

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
2	AUFGABENSTELLUNG.....	15
3	KENNTNISSTAND	19
3.1	Platinkomplexe als Wirkstoffe in der Krebstherapie	19
3.2	Polymer-Cytostatika-Konjugate.....	21
3.3	Dendrimer-Cytostatika-Konjugate.....	26
3.4	Cytotoxizität von Dendrimeren.....	33
3.5	Aufnahme und intrazelluläre Verteilung von Dendrimeren in eukaryotischen Zellen	36
4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	39
4.1	Die Synthesestrategie.....	39
4.1.1	<i>Konzept.....</i>	<i>39</i>
4.1.2	<i>Reaktionen.....</i>	<i>42</i>
4.1.2.1	Die Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung	42
4.1.2.2	Die Amidbindungsknüpfung	44
4.2	Synthese der Dendrimere	48
4.2.1	<i>Der Basis-Satz Dendrimere.....</i>	<i>48</i>
4.2.1.1	Die Kernmoleküle	48
4.2.1.2	Boc- und Fmoc-geschützte Dendren	51
4.2.1.3	Die Dendrimere	55
4.2.2	<i>Dendrimere mit proteinogenen Aminosäuren</i>	<i>60</i>
4.2.2.1	G0-Dendrimere mit L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Asparaginsäure.....	60
4.2.2.2	G1- Dendrimere mit L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Asparaginsäure.....	61
4.2.3	<i>Dendrimere mit Ethylendiamin-Liganden.....</i>	<i>66</i>
4.2.3.1	G0-Dendrimere mit D/L-2,3-Diaminopropionsäure.....	66
4.2.3.2	G1-Dendrimere mit D/L-2,3-Diaminopropionsäure.....	68
4.2.4	<i>Dendrimere mit Fluoreszenzmarkern.....</i>	<i>72</i>
4.2.4.1	Dansylierte Dendren.....	72
4.2.4.2	Dansylierte Dendrimere	73
4.2.4.3	Fluoreszenzspektroskopische Untersuchung der dansylierten Dendrimere	77

4.2.5	„Gemischte“ Dendrimere mit zwei funktionellen Gruppen	79
4.2.5.1	Dansylierte Dendrimere mit freien Aminen	79
4.2.5.2	Dansylierte Dendrimere mit Ethylendiamin-Liganden.....	82
4.2.5.3	Fluoreszenzspektroskopische Untersuchung der „gemischt“-dansylierten Dendrimere.....	85
4.2.6	Peptid-tragende Dendrimere mit Cathepsin B-Schnittstelle	87
4.2.6.1	Auswahl und Synthese der Peptide.....	89
4.2.6.2	Dansylierte Dendrimere mit Cathepsin B-Schnittstelle	93
4.3	<i>In vitro</i> Cytotoxizität der synthetisierten Dendrimere	100
4.3.1	Cytotoxizität der Dendrimere des Basis-Satzes.....	101
4.3.2	Cytotoxizität der Dendrimere mit proteinogenen Aminosäuren.....	103
4.3.3	Cytotoxizität der Dendrimere mit Ethylendiamin-Liganden	107
4.3.4	Cytotoxizität der Dendrimere mit Fluoreszenzmarkern	108
4.3.5	Cytotoxizität der „gemischt“-dansylierten Dendrimere mit zwei funktionellen Gruppen	109
4.4	Aufnahme und intrazelluläre Verteilung der fluoreszenzmarkierten Dendrimere	112
5	ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	117
5.1	Zusammenfassung.....	117
5.2	Summary	119
6	AUSBLICK: Platin-Anbindung und proteolytische Spaltung	121
7	EXPERIMENTAL SECTION	125
7.1	General	125
7.2	Analyses	125
7.3	Chromatography	126
7.4	Syntheses.....	128
7.4.1	Compounds of chapter 4.2.1.....	128
7.4.2	Compounds of chapter 4.2.2.....	141
7.4.3	Compounds of chapter 4.2.3.....	159
7.4.4	Compounds of chapter 4.2.4.....	166
7.4.5	Compounds of chapter 4.2.5.....	174
7.4.6	Compounds of chapter 4.2.6.....	181
7.5	Cell culture	190
7.6	<i>In vitro</i> chemosensitivity assay	190
7.7	Fluorescence microscopy	191

8 LITERATURVERZEICHNIS	193
ANHANG.....	210
I Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen.....	210
II Abkürzungen und Akronyme	212
III Symbole für die Aminosäuren.....	216
IV Zusammenstellung der wichtigsten Dendrimerstrukturen.....	217
V Publikationen und Präsentationen	220
VI Versicherung	224
VII Lebenslauf	225