

gleich der $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ -, IR- und Massenspektren und der chromatographischen Eigenschaften des synthetischen Halichlorins mit einer Probe des Naturstoffs, die uns von Professor Uemura zur Verfügung gestellt wurde, bewies deren Identität.^[16] Der Drehwert der synthetischen Verbindung ($[\alpha]_D^{25} = +234.9, c = 1.04$ in MeOH) stimmt mit dem für den Naturstoff angegebenen ($[\alpha]_D = +240.7, c = 0.54$ in MeOH) ebenfalls gut überein. Angesichts der Eindeutigkeit der Konfiguration des von uns hergestellten Halichlorins besteht damit kein Zweifel mehr an der Richtigkeit der Absolutkonfiguration von Halichlorin **1**.

Zu den Schlüsselreaktionen unserer Totalsynthese gehörte die Suzuki-Michael-Sequenz (**7** → **10**), die Claisen-Mannich-Sequenz (**10** → **11**) und die neuartige Umsetzung von **13** zu **18**, die eine $\text{Zr} \rightarrow \text{Zn}$ -Transmetallierung einschließt. Die Anwendbarkeit unserer Strategie auf die Synthese von Pinnasäure wird zur Zeit geprüft. Das Hauptgewicht des Halichlorin-Projektes liegt jetzt jedoch auf der weiteren Untersuchung der in der Einleitung genannten biologischen Fragestellungen, wobei das aus unserer effizienten Totalsynthese stammende Material eingesetzt werden soll.

Eingegangen am 19. August 1999 [Z13903]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3542–3545

Stichwörter: Alkaloide · C-C-Kupplungen · Naturstoffe · Totalsynthesen

- [1] a) A. N. Barclay, M. H. Brown, S. K. A. Law, A. J. McKnight, M. G. Tomlinson, P. A. Van der Merwe, *The Leucocyte Antigen Facts Book*, Academic Press, Oxford, **1997**; b) C. A. Foster, *J. Allergy Clin. Immunol.* **1996**, S272; c) T. A. Springer, *Cell* **1994**, *76*, 301; d) T. M. Carlos, J. K. Harlan, *Blood* **1994**, *84*, 2068.
- [2] a) M. Kuramoto, C. Tong, K. Yamada, T. Chiba, Y. Hayashi, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867; b) H. Arimoto, I. Hayakawa, M. Kuramoto, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 861.
- [3] T. Chou, M. Kuramoto, Y. Onati, K. Yamada, M. Shikano, K. Yazawa, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3871.
- [4] Präparative Ansätze zur Synthese von Halichlorin und Pinnasäure: a) S. P. Keen, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6739; b) H. Arimoto, S. Asano, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3583; c) S. Lee, Z. Zhao, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 681.
- [5] D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6513.
- [6] a) J. A. Ragan, M. C. Claffey, *Heterocycles* **1995**, *41*, 57; b) M. D. Ennis, R. L. Hoffman, N. B. Ghazal, D. W. Old, P. A. Mooney, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5813; für eine Übersicht über die Chemie bicyclischer Lactame siehe: c) A. I. Meyers, G. P. Brengel, *Chem. Commun.* **1997**, *1*; d) D. Romo, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503.
- [7] Für eine umfassende Übersicht über die Suzuki-Reaktion siehe: a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. Neuere Beispiele der $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Suzuki-Kupplung: b) A. Balog, C. Harris, K. Savin, K.-G. Zhang, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2675; c) B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6818; d) M. Sasaki, H. Fuwa, M. Inoue, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9027; e) A. Fürstner, I. Konetzki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3072; f) M. Ohba, N. Kawase, T. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8250; g) C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014.
- [8] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, 639.
- [9] Für ein Phosphonat, das die Einheit C15–C21 von Halichlorin umfaßt, siehe Lit. [4a].
- [10] a) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997; b) M. Rao, M. A. McGuigan, X. Zhang, Z. Shaked, W. A. Kinney, M. Bulliard, B. Laboue, N. E. Lee, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4541; c) D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11054.

