

# **Synthese von modifizierten Eisenoxid-Nanopartikeln für die MR-Tomographie**

**Dissertation**

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

vorgelegt von  
Diplom-Chemiker  
Steffen Blömer  
aus Coburg

Würzburg 2011

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

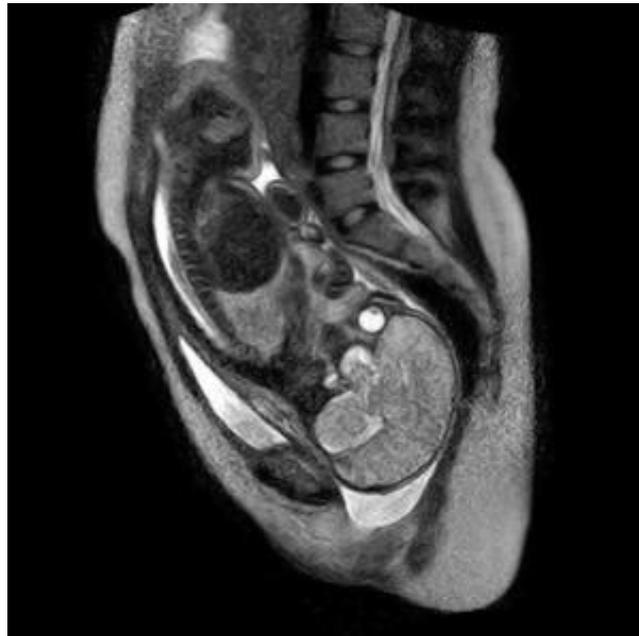
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Kenntnisstand.....</b>	<b>3</b>
2.1 Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) .....	3
2.2 Eigenschaften und Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln .....	6
2.2.1 Magnetische Eigenschaften von Eisenoxid-Nanopartikeln .....	6
2.2.2 Wäßrige Synthese von SPIOs und CLIOs .....	6
2.2.3 Darstellung von Magnetit ohne Hüllmoleküle .....	7
2.2.4 Verwendung von organischen Polymeren .....	8
2.2.5 Synthesestrategie für die Einhüllung von Eisenoxidkernen in Ölsäure .....	10
2.2.6 Herstellung negativ geladener Eisenoxid-DMSA-Kolloide und anschließende Funktionalisierung .....	12
2.2.7 Einhüllung von Eisenoxid-Kernen mit Phosphonsäure-Derivaten.....	14
2.2.8 Funktionalisierung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit Polyethylen- glykol (PEG) .....	16
<b>3. Aufgabenstellung .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>20</b>
4.1 Versuche zur Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus Polyethylenglykol-funktionalisierten Phosphonsäure-Molekülen .....	20
4.1.1 Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus <i>n</i> -Propylphosphonsäure ( <b>1</b> ) .....	20
4.1.2 Versuche zur Synthese von PEG-Hüllmolekülen mit einer bzw. zwei Phosphonsäure-Einheiten .....	22
4.1.3 Synthese von Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure ( <b>25</b> ) .....	32
4.1.4 Kopplung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit Methoxypolyethylenglykol- butanphosphonsäure ( <b>26</b> ) .....	38
4.2 Darstellung von PEG-Phosphonsäure-Verbindungen unterschiedlicher Kettenlänge und anschließende Kopplung mit Eisenoxid-Nanopartikeln .....	40

4.2.1 Umsetzung von 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure ( <b>33</b> ) mit Eisenoxid-Kernen .....	40
4.2.2 Reduktion von <b>39</b> und Umwandlung in die Phosphonsäure sowie anschließende Umsetzung mit Eisenoxid-Nanopartikeln.....	61
4.2.3 Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 11-Oxy-12-aza-15,18,21,24,27,30,33-heptaoxatetracontanphosphonsäure ( <b>48</b> )..	65
4.2.4 Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer gemischten Hülle aus 6-Oxy-7-aza-10,13,16-trioxaheptadecanphosphonsäure und Methoxytriethylenglykol-amin ( <b>55</b> ) .....	70
4.2.5 Synthese von 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosanphosphonsäure ( <b>57</b> ) und anschließende Umsetzung mit Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -Kernen ..	73
4.2.6 Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosanphosphonsäure und Methoxytriethylenglykol-amin ( <b>59</b> ) .....	76
4.2.7 Verwendung von Polyethylenglykol-Molekülen mit unterschiedlicher Kettenlänge zur Synthese von <b>63</b> und anschließende Reaktion mit Eisenoxid-Nanopartikeln.....	78
4.2.8 Funktionalisierung der Kolloide <b>64</b> mit Dansyl-PEG-Phosphonsäure-Molekülen .....	84
4.3 Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln mit PEG-Carbonsäure-Hüllmolekülen.....	91
<b>5. Experimentaltteil .....</b>	<b>94</b>
5.1 Arbeits- und Analytikmethoden .....	94
5.1.1 Generelle Versuchsdurchführung .....	94
5.1.2 Analytische Methoden .....	94
5.1.3 Spektroskopische Methoden .....	95
5.1.4 Lösungsmittel .....	95
5.1.5 Ausgangsverbindungen .....	95
5.2 Beschreibung der Versuche .....	96
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>173</b>
<b>7. Summary .....</b>	<b>184</b>

<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>194</b>
<b>Anhang A: Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen .....</b>	<b>198</b>
<b>Anhang B: Verzeichnis der Verbindungen .....</b>	<b>200</b>
<b>Anhang C: Strukturtafeln .....</b>	<b>203</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>210</b>

## 1. Einleitung

Von der Entdeckung der magnetischen Kernresonanz an dauerte es mehr als 60 Jahre, bis solche beeindruckenden Aufnahmen, wie in Abbildung 1-1 gezeigt, entstehen konnten. Wissenschaftlern der Charité - Universitätsmedizin Berlin gelang es, den Geburtsvorgang in einem offenen Magnetresonanztomographen zu verfolgen. Das Bild zeigt die letzten Sekunden eines Kindes kurz vor der Geburt.<sup>[1]</sup>



**Abbildung 1-1:** Eine MRT-Aufnahme kurz vor dem Austritt des Kopfes bei der Geburt

Unabhängig voneinander entdeckten Edward Mills Purcell<sup>[2]</sup> und Felix Bloch<sup>[3]</sup> die Grundlagen der Kernresonanz im magnetischen Feld. Erst die Arbeiten auf diesem Gebiet machten es möglich, das Verfahren der **Magnetresonanz-Tomographie** (MRT, engl.: **m**agnetic **r**esonance **i**maging, MRI) zu entwickeln. Im Jahre 2003 erhielten P. C. Lauterbur und P. Mansfield zusammen den Nobelpreis in Physiologie oder Medizin.<sup>[4]</sup> Aufgrund der bahnbrechenden Ergebnisse<sup>[5]</sup> der beiden Nobelpreisträger zu Anfang der siebziger Jahre, liefert die MRT bis zum heutigen Tage einen entscheidenden Beitrag zur medizinischen Diagnostik.<sup>[4]</sup>

Bei diesem Untersuchungsverfahren wird das Bild mittels Radiowellen im Hochfrequenzbereich und der Einwirkung eines starken Magnetfeldes erzeugt.<sup>[6]</sup> Im

Gegensatz zu herkömmlichen Untersuchungsmethoden, wie Röntgenstrahlen<sup>[7]</sup> oder Ultraschallwellen, können verschiedene Organe kontraststark dargestellt werden. Dabei werden die Protonen des Wassers im Körper abgebildet, wobei die Intensitätsdifferenz des Signals zweier Gewebe den Kontrast im Bild ausmacht. Um die Aussage medizinischer Diagnosen zu verbessern, werden MR-Kontrastmittel eingesetzt.<sup>[8]</sup>

Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPIO: **super**paramagnetic **iron oxide**) sind von großem Interesse bei verschiedenartigen Anwendungen in der Bio-Technologie und der Bio-Medizin. Eins der am schnellsten wachsenden Gebiete ist der Einsatz von Eisenoxid-Partikeln als Kontrastmittel in der MRT.<sup>[9,10,11]</sup> Eisenoxid-Nanopartikel beeinflussen die transversale Relaxation<sup>[12]</sup> ( $T_2$ -Mechanismus), während Kontrastmittel auf der Basis von Gadolinium-Komplexen eine bevorzugte Wirkung auf die longitudinale Relaxation<sup>[13]</sup> ( $T_1$ -Mechanismus) besitzen. Die Verwendung magnetischer Eisenoxid-Nanopartikel für medizinische Zwecke wird in diversen Artikeln beschrieben.<sup>[12,13,14,15,16]</sup>

Neben der Größe<sup>[17,18]</sup> und der Ladung<sup>[19]</sup> der Nanopartikel, spielen auch die Beschaffenheit der Oberfläche (Hydrophilie/Hydrophobie)<sup>[20]</sup> und die Interaktionen mit dem Retikuloendothelialen System (RES)<sup>[21]</sup> eine entscheidende Rolle bei dem Einsatz als Kontrastmittel. Im Zusammenspiel mit dem RES sollte es zu keiner starken Aggregation der Partikel kommen, da diese sonst sehr schnell von den Zellen dieses Systems beseitigt werden.<sup>[22]</sup> Vielfältige Veröffentlichungen zur Vermeidung von Aggregation durch Modifikationen der Oberfläche mit synthetischen und natürlichen Polymeren, wie zum Beispiel Dextran<sup>[23]</sup>, Polyethylenglykol<sup>[24]</sup> oder Polyethylenoxid<sup>[25]</sup> wurden im Laufe der letzten Jahre publiziert.

## 2. Kenntnisstand

### 2.1 Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie (MRT)<sup>[8,26,27]</sup>

Atome mit einer Kernspinquantenzahl  $I$  ungleich Null spalten beim Anlegen eines äußeren Magnetfeldes in  $2I+1$  Niveaus auf. Für  $I = 1/2$ , wie es bei Protonen der Fall ist, ergeben sich somit zwei Ausrichtungsmöglichkeiten. Diese sind dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente des Kerndrehimpulses in Feldrichtung ein ganz- oder halbzahliges Vielfaches von  $\hbar$  ist:  $p_z = m \cdot \hbar$ .  $m$  kann in diesem Fall die Werte  $+ 1/2$  und  $- 1/2$  annehmen. Die geringfügige Bevorzugung der energetisch begünstigten Ausrichtung von  $p_z$  parallel zum äußeren Magnetfeld ( $\alpha$ -Spin), im Gegensatz zur antiparallelen Orientierung ( $\beta$ -Spin), führt zu einer Gesamtmagnetisierung längs der Feldrichtung (Abbildung 2-1).

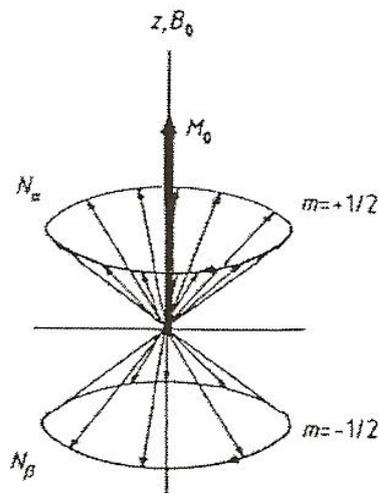
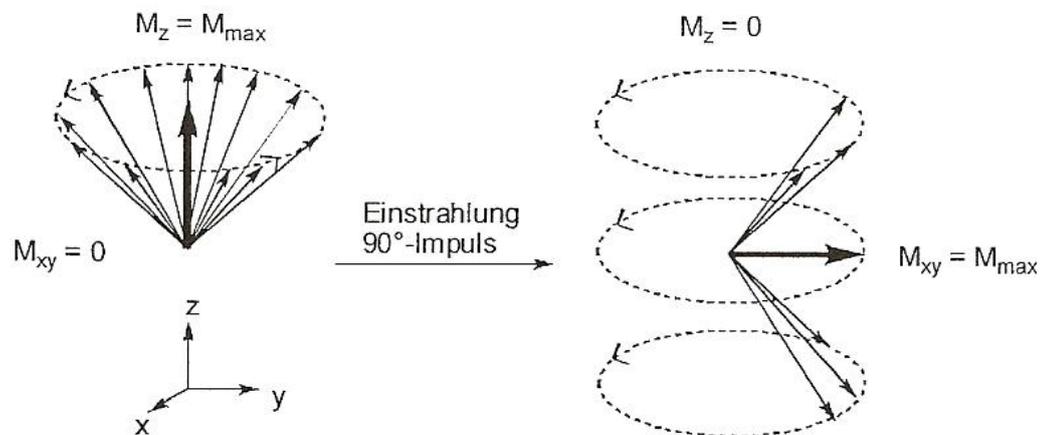


Abbildung 2-1: Magnetisierung der Wasserstoffspins

Aufgrund des Eigendrehimpuls der Protonen erfolgt eine Präzessionsbewegung um  $B_0$  mit einer bestimmten Umlauffrequenz, der Larmorfrequenz. Das Anlegen eines Radiofrequenzfeldes, welches in der  $xy$ -Ebene zirkular polarisiert ist und der Energie der Larmorfrequenz entspricht, führt zu einer Auslenkung der Magnetisierung aus der Feldrichtung. Mit einem Hochfrequenzimpuls der richtigen Leistung und Dauer wird ein  $90^\circ$ -Puls generiert, der die präzedierenden Spins umklappt und teilweise bündelt.

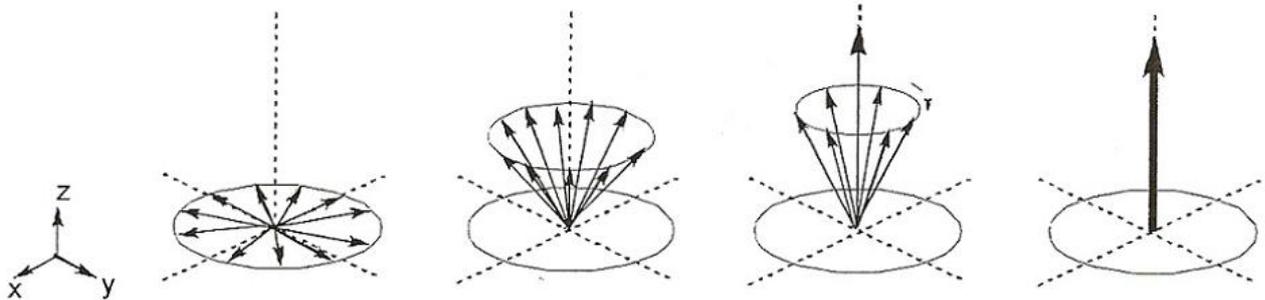
Makroskopisch entsteht so aus der statischen Magnetisierung in z-Richtung eine in der xy-Ebene rotierende Magnetisierung (Abbildung 2-2).



**Abbildung 2-2:** Umklappen der gesamten Magnetisierung in die xy-Ebene

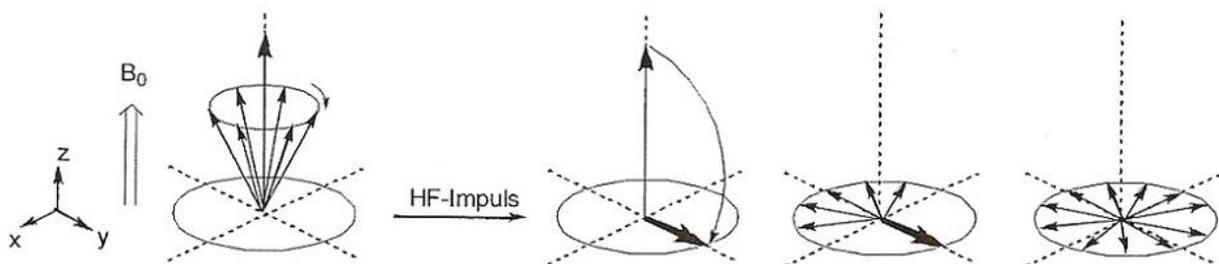
Nach Beendigung der Anregung nimmt die Magnetisierung in der xy-Ebene exponentiell ab und geht unter dem Einfluss des externen Magnetfeldes in den Ausgangszustand über. Das in der Empfängerspule beobachtete Signal wird als frei abklingende Induktion (FID, engl. free induction decay) bezeichnet. Das FID-Signal ist eine Summe von oszillierenden Funktionen und muss durch eine Fourier-Transformation in das eigentliche MR-Signal verwandelt werden. Für die Abnahme der Magnetisierung in der xy-Ebene gibt es zwei voneinander unabhängige Vorgänge, die dadurch zustande kommen, dass die Spins nicht im thermischen Gleichgewicht mit ihrer Umgebung stehen.

Die  $T_1$ -Relaxation, bzw. Spin-Gitter-Relaxation, führt zur Umwandlung von  $\beta$ - in  $\alpha$ -Spins unter Abgabe der Energie an die Umgebung. Durch die Rückkehr ins thermische Gleichgewicht kippt die Magnetisierung wieder in ihren Gleichgewichtswert  $M_z$  zurück, woraus die ursprüngliche Magnetisierung resultiert. Die zu diesem Prozess gehörende Zeitkonstante  $T_1$  bezeichnet man als longitudinale Relaxationszeit, da dieser Vorgang nur längs der z-Achse stattfindet und abhängig von der Magnetfeldstärke ist (Abbildung 2-3).



**Abbildung 2-3:** Zurückkippen der Magnetisierung unter Abgabe von Energie an die Umgebung.

Bei der  $T_2$ -Relaxation (Spin-Spin-Relaxation) erfolgt eine Umorientierung der Spins untereinander. Direkt nach einem  $90^\circ$ -Puls ist die Magnetisierung in der  $xy$ -Ebene groß, da alle Spins phasenkohärent zueinander sind. Durch fluktuierende lokale Magnetfeldveränderungen, aufgrund benachbarter Spins, wird die bei der Anregung gewonnene Energie nicht an die Umgebung abgegeben, sondern untereinander ausgetauscht. Dieser Verlust der transversalen Magnetisierung durch Dephasierung der Spins ist unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes (Abbildung 2-4).



**Abbildung 2-4:** Verlust der Gleichphasigkeit der Spins ohne Abgabe von Energie an die Umgebung

Durch Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes kommt es zu einem zusätzlichen Phasenverlust der Spins und das Signal zerfällt nicht mit  $T_2$ , sondern mit einer schnelleren Zeitkonstanten  $T_2^*$ .  $T_2$  beschreibt den eigentlichen Energieaustausch der Spins, während  $T_2^*$  weitere Inhomogenitäten charakterisiert, die zu einem zusätzlichen Phasenzerrfall führen.

## 2.2 Eigenschaften und Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln

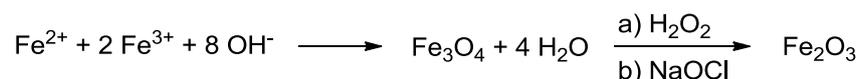
### 2.2.1 Magnetische Eigenschaften von Eisenoxid-Nanopartikeln

Der Kern der Nanopartikel kann aus verschiedenen Materialien aufgebaut sein, wobei nur zwei medizinisch bedeutsam sind: Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) besteht aus einem kubisch flächenzentrierten Gitter von  $\text{O}^{2-}$ -Ionen, das in einer inversen Spinell-Struktur kristallisiert, während Maghemit ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) in einer Defektspinellstruktur vorkommt.<sup>[28,29]</sup>

Beide Eisenoxidmodifikationen sind ferrimagnetisch, das heißt die Spins sind nur teilweise kompensiert (antiferromagnetisch gekoppelt). Sind nun die Kolloide deutlich kleiner als die Magnetischen Domänen („Weiss'schen Bezirke“), dann verhalten sie sich wie übergroße paramagnetische Teilchen. Somit werden die einzelnen Spins der Eisenionen eines Nanopartikels zu einem Gesamtspin addiert. Diese haben wie Ferromagnetika eine sehr große Suszeptibilität, jedoch keine magnetische Hysterese. Im Gegensatz zu Gadolinium-haltigen Substanzen, werden Eisenoxid-Nanopartikel als „negative“ Kontrastmittel bezeichnet, da sie einen stärkeren  $T_2$ - und  $T_2^*$ -verkürzenden Effekt (hohe  $T_2$ -Relaxivität) aufweisen. Durch die verursachten Feldinhomogenitäten wird die Dephasierung der Protonen beschleunigt. Das Kontrastmittel enthaltende Gewebe gibt ein abgeschwächtes Signal ab und erscheint auf dem fertigen Bild als dunkler Bereich.<sup>[8,30,31]</sup>

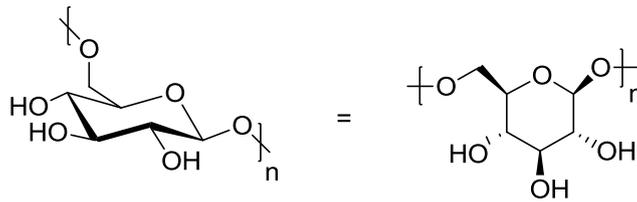
### 2.2.2 Wässrige Synthese von SPIOs und CLIOs

Die Darstellung der Nanopartikel erfolgt durch alkalische, nasschemische Fällung von Eisen(II)- und Eisen(III)chloriden mit konzentriertem Ammoniak oder Natronlauge in Anwesenheit von Dextran (Schema 2-1).<sup>[32,33,34]</sup>



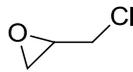
**Schema 2-1:** Darstellung von Maghemit durch wässrige Synthese

Dextran besteht aus Glucosemonomeren, die 1,6-glycosidisch miteinander verknüpft sind (Abbildung 2-5).



**Abbildung 2-5:** Monoglucosid-Einheit des Dextrans

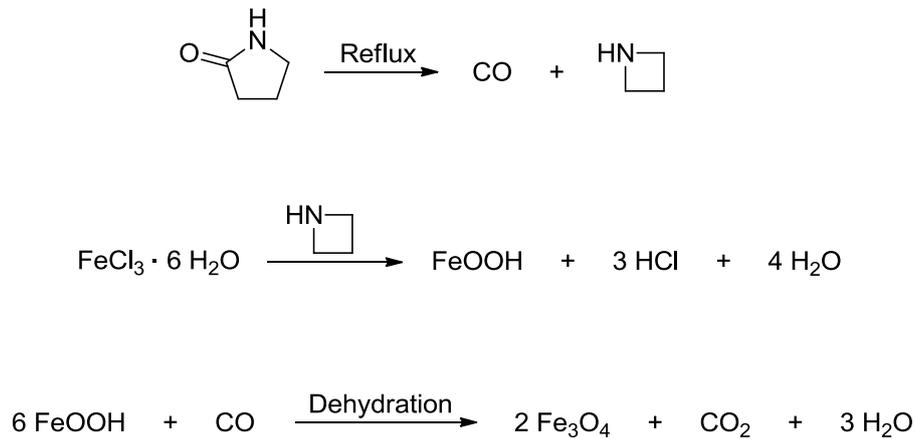
Diese Nanopartikel kann man durch Umsetzung mit Wasserstoffperoxid oder Natriumhypochlorit zu Maghemit oxidieren.<sup>[32,33]</sup> Die Einstellung der Größe und Zusammensetzung der Kolloide gelingt durch Variation der Reaktionsbedingungen, die Auftrennung erfolgt durch Filtrieren, Zentrifugieren, Chromatographie oder Dialyse.<sup>[29]</sup> Die Hülle kann durch Vernetzung mit Epichlorhydrin (Abbildung 2-6) und Ammoniak stabilisiert und für weiter Funktionalisierungen präpariert werden, wodurch aus einem SPIO ein CLIO (cross linked iron oxide) entsteht.<sup>[33,35]</sup>



**Abbildung 2-6:** Strukturformel von Epichlorhydrin

### 2.2.3 Darstellung von Magnetit ohne Hüllmoleküle

In einer nasschemischen Synthese wird bei hohen Temperaturen  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  in 2-Pyrrolidon refluxiert. Die Darstellung von Partikelgrößen mit 4, 12 und 60 nm kann durch Variation der Reaktionszeit erfolgen. Das bei dieser Reaktion als Zwischenprodukt gebildete Azetidin wirkt als Katalysator für die Hydrolyse des Edukts. Nach der Dehydratation können hüllenlose Magnetit-Kerne isoliert werden (Schema 2-2).<sup>[36]</sup>

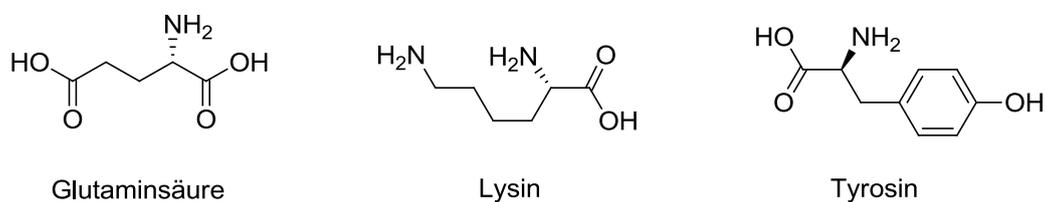


**Schema 2-2:** Synthese von Magnetit mit 2-Pyrrolidon

Eine alternative Methode besteht aus der Fällung von Magnetit in wässriger Lösung, durch Umsetzung von Eisen(II)- und Eisen(III)-chlorid unter alkalischen Bedingungen. Die Zugabe von  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  bewirkt eine Oxidation in das stabilere Maghemit. Diese Partikel liegen dispergiert in wässriger Lösung vor und können anschließend eingehüllt werden.<sup>[37]</sup>

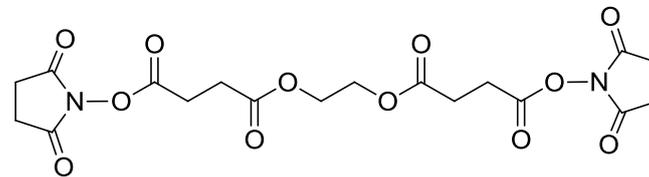
## 2.2.4 Verwendung von organischen Polymeren

L. X. Tiefenauer, G. Kühne und R. Y. Andres entwickelten eine Darstellungsmethode, bei der Eisenoxid-Nanopartikel unter basischen Bedingungen in Anwesenheit von Eisen(II)- und Eisen(III)chloriden gefällt und nachträglich in PEKY [Poly-(Glutaminsäure : Lysin : Tyrosin), 6:3:1] (Abbildung 2-7) eingehüllt werden.<sup>[38]</sup>

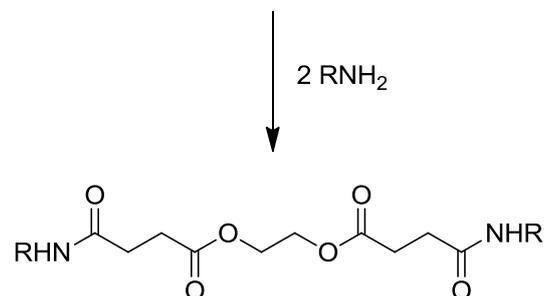


**Abbildung 2-7:** Aminosäure-Bausteine eines PEKY-Polymer

Zur Stabilisierung und gleichzeitigen Funktionalisierung der Polypeptid-Hülle werden die Amingruppen des Lysinanteils mit Ethylenglycolbis(succinimidylsuccinat) vernetzt (Schema 2-3).<sup>[38]</sup>

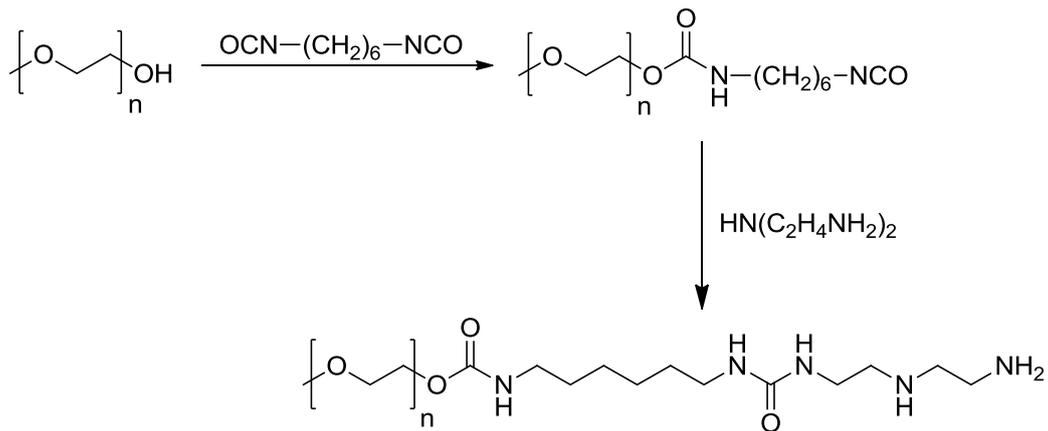


Ethylenglycolbis(succinimidylsuccinat)



**Schema 2-3:** Umsetzung der PEKY-Hülle mit Ethylenglycolbis(succinimidylsuccinat)

Ein Nachteil der typischen Herstellungsverfahren für hochwertige Nanokristalle ist die Bildung von wasserunlöslichen Verbindungen. Die Nanopartikel können mit aminomodifizierten Polyethylenoxiden funktionalisiert und somit in eine wässrige Lösung überführt werden. Polyethylenoxid wird mit Hexamethylendiisocyanat umgesetzt und hinterher mit Diethylentriamin behandelt. Das fertige Derivat besitzt einen wasserlöslichen Polyethylenoxidteil und freie Aminogruppen, die an Nanopartikel binden können (Schema 2-4).<sup>[39]</sup>



**Schema 2-4:** Ligandenaustausch mithilfe aminomodifizierter Polyethylenoxide

### 2.2.5 Synthesestrategie für die Einhüllung von Eisenoxidkernen in Ölsäure

Bei der Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln müssen unterschiedliche Parameter wie Größe, Monodispersität, Stöchiometrie und geeignete magnetische Eigenschaften reproduzierbar sein. Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, dann können die Eisenoxid-Nanopartikel für die MR-Tomographie verwendet werden.<sup>[40]</sup>

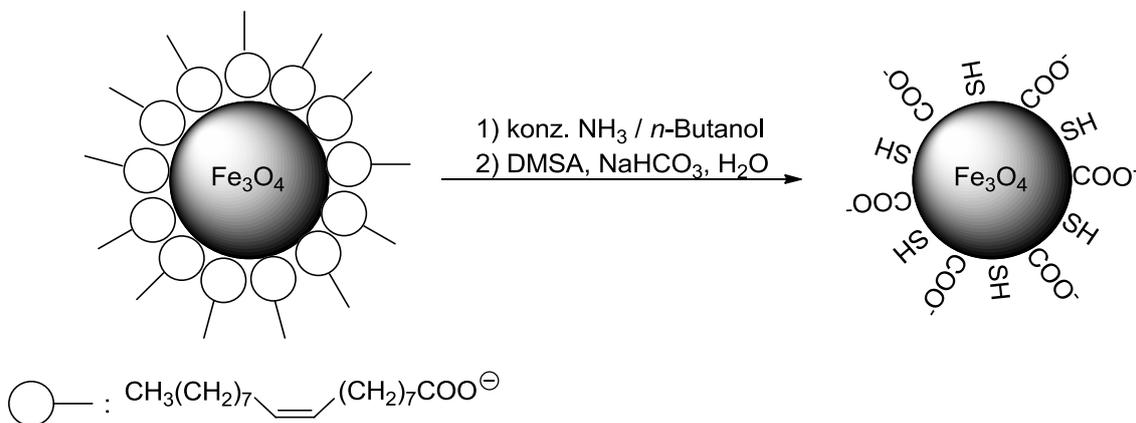
Nasschemische Darstellungsmöglichkeiten bieten die Vorteile der einfachen Durchführung der Synthese und dem Einsatz kostengünstiger Edukte. Allerdings können hierbei die im obigen Absatz erwähnten Parameter nicht immer exakt eingestellt werden<sup>[40]</sup> und außerdem hat der Einsatz solcher Methoden nur wenig Erfolg bei der Synthese von monodispersen Nanopartikeln mit einer Größe kleiner als 20 nm.<sup>[41]</sup> Um diese Nachteile zu vermeiden wurden in den letzten Jahren alternative Synthesewege veröffentlicht.

Bei der von S. Sun und H. Zeng entwickelten Synthese wird die thermische Zersetzung von Eisenacetylacetonat  $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$  ausgenutzt (Schema 2-5).<sup>[41]</sup>



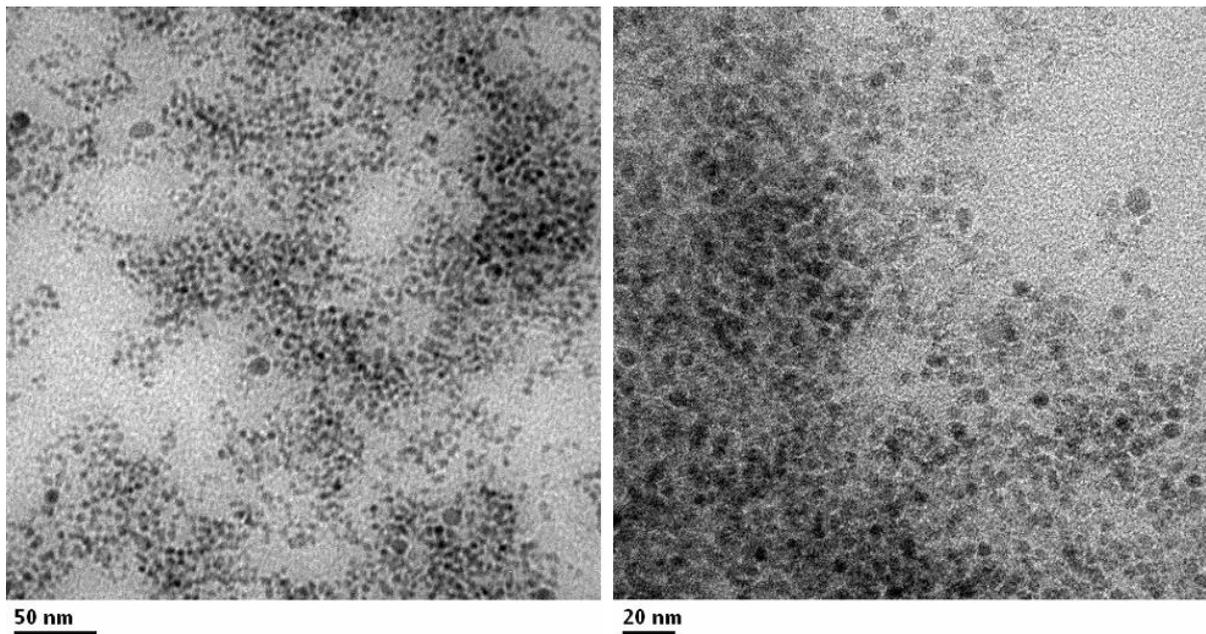
### 2.2.6 Herstellung negativ geladener Eisenoxid-DMSA-Kolloide und anschließende Funktionalisierung<sup>[43,44]</sup>

Aufbauend auf den Arbeiten von F. Gazeau<sup>[45]</sup> und J. Cheon<sup>[46,47]</sup> konnten in der vorangegangenen Diplomarbeit Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus *meso*-2,3-Dimercaptobernsteinsäure (DMSA) hergestellt werden. Dazu wird im ersten Schritt die Ölsäure der Nanopartikel (siehe 2.2.3) durch die mehrmalige Umsetzung mit einem Gemisch aus konz.  $\text{NH}_3/n$ -Butanol (1:5) im Ultraschallbad entfernt. Die Partikel werden im Anschluss daran in wässriger Lösung mit mehreren Portionen DMSA und  $\text{NaHCO}_3$  ebenfalls im Ultraschallbad zur Reaktion gebracht (Schema 2-6).



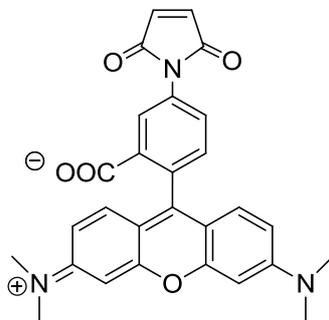
**Schema 2-6:** Synthese von Eisenoxid-DMSA-Kolloiden

Es wurden wasserlösliche Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus *meso*-2,3-Dimercaptobernsteinsäure erhalten, die als Feststoff isoliert werden können (Abbildung 2-8).



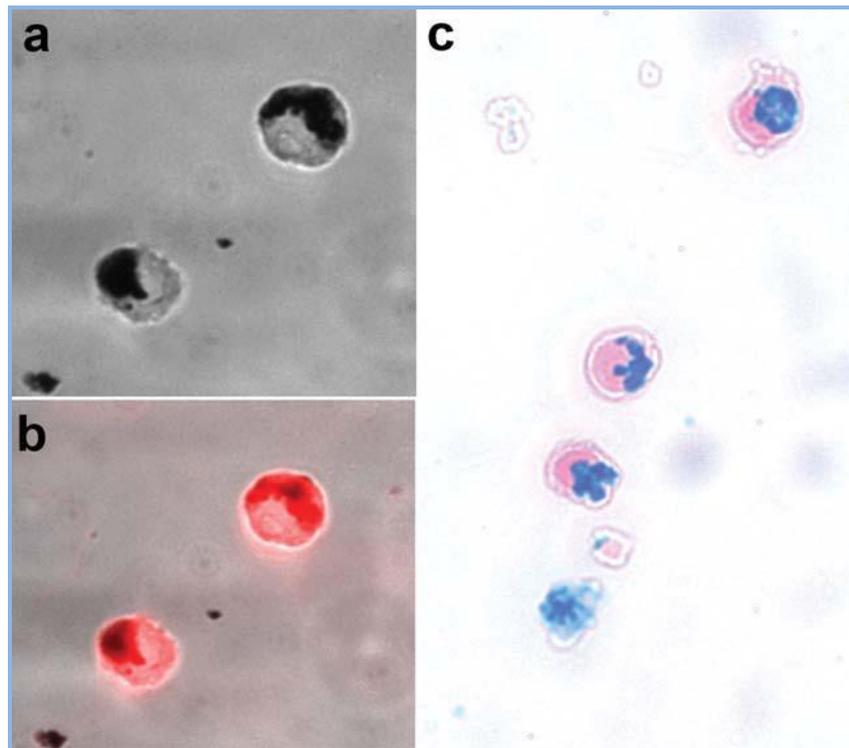
**Abbildung 2-8:** TEM-Aufnahmen von Eisenoxid-DMSA-Kolloiden<sup>[43]</sup>

Diese Kolloide können anschließend mit Tetramethylrhodamin-5-maleimid (Abbildung 2-9) funktionalisiert werden.



**Abbildung 2-9:** Farbstoff Tetramethylrhodamin-5-maleimid

Diese Kolloide wurden immortalisierten Peritonealmakrophagen verabreicht. Das von den Zellen aufgenommene Eisen konnte durch eine Berliner-Blau Färbung sichtbar gemacht und zur Bestätigung durch Fluoreszenzmikroskopie detektiert werden. Diese Fluoreszenz ist als dunkelrote Färbung, im Gegensatz zur rosa gefärbten unspezifischen Fluoreszenz, erkennbar (Abbildung 2-10).

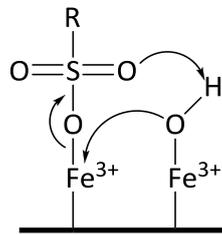


**Abbildung 2-10:** a) Eigenfärbung der Zellen durch aufgenommene Eisenoxid-Nanopartikel  
b) Fluoreszenzmikroskopie derselben Zellen  
c) Berliner-Blau Färbung des Eisens

### 2.2.7 Einhüllung von Eisenoxid-Kernen mit Phosphonsäure-Derivaten

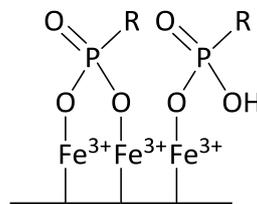
Einige Veröffentlichungen haben sich bisher mit dem Vorhaben befasst, Eisenoxid-Nanopartikel über Fe-O-P-Bindungen zu funktionalisieren.<sup>[48,49]</sup> Im Jahr 1999 wurde in der Literatur beschrieben, wie  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ -Partikel mit Alkansulfonsäuren und Octadecanphosphonsäure eingehüllt werden können. Mittels Messungen von FTIR-Spektren wurde angenommen, dass die Alkylketten in einer feststoffähnlichen Anordnung gepackt sind und dass Fehlernordnungen in der Hülle mit abnehmender Kettenlänge häufiger auftreten. Durch thermogravimetrische Analyse (TGA, engl.: **thermal gravimetric analysis**) wurde nachgewiesen, dass sich Phosphonsäure-funktionalisierte  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ -Partikel ab einer Temperatur von 340 °C teilweise zersetzen, bzw. sich die Hüllmoleküle von der Oberfläche lösen, während sich dieser Effekt bei Sulfonsäure-funktionalisierten Partikeln schon ab 260 °C beobachten lässt. Es wurde vermutet, dass freie Fe-OH-Gruppen als Protonendonoren fungieren können und

somit der Desorptionsprozess von der Eisenoxidoberfläche begünstigt wird (Abbildung 2-11).<sup>[48]</sup>



**Abbildung 2-11:** Fe-OH als Protonendonor bei der Desorption der Sulfonsäure

Aufgrund der diprotischen Eigenschaften der Phosphonsäure wurde angenommen, dass die freien Fe-OH-Gruppen nicht mehr als Protonendonor zur Verfügung stehen und somit die Fe-O-P-Bindungen temperaturbeständiger sind. Bei den Phosphonsäure-funktionalisierten Partikeln wurden zwei unterschiedliche Möglichkeiten der Oberflächenbindung in Betracht gezogen (Abbildung 2-12).<sup>[48]</sup>



**Abbildung 2-12:** Mögliche Adsorption der Phosphonsäure an der Oberfläche der Nanopartikel

Bei der ersten Annahme wird die Phosphonsäure über zwei Sauerstoffatome symmetrisch an der Oberfläche der Eisenoxidkerne adsorbiert. Die zweite Möglichkeit geht von der Adsorption über ein Sauerstoffatom aus, woraus eine schwächere Bindungsstärke und somit eine geringere Desorptionstemperatur resultiert.<sup>[48]</sup>

Desweiteren wurde in der Literatur<sup>[49]</sup> berichtet, dass durch Analyse des Aggregationsverhaltens eingehüllter Partikel mittels Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) festgestellt werden konnte, dass Hüllmoleküle, die über Carboxylat-Gruppen adsorbiert sind, die Partikel besser separieren und dispergieren, als dies bei Phosphonsäure-funktionalisierten Hüllmolekülen der Fall ist. Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie zeigte zudem, dass sich die

Phosphonsäurehülle durch eine Oberflächenstruktur auszeichnet, in der gesonderte Bereiche mit hoher Packungsdichte vorliegen. Außerdem konnte durch thermogravimetrische Messungen festgestellt werden, dass die Hülle aus zwei Schichten besteht. Die erste Schicht, welche direkt an der Oberfläche der Eisenoxid-Nanopartikel adsorbiert ist, wurde von einer schwächer gebundenen Schicht umhüllt, bei der die Dicke der Hülle, bzw. die Anzahl der Moleküle, variiert. Die zweite Schicht wurde durch eine Kombination aus Van-der-Waals- und Wasserstoffbrückenwechselwirkungen gebunden.<sup>[49]</sup>

Die gute Biokompatibilität und die starke Adsorption der Phosphonsäure-funktionalisierten Moleküle an der Oberfläche der Nanopartikel macht diese zu potentiellen Alternativen zu Fettsäure-Hüllmolekülen.<sup>[49]</sup>

### **2.2.8 Funktionalisierung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit Polyethylenglykol (PEG)**

Eisenoxid-Nanopartikel müssen mit geeigneten Molekülen eingehüllt werden, um Oxidationsprozesse, Schäden durch Säuren und Aggregation zu vermeiden.<sup>[50]</sup> Außerdem spielt die Beschaffenheit der Hülle eine entscheidende Rolle, wie schnell die Partikel durch das Retikuloendotheliale System (RES), zum Beispiel von Makrophagen, aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Diese komplexen Vorgänge sind von der Größe, der Funktionalisierung an der Oberfläche und der Hydrophilie der Eisenoxid-Nanopartikel abhängig.<sup>[51]</sup> Weit verbreitet ist der Einsatz von Polyethylenglykol-haltigen Hüllmolekülen, da dieser neutrale Polyether Vorgänge im RES beeinflussen kann.<sup>[52,53]</sup> Ist die Hülle der Nanopartikel mit PEG-Ketten funktionalisiert, können die Makrophagen solche Kontrastmittel nicht mehr so schnell aus dem Blutkreislauf beseitigen, was zu einer längeren Verweildauer im Blut führt.<sup>[51,54,55,56,57,58,59]</sup>

In den von Lucio Isa *et al.* veröffentlichten Ergebnissen aus dem Jahre 2010, werden drei Polyethylenglykol-Moleküle unterschiedlicher Kettenlänge synthetisiert und anschließend über eine nitro-DOPA-Gruppe an der Oberfläche der Eisenoxid-Nanopartikel adsorbiert.<sup>[55]</sup> Die PEG-Gruppen üben einen starken Effekt auf die Partikel aus und stabilisieren diese somit unter physiologischen Bedingungen und in wässrigen Medien, selbst bei erhöhter Temperatur.<sup>[60]</sup> Das Molekulargewicht der drei

verschiedenen PEG-nitro-DOPA Verbindungen beträgt 0.8 kDa ( $\approx$ [OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]<sub>18</sub>), 1.5 kDa und 5 kDa. Zwischen den beiden längsten Molekülen sind keine Stabilitätsunterschiede auszumachen, während die anderen Kolloide (0.8 kDa) eine signifikant erhöhte Aggregation aufweisen. Es wird postuliert, dass Hüllmoleküle eine PEG-Einheit mit einem Molekulargewicht von mindestens 1 kDa besitzen müssen, damit die Partikel nicht aus wässrigen Lösungen ausfallen.<sup>[55]</sup>

In einer anderen Veröffentlichung<sup>[57]</sup> werden die Molekulargewichte der PEG-Ketten mit der T<sub>2</sub>-Relaxivität in Beziehung gebracht. Vorhergehende Untersuchungen stellten die These auf, dass die Dicke der Hülle einen wichtigen Einfluss auf die Werte der Relaxivitäten hat.<sup>[61]</sup> Ein allgemeiner Trend bei den Untersuchungen der Verbindungen (MW = [1000], [2000], [4000]) ist dahingehend erkennbar, dass mit steigendem Gewicht der PEG-Einheit der hydrodynamische Durchmesser zunimmt und die T<sub>2</sub>-Relaxivitäten abnehmen. Die Nanopartikel (NPs) mit der kürzesten PEG-Kette (NPs-PEG<sub>1000</sub>) haben einen 1.5-fach größeren r<sub>2</sub>-Wert als die Werte der NPs-PEG<sub>2000</sub> oder der NPs-PEG<sub>4000</sub>, während zwischen den beiden letzten Verbindungen kein großer Unterschied zu finden ist. Selbst bei sehr hoher Konzentration der PEG-eingehüllten Nanopartikel zeigen die Experimente mit Zell-Linien eine sehr geringe Zytotoxizität. Zum Schluss der Untersuchung wurde die Aufnahme der verschiedenen Partikel mit Nanopartikeln verglichen, die eine Hülle aus Dextran besitzen. Die NPs-PEG<sub>1000</sub> werden um ca. 30 % weniger als die NPs<sub>Dextran</sub> von den Makrophagen aufgenommen. Die beiden anderen Verbindungen (NPs-PEG<sub>2000</sub>, NPs-PEG<sub>4000</sub>) zeigen erwartungsgemäß noch geringere Aufnahmen durch Makrophagen.<sup>[57]</sup>

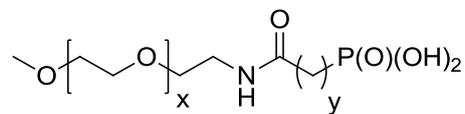
Die höchste bisher experimentell bestimmte T<sub>2</sub>-Relaxivität von 385 s<sup>-1</sup> mM<sup>-1</sup> wurde im Jahre 2010 beschrieben.<sup>[59]</sup> Für die Messungen wurden zwei verschiedene Kerne (5 nm und 14 nm) mit fünf unterschiedlichen PEG-Molekülen gekoppelt und die Relaxivitäten bestimmt. Bei identischer Hülle weisen die 14 nm Kerne signifikant höhere Relaxivitäten auf. Der größte T<sub>2</sub>-Wert wurde für die Kolloide mit einer Kerngröße von 14 nm und Hüllmolekülen mit einem PEG-Gewicht von 1000 Da gefunden. Im Gegensatz dazu besitzen die Kolloide mit einer PEG<sub>1000</sub>-Hülle und 5 nm großen Kernen eine 70-fach niedrigere Relaxivität. Ein interessanter Nebenaspekt ist die Tatsache, dass bei einigen Kolloiden die Verweildauer im Blutkreislauf durch die Zugabe von ungebundenen PEG-Hüllmolekülen verlängert werden kann.<sup>[59]</sup>

Eine Besonderheit ist die Synthese von potentiellen  $T_1$ -Kontrastmitteln auf der Basis von PEG-funktionalisierten Eisenoxid-Kernen.<sup>[58]</sup> Drei Voraussetzungen müssen erfüllt sein, damit Kontrastmittel aus superparamagnetischen Nanopartikeln eine bevorzugte Wirkung auf die  $T_1$ -Relaxivität haben. Erstens hat der Durchmesser des Kerns einen großen Einfluss auf die  $T_1$ - bzw.  $T_2$ -Werte und muss deshalb entsprechend angepasst werden. Zweitens muss die organische Hülle so gewählt werden, dass eine Stabilität unter physiologischen Bedingungen gewährleistet ist und eine Aggregation der Partikel verhindert wird.<sup>[62,63,64]</sup> Der dritte Aspekt betrifft die Phagozytose durch Makrophagen. Die Partikel sollten eine lange Verweildauer im Blutkreislauf haben. Interessanterweise wird bei einer geringen Änderung der Kerngröße von 4 nm auf 6 nm, bei identischer PEG-Hülle, eine 2.5-fache Erhöhung der transversalen und eine 2-fache Zunahme der longitudinalen Relaxivität beobachtet. Somit scheint eine Kerngröße von höchstens 5 nm ein limitierender Faktor zu sein. Im Vergleich zum kommerziell erhältlichen Kontrastmittel Resovist<sup>®</sup> zeigen alle PEG-eingehüllten Nanopartikel eine verminderte Aufnahme durch Makrophagen. In Abhängigkeit von der Kettenlänge können Unterschiede festgestellt werden, die geringste Makrophagenaufnahme zeigen die PEG<sub>1100</sub>-funktionalisierten Nanopartikel.<sup>[58]</sup>

### 3. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Darstellung eines eisenoxidhaltigen T<sub>2</sub>-Kontrastmittels für die MR-Angiographie. Die 4-5 nm großen Eisenoxid-Kerne sollten mit hydrophilen Hüllen funktionalisiert werden, die es möglich machen, dass die Partikel nach der Injektion in die Blutlaufbahn eine verminderte Aufnahme durch Makrophagen zeigen.

