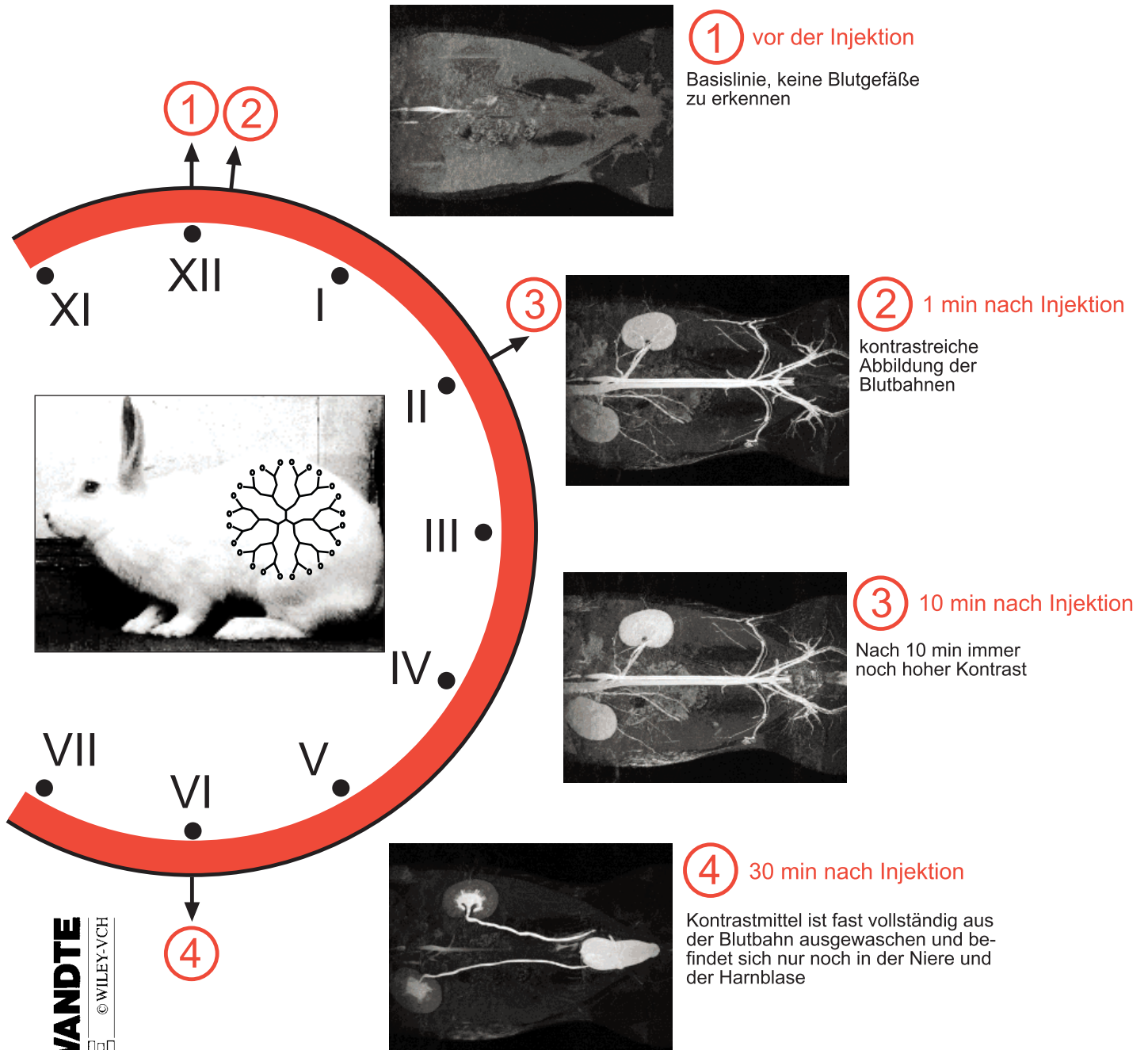


# - Dendrimere -

## vom Design zur Anwendung

### Dendrimere als Magnetresonanz-Imaging(MRI)-Kontrastmittel



# Dendrimere: vom Design zur Anwendung – ein Fortschrittsbericht\*\*

Marco Fischer und Fritz Vögtle\*

Vor zwei Jahrzehnten gelang es zum ersten Mal, eine repetitive Strategie zur Synthese von Kaskadenmolekülen umzusetzen; damit begann die rasch wachsende Chemie der Dendrimere. Zuerst konzentrierte man sich auf die Synthese von Dendrimern mit neuen Gerüsten und hohen Generationenzahlen, doch bald danach fing man an, darüber hinaus Dendrimere für bestimmte Anwendungen maßzuschneidern. Wir möchten hier eine Bilanz ziehen und den derzeitigen Forschungsstand auf diesem Gebiet beleuchten. Aus diesem Grund, und um die vielen Facetten der modernen Dendrimerverchemie aufzuzeigen, berichten wir über möglichst aktuelle Arbeiten. Dendrimere sind mittlerweile kommerziell erhältlich, und erste Anwendungen zeichnen sich ab. Dar-

unter ist ein Magnetresonanz-Imaging(MRI)-Kontrastmittel zur Visualisierung von Blutbahnen im Körper die wohl spektakulärste Entwicklung. Da hierbei die spezifischen Eigenschaften der Dendrimere genutzt wurden, könnte sie zum Vorreiter für eine Reihe neuer Anwendungen werden. Allgemein können Dendrimere in Zukunft noch weit stärker als bisher als neue Ankergruppen genutzt werden, denn anders als das Kohlenstofftetraeder (vier Substituenten) oder der Benzolkern (sechs Substituenten) ermöglichen dendritische Bauelemente das Anknüpfen vieler Substituenten, so daß physikalische Eigenschaften verstärkt werden können. Wie ein Baum viele Blüten und Früchte tragen kann, so können Dendrimere Funktionen vervielfachen, denn es ist zwei-

fellos schwieriger, neue funktionelle Bausteine für erwünschte Effekte zu entwickeln als durch Vervielfachen bekannter Funktionen neue Eigenschaften zu erhalten. Wenn das geordnete Verknüpfen einzelner oder vieler, ausgewählter oder unterschiedlicher Reste mit fraktalen Zentraleinheiten in der Synthese einmal besser beherrscht wird als bisher und wenn analytische Methoden sehr ähnliche dendritische Isomere („Dendrimerbibliotheken“) oder Strukturdefekte einfacher und genauer nachweisbar machen, dürfte die Entwicklung noch stürmischer verlaufen, als es schon jetzt der Fall ist.

**Stichwörter:** Chiralität • Dendrimere • Nanostrukturen • Supramolekulare Chemie

## 1. Einleitung

Dendrimere, ursprünglich als Kaskadenmoleküle oder Arborole bezeichnet, sind inzwischen seit zwei Jahrzehnten bekannt.<sup>[1]</sup> Nach den ersten Arbeiten über diese grundlegend neue Molekülarchitektur,<sup>[2]</sup> die noch durch wenig ausgereifte analytische Methoden eingeschränkt waren, nahm die Entwicklung dieses Arbeitsgebietes einen zuerst langsamen und ab Beginn der 90er Jahre stürmischen Verlauf (Abbildung 1).

Inzwischen wurden Dendrimere vielfältiger Art mit unterschiedlichen Kernen, Verzweigungszentren und Endgruppen synthetisiert (Abbildungen 2–4), von denen die bekannte-

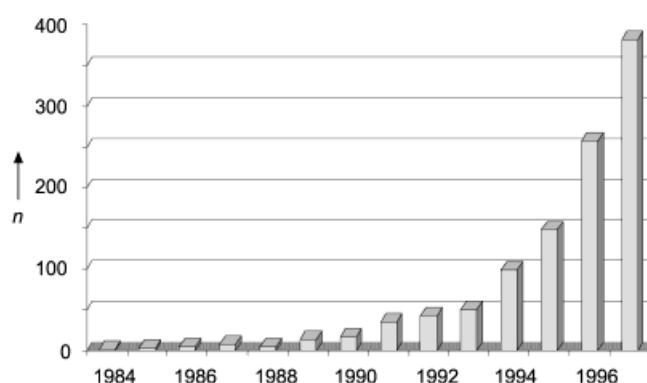


Abbildung 1. Zahl *n* der Publikationen über Dendrimere nach einer CAS-Online-Recherche.

[\*] Prof. Dr. F. Vögtle, Dr. M. Fischer  
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität  
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-53121 Bonn  
Fax: (+49) 228-73-56-62  
E-mail: voegtle@uni-bonn.de

[\*\*] Die Abbildungen in der gegenüberstehenden Graphik wurden dankenswerterweise von Herrn Dr. H. Schmitt-Willich (Schering AG, Berlin) zur Verfügung gestellt.

sten, Poly(amidoamin)-Dendrimere (PAMAM) und Poly(propylenimin)-Dendrimere,<sup>[3]</sup> schon in Kilogramm-Mengen hergestellt und kommerziell vertrieben werden.

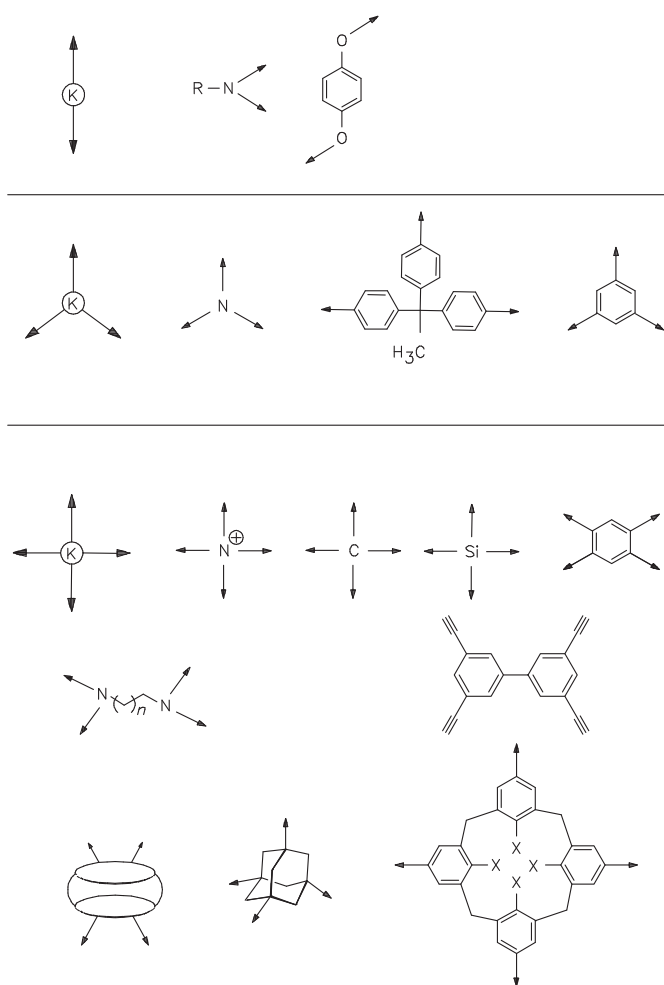


Abbildung 2. Bei Synthesen verwendete zwei- bis vierbindige Zentraleinheiten K.

Die große Aufmerksamkeit, die dieser neue Molekültyp in jüngster Zeit erregt hat, äußert sich in einer Reihe von Übersichten über das Gesamtgebiet<sup>[1, 4a-c, i-l]</sup> und wichtige Teilbereiche.<sup>[4d-h]</sup> Dementsprechend gehen wir hier hauptsächlich auf die neuesten Arbeiten und aktuelle Strukturuntersuchungen sowie auf Trends und Anwendungen ein und versuchen damit, den sich stark wandelnden Stand der Forschung auf diesem Gebiet wiederzugeben.

## 2. Allgemeines

Die Bezeichnung Dendrimer (griechisch: dendron = der Baum, meros = der Teil) beschreibt anschaulich die Architektur dieser neuen Molekülklasse. Obwohl sich der frühere Name Kaskadenmoleküle besser für eine eigene Nomenklatur<sup>[1]</sup> eignet, hat sich der Begriff Dendrimer inzwischen eingebürgert. Grundsätzlich bestehen diese Moleküle aus einer Zentraleinheit (Abbildung 2–3) und verzweigen sich wie Bäume mit jeder daran anschließenden Verzweigungseinheit (Generation, Abbildung 4) mehr und mehr. Es gibt zwei grundlegend verschiedene Synthesekonzepte:

- 1) Auf dem divergenten Weg<sup>[2]</sup> wird Verzweigungseinheit um Verzweigungseinheit an das Kernmolekül angebracht, wobei sich die Zahl der peripheren Gruppen in Abhängigkeit von der Verzweigungsmultiplizität (meistens 2 oder 3) vervielfältigt. Auf diese Weise kann das Dendrimer Schritt für Schritt aufgebaut werden, bis sterische Effekte eine weitere Reaktion der Endgruppen verhindern (Starburst-Effekt, siehe Abschnitt 3).
- 2) Die konvergente Methode<sup>[5]</sup> geht den umgekehrten Weg: Hier wird das Gerüst schrittweise von den Endgruppen nach innen aufgebaut und schließlich mit einem Kernmolekül zum fertigen Dendrimer umgesetzt.

Fritz Vögtle, geboren 1939 in Ehingen an der Donau, studierte Chemie und Medizin in Freiburg und Heidelberg, wo er 1965 bei Heinz A. Staab promovierte. Nach seiner Habilitation mit dem Thema „Sterische Wechselwirkungen im Innern cyclischer Verbindungen“ war er von 1969 bis 1975 Professor in Würzburg und folgte dann einem Ruf als Direktor an das Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie in Bonn. Er erhielt unter anderem einen Literaturpreis für sein Buch „Supramolekulare Chemie“ (übersetzt ins Englische, Japanische und Chinesische) und den israelischen Lise-Meitner-Alexander-von-Humboldt-Preis. Er ist Co-Autor des Buchs „Comprehensive Supramolecular Chemistry“. Seine Forschungsinteressen liegen in der Chiroptik-Beziehungen, konkaven Molekülen, C



F. Vögtle

M. Fischer

*Marco Fischer wurde 1970 in Zell an der Mosel geboren und studierte in Bonn von 1990 bis 1996 Chemie. Während dieser Zeit war er Stipendiat der Professor-Rhein-Stiftung, Königswinter. Er synthetisierte in seiner Diplomarbeit bei F. Vögtle neue funktionale Poly(propylenimin)-Dendrimere und promovierte im selben Arbeitskreis über Strukturuntersuchungen und supramolekulare Wechselwirkungen an der Peripherie von neuen Dendrimeren. Er arbeitete mehrere Monate über Dendrimere bei Professor Kari Rissanen, Universität Jyväskylä, Finnland, und bei Professor Kazuhisa Hiratani, Universität Tsukuba, Japan.*

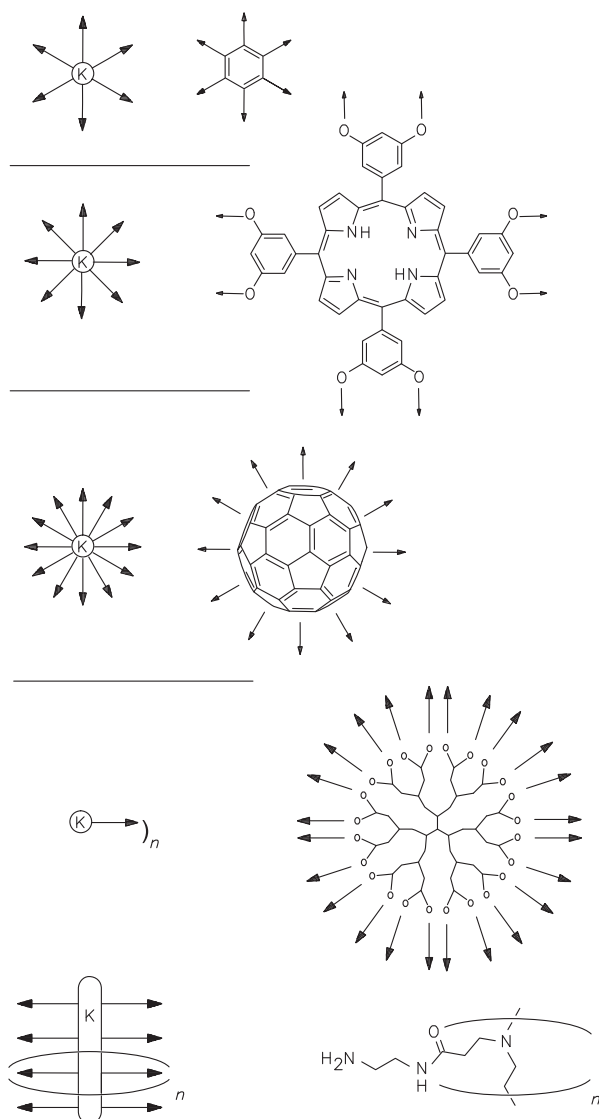


Abbildung 3. Bei Synthesen verwendete sechs- und mehrbindige Zentraleinheiten K.

Bei der divergenten Variante treten Probleme auf, wenn nicht alle Endgruppen vollständig reagieren, da sich die Strukturdefekte beim weiteren Aufbau fortsetzen und eine chromatographische Abtrennung der Nebenprodukte wegen der ähnlichen physikalischen Eigenschaften derzeit noch nicht möglich ist. Deshalb enthalten divergent aufgebaute Dendrimere höherer Generationen immer gewisse Strukturdefekte (siehe Abschnitt 3).<sup>[9]</sup> Bei der konvergenten Synthese wird ein mit jedem Reaktionsschritt wachsendes Segment (Tortenstück) mit nur einer Verzweigungseinheit umgesetzt und ermöglicht so eine Abtrennung unerwünschter Nebenprodukte z.B. durch Gelpermeations-Chromatographie (GPC). Allerdings können nicht so hohe Generationen wie mit der divergenten Methode erreicht werden, da bei der Umsetzung mit dem Kernbaustein sterische Probleme auftreten.

