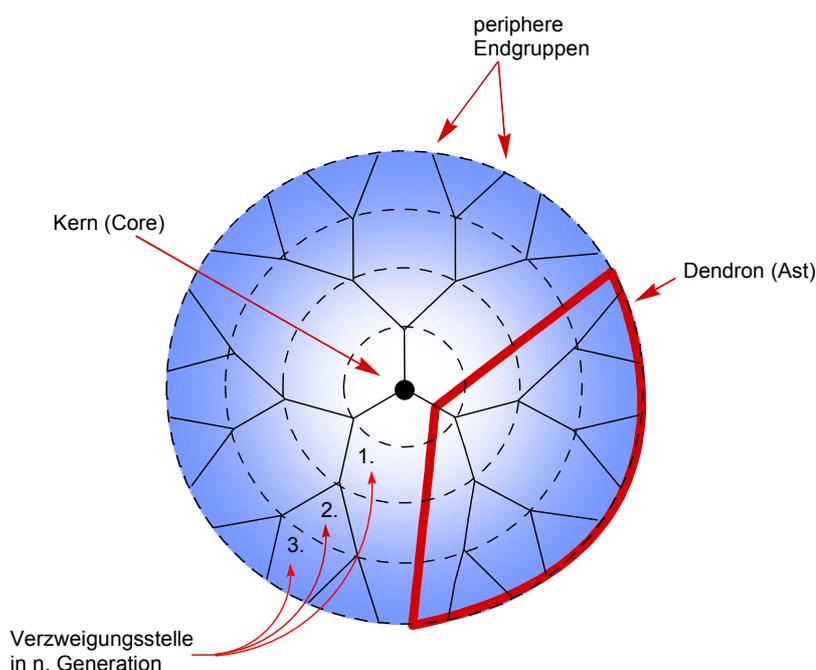


# 1 EINLEITUNG

Dendrimere, ursprünglich auch als Kaskadenmoleküle oder Arborole bezeichnet, stehen seit nunmehr über 20 Jahren im Mittelpunkt des aktuellen Forschungsinteresses.<sup>[1-3]</sup> Durch ihre perfekte, dreidimensionale Struktur, ihre nanometergroßen Abmessungen und ihre große Zahl an reaktiven Endgruppen bilden sie eine einzigartige Klasse von organischen Molekülen mit ganz speziellen chemischen und physikalischen Eigenschaften. Das bis heute ungebrochen große Interesse an dieser Gruppe von synthetischen Makromolekülen zeigt sich in einer immer noch steigenden jährlichen Zahl von Publikationen auf diesem Gebiet.<sup>[4]</sup>

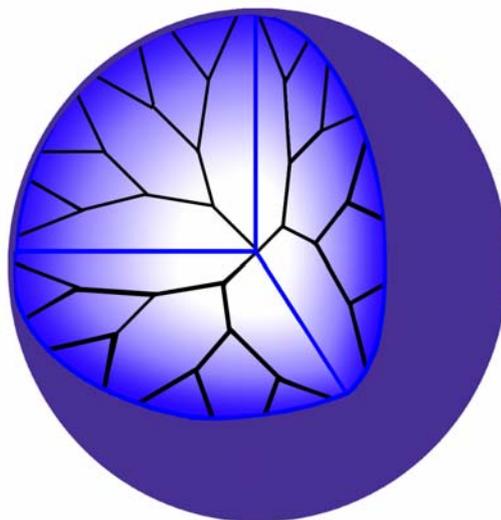
Allgemein leitet sich der Name Dendrimer von den zwei Begriffen „dendron“ (*griech.*: Baum) und „meros“ (*griech.*: Teil) ab und beschreibt somit ein baumartiges, sich regelmäßig verzweigendes Makromolekül (Abb. 1).



**Abb. 1:** Schematischer Aufbau eines sphärischen Dendrimers der dritten Generation.

Dendrimere bestehen aus einem polyfunktionalen Kernmolekül (Core), an das kovalent die jeweiligen „Äste“ oder Verzweigungseinheiten (Dendren) gebunden sind. Daraus resultiert ein Schichtaufbau für Dendrimere, wobei jede Schicht, d. h. jede weitere kovalent gebundene Verzweigungseinheit, der jeweiligen Generation des Dendrimers entspricht. In Abhängigkeit von der Multiplizität der Verzweigungseinheiten potenziert sich mit jeder Generation die Anzahl an

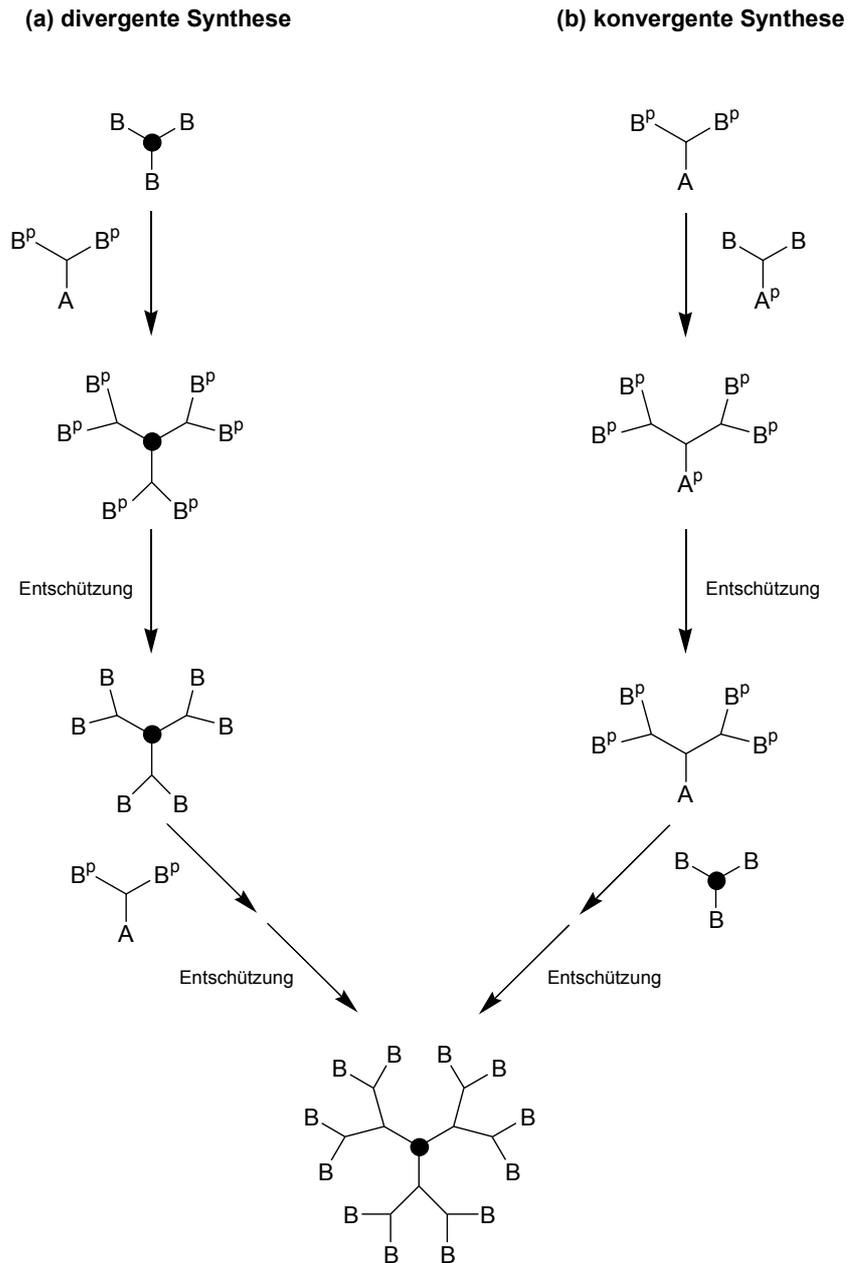
freien Endgruppen. Eine Verzweigungseinheit mit der Multiplizität zwei würde somit mit jeder weiteren Generation zu einer Verdopplung der Endgruppenszahl des Dendrimers führen. Dadurch ergibt sich schließlich bei höheren Generationen eine weitgehend sphärische dreidimensionale Gestalt für viele Dendrimere (Abb. 2).<sup>[5]</sup>