Als geeignete Kandidaten für die stabilisierende Hülle wurden PEG-modifizierte Phosphonsäuren des allgemeinen Typs A ausgewählt.



Dabei sollte

1. die Phosphonsäure-Einheit eine stabile Bindung an die Eisenoxid-Oberfläche gewährleisten,
2. die Alkylkette am Phosphor durch hydrophobe Wechselwirkungen mit den Nachbarketten für eine dichte Packung der Hüllmoleküle sorgen,
3. die PEG-Ketten die nötige Hydrophilie der Teilchen vermitteln und gleichzeitig die Phagozytose im Tierversuch unterbinden oder wenigstens so weit unterdrücken, dass die Partikel für die MR-Bildgebung ausreichend lange in der Blutbahn verbleiben.

Parallel zu MR-Untersuchungen galt es, der Verteilung der eingehüllten Partikel auch histologisch nachzugehen. Zu diesem Zweck sollten die Hüllmoleküle am hydrophilen Ende mit einem Fluoreszenzfarbstoff versehen werden um sie so in der Fluoreszenzmikroskopie an Dünnschnitten sichtbar zu machen.

## 4. Diskussion der Ergebnisse

### 4.1 Versuche zur Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus Polyethylenglykol-funktionalisierten Phosphonsäure-Molekülen

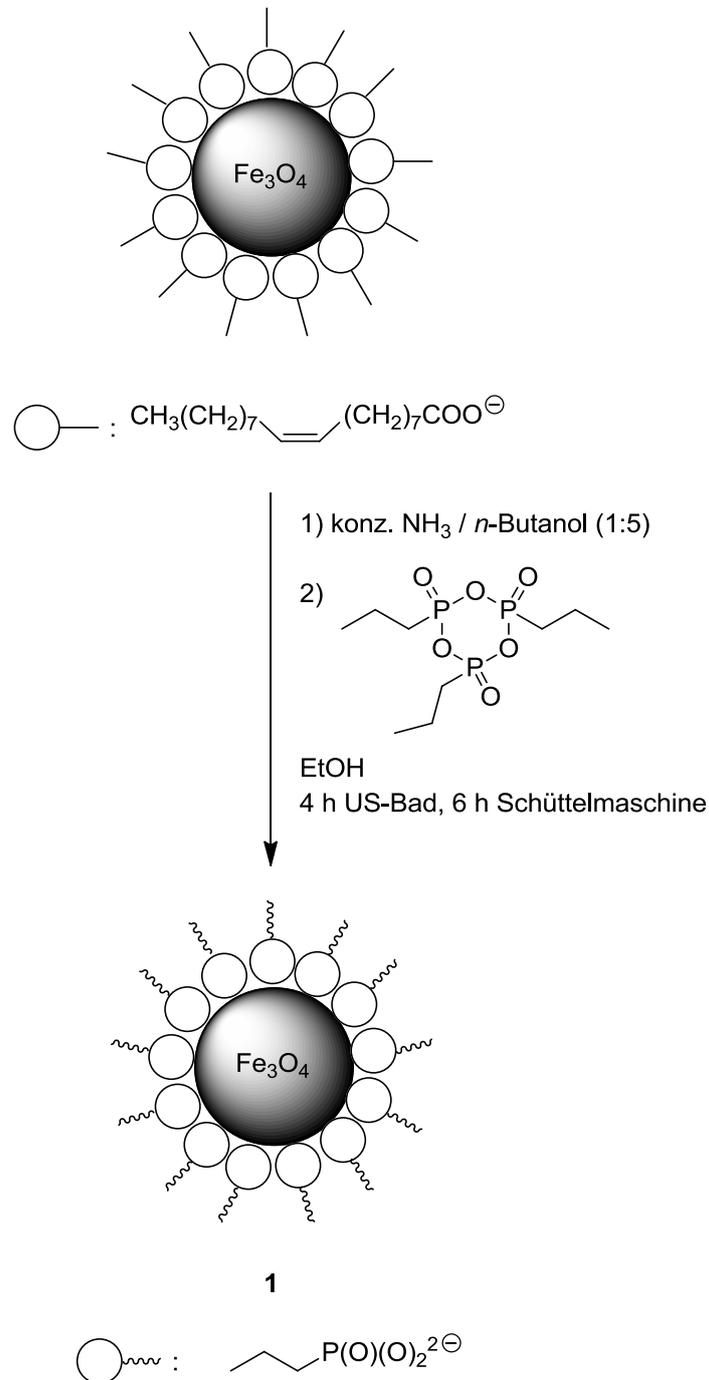
#### 4.1.1 Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus *n*-Propylphosphonsäure (1)

Um grundlegende Erkenntnisse über die Kopplung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit Phosphonsäure-haltigen Hüllmolekülen zu gewinnen, sollten Magnetit-Kerne mit einer Testverbindung umgesetzt werden.

Erste Versuche beruhten auf der Umsetzung von in Ölsäure bzw. *meso*-2,3-Dimercaptobornsteinsäure (DMSA) eingehüllten Eisenoxid-Nanopartikeln mit *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid in Diethylether. Nach 16 h in einer Schüttelmaschine konnte der schwarze Feststoff, bei dem die Ölsäure gegen *n*-Propylphosphonsäure ausgetauscht werden sollte, wieder in H<sub>2</sub>O suspendiert werden. Filtration durch einen 0.45 µm CME-Membranfilter ergab jedoch eine farblose Lösung, es wurden also nur aggregierte Teilchen erhalten. Der Austausch von DMSA gegen *n*-Propylphosphonsäure gelang teilweise durch die 25 stündige Behandlung in einer Schüttelmaschine in wässriger Lösung. Es war möglich, die getrockneten Partikel danach wieder in H<sub>2</sub>O zu lösen und sie durch einen 0.45 µm CME-Membranfilter zu spritzen. Die CHN-Analyse des Feststoffs zeigte den teilweisen Austausch der Hüllmoleküle. Dies konnte anhand des Schwefelgehalts vor und nach der Synthese festgestellt werden, da sich dieser von ca. 17.4 % auf einen Wert von 4.2 % verringerte.

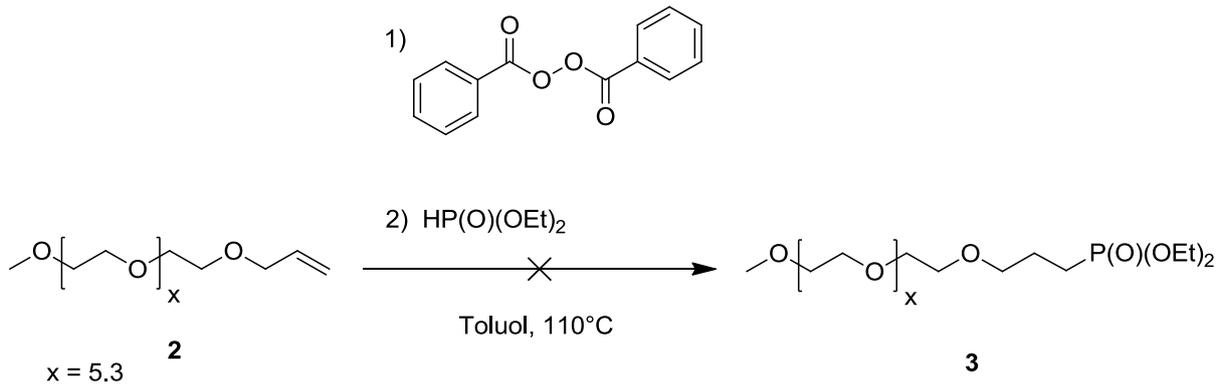
Da diese Methoden keine zufriedenstellenden Ergebnisse lieferten, wurde ein Verfahren angewandt, welches in der Diplomarbeit erarbeitet wurde. Hierzu entfernte man die Ölsäure der Partikel mit einem Gemisch aus konz. NH<sub>3</sub> und *n*-Butanol (1:5) und setzte die Kerne ohne Hülle anschließend in unterschiedlichen Lösungsmitteln mit *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid im Ultraschallbad und in einer Schüttelmaschine um. Die Synthese in Et<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O oder Toluol lieferte nur Lösungen, die nicht durch Membranfilter gereinigt werden konnten. Die Umsetzung in Ethanol führte zu einem braunen Feststoff (Schema 4-1), der in unterschiedlichen

Lösungsmitteln suspendiert und anschließend jeweils durch eine 0.45 µm CME-Membran gefiltert wurde. Mit H<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, Toluol, EtOH, DMSO bzw. einer Hepes/Mannit-Lösung (pH = 8) konnten nur farblose Lösungen isoliert werden, während man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eine gut dispergierte braune Lösung erhielt.



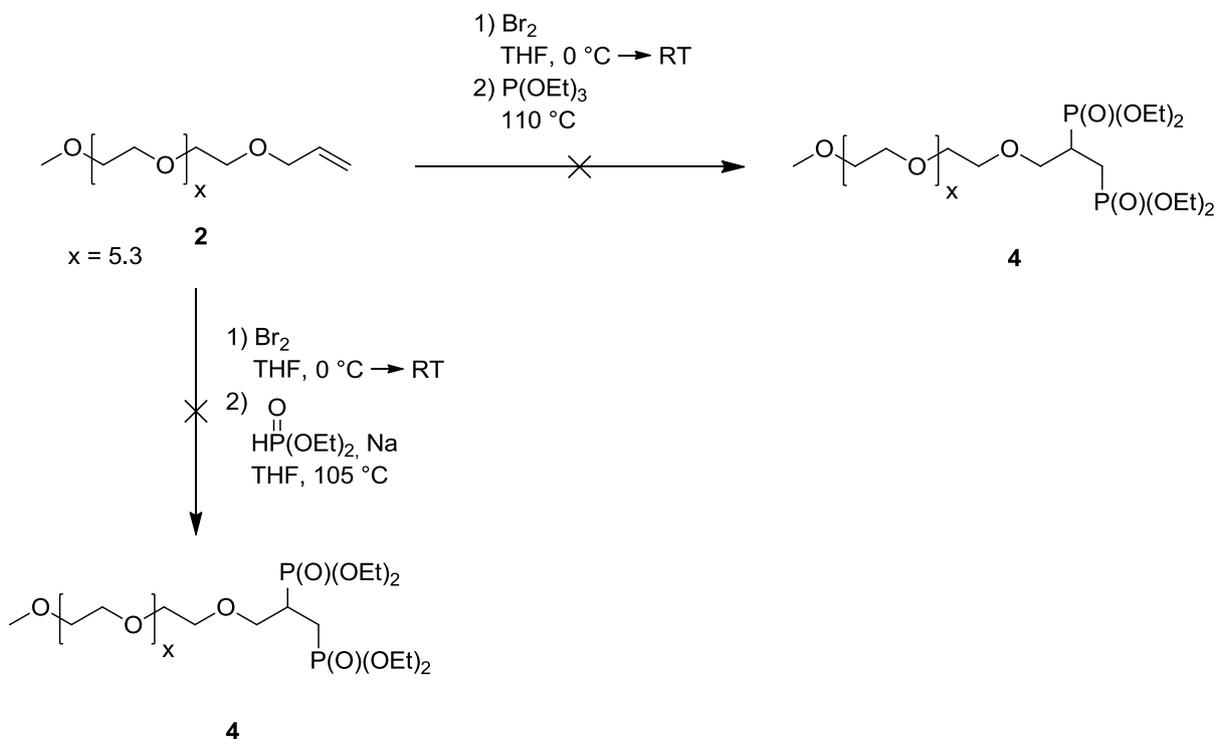
**Schema 4-1:** Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus *n*-Propylphosphonsäure





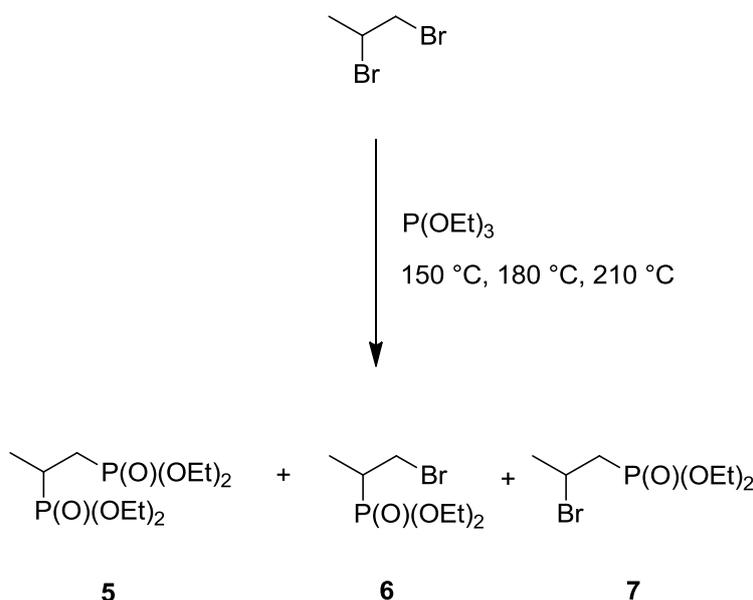
**Schema 4-3:** Versuch zur Synthese von Verbindung **3**

Die  $^1\text{H-NMR}$  Messung zeigte keine Reaktion der Doppelbindung von Verbindung **2**. Um die zweifach substituierte Verbindung **4** zu erhalten, wurde Molekül **2** erfolgreich bromiert und daraufhin mit Triethylphosphit bei 110 °C bzw. mit deprotoniertem Diethylphosphit bei 105 °C zur Reaktion gebracht (Schema 4-4). Im ersten Fall konnte keine Reaktion des bromierten Zwischenprodukts festgestellt werden, während im zweiten Fall viele verschiedene Signale im  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektrum auftraten, die aber keinem genau definierten Produkt zugeordnet werden konnten.



**Schema 4-4:** Fehlgeschlagene Reaktionswege zur Darstellung von Verbindung **4**

Nach den erfolglosen Versuchen zur Synthese der zweifach funktionalisierten Verbindung **4** wurde getestet, ob eine ein- oder zweifache Substitution an einem anderen Molekül möglich wäre. Diethylphosphit wurde mit Natrium in THF umgesetzt und zu dieser Reaktionsmischung die Testverbindung 1,2-Dibrompropan getropft. Nach 3 h bei 90 °C konnte keine Umsetzung festgestellt werden. Die Reaktion von Triethylphosphit mit 1,2-Dibrompropan bei unterschiedlichen Temperaturen führte zur teilweisen Bildung des gewünschten Produkts Propan-1,2-diphosphonsäure-tetraethylester (**5**) (Schema 4-5).



**Schema 4-5:** Darstellung der mono- und disubstituierten Verbindungen **5**, **6** und **7**.

Nach 6 h bei 150 °C zeigte das  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum einen geringen Umsatz zum gewünschten Produkt **5** (32.3 ppm) und zwei weitere Peaks (26.3 ppm und 34.8 ppm), die den beiden monosubstituierten Zwischenprodukten 1-Brom-propan-2-phosphonsäure-diethylester (**6**) und 2-Brom-propan-1-phosphonsäure-diethylester (**7**) zugeordnet werden konnten. Die Umsetzung für 6 h bei 180 °C führte zu einer vermehrten Bildung des gewünschten Produkts Propan-1,2-diphosphonsäure-tetraethylester (**5**). Die Kopplungskonstante  $^3\text{J(P,P)}$  zwischen den beiden Phosphoratomen hat einen Wert von 82.6 Hz. Das Erhitzen der Reaktionsmischung auf 210 °C für 5 h führte zu keiner besseren Umsetzung zum Produkt **5**. Stattdessen konnte man ein Anwachsen eines weiteren Peaks (8.5 ppm) im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum beobachten. Eine Erhöhung der Temperatur auf über 180 °C führte somit nicht zu

einer größeren Ausbeute an **5**, sondern zur Bildung von ungewollten Nebenprodukten. Die  $^{31}\text{P}$ -NMR Integrale der beschriebenen Reaktion sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

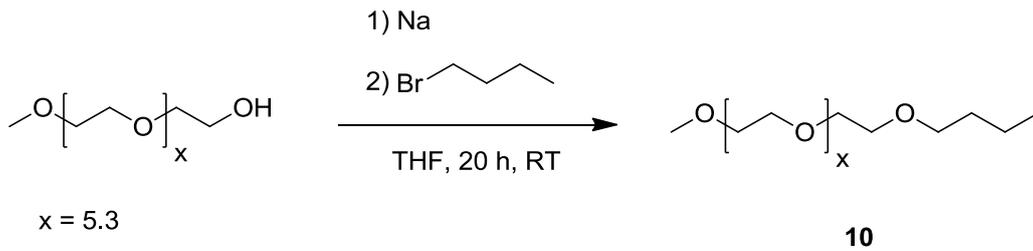
**Tabelle 4-1:** Vergleich der  $^{31}\text{P}$ -NMR Integrale bei der Darstellung von **5**, **6** und **7**

Temperatur [°C]	Verbindung <b>5</b> ( $\delta = 32.3$ ppm)	Verbindung <b>6</b> ( $\delta = 26.3$ ppm)	Verbindung <b>7</b> ( $\delta = 34.8$ ppm)	Unbekannte Verbindung ( $\delta = 8.5$ ppm)
150	0.042	1	0.820	0.044
180	0.137	1	0.120	0.045
210	0.109	1	0.068	0.374

Um Versuche zur Darstellung der mono- bzw. disubstituierten Phosphonsäure Verbindungen **16**, **17**, **18**, **19** und **20** durchzuführen, war es nötig geeignete Moleküle als Vorstufen herzustellen.

Diethylphosphit in THF wurde mit Natrium umgesetzt und anschließend 1,4-Dibrombutan zugetropft. Nach der Aufarbeitung konnten 4-Brombutanphosphonsäure-diethylester (**8**) und das zweifach substituierte Nebenprodukt 1,4-Butandiphosphonsäure-tetraethylester (**9**) mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren nachgewiesen werden (Schema 4-6). Bei den später beschriebenen Synthesen verzichtete man auf eine Aufreinigung des Gemisches, da Verbindung **9** keine für diese Darstellungen relevanten Reaktivitäten aufwies.

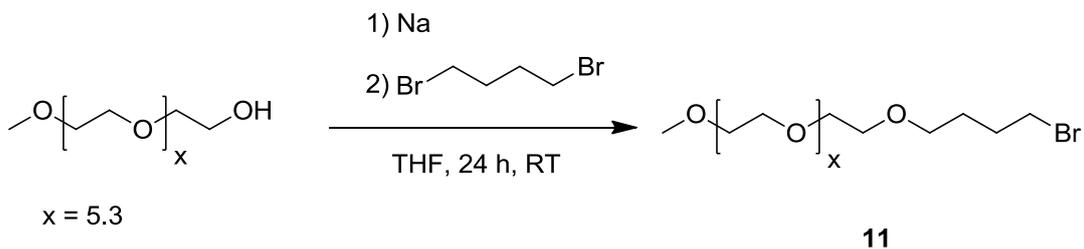




**Schema 4-7:** Darstellung der Testverbindung Methoxypolyethylenglykol-butylether (**10**)

Die drei Singulets der  $\text{C}_3\text{H}_7$ -Endgruppe (13.9 – 31.6 ppm) liegen in dem erwarteten Bereich für aliphatische Kohlenstoffatome. Das Vorhandensein von fünf Singulets für das Methoxy-C-Atom ( $\text{H}_3\text{CO}$ ) lieferte erste Hinweise auf unerwünschte Nebenreaktionen bei dieser Darstellungsmethode.

Nach der erfolgreichen Synthese von Verbindung **10** konnte Methoxypolyethylenglykol analog mit 1,4-Dibrombutan für weitere Reaktionen funktionalisiert werden (Schema 4-8).

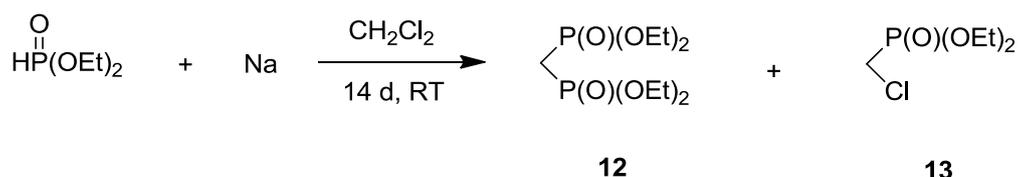


**Schema 4-8:** Umsetzung von Methoxypolyethylenglykol mit Natrium und 1,4-Dibrombutan zu **11**

Nach der Aufarbeitung war das Molekül Methoxypolyethylenglykol-4-brombutylether (**11**) nachweisbar. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum ist die  $\text{CH}_2$ -Gruppe in direkter Nachbarschaft zum elektronenziehenden Substituenten mit 33.7 ppm, im Gegensatz zur Methyl-Gruppe von Verbindung **10** (13.9 ppm), erwartungsgemäß zu tieferem Feld verschoben. Für die Methoxy-Endgruppe können drei Singulets bei 58.9 - 59.0 ppm und für die C-Atome der PEG-Kette zwei Paare von nicht näher zuzuordnenden Multipletts beobachtet werden. Die Daten zeigten, dass die Verbindung von Zersetzungsprodukten der PEG-Kette verunreinigt war.

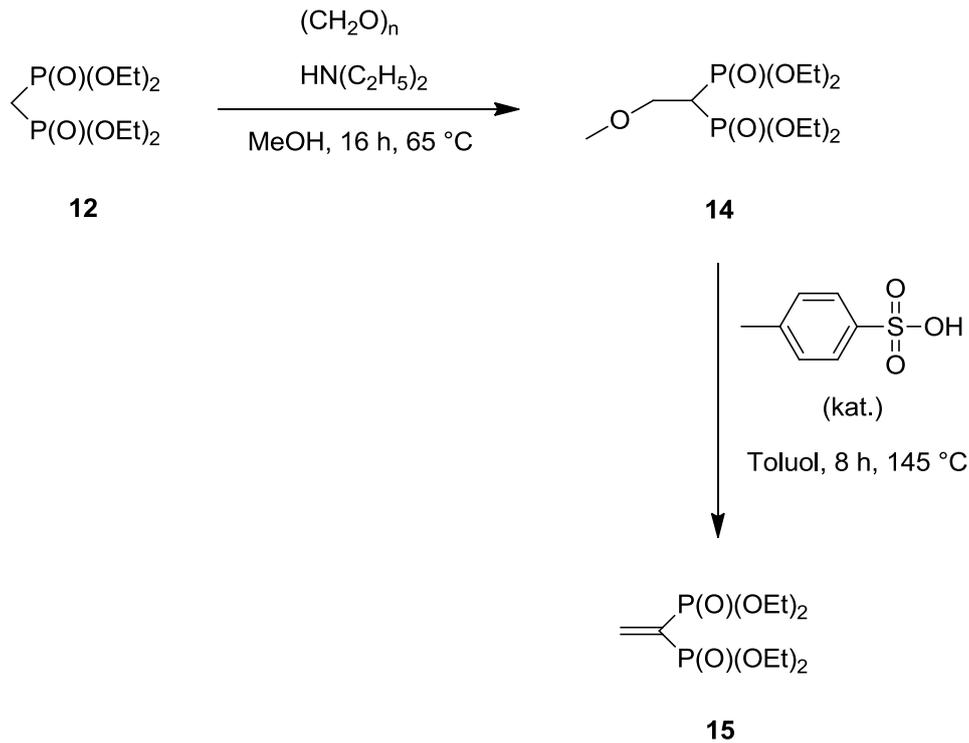
Die Synthese von Methandiphosphonsäure-tetraethylester (**12**) wurde bereits im Jahr 1990 veröffentlicht (Schema 4-9).<sup>[66]</sup> Diethylphosphit und Natrium wurden in THF

gelöst und anschließend 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Zwischenprodukt mit Dichlormethan versetzt und 14 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei entstand als Hauptprodukt, durch zweifache Substitution der Chloratome, Verbindung **12**. Dabei war es möglich, auch den monosubstituierten Chlormethanphosphonsäure-diethylester (**13**) als Nebenprodukt zu erhalten. Die beiden Produkte konnten durch darauffolgende fraktionierende Destillation getrennt werden.



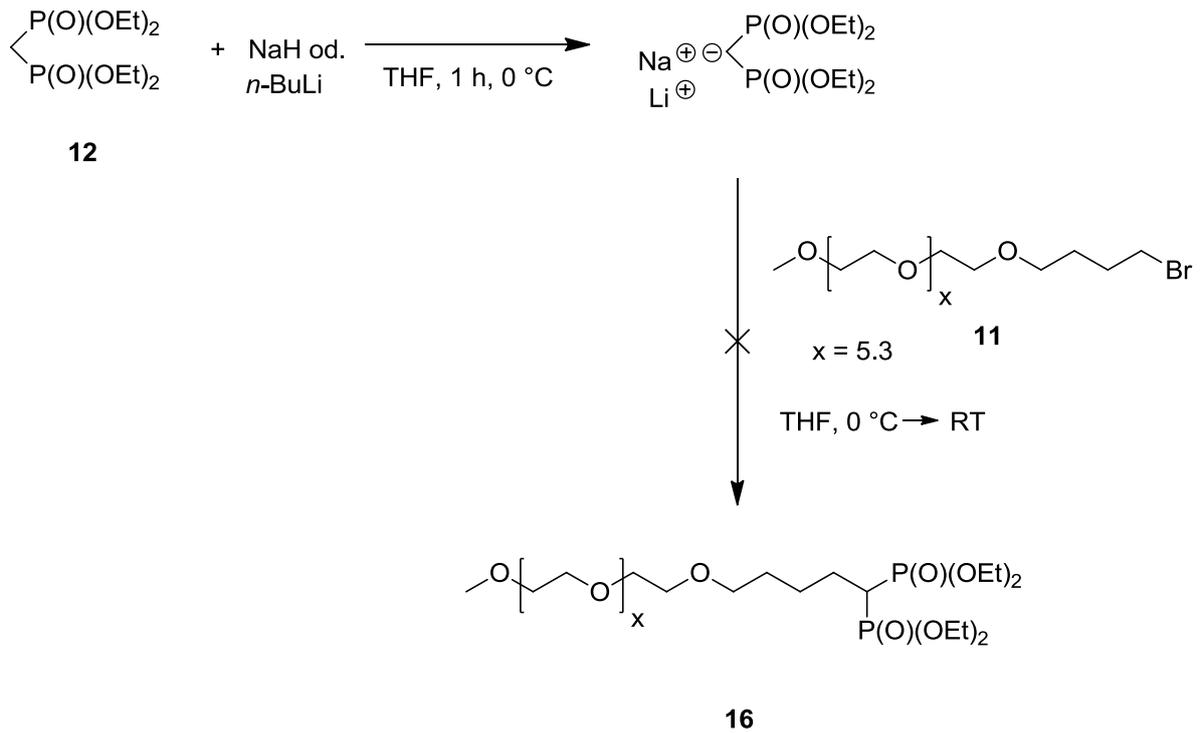
**Schema 4-9:** Darstellung von Methandiphosphonsäure-tetraethylester (**12**)

Verbindung **12** wurde im Anschluss mit Paraformaldehyd und Diethylamin in Methanol umgesetzt. Nach der Aufarbeitung konnte die gewünschte Zwischenstufe 2-Methoxyethan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**14**) isoliert und durch  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Messungen nachgewiesen werden (Schema 4-10). Aus Verbindung **14** wurde im Anschluss mit katalytischen Mengen *p*-Toluol-sulfonsäure Methanol eliminiert. Das gewünschte Produkt Ethen-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**15**) konnte durch  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren charakterisiert werden (Schema 4-10). Die Daten stimmen mit den Angaben in der Literatur<sup>[67]</sup> überein.



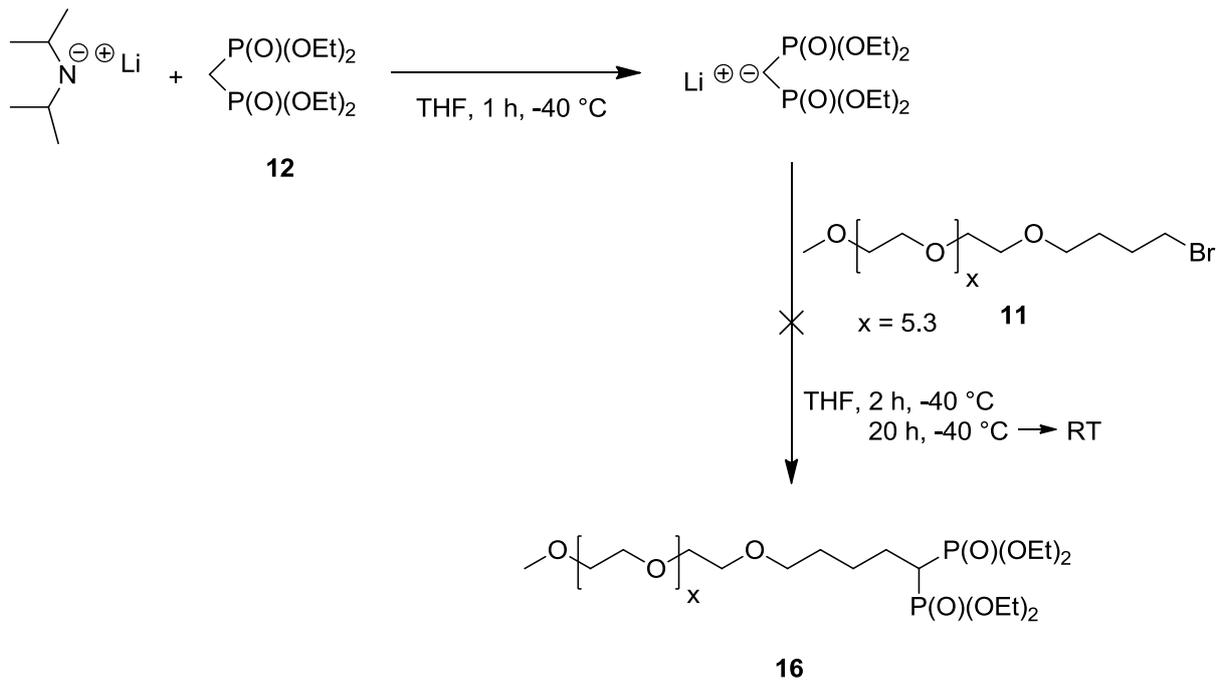
**Schema 4-10:** Reaktionsweg zur Synthese von **14** und **15**

Nach den erfolgreichen Synthesen der verschiedenen Moleküle **8**, **11**, **12**, **13** und **15**, wurden Versuche unternommen, unterschiedliche PEG-Phosphonsäure-Verbindungen darzustellen. Methandiphosphonsäure-tetraethylester (**12**) wurde in THF gelöst und durch die Zugabe von Natriumhydrid bzw. *n*-Butyllithium deprotoniert. Zu dem Intermediat wurde bei  $0^\circ\text{C}$  Verbindung **11** zutropft (Schema 4-11). Die Analyse der  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Messungen zeigte aber keine Umsetzung zur gewünschten Verbindung **16**.



**Schema 4-11:** Fehlgeschlagene Syntheseroute zur Darstellung von **16**

Ein alternativer Weg war die Deprotonierung von **12** mit Hilfe von *in situ* generiertem Lithiumdiisopropylamid (LDA). Danach wurde Methoxypolyethylenglykol-4-brombutylether (**11**) bei  $-40$  °C zugetropft und nach einer Reaktionszeit von 2 h auf Raumtemperatur erwärmt (Schema 4-11). Die Daten der NMR-spektroskopischen Auswertung wiesen nur auf unumgesetzte Edukte hin.



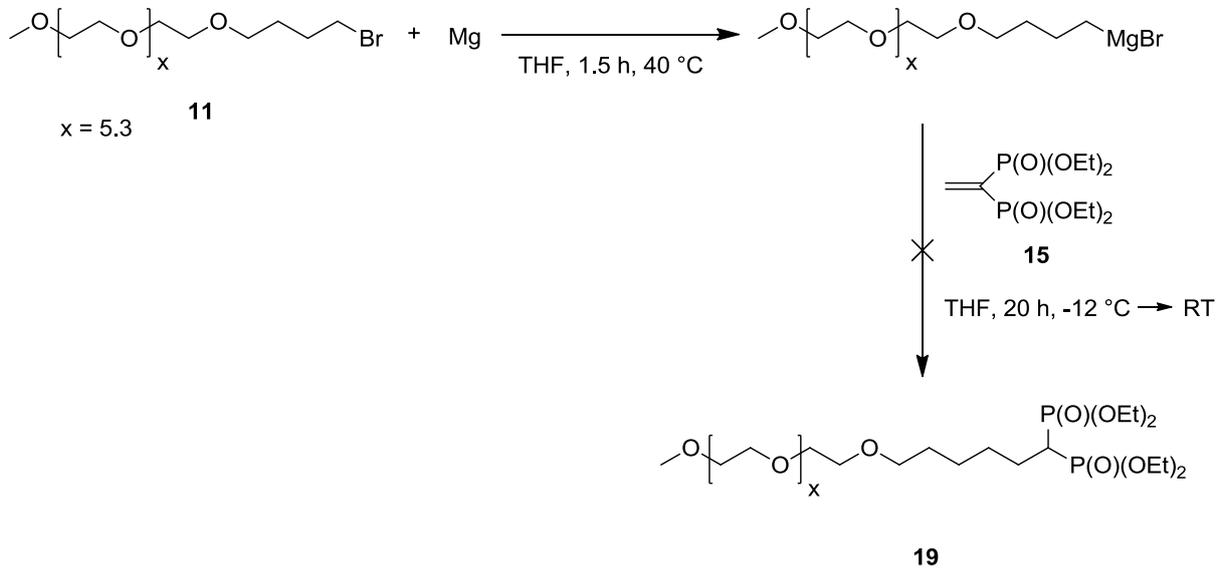
**Schema 4-12:** Versuch zur Umsetzung von **11** mit **12** durch den Einsatz von LDA

Analog zur vorhergehenden Synthese (siehe Schema 4-12) wurde statt Methoxypolyethylenglykol-4-brombutylether (**11**) 1-Brombutan zugetropft. Durch die Verwendung der Testverbindung konnte der Einfluss der PEG-Gruppe auf die Reaktivität ausgeschlossen werden. Nach der Aufarbeitung konnte das erwartete Produkt Pentan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**17**) weder im  $^{13}\text{C}$ -NMR, noch im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum nachgewiesen werden.

Unter ähnlichen Bedingungen wie in Schema 4-12 beschrieben, versuchte man die chlorierte PEG-Verbindung **18** herzustellen. Es erfolgte die Umsetzung von LDA und Chlormethanphosphonsäure-diethylester (**13**) in Toluol, um im Anschluss daran Verbindung **11** hinzu zu geben. Nach einer Reaktionszeit von 20 h konnte das erwartete Produkt Methoxypolyethylenglykol-pentan-5-chlor-5-phosphonsäure-diethylester (**18**) aber nicht gefunden werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese einer PEG-Verbindung mit zwei Phosphonsäure-Gruppen bestand darin, aus Methoxypolyethylenglykol-4-brombutylether (**11**) eine Grignard Verbindung zu generieren. Hierzu wurde Verbindung **11** mit Magnesium-Spänen in THF umgesetzt. Später wurde bei einer Temperatur von  $-12\text{ }^\circ\text{C}$  Ethen-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**15**) zugetropft (Schema 4-13). Nach 20 h bei Raumtemperatur zeigte die Analyse der  $^{13}\text{C}$ -NMR und

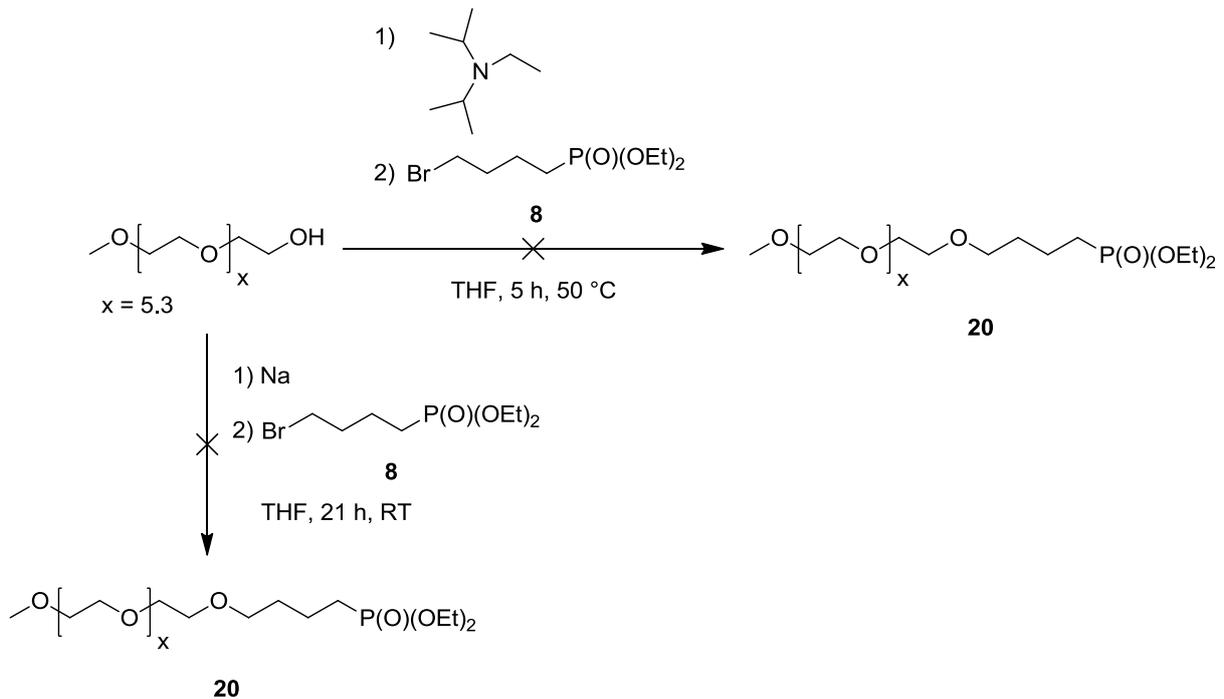
$^{31}\text{P}$ -NMR Spektren keine Reaktion zum gewünschten Produkt Methoxypolyethylenglykol-hexandiphosphonsäure-tetraethylester (**19**). Vermutlich kam es zu keiner Umsetzung von **11** zur entsprechenden Grignard-Verbindung.



**Schema 4-13:** Erfolgreicher Versuch zur Darstellung von Verbindung **19**

#### 4.1.3 Synthese von Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure (**25**)

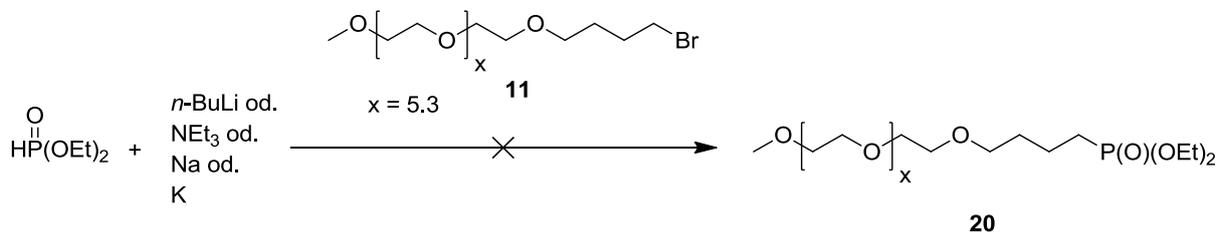
Um das gewünschte Produkt **20** zu synthetisieren, folgten unterschiedliche Reaktionen mit den Verbindungen **8** und **11**. Der Deprotonierungsvorgang von Methoxypolyethylenglykol mit Natrium bzw. *N,N*-Diisopropylethylamin und die anschließende Umsetzung des Intermediats mit 4-Brombutanphosphonsäure-diethylester (**8**) führte nicht zur Bildung des Produkts Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure-diethylester (**20**) (Schema 4-14).



**Schema 4-14:** Deprotonierung der PEG Verbindung und erfolglose Umsetzung mit **8**

Bei beiden Reaktionen konnte in den  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren kein Angriff der Alkoholat-Funktion festgestellt werden.

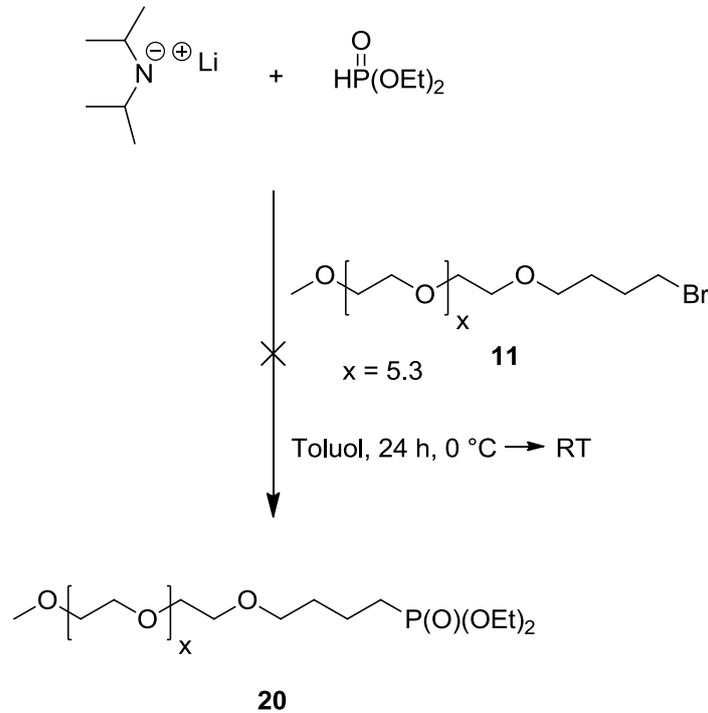
Weitere Darstellungsmöglichkeiten beruhen auf der Deprotonierung von Diethylphosphit und anschließender Reaktion mit Methoxypolyethylenglykol-4-brombutylether (**11**) (Schema 4-15). Die Durchführung bei unterschiedlichen Temperaturen (für Natrium) führte ebenso wenig zum Erfolg, wie die Umsetzung von Diethylphosphit mit unterschiedlichen Reagenzien.



**Schema 4-15:** Deprotonierung von Diethylphosphit und anschließende Umsetzung mit **11**

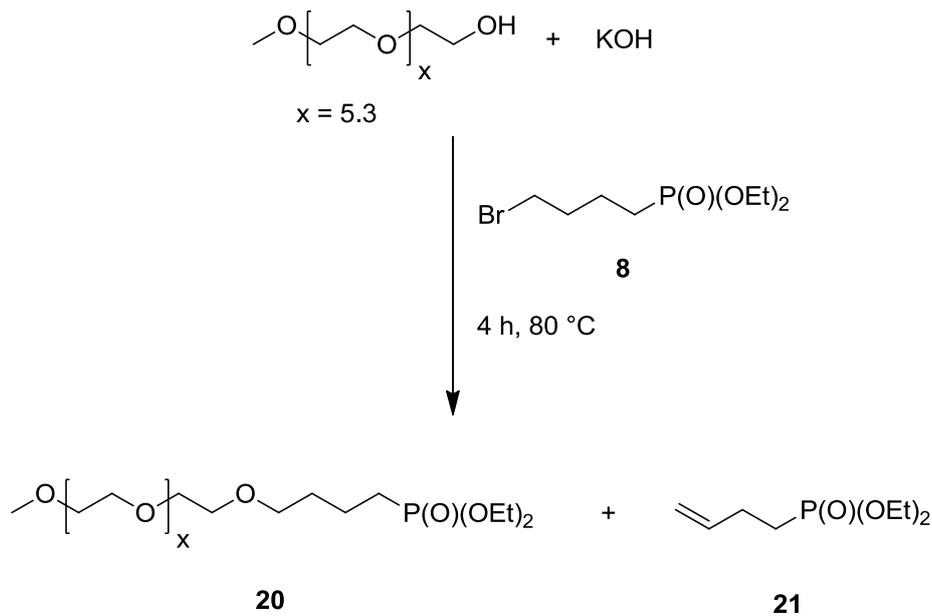
Bei keinem der durchgeführten Reaktionswege konnte auch nur eine teilweise Umsetzung zum Produkt Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäurediethylester (**20**) beobachtet werden. Diethylphosphit konnte mit *in situ* hergestelltem

LDA deprotoniert werden, aber nach der folgenden Umsetzung mit Verbindung **11** war mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Messungen keine Reaktion festzustellen (Schema 4-16).