- [11] a) P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6454; b) P. Wipf, P. D. G. Coish, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5073; c) P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197.
- [12] a) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833; b) K. Soai, K. Takahashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1257; c) C. Dreisbach, G. Wischnewski, U. Kragl, C. Wandrey, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 875.
- [13] a) D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073; b) A. B. Jones, A. Villalobos, R. G. Linde, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2786.
- [14] a) W. Zhang, M. J. Robins, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1177; b) J. D. White, J. C. Amedio, S. Gut, S. Ohira, L. R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2270.
- [15] a) E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394; b) A. E. Weber, M. G. Steiner, P. A. Krieter, A. E. Coletti, J. R. Tata, T. A. Halgren, R. G. Ball, J. J. Doyle, T. W. Schorn, R. A. Stearns, R. R. Miller, P. K. S. Siegl, W. J. Greenlee, A. A. Patchett, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3755.
- [16] Wir danken Professor D. Uemura und Dr. H. Arimoto auch für die Bereitstellung der Spektren von Halichlorin und seinem Methanolyse-Produkt.

Molekulare Nanokapseln auf der Basis von amphiphilen hyperverzweigten Polyglycerinen

Alexander Sunder, Michael Krämer, Ralf Hanselmann, Rolf Mülhaupt und Holger Frey*

Für Dendrimere wurden in den letzten Jahren sehr ungewöhnliche Eigenschaften gefunden,^[1] etwa der topologische Einschluß von verschiedenartigen Gastmolekülen^[2] sowie für Dendrimere mit amphiphiler Kern-Schale-Struktur micellartige Eigenschaften, die zum Bild der „unimolekularen Micelle“ geführt haben.^[3] Allerdings werden bei den meisten in diesem Zusammenhang beschriebenen Systemen aufgrund ihres amphiphilen Charakters in Lösung Aggregate gebildet.^[4] Amphiphile Makromoleküle mit Kern-Schale-Struktur, die keine Aggregation in Lösung zeigen, haben ein attraktives Anwendungspotential als Phasentransfer-Reagentien sowohl in polaren^[5, 6] als auch unpolaren Medien.^[7, 8] Diese Solubilisierung von Gastmolekülen wird als eine einzigartige Eigenschaft der strukturell perfekten, aber aufwendig hergestellten Dendrimere angesehen. Die kompakte Dendrimer-topologie erscheint daher vielversprechend für kontrollierte Freisetzung^[9] sowie für die Herstellung chemischer Nanoreaktoren.^[10]

Hyperverzweigte Polymere (herstellbar in einem Reaktionsschritt aus Monomeren mit AB_m -Struktur und damit im Unterschied zu Dendrimeren statistisch verzweigt) werden aufgrund ihrer breiten Verteilung als wenig definiert angesehen,^[11] was auf die bisher allgemein verwendete Stufen-

[*] Priv.-Doz. Dr. H. Frey,* Dipl.-Chem. A. Sunder, M. Krämer, Dr. R. Hanselmann, Prof. Dr. R. Mülhaupt
Institut für Makromolekulare Chemie
Hermann-Staudinger-Haus und Freiburger Materialforschungszentrum (FMF) der Universität
Stefan-Meier-Straße 21/31, D-79104 Freiburg
Fax: (+49) 761-203-4709
E-mail: holfrey@fmf.uni-freiburg.de

wachstumsstrategie bei der Synthese zurückzuführen ist. Des Weiteren zeigen hyperverzweigte Polymere eine statistische Verteilung ihrer funktionellen Gruppen über die gesamte globuläre Struktur. Vor kurzem berichteten wir über die erste kontrollierte, auf einem Kettenmechanismus basierende Synthese von hyperverzweigten Polymeren auf der Grundlage der anionischen Ringöffnungs-Verzweigungs-Polymerisation (ROMBP) von Glycidol.^[12] Die erhaltenen Polyglycerine können hinsichtlich ihrer Kernfunktionalität und ihres Molekulargewichts über das eingesetzte Monomer/Initiator-Verhältnis maßgeschneidert werden. Aufgrund des quasi-lebenden Polymerisationsmechanismus zeigen diese hochflexiblen aliphatischen Polyetherpolyole eine bislang unerreichte enge Polydispersität ($M_w/M_n < 1.5$, meist < 1.3).

