

**Surface-Functionalized Dendrimers with  
Potential Application for  
Anticancer-Therapy:  
Synthesis and *in vitro* Cytotoxicity**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Naturwissenschaften  
Dr. rer. nat.

des Fachbereichs  
Biologie, Chemie und Pharmazie  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
**Stephan Müller**  
aus Koblenz

im Juli 2004



Die präparativen Arbeiten wurden in der Zeit von Februar 2001 bis April 2004 am Institut für Chemie/ Organische Chemie der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. D. Schlüter durchgeführt.

1. Gutachter:	Prof. Dr. A. D. Schlüter
2. Gutachter:	Prof. Dr. J.-H. Fuhrhop
Tag der Disputation:	10. September 2004

Et is wie et is...

Et kütt wie et kütt...

Un et hätt noch emmer joot jejange!



## Danksagung

Herrn Prof. Dr. A. D. Schlüter danke ich für das herausfordernde Thema, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, die Anleitung zu selbständiger wissenschaftlicher Arbeit und für die zahlreichen Möglichkeiten, meine Ergebnisse auf nationalen und internationalen Tagungen präsentieren zu können.

Frau Dr. P. Winchester und Frau J. Hass danke ich für Ihre große Hilfsbereitschaft bei allen möglichen Problemen; insbesondere Pam für Hilfestellungen im Englischen – you are my best and favorite English teacher – und Jutta für die Versorgung mit endlosen Vorräten an Druckerpapier und Toner, sowie die stets prompte und sehr zuverlässige Bestellung „meiner“ Chemikalien. Die gute Stimmung im Sekretariat war stets ein Anreiz für mich, mal eben „Hallo“ zu sagen.

Dr. Stefan Hecht und Dr. Fabian Kutzner möchte ich für viele inspirierende und aufschlussreiche Diskussionen danken.

Dr. Sabine Fuchs danke ich für die gute Zusammenarbeit an unserem gemeinsamen Thema.

Ein besonderer Dank richtet sich an die Mitarbeiter in den Service-Abteilungen unseres Instituts. Durch ihr Engagement haben sie auch in Problemfällen zu dieser Arbeit beigetragen. Herr Dr. A. Schäfer und seine NMR-Crew führten eine Vielzahl von Messungen für mich durch. Ganz besonders dankbar bin ich Herrn Schäfer, dass er ein ausgeklügeltes Sicherungssystem für gemessene NMR-Spektren implementiert hat, von dem ich extrem profitieren konnte, als ein Teil meiner Spektren verloren gegangen war. Herr Dr. G. Holzmann stürzte sich mit Eifer in massenspektrometrische Problemfälle, die meine Substanzen aufgaben, und Frau E. Franzus und Frau U. Ostwald brachten mit großem Engagement meine Moleküle in FAB und EI „zum Fliegen“. Frau C. Zimmermann führte die analytischen und präparativen GPCs durch. Dank ihrer gewissenhaften Arbeit konnten „verloren geglaubte“ Ansätze getrennt und gerettet werden. Frau B. Vasak hat den ständigen Kampf mit meinen Ölen niemals aufgegeben. Die zahlreichen netten Unterhaltungen über meine ihnen bestens bekannte Heimatstadt Koblenz haben den ein oder anderen tristen Labortag sehr bereichert. Herr T. Kolrep nahm einige analytische und präparative HPLC-Messungen für mich auf.

Weiteren Personen danke ich ganz herzlich für ihre Hilfe. Herr Dr. P. Franke (AG Hucho, Biochemie) vermaß eine ganze Reihe meiner Verbindungen im MALDI-TOF.

Die Cytotoxizitäts-Untersuchungen der Dendrimere erfolgten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. R. Gust (Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin). Mein Dank gilt Timo Kapp für die Durchführung der Zelltests.

Herrn Dr. D. Lentz danke ich für die - wenn auch bislang erfolglose – Messung von  $^{195}\text{Pt}$ -NMR Spektren.

Frau Gabriela Hertel unterstützte mich durch die Synthese zahlreicher Verbindungen.

Bei allen Arbeitsgruppenmitgliedern möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit bedanken; insbesondere bei meinen Laborkollegen Edis, Hakan, Fikri, Claudi, Afang und Sergej für die angenehme Atmosphäre in 34.03.

