



19 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 198 25 129 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
C 12 N 7/00

C 07 K 1/107
C 10 M 107/40
C 01 B 31/00
C 07 C 25/18
C 07 C 15/20
C 07 C 13/62

21 Aktenzeichen: 198 25 129.7
22 Anmeldetag: 5. 6. 98
43 Offenlegungstag: 9. 12. 99

DE 198 25 129 A 1

71 Anmelder:
Cherkasky, Alexander, 40477 Düsseldorf, DE

72 Erfinder:
gleich Anmelder

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:
WO 95 00 846 A1
RAO,Chang, TAM,James P.: Synthesis of Peptide Dendrimer. In: J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, S.6975,6976;
SPETZLER,Jane C., TAM,James P.: Unrotected peptides as building blocks for branched peptides and peptide dendrimers. In: Int. J. Peptide Protein Res.45, 1995, S.78-85;
CASSELL,Alan M., u.a.: Aufbau von DNA/Fulleren-Hybrid-materialien. In: Angew. Chem. 1998, 110, Nr.11, S.1670-1672;
Chemical Abstract, Vol.123, 1995, Ref. 83995k;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Verfahren zur Herstellung und Anwendung von veränderten Viren und anderen ähnlichen Substanzen als Dendrimere, Fullerene und Schmierstoffe

57 Die Erfindung betrifft den Bereich Dendrimerchemie, Chemie der Fullerene und Schmierstoffe Molekularbiologie und Virologie, und kann die Methodik der Dendrimerchemie, Chemie der Fulleren und Schmierstoffe und die Herstellung und Anwendung von Dendrimere, Fullerene, Schmiermittel vereinfachen.

Die Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines funktionalen Elements, das die Eigenschaften der Dendrimere, Fullerene oder Schmierstoffe besitzt, d. h. kann als ein Dendrimer, Fulleren oder ein Schmierstoff verwendet werden, aber wird viel einfacher, billiger, anwendungsbreiter und in größeren Mengen hergestellt.

Die Aufgabe der Erfindung wird dadurch gelöst, daß ein veränderter, DNA, und RNA-loser Virus z. B. ein Retrovirus oder anderen ähnliche Substanzen (z. B. Dendrimere aus hydrophilen/hydrophoben Polypeptiden und andere kugelförmige spezifische Proteinen) an ihrer Oberfläche hydrophile/hydrophobe u. a. Gruppen enthalten, und/oder Radikale, die für die Bindung dieser Substanzen miteinander notwendig sind, die folglich die Substanzen wasserlöslich/wasserabstoßend, schmierfähig oder polymeranalogisch machen. Diese Substanzen bekommen den Namen: Viromere.

DE 198 25 129 A 1

Die Erfindung betrifft den Bereich Dendrimerchemie, Chemie der Fullerene und Schmierstoffe, Molekularbiologie und Virologie, und kann die Methodik der Dendrimerchemie, Chemie der Fullerene und Schmierstoffe, die Herstellung und Anwendung von Dendrimeren Fullerene und Schmierstoffe vereinfachen.

Bislang gibt es zwei grundsätzlich verschiedene Synthesemethoden für Dendrimeren. Bei der einen wird das Molekül divergent aufgebaut, d. h. von einer Kerneinheit nach aussen. Mit jeder Umsetzung aller Reaktionszentren in der Peripherie entsteht dabei eine neue konzentrische Schicht, die als Generation bezeichnet wird. Infolge des Verzweigungskonzeptes nehmen die peripheren Reaktionszentren mit den Generationen exponentiell zu, bis ihre Dichte so groß geworden ist, daß neue Äste keinen Platz mehr finden, d. h. der kritische Verzweigungszustand. Dann lässt sich keine weitere Schale mehr anbringen. Die Moleküle haben ihre maximale Grösse erreicht.

