

Beiträge zu makromolekularen Kontrastmitteln für die Magnetresonanztomographie

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

vorgelegt von
Diplom-Chemikerin
Anne Werner
aus Suhl

Würzburg 2010

Eingereicht am

bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter: Prof. Dr. W. A. Schenk

2. Gutachter:

der Dissertation

1. Prüfer: Prof. Dr. W. A. Schenk

2. Prüfer:

3. Prüfer:

des öffentlichen Promotionskolloquiums

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2 Kenntnisstand.....	3
2.1 Magnetresonanztomographie	3
2.2 Mangan-Kontrastmittel.....	9
2.3 Gadolinium-Kontrastmittel.....	13
2.4 PAMAM-Dendrimere.....	19
3. Aufgabenstellung.....	26
4. Diskussion der Ergebnisse	28
4.1 Optimierung der Synthese von PAMAM-Dendrimern bis zur 3.0-ten Generation.....	28
4.2 Synthese von heptadentaten Ligandsystemen auf Diethylentriamin- tetraessigsäure (DTTA)-Basis direkt am PAMAM-Dendrimer	41
4.3 Synthese heptadentater Liganden zur späteren Anbindung an PAMAM- Dendrimer	59
4.4 Synthese von benzylsubstituierten heptadentaten Liganden	85
4.5 Synthese der Komplexe	108
5 Experimenteller Teil.....	119
5.1 Arbeitsmethoden.....	119
5.1.1 Generelle Versuchsdurchführung	119
5.1.2 Analytische Methoden	119
5.1.3 Spektroskopische Methoden.....	120
5.1.4 Lösungsmittel	120
5.1.5 Ausgangssubstanzen	121
5.2 Synthesen	122
6. Zusammenfassung.....	240
7. Summary	257

8. Literaturverzeichnis.....	274
Anhang A: Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	286
Anhang B: Verzeichnis der Verbindungen.....	288
Anhang C: Strukturtafeln.....	294
Danksagung	302

1. Einleitung

Trotz der unglaublichen medizinischen Fortschritte des vergangenen Jahrhunderts steht auch heute die Erkennung, Behandlung und Vermeidung von Krankheiten im Mittelpunkt der medizinischen Forschung.^[1] Zwar konnte durch die Entwicklung von Impfstoffen^[2] und Antibiotika^[3] sowie vieler weiterer Medikamente^[4] der allgemeine gesundheitliche Status der Gesellschaft verbessert werden,^[5] trotzdem steht die Medizin auch heute in Fragen nach den (molekularbiologischen) Ursachen vieler Krankheiten noch am Anfang.^[1] Besonderes Interesse gilt dabei den heutigen „Gesellschaftskrankheiten“ wie den verschiedenen Autoimmun-Erkrankungen,^[6-8] koronaren Herzkrankheiten^[9-10] und den diversen Karzinom-Arten.^[11-13]

Im letzten Jahrhundert wurden zur Erkennung von Krankheiten viele diagnostische Methoden entwickelt, von denen manche die Entnahme von Gewebe erfordern^[14], während andere auf nicht-invasiven Methoden beruhen. Als Beispiele für letzteres seien hier nur die Röntgendiagnostik,^[15-16] die Ultraschall Diagnostik,^[17] oder die Positronenemissionstomographie (PET)^[16, 18] genannt.

Ein weiteres Verfahren, das sich in der heutigen Zeit immer mehr durchsetzt und zu den nicht-invasiven Diagnostikmethoden gehört, ist die Magnetresonanztomographie (MRT).^[19] Sie bietet wie die Ultraschall Diagnostik die Möglichkeit der Betrachtung tief liegender Gewebestrukturen, jedoch bei höherem Kontrast und verzichtet im Gegensatz zu Röntgen und PET auf den Einsatz potentiell schädlicher ionisierender Strahlung.^[16] Stattdessen wird die von E. M. Purcell^[20] und F. Bloch^[21] unabhängig voneinander entdeckte magnetische Relaxation von Protonen im Magnetfeld als Grundlage dieser Diagnostikmethode verwendet.^[22-23]

Sie zeichnet sich durch eine gute Kontrastwiedergabe zwischen verschiedenen Geweben aus,^[22] die durch den Einsatz von Kontrastmitteln,^[19, 24-25] wie zum Beispiel in der Angiographie,^[26-27] noch verstärkt werden kann. Diese müssen zum einen über die physikalischen Grundvoraussetzungen für MRT-Kontrastmittel, zum anderen über eine möglichst geringe Toxizität während der Verweildauer im Organismus verfügen.^[19, 24, 28]

Gerade in der Grundlagenforschung ist jedoch eine höhere Auflösung verbunden mit gesteigerten Kontrastunterschieden notwendig, da dort schon geringste Unterschiede

im Gewebe betrachtet werden sollen, um ein mögliches Entstehen von krankhaften Veränderungen beobachten zu können, bevor sie ernsthafte Auswirkungen auf den Organismus zeigen.^[29] Gegenstand der aktuellen Forschung ist der Versuch, dies durch die Anbindung von mehreren Kontrastmitteln an Makromoleküle zu erreichen.^[19]

Neben Polymeren^[30–31] eignen sich dafür besonders Nanopartikel^[32–33] oder Dendrimere^[26, 34], die über eine große Anzahl an gleichen Endgruppen auf ihrer Oberfläche verfügen. Sie sind damit in der Lage, mehrere gleichartige Kontrastmittel an ihrer Oberfläche zu tragen, um damit den Kontrast zu erhöhen.^[19] Eine weitere Funktionalisierung mancher dieser Endgruppen mit Antikörpern^[35] oder anderen biologisch relevanten Molekülen^[36–37] kann dann zu einer zielgerichteten Kontrastdarstellung an den zu betrachtenden Strukturen führen.^[19] Die sich daraus ergebenden diagnostischen Vorteile für die Früherkennung von minimalen aber signifikanten Unterschieden auch in kleinsten Gewebestrukturen führt zu einem großen wissenschaftlichem Interesse bei Medizinern, Physikern und Chemikern, sowohl die bestehende MRT-Diagnostik als auch die dafür geeigneten Kontrastmittel weiterzuentwickeln.

2 Kenntnisstand

2.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT), die auch unter dem Namen Kernspintomographie bekannt ist, beruht auf dem Prinzip der magnetischen Kernresonanz.^[22] Sie wurde 1946 von den Physikern E. M. Purcell^[20] und F. Bloch^[21], die 1952 dafür mit dem Nobelpreis geehrt wurden, unabhängig voneinander entdeckt. In den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde der Weg zur medizinischen Bildgebung durch die von P. C. Lauterbur^[38] und R. V. Damadian^[39] durchgeführten Experimente geebnet.^[22, 28]

Werden Protonen in ein Magnetfeld (B_0) eingebracht, so findet eine Ausrichtung der Protonenspins darin parallel oder antiparallel zur Richtung des Magnetfeldes, auf Grund des magnetischen Momentes der Protonenspins, statt. Dabei ist ein kleiner Überschuss der parallel ausgerichteten Protonenspins vorhanden. Dieser kleine Überschuss führt damit zu einer effektiven Magnetisierung in Richtung des Magnetfeldes, die im weiteren Experiment für die Messung ausgenutzt werden kann (Abbildung 2.1, a). Im Gleichgewicht liegt die effektive Magnetisierung in Feldrichtung vor und wird im Folgenden als Vektor in die Magnetfeldrichtung (Längsmagnetisierung, M_z) betrachtet (Abbildung 2.1, b).^[23, 28]

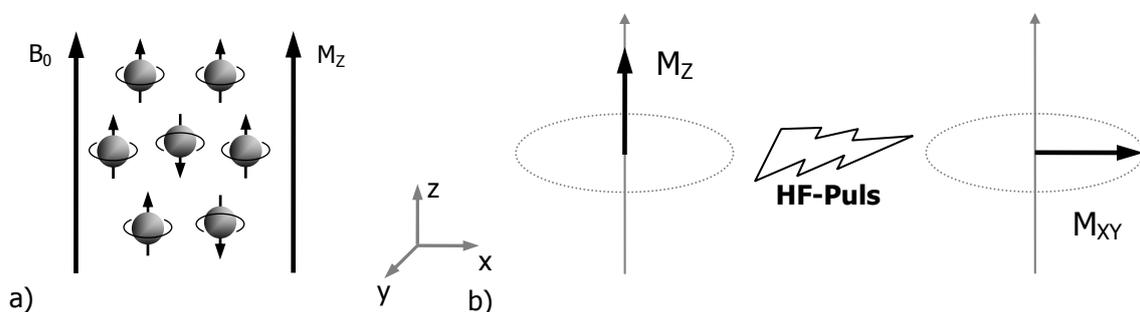


Abbildung 2.1: a) Ausrichtung der Spins in Richtung des Magnetfeldes (B_0) resultiert in einer Längsmagnetisierung (M_z); b) Darstellung des M_z -Vektors und dessen Auslenkung um 90° durch einen geeigneten HF-Puls in die xy-Ebene, wodurch die Transversalmagnetisierung (M_{xy}) erreicht wird.

Wird nun die Ausrichtung der Magnetisierung in z-Richtung durch die Einstrahlung eines elektromagnetischen Pulses (HF-Puls) in die xy-Ebene ausgelenkt (Transversalmagnetisierung, M_{XY}) so strebt die Magnetisierung im Folgenden wieder die Reorientierung in z-Richtung an (Abbildung 2.1, b). Dabei werden prinzipiell zwei Relaxationswege unterschieden.^[22, 28]

Der erste ist die Spin-Gitter-Relaxation, wobei die Protonenspins die aufgenommene Energie an das umgebende Medium (Gitter) abgeben (Abbildung 2.2). Dieser Relaxationsmechanismus wird auch T1-Relaxation genannt. Die Zeit, welche die Magnetisierung benötigt, um wieder in die z-Richtung zurückzukehren, wird T1-Zeit genannt.^[23, 28]

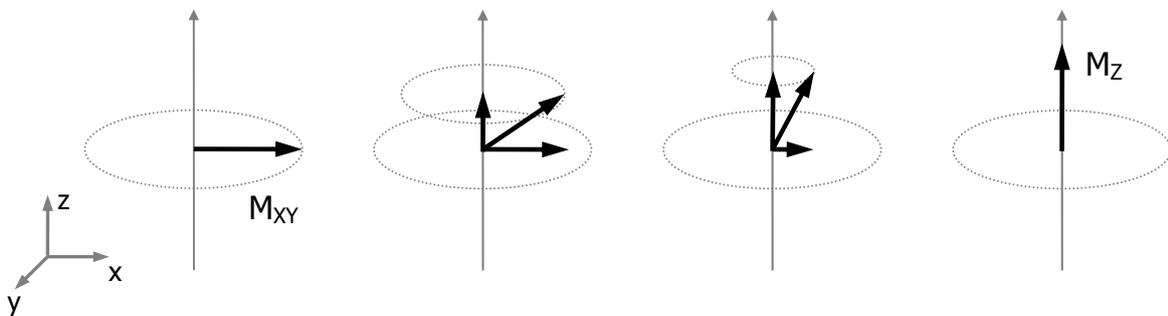


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung des Verlaufs der T1-Relaxation: Die Rückkehr der Transversalmagnetisierung (M_{XY}) in die z-Richtung führt wieder zur Längsmagnetisierung (M_Z) unter Abgabe von Energie an das umgebende Gitter.

Die zweite Relaxationsmöglichkeit für Protonenspins ist die Spin-Spin-Relaxation. Dabei wird Energie zwischen den Kernspins ausgetauscht, was zu einer Dephasierung der Spins und somit zu einer Abnahme der Transversalmagnetisierung (M_{XY}) führt (Abbildung 2.3).

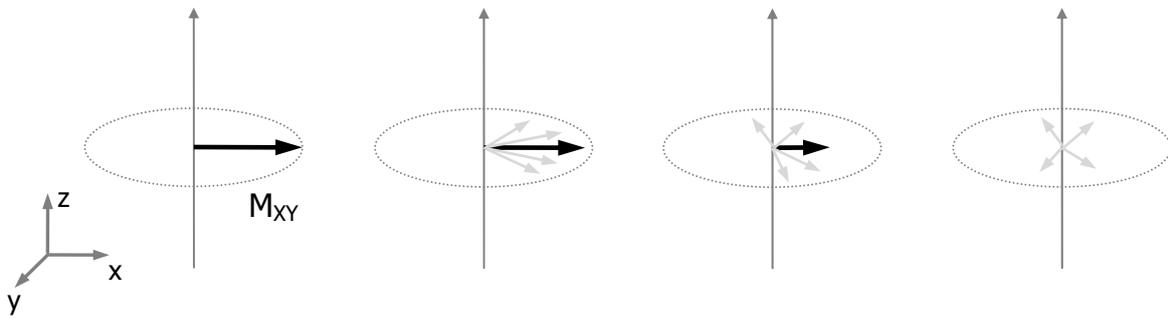


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung des Verlaufs der T2/T2*-Relaxation: Verschwinden der Transversalmagnetisierung (M_{xy}) durch Dephasierung der Spins ohne Abgabe von Energie an die Umgebung.

Dieser Relaxationsmechanismus wird auch T2-Relaxation genannt. Die hierfür benötigte Zeitspanne wird T2-Zeit genannt. Da aber geringe Inhomogenitäten innerhalb des Magnetfeldes B_0 zu einem schnelleren Abfall der Transversalmagnetisierung M_{xy} führen, wurde für die daraus resultierende Zeitspanne der Begriff T2*-Relaxationszeit etabliert.^[22–23, 28]

Beide Relaxationsmechanismen finden parallel zueinander statt und können zur Messung eines MR-Signals verwendet werden. Die Zeiten für beide Relaxationsmechanismen hängen nicht nur davon ab, in welcher chemischen Umgebung sich die Protonen befinden, sondern auch von dem umgebenden Lösungsmittel und dessen Konzentration. Für die medizinische Bildgebung wird normalerweise das Wasser im menschlichen Körper verwendet. Dieses befindet sich in unterschiedlichen Geweben in unterschiedlichen Konzentrationen sowie einer unterschiedlichen chemischen Umgebung und weist damit auch unterschiedliche Relaxationszeiten auf. Dies kann durch eine geschickte Auswahl der Messparameter zur Unterscheidung von Geweben genutzt werden.^[22–23, 28]

Dies macht man sich bei der Aufnahme T1-gewichteter Bilder zunutze, indem man die Repetitionszeit (TR, Zeit zwischen zwei HF-Pulsen) so wählt, dass der Unterschied der Längsmagnetisierung (M_z) zwischen zwei Geweben mit unterschiedlichen T1-Relaxationszeiten maximal wird. Da nicht vollständig relaxierte Spins zur nächsten Messung nicht beitragen, entsteht somit ein Signalunterschied zwischen verschiedenen Geweben, der sich als Kontrast im MR-Bild darstellt (Abbildung 2.4).^[22, 23]

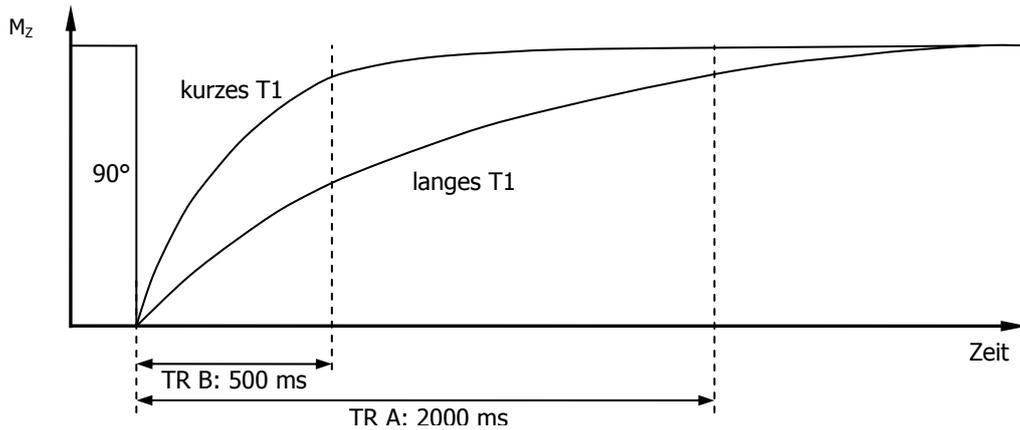


Abbildung 2.4: Abhängigkeit der Längsmagnetisierung (M_z) von der Repetitionszeit (TR): Wird TR lang gewählt (TR A) so sind keine großen Unterschiede in der Längsmagnetisierung (M_z) der Gewebe vorhanden (geringer Kontrast im MR-Bild); wird TR jedoch kurz gewählt (TR B), so ergibt sich ein deutlicher Unterschied in der Längsmagnetisierung von Geweben mit kurzem T1 im Vergleich zu Geweben mit langem T1 (hoher Kontrast im MR-Bild).

Auch die T2- bzw. T2*-Relaxationszeiten kann man sich zunutze machen, um den Kontrast in MRT-Aufnahmen zu erhöhen. Bei T2-gewichteten Aufnahmen wird eine lange Repetitionszeit verwendet, so dass vollständige Relaxation gewährleistet ist. Hier ist der wichtige Parameter TE-Zeit (Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme), die ebenfalls so gewählt wird, dass der Unterschied der Signalstärke zwischen zwei Geweben mit unterschiedlicher T2-Zeit maximal wird (Abbildung 2.5).

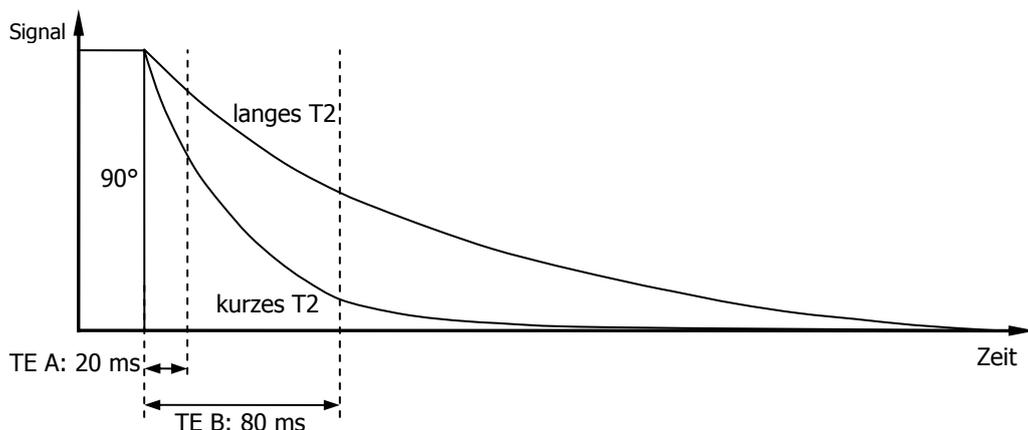


Abbildung 2.5: Abhängigkeit der Signalintensität von der TE-Zeit: Wird TE kurz gewählt (TE A), so sind keine großen Unterschiede in der Signalintensität der Gewebe vorhanden (geringer Kontrast im MR-Bild); wird TE jedoch lang gewählt (TE B), so ergibt sich ein deutlicher Unterschied in der Intensität von Geweben mit kurzem T2 im Vergleich zu Geweben mit langem T2 (hoher Kontrast im MR-Bild).

Möchte man den Kontrast weiter erhöhen, kann man durch den Einsatz von Kontrastmitteln Einfluss auf die Relaxationszeiten nehmen. Für ihren Einsatz in der medizinischen Bildgebung ist eine spezifische *in-vivo*-Verteilung sowie eine geringe Toxizität notwendig, die durch die Stabilität des Kontrastmittels sowie dessen Abbaubarkeit und Ausscheidung aus dem Organismus bestimmt wird.^[28]

Kontrastmittel werden aufgrund ihres Haupteinflusses auf die entsprechenden Relaxationszeiten in T1- und T2-Kontrastmittel unterteilt. Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie paramagnetische Metallionen wie Mn^{2+} , Fe^{3+} oder Gd^{3+} enthalten. Durch den Spin ihrer ungepaarten Elektronen nehmen sie Einfluss auf die umgebenden Protonenspins, indem sie entweder zu einer Verkürzung der T1-Zeit oder der T2- und T2*-Zeiten beitragen. Dadurch wird das Signal der Protonenspins in der Nähe der paramagnetischen Kontrastmittel stark beeinflusst und damit der Kontrast im aufgenommenen Bild erhöht.^[28]

Eisennanopartikel, die zu den T2-Kontrastmitteln gehören, nehmen indirekten Einfluss auf die Spin-Spin-Relaxation, indem sie die Homogenität im Magnetfeld stören, weil sie wie ein winziger „Permanentmagnet“ wirken.^[25]

Im Gegensatz dazu sind Komplexe mit Gadolinium- oder Manganionen T1-Kontrastmittel. Durch ihren Einfluss auf die Spin-Gitter-Relaxation des gebundenen Wassers der ersten Koordinationssphäre (inner-sphere-Relaxation), in geringerem Maße auch der weiteren Koordinationssphären (outer-sphere-Relaxation) verkürzen sie die Relaxationszeiten der umgebenden Wasserprotonenspins signifikant. Sie sollten daher aber auch immer mindestens ein Wassermolekül in der ersten Koordinationssphäre gebunden haben, da ihr Einfluss ansonsten eher gering ist. Weiterhin sollte dieses Wassermolekül sehr schnell ausgetauscht werden, da die Effizienz des Kontrastmittels mit steigender Austauschgeschwindigkeit und damit auch einer steigenden Anzahl an beeinflussten Protonenspins einhergeht.^[28, 40]

Alle Kontrastmittel, die medizinisch eingesetzt werden sollen, müssen über eine geringe Toxizität verfügen. Bei T2-Kontrastmitteln mit einem Eisenkern kann dies zum Beispiel durch eine Umhüllung mit Dextran erfolgen.^[25, 41–42] Die T1-Kontrastmittel mit Gadolinium- oder Mangan-Ionen müssen von Chelatliganden umgeben sein, die eine Freisetzung der Metallionen verhindern, gleichzeitig jedoch mindestens ein Wassermolekül in der inneren Koordinationssphäre binden.^[19]

Da in der folgenden Arbeit nur an der Synthese von T1-Kontrastmitteln gearbeitet wurde, wird auf eine nähere Betrachtung von T2-Kontrastmitteln hier verzichtet.

Vergleicht man Mangan mit Gadolinium, so ist auf Grund des höheren Gesamtspins und der langsameren magnetischen Relaxation Gadolinium als Zentralmetall vorzuziehen. Jedoch ist auch die Erforschung von Mangan-Komplexen von großem Interesse, da Mangan im menschlichen Organismus als Spurenelement vorkommt und somit über eine größere Bioakzeptanz verfügt.^[43–44]

Im Folgenden soll daher ein Überblick über die möglichen Chelatkomplexe von Gadolinium- und Mangan-Komplexen gegeben werden, die zurzeit schon in der medizinischen Bildgebung eingesetzt werden beziehungsweise im Mittelpunkt aktueller Forschung stehen.

2.2 Mangan-Kontrastmittel

Die ersten Versuche überhaupt mit Kontrastmitteln für die Magnetresonanztomographie wurden 1978 von P. C. Lauterbur mit Mangansulfat durchgeführt.^[45] Auch heute noch werden anorganische Manganverbindungen in der Grundlagenforschung eingesetzt.^[19] In diesem als MEMRI (eng.: Manganese Enhanced Magnetic Resonance Imaging) zusammengefassten Teil der Magnetresonanztomographie wird hauptsächlich Manganchlorid für die Hirn- und Herz-Bildgebung an Mäusen verwendet.^[44, 46–47] Dabei wird ausgenutzt, dass sich Mangan-Ionen in vielen biologischen Systemen analog wie Calcium-Ionen verhalten, was die Untersuchung des Calciumflusses innerhalb von Zellen ermöglicht.^[44]

Auch bei der Bildgebung am Menschen wird Manganchlorid, der Hauptinhaltsstoff von Lumenhance[®], zur Darstellung des Gastrointestinaltraktes eingesetzt.^[48] Allerdings ist hier nur die orale Aufnahme des Kontrastmittels möglich, da im Blut die toxischen Eigenschaften von freien Mangan-Ionen schon in deutlich geringerer Dosis auftreten. Diese zeigen sich hauptsächlich in Form Parkinson-ähnlicher Symptome.^[19]

Daher wurde schon in den 1980er Jahren versucht, Mangan-Ionen durch den Einsatz von Chelatliganden zu komplexieren. Der erste dargestellte Mangankomplex für die Magnetresonanztomographie war Mn-EDTA (**I**, EDTA = Ethylendiamintetraacetat) (Abbildung 2.6). Darin ist das Mangan siebenfach koordiniert.^[49] Neben dem hexadentaten Liganden befindet sich noch ein Wassermolekül in der inneren Koordinationssphäre, das für inner-sphere-Relaxation (siehe Kapitel 2.1) und damit verbunden gute Relaxivitäten verantwortlich ist.^[50] Weiterhin wurde auch der Mn-DTPA-Komplex (**II**, DTPA = Diethylentriaminpentaessigsäure) dargestellt (Abbildung 2.6).^[51] Da es sich bei DTPA aber um einen 8-zähligen Liganden handelt, ist bei diesem Komplex kein Wassermolekül in der inneren Koordinationssphäre vorhanden. Dieses Kontrastmittel wirkt deshalb nur durch seine outer-sphere Relaxation (siehe Kapitel 2.1) und besitzt damit deutlich geringere Relaxivität.^[51]

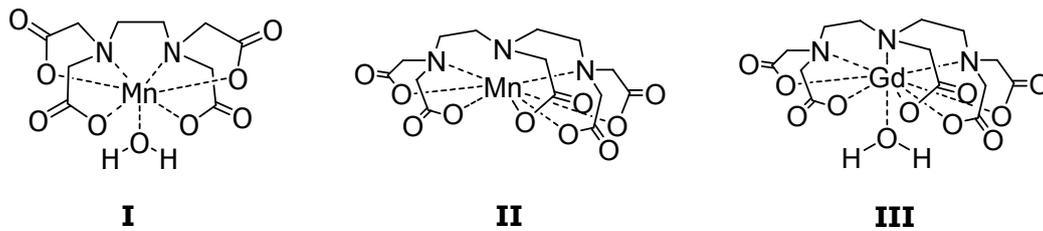


Abbildung 2.6: Mn-EDTA (**I**), Mn-DTPA (**II**) und Gd-DTPA (**III**).

Vergleicht man nun den Gadolinium-DTPA-Komplex (Gd-DTPA, **III**) und Mn-EDTA (**I**), bei denen jeweils ein Wassermolekül in der inneren Koordinationssphäre gebunden ist (Abbildung 2.6), so erreicht der Mangan-Komplex ungefähr 70 % der Relaxationsraten des analogen Gadolinium-Komplexes.^[51] Dies ist auf die nur 5 ungepaarten Elektronen im Mn^{2+} -Ion verglichen mit den 7 ungepaarten Elektronen im Gd^{3+} -Ion zurückzuführen. Weiterhin haben auch die elektronischen Relaxationszeiten der einzelnen Metall-Ionen sowie die gemessenen Wasseraustauschraten Einfluss auf die erreichten Relaxivitätswerte. Diese Austauschraten sind im Mangan-Komplex jedoch um eine 10er-Potenz höher als im analogen Gadolinium-Komplex, was zu einem geringeren Unterschied in den gemessenen Relaxationswerten führt, als es bei gleicher Wasseraustauschrate zu erwarten wäre.^[51]

Bindet man Manganchelate durch nicht kovalente Wechselwirkungen an humanes Serumalbumin, so können die Relaxationsraten bis auf das 15-fache der freien Komplexe gesteigert werden. Dies konnte an den Benzylmethoxy-Derivaten von EDTA Mn-EDTA(BOM)(**IV**, BOM = Benzylloxymethyl) und Mn-EDTA(BOM)₂ (**V**) sowie MnL1 (**VII**), einem EDTA-Derivat, welches über eine Diphenylcyclohexylgruppe verfügt, die über eine Phosphodiestergruppe angebunden ist, gezeigt werden (Abbildung 2.7). Die hierbei beobachtete Steigerung der Relaxationsraten lässt sich auf eine Einschränkung der Rotation der Komplexe zurückführen.^[52–53]

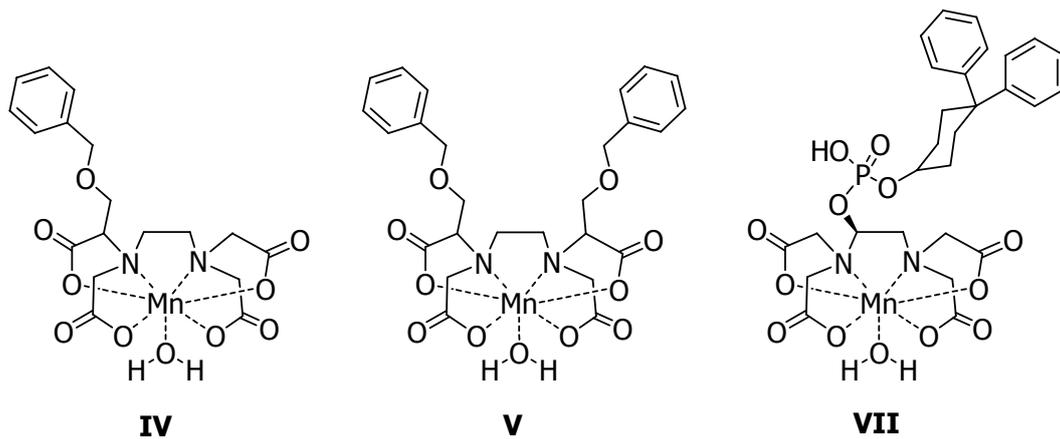


Abbildung 2.7: Mn-EDTA(BOM) (**IV**), Mn-EDTA(BOM)₂ (**V**), und Mn-L1 (**VI**).

Ein außergewöhnlicher Vertreter unter den dargestellten Mangankontrastmitteln ist Mn(TPPS₄) (**VII**, TPPS₄ = Tetraphenylporphyrintetrasulfonat).^[54–57] Hierbei handelt es sich um ein Metalloporphyrin (Abbildung 2.8), in dem das Zentralmetall jedoch in der Oxidationsstufe +III vorliegt. Im Vergleich zum analogen instabilen Gadolinium-Komplex^[56] besitzt er nur leicht erniedrigte Relaxivitäten, die in diesem speziellen Fall auf eine anisotrope Wellenfunktion des Mangan-Komplexes zurückgeführt werden.^[57]

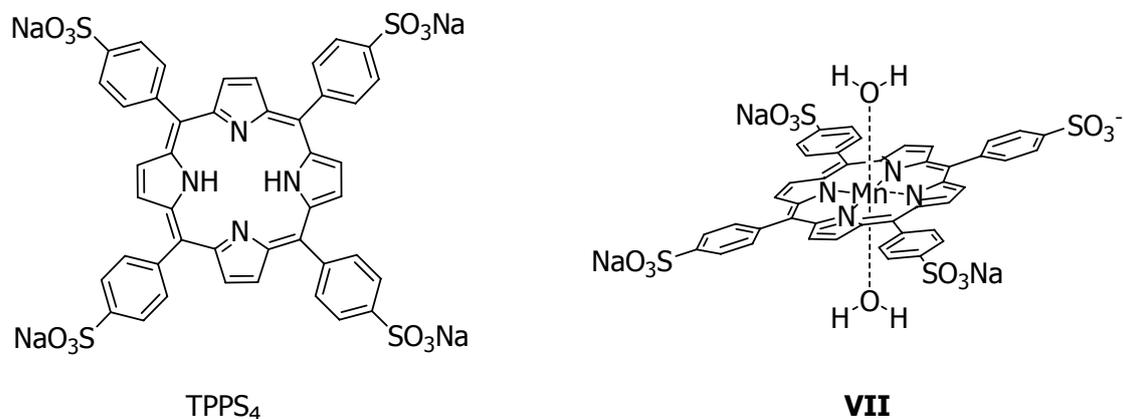


Abbildung 2.8: TPPS₄ und Mn(TPPS₄) (**VII**).

Die meisten Mangan-Komplexe besitzen allerdings für die klinische Anwendung zu geringe Komplexstabilitätskonstanten.^[19] Daher ist bis jetzt auch nur ein Manganchelat für die Diagnostik am Menschen zugelassen worden.^[58] Bei Mn-DPDP (**VIII**, Teslascan[®], DPDP = Dipyridoxaldiphosphat-Derivat von EDTA) wird im Gegensatz zu allen anderen in der MRT gängigen Komplexen die Freisetzung von

Mangan-Ionen aus dem Komplex zur Diagnostik von Tumoren in der Leber ausgenutzt (Abbildung 2.9).^[59–62]

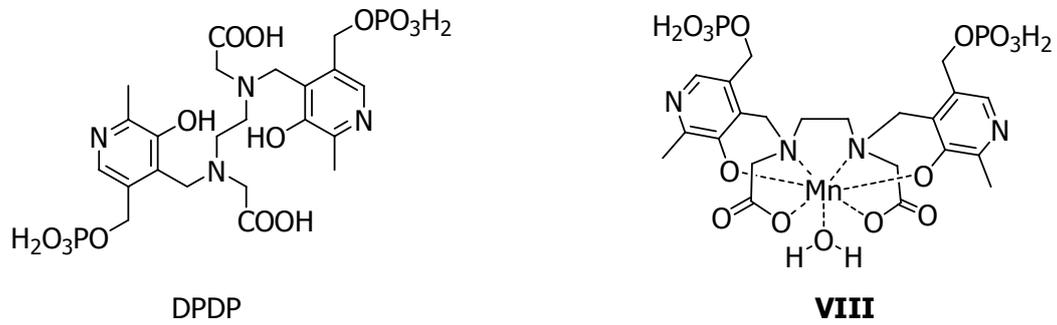


Abbildung 2.9: DPDP und Mn-DPDP (VIII).

2.3 Gadolinium-Kontrastmittel

Die Anzahl der dargestellten Gadolinium-Kontrastmittel ist im Vergleich zu den Mangan-Kontrastmitteln wesentlich höher.^[59, 63] Bis heute sind allein 8 Kontrastmittel auf dem Markt zugelassen.^[19] Der erste Vertreter dieser Art war Gd-DTPA (III), das 1988 unter dem Handelsnamen Magnevist[®] von Schering auf den Markt gebracht wurde. Der octadentate Ligand bildet mit Gadolinium-Ionen einen zweifach negativ geladenen Komplex. Die 9te Koordinationsstelle ist mit einem Wassermolekül besetzt (Abbildung 2.10).^[24, 64]

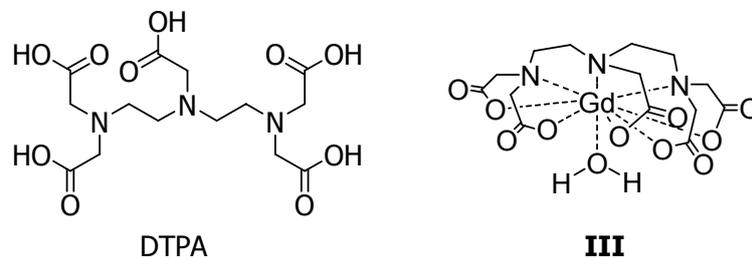


Abbildung 2.10: DTPA und Gd-DTPA (**III**).

Von dieser Grundstruktur leiten sich viele Derivate ab.^[29, 65] Als Beispiele seien hier die zugelassenen Kontrastmittel Gd-DTPA-BMA (**IX**, Omniscan[®], BMA = Bismethylamid), Gd-BOPTA (**X**, MultiHance[®], BOPTA = Benzyloxypropionin-tetraacetat), Gd-DTPA-BMEA (**XI**, Optimark[®], BMEA = Bismethoxyethylamid) und Gd-EOB-DTPA (**XII**, Primovist[®], EOB = Ethoxybenzyl) genannt (Abbildung 2.11).^[19]

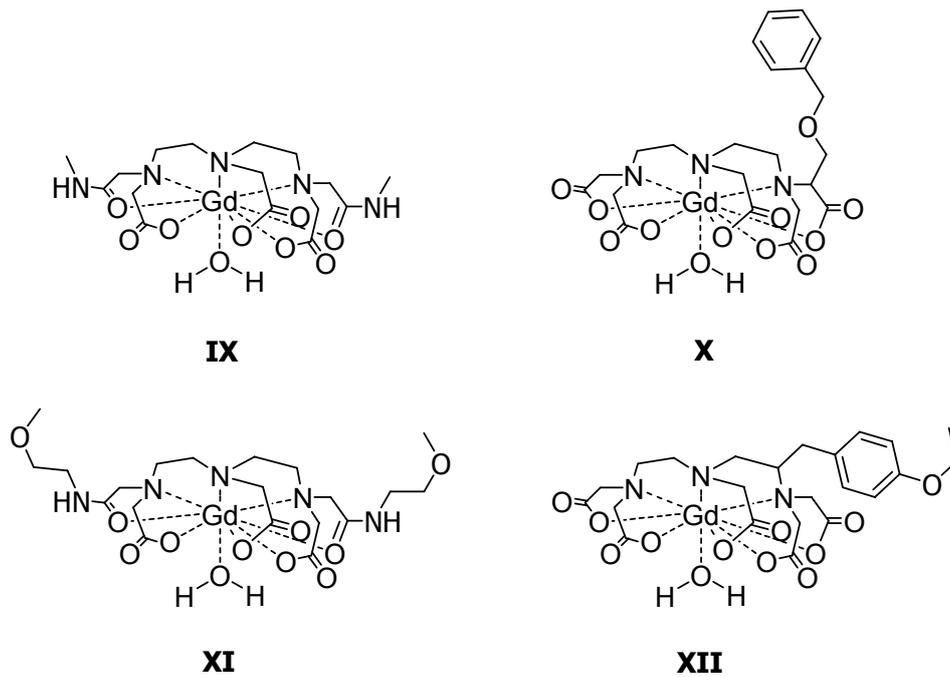


Abbildung 2.11: Gd-DTPA-BMA (**IX**), Gd-BOPTA (**X**), Gd-DTPA-BMEA (**XI**) und Gd-EOB-DTPA (**XII**).

Neben den Liganden, die sich von der offenkettigen Struktur von DTPA ableiten, existieren auch ringförmige Liganden. Als deren Grundstruktur kann DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) angesehen werden. Es bildet mit Gadolinium-Ionen einen einfach negativ geladenen Komplex, der im Handel unter dem Namen Dotarem[®] erhältlich ist (Abbildung 2.12).^[24, 64, 66]

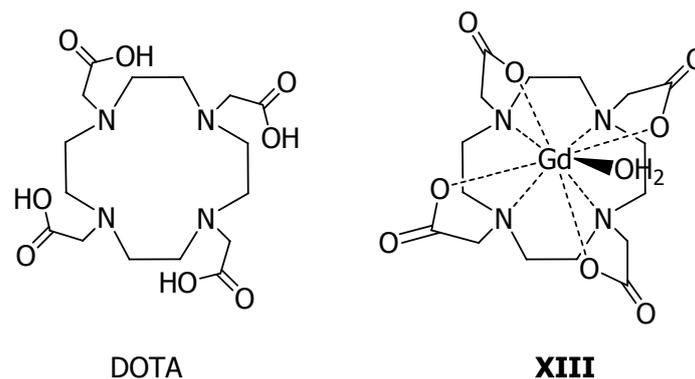


Abbildung 2.12: DOTA und Gd-DOTA (**XIII**).

Viele weitere Derivate wurden ausgehend von dieser Grundstruktur dargestellt.^[29] Als Beispiel sei Gd-DOTP (**XIV**, DOTP = Alkylphosphinsäurederivat von DOTA) angeführt (Abbildung 2.13), das mit Gadolinium-Ionen ebenfalls einen einfach negativ geladenen Komplex bildet.^[24] Auch die Darstellung von Neutralkomplexen wie

Gd-HP-DO3A (**XV**, ProHance[®], HP-DO3A = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-(2-hydroxy-propyl)-4,7,10-triessigsäure) oder Gd-DO3A-butrol (**XVI**, Gadovist[®], 1,4,7,10-Tetra-azacyclododecan-1-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-4,7,10-triessigsäure) möglich (Abbildung 2.13).^[66]

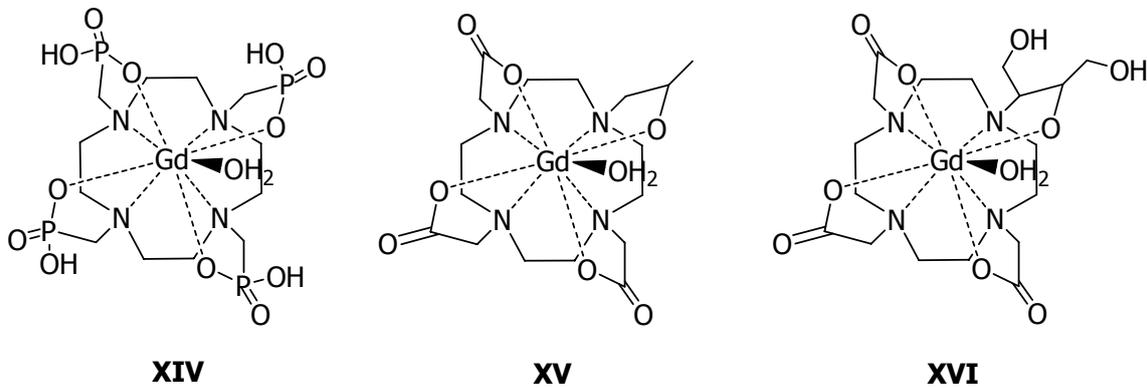


Abbildung 2.13: Gd-DOTP (**XIV**), Gd-HP-DO3A (**XV**) und Gd-DO3A-butrol (**XVI**).

In neuerer Zeit wurden auch auf dem AAZTA-Grundgerüst (AAZTA = 6-Amino-6-methyl-perhydro-1,4-diazepin-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure) aufbauende Liganden dargestellt.^[67–68] Sie zeichnen sich durch zwei in der inneren Koordinationssphäre des Gadoliniums gebundene Wassermoleküle aus, hier am Komplex Gd-AAZTA (**VXII**) gezeigt (Abbildung 2.14), was sich in besseren Relaxationseigenschaften zeigt.^[69–71]

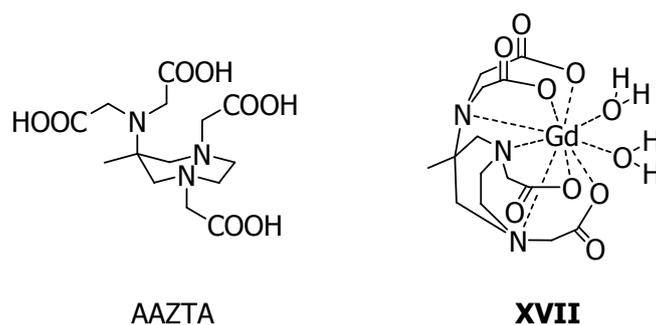


Abbildung 2.14: AAZTA und Gd-AAZTA (**XVII**).

Ebenfalls zwei Wassermoleküle können die auf dem HOPO-Grundgerüst (HOPO = Hydroxypyridinon) aufbauenden hexadentaten Komplexe binden. Als Beispiel sei hier Gd-TREN-1-Me-3,2-HOPO (**XVIII**, TREN = Tris-(2-aminoethyl)amin) genannt. Weiterhin sei hier auf Gd-TACN-3,2-HOPO (**XIX**, TACN = Triazacyclononan)

verwiesen, ein Komplex der sogar drei Wassermoleküle in der inneren Koordinationssphäre bindet (Abbildung 2.15).^[19, 72–74]

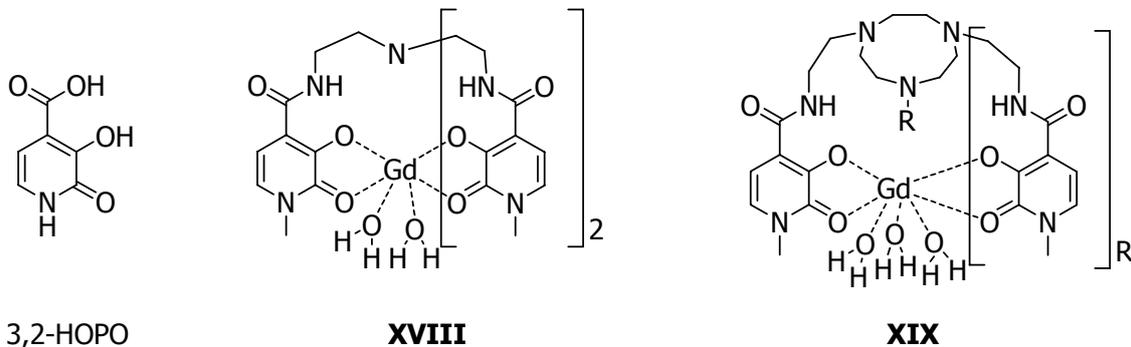


Abbildung 2.15: 3,2-HOPO, Gd-TREN-1-Me-3,2-HOPO (**XVIII**) und Gd-TACN-3,2-HOPO (**XIX**)

Aber auch ausgehend vom DTPA-Grundgerüst wurden heptadentate Liganden synthetisiert, welche die Bindung von zwei Wassermolekülen am Gadolinium-Ion zulassen. Dafür wird normalerweise die am zentralen Stickstoffatom gebundene Essigsäurefunktion durch eine nichtkoordinierende Gruppe ersetzt. Bei den ersten so dargestellten Liganden (Abbildung 2.16), die zur Darstellung von Rhenium-Komplexen genutzt wurden, handelt es sich um 4-Ethyl-DTTA (**XX**, DTTA = Diethylentriamintetraessigsäure) und 4-Butyl-DTTA (**XXI**).^[75]

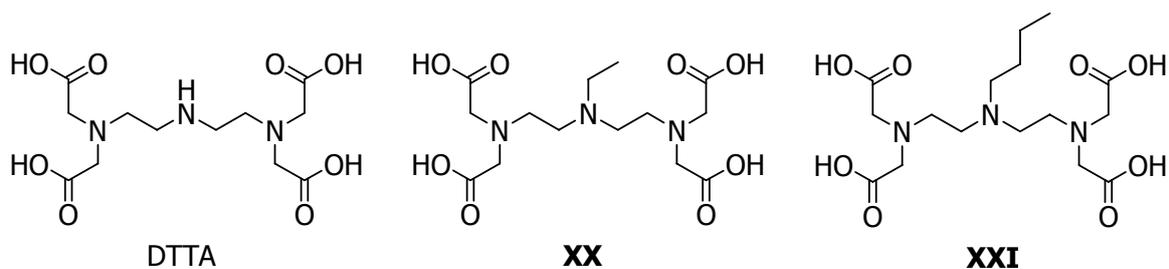


Abbildung 2.16: DTTA, 4-Ethyl-DTTA (**XX**) und 4-Butyl-DTTA (**XXI**).

Auch wurden DTTA-Derivate dargestellt, die am zentralen Stickstoffatom mit einer Benzylgruppe funktionalisiert wurden (Abbildung 2.17). Der einfachste Vertreter ist BEBTA (**XXII**, BEBTA = (Benzylimino)bis(ethylenitrilo)tetraessigsäure, von dem neben dem Gadoliniumkomplex auch die Komplexe einiger anderer Lanthanide dargestellt wurden.^[76–77] Weiterhin sind auch die in *para*-Position substituierten Benzyl-DTTA-Derivate (**XXIII-XXV**), sowie deren Europium- und Terbiumkomplexe literaturbekannt.^[78–84]

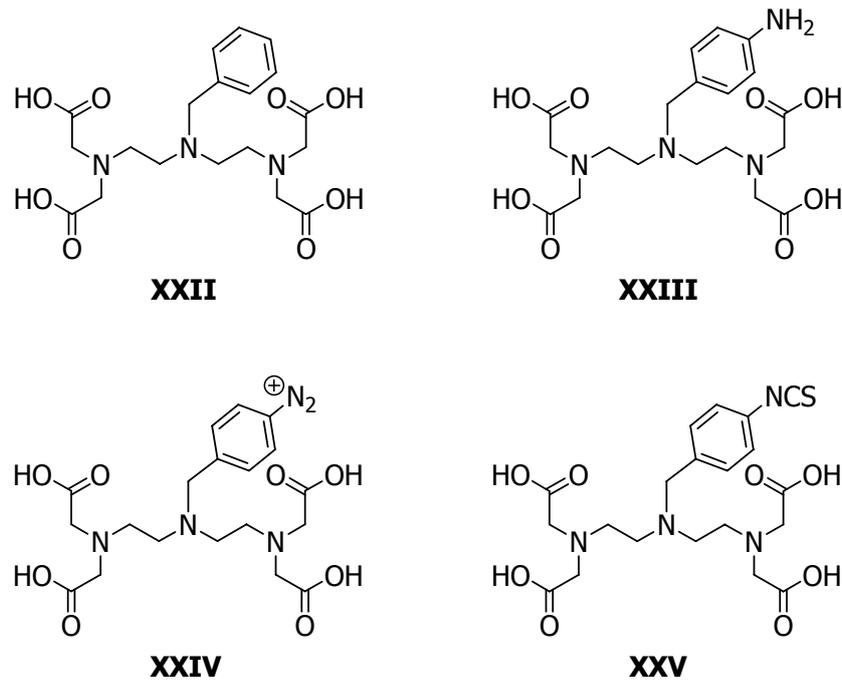


Abbildung 2.17: BEPTA (**XXII**) sowie die Derivate **XXIII-XXV**.

Um die Relaxivitäten weiter zu verbessern und damit den Kontrast im MRT-Bild weiter zu erhöhen, können mehrere Gadoliniumkomplexe an ein zentrales Molekül gebunden werden.^[85–87] Als Beispiel sei hier der dreikernige DTTA-Komplex (**XXVI**) gezeigt (Abbildung 2.18).^[88]

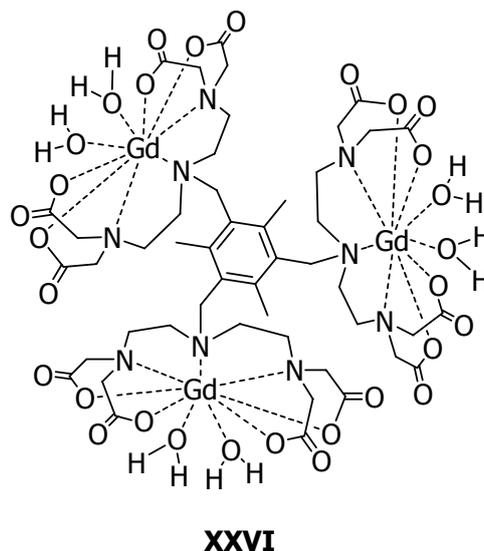


Abbildung 2.18: 3-kerniger Gadolinium-Komplex (**XXVI**).

Er zeigt verglichen mit Gd-DTPA eine doppelt so hohe Wasseraustauschrate sowie eine etwa 4-fach höhere Relaxivität. Neben den zwei gebundenen Wassermolekülen

ist dies wahrscheinlich auch auf eine geringere Rotation des Gesamtmoleküls zurückzuführen, die die Relaxivität ebenfalls positiv beeinflusst.^[19]

Um noch deutlich mehr Komplexe an ein Molekül anbinden zu können, wurde auch die Anbindung an Makromoleküle durchgeführt.^[19, 89–90] Ein Beispiel hierfür ist die Funktionalisierung von Polylysin mit DTPA. Auf Grund der sehr flexiblen Struktur wird allerdings keine der Anzahl an Gadolinium-Ionen entsprechende Kontrasterhöhung gefunden.^[30, 91] Um diese zu verbessern, können die Polylysin-Einheiten zusätzlich noch an einen Methoxy-polyethylenglykol-Makromolekül gebunden werden.^[92] Auch ist die Anbindung der Polylysin-Einheiten an Antikörper möglich, um somit eine gewebespezifische Anreicherung zu erreichen.^[35] Die Anbindung von vielen Gadolinium-Komplexen an Antikörper kann allerdings auch über ein makromolekulares System aus Avidin und Biotin erfolgen.^[93–97] Auch über die Anbindung von DTPA-Liganden an makromolekulare Biomoleküle wie Dextran,^[31, 98–100] Fibrin^[101] oder Serumalbumin^[102–103] wird in der Literatur berichtet. Weiterhin wurden lipidbasierte Nanopartikel entwickelt, die Gadolinium-Chelate innerhalb oder an der Oberfläche von Micellen, Liposomen oder Mikroemulsionen tragen.^[33, 104]

Aber auch die Verwendung von starren Nanomaterialen als Träger von T1-Kontrastmitteln ist möglich. Als exemplarische Vertreter seien hier Gd-DTPA-funktionalisierte Goldnanopartikel angeführt.^[105]

Auf Grund ihrer guten Biokompatibilität finden Silica-basierte Nanomaterialien immer größeres Interesse. Sie zeichnen sich durch einen starren Kern aus, der in seiner Dichte variiert werden kann, und bieten die Möglichkeit, Gastmoleküle in ihrem Inneren einzulagern. Über eine Oberflächenfunktionalisierung mit organischen Molekülen ist weiterhin die Anbindung von Antikörpern, DNA-Templaten oder Fluoreszenzmolekülen möglich. Hier bietet sich auch die Möglichkeit zur Anbindung von Komplexen, die zur MRT-Bildgebung verwendet werden können.^[33, 106] Gerade die Kombination der verschiedenen Methoden (z. B. Fluoreszenz mit MRT-aktiven Chelaten) wird in der Zukunft einen entscheidenden Anteil der Forschung auf diesem Gebiet ausmachen. Diese Kombinationsmöglichkeiten können aber auch durch den Einsatz von Dendrimeren als Trägermaterial für Kontrastmittel realisiert werden.

2.4 PAMAM-Dendrimere

Dendrimere im Allgemeinen sind synthetische Makromoleküle, die erstmals 1978 von F. Vögtle beschrieben wurden.^[107] Ihr Name leitet sich von den griechischen Wörtern für Baum (*dendron*) und Teil (*meros*) ab und beschreibt damit ein sich regelmäßig verzweigendes „baumartiges“ Makromolekül.^[108] Sie sind auch unter den Bezeichnungen Kaskadenmoleküle und Arborole bekannt. Von den Polymeren unterscheiden sie sich durch eine definierte dreidimensionale Struktur mit einer großen Anzahl an reaktiven Endgruppen. Durch ihren systematischen Aufbau besitzen sie spezielle chemische und physikalische Eigenschaften, die durch andere Makromoleküle nicht erreicht werden können.^[109–110]

Dendrimere bestehen aus drei Zonen, die in der zweidimensionalen Darstellung in Abbildung 2.19 gut ersichtlich sind.

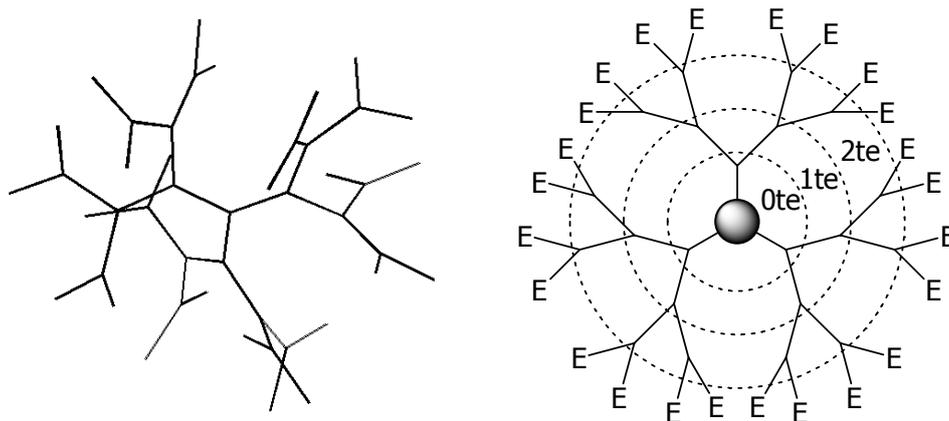


Abbildung 2.19: Dreidimensionale Struktur eines Dendrimeres (links) und zweidimensionale Struktur eines Dendrimeres (rechts): ● = Initiator-Kern, E = Endgruppen.

In der Mitte befindet sich der Initiator-Kern, welcher chemisch zu den anderen Dendrimerkomponenten passen kann (homogene Dendrimere) oder sich zum Beispiel im Fall eines Metallatoms von den anderen Bestandteilen unterscheidet (heterogene Dendrimere). An den Kern sind kaskadenartige Schichten von Verzweigungszellen, die sogenannten Dendren gebunden. Die Zahl dieser Schichten entspricht dabei der jeweiligen Generation des Dendrimers. Der äußerste Bereich eines Dendrimers besteht aus den peripheren Endgruppen, die zur letzten Generation gehören. Ihre Anzahl (z) ergibt sich aus der Multiplizität des verwendeten Initiator-Kerns (N_c), der

Multiplizität der verwendeten Verzweigungseinheiten (N_b) und der Generationszahl (G).^[109]

$$z = N_c * N_b^G$$

Durch Derivatisierung der peripheren Endgruppen kann so ein breites Spektrum an neuen Dendrimeren erhalten werden. Weiterhin ist auch der Einbau von Heteroatomen oder anderen Funktionalitäten im Inneren eines Dendrimers über die Repetiereinheiten möglich.^[111]

Als typische Beispiele für die diversen Arten von Dendrimeren seien hier die von E. W. Meijer dargestellten Polypropylenimin-Dendrimere (PPI) (**XXVII**),^[112–113] die auch kommerziell erwerbbar sind, die Polyester-Dendrimere von P. C. Taylor (**XXVIII**),^[114] die Alkan-Dendrimere von G. R. Newkome (**XXIX**),^[115–116] die heterogenen Polyether-Dendrimere von H. R. Allcock (**XXX**)^[117] und die Aryl-Ether-Dendrimere von L. Chen (**XXXI**)^[111] herausgegriffen (Abbildung 2.20).

Eine weitere sehr wichtige Gruppe bilden, auf Grund ihrer guten Biokompatibilität,^[118] die Polyamidoamid-Dendrimere (PAMAM), die 1985 von D. A. Tomalia erstmals synthetisiert wurden.^[119] Sie gehören heute zu den bekanntesten Dendrimer-Strukturen und sind zum Teil kommerziell erhältlich.

PAMAM-Dendrimere werden meist durch eine divergente Synthesestrategie dargestellt. Dabei wird von einem multifunktionalen Kernmolekül ausgegangen, an das durch kovalente Bindung die entsprechende Anzahl an Verzweigungseinheiten (A) gebunden wird. Nach anschließender Aufarbeitung, z. B. durch weitere Umsetzung, werden wieder die Endgruppen (E) erhalten, die in einer iterativen Synthesesequenz wieder mit den entsprechenden Verzweigungseinheiten (A) umgesetzt werden. Dabei entsteht das Makromolekül Schicht für Schicht von innen nach außen, bis die gewünschte Generation des Dendrimers erreicht wird (Abbildung 2.21).

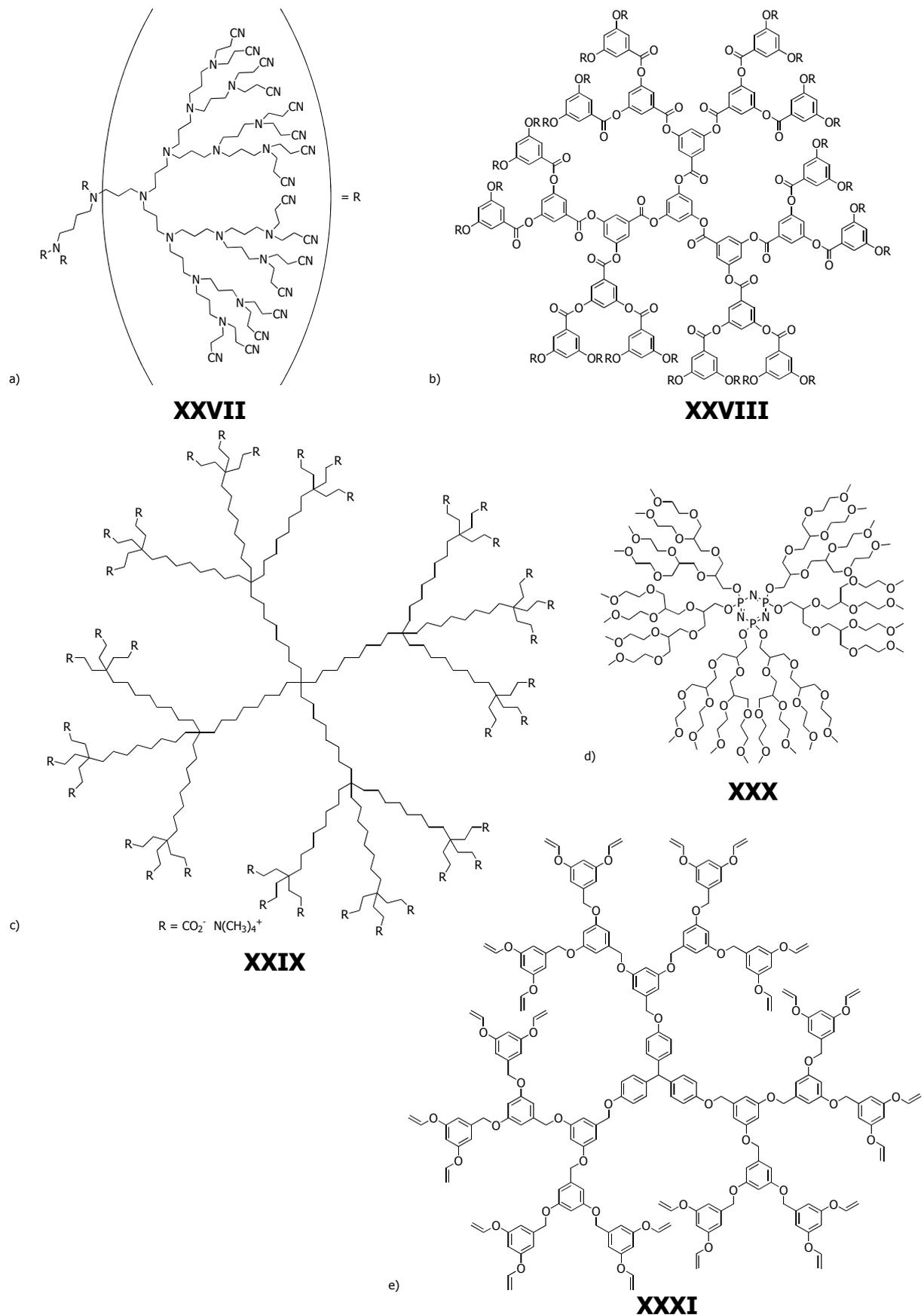


Abbildung 2.20: Exemplarische Vertreter von Dendrimern: Polypropylenimin-Dendrimere (PPI)(**XXVII**), Polyester-Dendrimere (**XXVIII**), Alkan-Dendrimere (**XXIX**), heterogene Polyether-Dendrimere (**XXX**) und Aryl-Ether-Dendrimere (**XXXI**).

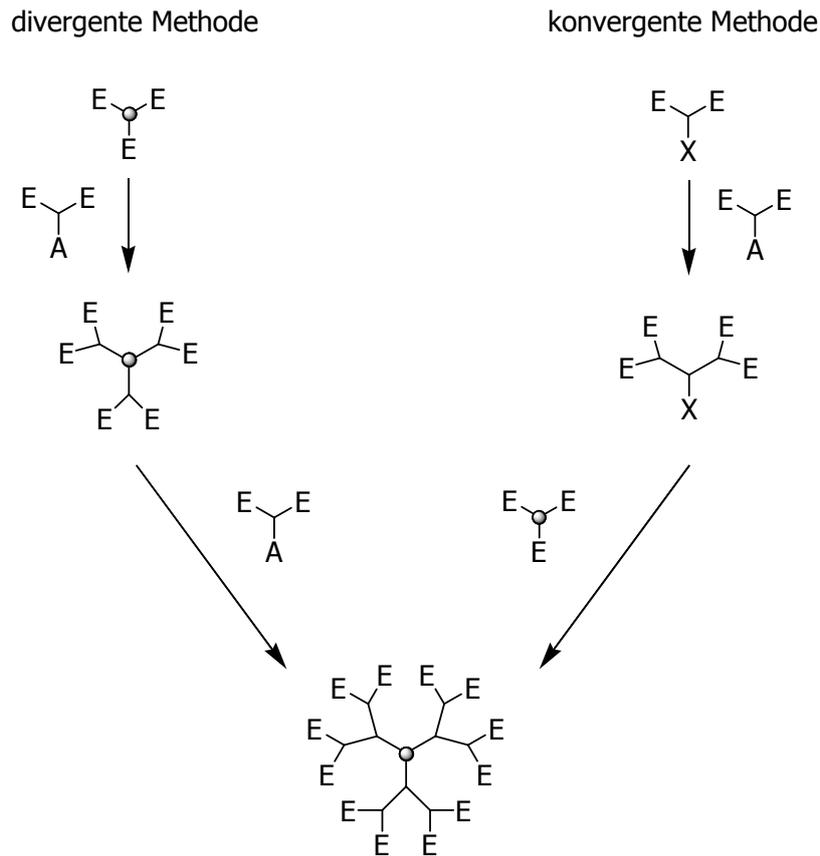


Abbildung 2.21: Synthestrategien für Dendrimere: ● = Initiator kern, E = Endgruppen, A = Verzweigungseinheiten.

Als Initiator kern dienen im Fall von PAMAM-Dendrimeren Amine, im einfachsten Fall Ammoniak. Durch erschöpfende Michael-Addition an Methylacrylat entsteht der Triester, der anschließend mit Ethylendiamin vollständig zum Triamin der 0.0-ten Dendrimer-Generation umgesetzt wird, die anschließende iterative Wiederholung dieser beiden Schritte liefert Dendrimere der höheren Generationen. Als Beispiele seien hier ein PAMAM-Dendrimer der 1.0-ten Generation mit Ammoniak-Kern (**XXXII**) sowie ein Dendrimer der 0.5-ten Generation mit Ethylendiamin-Kern (**XXXIII**) angeführt (Abbildung 2.22).

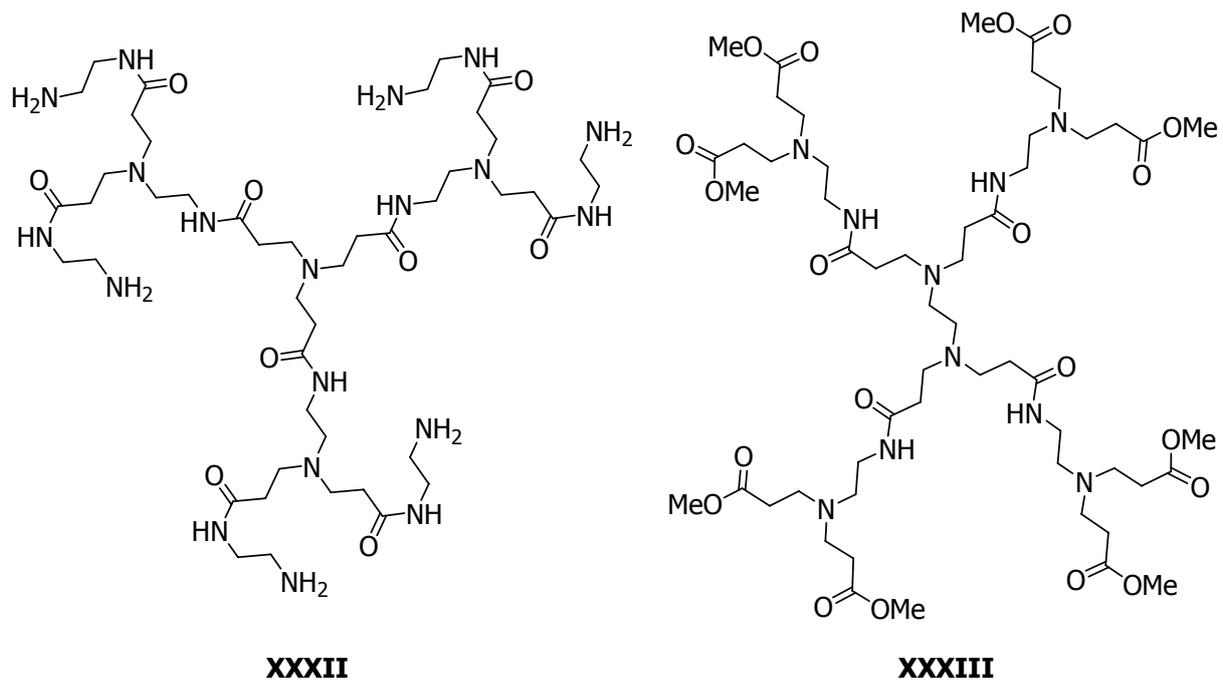


Abbildung 2.22: Beispiele für PAMAM-Dendrimere: Dendrimer der 1.0-ten Generation mit Ammoniak-Kern (**XXXII**) sowie Dendrimer der 0.5-ten Generation mit Ethylendiamin-Kern (**XXXIII**).

Diese Art Aufbau ist jedoch nur bis zu einer Grenzgeneration (*self limiting generation*) möglich, da wachsende sterische Hinderung benachbarter Gruppen die Umsetzung sämtlicher Endfunktionalitäten verhindert. Diese selbstbegrenzende Größe wird sowohl durch den verwendeten Initiator-Kern und die Anzahl der verwendeten Verzweigungseinheiten als auch durch deren Molekülgröße festgelegt. Die Grenzgröße kann experimentell bestimmt oder mit geeigneten Programmen berechnet werden.^[109, 111]

Das größte Problem der divergenten Synthese besteht in der nicht vollständigen Umsetzung aller Endgruppen (E) mit neuen Verzweigungseinheiten (A). Dadurch entstehen nicht ideale Dendrimere, die sich von den strukturperfekten Dendrimern auf Grund der relativ ähnlichen Molmassen und den sehr ähnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften nur sehr schwer bis gar nicht abtrennen lassen. Aus diesem Grund besitzen Dendrimere in hohen Generationen meist eine Molmassenverteilung.^[109]

Einzelne PAMAM-Dendren sind auch unter Verwendung der Schutzgruppentechnik^[120] oder durch eine Festphasensynthese^[121] nach der konvergenten Methode erhältlich. Im Gegensatz zur divergenten Synthese beginnt die konvergente Synthese mit dem Aufbau der einzelnen Dendren, die im letzten Schritt an einen inneren Kern

gebunden werden (Abbildung 2.21). Der Vorteil dieser Synthesemethode ist die leichtere Aufreinigung der Dendrimere von defekten Strukturen, da sich diese in den Molmassen sowie ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften stärker unterscheiden. Die Dendren können an einer festen Phase ähnlich der Merrifield-Peptidsynthese^[122–123] dargestellt werden, was auch die Abtrennung der im Überschuss eingesetzten Edukte erleichtert. Die Abspaltung der Dendren von der festen Phase ist jedoch nicht immer möglich. Ein anderer Nachteil dieser Synthesemethode zeigt sich bei Verwendung zu großer Dendren, denn hier erfolgt die Anbindung an das multifunktionale Kernmolekül zum Teil nicht vollständig beziehungsweise überhaupt nicht. Daher sind mit dieser Methode meist nur niedrigere Generationen zu erreichen als durch das divergente Verfahren.^[109]

Auf Grund ihrer Bekanntheit sind Polyamidoamid-Dendrimere gut untersucht. So wurden unter anderem Studien zum Einfluss von Lösungsmitteln und pH-Wert auf die Struktur von PAMAM-Dendrimern durchgeführt^[124] oder theoretische Betrachtungen zur Berechnung der Struktur von PAMAM-Dendrimern angestellt.^[125, 126] Zur Charakterisierung der verschiedenen Dendrimer-Generationen wurden neben vielen anderen Methoden Tandem-Massen-Spektrometrie,^[127] Gel-Elektrophorese^[128] oder Kleinwinkel-Neutronenbeugung^[129] verwendet. Die Trennung verschiedener Dendrimergenerationen kann durch HPLC-analytische Aufreinigung erreicht werden.^[130] Aber auch Studien zu auftretenden Defektstrukturen, z. B. in der 1.0-ten Generation, wurden durchgeführt.^[131]

Die potentiellen Verwendungsmöglichkeiten für PAMAM-Dendrimere sind weit gefächert.^[132] Neben potentiellen Einsatzmöglichkeiten von oberflächenfunktionalisierten PAMAM-Dendrimern in der Textilindustrie als antibakterielle Beschichtung^[133–134] oder in der Wasserwirtschaft als Reosmose-Membranen zur Wasseraufbereitung^[135–136] wird auch an der Verwendung als Kreuzkupplungs-^[137] oder Polymerisations-Katalysatoren^[138] gearbeitet. Auch im Bereich der Grundlagenforschung zu Fluoreszenz-,^[139–140] elektrochemischen^[141] oder Biosensoren^[142–144] sowie der Entwicklung von Bionanomotoren^[145] wird an oberflächenfunktionalisierten PAMAM-Dendrimern geforscht. Ebenfalls steht die Einlagerung von Molekülen wie Indikatoren^[146] oder Komplexen^[147] innerhalb von PAMAM-Dendrimern im Mittelpunkt der aktuellen Forschung. Weiterhin wird die Aggregation von PAMAM-Dendrimern zu Micellen und Doppelmembranen in

Anwesenheit oberflächenbildender Substanzen^[148] sowie den sich daraus neu ergebenden physikalischen^[149] und chemischen Eigenschaften^[150] funktionalisierter oder untereinander verknüpfter Dendrimere untersucht.^[151]

Besondere Verwendung finden sie jedoch auf Grund ihrer guten Biokompatibilität^[152–153] im medizinischen Bereich.^[152, 154] Dort werden sie unter anderem als potentielle Träger von Cytostatika erprobt,^[155] auf Grund stark antiviraler Aktivität von oberflächenfunktionalisierten PAMAM-Dendrimern gegenüber dem HIV-Virus in *in-vitro*-Experimenten^[156–157] getestet oder als Carrier für die Gentherapie erforscht.^[158–160] Weiterhin werden sie an Biomakromoleküle^[161] oder Agonisten^[36] gebunden, um sich daraus ergebende funktionelle Unterschiede zu untersuchen. Besondere Anwendung haben sie als Trägermoleküle von Kontrastmitteln in SPECT-^[162] und MRT-Bildgebungsverfahren^[163–165] gefunden. Dort werden wie in den Arbeiten von A. Tsourkas^[37, 166] teilweise sogar mehrere PAMAM-Dendrimere über Polyethylenglycol-Ketten verknüpft, um die Anzahl der Gd-Komplexe je Makromoleküleinheit weiter erhöhen zu können.

3. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese neuer heptadentater Liganden, die an PAMAM-Dendrimere gebunden und mit Gadolinium-Ionen komplexiert im MRT-Verfahren eingesetzt werden können. Dafür sollten PAMAM-Dendrimere bis zur 3.0-ten Generation in Anlehnung an die von D. A. Tomalia et al.^[167] etablierten Methoden dargestellt und deren Synthese optimiert werden.

Die zu synthetisierenden heptadentaten Polyaminopolycarboxyl-Liganden sollten sich von der Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) ableiten, dem ersten octadentaten Liganden für Gadolinium-Ionen. Um daraus einen heptadentaten Liganden zu erhalten, wird auf die Einführung der zentralen Acetat-Gruppe verzichtet, und man erhält das Grundgerüst für die darzustellenden Liganden, die Diethylentriamintetraessigsäure (DTTA).

Die damit erhaltene zentrale Aminfunktion soll im Folgenden zur Anbindung an Dendrimere genutzt werden. Dafür bietet sich der Aufbau des heptadentaten Liganden direkt an den Amin-Endgruppen des PAMAM-Dendrimers an. Eine weitere Möglichkeit stellt die Anbindung des DTTA-Derivates über eine am zentralen Stickstoff eingeführte nicht koordinierende Gruppe dar, die nach der Synthese des fertigen Liganden an PAMAM-Dendrimere angebunden werden kann.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese heptadentater Liganden, die am zentralen Stickstoffatom benzylsubstituiert sind. Neben Liganden mit nicht-koordinierenden Benzylsubstituenten sollten auch Benzylderivate mit leicht koordinierenden Resten dargestellt werden, welche die Stabilität der so dargestellten Komplexe positiv beeinflussen könnten.

Da sich die paramagnetischen Gadoliniumkomplexe nicht für eine Charakterisierung mittels NMR-Spektroskopie eignen, sollten auch die entsprechenden Yttriumkomplexe dargestellt werden. Diese zeigen im Allgemeinen nahezu identische Koordinationseigenschaften wie vergleichbare Gadoliniumkomplexe,^[24] können aber NMR-spektroskopisch untersucht werden und ermöglichen somit eine Charakterisierung derartiger Komplexe.

Weiterhin war auch die Synthese der analogen Mangan-Komplexe Ziel dieser Arbeit, da diese ebenfalls im MRT-Verfahren eingesetzt werden können und Mangan-Ionen

aufgrund ihres Vorkommens als Spurenelement im menschlichen Organismus über eine höhere Bioakzeptanz verfügen.

Die so dargestellten MRT-aktiven Komplexe sollten dann in Zusammenarbeit mit dem SFB 688 und dem Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 auf ihre Eignung im MRT-Verfahren geprüft werden.

4. Diskussion der Ergebnisse

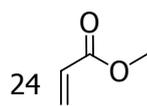
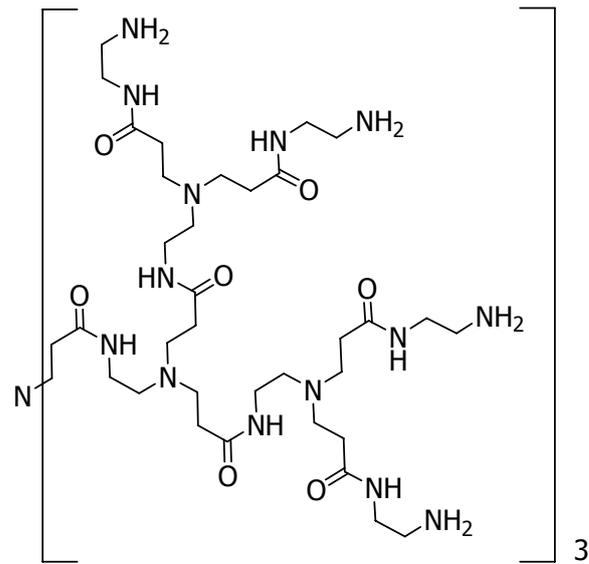
4.1 Optimierung der Synthese von PAMAM-Dendrimern bis zur 3.0-ten Generation

Aufbauend auf früheren Arbeiten sollten PAMAM-Dendrimere dargestellt werden, die anschließend als Träger von Kontrastmitteln für die Magnetresonanztomographie dienen sollten. Diese wurden analog den Synthesen, die von D. A. Tomalia et al. veröffentlicht wurden, synthetisiert.^[167]

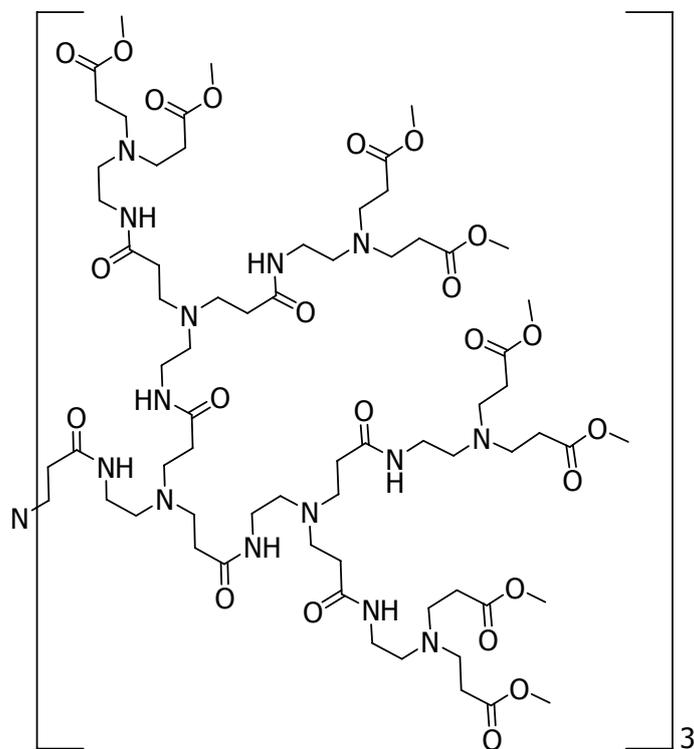
In Fortsetzung der Diplomarbeit^[168], in der PAMAM-Dendrimere mit Ammoniak-Kern bis zur 2.0-ten Generation (Tris-[2-(2-{bis-[2-(2-{bis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin, **1**) (Gleichung 4.1) nach der divergenten Synthesestrategie (siehe Kapitel 2.4) synthetisiert wurden, sollten nun auch die Generationen 2.5 und 3.0 aufgebaut werden. Damit sollte eine maximale Endgruppendichte von 24 Aminfunktionen an der Oberfläche erreicht werden.

Dazu wurde analog der Literatur^[167] das PAMAM-Dendrimer der 2.0-ten Generation (**1**) mit einem 2.2-fachen Überschuß an Methylacrylat (bezogen auf eine zweifache Michael-Addition an den Aminfunktionen) umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 30 d kann das PAMAM-Dendrimer der 2.5-ten Generation (Tris-(2-{2-[Bis-(2-{2-[Bis-(2-{2-[bis-(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin, **2**) als braunes Öl nahezu quantitativ erhalten werden (Gleichung 4.1).

Dessen NMR-spektroskopische Untersuchung lässt neben der Bildung von **2** auch die Bildung von Defektstrukturen erkennen, wie dies für Dendrimere höherer Generationen nahezu unvermeidlich ist.^[109] Eine Aufreinigung sowohl mittels Dialyse als auch über Chromatographie an Sephadexgel LH20 zeigte keine Verbesserung der NMR-Spektren, jedoch wurden die Signale der gebildeten Produkte in den erwarteten Bereichen beobachtet.



MeOH
20 °C

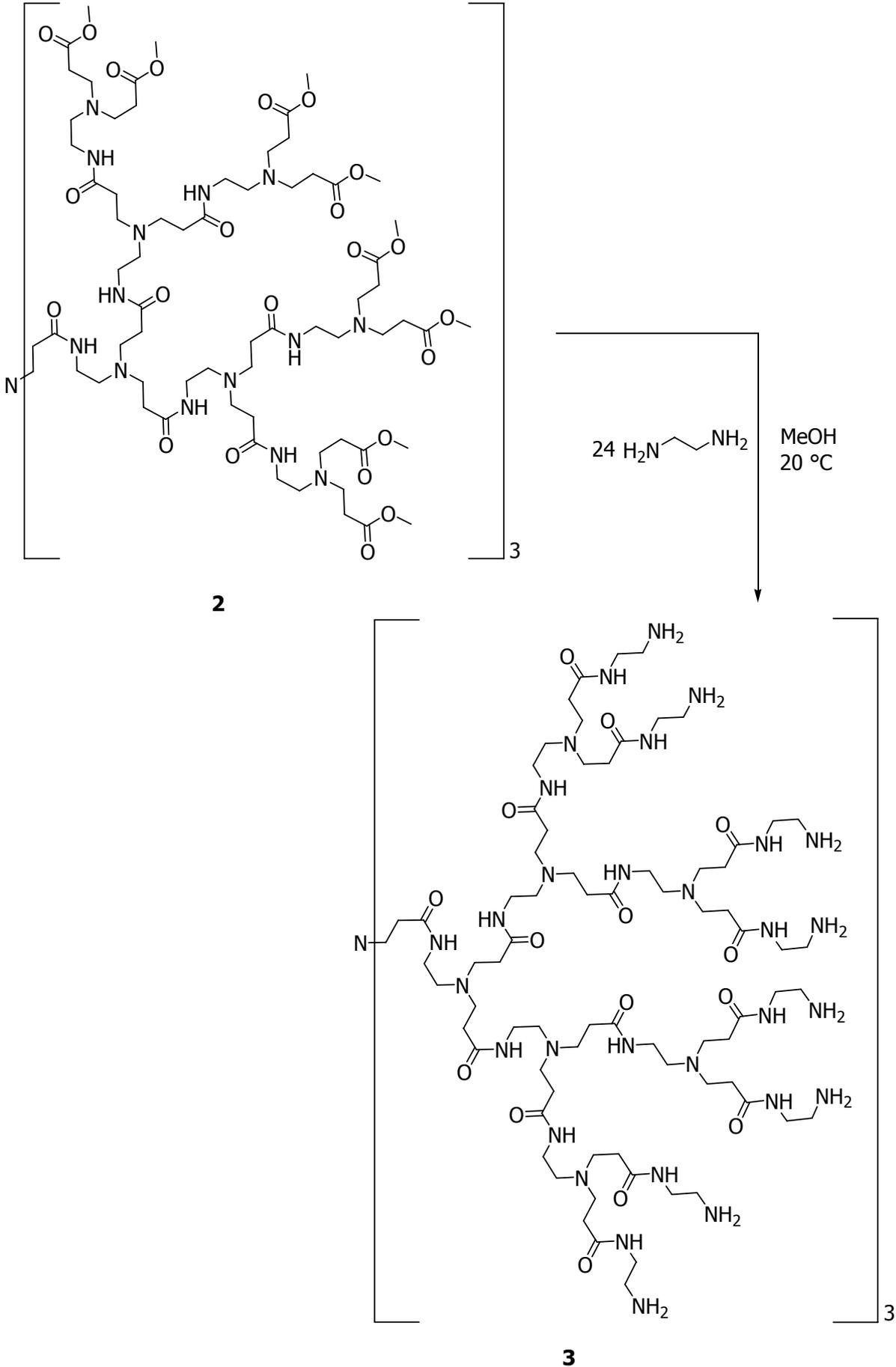


Gleichung 4.1: Synthese von 2.

So erscheinen im ^1H -NMR-Spektrum die Protonen der Ethylenbrücken zwischen den Stickstoffatomen bei 2.46–2.57 sowie bei 3.14–3.24 ppm, wie dies auch bei den kleineren halbzahligen Dendrimergenerationen beobachtet wird.^[168] Gleiches trifft auf die Ethylenbrücken zwischen den tertiären Aminen und den Carbonylgruppen der Amidfunktionen zu (2.27–2.42 und 2.64–2.80 ppm). Die Methylgruppen der endständigen Esterfunktionen erscheinen bei 3.59 ppm. Auch die ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit den Erwartungen überein.

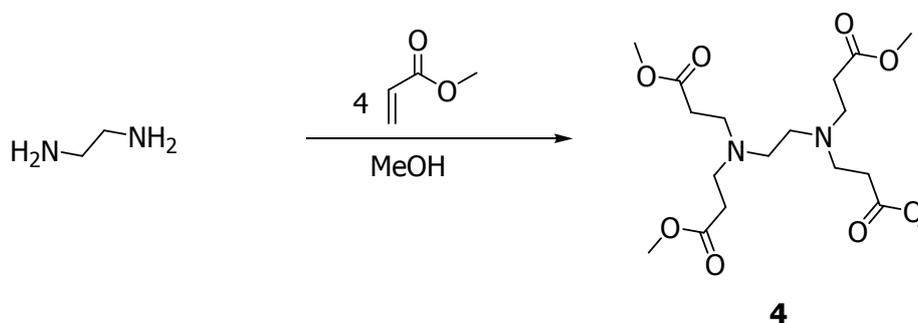
Die Synthese des PAMAM-Dendrimers der 3.0-ten Generation (Tris-[2-(2-{bis-[2-(2-{bis-[2-(2-{bis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]-amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin, **3**) kann durch die Umsetzung von **2** mit einem 4-fachen Überschuss an Ethylendiamin, bezogen auf die einzelnen Esterfunktionen des Dendrimers, in Methanol dargestellt werden (Gleichung 4.2). Nach einer Reaktionszeit von 25 d wird **3** als braunes Öl nahezu quantitativ erhalten.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung von **3** lässt neben der Bildung des Hauptproduktes auch Defektstrukturen erkennen, wie dies für Dendrimere höherer Generationen zu erwarten ist und sich auch aus dem eingesetzten Edukt **2** ergibt.^[109] Auch hier konnte keine Aufreinigung mittels Dialyse oder Chromatographie an Sephadexgel LH20 erreicht werden. In den NMR-Spektren werden die Signale der gebildeten Produkte in den erwarteten Bereichen beobachtet. So erscheinen im ^1H -NMR-Spektrum die Protonen der Ethylenbrücken zwischen den Stickstoffatomen bei 2.48–2.57 sowie bei 3.16–3.25 ppm, wie dies auch im Vergleich mit den kleineren ganzzahligen Dendrimergenerationen^[168] sowie der Vorstufe **2** beobachtet wird. Eine Ausnahme davon bilden die CH_2 -Gruppen vor den primären Aminfunktionen, die bei 2.65–2.70 ppm beobachtet werden, aber auch dies entspricht den Erwartungen im Vergleich zu den ganzzahligen Dendrimern kleinerer Generationen.^[168] Die Ethylenbrücken zwischen den tertiären Aminen und den Carbonylgruppen der Amidfunktionen erscheinen im Spektrum in den Bereichen von 2.27–2.37 und 2.70–2.80 ppm und liegen damit im gleichen Bereich wie bei der Vorstufe **2** sowie den früher beobachteten NMR-Spektren der ganzzahligen kleineren Dendrimergenerationen.^[168] Auch die ^{13}C -NMR-Spektren stimmen mit den Erwartungen überein.



Gleichung 4.2: Synthese von **3**.

Für die Reaktionen nach Gleichung 4.1 und 4.2 waren wesentlich längere Zeiten nötig als in der Literatur angegeben. Daher wurden Versuche unternommen diese zu verkürzen. In Anlehnung an eine Veröffentlichung von B. Das^[169], in der Amberlyst 15 erfolgreich bei Michael-Additionen als Katalysator eingesetzt wird, sollten auch bei den Synthesen der Dendrimere Ionentauscher als Katalysatoren untersucht werden. Da gleichzeitig auch Derivate von PAMAM-Dendrimeren mit einem Ethylendiamin-Kern dargestellt werden sollten, wurden die Testreaktionen mit Ethylendiamin als Initiator-Kern durchgeführt. Dieses wurde sowohl mit als auch ohne Ionentauscher mit Methylacrylat in Methanol zu dem PAMAM-Dendrimer der –0.5-ten Generation (*N,N,N',N'*-Tetrakis-(2-methoxycarbonyl)ethyl)ethylendiamin, **4** umgesetzt (Gleichung 4.3, Tabelle 4.1).



Gleichung 4.3: Synthese von **4**.

Methylacrylat	Ionentauscher (Gew.-% Ethylendiamin)	Bedingungen
7.11 Äq.	-	7 d, 20 °C
4.00 Äq.	Amberlyst (5)	4 d, 20 °C, Abbruch
4.00 Äq.	Dowex (5)	4 d, 20 °C
10.0 Äq.	Dowex (10)	2 d, 37 °C
5.00 Äq.	Dowex (7.5)	2 d, 37 °C
5.00 Äq.	Dowex (2.5)	3 d, 37 °C

Tabelle 4.1: Reaktionsbedingungen zu der Synthese von **4**.

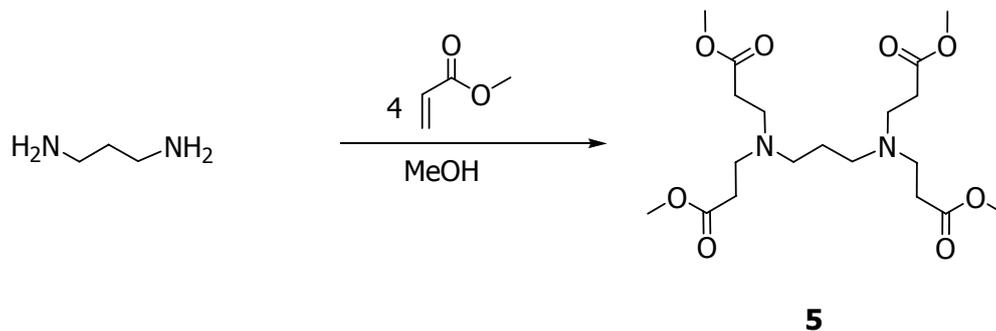
Dabei kann beobachtet werden, dass die Reaktion ohne Ionentauscher etwa 7 d dauert. Der Einsatz von Dowex 50 WX8 führt zu einer signifikanten Verkürzung der Reaktionszeit auf nur noch 4 d, wohingegen der für Michael-Reaktionen in der

Literatur eingesetzte Ionentauscher Amberlyst 15 noch keine vollständige Umsetzung innerhalb dieser Zeit bringt und der Versuch daher an dieser Stelle abgebrochen wurde.

Um die Reaktionszeiten weiter verkürzen zu können, wurde sowohl der Überschuss an Methylacrylat erhöht, als auch die Reaktionstemperatur auf 37 °C angehoben. In den aufgenommenen NMR-Spektren war dadurch keine Zunahme der Menge an Nebenprodukten zu beobachten. Die Reaktionszeit konnte allerdings durch die erhöhte Temperatur auf 2 d verkürzt werden. Dabei hatten sowohl die eingesetzten Überschüsse an Methylacrylat als auch unterschiedliche Anteile an Ionentauscher kaum Einfluss auf die Reaktionsdauer bis zur vollständigen Umsetzung (Tabelle 4.1). Lediglich bei dem Einsatz von nur 2.5 Gew.-% Dowex 50 WX8 (bezogen auf eingesetztes Ethylendiamin) konnte ein langsamerer Reaktionsverlauf beobachtet werden.

Verbindung **4** kann in allen Versuchen als gelbliches Öl erhalten werden. Wird auf den Einsatz von Ionentauschern verzichtet, so kann nahezu quantitativer Umsatz beobachtet werden. Unter Einsatz von Dowex 50 WX8 sinken die Ausbeuten leicht ab und liegen um die 90%. Die aufgenommenen NMR-Spektren zeigen die erwarteten Signalsätze für Dendrimere der –0.5-ten Generation. Die Methylgruppen der Esterfunktionen erscheinen bei 3.60 ppm im ^1H -NMR-Spektrum und bei 51.4 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum.

Die aus den Umsetzungen von Ethylendiamin mit Methylacrylat gezogenen Schlüsse sollten im Folgenden durch die Synthese des Dendrimers der –0.5-ten Generation mit Propylendiamin-Initiatorkern (*N,N,N',N'*-Tetrakis-(2-methoxy-carbonyl-ethyl)-1,3-diamino-propan, **5**) überprüft werden. Dazu wurde Propylendiamin mit Methylacrylat in Methanol umgesetzt und Dowex 50 WX8 bei 20 °C und 37 °C eingesetzt beziehungsweise auf dessen Einsatz verzichtet (Gleichung 4.4, Tabelle 4.2).



Gleichung 4.4: Synthese von **5**.

Methylacrylat	Ionentauscher (Gew.-% Ethylendiamin)	Bedingungen
9.20 Äq.	-	3 d, 20 °C
9.20 Äq.	Dowex (10)	24 h, 20 °C
9.20 Äq.	-	3.5 h, 37 °C
9.20 Äq.	Dowex (10)	1.5 h, 37 °C

Tabelle 4.2: Reaktionsbedingungen zu der Synthese von **5**.

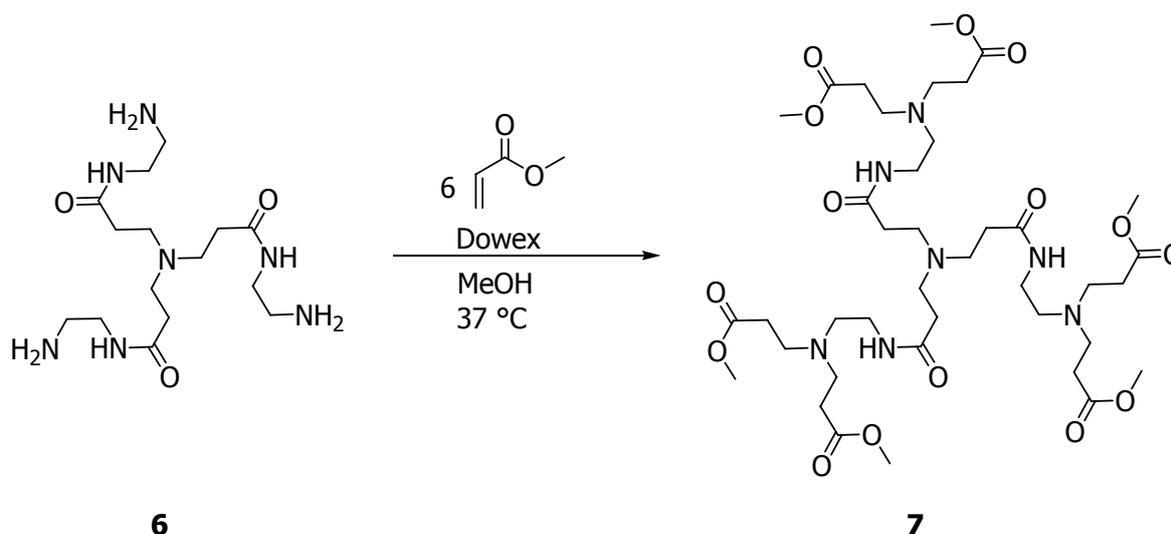
Es konnte auch hier gezeigt werden, dass der Einsatz von Dowex 50 WX8, gepart mit einer leichten Temperaturerhöhung, zu signifikant kürzeren Reaktionszeiten führt. Im Gegensatz zu dem Einsatz von Ethylendiamin als Initiator-Kern sind bei Propylendiamin die Reaktionszeiten noch einmal signifikant verkürzt, was durch einen geringeren sterischen Anspruch, bedingt durch die Kettenverlängerung um ein Kohlenstoffatom, erklärt werden könnte. Verbindung **5** wird als gelbliches Öl in sehr guten Ausbeuten (93%) erhalten.

Die NMR-Spektren von **5** stimmen mit den Erwartungen für Dendrimere der –0.5-ten Generation überein. Die zentrale CH₂-Gruppe der Propylenbrücke erscheint im ¹H-NMR-Spektrum bei 1.50 ppm als Quintett, im ¹³C-NMR-Spektrum bei 25.1 ppm. Alle anderen Signale erscheinen in denselben Verschiebungsbereichen wie bei Verbindung **4**.

Diese Erkenntnisse sollten nun auch auf die PAMAM-Dendrimere mit Ammoniak-Kern angewendet werden. Da die exakt stöchiometrische Synthese der –0.5-ten Generation bedingt durch die Flüchtigkeit des Ammoniaks aus der methanolischen Lösung schwerer möglich ist und die Versuche mit Ethylendiamin und Propylendiamin als Initiator-Kern die eindeutigen Vorteile des Einsatzes des Ionentauschers Dowex 50

WX8 als Katalysator für die Synthese der –0.5-ten Generation gezeigt haben, wurde im Folgenden hier darauf verzichtet.

