

**Synthese**  
**bimodaler  $^1\text{H}$ -/ $^{19}\text{F}$ -Kontrastmittel**  
**und**  
**eines Fluormarkers**  
**für die MR-Bildgebung**

**Dissertation**

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Stefanie Cordula Sparka  
aus Neu-Ulm

Würzburg 2010



Eingereicht am: \_\_\_\_\_

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1.Gutachter: \_\_\_\_\_

2.Gutachter: \_\_\_\_\_

der Dissertation

1.Prüfer: \_\_\_\_\_

2.Prüfer: \_\_\_\_\_

3.Prüfer: \_\_\_\_\_

des Öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des Öffentlichen Promotionskolloquiums: \_\_\_\_\_

Doktorurkunde ausgehändigt am: \_\_\_\_\_



*für mich*



*diese welt ist wie ein kaltes, graues meer  
auf diesem fährt die bismarck hin und her  
man sagt, sie soll unsinkbar sein  
mit ihren kanonen schießt sie alles kurz und klein  
ich bin nicht größenwahnsinnig  
und ich kenne meine grenzen  
doch ich bin gekommen, um die bismarck zu versenken*

*(Die Bismarck, Superpunk)*





---

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2. KENNTNISSTAND</b> .....	<b>4</b>
2.1 Grundlagen der MR-Bildgebung .....	4
2.1.1 Grundlagen der Kernspinresonanz .....	4
2.1.2 Bildgewichtung und Kontrast .....	6
2.1.3 Bildgebung .....	8
2.1.4 Relaxivität .....	8
2.2 Kontrastmittel mit Gadolinium(III) als Metallzentrum .....	10
2.2.1 Anforderungen an Kontrastmittel .....	10
2.2.2 Warum Gadolinium als Metallzentrum? .....	11
2.2.3 Acyclische Liganden .....	11
2.2.4 Cyclische Liganden .....	15
2.2.5 Die Gadolinium(III)-Komplexe .....	21
2.3 $^{19}\text{F}$ in der MR-Bildgebung .....	24
2.3.1 Eigenschaften der $^{19}\text{F}$ -MRT .....	24
2.3.2 Verwendete Fluorsubstanzen in der $^{19}\text{F}$ -MRT .....	25
2.3.3 $^{19}\text{F}$ -MRT-Cell-Tracking .....	27
2.3.4 Verkürzung der $^{19}\text{F}$ -Relaxationszeiten mit Gadolinium .....	30
<b>3. AUFGABENSTELLUNG</b> .....	<b>33</b>
<b>4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b> .....	<b>35</b>
4.1 Darstellung der cyclischen Ligandsysteme .....	35
4.1.1 Darstellung von Cyclen .....	35
4.1.2 Versuche zur Alkylierung am endocyclischen Stickstoffatom .....	36
4.1.3 Versuche zur Alkylierung am Kohlenstoff des Ringgerüsts .....	38
4.1.4 Synthese von Liganden mit Funktionalisierung einer Acetatgruppe .....	41
4.2 Synthese der offenkettigen Liganden .....	44
4.2.1 Versuche zur Darstellung von BOPTA-ähnlichen Ligandsystemen .....	44
4.2.2 Versuche zur Derivatisierung von BOPTA .....	48

4.2.3	Versuche zur Darstellung von auf 1B-DTPA basierenden Liganden .....	49
4.3	Synthese der Fluorlinker.....	55
4.4	Synthese der Ligand-Fluorlinker-Verbindungen .....	59
4.4.1	Darstellung der NHS-Ester .....	59
4.4.2	Darstellung der cyclischen Ligand-Fluorlinker-Verbindung.....	60
4.4.3	Darstellung der acyclischen Ligand-Fluorlinker-Verbindung.....	62
4.5	Synthese der Metallkomplexe .....	66
4.6	Bildgebung und Relaxationsmessungen der Gd-Komplexe .....	67
4.6.1	Protonen-Relaxationsmessungen der Gd-Komplexe.....	67
4.6.2	Fluor-Relaxationsmessungen der Gd-Komplexe .....	70
4.6.3	<sup>1</sup> H-/ <sup>19</sup> F-Bildgebung der Gd-Komplexe und seiner Ligandvorstufen .....	70
4.7	Synthese des Fluormarkers und Emulsionsherstellung.....	73
4.8	Relaxationsmessungen der Emulsion .....	76
<b>5.</b>	<b>EXPERIMENTALTEIL.....</b>	<b>79</b>
5.1	Arbeitsmethoden .....	79
5.1.1	Allgemeine Arbeitstechniken .....	79
5.1.2	Analytische Methoden .....	79
5.1.3	Spektroskopische Methoden .....	80
5.1.5	Lösungsmittel .....	80
5.1.5	Relaxationsmessungen und Bildgebung .....	80
5.1.6	Ausgangsverbindungen .....	81
5.2	Beschreibung der Versuche .....	81
5.2.1	Darstellung der cyclischen Ligandsysteme.....	81
5.2.2	Darstellung der offenkettigen Ligandsysteme.....	100
5.2.3	Darstellung der Fluorlinker.....	119
5.2.4	Darstellung der Ligand-Fluorlinker-Verbindungen .....	129
5.2.5	Darstellung der Metallkomplexe .....	142
5.2.6	Darstellung des Fluormarkers.....	147
5.3	Relaxivitäts-Messungen und Bildgebung.....	152
5.3.1	Protonen-Relaxivitäts-Messungen der Gd-Komplexe .....	152
5.3.2	<sup>1</sup> H-/ <sup>19</sup> F-Bildgebung der Gd-Komplexe und seiner Liganden .....	153
5.3.3	Bestimmung der <sup>19</sup> F-Relaxationszeiten des Fluormarkers .....	154

<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>155</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>163</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>171</b>
<b>ANHANG: Formelregister.....</b>	<b>179</b>



## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

### Substanzen

<b>Ac</b>	Acetat
<b>Bn</b>	Benzyl
<b>Boc<sub>2</sub>O</b>	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
<b>BOPTA</b>	Carboxy-5,8,11-tris(carboxymethyl)-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-trisaza-tridecan-13-säure
<b>Brine</b>	gesättigte NaCl-Lösung
<b>Cyclen</b>	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan
<b>DCC</b>	Dicyclohexylcarbodiimid
<b>DCM</b>	Dichlormethan
<b>DEA</b>	Diethylamin
<b>DEAD</b>	Diethylazodicarboxylat
<b>DIPEA</b>	Diisopropylethylamin
<b>DMF</b>	Dimethylformamid
<b>DMSO</b>	Dimethylsulfoxid
<b>DO3A</b>	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7-trisessigsäure
<b>DOTA</b>	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
<b>DTPA</b>	Diethylentriamin- <i>N,N,N',N',N'',N''</i> -pentaessigsäure
<b>EMK</b>	Ethylmethylketon
<b>Et</b>	Ethyl
<b>H<sub>8</sub>DOTP</b>	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetrakis(methylenphosphonsäure)
<b>Me</b>	Methyl
<b>Mes</b>	Methansulfonyl
<b>NBS</b>	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<b>NHS</b>	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
<b>PBS-Puffer</b>	Phosphatgepufferte Salzlösung (pH 7.4)
<b>PEG</b>	Polyethylenglycol
<b>PFOB</b>	Perfluorooctylbromid
<b>Ph</b>	Phenyl
<b><sup>t</sup>Bu</b>	<i>tert</i> -Butyl
<b>TEA</b>	Triethylamin

<b>TFA</b>	Trifluoressigsäure
<b>THF</b>	Tetrahydrofuran
<b>TPP</b>	Triphenylphosphan
<b>Ts</b>	<i>p</i> -Toluolsulfonyl

#### **NMR-Daten**

<b>ppm</b>	parts per million
<b>s</b>	Singulett
<b>d</b>	Dublett
<b>t</b>	Triplett
<b>m</b>	Multiplett
<b>b</b>	breites Signal

#### **Sonstige Abkürzungen:**

<b><i>o</i></b>	<i>ortho</i>
<b><i>m</i></b>	<i>meta</i>
<b><i>p</i></b>	<i>para</i>
<b><i>i</i></b>	<i>ipso</i>

<b>Schmp.</b>	Schmelzpunkt
<b>Sdp.</b>	Siedepunkt
<b>RT</b>	Raumtemperatur
<b>T</b>	Tesla

Fettgedruckte arabische Zahlen weisen auf selbst synthetisierte Substanzen, fettgedruckte römische Zahlen auf Substanzen aus der Literatur hin. Zahlen in hochgestellten, eckigen Klammern verweisen auf Literatur.

### 1. EINLEITUNG

Die Entdeckung der magnetischen Kernresonanz durch E. Purcell<sup>[1]</sup> und F. Bloch<sup>[2]</sup> im Jahr 1946 ebnete einem der wichtigsten bildgebenden Diagnostikverfahren den Weg: der **Magnetresonanztomographie** (MRT bzw. MRI, **Magnetic Resonance Imaging**). Wurde die Kernspinresonanz zunächst nur in der chemischen Forschung zur Strukturaufklärung unter dem Namen NMR (**Nuclear Magnetic Resonance**) eingesetzt, verwendete P. Lauterbur<sup>[3]</sup> sie erstmals in den 1970er Jahren zur Erzeugung von diagnostischen Bildern, die denen der **Computertomographie** (CT) ähnelten.<sup>[4, 5]</sup>

Im Vergleich zur CT, Röntgenaufnahmen, PET (**Positronen-Emissions-Tomographie**) oder SPECT (**Single-Photon-Emissions-Tomographie**) wird bei MRT-Aufnahmen keine ionisierende Strahlung eingesetzt, so dass diese Art der Diagnostik nach heutigem Wissensstand als unschädlich bezeichnet werden kann.<sup>[4]</sup>

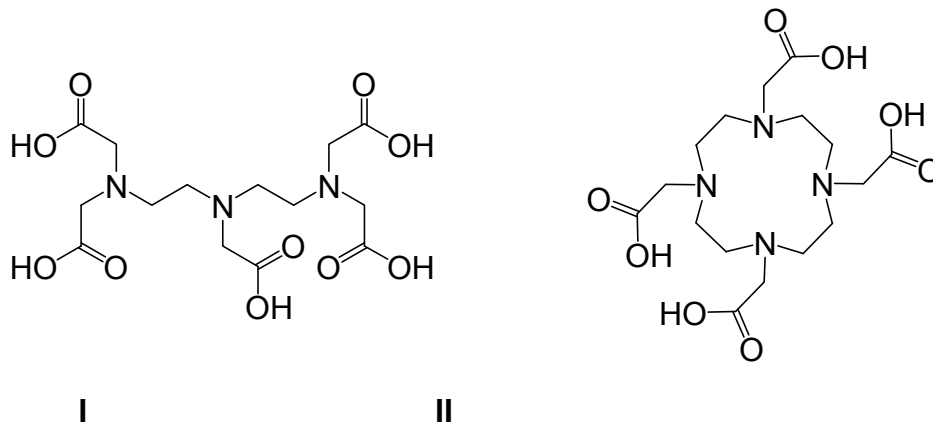
Eine wesentliche Verbesserung als Diagnostikmethode erfährt die MRT durch die Gabe von Kontrastmitteln, da es die Darstellung zwischen unterschiedlichen Gewebestrukturen deutlich verbessert und damit die Erkennung von krankhaften morphologischen Veränderungen erleichtert. Die Forschung konzentriert sich dabei vor allem auf Eisennanopartikel, sog. CLIOs und SPIOS<sup>[6]</sup> sowie Chelat-Komplexe, deren Zentrum ein paramagnetisches Metallion wie z.B. Gadolinium(III), Eisen(III) oder Mangan(II) ist und die ein oder mehrere Wassermoleküle in ihre innere Koordinationssphäre einbinden können. In der medizinischen Diagnostik kommen bisher vor allem Polyaminopolycarboxylat-Komplexe des Gadoliniums, wie z.B. MAGNEVIST<sup>TM</sup> (GdDTPA, Diethylentriamin-N,N,N',N',N'',N''-pentaessigsäure, I) oder DOTAREM<sup>TM</sup> (GdDOTA, 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure, II) zum Einsatz (Abbildung 1).<sup>[7, 8]</sup>

Zu Beginn der Entwicklung erlaubte die MRT vor allem durch den hohen Kontrast (im Vergleich zur herkömmlichen Bildgebung mit Röntgen- bzw. Ultraschallwellen), mit der die verschiedenen Weichteilstrukturen und die Organe des menschlichen Körpers dargestellt werden können<sup>[4, 9]</sup>, eine sehr differenzierte Beurteilung der anatomischen Strukturen und deren Veränderung durch Erkrankungen. Heute ist die MRT-Technik bis auf die molekulare und zelluläre Ebene des Körpers vorgedrungen.<sup>[10]</sup> Dies ermöglicht den Medizinern und Naturwissenschaftlern

## 1. EINLEITUNG

---

Stoffwechselfvorgänge, Veränderungen auf zellulärer Ebene, Krankheiten und deren Heilungsprozesse besser erforschen und verstehen zu können.



**Abbildung 1:** DTPA (I) und DOTA (II).

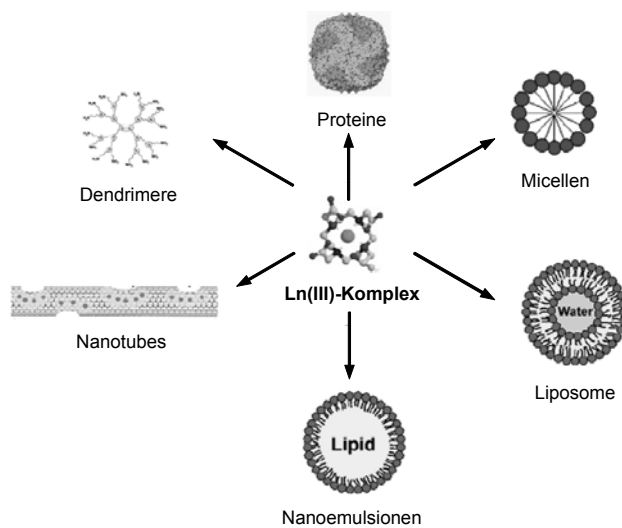
Dieser Sprung von herkömmlichen MR-Aufnahmen hin zur Molekularen Bildgebung/Zellbildgebung (Molecular Imaging/Cellular Imaging) ist nicht nur der mittlerweile hoch entwickelten Technik zu verdanken. Auch die neu- bzw. weiterentwickelten Kontrastmittel haben maßgeblich zu diesem Fortschritt beigetragen.

Neben funktionalisierten Eisnanopartikeln handelt es sich hauptsächlich um Gd(III)-Komplexe, die auf dem offenkettigen DTPA (I) oder dem cyclischen DOTA (II) basieren und weitere funktionalisierte Gruppen tragen. Durch die Verknüpfung der Ligandsysteme mit Fluoreszenzmarkern<sup>[11]</sup>, fluorhaltigen Verbindungen<sup>[12]</sup>, Antikörpern<sup>[13, 14]</sup> oder Proteinen<sup>[15]</sup> entstehen Kontrastmittel, die multimodal bzw. hochspezifisch sind und somit Einblick in die molekularen Vorgänge des Körpers erlauben. Derzeit steckt der Bereich der Molekularen Bildgebung noch in den Kinderschuhen und macht deshalb einen Großteil der aktuellen Forschung aus. Damit ergibt sich eine Vielzahl von Möglichkeiten, die das Verständnis für den menschlichen Körper und die Abläufe auf kleinster Ebene erweitern.

Um die Vorgänge auf molekularer Ebene mittels MR sichtbar machen zu können, ist eine relativ hohe Konzentration an Kontrastmittel notwendig (0.01-0.1 mM). Weil diese aber meist in sehr viel kleineren Konzentrationen (nano- bzw. picomol Bereich) vor Ort vorhanden sind, liegt ein weiterer Forschungsschwerpunkt auf der Entwicklung von Substanzen, die eine Erhöhung der Konzentration der Imaging Reporters vor Ort zur Folge hat. Dies kann durch das Coaten von Makromolekülen (Dendrimere u.a.) oder Nanopartikeln, wie z.B. Micellen, Liposomen oder



Microemulsionen erreicht werden (Abbildung 2).<sup>[10]</sup>



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Coating-Möglichkeiten für Ln(III)-Komplexe (Quelle: Lit<sup>[10]</sup> mit Genehmigung der American Chemical Society ).

Da herkömmliche Kontrastmittel den Kontrast in ihrer Umgebung nur unspezifisch erhöhen, eine genaue Aussage über Vorgänge auf zellulärer

Ebene mit ihrer Hilfe aber nicht möglich ist, wird vermehrt auf spezifische Marker zurückgegriffen, die eine Sichtbarmachung der Region of Interest (ROI, Bereich von Interesse) erlauben.

Im Rahmen dieser Arbeit wird deshalb die Synthese mehrerer funktionalisierter Ligandsysteme beschrieben, die mittels Amino- oder Carboxylatgruppen unter anderem mit fluorhaltigen Resten verbunden werden können, um bimodale <sup>1</sup>H-/<sup>19</sup>F-Kontrastmittel für die Molekulare Bildgebung zu erhalten. Aufgrund ihrer lipophilen Reste sollten sie sich bevorzugt in atherosklerotischen Plaques einlagern und diese sichtbar machen. Ein weiterer Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese eines <sup>19</sup>F-Markers, mit dessen Hilfe die Einblutung bzw. die Makrophagen-einwanderung in kardiale bzw. cerebrale Läsionen beobachtet werden soll.

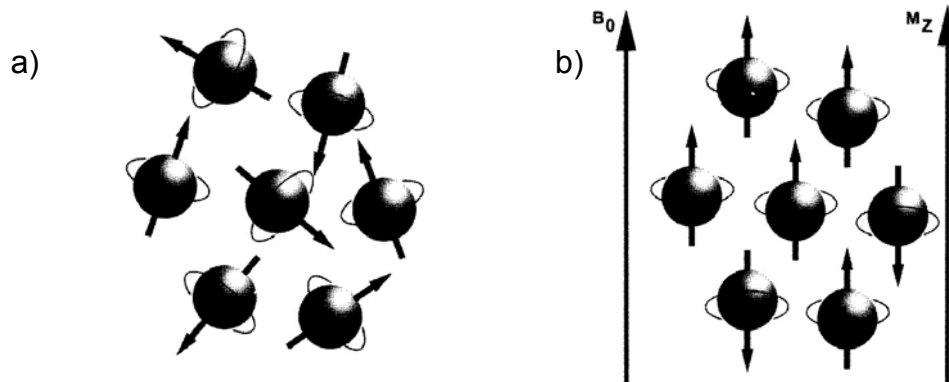
## 2. KENNTNISSTAND

### 2.1 Grundlagen der MR-Bildgebung

#### 2.1.1 Grundlagen der Kernspinresonanz<sup>[16]</sup>

Die physikalische Grundlage der MRT bildet die Kernspinresonanz. Hierbei wird die Tatsache ausgenutzt, dass Atomkerne, die eine von 0 verschiedene Spin-Quantenzahl  $I$  haben, ein magnetisches Moment besitzen.

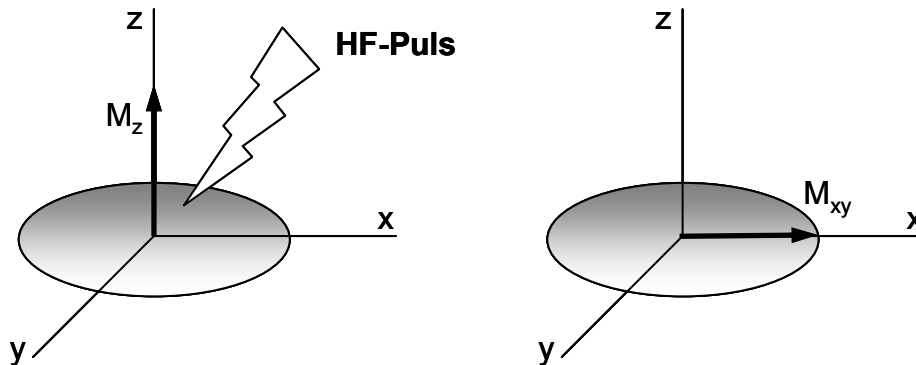
Der einfachste Atomkern mit Spin ist der Wasserstoffkern ( $H^+$ ,  $I = \frac{1}{2}$ ). Er ist der Kern, der in der MRT die tragende Rolle spielt. Solange kein äußeres Magnetfeld angelegt ist, rotieren die Kernspins in beliebiger Richtung um ihre eigene Achse (Abbildung 3a). Werden die Wasserstoffkerne nun einem externen Magnetfeld  $B_0$  ausgesetzt, so können die Kernspins  $2I+1 = 2$  Orientierungen annehmen: entweder richten sie sich parallel zum Magnetfeld aus, welches die energetisch günstige Ausrichtung darstellt, oder aber die Orientierung erfolgt antiparallel, also energetisch ungünstiger (Abbildung 3b).<sup>[16]</sup>



**Abbildung 3:** a) Ohne äußeres Magnetfeld rotieren die Spins in beliebiger Ausrichtung um ihre eigene Achse, b) beim Anlegen eines äußeren Magnetfeldes  $B_0$  kommt es zur parallelen bzw. antiparallelen Ausrichtung der Kernspins. (Quelle: Lit<sup>[16]</sup>, mit freundlicher Genehmigung des Springer Medizin Verlags).

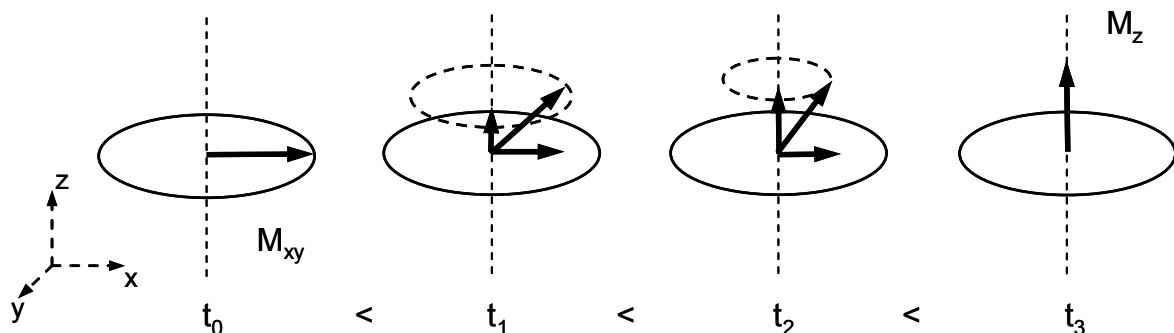
Die Geschwindigkeit, mit der die Spins um  $B_0$  präzedieren, wird Larmor-Frequenz genannt. Einstrahlung von Radiowellen (Hochfrequenz-Puls, HF-Impuls) senkrecht zum angelegten Magnetfeld  $B_0$  kann zum „Umklappen“, also zur Energieaufnahme, der Kernspins führen. Dies ist aber nur der Fall, wenn die Frequenz des eingestrahlteten HF-Impulses mit der Larmor-Frequenz übereinstimmt. Bei einem  $90^\circ$ -Puls wird die gesamte Magnetisierung  $M_z$  in die  $xy$ -Ebene umgeklappt. Auf Grund

dessen sinkt die Längsmagnetisierung auf Null, gleichzeitig erreicht die Quermagnetisierung ihr Maximum (Abbildung 4).



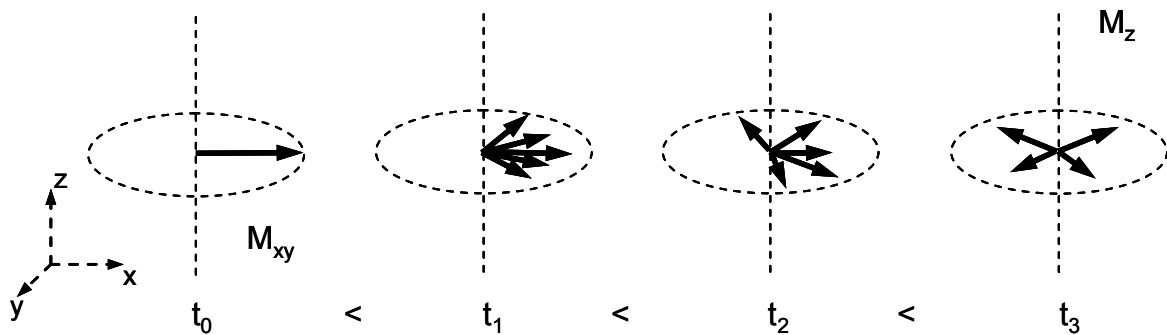
**Abbildung 4:** Nach einem 90°-Puls ist die Magnetisierung vollständig von der z-Ebene in die xy-Ebene gekippt.

Nach Abschluss der HF-Einstrahlung nimmt die Quermagnetisierung wieder ab, wohingegen sich die Längsmagnetisierung wieder ihrem Ausgangswert annähert, d.h. die Protonenspins kehren in die energieärmere, zu  $B_0$  parallele, Anordnung zurück (Abbildung 5). Dieses „Zurückklappen“ in die thermodynamisch günstigere Lage geschieht durch Zusammenstöße mit anderen Atomen (Spin-Gitter-Relaxation). Die Längsmagnetisierung steigt exponentiell vom Wert Null wieder auf die Größe vor der 90°-Auslenkung. Die Relaxationskonstante  $T_1$  bezeichnet die Zeit nach der 63% der ursprünglichen Längsmagnetisierung wieder erreicht sind.



**Abbildung 5:** Abnahme der Längsmagnetisierung.

Der Verlust der Quermagnetisierung resultiert aus der gegenseitigen Beeinflussung der Spins (Spin-Spin-Relaxation). Da jeder Spin seinerseits ein kleines Magnetfeld erzeugt, das durch das makroskopische Feld  $B_0$  überlagert wird, entstehen kleine lokale Magnetfeldinhomogenitäten. Diese führen zum Verlust der Phasenkohärenz der Spins, auch Dephasierung genannt (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Verlust der Phasenkohärenz der Spins (Dephasierung).

Entsprechend der Mechanismen, die zur Phaseninkohärenz führen, unterscheidet man zwischen der  $T_2$ -Relaxationszeit, welche die Spin-Spin-Wechselwirkung charakterisiert und vom Gewebetyp abhängt, und der  $T_2'$ -Relaxationszeit, die durch Magnetfeldinhomogenitäten bestimmt werden. Die resultierende messbare Zeitkonstante  $T_2^*$  ist somit erheblich kleiner als  $T_2$  und setzt sich aus  $T_2$  und  $T_2'$  als Folge der Inhomogenitäten zusammen.

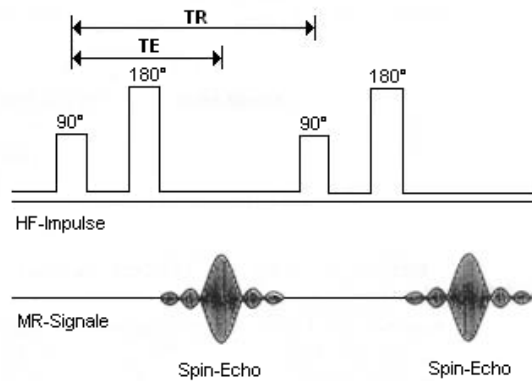
$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}$$

Deshalb wird häufig nicht  $T_2$  sondern  $T_2^*$  beobachtet. Die energetisch angeregten Spins strahlen die zuvor zugeführte Energie als HF-Welle mit Larmor-Frequenz ab. Dieses HF-Signal, welches als FID (**F**ree **I**nduction **D**ecay) bezeichnet wird, zeigt dabei einen exponentiellen Abfall mit der Zeitkonstante  $T_2^*$ .  $T_2^*$  bezeichnet die Zeit nach einmaligem  $90^\circ$ -Puls, nach der die Quermagnetisierung auf  $1/e = 37\%$  ihres Ausgangswertes zurückgegangen ist.

Während also  $T_1$  (Longitudinale Relaxation) den Abfall des angeregten Systems in den Zustand des thermischen Gleichgewichts darstellt, wird mit  $T_2$  (Transversale Relaxation) der Zerfall der Spinsynchronisation bezeichnet.

### 2.1.2 Bildgewichtung und Kontrast<sup>[4]</sup>

Die Repetitionszeit TR gibt die Zeit zwischen zwei Anregungspulsen an, die Echozeit TE ist jene Zeit, nach der das vom Gewebe ausgesendete Signal ausgelesen wird (Abbildung 7). Durch die unterschiedliche Kombination dieser beiden Sequenzparameter lassen sich im MR-Bild unterschiedliche Gewebekontraste erzielen.



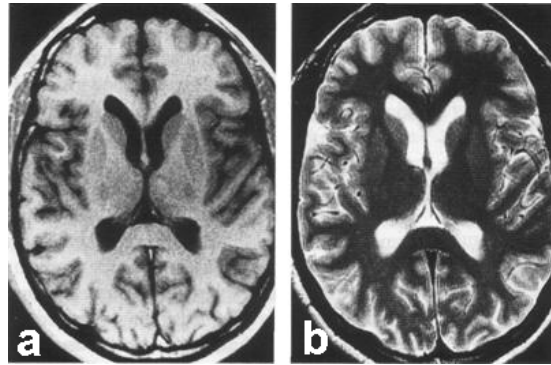
**Abbildung 7:** Repetitionszeit TR, Echozeit TE (Quelle: Lit<sup>[4]</sup>)

Der Kontrast der  $T_1$ -Gewichtung wird durch TR bestimmt. Für einen  $T_1$ -Kontrast muss TR so kurz sein, dass bei einem erneuten Anregungspuls noch nicht alle Spins relaxiert sind. Da nur bereits relaxierte Spins wieder angeregt werden können, hängt die Höhe des FID-Signals davon ab, wie viele Spins beim folgenden HF-Puls wieder zur Anregung zur Verfügung stehen. Die Anzahl der Spins, die aber innerhalb der TR wieder zurückklappen können, ist abhängig von der Schnelligkeit der Längsrelaxation, also von der  $T_1$ -Zeit des Gewebes.

In Gewebe mit hoher Stoffdichte (= geringer Wasseranteil, z.B. Fettgewebe) liegt durch die schnellere  $T_1$ -Relaxation vor jedem Anregungsimpuls mehr Längsmagnetisierung vor, da die angeregten Protonen auf Grund der kürzeren mittleren Wegstrecke zwischen den einzelnen Molekülen ihre Energie viel schneller abgeben als in Geweben mit geringerer Stoffdichte. Daraus resultiert eine höhere Quermagnetisierung, welche ein stärkeres Signal zur Folge hat. Deshalb erscheint fetthaltiges Gewebe in  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen hell und Gewebe mit hohem Wasseranteil dunkel (Abbildung 8a).

Für  $T_2$ -gewichtete Aufnahmen wählt man lange TR-Zeiten, so dass die Spins aller Gewebearten, auch jene mit langer  $T_1$ -Zeit, genügend Zeit haben, bis zum nächsten HF-Puls vollständig „zurückzuklappen“. Das FID-Signal ist somit weitgehend von  $T_1$  unabhängig. Wählt man eine lange TE-Zeit, bekommt die Dephasierung aufgrund der Spin-Spin-Wechselwirkung eine große Bedeutung und das resultierende Signal ist stark  $T_2$ -Zeit-abhängig.

Gewebe mit einer hohen Protonendichte (= hoher Wasseranteil), z. B. Hirngewebe, erzeugen durch ihre große Quermagnetisierung ein starkes Signal und erscheinen auf diesen Aufnahmen hell, Gewebe mit geringerer Protonendichte dunkel (Abbildung 8b).



**Abbildung 8:** axiales MRT-Schnittbild des Schädels a) T<sub>1</sub>-gewichtet, b) T<sub>2</sub>-gewichtet (Quelle: Lit.<sup>[4]</sup>).

### 2.1.3 Bildgebung

Für die Bildgebung ist es notwendig, die aus dem Körper empfangenen HF-Signale genau zu lokalisieren. Die sog. Ortslokalisierung erfolgt durch Gradientenspulen, deren Felder sich in allen drei Raumrichtungen zu  $B_0$  zuschalten lassen. Die Ortslokalisierung besteht zum einem aus der Schichtkodierung und zum anderen aus der Ortskodierung. Diese unterteilt sich wiederum in die Phasen- und die Frequenzkodierung. Durch zeitlich abgestimmtes Zuschalten der Gradienten lässt sich das Messsignal räumlich kodieren.<sup>[4, 16]</sup>

Die in der Empfangsspule aufgezeichneten Signale werden mathematisch als Summensignal einer Schicht gebildet. Durch Fourier-Transformationen der Summensignale werden schließlich Schnittbilder mit räumlicher Information erhalten, wobei der Grauwert eines jeden Pixels der Stärke des HF-Signals entspricht, das aus dem jeweiligen Voxel empfangen wurde.<sup>[4]</sup>

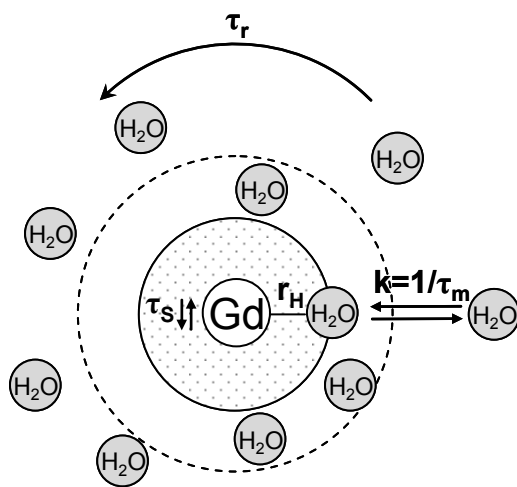
### 2.1.4 Relaxivität

Im Gegensatz zu Kontrastmitteln anderer Diagnosetechniken sind MRT-Kontrastmittel nicht aktiv in den Untersuchungsvorgang involviert. Die Wirksamkeit der Kontrastmittel mit paramagnetischen Ionen wie Gd(III) als Komplexzentrum beruht auf der Tatsache, dass sie die Protonen-Relaxationszeiten des Wassers im umliegenden Gewebe verkürzen. Verursacht wird dies indem sie eine Zunahme der longitudinalen und der transversalen Relaxationsraten ( $1/T_1$  und  $1/T_2$ ) in Abhängigkeit von den Solvensmolekülen induzieren.<sup>[17, 18, 19]</sup> Diese Fähigkeit, als Relaxivität ( $r_i$  in  $s^{-1}$ ,  $i = 1,2$ ) bezeichnet, wird mit der Solomon-Bloemberg-Morgan-Theorie beschrieben, welche ausführlich in der Literatur diskutiert ist.<sup>[20, 21]</sup> Sie bezieht die Konzentration des Kontrastmittels in Lösung mit ein und besitzt

dementsprechend die Einheit  $\text{mM}^{-1}\text{s}^1$ . Je höher die Relaxivitäten, desto besser tritt das Kontrastmittel mit den umliegenden Protonen in Wechselwirkung, was wiederum zu einer rascheren Relaxation der Protonen und damit auch zu einem höheren Signal führt.<sup>[16]</sup>

Die Relaxation der Wasserprotonen wird durch die Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen dem Kernspin des Protons und dem fluktuierenden lokalen magnetischen Feld hervorgerufen, welches durch die Spins der ungepaarten Elektronen des Metallions erzeugt wird.<sup>[17, 21, 22]</sup>

Die Relaxivität setzt sich aus einem intra- und einem intermolekularen Beitrag zusammen. Der intramolekulare Beitrag wird durch die, sich auf kurze Distanz erstreckende, Inner-Sphere-Relaxivität ( $R_i$ ) beschrieben. Sie hängt unter anderem von der Residenzzeit  $\tau_M$  der direkt an das Kontrastmittel gebundenen Wassermoleküle ab. Für DTPA (I) bzw. DOTA (II) beträgt  $\tau_M$   $2.4 \cdot 10^{-7}$  s bzw.  $3.4 \cdot 10^{-7}$  s. Die Outer-Sphere-Relaxivität ( $R_o$ ) bezieht die Wechselwirkungen der gesamten Solvenshülle mit dem paramagnetischen Komplex mit ein.<sup>[23]</sup> Die beobachtete Relaxivität entspricht der Summe aus  $R_i$  und  $R_o$ .



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung der Hydrathülle eines Gd(III)-Komplexes mit den wichtigsten Relaxationsparametern ( $r_H$  = Abstand zwischen dem Metallzentrum und dem direkt gebundenen Wassermolekül,  $k$  = Austauschraten,  $\tau_r$  = Reorientierungszeit des paramagnetischen Ions,  $\tau_s$  = Relaxationzeiten der paramagnetischen Elektronen. (Quelle: Lit<sup>[17]</sup>)

Bei der Entwicklung neuer, verbesserter Gd(III)-Kontrastmittel sollte die Relaxivität im Vergleich zu den bisher verwendeten Kontrastmitteln erhöht sein. Da für Komplexe mit gleicher Größe und ähnlicher Zusammensetzung die  $R_o$ -Werte annähernd gleich sind, muss eine Verbesserung der Relaxivität durch eine Erhöhung der Inner-Sphere-Relaxation  $R_i$  erzielt werden.<sup>[23]</sup> Dies lässt sich erreichen, indem die  $R_i$ -beeinflussenden Parameter, wie z. B. Anzahl ( $q$ ) und Austauschraten ( $k = 1/\tau_M$ ) der direkt an das Gd(III) gebundenen Wassermoleküle variiert werden. Prinzipiell kann das Einbinden eines zweiten Wassermoleküls in die erste Koordinationssphäre des Gd(III) zu einer Verdoppelung von  $R_i$  führen.<sup>[24]</sup> Mit einer Erhöhung von  $q$  um eins geht gleichzeitig eine

Verringerung der Zähigkeit des Liganden einher. Bei einem Wechsel vom octadentaten zum heptadentaten Liganden muss aber mit toxikologischen Folgen, einer Verringerung der kinetischen Stabilität<sup>[24]</sup> oder aber dem Verdrängen der zwei Wassermoleküle durch koordinierende Gruppen in körpereigenen Proteinen<sup>[25, 26]</sup> gerechnet werden.

Eine weitere Möglichkeit, die Relaxivität zu erhöhen, ist, eine große Anzahl Gd(III)-Chelatkomplexe über sog. Linker an die gleichmäßige Oberfläche von Dendrimeren oder anderen Makromolekülen zu binden.<sup>[27, 28, 29]</sup>

Während die derzeit in der Medizin verwendeten, auf Gadolinium basierenden Kontrastmittel bei einer Feldstärke von 1.0 T eine Relaxivität von 4-5 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> erreichen, sagt die Solomon-Bloemberg-Morgan-Theorie voraus, dass es möglich sein sollte, eine Steigerung um das bis zu 20-fache zu erreichen, wenn die oben angesprochenen Parameter optimiert werden.<sup>[30]</sup>

### 2.2 Kontrastmittel mit Gadolinium(III) als Metallzentrum

Das Forschungsinteresse im Bezug auf die Entwicklung neuer MR-Kontrastmittel ist in den letzten 20 Jahren enorm gestiegen. Es gibt eine Vielzahl von Arbeitsgruppen, die sich mit der Erforschung sowohl von eisenhaltigen<sup>[6]</sup> als auch Gadolinium-basierten Kontrastmitteln<sup>[27, 31]</sup> beschäftigen.

An besonderer Bedeutung hat die Funktionalisierung der Kontrastmittel mit Fluoreszenzmarkern<sup>[32, 11, 33, 34]</sup> oder Antikörpern<sup>[13, 14, 32, 35]</sup> gewonnen, da so erst die Molekulare Bildgebung und damit auch die Erforschung von krankheitsbedingter Zellveränderungen auf molekularer Ebene mittels MR ermöglicht wurde.

Das folgende Kapitel kann sich deshalb nur mit einer kleinen, für diese Arbeit relevanten Übersicht dieses Forschungsgebietes befassen. Es wird hier auf weiterführende Literatur<sup>[10, 21, 27, 31]</sup> hingewiesen.

#### 2.2.1 Anforderungen an Kontrastmittel

Um als MR-Kontrastmittel einsetzbar zu sein, müssen dargestellte Substanzen neben physikalischen Anforderungen der Bildgebung auch eine Vielzahl physiologischer Anforderungen erfüllen. Da sie intravenös verabreicht werden, bedarf es einer hohen Wasserlöslichkeit. Außerdem müssen sie physiologisch verträglich sein.<sup>[15]</sup> Des Weiteren muss auch die thermodynamische und kinetische Stabilität



gewährleistet sein<sup>[17, 27, 36, 37]</sup>, da sowohl das freie Gd(III)-Ion als auch die Chelatliganden in den Dosen, die dem Patienten verabreicht werden, toxisch sind. Dies lässt sich mit der hohen Affinität zu biologischen Substraten, wie z.B. Proteinen, erklären.<sup>[27, 36]</sup> Die Verweildauer und die problemlose Ausscheidung des Kontrastmittels spielen deshalb ebenfalls eine wichtige Rolle in der Bewertung eines guten Kontrastmittels. Um als Kontrastmittel fungieren zu können, muss der Gadoliniumkomplex zudem mindestens ein Wassermolekül in die inneren Koordinationssphäre des Komplexes einbinden.<sup>[37]</sup> Darüber hinaus muss der Komplex durch seine Anwesenheit in der Lage sein, die Relaxivität (siehe Kapitel 2.1.4) im umliegenden Gewebe zu erhöhen.<sup>[17, 37]</sup>

### 2.2.2 Warum Gadolinium als Metallzentrum?

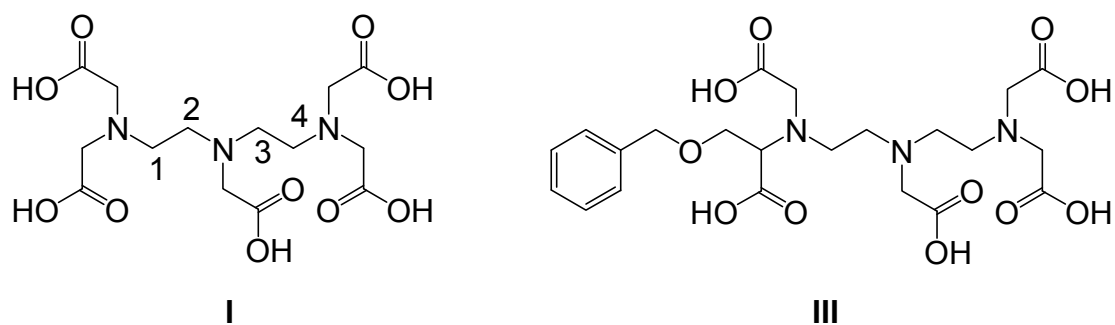
Gadolinium ist das siebte Element der Lanthaniden-Gruppe, seine Elektronenkonfiguration lautet  $4f^7 5d^1 6s^2$ , die stabilste Oxidationsstufe ist +3. Alle äußeren Elektronen befinden sich hierbei in den 4f-Orbitalen, das bedeutet, dass jedes f-Orbital einfach besetzt ist. Damit ist Gd(III) das einzige Ion, das sieben ungepaarte Elektronen besitzt.<sup>[36]</sup> Daraus resultiert ein großes magnetisches Moment. Aber nicht nur diese Eigenschaft macht das paramagnetische Gd(III)-Ion zu einem so interessanten Metallion für die MR-Kontrastmittel-Forschung.<sup>[27]</sup> Die langsame elektronische Relaxationsrate des Gd(III)-Ions, hervorgerufen durch seinen symmetrischen elektronischen Grundzustandsterm von  $^8S_{7/2}$ , beeinflusst die Relaxivität der Protonen der umgebenden Wassermoleküle positiv.<sup>[27, 36]</sup>

### 2.2.3 Acyclische Liganden

Im Laufe der Jahre haben sich besonders Polyaminopolycarboxyl-Verbindungen als gute Chelatliganden erwiesen. Alle acyclischen Verbindungen dieser Art basieren auf dem Grundgerüst von DTPA (I, Abbildung 10). DTPA ist ein achtzähliger Ligand und wurde zum ersten Mal in den 1980er Jahren als Chelatligand für MRT-Kontrastmittel verwendet.<sup>[38]</sup> Seit dieser Zeit sind viele neue, auf DTPA basierende Chelatliganden synthetisiert worden.<sup>[21, 36]</sup>

## 2. KENNTNISSTAND

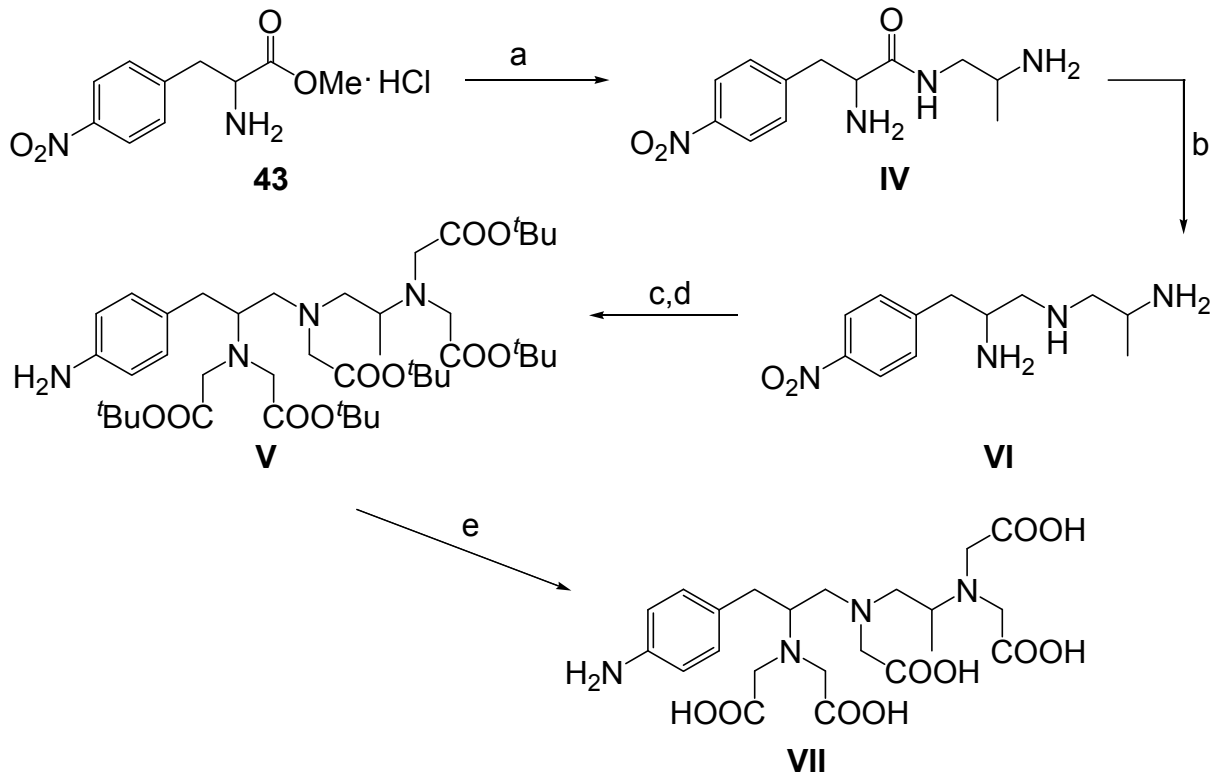
---



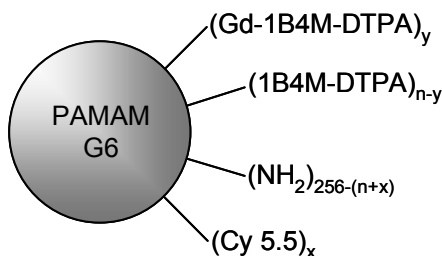
**Abbildung 10:** DTPA (I) mit Nummerierung der Atome im Diethylentriamingerüst und BOPTA (III).

Aufgrund der großen Vielzahl von DTPA-ähnlichen Liganden, werden hier nur wenige, ausgewählte Liganden und ihre Derivatisierung besprochen. Für weiterführende Informationen wird auf die einschlägige Literatur<sup>[21, 27, 39]</sup> verwiesen. BOPTA (III, Abbildung 10), einer der bekanntesten und in der Diagnostik häufig verwendeten Liganden kann durch Einführung einer Benzyloxygruppe am Methylenkohlenstoffatom einer terminalen Acetatgruppe erhalten werden. Bisher ist es aber noch nicht gelungen, ein bifunktionales BOPTA-Derivat zu synthetisieren, das mittels einer Aminogruppe in *p*-Position an Fluoreszenzmoleküle, Proteine o.ä. gebunden werden kann.

Im Gegensatz dazu gibt es eine große Anzahl von DTPA-Derivaten, die eine *p*-NH<sub>2</sub>-Benzylgruppe entweder im Diethylentriamingerüst selbst oder aber an einer der fünf Acetatseitenketten tragen. Sein bekanntester Vertreter ist 1B4M-DTPA (1-Benzyl-4-methyl-diethylentriamin-N,N,N',N'',N'''pentaessigsäure, VII, Schema 1).<sup>[11, 40, 41, 42, 43]</sup> Ausgehend vom *p*-Nitro-phenylalaninmethylester (43) wird durch die Umsetzung mit 1,2-Diaminopropan IV als Isomeregemisch erhalten, abhängig davon, welches Ende des Diamins am Ester angreift. Das Isomer mit einer Methylgruppe an Position 4 wird im Verhältnis 84:16 als Hauptprodukt gebildet, so dass das Nebenprodukt allgemein vernachlässigt wird.<sup>[41]</sup> Durch die Reduktion der Amidfunktion entsteht das Triamin V, das zunächst mit Bromessigsäure-*tert*-butylester alkyliert und anschließend an der Nitrofunktion hydriert wird. Im letzten Schritt wird durch saure Verseifung VII als freie Säure erhalten.



**Schema 1:** Synthese von 1B-4M-DTPA (VII)<sup>[40, 41]</sup>, a) 1,2-Diaminopropan, TEA, b) BH<sub>3</sub>, HCl, NaOH, c) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, d) H<sub>2</sub>, Pd/C, e) HCl (aq).



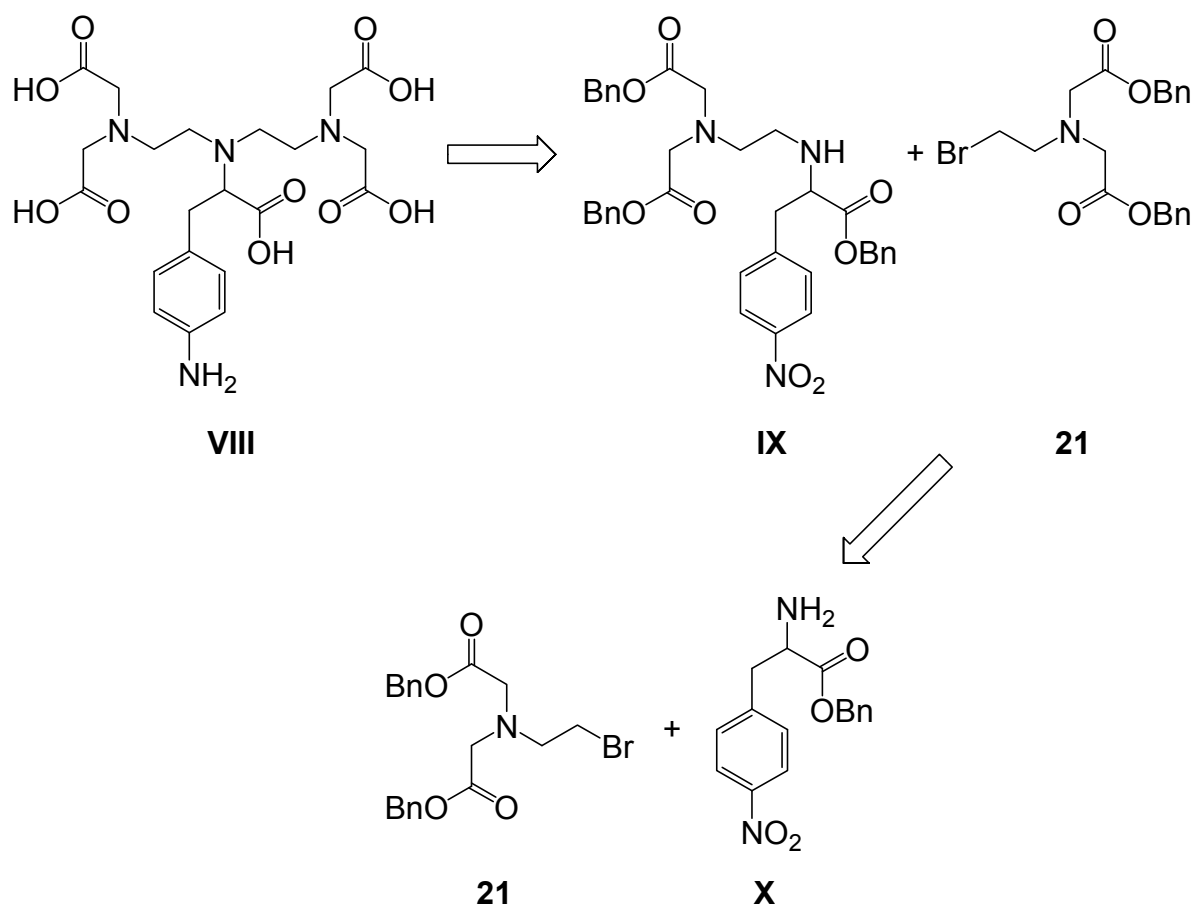
**Abbildung 11:** Schematische Darstellung eines bimodalen Makromoleküls basierend auf einem PAMAM-Dendrimer der 6. Generation, (Quelle: Lit<sup>[11]</sup> mit Genehmigung der American Chemical Society, Cy 5.5 = Fluoreszenzmarker).

In der Literatur beschreibt die Arbeitsgruppe um Brechbiel<sup>[11]</sup> die Synthese eines bimodalen Makromoleküls (Abbildung 11), bestehend aus einem PAMAM-Dendrimer der 6. Generation<sup>[29]</sup>, an dem sowohl Fluoreszenzmarker als auch Gd-1B4M-DTPA über Thioharnstoffeinheiten gebunden sind. Die molaren Relaxivitäten solcher makromolekularen Kontrastmittel sind im Vergleich zu den kommerziell erhältlichen niedermolekularen Kontrastmitteln stark erhöht und deshalb von besonderem Interesse für die klinische Forschung.<sup>[44, 45]</sup>

Die Einführung einer *p*-Nitrobenzylgruppe in eine der Methylenkohlenstoffatome der terminalen Essigsäuregruppen<sup>[46, 47]</sup> bzw. in die Ethylenbrücken des Diethylentriamingrundgerüsts<sup>[40, 41, 48]</sup> hat einen erheblichen Einfluss auf die Konformation und die Stabilität der Chelatkomplexe. Von Rapoport et al. wurde deshalb das DTPA-

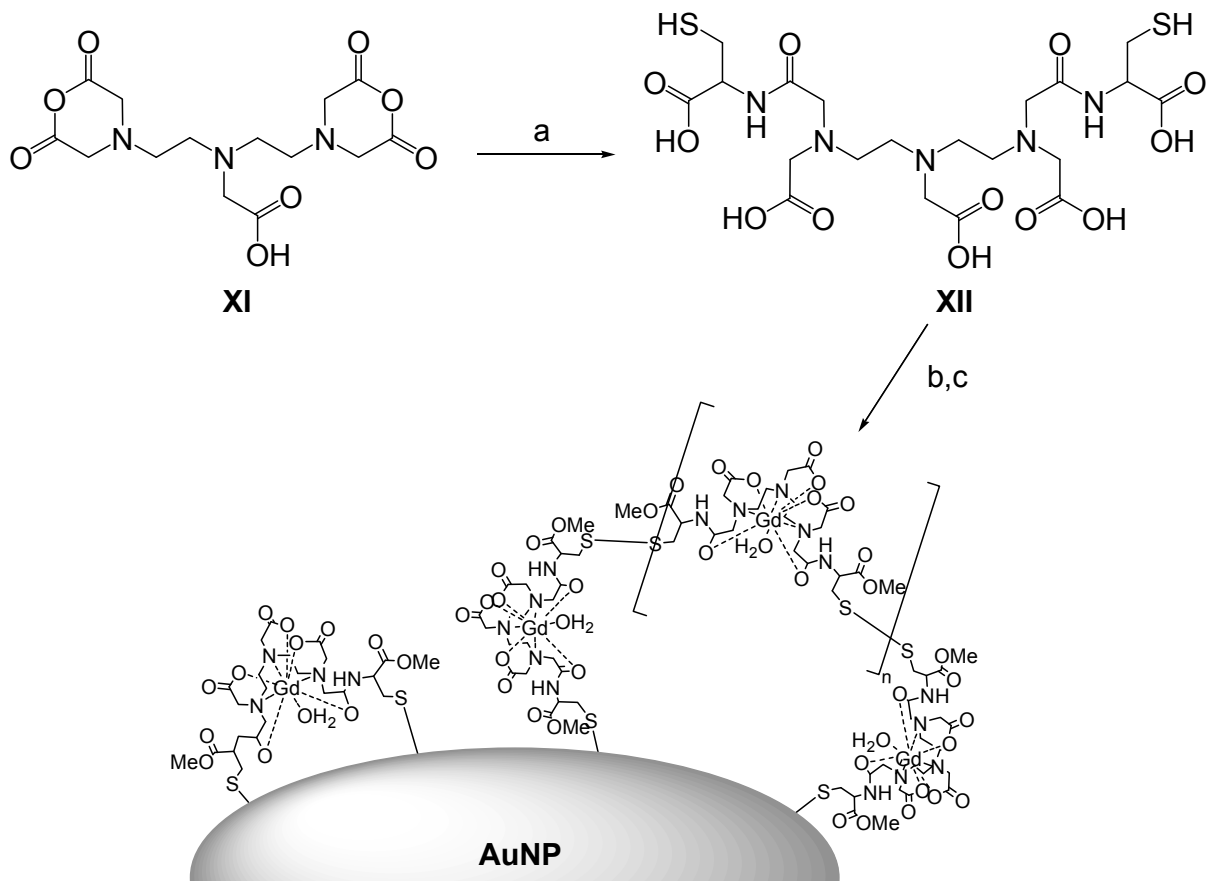
## 2. KENNTNISSTAND

Derivat **VIII** synthetisiert, das die Linkergruppe an der zentralen Acetatgruppe trägt (Schema 2).<sup>[49]</sup>



**Schema 2:** Retrosynthese zur Darstellung von **VIII**.<sup>[49]</sup>

Eine alternative Möglichkeit weitere Moleküle an DTPA kovalent zu binden ist die Substitution an einer der Carboxylgruppen.<sup>[49]</sup> Üblicherweise wird dabei vom DTPA-Dianhydrid (**XI**) ausgegangen. Durch Umsetzung mit einem Nucleophil, wie z.B. einer Aminosäure, entsteht dabei das zweifachsubstituierte DTPA-Derivat. Eine solche Synthese beschreibt Kim et al mit der Reaktion von **XI** mit dem Cysteinmethylester (**XII**) (Schema 3).<sup>[50]</sup> Das dabei entstehende DTPA-Cystein-Konjugat wird, nach dem es mit  $Gd^{3+}$  den entsprechenden Komplex gebildet hat, über die SH-Einheit des Cysteins kovalent an einen Goldnanopartikel gebunden. Durch Luftoxidation reagieren die SH-Gruppen ebenfalls untereinander zu Disulfidbindungen, so dass es auch zur Polymerisation der Gd-DTPA-Cystein-Konjugate untereinander kommt.<sup>[50]</sup>

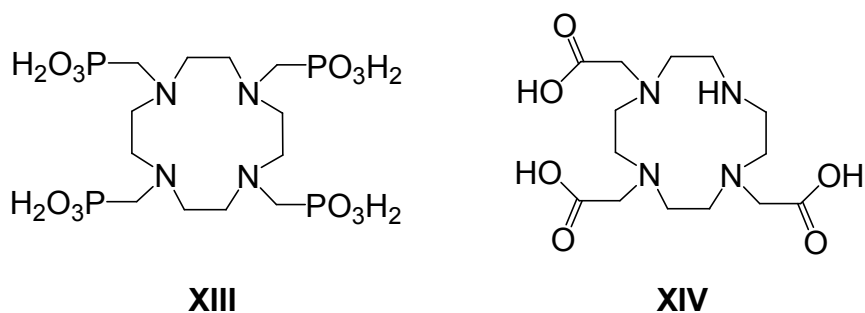


**Schema 3:** Synthese eines Goldnanopartikels, an dessen Oberfläche Gd-DTPA über Cystein kovalent gebunden ist. (Quelle: Lit<sup>[50]</sup> mit Genehmigung von Elsevier), a) Cysteinmethylester, DMF b) Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, c) Au-Nanopartikel (Au-NP)

Die Gd<sup>3+</sup>-Beladung der Nanopartikel beträgt  $2.9 \times 10^3$  pro Partikel. Die  $r_1$ -Relaxivität der Goldpartikel ist mit  $\sim 10^5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  im Vergleich zu Magnevist (Gd-DTPA,  $r_1 = 6.45 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) sehr groß.

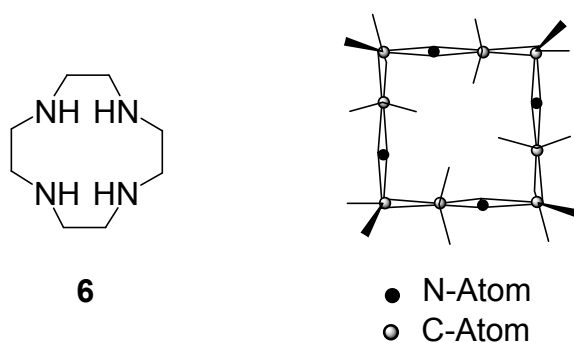
### 2.2.4 Cylische Liganden

Wie schon erwähnt, spielt die kinetische und thermodynamische Stabilität der Gd(III)-Komplexe für ihre Verwendung als Kontrastmittel eine wichtige Rolle. Als besonders geeignete Chelatliganden haben sich makrocyclische Polyaminopolycarboxyl-Verbindungen herausgestellt. Die wichtigsten Vertreter dieser Stoffklasse sind die Derivate des 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (Cyclen, **6**). Der erste und einfachste auf diesem Grundgerüst basierende Ligand war 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure (DOTA, **II**). Bis heute wurde eine große Vielzahl weiterer auf diesem System basierender Liganden für die Verwendung als MR-Kontrastmittel entwickelt, wie z.B. H<sub>8</sub>DOTP (**XIII**) oder DO3A (**XIV**).



**Abbildung 12:** H<sub>8</sub>DOTP (**XIII**) und DO3A (**XIV**).

Die Sonderstellung dieser cyclischen Verbindungen lässt sich auf ihre gestaffelte [3.3.3.3] Konformation zurückführen, in der die nichtbindenden Elektronenpaare der Stickstoffatome in die Mitte des Rings zeigen.<sup>[8, 21]</sup> Im Komplex sitzt das Metallion wie in einem Käfig in der Mitte des Rings, d.h. eine optimale Überlagerung der Orbitale ist somit gewährleistet. Diese Anordnung verhindert das Eintreten anderer körpereigener Chelatliganden, wie z.B. Proteine, und erhöht die Stabilität des Komplexes.<sup>[8, 51]</sup>



**Abbildung 13:** Strukturformel und die [3.3.3.3]-Geometrie in der Draufsicht von Cyclen (**6**).

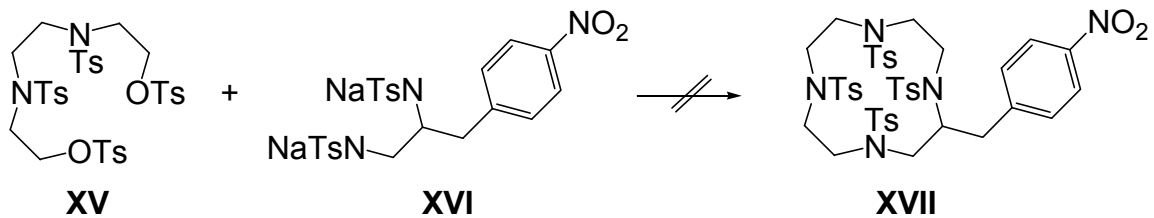
Die Synthese der auf **6** basierenden cyclischen Liganden wird ausführlich in der Literatur<sup>[21, 39]</sup> beschrieben.

Auf dem einfachsten cyclischen Ligand, DOTA (**II**, Abbildung 1), basieren fast alle in der Literatur bekannten ringförmigen Liganden. Die Funktionalisierung kann sowohl am Ring selbst als auch an der Seitenkette vorgenommen werden.

Die mit den größten Schwierigkeiten verbundene Derivatisierung ist die der Ringkohlenstoffatome. Neben dem gesamten Neuaufbau des Ringes sind vor allem die langen Synthesewege und die schlechten Ausbeuten ein Grund für die selten beschriebene Modifikation am Kohlenstoffatom des Ringgerüsts.<sup>[52]</sup>

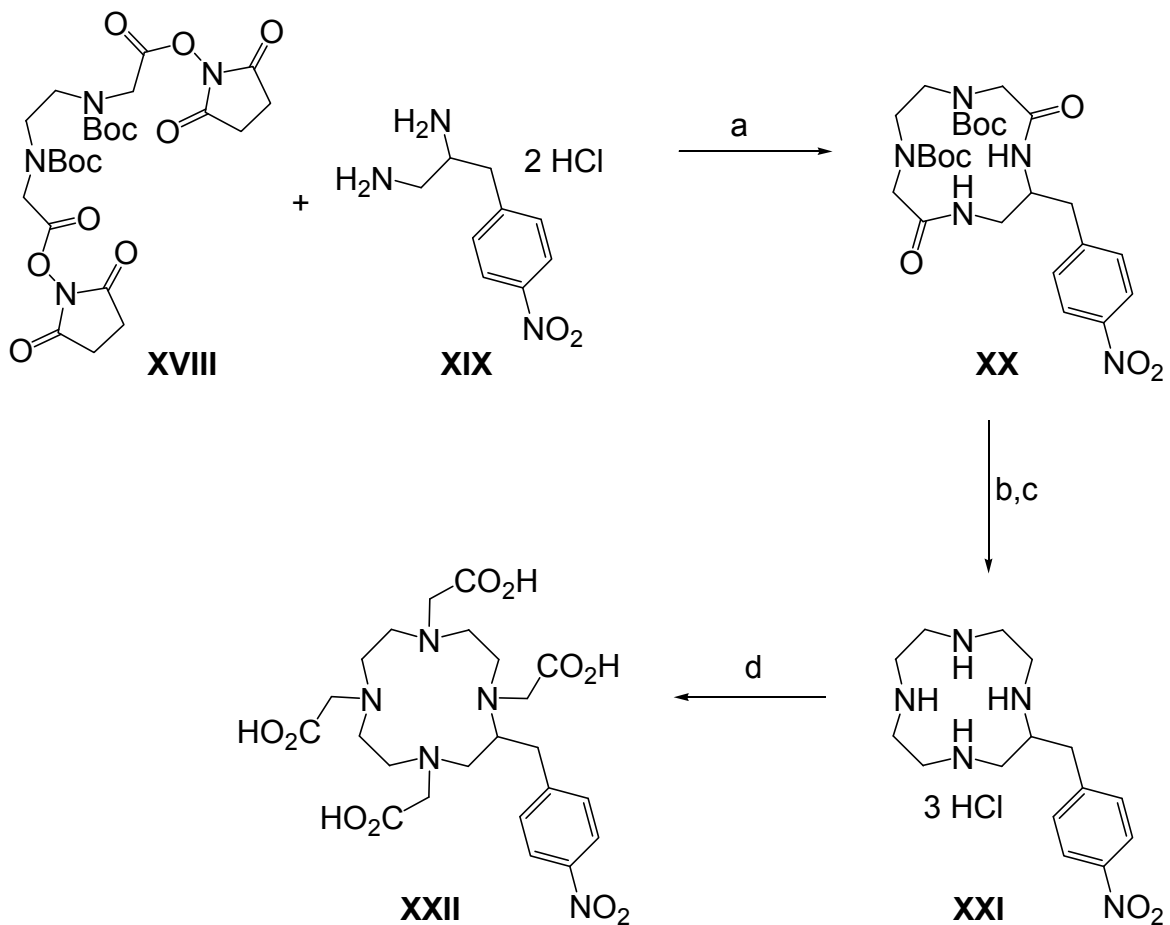
McMurry beschreibt die Synthese von 2-(4-Nitrobenzyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure (**XXII**).<sup>[53]</sup> Da beim Versuch der Cyclisierung des deprotonierten Tosylamins (**XV**) mit dem Tosylat (**XVI**) in

aprotischen Lösungsmitteln (Richman-Atkins-Cyclisierung) nur Zersetzung beobachtet werden kann (Gleichung 1) wählte McMurry eine mehrstufige Syntheseroute, bei der (4-Nitrobenzyl)ethylendiamin (**XIX**) mit dem Disuccimidylester Amin (**XVIII**) über mehrere Stufen zum p-NO<sub>2</sub>-Bz-DOTA (**XXII**) umgesetzt wird (Schema 4).<sup>[53]</sup>



**Gleichung 1:** Versuch zur Synthese von **XVII**<sup>[53]</sup>, a) DMF, 80 °C.

Die Ausbeute ist aufgrund der langen Syntheseroute und der aufwendigen Reaktionen mit ca. 7% nicht besonders hoch.



**Schema 4:** Synthese von p-NO<sub>2</sub>-Bz-DOTA (**XXII**)<sup>[53]</sup>, a) TEA, Dioxan, 90 °C, b) HCl/Dioxan, c) BH<sub>3</sub>/THF, d) BrCH<sub>2</sub>COOH.

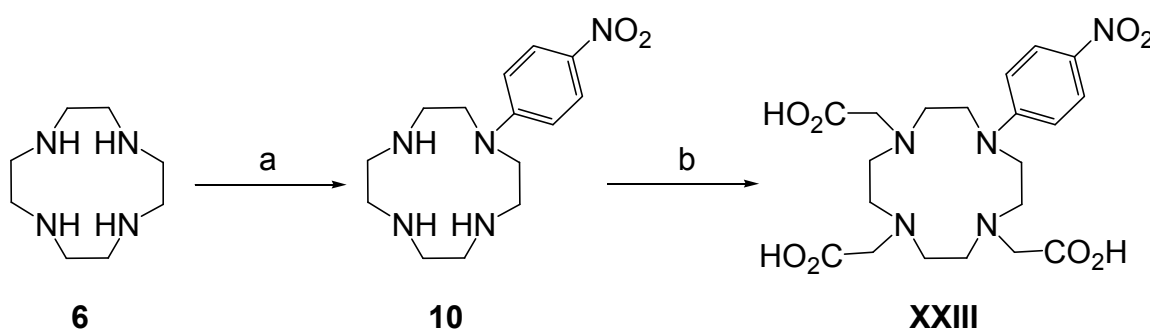
## 2. KENNTNISSTAND

Die Nitrogruppe kann durch Hydrierung in eine Aminofunktion überführt werden, die im Anschluß mit Thiophosgen zur Isothiocyanatgruppe weiter funktionalisiert werden kann. Sowohl über die Amino- also auch die Thioharnstoffgruppe können weitere Moleküle an den Liganden geknüpft werden.

Häufiger als die Derivatisierung am Kohlenstoffatom im Ring, kommt die Modifizierung eines Ring-Stickstoffatoms vor, wobei ein DO3A-ähnlicher Ligand entsteht, der meist ausgehend von **6** aufgebaut wird. Dabei gibt es unterschiedliche Herangehensweisen.

Zum Einen kann zuerst ein Ringstickstoff funktionalisiert werden, so dass das monosubstituierte Cyclen entsteht. Meist wird dafür ein Edukt-Verhältnis 3:1 (Reaktant: Cyclen) gewählt. Im Anschluss dran erfolgt die weitere Umsetzung des monosubstituierten Cyclens mit Bromessigsäure zum DO3A-verwandten Liganden.

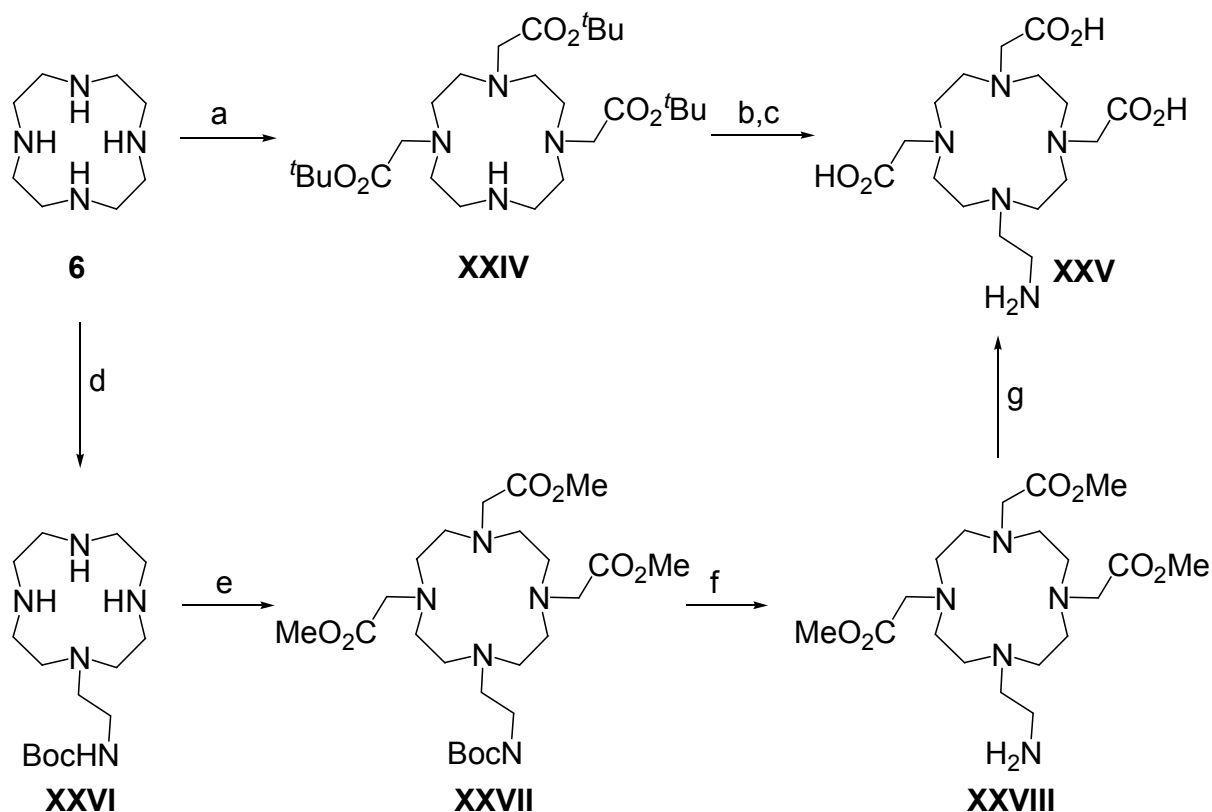
Aime et al. beschreiben die Darstellung von NO<sub>2</sub>PhDO3A (**XXIII**) ausgehend von **6** und 1-Fluor-4-Nitrobenzol über diese Syntheseroute (Schema 5).<sup>[54]</sup>



**Schema 5:** Darstellung von NO<sub>2</sub>PhDO3A (**XXIII**)<sup>[54]</sup>, a) FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C, b) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, H<sub>2</sub>O, pH 12, 50 °C.