Nach diesem Verfahren hat Donald A. Tomalia von der Dow Chemical Company in Midland (Texas) 1980 die von ihm "Starburst-Dendrimeren" genannten Verbindungen hergestellt.

Es weist allerdings einen wesentlichen Nachteil auf: Wenn nicht in jeder Generation sämtliche Verknüpfungspunkte mit dem nächsten Bauteil reagieren, ergeben sich tote Äste, und Dendrimeren mit solchen Fehlstellen lassen sich nach der Synthese kaum mehr von den perfekt aufgebauten abtrennen.

Als alternative Strategie hat Jean M. J. Fréchet von der Cornell-Universität in Ithaca (US-Bundesstaat New York) daher die konvergente Synthesemethode entwickelt. Dabei wird das Dendrimer von der Peripherie her aufgebaut und die Kerneinheit zuletzt eingefügt. Man fängt beiden Zweigen an, baut daraus die Äste und setzt diese schliesslich zur fertigen Baumkrone zusammen. Bei dieser Methode unterscheiden sich unvollständige und perfekte Moleküle in jedem Schnitt deutlich in der Grösse und lassen sich dadurch jeweils relativ leicht aussortieren.

An der kugelförmigen Oberflächen der Dendrimeren lassen sich chemische Gruppen mit bestimmten Eigenschaften anfügen beispielsweise hydrophile (wasserliebende) Carboxylat-Gruppen, die das verzweigte Kaskadenmolekül wasserlöslich machen.

Wie George R. Newkome von der Louisiana State University in Baton Rouge zeigte, verhalten sich solche Dendrimeren wie Micellen. Das sind kugelförmige Aggregate, die spontan entstehen, wenn man lineare Moleküle, die am einen Ende hydrophile und am anderen hydrophobe (wassermeidend) sind, in ein wässriges Medium bringt; die Moleküle stecken dann gewissermaßen die hydrophoben Enden zusammen und strecken die hydrophilen Köpfe nach außen ins Wasser.

Micellen können nicht wasserlösliche, fettartige Substanzen umschließen und sie so in Lösung bringen (darauf beruht grösstenteils die Wirkung von Seifen und Waschmitteln). Da sie ein lockerer Verbund sind, finden in einem dynamischen Gleichgewicht unablässig Austausch und Reorganisationsprozesse statt, die Aufbau und Grösse der einzelnen Aggregate ändern. Dendrimer-Micellen sind dagegen festgefügte Moleküle definierter Zusammensetzung und einheitlicher Grösse, die über chemische Bindungen zwischen den Atomen zusammengehalten werden. Dies sollte ihnen besonders günstige Eigenschaften verleihen.

Andererseits können die Carboxylat-Endgruppen auch Metall-Ionen an sich binden und so Polymetallkomplexe bilden, die 60 und mehr Metallatome pro Dendrimer enthal-

ten. Dies ist für die Abwasserreinigung von grossem Interesse; denn damit lassen sich einer Lösung sehr effizient beispielsweise giftige Schwermetalle entziehen. Einige Dendrimeren sind selbst bereits durch das Ankoppeln von stickstoffhaltigen Kohlenwasserstoffen an Metall-Ionen aufgebaut. Ein Beispiel ist ein jüngst von italienischen Wissenschaftlern synthetisierter Komplex, der 22 Ruthenium-Ionen enthält. Interessanterweise zeigen solche Metallkomplexe bei Anregung Leuchteffekte; aufgrund dieser Lumineszenz könnten sie als photochemische molekulare Funktionselemente dienen.

Der industrielle Einsatz der Dendrimeren ist allerdings dadurch behindert, daß sie sich wegen ihrer vielstufigen Synthese momentan noch nicht in grossen Mengen herstellen lassen und folglich relativ teuer sind. Deshalb sucht man intensiv nach Wegen, die Herstellung zu vereinfachen.