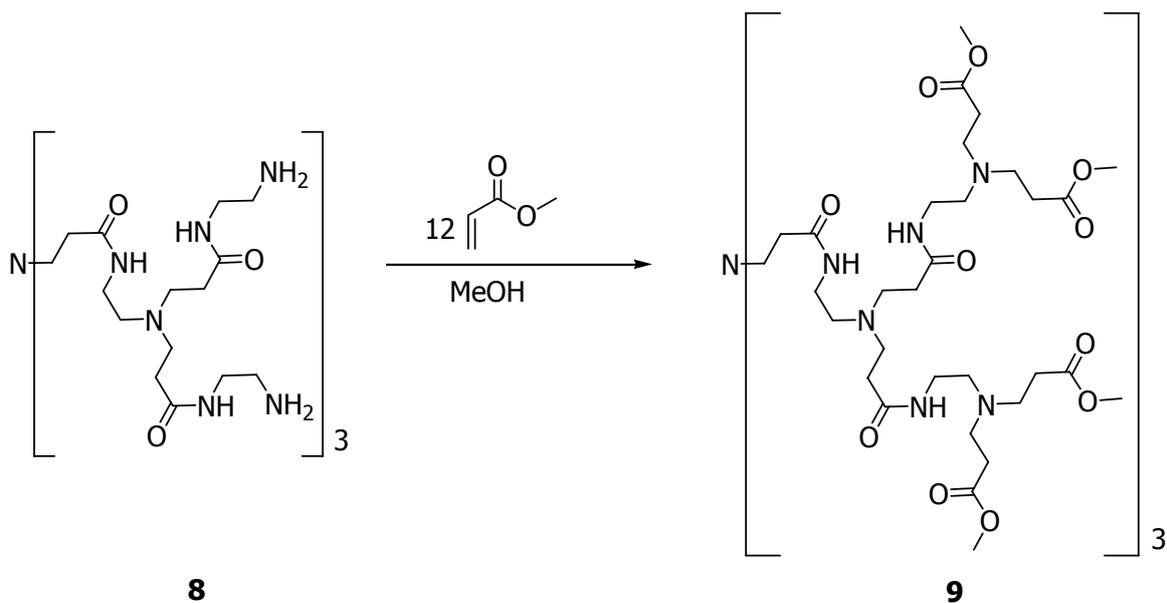
Stattdessen wurde ausgehend von dem Dendrimer der 0.0-ten Generation mit Ammoniak-Kern (Tris-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]amin, **6**) die Synthese der 0.5-ten Generationen (Tris-(2-{2-[bis-(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl}ethyl)amin, **7**) unter Zuhilfenahme des Ionentauschers Dowex 50 WX8 durchgeführt (Gleichung 4.5).



Gleichung 4.5: Optimierung der Synthese von **7**.

Verbindung **7** kann nach einer Reaktionsdauer von 4 d als gelbes Öl in einer Ausbeute von 85% erhalten werden. Damit konnte eine Verkürzung der Reaktionsdauer um 30% im Vergleich zu früheren Ergebnissen^[168] erreicht werden. Eine Reaktionszeit von 4 d entspricht auch den von Tomalia veröffentlichten allgemeinen Reaktionszeiten^[167], die ohne den Einsatz von Dowex 50 WX8 aber nicht reproduziert werden konnten.

Daraufhin wurde auch ausgehend von dem PAMAM-Dendrimer der 1.0-ten Generation (Tris-[2-(2-{bis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)-ethyl]amin, **8**) die Synthese der 1.5-ten Dendrimergeneration (Tris-(2-{2-[bis-(2-{2-[bis-(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl}ethyl)amino}ethylcarbamoyl)-ethyl)amin, **9**) unter Verwendung von Dowex 50 WX8 durchgeführt (Gleichung 4.6, Tabelle 4.3).



Gleichung 4.6: Optimierung der Synthese von **9**.

Methylacrylat	Ionentauscher (Gew.-% Dendrimer)	Bedingungen
17.2 Äq.	-	16 h, 37 °C & 4 d 20 °C
17.2 Äq.	Dowex (45)	16 h, 37 °C & 4 d 20 °C

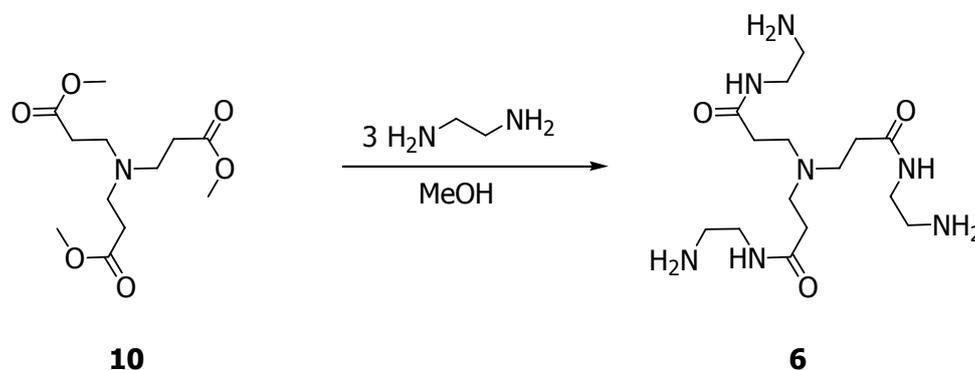
Tabelle 4.3: Reaktionsbedingungen zu der Synthese von **9**.

Sowohl die Synthese mit Dowex 50 WX8 als auch die Synthese ohne Ionentauscher lieferten nach einer Reaktionszeit von 16 h bei 37 °C und 4 d Rühren bei Raumtemperatur **9** als braunes Öl in guten Ausbeuten (86%). Aus diesem Ergebnis wurde geschlossen, dass der Einsatz von Ionentauschern nur in den sehr niedrigen Generation einen signifikanten Unterschied in den Reaktionszeiten liefert und daher auf dessen Einsatz bei der Synthese der höheren Generationen in Verbindung mit den niedrigeren Ausbeuten verzichtet werden kann.

Nachdem durch den Einsatz von Dowex 50 WX8 zumindest in den niedrigen halbzahligen Dendrimergenerationen eine deutliche Reaktionszeitverkürzung beobachtet werden konnte, sollte nun untersucht werden, ob ein Einsatz von Ionentauschern auch die Reaktionszeiten der nukleophilen Substitutionen verkürzen kann.

Als Testreaktion wurde die Synthese der 0.0-ten Dendrimergeneration mit Ammoniak-Kern (**6**) ausgehend von der -0.5-ten Generation (Tris-(2-

{methoxycarbonyl}ethyl)amin, **10**) durchgeführt. Dieses wird mit Ethylendiamin in Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt (Gleichung 4.7, Tabelle 4.4).



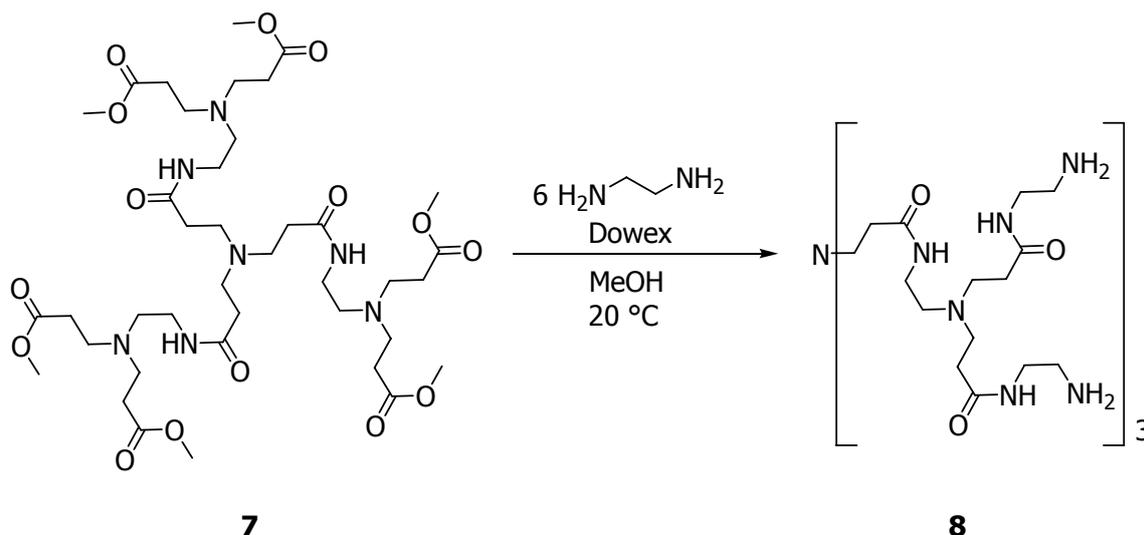
Gleichung 4.7: Versuche zur Optimierung der Synthese von **6**.

Ethyldiamin	Ionentauscher (Gew.-% Ethyldiamin)	Bedingungen
6 Äq.	Amberlyst 15 (10)	10 d 20 °C
6 Äq.	Dowex (10)	10 d 20 °C

Tabelle 4.4: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen zur Optimierung der Synthese von **6**.

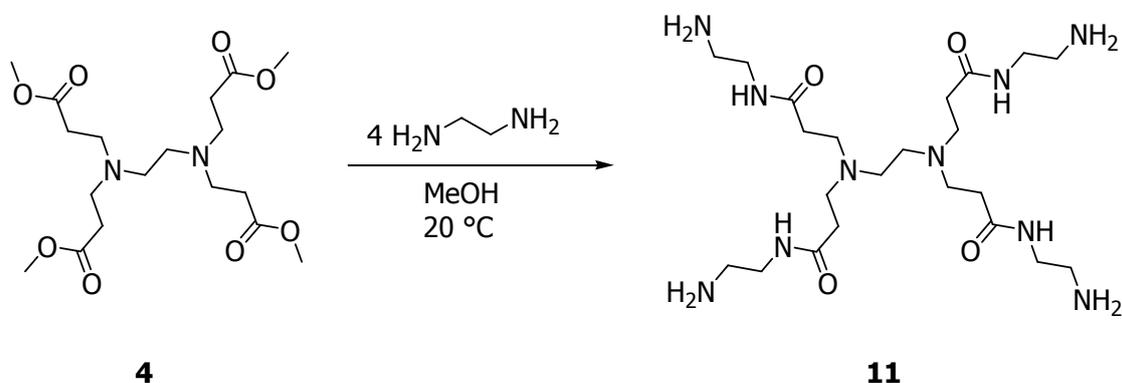
Als Ionentauscher wurden Amberlyst 15 und Dowex 50 WX8 eingesetzt. Bei beiden Reaktionen kann keine Verkürzung der Reaktionszeiten in Vergleich zu früheren Reaktionen ohne Ionentauscher^[168] festgestellt werden.

Auch eine zweite Testreaktion zu dem PAMAM-Dendrimer der 2.0-ten Generation (**8**) ausgehend von **7** lieferte nach Umsetzung mit Ethylendiamin und Dowex 50 WX8 keine verkürzten Reaktionszeiten im Vergleich zu früheren Synthesen^[168] ohne den Zusatz von Ionentauschern (Gleichung 4.8).



Gleichung 4.8: Versuch der Optimierung der Synthese von **8**.

Die Synthese der 0.0-ten Dendrimergeneration mit Ethylendiamin-Kern (*N,N,N',N'*-Tetrakis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]ethylendiamin, **11**) wurde daher ohne die Verwendung von Ionentauschern durchgeführt. Dazu wird **4** mit Ethylendiamin in Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt (Gleichung 4.9). Nach einer Reaktionszeit von 10 d wird **11** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 94% erhalten.

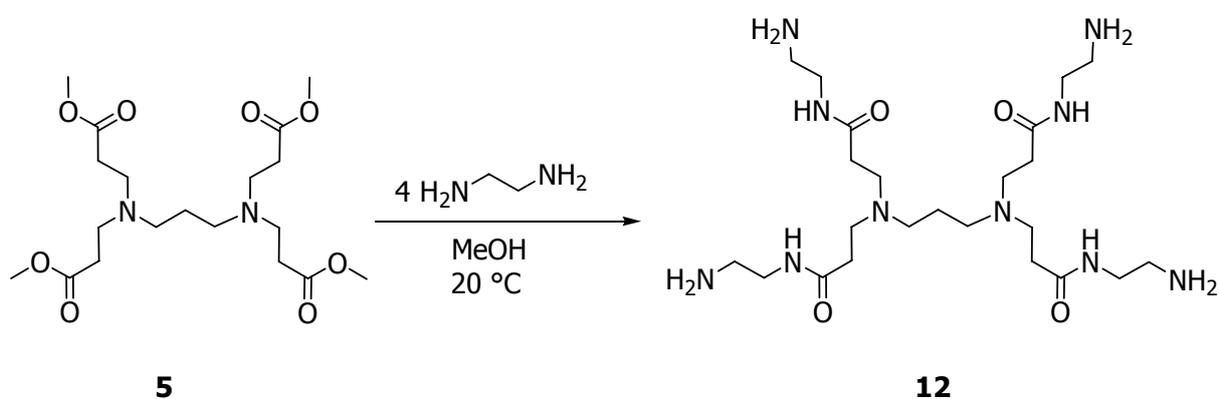


Gleichung 4.9: Synthese von **11**.

Die NMR-Spektren von **11** entsprechen den Erwartungen für ganzzahlige PAMAM-Dendrimere. Im ^1H -NMR-Spektrum werden die Protonen der zentralen Ethylenbrücke im Bereich von 2.52–2.54 ppm beobachtet. Die Protonen der CH_2 -Gruppe, die den endständigen Aminfunktionen benachbart sind, erscheinen im Spektrum bei 2.69–2.73 ppm. Die Ethylenbrücken zwischen den tertiären Aminen und den Carbonylkohlenstoffen erscheinen wie auch in der Vorstufe und in Analogie zu weiter

oben vorgestellten Dendrimern in den Bereichen von 2.32–2.40 und 2.73–2.82 ppm.

Nachdem bei der Synthese der –0.5-ten Generation des Dendrimers mit Propylendiamin-Kern **5** recht kurze Reaktionszeiten beobachtet wurden, wurde auch davon die 0.0-te Generation (*N,N,N',N'*-Tetrakis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]-1,3-diaminopropan, **12**) dargestellt. Dazu wird **5** mit Ethylendiamin in Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 d kann **12** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 96% isoliert werden (Gleichung 4.10).



Gleichung 4.10: Synthese von **12**.

Die Gründe für die im Vergleich zu Ethylendiamin als Initiator-Kern kürzere Reaktionszeit können nicht genau identifiziert werden. Die Kettenverlängerung um 1 Kohlenstoff in der Mitte des Moleküls scheint hier aber ebenfalls zu einem geringeren sterischen Anspruch und damit zu einer Verkürzung der Reaktionszeit beizutragen.

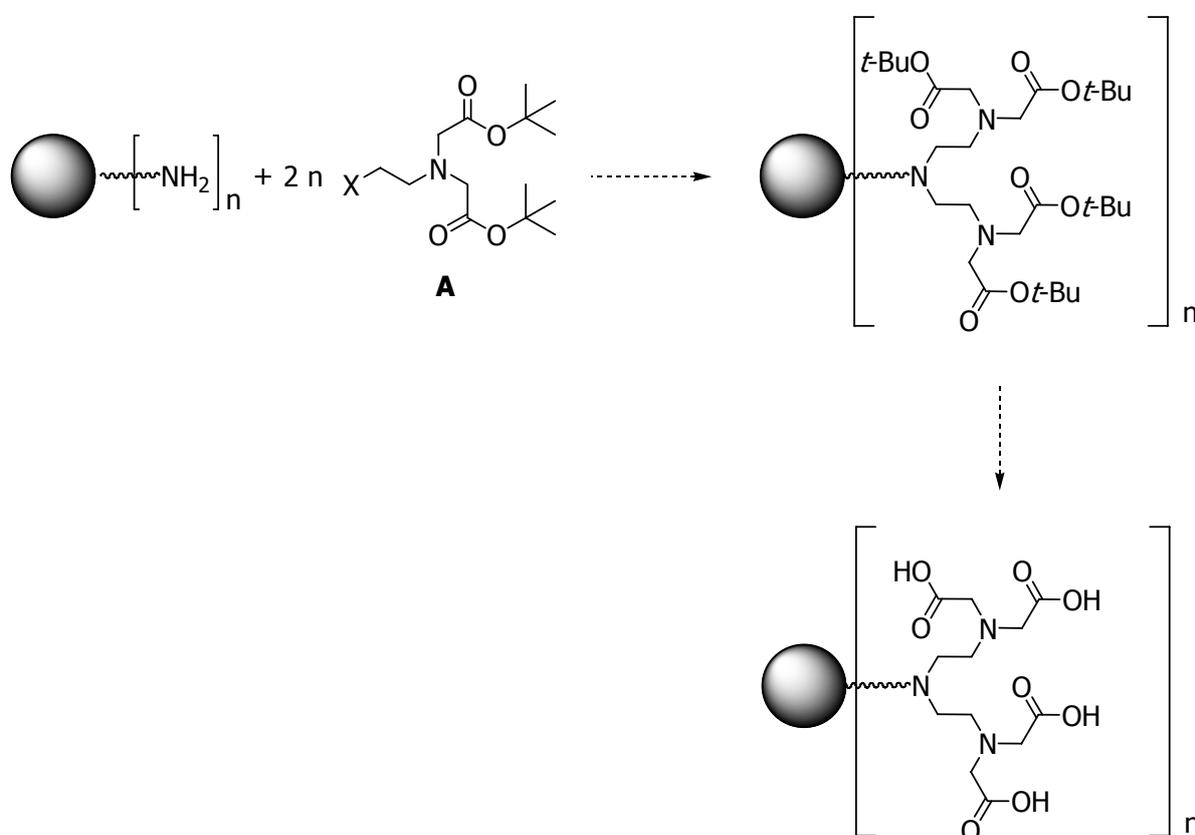
Die NMR-Spektren von **12** zeigen ebenfalls die erwarteten Signalsätze in den für Dendrimere typischen Verschiebungsbereichen. Im ^1H -NMR-Spektrum wird die zentrale CH_2 -Gruppe der Propylenbrücke bei 1.50 ppm als Quintett beobachtet, im ^{13}C -NMR-Spektrum bei einer Verschiebung von 25.2 ppm. Alle anderen beobachteten Signale liegen in den gleichen Bereichen wie dies für die entsprechenden Signalsätze von der 0.0-ten Generation mit Ethylendiamin-Kern (**11**) beobachtet wird.

Auf die Synthese der höheren Dendrimergenerationen sowohl mit Ethylendiamin- als auch mit Propylendiamin-Initiator-Kern wurde hier verzichtet, da für grundlegende weitere Umsetzungen mit potentiellen Liganden für die Magnetresonanztomographie einerseits kleine Dendrimere aufgrund des geringeren Anteils an Defektstrukturen

eine bessere Auswertung der Ergebnisse ermöglichen und andererseits PAMAM-Dendrimere mit Ammoniakkern bis zur 3.0-ten Generation zur Verfügung stehen, die für Versuche zur Anbindung von Liganden im Folgenden ausreichen sollten.

4.2 *Synthese von heptadentaten Ligandsystemen auf Diethylentriamintetraessigsäure (DTTA)-Basis direkt am PAMAM-Dendrimer*

Aufbauend auf den Arbeiten zu den PAMAM-Dendrimer-Synthesen (siehe Kapitel 4.1) sollen die Aminofunktionen der Dendrimere der ganzzahligen Generationen zur direkten Funktionalisierung genutzt und an ihnen direkt die siebenzähligen Liganden aufgebaut werden (Schema 4.1).

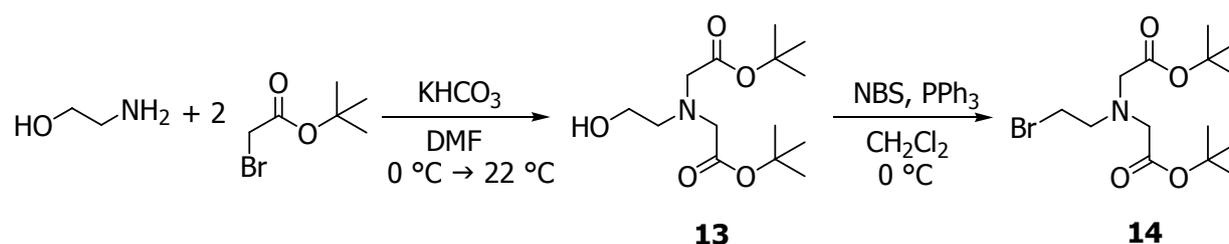


Schema 4.1: Schematische Darstellung zum Aufbau der Liganden am Dendrimer; \bullet = Dendrimer, X = Abgangsgruppe.

Die endständigen Aminofunktionen des Dendrimers sollen dabei durch zweifache nukleophile Substitution zum zentralen Stickstoffatom des funktionalisierten DTTA-Derivates umgewandelt werden. Als Elektrophil sollen hierbei tertiäre Amine des Typs **A** mit einer guten Abgangsgruppe (X) dienen (Schema 4.1). Die geschützten Säurefunktionen sollten nach Abspaltung der Schutzgruppen zu einem

siebenzähligen Chelatliganden führen, der über drei Stickstofffunktionen und vier Säuregruppen das gewünschte Metallion binden kann.

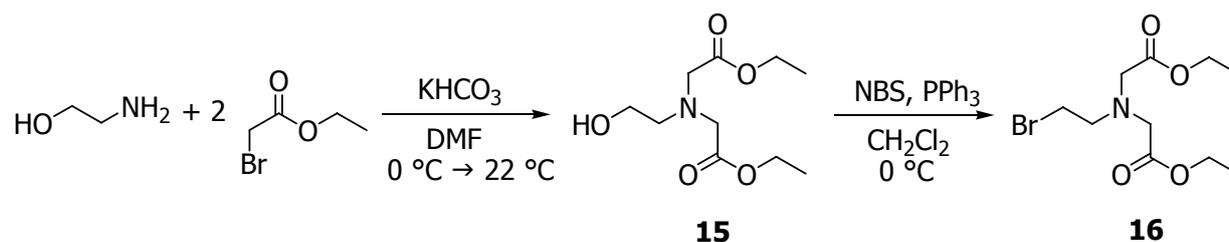
Zur Synthese des funktionalisierten Elektrophils wird, ausgehend von Ethanolamin nach einer Synthesevorschrift von H. Rapoport^[170], 2-Hydroxyethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**13**) durch Umsetzung mit Bromessigsäure-*tert*-butylester und Kaliumhydrogencarbonat als Base in *N,N*-Dimethylformamid nahezu quantitativ dargestellt (Gleichung 4.11).



Gleichung 4.11: Synthese von **13** und **14** nach H. Rapoport.^[170]

Die erhaltene Alkoholfunktion wird anschließend mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) und Triphenylphosphan in Dichlormethan in eine Bromidfunktion überführt. 2-Bromethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**14**) kann über beide Stufen in einer Ausbeute von 60% als leicht gelbstichiges Öl erhalten werden (Gleichung 4.11), welches sich selbst bei Lagerung im Kühlschrank zu einem gelben bis braunen viskosen Öl zersetzt.

Als Alternative zu dem *tert*-Butylesterderivat **14** sollte auch das Ethylesterderivat dargestellt werden. Dazu wurde Ethanolamin mit 2.2 Äquivalenten Bromessigsäureethylester in *N,N*-Dimethylformamid mit Kaliumhydrogencarbonat, analog der Synthese von **13**, zu 2-Hydroxyethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester) (**15**) umgesetzt (Gleichung 4.12).

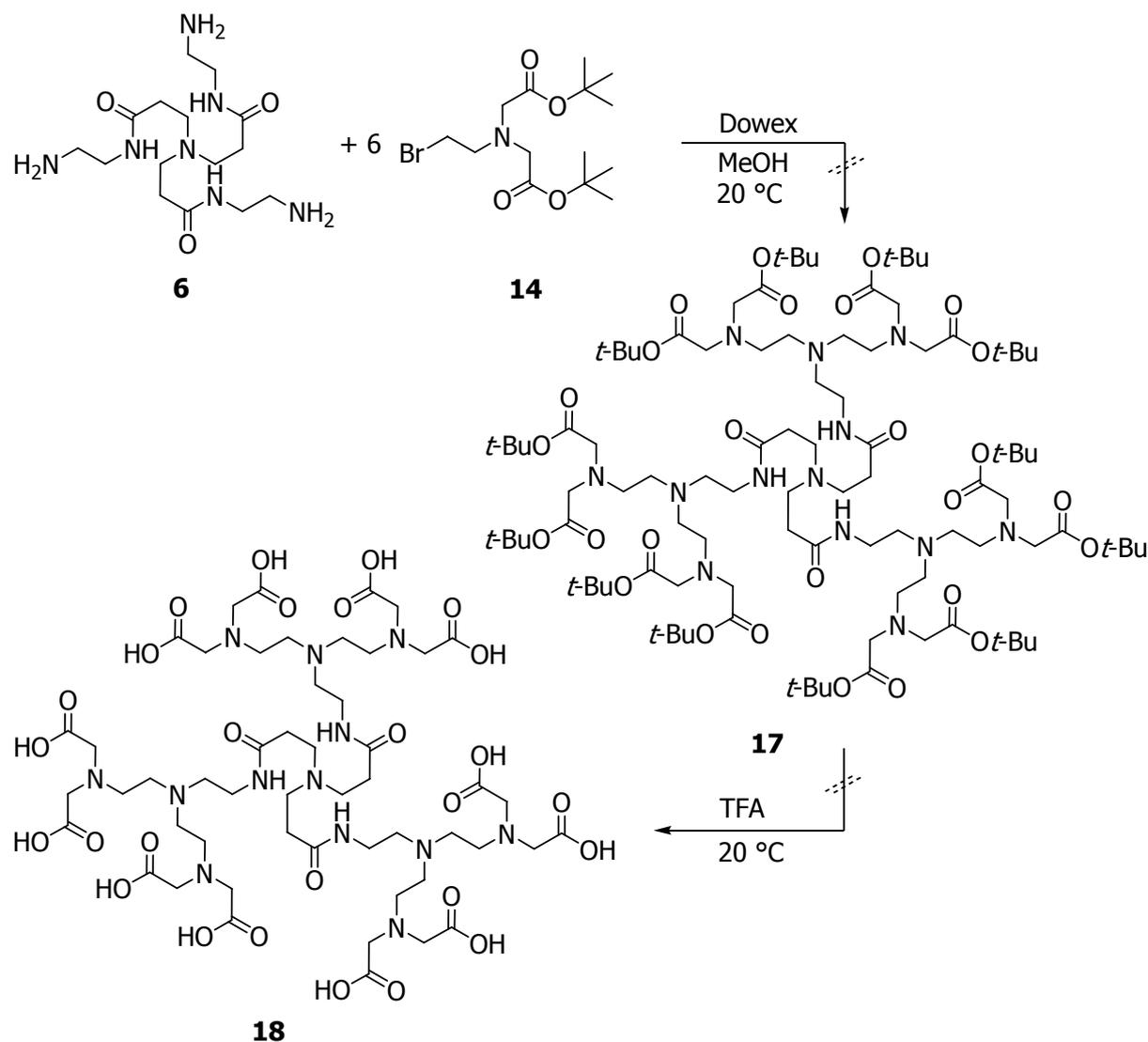


Gleichung 4.12: Synthese von **15** und **16**.

Verbindung **15** konnte NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, eine Aufreinigung mittels Säulenchromatographie gelang jedoch nicht. Daraufhin wurde das Rohprodukt mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphan in Dichlormethan weiter zu 2-Bromethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester) (**16**) umgesetzt (Gleichung 4.12). Verbindung **16** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung in einer Gesamtausbeute von 17% über beide Stufen als farbloses Öl erhalten werden. Die in den NMR-Spektren beobachteten Signale liegen im erwarteten Bereich. Die Ethylgruppen erscheinen im ¹H-NMR-Spektrum als Triplet bei 1.24 und Quartett bei 4.14 ppm, die übrigen Signale sind nahezu identisch mit denen des *tert*-Butylester-Derivates **14**. Auf Grund der sehr schlechten Ausbeute und einer rascher verlaufenden Zersetzung von **16** im Vergleich zu **14** wurde dieser Ansatz verworfen.

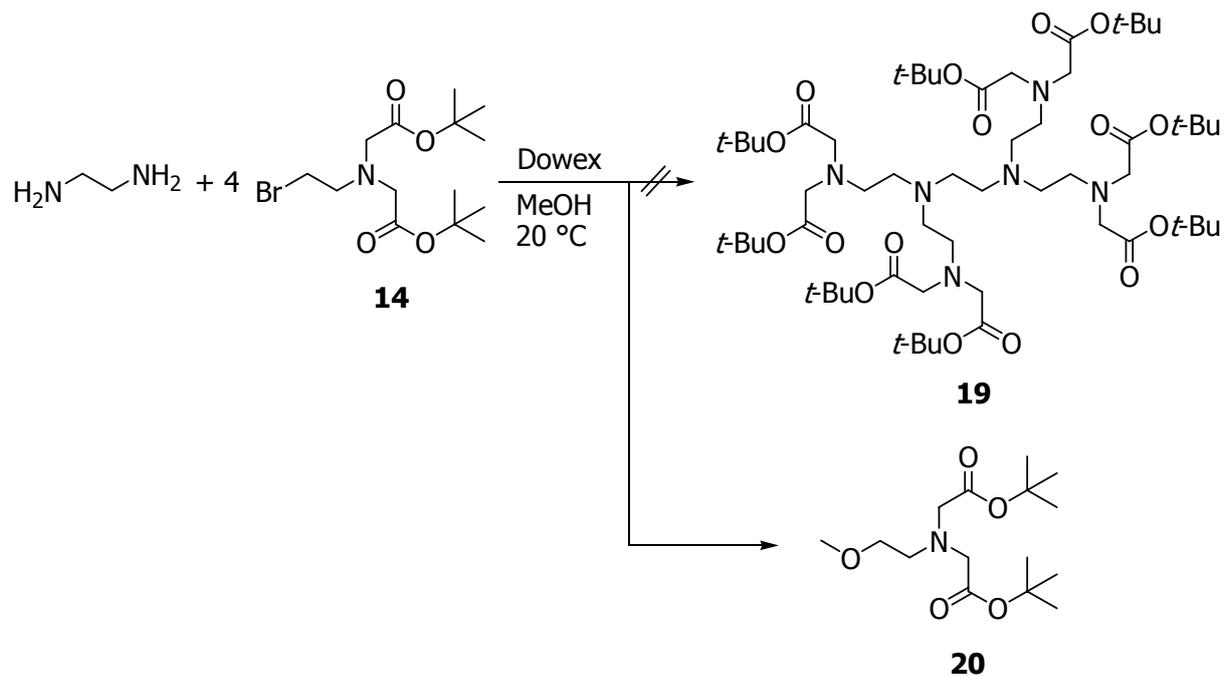
Daraufhin wurden erste Versuche mit einem PAMAM-Dendrimer der 0.0-ten Generation unternommen. Analog den bei der Synthese von PAMAM-Dendrimeren als optimal ermittelten Bedingungen, wurde **6** mit **14** und Dowex 50 WX8 in Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt (Gleichung 4.13).

Die aufgenommenen NMR-Spektren konnten ein Gelingen der Reaktion zu Tris-[2-({2-[bis-(2-{bis-[*tert*-butoxycarbonylmethyl}]aminoethyl)]amino}ethylcarbamoyl)-ethyl]amin (**17**) weder bestätigen noch widerlegen. Daher wurde versucht, die Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure in Anlehnung an allgemeine Reaktionsvorschriften zur Entfernung von *tert*-Butylester-Schutzgruppen^[171–172] abzuspalten (Gleichung 4.13). Die nach Aufarbeitung aufgenommenen NMR-Spektren ließen keine eindeutige Aussage über die Bildung von Tris-[2-({2-[bis-(2-{bis-[carboxymethyl}]aminoethyl)]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin (**18**) zu.



Gleichung 4.13: Versuch der Synthese von **17** und **18**.

Daher wurde auf Ethylendiamin als einfacheres Modellsystem zurückgegriffen. Dieses wurde analog zu den Dendrimerreaktionen mit 6 Äquivalenten **14** und dem Ionentauscher Dowex 50 WX8 in Methanol umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 72 h und Aufarbeitung mittels Säulenchromatographie an Sephadexgel LH20 wurde statt 1,4-Diaza-1,1,4,4-tetrakis-({*N,N*-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)methyl]}-2-aminoethyl)butan (**19**) die Bildung von 2-Methoxyethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester) (**20**) beobachtet. Dieses kann als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 30% erhalten werden (Gleichung 4.14).

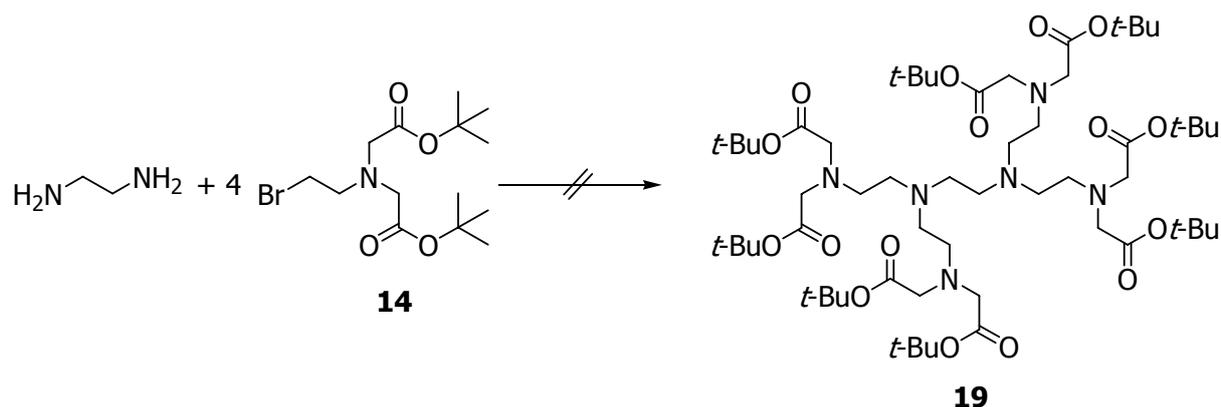


Gleichung 4.14: Isolierung von **20** beim Versuch der Synthese von **19** aus **14**.

Die Verschiebungen der NMR-Signale von **20** liegen im erwarteten Bereich. Die Methylethergruppe kann als Singulett bei 3.30 ppm im ^1H -NMR-Spektrum beobachtet werden. Die CH_2-CH_2 -Brücke zwischen dem Stickstoff- und dem Sauerstoffatom bildet ein $\text{AA}'\text{MM}'$ -Spinsystem höherer Ordnung, das in Form von zwei „Pseudotriplets“ im Spektrum erscheint. Die CH_2 -Gruppe, die der Aminfunktion benachbart ist, kann bei 2.94 ppm beobachtet werden. Die andere CH_2 -Gruppe ist dazu tieffeldverschoben und erscheint als Multipllett gemeinsam mit den Signalen der CH_2 -Brücken zu den Esterfunktionen zwischen 3.46 und 3.54 ppm.

Auch im ^{13}C -Spektrum werden die Signale in den erwarteten Bereichen vorgefunden. Der Kohlenstoff der Methyletherfunktion erscheint bei 58.7 ppm. Die Kohlenstoffe der CH_2CH_2 -Brücke erscheinen bei 53.3 und 71.7 ppm, wobei der der Sauerstofffunktion benachbarte Kohlenstoff zu tieferem Feld verschoben ist.

Die Synthese von **19** wurde nun analog zur Synthese von **13** unter Verwendung von Ethylendiamin, 6 Äquivalenten **14** und Kaliumhydrogencarbonat als Base in *N,N*-Dimethylformamid durchgeführt (Gleichung 4.15, Tabelle 4.5). Nach Aufarbeitung wurde nur das Edukt **14** reisoliert.



Gleichung 4.15: Versuch der Synthese von **19** ausgehend von **14**.

Base	Lösungsmittel	Bedingungen
Kaliumhydrogencarbonat	DMF	30 min, 0 °C & 24 h, 20 °C
-	Diethylether	2 h, 20 °C
Triethylamin	Diethylether	54 h, 20 °C
Natriumcarbonat	Acetonitril	90 min, 20 °C
Natriumcarbonat	Acetonitril	5 h, 50 °C & 48 h, 20 °C
Natriumcarbonat	Acetonitril	5 h, 80 °C & 18 h, 20 °C

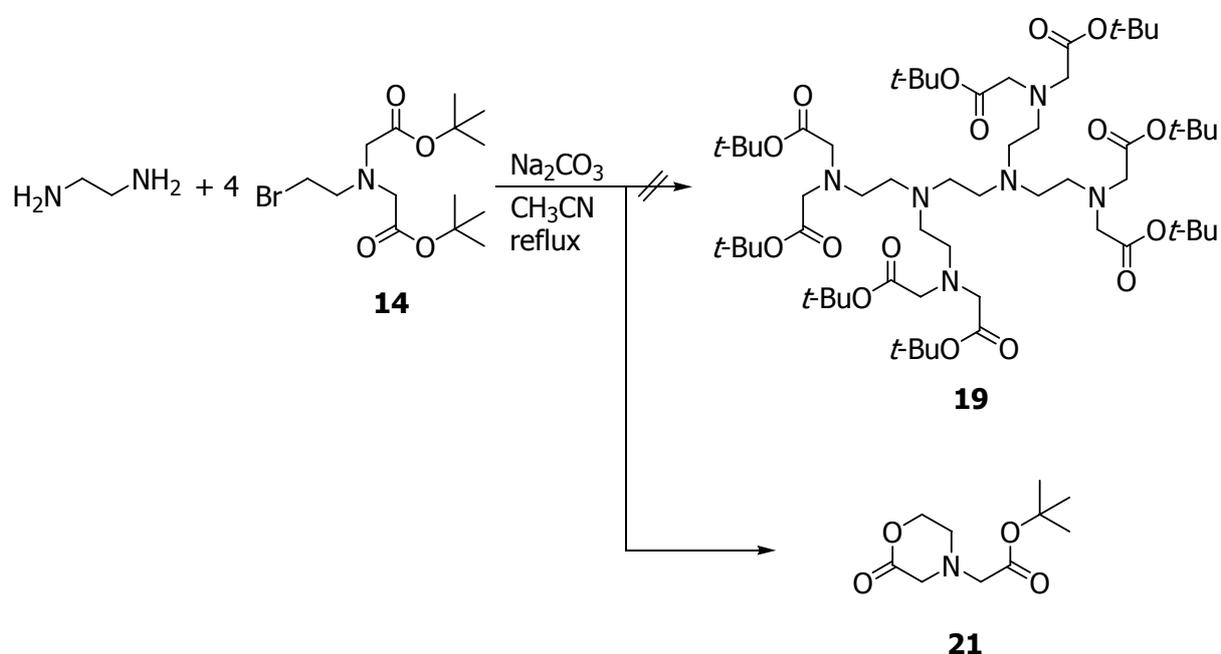
Tabelle 4.5: Reaktionsbedingen zu den Syntheseversuchen von **19** ausgehend von **14**.

Es wurde auf Diethylether als Lösungsmittel gewechselt und die Reaktion ohne den Zusatz einer Base durchgeführt, da Ethylendiamin, wie in den Reaktionen zu höheren PAMAM-Dendrimeren gezeigt (siehe Kapitel 4.1), als solche fungieren kann. Nachdem kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde die Reaktion in Diethylether unter Zusatz von Triethylamin wiederholt. Leichte Veränderungen in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle nach einer Reaktionszeit von 18 h bei Raumtemperatur ließen auf beginnenden Umsatz schließen. Die Reaktion wurde abgebrochen, nachdem keine weitere Veränderung im Dünnschichtchromatogramm beobachtet werden konnten. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie konnte neben Zersetzungsprodukten aber nur das Edukt **14** isoliert werden (Gleichung 4.15, Tabelle 4.5).

Weiterhin wurde die Synthese von **19** durch Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel und Natriumcarbonat als Base in Anlehnung an eine Synthesevorschrift von S. Quici et al.,^[172] in der ähnliche Reaktionen beschrieben werden, durchgeführt.

Variationen in der Reaktionszeit und der Reaktionstemperatur führten auch hier nach Aufarbeitung nicht zu **19** (Gleichung 4.15, Tabelle 4.5).

Um eine zu kurze Reaktionszeit als Fehlerquelle endgültig ausschließen zu können, wurde eine Langzeitreaktion von Ethylendiamin mit 12 Äquivalenten **14** sowie Natriumcarbonat in Acetonitril in der Siedehitze durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 14 d wurde ein braunes Öl erhalten, das nach Chromatographie an Kieselgel neben Zersetzungsprodukten die Bildung von 2-(2-oxomorpholino)-essigsäure-*tert*-butylester (**21**) zeigte. Dieses kann in einer Ausbeute von 49% als braunes Öl isoliert werden (Gleichung 4.16).



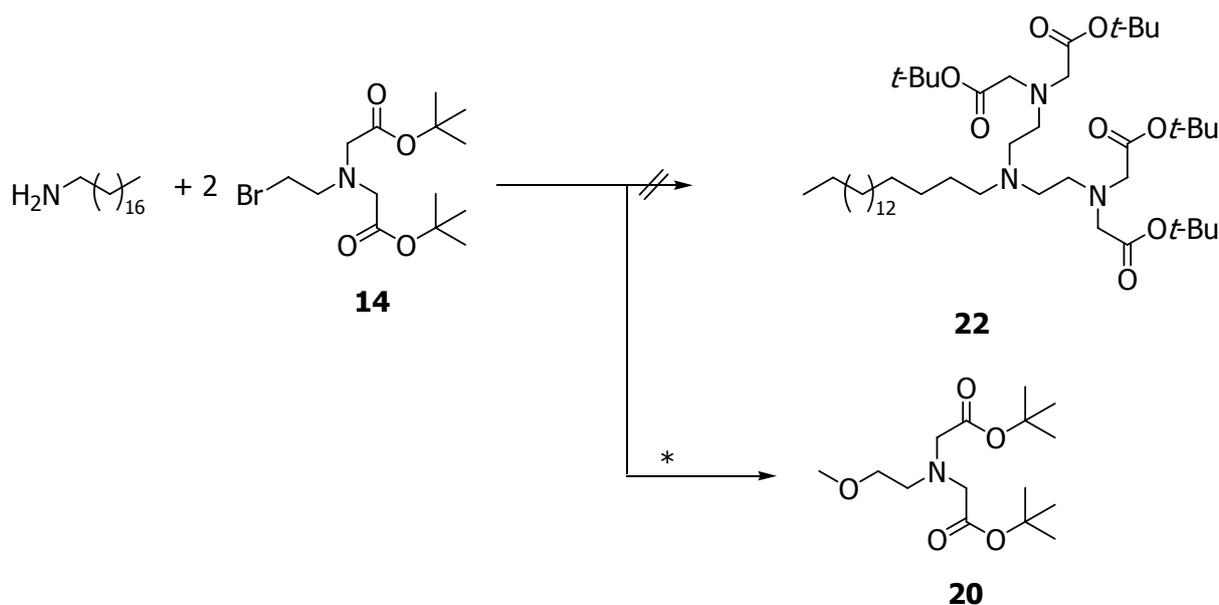
Gleichung 4.16: Isolierung von **21** bei dem Versuch der Synthese von **19**.

Die aufgenommenen NMR-Spektren von **21** stimmen mit den Erwartungen für derartige Ringsysteme überein. Die Protonen der CH_2 -Brücke des Rings kann bei 3.50 ppm beobachtet werden. Die Protonen der $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -Brücke bilden ein AA'MM'-Spinsystem höherer Ordnung und werden als Multipletts zwischen 2.85 und 2.89 ppm sowie von 4.37 bis 4.41 ppm beobachtet, wobei die dem Sauerstoff benachbarten Protonen zu tieferem Feld verschoben sind. Im ^{13}C -Spektrum werden ebenfalls keine Besonderheiten beobachtet.

Um den sterischen Anspruch der Vierfach-Substitution am Ethylendiamin als Grund für das Misslingen der Reaktion auszuschließen, wurde eine weitere Testreaktion

unter Verwendung von Octadecylamin als Nukleophil etabliert. Dazu wurden 6 Äquivalente **14** unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Basen mit Octadecylamin umgesetzt (Gleichung 4.17, Tabelle 4.6). Die Darstellung von 1,4,7-Triaza-4-(octadecyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**22**) gelang unter den diversen Reaktionsbedingungen nicht, jedoch konnte unter den mit * markierten Bedingungen, wie bei der Reaktion von Ethylendiamin mit **14**, erneut Verbindung **20** detektiert werden.

Verbindung **20** wird ausschließlich bei der Verwendung von Methanol beobachtet. Trotzdem kann auf die Testreaktionen in diesem Lösungsmittel nicht verzichtet werden, da PAMAM-Dendrimere ab der 1.0 Generation lediglich in Wasser oder Methanol löslich sind und somit auf Methanol als Lösungsmittel nicht verzichtet werden kann.

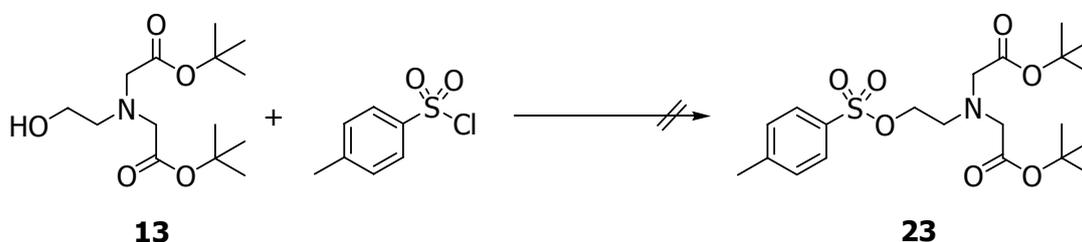


Gleichung 4.17: Versuch der Darstellung von **22** aus **14**. Verbindung **20** wurde unter den mit * markierten Reaktionsbedingungen in Tabelle 4.6 isoliert.

Base	Lösungsmittel	Bedingungen
-	Dichlormethan	22 d, 20 °C
-	Diethylether	22 d, 20 °C
-	Acetonitril	22 d, 20 °C
-	Methanol	30 d, 20 °C *
[12 Äq. 14]	Methanol	30 d, 20 °C *
Natriumcarbonat	Methanol	24 h, 20 °C *
Kaliumcarbonat	Methanol	25 d, 20 °C
Kaliumhydrogencarbonat	Methanol	30 d, 20 °C
Cäsiumcarbonat	Methanol	30 d, 20 °C *
Triethylamin	Methanol	24 h, 20 °C
Dowex 50 WX8	Methanol	30 d, 20 °C *

Tabelle 4.6: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen zur Darstellung von **22**. Verbindung **20** wurde unter den mit * markierten Reaktionsbedingungen isoliert.

Daraufhin wurde über die Substitution der Abgangsgruppe versucht, die Reaktivität zu erhöhen. Anstelle der Bromidfunktion in **14** sollte eine Tosylfunktion als Abgangsgruppe dienen. Dazu wurde **13** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid in Anlehnung an allgemeine Reaktionsvorschriften zur Synthese von Tosylderivaten^[173–176] mit Triethylamin in Dichlormethan bei 0 °C umgesetzt (Gleichung 4.18, Tabelle 4.7). In der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle wurde dabei ein breites Produktgemisch beobachtet, nach Chromatographie an Kieselgel konnte 2-(Toluolsulfonyloxy)ethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**23**) jedoch nicht isoliert werden.



Gleichung 4.18: Versuch der Darstellung von **23**.

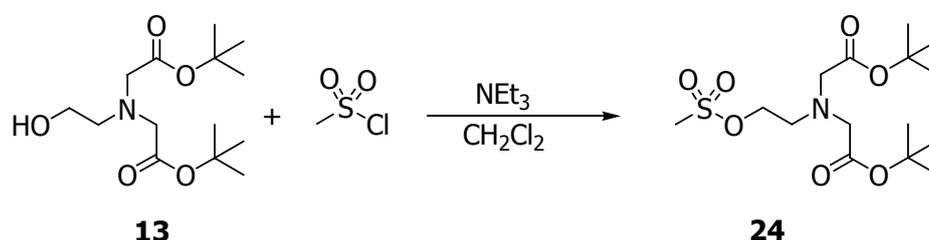
Base	Lösungsmittel	Bedingungen
Triethylamin (1.1 Äq.)	Dichlormethan	30 min, 0 °C & 15 h, 20 °C
Triethylamin (2.0 Äq.)	Dichlormethan	90 min, 0 °C
Triethylamin (2.0 Äq.)	Chloroform	90 min, 0 °C
Pyridin	Pyridin	60 min, 0 °C & 20 min, 20 °C
Pyridin	Pyridin	8 h, 0 °C & 16 h, 20 °C

Tabelle 4.7: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen zur Darstellung von **23**.

Daraufhin wurde der Überschuß an Triethylamin und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid verdoppelt, aber auch hier war die Isolierung von **23** nicht möglich. Auch der Wechsel des Lösungsmittels zu Chloroform führte nicht zu **23**. Daraufhin wurde die Synthese unter Verwendung von Pyridin, das hier sowohl als Base als auch als Lösungsmittel dient, wiederholt. Verbindung **23** konnte hier trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden.

Daraufhin wurde auf die Einführung einer Mesylgruppe ausgewichen. Dazu wird **13** mit Mesylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan in Anlehnung an Standardmethoden aus der Literatur^[173, 177–179] umgesetzt (Gleichung 4.19, Tabelle 4.8).

Das beste Ergebnis wird in Anlehnung an die von K. L. Servis^[179] publizierte Methode erhalten, bei der 2-(Methylsulfonyloxy)ethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**24**) nach einer Reaktionszeit von 30 min bei 0°C als farbloses Öl in einer Ausbeute von 89% erhalten wird.

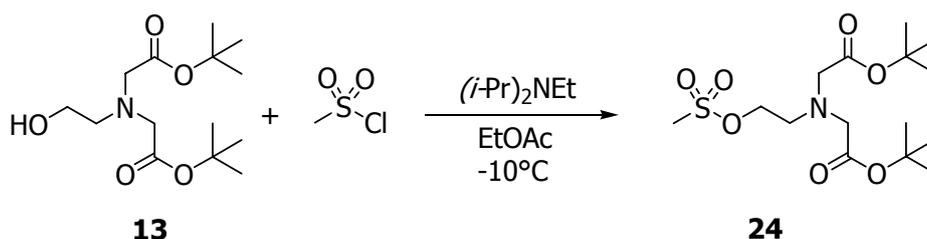


Gleichung 4.19: Synthese von **24**.

Triethylamin	Methylsulfonsäurechlorid	Bedingungen
1.2 Äq.	1.0 Äq.	0 °C, 2 h & 18 h, 20 °C
2.0 Äq.	1.0 Äq.	0 °C nach 20 °C, 3 h
1.5 Äq.	1.1 Äq.	0 °C, 30 min

Tabelle 4.8: Reaktionsbedingungen bei der Synthese von **24**.

Eine Steigerung der Ausbeute durch eine Verlängerung der Reaktionszeit ist nicht möglich, da bei verlängerten Reaktionszeiten die Ausbeute durch Bildung von Zersetzungsprodukten erheblich absinkt. Während diese Arbeit angefertigt wurde, wurde von P. L. Anelli^[180] die Synthese von **24** ebenfalls veröffentlicht. Ebenfalls ausgehend von **13** und Mesylchlorid unter Verwendung von Hünig-Base in Ethylacetat kann dort eine Ausbeute von 71% erzielt werden, die allerdings deutlich unter der hier vorgestellten Methode liegt. (Gleichung 4.20).

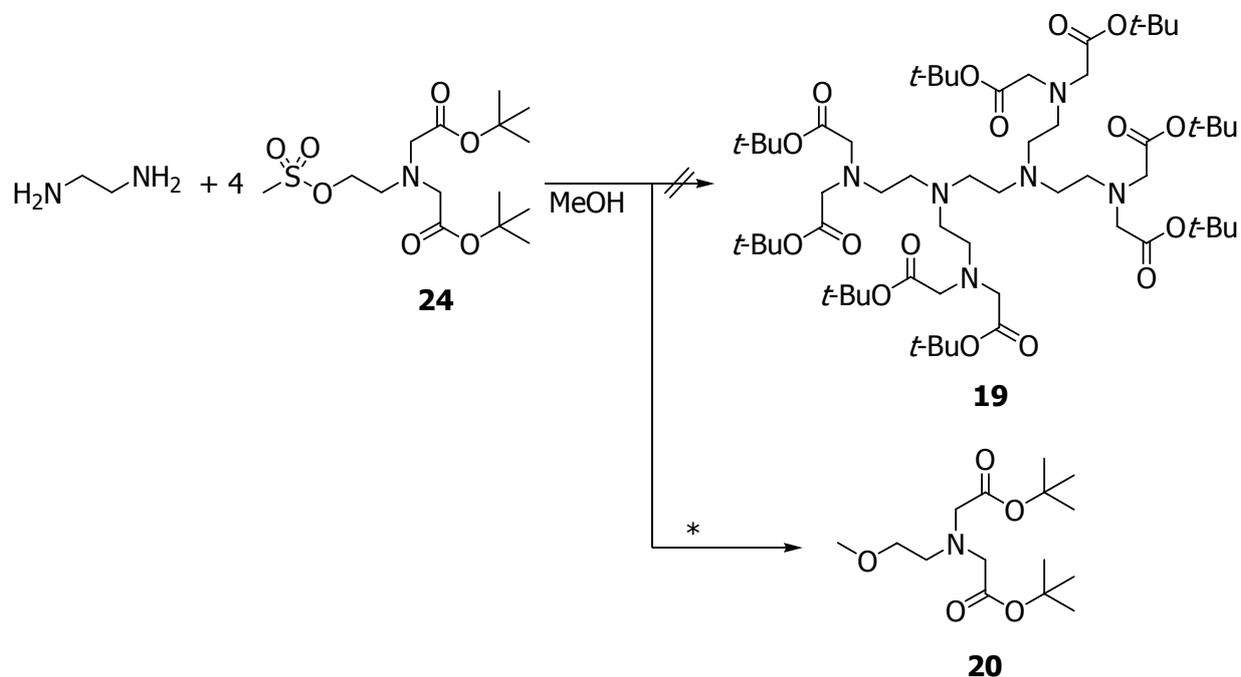


Gleichung 4.20: Alternative Synthese von **24** nach P. L. Anelli^[180]

Die aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren stimmen mit den von P. L. Anelli veröffentlichten überein.^[180] Die Protonen der Mesylgruppe erscheinen bei 3.06 ppm. Die Protonen der CH₂-CH₂-Brücke bilden ein AA'MM'-Spinsystem und erscheinen im Spektrum als „Pseudotriplets“ bei 3.09 und 4.32 ppm, wobei die dem Sauerstoffatom benachbarte CH₂-Gruppe zu tieferem Feld verschoben ist. Auch im ¹³C-NMR-Spektrum liegen die Signale im erwarteten Bereich. Das Kohlenstoffsignal der Mesylgruppe erscheint bei 37.5 ppm.

Daraufhin wurde die Umsetzung von 6 Äquivalenten des Mesylderivates **24** mit Ethylendiamin unter den in Tabelle 4.9 aufgeführten Bedingungen durchgeführt. Eine Isolierung von **19** war auf diesen Wegen ebenfalls nicht möglich, stattdessen wird unter den mit * markierten Bedingungen erneut die Bildung von **20** detektiert. (Gleichung 4.21). Auf den Einsatz von Methanol kann aber, auf Grund der

eingeschränkter Löslichkeit von PAMAM-Dendrimeren in anderen organischen Lösungsmitteln, wie schon weiter oben erläutert, nicht verzichtet werden.



Gleichung 4.21: Versuch der Synthese von **19** aus **24**. Verbindung **20** konnte unter den mit * markierten Bedingungen in Tabelle 4.9 isoliert werden.

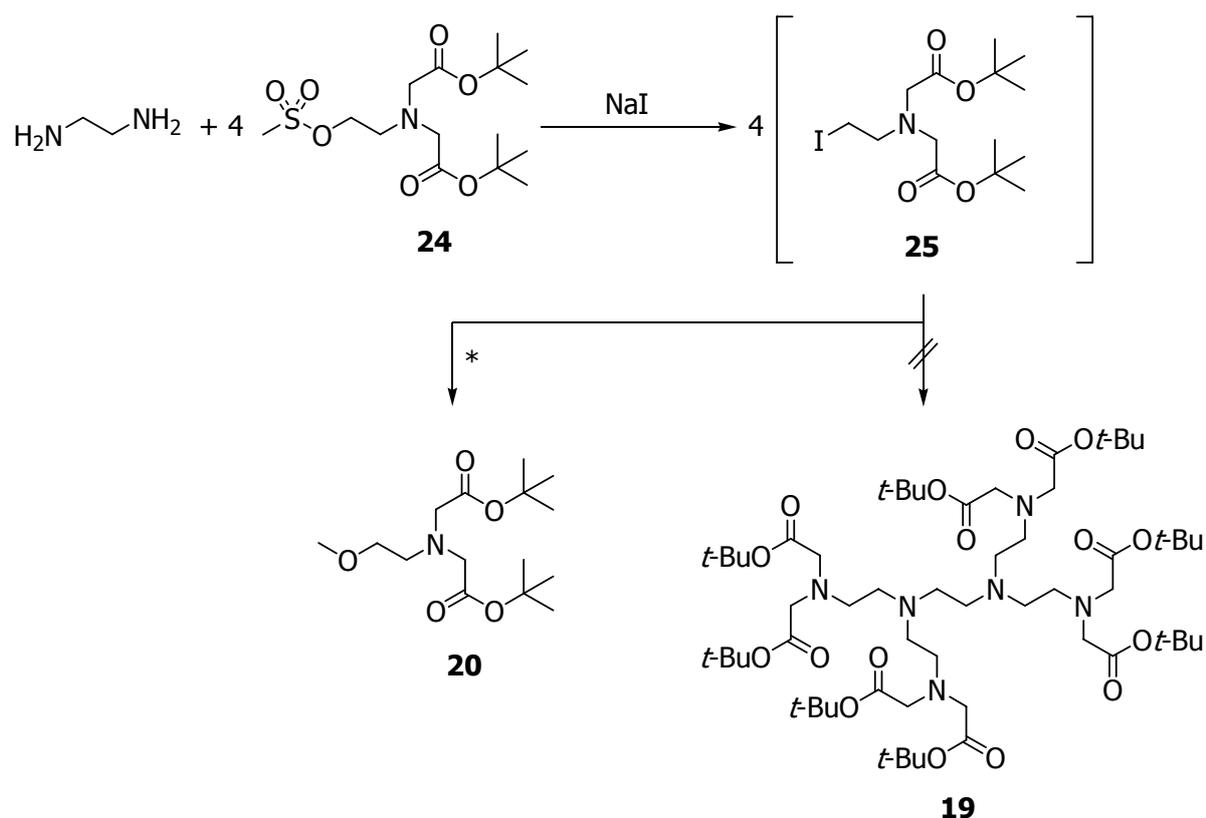
Base	Bedingungen	
-	24 h, 20 °C	
[12 Äq. 24]	24 h, 20 °C	
Natriumcarbonat	15 d, 20 °C	*
Kaliumcarbonat	12 d, 20 °C	*
Kaliumhydrogencarbonat	3 d, 20 °C	
Cäsiumcarbonat	15 d, 20 °C	*
Triethylamin	15 d, 20 °C & 12 h reflux	*
Dowex 50 WX8	48 h, 20 °C	*

Tabelle 4.9: Reaktionsbedingungen bei den Versuchen zur Synthese von **19** aus **24**. Verbindung **20** konnte unter den mit * markierten Bedingungen isoliert werden

Als weitere funktionelle Gruppe mit guten Abgangseigenschaften ist das Iodid bekannt.^[181] In Anlehnung an eine Synthese von F. Popp^[182], bei der ein Mesylderivat über die *in-situ*-Darstellung des Iodids für eine nachfolgende nukleophile Substitution eingesetzt wurde, wurde versucht **24** mit Natriumiodid *in-*

situ zu 2-Iodethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**25**) umzusetzen, welches im Folgenden mit Ethylendiamin in einer Eintopfreaktion zu **19** reagieren sollte (Gleichung 4.22, Tabelle 4.10).

Die Reaktion wurde sowohl in Methanol als auch in Aceton durchgeführt. Die Bildung von **19** konnte nicht beobachtet werden, stattdessen wurde bei der Reaktion wieder **20** gebildet. Auch in Aceton konnten keine Hinweise auf die Bildung von **19** detektiert werden.

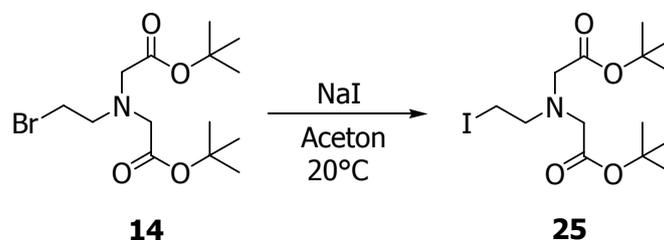


Gleichung 4.22: Versuche zur Synthese von **19** aus **24** über die Zwischenstufe **25**. Verbindung **20** konnte unter den in Tabelle 4.10 mit * markierten Bedingungen isoliert werden

Lösungsmittel	Bedingungen	
Methanol	15 d, 20 °C & 12 h, reflux	*
Aceton	11 d, 20 °C	

Tabelle 4.10: Reaktionsbedingungen bei den Versuchen zur Synthese von **19** aus **24** über die Zwischenstufe **25**. Verbindung **20** konnte unter den mit * markierten Bedingungen isoliert werden

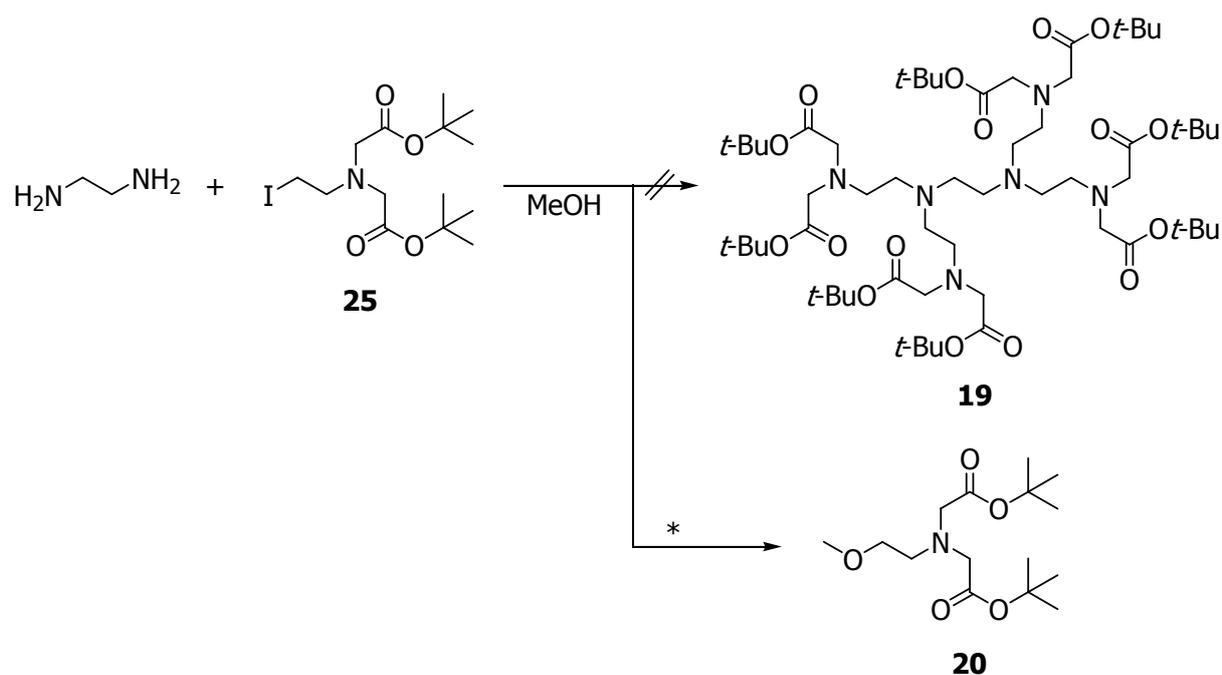
Daher wird **25** im Folgenden unter Finkelstein-Reaktionsbedingungen^[183] und Lichtausschluss durch Reaktion von **14** mit Natriumiodid in Aceton dargestellt und kann nach Aufarbeitung als braunes Öl in einer Ausbeute von 95% isoliert werden (Gleichung 4.23).



Gleichung 4.23: Synthese von **25**.

Im ¹H-NMR Spektrum erscheinen die 4 Protonen der CH₂-CH₂-Brücke als AA'MM'-Spinsystem im Bereich von 3.04 bis 3.22 ppm als Multiplett. Alle anderen Protonensignale liegen in den erwarteten Bereichen. Im ¹³C-Spektrum liegen alle Signale in den erwarteten Bereichen. Das Signal des Iod-substituierten Kohlenstoffs ist, wie erwartet, im Vergleich zu den Derivaten, die an dieser Stelle eine Bromid- (**14**), Alkohol- (**13**), Methylether- (**20**) oder Tosylfunktion (**24**) tragen, stark hochfeldverschoben und kann bei 3.7 ppm beobachtet werden.

Die anschließenden Umsetzungen von 6 Äquivalenten **25** mit Ethylendiamin und verschiedenen Basen in Methanol lieferten erneut nicht **19**, dafür aber unter den mit * gekennzeichneten Reaktionsbedingungen **20** (Gleichung 4.24, Tabelle 4.11).

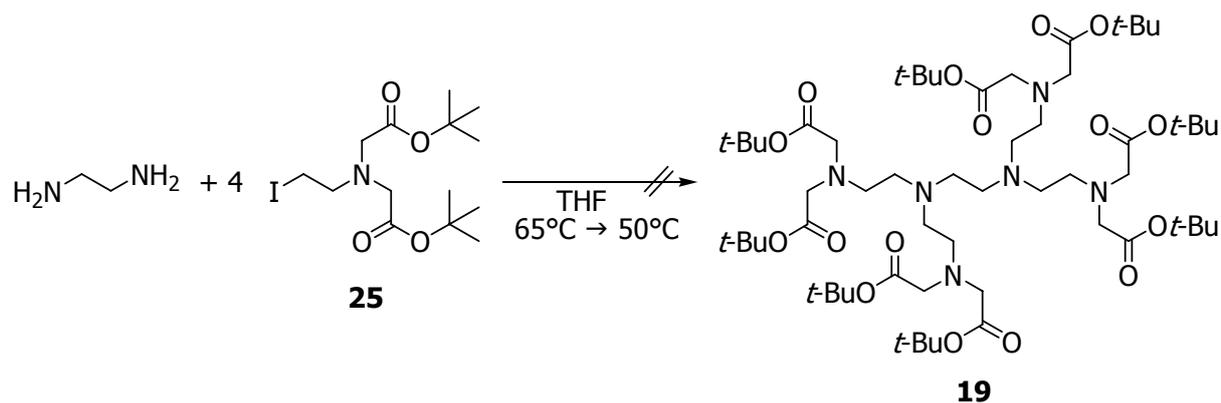


Gleichung 4.24: Versuche zur Synthese von **19** aus **25**. Bei den in Tabelle 4.11 mit * gekennzeichneten Reaktionsbedingungen wurde **20** isoliert.

Base	Bedingungen
-	20 d, 20 °C *
[12 Äq. 25]	24 h, 20 °C
Natriumcarbonat	20 d, 20 °C *
Kaliumcarbonat	13 d, 20 °C
Kaliumhydrogencarbonat	20 d, 20 °C *
Cäsiumcarbonat	14 h, 20 °C *
Triethylamin	20 d, 20 °C
Dowex 50 WX8	20 d, 20 °C *

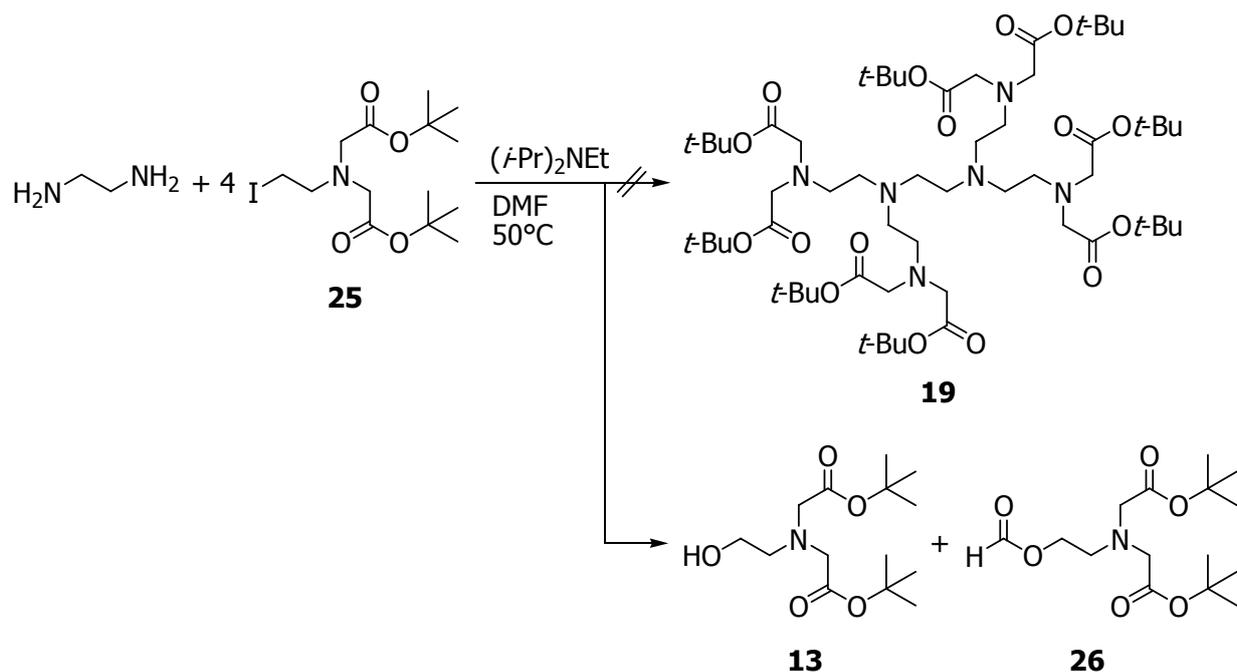
Tabelle 4.11: Reaktionsbedingungen bei den Versuchen zur Synthese von **19** aus **25**. Verbindung **20** wurde unter den mit * markierten Reaktionsbedingungen isoliert.

In den bis hierhin beschriebenen Fällen erweist sich das Lösungsmittel Methanol als ausreichend nukleophil, um der Amin-Base in den angestrebten Substitutionsreaktionen den Rang abzulaufen. Deshalb wurden im Folgenden noch polarere Lösungsmittel mit geringerer Nukleophilie erprobt. Bei der Reaktion von Ethylendiamin mit 6 Äquivalenten **25** in Tetrahydrofuran wurde allerdings nur Zersetzung beobachtet (Gleichung 4.25).



Gleichung 4.25: Versuch der Synthese von **19** aus **25**.

Weiterhin wurde *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel für die Umsetzung von Ethylendiamin mit 6 Äquivalenten **25** unter Verwendung von Ethyldiisopropylamin als Hilfsbase eingesetzt (Gleichung 4.26). Die Isolierung von **19** gelang hier ebenfalls nicht, jedoch wird nach Säulenchromatographie der Alkohol **13** in 7% sowie das Formylesterderivat 2-(Carboxyoxo)ethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**26**) in 20% Ausbeute als gelblicher Feststoff erhalten. Beide sind wohl auf eine Reaktion des Eduktes **25** mit Ameisensäure, die durch eine basische Hydrolyse von *N,N*-Dimethylformamid mit in Spuren vorhandenem Wasser entsteht. Die gebildete Ameisensäure kann dann als Nukleophil mit **25** zu dem Formylester **26** reagieren, der dann erneut durch eine Hydrolyse in Ameisensäure und den Alkohol **13** gespalten werden kann.

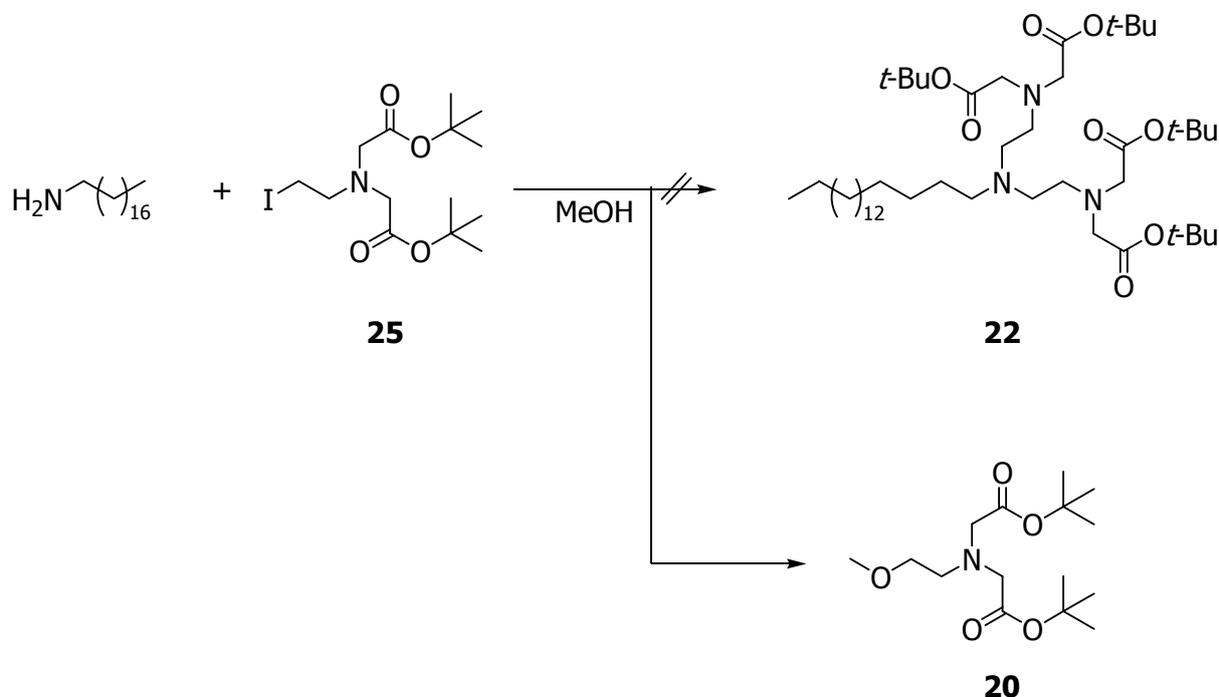


Gleichung 4.26: Versuch der Synthese von **19** aus **25**.

Die Signale der ^1H -NMR-Spektren von **26** liegen im erwarteten Bereich. Das Formylproton kann bei 8.05 ppm beobachtet werden. Die Protonen der Ethylenbrücke bilden ein AA'MM'-Spinsystem und erscheinen als „Pseudotriplets“ bei 3.04 und 4.27 ppm, wobei die CH_2 -Gruppe, die der Formylgruppe benachbart ist, zu tieferem Feld verschoben ist.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum werden die Signale ebenfalls in den erwarteten Bereichen beobachtet. Der Formylkohlenstoff wird bei 161.0 ppm beobachtet und ist damit zu den anderen Estercarbonylkohlenstoffen um 9.6 ppm hochfeldverschoben.

Um erneut zu belegen, dass der sterische Anspruch am Ethylendiamin nicht der Grund für die fehlgeschlagenen Syntheseversuche von **19** ist, wurde auch das Iodidderivat **25** mit Octadecylamin umgesetzt. In den beiden Testreaktionen, in denen Octadecylamin mit 6 Äquivalenten **25** in Methanol umgesetzt wurde, wurde einmal Kaliumcarbonat als Hilfsbase eingesetzt und einmal ohne Hilfsbase gearbeitet. Eine Isolierung von **22** war in beiden Fällen nicht möglich, stattdessen wurde erneut die Bildung von **20** NMR-spektroskopisch nachgewiesen (Gleichung 4.27, Tabelle 4.12).



Gleichung 4.27: Versuche zur Synthese von **22** aus **25**.

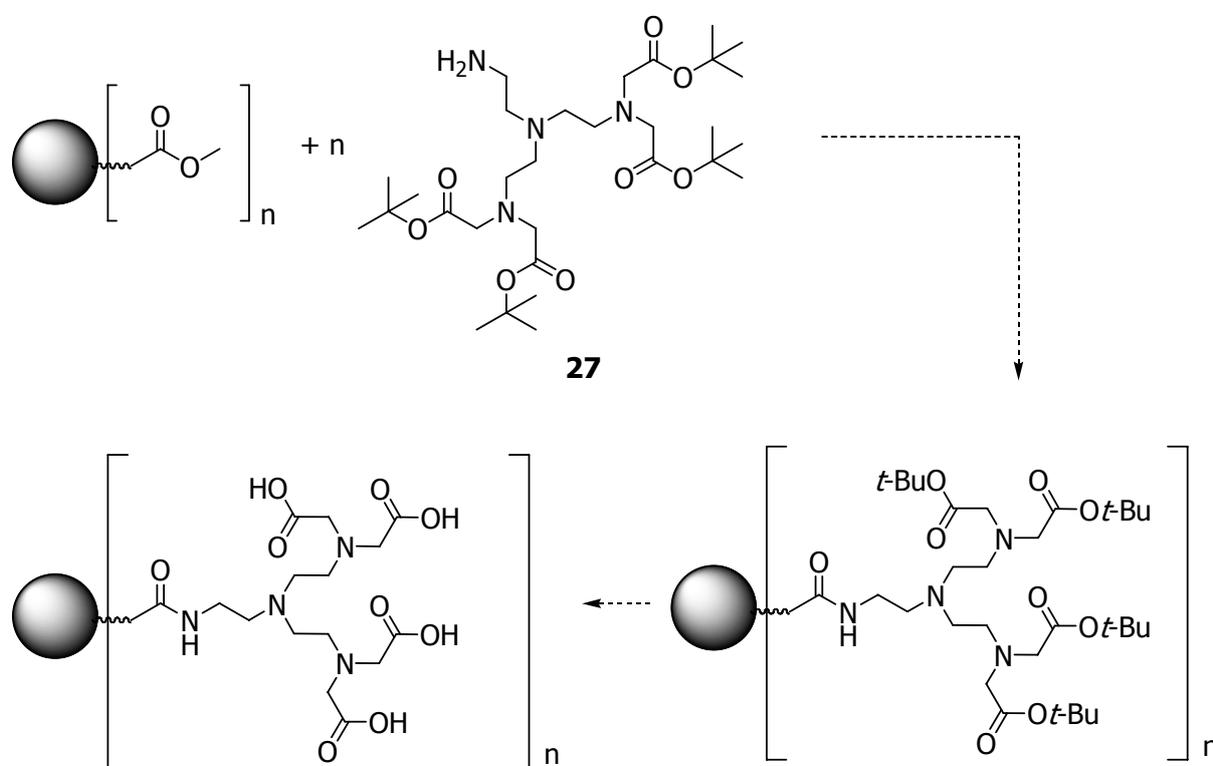
Base	Bedingungen
-	13 d, 20 °C
Kaliumcarbonat	24 h, 20 °C

Tabelle 4.12: Reaktionsbedingungen bei den Versuchen zur Synthese von **22** aus **25**.

Da die Versuche zur nukleophilen Substitution an den Modellsystemen Ethylendiamin und Octadecylamin nicht zu der Bildung von **19** beziehungsweise **22** geführt haben, wurde auf weitere Versuche an den Dendrimeren der ganzzahligen Generationen verzichtet. Stattdessen sollte im Folgenden versucht werden, die heptadentaten Liganden separat, unter Verwendung der schon dargestellten Bromid- und Mesylderivate **14** und **24**, aufzubauen.

4.3 Synthese heptadentater Liganden zur späteren Anbindung an PAMAM-Dendrimere

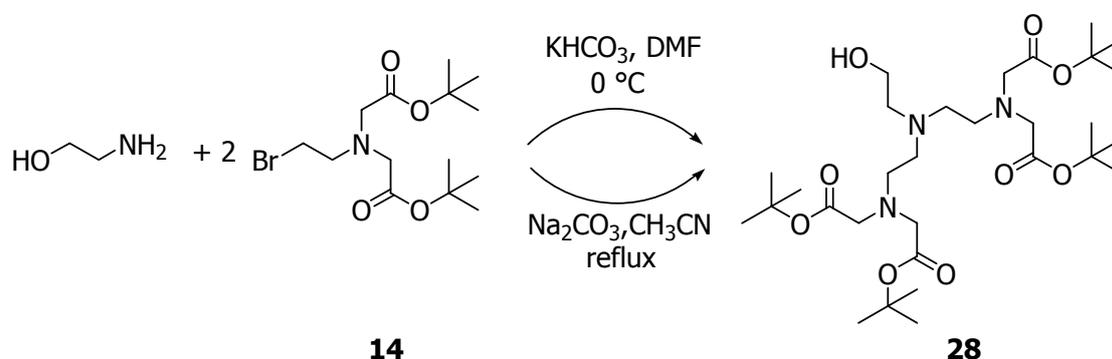
Das Ziel der folgenden Arbeiten war die Synthese 7-zähliger Ligandvorstufen, die über eine Aminfunktion verfügen, die anschließend an die halbzahligen Dendrimergenerationen angebonden werden kann. Dies ist exemplarisch am Beispiel des Zielmoleküls 1,4,7-Triaza-4-(2-aminoethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**27**) dargestellt (Schema 4.2).



Schema 4.2: Schema zur Darstellung der Liganden am Dendrimer (●) am Beispiel der Zielverbindung **27**.

Dazu wurde aufbauend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit^[168] die Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-hydroxyethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**28**) ausgehend von **14** optimiert (Gleichung 4.28). Die besten Ergebnisse konnten durch eine Vergrößerung des Ansatzes und eine Verkürzung der Reaktionszeit erreicht werden, da dadurch die Entstehung von Nebenprodukten reduziert wird.

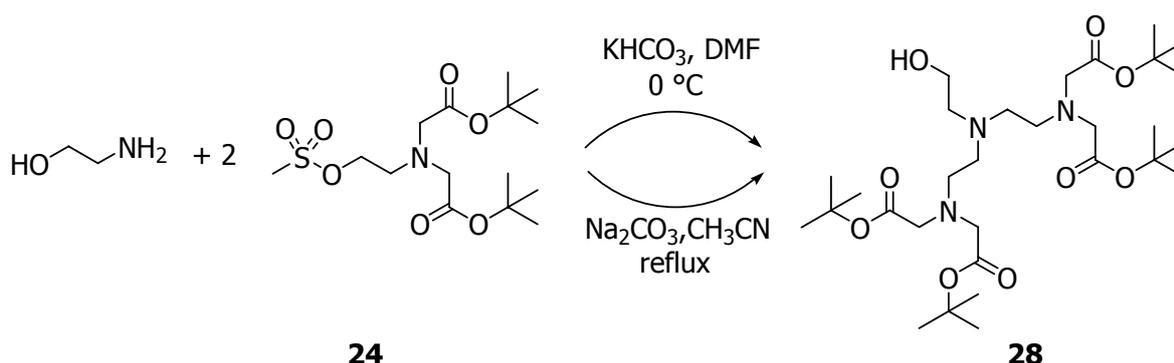
Nach Aufreinigung mittels Chromatographie an Kieselgel kann Verbindung **28** in einer Ausbeute von 58% isoliert werden.



Gleichung 4.28: Synthese von **28** ausgehend von **14**.

Die Synthese von **28** wurde ebenfalls unter Verwendung von Natriumcarbonat als Base in Acetonitril in Anlehnung an verwandte Literatur^[172] durchgeführt. Die Isolierung von **28** gelang hier mit 56% in ähnlichen Ausbeuten.

Weiterhin wurde untersucht, ob die Verwendung von **24** als Edukt zu gesteigerten Ausbeuten führt (Gleichung 4.29). Bei der Umsetzung von Ethanolamin mit **24** und Kaliumhydrogencarbonat in *N,N*-Dimethylformamid kann Verbindung **28** in einer Ausbeute von 73%, bei der Umsetzung mit Natriumcarbonat in Acetonitril in einer Ausbeute von 76% isoliert werden.



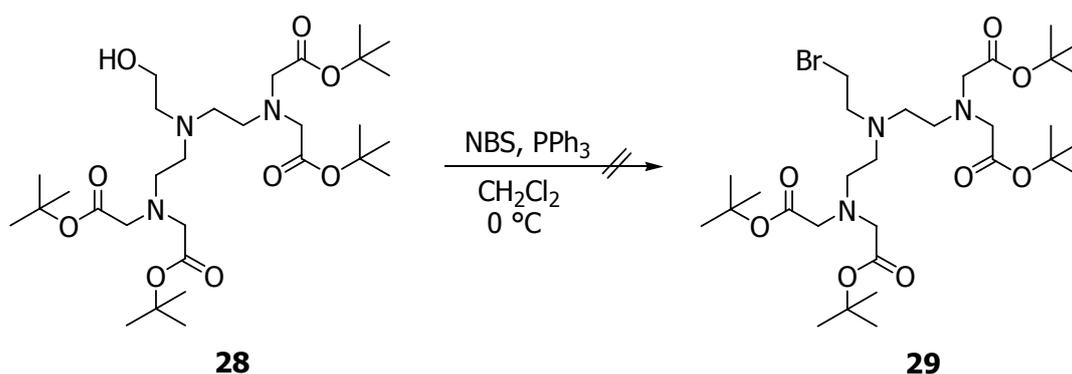
Gleichung 4.29: Synthese von **28** ausgehend von **24**.

Um die Syntheserouten miteinander vergleichen zu können, muss die Ausbeute über zwei Stufen ausgehend vom Alkohol **13** betrachtet werden. Hierbei zeigt sich, dass die Synthese über das Mesylat **24** mit 65% beziehungsweise 68% im Vergleich zu

der Synthese über das Bromid **14** mit Ausbeuten über zwei Stufen von 35% beziehungsweise 34% eindeutig vorzuziehen ist.

Im nächsten Schritt sollte die Alkoholfunktion in eine gute Abgangsgruppe überführt werden, um das resultierende Produkt mit den Aminfunktionen der ganzzahligen Dendrimergenerationen umzusetzen. Denkbar ist auch eine Umwandlung der Alkoholfunktion in eine Aminofunktion, die die anschließende Umsetzung mit halbzahligen Dendrimerreaktionen analog zu Schema 4.2 ermöglicht.

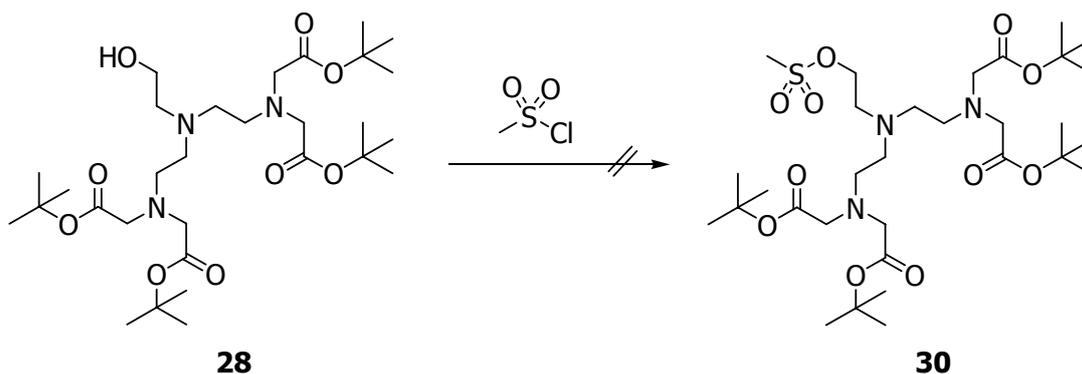
In früheren Arbeiten^[168] konnte gezeigt werden, dass die Darstellung des Bromid-Derivates 1,4,7-Triaza-4-(2-bromethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**29**) aus dem Alkohol **28** durch Umsetzung mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphan in einer Appel-Reaktion nicht möglich ist (Gleichung 4.30). Hierbei wird lediglich Zersetzung beobachtet.



Gleichung 4.30: Versuch der Synthese von **29**.^[168]

Daher sollte die Alkoholfunktion von **28** in eine Mesylfunktion überführt werden, in Anlehnung an die Mesylierung von **13**, die in guten Ausbeuten zu **24** führt (siehe Kapitel 4.2, Gleichung 4.19).

Dazu wurde **28** mit Triethylamin und Methansulfonsäurechlorid in Dichlormethan für 2 h bei 0 °C umgesetzt (Gleichung 4.31, Tabelle 4.13) eine Isolierung von 1,4,7-Triaza-4-(2-{methylsulfonyloxy}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**30**) war nicht möglich, da lediglich nichtidentifizierbare Zersetzungsprodukte beobachtet wurden. Auch eine Verkürzung der Reaktionszeit sowie der Wechsel zu Pyridin als Base lieferte nicht **30**, da bei diesen Reaktionen ebenfalls nur Zersetzung des Eduktes beobachtet werden konnte.

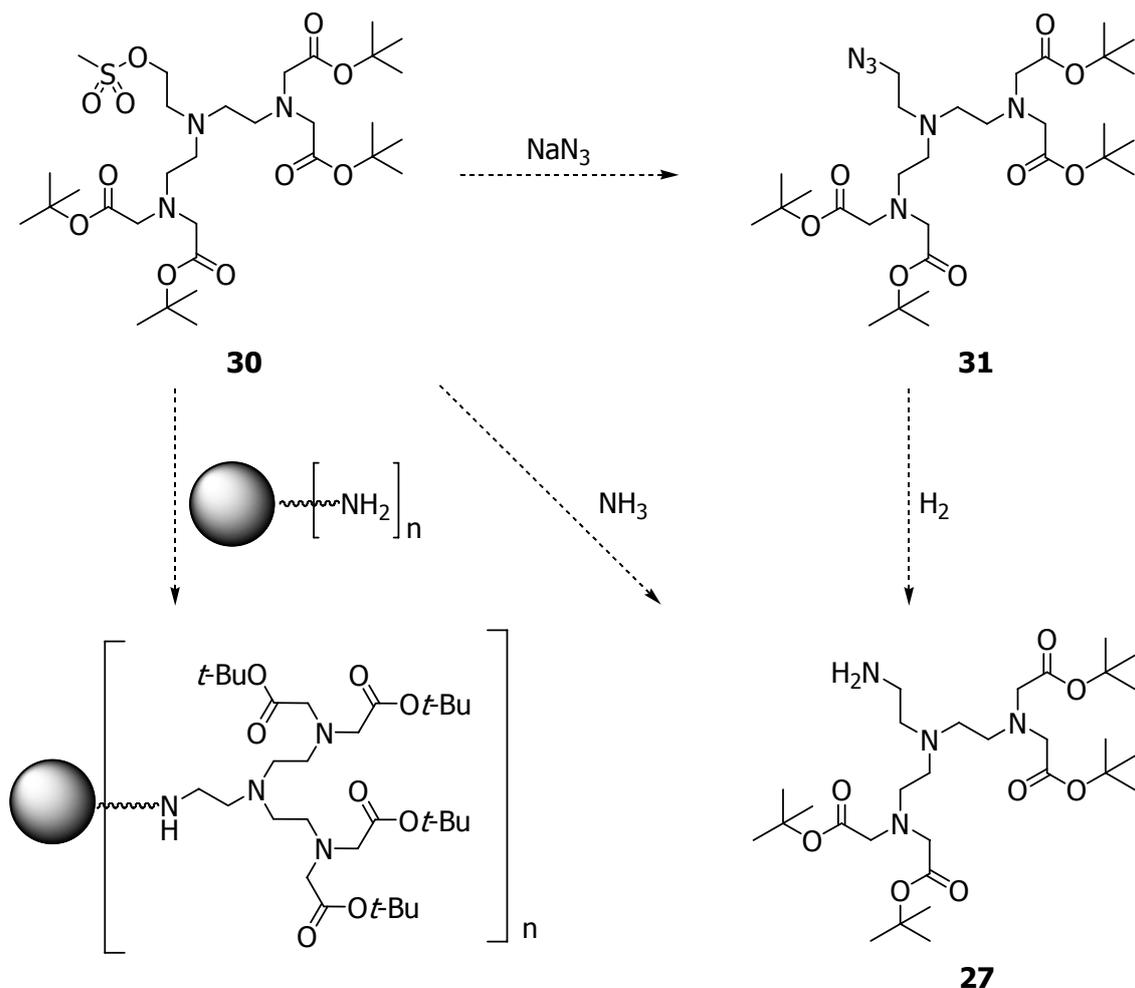


Gleichung 4.31: Versuche zur Synthese von **30**.

Base	Lösungsmittel	Bedingungen
Triethylamin	Dichlormethan	2 h, 0 °C
Triethylamin	Dichlormethan	30 min, 0 °C
Pyridin	Pyridin	3 h, 0 °C

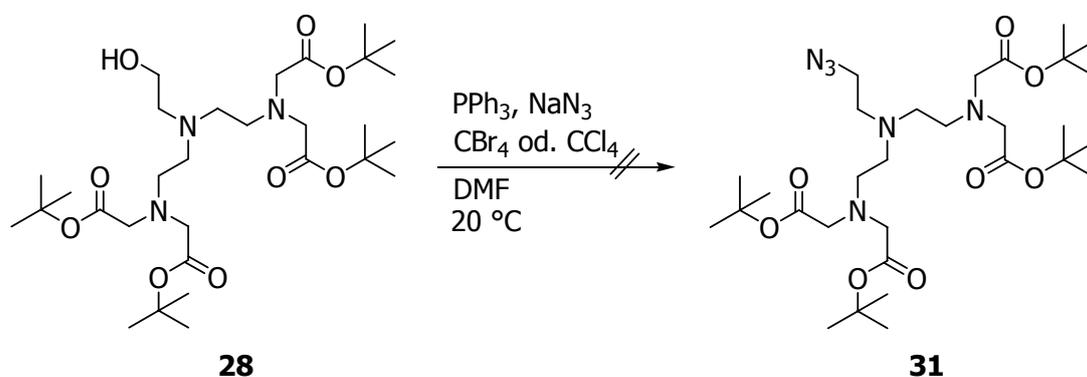
Tabelle 4.13: Reaktionsbedingungen bei den Versuchen zur Synthese von **30**.

Die Zielverbindung **30** sollte im Folgenden entweder direkt zur Kupplung mit den Aminfunktionen ganzzahliger Dendrimere umgesetzt oder mit Ammoniak in eine Aminfunktion in Anlehnung an ähnliche Synthesevorschriften überführt werden.^[184] Weiterhin war eine Umwandlung von **30** in das Azid 1,4,7-Triaza-4-(2-azidoethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**31**) denkbar, das in Anlehnung an ähnliche Reaktionen im Folgenden zum Aminderivat **27** umgewandelt werden sollte (Schema 4.3).^[185–187]



Schema 4.3: potentielle Umsatzmöglichkeiten von **30** (● = Dendrimer).

Das Azid **31** sollte nun auf direktem Weg aus **28** durch Umsetzung mit Triphenylphosphan, Natriumazid und Tetrabromkohlenstoff in Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift zur Synthese von Aziden von U. Asseline^[186] durchgeführt werden (Gleichung 4.32).

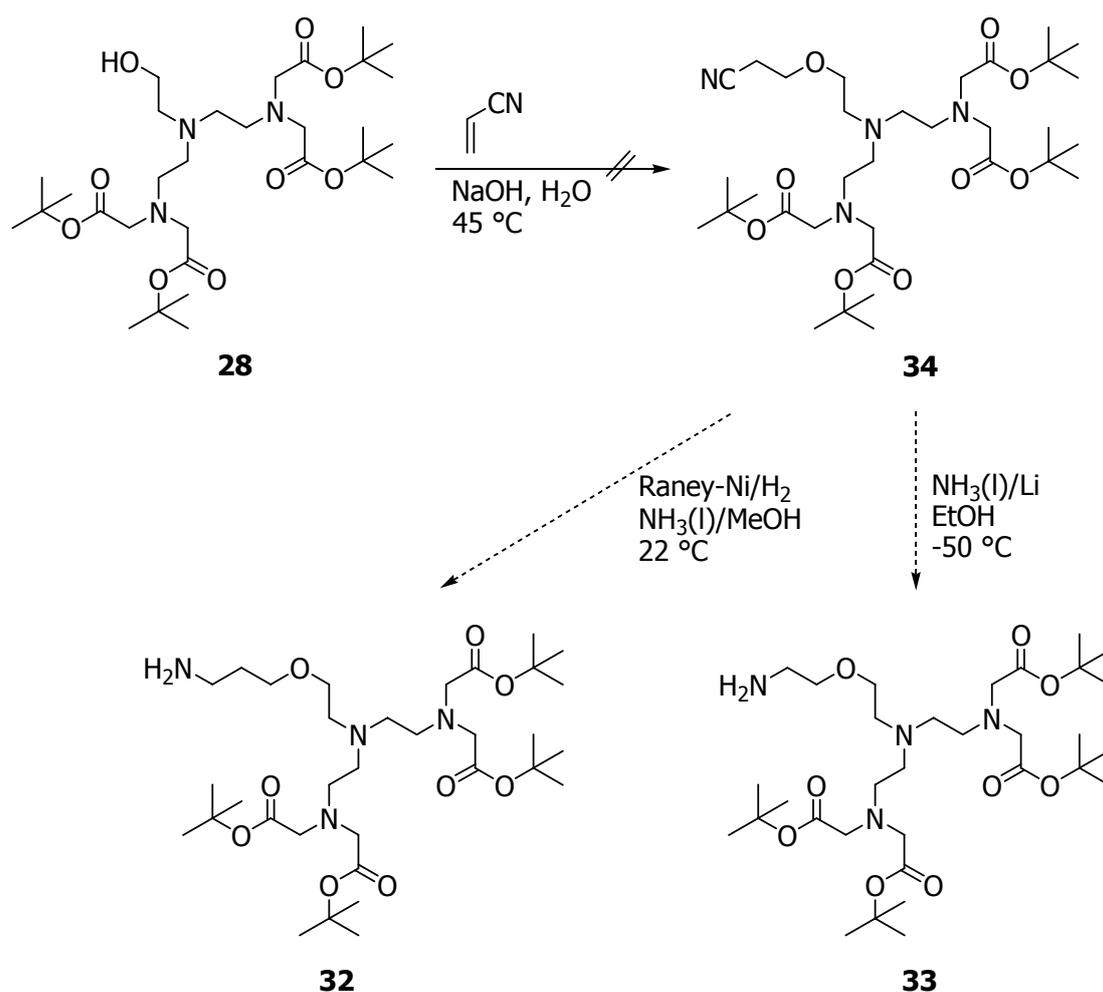


Gleichung 4.32: Versuch der Synthese von **31**.

Nach Aufarbeitung konnte Verbindung **31** nicht isoliert werden. Auch ein Wechsel von Tetrabromkohlenstoff zu Tetrachlorkohlenstoff führte nicht zur Bildung von **31**, da immer die Zersetzung von **28** beobachtet wurde.

Ausgehend von **28** wurde weiterhin versucht, die Zielmoleküle 1,4,7-Triaza-4-(2-{3-aminopropoxy}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**32**) und 1,4,7-Triaza-4-(2-{4-aminoethoxy}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**33**) darzustellen, die sich für eine Anbindung an die halbzahligen Dendrimergenerationen eignen (Gleichung 4.33).

