

7 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es einen Synthesebeitrag zu Dendrimeren als Wirkstoffträger für die Krebstherapie zu leisten. Es sollte ein Synthesekonzept erarbeitet werden, das die periphere Funktionalisierung von Poly(amidoamin)-Dendrimeren mit pharmakologisch relevanten Motiven ermöglicht. Es sollten chelatisierende Liganden zur Komplexierung von Pt^{2+} -Cytostatika eingebaut werden, und die Dendrimere sollten durch Verwendung monodisperser OEGs eine erhöhte Wasserlöslichkeit besitzen. Mit Hilfe von *in vitro* Cytotoxizitätstests sollten erste Struktur/ Wirkungs-Beziehungen evaluiert werden, um das Trägerkonzept weiter optimieren zu können.

Es wurde eine Reihe von Verbindungen zur Oberflächenmodifizierung von Amin-terminierten G0- und G1-Dendrimeren synthetisiert. Es wurden G0-Dendrimere zugänglich, die auf einer trifunktionalen zentralen Verzweigungseinheit aufbauten. Der wohldefinierte Aufbau zweifach (hetero-) funktionalisierter G1-Dendren und G1-Dendrimere wurde durch eine optimierte Synthese *tris*-orthogonal geschützter Verzweigungseinheiten ermöglicht.

Die Verbindungen, die über selektiv adressierbare funktionelle Gruppen und monodisperse OEGs verfügen („Caps“), wurden mit Malonsäure- oder Ethylendiamin-Chelatliganden bzw. mit einem Fluoreszenzmarker ausgestattet. Sie konnten über ihre Säuregruppe mittels Amidbindungsknüpfung an die dendritischen Bausteine gebunden werden. Die erhöhte Wasserlöslichkeit der „Caps“ war durch die insgesamt 12 Ethylenglykol-Wiederholungseinheiten sichergestellt.

Die verwendeten Kupplungs-Protokolle machten die G0-Dendrimere **78**, **81**, **82**, **84** und **115** in sehr guten Ausbeuten und in großer Reinheit zugänglich. Diese Verbindungen besitzen Modellcharakter für dieses pharmakologisch orientierte Projekt.

Die G1- Dendrimere **99** und **100** mit Ethylendiamin-Liganden ließen sich in einer quasi konvergenten Synthesestrategie in ebenfalls sehr guten Ausbeuten darstellen. Das Dendrimer **113**, das Fluoreszenzmarker und Malonsäure Liganden trägt, war ebensogut zugänglich, wurde allerdings über ein divergentes Verfahren synthetisiert.

Die Dendrimere **81** und **113** sind besonders vielversprechend, da sie über freie Malonsäuren verfügen, die eine hydrolytisch reversible Pt^{2+} -Anbindung ermöglichen können.

Erste einleitende Experimente zur Komplexierung dieser Dendrimere mit Pt^{2+} wurden durchgeführt. ^1H - und ^{13}C -NMR Spektroskopie, sowie die UV-Spektren der erhaltenen Verbindungen geben Grund zu der Annahme, dass die Platinierung erfolgreich verlaufen ist. Leider verliefen entsprechende ^{195}Pt -NMR spektroskopische Untersuchungen bisher wenig erfolgreich.

Aus Cytotoxizitätstests an der humanen Brustkrebszelllinie MCF-7 ließen sich erste, wenn auch nicht allgemeingültige Aussagen über die Struktur/ Wirkungs-Beziehung treffen. So wies erfreulicherweise keines der getesteten Dendrimere eine nachweisbare Cytotoxizität auf. Folglich scheinen weder die Art der verwendeten Oberflächenfunktionalisierung, noch die intrinsische Struktur der Dendrimere beider Generationen dabei eine Rolle zu spielen.

Hierin wird ein wichtiges Signal für die Weiterentwicklung der hier beschriebenen Strategie zur Erzeugung neuartiger Wirkstoffträger gesehen.