

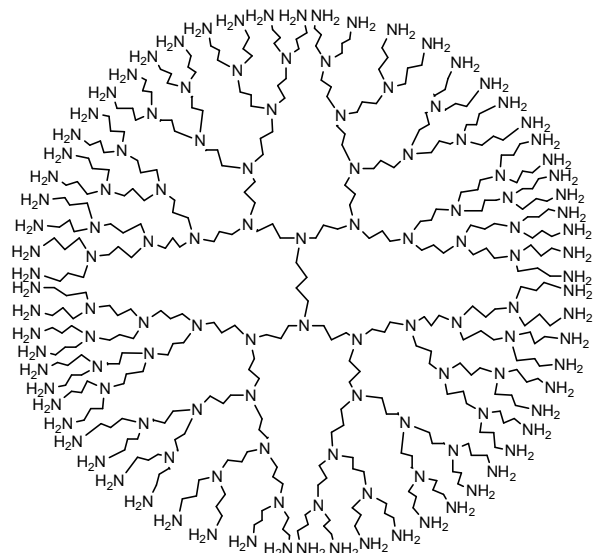
Dendrimerer, katalyse og lægemidler

Molekylær indpakning af metaller i veldefinerede makromolekyler åbner muligheder for en helt ny generation af katalysatorer. I lægemiddelindustrien har man også fået øjnene op for disse kugleformede makromolekylers helt specielle egenskaber.

Af Rasmus Lewinsky, Michael Pittelkow og Jørn B. Christensen, Kemisk Institut, Københavns Universitet

En molekylær kugle

Den dendritiske arkitektur bygger på gentagne forgreninger og er måske en af de mest almindelige i naturen. Vi kender den fra f.eks. træer, snekrystaller og lyn. Alligevel var det først i slutningen af 70'erne, at det lykkedes kemikere at lave de første molekyler, der bygger på dette koncept.[1] Et sådant makromolekyle opnår en sfærisk geometri med en kerne og en skal. Disse molekyler kaldes dendrimerer, fra de græske ord *dendron*, der betyder "træ" og *meros*, der betyder "del af".[2]



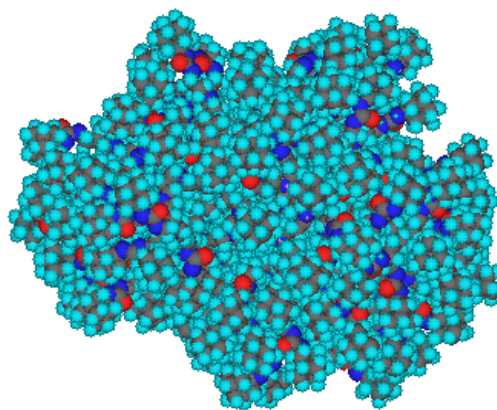
Figur 1 Generation 5, Poly(propylene imin) dendrimer med 1,4-diaminobutan som kerne.

Dendrimerers fysiske og kemiske egenskaber afhænger primært af kernen, de forgrenede polymere lag, det yderste funktionaliserede lag samt størrelsen.[3]

Når man beskriver størrelsen af en dendrimer, angives antallet af generationer, der samtidig er antallet af lag. Inderst har man kernen, der på figur 1 er 1,4-diaminobutan. Herpå sidder fire propylenimin monomere, hvilket er 1. generation. Det næste lag er så 2. generation og så fremdeles. Figur 1 er altså en generation 5 poly(propylene imin) med 64 aminogruyper i yderste lag.

Små dendrimerer med få generationer ligner andre molekyler med lignende molekylvægt. Efterhånden som molekylvægten øges, bliver egenskaberne domineret af de yderste grupper. Dette er et resultat af dendrimerens sfæriske struktur. Antallet af de yderste grupper stiger eksponentielt med generationen,

mens volumen kun stiger proportionelt. Derfor er størrelsen af dendrimerer også begrænset matematisk. Prøver man at øge antallet af generationer når overfladen er "mættet", er der ikke længere plads til alle forgreningerne, og dendrimeren mister sin symmetri. Det er denne geometri; en pakket overflade med et "hult" indre, der giver dendrimererne deres særlige egenskaber (figur 2).



