

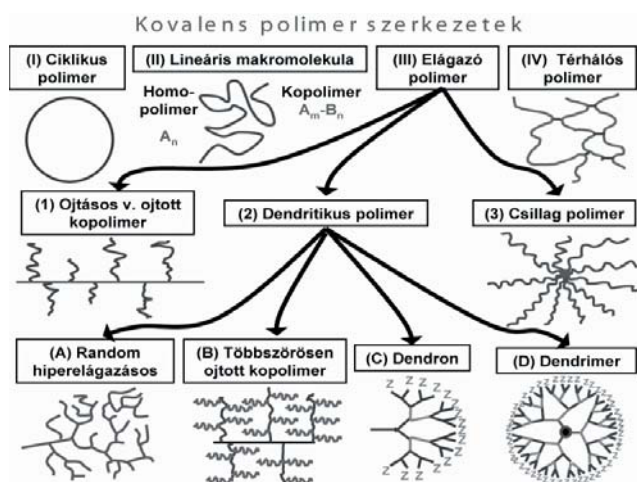
# A dendrimerek előállítása és felhasználásuk

HEGEDŰS Imre és NAGY Endre\*

Pannon Egyetem, Műszaki Informatikai Kar, Műszaki Kémiai Kutató Intézet, Pf. 158, H-8201 Veszprém

## 1. Bevezetés

Az utóbbi húsz évben jelentős fejlődésen ment át a polimerek kémiája. Az elágazó polimerek osztályán belül új alosztályt fejlesztettek ki, a dendritikus polimereket, amelyek kizárólag különböző méretű elágazó monomer egységekből épülnek fel. Az elmúlt tíz évben már több, mint ötezer tudományos közlemény foglalkozik a dendrimerekkel. Jelentőségük miatt egyes szerzők egyenesen új polimer osztályról beszélnek.<sup>1</sup> A dendrimerek méretének növekedésével az elágazások száma exponenciálisan nő. Ezáltal fraktál-szerű molekulaszerkezet alakul ki, amely sok új kémiai tulajdonság megjelenését hozza magával. A dendrimerekkel foglalkozó tudományterületek rendkívül szerteágazóak.<sup>2</sup> A téma összetettsége és a gyors fejlődés miatt minden alkalmazási területre kiterjedő összefoglaló közlemény gyakorlatilag nem is létezik.<sup>3</sup> Használatuk hazánkban is mind szélesebb körben terjed, azonban csak kevés magyar nyelvű irodalom áll rendelkezésre, amely rálátást nyújtana a nanotechnológiai kutatás eme egyik legintenzívebben fejlődő területére.<sup>4</sup>



**1. Ábra.** A polimerek osztályai szerkezetük alapján: (I) ciklikus (II) lineáris (III) elágazó és (IV) térhálós polimerek. Az elágazó polimer osztály új alosztályát jelentik az (1) ojtásos v. ojtott kopolimerek (graft copolymers) és a (3) csillag polimerek (star polymers) mellett a kizárólag elágazó egységekből felépülő (2) dendritikus polimerek. Ezek lehetnek (A) hiperelágazásos (random hyperbranched) (B) oligomer egységekből álló többszörösen ojtott kopolimerek (dendrigrfts) (C) elágazó fastruktúrát mutató dendronok és (D) az ezekből felépülő szimmetrikus dendrimerek.

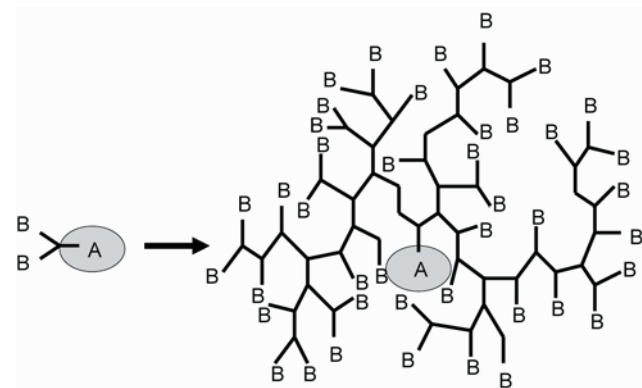
Ebben az összefoglaló tanulmányban a dendritikus polimerek nagy családján belül elsősorban a dendrimerekkel foglalkozunk, azokon belül is a poliamidoamin (PAMAM) dendrimerekkel, amelyek szorosabban kapcsolódnak konkrét kutatási munkánkhoz. Tanulmányunkat rövid bevezetőnek

szánjuk, amelyben csupán a dendrimerek kémiájának alapjairól értekezünk, valamint néhány érdekes alkalmazást sorolnánk fel a legintenzívebben kutatott területekről.

## 2. A dendrimerek és rokon vegyületeik osztályozása

Az elágazó szerkezetű  $AB_n$  ( $n \geq 2$ ) monomer egységekből felépülő kovalens szerkezetek az elágazó polimerek új alosztályát jelentik (1. ábra). A polimerek szerkezet alapján történő besorolása négy klasszikus osztályba történhet (a szabad láncvégek száma szerint)<sup>5</sup>: (I) ciklikus (II) lineáris (III) elágazó (IV) térhálós (kereszt kötött) polimerek. Az elágazó polimerek korábban ismert alosztályai: (1) az ojtásos vagy ojtott kopolimerek („graft copolymer”), amelyek egy lineáris polimerről sűrű leágazásokat tartalmaznak és a (3) csillag polimerek („star polymers”), amelyek egy központi magból sugár-szerűen kinövő polimerekből állnak. Szerkezeti szempontból ezek között foglalnak helyet a Flory által 1941-ben elméletileg leírt<sup>6</sup> és először Tomalia által 1985-ben szintetizált<sup>7</sup> kizárólag elágazó egységekből felépülő (2) dendritikus polimerek (1. ábra). Az első monodiszperz elágazó molekulát Vögtle szintetizálta 1978-ban<sup>8</sup> Tőlük függetlenül 1986-ban Newkome is szintetizált elágazó molekulákat, amelyeket a latin arbor (fa) szó alapján arborol v. arboreszcens (arborescent) molekuláknak nevezett.<sup>9</sup>

Az elágazó polimerek lehetnek (A) hiperelágazásos („random hyperbranched”) polimerek, (B) lineáris oligomer egységekből álló többszörösen ojtott kopolimerek („dendrigrft”), (C) gömbcikk alakú, elágazó fastruktúrát mutató dendronok és (D) az ezekből felépülő gömb alakú, szimmetrikus dendrimerek<sup>1</sup> (dendri = faszzerű, merosz = rész görögül).



**2. Ábra.** A hiperelágazásos polimerek szerkezete. Az  $AB_2$  monomerekből véletlenszerű mintázat alakul ki az A funkciós csoport B-vel történő random összekapcsolódása esetén.

\* prof. Dr. Nagy Endre. Tel.: 06-88/624-040; fax: 003688624038; e-mail: nagy@mukki.richem.hu; honlap: <http://www.richem.hu/rice/staff/Nagy.htm>

A) A hiperelágazásos polimerek („random hyperbranched polymers”) előállítása lényegesen gyorsabb és egyszerűbb, mint a többi dendritikus polimeré (2. ábra). Kevesebb, sokszor egyetlen lépés elegendő a polimerizációhoz.<sup>10</sup> Azonban a kapott makromolekulák rendezetlenek, szabálytalanok, méret és alak szerint heterogének.<sup>11</sup> A hiperelágazásos polimerek felhasználása egyre bővül és szélesedik. Többek között folyadékkristályok, katalizátorok, érzékelők, dielektrikumokban használatos nanohabok, többfunkciós keresztkötő ágensek, adalékanyagok is előállíthatók a hiperelágazásos polimerekből.