**Abb. 2: Blick in das Innere eines sphärischen Dendrimers der dritten Generation.**

Dendrimere werden allgemein durch eine iterative Synthesesequenz hergestellt. Erstmals erwähnt wurden sie 1978 von *Vögtle et al.*<sup>[6]</sup>, der die abfolgenden repetitiven Syntheseschritte als „Kaskadensynthese“ bezeichnete. Es folgten Arbeiten von *Tomalia*<sup>[7]</sup> und *Newkome*<sup>[8]</sup> aus dem Jahre 1985, die effektivere Synthesestrategien für dendritische Makromoleküle beschrieben. Allgemein gibt es zwei verschiedene Methoden, nach denen Dendrimere hergestellt werden können, nämlich die divergente und die konvergente Synthese (Schema 1).

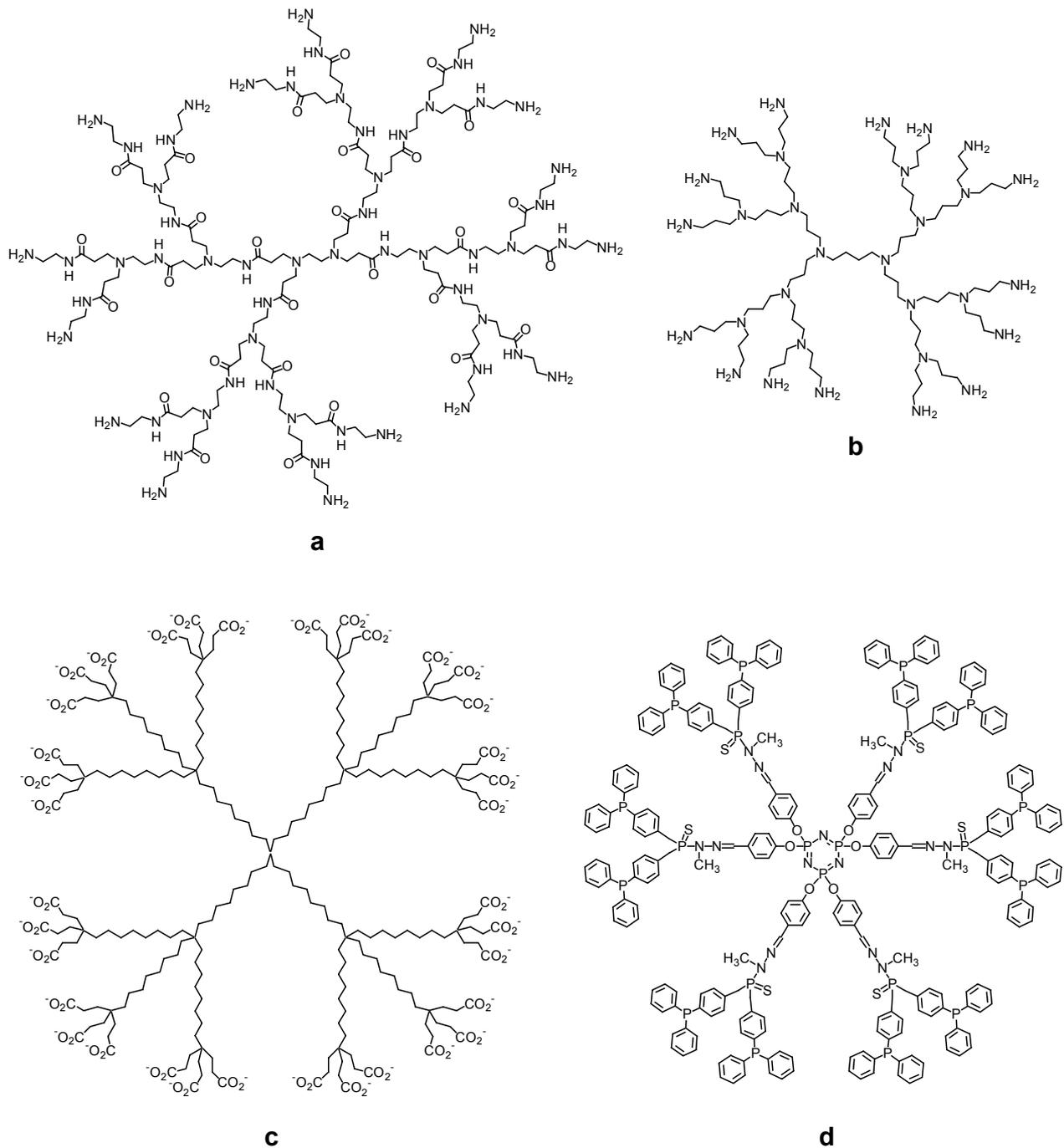
Beim *divergenten* Verfahren wird ausgehend von einem multifunktionalen Kernmolekül mit jeder Synthesesequenz eine weitere Verzweigungseinheit an das Dendrimer angebracht, wobei sich die Struktur immer weiter verzweigt. Gleichzeitig vervielfältigt sich dabei in Abhängigkeit von der Verzweigungsmultiplizität (meistens zwei oder drei) auch die Zahl der peripheren Gruppen. Auf diese Weise wird das Dendrimer Schritt für Schritt von innen nach außen aufgebaut, bis sterische Effekte eine weitere vollständige Reaktion der Endgruppen verhindern. Diese unvollständig reagierenden Endgruppen bedingen den eindeutig größten Nachteil dieser Syntheseroute, da notwendigerweise ab einer gewissen Generation Fehlstellen im Molekül auftreten.<sup>[9]</sup> Die fehlerhaften Moleküle lassen sich aufgrund ihrer sehr ähnlichen chemischen und



**Schema 1:** Schematische Darstellung des (a) divergenten und (b) konvergenten Syntheseverfahrens zum Aufbau von Dendrimeren. A, B = Funktionalitäten, die miteinander reagieren können; p = geschützt (protected).