Bisher wurden nur sehr wenige amphiphile hyperverzweigte Strukturen beschrieben.^[13, 14] Hier berichten wir über die Verwendung von hyperverzweigten Polyglycerinen zur Herstellung amphiphiler „molekularer Nanokapseln“ für hydrophile Gastmoleküle. Anders als bei Dendrimeren sind die Hydroxygruppen im Polyglycerin über das gesamte Gerüst verteilt. Wenn ein bestimmter Anteil (43–93 %) dieser Hydroxygruppen mit hydrophoben Alkylketten funktionalisiert wird, so bleibt die innere Sphäre des Moleküls aufgrund der restlichen Hydroxygruppen stark hydrophil (Abbildung 1). Die hohe Flexibilität der Polyetherstruktur sollte eine Anordnung der Hydroxygruppen in der Weise ermöglichen, daß sich eine solvatisierende Umgebung für polare Gastmoleküle in apolaren Lösungsmitteln ergibt.

Die Polyglycerine mit apolarer Hülle wurden durch eine einfache Zweistufenreaktion erhalten. Nach dem bereits beschriebenen Verfahren wurde im ersten Schritt Glycidol in Gegenwart von Trimethylolpropan als trifunktionelles Initiator anionisch polymerisiert.^[12] Im zweiten Schritt wurden die erhaltenen Polyetherpolyole durch Umsetzung mit verschiedenen Fettsäurechloriden partiell verestert (Schema 1).^[15]

Für die vorliegende Arbeit wurden zwei Polyglycerine mit Molekulargewichten von 1800 und 6300 bei Polydispersitäten (M_w/M_n) von 1.2 bzw. 1.5 verwendet. Als Derivate wurden vier partiell veresterte Polyole hergestellt, in denen sowohl der Substitutionsgrad (α) als auch die Länge der Alkylketten variiert wurden. Es wurden zwischen 43 und 93 % der Hydroxygruppen durch Umsetzung mit Palmitin- (C16) und Caprylsäurechlorid (C8) verestert. Alle Produkte zeigten den Ausgangsverbindungen vergleichbare Polydispersitäten (Tabelle 1).

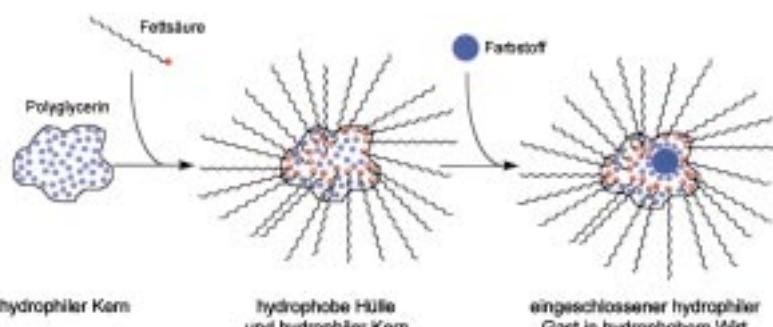
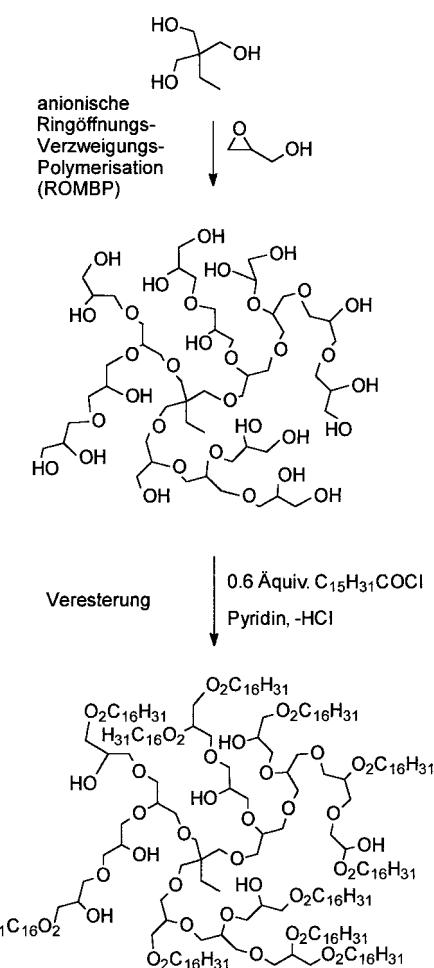


Abbildung 1. Synthese einer molekularen Nanokapsel auf der Basis eines hyperverzweigten Polyols durch partielle Hydrophobierung der Endgruppen und anschließende Aufnahme eines wasserlöslichen Gastmoleküls (kleine blaue Kreise stehen für freie Hydroxygruppen, kleine rote Ringe für veresterte Hydroxygruppen).