B) A többszörösen ojtott kopolimerek méret és formatartás szempontjából átmenetet képeznek a hiperelágazásos („hyperbranched”) polimerek és a dendrimerek között.<sup>12</sup> Lineáris oligomer egységekből állnak, amelyekről több elágazás is indulhat. Előállításuk sokkal gyorsabb, már kevés szintetikus lépés (1-2) után a molekulatömegük eléri a sokadik lépés (10-12) után kapható dendrimerek tömegét és méretét. Előállításuk divergens és konvergens módon egyaránt kivitelezhető (az előállítás módszereit ld. később). Típusaik és alkalmazásuk nagyon szerteágazó és kevésbé vizsgált terület.<sup>12</sup>

C) - D) A dendronok és a dendrimerek már csaknem teljesen monodiszperz polimereknek számítanak, sőt, nem csak méret, hanem alak szerint is jól meghatározott, egységes struktúrával rendelkeznek<sup>13</sup> (ld. 1/C és D, valamint 6. ábra). A dendronok gömböcskés alakú dendritikus oligomerek, ahol a központi magból csak az egyik irányban indulnak ki elágazó dendritikus egységek (1/C. ábra). A dendrimerek ún. divergens típusú előállításánál, illetve „click” szintézisének játszanak szerepet (ld. később, 4. ábra). A dendronok előállítása megegyezik a dendrimerek divergens szintézisével. Különböző szerkezetű dendronok is összekapcsolhatók egymással, ezáltal aszimmetrikus dendrimerek is előállíthatók.<sup>14</sup>

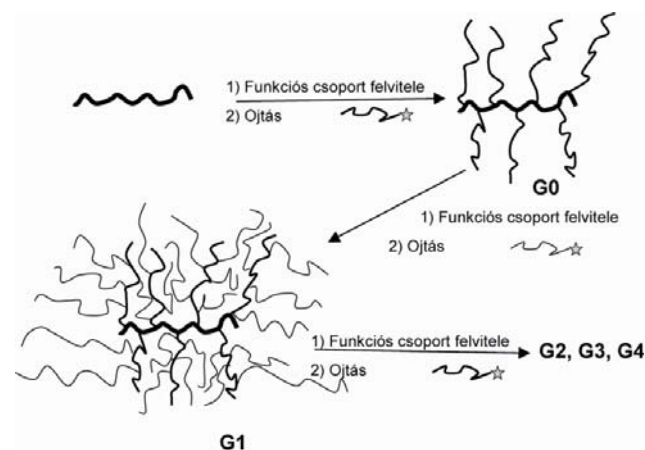
A dendrimerek gömb alakú, monodiszperz, jól definiált térbeli szerkezetű, teljesen szimmetrikus felépítésű polimerek (6. ábra). Egy központi magból („core”) és a körülötte lévő ismétlődő egységek alkotta héjszerű rétegekből („shell”) állnak. Jellemző, hogy az egyes héj rétegek a magtól azonos távolságban tartalmazzák az elágazó egységeket (gömbhéjat alkotnak). Egy héj réteg egy adott irányban egy elágazó egységet tartalmaz. Az így definiált héj rétegek számát a dendrimer generáció fokának (G) nevezzük.<sup>15</sup> Feles generációkról akkor beszélhetünk, ha egy héjrétteg felépítéséhez kettő lépés szükséges és az adott héjből csak az első lépés eredményeként kapott rész épült fel (ld. 6. ábra.)

### 3. A dendrimerek főbb típusai

Ma már száz körüli dendrimer szerkezet (család) és mintegy ezer fajta módosított dendrimer felület létezik.<sup>1</sup> Besorolásuk történhet az elágazások típusa,<sup>16</sup> vagy az elágazó egységek kémiai természetétől. A dendrimerek két legelterjedtebb típusa a polibenzil-éterek (Fréchet-típusú dendrimerek) és a poliamido-amin (PAMAM) dendrimerek. Az ún. Newkome-féle dendrimerek (arborol molekulák) hármas elágazásokat tartalmaznak. Érdekességként megemlíthető, hogy szintetizáltak biológiailag aktív peptidokból álló peptid

dendrimereket is.<sup>17</sup> Ezek általában poli-lizil dendrimerek. Ezek a peptid dendrimerek lehetnek graftok, állhat az egész dendrimer peptidból, vagy csak a felszíni csoportok és az elágazások. DNS-ből is állítottak elő dendrimert.<sup>18</sup>

A dendritikus polimerek kombinálhatók klasszikus polimerekkel is. A dendronokat illetve dendrimereket tartalmazó nano- és nanobio-kompozitokkal a tanulmány végén külön fejezetben foglalkozunk. A továbbiakban a dendrimerek előállításával, kémiai jellegzetességeikkel, valamint szerteágazó felhasználási lehetőségeikkel kapcsolatos alapismereteket tárgyaljuk.



3. Ábra. A többszörösen ojtott kopolimerek előállítása (lánc-összekapcsolódásos „divergent grafting onto” módszer)

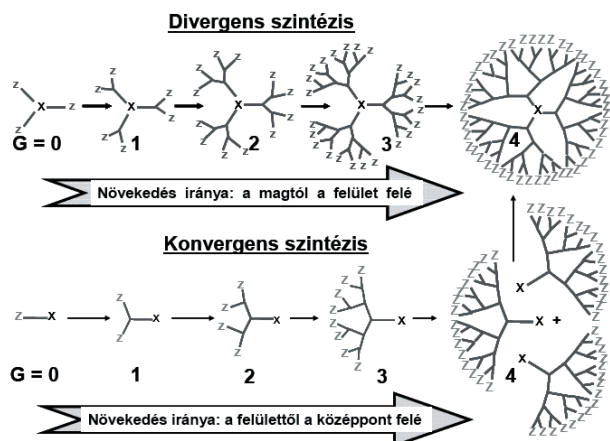
### 4. A dendrimerek előállítása

A dendrimerek előállításának két klasszikus típusa a konvergens és a divergens szintézis (4. ábra). Mindkét módszer esetében a szintézis lépésenként történik, amelyek több részlépésből állnak és az előző lépésben kapott termékek eltérő kémiai tulajdonságai miatt a termék méretétől függően ezek a lépések eltérnek egymástól. Az egyes lépésekben újabb elágazó egységekből álló héj réteget alakítanak ki a mag és a korábbi rétegek körül.

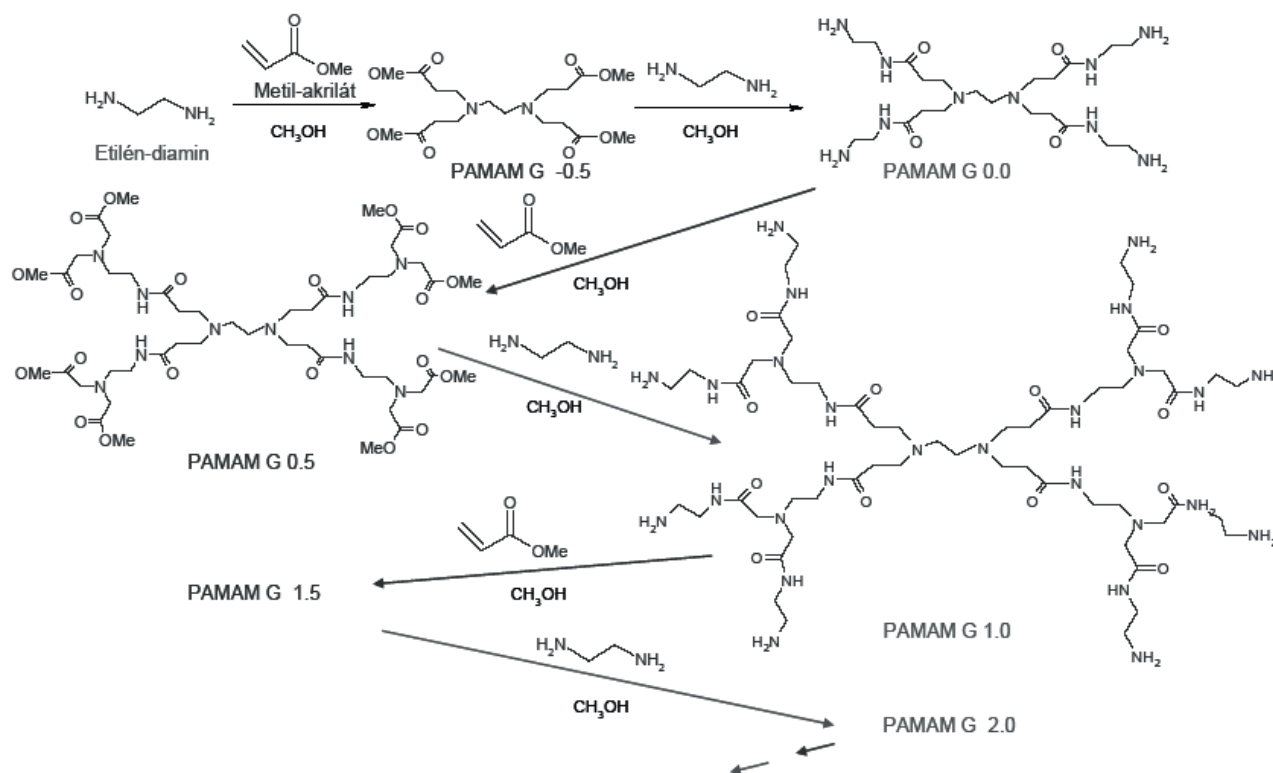
1. A divergens szintézist Tomalia dolgozta ki,<sup>19</sup> kiindulási alapja a dendrimer magja, amelyhez lépésenként szintetizálják hozzá az elágazó egységeket, minden egyes lépéssel újabb és újabb héj réteg jön létre a kiindulási mag körül. Tehát a szintézis a magtól a felszín irányába halad (4. ábra). Az egymást követő, váltakozva ismétlődő reakciólépések (kaskád reakció) eredményét a PAMAM dendrimerek példáján mutatjuk be (5. ábra).