Eine Alternative zur Darstellung eines DO3A-ähnlichen Liganden führt, ebenfalls ausgehend von **6**, direkt über das estergeschützte DO3A. Das Einführen der Acetatgruppen kann in diesem Fall nicht mit Bromessigsäure direkt durchgeführt werden, da im darauf folgenden Schritt immer eine elektrophile Halogenverbindung eingesetzt wird, um die letzte, verbleibende NH-Funktion zu derivatisieren. Deshalb werden die Essigsäuregruppen als *tert*-Butyl-<sup>[55, 56]</sup>, Ethyl-<sup>[57]</sup> oder Methylester<sup>[55]</sup> eingeführt.





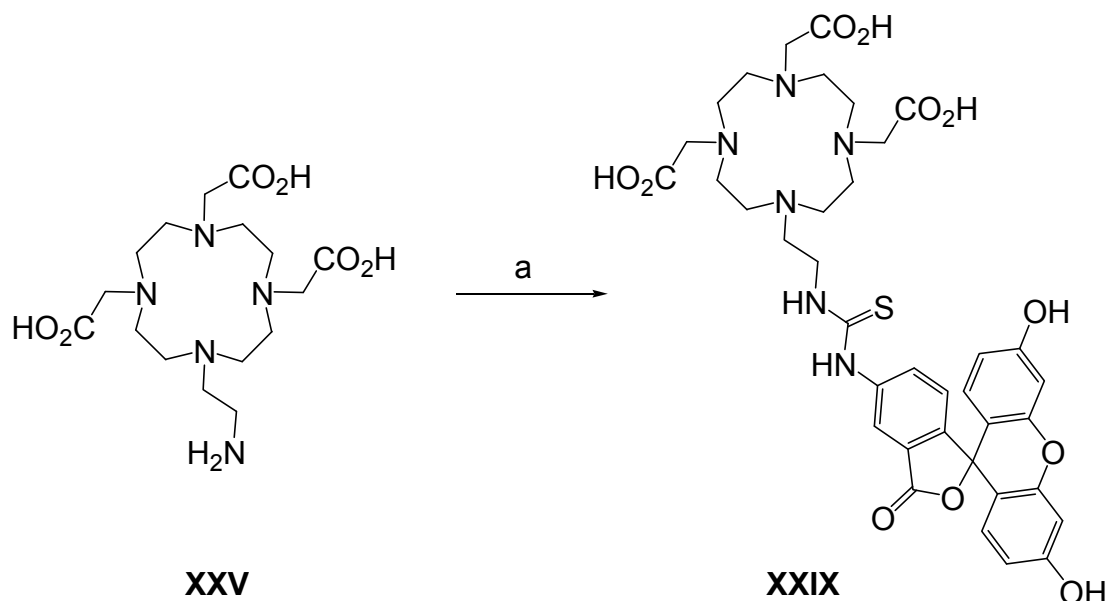
**Schema 6:** Synthese von DO3A-EA (**XXV**)<sup>[55]</sup>, a)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , b) *N*-Boc-bromomethylamin,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, c) TFA, d) *N*-Boc-bromomethylamin, Toluol, e)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , f)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , TFA, g) LiOH, THF:MeOH:H<sub>2</sub>O (3:2:2).

Im Vergleich zur erstbeschriebenen Variante fällt bei dieser Syntheseroute die Verseifung der Estergruppen als zusätzlicher Schritt an, der oft zu einem Produktgemisch und somit zu einer geringeren Gesamtausbeute führen kann. Dem gegenüber steht jedoch eine wesentlich vereinfachte Aufreinigung der Zwischenprodukte. Dies führt zu einer allgemeinen Bevorzugung der zweiten Route zur Herstellung von DO3A-ähnlichen Liganden.

Logothetis et al. beschreiben die Synthese von DO3A-EA (**XXV**) über beide Reaktionswege (Schema 6). Der Darstellung über das *tert*-Butylester geschützte DO3A **XXIV** mit einer Gesamtausbeute von 38% steht die Syntheseroute über das monosubstituierte Cyclen **XXVI** mit einer Gesamtausbeute von 28% gegenüber. **XXVIII** gehört wie die weiter oben beschriebenen Liganden **XXII** und **XXIII** zur Klasse der bifunktionalen Liganden. Die Aminofunktion kann mit einer Vielzahl von Elektrophilen wie Aldehyden, Carbonsäuren oder Isothiocyanaten reagieren und somit hoch funktionalisierte Liganden bilden. Logothetis<sup>[55]</sup> beschreibt beispielsweise die Reaktion von **XXV** mit dem Fluorophor Fluorescein-isothiocyanat (FITC) und

## 2. KENNTNISSTAND

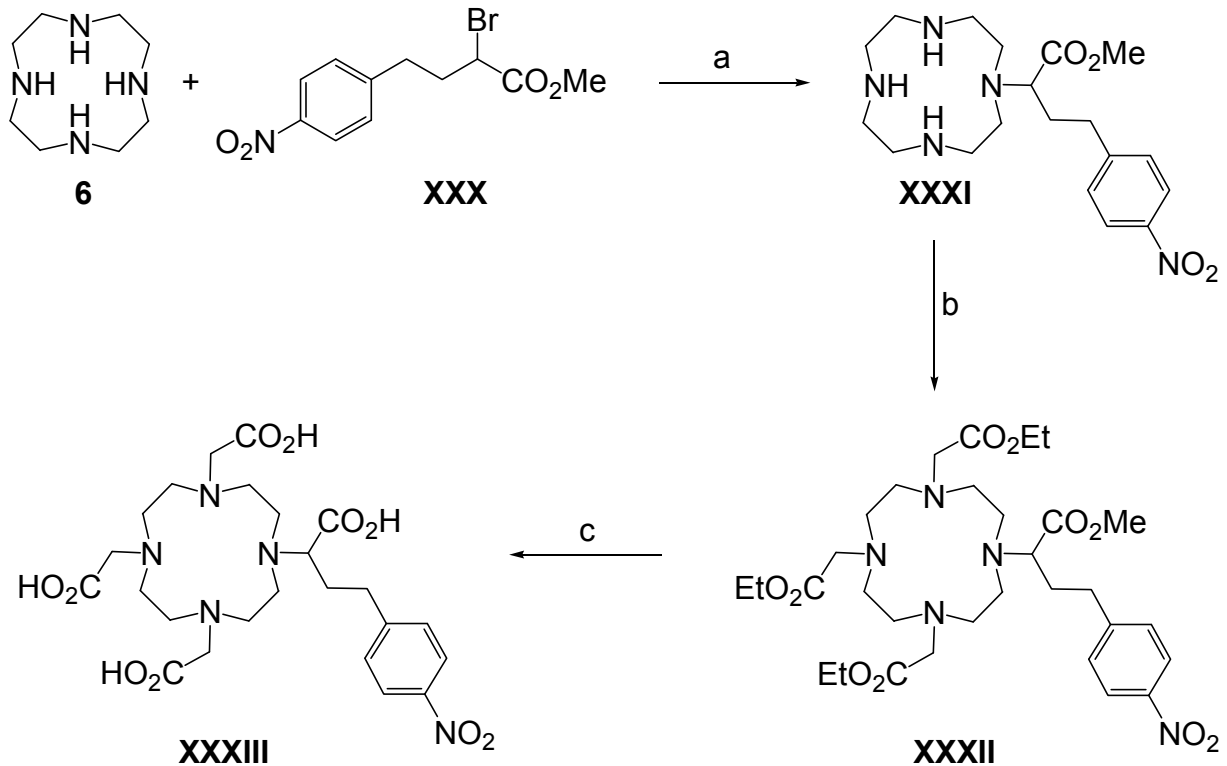
erhält so einen bimodalen Liganden, der sowohl für die MRT als auch für die optische Bildgebung verwendet werden kann (Schema 7).



**Schema 7:** Synthese von DO3A-Ethylthiourea-FITC (**XXIX**)<sup>[55]</sup>, a) FITC, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O.

Relaxivitätsstudien haben gezeigt, dass die Wasser-Austauschrate der Gd(III)-Komplexe und somit auch die Relaxivität erhöht ist, wenn die Ladung des Komplexes möglichst klein ist bzw. der Komplex keine Ladung trägt.<sup>[58]</sup> DO3A (**XIV**) und seine Derivate besitzen jeweils nur drei Acetat-Seitenketten und bilden im Vergleich zum oktaederten DOTA (**II**) somit siebenzählige Liganden. Ist ein Gd(III)-Komplex neutral, so ist zwar, wie schon erwähnt, die Wasser-Austauschrate erhöht, gleichzeitig sinkt jedoch die Stabilität der Komplexe, da das Gd(III) nur noch von einem sieben- statt eines achtzähligen Liganden koordiniert wird. Durch eine geeignete Modifikation der Seitenketten kann diesem Effekt entgegengewirkt werden.<sup>[58]</sup>

Die Ringstickstoffatome können ebenfalls mit Molekülen alkyliert werden, die unterschiedliche Gruppen in ihren Seitenketten tragen, welche dementsprechend derivatisiert und somit als bifunktionale Liganden Verwendung finden.<sup>[59]</sup> Die Arbeitsgruppe um Brechbiel beschreibt die Synthese von PA-DOTA-NO<sub>2</sub> (**XXXIII**) ausgehend von **6** (Schema 8).<sup>[57]</sup> Dabei wird im ersten Reaktionsschritt ein Ringstickstoff mit (*d,l*)-2-Brom-4-(4-nitrophenyl)butansäuremethylester alkyliert.



**Schema 8:** Synthese von PA-DOTA-NO<sub>2</sub> (XXXIII)<sup>[57]</sup>, a) CHCl<sub>3</sub>, b) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, c) konz. HCl, reflux.

Die Umsetzung von XXXI mit 3.6 äquivalenten Bromessigsäureethylester führt zum vollständig alkylierten Produkt XXXII in guter Ausbeute. Durch die anschließende Verseifung der Estergruppen kann XXXIII erhalten werden. Der sensibelste Schritt der gesamten Synthese ist hier die vollständige Umsetzung des monosubstituierten Cyclens XXXI zum vierfachsubstituierten XXXII. Die dabei entstehenden unterschiedlichen Substitutionsprodukte müssen in der darauf folgenden Aufreinigung mittels Säulenchromatographie vom Produkt abgetrennt werden. Brechbiel beschreibt die weitere Umsetzung der Nitrogruppe zur Amin- bzw. Isothiocyanatverbindung, über die weitere Moleküle, wie z.B. Fluoreszenzmarker oder Makromoleküle an das Ligandsystem gebunden werden können.<sup>[57]</sup>

### 2.2.5 Die Gadolinium(III)-Komplexe

Die Darstellung der wasserlöslichen Gd(III)-Komplexe erfolgt üblicherweise, indem der Ligand mit Gd-Salz in Wasser gerührt wird (Tabelle 1).

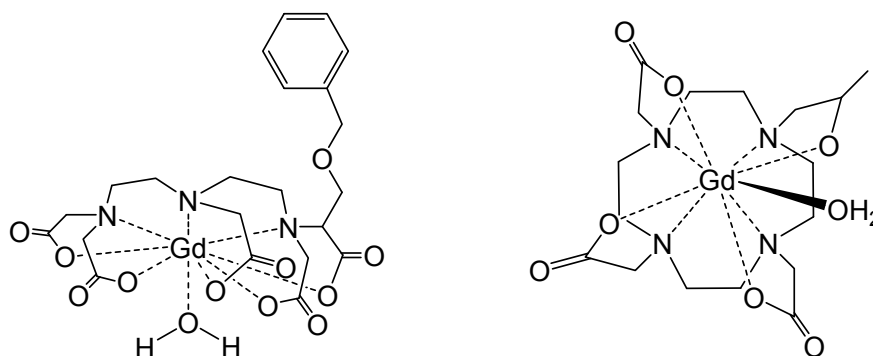
## 2. KENNTNISSTAND

Gd-Salz	Nachteil	Vorteil
Gd <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ungeeignet für labile Liganden	- relativ schnelle Reaktionskinetik - salzfreie Reaktion
Gd(OH) <sub>3</sub>	ungeeignet für labile Liganden	- relativ schnelle Reaktionskinetik - salzfreie Reaktion
GdCl <sub>3</sub>	es entstehen geringe Mengen an Salz	- Reaktion läuft bei RT ab - schnelle Reaktionskinetik
Gd(NTA)/ Gd(EDDA)	- langsame Reaktionskinetik - nur geeignet für Liganden, die an Proteine gebunden sind	- Reaktion läuft bei RT ab - verhindert das Anbinden des Metallions an Proteine

**Tabelle 1:** Auflistung der verwendeten Gd-Salze zur Darstellung der Gd-Ligand-Komplexe.<sup>[60]</sup>

Meistens wird GdCl<sub>3</sub> als Gd-Salz verwendet, allerdings muss eine anschließende Entsalzung zur Entfernung der entstandenen Salze durchgeführt werden.<sup>[21]</sup>

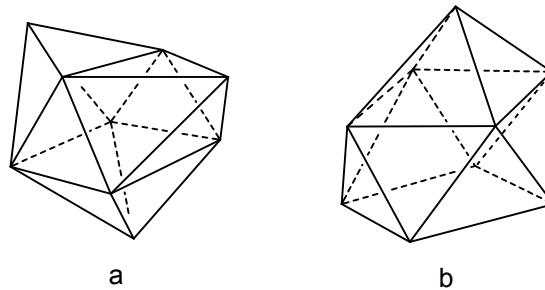
Gd(III) ist nach dem HSAB-Prinzip ein hartes Metallion und wird demzufolge vor allem von harten Donorliganden, wie z.B. Carboxylate, koordiniert. Gleichzeitig tendiert es weniger dazu Komplexe mit weichen Liganden, wie z.B. Aminen, zu bilden.<sup>[36]</sup> Interessanter Weise bildet jedoch Gd(III) mit Polyaminopolycarboxyl-Verbindungen sehr stabile Komplexe. Die Stabilität dieser Komplexe ist eng mit den Chelateigenschaften der Liganden verbunden. Harte Kationen, die eine hohe Koordinationszahl besitzen, bevorzugen fünfgliedrige Chelatrings, wie sie von den Polyaminopolycarboxyl-Verbindungen gebildet werden (Abbildung 14). In den stabilsten Vertretern dieser Chelatrings betragen die Bindungslängen und -winkel zwischen dem Gd(III)-Zentrum und den Donoratomen im Schnitt 2.5 Å bzw. 70°.<sup>[36]</sup>



**Abbildung 14:** [Gd(BOPTA)H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> und [Gd(HP-DO3A)H<sub>2</sub>O].

Aufgrund ihrer Größe bevorzugen die Lanthanide höhere Koordinationszahlen (KZ).

Deshalb weisen alle in der MRT-Diagnostik verwendeten, auf Gd(III) basierenden Komplexe die Koordinationszahl neun auf. Der Chelatligand nimmt sieben oder acht Koordinationsstellen ein, die übrigen ein bzw. zwei freien Koordinationsstellen werden von Wassermolekülen besetzt. Für Komplexe mit KZ = 9 gibt es zwei ideale Geometrien: das dreifach überkappte, trigonale Prisma und das einfach überkappte, quadratische Antiprisma (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Mögliche Geometrie der Komplexe mit KZ = 9, a) dreifach überkapptes trigonales Prisma, b) einfach überkapptes quadratisches Antiprisma.

Guggenberger und Muetterties sagen voraus, dass bei Abwesenheit von Chelatringen im Komplex die bevorzugte Geometrie eines  $ML_9$ -Komplexes das dreifachüberkappte trigonale Prisma ist.<sup>[61]</sup> Da die hier besprochenen Gd(III)-Komplexe jedoch Chelatringe enthalten, werden sie oft als verzerrtes dreifachüberkapptes trigonales Prisma bzw. als verzerrtes einfachüberkapptes quadratisches Antiprisma beschrieben.<sup>[27]</sup>

In den Gd(III)-Komplexen der acyclischen DTPA-Derivate wird das Metallion von drei Stickstoffatomen und je einem Sauerstoffatom der Carboxylat-Gruppen koordiniert (Abbildung 14). Im Vergleich hierzu wird das Gd(III)-Ion in den Komplexen mit cyclischen Liganden von vier Stickstoffatomen und je nach Substituenten von vier Carboxylat-Sauerstoffen (DOTA-Derivate), vier Sauerstoffatomen der Phosphonatgruppen (DOTP-Derivate) oder drei Sauerstoffatomen der Carboxylat- und einem Sauerstoffatom der Hydroxyalkylgruppe (DO3A-Derivate) komplexiert (Abbildung 14).<sup>[27]</sup>

### 2.3 $^{19}\text{F}$ in der MR-Bildgebung<sup>[62]</sup>

#### 2.3.1 Eigenschaften der $^{19}\text{F}$ -MRT

Neben der klassischen Protonen-MR-Bildgebung, wächst in der medizinischen Forschung das Interesse an der MR-Bildgebung mit X-Kernen (z.B.  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ). Als besonders Erfolg versprechend hat sich hierbei der  $^{19}\text{F}$ -Kern herausgestellt.<sup>[63]</sup>

Bereits in den 70er Jahren, kurz nach Einführung des  $^1\text{H}$ -Imaging, wurden erste Versuche zur  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung unternommen.<sup>[64]</sup>

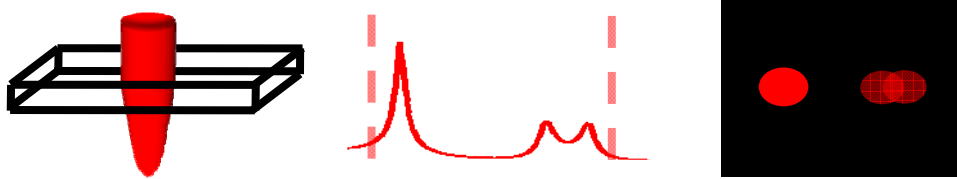
Der  $^{19}\text{F}$ -Kern ist das einzig natürlich vorkommende Fluorisotop und besitzt wie das Proton einen Kernspin von  $\frac{1}{2}$  und ist somit für die NMR-Spektroskopie bzw. für die MR-Bildgebung geeignet. Seine Empfindlichkeit von 83% bezogen auf den  $^1\text{H}$ -Kern ermöglicht dabei ein relativ starkes Signal.<sup>[64, 65]</sup>

Da das gyromagnetische Verhältnis ( $\gamma$ ) von  $^{19}\text{F}$  mit 40.05 MHz/T nur um 6% geringer ist als das der Protonen, weicht die  $^{19}\text{F}$ -Frequenz bei einer klinischen Feldstärke von 1.5 T nur um 3.8 MHz von der Protonenfrequenz ab. Dies bedeutet, dass bei niedrigen Feldstärken die vorhandene  $^1\text{H}$ -Hardware auch für die  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung verwendet werden kann.<sup>[62, 63]</sup>

Neben dieser Tatsache ist vor allem das geringe Hintergrundsignal bei der *in-vivo*- $^{19}\text{F}$ -Bildgebung als der größte Vorteil der  $^{19}\text{F}$ -MRT zu nennen<sup>[62, 63]</sup>. Da im Körper nur geringe Fluormengen in Zähnen und Knochen vorhanden sind und diese als Festkörper extrem kurze  $T_2$ -Zeiten besitzen, kann das körpereigene Fluor mit den Standardbildgebungssequenzen nicht dargestellt werden.<sup>[62, 63, 66]</sup> Dadurch lassen sich verabreichte Fluorsubstanzen eindeutig und ohne störende Hintergrundsignale im Körper detektieren.<sup>[34]</sup>

Mit einem Bereich von über 300 ppm ist die chemische Verschiebung des  $^{19}\text{F}$ -Kernes wesentlich größer als die des Protons mit einem Verschiebungsbereich von ca. 15 ppm.<sup>[62, 67, 68]</sup> Diese Eigenschaft erweist sich als nützlich, da es damit nicht nur hochauflösenden NMR-Geräten sondern auch medizinischen MR-Scannern gelingt die Resonanzlinien verschiedener Fluormarker leichter zu trennen. Bei der Verwendung von multiresonanten Fluorsubstanzen, also Verbindungen, die chemisch und magnetisch unterschiedliche Fluorgruppen tragen, tritt bei der Bildgebung das Problem auf, dass es zu Bildartefakten, sog. Chemical Shift Artefakten, in der Frequenzkodierrichtung kommt. Je nach Anzahl, Größe und

Abstand der Resonanzlinien entstehen dabei mehrere Bilder neben- bzw. übereinander (Abbildung 16).<sup>[62]</sup>



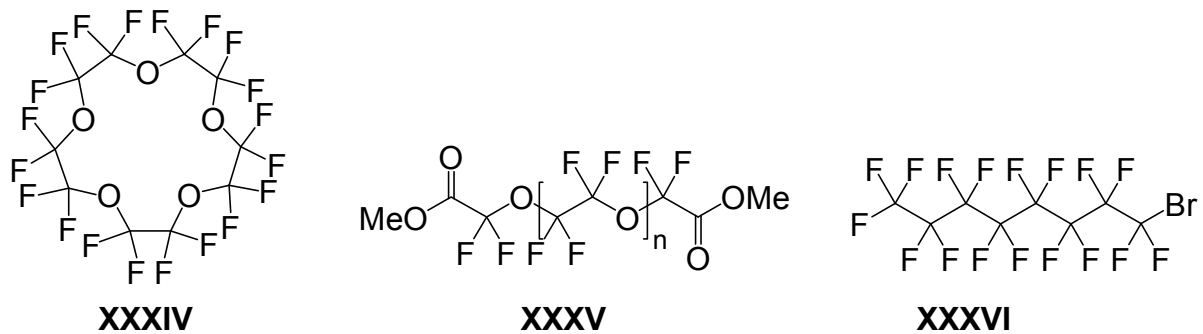
**Abbildung 16:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Skizze einer Probe und das dazugehörige Bild mit Chemical Shift Artefakten in der Frequenzkodierrichtung.<sup>[62]</sup>

Um diese Bildartefakte zu vermeiden, wird das so genannte **Chemical Shift Imaging (CSI)** verwendet. Dabei handelt es sich um eine orts aufgelöste Spektroskopiemethode. Weil es sich bei dieser Sequenzart um eine rein phasenkodierte MR-Methode handelt, ist sie sehr zeitaufwendig. Zudem ist diese Bildgebungsmethode sehr datenintensiv, da für jedes Voxel gleichzeitig räumliche und spektrale Daten erhalten werden.<sup>[62]</sup>

Ein weiteres Problem bei der *in-vivo*- $^{19}\text{F}$ -MR-Bildgebung stellt die Fluorkonzentration vor Ort dar. Um überhaupt ein  $^{19}\text{F}$ -Signal zu erhalten, benötigt man  $10^{16}$   $^{19}\text{F}$ -Spins pro Voxel ( $1\text{mm}^3$ ), was einer relativ hohen Spindichte und somit auch einer relativ hohen  $^{19}\text{F}$ -Konzentration entspricht.

### 2.3.2 Verwendete Fluorsubstanzen in der $^{19}\text{F}$ -MRT

In der medizinischen Forschung wurden bisher hauptsächlich Perfluor-Kohlenstoff-Verbindungen sog. PFC's eingesetzt. Dabei handelt es sich um organische Verbindungen, bei denen einige bis alle Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind (Abbildung 17). Durch den hohen Fluorierungsgrad sind diese Verbindungen sowohl stark hydro- also auch lipophob, was zur Folge hat, dass sie weder in polaren noch in unpolaren Lösungsmitteln löslich sind. Dies bedeutet, dass eine Darreichung in Reinform bzw. als wässrige Lösung unmöglich ist,<sup>[63, 69]</sup> weshalb die PFC's für die *in-vivo*-Anwendung als Emulsion verabreicht werden müssen.



**Abbildung 17:** Häufig verwendete PFC's: Perfluoro-15-krone-5-ether (**XXXIV**, als Emulsion VS580H, Celsense Inc., PA, USA), Perfluoropolyethylenoxid (**XXXV**, als Emulsion VS1000H, Celsense Inc., PA, USA), Perfluorooctylbromid (PFOB, (**XXXVI**)).

Durch die gute Bioverträglichkeit der PFC's in emulgierter Form und wegen ihrer biochemischen Inertheit sind diese Verbindung zur Anwendung als  $^{19}F$ -Marker besonders geeignet.<sup>[70, 71, 72]</sup> Als Nachteil der PFC's muss allerdings die relativ hohe Verweildauer im Körper genannt werden. Die Ausscheidung der fluorierten Verbindungen erfolgt durch langsames Abatmen über die Lunge.<sup>[73, 74]</sup>

Die Herstellung von stabilen PFC-Emulsionen ist recht komplex, weil unterschiedlichste oberflächenaktive Substanzen verwendet und Microfluidizer bzw. High-Pressure-Homogenizer und Partikelgrößenmessgeräte zur Verfügung stehen müssen.<sup>[75]</sup> In der Literatur werden unterschiedliche Methoden für die Darstellung von stabilen Fluoremulsionen beschrieben.<sup>[62, 76]</sup>

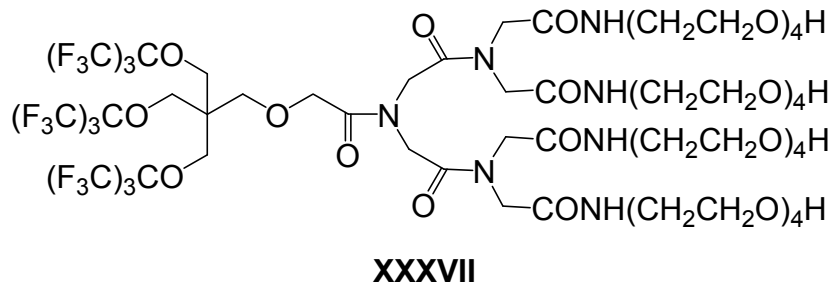
Das gängigste Verfahren ist die Herstellung mittels Mikrofluidisierung.<sup>[62, 77]</sup> Der Vorteil dieser Darstellungsmethode im Vergleich zum ebenfalls gängigen Herstellungsverfahren mittels Ultraschall<sup>[78, 79]</sup> ist die zu erreichende Tröpfchengröße. Je kleiner die Fetttröpfchen der Emulsion sind, desto besser werden diese von Zellen aufgenommen.

Als Emulgator wird meist Lecithin verwendet, das mit dem jeweiligen PFC vermischt und dann in eine physiologische Pufferlösung eingebracht wird.<sup>[77, 80]</sup> Als zusätzlicher Stabilisator kann Cholesterin verwendet werden.<sup>[62, 81]</sup> Auch der Zusatz von Glycerin oder Sojaöl wird beschrieben.<sup>[76]</sup>

Obwohl PFC's als biologisch verträglich gelten, werden häufig monatelange Einlagerungen der Emulsion in Organen, wie z.B. Leber, Lunge oder Milz beobachtet.<sup>[75, 82]</sup> Zudem sind die Lipidtröpfchen auf Dauer nicht stabil, so dass es innerhalb des Körpers zur Zersetzung der Emulsion und damit zur Freisetzung der Fluorsubstanz kommt.<sup>[75]</sup>



Die Arbeitsgruppe um Yu beschreibt die Synthese eines  $^{19}\text{F}$ -Markers, der wasserlöslich und singleresonant ist und mittels Derivatisierung an Antikörper, Makromoleküle usw. gekoppelt werden kann (Abbildung 18).<sup>[75]</sup>



**Abbildung 18:** Strukturformel von  $^{19}\text{FIT}$  (**XXXVII**).<sup>[75]</sup>

$^{19}\text{FIT}$  (**XXXVII**) besitzt 27 äquivalente Fluoratome und kürzere T1-Zeiten als **XXXIV**. Durch seine gute Wasserlöslichkeit kann **XXXVII** direkt als Lösung appliziert und auf eine Emulgierung verzichtet werden.

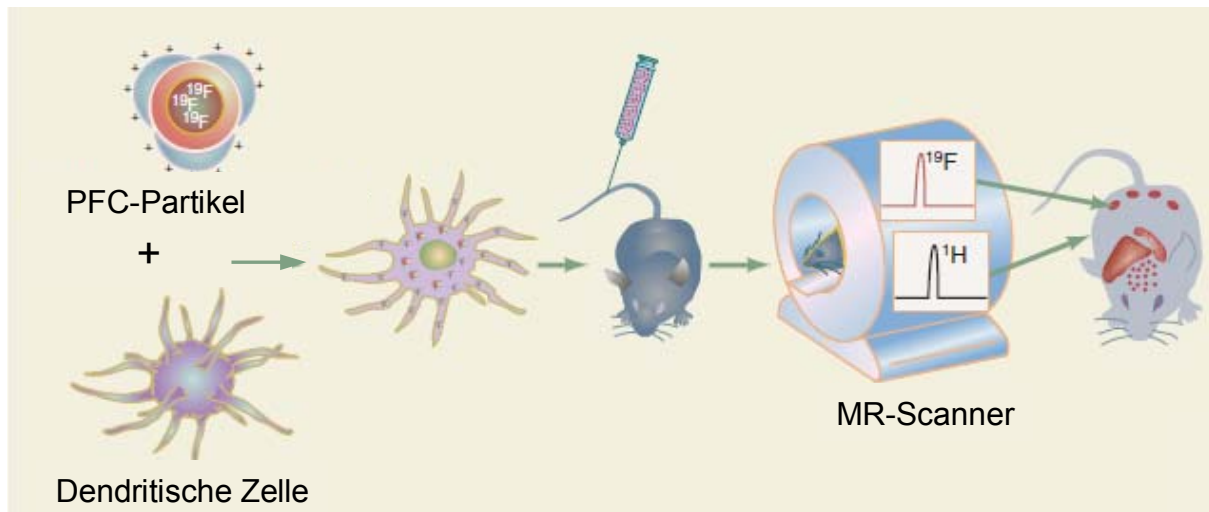
Der Einsatz weiterer fluorierter Substanzen wird in einem großen Übersichtsartikel von Mason et al.<sup>[63]</sup> beschrieben.

### 2.3.3 $^{19}\text{F}$ -MRT-Cell-Tracking

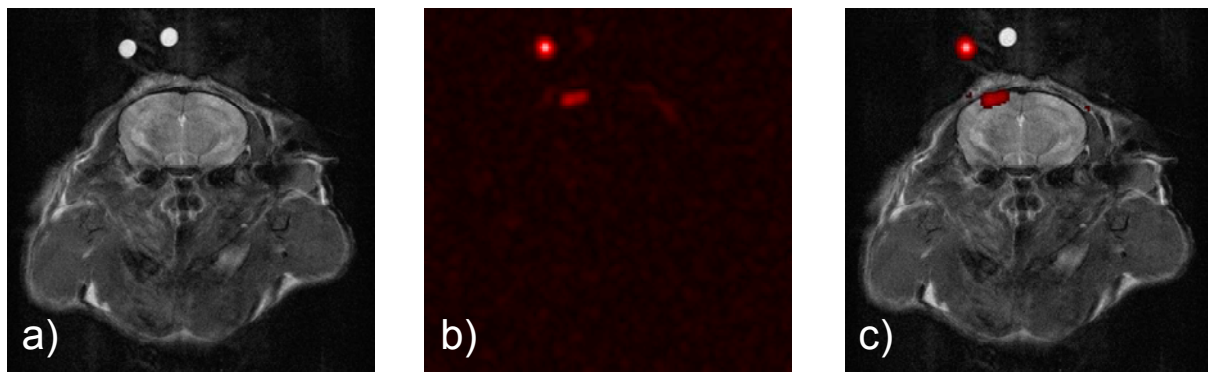
Der großer Vorteil der  $^{19}\text{F}$ -MRT besteht darin, dass Zellen, die mit einer fluorierten Substanz gelabelt, also markiert, worden sind, ohne größere Probleme im Körper detektiert werden können, da kein störendes  $^{19}\text{F}$ -Hintergrundsignal vorhanden ist.<sup>[64, 73, 83]</sup> Schon seit einigen Jahren wird diese Methode für Zell- bzw. Molekulare Bildgebung praktiziert. Die Arbeitsgruppe um Haase wendete 1997 eine Emulsion aus **XXXIV** zur Bildgebung von Magrophagen an.<sup>[84]</sup> Wickline et al. beschrieben 2004 die Anwendung von perfluorierten Nanopartikeln für die Molekulare Bildgebung.<sup>[74]</sup> Ein Jahr später wurden erstmals dendritische Zellen *ex-vivo* mit Perfluoropolyether markiert und Mäusen appliziert.<sup>[73, 83]</sup>

Durch das Markieren der Zellen ist es möglich ihren Aufenthaltsort innerhalb des Körpers genau zu bestimmen (Cell tracking, Abbildung 19). Dies geschieht, indem ein sog. Overlay-Bild angefertigt wird (Abbildung 20). Dabei werden die  $^{19}\text{F}$ -MR-Bilder über die im selben Experiment aufgenommenen  $^1\text{H}$ -MR-Bilder gelegt, welche die anatomischen Informationen enthalten. So können die markierten Zellen exakt lokalisiert werden.

## 2. KENNTNISSTAND

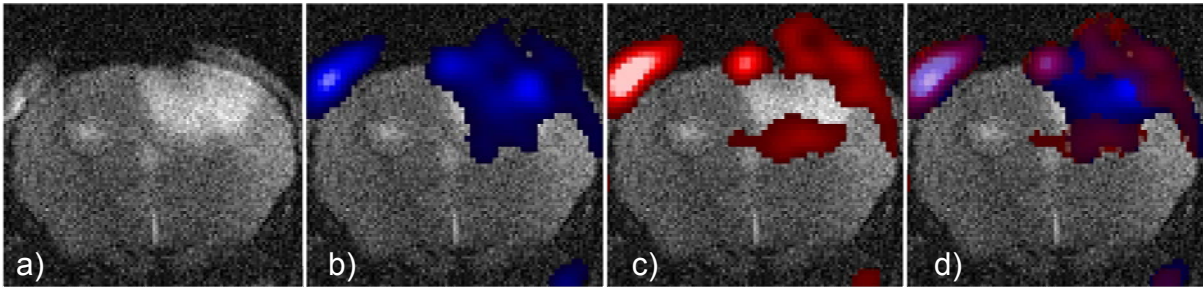


**Abbildung 19:** Cell tracking von dendritischen Zellen mit fluoridierten Nanopartikeln (Quelle: Lit.<sup>[73]</sup> mit Genehmigung der Nature Publishing Group).



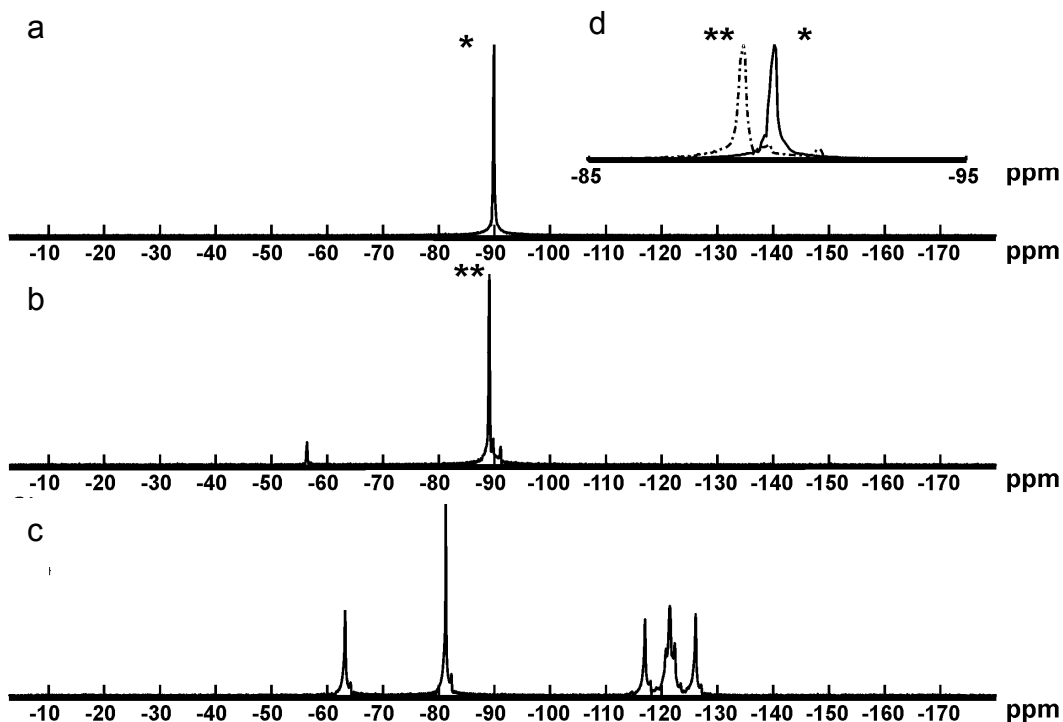
**Abbildung 20:** a)  $^1\text{H}$ -Aufnahme eines Mäusehirns mit Läsion, b) dazugehörige  $^{19}\text{F}$ -Aufnahme, c)  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Overlay (Quelle: Lit<sup>[85]</sup> mit Genehmigung des Autors ).

Ein Nachteil bei  $^{19}\text{F}$ -MRT Cell-Tacking Studien mit *ex-vivo* gelabelten Zellen ist die relativ lange Zeit von ca. 3 Stunden, die vom Spritzen der Zellen bis zur erstmöglichen Signal-Erfassung vergeht.<sup>[80, 83]</sup> Flügel et al. umgingen dieses Problem, indem die Fluoremulsion dem Tier direkt appliziert wurde.<sup>[80]</sup> Diese wurde von zirkulierenden Monocyten/Makrophagen direkt in der Blutbahn aufgenommen. Bereits 20 Minuten nach Injektion konnte die Einwanderung dieser nun markierten Zellen in eine lokale Entzündung, hervorgerufen durch eine zuvor herbeigeführte cardiale Ischämie, mittels  $^{19}\text{F}$ -MRT beobachtet werden.<sup>[80]</sup>



**Abbildung 21:** a)  $^1\text{H}$ -Aufnahme eines Mäusehirns mit Läsion am 3. postoperativen Tag, b-d)  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Overlays der unterschiedlichen FluoremulSIONen, b)d) PFOB, c)d) VS580H. Applikation der PFOB-Emulsion erfolgte direkt nach dem Setzen des cerebralen Infarktes, VS580H wurde zwei Stunden nach der OP appliziert. (Quelle: Lit.<sup>[85]</sup> mit Genehmigung des Autors).

Bei der Verwendung zweier PFC's kann die Einblutung in eine Läsion zu unterschiedlichen Zeitpunkten mittels eines einzigen  $^{19}\text{F}$ -MR-Experiments beobachtet werden, wenn die Applikation der Emulsionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgt (Abbildung 21).<sup>[85, 86]</sup> Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass die chemischen Verschiebungen der einzelnen PFC's im  $^{19}\text{F}$ -Spektrum weit genug voneinander entfernt sind, so dass die einzelnen Linien getrennt voneinander aufgelöst werden können.



**Abbildung 22:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren von a) VS580H (XXXIV), b) VS1000H (XXXV), c) PFOB (XXXVI), d) Überlagerung der  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren von a) und b). (Quelle: Lit.<sup>[86]</sup> mit Genehmigung des Autors)

## 2. KENNTNISSTAND

---

Die bisher verwendeten Emulsionen von Celsense, VH580H und VS1000H, sind zwar single resonant, unterscheiden sich bei 7.05 T in ihrer chemischen Verschiebung aber nur um ca. 0.8 ppm (Abbildung 22a), b, d)), was eine getrennte Auflösung der einzelnen Linien sehr erschwert.<sup>[85]</sup>

Werden **XXXVI** und **XXXIV** bzw. **XXXV** zusammen eingesetzt, so unterscheiden sich die verwendeten Substanzen zwar um ca. 10 ppm in ihrer chemischen Verschiebung, es kommt aber durch die Multiresonanz von **XXXVI** zu Signalverlust, da nur der größte Peak zum Signal beiträgt (Abbildung 22c)).<sup>[86]</sup>

Ideal für die sog. <sup>19</sup>F-MR-Multicolor Bildgebung wäre also eine Substanz, die möglichst viele äquivalente Fluoratome besitzt, somit singleresonant wäre, und deren chemische Verschiebung sich um ca. 10-20 ppm von der der Celsense-Emulsionen VS580H und VS1000H unterscheidet.

### 2.3.4 Verkürzung der <sup>19</sup>F-Relaxationszeiten mit Gadolinium

Die Relaxationszeiten der meisten wasserlöslichen fluorhaltigen Substanzen sind verhältnismäßig lang. Für die meisten Pulssequenzen gilt, dass, will man ausreichende Signalstärke erhalten, die Dauer eines Scans bei langen Relaxationszeiten entsprechend lange ist.<sup>[65]</sup> Dies beruht auf der Tatsache, dass die Repititionszeit TR so gewählt werden muss, dass genügend Fluor-Spins relaxiert sind, bevor der nächste Puls eingestrahlt werden kann. Daraus resultiert eine verhältnismäßig lange Messzeit pro Probe.

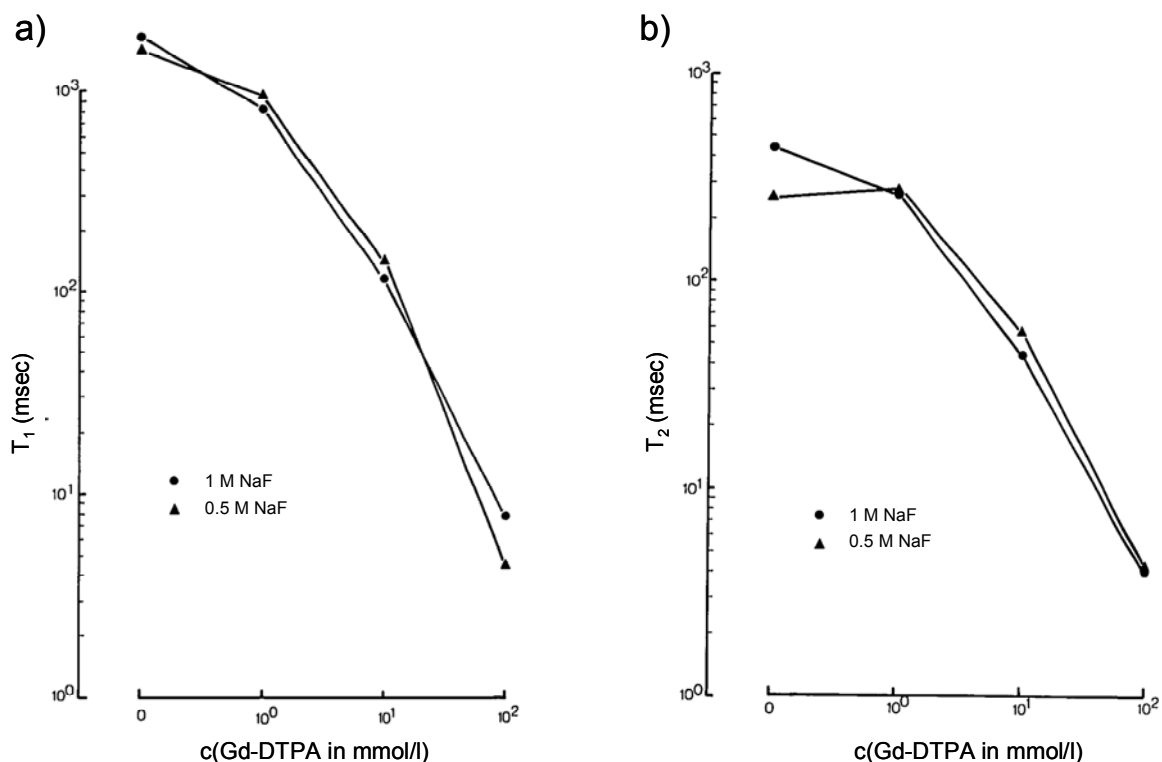
<b>T<sub>1</sub></b>	<b>T<sub>2</sub></b>
~1-2 s	~600 ms

**Tabelle 2:** <sup>19</sup>F- T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>-Werte von **XXXIV** bei 7.05 T (300 MHz)

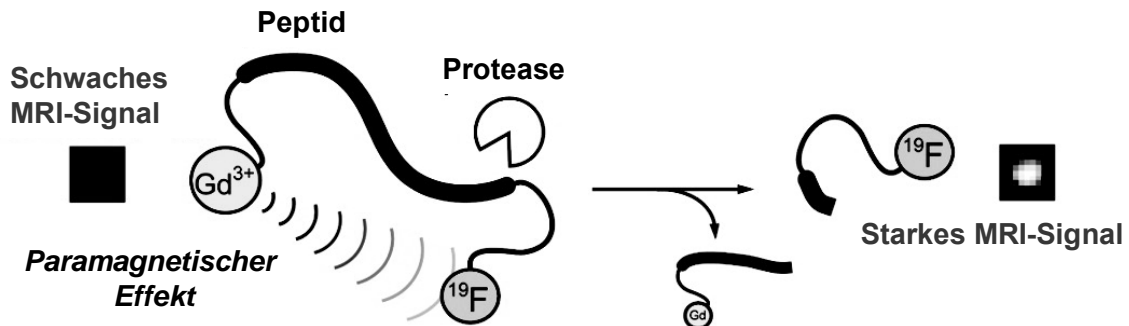
Da Gd(III)-haltige Kontrastmittel, wie z.B. Gd-DTPA, die T<sub>1</sub>-Zeiten der Protonen verkürzen, wurde untersucht, ob dieser Effekt ebenfalls beim <sup>19</sup>F-Kern auftritt, ohne dabei ein schlechteres SNR (signal to noise ratio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis) in Kauf nehmen zu müssen.<sup>[87]</sup> Eine Verkürzung der Relaxationszeiten ermöglicht mehr Scans innerhalb der gleichen Zeit. Dies geschieht ohne Signalverlust und bedeutet somit einen Sensitivitätsgewinn.

Sowohl Price et al. [88] als auch Ratner et al. [87] konnten zeigen, dass die  $T_1$ - und die  $T_2$ -Zeiten von Fluor durch Zugabe von Gd-DTPA, abhängig von der Konzentration des Komplexes, stark verkürzt werden (Abbildung 23). Allerdings wird auch das Phänomen beschrieben, dass bei einer zu hohen Gd-Konzentration die  $T_2$ -Zeiten kleiner als die Echozeit  $TE$  werden, so dass aufgrund des sehr schlechten SNR kein MR-Bild mehr erhalten werden kann. [87]

Der gleiche Effekt tritt auch auf, wenn sich die Fluoratome räumlich zu sehr dem paramagnetischen Zentrum annähern. Dies nutzt man bei so genannten „aktiven MR-Markern“. Sie durchlaufen eine chemische Modifikation und verändern damit ihre MR-Eigenschaften. Kikuchi et al. untersuchten mit Hilfe der  $^{19}\text{F}$ -MRT die Aktivität einer Protease, indem sie ein, an ein Kontrastmittel gebundenes Peptid mit einer Fluorgruppe versahen. Da sich die Fluorgruppe zu nah am Gd-Zentrum befand, konnte nur ein geringes MR-Signal detektiert werden. Bei Abspaltung der Fluorgruppe mittels der Protease konnte ein stärkeres MR-Signal gemessen werden, was mit der vergrößerten räumlichen Distanz des Fluors zum paramagnetischen Zentrum einhergeht (Abbildung 24). [12]



**Abbildung 23:**  $^{19}\text{F}$ -Relaxationszeiten von NaF in Anwesenheit von Gd-DTPA, a)  $T_1$ -Relaxation, b)  $T_2$ -Relaxation (Quelle: Lit<sup>[87]</sup> mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health).



**Abbildung 24:** Schematische Darstellung zur Funktionsweise der Proteasenaktivitäts-Untersuchung mit Hilfe von  $^{19}\text{F}$ -MRT. (Quelle: Lit<sup>[12]</sup> mit Genehmigung der American Chemical Society).

Setzt man einer PFC-Emulsion eine Lösung aus Gd-Komplexe zu, so kann keine merkliche Veränderung der Relaxationszeiten beobachtet werden.<sup>[89, 90]</sup> Um eine effektive Verkürzung der  $^{19}\text{F}$ -Relaxationszeiten zu erreichen, muss das paramagnetische Metallzentrum in der Nähe des PFCs lokalisiert sein, sich also möglichst in der Nähe des Lipidkerns befinden. Eine starke Verkürzung der  $T_1$ -Zeiten kann daher nur dann erzielt werden, wenn die Hülle der Lipidtröpfchen mit Gd-Komplexen gecoatet wird. Bei einer Feldstärke von 1.5 T wird damit eine bemerkenswerte Signalverstärkung um bis zu 125% erreicht.<sup>[89]</sup>

Durch die Kombination von  $^{19}\text{F}$ -Markern mit Gd-Kontrastmitteln entstehen bimodale  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Kontrastmittel. Bei günstiger Wahl der Parameter erhöhen sich die Protonen-Relaxivitäten und führen darüber hinaus zu einer Verkürzung der  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten des Fluors.

Vor allem bei den Gd-Komplexen, mit (möglichst äquivalenten) Fluorgruppen, ist die Möglichkeit gegeben, dass diese Verbindungen wasserlöslich sind, womit die Herstellung einer Emulsion überflüssig wird.

Beim Design neuer bimodaler  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Kontrastmittel muss allerdings darauf geachtet werden, dass der Abstand der Fluorkerne zum paramagnetischen Metallion richtig gewählt wird. Ist der Fluorkern zu weit entfernt, kommt es zu keiner Verkürzung der Relaxationszeiten und somit auch nicht zu einem Signalgewinn. Befindet sich der Fluorkern zu nah am paramagnetischen Zentrum, dann sind die Relaxationszeiten wiederum so stark verkürzt, dass kein Signal mehr detektiert werden kann.

### 3. AUFGABENSTELLUNG

Ziel dieser Dissertation war zunächst aufbauend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit sowohl cyclische, DOTA-verwandte also auch offenkettige, auf DTPA bzw. BOPTA-basierende Ligandsysteme zu entwickeln, die eine Linkerfunktion in Form einer Aminogruppe besitzen sollten. Diese sollte anschließend in eine Isothiocyanatfunktion überführt und somit an Makromoleküle wie z.B. PAMAM-Dendrimere gebunden werden.

Da die Relaxationszeiten des  $^{19}\text{F}$ -Kerns in der Nähe eines paramagnetischen Zentrums stark verkürzt werden und damit eine kürzere Repetitionszeit resultiert, sollten außerdem die synthetisierten Ligandsysteme mittels einer Peptidbindung an Fluorlinker gebunden werden, die möglichst singleresonante Fluorreste aufweisen sollten, um Shift Artefakte zu vermeiden.

Durch die Umsetzung der Ligand-Fluorlinker-Systeme mit paramagnetischem  $\text{Gd}^{3+}$  sollten wasserlösliche bimodale  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MR-Kontrastmittel erhalten werden, die sowohl durch einen verbesserten Kontrast als auch durch die Markereigenschaften der  $^{19}\text{F}$ -Gruppen Verwendung in der *in-vivo*-Anwendung finden. Vor deren Einsatz an Zellen und am Tier sollten allerdings die Relaxivitäten sowohl der Protonen als auch der Fluorgruppen in der Arbeitsgruppe von Prof. Jakob (Experimentelle Physik V, Julius-Maximilians-Universität Würzburg) untersucht werden.

Ein weiterer Bestandteil dieser Arbeit ist die Synthese eines  $^{19}\text{F}$ -Markers für die Multi Color Bildgebung. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass der entwickelte Marker möglichst viele äquivalente und somit singleresonante Fluorgruppen enthält. Da diese Art von Fluorverbindungen nur schwer bzw. nicht wasserlöslich sind, sollte des Weiteren ein Verfahren zur Emulgierung dieses Markers entwickelt werden, so dass er für die *in-vivo*-Anwendung zum Einsatz kommen kann.

### 3. AUFGABENSTELLUNG

---

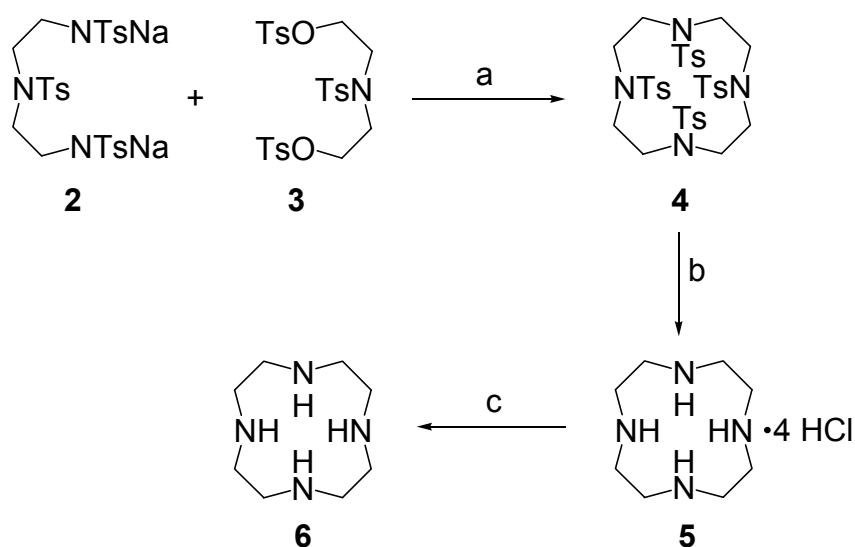


## 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

### 4.1 Darstellung der cyclischen Ligandsysteme

#### 4.1.1 Darstellung von Cyclen

Die Darstellung von Cyclen (**6**) erfolgt nach der Synthese von Richard und Atkins (Schema 9).<sup>[39, 91]</sup> Dabei wird das deprotonierte Tosylamin (**2**) mit dem Tosylat (**3**) in DMF bei 120 °C umgesetzt.<sup>[92]</sup>



**Schema 9:** Synthese von Cyclen (**6**), a) DMF, 120 °C, b) konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100 °C, c) Base.

Die Abspaltung der Tosylgruppen erfolgt analog der Literatur in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit anschließender Aufarbeitung mit 6 N HCl.<sup>[92]</sup> Da die CH<sub>2</sub>-Protonen sowohl chemisch als auch magnetisch äquivalent sind, ergeben sie im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei einer Verschiebung von 3.27 ppm als einziges Signal ein Singulett. Die Umsetzung von **4** zu **5** erfolgt quantitativ.

Die Reaktion des Tetrahydrochlorids **5** mit Base führt in den meisten Fällen nicht bzw. nur in schlechten Ausbeuten zu **6** (Tabelle 3). Wie schon in der Diplomarbeit beschrieben, führt die Verwendung von TEA mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Extraktionsmittel nur zu Zersetzungsprodukten. Der Einsatz von 2 N NaOH als Base mit anschließender Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bzw. CHCl<sub>3</sub> führt zwar zu **6**, die Ausbeuten mit jeweils nur 14% entsprechen aber nur 50% der Literaturausbeute.<sup>[39]</sup> Beim Versuch **5** mit Hilfe eines stark basischen Anionentauschers in **6** zu überführen, konnte nur das Edukt isoliert werden.

## 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

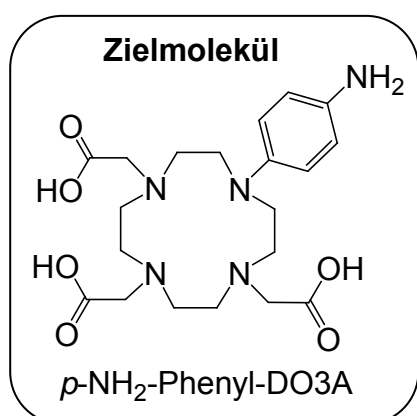
**Tabelle 3:** Übersicht über die zur Deprotonierung verwendeten Basen und Extraktionsmittel.

Base	Extraktionsmittel	Ausbeute
TEA <sup>[39]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Zersetzung
2 N NaOH <sup>[39]</sup>	CHCl <sub>3</sub>	14%
2 N NaOH <sup>[39]</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	14%
Anionentauscher (OH <sup>-</sup> Form)	H <sub>2</sub> O	es wurde <b>5</b> isoliert
NEt <sub>4</sub> OH	CH <sub>3</sub> Cl	63%
50%ige NaOH	THF	99%

Wird NEt<sub>4</sub>OH als Base verwendet, kann **6** durch Extraktion mit CHCl<sub>3</sub> mit einer Ausbeute von 63% erhalten werden. Die Ausbeute lässt sich auf 99% steigern, wenn **5** in 50%iger NaOH-Lösung suspendiert und mit THF als Extraktionsmittel mit Hilfe eines Perforators für 84 h dauerextrahiert wird. Dabei geht das freie Cyclen langsam in die THF-Phase über, die im Anschluss nur noch abdestilliert werden muss. Das so erhaltene Produkt **6** kann ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt werden. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zeigen ein breites Singulett bei einer Verschiebung von 2.64 ppm.

### 4.1.2 Versuche zur Alkylierung am endocyclischen Stickstoffatom

Bei der Darstellung von *p*-NH<sub>2</sub>-Phenyl-DO3A wurde der Versuch unternommen, den

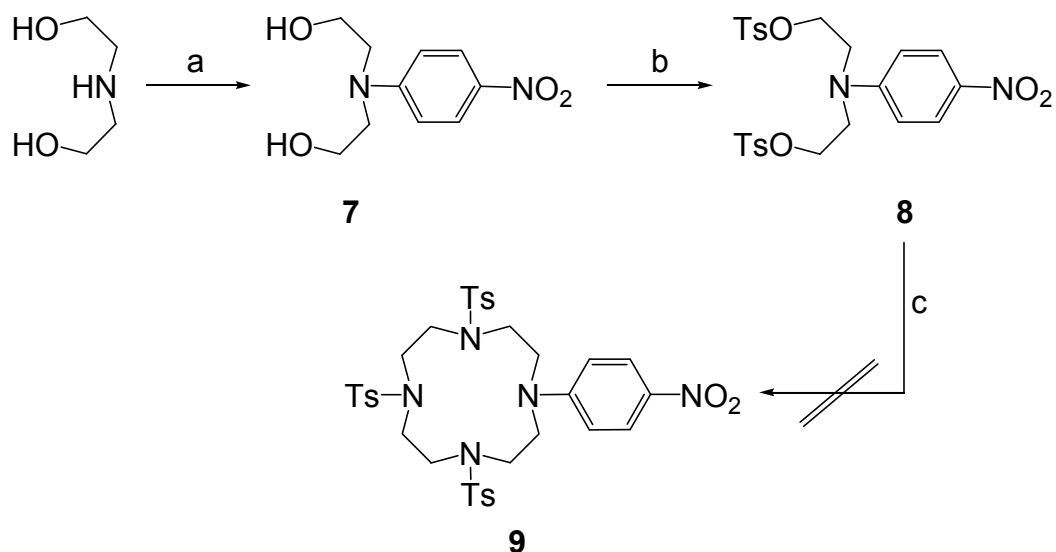


in *para*-Position substituierten Phenylring direkt beim Aufbau des Ringsystems einzuführen (Schema 10). Dazu wurde **7** nach der Literatur<sup>[6793]</sup> aus Diethanolamin und 1-Fluor-4-Nitrobenzol in DMSO bei 140° gerührt. Das Produkt **7** konnte nach Abdestillieren des Lösungsmittels und nach Extraktion mit Wasser und EtOAc mit einer Ausbeute von 61% als orangegelber Feststoff erhalten werden. Die <sup>1</sup>H-NMR-

spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.

Die Umsetzung des *N*-substituierten Diethanolamins **7** zum Tosylat **8** erfolgte nach der Versuchsvorschrift zur Darstellung von **3**<sup>[39]</sup>. Dabei wurde **7** mit TEA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und das in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöste Tosylchlorid bei 0 °C zugetropft. Nach der Aufarbeitung und der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte **8** mit einer

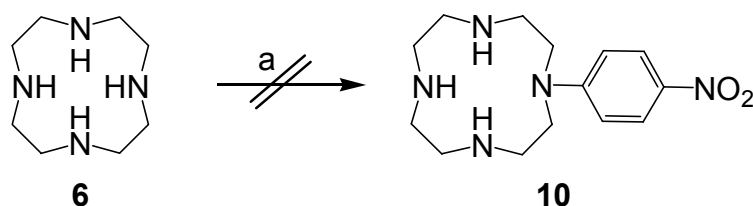
Ausbeute von 84% als brauner Feststoff erhalten werden. Die NMR-spektroskopischen Daten liegen im zu erwartenden Bereich.



**Schema 10:** Versuch zur Darstellung von **9**, a) 1-Fluor-4-nitrobenzol, DMSO, 140 °C, b) TsCl, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c) **2**, DMF, 120 °C.

Die Reaktion von **8** mit dem deprotonierten Tosylamin **2** führte unter den gleichen Bedingungen, wie denen zur Darstellung von **4**, nicht zum tosylierten, einfachsubstituierten Cyclen **9**. Stattdessen konnte selbst nach säulenchromatographischer Aufreinigung in den NMR-spektroskopischen Untersuchungen nur ein nicht zu identifizierendes Stoffgemisch detektiert werden. Sowohl Garrity<sup>[94]</sup> als auch McMurry<sup>[53]</sup> beschreiben das Problem, dass eine Cyclisierung nicht, bzw. nur unter sehr großen Ausbeuteverlusten und unter Zersetzungsreaktionen abläuft, wenn eine der beiden verwendeten Reaktanden eine Nitrogruppe im Phenylring trägt. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Cyclisierung wurde diese Syntheseroute zur Darstellung von *p*-NH<sub>2</sub>-Phenyl-DOTA nicht weiter verfolgt.

Stattdessen wurde versucht die *p*-NO<sub>2</sub>-Phenyl-Einheit in den schon aufgebauten Ring einzuführen (Schema 11). Aime et al. beschreibt diese Reaktion in der Literatur (Schema 5).<sup>[54]</sup>



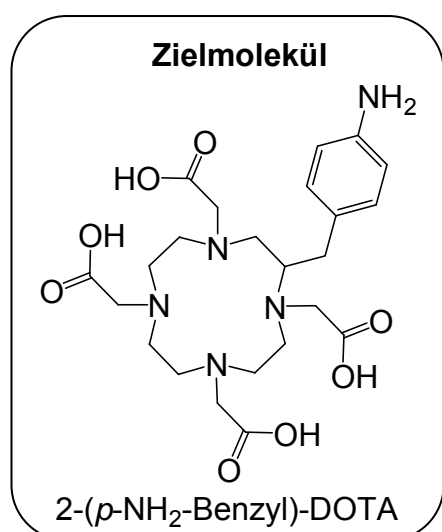
**Schema 11:** Versuch zur Synthese von **10**, a) 1-Fluor-4-nitrobenzol, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C.

## 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Ausgehend vom neutralen Cyclen **6** wurde versucht das einfachsubstituierte Cyclen **10** zu synthetisieren, indem man **6** mit 1-Fluor-4-Nitrobenzol umsetzte. Sowohl die in der Literatur beschriebene Aufreinigung des Rohprodukts mit Absorberharz als auch der Versuch das Produkt mittels Säulenchromatographie zu erhalten schlugen fehl. In beiden Fällen konnte nur ein Gemisch aus nicht umgesetztem **6** und nicht zu identifizierenden Zersetzungsprodukten isoliert werden. Auf weitere Versuche **10** auf anderem Weg zu erhalten wurde verzichtet, da die Isolierung des Produktes, aufgrund seiner Struktur, mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht sehr Erfolg versprechend war.

### 4.1.3 Versuche zur Alkylierung am Kohlenstoff des Ringgerüsts

Während McMurry die Aminfunktion bei 2-(*p*-NH<sub>2</sub>-Benzyl)-DOTA direkt beim Aufbau des Ringsystems einführt<sup>[53]</sup>, beschreibt Garrity et al. einen Syntheseweg, der sich

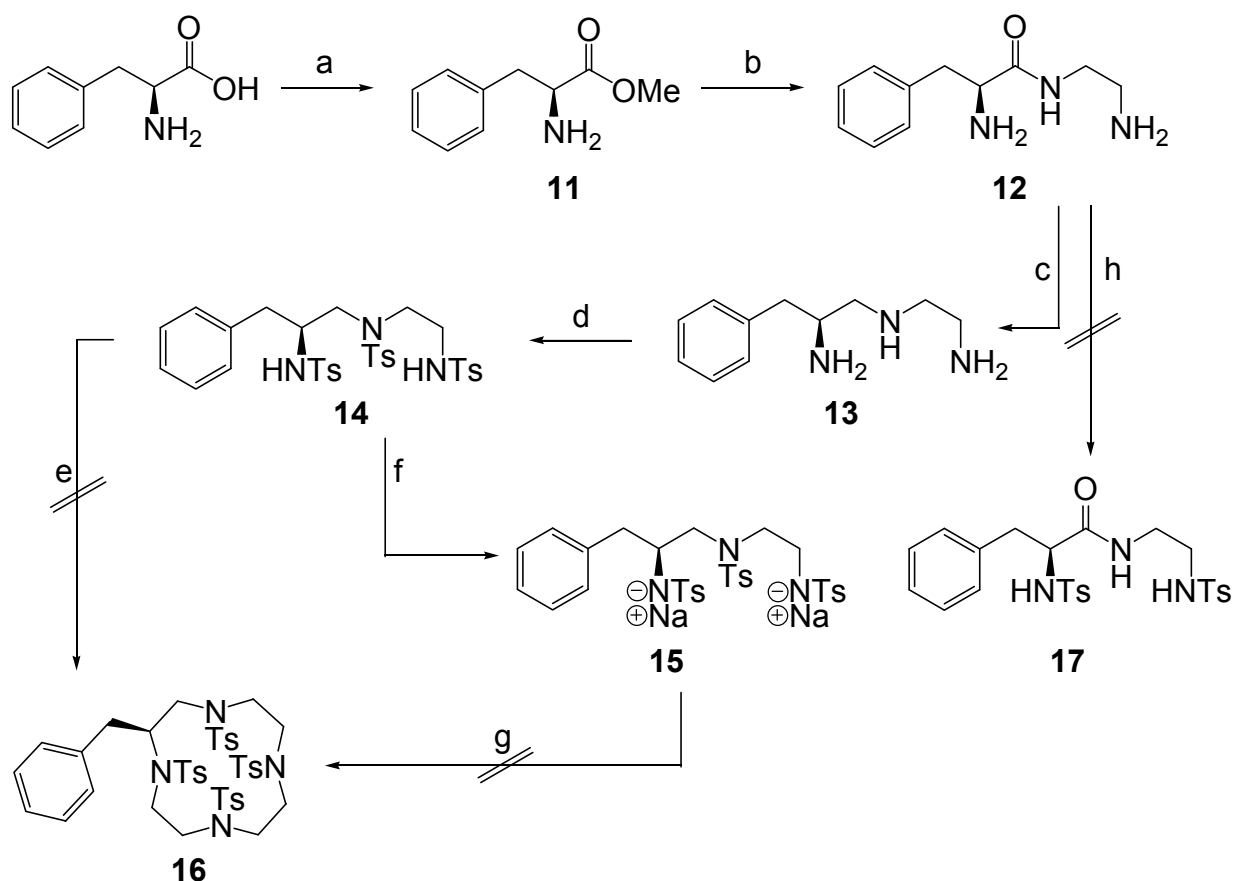


stark an dem Aufbau des klassischen Cyclens mit Hilfe der Richard-Atkins-Cyclisierung anlehnt.<sup>[94]</sup>

Dabei wird ein Benzylring direkt beim Aufbau des Ringgerüsts miteingeführt und anschließend, nach erfolgreicher Cyclisierung, nitriert. Auf diese Art und Weise werden die Probleme, die bei der Ringschlussreaktion mit NO<sub>2</sub>-Benzyl-Tosylaten bzw. Tosylaminen auftreten, umgangen. Diese Reaktionsroute wurde auch in der vorliegenden Arbeit verfolgt (Schema 12).

Ausgehend von *L*-Phenylalanin wird durch Umsatz mit Thionylchlorid der Methylester **11** in quantitativer Ausbeute als weißer Feststoff erhalten. Da der Phenylalaninester **11** am C2-Atom ein stereogenes Zentrum besitzt, sind die benachbarten Protonen diastereotop, so dass in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ein ABM-System zu beobachten ist, welches mit den Kopplungskonstanten von <sup>2</sup>J(H,H) = 14.6 Hz und <sup>3</sup>J(H,H) = 5.9 bzw. 7.6 Hz die üblichen Kopplungen über zwei bzw. drei Bindungen aufweist.

Die Reaktion von **11** mit Ethylendiamin erfolgt in Anlehnung an die Literatur<sup>[94]</sup>, allerdings kann nur 75% der Literatúrausbeute erhalten werden. Das Hauptproblem bei diesem Syntheseschritt ist die vollständige Entfernung des im Überschuss eingesetzten Ethylendiamins.



**Schema 12:** Versuche zur Synthese von **16**, a)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH, b) Etylendiamin, MeOH, c)  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , THF, d) TsCl, TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e) **3**,  $\text{CsCO}_3$ , DMF, f) NaOEt, EtOH, g) **3**, DMF, h) TsCl, TEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

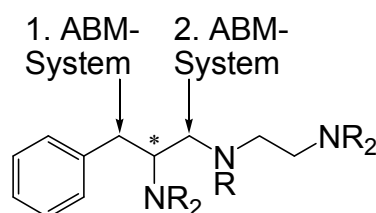
Da bei der in der Literatur beschriebenen Tosylierung des Amids **12**<sup>[94]</sup> das Produkt **17** selbst bei mehrmaliger säulenchromatographischer Aufreinigung nur stark verunreinigt erhalten werden konnte, wurde zuerst die Reduktion der Amidfunktion zum Diethylentriamin-Derivat **13** durchgeführt, bevor im nächsten Schritt die Tosylgruppen an den Aminfunktionen eingeführt wurden. Da die Tosylierung von **13** in Anlehnung an die Darstellung des Diethylentriamins **1**<sup>[95]</sup> unter Verwendung von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base nicht zum gewünschten Erfolg führte, wurden weitere Versuche mit  $\text{NEt}_3$  als Base und unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt (Tabelle 4). Mit einer Ausbeute von 67% kann **14** als weißer Feststoff erhalten werden, wenn als Lösungsmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verwendet wird. Bei der Verwendung von THF als Lösungsmittel, wie es in der Literatur<sup>[94]</sup> beschrieben wird, entsteht ein nicht aufzutrennendes Stoffgemisch.

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

**Tabelle 4:** Auflistung der zur Tosylierung von **13** verwendeten Basen und Lösungsmittel.

Versuchs-Nr.	Base	Lösungsmittel	Ausbeute
<b>11</b> <sup>[94]</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	-
<b>12</b>		NEt <sub>3</sub>	-
<b>13</b> <sup>[93]</sup>	NEt <sub>3</sub>	THF	-
<b>14</b>	NEt <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	67%

Bei der Reduktion mit BH<sub>3</sub>·THF entsteht in Nachbarschaft zum stereogenen Zentrum eine weitere diastereotopie CH<sub>2</sub>-Einheit, so dass in allen weiteren Stufen zwei ABM-Systeme beobachtet werden können (Abbildung 25, Tabelle 5 und Tabelle 6). Die Signale der Ethylenbrücke überlagern in manchen Fällen das Signal der AB-Teilsysteme. Eine genaue Angabe der chemischen Verschiebung und die Berechnung der Kopplungskonstanten sind in diesen Fällen nicht möglich.



**Abbildung 25:** Position der ABM-Systeme der Diethylentriamin-Derivate **13-15**.

**Tabelle 5:** Übersicht über die <sup>1</sup>H-NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten des 1. ABM-Systems der Diethylentriamin Derivate **13-15**.

	δ der 1. ABM-Systeme [ppm]	Kopplungskonstanten
<b>13</b>	3.05, 3.22 (AB-Teil), 3.91-4.01	<sup>3</sup> J(A,M) = 6.3 Hz, <sup>3</sup> J(B,M) = 8.8 Hz, <sup>2</sup> J(A,B) = 14.4 Hz
<b>14</b>	2.57, 2.82 (AB-Teil), 3.55-3.65	<sup>3</sup> J(A,M) = 6.2 Hz, <sup>3</sup> J(B,M) = 7.7 Hz, <sup>2</sup> J(A,B) = 14.3 Hz
<b>15</b>	2.22, 2.62-2.67 (AB-Teil), 3.06-3.11	Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht möglich

**Tabelle 6:** Übersicht über die  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten des 2. ABM-Systems der Diethylentriamin Derivate **13-15**.

	$\delta$ der 2. ABM-Systeme [ppm]	Kopplungskonstanten
<b>13</b>	3.40-3.50 (AB-System), 3.91-4.01	Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht möglich
<b>14</b>	2.98-3.21, 3.26 (AB-Teil), 3.55-3.65	Bestimmung von $^3\text{J}(\text{A},\text{M})$ nicht möglich, $^3\text{J}(\text{B},\text{M}) = 6.7 \text{ Hz}$ , $^2\text{J}(\text{A},\text{B}) = 14.7 \text{ Hz}$
<b>15</b>	2,76-2.80, 2.87 (AB-Teil), 3.06-3.11	Bestimmung von $^3\text{J}(\text{A},\text{M})$ nicht möglich, $^3\text{J}(\text{B},\text{M}) = 8.9 \text{ Hz}$ , $^2\text{J}(\text{A},\text{B}) = 13.1 \text{ Hz}$

Garrity et al. beschreiben die Reaktion des Tosylamins **14** mit dem Ditosylat **3** zum Cyclenderivat **16** mit Hilfe von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in DMF.<sup>[94]</sup> Da diese nicht reproduzierbar war, wurde NaH als Base eingesetzt, aber auch in diesem Fall konnten nur die Edukte isoliert werden. Deshalb wurde **14** unter Verwendung von NaOEt in das Natriumsalz **15** überführt, das in hoher Ausbeute von 84% als weißer Feststoff isoliert werden konnte. Der anschließende Versuch der Cyclisierung mit **3** führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **16**.