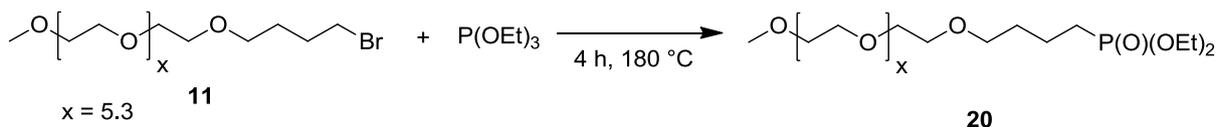
**Schema 4-16:** Versuch zur Synthese von **20** durch den Einsatz von LDA

Die Darstellung von **20** gelang schließlich durch die Verwendung von Kaliumhydroxid. Methoxypolyethylenglykol und KOH wurden ohne Lösungsmittel zu einer schwarzen Reaktionsmischung umgesetzt und im Anschluss daran 4-Brombutanphosphonsäure-diethylester (**8**) zugetropft (Schema 4-17). Nach der Aufarbeitung wurde das gewünschte Produkt Methoxypolyethylenglykolbutanphosphonsäure-diethylester (**20**) im Gemisch mit dem unumgesetzten Edukt **8**, Verbindung **9** und dem Eliminierungsprodukt Buten-4-phosphonsäure-diethylester (**21**) durch  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Messungen nachgewiesen.



**Schema 4-17:** Gelungene Synthese von Produkt **20**

Da die in Schema 4-17 beschriebene Synthese ein Gemisch aus vier verschiedenen Molekülen lieferte, musste eine Darstellungsmethode entwickelt werden, bei der die Entstehung von Nebenprodukten möglichst vermieden wurde. Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[68]</sup> Verbindung **11** wurde mit Triethylphosphit in einer Arbuzov-Reaktion zu Produkt **20** umgesetzt (Schema 4-18).



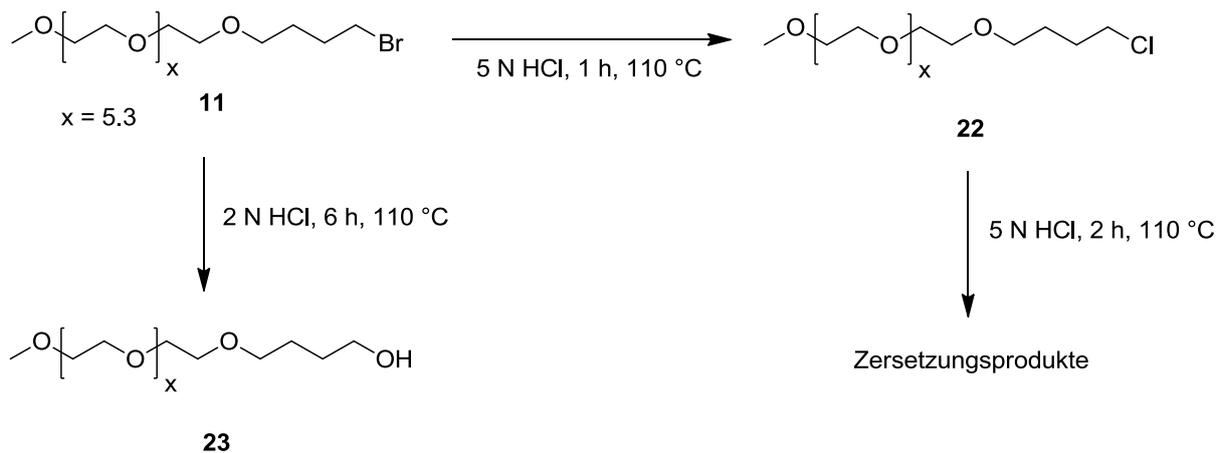
**Schema 4-18:** Darstellung von **20** durch Umsetzung von **11** mit Triethylphosphit

Daneben entstand während der Reaktion auch Ethylbromid welches jedoch, aufgrund seines niedrigen Siedepunkts, während der Reaktion mittels Durchleiten eines schwachen Stickstoffstroms der Mischung entzogen werden konnte. Die Kopplungskonstanten zwischen Phosphor und Kohlenstoff ( $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.8 \text{ Hz}$ ,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.1 \text{ Hz}$ ,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.7 \text{ Hz}$ ) liegen in der selben Größenordnung wie die von Verbindung **8**. Für die  $\text{OCH}_3$ -Gruppe ist ein Peak bei 59.0 ppm zu beobachten. Die Kopplung der  $\text{OCH}_2$ -Gruppe mit dem Phosphoratom über vier Bindungen hinweg kann nicht eindeutig identifiziert werden, da mehrere Dubletts in diesem Bereich

aufzutreten ( $\approx 70$  ppm). Für die Kohlenstoff-Atome der PEG-Kette sind drei Singulett bei 70.5 – 70.6 ppm sichtbar. Die Verschiebung im  $^{31}\text{P}$ -NMR liegt bei 32.0 ppm und entspricht dem erwarteten Wert für Phosphonsäure-ester.

Um die Phosphonsäure-diethylester-Einheit in Verbindung **20** in eine Phosphonsäure-Gruppe umzuwandeln, sollte diese mit 5N Salzsäure sauer hydrolysiert werden.<sup>[69]</sup> Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum war nach 7 h weder das entsprechende Produkt **20**, noch das Edukt **11** nachweisbar. Vermutlich kam es unter diesen Bedingungen zu einem Abbau der PEG-Kette.

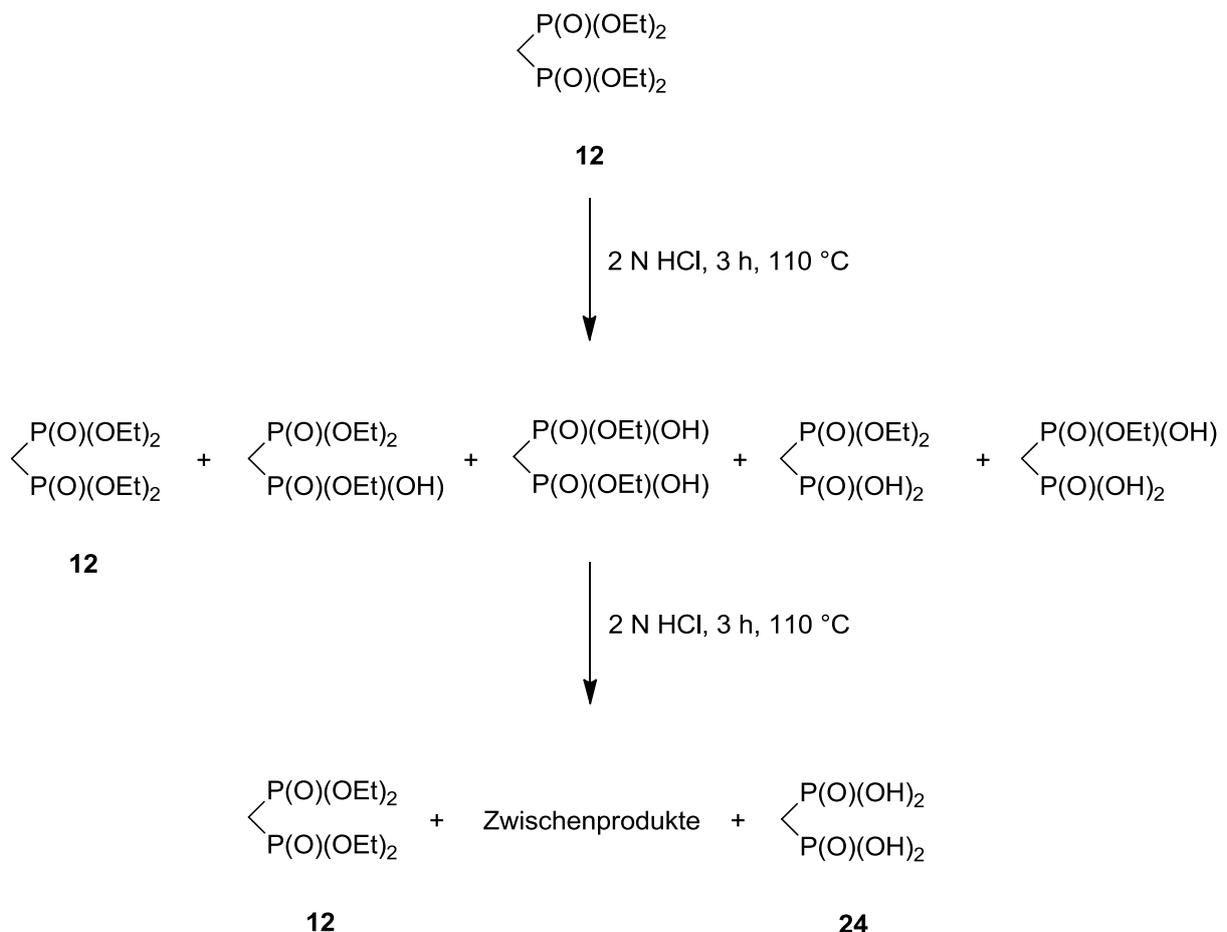
Um Anhaltspunkte über die Zersetzung der PEG-Kette zu erhalten, wurde Verbindung **11** mit 5N HCl bei 120 °C umgesetzt und eine Reaktionskontrolle durchgeführt. Nach einer Stunde wurde eine Substitutionsreaktion beobachtet, wobei durch Aufnahme eines  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums die chlorierte PEG-Verbindung **22** ( $\text{CH}_2\text{Cl}$  bei 45.0 ppm) charakterisiert werden konnte. Nach 3 Stunden kam es vermutlich zu Zersetzungsreaktionen, da die entstandenen Peaks im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum nicht den Verbindungen **11**, **22** und ebenso keinem anderen definierten Produkt zugeordnet werden konnten (Schema 4-19). Diese Zersetzung ließ sich durch Verwendung von 2N Salzsäure vermeiden. Bei der Reaktion von Verbindung **11** mit 2N HCl war nach 6 Stunden bei 120 °C eine Substitutionsreaktion zum primären Alkohol **23** beobachtbar, dessen Nachweis durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung erfolgte (Schema 4-19).



**Schema 4-19:** Umsetzung von **11** mit 2 N HCl bzw. 5 N HCl

Damit sichergestellt werden konnte, dass eine Phosphonsäure-diester Verbindung in die entsprechende Phosphonsäure umgewandelt werden kann, wurde

Methandiphosphonsäure-tetraethylester (**12**) mit 2N Salzsäure auf 120 °C erhitzt. Die Reaktionskontrolle zeigte nach einer Stunde keine Umsetzung von **12**, während nach 3 Stunden neben dem Edukt **12** die entsprechenden mono-, di- und trisubstituierten Produkte beobachtet werden konnten (Schema 4-20). Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden wurde durch  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Analyse das gewünschte Produkt Methandiphosphonsäure (**24**) nachgewiesen, allerdings konnten die Peaks nicht exakt den einzelnen Zwischenstufen und dem Produkt **24** zugeordnet werden.

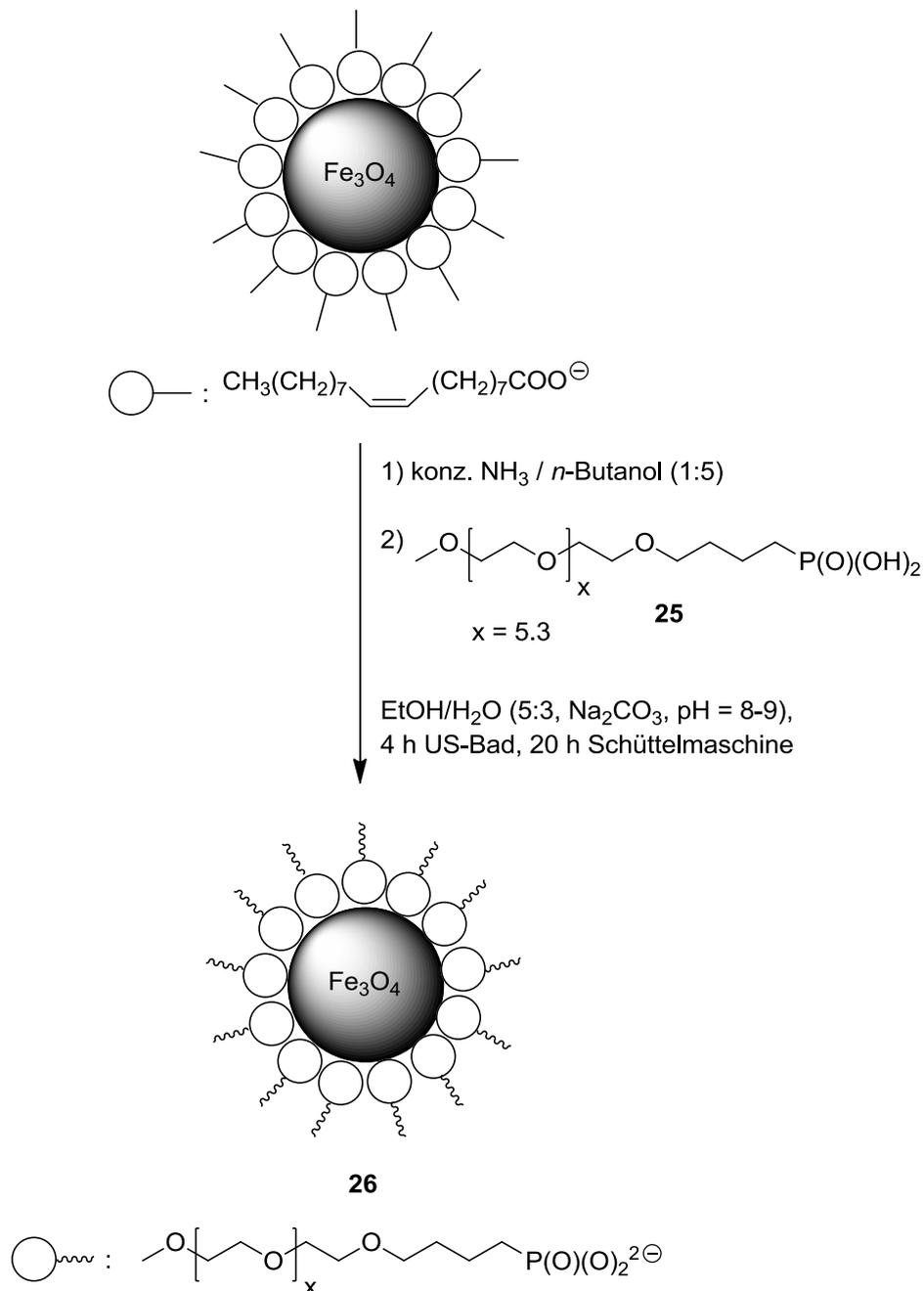


**Schema 4-20:** Erhitzen von Verbindung **12** mit 2 N HCl

Nachdem die Testreaktionen (siehe Schema 4-19 / Schema 4-20) erfolgreich verliefen, wurde Verbindung **20** mit 2N HCl versetzt und für 24 h auf 120 °C erhitzt (Schema 4-21). Das erwartete Produkt Methoxypolyethylenglykolbutanphosphonsäure (**25**) wurde mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen beobachtet.



Die Verwendung eines Lösungsmittelgemischs aus Ethanol/Wasser (5:3) führte zu einer dunkelbraun bis schwarz gefärbten Lösung, die danach für 16 Stunden geschüttelt wurde (Schema 4-22). Unumgesetzte Partikel wurden mit einem Magneten abgetrennt und die braunschwarze Lösung zentrifugiert. Die isolierten Partikel **26** konnten anschließend in Wasser gelöst werden, woraufhin man eine dunkelbraune Lösung erhielt. Nach der Aufreinigung durch einen 0.45  $\mu\text{m}$  Membranfilter wurde wieder eine dunkelbraune Lösung erhalten.



**Schema 4-22:** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus Verbindung **25**

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Daten der synthetisierten Verbindung **25** hatten darauf hingewiesen, dass eine PEG-funktionalisierte Phosphonsäure dargestellt wurde. Vorhandene Verunreinigungen konnten während der Aufarbeitung nicht vollständig entfernt werden, allerdings sollten diese bei der Kopplung von **25** mit Eisenoxidkernen indirekt abgetrennt werden. Die Phosphonsäure **25** wurde an der Oberfläche der Kerne adsorbiert und nach der Isolierung der Partikel **26** konnten diese in Wasser dispergiert werden.

Eine CHN-Analyse der Partikel **26** lieferte erste Hinweise darauf, dass offenbar die gewünschte PEG-funktionalisierte Phosphonsäure **25** doch nicht erhalten wurde und somit eventuell Polyethylenglykol-Moleküle oder Phosphonsäure-haltige Zersetzungsprodukte an der Oberfläche der Eisenoxidkerne adsorbiert wurden. Eine Berechnung aus den Daten der CHN-Analyse ergab jedenfalls kein eindeutiges Ergebnis.

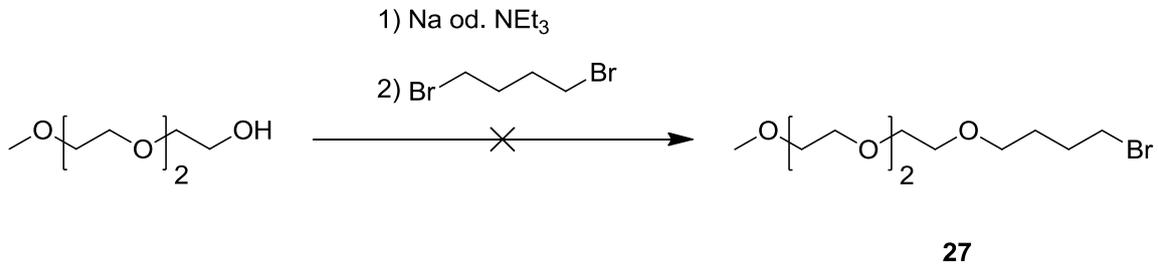
Eine anschließend durchgeführte massenspektrometrische Untersuchung von **25** bestätigte die vorherigen Vermutungen. Das ESI-Massenspektrum zeigte ein unübersichtliches Substanzgemisch. Anscheinend kam es bei der Synthese von **25** zu ungewollten und nicht eindeutig nachvollziehbaren Zersetzungsreaktionen der Polyethylenglykol-Kette.

### **4.2 Darstellung von PEG-Phosphonsäure-Verbindungen unterschiedlicher Kettenlänge und anschließende Kopplung mit Eisenoxid-Nanopartikeln**

#### **4.2.1 Umsetzung von 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure (33) mit Eisenoxid-Kernen**

Aufgrund der vorhergehenden Erkenntnisse aus den fehlgeschlagenen Synthesen mit einem Polyethylenglykol-Gemisch unterschiedlicher Kettenlänge (Durchschnitt  $\approx 5.3$  Einheiten), wurden analoge Versuche mit PEG-Verbindungen definierter Kettenlänge durchgeführt. Damit sollten die  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren besser auszuwerten sein, wodurch Synthesestrategien entwickelt werden konnten, die dann auf ein Gemisch aus verschiedenen PEG-Verbindungen zu übertragen waren.

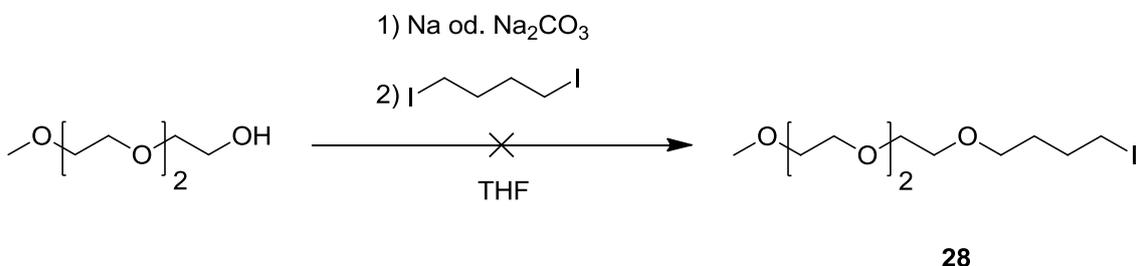
Zunächst wurde versucht Triethylglykol-monomethylether mit Natrium, ohne Lösungsmittel oder in THF, bzw. mit Triethylamin zu deprotonieren, um das Alkoholat anschließend mit 1,4-Dibrombutan zur Reaktion zu bringen (Schema 4-23).



**Schema 4-23:** Fehlgeschlagene Versuche zur Darstellung von Verbindung **27**

Die Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren zeigte bei allen durchgeführten Wegen keine Substitution zum gewünschten Produkt Methoxytriethylglykol-4-brombutylether (**27**).

Um die fehlende Reaktivität bei diesen Reaktionen weiter zu untersuchen, wurde die Abgangsgruppenqualität durch die Verwendung von 1,4-Diiodbutan verändert. Aber nach der Deprotonierung mit Natrium in THF konnte nach der folgenden Zugabe von 1,4-Diiodbutan keine Reaktion zu Methoxytriethylglykol-4-iodbutylether (**28**) festgestellt werden. Ein letzter Versuch war die Umsetzung von Triethylglykol-monomethylether im Gemisch mit 1,4-Diiodbutan und Natriumcarbonat in THF (Schema 4-24). Sowohl die  $^{13}\text{C}$ -NMR Reaktionskontrolle nach 3 h bei  $45\text{ }^\circ\text{C}$ , als auch die  $^{13}\text{C}$ -NMR Kontrolle nach 3 d bei Raumtemperatur zeigten keine Umsetzung zum gewünschten Produkt **28**.

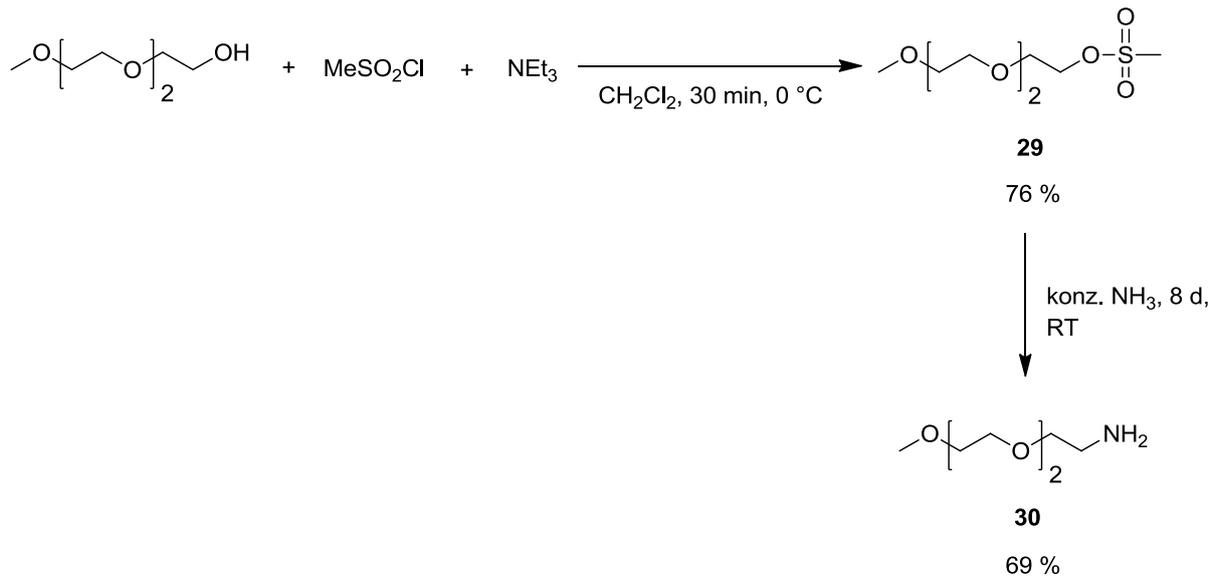


**Schema 4-24:** Versuchte Umsetzung von Triethylglykol-monomethylether mit 1,4 Diiodbutan

Da alle Versuche zur Umsetzung des Alkoholats scheiterten, wurde die PEG-Verbindung durch eine literaturbekannte Methode<sup>[70]</sup> zuerst zum entsprechenden Methansulfonat **29** und anschließend zum Amin **30** funktionalisiert.

Triethylenglykol-monomethylether und Triethylamin wurden bei 0 °C mit Methansulfonsäurechlorid zur Reaktion gebracht (Schema 4-25). Nach einer Reaktionszeit von 30 min und darauffolgender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt Methoxytriethylenglykol-methansulfonat (**29**) mittels <sup>13</sup>C-NMR und ESI Massenspektren charakterisiert und mit einer Ausbeute von 76 % isoliert werden. Die Auswertung der <sup>13</sup>C-NMR Spektren wurde durch die Verwendung einer kurzen und genau definierten PEG-Kette vereinfacht. Jedem C-Atom der (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-Gruppe kann jeweils ein Singulett bei Verschiebungen von 70.4 ppm, 70.5 ppm, 70.6 ppm und 71.8 ppm zugeordnet werden. Die zwei Singulett bei etwas höherem Feld (69.0 ppm und 69.4 ppm) sind die Signale der C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-Gruppe in direkter Nachbarschaft zum Mesylat. Für die Methoxy-Gruppe kann ein Singulett bei 59.0 ppm beobachtet werden, während die Methyl-Gruppe des Mesylats bei einer Verschiebung von 37.6 ppm erscheint. Im aufgenommenen ESI(pos.)-Massenspektrum erscheinen zwei Molekülpeaks bei m/z = 243.088 [M+H<sup>+</sup>] und 265.071 [M+Na<sup>+</sup>].

Das Methansulfonat **29** wurde in konzentriertem Ammoniak gelöst und nach 8 Tagen bei Raumtemperatur konnte das Amin **30** mit 69 %iger Ausbeute isoliert werden (Schema 4-25).

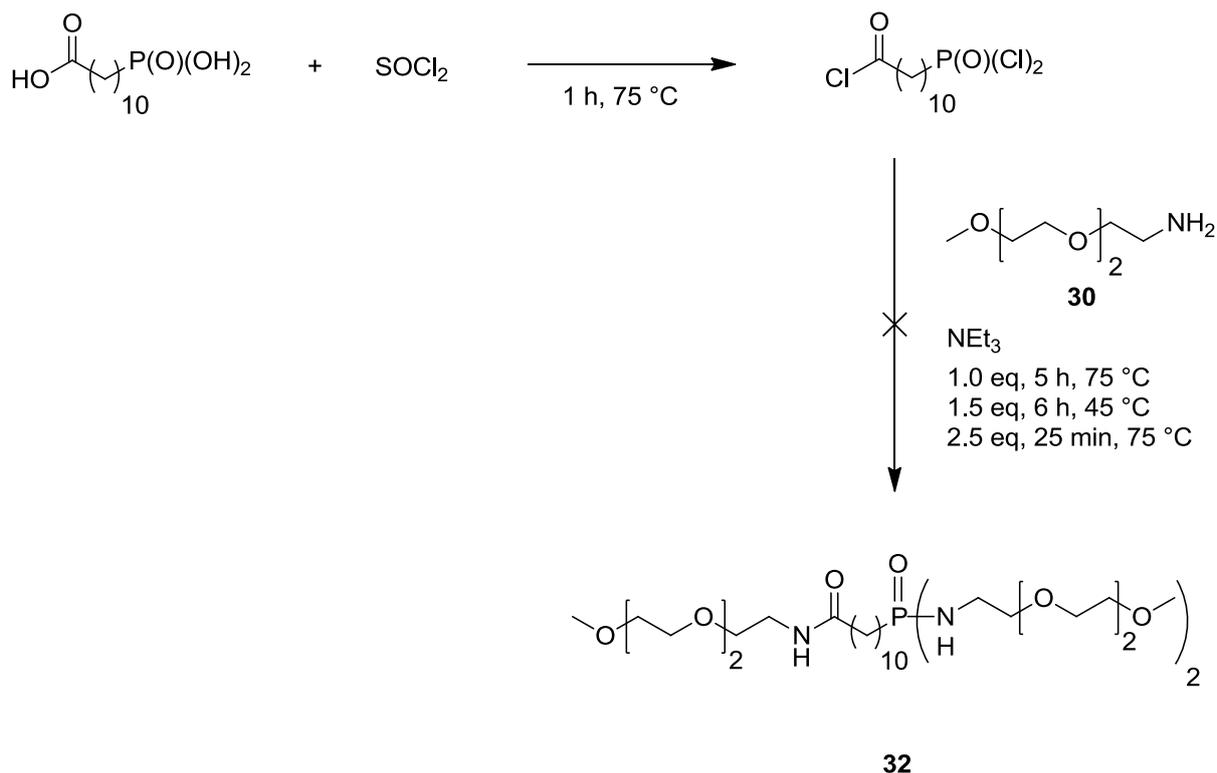


**Schema 4-25:** Synthese von **29** und Umsetzung zum entsprechenden Amin **30**

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopische Untersuchung zeigte die Bildung der gewünschten Verbindung Methoxytriethylglykol-amin (**30**). Die Signale der  $\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$ -Gruppe erscheinen als fünf scharfe Singulets. Durch die Substitution der Mesylat-Abgangsgruppe erscheint die Methylen-Gruppe in direkter Nachbarschaft zum Amin bei höherem Feld (41.8 ppm), im Gegensatz zur  $\text{CH}_2\text{OSO}_2$ -Gruppe von Verbindung **29** mit einer Verschiebung von 69.0 ppm. Die  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe ist tieffeldverschoben (73.5 ppm).

Durch die Synthese von Verbindung **30** waren erste Kopplungsversuche zur Bildung einer Amid-Funktion möglich. Es wurde versucht 11-Phosphonyl-undecansäure und Amin **30** mit Hilfe von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDC) in Dichlormethan umzusetzen (Schema 4-26). Nach einer Reaktionszeit von 20 h bei Raumtemperatur konnte im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum kein Amid-Peak im Bereich von 173 – 178 ppm beobachtet werden. Dieser Fehlschlag liegt vermutlich an der unerwarteten Schwerlöslichkeit der Phosphonsäure in allen gängigen Lösungsmitteln.



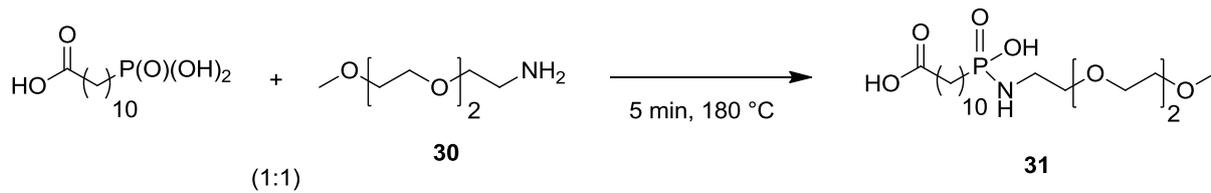


**Schema 4-27:** Reaktion der Phosphonsäure mit Thionylchlorid und im Anschluss daran mit **30**

Auch die Variation der Menge an Triethylamin führte nicht zur Umsetzung von **30** mit dem reaktiven Zwischenprodukt.

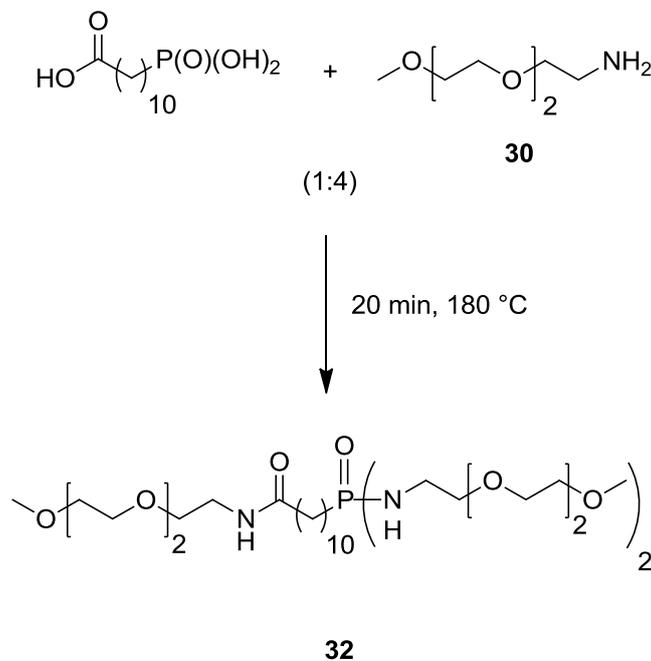
Als nächstes wurde versucht die beiden Edukte, Methoxytriethylglykol-amin (**30**) und 11-Phosphonyl-undecansäure ohne Lösungsmittel direkt zur Reaktion zu bringen. Das Erhitzen beider Moleküle für 20 min bei 180 °C zeigte keine Umwandlung zum gewünschten Produkt **33**.

Ein Äquivalent 11-Phosphonyl-undecansäure wurde 20 min bei 180 °C erhitzt, bis der farblose Feststoff in den flüssigen Aggregatzustand überging. Zu dieser Flüssigkeit wurde ein Äquivalent von Verbindung **30** zuge tropft und die Reaktionsmischung 5 min bei 180 °C umgesetzt (Schema 4-28). Der erhaltene braune Feststoff wurde durch  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^{31}\text{P}$ -NMR und ESI Messungen der Verbindung **31** zugeordnet. Als Nebenprodukt war die gewünschte Verbindung **33** nachweisbar.



**Schema 4-28:** Unerwartete Darstellung von Verbindung **31**

Das ESI(pos.)-Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak bei  $m/z = 434.227$   $[M+Na^+]$ , allerdings kann dieser Peak Verbindung **31** und Nebenprodukt **33** zugeordnet werden. Durch Auswertung des  $^{13}C$ -NMR Spektrums können die Daten der ESI Messung dem Hauptprodukt **31** zugeordnet werden. Das charakteristische Singulett bei 185.3 ppm gehört zu der COOH-Gruppe, während ein kleiner Amid-Peak bei 178.5 ppm auf die Bildung von **33** als Nebenprodukt hindeutet. Die Verschiebung des Phosphoratoms von **31** ist im  $^{31}P$ -NMR Spektrum bei 26.4 ppm zu beobachten. Die Verwendung von vier Äquivalenten an Methoxytriethylglykol-amin (**30**) führte zur Reaktion der  $NH_2$ -Gruppe mit den Carbonsäure- und Phosphonsäure-Funktionen (Schema 4-29). Das gewünschte Produkt **32** konnte durch  $^{13}C$ -NMR und  $^{31}P$ -NMR Messungen nachgewiesen werden.



**Schema 4-29:** Reaktion von vier Äquivalenten von **30** mit 11-Phosphonyl-undecansäure

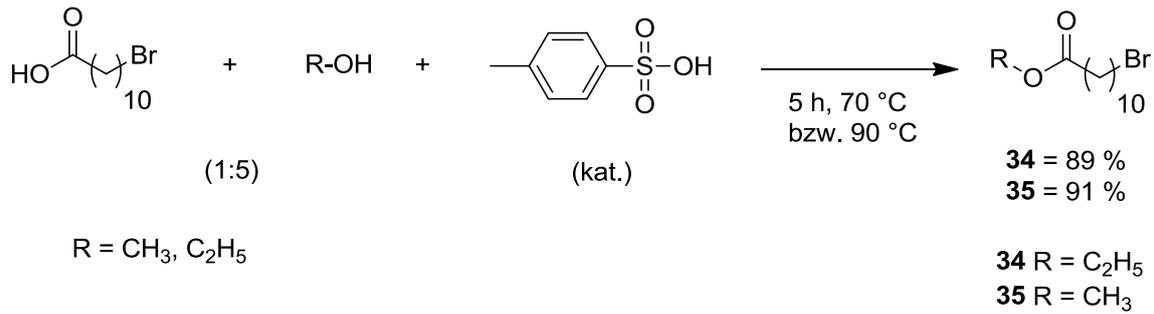


H<sub>3</sub>CO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>-Gruppe als fünf Singulets bei 59.0 ppm, 70.3 ppm, 70.4 ppm, 70.5 ppm und 71.9 ppm erscheinen. Das Singulett bei 178.3 ppm kann wieder der HNC=O Gruppe zugeordnet werden. Im <sup>31</sup>P-NMR Spektrum ist eine Verschiebung des Edukt-Peaks um 9.5 ppm zu einem Wert von 32.9 ppm zu beobachten. Das aufgenommene ESI(pos.)-Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak bei  $m/z = 434.227$  [M+Na<sup>+</sup>].

Die darauffolgende Aufreinigung führte nur zu einer teilweisen Trennung von Verbindung **30** und **33**. Nach dem Lösen des Gemischs aus **30** und **33** in H<sub>2</sub>O und dem Einstellen eines pH-Wertes von 11 wurde die wässrige Phase mehrere Male mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bzw. mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die <sup>13</sup>C-NMR- und <sup>31</sup>P-NMR-Analysen der beiden Reaktionen zeigten keine zufriedenstellende Trennung. Eine Alternative bestand aus der Fällung von **33** als Bariumsalz. Nach der Zugabe von Bariumhydroxid wurde der ausgefallene Feststoff isoliert und 2 h bei 70 °C in 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> umgesetzt. Die Daten der <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Messungen konnten jedoch keiner definierten Verbindung zugeordnet werden. Eine größere Trennleistung wurde erreicht, indem das Gemisch mit 5 ml H<sub>2</sub>O versetzt und anschließend mit NaOH ein pH-Wert von 11 eingestellt wurde. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der farblose Feststoff wurde in Et<sub>2</sub>O gerührt und das Lösungsmittel durch Zentrifugieren vom Feststoff getrennt. Man führte diese Aufreinigungsmethode mit dem verbliebenen Feststoff weitere 14 Mal durch. Die <sup>13</sup>C-NMR Analyse des Feststoffs zeigte eine erfolgreiche Verringerung des Anteils von Verbindung **30** im Gemisch, wobei trotzdem keine komplette Aufreinigung von **33** gelang.

Wegen der unzureichenden Aufreinigung des Gemischs aus **30** und **33** sowie den hohen Anschaffungskosten von 11-Phosphonyl-undecansäure sollte eine Synthesestrategie entwickelt werden, bei der kostengünstigere Edukte zum Einsatz kamen.

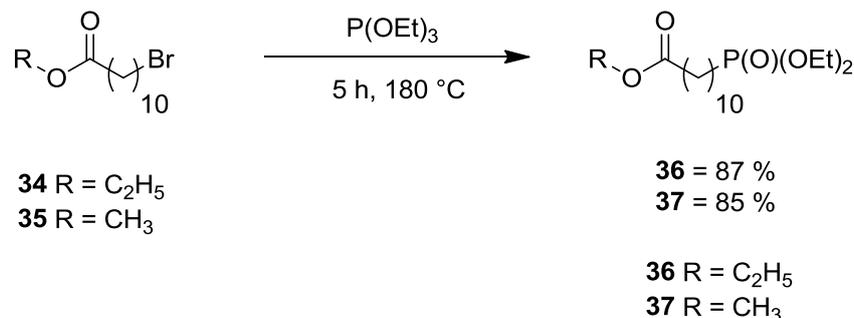
Die Darstellung von 11-Brom-undecansäure-ethylester (**34**) und 11-Brom-undecansäure-methylester (**35**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.<sup>[71]</sup> 11-Brom-undecansäure wurde zusammen mit katalytischen Mengen an *p*-Toluol-4-sulfonsäure-monohydrat in MeOH bzw. EtOH umgesetzt (Schema 4-31). Nach einer Reaktionszeit von 5 h konnten die Daten aus den <sup>13</sup>C-NMR Messungen den gewünschten Produkte **34** und **35** zugeordnet werden. Verbindungen **34** und **35** waren mit Ausbeuten von 89 % bzw 91 % isolierbar.



**Schema 4-31:** Umsetzung von 11-Brom-undecansäure mit Methanol bzw. Ethanol

Die Verschiebungen der aliphatischen Kette im <sup>13</sup>C-NMR liegen in dem erwarteten Bereich von ca. 25 – 35 ppm. Die Methylen-Gruppe in direkter Nachbarschaft zur COOR-Gruppe bzw. die CH<sub>2</sub>Br-Gruppe sind erwartungsgemäß zu tieferem Feld verschoben (34.2 ppm bzw. 35.0 ppm). Das Singulett für die COOCH<sub>3</sub>-Gruppe ist bei 51.6 ppm zu beobachten, während die COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Gruppe bei Verschiebungen von 14.4 ppm (CH<sub>3</sub>) und 60.3 ppm (CH<sub>2</sub>) erscheinen. Die Singuletts der quartären C-Atome sind bei Verschiebungen von 174.0 ppm (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) und 174.4 ppm (COOCH<sub>3</sub>) nachweisbar.

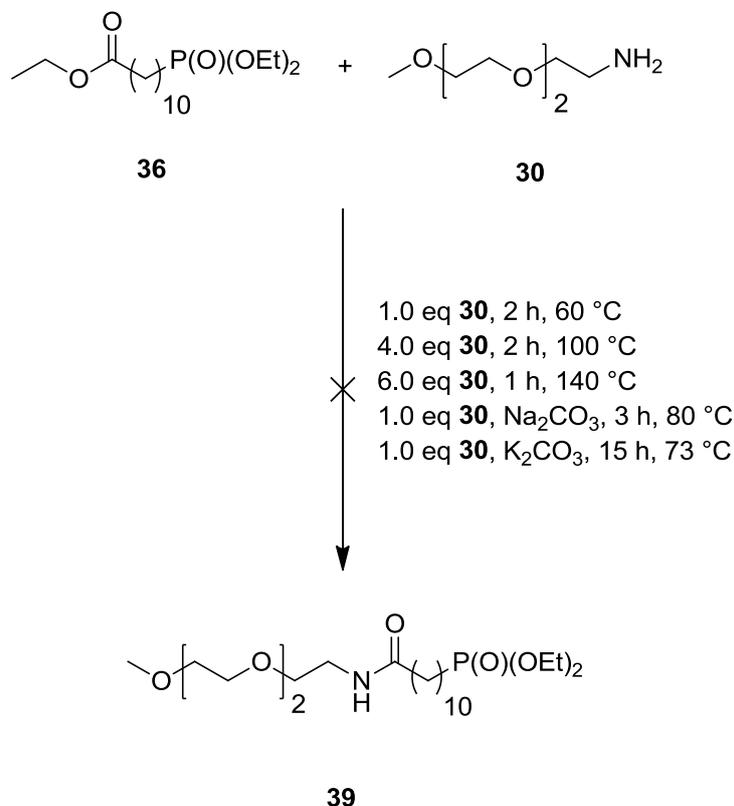
Die folgende Umsetzung erfolgte wiederum nach den Angaben in der Literatur.<sup>[71]</sup> Verbindungen **34** und **35** wurden mit Triethylphosphit in einer Arbuzov-Reaktion zu 10-Ethoxycarbonyldecanphosphonsäure-diethylester (**36**) und 10-Methoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**37**) umgesetzt (Schema 4-32). Daneben entstand während der Reaktion auch Ethylbromid, welches jedoch, aufgrund seines niedrigen Siedepunkts, während der Reaktion mittels Durchleiten eines schwachen Stickstoffstroms der Mischung entzogen werden konnte. Die Ausbeuten der beiden Verbindungen **36** und **37** betragen 87 % bzw. 85 %.



**Schema 4-32:** Arbuzov-Reaktion von **34** und **35**

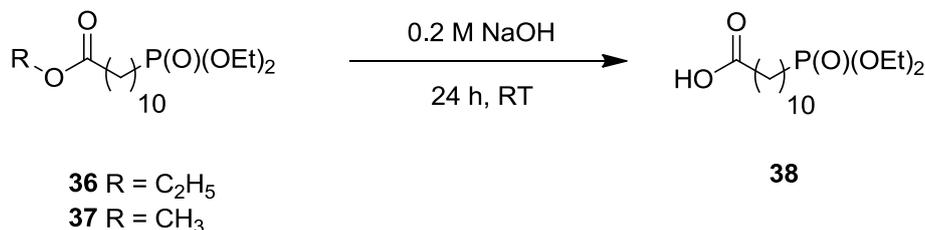
Bei Verbindung **36** können die Phosphor-Kohlenstoff Kopplungen über die ersten drei Bindungen ( $^1J(\text{C,P}) = 140.4 \text{ Hz}$ ,  $^2J(\text{C,P}) = 5.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J(\text{C,P}) = 17.0 \text{ Hz}$ ), bei **37** über die ersten vier Bindungen ( $^1J(\text{C,P}) = 140.3 \text{ Hz}$ ,  $^2J(\text{C,P}) = 5.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J(\text{C,P}) = 17.0 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{C,P}) = 1.2 \text{ Hz}$ ) hinweg jeweils als Dublett beobachtet werden. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum kann für beide Verbindungen **36** und **37** jeweils ein Singulett bei 32.6 ppm festgestellt werden.

Es wurden anschließend Versuche unternommen die beiden Moleküle **36** bzw. **37** direkt ohne Lösungsmittel mit Methoxytriethylglykol-amin (**30**) umzusetzen. 10-Ethoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**36**) wurde mit einem Äquivalent von **30** für 2 h bei 60 °C zur Reaktion gebracht. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR Messung zeigte keine Umsetzung der Carbonsäureester-Funktion. Auch die Zugabe von vier bzw. sechs Äquivalenten führte zu keiner Umsetzung (Schema 4-33). Beide Verbindungen **30** und **36** wurden zusammen mit Kaliumcarbonat bzw. Natriumcarbonat ohne Lösungsmittel zur Umsetzung gebracht. Bei beiden Durchführungen war in den  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren keine Bildung des gewünschten Produkts **39** beobachtbar (Schema 4-33).