2. A konvergens szintézis (Hawker és Fréchet<sup>20</sup>) kintről befelé halad (4. ábra), tulajdonképpen dendronokat szintetizálnak, amelyek mérete lépésről lépésre nő és csak az utolsó lépésben állnak össze gömb alakú dendrimerré. Ezzel a módszerrel dendronokat lehet szintetizálni több különböző funkciós csoporttal ellátott magra is.

Mind a divergens, mind a konvergens szintézis módszerek sok lépésből állnak, lépésenként a termék tisztítását és detektálását igénylik, ezért lassúak. A szintézis felgyorsítására sok módszer létezik.



4. Ábra. A dendrimerek divergens és konvergens előállítását. Z tetszőleges funkciós csoportot jelöl, amelyek a dendrimer molekula felületén helyezkednek el, X az egyes elágazó egységek kialakításánál használt védőcsoport.



5. Ábra. A poliamidoamin (PAMAM) dendrimerek konvergens előállításának lépései. Etilén-diamin és metil-akrilát reagáltatását (Michael-addíció) követően újabb etilén-diaminnal reagáltatjuk, aztán újra metil-akriláttal - és így tovább - ciklusokat (kaszád-reakció).

foszfortartalmú dendrimerek). Lehetőség például komplex kötésekkel kialakított dendrimer szerkezetek kialakítása. Konvergens és divergens megközelítése egyaránt létezik<sup>21-22</sup>. Egy lépésben akár több száz funkciós csoport felhelyezése is történhet.

6. Egy másik újabb módszer a 'klikk kémia' („click chemistry”) lényege két, vagy több funkciós csoport összekapcsolása energetikailag erősen kedvező – elsősorban szén-heteroatom – kötések kialakításán alapuló reakciók segítségével<sup>23</sup> – pl. Cu(I)-ionok katalizálta gyűrűzáródásos reakciók. A klikk kémiával például a Newkome-féle háromszoros elágazással rendelkező dendrimerek

3. A kétlépcsős szintézis („double stage synthesis”) esetén először divergens módszerrel dendronokat hoznak létre, majd ezeket a dendronokat használják fel a további szintéziseknél építő elemekként. A módszer felére csökkenti a szintézis lépések számát.

4. A kettős exponenciális növekedés módszere („double exponential growth approach”) esetén az  $AB_2$  monomereket két részre osztják. Egyik felükön a B csoportokat látják el védő csoportokkal, másik részükön pedig az A csoportokat. Az így kialakított kétféle monomer csak egyféle módon reagálhat, csak egymással kapcsolódhat össze. A terméket ugyanezen logika szerint ismét két részre osztják, az egyik felületén csak az A helyeket védik, másik részükben csak a B helyeket. A polimerizáció foka (PF) a szintézis lépések számától ( $n$ ) exponenciális jelleggel függ:  $PF = 2^{2n-1}$ .

5. A szintézis egyéb lehetőségei közé sorolható az ún. 'legó kémia' („lego chemistry”), amely sok funkciós csoporttal magok és többszörös elágazások létrehozását jelenti (pl

(poli)éterek) difenil-foszfinnal történő stabilizálása lehetséges<sup>24</sup>.

7. A legújabb módszer az ún. molekuláris lenyomat („molecular imprinting”). Ennél az előállításnál egy jól definiált molekula vagy fémkomplex, mint mag („core”) köré szintetizálnak dendrimeret oly módon, hogy csak ún. gyenge kölcsönhatásokkal (H-híd kötés, van der Waals-kölcsönhatás, stb.) kapcsolódjon a központi egységhez. Ezt követően a mintaként használt komplexet eltávolítják. Olyan közegben, amely nagy mennyiségben tartalmaz egymáshoz nagyon hasonló komplexeket és molekulákat, a szintézishez használt részecske specifikusan