physikalischen Eigenschaften präparativ kaum noch von den strukturperfekten Dendrimeren abtrennen, was bei höheren Generationen unweigerlich zu einer Molmassenverteilung führt. Vorteile der divergenten Methode sind die hohen Generationen und Molmassen, die bei dieser Art der Dendrimer-synthese erzielt werden können. Typische Vertreter, die durch divergente Synthesestrategien erhalten wurden, sind die Poly(amidoamin) (PAMAM)-Dendrimere von *Tomalia*<sup>[5], [7], [10]</sup>, die „Arborole“ und Alkan-Kaskadenpolymere von *Newkome*<sup>[8], [11]</sup> und die Poly(propylenimin)-Dendrimere von *Meijer*<sup>[9], [12]</sup> (Abb. 3a-c). Eine divergente Eintopf-Synthese

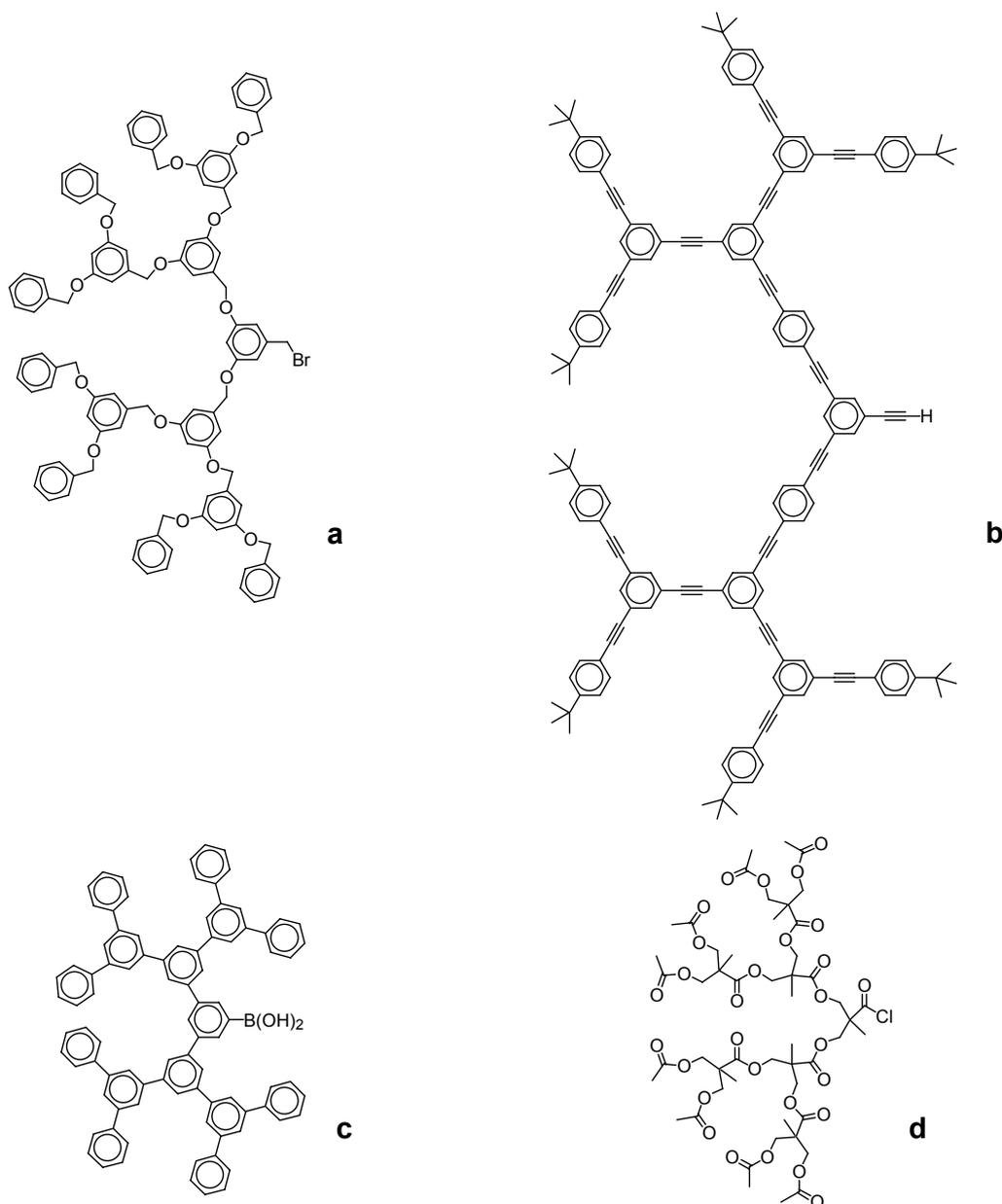
zur Herstellung von weitgehend defektfreien Phosphor-haltigen Dendrimeren bis zur vierten Generation wurde von *Majoral* und Mitarbeitern entwickelt (vgl. Abb. 3d).<sup>[13]</sup> Diese Methode bietet den klaren Vorteil, daß die beiden verwendeten AB<sub>2</sub>-Monomere nicht ge- und entschützt werden müssen, d. h. daß keine vorherige Aktivierung erforderlich ist und am Ende nur ein einziger Aufreinigungsschritt durchgeführt werden muß.



**Abb. 3: Typische Vertreter der divergenten Synthesestrategie:** (a) *Tomalia's* PAMAMs, (b) *Meijer's* PPIs, (c) *Newkome's* Alkan-Kaskadenpolymere („unimolekulare Micellen“) und (d) *Majoral's* Phosphor-Dendrimer.

Beim *konvergenten* Syntheseverfahren umgeht man das Problem der defekten Dendrimerstrukturen des divergenten Verfahrens dadurch, daß man in diesem Fall die Synthese des Dendrimers von der Peripherie aus beginnt. Es werden zunächst in einer limitierten Anzahl von Schritten die einzelnen Dendren hergestellt, die erst in einem letzten Schritt mit dem Kernmolekül zum fertigen Dendrimer verknüpft werden. Dadurch wird für jeden Reaktionsschritt in der gesamten Synthesesequenz eine konstant niedrige Anzahl von Reaktionszentren präsentiert, was die Anzahl der möglichen Nebenprodukte minimiert. Weiterhin unterscheiden sich die als Edukte eingesetzten Dendren und das fertige Dendrimer deutlich in ihrem Molekulargewicht, so daß die fertigen Dendrimere relativ leicht aufgereinigt werden können (dies gestaltet sich für höhere Generationen dennoch zunehmend schwieriger). So erhält man prinzipiell alle mittels konvergenter Synthese hergestellten Dendrimere als monodisperse, defektfreie Verbindungen. Allerdings können mit dieser Methode nicht so hohe Generationen erhalten werden wie mit dem divergenten Syntheseverfahren, da ab einer gewissen Dendron-Größe bei der Reaktion mit dem Kernmolekül sterische Probleme auftreten. Die Dendrimer-Synthese gelingt dann nicht mehr vollständig, sondern man erhält nur noch Fragmente mit einer verminderten Dendren-Zahl. Diese unterscheiden sich in ihrer Masse allerdings signifikant von den strukturperfekten Dendrimern und sind somit leicht zu identifizieren und von den defektfreien Dendrimern zu trennen. Auf diese Weise wurden Dendrimere bis zur maximal sechsten Generation erhalten. Das konvergente Syntheseverfahren ist eng verknüpft mit den Arbeiten von *Fréchet* und *Hawker*<sup>[14]</sup> sowie *Moore*<sup>[15]</sup> und *Miller*<sup>[16]</sup>, die so ihre Poly(arylether)-, Phenyl-acetylen-, und Poly(phenylen)-Dendrimere synthetisierten (Abb. 4a-c). Auch *Hult* und Mitarbeiter stellten mit einer effizienten konvergenten Synthesestrategie ihre Poly(alkylester)-Dendren dar (Abb. 4d).<sup>[17]</sup>