**Schema 4-33:** Fehlgeschlagene Experimente zur Synthese von **39**

Auch nach der Umsetzung von 10-Methoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**37**) mit Amin **30** für 8 d bei Raumtemperatur oder bei 73 °C für 9 h konnte das Produkt **39** durch  $^{13}\text{C}$ -NMR Messungen nicht beobachtet werden. Die Methylester- und die Ethylester-Gruppen waren nicht reaktiv genug, um diese mit dem Amin **30** in einer direkten Synthese umzusetzen. Deshalb musste man im nächsten Schritt die Carbonsäureester-Funktion in die entsprechende Carbonsäure umwandeln. Die Zugabe von 1 M NaOH zu Verbindungen **36** oder **37** führte nach 20 h bei Raumtemperatur nur zu einer 50 %igen Verseifung zur Carbonsäure **38**. Stattdessen wurden Verbindungen **36** oder **37** für 24 h in 0.2 N NaOH gerührt (Schema 4-34). Anschließend wurde mit 2 N HCl ein pH-Wert von 7 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Feststoff mit 20 ml EtOH versetzt und 24 h gerührt. NaCl wurde im Anschluss daran durch Zentrifugieren entfernt. Das gewünschte Produkt 10-Carboxydecanphosphonsäurediethylester (**38**) konnte den  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Daten zugeordnet werden und war so mit einer Ausbeute von 88 % darstellbar.

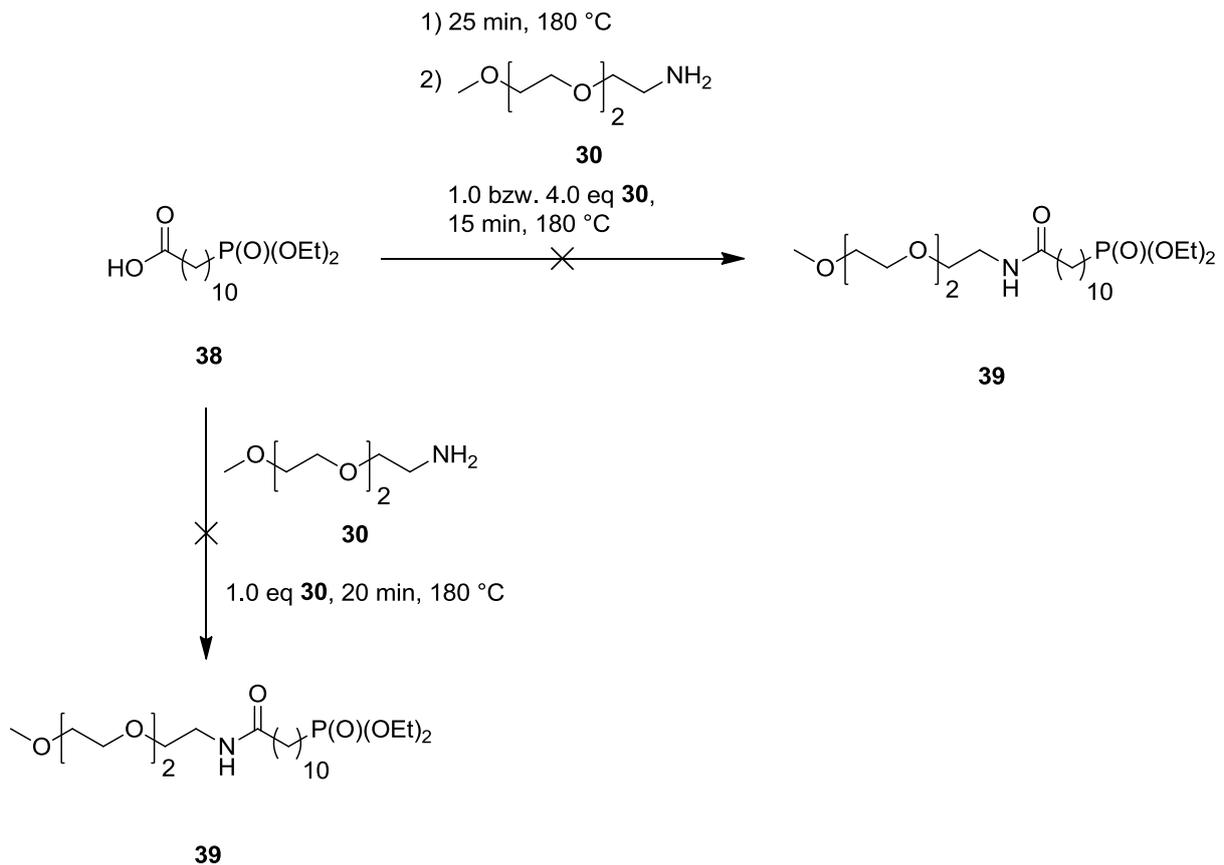


**Schema 4-34:** Umwandlung der Carbonsäureester **36** und **37** in die entsprechende Carbonsäure **38**

Das Singulett für die  $\text{COOCH}_3$ -Gruppe bei 51.6 ppm und die Peaks der  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ -Gruppe bei 14.4 ppm und 60.3 ppm von **36** und **37** können in den  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren von **38** nicht mehr identifiziert werden. Die Signale der quartären C-Atome bei 174.0 ppm ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ) und 174.4 ppm ( $\text{COOCH}_3$ ) ergeben jetzt ein Singulett für die  $\text{COOH}$ -Gruppe bei einem signifikant tieffeldverschobenen Wert von 183.0 ppm.

Der nächste Schritt war die Ausbildung einer Amid-Bindung. Hierzu wurde versucht die gewonnen Erkenntnisse aus vorhergehenden Synthesen (siehe Schema 4-29) auf das neue Molekül **38** anzuwenden, da sich 11-Phosphonyl-undecansäure und Verbindung **38** nur durch die Ethylester-Gruppen am Phosphoratom unterscheiden. Die Carbonsäure **38** wurde auf 180 °C erhitzt und anschließend ein bzw. vier

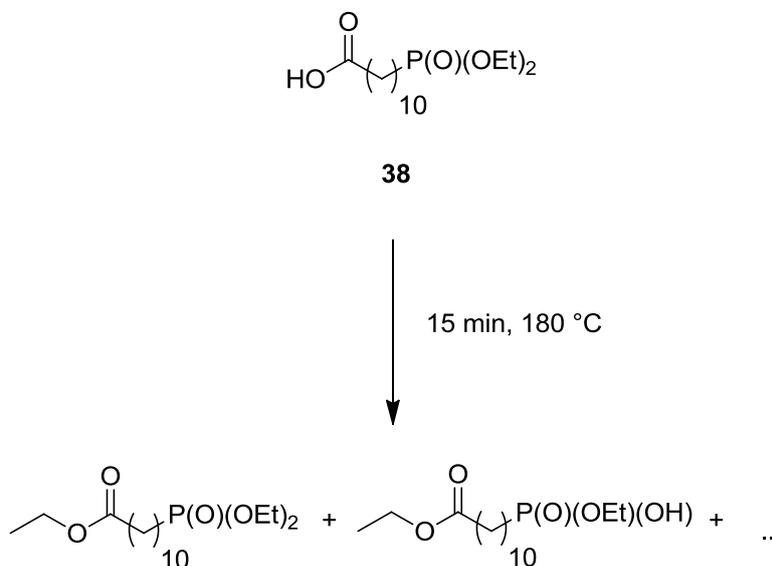
Äquivalente vom Amin **30** zugetropft (Schema 4-35). Bei beiden Reaktionen konnte in den  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren nur eine geringe Reaktion beobachtet werden. Verbindung **30** und **38** wurden zusammengegeben und für 20 min bei einer Temperatur von  $180\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt (Schema 4-35). Es war nur eine minimale Umsetzung zum gewünschten Produkt **39** feststellbar.



**Schema 4-35:** Fehlgeschlagene Direktsynthesen zur Darstellung von Verbindung **39**

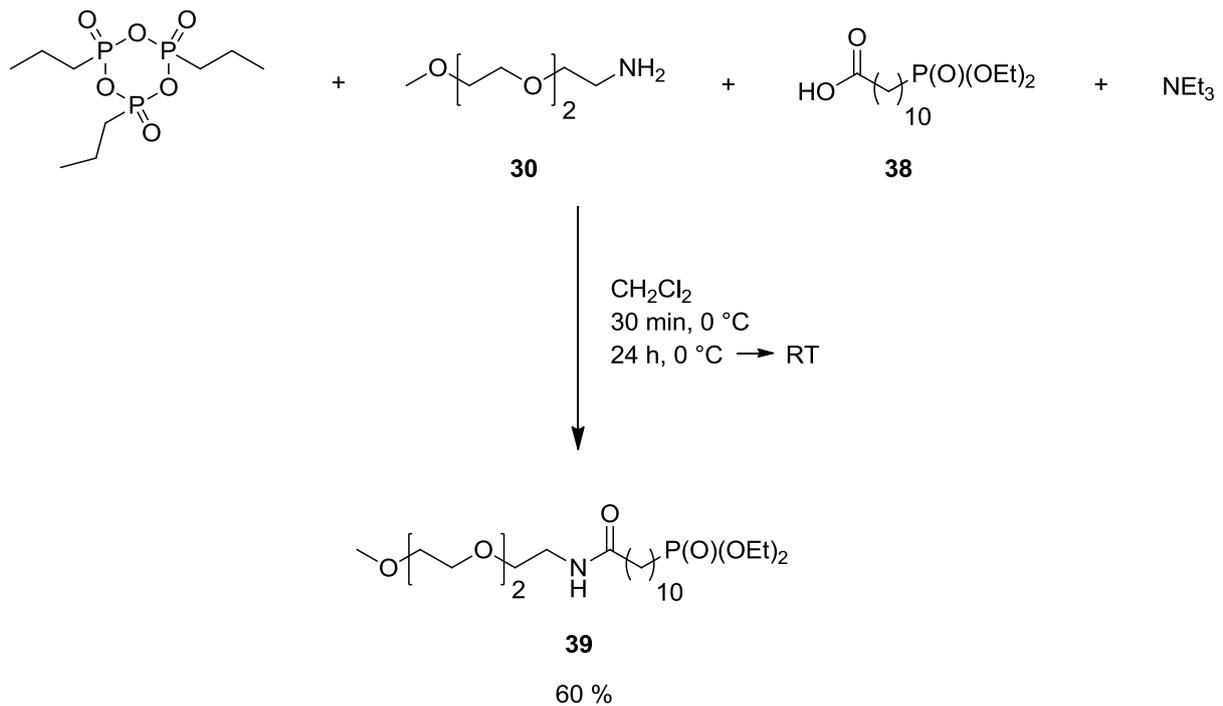
Die unerklärliche fehlende Reaktivität der Carbonsäurefunktion von Verbindung **38** im Vergleich zur Reaktivität derselben Carbonsäurefunktion von 11-Phosphonylundecansäure (siehe Schema 4-29) konnte durch ein Experiment geklärt werden. 10-Carboxydecanphosphonsäurediethylester (**38**) wurde ohne die Zugabe von anderen Reagenzien bis auf  $180\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt, da dies der Temperatur der vorhergehenden Synthesen entsprach. Dabei kam es zu ungewollten intra- bzw. auch intermolekularen Umesterungs-Reaktionen, bei denen die Carbonsäure-Funktion in eine inerte Carbonsäureester-Funktion umgewandelt

wurde (Schema 4-35). Die nicht vorhandene Reaktivität der Carbonsäureester-Gruppe wurde bereits in Schema 4-33 nachgewiesen.



**Schema 4-36:** Ungewollte Umesterung von Molekül **38**

Die Darstellung von **39** gelang schließlich in Anlehnung an eine literaturbekannte Methode.<sup>[72]</sup> In einer Schutzgasatmosphäre wurden 10-Carboxydecanphosphonsäurediethylester (**38**) und Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C mit NEt<sub>3</sub> und *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid zur Reaktion gebracht (Schema 4-37). Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei Raumtemperatur war das gewünschte Kondensations-Produkt **39** mittels <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Spektren charakterisierbar. *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid stellt eine alternative Methode zum Einsatz von EDC oder DCC dar. Das Anhydrid reagiert im ersten Schritt mit der Carbonsäure **38** und bildet ein gemischtes Anhydrid. Das Amin **30** reagiert im nächsten Schritt mit der aktivierten Carbonsäure-Funktion und nach der Aufarbeitung kann das gebildete Amid **39** mit einer Ausbeute von 60 % isoliert werden. Überschüssiges *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid zeigt außerdem lösungsvermittelnde Eigenschaften.

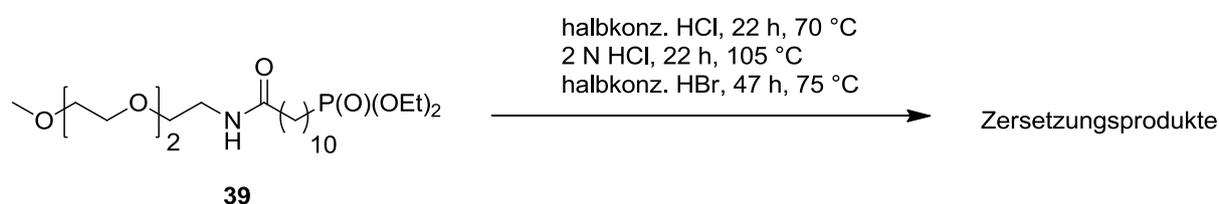


**Schema 4-37:** Amidsynthese nach der Methode von H. Wissmann und H.-J. Kleiner

An den Werten der vier Kopplungskonstanten zwischen den Kohlenstoffatomen und dem Phosphoratom ergeben sich erwartungsgemäß keine großen Änderungen. Zwei signifikante Singulets bei Verschiebungen von 37.0 ppm und 40.3 ppm können den beiden Methylen-Gruppen auf der einen Seite und der gegenüberliegenden Seite des quartären Amid-C-Atoms zugeordnet werden. Die  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ -Gruppe ist mit 40.3 ppm, im Gegensatz zur  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe (41.8 ppm) von **30**, etwas zu höherem Feld verschoben. Ebenso verhält es sich mit der  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2$ -Gruppe (37.0 ppm), welche um 2.3 ppm leicht hochfeldverschoben ist. Die gelungene Reaktion ist an der Ausbildung eines Singulets bei einer Verschiebung von 176.4 ppm eindeutig nachweisbar, da dieser Peak der Amid-Funktion zuzuordnen ist. Das Singulett der Carbonsäure-Funktion (183.0 ppm) von Edukt **38** kann nicht mehr nachgewiesen werden. Die PEG-Kette ist eindeutig intakt geblieben, die Signale der  $\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$ -Gruppe erscheinen als fünf scharfe Singulets bei 59.1 ppm, 71.2 ppm, 71.4 ppm, 71.6 ppm und 72.9 ppm. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum kann erwartungsgemäß keine Änderung des Phosphor-Signals (33.6 ppm) festgestellt werden.

Die gezielte Verseifung der Phosphonsäure-diethylester-Einheit in Verbindung **39** erwies sich als schwierig. Erste Versuche bestanden darin, Verbindung **39** bei 70 °C

mit halbkonzentrierter HCl umzusetzen (Schema 4-38). Die  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Reaktionskontrolle zeigte nach 3 h eine 50 prozentige Umwandlung der Phosphonsäure-diethylester-Gruppe. Allerdings wurden nach 22 h, neben der fast vollständigen Verseifung der Phosphonsäure-Ester-Gruppe unerwünschte Zersetzungreaktionen der PEG-Kette und der Amid-Gruppe nachgewiesen. Mit 2 N HCl wies die Analyse der  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren nach 24 h bei einer Temperatur von 80 °C eine geringe Umwandlung zum gewünschten Produkt **33** auf. Eine weitere Umsetzung bei 95 °C zeigte nach 30 h, dass mehr als die Hälfte des Edukts **39** umgewandelt wurde. Nach weiteren 22 h bei 105 °C war eine fast vollständige Reaktion der Phosphonsäure-diethylester-Gruppe nachweisbar, allerdings traten auch hier wieder Zersetzungreaktionen der PEG-Kette auf (Schema 4-38). Durch den Einsatz von halbkonzentrierter HBr sollten unerwünschte Reaktionen an der PEG-Kette vermieden werden.  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR spektroskopisch wurde nach 20 h bei 75 °C ein Umsatz zum gewünschten Produkt **33** beobachtet, allerdings auch Anzeichen für Zersetzungreaktionen des Edukts **39**. Die Umsetzung für 47 h bei der gleichen Temperatur führte zum Abbau der PEG-Kette (Schema 4-38).

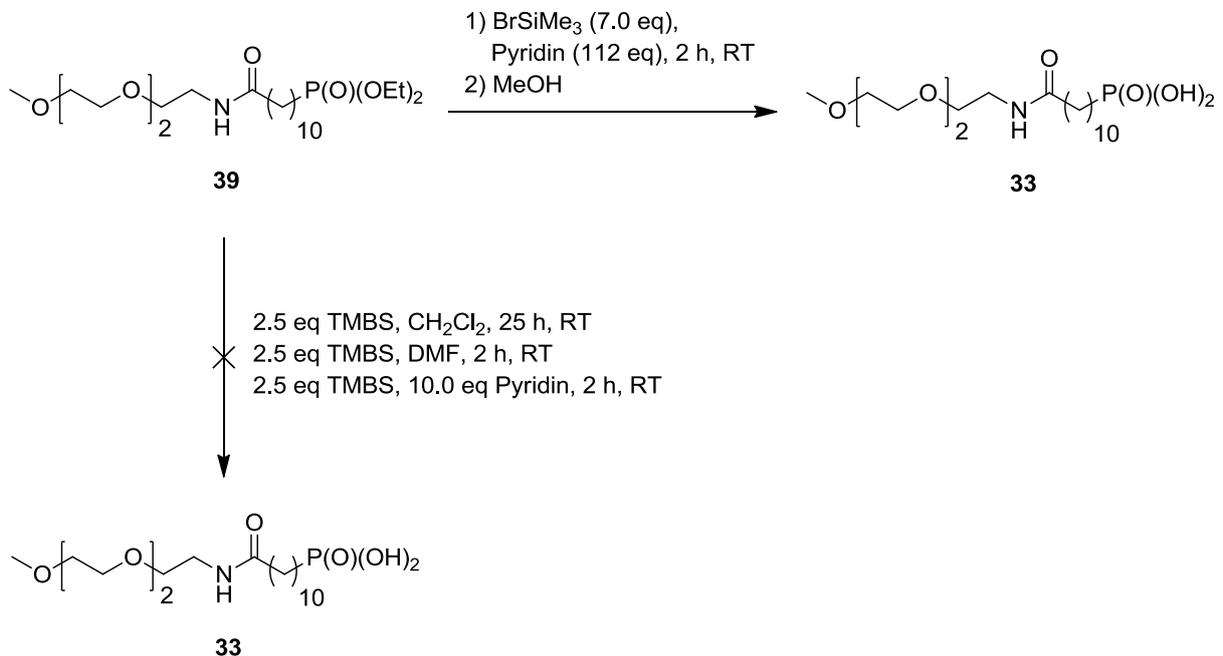


**Schema 4-38:** Unerwünschte Zersetzungreaktionen der PEG-Kette und der Amid-Bindung von **39**

Aufgrund der auftretenden Probleme bei der Verwendung von Halogenwasserstoffsäuren mit unterschiedlichen Konzentrationen, musste eine mildere Methode gefunden werden, bei der die Phosphonsäureester-Funktion umgewandelt, aber die PEG-Kette nicht angegriffen wird.

Die nächsten Versuche mit Trimethylbromsilan (TMBS) erfolgten in Anlehnung an eine literaturbekannte Methode.<sup>[73]</sup> TMBS wurde zu Verbindung **39** gegeben und die Reaktionsmischung 25 h bei Raumtemperatur gerührt (Schema 4-39). Nach der Zugabe von MeOH war in den  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren nur unumgesetztes Edukt **39** detektierbar. Als Lösungsmittel wurde im nächsten Experiment

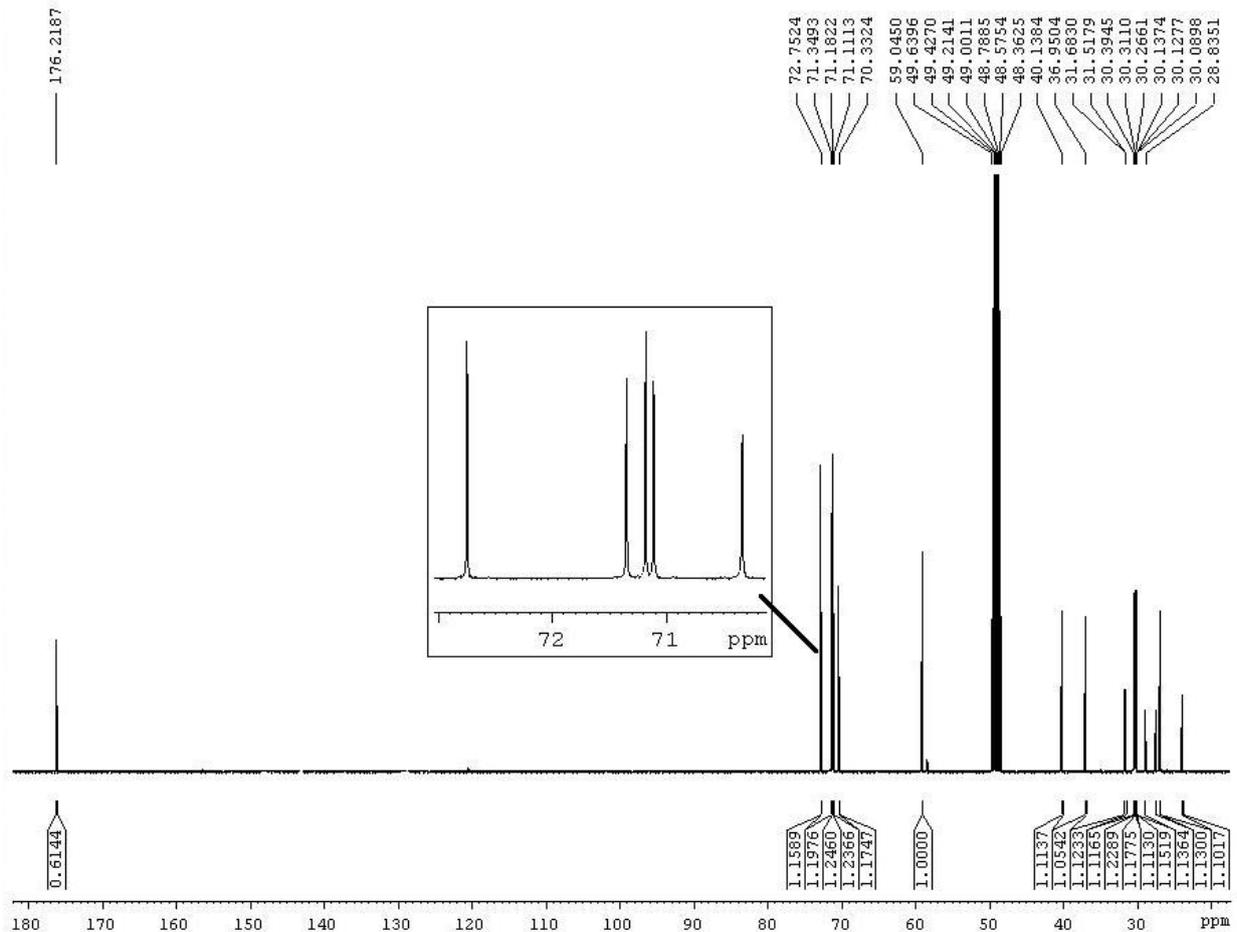
Dimethylformamid verwendet (Schema 4-39). Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur und der Zugabe von MeOH wurde im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum eine teilweise Umwandlung in die entsprechende Phosphonsäure-Gruppe nachgewiesen. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR Messung zeigte allerdings eine Zersetzung der PEG-Kette. Edukt **39** wurde im anschließenden Versuch mit 2.5 Äquivalenten an Trimethylbromsilan in Pyridin (10.0 eq) zur Reaktion gebracht. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde in den  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren ein kompletter Umsatz zum gewünschten Produkt **33** beobachtet, aber auch eine geringe Zersetzung der PEG-Gruppe (Schema 4-39). Die Methode zur vollständigen Umwandlung in das Produkt **33** und dem Vermeiden von Zersetzungsreaktionen der PEG-Kette bestand darin, sieben Äquivalente an TMBS und 112 Äquivalente an Pyridin einzusetzen (Schema 4-39). Nach 2 h Reaktionszeit wurden die  $\text{C}_2\text{H}_5$ -Gruppen am Phosphor durch  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ -Gruppen substituiert. Nach der Zugabe von MeOH und der anschließenden Aufarbeitung, war das gewünschte Produkt **33** mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^{31}\text{P}$ -NMR und ESI Massenspektren charakterisierbar. Die Ausbeute wurde nicht genau bestimmt, da überschüssige Natrium-Ionen nicht komplett abgetrennt werden konnten.



**Schema 4-39:** Synthese von **33** und misslungene Experimente mit TMBS

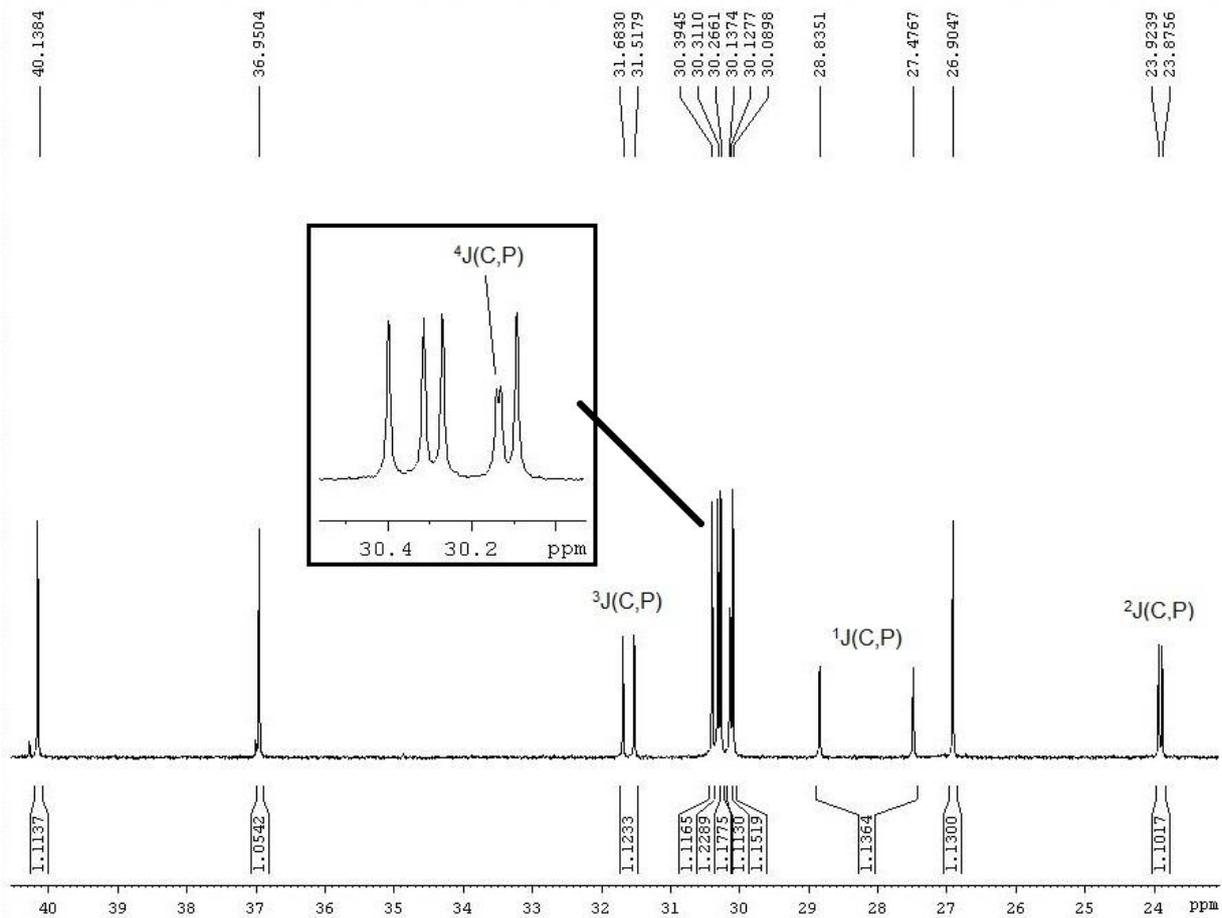
Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **33** können die Signale der zwei  $\text{OC}_2\text{H}_5$ -Gruppen des Edukts **39** (16.7 ppm und 63.1 ppm) nicht mehr beobachtet werden. Es können keine

Zersetzungsreaktionen an der PEG-Kette identifiziert werden, da die Signale der  $\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2$ -Gruppe, genauso wie im Edukt **39**, als sechs scharfe Singulets bei 59.1 ppm, 70.3 ppm, 71.1 ppm, 71.2 ppm, 71.4 ppm und 72.8 ppm erscheinen (Abbildung 4-1). In der Nähe des Signals vom quartären C-Atom ( $\text{HNC}=\text{O}$ ) können keine Peaks gefunden werden, die auf eine Spaltung der Amid-Bindung hinweisen.



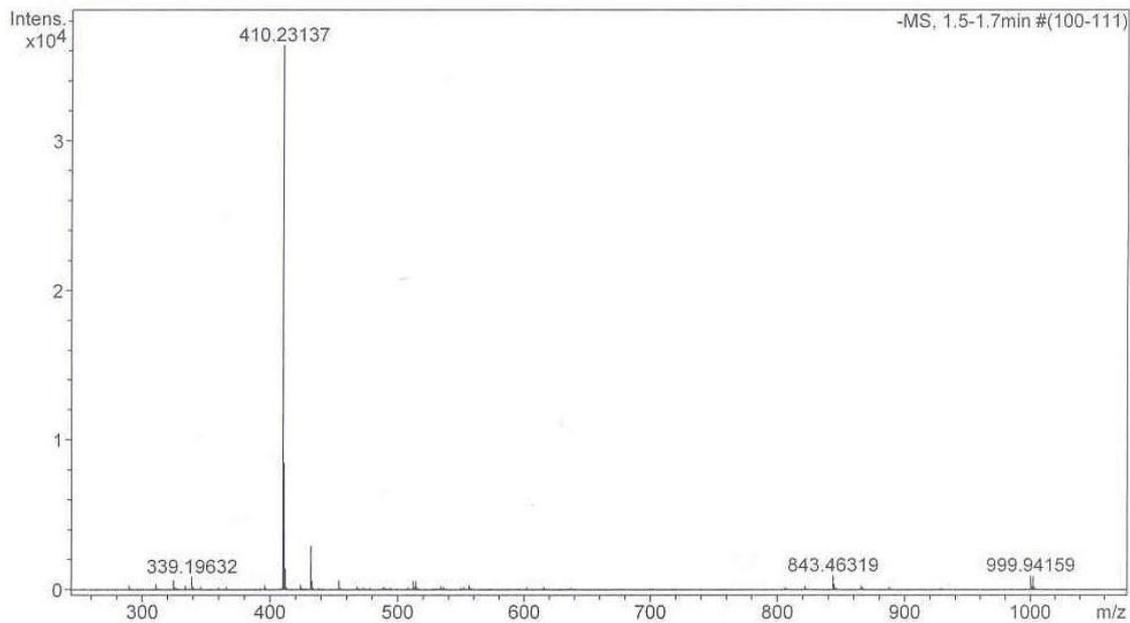
**Abbildung 4-1:**  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von Verbindung **33**. Fünf Peaks der PEG-Kette sind vergrößert dargestellt. Es können keine Zersetzungsreaktionen an der Kette beobachtet werden.

Die Kopplungskonstanten zwischen dem Phosphoratom und den Kohlenstoffatomen zeigen minimal veränderte Werte für die Kopplung über zwei, drei bzw. vier Bindungen hinweg, während die  $^1\text{J}(\text{C},\text{P})$ -Kopplungskonstante mit 136.7 Hz einen um 3.4 Hz geringeren Wert aufweist als die des Edukts **39** (Abbildung 4-2). Das Signal des Phosphoratoms im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum ist mit einem Wert von 29.9 ppm zu höherem Feld verschoben (Edukt **39**: 33.6 ppm).



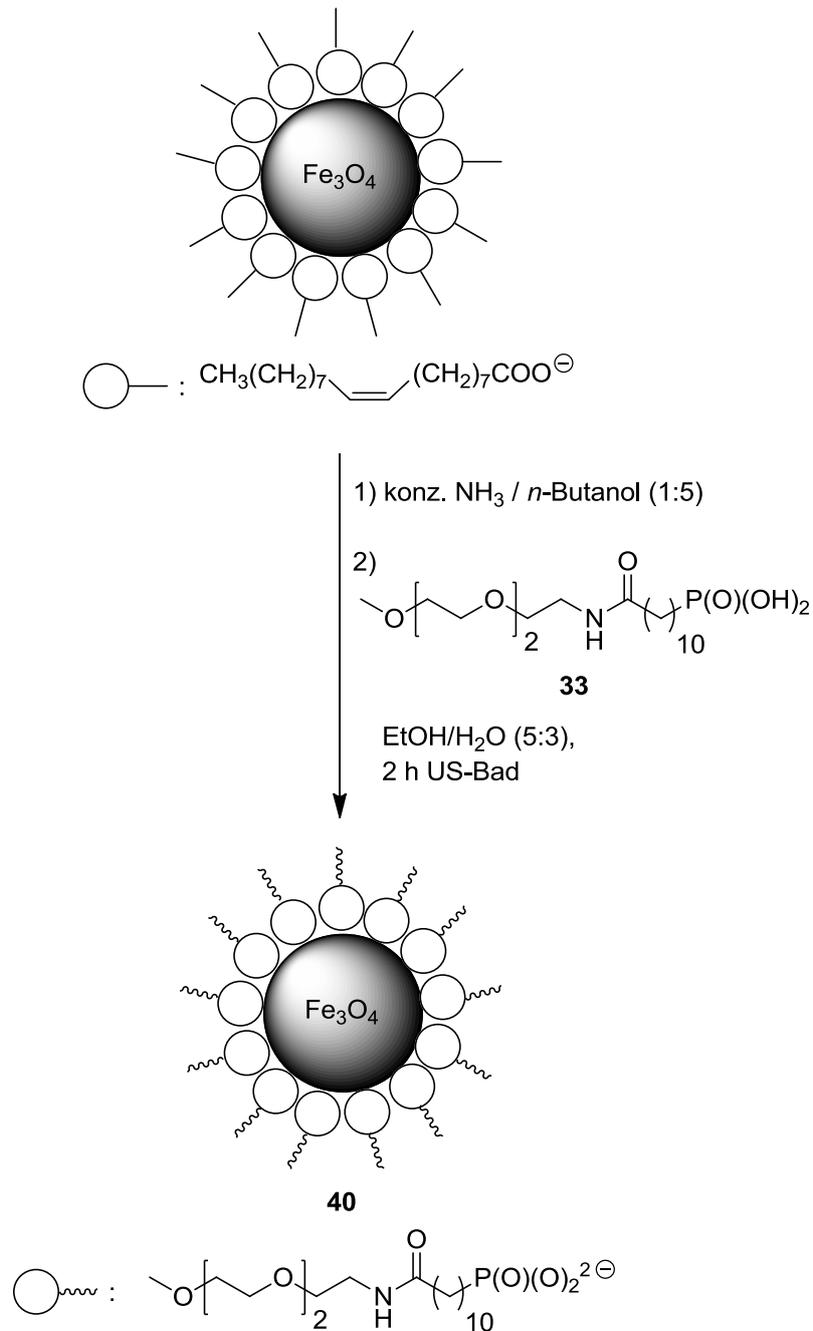
**Abbildung 4-2:** Vergrößerter Ausschnitt des  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrums von Abbildung 4-1. Die vier Dubletts der Kohlenstoff-Phosphor-Kopplungen sind gut erkennbar.

Im aufgenommenen ESI(neg.)-Massenspektrum erscheint der Molekülpeak wie erwartet bei  $m/z = 410.231$   $[\text{M} - \text{H}^+]$  (Abbildung 4-3).



**Abbildung 4-3:** ESI(neg.)-Massenspektrum von Verbindung **33**

Zur Kopplung wurde Verbindung **33** in einem 5:3 Gemisch aus EtOH/H<sub>2</sub>O mit Eisenoxid-Kernen ohne Hülle für eine Stunde im Ultraschallbad und anschließend 24 h in einer Schüttelmaschine umgesetzt (Schema 4-40). Mit Hilfe eines Magneten konnten unumgesetzte Partikel von der Lösung abgetrennt werden. Nach der Aufreinigung durch mehrere 0.45 µm PTFE-Membranfilter wurde eine schwarze Lösung erhalten. Es bestand keine Möglichkeit diese eigentlich hydrophilen Teilchen mit Wasser oder verschiedenen Pufferlösungen (Hepes/Mannit, PBS) zu verdünnen. Deshalb wurden die Partikel durch Zugabe von H<sub>2</sub>O ausgefällt und magnetisch separiert. Der isolierte Feststoff wurde in verschiedenen Lösungsmittel gelöst und anschließend jeweils durch eine 0.45 µm PTFE-Membran gefiltert. Mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ethylacetat, Et<sub>2</sub>O und Acetonitril waren nur farblose Lösungen isolierbar. Das Suspendieren in EtOH oder THF führte zu einer homogenen braun gefärbten Lösung.



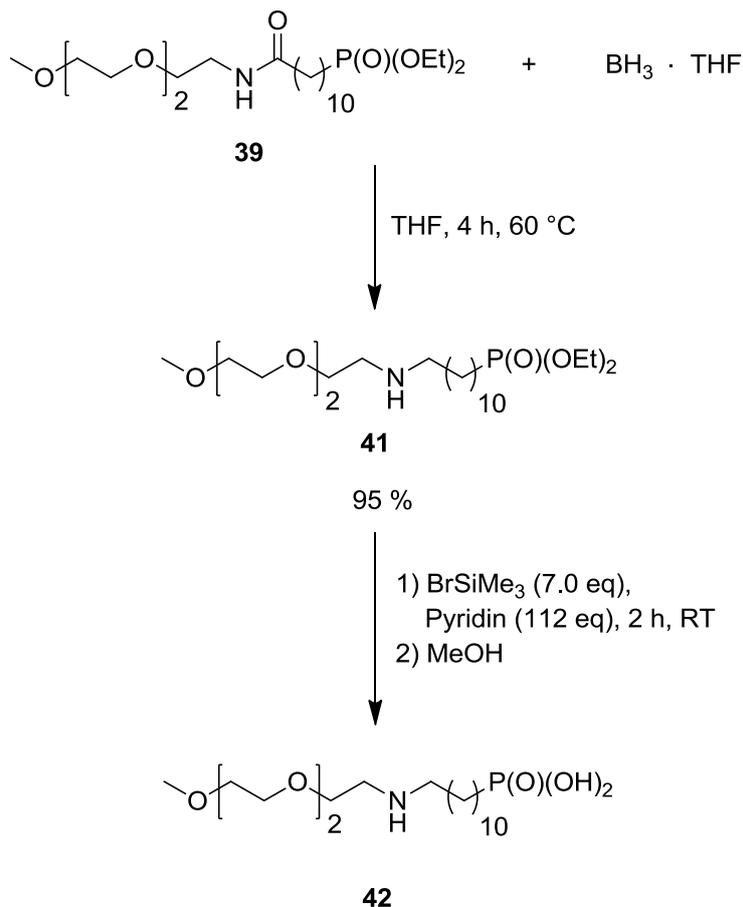
**Schema 4-40:** Kopplung von **33** mit Eisenoxid-Kernen

Die schlechte Löslichkeit in wässrigen Solventien könnte eventuell auf Packungsdefekte der Hüllmoleküle **39** zurückgeführt werden. Es wäre möglich, dass die Amid-Bindung, aufgrund ihrer eingeschränkten Rotation um die Stickstoff-Kohlenstoff Bindung, eine dichtere Anlagerung der Hüllmoleküle verhindert. Somit könnten weniger Moleküle an der Oberfläche der Eisenoxid-Kerne gebunden werden und die Hydrophilie wäre damit verringert. Um diesen Sachverhalt weiter zu untersuchen wurde im nächsten Schritt die Amid-Bindung reduziert.

#### 4.2.2 Reduktion von **39** und Umwandlung in die Phosphonsäure sowie anschließende Umsetzung mit Eisenoxid-Nanopartikeln

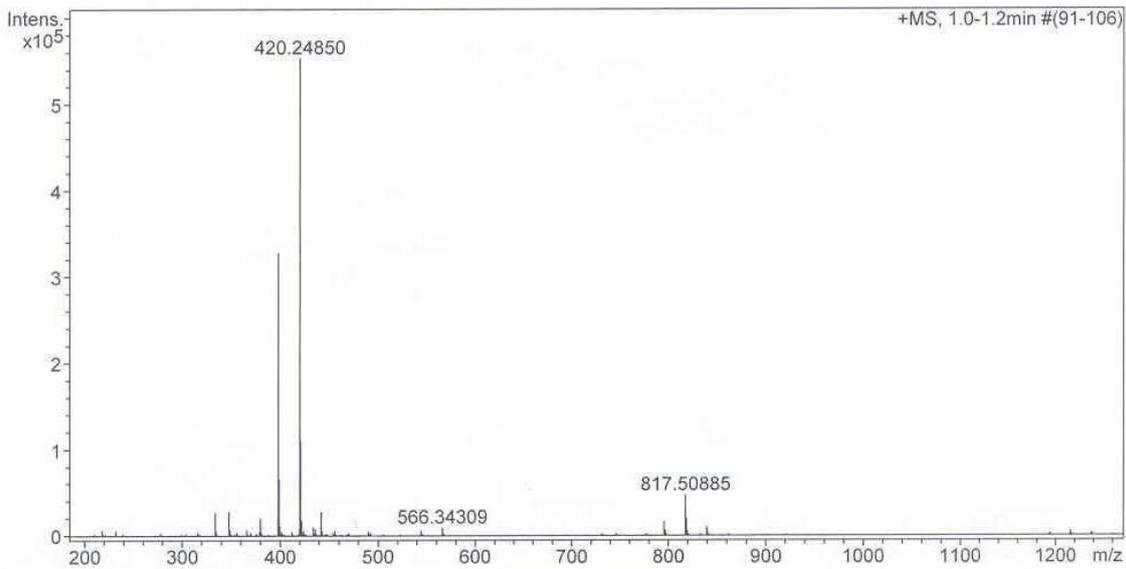
Die Reduktion erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Methode.<sup>[74]</sup> Verbindung **39** wurde in THF mit Boran umgesetzt. Nach 24 h bei 60 °C und der anschließenden Aufarbeitung zeigte die Auswertung der <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Spektren neben der Synthese des gewünschten Produkts **41** auch ungewollte Phosphor-Boran-Addukte. Die Verkürzung der Reaktionszeit auf 4 h verhinderte deren Bildung und führte gleichzeitig zur vollständigen Reaktion zum gewünschten Produkt 12-Aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäurediethylester (**41**) (Schema 4-41). Im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum können keine Reaktionen an der PEG-Kette festgestellt werden. Das Singulett des quartären C-Atoms der Amidbindung (Edukt **39**: 176.4 ppm) ist nicht mehr nachweisbar, stattdessen erscheint ein neues Singulett der HNCH<sub>2</sub>[CH<sub>2</sub>]<sub>10</sub>-Gruppe bei 37.0 ppm. Die OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-Gruppe von **41** ist mit 49.7 ppm, im Gegensatz zur CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-Gruppe (40.3 ppm) von **39**, zu tieferem Feld verschoben.

Im nächsten Schritt wurde, wie schon in Schema 4-39 beschrieben, die Phosphonsäureester-Gruppe mit TMBS in Pyridin in die entsprechende Phosphonsäure umgewandelt (Schema 4-41). Die Daten der <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Messungen konnten der erwarteten Verbindung 12-Aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure (**42**) zugeordnet werden.



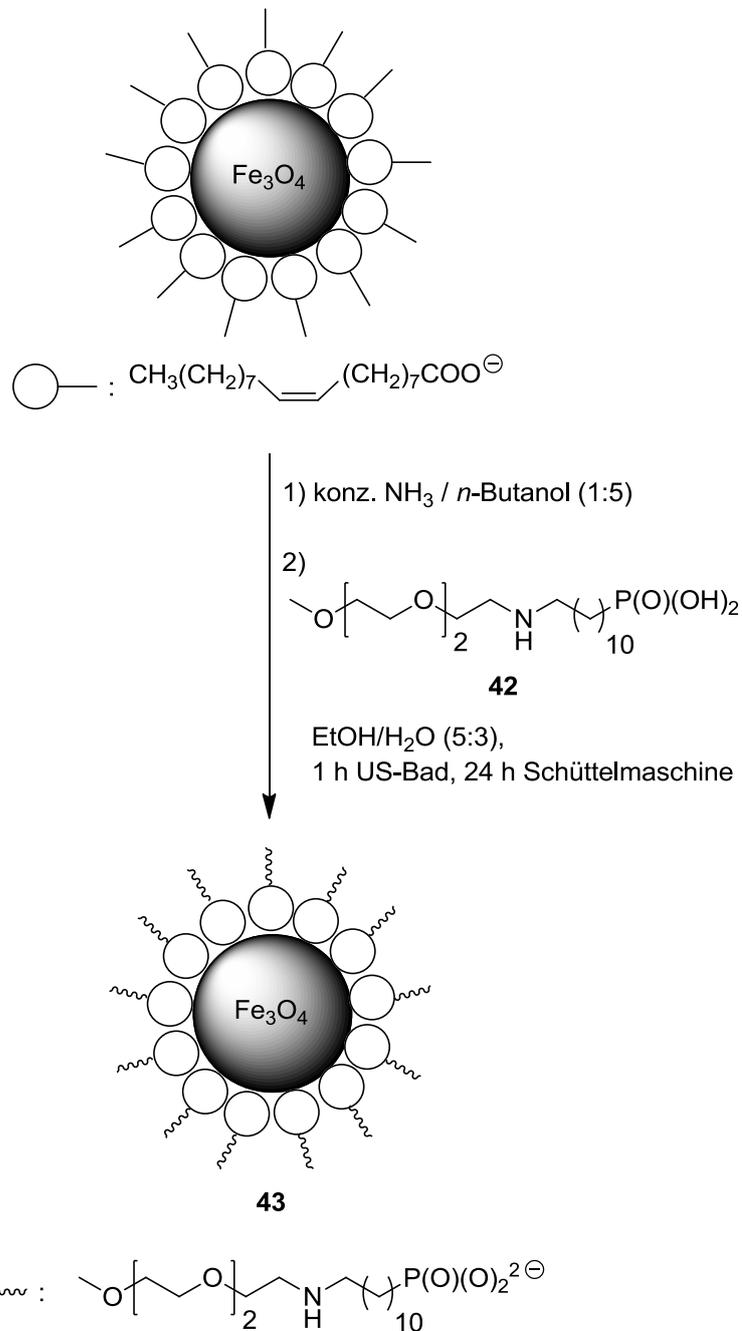
**Schema 4-41:** Reduktion von **39** zum Amin und anschließende Umsetzung mit TMBS in Pyridin

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **42** können die Peaks der zwei  $\text{OC}_2\text{H}_5$ -Gruppen des Edukts **41** nicht mehr nachgewiesen werden. Bei den Kopplungskonstanten zwischen dem Phosphoratom und den Kohlenstoffatomen können nur minimale Veränderungen für die Kopplung über zwei, drei bzw. vier Bindungen hinweg beobachtet werden. Die  $^1\text{J}(\text{C},\text{P})$ -Kopplungskonstante ist mit 136.1 Hz geringer, als die des Edukts **41** ( $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.2$  Hz). Diese Verringerung wurde auch schon bei der Umwandlung von **39** in **33** festgestellt. Das Signal des Phosphoratoms (29.7 ppm) im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum ist um 3.9 ppm zu höherem Feld verschoben (Edukt **39**: 33.6 ppm). Im aufgenommenen ESI(pos.)-Massenspektrum erscheinen zwei Molekülpeaks wie erwartet bei  $m/z = 398.267$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] und  $420.249$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] (Abbildung 4-4).