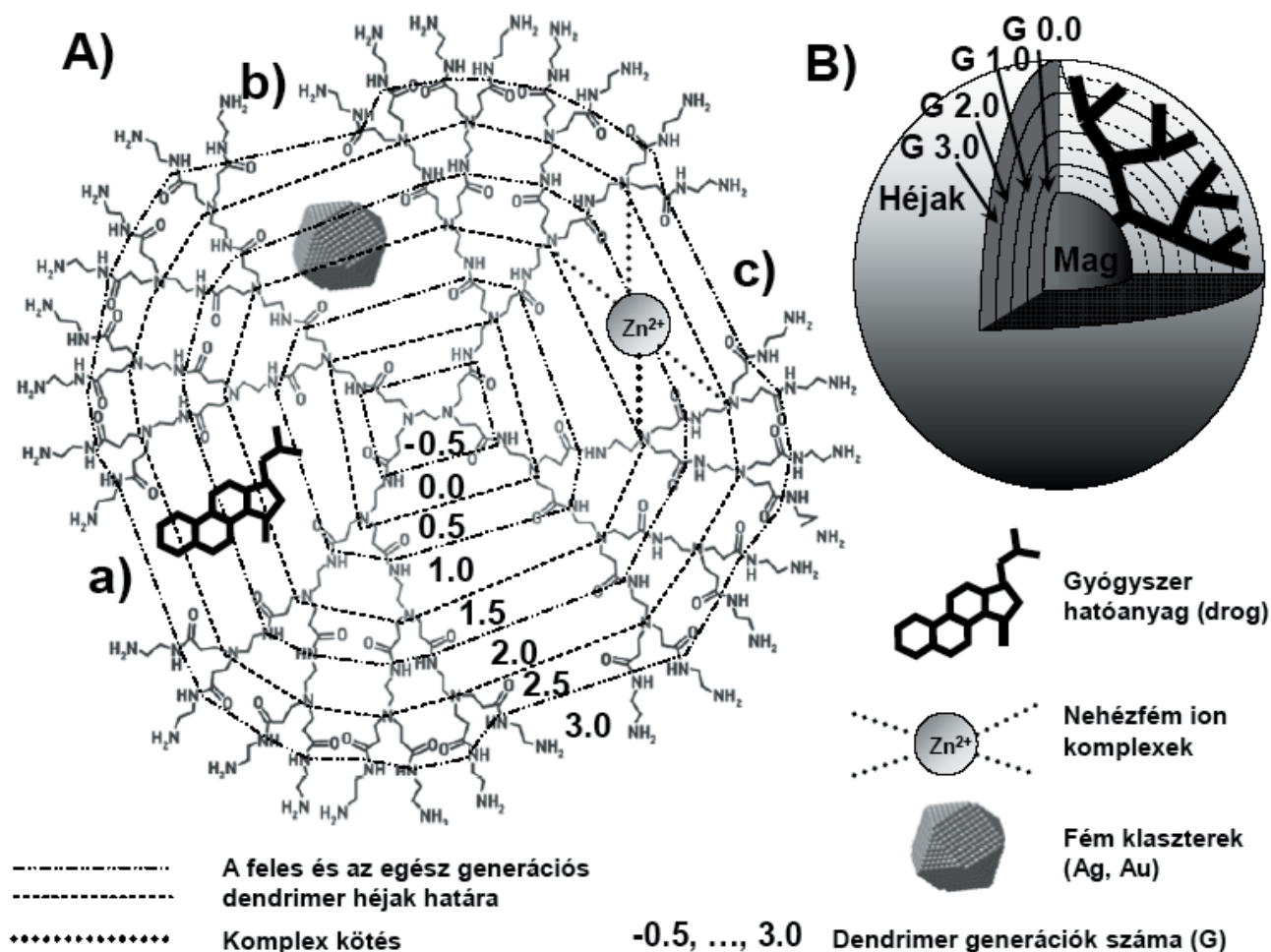


tud kötődni a dendrimer magjához. Ennek a módszernek a segítségével pl. többfajta fémkomplexet tartalmazó oldatból az egyiket jó szelektivitással el lehet távolítani.

## 5. A dendrimerek kémiai tulajdonságai

A dendrimerek kémiai tulajdonságai is nagyon heterogének lehetnek, például az elágazó egység kémiai természetétől függően lehetnek jelentősen hidrofóbok (Ilyenek a

polihexalén dendrimerek csupa fenol építő egységből felépülő változatai), vagy hidrofilek (pl. a poliamidoamin v. PAMAM dendrimerek), ezen belül is savas karakterűek (a felületükön karboxil csoportokkal rendelkező feles generációs PAMAM dendrimerek), vagy bázikusak (primer amin csoportokkal borított egész generációs PAMAM dendrimerek). Az érdeklődés középpontjába azonban a csak a dendrimerekre jellemző, egyedi kémiai sajátosságok miatt kerültek. Ezeket a sajátosságokat összefoglaló néven dendritikus effektusnak nevezzük.<sup>25</sup>



**6. Ábra.** A dendrimerek szerkezete, valamint a szerkezetükből adódó néhány felhasználási lehetőség. A) A poliamidoamin (PAMAM) G 3.0 dendrimer konstitúciós képlete. Az ábrán jól látszik a dendrimer tökéletesen szimmetrikus szerkezete, a központi magból kiinduló sűrű faágzerű elágazások, a belső üregek, valamint a molekula felületén felhalmozódó azonos funkció csoportok. Jól látható a dendrimer héjszerű felépítése is. A szintézis során a központi mag köré mindig egy újabb elágazó egységekből álló héj réteg kerül. Az elágazó egységekből álló héjak számát a dendrimer generációjának (G) nevezzük. Feles generáció (pl. G 1.5) esetén az elágazó egység csak részlegesen épült fel (ld. szaggatott vonalak). A dendrimerek fraktál-szerű üreges szerkezetéből rögtön adódik néhány felhasználási lehetőség: a) az üregek hordozhatnak a külső környezetben könnyen lebomló molekulákat pl. gyógyszer hatóanyagokat, b) az üregekben előállíthatók, valamint stabilizálhatók arany és ezüst fémklaszterek c) nehézfémm ionok komplex kötéssel megkötődhetnek. B) A dendrimerek háromdimenziós szerkezete a maggal, a héjakkal, valamint a belső üregekkel.

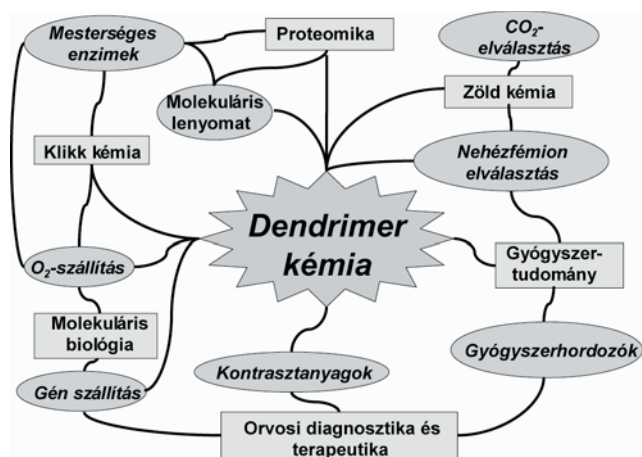
### 5.1. A dendritikus effektus

Nagyszámú felületi csoport jelenléte egy nagymértékben elágazó vázon több sajátos hatást is létrehozhat:

1. A nagyszámú felületi csoportok nagyszámú és közeli elhelyezkedése pozitív vagy negatív allostérius effektust eredményezhet. Pl. a dendrimer felszíni csoportjainak katalitikus hatása akár tízszer is nagyobb lehet, mint az egymástól távolabb elhelyezkedő, különálló csoportoké (pozitív allostérius effektus).

2. A felszíni csoportok térbeli árnyékolási vagy blokkolási effektusa szintén a fizikai/kémiai sajátságok megváltozását okozhatja.

3. A dendritikus makromolekulák az elágazások közötti résekben eltérő fizikai sajátságokkal rendelkező elkülönült belső mikrokörnyezetet képesek biztosítani, ezért a dendrimer nanoméretű pseudo-fázisnak lehet tekinteni (pl. G4-poliamidoamin-borostyánkősav v. G4-PAMAM-SAC dendrimer oldatának és a dendrimer pseudofázis pH-ja közötti különbség 3 is lehet<sup>26</sup>).



7. Ábra. A dendrimer kémia kapcsolódása különböző tudományterületekhez, illetve laboratóriumi technikákhoz.

## 5.2. Biomimetikus tulajdonságok

Méretük és szabályos alakjuk miatt a dendrimer nagy hasonlóságot mutatnak a fehérjékkel. Elektroforetikus és diffúziós tulajdonságaik is nagymértékben hasonlóak, ezért mesterséges fehérjéként is említik őket.<sup>60</sup> Sok dendrimer (pl. a PAMAM dendrimer) peptid kötésekkel épül fel, ami további rokonság a fehérjékkel (5. ábra). A PAMAM és PPI (polipropilénimin) dendrimer szerkezete – hasonlóan a fehérjékhez - erősen pH-függő. Közepes pH-n a csupa amino-csoportot tartalmazó felszíni dendrimer pozitív töltéseket vesznek fel. Alacsonyabb pH-n a belső szekunder amino-csoportok is protonálódnak, ezáltal az üregek megnövekednek, a dendrimer szerkezete kiterjedtebb lesz. Magasabb pH-n az amino-terminális dendrimer felszíne és üregei is töltés-semlegesek, ami egy rendezetlenebb szerkezet kialakulásának kedvez. A karboxil-végű dendrimer esetében az izoelektromos pont közelében ionpárok alakulnak ki a dendrimer belsejében, ami a rendezetlen szerkezet kialakulásának kedvez. Ebben az esetben a rendezettebb szerkezet közepes vagy magasabb pH-értéken alakul ki, amikor a felületi karboxil ionok deprotonálódnak.<sup>27</sup> Ezek a tulajdonságok teszik lehetővé a fehérjék helyettesítését dendrimerrel vérpótló készítményekben. Ugyancsak az enzimek működéséhez hasonló a dendrimer katalitikus aktivitása.<sup>41-43</sup>

A természetben egyenes láncú, elágazás nélküli fehérjék fordulnak csak elő. Egyetlen kivétel a nemrégiben felfedezett, a mRNS molekulák splicing (kivágódás) mechanizmusához hasonló, autokatalitikus fehérje splicing, ahol elágazó átmeneti termék képződik.<sup>28</sup>

A dendrimer körbe ölelhetnek és ezáltal megvédenek funkcionális csoportokat (6A/a ábra). Az enzimek és szubsztrátumok kulcs-zár működéséhez hasonlóan a dendronok is szelektíven felismerhetik egymást és akár irreverzibilisen kapcsolódhatnak.<sup>29</sup> Készítettek porfirin-magnézium-maggal és dendritikus héjjal rendelkező mesterséges enzimet, amely több mint négyszer aktívabb a dendron burkolat nélküli magnézium-oxo-porfirin váznál.<sup>30</sup> Hasonló eredményeket értek el réz-porfirin vázzal, és citokróm-szerkezetet utánozó vázzal.<sup>31</sup>