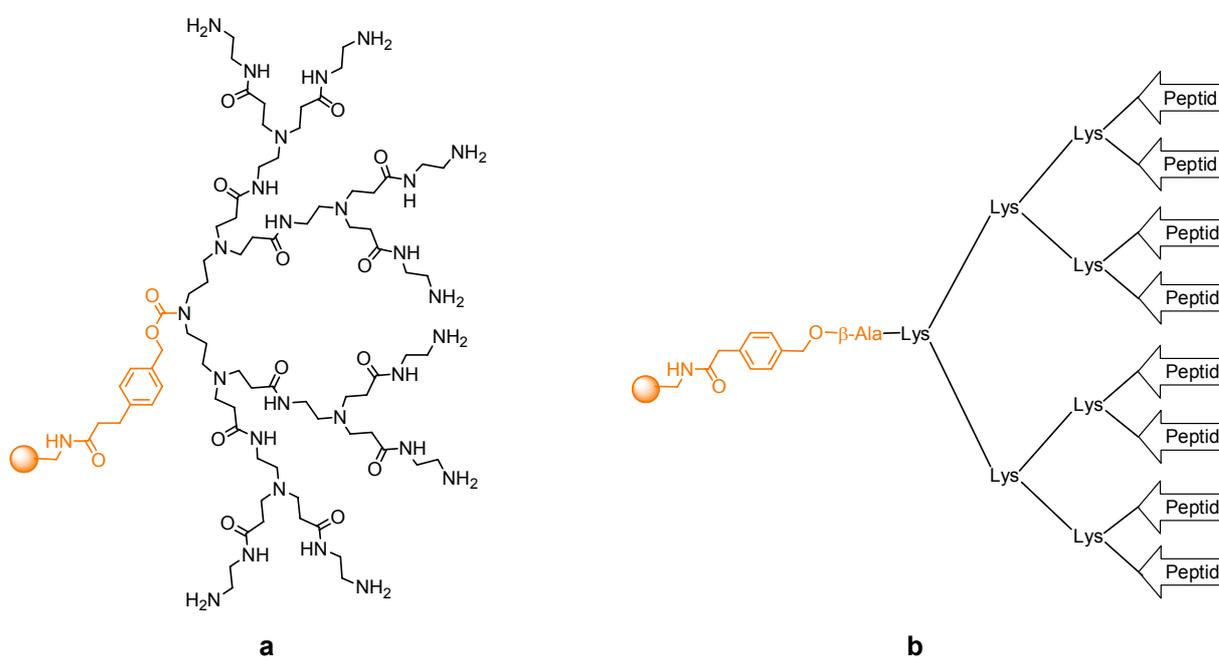
Aus der konvergenten Syntheseroute entwickelten sich im Laufe der Zeit noch einige weitere Methoden zur möglichst schnellen und effizienten Darstellung von strukturperfekten Dendrimern hoher Generationen. Im sogenannten „*double-stage*“-Verfahren, das erstmalig von *Fréchet* und Mitarbeitern vorgestellt wurde<sup>[18]</sup>, werden kleine Dendren an die peripheren Gruppen eines kleinen Dendrimers („Hypercore“) gebunden.<sup>[15c], [16b]</sup> Diese Methode umgeht die sterischen Probleme der konvergenten Synthese bei der Anknüpfung an den Kern, es führt aber wie in der divergenten Synthese zu einer Zunahme der Wahrscheinlichkeit für Fehlstellen im Dendrimer. Diese Wahrscheinlichkeit steigt in dem Maße, wie die Anzahl an reaktiven Gruppen am Hypercore zunimmt. Die Zahl der synthetischen Stufen bis zum Dendrimer bleibt dabei insgesamt die gleiche wie bei der schrittweisen Synthese. Zu einer Verkürzung der Syntheseroute führt das sogenannte „*doppelt exponentielle Wachstum*“, bei dem die Synthese ausgehend von AB<sub>2</sub>-Monomeren bidirektional in Richtung der Peripherie und des Kerns erfolgt.<sup>[19]</sup> Bei der



**Abb. 4: Typische Vertreter der konvergenten Synthesestrategie:** (a) *Fréchet's* Poly(arylether)-Dendren, (b) *Moore's* Phenylacetylen-Dendren, (c) *Miller und Neenan's* Poly(1,3,5-phenylen)-Dendren und (d) *Hult's* Poly(alkylester)-Dendren.

Reaktion von zwei selektiv entschützten G2-Dendren zum G4-Dendron verkürzt sich somit die Anzahl der synthetischen Schritte von acht auf sieben im Vergleich zur schrittweisen Synthese. Auch die Verwendung von hochfunktionalisierten, „verzweigten Monomeren“ ermöglicht das schnelle Erreichen von hohen Molekulargewichten und einer großen Anzahl von peripheren Gruppen.<sup>[20]</sup> Hier bleibt jedoch die Zahl der Syntheseschritte für jede neue Generation unverändert, und das Problem der sterischen Hinderung ist zumeist größer als bei den klassischen AB<sub>2</sub>- oder AB<sub>3</sub>-Monomeren. Bei der sogenannten *orthogonalen Kupplungsstrategie*, wie sie erstmalig von *Fréchet* und Mitarbeitern berichtet wurde<sup>[21]</sup>, wird ein Zwei-Generationen-Wachstum in

einer einzigen synthetischen Stufe und mit nur einer Reinigungsprozedur erreicht. Hierzu benötigt man zwei Typen von  $AB_2$ -Monomeren mit jeweils zwei Paaren von komplementären reaktiven Gruppen. Die beiden Monomere werden nacheinander in einer Eintopfreaktion zu einem zuvor hergestellten G1-Dendron oder Dendrimer gegeben und reagieren dann paarweise miteinander. Dabei treten zum Teil Nebenprodukte auf, die die anschließende Reinigung erschweren können, jedoch wird mit jeder Reaktionssequenz ein um zwei Generationen größeres Dendron oder Dendrimer erhalten.<sup>[21b], [22], [23], [24]</sup> Schließlich können Dendrimere auch mittels *Festphasen-Synthese* hergestellt werden. *Bradley* und Mitarbeiter beschrieben 1997 die erste Festphasen-Synthese von PAMAM-Dendren (Abb. 5a) bis zur vierten Generation.<sup>[25]</sup> Der Vorteil dieser Methode ist wie bei der klassischen Merrifield-Peptidsynthese<sup>[26]</sup>, daß ein großer Überschuß an Reagenzien eingesetzt werden kann, der eine komplette Umsetzung aller funktionellen Gruppen an der Oberfläche gewährleistet. Gleichzeitig können die Reagenzien aber auch sehr einfach durch bloßes Waschen wieder vom Harz-gebundenen Dendrimer entfernt werden. Bereits neun Jahre früher wurden die Vorteile der Festphasen-Synthese von *Tam* und Mitarbeitern zur Synthese von Polylysin-Dendrimeren<sup>1</sup> als Grundkörper ihrer „multiple antigen peptides“ (MAPs) genutzt (Abb. 5b).<sup>[27], [28]</sup>



**Abb. 5:** Typische Vertreter der mittels Festphasen-Synthese hergestellten Dendrimere: (a) *Bradley's* PAMAM-Dendren an einem Polystyrol (PS)-PEG-Harz (*TentaGel<sup>TM</sup>*) mit sauer spaltbarem Spacer<sup>[29]</sup> und (b) *Tam's* „multiple antigen peptides“ (MAPs) an einem  $\beta$ -Ala-OCH<sub>2</sub>-Pam-Harz<sup>[30]</sup> ( $\beta$ -Ala =  $\beta$ -Alanin; Lys = Lysin;  $\bullet$  = PS-Harz).