Dazu sollte der Alkohol zuerst in den Ether **34** unter C₃-Kettenverlängerung in Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift von J. A. Peters et al.^[188] überführt werden. Die eingeführte Nitrilgruppe sollte dann nach Standardmethoden in eine Amingruppe überführt werden können, wobei es dafür die Möglichkeit der Beibehaltung der Kettenlänge oder deren Verkürzung um 1 Kohlenstoffatom gibt.^[188–189]

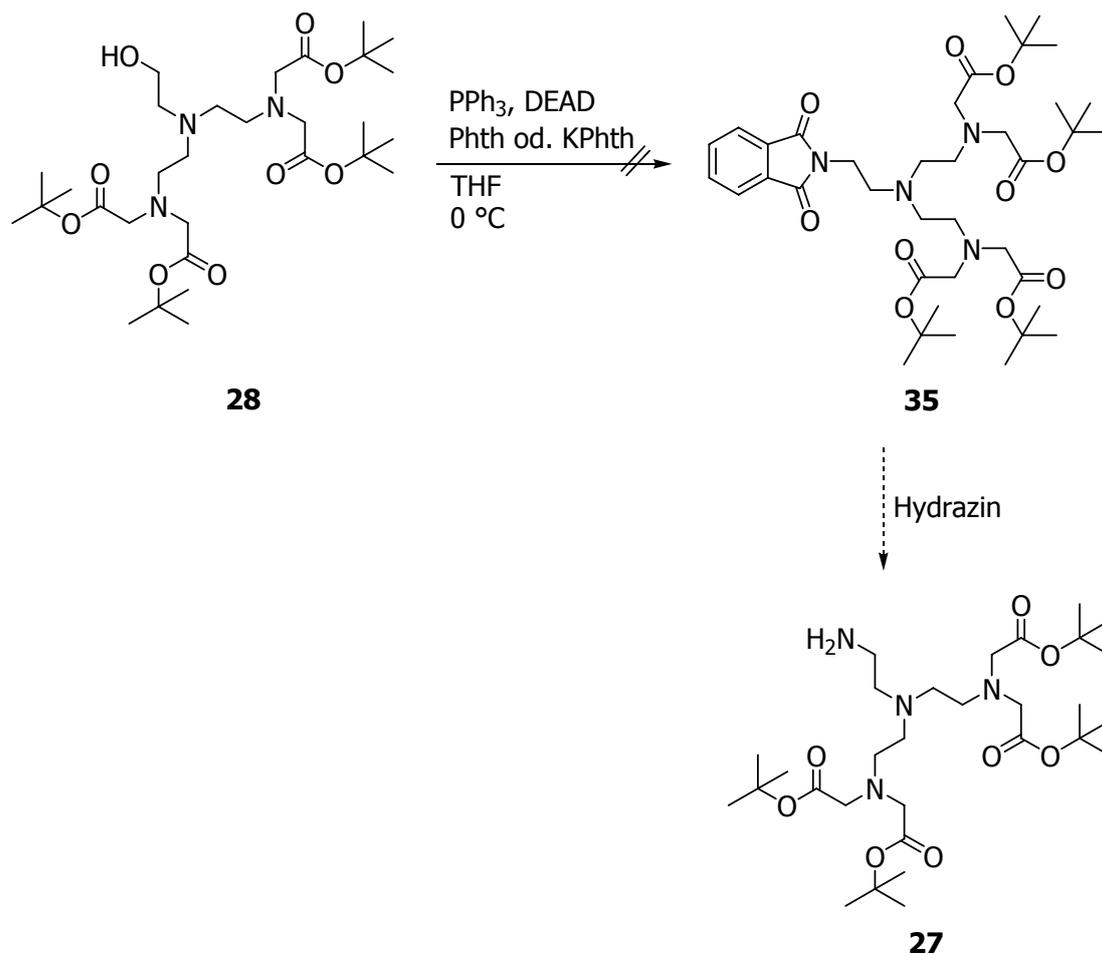


Gleichung 4.33: Versuche zur Synthese von **34**.

Acrylnitril	Bedingungen
2 Äq.	1 h, 45 °C
10 Äq.	5 h, 45 °C

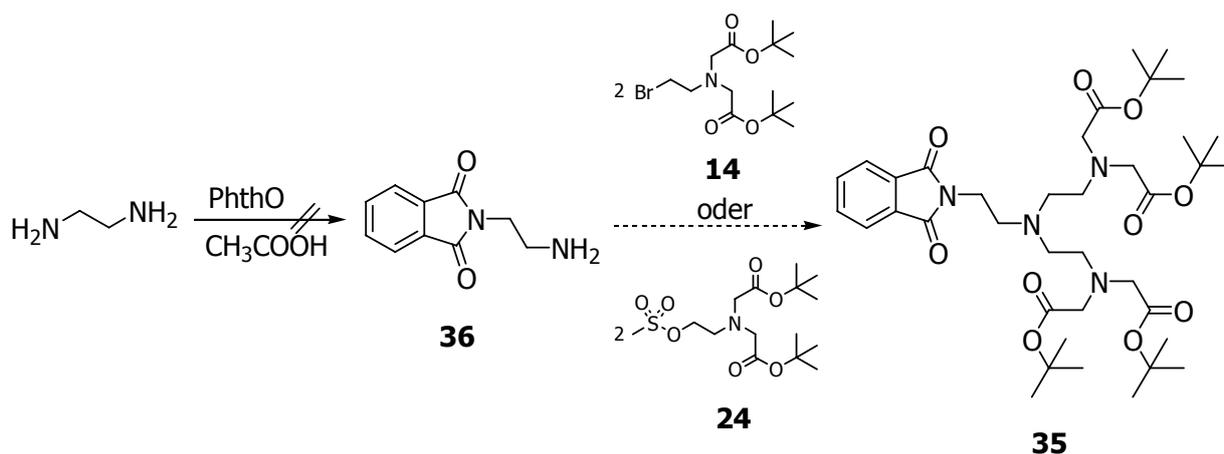
Tabelle 4.14: Reaktionsbedingungen bei den Versuchen zur Synthese von **34**.

Dafür wurde **28** mit Acrylnitril unter basischen Bedingungen umgesetzt. Eine Isolierung von 1,4,7-Triaza-4-(2-{2-cyanoethoxy}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**34**) war nicht möglich (Gleichung 4.33, Tabelle 4.14). Daraufhin wurde versucht, das Zielmolekül **27** über die Phthalimid-geschützte Zwischenstufe 1,4,7-Triaza-4-(2-{1,3-dioxisoindol-2-yl}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**35**) darzustellen, die im Folgenden in Anlehnung an gängige Vorschriften zur Abspaltung von Phthalimidgruppen mit Hydrazin in das Zielmolekül überführt werden sollte.^[190–191] Hierfür wurde **28** mit Azodicarbon-säurediethylester (DEAD), Phthalimid (Phth) und Triphenylphosphan in einer Mitsunobu-Reaktion umgesetzt. Eine Isolierung von **35** war nach Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel nicht möglich. In einem weiteren Versuch wurde anstelle von Phthalimid Kaliumphthalimid (KPhth) eingesetzt, aber auch dies führte nicht zur Isolierung von **35** (Gleichung 4.34).



Gleichung 4.34: Versuch der Synthese von **35**.

Daraufhin wurde versucht, Verbindung **35** ausgehend von Ethylendiamin aufzubauen. Dieses sollte mit Phthalsäureanhydrid (PhthO) zu 2-(2-Aminoethyl)-isoindolin-1,3-dion (**36**) umgesetzt werden, um anschließend durch zweifache nukleophile Reaktion mit **14** oder **24** in die Zielverbindung **35** überführt werden zu können (Gleichung 4.35).



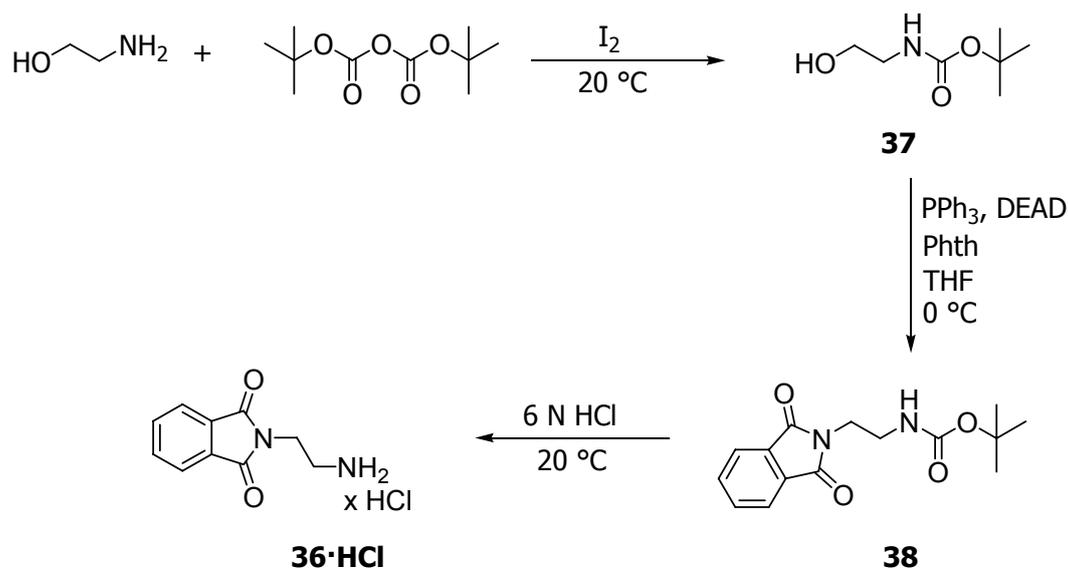
Gleichung 4.35: Versuch der Synthese von **36**.

Phthalsäureanhydrid	Bedingungen
0.5 Äq.	5 d, 20 °C
0.1 Äq.	2 d, 0 → 20 °C

Tabelle 4.15: Reaktionsbedingungen bei den Versuchen zur Synthese von **36**.

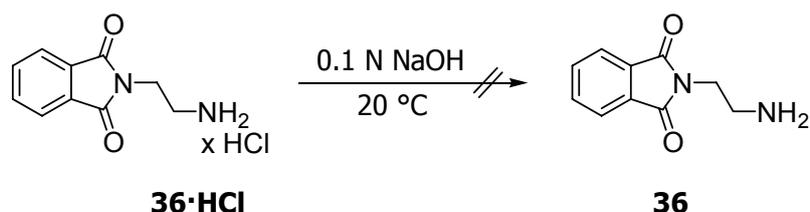
Die Reaktion wurde zuerst bei Raumtemperatur mit 0.5 Äquivalenten Phthalsäureanhydrid in Eisessig durchgeführt, wobei die Bildung mehrerer Produkte beobachtet wurden. Eine Isolierung von **36** war nicht möglich. Daraufhin wurde der Versuch mit 0.1 Äquivalenten Phthalsäureanhydrid und einer anfänglichen Reaktionstemperatur von 0 °C wiederholt, allerdings war auch hier keine Isolierung von **36** möglich (Gleichung 4.35, Tabelle 4.15).

Daraufhin wurde von Ethanolamin als Ausgangssubstanz für den Aufbau von **35** ausgegangen, das nach der Vorschrift von S. R. Adapa^[192] mit Iod und Di-*tert*-Butyldicarbonat zu *tert*-Butyl-2-hydroxyethylcarbamate (**37**) in einer Ausbeute von 91% umgesetzt werden kann. Die anschließende Umsetzung mit Phthalimid (Phth), Triphenylphosphan und Azodicarbonsäurediethylester (DEAD) liefert 1,4-Diaza-1-(butoxycarbonyl)-4-phthaloylbutan (**38**) entsprechend der Vorschrift von K. Burgess^[193–194] in einer Ausbeute von 70% (Gleichung 4.36).



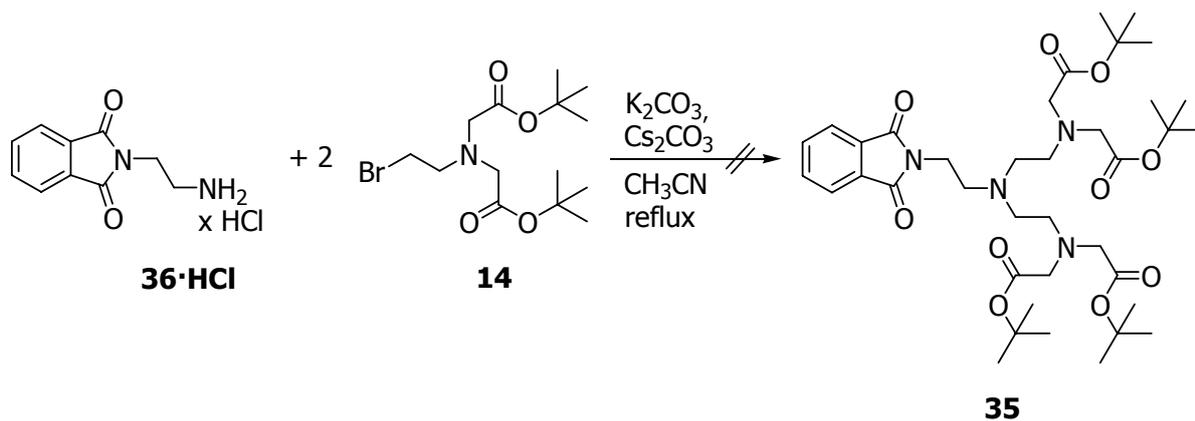
Gleichung 4.36: Synthese von **37**, **38** und **36·HCl**.

Die anschließende Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe erfolgte nach der Vorschrift von K. Burgess^[194] mit 6 N Salzsäure und liefert 1,4-Diaza-1-phthaloylbutan-Hydrochlorid (**36·HCl**) in einer Ausbeute von 76%. Für die nachfolgenden Umsetzungen zu **35** sollte daraus das freie Amin **36** durch Umsetzung mit 0.1 N Natronlauge und anschließender Extraktion gewonnen werden. Eine Isolierung von **36** war jedoch nicht möglich (Gleichung 4.37).



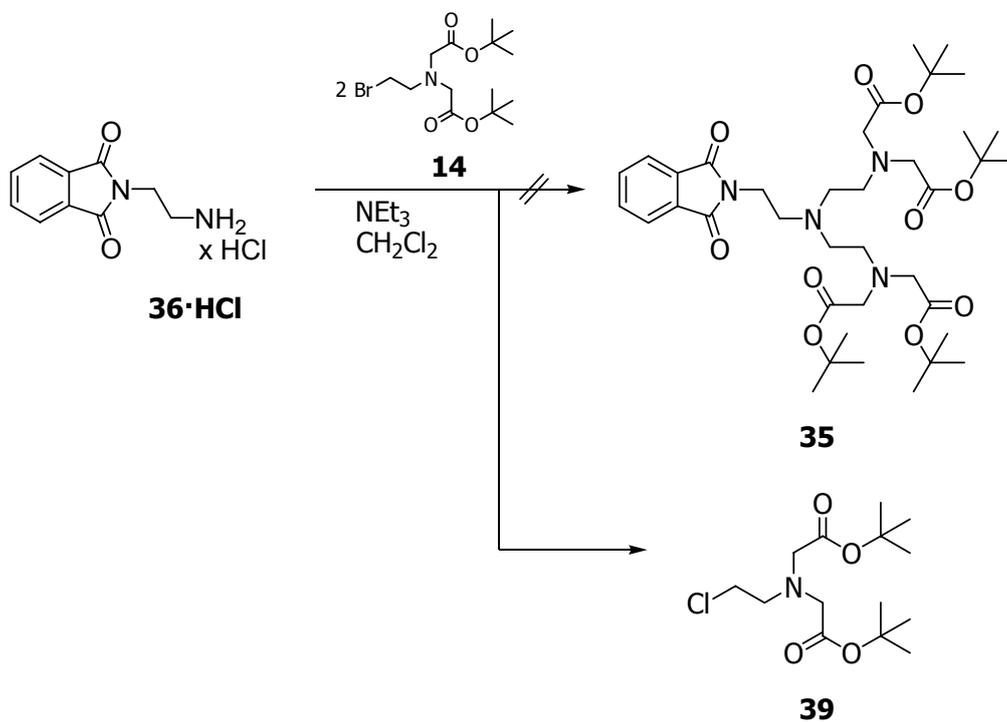
Gleichung 4.37: Versuch der Synthese von **36**.

Daraufhin wurde das Hydrochlorid **36·HCl** direkt mit **14** und Kaliumcarbonat sowie Cäsiumcarbonat als Basen in Acetonitril umgesetzt (Gleichung 4.38). Eine Isolierung von **35**, dem Produkt der 2-fachen nukleophilen Substitution des *in situ* darzustellenden freienamins, konnte nicht beobachtet werden.



Gleichung 4.38: Versuch der Darstellung von **35**.

Daraufhin wurde die Reaktion mit Triethylamin als Base unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt, jedoch konnte ebenfalls keine Bildung von **35** beobachtet werden (Gleichung 4.39, Tabelle 4.16). Stattdessen kann 2-Chlorethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester) (**39**) als gelbliches Öl in Ausbeuten zwischen 40% und 88% isoliert werden.



Gleichung 4.39: Versuche zur Synthese von **35** aus **36·HCl**, bei der **39** isoliert werden kann.

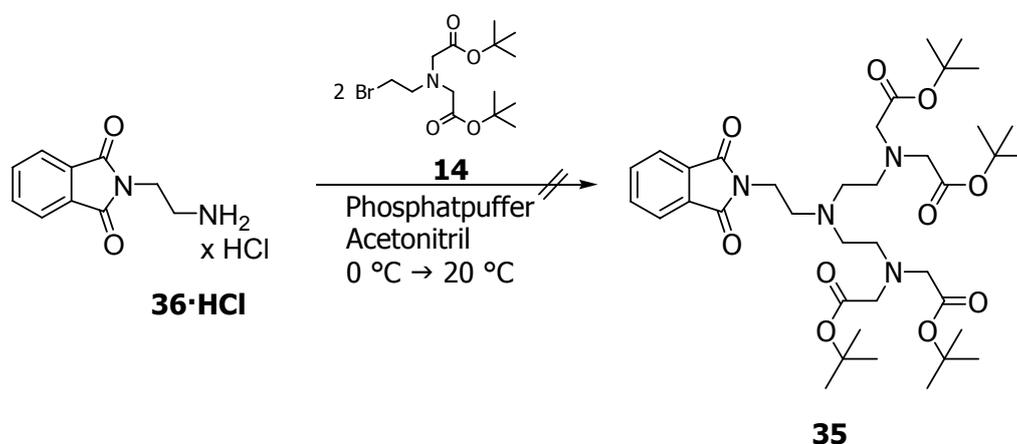
Triethylamin	Bedingungen
3.3 Äq.	12 h, reflux
10 Äq.	14 d, 20 °C
100 Äq.	7 d, 20 °C

Tabelle 4.16: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen der Synthese von **35** aus **36·HCl** unter Isolierung von **39**.

Die Signale der $^1\text{H-NMR}$ -Spekten von **39** liegen im erwarteten Bereich. Die Protonen der Ethylenbrücke bilden ein AA'MM'-Spinsystem und erscheinen als „Pseudotripletts“ bei 3.05 und 3.57 ppm, wobei die CH_2 -Gruppe, die dem Chloratom benachbart ist, zu tieferem Feld verschoben ist.

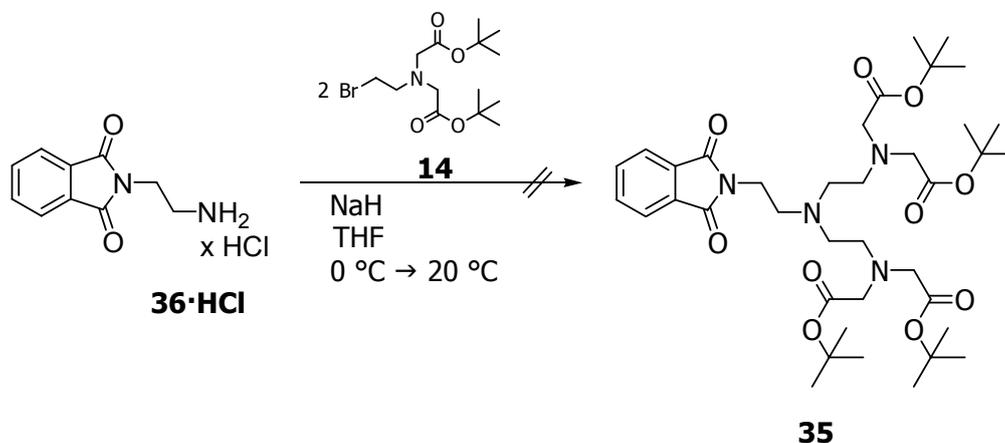
Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum werden die Signale ebenfalls in den erwarteten Bereichen beobachtet. Der chloresubstituierte Kohlenstoff erscheint bei 42.3 ppm und ist damit im Vergleich zum Bromid **14** um 3.1 ppm tieffeldverschoben.

Da davon auszugehen ist, dass das Chlor-Derivat geringere Reaktivitäten aufweist, wurde versucht, dessen Bildung zu vermeiden, indem in Anlehnung an eine allgemeine Synthesevorschrift von H. Rapoport^[170] die Reaktion im Zwei-Phasen-System vorgenommen wurde. Dazu wurde **36·HCl** im Phosphatpuffer-Lösung/Acetonitril mit **14** umgesetzt, wobei ebenfalls nicht die Bildung von **35** beobachtet wurde (Gleichung 4.40).



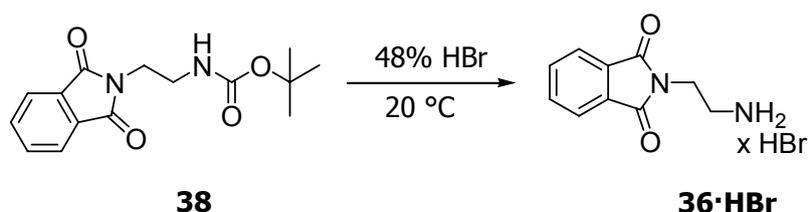
Gleichung 4.40: Versuch der Synthese von **35** aus **36·HCl**.

Die Reaktionsbedingungen wurden daraufhin verschärft und **36·HCl** mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran umgesetzt sowie im Folgenden mit **14**, allerdings war auch hier keine Isolierung von **35** möglich (Gleichung 4.41).



Gleichung 4.41: Versuch der Synthese von **35**.

Um die Bildung des Chlor-Derivates **39** auszuschließen, wurde aus **38** mit Bromwasserstoffsäure 1,4-Diaza-1-phthaloylbutan Hydrobromid (**36·HBr**) dargestellt (Gleichung 4.42). Diese kann als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 69% erhalten werden.

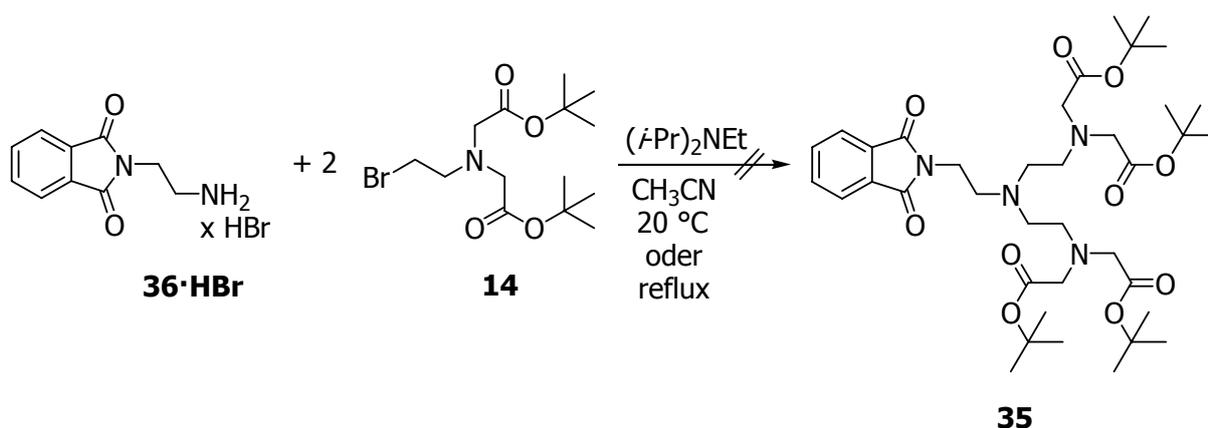


Gleichung 4.42: Synthese von **36·HBr**.

Die Signale der NMR-Spektren von **36·HBr** zeigen keine Auffälligkeiten und unterscheiden sich nur geringfügig vom Hydrochlorid-Derivat **36·HCl**. Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Protonen der NH_3 -Gruppe im Vergleich zu **36·HCl** leicht zu höherem Feld verschoben und überlagern sich mit den aromatischen Protonen der Phthalimid-Gruppe bei 7.81–7.93 ppm. Die ^{13}C -NMR-Spektren gleichen sich nahezu,

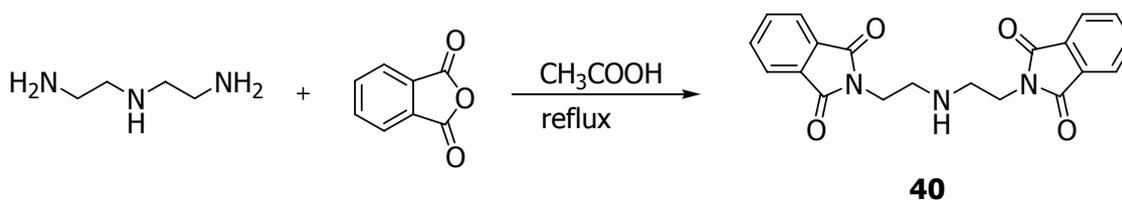
bis auf eine geringe Tieffeldverschiebung um circa 0.3 ppm aller Signalsätze von **36·HBr**.

36·HBr wurde im Folgenden mit **14** und Hünig-Base in Acetonitril bei Raumtemperatur umgesetzt, jedoch kein Umsatz beobachtet (Gleichung 4.43). Daraufhin wurde die Reaktionstemperatur erhöht, wobei nur die Bildung nichtidentifizierbarer Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden konnte. Daher wurden die Versuche zur Synthese von **27** über **35** eingestellt.



Gleichung 4.43: Versuch der Synthese von **35** aus **36·HBr**.

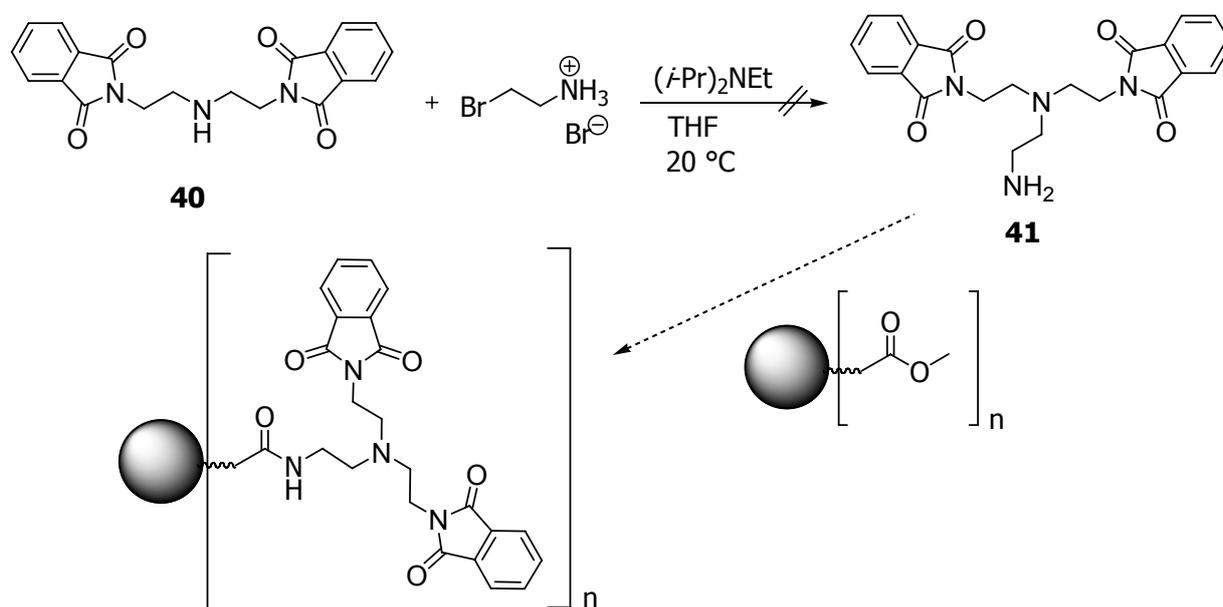
Stattdessen wurde versucht, Verbindung **27** ausgehend von Diethylentriamin darzustellen. Dazu wurde auf die Schutzgruppentechnik zurückgegriffen und die endständigen Amingruppen von Ethylendiamin als Phthalimid geschützt, indem Diethylentriamin mit Phthalsäureanhydrid nach der Literatur von E. García-España^[195] zu 1,4,7-Triaza-1,7-diphthaloylheptan (**40**) umgesetzt wird. Verbindung **40** kann in einer Ausbeute von 80% als cremefarbener Feststoff erhalten werden (Gleichung 4.44).



Gleichung 4.44: Synthese von **40** nach E. García-España.^[195]

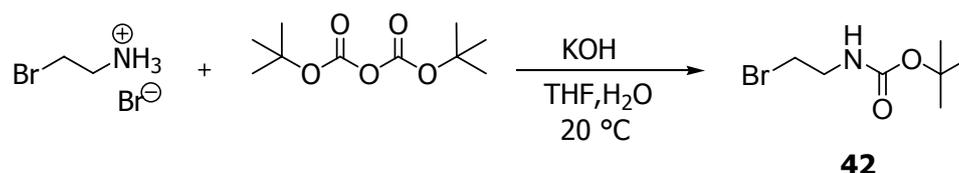
Die anschließende Umsetzung mit 2-Bromethylamin-Hydrobromid in Tetrahydrofuran mit Hünig-Base führte nicht zu der Bildung von 1,4,7-Triaza-4-(2-aminoethyl)-1,7-

diphthaloylheptan (**41**), das im Folgenden mit den halbzahligen Dendrimer-Generationen umgesetzt werden sollte (Gleichung 4.45).



Gleichung 4.45: Versuch der Synthese von **41** (● = Dendrimer).

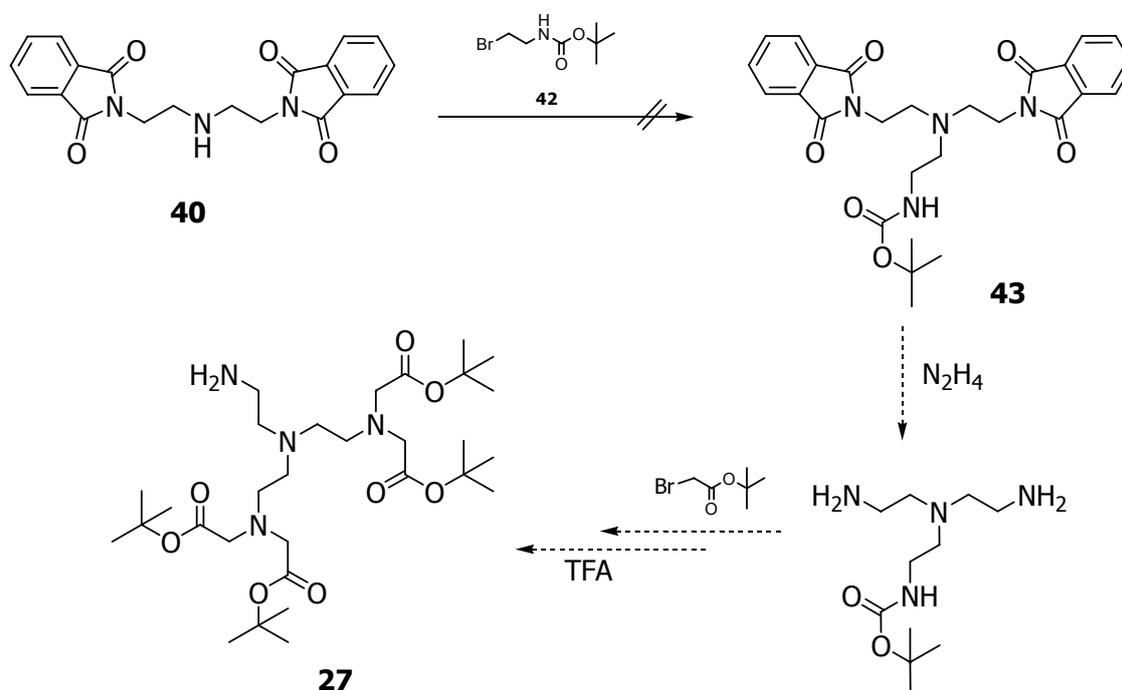
Daraufhin wurde anstelle des freien Amins die *tert*-Butoxycarbonyl-geschützte Variante *tert*-Butyl-2-bromethylcarbammat (**42**) aus 2-Bromethylamin-Hydrobromid nach einer Vorschrift von W. Beck^[196] durch Umsatz mit Di-*tert*-butyldicarbonat unter Verwendung von Kaliumhydroxid als Base dargestellt (Gleichung 4.46).



Gleichung 4.46: Synthese von **42** nach W. Beck.^[196]

Dieses wird als farbloses Öl in einer Ausbeute von 85% erhalten (Literatur 91%) und im Folgenden mit **40** und Kaliumcarbonat in Acetonitril unter den in Tabelle 4.17 angegebenen Bedingungen umgesetzt (Gleichung 4.47). Eine Isolierung von 1,4,7-Triaza-4-(2-{*tert*-butoxycarbonylamino}ethyl)-1,7-diphthaloylheptan (**43**) war nicht möglich, da in allen Reaktionen keine Umsetzung beobachtet wurde. Daraufhin wurde auch Cäsiumcarbonat als Base getestet, nach Aufarbeitung allerdings wieder

nur das Edukt **40** isoliert. Im nächsten Schritt wurde das Lösungsmittel gewechselt und anstelle von Acetonitril Dichlormethan verwendet.



Gleichung 4.47: Versuche zur Synthese von **43**.

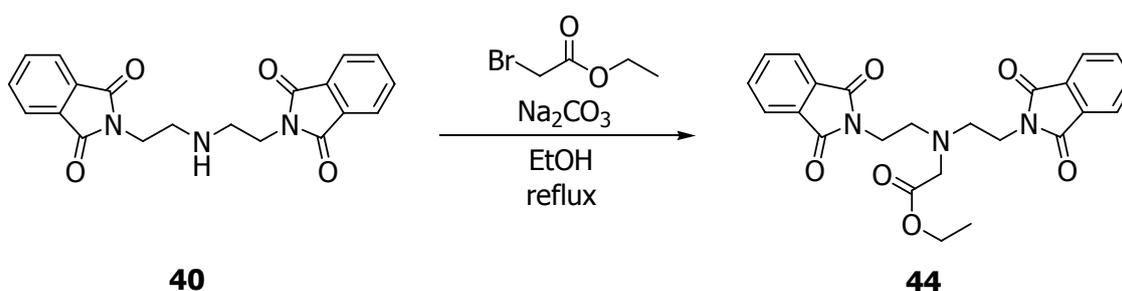
Base	Lösungsmittel	Bedingungen
Kaliumcarbonat	Acetonitril	4 h, reflux
Kaliumcarbonat	Acetonitril	24 h, reflux
Kaliumcarbonat	Acetonitril	64 h, reflux
Cäsiumcarbonat	Acetonitril	60 h, reflux
Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat	Dichlormethan	10 d, 20 °C
Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Tetraethylammoniumiodid	Dichlormethan	18 h, 20 °C
Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Tetraethylammoniumiodid	Dichlormethan	21 h, reflux
Natriumcarbonat	Ethanol	72 h, 20 °C
Natriumcarbonat	Ethanol	48 h, reflux

Tabelle 4.17: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen der Synthese von **43**.

Als Base wurde eine Kombination aus Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat eingesetzt, wobei kein Umsatz beobachtet wurde. Ebenfalls wurde untersucht, ob der Zusatz von Tetraethylammoniumiodid als Phasentransferkatalysator die Bildung von **43** ermöglicht. Dabei konnten nach Aufarbeitung entweder nur das Edukt **40**

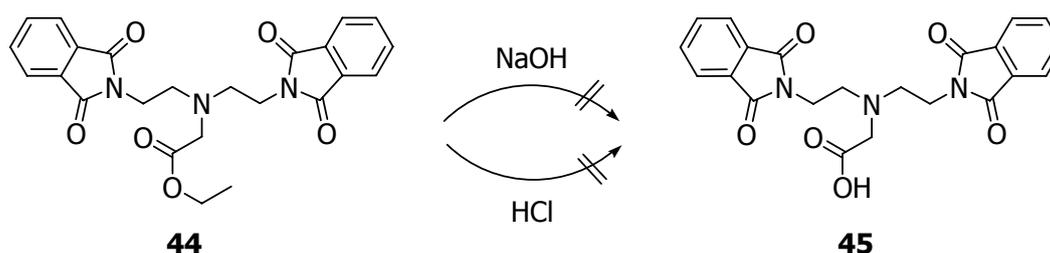
detektiert oder aber nach Reaktion in der Siedehitze eine teilweise Zersetzung dessen beobachtet werden. Nachdem auch unter diesen Bedingungen **43** nicht erhalten werden konnte, wurde Ethanol als Lösungsmittel im Zusammenspiel mit Natriumcarbonat als Base eingesetzt. Eine Isolierung von **43**, das über 3 Stufen zu **27** umgesetzt werden sollte, war unter diesen Bedingungen ebenfalls nicht möglich, da auch hier entweder keine Reaktion oder teilweise Zersetzung des Eduktes beobachtet wurde (Gleichung 4.47, Tabelle 4.17).

Daraufhin wurde **40** nach einer Vorschrift von J. S. Davies^[197] mit Bromessigsäureethylester und Natriumcarbonat als Base in Ethanol zu 1,4,7-Triaza-4-(ethoxycarboxy)methyl-1,7-diphthaloylheptan (**44**) umgesetzt, das als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 83% (Literatur: 51%) erhalten wurde (Gleichung 4.48).



Gleichung 4.48: Synthese von **44** nach J. S. Davies.^[197]

Die anschließende Verseifung des Ethylesters **44** zu 1,4,7-Triaza-4-(carboxylmethyl)-1,7-diphthaloylheptan (**45**), die eine nachfolgende Kupplung mit dem Dendrimer unter Verwendung von z.B. Dicyclohexylcarbodiimid ermöglichen sollte, gelang sowohl unter basischen als auch sauren Bedingungen nicht (Gleichung 4.49, Tabelle 4.18). Entweder wurde keine Reaktion oder aber Zersetzung, unter teilweiser Abspaltung der Phthaloylgruppen, beobachtet.

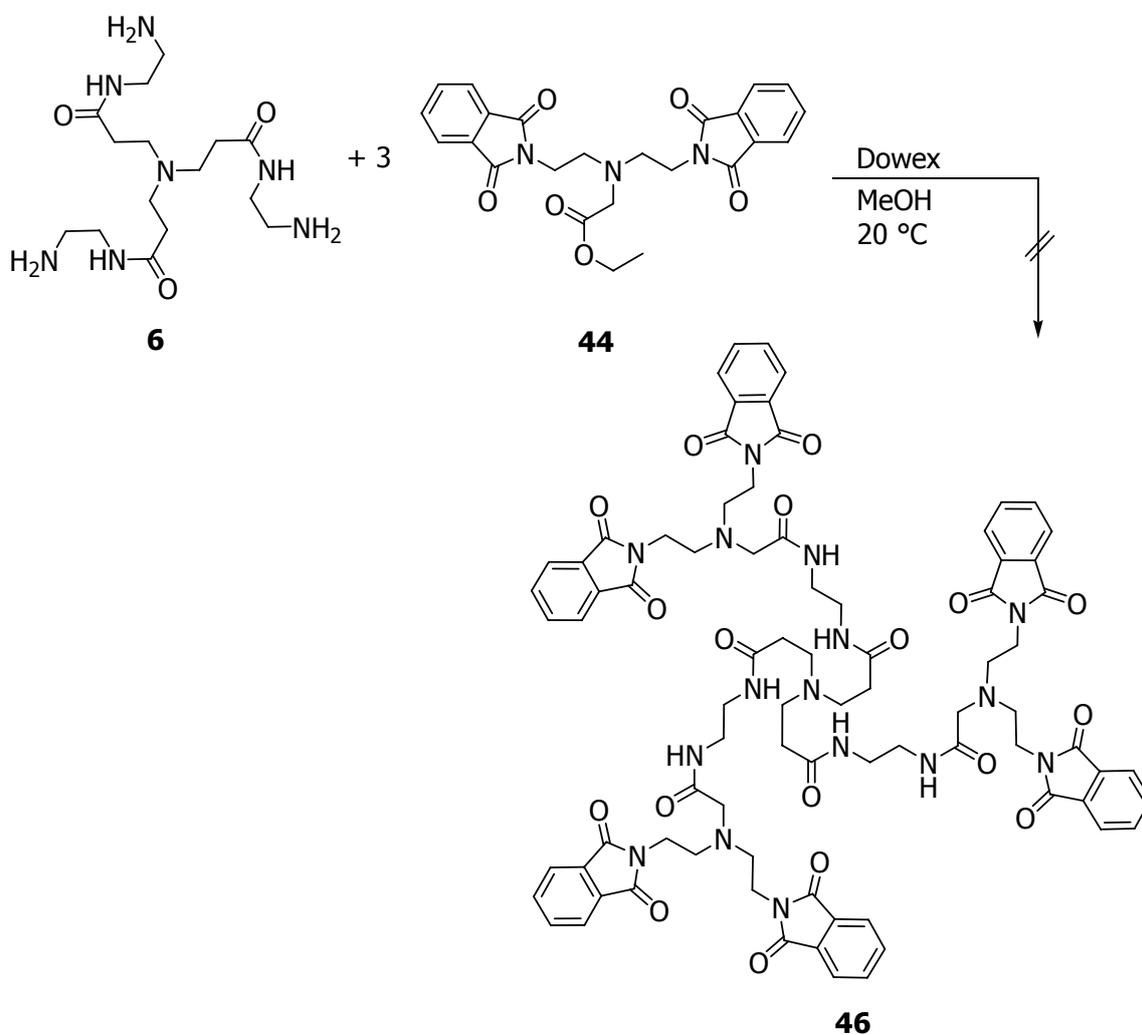


Gleichung 4.49: Versuche zur Synthese von **45**.

Zusatz	Bedingungen
2 N Natronlauge	24 h, 20 °C
2 N Natronlauge	3 h, reflux
2 N Salzsäure	24 h, 20 °C

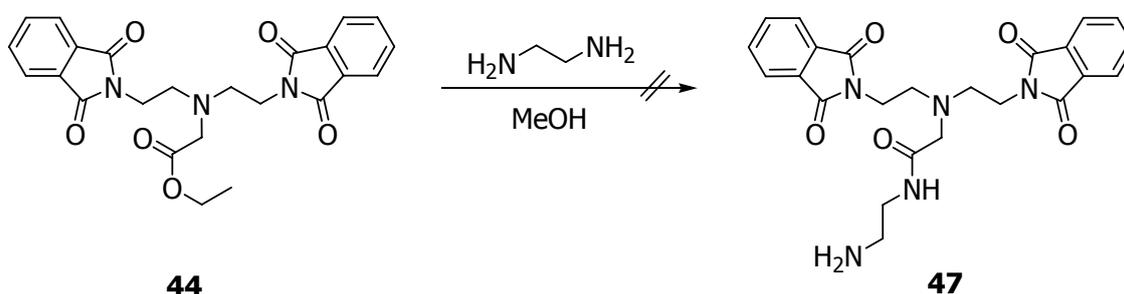
Tabelle 4.18: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen von **45**.

Daraufhin wurde versucht, den Ethylester **44** direkt mit dem Dendrimer analog zur Synthese der ganzzahligen Dendrimere (siehe Kapitel 4.1) umzusetzen. Zum Test wurde dafür das PAMAM-Dendrimer der 0.0-ten Generation **6** verwendet (Gleichung 4.50).

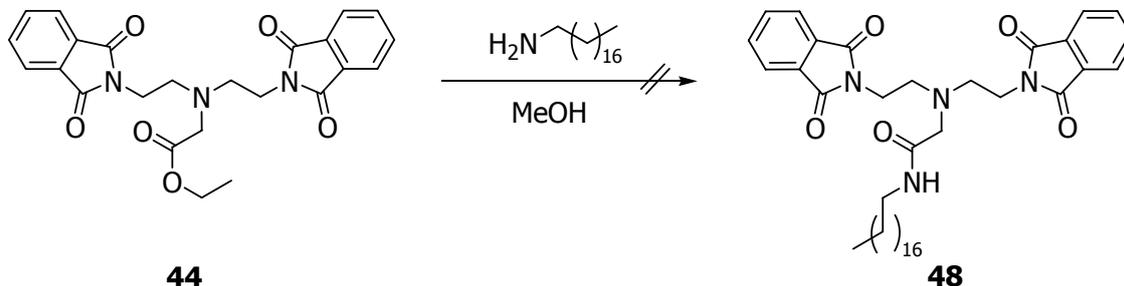


Gleichung 4.50: Versuch der Synthese von **46**.

Da auch hier nicht die Bildung von Tris-[2-(2-{[2-(bis-{2-phthalimidoethyl}amino)-acetyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin (**46**) nachgewiesen werden konnte, wurde **44** mit den Testsubstanzen Ethylendiamin (Gleichung 4.51, Tabelle 4.19) sowie Octadecylamin (Gleichung 4.52, Tabelle 4.20) umgesetzt. Bei den durchgeführten Versuchen war jedoch weder eine Isolierung von 1,4,7-Triaza-4-[(2-aminoethylcarbamoyl)methyl]-1,7-diphthaloylheptan (**47**) noch von 1,4,7-Triaza-4-[(octadecylcarbamoyl)methyl]-1,7-diphthaloylheptan (**48**), unter den verschiedenen Reaktionsbedingungen möglich.



Gleichung 4.51: Versuche zur Synthese von **47**.



Gleichung 4.52: Versuche zur Synthese von **48**.

Versuche zur Synthese von 47	
Base	Bedingungen
-	24 h, 20 °C
Natriumcarbonat	48 h, 20 °C
Dowex 50 WX8	48 h, 20 °C

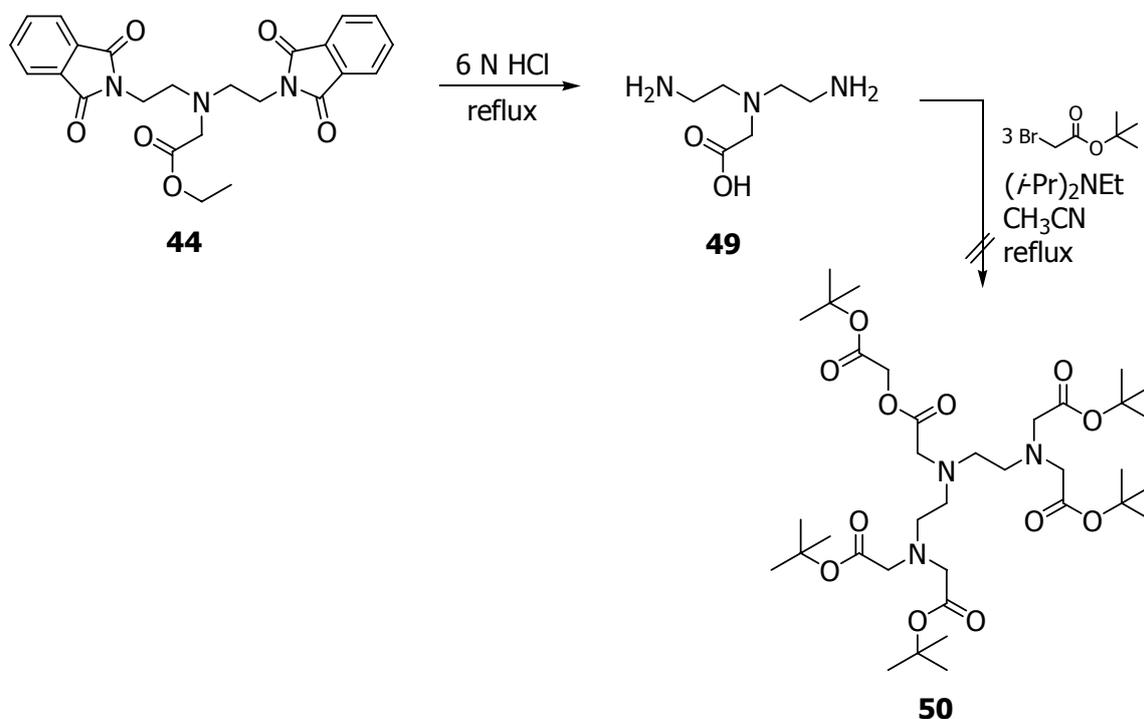
Versuche zur Synthese von 48	
Base	Bedingungen
-	24 h, 20 °C
Natriumcarbonat	48 h, 20 °C
Dowex 50 WX8	48 h, 20 °C

Tabellen 4.19 und 4.20: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen zur Synthese von **47** und **48**.

Daraufhin wurde nach der Synthesevorschrift von J. S. Davies^[197] **44** mit 6 N Salzsäure in der Siedehitze umgesetzt und damit eine Abspaltung aller

Schutzgruppen durchgeführt. 1,4,7-Triaza-4-(carboxylmethyl)heptan (**49**) kann als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 98% erhalten werden (Gleichung 4.53).

Die in der Literatur beschriebene Umsetzung zu 1,4,7-Triaza-4-({[(*tert*-butoxycarbonyl)methoxy]carbonyl}methyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butyl-ester) (**50**) unter Verwendung von Bromessigsäure-*tert*-butylester und Hünig-Base in Acetonitril in einer Ausbeute von 61% konnte nicht reproduziert werden. Nach Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel konnte zwar NMR-spektroskopisch die Bildung von **50** nachgewiesen werden, eine weitere Aufreinigung des nach Chromatographie erhaltenen Rohproduktes, das maximal einer Gesamtausbeute von 8% entsprechen konnte, war aber nicht möglich (Gleichung 4.53).



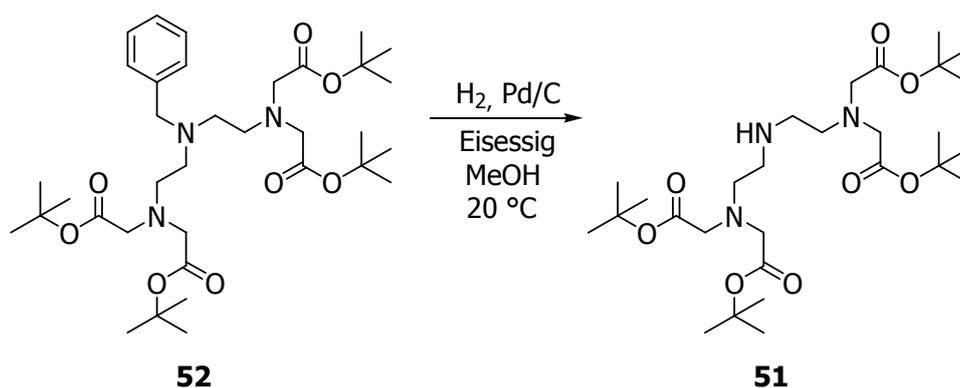
Gleichung 4.53: Synthese von **49** und Versuch der Synthese von **50** nach J. S. Davies.^[197]

Daraufhin wurde im Folgenden erneut versucht, Verbindung **27** ausgehend von Diethylentriamin aufzubauen. Dazu wurde dieses nach einer Vorschrift von G.-C. Liu^[198], in der 1,4,8-Triazaoctan als Edukt verwendet wurde, mit 4 Äquivalenten Bromessigsäure-*tert*-butylester umgesetzt. Im Gegensatz zur Literatur, bei der eine saubere Reaktion nur der endständigen Amingruppen beschrieben wird, war es nicht möglich, dies bei Einsatz von Diethylentriamin zu reproduzieren und 1,4,7-

butylester) (**53**) als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 8% isoliert werden (Gleichung 4.55).

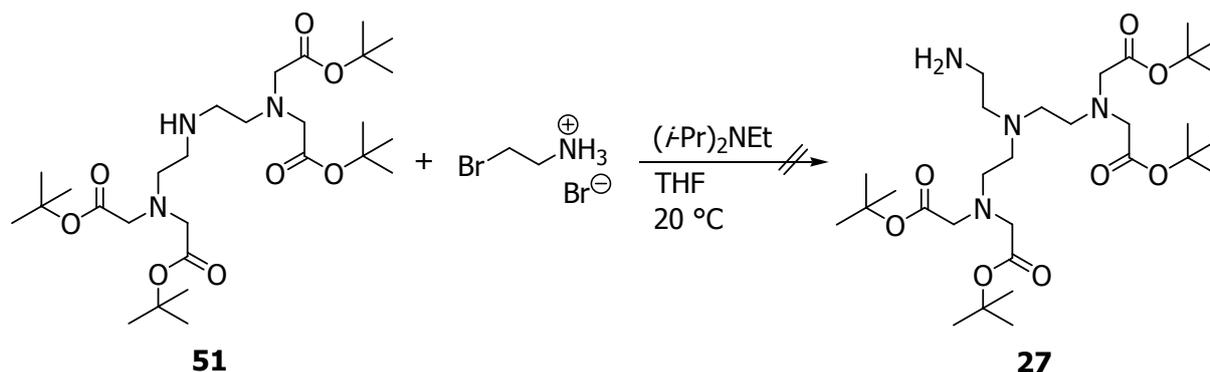
Die ^1H -NMR-Spektren beider Verbindungen sind sehr ähnlich. Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **53** kann ein Hochfeldshift der der NH-Funktion benachbarten Kohlenstoffatome um circa 5.5 ppm zu **52** beobachtet werden. Die CH_2 -Gruppe der Ethylenbrücke neben dem tertiären Amin ist im Vergleich zu **52** um 2.2 ppm zu tieferem Feld verschoben. Alle anderen ^{13}C -NMR-Signale liegen im gleichen Bereich wie die des Hauptproduktes **52**.

Im Folgenden wird **52** mit Wasserstoff in Anwesenheit von Palladium/Aktivkohle und Eisessig als Katalysator in Methanol als Lösungsmittel in Anlehnung an die Vorschrift von S. Quici^[172] zu **51** umgesetzt. Das Produkt **51** wird nach Aufarbeitung als gelbes Öl in einer Ausbeute von 96% erhalten (Gleichung 4.56).



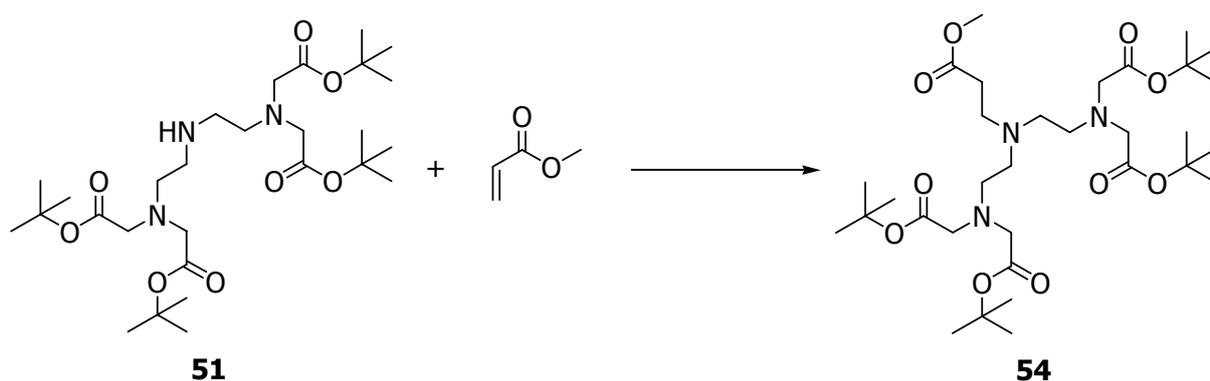
Gleichung 4.56: Synthese von **51** in Anlehnung an S. Quici.^[172]

Die anschließende Umsetzung mit 2-Bromethylamin-Hydrobromid und Hünig-Base in Tetrahydrofuran führte nicht zu der Bildung des Zielmoleküles **27**, das sich zur Anbindung an Dendrimere eignen sollte (Gleichung 4.57).



Gleichung 4.57: Versuch der Synthese von **27** aus **51**.

Daher wurde als nächstes versucht, durch eine Aza-Michael-Addition den zentralen Stickstoff zu funktionalisieren. Dazu sollte **51** mit Methylacrylat in Dichlormethan zu 1,4,7-Triaza-4-(3-propionsäuremethylester)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**54**) umgesetzt werden, wobei allerdings kein Umsatz beobachtet wurde (Gleichung 4.58, Tabelle 4.21).



Gleichung 4.58: Synthese von **54** aus **51**.

Lösungsmittel	Bedingungen	Beobachtung
Dichlormethan	24 h, 20 °C	keine Reaktion
Wasser	24 h, 20 °C	keine Reaktion
Wasser/Methanol 1/1	24 h, 20 °C	geringer Umsatz
Methanol	24 h, 20 °C	mittlerer Umsatz
Methanol	4 h, 50 °C & 20 h, 20 °C	71%

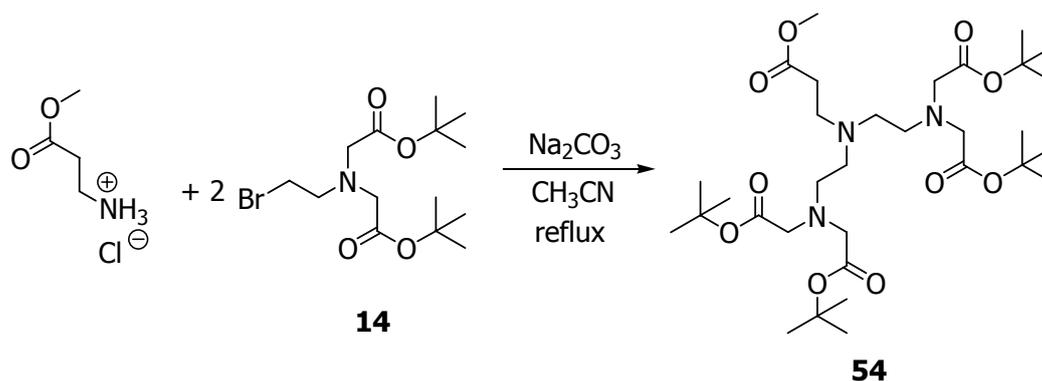
Tabelle 4.21: Reaktionsbedingungen zu der Synthese von **54**.

Daraufhin wurde die Synthese als nächstes in Wasser durchgeführt, da in einer von B. C. Ranu veröffentlichten allgemeinen Synthesevorschrift für Aza-Michael-Reaktionen sehr gute Umsätze bei kurzen Reaktionszeiten beschrieben werden.^[199] Hier wurde allerdings ebenfalls kein Umsatz beobachtet.

In Anlehnung an die Dendrimersynthesen (siehe Kapitel 4.1) wurde die Reaktion im Folgenden in Methanol und in einem weiteren Ansatz in einem 1:1-Gemisch von Methanol/Wasser durchgeführt. In beiden Fällen wurde eine Produktbildung beobachtet, jedoch lief die Reaktion in Methanol schneller ab. Die Reaktion in Methanol wurde bei 50 °C wiederholt und **54** als schwach gelbliches Öl in einer Ausbeute von 71% erhalten.

Diese Ergebnisse stehen bedingt im Einklang mit dem von B. C. Ranu vorgeschlagenen Mechanismus für die Aza-Michael-Addition in Wasser,^[199] da Methanol ebenfalls sowohl den elektrophilen Charakter des β -Kohlenstoffatoms durch Wasserstoffbrückenbindung zum Carbonyl-Sauerstoff als auch den nukleophilen Charakter des Stickstoffatoms durch Wasserstoffbrückenbindung zum H-Atom des Amins beeinflussen kann. Die hier beobachteten schlechten Ergebnisse in Wasser sind wahrscheinlich aufgrund der schlechteren Löslichkeit des hier verwendeten Eduktes **51** im Vergleich zu den kleinen, gut wasserlöslichen Aminen der Synthesevorschrift zurückzuführen.

In Anlehnung an die Synthesevorschrift von S. Quici,^[172] in der die zweifache nukleophile Substitution ausgehend von Benzylamin durch Umsatz mit **14** (siehe Gleichung 4.55) zu **52** durchgeführt wurde, sollte im Folgenden untersucht werden, ob auch die Synthese von **54** ausgehend von β -Alaninmethylester-Hydrochlorid durch Umsetzung mit **14** möglich ist (Gleichung 4.59).



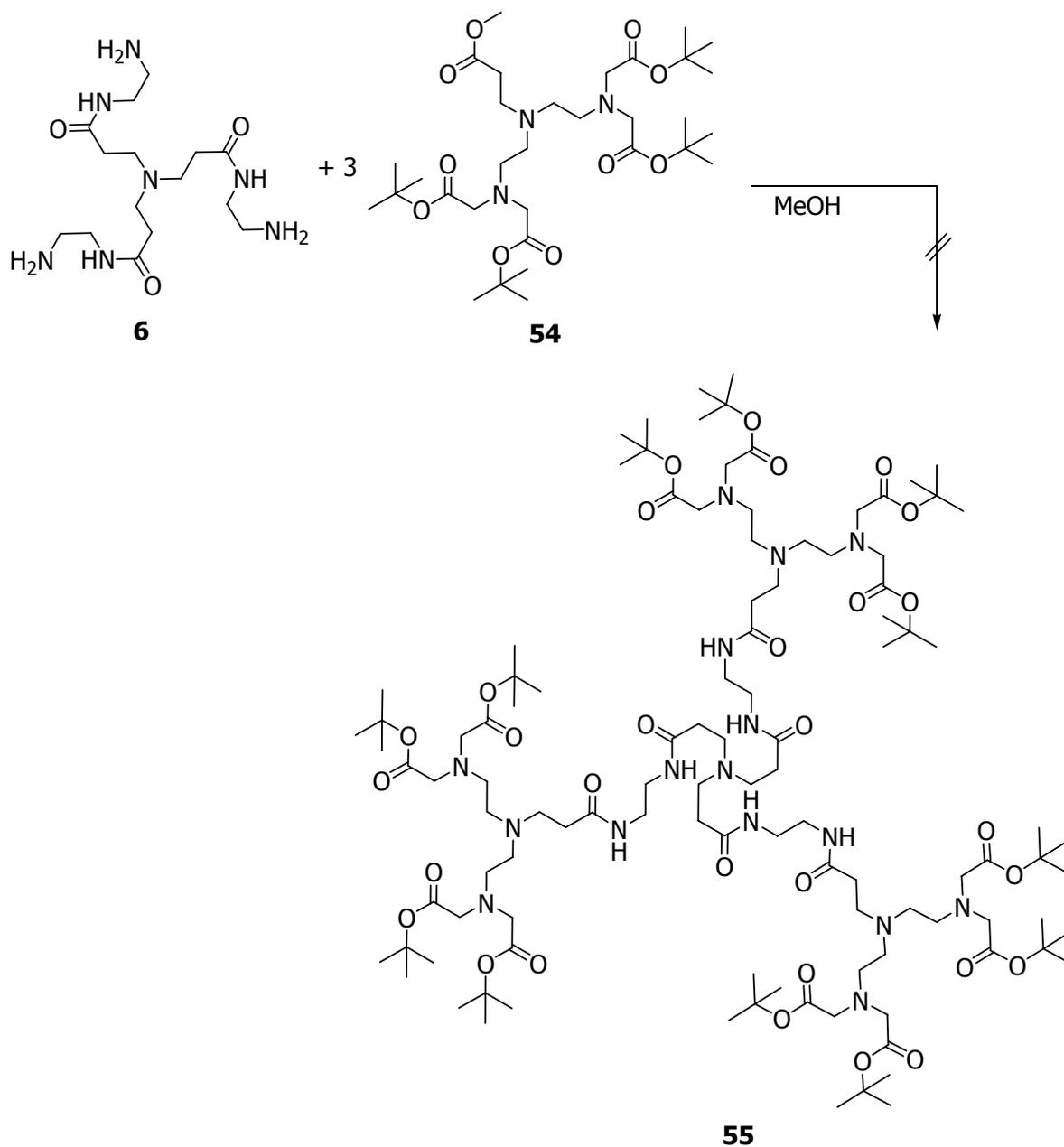
Gleichung 4.59: Synthese von **54** ausgehend von **14**.

Die Reaktion wurde in Acetonitril als Lösungsmittel und mit Natriumcarbonat als Base durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 60 h in der Siedehitze kann **54** nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 74% isoliert werden.

Die Verschiebungen der Protonenresonanzen im ^1H -NMR-Spektrum stimmen mit den Erwartungen überein. Neben dem AA'MM'-Spinsystem der Ethylenbrücken zwischen den Stickstoffatomen wird ein weiteres AA'MM'-Spinsystem zwischen dem zentralen Stickstoffatom und der Esterfunktion beobachtet, deren Signalsätze teilweise überlappen. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum werden keine Besonderheiten vorgefunden.

Im Folgenden sollte **54** mit den ganzzahligen Dendrimergenerationen umgesetzt werden. Dafür wurde **54** mit **6** in Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt (Gleichung 4.60, Tabelle 4.22). Auch nach einer Reaktionszeit von 7 d konnten keine Bildung von Tris-[2-(2-{[2-(bis-{2-[(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]ethyl}amino)-acetyl]amino}ethylcarbonyl)ethyl]amin (**55**) beobachtet werden. Daraufhin wurde die Reaktion unter Verwendung von Dowex 50 WX8 als Ionentauscher wiederholt. Auch hier wurde die Bildung von **55** nicht beobachtet werden.

Daraufhin wurden die Versuche zur Synthese von 7-bindigen Chelatliganden, die sich direkt an ein Dendrimer anbinden lassen, eingestellt. Stattdessen wurde die Synthese 7-bindiger Chelatliganden mit derivatisierten Benzylfunktionen am zentralen Stickstoffatom weiter verfolgt.



Gleichung 4.60: Versuch der Synthese von **55**.

Base	Bedingungen
-	7 d, 20 °C
Dowex 50 WX8	10 d, 20 °C

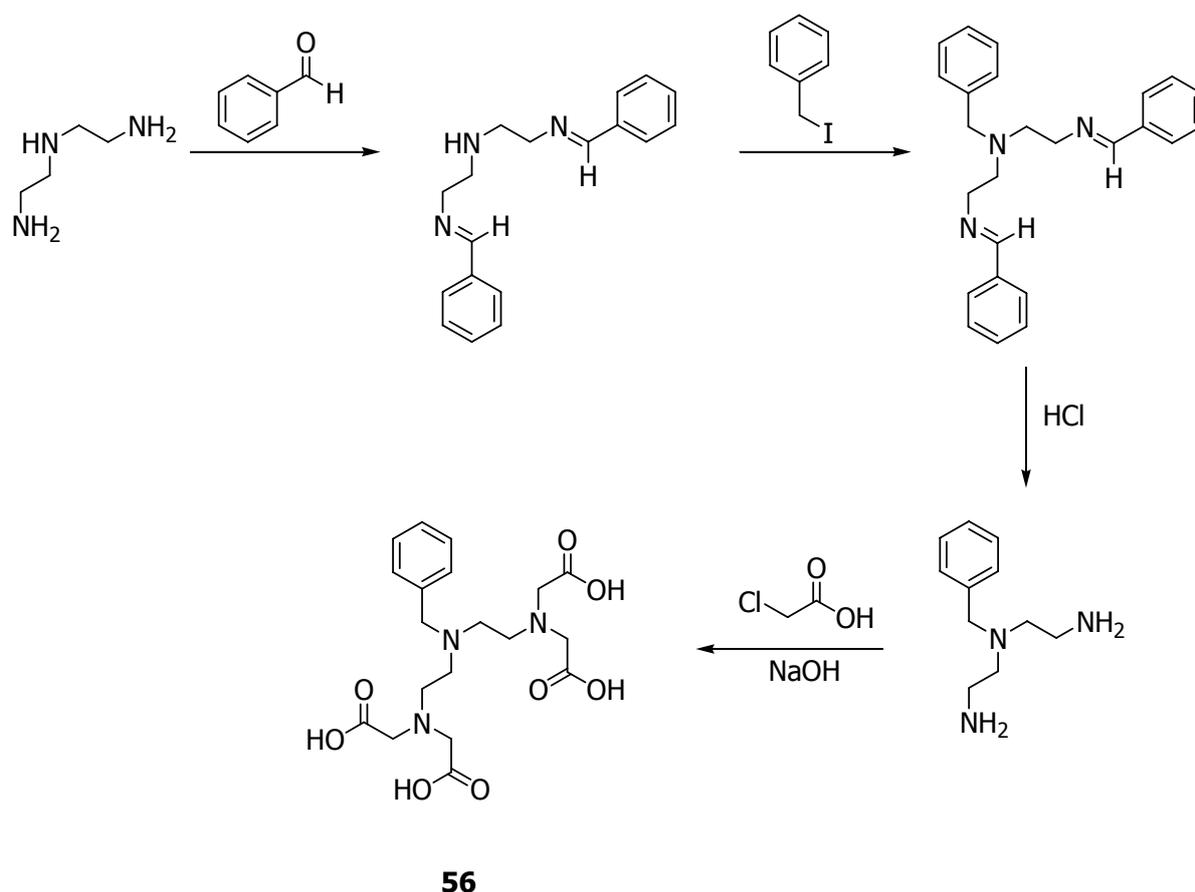
Tabelle 4.22: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen der Synthese von **55**.

4.4 *Synthese von benzylsubstituierten heptadentaten Liganden*

Liganden

Aufbauend auf den Arbeiten zu der Synthese von **52**, die als Vorstufe für die Synthese benzylsubstituierter heptadentater Chelatliganden angesehen werden kann, sollte im Folgenden die freie Säure dargestellt werden, die sich als Chelatligand für die Synthese von Gadolinium-, Yttrium- und Mangankomplexen eignen soll.

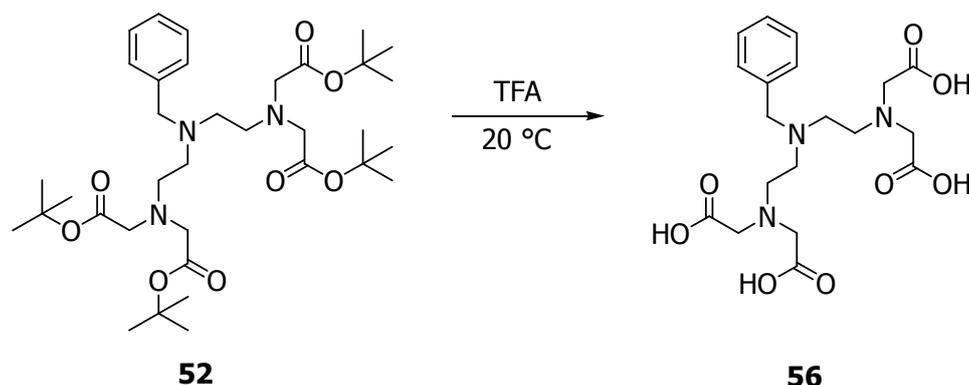
Dieser freie Ligand ist in der Literatur als BEBTA bekannt und wurde erstmals von V. F. Vasil'eva 1966 auf einer anderen 5-stufigen Syntheseroute ausgehend von Diethylentriamin dargestellt (Gleichung 4.61).



Gleichung 4.61: Synthese von BEBTA (**52**) nach V. F. Vasil'eva.^[77]

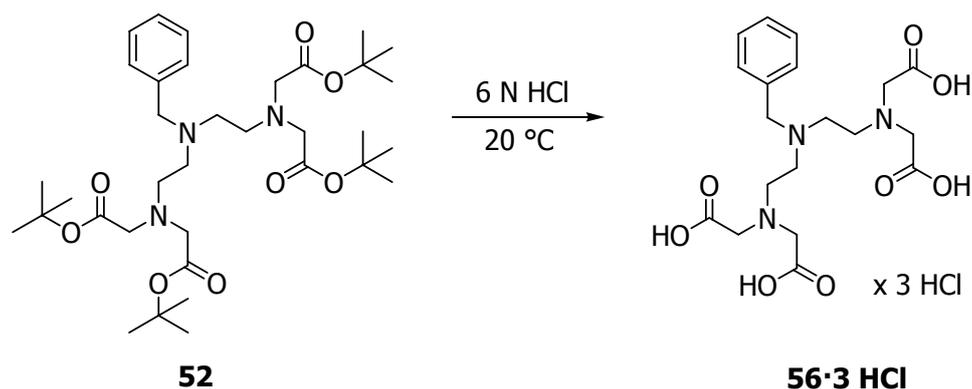
Da sich mit der hier (siehe Kapitel 4.3) vorgestellten Syntheseroute zu **52** aber ein einfacherer Zugang zu dieser Verbindung bietet, wurde **56** aus **52** durch Reaktion mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur dargestellt, in Anlehnung an

Standardliteratur für die Abspaltung der *tert*-Butyl-Schutzgruppen (Gleichung 4.62).^[171–172] In den aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren konnte nach Aufarbeitung auch die Bildung von 1,4,7-Triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure (**56**) nachgewiesen werden, eine Isolierung von **56** war auf diesem Weg allerdings nicht möglich.



Gleichung 4.62: Synthese von **56**.

Daher wurde auf die Abspaltung der Schutzgruppen mit Salzsäure, die in der Literatur ebenfalls eingesetzt wird,^[88, 200] zurückgegriffen und **52** mit 6 N Salzsäure in 1,4,7-Triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid (**56·3 HCl**) überführt (Gleichung 4.63).



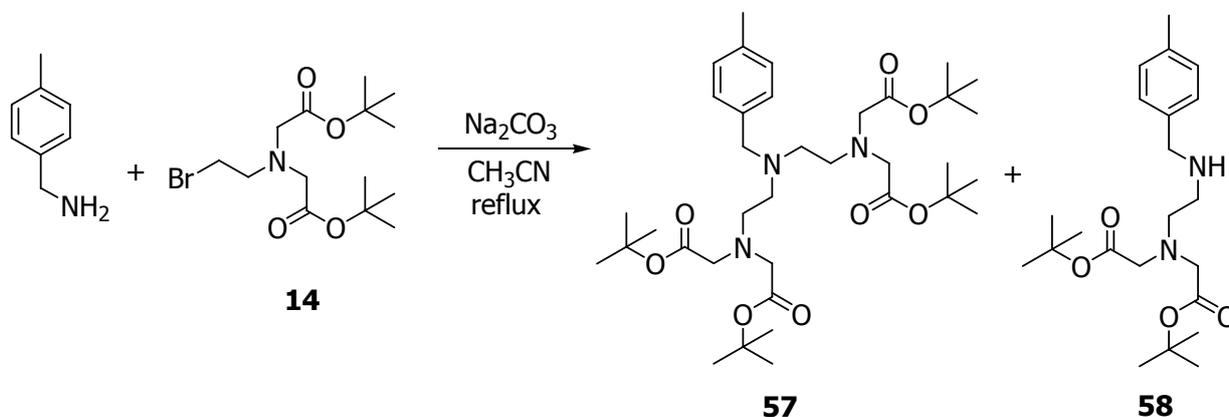
Gleichung 4.63: Synthese von **56·3 HCl**.

Dieses kann als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 55% erhalten werden. Das ¹H-NMR-Spektrum von **56·3 HCl** zeigt einen deutlichen Tieffeldshift im Vergleich zum Edukt **52**. Besonders die Protonen, die dem zentralen Stickstoffatom benachbart sind, sind um circa 0.9 ppm verschoben. Weiterhin fällt eine Umkehr der Abfolge der

Protonen der Ethylenbrücke zwischen den Stickstoffatomen auf, die durch einen niedrigeren Tieffeldshift der den äußeren Stickstoffatomen benachbarten Protonen um nur circa 0.5 ppm bedingt wird. Alle restlichen Protonen weisen eine Verschiebung zu tieferem Feld von circa 0.3 ppm auf.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist dieses Phänomen nicht zu beobachten. Dort lässt sich im Allgemeinen eine leichte Verschiebung der aliphatischen Kohlenstoffe zu höherem Feld um circa 1–2 ppm beobachten, wohingegen die aromatischen Kohlenstoffe im Vergleich zum Edukt **52** um circa 2 ppm leicht tieffeldverschoben sind. Eine Ausnahme hiervon bildet der quartäre Kohlenstoff im Aromaten, welcher einen Hochfeldshift um 9.2 ppm aufweist.

Im Folgenden sollten weitere Derivate mit unterschiedlich substituierten Benzylringen dargestellt werden. Dazu wurde zuerst anstelle von Benzylamin 4-Methylbenzylamin mit **14** analog der Synthese von **52** unter Zuhilfenahme von Natriumcarbonat als Base in Acetonitril umgesetzt (Gleichung 4.64). 1,4,7-Triaza-4-(4-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**57**) kann als farbloses Öl in einer Ausbeute von 69% erhalten werden.



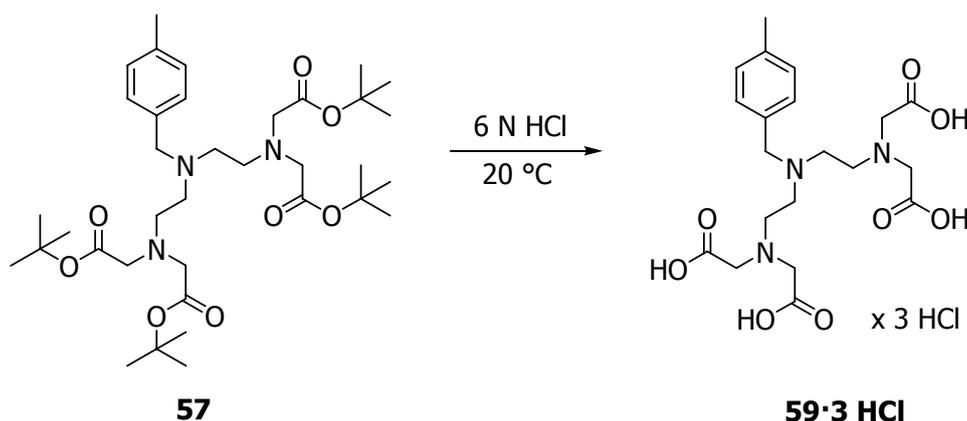
Gleichung 4.64: Synthese von **57** und **58**.

Bei der Synthese von **57** konnte das Zwischenprodukt 1,4-Diaza-1-(4-methylbenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**58**) ebenfalls in einer Ausbeute von 3% als gelbes Öl erhalten werden (Gleichung 4.64).

Die ^1H -NMR-Spektren beider Verbindungen sind sehr ähnlich und zeigen Signalsätze in den erwarteten Bereichen verglichen mit den Derivaten **52** und **53**. Die

Methylgruppe am Aromaten erscheint als Singulett bei 2.28 ppm. Die aromatischen Protonen bilden ein AA'MM'-Spinsystem und ergeben ein Spektrum höherer Ordnung. Auch die ^{13}C -NMR-Spektren entsprechen den Erwartungen und sind bis auf kleine Unterschiede kongruent mit **52** und **53**. Lediglich das quartäre Kohlenstoffatom zur CH_2 -Brücke von **58** zeigt im Vergleich zu **57** einen signifikanten Hochfeldshift um 7.1 ppm, wohingegen bei dem Vergleich von **52** und **53** eine leichte Tieffeldverschiebung um 0.8 ppm beobachtet wird.

Die anschließende Umwandlung von **57** in den freien Liganden erfolgte analog der Synthese von **56·3 HCl** durch Umsetzung mit Salzsäure bei Raumtemperatur (Gleichung 4.65). 1,4,7-Triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid (**59·3 HCl**) wird als Monohydrat in einer Ausbeute von 88% als farbloser Feststoff erhalten.



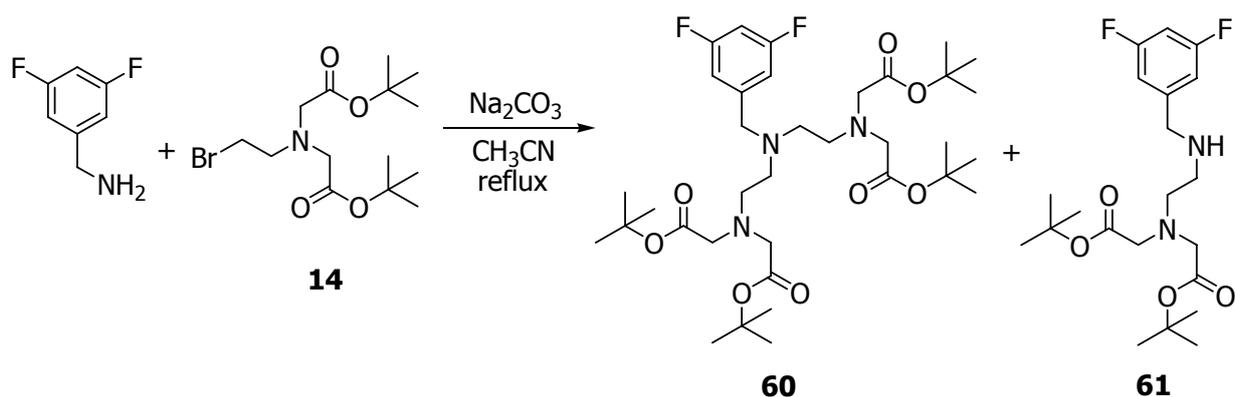
Gleichung 4.65: Synthese von **59·3 HCl**.

Die NMR-Spektren liegen in den erwarteten Bereichen und folgen auch den Tendenzen, wie sie bei der Umwandlung von **52** nach **56·3 HCl** festgestellt wurden. Der zur Methylgruppe benachbarte quartäre Kohlenstoff erscheint im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 141.0 ppm und ist somit zum Edukt **57** um 4.8 ppm tieffeldverschoben.

Nach der Synthese dieser beiden Derivate, die mit ihrem aromatischen Ring nicht in der Lage sein sollten, am einzuführenden Metallzentrum zu binden, sollten im Folgenden die fluorierten Derivate 1,4,7-Triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**60**) und 1,4,7-Triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**62**) dargestellt werden, da in

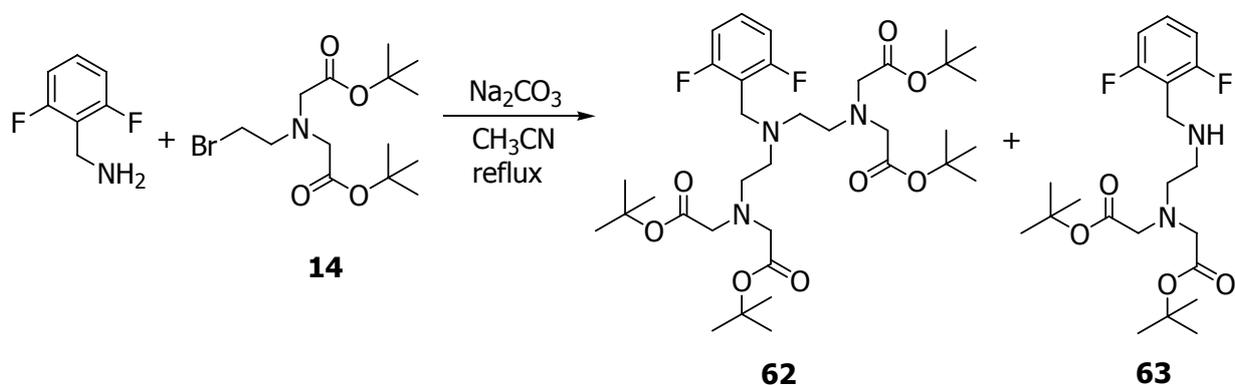
der Literatur die leicht koordinierenden Eigenschaften von Fluor-Liganden beschrieben sind^[201–202] und somit die Stabilität der gebildeten Komplexe, hauptsächlich bei **62**, leicht erhöht sein sollte.

Dazu wurden als Edukte 3,5-Difluorbenzylamin (Gleichung 4.66) sowie 2,6-Difluorbenzylamin (Gleichung 4.67) mit **14** analog den Synthesen von **52** und **57** umgesetzt.



Gleichung 4.66: Synthese von **60** und **61**.

Verbindung **60** kann dabei als farbloses Öl in einer Ausbeute von 57% erhalten werden. Ebenfalls war hier wieder die Isolierung der monosubstituierten Zwischenstufe 1,4-Diaza-1-(3,5-difluorbenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**61**) möglich. Diese wird als gelbes Öl in einer Ausbeute von 9% erhalten.



Gleichung 4.67: Synthese von **62** und **63**.

Auch bei der Synthese von **62** kann das Zwischenprodukt der zweifachen nukleophilen Substitution 1,4-Diaza-1-(2,6-difluorbenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-

tert-butylester) (**63**) als farbloses Öl bei der chromatographischen Aufarbeitung in einer Ausbeute von 7% isoliert werden. Das Hauptprodukt **62** wird ebenfalls als farbloses Öl in einer Ausbeute von 55% erhalten.

In den ^1H -NMR-Spektren liegen die chemischen Verschiebungen der aliphatischen Protonen der Verbindungen **60** bis **63** im gleichen Bereich wie bei den vorangegangenen Benzylderivaten **52**, **53**, **57** und **58**.

Im aromatischen Bereich liegt jeweils ein AA'XX'Z-Spinsystem vor, in dem sowohl die aromatischen Protonen mit sich selbst als auch mit den Fluoratomen koppeln. Eine Berechnung der Kopplungskonstanten in diesen Spinsystemen höherer Ordnung ist daher meist nicht möglich.

Eine Ausnahme hiervon bildet das einzelne Proton zwischen den beiden Fluoratomen in Verbindung **60**, für das auf Grund der Symmetrie des Systems, die anderen Protonen und Fluoratome jeweils magnetisch äquivalent werden. Aus dem im ^1H -NMR-Spektrum beobachteten Triplet von Triplets ergeben sich die Kopplungskonstanten für die $^3J(\text{H},\text{F})$ -Kopplung zu 8.9 Hz und die $^4J(\text{H},\text{H})$ -Kopplung zu 2.3 Hz. Gleiches gilt für die monosubstituierte Verbindung **61**, bei der die Kopplungskonstanten nahezu identisch sind.

Da in den ^{13}C -NMR-Spektren nur der X-Teil eines ABX-Spinsystems beobachtet werden kann, in dem die J_{AB} -Kopplungen gegen 0 Hz gehen, können die dort beobachteten Aufspaltungen der ^{13}C -Kohlenstoffe nach 1. Ordnung ausgewertet werden.

Die fluorsubstituierten Kohlenstoffe erscheinen im Spektrum als Dublett von Dubletts zwischen 161.8 ppm (Verbindung **63**) und 163.0 ppm (Verbindung **61**), wobei die in *ortho*-Position substituierten Aromaten **62** und **63** zu leicht höherem Feld verschoben sind. Die $^1J(\text{C},\text{F})$ -Kopplung liegt in allen vier Verbindungen bei circa 248 Hz. Die $^3J(\text{C},\text{F})$ -Kopplung liegt für die *meta*-substituierten Verbindungen **60** und **61** bei 12.7 Hz, bei den *ortho*-substituierten Verbindungen **62** und **63** bei 8.6 beziehungsweise 8.7 Hz.

Der in Verbindung **60** zwischen den beiden fluorsubstituierten Kohlenstoffen gelegene Kohlenstoff erscheint im Spektrum als Triplet bei 102.1 ppm mit einer $^2J(\text{C},\text{F})$ -Kopplungskonstanten von 25.4 Hz. Die $^2J(\text{C},\text{F})$ -Kopplungskonstante der beiden anderen, zu den fluorsubstituierten Kohlenstoffen benachbarten, äquivalenten Kohlenstoffatomen liegt bei 18.3 Hz. Zum jeweils weiter entfernten Fluoratom

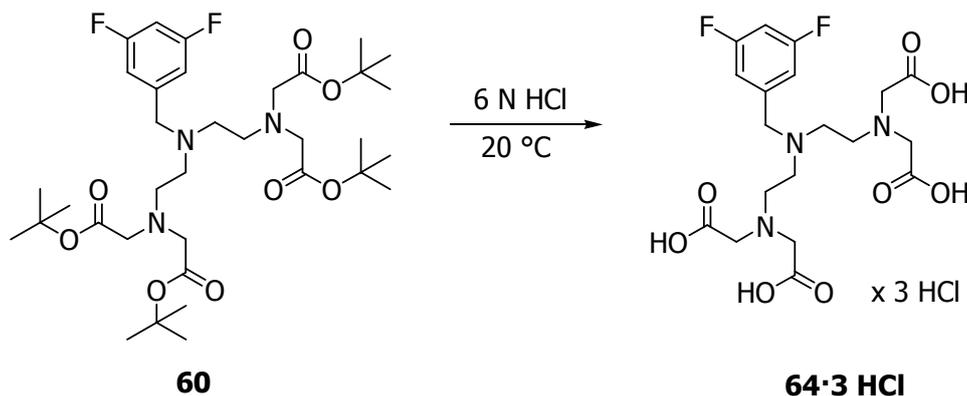
beträgt die $^4J(\text{C},\text{F})$ -Kopplung 6.6 Hz. Der quartäre Kohlenstoff zur CH_2 -Brücke wird bei 144.5 ppm als Triplett beobachtet und weist eine $^3J(\text{C},\text{F})$ -Kopplung von 8.6 Hz auf. Alle anderen Kohlenstoffe von Verbindung **60** liegen im gleichen Bereich wie bei der nicht-fluorierten Verbindung **57**.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von **61** zeigt im Aromatenbereich bis auf geringe Abweichungen die gleichen Signalsätze und Kopplungskonstanten. Deutlichere Unterschiede finden sich bei den aliphatischen Kohlenstoffen, jedoch bestätigt sich dort der Trend, der auch früher zwischen mono- und disubstituierten Derivaten gefunden wurde.

Für die *ortho*-substituierte Verbindung **62** liegen die berechneten C,F-Kopplungskonstanten im gleichen Bereich. Der benachbarte quartäre Kohlenstoff zur CH_2 -Brücke ist im Vergleich zu Verbindung **60** um 30 ppm deutlich hochfeldverschoben. Auch der Kohlenstoff der CH_2 -Brücke zwischen Aromat und zentralem Stickstoffatom weist durch die räumliche Nähe zum fluorsubstituierten Kohlenstoff eine deutliche Hochfeldverschiebung von 13 ppm auf.

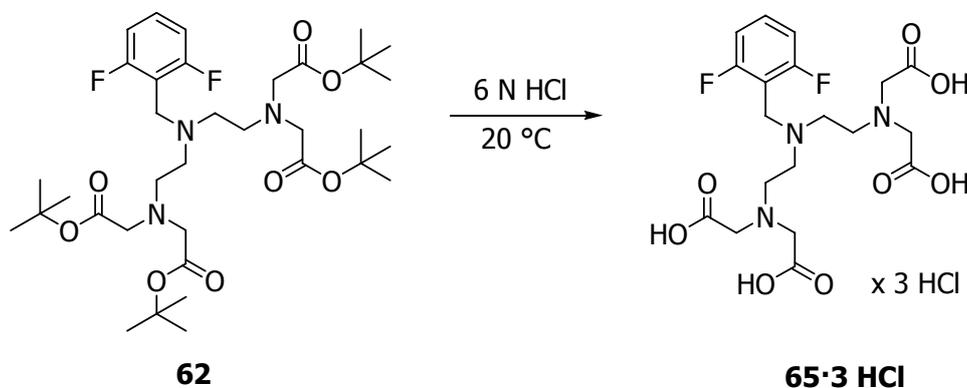
Die monosubstituierte Verbindung **63** zeigt im Aromatenbereich nahezu gleiche Signalsätze und Kopplungskonstanten wie **62**. Im aliphatischen Bereich finden sich deutliche Unterschiede zwischen **62** und **63**, die jedoch in Einklang mit den Unterschieden der monosubstituierten Verbindung **61** im Vergleich zur disubstituierten Verbindung **60** stehen.

Die nachfolgende Synthese der freien Liganden erfolgte analog der Synthese von **59·3 HCl**. Dazu wurde **60** mit Salzsäure bei Raumtemperatur zu 1,4,7-Triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid (**64·3 HCl**) umgesetzt und als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 77% als Monohydrat erhalten (Gleichung 4.68).



Gleichung 4.68: Synthese von **64·3 HCl**.

Auch die Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-essigsäure-Trihydrochlorid (**65·3 HCl**) erfolgte analog (Gleichung 4.69). Hier wird nach Reaktion mit Salzsäure und anschließender Aufarbeitung **65·3 HCl** in einer Ausbeute von 68% erhalten. Im Gegensatz zum *meta*-substituierten Derivat **64·3 HCl** wird hier nach Trocknung das Dihydrat der Verbindung als grünlischer Feststoff isoliert.



Gleichung 4.69: Synthese von **65·3 HCl**.

Wie schon bei der Synthese der Säure **59·3 HCl** aus dem *tert*-Butylester **57** beobachtet, sind die Signale in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Produkte **64·3 HCl** und **65·3 HCl** im Vergleich zu den Edukten **60** und **62** deutlich zu tieferem Feld verschoben. Eine Besonderheit der fluorierten Verbindungen ist die hier nicht auftretende Umkehr der Reihenfolge der CH_2 -Protonen der Ethylenbrücken bei der Abspaltung der *tert*-Butylgruppen (**60** \rightarrow **64·3 HCl**; **62** \rightarrow **65·3 HCl**).

Im aromatischen Bereich wird wieder ein AA'XX'Z-Spinsystem beobachtet, dessen Kopplungskonstanten nicht ermittelt werden konnten. Eine Ausnahme hiervon bildet

wieder das einzelne Proton zwischen den beiden fluorsubstituierten Kohlenstoffen im *meta*-substituierten Derivat **64·3 HCl**. Hier kann die Kopplungskonstante der $^3J(\text{H},\text{F})$ -Kopplung auf 9.2 Hz und die $^4J(\text{H},\text{H})$ -Kopplung auf 2.3 Hz bestimmt werden. Beide Kopplungskonstanten liegen damit im gleichen Bereich, der auch beim Edukt **60** beobachtet wurde.

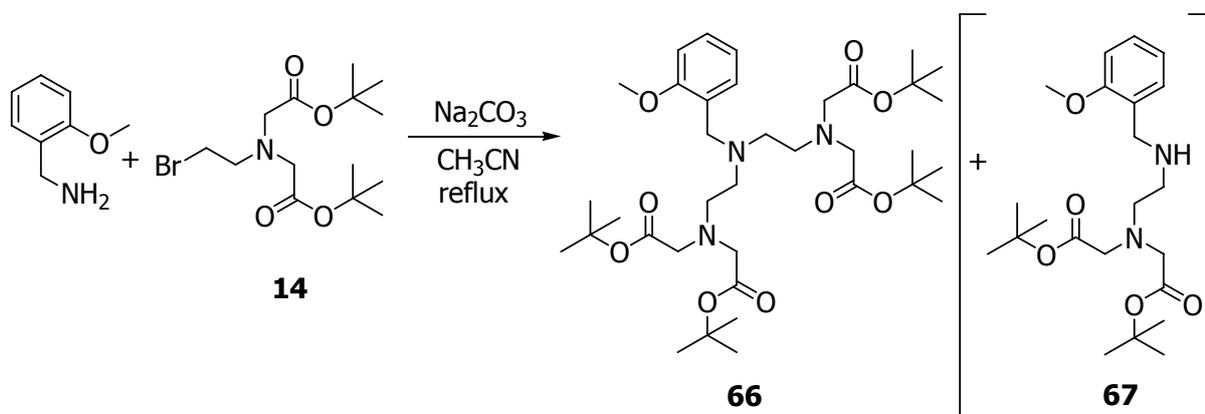
In den ^{13}C -Spektren liegen die NMR-Signale der nicht aromatischen Kohlenstoffe für das *ortho*- und das *meta*-substituierte Derivat im gleichen Bereich und sind im Vergleich zu den Edukten leicht zu höherem Feld verschoben. Eine Ausnahme davon bildet das Kohlenstoffatom der CH_2 -Brücke zum Aromaten im *ortho*-substituierten Difluoraromaten. Dieses ist, wie auch schon im Edukt **62**, im Vergleich zum *meta*-Derivat deutlich zu höherem Feld verschoben (**64·3 HCl**: 57.2 ppm; **65·3 HCl**: 45.4 ppm).

Auch bei den beiden Säuren wird im aromatischen Bereich des ^{13}C -NMR-Spektrums wieder der X-Teil eines ABX-Spinsystems beobachtet, in dem die J_{AB} -Kopplungen gegen 0 Hz gehen. Auf Grund dessen können die beobachteten Aufspaltungen der ^{13}C -Kohlenstoffe nach 1. Ordnung ausgewertet werden. Die Signale der aromatischen Kohlenstoffe der Verbindungen **64·3 HCl** und **65·3 HCl** liegen im gleichen Bereich wie die der Edukte **60** und **62**. Sie sind im Vergleich zu den Signalen der Edukte teils leicht zu höherem oder tieferen Feld verschoben. Eine Ausnahme davon bildet, wie auch schon bei den zuvor diskutierten Tetrasäuren **56·3 HCl** und **59·3 HCl**, der quartäre Kohlenstoff im Aromaten, der der CH_2 -Gruppe benachbar ist und der einen signifikanten Hochfeldshift von 9.5 ppm bei Verbindung **64·3 HCl** beziehungsweise 6.8 ppm bei Verbindung **65·3 HCl** aufweist.

Die $^1J(\text{C},\text{F})$ -Kopplung für das *meta*-substituierte Derivat **64·3 HCl** liegt bei 248.4 Hz, die für das *ortho*-Derivat **65·3 HCl** bei 249.0 Hz. Beide Kopplungen liegen damit im gleichen Bereich wie bei den Edukten. Dies gilt gleichfalls für die beobachteten 2J -, 3J - und $^4J(\text{C},\text{F})$ -Kopplungskonstanten.

Weiterhin sind in der Literatur die leicht koordinierenden Eigenschaften von Ethern, besonders jedoch von Alkoholfunktionen bekannt.^[203–204] Da die zu synthetisierenden Komplexe nur über 7 Koordinationstellen am Gadoliniumion binden sollen, kann ein schwach koordinierender Einfluss der Etherfunktion zur Stabilität des Komplexes beitragen. Daher wurde im Folgenden 1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**66**) ausgehend

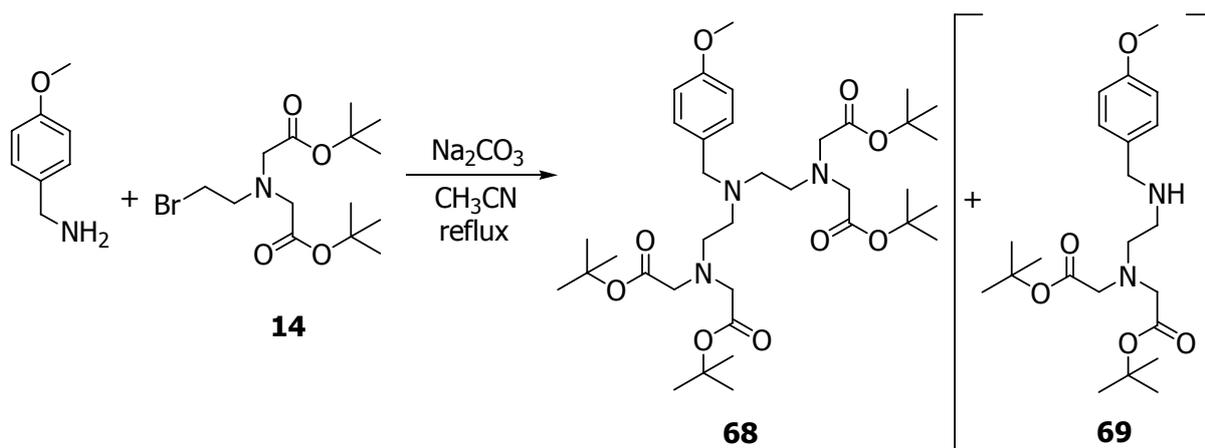
von 2-Methoxybenzylamin analog der vorhergehenden Ligandvorstufen durch Umsetzung mit **14** und Natriumcarbonat in Acetonitril dargestellt (Gleichung 4.70).