In nunmehr zwanzig Jahren sind vielfältige Dendrimergerüste auf organischer, metallorganischer oder auch anorganischer Basis hergestellt worden; die Auswahl der Kernbausteine und Verzweigungseinheiten in den Abbildungen 2–4 verschafft einen Überblick über die zahlreichen Möglichkeiten.

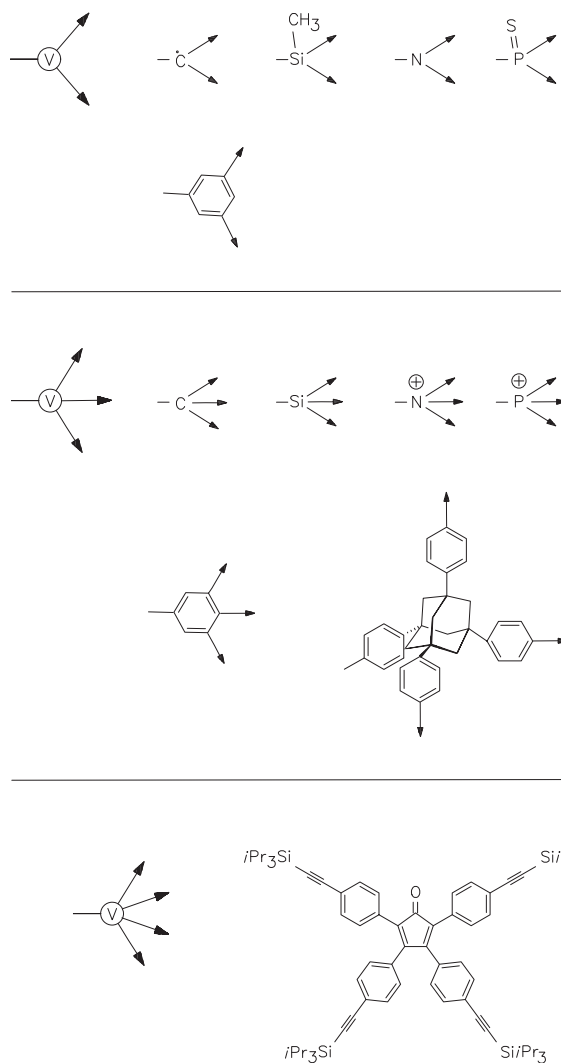


Abbildung 4. Bei Synthesen verwendete Verzweigungseinheiten V.

### 3. Strukturanalytik

Dendrimere hoher Generation erreichen Molekülmassen, die man früher, außer bei Polymerisationen zu polydispersen Produkten (polydispers = mit breiter Molekülmassenverteilung),<sup>[6]</sup> durch gerichtete organische Reaktionen nicht erzielen konnte. Das Vorbild ist dabei die Natur mit ihren globulären Biomakromolekülen, die durch ihre definierte dreidimensionale Anordnung über Wasserstoffbrückenbindungen spezifische Funktionen ausüben können. Dementsprechend groß ist das Interesse an der dreidimensionalen Struktur von hochmolekularen Verbindungen wie den Dendrimeren, da sie sich von biologischen Makromolekülen wie den Proteinen durch ihr dreidimensional kovalent verknüpftes Gerüst unterscheiden. Nach einer frühen theoretischen Untersuchung<sup>[7]</sup> an idealisierten Strukturen wurde postuliert, daß Dendrimere niedriger Generationen eine eher flache, ellipsoide Gestalt annehmen, die sich ab einer bestimmten Generation (abhängig von Kernbaustein, Verzweigungsmultiplizität und Länge des Verzweigungssegments) in eine immer stärker sphärische Form umwandelt. Dabei wurde vorausgesetzt, daß die einzelnen Arme entsprechend der

divergenten Synthese radial vom Kernbaustein nach außen gerichtet sind und die Endgruppen auf der Oberfläche eines Ellipsoids liegen. Durch einfache Rechnungen<sup>[4]</sup> konnte gezeigt werden, daß die Fläche einer Endgruppe auf diesem Ellipsoid mit höherer Generation immer kleiner wird, bis schließlich ein kritischer Verzweigungszustand, auch als „dichtestmögliche Starburst-Packung“ bezeichnet, erreicht und eine Weiterreaktion verhindert wird. Demnach sollten die Moleküle kugelförmig sein, mit einer dichten Hülle und einem lockeren inneren Bereich mit Kanälen und Hohlräumen. Experimentelle Befunde, z. B. der Einschluß von Gastmolekülen oder die Viskosität, bestätigen diese Struktur. Damit wurde die Dendrimerchemie Teil der Supramolekularen Chemie.

Die Anwendung neuerer Methoden zur Strukturaufklärung lieferte zusätzliche Informationen, wodurch diese Dendrimerstruktur in einigen Bereichen revidiert wurde. So konnte mit Röntgen- und Neutronenkleinwinkelstreuexperimenten gezeigt werden,<sup>[8]</sup> daß PAMAM- und Poly(propylenimin)-Dendrimere in höheren Generationen tatsächlich sphärische Gestalt annehmen. Allerdings weicht die ermittelte Elektronendichteverteilung erheblich von dem Modell einer dichten Hülle und einem lockeren Innenraum ab. Das Elektronendichteprofil zeigt über einen großen Volumenbereich ein Plateau, dessen Ausdehnung von der Generationenzahl abhängt, und erst nach außen hin ein monotonen Gefälle. Dies entspricht eher einem kugelförmigen Gebilde mit der größten Dichte im Inneren und einer rauen, fraktalen Oberfläche. Einschlüsse von Gastmolekülen sind somit durch Änderungen in den flexiblen Dendrimerarmen zu erklären, deren Endgruppen nicht nur an der Oberfläche, sondern neueren Rechnungen zufolge im gesamten Volumen des Dendrimers zu finden sind.<sup>[8c]</sup>

Meijer et al. konnten durch ESI-MS-Untersuchungen (ESI = Elektrospray-Ionisation) an Poly(propylenimin)-Dendrimern detaillierte Informationen über die Struktur erhalten.<sup>[9]</sup> Demnach hat die fünfte Generation dieser Verbindungen zwar eine relativ hohe Reinheit, aber nach 248 Reaktionsschritten treten Strukturdefekte durch statistische Akkumulation auf, so daß grundsätzlich nur 20% der Moleküle strukturperfekt sind. Im Vergleich zu einem Polymer kann man diese Dendrimere mit einer Polydispersität von 1.002 aber dennoch als annähernd monodisperse Verbindungen betrachten. Somit ist ein Dendrimer höherer Generation nicht unbedingt als definiert strukturperfekt anzusehen, sondern eher als ein hochgeordnetes System mit einer großen Zahl gut zugänglicher funktioneller Gruppen.

#### 4. Neue Dendrimertypen

In jüngerer Zeit gehen die meisten Arbeitsgruppen dazu über, funktionelle Derivate einiger etablierter Dendrimergrundgerüste auf ihre besonderen Eigenschaften zu untersuchen. Dabei nutzt man einerseits den Multiplikationseffekt der peripheren funktionellen Gruppen bei annähernd freier Zugänglichkeit oder andererseits die sterische Abschirmung eines reaktiven Zentrums durch dendritische Substituenten.

Dennoch wurden auch durch neue Molekülgerüste Verbindungen mit ungewöhnlichen Eigenschaften erhalten. So gelang Majoral et al. ausgehend von einer zweiwertigen Phosphor-Verzweigungseinheit der Aufbau besonders hoher Generationen (bis zur zehnten) eines Phosphor-Dendrimers.<sup>[10a]</sup> Dieses zeichnet sich dadurch aus, daß sehr viele verschiedene funktionelle Gruppen angebracht werden können. Durch Umsetzung der zehnten Generation (3072 Endgruppen) mit einer Diphenylphosphanyl-Einheit und anschließende Komplexierung von Gold(III)-chlorid wurde ein Komplex mit bis zu 3072 Gold-Ionen und einer Größe von ca. 150 Å (= 15 nm) erhalten, wie durch hochauflösende Transmissions-Elektronenmikroskopie bestimmt wurde. Auf die gleiche Weise wurden aus niedrigeren Generationen des Phosphor-Dendrimers durch Aufpfropfen von Diphosphan-Einheiten Multi-Palladium-, -Platin und -Rhodium-Komplexe hergestellt.<sup>[10b]</sup> Der freie Zugang zu den Metallkomplex-Bindungsstellen konnte durch vollständig verlaufende Ligandenaustauschreaktionen nachgewiesen werden. Untersuchungen zur katalytischen Aktivität dieser Verbindungen stehen noch aus. Neue Perspektiven ergeben sich dadurch, daß die Endgruppen dieser Dendrimere mit drei verschiedenen funktionellen Gruppen versehen werden können, so daß mehrere aktive Einheiten mit unterschiedlichen Eigenschaften entstehen.<sup>[10c]</sup> Daß trotz hoher Generationenzahl das Innere der Moleküle weiterhin frei zugänglich ist, zeigen erfolgreich durchgeführte Polyalkylierungen zu polykationischen Verbindungen.<sup>[10d]</sup> Es gelang sogar kürzlich, im Inneren des Gerüsts neue Dendrone divergent aufzubauen (Abbildung 5).<sup>[10e]</sup> Dies demonstriert die Flexibilität des Phosphor-Dendrimergerüsts und die leichte Zugänglichkeit des Innenraums, so daß funktionelle Gruppen auch in das Innere des kovalenten Gerüsts eingeführt werden können.

Die Möglichkeit, verschiedene funktionelle Gruppen auf ein Dendrimer aufzupropfen, wurde auch von unserer Arbeitsgruppe genutzt.<sup>[11]</sup> Bei der Reaktion von Poly(propylenimin)-Dendrimern mit Sulfonsäurechloriden wurden alle peripheren primären Aminogruppen vollständig umgesetzt. In den so erhaltenen Sulfonamiden kann das verbliebene SO<sub>2</sub>NH-Proton mit Benzylhalogeniden unter milden Bedingungen leicht substituiert und damit die Oberfläche des Dendrimers variabel funktionalisiert werden. Da auch substituierte Sulfonsäurechloride eingesetzt wurden, liegt nun eine Methode vor, mit der sich ein eingehend untersuchtes Dendrimer gezielt mit zwei unterschiedlichen Gruppen funktionalisieren läßt.

Müllen et al.<sup>[12]</sup> entwickelten dendritische Kohlenwasserstoffgerüste von Nanometergröße, die ausschließlich aus verknüpften Benzolringen bestehen und interessante Vorstufen für anders kaum zugängliche polycyclische Arene sind. Der Aufbau gelang durch Diels-Alder-Reaktion von einem substituierten Cylopentadienon und einem Alkin als Dienophil und wurde zuerst bis zur zweiten Generation mit 62 Benzolringen,<sup>[12a]</sup> später auch bis zur dritten Generation mit 142 Benzol-Einheiten und einer Molekülmasse von rund 16600 amu durchgeführt.<sup>[12b]</sup>

Bei weiteren Arbeiten diente ein Cyclopentadienon-Derivat sogar als vierfache Verzweigungseinheit (Abbildung 6)<sup>[12c]</sup> – eine Verzweigungsmultiplizität, die bisher nur mit Hete-

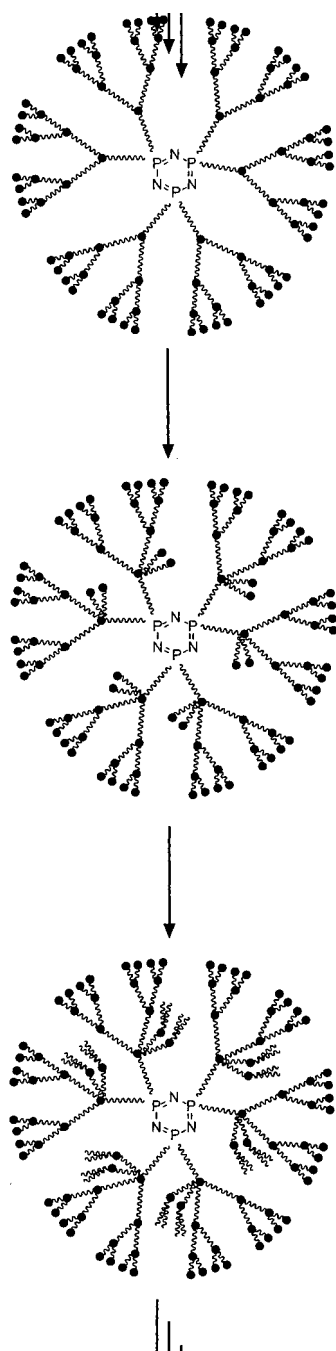


Abbildung 5. Divergenter Aufbau von Dendronen innerhalb eines Dendrimergerüsts.

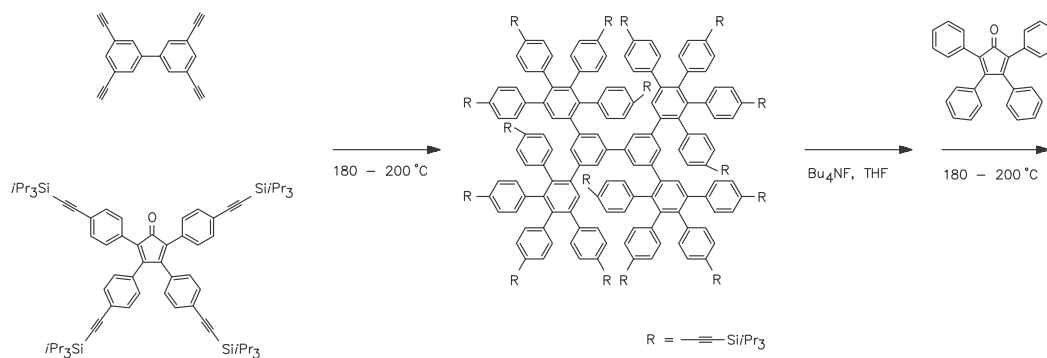


Abbildung 6. Divergente Synthese eines nur aus Benzol-Einheiten bestehenden Dendrimers.

roatom-Einheiten erreicht wurde.<sup>[13]</sup> Das so erhaltene Benzol-Dendrimer der zweiten Generation besteht bereits aus 102 Benzolringen und hat Kraftfeldrechnungen zufolge eine starre Kugelgestalt. Bemerkenswert ist seine thermische Stabilität, denn selbst in Gegenwart von Luftsauerstoff zersetzt es sich erst oberhalb 580 °C.

#### 4.1. Synthesekonzepte

Neben den in Abschnitt 2 beschriebenen gängigen Synthesekonzepten zum Aufbau von Dendrimeren gibt es auch einige andere Ansätze. Da bei den beiden üblichen Methoden das Dendrimergerüst repetitiv aufgebaut wird, muß nach erfolgter Reaktion ein weiterer Schritt zur Entschüttung oder Aktivierung durchgeführt werden.<sup>[14]</sup> Eine effektivere Synthese verspricht die „orthogonale Kupplung“, bei der abwechselnd zwei verschiedene Verzweigungseinheiten mit komplementären Kupplungsfunktionen verwendet werden (Abbildung 7).<sup>[15]</sup> Diese müssen so gewählt werden, daß sie ebenso wie ihre Kupplungsprodukte unter den Reaktionsbedingungen des zweiten Kupplungspaares inert sind. Auf diese Weise kann der Aufbau des Dendrimergerüsts divergent oder konvergent erfolgen.

Bradley et al.<sup>[16]</sup> beschrieben eine Festphasen-Synthese analog der Merrifield-Peptidsynthese,<sup>[17]</sup> wie sie früher schon von Tam<sup>[18]</sup> mit Polylysin-Dendrimeren durchgeführt worden war. Bei dieser Methode kann das Reagens zur vollständigen Umsetzung in hohem Überschuß verwendet werden, ohne daß Reinigungsprobleme auftreten. Da die Abspaltbarkeit vom Trägerharz durch eine säurelabile Verbindungseinheit gewährleistet war, konnte so ein Polyamid-Dendrimer bis zur vierten Generation aufgebaut werden.

Ein völlig neues Konzept stellten Reinhoudt et al. mit der Synthese eines metallorganischen Dendrimers bis zur dritten Generation vor, die sie als Eintopfreaktion durch kontrollierte Assoziation von Bausteinen durch koordinative Bindung durchführten.<sup>[19]</sup> Das Verfahren beruht auf der Selbstorganisation von Verzweigungseinheiten, in denen eine labil koordinierende Cyangruppe und zwei dreizahnige Diorganosulfidpalladium-Komplexe kovalent verbunden sind (Abbildung 8). Die Bindung der Cyangruppe an die vierte Koordinationsstelle des Palladiumatoms wird durch vorübergehende Besetzung mit einem Chlorid-Ion verhindert, das aber nach der Umsetzung des Bausteins mit einem Kernmolekül in situ durch Zugabe von Silbertetrafluoroborat entfernt werden kann. So kann schrittweise durch Wieder-



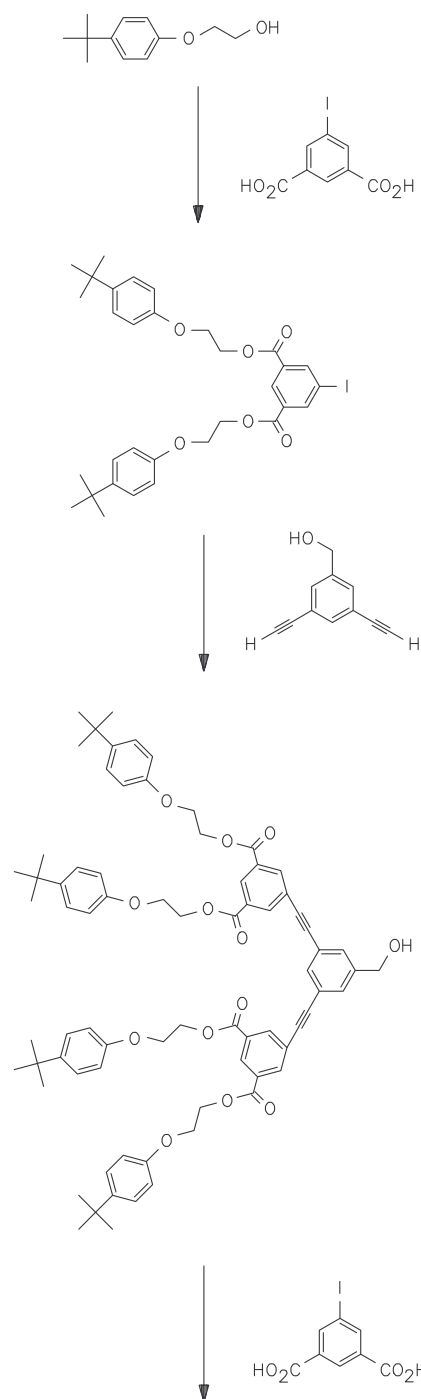


Abbildung 7. Orthogonale Synthesestrategie (konvergent oder divergent durchführbar).

holen der Sequenz ohne Aufarbeitung ein Dendrimer höherer Generation aufgebaut werden. Ähnliche Untersuchungen zur Eintopfsynthese von Polyamid-Dendrimeren durch Schmelzpolymerisation eines Acrylsäure-Derivats lieferten hingegen lediglich hyperverzweigte Polymere mit breiter Molekülmassenverteilung.<sup>[20]</sup> Aus ökonomischen Gründen ist die Eintopfreaktion für kommerzielle Anwendungen wünschenswert, da die Kosten für ein in vielen repetitiven Schritten

aufzubauendes Dendrimer seine möglichen Anwendungen auf wenige Gebiete wie Medizin und Diagnostik beschränkten (siehe Abschnitt 7).