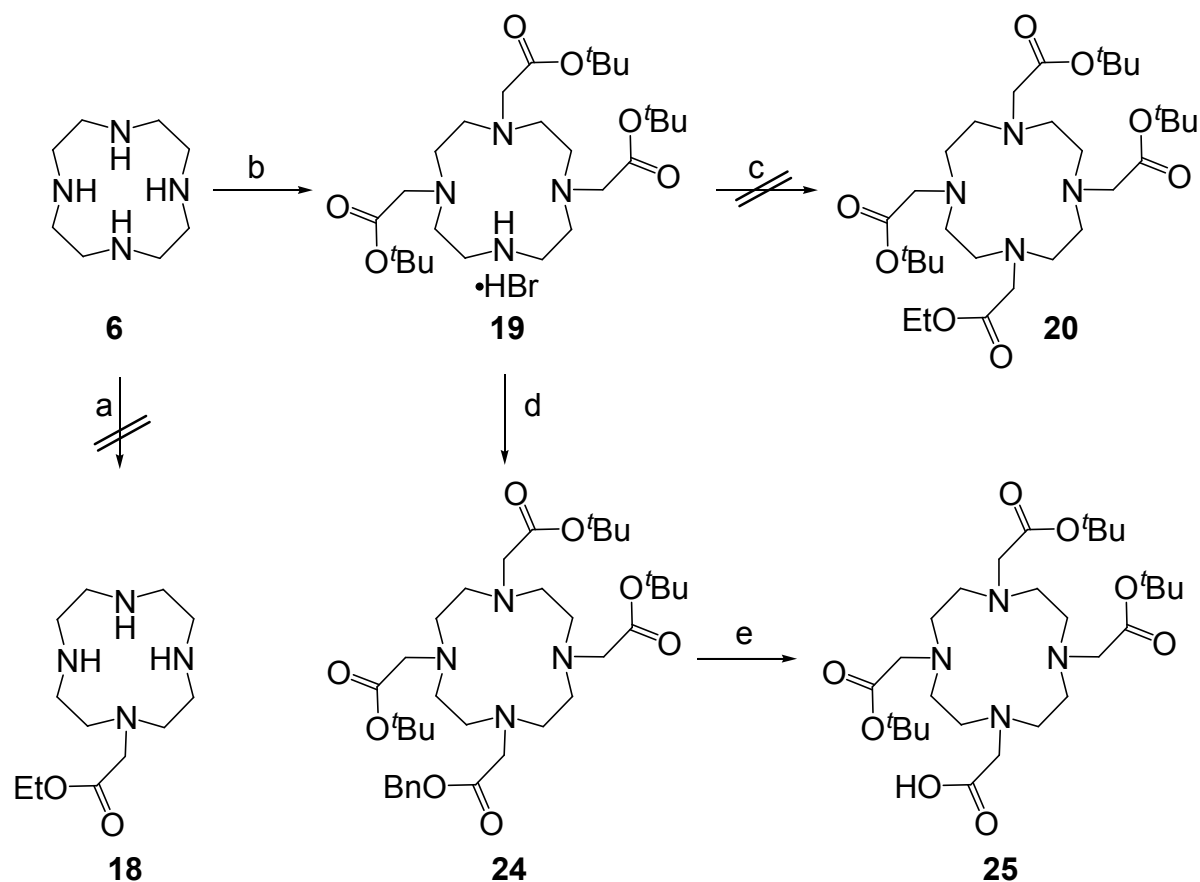
Da alle Versuche, den Ringschluss zum tosylgeschützten 2-Benzyl-Cyclen **16** durchzuführen, fehlschlagen, wurde auf weitere Versuche zur Synthese des 2-(*p*- $\text{NH}_2$ -Benzyl)-DOTA-Systems verzichtet.

#### 4.1.4 Synthese von Liganden mit Funktionalisierung einer Acetatgruppe

Bei dem Versuch verschieden geschützte Acetatgruppen in den Cyclengerüst einzuführen, wurden unterschiedliche Strategien verfolgt. Ziel war es, ein geschütztes DOTA-Derivat herzustellen, das drei *tert*-Butylestergruppen und eine anders geschützte Essigsäuregruppe tragen sollte. Der Vorteil eines solch orthogonal geschützten DOTA-Derivates ist, dass die Schutzgruppen unter jeweils unterschiedlichen Bedingungen entfernt werden können und somit eine unterschiedliche Anzahl freier Säuregruppen zur Derivatisierung zur Verfügung steht. Als erstes wurde versucht das monosubstituierte Cyclen **18** zu synthetisieren. Obwohl die Synthese in der Literatur beschrieben wird<sup>[96]</sup>, war es nicht möglich, eine einzelne Ethylesteressigsäuregruppe einzuführen. Es konnte nur ein Gemisch aus

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

unterschiedlichen Substitutionsprodukten erhalten werden, die nicht voneinander getrennt werden konnten.



**Schema 13:** Versuche zur Synthese von **25**, a)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , b)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , c)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ , DIPEA, DMF, d)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$ , DIPEA, DMF, e)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH.

Daraufhin wurde versucht, das dreifachsubstituierte Essigsäure-*tert*-butylester-Cyclenderivat **19** herzustellen. In der Literatur werden dazu unterschiedliche Möglichkeiten beschrieben.<sup>[12, 55, 97, 98]</sup> Beim Versuch **6** mit Bromessigsäure-*tert*-butylester in Anwesenheit von NaOAc in DMF bei 50 °C zu **19** umzusetzen, konnten nur Zersetzungsprodukte erhalten werden. Bei der Verwendung von  $\text{NaHCO}_3$  als Base in  $\text{CH}_3\text{CN}$ , kann **19** in mäßiger Ausbeute von 35% als weißer Feststoff erhalten werden. Wird die Reaktionstemperatur von RT auf 50 °C erhöht, verkürzt sich nicht nur die Reaktionszeit von 26 auf acht Stunden, auch die Ausbeute kann auf 46% gesteigert werden. Aufgrund des Quadrupolmomentes der Stickstoffe, kommt es in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zu einer Linienverbreiterung, so dass nur noch breite Signale detektiert werden können. Die C-Atome im Ring geben Resonanzen im erwarteten Bereich zwischen 47.5 und 58.1 ppm.



Bei der Umsetzung von **19** mit Bromessigsäureethylester zu **20** in Anwesenheit von DIPEA als Base konnte das Produkt nicht isoliert werden, so dass dazu übergegangen wurde, statt des Ethylesters den Benzylester einzuführen. Dieser hat im Vergleich zum Ethylester den Vorteil, dass die Schutzgruppe sehr einfach durch Hydrierung entfernt werden kann. Die Herstellung des vierfachsubstituierten Cyclens **24** wurde mit unterschiedlichen Basen und Lösungsmitteln untersucht (Tabelle 7), wobei aber nur bei der Verwendung von NaHCO<sub>3</sub> in CH<sub>3</sub>CN **24** erhalten werden konnte. Da der Benzylester im Überschuß eingesetzt wird, und sein R<sub>f</sub>-Wert dem des Produkts **24** sehr ähnlich ist, ist es meist nicht möglich den überschüssigen Ester vollständig durch Säulenchromatographie zu entfernen.

**Tabelle 7:** Liste der verwendeten Basen und Lösungsmittel, die bei dem Versuch zur Herstellung von **24** verwendet wurden.

Versuchs-Nr.	Base	Lösungsmittel	Ausbeute
<b>30</b>	DIPEA	DMF	-
<b>31</b>	KO <sup>t</sup> Bu	THF (abs)	-
<b>32</b>	NaH	THF (abs)	-
<b>33</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN (abs)	-
<b>34</b>	NEt <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-
<b>35</b> <sup>[12]</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CN (abs)	98%

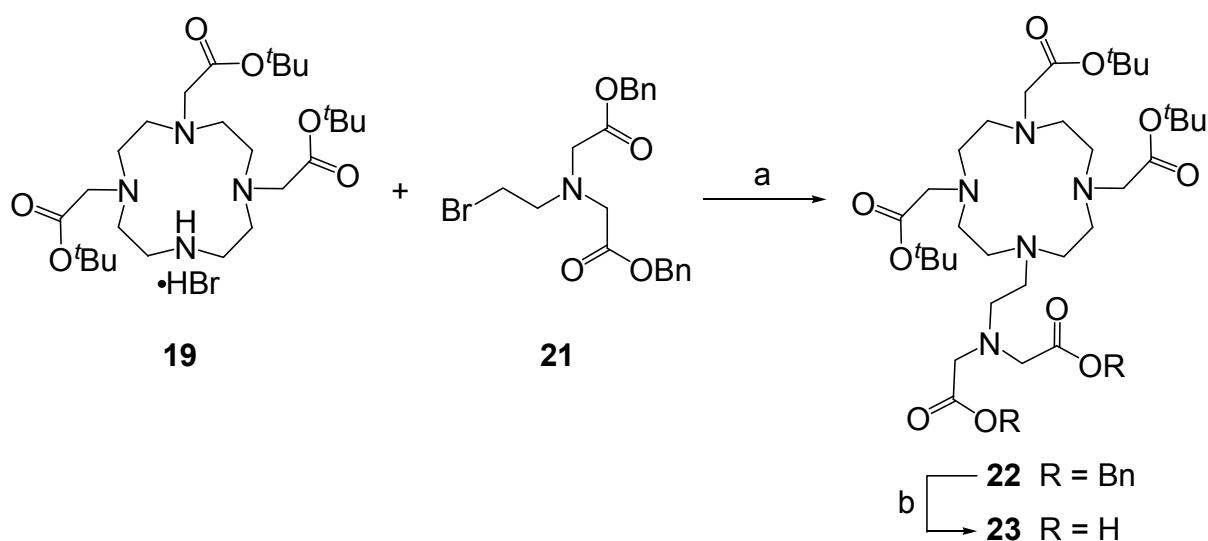
Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum treten die Ringprotonen nur als breites Signal auf, so dass trotz der unsymmetrischen Substitution des Cyclens eine genau Zuordnung der Protonen nicht möglich ist. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum treten Ringkohlenstoffe bei den für sie charakteristischen chemischen Verschiebungen auf. Da die NMR-Spektren aufgrund der stark verbreiterten Signale nur bedingt aussagekräftig sind, wurde zur eindeutigen Charakterisierung von **24** und allen darauf aufbauenden Molekülen immer ein Massenspektrum aufgenommen.

Das Abhydrieren der Benzylgruppe und damit die selektive Entschützung einer Acetatgruppe wird unter sehr milden Bedingungen mit Wasserstoff und Pd/C-Katalysator in Methanol bei Atmosphärendruck durchgeführt. Die literaturbekannte Umsetzung erfolgt quantitativ.<sup>[12]</sup> Eine genau Zuordnung der sowohl der <sup>1</sup>H- als auch der <sup>13</sup>C-NMR-Signale ist nicht möglich. Die Ringkohlenstoffatome sind im Spektrum

## 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

als breite Multipletts zu erkennen, nur die Methylenbrücken und die *tert*-Butyl-Gruppen lassen sich noch eindeutig identifizieren.

Eine weitere Möglichkeit das dreifach substituierete Cyclen **19** zu alkylieren ist die Umsetzung mit der *N,N*-dialkylierten Bromidverbindung **21**<sup>[49]</sup>. Bei dieser basenunterstützten Reaktion in CH<sub>3</sub>CN entsteht das Ligandsystem **22**, das zwei benzylgeschützte Acetatgruppen trägt. Die Reaktion läuft unter literaturbekannten Bedingungen<sup>[99]</sup> mit einer moderaten Ausbeute von 59% ab. Da die Benzylgruppen sehr gut im DC sichtbar sind, kann **22** ohne Probleme mittels Säulenchromatographie aufgereinigt werden. Durch die Umsetzung mit Wasserstoff mit Pd/C-Katalysator in Methanol kann **23** in 88%iger Ausbeute als gelbes Öl erhalten werden. Auch bei den Substanzen **22** und **23** ist eine alleinige Identifikation der Produkte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen aufgrund der weiter oben schon erwähnten Linienverbreiterungen nicht mehr möglich, so dass auf massenspektrometrische Methoden zurückgegriffen werden muss.



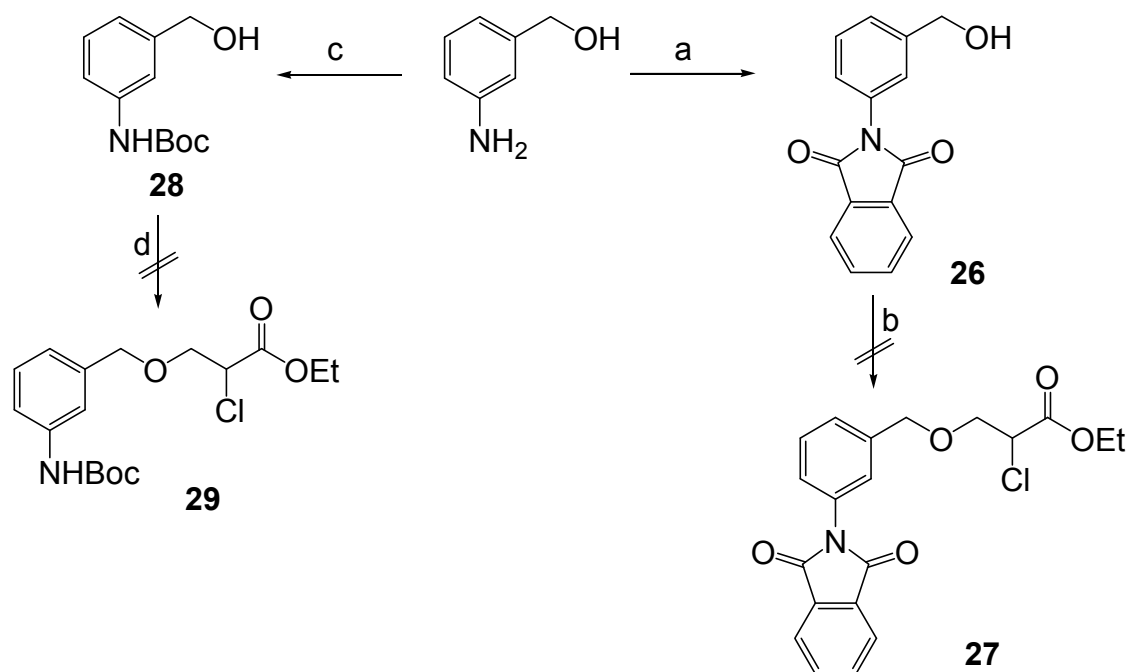
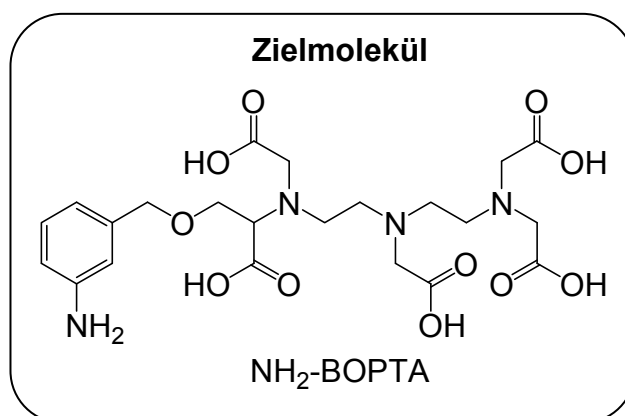
Schema 14: Darstellung von **23**, a) DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, reflux, b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH.

## 4.2 Synthese der offenkettigen Liganden

### 4.2.1 Versuche zur Darstellung von BOPTA-ähnlichen Ligandsystemen

Da, wie in der Diplomarbeit<sup>[39]</sup> schon beschrieben, es nicht möglich war erst das BOPTA-Gerüst aufzubauen und dann eine Nitrogruppe einzuführen und ebenfalls die Versuche fehlschlugen eine Nitrofunktion am Benzylring direkt beim Aufbau des BOPTA-Gerüsts einzuführen, sollte ausgehend von 3-Aminobenzylalkohol versucht

werden die Aminfunktion von Beginn an in das Molekül zu integrieren. Um jede Art von Nebenreaktion auszuschließen musste im ersten Schritt die Aminfunktion geschützt werden. Dabei wurden zwei Ansätze verfolgt. Zum einen wurde das Amin mit Phthalsäureanhydrid zum geschützten Benzylalkohol **26** umgesetzt und zum anderen wurde mit Di-*tert*-butyldicarbonat eine Boc-Schutzgruppe eingeführt (**28**). In beiden Fällen sind die Ausbeuten mit 92% bzw. 90% erwartungsgemäß sehr hoch.



**Schema 15:** Versuche zur Synthese von NH<sub>2</sub>-BOPTA, a) Phthalsäureanhydrid, TEA, Toluol, b) **86**, Base, c) Boc<sub>2</sub>O, NaOH, Dioxan, H<sub>2</sub>O, d) **86**, Base.

Bei der darauffolgenden basenunterstützten Umsetzung der *N*-geschützten Aminobenzylalkohole **26** und **28** mit dem  $\alpha,\beta$ -Dichlorpropionsäureethylester **86** konnte das Produkt **27** bzw. **29** nicht erhalten werden. Wie schon in der Diplomarbeit beschrieben, scheint die Deprotonierung des Aminoalkohols das Problem dieser Reaktion darzustellen (Tabelle 8). In allen Reaktionsversuchen wurde der geschützte Aminobenzylalkohol isoliert und es war nicht möglich, das Produkt zu erhalten. Bei der Reaktion von **28** mit Natrium in THF trat zusätzlich die Schwierigkeit auf, dass sich

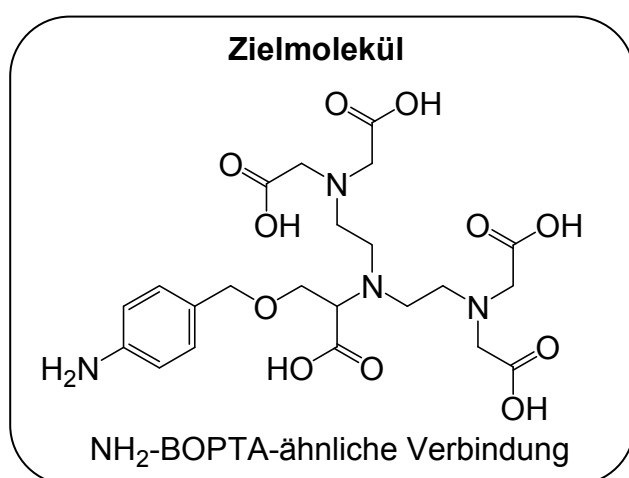
#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

das Metall selbst nach Rühren über Nacht nicht vollständig gelöst hatte, so dass von vornherein davon ausgegangen werden musste, dass die Deprotonierung des Alkohols nicht vollständig war.

**Tabelle 8:** Auflistung der zur Deprotonierung von **26** bzw. **28** verwendeten Basen und Lösungsmittel.

Edukt	Base	Lösungsmittel
<b>26</b>	NaH	THF (abs)
<b>26</b>	KO <sup>t</sup> Bu	Et <sub>2</sub> O (abs)
<b>28</b>	NaH	THF (abs)
<b>28</b>	Na	THF (abs)

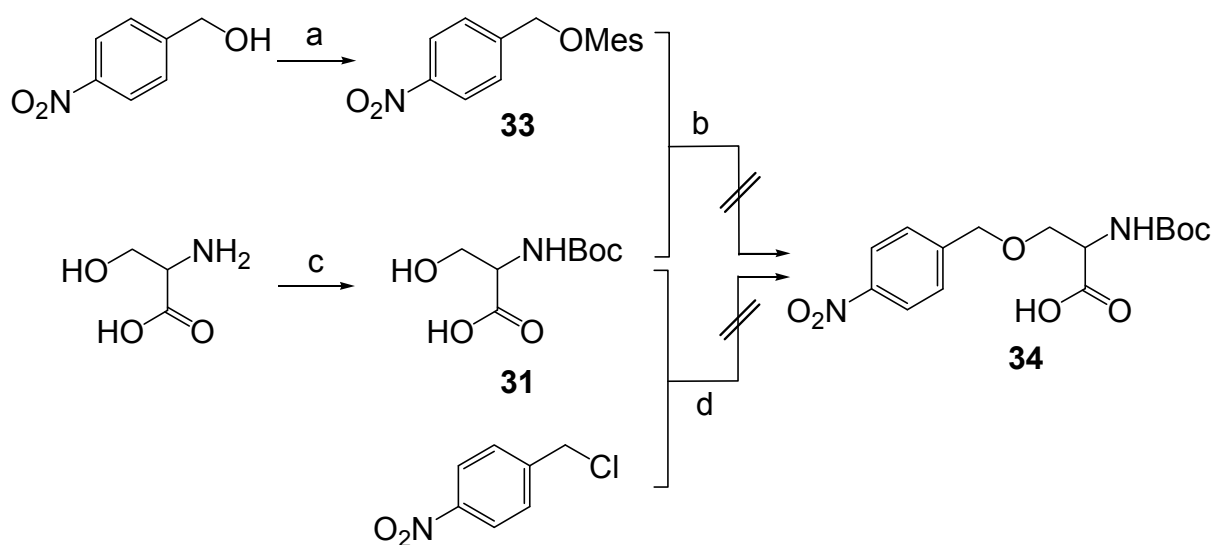
Da der Reaktionsweg über die Addition des  $\alpha,\beta$ -Dichlorpropionsäureethylester **86** an den geschützten Aminobenzylalkohol erfolglos war, wurde darauf verzichtet, diese Synthesestrategie zur Herstellung von NH<sub>2</sub>-BOPTA weiter zu verfolgen.



Ausgehend von *D,L*-Serin wurde versucht einen NH<sub>2</sub>-BOPTA-ähnlichen Liganden herzustellen (Schema 16). Dabei wird im ersten Schritt die Aminofunktion geschützt, um Nebenprodukte bei den anschließenden Reaktionen mit Elektrophilen auszuschließen. Bei der literaturbekannten Umsetzung<sup>[100]</sup> mit

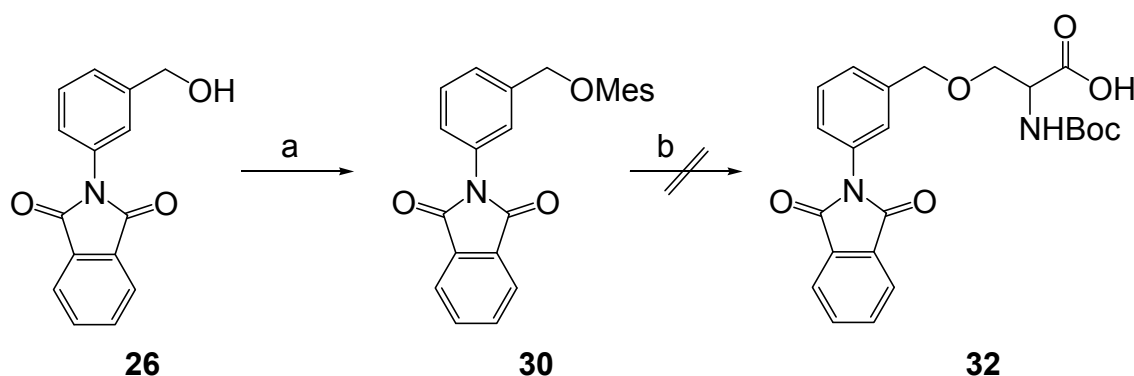
Boc<sub>2</sub>O und NaOH in Dioxan entsteht das geschützte **31**, das in sehr guten Ausbeuten erhalten wird. Wird ein THF/Wassergemisch und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base verwendet, fällt die Ausbeute etwas geringer aus. In beiden Fällen kann **31** ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt werden. Im nächsten Reaktionsschritt sollte die Hydroxygruppe von **31** nucleophil mit einem 4-Nitrobenzylderivat reagieren. Als Reaktionspartner von **31** wurde sowohl 4-Nitrobenzylchlorid als auch das Mesylat **33**, das aus 4-Nitrobenzylalkohol hergestellt wurde (Schema 16), verwendet. Als Base wurde NaH im 2-fachen Überschuss eingesetzt, da zuerst die Carboxy- und erst dann die Alkoholgruppe deprotoniert werden sollte. Da die Carboxygruppe mesomeriestabilisiert ist, sollte die Hydroxygruppe schneller mit dem angebotenen

Elektrophil reagieren. Aufgrund ihrer elektronischen Struktur sind *p*-Nitrobenzyl-Verbindungen sehr elektronenarm und sollten am benzylichen Kohlenstoffatom leicht nucleophil angreifbar sein. Allerdings konnte bei keinem Versuch **34** isoliert werden. Auch die mögliche Bildung des Benzylesters konnte NMR-spektroskopisch nicht belegt werden. Bei allen durchgeführten Versuchen zur Synthese von **34** war es nicht möglich ein identifizierbares Produkt zu erhalten, so dass die Reaktionsprozesse bisher nicht aufgeklärt werden konnten.



**Schema 16:** Versuch zur Darstellung von NH<sub>2</sub>-BOPTA-ähnlicher Verbindung, a) MsCl, TEA, THF, b) Base, c) Boc<sub>2</sub>O, Dioxan, NaOH, d) Base.

Auch die Umsetzung des Mesylats **30** mit der geschützten Aminosäure **31** in Anwesenheit von NaH als Base führte nicht zum gewünschten Produkt **32** (Schema 17). Stattdessen konnte nur das Edukt **30** und Zersetzungsprodukte isoliert werden,



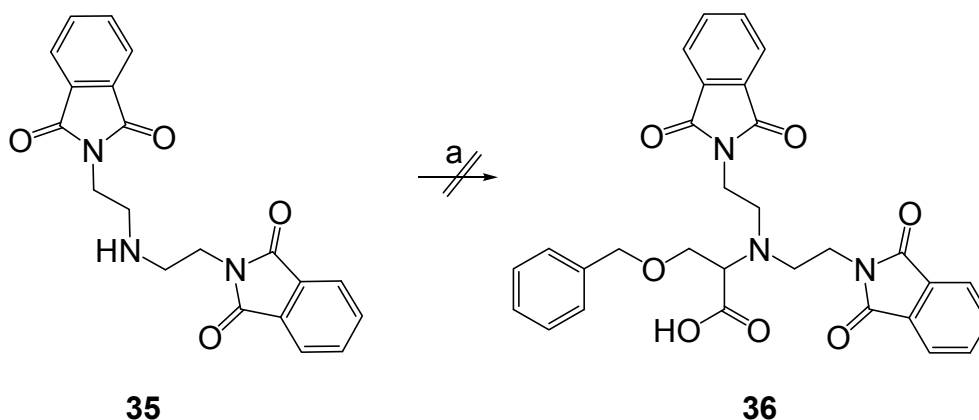
**Schema 17:** Versuch zur Darstellung von NH<sub>2</sub>-BOPTA-ähnlicher Verbindung, a) MsCl, TEA, THF, b) **31**, NaH, THF.

## 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

was darauf schließen lässt, dass die Probleme dieses Reaktionsschritts in der Deprotonierung und nicht im darauffolgenden nucleophilen Angriff des Benzylderivates zu suchen sind.

### 4.2.2 Versuche zur Derivatisierung von BOPTA

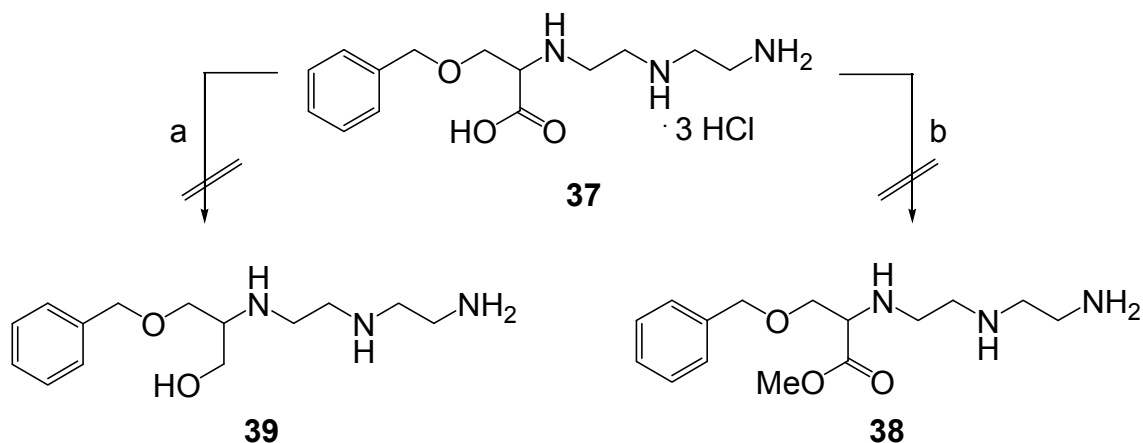
Durch die Reaktion des an den terminalen Stickstoffen phthaloylgeschützten Diethylentriamins **35** mit 2-Benzyloxy-1-chlor-propionsäure (**87**) in Anwesenheit von Base sollte **36** entstehen. In der Literatur<sup>[101]</sup> wird die Alkylierung von **35** mit unterschiedlichen Bromderivaten (u.a. Octylbromid) mit Hilfe von  $K_2CO_3$  in  $CH_3CN$  beschrieben. Deswegen wurden zunächst dieselben Bedingungen gewählt. Da aber nach 30 h refluxieren kein Umsatz im DC zu beobachten war, wurde die Reaktion abgebrochen.



**Schema 18:** Versuch zur Darstellung einer  $NH_2$ -BOPTA-ähnlicher Verbindung, a) **87**, Base.

Auch die Verwendung von DIPEA als Base führte nicht zum gewünschten Ziel. Da Chlor als Abgangsgruppe weniger gut geeignet ist wie Brom, liegt die Vermutung nahe, dass die Reaktion aufgrund dessen nicht funktioniert.

Wird die Säurefunktion der BOPTA-Vorstufe **37**<sup>[39, 102]</sup> zum Alkohol **39** reduziert (Schema 19), so entstünde nach Einführung der Acetatgruppen ein siebenbindiger Ligand, der demnach zwei Wassermoleküle statt eines in seine innere Koordinationssphäre aufnehmen kann. Der Versuch zur Reduktion von **37** wurde mit  $LiAlH_4$  und DEA in absoluten THF durchgeführt. Nach dem Abtrennen der Aluminiumsalze und der Aufreinigung mittels einer Kationenaustauschsäule konnten aber nur Zersetzungsprodukte isoliert werden, die nicht näher NMR-spektroskopisch untersucht wurden.



**Schema 19:** Versuche zur Synthese von BOPTA-ähnlichen Verbindungen, a)  $\text{LiAlH}_4$ , DEA, THF, b)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH.

Durch die Veresterung der Säurefunktion von **37** sollte es nach Einführung der Acetatgruppen möglich sein, das Molekül mit Hilfe der Esterfunktion an die Aminendgruppen der PAMAM-Dendrimere zu koppeln. Neben dem Vorteil, dass viele Ligandsysteme an einem Makromolekül gebunden wären, wäre das entstehende Ligandsystem mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls siebenbindig, da Amidfunktionen schwächer an Gadolinium koordinieren als Carboxylate. Mit Hilfe von Thionylchlorid in MeOH sollte versucht werden aus **37** den Methyl ester **38** herzustellen. Nach einer Reaktionszeit von 19 h konnte aber nur das Edukt isoliert werden.

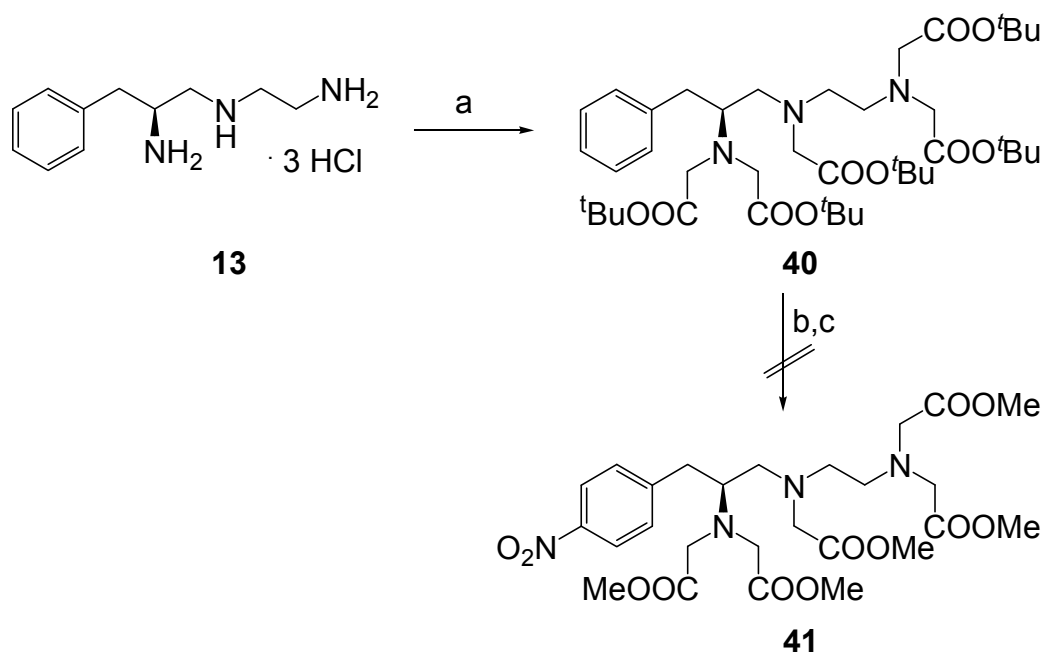
Da sowohl alle Versuche zur Einführung einer  $\text{NO}_2$ - bzw.  $\text{NH}_2$ -Gruppe in das BOPTA-Grundgerüst bzw. zur Derivatisierung des BOPTA-Moleküls fehlgeschlagen waren, wurde auf die Durchführung weiterer Versuche zur Herstellung solcher Systeme verzichtet.

#### 4.2.3 Versuche zur Darstellung von auf 1B-DTPA basierenden Liganden

Wird das Hydrochlorid von 1-Benzyl-diethyl-triamin **13**, eine Vorstufe für ein cyclisches Ligandsystem, mit Bromessigsäure-*tert*-butylester umgesetzt (Schema 20), so erhält man den *tert*-Butylester von 1B-DTPA **40** mit einer Ausbeute von 66%. Die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der beiden ABM-Systeme liegen im erwarteten Bereich. Die Einführung einer  $\text{NO}_2$ -Gruppe in *para*-Position mit Hilfe von  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  in Anlehnung an die Literatur<sup>[46]</sup> führt aufgrund der sauren Bedingung zu einer Abspaltung der *tert*-Butylgruppen. Deshalb und auch zur

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

besseren Aufreinigung sollten die Acetatgruppen im gleichen Reaktionsschritt mit Thionylchlorid in Methanol zum Methylester **41** umgesetzt werden.



**Schema 20:** Versuch zur Darstellung von NO<sub>2</sub>-1B-DTPA, a) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, DIPEA, DMF, b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/HNO<sub>3</sub>, c) SOCl<sub>2</sub>, MeOH.

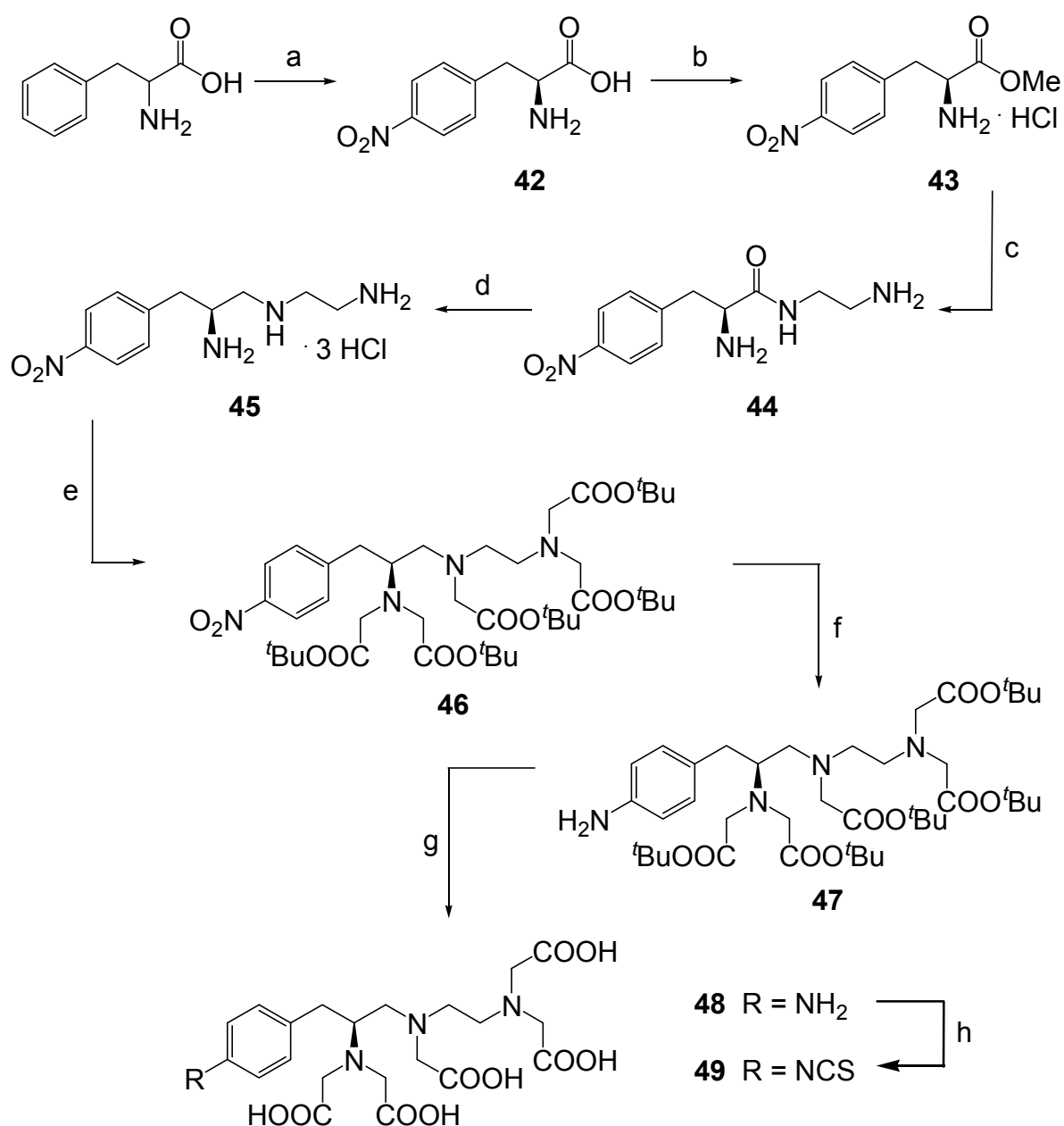
Nach der Aufarbeitung konnten in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren sowohl von der wässrigen als auch von der organischen Phase keine Aromatensignale detektiert werden. Vermutlich kam es bei der Nitrierung zur Abspaltung des Aromaten.

Da die Einführung der Nitrogruppe in das fertig aufgebaute DTPA-Gerüst nicht funktioniert, besteht als Alternative die Möglichkeit, die *p*-NO<sub>2</sub>-Benzyl-Einheit direkt beim Aufbau des Grundgerüsts einzuführen. Brechbiel beschreibt diese Syntheseroute in der Literatur.<sup>[48]</sup>

Ausgehend von *L*-Phenylalanin wird über mehrere Syntheseschritte NH<sub>2</sub>-1B-DTPA **48** hergestellt (Schema 21). Das Amid **44** wird durch Nitrierung des Aromaten in *para*-Position<sup>[103]</sup>, gefolgt von der Veresterung mit Thionylchlorid in Methanol und der Reaktion mit Ethylendiamin, erhalten. Während Brechbiel die Veresterung mit Hilfe einer gesättigten HCl-Methanol-Lösung durchführt, wird der Ester **43** unter Verwendung von Thionylchlorid in Methanol nach der Vorschrift von Lin<sup>[104]</sup> hergestellt. Dabei entsteht das Hydrochlorid. Dieses wird bei der Umsetzung des Esters **43** zu Verbindung **44** zuerst durch Behandlung mit TEA in MeOH abgespalten. Erst wenn das freie Amin vorliegt, wird das Ethylendiamin im 18-fachen



Überschuß langsam zugetropft. Die anschließende Entfernung des überschüssigen Ethylendiamins stellt bei dieser Reaktion ein Problem dar. Ein vollständiges Abdestillieren des Amins erwies sich als nicht möglich, da es, anders als in der Literatur beschrieben<sup>[48]</sup>, dabei zur teilweisen Zersetzung des Produkts und deshalb zu großen Ausbeuteverlusten kam. Wird das Ethylendiamin aber nur zum Großteil abdestilliert, die überbleibende Reaktionslösung mit THF versetzt und nach mehreren Stunden rühren von dem sich gebildeten Rückstand abgetrennt und eingengt, erhält man **44** in 78%iger Ausbeute nahezu frei von Ethylendiamin. Außer der <sup>3</sup>J(B,M)-Kopplungskonstanten, die mit 9.8 Hz um ca. 1-2 Hz größer als üblich ist, liegen die restlichen NMR-Daten im erwarteten Bereich.



**Schema 21:** Synthese von **49**, a) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/HNO<sub>3</sub>, b) SOCl<sub>2</sub>, MeOH, c) Ethylendiamin, TEA, MeOH, d) BH<sub>3</sub>·THF, THF e) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, DIPEA, DMF, f) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH g) TFA, h) CCl<sub>4</sub>, CCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O.

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Durch die Reduktion der Amidfunktion mit  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  entsteht das Diethylentriamin **45**, das durch Refluxieren in ethanolischer HCl als Trishydrochlorid in 97%iger Ausbeute erhalten wird. Durch die Überführung der Amidfunktion in eine Amineinheit entsteht wie schon unter 4.1.3 erwähnt ein zweites ABM-System. Die Kopplungskonstanten und ihre chemischen Verschiebungen sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 aufgelistet.

**Tabelle 9:** Übersicht über die  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten des 1. ABM-Systems der  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA-Derivate und seiner Vorstufen **45-49**.

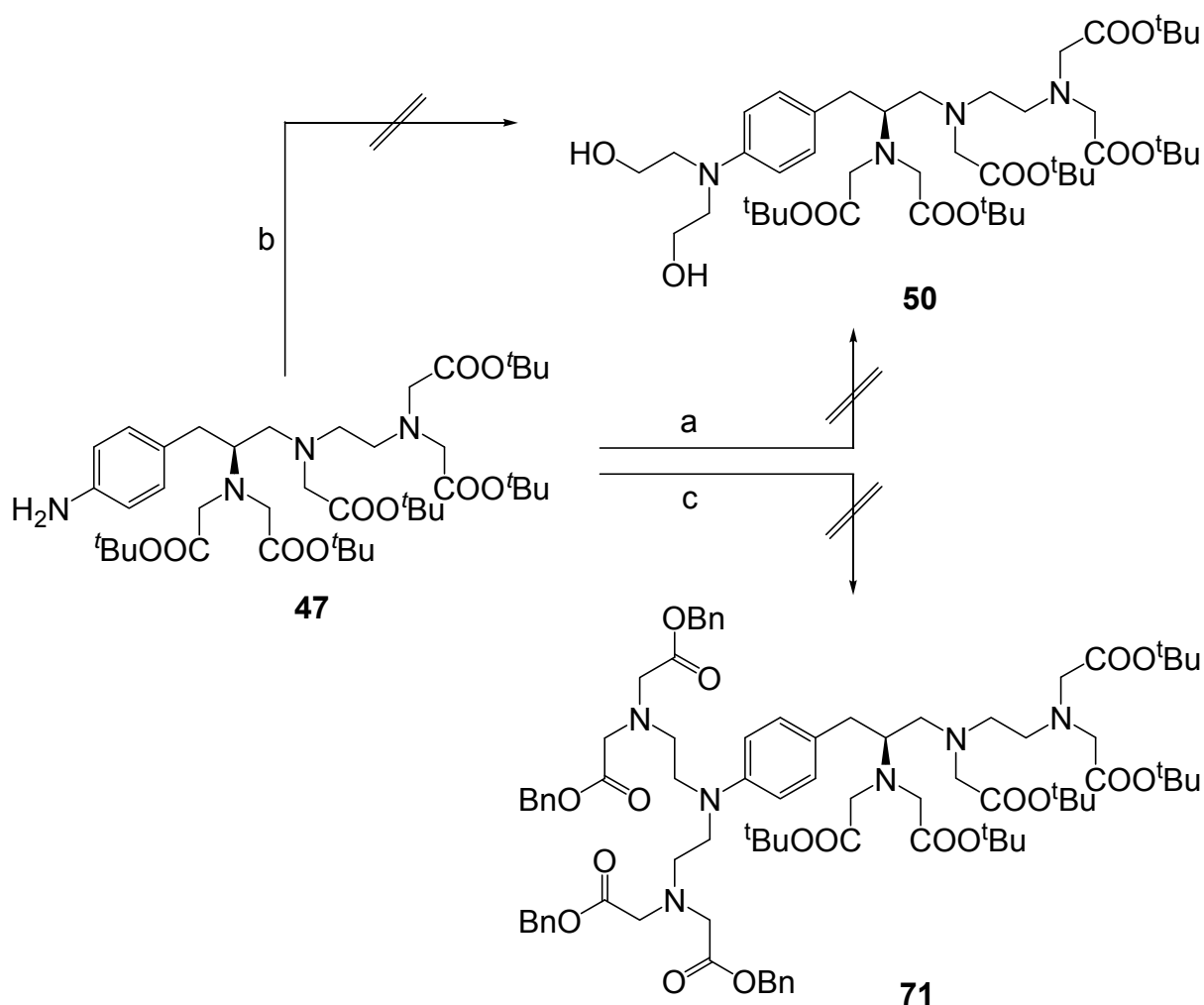
	$\delta$ der 1. ABM-Systeme [ppm]	Kopplungskonstanten
<b>45</b>	3.03, 3.21 (AB-Teil), 3.95-4.00	$^3\text{J}(\text{A},\text{M}) = 6.3 \text{ Hz}$ , $^3\text{J}(\text{B},\text{M}) = 8.6 \text{ Hz}$ , $^2\text{J}(\text{A},\text{B}) = 14.3 \text{ Hz}$
<b>46</b>	2.42, 2.90-2.98 (AB-Teil), 3.04-3.09	$^3\text{J}(\text{A},\text{M}) = 8.4 \text{ Hz}$ , $^2\text{J}(\text{A},\text{B}) = 13.0 \text{ Hz}$ $^3\text{J}(\text{B},\text{M})$ kann nicht bestimmt werden
<b>47</b>	2.47, 2.71 (AB-Teil), 2.99	$^3\text{J}(\text{A},\text{M}) = 6.0 \text{ Hz}$ , $^3\text{J}(\text{B},\text{M}) = 7.5 \text{ Hz}$ , $^2\text{J}(\text{A},\text{B}) = 13.9 \text{ Hz}$
<b>48</b>	2.89-2.93, 3.12-3.15 (AB-Teil), 3.66-3.70	Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht möglich
<b>49</b>	2.40-2.45, 3.09-3.11 (AB-Teil), 3.01- 3.06	Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht möglich

**Tabelle 10:** Übersicht über die  $^1\text{H}$ -NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten des 2. ABM-Systems der  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA-Derivate und seiner Vorstufen **45-49**.

	$\delta$ der ABM-Systeme [ppm]	Kopplungskonstanten
<b>45</b>	3.38-3.42 (AB-Teil), 3.95-4.00	Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht möglich
<b>46</b>	2.81, 2.90-2.98 (AB-Teil), 3.04-3.09	$^3\text{J}(\text{A},\text{M}) = 8.1 \text{ Hz}$ , $^2\text{J}(\text{A},\text{B}) = 13.9 \text{ Hz}$ $^3\text{J}(\text{B},\text{M})$ kann nicht bestimmt werden
<b>47</b>	2.47, 2.76 (AB-Teil) 2.99 Alle Signale liegen als bs vor	Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht möglich
<b>48</b>	2.98-3.04, 3.32-3.42 (AB-Teil), 3.66-3.70	Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht möglich
<b>49</b>	2.46-2.51, 2.60-2.85 (AB-Teil), 3.01- 3.06	Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht möglich

Im Gegensatz zu Brechbiel<sup>[48]</sup>, der die Aminfunktion direkt mit Bromessigsäure zu NO<sub>2</sub>-1B-DTPA umsetzt, wird aufgrund der leichteren Aufreinigung der Umweg über das *tert*-Butylester-geschützte NO<sub>2</sub>-1B-DTPA **46** gewählt. Die Reaktion mit DIPEA als Base läuft unter guter Ausbeute bei 50 °C in DMF ab. War die chemische Verschiebung der Ethylenbrücke im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bisher immer zwischen 45 und 50 ppm zu finden, beobachtet man sie bei diesem und allen folgenden acetatsubstituierten Diethylentriaminderivaten zwischen 50 und 55 ppm. Die Reduktion der *p*-Nitroverbindung **46** zum Amin **47** läuft unter milden Bedingungen bei Atmosphärendruck mit Wasserstoff und Pd/C-Katalysator mit schlechter Ausbeute in Methanol ab. Wird deaktiviertes Kieselgel bei der säulenchromatographischen Aufreinigung verwendet, steigt die Ausbeute um einige Prozent auf 39% an. Wenn Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird, kann die Ausbeute auf mehr als das Doppelte verbessert werden. Zur Aufreinigung muss deaktiviertes Kieselgel verwendet werden, da sonst das saure Kieselgel die Amingruppe protoniert und es zu großen Verlusten bei der säulenchromatographischen Reinigung kommt. Die chemische Verschiebung des *p*-Kohlenstoffs von **47** ist zu der von **46** um 16 ppm hochfeldverschoben, was durch die Änderung der elektronischen Struktur am benachbarten Stickstoff zu erklären ist. Durch saure Verseifung der *tert*-Butylschutzgruppen wird **48** als Trifluoacetat erhalten. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind die Signale des Trifluoacetats bei 116.3 ppm als Quartett mit einer <sup>1</sup>J(C,F)-Kopplung von 291.3 Hz und bei 163.0 ppm mit einer <sup>2</sup>J-Kopplungskonstante von 35.5 Hz zu finden. **49** wird erhalten, wenn **48** in einer Zwei-Phasen-Reaktion mit Thiophosgen reagiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Interessanterweise ist die chemische Verschiebung des B-Teils des ersten ABM-Systems weiter tieffeldverschoben als der dazugehörige M-Teil. Konnten die *ortho*- und *meta*-Protonen in den vorhergehenden Stufen als getrennte Signale detektiert werden, so treten sie in der Isothiocyanatverbindung **49** nur noch als ein breites Singulett in Erscheinung. Das Rohprodukt sollte über eine Anionenaustauschsäule gereinigt werden. Da nach dem Abdestillieren der aufgefangenen sauren Lösung nur Zersetzungsprodukte detektiert werden konnten, muss davon ausgegangen werden, dass **49** bei stark basischen bzw. sauren Bedingungen nicht stabil ist.

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE



**Schema 22:** Versuche zur Alkylierung von **47**, a)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , b),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , EtOH, c) **21**,  $\text{NaHCO}_3$ .

Beim Versuch die Aminofunktion von **47** zu alkylieren wurden unterschiedliche Strategien verfolgt (Schema 22). Zum einen wurde versucht, die Aminfunktion mit 2-Bromethanol in Anwesenheit von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in Acetonitril bzw. Ethanol bei höheren Temperaturen umzusetzen. In keinen der Versuche konnte **50** erhalten werden. Auch die in der Literatur beschriebene Reaktion<sup>[105]</sup> eines aromatischen Amins mit Ethylenoxid in Eisessig führte nicht zum gewünschten Produkt **50**, stattdessen konnte nur ein nicht identifizierbares Stoffgemisch isoliert werden.

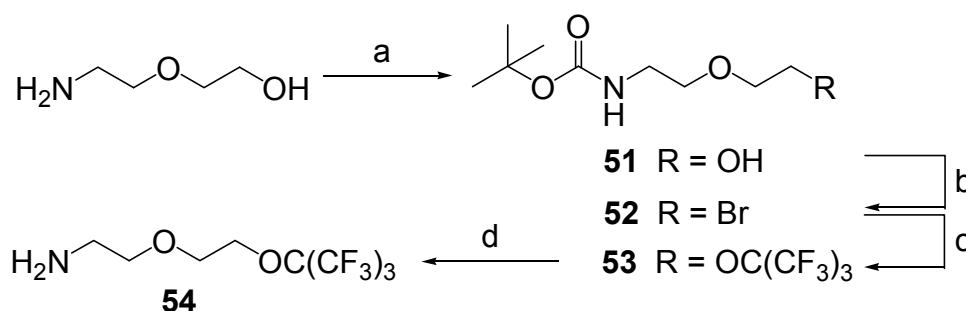
Da es nicht möglich war die Bis-(2-Hydroxyethyl)-Verbindung **50** herzustellen, bei der über die Alkoholfunktionen jeweils ein Fluorlinker an das Ligandensystem angeknüpft werden kann, sollte als nächstes versucht werden **47** mit der Bromidverbindung **21** umzusetzen. Nach dem Entfernen der Benzylgruppen wäre eine Reaktion der vier Acetatgruppen mit Fluorlinkersystemen möglich. Die Umsetzung von **47** mit **21** führte in Anwesenheit von Base weder bei  $\text{CH}_3\text{CN}$  noch bei THF bzw. EtOH zum Erfolg. Da die Alkylierung von  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA unter den gewählten Bedingungen nicht

funktionierte, wurde beschlossen, die Verknüpfung des Liganden mit Fluorlinkern über aktivierte Verbindungen durchzuführen.

### 4.3 Synthese der Fluorlinker

Ziel bei der Synthese der in dieser Arbeit dargestellten Fluorverbindungen war, möglichst viele äquivalente Fluoratome in das Ligandensystem einzubringen. Als optimaler Ausgangsstoff hat sich das perfluorierte *tert*-Butanol erwiesen, das mit NaOH in Wasser zum entsprechenden Natriumsalz **55** reagiert (Schema 24). Ein weiteres Ziel bei der Fluorlinkersynthese war die Herstellung unterschiedlich langer Linkerketten, da in dieser Arbeit die Relaxationzeiten des Fluors in Abhängigkeit vom Fluor-Gadolinium-Abstand untersucht werden sollten.

Die Alkoholfunktion des nach der Literatur<sup>[106, 107]</sup> aus 2-(2-Hydroxyethoxy)ethylamin hergestellten Carbamat **51** wird mit NBS und TPP in das entsprechende Bromid **52** mit mäßiger Ausbeute überführt (Schema 23). Wird auf die Ausfällung des TPP-Oxids mit Hilfe des Ultraschallbads verzichtet und das Rohprodukt direkt säulenchromatographisch aufgereinigt lässt sich die Ausbeute um 20% steigern. Durch Substitution des Broms durch das Natriumsalz **55** wird die perfluorierte *tert*-Butoxygruppe in das Molekül eingeführt. Da diese Gruppe chemisch und magnetisch äquivalente Fluoratome enthält, zeigt das <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum ein einzelnes Singulett bei -70.6 ppm. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind die C,F-Kopplungen mit einer



**Schema 23:** Synthese von **54**, a) Boc<sub>2</sub>O, EtOH, 0 °C, b) NBS, TPP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, c) **55**, DMF, d) 2 N HCl, MeOH.

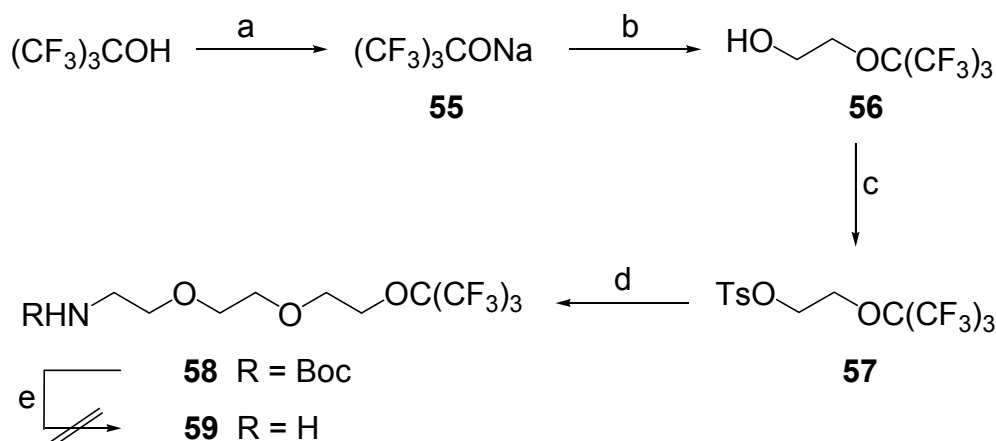
Kopplungskonstanten von <sup>1</sup>J(C,F) = 293.0 Hz bzw. <sup>2</sup>J(C,F) = 30.1 Hz bei einer chemischen Verschiebung von 120.3 bzw. 79.7 ppm als Quartett bzw. als Dezett zu finden, was den zu erwartenden Kopplungskonstanten und Verschiebungen entspricht. Alle im Folgenden beschriebenen perfluorierten *tert*-Butoxyverbindungen

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

weisen diese Signale, Aufspaltungen und Kopplungskonstanten in diesen Bereichen auf.

Die Abspaltung der Boc-Gruppe wurde zunächst nach der Literatur<sup>[106, 107]</sup> mit TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versucht, dabei konnte aber nicht das Produkt **54**, sondern nur Zersetzungsprodukte isoliert werden. Das  $^{19}\text{F}$ -Spektrum ließ darauf schließen, dass es unter anderem zu einer Abspaltung der  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ -Gruppe gekommen war. **54** kann aber nahezu quantitativ erhalten werden, wenn das Carbamat **53** mit 2 N HCl in MeOH bei RT gerührt wird. Das Produkt kann ohne weitere Aufarbeitung weiterverwendet werden.

Beim Versuch **59** herzustellen war das Ziel, die Linkerkette von **54** um eine Ethoxyeinheit zu verlängern. Dabei wurde 2-Bromethanol mit dem Natriumsalz **55** in den Alkohol **56** überführt (Schema 24). Da **51** eine nucleophile Gruppe besitzt, muss die ebenfalls nucleophile Alkoholfunktion in das literaturbekannte Tosylat **57**<sup>[108]</sup> umgewandelt werden. Dieses reagiert mit dem deprotonierten Alkohol **51** in sehr schlechter Ausbeute zum carbamatgeschützten Amin **58**.

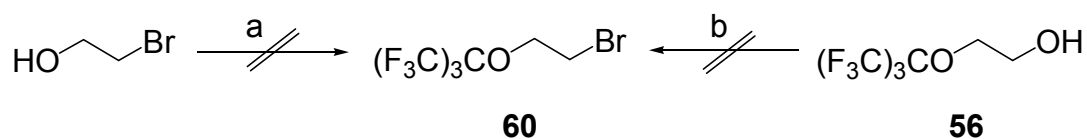


**Schema 24:** Versuch zur Synthese von **59**, a) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C, b) 2-Bromethanol, DMF, 120 °C, c) TsCl, Pyridin, 0 °C, d) **51**, NaH, DMF, 0 °C, e) Säure,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Eine Abspaltung der Boc-Gruppe zur Herstellung von **59** war sowohl unter der Verwendung von TFA in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als auch HCl in MeOH nicht möglich, in beiden Fällen wurde die Zersetzung des Moleküls beobachtet.

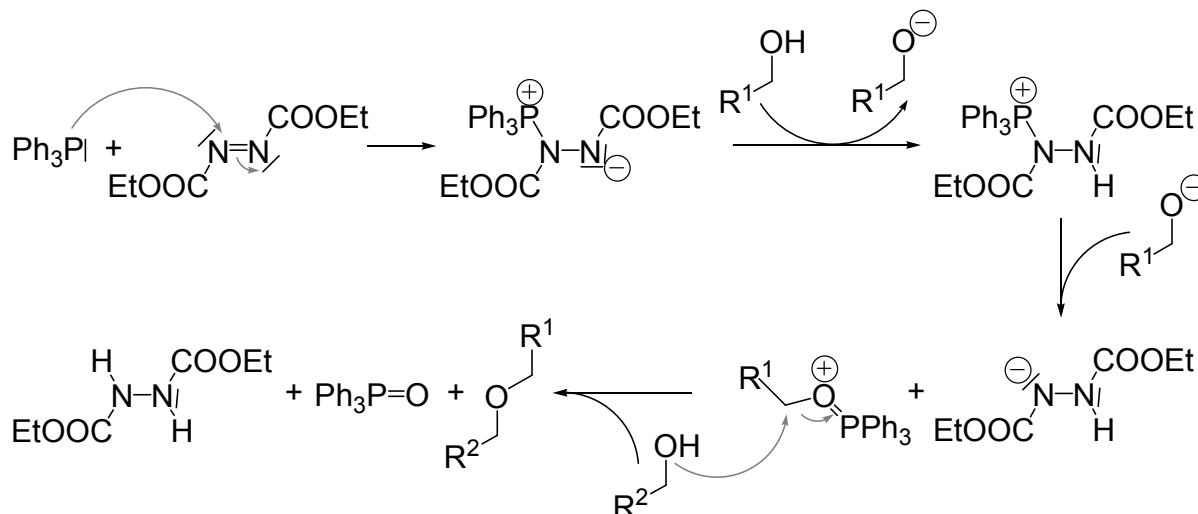
Aufgrund der sehr schlechten Ausbeute bei der Addition des Tosylats **57** an den Alkohol **51** wurden Überlegungen angestellt, den Alkohol **56** in das Bromderivat **60** zu überführen (Schema 25). Mit der Änderung der Abgangsgruppe sollte bei der Addition an **51** evtl. eine Steigerung der Ausbeute möglich sein.

Die Reaktion von **56** mit NBS und TPP führt nicht zur Bromierung der Alkoholgruppe, so dass versucht wurde mit Hilfe der Mitsunobu-Reaktion (Schema 26) 2-Bromethanol in das entsprechende perfluorierte *tert*-Butoxyderivat **60** zu überführen (Schema 25). Obwohl in der Literatur<sup>[109]</sup> die Umsetzung eines einseitig phthalimidgeschützten Ethan-1,2-diol mit perfluoriertem *tert*-Butanol unter Zuhilfenahme von TPP und DEAD beschrieben wird, war es nicht möglich die Reaktionsbedingungen erfolgreich auf das 2-Bromethanol anzuwenden, es konnten nur Zersetzungsprodukte isoliert werden.



**Schema 25:** Versuche zur Synthese von **60**, a)  $(\text{CF}_3)_3\text{COH}$ , TPP, DEAD, THF, b) NBS, TPP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Da die Mitsunobu-Reaktion nach einem  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus abläuft, liegt die Vermutung nahe, dass die Verwendung des tertiären Alkohols eine Rolle beim Nichtgelingen der Umsetzung spielen könnte. Da aber in der Literatur<sup>[109, 110, 111]</sup> Beispiele existieren, bei der tertiäre Alkohole verwendet werden, kann dies als Fehlerquelle ausgeschlossen werden.



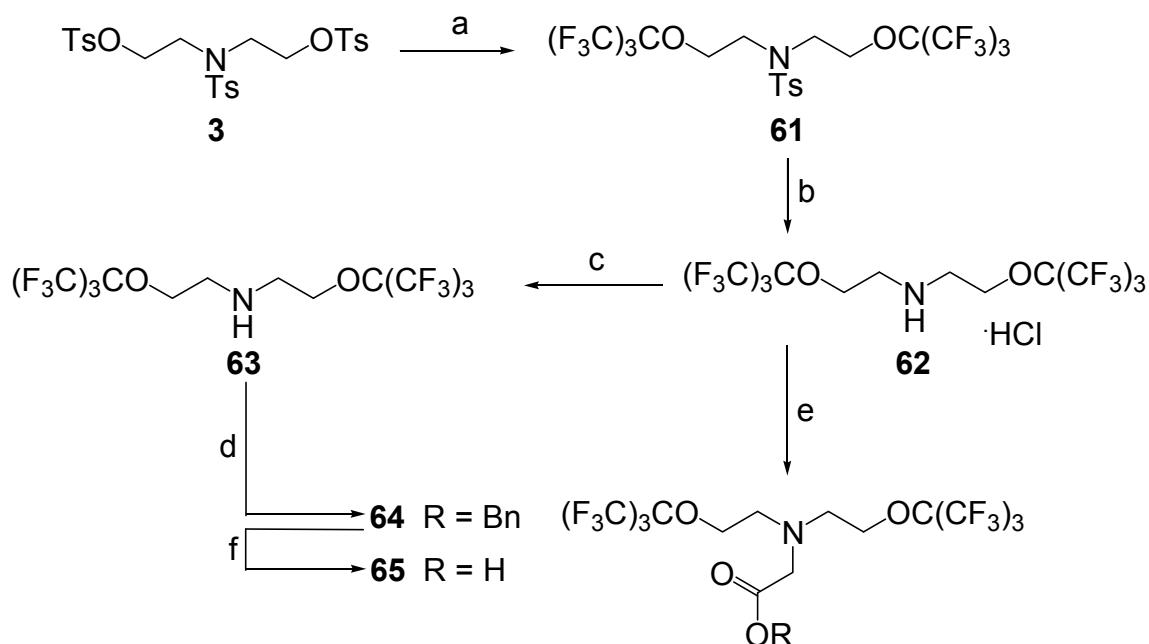
**Schema 26:** Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion,  $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{R}^2=(\text{CF}_3)_3$ .

Da, wie schon weiter oben erwähnt, die Ausbeute bei der Addition des Tosylats **57** an den Alkohol **51** sehr schlecht war und die Einführung einer Bromatome als Alternative für die Tosyl-Abgangsgruppe nicht gelang, wurde darauf verzichtet die Synthese von **59** weiter zu verfolgen.

Die bisher synthetisierten Fluorlinker enthalten alle neun äquivalente Fluoratome und eine Aminfunktion, über die sie an das Linkersystem gekoppelt werden können. In

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

der folgenden Synthese wird die Darstellung einer Verbindung beschrieben, die neben 18 äquivalenten Fluoratomen eine Carboxylgruppe als Linkerfunktion trägt. Das Tosylamin **61** kann in 86%iger Ausbeute durch Umsetzen der Cyclenvorstufe **3** mit dem Natriumsalz **55** in DMF erhalten werden. Das reine Produkt fällt nach dem Zufügen von Wasser aus der Reaktionslösung als Feststoff aus. Die Ethylenbrücken zeigen im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine  $^3\text{J(H,H)}$ -Kopplungskonstante von 5.7 Hz bei einer chemischen Verschiebung von 3.48 und 4.16 ppm. Die  $\text{CH}_2$ -Gruppen benachbart zu den Sauerstoffen weisen mit 69.1 ppm die typische Verschiebung für etherische Kohlenstoffe auf. Die Detosylierung des Stickstoffs erfolgt unter schwefelsauren Bedingungen, **62** fällt nach Zutropfen von 6 N HCl als Hydrochlorid aus der sauren Lösung aus. Durch Flüssig/Flüssig-Extraktion mit 40%iger NaOH und  $\text{Et}_2\text{O}$  kann das neutrale **63** mit einer Ausbeute von 45% erhalten werden. Die basenunterstützte Umsetzung mit Bromessigsäurebenzylester führt zu **64**, welches ebenfalls auch direkt aus **62** synthetisiert werden kann. Durch Einsatz einer größeren Menge DIPEA kann das Hydrochlorid *in-situ* abgespalten werden. Die Ausbeuten sind, gleichgültig über welche Syntheseroute **64** hergestellt wird, identisch. Der verkürzte Reaktionsweg direkt über das Hydrochlorid erweist sich aber als Vorteil gegenüber dem Syntheseweg über **63**.



**Schema 27:** Synthese von **65**, a) **55**, DMF, b) konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 6 N HCl, c) 40%ige NaOH/ $\text{Et}_2\text{O}$ , d)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$ , DIPEA, DMF, e)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$ , DIPEA, DMF, f)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOAc.

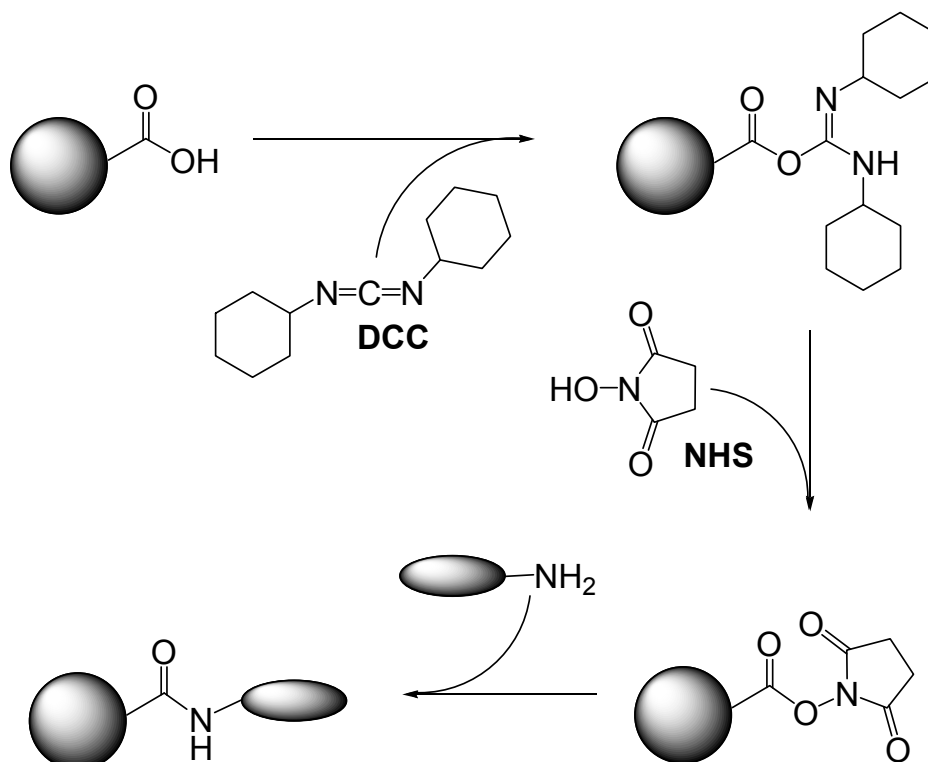


Die Entfernung der benzylichen Schutzgruppe erfolgt in Ethylacetat mit Wasserstoff und Pd/C-Katalysator. **65** wird als hellgelber Feststoff in 88%iger Ausbeute erhalten und kann ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt werden.

## 4.4 Synthese der Ligand-Fluorlinker-Verbindungen

### 4.4.1 Darstellung der NHS-Ester

Die Verknüpfung der Ligandsysteme mit den Fluorlinkern erfolgt in dieser Arbeit hauptsächlich über reaktive *N*-Hydroxysuccinimid-Ester (NHS-Ester). NHS-Ester können als „aktivierte Carbonsäuren“ betrachtet werden, die leicht mit Nucleophilen reagieren.<sup>[112]</sup> Sie entstehen bei der Reaktion einer Carbonsäure mit *N*-Hydroxysuccinimid (NHS) in Anwesenheit eines Carbodiimids, hier Dicyclohexylcarbodiimid (DCC, Schema 28). Dabei fungiert das DCC als Aktivierungsreagenz für die Carbonsäure und ermöglicht so den nucleophilen Angriff der Hydroxy-Gruppe des *N*-Hydroxysuccinimids am Carboxykohlenstoff.<sup>[113]</sup>



**Schema 28:** Prinzip der Herstellung und Umsetzung eines NHS-Esters.

Um stabile NHS-Esterderivate herstellen zu können, muss die Aktivierungsreaktion mit DCC in absolut wasserfreier Umgebung stattfinden, da durch Reaktion mit

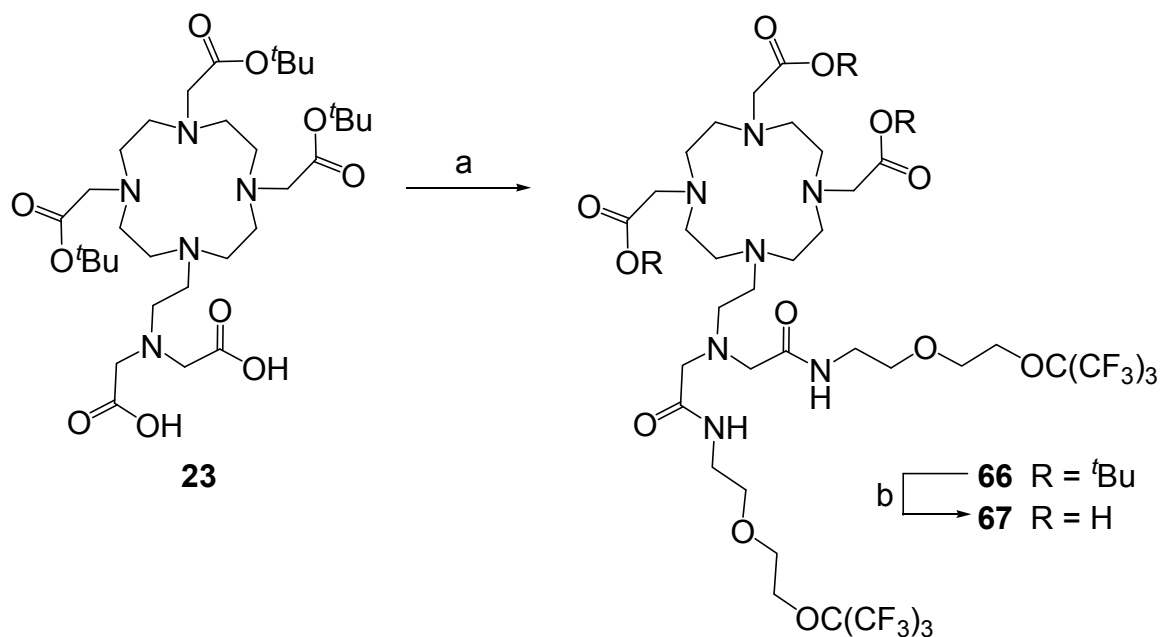
## 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Wasser *N,N'*-Dicyclohexylharnstoff entsteht und somit eine Aktivierung der Säure durch DCC nicht mehr möglich ist.<sup>[114]</sup>

Die in dieser Arbeit synthetisierten NHS-Ester und ihre weitere Umsetzung erfolgt in Anlehnung an die Literatur<sup>[56]</sup>. Die Reaktion findet unter Schutzgasatmosphäre und in absolutem Acetonitril statt. DCC und NHS werden in sehr geringem Überschuss (1.06 äq.) bei -10 °C im Abstand von einigen Minuten zu einer Lösung der Carbonsäure gegeben. Nach mehreren Stunden rühren bei RT wird das Amin mit DIPEA in Acetonitril zur Reaktionslösung getropft. Die Aufreinigung der Produkte gestaltet sich durch die Notwendigkeit sowohl einer Säulenchromatographie an Kieselgel als auch an Sephadex-LH20 als relativ aufwendig.

