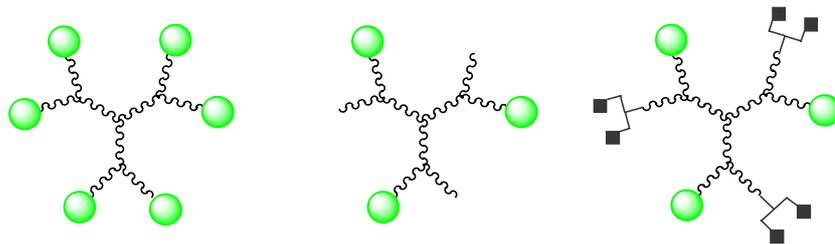


**Oberflächenfunktionalisierte Poly(amidoamin)-Dendrimere
als potentielle Trägermoleküle für Cytostatika:
Synthese, *in vitro* Cytotoxizität und
intrazelluläre Verteilung**



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

Sabine Fuchs

aus Paderborn

im Februar 2004

Die präparativen Arbeiten wurden in der Zeit von Februar 2000 bis September 2003 am Institut für Chemie/Organische Chemie der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. Dieter Schlüter durchgeführt.

1. Gutachter: Prof. Dr. A. D. Schlüter

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Gust

Tag der Disputation: 1. April 2004

Danksagung

Herrn Prof. Dr. A. Dieter Schlüter danke ich für die Überlassung des herausfordernden Themas, den großen Freiraum bei der inhaltlichen Gestaltung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und die Anleitung zu selbständiger wissenschaftlicher Arbeit. Besonders erwähnt seien die zahlreichen Möglichkeiten, meine Ergebnisse auf nationalen und internationalen Tagungen zu präsentieren.

Frau Dr. Pamela Winchester und Frau Jutta Hass im Sekretariat danke ich für die organisatorischen Hilfestellungen und ihre Unterstützung bei großen und kleinen Problemen aller Art.

Die vorliegende Arbeit ist hochgradig interdisziplinär ausgerichtet und enthält viele Ergebnisse, die nur in Kooperation mit pharmazeutischen und biochemischen Arbeitsgruppen erhalten werden konnten.

Die Cytotoxizitäts-Untersuchungen der Dendrimere erfolgten in fruchtbarer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. R. Gust (Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin). Mein Dank gilt insbesondere Timo Kapp für die Durchführung der Zelltests, die fluoreszenzspektroskopischen Messungen und seine immerwährende Bereitschaft, sich auf neue Projekte und Ideen einzulassen.

Alle fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen wurden erst durch die kompetente Unterstützung von Dr. Henning Otto (Institut für Chemie/Biochemie der Freien Universität Berlin) ermöglicht. Er kommentierte nicht nur bereitwillig meine häufig zunächst ungewöhnlich klingenden Ideen, sondern stellte mir neben seinen Zellen auch noch viel Zeit und Sachverstand am Fluoreszenzmikroskop und für die Durchführung der Zellaufnahmetests zur Verfügung. In diesem Zusammenhang sei auch Herrn Prof. Dr. F. Hucho dafür gedankt, daß er mir zur Durchführung dieser Untersuchungen seine Räumlichkeiten und Teile der unverzichtbaren biochemischen Ausstattung überließ.

Die detaillierte Lokalisation der fluoreszenzmarkierten Dendrimere im Zellinneren hätte nicht stattfinden können ohne das Wissen und die Hilfestellung von Herrn Prof. Dr. Torsten Schöneberg, (Fachbereich Humanmedizin/Institut für Pharmakologie der Freien Universität Berlin; *aktuell*: Institut für Biochemie der Universität Leipzig) am konfokalen Fluoreszenzmikroskop. Neben dem essentiellen Zugang zum Mikroskop und der Interpretation der Aufnahmen sei ihm insbesondere dafür gedankt, daß er sich immer dann, wenn die Zeit besonders drängte, mit hohem persönlichem Einsatz engagierte.

Die Synthese der Peptide führte ich als Gast in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. N. Sewald (Fakultät für Chemie/Organische Chemie III der Universität Bielefeld) durch. Allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe danke ich für die freundliche Aufnahme und Dr. Micha Jost für die Einführung in die manuelle Festphasensynthese, seine hilfreichen Tips und die Unterstützung, die er mir in der gesamten Zeit zuteil werden ließ. Bei Ariane und Peter Schoenknecht bedanke ich mich für die Möglichkeit, mich in dieser Zeit in ihrer Wohnung in Bielefeld ganz zu Hause zu fühlen, für ihre moralische Unterstützung und für ihre Freundschaft.