Gleichung 4.70: Synthese von **66**.

Nach Aufarbeitung kann **66** als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 74% isoliert werden. Die monosubstituierte Zwischenstufe 1,4-Diaza-1-(2-methoxybenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**67**) konnte in nur geringen Spuren detektiert werden.

Um die potentiellen leicht koordinierenden Eigenschaften des Methylethers besser analysieren zu können, wurde ebenfalls das *para*-Methylether-Derivat 1,4,7-Triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**68**) analog dargestellt (Gleichung 4.71).



Gleichung 4.71: Synthese von **68**.

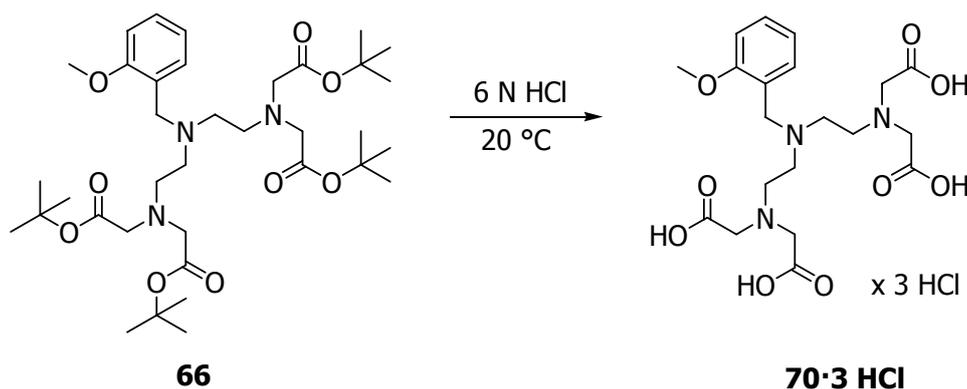
Nach Aufarbeitung kann **68** in einer Ausbeute von 74% als gelbes Öl erhalten werden. Das Zwischenprodukt 1,4-Diaza-1-(4-methoxybenzyl)-butan-4,4-bis-

(essigsäure-*tert*-butylester) (**69**) konnte hier ebenfalls nur in geringen Spuren detektiert werden.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Methoxyderivate **66** und **68** stehen im Einklang mit den beobachteten Signalsätzen von **52** und **57** und weichen nur geringfügig davon ab. Im aromatischen Bereich von **68** wird erneut ein AA'MM'-Spinsystem beobachtet, wobei die der Methoxygruppe benachbarten Protonen im Ring im Vergleich zu **57** zu leicht höherem Feld verschoben sind. Im *ortho*-Methoxy-Derivat **67** wird, wie erwartet, ein ABMN-Spinsystem beobachtet, dessen Verschiebungen ebenfalls mit den Erwartungen übereinstimmen. Eine Berechnung der Kopplungskonstanten in diesen Spinsystemen höherer Ordnung war nicht möglich.

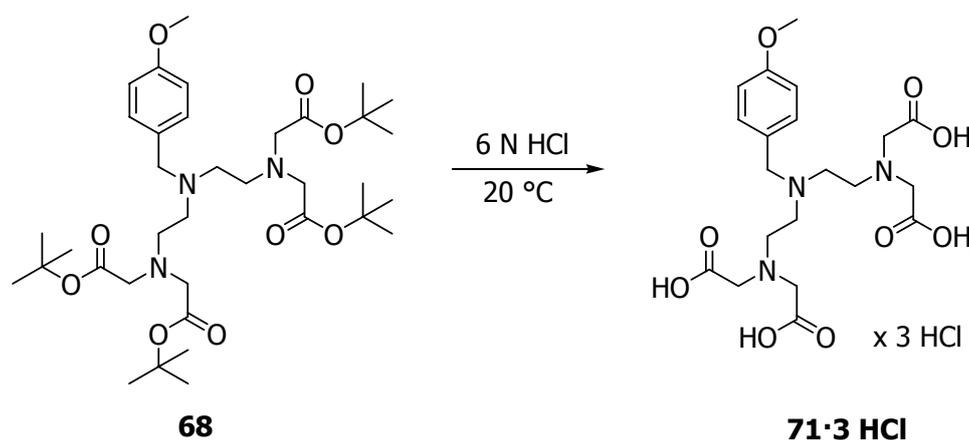
Die aliphatischen Kohlenstoffe erscheinen in den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren beider Verbindungen in den gleichen Bereichen wie bei den Verbindungen **52** und **57**. Im aromatischen Bereich treten Unterschiede bedingt durch die eingeführte Methoxygruppe auf, die jedoch den Erwartungen für derartige Ringsysteme entsprechen. Der der Methoxygruppe benachbarte Kohlenstoff des Rings erscheint bei beiden Verbindungen bei circa 158 ppm.

Aus diesen beiden Derivaten wurden im Folgenden wieder die freien Liganden durch Abspaltung der *tert*-Butyl-Gruppen dargestellt. Dazu wurden sowohl **66** (Gleichung 4.72) als auch **68** (Gleichung 4.73) mit Salzsäure umgesetzt.



Gleichung 4.72: Synthese von **70·3 HCl**.

1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid (**70·3 HCl**) kann nach Aufarbeitung als weißgrauer Feststoff in einer Ausbeute von 52% als Monohydrat erhalten werden.



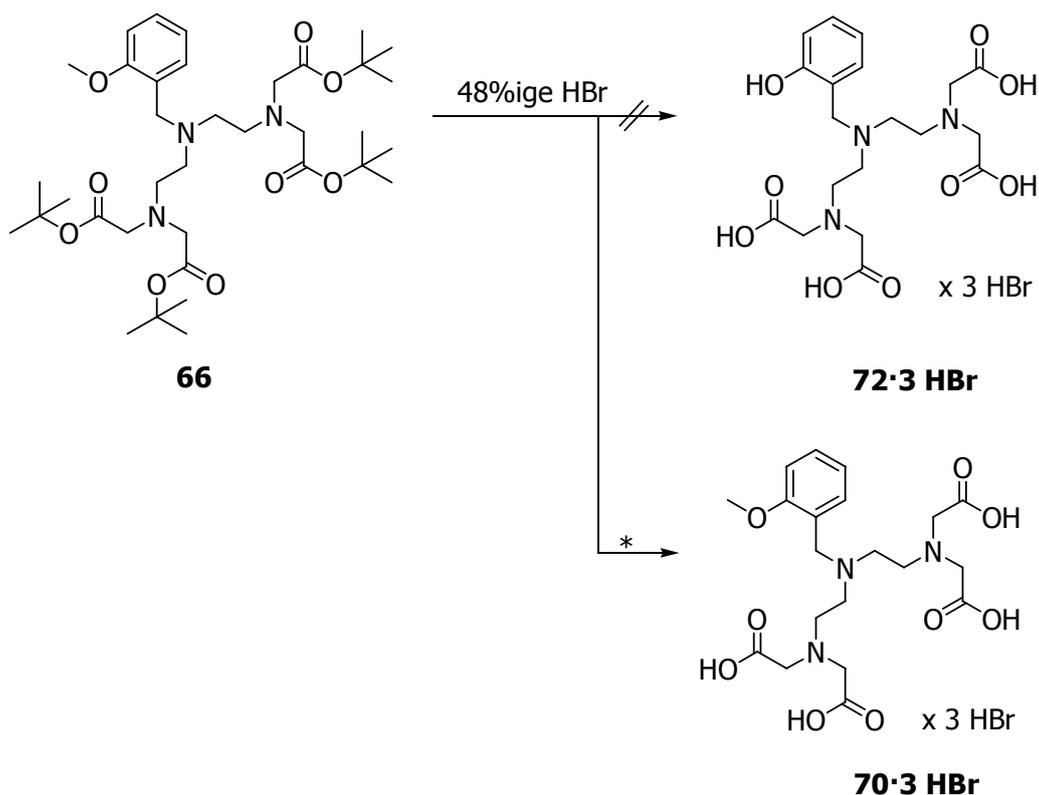
Gleichung 4.73: Synthese von **71·3 HCl**.

Auch die *para*-substituierte Verbindung 1,4,7-Triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid (**71·3 HCl**) wird als Monohydrat erhalten. Der farblose Feststoff fällt in einer Ausbeute von 86% an.

Die NMR-Spektren von **70·3 HCl** und **71·3 HCl** stehen im Einklang mit den Erwartungen. Sie zeigen die gleichen Tendenzen, wie sie schon für die Trihydrochloride **56·3 HCl** und **59·3 HCl** im Vergleich zu ihren Edukten beobachtet wurden.

Um von den Methylether-substituierten Ligandvorstufen zu den freien Liganden mit Alkohol-Funktion zu kommen, bietet sich die Umsetzung von **66** sowie **68** mit Bromwasserstoffsäure an, da damit ebenfalls eine Abspaltung der *tert*-Butylestergruppen zu den freien Säuren erreicht werden kann. Weiterhin wird Bromwasserstoff in der Literatur zur Etherspaltung eingesetzt und sollte damit gleichfalls die phenolische OH-Funktion in *ortho*- beziehungsweise *para*-Stellung liefern.^[205–206]

Dazu wurde **68** mit Bromwasserstoffsäure bei Raumtemperatur umgesetzt (Gleichung 4.74, Tabelle 4.23). Im Gegensatz zu der erwarteten Darstellung von 1,4,7-Triaza-4-(2-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrobromid (**72·3 HBr**) wurde bei dieser Umsetzung jedoch die Bildung von 1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrobromid (**70·3 HBr**) beobachtet, dessen NMR-Spektren nahezu identisch zum Trihydrochlorid **70·3 HCl** sind. Die erwartete Etherspaltung fand unter diesen Bedingungen nicht statt.

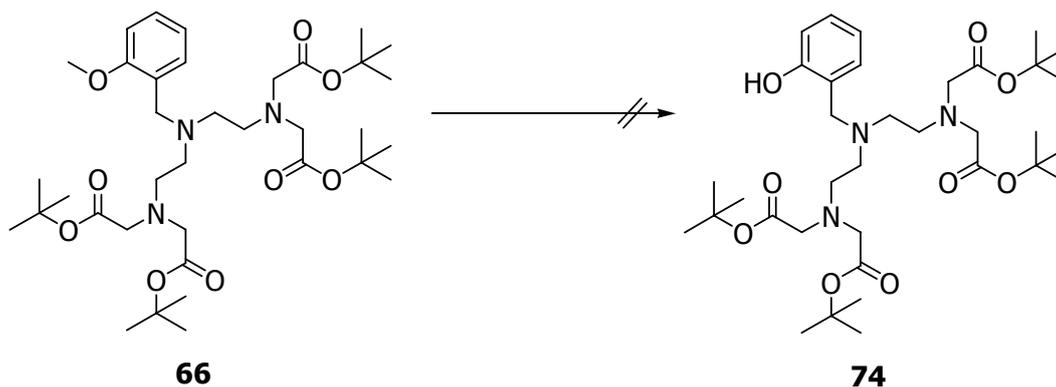
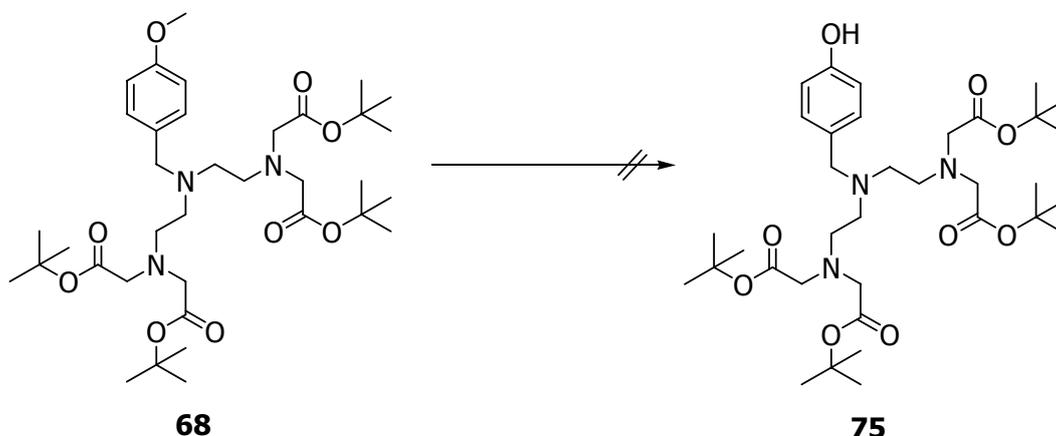


Gleichung 4.74: Versuch der Synthese von **72·3 HBr**. * unter einigen Reaktionsbedingungen wurde **70·3 HBr** isoliert (siehe Tabelle 4.23).

Bedingungen	Beobachtung
7 d, 20 °C	Bildung von 70·3 HBr
14 h, 80 °C	Braunfärbung der Lösung mit Zersetzung des Eduktes
12 h, 50 °C	Bildung von 70·3 HBr , dann Braunfärbung der Lösung mit Zersetzung des Eduktes

Tabelle 4.23: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen zur Synthese von **72·3 HBr**.

Daher wurde die Reaktionstemperatur auf 80 °C erhöht und die Reaktion erneut durchgeführt, jedoch konnte hierbei nur Zersetzung des gesamten Moleküls beobachtet werden. Die Reaktion wurde bei 50 °C wiederholt. Nach der vorübergehenden Bildung eines weißen Feststoffes, bei dem es sich um **70·3 HBr** handelte, trat spontane Braunfärbung der Lösung auf, und es konnte nur die vollständige Zersetzung in den aufgenommenen NMR-Spektren beobachtet werden. Auch die Umsetzung des *para*-substituierten Derivates **68** mit Bromwasserstoffsäure zu 1,4,7-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrobromid

**Gleichung 4.76:** Versuche zur Synthese von **74**.**Gleichung 4.77:** Versuche zur Synthese von **75**.

Versuche zur Synthese von 74	
Reagenz, Lösungsmittel	Bedingungen
Lithiumiodid, DMF	reflux, 6 h
Bortribromid, Diethylether	0 °C, 2 h

Versuche zur Synthese von 75	
Reagenz, Lösungsmittel	Bedingungen
Lithiumiodid, DMF	reflux, 6 h
Bortribromid, Diethylether	0 °C, 2 h

Tabellen 4.24 und 4.25: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen zur Synthese von **74** und **75**.

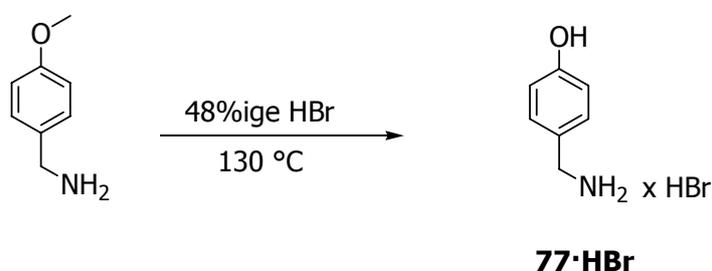
Auch die Umsetzungen von **66** beziehungsweise **68** mit Bortribromid in Diethylether führten nicht zu der Isolierung von **74** und **75**. Stattdessen wurde hier ebenfalls nur die Zersetzung der Edukte beobachtet.

Da die Methoden zur Etherspaltung nicht zum Erfolg führten, wurde versucht, die OH-funktionalisierten Verbindungen **74** und **75** ausgehend von den Hydroxy-Benzylaminen darzustellen. Dazu wurde 2-Methoxybenzylamin mit Bromwasserstoffsäure in 2-(Aminomethyl)phenol-Hydrobromid (**76·HBr**) in Anlehnung an eine Literaturstelle von J. F. Stoddart^[206] überführt (Gleichung 4.78).



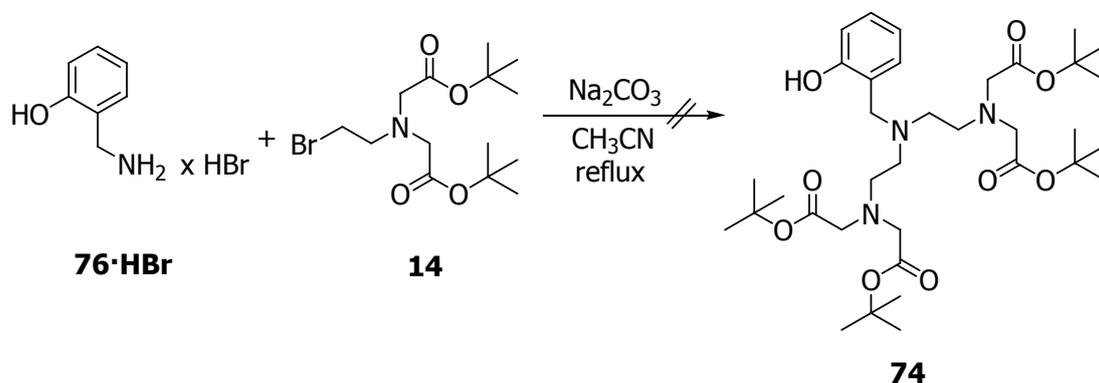
Gleichung 4.78: Synthese von **76·HBr**.

Dieses kann als orangefarbener Feststoff in einer Ausbeute von 37% erhalten werden. Auf gleichem Weg wird das dort beschriebene 4-(Aminomethyl)phenol Hydrobromid (**77·HBr**) ausgehend von 4-Methoxybenzylamin dargestellt (Gleichung 4.79).^[206] Dieses wird als roter Feststoff in einer Ausbeute von 56% erhalten.



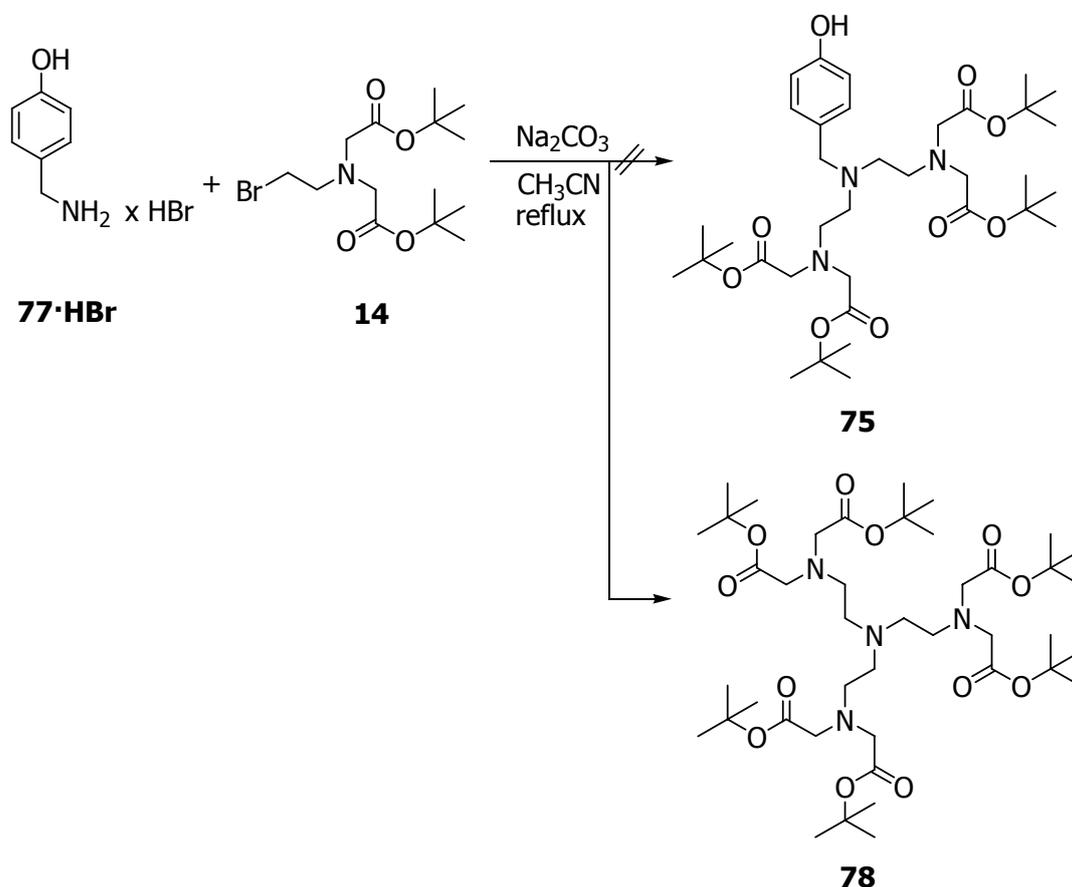
Gleichung 4.79: Synthese von **77·HBr** nach J. F. Stoddart.^[206]

Im Folgenden wurden beide Verbindungen mit **14** und Natriumcarbonat in Acetonitril umgesetzt. Bei der Umsetzung von **76·HBr** wurde allerdings nicht die Bildung von **74** beobachtet (Gleichung 4.80). Stattdessen konnten lediglich Zersetzungsprodukte detektiert werden.



Gleichung 4.80: Versuch der Synthese von **74** ausgehend von **76·HBr**.

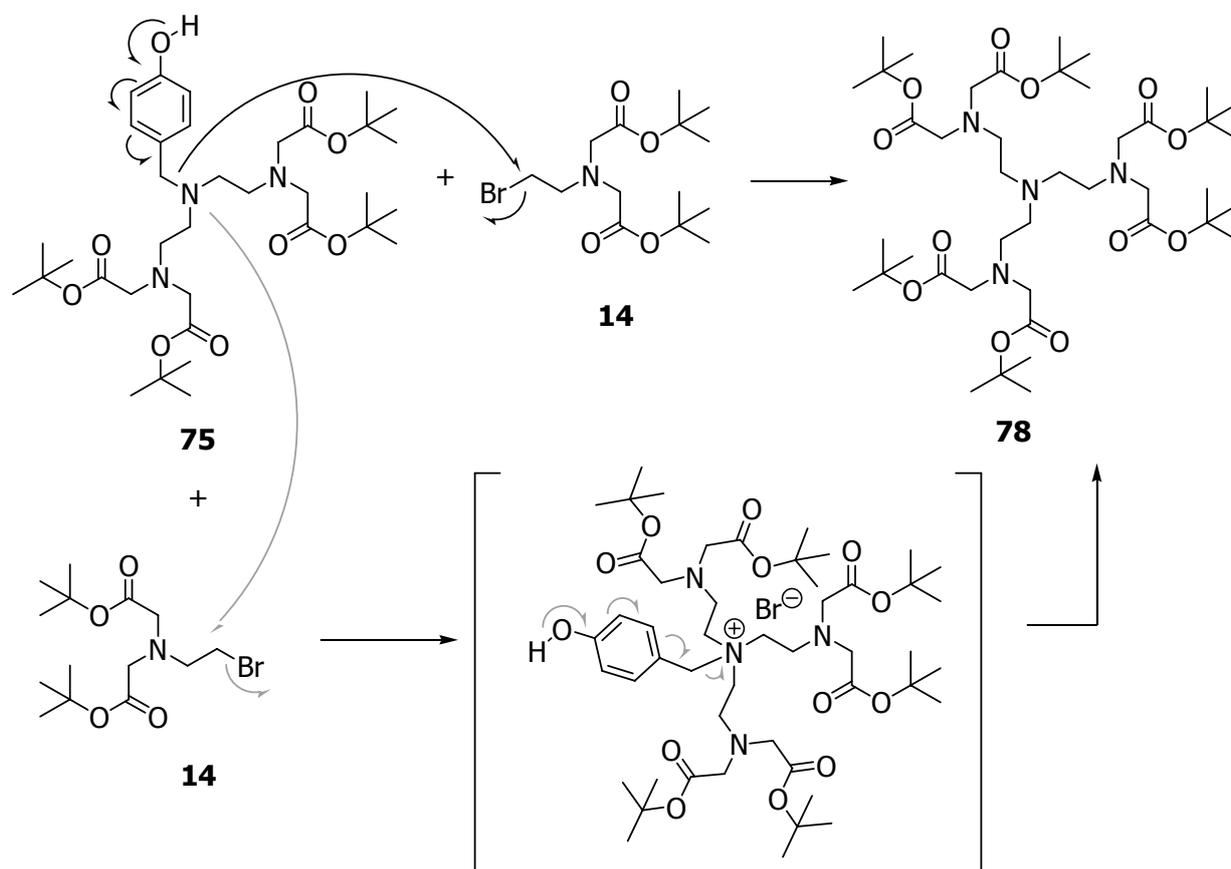
Bei der Umsetzung von **77·HBr** mit **14** und Natriumcarbonat in Acetonitril wurde zwar ebenfalls nicht die Bildung von **75** beobachtet, stattdessen konnte jedoch 1,4,7-Triaza-4-(2-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**78**) isoliert werden (Gleichung 4.81).



Gleichung 4.81: Isolierung von **78** bei dem Versuch der Synthese von **75** ausgehend von **77·HBr**.

Dieses wird nach Aufarbeitung als gelbes Öl in einer Ausbeute von 20% erhalten. Ein möglicher Reaktionsmechanismus hierfür ist der Angriff des zentralen Stickstoffatoms an einem weiteren Äquivalent **14** (Schema 4.4) der zu der Ammonium-Zwischenstufe führen würde (grauer Weg). Die anschließende Freisetzung des *para*-Chinonmethids liefert **78**. Wahrscheinlicher ist allerdings der Mechanismus ohne die quartäre Zwischenstufe (schwarzer Weg), da deren sterischer Anspruch sehr groß ist. Weiterhin spricht für den zweiten Weg, dass bei den Synthesen der analogen anders funktionalisierten benzylsubstituierten Ligandvorstufen **52**, **57**, **60**, **62**, **66** und **68**, bei denen keine Eliminierung des Benzylrestes möglich ist, nie die Bildung quartärer Stickstoffverbindungen beobachtet wurde.

Dies würde auch erklären, warum eine Etherspaltung an der *para*-Methoxy-substituierten Verbindung **68** nicht möglich ist. Gleiches gilt für die *ortho*-substituierte Verbindung **66**, da hier ebenfalls eine Eliminierung des entsprechenden *ortho*-Chinonmethids möglich scheint.



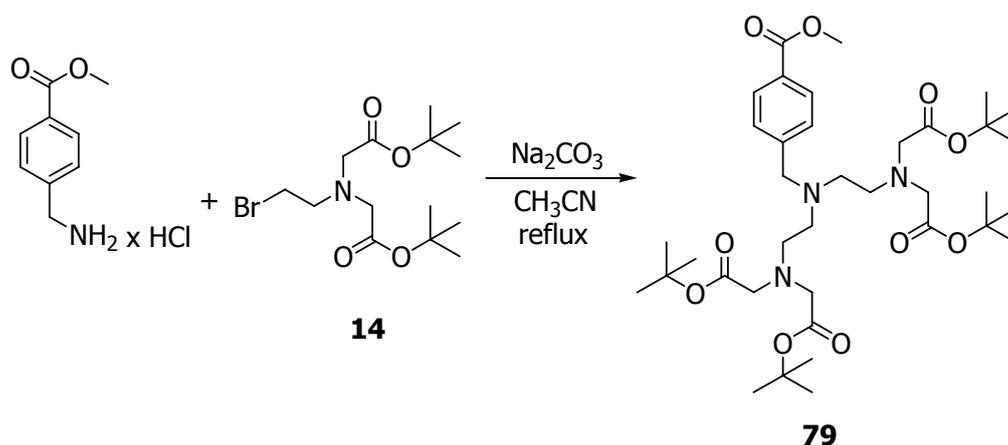
Schema 4.4: mögliche Reaktionsmechanismen für die Synthese von **78**.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheinen die Signale der trisubstituierten Verbindung **78** nahezu identisch zu denen der analogen disubstituierten Verbindung **51**. Lediglich die Protonen der Ethylenbrücke sind leicht zu höherem Feld verschoben.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt sich dasselbe Bild, jedoch sind hier die Kohlenstoffatome der Ethylenbrücken, die dem zentralen tertiären Stickstoff benachbart sind, im Vergleich zu denen in Verbindung **51**, die einem sekundären Amin benachbart sind, um 5.6 ppm zu tieferem Feld verschoben. Die äußeren Protonen der Ethylenbrücken sind im Vergleich zu **51** hingegen um 1.6 ppm zu höherem Feld verschoben.

Als weiteres Derivat wurde 1,4,7-Triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**79**) dargestellt. Dieses sollte im

Gegensatz zu den vorher synthetisierten Derivaten auch die Möglichkeit zur Anbindung an ein Dendrimer bieten. Ausgehend von 4-(Methoxycarbonyl)benzylamin-Hydrochlorid, das mit **14** sowie Natriumcarbonat in Acetonitril umgesetzt wird, wird **79** nach Aufarbeitung als gelbes Öl in einer Ausbeute von 57% erhalten (Gleichung 4.82).

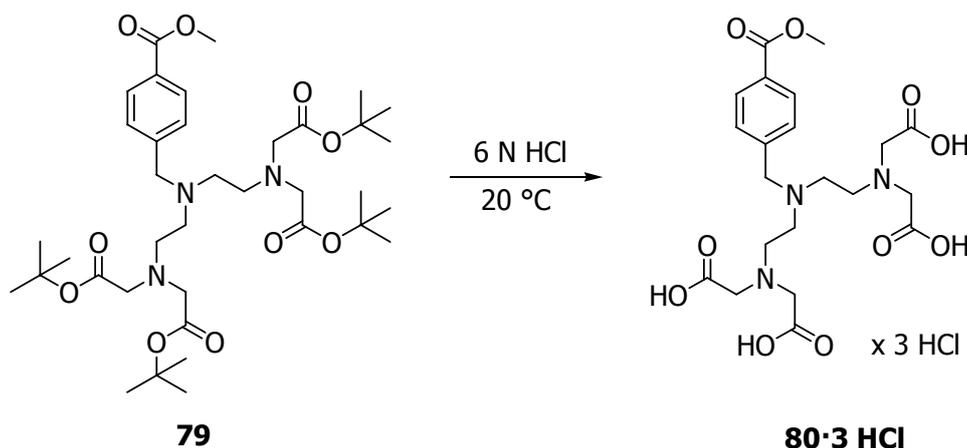


Gleichung 4.82: Synthese von **79**.

Die Verschiebungen der aliphatischen Protonen der Verbindung **79** im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stehen im Einklang mit den zuvor diskutierten Derivaten **52**, **57** und **68**. Bei den aromatischen Protonen wird eine leichte Verschiebung zu tieferem Feld beobachtet, wobei die Protonen in *ortho*-Position zum Methylester im Vergleich zu **57** oder **68** einen stärkeren Tieffeldshift von circa 0.9 ppm aufweisen.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum fällt der Kohlenstoff der Ethylenbrücken auf, der den äußeren Stickstoffatomen benachbart ist. Dieser ist im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Derivaten (**52**, **57**, **60**, **62**, **66**, **68**) um circa 1.5 ppm zu höherem Feld verschoben. Der quartäre Kohlenstoff im Ring, welcher der Methylenbrücke benachbart ist, erscheint hingegen in einem ähnlichen Verschiebungsbereich wie im *meta*-Difluor-Derivat **60**.

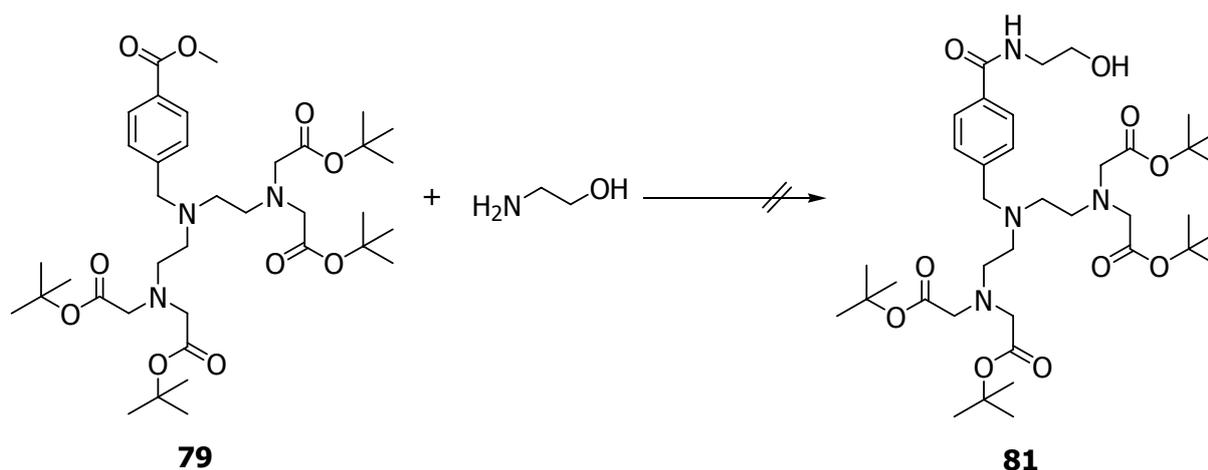
Die anschließende Abspaltung der *tert*-Butylgruppen mit Salzsäure führt zu 1,4,7-Triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid (**80·3 HCl**) (Gleichung 4.83). Dieses wird nach Aufarbeitung als Monohydrat in einer Ausbeute von 65% als weißer Feststoff erhalten.



Gleichung 4.83: Synthese von **80·3 HCl**.

Die NMR-Spektren der Verbindung **80·3 HCl** weisen eine Besonderheit auf, da hier sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum die Protonen und die Kohlenstoffe der Ethylenbrücke magnetisch äquivalent sind und somit jeweils nur ein Singulett beobachtet werden kann (^1H -NMR: 3.42 ppm, ^{13}C -NMR: 50.2 ppm). Ansonsten liegen die Protonen-Verschiebungen in den erwarteten Bereichen. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum werden die erwarteten Trends beobachtet, wobei besonders große Hochbeziehungsweise Tieffeldshifts bei den beiden quartären Kohlenstoffen des Aromaten beobachtet werden. So ist der quartäre Kohlenstoff benachbart zur Methylen-Brücke um 14.5 ppm hochfeldverschoben, der andere hingegen im Vergleich zum Edukt **79** um 7.3 ppm zu tieferem Feld.

Die geschützte Ligandvorstufe **79** könnte sich durch Reaktion der Methylestergruppe mit den Aminfunktionen der ganzzahligen Dendrimer-Generationen ebenfalls zur Anbindung an PAMAM-Dendrimere eignen. Hierfür wurden zunächst Testreaktionen mit Ethanolamin und Octadecylamin durchgeführt. Analog der Synthese der Dendrimere (siehe Kapitel 4.1) wurde der Ester **79** mit Ethanolamin (5 Äquivalente) in Methanol umgesetzt (Gleichung 4.84, Tabelle 4.26).



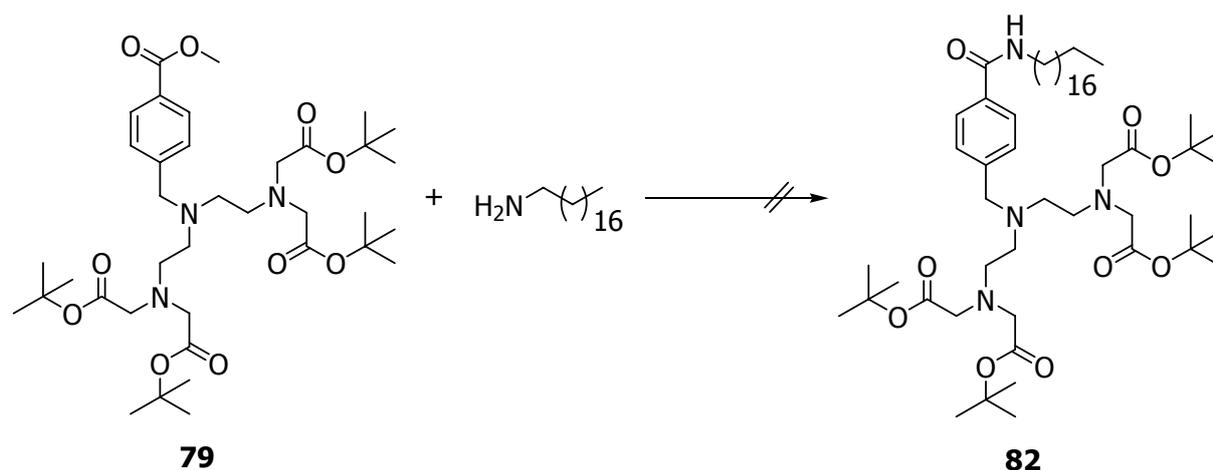
Gleichung 4.84: Versuch der Synthese von **81**.

Base	Lösungsmittel	Bedingungen
-	Methanol	2 d, 20 °C
[10 Äq. Ethanolamin]	Methanol	4 d, 20 °C
Natriumcarbonat	Methanol	4 d, 20 °C
Kaliumcarbonat	Methanol	4 d, 20 °C
Kaliumhydrogencarbonat	Methanol	4 d, 20 °C
Cäsiumcarbonat	Methanol	4 d, 20 °C
Triethylamin	Methanol	4 d, 20 °C
Ethyldiisopropylamin	Methanol	4 d, 20 °C

Tabelle 4.26: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen zur Synthese von **81**.

Hierbei konnte jedoch keine Reaktion zu 1,4,7-Triaza-4-(4-(2-hydroxyethylcarbamoyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**81**) festgestellt werden. Daraufhin wurde der Überschuss an Ethanolamin verdoppelt und die Reaktionszeit verlängert. Hier konnten nach Aufarbeitung allerdings nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte beobachtet werden. Auch der Einsatz verschiedener Hilfsbasen (siehe Tabelle 4.26) führte lediglich zur Bildung von Zersetzungsprodukten unter teilweiser Abspaltung des Aromaten.

Auch die Testreaktionen zu 1,4,7-Triaza-4-(4-(octadecylcarbamoyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**82**) durch Umsatz von **79** mit 5 Äquivalenten Octadecylamin sowie verschiedenen Basen zeigte das gleiche Ergebnis (Gleichung 4.85, Tabelle 4.27), woraufhin auf die Reaktionen zur direkten Anbindung am PAMAM-Dendrimer der 0.0-ten Generation **6** verzichtet wurde.



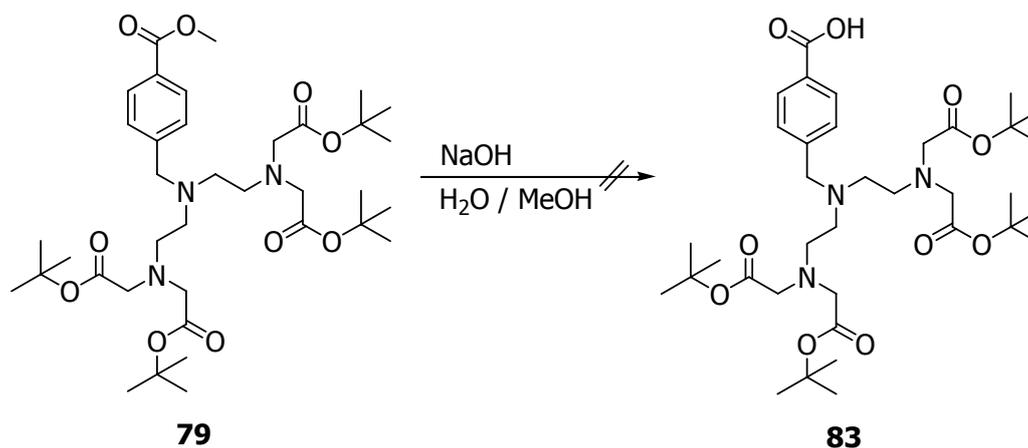
Gleichung 4.85: Versuche zur Synthese zu **82**.

Base	Lösungsmittel	Bedingungen
-	Methanol/Dichlormethan	3 d, 20 °C
[10 Äq. Octadecylamin]	Methanol/Dichlormethan	7 d, 20 °C
Natriumcarbonat	Methanol/Dichlormethan	7 d, 20 °C
Kaliumcarbonat	Methanol/Dichlormethan	7 d, 20 °C
Kaliumhydrogencarbonat	Methanol/Dichlormethan	7 d, 20 °C
Cäsiumcarbonat	Methanol/Dichlormethan	7 d, 20 °C
Triethylamin	Methanol/Dichlormethan	7 d, 20 °C
Ethyl-diisopropylamin	Methanol/Dichlormethan	7 d, 20 °C

Tabelle 4.27: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen zur Synthese von **82**.

Stattdessen wurde der Versuch unternommen, die Methylestergruppe mit Natronlauge in Anlehnung an Standard-Synthesevorschriften^[207–209] zu verseifen, da sich daraus die Möglichkeit zur Kupplung der freien Säure (z.B. mittels Dicyclohexylcarbodiimid) an Dendrimere ergeben würde.

Dazu wurde **79** bei Raumtemperatur mit 2 N Natronlauge umgesetzt (Gleichung 4.86, Tabelle 4.28). Nach Aufarbeitung der Reaktion wurde hierbei allerdings ebenfalls nicht die Bildung von 1,4,7-Triaza-4-(4-(hydroxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**83**) sondern entweder keine Reaktion oder die Zersetzung des Eduktes unter teilweiser Abspaltung der *tert*-Butylgruppen beobachtet. Daraufhin wurden die weiteren Versuche mit **79** eingestellt.



Gleichung 4.86: Versuch der Synthese von **83**.

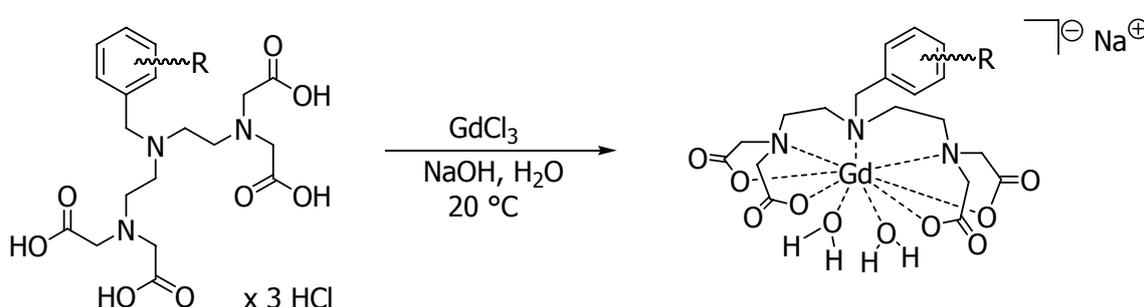
Reaktionsbedingungen	Beobachtung
6 h, 20 °C	keine Reaktion
6 h, 40 °C	Zersetzung
4 d, 20 °C	Zersetzung

Tabelle 4.28: Reaktionsbedingungen zu den Versuchen zur Synthese von **83**.

Nachdem nun die heptadentaten Liganden **56·3 HCl**, **59·3 HCl**, **64·3 HCl**, **65·3 HCl**, **70·3 HCl**, **71·3 HCl** und **80·3 HCl** synthetisiert wurden, sollten im Folgenden daraus die entsprechenden Gadolinium-, Yttrium- und Mangan-Komplexe dargestellt und untersucht werden.

4.5 Synthese der Komplexe

Von den dargestellten heptadentaten Liganden wurden zuerst die Gadoliniumkomplexe dargestellt (Gleichung 4.87), die dann in Zusammenarbeit mit dem SFB 688 auf ihre Eignung als MR-Kontrastmittel untersucht werden sollten. Dazu wurden die Liganden **56·3 HCl**, **59·3 HCl**, **64·3 HCl**, **65·3 HCl**, **70·3 HCl**, **71·3 HCl** und **80·3 HCl** mit Gadoliniumchlorid bei pH 8 für 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt.



Edukte	Position im Benzylring					Produkte
	2	3	4	5	6	
56·3 HCl	H	H	H	H	H	84
59·3 HCl	H	H	Me	H	H	85
64·3 HCl	H	F	H	F	H	86
65·3 HCl	F	H	H	H	F	87
70·3 HCl	OMe	H	H	H	H	88
71·3 HCl	H	H	OMe	H	H	89
80·3 HCl	H	H	C(O)OMe	H	H	90

Gleichung 4.87: Synthese der Gadoliniumkomplexe **84–90**.

Nach Aufarbeitung mittels Dialyse kann der unsubstituierte Benzyl-Komplex Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**84**) nicht isoliert werden. Dieser ist zwar in der Literatur beschrieben, wurde aber nie isoliert, sondern nur in Lösung auf seine Stabilitätskonstanten untersucht.^[77] Dies kann auf die Aufreinigung mittels Dialyse zurückgeführt werden, da nach deren Durchlaufen kein Rückstand aus dem Dialysat erhalten werden konnte. Ein möglicher Grund dafür

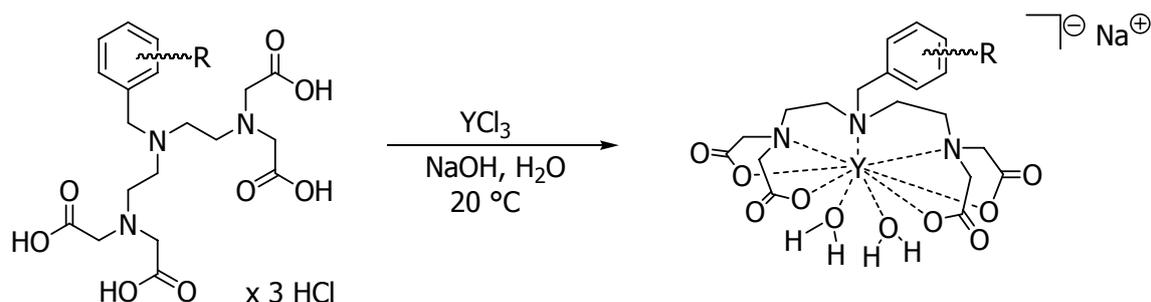
ist eine zu geringe kinetische Stabilität des Komplexes, die zum langsamen Verlust des Gadoliniums aus dem Komplex über die Zeitspanne der Dialyse führt.

Der *para*-Methyl-Komplex Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**85**) hingegen wird in einer Ausbeute von 50% erhalten. Die beiden Difluor-Derivate Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**86**) und Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**87**) können in Ausbeuten von 49% und 45% isoliert werden. Ähnliche Ausbeuten liefern auch die Methoxy-Derivate Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**88**) und Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**89**) die in Ausbeuten von 55% beziehungsweise 42% erhalten werden können. Weiterhin wird der *para*-methoxycarboxy-substituierte Komplex Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**90**) in einer Ausbeute 43% isoliert.

Die bei allen isolierten Komplexen auftretenden großen Ausbeuteverluste sind auf die Aufreinigung mittels Dialyse zurückzuführen. Diese ist allerdings zwingend erforderlich, da ansonsten die vollständige Entfernung von Salzen nicht garantiert werden kann und die zur Charakterisierung von Kontrastmitteln notwendigen physikalischen Messungen, die am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 durchgeführt werden, nicht aussagekräftig wären.

Weil die Isolierung von **84** mittels Dialyse nicht möglich war, wurde dieser durch Extraktion des Komplexes mit Ethanol isoliert und kann auf diesem Weg in einer Ausbeute von 85% erhalten werden. Da hier die vollständige Abtrennung von Salzen nicht gewährleistet werden kann und die gescheiterten Aufreinigungsversuche mittels Dialyse für eine geringere kinetische Stabilität im Vergleich zu den anderen dargestellten Komplexen spricht, konnten die physikalischen Daten von **84** nicht erhoben und dieses somit nicht als Vergleichssubstanz herangezogen werden.

Da die paramagnetischen Gadolinium-Komplexe sich einer NMR-spektroskopischen Untersuchung entziehen, wurden im Folgenden auch die analogen Yttriumkomplexe dargestellt (Gleichung 4.88). Die Synthese erfolgte analog der Synthese der Gadolinium-Komplexe, jedoch unter Verwendung von Yttriumchlorid-Hexahydrat.



Edukte	Position im Benzylring					Produkte
	2	3	4	5	6	
56·3 HCl	H	H	H	H	H	91
59·3 HCl	H	H	Me	H	H	92
64·3 HCl	H	F	H	F	H	93
65·3 HCl	F	H	H	H	F	94
70·3 HCl	OMe	H	H	H	H	95
71·3 HCl	H	H	OMe	H	H	96
80·3 HCl	H	H	C(O)OMe	H	H	97

Gleichung 4.88: Synthese der Yttriumkomplexe **91–97**.

Im Gegensatz zum analogen Gadolinium-Komplex kann Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**91**) nach Aufreinigung mittels Dialyse in einer Ausbeute von 23% isoliert werden. Wird der Komplex durch Extraktion mit Ethanol gewonnen, so ist er sogar in einer Ausbeute von 69% erhältlich.

Im Gegensatz dazu kann das *para*-Methyl-Derivat Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**92**) bei der Aufreinigung mittels Dialyse nicht erhalten werden. Diese ist für die NMR-spektroskopische Untersuchung der Komplexe jedoch auch nicht ganz so wichtig, da bei der Aufreinigung mittels ethanolischer Extraktion der Anteil an gelösten Salzen ebenfalls sehr gering ist und somit für diese Charakterisierungsmethode ausreicht. Verbindung **92** kann auf diesem Weg in einer Ausbeute von 98% erhalten werden.

Durch Extraktion mit Ethanol können ebenfalls die Difluor-Komplexe Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**93**) und Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)-yttrinat(III) (**94**) in Ausbeuten von 92% beziehungsweise 89% erhalten werden. Die

ortho-Difluorverbindung ist ebenfalls mittels Aufreinigung per Dialyse zugänglich, kann so aber nur in einer Ausbeute von 11% isoliert werden.

Von den Methoxy-Derivaten kann nur Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**96**) mittels Aufreinigung per Dialyse in einer Ausbeute von 58% erhalten werden. Wird die Aufreinigung durch Extraktion mit Ethanol durchgeführt, so wird **96** in einer Ausbeute von 81% erhalten. Der *ortho*-Difluorkomplex Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**95**) ist in einer Ausbeute von 94% erhältlich. Auch der *para*-Methoxycarbonyl-Komplex Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**97**) ist auf diesem Weg in einer Ausbeute von 84% erhältlich.

In den aufgenommenen NMR-Spektren der Yttrium-Komplexe sind alle Signalsätze mehr oder weniger verbreitert, wahrscheinlich auf Grund einer relativ hohen Moleküldynamik. Diese kann durch den Einsatz von D₄-Methanol als Lösungsmittel für die NMR-Untersuchungen reduziert werden (Abbildung 4.1).

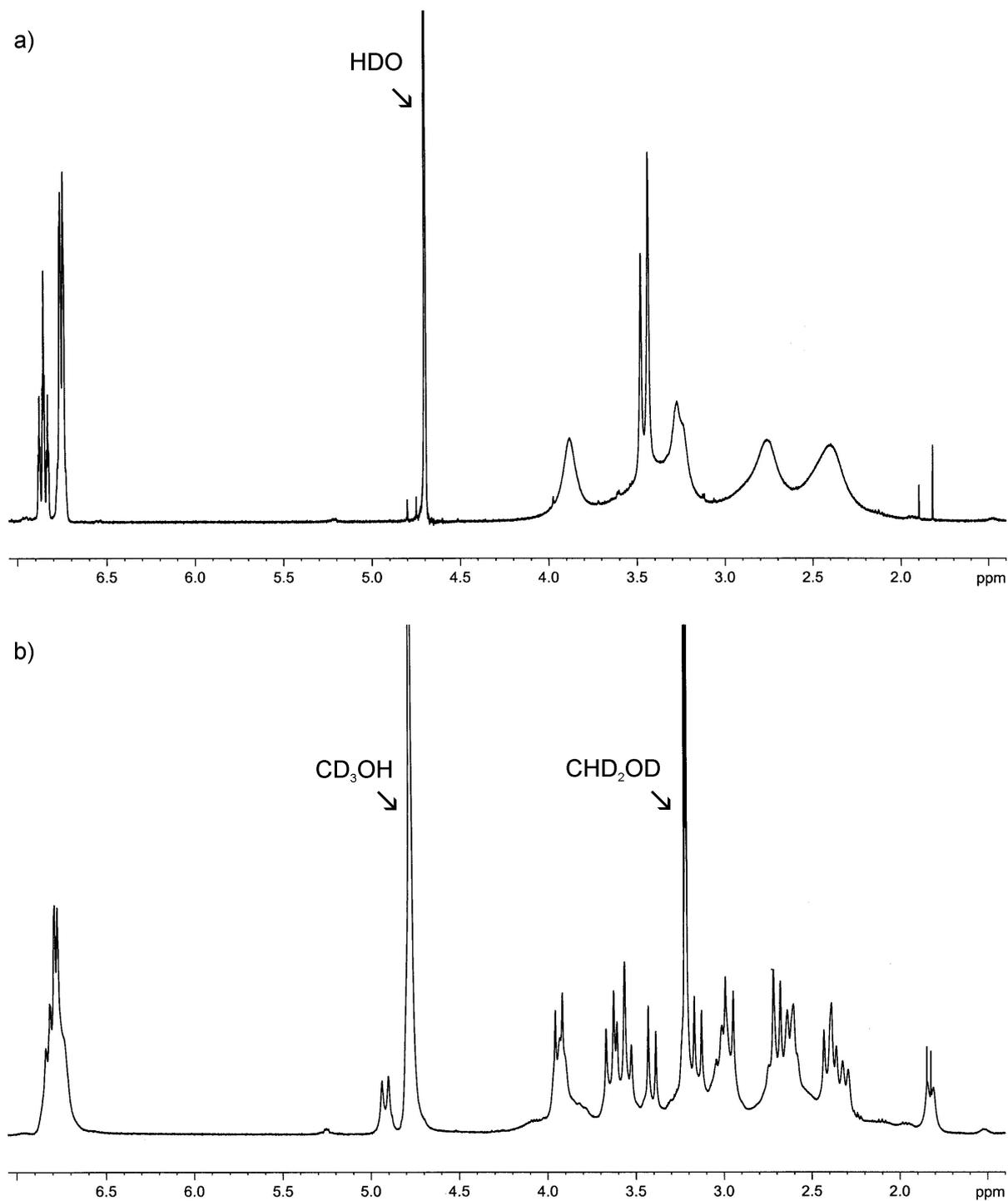


Abbildung 4.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **93** in a) Deuteriumoxid und b) D_4 -Methanol.

Als Beispiel ist hier im Vergleich das Spektrum des *meta*-Difluor-Komplexes **93** sowohl in Deuteriumoxid (Abbildung 4.1 a) als auch in D_4 -Methanol (Abbildung 4.1 b) gezeigt. Sehr deutlich fällt dabei auf, dass im D_4 -Methanol-Spektrum alle aliphatischen Protonen als einzelne Komponenten von AB-, AX- beziehungsweise ABXY-Spinsystemen erscheinen (Abbildung 4.2).

In Deuteriumoxid hingegen (vgl. Abbildung 4.1 a) kann dies nicht beobachtet werden. Dort wird anstelle der zwei ABXY-Spinsysteme der CH₂CH₂-Brücken zwischen den Stickstoffatomen (1, 1', 2 und 2' in Abbildung 4.2) nur ein AA'MM'-Spinsystem beobachtet, welches als zwei sehr breite Singulets bei 2.48 und 2.84 ppm (Abbildung 4.1 a) erscheint.

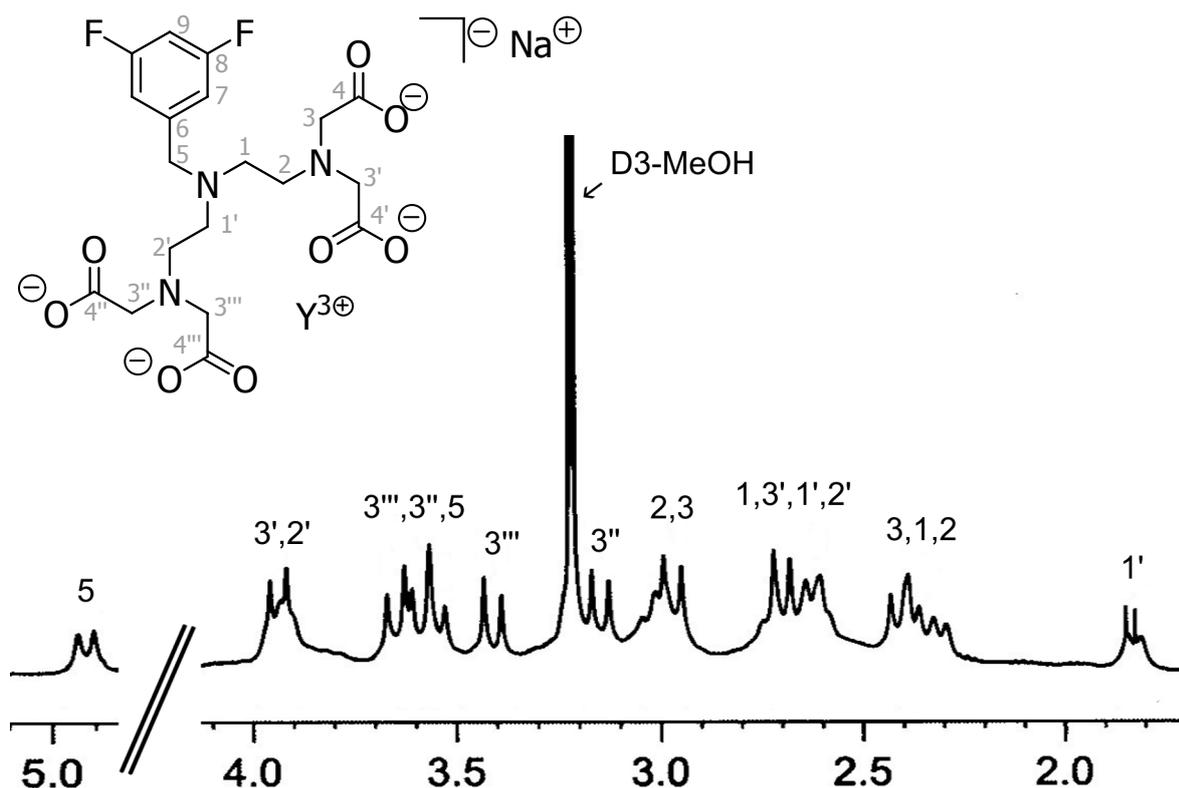


Abbildung 4.2: Schematische Darstellung des Komplexes **90** sowie Ausschnitte des Protonenspektrums in D₄-Methanol, welche die auftretenden AB-, AX- beziehungsweise ABXY-Spinsysteme zeigen. Die Zuordnung der Protonen-Signale ist durch die Zahlen über dem Spektrum angegeben, welche mit der willkürlichen Nummerierung an der Strukturformel korrelieren.

Die CH₂-Gruppe zum funktionalisierten Aromaten erscheint in D₄-Methanol in Form eines AX-Spinsystems als zwei Dubletts bei 3.55 und 4.92 ppm (5 in Abbildung 4.2) mit einer ²J(A,X)-Kopplung von 14.9 Hz. In Deuteriumoxid hingegen wird nur ein breites Singulett bei 3.96 ppm beobachtet.

Die CH₂-Gruppen der Säurefunktionen erscheinen in D₄-Methanol als vier gut aufgelöste AB-Systeme, die auf Grund ihrer großen Verschiebungsdifferenz der A- und B-Teile näherungsweise nach 1. Ordnung ausgewertet werden können.

Dargestellt in Abbildung 4.2: 3: 2.41 und 2.97 ppm (${}^2J(A,B) = 17.4$ Hz); 3': 2.70 und 3.94 ppm (${}^2J(A,B) = 15.9$ Hz); 3'': 3.15 und 3.59 ppm (${}^2J(A,B) = 16.9$ Hz) sowie 3''': 3.41 und 3.65 ppm (${}^2J(A,B) = 17.1$ Hz). In Deuteriumoxid hingegen erscheinen diese als vier breite ineinander verschobene Singulets bei 3.31, 3.36, 3.51 und 3.56 ppm. Die aromatischen Protonen erscheinen in D_4 -Methanol nur als Multiplett, da die Signalsätze ineinander verschoben sind, wohingegen in Deuteriumoxid für die zwei *ortho*-Protonen ein Multiplett im Bereich von 6.70–6.80 ppm beobachtet wird, für das einzelne Proton zwischen den Fluor-Atomen jedoch ein Triplet von Tripletts bei 6.93 ppm mit einer ${}^3J(H,F)$ -Kopplung von 9.4 Hz sowie einer ${}^4J(H,H)$ -Kopplung von 2.1 Hz.

Die Spektren der anderen Komplexe sind selbst in D_4 -Methanol nicht zu interpretieren, da nur sehr breite, schlecht bis kaum aufgelöste Multipletts beobachtet werden können.

In den ${}^{13}C$ -NMR-Spektren erscheinen alle Kohlenstoff-Signale der Liganden einzeln, was in Verbindung mit den verbreiterten Signalsätzen und der teilweise schlechten Löslichkeit der Komplexe in D_4 -Methanol dazu führt, dass nicht immer alle Signale identifiziert werden können.

Im Fall des gut löslichen *meta*-Difluor-Komplexes **93** war auch eine Interpretation des ${}^{13}C$ -Spektrums möglich. Die dem zentralen Stickstoff-Atom benachbarten Kohlenstoffe der Ethylenbrücken erscheinen bei 49.1 und 55.1 ppm. Die äußeren Protonen der Ethylenbrücke werden bei 55.4 und 58.6 ppm im Spektrum beobachtet. Der Kohlenstoff der benzylichen CH_2 -Gruppe erscheint bei 56.4 ppm. Die Kohlenstoffe der CH_2 -Gruppen der Acetatgruppen erscheinen bei 63.0, 64.1, 65.3 und 65.5 ppm, können aber nicht näher zugeordnet werden.

Die aromatischen Kohlenstoffe erscheinen im Spektrum in ähnlichen Verschiebungsbereichen wie der freie Ligand **64·3 HCl**. Die fluorsubstituierten Kohlenstoffe erscheinen bei 164.0 ppm als Dublett von Dubletts mit einer ${}^1J(C,F)$ -Kopplung von 249.6 Hz, und einer ${}^3J(C,F)$ -Kopplung von 12.6 Hz. Für das Kohlenstoffatom zwischen beiden CF-Einheiten wird ein Triplet bei 104.5 ppm mit einer ${}^2J(C,F)$ -Kopplung von 25.9 Hz beobachtet. Die beiden *ortho*-Kohlenstoffe des Aromaten erscheinen als Dublett von Dubletts bei 116.7 ppm mit einer ${}^2J(C,F)$ -Kopplung von 19.5 Hz und einer ${}^4J(C,F)$ mit 5.2 Hz. Der quartäre Kohlenstoff erscheint als Triplet bei 137.4 ppm (${}^3J(C,F) = 9.6$ Hz).

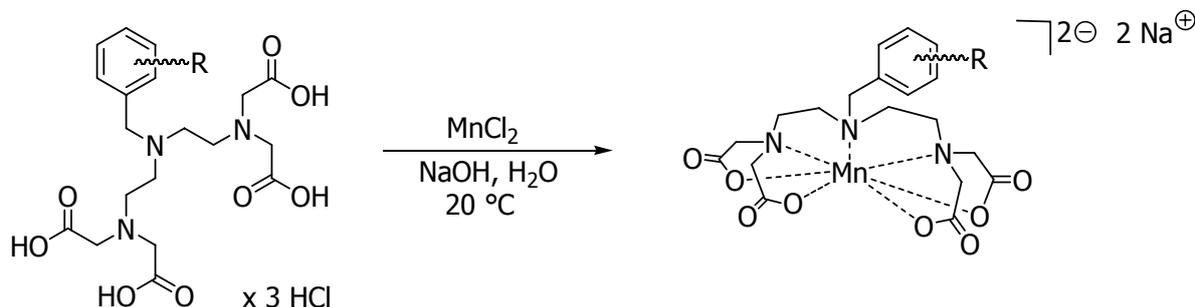
Die Carbonylkohlenstoffe erscheinen im Spektrum bei 180.4, 180.8, 182.3 und 187.1 ppm und sind damit im Vergleich zum freien Liganden **64·3 HCl** um circa 10 ppm zu tieferem Feld verschoben. Alle Signale sind leicht verbreitert, wobei bei den Peaks bei 180.8 und 182.3 ppm eine Aufspaltung zu Dubletts mit einer Kopplungskonstante von 2 Hz beobachtet werden kann. Dies deutet möglicherweise auf eine $^2J(C,Y)$ -Kopplung hin (^{89}Y , $I = 1/2$, 100% natürliche Häufigkeit), die bei den anderen beiden Carbonylkohlenstoffen auf Grund einer zu schlechten Auflösung nicht mehr erkannt werden kann. Dies spricht für eine Bindung an das Zentralatom, die auch mittels ESI-MS bestätigt wird.

Die aufgenommenen Spektren vom *ortho*-Difluorkomplex **94** können mit **93** nicht verglichen werden, da im 1H -NMR nur breite Multipletts beobachtet werden. Dabei wurde gerade beim *ortho*-Difluor-Komplex die höchste Stabilität vermutet, wenn eines der beiden Fluoratome am Yttrium leicht koordinieren könnte. Da die Auflösung der AB-, AA'BB'- und ABX-Spinsysteme verglichen mit **93** jedoch deutlich weniger ausgeprägt ist, lässt dies eine größere Moleküldynamik vermuten. Um diese zu unterbinden, wurde an die Aufnahme von Tieftemperatur-Spektren gedacht. Diese konnten jedoch auf Grund der schon sehr schlechten Löslichkeit des Komplexes in Methanol bei Raumtemperatur, die die Interpretation des ^{13}C -NMR-Spektrums auf Grund eines sehr schlechten Signal-zu-Rausch-Verhältnisses erschwert, nicht gemessen werden.

Da Mangan(II)-Ionen ebenfalls paramagnetisch sind, eignen sich Komplexe, die Mangan enthalten, prinzipiell ebenfalls für die MRT (siehe Kapitel 2.1 und 2.2). Durch den Spurenelementstatus im menschlichen Körper ist die zu erwartende Toxizität geringer, jedoch bevorzugt Mangan im Gegensatz zu Gadolinium die Koordinationszahl 6 und gelegentlich 7. Daher ist bei den Komplexen mit Benzyl-substituierten DTTA-Derivaten anzunehmen, dass kein Wasser in der inneren Koordinationsphäre des Mangans bindet und damit nur outer-sphere-Relaxation verbunden mit geringeren Relaxivitäten zu beobachten sein wird.

Um dies untersuchen zu können, wurden die Mangan-Komplexe durch Umsatz der freien Liganden **56·3 HCl**, **59·3 HCl**, **64·3 HCl**, **65·3 HCl**, **70·3 HCl**, **71·3 HCl** und **80·3 HCl** mit Manganchlorid oder Mangansulfat dargestellt (Gleichung 4.89). Der pH-Wert der Lösung darf dabei 7 nicht überschreiten, da sonst die Bildung von

Braunstein beobachtet wird, der aus der Reaktionslösung ausfällt und somit die Bildung der Komplexe verhindert.



Edukte	Position im Benzylring					Produkte
	2	3	4	5	6	
56·3 HCl	H	H	H	H	H	98
59·3 HCl	H	H	Me	H	H	99
64·3 HCl	H	F	H	F	H	100
65·3 HCl	F	H	H	H	F	101
70·3 HCl	OMe	H	H	H	H	102
71·3 HCl	H	H	OMe	H	H	103
80·3 HCl	H	H	C(O)OMe	H	H	104

Gleichung 4.89: Synthese der Mangankomplexe **98–104**.

Die Aufreinigung erfolgte hier wieder mittels Dialyse, da die Komplexe anschließend am Lehrstuhl für Experimentelle Physik auf ihre Relaxivitäten und damit ihre Eignung als MR-Kontrastmittel untersucht werden sollten.

Der unsubstituierte Benzylkomplex Natrium-(1,4,7-triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**98**) kann nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 52% als farbloser Feststoff erhalten werden. Die Ausbeute des Methyl-Komplexes Natrium-(1,4,7-triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**99**) ist mit 35% deutlich geringer. Als Grund kann hier, wie auch schon bei den Synthesen der Gadolinium-Komplexe, die Aufreinigung mittels Dialyse verbunden mit einer möglicherweise schwächeren kinetischen Stabilität des Komplexes angesehen werden.

Die beiden Difluor-Komplexe Natrium-(1,4,7-Triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**100**) und Natrium-(1,4,7-Triaza-4-(2,6-

difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**101**) werden ebenfalls als farblose Feststoffe in Ausbeuten von 42% beziehungsweise 57% erhalten.

Die Synthese der Methoxy-Derivate liefert den *ortho*-Komplex Natrium-(1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**102**) in einer Ausbeute von 61%, wohingegen der *para*-Komplex Natrium-(1,4,7-triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**103**) lediglich in einer Ausbeute von 2% isoliert werden konnte. Dies lässt auf eine deutlich geringere kinetische Stabilität des Komplexes schließen, die sich auch darin zeigt, dass dies der einzige Vertreter war, von dem keine Charakterisierung mittels Massenspektrometrie möglich war. Der *para*-Methoxycarbonyl-Komplex Natrium-(1,4,7-triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**104**) hingegen kann in einer Ausbeute von 77% als farbloser Feststoff isoliert werden.

Erste Relaxivitätsmessungen zeigen eine signifikante Verkürzung der R_1 - und R_2 -Relaxationsraten bei den untersuchten Komplexen. Dies ist im Folgenden beispielhaft am Gadolinium-Komplex **90** gezeigt.

Um die Relaxationsraten des Komplexes zu bestimmen, wurden Konzentrationsreihen (0.0, 0.025, 0.05, 0.1 und 0.2 mM) hergestellt. Ein Phantom, das verschiedene Konzentrationen des Gadolinium-Komplexes **90** enthält, wurde anschließend an einem 7T-MR-Tomographen (Bruker Biospin GmbH) bei Raumtemperatur vermessen. Um die R_1 -Relaxationsraten zu bestimmen, wurde eine *inversion-recovery-spin-echo*-Sequenz ($TE/T_{\text{wait}} = 8.9/15000\text{ms}$, $T_{\text{inv}} = 16-10000\text{ms}$, $FOV = 50 \times 50 \text{ mm}$, Matrix 128×128) verwendet. Die R_2 -Relaxationsraten wurden mit einer *multi-spin-echo*-Sequenz ($TE/TR = 12.5/10000\text{ms}$, $FOV = 50 \times 50 \text{ mm}$, Matrix 128×128 , Echos 256) erhalten.

Die Messungen wurden von T. Kampf und T. C. Basse-Lüsebrink in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. P. M. Jakob und dem SFB 688 am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 durchgeführt.

In Abbildung 4.3 ist die graphische Darstellung der Messwerte der R_1 - und R_2 -Relaxationsraten von **90** gezeigt. Die r_1 -Relaxivität wurde auf $2.9 \pm 0.2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ bei 7 Tesla bestimmt. Für die r_2 -Relaxivität konnte ein Wert von $3.6 \pm 0.7 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ erhalten werden.

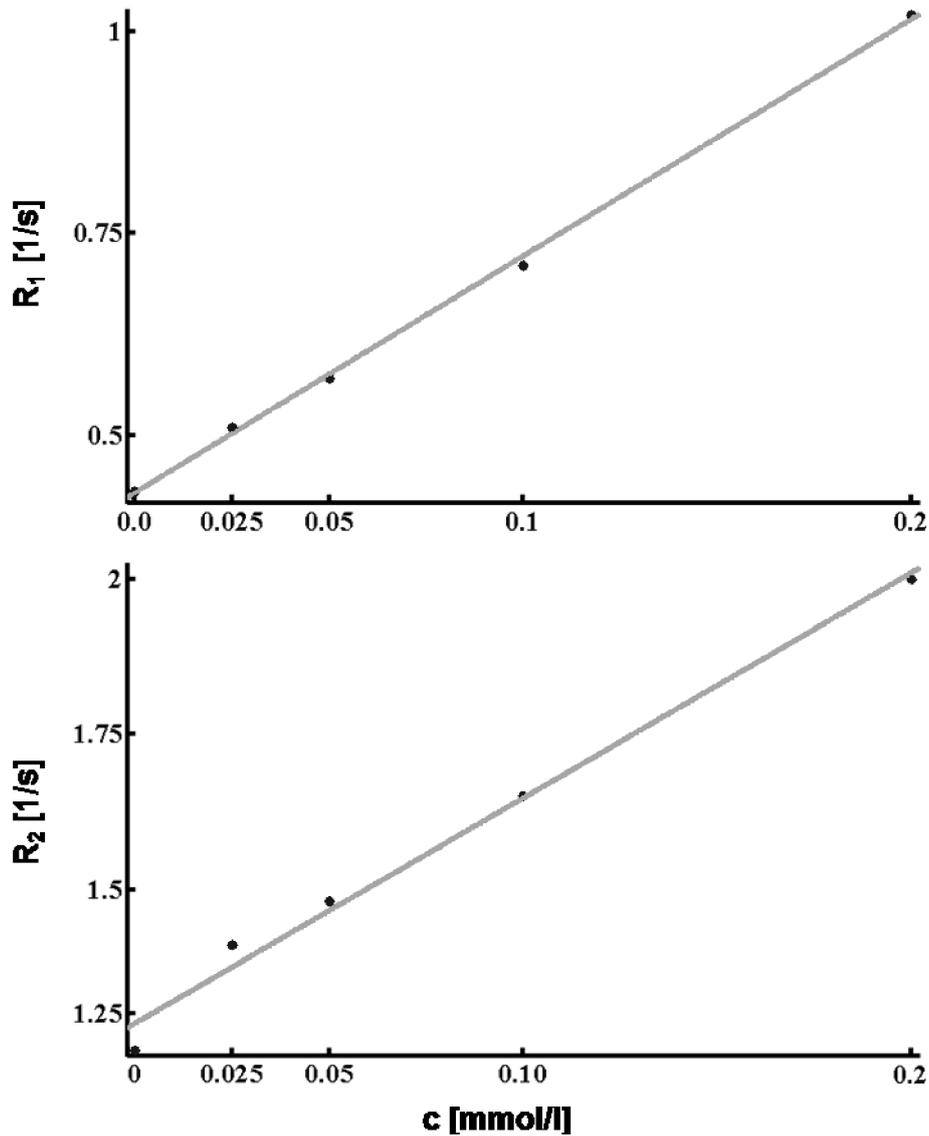


Abbildung 4.3: Dargestellt sind die R_1 - und R_2 -Relaxationsraten des Komplexes **90** in Abhängigkeit von der Konzentration.

Für die anderen bisher gemessenen Gadolinium-Komplexe wurden ähnliche Relaxivitäten bestimmt. Die Messungen der Mangan-Komplexe zeigen niedrigere Werte, wie dies auch zu erwarten ist.

Obwohl die hier dargestellten Werte noch nicht gesichert sind und durch weitere Messungen überprüft werden müssen, zeigen sie dennoch, dass die dargestellten Komplexe sich als potentielle Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie eignen könnten.

5 Experimenteller Teil

5.1 Arbeitsmethoden

5.1.1 Generelle Versuchsdurchführung

Alle Versuche mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden unter Inertgasatmosphäre mit nachgereinigtem Stickstoff oder Argon (Trocknung mit Silicagel und Phosphorpentoxid) durchgeführt. Alle anderen Versuche wurden ohne Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Dünnschichtchromatogramme wurden auf POLYGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ Kieselgelplatten der Firma Machery-Nagel angefertigt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (254 und 360 nm) und durch Anfärbung mit Kaliumpermanganat-Lösung (0.5%ige Lösung in Wasser) oder Ninhydrin-Lösung (1.63 mM in essigsaurer *tert*-Butanol-Lösung). Zur Deaktivierung wurden die Platten mindestens 20 min in eine gesättigte Atmosphäre einer 25%igen Ammoniaklösung gebracht.

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 nicht explizit angegeben, wurde mit nicht desaktiviertem Kieselgel gearbeitet. Angaben zu den als Laufmittel verwendeten Lösungsmittelgemischen sind in den Versuchsdurchführungen in Klammern beigefügt.

Für die Säulenchromatographie an Sephadexgel LH20 der Firma GE Healthcare Bio-Sciences AB wurde eine Schwerkraftsäule (Durchmesser 1.5 cm, Länge 1.5 m) verwendet. Als Laufmittel diente Methanol mit einer Durchflussrate von 1 ml/min.

5.1.2 Analytische Methoden

Die Elementaranalysen wurden an den Geräten Leco CHNS-932 der Firma Leco Instruments und VarioMicro der Firma Elementar durchgeführt.

Die Massenspektren wurden im Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg an einem microTOF_{LC} Elektronensprayionisation-Massenspektrometer (ESI-

Messungen) der Firma Bruker-Daltronics sowie an einem Autoflex-II-Massenspektrometer (MALDI-Messungen) aufgenommen.

5.1.3 Spektroskopische Methoden

Die Kernresonanzmessungen (^1H , ^{13}C) wurden an den Geräten DRX-300 (^1H : 300.1 MHz, ^{13}C : 75.5 MHz), Avance 400 (^1H : 400.1 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz, ^{19}F : 376.5) und Avance 500 (^1H : 500.1 MHz, ^{13}C : 125.8 MHz) der Firma Bruker beziehungsweise an einem JNM-LA 300 (^1H : 300.4 MHz) der Firma Jeol aufgenommen. Die Messtemperatur betrug ca. 22 °C. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ in ppm beziehen sich auf TMS (^1H , ^{13}C). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Interpretation der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurde durch DEPT-135-Experimente sowie zweidimensionale Experimente (^1H , ^1H -COSY, ^{13}C , ^1H -COSY (HMQC beziehungsweise HMBC)) unterstützt. Die Ergebnisse sind in den entsprechenden Zuordnungen enthalten.

Da in den aufgenommenen NMR-Spektren häufig Aufspaltungen höherer Ordnung beobachtet werden konnten, die auf vorhandene AA'MM'-Spinsysteme zurückzuführen sind, wurde die Bezeichnung pst (Pseudotriplett) eingeführt.

Eine im Experimentalteil eingeführte Nummerierung der Kohlenstoffatome in den Strukturzeichnungen ist willkürlich und dient dem Zweck, dem Leser die Zuordnung der in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren beobachteten Signale zu erleichtern.

5.1.4 Lösungsmittel

Für Versuche mit feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden nach den üblichen Verfahren unter Stickstoff absolutierte und aufbewahrte Lösungsmittel verwendet. Bei den Dendrimersynthesen und bei der Säulenchromatographie verwendete Lösungsmittel wurden vor der Verwendung destilliert. *N,N*-Dimethylformamid und Methanol wurden in pro-analysi-Qualität ohne weitere Aufreinigung verwendet.

5.1.5 Ausgangssubstanzen

Die verwendeten Chemikalien waren zum Teil handelsübliche Produkte der Firmen Aldrich, Merck, ABCR und Acros.

Nachfolgende Verbindungen wurden nach der Literatur synthetisiert:

Tris-[2-(2-{bis-[2-(2-{bis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)-ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin (**1**)^[168]

Tris-(2-{methoxycarbonyl}ethyl)amin (**10**)^[168]

2-Hydroxyethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**13**)^[170]

2-Bromethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**14**)^[170]

1,4-Diaza-1-phthaloylbutan-Hydrochlorid (**36·HCl**)^[194]

tert-Butyl-2-hydroxyethylcarbammat (**37**)^[192]

1,4-Diaza-1-(butoxycarbonyl)-4-phthaloylbutan (**38**)^[193, 194]

1,4,7-Triaza-1,7-diphthaloylheptan (**40**)^[195]

tert-Butyl-2-bromethylcarbammat (**42**)^[196]

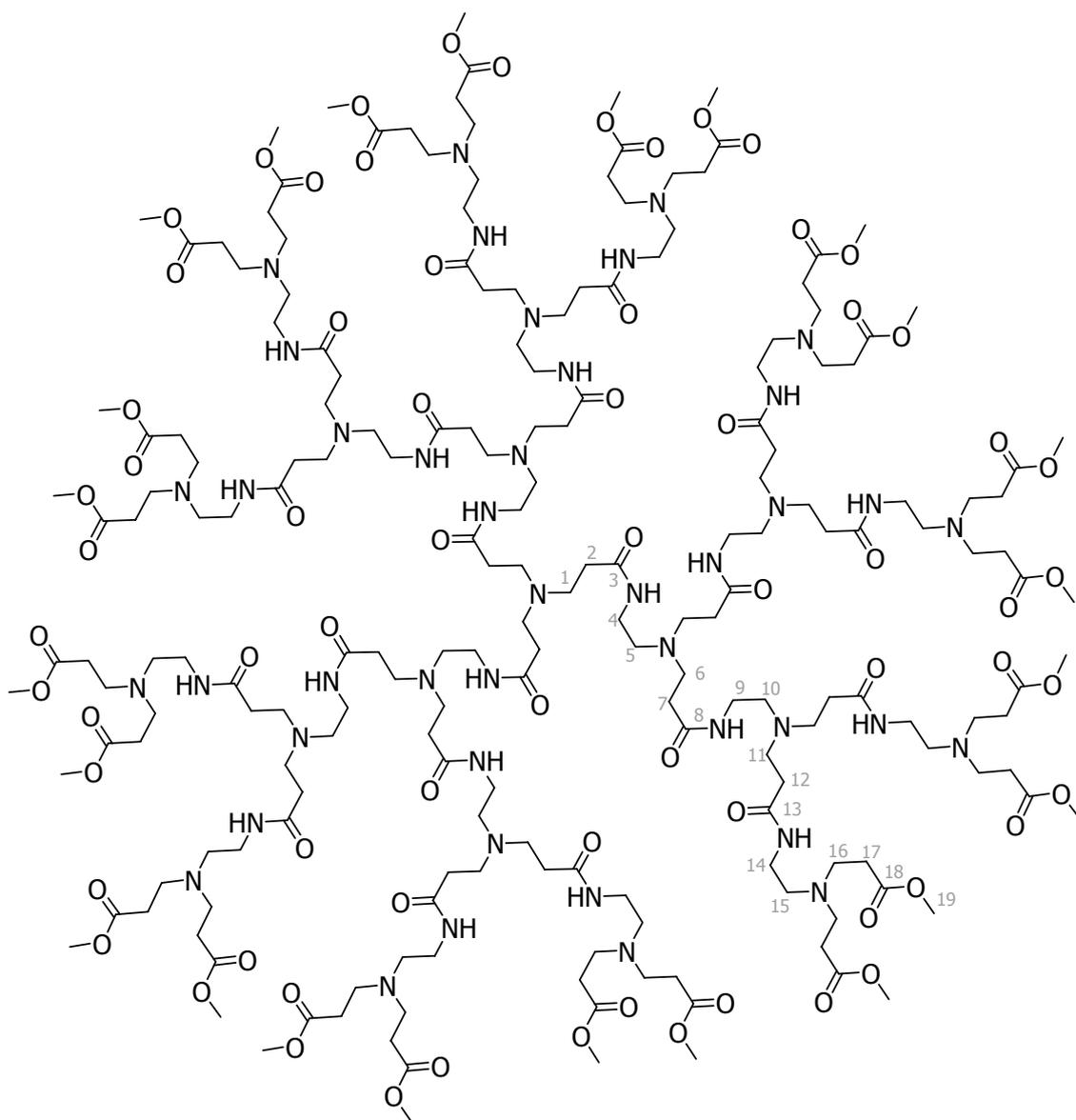
1,4,7-Triaza-4-({ethoxycarboxy}methyl)-1,7-diphthaloylheptan (**44**)^[197]

1,4,7-Triaza-4-(carboxylmethyl)heptan (**49**)^[197]

1,4,7-Triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**52**)^[172]

5.2 Synthesen

Synthese von Tris-(2-{2-[bis-(2-{2-[bis-(2-{2-[bis-(2-methoxycarbonyl-ethyl)amino]ethylcarbamoyl}ethyl)amino]ethylcarbamoyl}ethyl)amino]-ethylcarbamoyl}ethyl)amin (2)



Versuch 1:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Synthesevorschrift für PAMAM-Dendrimere von D. A. Tomalia.^[167]

Zu einer Lösung aus Methylacrylat (12.0 ml, 11.4 g, 132 mmol) in Methanol (100 ml) wurde eine Lösung aus **1** (6.04 g, 2.50 mmol) in Methanol (50 ml) innerhalb von 30

min zugetropft und die Reaktionslösung für 30 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum getrocknet und **2** nahezu quantitativ als braunes zähflüssiges Öl (11.1 g, 2.48 mmol) erhalten, aus dem, trotz mehrerer Tage Trocknung im Feinvakuum, Methanol nicht vollständig entfernt werden konnte.

Die NMR-Spektren zeigen neben dem Hauptprodukt auch nicht vollständig substituierte Moleküle, wie dies in der Literatur beschrieben ist.^[109] Eine Auftrennung mittels Chromatographie an Sephadexgel LH20 war nicht möglich.

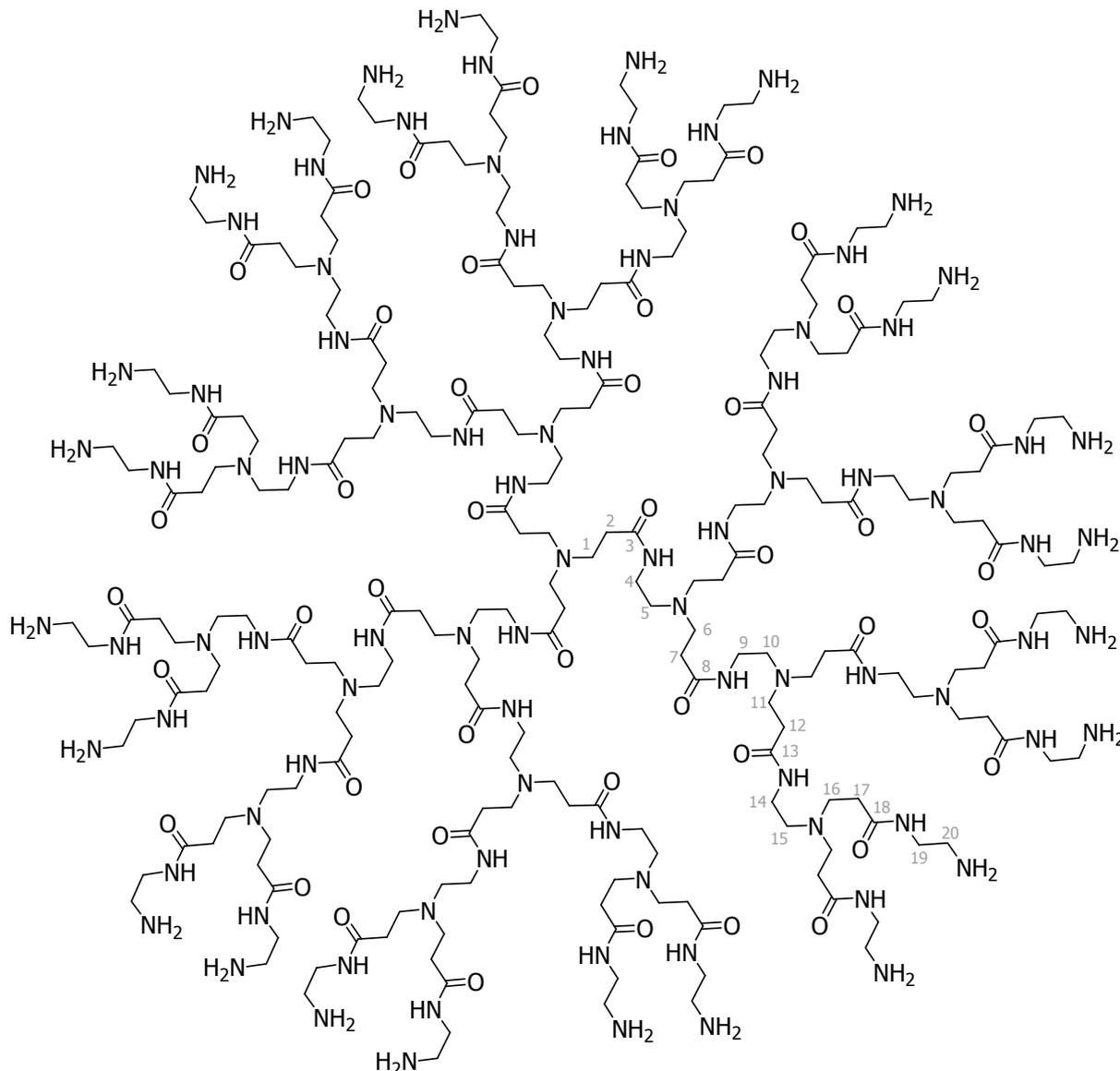
C₂₀₁H₃₅₇N₄₃O₆₉ (4480.23).

¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-Methanol): δ = 2.27–2.42 (m, 90 H, C²H₂, C⁷H₂, C¹²H₂, C¹⁷H₂), 2.46–2.57 (m, 42 H, C⁵H₂, C¹⁰H₂, C¹⁵H₂), 2.64–2.80 (m, 90 H, C¹H₂, C⁶H₂, C¹¹H₂, C¹⁶H₂), 3.14–3.24 (42 H, C⁴H₂, C⁹H₂, C¹⁴H₂), 3.59 (s, br, 72 H, C¹⁹H₃) ppm.

Die NH-Protonen konnten nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 33.3 (24 C, C¹⁷H₂), 33.6 (12 C, C¹²H₂), 34.6 (3 C, C²H₂), 34.8 (6 C, C⁷H₂), 38.5 (br, 18 C, C⁹H₂ und C¹⁴H₂), 38.6 (3 C, C⁴H₂), 50.3 (3 C, C¹H₂), 50.5 (12 C, C¹¹H₂), 50.9 (24 C, C¹⁶H₂), 51.1 (6 C, C⁶H₂), 52.1 (24 C, C¹⁹H₃), 53.0 (12 C, C¹⁵H₂), 53.5 (3 C, C⁵H₂), 53.8 (6 C, C¹⁰H₂), 174.6 (br, 9 C, C³ und C⁸), 174.7 (br, 36 C, C¹³ und C¹⁸) ppm.

Synthese von Tris-[2-(2-{bis-[2-(2-{bis-[2-(2-{bis-[2-(2-aminoethyl-carbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)-ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin (3)



Versuch 2:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Synthesevorschrift für PAMAM-Dendrimere von D. A. Tomalia.^[167]

Eine Lösung aus **2** (5.60 g, 1.22 mmol) in Methanol (100 ml) wurde innerhalb von 30 min zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus Ethylendiamin (75.0 ml, 67.5 g, 1.12 mol) in Methanol (100 ml) getropft. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 25 d bei Raumtemperatur gerührt. Das

Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und **3** als braunes Öl erhalten, in dem neben Methanol noch Ethylendiamin enthalten war. **3** wurde in Methanol gelöst (25 ml) und anschließend im Vakuum erneut eingeeengt, um vorhandenes Ethylendiamin aus dem Produkt zu entfernen. Diese Prozedur wurde zweimal wiederholt. Daraufhin konnte **3** nahezu quantitativ, frei von Ethylendiamin, aber mit Spuren von Methanol als braunes zähflüssiges Öl (6.38 g, 1.24 mmol) erhalten werden.

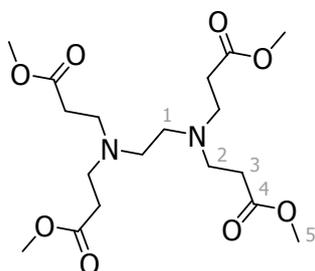
Die NMR-Spektren zeigen neben **2** auch nicht vollständig substituierte Moleküle, wie dies in der Literatur beschrieben ist.^[109] Eine Auftrennung mittels Chromatographie an Sephadexgel LH20 war nicht möglich. Auch Aufreinigungsversuche mittels Dialyse von **3** (322 mg, 62.5 μ mol) in Wasser (1 ml) gegen 3-mal je 1.7 l Wasser für je 24 h zeigten keine deutliche Verbesserung der NMR-Spektren.

C₂₂₅H₄₅₃N₉₁O₄₅ (5153.59).

¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-Methanol): δ = 2.27–2.37 (m, 90 H, C²H₂, C⁷H₂, C¹²H₂, C¹⁷H₂), 2.48–2.57 (m, 42 H, C⁵H₂, C¹⁰H₂, C¹⁵H₂), 2.65–2.70 (m, 48 H, C²⁰H₂), 2.70–2.80 (m, 90 H, C¹H₂, C⁶H₂, C¹¹H₂, C¹⁶H₂), 3.16–3.25 (m, 90 H, C⁴H₂, C⁹H₂, C¹⁴H₂, C¹⁹H₂) ppm. Die NH- und NH₂-Protonen konnten nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₄-Methanol): δ = 34.3 (3 C, C²H₂), 34.6 (br, 6 C, C⁷H₂), 34.7 (br, 12 C, C¹²H₂), 34.8 (br, 24 C, C¹⁷H₂), 38.7 (br, 18 C, C⁹H₂ und C¹⁴H₂), 39.6 (3 C, C⁴H₂), 42.1 (br, 24 C, C²⁰H₂), 43.1 (br, 24 C, C¹⁹H₂), 51.0 (3 C, C¹H₂), 51.1 (br, 6 C, C⁶H₂), 51.2 (br, 12 C, C¹¹H₂), 51.3 (br, 24 C, C¹⁶H₂), 52.3 (3 C, C⁵H₂), 52.4 (br, 6 C, C¹⁰H₂), 53.4 (br, 12 C, C¹⁵H₂), 174.7 (br, 9 C, C³ und C⁸), 175.2 (br, 24 C, C¹⁸), 175.3 (br, 12 C, C¹³) ppm.

Synthese von *N,N,N',N'*-Tetrakis-(2-methoxycarbonyl)ethylendiamin (**4**)



Versuch 3:

Zu einer Lösung aus Methylacrylat (14.5 ml, 13.8 g, 160 mmol) in Methanol (10 ml) wurde innerhalb von 15 min eine Lösung aus Ethylendiamin (1.50 ml, 1.35 g, 22.5 mmol) in Methanol (10 ml) getropft und die Reaktionslösung für 7 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und **4** als gelbliches Öl quantitativ (9.10 g, 22.5 mmol) erhalten.

Versuch 4:

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (250 µl, 225 mg, 3.74 mmol) in Methanol (3 ml) wurde Dowex 50 WX8 (120 mg) sowie eine Lösung aus Methylacrylat (1.35 ml, 1.28 g, 14.9 mmol) in Methanol (2 ml) gegeben und für 4 d bei Raumtemperatur gerührt, bis mittels NMR-Spektroskopie vollständiger Umsatz beobachtet wurde. Es wurde vom Ionentauscher abfiltriert und die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Verbindung **4** wurde in einer Ausbeute von 90% als gelbliches Öl (1.36 g, 3.36 mmol) erhalten.

Versuch 5:

Der Versuch wurde analog Versuch 4 durchgeführt, aber Amberlyst 15 (120 mg) als Ionentauscher eingesetzt. Weiterhin wurden verwendet: Ethylendiamin (250 µl, 225 mg, 3.74 mmol), Methylacrylat (1.35 ml, 1.28 g, 14.9 mmol) und Methanol (5 ml). Auch nach 4 d Rühren bei Raumtemperatur war keine vollständige Umsetzung beobachtbar, woraufhin der Versuch hier abgebrochen wurde.

Versuch 6:

Der Versuch wurde analog Versuch 4 durchgeführt, jedoch 10 Äquivalente Methylacrylat (3.50 ml, 3.33 g, 38.7 mmol) eingesetzt. Weiterhin wurden Ethylendiamin (250 µl, 225 mg, 3.74 mmol), Dowex 50 WX8 (200 mg) und Methanol (5 ml) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde auf 37 °C erwärmt und für 2 d gerührt, bis vollständige Umsetzung beobachtet wurde. Die Reaktion wurde analog Versuch 4 aufgearbeitet und **4** in einer Ausbeute von 79% als gelbliches Öl (1.19 g, 2.94 mmol) erhalten.

Versuch 7:

Der Versuch wurde analog Versuch 4 durchgeführt, jedoch 5 Äquivalente Methylacrylat (3.50 ml, 3.33 g, 38.7 mmol) eingesetzt. Weiterhin wurden Ethylendiamin (500 µl, 450 mg, 7.48 mmol), Dowex 50 WX8 (350 mg) und Methanol (10 ml) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde auf 37 °C erwärmt und für 2 d gerührt, bis vollständige Umsetzung beobachtet wurde. Die Reaktion wurde analog Versuch 4 aufgearbeitet und **4** in einer Ausbeute von 87% als gelbliches Öl (2.65 g, 6.55 mmol) erhalten.

Versuch 8:

Der Versuch wurde analog Versuch 7 durchgeführt, jedoch der Dowex 50 WX8 (100 mg) auf 3 Gew.-% reduziert. Weiterhin wurden Ethylendiamin (500 µl, 450 mg, 7.48 mmol), Methylacrylat (3.50 ml, 3.33 g, 38.7 mmol) und Methanol (10 ml) verwendet. Die Reaktionsmischung wurde auf 37 °C erwärmt und für 3 d gerührt, bis vollständige Umsetzung beobachtet wurde. Die Reaktion wurde analog Versuch 4 aufgearbeitet und **4** in einer Ausbeute von 93% als gelbliches Öl (2.80 g, 6.92 mmol) erhalten.

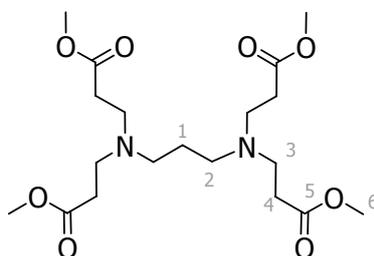
C₁₈H₃₂N₂O₈: (404.46)

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.37 (pst, 8 H, C³H₂), 2.43 ppm (s, 4 H, C¹H₂), 2.69 (pst, 8 H, C²H₂), 3.60 (s, 12 H, C⁴H₂) ppm.

¹³C-NMR (100.6 ppm, CDCl₃): δ = 32.5 (4 C, C³H₂), 49.6 (4 C, C²H₂), 51.4 (4 C, C⁵H₃), 52.1 (2 C, C¹H₂), 172.8 (4 C, C⁴(O)OMe) ppm.

MALDI-MS (DHB/Methanol) (pos.): m/z = 405.290 [M + H⁺].

Synthese von *N,N,N',N'*-Tetrakis-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1,3-diaminopropan (**5**)



Versuch 9:

Zu einer Lösung aus Propylendiamin (600 μ l, 534 mg, 7.20 mmol) in Methanol (20 ml) wurde eine Lösung aus Methylacrylat (6.00 ml, 5.70 g, 66.2 mmol) in Methanol (10 ml) gegeben und die Reaktionslösung für 3 d bei Raumtemperatur gerührt, bis vollständige Umsetzung beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und **5** in einer Ausbeute von 93% als gelbliches Öl (2.78 g, 6.71 mmol) erhalten.

Versuch 10:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 9 durchgeführt, aber Dowex 50 WX8 (514 mg) als Ionentauscher zugesetzt. Weiterhin wurden Propylendiamin (600 μ l, 534 mg, 7.20 mmol), Methylacrylat (6.00 ml, 5.70 g, 66.2 mmol) und Methanol (30 ml) verwendet. Nach 24 h wurde vollständiger Umsatz beobachtet und die Reaktion aufgearbeitet. Verbindung **5** wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 83% (2.50 g, 5.98 mmol) isoliert.

Versuch 11:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 9 durchgeführt, aber die Reaktionsmischung bei 37 °C gerührt. Weiterhin wurden Propylendiamin (600 μ l, 534 mg, 7.20 mmol), Methylacrylat (6.00 ml, 5.70 g, 66.2 mmol) und Methanol (30 ml) verwendet. Nach 1.5 h wurde vollständiger Umsatz beobachtet und die Reaktion aufgearbeitet. Das Produkt **5** wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 94% (2.84 g, 6.78 mmol) erhalten.

