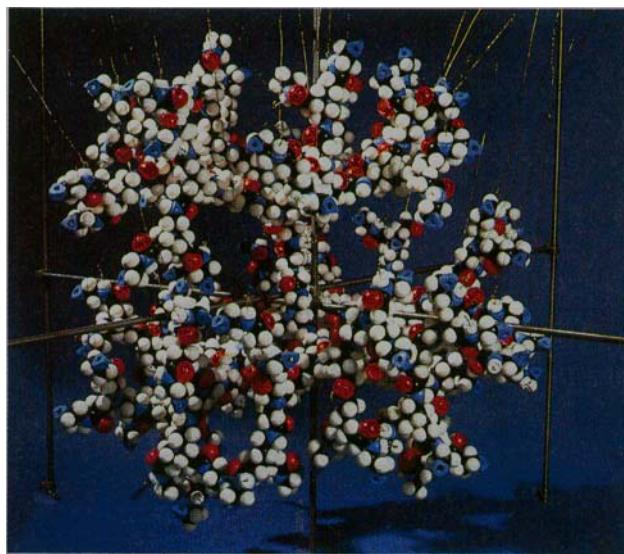
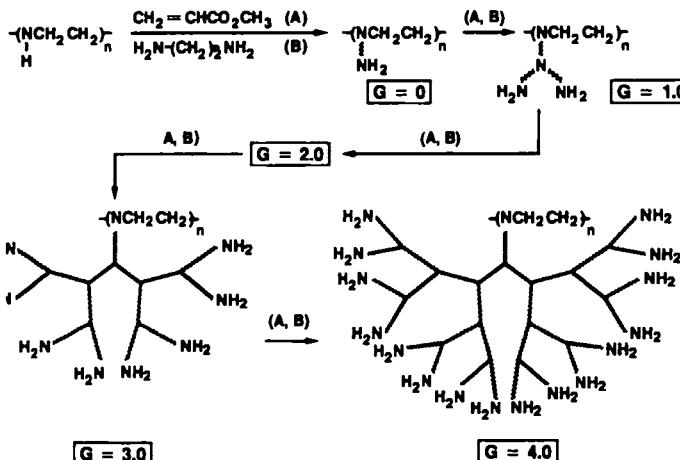


Abb. 17. CPK-Modell eines PAMAM-Starburst-Dendrimers der Generation 5.

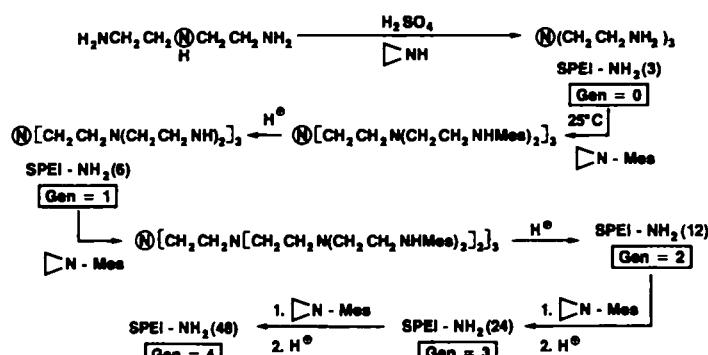
Ausgehend von einfachen Aminen wie auch von linearen Polyaminen könnten mono-, di-, tri-, tetra- und polydendronale PAMAMs synthetisiert werden<sup>[62-67]</sup>. Für lineares Polyethylenimin mit Kernmultiplizitäten  $N_c$  von ca. 300-400 konnte nachgewiesen werden, daß es ab Generation 3 oder 4 stäbchenförmige Dendrimere mit einem großen Achsenverhältnis bildet<sup>[87]</sup>. Ihre Länge ist durch den Polymerisationsgrad  $n$  ( $\equiv N_c$ ) des Initiatorkerns festgelegt, während ihr Durchmesser von der Zahl der Generationen bestimmt wird (siehe Schema 2).



Schema 2. Syntheseschema für stäbchenförmige Starburst-PAMAM-Dendrimere.

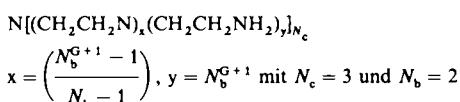
### Starburst-Polyethylenimin (PEI)-Dendrimere

Polyethylenimine (PEIs) sind sowohl in ihrer klassischen, statistisch verzweigten Topologie<sup>[88]</sup> wie auch in ihrer linearen Form<sup>[89]</sup> ausführlich untersucht worden. Wir berichten hier erstmalig über PEIs mit regelmäßiger Verzweigung. Die Synthese eines tridendronalen PEIs, das sich von Ammoniak ableitet, erfordert zunächst die selektive Alkylierung von Diethylentriamin (DETA) mit Aziridin, wodurch Tris(2-aminooethyl)amin, die symmetrische Kernzelle, entsteht. Die vollständige Alkylierung der endständigen Aminogruppen mit aktiviertem Aziridin<sup>[88]</sup>, wie *N*-Tosyl- oder *N*-Mesylaziridin ergibt in sehr guten Ausbeuten die (geschützte) Generation des Starburst-PEI(SPEI)-Dendrimers (Schema 3). Entfernen der Schutzgruppe durch saure Hydrolyse



Schema 3. Syntheseschema für Starburst-Polyethylenimin(SPEI)-Dendrimere.

und Wiederholung dieser Reaktionsfolge führt zu höheren Generationen. Die allgemeine Formel für diese SPEIs ist:



Die Tendenz zur Bildung von Defektstrukturen wird mit fortschreitendem Wachstum größer; Abweichungen vom idealen Verzweigungszustand beginnen schon bei Generation 3 und sind ab Generation 5 beträchtlich<sup>[90]</sup>.

Die Verzweigungssegmente der SPEI-Dendrimere sind mit 5 Å etwa halb so lang wie bei der PAMAM-Serie. Zudem sind die Verknüpfungen chemisch und physikalisch erheblich stabiler. Tabelle 2 zeigt die theoretischen molaren Massen, die Anzahl der Endgruppen sowie die anhand von CPK-

Tabelle 2. Relative molare Masse  $M_r$ , Zahl der endständigen Aminogruppen sowie CPK- und GPC-bestimmte Durchmesser von Starburst-PEI-Dendrimeren in Abhängigkeit von der Generationszahl.

Genera-tion	$M_r$	End-gruppen	Durchmesser [Å] CPK [a]	GPC
0	146	3	7.2 (8.8)	7.9
1	398	6	11.2 (15.6)	15.1
2	917	12	13.6 (19.2)	20.0
3	1949	24	18.2 (24.8)	-
4	3968	48	23.0 (29.0)	-
5 [b]	-	-	-	-

[a] Die Werte vor den Klammern beziehen sich auf dreidimensionale kontrahierte Modelle, die in Klammern auf Modelle mit normaler Ausdehnung.

[b] Verbotene Molekülstruktur.

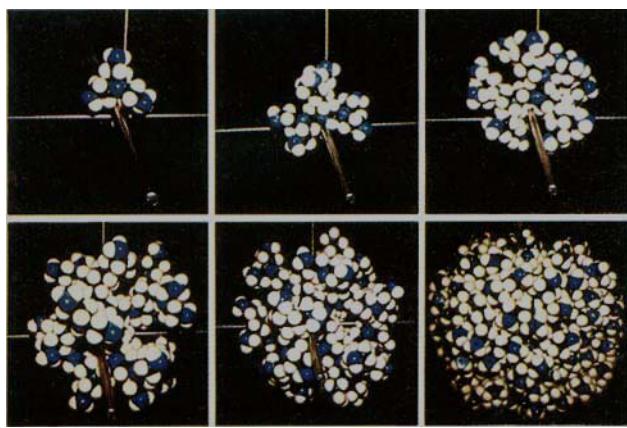


Abb. 18. CPK-Modelle von Starburst-PEI-Dendrimeren von Generation 0 bis 5.

Modellen vorhergesagten und durch Gelpermeationschromatographie (GPC) bestimmten Durchmesser in Abhängigkeit von der Generationszahl.

CPK-Modelle der Generation 0–5 (Abb. 18) zeigen, daß die SPEIs kompakter sind als die entsprechenden Starburst-PAMAMs. Die Modelle deuten darauf hin, daß die Generation 5 bei idealer Verzweigung aufgrund von Ballungseffekten verboten ist, wie dies von *de Gennes* und anderen<sup>[64, 68, 69]</sup> vorhergesagt wurde.

#### Kohlenwasserstoff-Dendrimere (Iptycene)

*Hart et al.*<sup>[91, 92]</sup> berichteten vor kurzem über eine neue Verbindungsklasse, die Iptycene, bei denen es sich um Prototypen von Kohlenwasserstoff-Dendrimeren handelt. Mit Benzol oder Triptycen als Initiatorkern erfolgt die in-situ-Konstruktion der Verzweigungsstellen durch Diels-Alder-Reaktionen, was zum Heptaipyten **6** bzw. Nonaiptycen („Tri-

trypten“) **7** (Abb. 19) führt. Das Tritriptycen hat molekulare Spalten, deren Ränder durch im Abstand von ca. 9 Å parallel angeordnete Benzoleinheiten gebildet werden. In diese U-förmigen Spalten kann Aceton eingelagert werden; in der Tat konnten 1:1-Komplexe durch Röntgenstrukturanalysen nachgewiesen werden. Erst kürzlich ist es *Hart et al.*<sup>[93]</sup> gelungen, sechs weitere 9,10-Dihydroanthracen-Einheiten an **6** anzulagern, was zum  $C_{132}H_{78}$ -Kohlenwasserstoff **8** (Nonadecaipyten) führt. Auf ähnliche Art und Weise gelangt man auch zum „Supertritypten“ **9**.

#### 5.2.2. Kupplung partiell maskierter oder differenziert verzweigter Reagentien

Durch Verwendung von Schutzgruppen-Techniken oder von stark differenzierten Reagentien lassen sich Verzweigungsstellen einführen, ohne daß Verbrückungen oder Verschlaufungen als Nebenreaktionen auftreten. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die verzweigten Reagentien, die erfolgreich benutzt wurden.

Tabelle 3. Reagentien zur Einführung von Verzweigungsstellen mit  $N_b = 2$  oder 3.

$N_b = 2$	Lit.	$N_b = 3$	Lit.
$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \diagup \quad \diagdown \text{N} \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array}$	[138]	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HO} \diagup \quad \diagdown \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	[94]
$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \diagup \quad \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$	[73]	$\begin{array}{c} \text{HS} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \diagup \quad \diagdown \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	[95]
$\begin{array}{c} \text{n} = 1-3,5 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HN} \diagup \quad \diagdown \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	[138]	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \diagup \quad \diagdown \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	[75–77]
$\begin{array}{c} \text{Me} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \diagup \quad \diagdown \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HO} \end{array}$	[94]	$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{Et} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HC} \diagup \quad \diagdown \text{CO}_2\text{Et} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	[75–77]
		$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{F}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HGe} \diagup \quad \diagdown \text{C}_6\text{F}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{F}_5 \end{array}$	[97]
		$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{ClC} \diagup \quad \diagdown \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	[138]

#### Starburst-Polyether-Dendrimere

Zu diesen Dendrimeren gehören sowohl die am stärksten verzweigten als auch die mit den kürzesten Verzweigungssegmenten<sup>[65]</sup>. Die hohe Initiatorkernmultiplizität ( $N_c = 4$ ) und die hohe Verzweigungszentrenmultiplizität ( $N_b = 3$ ) führen zu sehr kompakten Makromolekülen, die, falls überhaupt, nur sehr kleine Hohlräume enthalten. Die allgemeine Formel für derartige Dendrimere sieht wie folgt aus:

$$[\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_4][\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{O})_3]_x[\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3]_y]_{N_c}$$

$$x = \left( \frac{N_b^G - 1}{N_b - 1} \right), y = N_b^G, N_c = 4, N_b = 3$$

Zur Kupplung von partiell geschütztem Pentaerythrit an den Initiatorkern und die folgenden Dendrimeroberflächen

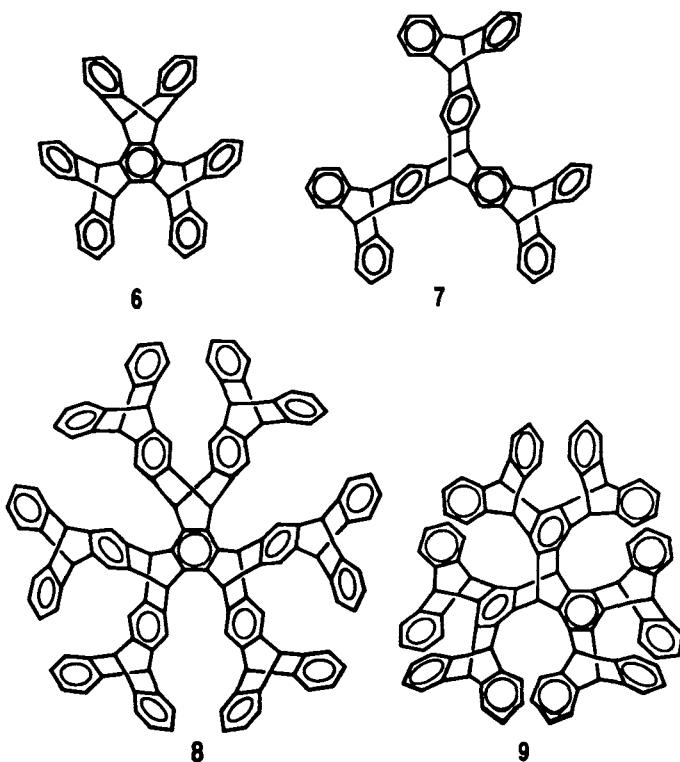
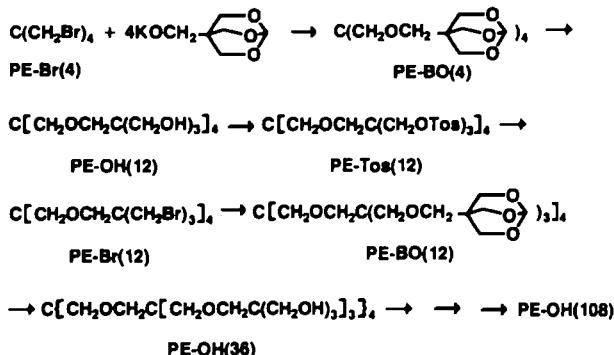


Abb. 19. Iptycene (Kohlenwasserstoff-Dendrimere): Heptaipyten **6**, Nonaiptycen **7**, Nonadecaipyten **8**, Supertritypten **9**.

werden Standard-Syntheseschritte verwendet<sup>[65]</sup>. Die Synthese von Generation 0 verläuft über die Verdrängung der Bromatome aus  $C(CH_2Br)_4$  durch ein dreifach geschütztes Pentaerythrit (bicyclischer Orthoester). Nach der Schutzgruppenabspaltung erhält man drei Hydroxyfunktionen pro Endgruppe (Schema 4, siehe auch Abb. 5 unten). Dement-



Schema 4. Syntheseschema für Starburst-Polyether(PE)-Dendrimere.

sprechend erhält man eine Serie, die sowohl die Anzahl ihrer Hydroxygruppen an der Oberfläche wie auch ihre molaren Masse stets verdreifacht (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4. Relative molare Masse  $M_r$ , Zahl der endständigen Hydroxygruppen und Durchmesser (nach CPK-Modellen und durch GPC bestimmt) von Starburst-Polyether-Dendrimeren in Abhängigkeit von der Generationszahl.

Genera- tion	$M_r$	End- gruppen	CPK [a]	Durchmesser [Å]	GPC
0	136	4	—	—	—
1	606	12	10.4 (12.0)	—	9.8
2	2024	36	16.2 (18.4)	—	18.6
3	—	108	22.4 (24.0)	—	25.0
4 [b]	—	—	—	—	—

[a] Die Werte vor den Klammern beziehen sich auf dreidimensional kontrahierte Modelle, die Werte in Klammern auf Modelle mit normaler Ausdehnung.  
[b] Aufgrund von Ballungseffekten an der Oberfläche nicht mehr herstellbar.

Moleküldynamik-Simulationen (Abschnitt 6) zeigen eindeutig, daß derartige tetradendronale Dendrimere schon in einem frühen Entwicklungsstadium eine sphäroide Gestalt annehmen. Wie Syntheseversuche ergaben, nimmt die Tendenz zur Bildung von Verzweigungsdefekten zu, wenn man von Generation 2 zu Generation 3 übergeht. Nach den Simulationen handelt es sich bei dem Dendrimer der Generation 4 (324 OH-Endgruppen) um ein extrem kompaktes System, das praktisch keine Hohlräume hat (siehe Abb. 20, 24 und 25); die dichtestmögliche Starburst-Packung liegt zwischen den Generationen 3 und 4.

## Starburst-Polythioether-Dendrimere

Die Synthese erfolgte in Analogie zu der in Schema 4 für Polyether beschriebenen Vorgehensweise, wobei ein mit einer Mercaptogruppe funktionalisierter bicyclischer Orthoester für den Kupplungsschritt verwendet wurde<sup>[54]</sup>. So gelang die Herstellung von Dendrimeren, die im Innern

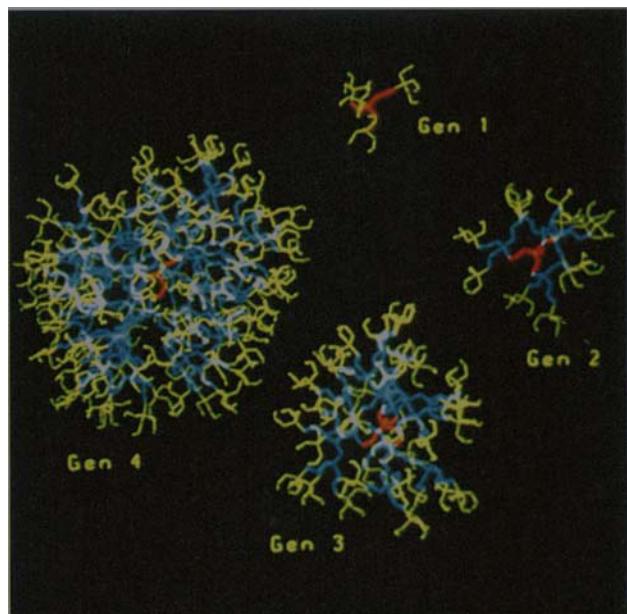


Abb. 20. Computererzeugte (Programm POLYGRAF [97 b]) Molekülgraphik (Wire-Frame-Darstellung) von Starburst-Polyether-Dendrimeren der Generationen 1–4

Thioetherbrücken haben, an der Oberfläche aber Hydroxygruppen:

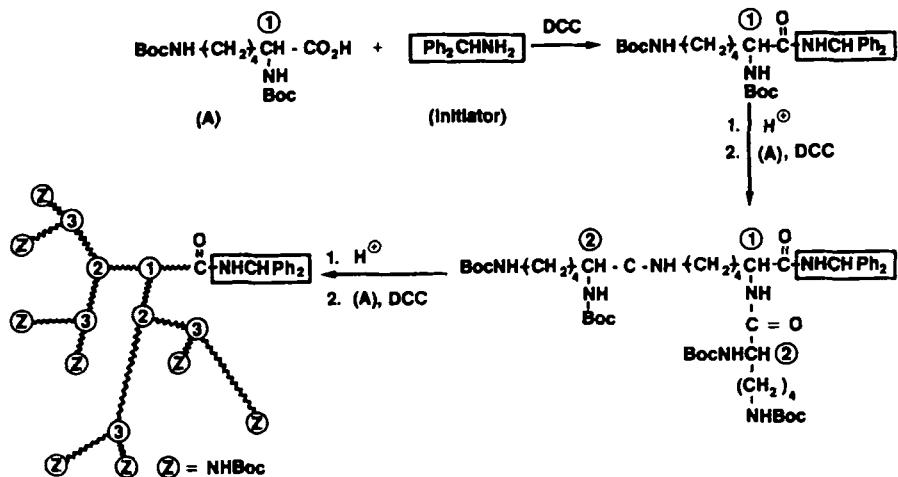
$$x = \left( \frac{N_b^G - 1}{N_c - 1} \right), y = N_b^G; N_c = 4; N_b = 3$$

Anders als bei den Polyether- wird bei den Polythioether-Dendrimeren schon beim Übergang von Generation 2 zu Generation 3 die Zahl der Oberflächengruppen nicht mehr verdreifacht. Ballungseffekte treten also bereits eine Generation früher auf als bei den Polyethern.

### *Polyamid-Dendrimere (Denkewalter-Dendrimere)*

Denkewalter et al.<sup>[73]</sup> synthetisierten monodendronale Polyamide bis zur Generation 10, wobei sie Schutzgruppen-techniken der Peptidchemie verwendeten. Der Aufbau der Dendrimere beginnt mit Benzhydrylamin als Initiator und einem aktivierten Ester des an den Aminogruppen maskierten L-Lysins als Verzweigungsreagens (vgl. Schema 5).

*N,N'-Bis(tert-butoxycarbonyl)-L-lysin-nitrophenylester* wurde als Verzweigungsmonomer benutzt, um das schrittweise Wachstum fortzuführen. Dieser schrittweise Aufbau erzeugt Dendrimere, die auf den Oberflächen zunächst hydrophobe Boc-Einheiten tragen und erst nach dem Abspalten dieser Schutzgruppen hydrophile NH<sub>2</sub>-Gruppen aufweisen. Obwohl die Dendrimerstrukturen nicht mit letzter Sicherheit nachgewiesen worden waren, zeigten Arbeiten von Aharoni et al.<sup>[74]</sup>, daß die Produkte monodispers sind und sich als nichtporöse Kugeln verhalten. Tam et al.<sup>[129-131]</sup> stellten derartige Dendrimere an einem Merrifield-Harz her und funktionalisierten die Oberflächen mit antigenen Polypeptiden (siehe Abschnitt 9.2.6). Molare Massen, Zahl der Monomereinheiten und der Endgruppen sowie die Größe der Denkewalter-Dendrimere sind in Tabelle 5 in Abhängig-



Schema 5. Syntheseschema für Denkewalter-Dendrimere.

Tabelle 5. Relative molare Masse  $M_r$ , Zahl der Monomereinheiten (Lysin) und der endständigen Aminogruppen sowie der Durchmesser von Polyamid-Dendrimeren in Abhängigkeit von der Generationszahl.

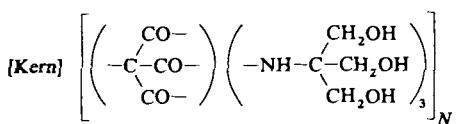
Genera- tion	$M_r$	Monomer- einheiten	End- gruppen	Durchmesser [Å] [a]	Durchmesser [Å] SAXS [b]
0	511	1	2	11.8	—
1	967	3	4	14.6	—
2	1900	7	8	18.2	16.0
3	3700	15	16	22.8	20.0
4	7300	31	32	28.6	25.8
5	14600	63	64	36.0	—
6	29200	127	128	45.2	39.8
7	58400	255	256	57.0	59.2
8	116800	511	512	71.8	—
9	233600	1023	1024	90.6	86.8

[a] Durch Messung des Staudinger-Indexes [74]. [b] Durch Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS).

keit von der Generationszahl zusammengestellt. Charakteristisch für die Denkewalter-Dendrimere sind die ungleichen Verzweigungssegmentlängen.

#### Polyamidoalkohol-Dendrimere (Arborole)

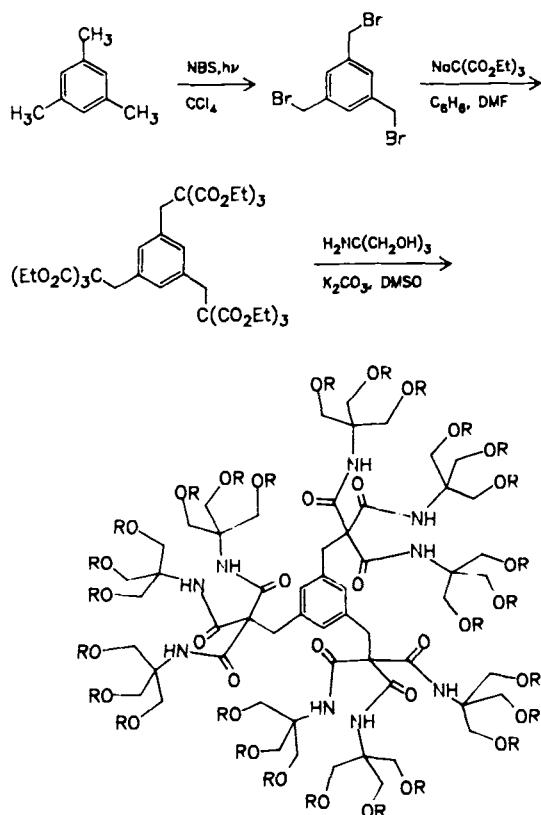
Bei den Arborolen handelt es sich um heterogene Dendrimere. Ihre Verzweigungsstellen leiten sich von Triethylmethantricarboxylat und Amino-tris(hydroxymethyl)methan ab. Im hier diskutierten Fall konnte ein tridendronales Dendrimer mit  $N_c = 3$  und  $N_b = 3$  erhalten werden, indem man das Wachstum über einen Alkylierungs- und einen Amidierungsschritt führte (Schema 6). Derartige durch Kaskadensynthesen erzeugte und mit Hydroxygruppen funktionalisierte Dendrimere nannten Newkome et al. Arborole<sup>[75-77]</sup>. Sie beschrieben die Synthese von mono-, di- und tridendronalen Verbindungen folgender Formel ( $N_b$  jeweils 3):



mit Kern = ,  $N_c = 3$

mit Kern =  $-\text{CH}_2-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  ,  $N_c = 2$   
mit Kern =  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  (n = 1-9) ,  $N_c = 1$

Einige didendronale Prototypen, die im Innern hantelartige Kohlenwasserstoffsegmente haben, lagern sich zu stäbchenförmigen Nanostrukturen zusammen (siehe Abschnitt 13)<sup>[77]</sup>. Die Methode führt zu sehr kompakten, hochgradig verzweigten Dendrimeren mit bis zu 27 Oberflächengruppen. Über die Synthese höherer Generationen wurde bisher nicht berichtet.