**Abbildung 4-4:** ESI(pos.)-Massenspektrum von Verbindung **42**

Die Kopplung der Hüllmoleküle **42** mit Eisenoxid-Nanopartikeln (Schema 4-42) erfolgte in Anlehnung an die Methode, die in Schema 4-40 beschrieben wurde. Nach der Aufreinigung durch mehrere 0,45 µm PTFE-Membranfilter wurde eine dunkelbraun gefärbte Lösung erhalten. Die Zugabe von H<sub>2</sub>O, einer PBS-Puffer Lösung oder HEPES-Mannit Lösungen mit unterschiedlichen pH-Werten von 7, 8 bzw. 11 führten jedesmal zum Ausfällen der Partikel aus der Lösung. Die Partikel waren anschließend nicht wieder suspendierbar. Bei einem Teil der Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, aber der isolierte schwarze Feststoff war in H<sub>2</sub>O, PBS-Puffer oder HEPES-Mannit Lösungen unlöslich.



**Schema 4-42:** Synthese von Eisenoxid-Kolloiden mit einer Hülle aus **42**

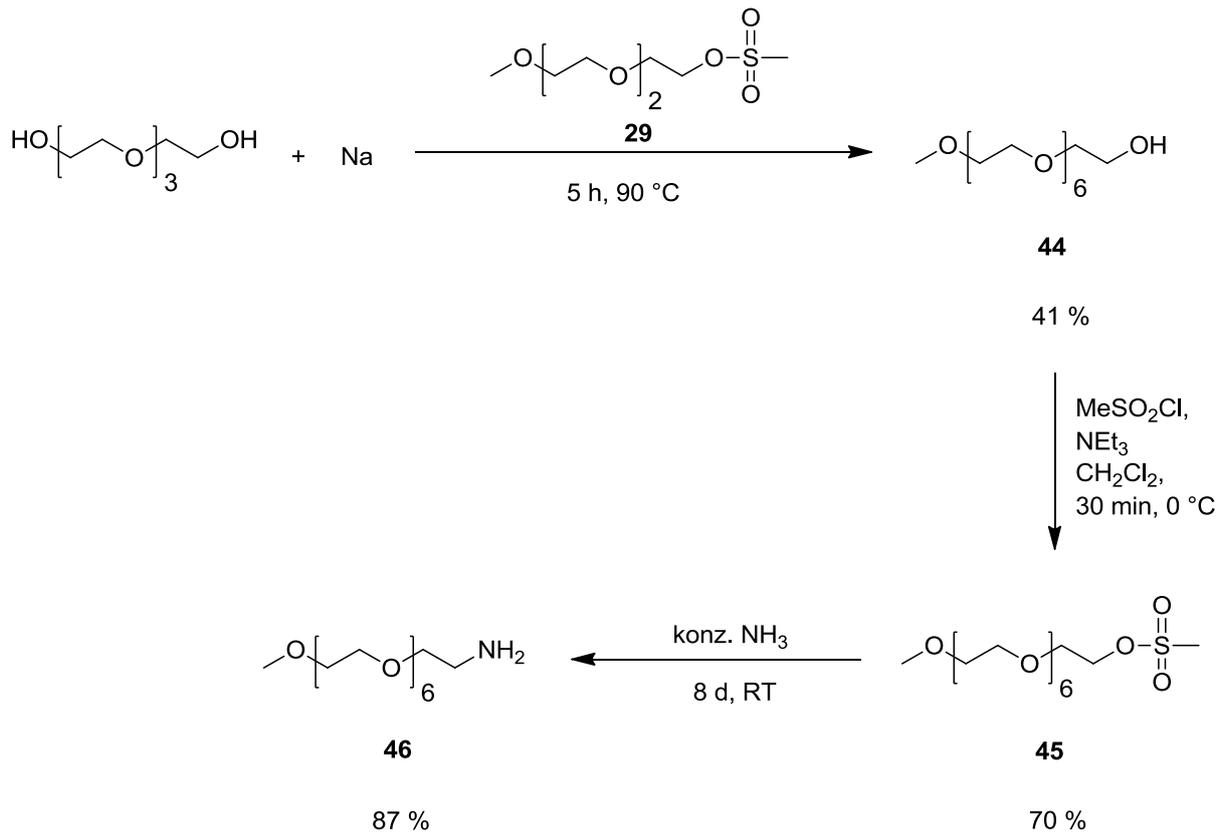
Da der Einfluss der Amid-Bindung auf die Packungsdichte der Kolloide ausgeschlossen werden konnte und die Länge der Polyethylenglykol-Gruppe anscheinend nicht ausreichte, um die Eisenoxid-Kolloide **40** in Wasser zu suspendieren, musste die Hydrophilie der PEG-Phosphonsäure-Moleküle insgesamt erhöht werden.

### 4.2.3 Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 11-Oxy-12-aza-15,18,21,24,27,30,33-heptaoxatetracontanphosphonsäure (48)

Der erste Schritt hin zu einer erhöhten Hydrophilie war die Synthese eines Moleküls mit einer längeren PEG-Einheit. Die folgende Darstellung wurde in Anlehnung an die Literatur<sup>[75]</sup> durchgeführt. Tetraethylenglykol wurde mit Natrium 2 h bei einer Temperatur von 90 °C deprotoniert und hinterher wurde zu der schwarzen Reaktionsmischung Methoxytriethylenglykol-methansulfonat (**29**) getropft (Schema 4-43). Nach einer Reaktionszeit von 5 h wurde unumgesetztes Tetraethylenglykol durch Kugelrohrdestillation bei einer Temperatur von 220 °C im Vakuum abgetrennt. Die <sup>13</sup>C-NMR Daten konnten der gewünschten Verbindung Heptaethylenglykol-monomethylether (**44**) zugeordnet werden. Die Ausbeute der Reaktion lag bei 41 %. Das Signal der endständigen Methoxy-Gruppe kommt erwartungsgemäß bei 59.1 ppm. Die Methylen-Gruppe in direkter Nachbarschaft zur Hydroxy-Gruppe ist bei einer Verschiebung von 62.2 ppm beobachtbar, während die CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH-Gruppe bei 73.7 ppm erscheint. Noch genau zuzuordnen ist das Singulett der Methylen-Gruppe in direkter Nachbarschaft zur OCH<sub>3</sub>-Funktion (72.9 ppm). Die restlichen 11 C-Atome ergeben sieben Singuletts im Bereich von 71.3 – 71.6 ppm.

Im nächsten Schritt wurde Polyethylenglykol **44** mit Methansulfonsäurechlorid, analog zu Schema 4-25, zum Methansulfonat **45** umgewandelt (Schema 4-43). Das Produkt Methoxyheptaethylenglykol-methansulfonat (**45**) konnte mit einer 70 %igen Ausbeute dargestellt werden. Das Singulett im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum bei einer Verschiebung von 70.1 ppm ist das Signal der CH<sub>2</sub>-Gruppe in direkter Nachbarschaft zum Mesylat. Die Methyl-Gruppe des Mesylats erscheint bei einer Verschiebung von 37.6 ppm.

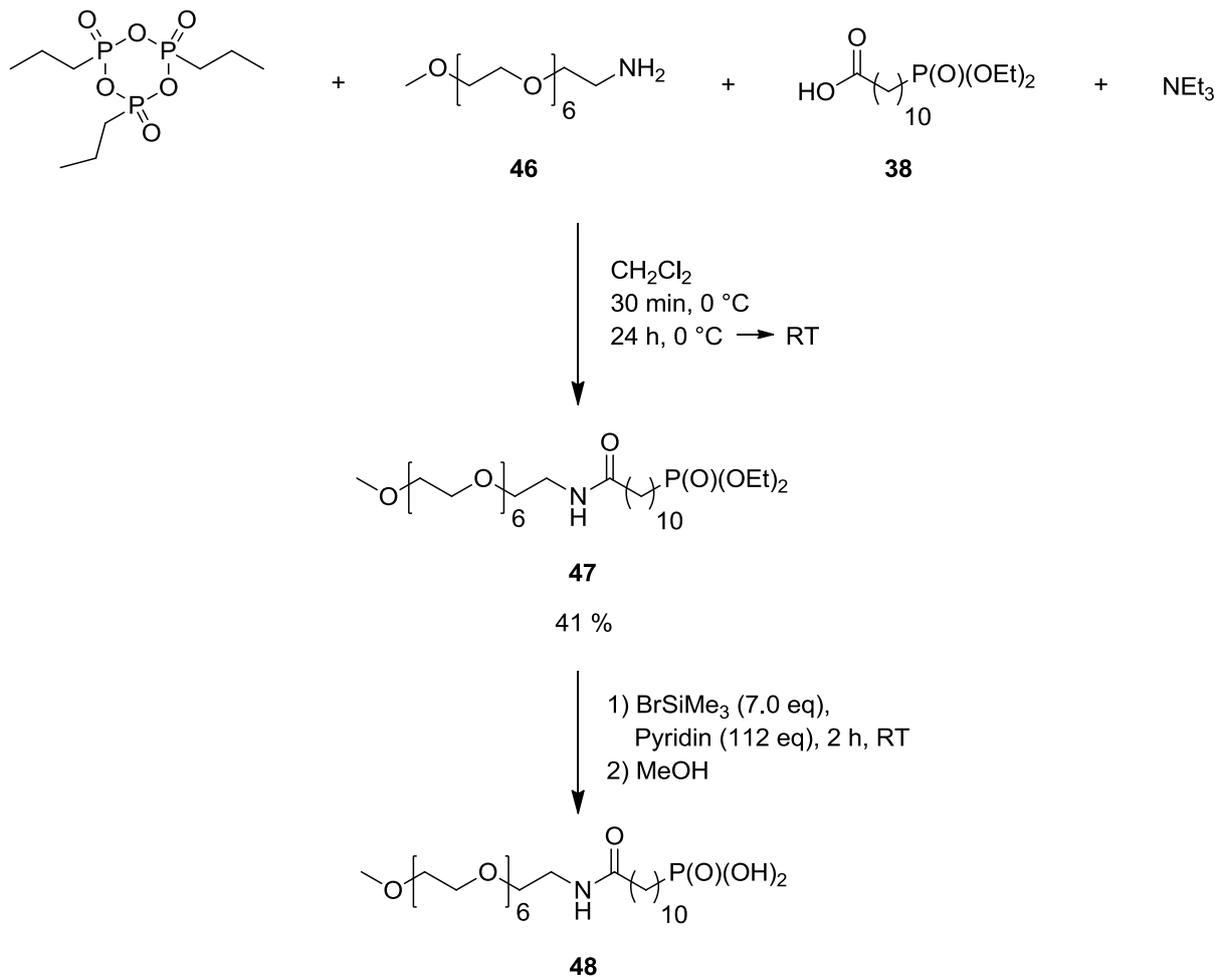
Auch die letzte Reaktion zum Amin **46** erfolgte unter den selben Bedingungen wie wie in Schema 4-25 beschrieben. Die <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische und ESI-massenspektrometrische Untersuchung zeigte die Bildung der gewünschten Verbindung Methoxyheptaethylenglykol-amin (**46**), die mit einer Ausbeute von 87 % isolierbar war (Schema 4-43).



**Schema 4-43:** Reaktionsweg zur Darstellung der längerkettigen PEG Verbindung **46**

Durch den Austausch der Mesylat-Abgangsgruppe erscheint die  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe bei höherem Feld (42.1 ppm), im Gegensatz zur  $\text{CH}_2\text{OSO}_2$ -Gruppe von Verbindung **45** mit einer Verschiebung von 70.1 ppm, während die  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe tieffeldverschoben ist (73.6 ppm). Der Molekülpeak erscheint im ESI(pos.)-Massenspektrum wie erwartet bei  $m/z = 340.233$   $[\text{M} + \text{H}^+]$ .

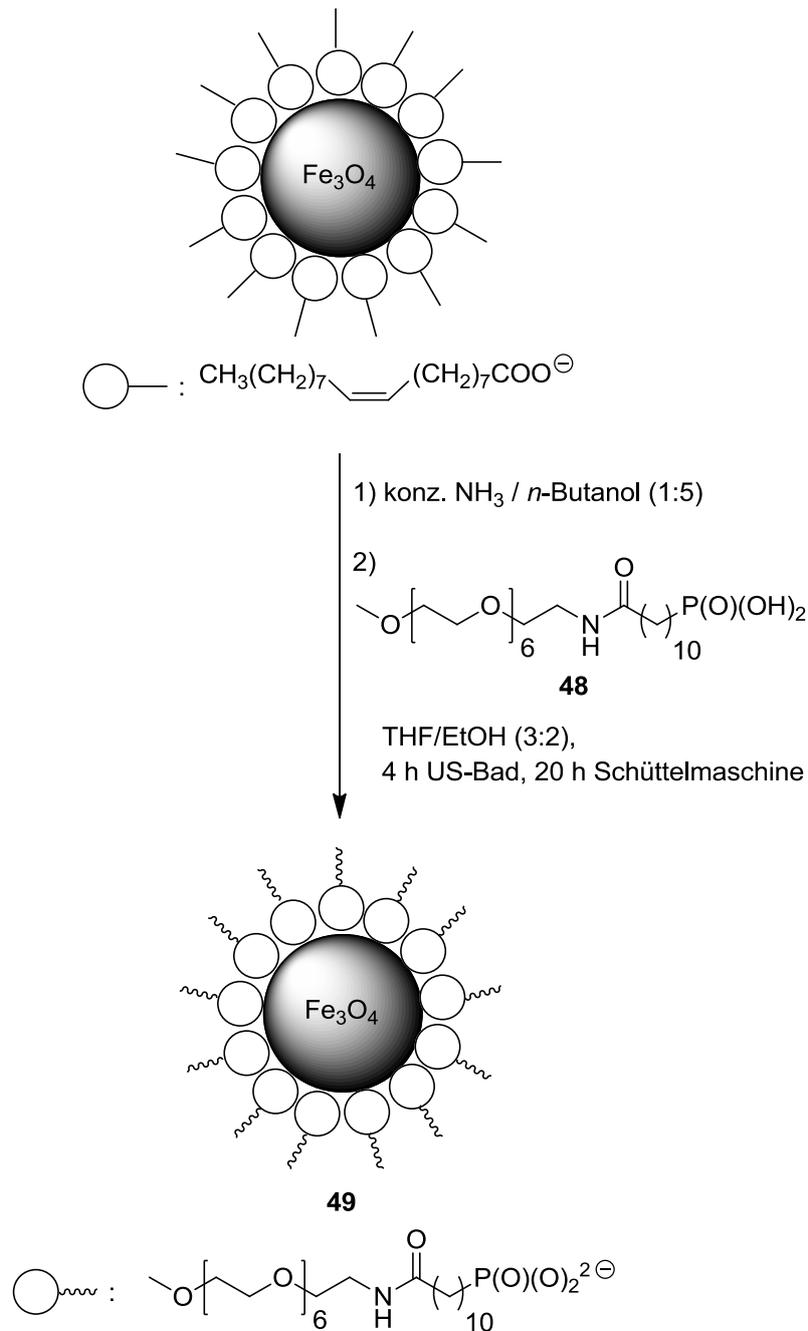
Die Kopplung zwischen Methoxyheptaethylenglykol-amin (**46**) und 10-Carboxy-decanphosphonsäurediethylester (**38**) zum Amid **47** und die danach folgende Umwandlung zum gewünschten Produkt 11-Oxy-12-aza-15,18,21,24,27,30,33-heptaoxatetatriacontanphosphonsäure (**48**), erfolgte analog zu den Synthesen, die in Schema 4-37 und Schema 4-39 beschrieben wurden (Schema 4-44).



**Schema 4-44:** Darstellung von Verbindung **48**

Die Daten der  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren entsprechen, bis auf minimale Abweichungen, denen der vergleichbaren Verbindung **33** mit der kürzeren PEG-Kette. Die Kopplungskonstanten liegen mit  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 137.0$  Hz,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.9$  Hz,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.6$  Hz und  $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 1.0$  Hz in der erwarteten Größenordnung. Die  $\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6$ -Gruppe erzeugt neun Singulets, an denen keine Zersetzungsreaktionen der Kette festgestellt werden können. Das Signal des Phosphoratoms im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum entspricht mit 29.9 ppm exakt dem Wert der vergleichbaren Verbindung **33**. Im ESI(pos.)-Massenspektrum erscheinen drei Molekülpeaks bei  $m/z = 588.351$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ],  $610.333$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] und  $626.441$  [ $\text{M} + \text{K}^+$ ] (Abbildung 4-5). Der Peak bei  $m/z = 340.233$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] kann unumgesetztem Edukt Methoxyheptaethylglykol-amin (**46**) zugeordnet werden. Die Verunreinigungen im Bereich von  $m/z = 302 - 338$  können keiner genau definierten Verbindung zugeordnet werden.





**Schema 4-45:** Eisenoxid-Kolloide eingehüllt in Phosphonsäureverbindung **48**

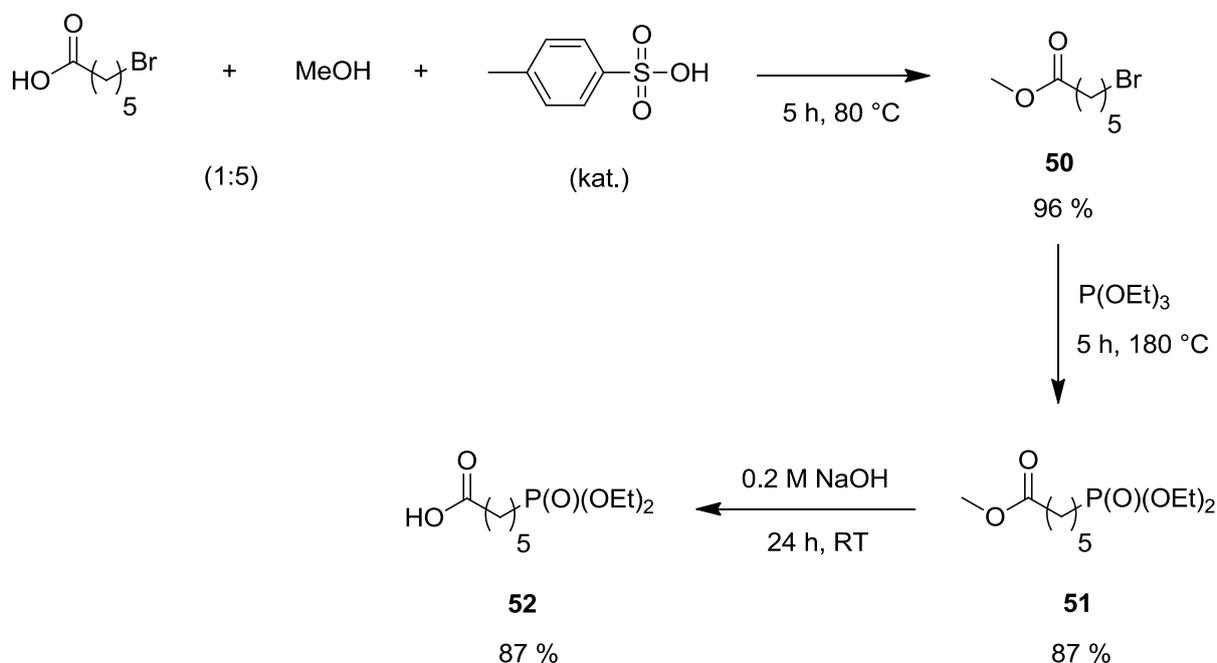
Der Ersatz der  $\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$ -Gruppe durch die längere  $\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6$ -Einheit, führte zu einer größeren Hydrophilie der gebildeten Eisenoxid-Kolloide **49**. Im Gegensatz zu den Kolloiden **40** konnten diese Partikel mit Wasser verdünnt und durch einen Membranfilter gereinigt werden. Die Verdünnung in wässrigen Solventien und die anschließende Reinigung durch Membranfilter sind die Voraussetzung zum Einsatz dieser Kolloide bei *in vivo* durchgeführten Experimenten.

Allerdings war die Lösung **48** nicht mit Pufferlösungen verdünnbar, weshalb die Hydrophilie weiter erhöht werden musste.

#### 4.2.4 Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer gemischten Hülle aus 6-Oxy-7-aza-10,13,16-trioxaheptadecanphosphonsäure und Methoxytriethylglykol-amin (**55**)

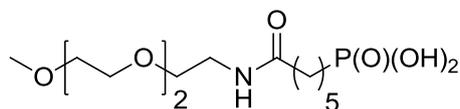
Eine Verkürzung der aliphatischen CH<sub>2</sub>-Kette sollte zu einer weiteren Steigerung der Hydrophilie führen. Allerdings durfte die freie Beweglichkeit der PEG-Kette nicht durch eine zu kurze Kohlenwasserstoffkette eingeschränkt werden.

Die Synthese erfolgte analog zu den Reaktionswegen, die in Schema 4-31, Schema 4-32 und Schema 4-34 beschrieben wurden. Als Edukt wurde 6-Bromhexansäure eingesetzt die zunächst mit Methanol verestert wurde (Schema 4-46). Der Methylester **50** wurde dann mit Triethylphosphit in einer Arbusov-Reaktion umgesetzt. Im letzten Schritt wurde 5-Methoxycarbonylpentanphosphonsäurediethylester (**51**) mit 0.2 M NaOH zur Carbonsäure **52** verseift und mit einer Ausbeute von 87 % isoliert.



Schema 4-46: Reaktionsweg zur Darstellung von **52** ausgehend von 6-Brom-hexansäure

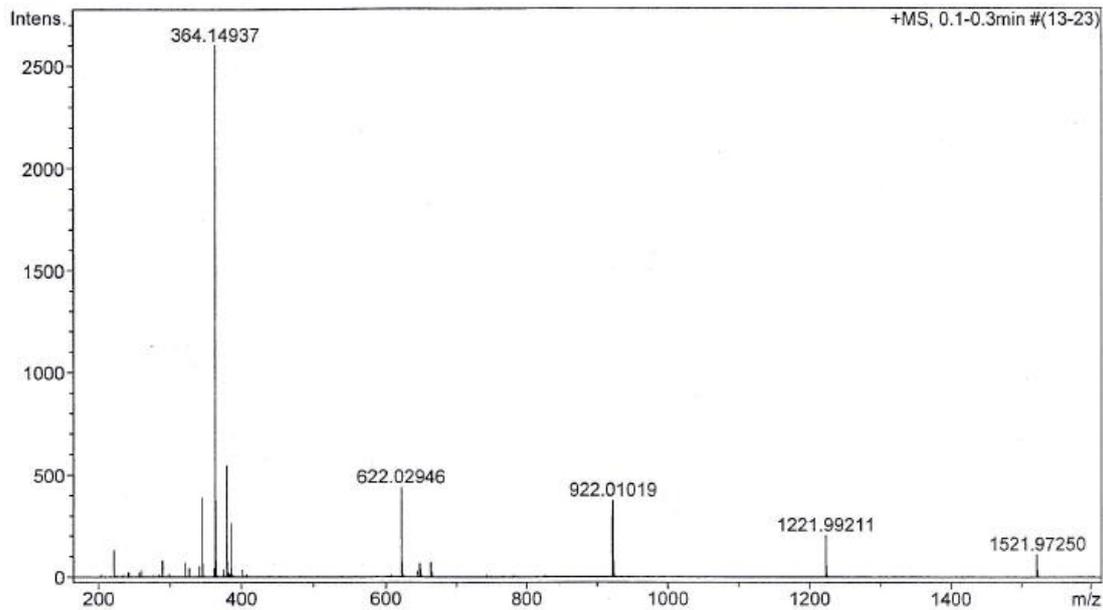
**52** wurde analog zu Schema 4-44 mit Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) zum Amid **53** umgesetzt, das mit einer Ausbeute von 36 % isolierbar war. Im Anschluss daran wurde die Phosphonsäureester-Verbindung mit Trimethylbromsilan in Pyridin zur entsprechenden Phosphonsäure **54** gespalten (Abbildung 4-6).



54

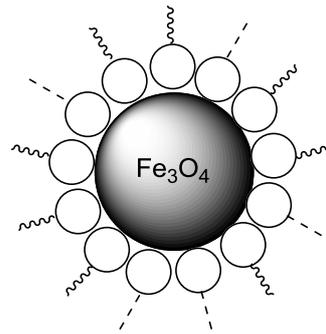
Abbildung 4-6: Synthetisierte PEG-Phosphonsäure **54**

Die  $\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_2$ -Gruppe erzeugt sechs Singulets bei 58.0 ppm, 68.8 ppm, 69.4 ppm, 69.4 ppm, 69.6 ppm und 70.9 ppm. Das Singulett bei einer Verschiebung von 177.2 ppm kann dem C-Atom der Amid-Bindung zugeordnet werden. Im Bereich von ca. 22 – 39 ppm können drei Singulets und drei Dubletts beobachtet werden. Die Kopplungskonstanten zwischen dem Phosphoratom und den Kohlenstoffatomen können für die Kopplungen über ein, zwei und drei Bindungen hinweg bestimmt werden ( $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 133.1 \text{ Hz}$ ,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.5 \text{ Hz}$  und  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 17.2 \text{ Hz}$ ). Das Signal des Phosphoratoms im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum erscheint bei 26.5 ppm. Im aufgenommenen ESI(pos.)-Massenspektrum erscheint der Molekülpeak wie erwartet bei  $m/z = 364.149 [\text{M} + \text{Na}^+]$  (Abbildung 4-7). Die Peaks bei  $m/z = 622.030$ ,  $922.010$ ,  $1221.992$  und  $1521.973$  können dem Kalibrant zugeordnet werden.

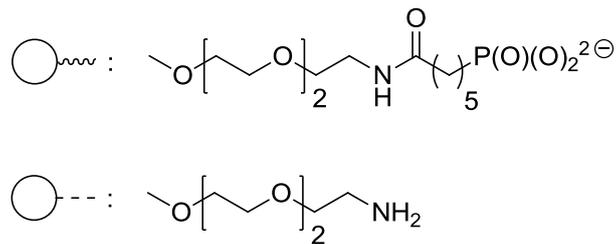


**Abbildung 4-7:** ESI(pos.)-Massenspektrum von Verbindung **54**

Bei der folgenden Kopplung mit Eisenoxid-Kernen (siehe Schema 4-40) wurde ein 2:1 Gemisch aus Verbindung **54** und Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) eingesetzt. Die beiden Verbindungen wurden in einem THF/H<sub>2</sub>O (10:3) Lösungsmittelgemisch gelöst und zusammen mit den Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Partikeln 8 h im Ultraschallbad bei 50 °C umgesetzt (Abbildung 4-8). Das Lösungsmittel der schwarzen Lösung wurde entfernt und erfolglos versucht die getrockneten Partikel wieder in H<sub>2</sub>O oder isotonischer NaCl Lösung zu suspendieren. Die einzige Methode bestand darin, die Lösung mit dem gleichen Volumen an isotonischer NaCl Lösung zu verdünnen. Nach der Aufreinigung durch einen 0.45 µm PTFE-Membranfilter war eine braune Flüssigkeit isolierbar.



55

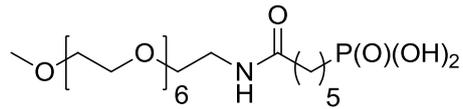


**Abbildung 4-8:** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer gemischten Hülle aus Verbindungen **54** und **30**

Damit konnten erstmals die neu synthetisierten Kolloide mit einer isotonischen NaCl Lösung verdünnt werden.

#### 4.2.5 Synthese von 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxonacosanphosphonsäure (**57**) und anschließende Umsetzung mit $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Kernen

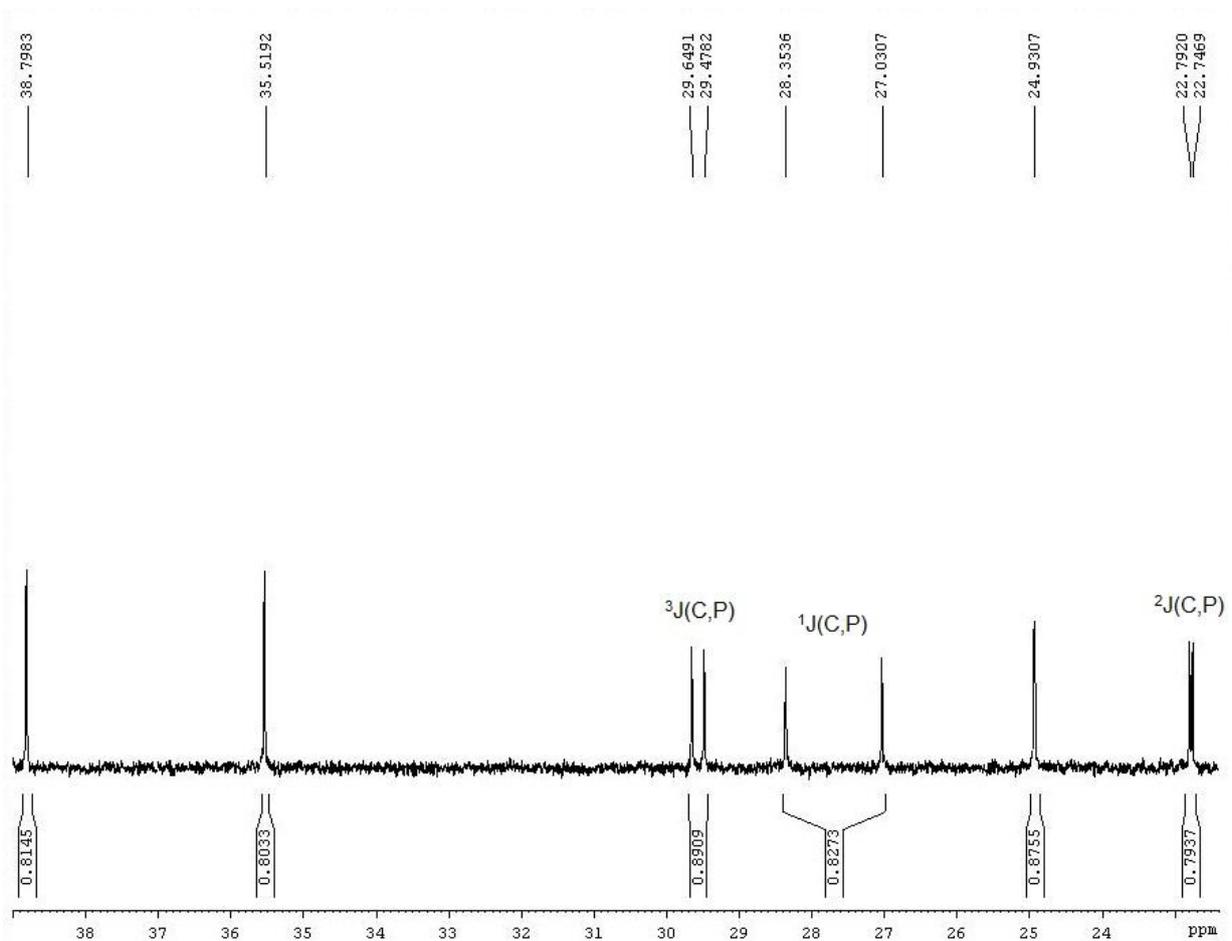
5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester (**52**) wurde in Anlehnung an Schema 4-44 mit Methoxyheptaethylglykol-amin (**46**) zur Reaktion gebracht. Nach der Ausbildung der Amid-Bindung war Produkt **56** mit einer Ausbeute von 67 % isolierbar. Die freie Phosphonsäure **57** wurde daraus mit Trimethylbromsilan in Pyridin synthetisiert (Abbildung 4-9).



57

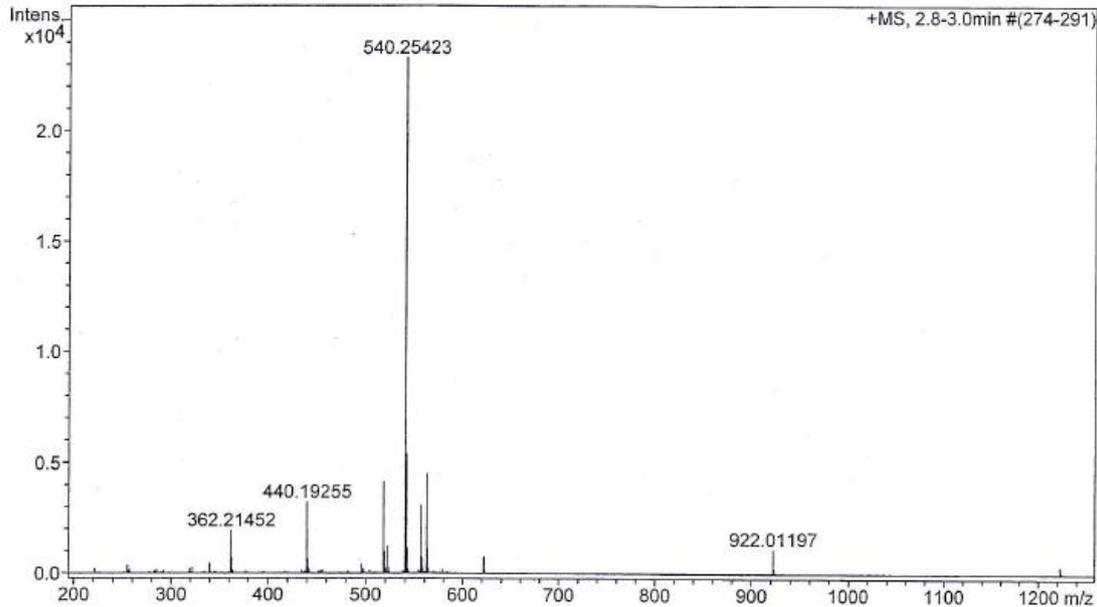
**Abbildung 4-9:** Dargestellte Verbindung **57** mit einer langen PEG-Kette und einer kurzen Kohlenwasserstoff-Einheit

Die Daten der  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Messungen stimmen mit den erwarteten Werten überein. In Abbildung 4-10 ist ein Ausschnitt aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **57** dargestellt. Die Kopplungen zwischen den Kohlenstoffatomen und dem Phosphoratom können über die ersten drei Bindungen hinweg beobachtet werden. Die  $^4\text{J}(\text{C},\text{P})$ -Kopplungskonstante konnte nicht bestimmt werden.



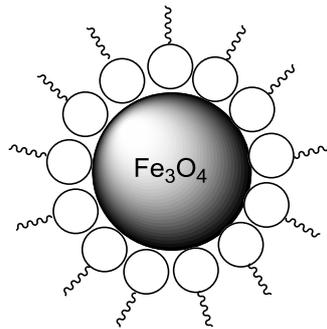
**Abbildung 4-10:** Ausschnitt aus dem  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum von **57**

Zwei Molekülpeaks bei  $m/z = 518.272 [M + H^+]$  und  $540.254 [M + Na^+]$  können dem Produkt **57** im ESI(pos.)-Massenspektrum zugeordnet werden (Abbildung 4-11). Der Peak bei  $m/z = 362.215 [M + Na^+]$  zeigt unumgesetztes Amin **46**.

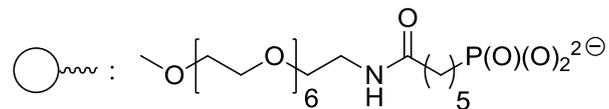


**Abbildung 4-11:** Aufgenommenes ESI(pos.)-Massenspektrum von Verbindung **57**

Verbindung **57** wurde im nächsten Schritt mit Eisenoxid-Nanopartikeln gekoppelt (siehe Schema 4-40). Dieses Molekül besitzt die längste bisher synthetisierte PEG-Kette und die kürzeste hydrophobe Gruppe. Die Umsetzung erfolgte in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/H<sub>2</sub>O (10:3) für 10 h bei 50 °C im Ultraschallbad. Es wurde erfolglos versucht den getrockneten Feststoff in H<sub>2</sub>O oder isotonischer NaCl Lösung zu lösen. Die Suspension (Abbildung 4-12) konnte mit dem gleichen Volumen an isotonischer NaCl Lösung versetzt werden. Nach dem Filtern durch eine 0.45 µm PTFE-Membran war eine hellbraune Flüssigkeit isolierbar.



58

Abbildung 4-12: Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Kerne mit Hüllmolekülen 57

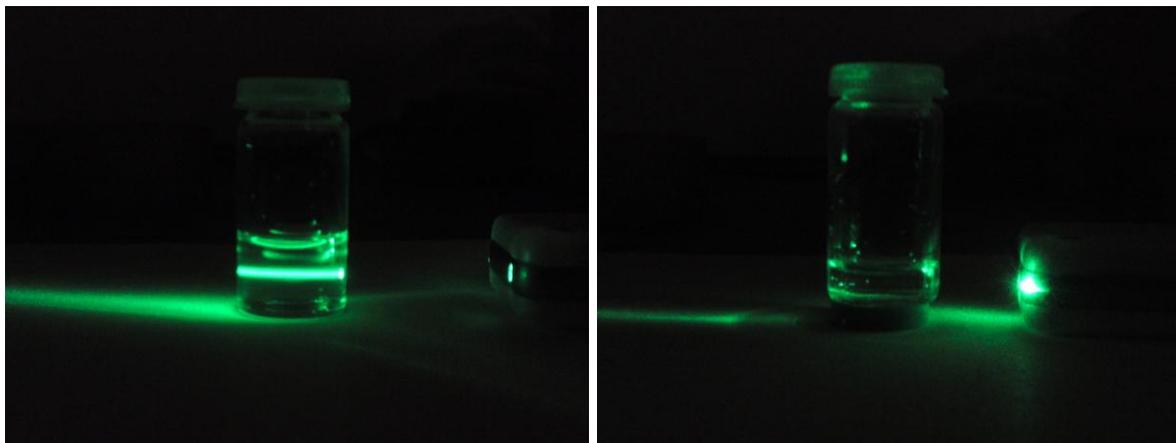
Im Vergleich zu den davor dargestellten Partikeln **55** mit einer gemischten Hülle konnte bei den danach synthetisierten Kolloiden **58** keine verbesserte Löslichkeit festgestellt werden.

#### 4.2.6 Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosanphosphonsäure und Methoxytriethylenglykol-amin (59)

Als nächstes wurden wiederum Kolloide mit einer gemischten Hülle synthetisiert. Bei der folgenden Kopplung mit Eisenoxid-Kernen (siehe Schema 4-40) wurde ein 2:1 Gemisch aus Verbindung **57** und Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) eingesetzt. Die drei Komponenten wurden in einem THF/H<sub>2</sub>O (10:3) Lösungsmittelgemisch 20 h im Ultraschallbad bei 50 °C behandelt (Abbildung 4-13). Nach der Aufarbeitung wurden die Partikel im Vakuum getrocknet um das Zellgift THF zu entfernen. Der Feststoff war danach zwar in H<sub>2</sub>O, aber nicht in isotonischer NaCl Lösung suspendierbar. Die H<sub>2</sub>O-Lösung wurde erfolgreich durch einen 0.45 µm PTFE-Membranfilter gereinigt.



mit H<sub>2</sub>O werden die Partikel anscheinend aus der Lösung ausgefällt und wasserunlöslich.

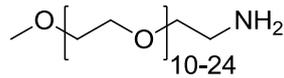


**Abbildung 4-14:** Linkes Bild – Tyndall-Effekt der Stammlösung (Kolloide **59** in H<sub>2</sub>O)  
Rechtes Bild – Verschwinden des Tyndall-Effekts bei einer 1:1 Verdünnung mit H<sub>2</sub>O

#### 4.2.7 Verwendung von Polyethylenglykol-Molekülen mit unterschiedlicher Kettenlänge zur Synthese von **63** und anschließende Reaktion mit Eisenoxid-Nanopartikeln

Die Verwendung von PEG-Verbindungen mit genau definierten Kettenlängen ermöglichte die genau nachvollziehbare Ausarbeitung von Reaktionswegen, um Polyethylenglykol-funktionalisierte Phosphonsäure-Moleküle zu synthetisieren. Diese Erkenntnisse konnten jetzt auch auf ein Gemisch von PEG-Verbindungen mit unterschiedlicher Kettenlänge angewendet werden.

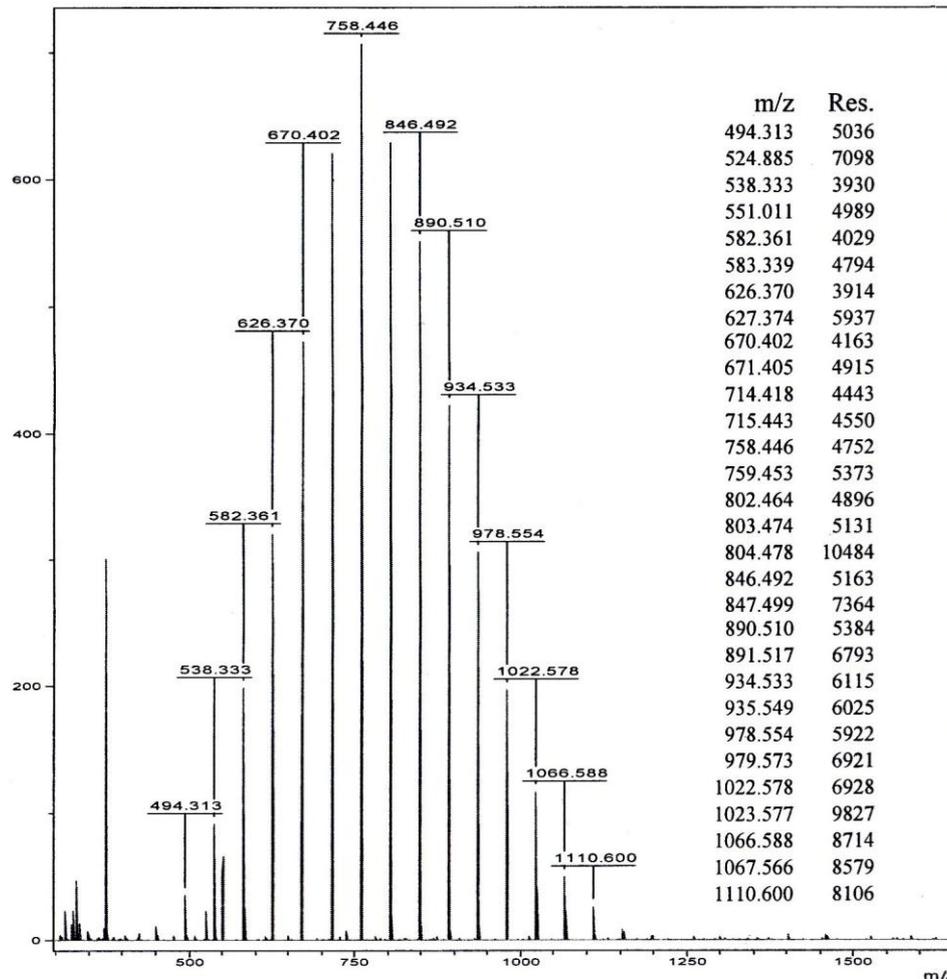
Polyethylenglykol ( $M \approx 750$  g/mol) wurde, analog zu dem in Schema 4-25 beschriebenen Reaktionsweg, mit einer Ausbeute von 97 % zum entsprechenden Methansulfonat **60** umgewandelt. Nach der Reaktion in konzentriertem Ammoniak war das gewünschte Produkt Methoxypolyethylenglykol-amin (**61**) mit 98 %iger Ausbeute isolierbar (Abbildung 4-15).



61

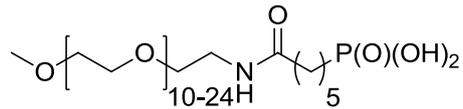
**Abbildung 4-15:** Isolierte Amin-Verbindung 61

Die Methylen-Gruppe in direkter Nachbarschaft zum Amin erscheint im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum bei hohem Feld (42.2 ppm), während die  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe tieffeldverschoben ist (73.6 ppm). Das Signal der  $\text{H}_3\text{CO}$ -Gruppe kann wie erwartet bei einer Verschiebung von 59.1 ppm beobachtet werden. Für die  $\text{H}_3\text{CO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{10-24}$ -Einheit können vier Singulets bei 71.2 ppm, 71.3 ppm, 71.5 ppm und 73.0 ppm detektiert werden. Das aufgenommene MALDI-Massenspektrum zeigt den Peak mit der größten Intensität bei  $m/z = 758.446$   $[\text{M} + \text{Na}^+]$  (Abbildung 4-16). Aus den Daten des Spektrums wurde bestimmt, dass das Gemisch aus Molekülen besteht, die mindestens 10 und höchstens 24  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)$ -Einheiten besitzen. Das Signal mit der größten Intensität konnte der Verbindung mit der PEG-Einheit  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{16}$  zugeordnet werden.



**Abbildung 4-16:** Das aufgenommene MALDI-Massenspektrum von **61** zeigt die Verteilung der PEG-Kettenlängen im Gemisch

5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester (**52**) wurde in Anlehnung an Schema 4-44 mit dem Amin **61** umgesetzt. Das Amid **62** war mit einer Ausbeute von 82 % darstellbar. Nach der Reaktion mit Trimethylbromsilan in Pyridin wurde die analoge Phosphonsäure **63** isoliert (Abbildung 4-17). Der Molekülpeak mit der größten Intensität bei  $m/z = 958.501$   $[M + Na^+]$  wurde dem Molekül mit der  $[C_2H_4O]_{16}^-$  Einheit zugewiesen.



63

**Abbildung 4-17:** PEG-Phosphonsäure Verbindung **63** mit unterschiedlichen (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-Einheiten

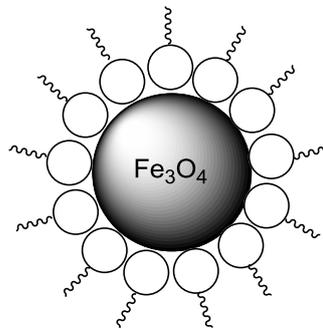
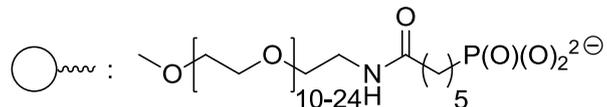
Im nächsten Schritt erfolgte die Kopplung mit Eisenoxid-Nanopartikeln (siehe Schema 4-40). Verbindung **63** wurde in THF/H<sub>2</sub>O (5:2) gelöst und in einer Schüttelmaschine mit den nackten Nanopartikeln umgesetzt. Nach acht Tagen war die Bildung eines ungewöhnlichen Phänomens beobachtbar. Während der Synthese der Kolloide **64** trennte sich das THF/H<sub>2</sub>O-Lösungsmittelgemisch in zwei Phasen auf. Die obere Phase war farblos und in der unteren Phase lagen die synthetisierten Kolloide **64** suspendiert in dem Lösungsmittelgemisch vor. Die untere schwarz gefärbte Lösung wies magnetische Eigenschaften auf (Abbildung 4-18).