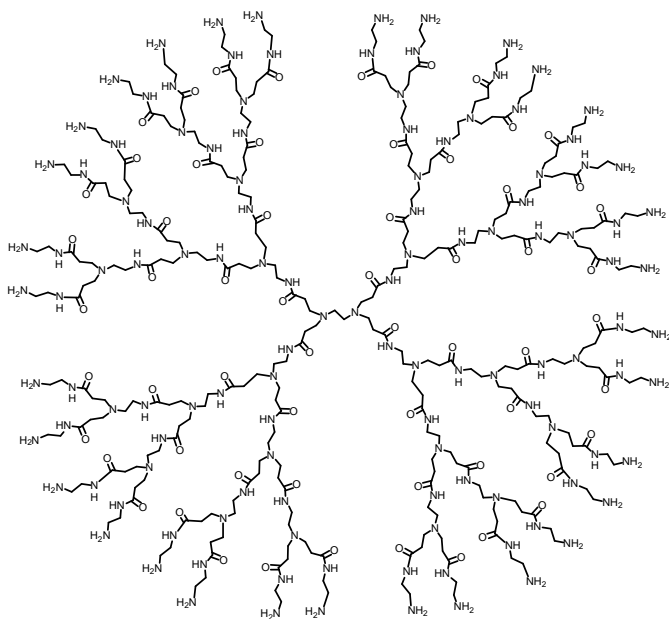
Figur 2 3D-model af en 6. generation poly(propylenimin) dendrimer med ademantylgrupper på overfladen. Modellen illustrer den meget kompakte molekylestruktur, og med en molekylvægt på 36 kDa er denne på størrelse med et mindre enzym.

Først i begyndelsen af 80'erne var metoderne blevet så gode, at man kunne fremstille veldefinerede dendrimerer af højere generationer.[4] Tomalias poly(amidoamin) dendrimer (PAMAM) (Figur 3) var den første dendrimer, der blev undersøgt i detaljer, og hermed fik man øjnene op for dendrimerernes mange muligheder.

Dendrimerer-Metal nanopartikler

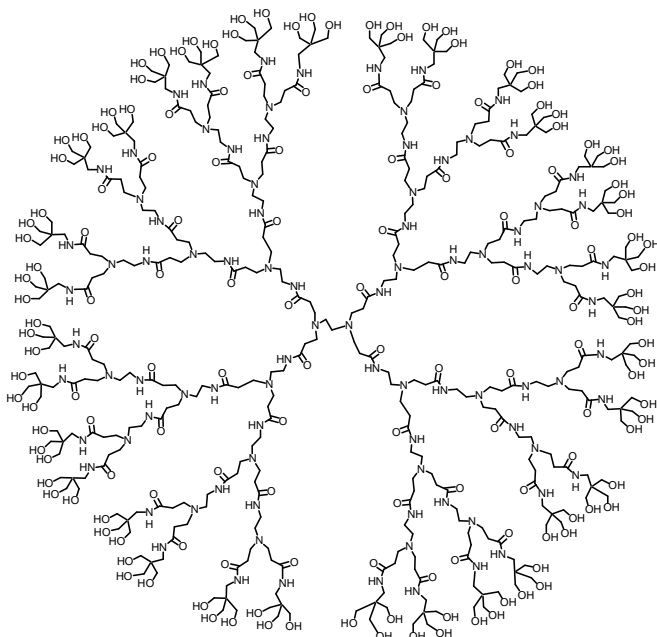
PAMAM dendrimeren er en god ligand for overgangsmetaller, der koordinerer til amino og amido funktionaliteter. De større generationer af dendrimerer har nanometer (10^{-9} m) dimensioner. Dette medfører, at metalkomplekser med dendrimerer også vil have "nano" dimensioner. Dette gør dem blandt andet interessante i forbindelse med materialevidenskab og nanoteknologi.[5]

De fysiske egenskaber af en dendrimer kan ændres ved at ændre grupperne i det yderste lag.



Figur 3 4. generation PAMAM dendrimer med ethylendiamin som kerne. Denne type dendrimer var en af de første, der blev fuldt ud karakteriseret.