## 4.2. Nanostrukturen

Neuartige nanometergroße Molekülarchitekturen, synthetisiert durch „Dendronisierung“ von linearen Polymeren, wurden von mehreren Arbeitsgruppen untersucht.<sup>[21]</sup> Diese Makromoleküle können als Dendrimere mit einem polymeren Initiator-kern oder als Kammpolymere mit dendriti-

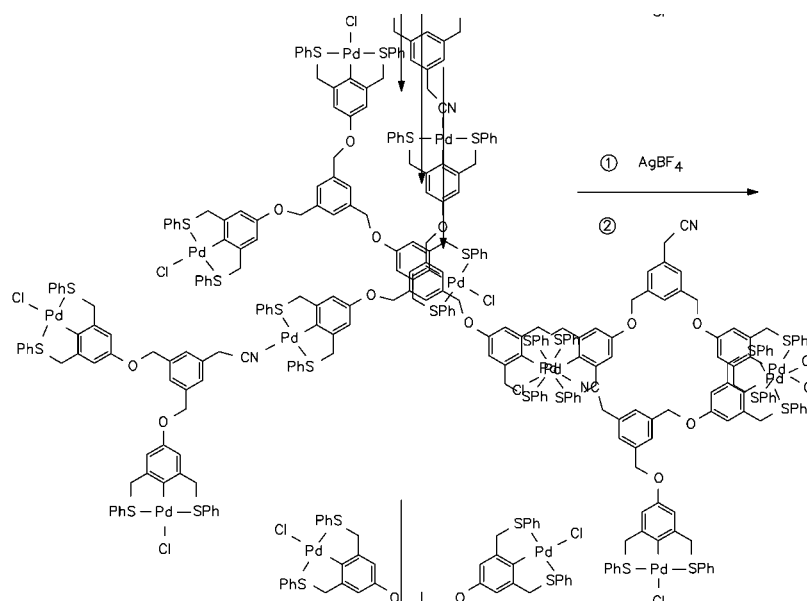
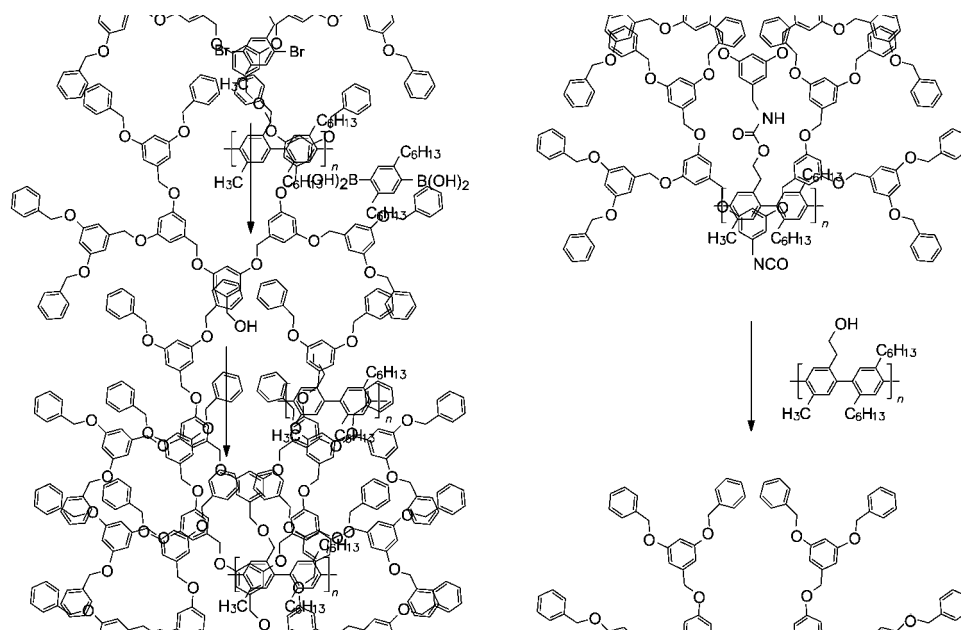


Abbildung 8. Aufbau von Metallodendrimeren als Eintopfreaktion.



schen Seitenarmen angesehen werden. Dabei werden zwei Syntheserouten angewandt: Entweder wird ein konvergent hergestellter Dendrylsubstituent an jede Monomer-Einheit der Polymerkette gebunden, oder ein Dendron mit einer Monomer-Einheit am fokalen Punkt wird nach Standardmethoden polymerisiert. Die Vor- und Nachteile der beiden Konzepte veranschaulichten Schlüter et al. am Beispiel der Synthese von Poly(*p*-phenylene) mit Fréchet-Dendronen der dritten Generation (Abbildung 9).<sup>[22]</sup> Dabei zeigte sich, daß Dendrone der dritten Generation aufgrund sterischer Effekte nicht an jede monomere Einheit der Polymerkette angeknüpft werden konnten. Dieses Problem bestand bei der Polymerisation von dendritisch substituierten Monomeren grundsätzlich nicht, allerdings führte

dieser Syntheseweg nur zu Produkten mit geringeren Polymerisationsgraden. Die Strukturen der so erhaltenen Verbindungen zeichnen sich dadurch aus, daß die Polymerkette durch den sterischen Anspruch der Substituenten in eine gestreckte Form gezwungen wird und nanometergroße starre, zylinderartige Makromoleküle vorliegen.

Diederich et al. stellten durch Polymerisation Oligo(trialkine) her, die ebenfalls durch Fréchet-Dendrone der ersten bis dritten Generation substituiert sind.<sup>[23]</sup> Diese bilden eine Art Isolationsschicht für das konjugierte Oligo(trialkin), ohne daß sich die elektronischen Eigenschaften dieses leitfähigen Oligomers ändern. Eine andere Herstellungsmethode nutzten Tomalia et al. mit dem divergenten Aufbau von Dendrylsubstituenten an einem linearen Poly(propylenimin) mit einem Polymerisationsgrad zwischen 100 und 500.<sup>[24]</sup> Durch Transmissions-Elektronenmikroskopie ließ sich die gesteuerte Anordnung der Polymerkette in Abhängigkeit von der Substituentengeneration beobachten: Sie veränderte sich von einem spaghetti-

Abbildung 9. Varianten zur Synthese dendritisch substituierter Poly(*p*-phenylene) (Dendrimere mit (Kamm)polymer als Zentraleinheit).



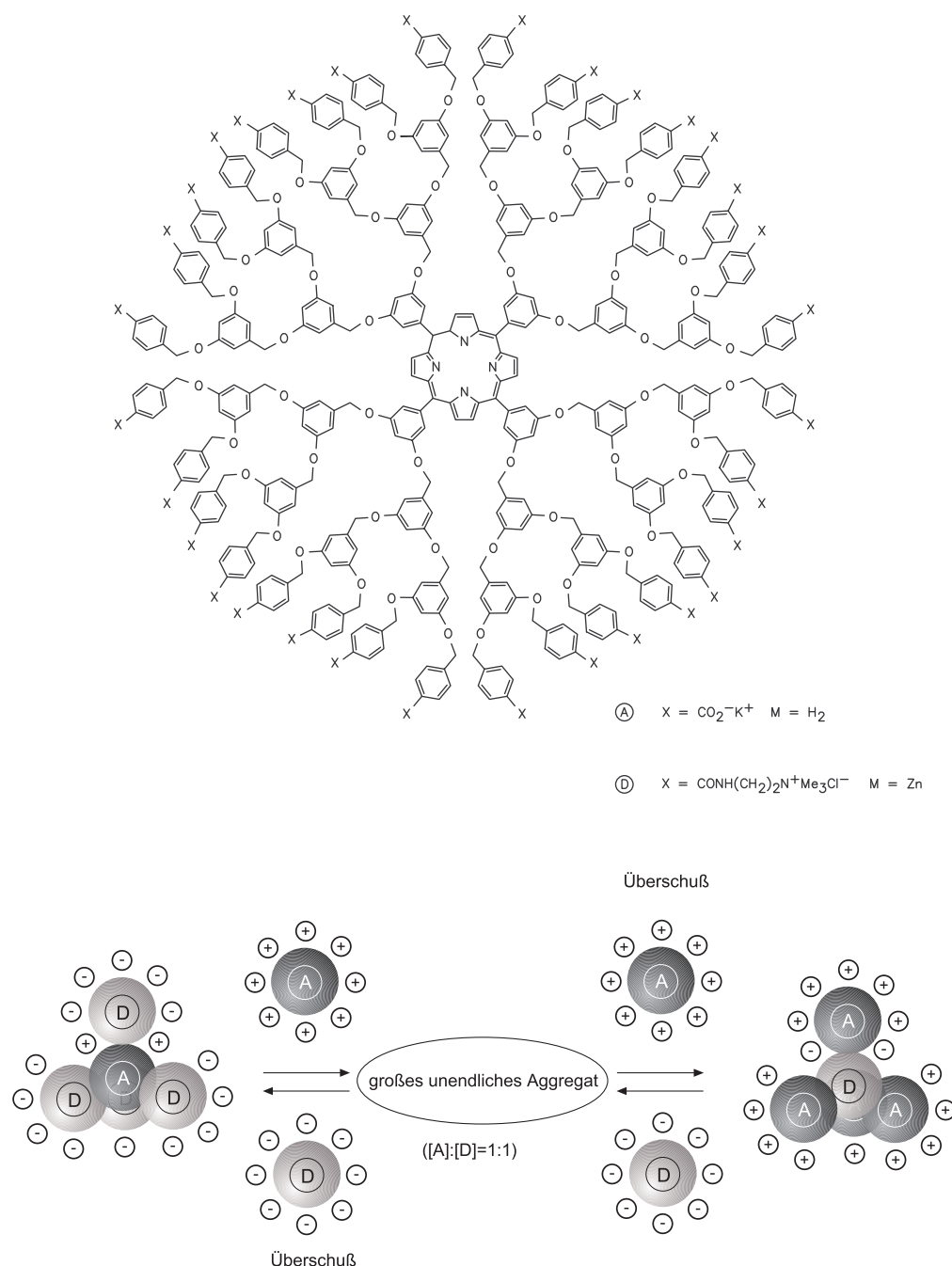


Abbildung 10. Elektrostatistische Assoziation von funktionalisierten Porphyrin-Dendrimeren in Lösung.

artig verknäuelten Polymer über etwas verlängerte nicht-sphärische Cluster bis zu stäbchenförmigen Gebilden in der vierten Generation. Diese richteten sich zu parallelen Bündeln aus – ein Beispiel für die Selbstorganisation nanometergroßer Teilchen auf Oberflächen.

Die Aggregation durch elektrostatische Wechselwirkungen negativ und positiv geladener Porphyrin-Dendrimeren in Lösung wurde von Aida et al. beschrieben.<sup>[25]</sup> Beim Mischen stöchiometrischer Mengen beider Verbindungen wurde eine erhöhte Transmission bei 500 nm festgestellt, und fluoreszenzmikroskopisch erhaltene Bilder zeigten Aggregate von 10–20  $\mu\text{m}$  Größe, die nach einiger Zeit aus der Lösung kristallisierten. Genaue spektroskopische Untersuchungen ergaben,

daß bei einem Überschuß eines der beiden Dendrimeren jeweils höchstens vier Moleküle mit dem im Unterschluß vorhandenen Dendrimer in Wechselwirkung treten und Energie übertragen können (Abbildung 10). Eine Anordnung zu nanometergroßen Aggregaten erfolgt jedoch nur dann, wenn die beiden Energie austauschenden Verbindungen im stöchiometrischen Verhältnis vorliegen.

Der supramolekularen Anordnung von Dendronen im flüssigkristallinen Zustand galten Arbeiten von Percec et al.,<sup>[26]</sup> in denen die Eigenschaften von Dendronen mit spitz zulaufender Gestalt und fokalen Rezeptoreinheiten beschrieben werden (Abbildung 11). Diese Molekülarchitektur wurde mit Gallussäure als Verzweigungseinheit und langen äußeren

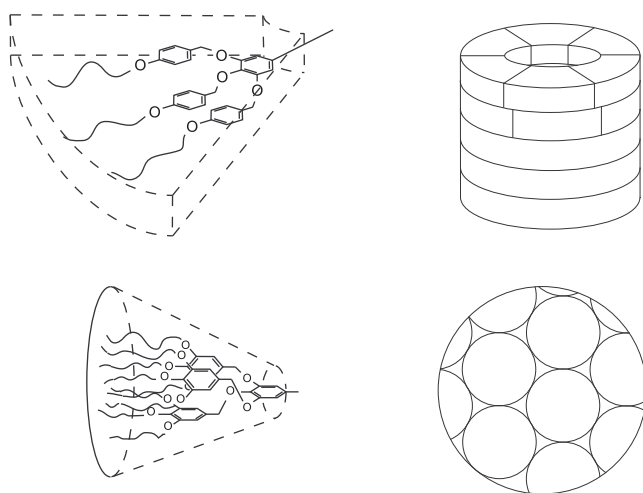


Abbildung 11. Selbstorganisation strukturell unterschiedlicher Dendrone in der Schmelze.

Alkylketten erreicht. Nach kovalenter Anknüpfung einer fokalen Kronenether-Einheit konnte die Selbstorganisation der Dendrone erster Generation zu zylindrischen Architekturen durch Wechselwirkung mit Alkalimetall-Ionen mit Röntgenstreuungsexperimenten beobachtet werden.<sup>[26a]</sup> Da die Verbindungen in der Schmelze flüssigkristallin sind, ermöglichten die thermodynamischen Parameter dieser Eigenschaft eine Analyse des Anordnungsprozesses. Durch unterschiedliche funktionelle Gruppen an der fokalen Position oder in der Peripherie der Dendrone konnten supramolekulare Wechselwirkungen, z. B. Wasserstoffbrückenbindungen, hydrophober oder fluorophober Effekt und die Ionenkomplexierung durch Kronenether, miteinander verglichen und ihr energetischer Effekt auf die Selbstorganisation untersucht werden. Auf der Basis dieser Ergebnisse gelang es, ein mit analogen Dendronen fokale verknüpft Monomer zu polymerisieren, wobei zylindrische Strukturen mit flüssigkristallinen Eigenschaften erhalten wurden.<sup>[26b]</sup> Der weitere Aufbau dieser Gallussäure-Dendrone bis zur vierten Generation und ergänzende Studien zeigten, daß sich in der Schmelze den sphärischen Micellen ähnliche, supramolekulare Dendrimere bilden (Abbildung 11, unten).<sup>[26c]</sup> Auch eine neuartige flüssigkristalline Phase mit kubischer Symmetrie wurde beobachtet, in der die Zahl kegelförmiger Dendrone durch Bestimmung der Elektronendichte abgeschätzt werden konnte.

Percec et al. gelang es auch, die beschriebenen Anordnungen elektronenmikroskopisch sichtbar zu machen.<sup>[26e]</sup> Bei Versuchen, die Geometrie von polymerisierten kegelförmigen Dendronen zweiter Generation<sup>[26d]</sup> durch Kraftmikroskopie<sup>[26f]</sup> aufzuklären, wurde eine Korrelation zwischen supramolekularer Struktur und Polymerisationsgrad gefunden. Danach liegt bei niedrigem Polymerisationsgrad ein sphärisches und bei höherem ein zylindrisches Molekül vor. Auf diese Weise kann die makroskopische Architektur über die Synthese gesteuert werden.

Die beschriebenen intermolekularen Assoziationen im flüssigkristallinen Zustand und die sich daraus ergebenden besonderen Eigenschaften werden derzeit auch von anderen Arbeitsgruppen intensiv erforscht.<sup>[27]</sup> Nach den Hauptketten- und Seitenketten-Polymeren sind dendritische Systeme die

dritte Gruppe hochmolekularer Verbindungen mit flüssigkristallinen Eigenschaften. Diese können grundsätzlich durch ein stabiles scheibenförmiges Gerüst,<sup>[27a-e]</sup> durch mesogene flexible Verzweigungseinheiten<sup>[27f]</sup> oder durch Funktionalisierung der Dendrimerperipherie mit mesogenen Gruppen<sup>[27g-i]</sup> erreicht werden.