Schema 1. Synthese eines partiell veresterten Polyglycerins: Schritt 1: kontrollierte anionische Ringöffnungs-Verzweigungs-Polymerisation (ROMBP) von Glycidol; Schritt 2: partielle Veresterung des hyperverzweigten Polyglycerins mit einem Fettsäurechlorid (z.B. Palmitinsäurechlorid).

Die veresterten Polyglycerine sind in einer Reihe von unpolaren organischen Lösungsmitteln löslich (z.B. Toluol, Chloroform, Hexan); dagegen ist reines Polyglycerin nur in sehr polaren Medien wie Wasser oder Methanol löslich. Um die Phasentransfer-Eigenschaften der veresterten Polyglycerine zu untersuchen, wurde stellvertretend Kongorot als anionischer, wasserlöslicher Farbstoff und Chloroform als apolare Phase gewählt, wobei der Farbstoff hierin nicht löslich ist (Abbildung 2, linke Probe).

Als Folge der räumlich eingeschränkten amphiphilen Topologie ist ein Sättigungspunkt zu erwarten, an dem die maximale Beladung der Polymermoleküle mit Farbstoffmolekülen auftritt. Zum Beleg wurden dazu Lösungen der Polymere in Chloroform bereitet und kurz mit verschiedenen konzentrierten wässrigen Farbstofflösungen ausgeschüttelt.^[16] Nach Phasentrennung wurde die organische Phase durch UV/Vis-Spektroskopie und dynamische Lichtstreuung (DLS) untersucht. In allen Fällen wurde unterhalb des Sättigungspunktes ein

Tabelle 1. Analytische Daten der partiell veresterten Polyglycerinproben aus NMR-, GPC- und UV/Vis-Messungen.

Probe ^[c]	Polyglycerinkern		Partiell verestertes Polyglycerin			
	NMR \bar{M}_n	GPC ^[a] M_w/M_n	NMR α [%] ^[d]	GPC ^[b] \bar{M}_n	UV/Vis M_w/M_n	(Beladung)
P(G ₂₃ C16 _{0,6})	1800	1.2	60	5300	1.3	0.8
P(G ₂₃ C16 _{0,9})	1800	1.2	93	7300	1.2	0.7
P(G ₈₄ C16 _{0,6})	6300	1.5	55	17500	1.3	2.7
P(G ₈₄ C8 _{0,4})	6300	1.5	43	10800	1.5	1.3

[a] Gemessen in DMF bei 45 °C mit Polypropylenoxid-Standards. [b] Gemessen in CHCl₃ bei 30 °C mit Polystyrol-Standards. [c] Nomenklatur P(G_xCY_a): x = Polymerisationsgrad DP_n des Polyglycerins, y: Länge der Alkylketten, ausgedrückt durch die Zahl der C-Atome. [d] α : Alkylsubstitutionsgrad pro Hydroxygruppe.



Abbildung 2. Demonstration der Solubilisierung (untere Schicht: Chloroform, obere Schicht: Wasser). Von links nach rechts: 1) ohne Polymer in der organischen Phase; 2) Molverhältnis P(G₂₃C16_{0,6}):Kongorot 1:4; 3) Molverhältnis P(G₂₃C16_{0,6}):Kongorot 1:10; 4) organische Phase von (3), überführt in Gläschchen mit Salzsäure (pH 2).

linearer Anstieg der Farbintensität in der organischen Phase beobachtet. Nach Überschreiten des Sättigungspunktes des Farbstoffes in der organischen Phase verändert sich die UV-Absorption mit zunehmender Farbkonzentration nicht mehr (Abbildung 2, zweite Probe von links). Der Einschluß einer definierten Zahl von Gastmolekülen wird durch die Ergebnisse der UV/Vis-Spektren bestätigt, wie in Abbildung 3 für