<sup>1</sup> Harz-gebundene Polylysin-Dendrimere sind inzwischen bei der Firma Novabiochem (Laufelfingen, Schweiz) kommerziell erhältlich.

Am Anfang der Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der Dendrimere galt das Interesse vor allem der hohen Symmetrie und Monodispersität dieser ästhetisch ansprechenden Makromoleküle, sowie ihrer eindeutigen physikalischen und chemischen Charakterisierung. Auch die Suche nach verbesserten und effizienteren Syntheserouten beschäftigte viele organisch-synthetische Arbeitsgruppen. Heute ist eine beinahe unüberschaubar große Vielfalt von Dendrimern mit unterschiedlichen Kernen, Verzweigungseinheiten und Endgruppen zugänglich. Die bekanntesten und mittlerweile auch schon kommerziell erhältlichen<sup>II</sup> Typen sind die Poly(amidoamin) (PAMAM)-Dendrimere<sup>[5]</sup> und Poly(propylenimin) (PPI)-Dendrimere<sup>[12]</sup> (vgl. Abb. 3a, b), die im Kilogramm-Maßstab hergestellt werden. Nach anfänglicher Fokussierung auf synthetische und physikalisch-chemische Aspekte geht das Interesse in letzter Zeit immer mehr in Richtung auf die potentiellen Anwendungen dieser neuen Gruppe von Makromolekülen.

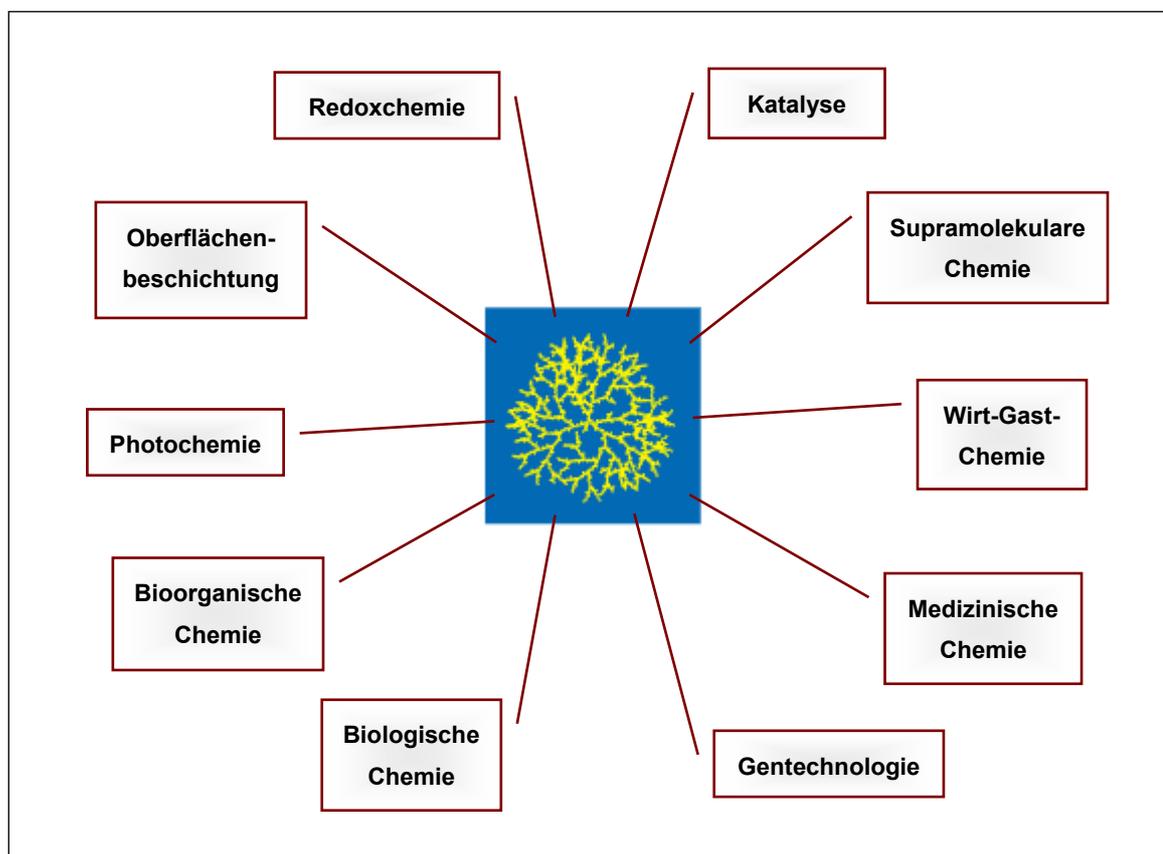
Dendrimere verfügen durch ihre hochverzweigte, globuläre Struktur über eine Reihe von interessanten Eigenschaften, die sich deutlich von denen linearer Polymere mit ähnlichem Molekulargewicht unterscheiden. Verglichen mit linearen Polymeren verfügen Dendrimere über verbesserte Löslichkeiten<sup>[31], [32]</sup> und über sehr geringe intrinsische Viskositäten<sup>[5], [33]</sup>. Durch geeignete Funktionalisierung sowohl der Dendrimeroberfläche als auch ihres Inneren können die Eigenschaften dieser Moleküle stark verändert und verschiedenen Bedürfnissen angepaßt werden.<sup>[34]</sup> Einige größere Dendrimere enthalten dynamische innere Räume, die durch die Dendrimerhülle vom umgebenden Medium abgeschirmt sind. Dadurch können Dendrimere als unimolekulare „Behälter“ für bestimmte Gastmoleküle dienen.<sup>[14d], [35], [36], [37], [38]</sup> So beschrieb *Meijer* das elegante Konzept einer „dendritischen Box“, in der kleine organische Moleküle eingeschlossen und in Abhängigkeit vom sterischen Anspruch der Gruppen an der Dendrimeroberfläche gezielt wieder freigesetzt werden können.<sup>[39]</sup> Einige Dendrimere sind hydrophob und lösen sich nur in klassischen organischen Solventien<sup>[15], [16]</sup>, andere tragen Ladungen an ihrer Oberfläche, wodurch sie in polaren und protischen Lösungsmitteln, manchmal sogar in Wasser, löslich sind.<sup>[5], [11c], [40], [41]</sup>