### 4.3. Kombinatorische Chemie

Die Idee, Dendrimere als homogen lösliche Träger kombinatorischer Bibliotheken zu verwenden, ist von Kim et al. umgesetzt worden.<sup>[28]</sup> Um eine kleine Substanzsammlung durch Fischer-Indolsynthese mit einem modifizierten PAMAM-Dendrimer als Träger zu erzeugen, wurden drei N-geschützte Aminosäuren, drei Ketocarbonsäuren und drei Hydrazin-Derivate nacheinander in einer Split-Synthese eingesetzt. Die Löslichkeit der Verbindungen ermöglichte eine Reinigung durch Größenausschluß-Chromatographie, die eine Bibliothek mit 27 Verbindungen ergab. Besondere Vorteile gegenüber der Festphasensynthese sind das günstigere Verhältnis von Trägermaterial zu Substanzausbeute und die Möglichkeit einer ständigen Reaktionskontrolle mit spektroskopischen Methoden. Eine Automation dieses Verfahrens ist ebenfalls durchführbar.

Newkome et al. entwickelten eine Strategie, mit der Eigenschaften wie Löslichkeit, Viskosität oder Reaktivität gezielt für bestimmte Anwendungen variiert werden können.<sup>[29]</sup> Sie setzten Poly(propylenimin)-Dendrimere mit einer dreifachen Verzweigungseinheit um und konnten so zusätzliche funktionelle Gruppen aufpfropfen (Abbildung 12). Verwendet man für diese Verzweigungseinheit Gemische mit unterschiedlichen Endgruppen, so gelingt es in einer Art kombinatorischer Synthese, die äußere Schicht der Dendrimere so zu verändern, daß nanometergroße Teilchen mit zahlreichen Formen und Funktionalitäten erhalten werden. Mit „Screeningmethoden auf spezielle Eigenschaften“ könnten sich so neue Materialien gewinnen lassen.

### 4.4. Oberflächenbeschichtung

Die Besonderheiten dendritischer Strukturen bieten neue Möglichkeiten, die Eigenschaften von Oberflächen durch Beschichtung zu verändern. Bei der Anordnung von Dendrimern an Gas-Wasser- oder Gas-Festkörper-Grenzflächen wurde eine Änderung gegenüber der Konformation in Lösung festgestellt, deren Ausmaß von der Größe der jeweiligen Wechselwirkung abhängt.<sup>[4d]</sup> Je größer die Anziehungskräfte sind, desto mehr wird die Kugelform zu einer Scheibe abgeflacht, so daß bei höheren Generationen für die elliptischen PAMAM-Dendrimere ein Achsenverhältnis von 1:3–6 beobachtet wurde.<sup>[4f]</sup>

Zur Untersuchung der Sensoreigenschaften solcher Oberflächen verknüpften Crooks und Wells PAMAM-Dendrimere kovalent mit den Carboxygruppen einer selbstorganisierten Monoschicht (SAM) von Sulfanylundecansäure (Mercaptooundecansäure, MUS) auf einer Goldoberfläche (Abbildung 13).<sup>[30a]</sup> Bei der dosierten Zugabe gasförmiger Verbin-

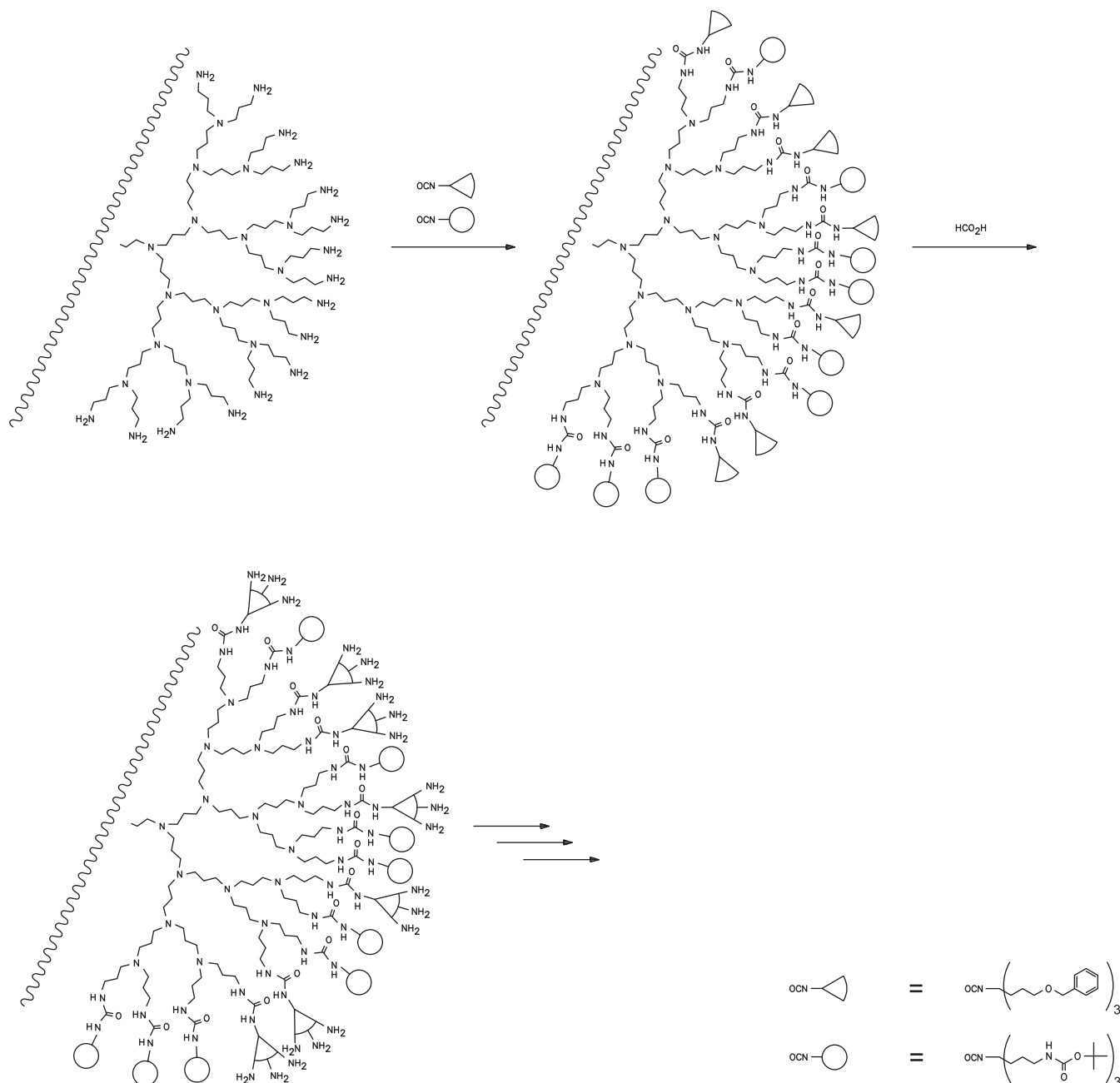


Abbildung 12. Aufpfropfen zusätzlicher Funktionalitäten an der Dendrimeroberfläche.

dungen konnten durch Massentitrationen auf der Basis akustischer Oberflächenwellen wesentliche charakteristische Merkmale eines idealen Sensors nachgewiesen werden. Sofort nach der Zugabe wurde eine reversible Antwort mit

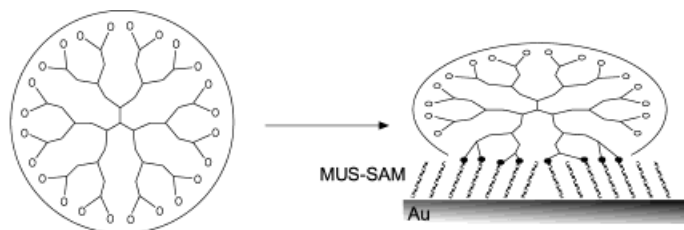


Abbildung 13. Kovalentes Verknüpfen von Dendrimeren mit einer selbstorganisierten Monoschicht (SAM) aus MUS-Molekülen.

hohem Signal-Rausch-Verhältnis detektiert. Darüber hinaus ermöglichte das Sensormaterial über die Signalintensität eine Differenzierung zwischen Säuren, Alkoholen oder hydrophoben Substanzen. Ferner wurde gezeigt, daß PAMAM-Dendrimere auch ohne kovalente Verknüpfung irreversibel auf Goldoberflächen angebracht werden können.<sup>[30b-e]</sup> Durch zusätzliche Adsorption von Hexadecanethiol wurde die Dendrimererschicht verdichtet, wobei sich die Moleküle zu abgeflachten Sphäroiden verformen. Cyclovoltammetrische Untersuchungen ergaben, daß diese Dendrimere reversibel schaltbare Schleusen für redoxaktive Ionen sind, die bei pH 6.3 lediglich  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ -Ionen, bei pH 11 zusätzlich  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ -Ionen zum Austausch von Elektronen mit der Goldoberfläche durchtreten lassen. Eine vollständige pH-selektive Differenzierung zwischen den Kationen und An-

ionen gelang mit einer neuartigen ultradünnen Multischicht aus einem amphoteren Polymer mit kovalent gebundenen PAMAM-Dendrimern.<sup>[30c]</sup> Diese gemischten Membranen sind bei niedrigen pH-Werten ausschließlich für Anionen durchlässig, während im hohen pH-Bereich nur Kationen passieren können.

#### 4.5. Unkonventionelle photoaktive Systeme

Mit Licht können molekulare Systeme schnell, mild und oft reversibel verändert werden. Für das erste, in Bonn hergestellte photoschaltbare Dendrimer mit sechs Azobenzol-Einheiten in der Peripherie wurde die vollständige Schaltung aller sechs Gruppen vom (*E*)- zum (*Z*)-Isomer nachgewiesen.<sup>[31]</sup> Der Einbau eines solchen Azobenzols als Initiator-kern eines Dendrimers mit Arylether-Verzweigungen wurde von zwei Arbeitsgruppen durchgeführt: Jiang und Aida gelang die Umwandlung in die (*E*)-Form durch Bestrahlen mit UV-Licht.<sup>[32]</sup> Allerdings verläuft die Reiso-merisierung mit IR-Licht 260mal schneller als die thermische Reaktion bei 21 °C unter Lichtausschluß. Dies wurde auf einen Antenneneffekt der vielen peripheren Arylgruppen zurückgeführt, die die absorbierte Energie über kovalente Bindungen auf das zentrale Azobenzol übertragen. Junge und McGrath untersuchten die ersten beiden Generationen des gleichen Dendrimersystems und fanden analoge Photoschaltbarkeit (Abbildung 14), die bei diesen niedrigen Generationen noch keiner sterischen Hinderung unterliegt.<sup>[33]</sup>

Daß selbst bei einer großen Zahl von Azobenzol-Substituenten an der Peripherie eines Poly(propylenimin)-Dendrimers keine Quencheffekte auftreten und die photoschaltbaren Einheiten dieselben Eigenschaften wie das monomere Azobenzol haben, wurde kürzlich von Balzani et al. und von unserer Arbeitsgruppe berichtet.<sup>[34]</sup> Darüber hinaus erwiesen sich diese Dendrimere mit bis zu 32 funktionellen Gruppen als geeignete Materialien für die holographische Datenspeicherung. Weiterführende Studien zu den Wirteigenschaften der photoaktiven Moleküle ergaben, daß die Fluoreszenz von Eosin-Molekülen in Gegenwart von Dendrimern der vierten Generation effektiv unterdrückt wird.<sup>[35]</sup> Dies ist auf den Einschluß des Eosins im Dendrimergerüst zurückzuführen, da nur die dort befindlichen tertiären Aminogruppen als Quencher in Frage kommen. Einen zusätzlichen Hinweis auf diesen Einschluß gibt die Kinetik der Azobenzol-Photoisomerisierung, für die Eosin als Sensibilisator wirkt: Die Reaktionsgeschwindigkeit ist erhöht, wobei die Verbindungen in der (*Z*)-Form bessere Wirte sind als in der (*E*)-Form.

#### 4.6. Redoxaktive Dendrimere

Neben den photochemischen Eigenschaften kann an Dendrimern auch die Abschirmung redoxaktiver Einheiten im Zentrum oder ihre Vervielfachung an der Peripherie untersucht werden. Während frühe Arbeiten dendritisch substituierte Porphyrin- oder Bis(terpyridin)-Komplexe behandelten, wurde in neuerer Zeit insbesondere über das Redoxverhalten von Dendrimern mit Ferrocen als aktiver Einheit

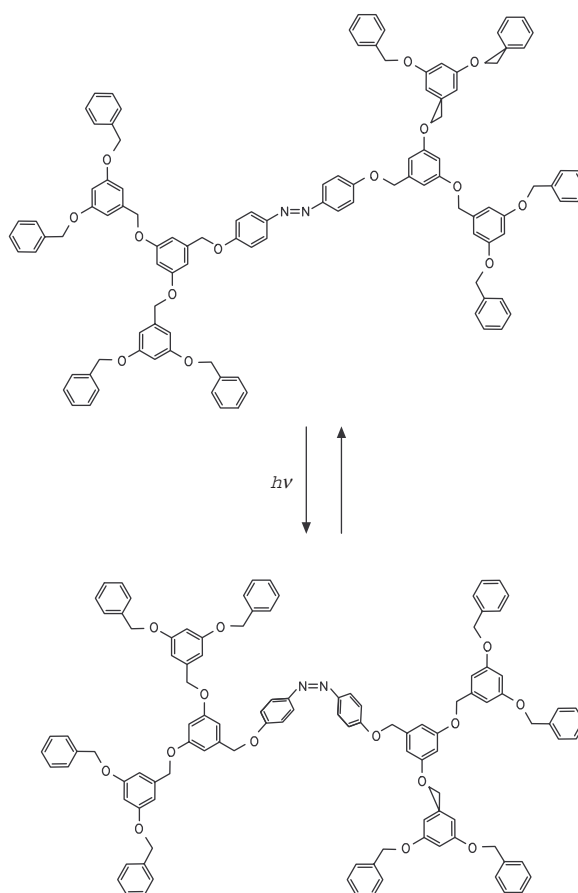


Abbildung 14. Photoschaltbares Dendrimer mit zentraler Azobenzol-Einheit.

berichtet.<sup>[4e]</sup> Morán et al. beschrieben Poly(propylenimin)-Dendrimere mit bis zu 64 Ferrocenylgruppen – der höchsten bis dahin bekannten Zahl metallorganischer Substituenten an der Peripherie eines Dendrimers.<sup>[36]</sup> Trotz dieser hohen Zahl treten keine sterischen Effekte auf, und die Ferrocenylgruppen werden unabhängig voneinander bei gleichem Potential reversibel oxidiert.<sup>[36a]</sup> Durch Einschluß einzelner Ferrocenylsubstituenten in das hydrophobe Innere eines  $\beta$ -Cyclodextrin-Wirtmoleküls wurden die lipophilen Dendrimere in Wasser solubilisiert und damit die Redox Eigenschaften verändert.<sup>[36b]</sup> Es zeigte sich, daß bis zur zweiten Generation alle Ferrocenylgruppen vollständig komplexiert wurden, während dies bei höheren Generationen durch sterische Effekte der großen Cyclodextrin-Moleküle nicht mehr möglich war. Des weiteren wurde die Adsorption der Ferrocenyl-Dendrimere auf der Oberfläche einer Platinelektrode untersucht.<sup>[36c]</sup> Bei positivem Potential lagern sich die Moleküle in oxidiert Form in Multischichten an der Elektrode ab und desorbieren bei der Reduktion bis auf eine Monoschicht wieder in die Lösung. Die Kinetik dieser Vorgänge hängt dabei von der Größe des Dendrimers ab. Durch Kraftmikroskopie wurde die Monoschicht abgebildet, und es wurde festgestellt, daß die adsorbierten Dendrimere eine abgeflachte Kugelform haben (siehe auch Abschnitt 4.4).

Astruc et al. beobachteten, daß Ferrocenyl-Dendrimere als supramolekulare Redoxsensoren für anorganische Anionen dienen können.<sup>[37]</sup> Bei Zugabe von einem Äquivalent Salz pro

Ferrocenyl-Einheit änderte sich das Standard-Redoxpotential signifikant, so daß zwischen vier Anionen differenziert werden konnte. Ergänzend zu diesen Untersuchungen synthetisierten Cardona und Kaifer Monodendrone mit einer einzelnen Ferrocenyl-Einheit an der fokalen Position.<sup>[38]</sup> Diese zeigten ein generationenabhängiges Redoxverhalten: Mit höherer Generation des Dendrons nahmen die Geschwindigkeit des Elektronentransfers und der Diffusionskoeffizient ab.

## 5. Supramolekulare Wechselwirkungen

Im Unterschied zu den bisher behandelten Dendrimeren, die hauptsächlich durch Knüpfen kovalenter Bindungen schrittweise synthetisiert werden müssen, so daß Strukturdefekte in höheren Generationen fast unvermeidbar sind (siehe Abschnitt 3), nutzt die Natur die durch Wasserstoffbrücken gesteuerte Selbstorganisation von identischen Proteinsegmenten zu großen Strukturen, z.B. beim Tabakmosaikvirus, das sich aus 2130 identischen Proteinsegmenten und einer 6400 Basen umfassenden einsträngigen RNA zusammensetzt.<sup>[39]</sup> Die nichtkovalente Selbstorganisation vereint dabei den Vorteil eines minimalen Energieaufwands bei der Synthese mit der Möglichkeit, einzelne Segmente maßzuschneidern und so die größte Wechselwirkung zu erreichen.