A dendrimer felszíni funkcionális csoportjai is rendelkezhetnek biomimetikus tulajdonságokkal. A

funkcionális csoportok lehetnek egyformák (unimolekuláris micellák),<sup>32</sup> vagy különbözőek. A dendrimer a fehérjék harmadlagos és negyedleges szerkezetéhez hasonlóan intra- és szupramolekuláris önszerveződésre egyaránt képesek.<sup>1,33</sup>

Hazánkban a PAMAM dendrimerrel sok kutató foglalkozik (ld. 7. fejezet), - többek között a jelen tanulmány szerzői is -, ezért a továbbiakban a PAMAM dendrimerrel részletesebben is foglalkozunk. Előállításuk ugyancsak követheti mind a konvergens, mind a divergens módszert.<sup>34-35</sup> Egyéb előállítási módszerek is léteznek.<sup>34</sup> Funkcionális csoportjaiban a PAMAM dendrimerrel megegyező, de polidiszperz hiperelágazó dendronok egy lépéses reakcióban is előállíthatók.<sup>36</sup> Az amin és metil-észter végű dendrimer fizikai tulajdonságaik közül megemlíthető a nagy viszkozitás. Kémiaiailag a PAMAM dendrimer nagyon jó biomimetikus tulajdonságokkal rendelkezik. Mind az amin, mind a karboxil végű PAMAM dendrimer biokompatibilisek, ugyanakkor az amin végűek erősebben toxikusak, míg a karboxil végűek kevésbé.

A dendrimer kimutatási lehetőségei közül kiemelhetők a különböző kromatográfiai módszerek, magmágneses rezonancia technikák, (<sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR).<sup>37</sup> Méretkizárásos kromatográfiát a PAMAM dendrimer tisztításánál is alkalmazhatunk.

## 6. A dendrimer felhasználása

### 6.1. Ipari felhasználások

A dendrimer kémia központi jelentőségű a legmodernebb és legfejlettebb laboratóriumi és ipari technikák között (7. ábra). Az egyik legizgalmasabb ipari lehetőség, hogy segítségükkel fém nanoklasztereket és nanoszemcséket lehet előállítani (6A/b ábra).<sup>38-40</sup>

A dendrimer katalitikus aktivitással is rendelkezhetnek.<sup>41-43</sup> Például aminolízist katalizálhatnak, vagy a szuperoxid diszmutáz enzim működését utánozhatják. Képesek királis katalízisra is.<sup>44</sup> Ezek a tulajdonságok alapul a mesterséges enzimek<sup>45</sup> (denrizimek)<sup>46</sup> előállítására. A dendrimer képesek szelektív módon megkötni racem elegyek összetevőit, ezáltal enantioszelektív elválasztásra is felhasználhatóak.<sup>47</sup>

A dendrimer nagy jelentőséggel bírnak a különböző ipari elválasztási technikákban. A szén-dioxid megkötésével a gáz elválaszthatóvá válik a környezetből.<sup>48</sup> Ugyancsak felhasználhatóak a dendrimer nanoszűrő membránok készítéséhez.<sup>49</sup> Sok munka foglalkozik a nehézfém ionok megkötésével<sup>50-54</sup> és a környezetből történő eltávolításával. A dendrimer a nehézfém ionokat komplex kötéssel rögzítik, amely az ioneqensúly, vagy a pH megváltoztatásával könnyen reverzibilis módon megbontható, ezáltal az elválasztást követően a dendrimer tisztán visszanyerhető és újrahasznosítható (6A/c ábra). A dendrimer tökéletesen szimmetrikus szerkezetük miatt alkalmasak lehetnek atomok modellezésére is.<sup>1, 55</sup> A tercier amin maggal rendelkező PAMAM dendrimer egymásra következő generációinak héjszerű felépülése analógiába hozható a Bohr-féle atommodelllel. Spektroszkópiailag bizonyítható, hogy az egymásra következő generációjú PAMAM dendrimer

molekulapályáinak energiaszintjei a periódusos rendszerben található egymás után következő atomok elektronhéjainak energiaszintjeihez hasonló módon épülnek fel.

## 6.2. Molekuláris biológiai alkalmazások

A dendrimerek kölcsönhatásba léphetnek felületaktív anyagokkal - ionos és nem-ionos detergenssekkel is -, önszervező szupramolekuláris szerkezetekké alakulhatnak, amelyek felerősödött felületaktív tulajdonságokkal rendelkeznek.<sup>33</sup> A kölcsönhatások nem tisztázottak. A dendrimerek mint szupramolekuláris önszervező egységek külső behatás nélkül képesek szabályos szerkezetek kialakítására (folyadékkristályok, dendrimerekből, mint építő egységekből felépülő szupramolekuláris dendrimer-szerű szerkezetek, dendriszómák). A dendrimerek úgy is tervezhetők, hogy képesek legyenek felismerni a biológiai receptor mechanizmusokhoz hasonlóan adott molekula felületet, ezáltal specifikusan kötődhetnek más molekulákhoz.<sup>56</sup>

A dendrimerek mint a különböző molekulák folyadék fázisban oldható többfunkciós hordozói, szerepet játszhatnak a kombinatorikus kémiában.<sup>57-58</sup> PAMAM dendrimerekből állítottak elő ionos folyadékokat is.<sup>59</sup> Az ionos folyadékok szobahőmérsékletű ionos olvadékok, remek katalizátorok, enzimek jó stabilizátorai, valamint kiváló környezetbarát tulajdonságokkal rendelkeznek.

## 6.3. Orvosi felhasználások

A dendrimerek felhasználási lehetőségei közül talán a legkomplexebb és a legígéretesebb az orvosi-biológiai felhasználási terület.<sup>60</sup> A dendrimerek nagy belső üregeik miatt kiválóan alkalmasak gyógyszer hatóanyagok (drogok) szállítására<sup>61-63</sup> (6A/a ábra).

### 6.3.1. Biokompatibilitás és toxicitás

A kérdéskör megvizsgálásához először is a dendrimerek biokompatibilitását és toxicitását kell tisztázni. A PAMAM dendrimereket a szervezet enzimrendszerei képesek lebontani, de legalább két nagyságrenddel lassabban, mint a lineáris polipeptideket. Mérgező melléktermék nem képződik. Azonban a PAMAM dendrimerek egész generációs (-NH<sub>2</sub> felszíni csoportokkal rendelkező) típusai könnyen átjutnak a sejthártyán, oldják a sejthártyát, citolízist idéznek elő, ezért citotoxikusak. A citotoxicitás generáció-függő, a nagyobb generációs dendrimerek erősebben citotoxikusak, de az összefüggés nem lineáris. A vörösvértetek oldása miatt az -NH<sub>2</sub> felszínű PAMAM dendrimerek hemolitikus effektust is okoznak. A citotoxicitás jellemző a polikationos felszínnel rendelkező részecskékre.<sup>64-65</sup> A feles generációs (karboxil felszínű) típusok viszont nem toxikusak. 2 mg/ml-es koncentráció alatt sem citotoxicitás, sem hemolízis nem tapasztalható. A mag (core) csoport jellege is meghatározza a citotoxicitás mértékét.<sup>55</sup> Aromás belső csoportokkal rendelkező, de anionos (-COO<sup>-</sup>) felszínű dendrimerek is a vörösvérsejtek pusztulását (hemolízist) okozhatják.<sup>55</sup>

### 6.3.2. Gyógyszer hatóanyag (drog) szállítás

A dendrimerek szolgálhatnak „gazdaként” (host) a gyógyszer hatóanyagok (drogok) szállításában (6A/a ábra).

A drogok kötődhetnek a dendrimer magjához van der Waals-kölcsönhatásokkal vagy H-híddal, helyet foglalhatnak a belső üregekben, illetve a dendrimer héj részéhez kapcsolhatók un. „click in” módszerrel.