Allgemein entwickelt sich heute die Suche nach potentiellen Anwendungen für Dendrimere in zwei Hauptrichtungen, nämlich zum einen in den Bereich der *Materialwissenschaften* und zum anderen in Richtung *Biologische Chemie*. Durch gezielte Modifikation und Funktionalisierung eröffnen sich diesen faszinierenden Makromolekülen nun neue Potentiale in hochaktuellen Forschungsgebieten, wie z. B. Oberflächenbeschichtung<sup>[42], [43], [44]</sup>, Katalyse<sup>[3c], [45], [46], [47]</sup>, Photochemie<sup>[48], [49], [50]</sup>, Redoxchemie<sup>[51], [52], [53], [54], [55]</sup>, Supramolekularer Chemie<sup>[56], [57], [58]</sup>,

---

<sup>II</sup> Kommerziell erhältlich sind PAMAM-Dendrimere u. a. bei Dendritech<sup>®</sup>, Inc. (Midland, MI, USA) und PPI-Dendrimere mit einem Siloxan-Rückgrat (*Astramol<sup>TM</sup>*) bei DSM<sup>®</sup> (Geleen, Holland).

Wirt-Gast-Chemie<sup>[3e], [14d], [39], [59], [60], [61]</sup>, Bioorganischer Chemie<sup>[3f], [62], [63], [64]</sup>, aber auch Biologischer Chemie<sup>[3a]</sup>, Medizinischer Chemie<sup>[3b], [65], [67], [67]</sup> und Biotechnologie<sup>[68], [69], [70], [71]</sup> (Abb. 6).



**Abb. 6:** Schematische Darstellung der aktuellen und zukünftigen Anwendungsgebiete von Dendrimern im Bereich der *Material- und Biowissenschaften*.

Vor allem im Bereich der *Biologischen* und *Medizinischen Chemie* gibt es momentan ein großes Interesse an Dendrimern. Es werden potentielle Anwendungen als Diagnostika oder sogar Therapeutika diskutiert.<sup>[3a-b], [65-67]</sup> Besonders interessant werden Dendrimere durch die genau festgelegte Zahl von Funktionalitäten in Kombination mit der hohen Endgruppendichte auf ihrer Oberfläche. Durch den Vervielfachungseffekt kann eine Signalamplifizierung und damit eine erhöhte Aktivität erreicht werden.

Es liegen bereits zahlreiche Studien zum Einsatz von Dendrimern als Transfektionsreagenzien vor.<sup>[68-71]</sup> Vor allem PAMAM-Dendrimere werden schon ausgiebig für den DNA-Transfer in Säugetierzellen eingesetzt, da sie aufgrund ihrer multiplen positiven Ladungen bei physiologischem pH-Wert gut mit den negativ geladenen Nukleinsäuren interagieren können.<sup>[72]</sup> In verschiedenen Untersuchungen haben sich PAMAM-Dendrimere als effektive Rea-

genzien für den DNA-Transport in eine breite Vielfalt von eukaryotischen Zellen erwiesen,<sup>[69], [72], [73], [74]</sup> obwohl die Transfektionseffizienz auch stark von Faktoren wie Dendrimergeneration und die Anwesenheit weiterer Reagenzien (wie z. B. DEAE-Dextran<sup>III</sup>) abhängt. Für die Anwendung als Transfektionsreagenz ist die perfekte Struktur der Dendrimere allerdings keine zwingende Voraussetzung. Im Gegenteil zeigen sogar PAMAM-Dendrimere mit thermisch erzeugten Strukturdefekten deutlich höhere Transfektionseffizienzen als ihre strukturperfekten Analoga.<sup>[73]</sup> Auf diesen Erkenntnissen basiert u. a. ein kommerziell erhältliches Transfektionskit<sup>IV</sup>, das inzwischen breit in der molekular- und zellbiologischen Forschung eingesetzt wird.

Für den diagnostischen Einsatz werden Dendrimere insbesondere im Bereich der Magnetresonanz-Kontrastmittel untersucht. Einige Vertreter befinden sich bereits in der vorklinischen Prüfung.<sup>V</sup> Beim Magnetresonanz-Imaging (MRI)-Verfahren<sup>[75]</sup> werden definiert inhomogene Magnetfelder in bestimmten Geweben erzeugt, die sich auf die Relaxationszeiten der Protonen des Wassers im Gewebe auswirken. Die Signalintensität ist u. a. abhängig von der Relaxation des direkt angrenzenden Gewebes und von der relativen Bewegung des Reagenzes im Verhältnis zum umgebenden Gewebe.<sup>[66]</sup> Dies ermöglicht es, die Kernresonanzsignale des Wassers seinem Entstehungsort zuzuordnen und in Bilder umzuwandeln, wodurch Organe, Blutgefäße oder Gewebe im Inneren des Körpers dargestellt werden können. Durch die Verwendung von paramagnetischen Metallionen (wie z. B.  $Gd^{3+}$ ) werden in dem speziellen Gewebe oder Organ die Relaxationszeiten der Wasserprotonen signifikant verkürzt, so daß eine Abbildung mit sehr gutem Signal-Rausch-Verhältnis möglich ist. Die bisher klinisch eingesetzten Kontrastmittel sind typischerweise niedermolekulare  $Gd^{3+}$ -Chelatkomplexe mit Liganden wie z. B. Diethyltriaminpentaessigsäure (DTPA).<sup>VI</sup> Diese Verbindungen haben aufgrund ihrer geringen Größe allerdings den Nachteil, daß sie sofort nach intravenöser Applikation in den extravaskulären Raum diffundieren. Sie sind deshalb zur Abbildung von Gefäßen nur bedingt geeignet, und die Suche geht nun nach höhermolekularen Verbindungen, die eine längere Verweildauer in den Gefäßen haben. Die bisher entwickelten Verbindungen, in denen Gadoliniumkomplexe kovalent an Albumin<sup>[76]</sup>, Dextran<sup>[77]</sup> oder Polylysin<sup>[78]</sup> gebunden sind, gelangten aufgrund ihrer schlechten Ausscheidung über die Nieren bisher nicht bis in die klinischen Studien.<sup>[2c]</sup> Momentan arbeiten bereits verschiedene Gruppen an der Verwendung von Dendrimeren als Trägermoleküle für