Aufbauend auf diesem Prinzip entwickelten Zimmerman et al. Moleküle, in denen zwei Isophthalsäure-Einheiten über einen starren Spacer miteinander verbunden sind.<sup>[40]</sup> Diese Verbindungen organisieren sich über intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den Carboxygruppen – abhängig vom sterischen Anspruch des Spacers – zu linearen Aggregaten oder zu einem cyclischen Hexamer (Abbildung 15). Durch Steuern des Raumbedarfs mit Fréchet-Dendrylsubstituenten am Spacer gelingt es, das Gleichgewicht zwischen den Aggregaten so zu beeinflussen, daß das cyclische Hexamer bevorzugt ist. Auf der Basis von Modellrechnungen wurde postuliert, daß dieses definierte Aggregat die Form einer flachen Scheibe mit ca. 9 nm Durchmesser und ca. 2 nm Dicke

hat. Damit konnte zum ersten Mal der supramolekulare Aufbau eines nanometergroßen Dendrimers durch Selbstorganisation über Wasserstoffbrückenbindungen nachgewiesen werden.

Zimmerman et al. berichteten auch über die Bildung heterogener supramolekularer Strukturen aus niedermolekularen Gastverbindungen und dendritischen Molekülen, deren Wasserstoffbrückenbindungsstellen komplementär sind.<sup>[41a]</sup> Die Energetik und Stöchiometrie der Selbstorganisation zweier Komponenten kann im Gegensatz zur Aggregation gleicher Moleküle durch Titration genau untersucht werden. Als dendritische Einheiten wurden erneut Fréchet-Dendrone verschiedener Generationen verwendet, die an einen Anthryridin-Kern gebunden wurden. Dieser hat drei Wasserstoffbrücken-Acceptoren, deren Wechselwirkung mit einem monomeren oder einem dimeren Benzamidin (zweifacher Wasserstoffbrücken-Donor) NMR-spektroskopisch verfolgt wurde. In beiden Fällen gelang es, die Komplexbildung nachzuweisen, wobei der Komplex mit dem dimeren Benzamidin tatsächlich 1:2-Stöchiometrie aufwies. Auf der Grundlage dieser Arbeiten wurde kürzlich über die Bindung analoger monomerer Gastmoleküle via Wasserstoffbrücken an einen Naphthyridin-Kern (zweifacher Wasserstoffbrücken-Acceptor) mit zwei Dendrylsubstituenten berichtet.<sup>[41b]</sup> Durch Verknüpfen des Naphthyridins mit Fréchet-Dendronen oder mit den von Moore entwickelten Phenylacetylen-Dendronen<sup>[41c]</sup> wurden zwei Dendrimersysteme erhalten, deren Komplexbildungseigenschaften untersucht und miteinander verglichen wurden. Beide Systeme zeigten in allen untersuchten Generationen annähernd das gleiche Assoziationsvermögen für die Gastmoleküle und ähnliche Lösungsmittelabhängigkeit, so daß weder in der Polarität noch im freien Zugang zur Kerneinheit gravierende Unterschiede gefunden wurden. Lediglich die schwächere Assoziationskonstante eines voluminöseren Gastmoleküls bei beiden Gerüsten ist ein Hinweis auf die Abschirmung des Wirtmoleküls.

Die Bildung eines Didendrons durch gezielte Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen zwischen Monodendronen und einem ditopen Kernmolekül kann auch auf dem Wege der gerichteten Metallkomplexbildung erreicht werden, wie Newkome et al. zeigten.<sup>[42a]</sup> Sie knüpften Polyamid-Dendrone<sup>[42b]</sup> über zwei unterschiedlich lange Alkylketten an eine Terpyridin-Einheit, so daß nach Komplexbildung eines Ruthenium(II)-Ions die Anordnung zu einem Heterodimer erfolgte (Abbildung 16). Die dendritische Umgebung dieses Bis(terpyridin)-Komplexes beeinflusst das Redoxpotential empfindlich, und mit höherer Generation wird der Redoxprozeß zunehmend irreversibel.

Ähnliche dendritische homoleptische Terpyridin-Komplexe stellten Chow et al. her,<sup>[43a]</sup> indem sie Polyether-Dendrone<sup>[43b]</sup> mit Terpyridin-Kern über ein Eisen(II)-Ion kuppelten. Mit diesen Verbindungen verlief der Redoxprozeß bei

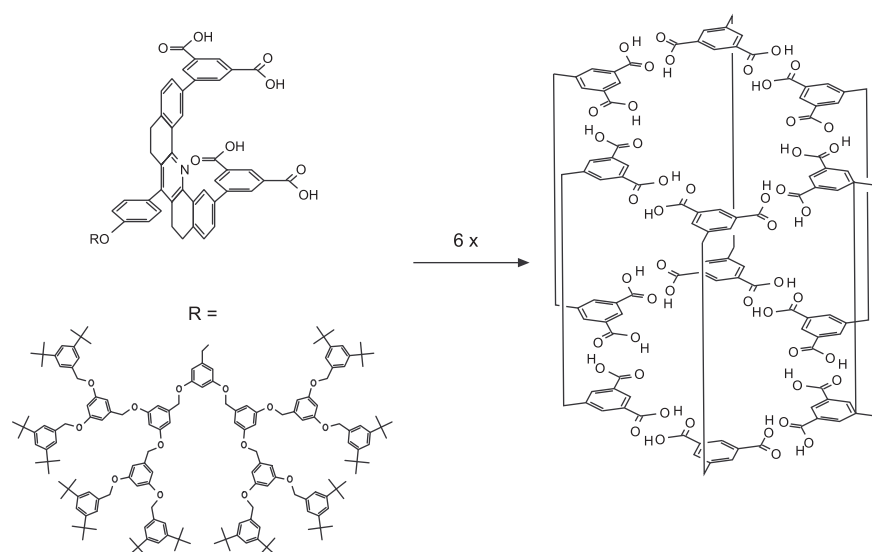


Abbildung 15. Supramolekulare Assoziation zu einem hexameren Dendrimer.



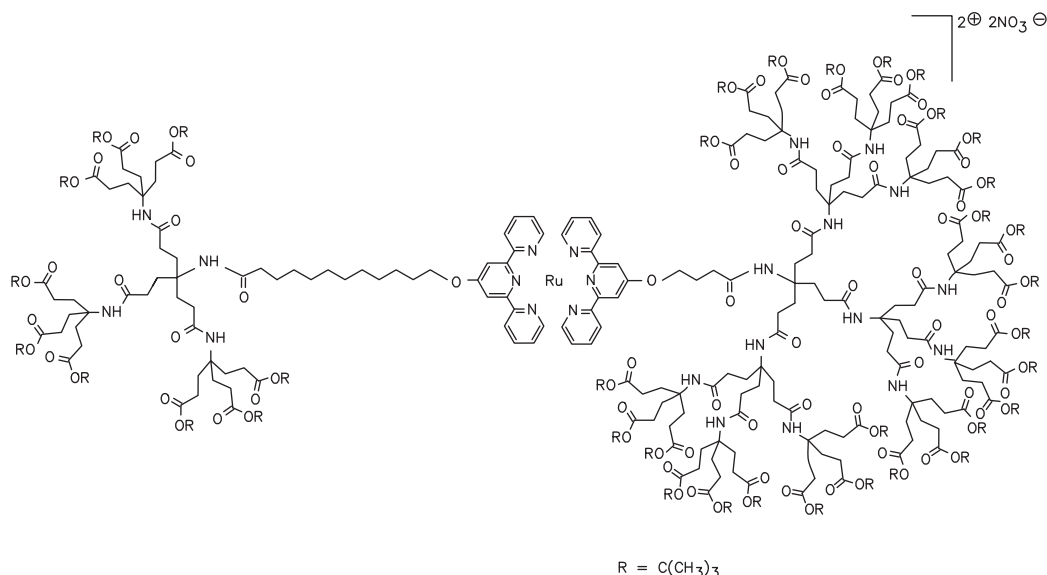


Abbildung 16. Synthese eines Didendrons durch gerichtete Metallkomplexierung.

höherer Generation ebenfalls irreversibel, was der relativ großen Distanz zwischen dem Redoxzentrum und der Elektrodenoberfläche zugeschrieben wurde.

Eine andere Art der Selbstorganisation dendritischer Segmente wählten Tzalis und Tor erstmals durch die Verwendung eines 1,10-Phenanthrolin-Liganden, der an C3 und C8 mit Dendrylsubstituenten versehen war.<sup>[44]</sup> Mit diesem Liganden kann – abhängig von der Koordinationszahl und der Koordinationsgeometrie des komplexierten Metallions – die Stabilität und die räumliche Anordnung des supramolekularen Dendrimers gesteuert werden. Die Komplexierung eines Kupfer(I)-Ions durch ein mit zwei Polyether-Dendronen der ersten Generation substituiertes Phenanthrolin-Derivat führte zur tetraedrischen Anordnung zweier Liganden, während die Wechselwirkung dreier Liganden mit einem Eisen(II)-Ion einen oktaedrischen Komplex ergab. Eine solche Selbstorganisation dreier Liganden zum oktaedrischen Metallkomplex konnten wir erfolgreich mit Dendrylsubstituenten höherer Generationen durchführen.<sup>[45]</sup> Als Ligand dienten dabei in den 4,4'-Positionen durch Polyamid-Dendrone der ersten bis dritten Generation substituierte 2,2'-Bipyridine und als Metallzentrum ein Ruthenium(II)-Ion. Die Synthese der oktaedrischen Ruthenium-Komplexe gelang jedoch nur bis zur zweiten Generation der Bipyridin-Dendrone, bei der nächsthöheren scheinen sterische Gründe eine Komplexbildung auszuschließen. Die Untersuchung der photophysikalischen Eigenschaften des supramolekularen Dendrimers der zweiten Generation mit 54 peripheren Estergruppen ergab eine bemerkenswert hohe Lebensdauer des angeregten Lumineszenzzustands, die einem aufgrund sterischer Effekte geringeren Quenchen durch Luftsauerstoff zugeschrieben wurde.

Erst kürzlich berichteten Kawa und Fréchet über die Assoziation von Polyether-Dendronen bis zur vierten Generation durch Koordination an Lanthanoid-Ionen.<sup>[46]</sup> Grundsätzlich unterscheidet sich diese Selbstorganisation von den vorher beschriebenen Beispielen durch die hier vorherrschende ionische Wechselwirkung zwischen den dreifach

positiv geladenen Erbium-, Terbium- oder Europium-Ionen und den fokalen Carboxylatgruppen (Abbildung 17). Die

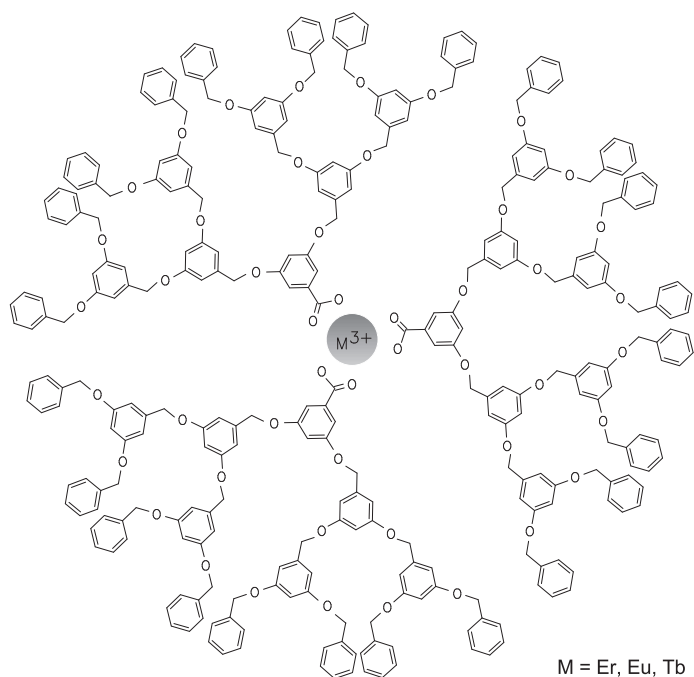


Abbildung 17. Bildung eines Dendrimers durch ionische Koordination eines Lanthanoid-Ions.

Synthese erfolgte durch einfache Ligandenaustauschreaktion des Lanthanoid-Triacetats mit den Carbonsäure-Dendronen. Eine besondere Eigenschaft dieser Verbindungen ist die zunehmende Lumineszenz-Aktivität mit steigender Generation des Polyether-Dendrons, die auf einen starken Antenneneffekt der dendritischen Liganden und die äußerst effektive Isolierung der einzelnen Lanthanoid-Ionen zurückzuführen ist.

Neben der Nutzung supramolekularer Kräfte zur Assoziation von Dendronen untersuchten Aida et al. den sterischen Effekt, den Dendrylsubstituenten auf supramolekulare Wechselwirkungen ausüben können.<sup>[47a]</sup> Dazu wurden spektroskopisch die Bindungskonstanten eines Zinkporphyrins mit Fréchet-Dendrylsubstituenten bis zur fünften Generation mit einem ebenso funktionalisierten Imidazol ermittelt. Erwartungsgemäß sanken die Werte mit höherer Generation der Substituenten am Porphyrin oder am Imidazol, und bei der größten Generationenzahl war kaum noch eine Assoziation nachweisbar. Dieser Befund ist in Einklang mit den langen Halbwertszeiten analoger Porphyrin-Imidazol-Sauerstoffkomplexe, die durch die hydrophobe Hülle des Dendrimergerüsts vor der Desaktivierung durch Dimerbildung oder der Oxidation durch Wasserkontakt geschützt werden.<sup>[47b]</sup> Die Verwendung einer solchen apolaren, dendritischen Hülle zur Flüssig-Flüssig-Extraktion von wasserlöslichen Farbstoffen in organische Lösungsmittel beschrieben Meijer et al.<sup>[48a]</sup> Sie zeigten, daß durch lange Alkylketten substituierte Poly(propylenimin)-Dendrimere Bengalrosa oder Fluorescein aus wäßriger Lösung mit hoher Ausbeute in eine organische Phase überführen können, wobei die pH-Abhängigkeit des Prozesses eine vollständige Rückextraktion ermöglicht. DeSimone et al. gelang es, Dendrimere mit Perfluorpolyether-Ketten zur Extraktion von Methylorange in flüssiges Kohlendioxid einzusetzen.<sup>[48b]</sup> Beide Extraktionsverfahren beruhen darauf, daß das Dendrimer als „unimolekulare Micelle“ ein supramolekulares Wirtmolekül für mehrere Farbstoffmoleküle ist und diese so in die andere Phase transportiert.

## 6. Dendrimere und Chiralität

Schon in den Anfängen der Dendrimer-synthesen wurden Verbindungen erwähnt, die mit Lysin als chiraler Verzweigungseinheit aufgebaut waren.<sup>[2b, 49]</sup> Allerdings wurden bei diesen Arbeiten nicht die chiroptischen Eigenschaften der Verbindungen untersucht, sondern man vermutete interessante Eigenschaften in bezug auf Oberflächenmodifizierung, Metallionen-Komplexierung oder pharmazeutische Anwendungen. In den folgenden Jahren erschienen zahlreiche Arbeiten, aus denen hervorging, in welcher vielfältigen Weise chirale Bausteine in ein Dendrimer eingeführt werden können. Meist wurden dabei optisch aktive Naturstoffe als chirale Einheiten verwendet, z. B. Aminosäuren oder Kohlenhydrate. Seebach et al.,<sup>[50a]</sup> Peerlings und Meijer<sup>[50b]</sup> sowie Thomas und Tor<sup>[50c]</sup> faßten die durchgeführten Arbeiten zusammen. Dabei klassifizierten Peerlings und Meijer chirale Dendrimere in solche mit:

- 1) chiraalem Initiatorkern,
- 2) chiraler Verzweigungseinheit,
- 3) chiralen Endgruppen,
- 4) zwei oder drei der genannten Merkmale,
- 5) konstitutionell unterschiedlichen Tortenstücken an einem chiralen Initiatorkern,
- 6) starrer chiraler Konformation ohne Stereozentren oder chirale Einheiten und

7) Wechselwirkungen zu einem nichtkovalent gebundenen chiralen Liganden.

Zu den Dendrimertypen 6 und 7 gibt es noch keine experimentellen Beispiele. Außerdem wurden Fragen erörtert, die zukünftige Arbeiten klären sollen, z. B., ob ein chiraler Initiatorkern mit sonst achiralen Baugruppen zu optischer Aktivität führt oder ob chirale Einheiten in einem Dendrimer enantioselektive Wirt-Gast-Komplexierung oder Clathrat-Bildung ermöglichen. Um Dendrimere als chirale Chromatographiematerialien, Katalysatoren in der asymmetrischen Synthese oder für ähnliche Anwendungen einsetzen zu können, müssen Informationen darüber vorliegen, welche Beziehung zwischen der molekularen Chiralität dendritischer Bausteine und der makroskopischen Chiralität der Verbindung besteht.

Untersuchungen von Meijer et al.<sup>[50b, 51]</sup> zu den chiroptischen Eigenschaften von Poly(propylenimin)-Dendrimern mit BOC-geschützten Aminosäuren als Endgruppen (BOC = *tert*-Butoxycarbonyl) ergaben, daß mit zunehmender Generation die optische Aktivität der Verbindungen drastisch abnimmt, bis sie in der fünften Generation mit 64 Endgruppen kaum mehr nachgewiesen werden kann. Dieser Effekt ist nicht auf Racemisierung, Konzentrations-, Temperatur- oder Lösungsmiteleinflüsse zurückzuführen, sondern eine Folge von sterischen Effekten der dicht nebeneinander liegenden Aminosäure-Einheiten. Ihre optische Drehung ist gegenüber der lokalen Umgebung äußerst empfindlich. Durch Einführung einer flexiblen Alkylkette zwischen der Aminosäure-Einheit und der Endgruppe des Dendrimers setzt man die sterische Spannung an den Endgruppen herab, und die optische Aktivität bleibt von der ersten bis zur fünften Generation annähernd konstant.<sup>[50b]</sup> Einen bemerkenswerten Hinweis auf die Chiralität innerhalb der von 64 *N*-BOC-L-Phenylalanin-Einheiten verschlossenen dendritischen Box lieferte das Auftreten eines induzierten Circular dichroismus beim Einschluß bestimmter Farbstoffmoleküle.<sup>[51c]</sup>

Eine Erhöhung des spezifischen Drehwerts in Abhängigkeit von der Generationenzahl beobachteten Sharpless et al. bei den von ihnen entwickelten Polyether-Dendrimern mit asymmetrischen 1,2-Diol-Verzweigungseinheiten und Trimesinsäure als Kern (Abbildung 18).<sup>[52]</sup> Dabei wurde festgestellt, daß sich die molare optische Drehung proportional zur Zahl der Monomerbausteine verhält, also durch die chiralen Einheiten hervorgerufen wird und nicht durch eine konformative Anordnung des Dendrimergerüsts. Ähnliche Ergebnisse erzielten Chow und Mak mit Dendrimern, die L- oder D-Threitol als Verbindungsstück zwischen den Phloroglucin-Verzweigungseinheiten enthielten (Abbildung 19).<sup>[53]</sup> Sie beobachteten auch, daß beim Einbau beider Enantiomere je eine D-Threitol-Einheit genau den Drehwertanteil einer L-Threitol-Einheit kompensierte.