Für die finanzielle Unterstützung danke ich der DFG: SFB 448, “Mesoskopisch strukturierte Verbundsysteme”, Teilprojekt A1.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung während des gesamten Studiums und der Dissertation.

Die vielen Studenten, die im Rahmen ihres Grund- und Fortgeschrittenenpraktikums Synthesen für mich durchgeführt haben, dürfen auch nicht vergessen werden. Besonders erwähnt seien hier Anke Roth, Carsten Winterboer und Robert Meudtner, die mit ihren Forschungspraktika wichtige Beiträge geleistet haben.

Last, but not least – meiner Frau Britta gilt mein größter Dank: für geduldige Unterstützung während des ‚Kochens‘ und Schreibens, für Korrekturlesen und dafür, dass du immer für mich da warst, wenn ich dich brauchte.

## TABLE OF CONTENTS

<b>Chapter 1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>Chapter 2</b>	<b>AIM OF THE WORK</b>	<b>11</b>
<b>Chapter 3</b>	<b>LITERATURE SURVEY</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Polymeric Materials for Advanced Drug Delivery</b> .....	<b>12</b>
3.1.1	Toxicity and Immunogenicity of Dendrimers.....	12
3.1.2	Site-Specific Drug Delivery Aspects .....	16
3.1.3	Controlled Release of Drugs .....	19
<b>3.2</b>	<b>Platinum Compounds in Anticancer-Therapy</b> .....	<b>20</b>
<b>3.3</b>	<b>Dendrimers in Medicinal Chemistry</b> .....	<b>22</b>
3.3.1	Dendrimers in Gene-Therapy .....	22
3.3.2	Dendrimers in Neutron-Capture-Therapy .....	23
3.3.3	Dendrimers in Magnetic Resonance Imaging .....	24
3.3.4	Dendrimers in Anticancer-Therapy.....	25
<b>Chapter 4</b>	<b>GENERAL PART</b>	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b>Retrosynthetic Strategy</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>Coupling Chemistry</b> .....	<b>33</b>
4.2.1	Suzuki-Miyaura Cross-Coupling .....	34
4.2.2	Amide-Coupling .....	37
<b>4.3</b>	<b>Synthesis of the Building Blocks</b> .....	<b>40</b>
4.3.1	Synthesis of Core Molecules .....	40
4.3.2	Synthesis of Orthogonal Branching Units.....	43
4.3.3	Synthesis of Branched, Monodisperse OEG-based Solubilizers .....	49
4.3.4	Synthesis of Modifiable, Water-Soluble Molecules for Tailored Surface Functionalization .....	52
<b>4.4</b>	<b>Synthesis of Dendrons and Dendrimers</b> .....	<b>65</b>
4.4.1	Synthesis of "Capped" G0-Dendrimers .....	65
4.4.2	Synthesis of "Capped" G1-Dendrons .....	75
4.4.3	Synthesis of "Capped" G1-Dendrimers .....	82
4.4.4	Dendrimers with a pH-Responsive Interface .....	93
4.4.5	Dendrimer-Platinum Conjugates .....	98
<b>4.5</b>	<b>Toxicity of Dendrimers</b> .....	<b>105</b>
<b>Chapter 5</b>	<b>OUTLOOK</b>	<b>108</b>



---

<b>Chapter 6</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>110</b>
<b>Chapter 7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>112</b>
<b>Chapter 8</b>	<b>EXPERIMENTAL PART</b>	<b>114</b>
8.1	General .....	114
8.2	Syntheses.....	117
8.3	Compounds of Chapter 4.3.1 .....	117
8.4	Compounds of Chapter 4.3.2 .....	120
8.5	Compounds of Chapter 4.3.3 .....	127
8.6	Compounds of Chapter 4.3.4 .....	131
8.7	Compounds of Chapter 4.4.1 .....	154
8.8	Compounds of Chapter 4.4.2 .....	163
8.9	Compounds of Chapter 4.4.3 .....	178
8.10	Compounds of Chapter 4.4.4 .....	201
8.11	Compounds of Chapter 4.4.5 .....	205
<b>Chapter 9</b>	<b>REFERENCES</b>	<b>207</b>
<b>Chapter</b>	<b>APPENDIX</b>	<b>220</b>
I.	Abbreviations and Acronyms .....	220
II.	Presentations (Posters).....	224
III.	Versicherung.....	226
IV.	Curriculum Vitae.....	227