Schema 6. Syntheseschema für Arborole [75-77]. NBS = *N*-Chlorsuccinimid, DMSO = Dimethylsulfoxid. R = H, COC6H5.

#### Polyarylamin-Dendrimere

Hall et al.<sup>[54]</sup> stellten eine Serie niedermolekularer Polyarylamin-Dendrimere unter Verwendung von Fluor-2,4-dinitrobenzol her. Als Initiatoren wurden Aniline eingesetzt, und die zu wiederholende Reaktionsfolge besteht aus einer

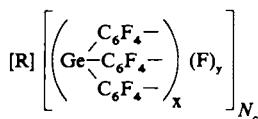
nucleophilen Substitution (Verdrängung des Fluoratoms durch ein Anilin) und der Reduktion der Nitro- zu Amino-gruppen.

### 5.3. Synthesen über unkontrollierte Kettenreaktionen

Flory<sup>[46]</sup> wies erstmalig auf die Möglichkeit zur Erzeugung hochgradig verzweigter, baumartiger Netzwerke durch die Polymerisation eines differenzierten Monomers mit der Struktur A-R-B<sub>n</sub> hin, wobei  $n$  größer als eins und die funktionelle Gruppe A reaktiver als B ist. Sehr frühe Berichte über diese Systeme beschreiben sie als Polykondensate mit einer breiten Molekülmassenverteilung und einer statistisch verzweigten Topologie. Dabei handelte es sich um die Verknüpfung von Benzylalkoholen über Friedel-Crafts-Reaktionen<sup>[55a]</sup> und die Polymerisation von 2,5,6-Tribromphenol durch Arylethersynthesen<sup>[55b]</sup>; ferner gehören hierher auch die eingehender untersuchten Fälle der natürlich vorkommenden polymeren Kohlenhydrate wie Amylopectin, Dextrin und Glycogen<sup>[56-58]</sup>. Kürzlich berichteten russische Wissenschaftler<sup>[55]</sup> über Untersuchungen an analogen metallorganischen Systemen, wobei sphäroidale, dendritische Topologien durch unkontrolliert ablaufende, anionische Polymerisationen entstehen; die erreichbaren Molekülmassen scheinen durch Strukturfaktoren begrenzt zu sein. Webster und Kim<sup>[56]</sup> berichteten über die Synthese „hyperverzweigter“ Polyphenylene durch Aryl-Aryl-Verknüpfung von differenziert verzweigten Arylmonomeren.

#### 5.3.1. Kettenreaktionen mit differenziert verzweigten Monomeren

Bochkarev et al.<sup>[55]</sup> beschrieben kürzlich die anionische Polymerisation von  $\text{HM}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ , M = Ge, Si, Sn ( $N_c = 1$ ,  $N_b = 3$ ). Am interessantesten ist das Germaniumsystem, bei dem, unabhängig von der Reaktionsführung, eine Molekülmassenbegrenzung von 100 000 bis 170 000 gefunden wurde. Die Autoren stellen die Hypothese auf, daß primär am Germanium deprotoniert wird, daß das entstehende Anion ein Fluoratom in *para*-Stellung eines anderen Moleküls nucleophil substituiert, wodurch eine Dendrimer-Struktur folgender Formel entsteht:



$$x = \left( \frac{N_b^G - 1}{N_b - 1} \right), \quad y = N_b^G; \quad N_c = 1, \quad N_b = 3$$

Die Dendrimere wurden durch Viskositätsmessungen, Elementaranalysen, Lichtstreuexperimente und elektronenmikroskopische Studien charakterisiert. Der systemimmanent begrenzte Molekülmassenbereich entspricht der Bildung von etwa 38 Verzweigungszellen (drei Schichten). Auf der Grundlage von Molekülmödellen wurde der Schluß gezogen, daß ein weiteres Wachstum durch sterische Wechselwirkungen (Ballungseffekte) verhindert wird. Dies scheint das erste Beispiel einer selbstbegrenzenden Polymerisation zu einem dichtestgepackten Starburst-Polymer zu sein.

## 6. Die Molekülstruktur von Dendrimeren

Obwohl Dendrimere gleichen Typs und gleicher Generation dieselbe Zusammensetzung und Topologie aufweisen, können sie doch eine außerordentlich große Anzahl von Konformationen annehmen. Dies führt dazu, daß Dendrimere keine ausgedehnten, geordneten Strukturen bilden und Röntgenstrukturanalysen nicht möglich sind. Um dennoch Informationen über die Struktur auf molekularer Ebene zu erhalten, haben wir Moleküldynamik-Rechnungen durchgeführt. Die in diesen Rechnungen verwendeten Parameter (Kraftkonstanten, Bindungslängen usw.) wurden dem AMBER-Kraftfeld (optimiert für Proteine)<sup>[97a]</sup> entnommen. Die Atome des Dendrimers und des Lösungsmittels (Wasser oder Methanol) wurden explizit behandelt und dazu benutzt, um die Kräfte abzuschätzen, die auf alle Atome wirken. Unter Annahme der so ermittelten Kräfte wurde die Moleküldynamik der Dendrimere bei Raumtemperatur mit dem Programm POLYGRAF<sup>[97b]</sup> simuliert. POLYGRAF ermöglichte auch, für die Dendrimere generationenweise Gleichgewichtsstrukturen zu generieren.

### 6.1. Starburst-Polyamidoamin(PAMAM)-Dendrimere

Abbildung 2 zeigt Wire-Frame-Darstellungen der Strukturen von PAMAM-Dendrimeren der Generationen 0 bis 7. Man kann erkennen, daß die Dendrimere bis Generation 3 seesternartige Struktur haben. In Generation 5 sieht das Dendrimer allerdings bereits wie ein kompaktes Knäuel aus. Eine bessere Vorstellung von der Struktur der PAMAM-Dendrimere der Generationen 3–6 gibt Abbildung 21, in der die Atome durch Punkte entsprechend ihrer van-der-Waals-Radien dargestellt sind.

Mit zunehmender Generationszahl werden die Dendrimeren kugeliger. Der Übergang zur Kugelgestalt kann sehr deutlich verfolgt werden, wenn man die Hauptachsen der verschiedenen Generationen betrachtet (siehe Abb. 22). Das

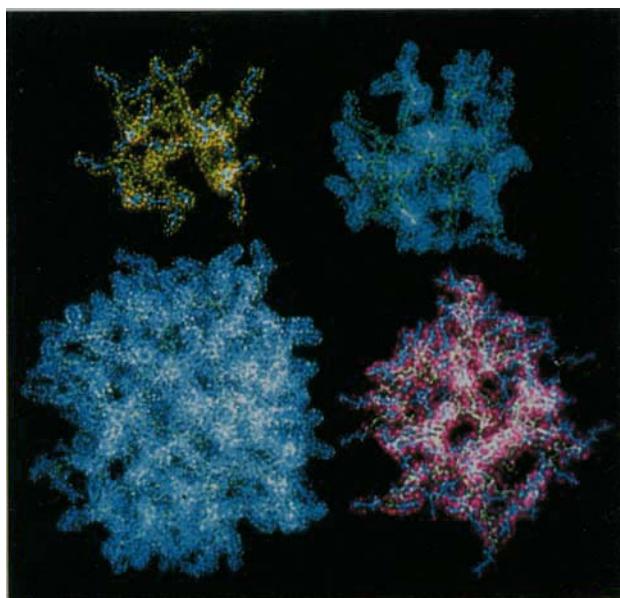


Abb. 21. POLYGRAF-Computersimulierte Molekülgaphik von PAMAM-Dendrimeren der Generationen 3–6. Die Punkte stellen die Atome in der Ausdehnung der van-der-Waals Radien dar.

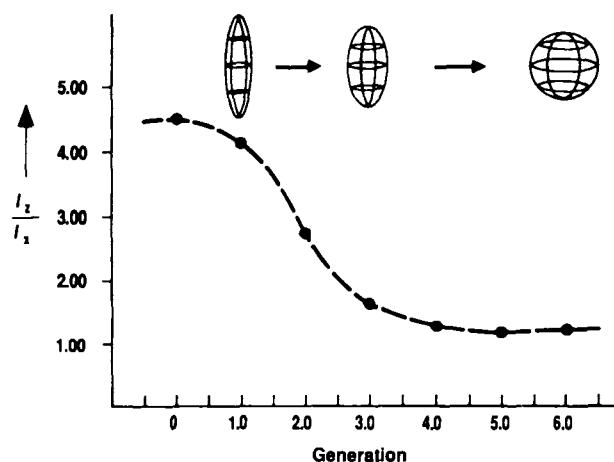


Abb. 22. Darstellung der sich mit der Generationszahl verändernden Gestalt eines Starburst-PAMAM-Dendrimers: Auftragung der Achsenverhältnisse  $I_z/I_x$  in Abhängigkeit von der Generationszahl.

Verhältnis von längster zu kürzester Achse ( $I_z/I_x$ ) geht von 4.5 für Generation 0 bis auf 1.3 für die Generationen 4, 5 und 6 zurück.

Derartige Betrachtungen der äußeren Dendrimergestalt lassen kaum Rückschlüsse auf den inneren Aufbau dieser Systeme zu. Dieser wird in Abbildung 23 veranschaulicht, in der Schnitte aus den mittleren Bereichen der Makromoleküle gezeigt sind. Bereits in Generation 4 existieren tiefe Buchten und Falten, die sich in Generation 6 zu einem Labyrinth von Kanälen und Hohlräumen entwickelt haben. Die höheren Generationen weisen eine ausgeprägte Innenstruktur auf.

## 6.2. Starburst-Polyether-Dendrimere

Da die Kern- und Verzweigungszentrenmultiplizität im Polyethersystem ( $N_c = 4, N_b = 3$ ) höher ist als bei PAMAM-Dendrimeren, treten Ballungseffekte früher auf und die Hohlraumdichte ist geringer (siehe Abb. 20, 24 und 25).

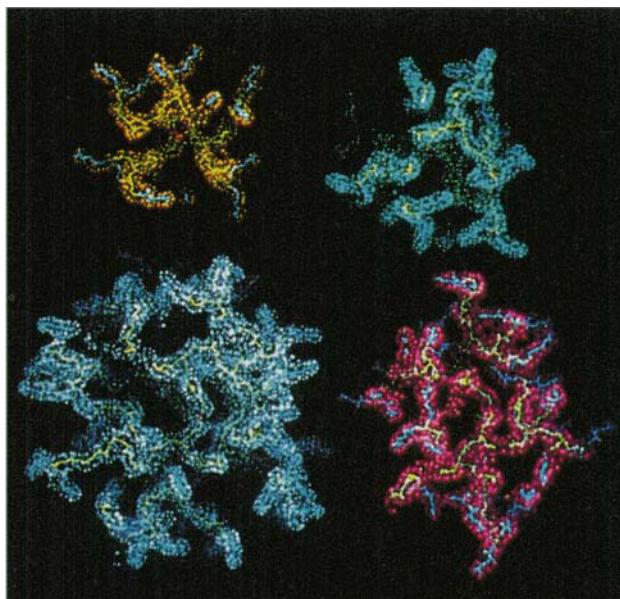
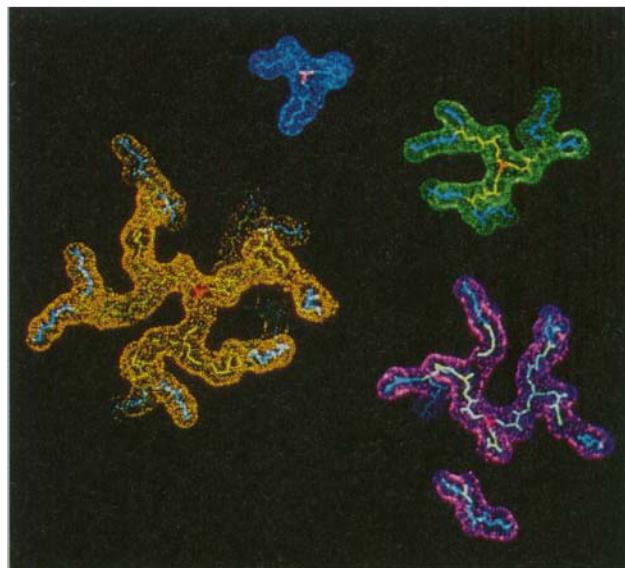


Abb. 23. POLYGRAF-Computer-simulierte Molekülgraphik-Schnitte, die die Infrastruktur von Starburst-PAMAM-Dendrimeren zeigen. Obere Hälfte: Generation 0–3; untere Hälfte: Generation 3–6 (jeweils im Uhrzeigersinn).

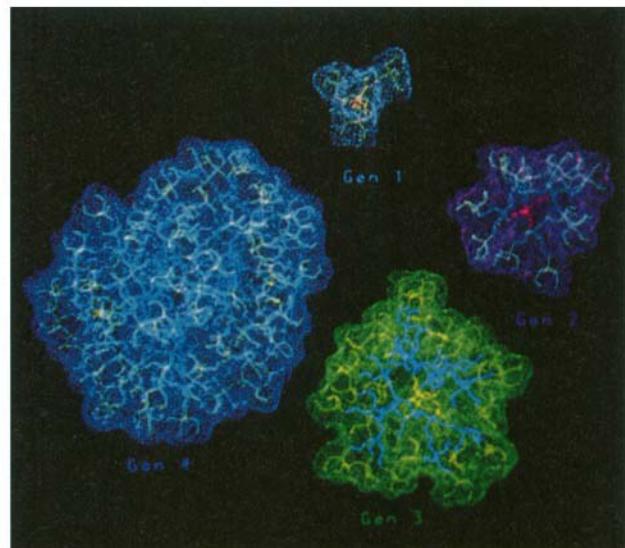


Abb. 24. POLYGRAF-Computer-simulierte Molekülgraphik von Starburst-Polyether-Dendrimeren der Generation 1–4. Die Punkte stellen die Atome in der Ausdehnung der van-der-Waals-Radien dar.

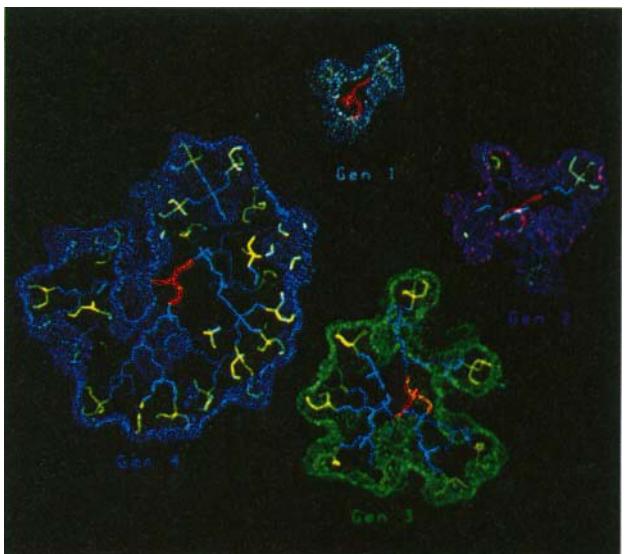


Abb. 25. POLYGRAF-Computer-simulierte Molekülgraphik-Schnitte, die die Infrastruktur von Starburst-Polyether-Dendrimeren der Generation 1–4 zeigen.

### 6.3. Innere Oberflächen und Hohlräume

Die PAMAM-Dendrimere haben große innere Oberflächen und viele solvensgefüllte Hohlräume (siehe Abb. 23), während die Polyether-Dendrimere hiervon nur sehr wenig aufweisen. Quantitative Aussagen kann man machen, wenn man die Solvensmolekülen zugängliche Oberfläche (solvent-accessible surface, SAS) bestimmt<sup>[98]</sup>. Die SAS wird erhalten, indem man die van-der-Waals-Oberfläche eines Moleküls mit einer Kugel mit dem Radius  $p$  (Prüfradius) abtastet, wobei  $p$  der Radius eines Solvensmoleküls ist (z. B.  $p = 1.4 \text{ \AA}$  für  $\text{H}_2\text{O}$ ). Unter Verwendung des Programms GEPOL 87<sup>[99]</sup> werden Oberfläche und Hohlräume in Abhängigkeit vom Radius der Prüfkugeln berechnet (siehe Abb. 26).

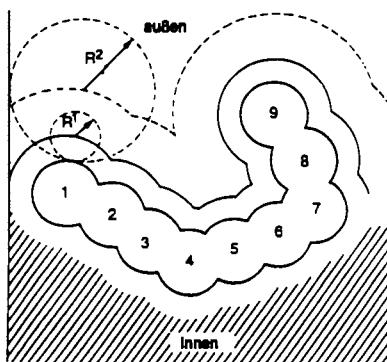


Abb. 26. Schematische Darstellung der Solvent-Accessible-Surface (SAS)-Definition einer Moleküloberfläche. Ein Schnitt durch einen Teil der van-der-Waals-Hülle eines Dendrimers wird wiedergegeben, wobei die Schwerpunkte der Dendrimeratome mit 1–9 gekennzeichnet sind. Die Gestalt der SAS-Oberfläche hängt von diesen Schwerpunkten und vom Radius der Prüfkugeln ab.

Für die SAS-Analyse betrachtet man die Oberfläche als idealen, kugelförmigen Körper ohne Hohlräume. Für die Größe der Oberfläche gilt dann:

$$F_{\text{SAS}} = 4 \pi (R + p)^2$$

Hierbei ist  $R$  der Radius des kugelförmigen Körpers und  $p$  der Prüfradius.  $F_{\text{SAS}}$  ist somit eine Funktion von  $p$ . Für kugelförmige Makromoleküle sollte die Auftragung von  $p$  gegen  $\sqrt{F_{\text{SAS}}}$  eine Gerade ergeben, deren Steigung  $2\sqrt{\pi}$  beträgt und deren Ordinatenabschnitt proportional zum Radius  $R$  ist.

Die PAMAM- und Polyether-Dendrimere sind keine idealen sphärischen Körper, können jedoch in erster Näherung als solche behandelt werden. Die Abbildungen 27 und 28 zeigen die Auftragung von  $\sqrt{F_{\text{SAS}}}$  als Funktion des Prüfradius für simulierte PAMAM- bzw. Polyether-Dendrimere. In der Tat wird für große Werte von  $p$  eine Gerade erhalten, deren Steigung annähernd  $2\sqrt{\pi}$  beträgt. Allerdings wird für kleine Prüfradien eine Abweichung von dieser Linearität beobachtet, was auf die zusätzlichen Oberflächen im Innern der Polymere zurückzuführen ist. Eine Analyse der  $F_{\text{SAS}}$ -Werte durch lineare Regression erlaubt sowohl eine Aussage über den Anteil an inneren Oberflächen wie auch über die Größe des Makromoleküls (siehe Tabelle 6). Für PAMAM-Dendrimere der Generation 3 hat die innere Oberfläche nur

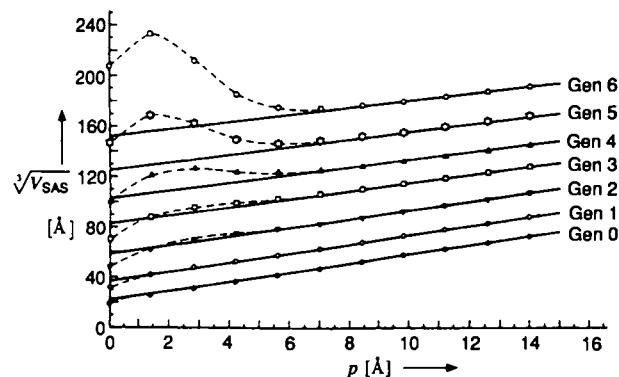


Abb. 27. Auftragung der SAS-Fläche  $\sqrt{F_{\text{SAS}}}$  in Abhängigkeit vom Radius  $p$  der Prüfkugeln für PAMAM-Dendrimere der Generationen 0–6; die durchgezogenen Linien geben die Anpassung durch lineare Regression wieder ( $p \geq 7.0 \text{ \AA}$ ), während die unterbrochenen Linien die mit GEPOL 87 berechneten Werte verbinden.

1.4 % der Größe der äußeren; dieser Wert steigt jedoch auf 29 % in Generation 4, auf 69 % in Generation 5 und in Generation 6 auf 124 %, d. h. die innere Oberfläche ist größer als die äußere Oberfläche! Im Gegensatz dazu beträgt der Anteil der inneren Oberfläche bei den Polyether-Dendrimeren in den Generationen 3 und 4 etwa 20 %.

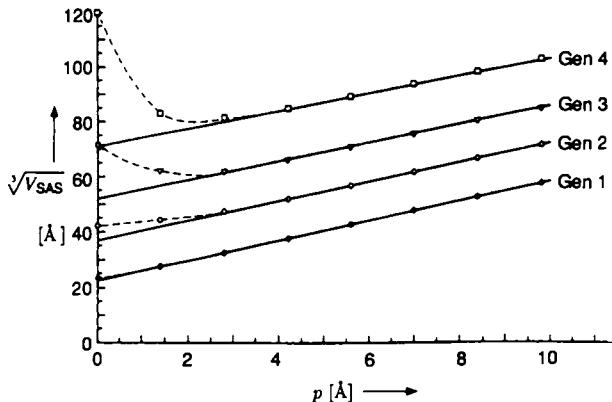


Abb. 28. Auftragung der SAS-Fläche  $\sqrt{F_{\text{SAS}}}$  in Abhängigkeit vom Radius  $p$  der Prüfkugeln für Polyether-Dendrimere der Generationen 1–4; die durchgezogenen Linien geben die Anpassung durch lineare Regression wieder ( $p \geq 4.3 \text{ \AA}$ ), während die unterbrochenen Linien die mit GEPOL 87 berechneten Werte verbinden.

Das Volumen der Hohlräume in den PAMAM-Dendrimeren kann erhalten werden, indem man das Volumen, das die berechneten SAS einnehmen, als Funktion des Prüfradius darstellt. Unter erneuter Verwendung des Beispiels der idealen Kugel, die frei von Hohlräumen ist, ergibt sich das von der SAS eingeschlossene Volumen nach der Beziehung:

$$V_{\text{SAS}} = 4/3 \pi (R + p)^3$$

Die Auftragung von  $\sqrt[3]{V_{\text{SAS}}}$  gegen  $p$  sollte eine Gerade mit der Steigung  $3\sqrt[3]{4/3\pi}$  ergeben, deren Achsenabschnitt proportional zu  $R$  ist. Tatsächlich wird diese Beziehung für große Werte von  $p$  zufriedenstellend erfüllt. Bei kleinen Prüfradien existiert allerdings ein Fehlbetrag für das Volumen,

Tabelle 6. Berechnete [a] und experimentell bestimmte [b] Durchmesser [ $\text{\AA}$ ] sowie Größe der inneren Oberflächen und Volumen [c] von PAMAM- und Polyether-Dendrimeren in Abhängigkeit von der Generationszahl.

Gen.	$d_{\text{exp.}}$	$d_{\text{max}}$	$d(R_g)$	$d(F_{\text{SAS}})$	$F_{\text{int.}} [\%]$	$d(V_{\text{SAS}})$	$V_{\text{int.}} [\%]$
<b>PAMAM-Dendrimere</b>							
0	11	13	15	12	—	11	—
1	16	24	25	21	—	17	—
2	24	35	35	33	—	25	—
3	31	47	41	47	1.4	34	106
4	40	57	49	58	29	43	103
5	56	68	56	70	69	54	86
6	66	80	70	86	124	68	121
<b>Polyether-Dendrimere</b>							
1	19	13	13	13	1	11	12
2	19	21	20	21	11	18	16
3	26	30	27	29	22	26	12
4	—	40	37	40	20	35	8

[a] Simulationsverfahren siehe Text. [b] Durch Gelpermeationschromatographie bestimmt (Solvans  $\text{H}_2\text{O}$ ). [c] Bezogen auf die äußeren Oberflächen bzw. die „Außenvolumina“.

was auf die Existenz von Hohlräumen zurückzuführen ist (siehe Tabelle 6 sowie Abb. 29 und 30). Auch unterscheiden sich die PAMAM- und die Polyether-Serie deutlich.