Maguk a – terápiásan hatástalan monomerekből felépülő - dendrimerek is lehetnek gyógyszer hatóanyagok, illetve a hatóanyag molekulákat is lehet dendritikus elrendezésben összeállítani. Ebben az esetben a terápiás hatás javulhat.<sup>66</sup>

A dendrimerek különleges szerkezeti tulajdonságaiknak köszönhetően kiválóan alkalmasak akár immunizálásra is. Mint segédanyagok felhasználhatók az immunválaszt kiváltó elemi antigén csoportok, un. epitopok szállításában és ezáltal olyan hatásos immunválaszt tudnak kiváltani, hogy felhasználhatók pl. a rákos daganatok jellegzetes antigénjei elleni immunizálásban, ami által a szervezet saját maga pusztítja el a rosszindulatú szövetet.

A PAMAM dendrimerek kitűnően szállítják a DNS-t, könnyen áthatolnak a sejtmembránon, ezért DNS szállító vektorként kiválóan használhatók a molekuláris biológiában.<sup>67</sup>

Végül meg kell említeni, hogy az un. Newkome-féle dendrimerek és a belőlük kifejlesztett Priostar márkanévű termékek (hármás elágazással rendelkező poliéter dendrimerek „cascade polyamines”) szintén jó biokompatibilitással és gyenge toxicitással rendelkeznek. Előállításuk mintegy három nagyságrenddel olcsóbb és gyorsabb, mint a PAMAM dendrimereké.<sup>68</sup> Felhasználásuk kutatása a PAMAM-dendrimerekkel megegyező orvosi-biológiai területeken mind szélesebb.

## 6.4. Dendrimerek kompozit és biokompozit anyagokban

A dendrimerek jelentős szerepet játszhatnak az un. nanobiokompozit anyagok előállításában. A nanokompozitok olyan kompozit anyagok, ahol legalább az egyik összetevő a nano mérettartományban van. Nanobiokompozitokról akkor beszélhetünk, ha a kompozit anyag egyik összetevője biológiai aktivitással rendelkezik.

Dendronok köthetők más anyagi minőségű, nagyobb méretű részecskék felületére is (pl. latex szemcsék),<sup>69</sup> ezáltal védőréteg hozható létre a részecske felületén, sőt, az így módosított részecske kémiai tulajdonságai a dendronokra lesznek jellemzőek. A dendrimereket gyakran alkalmazzák kompozit anyagokként, például az orvos-biológiai kutatásban gyakori a glükodendrimerek alkalmazása. Ezek lehetnek PAMAM dendrimerek, amelyeknek külső funkciós csoportjai a glükóz egységek.<sup>70</sup> A dendritikus polimerek kombinálhatók klasszikus polimerekkel is (hibrid polimerek).<sup>71</sup> Lineáris polimerekhez kapcsolt dendronok alkotják az un. dendronizált polimereket vagy denpolokat<sup>72</sup>. A dendrimerek befogadhatnak más szerkezeteket pl. fullerodendrimerek, amelyek fullerének és dendrimerek által alkotott szerkezetek,<sup>73</sup> vagy a specifikus megkötő képességgel rendelkező kehely alakú kalixarén molekulák dendrimerekkel alkotott hibridjei.<sup>16</sup>



## 7. Az elágazó polimerek kutatásának hazai vonatkozásai

A csillag és hiperelágazásos polimerek terén újszerűnek tekinthető kutatások folynak az MTA Kémiai Kutatóközpontjában.<sup>74-81</sup> A dendrimerek, különösen a PAMAM dendrimerek és származékaik kutatásában úttörő munkát folytatnak a Debreceni Egyetem munkatársai.<sup>82-87</sup>

A Pannon Egyetem Műszaki Kémiai Kutató Intézetében foglalkozunk enzimek stabilizálásával nano-biokompozit anyagok<sup>88</sup> előállítására. Az egyik lehetséges módszer az enzimek stabilizálására a dendrimerekkel történő kölcsönhatás.<sup>89</sup> Az utóbbi néhány évben számos szerző számolt be arról, hogy néhány nanométeres méretű objektumok stabilizálni tudják az enzimek működését. Ez a stabilizálás több összetevőből áll. 1) A kovalens kötések az enzim felszíni csoportjai és a rögzítéshez használt nano méretű részecske között stabilizálják az enzim szerkezetét.<sup>90</sup> 2) A nanorészecskék karboxil csoportjai jó mikrokörnyezetet biztosítanak az enzim működéséhez.<sup>91</sup> 3) A gyógyszeripari felhasználások terén további előnyt jelent, ha az enzim felületére vitt nanoméretű réteg, vagy porózus háló elfedi az immunrendszer elől az enzim felületét (un. molekuláris álcázás). Ez azt jelenti, hogy a szerkezet nem ismeri fel idegennek a gyógyszer hatóanyagként felhasználni kívánt idegen enzim molekulát. (Ugyanakkor a réteg elegendően porózus lehet ahhoz, hogy a szubsztrátum megkötődését ne gátolja számottevően).<sup>92</sup> 4) A dendronokkal, vagy dendrimerekkel bevont nanorészecske kémiailag úgy viselkedik, mintha nagyméretű dendrimer lenne,<sup>69</sup> tehát az enzim-dendrimer nanobiokompozitok jó áthatoló képességgel kell, hogy rendelkezzenek a bél hámrétegen (epithel), valamint a kapilláris membránon (endothel) keresztül, illetve könnyen átjuthatnak a sejtmembránon.<sup>61</sup>

## 8. Összefoglalás

A dendrimerek a polimer szerkezetek új alosztályát jelentik. Alig több mint két évtized alatt a nanotechnológiai kutatás, a nanokémia egyik legdinamikusabban fejlődő tényezőjévé váltak. A szabályos, fraktál-szerű struktúrák esetében új kémiai tulajdonságok jelennek meg. Jelentős szerepet játszhatnak az ipar legkülönbözőbb ágazataiban, az elektronikától a gyógyszeriparig. A dendrimerek kémiája szoros kapcsolatban van a legkülönbözőbb technológiákkal (klikk kémia, molekuláris lenyomat) és a legkorszerűbb kémiai-biológiai kutatási területekkel (mesterséges enzimek, génszállítás, gyógyszer hatóanyag szállítás). A legmodernebb felhasználási területek egyike az enzim-dendrimer molekuláris méretű kompozit anyagok előállítása, amelyek nem csak a fermentációs ipar, hanem a fehérje alapú gyógyszerhatóanyagok kémiája irányában is új lehetőségeket biztosítanak. Reméljük, jelen munka is hozzájárul hazánkban a dendrimerek még intenzívebb kutatásához, illetve az ipari alkalmazási területek kiszélesedéséhez.

### Hivatkozások

1. Tomalia, D. A. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 294-324.
2. [http://hu.wikipedia.org/wiki/A\\_dendrimerek](http://hu.wikipedia.org/wiki/A_dendrimerek)
3. *Dendrimers and other dendritic polymers*, Fréchet, J. M. J.; Tomalia, D. A Eds.; John Wiley & Sons, Ltd.: New York, **2002**.

