



Hochverzweigte Makromoleküle an der Schnittstelle zwischen Chemie, Biologie, Physik und Medizin**

Rainer Haag* und Fritz Vögtle*

Das Interesse an dendritischen (baumartig verzweigten) Molekülen verzeichnet auch über 20 Jahre nach der ersten Arbeit auf diesem Gebiet ein exponentielles Wachstum. Diese Entwicklung schlägt sich nicht nur in der Literatur, sondern auch in der Zahl der Teilnehmer der Internationalen Dendrimertagung nieder, die alle zwei Jahre stattfindet (diesmal an der FU Berlin, organisiert von A. D. Schlüter, E. W. Meijer, A. Hult und F. Vögtle gemeinsam mit der DECHEMA).

Mit dem Übergang von der klassischen Strukturchemie hin zur funktionalen Chemie hat dieses Forschungsgebiet in kürzester Zeit eine wichtige Entwicklung vollzogen. Dies könnte auch die Ursache für den großen Zuwachs an jungen Nachwuchswissenschaftlern sein, die sich für dendritische Moleküle und deren Anwendungspotenzial begeistern. Besonders auffallend ist die Interdisziplinarität des Forschungsgebietes, was insbesondere im Eröffnungsvortrag von J. M. J. Fréchet (UC Berkeley) zum Ausdruck kam. Dendrimerchemie verzweigt sich in die

Biologie, Medizin, Physik und das Ingenieurwesen. Sie ist ausgesprochen stark durch die Kooperationen zwischen Anorganischer, Organischer, Physikalischer und Polymerchemie sowie Synthetikern, Analytikern, Theoretikern und Anwendern aus der Industrie geprägt. Stark fachübergreifende Vorträge reichten von der Synthese über spektroskopische Arbeiten bis hin zu theoretischen Modellen, z.B. Aida/Yamazaki, Ballauff/Vögtle/Müllen, Fréchet/Szoka, Müllen/De Schryver, Schlüter/Rabe, Vögtle/Balzani). Die Vielfalt dendritischer Architekturen (Abbildung 1) belegt ebenfalls die große Breite des Feldes: niedermolekular bis hochmolekular; von hochfunktionalen Dendrimeren über hyperververzweigte und dendronisierte Polymere bis hin zu supramolekularen Kern-Schale-Architekturen.

Da die Dimensionen dendritischer Makromoleküle im Bereich einiger Nanometer liegen, können sie mit modernen Methoden wie Kleinwinkel-Neutronenstreuung, Einzelmolekülspektroskopie oder Rastersondenmikroskopie untersucht und charakterisiert werden. Auch größere Komplexe, z.B. die von dendronisierten Polyaminen und DNA, lassen sich durch AFM sichtbar machen (Rabe, Schlüter et al., Berlin).^[1] Im Falle der perfekten Dendrimere und supramolekularen Aggregate mit definierten Bausteinen ist die massenspektrometrische Charakterisierung durch MS-MS-Kopplung sehr hilfreich (Broeren, Meijer et al., Eindhoven).

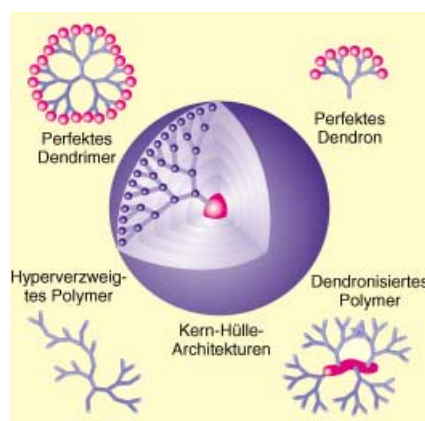


Abbildung 1. Dendritische Architekturen und deren Nomenklatur im Überblick. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. S. Hecht (FU Berlin).

Der Schwerpunkt der Tagung lag auf funktionalen Dendrimeren. Hier standen Photoaktivität, das Manipulieren von Photonen (Balzani), Glycodendrimere (Lindhorst), aber auch die Funktionalisierung mit Dendrons, z.B. Kombinationen mit C₆₀ (Nierengarten), Porphyrinen (Aida, Vinogradov), sowie moderne Analytik mit mehreren Chromophoren (Müllen, Josel) und Anwendungen, z.B. als multifunktionale Träger für Katalysatoren (Reek, Portnoy), im Vordergrund. Ebenso wurde eine Vielzahl supramolekularer Aggregate mit dendritischen Bauteilen vorgestellt: z.B. neuartige Amphiphile und definierte Micellen (Hirsch), supramolekulare Chiralität und Helizität (Percec), molekulares Imprinting (Zimmerman), selbstanordnende Materialien (Stupp) und Metalloendrimere (Newkome).