Versuch 12:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 9 durchgeführt, aber die Reaktionsmischung bei 37 °C gerührt und der Ionentauscher Dowex 50 WX8 (520 mg) eingesetzt. Weiterhin wurden Propylendiamin (600 µl, 534 mg, 7.20 mmol), Methylacrylat (6.00 ml, 5.70 g, 66.2 mmol) und Methanol (30 ml) verwendet. Nach 1.5 h wurde vollständiger Umsatz beobachtet und die Reaktion aufgearbeitet. Verbindung **5** wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 93% (2.78 g, 6.71 mmol) erhalten.

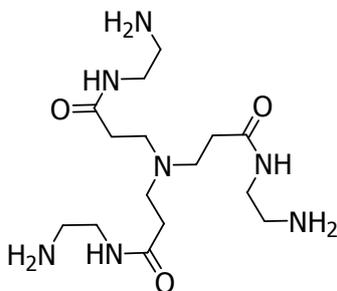
C₁₉H₃₄N₂O₈: (418.48)

¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-Methanol): δ = 1.50 (qt, 2 H, C¹H₂), 2.36 (t, 4 H, C²H₂), 2.39 (pst, 8 H, C⁴H₂), 2.67 (pst, 8 H, C³H₂), 3.58 (s, 12 H, C⁶H₃) ppm.

¹³C-NMR (125.8 ppm, D₄-Methanol): δ = 25.5 (1 C, C¹H₂), 33.1 (4 C, C⁴H₂), 50.3 (4 C, C³H₂), 52.1 (4 C, C⁶H₃), 52.7 (2 C, C²H₂), 174.7 (4 C, C⁵) ppm.

MALDI-MS (DHB/MeOH)(pos.): m/z = 419.226 [M + H⁺].

Optimierung der Synthese von Tris-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]amin (**6**)

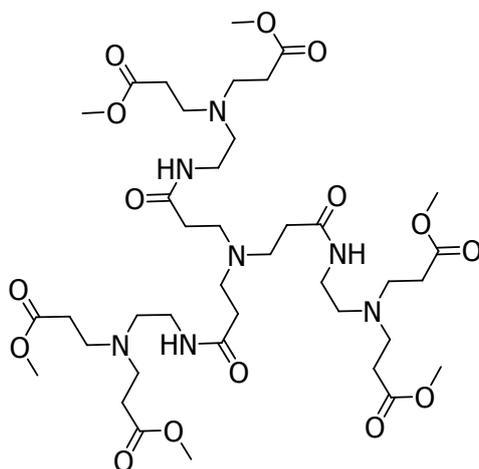
Versuch 13:

Zu einer Lösung aus Tris-(2-methoxycarbonyl)ethylamin (**10**) (555 mg, 2.02 mmol) in Methanol (2 ml) wurde Dowex 50 WX8 (75 mg) gegeben und eine Lösung aus Ethylendiamin (800 µl, 720 mg, 12.0 mmol) in Methanol (3 ml) getropft. Die Reaktionslösung wurde für 10 d bei Raumtemperatur gerührt, bis vollständige Umsetzung mittels NMR-Spektroskopie beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und **6** als farbloses Öl nahezu quantitativ (723 mg, 2.01 mmol) isoliert.

Versuch 14:

Der Versuch wurde analog Versuch 13 durchgeführt, jedoch wurde anstatt von Dowex 50 WX8 Amberlyst 15 (75 mg) als Ionentauscher eingesetzt. Weiterhin wurden **10** (555 mg, 2.02 mmol), Ethylendiamin (800 µl, 720 mg, 12.0 mmol) und Methanol (5 ml) eingesetzt. Vollständiger Umsatz wurde nach 10 d durch NMR-Kontrolle beobachtet. Nach Aufarbeitung wurde **6** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 99% (715 mg, 1.99 mmol) erhalten.

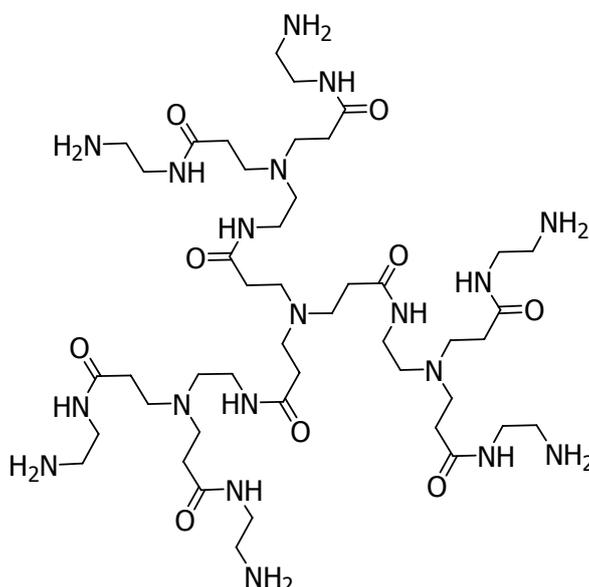
Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur^[168] überein.

Optimierung der Synthese von Tris-(2-{2-[bis-(2-methoxycarbonyl-ethyl)amino]ethylcarbamoyl}ethyl)amin (7**)**Versuch 15:

Zu einer Lösung aus **6** (100 mg, 278 µmol) in Methanol (5 ml) wurde Dowex 50 WX8 (54.0 mg) gegeben und anschließend mit Methylacrylat (300 µl, 285 mg, 3.31 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde im Wasserbad auf 37 °C erwärmt und für 4 d gerührt, bis NMR-spektroskopisch vollständiger Umsatz beobachtet werden konnte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und **7** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 85% (208 mg, 237 µmol) erhalten.

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur^[168] überein.

Optimierung der Synthese von Tris-[2-(2-{bis-[2-(2-aminoethyl-carbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin (**8**)



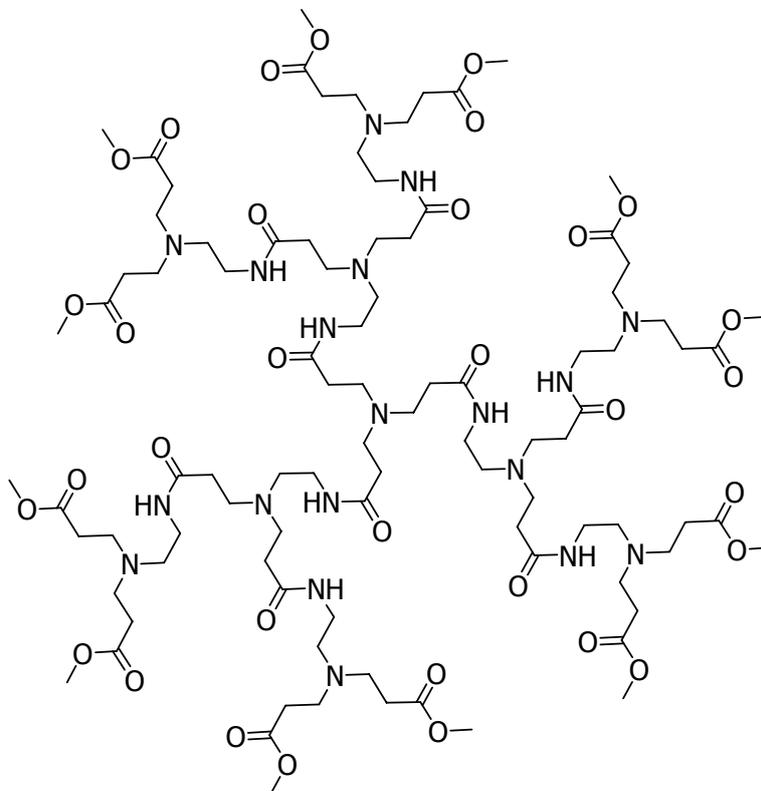
Versuch 16:

Zu einer Lösung aus **7** (208 mg, 237 μmol) in Methanol (3 ml) wurde Dowex 50 WX8 (86 mg) gegeben sowie eine Lösung aus Ethylendiamin (1.00 ml, 900 mg, 15.0 mmol) in Methanol (1 ml) zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Fortschritt der Reaktion mit NMR-Spektroskopie untersucht. Nach 19 d konnte nahezu vollständiger Umsatz beobachtet werden. Es wurde vom Ionentauscher abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedunstet. Das Produkt **8** wurde als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 99% (244 mg, 234 μmol) erhalten.

Aufreinigungsversuche mittels Dialyse (**8** (82.0 mg, 78.5 μmol) in Wasser (1 ml) gegen 3-mal je 1.5 l Wasser für 1, 3 und 5 h) zeigten keine deutliche Verbesserung der NMR-Spektren.

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur^[168] überein.

Optimierung der Synthese von Tris-(2-{2-[bis-(2-{2-[bis-(2-methoxycarbonyl)ethyl)amino]ethylcarbamoyl}ethyl)amino]ethylcarbamoyl}ethyl)-amin (9)



Versuch 17:

Eine Lösung aus **8** (200 mg, 192 μ mol) in Methanol (10 ml) wurde auf 37 °C erwärmt und mit Methylacrylat (300 μ l, 285 mg, 3.31 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 37 °C und 4 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und **9** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 86% (342 mg, 165 μ mol) erhalten.

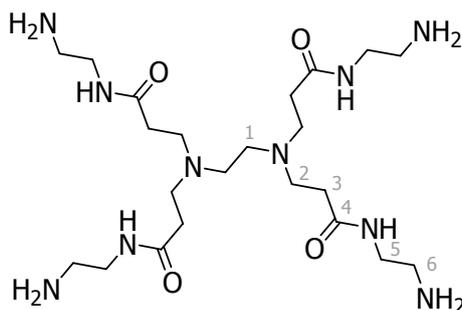
Versuch 18:

Eine Lösung aus **8** (200 mg, 192 μ mol) in Methanol (10 ml) wurde auf 37 °C erwärmt und mit Dowex 50 WX8 (90 mg) sowie einer Lösung aus Methylacrylat (300 μ l, 285 mg, 3.31 mmol) in Methanol (1 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei 37 °C und für 4 d bei Raumtemperatur gerührt, bis mittels NMR-Spektroskopie kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Nach Abfiltration vom

Ionentauscher und zu Versuch 17 analoger Aufarbeitung konnte **9** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 85% (341 mg, 164 μmol) erhalten werden.

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur^[168] überein.

Synthese von *N,N,N',N'*-Tetrakis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]-ethylendiamin (**11**)



Versuch 19:

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus Ethylendiamin (12.5 ml, 11.3 g, 188 mmol) in Methanol (30 ml) wurde eine Lösung aus **4** (9.30 g, 23.0 mmol) in Methanol (30 ml) getropft und die Lösung anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wurde für 10 d bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum eingengt und **11** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 94% (11.2 g, 21.7 mmol) erhalten.

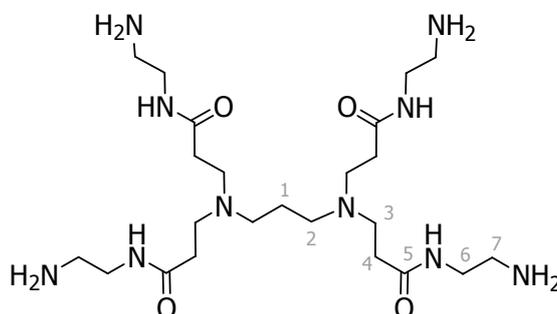
C₂₂H₄₈N₁₀O₄: (516.68)

¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-Methanol): δ = 2.32–2.40 (m, 8 H, C³H₂), 2.52–2.54 (m, 4 H, C¹H₂), 2.69–2.73 (m, 8 H, C⁶H₂), 2.73–2.82 (m, 8 H, C²H₂), 3.21–3.28 (m, 8 H, C⁵H₂) ppm. Die NH- und NH₂-Protonen konnten nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₄-Methanol): δ = 34.7 (4 C, C³H₂), 42.1 (4 C, C⁶H₂), 43.1 (4 C, C⁵H₂), 51.3 (4 C, C²H₂), 52.4 (2 C, C¹H₂), 175.3 (4 C, C⁴) ppm.

MALDI-MS (DHB/MeOH)(pos.): m/z = 517.394 [M + H⁺].

Synthese von *N,N,N',N'*-Tetrakis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]-1,3-diaminopropan (**12**)



Versuch 20:

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (8.00 ml, 7.20 g, 120 mmol) in Methanol (5 ml) wurde eine Lösung aus **5** (419 mg, 1.00 mmol) in Methanol (1 ml) getropft und die Reaktionslösung für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und **12** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 96% (508 mg, 957 μ mol) erhalten.

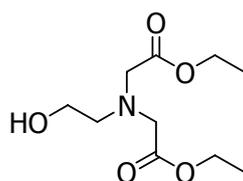
C₂₃H₅₀N₁₀O₄: (530.71)

¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-Methanol): δ = 1.50 (qt, 2 H, C¹H₂), 2.22–2.32 (m, 8 H, C⁴H₂), 2.35 (t, 4 H, C²H₂), 2.60–2.67 (m, 8 H, C³H₂), 2.70–2.79 (m, 8 H, C⁷H₂), 3.12–3.23 (m, 8 H, C⁶H₂) ppm.

¹³C-NMR (125.8 ppm, D₄-Methanol): δ = 25.2 (1 C, C¹H₂), 34.5 (4 C, C⁴H₂), 41.8 (4 C, C⁷H₂), 42.2 (4 C, C⁶H₂), 50.8 (4 C, C³H₂), 52.6 (2 C, C²H₂), 175.4 (4 C, C⁵) ppm.

MALDI-MS (DHB/MeOH)(pos.): m/z = 531.433 [M + H⁺].

Synthese von 2-Hydroxyethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester) (**15**)



Versuch 21:

Die Synthese wurde in Anlehnung an die Literatur^[170] durchgeführt, in der der entsprechende *tert*-Butylester dargestellt wurde.

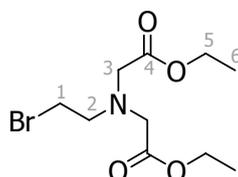
Zu einer Lösung aus Bromessigsäureethylester (4.10 ml, 6.15 g, 36.8 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (20 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Kaliumhydrogencarbonat (4.01 g, 40.1 mmol) gegeben und die Suspension auf 0 °C gekühlt. Innerhalb von 5 min wurde Ethanolamin (1.00 ml, 1.02 g, 16.7 mmol) langsam zugetropft und die Suspension weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 48 h gerührt. Die trübe Suspension wurde mit Diethylether (75 ml) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die etherische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 50 ml) extrahiert. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (50 ml) extrahiert und anschließend die vereinten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene gelb-orangefarbige Öl wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Chloroform) aufgereinigt. Verbindung **15** konnte in keiner der gesammelten Fraktionen NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

Versuch 22:

Die Reaktion wurde im doppelten Ansatz analog zu Versuch 21 unter Verwendung von Ethanolamin (1.85 ml, 1.89 g, 30.9 mmol), Bromessigsäureethylester (7.70 ml, 11.6 g, 69.5 mmol), Kaliumhydrogencarbonat (7.68 g, 76.7 mmol) und *N,N*-Dimethylformamid (50 ml) durchgeführt, jedoch nach 18 h Reaktionszeit abgebrochen und aufgearbeitet. Ein nach dem Extrahieren mit Diethylether (100 ml) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3-mal je 100 ml) und Trocknen der organischen Phase aufgenommenes NMR-Spektrum des erhaltenen farblosen Öls ließ auf eine teilweise Produktbildung schließen. Das Rohprodukt wurde mittels Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Diethylether) aufgereinigt. Eine Isolierung von Verbindung **15** gelang nicht. Auch die anschließend durchgeführte Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 1/4) führte nicht zu

einem sauberen Produkt. Im Folgenden wurde Verbindung **15** ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl (2.15 g) weiter umgesetzt.

Synthese von 2-Bromethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester) (**16**)



Versuch 23:

Die Synthese wurde in Anlehnung an die Literatur^[170] durchgeführt, in der der entsprechende *tert*-Butylester dargestellt wurde.

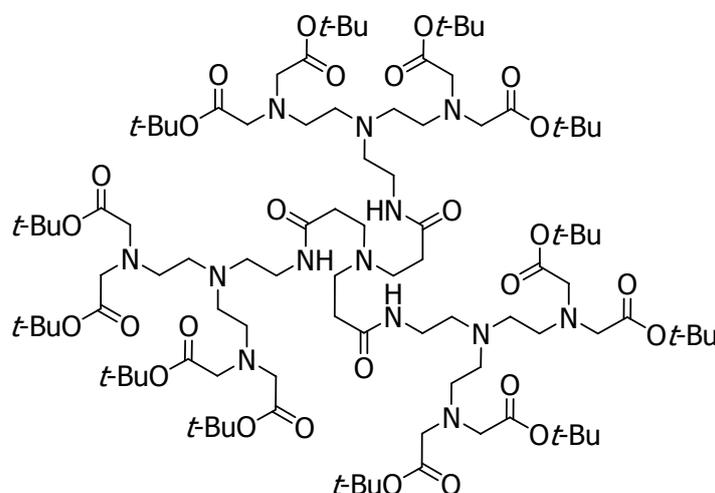
Zu einer Lösung aus **15** (2.15 g) in Dichlormethan (35 ml) wurde Triphenylphosphan (3.00 g, 11.4 mmol) gegeben und die Lösung im Eisbad unter Inertgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Innerhalb von 5 min wurde *N*-Bromsuccinimid (2.00 g, 11.2 mmol) zugegeben und die erhaltene gelbe Lösung für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene braune Öl mit Diethylether (35 ml) versetzt, wobei die Bildung eines Feststoff/Öl-Gemisches auftrat. Dieses Gemisch wurde im Ultraschallbad (10 min) behandelt und anschließend die überstehende Lösung abdekantiert. Dieser Extraktionsprozess wurde weitere viermal mit Diethylether (je 35 ml) wiederholt. Die gesammelten etherischen Phasen wurden vereinigt und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt (2.31 g) wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/1) aufgereinigt. Das Produkt **16** (1.51 g, 5.10 mmol) wurde als farbloses Öl in einer Ausbeute (bezogen auf das eingesetzte Ethanolamin in Versuch 22 bei der Synthese von **15**) von 17% erhalten.

C₁₀H₁₈BrNO₄ (296.16).

¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, 6 H, C⁶H₃), 3.14 (pst, 2 H, C¹H₂), 3.40 (pst, 2 H, C²H₂), 3.57 (s, 4 H, C³H₂), 4.14 (q, 4 H, C⁵H₂) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (2 C, C⁶H₃), 30.0 (1 C, C¹H₂), 55.5 (2 C, C³H₂), 56.6 (1 C, C²H₂), 60.7 (2 C, C⁵H₂), 171.1 (2 C, C⁴(O)OEt) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 296.049 [M + H⁺].

Versuch der Synthese von Tris-[2-(2-[bis-(2-[bis-*tert*-butoxycarbonyl-methyl)]aminoethyl)]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin (17)**Versuch 24:**

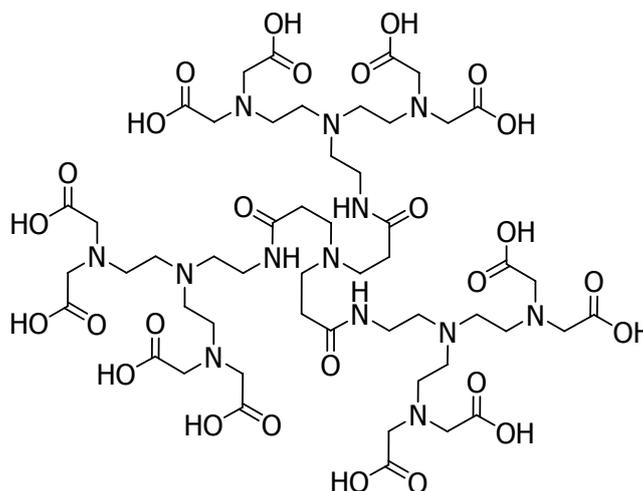
Zu einer Lösung aus **6** (80.0 mg, 223 μmol) in Methanol (5 ml) wurde eine Lösung aus **14** (478 mg, 1.36 mmol) in Methanol (10 ml) sowie der Ionentauscher Dowex 50 WX8 (110 mg) gegeben. Die Lösung wurde für 11 d bei 37 °C und anschließend für 10 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vom Ionentauscher abfiltriert und die erhaltene Lösung im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Chromatographie an Sephadexgel LH20 aufgereinigt und die gesammelten Fraktionen mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Aus einer der gesammelten Fraktionen wurde ein gelbliches Öl isoliert (35.0 mg). Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte Hinweise auf die mögliche Bildung von **17**. Eine exakte Zuordnung der Signale war nicht möglich, daher wurde das erhaltene Öl ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt.

Versuch 25:

Zu einer Lösung aus **6** (112 mg, 312 μmol) in Methanol (5 ml) wurde eine Lösung aus **14** (1.00 g, 2.84 mmol) in Methanol (7 ml) sowie der Ionentauscher Dowex 50 WX8 (218 mg) gegeben. Die Lösung wurde für 30 d bei Raumtemperatur gerührt, vom Ionentauscher abfiltriert und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Chromatographie an Sephadexgel LH20 aufgereinigt und

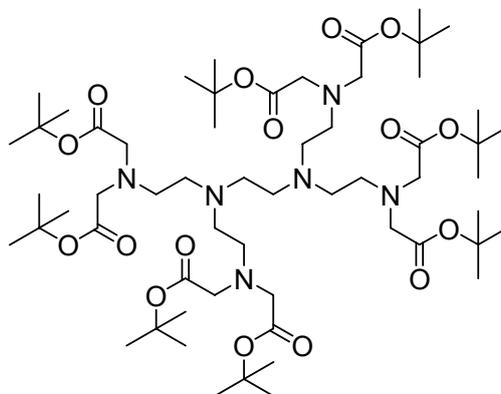
die gesammelten Fraktionen mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Eine Isolierung von **17** war nicht möglich.

Versuch der Synthese von Tris-[2-({2-[bis-(2-{bis-[carboxymethyl]}-aminoethyl)]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin (18**)**



Versuch 26:

Das in Versuch 24 isolierte Öl (35.0 mg), das möglicherweise **17** enthielt, wurde mit Trifluoressigsäure (1.00 ml, 1.48 g, 15.3 mmol) versetzt und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das ölige Rohprodukt in Ethanol (500 µl) gelöst und anschließend mit *n*-Hexan (3 ml) versetzt. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedunstet. Dieser Aufreinigungsschritt zur Entfernung von letzten Spuren an Trifluoressigsäure wurde noch 3-mal wiederholt. Das erhaltene gelbliche Rohprodukt (4.0 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Der Nachweis der Bildung von **18** konnte nicht erbracht werden.

Versuch der Synthese von 1,4-Diaza-1,1,4,4-tetrakis-({*N,N*-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)methyl]})-2-aminoethyl)butan (19**)****Versuch 27:**

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (6.70 μl , 6.00 mg, 99.8 μmol) in Methanol (2 ml) wurde eine Lösung aus **14** (290 mg, 823 μmol) in Methanol (3 ml) gegeben. Es wurde der Ionentauscher Dowex 50 WX8 (38.0 mg) zugesetzt und die Suspension 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Ein aufgenommenes Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 2/4) zeigte teilweise Umsetzung, ein angefertigtes NMR jedoch ein vielfältiges Produktgemisch, woraufhin der Versuch abgebrochen wurde. Es wurde vom Ionentauscher abfiltriert und die gelbliche Lösung im Vakuum eingengt. Das erhaltene gelbliche Öl wurde mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) aufgereinigt. Neben dem Edukt **14** konnten das Methyletherderivat **20** sowie nicht identifizierbare Nebenprodukte isoliert werden.

Versuch 28:

Unter einer Inertgasatmosphäre wurden zu einer Lösung aus **14** (472 mg, 1.34 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (5 ml) Kaliumhydrogencarbonat (148 mg, 1.48 mmol) gegeben und die Suspension auf 0 °C abgekühlt. Es wurde Ethylendiamin (15.0 μl , 13.5 mg, 225 μmol) zugegeben und die Lösung für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt in Diethylether (10 ml) gelöst und nacheinander mit Wasser (2-mal je 10 ml) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 ml) extrahiert. Die

organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. NMR-spektroskopische Untersuchungen des erhaltenen gelblichen Öls (119 mg) zeigten keine Produktbildung.

Versuch 29:

Zu einer Lösung aus **14** (400 mg, 1.14 mmol) in Diethylether (12 ml) wurde Ethylendiamin (18.0 μ l, 16.2 mg, 270 μ mol) gegeben und die Reaktionslösung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Ein zur Reaktionskontrolle angefertigtes Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: *n*-Hexan/Diethylether 5/1) zeigte nur die Edukte, woraufhin der Versuch abgebrochen wurde.

Versuch 30:

Zu einer Lösung aus **14** (400 mg, 1.14 mmol) in Diethylether (12 ml) wurde Ethylendiamin (18.0 μ l, 16.2 mg, 270 μ mol) und Triethylamin (200 μ l, 144 mg, 1.42 mmol) gegeben und die Reaktionslösung für 54 h bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/ Diethylether 5/1) kein weiterer Umsatz beobachtet werden konnte. Die gelbliche Suspension wurde mit Diethylether (10 ml) versetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3-mal je 10 ml) extrahiert. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit Diethylether (2-mal je 8 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl (219 mg) wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat) aufgereinigt. Die aufgenommenen NMR-Spektren der gesammelten Fraktionen zeigten nur verunreinigtes **14** und nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch 31:

Zu einer Lösung aus **14** (476 mg, 1.35 mmol) in Acetonitril (15 ml) wurde Natriumcarbonat (191 mg, 1.80 mmol) gegeben. Es wurde eine Lösung aus Ethylendiamin (20.0 μ l, 18.0 mg, 300 μ mol) in Acetonitril (5 ml) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Ein angefertigtes Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 4/1) zeigte keine Reaktion, woraufhin der Versuch abgebrochen wurde.

Versuch 32:

Zu einer Lösung aus **14** (476 mg, 1.35 mmol) in Acetonitril (15 ml) wurde Natriumcarbonat (191 mg, 1.80 mmol) gegeben sowie eine Lösung aus Ethylendiamin (20.0 μ l, 18.0 mg, 300 μ mol) in Acetonitril (5 ml). Die Reaktionsmischung wurde auf 50 °C erhitzt und anschließend für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde von vorhandenen Salzen abfiltriert, diese mit Acetonitril (2-mal je 3 ml) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 4/1) aufgereinigt und die erhaltenen Fraktionen NMR-spektroskopisch untersucht. Die Bildung von **19** konnte dabei nicht nachgewiesen werden.

Versuch 33:

Der Versuch wurde analog Versuch 31 durchgeführt, jedoch die Reaktionsmischung für 5 h zum Sieden erhitzt und anschließend für 18 h bei Raumtemperatur gerührt, unter Verwendung von **14** (476 mg, 1.35 mmol), Natriumcarbonat (191 mg, 1.80 mmol), Ethylendiamin (20.0 μ l, 18.0 mg, 300 μ mol) und Acetonitril (20 ml). Das erhaltene gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 4/1 nach Ethylacetat) aufgereinigt. Eine Identifizierung von **19** war mittels NMR-Spektroskopie aus den gesammelten Fraktionen nicht möglich.

Versuch 34:

Zu einer Lösung aus **14** (2.00 g, 5.68 mmol) in Acetonitril (60 ml) wurde Natriumcarbonat (835 mg, 7.87 mmol) sowie Ethylendiamin (32.1 μ l, 28.9 mg, 473 μ mol) gegeben und die Reaktionslösung für 14 d zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand mit Dichlormethan (50 ml) versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 25 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Dichlormethan (50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (25 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene braune Öl (1.39 g) wurde mittels

Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat/*n*-Hexan 5/3) aufgereinigt. Die erhaltenen Fraktionen wurden eingengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Neben nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten konnte Verbindung **21** isoliert werden.

Versuch 35:

Zu einer Lösung aus **24** in Methanol (22.0 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 μ l/l, 301 μ g/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) zeigte keinen Umsatz, woraufhin der Versuch abgebrochen wurde.

Versuch 36:

Zu einer Lösung aus **24** in Methanol (22.0 mg/ml, 1.00 ml, 59.9 μ mol) wurde eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 μ l/l, 301 μ g/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) zeigte keinen Umsatz, woraufhin der Versuch abgebrochen wurde.

Versuch 37:

Zu einer Lösung aus **24** in Methanol (22.0 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde Natriumcarbonat (5.00 mg, 47.2 μ mol) sowie eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 μ l/l, 301 μ g/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 16 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt und in Dichlormethan (3 ml) gelöst. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 2 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Dichlormethan (2 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (2 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene gelbe Öl (5.0 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Im NMR-Spektrum wurden neben Zersetzungsprodukten

Signale identifiziert, die auf eine Bildung von **20** schließen ließen. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.

Versuch 38:

Zu einer Lösung aus **24** in Methanol (22.0 mg/ml, 500 µl, 30.0 µmol) wurde Kaliumcarbonat (5.0 mg, 36.2 µmol) sowie eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 µl/l, 301 µg/ml, 500 µl, 5.00 µmol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 13 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgte analog zu Versuch 37. Das erhaltene gelbe Öl (8.0 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte hauptsächlich die Bildung von **20**. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

Versuch 39:

Zu einer Lösung aus **24** in Methanol (22.0 mg/ml, 500 µl, 30.0 µmol) wurde Kaliumhydrogencarbonat (5.0 mg, 49.9 µmol) sowie eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 µl/l, 301 µg/ml, 500 µl, 5.00 µmol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die Aufarbeitung erfolgte analog Versuch 37. Das erhaltene gelbe Öl (3.0 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte ein unidentifizierbares Produktgemisch.

Versuch 40:

Zu einer Lösung aus **24** in Methanol (22.0 mg/ml, 500 µl, 30.0 µmol) wurde Cäsiumcarbonat (5.0 mg, 15.3 µmol) sowie eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 µl/l, 301 µg/ml, 500 µl, 5.00 µmol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 13 d bei Raumtemperatur gerührt, wobei in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kaum Umsatz beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h zum Sieden erhitzt, bis in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde

analog zu Versuch 37 aufgearbeitet. Das erhaltene gelbe Öl (10.0 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte hauptsächlich die Bildung von **20**. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

Versuch 41:

Zu einer Lösung aus **24** in Methanol (22.0 mg/ml, 500 µl, 30.0 µmol) wurde Triethylamin (7.00 µl, 5.04 mg, 49.8 µmol) sowie eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 µl/l, 301 µg/ml, 500 µl, 5.00 µmol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 16 d bei Raumtemperatur gerührt, wobei in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kaum Umsatz beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h zum Sieden erhitzt, in der Reaktionskontrolle aber kein weiterer Umsatz beobachtet. Die Reaktionsmischung wurde analog Versuch 37 aufgearbeitet. Das erhaltene gelbe Öl (10.0 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte hauptsächlich die Bildung von **20**. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

Versuch 42:

Zu einer Lösung aus **24** in Methanol (22.0 mg/ml, 500 µl, 30.0 µmol) wurde der Ionentauscher Dowex 50 WX8 (7.0 mg) sowie eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 µl/l, 301 µg/ml, 500 µl, 5.00 µmol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Es wurde vom Ionentauscher abfiltriert und die gelbe Lösung im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Chloroform (2 ml) gelöst und nacheinander mit 2 N Salzsäure (2 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 2 ml) sowie gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (2 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Ein angefertigtes NMR-Spektrum zeigte die Bildung von **20**. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

Versuch 43:

Zu einer Lösung aus **24** in Methanol (22.0 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde Natriumiodid (10.0 mg, 66.7 μ mol) sowie eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 μ l/l, 301 μ g/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 15 d bei Raumtemperatur gerührt, wobei in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kaum Umsatz beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 12 h zum Sieden erhitzt, in der Reaktionskontrolle aber kein weiterer Umsatz beobachtet. Die Reaktion wurde analog Versuch 37 aufgearbeitet. Das erhaltene gelbe Öl (5.0 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte keine Signale, die auf eine Produktbildung, dafür aber solche, die auf die Bildung von **20** schließen ließen. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde an dieser Stelle verzichtet.

Versuch 44:

Zu einer Lösung aus **24** (22.0 mg, 59.9 μ mol) in Aceton wurde Natriumiodid (10.0 mg, 66.7 μ mol) sowie eine Lösung aus Ethylendiamin in Aceton (335 μ l/l, 301 μ g/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) gegeben. Die gelbe trübe Reaktionslösung wurde für 11 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Diethylether (5 ml) gelöst und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 3 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Diethylether (5 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (3 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen gelben Öls (12.0 mg) zeigte ein unidentifizierbares Produktgemisch.

Versuch 45:

Zu einer Lösung aus **25** (120 mg, 301 μ mol) in Methanol (5 ml) wurde eine Lösung aus Ethylendiamin (3.35 μ l, 3.02 mg, 50.2 μ mol) in Methanol (5 ml) gegeben und die gelbe Lösung unter Lichtausschluss für 13 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der

dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) keine weitere Umsetzung beobachtet werden konnte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene gelbe Rückstand in Dichlormethan (20 ml) gelöst. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 10 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) aufgereinigt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen zeigte neben dem Edukt **25** die Bildung von **20** (29.0 mg, 95.6 μmol , 32%) und nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten.

Versuch 46:

Zu einer Lösung aus **25** in Methanol (23.9 mg/ml, 1.00 ml, 59.9 μmol) wurde eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 $\mu\text{l/l}$, 301 $\mu\text{g/ml}$, 500 μl , 5.00 μmol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 21 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Neben NMR-Signalen der Edukte wurden Signale identifiziert, die auf eine Bildung von **20** schließen ließen. Auf eine weitere Aufarbeitung der Reaktionsmischung wurde verzichtet.

Versuch 47:

Zu einer Lösung aus **25** in Methanol (23.9 mg/ml, 500 μl , 30.0 μmol) wurde Natriumcarbonat (5.0 mg, 47.2 μmol) gegeben und eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 $\mu\text{l/l}$, 301 $\mu\text{g/ml}$, 500 μl , 5.00 μmol) zugesetzt. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 21 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein Edukt mehr beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Im NMR-Spektrum zeigte sich ein breites

Produktgemisch, das nicht auf eine Bildung von **19** schließen ließ. Daher wurde der Versuch abgebrochen.

Versuch 48:

Zu einer Lösung aus **25** (120 mg, 301 μmol) in Methanol (5 ml) wurde Kaliumcarbonat (250 mg, 1.81 mmol) gegeben, wobei Entfärbung der gelben Lösung auftrat. Es wurde eine Lösung aus Ethylendiamin (3.35 μl , 3.02 mg, 50.2 μmol) in Methanol (5 ml) zugesetzt und die Lösung unter Lichtausschluß für 13 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene weiße Rückstand in Dichlormethan (30 ml) gelöst. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 15 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit *n*-Hexan (10 ml) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene weißgelbliche Suspension wurde, nachdem kein Feststoff abgetrennt werden konnte, im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rückstandes zeigte ein unidentifizierbares Produktgemisch. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

Versuch 49:

Zu einer Lösung aus **25** in Methanol (23.9 mg/ml, 500 μl , 30.0 μmol) wurde Kaliumhydrogencarbonat (5.0 mg, 49.9 μmol) gegeben, wobei Entfärbung der gelben Lösung beobachtet wurde. Es wurde eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 $\mu\text{l/l}$, 301 $\mu\text{g/ml}$, 500 μl , 5.00 μmol) zugesetzt und die Reaktionslösung für 21 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) das Edukt **25** nicht mehr beobachtet werden konnte. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Neben Signalen des Nebenproduktes **20** konnten keine Signale beobachtet werden, die auf eine Produktbildung schließen ließen. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

Versuch 50:

Zu einer Lösung aus **25** in Methanol (23.9 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde Cäsiumcarbonat (5.00 mg, 15.3 μ mol) gegeben, wobei Entfärbung der gelben Lösung beobachtet wurde. Es wurde eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 μ l/l, 301 μ g/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) zugesetzt und die Reaktionslösung für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) zeigte das Edukt **25** nicht mehr. Die Reaktion wurde analog Versuch 49 aufgearbeitet. Der erhaltenen Rückstand wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte neben Signalen für **20** keine Signale, die auf eine Produktbildung schließen ließen. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

Versuch 51:

Zu einer Lösung aus **25** in Methanol (23.9 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde Triethylamin (7.00 μ l, 5.04 mg, 49.8 μ mol) gegeben, wobei Entfärbung der gelben Lösung beobachtet wurde. Es wurde eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 μ l/l, 301 μ g/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) zugesetzt und die Reaktionslösung für 21 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) das Edukt **25** nicht mehr beobachtet werden konnte. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Im NMR-Spektrum konnten neben Zersetzungsprodukten keine Signale beobachtet werden, die auf eine Bildung des Produktes schließen ließen, woraufhin der Versuch abgebrochen wurde.

Versuch 52:

Zu einer Lösung aus **25** in Methanol (23.9 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde der Ionentauscher Dowex 50 WX8 (7.0 mg) und eine Lösung aus Ethylendiamin in Methanol (335 μ l/l, 301 μ g/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 21 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) keine weitere Umsetzung beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Im NMR-

Spektrum wurden neben Signalen von **25** nur Signale von **20** beobachtet. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

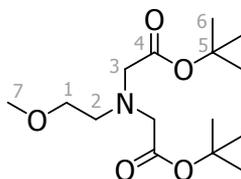
Versuch 53:

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (3.35 μ l, 3.01 mg, 50.0 μ mol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde **25** (120 mg, 301 μ mol) gegeben und die Reaktionsmischung für 1 h zum Sieden erhitzt, bis Lösung eintrat. Die Reaktionsmischung wurde auf 50 °C abgekühlt und für 4 h gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) zeigte keinen signifikanten Umsatz. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und für weitere 10 d bei Raumtemperatur gerührt. Eine erneute Reaktionskontrolle war ebenfalls nicht aussagekräftig. Daraufhin wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des isolierten gelben Öls zeigte ein unidentifizierbares Produktgemisch.

Versuch 54:

Zu einer Lösung aus **25** (250 mg, 626 μ mol) in trockenem *N,N*-Dimethylformamid (5 ml) wurde Ethyldiisopropylamin (68.4 μ l, 50.6 mg, 392 μ mol) sowie Ethylendiamin (5.22 μ l, 4.70 mg, 78.2 μ mol) gegeben. Die Reaktion wurde für 70 h auf 50 °C erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurden Diethylether (10 ml) und Wasser (7 ml) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (7 ml) extrahiert und die organischen Phasen wurden anschließend vereinigt. Diese wurde mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 ml) und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene braune Öl wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) aufgereinigt. Die Bildung des Produktes **19** konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch wurden **13** (7%, 12.0 mg, 41.5 μ mol) und **26** (40.0 mg) isoliert.

Charakterisierung von 2-Methoxyethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethyl-ester) (**20**)



Bei dem Versuch, Verbindung **19** im Versuch 34 darzustellen, konnte **20** in einer Ausbeute von 10% (26.0 mg, 85.7 μmol), bei Versuch 45 in einer Ausbeute von 32% (29.0 mg, 95.6 μmol) als farbloses Öl isoliert werden. Weiterhin wurden die Signalsätze, die auf eine Bildung von **20** hinweisen, in den Versuchen 37, 38, 40–44, 46, 52, 59, 60, 63 und 65 gefunden. Auf eine weitere Aufreinigung wurde dort verzichtet.

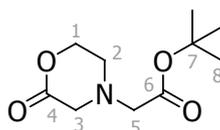
C₁₅H₂₉NO₅ (303.39).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 18 H, C⁶H₃), 2.94 (pst, 2 H, C²H₂), 3.30 (s, 3 H, C⁷H₃), 3.46–3.54 (m, 6 H, C¹H₂ und C³H₂) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (6 C, C⁶H₃), 53.3 (1 C, C²H₂), 56.6 (2 C, C³H₂), 58.7 (1 C, C⁷H₃), 71.7 (1 C, C¹H₂), 80.9 (2 C, C⁵(Me)₃), 170.6 (2 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 304.211 [M + H⁺], 326.193 [M + Na⁺].

Charakterisierung von 2-(2-oxomorpholino)essigsäure-*tert*-butylester (**21**)



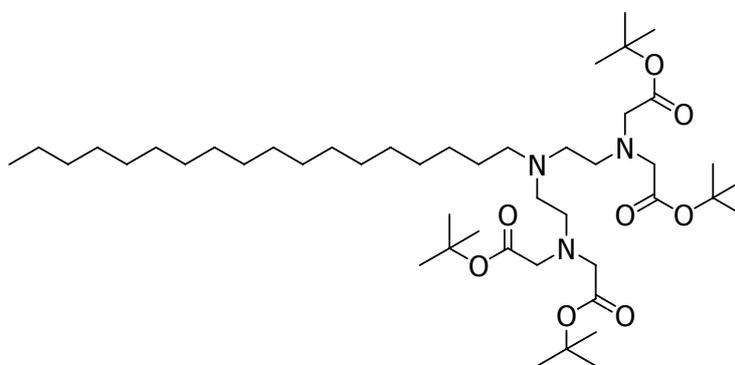
Bei dem Versuch, Verbindung **19** in Versuch 33 darzustellen, konnte **21** in einer Ausbeute von 49% (594 mg, 2.76 mmol) als braunes Öl isoliert werden.

C₁₀H₁₇NO₄ (215.25).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H, C⁸H₃), 2.85–2.89 (m, 2 H, C²H₂), 3.19 (s, 2 H, C⁵H₂), 3.50 (s, 2 H, C³H₂), 4.37–4.41 (m, 2 H, C¹H₂) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (3 C, C⁸H₂), 48.2 (1 C, C²H₂), 54.6 (1 C, C³H₂), 57.8 (1 C, C⁵H₂), 68.6 (1 C, C¹H₂), 82.0 (1 C, C⁷(Me)₃), 167.0 (1 C, C⁴), 168.6 (1 C, C⁶(O)O^tBu) ppm.

Versuche zur Synthese von **1,4,7-Triaza-4-(octadecyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (22)**



Versuch 55:

Zu einer Lösung aus **14** (21.0 mg, 30.0 μmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde eine Lösung aus Octadecylamin in Dichlormethan (3.00 mg/ml, 500 μl, 5.57 μmol) gegeben und die klare Lösung bei Raumtemperatur für 22 d gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) keine Änderung mehr beobachtet werden konnte. Die Reaktionslösung wurde nacheinander mit Wasser (1 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 1 ml) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen farblosen Öls (15.0 mg) zeigte neben dem Edukt **14** keine Signale, die auf eine Produktbildung schließen ließen.

Versuch 56:

Zu einer Lösung aus **14** (21.0 mg, 30.0 μmol) in Diethylether (1 ml) wurde eine Lösung aus Octadecylamin in Diethylether (3.00 mg/ml, 500 μl , 5.57 μmol) gegeben und die klare Lösung bei Raumtemperatur für 22 d gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) wurde die Reaktionslösung nacheinander mit Wasser (1 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 1 ml) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene farblose Öl (14.0 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte neben dem Edukt **14** keine Signale, die auf eine Produktbildung schließen ließen.

Versuch 57:

Zu einer Lösung aus **14** (21.0 mg, 30.0 μmol) in Acetonitril (1 ml) wurde eine Suspension aus Octadecylamin in Acetonitril (3.00 mg/ml, 500 μl , 5.57 μmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 60 min im Ultraschallbad homogenisiert. Die erhaltene klare Lösung wurde bei Raumtemperatur für 22 d gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der erhaltene Rückstand in Diethylether (2 ml) gelöst und analog zu Versuch 56 aufgearbeitet. Das erhaltene farblose Öl (15.0 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte neben dem Edukt **14** keine Signale, die auf eine Produktbildung schließen ließen.

Versuch 58:

Zu einer Lösung aus **14** in Methanol (21.1 mg/ml, 500 μl , 30.0 μmol) wurde eine Lösung aus Octadecylamin in Methanol (2.70 mg/ml, 500 μl , 5.00 μmol) gegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für 30 d gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein Edukt mehr beobachtet werden konnte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der erhaltene Rückstand in Dichlormethan (1.5 ml) gelöst und nacheinander mit Wasser (1 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 1 ml) und gesättigter wässriger

Natriumchlorid-Lösung (1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen farblosen Öls (6.0 mg) zeigte Signale von **20**, auf dessen weitere Aufreinigung verzichtet wurde.

Versuch 59:

Zu einer Lösung aus **14** in Methanol (21.1 mg/ml, 1.00 ml, 60.0 μmol) wurde eine Lösung aus Octadecylamin in Methanol (2.70 mg/ml, 500 μl , 5.00 μmol) gegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur für 30 d gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein Edukt mehr beobachtet werden konnte. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte analog zu Versuch 58. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des isolierten farblosen Öls (12.0 mg) zeigte Signale von **20**, auf dessen weitere Aufreinigung verzichtet wurde.

Versuch 60:

Zu einer Lösung aus **14** in Methanol (21.1 mg/ml, 500 μl , 30.0 μmol) wurde Natriumcarbonat (5.00 mg, 47.2 μmol) gegeben und eine Lösung aus Octadecylamin in Methanol (2.70 mg/ml, 500 μl , 5.00 μmol) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) vollständiger Umsatz von **14** beobachtet wurde. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte analog zu Versuch 58. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen farblosen Öls (7.0 mg) zeigte Signale von **20**, auf dessen weitere Aufreinigung verzichtet wurde.

Versuch 61:

Zu einer Lösung aus **14** in Methanol (21.1 mg/ml, 500 μl , 30.0 μmol) wurde Kaliumcarbonat (5.00 mg, 36.2 μmol) gegeben und eine Lösung aus Octadecylamin in Methanol (2.70 mg/ml, 500 μl , 5.00 μmol) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 25 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein Edukt mehr beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde analog zu Versuch 58 aufgearbeitet.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen farblosen Öls (5.0 mg) zeigte ein unidentifizierbares Produktgemisch, jedoch keine Signale die auf die Bildung von **22** schließen ließen.

Versuch 62:

Zu einer Lösung aus **14** in Methanol (21.1 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde Kaliumhydrogencarbonat (5.00 mg, 49.9 μ mol) gegeben und eine Lösung aus Octadecylamin in Methanol (2.70 mg/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein Edukt mehr beobachtet werden konnte. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte analog zu Versuch 58. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des isolierten farblosen Öls (8.0 mg) zeigte ein unidentifizierbares Produktgemisch, jedoch keine Signale die auf die Bildung von **22** schließen ließen.

Versuch 63:

Zu einer Lösung aus **14** in Methanol (21.1 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde Cäsiumcarbonat (5.00 mg, 15.3 μ mol) gegeben und eine Lösung aus Octadecylamin in Methanol (2.70 mg/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 30 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein Edukt mehr beobachtet werden konnte. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte analog zu Versuch 58. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen farblosen Öls (7.0 mg) zeigte Signale von **20**, auf dessen Aufreinigung verzichtet wurde.

Versuch 64:

Zu einer Lösung aus **14** in Methanol (21.1 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde Triethylamin (7.00 μ l, 5.04 mg, 49.8 μ mol) sowie eine Lösung aus Octadecylamin in Methanol (2.70 mg/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) vollständiger Umsatz von **14** beobachtet wurde. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte analog zu Versuch 58. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des isolierten

farblosen Öls (6.0 mg) zeigte ein unidentifizierbares Produktgemisch, jedoch keine Signale die auf die Bildung von **22** schließen ließen.

Versuch 65:

Zu einer Lösung aus **14** in Methanol (21.1 mg/ml, 500 μ l, 30.0 μ mol) wurde der Ionentauscher Dowex 50 WX8 (7.0 mg) sowie eine Lösung aus Octadecylamin in Methanol (2.70 mg/ml, 500 μ l, 5.00 μ mol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 30 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) kein Edukt mehr beobachtet werden konnte. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte analog zu Versuch 58. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des isolierten farblosen Öls (8.0 mg) zeigte Signale von **20**, auf dessen Aufreinigung verzichtet wurde.

Versuch 66:

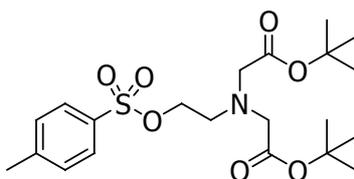
Zu einer Lösung aus **25** (125 mg, 313 μ mol) in Methanol (10 ml) wurde Octadecylamin (39.5 mg, 147 μ mol) gegeben, woraufhin Entfärbung der gelben Lösung beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 13 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der dünnenschichtchromatographischen Reaktionskontrolle an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) keine Änderung mehr beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt, der Rückstand in Dichlormethan (30 ml) gelöst und die organische Phase mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 15 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene halb feste Rückstand wurde in *n*-Hexan (20 ml) aufgeschlämmt und abzentrifugiert. Die überstehende gelbe Lösung wurde abgenommen und im Vakuum eingengt. Der abzentrifugierte Feststoff wurde im Vakuum getrocknet. Ein angefertigtes Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) sowohl des erhaltenen gelben Öls (80 mg) als auch des weißen Feststoffes (20 mg) zeigte ein breites Produktspektrum. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen lieferten keine Hinweise auf die Bildung von **22**, zeigten aber neben den Signalen von **25** auch **20** und weitere nichtidentifizierbare

Zersetzungsprodukte, woraufhin auf eine weitere Aufreinigung sowohl des erhaltenen Öls als auch des Feststoffes verzichtet wurde.

Versuch 67:

Zu einer Lösung aus **25** (130 mg, 326 μmol) in Methanol (9 ml) wurde Kaliumcarbonat (64.0 mg, 463 μmol) sowie Octadecylamin (41.0 mg, 152 μmol) gegeben, woraufhin Entfärbung der gelben Lösung beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionslösung anschließend im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Diethylether (25 ml) gelöst und mit Wasser (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand (22 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte neben dem Edukt **25** die Bildung von **20** sowie weiterer nichtidentifizierbarer Zersetzungsprodukte. Die Untersuchung der eingengten wässrigen Phase mittels NMR-Spektroskopie zeigte ebenfalls keine Produktbildung.

Versuch der Synthese von 2-(Toluolsulfonyloxy)ethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (23)



Versuch 68:

Zu einer Lösung aus **13** (500 mg, 1.73 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde Triethylamin (500 μl , 360 mg, 1.91 mmol) gegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Innerhalb von 30 min wurde eine Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (365 mg, 1.91 mmol) in Dichlormethan (15 ml) zugetropft und anschließend weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 4/1) zeigte diverse Produkte. Die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 15 h gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit Dichlormethan (5 ml) verdünnt und mit 2 N Salzsäure (10 ml), Wasser (2-mal je

20 ml) und gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene braune Öl wurde mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Es konnten keine Signale identifiziert werden, die auf eine Bildung von **23** schließen ließen. Auf eine Auftrennung der im Dünnschichtchromatogramm beobachteten 9 Spots wurde verzichtet.

Versuch 69:

Zu einer Lösung aus **13** (200 mg, 691 μmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde Triethylamin (200 μl , 140 mg, 1.38 mmol) gegeben und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Innerhalb von 5 min wurde *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (198 mg, 1.04 mmol) portionsweise zugegeben und weitere 90 min bei 0 °C gerührt. Es wurden Diethylether (3 ml) und Wasser (1 ml) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 2 N Salzsäure (1 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 ml) und Wasser (1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene gelbe Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: Dichlormethan). Die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen zeigt unidentifizierbare Produkte.

Versuch 70:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 69 durchgeführt, jedoch unter Verwendung von Chloroform (1 ml) anstelle von Dichlormethan. Weiterhin wurden **13** (200 mg, 691 μmol), *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (198 mg, 1.04 mmol) und Triethylamin (200 μl , 140 mg, 1.38 mmol) eingesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) konnte in keiner der gesammelten Fraktionen Verbindung **23** identifiziert werden, lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte wurden beobachtet.

Versuch 71:

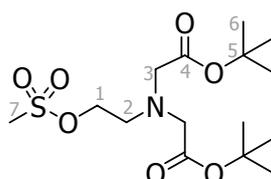
Zu einer Lösung aus **13** (200 mg, 691 μmol) in Pyridin (1.00 ml, 980 mg, 12.3 mmol) wurde bei 0 °C eine Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (198 mg, 1.04 mmol) in Pyridin (500 μl , 490 mg, 6.19 mmol) langsam getropft. Die gelbe Lösung wurde für

60 min bei 0 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für 20 min gerührt. Es wurde Eiswasser (15 ml) zugegeben, der pH-Wert bestimmt (pH = 7) und anschließend mit Dichlormethan (3-mal je 5 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) aufgereinigt. Die erhaltenen Fraktionen wurden NMR-spektroskopisch untersucht, lieferten jedoch keine Hinweise auf die Bildung von **23**, lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte wurden beobachtet.

Versuch 72:

Zu einer Lösung aus **13** (200 mg, 691 µmol) in Pyridin (1.00 ml, 980 mg, 12.3 mmol) wurde bei 0 °C unter Inertgasatmosphäre eine Lösung aus *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (198 mg, 1.04 mmol) in Pyridin (500 µl, 490 mg, 6.19 mmol) langsam getropft. Die Reaktion wurde für 8 h bei 0 °C gerührt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 16 h gerührt. Die erhaltene braune Lösung wurde mit Eiswasser (15 ml) versetzt und die dabei erhaltene gelbe trübe Lösung mit Dichlormethan (3-mal je 5 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene gelbe Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3 über Ethylacetat nach Methanol) aufgereinigt. Neben dem Edukt **13** (74.0 mg, 255 µmol, 37%) konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Synthese von 2-(Methylsulfonyloxy)ethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (24)



Die Synthese der Verbindung wurde im Laufe dieser Arbeit von P. L. Anelli^[180] veröffentlicht. Die Darstellung erfolgt unter anderen Reaktionsbedingungen.

Versuch 73:

Zu einer Lösung aus **13** (500 mg, 1.73 mmol) in Dichlormethan wurden unter Inertgasatmosphäre Triethylamin (300 µl, 216 mg, 2.13 mmol) gegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Innerhalb von 40 min wurde eine Lösung aus Methylsulfonsäurechlorid (134 µl, 198 mg, 1.73 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan) zeigte 4 Banden, woraufhin für 18 h weiter bei Raumtemperatur gerührt wurde. Eine erneute Reaktionskontrolle zeigte nur noch eine Hauptbande. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene gelbe Öl in Diethylether (30 ml) gelöst. Die etherische Phase wurde mit Wasser (2-mal je 15 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen gelben Öls (267 mg) zeigte nur nichtidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch 74:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 73 durchgeführt, jedoch unter Verwendung von Triethylamin (480 µl, 346 mg, 3.42 mmol), **13** (500 mg, 1.73 mmol), Methylsulfonsäurechlorid (134 µl, 198 mg, 1.73 mmol) und Dichlormethan (10 ml). Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan) nach 3 h zeigte vier Banden, woraufhin der Versuch abgebrochen wurde. Nach Aufarbeitung konnte ein gelbliches Öl erhalten werden, dessen NMR-spektroskopische Untersuchung nur unidentifizierbare Zersetzungsprodukte zeigte.

Versuch 75:

Zu einer Lösung aus **13** (500 mg, 1.73 mmol) in Dichlormethan (9 ml) wurde Triethylamin (365 µl, 263 mg, 2.60 mmol) gegeben und die Lösung unter Inertgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Es wurde Methylsulfonsäurechlorid (145 µl, 215 mg, 1.87 mmol) zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und nacheinander mit auf 0 °C gekühltem Wasser

(20 ml), kalter 2 N Salzsäure (20 ml), auf 0 °C gekühlter gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 ml) sowie gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt **24** konnte als farbloses Öl in einer Ausbeute von 89% (562 mg, 1.53 mmol) erhalten werden.

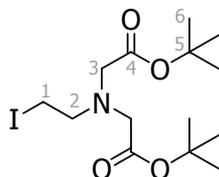
Die spektroskopischen Daten wurden in der Literatur nicht vollständig angegeben und werden daher an dieser Stelle angeführt.^[180]

C₁₅H₇NO₇S (367.46).

¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 18 H, C⁶H₃), 3.06 (s, 3 H, C⁷H₃), 3.09 (pst, 2 H, C²H₂), 3.47 (s, 4 H, C³H₂), 4.32 (pst, 2 H, C¹H₂) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 27.9 (6 C, C⁶H₃), 37.5 (1 C, C⁷H₃), 53.4 (1 C, C²H₂), 56.6 (2 C, C³H₂), 69.0 (1 C, C¹H₂), 81.4 (2 C, C⁵(Me)₃), 170.3 (2 C, C⁴(O)^tBu) ppm.

Synthese von 2-Iodethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**25**)



Versuch 76:

Zu einer Lösung aus **14** (352 mg, 999 μmol) in Aceton (18 ml) wurde eine Lösung aus Natriumiodid (180 mg, 1.20 mmol) in Aceton (2 ml) gegeben, wobei sofortige Gelbfärbung der Lösung beobachtet wurde. Die Reaktion wurde für 18 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) war nicht möglich, da sowohl das Edukt als auch das Produkt die gleichen Laufeigenschaften aufweisen. Auch ein Wechsel zu anderen Laufmittelgemischen (Dichlormethan/Hexan 1/5, Diethylether, *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3 auf desaktiviertem Kieselgel) lieferte keine differierenden R_F-Werte. Die Reaktionskontrolle auf vollständigen Umsatz

wurde daher mittels NMR-Spektroskopie durchgeführt, indem der Reaktionslösung eine Probe entnommen und diese im Vakuum eingengt wurde. Nachdem im aufgenommenen NMR-Spektrum keine Signale des Eduktes **14** mehr beobachtet werden konnten, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene braune Rückstand wurde in Diethylether (100 ml) gelöst und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 50 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (70 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt **25** wurde als braunes Öl in einer Ausbeute von 94% (375 mg, 939 μmol) erhalten.

C₁₄H₂₆INO₄ (399.27).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 18 H, C⁶H₃), 3.04–3.22 (m, 4 H, C¹H₂ und C²H₂), 3.43 (s, 4 H, C³H₂) ppm.

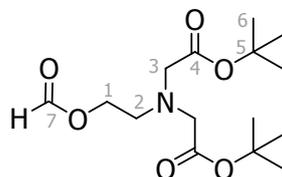
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 3.7 (1 C, C¹H₂I), 28.1 (6 C, C⁶H₃), 56.1 (2 C, C³H₂), 57.7 (1 C, C²H₂), 81.3 (2 C, C⁵(Me)₃), 170.4 (2 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 400.09 [M + H⁺], 422.08 [M + Na⁺].

Elementaranalyse:

ber.:	C 42.12	H 6.56	N 3.51
gef.:	C 41.82	H 6.47	N 3.24

Charakterisierung von 2-(Carboxyoxo)ethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**26**)



Bei dem Versuch, Verbindung **19** in Versuch 54 darzustellen, konnte **26** in einer Ausbeute von 20% (40.0 mg, 126 μmol) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

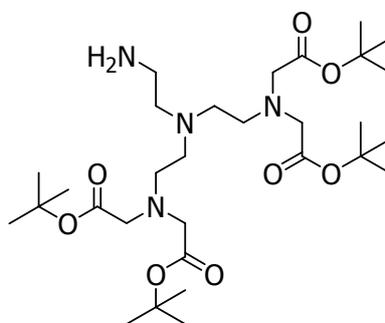
C₁₅H₂₇NO₆ (317.38).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 18 H, C⁶H₃), 3.04 (pst, 2 H, C²H₂), 3.48 (s, 4 H, C³H₂), 4.27 (pst, 2 H, C¹H₂), 8.05 (s, 1 H, C⁷(O)H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 27.9 (6 C, C⁶H₃), 52.5 (1 C, C²H₂), 56.4 (2 C, C³H₂), 62.4 (1 C, C¹H₂), 81.3 (2 C, C⁵(Me)₃), 161.0 (1 C, C⁷(O)H), 170.4 (2 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

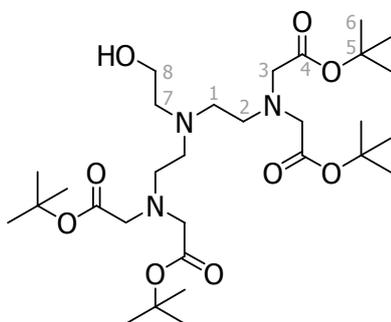
ESI-MS (pos.): m/z = 340.173 [M + Na⁺].

Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-aminoethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (27)



Versuch 77:

Zu einer Lösung aus **51** (140 mg, 250 μmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Ethyldiisopropylamin (150 μl, 111 mg, 859 μmol) gegeben und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde 2-Bromethylamin-Hydrobromid (62.0 mg, 303 μmol) zugegeben und die Reaktionslösung für 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und der erhaltene Rückstand mit Chloroform (10 ml) versetzt, mit Wasser (3-mal je 10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rückstandes zeigte nur die Signale des Eduktes **51**.

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-hydroxyethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (28)**Versuch 78:**

Zu einer Lösung aus **14** (400 mg, 1.14 mmol) in *N,N*-Dimethylformamid (5 ml) wurde Kaliumhydrogencarbonat (128 mg, 1.28 mmol) gegeben und die Reaktionslösung unter einer Inertgasatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Es wurde Ethanolamin (30.0 µl, 30.6 mg, 501 µmol) zugegeben und die Reaktionslösung für 30 min bei 0 °C gerührt und im Anschluß sehr langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurde Diethylether (30 ml) zugesetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 20 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Diethylether (20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) wurde **28** als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 58% (175 mg, 289 µmol) erhalten.

Versuch 79:

Zu einer Lösung aus **14** (202 mg, 573 µmol) in Acetonitril (3 ml) wurde Natriumcarbonat (82.0 mg, 774 µmol) gegeben. Es wurde eine Lösung aus Ethanolamin (15.0 µl, 15.3 mg, 250 µmol) in Acetonitril (4 ml) zugesetzt und die Suspension für 23 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand in Dichlormethan (13 ml) gelöst und mit Wasser (3-mal je 8 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie

an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 95/1 nach Methanol) konnte **28** als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 56% (84.0 mg, 139 μmol) isoliert werden.

Versuch 80:

Zu einer Lösung aus **24** (211 mg, 575 μmol) in *N,N*-Dimethylformamid (5 ml) wurde Kaliumhydrogencarbonat (64.0 mg, 640 μmol) gegeben und die Suspension im Eisbad unter Inertgasatmosphäre auf 0 °C abgekühlt. Es wurde Ethanolamin (15.0 μl , 250 μmol) zugegeben und für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde sehr langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 24 h gerührt. Es wurde Diethylether (15 ml) zugesetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 10 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Diethylether (10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene gelbliche Öl wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) aufgereinigt. Das Produkt **28** konnte als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 73% (110 mg, 182 μmol) isoliert werden.

Versuch 81:

Zu einer Lösung aus **24** (211 mg, 575 μmol) in Acetonitril (5 ml) wurde Natriumcarbonat (82.0 mg, 775 μmol) sowie Ethanolamin (15.0 μl , 250 μmol) gegeben und die Suspension für 23 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand mit Diethylether (15 ml) versetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2-mal je 10 ml) gewaschen. Die abgetrennten wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Diethylether (10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene gelbliche Öl wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) aufgereinigt. Verbindung **28** wurde als hellgelbes Öl in einer Ausbeute von 76% (115 mg, 190 μmol) isoliert.

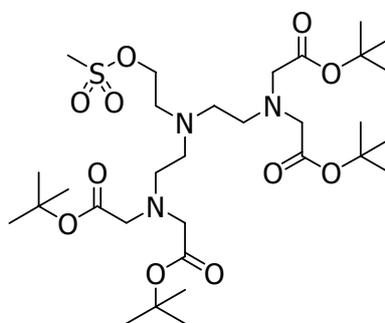
C₃₀H₅₇N₃O₉ (603.79).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 36 H, C⁶H₃), 2.60–2.76 (m, 6 H, C⁷H₂ und C²H₂), 2.76–2.84 (m, 4 H, C¹H₂), 3.39 (s, 8 H, C³H₂), 3.51–3.57 (m, 2 H, C⁸H₂) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (12 C, C⁶H₃), 51.6 (1 C, C⁷H₂), 52.9 (2 C, C²H₂), 55.8 (4 C, C³H₂), 55.9 (2 C, C¹H₂), 59.4 (1 C, C⁸H₂), 81.1 (4 C, C⁵(Me)₃), 170.5 (4 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 604.416 [M + H⁺].

Versuch der Synthese von **1,4,7-Triaza-4-(2-{methylsulfonyloxy}-ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (30)**



Versuch 82:

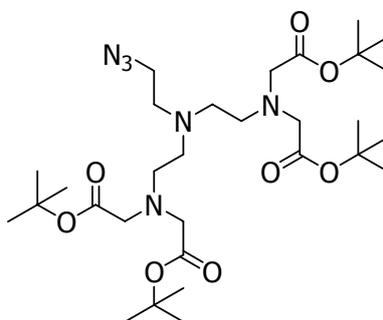
Zu einer Lösung aus **28** (120 mg, 199 μmol) in Dichlormethan (5 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Triethylamin (42.0 μl, 30.2 mg, 299 μmol) gegeben und die erhaltene Lösung auf 0 °C gekühlt. Es wurde Methansulfonsäurechlorid (17.5 μl, 25.9 mg, 226 μmol) zugegeben und für 120 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (20 ml) und Eiswasser (10 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase nacheinander mit auf 0 °C gekühlter 2 N Salzsäure (10 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 ml) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen braunen Öls zeigte ein breites Produktgemisch, aber keine Anzeichen für die Bildung von **30**, ein angefertigtes Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) zeigte 7 Spots. Auf eine weitere Auftrennung wurde verzichtet.

Versuch 83:

Zu einer Lösung aus **28** (57.0 mg, 94.4 μmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Triethylamin (19.9 μl , 14.3 mg, 141 μmol) gegeben und die erhaltene Lösung auf 0 °C gekühlt. Es wurde Methansulfonsäurechlorid (8.30 μl , 12.3 mg, 107 μmol) zugegeben und für 30 min bei 0 °C gerührt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (10 ml) und Eiswasser (5 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase nacheinander mit auf 0 °C gekühlter 2 N Salzsäure (5 ml), gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 ml) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen braunen Öls zeigte ein breites Produktgemisch, aber keine Anzeichen für die Bildung von **30**, ein angefertigtes Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) zeigte 5 Spots. Auf eine weitere Auftrennung wurde verzichtet.

Versuch 84:

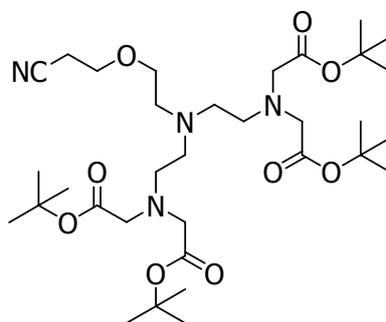
Zu einer im Eisbad auf 0 °C gekühlten Lösung aus **28** (150 mg, 249 μmol) in trockenem Pyridin (520 μl , 510 mg, 6.07 mmol) wurde unter Inertgasatmosphäre Methansulfonsäurechlorid (19.4 μl , 249 μmol) gegeben und für 3 h bei 0 °C gerührt. Es wurde Salzsäure (3 M) (2 ml) zugegeben, für weitere 2 h bei 0 °C gerührt und die Lösung anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene braune Öl mit Wasser (5 ml) versetzt und mit Dichlormethan (3-mal je 5 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte ein unidentifizierbares Produktgemisch.

Versuche zur Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-azidoethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (31)**Versuch 85:**

Zu einer Lösung aus **28** (150 mg, 249 μmol) in *N,N*-Dimethylformamid (1 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Triphenylphosphan (97.0 mg, 371 μmol), Natriumazid (49.0 mg, 747 μmol) und Tetrabromkohlenstoff (140 mg, 374 μmol) in *N,N*-Dimethylformamid (1 ml) gegeben. Die trübe orangefarbene Suspension wurde für 19 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach 30 min eine klare Lösung beobachtet werden konnte. Es wurde Methanol (1 ml) zugegeben, weitere 5 min bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionslösung anschließend im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat) aufgereinigt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen zeigte lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch 86:

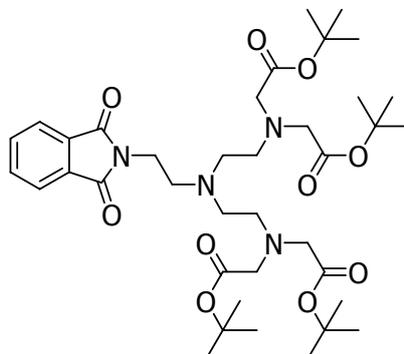
Zu einer Lösung aus **28** (150 mg, 249 μmol) in *N,N*-Dimethylformamid (1 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Triphenylphosphan (97.0 mg, 371 μmol), Natriumazid (49.0 mg, 747 μmol) und Tetrachlorkohlenstoff (32.0 μl , 51.0 mg, 374 μmol) in *N,N*-Dimethylformamid (1 ml) gegeben. Die trübe gelbe Reaktionsmischung wurde für 19 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methanol (1 ml) versetzt. Die klare gelbe Lösung wurde im Vakuum eingengt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat) aufgereinigt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen zeigte lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-{2-cyanoethoxy}ethyl)-heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (34)**Versuch 87:**

Zu einer auf 45 °C erwärmten Lösung aus **28** (150 mg, 249 µmol) in Wasser (20.0 µl) und 0.1 N Natronlauge (52.0 µl, 52.0 µmol) wurde Acrylnitril (32.6 µl, 498 µmol) gegeben und die erhaltene gelbe Lösung für 1 h bei 45 °C gerührt. Es wurde Wasser (138 µl) sowie 0.1 N Salzsäure (760 µl, 76.0 µmol) zugegeben und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde mit Wasser (400 µl) und Ethanol (400 µl) versetzt und über einen Cellulose-Membran-Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Das erhaltene gelbe Öl zeigte die Signale des Eduktes **28**.

Versuch 88:

Zu einer auf 45 °C erwärmten Lösung aus **28** (89.0 mg, 149 µmol) in 0.1 N Natronlauge (216 µl, 216 µmol) wurde Acrylnitril (65.2 µl, 996 µmol) gegeben und für 3 h gerührt. Es wurde erneut Acrylnitril (32.6 µl, 498 µmol) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Es wurden Wasser (138 µl) und 0.1 N Salzsäure (760 µl) zugesetzt und anschließend gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben (3-mal je 50.0 µl), bis keine Kohlendioxid-Entwicklung mehr beobachtet werden konnte. Das erhaltene Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der erhaltene gelbliche Rückstand NMR-spektroskopisch untersucht. Dort konnten keine Peaks beobachtet werden, die auf eine Produktbildung schließen ließen, lediglich die Signale des Eduktes **28** wurden zweifelsfrei zugeordnet.

Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-{1,3-dioxisoindol-2-yl}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (35)**Versuch 89:**

Zu einer Lösung aus **28** (153 mg, 250 μmol) in trockenem Tetrahydrofuran (1 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Triphenylphosphan (78.0 mg, 299 μmol) sowie Phthalimid (41.0 mg, 279 μmol) gegeben und die Suspension im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es wurde Azodicarbonsäurediethylester (37.8 μl , 42.0 mg, 249 μmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei 0 °C gerührt, anschließend wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene braune Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) aufgereinigt. Die gesammelten Fraktionen wurden NMR-spektroskopisch untersucht und zeigten lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch 90:

Zu einer Lösung aus **28** (150 mg, 249 μmol) in trockenem Tetrahydrofuran (1 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Triphenylphosphan (78.0 mg, 299 μmol) und Kaliumphthalimid (51.0 mg, 274 μmol) gegeben und die Reaktionslösung im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Es wurde Azodicarbonsäurediethylester (37.8 μl , 42.0 mg, 249 μmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 20 h Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3 über Ethylacetat nach Methanol) aufgereinigt.

Die NMR-spektroskopische Analyse der gesammelten Fraktionen zeigte nur nichtidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch 91:

Zu einer Lösung aus **14** (200 mg, 568 μmol) in Acetonitril (5 ml) wurden Kaliumcarbonat (118 mg, 882 μmol), Cäsiumcarbonat (5.00 mg, 15.0 μmol) sowie **36·HCl** (51.0 mg, 225 μmol) gegeben und die erhaltene Suspension für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der erhaltene Rückstand mit Dichlormethan (10 ml) versetzt und mit Wasser (3-mal je 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3 nach Methanol) aufgereinigt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen zeigte die Bildung von unidentifizierbaren Zersetzungsprodukten.

Versuch 92:

Zu einer Suspension aus **36·HCl** (51.0 mg, 225 μmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde Triethylamin (120 μl , 86.0 mg, 849 μmol) gegeben. Nachdem innerhalb von 5 min Lösung eingetreten war, wurde eine Lösung aus **14** (170 mg, 483 μmol) in Dichlormethan (1 ml) zugegeben und für 12 h zum Sieden erhitzt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt, das gelbe Rohprodukt mit Ethylacetat (5 ml) versetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 ml) sowie gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (je 5 ml) gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen wurden mit Ethylacetat (5 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1). Neben nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten konnte Verbindung **39** isoliert werden.

Versuch 93:

Zu einer Suspension aus **36·HCl** (51.0 mg, 225 μmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde Triethylamin (310 μl , 223.0 mg, 2.20 mmol) gegeben. Nachdem innerhalb von 1 min Lösung eingetreten war, wurde eine Lösung aus **14** (162 mg, 460 μmol) in Dichlormethan (1 ml) zugegeben und für 14 d gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) kein weiterer Umsatz beobachtet werden konnte. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu Versuch 92. Die Bildung von **36·HCl** konnte nicht nachgewiesen werden, stattdessen wurde **39** isoliert.

Versuch 94:

Zu einer Suspension aus **36·HCl** (50.0 mg, 221 μmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde Triethylamin (3.10 ml, 2.23 g, 22.0 mmol) gegeben. Es trat sofort Lösung ein, nach 2 min wurde eine auftretende Trübung beobachtet. Es wurde eine Lösung aus **14** (165 mg, 460 μmol) in Dichlormethan (1 ml) zugegeben und für 7 d gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu Versuch 92. Die Bildung von **36·HCl** konnte nicht nachgewiesen werden, stattdessen wurde **39** in sehr geringen Mengen isoliert.

Versuch 95:

Zu einer Lösung aus **14** (207 mg, 588 μmol) in Acetonitril (1.5 ml) wurde 0.15 M Phosphatpuffer-Lösung (pH = 8, 2 ml) sowie **36·HCl** (61.0 mg, 269 μmol) gegeben. Nach 2 h Rühren der Reaktionsmischung wurde erneut 0.15 M Phosphatpuffer-Lösung (pH = 8, 2 ml) zugegeben und für weitere 48 h gerührt. Es wurde eine Probe der Lösung entnommen, im Vakuum eingengt und zwischen Diethylether (1 ml) und Wasser (1 ml) extrahiert. Die etherische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Ein angefertigtes NMR-Spektrum zeigte ein breites Produktgemisch, ebenso die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1). Daraufhin wurde die Reaktions-Lösung für weitere 10 d bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene gelbliche Suspension wurde im Vakuum eingengt. Der gelbliche Rückstand mit Ethylacetat (2 ml) versetzt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-

Lösung (2-mal je 2 ml) sowie gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde NMR-spektroskopisch untersucht und zeigte nichtidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch 96:

Zu einer Lösung aus **14** (500 mg, 1.42 mmol) in Acetonitril (2.5 ml) wurden eine 2 M Phosphatpuffer-Lösung (pH = 8, 3 ml) sowie **36·HCl** (90.0 mg, 397 μ mol) gegeben. Das Zwei-Phasen-System wurde 3.5 h gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Acetonitril (1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde der Reaktionslösung zugegeben und diese erneut mit 2 M Phosphatpuffer-Lösung (pH = 8, 3 ml) versetzt. Das Zwei-Phasen-System wurde für 6 d bei Raumtemperatur gerührt, bis in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die gelbe organische Phase wurde abgetrennt und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Öl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) aufgereinigt. NMR-spektroskopische Untersuchungen der gesammelten Fraktionen zeigten keine Produktbildung, lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch 97:

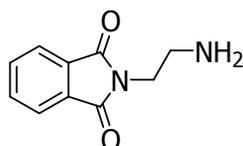
Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (stabilisiert mit Parafin, 100 mg, entspricht 60.0 mg NaH, 2.50 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) unter Inertgasatmosphäre wurde eine Lösung aus **36·HCl** (100 mg, 441 μ mol) in Tetrahydrofuran (1 ml) gegeben. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die Suspension auf 0 °C abgekühlt und eine Lösung aus **14** (155 mg, 440 μ mol) in Tetrahydrofuran (2 ml) zugegeben. Die leicht gelbliche Suspension wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde mit Wasser (10 ml) zerstört. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen des erhaltenen farblosen Öls zeigten keine Signale im aromatischen Bereich. Auch in der eingengten Wasserphase konnte **35** nicht identifiziert werden.

Versuch 98:

Zu einer Lösung aus **14** (162 mg, 460 μmol) in Acetonitril (5 ml) wurde Ethyldiisopropylamin (160 μl , 118 mg, 913 μmol) sowie **36·HBr** (50.0 mg, 184 μmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. In der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Etylacetat 3/1) wurde kein Umsatz beobachtet und der Versuch daher abgebrochen.

Versuch 99:

Zu einer Lösung aus **14** (162 mg, 460 μmol) in Acetonitril (5 ml) wurde Ethyldiisopropylamin (160 μl , 118 mg, 913 μmol) sowie **36·HBr** (50.0 mg, 184 μmol) gegeben und für 24 h zum Sieden erhitzt, bis in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Etylacetat 3/1) kein weiterer Umsatz beobachtet wurde. Die Reaktion wurde analog zu Versuch 92 aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) wurden die gesammelten Fraktionen NMR-spektroskopisch untersucht, zeigten jedoch nur nichtidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch der Synthese von 2-(2-Aminoethyl)isoindolin-1,3-dion (36)Versuch 100:

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (1.50 ml, 1.35 g, 22.4 mmol) in Eisessig (27 ml) wurde innerhalb von 30 min portionsweise Phthalsäureanhydrid (1.66 g, 11.2 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 48 h gerührt. Es wurde eine Probe entnommen und überschüssiges Ethylendiamin sowie Eisessig im Vakuum entfernt. Eine Reaktionskontrolle mittels NMR-Spektroskopie zeigte mehrere Produkte. Daraufhin wurde für weitere 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine genauso aufgearbeitete Probe zeigte keine Veränderung. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt, in Wasser (20 ml) gelöst und mit Diethylether (2-mal je

20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Bildung von **36** konnte mittels NMR-spektroskopischer Methoden nicht nachgewiesen werden. Daraufhin wurde die wässrige Phase im Vakuum eingengt. Der Nachweis von **36** gelang nicht.

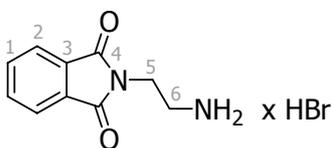
Versuch 101:

Zu einer Lösung aus Ethylendiamin (1.80 ml, 1.62 g, 26.7 mmol) in Eisessig (30 ml) wurde Phthalsäureanhydrid (400 mg, 2.70 mmol) portionsweise innerhalb von 5 min bei 0 °C zugegeben und die dabei erhaltene gelbe Lösung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelb-braune Lösung wurde im Vakuum eingengt und es wurde versucht, den erhaltenen braunen Feststoff aus Ethanol umzukristallisieren. Da auch nach 7 d im Kühlschrank keine Kristallbildung beobachtet werden konnte, wurde die Lösung erneut im Vakuum eingengt und der erhaltene Rückstand NMR-spektroskopisch untersucht. Eine Identifizierung von **36** war nicht möglich.

Versuch 102:

Verbindung **36·HCl** (26.0 mg, 115 µmol) wurde mit 0.1 N Natronlauge (1 ml) versetzt und für 5 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (3-mal je 5 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Eine Isolierung von **36** war nicht möglich.

Synthese von 1,4-Diaza-1-phthaloylbutan Hydrobromid (36·HBr**)**



Versuch 103:

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus **38** (255 mg, 878 µmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde 43%ige Bromwasserstoffsäure (2.50 ml, 1.60 g, 22.2 mmol) gegeben und 30 min gerührt. Der entstandene weiße Feststoff wurde abfiltriert, mit

Diethylether (10 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Verbindung **36·HBr** wurde in einer Ausbeute von 69% (165 mg, 609 μmol) als weißer Feststoff erhalten.

C₁₀H₁₁BrN₂O₂ (271.11).

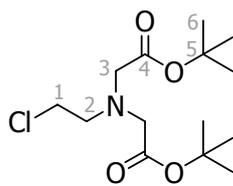
¹H-NMR (400.1 MHz, d₆-DMSO): δ = 3.08 (t, 2 H, C⁶H₂, ³J(H,H) = 5.9 Hz), 3.81 (t, 2 H, C⁵H₂, ³J(H,H) = 5.9 Hz), 7.81–7.93 (m, 7 H, C¹H, C²H und NH₃⁺) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, d₆-DMSO): δ = 35.7 (1 C, C⁶H₂), 37.9 (1 C, C⁵H₂), 123.4 (2 C, C²H), 132.3 (2 C, C³), 134.8 (2 C, C¹H), 168.4 (2 C, C⁴(O)) ppm.

Elementaranalyse:

ber.:	C 44.30	H 4.09	N 10.33
gef.:	C 44.30	H 4.09	N 10.33

Isolierung von 2-Chlorethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester) (**39**)



Bei dem Versuch, Verbindung **35** im Versuch 92 darzustellen, konnte **39** in einer Ausbeute von 40% (60.0 mg, 195 μmol), bei Versuch 93 in einer Ausbeute von 88% (127 mg, 403 μmol) als gelbliches Öl isoliert werden. Weiterhin wurden die Signalsätze, die auf eine Bildung von **39** hinweisen, im Versuch 94 gefunden. Auf eine weitere Aufreinigung wurde dort verzichtet.

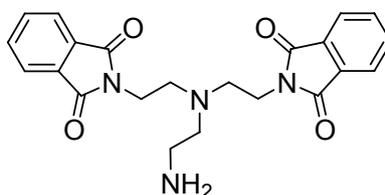
C₁₄H₂₆ClNO₄ (307.81).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 18 H, C⁶H₃), 3.05 (t, 2 H, C²H₂, ³J(H,H) = 7.2 Hz), 3.45 (s, 4 H, C³H₂), 3.57 (t, 2 H, C¹H₂, ³J(H,H) = 7.2 Hz) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (6 C, C⁶H₃), 42.3 (1 C, C¹H₂), 56.4 (1 C, C²H₂), 56.6 (2 C, C³H₂), 81.2 (2 C, C⁵(Me)₃), 170.5 (2 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 330.14 [M + Na⁺], 274.08 [M + Na⁺ – Isobuten], 218.02 [M + Na⁺ – 2 Isobuten].

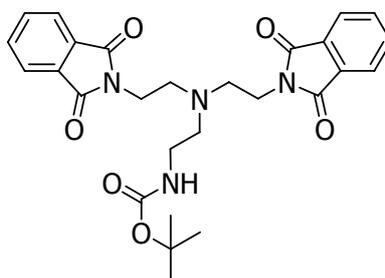
Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-aminoethyl)-1,7-diphthaloylheptan (41)



Versuch 104:

Zu einer Lösung aus **40** (90.0 mg, 248 μmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Ethyldiisopropylamin (150 μl , 111 mg, 859 μmol) gegeben und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde 2-Bromethylamin-Hydrobromid (40.0 mg, 195 μmol) zugegeben und die Reaktionslösung für 10 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand mit Chloroform (10 ml) versetzt, mit Wasser (3-mal je 10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Feststoffes zeigte nur die Signale des Eduktes **40**.

Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-{*tert*-butoxycarbonyl-amino}ethyl)-1,7-diphthaloylheptan (43)



Versuch 105:

Zu einer Lösung aus **40** (363 mg, 999 μmol) in Acetonitril (15 ml) wurden **42** (280 mg, 1.25 mmol) und Kaliumcarbonat (173 mg, 1.25 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 4 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Feststoff mit Wasser (15 ml) versetzt und mit

Dichlormethan (3-mal je 10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene gelbliche Feststoff wurde NMR-spektroskopisch untersucht, zeigte aber nur die Eduktsignale von **40**.

Versuch 106:

Zu einer Lösung aus **40** (185 mg, 509 μmol) in Acetonitril (5 ml) wurden **42** (99.0 mg, 442 μmol) und Kaliumcarbonat (65.0 mg, 470 μmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 24 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Feststoff mit Wasser (10 ml) versetzt und mit Dichlormethan (3-mal je 5 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 ml) extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde NMR-spektroskopisch untersucht, zeigte aber nur die Eduktsignale von **40**. Daraufhin wurden die gesammelten wässrigen Phasen vereinigt und mit Diethylether (3-mal je 10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der sehr geringen Menge an erhaltenem Rückstand zeigte ebenfalls nur die Signale des Eduktes **40**.

Versuch 107:

Zu einer Lösung aus **40** (171 mg, 471 μmol) in Acetonitril (3 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Kaliumcarbonat (195 mg, 1.41 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 18 h zum Sieden erhitzt. Es wurde **42** (136 mg, 607 μmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 48 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand mit Chloroform (5 ml) versetzt und mit Wasser (3-mal je 5 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen weißen Feststoffes zeigte nur Signale des Eduktes **40**.

Versuch 108:

Zu einer Lösung aus **40** (186 mg, 511 μmol) in Acetonitril (20 ml) wurden **42** (105 mg, 469 μmol) und Cäsiumcarbonat (76.0 mg, 233 μmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 60 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Feststoff mit Wasser (10 ml) versetzt und mit Dichlormethan (3-mal je 5 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (5 ml) extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde NMR-spektroskopisch untersucht, zeigte aber nur die Eduktsignale von **40**.

Versuch 109:

Zu einer Lösung aus **40** (185 mg, 509 μmol) in Dichlormethan (25 ml) wurde **42** (81.0 mg, 361 μmol) sowie Kaliumcarbonat (60.0 mg, 434 μmol) und Cäsiumcarbonat (52.0 mg, 160 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 10 d bei Raumtemperatur gerührt. Da in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle (Laufmittel: Diethylether) keine Umsetzung beobachtet werden konnte, wurde der Versuch abgebrochen.

Versuch 110:

Zu einer Lösung aus **40** (92.0 mg, 253 μmol) in Dichlormethan (13 ml) wurde **42** (41.0 mg, 183 μmol) sowie Tetraethylammoniumiodid (25.0 mg, 124 μmol), Kaliumcarbonat (30.0 mg, 217 μmol) und Cäsiumcarbonat (26.0 mg, 80.0 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Dichlormethan (20 ml) versetzt und mit Wasser (3-mal je 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde NMR-spektroskopisch untersucht, zeigte aber nur die Eduktsignale von **40**.

Versuch 111:

Zu einer Lösung aus **40** (92.0 mg, 253 μmol) in Dichlormethan (13 ml) wurde **42** (41.0 mg, 183 μmol) sowie Tetraethylammoniumiodid (25.0 mg, 124 μmol),

Kaliumcarbonat (30.0 mg, 217 μmol) und Cäsiumcarbonat (26.0 mg, 80.0 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 21 h zum Sieden erhitzt und anschließend für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt und der erhaltene Rückstand mit Chloroform (20 ml) versetzt und mit Wasser (3-mal je 10 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Chloroform (15 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene rosafarbene Feststoff (67 mg) wurde NMR-spektroskopisch untersucht, zeigte aber neben den Eduktsignalen von **40** nur Zersetzungsprodukte.

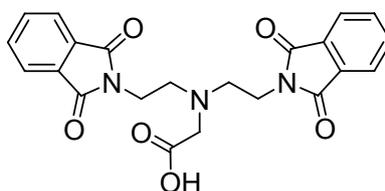
Versuch 112:

Eine Suspension aus **40** (22.0 mg, 60.5 μmol), **42** (12.0 mg, 53.5 μmol) und Natriumcarbonat (10.0 mg, 94.3 μmol) in Ethanol (1.5 ml) wurde für 72 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform (5 ml) versetzt, mit Wasser (3-mal je 5 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rückstandes zeigte die Signale des Eduktes **40**.

Versuch 113:

Eine Suspension aus **40** (105 mg, 289 μmol), **42** (58.0 mg, 259 μmol) und Natriumcarbonat (60.0 mg, 566 μmol) in Ethanol (5 ml) wurde für 48 h zum Sieden erhitzt und anschließend im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform (15 ml) versetzt, mit Wasser (3-mal je 15 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rückstandes zeigte neben nicht identifizierbaren Zersetzungsprodukten Signale von **40**.

Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(carboxymethyl)-1,7-diphthaloylheptan (**45**)



Versuch 114:

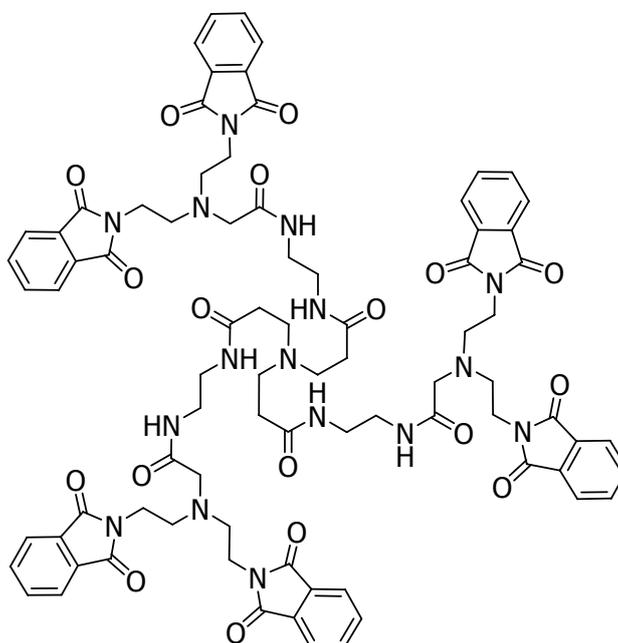
Eine Suspension aus **44** (20.0 mg, 44.5 μmol) in 2 N Natronlauge (3.00 ml, 6.00 mmol) wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 2 N Salzsäure neutralisiert und mit Diethylether (5 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rückstandes zeigte die Signale des Eduktes **44**.

Versuch 115:

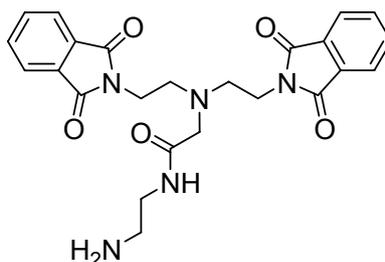
Eine Suspension aus **44** (60.0 mg, 133 μmol) in 2 N Natronlauge (9.00 ml, 18.0 mmol) wurde für 3 h zum Sieden erhitzt und die dabei erhaltene klare Lösung weitere 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 2 N Salzsäure neutralisiert und mit Diethylether (25 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rückstandes zeigte die teilweise Zersetzung des Eduktes.

Versuch 116:

Eine Suspension aus **44** (50.0 mg, 111 μmol) wurde mit 2 N Salzsäure (12.0 ml, 24.0 mmol) versetzt und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 2 N Natronlauge neutralisiert und mit Diethylether (10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rückstandes zeigte teilweise Zersetzung von **44**.

Versuch der Synthese von Tris-[2-(2-{[2-(bis-{2-phthalimidoethyl}-amino)acetyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin (46)**Versuch 117:**

Zu einer Lösung aus **6** (40.0 mg, 112 μmol) in Methanol (5 ml) wurde eine Suspension aus **44** (306 mg, 570 μmol) in Methanol (5 ml) sowie der Ionentauscher Dowex 50 WX8 (50.0 mg) gegeben. Die Lösung wurde für 7 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vom Ionentauscher abfiltriert und die erhaltene Lösung im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels NMR-Spektroskopie untersucht und zeigte nur die Edukte.

Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-[(2-aminoethylcarbamoyl)-methyl]-1,7-diphthaloylheptan (47)

Versuch 118:

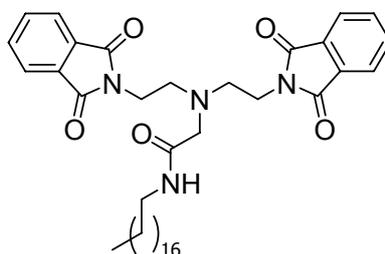
Zu einer Lösung aus **44** (50.0 mg, 111 μmol) in Methanol wurde Ethylendiamin (20.0 μl , 18.0 mg, 300 μmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde der Versuch abgebrochen.

Versuch 119:

Zu einer Lösung aus **44** (50.0 mg, 111 μmol) in Methanol wurde Ethylendiamin (20.0 μl , 18.0 mg, 300 μmol) sowie Natriumcarbonat (50.0 mg, 472 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform (1 ml) versetzt und mit Wasser (2-mal je 1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes zeigte neben den Edukten nur die Bildung unidentifizierbarer Zersetzungsprodukte.

Versuch 120:

Zu einer Lösung aus **44** (50.0 mg, 111 μmol) in Methanol wurde Ethylendiamin (20.0 μl , 18.0 mg, 300 μmol) sowie Dowex 50 WX8 (50 mg) gegeben. Die Reaktionslösung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt, vom Ionentauscher abfiltriert und anschließend im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform (1 ml) versetzt und mit Wasser (2-mal je 1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes zeigte neben den Edukten eine geringe Menge unidentifizierbarer Zersetzungsprodukte.

Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-[(octadecylcarbamoyl)methyl]-1,7-diphthaloylheptan (48)**Versuch 121:**

Zu einer Lösung aus **44** (50.0 mg, 111 μmol) in Methanol wurde Octadecylamin (81.0 mg, 300 μmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle kein Umsatz beobachtet werden konnte, wurde der Versuch abgebrochen.

Versuch 122:

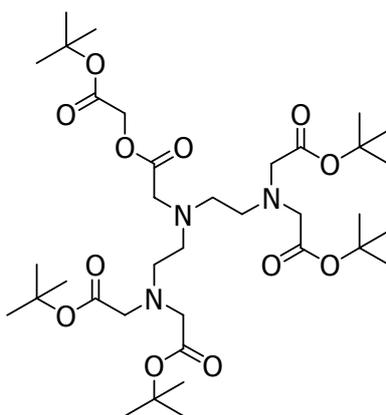
Zu einer Lösung aus **44** (50.0 mg, 111 μmol) in Methanol wurde Octadecylamin (81.0 mg, 300 μmol) sowie Natriumcarbonat (50.0 mg, 472 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform (1 ml) versetzt und mit Wasser (2-mal je 1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes zeigte neben den Edukten nur die Bildung unidentifizierbarer Zersetzungsprodukte.

Versuch 123:

Zu einer Lösung aus **44** (50.0 mg, 111 μmol) in Methanol wurde Octadecylamin (81.0 mg, 300 μmol) sowie Dowex 50 WX8 (50 mg) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt, vom Ionentauscher abfiltriert und anschließend im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit Chloroform (1 ml) versetzt und mit Wasser (2-mal je 1 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum

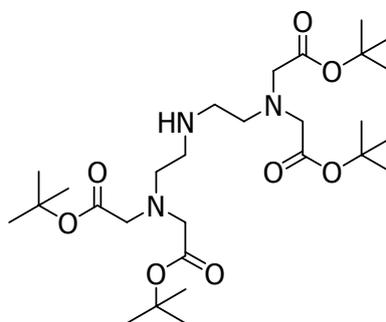
eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes zeigte neben den Edukten eine geringe Menge unidentifizierbarer Zersetzungsprodukte.

Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-($\{[(tert\text{-butoxycarbonyl})\text{-methoxy}]\text{carbonyl}\}$ methyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (50**)**



Versuch 124:

Die Synthese erfolgte nach der Literatur^[197] unter Verwendung von **49** (50.0 mg, 310 μmol), Bromessigsäure-*tert*-butylester (227 μl , 302 mg, 1.55 mmol), Ethyldiisopropylamin (270 μl , 200 mg, 1.55 mmol) und Acetonitril (1 ml). Nach Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1 mit 1% Triethylamin) konnte **50** in einer der gesammelten Fraktionen (19 mg) in Spuren NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Eine Isolierung der Verbindung war auch nach erneuter Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/1) nicht möglich.

Synthese von 1,4,7-Triazaheptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (51)**Versuch 125:**

Zu einer Lösung aus Diethylentriamin (1.85 ml, 1.77 g, 17.1 mmol) in Acetonitril (25 ml) wurde Kaliumcarbonat (1.50 g, 10.9 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde innerhalb von 20 min Bromessigsäure-*tert*-butylester (8.80 ml, 6.62 g, 33.9 mmol) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend für 48 h zum Sieden erhitzt. Es wurde vom vorhandenen Feststoff abfiltriert und die braune Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser (50 ml) versetzt und mit Chloroform (3-mal je 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit Wasser (50 ml) sowie gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene braune Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Ethylacetat/Aceton 1/1) aufgereinigt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes zeigte neben den Edukten nur die Bildung unidentifizierbarer Zersetzungsprodukte.

Versuch 126:

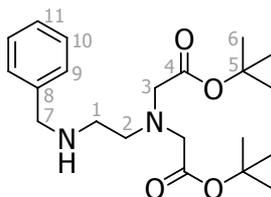
Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.^[172]

Zu einer Lösung aus **52** (1.10 g, 1.69 mmol) in Methanol (40 ml) wurde Eisessig (379 µl, 398 mg, 6.63 mmol) sowie Palladium auf Kohle (10 Gew.-% Pd) (11.0 mg) unter Inertgasatmosphäre gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter eine Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gebracht und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt.

Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) zeigte vollständige Umsetzung des Eduktes **52**. Die Suspension wurde über Celite und anschließend über einen Nylon-Membran-Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert und im Vakuum eingengt. Das erhaltene gelbe Rohprodukt wurde in Dichlormethan (160 ml) gelöst und mit wässriger 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (80 ml) sowie Wasser (2-mal je 60 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Verbindung **51** wurde als gelbes Öl in einer Ausbeute von 96% (908 mg, 1.62 mmol) isoliert.

Die aufgenommenen Spektren stimmen mit der Literatur^[172] überein.

Isolierung von 1,4-Diaza-1-benzylbutan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**53**)

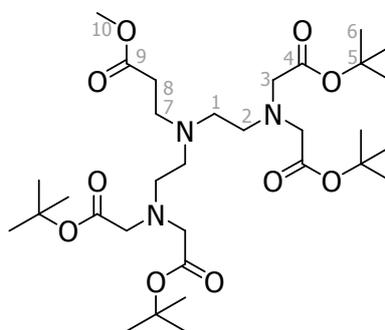


Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung von **51** an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) konnte das Zwischenprodukt **53** in einer Ausbeute von 8% (47.0 mg, 12.4 µmol) isoliert werden.

C₂₁H₃₄N₂O₄ (378.25).

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 18 H, C⁶H₃), 2.37 (s, 1 H, NH), 2.60 (pst, 2 H, C¹H₂), 2.86 (pst, 2 H, C²H₂), 3.37 (s, 4 H, C³H₂), 3.75 (s, 2 H, C⁷H₂), 7.15–7.34 (m, 5 H, C⁹H, C¹⁰H und C¹¹H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (6 C, C⁶H₃), 47.1 (1 C, C¹H₂), 53.9 (1 C, C⁷H₂), 54.2 (1 C, C²H₂), 56.3 (2 C, C³H₂), 80.9 (2 C, C⁵(Me)₃), 126.7 (1 C, C¹¹H), 128.15 (2 C, C⁹H), 128.24 (2 C, C¹⁰H), 140.3 (1 C, C⁸), 170.9 (2 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(3-propionsäuremethylester)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (54)**Versuch 127:**

Zu einer Lösung aus **51** (30.0 mg, 53.6 μmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde Acrylsäuremethylester (7.20 μl , 7.53 mg, 87.5 μmol) gegeben und die Reaktionslösung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei in der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) keine Umsetzung beobachtet wurde. Daraufhin wurde der Versuch abgebrochen.