Seebach et al. entwickelten Dendrimere auf der Basis eines chiralen Tris(hydroxymethyl)methan-Derivats als Initiatorkern.<sup>[54]</sup> An diesen wurden Fréchet-Dendrone der nullten bis zweiten Generation direkt oder durch zwei unterschiedliche Spacer vom Kern getrennt angebracht.<sup>[54a]</sup> Sowohl bei den Dendrimern mit direkter Anknüpfung als auch bei denen mit relativ starrem Spacer (*p*-Xylylen) nahm der Drehwert mit höherer Dendron-Generation ab, während die analogen



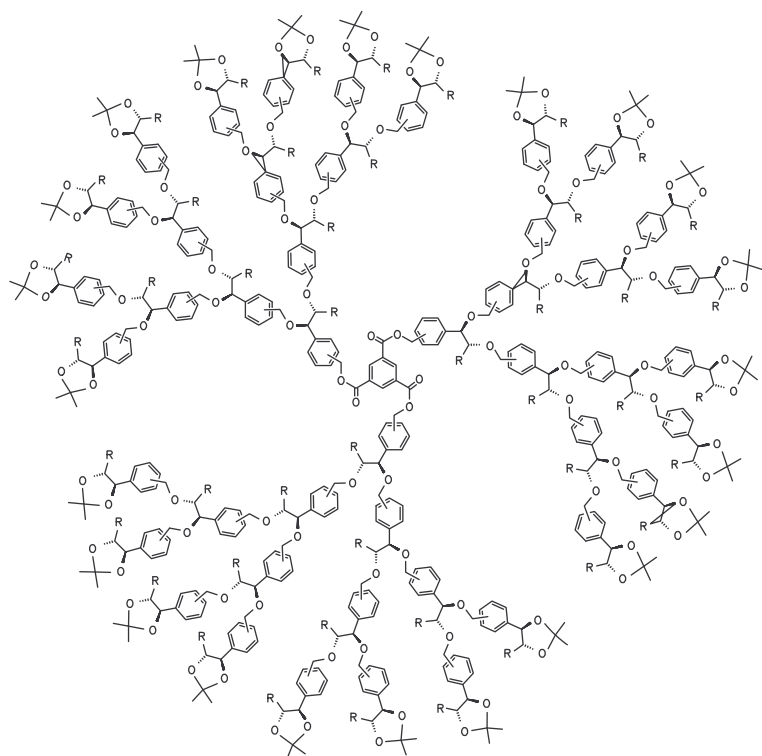


Abbildung 18. Dendrimer mit chiralen Verzweigungseinheiten. Die optischen Drehwerte nehmen mit der Generationenzahl zu.

Verbindungen aller drei Generationen mit flexiblem Spacer (*n*-Propyl) nur sehr geringe optische Aktivität aufwiesen. In weiteren Arbeiten wurde der gleiche Kernbaustein mit vollständig chiralen zwei- oder dreifach verzweigten Dendronen umgesetzt.<sup>[54c, d]</sup> Für die dabei erhaltenen Dendrimere erster bis dritter Generation kehrt sich in beiden Fällen der optische Drehsinn beim Übergang von einer Generation zur nächsthöheren um. Dies könnte auf eine chirale Konformation der Dendrone hindeuten. Bei Verwendung eines dreifachen Verzweigungsbausteins, der an einem von drei Stereozentren

entgegengesetzte Konfiguration hat, wurde zusätzlich Diastereoselektivität beobachtet (Abbildung 20), da das entsprechende Dendron der zweiten Generation an den chiralen Triol-Initiatorkern nur bis zum zweifachen Addukt erfolgreich angebracht werden konnte; die dreifache Verknüpfung zum vollständigen Dendrimer gelang nicht.

Die sich verringende optische Aktivität eines chiralen Initiator-kerns mit achiralen Dendrylsubstituenten wurde auch von Meijer et al. untersucht (Abbildung 21).<sup>[55]</sup> Dabei wurde allerdings zunächst kein chiraler Kern zum Aufbau des Dendrimers verwendet, sondern versucht, die Chiralität durch Anknüpfen von vier Dendronen unterschiedlicher Generation an Pentaerythrit einzuführen.<sup>[55a]</sup> Jedoch gelang eine chromatographische Trennung des Racemats nicht, so daß die Untersuchung optischer Eigenschaften nicht möglich war. Um das Problem zu umgehen, wurden beide Enantiomere eines neuen Dendrimers mit dem chiralen Glycerin-Derivat (*S*)-(+)-Solketal als Kernbaustein synthetisiert.<sup>[55c]</sup> Dies gelang durch gezieltes Anknüpfen von Fréchet-Dendronen unterschiedlicher Generationen. Chiroptische Untersuchungen ergaben bei beiden Enantiomeren keine Anzeichen optischer Aktivität. Man kann diese Verbindungen daher als „kryptochiral“<sup>[50, 56]</sup> bezeichnen.

Das Verschwinden der optischen Aktivität ist offensichtlich auf die konformative Flexibilität und die geringe Elektronendichtedifferenz der Dendrylsubstituenten zurückzuführen, so daß auch der geometrische Unterschied der beiden Enantiomere sehr gering ist. Überraschenderweise gelang es aber, durch Einführen von sterisch anspruchsvollen Verzweigungseinheiten (2,6-Substitution am Benzolring) ein analoges Molekül (Abbildung 21) in einer chiralen Form zu fixieren.<sup>[55c]</sup> Bei dieser Verbindung konnte ein geringer Drehwert gemessen werden, und im CD-Spektrum trat bei

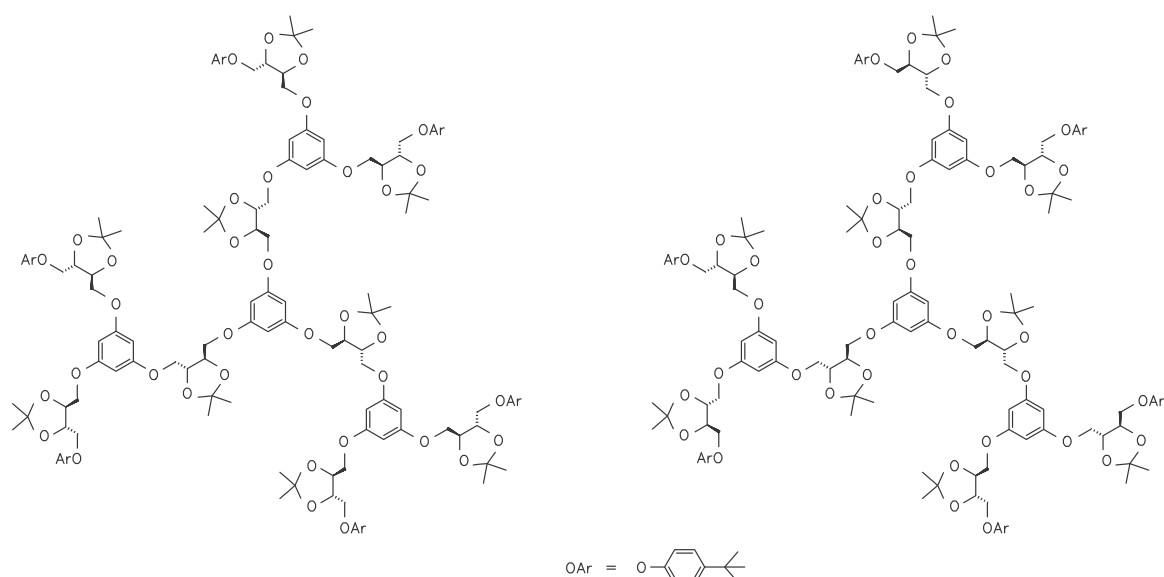


Abbildung 19. Durch gezielten Einbau beider Enantiomere einer chiralen Einheit wird der Drehwert bei diesen Dendrimern kompensiert.

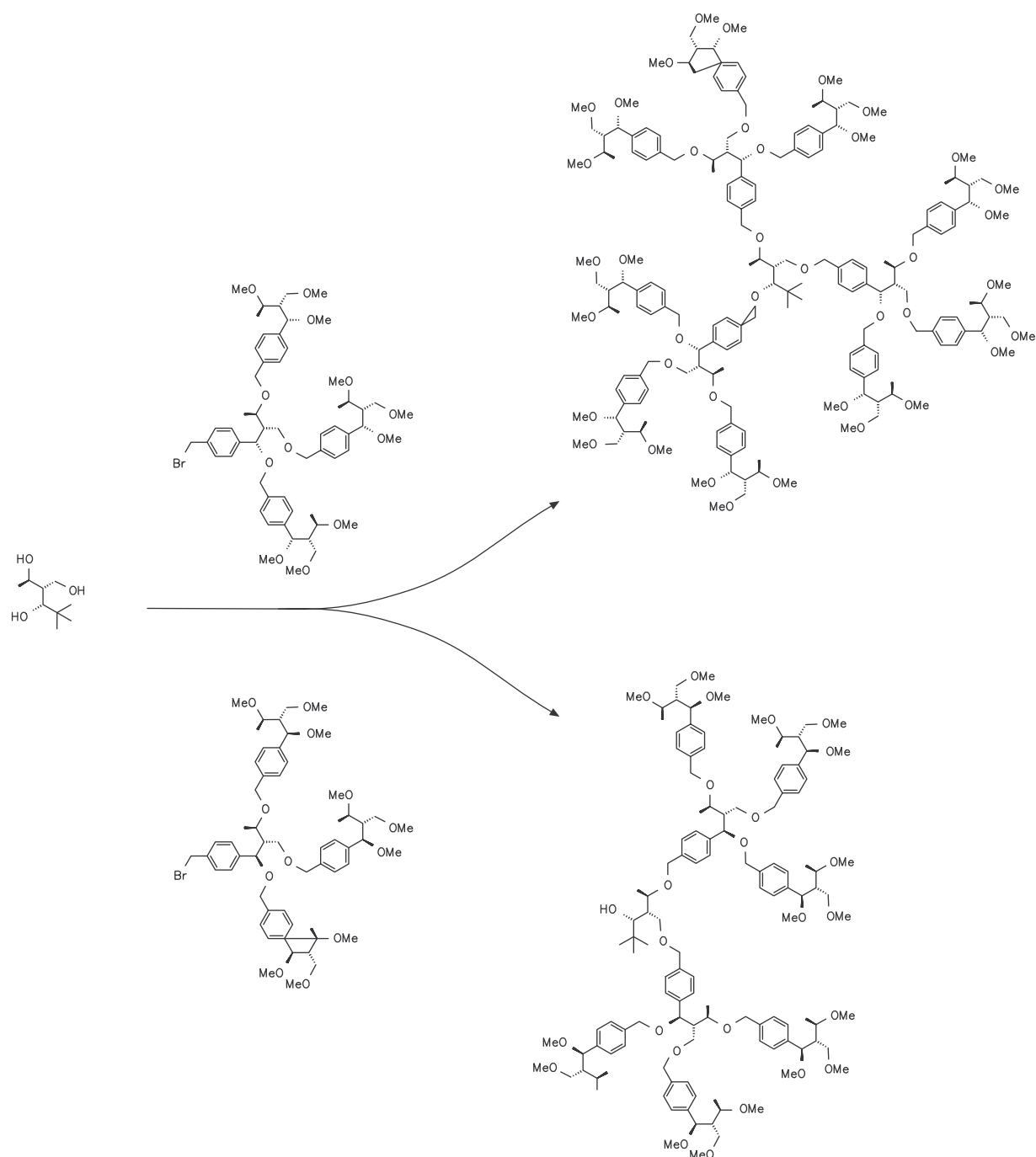


Abbildung 20. Diastereoselektivität bei der Synthese eines chiralen Dendrimers.

niedriger Temperatur ein schwaches Signal auf, das bei 30 °C wieder verschwand. Dies kann als Hinweis darauf gedeutet werden, daß diese Verbindung trotz niedriger Generationenzahl durch die unterschiedlichen Verzweigungen eine starrere Struktur hat. Dadurch kann das Molekül eine chirale Form annehmen, die allerdings durch die größere Flexibilität bei erhöhter Temperatur nicht mehr bevorzugt ist.

Den Einfluß der Position einer chiralen Einheit auf die chiroptischen Eigenschaften des Dendrimers untersuchten McGrath et al.<sup>[57]</sup> Zuerst wurden durch Kombination divergenter und konvergenter Synthesemethoden vier Dendrone hergestellt, die ihre chiralen Verzweigungseinheiten an ver-

schiedenen Positionen im Gerüst tragen (Abbildung 22).<sup>[57a]</sup> Dabei fielen auch Verbindungen mit einer chiralen Einheit am fokalen Punkt des Dendrons und vier unterschiedlichen Generationen von Fréchet-Dendronen an. Da sich ihre molaren Drehwerte nicht nennenswert unterscheiden, übt die Größe des Dendrylsubstituenten keinen ausgeprägten Einfluß auf die Chiralität der einzelnen Einheit aus. Dagegen vergrößert sich der molare Drehwert pro chirale Einheit erheblich, wenn sich diese nicht am fokalen Punkt befindet, sondern schalenartig in das Gerüst eingebaut ist. Dieser Effekt ist aber eher auf die Position der chiralen Einheit im Gerüst als auf eine dadurch hervorgerufene konformative

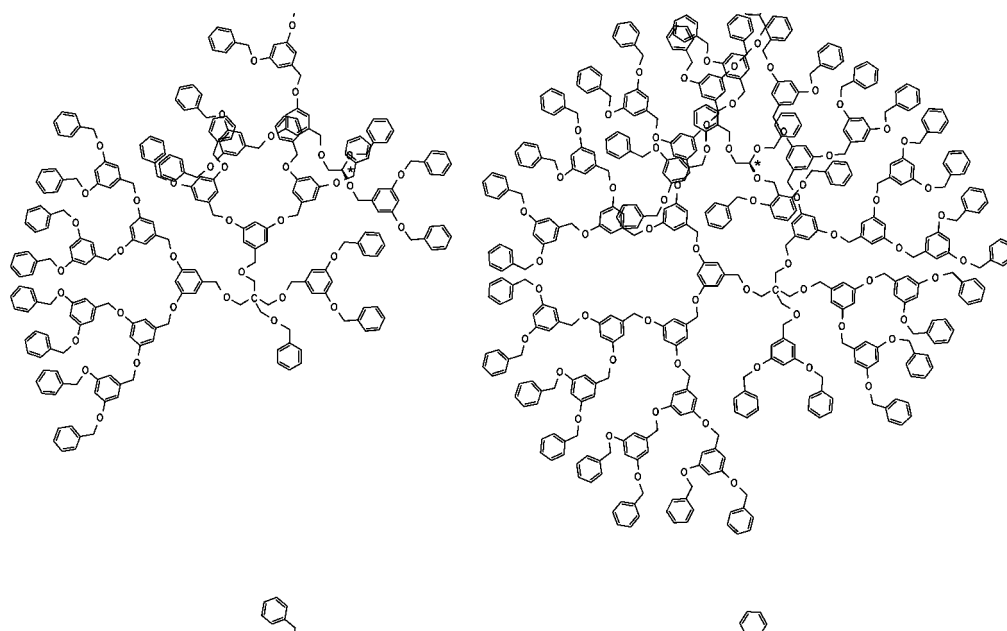


Abbildung 21. Dendrimere mit chiraler Zentraleinheit und achiralen dendritischen Substituenten.

Änderung des Moleküls zurückzuführen. Für diese These sprach auch die Untersuchung von analogen, nur aus chiralen Verzweigungseinheiten aufgebauten Dendrimern und der Vergleich mit niedermolekularen Modellverbindungen.<sup>[57b]</sup> Zwar änderten sich die chiroptischen Eigenschaften mit höherer Generationenzahl, dies konnte aber anhand chiroptischer Daten von Modellverbindungen mit konstitutionellen Veränderungen erklärt werden. Eine Störung des konformativen Gleichgewichts unter Bevorzugung einer bestimmten chiralen Form als Ursache für die besonderen optischen Eigenschaften konnte nicht nachgewiesen werden.

Alle diese Ergebnisse zeigen, daß nicht nur die Position und die Zahl chiraler Einheiten großen Einfluß auf die makroskopischen optischen Eigenschaften des Dendrimers ausüben, sondern daß diese in allen Fällen auch von der Flexibilität der dendritischen Segmente bestimmt werden. Auf der Suche nach neuen Materialien oder enantioselektiven Katalysatoren<sup>[58]</sup> sind daher noch große Anstrengungen nötig, um Einzelheiten des Einflusses chiraler Einheiten auf die konformative Anordnung des Dendrimergestüts zu klären.<sup>[50]</sup>

## 7. Medizin und Diagnostik

In der Medizin wird die Anwendung von Dendrimern als Diagnostika oder sogar Therapeutika diskutiert und untersucht.<sup>[59]</sup> Auf molekularer Ebene interessiert vor allem die Vervielfachung von speziellen Funktionalitäten, um dadurch

eine hohe Aktivität zu erreichen. So können Saccharid-Cluster aus natürlichen Kohlenhydrat-Bausteinen bei Erkennungsprozessen an Zelloberflächen konkurrieren und zur Verhinderung bakterieller oder viraler Infektionen in spezifische Adhäsionsphänomene eingreifen.