---

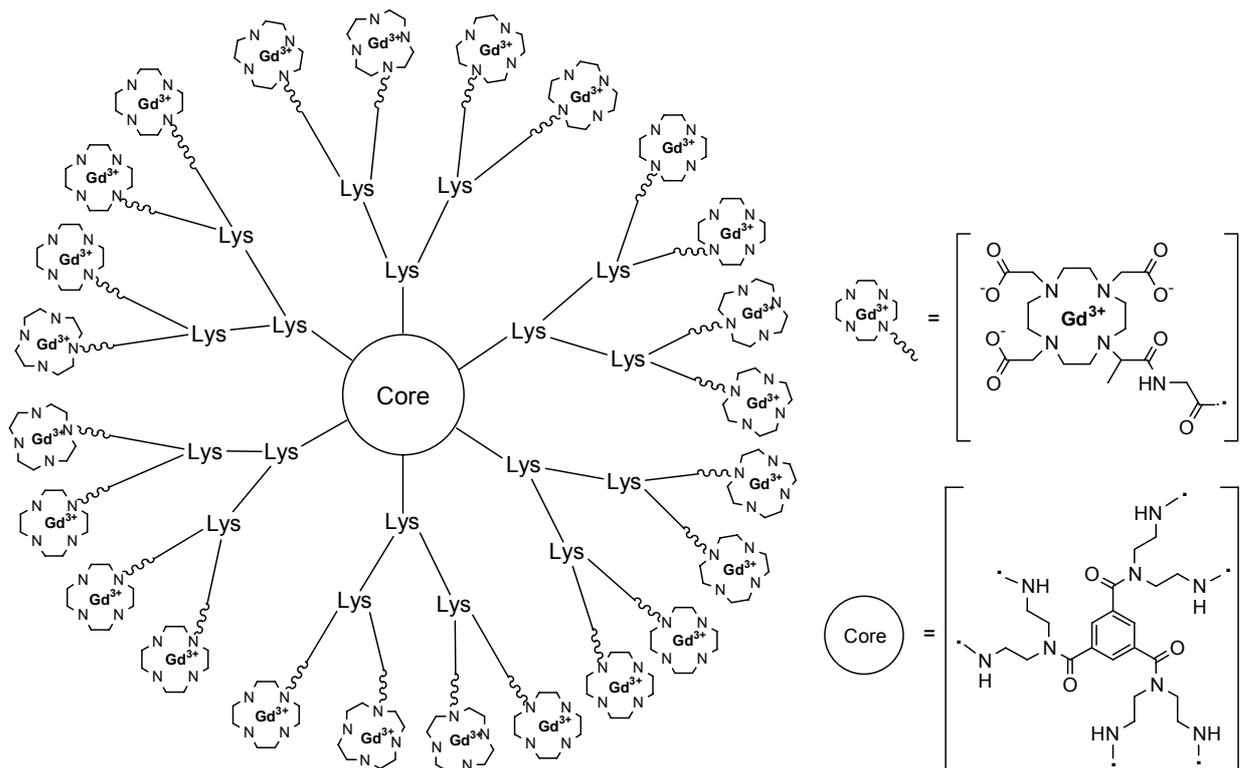
<sup>III</sup> DEAE-Dextran ist selbst ein Transfektionsreagenz, das zum DNA-Transfer in eukaryotische Zellen eingesetzt wird.

<sup>IV</sup> *SuperFect*<sup>TM</sup> der Quiagen GmbH (Hilden, Deutschland).

<sup>V</sup> Es handelt sich hierbei um ein  $Gd^{3+}$ -tragendes Polylysin-Dendrimer der Schering AG (Berlin, Deutschland).

<sup>VI</sup> z.B. *Magnevist*<sup>TM</sup>, ein Kontrastmittel der Schering AG (Berlin, Deutschland).

Gadoliniumkomplexe.<sup>[79], [80], [81]</sup> Ein PAMAM-Dendrimer der sechsten Generation, an dessen Oberfläche DTPA-Gd<sup>3+</sup>-Komplexe gebunden wurden, zeigte gegenüber einzelnen DTPA-Gd<sup>3+</sup>-Chelatkomplexen oder linearen Polychelaten eine deutlich erhöhte Aktivität.<sup>[79a]</sup> Dies ist zum einen auf die große Anzahl von Metallionen zurückzuführen, die an einem einzigen Molekül angebracht sind, und zum anderen auf die verminderte Flexibilität von PAMAM-Dendrimeren höherer Generationen.<sup>[79a], [82]</sup> Erste Untersuchungen an Tieren zeigten eine bis zu zehnfach erhöhte Zirkulationsdauer der Gadolinium-Dendrimere im Vergleich zu den monofunktionalen Analoga.<sup>[79a]</sup> Qualitativ gleiche Ergebnisse wurden für PAMAM-Dendrimere erhalten, die mit einem makrozyklischen Tetraazatriazetat (DO3A)-Gd<sup>3+</sup>-Chelatkomplex funktionalisiert waren.<sup>[80]</sup> Die vielversprechendsten Studien wurden bisher von einem Team der Schering AG durchgeführt, bei deren dendritischem MRI-Kontrastmittel („*Gadomer-17*“) 24 DO3A-Gd<sup>3+</sup>-Chelatkomplexe kovalent an einem Polylysin-Grundkörper mit einem Trimesinsäure-Kernmolekül angebracht wurden (Abb. 7).<sup>[66], [83]</sup>



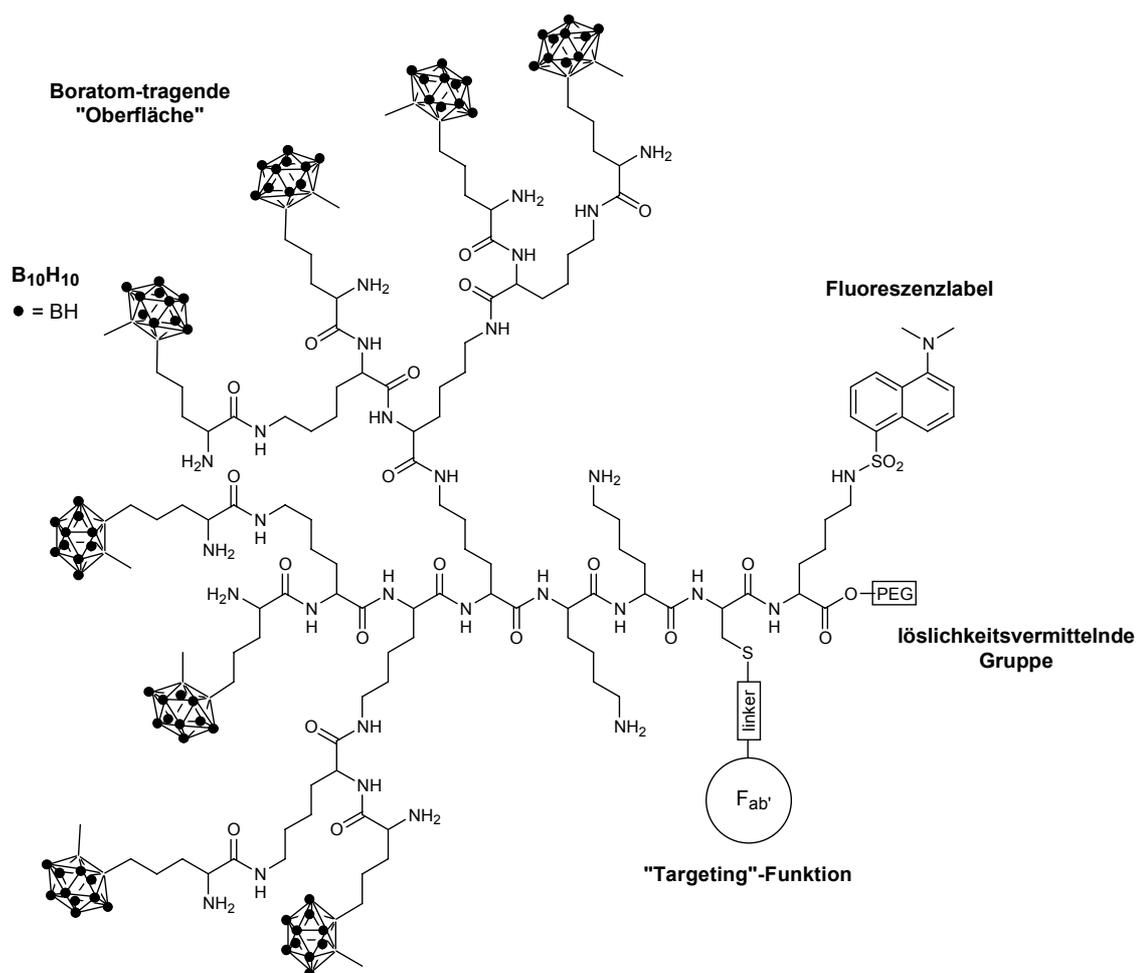
**Abb. 7:** Dendrimer mit 24 komplexierten Gadolinium-Ionen (*Gadomer-17*) für das Magnetresonanz-Imaging (MRI)-Verfahren.