### 4.4.2 Darstellung der cyclischen Ligand-Fluorlinker-Verbindung

Der Ligand **67** wird ausgehend von **23** dargestellt (Schema 29). Dabei werden im ersten Syntheseschritt die freien Carbonsäuregruppen in Anwesenheit von DCC und NHS zum reaktiven NHS-Ester umgesetzt, der mit der Aminfunktion des Fluorlinkers **54** zum Amid **66** weiterreagiert. Nach Aufreinigung kann der estergeschützte Ligand **66** als grünliches Öl mit einer Ausbeute von 30% erhalten werden. Da die 18 Fluoratome äquivalent sind, kann im <sup>19</sup>F-NMR nur ein Singulett bei einer chemischen Verschiebung von -70.4 ppm beobachtet werden. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum sind vor allem die vier Multipletts der Ethylenbrücken des Fluorlinkers in einem Verschiebungsbereich von 3.40-4.15 ppm charakteristisch. Die cyclischen



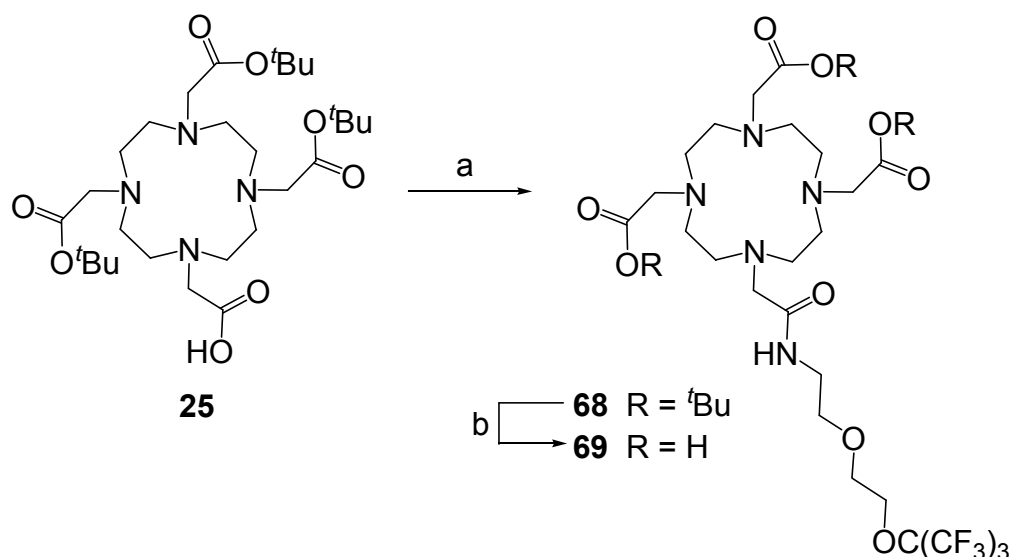
Schema 29: Synthese von **67**, a) **54**, DCC, NHS, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, b) TFA.

Ethylenbrücken sind aufgrund der großen Anzahl an Stickstoffatomen in ihrer näheren Umgebung nur noch als sehr breite Singulets zu erkennen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR sind die Ringkohlenstoffatome in einem für sie typischen Verschiebungsbereich von 36.0-55.0 ppm zu finden. Die Kohlenstoffatome der Fluorlinker besitzen eine Verschiebung von 68.7-70.0 ppm. Ebenfalls im  $^{13}\text{C}$ -NMR zu beobachten sind die Aufspaltungen (q und dz) und Kopplungen der  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ -Gruppen. Mit der  $^2\text{J}$ - bzw.  $^3\text{J}$ -Kopplungskonstante von 29.7 bzw. 292.5 Hz liegen sie im erwarteten Bereich. Das amidische C-Atom besitzt eine Verschiebung von 170.6 ppm.

Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt in reiner TFA, der freie Ligand **69** kann nach Aufarbeitung mit Säulenchromatographie an Sephadex LH20 als Feststoff mit einer Ausbeute von 58% erhalten werden. Die relativ schlechte Ausbeute kann evtl. auf die Wahl der Säure zurückgeführt werden. Die Roh-NMR-Daten lassen auf ein teilweises Abspalten der Fluorlinkergruppe bzw. eine teilweise Zersetzung des gesamten Moleküls schließen. Vorangegangene Versuche mit HCl als Verseifungsmittel bzw. mit TFA in Dichlormethan und Anisol<sup>[75]</sup> zeigten, dass ein vollständiges Abspalten aller tert-Butylgruppen bei diesen Systemen nicht zum gewünschten Erfolg führte, so dass TFA, trotz Ausbeuteeinbußen, die Säure der Wahl ist.

Die Signale in den NMR-Spektren lassen sich zum Großteil nicht mehr genau zuzuordnen, da sie als sehr breite Singulets auftreten. Die Ethylenbrücken der Fluorlinker sind jedoch aufgrund ihrer charakteristischen Verschiebung sehr gut zu erkennen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum treten die Signale in einem Verschiebungsbereich von 50.4 bis 55.7 ppm als unscharfe Multipletts auf, die u.a. den cyclischen C-Atomen zugeordnet werden können. Diese Aufspaltungsmuster lassen sich, wie schon mehrfach erwähnt, der großen Anzahl an Stickstoffatomen in der näheren Umgebung zuschreiben.

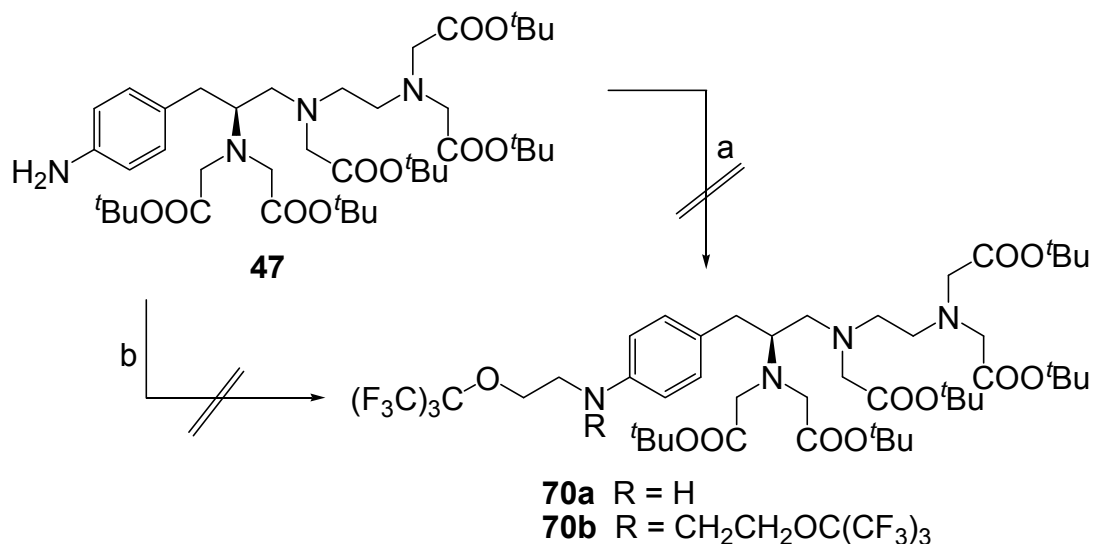
Die Synthese von **69** (Schema 30) erfolgt analog zu der von **67**. Die Ausbeuten sind mit 51% bei der Herstellung von **68** und 100% bei **69** um einiges höher. Die NMR-spektroskopischen Daten sind denen von **66** und **67** sehr ähnlich. Interessanterweise ist **69** im Vergleich zu **67**, das sich gerade noch in Methanol lösen lässt, wasserlöslich. Es liegt die Vermutung nahe, dass die Anzahl der Fluoratome pro Molekül dabei eine wichtige Rolle spielt. Je weniger  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ -Gruppen der Ligand trägt, desto besser dürfte er sich in Wasser lösen.



**Schema 30:** Darstellung von **69**, a) **54**, DCC, NHS, DIPEA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , b) TFA.

#### 4.4.3 Darstellung der acyclischen Ligand-Fluorlinker-Verbindung

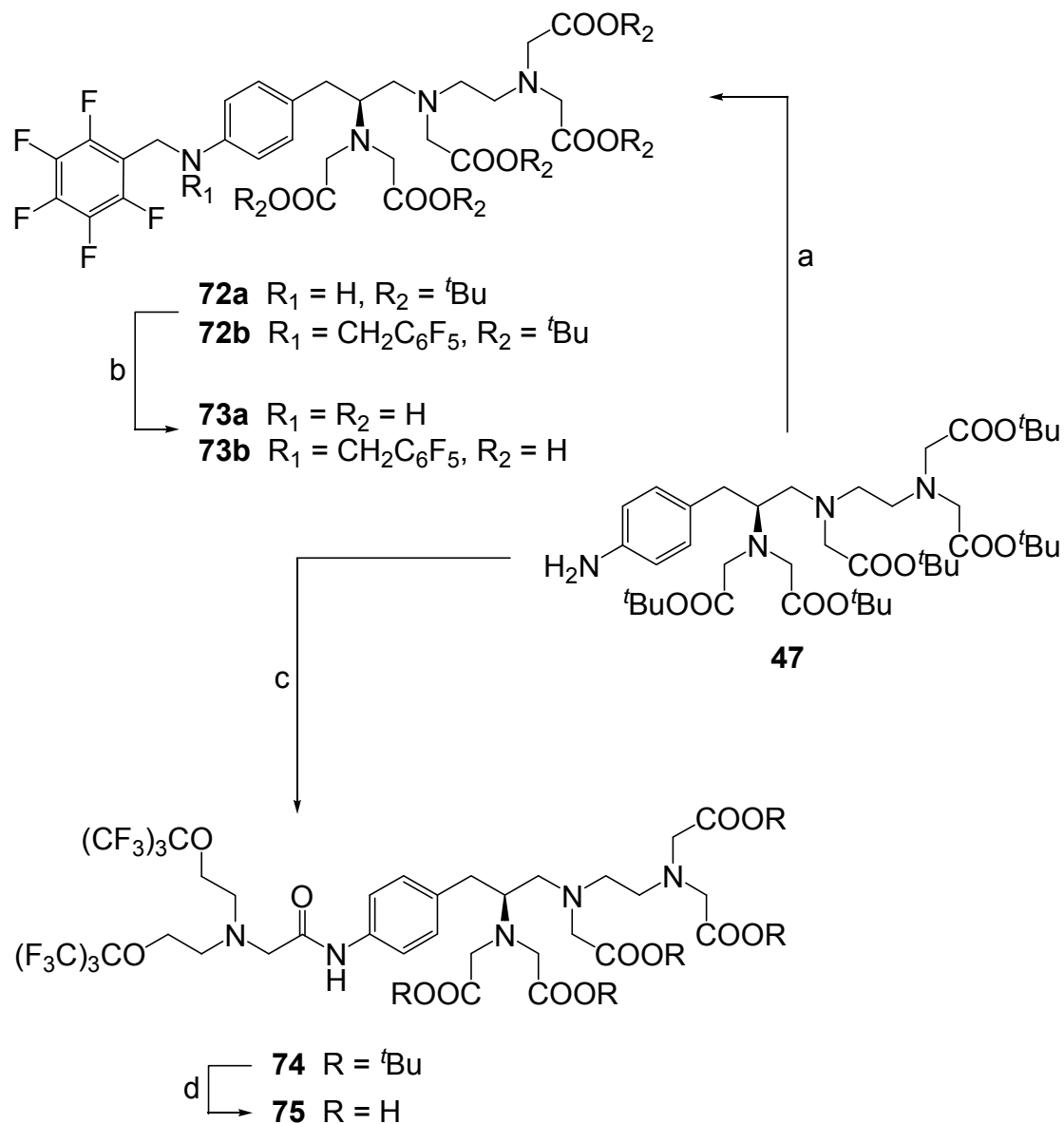
Die Umsetzung von  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA (**47**) mit dem Tosylat **57** führte sowohl unter der Verwendung von  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  als auch DIPEA in Ethanol bzw. Acetonitril nicht zu den gewünschten Produkten **70a/b** (Schema 31). In allen Versuchen kam es nicht zur Umsetzung, es konnte nur Edukt isoliert werden, was darauf schließen lässt, dass das aromatische Amin nicht reaktiv genug ist um das Tosylat nucleophil angreifen zu können.



**Schema 31:** Versuche zur Darstellung von **70a/b**, a) **57**,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , EtOH, b) **57**, DIPEA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Die Addition an die cyclische Aminfunktion von **47** gelingt, wenn Pentafluorbenzylbromid als Reaktand eingesetzt wird (Schema 32). Mit dem benzylicen Kohlenstoffatom als elektrophiles Zentrum und dem Bromid als

Abgangsgruppe ist es reaktiv genug, um eine Reaktion mit der NH<sub>2</sub>-Gruppe des Ligandsystems zu ermöglichen. Als Lösungsmittel wird Ethanol verwendet, als Hilfsbase fungiert Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. In welchem Verhältnis das monosubstituierte **72a** zum disubstituierten **72b** entsteht, wird durch den Überschuss an Bromidverbindung, die Temperatur und die Reaktionsdauer bestimmt (Tabelle 11).



**Schema 32:** Synthese der Ligand-Fluorlinkerverbindungen **73a/b** und **75**, a) BrCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, b) TFA, c) **65**, DCC, NHS, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, d) TFA.

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

**Tabelle 11:** Übersicht über die Bedingungen und Ausbeuten bei der Synthese von **73a/b**.

äqu. C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 73a	Ausbeute 73b
1.2	RT, 72 h	45%	0%
2.2	RT, 96 h	56%	8%
2.3	RT, 20 d	15%	26%
3.0	reflux, 10 d	39%	19%

Eine säulenchromatographische Aufreinigung der beiden Produkte ist relativ gut möglich, da die R<sub>F</sub>-Werte der beiden Substanzen um ca. 0.2 auseinander liegen. Oft muss die Säulenchromatographie aber mehrmals wiederholt werden, da eine vollständige Trennung nicht auf Anhieb gelingt. Eine Identifikation der beiden Substanzen in den <sup>1</sup>H- bzw. den <sup>13</sup>C-Spektren ist anhand der chemischen Verschiebung der CH<sub>2</sub>-Gruppe des Pentafluorbenzylrests möglich (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Übersicht über die chemischen Verschiebungen der CH<sub>2</sub>-Gruppe des Pentafluorbenzylrests.

Substanz	<sup>1</sup> H-NMR δ [ppm]	<sup>13</sup> C-NMR δ [ppm]
<i>t</i> Bu-F <sub>5</sub> -1B-DTPA ( <b>72a</b> )	4.42 (s)	34.2
<i>t</i> Bu-F <sub>10</sub> -1B-DTPA ( <b>72b</b> )	4.54 (s)	45.2
F <sub>5</sub> -1B-DTPA ( <b>73a</b> )	4.40 (s)	36.6
F <sub>10</sub> -1B-DTPA ( <b>73b</b> )	4.64 (s)	44.8

Da die Fluoratome von **72a/b** und **73a/b** sowohl chemisch als auch magnetisch nicht äquivalent sind, ergeben sie im <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum jeweils drei Multipletts mit chemischen Verschiebungen im Bereich von -144.0 bis 164.0 ppm. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum liegen die <sup>1</sup>J(C,F)-Kopplungskonstanten mit Werten um 250 Hz im erwartetem Bereich für aromatische C-F-Kopplungen.

Die saure Verseifung der Liganden **72a/b** wird in reinem TFA durchgeführt. Während das zweifachsubstituierte **73b** in guter Ausbeute erhalten werden kann, ist die Ausbeute bei **73a** mit 47% eher mäßig.

Des Weiteren erfolgte die Umsetzung von **47** mit dem Fluorlinker **65** (Schema 32). Unter Verwendung von DCC und NHS wird die Carboxygruppe von **65** zum NHS-  
64

Ester umgewandelt. Dieser reagiert mit  $\text{NH}_2\text{-1B-DTPA}$  (**47**) zum estergeschützten Ligand **74**. Die Aufreinigung erfolgt mittels einer einfachen Säulenchromatographie an Kieselgel, auf die ungleich aufwendigere Säulenchromatographie an Sephadex LH20 kann aufgrund des hohen Reinheitsgrades des Produktes verzichtet werden. **74** besitzt 18 äquivalente Fluoratome und zeigt deshalb in der  $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchung nur ein einzelnes Singulett bei -70.3 ppm. Die zwei ABM-Systeme lassen sich im Protonen-NMR-Spektrum nicht mehr sauber auflösen, da sie von anderen Signalen überlagert werden. Deswegen ist es nicht möglich die Kopplungskonstanten der Systeme zu berechnen. Als besonders charakteristisch erweist sich wieder die chemische Verschiebung der Ethylenbrücken des Fluorlinkers. Die  $\text{CH}_2$ -Einheit benachbart zum etherischen Sauerstoff besitzt im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein Multiplett bei 4.13-4.15 ppm und im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum eine chemische Verschiebung von 67.7 ppm.

Das freie Ligandsystem **75** kann durch saure Verseifung erhalten werden. Dazu wurden unterschiedliche Strategien verfolgt. Es wurde versucht, **74** in Dichlormethan unter Anwesenheit von Anisol mit TFA umzusetzen. In der massenspektrometrischen Untersuchung des erhaltenen Feststoffs wurde allerdings festgestellt, dass die Abspaltung der Schutzgruppen nicht vollständig verlaufen war, so dass der Feststoff nochmals in reiner TFA für 24 h gerührt wurde. Nach der anschließenden säulenchromatographischen Aufreinigung an Sephadex LH20 konnte **75** als Hauptprodukt erhalten werden. Allerdings waren im Massenspektrum immer noch Nebenprodukte sichtbar. Der Versuch **74** in reiner TFA zu **75** umzusetzen führte selbst nach 48 Stunden nur zu einer Teilabspaltung der *tert*-Butylgruppen. Die Aufreinigung an Sephadex konnte nicht sämtliches Nebenprodukt abtrennen, so dass mit stark verunreinigtem **75** die Umsetzung mit  $\text{GdCl}_3$  durchgeführt werden musste. Die NMR-spektroskopischen Daten sind denen von **74** sehr ähnlich und liegen damit im erwarteten Bereich.

Abschließend sollte erwähnt werden, dass der Grad der Verunreinigungen bei allen hier beschriebenen freien Liganden ein Problem darstellt. Die Aufreinigung von wasserlöslichen Substanzen unterliegt einigen Schwierigkeiten, da die Möglichkeiten der chromatographischen Methoden sehr beschränkt sind. Ionenaustauscher sind in den hier beschriebenen Synthesen ebenfalls wenig zur Reinigung der Produkte geeignet, weil die Neben- bzw. Zersetzungsprodukte ebenfalls am Ionenaustauscher

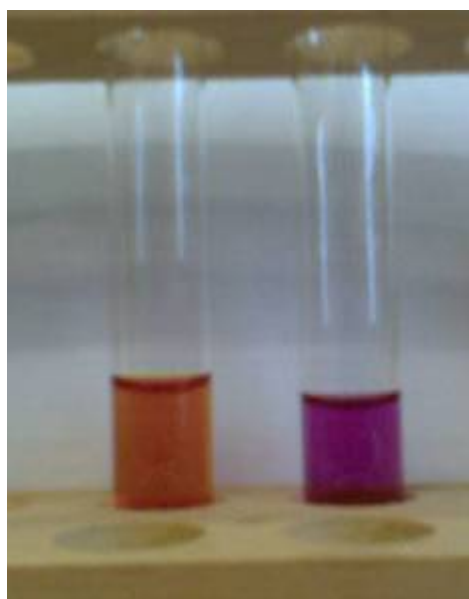
## 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

---

haften bleiben und diese im Anschluss wieder mit dem Produkt heruntergewaschen werden. Der Einsatz von Dialysemembranen wurde getestet, dabei kam es aber zu sehr großen Ausbeuteverlusten, so dass beschlossen wurde, auf eine Aufreinigung zu verzichten und die verunreinigten Substanzen direkt zur Darstellung der Metallkomplexe zu verwenden und die Aufreinigung erst nach deren Herstellung durchzuführen.

### 4.5 Synthese der Metallkomplexe

Die Synthese aller hier beschriebenen Metallkomplexe erfolgt nach der gleichen Vorschrift.<sup>[115]</sup> Der in Wasser gelöste Ligand wird bei einem konstanten pH von 7-8 mit  $MCl_3$  ( $M = Gd, Eu$ ) versetzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Lösung auf pH 12 eingestellt, da so überschüssiges  $M^{3+}$  als  $M(OH)_3$  ausfällt. Die Reaktionslösung wird zentrifugiert und die überstehende Lösung mit Hilfe des Xylenolorange-Test<sup>[116]</sup> auf freies  $M^{3+}$  untersucht. Bei positivem Ergebnis wird die Lösung nochmal mit NaOH versetzt und zentrifugiert. Ist das Ergebnis negativ wird die Lösung bis auf ca. 1 ml eingeeengt und dialysiert (Dialysekapsel: Quix Sept Micro



Dialyzer, Firma Roth; Dialyse-Membran: Spectra/Por® Biotech (Cellulose-Ester), MWCO: 500, SPECTRUM LABORATORIES). Als Alternative kann nach einem positiven  $M^{3+}$ -Test auch direkt dialysiert werden. Allerdings muss dann der Inhalt der Dialysekapsel regelmäßig auf freies  $M^{3+}$  getestet werden. Ist der Xylenolorangetest negativ, wird die Lösung eingedampft und der Komplex als Feststoff erhalten.

**Abbildung 26:** Xylenolorange-Test auf  $Gd^{3+}$  bei pH 5.8, links: negativ, rechts: positiv.

Die Ausbeuten der dargestellten Komplexe sind in Tabelle 13 abgebildet. In den meisten Fällen liegt die Ausbeute zwischen 5 und 7%, wohingegen die Literatur vom quantitativen Umsatz der Liganden mit dem Metallion berichtet. Der Hauptgrund für die sehr schlechten Ausbeuten dürfte die Dialyse sein. Die verwendeten Dialysekapseln dichten nur mäßig gut ab, so dass es zu Verlusten über das



Dialysewasser kommt. Des Weiteren sind die eingesetzten Ligandsysteme zum Teil stark verunreinigt gewesen. Dies führt dazu, dass die eingesetzte Menge nicht der tatsächlichen Ligandmenge entspricht. Außerdem dürfte der MWCO von 500 der Dialysemembran dazuführen, dass neben den Verunreinigungen auch ein Teil des Produkts (MW = 864 bis 1270 g/mol) bei der Dialyse verloren geht.

**Tabelle 13:** Übersicht über die dargestellten Metallkomplexe

Substanz	MCl <sub>3</sub>	Ausbeute	Substanz	MCl <sub>3</sub>	Ausbeute
<b>76</b>	Gd	7%	<b>78b</b>	Gd	100%
<b>77</b>	Gd	5%	<b>79</b>	Eu	11%
<b>78a</b>	Gd	16%	<b>80</b>	Gd	-

Einzig allein Gd-F<sub>10</sub>-1B-DTPA (**78b**) konnte quantitativ erhalten werden. Die Umsetzung von **75** zum korrespondierenden Gd-Komplex **80** führte zu keinem Ergebnis.

Da Gd<sup>3+</sup> ein paramagnetisches Metall ist, sind die Komplexe nur durch massenspektrometrische Untersuchungen zu identifizieren. Die <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren zeigen keine Signale, in den <sup>19</sup>F-Spektren sind die Signale aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums in der näheren Umgebung der Fluorkerne stark verbreitert. Das Fehlen der Signale in den <sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR-Spektren bzw. die breiten Linien in den <sup>19</sup>F-Spektren sind ein Indiz für stark verkürzte T<sub>2</sub>-Zeiten und weisen somit auf die Anwesenheit eines paramagnetischen Metallions hin.

## 4.6 Bildgebung und Relaxationsmessungen der Gd-Komplexe

### 4.6.1 Protonen-Relaxationsmessungen der Gd-Komplexe

Die Relaxivitäten der Gd-Komplexe werden mit Hilfe der jeweiligen Relaxationszeiten T<sub>1</sub> bzw. T<sub>2</sub> bestimmt. Dazu stellt man Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen des zu untersuchenden Gd-Komplexes her, die in NMR-Röhrchen abgefüllt und in das MR-Gerät eingebracht werden. Aus den sich ergebenden Relaxationsraten R<sub>1</sub> bzw. R<sub>2</sub> (1/T<sub>i</sub>, i = 1,2) und den dazugehörigen Konzentrationen werden durch lineare Regression die Relaxivitäten r<sub>1</sub> und r<sub>2</sub> berechnet.

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In den Abbildungen 28 bis 30 sind die  $R_1$ - und  $R_2$ -Karten zur Bestimmung der Relaxationsraten für die Komplexe **76**, **77** und **78a/b** abgebildet.

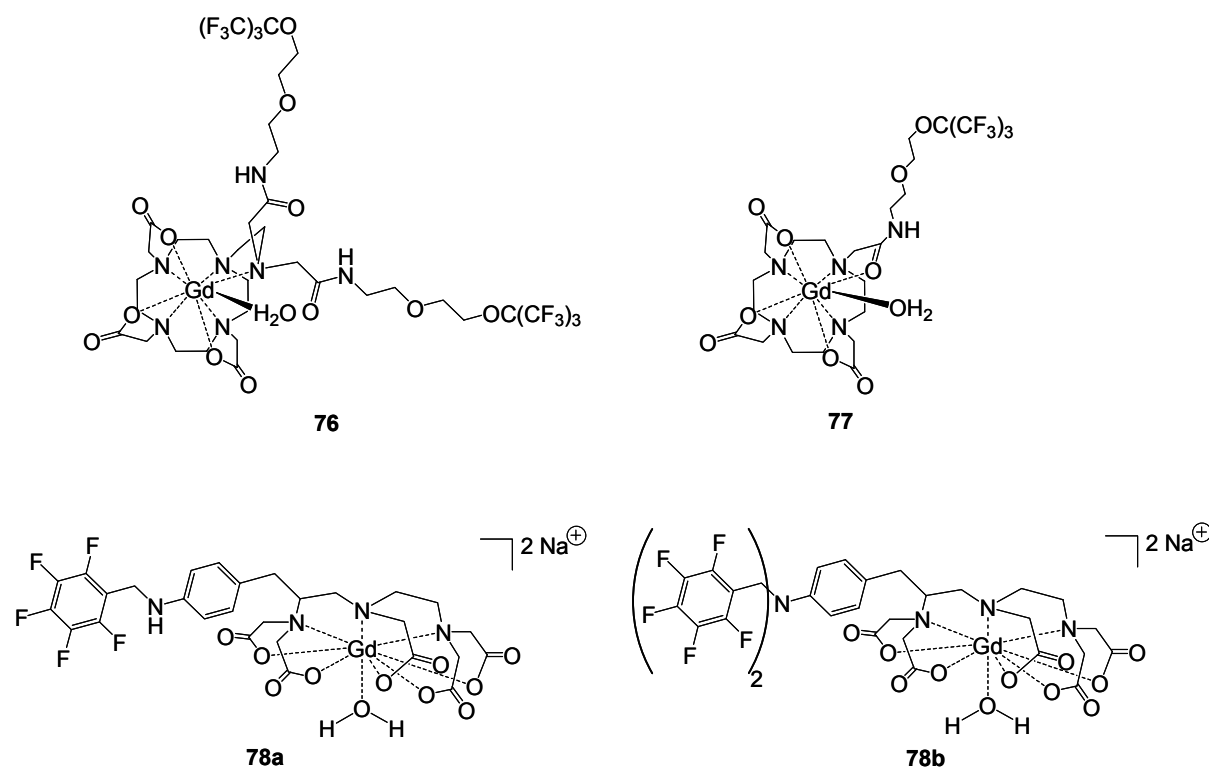
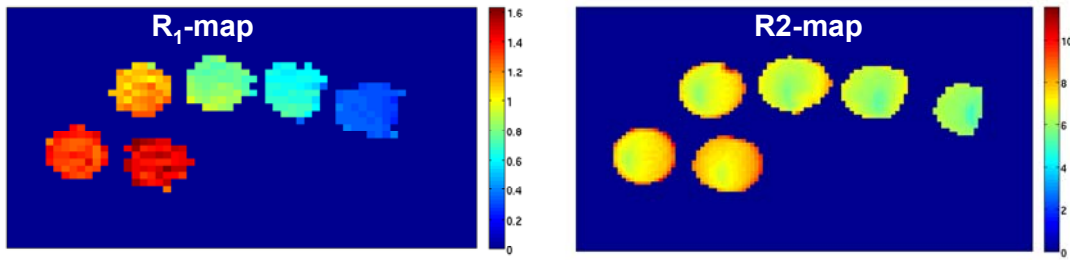
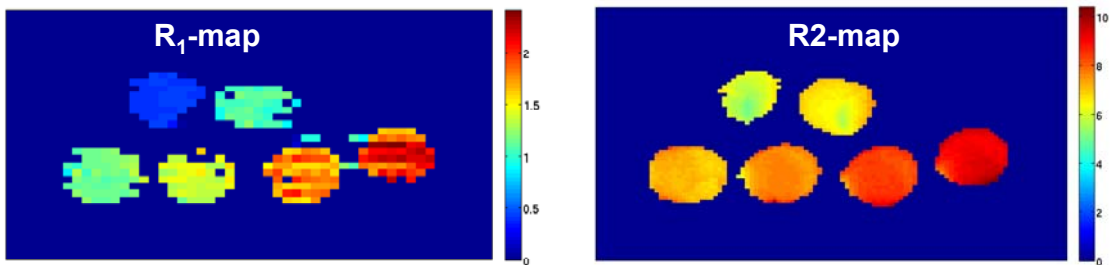


Abbildung 27: Strukturformel der vermessenen Gd-Komplexe

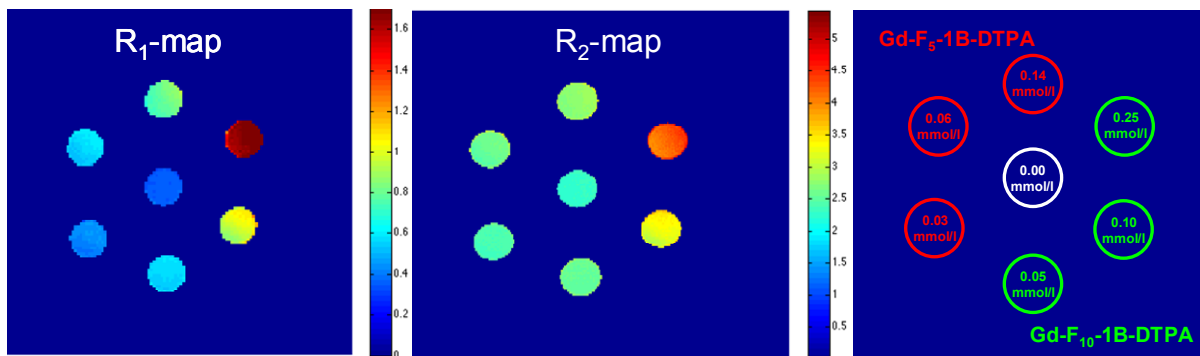
Die  $T_1$ - bzw.  $T_2$ -Zeiten von reinem Wasser liegen bei 300 MHz (7 T) bei ca 3 bzw. 2 Sekunden. In den  $R_1$ - bzw.  $R_2$ -Karten ist deutlich zu erkennen, dass die Relaxationsraten mit steigender Konzentration an Gd-Komplex zu nehmen (blau = niedriges R, rot = hohes R), daraus ergeben sich verkürzte  $T_1$ - bzw.  $T_2$ -Zeiten. Interessanterweise sind die  $R_2$ -Werte von **77** um einiges höher als die des Komplexes **76**. Aufgrund des zweiten gebundenen Fluorlinkers bei **76**, der daraus resultierenden größeren Sterik und langsameren Rotationszeit wäre es logischer, wenn die Relaxationsraten und deshalb auch die Relaxivitäten von **76** höher wären als die von **77**. Eine Erklärung für dieses Ergebnis liegt wahrscheinlich in der Anzahl der zur Koordinierung an das Metall fähigen Gruppen. **76** besitzt neben den drei Carboxyl- und den fünf Amingruppen noch zwei Amidfunktionen. Zwar dürften die Amidfunktionen nicht so stark an das Metallzentrum koordinieren, wie es beispielsweise eine Carboxyleinheit tut, es besteht aber die Möglichkeit, dass sie die neunte Koordinationsstelle quasi als hemilabilen Liganden belegen bzw. blockieren und damit die Wasseraustauschrate senken. Dies wiederum führt zu einer geringeren Relaxivität.



**Abbildung 28:**  $R_1$ - und  $R_2$ -Karten in  $[1/s]$  für **76**, obere Reihe, von links nach rechts:  $c = 0.3, 0.2, 0.1, 0.0$  mmol/l, untere Reihe, von links nach rechts:  $c = 0.4, 0.5$  mmol/l. Abbildung einer Schicht des Probenröhrchens.



**Abbildung 29:**  $R_1$ - und  $R_2$ -Karten in  $[1/s]$  für **77**, obere Reihe, von links nach rechts:  $c = 0.0, 0.1$  mmol/l, untere Reihe, von links nach rechts:  $c = 0.2, 0.3, 0.4, 0.5$  mmol/l. Abbildung einer Schicht des Probenröhrchens.



**Abbildung 30:**  $R_1$ - und  $R_2$ -Karten in  $[1/s]$  für  $Gd-F_5$ -DTPA (**78a**) und  $Gd-F_{10}$ -DTPA (**78b**). Abbildung einer Schicht des Probenröhrchens.

Substanz	$r_1$ in $[mM^{-1}s^{-1}]$	$r_2$ in $[mM^{-1}s^{-1}]$
<b>76</b>	$2.3 \pm 0.2$	$3.8 \pm 0.2$
<b>77</b>	$2.9 \pm 0.8$	$6.6 \pm 0.3$
<b>78a</b>	$3.19^*$	$3.61^*$
<b>78b</b>	$5.40^*$	$7.83^*$
<b>Gd-DTPA ( bei 3 T)</b>	4.50	5.09

**Tabelle 14:** Übersicht über die Relaxivitäten der Gd-Komplexe bei 7.05 T, \* eine Messung.

## 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Wie eine zweite große Gruppe die Relaxivitäten der Gd-Komplexe beeinflusst, ist sehr gut bei den Komplexen **78a** und **78b** zu beobachten. Die Relaxivitäten des zweifachsubstituierten **78b** sind zu denen des monosubstituierten **78a** um das 1.7- bzw. das Zweifache erhöht. Ein Grund hierfür kann die verlangsamte Rotation des Komplexes sein, die durch die größere Sterik aufgrund der zwei Benzylgruppen zustande kommt.

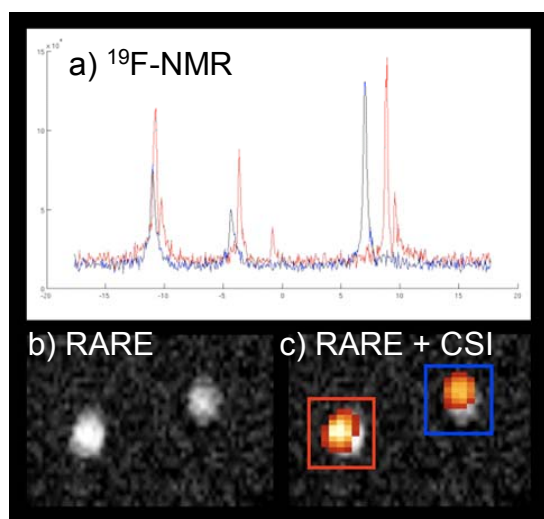
### 4.6.2 Fluor-Relaxationsmessungen der Gd-Komplexe

Eine Ermittlung der  $^{19}\text{F}$ - $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten war nicht möglich, da Probleme bei den Refokussierpulsen auftraten. Für die Messung von  $T_2$  sind gute 180 Grad Refokussierpulse (Single-Spinecho- oder Multi-Spinecho-Experiment) bzw. gute 180 Grad Inversions- (Inversion-Recovery-Experiment) oder 90 Grad Sättigungspulse (Saturation-Recovery-Experiment) notwendig. Allerdings war es nicht möglich ausreichend gute Pulse am Gerät einzustellen. Die vorher unabhängig bestimmten Pulse zeigten kein ausreichendes Inversions-, Sättigungs- bzw. Refokussierverhalten um sinnvolle und messtechnisch gesicherte Relaxationszeiten zu bestimmen. Ob es sich um eine zu schnelle Relaxation unter dem Puls handelt (infolge der Nähe der Fluoratome zum paramagnetischen Zentrum) oder ob andere Probleme als Ursache zu sehen sind, ist bisher nicht abschliessend geklärt und bedarf weiterer Untersuchung.

### 4.6.3 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Bildgebung der Gd-Komplexe und seiner Ligandvorstufen

Für die  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung der Ligandvorstufen **73a** und **73b** wurden unterschiedliche Sequenzen angewendet. Mit einer RARE-Sequenz, (**R**apid **A**cquisition with

**R**elaxation **E**nhancement) wurden nur die Signale der *ortho*-Fluoratome der perfluorierten Aromaten abgebildet (Abbildung 31b).

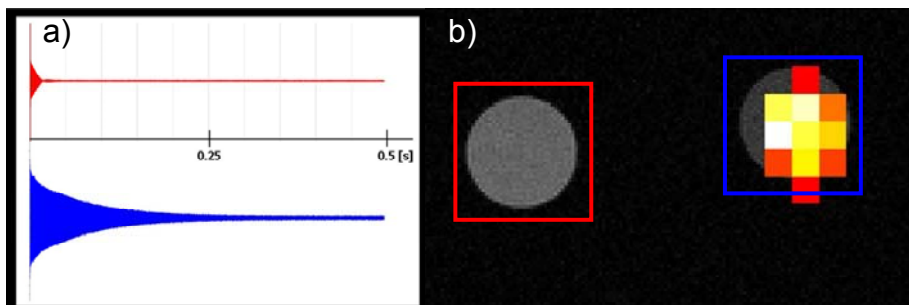


**Abbildung 31:** a)  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von  $\text{F}_5$ -1B-DTPA (**73a**, blau) und  $\text{F}_{10}$ -1B-DTPA (**73b**, rot), b) RARE-Aufnahme von **73a** und **73b**, c) Overlay von b) mit den dazugehörigen  $^{19}\text{F}$ -CSI-Bildern.<sup>[17]</sup>

Mit Hilfe einer CSI-Sequenz war es möglich alle Resonanzlinien innerhalb eines einzigen MR-Experiments aufzunehmen. In Abbildung 31c sind die Overlays der beiden Sequenzen abgebildet.

Die  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung der Komplexe wurde mit zwei unterschiedlichen Sequenzen durchgeführt, da zu Beginn der Messungen nicht klar war, ob die Sensitivität der CSI-Sequenz ausreichend für die Bildgebungsexperimente ist. Aus diesem Grund wurde zuerst die wesentlich sensitivere RARE-Sequenz verwendet.

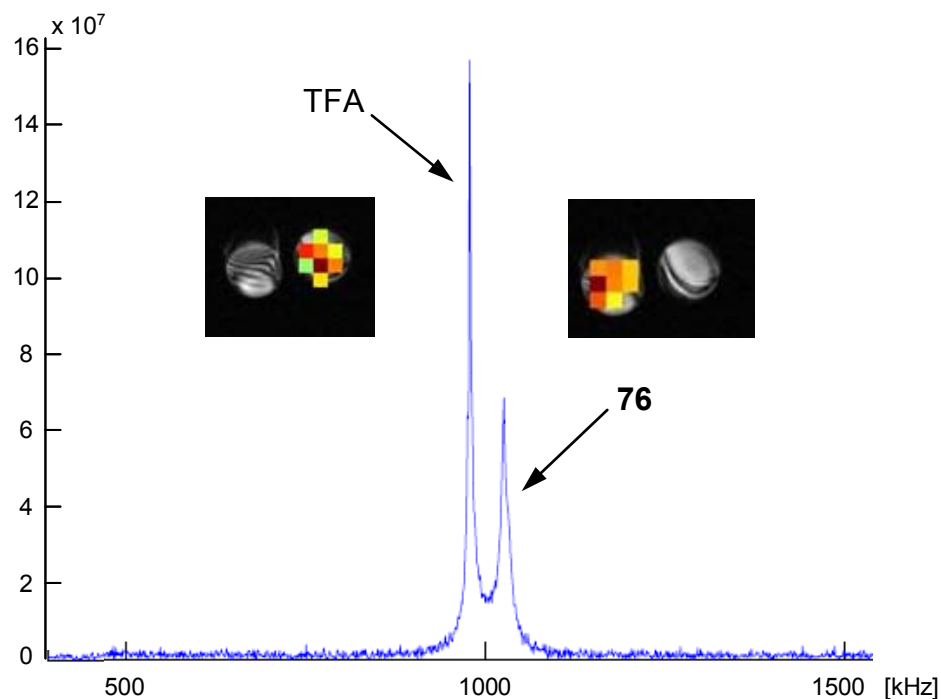
Eine  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung der DTPA-ähnlichen Komplexe war nur für **78a** mit guter Auslösung und kurzer Messzeit möglich. Für **78b** war es selbst mit langer Messzeit nicht möglich ausreichend Signal für die Bildgebung zu erhalten (Abbildung 32b). Wie Abbildung 32a zeigt, unterscheiden sich die  $T_2^*$ -Zeiten und damit die beobachteten FIDs der beiden Komplexe stark voneinander. Der extrem schnelle  $T_2^*$ -Zerfall von **78b** führt dazu, dass kein Signal detektiert und deshalb kein Fluorbild erzeugt werden kann. Wahrscheinlich kommt der sehr kurze FID von **78b** durch die geometrische Anordnung der Fluoratome zum paramagnetischen Metallzentrum zustande. Ebenfalls Einfluss auf die verkürzte  $T_2^*$ -Zeit könnte eine Verlangsamung der Eigenrotation des Komplexes durch die größere Sterik haben. Genauere Untersuchungen zu dieser Problematik stehen noch aus.



**Abbildung 32:** a)  $^{19}\text{F}$ -FIDs von  $\text{Gd-F}_5\text{-1B-DTPA}$  (**78a**, blau) und  $\text{Gd-F}_{10}\text{-1B-DTPA}$  (**78b**, rot), b)  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Overlay der Komplexe **78a** und **78b**, Abbildung einer Schicht des Probenröhrchens.

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

---



**Abbildung 33:**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von TFA und **76** sowie die jeweiligen  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Overlay-Bilder, Abbildung einer Schicht des Probenröhrchens. (Aufnahme bei 11.7 T)

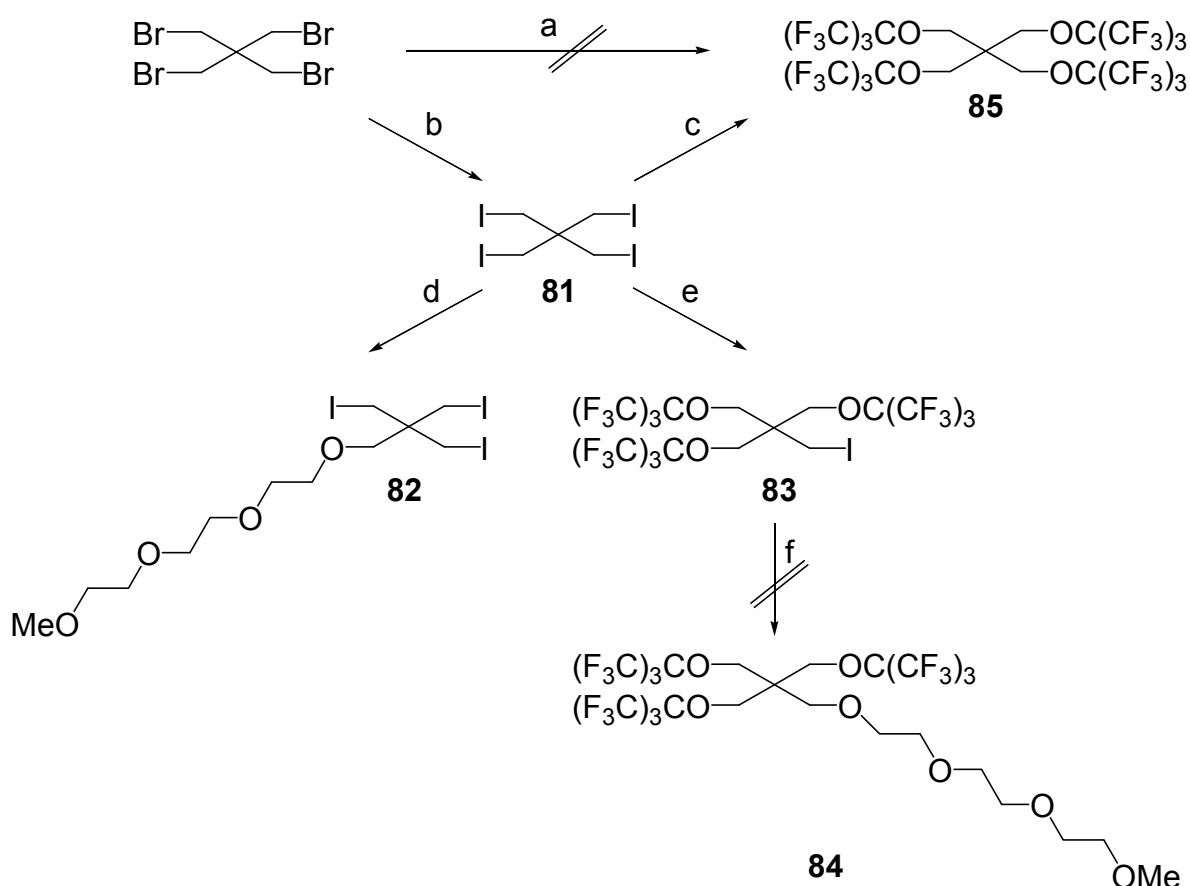
Die  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Bildgebungsexperimente von **76** wurden mit einer  $^1\text{H}$ -FLASH- und einer  $^{19}\text{F}$ -CSI-Sequenz realisiert. Die Konzentration von **76** betrug 0.5 mmol/l. Als besonders schwierig hat sich das Auffinden der Fluorlinie erwiesen. Erst ein Phantom, welches mit TFA befüllt war, ermöglichte die Aufnahme eines NMR-Spektrums. Da neben der Resonanzlinie von **76** die von TFA im Spektrum sichtbar ist, musste eine CSI-Sequenz verwendet werden, da sonst bei der Bildgebung Chemical Shift Artefakte aufgetreten wären. Durch die Verwendung dieser Sequenz betrug die Messzeit mehrere Stunden. Es muss außerdem davon ausgegangen werden, dass das paramagnetische Metallzentrum sich zu nahe an den Fluoratomen befindet und deshalb die Relaxationszeiten des Fluors so stark verkürzt sind, dass das empfangene Signal zu schwach ist, um innerhalb einer kürzeren Messzeit Bilder zu erhalten.

Bei Komplex **77** wurde die  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Bildgebung analog zu der von **76** durchgeführt. Auch hier war das Auffinden der Resonanzlinie ein Problem, das erst durch die Verwendung eines TFA-Phantoms gelöst werden konnte. Da wieder eine CSI-Sequenz verwendet wurde, betrug die Messzeit des  $^{19}\text{F}$ -Bildgebungsexperiments ebenfalls 14 Stunden und 33 Minuten. Wie bei **76** muss davon ausgegangen werden, dass sich die Fluoratome zu nahe am paramagnetischen Gadolinium befinden und

damit die  $T_2^*$ -Zeiten zu kurz sind, um genügend Signal für kürzere Messzeiten zu erhalten.

#### 4.7 Synthese des Fluormarkers und Emulsionsherstellung

Das Hauptziel bei der Synthese des Fluormarkers war eine höchstmögliche Anzahl an äquivalenten Fluoratomen in ein einzelnes Molekül einzuführen.



**Schema 33:** Versuche zur Synthese von Fluormarkern, a) **55**, DMF, 120 °C, b) NaI, EMK, reflux, c) **55**, DMF, 120 °C, 14 d, d) Triethylglykolmonomethylether, Na, THF, reflux, e) **55**, DMF, 120 °C, 2 d, f) Triethylglykolmonomethylether, Na, 100 °C

Als Ausgangsverbindung wurde Pentaerythritetribromid gewählt (Schema 33). Bei der direkten Umsetzung mit **55** in DMF konnte nur ein Gemisch aus unterschiedlichen Substitutionsprodukten erhalten werden. Eine Auftrennung des Stoffgemisches war auch mit Kugelrohrdestillation nicht möglich. Vermutlich ist das Bromid für eine vollständige Substitution aller vier Endgruppen eine zu schlechte Abgangsgruppe. Deshalb wird das Pentaerythritetribromid mit Hilfe von NaI in einer Finkelstein-Reaktion zum Tetraiodid **81** umhalogeniert. Ausgehend von diesem kann

#### 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

---

**85** erhalten werden, indem **81** mit einem achtfachen Überschuss des Natriumsalzes **55** für 14 Tage bei 120 °C in DMF gerührt wird. Beim Abkühlen fällt das Produkt als nadelförmiger Feststoff aus. Eine vollständige Substitution aller Iodatome kann NMR-spektroskopisch belegt werden. Während die C-Atome der CH<sub>2</sub>I-Gruppe eine chemische Verschiebung von 10.8 ppm aufweisen, besitzen die Methylengruppen der CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe die typische chemische Verschiebung etherischer Kohlenstoffatome von 66.4 ppm. Im <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H-HMBC-Spektrum sieht man zudem eindeutig die Kopplung zwischen den Protonen der CH<sub>2</sub>-Gruppe und des quartären Kohlenstoffatoms der C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-Gruppe. Im <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum ist das Singulett bei -71.0 ppm zu finden. Eine massenspektrometrische Absicherung des Produkts ist aufgrund seiner sehr schlechten Löslichkeit nicht möglich. Sowohl die EI- als auch die MALDI-Messungen konnten nicht zur Konstitutionsaufklärung beitragen.

Da, wie erwähnt, **85** in keinem gängigen Lösungsmittel gut löslich ist, wurde versucht, die Löslichkeit durch das Einführen einer PEG-Kette in das Pentaerythritgrundgerüst zu erhöhen. Dies sollte zunächst durch Monosubstitution einer Iodgruppe von **81** versucht werden. Dazu wurde Triethylenglykolmonomethylether in THF mit Natrium deprotoniert, anschließend mit **81** versetzt und für mehrere Stunden refluxiert. Die anschließende NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte ein Gemisch aus unterschiedlichen Stoffen, das nicht weiter aufgetrennt werden konnten.

Die Umsetzung des Tetraiodids mit der fünffachen Menge an **55** in DMF bei 120 °C führt nach 48 Stunden zu einem Gemisch aus **85** und dem dreifachsubstituiertem **83**. Eine Auftrennung der beiden Stoffe ist nicht möglich, weswegen der Versuch zur Einführung der PEG-Gruppe mit dem Gemisch durchgeführt wurde, da das darin enthaltene **85** bei der Umsetzung und in der weiteren Anwendung nicht stören sollte. Der Triethylenglykolmonomethylether wurde mit Natrium deprotoniert und anschließend mit dem Gemisch aus **83** und **85** versetzt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung nach der destilativen Aufarbeitung ergab, dass es sich bei dem erhaltenen Öl um ein nicht zu identifizierendes Stoffgemisch handelte.

Da die Einführung einer PEG-Kette zur Verbesserung der Löslichkeit des Fluormarkers fehlgeschlagen war, wurde im nächsten Schritt die Emulgierung des vierfachsubstituierten **85** durchgeführt.



Eine besondere Herausforderung hierbei ist der Aggregatzustand von **85**. Alle bisher in der Literatur verwendeten Fluormarker, wie z. B. PFOB (**XXXVI**) oder Perfluoro-15-krone-5-ether (**XXXIV**) sind flüssig, wohingegen **85** fest ist. Die herkömmlichen Vorgehensweise bei der Herstellung von Emulsionen ist das Lösen von Lecithin in Wasser und das anschließende Zufügen der Fluorsubstanz.<sup>[77, 81]</sup> **85** konnte auf diese Art nicht emulgiert werden.

Chiari et al. beschreiben die Herstellung einer Emulsion von Sevofluran mit Hilfe von Sojaöl und Lecithin.<sup>[76]</sup> Dabei wird das Lecithin mit der fluorhaltigen Substanz in Sojaöl gelöst und anschließend unter heftigem Rühren in Wasser gegeben. Die daraus resultierende „Primäremulsion“ wird mit Hilfe eines High-Pressure-Homogenizers in eine stabile Emulsion überführt.

Die Emulgierung von **85** mit Hilfe von Sojaöl und Lecithin führt nur zu teilweise befriedigenden Ergebnissen. Der Feststoff löst sich nicht vollständig im Sojaöl/Lecithingemisch, beim Versuch **85** mit Hilfe des Ultraschallbades vollständig zu lösen, fielen Klumpen aus. Aus diesem Grund wurde dazu übergegangen **85** in geringen Mengen PFOB zu lösen und diese Lösung zum Sojaöl/Lecithingemisch zu geben. Wird das Ölgemisch unter heftigem Rühren sehr langsam in eine PBS-Pufferlösung gegeben, bildet sich die Primäremulsion. Beim Versuch die Stabilität der Primäremulsion unter Verwendung des Ultraschallbades zu steigern, bildeten sich ebenfalls Klümpchen. Deshalb sollte bei der Herstellung der Emulsion unbedingt auf den Einsatz eines Ultraschallbades verzichtet werden. Zur Herstellung der Primäremulsion wurde ebenfalls ein UltraTurrax<sup>®</sup> verwendet. Hierbei wurde keine Klümpchenbildung beobachtet.

Da die Tröpfchengröße und die damit einhergehende Stabilität der Emulsion eine Rolle bei der *in-vivo*-Anwendung spielt, wurden diese Aspekte nach der Herstellung der Emulsion untersucht. Die Partikelgrößenbestimmung wurde an jeweils zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt. Die Werte sind Tabelle 15 zu entnehmen.

## 4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

	∅ TG [nm] Tag 1	∅ TG [nm] Tag 2	∅ TG nach FP [nm]
Messung 1 <sup>1</sup>	610		250
Messung 2	900	1630	
Messung 3 <sup>2</sup>	1680	2180	
Messung 4 <sup>3</sup>	1761	2340	

**Tabelle 15:** Übersicht über die Partikelgrößenmessungen, TG = Teilchengröße, FP = FrenchPress, <sup>1</sup>Mit Ultraschallbad und anschließender Filtrierung, <sup>2</sup>Herstellung der Emulsion unter Verwendung eines UltraTurrax®, <sup>3</sup>Herstellung der Emulsion ohne Verwendung eines UltraTurrax®.

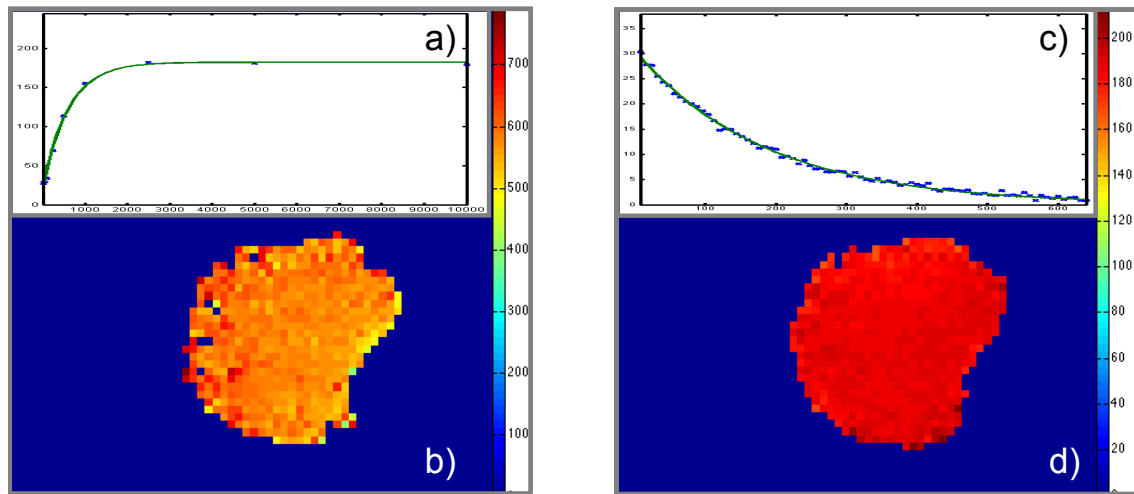
Dabei zeigte sich, dass die Tröpfchengröße stark variierte. Bisher war es nicht möglich eine Erklärung für die großen Unterschiede zu finden. Verständlich ist, dass die Emulgierung mit einem UltraTurrax® im Vergleich zum bloßen Rühren mit einem Rührfisch zu einer kleineren Partikelgröße führt. Die kleinste Teilchengröße (Tabelle 15, Messung 1) wurde allerdings ohne UltraTurrax und dafür unter Verwendung des Ultraschallbades erzielt. Da es dabei aber zur Klümpchenbildung kam, musste die Emulsion filtriert werden. Problematisch hierbei ist auch, dass die genaue Konzentration der Emulsion nicht mehr ermittelt werden kann. Die anschließende Emulgierung mit Hilfe einer FrenchPress wurde bei 50 bar durchgeführt. Die Teilchengröße betrug danach 250 nm (Tabelle 15, Messung 1). Im günstigsten Fall ist die Emulsion für ca. 20 Stunden stabil, spätestens nach dieser Zeit kommt es zur Phasentrennung.

Erste Zellversuche, bei denen getestet werden sollte, ob und in welchen Mengen die Emulsion aufgenommen wird, schlugen fehl. Wahrscheinlich ist dies auf die Tröpfchengröße zurückzuführen. Idealerweise sollte sie unter 200 nm liegen, bislang war es aber noch nicht möglich, die Größe der Tröpfchen auf unter 250 nm zu bringen.

### 4.8 Relaxationsmessungen der Emulsion

Die Bestimmung der  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten wurden mit einer Saturation Recovery FLASH bzw. mit einer Multi-Spinecho-Sequenz durchgeführt. Wie Tabelle 16 zeigt, ist die  $T_1$ -Zeit der Emulsion im Bereich der  $T_1$ -Zeiten von VS1000H (Emulsion von **XXXV**) und somit um einiges kürzer wie die von VS580H (Emulsion

von **XXXIV**). Die  $T_2$ -Zeiten der hergestellten Emulsion sind mit 187 ms um ca. 70 ms kürzer als die von VS1000H.



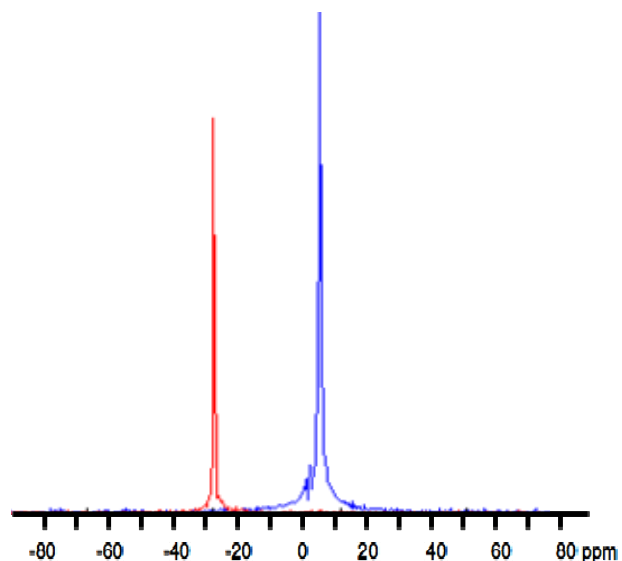
**Abbildung 34:** Ermittlung der  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten der Emulsion in ms a)  $T_1$ -Relaxation, b) zugehörige  $T_1$ -Karte, c)  $T_2^*$ -Zerfall, d) zugehörige  $T_2$ -Karte. Abbildung einer Schicht des Probenröhrchens.

	$T_1$ [ms]	$T_2$ [ms]
Emulsion von <b>85</b>	$580 \pm 80$	$190 \pm 5$
VS1000H	$560 \pm 80$	$260 \pm 10$
VS580H	$1060 \pm 70$	$570 \pm 30$

**Tabelle 16:** Vergleich der  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten der hergestellten Emulsion und der bisher verwendeten Emulsionen VS1000H und VS580H bei 7.0 T.

Der NMR-spektroskopische Vergleich der Emulsion aus **85** mit den kommerziell erhältlichen Emulsionen VS580H und VS1000H zeigt, dass die Resonanzlinien der Substanzen bei 7.05 T um ca. 28 ppm voneinander getrennt sind. Diese Differenz in der chemischen Verschiebung prädestiniert die Emulsion für einen gemeinsamen Einsatz mit VS580H bzw. VS1000H in der Multi-Color-Bildgebung.

**Abbildung 35:**  $^{19}\text{F}$ -Spektrum der hergestellten Emulsion (rot) und VS580H (blau), die beiden Linien haben eine Verschiebungsdifferenz von ca. 28 ppm (7800 Hz) bei 7.05 T.





## 5. EXPERIMENTALTEIL

### 5.1 Arbeitsmethoden

#### 5.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Versuche mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden mit Schlenkrohrtechnik unter Schutzgasatmosphäre mit getrocknetem Argon bzw. Stickstoff (Trocknung mit Silicagel und Phosphorpentoxid) durchgeführt. Ansonsten wurde ohne Inertgasatmosphäre gearbeitet.

Dünnschichtchromatographie wurde auf POLYGRAM® SIL G/UV Kieselgelplatten der Firma Machery-Nagel durchgeführt, die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm. Eluent und  $R_f$ -Werte sind den Versuchsbeschreibungen zu entnehmen. Als Anfärbereagenzien dienten Ninhydrin- (1.63 mM in essigsaurer *tert*-Butanol-Lösung) bzw.  $KMnO_4$ -Lösungen (0.5%ige Lösung in destilliertem Wasser). Das jeweilige Anfärbereagenz wird in den Versuchsbeschreibungen aufgeführt.

Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm). Zur Deaktivierung wurde das Kieselgel mit 7.50 Gew% 25%iger Ammoniaklösung behandelt. Falls mit deaktiviertem Kieselgel gearbeitet wurde, ist dies der jeweiligen Versuchsbeschreibung zu entnehmen.

Angaben über die als Eluent verwendeten Lösungsmittelgemische sind ebenfalls den Versuchsbeschreibungen zu entnehmen.

Für die Säulenchromatographie an Sephadex-LH20 der Firma GE Healthcare Bio-Science AB wurde eine Schwerkraftsäule ( $\varnothing$  1.5 cm, Länge 1.5 m) verwendet. Als Laufmittel diente Methanol mit einer Durchflussrate von 0.5 ml/min.

Die Entfernung der Lösungsmittel erfolgte, falls nicht anderes erwähnt, im Membranpumpenvakuum (ca. 20 mbar) und anschließend im Ölpumpenvakuum (ca.  $1 \cdot 10^{-3}$  mbar).

#### 5.1.2 Analytische Methoden

Zur Aufnahme der Elektronenspray-Ionisations-Massenspektren (ESI), stand ein micrOTOF<sub>LC</sub> der Firma *Bruker Daltonik GmbH* bereit. Für die massenspektrometrischen Untersuchungen mit Matrix Assisted Laser Desorption

## 5. EXPERIMENTALTEIL

---

Ionisation (MALDI) stand ein Autoflex II der Firma *Bruker Daltonik GmbH* zur Verfügung.

Zur Schmelzpunktbestimmung wurde das Gerät Melting Point B540 der Firma Büchi verwendet.

Die Tröpfchengröße der Emulsion wurde mit Hilfe eines FPAR-1000, Fiber-Optics Particle Analyzer der Firma Photal Otsuka Electronics vermessen. Als Auswertemethode diente die Molecular Weight Conversion Distribution (Wt. Conv. Distribution).

### 5.1.3 Spektroskopische Methoden

Für Kernspinresonanz-Messungen standen die Spektrometer Jeol JNM-LA 300 ( $^1\text{H}$ , Messfrequenz 300.4 MHz), Bruker Avance 400 ( $^1\text{H}$ , Messfrequenz 400.1 MHz;  $^{13}\text{C}$ , Messfrequenz 100.6 MHz;  $^{19}\text{F}$ , Messfrequenz 376.5 MHz) und Bruker Avance 500 ( $^1\text{H}$ , Messfrequenz 500.1 MHz;  $^{13}\text{C}$ , Messfrequenz 125.8 MHz) zur Verfügung. Chemische Verschiebungen sind auf die üblichen Standards TMS ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) und  $\text{CFCl}_3$  ( $^{19}\text{F}$ ) bezogen. Alle angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala und sind in ppm angegeben. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden  $^1\text{H}$ -breitbandenkoppelt aufgenommen. Die Interpretation der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurde durch zweidimensionale Experimente [ $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY,  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY (HMQC bzw. HMBC), DEPT 135, DEPT 90) unterstützt.

### 5.1.5 Lösungsmittel

Alle Lösungsmittel wurden, falls nicht anders erwähnt, am Rotationsverdampfer vordestilliert. Getrocknete Lösungsmittel wurden nach üblichen Verfahren getrocknet, unter Stickstoff destilliert und aufbewahrt. Methanol und DMF wurden in pro analysi Qualität ohne weitere Aufarbeitung verwendet.

### 5.1.5 Relaxationsmessungen und Bildgebung

Für die Relaxationsmessungen und die Bildgebungsexperimente, die im Institut für Experimentelle Physik 5 durchgeführt wurden, standen ein Bruker Biospec Spektrometer (7.05 T,  $^1\text{H}$ , Messfrequenz 300.4 MHz;  $^{19}\text{F}$ , Messfrequenz 282.6 MHz) mit horizontaler Bohrung und ein Bruker Avance 500 Spektrometer (11.7 T,  $^1\text{H}$ , Messfrequenz 500.1 MHz;  $^{19}\text{F}$ , Messfrequenz 470.2 MHz) mit vertikaler Bohrung zur

Verfügung. Falls nicht anders erwähnt, wurde als Spule ein  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Birdcage-Resonator verwendet. Die Parameter sind den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

### 5.1.6 Ausgangsverbindungen

Die verwendeten Chemikalien waren zum Teil handelsübliche Produkte der Firmen Sigma-Aldrich, Fluka und Merck und wurden, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Nachfolgende Ausgangsverbindungen wurden nach literaturbekannten Methoden dargestellt:

*N,N',N''*-Tris(*p*-toluolsulfonyl)-diethylentriamin (**1**)<sup>[95]</sup>

*N,N',N''*-Tris(*p*-toluolsulfonyl)-diethylentriamin Dinatriumsalz (**2**)<sup>[92]</sup>

*N,O,O'*-Tris(*p*-toluolsulfonyl)-diethanolamin (**3**)<sup>[39]</sup>

1,4,7,10-Tetrakis(*p*-toluolsulfonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (**4**)<sup>[39]</sup>

1,4,7,10-Tetraazacyclododecan Tetrahydrochlorid (**5**)<sup>[118]</sup>

*N,N*-Bis-(2-hydroxyethyl)-4-nitroanilin (**7**)<sup>[93]</sup>

*N,N*-Bis[(benzyloxycarbonyl)methyl]-2-bromethylamin (**21**)<sup>[49]</sup>

1,7-Diphthaloyl-4-diethylentriamin (**35**)<sup>[119]</sup>

*N*-[2-[(2-Aminoethyl)-amino]-ethyl-*O*-(phenylmethyl)-DL-Serin Tris Hydrochlorid (**37**)  
[39, 102]

Natriumperfluoro-*tert*-butoxid (**55**)<sup>[108]</sup>

*O*-(*p*-toluolsulfonyl)-2-(perfluoro-*tert*-butoxy)-ethanol (**57**)<sup>[108]</sup>

$\alpha,\beta$ -Dichlor-propionsäureethylester (**86**)<sup>[39]</sup>

3-Benzoyloxy-2-chlor-propionsäure (**87**)<sup>[39]</sup>

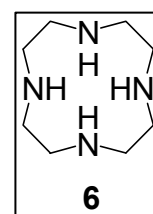
## 5.2 Beschreibung der Versuche

### 5.2.1 Darstellung der cyclischen Ligandsysteme

#### Synthese von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (**6**)

##### Versuch 1:

**5** (1.09 g, 3.4 mmol) wurde in 10 ml Wasser gelöst und auf einen Anionentauscher (2.00 g, Amberjet 4200,  $\text{OH}^-$ -Form) geladen. Der



## 5. EXPERIMENTALTEIL

---

Anionentauscher wurde mit 1000 ml Wasser gewaschen und das Waschwasser im Vakuum abdestilliert. Der resultierende bläulich-weiße Rückstand erwies sich nach  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung als Edukt **5**.

### Versuch 2:

**5** (1.00 g, 3.2 mmol) wurde in 20 ml  $\text{NEt}_4\text{OH}$ -Lösung ( $c = 1.36 \text{ mol/l}$ ) gelöst und 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die wässrige Lösung acht Mal mit je 20 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein gelblich-weißer Feststoff.

**6:**  $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}_4$  (172.27)

**Ausbeute:** 344 mg (2.0 mmol, 63 %) gelblich-weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (300.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.64 (s, 16 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ) ppm.

### Versuch 3:

**5** (2.97 g, 9.3 mmol) wurde in 85 ml 50%ige- $\text{NaOH}$ -Lösung suspendiert und mittels einer Flüssig-/Flüssigdauerextraktion mit THF (400 ml) extrahiert. Nach 84 h wurde von der THF-Phase im Vakuum das Lösungsmittel abdestilliert. Zurück blieb ein blassgelber Feststoff, der im  $^1\text{H-NMR}$  als Produkt identifiziert wurde.

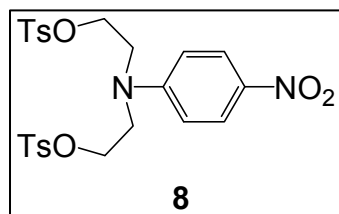
**6:**  $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}_4$  (172.27)

**Ausbeute:** 1.58 mg (9.2 mmol, 99 %) gelblich-weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  (300.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): siehe Versuch 2

### Synthese von *N,N*-Bis[2-(toluolsulfonyl)-oxy]-ethyl]-4-nitroanilin (**8**)

#### Versuch 4:



**7** (0.50 g, 2.2 mmol) und TEA (1.44 ml, 5.5 mmol) wurden in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und im Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Eine Lösung aus Tosylchlorid (3.14 g, 5.5 mmol) in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde sehr langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde auf RT erwärmt und die Reaktion für 16 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch vier Mal mit je 30 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ein Mal mit 30 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück



blieb ein brauner Feststoff, der mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Hexan, 1:1 → 100% EtOAc) aufgereinigt wurde.

**7:** C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> (534.60)

**Ausbeute:** 981 mg (1.8 mmol, 84%) gelber Feststoff

**Schmp.:** 142-143 °C

**R<sub>f</sub>:** 0.43 (EtOAc/Hexan, 1:1)

**MS**[MALDI+] m/z: 535.13 [M+H]<sup>+</sup>

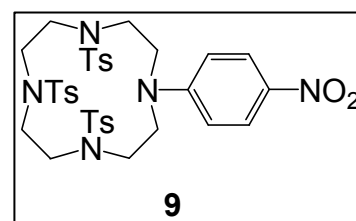
**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.38 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 3.64-3.69 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTs), 4.11-4.14 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTs), 6.40 (m, 2 H, *o*-H(NO<sub>2</sub>-Ar)), 7.24 (m, 4 H, *o*-H(Tos)), 7.66 (m, 4 H, *m*-H(Tos)), 8.99 (m, 2 H, *m*-H(NO<sub>2</sub>-Ar)) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.6 (CH<sub>3</sub>), 50.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTs), 65.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTs), 110.6 (*o*-C (NO<sub>2</sub>-Ar)), 126.0 (*m*-C (NO<sub>2</sub>-Ar)), 127.8 (*o*-C (Ts)), 129.9 (*m*-C (Ts)), 132.2 (*i*-C (Ts)), 138.2 (*p*-C (NO<sub>2</sub>-Ar)), 145.4 (*p*-C (Ts)), 150.9 (*i*-C (NO<sub>2</sub>-Ar)) ppm.

### **Versuch zur Darstellung von 1-(4-Nitrophenyl)-4,7,10-tris-(*p*-toluolsulfonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (9)**

#### **Versuch 5:**

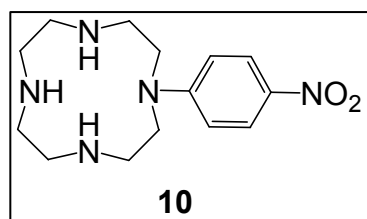
**2** (573 mg, 940 μmol) wurde in 20 ml DMF auf 120 °C erhitzt und eine Lösung von **8** (501 mg, 940 μmol) in 10 ml DMF langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für zwei Stunden bei 120 °C gerührt. Anschließend wurde die



gelbe Lösung auf RT abgekühlt und mit 30 ml Wasser versetzt, wobei ein gelber Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen, in Et<sub>2</sub>O suspendiert und für 16 h darin gerührt. Anschließend wurde der Feststoff wieder abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Die weitere Aufreinigung erfolgte über Säulenchromatographie (Et<sub>2</sub>O/Hexan, 7:3). Zurück blieb ein gelber Feststoff. Die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchung ergab ein Stoffgemisch, das nicht näher identifiziert werden konnte.