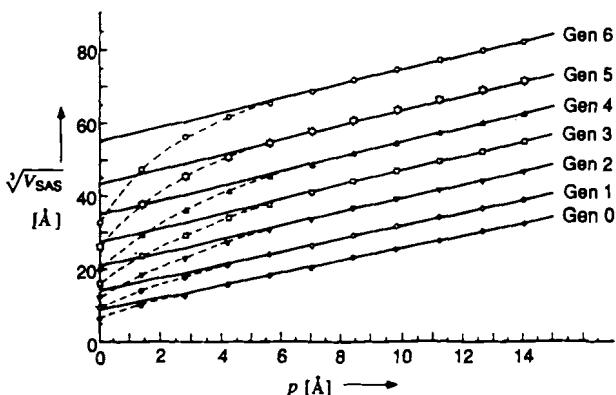


Abb. 29. Auftragung der SAS-Volumen  $\sqrt[3]{V_{\text{SAS}}}$  in Abhängigkeit vom Radius  $p$  der Prüfkugeln für PAMAM-Dendrimere.

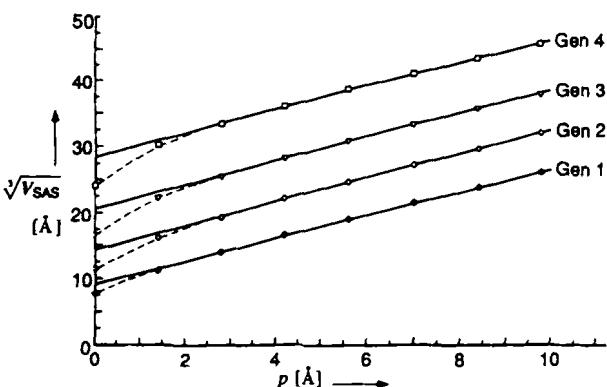


Abb. 30. Auftragung der SAS-Volumen  $\sqrt[3]{V_{\text{SAS}}}$  in Abhängigkeit vom Radius  $p$  der Prüfkugeln für Polyether-Dendrimere.

#### 6.4. Durchmesser

Durch Simulationsrechnungen wurden auch die Größe (der Durchmesser  $d$ ) von PAMAM- und Polyether-Dendri-

meren als Funktion der Generationszahl ermittelt (siehe Tabelle 6 sowie Abb. 31 und 32). Die folgenden vier Verfahren wurden angewandt:

- 1)  $d_{\text{max}}$  ist der Durchmesser, der durch den größten Abstand zwischen terminalen Heteroatomen (Stickstoff für die PAMAMs und Sauerstoff für die Polyether) gegeben ist (Mittelwert mehrerer Werte). Diese Methode sollte zu einem überdurchschnittlich hohen Wert führen, da sie alle aus einem Dendrimer herausragenden Arme verstärkt berücksichtigt.
- 2)  $d_{R_g}$  ist der Durchmesser, der über die Bestimmung von Kreiselkräften ermittelt wird, wobei alle Atome gemäß ihrer Masse gewichtet werden.
- 3)  $d_{F_{\text{SAS}}}$  ist der Durchmesser, der auf der Grundlage einer linearen Regressionsanpassung für den Prüfradius gegen  $\sqrt[3]{V_{\text{SAS}}}$  bestimmt wird. Die Berechnung erfolgt unter der Annahme einer idealen Kugelgeometrie.
- 4)  $d_{V_{\text{SAS}}}$  ist der Durchmesser, der anhand einer linearen Regressionsanpassung für den Prüfradius gegen  $\sqrt[3]{V_{\text{SAS}}}$  bestimmt wird. Auch hier erfolgt die Berechnung unter der Annahme einer idealen Kugelgeometrie.

Alle Werte, die mit diesen vier Methoden erhalten wurden, sind in den Abbildungen 31 und 32 für PAMAM- und Poly-

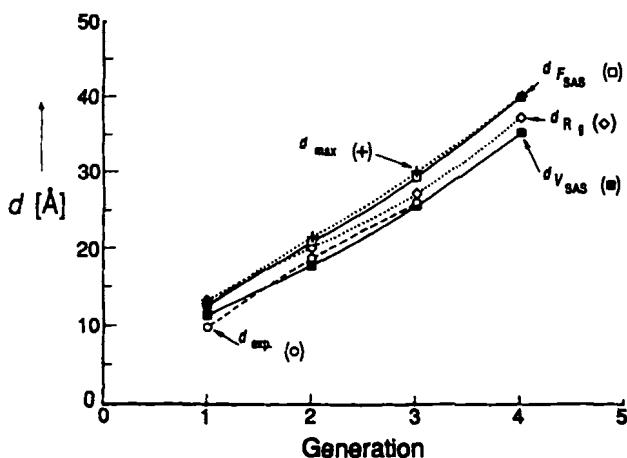


Abb. 31. Auftragung berechneter und experimentell bestimmter Durchmesser  $d$  von PAMAM-Dendrimeren in Abhängigkeit von der Generationszahl.

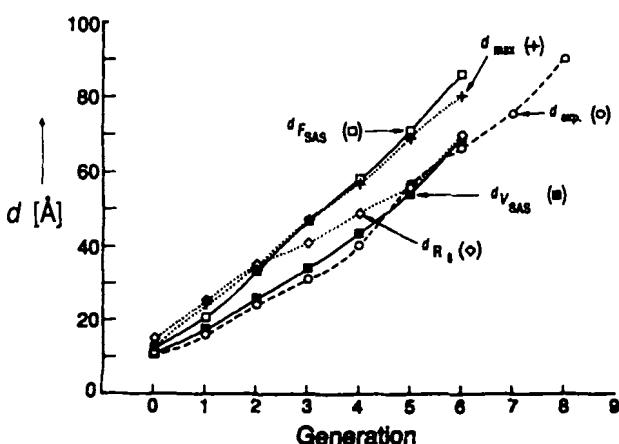


Abb. 32. Auftragung berechneter und experimentell bestimmter Durchmesser  $d$  von Polyether-Dendrimeren in Abhängigkeit von der Generationszahl.

ether-Dendrimere dargestellt. Zusätzlich wurden Werte aufgenommen, die man durch Gelpermeationschromatographie (siehe Abschnitt 7) erhielt ( $d_{\text{exp.}}$ ). Die durch Rechnungen erhaltenen Durchmesser stimmen mit den experimentellen Werten gut überein, wobei die durch die  $d_{\text{max.}}$ -Methode ermittelten Werte tatsächlich oberhalb aller anderen Werte liegen.

ständig verläuft. Das Ergebnis eines derartigen Defektes ist eine kleinere Molekülmasse und weniger Oberflächengruppen als theoretisch erwartet. Verzweigungsdefekt-NH-Gruppen können beim Übergang zur nächsten Generation alkyliert werden, d. h. ein Dendron mit einem derartigen Defekt hängt stets um eine Generation gegenüber dem übrigen Molekül zurück.

## 7. Charakterisierung von Dendrimeren

Die strukturellen Feinheiten der Dendrimere erfordern für ihre zweifelsfreie Charakterisierung eine Vielzahl analytischer Methoden, wobei folgende Eigenschaften untersucht wurden:

- 1) Zusammensetzung: C,H,N-Analyse; massenspektrometrische Fragmentierungsmuster.
  - 2) Molare Masse in Abhängigkeit von der Generation: Kleinwinkel-Laserlichtstreuung (LALLS); CI- und FAB-Massenspektrometrie; Dampfdruckosmometrie.
  - 3) Homogenität: Gelpermeationschromatographie (Groenausschluschromatographie (SEC)) gekoppelt mit Kleinwinkel-Laserlichtstreuung (SEC-LALLS); Elektronenmikroskopie.
  - 4) Innere und Endgruppen: IR-Spektroskopie;  $^{15}\text{N}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie; Titration.
  - 5) Struktur:  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie ( $T_1$ -Relaxationszeiten, Signalintensitatsverhaltnisse in Abhängigkeit von der Generation); rheologische Untersuchungen; Elektronenmikroskopie; Computersimulationen; Vergleich mit CPK-Modellen.
  - 6) Dimensionen: Elektronenmikroskopie; Bestimmung des Staudinger-Indexes; SEC; Computersimulationen; Vergleich mit CPK-Modellen.

Diese Methoden wurden zur Charakterisierung von Starburst-PAMAM-[62–66, 85], -Polyether-[65] und -Polyethylenimmin-Dendrimeren<sup>[100]</sup> benutzt. In vielen Fällen wurden an kleinen Modellverbindungen die Reaktionsführung optimiert, Defektstrukturen identifiziert und die stöchiometrischen Verhältnisse studiert.

Bei den PAMAMs wurden Dendrimerverbrückungen und Verzweigungsdefekte gefunden, die durch eine Optimierung der Reaktionsführung zurückgedrängt werden konnten. Die frühen Arbeiten geben Grund zur Annahme, daß es schwierig sein würde, Dendrimere über die Generation 4 oder 5 hinaus herzustellen, ohne daß es zu Verbrückungen kommen würde<sup>[85]</sup>. Neuere Untersuchungen<sup>[101, 102]</sup> zeigten, daß bis zur Generation 9 praktisch monodisperse Dendrimere mit  $\geq 95$  Mol-% idealen Verzweigungsstrukturen erhalten werden können.

## 7.1. $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie und die ideale Verzweigungsstruktur

Als beste Methode zur Bestimmung von Verzweigungsdefekten erwies sich die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie. Die Signale ideal verzweigter Dendrimere sind deutlich von denen mit Verzweigungsdefekten getrennt (Abb. 33). Verzweigungsdefekte treten auf, wenn die Alkylierung der Acrylate unvoll-

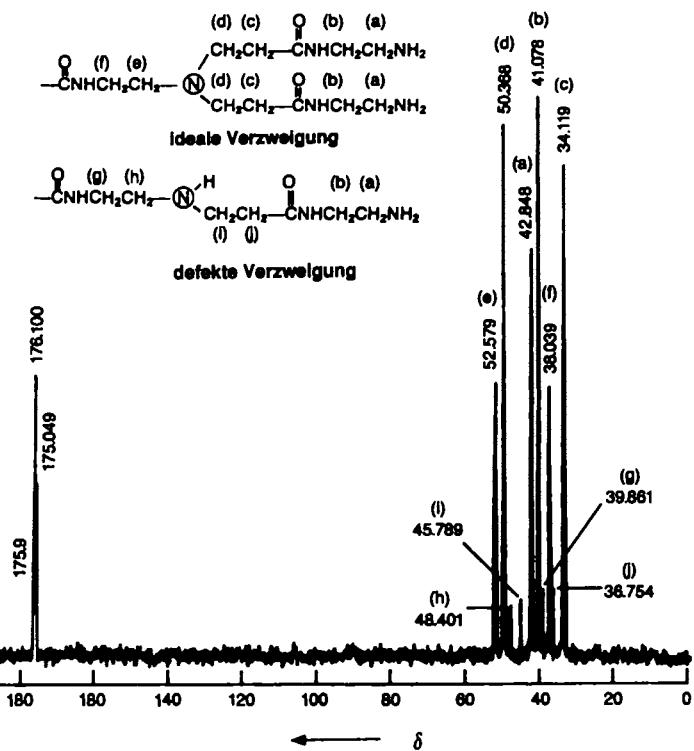


Abb. 33.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Starburst-PAMAM-Dendrimeren der Generation 7 mit Zuordnung der Signale zu idealen und defekten Verzweigungsstrukturen (Anteil der Defektstrukturen ca. 5 Mol-%).

## 7.2. Polydispersität

Eine sehr genaue Bestimmung der von den Verzweigungsdefekten abhängigen Polydispersität ist durch Kombination von HPLC und Massenspektrometrie möglich. Die Werte für die molaren Massen und die Polydispersität sind in Einklang mit den Ergebnissen der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie. Obwohl Verzweigungsdefekte in geringem Umfang zur Polydispersität der Dendrimere beitragen können, beruht sie im wesentlichen auf Verbrückungen und Verschlaufungen zwischen Dendrimeren sowie auf einem unregulären Starburst-Wachstum durch nicht vollständig entfernte Reagentien. PAMAM-Dendrimere können nahezu monodispers erhalten werden, wenn auf jeder Stufe die Reagentien und die verbrückten Dendrimere entfernt werden. Dies gelingt durch Ultrafiltration über Membranen geeigneter Porengröße. Auf diese Weise werden Uneinheitlichkeiten von 1.01–1.08 für die Generationen 0–9 erzielt. Molare Massen, Uneinheitlichkeiten und hydrodynamische Durchmesser sind routinemäßig durch Größenausschlußchromatographie (SEC), Kleinwinkel-Laserlichtstreuung (LALLS) und Messungen der Staudinger-Indices ( $[\eta]$ ) bestimmt worden.

Abbildung 34 zeigt ein SE-Chromatogramm für PAMAM-Dendrimere der Generation 9, wobei die Chromatographie mit einer LALLS-Messung gekoppelt ist, d. h. die Elution der Probe wird durch zwei hintereinander angeordnete Detektoren verfolgt: Ein Detektor bestimmt die Konzentration, während der andere das von der Probe gestreute Licht mißt. Die Meßwerte des zweiten Detektors hängen vom Produkt aus Konzentration und molarer Masse ab. Man kann also die molare Masse zu jedem Zeitpunkt der Elution bestimmen. Auf diese Weise kann die Polydispersität einer Polymerprobe ermittelt werden. Bei einer typischen polydispersen Probe würden sich die von den beiden Detektoren aufgenommenen Peakprofile drastisch unterscheiden. Da die höhernmolekularen Anteile zuerst eluiert werden, wird der LALLS-Detektor einen größeren Wert bei kürzeren Elutionszeiten messen als der Konzentrationsdetektor. Bei längeren Elutionszeiten wird sich ein umgekehrtes Bild ergeben. Bei einer monodispersen Probe müssen beide Peaks zusammenfallen. Abbildung 34 zeigt die zuletzt beschriebene Situa-

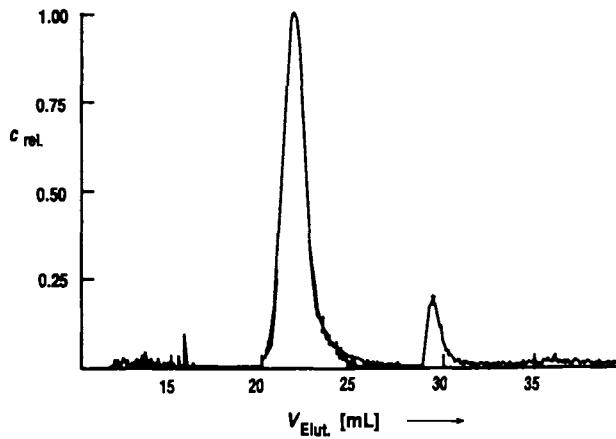


Abb. 34. SEC/LALLS-Kurve von Starburst-PAMAM-Dendrimeren der Generation 9 (\* = Salzpeak).  $M_w = 351\,000$ ,  $M_n = 354\,000$ ,  $M_{ber.} = 350\,338$ ; Uneinheitlichkeit = 1.02.  $c_{rel.}$  = relative Konzentration,  $V_{Elut.}$  = Elutionsvolumen.

tion; in der Probe liegt nur ein kleiner Anteil von verbrückten Dendrimeren vor, was an dem geringen Unterschied zwischen den Profilen im ansteigenden und abfallenden Bereich der Peakbasis zu erkennen ist. Die experimentell ermittelten molaren Massen der PAMAM-Dendrimere der Generationen 2–9 sind in Tabelle 7 mit den theoretischen Werten zusammengestellt. Innerhalb der Fehlergrenzen der Lichtstreuemethode besteht eine gute Übereinstimmung.

Die hydrodynamischen Durchmesser der Dendrimere wurden mit zwei Methoden bestimmt. Beide gehen auf die Anwendung einer Beziehung zurück, die von *Hester* und *Mitchell*<sup>[103]</sup> abgeleitet wurde. Diese Beziehung stellt einen Zusammenhang zwischen der molaren Masse, dem Staudinger-Index und dem hydrodynamischen Durchmesser her:

$$d = (240/\pi N_A)^{1/3} (M[\eta])^{1/3}$$

Dabei ist  $d$  der hydrodynamische Durchmesser einer äquivalenten Kugel (in cm),  $N_A$  die Avogadro-Konstante,  $M$  die molare Masse und  $[\eta]$  der Staudinger-Index (in  $\text{dL g}^{-1}$ ).

Tabelle 7. Vergleich der durch Kleinwinkel-Laserlichtstreuung (LALLS) und durch Simulationsrechnungen bestimmten relativen molaren Massen sowie die hydrodynamischen Durchmesser  $d_{SI}$  und  $d_{SEC}$  (bestimmt über den Staudinger-Index bzw. geeichte SEC) für Starburst-PAMAM-Dendrimere jeweils in Abhängigkeit von der Generationszahl.

Gen.	$M_r$ (theor.)	$M_r$ (exp.)	$d_{SI}$ [Å]	$d_{SEC}$ [Å]
0	360	— [a]	11	11
1	1044	— [a]	17	16
2	2070	— [a]	22	24
3	5154	5200	31	31
4	10633	10700	40	40
5	21591	21600	53	56
6	43503	44000	67	66
7	87341	88000	76	75
8	175006	174000	90	90

[a] Die relative molare Masse ist für die experimentelle Bestimmung zu klein.

Die Verweilzeit eines Polymers auf einer SEC-Säule wird nur durch seine Größe bestimmt. Die chemische Zusammensetzung, die molare Masse usw. sind nur insofern von Bedeutung, als sie den hydrodynamischen Durchmesser des Polymers in dem für die Chromatographie verwendeten Elutionsmittel beeinflussen. Die SEC-Säulen wurden mit Polyethylenoxidstandards mit bekannter molarer Masse und Staudinger-Index geeicht. Die hydrodynamischen Durchmesser der Dendrimere wurden dann durch Vergleich ihrer Elutionsvolumina mit denen der Standardsubstanzen ermittelt. Die hydrodynamischen Durchmesser wurden zusätzlich durch die Messung der Staudinger-Indices bestimmt. Diese Werte und die experimentell erhaltenen molaren Massen fanden Eingang in die Hester-Mitchell-Beziehung. Die aus beiden Methoden resultierenden Durchmesser stimmen weitgehend überein (siehe Tabelle 7).

Die mit wachsender Generationszahl ansteigenden hydrodynamischen Durchmesser können mit den Werten aus Simulationsrechnungen verglichen werden (siehe Abb. 31 und 32 sowie Tabelle 6); die Übereinstimmung ist ausgezeichnet. Dendrimere mit geladenen Oberflächen (zum Beispiel  $Z = -\text{CO}_2^{\ominus} \text{Na}^{\oplus}$ ) haben deutlich größere hydrodynamische Durchmesser (nahe dem oberen Grenzwert). Dies ist sowohl auf eine elektrostatische Abstoßung an den Oberflächengruppen als auch auf einen größeren Lösungsmittelkäfig zurückzuführen.

## 8. Beziehungen zwischen den kritischen Merkmalen und physikalischen Eigenschaften von Dendrimeren

### 8.1. Der Dendrimer-Stammbaum

Starburst-Dendrimere bestehen im wesentlichen aus drei Bereichen, dem Initiatorkern und der Kernzelle, den inneren Zellen und den äußeren Zellen (siehe Abb. 35). Die Bereiche stehen über einen „molekularen Stammbaum“ miteinander in Verbindung. Wenn man von der Stufe des Initiatorkerns zu einer höheren Stufe des Dendrimers (z. B. Generation 3.0) übergeht, manifestiert sich dieser Stammbaum in einer Vielzahl von Wegen (siehe Abb. 12 und 16). So wie man in höher entwickelten Organismen die Abstammungslinie verfolgen kann, lassen sich bei Dendrimeren auf molekularer Ebene Parallelen ziehen, insbesondere wenn man bedenkt, daß beim Dendrimerwachstum a) Speicherung molekularer

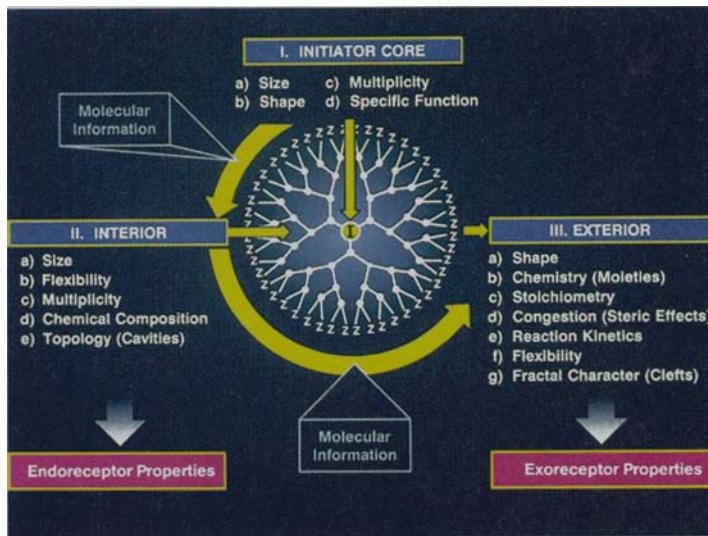


Abb. 35. Genereller Aufbau von Dendrimeren, die Eigenschaften der drei zentralen Bereiche – Initiatorkern/Kernzelle, Innenzellen und die Oberfläche – und ihr möglicher allgemeiner Nutzen als Endo- und Exorezeptor.

Information auf jeder Dendrimerstufe und b) Übertragung molekularer Information (Transkription) auf die nachfolgende Dendrimeroberfläche stattfindet. Zwar sollte man Analogien nicht überstrapazieren, doch kann man den Initiatorkern als primitives abiotisches Gen betrachten<sup>[132 – 134]</sup>. Ausgehend vom Initiatorkern werden molekulare Einzelheiten schrittweise transkribiert und gespeichert, so daß innere und letztendlich äußere (Oberflächen-)Eigenschaften ausgebildet werden, die charakteristisch („phänotypisch“) für diese Dendrimerfamilie sind. Das „Innenleben“ der Dendrimer – Größe und Art der Verzweigungsstellen, chemische Zusammensetzung, Flexibilität und Hohlraumstruktur – ist gespeicherte molekulare Information; sie ermöglicht eine „konvergierte molekulare Erkennung“<sup>[12]</sup>, d.h. Dendrimeren sollten sich als Endorezeptoren<sup>[9c]</sup> eignen. Biologische Analoga der Dendrimerhöhlräume sind die Bindungszentren der Enzyme.

Der innere Bereich ist vor allem das Gerüst für die Oberflächen, deren Eigenschaften wie Gestalt, Zusammensetzung, Reaktivität und Dichte der funktionellen Gruppen vielfältig genutzt werden können, nicht zuletzt für eine „divergente molekulare Erkennung“ (Exorezeptor-Eigenschaften<sup>[9c]</sup>). Biologische Analoga hierfür sind die immunologischen Erkennungsprozesse zwischen Antikörper und Antigenen<sup>[104 – 106]</sup> sowie die meisten Protein-Protein-Wechselwirkungen und Zell-Zell-Erkennungsprozesse<sup>[38, 107, 108]</sup> (vgl. auch Abschnitt 11).

## 8.2. Topologie, Verzweigungzellendifferenzierung und Oberflächen

### 8.2.1. Effekte von Initiatorkern und Kernzelle

Wie bereits mehrfach betont (siehe auch Abb. 35), sind Initiatorkern und Kernzelle die primären Informationsträger für ein Dendrimer. Auf dieser Stufe werden Größe, Gestalt, Multiplizität ( $N_c$ ) sowie weitere spezielle Funktionen festgelegt. So stellt z.B. die Einführung einer spezifischen

Funktionalität wie eines Chromophors oder eines Chelatkomplexes in den Initiatorkern eine Information dar, die durch nachfolgende Generationen überdeckt werden wird. Im Gegensatz dazu werden Parameter wie Größe, Gestalt und Multiplizität während der gesamten Entwicklung eines Dendrimers von Generation zu Generation übertragen. Diese Variablen können die endgültige Gestalt, die innere Topologie und die Oberflächeneigenschaften des sich entwickelnden Dendrimers stark beeinflussen.