Dabei erwies sich die Idee, die Kerneinheiten an einen Polymeren Träger zu binden und alle nachfolgenden Reaktionen an diesen gebundenen Zentren ablaufen zu lassen, in ersten Versuchen als erfolgversprechend. Sukzessive kann so Schale um Schale angefügt werden, ohne daß die Zwischenstufen isoliert werden müßten. Überschüssige Reagenzien lassen sich einfach auswaschen, und auch die Reinigung des gewünschten Produktes ist vergleichsweise einfach. Eine andere Möglichkeit, die Synthese zu vereinfachen, besteht darin, sie nicht sukzessive, sondern als Einpot-Polymerisation in einem Schritt durchzuführen. Dabei kann man in der Kunststoffchemie erprobte Verfahren anwenden. Beispielsweise erzeugte Lou J. Mathias von der University of Southern Mississippi in Hattiesburg Dendrimeren durch radikalische Polymerisation, mit der Kunststoff wie Polystyrol industriell hergestellt werden.

Bei dieser Methode entsteht ein Gemisch von Verbindungen, die sich in Grösse und Verzweigungsgrad unterscheiden. Dennoch gehen erwünschte Eigenschaften der Dendrimeren nicht verloren: So sind auch diese Produkte wie die perfekt aufgebauten oft gleichzeitig hochschmelzend und (anders als die meisten Polymere) gut löslich. Ein weiterer Schritt in Richtung klassischer Kunststoffe wäre die Polymer-Analoge Verknüpfung von Dendrimeren zu molekularen Perlenketten. (Spektrum der Wissenschaft, Digest Moderne Chemie. S. 96-97).

Die Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung eines funktionalen Elements, das die Eigenschaften der Dendrimeren, Fullerene oder Schmierstoffe besitzt, d. h. kann als ein Dendrimer Fullerene oder Schmierstoff verwendet werden, aber wird viel einfacher anwendungsbreiter und in grösseren Mengen hergestellt.

Die Aufgabe der Erfindung wird dadurch gelöst, dass ein veränderter, DNA- und RNA-loser Virus, z. B. ein Retrovirus oder anderen ähnliche Substanzen (z. B. Dendrimeren aus hydrophilen/hydrophoben Polypeptiden und kugelförmige spezifische Proteine) auf ihrer Oberfläche hydrophile/hydrophobe Gruppen enthalten, und/oder Radikale, die für die Bindung dieser Substanzen miteinander notwendig sind, die folglich die Substanzen wasserlöslich/wasserabstossend oder polymeranalogisch machen. Diese Substanzen bekommen den Namen: Viromere. Es sind verschiedene Grössen solcher Viromere möglich.

Die Herstellung der kernlosen Viren wird z. B. dadurch erreicht, dass bevor man das virale Genom in ein Expressionssystem implantiert, wird das virale "Origin of replication" aus diesem Genom entfernt.

Bei der Verwendung dieser Erfindung wird folgendes Ergebnis erreicht:

Die billige und anwendungsbreite Herstellung und Verwendung von veränderten Viren und anderen ähnlichen Proteinen und Substanzen als Dendrimeren, Fullerene oder Schmier-

stoffe.

In der **Fig. 1** ist ein Viomer dargestellt, der die Hülle **1** und die hydrophile/hydrophobe Gruppen G besitzt.

In der **Fig. 2** ist ein Viomer dargestellt, der nicht nur die Hülle **1** und die hydrophilen/hydrophoben Gruppen G besitzt, sondern auch Radikale R, die die Viomere polymeranalogisch machen.

Viomere in der **Fig. 1** und 2 verbinden sich durch Radikale R miteinander. Die chemischen Gruppen erlauben den Viomere bestimmte Eigenschaften zu haben, die der Eigenschaften von Dendrimere, Fullerene oder Schmierstoffe gleich sind.

Die Gruppen können z. B. durch Enzyme (Carboxylat-Gruppen – durch Carboxylase) an der Oberfläche der veränderten Viren angeheftet werden, damit die Viomere entstehen.