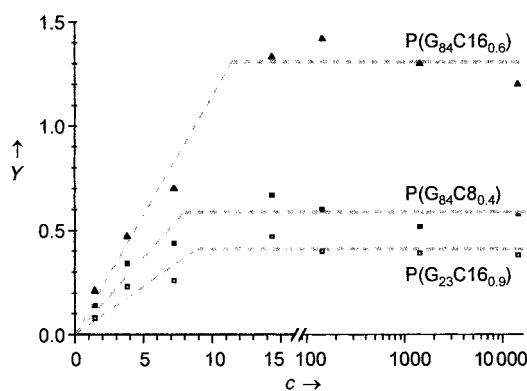


Abbildung 3. Bestimmung des mittleren Beladungsgrades an Farbstoffmolekülen pro Polymer aus den UV/Vis-Daten (Polymerkonzentration 0.01 Gew.-% in Chloroform). c: Farbstoffkonzentration (10⁻⁶ M, in wässriger Phase); Y: mittlere Beladung an Farbstoffmolekülen pro Polymer.

drei Proben gezeigt ist. Erstaunlicherweise wird bei Farbstoffkonzentrationen unterhalb des Sättigungspunktes Kongorot vollständig aus der wässrigen Phase in die Chloroformphase extrahiert (Abbildung 2, dritte Probe von links). Der maximale Beladungsgrad (d. h. die Sättigungskonzentration) an Farbstoffmolekülen pro Polymer kann aus den UV/Vis-Daten berechnet werden unter der Annahme, daß der Absorptionskoeffizient des Farbstoffs in Wasser und innerhalb der amphiphilen Struktur gleich ist. Die Berechnung des Beladungsgrads aus der Bestimmung des Sättigungspunktes ergibt ähnliche Werte.

Wie in Tabelle 1 aufgeführt, hängt der maximale Beladungsgrad von zwei Faktoren ab: 1) vom Molekulargewicht des verwendeten Polyglycerins und somit von der Größe der hydrophilen hyperverzweigten Topologie und der damit verbundenen Zahl an freien Hydroxygruppen (vergleiche die Beladungsgrade 0.7 und 2.7 von P(G₂₃C16_{0,6}) bzw. P(G₈₄C16_{0,6})); 2) von der Länge der an das Polyglyceringerüst angebundenen Alkylketten (vergleiche die Beladungsgrade 2.7 und 1.3 von P(G₈₄C16_{0,6}) bzw. P(G₈₄C8_{0,4})). Der Substitutionsgrad α scheint nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (vergleiche Beladungsgrade 0.8 und 0.7 von P(G₂₃C16_{0,6}) bzw. P(G₂₃C16_{0,9})).

Um zu klären, ob die Gastmoleküle in Form von unimolekularen Spezies in der organischen Phase vorliegen, d. h., ob die beobachtete Solubilisierung tatsächlich in der unimolekularen Micellstruktur erfolgt (Abbildung 1), wurden verschiedene Lichtstreuexperimente mit den farbstoffbeladenen Proben durchgeführt, die nach dem oben beschriebenen Solubilisierungsverfahren erhalten wurden. Statische Lichtstreuexperimente der Proben P(G₂₃C16_{0,6}) und P(G₂₃C16_{0,9}) bei Konzentrationen von 10⁻³ Gew.-% zeigten bei keinem Streuwinkel eine detektierbare Streuintensität, was dafür spricht, daß bei der untersuchten Konzentration keine unkontrollierte Aggregation auftritt. Dynamische Lichtstreuexperimente wurden an der Probe P(G₂₃C16_{0,9}) bei Konzentrationen von 0.05 und 0.025 Gew.-% bei einem Winkel von 90° durchgeführt. Die Verteilung des hydrodynamischen Radius wurde durch CONTIN-Analyse bestimmt. In beiden Fällen wurden extrem schwache Streuintensitäten unterhalb eines mittleren hydrodynamischen Radius von 100 nm gefunden. Somit weisen unsere experimentellen Ergebnisse auf die unimolekulare Natur der solvatisierenden Spezies hin. Dies wird zusätzlich dadurch untermauert, daß farbstoffbeladene Polymerlösungen über Monate hinweg stabil bleiben. Es muß darauf hingewiesen werden, daß unsere Daten das Vorliegen kleiner Aggregate nicht vollständig ausschließen können.