### 8.2.2. Innere Entwicklung

Neben Größe, chemischer Zusammensetzung, Multiplizität und Flexibilität wird auch das Innere eines Dendrimers durch die Differenzierung und Hierarchie der Verzweigungsstellen sowie durch die Topologie geprägt. Insbesondere die Differenzierung der Verzweigungsstellen kann das Innere und die Oberfläche drastisch verändern. Beispielsweise scheinen symmetrische Verzweigungszentren bevorzugt zur Bildung einer „Skalentopologie“ zu führen, wenn ihre Verzweigungssegmentlängen  $l$  passend und  $N_c$  und  $N_b$  nicht zu groß sind. Asymmetrische Verzweigungszentren, wie sie in den Denkewalter-Dendrimeren (Abb. 13 und 14) vorliegen, weisen einen eher klassischen Zusammenhang zwischen Dichte und relativer Molekulmasse auf<sup>[67]</sup> (Abb. 36). Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß die unsymmetrischen Verzweigungsstellen im inneren Bereich der Dendrimer effektiver gepackt werden können.

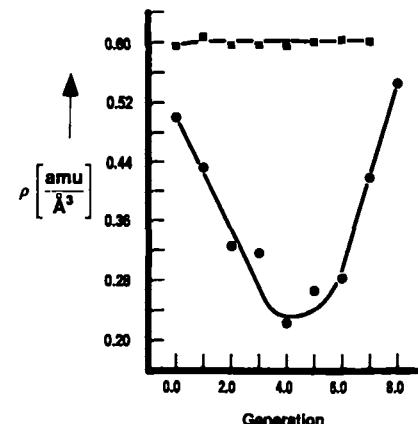


Abb. 36. Abhängigkeit der Dichte  $\rho$  von symmetrisch und unsymmetrisch verzweigten Dendrimeren von der Generationszahl. amu = Atommasseeinheit. ■: Denkewalter-Dendrimeren (unsymmetrische Verzweigungsstellen); ●: Starburst-PAMAM-Dendrimeren (symmetrische Verzweigungsstellen).

Solche Struktureinheiten sind in den meisten homogenen, klassisch verzweigten und statistisch geknäulten Makromolekülen schwierig zu analysieren, da diese im allgemeinen keine inneren Bezugspunkte haben. Eine Ausnahme bilden die sternförmig verzweigten („starbranched“) Makromoleküle.

### 8.2.3. Vergleich von Starburst-Dendrimeren und sternförmig verzweigten Polymeren

Die Topologie sternförmig verzweigter Makromoleküle ähnelt der von Starburst-Dendrimeren in einigen Punkten.

So haben beide einen Initiatorkern, radiale Verzweigungen und in einigen Fällen sogar telechele Funktionalität<sup>[150]</sup>. Es gibt aber auch drastische Unterschiede, vor allem bei Zu-grundelegung des Daoud-Cotton-Modells<sup>[109, 110]</sup>. So ist für die sternförmig verzweigten Systeme eine radiale, zellartige Differenzierung beschrieben, wobei die Einheiten als „Tropfen“ („blobs“) bezeichnet werden. Am auffälligsten ist, daß der Verlauf der Verzweigungssegmentdichten von sternförmig verzweigten Polymeren gerade umgekehrt ist wie bei den symmetrisch verzweigten Starburst-Dendrimeren, wie die zweidimensionale Projektion des Daoud-Cotton-Modells (Abb. 37) und die computersimulierten Modelle anderer

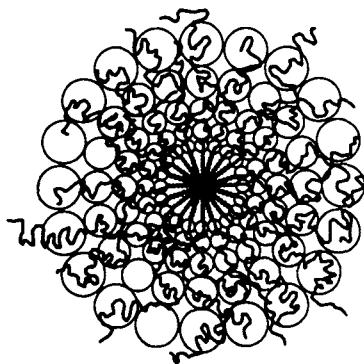


Abb. 37. Zweidimensionale Projektion eines Daoud-Cotton-Modells für sternförmig verzweigte Polymere.

sternförmig verzweigter Systeme (Abb. 38) zeigen. Die Verzweigungssegmentdichten erreichen in der Nähe des Initiatorkerns ihren größten Wert und werden mit wachsendem Abstand zum Kern immer kleiner. Im Gegensatz dazu sagen Modelle für Starburst-Dendrimere mit symmetrischen Verzweigungszellen und einer Schalentopologie voraus, daß die Verzweigungssegmentdichten ansteigen, wenn man zu höheren Generationen übergeht (vgl. Abb. 11). Bei unsymmetrisch verzweigten Dendrimeren (vgl. Abb. 14 und 36) ändert sich die Verzweigungssegmentdichte mit der Generationszahl nicht<sup>[67]</sup>.

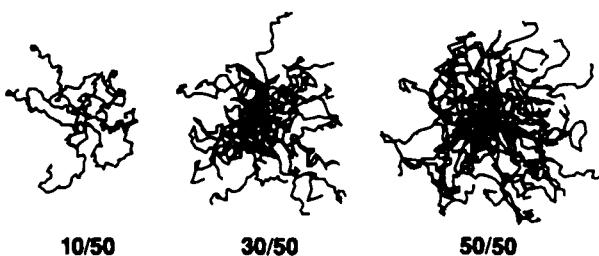


Abb. 38. Computersimulierte Modelle dreier sternförmig verzweigter Polymere mit 10, 30 und 50 Armen, wobei jeder Arm aus 50 Monomereinheiten besteht.

#### 8.2.4. Die dichtest gepackte Starburst-Generation – ein kritisch verzweigter Zustand?

Mathematisch kann man die Dichte funktioneller Gruppen auf einer Dendrimeroberfläche in Abhängigkeit von der Generationszahl durch folgende Gleichung beschreiben:

$$F_z = \frac{F_D}{N_z} = \frac{\alpha r^2}{\alpha N_c N_b^G}$$

wobei  $F_z$  die Fläche pro Endgruppe Z,  $F_D$  die Dendrimeroberfläche und  $N_z$  die Zahl der Oberflächengruppen Z pro Generation ist. Nach dieser Beziehung sollte mit zunehmender Generationszahl G die Fläche pro Z-Gruppe kleiner werden und experimentell einen Wert erreichen, der dem sterischen Anspruch oder den van-der-Waals-Abmessungen der Oberflächengruppen Z genau entspricht. Die Generation, in der dieser Fall erreicht wird, bezeichnet man als „dichtest gepackte Starburst-Generation“ oder als „kritisch verzweigten Zustand“. Wie von *de Gennes* und *Hervet*<sup>[68]</sup> vorausgesagt, ist ein ideales Starburst-Wachstum ohne Verzweigungsdefekte nur in den Generationen möglich, die diesem dichtest gepackten Zustand vorausgehen. Das Dendrimer-Wachstum ist also durch systeminhärente Eigenschaften begrenzt; die Abmessungen hängen von der Verzweigungssegmentlänge  $l$ , der Kernmultiplizität  $N_c$ , der Verzweigungszentrenmultiplizität  $N_b$  und dem sterischen Anspruch der Endgruppen Z ab. Da der Dendrimerradius  $r$  von  $l$  abhängt, verschieben größere Verzweigungssegmentlängen die dichtest-mögliche Starburst-Packung nach höheren Generationen, während bei höheren Werten für  $N_c$  und  $N_b$  oder bei einem größeren sterischen Anspruch der Z-Gruppen dieser Zustand relativ früh erreicht wird.

Bereits 1983 entwickelten *de Gennes* et al.<sup>[68]</sup> einen einfachen Ausdruck, um die dichtest gepackte Starburst-Generation ( $m_1$ ) für PAMAM-Dendrimere zu berechnen. Ausgehend von einem idealen Starburst-Wachstum mit tertiären Aminen als Verzweigungszentren, die durch lineare, flexible Verzweigungssegmente P verknüpft sind, wurde die folgende Beziehung zwischen  $m_1$  und den Verzweigungssegmentlängen P (oder  $l$ ) hergestellt:

$$m_1 \approx 2.88 (\ln P + 1.5)$$

Anhand dieser Beziehung und unter Annahme der für PAMAMs typischen Verzweigungssegmentlängen (siehe Abschnitt 5) wurde das Auftreten der dichtest gepackten Generation  $m_1$  für den Bereich zwischen den Generationen 9 und 10 vorausgesagt. Dieses Resultat ist in Einklang mit den experimentellen Ergebnissen.

Der kritisch verzweigte Zustand  $m_1$  weist einige charakteristische Merkmale auf: a) aufgrund sterischer Effekte herabgesetzte Reaktionsgeschwindigkeiten, b) eine sterisch induzierte Zusammensetzung und c) unter Umständen einen kritischen Phasenübergang, der auf Wechselwirkungen zwischen Oberflächen zurückzuführen ist (Assoziationseffekte). Jedes dieser Phänomene wurde für Starburst-PAMAM-Dendrimere beobachtet und kann zur Identifizierung des kritisch verzweigten Zustandes in allen Dendrimerfamilien eingesetzt werden.

Molecular Modeling von Starburst-PAMAM-Dendrimeren ergab, daß ein Kontinuum von Morphologien durchlaufen wird, das von offenen, halbkugelartigen Gebilden bis zu geschlossenen Sphäroiden reicht (siehe Abb. 22)<sup>[111]</sup>. Die Simulationen deuten auf gut ausgebildete Hohlräume und Kanäle in den geschlossenen Sphäroiden jenseits von Generation 4 und 5 hin. Bei Zugabe von Gastverbindungen wie Acetylsalicylsäure und 2,4-Dichlorphenoxyessigsäure zu PAMAM-Dendrimeren der Generation 0.5–5.5 wird die

Spin-Gitter-Relaxationszeit  $T_1$  der Gastmoleküle erniedrigt, ein Hinweis auf Einschluß in Hohlräumen des Wirts. Auf diese Weise fanden wir ein Verhältnis von Gast- zu Wirtmolekülen für die Generationen 1.5 bis 4.5 von etwa 4:1 (Analyse basierend auf Gewichtsverhältnis) und 3:1 (Analyse basierend auf dem Verhältnis von Gast-CO<sub>2</sub>H-Gruppen und tertiären Aminogruppen im Wirt).

Die Berechnung des Flächeninhalts der äußeren Dendrimeroberfläche unter Annahme einer kugelförmigen Geometrie ermöglicht die Bestimmung des Verhältnisses von Oberflächeninhalt zu Anzahl der Z-Gruppen  $A_z$  in Abhängigkeit von der Generationszahl (Abb. 39). Der Verlauf der Kurve

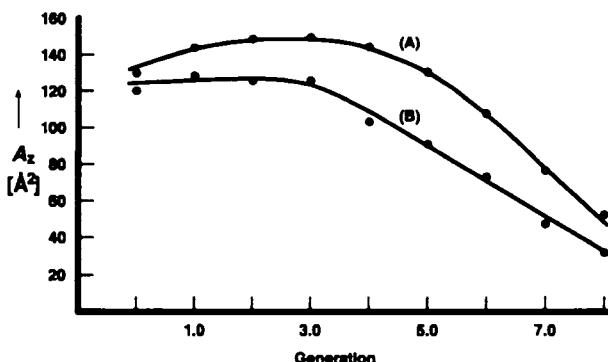


Abb. 39. Auftragung des Verhältnisses von Oberflächeneinheit zu Anzahl der Z-Gruppen ( $A_z$ ) in Abhängigkeit von der Generationszahl für Starburst-PAMAM-Dendrimere. Kurve A und B 95% bzw. 100% der theoretischen Zahl an Oberflächengruppen.

zeigt, daß in den Generationen 0 bis 3 dieses Verhältnis annähernd konstant bleibt (etwa bei 100–120 Å<sup>2</sup>/Z-Gruppe), um dann auf einen Minimalwert von ca. 33 Å<sup>2</sup>/Z-Gruppe in der Generation 8 abzufallen. Diese experimentellen Werte werden von Computersimulationen untermauert.

All die zuvor diskutierten Effekte tragen zur Differenzierung der Dendrimerverzweigungsstellen beim Übergang zu höheren Generationen bei. Die Veränderungen können z. B. NMR-spektroskopisch verfolgt werden (Abb. 40). Ein Ver-

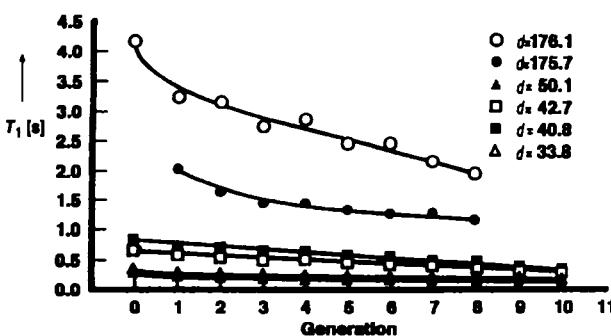


Abb. 40. Auftragung der Spin-Gitter-Relaxationszeiten  $T_1$  von Kohlenstoffatomen im Innern und an der Oberfläche in Abhängigkeit von der Generationszahl.

gleich der Spin-Gitter-Relaxationszeiten  $T_1$  der inneren Kohlenstoffatome der Dendrimere und denen an der Oberfläche zeigt, daß die Relaxationszeiten der Oberflächen-Kohlenstoffatome mit steigender Generationszahl abnehmen,

während die Relaxationszeiten der inneren Kohlenstoffatome verhältnismäßig konstant bleiben<sup>[102]</sup>.

Ein weiterer Beleg für die mit der Generationszahl zunehmende Dichte an Oberflächengruppen liefert der Vergleich in Abbildung 41. In Abhängigkeit von der Generationszahl

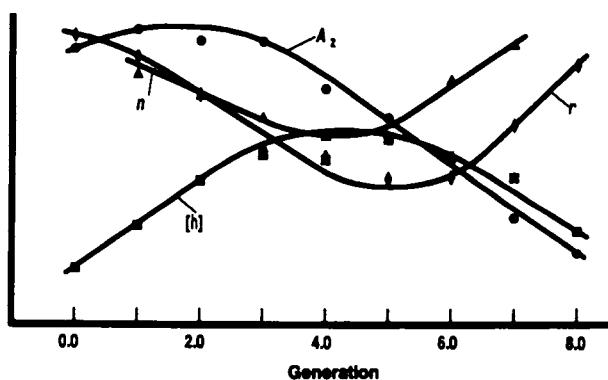


Abb. 41. Veränderung des Flächeninhalts pro Oberflächengruppe ( $A_z$ ), des Brechungsindexes  $n$ , der Dichte  $\rho$  sowie des Staudinger-Indexes  $[\eta]$  von Starburst-PAMAM-Dendrimeren in Abhängigkeit von der Generationszahl. Für die Ordinate gelten willkürliche Einheiten.

sind die Staudinger-Indices  $[\eta]$ , die Dichten  $\rho$ , die Verhältnisse  $A_z$  von Oberflächeninhalt zu Anzahl der Z-Gruppen sowie die Brechungsindizes  $n$  aufgetragen. Die Kurven weisen Maxima oder Minima im Bereich der Generationen 3–5 auf, was im Einklang mit den Ergebnissen der Computersimulation ist. Die Staudinger-Indices  $[\eta]$  zeigen zunächst klassisches Verhalten, d. h. sie steigen mit zunehmendem Molekulargewicht (Generationszahl), um dann aber oberhalb der Generation 4 wieder zu sinken, was vermutlich auf die hohe Dichte von Oberflächengruppen zurückzuführen ist, die die optimale Wechselwirkung zwischen Oberfläche und Lösungsmittel beeinträchtigt. Tatsächlich verhält sich das Dendrimer oberhalb der Generation 4 eher wie ein Einstein-Sphäroid. Die Dichte  $\rho$  der Dendrimere (in Atommasseneinheiten pro Volumeneinheit) erreicht zwischen den Generationen 4 und 5 ein Minimum, was durch die exponentiell zunehmende Anhäufung von Oberflächengruppen bei wachsender Generationszahl verursacht wird. Da die Brechungsindizes  $n$  unmittelbar mit den Dichteparametern zusammenhängen<sup>[112]</sup>, erscheint es vernünftig, daß sich ihre Werte ebenso verhalten.

Kaum vorherzusagen war, ob ein kritischer Phasenübergang auftritt, wenn Verzweigungsdefekte aufgrund zu vieler Oberflächengruppen stark zunehmen; dies sollte zu heterogenen Oberflächen führen, bei denen spezielle Oberflächenwechselwirkungen und Assoziationseffekte wenig wahrscheinlich sind. Aus diesem Grunde war es überraschend, bei Starburst-PAMAM-Dendrimeren bei der Generation 8.0 eine physikalische Veränderung zu beobachten, die einen kritischen Phasenübergang vermuten läßt. Beim Versuch, aus dieser Generation das Lösungsmittel zu entfernen, fielen die Dendrimere als farblose Tafeln aus. Dünnschnitte der tiefgefrorenen (flüssiger Stickstoff) Tafeln ergaben elektronenmikroskopische Aufnahmen (Abb. 42 links), die dafür sprechen, daß die an der Oberfläche angeordneten Aminogruppen desolvatisiert werden, was sowohl zu einer intramoleku-

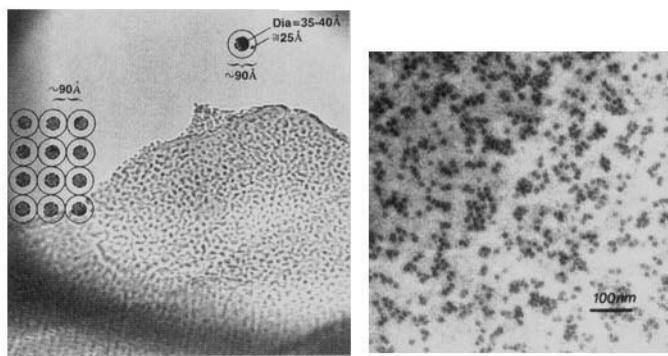


Abb. 42. Elektronenmikroskopische Aufnahmen eines Dünnschnitts durch eine Probe von Starburst-PAMAM-Dendrimeren der Generation 8 (links) und 9 (rechts). Kontrastmittel  $\text{OsO}_4$  bzw.  $\text{RuO}_4$ . Im linken Bild sind die Dendrimere im oberen Bereich ungeordnet, im unteren geordnet. Aufnahmen: Prof. D. Meier, Y. Zou, Michigan Molecular Institute.

laren als auch zu einer intermolekularen Assoziation von Oberflächengruppen führt<sup>[116]</sup>. Es scheint, daß isolierte Dendrimere am Rand und geordnete Reihen im Innern der Probe vorliegen. Es scheint, daß die äußeren Dendrimerzellen das Kontrastmittel aufgenommen haben. Abbildung 42 rechts zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme, in der die einzelnen Dendrimermoleküle der Generation 9 gut zu erkennen sind. Hier wurden die PAMAM-Dendrimere mit carboxyliertem Polystyrol behandelt, wodurch sie kohlenwasserstofflöslich wurden. Einzelne Dendrimere lassen sich dann mit  $\text{RuO}_4$  als Kontrastmittel darstellen (Hohlkugeln mit ca. 107 Å Durchmesser).

## 9. Reaktionen der Dendrimeroberflächen

In biologischen Systemen werden Größe und Gestalt von selbstorganisierenden Strukturen, z. B. zellulären Vesikeln, Viren, Phagen usw., gezielt über niedermolekulare Bausteine eingestellt. Wie von Stryer<sup>[113]</sup> und anderen<sup>[114]</sup> angemerkt, sind viele dieser biologischen Strukturen als Kugeln, Stäbchen oder als eine Kombination von beiden zu beschreiben. Eine entsprechende, auf kovalenten Bindungen basierende molekulare Morphogenese, die ausgehend von kleinen organischen Molekülen zu gut definierten Makromolekülen führt, konnte bisher nur sehr selten realisiert werden<sup>[9c]</sup>. Die Fähigkeit, Starburst-Dendrimere ähnlicher Gestalt und Größe und mit gut definierten Oberflächen erzeugen zu können, ist somit bedeutsam für die Entwicklung biomorpher Strukturen und für die Nachahmung biologischer Phänomene.

Bei kleinen Viren ist eine große Zahl identischer Proteinuntereinheiten symmetrisch um den RNA-Kern herum angeordnet; sie haben Schutzfunktionen und dienen der Erkennung ihrer Ziele. Die sich selbst organisierenden polyedrischen Clathrin-Oberflächen zellulärer Vesikel vermitteln auf ähnliche Art die Aufnahme von Oberflächenrezeptoren in biologischen Zellen<sup>[115]</sup>. Topologisch kann man Dendrimere als Analoga zu diesen biologischen Partikeln betrachten. Von den Dendrimeroberflächenzellen kann man dann erwarten, daß sie nicht nur die inneren Bereiche abschirmen, sondern daß sie auch zur molekularen Erkennung

angreifender Reagentien und Solventien dienen. Derartige Effekte werden tatsächlich bei der Protonierung von Dendrimeren<sup>[62]</sup> beobachtet, und sie beeinflussen die Löslichkeit, die vom hydrophilen oder hydrophoben Charakter der Oberflächengruppen bestimmt wird. So sind z. B. Starburst-Polyether mit hydrophoben inneren Bereichen und hydrophilen Oberflächen wasserlöslich, wohingegen Starburst-PAMAM-Dendrimere mit hydrophilen inneren Bereichen und hydrophoben Oberflächen in Kohlenwasserstoffen löslich sind.

Die Oberflächenzellen von Starburst-Dendrimeren können reaktiv sein oder auch nicht. Dendrimere auf den verschiedenen Stufen des sich ständig wiederholenden Starburst-Wachstumsprozesses müssen natürlich reaktive Oberflächen aufweisen. Es gibt jedoch Situationen, in denen eine herabgesetzte Reaktivität oder gar eine vollständige Desaktivierung der Oberfläche nötig ist.

In jedem Fall eröffnet die Homogenität der Oberflächen von symmetrisch verzweigten Dendrimeren einzigartige Möglichkeiten zur Untersuchung der Einflüsse sterischer Effekte auf die Oberflächenstöchiometrie, die Reaktionskinetik, auf Oberflächenwechselwirkungen<sup>[114]</sup> und auf die Ladungsabstoßung an der Oberfläche. Physikalische Belege für die Oberflächen-Ballungseffekte sind bereits in Abschnitt 8.2.4 aufgeführt worden. Eine Verkleinerung des Verhältnisses von Oberflächeninhalt zu Anzahl der Z-Gruppen, die auf die Dendrimer-Konstruktion („tethering effect“) zurückzuführen wäre, tritt nicht vor der Generation 4.0 ein. Der Ballungseffekt vermindert in den höheren Generationen die Oberflächenreakтивität, und zwar um so mehr, je näher man der dichtesten Starburst-Packung kommt.

### 9.1. Der Tethering-Effekt als Ursache für Baufehler

#### 9.1.1. Zusammensetzung und Reaktionsgeschwindigkeiten unter dem Einfluß sterischer Effekte

Abbildung 39 zeigt, daß bei PAMAM-Dendrimeren in Generation 8 das Verhältnis von Oberflächeninhalt zu Anzahl der Z-Gruppen einen Wert erreicht, der dem Flächenanspruch eines Verzweigungssegments mit  $\text{NH}_2$ -Endgruppe der Oberflächenzelle entspricht (ca. 33 Å<sup>2</sup>). Der Verlauf der Kurve B ergibt sich unter der Annahme quantitativer Reaktionen und einer idealen Verzweigung auf jeder Stufe. Mit unseren analytischen Methoden können wir nur nachweisen, ob die Verzweigung  $\geq 95\%$  ideal ist. Kurve A in Abbildung 39 trägt dem Rechnung.

Demnach ist mit einer „sterisch induzierten Stöchiometrie“ (SIS) zu rechnen, wenn die Summe der Volumina  $\textcircled{a}$  der Dendrimeroberflächengruppen und der Volumina  $\textcircled{b}$  der angreifenden Reagentien einen Wert erreicht, der dem maximal verfügbaren äußeren Volumen entspricht. Diese Überlegung kann anhand von Abbildung 43 verdeutlicht werden. Eine ideale Starburst-Oberflächenstöchiometrie ist zu erwarten, solange die Summe der Volumina  $\textcircled{a}$  und  $\textcircled{b}$  wesentlich kleiner als  $4/3 \pi (r_a^3 - r_b^3)$  ist. Ist  $\textcircled{a}$  im Vergleich zum Volumen von Z relativ groß, führt dies zu einer Änderung der Oberflächenzusammensetzung. Vorläufige Hinweise auf dieses Phänomen ergaben sich, als man Starburst-PAMAM-Dendrimere einer höheren Generation (in denen Z =  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  ist) mit einem großen Überschuß an Dendri-

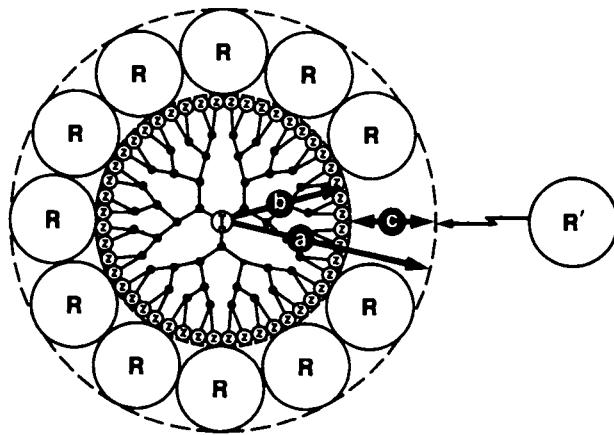


Abb. 43. Das Prinzip der „sterisch induzierten Stöchiometrie“ (SIS).

meren mit dem Volumen  $\oplus$  (mit  $\text{NH}_2$ -Oberflächengruppen) vereinigte. In den verbrückten Dendrimeraddukten hatten etwa 70 % der  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ -Gruppen nicht reagiert; an sterisch weniger gehinderten Modellsystemen war zuvor gezeigt worden, daß die Amidierung unter den gleichen Bedingungen nahezu quantitativ verläuft.