Versuch 128:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 127 durchgeführt, als Lösungsmittel wurde aber Wasser (1 ml) verwendet. Weiterhin wurden **51** (30.0 mg, 53.6 μmol) und Acrylsäuremethylester (7.20 μl , 7.53 mg, 87.5 μmol) eingesetzt. Eine Reaktionskontrolle nach 24 h mittels Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) zeigte lediglich das Edukt **51**. Daraufhin wurde der Versuch abgebrochen.

Versuch 129:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 127 durchgeführt, als Lösungsmittel wurde aber ein Gemisch aus Wasser (0.5 ml) und Methanol (0.5 ml) verwendet. Weiterhin wurden **51** (30.0 mg, 53.6 μmol) und Acrylsäuremethylester (7.20 μl , 7.53 mg, 87.5 μmol) eingesetzt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) zeigte auch nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur nur geringen

Umsatz. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand NMR-spektroskopisch untersucht. Neben dem Edukt **51** wurden Signale gefunden, die auf eine geringfügige Bildung von **54** schließen ließen.

Versuch 130:

Der Versuch wurde analog zu Versuch 127 durchgeführt, als Lösungsmittel wurde aber Methanol (1 ml) verwendet. Weiterhin wurden **51** (30.0 mg, 53.6 μmol) und Acrylsäuremethylester (7.20 μl , 7.53 mg, 87.5 μmol) eingesetzt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) nach 40 min zeigte beginnenden Umsatz, nach 3 h war ein Fortschritt der Reaktion beobachtbar. Es wurde für weitere 22 h bei Raumtemperatur gerührt, eine vollständige Umsetzung konnte nicht beobachtet werden. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Im aufgenommenen NMR-Spektrum des erhaltenen Rückstandes konnten sowohl Signale des Eduktes **51** als auch des Produktes **54** identifiziert werden.

Versuch 131:

Zu einer Lösung aus **51** (885 mg, 1.58 mmol) in Methanol (28 ml) wurde Acrylsäuremethylester (213 μl , 223 mg, 2.59 mmol) gegeben und die Reaktion für 4 h auf 50 °C erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur für 20 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und das erhaltene gelbe Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 9/3/1) aufgereinigt. Verbindung **54** konnte als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 71% (726 mg, 1.12 mmol) isoliert werden.

Versuch 132:

Zu einer Lösung aus **14** (1.69 g, 4.80 mmol) in Acetonitril (20 ml) wurde Natriumcarbonat (1.27 g, 12.0 mmol) und eine Lösung aus β -Alaninmethylester-Hydrochlorid (280 mg, 2.01 mmol) in Acetonitril (20 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 60 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der gelbe Rückstand in Dichlormethan (100 ml) gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser (2-mal je 60 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum

eingengt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/2) konnte **54** als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 74% (961 mg, 1.49 mmol) isoliert werden.

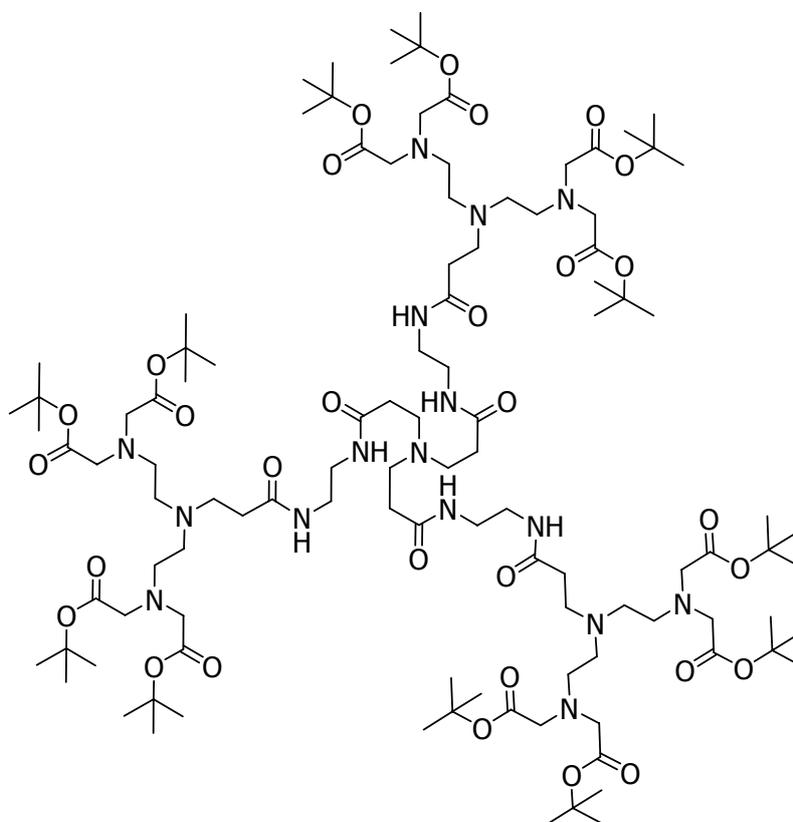
C₃₂H₅₉N₃O₁₀ (645.82).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 36 H, C⁶H₃), 2.41 (pst, 2 H, C⁸H₂), 2.56 (pst, 4 H, C¹H₂), 2.70–2.80 (m, 6 H, C²H₂ und C⁷H₂), 3.39 (s, 8 H, C³H₂), 3.61 (s, 3 H, C¹⁰H₃) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (12 C, C⁶H₃), 32.2 (1 C, C⁸H₂), 50.0 (1 C, C⁷H₂), 51.4 (1 C, C¹⁰H₃), 52.1 (2 C, C²H₂), 52.9 (2 C, C¹H₂), 56.2 (4 C, C³H₂), 80.8 (4 C, C⁵(Me)₃), 170.6 (4 C, C⁴(O)O^tBu), 173.0 (1 C, C⁹(O)OMe) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 646.428 [M + H⁺].

Versuch der Synthese von Tris-[2-(2-{[2-(bis-{2-[(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]ethyl}amino)acetyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin (55**)**

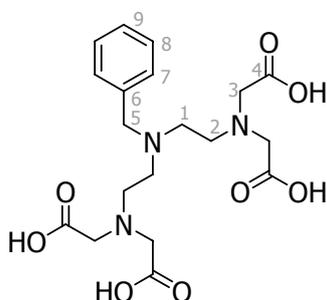


Versuch 133:

Zu einer Lösung aus **6** (40.0 mg, 112 μmol) in Methanol (5 ml) wurde eine Lösung aus **54** (370 mg, 573 μmol) in Methanol (5 ml) gegeben. Die Lösung wurde für 7 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels NMR-Spektroskopie untersucht und zeigte keinen Umsatz zu **55**.

Versuch 134:

Zu einer Lösung aus **6** (40.0 mg, 112 μmol) in Methanol (5 ml) wurde eine Lösung aus **54** (370 mg, 573 μmol) in Methanol (5 ml) sowie der Ionentauscher Dowex 50 WX8 (50.0 mg) gegeben. Die Lösung wurde für 10 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde vom Ionentauscher abfiltriert und die erhaltene Lösung im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels NMR-Spektroskopie untersucht und zeigte keinen Umsatz zu **55**.

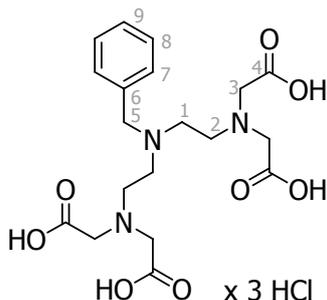
Synthese von 1,4,7-Triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure (56)Versuch 135:

Eine Lösung aus **52** (79.0 mg, 122 μmol) in Trifluoressigsäure (1.00 ml, 1.48 g, 15.3 mmol) wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das erhaltene gelbe Öl mit Diethylether (3 ml) versetzt. Die dabei erhaltene Suspension wurde erneut im Vakuum eingengt. Dieser Aufreinigungsschritt wurde dreimal wiederholt (je 5 ml Diethylether). Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen gelben Öls zeigte, wenn auch stark verunreinigt, die erwarteten Signale für **56**. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet, da auf die Synthese von Verbindung **56·3 HCl** ausgewichen wurde.

C₁₉H₂₇N₃O₈ (425.43).

¹H-NMR (300.1 MHz, D₂O): δ = 3.20–3.34 (8 H, m, C²H₂ und C¹H₂), 3.59 (8 H, s, C³H₂), 4.13 (2 H, s, C⁵H₂), 7.12–7.30 (5 H, m, C⁷H, C⁸H und C⁹H) ppm.

Synthese von **1,4,7-Triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid-Monohydrat (56·3 HCl)**



Versuch 136:

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Tetrasäure-Trihydrochloride: Ein 2-Phasengemisch aus **52** (300 mg, 461 µmol) und 6 N Salzsäure (4.00 ml, 24.0 mmol) wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wurde mit Aceton (4 ml) versetzt und zentrifugiert (20 min, 5000 Umin⁻¹). Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und der erhaltene weiße Feststoff mit Aceton (7 ml) resuspendiert. Die dabei erhaltene Suspension wurde erneut zentrifugiert (20 min, 5000 Umin⁻¹). Diese Prozedur wurde noch 2-mal wiederholt (je 7 ml Aceton). Der erhaltene weiße Feststoff wurde in Wasser (3 ml) gelöst und anschließend im Vakuum eingengt. Verbindung **56·3 HCl** wurde als farbloser Feststoff als Monohydrat in einer Ausbeute von 55% (141 mg, 255 µmol) erhalten.

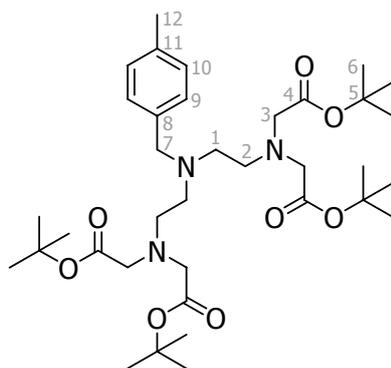
C₁₉H₃₂Cl₃N₃O₉ (552.83).

¹H-NMR (300.1 MHz, D₂O): δ = 3.38 (pst, 4 H, C²H₂), 3.48 (pst, 4 H, C¹H₂), 3.72 (s, 8 H, C³H₂), 4.43 (s, 2 H, C⁵H₂), 7.45–7.55 (m, 5 H, C⁷H, C⁸H und C⁹H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, D₂O): δ = 49.7 (2 C, C²H₂), 50.4 (2 C, C¹H₂), 55.1 (4 C, C³H₂), 58.4 (1 C, C⁵H₂), 129.3 (1 C, C⁹H), 129.5 (2 C, C⁸H), 130.3 (1 C, C⁶), 130.9 (2 C, C⁷H), 172.6 (4 C, C⁴(O)OH) ppm.

Elementaranalyse:	ber.: C 41.28	H 5.83	N 7.60
	gef.: C 41.64	H 5.78	N 7.85

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(4-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (57)



Versuch 137:

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Ligandvorstufen: Zu einer Lösung aus **14** (772 mg, 2.19 mmol) in Acetonitril (20 ml) wurde Natriumcarbonat (320 mg, 3.02 mmol) sowie 4-Methylbenzylamin (121 mg, 999 μ mol) gegeben. Die erhaltene Suspension wurde für 5 h zum Sieden erhitzt, bis in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) kein weiterer Umsatz beobachtet werden konnte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde vom Feststoff abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingengt. Das erhaltene gelbliche Öl wurde in Dichlormethan (50 ml) gelöst und mit Wasser (2-mal je 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) konnte **57** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 69% (458 mg, 690 μ mol) isoliert werden.

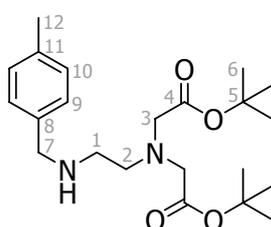
C₃₆H₆₁N₃O₈ (663.88).

¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 36 H, C⁶H₃), 2.28 (s, 3 H, C¹²H₃), 2.57 (pst, 4 H, C¹H₂), 2.80 (pst, 4 H, C²H₂), 3.38 (s, 8 H, C³H₂), 3.55 (s, 2 H, C⁷H₂), 7.04 (psd, 2 H, C¹⁰H), 7.15 (psd, 2 H, C⁹H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0$ (1 C, C^{12}H_3), 28.1 (12 C, C^6H_3), 52.0 (2 C, C^2H_2), 52.7 (2 C, C^1H_2), 56.1 (4 C, C^3H_2), 58.8 (1 C, C^7H_2), 80.7 (4 C, $\text{C}^5(\text{Me})_3$), 128.78 (2 C, C^{10}H), 128.80 (2 C, C^9H), 136.2 (1 C, C^{11}), 136.3 (1 C, C^8CH_2), 170.7 (4 C, $\text{C}^4(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$) ppm.

ESI-MS (pos.): $m/z = 664.45$ [$\text{M} + \text{H}^+$].

Isolierung des Zwischenproduktes 1,4-Diaza-1-(4-methylbenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**58**)



Versuch 138:

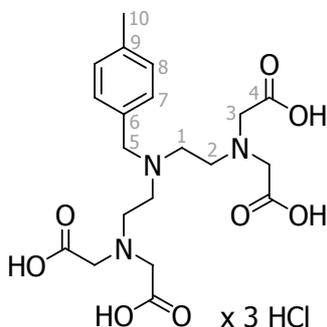
Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung von **57** an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) konnte in einem zu Versuch 137 analog durchgeführten Experiment (mit **14** (388 mg, 1.10 mmol), 4-Methylbenzylamin (60.0 mg, 500 μmol), Natriumcarbonat (159 mg, 1.50 mmol) und Acetonitril (10 ml)) **58** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 3% (5.00 mg, 12.7 μmol) isoliert werden.

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (392.53).

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (s, 18 H, C^6H_3), 2.31 (s, 3 H, C^{12}H_3), 2.66 (pst, 2 H, C^1H_2), 2.92 (pst, 2 H, C^2H_2), 3.39 (s, 4 H, C^3H_2), 3.79 (s, 2 H, C^7H_2), 7.11 (psd, 2 H, C^{10}H), 7.25 (d, 2 H, C^9H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1$ (1 C, C^{12}H_3), 28.1 (6 C, C^6H_3), 46.8 (1 C, C^1H_2), 53.2 (1 C, C^7H_2), 53.9 (1 C, C^2H_2), 56.6 (2 C, C^3H_2), 81.2 (2 C, $\text{C}^5(\text{Me})_3$), 128.5 (2 C, C^9H), 129.1 (2 C, C^{10}H), 129.2 (1 C, C^8), 136.7 (1 C, C^{11}), 171.2 (2 C, $\text{C}^4(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$) ppm.

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-essigsäure-Trihydrochlorid-Monohydrat (59·3 HCl)



Versuch 139:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Tetrasäure-Trihydrochloride (Versuch 136) unter Verwendung von **57** (465 mg, 700 μmol) und 6 N Salzsäure (4.00 ml, 24.0 mmol). Verbindung **59·3 HCl** wurde nach Aufarbeitung als farbloser feinpulvriger Feststoff als Monohydrat in einer Ausbeute von 88% (350 mg, 617 μmol) isoliert.

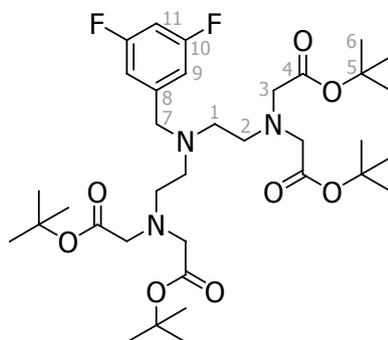
C₂₀H₃₄Cl₃N₃O₉ (566.86).

¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): δ = 2.36 (s, 3 H, C¹⁰H₃), 3.37 (pst, 4 H, C²H₂), 3.49 (pst, 4 H, C¹H₂), 3.72 (s, 8 H, C³H₂), 4.40 (s, 2 H, C⁵H₂), 7.33 (psd, 2 H, C⁸H), 7.40 (psd, 2 H, C⁷H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ = 20.3 (1 C, C¹⁰H₃), 49.7 (2 C, C²H₂), 50.4 (2 C, C¹H₂), 55.0 (4 C, C³H₂), 58.3 (1 C, C⁵H₂), 126.0 (1 C, C⁶), 130.1 (2 C, C⁸H), 130.9 (2 C, C⁷H), 141.0 (1 C, C⁹), 172.5 (4 C, C⁴OOH) ppm.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42.38	H 6.05	N 7.41
gef.:	C 42.10	H 6.01	N 7.38

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis(essigsäure-*tert*-butylester) (60)**Versuch 140:**

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Ligandvorstufen (Versuch 137) unter Verwendung von **14** (779 mg, 2.21 mmol), Acetonitril (20 ml), Natriumcarbonat (318 mg, 3.00 mmol) und 3,5-Difluorbenzylamin (144 mg, 1.01 mmol). Nach Aufarbeitung und Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) konnte **60** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 57% (390 mg, 569 μ mol) isoliert werden.

C₃₅H₅₇F₂N₃O₈ (685.84).

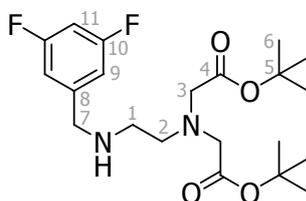
¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 36 H, C⁶H₃), 2.58 (pst, 4 H, C¹H₂), 2.79 (pst, 4 H, C²H₂), 3.37 (s, 8 H, C³H₂), 3.59 (s, 2 H, C⁷H₂), 6.61 (tt, 1 H, C¹¹H, ³*J*(H,F) = 8.9 Hz, ⁴*J*(H,H) = 2.3 Hz), 6.81–6.87 (m, 2 H, C⁹H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (12 C, C⁶H₃), 51.9 (2 C, C²H₂), 52.9 (2 C, C¹H₂), 56.1 (4 C, C³H₂), 58.4 (1 C, C⁷H₂), 80.8 (4 C, C⁵(Me)₃), 102.1 (t, 1 C, C¹¹H, ²*J*(C,F) = 25.4 Hz), 111.0 (dd, 2 C, C⁹H, ²*J*(C,F) = 18.3 Hz, ⁴*J*(C,F) = 6.6 Hz), 144.5 (t, 1 C, C⁸, ³*J*(C,F) = 8.6 Hz), 162.9 (dd, 2 C, C¹⁰F, ¹*J*(C,F) = 247.7 Hz, ³*J*(C,F) = 12.7 Hz), 170.6 (4 C, C⁴(O)O^{*t*}Bu) ppm.

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = -110.6 (2 F, C¹⁰F) ppm.

ESI-MS (pos.): *m/z* = 686.42 [M + H⁺].

Isolierung von 1,4-Diaza-1-(3,5-difluorbenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**61**)



Versuch 141:

In einem zu Versuch 140 analog durchgeführten Experiment (unter Verwendung von **14** (401 mg, 1.14 mmol), 3,5-Difluorbenzylamin (73.0 mg, 510 μ mol), Natriumcarbonat (160 mg, 1.51 mmol) und Acetonitril (10 ml) konnte bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung von **60** an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) **61** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 9% (20 mg, 48.3 μ mol) isoliert werden.

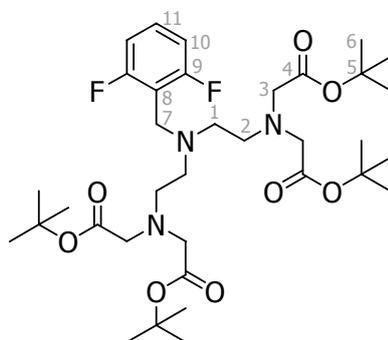
C₂₁H₃₂F₂N₂O₄ (414.49).

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 18 H, C⁶H₃), 2.60 (pst, 2 H, C¹H₂), 2.89 (pst, 2 H, C²H₂), 3.38 (s, 4 H, C³H₂), 3.76 (s, 2 H, C⁷H₂), 6.64 (tt, 1 H, C¹¹H, ³*J*(H,F) = 9.0 Hz, ⁴*J*(H,H) = 2.4 Hz), 6.82–6.93 (m, 2 H, C⁹H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (6 C, C⁶H₃), 47.0 (1 C, C¹H₂), 52.9 (br, 1 C, C⁷H₂), 54.1 (1 C, C²H₂), 56.6 (2 C, C³H₂), 81.2 (2 C, C⁵(Me)₃), 102.3 (t, 1 C, C¹¹H, ²*J*(C,F) = 25.4 Hz), 110.9 (dd, 2 C, C⁹H, ²*J*(C,F) = 18.4 Hz, ⁴*J*(C,F) = 6.6 Hz), 143.8 (br, 1 C, C⁸), 163.0 (dd, 2 C, C¹⁰F, ¹*J*(C,F) = 248.1 Hz, ³*J*(C,F) = 12.7 Hz), 171.1 (2 C, C⁴(O)O^{*t*}Bu) ppm.

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = –110.3 (2 F, C⁸F) ppm.

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (62)



Versuch 142:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von Ligandvorstufen (Versuch 137) unter Verwendung von **14** (776 mg, 2.20 mmol), Acetonitril (20 ml), Natriumcarbonat (320 mg, 3.02 mmol) sowie 2,6-Difluorbenzylamin (142 mg, 992 μmol). Nach Aufreinigung und Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) konnte **62** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 55% (376 mg, 548 μmol) isoliert werden.

C₃₅H₅₇F₂N₃O₈ (685.84)

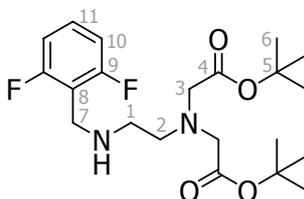
¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 36 H, C⁶H₃), 2.59 (pst, 4 H, C¹H₂), 2.82 (pst, 4 H, C²H₂), 3.39 (s, 8 H, C³H₂), 3.71 (s, 2 H, C⁷H₂), 6.76–6.84 (m, 2 H, C¹⁰H) 7.11–7.20 (m, 1 H, C¹¹H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (12 C, C⁶H₃), 45.2 (1 C, C⁷H₂), 51.9 (2 C, C²H₂), 52.5 (2 C, C¹H₂), 56.1 (4 C, C³H₂), 80.6 (4 C, C⁵(Me)₃), 111.1 (dd, 2 C, C¹⁰H, ²*J*(C,F) = 19.9 Hz, ⁴*J*(C,F) = 6.4 Hz), 114.2 (t, 1 C, C⁸, ²*J*(C,F) = 20.1 Hz), 128.9 (t, 1 C, C¹¹H, ³*J*(C,F) = 10.5 Hz), 162.1 (dd, 2 C, C⁹F, ¹*J*(C,F) = 248.2 Hz, ³*J*(C,F) = 8.6 Hz), 170.7 (4 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = –113.1 (2 F, C⁹F) ppm.

ESI-MS (pos.): *m/z* = 686.42 [M + H⁺].

Isolierung von 1,4-Diaza-1-(2,6-difluorbenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester) (**63**)



Bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung von **62** in Versuch 142 an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/1) konnte **63** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 7% (15.0 mg, 36.2 μ mol) isoliert werden.

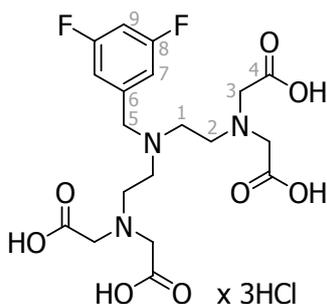
C₂₁H₃₂F₂N₂O₄ (414.49)

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 18 H, C⁶H₃), 2.62 (pst, 2 H, C¹H₂), 2.85 (pst, 2 H, C²H₂), 3.35 (s, 4 H, C³H₂), 3.85–3.90 (m, 2 H, C⁷H₂), 6.78–6.89 (m, 2 H, C¹⁰H), 7.11–7.23 (m, 1 H, C¹¹H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 28.1 (6 C, C⁶H₃), 40.4 (1 C, C⁷H₂), 46.7 (1 C, C¹H₂), 54.0 (1 C, C²H₂), 56.2 (2 C, C³H₂), 80.9 (2 C, C⁵(Me)₃), 111.1 (dd, 2 C, C¹⁰H, ²*J*(C,F) = 17.8 Hz, ⁴*J*(C,F) = 8.2 Hz), 115.6 (1 C, C⁸), 128.7 (t, 1 C, C¹¹H, ³*J*(C,F) = 10.3 Hz), 161.8 (dd, 2 C, C⁹F, ¹*J*(C,F) = 247.8 Hz, ³*J*(C,F) = 8.7 Hz), 170.9 (2 C, C⁴O)O^{*t*}Bu) ppm.

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = –115.6 (2 F, C⁹F) ppm.

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-essigsäure-Trihydrochlorid-Monohydrat (**64**·3 HCl)



Versuch 143:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Tetrasäure-Trihydrochloride (Versuch 136) unter Verwendung von **60** (390 mg, 569 μmol) und 6 N Salzsäure (4.00 ml, 24.0 mmol). Verbindung **64·3 HCl** wurde nach Aufarbeitung als farbloser feinpulvriger Feststoff als Monohydrat in einer Ausbeute von 77% (258 mg, 438 μmol) erhalten.

C₁₉H₃₀Cl₃F₂N₃O₉ (588.81).

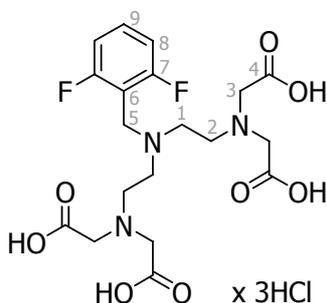
¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): δ = 3.34 (pst, 4 H, C¹H₂), 3.45 (pst, 4 H, C²H₂), 3.86 (s, 8 H, C³H₂), 4.23 (s, 2 H, C⁵H₂), 7.03 (tt, 1 H, C⁹H, ³J(H,F) = 9.2 Hz, ⁴J(H,H) = 2.3 Hz), 7.07–7.14 (m, 2 H, C⁷H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ = 49.7 (2 C, C¹H₂), 50.6 (2 C, C²H₂), 54.9 (4 C, C³H₂), 57.2 (1 C, C⁵H₂), 105.1 (t, 1 C, C⁹H, ²J(C,F) = 25.5 Hz), 113.6 (dd, 2 C, C⁷H, ²J(C,F) = 18.7 Hz, ⁴J(C,F) = 7.4 Hz), 135.0 (t, 1 C, C⁶, ³J(C,F) = 9.5 Hz), 162.9 (dd, 2 C, C⁸F, ¹J(C,F) = 248.3 Hz, ³J(C,F) = 13.1 Hz), 171.3 (4 C, C⁴(O)OH) ppm.

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, D₂O): δ = -108.7 (2 F, C⁸F) ppm.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38.76	H 5.14	N 7.14
gef.:	C 39.16	H 5.00	N 7.42

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-essigsäure-Trihydrochlorid-Dihydrat (65·3 HCl)Versuch 144:

Ein 2-Phasengemisch aus **62** (196 mg, 286 μmol) und 6 N Salzsäure (2.00 ml, 12.0 mmol) wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbliche Lösung wurde

mit Wasser (3 ml) versetzt und mit Chloroform (3-mal je 6 ml) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase im Vakuum eingengt. Verbindung **65·3 HCl** wurde als weißer Feststoff als Dihydrat in einer Ausbeute von 68% (118 mg, 194 μmol) isoliert.

C₁₉H₃₂Cl₃F₂N₃O₁₀ (606.83)

¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): δ = 3.36 (pst, 4 H, C¹H₂), 3.53 (pst, 4 H, C²H₂), 3.90 (s, 8 H, C³H₂), 4.33 (s, 2 H, C⁵H₂), 7.05–7.12 (m, 2 H, C⁸H), 7.46–7.56 (m, 1 H, C⁹H) ppm.

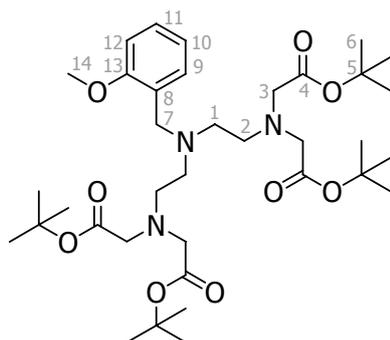
¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ = 45.4 (1 C, C⁵H₂), 49.9 (2 C, C¹H₂), 50.7 (2 C, C²H₂), 54.9 (4 C, C³H₂), 107.4 (t, 1 C, C⁶, ²J(C,F) = 18.8 Hz), 112.1 (d, 2 C, C⁸H, ²J(C,F) = 25.2 Hz), 132.9 (t, 1 C, C⁹H, ³J(C,F) = 10.9 Hz), 161.4 (dd, 2 C, C⁷F, ¹J(C,F) = 249.0 Hz, ³J(C,F) = 7.1 Hz), 171.0 (4 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, D₂O): δ = -113.2 (2 F, C⁷F) ppm.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.61	H 5.32	N 6.92
gef.:	C 37.41	H 5.26	N 7.01

Synthese von **1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis(essigsäure-*tert*-butylester)** (**66**)



Versuch 145:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Ligandvorstufen (Versuch 137) unter Verwendung von **14** (776 mg, 2.15 mmol), 2-Methoxybenzylamin (146 mg, 1.06 mmol), Natriumcarbonat (318 mg, 3.00 mmol) und Acetonitril (25 ml). Nach Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel:

n-Hexan/Ethylacetat 3/2) konnte **66** als gelbliches Öl in einer Ausbeute von 74% (530 mg, 800 µmol) isoliert werden.

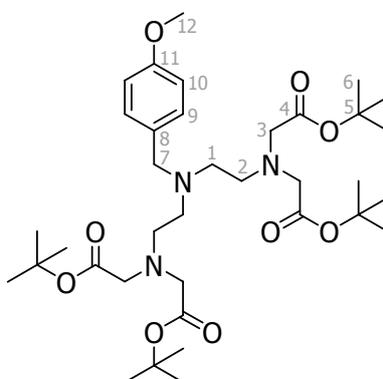
C₃₆H₆₁N₃O₉ (679.88).

¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.40 (s, 36 H, C⁶H₃), 2.64 (pst, 4 H, C¹H₂), 2.84 (pst, 4 H, C²H₂), 3.39 (s, 8 H, C³H₂), 3.63 (s, 2 H, C⁷H₂), 3.77 (s, 3 H, C¹⁴H₃), 6.76–6.82 (m, 1 H, C¹²H), 6.84–6.91 (m, 1 H, C¹⁰H), 7.13–7.20 (m, 1 H, C⁹H), 7.32–7.38 (m, 1 H, C¹¹H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (12 C, C⁶H₃), 52.2 (2 C, C²H₂), 52.5 (1 C, C⁷H₂), 53.2 (2 C, C¹H₂), 55.2 (1 C, C¹⁴H₃), 56.1 (4 C, C³H₂), 80.7 (4 C, C⁵(Me)₃), 110.1 (1 C, C¹²H), 120.3 (1 C, C¹⁰H), 127.6 (1 C, C⁹H), 127.7 (1 C, C⁸), 130.0 (1 C, C¹¹H), 157.6 (1 C, C¹³H), 170.7 (4 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 680.448 [M + H⁺].

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis(essigsäure-*tert*-butylester) (**68**)



Versuch 146:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Ligandvorstufen (Versuch 137) unter Verwendung von **14** (1.55 g, 4.40 mmol), Natriumcarbonat (636 mg, 6.00 mmol), 4-Methoxybenzylamin (292 mg, 2.13 mmol) und Acetonitril (50 ml). Nach Aufarbeitung und Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 4/1) konnte **68** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 74% (1.07 g, 1.57 mmol) isoliert werden.

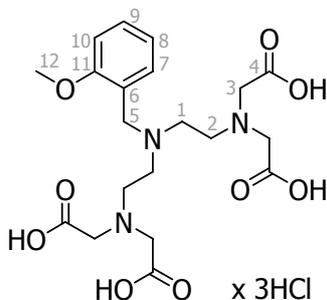
C₃₆H₆₁N₃O₉ (679.88)

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 36 H, C⁶H₃), 2.57 (pst, 4 H, C¹H₂), 2.80 (pst, 4H, C²H₂), 3.38 (s, 8 H, C³H₂), 3.53 (s, 2 H, C⁷H₂), 3.76 (s, 3 H, C¹²H₃), 6.75–6.82 (m, 2 H, C¹⁰H), 7.16–7.22 (m, 2 H, C⁹H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 28.2 (12 C, C⁶H₃), 52.1 (2 C, C²H₂), 52.7 (2 C, C¹H₂), 55.2 (1 C, C¹²H₃), 56.2 (4 C, C³H₂), 58.4 (1 C, C⁷H₂), 80.7 (4 C, C⁵H₂), 113.6 (2 C, C¹⁰H), 130.0 (2 C, C⁹H), 131.6 (1 C, C⁸), 158.5 (1 C, C¹¹), 170.7 (4 C, C⁴) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 680.448 [M + H⁺].

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-essigsäure-Trihydrochlorid-Monohydrat (70·3 HCl)



Versuch 147:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese von Tetrasäure-Trihydrochloriden (Versuch 136) unter Verwendung von **66** (307 mg, 452 μmol) und 6 N Salzsäure (4.00 ml, 24.0 mmol). Nach Aufarbeitung wurde **70·3 HCl** als weißgrauer Feststoff als Monohydrat in einer Ausbeute von 52% (136 mg, 233 μmol) erhalten.

C₂₀H₃₄Cl₃N₃O₁₀ (582.86)

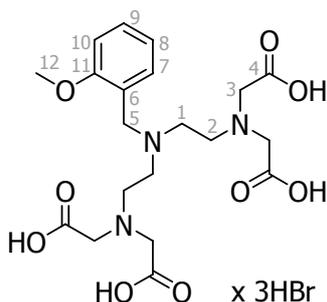
¹H-NMR (300.1 MHz, D₂O): δ = 3.40–3.58 (m, 8 H, C¹H₂ und C²H₂), 3.68 (s, 8 H, C³H₂), 3.78 (s, 3 H, C¹²H₃), 4.38 (s, 2 H, C⁵H₂), 7.00–7.10 (m, 2 H, C⁸H und C¹⁰H), 7.35–7.41 (m, 1 H, C⁷H), 7.45–7.54 (m, 1 H, C⁹H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, D₂O): δ = 49.0 (2 C, C²H₂), 51.2 (2 C, C¹H₂), 54.4 (4 C, C³H₂), 55.2 (1 C, C¹²H₃), 55.3 (1 C, C⁵H₂), 111.3 (1 C, C¹⁰H), 116.8 (1 C, C⁶), 121.2 (1 C,

C⁸H), 132.3 (1 C, C⁷H), 132.6 (1 C, C⁹H), 157.6 (1 C, C¹¹), 171.9 (4 C, C⁴(O)OH) ppm.

Elementaranalyse:	ber.:	C 41.21	H 5.88	N 7.21
	gef.:	C 41.09	H 5.90	N 7.19

Isolierung von 1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrobromid-Monohydrat (70·3 HBr)



Bei dem Versuch, Verbindung **72·3 HBr** in Versuch 149 darzustellen, konnte **70·3 HBr** in einer Ausbeute von 61% (80.0 mg, 112 μmol) als weißer Feststoff als Monohydrat isoliert werden.

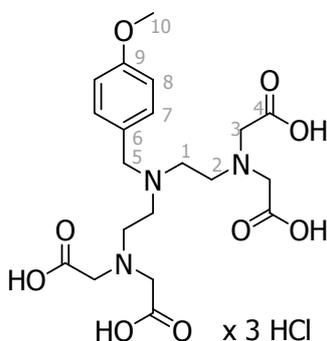
C₂₀H₃₄Br₃N₃O₁₀ (716.21)

¹H-NMR (500.1 MHz, D₂O): δ = 3.46 (pst, 4 H, C²H₂), 3.55 (pst, 4 H, C¹H₂), 3.65 (s, 4 H, C³H₂), 3.83 (s, 3 H, C¹²H₃), 4.43 (s, 2 H, C⁵H₂), 7.04–7.14 (m, 2 H, C⁸H und C¹⁰H), 7.40–7.46 (m, 1 H, C⁷H), 7.51–7.57 (m, 1 H, C⁹H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₂O): δ = 48.9 (2 C, C²H₂), 51.4 (2 C, C¹H₂), 54.6 (4 C, C³H₂), 55.2 (1 C, C¹²H₃), 55.3 (1 C, C⁵H₂), 111.3 (1 C, C¹⁰H), 116.9 (1 C, C⁶), 121.2 (1 C, C⁸H), 132.3 (1 C, C⁷H), 132.6 (1 C, C⁹H), 157.7 (1 C, C¹¹), 172.4 (4 C, C⁴(O)OH) ppm.

Elementaranalyse:	ber.:	C 33.54	H 4.78	N 5.87
	gef.:	C 33.31	H 4.70	N 5.96

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-essigsäure-Trihydrochlorid-Monohydrat (71·3 HCl)



Versuch 148:

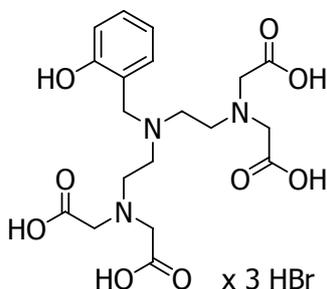
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Tetrasäure-Trihydrochloride (Versuch 136) unter Verwendung von **68** (300 mg, 441 μmol) und 6 N Salzsäure (4.00 ml, 24.0 mmol). Nach Aufarbeitung wurde **71·3 HCl** als weißer Feststoff als Monohydrat in einer Ausbeute von 86% (221 mg, 379 μmol) erhalten.

C₂₀H₃₄Cl₃N₃O₁₀ (582.86)

¹H-NMR (500.1 MHz, D₂O): δ = 3.36 (pst, 4 H, C²H₂), 3.48 (pst, 4 H, C¹H₂), 3.71 (s, 8 H, C³H₂), 3.86 (s, 3 H, C¹⁰H₂), 4.40 (s, 2 H, C⁵H₂), 7.05–7.10 (m, 2 H, C⁸H), 7.45–7.49 (m, 2 H, C⁷H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₂O): δ = 49.6 (2 C, C²H₂), 50.3 (2 C, C¹H₂), 55.1 (4 C, C³H₂), 55.4 (1 C, C¹⁰H₃), 58.0 (1 C, C⁵H₂), 114.9 (2 C, C⁸H), 121.4 (1 C, C⁶), 132.6 (2 C, C⁷H), 160.3 (1 C, C⁹), 172.8 (4 C, C⁴(O)OH) ppm.

Elementaranalyse:	ber.:	C 41.21	H 5.88	N 7.21
	gef.:	C 41.03	H 5.91	N 7.31

Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrobromid (72·3 HBr)Versuch 149:

Zu **66** (125 mg, 184 μ mol) wurde 48%ige Bromwasserstoffsäure (500 μ l, 358 mg, 4.42 mmol) gegeben und das Zwei-Pasen-System für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Suspension wurde mit Ethanol (2 ml) verdünnt, der Feststoff abfiltriert und mit kaltem Ethanol (2-mal je 1 ml) gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurde der erhaltene weiße Feststoff (80 mg) NMR-spektroskopisch untersucht. Anstelle des erwarteten Produktes **72·3 HBr** wurde Verbindung **70·3 HBr** isoliert.

Versuch 150:

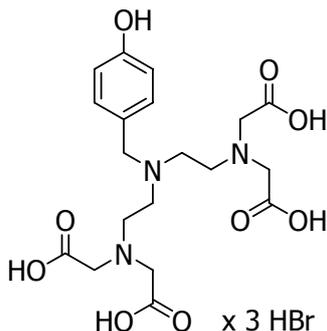
Zu **66** (284 mg, 418 μ mol) wurde 48%ige Bromwasserstoffsäure (1.50 ml, 1.07 g, 13.3 mmol) gegeben und das Zwei-Phasen-System für 14 h auf 80 °C erwärmt. Die erhaltene braune Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und NMR-spektroskopisch untersucht. In den aufgenommenen NMR-Spektren wurden nur Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 151:

Zu **66** (100 mg, 147 μ mol) wurde 48%ige Bromwasserstoffsäure (1.00 ml, 715 mg, 8.84 mmol) gegeben und das Zwei-Phasen-System auf 50 °C erwärmt. Nach 3 h konnte die Bildung eines weißen Feststoffes beobachtet werden. Eine entnommene und analog Versuch 149 aufgearbeitete Probe zeigte die Bildung von **70·3 HBr**, woraufhin die Reaktionsmischung weiter auf 50 °C erhitzt wurde. Nach 9 h Reaktionszeit wurde eine spontane Braunfärbung der Lösung beobachtet. Die

Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und NMR-spektroskopisch untersucht. In den aufgenommenen Spektren wurden nur Zersetzungsprodukte beobachtet.

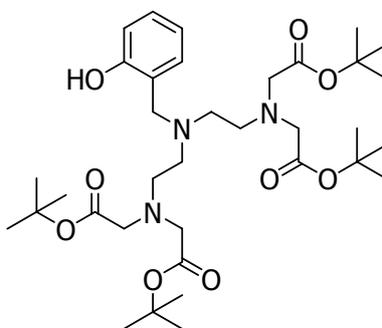
Versuch der Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrobromid (73·3 HBr)



Versuch 152:

Zu **68** (106 mg, 156 μ mol) wurde 48%ige Bromwasserstoffsäure (1.00 ml, 715 mg, 8.84 mmol) gegeben und das 2-Phasensystem für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene braune Lösung wurde im Vakuum eingeeengt und anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. In den aufgenommenen Spektren wurden nur Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuche zur Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(2-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis(essigsäure-*tert*-butylester) (74)



Versuch 153:

Zu einer Lösung aus **66** (90.0 mg, 132 μmol) in *N,N*-Dimethylformamid (10 ml) wurde unter Inertgasatmosphäre Lithiumiodid (220 mg, 1.64 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 6 h zum Sieden erhitzt, wobei Gelbfärbung der Lösung beobachtet wurde. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether (20 ml) sowie gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und mit Diethylether (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene gelbliche Öl wurde mittels Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 4/2) aufgereinigt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen zeigte neben dem Edukt **66** nur Zersetzungsprodukte.

Versuch 154:

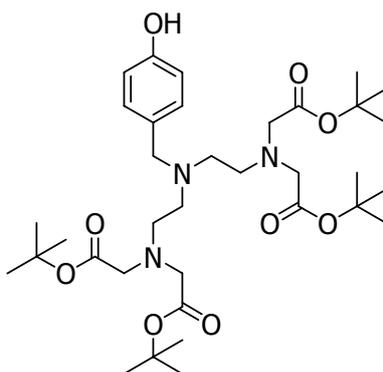
Zu einer Lösung aus **66** (100 mg, 147 μmol) in Diethylether (4 ml) wurde bei 0 °C unter Inertgasatmosphäre Bortribromid (14.0 μl , 37.6 mg, 150 μmol) gegeben und die Reaktionslösung für 2 h bei 0 °C gerührt. Es wurde gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4 ml) bei 0 °C langsam zugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2-mal je 4 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene gelbliche Öl wurde mittels Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/2) aufgereinigt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen zeigte lediglich Zersetzungsprodukte.

Versuch 155:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Ligandvorstufen (Versuch 137) unter Verwendung von **76·HBr** (218 mg, 1.07 mmol), Natriumcarbonat (320 mg, 3.02 mmol) und Acetonitril (25 ml). Nach Aufarbeitung und Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat

3/2) zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen nur Zersetzungsprodukte.

Versuche zur Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (75)



Versuch 156:

Der Versuch wurde analog Versuch 153 durchgeführt unter Verwendung von **68** (87.0 mg, 128 μ mol), Lithiumiodid (217 mg, 1.62 mmol) und *N,N*-Dimethylformamid (10 ml). Nach Aufarbeitung und Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/2) zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen neben dem Edukt **68** nur Zersetzungsprodukte.

Versuch 157:

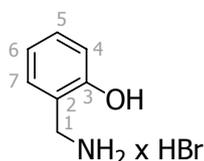
Der Versuch wurde analog Versuch 154 durchgeführt unter Verwendung von **68** (102 mg, 150 μ mol), Bortribromid (14.0 μ l, 37.6 mg, 150 μ mol) und Diethylether (4 ml). Nach Aufarbeitung und Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 5/3) zeigte die NMR-spektroskopische Untersuchung der gesammelten Fraktionen lediglich Zersetzungsprodukte.

Versuch 158:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Ligandvorstufen (Versuch 137) unter Verwendung von **77·HBr** (214 mg, 1.05 mmol), Natriumcarbonat (318 mg, 3.00 mmol) und Acetonitril (25 ml). Nach Aufarbeitung

und Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat 3/2) konnte nicht **75** isoliert werden, stattdessen wurde **78** erhalten.

Synthese von 2-(Aminomethyl)phenol-Hydrobromid (**76**·HBr)



Versuch 159:

Zu 48%iger Bromwasserstoffsäure (6.00 ml, 4.29 g, 53.0 mmol) wurde bei Raumtemperatur innerhalb von 10 min 2-Methoxybenzylamin (2.20 ml, 2.33 g, 17.0 mmol) getropft und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde für 6 h auf 130 °C erhitzt, wobei eine violett-rote Färbung der Lösung auftrat. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeeengt und der erhaltene rote Feststoff mit kaltem Acetonitril (2-mal je 3 ml) sowie kaltem Diethylether (2-mal je 5 ml) gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum konnte **76**·HBr als orangefarbener Feststoff in einer Ausbeute von 32% (1.12 g, 5.49 mmol) erhalten werden.

C₇H₁₀BrNO (204.06)

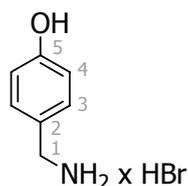
¹H-NMR (500.1 MHz, D₂O): δ = 4.11 (s, 2 H, C¹H₂), 6.89–6.95 (m, 2 H, C⁴H und C⁶H), 7.24–7.32 (m, 2 H, C⁵H und C⁷H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₂O): δ = 39.5 (1 C, C¹H₂), 115.6 (1 C, C⁴H), 119.3 (1 C, C²), 120.6 (1 C, C⁶H), 130.9 (1 C, C⁷H), 131.1 (1 C, C⁵H), 153.4 (1 C, C³) ppm.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.20	H 4.94	N 6.86
gef.:	C 40.94	H 4.94	N 6.85

Synthese von 4-(Aminomethyl)phenol-Hydrobromid (77·HBr)



Die Synthese der Verbindung erfolgte nach der Literatur.^[206] Die physikalischen Daten sind dort nicht vollständig angegeben und werden daher hier aufgeführt.

C₇H₁₀BrNO (204.06)

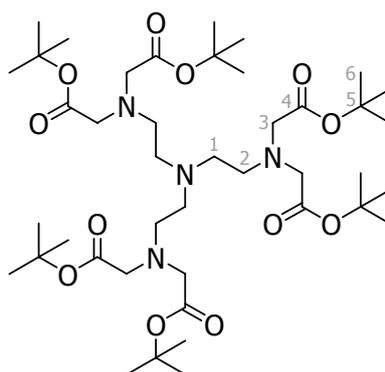
¹H-NMR (500.1 MHz, D₂O): δ = 4.11 (s, 2 H, C¹H₂), 6.92–6.97 (m, 2 H, C⁴H), 7.32–7.38 (m, 2 H, C³H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₂O): δ = 42.6 (1 C, C¹H₂), 115.9 (2 C, C⁴H₂), 124.5 (1 C, C²), 130.8 (2 C, C³H₂), 156.2 (1 C, C⁵) ppm.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.20	H 4.94	N 6.86
gef.:	C 40.92	H 4.91	N 6.89

Isolierung von 1,4,7-Triaza-4-(2-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (78)



Bei dem Versuch, Verbindung **75** im Versuch 158 darzustellen, konnte **78** in einer Ausbeute von 20% (186 mg, 224 μmol) als gelbes Öl isoliert werden.

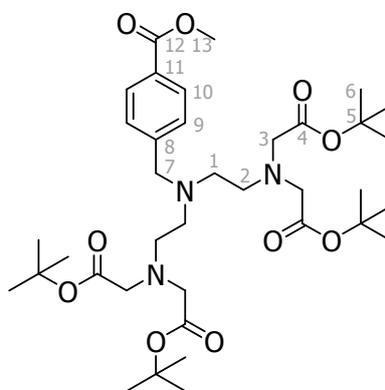
C₄₂H₇₈N₄O₁₂ (831.09)

¹H-NMR (500.1 MHz, CDCl₃): 1.42 (s, 54 H, C⁶H₃), 2.59 (pst, 6 H, C¹H₂), 2.76 (pst, 6 H, C²H₂), 3.40 (s, 12 H, C³H₂) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): 28.2 (18 C, C⁶H₃), 52.2 (3 C, C²H₂), 53.3 (3 C, C¹H₂), 56.1 (6 C, C³H₂), 80.7 (6 C, C⁵(Me)₃), 170.7 (6 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 831.57 [M + H⁺].

Synthese von **1,4,7-Triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (79)**



Versuch 160:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Ligandvorstufen (Versuch 137) unter Verwendung von **14** (410 mg, 1.16 mmol), Natriumcarbonat (265 mg, 2.50 mmol), 4-(Methoxycarbonyl)benzylamin-Hydrochlorid (103 mg, 511 μmol) und Acetonitril (10 ml). Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 18/6/1) wurde **79** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 57% (207 mg, 292 μmol) erhalten.

C₃₇H₆₁N₃O₁₀ (707.89)

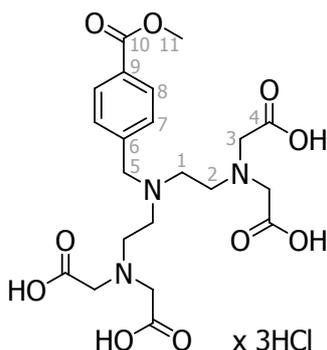
¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (s, 36 H, C⁶H₃), 2.55 (pst, 4 H, C¹H₂), 2.75 (pst, 4 H, C²H₂), 3.32 (s, 8 H, C³H₂), 3.62 (s, br, 2 H, C⁷H₂), 3.82 (s, 3 H, C¹³H₃), 7.30–7.36 (m, 2 H, C⁹H), 7.85–7.92 (m, 2 H, C¹⁰H) ppm.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 28.0 (12 C, C⁶H₃), 50.5 (2 C, C²H₂), 51.8 (1 C, C¹³H₃), 52.8 (2 C, C¹H₂), 56.0 (4 C, C³H₂), 58.8 (1 C, C⁷H₂), 80.8 (4 C, C⁵(Me)₃),

128.6 (br, 3 C, C⁹H und C¹¹), 129.4 (2 C, C¹⁰H₂), 145.3, (1 C, C⁸), 167.0 (1 C, C¹²(O)OMe), 170.6 (4 C, C⁴(O)O^tBu) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 708.442 [M + H⁺], 730.424 [M + Na⁺].

Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid-Monohydrat (80·3 HCl)



Versuch 161:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Tetrasäure-Trihydrochloride (Versuch 136) unter Verwendung von **79** (800 mg, 1.13 mmol) und 6 N Salzsäure (5.00 ml, 30.0 mmol). Nach Aufarbeitung wurde **80** als farbloser Feststoff als Monohydrat in einer Ausbeute von 65% (448 mg, 733 μmol) erhalten.

C₂₁H₃₄Cl₃N₃O₁₁ (610.87)

¹H-NMR (500.1 MHz, D₂O): δ = 3.42 (br, s, 8 H, C¹H₂ und C²H₂), 3.78 (s, 8 H, C³H₂), 3.91 (s, 3 H, C¹¹H₃), 4.39 (s, 2 H, C⁵H₂), 7.58–7.63 (m, 2 H, C⁷H), 8.04–8.09 (m, 2 H, C⁸H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₂O): δ = 50.2 (br, 4 C, C¹H₂ und C²H₂), 52.8 (1 C, C¹¹H₃), 54.9 (4 C, C³H₂), 57.8 (1 C, C⁵H₂), 130.3 (2 C, C⁸H), 130.8 (1 C, C⁶), 131.0 (2 C, C⁷H), 135.9 (1 C, C⁹), 168.5 (1 C, C¹⁰(O)OMe), 171.8 (4 C, C⁴(O)OH) ppm.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.29	H 5.61	N 6.88
gef.:	C 40.97	H 5.45	N 6.91

Versuch 164:

Der Versuch wurde analog Versuch 163 durchgeführt, jedoch Natriumcarbonat (5.00 mg, 47.2 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Ethanolamin in Methanol (5.00 ml/l, 4.50 mg/ml, 500 μl , 37.4 μmol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 165:

Der Versuch wurde analog Versuch 163 durchgeführt, jedoch Kaliumcarbonat (5.0 mg, 36.2 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden verwendet **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) sowie Ethanolamin in Methanol (5.00 ml/l, 4.50 mg/ml, 500 μl , 37.4 μmol). Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 166:

Der Versuch wurde analog Versuch 163 durchgeführt, jedoch Kaliumhydrogencarbonat (5.0 mg, 49.9 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Ethanolamin in Methanol (5.00 ml/l, 4.50 mg/ml, 500 μl , 37.4 μmol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 167:

Der Versuch wurde analog Versuch 163 durchgeführt, jedoch Cäsiumcarbonat (5.0 mg, 15.3 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Ethanolamin in Methanol (5.00 ml/l, 4.50 mg/ml, 500 μl , 37.4 μmol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 168:

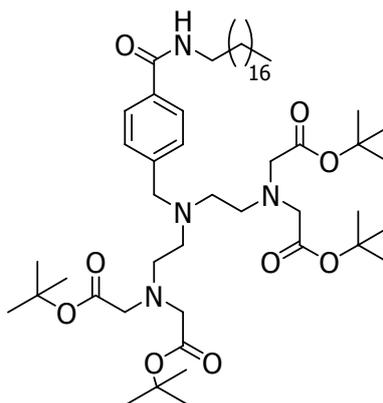
Der Versuch wurde analog Versuch 163 durchgeführt, jedoch Triethylamin (7.00 μl , 5.04 mg, 49.8 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Ethanolamin in Methanol (5.00 ml/l,

4.50 mg/ml, 500 μ l, 37.4 μ mol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 169:

Der Versuch wurde analog Versuch 163 durchgeführt, jedoch Ethyldiisopropylamin (10.0 μ l, 7.40 mg, 57.3 μ mol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden verwendet **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μ l, 7.20 μ mol) sowie Ethanolamin in Methanol (5.00 ml/l, 4.50 mg/ml, 500 μ l, 37.4 μ mol). Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuche zur Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(4-(octadecylcarbamoyl)-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (82)



Versuch 170:

Zu einer Lösung aus **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μ l, 7.20 μ mol) wurde eine Lösung aus Octadecylamin in Dichlormethan (21.6 mg/ml, 500 μ l, 40.1 μ mol) gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 6/3/1) zeigte keinen Umsatz, woraufhin der Versuch abgebrochen wurde.

Versuch 171:

Zu einer Lösung aus **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μ l, 7.20 μ mol) wurde eine Lösung aus Octadecylamin in Dichlormethan (21.6 mg/ml, 1.00 μ l, 80.2 μ mol)

gegeben. Die gelbe Reaktionslösung wurde für 7 d bei Raumtemperatur gerührt. Eine Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie an desaktiviertem Kieselgel (Laufmittel: *n*-Hexan/Ethylacetat/Methanol 6/3/1) zeigte ein breites Produktgemisch. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand in Chloroform (1 ml) gelöst. Die organische Phase wurde nacheinander mit 5%iger wässriger Zitronensäure-Lösung, gesättigter wässriger Natriumcarbonat-Lösung (0.5 ml) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (0.5 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rückstandes zeigte unidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

Versuch 172:

Der Versuch wurde analog Versuch 171 durchgeführt, jedoch Natriumcarbonat (5.0 mg, 47.2 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Octadecylamin in Dichlormethan (21.6 mg/ml, 500 μl , 40.1 μmol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 173:

Der Versuch wurde analog Versuch 171 durchgeführt, jedoch Kaliumcarbonat (5.0 mg, 36.2 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Octadecylamin in Dichlormethan (21.6 mg/ml, 500 μl , 40.1 μmol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 174:

Der Versuch wurde analog Versuch 171 durchgeführt, jedoch Kaliumhydrogencarbonat (5.0 mg, 49.9 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Octadecylamin in Dichlormethan (21.6 mg/ml, 500 μl , 40.1 μmol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 175:

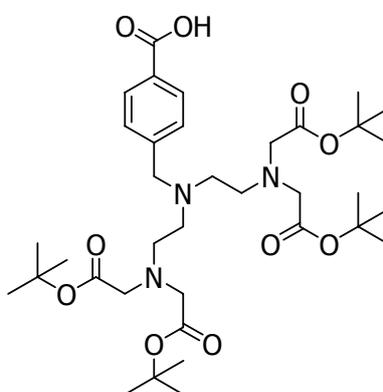
Der Versuch wurde analog Versuch 171 durchgeführt, jedoch Cäsiumcarbonat (5.0 mg, 15.3 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Octadecylamin in Dichlormethan (21.6 mg/ml, 500 μl , 40.1 μmol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 176:

Der Versuch wurde analog Versuch 171 durchgeführt, jedoch Triethylamin (7.00 μl , 5.04 mg, 49.8 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Octadecylamin in Dichlormethan (21.6 mg/ml, 500 μl , 40.1 μmol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 177:

Der Versuch wurde analog Versuch 171 durchgeführt, jedoch Ethyldiisopropylamin (10.0 μl , 7.40 mg, 57.3 μmol) als Base zugesetzt. Weiterhin wurden **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μl , 7.20 μmol) und Octadecylamin in Dichlormethan (21.6 mg/ml, 500 μl , 40.1 μmol) verwendet. Nach Aufarbeitung wurden im aufgenommenen NMR-Spektrum lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuche zur Synthese von 1,4,7-Triaza-4-(4-(hydroxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester) (83)

Versuch 178:

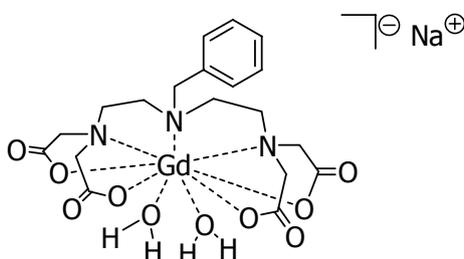
Zu einer Lösung aus **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μ l, 7.20 μ mol) wurde 2 N Natronlauge (250 μ l, 500 μ mol) gegeben und die Reaktionslösung für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 N Salzsäure neutralisiert und anschließend im Vakuum eingengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rückstandes zeigte keine Umsetzung.

Versuch 179:

Der Versuch wurde analog Versuch 178 unter Verwendung von **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μ l, 7.20 μ mol) sowie 2 N Natronlauge (250 μ l, 500 μ mol) durchgeführt, die Reaktionslösung jedoch auf 40 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung wurden in der NMR-spektroskopischen Untersuchung lediglich Zersetzungsprodukte beobachtet.

Versuch 180:

Der Versuch wurde analog Versuch 178 unter Verwendung von **79** in Methanol (10.2 mg/ml, 500 μ l, 7.20 μ mol) sowie 2 N Natronlauge (250 μ l, 500 μ mol) durchgeführt, die Reaktionslösung jedoch für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung wurden in der NMR-spektroskopischen Untersuchung des erhaltenen Rückstandes nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte beobachtet.

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (84)Versuch 181:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Gadolinium-Komplexe: eine Lösung aus **56·3 HCl** (24.0 mg, 44.2 μ mol) in 0.1 N Natronlauge (500 μ l) wurde mit 0.1 N

Natronlauge auf einen pH-Wert von 8.0 eingestellt. Es wurde Gadolinium(III)-chlorid-Lösung (26.0 mg/ml, 500 µl, 13.0 mg, 49.3 µmol) zugegeben und der pH-Wert mit 0.1 N Natronlauge auf 7.5–7.8 eingestellt. Die Lösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und der pH-Wert anschließend mit 0.1 N Natronlauge auf 10.5 eingestellt. Die leicht trübe Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über einen Cellulose-Membran-Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert. Die erhaltene klare Lösung wurde im Vakuum eingeengt, der erhaltene weiße Feststoff in Wasser (500 µl) gelöst, in eine Dialysekapsel überführt und 3–6-mal gegen 150 ml Wasser dialysiert (Dauer je Dialyse 60 min bis 18 h), bis im Dialysewasser kein freies Gadolinium mehr nachgewiesen werden konnte (Nachweis in Anlehnung an die von A. Barge etablierte Methode^[210]: Dialysierwasser (200 µl), Acetatpuffer-Lösung (50 mM; pH 5.80; 100 µl), Xylenolorange-Indikator-Lösung (12.0 mg/l in 50 mM Acetatpuffer-Lösung pH 5.8; 100 µl); gelbliche Farbreaktion zeigt Abwesenheit von freien Gadolinium-Ionen, violette Farbreaktion zeigt Anwesenheit von Gadolinium-Ionen oberhalb der Nachweisgrenze und damit die Notwendigkeit eines weiteren Dialysierschrittes an). Sobald im Dialysierwasser kein freies Gadolinium mehr nachweisbar war, wurde die Dialyselösung selbst auf freie Gadolinium-Ionen untersucht (Nachweis analog dem Nachweis aus dem Dialysewasser, jedoch unter Verwendung des Dialysates (10.0 µl)). Sofern auch dieser Nachweis negativ war, wurde die Dialyse-Lösung im Vakuum eingeengt und der erhaltene Feststoff im Feinvakuum getrocknet. Verbindung **84** konnte nicht isoliert werden.

Versuch 182:

Zu einer Lösung aus **56·3 HCl** (24.0 mg, 44.2 µmol) in 0.1 N Natronlauge (500 µl) wurde mit 0.1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von 8.0 eingestellt. Es wurde Gadolinium(III)-chlorid-Lösung (26.0 mg/ml, 450 µl, 13.0 mg, 44.3 µmol) zugegeben und der pH-Wert mit 0.1 N Natronlauge auf 7.5–7.8 eingestellt. Die Lösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und der pH-Wert anschließend mit 0.1 N Natronlauge auf 10.5 eingestellt. Die leicht trübe Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über einen Cellulose-Membran-Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert. Die erhaltene klare Lösung wurde auf freie Gadolinium-Ionen untersucht (Nachweis wie in Versuch 181, jedoch mit Probe (10.0 µl), Acetatpuffer-Lösung (50 mM; pH 5.80; 100 µl) und Xylenolorange-

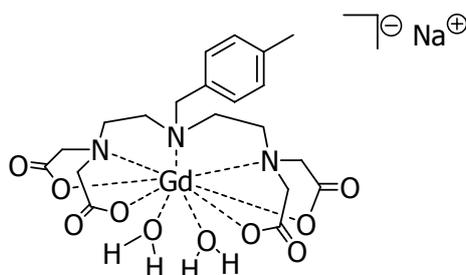
Indikator-Lösung (12.0 mg/l in 50 mM Acetatpuffer-Lösung; pH 5.8; 100 μ l); gelbliche Farbreaktion zeigt Abwesenheit von freien Gadolinium-Ionen, violette Farbreaktion zeigt Anwesenheit von Gadolinium-Ionen oberhalb der Nachweisgrenze und damit die Notwendigkeit den pH Wert der Lösung auf 11 bis 12 einzustellen, erneut für 1 h zu rühren sowie über einen Cellulose-Membran-Spritzenfilter (0.22 μ m) zu filtrieren und den Nachweis erneut durchzuführen). Sofern der Nachweis negativ war, wurde die Lösung im Vakuum eingeengt und der erhaltene Feststoff mit Ethanol (3 ml) versetzt und für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wurde zentrifugiert (5000 Umin⁻¹, 20 min), die überstehende Lösung abgenommen und im Vakuum getrocknet. Verbindung **84** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 85% (24.0 mg, 37.6 μ mol) isoliert.

C₁₉H₂₇GdN₃NaO₁₀ (637.67)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 579.073 [M - 2 H₂O - Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**85**)



Versuch 183:

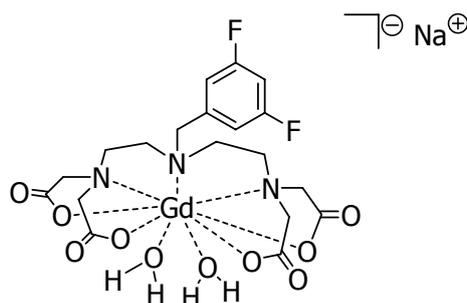
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Gadolinium-Komplexe (Versuch 181) unter Verwendung von **59·3 HCl** (26.0 mg, 45.9 μ mol), Gadolinium(III)-chlorid-Lösung (26.0 mg/ml, 500 μ l, 13.0 mg, 49.3 μ mol) und 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **85** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 50% (15.0 mg, 23.0 μ mol) erhalten werden.

C₂₀H₂₉GdN₃NaO₁₀ (651.70)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 593.089 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (86)



Versuch 184:

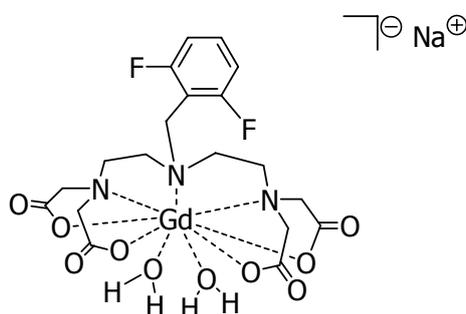
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Gadolinium-Komplexe (Versuch 181) unter Verwendung von **64·3 HCl** (27.0 mg, 45.9 μmol), Gadolinium(III)-chlorid-Lösung (26.0 mg/ml, 500 μl, 13.0 mg, 49.3 μmol) und 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **86** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 49% (15.2 mg, 22.6 μmol) erhalten werden.

C₁₉H₂₅F₂GdN₃NaO₁₀ (673.65)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 615.054 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**87**)



Versuch 185:

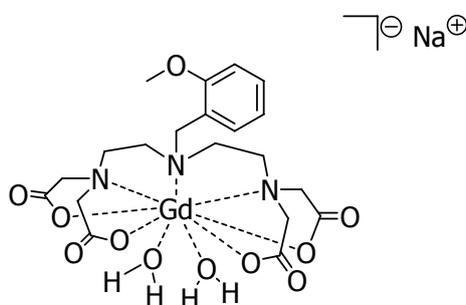
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Gadolinium-Komplexe (Versuch 181) unter Verwendung von **65·3 HCl** (27.0 mg, 45.9 μmol), Gadolinium(III)-chlorid-Lösung (26.0 mg/ml, 500 μl , 13.0 mg, 49.3 μmol) und 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **87** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 45% (15.0 mg, 20.9 μmol) erhalten werden.

C₁₉H₂₅F₂GdN₃NaO₁₀ (673.65)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 615.055 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (**88**)



Versuch 186:

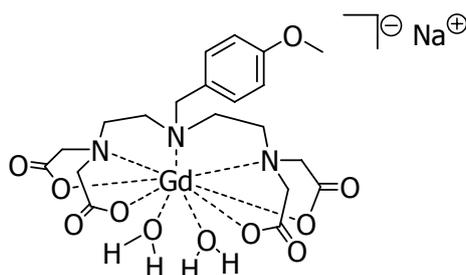
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Gadolinium-Komplexe (Versuch 181) unter Verwendung von **70·3 HBr** (32.0 mg, 44.6 μmol), Gadolinium(III)-chlorid-Lösung (26.0 mg/ml, 500 μl , 13.0 mg, 49.3 μmol) und 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **87** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 55% (16.3 mg, 24.5 μmol) erhalten werden.

C₂₀H₂₉GdN₃NaO₁₁ (667.70)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 609.084 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (89)

Versuch 187:

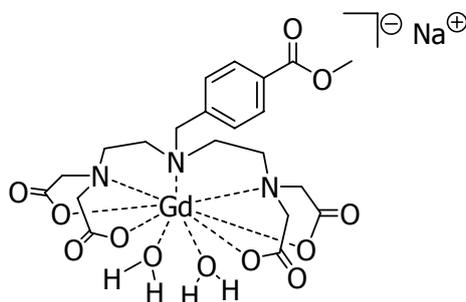
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Gadolinium-Komplexe (Versuch 181) unter Verwendung von **71·3 HCl** (26.0 mg, 44.6 μmol), Gadolinium(III)-chlorid-Lösung (26.0 mg/ml, 500 μl , 13.0 mg, 46.2 μmol) und 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **89** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 42% (13.3 mg, 18.7 μmol) erhalten werden.

C₂₀H₂₉GdN₃NaO₁₁ (667.70)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 609.097 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III) (90)



Versuch 188:

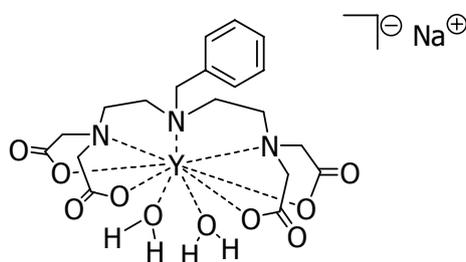
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Gadolinium-Komplexe (Versuch 181) unter Verwendung von **80·3 HCl** (28.0 mg, 45.8 μmol), Gadolinium(III)-chlorid-Lösung (26.0 mg/ml, 500 μl , 13.0 mg, 49.3 μmol) und 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **87** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 43% (13.7 mg, 19.7 μmol) erhalten werden.

C₂₁H₂₉GdN₃NaO₁₂ (695.71)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 637.080 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (91)



Versuch 189:

Allgemeine Arbeitsvorschrift I zur Synthese der Yttrium-Komplexe: eine Lösung aus **56·3 HCl** (23.1 mg, 44.2 μmol) in 0.1 N Natronlauge (500 μl) wurde mit 0.1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von 8.0 eingestellt. Es wurde Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 500 μl , 9.60 mg, 49.4 μmol) zugegeben und der pH-Wert mit 0.1 N Natronlauge auf 7.5–7.8 eingestellt. Die Lösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und der pH-Wert anschließend mit 0.1 N Natronlauge auf 10.5 eingestellt. Die leicht trübe Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über einen Cellulose-Membran-Spritzenfilter (0.22 μm) filtriert. Die erhaltene klare Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, der erhaltene weiße Feststoff in Wasser (500 μl) gelöst, in eine Dialysekapsel überführt und 3–6-mal gegen 150 ml Wasser dialysiert (Dauer je Dialyse 60 min bis 18 h), bis im Dialysewasser kein freies Yttrium mehr nachgewiesen werden konnte (Nachweis wie in Versuch 181 jedoch mit: Dialysierwasser (200 μl), Acetatpuffer-Lösung (50 mM; pH 5.80; 100 μl), Xylenolorange-Indikator-Lösung (12.0 mg/l in 50 mM Acetatpuffer-Lösung; pH 5.8; 100 μl) gelbliche Farbreaktion zeigt Abwesenheit von freien Yttrium-Ionen, violette Farbreaktion zeigt Anwesenheit von Yttrium-Ionen oberhalb der Nachweisgrenze und damit die Notwendigkeit eines weiteren Dialysierschrittes an). Sobald im Dialysierwasser kein freies Yttrium mehr nachweisbar war, wurde die Dialyselösung selbst auf freie Yttrium-Ionen untersucht; der Nachweis erfolgte analog dem Nachweis aus dem Dialysewasser, jedoch unter Verwendung des Dialysates (10.0 μl). Sofern auch dieser Nachweis negativ war, wurde die Dialyse-Lösung im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Feststoff im Feinvakuum getrocknet. Verbindung **91** konnte als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 23% (6.1 mg, 10.3 μmol) erhalten werden.

Versuch 190:

Allgemeine Arbeitsvorschrift II zur Synthese der Yttrium-Komplexe: Zu einer Lösung aus **56·3 HCl** (24.0 mg, 44.2 μmol) in 0.1 N Natronlauge (500 μl) wurde mit 0.1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von 8.0 eingestellt. Es wurde Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 450 μl , 8.64 mg, 44.5 μmol) zugegeben und der pH-Wert mit 0.1 N Natronlauge auf 7.5–7.8 eingestellt. Die Lösung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt und der pH-Wert anschließend mit 0.1 N Natronlauge auf

10.5 eingestellt. Die leicht trübe Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über einen Cellulose-Membran-Spritzenfilter (0.22 μm) filtriert. Die erhaltene klare Lösung wurde auf freie Yttrium-Ionen untersucht (Nachweis wie in Versuch 181 jedoch mit Probe (10.0 μl), Acetatpuffer-Lösung (50 mM; pH 5.80; 100 μl) und Xylenolorange-Indikator-Lösung (12.0 mg/l in 50 mM Acetatpuffer-Lösung; pH 5.8; 100 μl); gelbliche Farbreaktion zeigt Abwesenheit von freien Yttrium-Ionen, violette Farbreaktion zeigt Anwesenheit von Yttrium-Ionen oberhalb der Nachweisgrenze und damit die Notwendigkeit den pH Wert der Lösung auf 11 bis 12 einzustellen, erneut für 1 h zu rühren sowie über einen Spritzenfilter zu filtrieren und den Nachweis erneut durchzuführen). Sofern der Nachweis negativ war, wurde die Lösung im Vakuum eingeengt und der erhaltene Feststoff mit Ethanol (3 ml) versetzt und für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wurde zentrifugiert (5000 Umin^{-1} , 20 min), die überstehende Lösung abgenommen und im Vakuum getrocknet. Verbindung **91** wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 69% (17.3 mg, 30.4 μmol) isoliert.

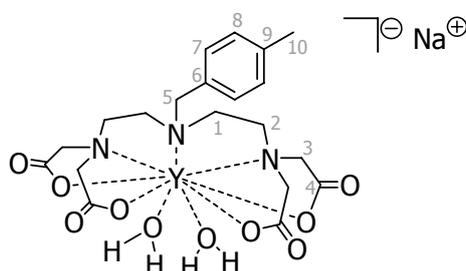
C₁₉H₂₇N₃NaO₁₂Y (569.33).

¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-MeOH): δ = 1.85–4.20 (m, 18 H, aliphatische H), 6.94–7.29 (m, 5 H, aromatische H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₄-MeOH): Im ¹³C-NMR war eine Zuordnung der Signale nicht möglich. Alle beobachtbaren Signale erscheinen sehr stark verbreitert und gehen teilweise im Rauschen unter. Daher können nur Verschiebungsbereiche angegeben werden: δ = 58.4–59.0 und 63.0–66.0 (aliphatische Kohlenstoffe), 128.5–130.0 (2 C, CH, aromatisch), 132.5–133.5 (3 C, CH, aromatisch), 179–182 (3 C, C(O)O), ca. 188 (1 C, C(O)O) ppm.

ESI-MS (neg.): m/z = 510.054 [$M - 2 \text{H}_2\text{O} - \text{Na}^+$].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**92**)



Versuch 191:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen I (Versuch 189) unter Verwendung von **59·3 HCl** (25.1 mg, 44.2 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 500 μl , 9.60 mg, 49.4 μmol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **92** nicht isoliert werden.

Versuch 192:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen II (Versuch 190) unter Verwendung von **59·3 HCl** (25.1 mg, 44.2 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 450 μl , 8.64 mg, 44.5 μmol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung konnte Verbindung **92** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 98% (25.4 mg, 43.5 μmol) isoliert werden.

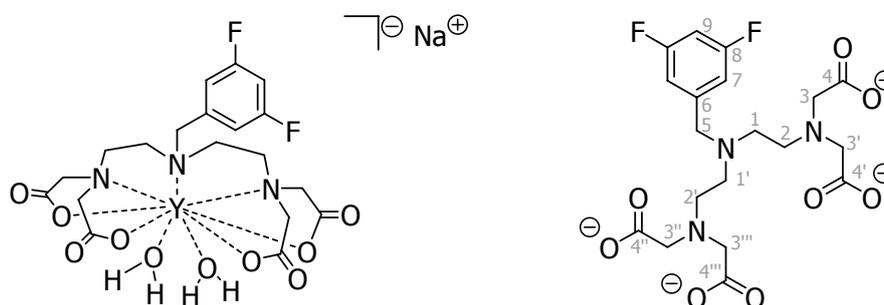
C₂₀H₂₉N₃NaO₁₀Y (583.35)

¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-MeOH): δ = 2.22 (br, s, 3 H, C¹⁰H₃), 2.30–4.20 (m, 18 H, C¹H₂, C²H₂, C³H₂ und C⁵H₂), 6.83–7.13 (m, 4 H, C⁷H und C⁸H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₄-MeOH): δ = 21.1 (1 C, C¹⁰H₃), 63.5–65.1 und 73.9 (9 C, C¹H₂, C²H₂, C³H₂ und C⁵H₂), 107.9 (1 C, C⁶), 129.9 (br, 2 C, C⁸H), 132.8 (br, 2 C, C⁷H), 138.9 (br, 1 C, C⁹H), 180.0–181.5 (3 C, C⁴(O)O), ca. 187 (1 C, C⁴(O)O) ppm.

ESI-MS (neg.): m/z = 524.070 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**93**)



Versuch 193:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen I (Versuch 189) unter Verwendung von **64·3 HCl** (26.0 mg, 44.2 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 500 μl , 9.60 mg, 49.4 μmol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **93** in einer Ausbeute von 11% (3.0 mg, 4.96 μmol) isoliert werden.

Versuch 194:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen II (Versuch 190) unter Verwendung von **64·3 HCl** (26.0 mg, 44.2 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 450 μl , 8.64 mg, 44.5 μmol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung konnte Verbindung **93** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 92% (24.5 mg, 40.5 μmol) isoliert werden.

C₁₉H₂₅F₂N₃NaO₁₀Y (605.31)

¹H-NMR (300.1 MHz, D₂O): δ = 2.48 (br, s, 4 H, C^{1,1'}H₂), 2.84 (br, s, 4 H, C^{2,2'}H₂), 3.31, 3.36, 3.51 und 3.56 (br, s, 8 H, C^{3-3'''}H₂), 3.96 (br, s, 2 H, C⁵H₂), 6.70–6.80 (m, 2 H, C⁷H), 6.93 (tt, 1 H, C⁹H, ³J(H,F) = 9.4 Hz, ⁴J(H,H) = 2.1 Hz) ppm.

¹H-NMR (400.1 MHz, D₄-MeOH): δ = 1.75–1.90 (m, 1 H, C^{1'}H₂), 2.25–2.44 (m, 2 H, C¹H₂ und C²H₂), 2.41 (d, 1 H, C³H₂, ¹J(H,H) = 17.4 Hz), 2.52–2.78 (m, 3 H, C¹H₂, C^{1'}H₂ und C²H₂), 2.70 (d, 1 H, C^{3'}H₂, ¹J(H,H) = 15.9 Hz), 2.93–3.08 (m, 1 H, C²H₂), 2.97 (d, 1 H, C³H₂, ¹J(H,H) = 17.4 Hz), 3.15 (d, 1 H, C^{3''}H₂, ¹J(H,H) = 16.9 Hz), 3.41 (d, 1 H, C^{3'''}H₂, ¹J(H,H) = 17.1 Hz), 3.55 (d, 1 H, C⁵H₂, ¹J(H,H) =

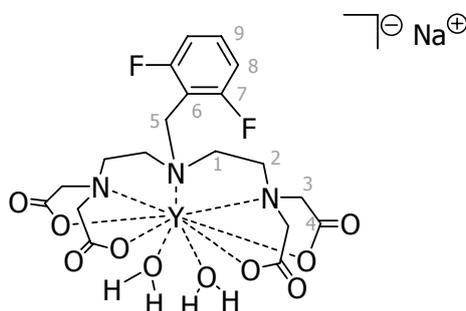
14.9 Hz), 3.59 (d, 1 H, C^{3''}H₂, ¹J(H,H) = 16.9 Hz), 3.65 (d, 1 H, C^{3'''}H₂, ¹J(H,H) = 17.1 Hz), 3.85–4.00 (m, 1 H, C^{2'}H₂), 3.94 (d, 1 H, C^{3'}H₂, ¹J(H,H) = 15.9 Hz), 4.92 (d, 1 H, C⁵H₂, ¹J(H,H) = 14.9 Hz), 6.65–6.90 (m, 3 H, C⁷H und C⁹H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₄-MeOH): δ = 49.1 (1 C, C¹H₂), 55.1 (1 C, C^{1'}H₂), 55.4 (1 C, C²H₂), 56.4 (1 C, C⁵H₂), 58.6 (1 C, C^{2'}H₂), 63.0 (1 C, C³H₂), 64.1 (1 C, C^{3'''}H₂), 65.3 (1 C, C^{3''}H₂), 65.5 (1 C, C^{3'}H₂), 104.4 (t, 1 C, C⁹H, ²J(C,F) = 25.9 Hz), 116.7 (dd, 2 C, C⁷H, ²J(C,F) = 19.5 Hz, ⁴J(C,F) = 5.2 Hz), 137.4 (t, 1 C, C⁶, ³J(C,F) = 9.6 Hz), 164.0 (dd, 2 C, C⁸F, ¹J(C,F) = 249.6 Hz, ³J(C,F) = 12.6 Hz), 180.4 (1 C, C^{4'}(O)O), 180.8 (1 C, C^{4''}(O)O, ²J(C,Y) = 2.0 Hz), 182.3 (1 C, C⁴(O)O, ²J(C,Y) = 2.0 Hz), 187.1 (1 C, C^{4'''}(O)O) ppm.

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, D₂O): δ = -111.0 (2 F, C⁸F) ppm.

ESI-MS (neg.): m/z = 546.037 [M - 2 H₂O - Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**94**)



Versuch 195:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen I (Versuch 189) unter Verwendung von **65·3 HCl** (26.8 mg, 44.2 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 500 μl, 9.60 mg, 49.4 μmol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **94** nicht isoliert werden.

Versuch 196:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen II (Versuch 190) unter Verwendung von **65·3 HCl** (26.8 mg, 44.2 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 450 μl , 8.64 mg, 44.5 μmol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung konnte Verbindung **94** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 89% (23.7 mg, 39.2 μmol) isoliert werden.

C₁₉H₂₅F₂N₃NaO₁₀Y (605.31)

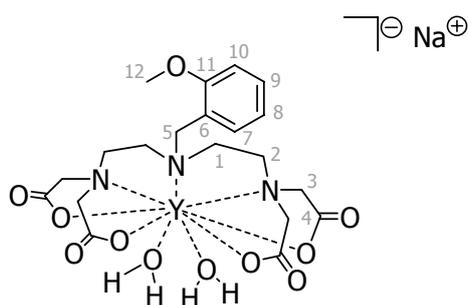
¹H-NMR (400.1 MHz, D₄-MeOH): δ = 2.10–3.97 (m, 16 H, C¹H₂, C²H₂, C³H₃), 4.11 (br, s, 2 H, C⁵H₂), 6.85–7.00 (m, 2 H, C⁸H), 7.28–7.39 (m, 1 H, C⁹H) ppm.

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₄-MeOH): δ = 43.0 (br, 1 C, C⁵H₂), 49.5 (br, 1 C, C¹H₂), 52.5–53.5 (br, 2 C, C¹H₂ und C²H₂), 58.7 (br, 1 C, C²H₂), 63.5–65.5 (br, 4 C, C³H₂), 110.0 (br, 1 C, C⁶), 112.7 (d, 2 C, C⁸H, ²J(C,F) = 23.0 Hz), 132.4 (br, 1 C, C⁹H), 163.9 (2 C, C⁷F, ¹J(C,F) = 246.9 Hz, ³J(C,F) = 8.9 Hz), 180.0–181.3 (br, 4 C, C⁴(O)O) ppm.

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, D₄-MeOH): δ = –110.9 (2 F, C⁷F) ppm.

ESI-MS (neg.): m/z = 546.036 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (**95**)

Versuch 197:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen I (Versuch 189) unter Verwendung von **70·3 HCl** (25.8 mg, 44.3 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 500 μl , 9.60 mg, 49.4 μmol) sowie 0.1 N

Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **95** nicht isoliert werden.

Versuch 198:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen II (Versuch 190) unter Verwendung von **70·3 HCl** (15.5 mg, 26.6 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 270 μl , 5.18 mg, 26.7 μmol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung konnte Verbindung **95** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 94% (15.0 mg, 25.0 μmol) isoliert werden.

C₂₀H₂₉N₃NaO₁₁Y (599.35)

¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-MeOH): Im aromatischen Bereich des Spektrum werden zwei Signalsätze im Verhältnis von circa 2/3 beobachtet. Das Verhältnis der Integration über alle aromatischen Protonen (von 6.76 ppm bis 7.24 ppm) ist im Vergleich zu der Integration über alle aliphatischen Protonen (von 2.15 ppm bis 4.15 ppm) wie erwartet 4/21. Folgende Signale konnten einzelnen Molekülfragmenten zugeordnet werden:

Konformer I: $\delta = 3.67$ (br, s, 3 H, C¹²H₃), 6.79–6.84 (m, 1 H, C⁸H), 6.90 (br, s, 1 H, C¹⁰H), 6.94–7.00 (m, 1 H, C⁷H), 7.17–7.23 (m, 1 H, C⁹H) ppm.

Konformer II: $\delta = 3.56$ (br, s, C⁵H₂), 3.77 (br, s, 3 H, C¹²H₃), 6.77–6.82 (m, 1 H, C⁸H), 6.88 (br, s, 1 H, C¹⁰H), 6.99–7.04 (m, 1 H, C⁷H), 7.13–7.18 (m, 1 H, C⁹H) ppm.

Bei allen anderen zu erwartenden Signalen der Mischung aus AB-, AX-, ABXY- und AA'MM'-Spinsystemen war eine Zuordnung nicht möglich, da die Signalsätze stark verbreitert auftreten, ineinander übergehen und in den HMBC- und HMQC-Korellationsexperimenten größtenteils keine Kopplungen beobachtet werden konnten.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₄-MeOH): Wie im ¹H-NMR beschrieben, werden auch im ¹³C-NMR-Spektrum zwei Signalsätze beobachtet, von denen folgende Signale einzelnen Molekülfragmenten zugeordnet werden konnten:

Konformer I: $\delta = 55.6$ (C¹²H₃), 112.1 (1 C, C¹⁰H), 121.3 (1 C, C⁸H), 130.9 (1C, C⁹H), 135.0 (1 C, C⁷H), 160.4 (1 C, C¹¹OMe) ppm.

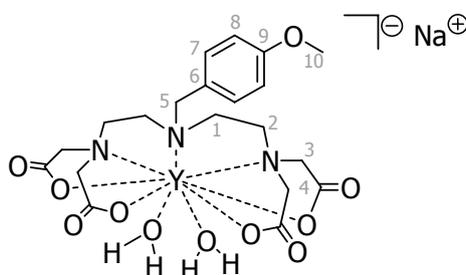
Konformer II: $\delta = 51.2$ (1 C, C⁵H₂), 56.4 (C¹²H₃), 112.8 (1 C, C¹⁰H), 121.4 (1 C, C⁸H), 125.8 (1 C, C⁶), 130.2 (1 C, C⁹H), 133.7 (1 C, C⁷H), 159.8 (1 C, C¹¹OMe) ppm.

Nicht zweifelsfrei zugeordnet werden konnten: $\delta = 53.0$, 54.0, 61.1, 64.0, 64.5 und 73.8 (C¹H₂, C²H₂ und C³H₂), 179–182 (C⁴(O)O) ppm.

Alle weiteren Kohlenstoffe konnten aufgrund der Verbreiterung der Signalsätze nicht detektiert werden.

ESI-MS (neg.): $m/z = 540.065$ [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrin(III) (**96**)



Versuch 199:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen I (Versuch 189) unter Verwendung von **71·3 HCl** (25.8 mg, 44.3 μ mol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 500 μ l, 9.60 mg, 49.4 μ mol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **96** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 58% (15.3 mg, 25.5 μ mol) isoliert werden.

Versuch 200:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen II (Versuch 190) unter Verwendung von **71·3 HCl** (25.8 mg, 44.3 μ mol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 270 μ l, 5.18 mg, 26.7 μ mol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung konnte Verbindung **96** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 81% (21.5 mg, 35.8 μ mol) isoliert werden.

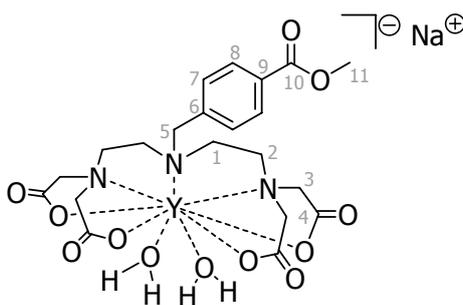
C₂₀H₂₉N₃NaO₁₁Y (599.35)

¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-MeOH): δ = 1.80–4.20 (m, 18 H, C¹H₂, C²H₂, C³H₂ und C⁵H₂), 3.67 (br, s, 3 H, C¹⁰H₃), 6.70–7.15 (m, 4 H, C⁷H und C⁸H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₄-MeOH): Folgende Signale konnten zugeordnet werden: δ = 55.7 (1 C, C¹⁰H₃), 73.9 (1 C, C⁵H₂), 114.7 (2 C, C⁸H), 133.5–135.5 (3 C, C⁶ und C⁷H), 161.0 (1 C, C⁹OMe) 178.5–182.0 (4 C, C⁴(O)O) ppm.

Weiterhin wurden stark verbreiterte Signale detektiert, die aber nicht zugeordnet werden konnten: δ = 50.0–53.0 und 63.5–65.5 (C¹H₂, C²H, C³H₂) ppm.

ESI-MS (neg.): m/z = 540.068 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III) (97)**Versuch 201:**

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen I ([Versuch 189](#)) unter Verwendung von **80·3 HCl** (27.0 mg, 44.2 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 500 μl, 9.60 mg, 49.4 μmol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **97** nicht isoliert werden.

Versuch 202:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Yttrium-Komplexen II ([Versuch 190](#)) unter Verwendung von **80·3 HCl** (27.0 mg, 44.2 μmol), Yttrium(III)-chlorid-Lösung (19.3 mg/ml, 270 μl, 5.18 mg, 26.7 μmol) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung konnte Verbindung **97** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 84% (23.4 mg, 37.3 μmol) isoliert werden.

C₂₁H₂₉N₃NaO₁₂Y (627.36)

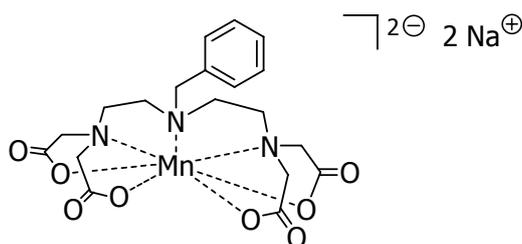
¹H-NMR (500.1 MHz, D₄-MeOH): Im aromatischen Bereich werden Hinweise auf das Vorliegen von 2 Konformere gefunden, da die aromatischen Protonensätze mit je 2 Kohlenstoffsignalen im HMQC korrelieren. Eine Zuordnung der beobachteten Signale zu den einzelnen 2 Konformeren ist nicht möglich, auf Grund der beobachteten starken Verbreiterung und Überlappung der Signale. δ = 1.40–5.00 (m, 18 H, C¹H₂, C²H₂, C³H₂ und C⁵H₂), 3.80 und 3.81 (br, s, 3 H (2 Signalsätze von 2 Konformeren), C¹¹H₃), 7.06–7.38 (m, 2 H (2 Signalsätze von 2 Konformeren), C⁷H), 7.83–7.95 (m, 2 H (2 Signalsätze von 2 Konformeren), C⁸H) ppm.

¹³C-NMR (125.8 MHz, D₄-MeOH): Im aromatischen Bereich werden Hinweise auf das Vorliegen von 2 Konformere gefunden, da die aromatischen Protonensätze mit je 2 Kohlenstoffsignalen im HMQC korrelieren. Eine Zuordnung der beobachteten Signale zu den einzelnen 2 Konformeren ist nicht möglich, auf Grund der beobachteten starken Verbreiterung und Überlappung der Signale. Zum Teil werden auch für die aliphatischen Kohlenstoffe 2 Signalsätze vorgefunden.

δ = 51.0 (1 C, C¹H₂ oder C²H₂) 52.6 und 52.7 (1 C (2 Signale von 2 Konformeren), C¹¹H₃), 55.2 und 55.5 (2 C, C¹H₂ und/oder C²H₂), 56.8–57.1 (1 C (2 Signale von 2 Konformeren), C⁵H₂), 58.7 (1 C, C²H₂), 63.0, 64.1 und 64.8–65.2 (4 C, C³H₂), 130.1–130.4 (2 C (4 Signale von 2 Konformeren), C⁷H), 131.0 (br, 1 C, C⁹), 132.3, 132.9–133.3 und 134.2 (2 C (4 Signale von 2 Konformeren), C⁸H), 138.8 (br, C⁶), 168.1 und 168.2 (1 C, (2 Signale von 2 Konformeren), C¹⁰(O)OMe), 180.3, 180.5, 180.8 und 186.5–187.5 (br, 4 C (8 Signale von 2 Konformeren), C⁴(O)O) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 568.058 [M – 2 H₂O – Na⁺].

Synthese von Natrium-(1,4,7-triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetraacetato)-manganat(II) (98)



Versuch 203:

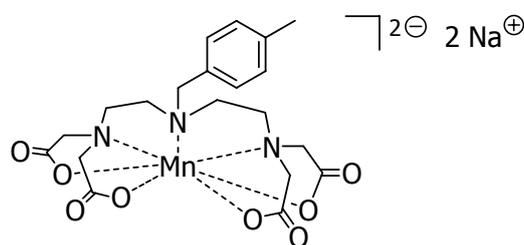
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Mangan-Komplexe: eine Lösung aus **56·3 HCl** (44.0 mg, 79.6 μmol) in Wasser (3.00 mL) wurde mit wässriger Mangan(II)-chlorid-Lösung (85.2 $\mu\text{mol/mL}$, 1.00 mL, 85.2 μmol) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 0.1 N Natronlauge auf $\text{pH} = 6.5\text{--}7$ eingestellt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der pH Wert wurde auf 10–11 eingestellt und die erhaltene Suspension zentrifugiert (20 min, 5000 Umin^{-1}) Die überstehende Lösung wurde abgenommen und über einen Cellulose-Membran-Spritzenfilter (0.22 μm) filtriert. Die erhaltene klare Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, der erhaltene weiße Feststoff in Wasser (500 μl) gelöst, in eine Dialysekapsel überführt und 3–6-mal gegen 150 ml Wasser dialysiert (Dauer je Dialyse 60 min bis 18 h), bis im Dialysewasser kein freies Mangan mehr nachgewiesen werden konnte (Nachweis in Anlehnung an Denigès-Test^[211]: Dialysierwasser (100 μl), Hydroxylamin-Formaldehyd-Lösung (Hydroxylamin (40.0 mg/ml) sowie Formaldehyd (8.80 mg/ml) in Wasser; 50.0 μl), 1.25 M Natronlauge (50.0 μl); keine Farbreaktion zeigt Abwesenheit von freien Mangan-Ionen, rote Farbreaktion zeigt Anwesenheit von Mangan-Ionen oberhalb der Nachweisgrenze von 0.53 $\mu\text{mol/l}$ (experimentell über Versuchsreihe mit Mangansulfat-Lösung bestimmt durch optische Kontrolle) und damit die Notwendigkeit eines weiteren Dialysierschrittes an). Sobald im Dialysierwasser kein freies Mangan mehr nachweisbar war, wurde die Dialyselösung selbst auf freie Mangan-Ionen untersucht (Nachweis analog dem Nachweis aus dem Dialysewasser, jedoch unter Verwendung des Dialysates (10.0 μl)). Sofern auch dieser Nachweis negativ war, wurde die Dialyse-Lösung im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Feststoff im Feinvakuum getrocknet. Verbindung **98** konnte als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 52% (21.4 mg, 41.0 μmol) erhalten werden.

C₁₉H₂₃N₃Na₂O₈ (522.32)

¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): $m/z = 499.078$ [M – Na⁺].

Synthese von Natrium-(1,4,7-triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (99)



Versuch 204:

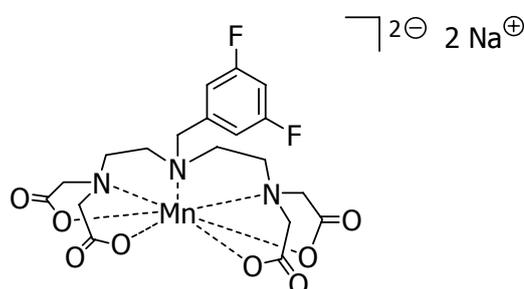
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Mangan-Komplexen (Versuch 195) unter Verwendung von **59·3 HCl** (45.0 mg, 79.4 μmol), Mangan(II)-sulfat-Lösung (85.2 $\mu\text{mol/ml}$, 1.00 ml, 85.2 μmol), Wasser (3 ml) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **99** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 35% (16.0 mg, 27.6 μmol) isoliert werden.

C₂₀H₂₅MnN₃Na₂O₈ (536.34)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 513.092 [M – Na⁺].

Synthese von Natrium-(1,4,7-Triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (100)



Versuch 205:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Mangan-Komplexen (Versuch 195) unter Verwendung von **64·3 HCl** (47.0 mg, 79.8 μmol), Mangan(II)-sulfat-Lösung (85.2 $\mu\text{mol/ml}$, 1.00 ml, 85.2 μmol), Wasser (3 ml) sowie

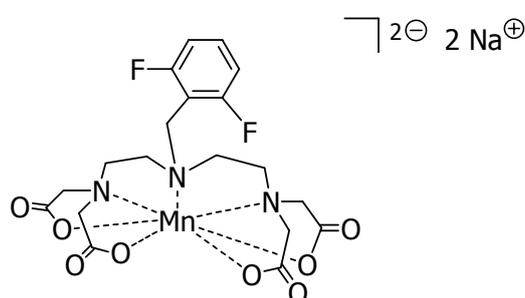
0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **100** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 42% (20.0 mg, 33.2 μmol) isoliert werden.

C₁₉H₂₁F₂N₃Na₂O₈ (558.30)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 535.057 [M – Na⁺].

Synthese von Natrium-(1,4,7-Triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**101**)



Versuch 206:

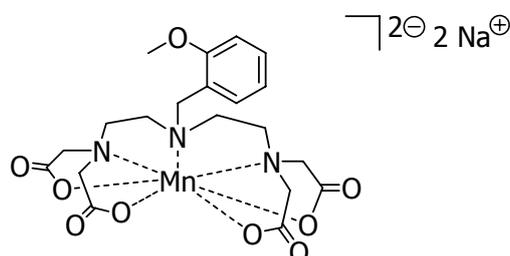
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Mangan-Komplexen (Versuch 195) unter Verwendung von **65·3 HCl** (48.0 mg, 81.5 μmol), Mangan(II)-sulfat-Lösung (85.2 $\mu\text{mol}/\text{ml}$, 1.00 ml, 85.2 μmol), Wasser (3 ml) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **101** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 57% (16.0 mg, 46.5 μmol) isoliert werden.

C₁₉H₂₁F₂MnN₃Na₂O₈ (558.30)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 535.058 [M – Na⁺].