**Abbildung 4-18:** 2-Phasen-System bei der Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus Verbindung **63**. Die schwarz gefärbte Phase zeigt magnetische Eigenschaften.

Die Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches der beiden Phasen wurde anschließend mittels <sup>1</sup>H-NMR Messungen untersucht. Die Analyse aus Integration der Signale bei 2.82 ppm (H<sub>2</sub>O) bzw. 3.66 ppm und 1.81 ppm (THF) ergab für die obere Phase ein Volumenverhältnis von THF zu H<sub>2</sub>O von ca. 85:15, während die untere Phase (aus Integration der Signale bei 3.57 ppm für H<sub>2</sub>O bzw. 3,66 ppm und 1.81 ppm für THF) ein Verhältnis von ca. 40:60 (THF/H<sub>2</sub>O) aufwies. Eine Kopplung

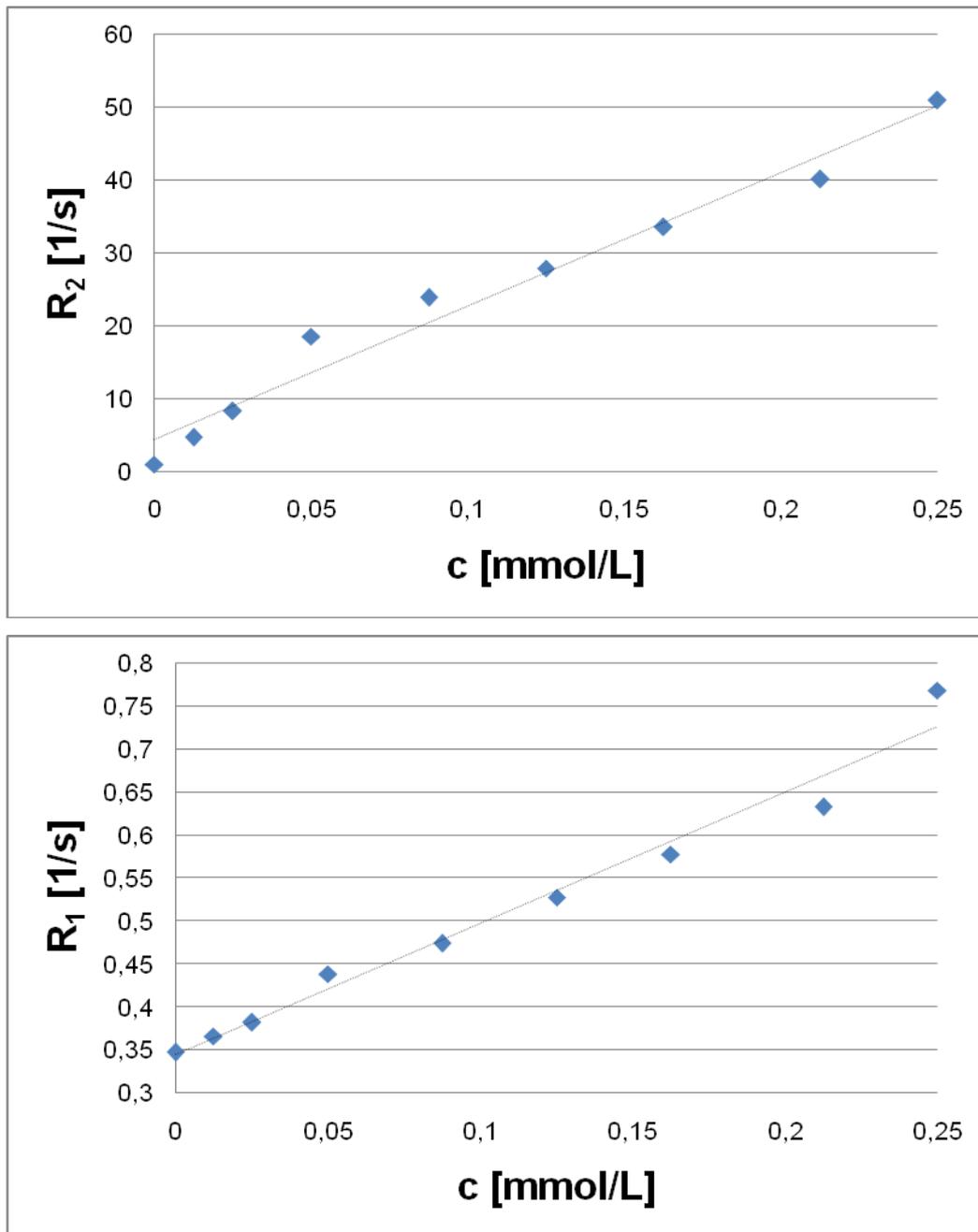
der hüllenlosen Kerne mit den Phosphonsäure-Molekülen **63** konnte ohne die Zugabe von THF nicht erreicht werden. Die strukturelle Ähnlichkeit von THF und der PEG-Kette führte zu einer starken Wechselwirkung und das THF/H<sub>2</sub>O-Gemisch konnte nur unter vermindertem Druck und Erwärmen vollständig aus der Kolloid-Suspension **63** entfernt werden.

Nach dem Entfernen des Zellgifts THF war der braune Feststoff in isotonischer NaCl Lösung suspendierbar. Nach der Aufreinigung durch einen 0.45 µm PTFE-Membranfilter wurde eine braune Lösung erhalten. Diese Flüssigkeit war homogen und die Teilchen fielen auch über einen längeren Zeitraum nicht aus der Lösung aus (Abbildung 4-19).

**64****Abbildung 4-19:** In isotonischer NaCl Lösung suspendierbare Kolloide **64**

Damit war es nun endlich gelungen, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel herzustellen, die auch in isotonischer Lösung eine stabile und damit für intravenöse Injektionen geeignete Suspension bilden.

Zur Bestimmung der Relaxivitäten  $R_1$  und  $R_2$  wurde eine Stammlösung aus **64** in H<sub>2</sub>O mit einer genau definierten Anfangskonzentration von 0.250 mmol/L hergestellt. Von dieser Stammlösung wurde eine Verdünnungsreihe für Relaxivitätsmessungen vorbereitet. Die Messungen wurden von Thomas Kampf am Lehrstuhl für Experimentelle Physik V durchgeführt. Abbildung 4-20 zeigt die graphische Darstellung der Messwerte der  $R_1$ - und  $R_2$ -Relaxationsraten von **64**.



**Abbildung 4-20:** Darstellung der  $R_1$ - und  $R_2$ -Relaxationsraten der Kolloide **64** in Abhängigkeit von der Konzentration

Tabelle 4-2 zeigt die gemessenen Werte bei 7 Tesla im Vergleich mit denen der klinisch erprobten Kontrastmittel Resovist<sup>®</sup> und Endorem<sup>®</sup>.<sup>[15]</sup> Zu vergleichen sind in erster Linie die  $r_2$ -Werte, da Eisenoxide typische  $T_2$ -Kontrastmittel sind und die feldabhängigen  $T_1$ -Messungen bei verschiedenen Feldstärken durchgeführt wurden. Die Relaxivitäten der synthetisierten Kolloide **64** befinden sich in einer ähnlichen Größenordnung wie die Werte der Kontrastmittel Resovist<sup>®</sup> und Endorem<sup>®</sup>.

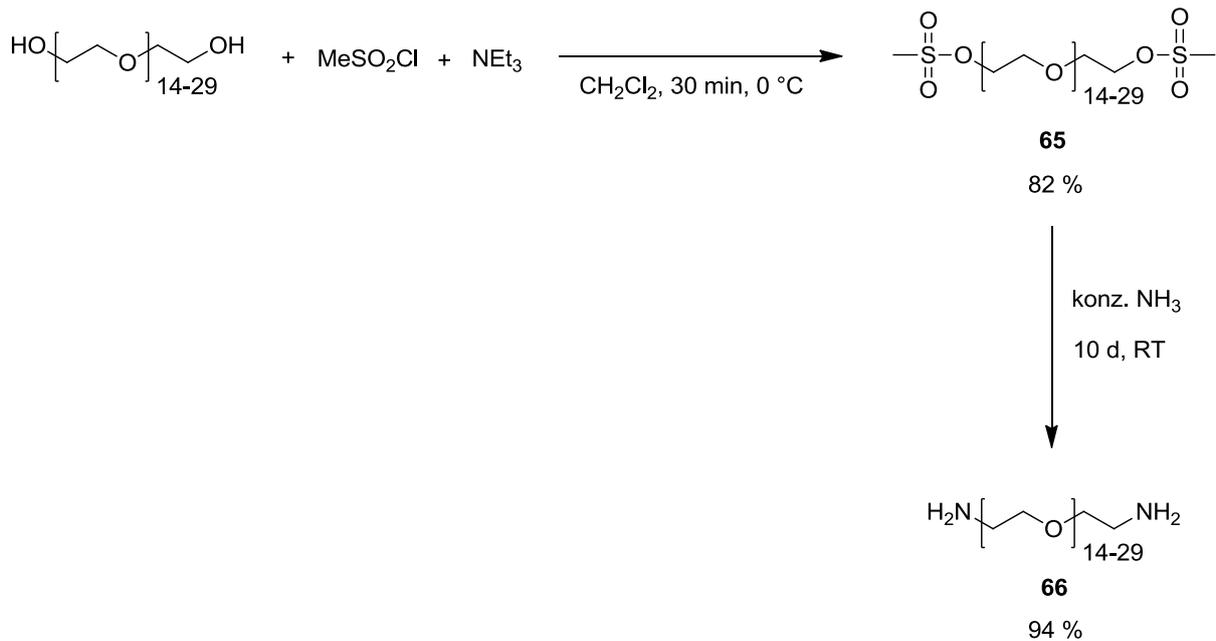
**Tabelle 4-2:** Relaxivitäten der Kolloide **64** im Vergleich zu Resovist<sup>®</sup> und Endorem<sup>®</sup>

	$r_1$ [l / mmol · s]	$r_2$ [l / mmol · s]
Kolloide <b>64</b> bei 7 T	1.53	183.6
Resovist <sup>®</sup> bei 0.47 T	25	164
Endorem <sup>®</sup> bei 0.47 T	24	107

#### 4.2.8 Funktionalisierung der Kolloide **64** mit Dansyl-PEG-Phosphonsäure-Molekülen

Wegen ihrer geringen Größe von < 10 nm sind diese Eisenoxid-Nanopartikel nicht im Lichtmikroskop sichtbar. Auch die üblichen Färbemethoden (z.B. Berliner-Blau-Färbung) machen nur Ansammlungen dieser Partikel, wie sie beispielsweise durch Phagozytose entstehen, sichtbar. Daher war es von Interesse, Fluoreszenzfarbstoffe in die Hülle einzubauen, um den Verbleib der Nanopartikel im Organismus mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie verfolgen zu können.

Die Darstellungen von **65** und **66** erfolgte in Anlehnung an Schema 4-25. Polyethylenglykol ( $M \approx 1000$  g/mol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit Triethylamin und Methansulfonsäurechlorid umgesetzt. Nach der Aufarbeitung konnte Polyethylenglykol-dimethansulfonat (**65**) mit einer Ausbeute von 82 % isoliert werden (Schema 4-47). Im nächsten Schritt wurde Verbindung **65** zehn Tage in konzentriertem Ammoniak gerührt. Das gewünschte Produkt  $\alpha,\omega$ -Diaminopolyethylenglykol (**66**) war so mit 94 %iger Ausbeute synthetisierbar (Schema 4-47).

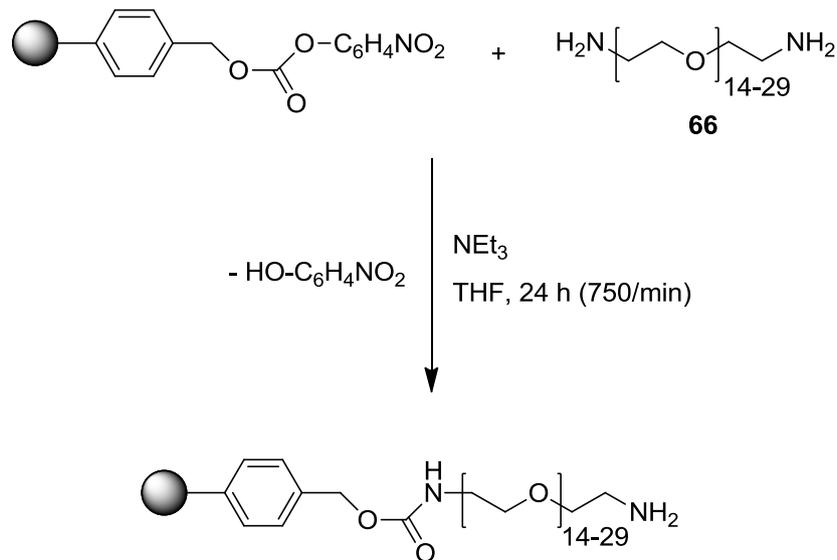


**Schema 4-47:** Reaktionsweg zur Synthese von  $\alpha,\omega$ -Diamino-polyethyleneglykol (**66**)

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum kann das Singulett der  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppen bei 42.1 ppm und das der  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Einheiten bei einer Verschiebung von 73.6 ppm beobachtet werden. Die zwei Singuletts der PEG-Kette  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{13-28}$  erscheinen bei 71.2 ppm und 71.5 ppm. Der Molekülpeak mit der größten Intensität bei  $m/z = 985.675$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] wurde dem Molekül mit der  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{21}$ -Einheit zugewiesen.

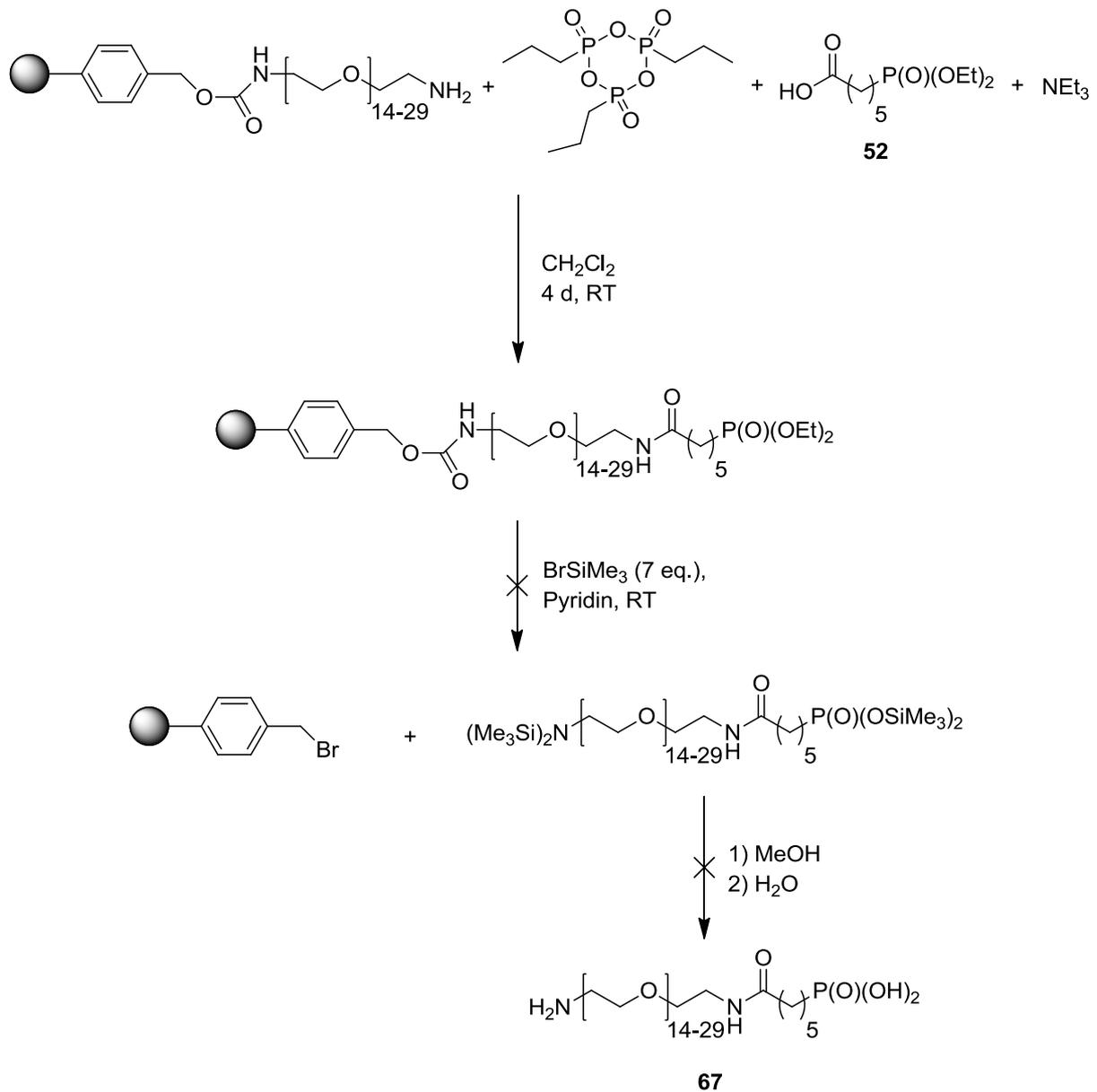
Die nächsten Funktionalisierungen sollten mit Hilfe eines Merrifield Harzes gelingen. Hierzu wurde ein Harz eingesetzt, das eine 4-Nitrophenylcarbonat-Gruppe trägt. Die Darstellungen erfolgten in Anlehnung an literaturbekannte Methoden.<sup>[76]</sup>

Das Merrifield Harz wurde in THF aufgeschlämmt und zu dieser Suspension wurden  $\alpha,\omega$ -Diamino-polyethyleneglykol (**66**) und Triethylamin gegeben. Die Suspension wurde 24 h bei Raumtemperatur in einer Schüttelmaschine umgesetzt (Schema 4-48). Entstandenes 4-Nitrophenol färbte die Lösung gelb und zeigte somit die erfolgreiche Umsetzung des Harzes an.



**Schema 4-48:** Umsetzung des Harzes mit  $\alpha,\omega$ -Diamino-polyethylenglykol (**66**)

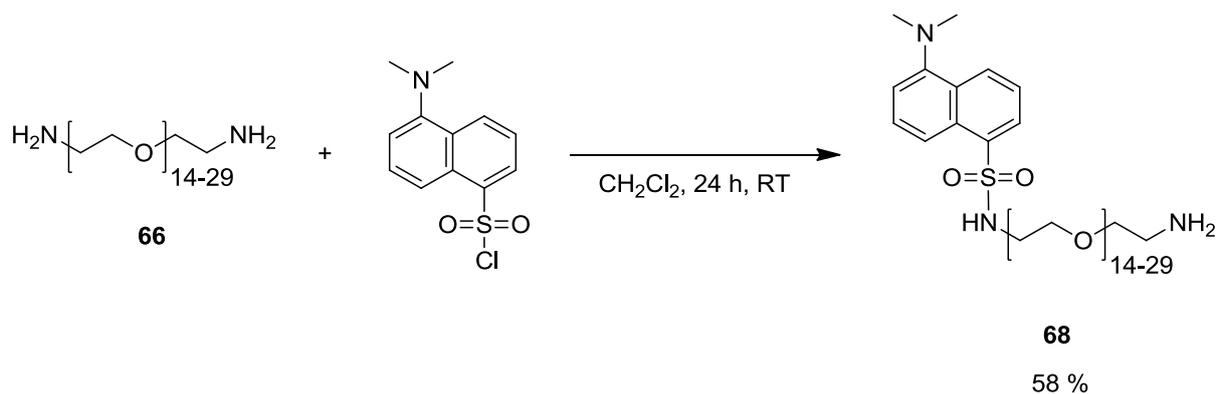
Anschließend wurde das Harz in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit 5-Carboxypentanphosphonsäure-diethylester (**52**),  $\text{NEt}_3$  und *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid umgesetzt. Nach zwei Tagen wurde das abfiltrierte Harz 24 Stunden mit Trimethylbromsilan in Pyridin geschüttelt. Das Harz wurde danach abfiltriert und die erhaltene farblose Lösung mit MeOH versetzt (Schema 4-49). Die anschließenden  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Messungen zeigten, dass das Produkt **67** nicht vom Harz abgespalten werden konnte. Das Harz wurde noch ein weiteres Mal mit der identischen Menge an Trimethylbromsilan und Pyridin 17 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach der Zugabe von MeOH war mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Messungen erneut keine Abspaltung des Produkts **67** vom Harz beobachtbar.



**Schema 4-49:** Erfolgreicher Syntheseweg zur Umsetzung von **66** mit **52**

Wider Erwarten konnte die Urethan-Bindung nicht mit Trimethylbromsilan gespalten werden. Reagenzien mit einer höheren Reaktivität würden wahrscheinlich zu ungewollten Zersetzungsreaktionen der PEG-Kette führen.

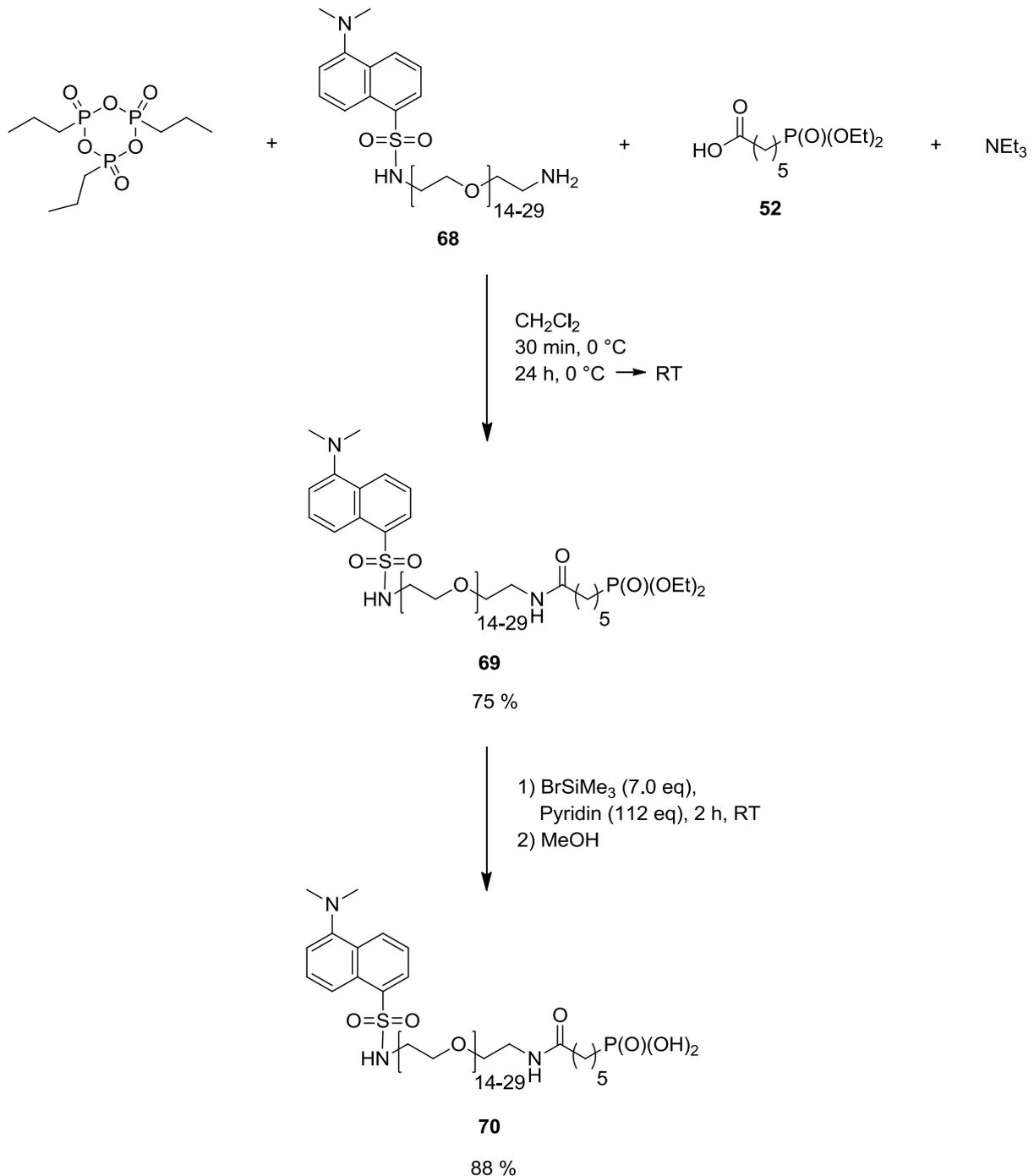
Ein alternativer Reaktionsweg führte zum Erfolg. 5-Dimethylamino-1-naphthalinsulfonylchlorid (Dansyl-chlorid) und  $\alpha,\omega$ -Diamino-polyethylenglykol (**66**) wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 24 h zur Umsetzung gebracht (Schema 4-50). Das erhaltene grüne Öl wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel gereinigt und mit einer Ausbeute von 58 % konnte das einseitig dansylierte Diamin **68** isoliert werden.



**Schema 4-50:** Reaktion zwischen Dansyl-chlorid und Verbindung **66**

Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum können die Signale der  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ -Gruppe und der  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2$ -Gruppe bei 42.1 ppm bzw. 43.8 ppm beobachtet werden. Das Singulett der zwei  $\text{CH}_3$ -Gruppen am Stickstoff erscheint bei einer Verschiebung von 45.9 ppm, während die restlichen zehn Signale der Dansyl-Funktion im Bereich zwischen 116.4 – 153.2 ppm nachweisbar sind.

5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester (**52**) wurde in Anlehnung an Schema 4-44 mit **68** zur Reaktion gebracht und so das gewünschte Produkt **69** mit einer Ausbeute von 75 % synthetisiert. Nach der Reaktion mit Trimethylbromsilan in Pyridin wurde die  $\omega$ -dansylierte Phosphonsäure **70** mit 88 %iger Ausbeute isoliert und charakterisiert (Abbildung 4-51).



**Schema 4-51:** Darstellung von **69** und Reaktion zur entsprechenden Phosphonsäure **70**

Im  $^{13}C$ -NMR Spektrum ist statt der  $CH_2CH_2NH_2$ -Gruppe (42.1 ppm) ein neues Singulett hochfeldverschoben bei 40.3 ppm ( $CH_2CH_2NH$ ) beobachtbar. Die Kohlenstoff-Phosphor-Kopplungskonstanten liegen in derselben Größenordnung wie die der bereits vorher synthetisierten Phosphonsäure-Molekülen. Ein Singulett bei einer Verschiebung von 176.5 ppm zeigt die Bildung der Amid-Bindung. Das Signal des Phosphoratoms im  $^{31}P$ -NMR Spektrum erscheint bei 23.1 ppm

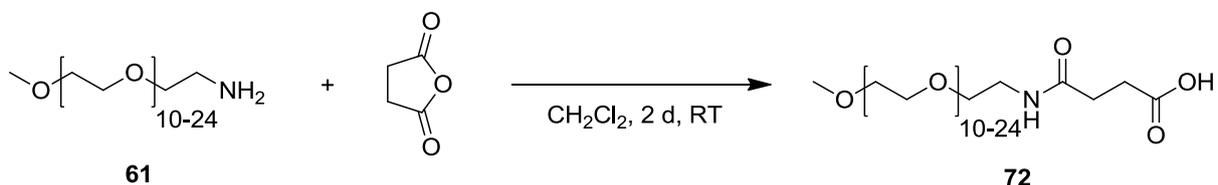


Die bisher gewonnenen Erkenntnisse deuten daraufhin, dass die dargestellten Kolloide **64** und **71** sich als potentielle Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie eignen könnten.

### 4.3 Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln mit PEG-Carbonsäure-Hüllmolekülen

Damit die physikalischen und chemischen Eigenschaften der synthetisierten PEG-Phosphonsäure Kolloide besser untersucht und mit ähnlichen Molekülen verglichen werden können, wurden analoge PEG-Carbonsäure-Moleküle dargestellt und als Hüllen für Eisenoxid-Kerne eingesetzt.

Methoxypolyethylenglykol-amin (**61**) wurde mit Bernsteinsäureanhydrid vier Tage lang bei Raumtemperatur umgesetzt (Schema 4-52). Nach der Aufarbeitung konnte mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischer und MALDI massenspektrometrischer Untersuchungen die Bildung des gewünschten Bernsteinsäure-Amids **72** beobachtet werden.



**Schema 4-52:** Reaktion von **61** mit Bernsteinsäureanhydrid

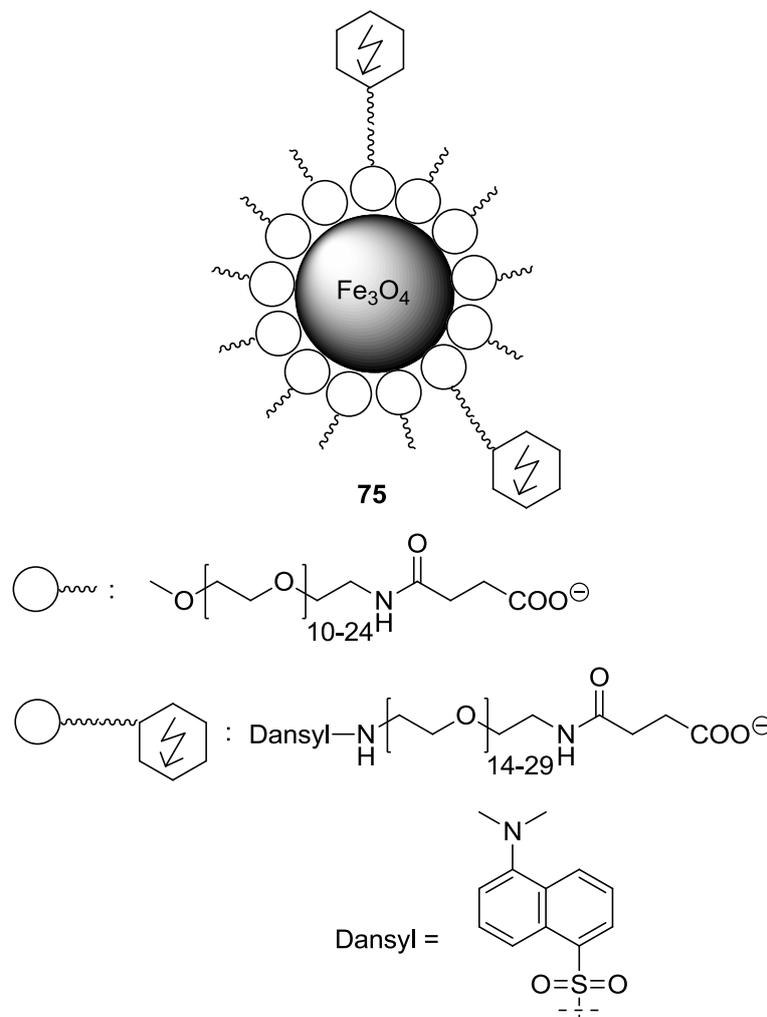
Die beiden Methylen-Gruppen der (N)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH-Einheit erscheinen im  $^{13}\text{C}$ -NMR als zwei Singulets bei hohem Feld (31.1 ppm und 32.0 ppm). Das Signal der CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-Gruppe ist bei einer Verschiebung von 40.4 ppm beobachtbar. Die beiden Singulets bei 174.8 ppm bzw. 176.9 ppm können dem Amid-Kohlenstoff und dem Carbonsäure-Kohlenstoff zugeordnet werden. Dem Molekül mit der [C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>16</sub>-Einheit kann der Molekülpeak mit der größten Intensität bei  $m/z = 902.755$  [M + Na<sup>+</sup>] zugewiesen werden.

Bei der folgenden Umsetzung wurden Eisenoxid-Kerne (siehe Schema 4-40) mit Verbindung **72** in THF gekoppelt (Abbildung 4-22). Nach zehn Tagen in einer



Die  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ -Gruppe erzeugt ein Singulett bei einer Verschiebung von 40.4 ppm, während die beiden Methylen-Gruppen der  $(\text{N})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ -Einheit als zwei Singulett bei hohem Feld (30.7 ppm und 31.8 ppm) beobachtet werden können. Die beiden Singulett bei 174.7 ppm bzw. 176.5 ppm werden dem Amid-Kohlenstoff und dem Carbonsäure-Kohlenstoff zugewiesen. Der Molekülpeak mit der größten Intensität bei  $m/z = 1296.612$   $[\text{M} + \text{Na}^+]$  kann der Verbindung mit der  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{20}$ -Einheit zugeordnet werden.

Im nächsten Schritt wurden Eisenoxid-Nanopartikel mit einem Gemisch aus Verbindung **72** und Verbindung **74** in THF zur Reaktion gebracht (Abbildung 4-23). Nach der Aufreinigung durch einen  $0.45 \mu\text{m}$  PTFE-Membranfilter wurde ein geringes Volumen der schwarzen Lösung auf ein Filterpapier getropft und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels war eine schwache grün-gelbe Fluoreszenz beobachtbar.



**Abbildung 4-23:** Umsetzung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit **72** und **74**

## 5. Experimentaltteil

### 5.1 Arbeits- und Analytikmethoden

#### 5.1.1 Generelle Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden in organischen Solventien oder in wässriger Lösung durchgeführt. Das destillierte Wasser und die Edukte wurden ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die organischen Lösungsmittel wurden, wenn nicht anders angegeben, destilliert und nicht getrocknet. Bei der Aufarbeitung der durchgeführten Reaktionen wurden Rotilabo<sup>®</sup> (CME oder PTFE) Spritzenfilter der Firma Roth, eine Zentrifuge EBA 3S der Firma Hettich (5000 rpm  $\equiv$  1800 g) und eine Biofuge pico der Firma Heraeus Instruments mit einer maximalen Drehzahl von 13000 rpm ( $\equiv$  10000 g) verwendet. Versuche unter einer Schutzgasatmosphäre wurden mit getrocknetem Stickstoff (Trocknung mit Silicagel und Phosphorpentoxid) durchgeführt. Die Entfernung der Lösungsmittel erfolgte in der Regel im Ölpumpenvakuum von ca. 0.05 mbar.

#### 5.1.2 Analytische Methoden

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte an einem UVmini1240 der Firma Shimadzu. Elementaranalysen (C, H, N, S) wurden mit den üblichen Verbrennungsmethoden an einer CHNS-932-Apparatur der Firma Leco Instruments gemessen.

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

### 5.1.3 Spektroskopische Methoden

Die Kernresonanzmessungen ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) wurden an den Geräten DRX-300 ( $^1\text{H}$ : Messfrequenz 300.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ : Messfrequenz 75.5 MHz,  $^{31}\text{P}$ : Messfrequenz 121.5 MHz), Avance 400 ( $^1\text{H}$ : Messfrequenz 400.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ : Messfrequenz 100.6 MHz,  $^{31}\text{P}$ : Messfrequenz 162.0 MHz) und Avance 500 ( $^1\text{H}$ : Messfrequenz 500.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ : Messfrequenz 125.8 MHz,  $^{31}\text{P}$ : Messfrequenz 202.5 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Chemische Verschiebungen sind auf die üblichen Standards TMS ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) und 85%ige  $\text{H}_3\text{PO}_4$  ( $^{31}\text{P}$ ) bezogen. Alle angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala und sind in [ppm] angegeben.

Relaxivitäten bei 7.0 Tesla wurden im Arbeitskreis Jakob am Institut für Experimentelle Physik V bestimmt.  $T_1$  wurde mit einem Multi-Spin-Echo-Verfahren,  $T_2$  mit einer CPMG-Sequenz (Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Sequenz) gemessen.

### 5.1.4 Lösungsmittel

Die Lösungsmittel wurden nach den üblichen Verfahren getrocknet, unter Stickstoff destilliert und aufbewahrt. Deuterierte Lösungsmittel wurden über Molekularsieb unter Schutzgas aufbewahrt.

### 5.1.5 Ausgangsverbindungen

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

Nachfolgende Ausgangsverbindungen wurden nach literaturbekannten Methoden dargestellt.

Methandiphosphonsäure-tetraethylester (**12**)<sup>[49]</sup>

Chlormethanphosphonsäure-diethylester (**13**)<sup>[49]</sup>

2-Methoxyethan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**14**)<sup>[67]</sup>

Ethen-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**15**)<sup>[67]</sup>

Methoxytriethylenglykol-methansulfonat (**29**)<sup>[70]</sup>

Methoxytriethylenglykol-amin (**30**)<sup>[70]</sup>

11-Brom-undecansäure-ethylester (**34**)<sup>[71]</sup>

11-Brom-undecansäure-methylester (**35**)<sup>[71]</sup>

10-Ethoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**36**)<sup>[71]</sup>

10-Methoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**37**)<sup>[71]</sup>

## 5.2 Beschreibung der Versuche

Die Darstellung der in Ölsäure bzw. in *meso*-2,3-Dimercaptobernsteinsäure (DMSA) eingehüllten Eisenoxid-Nanopartikel erfolgte nach bekannten<sup>[45,46,47]</sup> bzw. leicht modifizierten<sup>[43]</sup> Literaturverfahren.

### Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus *n*-Propylphosphonsäure (**1**)

#### **Versuch 1:** Versuch zur Darstellung von **1**

In Ölsäure eingehüllte Eisenoxid-Nanopartikel (0.050 g) wurden in 2 ml Et<sub>2</sub>O gelöst und zu dieser schwarzen Lösung *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.045 g, 0.141 mmol) in 4 ml Et<sub>2</sub>O gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 h geschüttelt (500/min). Der Feststoff wurde magnetisch separiert, anschließend in 2 ml H<sub>2</sub>O gelöst und durch eine 0.45 µm CME-Membran gefiltert wobei eine farblose Lösung erhalten wurde.

Das Lösungsmittel der abgetrennten schwarzen Lösung wurde im Vakuum entfernt, der Feststoff in 2 ml H<sub>2</sub>O gelöst und durch eine 0.45 µm CME-Membran gefiltert. Es konnte nur eine farblose Lösung erhalten werden.

#### **Versuch 2:** Versuch zur Darstellung von **1**

Zu einer Lösung von *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.100 g, 0.314 mmol) in 10 ml H<sub>2</sub>O wurden NaHCO<sub>3</sub> (0.100 g) und in DMSA eingehüllte Eisenoxid-Nanopartikel (0.050 g) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 25 h geschüttelt (500/min). Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Der Feststoff

wurde nacheinander mit Toluol, THF und Aceton gewaschen. Die isolierten Partikel konnten in H<sub>2</sub>O gelöst und durch eine 0.45 µm CME-Membran gefiltert werden.

CHN-Analyse des schwarzen Feststoffs: C 20.06 / H 5.02 / S 4.17

CHN-Analyse<sup>[43]</sup>(in DMSA eingehüllte Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Partikel): C 15.79 / H 1.54 / S 17.40

**Versuch 3:** Versuch zur Darstellung von 1

In Ölsäure eingehüllte Eisenoxid-Nanopartikel (0.200 g) wurden 11 Mal mit 10 ml Portionen eines Gemisches aus konz. NH<sub>3</sub>/*n*-Butanol (1:5) im Ultraschallbad behandelt. Die Partikel wurden mit einem Magneten abgetrennt und nacheinander mit Toluol, Ethanol und Aceton gewaschen. Zu den Partikeln wurde eine Lösung von *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.065 g, 0.204 mmol) in 7 ml Et<sub>2</sub>O gegeben und 15 min im Ultraschallbad umgesetzt. Unumgesetzte Partikel wurden magnetisch separiert und die braune Suspension mit 7 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Diese hellbraune Lösung wurde durch eine 0.45 µm CME-Membran gefiltert. Die erhaltene Lösung war farblos.

**Versuch 4:** Versuch zur Darstellung von 1

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 3.

Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.200 g), *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.085 g, 0.267 mmol) in 5 ml H<sub>2</sub>O.

Reaktionszeit: 1 h 45 min im Ultraschallbad

Die abgetrennte schwarz-braune Lösung wurde durch eine 0.45 µm CME-Membran gefiltert und es wurde eine farblose Lösung erhalten.

**Versuch 5:** Versuch zur Darstellung von 1

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 3.

Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.200 g), *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.097 g, 0.305 mmol) in 7 ml H<sub>2</sub>O mit NaHCO<sub>3</sub> auf pH = 8.

Reaktionszeit: 4 h im Ultraschallbad

Das Lösungsmittel der abgetrennten braunen Lösung wurde im Vakuum entfernt, der Feststoff in 3 ml H<sub>2</sub>O gelöst und durch eine 0.45 µm CME-Membran gefiltert, wobei eine farblose Lösung erhalten wurde.

**Versuch 6:** Versuch zur Darstellung von 1

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 3.

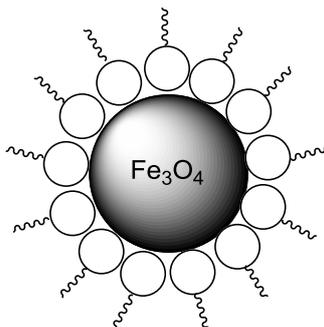
Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.100 g), *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.093 g, 0.292 mmol) in 8 ml Toluol.

Reaktionszeit: 3 h 30 min im Ultraschallbad

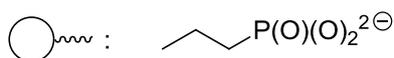
Die abgetrennte schwarze Lösung wurde durch eine 0.45 µm CME-Membran gefiltert, wobei eine schwach gelbliche Lösung isoliert wurde.

**Versuch 7:** Darstellung von 1

In Ölsäure eingehüllte Eisenoxid-Nanopartikel (0.030 g) wurden 5 Mal mit 10 ml Portionen eines Gemisches aus konz. NH<sub>3</sub>/*n*-Butanol (1:5) im Ultraschallbad behandelt. Die Partikel wurden mit einem Magneten abgetrennt und nacheinander mit Toluol, Ethanol und Aceton gewaschen. Zu den Partikeln wurde eine Lösung von *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.577 g, 1.81 mmol) in 10 ml EtOH gegeben, 4 h im Ultraschallbad umgesetzt und anschließend 6 h geschüttelt (500/min). Die Eisenoxid-Nanopartikel konnten durch Zentrifugieren (13000 rpm) isoliert werden. Der Feststoff wurde in unterschiedlichen Lösungsmitteln suspendiert und anschließend jeweils durch eine 0.45 µm CME-Membran gefiltert. Mit H<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O, Toluol, EtOH, DMSO bzw. einer Hepes/Mannit-Lösung (pH = 8) konnten nur farblose Lösungen isoliert werden, während mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eine gut dispergierte braune Lösung erhalten wurde.



1



Verbindung 1:

CHN-Analyse des braunen Feststoffs: C 14.21 / H 3.06

### Darstellung von $\alpha$ -Allyl- $\omega$ -methoxypolyethylenglykol (2)

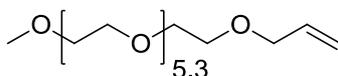
#### **Versuch 8:** Versuch zur Darstellung von 2

Methoxypolyethylenglykol (5.50 g, 5.0 ml, 15.7 mmol,  $M \approx 350$  g/mol) wurde in 25 ml THF gelöst und in einer Schutzgasatmosphäre langsam Natrium (0.414 g, 18.0 mmol) zugegeben. Zu der Reaktionsmischung wurde bei einer Temperatur von 80 °C Allylbromid (2.42 g, 1.69 ml, 20.0 mmol) zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 10 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum zeigte nur eine geringe Umsetzung zum gewünschten Produkt 2.

#### **Versuch 9:** Darstellung von 2

Methoxypolyethylenglykol (5.50 g, 5.0 ml, 15.7 mmol,  $M \approx 350$  g/mol) und Kaliumhydroxid (0.882 g, 15.7 mmol) wurden in einer Schutzgasatmosphäre vereinigt und die Reaktionsmischung 2 h bei einer Temperatur von 75 °C erhitzt. Zu der schwarzen Lösung wurde Allylbromid (1.69 g, 1.18 ml, 14.0 mmol) getropft und 5 h bei 90 °C umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5 ml Toluol versetzt, unumgesetztes Kaliumhydroxid abfiltriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Verbindung 2 konnte im Gemisch mit dem Edukt

Methoxypolyethylenglykol mittels  $^1\text{H-NMR}$  und  $^{13}\text{C-NMR}$  Spektren nachgewiesen werden.



2

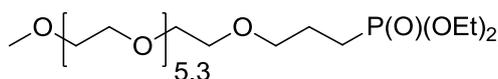
Ausbeute **2**: 3.84 g (9.85 mmol, 61%) eines gelben Öls

Verbindung **2**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 58.9 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ), 69.3 (s,  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 70.3 – 70.5 (m,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 71.8 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}$ ), 72.1 (s,  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 116.9 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 134.6 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.28 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ), 3.44 – 3.63 (m,  $\approx$  24 H,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ), 3.92 (ddd, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.07 (ddt, 1 H,  $^3J_{\text{cis}}(\text{H,H}) = 10.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHH}$ ), 5.17 (ddt, 1 H,  $^3J_{\text{trans}}(\text{H,H}) = 17.2$  Hz,  $^2J(\text{H,H}) = 1.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHH}$ ), 5.81 (ddt, 1 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHH}$ ).

**Versuch zur Darstellung von Methoxypolyethylenglykol-propanphosphonsäure-diethylester (3)**



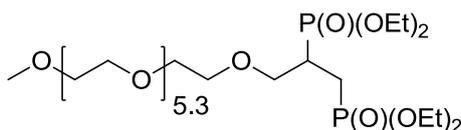
3

**Versuch 10:** Versuch zur Darstellung von **3**

Zu Diethylphosphit (3.74 g, 3.49 ml, 27.1 mmol) in 5 ml Toluol wurde bei einer Temperatur von 100 °C ein Gemisch aus Dibenzoylperoxid (0.109 g, 0.452 mmol) und Verbindung **2** (3.53 g, 9.04 mmol) in 2 ml Toluol langsam zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 5 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und eine Reaktionskontrolle vorgenommen. Das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum zeigte keine Umsetzung zum gewünschten Produkt **3**. Das gelbe Öl wurde in 10 ml Toluol gelöst, Dibenzoylperoxid (0.250 g, 1.03 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung

weitere 6 h bei 100 °C umgesetzt, anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Methoxypolyethylenglykol-propanphosphonsäure-diethylester (**3**) konnte mittels  $^1\text{H-NMR}$  Messung nicht nachgewiesen werden.

### Versuche zur Darstellung von Methoxypolyethylenglykol-propan-1,2-diphosphonsäure-tetraethylester (**4**)



**4**

#### **Versuch 11:** Versuch zur Darstellung von **4**

Zu einer Lösung von Verbindung **2** (3.12 g, 8.0 mmol) in 10 ml THF wurde bei 0 °C Brom (1.53 g, 0.49 ml, 9.59 mmol) getropft. Die braune Lösung wurde 15 min gerührt und anschließend über 3 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum zeigte eine Umsetzung der Doppelbindung. Das orange Öl wurde mit Triethylphosphit (2.0 g, 2.09 ml, 12.0 mmol) versetzt, anschließend 6 h bei 110 °C erhitzt und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektren zeigten keine Umsetzung zum entsprechenden Produkt Methoxypolyethylenglykol-propan-1,2-diphosphonsäure-tetraethylester (**4**).

#### **Versuch 12:** Versuch zur Darstellung von **4**

Die Darstellung der zweifach bromierten Polyethylenglykol-Verbindung erfolgte analog Versuch 11.