Beim Starburst-Polythioether-System<sup>[94]</sup> liegt die Oberflächenstöchiometrie nur bei etwa einem Drittel des angenommenen Wertes, wenn man von Generation 2.0 (PTE-OH(36)) zu Generation 3.0 (PTE-OH(108)) übergeht. Dies ist eine Generation früher als bei den Starburst-Polyethern.

## 9.2. Oberflächenchemie

Die erst am Anfang stehende Oberflächenchemie von Dendrimeren ermöglicht vieles:

- Komplexierung von Metall-Ionen
- Schichtung von Dendrimeren
- Bindung optisch aktiver Gruppen
- Bildung von Informationsmustern auf molekularer Ebene (antigene Oberflächen)
- Veränderung der Stöchiometrie beim Dendrimer-Wachstum
- Veränderung der Löslichkeit

Angesichts der Nahordnung der funktionellen Gruppen innerhalb und auf der Oberfläche von Dendrimeren sind zeitabhängige Reaktionsgeschwindigkeits-, „Konstanten“ zu erwarten, was von *Kopelman* als fraktale Kinetik bezeichnet wurde<sup>[117]</sup>. Untersuchungen hierzu stehen aus.

### 9.2.1. Protonierungen

Als sehr interessant erwies sich die Analyse von  $\text{NH}_2$ -terminierten PAMAM-Dendrimeren durch Titration bei gleichzeitiger Beobachtung der an die primären und tertiären Aminogruppen (1°- bzw. 3°-Amine) gebundenen C-Atome durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie. Normalerweise sind die Stickstoffatome tertiärer Aminogruppen stärker basisch als die primärer. Bei den PAMAM-Dendrimeren ist das Gegen teil der Fall. Die Titrationen mit Salzsäure ergaben zwei Neutralisationspunkte bei  $\text{pH} \approx 6.85$  und  $\text{pH} \approx 3.86$  (Abb. 44), was in guter Übereinstimmung mit den theore

tisch ermittelten Werten für endständige primäre bzw. innenständige tertiäre Aminogruppen ist<sup>[62]</sup>. Die charakteristischen Endpunkte dieser Dendrimer-Titrationen unterscheiden sich grundlegend von denjenigen klassischer Makromoleküle mit Aminogruppen wie Polyethylenimine<sup>[88, 89]</sup>.

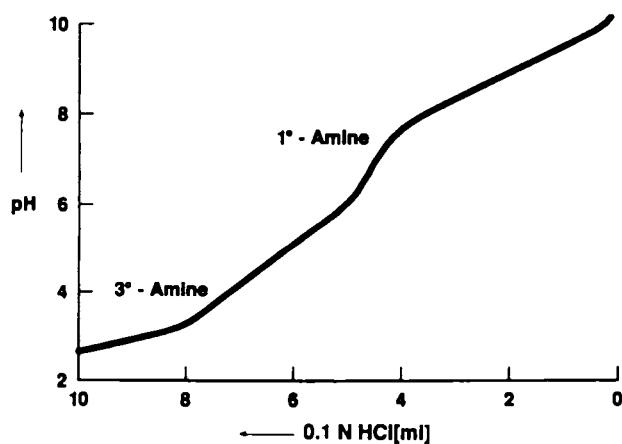


Abb. 44. Titrationskurve für Starburst-PAMAM-Dendrimere mit den für tertiäre (3°) und primäre (1°) Aminogruppen beobachteten Endpunkten; Generationen 0–2.

Durch Umsetzung  $\text{NH}_2$ -terminierter Dendrimere mit organischen oder anorganischen Säuren wurden kristalline Dendrimer-Salze hergestellt. Aus Octansäure und Starburst-Polyethylenimin-Dendrimeren der Generation 3 entstand eine lyotrope Phase<sup>[118]</sup>.

### 9.2.2. Komplexierungen an Endo- und Exorezeptorstellen

Wie bereits mehrfach betont, wird der Aufbau von Starburst-Dendrimeren durch  $N_c$  und  $N_b$  sowie die Länge, Flexibilität und Form der Verzweigungssegmente kontrolliert. Einen qualitativen Eindruck davon, wie  $N_c$  und  $N_b$  die innere Topologie beeinflussen, vermittelt Abbildung 45.

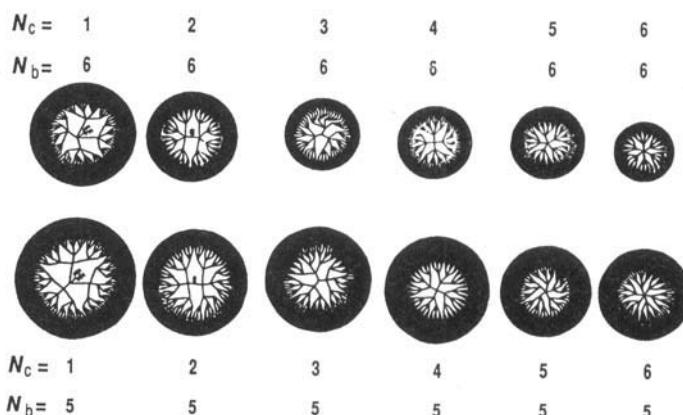


Abb. 45. Zweidimensionale Projektionen verschiedener Starburst-Dendrimere mit symmetrischen Verzweigungscentren in Abhängigkeit von  $N_c$  und  $N_b$ .

Aufgrund der Vielzahl von Heteroatomen oder funktionellen Gruppen im Innern der Dendrimere sollten diese Endorezeptoreigenschaften haben. In dieser Hinsicht erin

nern sie an die von Vögtle und Weber<sup>[119]</sup>, Suckling<sup>[120]</sup> sowie Menger<sup>[121]</sup> beschriebenen vielarmigen Verbindungen sowie an Pseudomakrocyclen<sup>[9, 12, 34–36]</sup>. Bisher ist lediglich bekannt, daß mit Estergruppen terminierte Dendrimere in  $\text{CuSO}_4$ -Lösungen tiefblaue Komplexe bilden, während mit Aminogruppen terminierte Dendrimere zu purpurroten Lösungen führen<sup>[62]</sup>. Da Amide generell leicht Metall-Ionen komplexieren<sup>[122]</sup>, bieten sich hier weitere Untersuchungen an.

Bei PAMAM-Dendrimeren kann die äußerste Schicht molekulare Spalten<sup>[11]</sup> bilden, wie schon deGennes zeigte (Abb. 46)<sup>[68]</sup>. Nach de Gennes<sup>[68]</sup> sollten die Starburst-

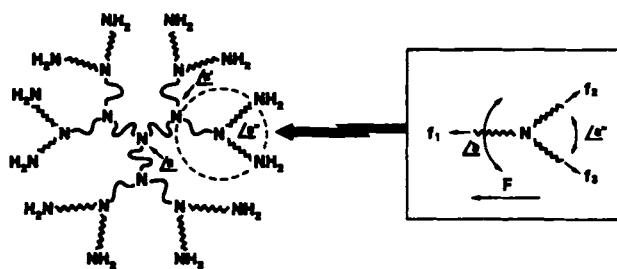


Abb. 46. Das de Gennes-Modell für ein Kraftfeld einer Dendrimerverzweigungszelle.

Strukturen in den frühen Generationen verhältnismäßig flexibel sein, während insbesondere die Oberflächenverzweigungsstellen beträchtlich starrer werden sollten, wenn man sich der dichtesten Starburst-Packung nähert. Dementsprechend sollten Schwingungen (Veränderung von  $\alpha$ ) und Rotationen (Veränderungen von  $\beta$ ) beeinflußt werden. Die herabgesetzten Spin-Gitter-Relaxationszeiten der Dendrimeroberflächenzellen in den höheren Generationen stützen diese Annahme.

Ein weiteres Indiz sind die erhöhten Assoziationskonstanten bei Komplexierungsreaktionen mit Dendrimeren höherer Generationen. Die einfachste Komplexierungsreaktion an der Oberfläche ist die Hydrolyse von Estergruppen durch stöchiometrische Mengen von Alkalimetallhydroxiden. Wurden die Dendrimere durch Michael-Additionen von Oberflächen-NH<sub>2</sub>-Gruppen an Methylacrylat hergestellt, so werden Salze von Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup> oder Rb<sup>+</sup> als weiße, hygrokopische Pulver erhalten (Schema 7). Aus verdünnten Lösungen der Natriumsalze wurden Proben erhalten, die die

direkte Beobachtung einzelner Dendrimermoleküle durch Rastertransmissionselektronenmikroskopie ohne Kontrastmittel ermöglichen<sup>[62–64]</sup>. Austauschreaktionen mit zweiwertigen Kationen wie Ca<sup>2+</sup> verlaufen nahezu stöchiometrisch<sup>[123]</sup>.

Alternativ wurden  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2^-)_2$ -Salze hergestellt, indem man NH<sub>2</sub>-terminierte Starburst-PAMAM- oder -PEI-Dendrimere mit Bromessigsäuremethylester umsetzte und anschließend hydrolysierte. Beide Dendrimercarboxylate bilden auch leicht Komplexe mit anderen Metall-Ionen wie Fe<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Pr<sup>3+</sup> und Y<sup>3+</sup>. Die  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2^-)_2$ -Komplexe sind stabiler als die  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^-)_2$ -Komplexe, wobei diese in den höheren Generationen (6, 7) erheblich stabiler sind, z. B. gegen den Angriff von OH<sup>-</sup>-Ionen, als in den niedrigen (2, 3). So wurden aus  $\text{FeCl}_3$  und Starburst-PAMAM-Dendrimeren ( $Z = 96$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^-)_2$ -Gruppen) Multimetall-Chelatkomplexe der Summenformel  $[\text{Na}_5\text{H}_{127}\text{Fe}_{20}][\text{C}_{1521}\text{H}_{2469}\text{N}_{379}\text{O}_{573}]$  gebildet<sup>[124, 128]</sup>. Von der nächsten Generation, die 192  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^-)_2$ -Gruppen enthält, wurde ein orangefarbener Chelatkomplex mit etwa 60 Eisenatomen erhalten. Die beiden Chelatkomplexe sind bis zu einem pH-Wert von 9–10 stabil, während aus analogen Komplexen früherer Generationen bereits oberhalb pH = 5 Eisenhydroxid ausfällt.

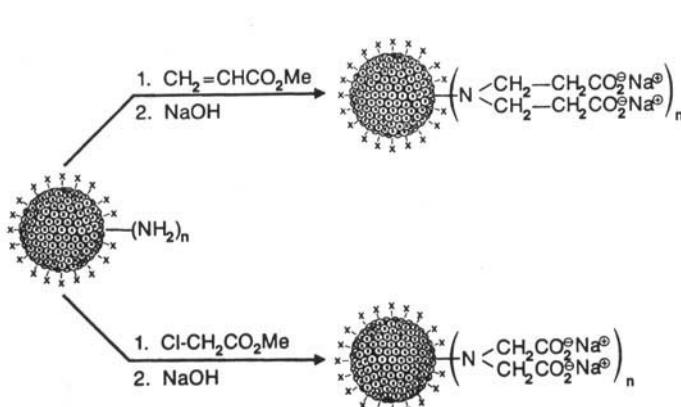
Substöchiometrische Yttrium-Chelatkomplexe von Starburst-PAMAMs mit  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2^-)_2$ -Oberflächengruppen zeigen intramolekulare Austauschreaktionen, die mit <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie und mit <sup>90</sup>Y-Tracerexperimenten nachgewiesen werden können<sup>[125]</sup>. Die Komplexierungsreaktionen sollten sich zur weiteren Charakterisierung der Dendrimeroberflächen eignen.

### 9.2.3. Reaktionen mit Elektrophilen und Nucleophilen

In Tabelle 8 ist eine kleine Auswahl von bisher durchgeführten Oberflächenreaktionen zusammengestellt. Die Reaktionen 1–3, 8, 9, 13–17 und 19–22 wurden für den Starburst-Aufbau genutzt. Alle Umsetzungen verlaufen mit sehr hohen Ausbeuten, wenn man weit genug von der Starburst-Grenzgeneration entfernt ist. Die Reaktionen 1–3 und 14–17 sind in verschiedenen Kombinationen dazu verwendet worden, schichtartige Dendrimere mit differenzierten Generationen (unterschiedliche Verzweigungssegmentlängen und Verzweigungscentrenmultiplizitäten sowie unterschiedliche Hydrophobie) zu erzeugen. Reaktion 17 ist in Verbindung mit den Reaktionen 1–3 von besonderem Interesse, da mit ihnen lineare unverzweigte Dendrimersegmente mit OH-Gruppen im Innern synthetisiert werden können; OH-Gruppen beteiligen sich nicht an Michael-Additionen, so daß sich die hydroxylierten Segmente nachträglich funktionalisieren lassen.

Produkte der Reaktionen 1–3 ergeben nach Hydrolyse anionische Dendrimeroberflächen, Produkte der Reaktion 11 nach einer Quaternisierung kationische Oberflächen. Dendrimere mit chiralen Gruppen auf den Oberflächen sind ohne Schwierigkeiten nach Reaktion 4 hergestellt worden.

Hydrophobe Oberflächen sind das Ergebnis der Reaktionen 4–11 und 20–22; dabei entstehen Dendrimere, die in organischen Solventien löslich sind, obwohl ihre inneren Bereiche durchaus hydrophil sein können. Umgekehrt erhält man wasserlösliche Dendrimere aus den Reaktionen 1–3 (nach Hydrolyse), 4 (R = H), 14 und 16–19.



Schema 7. Syntheseschema für Dendrimere mit Ligandfunktionen an der Oberfläche.

Tabelle 8. Dendrimeroberflächenreaktionen mit Elektrophilen und Nucleophilen.



Reaktion	Dendrimer-Typ [a]	X	Gen.	Reagens	Y	Lit.
1	S-PAMAM	NH <sub>2</sub>	0–10	CH <sub>2</sub> =CHCO <sub>2</sub> Me	N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	[60, 67, 85, 101]
2	S-PAMAM	NH <sub>2</sub>	0–4	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	N-(CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	[124, 125]
3	S-PEI	NH <sub>2</sub>	0–3	CH <sub>2</sub> =CHCO <sub>2</sub> Me	N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>	[100]
4	S-PAMAM	NH <sub>2</sub>	0–10	CH <sub>2</sub> — $\overset{\bullet}{\text{C}}\text{HR}$ —O [b]	N-(CH <sub>2</sub> — $\overset{\bullet}{\text{C}}\text{H(OH)R}$ ) <sub>2</sub> [b]	[138]
5	S-PEI	NH <sub>2</sub>	0–3	CH <sub>2</sub> — $\overset{\bullet}{\text{C}}\text{HR}$ —O [b]	N-(CH <sub>2</sub> — $\overset{\bullet}{\text{C}}\text{H(OH)R}$ ) <sub>2</sub> [b]	[138]
6	S-PAMAM	NH <sub>2</sub>	0–6	RCOCl/NaOH [c]	NHCOR [c]	[123]
7	S-PAMAM	NH <sub>2</sub>	0–4	Aryl-CH <sub>2</sub> Cl	NH-CH <sub>2</sub> Aryl	[123]
8	S-PEI	NH <sub>2</sub>	0–4	CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —NR [d]	N-(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHR) <sub>2</sub> [d]	[100]
9	S-PE	OH	0–3	Tosyl-Cl	Tosyl	[65]
10	Arborol	OH	2	Aryl-COCl	OCO-Aryl	[75–77]
11	S-PEI	NH <sub>2</sub>	0–2	HCHO	NMe <sub>2</sub>	[138]
12	S-PA	NH <sub>2</sub>	0–9	<i>t</i> BuOCO <sub>2</sub> /Bu	NHBoc	[73]
13	S-PA	NH <sub>2</sub>	0–9	RO <sub>2</sub> C—CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBoc [e] NHBoc	NH—C(=O)—CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHBoc [e]	[73]
14	S-PAMAM	CO <sub>2</sub> Me	0–10	H <sub>2</sub> N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —NH <sub>2</sub>	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —NH <sub>2</sub>	[60–67, 85]
15	S-PAMAM	CO <sub>2</sub> Me	0–3	H <sub>2</sub> N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> —NH <sub>2</sub>	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> —NH <sub>2</sub>	[101, 138]
16	S-PAMAM	CO <sub>2</sub> Me	0–3	N—(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	[138]
17	S-PAMAM	CO <sub>2</sub> Me	0–4	H <sub>2</sub> N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —OH	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	[138]
18	Arborol	CO <sub>2</sub> Me	1	H <sub>2</sub> N—C(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub>	CONHC(=O)—(CH <sub>2</sub> OH) <sub>3</sub>	[75–77]
19	S-PAMAM	CO <sub>2</sub> Me	0–9	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	[102, 138]
20	S-PE	Tosyl	0–3	NaBr	Br	[65]
21	S-PE	Br	0–3			[65]
22	S-PTE	Br	0–2			[94]

[a] S steht für Starburst. [b] R = H, Alkyl, Aryl; Stern markiert potentiell stereogenes C-Atom. [c] R = C<sub>4</sub>- bis C<sub>10</sub>-Alkyl. [d] R = Mesyl, Tosyl. [e] R = *p*-Nitrophenyl.

#### 9.2.4. *Starburst-Dendrimere als Modelle für reguläre und inverse Micellen*

Erst in jüngster Zeit sind sternförmig verzweigte Makromoleküle<sup>[151]</sup> wie auch Starburst-Dendrimere<sup>[64]</sup> als Modelle für Micellen erkannt worden. Prinzipiell bestehen Micellen aus zwei konzentrischen, kugelförmigen Bereichen: dem inneren Kern, der aus dicht gepackten, mit dem Lösungsmittel unverträglichen Bestandteilen aufgebaut ist, sowie einem äußeren Bereich, der aus lösungsmittelverträglichen Gruppen besteht. Starburst-Dendrimere eignen sich für eine Reihe kritischer Größen sehr gut als Modellsysteme. So sind die Abmessungen der Dendrimere (10–200 Å) in der richtigen Größenordnung, die kugelförmige Gestalt ist der von Micellen ähnlich und die Zahl der „Kopfgruppen“ von Dendrimeren paßt gut zu den bekannten Aggregationszahlen von Micellen<sup>[126, 127]</sup>. Da das Verhältnis von Oberflächeninhalt zu Anzahl der Kopfgruppen zwischen etwa 100 Å<sup>2</sup> und 33 Å<sup>2</sup> liegt, können Nachbargruppeneffekte simuliert werden, wie sie in kugelförmigen Micellen, aber auch in Liposomen und Doppelschichten<sup>[126]</sup> auftreten. Aus diesen Gründen können bestimmte Starburst-Dendrimere als Mikrodomänen mit kovalenten Bindungen betrachtet werden, die je nach Verträglichkeit der Dendrimeroberfläche mit Wasser entweder normale oder inverse Micellen nachahmen<sup>[164]</sup> (Abb. 47).

Der Vorteil bei Dendrimeren ist, daß die Kopfgruppenzahl durch die Synthese festgelegt wird; bei Micellen ist sie ther-

modynamisch<sup>[126]</sup> bestimmt, z. B. durch die Kopf-zu-Schwanz-Packungsverhältnisse<sup>[127]</sup>.

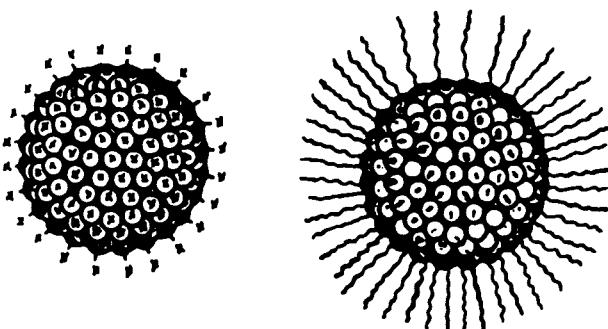


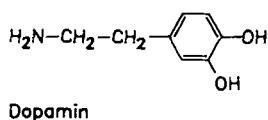
Abb. 47. An der Oberfläche hydrophil (links) und hydrophob (rechts) funktionalisierte Dendrimere (schematisch) als Modelle für reguläre bzw. inverse Micellen.

### 9.2.5. Starburst-Dendrimere als Modelle für Liposomen

Die Möglichkeit, kleine Moleküle, z. B. Dopamin, in den Kanälen von PAMAM-Dendrimeren (vgl. Abschnitt 6.1) zu binden, wurde durch Simulationsrechnungen untersucht.

Dopamin hat grundsätzlich die richtige Größenordnung, ist pharmakologisch bedeutsam, und kann sowohl als Donor

wie auch als Acceptor für Wasserstoffbrückenbindungen fungieren; dies ist für eine bindende Wechselwirkung zu den Carbonyl-, Amid- und Aminogruppen im Innern des Dendrimers vorteilhaft. Für die Behandlung cardiovaskulärer Erkrankungen wäre es sehr vorteilhaft, wenn man Dopamin



selektiv zu peripheren Rezeptoren der Niere bringen könnte, ohne daß Nebenwirkungen hervorgerufen werden, die aufgrund des Vorhandenseins von Dopaminrezeptoren im Zentralnervensystem auftreten; ferner wäre es wichtig, eine konstante Dopaminzufuhr aufrechtzuerhalten.

Ein PAMAM-Dendrimer der Generation 6 sollte 10–20 Moleküle Dopamin aufnehmen können. Bei den Simulationsrechnungen wurde von zehn Gastmolekülen Dopamin in den Kanälen eines PAMAM-Wirts der Generation 6 ausgegangen, wobei zu Beginn die Dendrimermatrix als starrer Körper behandelt wird, während die kleinen Moleküle ihre Positionen in den inneren Bereichen optimieren. Danach werden die Bewegungen von Wirt *und* Gast freigegeben, so daß sich ein Gleichgewichtszustand einstellen kann. Nach 1.5 und 3.0 ps Simulationszeit untersucht man die Umgebung der Heteroatome der zehn Dopaminmoleküle (Abb. 48). Die von den Aminogruppen der Dopaminmole-

Die Abmessungen der PAMAM-Dendrimere in höheren Generationen (Abb. 49) sind so groß, daß die Dopamin/Dendrimer-Komplexe die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr ohne weiteres passieren können.

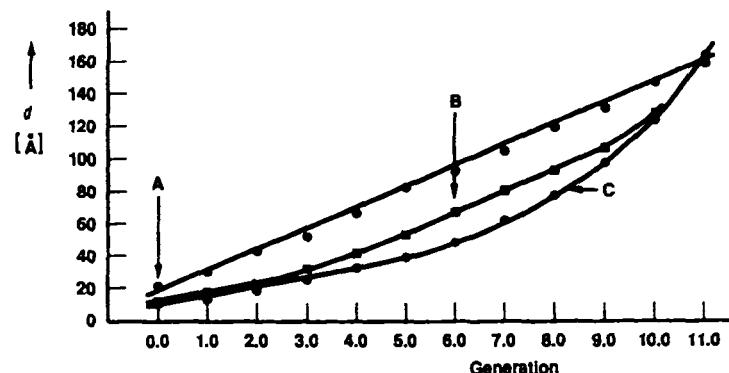


Abb. 49. Auftragung der Durchmesser  $d$  von Starburst-PAMAM-Dendrimeren in Abhängigkeit von der Generationszahl. Durchmesser nach CPK-Modellen mit (C) und ohne (A) Kontraktion sowie durch SEC experimentell ermittelt (B).