Synthese von Natrium-(1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**102**)



Versuch 207:

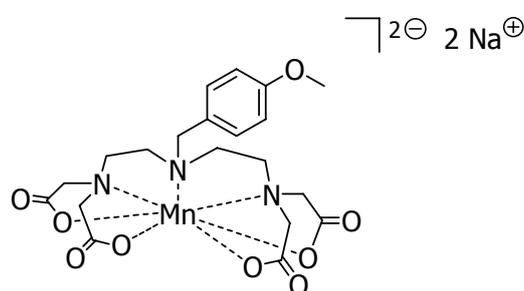
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Mangan-Komplexen (Versuch 195) unter Verwendung von **70·3 HBr** (52.9 mg, 73.9 μmol), Mangan(II)-chlorid-Lösung (85.2 $\mu\text{mol/ml}$, 1.00 ml, 85.2 μmol), Wasser (3 ml) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **102** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 61% (24.9 mg, 45.0 μmol) isoliert werden.

C₂₀H₂₅MnN₃Na₂O₉ (553.24)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): m/z = 529.087 [M – Na⁺].

Versuch der Synthese von Natrium-(1,4,7-triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (**103**)



Versuch 208:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Mangan-Komplexen (Versuch 195) unter Verwendung von **71·3 HCl** (46.0 mg, 78.9 μmol), Mangan(II)sulfat-Lösung (85.2 $\mu\text{mol/ml}$, 1.00 ml, 85.2 μmol), Wasser (3 ml) sowie

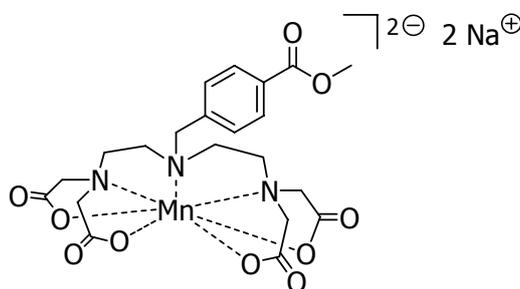
0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **103** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 2% (0.9 mg, 1.63 μmol) erhalten werden.

C₂₀H₂₅MnN₃Na₂O₉ (553.24)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): nicht möglich.

Synthese von Natrium-(1,4,7-triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)-benzyl)-heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II) (104)



Versuch 209:

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese von Mangan-Komplexen (Versuch 195) unter Verwendung von **80·3 HCl** (41.0 mg, 67.1 μmol), Mangan(II)-chlorid-Lösung (85.2 $\mu\text{mol/ml}$, 1.00 ml, 85.2 μmol), Wasser (3 ml) sowie 0.1 N Natronlauge. Nach Aufarbeitung und Dialyse konnte Verbindung **104** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 77% (30.0 mg, 51.7 μmol) isoliert werden.

C₂₁H₂₅MnN₃Na₂O₁₀ (580.35)

¹H-NMR (300.4 MHz, D₂O): kein Signal.

ESI-MS (neg.): $m/z = 535.101 [M - 2 \text{Na}^+ + \text{H}^+]$, $557.083 [M - \text{Na}^+]$.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zuerst die Synthesen von PAMAM-Dendrimeren bis zur 3.0-ten Generation mit Ammoniak-Kern (**1–3** und **6–10**) sowie bis zur 0.0-ten Generation mit Ethylendiamin-Kern (**4** und **11**) und Propylendiamin-Kern (**5** und **12**) nach der divergenten Synthesestrategie durch alternierende Umsetzung mit Methylacrylat und Ethylendiamin^[167–168] optimiert (Abbildung 6.1). Hauptsächlich konnten bei der Synthese der niedrigen halbzahligen Generationen deutliche Verkürzungen der Reaktionszeiten durch den Einsatz von Dowex 50 WX8 Ionenaustauscher erzielt werden.

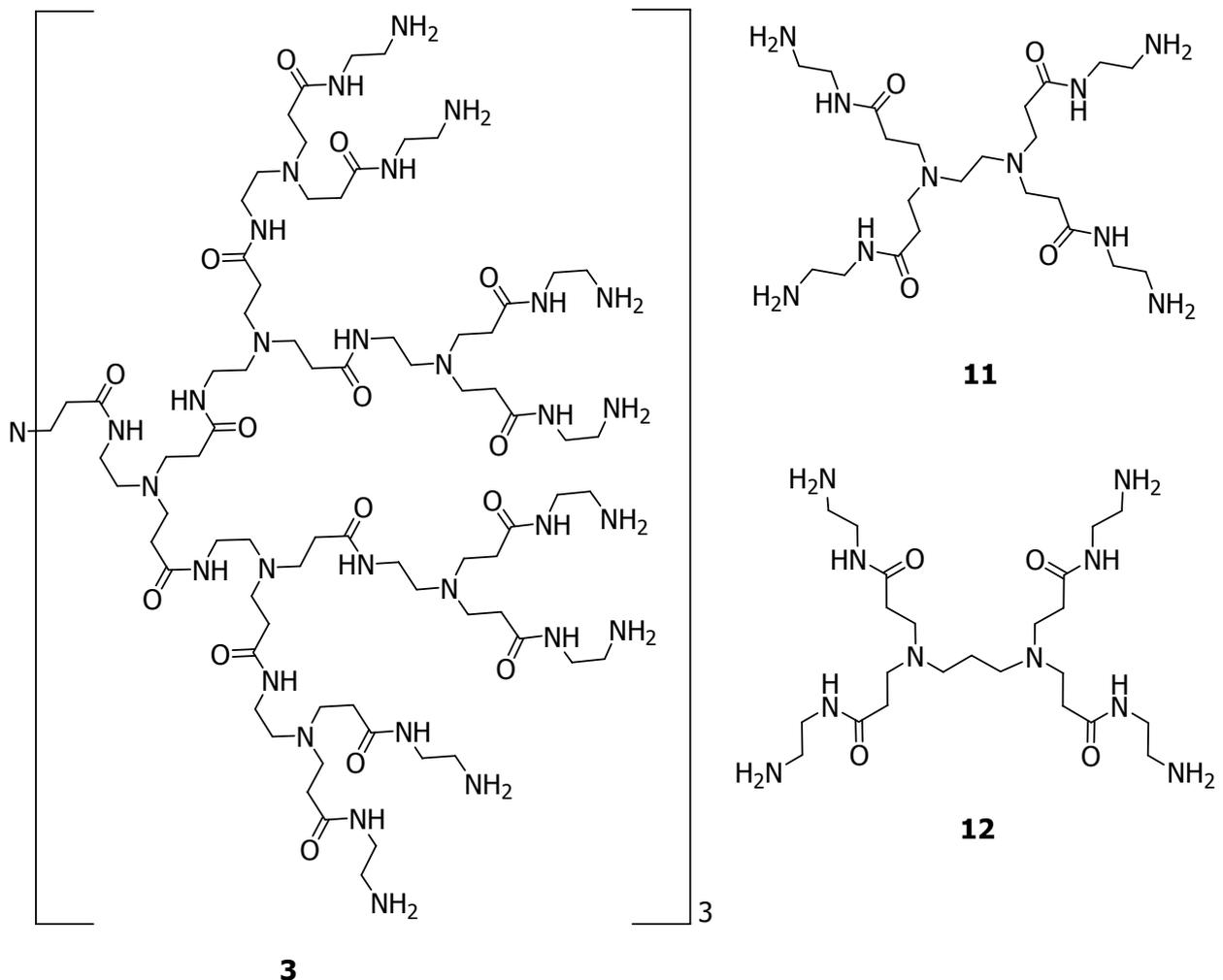
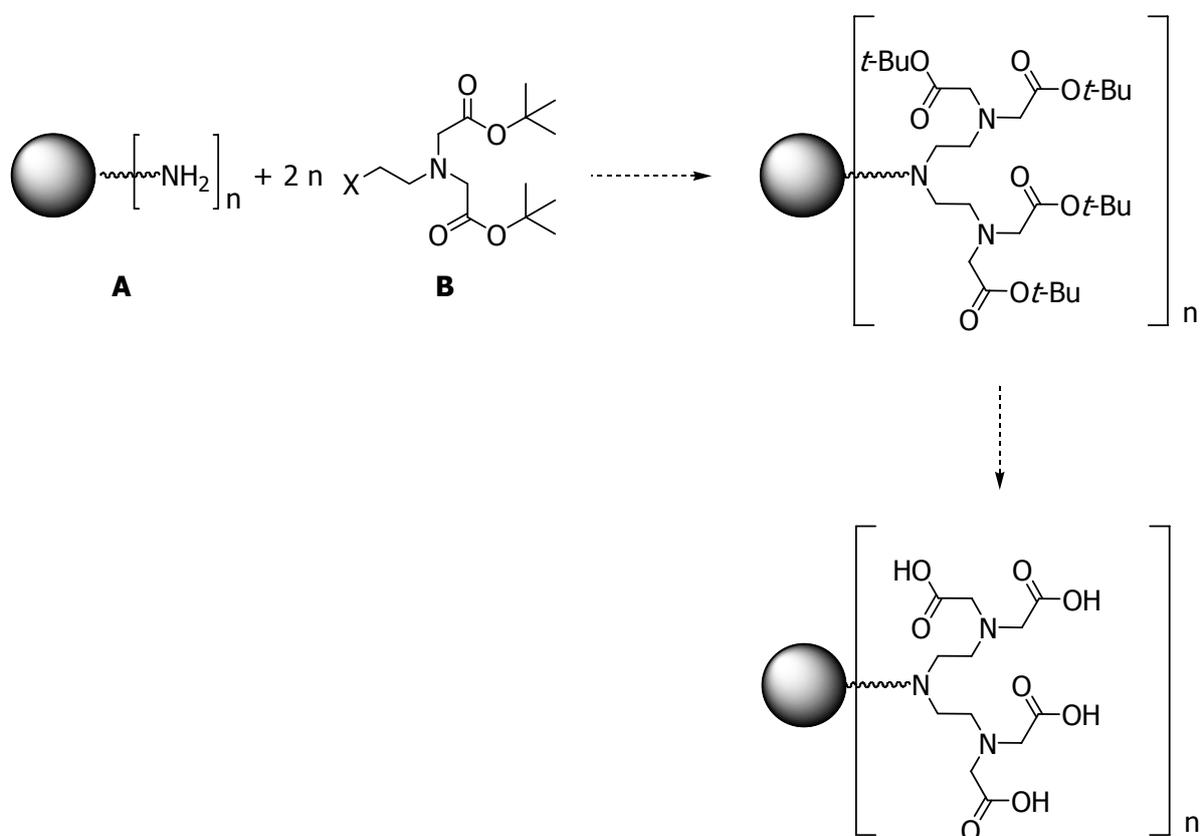


Abbildung 6.1: PAMAM-Dendrimere der 3.0-ten Generation mit Ammoniak-Kern (**3**) sowie der 0.0-ten Generation mit Ethylendiamin-Kern (**11**) oder Propylendiamin-Kern (**12**).

An diesen sollten im Folgenden heptadentate Liganden aufgebaut werden, die sich für die Komplexierung von paramagnetischen Metallionen eignen (Schema 6.1).



Schema 6.1: Aufbau 7-zähliger Liganden am Dendrimer; \bullet = Dendrimer, X = Abgangsgruppe.

Dazu sollten die Aminfunktionen der Dendrimere (**A**) durch zweifache nukleophile Substitution mit den Derivaten **B** umgesetzt werden. Die nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppen sollte zu den freien heptadentaten Liganden führen.

Die Testreaktionen wurden mit einem PAMAM-Dendrimer der 0.0-ten Generation mit Ammoniak-Kern (**6**) (Abbildung 6.2) sowie den einfacheren Modellverbindungen Ethylendiamin und Octadecylamin durchgeführt.

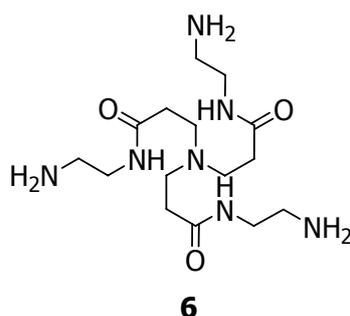
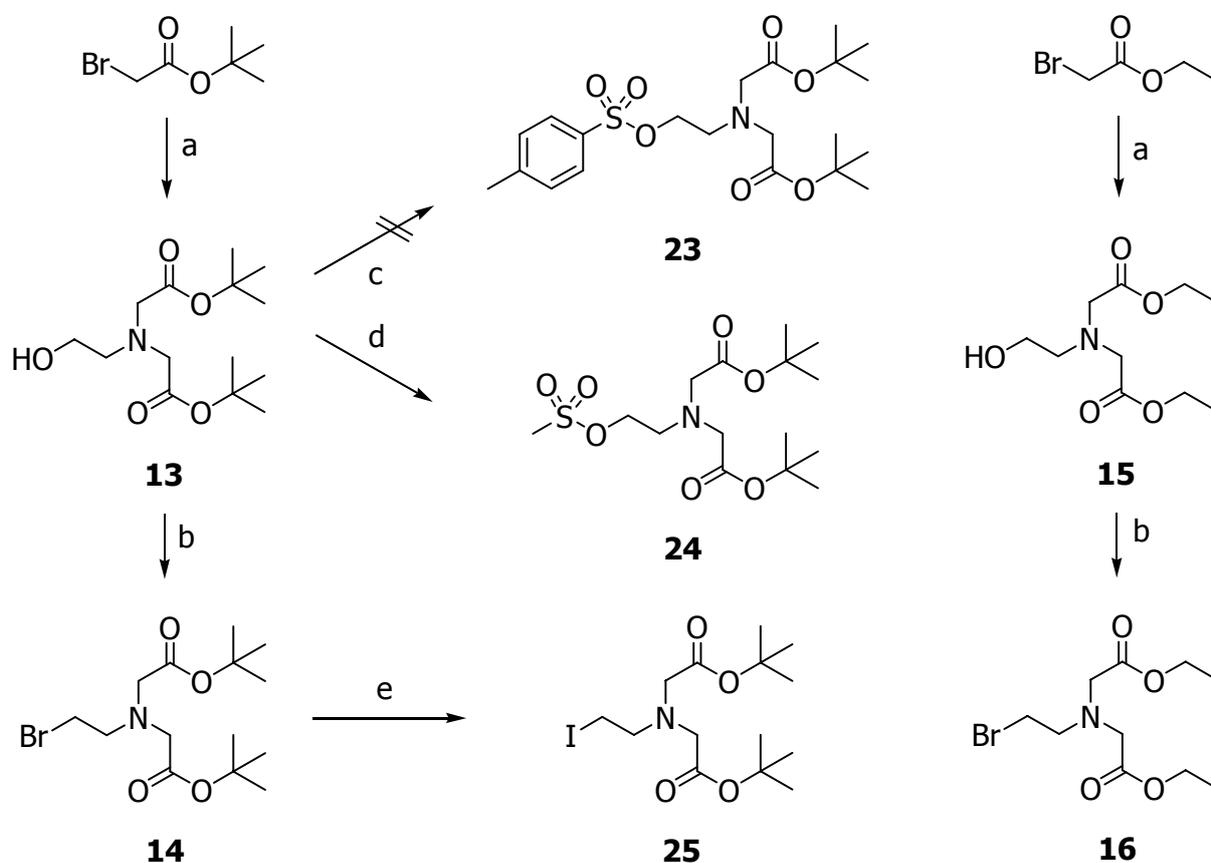


Abbildung 6.2: PAMAM-Dendrimer der 0.0-ten Generation mit Ammonik-Kern (**6**).

Als Elektrophil **B** wurde das Bromid **14** eingesetzt (Abbildung 6.2). Dieses kann ausgehend von Bromessigsäure-*tert*-butylester über den Alkohol **13** synthetisiert werden.^[170] Die analogen Reaktionen ausgehend von Bromessigsäureethylester über **15** zum Ethylesterderivat **16** lieferte sehr schlechte Ausbeuten. Des Weiteren wird eine sehr rasche Zersetzung von **16** beobachtet, woraufhin auf dessen Einsatz für weitere Reaktionen verzichtet wurde.

Weiterhin sollte das Tosylat **23** als Elektrophil für die Reaktion eingesetzt werden. Dessen Synthese ausgehend von **13** gelang jedoch nicht. Stattdessen wurde das Mesylat **24** sowie das Iodid **25** dargestellt.



Schema 6.2: Synthesen von **13–16** sowie **23–25**. Die Verbindungen **14**, **24** und **25** wurden als Elektrophile **B** in Schema 6.1 eingesetzt. a) Ethanolamin, KHCO_3 , DMF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$; b) NBS, PPh_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; c) verschiedene Basen und Lösungsmittel (siehe Kapitel 4.2); d) NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; e) NaI , Aceton, $20\text{ }^\circ\text{C}$.

Beide wurden ebenfalls als Elektrophile **B** für die nukleophilen Substitutionsreaktionen im Schema 6.1 eingesetzt. Die Reaktionen wurden normalerweise in Methanol unter Einsatz verschiedener Hilfsbasen durchgeführt, da die Dendrimere

höherer Generationen nur in Wasser oder Methanol löslich sind. Eine Isolierung der Substitutionsprodukte (**17**, **19** und **22**) (Abbildung 6.3) war nicht möglich. Auch die Reaktionsführung in anderen Lösungsmitteln lieferten nicht die gewünschten Zielverbindungen.

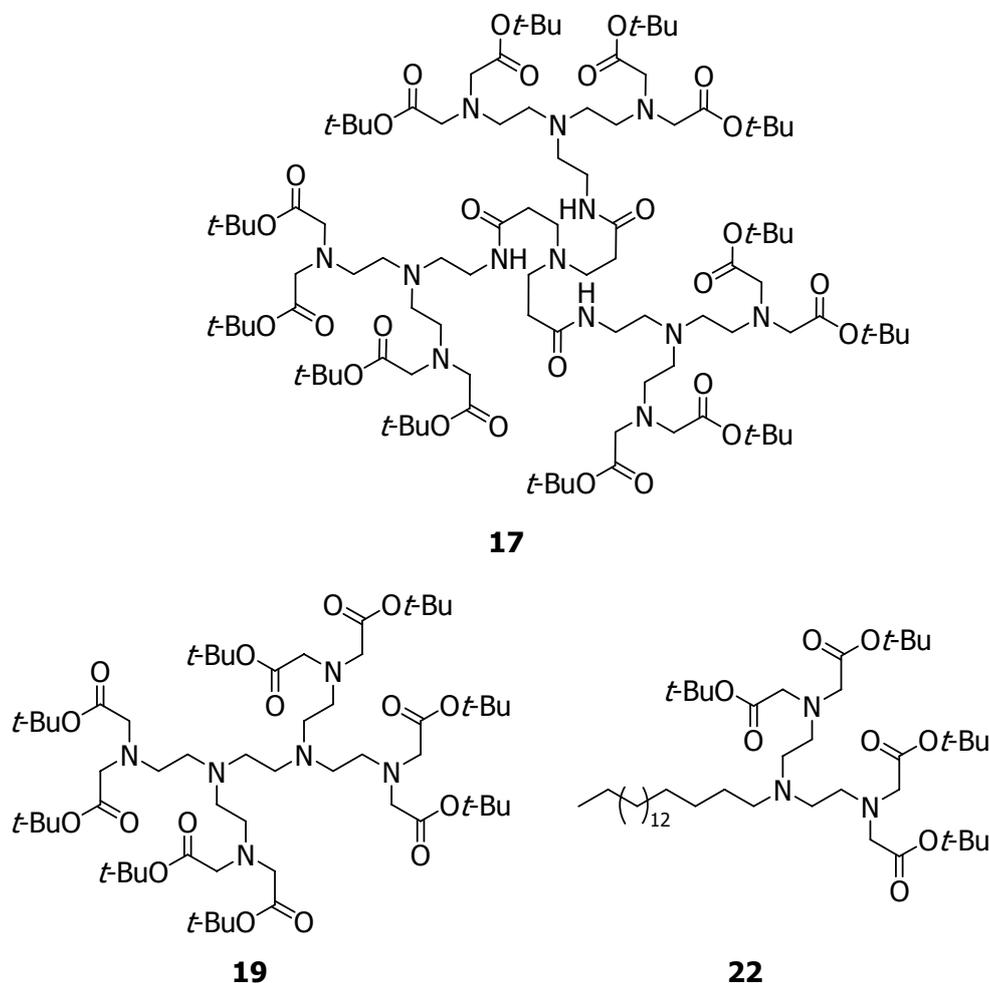


Abbildung 6.3: Zielverbindungen **17**, **19** und **22** im Schema 6.2 .

Stattdessen wurde bei manchen Reaktionen in Methanol der Methylether **20** erhalten. Bei der Reaktionsführung in Acetonitril wurde das Oxomorpholin **21** isoliert. In *N,N*-Dimethylformamid wurde die Bildung des Formylesters **26** sowie des Alkohols **13** beobachtet (Abbildung 6.4).

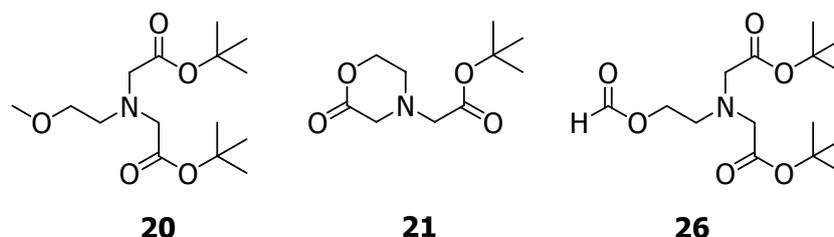
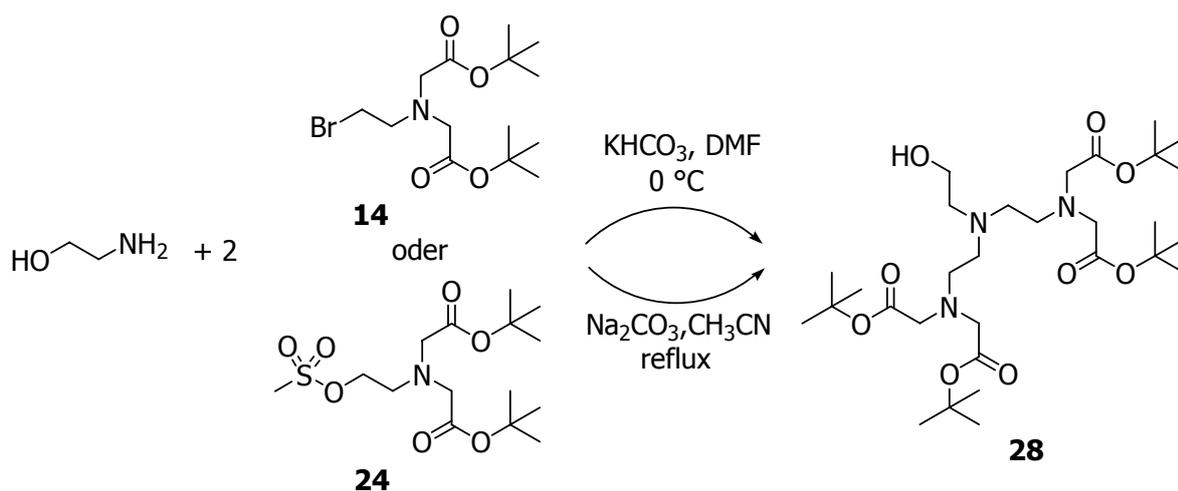


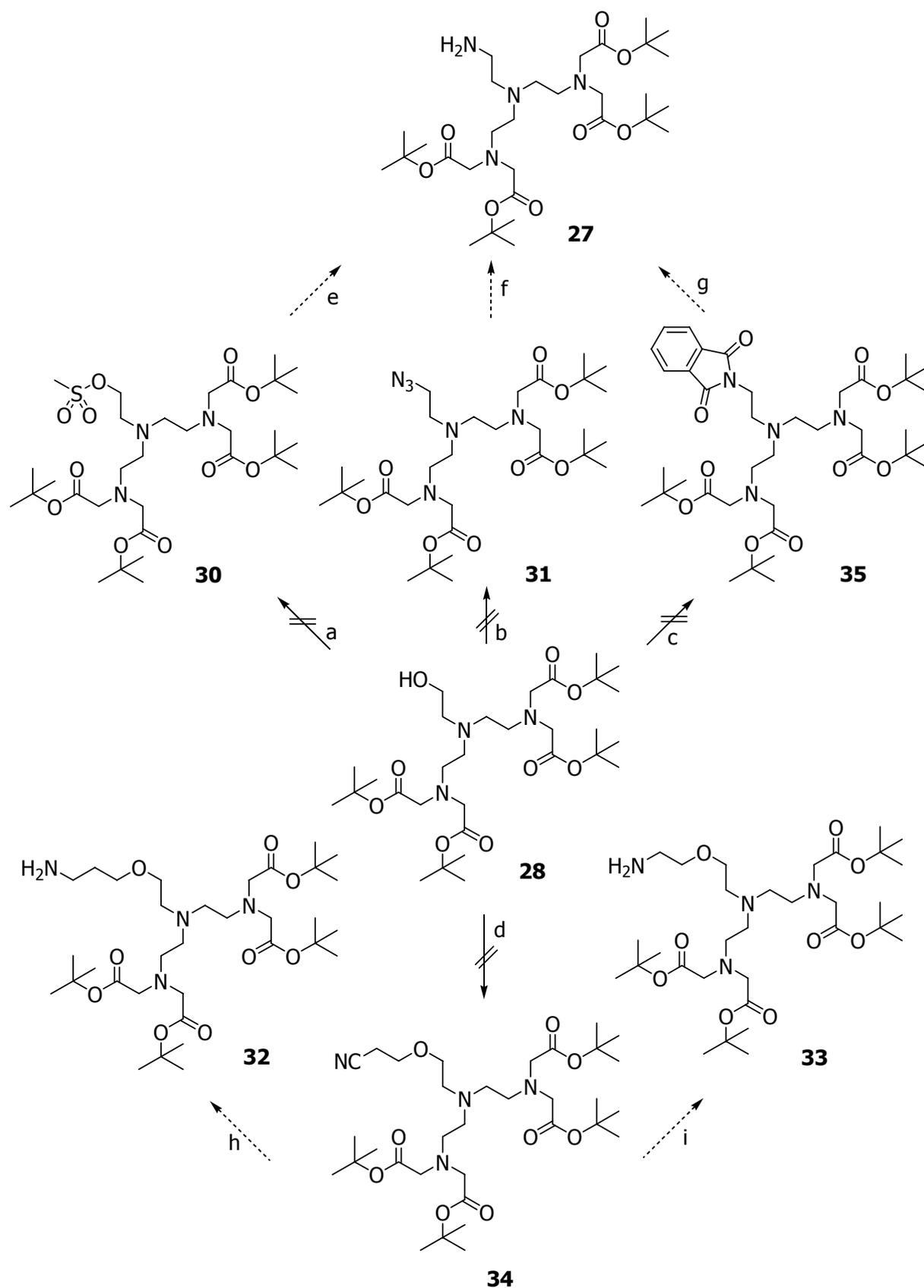
Abbildung 6.4: Isolierte Produkte **20**, **21** und **26** bei den nukleophilen Substitutionsreaktionen nach Schema 6.1.

Daraufhin wurde versucht, erst die 7-zähligen Ligandvorstufen aufzubauen, um diese anschließend an PAMAM-Dendrimere anbinden zu können. Ausgehend von Ethanolamin wurde die Synthese des Alkohols **28** durch Umsetzung von **14** oder **24** mit Ethanolamin optimiert,^[168] wobei sich das Mesylat auf Grund höherer Ausbeuten als bessere Alternative für die Synthese erwies (Schema 6.3).



Schema 6.3: Synthese von **28**.

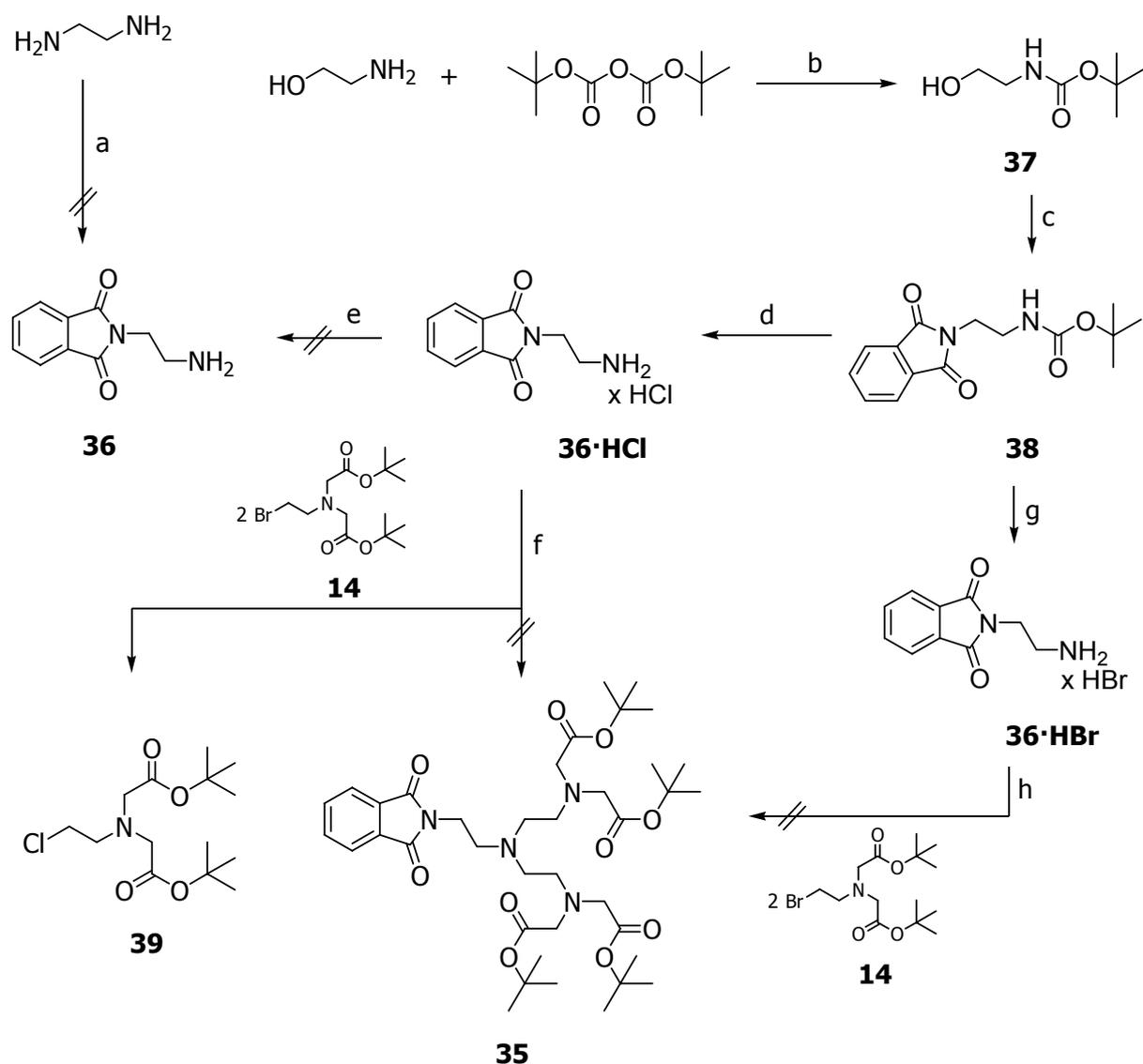
Die anschließende Überführung der Alkoholfunktion in eine gute Abgangsgruppe scheiterte. Es wurde versucht, sowohl das Mesylat **30** als auch das Azid **31** direkt aus dem Alkohol **28** zu synthetisieren (Schema 6.4). Während das Mesylat direkt an die ganzzahligen Dendrimere angebunden werden sollte, sollte das Azid in das Aminderivat **27** überführt werden, welches im Folgenden mit den Methylestergruppen der halbzahligen Dendrimere umgesetzt werden sollte. Die Synthese von **27** war ebenfalls ausgehend vom Mesylat **30** denkbar, da sowohl eine Überführung durch Reaktion mit Ammoniak auf direktem Weg oder aber die Reaktionsführung wiederum über das Azid **31** plausibel schien (Schema 6.4).



Schema 6.4: Versuche zu den Synthesen der Ligandvorstufen **27**, **30**, **32** und **33**, die sich zur direkten Anbindung an Dendrimere eignen. a) MesCl, NEt₃ oder Pyridin, 0 °C; b) PPh₃, NaN₃, CBr₄ oder CCl₄, DMF, 22 °C; c) PPh₃, DEAD, Phth oder KPhth, THF, 0 °C; d) Acrylnitril, NaOH, H₂O, 45 °C; e) NH₃, MeOH; f) H₂, Pd/C, MeOH; g) N₂H₄, H₂O; h) Raney-Ni, H₂, MeOH; i) NH₃, Li, EtOH.

Auch die Synthese der aminfunktionalisierten Verbindungen **32** und **33**, die ebenfalls mit halbzahligen Dendrimer-Generationen umgesetzt werden sollten, gelang nicht, da die Synthese des Nitrils **34** nicht möglich war (Schema 6.4).

Daraufhin wurde versucht, in einer Mitsunobu-Reaktion den Alkohol **28** über die Phthalimid-geschützte Zwischenstufe **35** in das Aminderivat **27** zu überführen (Schema 6.4). Da keine Produktbildung beobachtet werden konnte, wurde im Folgenden versucht, **35** ausgehend von Ethylendiamin aufzubauen (Schema 6.5).

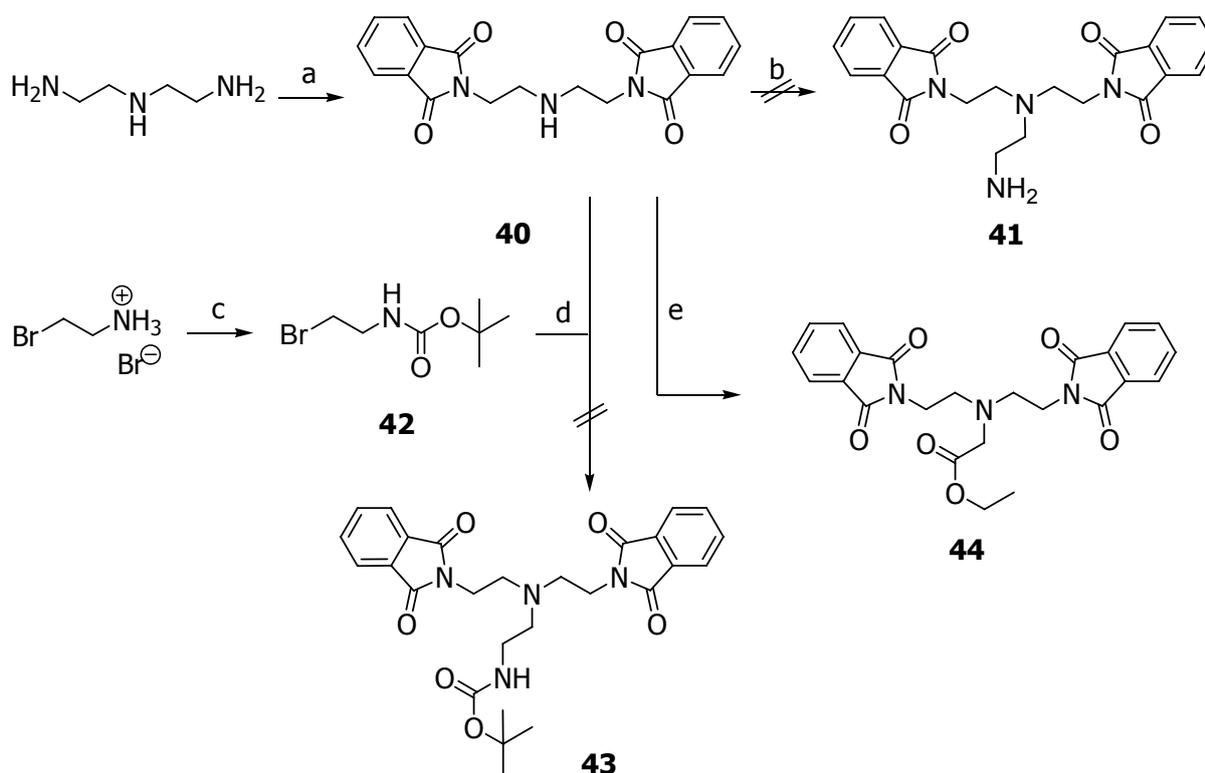


Schema 6.5: Versuche zu der Synthese der Ligandvorstufe **35**. a) PhthO, Eisessig, 20 °C; b) I_2 , 20 °C; c) PPh_3 , DEAD, Phth, THF, 0 °C; d) 6 N HCl, 20 °C; e) 0.1 N NaOH, 20 °C; f) verschiedene Basen und Lösungsmittel (siehe Kapitel 4.3); g) 48% HBr, 20 °C; h) Hünig-Base, CH_3CN , 20 °C oder reflux.

Da die Isolierung des Amins **36** nicht möglich war, wurde als nächstes von Ethanolamin ausgegangen, welches in einer 3-stufigen Synthese zu **36·HCl** nach der Literatur dargestellt wurde.^[192–194] Die anschließende Umwandlung in das freie Amin **36** gelang aber nicht. Daher wurde das Hydrochlorid **36·HCl** direkt mit **14** in verschiedenen Lösungsmitteln unter Zusatz von Hilfsbasen zur Reaktion gebracht (Schema 6.5).

Eine Isolierung von **35** war unter den getesteten Reaktionsbedingungen nicht möglich, jedoch konnte zum Teil die Bildung des Chlorid-Derivates **39** nachgewiesen werden. Um den Bromid-Chlorid-Austausch zu unterbinden, wurde **36·HBr** synthetisiert und dieses im Folgenden mit **14** zur Reaktion gebracht, aber auch hier konnte nicht die zweifache nukleophile Substitution zu **35** beobachtet werden (Schema 6.5).

Daraufhin wurde von Diethylentriamin als Edukt ausgegangen, welches in das Phthalimid-geschützte Derivat **40** überführt wurde (Schema 6.6).^[195]



Schema 6.6: Synthese von **40**, **42** und **44** sowie Versuche zur Synthese von **41** und **43**. a) PhthO, Eisessig, reflux; b) 2-Bromethylamin-Hydrochlorid, Hünig-Base, THF, 20 °C; c) Di-*tert*-butyldicarbonat, KOH, THF/H₂O, 20 °C, d) verschiedene Basen und Lösungsmittel (siehe Kapitel 4.3); e) Bromessigsäureethylester, Na₂CO₃, EtOH, reflux.

Die anschließende direkte Umsetzung mit Bromethylamin-Hydrobromid zu **41** scheiterte, woraufhin die BOC-geschützte Zwischenstufe **42**^[196] synthetisiert wurde. Die Umsetzung mit **40** führte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ebenfalls nicht zu **43**. Stattdessen konnte **40** mit Bromessigsäureethylester zu **44** umgesetzt werden (Schema 6.6).^[197]

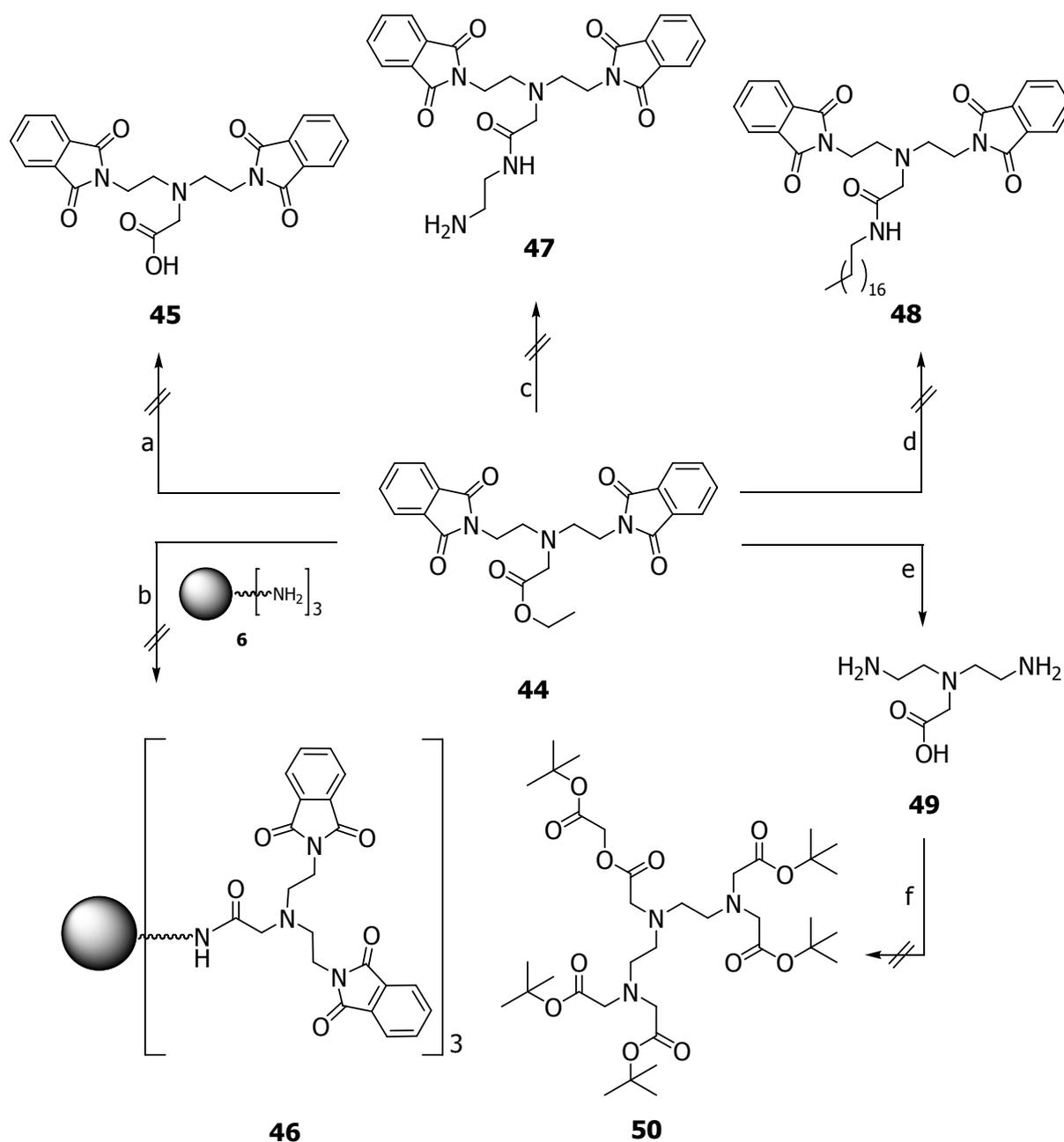
Die anschließende Spaltung des Esters zu **45**, die eine nachfolgende Reaktion mit PAMAM-Dendrimern unter Einsatz von Kupplungsreagenzien ermöglichen sollte, scheiterte sowohl unter basischen als auch sauren Reaktionsbedingungen (Schema 6.7).

Daraufhin wurde im Folgenden **44** direkt mit einem PAMAM-Dendrimer der 0.0-ten Generation (**6**) umgesetzt. Da hier die Isolierung von **46** nicht möglich war, wurde auf die Modellsubstanzen Ethylendiamin und Octadecylamin zurückgegriffen, jedoch wurde unter den getesteten Reaktionsbedingungen ebenfalls keine Bildung von **47** oder **48** beobachtet (Schema 6.7).

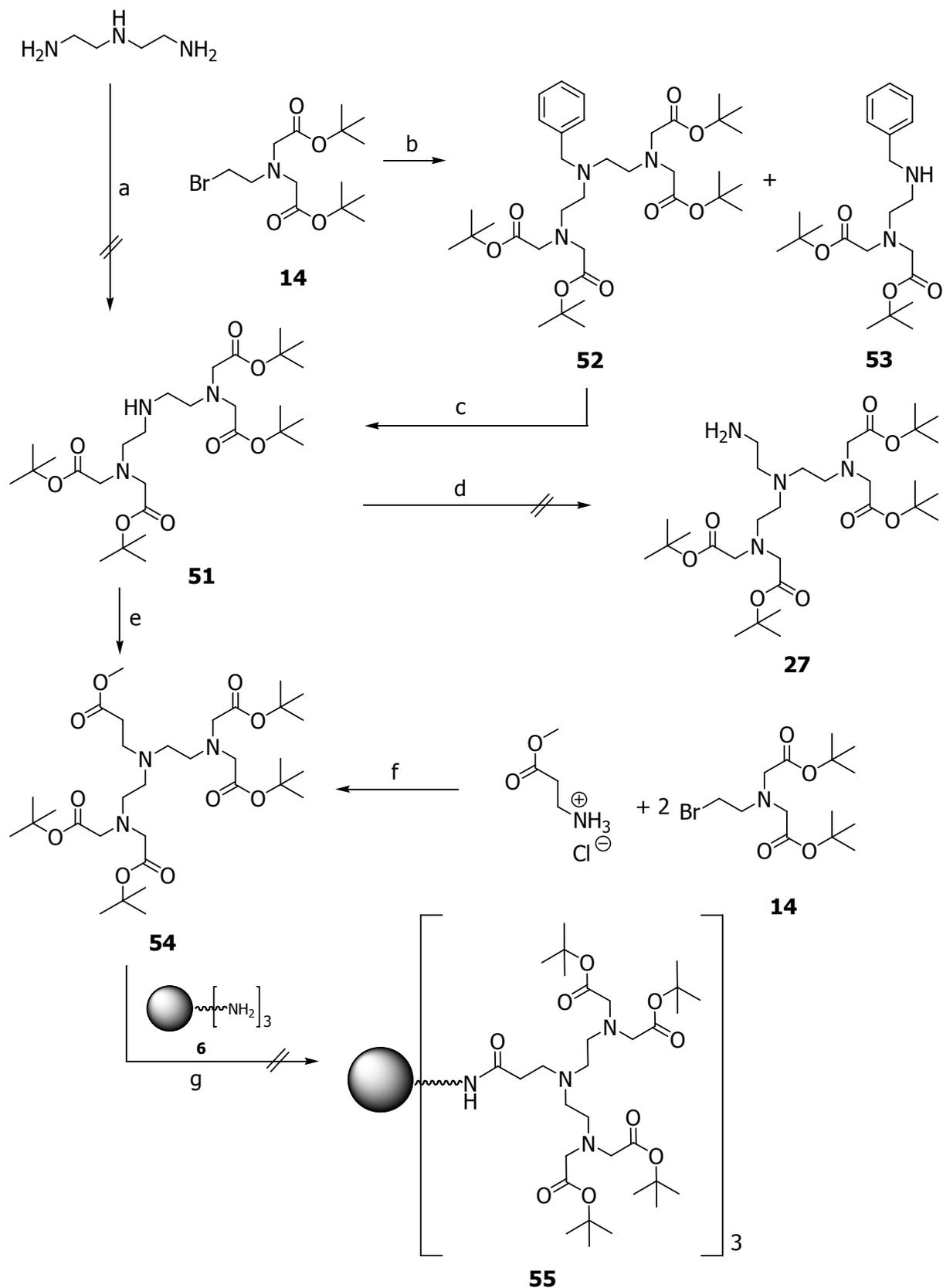
Es wurde auf die Synthese von **50** ausgewichen, das sich ebenfalls zur Anbindung an PAMAM-Dendrimere eignen sollte. Die Synthese von **49** erfolgte nach der Literatur,^[197] jedoch konnte die dort beschriebene nachfolgende Umsetzung mit Bromessigsäure-*tert*-butylester zu **50** nicht nachvollzogen werden (Schema 6.7).

Die schon früher beschriebene Zielverbindung **27** sollte nun ausgehend von Diethylentriamin über **51** aufgebaut werden (Schema 6.8). Da die direkte Synthese nicht möglich war, wurde auf eine zweistufige Synthese ausgehend von **14** zurückgegriffen.^[172] Die Reaktion mit Benzylamin liefert zunächst **52** sowie in geringen Ausbeuten das monosubstituierte Derivat **53**, welches durch Chromatographie abgetrennt werden kann.

Die anschließende Hydrierung von **52** liefert **51** in guten Ausbeuten, dessen Umsetzung mit 2-Bromethylamin-Hydrobromid führt jedoch nicht zu **27**. Stattdessen kann **51** mit Methylacrylat zu **54** in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Dessen Synthese ist ebenfalls ausgehend von β -Alaninmethylester-Hydrochlorid durch Reaktion mit **14** möglich. Die anschließende Synthese des Dendrimerkonjugates **55** aus **54** durch Umsetzung mit **6** gelang jedoch nicht (Schema 6.8).

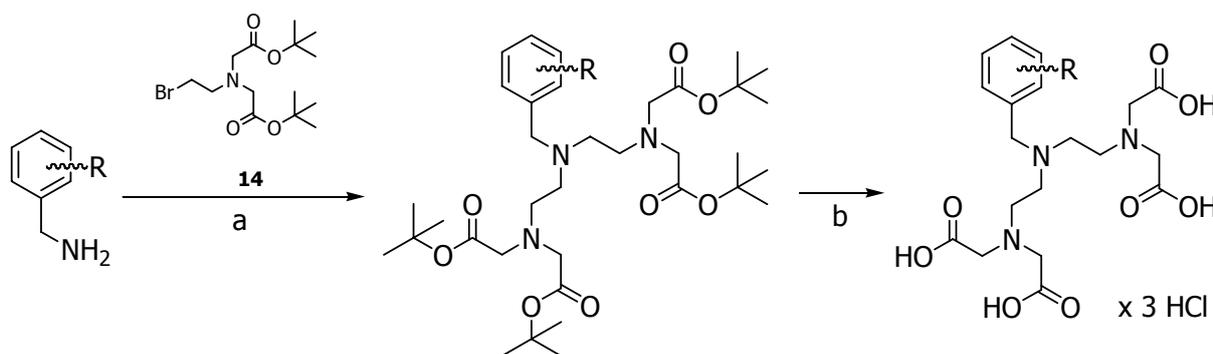


Schema 6.7: Versuche zur Synthese von **45–50**. a) NaOH oder HCl, H₂O, 20 °C oder reflux; b) Dowex 50 WX8, MeOH, 20 °C; c) Ethylendiamin, verschiedene Basen (siehe Kapitel 4.3), MeOH, 20 °C; d) Octadecylamin, verschiedene Basen (siehe Kapitel 4.3), MeOH, 20 °C; e) 6 N HCl, reflux; f) Bromessigsäure-*tert*-butylester, Hünig-Bas, CH₃CN, reflux.



Schema 6.8: Versuche zur Synthese von **27** sowie **51–55**. a) K_2CO_3 , CH_3CN , reflux; b) Na_2CO_3 , Acetonitril, reflux; c) H_2 , Pd/C, Eisessig, MeOH, 20 °C; d) 2-Bromomethylamin-Hydrobromid, Hünig-Basis, THF, 20 °C; e) Methylacrylat, MeOH, 50 °C; f) Na_2CO_3 , CH_3CN , reflux; g) MeOH, mit oder ohne Dowex 50 WX8, 20 °C.

Daraufhin wurden, aufbauend auf der Synthese von **52**, die am Benzylring funktionalisierten Derivate **57**, **60**, **62**, **66**, **68** und **79** in guten Ausbeuten dargestellt (Schema 6.9). Bei der Synthese der geschützten Ligandvorstufen konnten die einfach substituierten Zwischenstufen **53**, **58**, **61** und **63** in sehr geringen Ausbeuten ebenfalls isoliert werden (Abbildung 6.5).



Edukte	Ligand- vorstufen	Position im Benzylring					Säuren
		2	3	4	5	6	
Benzylamin	52	H	H	H	H	H	56·3 HCl
4-Methylbenzylamin	57	H	H	Me	H	H	59·3 HCl
3,5-Difluorbenzylamin	60	H	F	H	F	H	64·3 HCl
2,6-Difluorbenzylamin	62	F	H	H	H	F	65·3 HCl
2-Methoxybenzylamin	66	OMe	H	H	H	H	70·3 HCl
4-Methoxybenzylamin	68	H	H	OMe	H	H	71·3 HCl
4-(Methoxycarbonyl)benzylamin	79	H	H	C(O)OMe	H	H	80·3 HCl

Schema 6.9: Synthese von **52**, **56·3 HCl**, **57**, **59·3 HCl**, **60**, **62**, **64·3 HCl**, **65·3 HCl**, **66**, **68**, **70·3 HCl**, **71·3 HCl**, **79** und **80·3 HCl**. a) Na₂CO₃, CH₃CN, reflux; b) 6 N HCl, 20 °C.

Die anschließende Abspaltung der *tert*-Butoxy-Schutzgruppen führt zu den freien Liganden **56·3 HCl**, **59·3 HCl**, **64·3 HCl**, **65·3 HCl**, **70·3 HCl**, **71·3 HCl** und **80·3 HCl**, die als Hydrochloride in Ausbeuten zwischen 52% und 88% erhalten werden können (Schema 6.9).

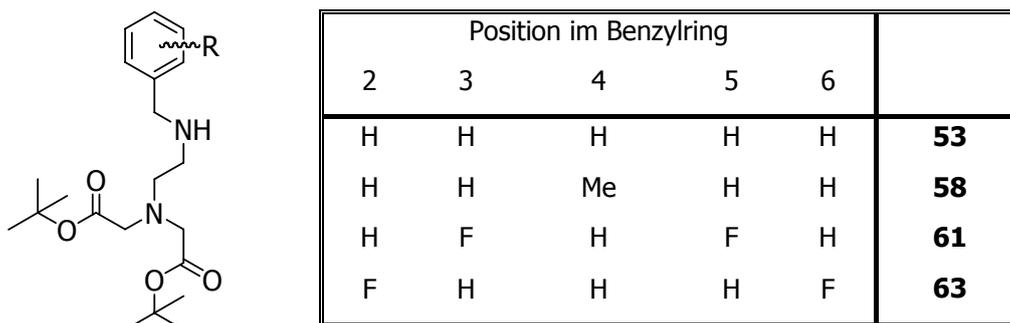
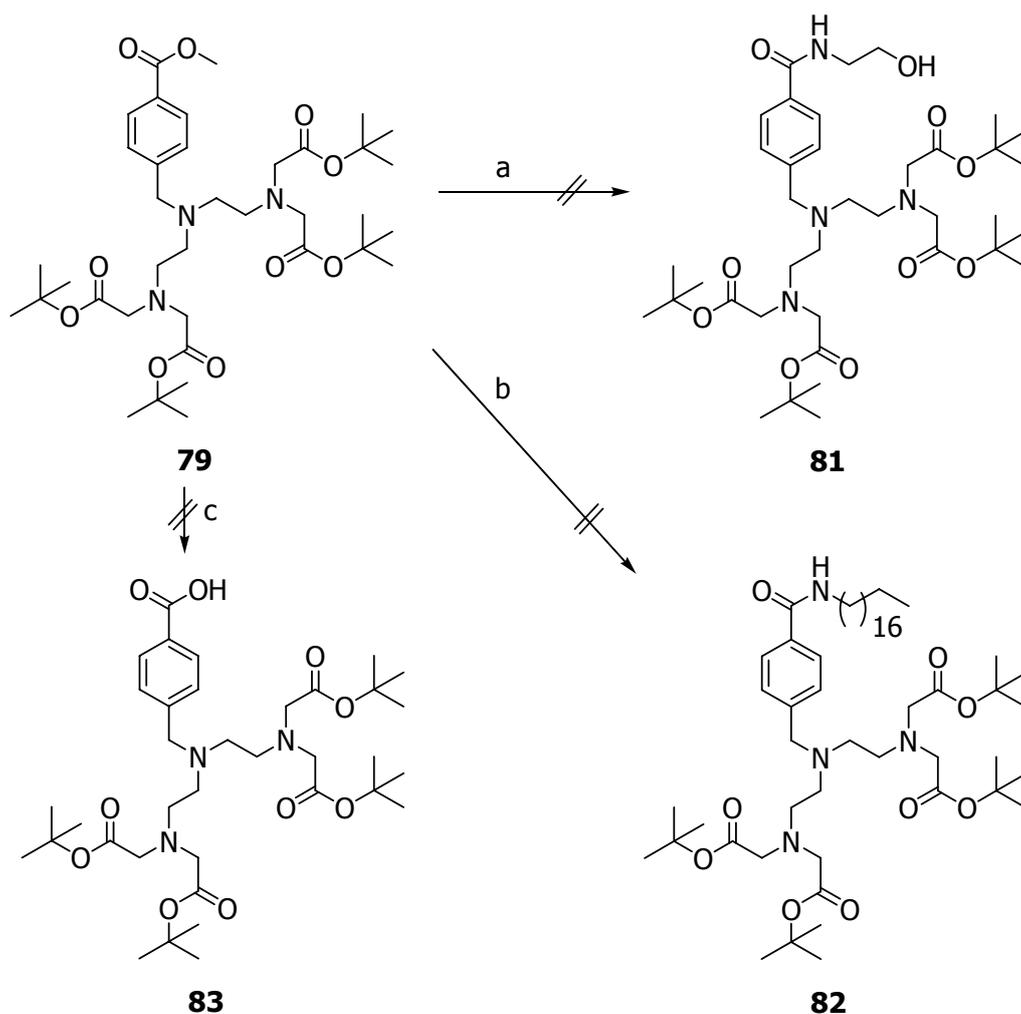


Abbildung 6.5: Isolierung von **53**, **58**, **61** und **63**.

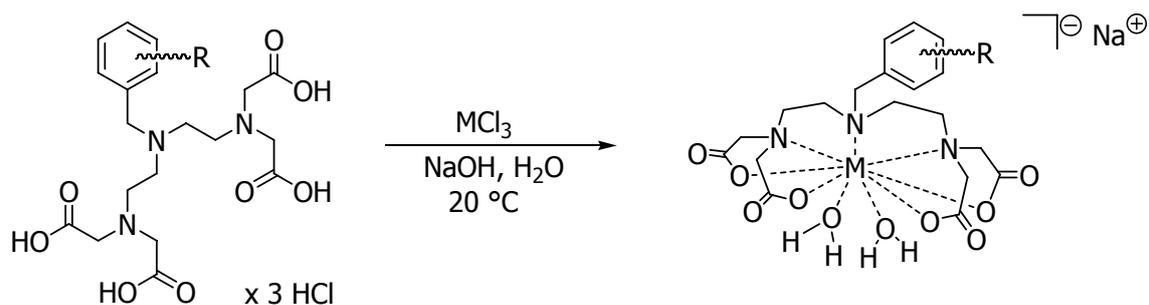
Ausgehend von den *ortho*-Methoxy- und den *para*-Methoxy-Ligandvorstufen **66** und **68** sollten durch Spaltung des Methylethers auch die Phenylderivate dargestellt werden (Schema 6.10). Dazu wurde zuerst die Etherspaltung unter gleichzeitiger Abspaltung der Schutzgruppen zu **72·3 HBr** beziehungsweise **73·3 HBr** probiert, dessen Isolierung jedoch nicht möglich war. Bei der Aufarbeitung der Reaktion von **66** mit Bromwasserstoffsäure konnte jedoch **70·3 HBr** isoliert werden, wobei zwar die Abspaltung der Schutzgruppen beobachtet wurde, jedoch ohne gleichzeitige Etherspaltung. Weiterhin wurde versucht, die Etherspaltung unter Standardmethoden ohne die Abspaltung der Schutzgruppen durchzuführen. Eine Isolierung von **74** und **75** war hier ebenfalls nicht möglich.

Auch der Aufbau der Verbindungen ausgehend von den OH-funktionalisierten Benzylaminen über **76·3 HBr** beziehungsweise **77·3 HBr**^[206] führte nicht zu **74** und **75**, stattdessen konnte aus **77·3 HBr** unter Abspaltung der Benzylgruppe das trisubstituierte Produkt **78** erhalten werden (Schema 6.10).



Schema 6.11: Versuche zur Synthese von **81–83**. Ethanolamin, diverse Basen (siehe Kapitel 4.4), MeOH, 20 °C; b) Octadecylamin, diverse Basen (siehe Kapitel 4.4), MeOH/CH₂Cl₂, 20 °C; c) NaOH, H₂O, MeOH, 20–40 °C.

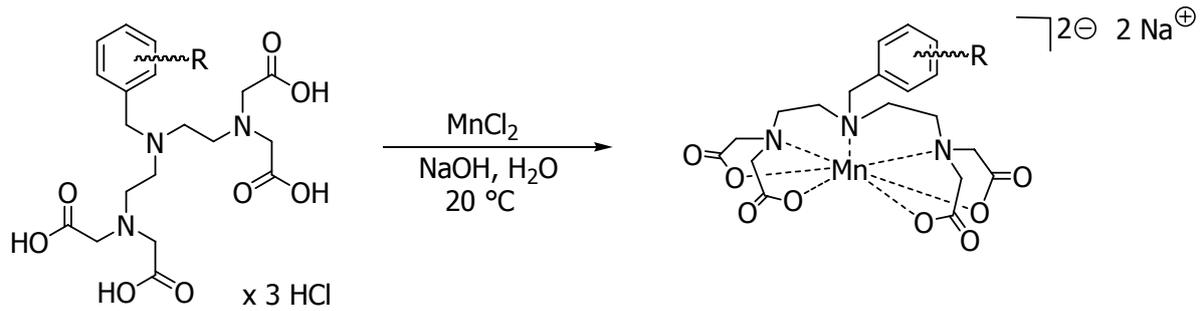
Daraufhin wurden die Versuche hierzu beendet und stattdessen die Gadolinium-Komplexe **84–90** aus den dargestellten Liganden synthetisiert (Schema 6.12). Die Komplexe werden, bedingt durch die notwendige Aufreinigung mittels Dialyse oder Extraktion mittels Ethanol, alle in mäßigen Ausbeuten erhalten.



Edukte	Position im Benzylring					Produkte	
	2	3	4	5	6	M = Gd ³⁺	M = Y ³⁺
56·3 HCl	H	H	H	H	H	84	91
59·3 HCl	H	H	Me	H	H	85	92
64·3 HCl	H	F	H	F	H	86	93
65·3 HCl	F	H	H	H	F	87	94
70·3 HCl	OMe	H	H	H	H	88	95
71·3 HCl	H	H	OMe	H	H	89	96
80·3 HCl	H	H	C(O)OMe	H	H	90	97

Schema 6.12: Synthese der Gadoliniumkomplexe **84–90**, sowie der Yttriumkomplexe **91–97**.

Da die Gadolinium-Komplexe nicht NMR-spektroskopisch untersucht werden können, wurden auch die entsprechenden Yttrium-Komplexe **91–97** (Schema 6.12) dargestellt und in ähnlichen Ausbeuten erhalten. Deren NMR-spektroskopische Untersuchung liefert, auf Grund der Dynamik der Komplexe in Lösung, meist stark verbreiterte Signalsätze in den Protonenspektren, wodurch ihre exakte Auswertung erschwert wird. Eine Ausnahme davon bildet der 3,5-Difluorbenzyl-Komplex **93**, bei dem nahezu keine Verbreiterung der Signalsätze in D₄-Methanol zu beobachten ist, was auf eine besonders hohe Stabilität des gebildeten Komplexes schließen lässt. Weiterhin wurden die entsprechenden Mangankomplexe **98–104** dargestellt (Schema 6.13).



Edukte	Position im Benzylring					Produkte
	2	3	4	5	6	
56·3 HCl	H	H	H	H	H	98
59·3 HCl	H	H	Me	H	H	99
64·3 HCl	H	F	H	F	H	100
65·3 HCl	F	H	H	H	F	101
70·3 HCl	OMe	H	H	H	H	102
71·3 HCl	H	H	OMe	H	H	103
80·3 HCl	H	H	C(O)OMe	H	H	104

Schema 6.13: Synthese der Mangankomplexe **98–104**.

Bedingt durch die Aufreinigung mittels Dialyse wurden die Mangan-Komplexe **98–104** in mässigen Ausbeuten zwischen 35 und 77% erhalten. Eine Ausnahme davon bildet der Komplex **103** der nur in einer Ausbeute von 2% isoliert werden konnte.

Die Gadolinium- und Mangan-Komplexe zeichnen sich durch ihre paramagnetischen Eigenschaften aus, wodurch sie sich als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie eignen könnten. Erste physikalische Untersuchungen der Verbindungen am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 bestätigen dies, jedoch sind die bis jetzt erhobenen Daten noch nicht aussagekräftig und müssen durch weitere Messungen bestätigt werden.

7. Summary

The aim of the first part of this thesis was the optimization of the synthesis of PAMAM dendrimers with ammonia core up to the 3.0rd generation (**1–3** and **6–10**) as well as dendrimers with ethylenediamine (**4** and **11**) and propylendiamine core (**5** and **12**) up to generation 0.0 *via* a divergent synthesis by an alternating reaction sequence of methyl acrylate and ethylenediamine (Figure 7.1).^[167–168] The best results could be achieved with the low half-integer generations where a significant shortening of the reaction time could be observed when Dowex 50 WX8 ion exchanger was used.

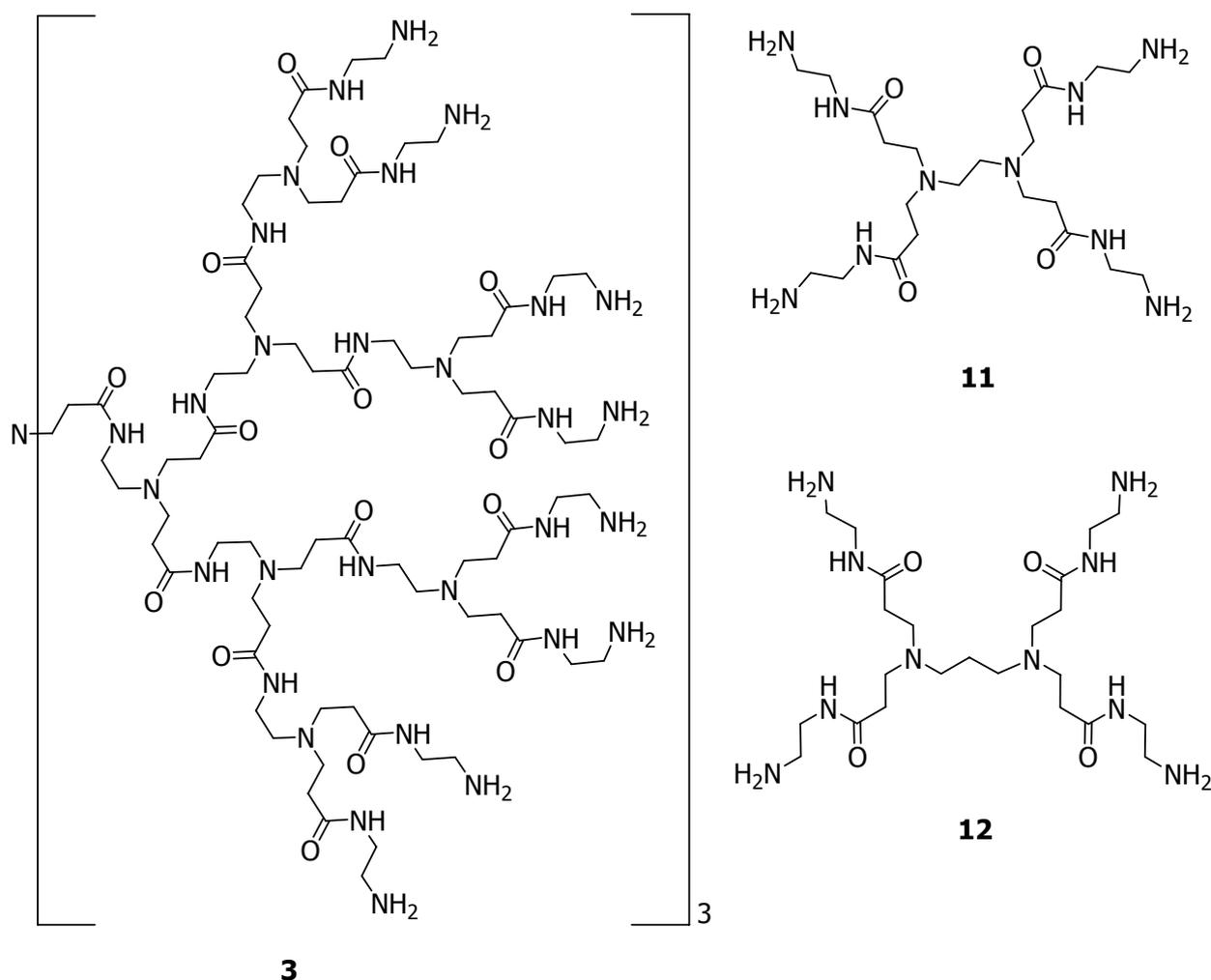
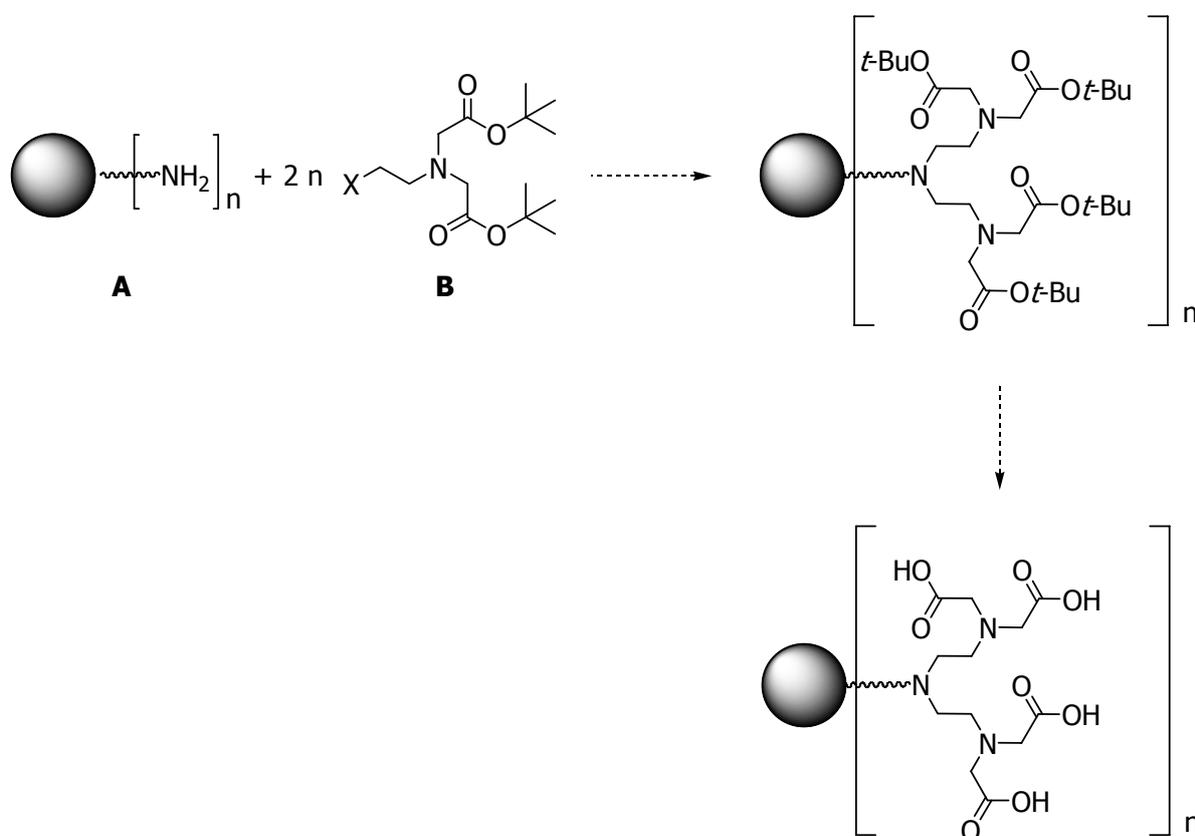


Figure 7.1: PAMAM-Dendrimers of the 3.0rd generation with ammonia core (**3**), as well as of generation 0.0 with ethylenediamine core (**11**) or propylendiamine core (**12**).

The aim was to build heptadentate ligands which are able to bind paramagnetic metal ions (Scheme 7.1).



Scheme 7.1: Construction of heptadentate ligands bound to dendrimers; \bullet = dendrimer, X = leaving group.

For this purpose the amine functions of the dendrimers (A) were supposed to react twice in a nucleophilic substitution with the derivatives B. The subsequent cleavage of the protecting groups should have resulted in free heptadentate ligands. The test reactions were carried out with a PAMAM dendrimer of generation 0.0 with ammonia core (6) (Figure 7.2) or the simpler model compounds ethylenediamine and octadecylamine.

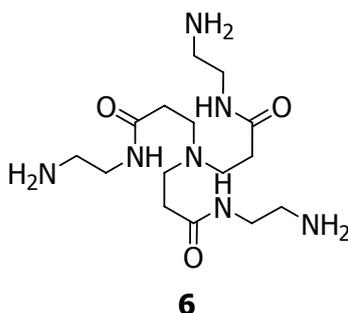
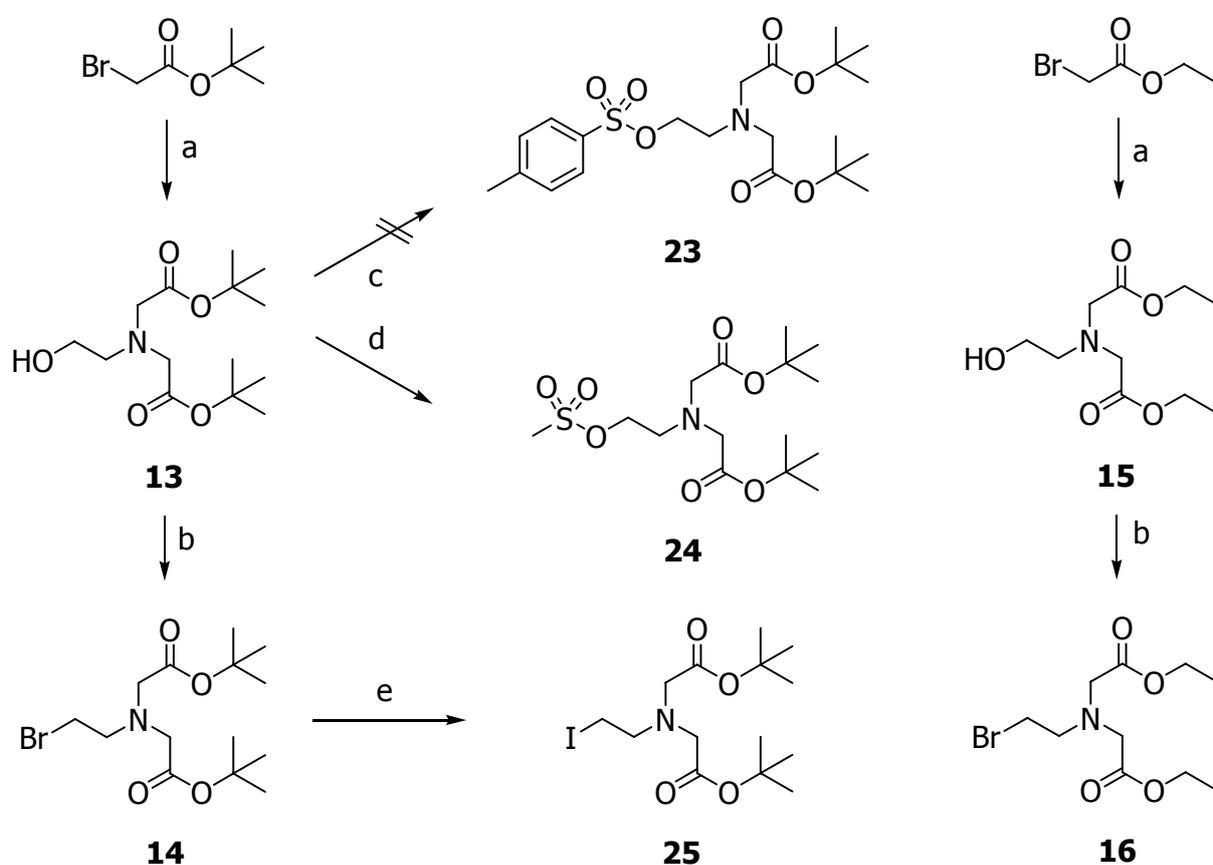


Figure 7.2: PAMAM-dendrimer of generation 0.0 with ammonia core (6).

As an electrophile the bromide **14** was used. (Scheme 7.2). It was possible to synthesize it starting from *tert*-butyl bromoacetate *via* the alcohol **13**.^[170] The analogous reactions starting from ethyl bromoacetate *via* **15** to the ethylester **16** provided low yields. In addition fast decomposition of **16** was observed whereupon it was not used in any further reactions.

Furthermore it was planned to use the tosylate **23** as electrophile for the reactions, but synthesis was impossible starting from the alcohol **14**. Instead the synthesis of the mesylate **24** succeeded. It was also possible to prepare the iodide **25** which was synthesized starting from the bromide **14**.



Scheme 7.2: Synthesis of **13–16** as well as **23–25**. The compounds **14**, **24** and **25** were used as electrophiles **B** in Scheme 7.1. a) Ethanolamine, KHCO_3 , DMF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$; b) NBS, PPh_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; c) different bases and solvents (see part 4.2); d) NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; e) NaI, acetone, $20\text{ }^\circ\text{C}$.

Both derivatives were also used as electrophiles **B** for the nucleophilic substitution reactions shown in Scheme 7.1. The reactions were normally conducted in methanol using different bases because higher generation PAMAM dendrimers are only soluble in water or methanol. An isolation of the substitution products (**17**, **19** and **22**)

(Figure 7.3) was not possible. The use of other solvents for the reaction did not lead to the desired products either.

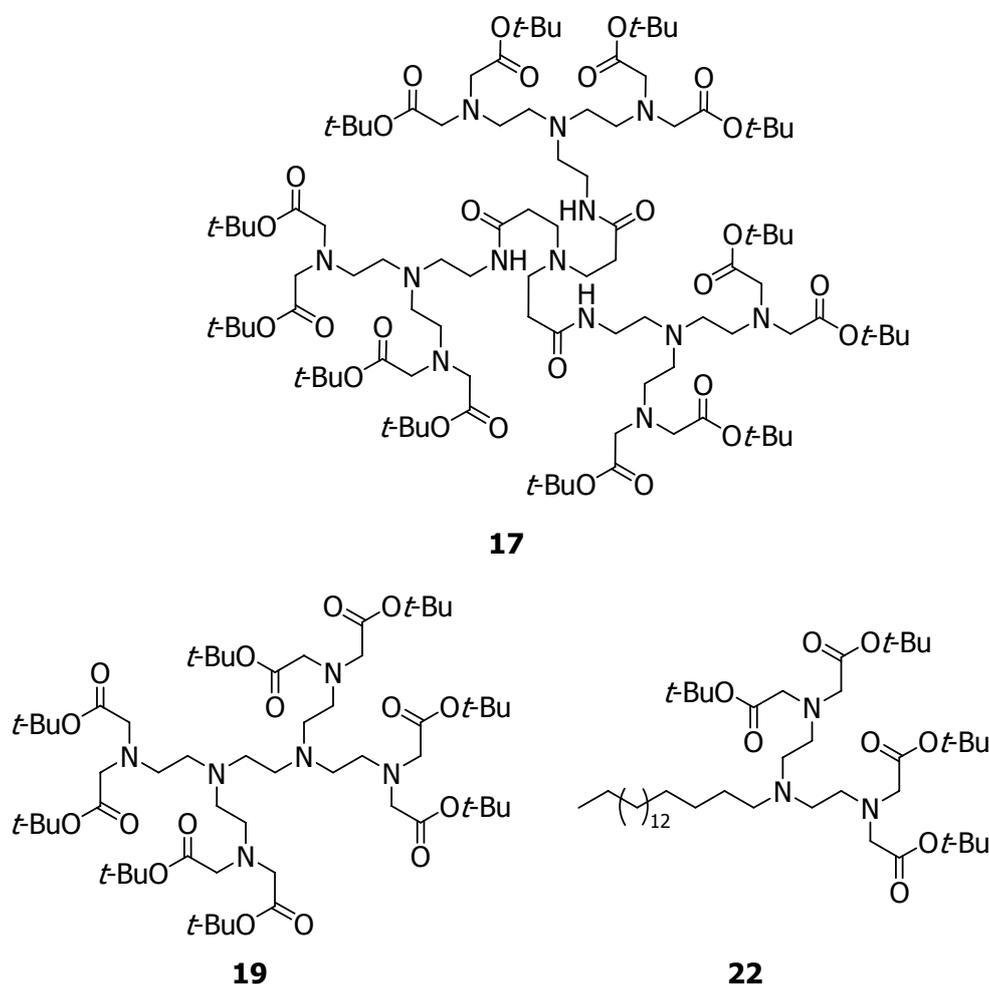


Figure 7.3: Target molecules **17**, **19** and **22** of Scheme 7.1.

Instead, some of the reactions in methanol yielded the methyl ether **20**. When performing the reaction in acetonitrile the oxomorpholine **21** was observed as main product, and when using dimethyl formamide the formation of the formyl ester **26** as well as the alcohol **13** was detected (Figure 7.4).

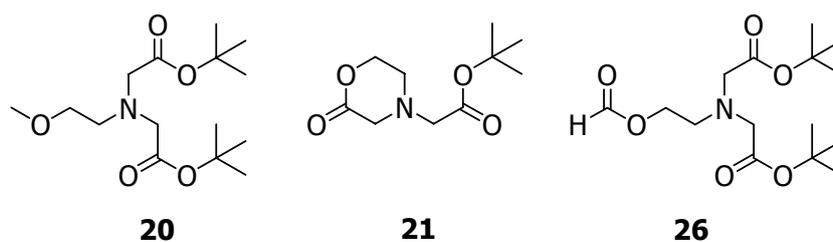
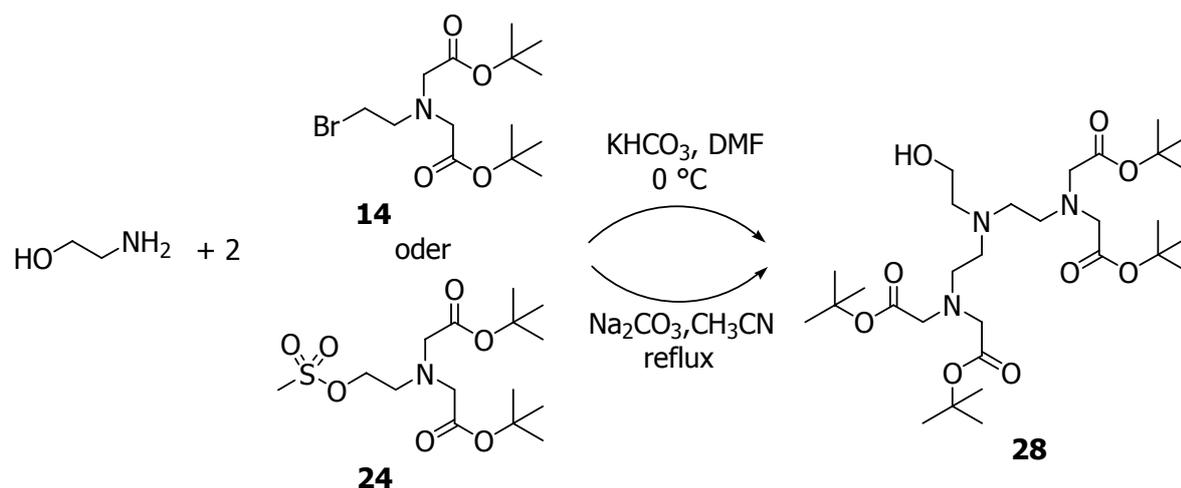


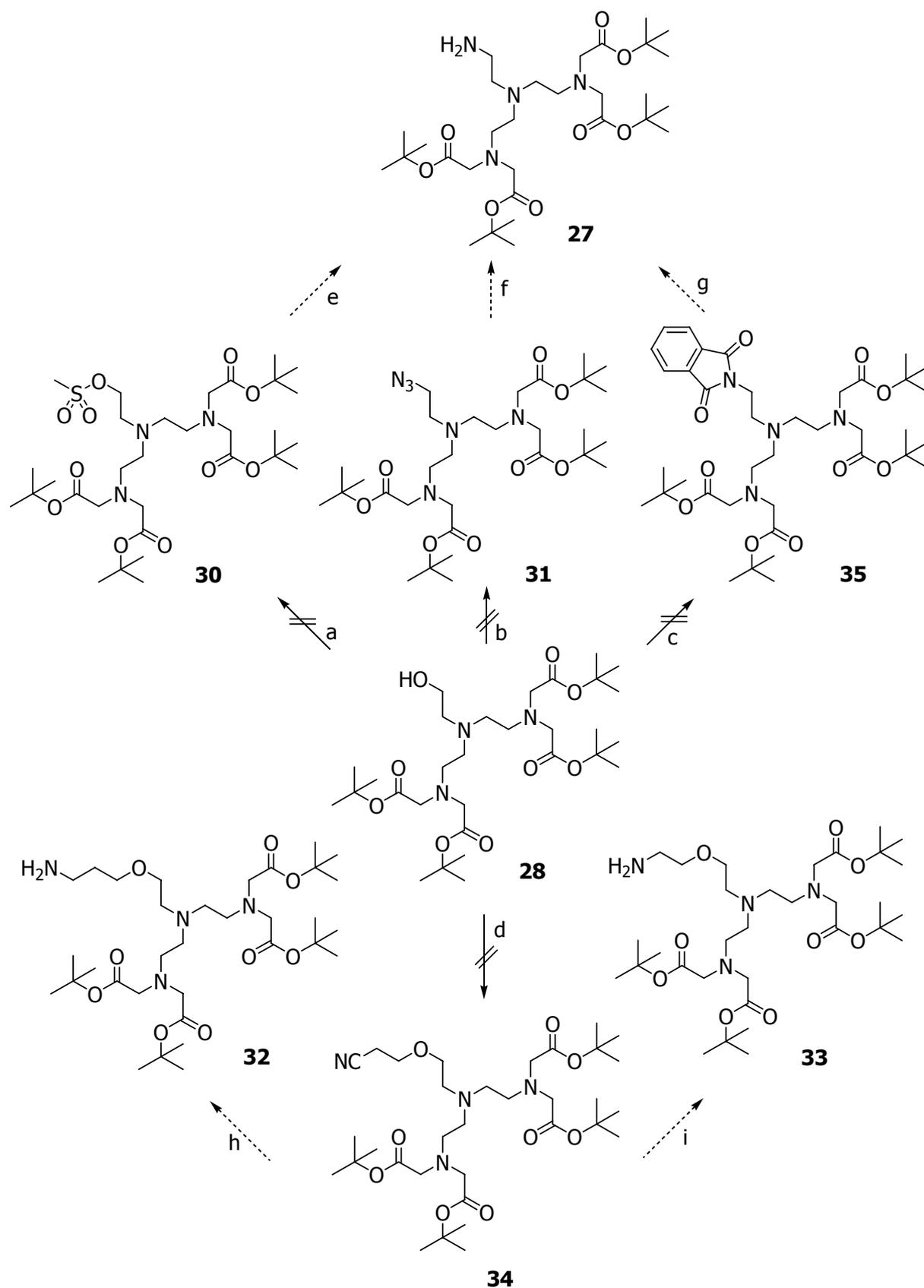
Figure 7.4: Isolated products **20**, **21** and **26** of the nucleophilic substitution reactions according to Scheme 7.1.

Then it was tried to build up the heptadentate ligand precursors first, in order to be able to conjugate them to PAMAM dendrimers. Starting from ethanolamine, the synthesis of the alcohol **28** by reaction with **14** or **24** was optimized.^[168] It became evident that the mesylate is the better alternative because higher yields were observed (Scheme 7.3).



Scheme 7.3: Synthesis of **28**.

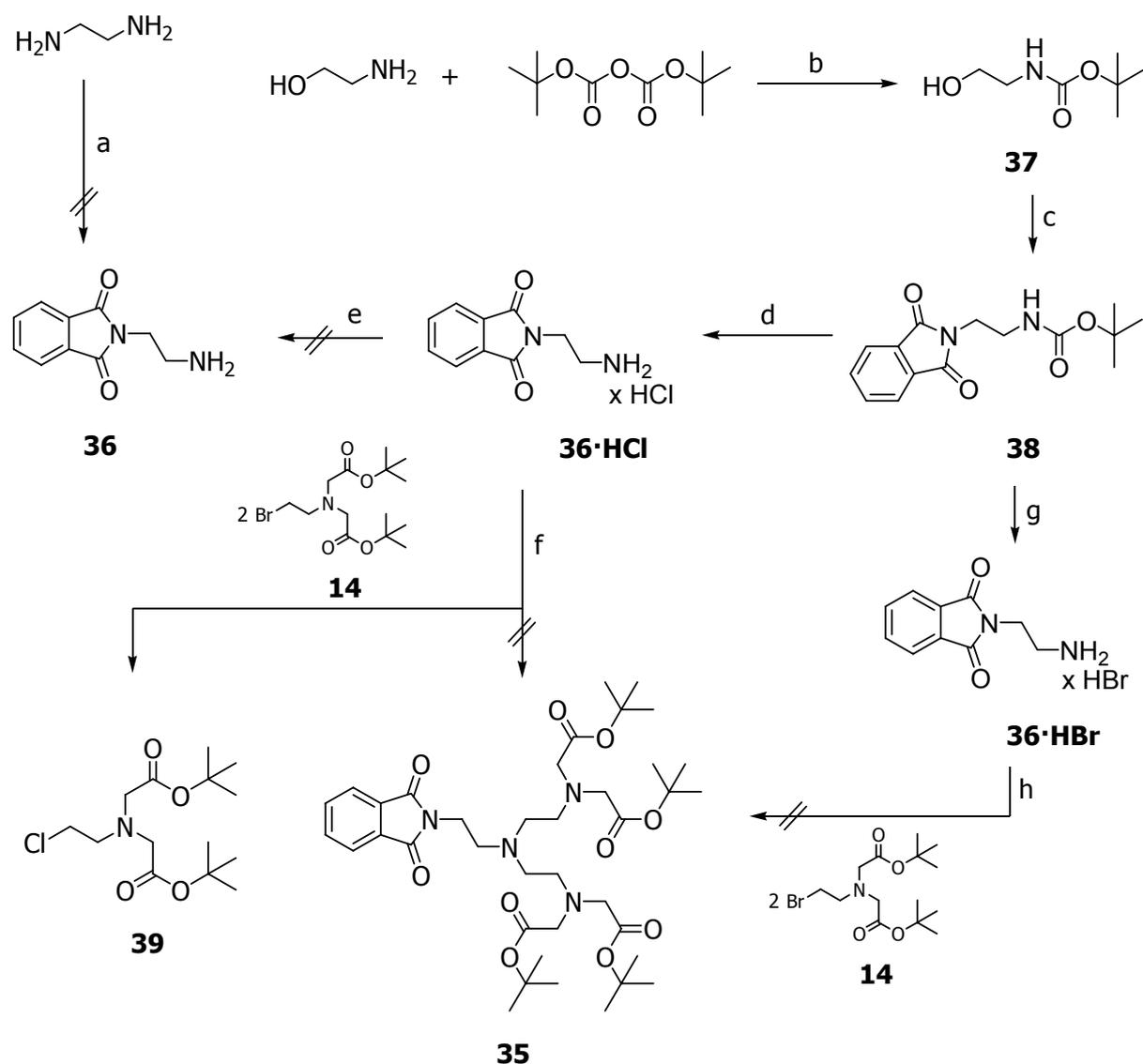
The subsequent transformation of the alcohol function into a good leaving group failed. Synthesis of the mesylate **30** as well as the azide **31** was tried straight from the alcohol **28** (Scheme 7.4). While the mesylate had been planned to react directly with integer PAMAM-Dendrimer generations, the azide was supposed to be transformed into the amine derivative **27**, which then should have been able to react with the methyl ester groups of the half-integer PAMAM dendrimer generations. The synthesis of **27** starting from the mesylate derivative **30** had been conceivable as well because the direct transformation with ammonia as well as a reaction *via* the azide **31** should have been possible (Scheme 7.4).



Scheme 7.4: Experiments for the synthesis of the ligand precursors **27**, **30**, **32** and **33** which are suitable for the direct connection to dendrimers. a) MesCl, NEt₃ or pyridine, 0 °C; b) PPh₃, NaN₃, CBr₄ or CCl₄, DMF, 22 °C; c) PPh₃, DEAD, Phth or KPhth, THF, 0 °C; d) acrylonitrile, NaOH, H₂O, 45 °C; e) NH₃, MeOH; f) H₂, Pd/C, MeOH; g) N₂H₂, H₂O; h) Raney nickel, H₂, MeOH; i) NH₃, Li, EtOH.

The synthesis of the amine functionalized substances **32** and **33** which had been expected to react with the half-integer dendrimer generations also failed because the synthesis of the nitrile **34** was not possible (Scheme 7.4).

After that it was tried to synthesize the amine derivative **27** *via* the phthalimide protected intermediate **35** in a Mitsunobu reaction starting from the alcohol **28** (Scheme 7.4). Because no product formation could be observed in this reaction, preparation of **35** was tried again starting from ethylenediamine (Scheme 7.5).

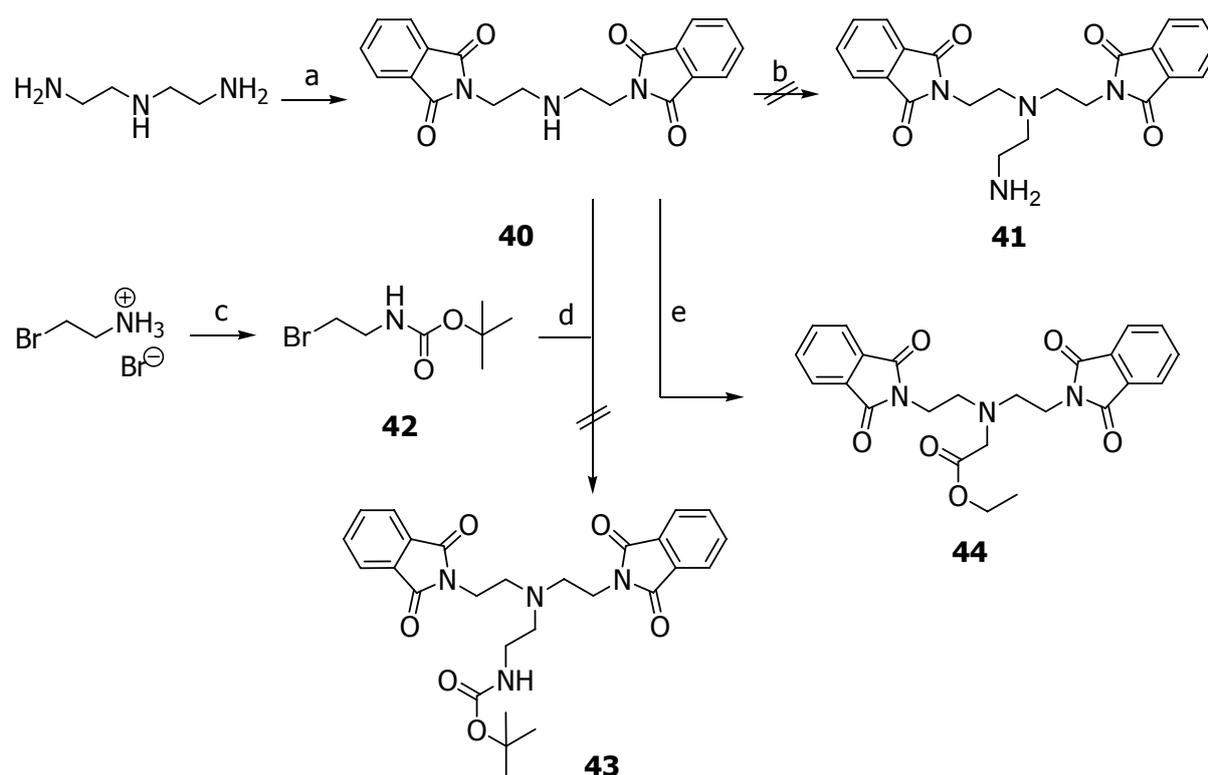


Scheme 7.5: Experiments for the synthesis of the ligand precursor **35**. a) PhthO, glacial acetic acid, 20 °C; b) I_2 , 20 °C; c) PPh_3 , DEAD, Phth, THF, 0 °C; d) 6 N HCl, 20 °C; e) 0.1 N NaOH, 20 °C; f) different bases and solvents (see part 4.3); g) 48% HBr in H_2O , 20 °C; h) Hünig base, CH_3CN , 20 °C or reflux.

Since isolation of the amine **36** was not possible, ethanolamine was selected as starting material in the following reactions. This was transformed to **36·HCl** in a three step synthesis according to the literature.^[192–194] The subsequent conversion into the free amine **36** did not succeed. Therefore the hydrochloride **36·HCl** was then reacted directly with **14** in various solvents and with use of different bases (Scheme 7.5).

The isolation of **35** was impossible under any of the tried conditions but in some reactions the formation of the chloride derivative **39** was detected. To prevent the bromide-chloride-exchange **36·HBr** was synthesized and afterwards reacted with **14**, but under these conditions the formation of **35** by a two-fold nucleophilic substitution could not be observed either (Scheme 7.5).

Thereupon diethylenetriamine was selected as starting material, which was transformed into the phthalimide protected derivative **40** (Scheme 7.6).^[195]



Scheme 7.6: Synthesis of **40**, **42** and **44** as well as experiments for the synthesis of **41** and **43**. a) PhthO, glacial acetic acid, reflux; b) 2-Bromoethylamine hydrobromide, Hünig base, THF, 20 °C; c) di-*tert*-butyl dicarbonate, KOH, THF/H₂O, 20 °C, d) different bases and solvents (see part 4.3); e) ethyl bromoacetate, Na₂CO₃, EtOH, reflux.

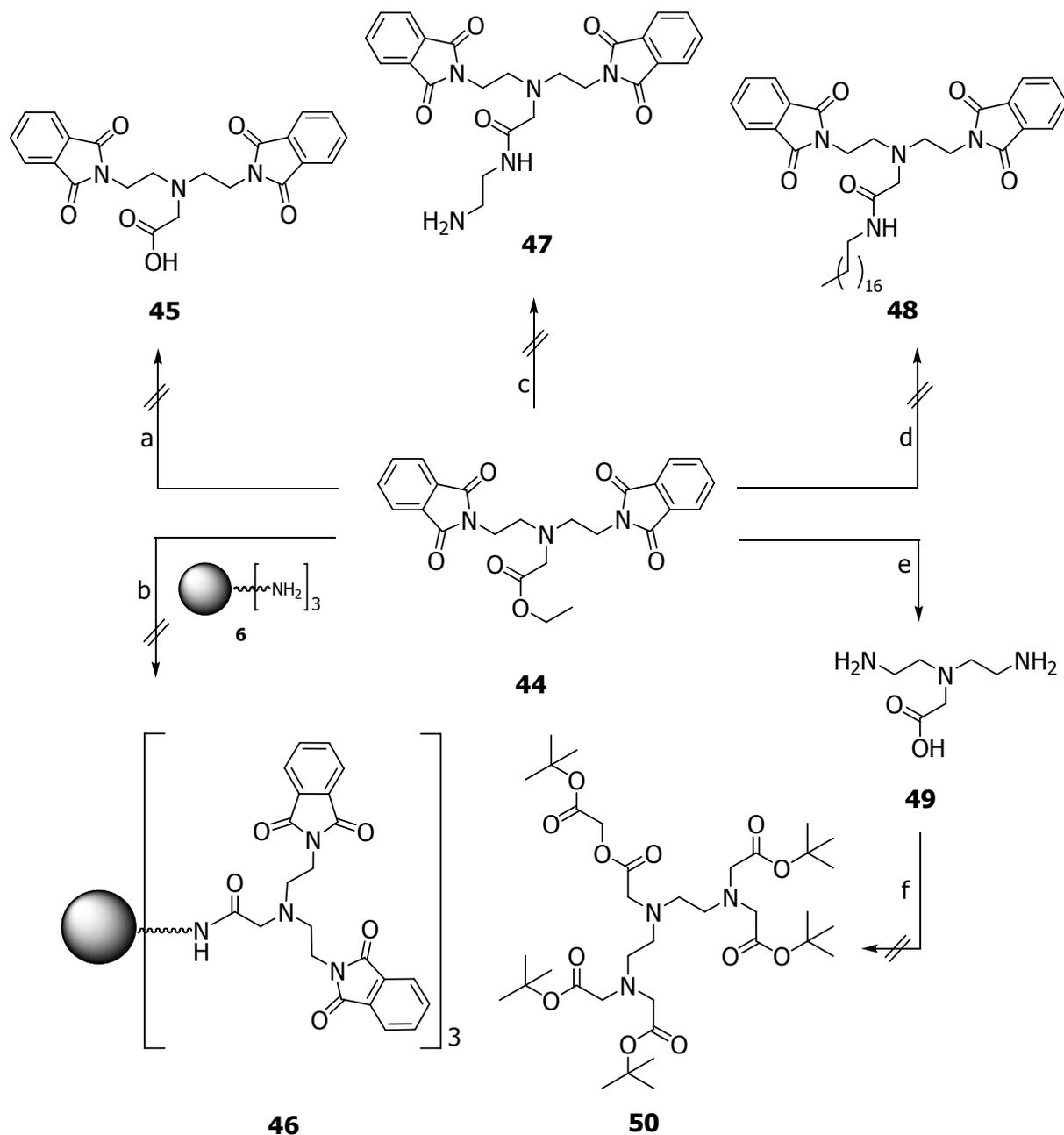
The following direct reaction with 2-bromoethylamine hydrobromide to **41** was not possible, whereupon the *tert*-butoxy protected intermediate **42**^[196] was synthesized. The reactions with **40** under different reaction conditions to **43** failed also. Instead **40** could be transformed into **44** by reaction with ethyl bromoacetate (Scheme 7.6).^[197]

The subsequent cleavage of the ester resulting in **45** which should have made it possible to connect the ligand precursors to PAMAM dendrimers using coupling reagents failed under acidic as well as basic reaction conditions (Scheme 7.7).