Die für Kongorot beschriebene Solubilisierung scheint ein generelles Phänomen zu sein, da ein ähnliches Verhalten auch für andere wasserlösliche Farbstoffe (z. B. Bromphenolblau, Bengalrosa) und andere organische Lösungsmittel (z. B. Toluol, n-Hexan) zu beobachten ist. Wenn beispielsweise n-Hexan und Bengalrosa verwendet werden, so ist ein mittlerer Beladungsgrad von 1.4 Molekülen Bengalrosa pro Polymer P(G₂₃C16_{0,6}) zu beobachten. Der im Vergleich zu Kongorot etwas höhere Wert scheint durch die gegenüber der stäbchenartigen Struktur von Kongorot kompaktere Struktur von Bengalrosa bedingt zu sein.

Zwei grundsätzliche Fragen sind zu klären: 1) ob der Farbstoffeinschluß ein reversibler Prozeß ist und 2) ob chemische Reaktionen der solubilisierten Spezies in wäßrigem Medium auch in der organischen Phase stattfinden können. Mit Kongorot als pH-Inidikator ($\text{pH} > 3$: rot, $\text{pH} < 3$: blau) ist das einfachste Experiment, zu untersuchen, ob sich eine pH-Änderung der wäßrigen Phase auf den in der Chloroformphase solubilisierten Farbstoff auswirkt. Die organische Phase einer oben beschriebenen Probe (neutraler pH-Wert) wurde hierzu in ein neues Gläschen überführt und mit frischem Wasser überschichtet. Bemerkenswerterweise wurde eine Färbung der wäßrigen Phase weder nach Schütteln noch nach Ultraschallbehandlung beobachtet, was darauf hindeutet, daß der Farbstoff irreversibel eingeschlossen wurde. Durch Zugabe von Salzsäure wurde der pH-Wert der wäßrigen Phase auf 2 erniedrigt, und die Probe wurde erneut geschüttelt. Interessanterweise wechselte nun die Farbe der organischen Phase von Rot nach Blau, was belegt, daß der im Polymer eingeschlossene Farbstoff weiterhin für Protonen zugänglich ist und damit auf pH-Wert-Änderungen reagiert (Abbildung 2, rechte Probe). Die Freisetzung des eingeschlossenen Farbstoffs gelang nur unter Abspaltung der hydrophoben Alkylketten durch Esterhydrolyse. Da das Vorhandensein von Hydroxy- und Alkoxygruppen eine Hauptvoraussetzung für den irreversiblen Einschluß zu sein scheint, ist die Bildung von Wasserstoffbrücken die wahrscheinlichste Erklärung für das ungewöhnliche Verhalten.

Es ist damit erstmals möglich, durch Verwendung von Polyglycerin mit enger Molekulargewichtsverteilung und einer einfachen Veresterungsreaktion mit Fettsäuren molekulare Nanokapseln mit hydrophilem Inneren auf der Basis eines hyperverzweigten Polymers aufzubauen. Die Synthese dieser inversen, Micellen-analogen Architekturen erfordert lediglich zwei Synthesestufen und kann problemlos im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden. Die hyperverzweigten molekularen Nanokapseln sind in der Lage, eine definierte Zahl polarer Moleküle in ihrem Inneren einzuschließen, wobei die Zahl von der Gerüstgröße und den Substituenten abhängt. Dieser nur auf hydrophob-abgeschirmter, hydrophil-solvatisierender Mikroumgebung basierende Einschluß stellt ein deutlich anderes Prinzip dar als das des topologischen Einschlusses, der für einige auf Dendrimeren basierende Strukturen beobachtet wird.^[2] Lichtstreumessungen deuten darauf hin, daß die solvatisierenden Spezies in unimolekularer Form im organischen Medium vorliegen und damit „invertierte unimolekulare Micellen“ darstellen. Da keine Freisetzung der eingeschlossenen Gastmoleküle nachweisbar ist, erscheint der Ausdruck „Micelle“ leicht irreführend und der Begriff „molekulare Nanokapsel“ eher angemessen. Die Freisetzung der eingeschlossenen Farbstoffmoleküle konnte nur auf dem Wege der Esterspaltung erreicht werden, d. h. durch Entfernung der hydrophoben Hülle der Nanokapsel.