**Synthese von 1-(4-Nitrophenyl)-1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (10)****Versuch 6:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[54]</sup>.

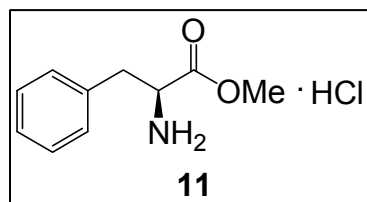


**6** (500 mg, 2.9 mmol) wurde in 7 ml Acetonitril suspendiert auf 60 °C erhitzt. Zur Suspension wurden 700 µl Wasser hinzugefügt. Zur Lösung wurde 1-Fluor-4-Nitrobenzol (106 µl, 1.0 mmol) in 700 µl Acetonitril zugetropft und für acht Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die gelbe Suspension filtriert. Der gelbe Feststoff wurde in 15 ml kochendem Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Es blieb ein gelber Feststoff zurück, der mittels Säulenchromatographie (100% MeOH) versucht wurde aufzureinigen. Das Produkt ließ sich aber nicht mehr von der Säule waschen.

**Versuch 7:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[54]</sup>.

Die Versuchsdurchführung erfolgte wie unter Versuch 6 beschrieben. Die Aufreinigung erfolgte, indem das wässrige Filtrat auf das Absorberharz Amberlite<sup>®</sup> XAD 1600 geladen wurde. Das Absorberharz wurde zuerst mit 350 ml Wasser gewaschen um überschüssiges **6** zu entfernen. Anschließend wurde das Harz solange mit MeOH gewaschen, bis das anfangs gelbe Harz wieder weiß war. Die organische Phase wurde im Vakuum eingeeengt, wobei ein gelber Feststoff zurück blieb, der sich <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Untersuchung nur als Zersetzungsprodukt erwies.

**Darstellung von L-Phenylalaninmethylester Hydrochlorid (11)****Versuch 8:**

L-Phenylalanin (5.00 g, 30.0 mmol) wurde in 15 ml trockenem Methanol suspendiert, im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit SOCl<sub>2</sub> (2.34 ml, 3.81 g, 32 mmol) versetzt, wobei das L-Phenylalanin vollständig in Lösung ging. Die Reaktionslösung wurde langsam RT erwärmt und für 7 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb das Produkt als weißer Feststoff.

**11:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub> (215.68)

**Ausbeute:** 6.45 g (29.9 mmol, 100%) weißer Feststoff

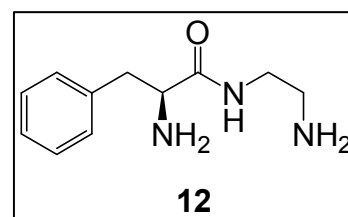
**<sup>1</sup>H-NMR** (300.4 MHz, D<sub>2</sub>O): 3.20-3.39 (AB-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 5.9 Hz, <sup>3</sup>J(B,M) = 7.6 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 14.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.42-4.46 (m, M-Teil des ABM-Systems, CH<sub>2</sub>CH), 7.28-7.43 (m, 5 H, Aryl-H) ppm.

### Synthese von *N*-(2-aminoethyl)-alaninamid (**12**)

#### Versuch 9:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[94]</sup>:

**11** (3.11 g, 14.4 mmol) wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit Ethylendiamin (11.0 ml, 9.9 g, 165.7 mmol) versetzt und für 19 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Methanol und fast das gesamte nicht umgesetzte Ethylendiamin im



Vakuum abdestilliert. Zu dem gelben Gemisch aus Produkt und Ethylendiamin wurden 10 ml THF gegeben und über Nacht bei RT heftig gerührt, wobei sich ein zähes gelbes Öl am Kolbenboden absetzte. Die überstehende Lösung wurde abgehoben und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wurde bei 55 °C im Vakuum getrocknet um restliches Ethylendiamin vollständig zu entfernen.

**12:** C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (207.27)

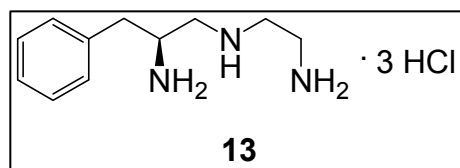
**Ausbeute:** 2.05 g (9.9 mmol, 69%) orange-gelbes Öl

**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz, D<sub>2</sub>O): 2.44-2.49, 2.82-2.99 (MN-Teil eines ABMN-Systems, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.82, 2.99 (AB-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J(B,M) = 8.7 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 13.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>CH), 3.02, 3.19 (AB-Teil des ABMN-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 6.0 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 13.8 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.59 (M-Teil des ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J(B,M) = 8.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>CH), 7.23-7.26 (m, 2 H, *m*-H), 7.31-7.40 (m, 3 H, *o*-H, *p*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O): 39.9 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 41.2 (PhCH<sub>2</sub>CH), 41.9 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 57.0 (PhCH<sub>2</sub>CH), 127.4 (*p*-C), 129.1 (*o*-C), 129.7 (*m*-C), 137.5 (*i*-C), 177.0 (C=O) ppm.

**Synthese von 1-Benzyl-diethylentriamin Trishydrochlorid (13)****Versuch 10:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[48]</sup>:



**12** (500mg, 2.4 mmol) wurde unter Schutzgas in 7 ml trockenem THF gelöst und auf -10 °C abgekühlt. Innerhalb von 35 Minuten wurde BH<sub>3</sub>·THF (1 M-Lösung, 14 ml) zugetropft. Nach

beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt und anschließend refluxiert, wobei sich die gelbe Lösung entfärbte und weiße Flocken ausfielen. Nach 5.5 h wurde auf RT abgekühlt und die Lösung vorsichtig mit 2 ml Wasser gequentscht. Nachdem keine weitere Gasbildung mehr beobachtet werden konnte, wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der zurückbleibende weiße Feststoff mit 14 ml EtOH und 2 ml konz. HCl versetzt, wobei der Feststoff in Lösung ging. Die Lösung wurde weitere 2.5 h refluxiert, auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurde der zurückbleibende weiße Feststoff nochmals in EtOH suspendiert und über Nacht gerührt. Der weiße Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet

**13:** C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (302.67)

**Ausbeute:** 407 mg (1.3 mmol, 56%) weißer Feststoff

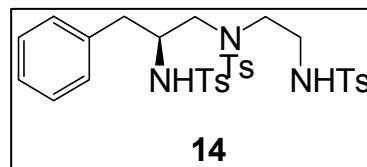
**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, D<sub>2</sub>O): 3.05, 3.22 (AB-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 6.3, <sup>3</sup>J(B,M) = 8.8 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 14.4 Hz, PhCH<sub>2</sub>CH), 3.40-3.50 (m, 6 H, PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.91-4.01 (m, 1 H, M-Teil des ABM-Systems, PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 7.37-7.39 (m, 2 H, *o*-H), 7.43-7.45 (m, 1 H, *p*-H), 7.47-7.50 (m, 2 H, *m*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8, D<sub>2</sub>O): 35.5 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 36.3 (PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 45.1 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 49.1 (PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 50.1 (PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 128.2 (*p*-C), 129.4 (*o*-C, *m*-C), 133.8 (*i*-C) ppm.

**Versuche zur Synthese von 1-Benzyl-N,N',N''-tris(p-toluolsulfonyl)-diethylen-triamin (14)****Versuch 11:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[95]</sup>:

**13** (99 mg, 327  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (375 mg, 3.47 mmol) wurden in 3 ml Wasser gelöst und auf 60 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von 45 Minuten



Tosylchlorid (190 mg, 1.00 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für weitere 2.5 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde auf RT abgekühlt und das Gemisch für 17 h bei RT stehen gelassen. Wobei sich ein weißer Niederschlag bildete, welcher abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

**Versuch 12:**

**13** (101 mg, 334  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 2.5 ml  $\text{NEt}_3$  gelöst, auf 0 °C abgekühlt und portionsweise mit Tosylchlorid (190 mg, 1.00 mmol) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Dabei setzte sich ein dreckig-weißer Feststoff am Kolbenboden ab. Die überstehende orange-braune Lösung wurde abdekantiert und im Vakuum eingengt. In der NMR-spektroskopischen Untersuchung konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden. Der zurückbleibende Feststoff wurde mit 5 ml Aceton gewaschen, abfiltriert und getrocknet. Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigte sauberes TEA Hydrochlorid.

**Versuch 13:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[94]</sup>:

**13** (101 mg, 334  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 2 ml THF suspendiert, auf 0 °C abgekühlt und mit  $\text{NEt}_3$  (300  $\mu\text{l}$ , 2.16 mmol) versetzt. Bei 0 °C wurde Tosylchlorid (190 mg, 1.00 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Dieser wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das resultierende gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) aufgereinigt. Es wurde ein gelbes Öl erhalten, das sich in den  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchungen als 1:1-Gemisch aus Produkt und

## 5. EXPERIMENTALTEIL

---

nicht identifizierbaren Nebenprodukt herausstellte. Auch durch eine erneute Aufreinigung mittels Säulenchromatographie konnte keine Trennung des Gemisches erzielt werden.

### Versuch 14:

**13** (128 mg, 423  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  suspendiert und mit  $\text{NEt}_3$  (350  $\mu\text{l}$ , 2.52 mmol) zugegeben, wobei sich der Feststoff löste. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und innerhalb von 30 Minuten portionsweise mit Tosylchlorid (240 mg, 1.26 mmol) versetzt, wobei darauf geachtet wurde, dass die Temperatur 5 °C nicht überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt. Nach 18 h rühren bei RT wurde die Lösung zwei Mal mit je 10 ml Wasser extrahiert, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene weiße, kristalline Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5) aufgereinigt.

**14:**  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$  (655.85)

**Ausbeute:** 185 mg (282  $\mu\text{mol}$ , 67%) weißer Feststoff

**Schmp.:** 81 °C

**R<sub>f</sub>:** 0.65 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9.5:0.5)

**MS**[MALDI+] m/z: 656.18 [M+H]<sup>+</sup>

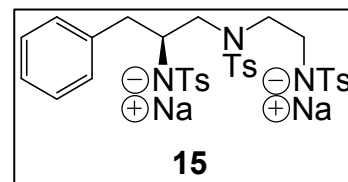
**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.57, 2.82 (AB-Teil eines ABM-Systems,  $^3J(\text{A},\text{M}) = 6.2$  Hz,  $^3J(\text{B},\text{M}) = 7.7$  Hz,  $^2J(\text{A},\text{B}) = 14.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.98-3.21 (5 H, m, u.a. A-Teil eines zweiten ABM-Systems,  $\text{PhCH}_2\text{CHCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.26 (B-Teil des zweiten ABM-Systems,  $^3J(\text{B},\text{M}) = 6.7$  Hz,  $^2J(\text{A},\text{B}) = 14.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 3.55-3.65 (m, M-Teil der ABM-Systeme,  $\text{PhCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 4.92 (m, 1 H, **NH**), 5.21 (m, 1 H, **NH**), 6.88-6.91 (m, 2 H, *o*-**H**(Bn)), 7.11-7.19 (m, 5 H, 2 **H**(Ts), *p*-**H**(Bn), *m*-**H**(Bn)), 7.27-7.29 (m, 4 H, **H**(Ts)), 7.51-7.57 (m, 4 H, **H**(Ts)), 7.70-7.73 (m, 2 H, **H**(Ts)) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 21.5, 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 38.8 ( $\text{PhCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 42.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 51.3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 54.6 ( $\text{PhCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 54.9 ( $\text{PhCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 126.7 (*p*-**C**(Bn)), 127.1, 127.2, 127.4 (**C**(Ts)), 128.7 (*m*-**C**(Bn)), 129.0 (*o*-**C**(Bn)), 129.7, 129.8, 130.0 (**C**(Ts)), 137.3 (*i*-**C**(Ts)), 136.2 (*i*-**C**(Bn)), 136.4, 136.8 (*i*-**C**(Ts)), 143.3, 143.5, 144.2 (*p*-**C**(Ts)) ppm.

**Synthese von 1-Benzyl-*N,N',N''*-tris(*p*-toluolsulfonyl)-diethylentriamin Dinatriumsalz (15)**

**Versuch 15:**

**14** (150 mg, 229  $\mu\text{mol}$ ) wurden unter Schutzgasatmosphäre in 2 ml trockenem EtOH suspendiert und zum Sieden erhitzt. Zur Suspension wurde so schnell wie



möglich eine frisch hergestellte NaEtOH-Lösung (Na (12 mg, 522  $\mu\text{mol}$ ) in 1.5 ml trockenem EtOH) getropft, wobei **14** vollständig in Lösung ging. Während des langsamen Abkühlens auf RT fiel ein dreckig-weißer Niederschlag aus. Durch die Zugabe von 10 ml Et<sub>2</sub>O wurde die Fällung vervollständigt. Der ausgefallene Feststoff wurde unter Stickstoffatmosphäre abfiltriert, mehrmals mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum getrocknet und unter Stickstoff aufbewahrt.

**15:** C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> (699.81)

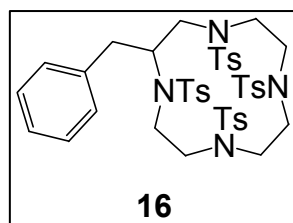
**Ausbeute:** 135 mg (193  $\mu\text{mol}$ , 84%) dreckig-weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 2.22 (m, 4 H, CH<sub>3</sub> und A-Teil eines ABM-Systems, PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.62-2.67 (m, 2 H, B-Teil des ersten ABM-Systems, PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N, A-Teil eines ABMN-Systems, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.76-2.80 (m, 3 H, B- und M-Teil des ABMN-Systems, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, A-Teil eines zweiten ABM-Systems, PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.87 (B-Teil des zweiten ABM-Systems, <sup>3</sup>J(B,M) = 8.9 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 13.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 3.00-3.05 (m, 1 H, M-Teil des ABMN-Systems, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.06-3.11 (m, 1 H, M-Teil der ABM-Systeme, PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 6.80-6.81 (m, 2 H, *o*-H(Bn)), 6.86-6.88 (m, 2 H, H(Ts)), 6.96-7.06 (m, 5 H, 2 H(Ts), *p*-H(Bn), *m*-H(Bn)), 7.12-7.14 (m, 2 H, H(Ts)), 7.27-7.29 (m, 2 H, H(Ts)), 7.41-7.44 (m, 4 H, H(Ts)) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): 20.8, 20.9, 21.0 (CH<sub>3</sub>), 41.0 (PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 45.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 51.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 55.0 (PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 55.9 (PhCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 124.6 (*p*-C(Bn)), 126.1, 126.2, 126.8, 127.3, 127.7 (C(Ts)), 128.1 (*m*-C(Bn)), 129.4 (*o*-C(Bn)), 129.4 (C(Ts)), 136.4, 136.7 (*i*-C(Ts)), 137.3 (*i*-C(Bn)), 141.4 (*i*-C(Ts)), 142.4, 145.6, 145.9 (*p*-C(Ts)) ppm.

**Versuche zur Darstellung von 2-Benzyl-1,4,7,10-tetra-(p-toluolsulfonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (16)****Versuch 16:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[94]</sup>:



**14** (100 mg, 152  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 4 ml DMF gelöst, mit  $\text{CsCO}_3$  (200 mg, 1.04 mmol) versetzt und auf 80 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde **3** (88 mg, 155  $\mu\text{mol}$ ) in 2 ml DMF langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere 4.5 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde auf RT abgekühlt und die

Reaktionslösung über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von 12 ml Wasser fiel ein weißer Feststoff aus, der allerdings so fein war, dass er nicht abfiltriert werden konnte. Das Lösungsmittel wurde deshalb im Vakuum abdestilliert und der zurückbleibende gelbliche Niederschlag in 10 ml  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen und drei Mal mit je 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Sowohl die getrocknete organische Phase als auch die wässrige Phase wurden im Vakuum eingedampft. Zurück blieben beide Male ein gelbliches, zähes Öl. Die dazugehörigen NMR-Spektren konnten nicht interpretiert werden.

**Versuch 17:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[94]</sup>:

**14** (100 mg, 152  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1 ml DMF gelöst, auf 80 °C erhitzt und mit  $\text{CsCO}_3$  (200 mg, 1.04 mmol) versetzt. Anschließend wurde **3** (88 mg, 155  $\mu\text{mol}$ ) in 0.5 ml DMF innerhalb von zwei Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 8 h bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurden 6 ml Wasser zugefügt, worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Das Gemisch wurde für 3 Tage in den Kühlschrank gestellt, damit sich der feine Niederschlag am Boden absetzen konnte. Die überstehende Lösung wurde abgehoben und der zurückbleibende Niederschlag und das restliche Lösungsmittel mit 10 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  versetzt und bei RT gerührt. Da sich ein gelbes Öl am Kolbenboden bildete, wurde der Ether vorsichtig abdestilliert. Das zurückbleibende gelbliche Öl wurde wieder in 1 ml DMF gelöst und langsam und unter Rühren in 10 ml Wasser eingetroffen, wobei ein weißer Feststoff ausfiel, der so fein war, dass er nicht abfiltriert werden konnte. Die Suspension wurde zentrifugiert, die überstehende Lösung abgehoben und der weiße Feststoff im Vakuum



getrocknet. Die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass es sich um ein Gemisch aus **3** und **14** handelte.

#### Versuch 18:

**14** (107 mg, 163  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 5 ml trockenem DMF gelöst und portionsweise mit NaH (55-65%ige Suspension mit Paraffinöl, 66 mg) versetzt und für 2 h bei RT gerührt, bis keine Wasserstoffbildung mehr beobachtet werden konnte. Anschließend wurde auf 80 °C erhitzt und **3** (93 mg, 164  $\mu\text{mol}$ ) in kleinen Portionen zugefügt und für weitere 13.5 h bei 80 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf RT abgekühlt und mit 10 ml Wasser versetzt, wobei ein sehr feiner Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde zentrifugiert, die überstehende Lösung wurde abgehoben, der weiße Feststoff im Vakuum getrocknet und NMR-spektroskopisch untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass es sich bei dem isolierten Feststoff nur um ein Gemisch aus den eingesetzten Edukten handelte.

#### Versuch 19:

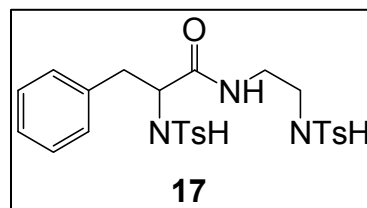
**15** (135 mg, 193  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 3.5 ml DMF gelöst und auf 80 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von zwei Minuten **3** (110 mg, 194  $\mu\text{mol}$ ) in 2 ml DMF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 46 h bei 80 °C gerührt, anschließend auf RT abgekühlt und in der Kälte mit 20 ml Wasser versetzt, wobei ein sehr feiner weißer Niederschlag ausfiel, der nicht abfiltriert werden konnte. Die Suspension wurde zentrifugiert, die überstehende Lösung abgehoben und der weiße Feststoff im Vakuum getrocknet. Die NMR-Spektren zeigten, dass nur ein Gemisch aus **3** und **14** isoliert worden war.

#### Synthese von 3-Phenyl-2-(tosylamino)-N-(2-tosylamino)ethyl)-propanamid (**17**)

#### Versuch 20:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[94]</sup>.

**12** (342 mg, 1.65 mmol) wurde in 4.0 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Zu der grünen Lösung wurde  $\text{NEt}_3$  (250  $\mu\text{l}$ , 183 mg, 1.80  $\mu\text{mol}$ ) getropft und auf 0 °C abgekühlt. Innerhalb von 2.5 h wurde Tosylchlorid (629 mg, 3.30 mmol) in kleinen



Portionen zur Reaktionslösung gegeben, wobei die Temperatur 5 °C nicht überstieg. Anschließend wurde das Gemisch langsam auf RT erwärmt. Wobei die Farbe von

## 5. EXPERIMENTALTEIL

grün nach dunkelgelb umschlug und ein weißer Feststoff aus der Lösung ausfiel. Nach 72 h wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat je zwei Mal mit je 10 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Zurück blieb ein rotbraunes, zähflüssiges Öl. **17** konnte trotz zweimaliger Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (CHCl<sub>3</sub> 100% → CH<sub>3</sub>Cl/MeOH, 9.5:0.5 → CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 8:2) nur als stark verunreinigtes Produkt erhalten werden,.

**17:** C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (515.64)

**Ausbeute:** 672 mg (1.30 mmol, 79%, unter Vorbehalt, da Produkt stark verunreinigt) dunkelgelbes Öl.

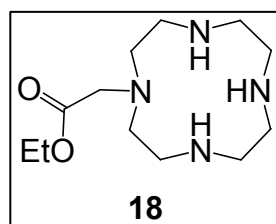
**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.73-2.78 (m, 1 H, A-Teil eines ABM-Systems, ArCH<sub>2</sub>CHCONH), 2.96-3.03 (3 H, B-Teil des ABM-Systems, ArCH<sub>2</sub>CHCONH, AB-Teil eines ABMN-Systems, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs), 3.22-3.37 (m, 2 H, MN-Teil des ABMN-Systems, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs), 3.73-3.77 (m, 1 H, M-Teil des ABM-Systems, ArCH<sub>2</sub>CHCONH), 5.33-5.34 (m, 1 H, CONH), 5.46-5.49 (m, 1 H, NHTs), 5.50-5.52 (m, 1 H, NHTs), 6.87-6.89 (m, 2 H, *o*-H(Ar)), 7.07-7.14 (m, 5 H, *m*-H(Ar), *p*-H(Ar), *m*-H(Ts)), 7.27-7.29 (m, 2 H, *m*-H(Ts)), 7.41-7.43 (m, 2 H, *o*-H(Ts)), 7.72-7.74 (m, *o*-H(Ts)) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 21.5, 21.6 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (ArCH<sub>2</sub>CHCONH), 39.6 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs), 42.2 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHTs), 58.4 (ArCH<sub>2</sub>CHCONH), 127.0 (*p*-C(Ar)), 127.1, 127.2 (*o*-C(Ts)), 128.8 (*m*-C(Ar)), 129.0 (*o*-C(Ar)), 129.7, 129.8 (*m*-C(Ts)), 135.0 (*i*-C(Ts)), 135.6 (*i*-C(Ar)), 135.4 (*i*-C(Ts)), 143.5 (*p*-C(Ts)), 143.9 (*p*-C(Ts)), 171.4 (CONH) ppm.

### **Versuch zur Synthese von 1-(Carboxymethylethylester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (18)**

#### **Versuch 21:**

Die Synthese erfolgte nach Lit<sup>[96]</sup>:



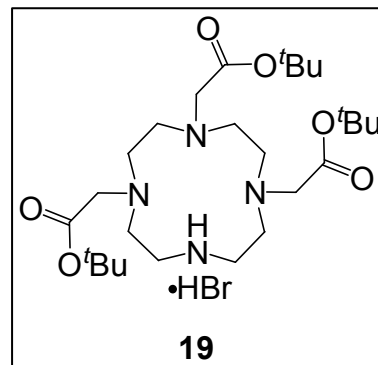
Obwohl die Darstellung in der Literatur beschrieben wurde, war es nicht möglich das gewünschte Produkt zu synthetisieren.

### Versuche zur Darstellung von 1,4,7-Tris(tert-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan Hydrobromid (19)

#### Versuch 22:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[97]</sup>:

**6** (102 mg, 592  $\mu\text{mol}$ ) und NaOAc (148 mg, 1.8 mmol) wurden in 2 ml DMF suspendiert. Nachdem 2-Bromessigsäure-*tert*-butylester (261  $\mu\text{l}$ , 1.8 mmol) langsam zugetropft wurde, ging alles in Lösung. Es wurde 30 min bei RT und 12 h bei 50 °C gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel, der abfiltriert wurde. Das gelbe Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, ein gelbes Öl



blieb zurück. Dieses wurde in 1.5 ml EtOAc gelöst und langsam mit Et<sub>2</sub>O versetzt, wobei ein weißer Feststoff aus der Lösung ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte nicht das gewünschte Produkt.

#### Versuch 23:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[12]</sup>:

**6** (610 mg, 3.5 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 10 ml trockenem Acetonitril suspendiert und mit wasserfreiem NaHCO<sub>3</sub> (1.49 g, 17.7 mmol) versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb von 20 min Bromessigsäure-*tert*-butylester (1.83 ml, 12.4 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und gerührt. Nach 26 h wurde der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Es resultierte ein gelbliches Öl, das in wenig EtOAc gelöst wurde. Nach 15 min im Ultraschallbad fiel aus der Lösung ein weißer, pulverförmiger Feststoff aus, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurde.

**19:** C<sub>26</sub>H<sub>51</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (595.61)

**Ausbeute:** 728 mg (1.2 mmol, 35%) weißer, pulverförmiger Feststoff.

**Schmp.:** 182-183 °C

**MS**[MALDI+] m/z: 537.36 [M-HBr+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 18 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.84 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>), 2.88 (m, 8 H, NCH<sub>2</sub>), 3.06 (m, 4 H CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>CH<sub>2</sub>), 3.25 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>C=O), 3.34 (s, 4 H, (NCH<sub>2</sub>C=O)), 9.98 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) ppm.

## 5. EXPERIMENTALTEIL

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 47.5 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 ( $\text{NCH}_2\text{O}$ ), 49.1 ( $\text{NH}_2^+\text{CH}_2$ ), 51.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.2 ( $\text{CH}_2$ ), 58.1 ( $\text{NCH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 81.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 169.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 170.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

### Versuch 24:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[55, 98]</sup>.

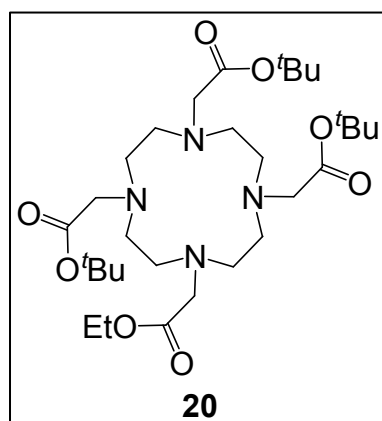
**6** (343 mg, 2.0 mmol) wurde in 12 ml trockenem Acetonitril suspendiert, mit  $\text{NaHCO}_3$  (840 mg, 10.0 mmol) versetzt und für 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde innerhalb von 5 min Bromessigsäure-*tert*-butylester (901  $\mu\text{l}$ , 6.1 mmol) zu der Suspension getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für acht Stunden bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde ein weißer Feststoff abfiltriert und das leicht gelbliche Filtrat im Vakuum eingengt. Es blieb ein gelblich-weißer Feststoff zurück, der in wenig EtOAc gelöst wurde. Nach 10 Minuten im Ultraschallbad fiel ein weißer, pulverförmiger Feststoff aus, der abfiltriert, im Vakuum getrocknet und im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Produkt identifiziert werden konnte.

**Ausbeute:** 551 mg (925  $\mu\text{mol}$ , 46%) pulverförmiger, weißer Feststoff.

$^1\text{H-}^{13}\text{C-NMR}$ : siehe Versuch 23

### Versuche zur Darstellung von 1,4,7-Tris(carboxymethyl-*tert*-butylester)-10-(carboxymethylethylester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (**20**)

#### Versuch 25:



**19** (100 mg, 168  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1 ml DMF gelöst und mit DIPEA (85  $\mu\text{l}$ , 470  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Zur Lösung wurde unter Eiskühlung und innerhalb von 5 Minuten Bromessigsäureethylester (26  $\mu\text{l}$ , 235  $\mu\text{mol}$ ) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch für 20 min bei 0 °C und weitere 48 h bei RT gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausgefallen war. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der

zurückbleibende braune, ölige Feststoff wurde in 2 ml Wasser aufgenommen und zwei Mal mit je 3 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es resultierte ein hellbraunes Öl, das mittels Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH, 9:1) aufgereinigt

wurde. Der erhaltene weiße Feststoff wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie als Edukt **19** identifiziert.

#### Versuch 26:

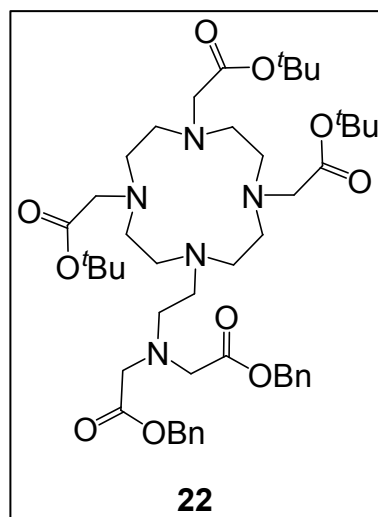
**19** (106 mg, 178  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1 ml DMF gelöst und DIPEA (89  $\mu\text{l}$ , 508  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben. Die Lösung wurde im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und langsam Bromessigsäureethylester (28  $\mu\text{l}$ , 253  $\mu\text{mol}$ ) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und anschließend für 48 h bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert und das dunkelgelbe Filtrat im Vakuum eingeeengt, wobei ein braunes Öl zurückblieb. Dieses wurde mit 3.5 ml Wasser aufgenommen und zwei Mal mit je 3 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals mit je 3 ml Wasser bzw. Brine gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende hellbraune Öl wurde mittels Säulenchromatographie (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 8:2) aufgereinigt. Der erhaltene weiße Feststoff erwies sich wiederum als Edukt **19**.

#### Synthese des tert-Butylgeschützten Cyclenderivates **22**

#### Versuch 27:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[99]</sup>:

**19** (251 mg, 420  $\mu\text{mol}$ ) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 3 ml trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  suspendiert. Nach der Zugabe von DIPEA (230  $\mu\text{l}$ , 163 mg, 1.26 mmol) ging der gesamte Feststoff in Lösung. Das Gemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und **21** (265 mg, 630  $\mu\text{mol}$ ) in 3 ml trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die braune Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt und anschließend für 72 h refluxiert. Nach dem Abkühlen auf



RT wurden 5 ml EtOAc zur Lösung gegeben und je ein Mal mit je 5 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende orangefarbene Öl wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) aufgereinigt. **22** wurde als gelbes Öl erhalten.

**22:** C<sub>46</sub>H<sub>71</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (854.08)

**Ausbeute:** 212 mg (248 µmol, 59%) gelbes Öl

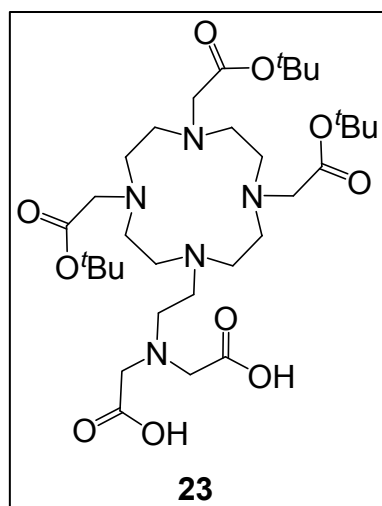
**R<sub>f</sub>:** 0.44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1, Anfärben mit KMnO<sub>4</sub>)

**MS**[ESI+] m/z: 854.53 [M+H]<sup>+</sup>, 876.50 [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.36 (s, 18 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.23-3.04 (m, 26 H), 3.48-3.49 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bn)<sub>2</sub>), 5.04 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>Ar), 7.21-7.31 (m, 10 H, Ar-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.7, 27.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.7, 51.8, 52.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 54.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bn), 55.6, 56.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.2 (CH<sub>2</sub>Ar), 82.1, 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 128.1 (*o*-C), 128.3 (*p*-C), 128.5 (*m*-C), 135.2 (*i*-C), 170.5 (C=O(Bn)), 172.5, 173.3 (C=O) ppm.

**Versuche zur Darstellung von 1-[2-Biscarboxymethyl-aminoethyl]-ethyl]-4,7,10-tris(carboxymethyl-tert-butylester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (23)**



**Versuch 28:**

**22** (212 mg, 248 µmol) wurde in 5 ml EtOAc gelöst und mit Pd/C-Katalysator (27 mg, 10%ig) versetzt. Anschließend wurde ein Luftballon, gefüllt mit H<sub>2</sub> auf den Kolben gesetzt und bei RT gerührt. Als in der DC-Kontrolle auch nach 48 h nur reines Edukt detektiert werden konnte, wurde der Versuch abgebrochen.

**Versuch 29:**

**22** (414 mg, 485 µmol) wurde in 8 ml Methanol gelöst und mit Pd/C-Katalysator (27 mg, 10%ig) versetzt. Ein mit H<sub>2</sub> gefüllter Luftballon wurde auf den Reaktionskolben aufgesetzt und bei RT gerührt. Der Ballon wurde mehrmals mit H<sub>2</sub>-Gas nachgefüllt. Nach 92 h konnte kein Edukt mehr im DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) detektiert werden. Die Reaktionslösung wurde über Celite abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Zurück blieb **23** als hellgelbes Öl.

**23:** C<sub>32</sub>H<sub>59</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> (673.84)

**Ausbeute:** 288 mg, 428 µmol, 88%) hellgelbes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.00 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1, Anfärben mit KMnO<sub>4</sub>)

**MS**[ESI+] m/z: 674.52 [M+H]<sup>+</sup>, 696.51 [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.37 (s, 18 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.89-3.61 (m, 30 H) ppm.

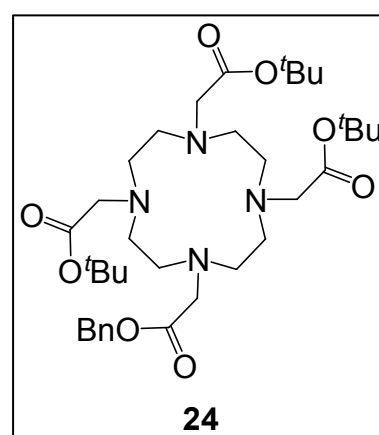
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.0 (bs), 50.9, 51.6, 55.2, 55.6, 57.4 (m, es ist nicht möglich, die einzelnen Signale zu zuordnen), 82.0 (m, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.5 (m, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 169.8 (COOH), 172.9, 173.5 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### Versuche zur Darstellung von 1,4,7-Tris(carboxymethyl-tert-butylester)-10-(carboxymethylbenzylester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (24)

#### Versuch 30:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[56]</sup>:

**19** (101 mg, 168 μmol) wurde in 2 ml frisch destilliertem DMF gelöst, mit DIPEA (83 μl, 474 μmol) versetzt und im Salzeisbad auf -5 °C abgekühlt. Bromessigsäurebenzylester (45 μl, 284 μmol) wurde langsam zugetropft, wobei die Temperatur konstant bei -5 °C gehalten wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und für 48 h gerührt. Dann



wurde das DMF im Vakuum entfernt, das zurückbleibende gelbe Öl mit 2.5 ml Wasser aufgenommen und drei Mal mit je 2.5 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden je ein Mal mit 3 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 3 ml Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde mit Säulenchromatographie (Aceton/Hexan, 9.5:0.5 → 100% MeOH) aufgereinigt. Das erhaltene gelbe Öl erwies sich nach NMR-spektroskopischer Untersuchung als unidentifizierbares Stoffgemisch.

#### Versuch 31:

Unter Schutzgasatmosphäre und bei einer Temperatur von -15 °C wurde zu einer Lösung aus **19** (100 mg, 168 μmol) in 6 ml trockenem THF KO<sup>t</sup>Bu (45 mg, 373 μmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zehn Minuten bei -15 °C und dann für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde wieder auf -15 °C abgekühlt und langsam Bromessigsäurebenzylester (45 μl, 284 μmol) zur Lösung getropft. Die Reaktion wurde für 15 min bei -15 °C und 1.5 h bei 50 °C gerührt, wobei ein feiner weißer Feststoff ausfiel. Nach Abkühlen auf RT wurde der Feststoff abfiltriert, das

## 5. EXPERIMENTALTEIL

---

gelbliche Filtrat mit 10 ml EtOAc versetzt und das resultierende Gemisch mit 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde säulenchromatographisch (EtOAc/Hexan, 7:3) aufgereinigt. In den NMR-Spektren des erhaltenen hellgelben Öls konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

### **Versuch 32:**

Bei einer Temperatur von  $-15\text{ °C}$  wurde unter Schutzgasatmosphäre zu einer Suspension aus **19** (101 mg, 168  $\mu\text{mol}$ ) in 6 ml trockenem THF NaH (55-65%ige Suspension in Paraffinöl, 15 mg, 369  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst für zehn Minuten bei  $-15\text{ °C}$  und anschließend für eine weitere Stunde bei RT gerührt, bis keine Wasserstoffbildung mehr zu beobachten war. Anschließend wurde die Reaktionslösung erneut auf  $-15\text{ °C}$  abgekühlt und Bromessigsäurebenzylester (45  $\mu\text{l}$ , 65 mg, 284  $\mu\text{mol}$ ) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung langsam erwärmt und bei RT gerührt. Nach 48 h wurden 10 ml EtOAc zur Reaktionslösung zugegeben und mit 10 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 7 ml EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Es blieb ein hellgelbes Öl zurück, das durch die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung nicht identifiziert werden konnte.

### **Versuch 33:**

**19** (100 mg, 168  $\mu\text{mol}$ ) wurden in 4 ml Acetonitril suspendiert und mit einer kleinen Spatelspitze  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf  $-10\text{ °C}$  abgekühlt und Bromessigsäurebenzylester (45  $\mu\text{l}$ , 65 mg, 284  $\mu\text{mol}$ ) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde erst für 20 h bei  $50\text{ °C}$  und dann für sechs Tage bei RT gerührt, wobei sich ein Farbumschlag von farblos nach gelb vollzog. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Feststoff/Ölgemisch in 15 ml EtOAc aufgenommen und zwei Mal mit je 10 ml Wasser und ein Mal mit 10 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende gelbe Öl wurde  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Es konnte nur Zersetzung beobachtet werden.



**Versuch 34:**

**19** (101 mg, 168  $\mu\text{mol}$ ) wurden in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  suspendiert und mit  $\text{NEt}_3$  (45  $\mu\text{l}$ , 65 mg, 284  $\mu\text{mol}$ ) versetzt, wobei **19** vollständig in Lösung ging. Bromessigsäurebenzylester (45  $\mu\text{l}$ , 65 mg, 284  $\mu\text{mol}$ ) wurde langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für sieben Tage bei RT gerührt und anschließend je ein Mal mit 5 ml Wasser, 5 ml  $\text{NaHCO}_3$  und 5 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende hellgelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ , 8:2  $\rightarrow$  100% EtOH) aufgereinigt. Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zeigten ein Gemisch aus Produkt und Zersetzungsprodukten, das auch nach erneuter säulenchromatographischer Reinigung nicht getrennt werden konnte.

**Versuch 35:**

Die Synthese erfolgte nach Lit<sup>[12]</sup>.

In Lit<sup>[12]</sup> liegt keine genaue Zuordnung der NMR-spektroskopischen Daten vor.

**24:**  $\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_8$  (662.86)

$R_f$ : 0.61 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1, Anfärben mit  $\text{KMnO}_4$ )

**MS**[ESI+]  $m/z$ : 685.42 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>

**$^1\text{H}$ -NMR** (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.38-1.43 (m, 27 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.13-3.50 (m, 24 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 5.10 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{Aryl}$ ), 7.27-7.31 (m, 5 H, Aryl-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 27.7, 27.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 48.3, 52.3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 53.3, 54.8, 55.4, 55.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2$ ), 66.7 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 81.8, 81.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 128.2 ( $m\text{-C}$ ), 128.4 ( $p\text{-C}$ ), 128.5 ( $o\text{-C}$ ), 134.9 ( $i\text{-C}$ ), 172.7, 172.8, 173.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**Synthese von 1,4,7-Tris(tert-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-10-essigsäure (25)**

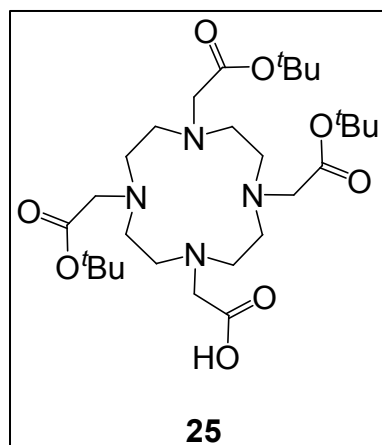
**Versuch 36:**

Die Synthese erfolgte nach Lit<sup>[12]</sup>.

In Lit<sup>[12]</sup> liegt keine genaue Zuordnung der NMR-spektroskopischen Daten vor.

**25:**  $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_8$  (572.38)

$R_f$ : 0.00 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1, Anfärben mit  $\text{KMnO}_4$ )



**MS**[ESI+] m/z: 573.39 [M+H]<sup>+</sup>, 595.37 [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 18 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.05-3.57 (m, 24 H) ppm.

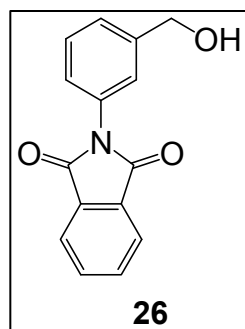
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 27.8, 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48.4 8 (m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 52.8 (m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 55.4, 55.8, 55.9 (NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 82.0, 82.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 172.3, 174.3 (C=O) ppm.

### 5.2.2 Darstellung der offenkettigen Ligandsysteme

#### Synthese von 2-(3-(Hydroxymethyl)-phenyl)-isoindolin-1,3-dion (26)

##### Versuch 37:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[120]</sup>:



3-Aminobenzylalkohol (250 mg, 2.0 mmol), Phthalsäureanhydrid (301 mg, 2.0 mmol) und Diethylentriamin (280 µl, 2.0 mmol) wurden mit Molsieb 3Å in 5 ml Toluol für 7.5 h bei 125 °C gerührt. Anschließend wurde die gelbe Reaktionslösung heiß filtriert. Beim Abkühlen auf RT fielen hellgelbe Kristalle aus, die durch Abfiltrieren gesammelt und im Ölpumpenvakuum getrocknet

wurden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte das Produkt. Das Filtrat wurde eingeeengt, der resultierende gelbe Rückstand in 20 ml Chloroform aufgenommen und drei Mal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein hellgelber Feststoff, der sich nach NMR-spektroskopischer Untersuchung ebenfalls als **26** erwies.

**26:** C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (253.25)

**Ausbeute:** 3.72 g (14.7 mmol, 92%) hellgelber Feststoff

**Schmp.:** 153 °C

**R<sub>f</sub>:** 0.41 (EtOAc/Hexan, 1:1)

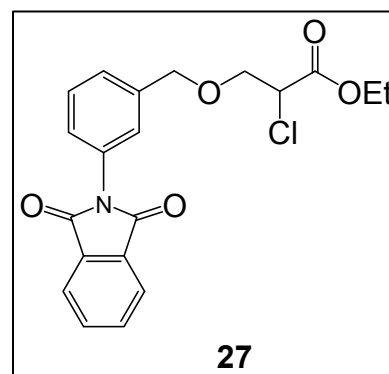
**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.66 (bs, 1 H, OH), 4.76 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 7.33-7.51 (m, 4 H, Aryl-H), 7.76-7.80 (m, 2 H, Phtaloyl-H), 7.92-7.96 (m, 2 H, Phtaloyl-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 64.9 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 129.9 (Phthaloyl-C), 125.1, 125.9, 126.7, 129.5 (Aryl-C), 131.9 (q-C; Phthaloyl), 132.0 (q-C, Aryl), 134.6 (Phthaloyl-C), 142.4 (Aryl-C), 167.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**Versuche zur Synthese des *N*-Phthaloylgeschützten 3-(2-Aminobenzoyloxy)-2-chlorpropionsäureethylesters (27)**

**Versuch 38:**

**26** (319 mg, 1.1 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 5 ml trockenem THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. NaH (60%ig, 50 mg, 1.1 mmol) wurde in kleinen Portionen zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 15 min bei 0 °C und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde



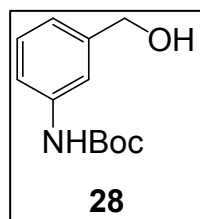
anschließend unter Eiskühlung zu einer Lösung aus **86** (185 mg, 1.1 mmol) in 2 ml THF getropft. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und für 48 h bei RT gerührt. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle der Lösung zeigte nur **26**, eine  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des ausgefallenen weißen Feststoffs zeigte hingegen nur Zersetzungsprodukte.

**Versuch 39:**

**26** (500 mg, 1.7 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 5 ml trockenem Diethylether suspendiert und auf 0 °C abgekühlt.  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (190 mg, 1.7 mmol) wurde portionsweise zugegeben und nach beendeter Zugabe auf RT erwärmt und noch eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung zu einer Lösung aus **86** (291 mg, 1.7 mmol) in 2 ml Diethylether getropft. Und für sechs Stunden bei RT gerührt. Eine  $^1\text{H}$ -spektroskopische Untersuchung sowohl der Lösung als auch des sich gebildeten weißen Niederschlags zeigte kein Produkt, sondern nur Zersetzungsprodukte.

**Synthese von tert-Butyl-3-(hydroxymethyl)-phenylcarbammat (28)****Versuch 40:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[120]</sup>:



3-Aminobenzylalkohol (250 mg, 2.0 mmol) und KOH (112 mg, 2.0 mmol) wurden in 3 ml Dioxan und 3 ml Wasser gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zur Reaktionslösung wurde langsam Boc<sub>2</sub>O (500 µl, 2.2 mmol) zugetropft und 20 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das zurückbleibende braune Öl zwischen 20 ml EtOAc und 15 ml Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 15 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit 10 ml Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb **28** als braunes Öl, das nicht weiter aufgereinigt werden musste.

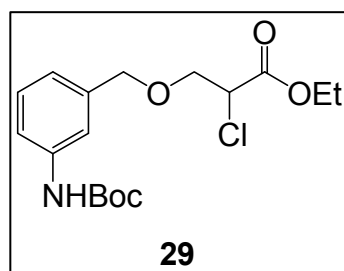
**28:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (223.27)

**Ausbeute:** 398 mg (1.8 mmol, 90%) braunes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.54 (EtOAc/Hexan, 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.49 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.63 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 6.53 (bs, 1 H, NH), 6.98-7.02 (m, 1 H, arom. H(4)), 7.17-7.27 (m, 2 H, arom. H(2, 5)), 7.41 (m, 1 H, arom. H(6)) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.3 (CH<sub>2</sub>OH), 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 117.1 (arom. C(2)), 117.8 (arom. C(6)), 121.6 (arom. C(4)), 129.3 (arom. C(5)), 138.7 (arom. C(3)), 152.9 (C=O) ppm.

**Versuche zur Synthese von 3-(3-tert-Butoxycarbonylaminobenzyl-2-chlorpropionsäureethylester (29)****Versuch 41:**

**28** (398 mg, 1.8 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 5 ml trockenem THF gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde langsam portionsweise NaH (60%ig, 72 mg, 1.8 mmol) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung noch 15 min bei 0 °C und 90 min bei RT gerührt, wobei sich die Reaktionslösung von gelb nach rosa verfärbte und ein weißer Feststoff ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde

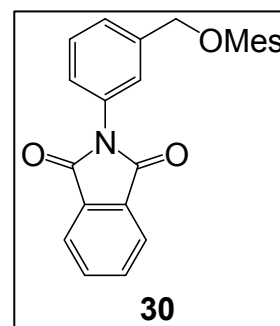
anschließend unter Eiskühlung innerhalb von 30 min zu einer Lösung aus **86** (305 mg, 1.8 mmol) in 5 ml trockenem THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde zwischen 10 ml Wasser und 10 ml EtOAc extrahiert. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 10 ml EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein braunes Öl. Es konnte im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nur **28** detektiert werden.

**Versuch 42:**

**28** (370 mg, 1.7 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 5 ml trockenem THF gelöst. Unter Eiskühlung wurde schrittweise Na (38 mg, 1.7 mmol) zugegeben. Sofort verfärbte sich die Oberfläche des Metalls. Da sich das Natrium selbst nach Rühren über Nacht nicht auflöste, wurde die Reaktion abgebrochen.

**Synthese von Methansulfonsäure-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-benzylester (30)****Versuch 43:**

**26** (250 mg, 987 µmol) und TEA (220 µl, 1.6 mmol) wurden in 5 ml THF vorgelegt. Die Lösung wurde im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und Mesylchlorid (80 µl, 1.0 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und anschließend für 2.5 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden zunächst 4 ml 10% HCl zugegeben, nach weiteren 30



min wurden 5 ml Wasser zugefügt und das Reaktionsgemisch drei Mal mit je 10 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein beigefarbener Feststoff.

**30:** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>S (331.34)

**Ausbeute:** 253 mg (764 µmol, 77%) beigefarbener Feststoff

**R<sub>f</sub>:** 0.5 (EtOAc/Hexan, 1:1)

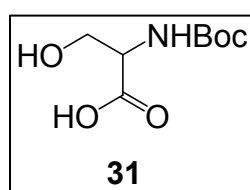
**$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.94 (s, 3 H,  $\text{SCH}_3$ ), 5.28 (s, 2 H,  $\text{ArCH}_2\text{OMes}$ ), 7.43-7.56 (m, 4 H, arom. **H**), 7.70-7.78 (m, 2 H, Phtaloyl-**H**), 7.93-7.96 (m, 2 H, Phtaloyl-**H**) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 36.7 ( $\text{SCH}_3$ ), 70.8 ( $\text{ArCH}_2\text{OMes}$ ), 124.0 (Phtaloyl-**C**), 126.8, 127.5, 128.3, 129.9 (arom. **C**), 131.7 (Phtaloyl-*q*-**C**), 132.4 (arom. *q*-**C**), 134.8 (Phtaloyl-**C**), 167.2 (**C=O**) ppm.

### Synthese von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*D,L*-serin (**31**)

#### Versuch 44:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[100]</sup>.



*D,L*-Serin (2.00 g, 18.9 mmol) wurden in 38 ml 1N NaOH und 19 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und  $\text{Boc}_2\text{O}$  (4.8 ml, 22.3 mmol) langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 15 h bei RT gerührt und anschließend im Vakuum auf die Hälfte eingengt. Unter Eiskühlung wurde mit 1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  auf pH 2-3 angesäuert und anschließend drei Mal mit je 40 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es resultierte ein hellgelbes Öl, dass ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**31:**  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_5$  (205.21)

**Ausbeute:** 3.57 g (17.4 mmol, 92%) hellgelbes Öl

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.84, 4.03 (AB-Teil eines ABX-Systems,  $^3\text{J}(\text{A},\text{X}) = 3.6$  Hz,  $^3\text{J}(\text{B},\text{X}) = 3.6$  Hz,  $^2\text{J}(\text{A},\text{B}) = 11.5$  Hz,  $\text{NHCHCH}_2\text{OH}$ ), 4.35 (bs, X-Teil des ABX-Systems,  $\text{NHCHCH}_2\text{OH}$ ), 5.77 (bs, 1 H, **NH**) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 55.4 ( $\text{NHCHCH}_2\text{OH}$ ), 63.0 ( $\text{NHCHCH}_2\text{OH}$ ), 80.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 156.2 (**NC=O**), 173.9 (**COOH**) ppm.

#### Versuch 45:

*D,L*-Serin (2.00 g, 18.9 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.87 g, 20.8 mmol) wurden in 18 ml THF/Wasser (1:1) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Langsam wurde  $\text{Boc}_2\text{O}$  (4.8 ml, 22.3 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Anschließend wurde die organische Phase abgetrennt, mit 1N HCl auf pH 2-3 angesäuert und zwei Mal mit je

30 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein hellgelbes Öl, das nicht weiter aufgereinigt wurde.

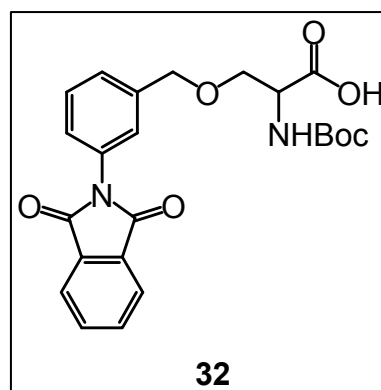
**Ausbeute:** 3.25 g (15.8 mmol, 84%)

$^1\text{H-}^{13}\text{C-NMR}$ : siehe Versuch 44

### **Versuch zur Darstellung der zweifachgeschützten 3-(2-Aminobenzyl-oxo)-2-aminopropionsäure (32)**

#### **Versuch 46:**

**31** (150 mg, 731  $\mu\text{mol}$ ) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 5 ml getrocknetem und frisch destilliertem THF gelöst und im Salzeisbad auf  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde NaH (60%ig in Paraffinöl, 75 mg, 1.8 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  und eine Stunde bei RT gerührt bis keine  $\text{H}_2$ -



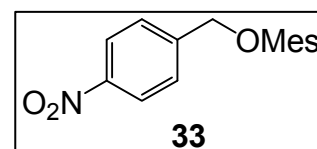
Bildung mehr beobachtet werden konnte. Anschließend wurde unter Eiskühlung **30** (251 mg, 76 mmol) zugegeben, auf RT erwärmt und für weitere 15 h gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet, zurück blieb ein gelbes Öl. Die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung sowohl des Feststoffes als auch des Öls zeigte nur Edukt **30** bzw. Zersetzungsprodukte.

### **Synthese von Methansulfonsäure-4-nitrobenzylester (33)**

#### **Versuch 47:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[121]</sup>:

4-Nitrobenzylalkohol (1.00 g, 6.5 mmol) wurde in 10 ml THF gelöst, mit TEA (1.83 ml, 13.1 mmol) versetzt und im Salzeisbad auf  $-8\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Innerhalb von fünf Minuten



wurde Methansulfonsäurechlorid (610  $\mu\text{l}$ , 7.6 mmol) zugetropft und weitere 30 min bei  $-8\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung langsam auf RT erwärmt. Nach 30 min wurden unter Rühren 28 ml 10%ige HCl zugegeben. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde das Reaktionsgemisch zwei Mal mit je 20 ml EtOAc extrahiert.

## 5. EXPERIMENTALTEIL

---

Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein dreckig-weißer Feststoff.

**33:** C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>5</sub>S (231.23)

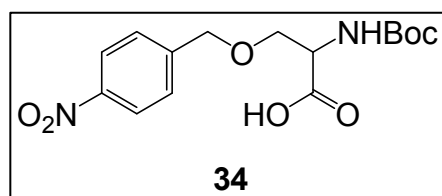
**Ausbeute:** 1.43 g (6.2 mmol, 95%)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.06 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 5.31 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 7.55-7.58 (m, 2 H, *m*-H), 8.23-8.26 (m, 2 H, *o*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 38.4 (CH<sub>3</sub>), 69.1 (CH<sub>2</sub>O), 124.2 (*m*-C), 129.0 (*o*-C), 140.7 (*i*-C), 148.4 (*p*-C) ppm.

### ***Versuche zur Synthese von 2-Tert-butoxycarbonylamino-3-(4-nitrobenzyloxy)propionsäure (34)***

#### **Versuch 48:**



**31** (975 mg, 4.8 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 15 ml DMF gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde NaH (60%ig in Paraffinöl, 420 mg, 10.5 mmol) portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 15 min bei 0 °C und für eine Stunde bei RT gerührt, bis keine H<sub>2</sub>-Bildung mehr beobachtet werden konnte. Anschließend wurde die Reaktionslösung wieder auf 0 °C abgekühlt und 4-Nitrobenzylchlorid (877 mg, 5.2 mmol) zugetropft, wobei sich die klare Lösung sofort dunkel färbte und nochmals Gasentwicklung einsetzte. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum bei 40 °C abdestilliert und der dunkelbraune Rückstand in 25 ml Wasser aufgenommen und zweimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 N HCl auf pH 3 eingestellt und dreimal mit je 10 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei ein öliger Feststoff zurückblieb, der mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Hexan, 8:2 → 100% MeOH) aufgereinigt wurde. Der isolierte gelbe Feststoff erwies in den NMR-spektroskopischen Untersuchungen als unidentifizierbares Gemisch aus Zersetzungsprodukten.



**Versuch 49:**

Versuchsdurchführung analog zu Versuch 48 nur mit trockenem THF als Lösungsmittel. Der erhaltene gelbe Feststoff konnte in den NMR-Spektren nicht als Produkt identifiziert werden.

**Versuch 50:**

**31** (261 mg, 1.3 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 5 ml trockenem THF vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde NaH (60%ig in Paraffinöl, 105 mg, 2.6 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 15 min bei 0 °C und anschließend bei RT so lange gerührt, bis keine H<sub>2</sub>-Bildung mehr beobachtet werden konnte. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus **33** (370 mg, 1.6 mmol) in 3 ml trockenem THF getropft, wobei es innerhalb von 5 min zu einem Farbumschlag von farblos nach dunkelbraun kam. Nach 20 h Rühren bei RT wurde die mittlerweile milchig-gelbe Lösung abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das resultierende dunkelgelbe, feste Rohprodukt wurde mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Es konnten keine Produktpeaks identifiziert werden.

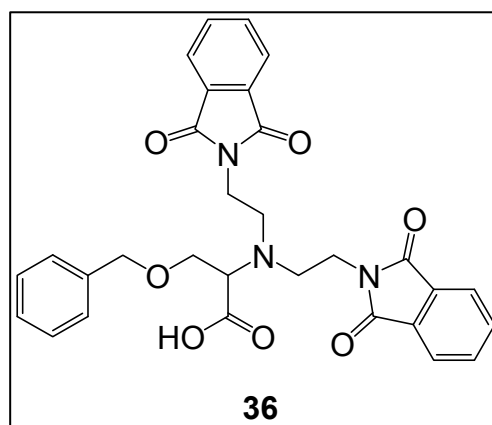
**Versuche zur Synthese von 3-Benzyl-2-{bis-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-amino}-propionsäure (**36**)****Versuch 51:**

**35** (500 mg, 1.4 mmol) und **87** (295 mg, 1.4 mmol) wurden in 10 ml trockenem Acetonitril suspendiert und für 30 h refluxiert. Als im DC (EtOAc/Hexan, 1:1) kein Umsatz zu erkennen war, wurde die Reaktion abgebrochen.

**Versuch 52:**

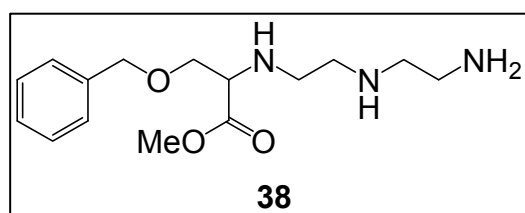
Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[101]</sup>:

**35** (502 mg, 1.4 mmol) und **87** (295 mg, 1.4 mmol) wurden in 10 ml trockenem Acetonitril suspendiert und mit zwei Spatelspitzen wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 h refluxiert. Da im DC (EtOAc/Hexan, 1:1) kein Umsatz zu erkennen war, wurde die Reaktion abgebrochen.

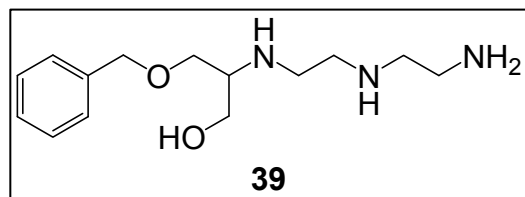


**Versuch 53:**

**35** (428 mg, 1.2 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 10 ml trockenem Acetonitril suspendiert und mit DIPEA (435  $\mu$ l, 2.5 mmol) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für acht Stunden refluxiert. Nach dieser Zeit wurde **87** (250 mg, 1.2 mmol) zugegeben und für weitere 3.5 h refluxiert. Die Reaktion wurde abgebrochen als im DC (EtOAc/Hexan, 1:1) kein Umsatz beobachtet werden konnte.

**Versuch zur Darstellung von 2-(2-(2-Aminoethylamino)ethylamino)-3-(benzyloxy)-propionsäuremethylester (38)****Versuch 54:**

**37** (250 mg, 640  $\mu$ mol) wurde in absolutiertem MeOH suspendiert und im Eisbad auf 0-5 °C abgekühlt. Zur Suspension wurde innerhalb von fünf Minuten Thionylchlorid (190  $\mu$ l, 310 mg, 2.60 mmol) getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt und für 19 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, zurück blieb ein weißer Feststoff, der sich in den  $^1\text{H}$ -/ $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren als **37** herausstellte.

**Versuch zur Synthese von 2-(2-(2-Aminoethylamino)-ethylamino)-3-(benzyloxy)propan-1-ol (39)****Versuch 55:**

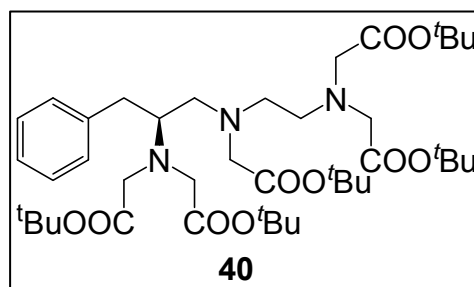
Zu einer Suspension aus **37** (250 mg, 640  $\mu$ mol) in 3.5 ml absolutiertem THF wurde unter Schutzgasatmosphäre DEA (270  $\mu$ l, 194 mg, 1.92 mmol) getropft und für 20 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde langsam  $\text{LiAlH}_4$  (1 M-Lösung in THF, 2 ml) zugetropft. Die Suspension wurde für 2 h bei RT und für 3.5 h bei 73 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Gemisch nochmals für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 3 ml Wasser vorsichtig gequentscht und das Lösungsmittelgemisch im Vakuum eingedampft. Der resultierende beigefarbene Feststoff wurde in 7 ml aufgenommen, die unlöslichen Aluminiumsalze abfiltriert und das hellgelbe Filtrat mit 2 N HCl angesäuert, wobei die Farbe der Lösung nach dunkelrot umschlug. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und das zurückbleibende Rohprodukt mittels einer

Kationenaustauschsäule (Dowex CR-W2, H<sup>+</sup>-Form) aufgereinigt. Das erhaltene rote Öl konnte in den NMR-spektroskopischen Untersuchungen nicht identifiziert werden, da es sich um ein Gemisch von Zersetzungsprodukten handelte.

### Synthese von *tert*-Butylgeschütztem 1-B-DTPA (**40**)

#### Versuch 56:

**13** (100 mg, 330 μmol) wurde in 4 ml DMF suspendiert und mit DIPEA (580 μl, 429 mg, 3.32 mmol) versetzt, wobei der Feststoff vollständig in Lösung ging. Bei einer Temperatur von 0 °C wurde langsam Bromessigsäure-*tert*-butylester (370 μl, 492 mg, 2.53 mmol) in 2.5 ml DMF zugetropft. Nach beendeter



Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für 2.5 h bei 0 °C und für weitere 64 h bei 50 °C gerührt, wobei sich die Lösung orange färbte. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, es blieb ein bräunlicher Feststoff zurück, der in 5 ml EtOAc und 5 ml Wasser aufgenommen wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend je einmal mit je 8 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung bzw. 8 ml Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (EtOAc/Hexan, 9:1) des zurückbleibenden braunen Rohproduktes ergab **40** als orangebraunes Öl.

**40**: C<sub>41</sub>H<sub>69</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (764.00)

**Ausbeute**: 167 mg (219 μmol, 66%) orangebraunes Öl

**R<sub>f</sub>**: 0.88 (EtOAc/Hexan, 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.36, 1.40, 1.41 (s, 45 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.47, 2.82 (AB-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 6.3 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 13.5 Hz, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.61, 2.82 (AB-Teil eines 2. ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 7.3 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 13.7 Hz, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.65-2.71 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.07 (m, 1 H, M-Teil der ABM-Systeme, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 3.35-3.49 (m, 10 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.09-7.12 (m, 1 H, *p*-H), 7.17-7.21 (m, 4 H, *o*/*m*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.0, 28.1, 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.2 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 52.5, 52.8 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 53.5 (NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 55.6 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 55.7, 56.1

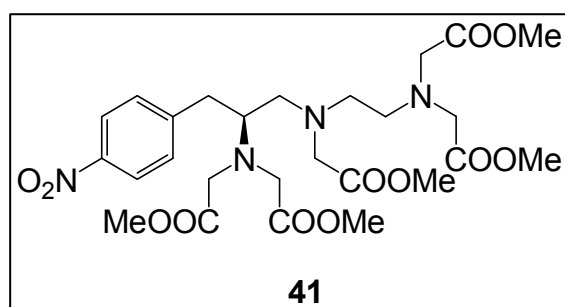
## 5. EXPERIMENTALTEIL

(NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.0 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 80.4, 80.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 125.6 (*p*-C), 128.1 (*m*-C), 129.2 (*o*-C), 140.5 (*i*-C), 170.1, 170.6, 171.2 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### Synthese von {[2-{{2-[Bis-methoxycarbonylmethylamino]-ethyl]-methoxycarbonylmethylamion}-1-(4-nitrobenzyl)-ethyl]-methoxycarbonylmethylamino}-essigsäure-methylester (41)

#### Versuch 57:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[46]</sup>:



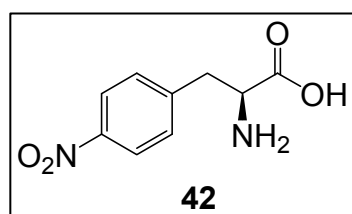
**40** (167 mg, 219 μmol) wurde in 800 μl 96%ige H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und auf 0 °C abgekühlt und mit 100 μl 65%ige HNO<sub>3</sub> versetzt. Das braune Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und für 19 h gerührt. Anschließend wurde die

Lösung auf 10 g Eis geschüttet, mit 7 N NaOH auf pH 5 eingestellt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der beigefarbene Feststoff wurde in 2 ml Methanol suspendiert und unter Eiskühlung mit 160 μl Thionylchlorid versetzt. Die Suspension wurde anschließend über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Methanol im Vakuum entfernt, der gelbliche Rückstand in 10 ml Et<sub>2</sub>O gelöst und mit 10 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 10 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Zurück blieb ein braunes Öl, dass sich in der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Untersuchung als ein Gemisch aus Zersetzungsprodukten erwies. Auch in der wässrigen Phase konnte, nachdem das Wasser abdestilliert worden war, kein Signal im Aromatenbereich detektiert werden.

### Synthese von 4-Nitrophenylalanin Hydrochlorid (42)

#### Versuch 58:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[103]</sup>:



L-Phenylalanin (9.13 g, 55.3 mmol) wurde in 30 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> suspendiert. Unter Eiskühlung wurden langsam 3 ml 65%ige HNO<sub>3</sub> zugetropft. Es wurde eine Stunde bei 0 °C und 14 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 75 ml eiskaltes Wasser gegossen

und mit 25%iger Ammoniaklösung neutralisiert, wobei das Produkt als beigefarbener Feststoff ausfiel. **42** wurde abfiltriert und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

**42:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (219.19)

**Ausbeute:** 8.22 g (39.1 mmol, 71%) beiger Feststoff

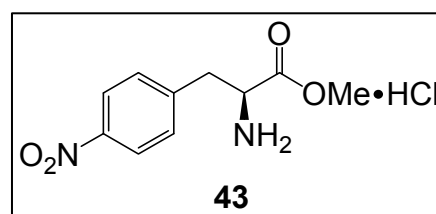
**<sup>1</sup>H-NMR** (300.4, D<sub>2</sub>O): 3.21-3.39 (AB-Teil eines ABM-Systems, CH<sub>2</sub>), 4.00-4.05 (M-Teil eines ABM-Systems, CH), 7.53 (m, 2 H, *m*-H), 8.21-8.24 (m, 2 H, *o*-H) ppm.

### Synthese von 4-Nitrophenylalaninmethylester Hydrochlorid (**43**)

#### Versuch 59:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[104]</sup>:

**42** (3.99 g, 19.0 mmol) wurde in 35 ml trockenem Methanol suspendiert und im Eisbad auf 0-5 °C abgekühlt. Innerhalb von zehn Minuten wurde SOCl<sub>2</sub>



(1.7 ml, 23.0 mmol) zur Suspension getropft, wobei der Feststoff nach und nach in Lösung ging. Nach Rühren der gelben Reaktionslösung für 48 h bei RT, fiel ein weißer Feststoff aus, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurde.

**43:** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (260.67)

**Ausbeute:** 3.33 g (12.8 mmol, 67%) weißer Feststoff

**R<sub>f</sub>:** 0.72 (MeOH/CHCl<sub>3</sub>, 1:4)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz, D<sub>2</sub>O): 3.35-3.52 (m, 2 H, AB-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J(B,X) = 7.4 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 14.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 3.84 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4.51-4.56 (M-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 6.5 Hz, <sup>3</sup>J(B,M) = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 7.54 (m, 2H, *o*-H), 8.26 (m, 2H, *m*-H) ppm.

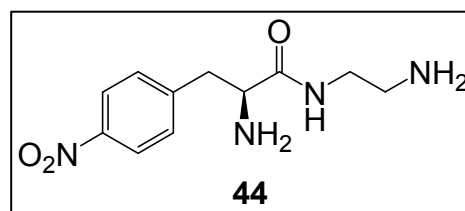
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O): 35.7 (CH<sub>2</sub>CH), 53.9 (CH<sub>3</sub>), 54.0 (CH<sub>2</sub>CH), 124.6 (*o*-C), 130.9 (*m*-C), 142.2 (*p*-C), 147.7 (*i*-C), 170.0 (C=O) ppm.

### Synthese von N-(2-Aminoethyl)-p-nitrophenylalaninamid (**44**)

#### Versuch 60:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[48]</sup>:

**43** (3.33 g, 12.8 mmol) wurde in 10 ml MeOH suspendiert und unter Eiskühlung langsam mit



TEA (2.5 ml, 1.80 g, 17.8 mmol) versetzt. Zur resultierenden gelben Lösung wurde

## 5. EXPERIMENTALTEIL

ebenfalls unter Eiskühlung langsam Ethylendiamin (22.0 ml, 19.78 g, 324.0 mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend für 18 h bei RT gerührt. Methanol und überschüssiges Ethylendiamin wurden fast vollständig im Ölpumpenvakuum abdestilliert. Zum zurückbleibendem gelblich-braunen Reaktionsgemisch wurde 30 ml THF gegeben. Die entstehende Suspension wurde bei RT für weitere 18 h gerührt. Anschließend wurde die überstehende gelb-braune Lösung abdekandiert, der verbleibende Rückstand noch zwei Mal mit je 20 ml THF für drei Stunden gerührt. Die vereinigten THF-Phasen wurden eingedampft und das resultierende braune Öl im Ölpumpenvakuum getrocknet.

**44:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (252.27)

**Ausbeute:** 2.50 g (9.9 mmol, 78%) braunes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 4:1)

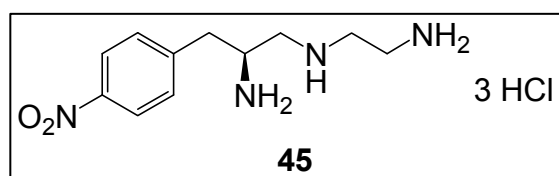
**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, D<sub>2</sub>O): 2.94-3.00 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.08-3.13 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.31-3.45 (m, AB-Teil eines ABM-Systems, CH<sub>2</sub>CH), 3.72-3.75 (M-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J(B,M) = 9.8 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 7.43-7.53 (m, 2 H, *o*-H), 8.19-8.25 (m, 2 H, *m*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.7 MHz, D<sub>2</sub>O): 37.2 (CH<sub>2</sub>CH), 38.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 40.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 56.0 (CH<sub>2</sub>CH), 123.8 (*o*-C), 130.3 (*m*-C), 145.4 (*p*-C), 146.7 (*i*-C), 176.7 (C=O) ppm.

### Synthese von (*p*-Nitrobenzyl)-diethylentriamin Trihydrochlorid (45)

#### Versuch 61:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[48]</sup>:



**44** (2.01 g, 8.5 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 25 ml trockenem THF gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf -10 °C wurde innerhalb von einer Stunde

BH<sub>3</sub>·THF (52.0 ml, c = 1 mol/l) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde langsam auf RT erwärmt und für weitere vier Stunden refluxiert. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf RT wurde die Lösung mit 15 ml Wasser vorsichtig gequentscht. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der zurückbleibende Feststoff in 50 ml Ethanol gelöst, mit 10 ml konz. HCl versetzt und für weitere 4.5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der

resultierende beigefarbene Feststoff wurde nochmals für eine Stunde in 35 ml Ethanol gerührt, abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

**45:** C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> ( 347.66)

**Ausbeute:** 2.86 g (8.2 mmol, 97%) beigefarbener Feststoff

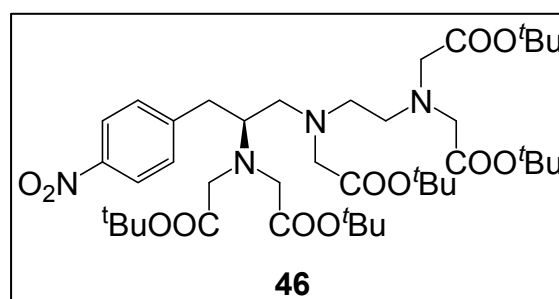
**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, D<sub>2</sub>O (pH 6-7)): 3.03, 3.21 (AB-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J(B,M) = 8.6 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 14.3 Hz, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 3.38-3.42 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.44-3.52 (m, 4 H, u.a. AB-Teil eines zweiten ABM-Systems, CHCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.95-4.00 (m, M-Teil der ABM-Systeme, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 7.35-7.36 (m, 2 H, *o*-H), 7.41-7.45 (m, 2 H, *m*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O (pH 6-7)): 35.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 36.5 (ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 45.5 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 49.4 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>NH), 49.9 (ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 124.8 (*m*-C), 131.0 (*o*-C), 142.0 (*i*-C), 147.7 (*p*-C) ppm.

**Synthese von {[2-([2-[Bis-tert-butoxycarbonylmethylamino)-ethyl]-tert-butoxycarbonylmethylamino]-1-(4-nitrobenzyl)-ethyl]-tert-butoxycarbonyl-methylamino}-essigsäure-tert-butylester (46)**

**Versuch 62:**

**45** (501 mg, 1.4 mmol) wurden in 20 ml DMF (pa) suspendiert und mit DIPEA (2.5 ml 14.4 mmol) versetzt, wobei sofort eine klare, gelbe Lösung entstand. Nach Abkühlung auf 0 °C im Eisbad wurde langsam Bromessigsäure-tert-butylester



(1.3 ml, 8.2 mmol) in 7.5 ml DMF (pa) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf RT erwärmt und anschließend für 44 h bei 50 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der orange-braune Rückstand wurde in 25 ml EtOAc aufgenommen und mit 20 ml Wasser gewaschen, die wässrige Phase wurde anschließend noch zwei Mal mit je 25 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende braune Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 3:2) aufgereinigt.