PAMAM dendrimeren kan modificeres således, at overfladen dækkes med alkohol grupper (Figur 4). Herved opnås en række nyttige egenskaber. For det første er det muligt at danne dendrimer-metal komplekser, hvor metallet er bundet udelukkende *inde* i dendrimeren. D.v.s. at metallet er koordineret til amino og amido funktionaliteterne inde i dendrimeren og ikke til hydroxy-grupperne på overfladen. Dette skyldes, at metal-nitrogen bindingen er stærkere end metal-oxygen bindingen. For det andet bevirker alkohol grupperne, at dendrimer-metal komplekser er opløselige i polære

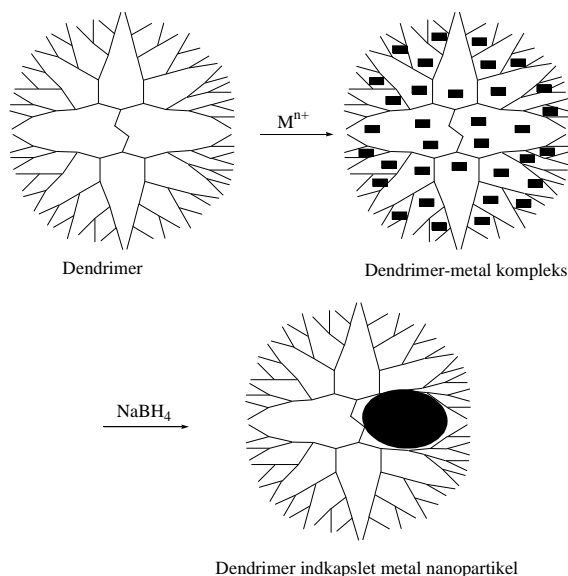


Figur 4 Modificeret PAMAM dendrimer med alkohol grupper på overfladen. Dette gør dendrimeren vandopløselig.

solventer som vand. Ydermere er funktionaliteten på overfladen af dendrimeren vigtig, i og med dendrimer-metal komplekserne får en veldefineret størrelse (defineret af størrelsen af dendrimeren).

Dendrimer-metal komplekser kan herefter reduceres kemisk med NaBH_4 (uden at dendrimeren påvirkes), således at metallet, eksempelvis Pd, reduceres fra Pd(II) til Pd(0).

Ved reduktionen af Pd(II) til Pd(0) er det essentielt, at metalatomerne er koordineret *inde* i dendrimeren for at hindre udfældning af Pd som metallisk Pd. Dette er skitseret i figur 5.



Figur 5 Dannelse af "Dendrimer indkapslet metal nanopartikel" ved kemisk reduktion.

Også andre metaller som Pt, Cu, Ag, Os og Ru er blevet indkapslet i dendrimerer i oxidationstrin 0.

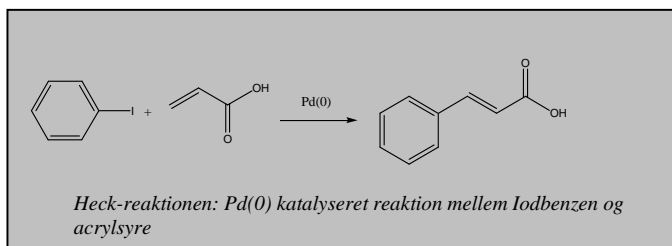
Katalyse med dendrimerer

Katalyse med dendrimer indkapslede metal nanopartikler er interessant fordi, man kan genvinde katalysatoren ved dialyse. Desuden fungerer dendrimeren som en slags "skabelon" for metalpartiklerne, og det er muligt at designe dendrimeren efter ønske om bl.a. opløselighed, selektivitet og reaktivitet.

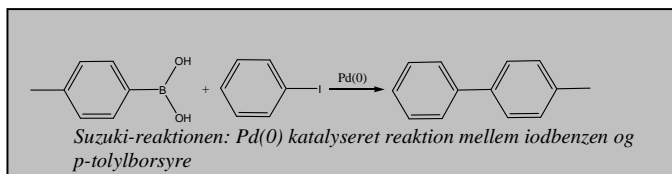
På Københavns Universitet har vi arbejdet med brug af dendrimer indkapslede Pd(0) nanopartikler som katalysator for forskellige metalkatalyserede koblingsreaktioner i den organiske kemi.

I skrivende stund har vi påvist effektiv katalyse af Heck-reaktionen [6] såvel som Suzuki-reaktionen.[7]

Heck-reaktionen er typisk en Pd(0) katalyseret koblingsreaktion mellem et aryl halid (f.eks. iodbenzen) og en alken (f.eks. acrylsyre).