Molekulare Nanokapseln und ihre entsprechenden Gast/Wirt-Verbindungen bieten ein attraktives Potential für eine Vielzahl von Anwendungen, die von kontrollierter Wirkstofffreisetzung, Solubilisierung anorganischer Verbindungen in organischem Medium über die Dispergierung von hydrophilen Farbstoffen in hydrophoben Polymeren und die Herstellung

anorganisch/organischer Hybrid-Nanopartikel bis hin zum Design von Mikroreaktoren und Katalysatoren reichen.^[17]

Eingegangen am 22. Juli 1999 [Z 13764]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3552–3555

Stichwörter: Micellen • Polymere • Solubilisierung

- [1] O. A. Matthias, A. N. Shipway, J. F. Stoddart, *Prog. Polym. Sci.* **1998**, *23*, 1.
- [2] J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, *266*, 1226.
- [3] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1207; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1178.
- [4] A. P. H. J. Schenning, C. Elissen-Román, J.-W. Weener, M. W. P. L. Baars, S. J. van der Gaast, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8199.
- [5] K. R. Gopidas, A. R. Leheny, G. Caminati, N. J. Turro, D. A. Tomalia, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7335.
- [6] C. J. Hawker, K. L. Wooley, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1287.
- [7] S. Stevelmans, J. C. M. van Hest, J. F. G. A. Jansen, D. A. F. J. van Boxtel, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7398.
- [8] A. I. Cooper, J. D. Londono, G. Wignall, J. B. McClain, E. T. Samulski, J. S. Lin, A. Dobrynin, M. Rubinstein, A. L. C. Burke, J. M. J. Fréchet, J. M. DeSimone, *Nature* **1997**, *389*, 368.
- [9] Die größtenabhängige Freisetzung aus einer „dendritischen Box“ wurde beschrieben von: J. F. G. A. Jansen, E. W. Meijer, E. M. M. de Brabander-van den Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4417.
- [10] Über die Solubilisierung von Boroclustern durch Reaktion innerhalb einer dendritischen unimolekularen Micelle wurde berichtet: G. R. Newkome, C. N. Moorefield, J. M. Keith, G. R. Baker, G. H. Escamilla, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 701; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 666.
- [11] Y. H. Kim, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **1998**, *36*, 1685.
- [12] A. Sunder, R. Hanselmann, H. Frey, R. Mülhaupt, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4240; ROMBP: ring-opening multibranching polymerization.
- [13] Y. H. Kim, O. W. Webster, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4592.
- [14] C. J. Hawker, F. Chu, *Macromolecules* **1996**, *29*, 4370.
- [15] Stellvertretend sei die Synthese von $\text{P}(\text{G}_{84}\text{C16}_{0.6})$ beschrieben: 10.1 g trockenes hyperverzweigtes Polyglycerin ($\text{DP}_n = 84$) wurden in Gegenwart von 0.5 mL *N*-Methylimidazol mit 25 mL (83 mmol) Palmitsäurechlorid in wasserfreiem Pyridin unter Rückfluß umgesetzt. Nach Einengen wurde zur Aufarbeitung K_2CO_3 zugesetzt und Pyridinrückstände durch azeotrope Destillation mit Toluol entfernt. Im Falle von Säurerückständen (¹H-NMR) wurde das Produkt durch Dialyse (MWCO 1.000) in CHCl_3 gereinigt. Die Polymere wurden als Wachse für C16 ($T_g \approx -40^\circ\text{C}$, $T_m \approx 40^\circ\text{C}$) und als viskose Öle für C8 ($T_g \approx -40^\circ\text{C}$) erhalten. Die NMR-Spektren waren im Einklang mit den erwarteten Strukturen.
- [16] Typischerweise wurden 4 mL einer entsprechenden wäßrigen Farbstofflösung mit 4 mL einer Lösung des partiell veresterten Polyglycerins (0.01 Gew.-%) manuell einige Sekunden geschüttelt. Nach Phasentrennung (jeweils Experimente nach 3 und 24 h) wurden 2 mL der organischen Phase in eine UV/Vis-Küvette überführt und vermessen. Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Messungen festgestellt werden. Die Lösungen blieben über mehrere Monate unverändert.
- [17] Zur Herstellung von chiralen Polyglycerinen als Ausgangsbasis chiraler molekulärer Nanokapseln: A. Sunder, R. Mülhaupt, R. Haag, H. Frey, *Macromolecules*, im Druck.