**46:** C<sub>36</sub>H<sub>59</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (809.00)

## 5. EXPERIMENTALTEIL

**Ausbeute:** 937 mg (1.16 mmol, 81%) gelb-braunes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.49 (Hexan/EtOAc, 3:2, Anfärben mit KMnO<sub>4</sub>)

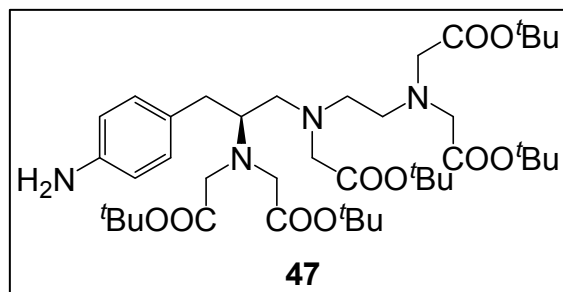
**MS**[ESI+] m/z: 809.49 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (s, 27 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 18 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.42, 2.90-2.98 (AB-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 8.4 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 13.0 Hz, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.67-2.77 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.81, 2.90-2.98 (AB-Teil eines zweiten ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 8.1 Hz, <sup>2</sup>J(A,B) = 13.9 Hz, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 3.04-3.09 (m, 1 H, M-Teil der ABM-Systeme, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 3.28 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>C=O), 3.37-3.40 (m, 8 H, NCH<sub>2</sub>C=O), 7.44-7.46 (m, 2 H, *o*-H), 8.06-8.08 (m, 2 H, *m*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.0, 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.3 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 52.2, 53.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 53.3, 55.9 (NCH<sub>2</sub>C=O), 56.2 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N) 56.3 (NCH<sub>2</sub>C=O, mittleres N), 62.9 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 80.7, 80.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 123.1 (*m*-C), 130.2 (*o*-C), 146.2 (*p*-C) 149.1 (*i*-C), 170.5, 171.0 (C=O) ppm.

**Synthese von {[2-[[2-[Bis-tert-butoxycarbonylmethylamino)-ethyl]-tert-butoxycarbonylmethylamion]-1-(4-aminobenzyl)-ethyl]-tert-butoxycarbonyl-methylamino}-essigsäure-tert-butylester (NH<sub>2</sub>-1B-DTPA, 47)**

**Versuch 63:**



**46** (107 mg, 0.13 mmol) wurde in 4 ml trockenem MeOH gelöst und mit Pd/C-Katalysator (78 mg, 10% Pd) versetzt. Auf den Reaktionskolben wurde ein mit H<sub>2</sub> gefüllter Luftballon aufgesetzt. Nach 2.5 h wurde die Reaktion nach DC-Kontrolle

beendet. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert, mit 10 ml MeOH nachgewaschen und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende dunkelbraune Öl wurde mittels Säulenchromatographie (CHCl<sub>3</sub>/ EtOH, 8:2) mit deaktiviertem Kieselgel aufgereinigt.

**47:** C<sub>36</sub>H<sub>61</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (779.02)

**Ausbeute:** 38 mg (49 μmol, 38%) braunes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.72 (deaktiviertes Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/EtOH, 8:2, Anfärbung mit Ninhydrin-Lsg.)

**MS**[ESI+] m/z: 779.52 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.41 (s, 18 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 18 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.47, 2.71 (AB-Teil eines ABM-Systems, <sup>3</sup>J(A,M) = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J(B,M) =



7.5 Hz,  $^2J(A,B) = 13.9$  Hz, ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.47, 2.76 (bs, AB-Teil eines zweiten ABM-Systems, ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.68 (bs, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.99 (bs, 1 H, M-Teil der ABM-Systeme, ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 3.37 (s, 6 H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.42 (s, 4 H, NCH<sub>2</sub>CO), 6.53-6.57 (m, 2 H, *m*-H), 6.94-6.98 (m, 2 H, *o*-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.1, 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.2 (ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 52.5, 52.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 53.6 (NCH<sub>2</sub>CO), 55.6 (ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 55.9, 56.1 (NCH<sub>2</sub>CO), 63.2 (ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 80.4, 80.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 115.2 (*m*-C), 130.0 (*o*-C), 130.2 (*p*-C) 144.2 (*i*-C), 170.7, 171.4 (C=O) ppm.

#### Versuch 64:

**46** (4.97 g, 6.14 mmol) wurde in 45 ml trockenem EtOH gelöst und Pd/C-Katalysator (467 mg, 10% Pd) zugesetzt. Auf den Reaktionskolben wurde ein mit H<sub>2</sub> gefüllter Luftballon aufgesetzt. Nach 24 h wurde der Ballon erneuert. Als nach weiteren 24 h die DC-Kontrolle kein Edukt mehr zeigte, wurde die Reaktionslösung drei Mal über Celite filtriert, mit je 20 ml EtOH nachgewaschen und die vereinigten Ethanolphasen im Vakuum eingengt. Das resultierende braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie mit deaktivierten Kieselgel aufgereinigt (Hexan/EtOAc, 3:2).

**Ausbeute:** 3.77 g (4.8 mmol, 79%) braunes Öl

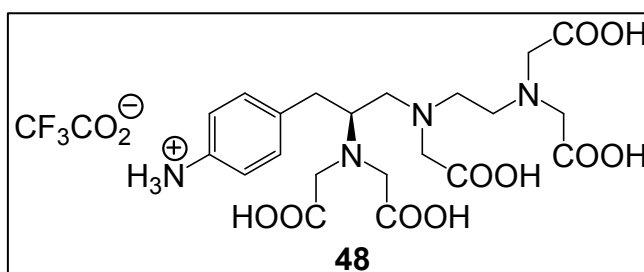
**R<sub>f</sub>:** 0.48 (deaktiviertes Kieselgel, Hexan/EtOAc, 3:2, Anfärbung mit Ninhydrin-Lsg.)

**$^1\text{H-}/^{13}\text{C-NMR}$ :** siehe Versuch 63

#### Versuche zur Synthese von 1-(*p*-Aminobenzyl)-diethylentriaminpentaessigsäure Trifluoressigsäureacetat (**48**)

#### Versuch 65:

**47** (37 mg, 50 μmol) wurde in 1 ml TFA gelöst und für 17 h bei RT gerührt. Nach dieser Zeit wurde die TFA im Vakuum entfernt, so dass ein braunes Öl zurück blieb. Dieses



wurde in 2 ml EtOH gelöst und mit 2 ml Hexan versetzt, die resultierende Lösung wurde für weitere 6 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittelgemisch im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Öl nochmals mit je 2 ml EtOH und Hexan versetzt, für mehrere Stunden bei RT gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum

## 5. EXPERIMENTALTEIL

---

abdestilliert. Das erhaltene hellbraune Öl wurde anschließend in 2 ml Wasser gelöst und der pH-Wert mit 2 N NaOH auf 12-13 eingestellt. Die Lösung wurde auf eine Kationenaustauschssäule (Dowex HCR-W2, H<sup>+</sup>-Form) geladen. Zuerst wurde mit 200 ml Wasser nach- und anschließend mit 200 ml 2 N NH<sub>4</sub>OH-Lösung das Produkt herunter gewaschen. Die ammoniakalische Lösung wurde im Vakuum eingengt, es blieb ein hellgelber Feststoff zurück, der im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nicht eindeutig als Produkt identifiziert werden konnte.

### Versuch 66:

**47** (220 mg, 282 μmol) wurde in TFA gelöst und mit 2.5 ml TFA versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT für 17 h gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende braune Öl wurde zwei Mal in je 3 ml EtOH und Hexan gelöst, bei RT für mehrere Stunden gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende rotbraune Öl wurde anschließend in 2.5 ml EtOH gelöst und tropfenweise mit Hexan versetzt, bis **48** als dreckig-weißer Niederschlag aus der Lösung ausfiel. Die Lösung wurde zur Vervollständigung der Fällung über Nacht gerührt, **48** abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

**48:** C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub> (612.51)

**Ausbeute:** 108 mg (176 μmol, 63%) ziegelroter Feststoff

**Schmp.:** 135 °C (Zersetzung)

**MS**[MALDI+] m/z: 499.07 [M-C<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, D<sub>2</sub>O, pH 12): 2.89-2.93, 3.12-3.15 (m, 2 H, AB-Teil eines ABM-Systems, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.98-3.04 (m, 4 H, A-Teil eines zweiten ABM-Systems, ABM-Teil eines ABMN-Systems, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.78-3.38 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 3.32-3.42 (m, 2 H, B-Teil des zweiten ABM-Systems, N-Teil des ABMN-Systems, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.66-3.70 (m, 1 H, M-Teil der ABM-Systeme, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 3.76-3.87 (m, 8 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 7.18-7.20 (m, 2 H, *m*-H), 7.30-7.32 (m, 2 H, *o*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, D<sub>2</sub>O, pH 12): 31.8 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 48.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 53.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 53.2 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 54.8 (NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 57.3 (NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 62.6 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 116.3 (q, <sup>1</sup>J(C,F) = 291.3 Hz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>), 121.4 (*m*-C), 124.6 (*p*-C),

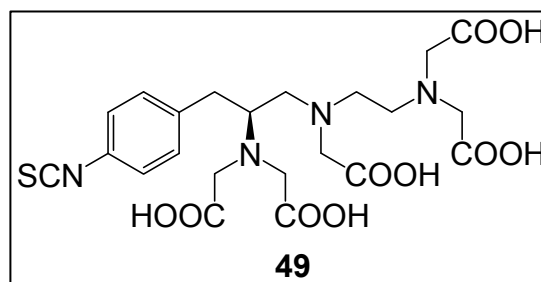
130.6 (*o*-C), 132.8 (*i*-C), 163.0 (q,  $^2J(\text{C},\text{F}) = 35.5$  Hz,  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ ), 170.2, 170.3, 176.6 ( $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$  ppm).

### Synthese von 1-(*p*-Isothiocyanatobenzyl)-dieethylentriaminpentaessigsäure (49)

#### Versuch 67:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[48]</sup>:

**48** (61 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 3 ml Wasser gelöst und mit  $\text{NaHCO}_3$  auf pH 8-9 eingestellt. Innerhalb von 10 min wurde unter heftigem Rühren Thiophosgen (9  $\mu\text{l}$ , 13 mg, 110  $\mu\text{mol}$ ) in 3 ml  $\text{CHCl}_3$  zugetropft.



Das Zwei-Phasen-System wurde weiter unter heftigem Rühren für 20 h bei RT gerührt, wobei sich die rote organische Phase langsam entfärbte. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase im Vakuum eingengt. Zurück blieb ein rötlich-weißer Feststoff, der sich in den NMR-spektroskopischen Untersuchungen als verunreinigtes **49** identifizieren ließ. Die Aufreinigung erfolgte mit Hilfe einer Anionenaustauschsäule (Amberjet 4200,  $\text{OH}^-$ -Form), die zuerst mit Wasser gewaschen und anschließend mit 1 N HCl nachgewaschen wurde. Die saure Lösung wurde im Vakuum eingengt. Der zurückbleibende Feststoff erwies sich in den NMR-Spektren jedoch als Zersetzungsprodukt.

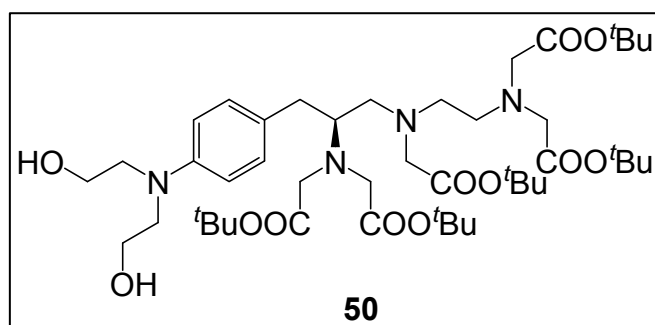
#### NMR-Daten des Rohproduktes:

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 2.40-2.45, 3.09-3.11 (AB-Teil eines ABM-Systems,  $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 2.46-2.51 (m, 1 H, A-Teil eines zweiten ABM-Systems,  $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 2.60-2.85 (m, 5 H, B-Teil des zweiten ABM-Systems,  $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2$  und  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.01-3.06 (m, 1 H, M-Teil der ABM-Systems,  $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 3.18-3.41 (m, 10 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 7.32 (bs, 4 H, Ar-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 31.5 ( $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 50.5 (b,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 53.8 ( $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 54.2, 58.2 ( $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 60.5 ( $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 126.9 (*m*-C), 130.1 (*o*-C), 162.8 ( $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ) ppm.

### Versuche zur Synthese des Bis-(2-Hydroxyethyl)-Derivates von $NH_2$ -1B-DTPA (50)

#### Versuch 68:



**47** (111 mg, 142  $\mu$ mol) wurde in 2 ml  $CH_3CN$  gelöst und wasserfreies  $Na_2CO_3$  (51 mg, 481  $\mu$ mol) zugegeben. Das Gemisch wurde zehn Minuten bei RT gerührt und anschließend 2-Bromethanol (22  $\mu$ l,

39 mg, 313  $\mu$ mol) in 1 ml  $CH_3CN$  zugetropft. Die Reaktionslösung wurde zunächst für fünf Tage bei RT gerührt, da im Kontroll-DC kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde das Gemisch für fünf Tage refluxiert. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion abgebrochen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das zurückbleibende braune Öl mit 4 ml EtOAc aufgenommen und je ein Mal mit je 4 ml Wasser bzw. Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende rotbraune, ölige Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (100% EtOAc  $\rightarrow$  EtOAc/MeOH, 1:1  $\rightarrow$  100% MeOH) aufgereinigt. In keine der erhaltenen Fraktionen war **50** enthalten.

#### Versuch 69:

Versuchsdurchführung erfolgte analog zu Versuch 68, als Lösungsmittel wurde Ethanol verwendet. Es konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

#### Versuch 70:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[105]</sup>:

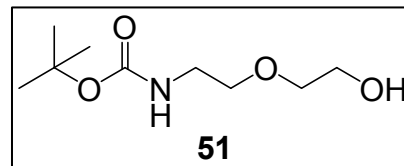
**47** (104 mg, 134  $\mu$ mol) wurde in 3.5 ml Eisessig gelöst. Durch die Lösung wurde für 30 Sekunden Ethylenoxid geleitet und das Gemisch für eine Stunde bei RT gerührt, anschließend wurde nochmals Ethylenoxid eingeleitet. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende braune Öl in 5 ml  $CH_2Cl_2$  aufgenommen. Die organische Phase wurde zwei Mal mit je 5 ml Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurde versucht, das erhaltene braue Öl mittels Säulenchromatographie (EtOAc/ $CH_2Cl_2$ , 1:1) aufzureinigen. Es konnten aber nur Zersetzungsprodukte isoliert werden.

### 5.2.3 Darstellung der Fluorlinker

#### Synthese von *Tert-butyl-2-(2-hydroxyethoxy)-sethylcarbamat (51)*

##### Versuch 71:

Die Synthese erfolgte analog zur Lit<sup>[106, 107]</sup>, es wurde eine <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Untersuchung durchgeführt.



**51:** C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (205.25)

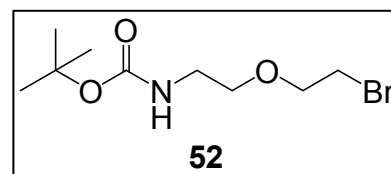
**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1, CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.71 (bs, 1 H, OH), 3.28 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.49-3.53 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.66-3.70 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.13 (bs, 1 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.3 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 61.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 70.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 72.2 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 156.1 (C=O) ppm.

#### Darstellung von *Tert-butyl-2-(2-bromoethoxy)-ethylcarbamate (52)*

##### Versuch 72:

**51** (307 mg, 1.5 mmol) und TPP (432 mg, 1.7 mmol) wurden in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde NBS (293 mg,



1.7 mmol) portionsweise zugegeben. Anschließend wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das zurückbleibende hellgelbe Öl mit 5 ml Et<sub>2</sub>O versetzt. Die erhaltene Suspension wurde für 15 min. ins Ultraschallbad gehalten und anschließend die überstehende Lösung abgehoben. Der zurückbleibende Feststoff wurde nochmals mit 5 ml Et<sub>2</sub>O versetzt und ins Ultraschallbad gehalten. Der Arbeitsschritt wurde so oft wiederholt, bis die Etherlösung im DC kein Produkt mehr zeigt. Die vereinigten Etherphasen wurden im Vakuum eingedampft und das resultierende Öl mittels Säulenchromatographie (Hexan/Et<sub>2</sub>O, 2:1) aufgereinigt

**52:** C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub> (268.15)

**Ausbeute:** 101 mg (377 μmol, 25%) farbloses Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.83 (Hexan/Et<sub>2</sub>O, 2:1, Anfärben mit KMnO<sub>4</sub>)

## 5. EXPERIMENTALTEIL

---

**MS**[ESI+] m/z: 290.04 [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.27 (bt, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.0 Hz), 3.41 (t, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.1 Hz), 3.50 (t, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.0 Hz), 3.71 (t, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.1 Hz), 4.92 (bs, 1 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 40.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 70.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 70.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 155.9 (C=O) ppm.

### Versuch 73:

**51** (1.02 g, 5.0 mmol) und TPP (1.43 g, 5.5 mmol) wurden in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde anschließend NBS (971 mg, 5.5 mmol) innerhalb von acht Minuten portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und für acht Stunden bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Et<sub>2</sub>O/Hexan, 2:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 612 mg (2.3 mmol, 46%) farbloses Öl

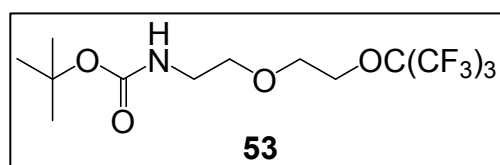
**R<sub>f</sub>:** 0.54 (Et<sub>2</sub>O/Hexan, 2:1, Anfärben mit KMnO<sub>4</sub>)

**MS**[ESI+] m/z: siehe Versuch 72

**<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR:** siehe Versuch 72

### Synthese von *Tert-butyl-2-[2-(perfluoro-tert-butoxy)-ethoxy]-ethylcarbammat (53)*

#### Versuch 74:



**52** (101 mg, 377 μmol) und **55** (100 mg, 383 μmol) wurden in 2 ml DMF gelöst und für sechs Stunden bei 120 °C gerührt.

Anschließend wurde die gelbe Reaktionslösung auf RT abgekühlt und mit 3 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde dann drei Mal mit je 10 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden nochmals mit 5 ml Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein gelbes Öl.

**53:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> (423.27)

**Ausbeute:** 116 mg (274  $\mu\text{mol}$ , 73 %)

**MS**[ESI+] m/z: 324.06 [M-Boc+H]<sup>+</sup>, 446.10 [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.18-3.22 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.44-3.46 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.58-3.60 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.03-4.06 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.91 (bs, 1 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 40.2 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 69.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.4 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.7 (dz, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J(C,F) = 30.1 Hz), 120.3 (q, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J(C,F) = 293.0 Hz) ppm.

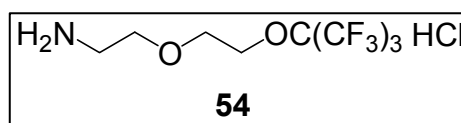
**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -70.6 (s, 9 F, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### Versuche zur Synthese von 2-(2-(Perfluoro-tert-butoxy)-ethoxy)-ethylamin) Hydrochlorid (54)

#### Versuch 75:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[106, 107]</sup>:

**53** (308 mg, 728  $\mu\text{mol}$ ) wurden in 3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 220  $\mu\text{l}$  TFA versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt.



Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb eine gelbe Flüssigkeit, die mit 5 ml Et<sub>2</sub>O versetzt und dreimal mit je 5 ml gesät. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit 5 ml Wasser gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein gelbes Öl, das sich bei der <sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Untersuchung als ein Gemisch aus unterschiedlichen Zersetzungsprodukten erwies.

#### Versuch 76:

**53** (2.01 g, 4.8 mmol) wurde in 21 ml MeOH gelöst und mit 6.7 ml 2 N HCl versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein beigefarbener Feststoff.

**54:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>F<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> (359.62)

**Ausbeute:** 1.57 g (437  $\mu\text{mol}$ , 92%) beigefarbener Feststoff

**MS**[ESI+] m/z: 324.06 [M-Cl]<sup>+</sup>

## 5. EXPERIMENTALTEIL

---

**$^1\text{H-NMR}$**  (300.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.18 (bs, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.73 (bs, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ), 3.79 (bs, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ), 4.12 (bs, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 8.18 (bs, 3 H,  $^+\text{NH}_3$ ) ppm.

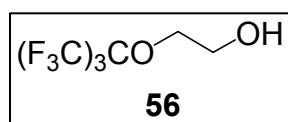
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 39.4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.9 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ), 69.2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 69.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ), 79.6 (dz,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 29.8$  Hz), 120.0 (q,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 292.0$  Hz) ppm.

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -70.6 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

### Synthese von 2-(Perfluor-tert-butoxy)-ethanol (**56**)

#### Versuch 77:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[108]</sup>:



**55** (3.01 g, 11.5 mmol) und 2-Bromethanol (1.47 g, 831  $\mu\text{l}$ , 11.5 mmol) wurden in 9 ml DMF gelöst und für zwei Stunden bei 120 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die

Reaktionslösung unter Rühren in 44 ml Wasser geschüttet, wobei sich ein Zwei-Phasen-System bildete. Die schwerere Phase wurde abgetrennt und bei 40 °C unter Normaldruck an der Membranpumpe getrocknet. Zurück blieb eine farblose Flüssigkeit, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**56:**  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_9\text{O}_2$  (280.09)

**Ausbeute:** 2.44 g (8.8 mmol, 75%) farblose Flüssigkeit

**$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.80 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 4.5$  Hz), 4.09 (t, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 4.5$  Hz) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 61.2 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 71.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 79.7 (m,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 29.7$  Hz), 121.1 (q,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 290.1$  Hz) ppm.

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -70.5 (s, 9 F,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

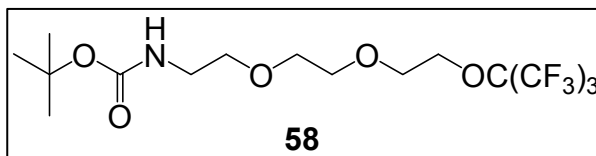


### Synthese von Tert-butyl-2-(2-(2-(perfluoro-tert-butoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethyl-carbamat (**58**)

#### Versuch 78:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[106, 107]</sup>:

Bei einer Temperatur von 0 °C und unter Schutzgasatmosphäre wurde NaH (55-65%ig in Paraffinöl, 55 mg, 1.64 mmol)



portionsweise zu einer Lösung aus **51** (281 mg, 1.37 mmol) in 3 ml DMF gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion für 30 Minuten bei 0 °C gerührt und anschließend mit **57** (723 mg, 1.67 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt, wobei sich die Lösung rotbraun färbte. Nach drei Stunden wurde die Reaktion mit 3 ml 1 N HCl gequencht und dreimal mit 7 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 8 ml Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung des orangeroten Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Hexan, 1:1 → 100% EtOAc) ergab **58**.

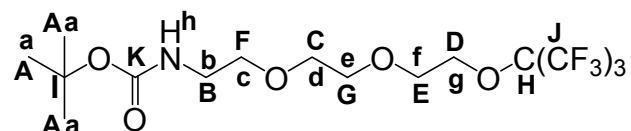
**59**: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>F<sub>9</sub>NO<sub>5</sub> (467.33)

**Ausbeute**: 79 mg (169 μmol, 12%) hellgelbes Öl

**R<sub>f</sub>**: 0.67 (EtOAc/Hexan, 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (s, 9 H, **a**), 3.24-3.29 (m, 2 H, **b**), 3.48-3.51 (m, 2 H, **c**), 3.54-3.63 (m, 4 H, **d,e**), 3.67-3.71 (m, 2 H, **f**), 4.10-4.14 (m, 2 H, **g**), 4.93 (bs, 1 H, **h**) ppm.

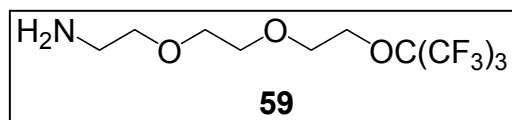
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.3 (**A**), 40.3 (**B**), 66.6 (**C**), 69.2 (**D**), 69.4 (**E**), 70.2 (**F**), 71.0 (**G**), 79.1 (**H**, m), 79.9 (**I**), 120.3 (q, **J**, <sup>1</sup>J(C,F) = 293.6 Hz), 155.9 (**K**) ppm.



**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -70.4 (s, 9 F, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**Versuche zur Synthese von 2-(2-(2-(perfluoro-tert-butoxy)-ethoxy)-ethoxy)-ethylamin (59)****Versuch 79:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[106, 107]</sup>:



**58** (79 mg, 169  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 250  $\mu\text{l}$  TFA gelöst und bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im

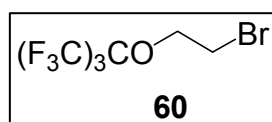
Vakuum entfernt, das zurückbleibende gelbe Öl in 1 ml MeOH gelöst und mit wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (56 mg, 405  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 4 h Rühren bei RT wurde die Lösung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Da sich das zurückbleibende Öl für die NMR-spektroskopische Untersuchung nur zum Teil in  $\text{CDCl}_3$  löste wurde der unlösliche Rest in  $\text{D}_2\text{O}$  gelöst. Sowohl in der  $\text{D}_2\text{O}$ - als auch in der  $\text{CDCl}_3$ -Phase konnte das Produkt nicht detektiert werden.

**Versuch 80:**

Die Versuchsdurchführung erfolgte wie unter Versuch 81 beschrieben. Als Säure wurde 6 N HCl verwendet. Es konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

**Versuche zur Synthese von 2-Brom-1-(perfluoro-tert-butoxy)ethan (60)****Versuch 81:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[109]</sup>:



2-Bromethanol (50  $\mu\text{l}$ , 88 mg, 704  $\mu\text{mol}$ ) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 2.5 ml absolutem THF gelöst und portionsweise mit TPP (278 mg, 1.06 mmol) versetzt. Zum

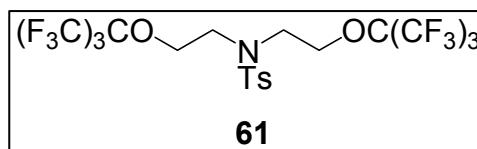
Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C DEAD (167  $\mu\text{l}$ , 184 mg, 1.06 mmol) getropft. Nachdem die Reaktionslösung für fünf Minuten bei 0 °C gerührt wurde, wurde Perfluoro-*tert*-butylalkohol tropfenweise zugegeben und das Eisbad entfernt. Nach vier Stunden rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung des zurückbleibenden weißen Feststoffs erfolgte durch Säulenchromatographie (100% Hexan  $\rightarrow$  100% EtOAc  $\rightarrow$  100% MeOH). Es konnten nur TPP-Oxid und andere Nebenprodukte isoliert werden.

**Versuch 82:**

**56** (300 mg, 1.06 mmol) wurde in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und portionsweise mit TPP (314 mg, 1.20 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Eisbad gekühlt und NBS (210 mg, 1.18 mmol) innerhalb von zehn Minuten in kleinen Portionen zugegeben. Anschließend wurde die Lösung für 2.5 h bei 0 °C und für 5.5 h bei RT gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der zurückbleibende rote Feststoff in 4 ml Et<sub>2</sub>O gelöst und für 10 Minuten in das Ultraschallbad gehalten, wobei ein rotbrauner Feststoff ausfiel. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert, der Feststoff nochmals mit Et<sub>2</sub>O versetzt und für 10 Minuten ins Ultraschallbad gehalten. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der Reinigungsvorgang noch zweimal wiederholt. Die Etherphasen wurden vereinigt und im Vakuum abdestilliert. Zurück blieb ein weißer Feststoff, der sich in der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Untersuchung als reines TPP herausstellte. Der rötlichbraune Rückstand aus dem Ultraschallbad wurde ebenfalls NMR-spektroskopisch untersucht, es konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

**Synthese von *N,N*-bis[(perfluoro-*tert*-butoxy)-ethyl]-tosylamid (**61**)****Versuch 83:**

**3** (2.01 g, 3.5 mmol) und **55** (2.35 g, 9.0 mmol) wurden in 20 ml DMF gelöst. Die Reaktionslösung wurde für sechs Stunden auf



120 °C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde die Lösung unter Rühren in 60 ml kaltes Wasser geschüttet und für eine Stunde gerührt, wobei ein weißer Feststoff aus der gelben Lösung ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

**61:** C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>S (695.36)

**Ausbeute:** 2.05 g (3.0 mmol, 86%)

**R<sub>f</sub>:** 0.8 (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**MS**[ESI<sup>+</sup>] m/z: 696.05 [M+H]<sup>+</sup>, 718.03 [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.48 (t, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.7 Hz), 4.16 (t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.7 Hz), 7.31 (m, 2 H, *m*-H), 7.68 (m, 2 H, *o*-H) ppm.

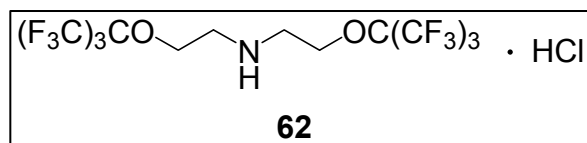
## 5. EXPERIMENTALTEIL

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 49.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 69.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 79.5 (m,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 30$  Hz), 120.1 (q,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 293$  Hz), 127.1 ( $o\text{-C}$ ), 130.0 ( $m\text{-C}$ ), 135.8 ( $i\text{-C}$ ), 144.2 ( $p\text{-C}$ ) ppm.

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -70.5 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

### Synthese von *N,N*-Bis[(perfluoro-*tert*-butoxy)-ethyl]-amin Hydrochlorid (**62**)

#### Versuch 84:



**61** (3.07 g, 4.4 mmol) wurde in 12 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  suspendiert und für 48 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde zum

Reaktionsgemisch unter Eiskühlung langsam 12 ml 6 N HCl getropft, wobei ein weißer Feststoff ausfiel, der abfiltriert und im Exikator über NaOH getrocknet wurde.

**62:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_{18}\text{NO}_2$  (577.64)

**Ausbeute:** 2.37 g (4.1 mmol, 93%)

**MS**[ESI+] m/z: 542.04 [ $\text{M}-\text{Cl}$ ] $^+$

**$^1\text{H}$ -NMR** (300.1 MHz,  $d_6$ -Aceton): 3.75 (t, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.2$  Hz), 4.67 (t, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.2$  Hz) ppm.

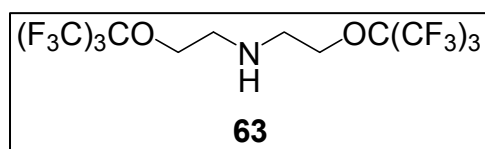
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (75.5 MHz,  $d_6$ -Aceton): 47.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 80.5 ( $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ), 120.3 (q,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 292$  Hz) ppm.

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (376.5 MHz,  $d_6$ -Aceton): -70.9 (s, 18 F,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

### Versuche zur Synthese von Bis[2-(perfluoro-*tert*-butoxy)-ethyl]-amin (**63**)

#### Versuch 85:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[109]</sup>:



Diethanolamin (112 mg, 1.07 mmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 5.5 ml absolutem THF gelöst, portionsweise mit TPP (838 mg, 3.2 mmol) versetzt und nach beendeter Zugabe im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde langsam DEAD (504  $\mu\text{l}$ , 557 mg, 3.2 mmol) zugetropft, das Gemisch für mehrere Minuten gerührt und anschließend Perfluoro-*tert*-butylalkohol (446  $\mu\text{l}$ , 755 mg, 3.2 mmol) tropfenweise zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf RT erwärmt und für drei Stunden gerührt. Als im Kontroll-DC ein vollständiger Umsatz von DEAD beobachtet werden konnte, wurde das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Bei dem Versuch, den zurückbleibenden öligen Feststoff mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Hexan, 1:1 → 100% EtOAc → 100% MeOH) aufzureinigen, konnten nur TPP-Oxid und andere Nebenprodukte isoliert werden.

### Versuch 86:

**62** (2.51 g, 4.3 mmol) wurden in 80 ml 40%iger NaOH-Lösung suspendiert und mittels eines Perforators mit 400 ml Et<sub>2</sub>O als Lösungsmittel dauerextrahiert. Nach fünf Tagen wurde die trübe Etherphase im Vakuum eingengt. Zurück blieb ein klebriger weißer Feststoff, der zwischen 20 ml CHCl<sub>3</sub> und 10 ml H<sub>2</sub>O extrahiert wurde. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb eine farblose Flüssigkeit, die ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

**63:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> (541.18)

**Ausbeute:** 1.07 g (2.0 mmol, 45 %) einer farblosen Flüssigkeit.

**MS**[ESI+] m/z: 542.04 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.75 (bs, 1 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.87 (t, 4 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.0 Hz), 4.08 (t, 4 H, NCHCH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.0 Hz) ppm.

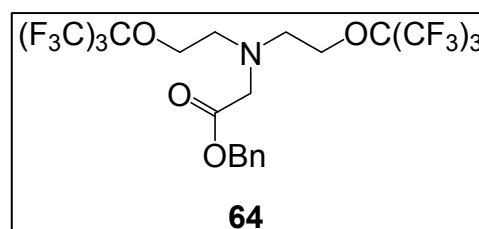
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 48.4 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 69.4 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.6 (o, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J(C,F) = 30 Hz), 120.3 (q, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J(C,F) = 293 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -70.7 (s, 9 F, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### Synthese von [Benzyl-2-bis(2-(perfluoro-tert-butoxy)-ethyl)-amino]-acetat (**64**)

#### Versuch 87:

**63** (300mg, 554 μmol) wurde in 2.5 ml DMF gelöst, mit DIPEA (107 mg, 145 μl, 832 μmol) versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde langsam Bromessigsäurebenzylester (191



mg, 132 μl, 832 μmol) zugetropft, so dass die Reaktionstemperatur 2 °C nicht überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf RT erwärmt und für 48 Tage gerührt. Da im DC noch große Mengen des Benzylesters detektiert wurden, wurde nochmals **63** (245 mg, 453 μmol) und DIPEA (88mg, 119 μl,

## 5. EXPERIMENTALTEIL

---

679  $\mu\text{mol}$ ) in 3 ml DMF zugegeben und für weitere 96 h bei RT gerührt. Anschließend wurde zur Reaktionslösung 10 ml EtOAc gegeben und das Gemisch je ein Mal mit je 10 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das zurückbleibende gelbe, ölige Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) aufgereinigt. Es resultierte eine farblose Flüssigkeit.

**64:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_{18}\text{NO}_4$  (689.09)

**Ausbeute:** 528 mg (766  $\mu\text{mol}$ , 76%) farblose Flüssigkeit

**R<sub>f</sub>:** 0.69 (Hexan/ EtOAc, 4:1, Anfärbung mit  $\text{KMnO}_4$ -Lösung)

**MS**[ESI+] *m/z*: 690 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.04 (t, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3\text{J}(\text{H,H}) = 5.5$  Hz), 3.56 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 4.06 (t, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3\text{J}(\text{H,H}) = 5.5$  Hz), 5.15 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.31-7.36 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 54.4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 56.2 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 66.3 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 79.7 (dz,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^2\text{J}(\text{C,F}) = 29.7$  Hz), 120.7 (q,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^1\text{J}(\text{C,F}) = 292.5$  Hz), 128.3 (*m*-C), 128.4 (*p*-C), 128.6 (*o*-C), 135.7 (*i*-C), 171.2 (C=O) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -70.5 (s, 18 F,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

### Versuch 88:

**62** (4.68 g, 8.11 mmol) und DIPEA (4.19 g, 5.76 ml, 33.44 mmol) wurden in 31 ml DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Bromessigsäurebenzylester (1.77 g, 1.22 ml, 7.7 mmol) wurde zur Reaktionslösung getropft. Anschließend wurde das Gemisch für 48 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden 50 ml EtOAc zugefügt und die resultierende Lösung jeweils ein Mal mit 50 ml gesättigter  $\text{NaCO}_3$ -Lösung und 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die zurückbleibende gelbbraune Lösung wurde mittels Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) aufgereinigt. **64** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

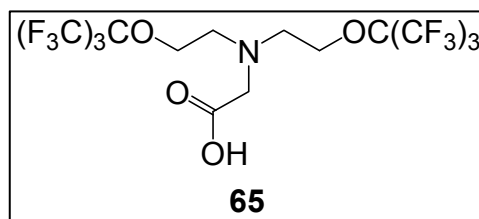
**64:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_{18}\text{NO}_4$  (689.09)

**Ausbeute:** 1.92 g (2.79 mol, 34%) farblose Flüssigkeit

**<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F-NMR:** siehe Versuch 87

**Synthese von 2-(Bis(-2-(perfluoro-tert-butoxy)-ethyl)-amino)-essigsäure (65)****Versuch 89:**

**64** (529 mg, 766  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 6.5 ml EtOAc gelöst und Pd/C (10%, 40 mg) zugegeben. Nachdem ein mit  $\text{H}_2$  gefüllter Ballon auf den Kolben gesetzt wurde, rührte die Reaktion für



21 h bei RT. Nach beendeter Reaktion wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert, mehrmals mit EtOAc nachgewaschen und das gelbe Filtrat im Vakuum eingengt. Der resultierende hellgelbe Feststoff wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**65:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_{18}\text{NO}_4$  (599.21)

**Ausbeute:** 403 mg (673  $\mu\text{mol}$ , 88%) hellgelber Feststoff

**Schmp.:** 74-77 °C

**R<sub>f</sub>:** 0.34 (Hexan/EtOAc, 4:1, Anfärben mit  $\text{KMnO}_4$ )

**MS**[ESI+] m/z: 600.05 [M+H]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.02 (t, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.1$  Hz), 3.47 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 4.10 (t, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 5.1$  Hz) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 54.2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 56.5 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 68.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 79.7 (dz,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 29.8$  Hz), 120.2 (q,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 292.3$  Hz), 172.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

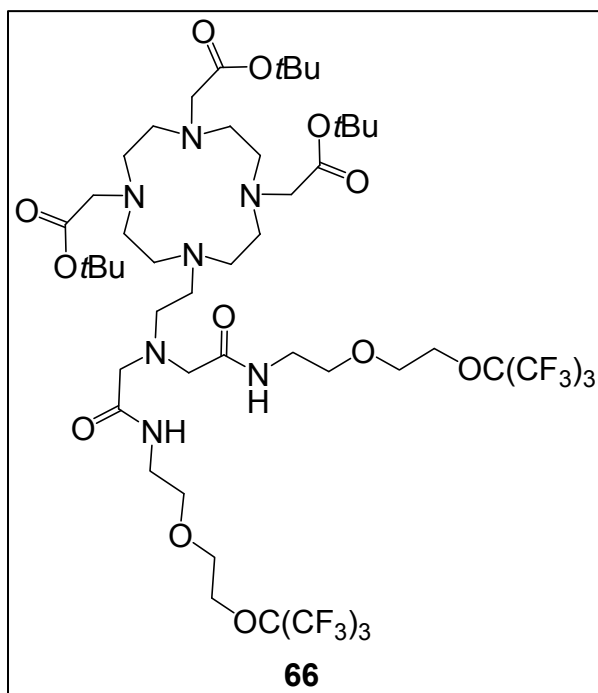
**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -70.38 (s, 18 F,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

**5.2.4 Darstellung der Ligand-Fluorlinker-Verbindungen****Synthese des tert-butylgeschützten  $\text{F}_{18}$ -DO3A (xx29)****Versuch 90:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[56]</sup>:

**23** (288 mg, 428  $\mu\text{mol}$ ) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 6 ml absolutiertem  $\text{CH}_3\text{CN}$  gelöst, auf -10 °C abgekühlt und tropfenweise mit DCC (196 mg, 945  $\mu\text{mol}$ ) in 2 ml trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  versetzt. Nachdem die Reaktionsmischung 15 Minuten bei -10 °C gerührt wurde und ein weißer Feststoff ausgefallen war, wurde *N*-Hydroxysuccinimid (111 mg, 964  $\mu\text{mol}$ ) in 1.5 ml trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  zugetropft. Nach 30 Minuten bei -10 °C wurde das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Nach weiteren

## 5. EXPERIMENTALTEIL



5 h wurde **54** (342 mg, 864  $\mu\text{mol}$ ) und DIPEA (583  $\mu\text{l}$ , 431 mg, 3.34 mmol) in 4 ml absolutiertem  $\text{CH}_3\text{CN}$  langsam zugetropft und für weitere 19 h gerührt. Der weiße Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das kaugummiartige gelbe Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$ , 9:1) und anschließender Säulenchromatographie an Sephadex-LH20 aufgereinigt. Es wurde **69** als grünes Öl erhalten.

**66:**  $\text{C}_{48}\text{H}_{75}\text{F}_{18}\text{N}_7\text{O}_{12}$  (1284.12)

**Ausbeute:** 163 mg (127  $\mu\text{mol}$ , 30%) grünes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.49 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 9:1, Anfärben mit  $\text{KMnO}_4$ )

**MS[MALDI]** m/z: 1284.52  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.38 (s, 18 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.39 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.73 (bs, 6 H,  $\text{NCH}_2\text{NCH}_2\text{N}$ ), 2.89 (bs, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 2.98 (bs, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 3.01 (bs, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.30 (bs, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2$ ), 3.36 (bs, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.37-3.49 (m, 6 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2$ ,  $\text{HNCOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.54-3.64 (m, 8 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{HNCOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.65-3.72 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ), 3.73-3.81 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.08-4.15 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ), 8.43 (s, 2 H,  $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ppm.

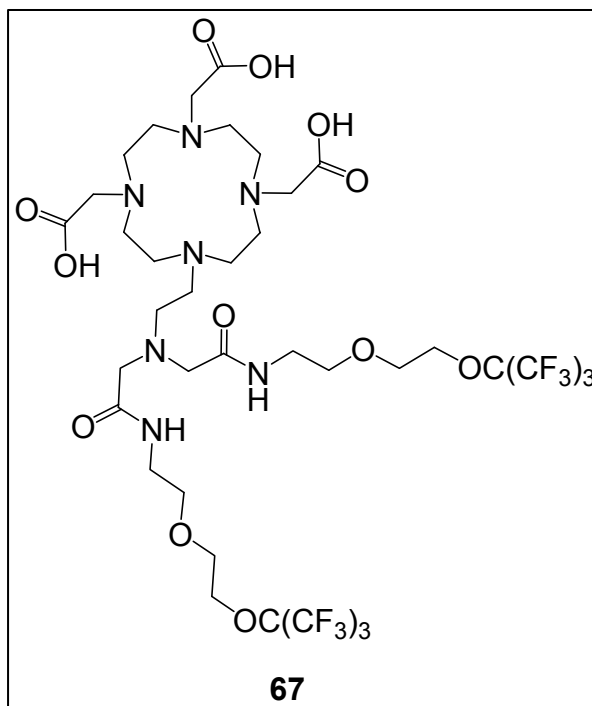
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20.0, 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 35.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 36.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CON}$ ), 38.5 ( $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 48.1, 51.9, 53.7 (bs,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 56.1, 56.5 (bs,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2$ ), 58.6 ( $\text{NCH}_2\text{CONH}$ ), 68.7 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 69.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ), 69.6 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CF}_3)_3$ ), 79.7 (dz,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 29.7$  Hz,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ), 81.8, 82 ((br,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 120.3 (q,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 292.5$ ,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ), 169.9, 170.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 170.6 ( $\text{CONH}$ ) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5,  $\text{CDCl}_3$ ): -70.4 (s, 18 F,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.



**Synthese von F<sub>18</sub>-DO3A (67)****Versuch 91:**

**66** (163 mg, 127 μmol) wurde in 500 μl TFA gelöst, wobei es zu einem Farbumschlag von grün nach gelb kam. Das Reaktionsgemisch wurde 17 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende rote Öl wurde zwei Mal in je 500 μl MeOH und 50 μl Toluol gelöst, für 15 Minuten gerührt und das Lösungsmittelgemisch im Vakuum eingeeengt. Da das Massenspektrum **67** mit starken Verunreinigungen zeigte,



wurde der resultierende rote Feststoff mittels Säulenchromatographie an Sephadex-LH20 aufgereinigt. Es konnte **67** als gelber, glasartiger Feststoff erhalten werden.

**67:** C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>F<sub>18</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub> (1115.80)

**Ausbeute:** 82 mg (73 μmol, 58%)

**MS**[MALDI+] m/z: 1116.2831 [M+H]<sup>+</sup>

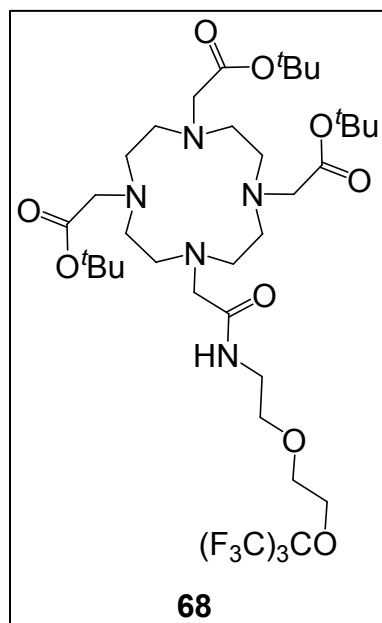
**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD), es können nicht alle Signale eindeutig zugeordnet werden: 2.95 (bs, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CONH), 2.99 (bs, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CONH), 3.02-3.24 (m, 10 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.32-3.50 (m, 10 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, HNCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.51-3.68 (m, 10 H, u.a. HNCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.70-3.73 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.76-3.81 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4.18-4.23 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD), es können nicht alle Signale eindeutig zugeordnet werden: 36.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CONH), 36.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CON), 40.1 (HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 50.4, 51.6, 52.1, 52.7, 54.9, 55.7 (bs, u.a. NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 58.8 (NCH<sub>2</sub>CONH), 70.2 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 70.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.3 (dz, <sup>2</sup>J(C,F) = 29.7 Hz, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 120.3 (q, <sup>1</sup>J(C,F) = 292.6, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 172.7, 173.5 (C=O), 170.5 (CONH) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, d<sub>4</sub>-MeOD): -71.6 (s, 18 H, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**Synthese des tert-butylgeschützten F<sub>9</sub>-DO3A (68)****Versuch 92:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[56]</sup>:



**25** (169 mg, 295  $\mu\text{mol}$ ) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 3 ml trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  gelöst und auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde langsam eine Lösung aus DCC (65 mg, 313  $\mu\text{mol}$ ) in 1 ml trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  zugetropft und für 15 Minuten bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde *N*-Hydroxy-succinimid (36 mg, 313  $\mu\text{mol}$ ) in 400  $\mu\text{l}$  trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 30 Minuten bei  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  und weitere 4 h bei RT gerührt, wobei ein weißer Feststoff aus der gelben Lösung ausfiel. **54** (107 mg, 298  $\mu\text{mol}$ ) und DIPEA (200  $\mu\text{l}$ , 148 mg, 1.15 mmol) wurden in 3.5

ml absolutem  $\text{CH}_3\text{CH}$  gelöst, mittels einer Spritze langsam zum Reaktionsgemisch getropft und für weitere 15 h bei RT gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene weiße Feststoff abfiltriert, mit  $\text{CH}_3\text{CN}$  gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das resultierende braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) vorgereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wies noch Verunreinigungsspuren auf, so dass es nochmals mittels Säulenchromatographie an Sephadex-LH20 aufgereinigt wurde.

**68:**  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{F}_9\text{N}_5\text{O}_9$  (877.88)

**Ausbeute:** 132 mg, (150  $\mu\text{mol}$ , 51%) gelbes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.60 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1, Anfärben mit  $\text{KMnO}_4$ )

**MS**[ESI+] *m/z*: 900.41 [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.36 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (s, 18 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.09-3.33 (m, 16 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.65-2.80 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.09-3.39 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.33-3.36 (m, 2 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.50-3.55 (m, 2 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.60-3.63 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.01-4.04 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 8.05 (bs, 1 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 27.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.5 (HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 48.2-52.5 (m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, breite Signale), 55.4, 55.5, 55.6 (NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 68.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

69.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 69.2 (HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.6 (dz, <sup>2</sup>J(C,F) = 30.4 Hz, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.6, 81.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 120.2 (q, <sup>1</sup>J(C,F) = 293.1 Hz, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 171.8 (CONH), 172.3, 172.6 (C=O) ppm.

<sup>19</sup>F-NMR (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -70.4 (s, 9 H, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### Versuche zur Synthese von F<sub>9</sub>-DO3A(69)

#### Versuch 93:

Die Synthese erfolgte nach Lit<sup>[75]</sup>.

**68** (14 mg, 162 μmol) wurden in 600 μl CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit Anisol (6.38 μl, 6.3 mg, 58 μmol) und TFA (64 μl, 95 mg, 830 μmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein gelbes Öl, das in 500 μl MeOH und 50 μl Toluol gelöst wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Vorgang noch zwei Mal wiederholt. Zurück blieb ein gelbes Öl, welches sich in den <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen als **68** erwies.

#### Versuch 94:

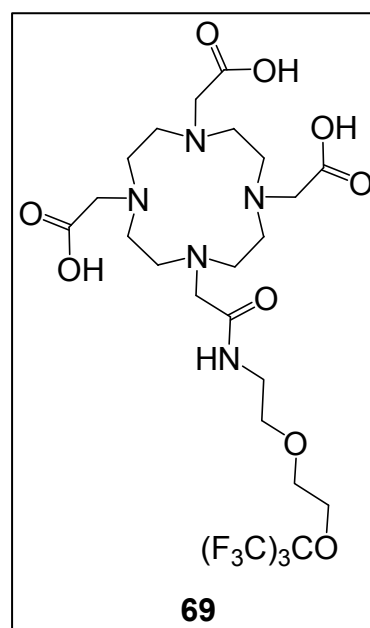
**68** (142 mg, 162 μmol) wurden in 500 μl TFA gelöst, wobei sich sofort ein Farbumschlag von gelb nach rot vollzog. Die Reaktionslösung wurde für 17 h bei RT gerührt, anschließend TFA im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde zwei Mal in je 500 μl MeOH und 50 μl Toluol gelöst und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. **69** konnte als roter Feststoff erhalten werden, der im Vakuum getrocknet wurde.

**69**: C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>F<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub> (709.56)

**Ausbeute**: 115 mg (162 μmol, 100%) roter Feststoff

**MS**[ESI-] m/z: 708.23 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, D<sub>2</sub>O): 2.97-3.32, 3.33-3.47, 3.60-3.73, 4.05-4.10 (m, 24 H, keine genau Zuordnung möglich), 3.38 (s, 2 H, NHCH<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O), 3.60 (s, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.72 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4,15 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.



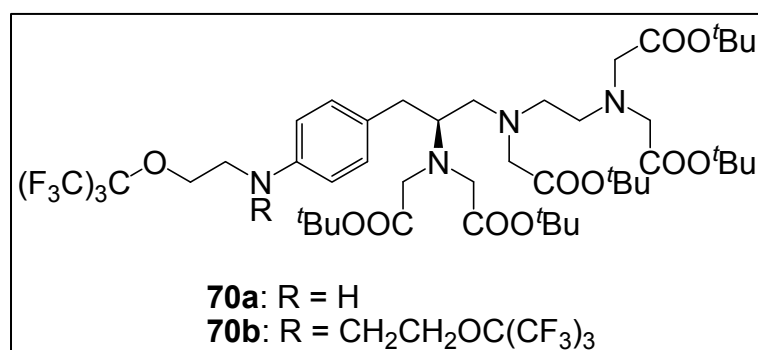
## 5. EXPERIMENTALTEIL

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O): 38.8 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 48.0-48.9, 50.0-52.3, 52.5-53.9, 54.1-55.1 (bs, keine genau Zuordnung möglich), 68.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.9 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 69.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 79.5 (dz, <sup>2</sup>J(C,F) = 29.6 Hz, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 120.1 (q, <sup>1</sup>J(C,F) = 291.1 Hz, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 159.8, 174.0 (CO<sub>2</sub>H) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, D<sub>2</sub>O): -71.2 (s, 9 F, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### **Versuche zur Synthese der Mono- bzw. Bis-(2-(perfluorobutoxy)-ethyl)derivate von NH<sub>2</sub>-1B-DTPA (70a, 70b)**

#### **Versuch 95:**



**47** (109 mg, 140 μmol) wurde unter Schutzgasatmosphäre in 1.5 ml trockenem EtOH gelöst und mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31 mg, 280 μmol) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung aus **58** (121 mg, 279

μmol) in 1.0 ml trockenem EtOH langsam zutropft und nach beendeter Zugabe für 9 h bei 50 °C und anschließend für 19 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, das Filtrat mit 5 ml EtOAc versetzt und je ein Mal mit 3 ml Wasser und 3 ml Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie (100% EtOAc → 100% MeOH) aufgereinigt und die aufgefangenen Fraktionen NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnten nur die Edukte bzw. Zersetzungsprodukte detektiert werden.

#### **Versuch 96:**

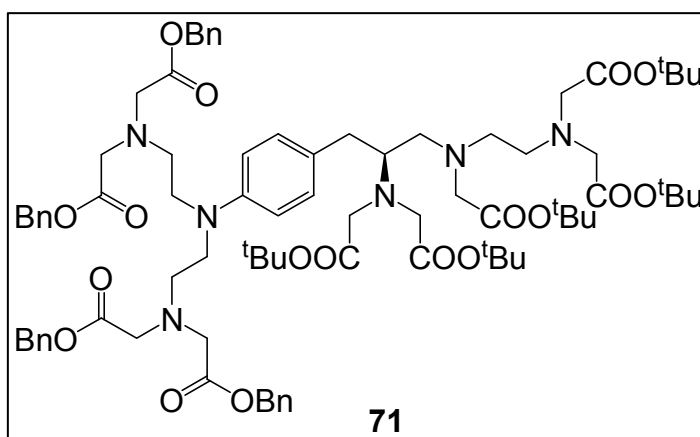
**47** (572 mg, 743 μmol) wurden unter Schutzgasatmosphäre in 8.5 ml trockenem CH<sub>3</sub>CN gelöst, mit DIPEA (285 μl, 211 mg, 1.63 mmol) versetzt und für 10 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wurde **58** in 5.5 ml trockenem CH<sub>3</sub>CN zur Reaktionslösung getropft und refluxiert. Nach 72 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der braune Rückstand in 10 ml EtOAc aufgenommen und je zwei Mal mit je 10 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, Wasser und Brine gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das resultierende braune Öl wurde mittels

Säulenchromatographie (100% EtOAc) aufgereinigt. In den  $^1\text{H}$ -/ $^{13}\text{C}$ -/ $^{19}\text{F}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchungen erwies sich das erhaltene braune Öl als ein Gemisch aus Edukten und nicht zu identifizierbaren Zersetzungprodukten.

### Versuch zur Alkylierung der Aminofunktion von $\text{NH}_2$ -1B-DTPA (71)

#### Versuch 97:

**47** (250 mg, 321  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 5 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  gelöst und mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (104 mg, 981  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. **21** (310 mg, 786  $\mu\text{mol}$ ) in 5 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  wurde zur Reaktionslösung getropft, die nach beendeter Zugabe für sechs Tage refluxiert wurde. Als in der



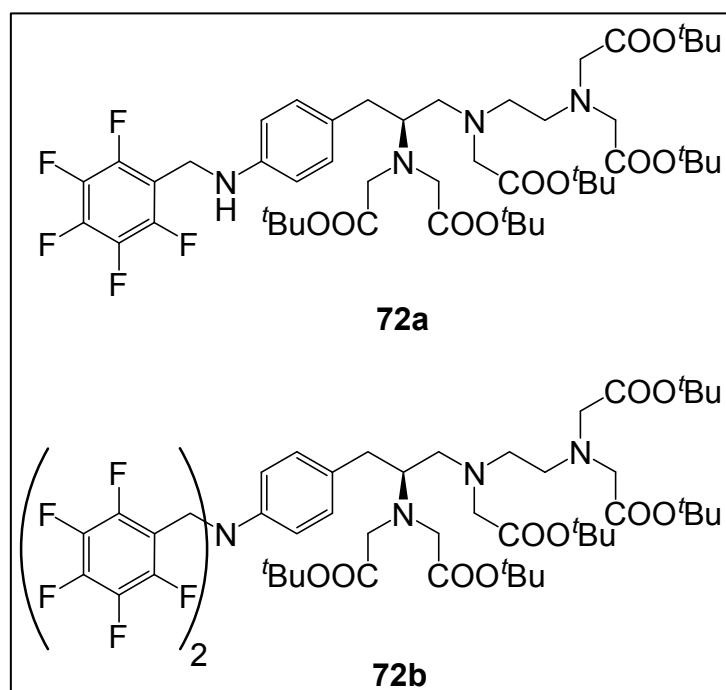
DC-Kontrolle keine weitere Veränderung zu beobachten war, wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt, die Lösung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das resultierende braune Öl wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (100% EtOAc) und die aufgefingenen Fraktionen NMR-spektroskopisch untersucht. Das Produkt konnte nicht identifiziert werden.

#### Versuch 98:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 97 durchgeführt, als Lösungsmittel wurde THF verwendet. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

#### Versuch 99:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 97 durchgeführt, als Lösungsmittel wurde EtOH verwendet. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

**Synthese von <sup>t</sup>Bu-F<sub>5</sub>-1B-DTPA (72a) und <sup>t</sup>Bu-F<sub>10</sub>-1B-DTPA (72b)****Versuch 100:**

**47** (914 mg, 1.2 mmol) wurde in 15 ml trockenem Ethanol gelöst und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (396 mg, 3.7 mmol) zugesetzt. Zu dieser Lösung wurde Pentafluorbenzylbromid (530 µl, 919 mg, 3.5 mmol) in 2.5 ml Ethanol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei RT gerührt und dann für 10 Tage refluxiert. Anschließend wurde auf RT abgekühlt, 20 ml Wasser zugegeben und das Gemisch

mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit 10 ml Brine gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie (Eluent: Hexan/THF, 2:1 → 1:1 → 100% THF) aufgereinigt.

Fraktion 1 (4-9): **72b**

Fraktion 4 (19-33): **72a**

**72a:** C<sub>48</sub>H<sub>71</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (959.09)

**Ausbeute:** 444 mg (463 µmol, 39 %) gelbes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.35 (Hexan/THF, 2:1, Anfärbung mit KMnO<sub>4</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (s, 45 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.50, 2.69 (AB-Teil eines ABM-Systems, m, ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.69-2.70 (AB-Teil eines zweiten ABM-Systems, m, ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 2.73 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.03 (bs, 1 H, M-Teil der ABM-Systeme, ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 3.38-3.42 (m, 10 H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.42 (s, 2 H, ArylNHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), 6.56 (d, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.5 Hz, *m*-H), 7.02 (d, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.5 Hz, *o*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 28.1, 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.2 (NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>F<sub>5</sub> und ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 52.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 53.5 (NCH<sub>2</sub>CO), 55.8 (ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 55.9 (NCH<sub>2</sub>CO), 60.4 (ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 80.5, 80.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 113.2 (*m*-C), 130.2 (*o*-C),

137.5 ( $^1J(\text{F},\text{C}) = 244.0 \text{ Hz}$ ,  $m\text{-C}$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$ ), 145.4 ( $^1J(\text{F},\text{C}) = 244.0 \text{ Hz}$ ,  $m\text{-C}$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$ ), 170.6, 171.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -143.7 (m, 2 F,  $m\text{-F}$ ), -155.1 (m, 1 F,  $p\text{-F}$ ), -161.8 (m, 2 F,  $o\text{-F}$ ) ppm.

**72b:**  $\text{C}_{55}\text{H}_{72}\text{F}_{10}\text{N}_4\text{O}_{10}$  (1139.17)

**Ausbeute:** 253 mg (222  $\mu\text{mol}$ , 19%) gelbes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.52 (Hexan/THF, 2:1, Anfärbung mit  $\text{KMnO}_4$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.41, 1.42 (s, 45 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.43, 2.80 (AB-Teil eines ABM-Systems,  $\text{ArylCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.55-2.65 (AB-Teil eines zweiten ABM-Systems,  $^3J(\text{A},\text{M}) = 6.4 \text{ Hz}$ ,  $^2J(\text{A},\text{B}) = 14.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{ArylCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.69 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.99 (m, 1 H, M-Teil der ABM-Systeme,  $\text{ArylCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 3.30-3.42 (m, 10 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 4.54 (s, 4 H,  $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{F}_5$ ), 6.75 (d, 2 H,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.3 \text{ Hz}$ ,  $m\text{-H}$ ), 7.02 (d, 2 H,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $o\text{-H}$ ) ppm.

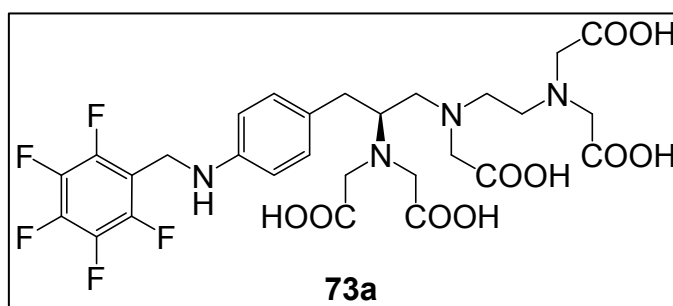
$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.0, 28.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.2 ( $\text{ArylCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 45.2 ( $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{F}_5$ ), 53.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 53.5 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 56.0 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 56.1 ( $\text{ArylCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 55.9 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 62.8 ( $\text{ArylCH}_2\text{CHCH}_2$ ), 80.4, 80.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 111.5 ( $i\text{-C}$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$ ), 116.9 ( $m\text{-C}$ ), 130.1 ( $o\text{-C}$ ), 137.4 ( $^1J(\text{F},\text{C}) = 251.0 \text{ Hz}$ ,  $m\text{-C}$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$ ), 145.4 ( $^1J(\text{F},\text{C}) = 251.0 \text{ Hz}$ ,  $m\text{-C}$ ,  $\text{C}_6\text{F}_5$ ), 170.7, 171.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$  (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -142.2 (m, 2 F,  $m\text{-F}$ ), -154.7 (m, 1 F,  $p\text{-F}$ ), -161.9 (m, 2 F,  $o\text{-F}$ ) ppm.

### Synthese von $F_5\text{-1B-DTPA}$ (73a)

#### Versuch 101:

**72a** (96 mg, 100  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1 ml TFA gelöst und bei RT für 16 h gerührt. Anschließend wurde das TFA im Vakuum entfernt, so dass ein braunes Öl zurückblieb, welches in 1 ml EtOH gelöst wurde.



Unter Eiskühlung wurden 5 ml Hexan zugegeben, wobei ein Feststoff ausfiel, der abzentrifugiert wurde. Die überstehende Lösung wurde abgehoben und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

## 5. EXPERIMENTALTEIL

**73a:** C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (678.56)

**Ausbeute:** 32 mg (47 µmol, 47%) rötlich-brauner Feststoff

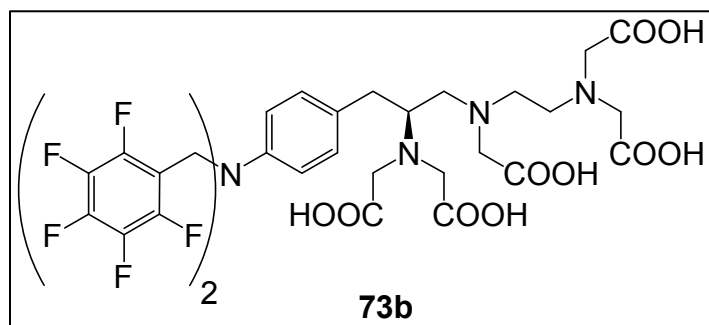
**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, D<sub>2</sub>O, pH>7): 2.07-2.13 (m, 2 H, A-Teil zweier ABM-Systeme, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2.26-2.34 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N) 2.40-2.52 (m, 3 H, u.a. B-Teil des zweiten ABM-Systems, CHCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.64-2.70 (M-Teil der beiden ABM-Systeme, ArylCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2.82-2.85 (B-Teil des ersten ABM-Systems, ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2.99-3.20 (m, 10 H, NCH<sub>2</sub>CO), 4.40 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), 6.79-6.81 (m, 2 H, *m*-H), 7.02-7.04 (m, 2 H, *o*-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, D<sub>2</sub>O, pH>7): 30.4 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 36.6 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), 50.6 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 51.1 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 53.7 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 54.9 (NCH<sub>2</sub>CO), 58.6 (NCH<sub>2</sub>CO), 60.7 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 112.1 (*i*-C (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)), 115.6 (*m*-C (Aryl)), 130.1 (*o*-C (Aryl)), 131.5 (*p*-C (Aryl)), 137.3 (*m*-C (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)), <sup>1</sup>J(C,F) = 241.0 Hz), 144.2 (*o*-C (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), <sup>1</sup>J(C,F) = 247.2 Hz), 145.04 (*i*-C (Aryl)), 179.4, 179.7, 179.8 (C=O) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, D<sub>2</sub>O, pH>7): -144.8 (m, 2 F, *o*-F), -155.1 (m, 1 F, *p*-F), -163.0 (m, 2 F, *m*-F) ppm.

### Synthese von F<sub>10</sub>-1B-DTPA (73b)

#### Versuch 102:



**72b** (153 mg, 222 µmol) wurde in 1.5 ml TFA gelöst. Die Lösung wurde für 16 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die TFA im Vakuum entfernt und das zurückbleibende braune Öl zwei Mal mit je 2 ml EtOH versetzt und

wieder im Vakuum abdestilliert. Der braune, ölig Rückstand wurde nochmals in 2 ml EtOH gelöst und langsam in der Kälte mit Hexan versetzt, wobei ein Feststoff ausfiel, der abzentrifugiert wurde. Die überstehende Lösung wurde abgehoben und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

**72b:** C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>F<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub> (858.63)

**Ausbeute:** 153 mg (178 µmol, 80%) dreieckig-weißer Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, D<sub>2</sub>O, pH>7), Eine genaue Zuordnung der Signale ist zum Teil nicht möglich: 2.35 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.86-3.01 (m, 7 H), 3.24-3.43 (m, 10 H,



NCH<sub>2</sub>CO), 4.64 (s, 4 H, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), 6.98-7.00 (m, 2 H, *m*-H), 7.11-7.13 (m, 2 H, *o*-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O, pH>7): 31.0 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 44.8 (NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), 50.2 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 54.0 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 54.6 (NCH<sub>2</sub>CO), 57.1 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 57.8 (NCH<sub>2</sub>CO), 60.6 (ArCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>N), 111.3 (*i*-C (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)), 118.2 (*m*-C (Aryl)), 130.0 (*o*-C (Aryl)), 135.9 (*p*-C (Aryl)), 137.3 (*m*-C (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), <sup>1</sup>J(C,F) = 247 Hz), 140.4 (*p*-C (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), <sup>1</sup>J(C,F) = 245 Hz), 145.3 (*o*-C (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), <sup>1</sup>J(C,F) = 247 Hz), 176.1, 176.3, 178.2 (C=O) ppm.

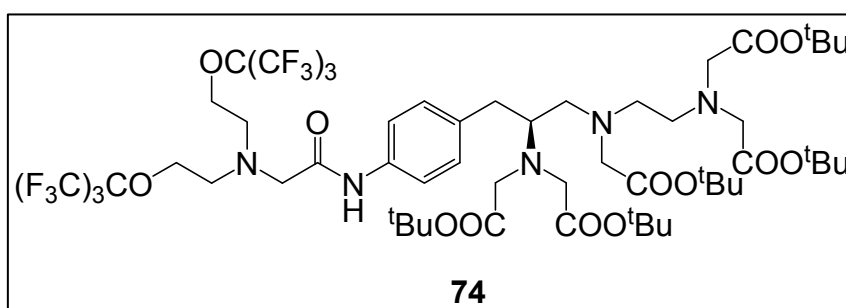
<sup>19</sup>F-NMR (376.5 MHz, D<sub>2</sub>O, pH>7): -143.0 (m, 4 F, *o*-F), -156.0 (m, 2 F, *p*-F), -163.1 (m, 4 F, *m*-F) ppm.

### Synthese des tert-Butylgeschützten F<sub>18</sub>-1B-DTPA (74)

#### Versuch 103:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[56]</sup>:

Bei einer Temperatur von -10 °C wurde zu einer Lösung aus **65** (250 mg, 417 μmol) in 3 ml absolutiertem Acetonitril unter



Schutzgasatmosphäre DCC (92 mg, 444 μmol) in 1 ml trockenem Acetonitril langsam zugetropft. Nachdem die gelbe Reaktionslösung für 15 Minuten bei -10 °C rührte, wurde eine Lösung aus *N*-Hydroxysuccinimid in 300 μl trockenem Acetonitril zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für weitere 30 Minuten bei -10 °C und dann 6.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus **47** (330 mg, 423 μmol) und DIPEA (57 mg, 78 μl, 444 μmol) in 2 ml absolutiertem Acetonitril zum Reaktionsgemisch getropft und für weitere 16 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Das resultierende gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt (Eluent: 100% Et<sub>2</sub>O → Et<sub>2</sub>O/MeOH, 1:1 → 100% MeOH).

**74:** C<sub>55</sub>H<sub>79</sub>F<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub> (1360.21)

**Ausbeute:** 175 mg (129 μmol, 31%) gelbes Öl

**R<sub>f</sub>:** 0.57 (100% Et<sub>2</sub>O, Anfärben mit KMnO<sub>4</sub>)

## 5. EXPERIMENTALTEIL

**MS**[ESI+]  $m/z$ : 1360.55  $[M+H]^+$

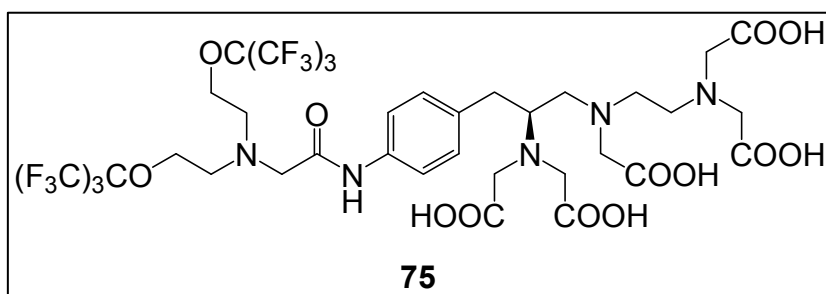
**$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.37 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.40 (s, 18 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.41 (s, 18 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.45-2.50, 2.83-2.88 (m, AB-Teil eines ABM-Systems,  $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.64-2.69, 2.76-2.79 (m, AB-Teil eines zweiten ABM-Systems,  $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 2.69-2.76 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.98-3.01 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.01-3.07 (m, M-Teil der ABM-Systeme,  $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 3.33-3.35 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CON}$ , 1 x  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 3.39-3.41 (m, 8 H, 4 x  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 4.13-4.15 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.16-7.18 (m, 2 H, *o*-H), 7.33-7.35 (m, 2 H, *m*-H), 8.68 (bs, 1 H, NH) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.0, 28.1, 28.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.6 ( $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 52.3, 52.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 53.5 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 54.2 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 55.9 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 56.1 ( $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 60.0 ( $\text{NCH}_2\text{CON}$ ), 62.9 ( $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 67.7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 79.6 (dz,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^2\text{J}(\text{C},\text{F}) = 29.8$  Hz), 80.4, 80.5, 80.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 119.4 (q,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^1\text{J}(\text{C},\text{F}) = 292.9$  Hz), 119.4 (*m*-C), 129.7 (*o*-C), 135.2 (*p*-C), 136.9 (*i*-C), 167.8 ( $\text{O}=\text{CN}$ ), 170.7, 171.1, 171.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -70.3 (s, 18 H,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

### Versuche zur Synthese von $F_{18}$ -1B-DTPA (75)

#### Versuch 104:



**74** (69 mg, 51  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 2 ml 8 n HCl suspendiert und für 15 h bei RT gerührt, wobei sich das gelbe Edukt langsam auflöste, eine

gelbe Lösung resultierte und ein weißer Feststoff ausfiel. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 3 ml Aceton versetzt und zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde abgehoben und der zurückbleibende Feststoff nochmals mit 3 ml Aceton versetzt und zentrifugiert. Die abgehobenen Acetonphasen werden vereint und im Vakuum eingengt. Zurück blieb ein hellgelber Feststoff, der in 1 ml Wasser gelöst und dialysiert (MWCO: 500 kD) wurde. Nach dem Eindampfen wurde ein hellgelber Feststoff erhalten, der sich sowohl durch die massenspektroskopische als auch durch die NMR-spektroskopische Untersuchung als nicht zu identifizierendes Stoffgemisch entpuppte.

**Versuch 105:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[75]</sup>:

**74** (75 mg, 55  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 500  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 22  $\mu\text{l}$  Anisol gelöst. Anschließend wurden 220  $\mu\text{l}$  TFA zugetropft, wobei die Reaktionslösung sofort von gelb nach rot umschlug. Die Lösung wurde für 15 h bei RT gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das zurückbleibende rotbraune Öl zwei Mal mit je 500  $\mu\text{l}$  MeOH und 50  $\mu\text{l}$  Toluol versetzt und anschließend wieder im Vakuum entfernt. Da die massenspektrometrische Untersuchung nur eine teilweise Abspaltung der *tert*-Butylgruppen anzeigte, wurde der Feststoff in 500  $\mu\text{l}$  TFA gelöst und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Säure im Vakuum entfernt, das zurückbleibende rote Öl zweimal in je 500  $\mu\text{l}$  MeOH und 50  $\mu\text{l}$  Toluol gelöst und das Lösungsmittelgemisch im Vakuum wieder entfernt. Das resultierende rotbraune Rohprodukt wurde mittel Sephadexchromatographie (100% MeOH) aufgereinigt. Es wurde ein rotbrauner Feststoff als Produkt erhalten.