4. Kémia, Szerk.: Náray-Szabó, G., Akadémiai Kiadó, **2006**, 105-109, 503-513.
5. Jason W. J. Ph D Dissertation, Virginia Polytechnic Institute and State University, **2001**. <http://scholar.lib.vt.edu/theses/available/etd-04192001-153328/>
6. Flory, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3096.
7. Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polymer J.* (Tokyo) **1985**, *17*, 117-132.
8. Huhleier, E.; Wihner, W.; Vögtle, F. *Synthesis*, **1978**, 155.
9. Newkome, G. R.; Yao, Z.; Backer, G. R.; Gupta, V. K.; Russo, P. S.; Saunderson, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 849.
10. Voit, B. I. *C. R. Chimie*, **2003**, *6*, 821-832.
11. Yates, C. R.; Hayes, W. *Eur. Polymer J.* **2004**, *40*, 1257-128.
12. Teertstra, S. J.; Gauthier, M. *Prog. Pol. Sci.* **2004**, *29*, 277-327.
13. Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vögtle, F. *Dendrimers and Dendrons*, Wiley-VCH: Weinheim, **2001**.
14. Lee, J. W.; Kim, B.-K.; Kim, H. J.; Han, S. Ch.; Shin, W. S.; Jin S.-H. *Macromolecules* **2006**, *39* (6), 2418-2422.
15. Friedhofen, J. H.; Vogtle, F. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 32-43.
16. Newkome, G. R.; Shreiner C. D. *Polymer* **2008**, *49*, 1-173.
17. [http://www.cheme.uiuc.edu/chem/gradprogram/chem435/spring05/6\\_Wang\\_Abstract\\_SP05.pdf](http://www.cheme.uiuc.edu/chem/gradprogram/chem435/spring05/6_Wang_Abstract_SP05.pdf)
18. Luo, D. *Materials Today*, **2003**, *6*, 821-832.
19. Tomalia, D. A. *Macromol. Symp.*, **1996**, *101*, 243-255.
20. Hawker, C. J.; Fréchet, J.M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638-7647.
21. Maraval, V.; Pyzowski, J.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6043-6046.
22. Maraval, V.; Laurent, R.; Marchand, P.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (10), 2458-2471.
23. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8* (24), 1128-1137.
24. Huang, B.; Tomalia, D. A., *Inorganica Chimica Acta*, **2006**, *359*, 1961-1966.
25. Chow, H-F.; Leung, C-F; Wang, G-X.; Yang, Y-Y. *C. R. Chimie* **2003**, *6*, 735-745.
26. Orszagh, I.; Balogh, L. P.; Banyai, I.; Kiraly, R. *Div. Chemical Education, 230th ACS National Meeting*, Washington D. C., Aug 28-Sept 1, (2005), Paper#858644
27. Boas, U.; Christensen. J. B.; Heegard, P. M. H. *Dendrimers in Medicine and biotechnology. New Molecular Tools*, RSC Publishing: Cambridge, **2006**.
28. Paulus, H. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 375-386.
29. Newkome, G. R.; Güther, R.; Moorefield, C. N.; Cardullo, F.; Echeogoyen, L.; Pérez-Cordero E.; Luftmann H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2023.
30. Bhyrappa, P.; Young, J. K.; Moore, J. S.; Suslick, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5708.
31. Thayumanavan, S.; Bharathi, P.; Sivanandan, K.; Vutukuri, D. R.; *C. R. Chimie* **2003**, *6*, 767-778.
32. Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Baker, G. R.; Saunders M. J.; Grossman., S. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1178.
33. Al-Jamal, K. T.; Ramaswamy, C.; Florence, A. T. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2238-2270.
34. Lee, J. W.; Kim J. H.; Kim, B-K. *Tetrahedr. Lett.* **2006**, *47*, 2683-2686.
35. Lee, J. W.; Kim, B-K.; Kim, H. J.; Han, S. C.; Shin W. S.; SJin, H. *Macromol.* **2006**, *39* (6), 2418-2422.
36. Hobson, L. J.; Kenwright A. M.; Feast, W. J. *Chem. Commun.* **1997**, *19*, 1877-1878.
37. Caminade, A.-M.; Laurent, R.; Majoral, J.-P.; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2130-2146.
38. Chasse, T. L.; Yohannan, J. C.; Kim, N.; Li, Q.; Li Z.; Ch. B. Gorman *Tetrahed.* **2003**, *59*, 3853-3861.
39. Philippot, K.; Chaudret, B. *C. R. Chimie* **2003**, *6*, 1019-1034.

40. Zhao, M.; Crooks, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4877-4878.
41. Chung Y.-M.; H.-K Rhee *Korean J. Chem. Eng.* **2004**, *21* (1), 81-97.
42. Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1917-1926.
43. Liu, G.-H.; Tang W.-J.; Fan Q.-H. *Tetrahed.* **2003**, *59*, 8603-8611.
44. Riblurdouille, Y.; Engel, G. D.; Gade, L. H. *C. R. Chimie* **2003**, *6*, 1087-1096.
45. Kofoed J.; Reymond, J.-L. *Curr. Op. Chem. Biol.*, **2005**, *9*, 656-664.
46. Brunner, H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 39-46.
47. Soai, K.; Itaru S. *C. R. Chimie* **2003**, *6*, 1097-1104.
48. Kovvali A. S.; Sirkar, K. K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 2502-2511.
49. Lianchao, L.; Baobuo, W.; Huimin, T.; Tianlu, Ch.; Jiping, X. *J. Membr. Sci.* **2006**, *269*, 84-93.
50. Rether, A.; Schuster, M. *React. Funct. Polym.* **2003**, *57*, 13-21.
51. Newkome, G. R.; Yoo, K. S.; Hwang S.-H.; Moorefield, C. N. *Tetrahed.* **2003**, *59*, 3955-3964.
52. [http://web.mit.edu/~sdavies/MacData/afs.course/other/rsi/compendium/edit2004/Final/al\\_rabe-khaled-caltech-oral.pdf](http://web.mit.edu/~sdavies/MacData/afs.course/other/rsi/compendium/edit2004/Final/al_rabe-khaled-caltech-oral.pdf)
53. Diallo, M. S.; Balogh, L.; Shafagati, A.; Johnson, J. H., Jr.; Goddard, W. A.; Tomalia, D. A. *Environ. Sci. Technol.* **1999**, *33* (5), 820-824.
54. Borbély, G.; Nagy, E. *Desalination* **2009**, *in press*
55. Priol, S.; Fermeglia, M.; Ferrone, M.; Asquini, A. *Carbon*, **2003**, *41*, 2269-2283.
56. Yates, C. R.; Hayes, W. *Mini-Rev. Org. Chem.*, **2005**, *2*, 1-22.
57. Terrett, N. K., *Combinatorial chemistry*, Oxford University Press, **1998**.
58. Ternon, M.; Dí'az-Mocho'n, J. J.; Belsom, A.; Bradley *Tetrahedr.* **2004**, *60*, 8721-8728.
59. Huang, J.-F.; Luo, H.; Liang, Ch.; Sun, I.-W.; Baker G. A.; Dai I., Sh. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (37), 12784-12785.
60. Svenson, S.; Tomalia, D. A. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2106-2129.
61. Kitchens, K. M.; El-Sayed, M. E. H.; Ghandehari, H. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2163-2176.
62. Patri, A. K.; Kukowska-Latallo, J. F.; Baker, J. R., Jr. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2203-2214.
63. Emanuele, A. D.; Attwood, D. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2147-2162.
64. Boas, U.; Christensen, J. B.; Heegaard, P. M. H. *Dendrimers in medicine and biotechnology. New Molecular Tools*, RSC Publishing: Cambridge, **2006**.
65. Rittner, K.; Benavente, A.; Bompard, S.; Heitz, F.; Divita, G.; Brasseur R.; Jacobs, E. *Mol. Therapy* **2002**, *5*, 104-114.
66. Boas, U.; Heegaard, P. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 43-63.
67. Dufes, C.; Uchegebu, I. F.; Schätzlein, A. G. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2177-2202.
68. [http://www.frtr.gov/nano/pdf/day1/diallo\\_mamadou.pdf](http://www.frtr.gov/nano/pdf/day1/diallo_mamadou.pdf)
69. Larpent, C.; Genies, C.; De Solusa Delgado, A. P.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; Sassi, J.-F.; Leising, F. *Chem. Comm.* **2004**, *16*, 1816-1817.
70. Bezouska, K. *Rev. Mol. Biotechn.* **2002**, *90* (3-4), 269-290.
71. Tande, B. M.; Wagner, N. J.; Mackay, M. E. *C. R. Chimie* **2003**, *6*, 853-864.
72. Frauenrath, H. *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 325-384.
73. Nieregarten, J.-F. *C. R. Chimie* **2003**, *6*, 725-733.
74. Iván, B.; Szesztay, M. *Polym. Prepr.* **1999**, *40* (2), 79-80.
75. Erdődi G.; Iván B. *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2001**, *84*, 378-379.
76. Iván, B.; Erdődi, G.; Kali, G.; Holló-Szabó, Gy.; Zsebi, Z.; Szesztay, M. *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2004**, *91*, 197-198.
77. Kali, G.; Szesztay, M.; Bodor, A.; Iván, B. *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 1388-1393.
78. Soltész, A.; Fónagy, T.; Szesztay, M.; Iván, B. *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2007**, *97*, 565-566.
79. Kasza, Gy.; Groh, P. W.; Szesztay, M.; Iván, B. *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2007**, *97*, 567-568.
80. Iván, B.; Erdődi, G.; Hellner, Á.; Groh, P. W.; Kali, G.; Kasza, Gy.; Szanka, I.; Szesztay, M.; Soltész, A. *Macromol. Rapid. Commun.* **2008**, *29*, F16-18.
81. Iván, B.; Erdődi, G.; Kali, G.; Kasza, Gy.; Szanka, I.; Szesztay, M.; Soltész, A. *Polym. Prepr.* **2008**, *49* (1), 66-67.
82. Thommey, P. T.; Majoros, I. J.; Kotlyar, A.; Kukowska-Latallo, J. F.; Bielinska, A.; Myc, A.; Baker, Jr., J. R. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3729-3735.
83. Kukowska-Latallo, J. F.; Candido, K. A.; Cao, Z.; Nigavekar, S. S.; Majoros, I. J.; Thomas, T. P.; Balogh, L. P.; Khan, M. K.; Baker, J. R. Jr., *Cancer Res.* **2005**, *65* (12), 5317-5324.
84. Mecke, A.; Majoros, I. J.; Patri, A. K.; Baker, J. R. Jr.; Holl, M. M. B.; Orr, B. G. *Langmuir* **2005**, *21*, 10348-10354.
85. Majoros, I. J.; Thommey, P. T.; Mehta, C. B.; Baker, J. R. Jr. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5892-5899.
86. Balogh, L.; Tomalia, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7355-7356.
87. Kukowska-Latallo, J. F.; Candido, K. A.; Cao, Z.; Nigavekar, S. S.; Majoros, I. J.; Thomas, T. P.; Balogh, L. P.; Khan, M. K.; Baker, J. R. Jr. *Cancer Res.* **2005**, *65* (12), 5317-5324.
88. Hegedűs I.; Nagy, E. Improvement of chymotrypsin enzyme stability as single enzyme nanoparticles, *Chem. Eng. Sci.*, **2009**, *64*, 1053-1060.
89. Zeng, Y.-L., Huang, H.-W., Jiang, J.-H., Tian, M.-N., Li, Ch.-X., Shen, G.-L., Yu, R.-Q., Novel looped Enzymepolyamidoamine dendrimer nanohybrids used as biosensor matrix. *Anal. Chim. Acta*, **2007**, *604*, 170-176.
90. You, C.-C.; De, M.; Rotello, V. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 639-646.
91. Love, J. C.; Estroff, L. A.; Kriebel, J. K.; Nuzzo, R. G.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1103-1169.
92. Kim, J.; Grate, J. W.; Wang, P. *Chem. Engin. Sci.* **2006**, *61* (3), 1017-1026.