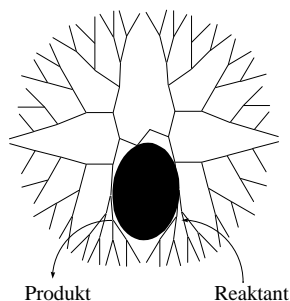


Suzuki-reaktionen er typisk en Pd(0) katalyseret krydskobling mellem en aromatisk borsyre (f.eks. p-tolylborsyre) og et aryl halid (f.eks. iodbenzen).



De klassiske betingelser for såvel Heck- som Suzuki-reaktionen involverer en stabiliseret Pd(0) forbindelse (eller et Pd(II) salt, der reduceres *in situ*) og en phosphin ligand. Reaktionen forløber via et "oxidativ indsætning – reaktiv eliminering" forløb.

Ved at bruge Pd(0) indkapslet i PAMAM dendrimerer, har vi fundet, at mængden af Pd der er nødvendigt at tilsætte til disse reaktioner kan reduceres betydeligt (100 - 400 gange). Vi har også vist at koblingsreaktionerne forløber uden tilsætning af phosphinholdig ligand, hvilket er hensigtsmæssigt da mange phosphiner er både giftige og dyre.



Figur 6 Skematisk illustration af katalyse med dendrimer indkapslet Pd(0) partikel.

Biologiske anvendelser af dendrimerer

Dendrimerer er i de senere år begyndt at finde anvendelser indenfor den biologisk orienterede kemi. To af de områder, hvor der er dendrimer baserede produkter undervejs er kontrastmidler til MR-scanning og genoverførsel. MR-scanning er en teknik, hvor man kan opnå detaljerede billeder af patienter ved hjælp af NMR. For at opnå bedre opløste billeder, og for at minimere den tid patienten skal opholde sig i det stærke magnetfelt benyttes ofte kontrastmidler. De indeholder paramagnetiske metalioner typisk Gd^{3+} . Ved at sætte Gd^{3+} -ionen fast på en dendrimer kan man opnå 2 ting: Dendrimeren

holder på metallet, så det ikke forbliver i patienten og dendrimeren har rent fysisk en størrelse, således at man kan opnå højt opløste billeder af blodårer også kaldet MR Angiografi (Figur 7). Dette er ideen bag Scherings kommende kontrastmiddel Gadomer 17.[8]



Figur 7 MR-billede af kanin 10 min efter kaninen er blevet injiceret med Gd^{3+} modifieret dendrimer.

Billedet er gengivet fra [8] med tilladelse fra forlaget.

Basiske dendrimerer som PAMAM- og poly(propylen imin)-dendrimerer danner komplekser med DNA. Disse komplekser trænger igennem cellemembranen, og nedbrydes ikke i cellen, men ender inde i cellekernen.[9] Dette kan udnyttes til genoverførsel, og det tyske firma Quiagen benytter PAMAM-dendrimerer på denne måde. Det er interessant, at det faktisk har vist sig, at til dette formål skal dendrimererne være fyldt med defekter for at opnå det bedste resultat. Årsagen til dette kendes ikke, men er en eksperimentel kendsgerning! Der er en ny generation af lægemidler undervejs baserede på dendrimerer. Det australske firma Starpharma har således midler under udvikling mod infektioner som herpes, hiv og Chlamydia.

-
- [1] E. Buhleier, W. Wehner og F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, *2*, 155-158.
 - [2] J. M. J. Fréchet og D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, Wiley Series in Polymer Science, **2001**.
 - [3] A. W. Bosman, H. M. Janssen og E. W. Meijer, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1665-1688.
 - [4] D. A. Tomalia, H. Barker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder og P. Smith, *Polym. J.*, **1985**, *17*, 117.
 - [5] R. M. Crooks, M. Zhao, L. Zun, V. Chechik og L. Yeung, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 181-190.
 - [6] E. H. Rahim, F. S. Kamounah, J. Frederiksen og J. B. Christensen, *Nano Lett.*, **2001**, *9*, 499-501.
 - [7] M. Pittelkow, U. Boas og J. B. Christensen, Manuskript under udarbejdelse.
 - [8] M. Fischer og F. Vögtle, *Angew. Chem. Int.*, **1999**, *38*, 884-905.
 - [9] J. F. Kukowska-Latallo, A. U. Bielinska, J. Johnson, R. Spindler, D. A. Tomalia og J. R. Baker, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1996**, *93*, 4897-4902.