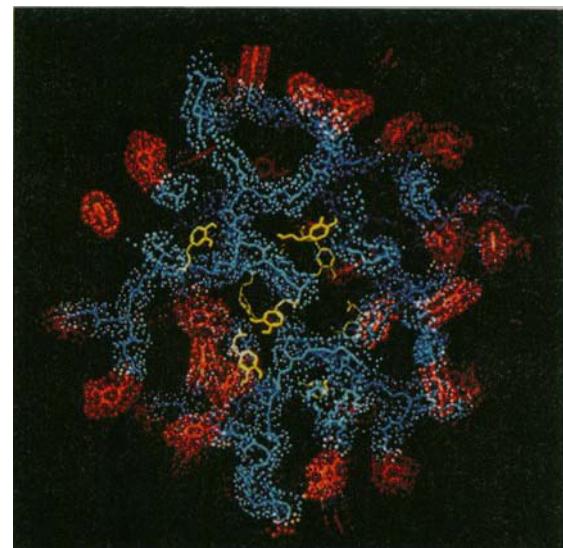


Abb. 48. Schnitt durch eine Computersimulation (POLYGRAF) eines Komplexes zwischen einem mit Brenzcatechin terminal modifizierten Dendrimer (rot = Endgruppen, hellblau = Dendrimerinneres) und Dopamin (gelb).

küle ausgehenden Wechselwirkungen sind zu 75 % Wasserstoffbrückenbindungen mit Gruppen im Innern des Dendrimers. Die verbleibenden 25 % sind Wechselwirkungen mit Lösungsmittelmolekülen. Von den möglichen Wechselwirkungen der OH-Gruppen sind 90 % Wasserstoffbrückenbindungen mit Gruppen im Innern und nur 10 % Wasserstoffbrückenbindungen zu Lösungsmittelmolekülen.

Ein potentieller Vorteil des Arzneimitteltransports durch Dendrimere ist die Möglichkeit, die Dendrimeroberfläche rezeptorkompatibel zu machen. So führt die Addition von Brenzcatechinenheiten an die endständigen Aminogruppen zu dopaminartigen Oberflächeneigenschaften des Dendrimers. Derartig modifizierte Dendrimere sollten von Dopaminrezeptoren erkannt und gebunden werden. Aus dem Dendrimer herausdiffundierende Dopaminmoleküle sollten es dann vom Rezeptor verdrängen. Eine experimentelle Prüfung dieses Konzepts steht noch aus.

#### 9.2.6. Dendrimere mit antigenen Oberflächen

Starburst-Dendrimere können mit monoklonalen Antikörpern verknüpft werden, was für therapeutische und diagnostische Zwecke von besonderem Interesse ist<sup>[128]</sup>.

Vor kurzem berichteten Tam et al.<sup>[129–131]</sup> über die Verwendung von Polylysin-Dendrimeren als Gerüste für antigene Strukturen; auf diese Weise könnten neue, nicht-toxische Impfstoffe gewonnen werden. Charakteristisch für diesen Ansatz ist das Aufspinnen von Polypeptiden auf ein Dendrimergerüst, wodurch sogenannte „Multiple Antigen Peptid (MAP)-Systeme“ entstehen. Die bisher verwendeten Dendrimere sind in Abbildung 50 zusammengestellt. Das oc-

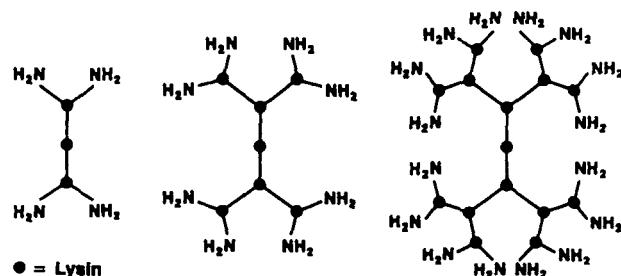


Abb. 50. Zweidimensionale Projektionen von Dendrimerstrukturen, die für den Aufbau von „Multiple Antigen Peptid (MAP)-Systemen“ verwendet wurden.

tamere MAP-System (Abb. 51) ist in Mäusen und Kaninchen hochgradig immunogen, so daß polyclonale und monoklonale Antikörper produziert werden konnten. Gegen

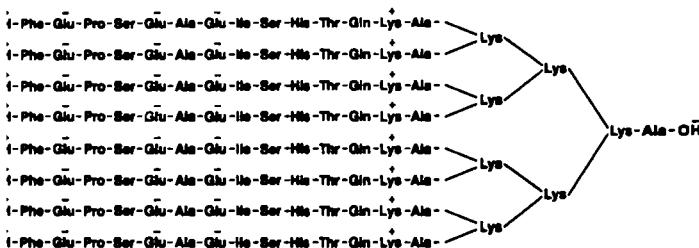


Abb. 51. Ein octameres „Multiple Antigen Peptide(MAP)-System“.

den Lysin-Dendrimerkern wurden keine Antikörper gebildet. Dies deutet darauf hin, daß der Dendrimerkern vollständig von der antigenen Oberfläche bedeckt wird. Ein derartiges Verhalten unterscheidet sich drastisch von dem der normalerweise verwendeten Peptidträger, großen Proteinen, an die wenige antigene Peptide in statistischer Verteilung gebunden sind. Dendrimere welchen Typs und welcher Generation die wirksamsten Träger antigener Strukturen sind, bleibt zu untersuchen.

## 10. Biologische Analogien

### 10.1. Dendrimere als Informationsträger

Bereits 1926 wurden die ersten Organismen von dem amerikanischen Genetiker *H. J. Muller* und anderen als einfache, nackte Gene betrachtet. Mindestens 25 Jahre bevor man die Rolle der DNA entschlüsselte, beschrieb Muller genetisches Material als „... any substance which, in given surroundings—protoplasmic or otherwise – is capable of causing the reproduction of its own specific composition, but which can nevertheless change repeatedly – ‘mutate’ – and yet retain the property of reproducing itself in its various forms.“<sup>[133]</sup> *Cairns-Smith*<sup>[132]</sup> schlug später „anorganische Gene“ auf der Grundlage von Tonen als erste Informationsträger vor, die den Nucleinsäuren und Proteinen vorausgegangen sein sollen.

Vor kurzem zeigte *Dawkins*<sup>[134]</sup>, daß Computersimulationen des Wachstums von verzweigten Strukturen durch ständige Wiederholung gleichartiger Schritte – zweidimensionale Projektionen unserer Dendrimere – benutzt werden können, um viele Prinzipien der Evolution zu demonstrieren. So wurden zum Beispiel Konzepte wie Genexpression, Auslese, Mutation usw. eingeführt, um eine große Zahl von Strukturen zu erzeugen, die er als *biomorph* bezeichnet. Dies legt nahe, daß es eine sehr einfache, abiotische molekulare Ebene für Genreplikation, -transkription und -translation geben könnte, die von der höher entwickelten biologischen Ebene nachgeahmt wird. Zur Erläuterung ist in Abbildung 52 die Entwicklung eukaryotischer Netzwerke schematisch skizziert.

Molekulare Information wird von der Keimbahn-DNA auf die somatische DNA übertragen, von der aus durch Transkription und Translation die Proteinsynthese stattfindet. Eine „durchschnittliche“ Zelle synthetisiert schätzungs-

weise  $10^3$  –  $10^4$  verschiedene Proteine<sup>[135]</sup>, was eine intra- wie auch eine interzelluläre Informationsübertragung (A–C bzw. X–Z in Abb. 52) ermöglicht. Die in der DNA gespeicherte molekulare Information legt Größe, Gestalt und Oberflächeneigenschaften einer Zelle fest. Zweifellos spielt die Information auch bei der interzellulären Kommunikation eine Rolle, durch die die endgültige Struktur, Morphologie, Entwicklung und das Wachstum des biozellulären Netzwerks (Organ, Organismus) festgelegt wird.

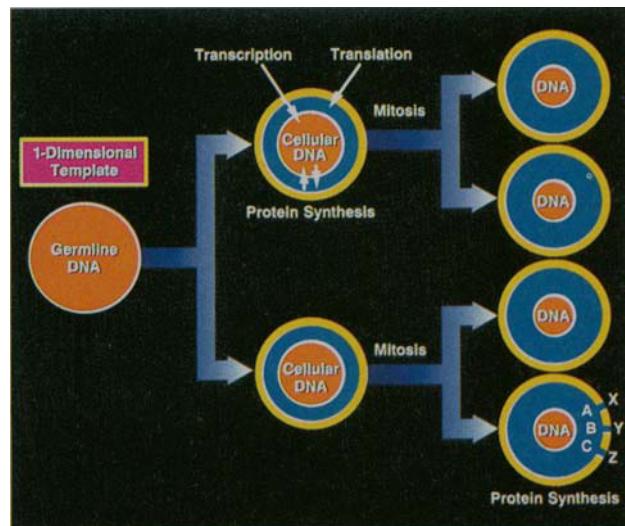


Abb. 52. Die Entwicklung eines biozellulären Netzwerks. Ausgehend von der Keimbahn-DNA, einem eindimensionalen Informationsspeicher, entstehen durch Zellteilung (Mitose) neue Zellen, deren zelluläre DNA durch Transkription und Translation die Proteinsynthese steuert. Die Proteinsynthese ermöglicht den Transfer von Information (A,B,C) an die Zelloberfläche und bestimmt so Größe, Gestalt und Oberflächeneigenschaften (X,Y,Z) der Zellen, was wiederum den Charakter des gesamten zellulären Netzwerks, z. B. eines Organs, prägt.

Von diesen Überlegungen ausgehend soll untersucht werden, wie weit die äußerst primitiven Starburst-Dendrimere biologische Systeme nachahmen können. Das Wachstum der Dendrimerverzweigungsstellen kann bei  $N_b = 2$  als abiotische Entsprechung zur biologischen Zellteilung angesehen werden. Die Fortpflanzung folgt jeweils einem geometrischen Wachstum ( $2^{Gen}$ )<sup>[149]</sup>.

Als Analogon zur Keimbahn-DNA kann bei Dendrimeren der Initiatorkern, z. B.  $\text{NH}_3$ , angesehen werden, von dem aus Transkriptions-, Translations- und Replikations-analoge Vorgänge starten können. Abbildung 53 demonstriert dies am Aufbau eines Starburst-Polyamidoamin-Dendrimers. Unterhalb der einzelnen Wachstumsstufen ist die molekulare Information angegeben, die auf die Dendrimeroberfläche übertragen wird.

Wie bei biologischen Systemen können auch beim Dendrimerwachstum Defektstrukturen entstehen, wenn man X- oder Z-Gruppen einführt, die nicht mehr in der Lage sind, am Fortpflanzungsprozeß teilzunehmen. Ein Verzweigungsdefekt, z. B. ein fehlender Seitenarm, kann eine anomale Verzweigungsstelle bilden. Ähnliche Effekte werden bei der embryonalen Entwicklung in biologischen Systemen beobachtet und können für viele der morphologischen Veränderungen bei Pflanzen<sup>[136]</sup> und Tieren<sup>[137]</sup> verantwortlich gemacht werden.

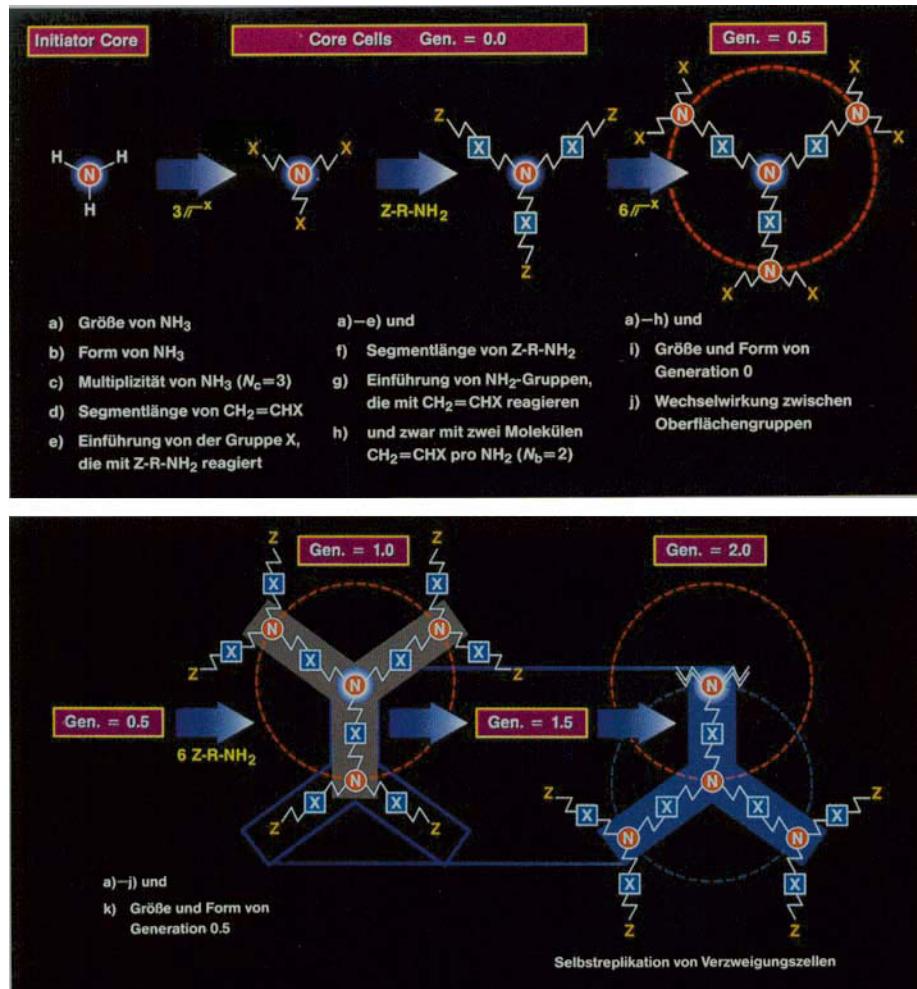


Abb. 53. Die vom Initiatorkern  $\text{NH}_3$  auf die Oberflächen von Starburst-PAMAM-Dendrimeren übertragene molekulare Information in Abhängigkeit von der Generationszahl.

Wir haben gezeigt, daß aus Dendrimer-Fragmenten mit X- oder Z-Gruppen neue Dendrimere erzeugt werden können, die gegenüber idealen Dendrimeren in ihrer Zusammensetzung verändert („mutiert“) sind<sup>[85, 138]</sup>. Orientierende Versuche ergaben, daß die „Kreuzung“ von Dendrimeren mit unterschiedlichen Morphologien (z. B. von Kugeln und Stäbchen oder von unterschiedlich großen Kugeln) zu neuen Strukturen (Informationsmustern) führt, die ihrerseits als „abiotische Gene“ für noch größere Aggregate dienen können<sup>[138]</sup>.

Selbstverständlich ist es sehr gewagt, Vergleiche zwischen derart primitiven abiotischen Strukturen wie den Dendrimeren und den hochentwickelten Organismen der Natur, die in mehreren Milliarden Jahren optimiert wurden, anzustellen. Es steht aber zu hoffen, daß die Dendrimer-Modelle helfen, mehr über die Ursprünge der Evolution zu lernen.

## 10.2. Auf der Suche nach der unimolekularen synthetischen Zelle

Die Kompartimentierung und die Selbstorganisation von Lipiden zu Doppelschichten sind von entscheidender Bedeutung für das Leben. Aus diesem Grund sind in den vergangenen Jahrzehnten erhebliche Anstrengungen gemacht worden, derartige Strukturen und ihre Funktionen nachzuhahmen (Chemie der Membranmodelle), wobei man vor

allem polymolekulare Aggregate studiert hat<sup>[38]</sup>. 1983 formulierte Cram<sup>[139]</sup> das Ziel einer synthetischen unimolekularen Zelle; dabei stellte er die folgenden Fragen:

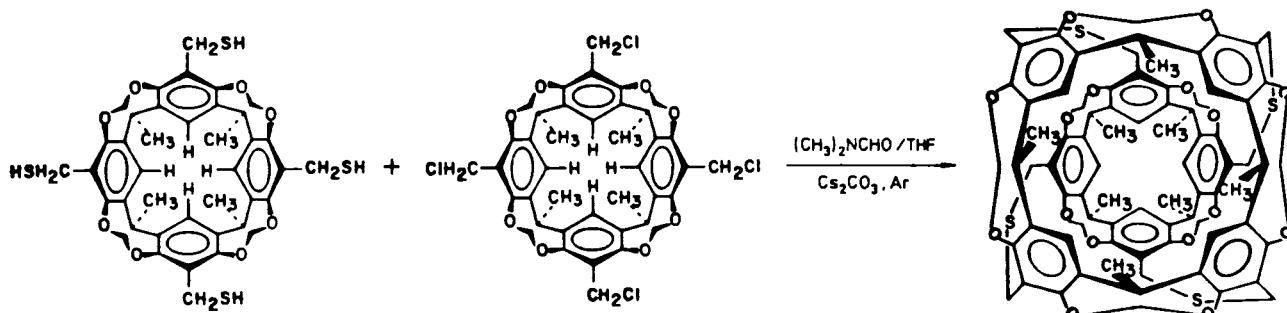
“In other words, can cavitands be made that resemble cells?”

“Can cavitands be prepared with “pores” in their “skins” that allow the entrance and departure of certain guests from their interior, but forbid passage to others?”

“What types of synthetic strategies are required to bring such cavitands to hand and to make their solubility properties manipulable?”

Schon fünf Jahre später hatten Cram et al. die erste unimolekulare synthetische Zelle – ein Carcerand – hergestellt (Schema 8), wobei die kovalente Verknüpfung zweier Cavitand-Modelle der entscheidende Schritt war. Obwohl dieser Prototyp viele der Anforderungen erfüllte, blieben große Probleme, insbesondere die Unlöslichkeit und damit verbundene Trennschwierigkeiten.

Unser Ziel war ähnlich, doch wollten wir unimolekulare synthetische Zellen herstellen, die biologischen Zellen noch mehr ähneln, z. B. in der systematischen Entwicklung einer Substruktur (Cytoskelett). Wir nahmen an, daß ein tridentronales Dendrimer (siehe Abb. 12) bei geeigneten Abmessungen und entsprechender Flexibilität nach einer endlichen Anzahl von Generationen eine geschlossene sphärische Oberfläche bilden würde. Man kann sich eine Vielzahl von



Schema 8. Syntheseschema für Carceranden („unimolekulare synthetische Zellen“).

Oberflächenmodifikationen vorstellen, durch die Eigenschaften biologischer Zellen nachgeahmt würden. Dies kann die Einführung von Gruppen für den Aufbau von Lipidschichten<sup>[164]</sup> oder Doppelschichten ebenso einschließen wie die Bildung von Kanälen oder porösen Bereichen für die reversible Aufnahme von Gastmolekülen<sup>[111]</sup>.

Neuere Erkenntnisse über das Cytoskelett und die Kompartimentierung<sup>[140]</sup> stimulieren uns, unseren Dendrimer-Weg zum Aufbau unimolekularer synthetischer Zellen fortzusetzen.

## 11. Dendrimere als (supramolekulare) Modelle für biomorphe Strukturen und Rezeptoren

In seinem Nobel-Aufsatz schrieb *Lehn*<sup>[9c]</sup>: „Molekulare Chemie, die Chemie der kovalenten Bindung, beschäftigt sich mit den Regeln, die für die Strukturen, die Eigenschaften und die Umwandlungen molekularer Spezies maßgebend sind. Supramolekulare Chemie kann als ‚Chemie jenseits des Moleküls‘ definiert werden. Sie bezieht sich auf organisierte komplexe Einheiten, die aus der Zusammenlagerung von zwei oder mehr chemischen Spezies hervorgehen und durch zwischenmolekulare Kräfte zusammengehalten werden.... Die entstehenden supramolekularen Einheiten bezeichnen wir als Übermoleküle, die ebenso gut definierte Eigenschaften haben wie Moleküle. Man kann sagen: Was für Moleküle Atome und kovalente Bindungen sind, sind für Übermoleküle Moleküle und zwischenmolekulare Kräfte.“

Die zuletzt erwähnte Analogie macht die Relation der Dimensionen ausdrücklich zu einem Bestandteil der Definition von supramolekularer Chemie und von Übermolekülen. Biologische Systeme demonstrieren eindrucksvoll, wie der Raum in supramolekularen Domänen für die molekulare Erkennung, die Informationsübertragung und den Stofftransport genutzt wird. Man kann qualitative Beziehungen zwischen der gespeicherten molekularen Information und der Dimensionalität von Systemen herstellen (siehe Abb. 3 in Abschnitt 2).

Zwei kürzlich erschienene Aufsätze von *Lehn*<sup>[9c]</sup> und *Ringsdorf* et al.<sup>[37]</sup> zeigten, daß die supramolekulare Chemie in zwei große, sich überlappende Gebiete unterteilt ist. Das erste (Kategorie I) befaßt sich mit gut definierten oligomolekularen Spezies, welche aus der Assoziation eines Rezeptors (üblicherweise eines Endorezeptors) mit einem Substrat entstehen, was zum Aufbau von Übermolekülen führt. Das

zweite Gebiet (Kategorie II) ist die Domäne polymolekularer Aggregate, die durch die spontane Assoziation amphiphiler Moleküle entstehen. Sowohl der mikroskopische Aufbau wie auch das makroskopische Verhalten dieser Aggregate, z. B. Micellen, Vesikel, Membranen, Schichten usw., ist wohl definiert. Manche dieser Aggregate, z. B. Liposomen, haben sowohl innere wie auch äußere Oberflächen.

Um die Starburst-Dendrimere im Zusammenhang mit der supramolekularen Chemie zu sehen, möchten wir die oben gegebene Definition erweitern. Untersucht man biologische Hierarchien vom Standpunkt der supramolekularen Chemie, so stößt man zunächst auf eine große Gruppe von Makromolekülen – Enzyme, Strukturproteine, Antikörper etc. –, die kolloidartige Abmessungen und exakt definierte Endo- und Exorezeptorstellen aufweisen. Ihre Strukturen werden durch definierte Sequenzen der Bausteine und durch nichtkovalente Wechselwirkungen (z. B. elektrostatische Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen, van-der-Waals-Wechselwirkungen) bestimmt, die denen in den supramolekularen Aggregaten der Kategorie II ähneln. Diese große Gruppe von Biomakromolekülen betrachten wir als Kategorie III der supramolekularen Chemie. Synthetische Modelle für diese Verbindungen sind die Starburst-Dendrimere. Sie haben auch Merkmale der Kategorie I (z. B. Endorezeptoreigenschaft) und II (z. B. Strukturbildung und Exorezeptoreigenschaft).

In wesentlichen Eigenschaften – Größe, Gestalt, Oberflächenchemie – ähneln Dendrimere den Biomakromolekülen. So hat z. B. ein Starburst-PAMAM-Dendrimer der fünften Generation fast den gleichen Durchmesser (ca. 58 Å) wie Hämoglobin (Abb. 54 oben)<sup>[113]</sup> und zudem eine ähnliche kugelförmige Gestalt.

Starburst-Polyether und -Polyethylenimine sowie -Polyamidoamine in frühen Generationen weisen Oberflächenstrukturen auf, wie sie von Antigenen und Antikörpern bekannt und für die Bildung von Antigen/Antikörper-Komplexen notwendig sind. Nach Arbeiten von *Amit* et al.<sup>[106]</sup> beträgt der Oberflächeninhalt, der bei der Bindung beider Komponenten in solchen supramolekularen Komplexen beteiligt ist, 600–1000 Å<sup>2</sup> (vgl. Abb. 54 unten). Vielleicht spielt auch die Größe eine wichtige Rolle bei der erfolgreichen Verwendung von Dendrimeren als Träger von Antigenfunktionen, wie sie von *Tam* et al. beschrieben wurde<sup>[129–131]</sup>.

Die Dendrimeroberfläche kann theoretisch in Größe und Gestalt, aber auch in Details wie Faltungen und Spalten, so modelliert werden, daß die Dendrimere biologische Exorezeptoren oder Substrate, Inhibitoren oder Cofaktoren

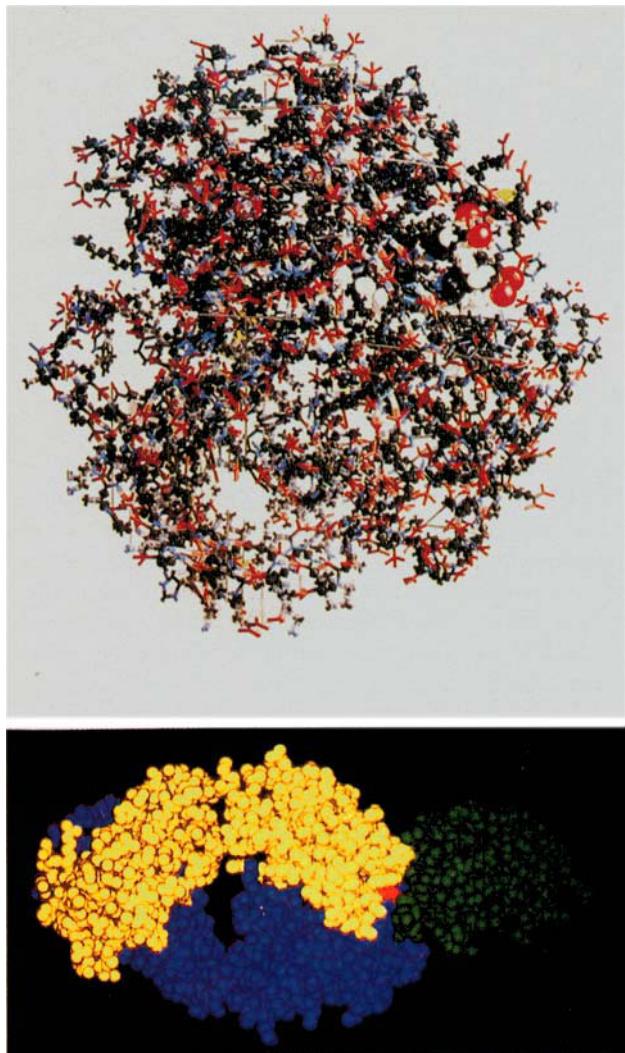


Abb. 54. Oben: Strukturmodell von Hämoglobin (nach [113]). Unten: Strukturmodell eines Antigen/Antikörper-Komplexes. Die H- und L-Kette des Fab-D1.3-Antikörpers sind blau bzw. gelb dargestellt, das Lysozym (Antigen) grün und ein für die Bindung entscheidender L-Glutaminrest rot (nach [106]).

nachahmen. Histone sind Proteine im Zellkern von Pflanzen und Tieren, wo sie reversible Komplexe mit DNA bilden. Die Histonstrukturen (kugel- und zylinderförmig) erinnern an Dendrimere; ihre Abmessungen (40–125 Å) und die Variabilität der Oberflächenladungen legen es nahe, Dendrimere als Träger von DNA in Replikations- und Transkriptionsexperimenten zu benutzen. Ein Überblick über theoretische Aspekte des Umwickelns von Proteinen mit DNA ist vor kurzem veröffentlicht worden<sup>[141]</sup>.