## Synthesis and applications of dendrimers

Dendritic polymers represent a new subclass in the branched polymeric structures (Fig. 1). Dendrons and dendrimers are the most intensely investigated subset of dendritic polymers. In the past decade, over 5000 literature references have appeared dealing with this unique class of structure-controlled polymers. Their highly branched, monodisperse structures lead to a number of interesting characteristics and features, including globular, void-containing shapes (Fig. 6.), somewhat unusual physical properties and simple syntheses (Fig. 5.) Recent advances have led to the development of a wide range of different methodologies for the syntheses of finely engineered dendritic structures, many of which incorporate functional moieties (Fig. 7.)

Polymeric architectures have historically been defined in a broad sense according to the number of chain ends. This somewhat crude system of classification yields surprisingly consistent structure-property relationships. Figure 1 lists multiple polymeric architectures based on covalently bounded macromolecules. Classes I-IV are listed in the order of increasing number of chain ends. The third class of polymer topology involves branched polymers, which are divided into subcategories based on branch anchors. Star polymers have a central anchor from which a series of approximately equal length functional groups branched out. All dendritic polymers are open, covalent assemblies of branch cells. They may be organized as very symmetrical, monodispersed arrays, as is the case for dendrimers, or as irregular, polydispersed



assemblies that typically define random, hyperbranched polymers. Statistical, or random hyperbranched polymers are generally produced by the one-pot polymerization of  $AB_x$ -type monomers or macromonomers (Fig. 2.) Dendrigraft polymers are generally larger structures than dendrimers, grow much faster, and amplify surface groups more dramatically as a function of generational development polymerization processes in various iterative graft-on-graft strategies. By analogy to dendrimers, each iterative grafting step is referred to as a generation (Fig. 3.)

Dendrimers are regularly branched homopolymers comprised of a central core from which successive branches split to derive subsequent generations of larger macromolecules (Fig. 6.) They have controllable size, preorientation, solubilization and polarity. The word dendrimer is derived from the Greek words dendri- (tree branch-like) and meros (part of), and was coined by Tomalia et al. about 20 years ago in the first full paper on poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers. Since this early disclosure, over 100 dendrimer compositions (families) and 1000 dendrimer surface modifications have been reported. The two most widely studied dendrimer families are the Fréchet-type polyether compositions and the Tomalia-type PAMAM dendrimers.

The respective subclasses and the level of structure control are defined by the propagation methodology used to produce these assemblies, as well as by the branch-cell construction parameters. The excluded volume of the branch-cell is determined by the length of the arms, the symmetry, rigidity or flexibility, as well as the branching and rotation angles within each of the branch-cell domains. In contrast to traditional polymers, dendrimers are unique core-shell structures possessing three basic architectural components (Fig. 6): a core (I), an interior of shells (generations) consisting of repeating branch-cell units (II), and terminal functional groups (the outer shell or periphery) (III). In general, dendrimer synthesis involves divergent or convergent hierarchical assembly strategies that require the construction components shown in Fig. 4. Cascade-like synthesis steps of the divergent synthesis of PAMAM-dendrimers is demonstrated in the Fig. 5. Within each of these major approaches there may be variations in methodology for branch-cell construction or dendron construction. Recent successes in simplifying and optimizing the synthesis of dendrimers such as the "lego" and "click" approaches, provide a

large variety of structures while at the same time reduce the cost of their production.

Dendrimers may be viewed as unique, information-processing, nanoscale devices. Each architectural component manifests a specific function. The presence of a large number of functional groups on the surface in a dendritic skeleton can generate several special effects. First, the close proximity of the large number of surface groups may induce positive or negative allosteric interactions. Secondly, the physical shielding/blocking effect of surface groups may also produce a change of the physical/chemical properties of the internal functionalities. Thirdly, recent advances in dendrimer synthesis now enable us to prepare dendritic macromolecules having segregated internal microenvironment bearing different physical properties. This could also produce supramolecular dendritic systems with interesting properties. All of these effects, also known as the 'dendritic effects', are unique dendritic systems and are the subject of interest in this article.

Based on their systematic, dimensional length scaling, electrophoretic and other biomimetic properties, they are often referred to as 'artificial proteins'. These fundamental properties have led to the commercial use of PAMAM dendrimers as globular protein replacements or immunodiagnostics and in vitro gene expression applications (Fig. 7.). PAMAM dendrimers are biocompatible, nonimmunogenic, water-soluble and possess terminal-modifiable amine functional groups for binding various targeting or guest molecules. The internal cavities of PAMAM dendrimers can host metals or guest molecules because of the unique functional architecture, which contains tertiary amines and amide linkages (Fig. 6). Dendrimers clustered around a central core molecule, also described as tectodendrimers, are prepared using dendrimers as core and shell reagents.

Composit materials included dendrimers and biologically active molecules (eg. enzymes) have been studied intensively during the most recent years in our institutes. We had synthesized single enzyme nanoparticles surrounded by polymer network<sup>88</sup>. We would like to study enzyme nanoparticles with dendrimer monomolecular layer on the surface of the single enzymes. This method could increase enzyme stability and biocompatibility without decrease of its activity.