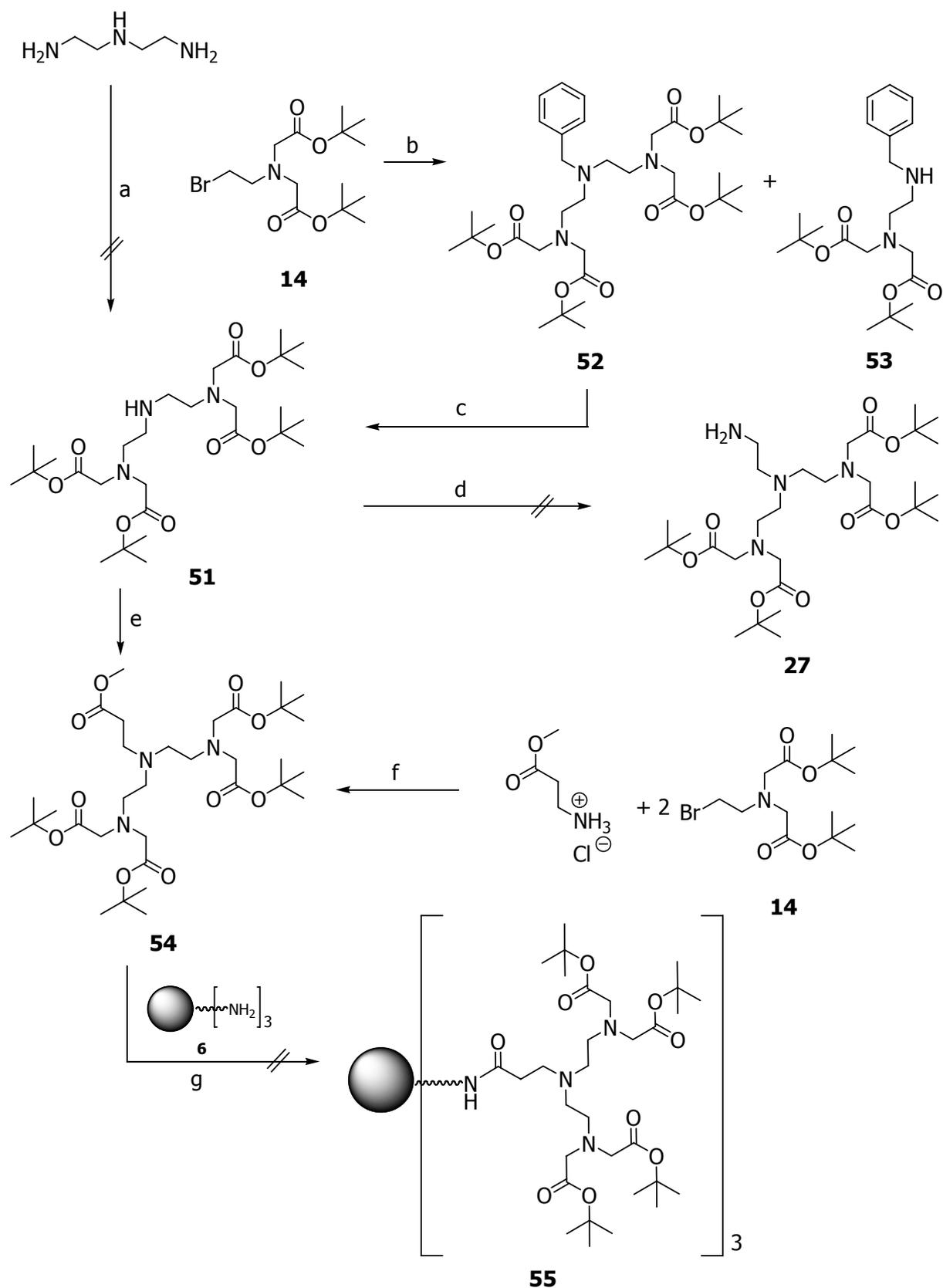
Because of the observed results **44** was then directly reacted with a PAMAM dendrimer of generation 0.0 (**6**). An isolation of **46** was not possible, so it was necessary to fall back to the model compounds ethylenediamine and octadecylamine. But under the tested reaction conditions an isolation of **47** and **48** also failed (Scheme 7.7).

Instead the synthesis of **50** was tried which also should be suitable for a connection to PAMAM dendrimers. Therefore **49** was synthesized according to the literature^[197], but it was impossible to reproduce the following transformation with *tert*-butyl bromoacetate to **50** (Scheme 7.7).

The earlier described target molecule **27** was now planned to be synthesized starting from diethylenetriamine *via* **51** (Scheme 7.8). Since the direct synthesis failed, **51** was built up in a two step syntheses starting from **14**.^[172] The reaction with benzylamine gave **52** as well as the monosubstituted derivate **53** which was obtained in low yields and could be separated by chromatographic methods. The following hydrogenation of **52** leads to **51** in good yields, but after reaction with 2-bromoethylamine hydrobromide **27** could not be isolated. Instead it was possible to transform **51** to **54** by reaction with methyl acrylate in good yields. The synthesis of **54** was also possible starting from methyl β -alaninate hydrochloride by reaction with **14**. The subsequent synthesis of the dendrimer conjugate **55** by reaction of **54** with **6** also failed (Scheme 7.8).

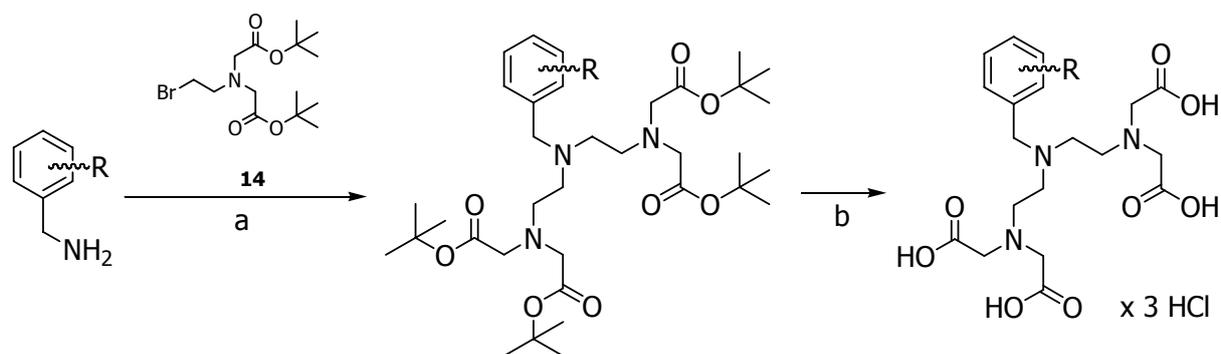


Scheme 7.7: Experiments for the synthesis of **45–50**. a) NaOH or HCl, H₂O, 20 °C or reflux; b) Dowex 50 WX8, MeOH, 20 °C; c) ethylenediamine, different bases (see part 4.3), MeOH, 20 °C; d) octadecylamine, different bases (see part 4.3), MeOH, 20 °C; e) 6 N HCl, reflux; f) *tert*-butyl bromoacetate, Hünig base, CH₃CN, reflux.



Scheme 7.8: Experiments for the synthesis of **27** and **51–55**. a) K_2CO_3 , CH_3CN , reflux; b) Na_2CO_3 , CH_3CN , reflux; c) H_2 , Pd/C, glacial acetic acid, MeOH, 20 °C; d) 2-bromoethylamine hydrobromide, Hünig base, THF, 20 °C; e) methyl acrylate, MeOH, 50 °C; f) Na_2CO_3 , CH_3CN , reflux; g) MeOH, with or without Dowex 50 WX8, 20 °C.

During the following part of this work, the benzyl functionalized derivatives **57**, **60**, **62**, **66**, **68** and **79** were synthesized in good yields based on the synthesis of **52** (Scheme 7.9). During the synthesis of the protected ligand precursors also the monosubstituted intermediates **53**, **58**, **61** and **63** could be obtained in very low yields (Figure 7.5).



starting materials	ligand precursor	aromatic position					acids
		2	3	4	5	6	
Benzylamine	52	H	H	H	H	H	56·3 HCl
4-Methylbenzylamine	57	H	H	Me	H	H	59·3 HCl
3,5-Difluorobenzylamine	60	H	F	H	F	H	64·3 HCl
2,6-Difluorobenzylamine	62	F	H	H	H	F	65·3 HCl
2-Methoxybenzylamine	66	OMe	H	H	H	H	70·3 HCl
4-Methoxybenzylamine	68	H	H	OMe	H	H	71·3 HCl
4-(Methoxycarbonyl)benzylamine	79	H	H	C(O)OMe	H	H	80·3 HCl

Scheme 7.9: Synthesis of **52**, **56·3 HCl**, **57**, **59·3 HCl**, **60**, **62**, **64·3 HCl**, **65·3 HCl**, **66**, **68**, **70·3 HCl**, **71·3 HCl**, **79** and **80·3 HCl**. a) Na_2CO_3 , CH_3CN , reflux; b) 6 N HCl, 20 °C.

The following cleavage of the *tert*-butoxy protection groups leads to the free ligands **56·3 HCl**, **59·3 HCl**, **64·3 HCl**, **65·3 HCl**, **70·3 HCl**, **71·3 HCl** and **80·3 HCl** which were obtained as hydrochlorides in yields between 52% and 88% (Scheme 7.9).

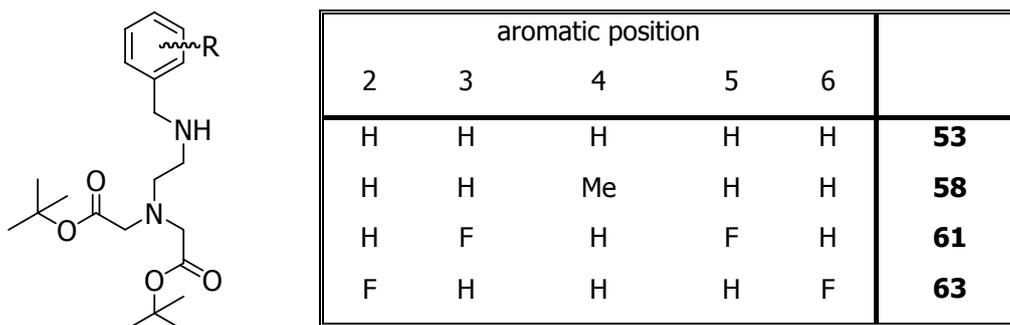
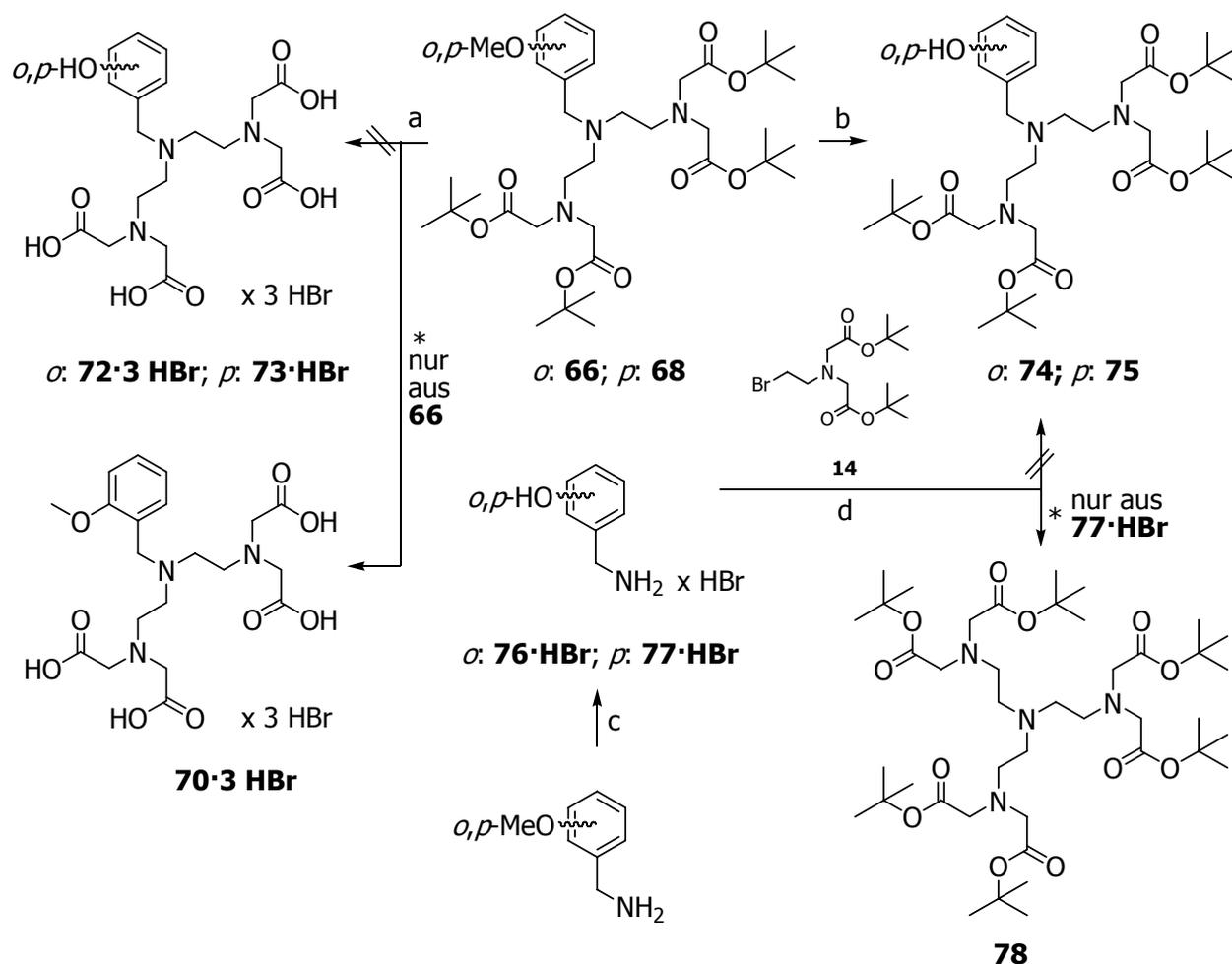


Figure 7.5 Isolation of **53**, **58**, **61** and **63**.

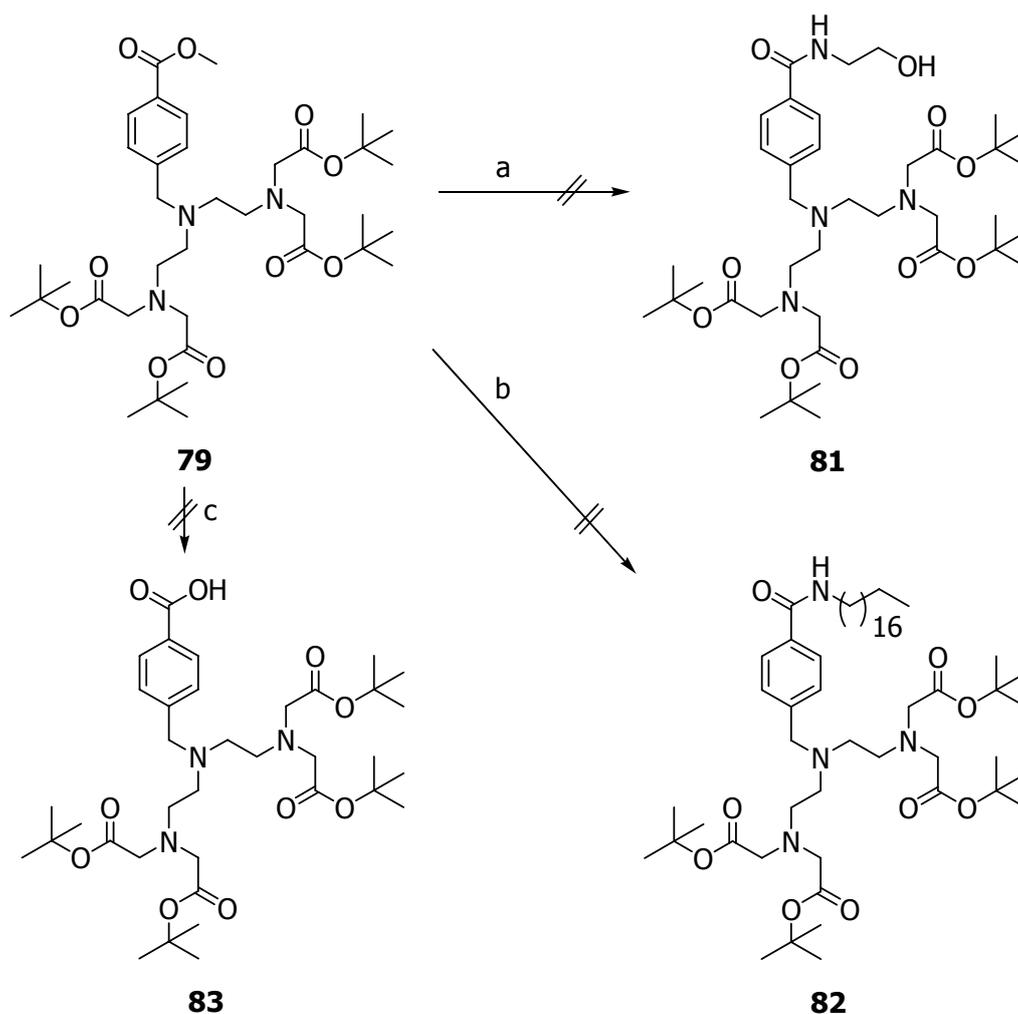
Starting from the *ortho*-methoxy- and the *para*-methoxy-ligand precursors **66** and **68**, the phenolic derivatives were planned to be synthesized by ether dealkylation (Scheme 7.10). First the synthesis of **72·3 HBr** and **73·3 HBr** was tried by simultaneous ether and protection group cleavage with hydrobromic acid, but an isolation of the desired products was not possible. The workup of the reaction of **66** yielded **70·3 HBr**, with the cleavage of the protecting groups succeeding but not that of the ether dealkylation. In the next steps the ether cleavage was tried under standard methods without deprotection of the *tert*-butylester groups. An isolation of **74** or **75** was also not possible under the tested conditions.

The synthesis of the compounds starting from the OH functionalized benzylamines **76·3 HBr** and **77·3 HBr**^[206] did not yield **74** and **75** either. Instead the use of **77·3 HBr** as starting material resulted in the formation of the trisubstituted product **78** due to a cleavage of the benzyl function (Scheme 7.10).



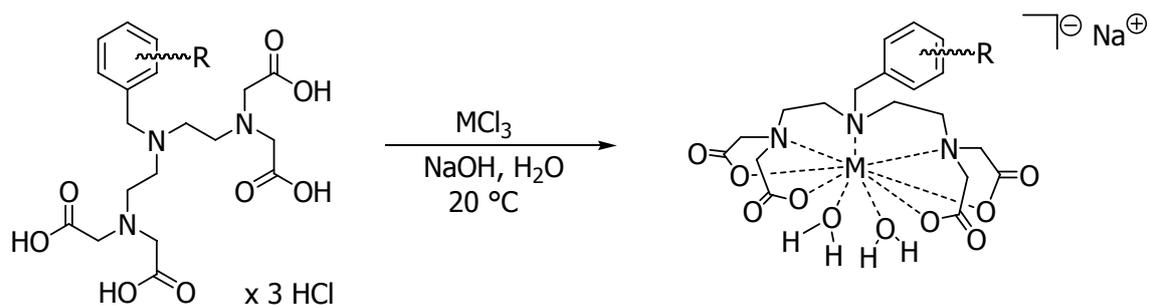
Scheme 7.10: Experiments for the synthesis of **72·3 HBr**, **73·3 HBr**, **74** and **75**. a) 48% HBr; 20 °C to 80 °C; b) LiI, DMF, reflux or BBr₃, diethyl ether, 0 °C; c) 48% HBr, 130 °C; d) Na₂CO₃, CH₃CN, reflux.

Starting from the protected ligand precursor **79** it again seemed possible to form dendrimer conjugates. The reaction was first carried out by using the test compounds ethanolamine and octadecylamine in methanol with different bases (Scheme 7.11). An isolation of **81** or **82** was not possible under any of the tested conditions, whereupon the reactions with the dendrimers were relinquished. Instead it was tried to synthesize **83** by cleavage of the methyl ester. The formation of the free acid should have made it possible to work with coupling agents to synthesize the dendrimer conjugates, but after workup of the reaction it was impossible to isolate **83** (Scheme 7.11).



Scheme 7.11: Experiments for the synthesis of **81–83**. a) Ethanolamine, different bases (see part 4.4), methanol, 20 °C; b) octadecylamine, different bases (see part 4.4), methanol/dichloromethane, 20 °C; c) NaOH, water/methanol, 20–40 °C.

As a result of the failed dendrimer conjugate synthesis all experiments to this topic were cancelled. Instead the gadolinium complexes **84–90** of the synthesized heptadentate ligands were now prepared (Scheme 7.12). All complexes were obtained only in moderate yields because of the necessary purification by dialysis or extraction with ethanol.

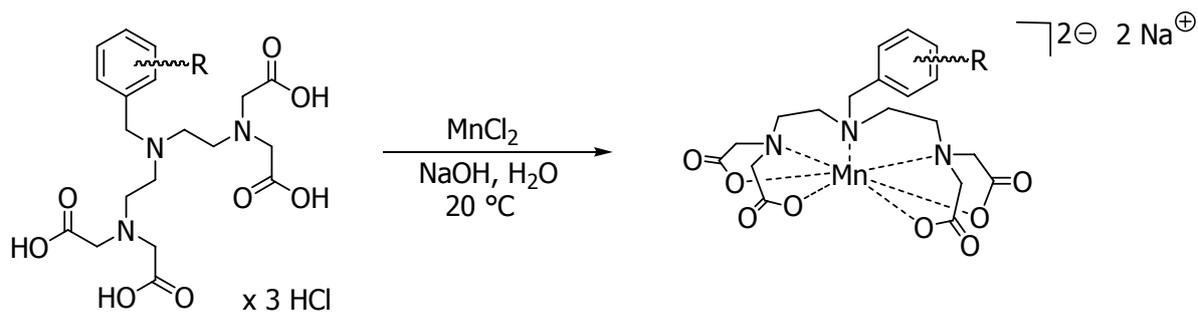


Starting materials	Aromatic position					Products	
	2	3	4	5	6	M = Gd ³⁺	M = Y ³⁺
56·3 HCl	H	H	H	H	H	84	91
59·3 HCl	H	H	Me	H	H	85	92
64·3 HCl	H	F	H	F	H	86	93
65·3 HCl	F	H	H	H	F	87	94
70·3 HCl	OMe	H	H	H	H	88	95
71·3 HCl	H	H	OMe	H	H	89	96
80·3 HCl	H	H	C(O)OMe	H	H	90	97

Scheme 7.12: Synthesis of the gadolinium complexes **84–90**, as well as the yttrium complexes **91–97**.

Since gadolinium complexes cannot be investigated by NMR spectroscopy, the corresponding yttrium complexes **91–97** were synthesized and isolated in comparable yields. Due to the molecular dynamics of the complexes in solution, the NMR spectroscopic investigation of these complexes showed mostly significantly broadened signal peaks in the proton NMR spectra which made an exact interpretation difficult. An exception of this is the 3,5-difluorobenzyl complex **93**, which shows in D₄-methanol nearly no broadening of the observed signals, indicating a high stability of the formed complex.

Furthermore it was tried to synthesize the analogous manganese complexes **98–104** (Scheme 7.13).



Starting materials	Aromatic position					Products
	2	3	4	5	6	
56·3 HCl	H	H	H	H	H	98
59·3 HCl	H	H	Me	H	H	99
64·3 HCl	H	F	H	F	H	100
65·3 HCl	F	H	H	H	F	101
70·3 HCl	OMe	H	H	H	H	102
71·3 HCl	H	H	OMe	H	H	103
80·3 HCl	H	H	C(O)OMe	H	H	104

Scheme 7.13: Synthesis of the manganese complexes **98–104**.

The manganese complexes **98–104** could, again due to the purification *via* dialysis, be obtained in low to moderate yields between 35 and 77%. An exception is the complex **103** which could be isolated in a yield of only 2%.

All gadolinium and manganese complexes are distinguished by their paramagnetic properties which could make them useful as contrast agents in the magnetic resonance imaging. First physical tests of the compounds **90** and **104** at the Department of Experimental Physics 5 seem to confirm this, but until now the collected data are not significant and have to be corroborated in further experiments.

8. Literaturverzeichnis

- [1] T. F. Lüscher, *Gedanken Medizin–Heilkunst zwischen Philosophie, Wirtschaft und Wissenschaft–Von den Anfängen bis ins 21. Jahrhundert*, Springer Verlag Medizin, Heidelberg, **2010**.
- [2] V. Öppling, *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **1999**, 42, 64–68.
- [3] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5194–5254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5072–5129.
- [4] *Rote Liste 2010*, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt am Main, **2010**.
- [5] World Health Organisation, „*The World Health Report 2008–Primary Health Care Now More Than Ever*“, Genf, **2008**.
- [6] A. L. Notkins, *Spektrum der Wissenschaft* **2007**, 12, 70–79.
- [7] A. Fasano, *Spektrum der Wissenschaft* **2010**, 5, 52–59.
- [8] G. Eger, J. R. Kalden in: *Springer Lexikon Medizin* (Hg.: P. Reuter), Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **2004**, 201–205.
- [9] B. E. Strauer, T. Moysidis in: *Springer Lexikon Medizin* (Hg.: P. Reuter), Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **2004**, 1441–1449.
- [10] F. Strian, *Das Herz: wie Herz, Gehirn und Psyche zusammenwirken*, C. H. Beck'sche Verlagsbuchhandlung (Oskar Beck), München, **1998**.
- [11] K. Kölbl, S. Scherneck in: *Springer Lexikon Medizin* (Hg.: P. Reuter), Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **2004**, 1561–1570.
- [12] F. J. Esteva, G. N. Hortobagyi, *Spektrum der Wissenschaft* **2009**, 3, 38–45.
- [13] P. K. Srivastava, *Spektrum der Wissenschaft* **2009**, 5, 40–46.
- [14] N. Ulfig, *Kurzlehrbuch der Histologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**.
- [15] C. Friedrich, *Materialwiss. Werkst.* **1995**, 26, 598–607.
- [16] U. Pietrzyk, M. Khodaverdi, *Physik in unserer Zeit* **2006**, 37, 235–240.
- [17] D. Dill-Müller, J. Maschke, *JDDG* **2007**, 5, 689–707.
- [18] H. Herzog, F. Rösch, *Pharmazie in unserer Zeit* **2005**, 34, 468–473.
- [19] A. J. L. Villaraza, A. Bumb, M. W. Brechbiel, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2921–2959.

- [20] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound, *Phys. Rev.* **1946**, *69*, 37–42.
- [21] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard, *Phys. Rev.* **1946**, *69*, 127–131.
- [22] W. Kuhn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1–20; *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 1–19.
- [23] D. Weishaupt, V. D. Köchli, B. Marincek, *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, **2006**.
- [24] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293–2352.
- [25] A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995–4021.
- [26] H. C. Roberts, M. Saeed, T. P. L. Roberts, A. Mühler, R. C. Brasch, *J. Magn. Reson. Imaging* **1999**, *9*, 204–208.
- [27] G. Adam, J. Neuerburg, E. Spüntrup, A. Mühler, K. Scherer, R. W. Günther, *J. Magn. Reson. Imaging* **1994**, *4*, 462–466.
- [28] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 901–927.
- [29] A. E. Meerbach, E. Toth, *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, Wiley-VCH, Chichester, **2001**.
- [30] P. F. Sieving, A. D. Watson, S. M. Rocklage, *Bioconjugate Chem.* **1990**, *1*, 65–71.
- [31] R. Rebizak, M. Schaefer, É. Dellacherie, *Bioconjugate Chem.* **1997**, *8*, 605–610.
- [32] M. Liong, S. Angelos, E. Choi, K. Patel, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 6251–6257.
- [33] H. Bin Na, T. Hyeon, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 6267–6273.
- [34] M. Fischer, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 934–955, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1999**, *38*, 884–905.
- [35] C. Curtet, F. Maton, T. Havet, M. Slinkin, A. Mishra, J.-F. Chatal, R. N. Muller, *Invest. Radiol.* **1998**, *33*, 752–761.
- [36] A. M. Keene, R. Balasubramanian, J. Lloyd, A. Shainberg, K. A. Jacobson, *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *80*, 188–196.
- [37] Z. Cheng, D. L. J. Thorek, A. Tsourkas, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 356–360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 346–350.
- [38] P. C. Lauterbur, *Nature* **1973**, *242*, 190–191.

- [39] R. V. Damadian, *Science* **1971**, *171*, 1151–1153.
- [40] P. Caravan, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 512–523.
- [41] M. Taupitz, S. Schmitz, B. Hamm, *Fortschr. Röntgenstr.* **2003**, *175*, 752–765.
- [42] R. Beringer, *Diplomarbeit*, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg **2007**.
- [43] S. P. Fricker, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 524–533.
- [44] T. C.-C. Hu, R. G. Pautler, G. A. MacGowan, A. P. Koretsky, *Magn. Reson. Med.* **2001**, *46*, 884–890.
- [45] P. C. Lauterbur, M. H. Mendonca-Dias, A. M. Rudin, *Front. Biol. Energ.* **1978**, *1*, 752–759.
- [46] A. C. Silva, J. Hee Lee, C. W.-H. Wu, J. Tucciarone, G. Pelled, I. Aoki, A. P. Koretsky, *Journal of Neuroscience Methods* **2008**, *167*, 246–257.
- [47] H. B. Na, J. H. Lee, K. An, Y. I. Park, M. Park, I. S. Lee, D.-H. Nam, S. T. Kim, S.-H. Kim, S.-W. Kim, K.-H. Lim, K.-S. Kim, S.-O. Kim, T. Hyeon, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5493–5497; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5397–5401.
- [48] W. C. Small, D. De Simone-Macchi, J. R. Parker, A. Sukerkar, P. F. Hahn, D. L. Rubin, J. V. Zelch, J. E. Kuhlman, E. K. Outwater, J. C. Weinreb, J. J. Brown, E. E. de Lange, P. J. Woodward, R. Arildsen, G. S. Foster, V. M. Runge, A. M. Aisen, L. R. Muroff, R. F. Thoeni, Y. R. Parisky, L. N. Tanenbaum, S. Totterman, R. J. Herfkens, J. Knudsen, M. E. Bernardino, *J. Magn. Reson. Imaging* **1999**, *10*, 15–24.
- [49] J. Oakes, E. G. Smith, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1981**, *77*, 299–308.
- [50] S. H. Koenig, C. Baglin, R. D. Brown III, *Magn. Reson. Med.* **1984**, *1*, 496–501.
- [51] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, S. Geninatti Crich, E. Terreno, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *185–186*, 321–333.
- [52] S. Aime, P. L. Anelli, M. Botta, M. Brocchetta, S. Canton, F. Fedeli, E. Gianolio, E. Terreno, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2002**, *7*, 58–67.
- [53] J. S. Troughton, M. T. Greenfield, J. M. Greenwood, S. Dumas, A. J. Wiethoff, J. Wang, M. Spiller, T. J. McMurry, P. Caravan, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6313–6323.

- [54] R. C. Lyon, P. J. Faustino, J. S. Cohen, A. Katz, *Magn. Reson. Med.* **1987**, *4*, 24–33.
- [55] R. J. Fiel, T. M. Button, S. Gilani, E. H. Mark, D. A. Musser, R. M. Henkelman, M. J. Bronskill, J. G. van Heteren, *J. Magn. Reson. Imaging* **1987**, *5*, 149–156.
- [56] C.-w. Chen, J. S. Cohen, C. E. Myers, M. Sohn, *FEBS J.* **1984**, *168*, 70–74.
- [57] S. H. Koenig, R. D. Brown III, M. Spiller, *Magn. Reson. Med.* **1987**, *4*, 252–260.
- [58] Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR), *EMEA/H/C/137*, **2007**.
- [59] S. Aime, S. Geninatti Crich, E. Gianolio, G. B. Giovenzana, L. Tei, E. Terreno, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1562–1579.
- [60] E. J. Rummeny, G. Marchal, *Acta Radiologica* **1997**, *38*, 626–630.
- [61] G. Elizondo, C. J. Fretz, D. D. Stark, S. M. Rocklage, S. C. Quay, D. Worah, Y.-M. Tsang, M. Chia-Mei Chen, J. T. Ferrucci, *Radiology* **1991**, *178*, 73–78.
- [62] S. M. Rocklage, W. P. Cacheris, S. C. Quay, F. E. Hahn, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 477–485.
- [63] M. Bottrill, L. Kwok, N. J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 557–571.
- [64] S. Hoeft, K. Rot, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 869–873.
- [65] 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.
- [66] S. Aime, W. Dastrù, S. G. Crich, E. Gianolio, V. Mainero, *Biopolymers* **2002**, *66*, 419–428.
- [67] G. Gugliotta, M. Botta, G. B. Giovenzana, L. Tei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3442–3444.
- [68] R. S. Sengar, A. Nigam, S. J. Geib, E. C. Wiener, *Polyhedron* **2009**, *28*, 1525–1531.
- [69] 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.
- [70] E. Gianolio, G. B. Giovenzana, D. Longo, I. Longo, I. Menegotto, S. Aime, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5785–5797.
- [71] Z. Baranyai, F. Uggeri, G. B. Giovenzana, A. Benyei, E. Brücher, S. Aime, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1696–1705.

- [72] S. Hajela, M. Botta, S. Giraud, J. Xu, K. N. Raymond, S. Aime, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11228–11229.
- [73] J. Xu, S. J. Franklin, D. W. Whisenhunt Jr., K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7245–7246.
- [74] D. M. J. Doble, M. Botta, J. Wang, S. Aime, A. Barge, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10758–10759.
- [75] T. Storr, B. R. Cameron, R. A. Gossage, H. Yee, R. T. Skerlj, M. C. Darkes, S. P. Fricker, G. J. Bridger, N. A. Davies, M. T. Wilson, K. P. Maresca, J. Zubieta, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2685–2697.
- [76] P.-K. Tse, J. E. Powell, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 2727–2730.
- [77] V. F. Vasil'eva, O. Y. Lavrova, N. M. Dyatlova, V. G. Yashunskii, *Zh. Obshch. Khim.* **1966**, *36*, 1720.
- [78] V.-M. Mikkala, H. Mikola, I. Hemmilä, *Anal. Biochem.* **1989**, *176*, 319–325.
- [79] M. Håkansson, Q. Jiang, A.-M. Spehar, J. Suomi, M. Kotiranta, S. Kulmala, *Anal. Chim. Acta* **2005**, *541*, 171–177.
- [80] E. Brouwers, R. L'homme, N. Al-Maharik, O. Lapčík, R. Hampl, K. Wähälä, H. Mikola, H. Adlercreutz, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *84*, 577–588.
- [81] C. H. Paik, D. E. Herman, W. C. Eckelman, R. C. Reba, *J. Radioanal. Chem.* **1980**, *57*, 553–564.
- [82] Ö. Szabadka, J. Inczedy, *J. Chromatogr.* **1980**, *201*, 59–66.
- [83] M. Håkansson, Q. Jiang, A.-M. Spehar, J. Suomi, S. Kulmala, *J. Lumin.* **2006**, *118*, 272–282.
- [84] W. J. Rzeszotarski, C. Paik, W. C. Eckelman, R. C. Reba, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1977**, *13*, 172.
- [85] R. Ruloff, G. van Koten, A. E. Merbach, *Chem. Comm.* **2004**, 842–843.
- [86] J. Costa, É. Toth, L. Helm, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4747–4755.
- [87] J. B. Livramento, É. Toth, A. Sour, A. Borel, A. E. Merbach, R. Ruloff, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1504–1508, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **2005**, *44*, 1480–1484.
- [88] J. B. Livramento, L. Helm, A. Sour, C. O'Neil, A. E. Merbach, É. Tóth, *Dalton Trans.* **2008**, 1195–1202.

- [89] H. Kobayashi, M. W. Brechbiel, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 2271–2286.
- [90] T. Barrett, H. Kobayashi, M. Brechbiel, P. L. Choyke, *Eur. J. Radiol.* **2006**, *60*, 353–366.
- [91] G. Schuhmann-Giampieri, H. Schmitt-Willich, T. Frenzel, W.-R. Press, H.-J. Weinmann, *Invest. Radiol.* **1991**, *26*, 969–974.
- [92] A. A. Bogdanov, R. Weissleder, H. W. Frank, A. V. Bogdanova, N. Nossif, B. K. Schaffer, E. Tsai, M. I. Papisov, T. J. Brady, *Radiology* **1993**, *187*, 701–706.
- [93] D. Artemov, N. Mori, R. Ravi, Z. M. Bhujwalla, *Cancer Res.* **2003**, *63*, 2723–2727.
- [94] D. J. Hnatowich, F. Virzi, M. Rusckowski, *J. Nucl. Med.* **1987**, *28*, 1294–1302.
- [95] H.-i. Jung, M. I. Kettunen, B. Davletov, K. M. Brindle, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 983–987.
- [96] A. Dirksen, S. Langereis, B. F. M. de Waal, M. H. P. van Genderen, T. M. Hackeng, E. W. Meijer, *Chem. Comm.* **2005**, 2811–2813.
- [97] A. A. Neves, A. S. Krishnan, M. I. Kettunen, D.-e. Hu, M. M. de Backer, B. Davletov, K. M. Brindle, *Nano Lett.* **2007**, *7*, 1419–1423.
- [98] F. E. Armitage, D. E. Richardson, K. C. P. Li, *Bioconjugate Chem.* **1990**, *1*, 365–374.
- [99] R. Rebizak, M. Schaefer, É. Dellacherie, *Bioconjugate Chem.* **1998**, *9*, 94–99.
- [100] R. Rebizak, M. Schaefer, É. Dellacherie, *Bioconjugate Chem.* **1997**, *8*, 605–610.
- [101] X. Yu, S.-K. Song, J. Chen, M. J. Scott, R. J. Fuhrhop, C. S. Hall, P. J. Gaffney, S. A. Wickline, G. M. Lanza, *Magn. Reson. Med.* **2000**, *44*, 867–872.
- [102] U. Schmiedl, M. Ogan, H. Paajanen, M. Marotti, L. E. Crooks, A. C. Brito, R. C. Brasch, *Radiology* **1987**, *162*, 205–210.
- [103] P. Caravan, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 851–862.
- [104] W. J. M. Mulder, G. J. Strijkers, G. A. F. van Tilborg, A. W. Griffioen, K. Nicolay, *NMR Biomed.* **2006**, *19*, 142–164.
- [105] M. Farooq Warsi, R. W. Adams, S. B. Duckett, V. Chechik, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 451–453.

- [106] W. J. Rieter, J. S. Kim, K. M. L. Taylor, H. An, W. Lin, T. Tarrant, W. Lin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1754–3756; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3680–3682.
- [107] E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 155–158.
- [108] D. A. Tomalia, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 294–324.
- [109] D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 119–157; *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 138–176.
- [110] D. A. Tomalia, *Soft Matter* **2010**, *6*, 456–474.
- [111] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [112] E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1370–1372; *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1993**, *32*, 1308–1311.
- [113] E. W. Meijer, H. J. M. Bosman, F. H. A. M. J. Vandenbooren, E. M. M. De Brabander-van den Berg, A. M. C. F. Castelijns, H. C. J. De Man, R. W. E. G. Reintjens, C. J. C. Stoelwinder, A. J. Nijenhuis, *U.S. Pat. US5530092*, **1996**.
- [114] D. M. Haddleton, H. S. Sahota, P. C. Taylor, S. G. Yeates, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 649–656.
- [115] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, A. L. Johnsen, R. K. Behera, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1205–1207; *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1991**, *30*, 1176–1178.
- [116] G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1207–1209; *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1991**, *30*, 1178–1180.
- [117] H. R. Allcock, R. Ravikiran, S. J. M. O'Conner, *Macromolecules* **1997**, *30*, 3184–3190.
- [118] S. Parimi, T. J. Barnes, D. F. Callen, C. A. Prestidge, *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 382–389.
- [119] D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules* **1986**, *19*, 2466–2468.
- [120] M. Pittelkow, J. B. Christensen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1295–1298.
- [121] N. J. Wells, A. Basso, M. Bradley, *Biopolymers* **1998**, *47*, 381–896.
- [122] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.

- [123] R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 801–812; *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1985**, *24*, 799–810.
- [124] P. K. Maiti, T. Çağın, S.-T. Lin, W. A. Goddard III, *Macromolecules* **2005**, *38*, 979–991.
- [125] P. K. Maiti, T. Çağın, G. Wang, W. A. Goddard III, *Macromolecules* **2004**, *37*, 6236–6254.
- [126] P. M. R. Paulo, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114901.
- [127] M. He, S. A. McLuckey, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2004**, *18*, 960–972.
- [128] A. Sharma, D. K. Mohanty, A. Desai, R. Ali, *Electrophoresis* **2003**, *24*, 2733–2739.
- [129] L. Porcar, K. Hong, P. D. Butler, K. W. Herwig, G. S. Smith, Y. Liu, W.-R. Chen, *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* **2010**, *114*, 1751–1756.
- [130] M. T. Islam, X. Shi, L. Balogh, J. R. Baker Jr., *Anal. Chem.* **2005**, *77*, 2063–2070.
- [131] X. Shi, I. Bańyai, M. T. Islam, W. Lesniak, D. Z. Davis, J. R. Baker Jr., L. P. Balogh, *Polymer* **2005**, *46*, 3022–3034.
- [132] D. Astruc, E. Boisselier, C. Ornelas, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1857–1959.
- [133] S. Ghosh, S. Yadav, N. Vasanthan, G. Sekosan, *J. Appl. Polym. Sci.* **2010**, *115*, 716–722.
- [134] B. Klaykruayat, K. Siralermukul, K. Srikulkit, *Carbohydr. Polym.* **2010**, *80*, 197–207.
- [135] A. Jawor, E. M. V. Hoek, *Environ. Sci. Technol.* **2010**, *44*, 2570–2576.
- [136] A. Sarkar, P. I. Carver, T. Zhang, A. Merrington, K. J. Bruza, J. L. Rousseau, S. E. Keinath, P. R. Dvornic, *J. Membr. Sci.* **2010**, *349*, 421–428.
- [137] S. Ogasawara, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4608–4613.
- [138] C. Gu, K. Xiong, B. Shentu, W. Zhang, Z. Weng, *Macromolecules* **2010**, *43*, 1695–1698.
- [139] P. K. Lekha, E. Prasad, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3699–3706.
- [140] Q. Zhang, Y. Sha, J.-H. Wang, *Molecules* **2010**, *15*, 2962–2971.
- [141] M. J. Bonné, E. Galbraith, T. D. James, M. J. Wasbrough, K. J. Edler, A. T. A. Jenkins, M. Helton, A. McKee, W. Thielemans, E. Psillakis, F. Marken, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 588–594.

- [142] J. R. Siqueira Jr., M. Bäcker, A. Poghossian, V. Zucolotto, O. N. Oliveira Jr., M. J. Schöning, *Phys. Status Solidi A* **2010**, *207*, 781–786.
- [143] H. J. Han, R. M. Kannan, S. Wang, G. Mao, J. P. Kusanovic, R. Romero, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 409–421.
- [144] Y. Wei, Y. Li, N. Zhang, G. Shi, L. Jin, *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 17–20.
- [145] M. B. Kolli, B. S. Day, H. Takatsuki, S. K. Nalabotu, K. M. Rice, K. Kohama, M. K. Gadde, S. K. Kakarla, A. Katta, E. R. Blough, *Langmuir* **2010**, *26*, 6079–6082.
- [146] J. C. Rainwater, E. V. Anslyn, *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 2904–2906.
- [147] Y. Gu, P. Sanders, H. J. Ploehn, *Colloids Surf., A* **2010**, *356*, 10–15.
- [148] M. Fang, Y. Cheng, J. Zhang, Q. Wu, J. Hu, L. Zhao, T. Xu, *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* **2010**, *114*, 6048–6055.
- [149] I. Popa, G. Papastavrou, M. Borkovec, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4863–4871.
- [150] D. G. Mullen, M. Fang, A. Desai, J. R. Baker Jr., B. G. Orr, M. M. B. Holl, *ACS Nano* **2010**, *4*, 657–670.
- [151] D. A. Tomalia, H. M. Brothers, L. T. Pihler, H. D. Durst, D. R. Swanson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 5081–5087.
- [152] E. R. Gillies, J. M. J. Fréchet, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 35–43.
- [153] D. M. Domański, D. Klajnert, M. Bryszewska, *Bioelectrochemistry* **2004**, *63*, 189–191.
- [154] S.-E. Stiriba, H. Frey, R. Haag, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1385–1390; *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **2002**, *41*, 1329–1334.
- [155] S. Fuchs, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2004**.
- [156] T. D. McCarthy, P. Karellas, S. A. Henderson, M. Giannis, D. F. O’Keefe, G. Heery, J. R. A. Paull, B. R. Matthews, G. Holan, *Mol. Pharmaceutics*, **2005**, *2*, 312–318.
- [157] M. Witvrouw, V. Fikkert, W. Pluymers, B. Matthews, K. Mardel, D. Schols, J. Raff, Z. Debyser, E. De Clercq, G. Holan, C. Pannecouque, *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 1100–1108.
- [158] G. M. Pavan, L. Albertazzi, A. Danani, *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* **2010**, *114*, 2667–2675.

- [159] J. L. Santos, H. Oliveira, D. Pandita, J. Rodrigues, A. P. Pêgo, P. L. Granja, H. Tomás, *J. Controlled Release* **2010**, *144*, 55–64.
- [160] A. Kumar, V. K. Yellepeddi, G. E. Davies, K. B. Strychar, S. Palakurthi, *Int. J. Pharm.* **2010**, *392*, 294–303.
- [161] J. S. Mandeville, H. A. Tajmir-Riahi, *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 465–472.
- [162] Y. Zhang, Y. Sun, X. Xu, X. Zhang, H. Zhu, L. Huang, Y. Qi, Y.-M. Shen, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3262–3272.
- [163] L. H. Bryant Jr., M. W. Brechbiel, C. Wu, J. W. M. Bulte, V. Herynek, J. A. Frank, *J. Magn. Reson. Imaging* **1999**, *9*, 348–352.
- [164] H. Kobayashi, M. W. Brechbiel, *Molecular Imaging* **2003**, *2*, 1–10.
- [165] L. H. Bryant, M. W. Brechbiel, C. Wu, J. W. M. Bulte, V. Herynek, J. A. Frank, *J. Magn. Reson. Imaging* **1999**, *9*, 348–352.
- [166] Z. Cheng, D. L. J. Thorek, A. Tsourkas, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 356–360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *49*, 346–360.
- [167] J. R. Dewald, D. A. Tomalia, *PCI Int. Appl. WO 84/02705*, **1984**.
- [168] A. Werner, *Diplomarbeit*, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg **2005**.
- [169] B. Das, K. Damodar, N. Chowdhury, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *269*, 81–84.
- [170] M. A. Williams, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1151–1158.
- [171] 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.
- [172] S. Quici, M. Cavazzini, G. Marzanni, G. Accorsi, N. Armaroli, B. Ventura, F. Barigelletti, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 529–537.
- [173] V. C. Sekera, C. S. Marvel, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 345–349.
- [174] R. S. Tipson, *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 235–241.
- [175] G. W. Kabalka, M. Varma, R. S. Varma, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2386–2388.
- [176] S. Sparka, *Diplomarbeit*, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg **2005**.
- [177] Y. Yoshida, K. Shimonishi, Y. Sakakura, S. Okada, N. Aso, Y. Tanabe, *Synthesis* **1999**, *9*, 1633–1636.
- [178] J.-i. Morita, H. Nakatsuji, T. Misaki, Y. Tanabe, *Green Chem.* **2005**, *7*, 711–715.

- [179] R. K. Crossland, K. L. Servis, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3195–3196.
- [180] P. L. Anelli, M. Brocchetta, L. Lattuada, G. Manfredi, P. Morosini, M. Murru, D. Palano, M. Sipioni, M. Visigalli, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 739–746.
- [181] F. A. Carey, R. J. Sundberg, in *Organische Chemie, Ein weiterführendes Lehrbuch* (Hrsg: H. J. Schäfer, D. Hoppe, G. Erker), Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
- [182] F. Popp, *Dissertation*, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg **2008**.
- [183] H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528–1535.
- [184] R. Voicu, R. Boukherroub, V. Bartzoka, T. Ward, J. T. C. Wojtyk, D. D. M. Wayner, *Langmuir* **2004**, *20*, 11713–11720.
- [185] L. Horner, A. Gross, *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *591*, 117–134.
- [186] U. Asseline, M. Chasignol, J. Draus, M. Durand, J.-C. Maurizot, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3499–3511.
- [187] J. Romba, D. Kuppert, B. Morgenstern, C. Neis, S. Steinhauser, T. Weyhermüller, K. Hegetschweiler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 314–328.
- [188] P. Lebdušková, J. Kotek, P. Hermann, L. Vander Elst, R. N. Muller, I. Lukeš, J. A. Peters, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 881–889.
- [189] A. Mishra, P. Fousková, G. Angelovski, E. Balogh, A. K. Mishra, N. K. Logothetis, É. Tóth, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1370–1381.
- [190] K. Burgess, J. Ibarzo, D. S. Linthicum, D. H. Russell, H. Shin, A. Shitankoon, R. Totani, A. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1556–1564.
- [191] K. Burgess, D. S. Linthicum, H. Shin, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 975–977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 907–909.
- [192] R. Varala, S. Nuvula, S. R. Adapa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8283–8286.
- [193] K. Burgess, D. S. Linthicum, H. Shin, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 975–977; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 907–909.
- [194] K. Burgess, J. Ibarzo, D. S. Linthicum, D. H. Russell, H. Shin, A. Shitankoon, R. Totani, A. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1556–1564.
- [195] 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.
- [196] E.-M. Ehrenstorfer-Schäfers, N. Steiner, J. Altmann, W. Beck, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1990**, *45*, 817–827.

- [197] J. S. Davies, L. Al-Jamri, *J. Peptide Sci.* **2002**, *8*, 663–670.
- [198] Y.-M. Wang, C.-R. Li, Y.-C. Huang, M.-H. Ou, G.-C. Liu, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 382–392.
- [199] B. C. Ranu, S. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141–143.
- [200] L. Morandea, P. Remaud-Le Saec, A. Ouadi, K. Bultel-Rivière, M. Mouglin-Degraef, A. de France-Robert, A. Faivre-Chauvet, J.-F. Gestin, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 109–123.
- [201] H. Plenio, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3363–3384.
- [202] S. D. Perera, B. L. Shaw, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *228*, 127–131.
- [203] F. T. Edelmann, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2647–2669.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2466–2488.
- [204] H. C. Aspinall, S. R. Moore, A. K. Smith, *Dalton Trans.* **1993**, 993–996.
- [205] S. A. Weissman, D. Zewge, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7833–7863.
- [206] K. S. Chichak, A. J. Peters, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7956–7962.
- [207] D. R. van Staveren, E. Bothe, T. Weyhermüller, N. Metzler-Nolte, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1518–1529.
- [208] S. I. Kirin, P. Dbon, T. Weyhermüller, E. Bill, N. Metzler-Nolte, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 5403–5415.
- [209] C. Boss, O. Corminboeuf, C. Grisostomi, S. Meyer, A. F. Jones, L. Prade, C. Binkert, W. Fischli, T. Weller, D. Bur, *ChemMedChem* **2006**, *1*, 1341–1345.
- [210] A. Barge, G. Cravotto, E. Gianolio, F. Fedeli, *Contrast Med. Mol. Imaging* **2006**, *1*, 184–188.
- [211] W. Fresenius, G. Jander, *Handbuch der Analytischen Chemie II–Qualitative Nachweisverfahren, Band VII–Elemente der siebenten Gruppe*, Springer Verlag, Berlin–Göttingen–Heidelberg, **1953**, 160–161.

Anhang A: Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAZTA	6-Amino-6-methyl-perhydro-1,4-diazepin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraessigsäure
Äq.	Äquivalente
BOC	Butoxycarbonyl
BOPTA	Benzyloxypropionintetraacetat
d	Tage
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	<i>N,N</i> -Dimethylsulfoxid
DO3A-butrol	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-4,7,10-triessigsäure
DOTP	Alkylphosphinsäurederivat von DOTA
DPDP	Dipyridoxaldiphosphat-Derivat von EDTA
DTTA	Diethylentriamintetraacetat
DTPA	Diethylentriaminpentaacetat
BMA	Bismethylamid
BMEA	Bismethoxyethylamid
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EOB	Ethoxybenzyl
Et	Ethyl-
ESI	Elektronensprayionisation
h	Stunden
HOPO	Hydroxypyridinon
HP-DO3A	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-(2-hydroxypropyl)-4,7,10-triessigsäure
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl-
KPhth	Kaliumphthalimid
PhthO	Phthalsäureanhydrid
Me	Methyl-
Mes	Methansulfonyl-, Mesyl-
min	Minuten

MS	Massenspektrometrie
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
PAMAM	Polyamidoamin
Phth	Phthalimid
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl-
TACN	Triazacyclononan
TFA	Trifluoressigsäure
TREN	Tris-(2-aminoethyl)amin

NMR-Spektren

br	breit
COSY	Correlated Spektroskopie
d	Dublett
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
<i>J</i>	Kopplungskonstante
m	Multipllett
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
pst	Pseudoquartett
q	Quartett
qt	Quintett
s	Singulett
t	Triplett

Anhang B: Verzeichnis der Verbindungen

- 1** Tris-[2-(2-{bis-[2-(2-{bis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]amino}-ethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin
- 2** Tris-(2-{2-[bis-(2-{2-[bis-(2-{2-[bis-(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino}-ethylcarbamoyl}ethyl)amino]ethylcarbamoyl}ethyl)amino]-ethylcarbamoyl}ethyl)amin
- 3** Tris-[2-(2-{bis-[2-(2-{bis-[2-(2-{bis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]-amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin
- 4** *N,N,N',N'*-Tetrakis-(2-methoxycarbonyl)ethylendiamin
- 5** *N,N,N',N'*-Tetrakis-(2-methoxycarbonyl)ethyl-1,3-diaminopropan
- 6** Tris-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]amin
- 7** Tris-(2-{2-[bis-(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl}ethyl)-amin
- 8** Tris-[2-(2-{bis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin
- 9** Tris-(2-{2-[bis-(2-{2-[bis-(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino}ethylcarbamoyl}ethyl)amino]ethylcarbamoyl}ethyl)-amin
- 10** Tris-(2-{methoxycarbonyl}ethyl)amin
- 11** *N,N,N',N'*-Tetrakis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]ethylendiamin
- 12** *N,N,N',N'*-Tetrakis-[2-(2-aminoethylcarbamoyl)ethyl]-1,3-diaminopropan
- 13** 2-Hydroxyethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 14** 2-Bromethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 15** 2-Hydroxyethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester)
- 16** 2-Bromethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester)
- 17** Tris-[2-({2-[bis-(2-{bis-[*tert*-butoxycarbonylmethyl}]aminoethyl)}amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin
- 18** Tris-[2-({2-[bis-(2-{bis-[carboxylmethyl]}aminoethyl)}amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin
- 19** 1,4-Diaza-1,1,4,4-tetrakis-({*N,N*-bis[({*tert*-butoxycarbonyl)methyl]}-2-aminoethyl)butan

- 20** 2-Methoxyethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester)
- 21** 2-(2-oxomorpholino)essigsäure-*tert*-butylester
- 22** 1,4,7-Triaza-4-(octadecyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 23** 2-(Toluolsulfonyloxy)ethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 24** 2-(Methylsulfonyloxy)ethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 25** 2-Iodethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 26** 2-(Carboxyoxo)ethylamin-*N,N*-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 27** 1,4,7-Triaza-4-(2-aminoethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 28** 1,4,7-Triaza-4-(2-hydroxyethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 29** 1,4,7-Triaza-4-(2-bromethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 30** 1,4,7-Triaza-4-(2-{methylsulfonyloxy}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 31** 1,4,7-Triaza-4-(2-azidoethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 32** 1,4,7-Triaza-4-(2-{3-aminopropoxy}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 33** 1,4,7-Triaza-4-(2-{4-aminoethoxy}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 34** 1,4,7-Triaza-4-(2-{2-cyanoethoxy}ethyl)-heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 35** 1,4,7-Triaza-4-(2-{1,3-dioxoisindol-2-yl}ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 36** 2-(2-Aminoethyl)isindolin-1,3-dion
- 36·HCl** 1,4-Diaza-1-phthaloylbutan-Hydrochlorid
- 36·HBr** 1,4-Diaza-1-phthaloylbutan-Hydrobromid
- 37** *tert*-Butyl-2-hydroxyethylcarbammat
- 38** 1,4-Diaza-1-(butoxycarbonyl)-4-phthaloylbutan
- 39** 2-Chlorethylamin-*N,N*-bis-(essigsäureethylester)

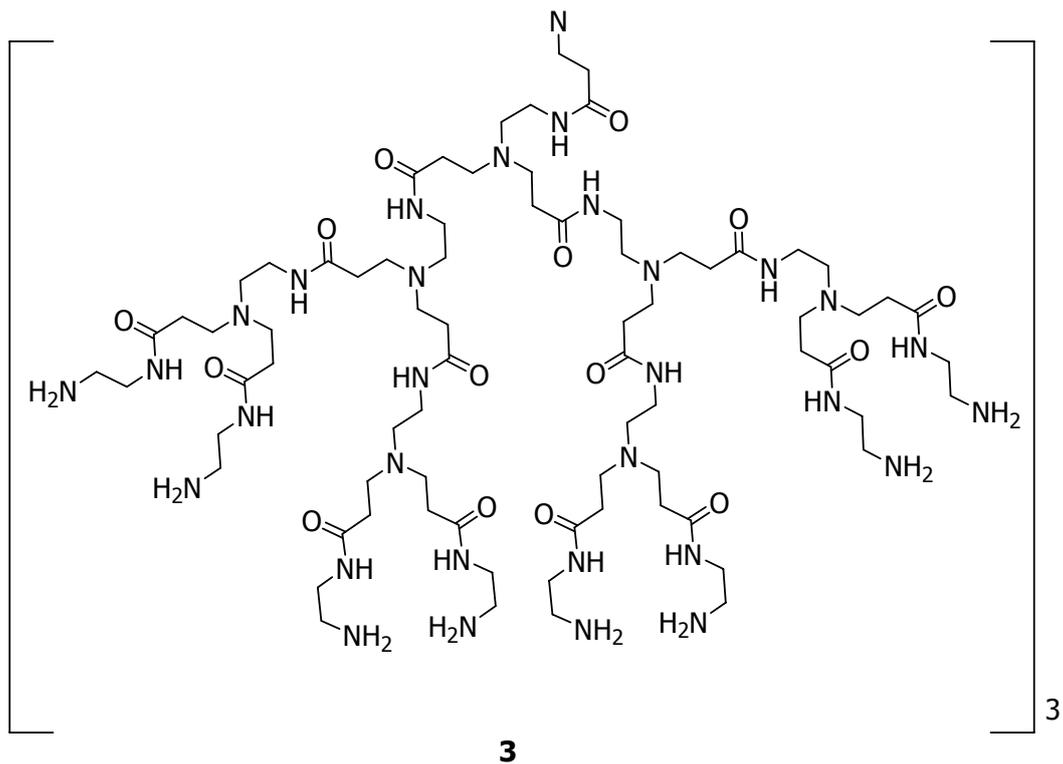
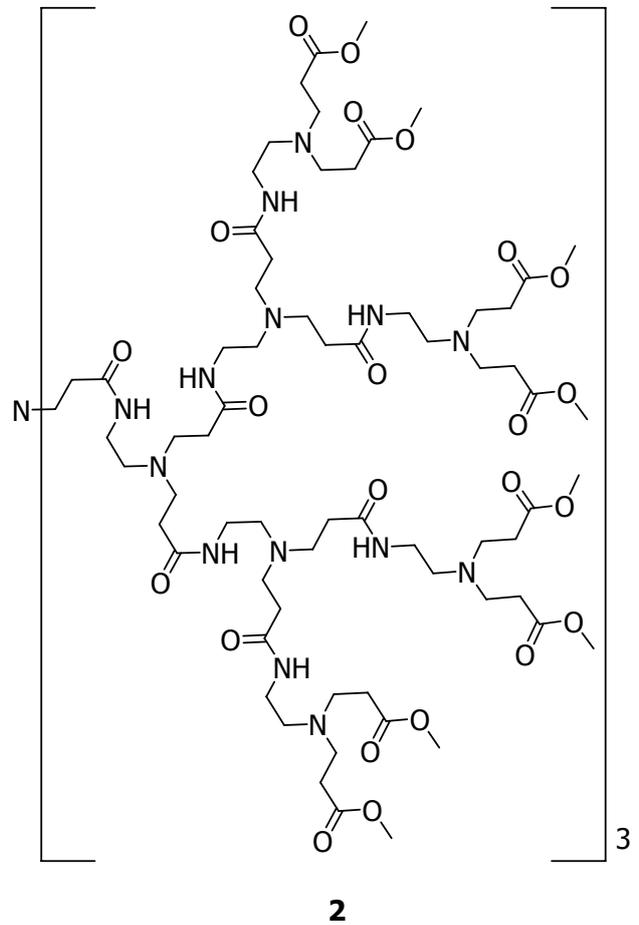
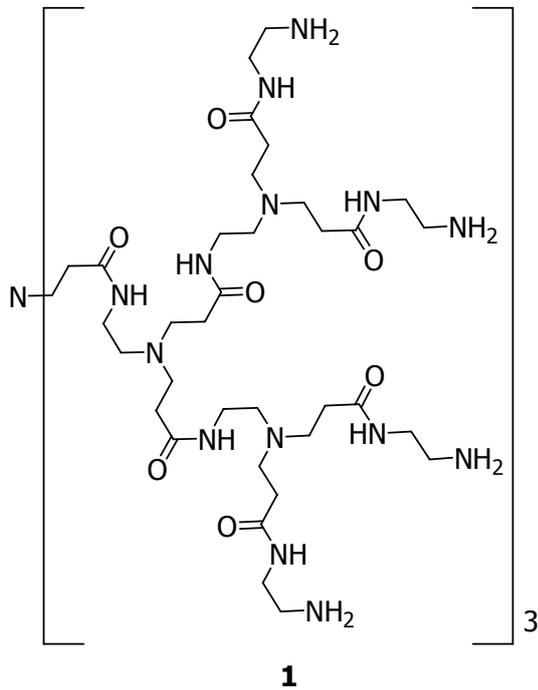
- 40** 1,4,7-Triaza-1,7-diphthaloylheptan
- 41** 1,4,7-Triaza-4-(2-aminoethyl)-1,7-diphthaloylheptan
- 42** *tert*-Butyl-2-bromethylcarbammat
- 43** 1,4,7-Triaza-4-(2-({*tert*-butoxycarbonylamino}ethyl)-1,7-diphthaloyl-
heptan
- 44** 1,4,7-Triaza-4-({ethoxycarboxy}methyl)-1,7-diphthaloylheptan
- 45** 1,4,7-Triaza-4-(carboxylmethyl)-1,7-diphthaloylheptan
- 46** Tris-[2-(2-{{2-(bis-{2-phthalimidoethyl}amino)acetyl}amino}ethyl-
carbamoyl)ethyl]amin
- 47** 1,4,7-Triaza-4-[(2-aminoethylcarbamoyl)methyl]-1,7-diphthaloylheptan
- 48** 1,4,7-Triaza-4-[(octadecylcarbamoyl)methyl]-1,7-diphthaloylheptan
- 49** 1,4,7-Triaza-4-(carboxylmethyl)heptan
- 50** 1,4,7-Triaza-4-({[(*tert*-butoxycarbonyl)methoxy]carbonyl}methyl)-
heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 51** 1,4,7-Triazaheptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 52** 1,4,7-Triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 53** 1,4-Diaza-1-benzylbutan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 54** 1,4,7-Triaza-4-(3-propionsäuremethylester)heptan-1,1,7,7-tetrakis-
(essigsäure-*tert*-butylester)
- 55** Tris-[2-(2-{{2-(bis-{2-[(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]ethyl}amino)-
acetyl}amino}ethylcarbamoyl)ethyl]amin
- 56** 1,4,7-Triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure
- 56•3 HCl** 1,4,7-Triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid
- 57** 1,4,7-Triaza-4-(4-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-
butylester)
- 58** 1,4-Diaza-1-(4-methylbenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 59•3 HCl** 1,4,7-Triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-
Trihydrochlorid
- 60** 1,4,7-Triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-
tert-butylester)
- 61** 1,4-Diaza-1-(3,5-difluorbenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)

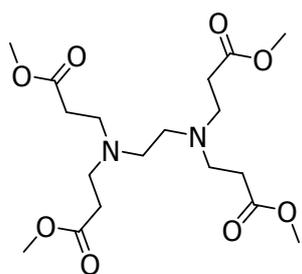
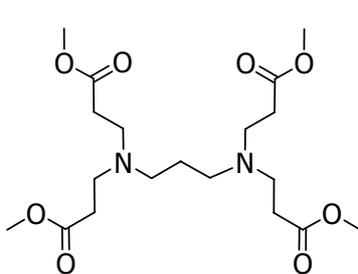
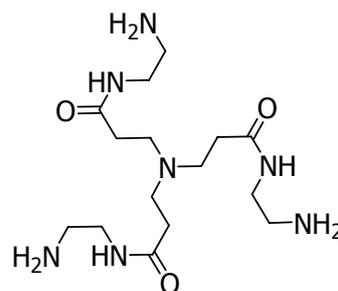
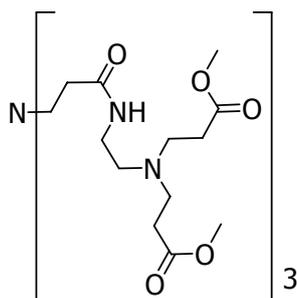
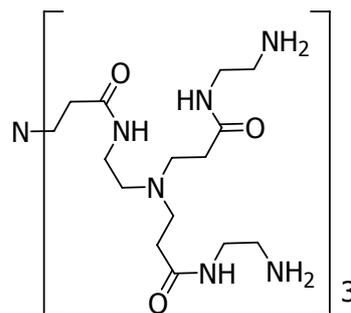
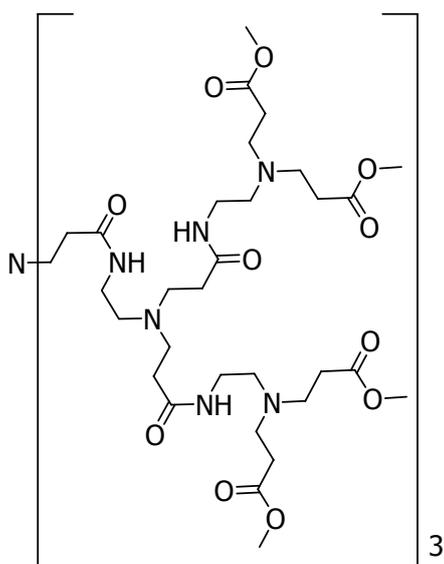
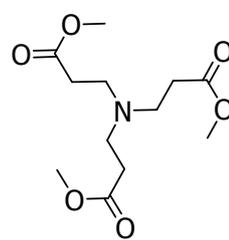
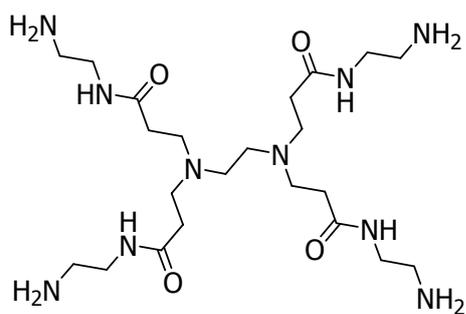
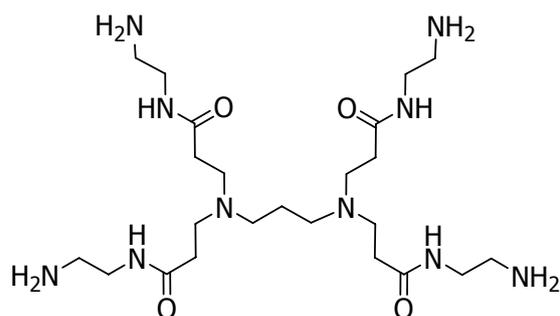
- 62** 1,4,7-Triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 63** 1,4-Diaza-1-(2,6-difluorbenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 64·3 HCl** 1,4,7-Triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid
- 65·3 HCl** 1,4,7-Triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid
- 66** 1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 67** 1,4-Diaza-1-(2-methoxybenzyl)butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 68** 1,4,7-Triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 69** 1,4-Diaza-1-(4-methoxybenzyl)-butan-4,4-bis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 70·3 HCl** 1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid
- 70·3 HBr** 1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrobromid
- 71·3 HCl** 1,4,7-Triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrochlorid
- 72·3 HBr** 1,4,7-Triaza-4-(2-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrobromid
- 73·3 HBr** 1,4,7-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakisessigsäure-Trihydrobromid
- 74** 1,4,7-Triaza-4-(2-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 75** 1,4,7-Triaza-4-(4-hydroxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 76·HBr** 2-(Aminomethyl)phenol-Hydrobromid
- 77·HBr** 4-(Aminomethyl)phenol-Hydrobromid

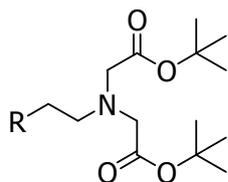
- 78** 1,4,7-Triaza-4-(2-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]ethyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 79** 1,4,7-Triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 80·3 HCl** 1,4,7-Triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-essigsäure-Trihydrochlorid
- 81** 1,4,7-Triaza-4-(4-(2-hydroxyethylcarbamoyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 82** 1,4,7-Triaza-4-(4-(octadecylcarbamoyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 83** 1,4,7-Triaza-4-(4-(hydroxycarbonyl)benzyl)heptan-1,1,7,7-tetrakis-(essigsäure-*tert*-butylester)
- 84** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetraacetato)-gadolinat(III)
- 85** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III)
- 86** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III)
- 87** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III)
- 88** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III)
- 89** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III)
- 90** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)gadolinat(III)
- 91** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetraacetato)-yttrinat(III)
- 92** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III)
- 93** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III)

- 94** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III)
- 95** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III)
- 96** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III)
- 97** Natrium-diaqua-(1,4,7-triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)yttrinat(III)
- 98** Natrium-(1,4,7-triaza-4-benzylheptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II)
- 99** Natrium-(1,4,7-triaza-4-(4-methylbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)-manganat(II)
- 100** Natrium-(1,4,7-Triaza-4-(3,5-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)-manganat(II)
- 101** Natrium-(1,4,7-Triaza-4-(2,6-difluorbenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)-manganat(II)
- 102** Natrium-(1,4,7-Triaza-4-(2-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)-manganat(II)
- 103** Natrium-(1,4,7-triaza-4-(4-methoxybenzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)-manganat(II)
- 104** Natrium-(1,4,7-triaza-4-(4-(methoxycarbonyl)-benzyl)heptan-1,1,7,7-tetraacetato)manganat(II)

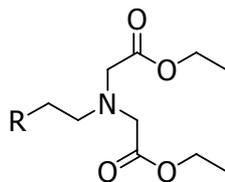
Anhang C: Strukturtafeln



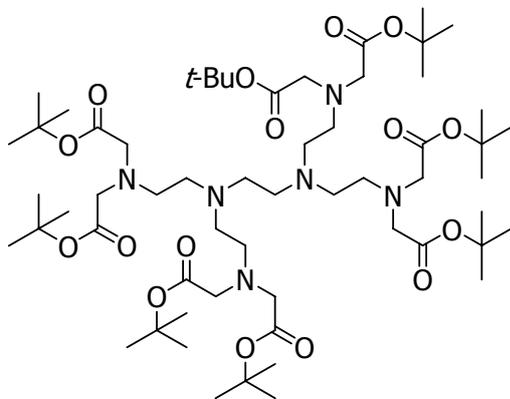
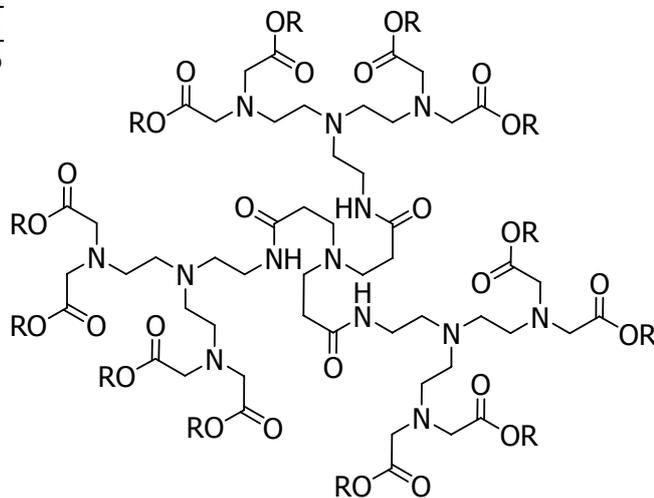
**4****5****6****7****8****9****10****11****12**



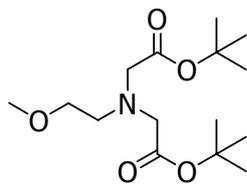
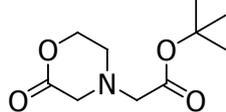
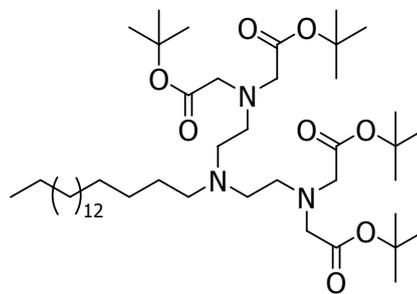
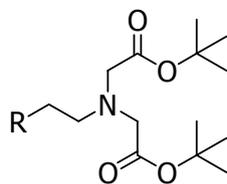
R	
OH	13
Br	14



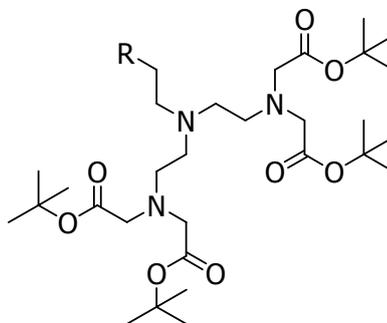
R	
OH	15
Br	16

**19**

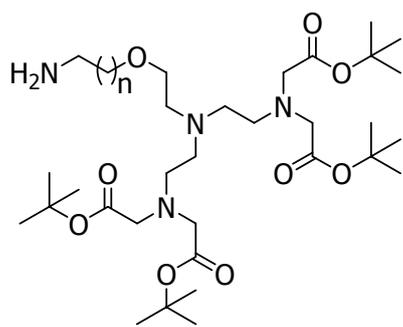
R	
<i>t</i> -Bu	17
H	18

**20****21****22**

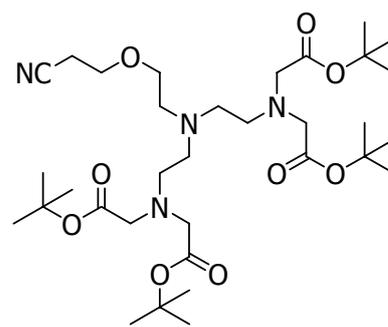
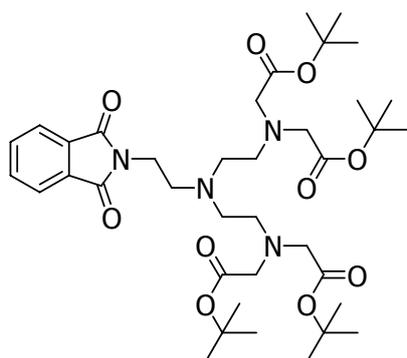
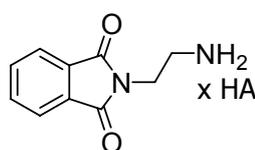
R	
Tos	23
Mes	24
I	25
OC(O)H	26



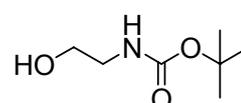
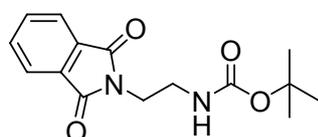
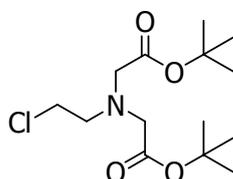
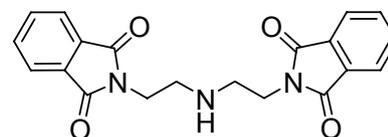
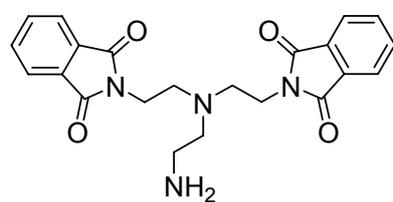
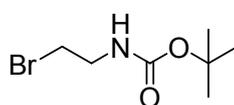
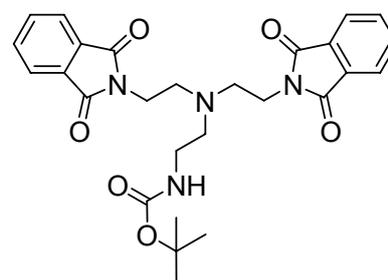
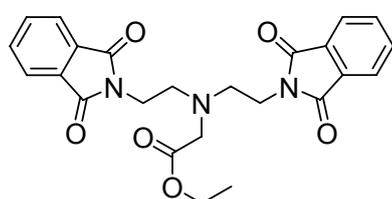
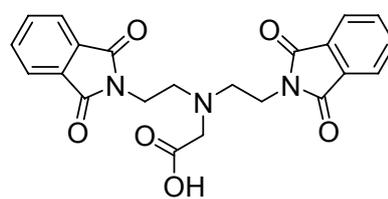
R	
NH ₂	27
OH	28
Br	29
Mes	30
N ₃	31

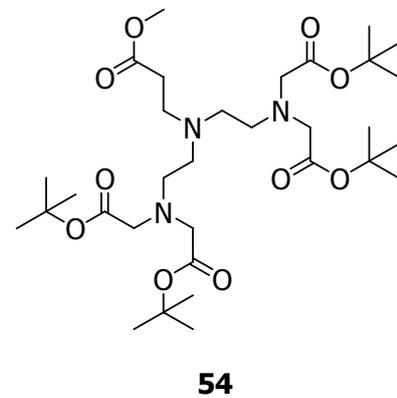
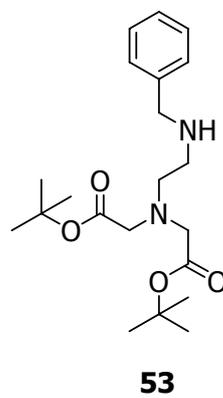
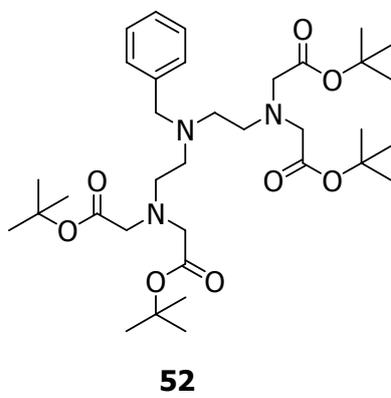
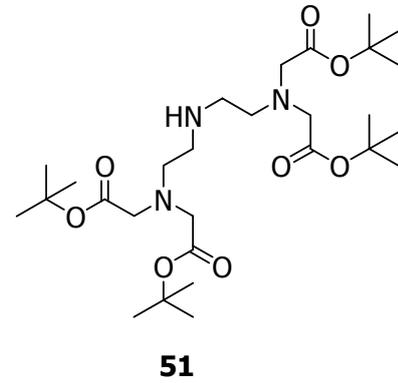
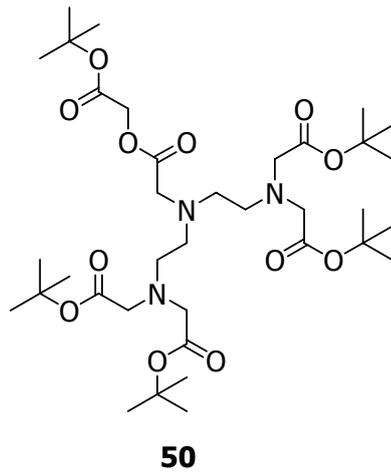
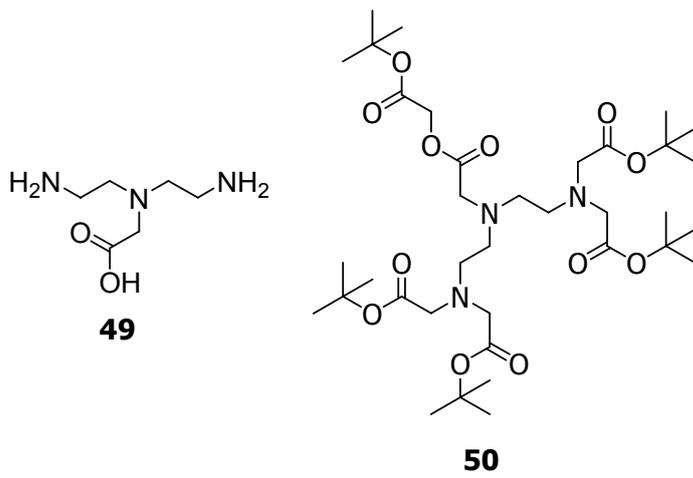
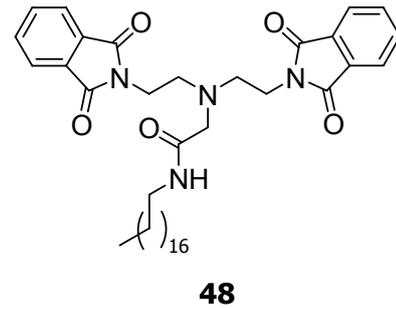
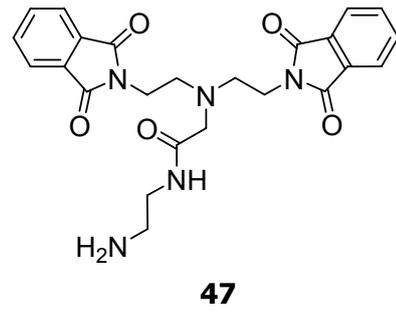
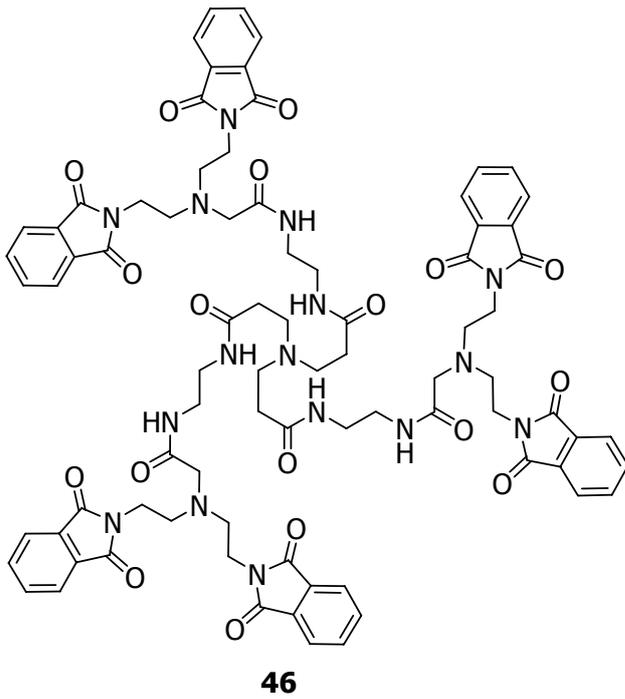


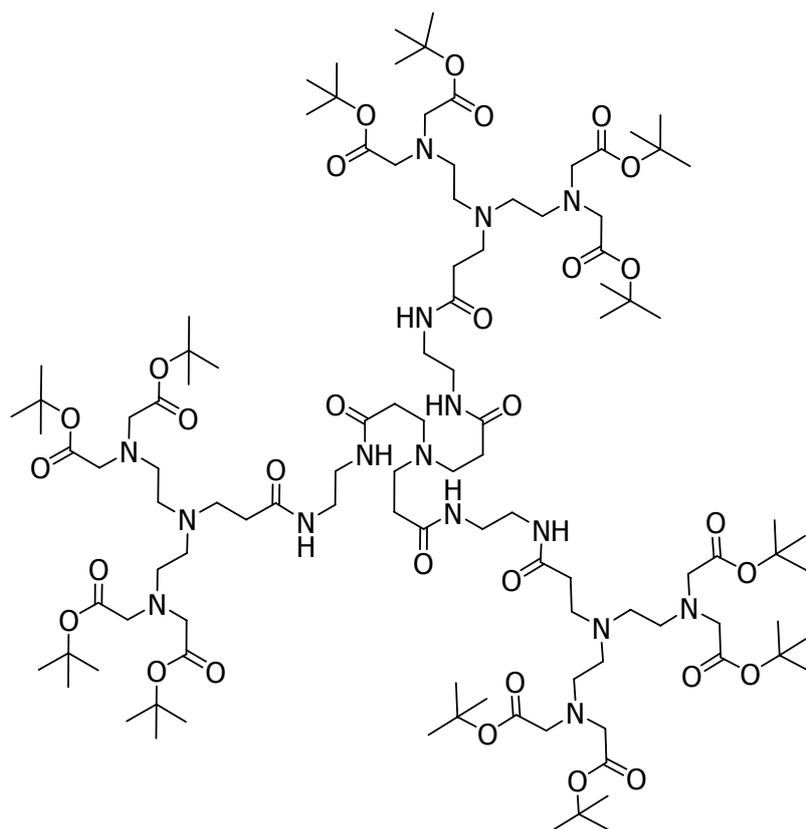
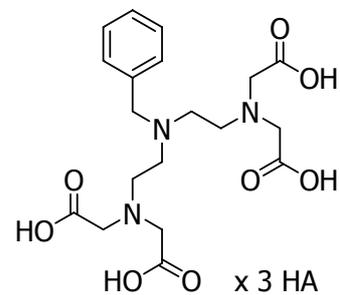
n	
2	32
1	33

**34****35**

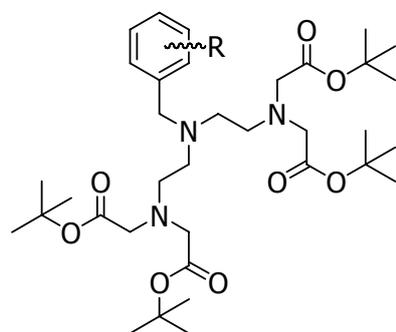
HA	
-	36
HCl	36·HCl
HBr	36·HBr

**37****38****39****40****41****42****43****44****45**

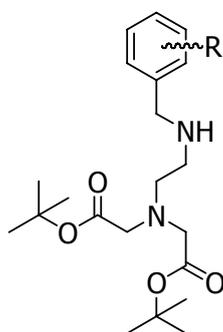


**55**

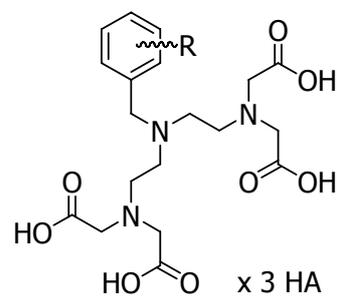
HA	
-	56
HCl	56·3 HCl



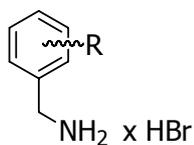
R	
<i>p</i> -Methyl	57
<i>m,m</i> -Difluor	60
<i>o,o</i> -Difluor	62
<i>o</i> -Methoxy	66
<i>p</i> -Methoxy	68
<i>o</i> -Hydroxy	74
<i>p</i> -Hydroxy	75



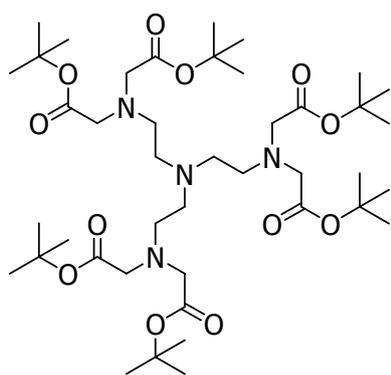
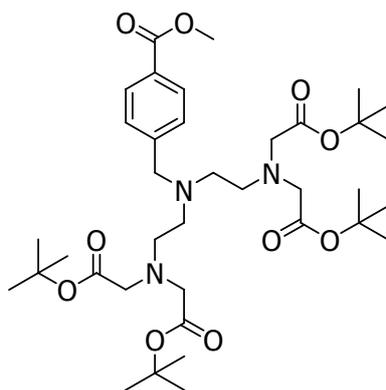
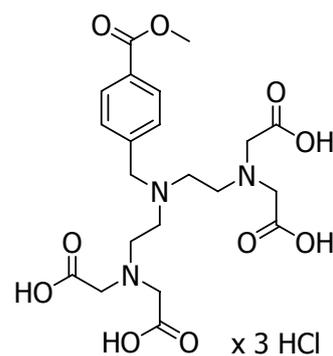
R	
<i>p</i> -Methyl	58
<i>m,m</i> -Difluor	61
<i>o,o</i> -Difluor	63
<i>o</i> -Methoxy	67
<i>p</i> -Methoxy	69



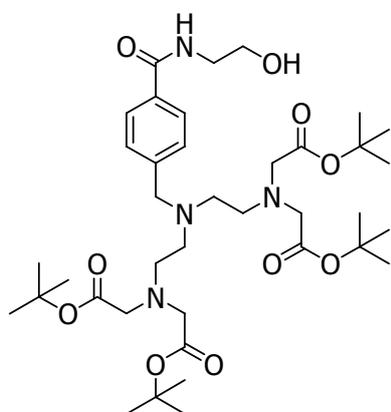
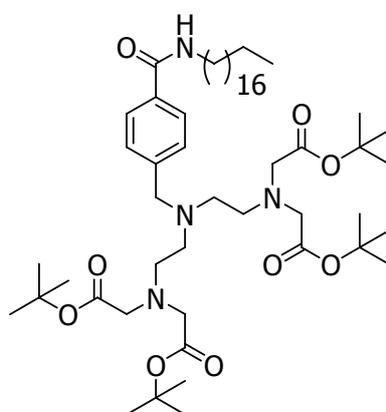
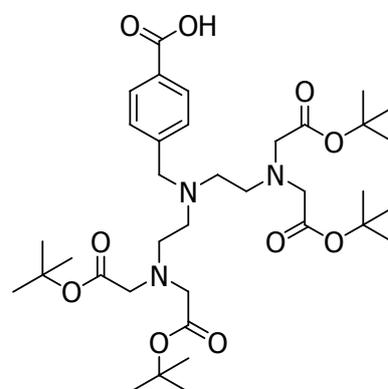
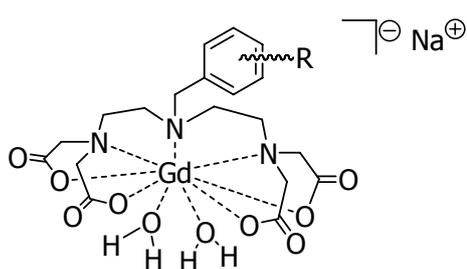
R	HA	
<i>p</i> -Methyl	HCl	59·3 HCl
<i>m,m</i> -Difluor	HCl	64·3 HCl
<i>o,o</i> -Difluor	HCl	65·3 HCl
<i>o</i> -Methoxy	HCl	70·3 HCl
<i>o</i> -Methoxy	HBr	70·3 HBr
<i>p</i> -Methoxy	HCl	71·3 HCl
<i>o</i> -Hydroxy	HBr	72·3 HBr
<i>p</i> -Hydroxy	HBr	73·3 HBr



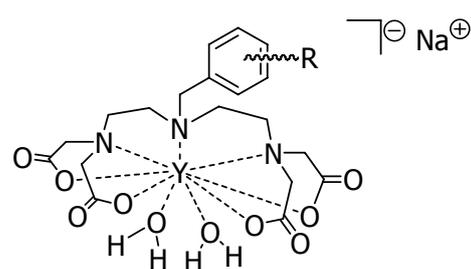
R	
<i>o</i> -Hydroxy	76·HBr
<i>p</i> -Hydroxy	77·HBr

**78****79**

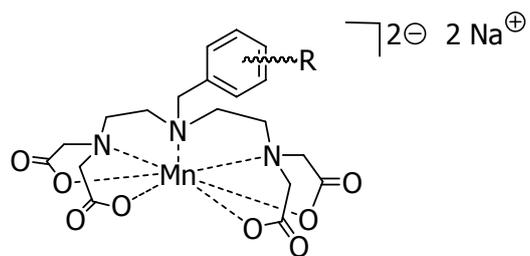
HO-COOH x 3 HCl

80·3 HCl**81****82****83**

R	
-	84
<i>p</i> -Methyl	85
<i>m,m</i> -Difluor	86
<i>o,o</i> -Difluor	87
<i>o</i> -Methoxy	88
<i>p</i> -Methoxy	89
<i>p</i> -Methoxycarbonyl	90



R	
-	91
<i>p</i> -Methyl	92
<i>m,m</i> -Difluor	93
<i>o,o</i> -Difluor	94
<i>o</i> -Methoxy	95
<i>p</i> -Methoxy	96
<i>p</i> -Methoxycarbonyl	97



R	
-	98
<i>p</i> -Methyl	99
<i>m,m</i> -Difluor	100
<i>o,o</i> -Difluor	101
<i>o</i> -Methoxy	102
<i>p</i> -Methoxy	103
<i>p</i> -Methoxycarbonyl	104

Danksagung

Meinem akademischen Lehrer Herrn Prof. Dr. W. A. Schenk danke ich für die Bereitstellung des äußerst interessanten Themas. Auch für seine Diskussionsbereitschaft, seine Anregungen und die gewährte Unterstützung möchte ich mich bedanken.

Dem Sonderforschungsbereich 688 danke ich für die Finanzierung von Teilen dieser Arbeit.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. R. Bertermann und Frau M.-L. Schäfer für die Aufnahme der NMR-Spektren. Den Herren Dr. M. Büchner, F. Dadrich und E. Ehrlich sowie Frau A. Hautzinger danke ich für die Aufnahme der Massenspektren. Für die Anfertigung der Elementaranalysen danke ich Herrn C.-P. Kneis, Frau R. Schedel, Frau S. Timmroth und Frau L. Michels.

Für die Bereitstellung eines Autosamplers, der die Wartezeiten bei der Chromatographie an Sephadex-Gel erheblich verkürzte, möchte ich PD Dr. M. Breuning danken.

Herrn B. Fertig danke ich für die Reparatur der vielen Glasgeräte und die aufbauenden Gespräche. Den Mitarbeitern der Werkstatt Herrn A. Ruf, Herrn M. Reinhardt und Herrn V. Obert danke ich für die stets schnelle und freundliche Hilfe. Nicht zu vergessen seien hier der Hauswart Herr A. Schertzer und die Mitarbeiter der Chemikalienausgabe für die freundliche Zusammenarbeit und die stets große Hilfsbereitschaft. Frau I. Pross, Frau C. Walter, Frau L. Tietze, Frau G. Berner und Frau A. Melber danke ich für die Hilfe bei organisatorischen Fragen.

Weiterer Dank gilt meinen Arbeitskollegen sowie den ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe. Besonders möchte ich mich hier bei Fr. S. Sparka und Herrn R. Beringer für die vielen guten und hilfreichen Gespräche, die entgegengebrachte Hilfsbereitschaft und die manchmal notwendigen aufbauenden Worte bedanken. Auch Dr. F. Bock und Dr. S. Dilsky sei hier für konstruktive Ratschläge gedankt.

Für die stets gute Zusammenarbeit im Rahmen des SFB 688 danke ich der Arbeitsgruppe um Herrn Prof. Dr. P. Jakob, vor allem Herrn T. Kampf und Herrn T. Basse-Lüsebrink für die durchgeführten Messungen. Bei Frau S. Voll möchte ich mich für zur Verfügungstellung diverser Arbeitsgeräte bedanken sowie die stets

aufmunternden Worte. Den Herren Dr. V. Behr sowie T. Kampf danke ich für die UNIX-Unterstützung.

Auch danke ich meinem F-Praktikanten Herrn D. Schilling sowie den Auszubildenden Frau K. Lipsius und Herrn M. Kämmerer für die durchgeführten Experimente, die zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Beim „Schenken-Breu“-Team bedanke ich mich für die Erfolge beim jährlichen Fußball-Turnier sowie für die vielen unterhaltsamen Mittagspausen.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit möchte ich mich bedanken bei Frau Dr. S. Lippert, Herrn Dr. P. Lippert und Herrn T. Kampf.

Weiterer Dank gilt: Melli S., Steffi S., Susi K., Patricia R., Nadine R., Christian H., Ben B., Reiner und Moni sowie Johan B., Tobias und Britta H., Max S., Matthias und Linda B., David H., Stefan D., Meike B., Anne B., Ingrid F., Matthias O., Jens H., Anja M., Smara C. sowie Isabell H., Heike H., Renate H., Barbara B., Ingrid und Werner L., Sandra L. sowie all denjenigen die ich trotz langer Überlegung doch vergessen habe.

Ganz besonderer Dank gilt allerdings meinem Vater Gerd, meinem Bruder Thomas sowie meinen Lebengefährten Peter für die uneingeschränkte Unterstützung und den Glauben an den Abschluss dieses Projektes.