Zahlreiche biomedizinische Anwendungsmöglichkeiten von Dendrimeren,^[2] aber auch konkrete Anwendungen in der Industrie wurden erläutert: Diagnostik (bildgebende NMR-Verfahren, Elektrolumineszenz), dendritische Klebstoffe für die Augen Chirurgie, Vektoren für die Gentransfektion sowie schlagzähe Lacke und Kunststoffadditive. „Gadomer-24“,^[2] ein mit 24 peripheren Gd-Komplexen ausgestattetes Lysin-Dendrimer, ist für die kontrastreiche Magnetresonanztomographie (MRA) vorgesehen (Platzek, Schering AG). Dessen Relaxations- und Retentionsverhalten ermöglicht langanhaltenden hohen Kontrast während der Blutgefäßdarstellung, was insbesondere für die Visualisierung (Abbildung 2) von Herzwandgefäßen wichtig ist. Entscheidend für die intravenöse MRA-Anwendung ist auch die rasche und quantitative renale Eliminierung aus dem Körper. Dieses dendritische MRA-Diagnostikum ist im letzten Stadium der klinischen Prüfung, bei Markteinführung sollen Mengen von mehr als 1000 kg a⁻¹ produziert werden. „Gadomer-24“ ist damit die erste dendritische Verbindung, die diese große Hürde für In-vivo-Anwendungen angeht.

Mithilfe dendritischer Markierungen konnte die Empfindlichkeit von (Elektro)lumineszenz-Markern wesentlich gesteigert werden, was gleichfalls für die zukünftige Diagnostik bedeutsam ist (Josel, Roche Diagnostics). Auch der Einsatz verschiedener dendritischer

[*] Prof. Dr. R. Haag
Organische Polymerchemie
Universität Dortmund

Prof. Dr. F. Vögtle
Kekulé-Institut für Organische Chemie
und Biochemie der Universität Bonn

[**] 3. Internationales Dendrimer-Symposium,
Berlin, 17.–20. September 2003,
www.ids-3.de

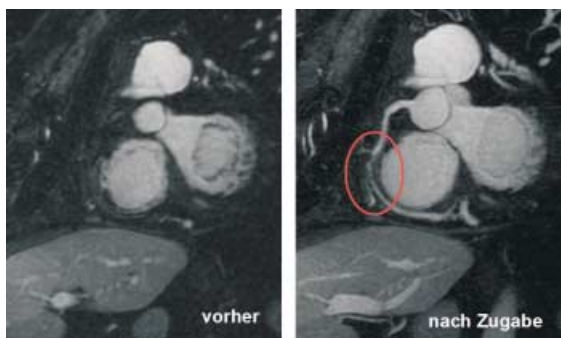


Abbildung 2. Gefäßdarstellung der rechten Coronar-Arterie eines menschlichen Herzens, vor und nach Gabe von Gadomer-24. Beachtenswert ist die Darstellung von Stenosen in dieser Arterie (die Verengungen sind im roten Kreis zu erkennen). Mit freundlicher Genehmigung der Universität Essen.

Polyamine als neue Vektoren für die Gentransfektion *in vitro*, wie er bei der QIAGEN GmbH schon vor einiger Zeit kommerzialisiert wurde,^[3] war Gegenstand zahlreicher Vorträge und Poster. F. Diederich (ETH Zürich) präsentierte hierzu einen neuartigen Ansatz, der anstelle eines großen dendritischen Polyamins kleine Oligoamindendrons mit einem lipophilen Schwanz vorsieht.^[4] Diese Polyamin-Amphiphile lagern sich zu einer polykationischen Micelle zusammen und können DNA komplexieren und transportieren. Vorteilhaft ist ihre geringere Cytotoxizität im Vergleich zu hochmolekularen Vektoren.

Neben dem starken Zuwachs der Tagungsbeiträge insgesamt fiel insbesondere der wachsende Anteil an Beiträgen über hyperververzte Polymere auf. In den Vorträgen von M. Antonietti und B. Voit wurden neue Wege sowie die Vor- und Nachteile hyperververzelter Verbindungen kritisch gegenübergestellt und zahlreiche technische Verfahren und Anwendungen herausgehoben. Beispielsweise werden hyperververzte Moleküle bereits als Additive in Tinten für Tintenstrahldrucker angewandt. Auch in der Papierverarbeitung spielen sie eine Rolle. In seinem Vortrag über hyperververzte Polymere stellte B. Bruchmann klar, dass an entsprechenden Polyethyleniminen bei der BASF schon vor über 50 Jahren gearbeitet wurde. Produkte mit Molmassen bis zu 25000 g mol⁻¹ werden bei z.T. engen Molekulargewichtsverteilungen und hohen Verzweigungsgraden im Tonnenmaßstab produziert. Mit neuen hyperververzten Polyurethanen^[5] als Addi-

tiven zu anderen Polymeren und in Lacken lassen sich Härte und Flexibilität verbessern und damit die Kratzfestigkeit erhöhen.