**75:**  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{F}_{18}\text{N}_5\text{O}_{13}$  (1079.68)

**Ausbeute:** 42 mg (39  $\mu\text{mol}$ , 71%) gelbe Feststoff

**MS**[ESI+]  $m/z$ : 1102.21 [M+Na]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ), eine genaue Zuordnung der Signale war zum Teil nicht möglich: 2.00-2.03 (m, 2 H), 2.10-2.21 (m, 2 H), 2.45-2.58 (m, 4 H), 2.83-2.94 (m, 6 H), 3.03-3.23 (m, 8 H), 3.35-3.39 (m, 2 H), 4.11-4.14 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.15-7.17 (m, 2 H, *o*-H), 7.27-7.29 (m, 2 H, *m*-H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ), eine genaue Zuordnung der Signale war zum Teil nicht möglich: 31.5 ( $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 51.5, 52.1, 53.6, 54.3, 58.0, 58.7, 59.0 ( $\text{NCH}_2\text{CON}$ ), 61.0 ( $\text{ArCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}$ ), 67.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 79.3-80.4 (m,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ), 120.1 (q,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ,  $^1J(\text{C},\text{F}) = 293.0$  Hz), 121.9 (*m*-C), 129.6 (*o*-C), 134.0 (*p*-C), 137.4 (*i*-C), 168.3 ( $\text{O}=\text{CN}$ ), 179.5, 179.6, 179.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): -71.4 (s, 18 F,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

**Versuch 106:**

**74** (308 mg, 226  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1 ml TFA gelöst und bei RT gerührt, wobei die Farbe von gelb nach rot umschlug. Nach 48 h wurde die Säure im Vakuum entfernt und der zurückbleibende rote Feststoff zweimal in je 500  $\mu\text{l}$  MeOH und 50  $\mu\text{l}$  Toluol gelöst. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum wieder entfernt und der

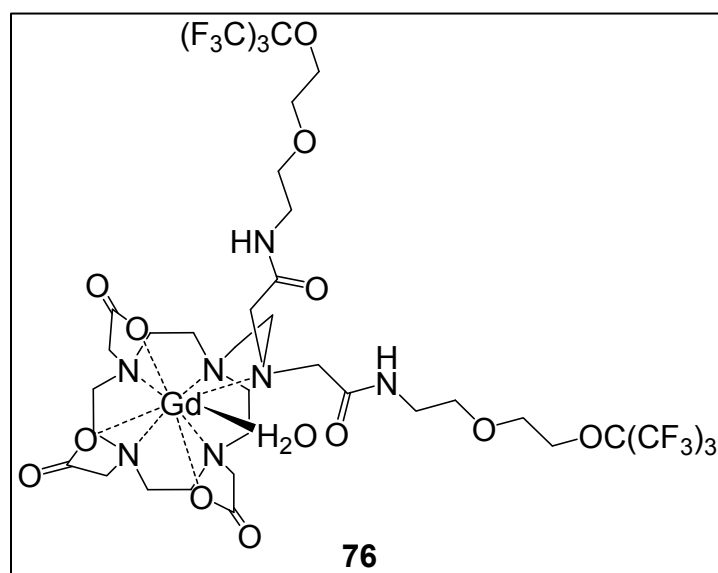
resultierende beigefarbene Feststoff im Vakuum getrocknet. Die massenspektrometrische Untersuchung zeigte, dass zum Teil noch nicht alle Schutzgruppen entfernt worden waren. Es wurde eine Aufreinigung mittels Sephadexchromatographie (100% MeOH) durchgeführt, wobei aber nicht das gesamte Nebenprodukt abgetrennt werden konnte, so dass keine Ausbeute ermittelt werden konnte.

### 5.2.5 Darstellung der Metallkomplexe

#### Synthese von Gd-F<sub>18</sub>-DO3A (76)

##### Versuch 107:

**67** (82 mg, 74 µmol) wurde in 1.5 ml Wasser suspendiert und mit 0.1 N NaOH auf einen pH-Wert von 7-8 eingestellt, wobei das Edukt vollständig in Lösung ging. Eine Lösung von GdCl<sub>3</sub> (25.8 mg, 98 µmol) in 500 µl Wasser wurde langsam zugetropft, der pH-Wert wurde konstant auf 7-8 gehalten. Die Reaktionslösung wurde bei RT gerührt, dabei fiel ein geleeartiger Feststoff aus. Nach 18 h wurde der pH-Wert mit 0.1 N NaOH auf 12 eingestellt und nochmals für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde die trübe Lösung durch ein Spritzenfilter (0.22 µmol) filtriert und die nun klare Lösung eingedampft. Zurück blieb ein hellgelber Feststoff, der in 750 µl Wasser gelöst und dialysiert (Spectra/Por<sup>®</sup> Biotech (Cellulose-Ester), SPECTRUM LABORATORIES, MWCO 500) wurde.



Nachdem der Xylenolorange-Test negativ war, wurde die Lösung erneut eingedampft. Zurück blieb **76** als hellgelber Feststoff.

**76:** C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>F<sub>18</sub>GdN<sub>7</sub>O<sub>12</sub> (1270.03)

**Ausbeute:** 6.39 mg (5.04 µmol, 7%) hellgelber Feststoff

**MS**[MALDI+] m/z: 1271.29 [M+H]<sup>+</sup>

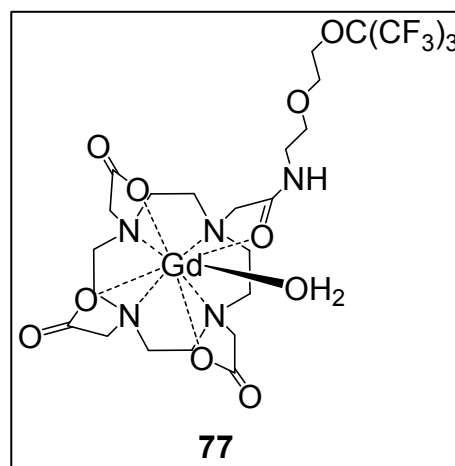
**$^1\text{H}$ -/ $^{13}\text{C}$ -NMR:** es sind aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums keine NMR-Daten zugänglich.

**$^{19}\text{F}$ -NMR:** -70.5 (bs, 18 F,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

### Synthese von Gd-F<sub>9</sub>-DO3A (77)

#### Versuch 108:

**69** (54 mg, 76  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1.5 ml Wasser gelöst auf mit 0.1 N NaOH auf pH 7 eingestellt.  $\text{GdCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  wurde in 500  $\mu\text{l}$  Wasser gelöst und langsam zur Ligandlösung getropft. Dabei wurde der pH-Wert ständig auf pH 7-8 gehalten. Die Reaktionslösung wurde für 17 h bei RT gerührt, wobei sich ein gelbes Öl auf dem Kolbenboden absetzt. Anschließend wurde die Lösung mit 0.1 N NaOH auf pH 12 eingestellt. Die überstehende



Lösung wurde abdekantiert und durch einen Spritzenfilter (0.22  $\mu\text{m}$ ) filtriert. Das zurückbleibende gelbe Öl wurde an der Membranpumpe getrocknet und erwies sich in den NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Untersuchungen als ein unidentifizierbares Stoffgemisch. Das klare Filtrat wurde eingedampft, der zurückbleibende beigefarbene Feststoff in 750  $\mu\text{l}$  Wasser gelöst und dialysiert (Spectra/Por<sup>®</sup> Biotech (Cellulose-Ester), SPECTRUM LABORATORIES, MWCO 500). Anschließend wurde ein Xylenorange-Test durchgeführt, der negativ war. Daraufhin wurde die Lösung eingedampft. Zurück blieb **77** als beigefarbener Feststoff.

**77:**  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_9\text{GdN}_5\text{O}_9$  (863.78)

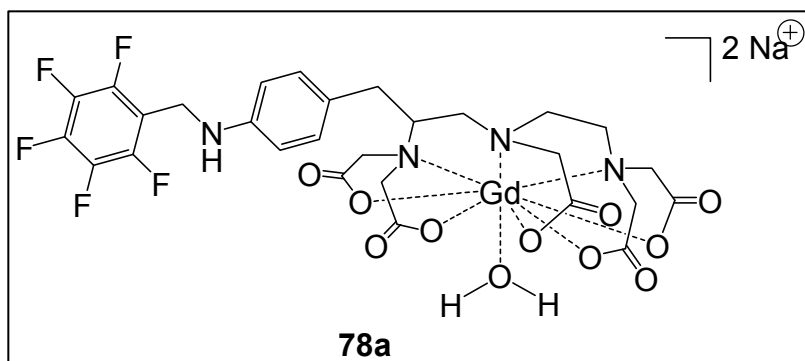
**Ausbeute:** 3.5 mg (4  $\mu\text{mol}$ , 5%) beigefarbener Feststoff

**MS**[MALDI+] m/z: 865.16 [M+H]<sup>+</sup>

**MS**[ESI+] m/z: 865.15 [M+H]<sup>+</sup>, 887.13 [M+Na]<sup>+</sup>

**$^1\text{H}$ -/ $^{13}\text{C}$ -NMR:** es sind aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums keine NMR-Daten zugänglich.

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (376.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): -70.7 (bs, 9 F,  $\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ) ppm.

**Versuche zur Synthese von Gd-F<sub>5</sub>-1B-DTPA (78a)****Versuch 109:**

**73a** (15 mg, 22  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1 ml Wasser suspendiert. Nach Zugabe von 1 ml 1N NaOH geht der Feststoff in Lösung. Zu der leicht gelblichen Lösung wurde  $\text{GdO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$

gegeben und für sieben Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mittels eines Dialyseschlauchs (Spectra/Por<sup>®</sup> Biotech (Cellulose-Ester), SPECTRUM LABORATORIES, MWCO 500) dialysiert, wobei alle zwei Stunden das Wasser gewechselt wurde. Nach insgesamt acht Stunden wurde die Lösung aus dem Schlauch eingedampft. Zurück blieb ein grünlicher Feststoff. Da im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ein scharfer D<sub>2</sub>O-Peak und ein langer FID zu sehen war, konnte davon ausgegangen werden, dass die Probe kein Gd<sup>3+</sup> enthielt.

**Versuch 110:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[115]</sup>:

Zu einer Lösung aus **73a** (63 mg, 93  $\mu\text{mol}$ ) in 1.5 ml Wasser, deren pH-Wert mit 0.1 N NaOH auf 8 eingestellt war, wurde  $\text{GdCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  (25 mg, 93  $\mu\text{mol}$ ) in 500  $\mu\text{l}$  Wasser langsam zugetropft. Dabei wurde darauf geachtet, dass der pH-Wert konstant bei 8 lag, wobei ein gallertartiger Niederschlag auftrat. Die rötliche Reaktionslösung wurde für 16 h bei pH 8 und RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 0.1 N NaOH auf pH 12 eingestellt und für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zentrifugiert, die überstehende Lösung abgehoben und mittels eines Spritzenfilters (0.22  $\mu\text{m}$ ) filtriert. Nach negativem Xylenolorange-Test wurde die Lösung dialysiert (Spectra/Por<sup>®</sup> Biotech (Cellulose-Ester), SPECTRUM LABORATORIES, MWCO 500) und eingedampft. Zurück blieb ein rot-gelber Feststoff.

**78a:** C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>5</sub>GdN<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (876.75)

**Ausbeute:** 13 mg (15  $\mu\text{mol}$ , 16%) rot-gelb Feststoff

**MS**[ESI-] m/z: 415.54 [M-2 Na]<sup>-2</sup>, 854.07 [M-Na]<sup>-</sup>

$^1\text{H-}^{13}\text{C-NMR}$ : es sind aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums keine NMR-Daten zugänglich.

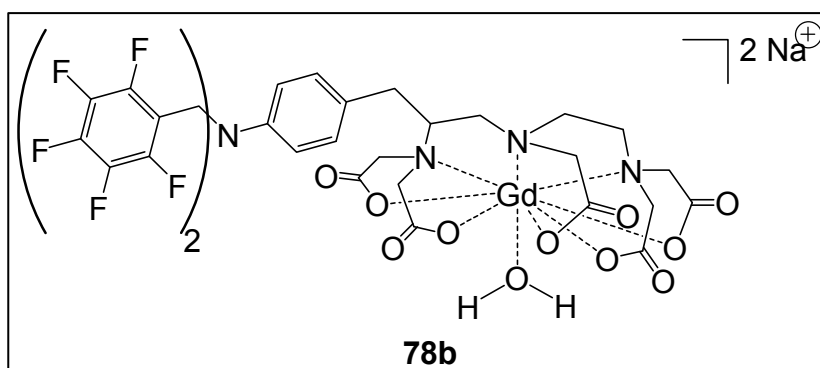
$^{19}\text{F-NMR}$  (376.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): -144.2 (m, 2 F, *o*-F), -156.6 (m, 1 F, *p*-F), -163.5 (m, 2 F, *m*-F) ppm.

### Synthese von Gd-*F*<sub>10</sub>-1B-DTPA (**78b**)

#### Versuch 111:

Die Synthese erfolgte analog zu Versuch 110

**73b** (14 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ) wurde in 1 ml Wasser suspendiert und mit 0.1 N NaOH auf pH 8 eingestellt, wobei der Feststoff in Lösung ging. Zu dieser Lösung wurde



langsam  $\text{GdCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (30 mg, 114  $\mu\text{mol}$ ) in 500  $\mu\text{l}$  Wasser getropft, wobei der pH-Wert mit 0.1 N NaOH konstant auf 8 gehalten wurde. Während des Zutropfens bildete sich ein gallertartiger Niederschlag. Bei konstantem pH-Wert (pH 8) wurde die Lösung 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 0.1 N NaOH auf pH 12 eingestellt und für zwei weitere Stunden bei konstantem pH-Wert gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch zentrifugiert, die überstehende Lösung abgehoben und durch ein Spritzenfilter (0.22  $\mu\text{m}$ ) filtriert. Nach negativem Xylenorange-Test wurde die Lösung dialysiert (Spectra/Por<sup>®</sup> Biotech (Cellulose-Ester), SPECTRUM LABORATORIES, MWCO 500) und eingedampft. Zurück blieb ein beigefarbener Feststoff.

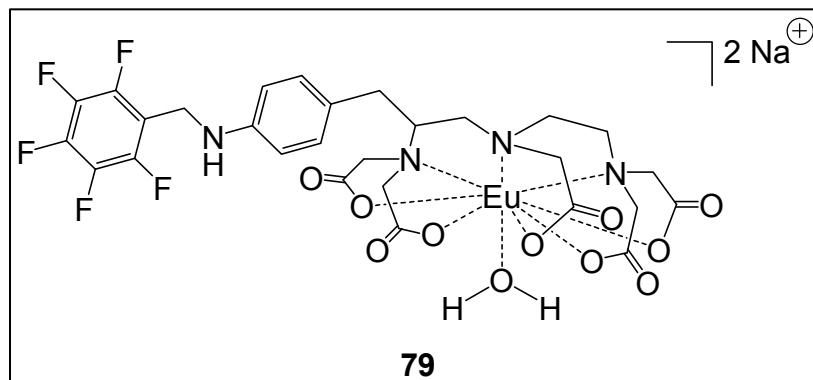
**78b**:  $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{F}_{10}\text{GdN}_4\text{Na}_2\text{O}_{10}$  (1057.82)

**Ausbeute**: 17 mg (16  $\mu\text{mol}$ , 100%) beigefarbener Feststoff

**MS**[ESI-]  $m/z$ : 1034.07 [M-Na]<sup>-</sup>

$^1\text{H-}^{13}\text{C-NMR}$ : Aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums sind keine NMR-Daten zugänglich.

$^{19}\text{F-NMR}$  (376.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): -143.2 (m, 2 F, *o*-F), -156.3 (m, 1 F, *p*-F), -164.0 (m, 2 F, *m*-F) pp.

**Synthese von Eu-F<sub>5</sub>-1B-DTPA (79)****Versuch 112:**

EuCl<sub>3</sub>·6 H<sub>2</sub>O (14 mg, 38 μmol) gelöst in 0.5 ml H<sub>2</sub>O, wurde langsam zu einer Lösung aus **73a** (15 mg, 23 μmol) in 1.0 ml Wasser getropft, deren pH-Wert zuvor mit 0.1 N NaOH auf 8 eingestellt

worden war. Während und nach der Zugabe wurde der pH-Wert mit 0.1 N NaOH konstant bei pH 7-8 gehalten. Nachdem die Reaktionslösung für 20 h bei RT gerührt worden war, wurde der pH-Wert auf 10-11 eingestellt, der sich bildende geleeartige Niederschlag abzentrifugiert, die überstehende Lösung abgehoben, durch ein Spritzenfilter (0.22 μm) filtriert und eingedampft. Der zurückbleibende rotbraune Feststoff wurde in 750 μl Wasser gelöst und dialysiert (Spectra/Por<sup>®</sup> Biotech (Cellulose-Ester), SPECTRUM LABORATORIES, MWCO 500). **79** konnte als stark verunreinigter, rötlicher Feststoffe erhalten werden.

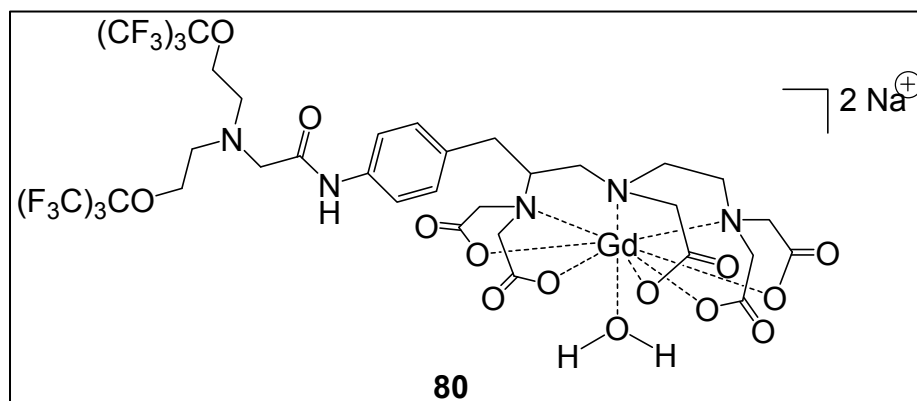
**79:** C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>EuF<sub>5</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (871.46)

**Ausbeute:** 3.5 mg (4 μmol, 11%) rötlicher Feststoff

**MS**[ESI-] m/z: 413.04 [M-2Na]<sup>-</sup>, 827.09 [M-2Na+H]<sup>-</sup>

**Versuche zur Synthese von Gd-F<sub>18</sub>-1B-DTPA (80)****Versuch 113:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[60]</sup>:



Zu einer Suspension aus **75** (19.8 mg, 17 μmol) in 1.5 ml Wasser, deren pH-Wert mit 0.1 N NaOH auf 6.5



eingestellt worden war, wurde eine Lösung aus  $\text{GdCl}_3$  (13.1 mg, 50  $\mu\text{mol}$ ) in 500  $\mu\text{l}$  Wasser langsam getropft. Dabei wurde der pH-Wert ständig konstant bei 6.5 gehalten. Die resultierende gelbliche, leicht trübe Lösung wurde für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wurde der pH-Wert mit 0.1 N NaOH auf 12 eingestellt und nochmals für 2 h gerührt. Die trübe Lösung wurde zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit abgehoben, durch ein Spritzenfilter (0.22  $\mu\text{m}$ ) filtriert und das Wasser eingedampft. Der zurückbleibende braune Feststoff wurde in 750  $\mu\text{l}$  Wasser gelöst und so lange dialysiert (Spectra/Por<sup>®</sup> Biotech (Cellulose-Ester), SPECTRUM LABORATORIES, MWCO 500) bis der Xylenolorangetest negativ war. Nach dem Eindampfen des Wassers blieb ein bräunlicher Feststoff zurück, der in der NMR-spektroskopischen Untersuchung den FID stark verkürzte, sich aber in der Massenspektrometrie als unidentifizierbares Stoffgemisch entpuppte.

#### Versuch 114:

Die Versuchsvorschrift ist analog zu Versuch 113. Der Anfangs-pH-Wert der Lösung wurde auf pH 8 eingestellt und ebenfalls konstant gehalten. Die Reaktion wurde für 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde auf pH 12 eingestellt und für 2.5 h weitergerührt. Die Lösung wurde eingedampft, der zurückbleibende beigefarbene Feststoff in 750  $\mu\text{l}$  Wasser gelöst und so lange dialysiert (Spectra/Por<sup>®</sup> Biotech (Cellulose-Ester), SPECTRUM LABORATORIES, MWCO 500) bis der Xylenolorangetest negativ war. Die Lösung wurde eingedampft, es blieb ein beigefarbener Feststoff zurück. Die massenspektrometrische Untersuchung hat ergeben, dass kein Produkt **60** vorhanden war,

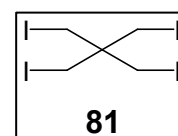
### 5.2.6 Darstellung des Fluormarkers

#### *Synthese von Pentaerythritetraiodid (81)*

#### Versuch 115:

*Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[122]</sup>:*

Pentaerythritetetrabromid (6.20 g, 16.0 mmol) und Natriumiodid (12.23 g, 81.6 mmol) wurden in 40 ml EMK suspendiert. Die gelbe Reaktionsmischung wurde zum Sieden erhitzt und für 47 h refluxiert.



Anschließend wurde das Lösungsmittel abrotiert und der zurückbleibende gelbe Feststoff mit 50 ml heißem Wasser gewaschen. Der erhaltene beigefarbene Feststoff

## 5. EXPERIMENTALTEIL

wurde mittels einer Soxhletapparatur und Ethanol als Lösungsmittel (Dauer der Extraktion: 40 h) gereinigt. Der erhaltene weiße Feststoff wurde ohne weitere Umkristallisation weiter eingesetzt.

**81:** C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>I<sub>4</sub> (575.73)

**Ausbeute:** 8.25 g (14.3 mmol, 90%) weißer, kristalliner Feststoff

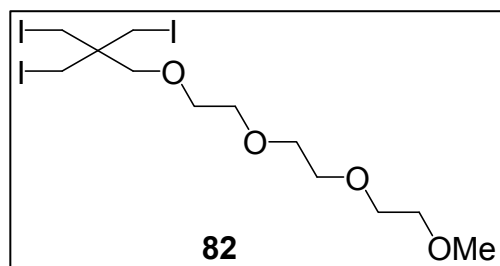
**Schmelzpunkt:** 236 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.46 (s, 8 H, CH<sub>2</sub>I) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.8 (CH<sub>2</sub>I), 37.0 (C(CH<sub>2</sub>I)<sub>4</sub>) ppm.

### **Versuch zur Synthese des monosubstituierten Pentaerythritrisiodids (82)**

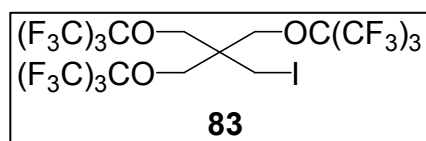
#### **Versuch 116:**



Zu einer Lösung aus Triethylenglykolmonomethylether (86 µl, 88 µg, 537 µmol) in 3 ml THF wurde Natrium (100 mg, 4.35 mmol) gegeben und für 3 h gerührt. Nach dieser Zeit wurden die noch nicht gelösten Natriumstücke aus der Lösung genommen und **81** (308 mg, 535 µmol) in kleinen Portionen zugegeben. Die resultierende Suspension wurde für 17 h refluxiert. Anschließend wurde zur Reaktionssuspension 10 ml Wasser gegeben, wobei sich noch mehr weißer Feststoff bildet. Die Suspension wurde zweimal mit je 10 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert, wobei der Feststoff sich in der organischen Phase löste. Die vereinigten organischen Phasen wurden noch einmal mit 10 ml Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zurück blieb ein schwerlöslicher, klebriger, weißer Feststoff, der NMR-spektroskopisch untersucht wurde. Eine genaue Zuordnung der NMR-Signale war nicht möglich, da es sich bei dem isolierten Feststoff um ein Gemisch aus unterschiedlichen Edukten und Produkten handelte.

### **Synthese des Tris-(perfluoro-tert-butoxy)-pentaerythritiodids (83)**

#### **Versuch 117:**



**81** (1.50 g, 2.61 mmol) und **55** (3.52 g, 13.49 mmol) wurden in 7 ml DMF suspendiert und für 48 h bei 120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch zwischen 10 ml Et<sub>2</sub>O und 10 ml Wasser extrahiert. Die

wässrige Phase wurde nochmals mit 10 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Zurück blieb ein schwer löslicher, geleeartiger Feststoff, der mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt wurde. Die NMR-Spektren zeigen ein Gemisch aus unterschiedlichen Substitutionsgemischen, wobei **83** und **85** den Hauptanteil bildet. Eine weitere Auftrennung der beiden Produkte war nicht möglich.

**83:** C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>F<sub>27</sub>IO<sub>3</sub> (900.1)

**Ausbeute:** 514 mg geleeartiger, farbloser Feststoff (Gemisch aus **83** und **85**)

**Sdp.:** 135 °C (1·10<sup>-3</sup> bar)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 3.32 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>I), 4.27 (s, 6 H, CH<sub>2</sub>C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

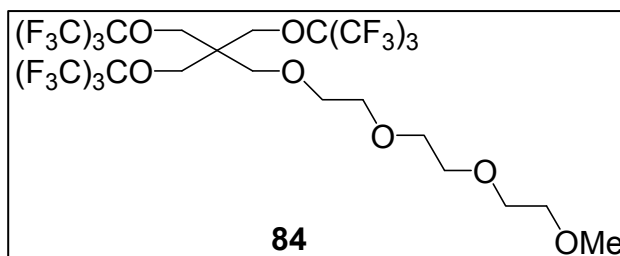
**<sup>13</sup>C-NMR:** 2.95 (CH<sub>2</sub>I), 47.2 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 67.7 (CH<sub>2</sub>O), 79.9-81.1 (m, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 123.9 (q, <sup>1</sup>J(C,F) = 291.7 Hz) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR:** -70.8 (s, 27 F, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### **Versuch zur Synthese des PEG-substituierten Tris-(perfluoro-tert-butoxy)-pentaerythrits (**84**)**

#### **Versuch 118:**

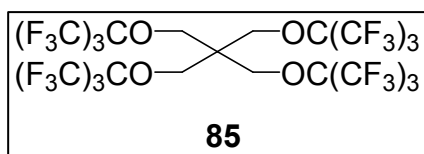
Triethylglykolmonomethylether (2.5 ml, 2.57 g, 15.62 mmol) und Natrium (25 mg, 1.09 mmol) wurden so lange bei 100 °C gerührt bis das gesamte Natrium gelöst war. Anschließend



wurde **83** zugegeben und bei 100 °C weiter gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch von gelb nach braun verfärbte. Nach 10 h wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt, am Kolbenboden setzte sich eine farblose, geleeartige Substanz ab. Die überstehende braune Flüssigkeit wurde abdekantiert. Mittels Kugelrohrdestillation wurde versucht, das restliche PEG abzutrennen um reines **84** (514 mg, 571 μmol) zu erhalten, was nicht gelang. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung ergab ein nicht zu identifizierendes Substanzgemisch.

### Versuche zur Synthese von Tetra-(perfluoro-tert-butoxy)-pentaerythrit ( $F_{36}$ -TBPE, **85**)

#### Versuch 119:



**55** (1.55 g, 5.9 mmol) wurde in 8 ml DMF gelöst und mit Pentaerythryltetrabromid (500 mg, 1.3 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 5 h auf 120 °C erhitzt, anschließend bei RT über Nacht gerührt. Beim Abkühlen bildet sich ein Zwei-Phasen-System, das aufgetrennt wurde. Die leichtere Phase wurde mit 3 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit 5 ml Hexan extrahiert. Die Hexan-Phase wurde im Vakuum eingedampft, zurück blieb ein farbloser, kristalliner Feststoff. In den <sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C- und <sup>19</sup>F-NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnte nur ein Gemisch aus einfach-, zweifach-, dreifach- und vierfachsubstituierten Produkt detektiert werden, das nicht weiter aufgetrennt werden konnte. Die schwerere Phase wurde mittels Kugelrohrdestillation aufgereinigt. Auch hierbei konnte nur ein Produktgemisch isoliert werden.

#### Versuch 120:

**81** (1.56 g, 2.7 mmol) und **55** (5.77 g, 22.1 mmol) wurden in 25 ml DMF suspendiert und für 14 Tage bei 120 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt, wobei weiße, nadelförmige Kristalle ausfielen, die abfiltriert, mit 35 ml H<sub>2</sub>O gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet wurden.

**85**: C<sub>21</sub>H<sub>8</sub>F<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (1008.23)

**Ausbeute**: 2.03 g (2.0 mmol, 74%) weißer, nadelförmiger Feststoff

**Schmp.**: 63-65 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): 4.36 (s, 8 H, CH<sub>2</sub>O) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): 47.2 (C(CH<sub>2</sub>OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>O), 80.2-81.1 (m, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 121.0 (q, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J(C,F) = 293.0) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): 71.0 (s, 36 F, C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### Versuche zur Emulgierung von $F_{36}$ -TBPE (**85**)

#### Versuch 121:

Sojalecithin (39 mg) wurde in 1 ml Wasser suspendiert und für 3.5 h ins Ultraschallbad gehalten, wobei das gesamte Lecithin in Lösung ging. Anschließend

wurde **85** (108 mg, 107  $\mu\text{mol}$ ) in 1 ml Aceton suspendiert und zu der wässrigen Lecithinlösung gegeben, wobei ein Zwei-Phasen-System entstand, das selbst nach mehreren Stunden im Ultraschallbad bei einer Temperatur von 60 °C nicht emulgiert werden konnte.

### **Versuch 122:**

Es wurde versucht **85** (129 mg, 128  $\mu\text{mol}$ ) und Sojabohnenöl (539 mg) bei 60 °C im Ultraschallbad zu lösen. Da dies auch nach mehreren Stunden nicht gelang, wurde der Versuch abgebrochen.

### **Versuch 123:**

*Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[76]</sup>:*

Lecithin (28 mg) wurde in Sojabohnenöl (204 mg) suspendiert und im Ultraschallbad bei 60 °C gelöst. Anschließend wurde **85** (84 mg, 83  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben und für weitere zwei Stunden im Ultraschallbad belassen. Nachdem sich alles gelöst hatte, wurde Wasser (684 mg) zur Sojaöllösung gegeben und nochmals im Ultraschallbad bei 60 °C beschallt. Dabei fielen weiße Klumpen aus der Primäremulsion aus, so dass der Versuch abgebrochen wurde.

### **Versuch 124:**

*Die Synthese erfolgte in Anlehnung an Lit<sup>[76]</sup>*

Lecithin (280 mg) und Sojabohnenöl (2.04 g) wurden bei 60 °C im Ultraschallbad gelöst. Zu dieser Lösung wurde unter Rühren langsam eine Suspension von **85** (552 mg, 547  $\mu\text{mol}$ ) in PFOB (200  $\mu\text{l}$ , 386 mg, 773  $\mu\text{mol}$ ) zugetropft und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Sojaöl/Lecithin-Gemisch unter heftigem Rühren zu einer PBS-Buffer-Lösung (6.74 g) getropft. Die entstehende Primäremulsion wurde bei RT für eine Stunde heftig weitergerührt, durch einen Spritzenfilter (5  $\mu\text{m}$ ) filtriert und die Partikelgröße bestimmt.

### 5.3 Relaxivitäts-Messungen und Bildgebung

#### 5.3.1 Protonen-Relaxivitäts-Messungen der Gd-Komplexe

Die Relaxivitäten  $r_1$  und  $r_2$  wurden durch die Bestimmung der jeweiligen Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  und der daraus resultierenden  $R_1$ - und  $R_2$ -Werte ermittelt.

#### *Relaxivitätsmessungen der Gd-Komplexe 76 und 77*

Die Relaxivitätsmessungen wurden an einem Bruker Biospec Spektrometer (7.05 T) durchgeführt. Für die  $T_1$ - und  $T_2$ -Messungen der Gd-Komplexe **76** und **77** wurden Proben mit sechs unterschiedlichen Konzentrationen (0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 mmol/l) in PBS-Puffer angesetzt. Das Gesamtvolumen jeder einzelnen Probe betrug 30  $\mu$ l.

Die  $T_1$ -Relaxationszeiten wurden mit einer Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH-Pulssequenz (**F**ast **L**ow **A**nge **S**hot, IRSF) ermittelt. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 1 ms, TR = 5 ms, field of view (FOV) = 2 x 2 mm, Schichtdicke: global, Matrix: 64 x 64, Auflösung 312 x 312  $\mu$ m. Für die Bestimmung der  $T_2$ -Relaxationszeiten wurde eine Multi-Spinecho-Sequenz verwendet. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 7 ms, TR = 3.5 s, FOV = 2 x 2 mm, Schichtdicke: global, Matrix: 128 x 128, Auflösung: 156 x 156  $\mu$ m.

#### *Relaxivitätsmessungen der Gd-Komplexe 78a/b*

Die Messungen wurden an einem Bruker Biospec Spektrometer (7.05 T) durchgeführt. Für die Relaxationsmessungen der Gd-Komplexe **78a/b** wurden Proben mit vier unterschiedlichen Konzentrationen (0.0, 0.05, 0.1, 0.25 mmol, durch ICP-MS-Messungen<sup>[123]</sup> wurde die Konzentration von **78a** auf 0.0, 0.03, 0.06 und 0.14 mmol herunter korrigiert) in PBS-Puffer hergestellt. Das Gesamtvolumen jeder einzelnen Probe betrug 2 ml.

Die  $T_1$ -Relaxationszeiten wurden mit Saturation-Recovery-Spinecho-Pulssequenz ermittelt. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 11.5 ms, TR = 17.5, 20, 25, 35, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 ms, FOV = 40 x 40 mm, Schichtdicke: 2 mm, Matrix: 128 x 128, Auflösung 312 x 312  $\mu$ m, Messdauer: 35 min 53 sec.

Für die Bestimmung der  $T_2$ -Relaxationszeiten wurde eine Multi-Spinecho-Sequenz

verwendet. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 10 ms, TR = 5000 ms, FOV = 40 x 30 mm, Schichtdicke: 2 mm, Matrix: 256 x 192, Auflösung 156 x 156  $\mu\text{m}$ , Messdauer: 16 min.

### 5.3.2 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Bildgebung der Gd-Komplexe und seiner Liganden

#### ***Bildgebungsexperimente der Ligandvorstufen 73a/b***

Die Bildgebungsexperimente wurden an einem Bruker Biospec Spektrometer (7.05 T) durchgeführt.

Die *ortho*-Fluoratome wurden mit einer RARE-Sequenz aufgenommen. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 6 ms, TR = 1000 ms, FOV = 2 x 2 mm, Schichtdicke: global, Matrix: 32 x 32, Auflösung 625 x 625  $\mu\text{m}$ .

Zur Bildgebung der gesamten Fluoratome wurde eine CSI-Sequenz verwendet. Die MR-Parameter waren wie folgt: TACQ (Aquisitiontime) = 10 ms, TR = 14 ms, FOV = 2 x 2 mm, Schichtdicke: global, Matrix: 32 x 32, Auflösung 625 x 625  $\mu\text{m}$ .

#### ***Bildgebungsexperimente der Gd-Komplexe 76 und 77***

Für die Bildgebung der Gd-Komplexe **76** und **77** stand ein Bruker Avance 500 Spektrometer (11.7 T) und eine Helmholtzspule zur Verfügung.

Zur  $^1\text{H}$ -Bildgebungsexperimente wurden eine FLASH-Sequenz (**F**ast **L**ow **A**ngle **S**hot) und für die  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung eine CSI-Sequenz verwendet.

**76:** Die  $^1\text{H}$ -MR-Parameter waren wie folgt: TE = 6 ms, TR = 50 ms, FOV = 20 x 20 mm, Schichtdicke: 20 mm, Matrix: 256 x 256, Auflösung 78 x 78  $\mu\text{m}$ .

Für die  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung wurden folgende MR-Parameter verwendet: TR = 50 ms, FOV = 2 x 2 cm, Schichtdicke: 2 cm, Matrix: 32 x 32, Auflösung 625 x 625  $\mu\text{m}$ , Messdauer: 14 h 33 min 48 s.

**77:** Für die Protonenbildgebung wurden folgende MR-Parameter verwendet: TE = 6 ms, TR = 20 ms, FOV = 15 x 15 mm, Schichtdicke: 15 mm, Matrix: 256 x 256, Auflösung 117 x 117  $\mu\text{m}$ , Messdauer: 26 s.

Die  $^{19}\text{F}$ -MR-Parameter waren: TR = 50 ms, FOV = 20 x 20 mm, Schichtdicke: 20 mm, Matrix: 32 x 32, Auflösung 625 x 625  $\mu\text{m}$ , Messdauer: 14 h 33 min 48 s.

### **Bildgebungsexperimente der Gd-Komplexe 78a/b**

Für die Bildgebung der Gd-Komplexe **78a/b** stand ein Bruker Biospec Spektrometer (7.05 T) zur Verfügung.

Zur  $^1\text{H}$ -Bildgebungsexperimente wurden eine FLASH-Sequenz und für die  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung eine SSFP-CSI-Sequenz (**Steady State Free Precession**) verwendet.

Die  $^1\text{H}$ -MR-Parameter waren wie folgt: TE = 5 s, TR = 250 ms, FOV = 40 x 20 mm, Schichtdicke: 1 mm, Matrix: 256 x 128, Auflösung 156 x 156  $\mu\text{m}$ , Messdauer: 32 s.

Die Parameter für die  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung waren wie folgt: TACQ = 6 ms, TR = 9 ms, FOV = 40 x 20 mm, Schichtdicke: 30 mm, Matrix: 32 x 16, Auflösung 1.25 x 1.25 mm, Messdauer: 76 min 48 s.

### **5.3.3 Bestimmung der $^{19}\text{F}$ -Relaxationszeiten des Fluormarkers 85**

Die Relaxivitätsmessungen wurden an einem Bruker Biospec Spektrometer (7.05 T) durchgeführt.

Die  $T_1$ -Relaxationszeiten wurden mit einer Saturation Recovery-FLASH-Pulssequenz ermittelt. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 2 ms, TR = 10, 25, 50, 100, 250, 500, 10000, 5000, 10000 ms, FOV = 32 x 32 mm, Schichtdicke: global, Matrix: 64 x 64, Auflösung 500 x 500  $\mu\text{m}$ , Messdauer: 20 min 44 sec..

Für die Bestimmung der  $T_2$ -Relaxationszeiten wurde eine Multi-Spinecho-Sequenz verwendet. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 8 ms, TR = 1500 ms, FOV = 32 x 32 mm, Schichtdicke: global, Matrix: 64 x 64, Auflösung: 500 x 500  $\mu\text{m}$ , Messdauer: 1 min 36 s.

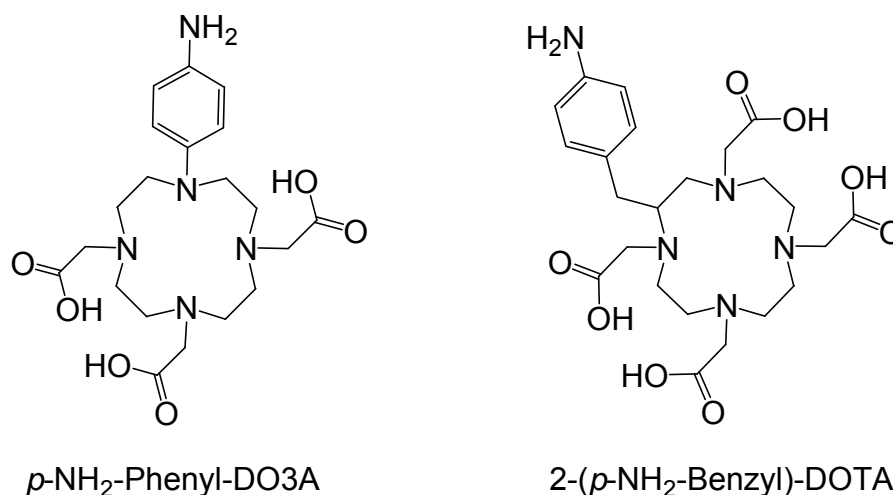


## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese verschiedener bimodaler  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Kontrastmittel und deren Relaxivitäts-Messungen. Außerdem werden die Synthese und die Bestimmung der physikalischen Parameter eines  $^{19}\text{F}$ -Markers für die Fluorbildgebung beschrieben.

Der erste Teil beschreibt die Synthese bimodaler  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Kontrastmittel für die MR-Bildgebung, die sowohl für einen besseren Kontrast bei der herkömmlichen Protonenbildgebung sorgen als auch in der  $^{19}\text{F}$ -MRT Verwendung finden sollten. Die dazu verwendeten Ligandsysteme basieren auf dem offenkettigen DTPA (**I**) bzw. auf dem ringförmigen DO3A (**XIV**).

Da es weder möglich war eine Alkylierung am Kohlenstoff- noch am Stickstoffatom des Ringgerüsts erfolgreich durchzuführen, konnten keine Ligandsysteme synthetisiert werden, die eine *p*- $\text{NH}_2$ -Benzylgruppe am Ringgerüst selbst tragen (Abbildung 36).

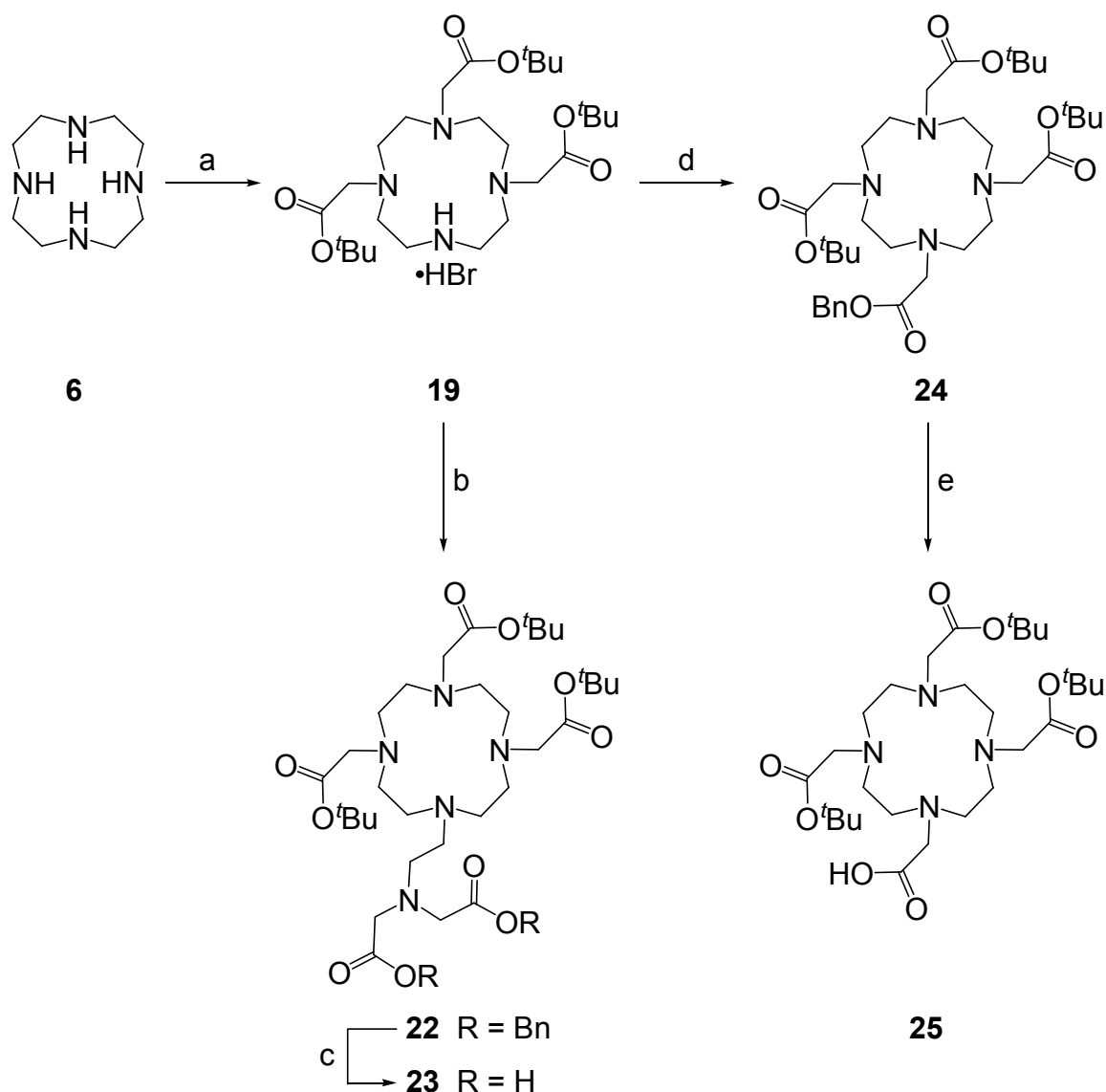


**Abbildung 36:** Strukturformel der cyclischen Ligandsysteme, deren Synthese nicht gelang.

Deshalb wurde dazu übergegangen, die Alkylierung an einer Carboxylgruppe des Ligandsystems durchzuführen. Dazu musste zunächst ausgehend von Cyclen **6** das dreifachsubstituierte DO3A-Derivat **19** hergestellt werden. Die Ligandsysteme **22** und **24** konnten durch die Umsetzung mit dem Bromderivat **21** bzw. mit Bromessigsäurebenzylester erhalten werden. Nach hydrogenolytischer Entfernung der Benzylgruppe wurden die einfach entschützten Ligandvorstufen **23** und **25**

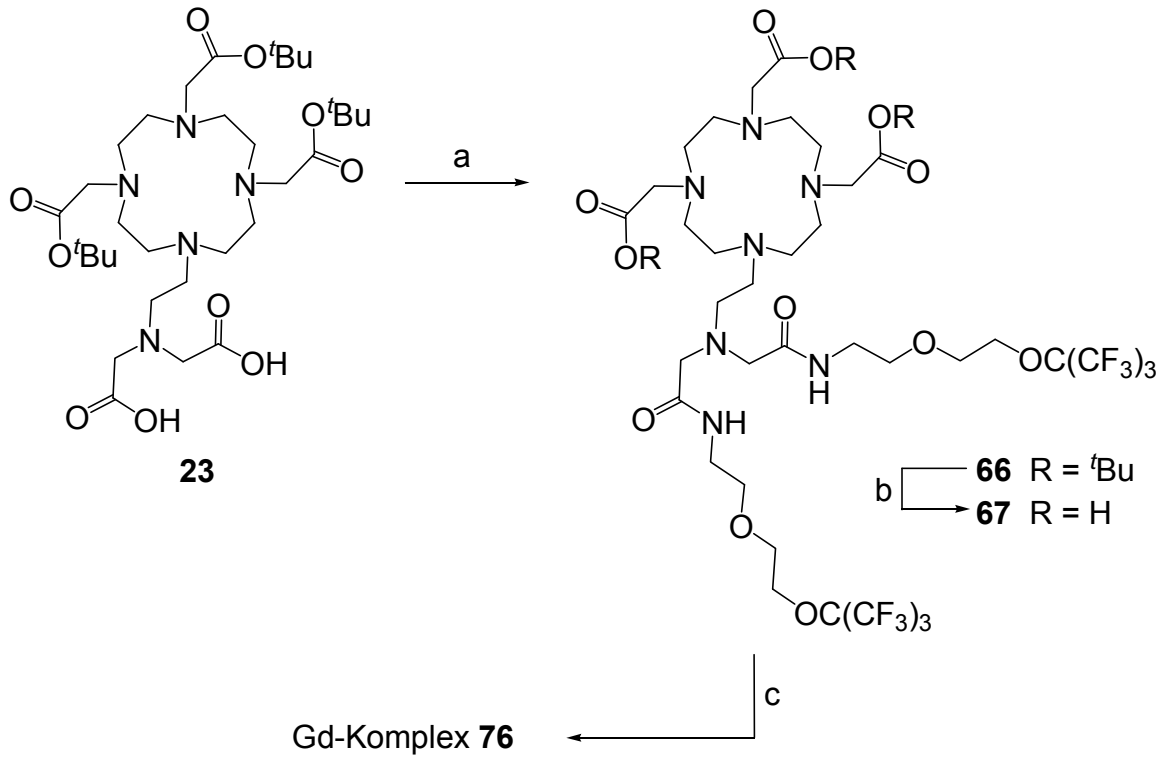
## 6. ZUSAMMENFASSUNG

erhalten (Schema 34), deren freie Carboxylfunktionen die Möglichkeit eröffneten, das Fluor-Linkermolekül **54** anzubinden.

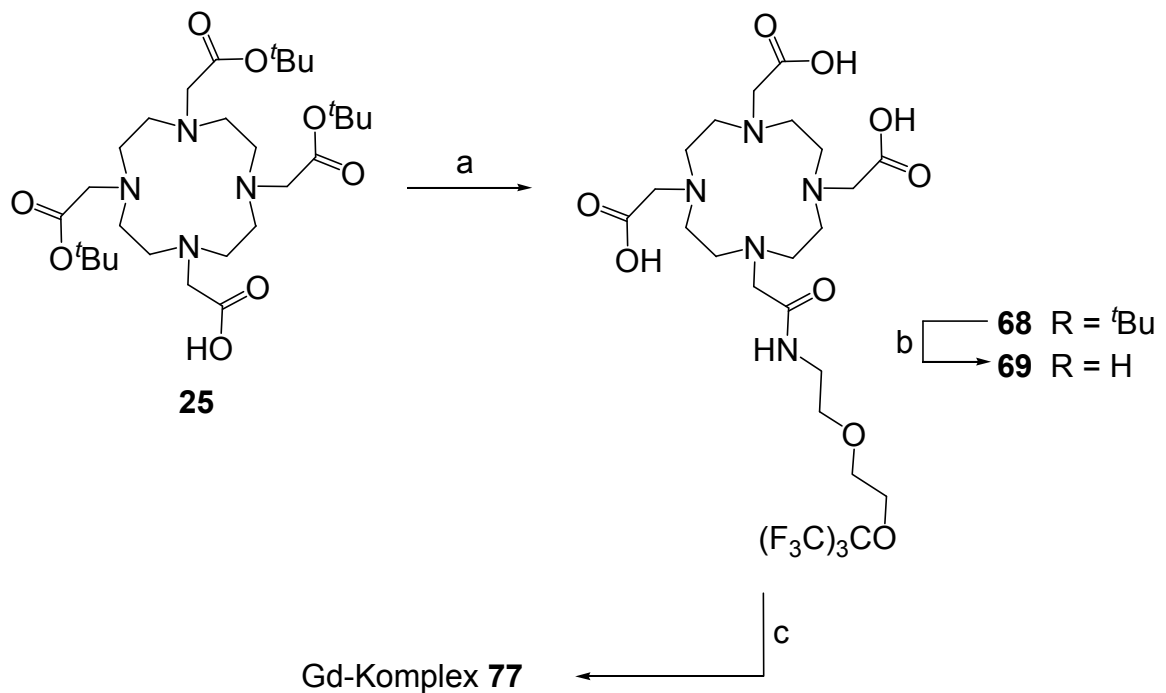


**Schema 34:** Synthese der Ligandsysteme **23** und **25**, a)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , b) **21**, DIPEA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , c)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH d)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$ , DIPEA, DMF, e)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH.

Die Verknüpfung des zuvor dargestellten Fluorlinkers **54** mit den Ligandvorstufen **23** und **25** erfolgte über die Aktivierung der Carboxylgruppe mit Hilfe von NHS und DCC. Die so erhaltenen Liganden besitzen eine unterschiedliche Anzahl an äquivalenten Fluoratomen. Die Abspaltung der *tert*-Butylestergruppen konnte durch die Umsetzung mit TFA erreicht werden. Die freien Ligandsysteme **67** und **69** reagierten mit  $\text{GdCl}_3$  zu den entsprechenden Komplexen **76** (Schema 35) und **77** (Schema 36).



**Schema 35:** Synthese von **76**, a) **54**, DCC, NHS, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, b) TFA, c) GdCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, pH 8.



**Schema 36:** Synthese von **77**, a) **54**, DCC, NHS, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, b) TFA, c) GdCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, pH 8.

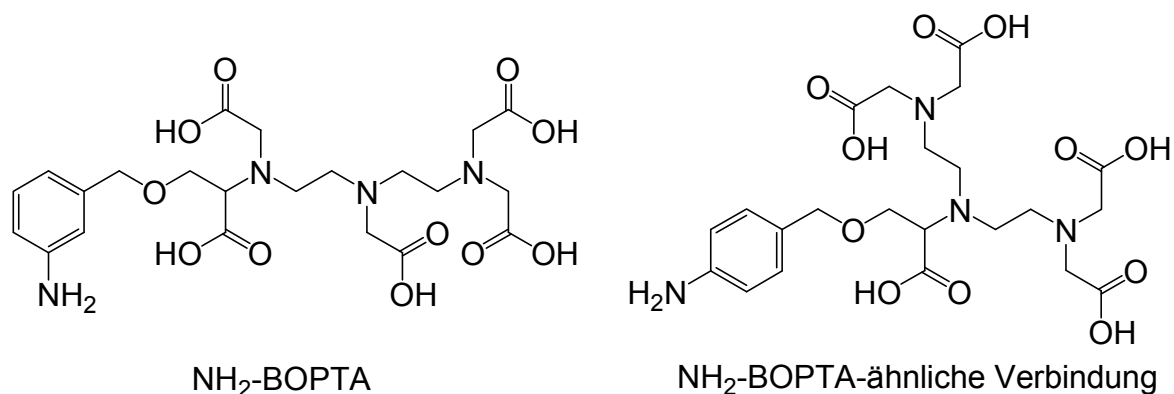
Tabelle 16 enthält die ermittelten Protonen-Relaxivitäten der Komplexe **76** und **77** bei 7.05 T.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

Substanz	$r_1$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_2$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]
<b>76</b>	$2.3 \pm 0.2$	$3.8 \pm 0.2$
<b>77</b>	$2.9 \pm 0.8$	$6.6 \pm 0.3$

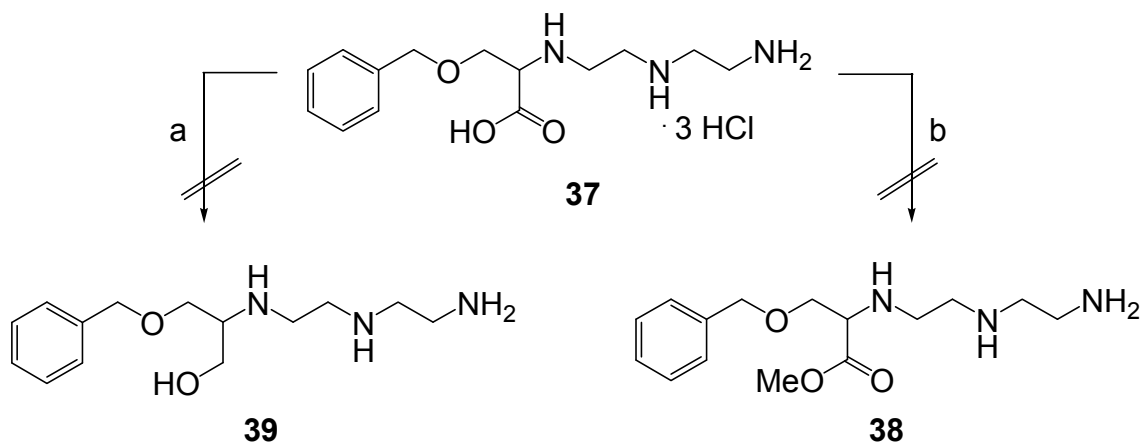
**Tabelle 17:** Protonen-Relaxivitäten der Gd-Komplexe **76** und **77** bei 7.05 T.

Die Darstellung offenkettiger BOPTA-ähnlicher Verbindungen, die am Aromaten ebenfalls eine  $\text{NH}_2$ -Funktion tragen sollten, war auch über unterschiedliche Synthesewege nicht möglich (Abbildung 37).



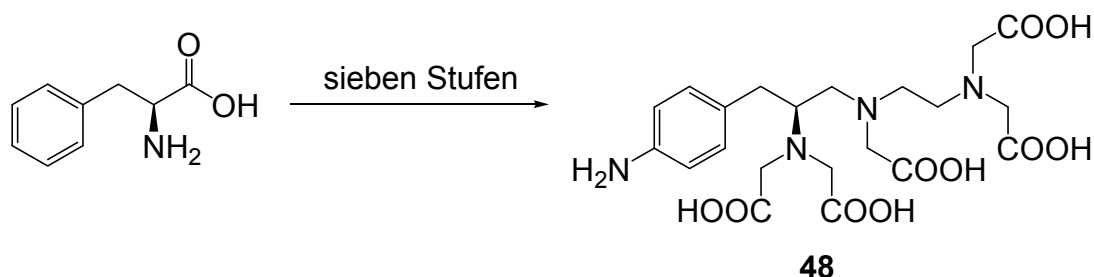
**Abbildung 37:** BOPTA-ähnliche Ligandsysteme, deren Synthese nicht gelang.

Ebenfalls war es nicht möglich, Derivate von BOPTA zu synthetisieren, bei denen eine Carboxylfunktion reduziert bzw. selektiv verestert werden sollte, um sie so für die Verlinkung mit anderen Molekülen zugänglich zu machen (Schema 37).



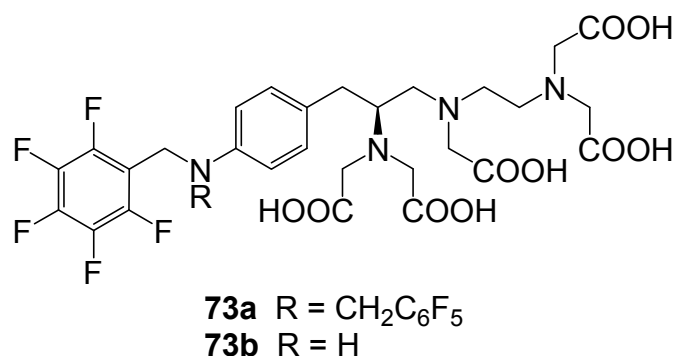
**Schema 37:** Versuche zur Derivatisierung von **37**, a)  $\text{LiAlH}_4$ , DEA, THF, b)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH.

Beginnend bei L-Phenylalanin konnte schließlich über eine siebenstufige Synthese das offenkettige  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA (**48**) hergestellt werden (Schema 38).



**Schema 38:** Darstellung von  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA (**48**) ausgehend von Phenylalanin.

Eine Alkylierung der aromatischen Aminfunktion, ausgehend von der geschützten Vorstufe **47**, führte in mehreren Versuchen nicht zum gewünschten Erfolg. Durch die Umsetzung mit perfluoriertem Benzylbromid konnten aber die estergeschützten  $\text{F}_5$ -1B-DTPA (**72a**) und  $\text{F}_{10}$ -1B-DTPA (**72b**) erhalten werden. In welchem Verhältnis diese beiden Substanzen zueinander gebildet wurden, hing dabei stark von der Reaktionszeit, der Reaktionstemperatur und dem molaren Verhältnis der eingesetzten Edukte ab. Die freien Liganden **73a/b** konnten durch Umsetzung der Ligandvorstufen mit TFA als Feststoff isoliert werden (Abbildung 38).



**Abbildung 38:** Strukturformel von  $\text{F}_5$ -1B-DTPA (**73a**) und  $\text{F}_{10}$ -1B-DTPA (**73b**).

Die Reaktion der freien Liganden mit  $\text{GdCl}_3$  ergab die korrespondierenden Metallkomplexe **78a/78b**. Auch von diesen Systemen wurden die Protonen-Relaxivitäten bestimmt

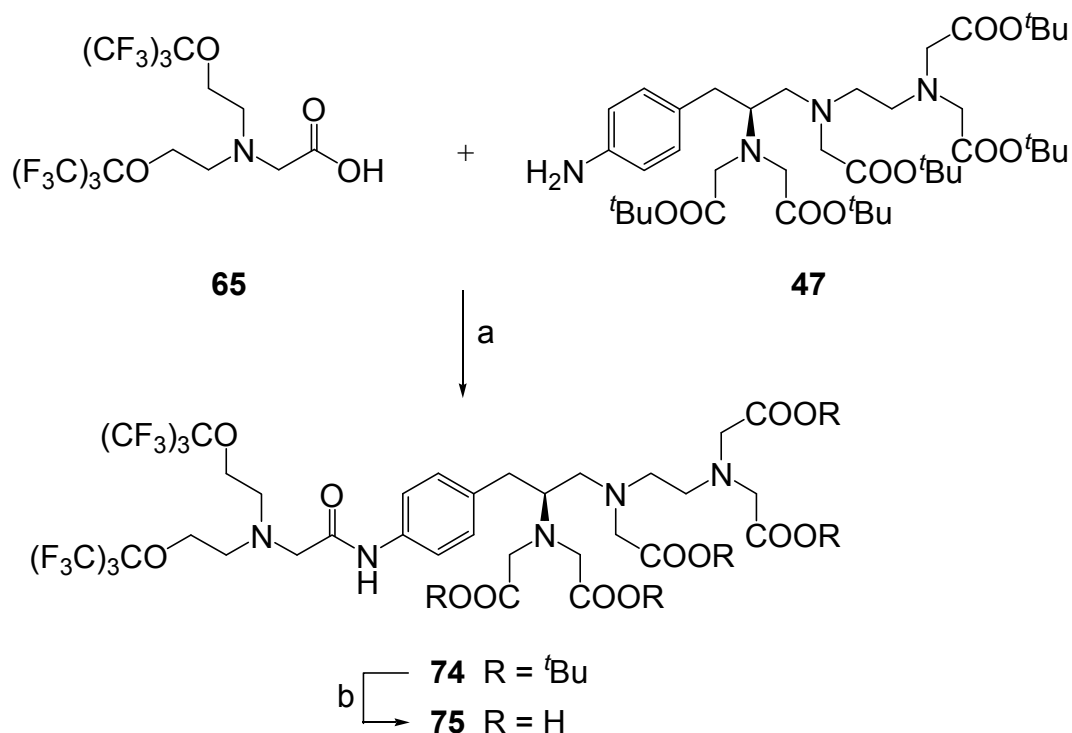
Substanz	$r_1$ in $[\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}]$	$r_2$ in $[\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}]$
<b>78a</b>	3.19*	3.61*
<b>78b</b>	5.40*	7.83*

**Tabelle 18:** Protonen-Relaxivitäten der Gd-Komplexe **78a** und **78b** bei 7.05 T.

Ein weiteres Ligandsystem konnte dargestellt werden, indem das estergeschützte  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA **47** mit dem Fluorlinker **65** umgesetzt wurde. Die Aktivierung der Carboxylfunktion des Fluorlinkers erfolgte ebenfalls über NHS und DCC. Nach der

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

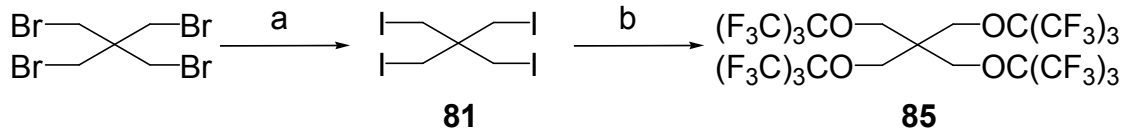
Behandlung mit TFA konnte der freie Ligand **75** zwar erhalten (Schema 39), aber trotz unterschiedlicher Vorgehensweisen nicht erfolgreich zum entsprechenden Gd-Komplex umgesetzt werden.



**Schema 39:** Synthese von **75**, a) **65**, DCC, NHS, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, b) TFA.

Die <sup>19</sup>F-Bildgebung aller dargestellter Gd-Komplexe wurde versucht, jedoch sind die Messzeiten zum Großteil extrem lange, da die T<sub>2</sub>\*-Zeiten aufgrund des benachbarten paramagnetischen Zentrums stark verkürzt sind. Im Falle des Metallkomplexes **78b** war der T<sub>2</sub>\*-Zerfall so schnell, dass keine <sup>19</sup>F-Bildgebung mehr möglich war.

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung eines <sup>19</sup>F-Markers, der eine größtmögliche Anzahl an äquivalenten Fluoratomen besitzen und Verwendung in der <sup>19</sup>F-MR-Bildgebung finden sollte. Aufgrund seiner Singleresonanz, die Shiftartefakte verhindert, und der chemischen Verschiebung müsste er besonders geeignet für den gemeinsamen Einsatz mit anderen PFCs sein. Ausgehend von Pentaerythritetetrabromid wurde das Molekül **85** synthetisiert (Schema 40), welches 36 äquivalente Fluoratome besitzt. Damit hat dieser Fluormarker mehr äquivalente Fluoratome als alle bisher in der <sup>19</sup>F-MRT verwendeten PFCs.



**Schema 40:** Synthese des Fluormarkers **85**, a) NaI, EMK, b) **55**, DMF, 120 °C, 14 d.

Da der Fluormarker *in-vivo* angewendet werden soll, war es nötig, das hydrophobe **85** in Emulsion zu bringen, da es nur so physiologisch verträglich ist. Die Emulgierung geschah mit Hilfe von PFOB, Sojaöl und Lecithin.

Relaxationsmessungen der Emulsion bestätigten die Erwartungen, dass die  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten mit denen der kommerziell erhältlichen Emulsionen VS580H und VS1000H vergleichbar bzw. zum Teil sogar besser sind. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten außerdem, dass die Resonanzlinie der hergestellten Emulsion um ca. 28 ppm von den Resonanzlinien der bisher eingesetzten Emulsionen VS580H und VS100H getrennt ist. Diese Differenz in der chemischen Verschiebung prädestiniert die Emulsion für einen gemeinsamen Einsatz mit VS580H bzw. VS1000H in der Multicolor-Bildgebung.



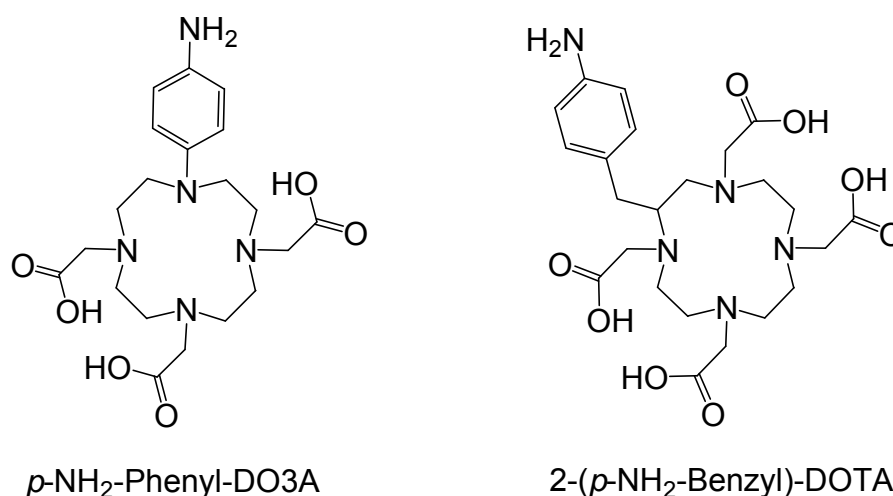


## 7. SUMMARY

The present work deals with the synthesis of different bimodal  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -contrast agents and the determination of their relaxivities. Furthermore, it describes the synthesis and characterization of a fluorine marker for  $^{19}\text{F}$ -MRI.

The first part describes the synthesis of bimodal  $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -contrast agents for MR imaging, which provide both a better contrast for conventional proton imaging as well as a possible use in  $^{19}\text{F}$ -MRI. The ligand systems for these purposes are based on the open-chained DTPA (**I**) and the cyclic DO3A (**XIV**), respectively.

It was not possible to synthesize ligand systems bearing a *p*- $\text{NH}_2$ -benzyl group at the ring itself, since neither the alkylation at the carbon atom nor at the nitrogen atom of the ring skeleton could be successfully performed (Figure 39).

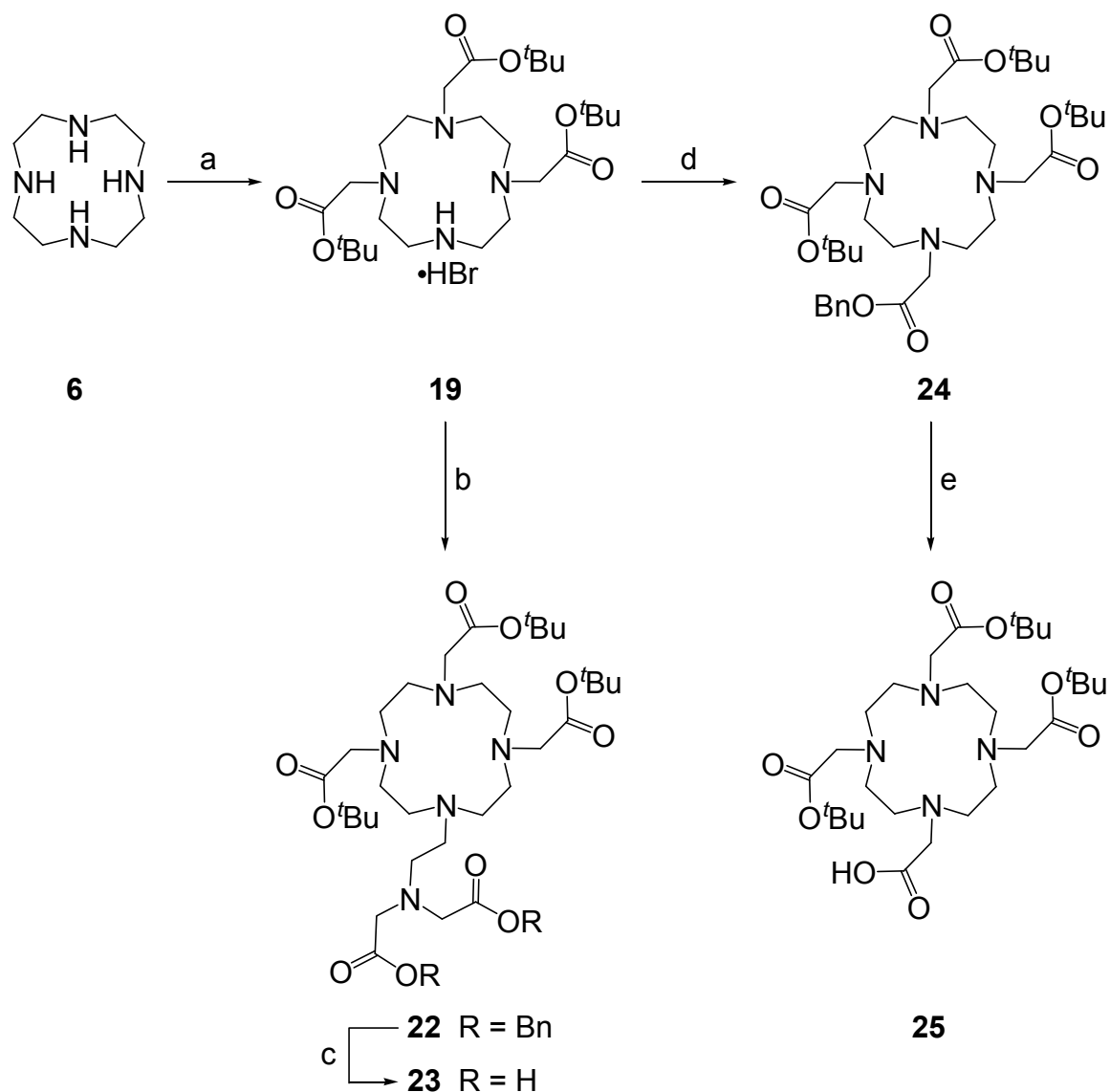


**Figure 39:** Structure of the cyclic ligand systems, whose synthesis could not be achieved.

Therefore, the alkylation was carried out at a carboxylic group of the ligand system. First of all, it was necessary to synthesize the triply substituted DO3A derivate **19** starting from cyclen **6**. The ligand systems **22** and **24** were obtained by reaction of **19** with the bromo derivative **21** or *tert*-butyl bromoacetate respectively. It was possible to obtain the mono-deprotected ligand precursors **23** and **25** by hydrogenolysis of the benzylic ester (Scheme 41).

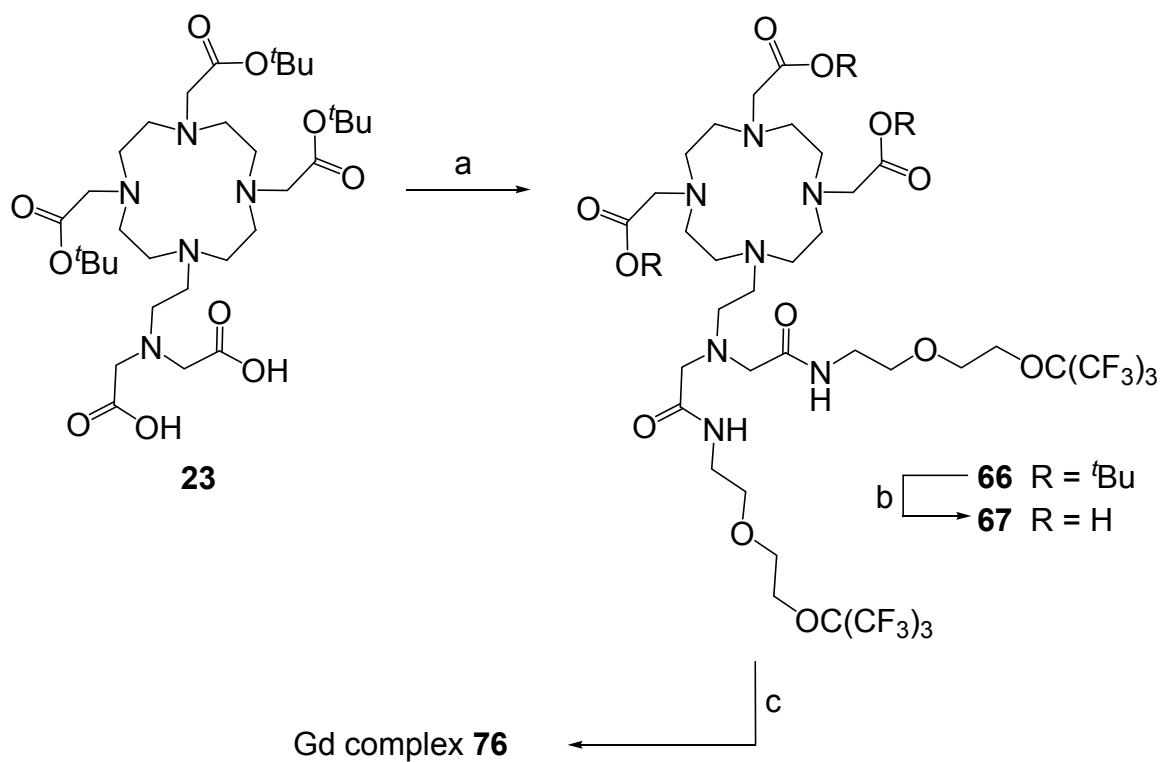
The precursors' free carboxylic functions open the possibility to link the molecule to the fluorine compound **54**.