Ansatzgröße: Verbindung **2** (3.12 g, 8.0 mmol) in 10 ml THF, Brom (1.53 g, 0.49 ml, 9.59 mmol).

Diethylphosphit (1.08 g, 1.01 ml, 7.85 mmol) wurde in 4 ml THF gelöst und zu dieser Lösung Natrium (0.414 g, 9.0 mmol) gegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionsmischung 2 h auf 40 °C erhitzt und anschließend die zweifach bromierte Polyethylenglykol-Verbindung in 1 ml THF zugetropft. Danach wurde die Mischung 4 h bei 105 °C gerührt. Im  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektrum konnten die vielen Signale keinem genau definierten Produkt zugeordnet werden.

## Darstellung von Propan-1,2-diphosphonsäure-tetraethylester (5)

### Versuch 13: Versuch zur Darstellung von 5

Zu einer Lösung von Diethylphosphit (3.96 g, 3.69 ml, 28.7 mmol) in 10 ml THF wurde Natrium (0.690 g, 30 mmol) gegeben. Danach wurde die Mischung 1 h bei einer Temperatur von 55 °C erhitzt und anschließend 1,2-Dibrompropan (1.93 g, 1.0 ml, 9.55 mmol) langsam zutropft. Nach der Zugabe wurde die Reaktionsmischung 3 h bei 90 °C gerührt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum wurde keine Reaktion zum gewünschten Produkt 5 nachgewiesen.

### Versuch 14: Versuch zur Darstellung von 5

1,2-Dibrompropan (5.0 g, 2.59 ml, 24.8 mmol) und Triethylphosphit (16.5 g, 17.2 ml, 99.1 mmol) wurden bei einer Temperatur von 130 °C für 5 h erhitzt. Während der Reaktion wurde ein schwacher Stickstoffstrom oberhalb der Reaktionsmischung durchgeblasen. Anschließend wurde überschüssiges Triethylphosphit im Vakuum entfernt. Propan-1,2-diphosphonsäure-tetraethylester (5) konnte mittels  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messung nicht nachgewiesen werden.

### Versuch 15: Darstellung von 5

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 14.

Ansatzgröße: 1,2-Dibrompropan (2.5 g, 1.30 ml, 12.4 mmol), Triethylphosphit (8.30 g, 8.60 ml, 49.6 mmol).

Die Reaktionsmischung wurde 6 h bei 150 °C erhitzt. Anschließend wurde für eine Reaktionskontrolle eine geringe Menge der Lösung abgenommen und ein Teil überschüssiges Triethylphosphit im Vakuum entfernt. Das  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum zeigte einen geringen Umsatz zum gewünschten Produkt 5 ( $\delta = 32.3$  ppm) und zwei weitere Peaks ( $\delta = 26.3$  ppm und 34.8 ppm), die den beiden monosubstituierten Zwischenprodukten 1-Brom-propan-2-phosphonsäure-diethylester (6) und 2-Brom-propan-1-phosphonsäure-diethylester (7) zugeordnet werden konnten.

$^{31}\text{P}$ -NMR Integrale 5 : 6 : 7 = 0.042 : 1 : 0.82

Die verbliebene Mischung wurde 6 h bei einer Temperatur von 180 °C zum Umsatz gebracht. Durch eine erneute  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopische Reaktionskontrolle konnte



Verbindung **8**:

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.4 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 6.0 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.2 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 4.9 Hz, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 24.7 (d, <sup>1</sup>J(C,P) = 141.7 Hz, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 32.7 (d, <sup>4</sup>J(C,P) = 1.3 Hz, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 33.0 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 16.0 Hz, BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 61.5 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 6.5 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  
**<sup>31</sup>P-NMR** (121.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.4 (s).

Ausbeute **9** (aus <sup>31</sup>P-NMR Spektrum): 0.955 g (2.89 mmol, 10 %) einer farblosen Flüssigkeit

Verbindung **9**:

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.4 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 6.0 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.4 (dd, <sup>2</sup>J(C,P) = 5.1 Hz, <sup>3</sup>J(C,P) = 17.9 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 25.2 (dd, <sup>1</sup>J(C,P) = 141.4 Hz, <sup>4</sup>J(C,P) = 1.1 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 61.4 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 6.6 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  
**<sup>31</sup>P-NMR** (121.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.6 (s).

### Darstellung von Methoxypolyethylenglykol-butylether (**10**)

#### **Versuch 17**: Versuch zur Darstellung von **10**

Zu einer Lösung von Methoxypolyethylenglykol (4.55 g, 4.14 ml, 13.0 mmol, M ≈ 350 g/mol) in 25 ml THF wurden Silbernitrat (2.79 g, 16.4 mmol), Kaliumcarbonat (7.56 g, 54.7 mmol) und 1-Brombutan (1.50 g, 1.18 ml, 11.0 mmol) bei Raumtemperatur gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 19 h wurde die schwarze Suspension filtriert und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Im <sup>13</sup>C-NMR Spektrum der erhaltenen rot-braunen Flüssigkeit konnte keinerlei Umsetzung des Edukts zum Produkt **10** beobachtet werden.

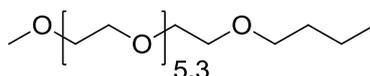
#### **Versuch 18**: Versuch zur Darstellung von **10**

Methoxypolyethylenglykol (2.28 g, 2.07 ml, 6.50 mmol, M ≈ 350 g/mol) wurde zusammen mit Silbernitrat (1.40 g, 8.20 mmol), Kaliumcarbonat (3.78 g, 27.4 mmol) und 1-Brombutan (0.75 g, 0.60 ml, 5.50 mmol) in 15 ml THF auf eine Temperatur von 50 °C erhitzt und die gelbe Reaktionsmischung 7 h erhitzt. Die entstandene schwarze Suspension wurde filtriert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Eine Reaktion zum gewünschten Produkt Methoxypolyethylenglykol-butylether (**10**) konnte mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung nicht nachgewiesen werden.

### **Versuch 19:** Darstellung von **10**

Methoxypolyethylenglykol (3.50 g, 3.18 ml, 10.0 mmol,  $M \approx 350$  g/mol) wurde in 30 ml THF gelöst und anschließend in einer Schutzgasatmosphäre Natrium (0.207 g, 9.0 mmol) zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 22 h wurde 1-Brombutan (1.0 g, 0.79 ml, 7.30 mmol) bei Raumtemperatur zugetropft und die braune Reaktionsmischung 20 h gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum zeigte das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum die Umsetzung zum gewünschten Produkt **10**.



**10**

Ausbeute **10**: 3.42 g (8.42 mmol, 84 %) einer farblosen Flüssigkeit

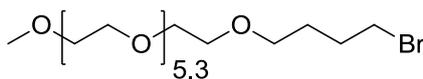
Verbindung **10**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.9$  (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.2 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 31.6 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 58.9 - 59.0 (5 s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ), 67.9 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 69.3 – 72.4 (m,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ).

### **Darstellung von Methoxypolyethylenglykol-4-brombutylether (11)**

#### **Versuch 20:** Darstellung von **11**

Methoxypolyethylenglykol (27.5 g, 25.0 ml, 78.6 mmol,  $M \approx 350$  g/mol) wurde in 30 ml THF gelöst und anschließend in einer Schutzgasatmosphäre Natrium (1.56 g, 68.0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 8 h gerührt. Zu der schwarz gefärbten Lösung wurde 1,4-Dibrombutan (101.8 g, 471.5 mmol) getropft und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Natriumbromid wurde durch Zentrifugieren (13000 rpm) abgetrennt. Das Lösungsmittel und überschüssiges 1,4-Dibrombutan wurden im Vakuum entfernt und ein braun-rötliches Öl isoliert. Die Verbindung war verunreinigt von Zersetzungsprodukten der PEG-Kette, weshalb bei der Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren nicht näher zuzuordnende Multipletts auftraten.



11

Verbindung 11:

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.2$  (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ),  $29.2$  (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ),  $33.7$  (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ),  $58.9 - 59.0$  (3 s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ),  $69.3 - 70.4$  (m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ),  $71.3 - 72.4$  (m,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ).

### Darstellung von Methandiphosphonsäure-tetraethylester (12)

#### Versuch 21: Darstellung von 12

Die Darstellung erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.<sup>[49]</sup>

Zu dem vorgelegten Lösungsmittel THF (5 ml) wurden Diethylphosphit (5.0 g, 4.7 ml, 36.21 mmol) und Natrium (0.832 g, 36.21 mmol) gegeben und die Mischung 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand anschließend in Dichlormethan (16.1 g, 12 ml, 190 mmol) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 14 Tage bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 12 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt Methandiphosphonsäure-tetraethylester (12) und das Nebenprodukt Chlormethanphosphonsäure-diethylester (13) konnten mittels fraktionierender Destillation (0.05 mbar, 1. Fraktion: 55 °C, 2. Fraktion: 84 °C) isoliert werden. Die  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Daten zeigten die Umsetzung zum gewünschten Produkt 12.



Ausbeute **12**: 1.97 g (6.84 mmol, 19%) einer farblosen Flüssigkeit

Ausbeute **13**: 0.178 g einer farblosen Flüssigkeit

Verbindung **12**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.3$  (AA'X,  $N = |^3J(\text{A},\text{X}) + ^5J(\text{A}',\text{X})| = 6.4$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 25.4 (t,  $^1J(\text{C},\text{P}) = 136.8$  Hz,  $\text{P}_2\text{CH}_2$ ), 62.5 (AA'X,  $N = |^2J(\text{A},\text{X}) + ^4J(\text{A}',\text{X})| = 6.0$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27$  (t, 12 H,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.1$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2.36 (t, 2 H,  $^2J(\text{P},\text{H}) = 21.2$  Hz,  $\text{P}_2\text{CH}_2$ ), 4.10 (m, 8 H,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4$  (s).

Verbindung **13**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.5$  (d,  $^3J(\text{C},\text{P}) = 5.8$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 33.5 (d,  $^1J(\text{C},\text{P}) = 159.9$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{Cl}$ ), 63.5 (d,  $^2J(\text{C},\text{P}) = 6.5$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.7$  (s).

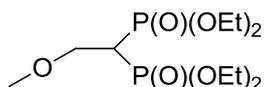
Die Daten von **12** und **13** stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.<sup>[49]</sup>

## Darstellung von Ethen-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**15**)

### Versuch 22: Darstellung von **14**

Die Darstellung erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.<sup>[67]</sup>

Paraformaldehyd (0.650 g, 21.7 mmol) und Diethylamin (0.318 g, 0.40 ml, 4.34 mmol) wurden zusammen in 13 ml Methanol gelöst und die Reaktionsmischung 50 min bei 50 °C erhitzt bis die Lösung klar wurde. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Methandiphosphonsäure-tetraethylester (**12**) (1.25 g, 1.08 ml, 4.34 mmol) zugetropft und anschließend 16 h bei einer Temperatur von 65 °C umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde danach im Vakuum entfernt. Mittels  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektren konnte das gewünschte Zwischenprodukt 2-Methoxyethan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**14**) nachgewiesen werden.



14

Ausbeute **14**: 1.23 g (3.70 mmol, 85%) einer farblosen Flüssigkeit

Verbindung **14**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.3$  (AA'X,  $N = |^3J(\text{A},\text{X}) + ^5J(\text{A}',\text{X})| = 6.8$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 38.7 (t,  $^1J(\text{C},\text{P}) = 132.6$  Hz,  $\text{P}_2\text{CH}$ ), 58.7 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}$ ), 62.5 (AA'X,  $N = |^2J(\text{A},\text{X}) + ^4J(\text{A}',\text{X})| = 6.4$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 68.0 (t,  $^2J(\text{C},\text{P}) = 4.5$  Hz,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}$ ).

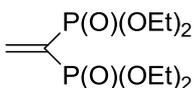
$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.2$  (s).

Die Daten von **14** stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.<sup>[67]</sup>

### **Versuch 23**: Darstellung von **15**

Die Darstellung erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.<sup>[67]</sup>

Verbindung **14** (1.23 g, 3.70 mmol) und *p*-Toluol-sulfonsäure-monohydrat (0.010 g, 0.05 mmol) wurden in 15 ml Toluol gelöst und während dem Erhitzen auf 145 °C wurde MeOH mit Hilfe einer Soxhlet-Apparatur, deren Hülse mit Molekularsieb 10 Å gefüllt war, aus der Reaktionsmischung entfernt. Nach einer Reaktionszeit von 8 h wurde das Lösungsmittel bei 50 °C im Vakuum entfernt. Zu dem Rückstand wurden 7 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben, anschließend mit zweimal 4 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt **15** konnte durch  $^{13}\text{C-NMR}$ -,  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{31}\text{P-NMR}$ -Messungen identifiziert werden.



15

Ausbeute **15**: 0.891 g (2.97 mmol, 80%) einer gelben Flüssigkeit

Verbindung **15**:

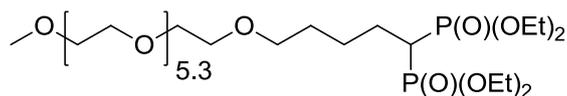
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.3$  (AA'X,  $N = |^3J(\text{A},\text{X}) + ^5J(\text{A}',\text{X})| = 6.7$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ),  $62.7$  (AA'X,  $N = |^2J(\text{A},\text{X}) + ^4J(\text{A}',\text{X})| = 5.8$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ),  $132.1$  (t,  $^1J(\text{C},\text{P}) = 166.0$  Hz, PCP),  $149.2$  (s,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.30$  (t, 12 H,  $^3J(\text{H},\text{H}) = 7.0$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ),  $4.17 - 4.02$  (m, 8 H,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ),  $6.93$  (AA'XX', 2 H,  $N = |^3J(\text{P},\text{H}) + ^3J(\text{P},\text{H}')| = 71.6$  Hz,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.0$  (s).

Die Daten von **15** stimmen mit den Angaben in der Literatur überein.<sup>[67]</sup>

### Versuche zur Darstellung von Methoxypolyethylenglykol-pentan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**16**)



**16**

#### **Versuch 24:** Versuch zur Darstellung von **16**

Natriumhydrid (2.16 g, 7.50 mmol) wurde in 3 ml THF vorgelegt und Verbindung **12** (0.720 g, 0.62 ml, 2.50 mmol) bei einer Temperatur von 0 °C zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde die Suspension sofort klar. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wurde bei 0 °C Methoxypolyethylenglykol-4-brombutylether (**11**) (3.74 g,  $\approx 7.86$  mmol) zugegeben, wobei sich die Lösung orange färbte. Die Reaktionsmischung wurde über 20 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend unumgesetztes Natriumhydrid durch Zentrifugieren (13000 rpm) abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektrum zeigte keine Umsetzung von **11** zum gewünschten Produkt **16**.

**Versuch 25:** Versuch zur Darstellung von **16**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 24.

Ansatzgröße: *n*-Butyllithium (0.76 ml, 1.90 mmol, 2.5 M in Hexanfraktion) in 3 ml THF, Verbindung **12** (0.550 g, 0.51 ml, 1.90 mmol), Verbindung **11** (2.45 g,  $\approx$ 5.15 mmol).

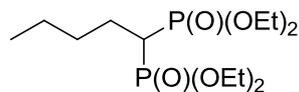
Nach einer Reaktionszeit von 30 min bei 0 °C wurde die Mischung über 17 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Analyse konnte keine Reaktion zum Produkt **16** festgestellt werden.

**Versuch 26:** Versuch zur Darstellung von **16**

In ein Lösungsmittelgemisch Pentan/Hexan (10 ml, 4:1) wurden *n*-Butyllithium (1.00 ml, 2.50 mmol, 2.5 M in Hexanfraktion) und Diisopropylamin (0.25 g, 0.35 ml, 2.50 mmol) gegeben und anschließend 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 4 ml Toluol gelöst, wobei eine gelbliche Färbung auftrat. Zu dieser Lösung wurde Verbindung **12** (0.80 g, 0.75 ml, 2.50 mmol) gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wurde Verbindung **11** (1.19 g,  $\approx$ 2.50 mmol) zugetropft, wobei sich die Lösung dunkelrot färbte. Die Reaktionsmischung wurde 24 h gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen konnte kein Umsatz zum entsprechenden Produkt beobachtet werden.

**Versuch 27:** Versuch zur Darstellung von **16**

Zu einer Lösung aus Diisopropylamin (0.25 g, 0.35 ml, 2.50 mmol) in 3 ml THF wurde *n*-Butyllithium (1.00 ml, 2.50 mmol, 2.5 M in Hexanfraktion) getropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -40 °C gerührt. Anschließend wurde zu der Lösung bei -40 °C Methandiphosphonsäure-tetraethylester (**12**) (0.80 g, 0.75 ml, 2.50 mmol) gegeben. Bei der Zugabe trat eine schwache Gelbfärbung auf, wobei die Reaktionsmischung nach kurzer Zeit wieder farblos wurde. Zu der Lösung wurde nach 1 h Verbindung **11** (1.19 g,  $\approx$ 2.50 mmol) getropft. Die entstandene braune Mischung wurde über 20 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt.  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren zeigten keine Umsetzung zum entsprechenden Produkt Methoxypolyethylenglykol-pentan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (**16**).

**Versuch zur Darstellung von Pentan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (17)**

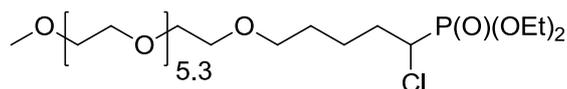
17

**Versuch 28:** Versuch zur Darstellung von 17

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 27.

Ansatzgröße: *n*-Butyllithium (1.00 ml, 2.50 mmol, 2.5 M in Hexanfraktion), Diisopropylamin (0.35 ml, 2.50 mmol), Methandiphosphonsäure-tetraethylester (**12**) (0.80 g, 0.75 mL, 2.50 mmol), 1-Brombutan (0.34 g, 0.27 ml, 2.50 mmol).

Die Reaktion wurde bei -30 °C in Hexan (1 ml) durchgeführt. Statt Methoxypolyethylenglykol-4-brombutylether (**11**) wurde 1-Brombutan zugetropft. Nach der Aufarbeitung konnte das erwartete Produkt **17** weder im <sup>13</sup>C-NMR noch im <sup>31</sup>P-NMR Spektrum nachgewiesen werden.

**Versuch zur Darstellung von Methoxypolyethylenglykol-pentan-5-chlor-5-phosphonsäure-diethylester (18)**

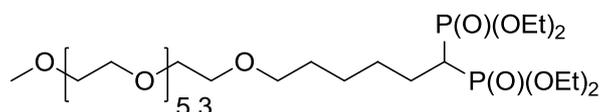
18

**Versuch 29:** Versuch zur Darstellung von 18

In ein Lösungsmittelgemisch Pentan/Hexan (10 ml, 4:1) wurden *n*-Butyllithium (0.22 ml, 0.54 mmol, 2.5 M in Hexanfraktion) und Diisopropylamin (0.08 ml, 0.54 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 45 min gerührt und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in 4 ml Toluol gelöst, wobei eine gelbliche Färbung auftrat. Zu dieser Lösung wurde Chlormethanphosphonsäure-diethylester (**13**) (0.16 g, 0.54 mmol) gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 1 h wurde Verbindung **11** (0.257 g, ≈0.54 mmol) zugetropft, wobei eine violette Färbung auftrat. Die Reaktionsmischung wurde 20 h gerührt und

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Sowohl im  $^{13}\text{C}$ -NMR als auch im  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum konnte keine Umsetzung nachgewiesen werden.

### Versuch zur Darstellung von Methoxypolyethylenglykol-hexan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester (19)



19

#### **Versuch 30:** Versuch zur Darstellung von 19

In 1 ml THF wurden Magnesium-Späne (0.085 g, 3.50 mmol) in einer Schutzgasatmosphäre vorgelegt und Verbindung **11** (0.010 g, 0.021 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 min vorsichtig erhitzt und anschließend bei  $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$  Verbindung **15** (1.0 g, 3.33 mmol) in 3 ml THF zugetropft. Nach der Zugabe wurde die Mischung 20 h bei Raumtemperatur gerührt und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Analyse der  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren zeigte keine Reaktion zum gewünschten Produkt Methoxypolyethylenglykol-hexandiphosphonsäure-tetraethylester (**19**).

### Darstellung von Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure-diethylester (20)

#### **Versuch 31:** Versuch zur Darstellung von 20

Methoxypolyethylenglykol (3.50 g, 3.18 ml, 10.0 mmol,  $M \approx 350\text{ g/mol}$ ) und *N,N*-Diisopropylethylamin (12.8 g, 17.3 ml, 100.0 mmol) wurden in 30 ml THF vorgelegt und 1 h bei einer Temperatur von  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  zur Umsetzung gebracht. Danach wurde Verbindung **8** (2.50 g, 9.15 mmol) in 1 ml THF langsam zugetropft. Anschließend wurde die gelbe Reaktionsmischung 5 h bei  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. In den  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren konnte keine Umsetzung des Edukts **8** zum gewünschten Produkt **20** beobachtet werden.

**Versuch 32:** Versuch zur Darstellung von **20**

Triethylamin (0.260 g, 0.28 ml, 2.0 mmol) und Diethylphosphit (0.280 g, 0.26 ml, 2.00 mmol) wurden 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Verbindung **11** (1.20 g,  $\approx$ 2.50 mmol) wurde die Reaktionsmischung 28 h gerührt. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren zeigten keine Umsetzung zum entsprechenden Produkt.

**Versuch 33:** Versuch zur Darstellung von **20**

Methoxypolyethylenglykol (3.50 g, 3.18 ml, 10.0 mmol,  $M \approx 350$  g/mol) wurde in 5 ml THF gelöst, danach in einer Schutzgasatmosphäre Natrium (0.206 g, 9.0 mmol) zugegeben und die Mischung 24 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Zu der Reaktionsmischung wurde Verbindung **8** (2.73 g, 10.0 mmol) getropft und nach einer Reaktionszeit von 21 h entstandenes Natriumbromid durch Zentrifugieren (4000 rpm) abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Anschließend konnte im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum keine Substitution zum gewünschten Produkt Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure-diethylester (**20**) beobachtet werden.

**Versuch 34:** Versuch zur Darstellung von **20**

Diethylphosphit (1.09 g, 1.01 ml, 7.86 mmol) wurde in 3 ml THF gelöst und zu dieser Lösung in einer Schutzgasatmosphäre langsam Natrium (0.181 g, 7.86 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 20 h bei Raumtemperatur zum Umsatz gebracht und im Anschluss daran Verbindung **11** (3.44 g,  $\approx$ 7.10 mmol) zugetropft. Sofort nach der Zugabe fiel ein brauner Feststoff aus. Nach einer Reaktionszeit von 19 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels einer  $^{13}\text{C}$ -NMR Analyse konnte keine Umsetzung zur gewünschten Verbindung **20** nachgewiesen werden.

**Versuch 35:** Versuch zur Darstellung von **20**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 34.

Ansatzgröße: Diethylphosphit (2.18 g, 2.02 ml, 15.7 mmol) in 5 ml THF, Natrium (0.362 g, 15.7 mmol), Verbindung **11** (3.44 g,  $\approx$ 7.10 mmol).

Verbindung **11** wurde zugetropft und die Reaktionsmischung 6 h bei 80 °C umgesetzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum zeigte das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum keine Reaktion des Edukts **11**.

**Versuch 36:** Versuch zur Darstellung von **20**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 34.

Ansatzgröße: Diethylphosphit (2.18 g, 2.02 ml, 15.7 mmol) in 5 ml THF, Natrium (0.362 g, 15.7 mmol), Verbindung **11** (3.44 g,  $\approx$ 7.10 mmol).

Nach der Zugabe von **11** wurde die Mischung 12 h bei 110 °C umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde im Anschluss daran im Vakuum entfernt. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum konnte keine Umsetzung zum gewünschten Produkt Methoxypolyethylenglykolbutanphosphonsäure-diethylester (**20**) beobachtet werden.

**Versuch 37:** Versuch zur Darstellung von **20**

Zu Diethylphosphit (0.925 g, 0.86 ml, 6.70 mmol) in 2 ml THF wurde in einer Schutzgasatmosphäre langsam Kalium (0.262 g, 6.70 mmol) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei einer Temperatur von 0 °C Edukt **11** (3.74 g,  $\approx$ 7.86 mmol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über 24 h auf Raumtemperatur erwärmt. Der entstandene Feststoff wurde abzentrifugiert (4000 rpm) und die Analyse der  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren zeigte keine Reaktion von Verbindung **11**.

**Versuch 38:** Versuch zur Darstellung von **20**

Diethylphosphit (0.260 g, 0.24 ml, 1.90 mmol) wurde in 2 ml THF gelöst und bei einer Temperatur von -75 °C zu dieser Lösung in einer Schutzgasatmosphäre vorsichtig *n*-Butyllithium (0.76 ml, 1.90 mmol, 2.5 M in Hexanfraktion) gegeben. Danach wurde die Reaktionsmischung 20 h umgesetzt. Im Anschluss daran wurde die farblose Lösung auf -40 °C erwärmt und Verbindung **11** (0.940 g,  $\approx$ 1.97 mmol) zugetropft. Die gelbe Mischung wurde über 20 h auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Analyse konnte keine Umsetzung des Edukts **11** beobachtet werden.

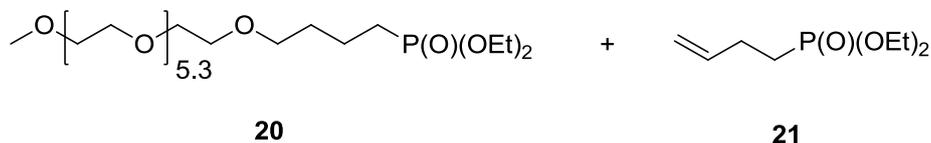
**Versuch 39:** Versuch zur Darstellung von **20**

In ein Lösungsmittelgemisch *n*-Pentan/*n*-Hexan (10 ml, 4:1) wurden *n*-Butyllithium (1.00 ml, 2.50 mmol, 2.5 M in Hexanfraktion) und Diisopropylamin (0.250 g, 0.35 ml, 2.50 mmol) gegeben und anschließend für 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 4 ml Toluol gelöst, wobei eine gelbliche Färbung auftrat. Zu dieser Lösung wurde bei 0 °C Diethylphosphit (0.345 g, 0.32 ml,

2.50 mmol) gegeben. Nach einer Reaktionszeit von 2 h wurde Verbindung **11** (1.19 g,  $\approx$ 2.50 mmol) zugetropft, wobei sich die Lösung dunkelrot färbte. Die Reaktionsmischung wurde über 24 h auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel anschließend bei 60 °C im Vakuum entfernt. Mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen konnte kein Umsatz zum entsprechenden Produkt **20** beobachtet werden.

**Versuch 40:** Darstellung von **20**

Methoxypolyethylenglykol (3.50 g, 3.18 ml, 10.0 mmol,  $M \approx 350$  g/mol) und Kaliumhydroxid wurden zusammen 2 h bei 75 °C zu einer schwarzen Lösung umgesetzt. Anschließend wurde Verbindung **8** (2.50 g, 9.15 mmol) zugetropft und es fiel ein Feststoff aus. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei 80 °C gerührt, das entstandene Kaliumbromid abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt **20** konnte im Gemisch mit dem unumgesetzten Edukt **8**, Verbindung **9** und dem Eliminierungsprodukt Buten-4-phosphonsäure-diethylester (**21**) durch  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen nachgewiesen werden.



Verbindung **20**: siehe Versuch 42

Verbindung **21**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.3$  (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.9$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 24.8 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.9$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 26.3 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.6$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 58.8 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.4$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32.2$  (s).

**Versuch 41:** Darstellung von **20**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 40.

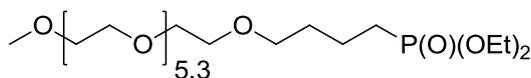
Ansatzgröße: Methoxypolyethylenglykol (3.50 g, 3.18 ml, 10.0 mmol,  $M \approx 350$  g/mol), Natrium (0.230 g, 10.0 mmol), Verbindung **8** (2.50 g, 9.15 mmol).

Nach der Aufarbeitung konnte mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren das gewünschte Produkt Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure-diethylester (**20**) wiederum nur im Gemisch mit dem unumgesetzten Edukt **8**, Verbindung **9** und Nebenprodukt **21** beobachtet werden.

**Versuch 42:** Darstellung von **20**

Verbindung **11** (4.76 g,  $\approx 10.0$  mmol) und Triethylphosphit (6.65 g, 6.96 ml, 40.0 mmol) wurden bei einer Temperatur von 180 °C für 4 h erhitzt. Während der Reaktion wurde ein schwacher Stickstoffstrom oberhalb der Reaktionsmischung durchgeblasen. Anschließend wurde überschüssiges Triethylphosphit im Vakuum entfernt. Verbindung **20** konnte mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren nachgewiesen werden.

Die Verbindung war verunreinigt von Zersetzungsprodukten der PEG-Kette, weshalb bei der Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren nicht näher zuzuordnende Singulets auftraten.



**20**

Verbindung **20**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.4 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.0$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 19.3 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 25.5 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 30.4 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ) 59.0 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ), 61.4 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.5$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ),  $\approx 70$  (d,  $^4\text{J}(\text{C},\text{P})$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ) nicht eindeutig identifizierbar, 70.5 - 70.6 (3 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}$ ), 71.9 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32.0 (s).

## Darstellung von Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure (25)

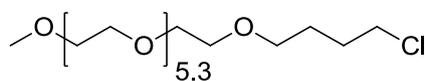
### Versuch 43: Versuch zur Darstellung von 25

Verbindung **20** (1.36 g,  $\approx 2.50$  mmol) wurde in 15 ml 5N Salzsäure 7 h bis zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde die Salzsäure im Vakuum entfernt. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektrum konnten nur Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden.

### Versuch 44: Darstellung von 22

Verbindung **11** (1.00 ml,  $\approx 2.50$  mmol) wurde mit 15 ml 5N Salzsäure versetzt und 4 h bis zum Sieden erhitzt. Zur Reaktionskontrolle wurden nach 1 h bzw. 3 h Proben entnommen. Bei beiden Proben wurde die Salzsäure im Vakuum entfernt. Mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR Messungen wurde das Produkt Methoxypolyethylenglykol-4-chlorbutylether (**22**) nach 1 h nachgewiesen, während nach 3 h nur Zersetzungsprodukte auftraten.

Die Verbindung war verunreinigt von Zersetzungsprodukten der PEG-Kette, weshalb bei der Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren nicht näher zuzuordnende Multipletts und Singulets auftraten.



**22**

Verbindung **22**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.0 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 29.5 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 45.0 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 59.0 - 59.1 (2 s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ),  $\approx 70$  (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ) nicht eindeutig identifizierbar, 70.0 - 70.6 (m,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}$ ), 72.5 (m,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}$ ).

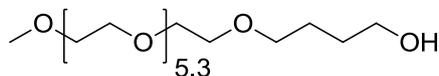
### Versuch 45: Darstellung von 23

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 44.

Ansatzgröße: Verbindung **11** (1.00 ml,  $\approx 2.50$  mmol), 15 ml 2N HCl.

Statt 5N HCl wurde 2N Salzsäure verwendet. Die Reaktionskontrolle zeigte nach 1 h im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum keine Umsetzung, während nach 6 h der primäre Alkohol Methoxypolyethylenglykol-4-hydroxybutylether (**23**) beobachtet werden konnte.

Die Verbindung war verunreinigt von Zersetzungsprodukten der PEG-Kette, weshalb bei der Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren nicht näher zuzuordnende Multipletts und Singulets auftraten.



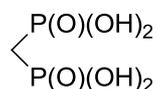
23

Verbindung **23**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.5 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 30.0 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 58.9 - 59.0 (2 s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ), 62.4 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ),  $\approx 70$  (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) nicht eindeutig identifizierbar, 70.0 - 70.5 (m,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}$ ), 72.4 - 72.5 (m,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}$ ).

#### **Versuch 46**: Darstellung von **24**

Methandiphosphonsäure-tetraethylester (**12**) (0.80 g, 0.75 ml, 2.50 mmol) wurde mit 15 ml 2N Salzsäure bis zum Sieden erhitzt. Nach 1 h, 3 h und 6 h wurden jeweils Proben zur Reaktionskontrolle entnommen und  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen durchgeführt. Die Reaktionskontrolle zeigte nach 1 h keine Umsetzung von **12**, während nach 3 h die entsprechenden mono-, di- und tri-substituierten Zwischenprodukte beobachtet werden konnten. Nach 6 h wurde zusätzlich zu diesen Verbindungen das gewünschte Produkt Methandiphosphonsäure (**24**) nachgewiesen. Bei der Auswertung der  $^{31}\text{P}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren konnten die Peaks nicht eindeutig den einzelnen Zwischenstufen und dem Produkt **24** zugeordnet werden.

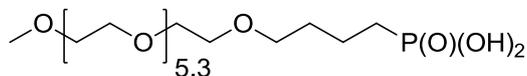


24

#### **Versuch 47**: Darstellung von **25**

Verbindung **20** (5.0 ml,  $\approx 10.0$  mmol) wurde mit 60 ml 2N Salzsäure versetzt und 24 h bis zum Sieden erhitzt. Die Salzsäure wurde anschließend im Vakuum entfernt. Durch  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Messungen konnte das Produkt Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure (**25**) nachgewiesen werden.

Die Verbindung war verunreinigt von Zersetzungsprodukten der PEG-Kette, weshalb bei der Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren nicht eindeutig zuzuordnende Singulett auftraten.



25

Verbindung **25**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.7 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 25.8 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 134.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 29.3 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 58.0 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{6.3}$ ),  $\approx 70$  (d,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ) nicht eindeutig identifizierbar, 69.3 - 69.6 (4 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}$ ), 71.7 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{5.3}$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.5 (s).

### Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure (26)

#### **Versuch 48:** Versuch zur Darstellung von **26**

In Ölsäure eingehüllte Eisenoxid-Nanopartikel (0.050 g) wurden 9 Mal mit 8 ml Portionen eines Gemisches aus konz.  $\text{NH}_3/n$ -Butanol (1:5) im Ultraschallbad umgesetzt. Die Partikel wurden mit einem Magneten abgetrennt und nacheinander mit Toluol, Ethanol und Aceton gewaschen. Zu den Partikeln ohne Hülle wurde eine Lösung von Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure (**22**) (1.47 g,  $\approx 3.00$  mmol) in 8 ml  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{NaHCO}_3$ , pH = 9) gegeben und 3 h im Ultraschallbad umgesetzt. Unumgesetzte Partikel wurden magnetisch separiert und die schwach bräunliche Lösung wurde durch einen  $0.45 \mu\text{m}$  Membranfilter gereinigt, wobei eine klare Lösung erhalten wurde.

#### **Versuch 49:** Versuch zur Darstellung von **26**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.050 g), Verbindung **22** (1.47 g,  $\approx 3.00$  mmol) in 8 ml  $\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , pH = 11).

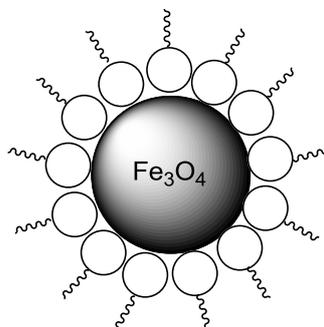
Die Reaktionsmischung wurde 3 h 30 min im Ultraschallbad umgesetzt. Nach der Reinigung der schwach bräunlichen Lösung durch einen 0.45  $\mu\text{m}$  Membranfilter wurde eine klare Lösung erhalten.

**Versuch 50:** Darstellung von **26**

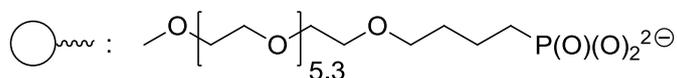
Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.050 g), Verbindung **22** (5.0 g,  $\approx 10.0$  mmol) in einem 5:3 Gemisch aus EtOH/H<sub>2</sub>O (40 ml, pH-Wert = 8-9 mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eingestellt).

Die Reaktionsmischung wurde 4 h im Ultraschallbad umgesetzt und die erhaltene dunkelbraun gefärbte Lösung anschließend 20 h geschüttelt (500/min). Mit Hilfe eines Magneten konnten unumgesetzte Partikel von der Lösung abgetrennt werden. Nach Isolierung der Partikel in einer Zentrifuge (13000 rpm) konnten diese anschließend wieder in Wasser dispergiert werden. Nach der Aufreinigung durch mehrere 0.45  $\mu\text{m}$  CME-Membranfilter wurde eine dunkelbraun gefärbte Lösung erhalten.



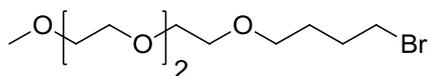
**26**



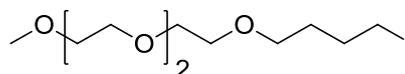
Verbindung **26:**

CHN-Analyse des braunen Feststoffs: C 39.13 / H 7.37

**Versuche zur Darstellung von Methoxytriethylglykol-4-brombutylether (27) bzw. Methoxytriethylglykol-4-iodbutylether (28)**



27



28

**Versuch 51:** Versuch zur Darstellung von **27**

Triethylglykol-monomethylether (0.50 g, 0.49 ml, 3.05 mmol) und Natrium (0.070 g, 3.05 mmol) wurden bei Raumtemperatur 3 h umgesetzt, bis die farblose Lösung schwarz wurde. 1,4-Dibrombutan (1.62 g, 0.90 ml, 7.50 mmol) wurde langsam zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend 18 h gerührt. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR Analyse der Lösung zeigte keine Umsetzung zum gewünschten Produkt Methoxytriethylglykol-4-brombutylether (**27**).

**Versuch 52:** Versuch zur Darstellung von **27**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 51.

Ansatzgröße: Triethylglykol-monomethylether (1.0 g, 0.98 ml, 6.09 mmol) in 5 ml THF, Natrium (0.140 g, 6.09 mmol), 1,4-Dibrombutan (5.26 g, 2.91 ml, 24.4 mmol).

Die Reaktion wurde in THF durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde der Feststoff durch Zentrifugieren (13000 rpm) abgetrennt. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum zeigte keine Umsetzung der Edukte.

**Versuch 53:** Versuch zur Darstellung von **27**

Triethylglykol-monomethylether (0.50 g, 0.49 ml, 3.05 mmol), 1,4-Dibrombutan (2.63 g, 1.45 ml, 12.2 mmol) und Triethylamin (0.920 g, 1.28 ml, 9.14 mmol) wurden in 2 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur 21 h umgesetzt. Durch Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung konnte keine Reaktion zum gewünschten Produkt **27** beobachtet werden.

**Versuch 54:** Versuch zur Darstellung von **28**

Triethylglykol-monomethylether (1.0 g, 0.98 ml, 6.09 mmol) wurde zusammen mit Natrium (0.140 g, 6.09 mmol) 2 h bei 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 50 °C wurde zu der schwarzen Lösung 1,4-Diiodbutan (7.55 g, 3.21 ml, 24.4 mmol)

zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend 6 h bei 70 °C umgesetzt. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum konnten nur die Edukte nachgewiesen werden.

**Versuch 55:** Versuch zur Darstellung von **28**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 54.

Ansatzgröße: Triethylenglykol-monomethylether (1.0 g, 0.98 ml, 6.09 mmol) in 5 ml THF, Natrium (0.140 g, 6.09 mmol), 1,4-Diodbutan (7.55 g, 3.21 ml, 24.4 mmol).

Die Reaktion wurde in THF durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 7 h bei einer Temperatur von 85 °C konnte das gewünschte Produkt Methoxytriethylenglykol-4-iodbutylether (**28**) nicht beobachtet werden.

**Versuch 56:** Versuch zur Darstellung von **28**

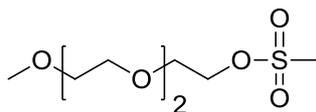
Triethylenglykol-monomethylether (0.50 g, 0.49 ml, 3.05 mmol), 1,4-Diodbutan (2.36 g, 1.0 ml, 7.61 mmol) und Natriumcarbonat (6.46 g, 60.9 mmol) wurden zusammen in 10 ml THF 3 h bei 45 °C und anschließend 3 d bei Raumtemperatur umgesetzt. Sowohl die  $^{13}\text{C}$ -NMR Reaktionskontrolle nach 3 h bei 45 °C, als auch die  $^{13}\text{C}$ -NMR Kontrolle nach 3 d zeigten keine Umsetzung zum gewünschten Produkt **28**.

**Darstellung von Methoxytriethylenglykol-amin (30)**

**Versuch 57:** Darstellung von **29**

Die Darstellung erfolgte nach Literatur.<sup>[70]</sup>

Triethylenglykol-monomethylether (5.19 g, 5.06 ml, 31.6 mmol) und Triethylamin (5.33 g, 7.40 ml, 52.7 mmol, über Natrium getrocknet) wurden in einer Schutzgasatmosphäre in 75 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet) gelöst und bei 0 °C Methansulfonsäurechlorid (5.55 g, 3.80 ml, 48.4 mmol) langsam zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde die gelbe Suspension 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 3 ml 2 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zugegeben. Die organische Phase wurde viermal mit je 40 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit je 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Das gewünschte Produkt Methoxytriethylenglykol-methansulfonat (**29**) konnte mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR- und ESI-Massenspektren charakterisiert werden.



29

Ausbeute **29**: 5.73 g (23.7 mmol, 76 %) einer gelben Flüssigkeit

Verbindung **29**:

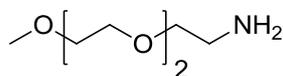
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 37.6 (s,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 59.0 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_2$ ), 69.0 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 69.4 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 70.4 / 70.5 / 70.6 (3 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 71.8 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ).

**ESI-MS** (pos.):  $m/z$  = 243.088 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 265.071 [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

**Versuch 58**: Darstellung von **30**

Die Darstellung erfolgte nach Literatur.<sup>[70]</sup>

Methoxytriethylglykol-methansulfonat (**29**) (1.71 g, 7.08 mmol) wurde in 500 ml konz.  $\text{NH}_3$  gelöst und 8 d bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die anfangs schwach gelbe Lösung entfärbte. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum bei 70 °C entfernt, der Rückstand mit 5 ml 5 M NaOH versetzt und dreimal mit je 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die  $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopische und ESI-massenspektrometrische Untersuchung zeigte die Bildung der gewünschten Verbindung Methoxytriethylglykol-amin (**30**).



30

Ausbeute **30**: 0.796 g (4.88 mmol, 69 %) einer schwach gelben Flüssigkeit

Verbindung **30**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 41.8 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 59.0 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_2$ ), 70.3 / 70.5 / 70.6 (3 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 71.9 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 73.5 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ).

### Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure (**40**)

#### **Versuch 59:** Versuch zur Darstellung von **33**

1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (0.360 g, 1.88 mmol) und 11-Phosphonyl-undecansäure (0.250 g, 0.939 mmol) wurden in einer Schutzgasatmosphäre in 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet) gegeben und die Suspension 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Verbindung **30** (0.153 g, 0.939 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung 20 h umgesetzt. Zu der Suspension wurden 4 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegeben und mit 2 N HCl ein pH-Wert von 2 eingestellt. Nach der Zugabe von 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde die organische Phase zweimal mit je 4 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte in den  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektren keine Umsetzung festgestellt werden.

#### **Versuch 60:** Versuch zur Darstellung von **33**

11-Phosphonyl-undecansäure (0.049 g, 0.184 mmol) und *n*-Propylphosphonsäureanhydrid (0.030 g, 0.094 mmol) wurden zusammengegeben und 25 min bei 85 °C erhitzt. Anschließend wurde in die Reaktionsmischung Methoxytriethylenglykolamin (**30**) (0.015 g, 0.094 mmol) gegeben und weitere 50 min bei 85 °C erhitzt. Die Analyse der  $^{13}\text{C-NMR}$ - und  $^{31}\text{P-NMR}$ -Messungen ergab keine Umsetzung der Edukte zu Verbindung **33**.

#### **Versuch 61:** Versuch zur Darstellung von **33**

*n*-Propylphosphonsäureanhydrid (0.117 g, 0.368 mmol) und 11-Phosphonyl-undecansäure (0.049 g, 0.184 mmol) wurden bei einer Temperatur von 45 °C vorgelegt und 10 min umgesetzt. Anschließend wurden Triethylamin (0.047 g, 0.07 ml, 0.460 mmol) und Verbindung **30** (0.030 g, 0.184 mmol) bei 45 °C

zugegeben und nach 2 h bzw. 5 h eine Reaktionskontrolle vorgenommen. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren zeigten keine Reaktion der Edukte.

**Versuch 62:** Versuch zur Darstellung von **32**

Zu 11-Phosphonyl-undecansäure (0.100 g, 0.380 mmol) wurde Thionylchlorid (0.894 g, 0.55 ml, 7.51 mmol) gegeben und die Mischung 1 h bei 75 °C zur Reaktion gebracht. Die Auswertung der  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Aufnahmen zeigte die entsprechenden Peaks der umgesetzten Carbonsäure und der Phosphonsäure bei 174.0 ppm bzw. bei 51.2 ppm. Triethylamin (0.095 g, 0.13 ml, 0.939 mmol, 2.5 eq.) und Verbindung **30** (0.061 g, 0.380 mmol, 1.0 eq) wurden zur der Reaktionsmischung getropft und 25 min bei 75 °C gerührt. Mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen konnte keine Umsetzung des chlorierten Zwischenprodukts zu Verbindung **32** beobachtet werden.

**Versuch 63:** Versuch zur Darstellung von **32**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 62.

Ansatzgröße: 11-Phosphonyl-undecansäure (0.100 g, 0.380 mmol), Thionylchlorid (0.894 g, 0.55 ml, 7.51 mmol), Triethylamin (0.057 g, 0.08 ml, 0.460 mmol, 1.5 eq.), Verbindung **30** (0.061 g, 0.380 mmol, 1.0 eq).

Bei der Reaktion wurden 1.5 statt 2.5 Äquivalente  $\text{NEt}_3$  eingesetzt und die Mischung auf 45 °C erhitzt. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Reaktionskontrollen nach 1 h bzw. 6 h zeigten keine Bildung des gewünschten Zwischenprodukts **32**.

**Versuch 64:** Versuch zur Darstellung von **32**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 62.

Ansatzgröße: 11-Phosphonyl-undecansäure (0.100 g, 0.380 mmol), Thionylchlorid (0.894 g, 0.55 ml, 7.51 mmol), Triethylamin (0.038 g, 0.05 ml, 0.380 mmol, 1.0 eq.), Verbindung **30** (0.061 g, 0.380 mmol, 1.0 eq).

Die Reaktion wurde bei einer Temperatur von 75 °C durchgeführt und es wurde ein Äquivalent  $\text{NEt}_3$  eingesetzt. Nach 5 h konnte in den  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren Verbindung **32** nicht nachgewiesen werden.

**Versuch 65:** Versuch zur Darstellung von **33**

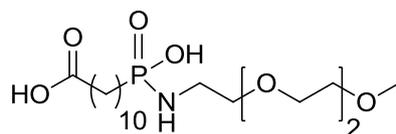
11-Phosphonyl-undecansäure (0.050 g, 0.188 mmol) wurde 20 min bei einer Temperatur von 180 °C erhitzt, bis der farblose Feststoff in den flüssigen Aggregatzustand überging. Die Heizquelle wurde entfernt und die hellbraune Lösung ging innerhalb von 1 min wieder in den Festzustand über. Zu dem Feststoff wurde Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) (0.031 g, 0.188 mmol) gegeben. Nach 3 d ohne Rühren konnte durch  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen keine Umsetzung festgestellt werden.