Einen neuen Zugang zu funktionalen hyperververzten Polymeren stellte Z. Guan (UC Irvine) vor. Die aus dem günstigsten Monomer Ethen und etwas funktionalisiertem Olefin hergestellten dendritischen Strukturen sind katalytisch nach dem Chainwalking-Mechanismus

einfach zugänglich. Dabei gelingt es sogar, neuartige Kern-Schale-Architekturen in nur einem Schritt aufzubauen.^[6]

Der Abendvortrag von J. Put (DSM) rollte aus Sicht der industriellen Chemie die Geschichte auf, die mit den Kaskadenmolekülen 1978 ihren Lauf nahm. Wie wichtig sind Dendrimere für die Chemie, für die Forschung, für die Industrie, für die Zukunft? Seine Antwort: „very!“ Denn Dendrimere fordern – abgesehen von der neuen strukturellen Variabilität – die Synthese- und Analytik-Arsenale heraus und öffnen wegen ihrer Vielmarmigkeit und Multifunktionalität – sowohl kovalent als auch supramolekular – weite Zukunftsoptionen. Schlussfolgerung: Den Dendrimern gehöre wesentlich mehr Bedeutung beigemessen als bisher, auch und besonders in der Industrie. Für größere industrielle Anwendungen seien aber auch hyperververzte Polymere in vielen Fällen geeignet, wobei DSM mit „Hybrane“ bereits einen erfolgreichen Kandidaten im Repertoire hat.

Insgesamt spiegelte das Dendrimer-Symposium die erfrischende Mobilität und Aktivität auf dem Dendrimer-Sektor wider. Es war sehr zukunftsorientiert und lehrreich für die zahlreichen Nachwuchswissenschaftler. Die Möglichkeit der selektiven Funktionalisierung, aber auch Syntheseprobleme vor allem bei hohen Generationen wurden herausgestellt. Trotzdem und trotz einiger neuer Ansätze fehlen grundsätzlich neue, einfache, hocheffiziente Synthesen, vor allem solche zu perfekten hohen Generationen. C. Hawker (IBM) stellte eine elegante

kupferkatalysierte [3+2]-Cycloaddition vor, die mit extrem guten Ausbeuten und hohen Reinheiten (z.T. ohne Aufarbeitung) abläuft. In diesem Zusammenhang wurde auch erörtert, wann perfekte Dendrimere und wann hyperververzte Polymere vorteilhaft sind: Perfekte Dendrimere sind für Pharmaka und Diagnostik wichtig sowie für Messungen physikalisch-chemischer Effekte, etwa um dendritische Effekte bei Synthesen oder sterische, elektronische und chirale Einflüsse von Dendrons zu beurteilen. Hyperververzte Polymere hingegen sind bei größeren Partikeldurchmessern (hohen Pseudogenerationen) vorteilhaft oder bei industriellen Anwendungen, bei denen der Preis eine Rolle spielt, beispielsweise als Lack-Additive.

Dendritische Verbindungen sind auf Erfolgskurs und müssen weiter intensiv studiert werden, um die Chancen zu nutzen. Manche Probleme sind bereits gelöst, sowohl in der Synthese als auch bei Analytik und Anwendung. Es zeigt sich, dass Dendrimere hinsichtlich ihrer Molekülgröße, -gestalt, Funktionalität, Oberflächeneigenschaften, Photoaktivität etc. auf die geplante Anwendung hin maßgeschneidert werden können. Weitere Anwendungen auf verschiedenen Gebieten der Material- und Lebenswissenschaften sind abzusehen. Das nächste internationale Dendrimer-Symposium IDS-4 wird im Mai 2005 unter der Leitung von J. M. J. Fréchet und D. A. Tomalia in Mt. Pleasant (Michigan, USA) stattfinden.

- [1] I. Gössl, L. Shu, A. D. Schlüter, J. P. Rabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6860–6865.
- [2] Aktuelle Übersicht: S.-E. Stiriba, H. Frey, R. Haag, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1385–1390; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1329–1334.
- [3] Für weitere Informationen siehe: <http://www.qiagen.com/transfectiontools>.
- [4] D. Joester, M. Losson, R. Pugin, H. Heinzelmann, E. Walter, H. P. Merkle, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1524–1528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1486–1490.
- [5] a) B. Bruchmann, U. Ehe, F. Wingerter, K. Stiefenhöfer, U. Treuling, EP1026185, **1999**; b) C. Gao, D. Yan, *Macromolecules* **2003**, *36*, 613–620; c) B. Bruchmann, W. Schrepp, *e-Polym.* **2003**, *14*.
- [6] G. Chen, X. S. Ma, Z. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6697–6704.