Darüber hinaus setzten *Cronin et al.* Dendrimere auch bereits diagnostisch in Immunoassays ein, indem sie PAMAM-Dendrimere kovalent an Antikörper banden.<sup>[84]</sup> Dadurch konnten sie die Vorteile der heterogenen und homogenen Immunoassays auf fruchtbare Art verbinden.

Auch *Tam* und Mitarbeiter nutzten schon 1988 Dendrimere als multifunktionale Plattform zur Amplifizierung von Substratbindungen.<sup>[85]</sup> Die Gruppe verknüpfte verschiedene Peptide kovalent mit einer dendritischen Polylysin-Verzweigungseinheit (vgl. Abb. 5b) und verwendete die so entstandenen multiplen Antigen-präsentierenden Peptide (MAPs)<sup>[27], [28]</sup> zur Stimulierung der Immunantwort in lebenden Organismen.<sup>[86]</sup> Konventionelle Peptidträger-Konjugate wie z. B. Albumin tragen im allgemeinen nur wenige, statistisch verteilte peptidische Antigene. Dagegen weisen die MAPs eine sehr hohe Antigen-Dichte (82 Gew.%) auf, was zu einer deutlich verstärkten Immunantwort führt. Weiterhin ist das Dendrimer-Grundgerüst nicht immunogen<sup>[84a]</sup>, während die traditionell genutzten Peptid-Träger häufig unerwünschte Immunreaktionen auslösen.

Zunehmend an Bedeutung gewinnen Dendrimere als potentielle Therapeutika momentan in der Bor-Neutroneneinfangtherapie (BNCT, Boron Neutron Capture Therapy)<sup>[87]</sup>, einer relativ neuen Methode zur Behandlung von derzeit noch unheilbaren Krebsformen. Bei der BNCT nutzt man den hohen Einfangquerschnitt des Isotops  $^{10}\text{B}$  für thermische Neutronen und erzeugt damit lokal eine hohe Strahlungsenergie, die die umgebenden Krebszellen abtötet. Der große Vorteil des Einsatzes von Dendrimeren liegt hier in der Möglichkeit sehr viele Boratome in eine räumlich enge Nachbarschaft zu bringen. Darüber hinaus kann so die Bioverfügbarkeit der im allgemeinen schlecht wasserlöslichen Borverbindungen verbessert werden.<sup>[88]</sup> In den letzten Jahren wurden verschiedene Boratom-tragende Dendrimere für einen potentiellen biomedizinischen Einsatz synthetisiert.<sup>[89], [90]</sup> Durch Funktionalisierung mit Tumorzellen-erkennenden Molekülen könnten diese Dendrimere idealerweise auch noch spezifisch zu den Krebszellen geleitet werden und nur dort selektiv wirken. *Qualmann et al.* entwickelten 1996 ein spezifisch an Antikörperfragmente kuppelbares Polylysin-Dendron mit 80 kovalent gebundenen Boratomen, das potentiell in der BNCT einsetzbar ist.<sup>[91]</sup> Bei diesem Dendrimer ist die Anbindung einer Poly-(ethylenglykol) (PEG)-Kette nötig um die Wasserlöslichkeit des Konjugates zu gewährleisten. (Abb. 8). Weitere Untersuchungen zu Boratom-tragenden PAMAM-Dendrimeren, gebunden an einen monoklonalen Antikörper, wurden auch von *Barth et al.* berichtet.<sup>[92]</sup>

Neben der Verwendung in der Bor-Neutroneneinfangtherapie wird in den letzten Jahren verstärkt an dem potentiellen Einsatz von Dendrimeren als Wirkstoffträgermoleküle für andere therapeutische Anwendungen gearbeitet.<sup>[3b], [67]</sup> Eine Möglichkeit zum Aufbau von Dendrimer-Wirkstoff-Konjugaten ist die direkte kovalente Anbindung der Wirkstoffmoleküle an die „Oberfläche“ des Dendrimers. Daneben können auch noch eine Reihe von anderen Funktionalitäten (z. B. „*Imaging*“- und „*Targeting*“-Funktionen) an die Dendrimere angebracht werden und



**Abb. 8:** Lysin-Dendrimer mit 80 Bor-Atomen für die Bor-Neutroneneinfangtherapie, wie es von *Qualmann et al.* synthetisiert wurde<sup>[91]</sup> (PEG = Polyethylenglykol-Kette; F<sub>ab</sub>' = Antigen-bindendes Fragment eines Antikörpers). Das Antikörperfragment wurde über einen Bismaleimidohexan-Linker an die Thiol-Gruppe eines Cystein-Restes gebunden.

somit die Lokalisierung der Dendrimere visualisiert und die Wirkstofffreigabe kontrolliert werden. Man kann die Anzahl der Wirkstoffmoleküle pro Konjugat und deren räumliche Nachbarschaft direkt bestimmen und gezielt mit dem Dendrimer-Typ und der verwendeten Generation variieren. So synthetisierten *Duncan* und Mitarbeiter ein PAMAM-Dendrimer-Platin-Konjugat und untersuchten seine Wirksamkeit gegenüber Krebszellen sowie seine pharmakokinetischen Eigenschaften.<sup>[93]</sup> Auch *Fréchet et al.* synthetisierten in jüngster Zeit verschiedene Dendrimer-Typen, die als Wirkstoffträgermoleküle fungieren sollen.<sup>[67]</sup> Modellverbindungen für pharmazeutisch wirksame Substanzen (Folsäure und Methotrexat) wurden an einige Dendrimer-Typen gekoppelt und die entsprechenden Konjugate NMR-spektroskopisch und bezüglich ihrer Löslichkeit bei verschiedenen pH-Werten untersucht.<sup>[94]</sup> Da die Löslichkeit in wässrigen Systemen das größte Problem der Konjugate darstellte, wurden in der gleichen Arbeitsgruppe Dendrimere synthetisiert, die PEG-Ketten zur Löslichkeitsvermittlung tragen.<sup>[95]</sup> Durch diese PEG-Ketten

konnte die Wasserlöslichkeit der Dendrimere selbst nach Anbindung großer hydrophober Wirkstoffmoleküle erhalten werden. Biologische und medizinische Untersuchungen dieser Dendrimersysteme werden aktuell durchgeführt.