Bei der Entwicklung von Kohlenhydrat-Clustern haben sich inzwischen die Dendrimere als Gerüstbausteine wegen ihrer exakt definierten Struktur gegenüber den Polymeren durchgesetzt. Pionierarbeiten auf diesem Gebiet leisteten Roy et al. mit der ersten Synthese von Lysin-Dendronen mit bis zu 16  $\alpha$ -Sialinsäure-Einheiten.<sup>[60a]</sup> Diese sind starke Inhibitoren der Hämagglutination humaner Erythrocyten durch Influenza-Viren. Um die Multivalenz und ihre Rolle bei Kohlenhydrat-Protein-Wechselwir-

kungen besser zu verstehen, wurden darüber hinaus Glycodendrimere mit unterschiedlicher Dichte und Konformation der aktiven Einheiten hergestellt.<sup>[60b, c]</sup> Bei der Untersuchung dieser Dendrimere zeigte sich, daß im allgemeinen die Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkung mit der Zahl der Sialinsäure-Einheiten zunahm. Dieses Ziel verfolgten auch Lindhorst und Kieburg, als sie eine Methode entwickelten, bei der durch Aminogruppen multifunktionalisierte Dendrimere mit Glycosylisothiocyanaten zu Glycosid-Clustern umgesetzt werden, deren Kohlenhydrat-Epitope beliebig variiert werden können.<sup>[61]</sup> Kürzlich gelang ferner die Synthese eines dendritischen Kohlenhydrat-Clusters mit Glucose als Zentralbaustein.<sup>[62]</sup> Stoddart et al. berichteten über Kohlenhydrat-Dendrimere mit bis zu 64 Einheiten an der Peripherie, die konvergent, divergent oder durch Anknüpfen an ein vorgefertigtes Dendrimergestü synthetisiert wurden.<sup>[63]</sup>

Als Therapeutika wurden Dendrimere in der Bor-Neutroneneinfangtherapie untersucht.<sup>[64]</sup> Bei dieser Methode zur Behandlung von derzeit noch unheilbaren Krebsformen wird der ungewöhnlich hohe Einfangquerschnitt des Isotops  $^{10}\text{B}$  für thermische Neutronen genutzt, um eine für die umgebende Zelle letale Strahlungsenergie zu erzeugen. Dazu wird eine möglichst Bor-reiche Verbindung benötigt, die selektiv an Tumorzellen-erkennende Moleküle gekuppelt werden kann. Neben der Synthese statistisch boriierter Polymere wurden auch Dendrimere mit kovalent angeknüpften Boratomen hergestellt.<sup>[65]</sup> Das erste, spezifisch an Proteine kuppelbare Lysin-Dendron, das an den Endgruppen 80 Boratome enthält,

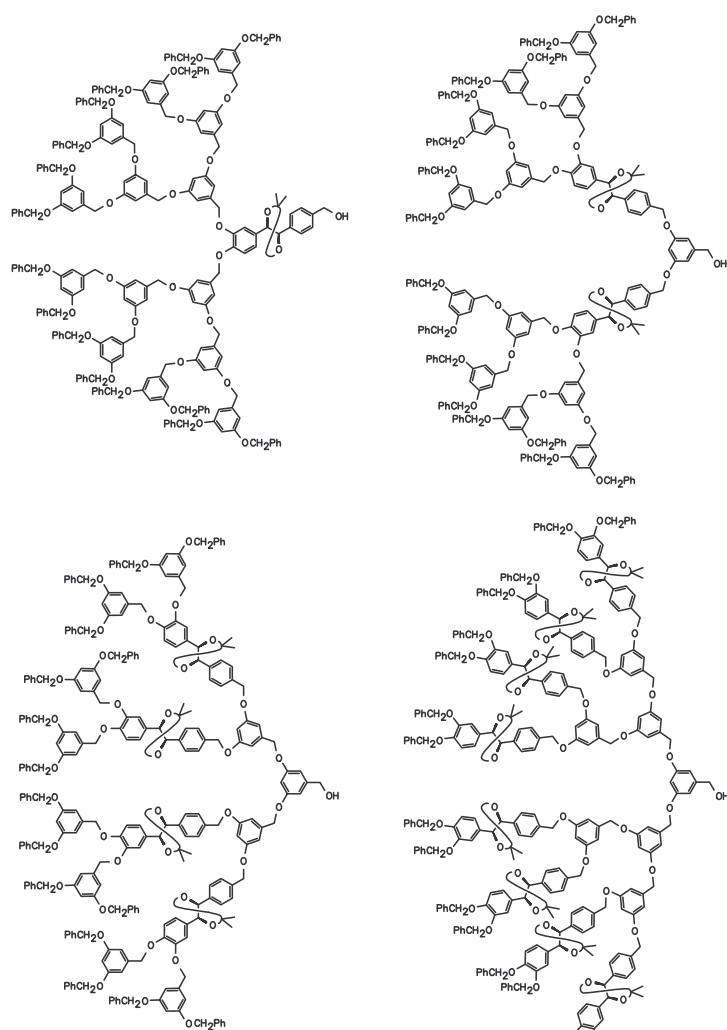


Abbildung 22. Dendrone mit unterschiedlich positionierten chiralen Einheiten.

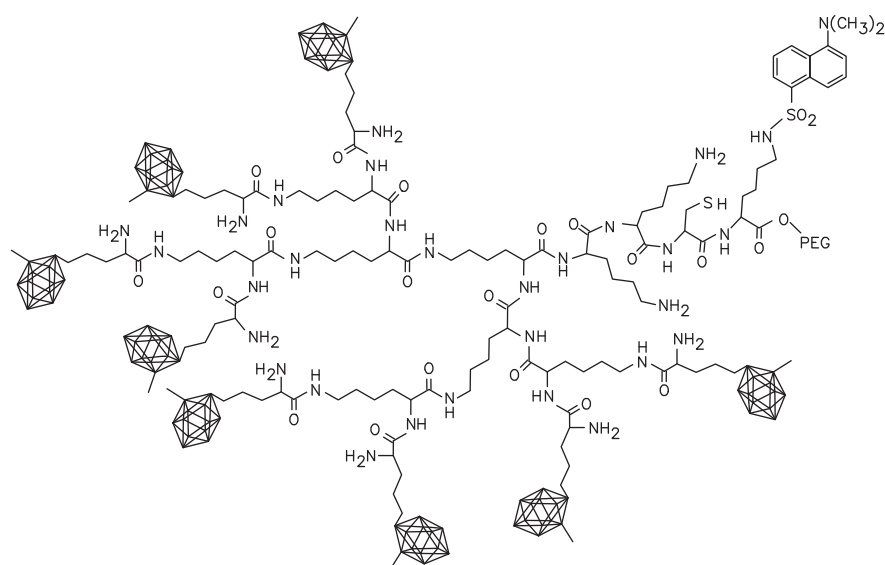


Abbildung 23. Lysin-Dendron mit 80 Boratomen für die Bor-Neutroneneinfangtherapie. PEG = Polyethylenglykol.

entwickelten Moroder et al. (Abbildung 23).<sup>[66]</sup> Ihnen gelang es, die acht peripheren Aminogruppen des Dendrons dritter Generation mit einer Carboranylaminosäure zu substituieren und die fokale Sulfanylgruppe an ein Antikörperfragment zu binden. Erste Tests der Verbindung zeigten positive Ergebnisse.

Therapeutische Anwendung könnten Dendrimere auch in der Gentherapie finden.<sup>[67]</sup> Zum Austausch einer schadhafte Erbanlage gegen eine funktionsfähige werden „Vektoren“ eingesetzt, die die Gene durch die Zellmembran in den Zellkern transferieren. Neben den dafür hauptsächlich verwendeten Viren und Liposomen<sup>[68a]</sup> wurden auch PAMAM-Dendrimere geprüft.<sup>[68b, c]</sup> Sie erwiesen sich als effiziente Transfektionsreagentien für die Übertragung genetischen Materials in Säugetierzellen. Allerdings erreichte man mit der Aktivierung durch thermische Erzeugung von Strukturdefekten eine zwei- bis dreifach höhere Effizienz, so daß für diese Anwendung die perfekte Struktur der Dendrimere keine Voraussetzung ist. Auf diesen Studien basiert ein inzwischen kommerziell erhältliches Transfektionskit,<sup>[69]</sup> das in der molekular- und zellbiologischen Forschung verwendet wird.

Die Nutzung dendritischer Verbindungen für diagnostische Zwecke beruht auch auf der Möglichkeit, spezielle Funktionalitäten zu multiplizieren und so höhere Empfindlichkeiten zu erreichen. Insbesondere bei den Magnetresonanz-Kontrastmitteln brachten Dendrimere entscheidende Fortschritte und sind bereits in der vorklinischen Prüfung. Das Magnetresonanz-Imaging(MRI)-Verfahren<sup>[70]</sup> dient zur Abbildung von Organen, Blutgefäßen oder Gewebe im Inneren des menschlichen Körpers. Dabei werden definiert inhomogene Magnetfelder erzeugt, die es ermöglichen, das Kernresonanzsignal des Wassers seinem Entstehungsort zuzuordnen und so in Bilder umzuwandeln. Durch Applikation von Kontrastmitteln (paramagnetische Metall-Ionen) in das zu visualisierende Organ wird dort die Relaxationszeit der Wasserprotonen signifikant verkürzt, so daß eine Abbildung mit sehr gutem Signal-Rausch-Verhältnis möglich ist. Klinisch

verwendete Kontrastmittel wie Magnevist (Gadoliniumsalz der Diethylen-triamin-pentaessigsäure, DTPA)<sup>[71]</sup> haben allerdings den Nachteil, daß sie als niedermolekulare Verbindungen sofort nach intravenöser Applikation in den extravaskulären Raum diffundieren und deshalb zur Abbildung der Gefäße nur bedingt geeignet sind. Daher wurden höhermolekulare Verbindungen entwickelt, in denen mehrere Gadoliniumkomplexe kovalent mit Albumin,<sup>[72]</sup> Dextran<sup>[73]</sup> oder Polylysin<sup>[74]</sup> verknüpft sind. Allerdings fand wegen der schlechten Ausscheidung über die Nieren kein Präparat den Weg in klinische Studien. Neueste Forschungen mehrerer Arbeitsgruppen verwenden Dendrimere als Grundgerüste,<sup>[75]</sup> wobei ein Team der Schering AG die bisher am besten geeignete Verbindung ent-

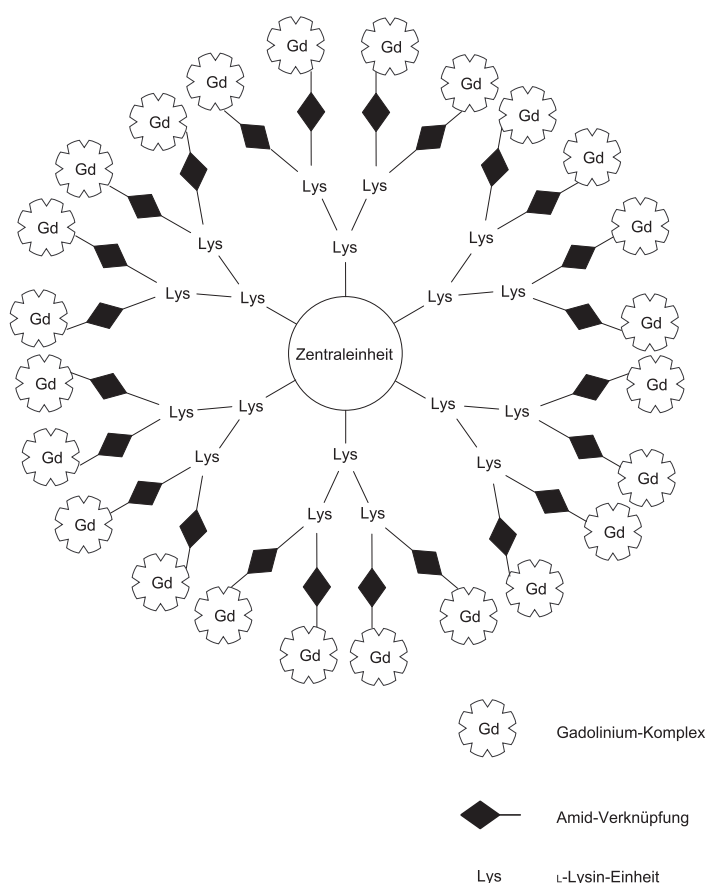


Abbildung 24. Dendrimer mit 24 komplexierten Gadolinium-Ionen als Kontrastmittel für das Magnetresonanz-Imaging(MRI)-Verfahren.

wickelte (Abbildung 24).<sup>[76]</sup> Sie besteht aus einer Trimesin-säure-Zentraleinheit, an den Lysin-Dendrone der zweiten Generation mit insgesamt 24 komplexierten Gadolinium-Ionen angebracht sind. Im Tierversuch erwiesen sich die quantitative Ausscheidung über die Niere und die höhere intravaskuläre Retentionszeit, die für ein exzellentes Signal-Rausch-Verhältnis sorgt, als die herausragenden Eigenschaften des neuen Kontrastmittels. Damit verspricht dieses Dendrimer bei intravenöser Verabreichung geringer Dosen eine hochaufgelöste und kontrastreiche Visualisierung der Blutgefäße (Angiographie, insbesondere Koronar-Angiographie).

## 8. Zusammenfassung und Ausblick

Diese Übersicht aktueller Arbeiten der Dendrimerchemie zeigt die große Vielfalt in diesem Forschungsgebiet. Die fraktale Molekülarchitektur erweist sich geradezu als Herausforderung für die Kreativität und den Ideenreichtum der Chemiker in allen Bereichen – von der Anorganischen und Organischen Chemie über die Polymer- und Materialchemie bis hin zur Analytischen Chemie, Biochemie und medizinischen Diagnostik. Besonders viele Arbeiten beschäftigen sich damit, die Vorteile der Dendrimerstruktur gegenüber anderen Verbindungsklassen für potentielle Anwendungen zu nutzen. Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß nur eine ganz spezielle Nutzung den hohen Aufwand für die mit

einer vielstufigen Synthese strukturperfekt aufzubauenden Makromoleküle rechtfertigt. Zur Zeit scheinen molekularbiologische, medizinische und katalytische Anwendungen, bei denen die einzigartige Kombination von genau definierter Partikelstruktur und sehr hoher Oberflächenfunktionalität unbedingt erforderlich ist, dieser Kosten-Nutzen-Analyse gerecht zu werden. Dies belegen besonders die in Abschnitt 7 beschriebenen Arbeiten über Transfektionsreagentien und Kontrastmittel. Andererseits trägt die Grundlagenforschung an strukturperfekten Systemen eher dazu bei, neue Effekte genauer zu beleuchten und besser zu verstehen, um die gewonnenen Erkenntnisse dann auch bei Verbindungen mit weniger perfekter Struktur umzusetzen.

Eingegangen am 21. Juli 1998 [A291]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 884–905

- [1] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules: Concepts, Syntheses, Perspectives*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [2] a) E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155–158; b) R. G. Denkewalter, J. F. Kolc, W. J. Lukasavage (Allied Corp.), USA Pat. 4289872, **1981** [*Chem. Abstr.* **1985**, 102, P79324q]; c) D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, 17, 117–132; d) G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2003–2004.
- [3] Umfassende Informationen zu den kommerziell erhältlichen Dendrimeren sind im Internet unter [http://www.dsm.nl/csc/business\\_engels/astramol/index.htm](http://www.dsm.nl/csc/business_engels/astramol/index.htm) und <http://www.mmi.org/mmi/dendritech/index.html> erhältlich.
- [4] a) „Dendrimers“: *Top. Curr. Chem.* **1998**, 197; b) A. Archut, F. Vögtle, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 233–240; c) A. Archut, J. Issberger, F. Vögtle in *Organic Synthesis Highlights III* (Hrsg.: J. Mulzer, H. Waldmann), WILEY-VCH, Weinheim, **1998**, S. 391–405; d) H. Frey, C. Lach, K. Lorenz, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 279–293; e) C. Gorman, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 295–309; f) V. V. Tsukruk, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 253–257; g) F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1681–1712; h) D. Gudat, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2039–2043; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1951–1955; i) B. I. Voit, *Acta Polym.* **1995**, 46, 87–99; j) N. Ardoin, D. Astruc, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 875–909; k) J. Issberger, R. Moors, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2507–2514; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2413–2420; l) D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 119–157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 138–175; m) D. K. Smith, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1351–1361; n) H.-F. Chow, T. K.-K. Mong, M. F. Nongrum, C.-W. Wan, *Tetrahedron* **1998**, 54, 8543–8660; o) M. A. Hearshaw, J. R. Moss, *Chem. Commun.* **1999**, 1–8; p) O. A. Matthews, A. N. Shipway, J. F. Stoddart, *Prog. Polym. Sci.* **1998**, 23, 1–56.
- [5] a) C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1010–1013; b) neueste Arbeit zur konvergenten Methode: M. Sayarman, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12996–12997.
- [6] Auch moderne Polymerisationsverfahren zu „lebenden Polymeren“ mit enger Molekülmassenverteilung ergeben Polydispersitäten nicht unter 1.05; siehe z.B.: J. Xia, S. G. Gaynor, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1998**, 31, 5958–5959.
- [7] P. G. de Gennes, H. Hervet, *Phys. Lett. (Paris)* **1983**, 44, 351–360.
- [8] a) T. J. Prosa, B. J. Bauer, E. J. Amis, D. A. Tomalia, R. Scherrenberg, *J. Polym. Sci. Part B* **1997**, 35, 2913–2924; b) P. Thiagarajan, F. Zeng, C. Y. Ku, S. C. Zimmerman, *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 1221–1226; c) R. Scherrenberg, B. Coussens, P. van Vliet, G. Edouard, J. Brackman, E. de Brabander, K. Mortensen, *Macromolecules* **1998**, 31, 456–461; d) A. Ramzi, R. Scherrenberg, J. Brackman, J. Joosten, K. Mortensen, *Macromolecules* **1998**, 31, 1621–1626; e) D. Poetschke, M. Ballauff, P. Lindner, M. Fischer, F. Vögtle, *Phys. Rev. Lett.* **1998**, im Druck.
- [9] J. C. Hummelen, J. L. J. van Dongen, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1489–1493.