Starburst-Dendrimere ähneln in Größe und Gestalt auch IgM-Antikörpern (Abb. 55 oben), bei denen es sich um Pentamere der aus vier Ketten bestehenden Antikörpergrundstruktur (z. B. vom IgM-Typ) handelt<sup>[142]</sup>. Die hohe Multipizität und die radiale Verteilung ihrer variablen Bereiche (Bindungsstellen) sind zweifellos für ihre sehr hohe Bindungsaffinität gegenüber Mikroorganismen (z. B. Viren) verantwortlich. Ihre Fähigkeit zur Aktivierung von Makrophagen regt an, Starburst-Dendrimere für diesen Zweck zu entwickeln.

Schließlich sei noch erwähnt, daß neuere Arbeiten über die Topologie von zentralen Neuronen bei Säugetieren ergaben,

daß dabei dendritische Strukturen auftreten (Abb. 55 unten)<sup>[143]</sup>, die an ein monodendronales Dendrimer erinnern. Obwohl diese biologischen Strukturen viel größer sind als unsere Dendrimere, so stimulieren sie doch zum Nachdenken über molekulare Computer. Möge das in den zuvor genannten Vergleichen angedeutete Potential von Dendrimeren für die Entwicklung vielfältiger Prozesse, die alle auf molekularer Erkennung beruhen, rasch zu vielen Untersuchungen anregen.

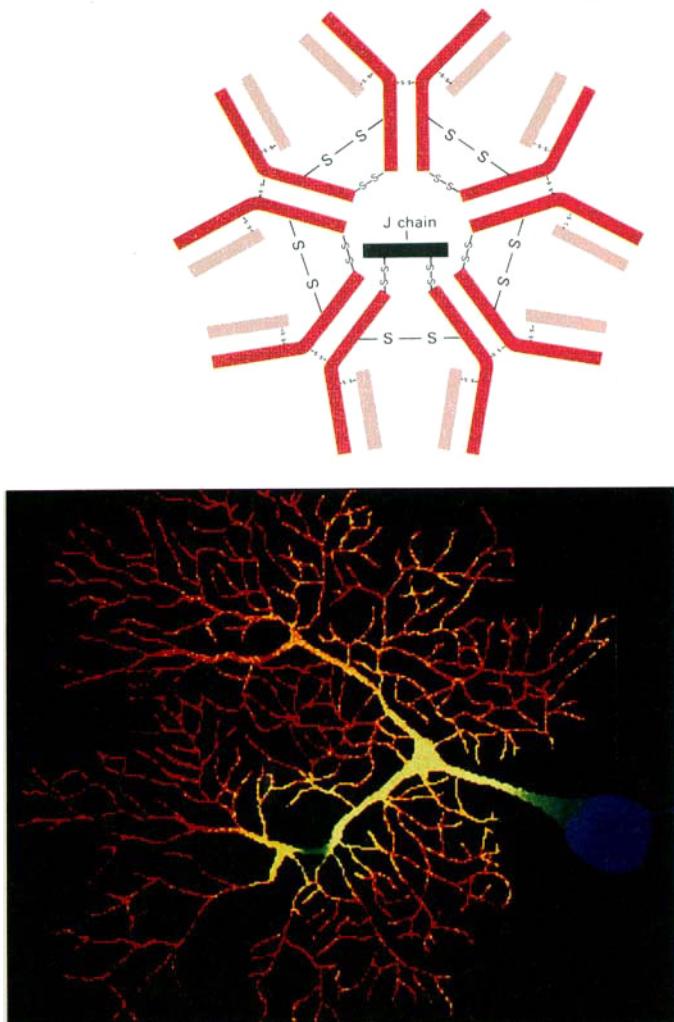


Abb. 55. Oben: Pentamere Struktur eines IgM-Antikörpers (nach [137a]). Unten: Neuronales Netzwerk (nach [143]).

## 12. Nanostrukturen, Nanotechnologie und supramolekulare Funktionseinheiten

In biologischen Systemen sind selbstorganisierende supramolekulare Aggregate ubiquitär. Vertraute Strukturen wie die DNA-Doppelhelix, Proteinhüllen von Viren und zelluläre Lipidmembranen oder auch die Aggregation von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin zu Mikrotubuli sind Beispiele für selbstorganisierende „biologische Nanostrukturen“<sup>[152]</sup>, die spezialisierte Funktionen wahrnehmen. Diese Nanostrukturen sind supramolekulare Funktionseinheiten, bei deren „Einzelteilen“ es sich um molekulare Rezeptoren, Katalysatoren oder Träger- und Transporteinheiten handelt. In der Vergangenheit

wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, Strukturen zu erzeugen, die diese Funktionen nachahmen. Begriffe wie Membranmodelle oder supramolekulare Funktionseinheit wurden in diesem Zusammenhang geprägt. Pionierarbeiten von *Ringsdorf*<sup>[137]</sup>, *Fendler*<sup>[38]</sup>, *Kunitake*<sup>[39]</sup> und anderen<sup>[40, 153]</sup> haben zu einem tieferen Verständnis geführt, wie sich kleine Lipidmoleküle zu Membranen ordnen und wie der Transport durch Membranen funktioniert. Wissenschaftler wie *Lehn*, *Cram*, *Vögtle*, *Breslow*, *Tabushi*, *Diederich*, *Rebek*, *Stoddart* und andere<sup>[154]</sup> haben mit ihren Arbeiten viel zum Verständnis der molekularen Erkennung, Rezeptoren und Katalysatoren beigetragen.

Die Aussage von *Pauling*<sup>[155]</sup>, daß wahrscheinlich makromolekulare Strukturen für die Stabilisierung von Übergangszuständen notwendig sind, war prophetisch, wenn man die Arbeiten von *Lerner* et al.<sup>[144]</sup> und *Schultz* et al.<sup>[145]</sup> betrachtet, die monoklonale Antikörper als Enzyme („Abzyme“) konstruierten. Diese Möglichkeiten makromolekularer Strukturen mögen weitere Bemühungen zur Synthese von Modellverbindungen biologischer Prototypen stimulieren.

Zu den Nanostrukturen gehören auch die von *Newkome* et al.<sup>[177]</sup> beschriebenen hantelförmigen, makromolekularen Dendrimere, die bei der Gel- und Micellenbildung ungewöhnliche Eigenschaften aufweisen. Geringfügige Änderungen in der Struktur dieser Verbindungen können ihr makroskopisches Verhalten drastisch verändern. Vielleicht spielt für diesen Effekt das Verhältnis der Abmessungen von Kopfgruppe und hydrophilem Schwanz – die Morphologie der Tenside –, wie es von *H. Hoffmann* et al.<sup>[156]</sup> und anderen<sup>[126, 127]</sup> beschrieben wurde, eine wichtige Rolle.

Selbstorganisierende Nanostrukturen, die als Helicate bezeichnet werden, sind vor kurzem von *Lehn* et al.<sup>[148]</sup> vorgestellt worden. Oligomere Bipyridinliganden bilden mit Metall-Ionen stäbchenförmige Strukturen, deren Länge nur durch die Molekülmasse des organischen Liganden begrenzt zu sein scheint.

*Lubensky* und *Piscus*<sup>[146]</sup> haben festgestellt, daß Kolloidteilchen sich bis zu einer Größe von 1000 Å wie Atome oder Moleküle verhalten, wenn sie sich zu Ketten, periodischen Gittern und Gebilden mit fraktaler Geometrie zusammenlagern. Solche *mesoskopischen* Systeme haben Eigenschaften, die zwischen denen einzelner Atome und Moleküle einerseits und makroskopischer Materie andererseits liegen. Mesoskopisches Verhalten wurde für Metallcluster<sup>[147]</sup> und Mikrodomänen von Wasser zwischen Lipiddoppelschichten beobachtet, wobei sie sich jeweils wie binäre Systeme verhalten, bei denen die beiden Komponenten die Atome/Moleküle an der Oberfläche und im Innern der mesoskopischen Partikel sind<sup>[3]</sup>.

Unter diesem Gesichtspunkt lassen sich auch unsere kovalent verknüpften Dendrimeraggregate betrachten. Man kann die Dendrimere und ihre Bausteine als Teil einer selbstähnlichen hierarchischen Struktur oder einer unimolekular fraktal um einen Initiatorkern herum angeordneten Struktur betrachten. Modellhaft sei dies am Bild der Kugeln-in-Kugeln demonstriert (vgl. Abb. 56), das bei Atomen beginnt und bis zu makroskopischer Materie fortschreitet. *Mazur* ordnete die Elemente des Periodensystems in ähnlicher Weise durch immer größere übereinander gestapelte Kegel<sup>[157]</sup>.

Erste Ergebnisse<sup>[158]</sup> zeigen, daß durch kovalente Verknüpfung Dendrimere vom mesoskopischen bis in den makroskopischen Bereich (unendliche Netzwerke) entwickelt

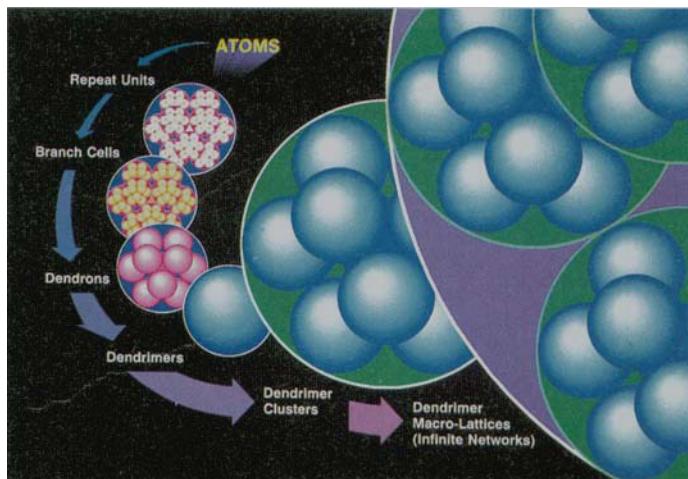


Abb. 56. Der kontinuierliche Übergang von Atomen über Wiederholungseinheiten, Verzweigungsstellen, Dendronen, Dendrimere, Dendrimercluster zu Dendrimermakrogrittern (geordneten unendlichen Netzwerken).

werden können (siehe Abb. 42). Verbrückte Dendrimere bezeichnen wir als Starburst-Polymer.

### 13. Starburst-Dendrimere und -Polymere und ihr Verhältnis zur Makromolekularen Chemie

In den dreißiger Jahren begründete *Staudinger* die Makromolekulare Chemie, indem er zeigte, daß Monomere X—Z kovalent verknüpft werden können, wobei eindimensionale Makromoleküle entstehen, die als statistisch gekräuselte Polymere bezeichnet werden. Ihre gut bekannten Molekülmassenverteilungen ( $M_w/M_n \gg 1$ ) sind das Ergebnis eines weitgehend unkontrollierten Prozesses, der Moleküle erzeugt, die den gesamten Bereich zwischen mikroskopischer und makroskopischer Größe überspannen. Die im mesoskopischen Bereich auftretenden Moleküle werden oft als Oligomere bezeichnet. Diese Chemie gilt vor allem als Ausgangspunkt für die Technologie der thermoplastischen Polymere (vgl. Abb. 57).

Nahezu ein Jahrzehnt später zeigten *Flory* und *Stockmayer*, daß die Polymerisation von Monomeren mit mehreren reaktiven Gruppen mit normalen X—Z-Monomeren zu dreidimensionalen Makromolekülen führt. Da es sich auch hier um unkontrollierte Prozesse handelt, entstehen im allgemeinen wiederum breite Molekülmassenverteilungen. Die Teilchen mesoskopischer Größe bezeichnet man unter anderem als reaktive Kolloide oder Mikrogele. Dieses Gebiet war in den letzten fünf Jahrzehnten Gegenstand intensiver Untersuchungen<sup>[159]</sup>, und seine wirtschaftliche Bedeutung ist mit den Begriffen Duroplaste und Elastomere verknüpft (vgl. Abb. 57).

Die Starburst-Dendrimer-Chemie unterscheidet sich von den zuvor erwähnten klassischen Polymeren, weil sie den systematischen Aufbau dreidimensionaler, geordneter, kovalenter Strukturen (Dendrimere) ermöglicht, die für den Übergang von mikroskopischen zu mesoskopischen Molekülen eine vollständige Kontrolle der kritischen Moleküldesign-Parameter ermöglicht. Die systematische Abfolge Initiator/Monomerwiederholungseinheit → Verzweigungsstellen → Dendronen → Dendrimere läßt einheitlich aufgebaut

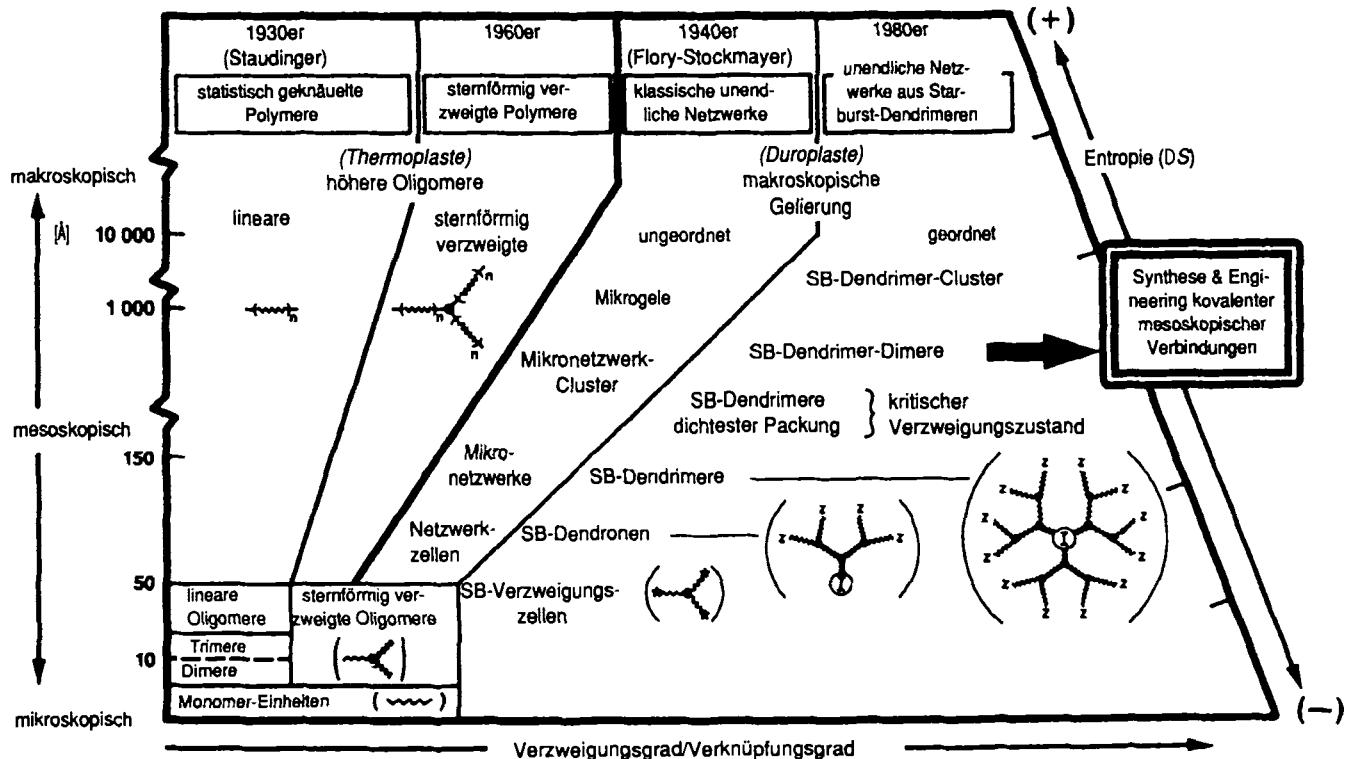


Abb. 57. Entwicklungen in der Makromolekularen Chemie in Abhängigkeit von Verzweigungsgrad (Ausmaß der Verknüpfung), Abmessungen, molekularer Entwicklung, Entropie und Zeit.

mesoskopische Verbindungen entstehen, aus denen sich noch höhere geordnete, kovalente Systeme aufbauen lassen sollten. Abbildung 57 ermöglicht einen Vergleich zwischen unendlichen Netzwerken aus Starburst-Dendrimeren einerseits und klassischen, statistisch geknäuelten sowie unendlichen Netzwerksystemen andererseits jeweils im Hinblick auf Abmessung, Grad der Verzweigung und kovalenten Verknüpfung sowie relative Entropie. Die stärker strukturierten Dendrimere und Dendrimer-Aggregate haben höhere Energien und geringere Entropie als die weniger geordneten klassischen Polymere.

#### 14. Synthese, Engineering und Anwendungen kovalenter mesoskopischer Verbindungen

Bei der Synthese kleiner (und größerer) Moleküle hat die Organische Chemie in den vergangenen 150 Jahren enorme Fortschritte gemacht. Seit den Tagen von *Staudinger*<sup>[16]</sup>, *Flory*<sup>[43]</sup> und *Stockmayer*<sup>[47]</sup> hat sich auch die Makromolekulare Chemie rasch entwickelt und ist zu einem blühenden Zweig der chemischen Forschung und Industrie<sup>[160]</sup> geworden. Zwischen diesen beiden Extrema liegt das mehr oder weniger vernachlässigte Gebiet der kovalenten mesoskopischen Verbindungen (reaktive Oligomere, Telomere, Kolloide, Mikrogele, Latices usw.). Die systematische Entwicklung geordneter kovalenter Strukturen in dieser Region wurde dadurch behindert, daß keine reaktiven Verbindungen zur Verfügung standen, deren Größe, Gestalt, Topologie, Oberflächenchemie und Flexibilität kontrollierbar ist<sup>[166]</sup>. Mit den Starburst-Dendrimeren sind die Voraussetzungen für Fortschritte auf diesem Gebiet geschaffen. Es gibt allerdings

noch Hindernisse, wenn man sie als Bausteine für geordnete, mesoskopische Systeme nutzen will. Man könnte daran denken, kugelförmige Dendrimere in Quadranten unterschiedlicher Funktionalitäten und Reaktivitäten aufzuteilen (Nachahmung tetraedrischer  $sp^3$ -C-Atome im mesoskopischen Bereich; vgl. Abb. 58). Durch Schutzgruppentechni-

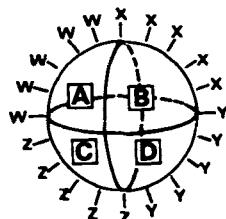


Abb. 58. Differenzierung von Dendrimerquadranten mit unterschiedlichen dendronalen Oberflächenfunktionalitäten (A, B, C, D).

ken oder sterisch induzierte Stöchiometrie sollte dies möglich sein. Wir synthetisieren eine Reihe von Monodendronen mit unterschiedlich maskierten Funktionalitäten am Initiatorkern. Eine Kupplung derartiger Monodendronen mit tetraedrischen differenziert funktionalisierten Ankerreagentien sollte zu Dendrimeren mit unterscheidbaren Quadranten oder Halbkugeln führen. Dendrimere mit unterscheidbaren Halbkugeln könnten durch die Synthese an polymeren Trägern<sup>[161]</sup> ermöglicht werden. Die lineare Verknüpfung derartiger Dendrimere ergäbe Stäbchen, die an biomorphe Strukturen wie F-Actin erinnerten<sup>[162]</sup>.

Die Verknüpfung von Dendrimeren unterschiedlicher Morphologie (z. B. Kugeln und Stäbchen) ergäbe völlig neu-

artige mesoskopische Systeme, die Reaktion von Dendrimeren mit klassischen telechelen Polymeren oder Oligomeren<sup>[150]</sup> neuartige Netzwerke. Eine Funktionalisierung stäbchenförmiger Dendrimere mit hydrophoben Gruppen sollte selbstorganisierende Strukturen („Dendrimermembranen“) entstehen lassen. Biokonjugate aus Dendrimeren und biologisch aktiven Substanzen sollten sich für den zielgerichteten Transport von Therapeutica oder Diagnostica eignen<sup>[163]</sup>. Ein solches „mesoskopisches Engineering“ eröffnet eine Vielzahl von Möglichkeiten für so verschiedene Gebiete wie die Materialwissenschaften und die Medizin.

## 15. Schluß

*A living organism has the astonishing gift of concentrating a stream of order on itself and thus escaping decay into atomic chaos.*

Erwin Schrödinger, 1947

So wie die Natur ständig „Ordnung aus dem Chaos“ schafft, indem sie biologische Informationsmuster (RNA oder DNA) entwickelte, könnte man synthetische Strukturen – abiotische Informationsmuster – in der Materialwissenschaft entwickeln. Ausgehend von einfachen Initiatorketten wäre nach dem Starburst-Dendrimer-Konzept ein kontrollierter Übergang von Atomen zu makroskopischer Materie möglich.

*Ich schreibe der Natur weder Schönheit noch Häßlichkeit, weder Ordnung noch Unordnung zu. Lediglich unsere Vorstellung von den Dingen läßt uns sagen, sie seien schön oder häßlich, geordnet oder ungeordnet.*

Spinoza, 1665

*Wir danken den vielen Kollegen, die wichtige Beiträge zu der hier vorgestellten Arbeit lieferten. Für nützliche Diskussionen danken wir besonders den Professoren P. de Gennes (Collège de France), G. Newkome (University of South Florida), N. Turro (Columbia University), H. Hall (University of Arizona), D. Tirrell (University of Massachusetts), D. Meier (Michigan Molecular Institute) sowie den Drs. D. M. Hedstrand und L. R. Wilson (Dow Chemical Company). Die großzügige Unterstützung für einen der Autoren (D.A.T.) durch das Michigan Molecular Institute und die New Energy and Technology Development Organization (NEDO) des Ministry of International Trade and Industry (MITI) of Japan war eine wichtige Hilfe. Die Computersimulationen wurden durch das Energy Conversion and Utilization Technologies Program des Department of Energy (USA) unterstützt. Die Benutzung der Rechnersysteme erfolgte auf der Grundlage eines Vertrages (Nr. N00014-86-K-0735) mit der Defense Advanced Research Projects Agency, Office of Naval Research, und wurde durch eine Zuwendung (Nr. DMR-94-21119) der Division of Materials Research der National Science Foundation (USA) unterstützt.*

Eingangen am 3. Februar 1989 [A 746]  
Übersetzt von Dipl.-Chem. Horst-Tore Land, Marburg

- [1] J. Swift: *Gullivers Reisen* (Insel Taschenbuch 58), Insel Verlag, Frankfurt am Main 1974.  
[2] a) R. J. Leatherbarrow, A. R. Fersht, *Protein Eng.* 1 (1986) 7; b) J. R. Knowles, *Science (Washington)* 236 (1987) 1252.