Durch das Ankoppeln von Fluor-Atome an der Oberfläche der veränderten Viren, kugelförmigen u. a. Proteine können die weltbesten Schmiermittel entstehen.

Es ist noch eine Anwendung von veränderten Viren und Proteine möglich: nämlich, sie können für die Herstellung der grossen Fullerene verwendet werden. Sie können auch in den grossen Fullerene eingeschwiessen werden (s. Spektrum der Wissenschaft, Digest: Moderne Chemie, s. Fullerene).

Es sind Komplexe aus Viomere und Fullerene möglich. Solche Komplexe bekommen den Namen: Viomer-Fulleren-Komplexe.

Es können auch spezifische Proteine entwickelt werden, die sich durch bestimmte Gruppen oder Enzyme mit Fullerene verbinden, und bekommen den Namen: Fullerenine oder Fullerine. Es ist interessant, die Eigenschaften dieser komplexen molekularen Verbindungen zu erforschen.

Patentansprüche

1. Verfahren, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Anwendung von veränderten Viren, Proteine, und anderen ähnlichen Substanzen als Dendrimere, Fullerene und Schmiermittel möglich wird.
2. Verfahren nach dem Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein veränderter Virus, z. B. ein Retrovirus oder anderen ähnlichen Proteine und Substanzen an ihrer Oberfläche hydrophile/hydrophobe u. a. Gruppen enthalten, und/oder Radikale, die für die Bindung dieser Substanzen miteinander notwendig sind, die folglich die Substanzen wasserlöslich/wasserabstossend, schmierfähig, polymer-analogisch oder anders machen.
3. Verfahren, dadurch gekennzeichnet, daß an der Oberfläche der veränderten Viren und Proteine, oder anderen ähnlichen Substanzen, Fluor-Atome angekoppelt werden können, so daß solche "Teflonbälle" als bestes Schmiermittel angewendet werden können.
4. Verfahren, dadurch gekennzeichnet, daß die veränderten Viren, kugel- und andersförmigen Proteine und anderen Substanzen für die Herstellung der grossen Fullerene verwendet werden können.
5. Verfahren, dadurch gekennzeichnet, daß Viomere und Fullerene Komplexe bilden können, indem sie, miteinander durch bestimmte chemische Gruppen oder radikale verbunden werden.
6. Verfahren, dadurch gekennzeichnet, daß spezifische Proteine sich mit Fullerene und/oder Dendrimere verbinden, und bilden Komplexe.

Fig. 1

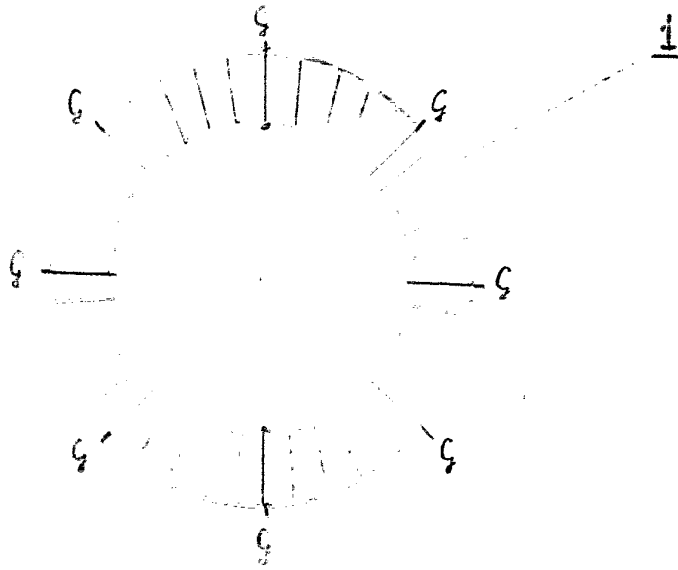


Fig. 2