- [10] a) M. Slany, M. Bardaji, M.-J. Casanove, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, B. Chaudret, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9764–9765; b) M. Bardaji, M. Kustos, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, B. Chaudret, *Organometallics* **1997**, *16*, 403–410; c) M.-L. Lartige, M. Slany, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1417–1426; d) C. Larré, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 614–617; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 596–599; e) C. Galliot, C. Larré, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Science* **1997**, *277*, 1981–1984; neueste Publikationen: f) C. Larré, D. Bressolles, C. Turrin, B. Donnadiou, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13070–13082; g) C. Larré, B. Donnadiou, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2031–2036.
- [11] A. Archut, S. Gestermann, R. Hesse, C. Kauffmann, F. Vögtle, *Synlett* **1998**, 546–548.
- [12] a) F. Morgenroth, E. Reuther, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 647–649; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 631–633; b) F. Morgenroth, C. Kübel, K. Müllen, *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 1207–1211; c) F. Morgenroth, A. J. Berresheim, M. Wagner, K. Müllen, *Chem. Commun.* **1998**, 1139–1140; d) neueste Publikation: V. S. Iyer, K. Yoshimura, V. Enkelmann, R. Epsch, J. P. Rabe, K. Müllen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2843–2846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2696–2699.
- [13] F. Sournies, F. Crasnier, M. Graffeuil, J.-P. Faucher, R. Lahana, M.-C. Labarre, J.-F. Labarre, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 610–613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 578–581.
- [14] N. Feuerbacher, F. Vögtle, Lit. [4a], 1–18.
- [15] F. Zeng, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5326–5327.
- [16] V. Swali, N. J. Wells, G. J. Langley, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4902–4903.
- [17] R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 801–812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 799–810.
- [18] J. P. Tam, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 5409–5413.
- [19] a) W. T. S. Huck, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1304–1306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1213–1215; weitere Arbeiten über Verbindungen mit zusätzlichen zentralen Wasserstoffbrücken über Pyridin- anstelle der Cyano-Liganden: b) W. T. S. Huck, R. Hulst, P. Timmerman, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1046–1049; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1006–1008; c) W. T. S. Huck, L. J. Prins, R. H. Fokkens, N. M. M. Nibbering, F. C. J. M. van Veggel, D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6240–6246.
- [20] L. J. Hobson, A. M. Kenwright, W. J. Feast, *Chem. Commun.* **1997**, 1877–1878.
- [21] Aktuelle Übersichten: a) A.-D. Schlüter, Lit. [4a], 165–191; b) H. Frey, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2313–2318; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2193–2197.
- [22] a) B. Karakaya, W. Claussen, K. Gessler, W. Saenger, A.-D. Schlüter, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3296–3301; weitere Arbeiten: b) W. Stocker, B. L. Schürmann, J. P. Rabe, S. Förster, P. Lindner, I. Neubert, A.-D. Schlüter, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 793–797; c) R. Klopsch, S. Koch, A.-D. Schlüter, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1275–1283; d) W. Stocker, B. Karakaya, B. L. Schürmann, J. P. Rabe, A.-D. Schlüter, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7691–7695.
- [23] A. P. H. J. Schenning, R. E. Martin, M. Ito, F. Diederich, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, M. Gross, *Chem. Commun.* **1998**, 1013–1014.
- [24] a) D. A. Tomalia, P. M. Kirchhoff (Dow Chemical Co.), USA Pat. 4694064 **1987** [*Chem. Abstr.* **1988**, *108*, P56832p]; b) R. Yin, Y. Zhu, D. A. Tomalia, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2678–2679.
- [25] N. Tomioka, D. Takasu, T. Takahashi, T. Aida, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1611–1614; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1531–1534.
- [26] a) V. Percec, G. Johansson, G. Ungar, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9855–9866; b) V. Percec, D. Schlueter, *Macromolecules* **1997**, *30*, 5783–5790; c) V. S. K. Balagurusamy, G. Ungar, V. Percec, G. Johansson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1539–1555; d) V. Percec, C.-H. Ahn, B. Barboiu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12978–12979; e) S. D. Hudson, H.-T. Jung, V. Percec, W.-D. Cho, G. Johansson, G. Ungar, V. S. K. Balagurusamy, *Science* **1997**, *278*, 449–452; f) V. Percec, C.-H. Ahn, G. Ungar, D. J. P. Yearley, M. Möller, S. S. Sheiko, *Nature* **1998**, *391*, 161–164; neueste Arbeit: g) V. Percec, C.-H. Ahn, W.-D. Cho, A. M. Jamieson, J. Kim, T. Leman, M. Schmidt, M. Gerle, M. Möller, S. A. Prokhorova, S. S. Sheiko, S. Z. D. Cheng, A. Zhang, G. Ungar, D. J. P. Yearley, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8619–8631; h) neueste Publikation: V. Percec, W.-D. Cho, P. E. Mosier, G. Ungar, D. J. P. Yearley, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11061–11070.
- [27] a) D. J. Pesak, J. S. Moore, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1709–1712; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1636–1639; b) A. R. A. Palmans, J. A. J. M. Vekemans, H. Fischer, R. A. Hikmet, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 300–307; c) A. R. A. Palmans, J. A. J. M. Vekemans, R. A. Hikmet, H. Fischer, E. W. Meijer, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 873–876; d) H. Meier, M. Lehmann, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 666–669; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 643–645; e) M. Brewis, G. J. Clarkson, A. M. Holder, N. B. McKeown, *Chem. Commun.* **1998**, 969–970; f) V. Percec, P. Chu, G. Ungar, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11441–11454; g) J. H. Cameron, A. Facher, G. Lattermann, S. Diele, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 398–403; h) K. Lorenz, D. Hölter, R. Mühlhaupt, H. Frey, *Adv. Mater.* **1996**, *8*, 414–416; i) K. Lorenz, H. Frey, B. Stühn, R. Mühlhaupt, *Macromolecules* **1997**, *30*, 6860–6868; j) neueste Publikation: M. W. P. L. Baars, S. H. M. Söntjes, H. M. Fischer, H. W. I. Peerlings, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2456–2466.
- [28] R. M. Kim, M. Manna, S. M. Hutchins, P. R. Griffin, N. A. Yates, A. M. Bernick, K. T. Chapman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 10012–10017.
- [29] G. R. Newkome, C. D. Weis, C. N. Moorefield, G. R. Baker, B. J. Childs, J. Epperson, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 318–321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 307–310.
- [30] a) M. Wells, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3988–3989; b) M. Zhao, H. Tokuhisa, R. M. Crooks, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2708–2710; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2596–2598; c) Y. Liu, M. Zhao, D. E. Bergbreiter, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8720–8721; d) H. Tokuhisa, M. Zhao, L. A. Baker, V. T. Phan, D. L. Dermody, M. E. Garcia, R. F. Peez, R. M. Crooks, T. M. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4492–4501; e) A. Hierlemann, J. K. Campbell, L. A. Baker, R. M. Crooks, A. J. Ricco, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5323–5324; neueste Publikationen: f) M. Zhao, R. M. Crooks, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 375–377; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 364–366; g) M. Zhao, Y. Liu, R. M. Crooks, D. E. Bergbreiter, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 923–930.
- [31] H.-B. Meckelburger, K. Rissanen, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1161–1169.
- [32] D.-L. Jiang, T. Aida, *Nature* **1997**, *388*, 454–456.
- [33] D. M. Junge, D. V. McGrath, *Chem. Commun.* **1997**, 857–858.
- [34] A. Archut, F. Vögtle, L. De Cola, G. C. Azzellini, V. Balzani, P. S. Ramanujam, R. H. Berg, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 699–706.
- [35] A. Archut, G. C. Azzellini, V. Balzani, L. De Cola, F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 12187–12191.
- [36] a) I. Cuadrado, M. Morán, C. M. Casado, B. Alonso, F. Lobete, B. García, M. Ibisate, J. Losada, *Organometallics* **1996**, *15*, 5278–5280; b) R. Castro, I. Cuadrado, B. Alonso, C. M. Casado, M. Morán, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5760–5761; c) K. Takada, D. J. Díaz, H. D. Abruña, I. Cuadrado, C. Casado, B. Alonso, M. Morán, J. Losada, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10763–10773.
- [37] C. Valério, J.-L. Fillaut, J. Ruiz, J. Guittard, J.-C. Blais, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2588–2589.
- [38] C. M. Cardona, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4023–4024.
- [39] A. Klug, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 579–596; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 565–582.
- [40] S. C. Zimmerman, F. Zeng, D. E. C. Reichert, S. V. Kolotuchin, *Science* **1996**, *271*, 1095–1098.
- [41] a) Y. Wang, F. Zeng, S. C. Zimmerman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5459–5462; b) S. C. Zimmerman, Y. Wang, P. Bharathi, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2172–2173; c) J. S. Moore, *Macromolecules* **1991**, *24*, 5893–5894; d) B. Kenda, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3357–3361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3154–3158.
- [42] a) G. R. Newkome, R. Güther, C. N. Moorefield, F. Cardullo, L. Echegoyen, E. Pérez-Cordero, H. Luftmann, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2159–2162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2023–2026; b) G. R. Newkome, X. Lin, *Macromolecules* **1991**, *24*, 1443–1444.
- [43] a) H.-F. Chow, I. Y.-K. Chan, D. T. W. Chan, R. W. M. Kwok, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1085–1091; b) H.-F. Chow, I. Y.-K. Chan, C. C. Mak, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8633–8636.
- [44] D. Tzalis, Y. Tor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8293–8296.



- [45] J. Issberner, F. Vögtle, L. De Cola, V. Balzani, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 706–712; M. Plevcoets, F. Vögtle, L. De Cola, V. Balzani, *New. J. Chem.* **1999**, 63–69.
- [46] M. Kawa, J. M. J. Fréchet, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 286–296.
- [47] a) Y. Tomoyose, D.-L. Jiang, R.-H. Jin, T. Aida, T. Yamashita, K. Horie, E. Yashima, Y. Okamoto, *Macromolecules* **1996**, *29*, 5236–5238; b) D.-L. Jiang, T. Aida, *Chem. Commun.* **1996**, 1523–1524; c) neueste Publikation: M. Enomoto, T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 874–875.
- [48] a) M. W. P. L. Baars, P. E. Froehling, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **1997**, 1959–1960; b) 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*, 368–371.
- [49] R. G. Denkwalter, J. F. Kolc, W. J. Lukasavage (Allied Corp.), USA Pat. 4410688, **1983** [*Chem. Abstr.* **1984**, *100*, P 103907p].
- [50] a) D. Seebach, P. B. Rheiner, G. Greiveldinger, T. Butz, H. Sellner, Lit. [4a], 125–164; b) H. W. I. Peerlings, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1563–1570; c) C. W. Thomas, Y. Tor, *Chirality* **1998**, *10*, 53–59.
- [51] a) J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, *266*, 1226–1229; b) J. F. G. A. Jansen, H. W. I. Peerlings, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1321–1324; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1206–1209; c) J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 225–230.
- [52] H.-T. Chang, C.-T. Chen, T. Kondo, G. Siuzdak, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 202–206; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 182–186.
- [53] H.-F. Chow, C. C. Mak, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 483–488.
- [54] a) D. Seebach, J.-M. Lapierre, K. Skobridis, G. Greiveldinger, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 457–458; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 440–442; b) D. Seebach, J.-M. Lapierre, G. Greiveldinger, K. Skobridis, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1673–1688; c) P. K. Murer, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2297–2300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2116–2119; d) P. K. Murer, J.-M. Lapierre, G. Greiveldinger, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1648–1681.
- [55] a) J. A. Kremers, E. W. Meijer, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4262–4266; b) H. W. I. Peerlings, M. P. Struijk, E. W. Meijer, *Chirality* **1998**, *10*, 46–52; c) H. W. I. Peerlings, D. C. Trimbach, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **1998**, 497–498.
- [56] K. Mislow, P. Bickart, *Isr. J. Chem.* **1977**, *15*, 1–6.
- [57] a) D. M. Junge, D. V. McGrath, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1701–1704; b) J. R. McElhanon, D. V. McGrath, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1647–1656.
- [58] Ausgewählte Arbeiten zu diesem Thema: a) H. Brunner, J. Fürst, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4303–4310; b) M. S. T. H. Sanders-Hovens, J. F. G. A. Jansen, J. A. J. M. Vekemans, E. W. Meijer, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1995**, *73*, 338–339; c) D. Seebach, R. E. Marti, T. Hintermann, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1710–1740; d) C. Bolm, N. Derrien, A. Seger, *Synlett* **1996**, 387–388; e) S. Yamago, M. Furukawa, A. Azuma, J.-I. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3783–3786; Arbeiten zum allgemeinen Thema „Dendrimere als Katalysatoren“: f) M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1559–1562; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1526–1529; g) C. C. Mak, H.-F. Chow, *Macromolecules* **1997**, *30*, 1228–1230.
- [59] R. F. Service, *Science* **1995**, *267*, 458–459; b) neueste Publikation zum Thema „drug delivery“: L. J. Twyman, A. E. Beezer, R. Esfand, M. J. Hardy, J. C. Mitchell, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1743–1746.
- [60] a) R. Roy, D. Zanini, S. J. Meunier, A. Romanowska, *Chem. Commun.* **1993**, 1869–1872; b) D. Zanini, R. Roy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2088–2095; c) D. Zanini, R. Roy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3486–3491; d) neueste Publikation: R. Roy, J. M. Kim, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 380–384; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 369–372.
- [61] T. K. Lindhorst, C. Kieburg, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2083–2086; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1953–1956.
- [62] C. Kieburg, M. Dubber, T. K. Lindhorst, *Synlett* **1997**, 1447–1448.
- [63] a) P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, N. Jayaraman, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1115–1128; b) P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, N. Jayaraman, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 756–759; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 732–735; c) P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, S. A. Nepogodiev, E. W. Meijer, H. W. I. Peerlings, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 974–984; d) N. Jayaraman, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1193–1199; e) N. Jayaraman, J. F. Stoddart, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6767–6770; f) P. R. Ashton, E. F. Hounsell, N. Jayaraman, T. M. Nilsen, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Young, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3429–3437; g) B. Colonna, V. D. Harding, S. A. Nepogodiev, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1244–1254.
- [64] a) A. H. Soloway, W. Tjarks, B. A. Barnum, F.-G. Rong, R. F. Barth, I. M. Codogni, J. G. Wilson, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1515–1562; b) M. F. Hawthorne, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 997–1033; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 950–984.
- [65] a) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, J. N. Keith, G. R. Baker, G. H. Escamilla, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 701–703; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 666–668; b) H. Nemoto, J. Cai, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 577–578; c) R. F. Barth, D. M. Adams, A. H. Soloway, F. Alam, M. V. Darby, *Bioconjugate Chem.* **1994**, *5*, 58–66.
- [66] B. Qualmann, M. M. Kessels, H.-J. Musiol, W. D. Sierralta, P. W. Jungblut, L. Moroder, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 970–973; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 909–911.
- [67] P. Seibel, J. Trappe, *Chem. Unserer Zeit* **1996**, *30*, 235–243.
- [68] Übersicht: A. D. Miller, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1862–1880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1768–1785; b) J. F. Kukowska-Latallo, A. U. Bielinska, J. Johnson, R. Spindler, D. A. Tomalia, J. R. Baker, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 4897–4902; c) M. X. Tang, C. T. Redemann, F. C. Szoka, Jr., *Bioconjugate Chem.* **1996**, *7*, 703–714.
- [69] SuperFect Transfektionsreagents der Qiagen GmbH; Informationen unter: <http://www.qiagen.com/catalog/Chapter2.html>.
- [70] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 901–927.
- [71] Kontrastmittel der Schering AG, Berlin; Informationen unter: <http://www.schering-diagnostics.de/phys/products/mri/intro.htm>.
- [72] U. Schmiedl, R. E. Sievers, R. C. Brasch, C. L. Wolfe, W. M. Chew, M. D. Ogan, H. Engeseth, M. J. Lipton, M. E. Moseley, *Radiology* **1989**, *170*, 351–356.
- [73] S. C. Wang, M. G. Wikström, D. L. White, J. Klaveness, E. Holtz, P. Rongved, M. E. Moseley, R. C. Brasch, *Radiology* **1990**, *175*, 483–488.
- [74] G. Schuhmann-Giampieri, H. Schmitt-Willich, T. Frenzel, W.-R. Press, H.-J. Weinmann, *Invest. Radiol.* **1991**, *26*, 969–974.
- [75] a) E. C. Wiener, M. W. Brechbiel, H. Brothers, R. L. Magin, O. A. Gansow, D. A. Tomalia, P. C. Lauterbur, *Magn. Reson. Med.* **1994**, *31*, 1–8; b) E. Tóth, D. Pubanz, S. Vauthey, L. Helm, A. E. Mehrbach, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1607–1615; c) T. Brumby, H. Rehwinkel, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1998**, *46*, 175–181, zit. Lit.
- [76] H.-J. Weinmann, W. Ebert, B. Misselwitz, B. Radüchel, H. Schmitt-Willich, J. Platzek, *Eur. Radiol.* **1997**, *7*, 196.