- [3] G. Niemitz, P. Marquardt, D. Stauffer, W. Weiss, *Science (Washington)* 242 (1988) 1671.  
[4] E. T. Kaiser, *Angew. Chem.* 100 (1988) 945; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 913; E. T. Kaiser, H. Mihara, G. A. Laforet, J. W. Kelly, L. Walters, M. A. Findels, T. Sasaki, *Science (Washington)* 243 (1989) 187; b) M. Mutter, *Angew. Chem.* 97 (1985) 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 639; M. Mutter, S. Vuilleumier, *ibid.* 101 (1989) 551 bzw. 28 (1989) 535.  
[5] a) H. Kuhn, J. Waser, *Angew. Chem.* 93 (1981) 495; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 500; b) H. Haken: *Erfolgsgeheimnisse der Natur – Synergetik. Die Lehre vom Zusammenwirken*, Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart 1986; c) B. O. Küppers (Hrsg.): *Ordnung aus dem Chaos. Prinzipien der Selbstorganisation und Evolution des Lebens*, Piper, München 1987; d) F. Cramer: *Chaos und Ordnung. Die komplexe Struktur des Lebendigen*, Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart 1988.  
[6] a) M. Eigen, *Naturwissenschaften* 10 (1971) 465; b) M. Eigen, W. Gardiner, P. Schuster, R. Winkler-Oswatitsch in J. M. Smith (Hrsg.): *Evolution Now*, Freeman, New York 1982, S. 11; c) I. Prigogine, *Phys. Today* 25 (1972) Nr. 12, S. 38.  
[7] C. B. Anfinsen, *Science (Washington)* 181 (1973) 223; R. Jaenicke, *Angew. Chem.* 96 (1984) 385; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 96 (1984) 395.  
[8] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 7017; C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem.* 84 (1972) 16; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 16; C. J. Pedersen, *ibid.* 100 (1988) 1053 bzw. 27 (1988) 1029.  
[9] a) J. M. Lehn, *Struct. Bonding (Berlin)* 16 (1973) 1; *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 49; b) P. G. Potvin, J. M. Lehn in R. M. Izatt, J. J. Christensen (Hrsg.): *Synthesis of Macrocycles: The Design of Selective Complexing Agents* (Prog. Macrocyclic Chem. 3), Wiley, New York 1987, S. 167; c) J. M. Lehn, *Angew. Chem.* 100 (1988) 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 89.  
[10] F. Vögtle, E. Weber, *Angew. Chem.* 91 (1979) 813; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 753.  
[11] J. Rebek Jr., *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 258; *Science (Washington)* 235 (1987) 1478; *Angew. Chem.* 102 (1990) Nr. 3; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) Nr. 3.  
[12] a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 8; b) D. J. Cram, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1039; c) *ibid.* 100 (1988) 1041 bzw. 27 (1988) 1009; *Science (Washington)* 240 (1988) 760.  
[13] a) I. Tabushi, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 66; b) C. D. Gutsche, *ibid.* 16 (1983) 161; c) F. Diederich, *Angew. Chem.* 100 (1988) 372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 362.  
[14] a) F. A. Jurnak, A. McPherson (Hrsg.): *Biological Macromolecules and Assemblies*, Wiley, New York 1987; b) J. Kraut, *Science (Washington)* 242 (1988) 533; c) G. M. Whitesides, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* 97 (1985) 617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 617.  
[15] R. F. Doolittle, *Spektrum Wissenschaft* 1985, Nr. 12, S. 78; *Sci. Am.* 253 (1985) Nr. 10, S. 74.  
[16] E. Jostkleigrewe (Hrsg.): *Makromolekulare Chemie – Das Werk Hermann Staudingers in seiner heutigen Bedeutung*, Schnell und Steiner, München 1967.  
[17] H. Morawetz: *Polymers. The Origin and Growth of a Science*, Wiley, Chichester, England 1985.  
[18] a) O. W. Webster, W. R. Hertler, D. Y. Sogah, W. B. Farnham, T. V. Rajan Baba, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5706; b) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1026; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 994.  
[19] a) T. Higashimura, S. Aoshima, M. Sawamoto, *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* 13/14 (1988) 457; b) *ibid.* 13/14 (1988) 513; c) M. Zsuga, R. Faust, J. P. Kennedy, *Polym. Bull.* 21 (1989) 273.  
[20] a) R. B. Merrifield, G. Barany in E. Gross, J. Meienhofer (Hrsg.): *The Peptides. Vol. 2*, Academic Press, New York 1980; b) R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* 97 (1985) 801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 799; c) M. Bodanzky: *Principals of Peptide Synthesis*, Springer, New York 1984; d) M. Bodanzky, A. Bodanzky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer, New York 1984.  
[21] H. G. Khorana in *Nobel Lectures: Physiology or Medicine 1963–1970*, American Elsevier, New York 1973, S. 341, *Angew. Chem.* 81 (1969) 1027.  
[22] Der Begriff Mimikry-Molekül (Englisch: mimetic molecule) wurde geprägt, um die Nachahmung biologischer supramolekularer Strukturen, die durch Selbstorganisation oder die Knüpfung kovalenter Bindungen entstanden sind, zu kennzeichnen.  
[23] N. Turro, *Angew. Chem.* 98 (1986) 872; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 882.  
[24] J. H. Fendler, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 7.  
[25] F. H. Kohnke, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 99 (1987) 941; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 892; siehe auch F. H. Kohnke, J. P. Mathias, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Adv. Mater.* 101 (1989) 1129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. Adv. Mater.* 28 (1989) 1103; *Adv. Mater.* 1 (1989) 275.  
[26] G. Maier, S. Pfriem, U. Schäfer, R. Matusch, *Angew. Chem.* 90 (1978) 552; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 520.  
[27] P. E. Eaton, T. W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 3157.  
[28] a) L. A. Paquette, *Chem. Rev.* 89 (1989) 1051; b) J. P. Melder, R. Pinkos, H. Fritz, H. Prinzbach, *Angew. Chem.* 101 (1989) 314; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 305.

- [29] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem. 101* (1989) 192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 28* (1989) 189; b) D. M. Walba, *Tetrahedron 41* (1985) 3161; c) A. Nickon, E. F. Silversmith: *Organic Chemistry: The Name Game*, Pergamon Press, New York 1987.
- [30] K. J. Niklas, *Sci. Am. 254* (1986) Nr. 3, S. 78.
- [31] a) B. J. West, A. L. Goldberger, *Am. Sci. 75* (1987) 354; b) N. MacDonald: *Trees and Networks in Biological Models*, Wiley, New York 1983.
- [32] D'Arcy W. Thompson: *On Growth and Form*, Cambridge University Press, Cambridge, England 1961.
- [33] J. M. Lehn, *Science (Washington) 227* (1985) 849.
- [34] F. Vögtle, H.-G. Löhr, J. Franke, D. Worsch, *Angew. Chem. 97* (1985) 721; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 24* (1985) 727.
- [35] F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Host Guest Complex Chemistry I-III (Top. Curr. Chem. 98* (1981), 101 (1982), 121 (1984)).
- [36] F. Vögtle, E. Weber (Hrsg.): *Biomimetic and Bioorganic Chemistry I-III (Top. Curr. Chem. 128* (1985), 132 (1986), 136 (1986)).
- [37] H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *Angew. Chem. 100* (1988) 118; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 27* (1988) 113.
- [38] J. H. Fendler: *Membrane Mimetic Chemistry*, Wiley, New York 1982.
- [39] T. Kunitake, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc. 99* (1977) 3860.
- [40] J.-H. Fuhrhop, J. Mathieu, *Angew. Chem. 96* (1984) 124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 23* (1984) 100.
- [41] a) D. Y. Takigawa, D. A. Tirrell, *Macromolecules 18* (1985) 338.
- [42] J. H. Fendler, *Chem. Rev. 87* (1987) 877.
- [43] P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc. 63* (1941) 3083, 3091, 3096.
- [44] P. J. Flory, *Ann. N.Y. Acad. Sci. 57* (1953) Nr. 4, S. 327.
- [45] P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc. 74* (1952) 2718.
- [46] P. J. Flory: *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, USA 1953.
- [47] W. H. Stockmayer, *J. Chem. Phys. 11* (1943) 45; *12* (1944) 125.
- [48] B. Zimm, W. H. Stockmayer, *J. Chem. Phys. 17* (1949) 1301.
- [49] P. J. Flory, J. Rehner, *J. Chem. Phys. 11* (1943) 512.
- [50] W. W. Graessley, *Macromolecules 8* (1975) 185.
- [51] W. W. Graessley, *Macromolecules 8* (1975) 865.
- [52] a) M. Gordon, G. N. Malcolm, *Proc. R. Soc. (London) A 295* (1966) 29; b) M. Gordon, S. B. Ross-Murphy, *Pure Appl. Chem. 43* (1975) 1; c) M. Gordon, G. R. Dobson, *J. Chem. Phys. 43* (1975) 705; d) K. Dusek, *Makromol. Chem. Suppl. 2* (1979) 35; e) W. Burchard, *Adv. Polym. Sci. 48* (1988) 1.
- [53] I. J. Good, *Proc. Cambridge Phil. Soc. 45* (1948) 360; *Proc. R. Soc. (London) A 263* (1963) 54.
- [54] H. K. Hall, Jr., D. W. Polls, *Polym. Bull. 17* (1987) 409.
- [55] a) R. A. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc. 54* (1932) 1513; b) W. H. Hunter, G. H. Woollett, *ibid. 43* (1921) 135.
- [56] Nach C. O. Beckman, *Ann. N.Y. Acad. Sci. 57* (1953) 384.
- [57] S. Erlander, D. French, *J. Polym. Sci. 20* (1956) 7.
- [58] a) W. Burchard, *Macromolecules 5* (1972) 604; b) W. Burchard, I. Krantz, B. Pfannemüller, *Makromol. Chem. 150* (1971) 63.
- [59] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis 1978*, 155.
- [60] D. A. Tomalia, *Int. Polym. Conf.*, August 1984, Kyoto, Japan.
- [61] D. A. Tomalia, *6th Biennial Carl S. Marvel Symp.*, 19. März 1985, Tucson, AZ, USA.
- [62] D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J. (Tokyo) 17* (1985) 117.
- [63] D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules 19* (1986) 2466.
- [64] D. A. Tomalia, V. Berry, M. Hall, D. M. Hedstrand, *Macromolecules 20* (1987) 1164.
- [65] H. Hall, A. Padias, R. McConnell, D. A. Tomalia, *J. Org. Chem. 52* (1987) 5305.
- [66] D. A. Tomalia, J. R. Dewald, US-Pat. 4 507 466 (1985); US-Pat. 4 558 120 (1985); US-Pat. 4 568 737 (1986); US-Pat. 4 587 329 (1986); US-Pat. 4 631 337 (1986); US-Pat. 4 694 064 (1987); US-Pat. 4 713 975 (1987); US-Pat. 4 737 550 (1988).
- [67] D. A. Tomalia, M. Hall, D. M. Hedstrand, *J. Am. Chem. Soc. 109* (1987) 1601.
- [68] P. G. de Gennes, H. J. Hervet, *Phys. Lett. (Paris) 44* (1983) 351.
- [69] D. A. Tomalia, 1987er Bürgenstock Conf., 3. Mai 1987, Bürgenstock, Schweiz. Siehe *Nachr. Chem. Tech. Lab. 35* (1987) 693.
- [70] a) Dieser Begriff wurde unter Beachtung ihres verzweigten (dendritisch = verzweigt) und oligomeren Charakters geprägt. b) Das System zur Numerierung der Dendrimergenerationen in früheren Arbeiten [62–64, 67, 111] bezeichnete die erste sternförmig verzweigte Struktur, die sich vom Initiatorkern ableitet, als Generation 1. Das in diesem Beitrag verwendete Numerierungssystem, in dem die erste sternförmig verzweigte Struktur als Generation 0 gekennzeichnet wird, ist zu bevorzugen, da es in Übereinstimmung mit dem geometrischen Wachstum steht (vgl. Abschnitt 4.2.1). c) R. E. Merrifield, H. E. Simmons (Hrsg.): *Topological Methods in Chemistry*, Wiley, New York 1989.
- [71] D. Cram, *Science (Washington) 238* (1987) 612.
- [72] M. Maciejewski, *J. Macromol. Sci. Chem. A17* (1982) 689.
- [73] R. G. Denkewalter, J. F. Kolc, W. J. Lukasavage, US-Pat. 4 410 688 (1983); *Chem. Abstr. 100* (1984) 103907p.
- [74] a) S. M. Aharoni, C. R. Crosby III, E. K. Walsh, *Macromolecules 15* (1982) 1093; b) S. M. Aharoni, N. S. Murthym, *Polym. Commun. 24* (1983) 132.
- [75] G. R. Newkome, Z.-q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem. 50* (1985) 2003.
- [76] G. R. Newkome, Z.-q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, P. S. Russo, M. J. Saunders, *J. Am. Chem. Soc. 108* (1986) 849.
- [77] G. R. Newkome, G. R. Baker, M. J. Saunders, P. S. Russo, V. K. Gupta, Z.-q. Yao, J. E. Miller, K. Bouillion, *J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986*, 752.
- [78] G. Cantor: *Contributions to Transfinite Numbers*, Dover Press, London 1915.
- [79] J. Gleick: *Chaos: Making a New Science*, Viking Penguin, New York 1987, S. 99.
- [80] B. B. Mandelbrot: *Fractals: Form, Chance and Dimensions*, W. H. Freeman, New York 1977; *The Fractal Geometry of Nature*, W. H. Freeman, New York 1982.
- [81] B. H. Kaye: *A Random Walk Through Fractal Dimensions*, VCH Verlagsgesellschaft/VCH Publishers, Weinheim/New York 1989.
- [82] Siehe auch Beitrag in diesem Heft: A. Blumen, H. Schnöller, *Angew. Chem. 102* (1990) 158; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 29* (1990) Nr. 2.
- [83] A. Cheetham, K. McCormick (Smithsonian Institution, Washington, D.C., USA), persönliche Mitteilung.
- [84] M. Lewis, D. C. Rees, *Science (Washington) 230* (1985) 1163.
- [85] P. B. Smith, S. J. Martin, M. J. Hall, D. A. Tomalia in J. Mitchell, Jr. (Hrsg.): *Applied Polymer Analysis and Characterization*, Hanser, München/New York 1987, S. 357.
- [86] F. M. Menger, *Top. Curr. Chem. 136* (1986) 1.
- [87] D. A. Tomalia, P. Kirchhoff, D. Downing, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [88] O. C. Dermer, G. E. Ham: *Ethyleneimine and Other Aziridines*, Academic Press, New York 1969.
- [89] D. A. Tomalia, G. Killat („Alkyleneimine Polymers“) in *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, 2. Aufl., Vol. 1, Wiley, New York 1985.
- [90] D. M. Hedstrand, P. Meister, D. A. Tomalia, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [91] A. Bashir-Hashemi, H. Hart, D. L. Ward, *J. Am. Chem. Soc. 108* (1986) 6675.
- [92] H. Hart, A. Bashir-Hashemi, J. Luo, M. Meador, *Tetrahedron 42* (1986) 1641.
- [93] H. Hart, persönliche Mitteilung.
- [94] A. Padias, H. Hall, D. A. Tomalia, *Polym. Prep. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem. 30* (1989) 119.
- [95] M. N. Bochkarev, *Organomet. Chem. (USSR) 1* (1988) 195.
- [96] Y. H. Kim, O. W. Webster, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem. 29* (1988) 310.
- [97] a) S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, Jr., P. Weiner, *J. Am. Chem. Soc. 106* (1984) 765; b) POLYGRAF ist ein interaktives Kraftfeld- und Graphikprogramm der Firma Molecular Simulations Inc., Pasadena, CA, USA. Alle Simulationen wurden auf DEC-Vax-8650- und auf Alliant-FX8/8-Rechnern durchgeführt und auf Evans & Sutherland-PS330 und -PS390 Graphiksystemen dargestellt.
- [98] F. M. Richards, *Annu. Rev. Biophys. 6* (1977) 151.
- [99] J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla, *QCPE Program No. 554*, Quantum Chemistry Program Exchange Center, Bloomington, IN, USA.
- [100] D. A. Tomalia, S. Edwards, D. M. Hedstrand, P. Meister, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [101] L. R. Wilson, D. A. Tomalia, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem. 30* (1989) 115.
- [102] a) D. Meltzer, D. A. Tirrell, unveröffentlichte Ergebnisse; b) P. Smith, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [103] R. D. Hester, P. H. Mitchell, *J. Polym. Sci. Chem. Ed. 18* (1980) 1729.
- [104] C. Milstein, *Angew. Chem. 97* (1985) 819; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 24* (1985) 816.
- [105] A. Burnens, S. Demotz, G. Corradin, H. Binz, H. R. Bosshard, *Science (Washington) 235* (1987) 780.
- [106] A. G. Amit, R. A. Mariuzza, S. E. V. Phillips, R. J. Poljak, *Science (Washington) 233* (1986) 747.
- [107] M. Lewis, D. C. Rees, *Science (Washington) 230* (1985) 1163.
- [108] J. F. Leszczynski, G. D. Rose, *Science (Washington) 234* (1986) 849.
- [109] a) M. Daoud, J. P. Cotton, *J. Phys. (Paris) 43* (1982) 531; b) T. M. Birshtein, E. B. Zhulina, *Polymer 25* (1984) 1453.
- [110] A. Miyake, K. F. Freed, *Macromolecules 16* (1983) 1228.
- [111] A. M. Naylor, W. A. Goddard III, G. Keifer, D. A. Tomalia, *J. Am. Chem. Soc. 111* (1989) 2339.
- [112] a) S. S. Kurtz, Jr., A. L. Ward, *J. Franklin Inst. 222* (1936) 563; *ibid. 224* (1937) 583, 697; b) A. L. Ward, S. S. Kurtz, Jr., W. H. Fuleviler in A. E. Dunstan, A. W. Nash, B. T. Brooks, N. T. Tizard (Hrsg.): *Science of Petroleum*, Vol. 2, Oxford University Press, London 1938, S. 1172; c) S. S. Kurtz, Jr., A. Sankin in A. Farkas (Hrsg.): *Physical Chemistry of Hydrocarbons*, Vol. 2, Academic Press, New York 1953.
- [113] L. Stryer: *Biochemistry*, 2. Aufl., W. H. Freeman, New York 1981, S. 724.
- [114] J. W. Erickson, A. M. Silva, M. R. N. Muthy, I. Fita, M. G. Rossman, *Science (Washington) 229* (1985) 625.
- [115] F. M. Brodsky, *Science (Washington) 242* (1988) 1396.
- [116] Es ist bekannt, daß klassische Teilchensysteme mit ausschließlich ab-

- stoßenden Wechselwirkungen bei extrem hoher Dichte in einer geordneten, kristallartigen Phase einfrieren. Siehe a) M. Ross, *Contemp. Phys.* 12 (1971) 333; b) M. N. V. Temperleg, J. S. Rowlinson, G. S. Rushbrooke (Hrsg.): *Physics of Simple Liquids*, North-Holland, Amsterdam 1968.
- [117] R. Kopelman, *Science (Washington)* 241 (1988) 1620.
- [118] S. E. Friberg, M. Podzimek, D. M. Hedstrand, D. A. Tomalia, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 164 (1988) 157.
- [119] F. Vögtle, E. Weber, *Angew. Chem.* 86 (1974) 896; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 814.
- [120] C. J. Suckling, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 661.
- [121] Siehe [86], dort besonderes Kapitel 2-4.
- [122] H. Sigel, R. B. Martin, *Chem. Rev.* 82 (1982) 385.
- [123] B. Helmer, D. A. Tomalia, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [124] D. S. Edwards, C. W. Jung, D. A. Tomalia, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [125] I. A. Tomlinson, M. J. Fazio, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [126] C. Tanford: *The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes*, 2. Aufl., Wiley-Interscience, New York 1980.
- [127] D. J. Mitchell, B. W. Ninham, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2* 1981, 601.
- [128] D. A. Tomalia, D. A. Kaplan, J. W. Kruper, R. C. Cheng, I. A. Tomlinson, M. J. Fazio, D. M. Hedstrand: *PCI Int. Appl. WO8801*, 178; *Chem. Abstr.* 110 (1989) 160378x.
- [129] J. P. Tam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988) 5409.
- [130] K. J. Chang, W. Pugh, S. G. Blanchard, J. McDermed, J. P. Tam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988) 4929.
- [131] D. N. Posnett, H. McGrath, J. P. Tam, *J. Biol. Chem.* 264 (1988) 1719.
- [132] A. G. Cairns-Smith, *Sci. Am.* 253 (1985) Nr. 6, S. 90; *Spektrum Wiss.* 1985, Nr. 8, S. 82.
- [133] Nach A. G. Cairns-Smith: *Genetic Takeover and the Mineral Origins of Life*, Cambridge University Press, Cambridge, England 1982.
- [134] R. Dawkins, *New Scientist* 25 (1986) 24.
- [135] K. Verner, G. Shatz, *Science (Washington)* 241 (1988) 1307.
- [136] W. J. Gehring, *Sci. Am.* 253 (1985) Nr. 10, S. 153; D. R. Kaplan, *ibid.* 249 (1983) Nr. X, S. 98.
- [137] a) J. Darnell, H. Lodish, D. Baltimore: *Molecular Cell Biology*, Scientific American Books, New York 1986, Kap. 22, S. 987ff.; b) I. G. David, T. D. Sargent, *Science (Washington)* 240 (1986) 1443.
- [138] D. A. Tomalia et al., unveröffentlichte Ergebnisse.
- [139] D. J. Cram, *Science (Washington)* 219 (1983) 1177.
- [140] J. L. Marx, *Science (Washington)* 222 (1983) 1109.
- [141] J. H. White, N. R. Cozzarelli, W. R. Bauer, *Science (Washington)* 241 (1988) 323.
- [142] Siehe [137a], S. 1086.
- [143] D. W. Tank, M. Sugimori, J. A. Connor, R. R. Llinás, *Science (Washington)* 242 (1988) 773.
- [144] R. A. Lerner, K. D. Janda, D. Schloeder, S. J. Benkovic, *Science (Washington)* 241 (1988) 323.
- [145] Übersicht: P. G. Schultz, *Angew. Chem. 101* (1989) 1336; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1283.
- [146] T. C. Lubensky, P. A. Pincus, *Phys. Today* 37 (1984) Nr. 10, S. 44.
- [147] T. P. Martin, *Angew. Chem.* 98 (1986) 197; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1988) 197.
- [148] J. M. Lehn, A. Rigault, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1121; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1095; zit. Lit.
- [149] Ein sphäroidisches Wachstum eines bösartigen Tumors wird auf diese Weise analysiert und weist erhebliche Ähnlichkeiten zu kugelförmigen Dendrimeren auf. Vergleiche: W. Ducting, T. Vogelsanger, *Bio Systems* 18 (1985) 79; R. M. Sutherland, *Science (Washington)* 240 (1988) 177.
- [150] E. J. Goethals (Hrsg.): *Telechelic Polymers: Synthesis and Applications*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1989.
- [151] a) A. Halperin, *Macromolecules* 20 (1987) 2943; b) C. Marques, J. F. Joanny, L. Leibler, *ibid.* 21 (1988) 1051; c) A. Halperin, *ibid.* 22 (1989) 3806.
- [152] Siehe [137a], S. 774ff.
- [153] J.-H. Fuhrhop, H.-H. David, J. Mathieu, U. Liman, H.-J. Winter, E. Boekema, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1785.
- [154] a) C. D. Gutsche, L.-G. Lin, *Tetrahedron* 42 (1986) 1633; b) E. T. Jarvi, H. W. Whitlock, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7196.
- [155] L. Pauling, *Chem. Eng. News* 24 (1946) 1375; *Am. Sci.* 36 (1948) 51.
- [156] H. Hoffmann, G. Ebert, *Angew. Chem.* 100 (1988) 933; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 902.
- [157] E. G. Mazur: *Graphic Representations of the Periodic System During One Hundred Years*, 2. Aufl., The University of Alabama Press, AL, USA 1974; I. Hargittai, M. Hargittai: *Symmetry Through the Eyes of a Chemist*, VCH, Weinheim/New York 1986, S. 5f.
- [158] D. A. Tomalia, D. M. Hedstrand, L. R. Wilson in *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, 2. Aufl., im Druck.
- [159] A. A. Berlin, N. G. Matveyeva, *J. Polym. Sci. Macromol. Rev.* 12 (1977) 1; 15 (1980) 107.
- [160] P. J. Flory, *Br. Polym. J.* 17 (1985) 96.
- [161] P. Hodge, D. C. Sherrington (Hrsg.): *Polymer Supported Reactions in Organic Synthesis*, Wiley, New York 1980.
- [162] Siehe [137a], S. 816f.
- [163] S. Borman, *Chem. Eng. News* 67 (1989) Nr. 15 (10. April 1989), S. 25.
- [164] An die Oberfläche anionisch funktionalisierter Dendrimere sind kationische oberflächenaktive Verbindungen angelagert worden: N. J. Turro, G. Caminati, D. A. Tomalia, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [165] J. P. Crutchfield, J. D. Farmer, N. H. Packard, R. S. Shaw, *Sci. Am.* 255 (1986) Nr. 1, S. 46.
- [166] Die Synthese künstlicher Proteine nach M. Mutter [4b] kann als erster Schritt in diese Richtung angesehen werden.
- [167] a) E. Raphael, *C.R. Acad. Sci. Paris* 307 (1988) 12; b) C. Casagrande, M. Veyssie, *ibid.* 306 (1988) 1423.