Für die computerunterstützten Modellrechnungen der Dendrimere, die Überlassung einiger Farbabbildungen und die fruchtbare Kooperation danke ich Frau Prof. Dr. S. Priel und ihren Mitarbeitern (DICAMP/Institut für Technische Chemie der Universität Triest, Italien).

Meinem Forschungspraktikanten Stefan Jehle danke ich für die Synthese eines wichtigen Schlüsselpeptides unter Anleitung von Herrn Dr. P. Henklein in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. P.-M. Kloetzel (Institut für Biochemie/Charité der Humboldt-Universität zu Berlin), für die Synthese einiger Dendrimer-Intermediate und für seine Begeisterungsfähigkeit in der Sache. Durch sein großes Engagement hat er das Projekt der fluoreszenzmarkierten Peptidodendrimer entscheidend vorangebracht.

Ein besonderer Dank geht an die Mitarbeiter in den Service-Abteilungen des Instituts für ihre stete Unterstützung. Erwähnt seien Herr Dr. A. Schäfer, Frau A. Peuker, Frau B. Merten und Frau G. Kahn für die Aufnahme unzähliger NMR-Spektren, Herr Dr. G. Holzmann, Frau E. Franzus und Frau U. Ostwald für ihr großes Engagement bei der Anfertigung zahlreicher Massenspektren, Frau B. Vasak für Elementaranalysen, Herr T. Kolrep für viele analytische HPLC-Läufe und einige präparative Trennungen und Herr W. Münch für die HPLC-Aufreinigung meines Tetrapeptides und zahlreiche Diskussionen.

Danken möchte ich darüber hinaus Herrn Dr. P. Franke (Institut für Biochemie der Freien Universität Berlin) für die Aufnahme ungezählter MALDI-TOF-Massenspektren.

Bei meinen Laborkollegen Dr. Fabian Kutzner, Dorina Oprea, Dr. Long Ling und später auch Dr. Changmei Zhang und Rabie el-Hellany möchte ich mich für die angenehme Zusammenarbeit, die vielen konstruktiven Diskussionen und das überaus gute Arbeitsklima im Labor 34.02 bedanken. Frau Gabriela Hertel unterstützte mich darüber hinaus mit der Synthese zahlreicher Verbindungen. Meiner Labor- und Themenvorgängerin Dr. Sabine Koch danke ich für ihre Vorarbeiten sowie die Einführung in das Themengebiet und Stephan Müller für viele fruchtbare Diskussionen und die kollegiale Zusammenarbeit auf unserem gemeinsamen, neuen (Bio-)Projekt.

Bei allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe möchte ich mich für die freundliche Aufnahme und die kollegiale Atmosphäre bedanken, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Nicht vergessen möchte ich auch die vielen Studenten, die im Rahmen ihres Grund- und Fortgeschrittenenpraktikums Synthesen für mich durchgeführt haben. Besonders erwähnt sei hier Eva Schillinger, der in ihrem Forschungspraktikum wichtige Beiträge gelungen sind.

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge danke ich den fleißigen „Lektoren“ Dr. Matthias Beinhoff, Stephan Müller, Michael Vogel und Andreas Vollmer.

Meinen Freunden, die immer für mich da waren und die mich unterstützt haben, möchte ich an dieser Stelle ganz besonders herzlich danken.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

S. Fuchs, T. Kapp, H. Otto, P. Franke, R. Gust, A. D. Schlüter, "Synthesis of a New Set of Poly(amidoamine) Dendrimers with Potential Application as Carrier Molecules for Anticancer Therapeutics", *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2003**, 88, 422-423.

S. Fuchs, T. Kapp, H. Otto, T. Schöneberg, P. Franke, R. Gust, A. D. Schlüter, "A Surface-Modified Dendrimer Set for Potential Application as Drug Delivery Vehicles: Synthesis, *In Vitro* Cytotoxicity, and Intracellular Localization", *Chem. Eur. J.*, **2004**, 5, 1167-1192.