## 7. SUMMARY

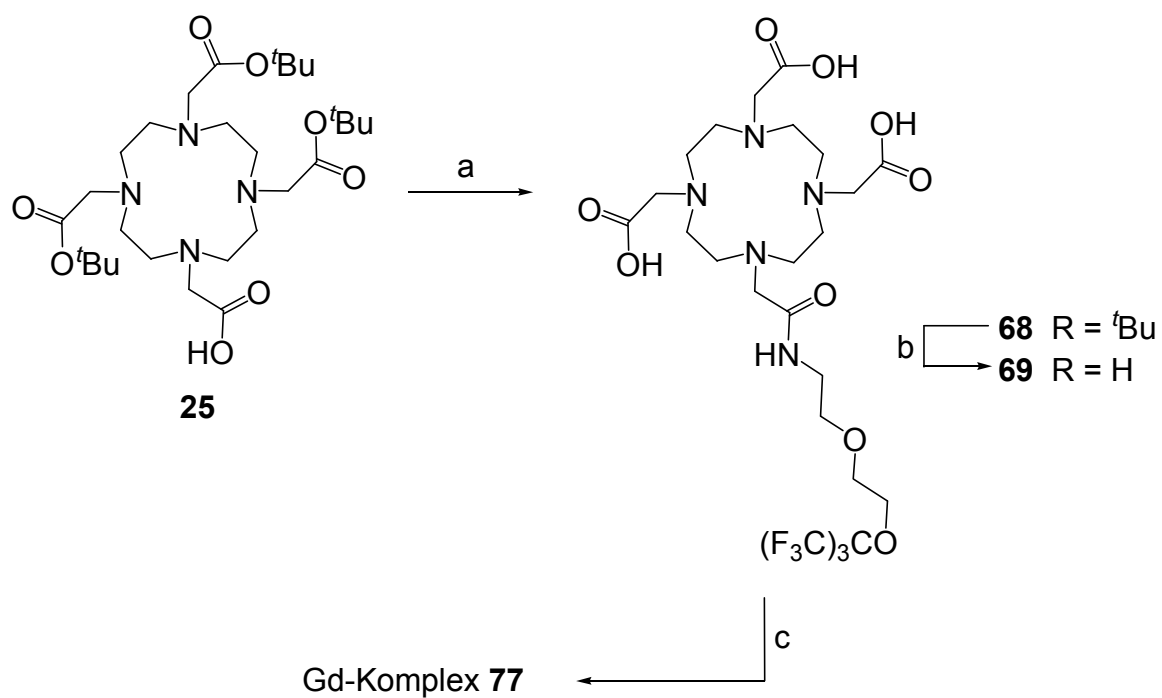


**Scheme 41:** Synthesis of the ligand systems **23** and **25**, a)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , b) **21**, DIPEA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , c)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH d)  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$ , DIPEA, DMF, e)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH.

The linkage of **54** with the ligand precursors **23** and **25** was carried out via the activation of the carboxyl group with NHS and DCC. The resulting ligands contain different numbers of equivalent fluorine atoms. Removal of the *tert*-butyl ester was achieved by reaction with TFA. Reactions of the free ligands with  $\text{GdCl}_3$  gave the corresponding complexes **76** (Scheme 42) and **77** (Scheme 43).



**Scheme 42:** Synthesis of **76**, a) **54**, DCC, NHS, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, b) TFA c) GdCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, pH 8.



**Scheme 43:** Synthesis of **77**, a) **54**, DCC, NHS, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, b) TFA, c) GdCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, pH 8.

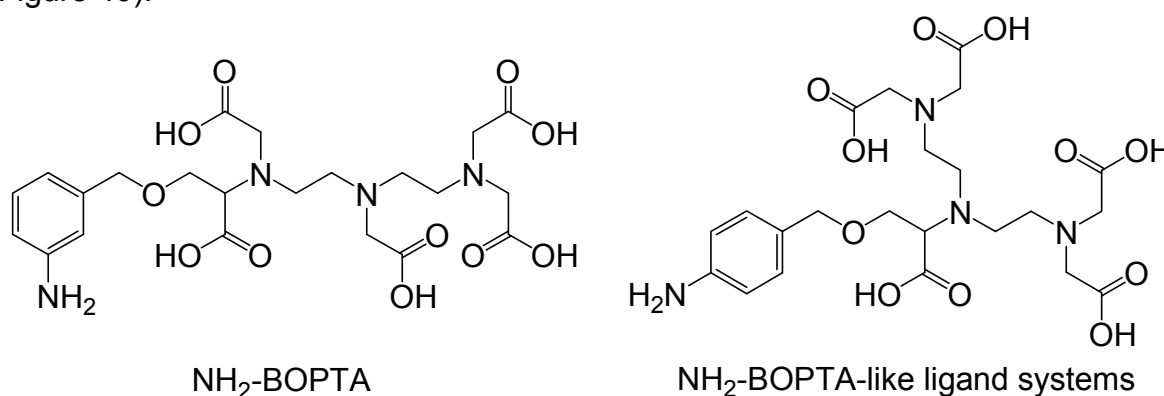
Table 19 shows the proton relaxivities of the complexes **76** and **77** at 7.05 T.

## 7. SUMMARY

substance	$r_1$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_2$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]
<b>76</b>	$2.3 \pm 0.2$	$3.8 \pm 0.2$
<b>77</b>	$2.9 \pm 0.8$	$6.6 \pm 0.3$

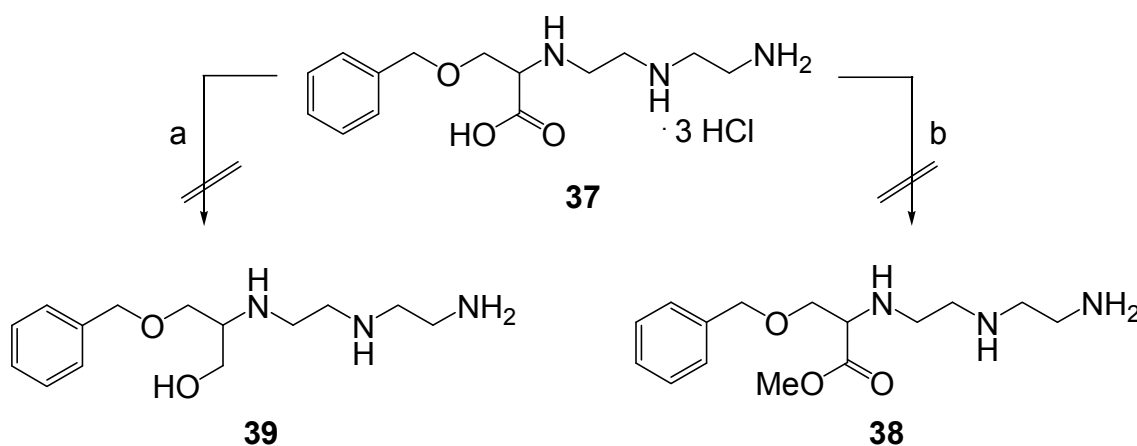
**Table 19:** Protonen relaxivities of the Gd complexes **76** and **77** at 7.05 T.

Although different synthetic routes were used, the preparation of open-chained BOPTA-like derivatives that should carry an aromatic  $\text{NH}_2$ -function was not possible (Figure 40).



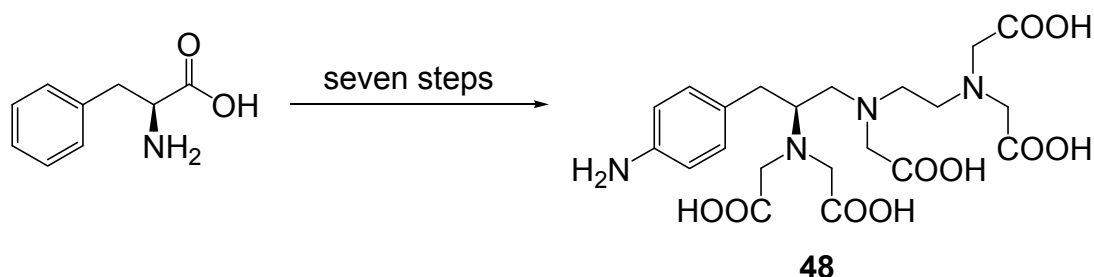
**Figure 40:** BOPTA-like ligand systems, whose synthesis could not be achieved.

In addition, it was not possible to synthesize derivatives of BOPTA where one single carboxyl function was reduced selectively or esterified in order to make them accessible for linkage with other molecules (Scheme 44).



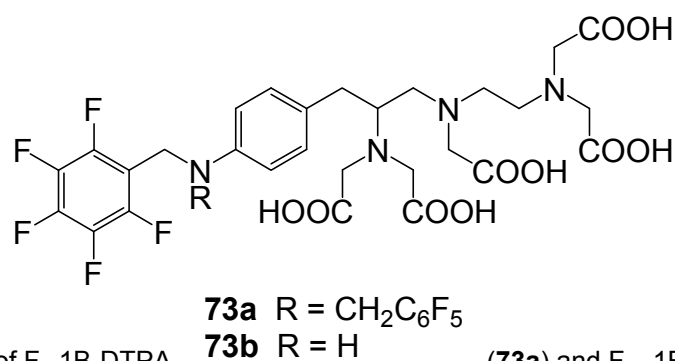
**Scheme 44:** Attempts for the derivatisation of **37**, a)  $\text{LiAlH}_4$ , DEA, THF, b)  $\text{SOCl}_2$ , MeOH.

However, starting from *L*-phenylalanine, it was possible to obtain the open chained  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA (**48**) via a seven-step synthesis (Scheme 45).



**Scheme 45:** Synthesis of  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA (**48**) starting from *L*-phenylalanine.

Proceeding from the protected precursor **47**, an alkylation of the aromatic amine group did not lead to the desired result in several attempts. However, the protected  $\text{F}_5$ -1B-DTPA (**72a**) and  $\text{F}_{10}$ -1B-DTPA (**72b**) were obtained by the reaction of **47** with perfluorinated benzyl bromide. The resulting ratio of the two substances strongly depends on the reaction time, the reaction temperature, and the molar ratio of the reactants. The free ligands **73a/b** were isolated as solids after the conversion of the ligand precursors by TFA (Figure 41).



**Figure 41:** Structure of  $\text{F}_5$ -1B-DTPA (**73a**) and  $\text{F}_{10}$ -1B-DTPA (**73b**).

The reaction of the free ligands with  $\text{GdCl}_3$  yielded to the corresponding metal complexes **78a/b**. The proton relaxivities of these complexes were determined and are shown in Table 20.

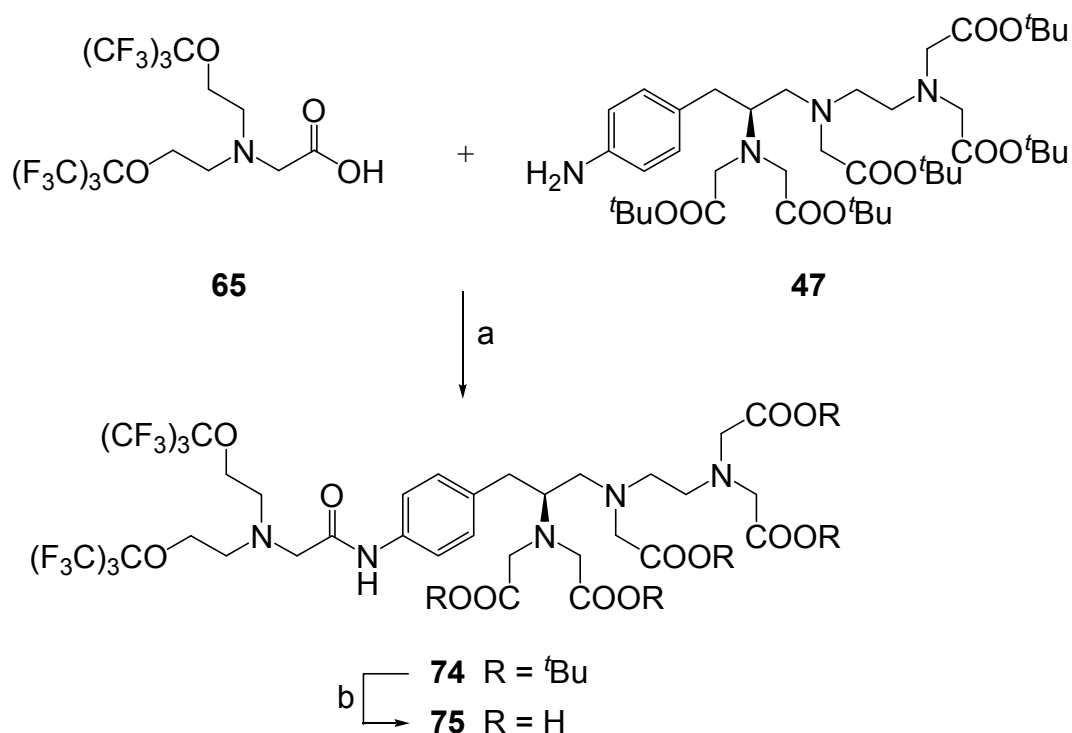
substance	$r_1$ in $[\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}]$	$r_2$ in $[\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}]$
<b>78a</b>	3.19	3.61
<b>78b</b>	5.40	7.83

**Table 20:** Relaxivities of the Gd complexes **78a** and **78b** at 7.05 T.

A further ligand system was prepared by the conversion of the ester-protected  $\text{NH}_2$ -1B-DTPA **47** with the fluorine linker **65**. The fluorine linker's carboxy function was also activated with NHS and DDC. The free ligand **75** was obtained by the treatment

## 7. SUMMARY

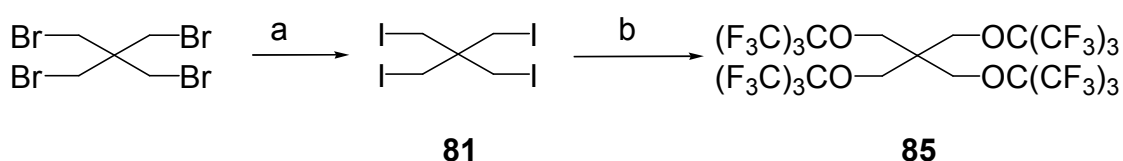
of **74** with TFA (Scheme 46) but, despite the application of different procedures, the corresponding Gd complex could not be obtained.



**Scheme 46:** Synthesis of **75**, a) **65**, DCC, NHS, DIPEA, CH<sub>3</sub>CN, b) TFA.

<sup>19</sup>F-imaging of all the synthesized Gd complexes was attempted, but in most cases the measurement times were extremely long due to shortened T<sub>2</sub>-times that result from proximal paramagnetic centers. In the case of the metal complex **78b** the rapid T<sub>2</sub><sup>\*</sup>-decay prevented the <sup>19</sup>F-imaging.

The second part of this work deals with the development of a <sup>19</sup>F-marker, which has a maximized number of equivalent fluorine atoms. This marker is intended to be used in <sup>19</sup>F-MR imaging. Because of the marker's single resonance, and its chemical shift it is particularly suited for combined use with other PFCs. Based on pentaerythritetetrabromide the molecule **85** was synthesized (Scheme 47). With 36 equivalent fluorine atoms, its number of fluorine atoms exceeds that of any other PFCs previously used in <sup>19</sup>F-MRI.



**Scheme 47:** Synthesis of the fluorine marker **85**, a) NaI, EMK, b) **55**, DMF, 120 °C, 14 d.

Since the hydrophobic fluorine marker **85** is intended to be used in vivo, it had to be emulsified. Only then it can be tolerated physiologically. The emulsification was done with the aid of PFOB, soybean oil, and lecithin.

Relaxation measurements on the emulsion confirmed the expectation that the  $T_1$  and  $T_2$  times are comparable or even better than those of the commercially available emulsions VS580H and VS1000H. Spectroscopic NMR studies also showed that the resonance line of the prepared emulsion is separated by about 28 ppm from the resonance lines of the previously used emulsions VS580H and VS1000H. This difference in the chemical shift predestines the emulsion for the common use with VS580H or VS1000H for multicolour  $^{19}\text{F}$ -MR imaging.





---

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound, *Phys. Rev.*, **1946**, 69, 37-42.
- [2] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard, *Phys. Rev.*, **1946**, 69, 127-131.
- [3] P. C. Lauterbur, *Nature*, **1973**, 242, 190-191.
- [4] <http://www.fmri-easy.de>.
- [5] W. Kuhn, *Angew. Chem.*, **1990**, 102, 1-20.  
W. Kuhn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, 29, 1-19.
- [6] A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials*, **2005**, 26, 3995-4021.
- [7] F. Dioury, E. Guéné, A. Di Scala-Roulleau, C. Ferroud, A. Guy, M. Port, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 611-613.
- [8] V. Comblin, D. Gilsoul, M. Hermann, V. Humblet, V. Jaques, M. Mesbahi, C. Sauvage, J. F. Desreux, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 185-186, 451-470.
- [9] <http://de.wikipedia.org/wiki/Magnetresonanztomografie>.
- [10] S. Aime, D. Delli Castelli, S. Geninatti Crich, E. Gianolio, E. Terreno, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 822-831.
- [11] V. S. Talanov, C. A. S. Regino, H. Kobayashi, M. Bernardo, P. L. Choyke, M. W. Brechbiel, *Nano Letters*, **2006**, 6, 1459-1463.
- [12] S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, Y. Hori, H. Tochio, M. Wichli, M. Shirakawa, K. Kikuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 794-795.
- [13] D. Artemov, N. Mori, R. Ravi, Z. M. Bhujwala, *Cancer Research*, **2003**, 63, 2723-2727.
- [14] K. C. Briley-Saebo, P. X. Shaw, W. J. M. Mulder, S.-H. Choi, E. Vucic, J. G. S. Aguinaldo, J. L. Witztum, V. Fuster, S. Tsimikas, Z. A. Fayad, *Circulation*, **2008**, 117, 3206-3215.
- [15] P. Caravan, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 881-892.
- [16] D. Weishaupt, V. D. Köchli, B. Marincek, *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomografie*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, **2006**.
- [17] M. Botta, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 3, 399-407.
- [18] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 27, 19-29.

- [19] D. E. Reichert, R. D. Hancock, M. J. Welch, *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 7013-7020.
- [20] [20a] N. Bloembergen, E. M. Purcell, R. V. Pound, *Phys. Rev.*, **1948**, *73*, 678.  
[20b] I. Solomon, *Phys. Rev.*, **1955**, *99*, 559. [20c] N. Bloembergen, L. O. Morgan, *J. Chem. Phys.*, **1961**, *34*, 842-850.
- [21] A. E. Merbach, É. Tóth, *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, Wiley, Chichester, **2001**.
- [22] L. Bianci, I. Bertini, C. Luchinat, *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, *150*, 1-296.
- [23] D. E. Reichert, R. D. Hancock, M. J. Welch, *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 7013-7020.
- [24] S. Aime, L. Calabi, C. Cavallotti, E. Gianolio, G. B. Giovenzana, P. Losi, A. Maiocchi, G. Palmisano, M. Sisti, *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 7588-7590.
- [25] C. A. Chang, L. C. Francescani, M. F. Malley, K. Kumar, J. Z. Gougoutas, M. F. Tweedle, D. Lee, L. J. Wilson, *Inorg. Chem.*, **1993**, *32*, 3501-3508.
- [26] L. Burai, V. Hietapelto, R. Kiraly, E. Tóth, E. Brücher, *Magn. Res. Med.*, **1997**, *38*, 146-150.
- [27] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 2293-2352.
- [28] E. C. Wiener, M. W. Brechbiel, H. Brothers, R. L. Magin, O. A. Gansow, D. A. Thomalia, P. C. Lauterbur, *Magn. Reson. Med.*, **1994**, *31*, 1-8.
- [29] A. Werner, *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **2005**.
- [30] J. Costa, E. Tóth, L. Helm, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 4747-4755.
- [31] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 901-927.
- [32] H. Xu, K. Baidoo, A. J. Gunn, C. A. Boswell, D. E. Milenic, P. L. Choyke, M. W. Brechbiel, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 4759-4765.
- [33] S. Mizukami, R. Takikawa, F. Sugihara, M. Shirakawa, K. Kikuchi, *Angew Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3641-3643.
- [34] Y. T. Lim, Y.-W. Noh, J.-H. Cho, J. H. Han, B. S. Choi., J. Kwon, K. S. Hong, A. Gokarna, Y.-H. Choi, B. H. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 17145-17154.,

- [35] H. Kobayashi, C. Wu, M.-K. Kim, C. H. Paik., J. A. Carrasquillo, M. W. Brechbiel, *Bioconjugate Chem.*, **35**, 10, 103-111.
- [36] A. Bianchi, L. Calabi, F. Corana, S. Fontana, P. Losi, A. Maiocchi, L. Paleari, B. Valtancoli, *Coord. Chem. Rev.*, **2000**, 204, 309-393.
- [37] J. Platzek, P. Blaszkiewicz, H. Gries, P. Luger, G. Michl, A. Müller-Fahrnow, B. Radüchel, D. Sülzle, *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 6086-6093.
- [38] [38a] H. Gries, D. Rosenberg, H. J. Weinmann, *Ger. Offen.*, **1983**, DE 3 129 906. [38b] H. J. Weinmann, R. C. Brasch, W.-R. Press, G. E. Wesbey, *Am. J. Roentgenol*, **1984**, 57, 619. [38c] H. Gries, H. Miklautz, *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*, **1984**, 16, 105-107.
- [39] S. Sparka, *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **2005**.
- [40] M. W. Brechbiel, O. A. Gansow, *Bioconjugate Chem.*, **1991**, 2, 187-194.
- [41] C. H. Cummins, J. E. W. Rutter, Jr., W. A. Fordyce, *Bioconjugate Chem.*, **1991**, 2, 180-186.
- [42] H. Xu, C. A. S. Regino, M. Bernardo, Y. Koyama, H. Kobayashi, P. L. Choyke, M. W. Brechbiel, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3185-3193.
- [43] M. W. Brechbiel, E. M. Beitzel, O. A. Gansow, *J. Chromtography A*, **1997**, 771, 63-69.
- [44] V. J. Venditto, C. A. S. Regino, M. W. Brechbiel, *Mol. Pharm*, **2005**, 2, 302-311.
- [45] W. J. M. Mulder, G. J. Strijkers, G. A. F. Van Tilborg, D. P. Cormode, Z. A. Fayad, K. Nicolay, *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 904-914.
- [46] J. F. W. Keana, J. S. Mann, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2868-2871
- [47] D. A. Westerburg, P. L. Carney, P. E. Rogers, S. J. Kline, D. K. Johnson, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 236-243.
- [48] M. W. Brechbiel, O. A. Gansow, R. W. Atcher, J. Schlom, J. Esteban, D. Simpson, D. Colcher, *Inorg. Chem.*, **1986**, 25, 2772-2781.
- [49] M. A. Williams, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1151-1158.
- [50] J.-A. Park, H.-K. Kim, J.-H. Kim, S.-W. Jeong, J.-C. Jung, G.-H. Lee, J. Lee, Y. Chang, T.-J. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 2287-2291.
- [51] X. Y. Wang, T. Z. Jin, V. Comblin, A. Lopez-Mut, E. Merciny, J. F. Desreux, *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 1095-1099.

- [52] E. Hvattum, P. T. Normann, G. C. Jamieson, J. J. Lai, T. Skotland, *Pharm. Biomed. Anal.*, **1995**, *13*, 927-932.
- [53] T. J. McMurry, M. Brechbiel, K. Kumar, O. A. Gansow, *Bioconjugate Chem.*, **1992**, *3*, 108-117.
- [54] E. Terreno, P. Boniforte, M. Botta, F. Fedeli, L. Milone, A. Mortillaro, S. Aime, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, *19*, 3530-3533.
- [55] A. Mishra, J. Pfeuffer, R. Mishra, J. Engelmann, A. K. Mishra, K. Ugurbil, N. K. Logothetis, *Bioconjugate Chem.*, **2006**, *17*, 773-780.
- [56] Y. Arano, T. Uezono, H. Akizawa, M. Ono, K. Wakisaka, M. Nakayama, H. Sakahara, J. Konishi, A. Yokoyama, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 3451-3460.
- [57] L. L. Chappell, B. E. Rogers, M. B. Khazaeli, M. S. Mayo, D. J. Buchsbaum, M. W. Brechbiel, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 2313-2320.
- [58] A. Bianchi L. Calabi, C. Giorgi, P. Losi, P. Mariani, P. Paoli, P. Rossi, B. Valtancoli, M. Virtuani, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 687-705.
- [59] L. Frullano, C. Catana, T. Benner, A. D. Sherry, P. Caravan, *Angew. Chem. Int. Edt.*, **2010**, *49*, 2382-2384.
- [60] S. Aime, *MRI-Workshop*, Turin, **2009**.
- [61] L. J. Guggenberger, E. L. Muetterties, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 105-112.
- [62] T. C. Basse-Lüsebrink, *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **2007**.
- [63] J.-X. Yu, V. D. Kodibagkar, W. Cui, R. P. Mason, *Current Medicinal Chemistry*, **2005**, *12*, 819-848.
- [64] G. N. Holland, P. A. Bottomley, W. S. Hinshaw, *J. Magn. Reson.*, **1977**, *28*, 133-136.
- [65] B. Gong, M. Gill, D. B. Washburn, W. C. Davenport, D. Adams, L. Kwock, *Magn. Reson. Imag.*, **1991**, *9*, 101-106.
- [66] R. F. Code, J. E. Harrison, K. G. McNeill, M. Szykowski, *Magn. Reson. Med.*, **1990**, *13*, 358-369.
- [67] F. A. Bovey, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Academic Press, San Diego, **1988**.
- [68] E. F. Mooney, *An Introduction to <sup>19</sup>F-NMR-Spectroscopy*, Heyden & Son Ltd., **1970**.
- [69] M. P. Krafft, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **2001**, *47*, 209-228.

- 
- [70] U. Nöth, *Dissertation*, Universität Würzburg, **1996**.
- [71] K. Yokoyama, K. Yamanouchi, H. Ohyanagi, T. Mitsuno, *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, 26, 956-966.
- [72] M. Paxian, *Anaesthesist*, **2001**, 1, 43-49.
- [73] J. W. M. Bulte, *Nat. Biotechnol.*, **2005**, 23, 945-946.
- [74] A. M. Morawski, P. M. Winter, X. Yu, R. W. Fuhrhop, M. J. Scott, F. Hockett, J. D. Robertson, P. J. Gaffney, G. M. Lanza, S. A. Wickline, *Magn. Reson. Med.*, **2004**, 52, 1255-1262.
- [75] Z.-X. Jiang, X. Liu, E.-K. Jeong, Y. B. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 4755-4758.
- [76] P. C. Chiari, P. S. Pagel, K. Tanaka, J. G. Krolikowski, L. M. Ludwig, R. A. Trillo, Jr., N. Puri, J. R. Kersten, D. C. Wartier, *Anesthesiology*, **2004**, 101, 1160-1166.
- [77] A. Kimuraa, M. Narazakib, Y. Kanazawab, H. Fujiwara, *Magn. Reson. Imag.*, **2004**, 22, 855-860.
- [78] M. Srinivas, M. S. Turner, J. M. Janjic, P. A. Morel, D. H. Laidlaw, E. T. Ahrens, *Magn. Reson. Med.*, **2009**, 62, 747-753.
- [79] M. Postel, J. G. Riess, J. G. Weers, *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.*, **1994**, 22, 991-1005.
- [80] U. Flögel, Z. Ding, H. Hardung, S. Jander, G. Reichmann, C. Jacoby, R. Schubert, J. Schrader, *Circulation*, **2008**, 118, 140-148.
- [81] G. M. Lanza, K. D. Wallace, M. J. Scott, W. P. Cacheris, D. R. Abendschein, D. H. Christy, A. M. Sharkey, J. G. Miller, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, *Circulation*, **1996**, 94, 3334-3340.
- [82] G. N. Holland, P. A. Bottomley, W. S. Hinshaw, *J. Magn. Reson.*, **1977**, 28, 133-136.
- [83] E. T Ahrens, R. Flores, H. Xu, P. A. Morel, *Nat. Biotechnol.*, **2005**, 23, 983-987.
- [84] U. Nöth, S. P. Morrissey, R. Deichmann, S. Jung, H. Adolf, A. Haase, J. Lutz, *Artif. Cells Blood Substit Immobil. Biotechnol.*, **1997**, 25, 243-254.
- [85] T. C. Basse-Lüsebrink, mündlich

- [86] T. C. Basse-Lüsebrink, G. Ladewig, T. Kampf, G. Melkus, D. Haddad, W. R. Bauer, P. M. Jakob, G. Stoll, *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, **2009**, *17*, 806.
- [87] A. V. Ratner, S. Quay, H. H. Muller, B. B. Simpson, R. Hurd, S. W. Young, *Invest. Radiol.*, **1989**, *24*, 224-227.
- [88] H. Lee, R. R. Price, G. E. Holburn, C. L. Partain, M. D. Adams., W. P. Cacheris, *J. Magn. Reson. Imag.*, **1994**, *4*, 609-613.
- [89] A. M. Neubauer, J. Myerson, S. D. Caruthers, F. D. Hockett, P. M. Winter, J. Chen, P. J. Gaffney, J. D. Robertson, G. M. Lanza, S. A. Wickline, *Magn. Reson. Med.*, **2008**, *60*, 1066-1072.
- [90] S. R. Thomas, R. G. Pratt, R. W. Millard, R. C. Samaratinga, Y. Shiferaw, L. C. Clark, Jr, R. E. Hoffmann, *J. Magn. Reson. Imag.*, **1994**, *4*, 631-635.
- [91] H. Stetter, J. Marx, *Ann.*, **1957**, *607*, 59-66.
- [92] D. P. Riley, S. L. Henke, P. L. Lennon, R. H. Weiss, W. L. Neumann, W. J. Rivers, K. W. Aston, K. R. Sample, H. Rahman, C. S. Ling, J. J. Shieh, D. H. Busch, W. Szulbinski, *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 5213-5231.
- [93] M. G. Ferlin, L. Dalla Via, O. M. Gia, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 771-777.
- [94] M. L. Garrity, G. M. Brown, J. E. Elbert, R. A. Sachleben, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5531-5534.
- [95] D. Chert, R. J. Motekaitis, I. Muraset, A. E. Martell, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 77-88.
- [96] J. P. André, C. F. G. C. Geraldes, J. A. Martins, A. E. Merbach, M. I. M. Prata, A. C. Santos, J. J. P. de Lima, É. Tóth, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 5804-5816.
- [97] L. Schultze, *US Patent*, **1997**, Appl.No. 08/478,7558
- [98] S. J. A. Pope, A. M. Kenwright, S. L. Heath, S. Faulkner, *Chem. Commun.*, **2003**, 1550-1551.
- [99] H.-S. Chong, S. Lim, K. E. Baidoo, D. E. Milenic, X. Maa, F. Jia, H. A. Song, M. W. Brechbiel, M. R. Lewis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 5792-5795.
- [100] G. Pavé, S. Usse-Versluys, M.-C. Viaud-Massuard, G. Guillaumet, *Org. Letters*, **2003**, *5*, 4253-4256.
- [101] C. Miranda, F. Escartí, L. Lamarque, M. J. R. Yunta, P. Navarro, E. García-España, M. L. Jimeno, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 823-833.

- [102] F. Uggeri, S. Aime, P. L. Anelli, M. Botta, M. Bocchetta, C. de Haën, G. Ermondi, M. Grandi, P. Paoli, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 633-642.
- [103] A. K. Mishra, P. Panwar, M. Chopra, R. K. Sharma J.-F. Chatal, *New J. Chem.*, **2003**, *27*, 1054-1058.
- [104] Q. Lin, J. C. O'Neil, H. E. Blackwell, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4455-4458.
- [105] C. J. Springer, P. Antoniow, B. Kenneth D. F. Searle, G. M. F. Bisset, M. Jarman, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 677-681.
- [106] M. So, H. Yao, J. Rao, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2008**, *374*, 419-423.
- [107] Y. Zhang, M. So, A. M. Loening, H. Yao, S. S. Gambhir, J. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *45*, 4936-4940.
- [108] D. Szabó, J. Mohl, A.-M. Bálint, A. Bodor, J. Rábai, *J. Fluorine Chemistry*, **2006**, *127*, 1496-1504.
- [109] D. P. Sebesta, S. S. O'Rourke, W. A. Pieken, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 361-362.
- [110] J. Rábai, D. Szabó, E. K. Borbás, I. Kövesi, I. Kövesdi, A. Csámpai, A. Gömöry, V. E. Pashinnik, Y. G. Shermolovich, *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *114*, 199-207.
- [111] D. Szabó, A.-M. Bonto, I. Kövesdi, A. Gömöry, J. Rábai, *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 641-652.
- [112] <http://de.wikipedia.org/wiki/N-Hydroxysuccinimid>
- [113] G. T. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press; 2nd revised edition, San Diego, **2008**.
- [114] <http://de.wikipedia.org/wiki/Dicyclohexylcarbodiimid>
- [115] Y.-M. Wang, C.-R. Li, Y.-C. Huang, M.-H. Ou, G.-C. Liu, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 382-392.
- [116] A. Barge, G. Cravotto, E. Gianolio, F. Fedeli, *Contrast Media Mol. Imag.*, **2006**, *1*, 184-188.
- [117] S. Sparka, A. Werner, T. Kampf, T. C. Basse-Lüsebrink, D. Haddad, W. R. Bauer, P. M. Jakob, W. A. Schenk, *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, **2008**, *16*, 1670.

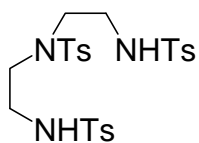
## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

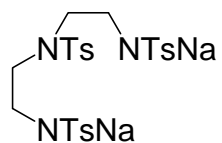
- [118] P.-A. Pittet, D. Früh, V. Tissières, J.-C. G. Bünzli, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 5, 895-900.
- [119] J. S. Davies, L. Al-Jamri, *J. Peptide Sci.*, **2002**, 8, 663-670.
- [120] J. Joossens, P. Van der Veken, A.-M. Lambeir, K. Augustyns, A. Haemers, *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2411-2413.
- [121] J. J. Allen, S. E. Lazerwith, K. M. Shokat, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 5288-5289.
- [122] H. B. Schurink, *Organic Syntheses*, **1943**, Coll. Vol. 2, 476-477.
- [123] H.-S. Chong, H. A. Song, X. Ma, D. E. Milenic, E. D. Brady, S. Lim, H. Lee, K. Baidoo, D. Cheng, M. W. Brechbiel, *Bioconjugate Chem.*, **2008**, 19, 1439-1447.



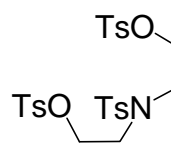
## Formelregister



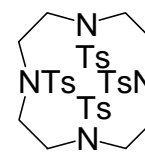
1



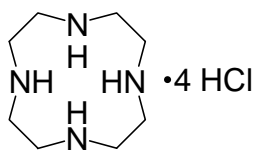
2



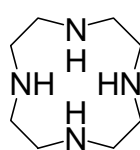
3



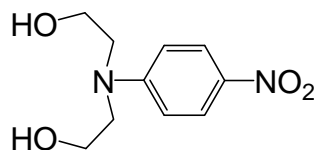
4



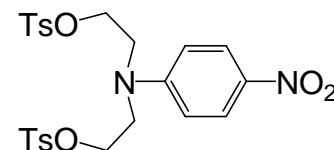
5



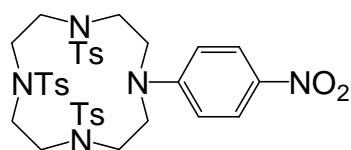
6



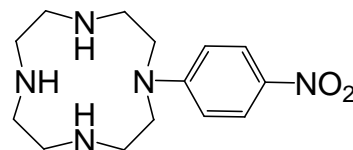
7



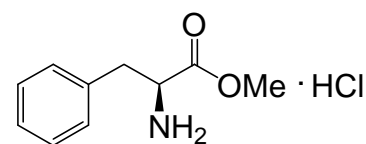
8



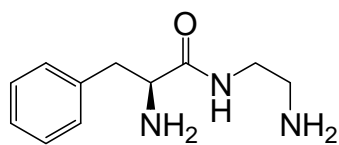
9



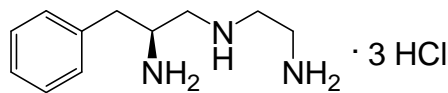
10



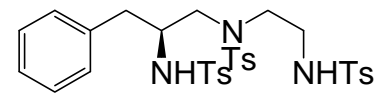
11



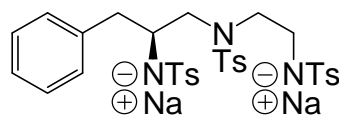
12



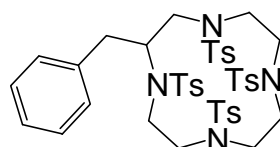
13



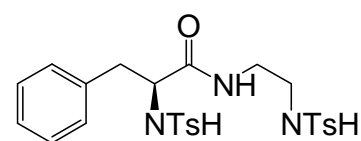
14



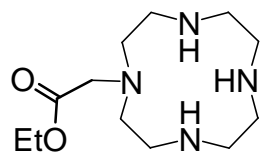
15



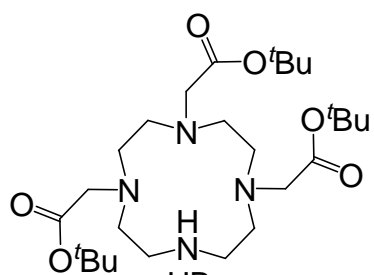
16



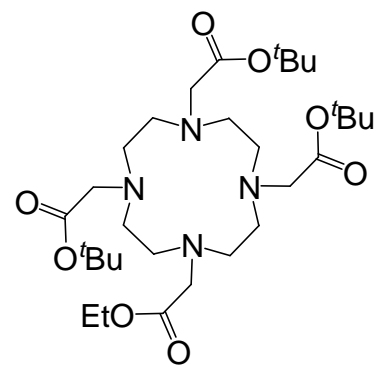
17



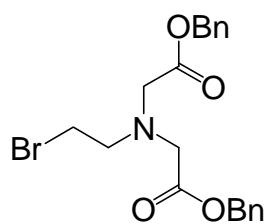
18



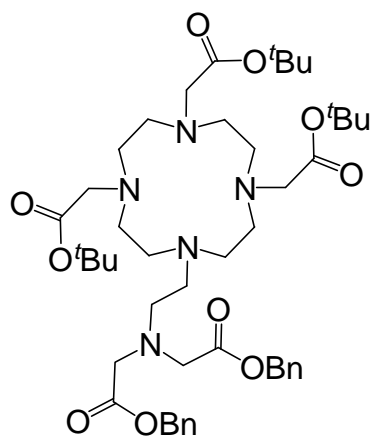
19



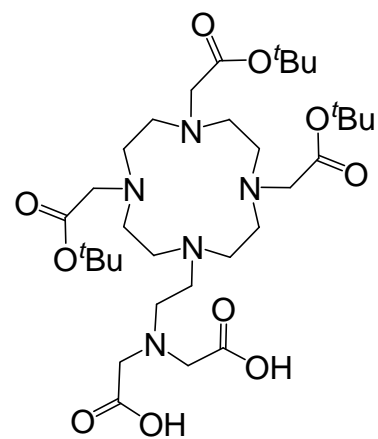
20



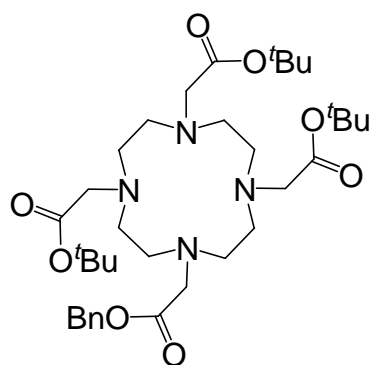
21



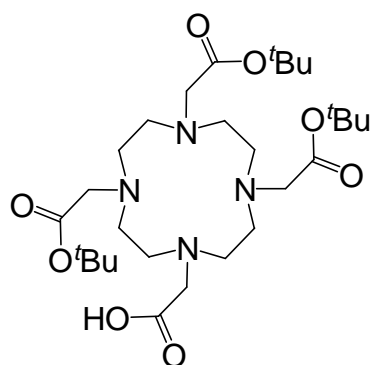
22



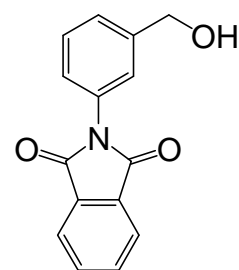
23



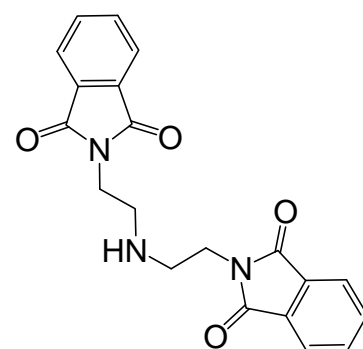
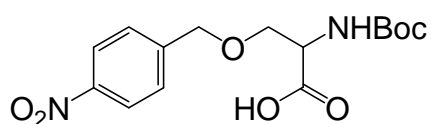
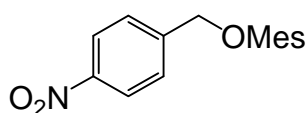
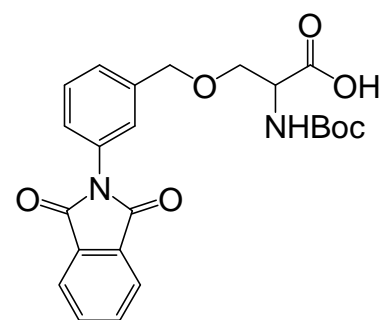
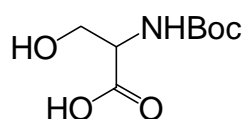
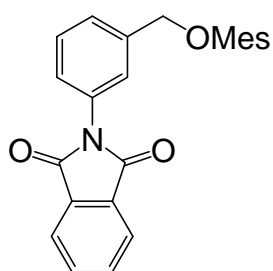
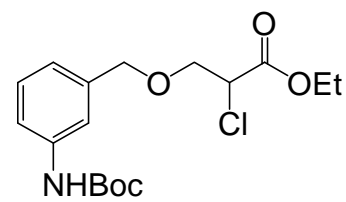
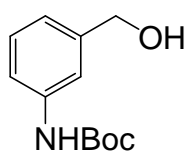
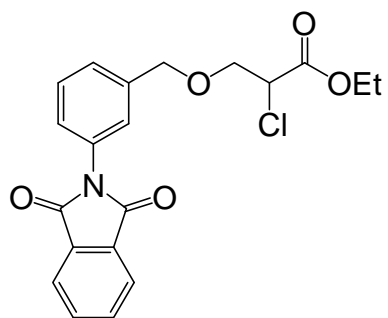
24



25



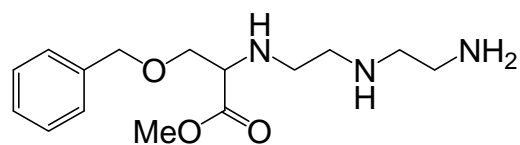
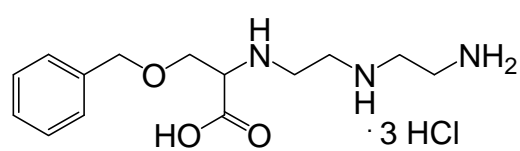
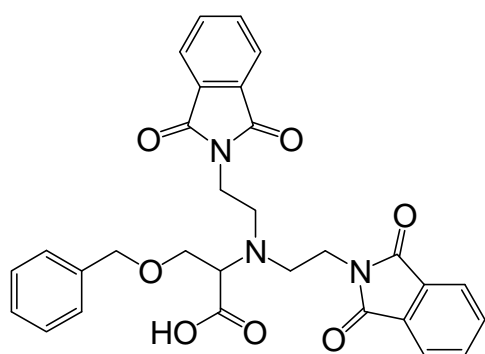
26



33

34

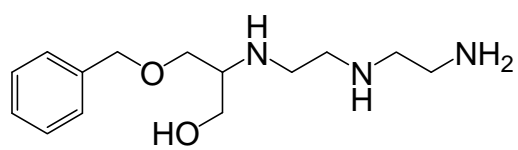
35



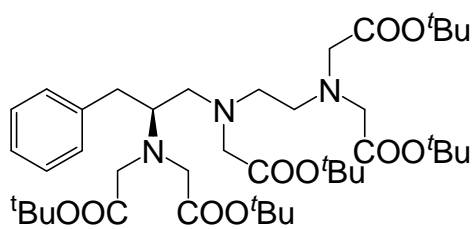
36

37

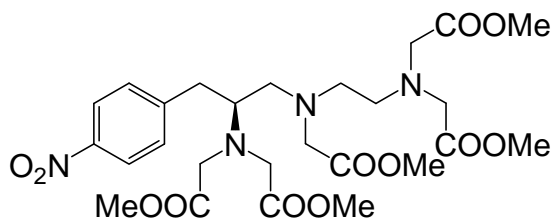
38



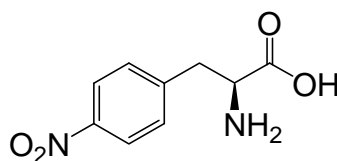
39



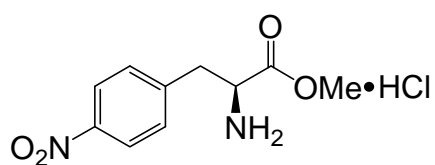
40



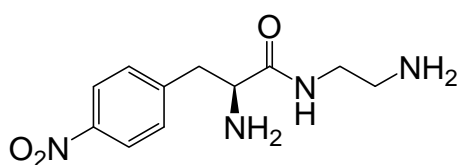
41



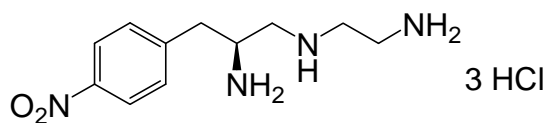
42



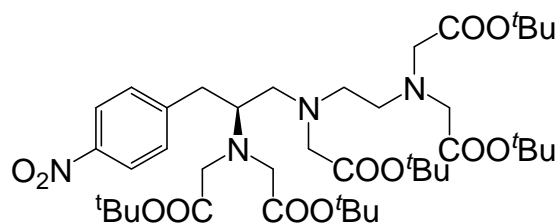
43



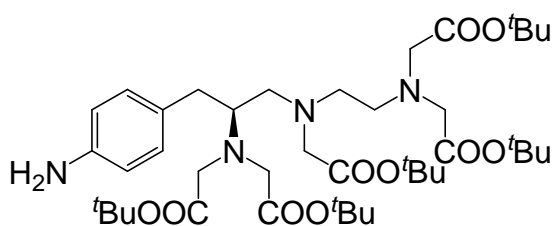
44



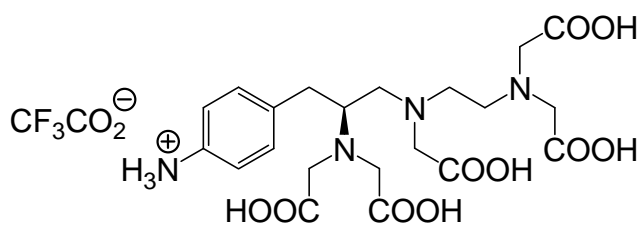
45



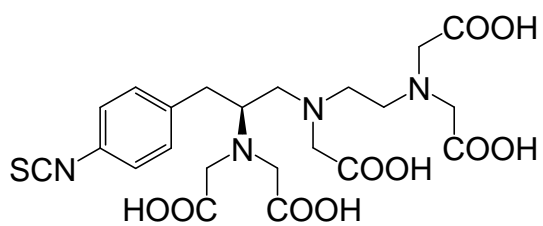
46



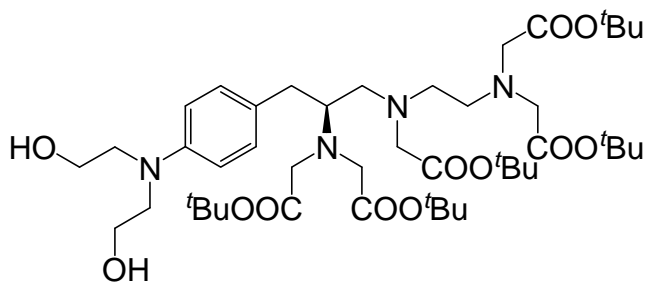
47



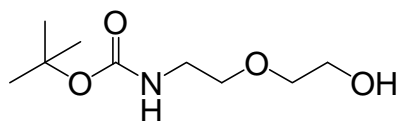
48



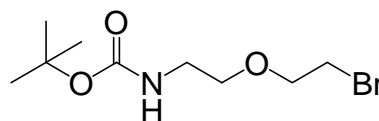
49



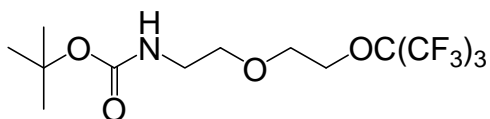
50



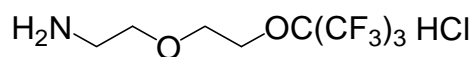
51



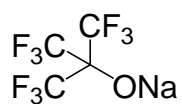
52



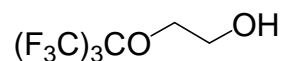
53



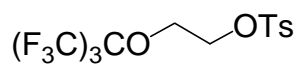
54



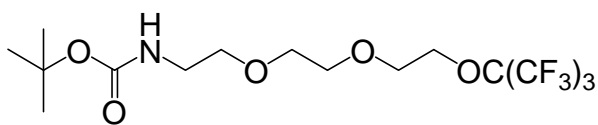
55



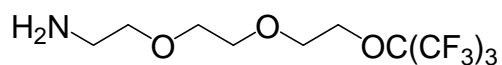
56



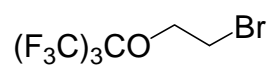
57



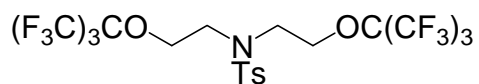
58



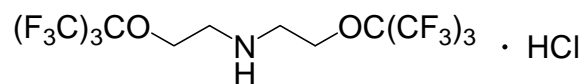
59



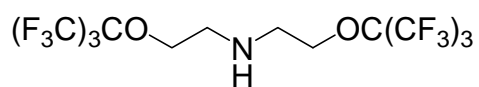
60



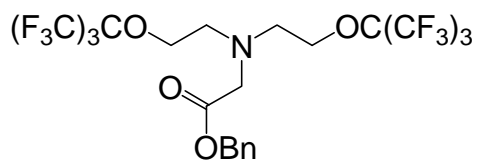
**61**



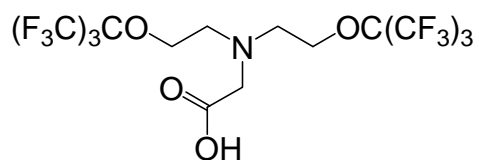
**62**



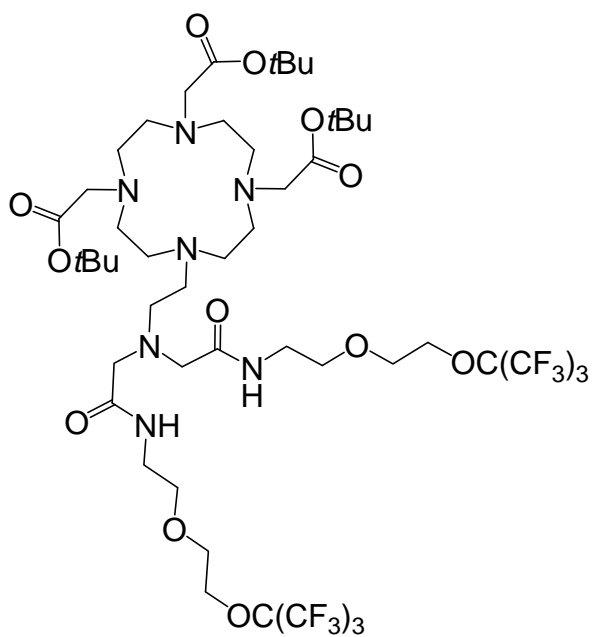
**63**



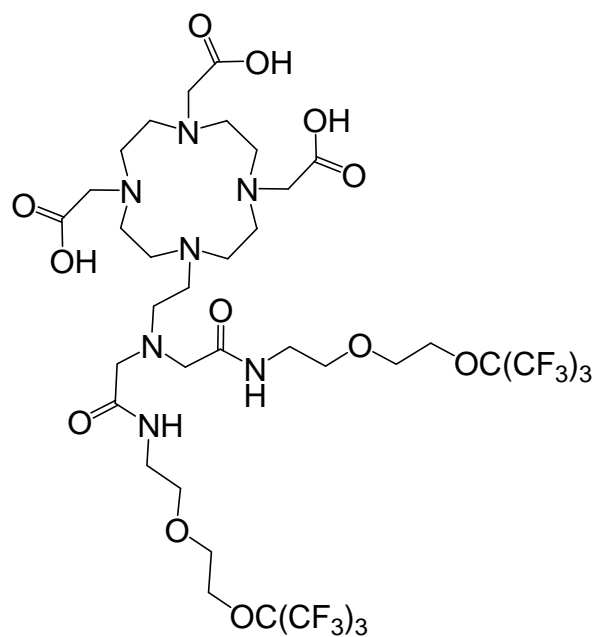
**64**



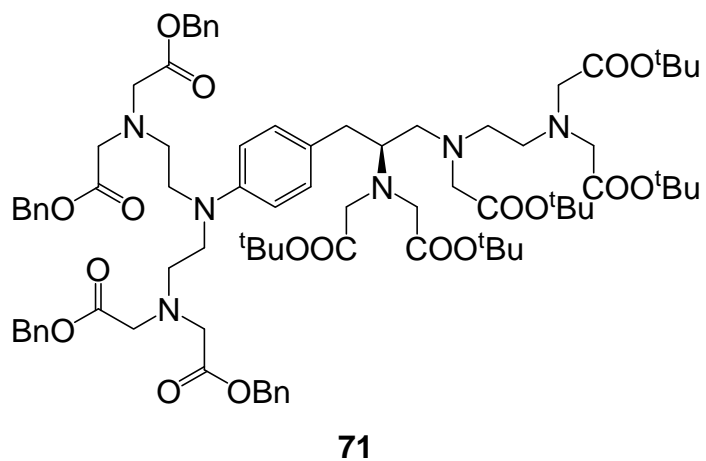
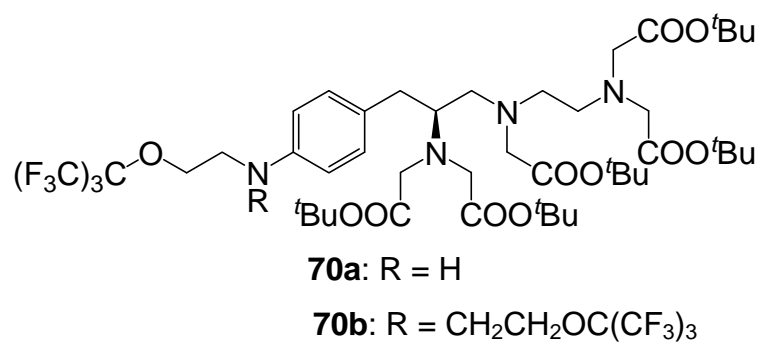
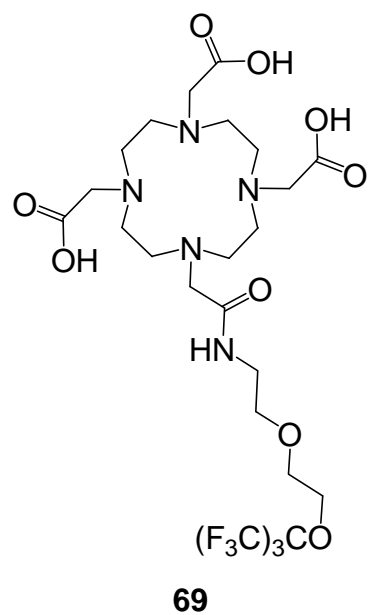
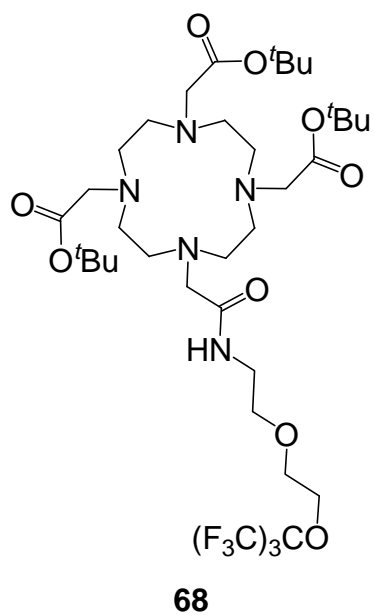
**65**

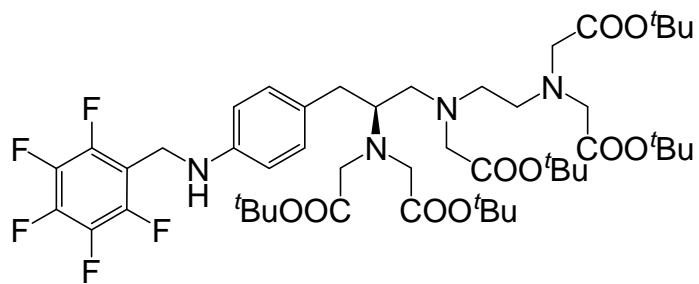


**66**

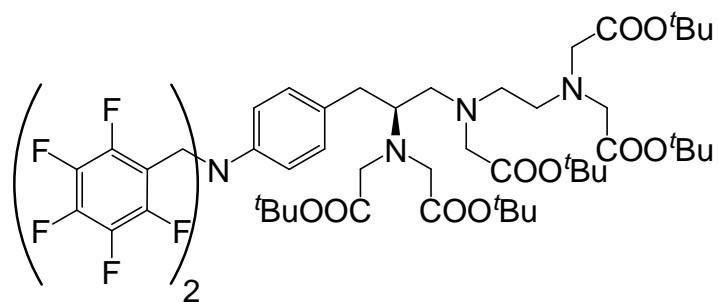


**67**

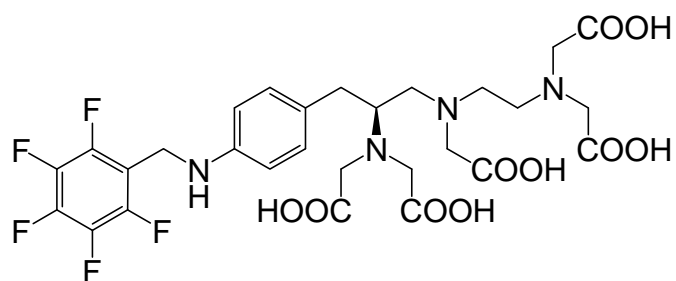




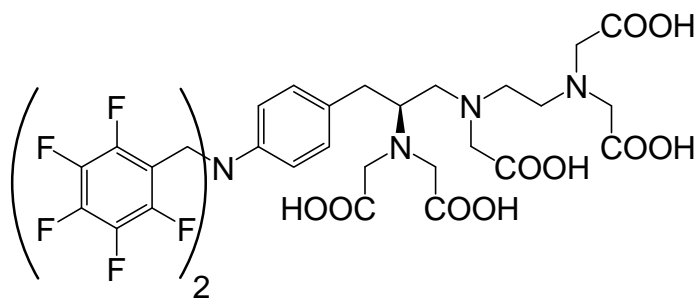
72a



72b

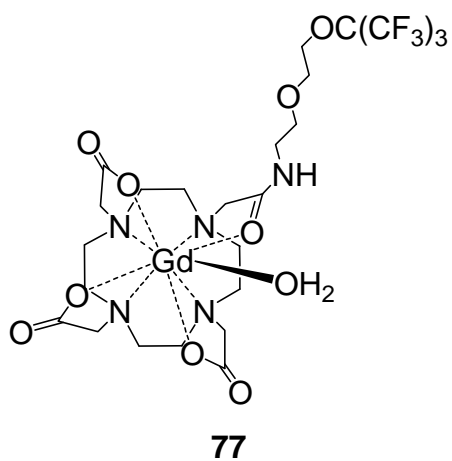
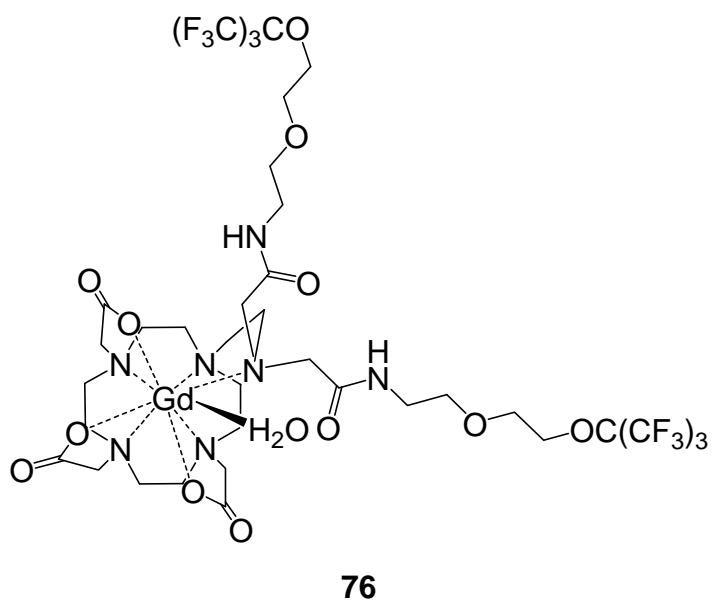
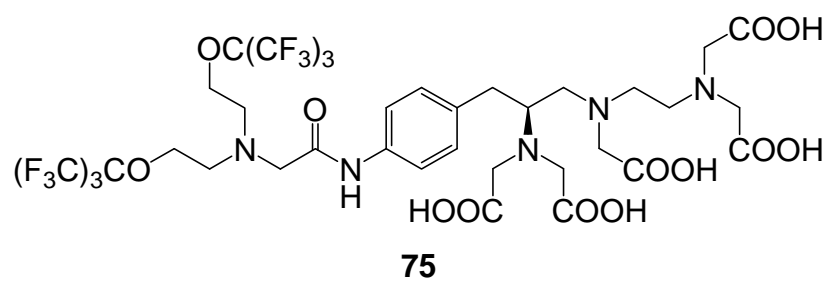
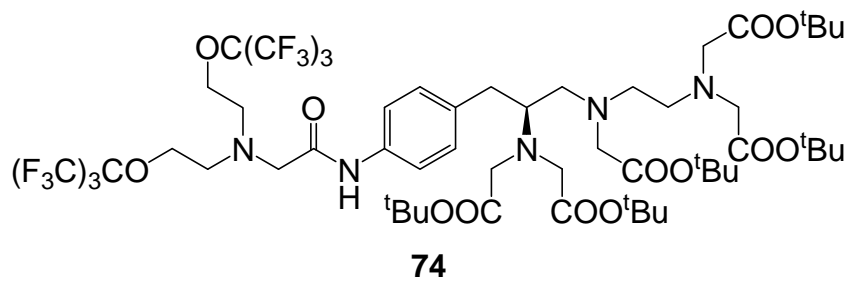


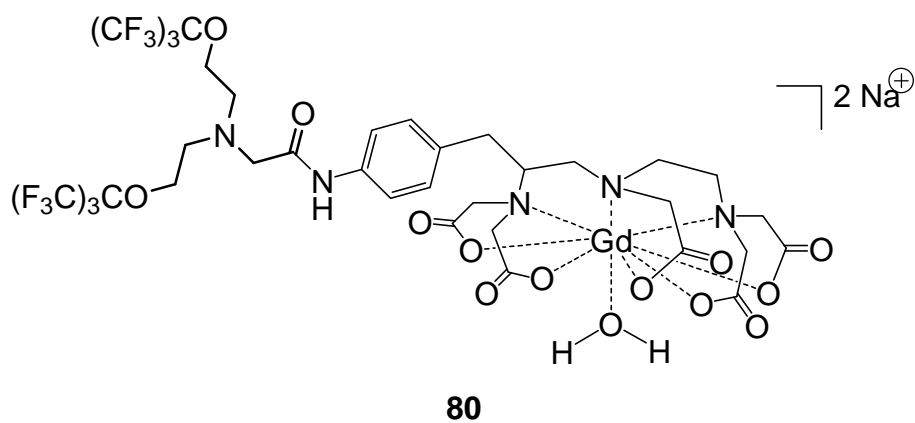
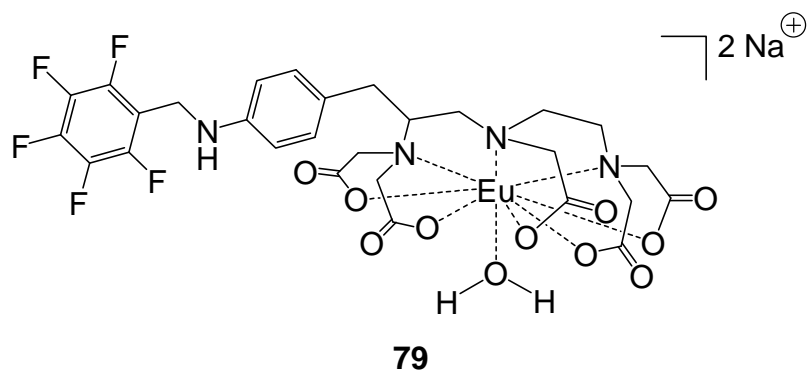
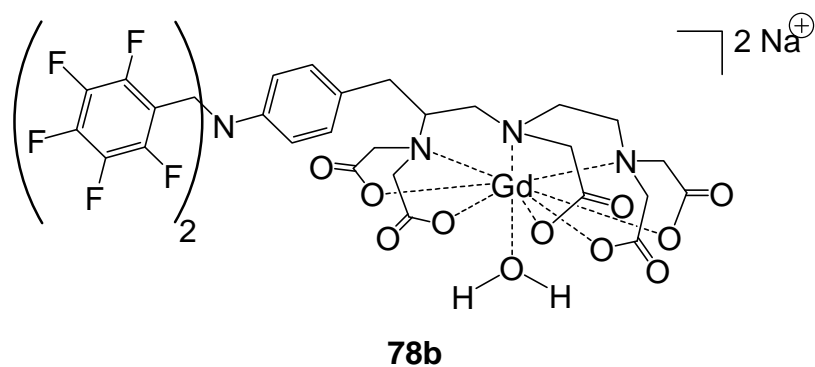
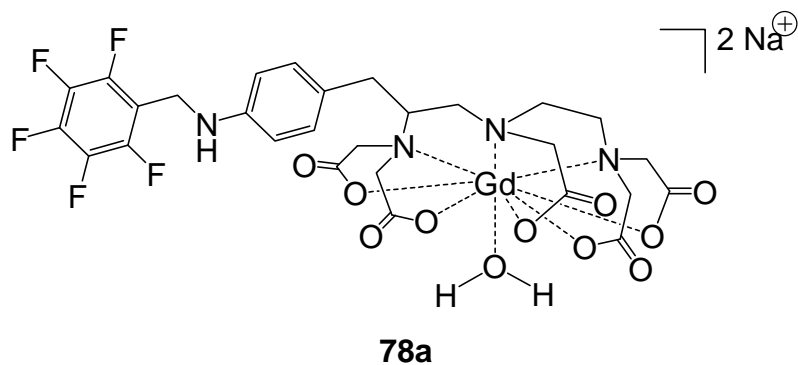
73a

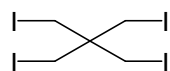
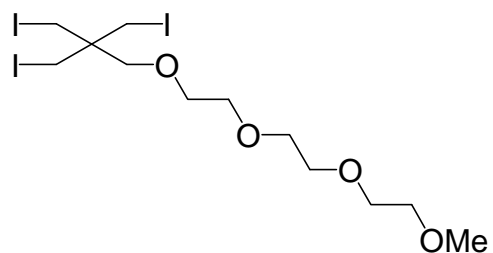
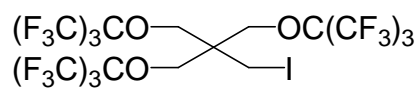
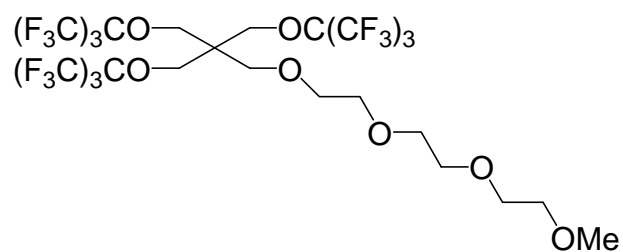
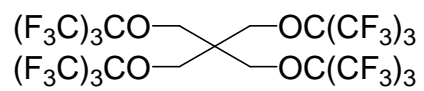


73b







**81****82****83****84****85**



## DANKSAGUNG

Im Laufe der letzten fünf Jahre sind mir viele Menschen begegnet, die mich ein Stück des Weges begleitet haben. Allen davon sei gedankt, dem einem mehr, dem anderen weniger, aber eines ist gewiss, berührt haben sie mich alle.

Zuerst möchte ich meinem akademischen Lehrer, Herrn Prof. Dr. W. A. Schenk danken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, auf diesem interessanten Thema zu arbeiten und der mir nicht nur während meiner langen Krankheitsphase beständig den Rücken gestärkt und freigehalten hat.

Herrn Prof. Dr. P. Jakob und Herrn Prof. Dr. med. G. Stoll danke ich für die Anschlussfinanzierung, ohne die ich diese Arbeit nicht so hätte beenden können, wie ich es konnte.

Marie-Luise Schäfer, Dr. Rüdiger Bertermann und Dr. Peter Lippert danke ich für die Aufnahmen der zahlreichen NMR-Spektren. Herrn Dadrich und Herrn Dr. Büchner sei gedankt für die Messung der Massenspektren.

Ein ganz dickes Dankeschön geht an Berthold Fertig, der meine Sonderwünsche in Bezug auf Glasgeräte immer besonders schnell umgesetzt hat und der, was ich noch als viel wichtiger erachte, immer ein offenes Ohr für meine Nöte und Sorgen hatte.

Bedanken möchte ich mich auch bei Reiner Beringer, der mir richtig ans Herz gewachsen ist und ohne den es im Labor sicherlich nicht so lustig gewesen wäre.

Bei Anne Werner bedanke ich mich für die Zeit, die wir miteinander verbracht haben. Auch wenn wir des Öfteren nicht einer Meinung waren und ich ihr mit meiner sehr direkten Art manchmal vor den Kopf gestoßen habe, so weiß ich es durchaus zu schätzen, dass sie in meiner schwersten Zeit an meiner Seite war.

Dank gebührt auch Peter Lippert, der mich immer wieder mit seinem Großmut, seiner Geduld und seiner Hilfsbereitschaft überrascht hat.

## DANKSAGUNG

---

Dem Arbeitskreis Breuning (Tobi, David, Thomas, Eva...) danke ich für die lustigen Stunden, die wir hatten. Nicht bedanken möchte ich mich für die Stunden meines Lebens, die ich mit Warten auf sie verbracht habe.

Bei Thomas Basse-Lüsebrink und Thomas Kampf bedanke ich mich nicht nur für die Messungen, die Abstracts, die Poster und das fachliche Drumherum. Ich möchte mich bei ihnen auch für die offenen Ohren, das Mutmachen und einfach nur das Dasein bedanken. Ohne sie wäre diese Arbeit nur halb so sinnvoll gewesen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Johannes Beck, der gegen Ende dieser Arbeit die MR-Messungen der Gd-Komplexe übernommen hat.

Dr. Daniel Haddad danke ich für das immerwährende Interesse an meiner Arbeit und die Unterstützung, die er mir stets hat zu kommen lassen.

Mein Dank gilt auch Dr. med. Gert Klug, der mich neben vielen wissenschaftlichen Dingen gelehrt hat, dass nicht alles Gold ist, was glänzt.

Bei all den Menschen, die ich bei EP5 kennen und schätzen lernen durfte, die mich als eine von den ihren aufgenommen haben, möchte ich mich natürlich auch bedanken: Sabine (u.a. fürs Korrekturlesen), Carmen, Yuxiang, Marta, Paola, Volker B., Olga, André, Cord, Kai, Sonngard...

Ein ganz besonderer Dank geht an Johannes Fuchs, Philipp Mörchel und Daniel Gareis, die mich in ihrem Zimmer aufgenommen und mit mir, der Chemikerin, gespielt haben. Danke für die unvergessliche Zeit!

Bei Coco und Kurti bedanke ich mich fürs Beklopptsein und für die wundervollen Monate.

Katha, die ich während einer schwierigen Phase meines Lebens kennenlernen durfte, danke ich für ihre aufmunternde Art, für die Logo-Stunden und all das andere. Schön, dass wir uns begegnet sind!

Ein großes Dankeschön geht an „KaLeu“ Gerd Melkus, dessen Schreibtisch zu unserem wurde, ohne den ich „Superpunk“ nicht kennen würde, der mich immer wieder mit seinem grenzenlosen Optimismus und Humor aufgebaut hat und mit dem ich unvergessliche Momente erlebt habe. Surreal, unglaublich und nein, ich bereue nichts!

Bei meinem liebsten Physiker, Marco „Maco!“ Parczyk, bedanke ich mich für alles, was wir zusammen erlebt haben. Die Welt wäre ohne ihn nur halb so verrückt!

Melanie Steiner danke ich für ihre unermüdliche Freundschaft, die Geduld, die sie für mich aufgebracht hat und die stundenlangen Telefonate.

Kathrin Götz und Sandra Schinzel danke ich für die herrlich ekelhaft dekadenten Abende mit fantastischem Essen und Wein, für die Gespräche, die ausdauernde Unterstützung und die Freundschaft und das Korrekturlesen.

Bei Max möchte ich mich für die schönen Jahre und die bedingungslose Unterstützung bedanken.

Ich bedanke mich auch bei Shah Rhuk Khan und seinen Kollegen/innen, ohne deren musikalische Begleitung das Schreiben dieser Arbeit nicht so leicht von der Hand gegangen wäre.

Zum Schluss danke ich meiner Familie, die mir immer den Rücken gestärkt und an mich geglaubt hat. Vor allem meinem Vater und Trixi gebührt großer Dank, denn ohne sie wäre ich nicht dort, wo ich heute bin.