**Versuch 66:** Versuch zur Darstellung von **33**

Verbindung **30** (0.031 g, 0.188 mmol) und 11-Phosphonyl-undecansäure (0.050 g, 0.188 mmol) wurden zusammengegeben und 20 min bei einer Reaktionstemperatur von 180 °C umgesetzt. Der erhaltene braune Feststoff wurde  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopisch untersucht, allerdings konnte das gewünschte Produkt **33** nicht nachgewiesen werden.

**Versuch 67:** Darstellung von **31**

11-Phosphonyl-undecansäure (0.050 g, 0.188 mmol, 1.0 eq) wurde 20 min bei einer Temperatur von 180 °C erhitzt, bis der farblose Feststoff in den flüssigen Aggregatzustand überging. Verbindung **30** (0.031 g, 0.188 mmol, 1.0 eq) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung 5 min bei 180 °C umgesetzt. Der erhaltene braune Feststoff wurde durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{31}\text{P}$ -NMR- und ESI-Messungen der Verbindung  $\omega$ -Carboxydecanphosphonsäure-mono(methoxytriethylenglycolamid) (**31**) zugeordnet. Als Nebenprodukt wurde die gewünschte Verbindung **33** nachgewiesen.

**31**

Verbindung **31**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 24.3 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 27.0 (s,  $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2$ ), 29.4 – 29.8 (5 s,  $[\text{CH}_2]_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 31.4 (d,

$^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 17.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 38.7 (s,  $\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2$ ), 40.1 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 59.0 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_2$ ), 67.4 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 70.4 / 70.5 / 70.6 (3 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 72.0 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 185.3 (s,  $\text{HOOC}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 26.4$  (s).

**ESI-MS** (pos.):  $m/z = 434.227$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

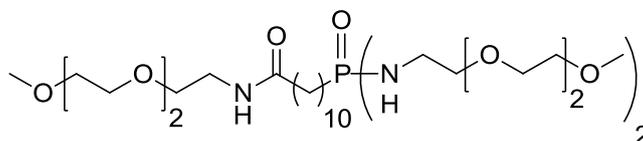
### **Versuch 68:** Darstellung von **32**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 67.

Ansatzgröße: 11-Phosphonyl-undecansäure (0.050 g, 0.188 mmol, 1.0 eq)

Verbindung **30** (0.123 g, 0.750 mmol, 4.0 eq).

Die  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Messungen des braunen Feststoffs zeigten nach 20 min die Umsetzung zum gewünschten Produkt  $\omega$ -(Methoxytriethylenglycolamidocarbonyl)-decanphosphonsäure-bis(methoxytriethylenglycolamid) (**32**). Da neben dem Produkt **32** auch noch unumgesetztes Edukt vorhanden war, wurde auf eine Zuordnung aller Peaks im  $^{13}\text{C-NMR}$  verzichtet und nur das charakteristische Signal der Amid-Funktion betrachtet.



**32**

Verbindung **32**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 178.5$  (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 23.4$  (s).

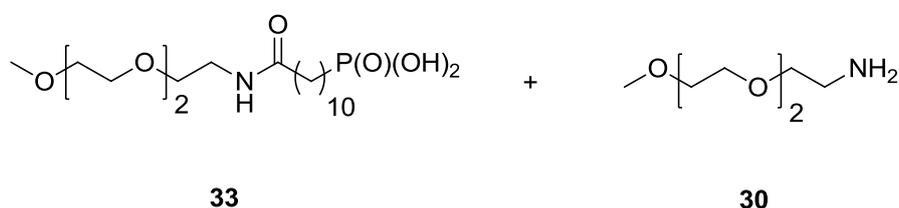
### **Versuch 69:** Versuch zur Darstellung von **33**

30 mg eines Gemisches aus Verbindung **32** und Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) wurden in 10 ml 2 N HCl gelöst und bei einer Temperatur von 80 °C erhitzt. Die Reaktionskontrolle nach 1h zeigte nur eine sehr geringe Umsetzung zum gewünschten Produkt **33**. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und durch  $^{13}\text{C-NMR}$ - und  $^{31}\text{P-NMR}$ -Messungen konnten nach einer Reaktionszeit von 24 h nur die Zersetzungsprodukte von Verbindung **32** nachgewiesen werden.

**Versuch 70:** Darstellung von **33**

50 mg eines Gemisches aus Verbindung **32** und Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) wurden in 10 ml 2 N HCl gelöst, 3 h bei einer Temperatur von 70 °C umgesetzt und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu dem Rückstand wurden 7 ml H<sub>2</sub>O gegeben und die Suspension anschließend 5 min zentrifugiert (13000 rpm), wodurch 11-Phosphonyl-undecansäure als Feststoff abgetrennt werden konnte. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Das gewünschte Produkt **33** konnte im Gemisch mit unumgesetzten Edukt **30** den <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Daten zugeordnet werden.



Verbindung **33**:

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 23.0 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 4.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 26.3 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.1 (d, <sup>1</sup>J(C,P) = 133.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 29.0 / 29.1 / 29.3 / 29.4 / 29.5 (5 s, [CH<sub>2</sub>]<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 30.7 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 16.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 36.7 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39.9 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 59.0 (s, H<sub>3</sub>CO[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>2</sub>), 67.3 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 70.3 / 70.4 / 70.5 (3 s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.9 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 178.3 (s, HNC=O).

<sup>31</sup>P-NMR (162.0 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 32.9 (s).

ESI-MS (pos.): m/z = 434.227 [M + Na<sup>+</sup>].

**Versuch 71:** Versuch zur Aufreinigung von **33**

Ein Gemisch aus Verbindung **33** und Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) (0.147 g) wurde in 8 ml H<sub>2</sub>O gelöst und mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ein pH-Wert von 11 eingestellt. Das Gemisch wurde viermal mit je 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Analysen der wässrigen und organischen Phasen zeigten keine zufriedenstellende Trennung der beiden Verbindungen **30** und **33**.

**Versuch 72:** Versuch zur Aufreinigung von **33**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 71.

Ansatzgröße: Gemisch von **30** und **33** (0.147 g) in 8 ml H<sub>2</sub>O (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pH = 11).

Das Extrahieren erfolgte viermal mit je 15 ml Et<sub>2</sub>O. Es konnte wiederum durch <sup>13</sup>C-NMR- und <sup>31</sup>P-NMR-Messungen der beiden Phasen keine Trennung festgestellt werden.

**Versuch 73:** Versuch zur Aufreinigung von **33**

Ein Gemisch von **30** und **33** (0.070 g) wurde in 2 ml H<sub>2</sub>O gelöst und anschließend Bariumhydroxid (0.100 g, 0.584 mmol) in 2 ml H<sub>2</sub>O zugegeben. Der entstandene farblose Feststoff wurde abzentrifugiert (13000 rpm) und danach mit 8 ml 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei einer Temperatur von 70 °C umgesetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Spektren konnte die gewünschte Verbindung **33** nicht nachgewiesen werden.

**Versuch 74:** Versuch zur Aufreinigung von **33**

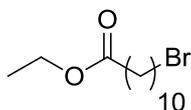
Verbindung **30** und **33** wurden als Gemisch (0.125 g) mit 5 ml H<sub>2</sub>O versetzt und anschließend mit NaOH ein pH-Wert von 11 eingestellt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der farblose Feststoff wurde in 5 ml Et<sub>2</sub>O 3 h gerührt und das Lösungsmittel durch Zentrifugieren (13000 rpm) vom Feststoff getrennt. Diese Aufarbeitungsmethode wurde mit dem verbliebenen Feststoff weitere 14 Mal durchgeführt. Die <sup>13</sup>C-NMR Analyse des Feststoffs zeigte eine erfolgreiche Verringerung des Anteils von Verbindung **30** im Gemisch, wobei trotzdem keine komplette Aufreinigung von **33** gelang.

**Versuch 75:** Darstellung von **34**

Die Darstellung erfolgte nach Literatur.<sup>[71]</sup>

11-Brom-undecansäure (5.0 g, 18.9 mmol) wurde zusammen mit katalytischen Mengen an *p*-Toluol-4-sulfonsäure-monohydrat (0.179 g, 0.940 mmol) in EtOH (7.90 g, 10.0 ml, 171 mmol) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei einer Temperatur von 90 °C erhitzt und die Lösung anschließend dreimal mit je 10 ml H<sub>2</sub>O gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das gewünschte

Produkt 11-Brom-undecansäure-ethylester (**34**) konnte den Daten aus der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung zugeordnet werden.

**34**

Ausbeute **34**: 4.92 g (16.8 mmol, 89 %) einer schwach gelben Flüssigkeit

Verbindung **34**:

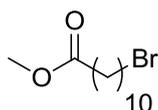
$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.4 (s,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 25.1 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 28.3 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 28.9 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.2 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.3 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.4 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.5 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 33.0 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34.2 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 35.0 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 60.3 (s,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 174.0 (s,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

### **Versuch 76:** Darstellung von **35**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 75.

Ansatzgröße: 11-Brom-undecansäure (5.0 g, 18.9 mmol), *p*-Toluol-4-sulfonsäuremonohydrat (0.179 g, 0.940 mmol), MeOH (5.53 g, 7.0 ml, 120 mmol).

Die Mischung wurde 5 h bei 70 °C umgesetzt und nach der Zugabe von 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde die Lösung dreimal mit 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt 11-Brom-undecansäure-methylester (**35**) konnte durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung nachgewiesen werden.

**35**

Ausbeute **35**: 4.80 g (17.2 mmol, 91 %) einer schwach gelben Flüssigkeit

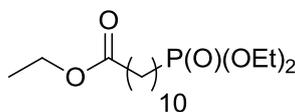
Verbindung **35**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.0 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 28.3 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 28.8 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.2 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.3 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.4 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.5 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 32.9 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34.1 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34.2 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 51.6 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 174.4 (s,  $\text{COOCH}_3$ ).

### **Versuch 77:** Darstellung von **36**

Die Darstellung erfolgte nach Literatur.<sup>[71]</sup>

Verbindung **34** (4.10 g, 13.9 mmol) und Triethylphosphit (9.28 g, 9.72 ml, 55.9 mmol) wurden bei einer Temperatur von 180 °C für 5 h erhitzt. Während der Reaktion wurde ein schwacher Stickstoffstrom oberhalb der Reaktionsmischung durchgeblasen. Anschließend wurde überschüssiges Triethylphosphit bei einer Temperatur von 110 °C im Vakuum entfernt. 10-Ethoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**36**) konnte durch  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektren nachgewiesen werden.



**36**

Ausbeute **36**: 4.23 g (12.1 mmol, 87 %) einer farblosen Flüssigkeit

Verbindung **36**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.4 (s,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.6 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.1$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 22.5 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25.1 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 25.8 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.4$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.1 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.2 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.3 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.4 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.5 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.7 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 17.0$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34.5 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 60.3 (s,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.4 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.3$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 174.0 (s,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ).

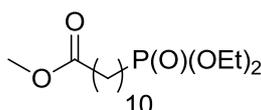
$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32.6 (s).

**Versuch 78:** Darstellung von **37**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 77.

Ansatzgröße: Verbindung **35** (4.80 g, 17.2 mmol), Triethylphosphit (11.4 g, 12.0 ml, 68.8 mmol).

Nach einer Reaktionszeit von 5 h konnte das gewünschte Produkt 10-Methoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**37**) mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen charakterisiert werden.

**37**

Ausbeute **37**: 4.91 g (14.6 mmol, 85 %) einer farblosen Flüssigkeit

Verbindung **37**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.6 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.0$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 22.5 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25.0 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 25.8 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.3$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.1 (d,  $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 1.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.2 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.3 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.4 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.5 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.7 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 17.0$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34.2 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 51.5 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 61.4 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.5$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 174.4 (s,  $\text{COOCH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32.6 (s).

**Versuch 79:** Versuch zur Darstellung von **33**

10-Ethoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**36**) (0.150 g, 0.428 mmol, 1.0 eq) und Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) (0.070 g, 0.428 mmol, 1.0 eq) wurden ohne Lösungsmittel 2 h bei einer Temperatur von 60 °C erhitzt. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung zeigte keine Umsetzung der Carbonsäureester-Funktion.

**Versuch 80:** Versuch zur Darstellung von **33**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 79.

Ansatzgröße: Verbindung **36** (0.150 g, 0.428 mmol, 1.0 eq), Verbindung **30** (0.280 g, 1.71 mmol, 4.0 eq).

Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 100 °C umgesetzt. Mittels einer <sup>13</sup>C-NMR-Messung konnte das gewünschte Produkt **33** nicht nachgewiesen werden.

**Versuch 81:** Versuch zur Darstellung von **33**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 79.

Ansatzgröße: Verbindung **36** (0.150 g, 0.428 mmol, 1.0 eq), Verbindung **30** (0.420 g, 2.57 mmol, 6.0 eq).

Die Reaktion wurde 1 h bei 140 °C mit 6 Äquivalenten an Methoxytriethylenglykolamin (**30**) durchgeführt. Die <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Analyse des Gemisches zeigte keine Reaktion zum Produkt **33**.

**Versuch 82:** Versuch zur Darstellung von **33**

Verbindung **36** (0.150 g, 0.428 mmol, 1.0 eq) und Verbindung **30** (0.070 g, 0.428 mmol, 1.0 eq) wurden zusammen mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.113 g, 1.06 mmol) auf 80 °C erhitzt und für 3 h umgesetzt. Durch eine <sup>13</sup>C-NMR-Messung konnte keine Reaktion der beiden Edukte 10-Ethoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**36**) und Methoxytriethylenglykolamin (**30**) beobachtet werden.

**Versuch 83:** Versuch zur Darstellung von **33**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 82.

Ansatzgröße: Verbindung **36** (0.150 g, 0.428 mmol, 1.0 eq), Verbindung **30** (0.070 g, 0.428 mmol, 1.0 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.177 g, 1.28 mmol).

Die <sup>13</sup>C-NMR Reaktionskontrolle nach 9 h bzw. 15 h bei 73 °C zeigte keine Umsetzung zum gewünschten Produkt 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure (**33**).

**Versuch 84:** Versuch zur Darstellung von **33**

10-Methoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**37**) (0.150 g, 0.446 mmol, 1.0 eq) und Verbindung **30** (0.073 g, 0.446 mmol, 1.0 eq) wurden zusammen bei

Raumtemperatur umgesetzt. Mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messungen nach 22 h bzw. 8 d konnte keine Umsetzung der beiden Edukte **30** und **37** festgestellt werden.

**Versuch 85:** Versuch zur Darstellung von **33**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 84.

Ansatzgröße: Verbindung **37** (0.150 g, 0.446 mmol, 1.0 eq), Verbindung **30** (0.073 g, 0.446 mmol, 1.0 eq).

Die Reaktion wurde 9 h bei einer Temperatur von 73 °C durchgeführt. Das gewünschte Produkt **33** konnte im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum nicht nachgewiesen werden.

**Versuch 86:** Versuch zur Darstellung von **38**

Verbindung **36** (0.150 g, 0.428 mmol) wurde in 7 ml 1 M NaOH bei Raumtemperatur gelöst. Die trübe Reaktionsmischung wurde anschließend 20 h gerührt, wobei die Lösung wieder klar wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die  $^{13}\text{C}$ -NMR Analyse des farblosen Feststoffs zeigte eine 50 prozentige Umsetzung zur gewünschten Carbonsäure **38**.

**Versuch 87:** Versuch zur Darstellung von **38**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 86.

Ansatzgröße: Verbindung **37** (0.150 g, 0.446 mmol), 7 ml 1 M NaOH.

Nach 20 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und durch Kontrolle mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR -Messung konnte eine 50 prozentige Umsetzung zur gewünschten Carbonsäure **38** beobachtet werden.

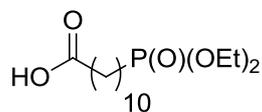
**Versuch 88:** Darstellung von **38**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 86.

Ansatzgröße: 10-Methoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**37**) (0.150 g, 0.446 mmol) oder 10-Ethoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester (**36**) (0.150 g, 0.428 mmol), 40 ml 0.2 M NaOH.

Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt und nach 24 h wurde mit 2 N HCl ein pH-Wert von 7 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Feststoff mit 20 ml EtOH versetzt und anschließend 24 h gerührt. NaCl wurde durch Zentrifugieren (13000 rpm) entfernt und das Lösungsmittel der klaren Lösung im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt 10-Carboxydecan-

phosphonsäurediethylester (**38**) konnte den  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Daten zugeordnet werden.

**38**

Ausbeute **38** (als Na-Salz): 0.895 g (2.60 mmol, 88 %) eines farblosen Feststoffs

Verbindung **38**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 16.6 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.0$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 23.4 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.3$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25.8 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.1$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 27.8 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 30.2 (d,  $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 1.1$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.5 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 30.6 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 30.7 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 30.9 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31.5 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.3$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 39.3 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 63.1 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.6$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 183.0 (s,  $\text{COOH}$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (162.0 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 33.6 (s).

#### **Versuch 89**: Versuch zur Darstellung von **33**

10-Carboxydecanphosphonsäurediethylester (**38**) (0.035 g, 0.109 mmol, 1.0 eq) wurde 25 min bei 180 °C erhitzt, bis der farblose Feststoff flüssig wurde. Verbindung **30** (0.018 g, 0.109 mmol, 1.0 eq) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung 15 min bei einer Temperatur von 180 °C umgesetzt. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung zeigte nur eine minimal Umsetzung zum gewünschten Produkt **33**.

#### **Versuch 90**: Versuch zur Darstellung von **33**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 89.

Ansatzgröße: 10-Carboxydecanphosphonsäurediethylester (**38**) (0.050 g, 0.155 mmol, 1.0 eq), Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) (0.101 g, 0.620 mmol, 4.0 eq).

Nach 15 min bei 180 °C konnte im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum nur eine geringe Reaktion von **30** mit **38** beobachtet werden.

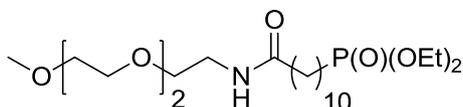
**Versuch 91:** Versuch zur Darstellung von **33**

Methoxytriethylglykol-amin (**30**) (0.032 g, 0.196 mmol, 1.0 eq) und 10-Carboxydecanphosphonsäurediethylester (**38**) (0.063 g, 0.196 mmol, 1.0 eq) wurden zusammengegeben und auf 180 °C erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 min konnte mittels einer  $^{13}\text{C}$ -NMR Messung nur eine geringe Menge des gewünschten Produkts **33** nachgewiesen werden.

**Versuch 92:** Darstellung von **39**

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an ein Verfahren aus der Literatur.<sup>[72]</sup>

In einer Schutzgasatmosphäre wurden 10-Carboxydecanphosphonsäure-diethylester (**38**) (0.400 g, 1.24 mmol) und Methoxytriethylglykol-amin (**30**) (0.204 g, 1.24 mmol) in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 0 °C gelöst und zu der schwach gelben Lösung  $\text{NEt}_3$  (0.213 g, 0.30 ml, 2.11 mmol) und *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.544 g, 1.71 mmol) in 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Die Reaktionsmischung wurde über 24 h auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gelbe Öl wurde in 40 ml Ethylacetat gelöst und dreimal mit je 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und zweimal mit je 15 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure-diethylester (**39**) konnte mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR und  $^{31}\text{P}$ -NMR Spektren charakterisiert werden.



**39**

Ausbeute **39**: 0.345 g (0.738 mmol, 60 %) eines gelben Öls

Verbindung **39**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 16.7$  (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.0$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 23.4 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 25.8 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 27.0 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.2 (d,  $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 1.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 30.3 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.4 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.5 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.6 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 31.5 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 37.0 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 40.3 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 59.1 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_2$ ), 63.1 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.6$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 70.6 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 71.2 / 71.4 / 71.6 (3 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 72.9 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 176.4 (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 33.6$  (s).

#### **Versuch 93:** Versuch zur Darstellung von **33**

11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäurediethylester (**39**) (0.188 g, 0.402 mmol) wurde mit 4 ml halbkonz. HCl versetzt und anschließend auf 70 °C erhitzt. Die  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Reaktionskontrolle zeigte nach 3 h eine 50 prozentige Umwandlung der Phosphonsäure-diethylester-Gruppe. Allerdings wurden nach 22 h, neben der fast vollständigen Verseifung der Phosphonsäureester-Gruppen auch unerwünschte Zersetzungreaktionen der PEG-Kette und der Amid-Gruppe nachgewiesen.

#### **Versuch 94:** Versuch zur Darstellung von **33**

Zu Verbindung **39** (0.233 g, 0.498 mmol) wurden 6 ml 2 N HCl gegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei einer Temperatur von 80 °C umgesetzt. Die Analyse der  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektren wies eine geringe Umwandlung zum gewünschten Produkt **33** auf. Eine weitere Umsetzung bei 95 °C zeigte nach 30 h, dass mehr als die Hälfte des Edukts **39** umgewandelt wurde. Nach weiteren 22 h bei 105 °C konnte eine fast vollständige Verseifung der Phosphonsäure-diethylester-Gruppe nachgewiesen werden, allerdings traten auch Zersetzungreaktionen der PEG-Kette auf.

**Versuch 95:** Versuch zur Darstellung von **33**

11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäurediethylester (**39**) (0.170 g, 0.364 mmol) wurde in 5 ml halbkonz. HBr gelöst und 20 h bei 75 °C umgesetzt. <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR spektroskopisch wurde ein Umsatz zum gewünschten Produkt **33** beobachtet, allerdings auch Anzeichen für Zersetzungreaktionen des Edukts **39**. Die Umsetzung für 47 h bei der selben Temperatur führte zur Zersetzung der PEG-Kette.

**Versuch 96:** Versuch zur Darstellung von **33**

Die Darstellung erfolgte nach Literatur.<sup>[73]</sup>

Zu einer Lösung von 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosan-phosphonsäurediethylester (**39**) (0.085 g, 0.182 mmol, 1.0 eq) in 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde vorsichtig Trimethylbromsilan (0.070 g, 0.06 ml, 0.454 mmol, 2.5 eq) zugetropft und die gelbe Suspension anschließend 25 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 1 ml MeOH wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. In den <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Spektren konnte nur unumgesetztes Edukt **39** detektiert werden.

**Versuch 97:** Versuch zur Darstellung von **33**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 96.

Ansatzgröße: Verbindung **39** (0.085 g, 0.182 mmol, 1.0 eq), Trimethylbromsilan (0.070 g, 0.06 ml, 0.454 mmol, 2.5 eq), 2 ml DMF.

Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur und der Zugabe von MeOH wurde im <sup>31</sup>P-NMR Spektrum eine teilweise Umwandlung in die entsprechende Phosphonsäure-Gruppe nachgewiesen. Die <sup>13</sup>C-NMR Messung zeigte allerdings eine Zersetzung der PEG-Kette.

**Versuch 98:** Versuch zur Darstellung von **33**

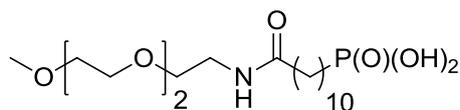
Verbindung **39** (0.351 g, 0.751 mmol, 1.0 eq) wurde in Pyridin (0.594 g, 0.61 ml, 7.51 mmol, 10.0 eq) gelöst und zu der Suspension wurde Trimethylbromsilan (0.287 g, 0.25 ml, 1.88 mmol, 2.5 eq) zugegeben. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurden 1 ml MeOH zugetropft und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. In den <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Spektren konnte ein kompletter Umsatz zum gewünschten Produkt **33** beobachtet werden, aber auch eine geringe Zersetzung der PEG-Gruppe.

**Versuch 99:** Darstellung von **33**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 98.

Ansatzgröße: Verbindung **39** (0.351 g, 0.751 mmol, 1.0 eq), Pyridin (6.65 g, 6.79 ml, 84.1 mmol, 112 eq), Trimethylbromsilan (0.804 g, 0.69 ml, 5.25 mmol, 7.0 eq).

Nach 2 h Reaktionszeit und der Zugabe von MeOH wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene farblose Feststoff wurde in 5 ml H<sub>2</sub>O gelöst, mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ein pH-Wert von 9 eingestellt und überschüssiges Pyridin im Vakuum entfernt. Zu dem farblosen Feststoff wurden 5 ml H<sub>2</sub>O gegeben und mit 2 N HCl ein neutraler pH-Wert eingestellt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Feststoff 24 h bei Raumtemperatur in 20 ml EtOH gerührt. NaCl wurde durch Zentrifugieren (13000 rpm) entfernt und das Lösungsmittel der klaren Lösung im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure (**33**) konnte mittels <sup>13</sup>C-NMR, <sup>31</sup>P-NMR und ESI Massenspektren charakterisiert werden.

**33**

Ausbeute **33**: Kann nicht genau angegeben werden, da überschüssige Natrium-Ionen nicht komplett abgetrennt werden konnten.

Verbindung **33**:

<sup>13</sup>**C-NMR** (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 23.9 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 4.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 26.9 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.2 (d, <sup>1</sup>J(C,P) = 136.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 30.0 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.1 (d, <sup>4</sup>J(C,P) = 1.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 30.2 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.3 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.4 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 31.6 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 16.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 37.0 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 40.1 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 59.1 (s, H<sub>3</sub>CO[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>2</sub>), 70.3 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 71.1 / 71.2 / 71.4 (3 s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 72.8 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 176.2 (s, HNC=O).

<sup>31</sup>**P-NMR** (162.0 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 29.9 (s).

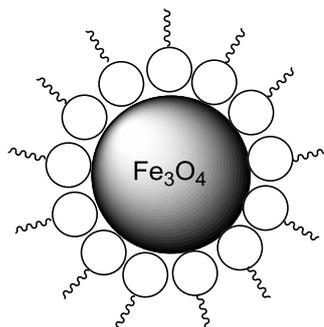
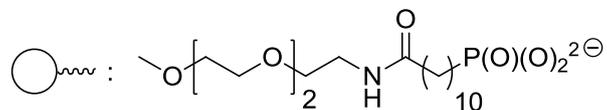
**ESI-MS** (neg.): m/z = 410.231 [M - H<sup>+</sup>].

**Versuch 100:** Darstellung von **40**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.150 g), Verbindung **33** ( $\approx 0.125$  g,  $\approx 0.308$  mmol) in einem 5:3 Gemisch aus EtOH/H<sub>2</sub>O (25 ml, pH-Wert = 7 mit 2 N HCl eingestellt).

Die Reaktionsmischung wurde 1 h im Ultraschallbad umgesetzt und die Reaktionsmischung anschließend 24 h geschüttelt (500/min). Mit Hilfe eines Magneten konnten unumgesetzte Partikel von der Lösung abgetrennt werden. Nach der Aufreinigung durch mehrere 0.45  $\mu$ m PTFE-Membranfilter wurde eine schwarze Lösung erhalten. Die Partikel wurden durch Zugabe von H<sub>2</sub>O ausgefällt und magnetisch separiert. Der isolierte Feststoff wurde in verschiedenen Lösungsmittel gelöst und anschließend jeweils durch eine 0.45  $\mu$ m PTFE-Membran gefiltert. Mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ethylacetat, Et<sub>2</sub>O und Acetonitril konnten nur farblose Lösungen isoliert werden. Das Suspendieren in EtOH bzw. THF führte zu einer homogenen braun gefärbten Lösung.

**40**

Verbindung **40**:

CHN-Analyse des braunen Feststoffs: C 8.02 / H 1.83 / N 0.35

## Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 12-Aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure (**43**)

### Versuch 101: Versuch zur Darstellung von **41**

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[74]</sup>

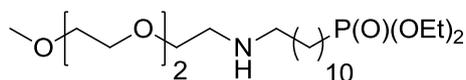
Bei 0 °C wurde Verbindung **39** (0.155 g, 0.330 mmol) in 2 ml THF gelöst, zu dieser farblosen Lösung Boran (1.0 ml, 1.0 mmol, 1.0 M in THF) getropft und 1 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Anschluss daran 24 h bei 60 °C umgesetzt und danach wurden bei 0 °C vorsichtig 2 ml H<sub>2</sub>O zugetropft und die Mischung mit 5 ml halbkonz. HCl versetzt. Mit NaOH wurde ein pH-Wert von 12 eingestellt und dreimal mit je 8 ml Ethylacetat und dreimal mit je 8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phase wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Auswertung der <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Spektren zeigte neben der Synthese des gewünschten Produkts **41** auch ungewollte Phosphor-Boran-Addukte.

### Versuch 102: Darstellung von **41**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 101.

Ansatzgröße: 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäurediethylester (**39**) (0.848 g, 1.81 mmol) in 3 ml THF, Boran (5.44 ml, 5.44 mmol, 1.0 M in THF), 10 ml H<sub>2</sub>O, 50 ml halbkonz. HCl.

Nach einer Reaktionszeit von 4 h und dem Extrahieren mit dreimal je 40 ml Ethylacetat und dreimal je 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> konnte die gewünschte Verbindung 12-Aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäurediethylester (**41**) mittels <sup>13</sup>C-NMR- und <sup>31</sup>P-NMR-Messungen charakterisiert werden.



**41**

Ausbeute **41**: 0.782 g (1.73 mol, 95 %) einer farblosen Flüssigkeit

Verbindung **41**:

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 16.7 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 6.0 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.4 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 25.8 (d, <sup>1</sup>J(C,P) = 140.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 28.3 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.1 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.2 (d, <sup>4</sup>J(C,P) = 1.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 30.5 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.6 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.6 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.7 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 31.5 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 16.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 49.7 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 50.4 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 59.1 (s, H<sub>3</sub>CO[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>2</sub>), 63.1 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 6.7 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 70.2 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 71.3 / 71.4 / 71.5 (3 s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 72.9 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O).

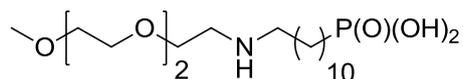
<sup>31</sup>P-NMR (162.0 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 33.6 (s).

### Versuch 103: Darstellung von **42**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 98.

Ansatzgröße: Verbindung **41** (0.050 g, 0.110 mmol, 1.0 eq), Pyridin (0.98 g, 1.0 ml, 12.4 mmol, 112 eq), Trimethylbromsilan (0.117 g, 0.10 ml, 0.764 mmol, 7.0 eq).

Nach 2 h Reaktionszeit und der Zugabe von 2 ml MeOH wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene farblose Feststoff wurde in 5 ml H<sub>2</sub>O gelöst, mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ein pH-Wert von 9 eingestellt und überschüssiges Pyridin im Vakuum entfernt. Der isolierte Feststoff wurde mit 5 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit 2 N HCl ein neutraler pH-Wert eingestellt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Feststoff 24 h bei Raumtemperatur in 10 ml EtOH gerührt. NaCl wurde durch Zentrifugieren (13000 rpm) entfernt und das Lösungsmittel der klaren Lösung im Vakuum entfernt. Die Daten der <sup>13</sup>C-NMR- und <sup>31</sup>P-NMR-Messungen konnten der erwarteten Verbindung 12-Aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure (**42**) zugeordnet werden.



42

Ausbeute **42**: Kann nicht genau angegeben werden, da überschüssige Natrium-Ionen nicht komplett abgetrennt werden konnten.

Verbindung **42**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 23.9$  (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 26.8 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 27.3 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 28.2 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 136.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 29.9 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.0 (d,  $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 0.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 30.1 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.2 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.3 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 31.5 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 48.2 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 48.7 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 59.1 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_2$ ), 66.6 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 71.0 / 71.0 / 71.1 (3 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 72.5 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 29.7$  (s).

**ESI-MS** (pos.):  $m/z = 398.267$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ],  $420.249$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

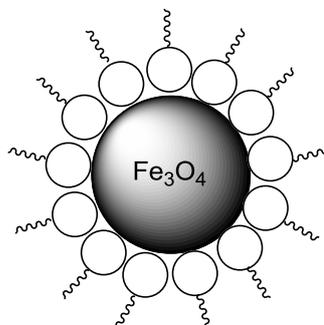
#### **Versuch 104**: Darstellung von **43**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

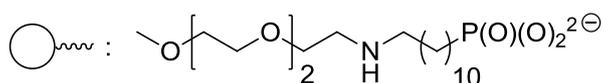
Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.150 g), Verbindung **42** ( $\approx 0.116$  g,  $\approx 0.292$  mmol) in einem 5:3 Gemisch aus EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (16 ml, pH-Wert = 7 mit 2 N HCl eingestellt).

Die Umsetzung erfolgte 1 h im Ultraschallbad und anschließend 24 h in einer Schüttelmaschine (500/min). Durch den Einsatz eines Magneten konnten unumgesetzte Partikel von der Lösung abgetrennt werden. Nach der Aufreinigung durch mehrere  $0.45 \mu\text{m}$  PTFE-Membranfilter wurde eine dunkelbraun gefärbte Lösung erhalten. Die Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$ , einer PBS-Puffer Lösung oder Hepes-Mannit Lösungen mit unterschiedlichen pH-Werten von 7, 8 bzw. 11 führten jedesmal zum Ausfällen der Partikel aus der Lösung. Die Partikel konnten anschließend nicht wieder suspendiert werden.

Bei einem Teil der dunkelbraunen Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, aber der isolierte schwarze Feststoff war in H<sub>2</sub>O, PBS-Puffer oder HEPES-Mannit Lösungen unlöslich.



43

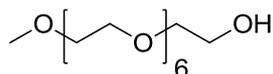


### Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 11-Oxy-12-aza-15,18,21,24,27,30,33-heptaoxatetriacontanphosphonsäure (49)

#### **Versuch 105:** Darstellung von **44**

Die Darstellung erfolgte nach Literatur.<sup>[75]</sup>

Tetraethylenglykol (12.9 g, 11.4 ml, 66.1 mmol) wurde vorgelegt und Natrium (0.384 g, 16.6 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Nach 2 h bei einer Temperatur von 90 °C wurde zu der schwarzen Reaktionsmischung Methoxytriethylenglykol-methansulfonat (**29**) (4.0 g, 16.6 mmol) bei 90 °C getropft. Nach einer Reaktionszeit von 5 h wurde unumgesetztes Tetraethylenglykol durch Kugelrohrdestillation bei einer Temperatur von 220 °C (0.05 mbar) abgetrennt. Die <sup>13</sup>C-NMR Daten konnten der gewünschten Verbindung Heptaethylenglykol-monomethylether (**44**) zugeordnet werden.



44

Ausbeute **44**: 2.30 g (6.55 mol, 41 %) eines farblosen Öls

Verbindung **44**:

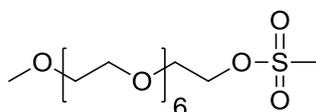
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 59.1 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 62.2 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 71.3 / 71.4 / 71.5 / 71.5 / 71.5 / 71.5 / 71.6 (7 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 72.9 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 73.7 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ).

**Versuch 106**: Darstellung von **45**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 57.

Ansatzgröße: Heptaethylenglykol-monomethylether (**44**) (0.712 g, 2.09 mmol) in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet), Triethylamin (0.351 g, 0.49 ml, 3.47 mmol, über Natrium getrocknet), Methansulfonsäurechlorid (0.363 g, 0.25 ml, 3.20 mmol), 5 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.5 ml 2 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Die organische Phase wurde viermal mit je 5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit je 6 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Das erwartete Produkt Methoxyheptaethylenglykol-methansulfonat (**45**) konnte durch  $^{13}\text{C-NMR}$ -Messung nachgewiesen werden.



45

Ausbeute **45**: 0.613 g (1.46 mmol, 70 %) eines farblosen Öls

Verbindung **45**:

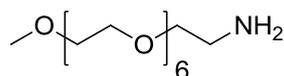
$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 37.6 (s,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 59.1 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 70.1 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 71.0 / 71.3 / 71.5 /

71.5 / 71.5 / 71.5 / 71.6 (7 s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 72.9 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>5</sub>).

### **Versuch 107:** Darstellung von **46**

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[70]</sup>

Zu Methoxyheptaethylenglykol-methansulfonat (**45**) (1.96 g, 4.68 mmol) wurden 50 ml konz. NH<sub>3</sub> gegeben und die Reaktionsmischung 8 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum bei 70 °C entfernt, der Rückstand mit 3 ml 5 M NaOH versetzt und dreimal mit je 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische und ESI-massenspektrometrische Untersuchung zeigte die Bildung der gewünschten Verbindung Methoxyheptaethylenglykol-amin (**46**).



**46**

Ausbeute **46**: 1.38 g (4.07 mmol, 87 %) eines schwach gelben Öls

Verbindung **46**:

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 42.1 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 59.1 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>5</sub>), 71.3 / 71.4 / 71.5 / 71.5 / 71.6 (5 s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>5</sub>), 73.0 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>5</sub>), 73.6 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

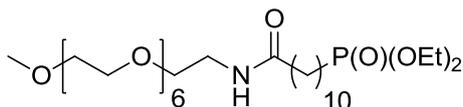
ESI-MS (pos.): m/z = 340.233 [M + H<sup>+</sup>].

### **Versuch 108:** Darstellung von **47**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 92.

Ansatzgröße: 10-Carboxydecanphosphonsäurediethylester (**38**) (0.180 g, 0.560 mmol), Methoxyheptaethylenglykol-amin (**46**) (0.190 g, 0.560 mmol) in 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub> (0.10 g, 0.14 ml, 0.980 mmol), *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.245 g, 0.770 mmol).

Das gelbe Öl wurde in 20 ml Ethylacetat gelöst und dreimal mit je 10 ml H<sub>2</sub>O und zweimal mit je 10 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt 11-Oxy-12-aza-15,18,21,24,27,30,33-heptaoxatetracontanphosphonsäurediethylester (**47**) konnte mittels <sup>13</sup>C-NMR und <sup>31</sup>P-NMR Spektren charakterisiert werden.

**47**

Ausbeute **47**: 0.146 g (0.227 mmol, 41 %) einer farblosen Flüssigkeit

Verbindung **47**:

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 16.7 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 6.0 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.4 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 5.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 25.8 (d, <sup>1</sup>J(C,P) = 140.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 27.0 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.2 (d, <sup>4</sup>J(C,P) = 1.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 30.3 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.4 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.5 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.6 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 31.5 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 16.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>P), 37.1 (s, (HN)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 40.3 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 59.1 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>5</sub>), 63.1 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 6.7 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 70.6 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 71.2 / 71.2 / 71.4 / 71.5 / 71.5 / 71.5 (6 s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>5</sub>), 72.9 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>5</sub>), 176.4 (s, HNC=O).

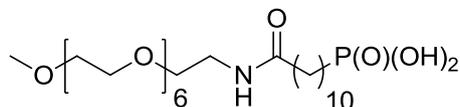
<sup>31</sup>P-NMR (162.0 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 33.6 (s).

### **Versuch 109**: Darstellung von **48**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 99.

Ansatzgröße: Verbindung **47** (0.135 g, 0.210 mmol, 1.0 eq), Pyridin (1.86 g, 1.90 ml, 23.5 mmol, 112 eq), Trimethylbromsilan (0.225 g, 0.19 ml, 1.47 mmol, 7.0 eq), 2 ml MeOH, zweimal 10 ml H<sub>2</sub>O, 15 ml EtOH.

Die Daten der  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^{31}\text{P}$ -NMR und ESI Massenspektren konnten der gewünschten Verbindung 11-Oxy-12-aza-15,18,21,24,27,30,33-heptaoxatetracontanphosphonsäure (**48**) zugeordnet werden.



48

Ausbeute **48**: Kann nicht genau angegeben werden, da überschüssige Natrium-Ionen nicht komplett abgetrennt werden konnten.

Verbindung **48**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 23.9 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 27.0 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 28.2 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 137.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 30.1 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.2 (d,  $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 1.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 30.3 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.4 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 30.5 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 31.7 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$ ), 37.0 (s,  $(\text{HN})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 40.2 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 59.1 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 70.5 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 71.0 / 71.1 / 71.2 / 71.2 / 71.3 / 71.3 (7 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 72.7 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 176.4 (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (162.0 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 29.9 (s).

ESI-MS (pos.):  $m/z$  = 588.352 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ], 610.333 [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ], 626.301 [ $\text{M} + \text{K}^+$ ].

### **Versuch 110**: Darstellung von **49**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

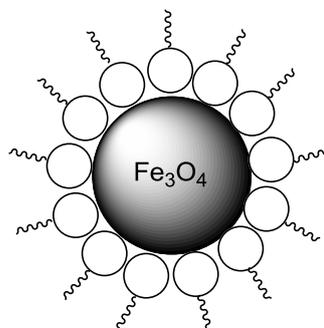
Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.080 g), Verbindung **48** ( $\approx 0.255$  g,  $\approx 0.434$  mmol) in einem 3:2 Gemisch aus THF/EtOH (10 ml).

Die Umsetzung erfolgte 4 h im Ultraschallbad und im Anschluss daran 20 h in einer Schüttelmaschine (500/min). Mittels eines Magneten konnten unumgesetzte Partikel von der Lösung abgetrennt werden. Nach der Aufreinigung durch mehrere  $0.45 \mu\text{m}$  PTFE-Membranfilter wurde eine dunkelbraun gefärbte Lösung erhalten.

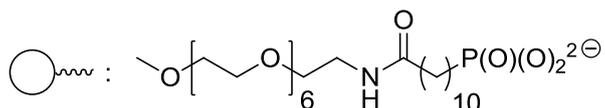
Ein Teil der Lösung wurde mit einer PBS-Puffer Lösung, HEPES-Mannit Lösungen mit unterschiedlichen pH-Werten von 7 und 11, oder einer isotonischen NaCl Lösung verdünnt und durch jeweils einen 0.45 µm PTFE-Membranfilter gespritzt. Jedes Mal konnte nur eine farblose Lösung isoliert werden.

Bei einem kleinen Teil der braunen Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und es wurde erfolglos versucht die getrockneten Partikel wieder in H<sub>2</sub>O, THF, oder in EtOH zu suspendieren.

Ein geringer Teil der Lösung (0.5 ml) wurde mit 2.5 ml H<sub>2</sub>O versetzt und nach der Aufreinigung durch einen 0.45 µm PTFE-Membranfilter konnte eine hellbraune Lösung erhalten werden.



49



### Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 6-Oxy-7-aza-10,13,16-trioxaheptadecanphosphonsäure und Methoxytriethylenglykolamin (55)

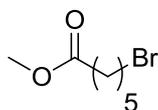
#### **Versuch 111:** Darstellung von 50

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 75.

Ansatzgröße: 6-Brom-hexansäure (5.0 g, 25.6 mmol), *p*-Toluol-4-sulfonsäuremonohydrat (0.244 g, 1.28 mmol), MeOH (7.90 g, 10.0 ml, 247 mmol).

Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 80 °C und der Zugabe von 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde die Lösung dreimal mit 10 ml H<sub>2</sub>O gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Durch eine  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung konnte das Produkt 6-Brom-hexansäuremethylester (**50**) charakterisiert werden.

**50**

Ausbeute **50**: 5.13 g (24.5 mmol, 96 %) einer schwach gelben Flüssigkeit

Verbindung **50**:

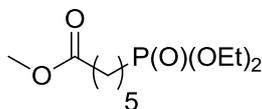
$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.2 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 27.7 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 32.5 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 33.6 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 33.9 (s,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 51.6 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 174.0 (s,  $\text{COOCH}_3$ ).

### Versuch 112: Darstellung von **51**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 77.

Ansatzgröße: Verbindung **50** (1.50 g, 7.17 mmol), Triethylphosphit (4.76 g, 5.0 ml, 28.7 mmol).

Nach einer Reaktionszeit von 5 h konnte das erwartete Produkt 5-Methoxycarbonylpentanphosphonsäurediethylester (**51**) mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen nachgewiesen werden.

**51**

Ausbeute **51**: 1.66 g (6.23 mmol, 87 %) einer farblosen Flüssigkeit

Verbindung **51**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.6 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.0$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 22.2 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 24.5 (d,  $^4\text{J}(\text{C},\text{P}) = 1.3$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 25.6 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.9$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ),

30.1 (d,  $^3J(\text{C,P}) = 16.9$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 33.8 (d,  $^2J(\text{C,P}) = 5.3$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 51.6 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 61.5 (d,  $^2J(\text{C,P}) = 6.5$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 174.0 (s,  $\text{COOCH}_3$ ).

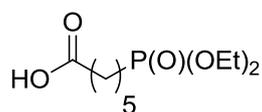
$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32.1$  (s).

### **Versuch 113**: Darstellung von **52**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 88.

Ansatzgröße: 5-Methoxycarbonylpentanphosphonsäurediethylester (**51**) (0.784 g, 2.94 mmol), 40 ml 0.2 M NaOH, 20 ml EtOH.

Das erwartete Produkt 5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester (**52**) konnte mittels  $^{13}\text{C-NMR}$  und  $^{31}\text{P-NMR}$  Daten charakterisiert werden.



**52**

Ausbeute **52** (als Na-Salz): 0.702 g (2.56 mmol, 87 %) eines farblosen Feststoffs

Verbindung **52**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.7$  (d,  $^3J(\text{C,P}) = 6.6$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 23.3 (d,  $^2J(\text{C,P}) = 5.3$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 25.7 (d,  $^1J(\text{C,P}) = 140.1$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 27.2 (d,  $^4J(\text{C,P}) = 1.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 31.6 (d,  $^3J(\text{C,P}) = 16.8$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 38.9 (d,  $^2J(\text{C,P}) = 6.6$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 182.7 (s,  $\text{COOH}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.5$  (s).

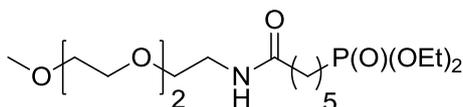
### **Versuch 114**: Darstellung von **53**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 108.

Ansatzgröße: 5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester (**52**) (0.434 g, 1.72 mmol), Methoxytriethylenglykol-amin (**30**) (0.263 g, 1.72 mmol) in 26 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NEt}_3$  (0.277 g, 0.38 ml, 2.74 mmol), *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.154 g,

0.484 mmol), 80 ml Ethylacetat, dreimal 40 ml H<sub>2</sub>O, zweimal 40 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub> Lösung.

Das gewünschte Produkt 6-Oxy-7-aza-10,13,16-trioxaheptadecanphosphonsäurediethylester (**53**) konnte isoliert und den Daten der <sup>13</sup>C-NMR- und <sup>31</sup>P-NMR-Messungen zugeordnet werden.



**53**

Ausbeute **53**: 0.266 g (0.570 mmol, 36 %) eines schwach gelben Öls

Verbindung **53**:

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 15.6 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 5.9 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.1 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 5.2 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 23.5 (d, <sup>1</sup>J(C,P) = 137.0 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 24.7 (d, <sup>4</sup>J(C,P) = 1.0 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 28.9 (d, <sup>3</sup>J(C,P) = 16.5 Hz, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 35.4 (s, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O), 38.8 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 58.0 (s, H<sub>3</sub>CO[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>2</sub>), 63.1 (d, <sup>2</sup>J(C,P) = 6.6 Hz, P(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.8 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 69.3 / 69.4 / 69.6 (3 s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 71.0 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 176.9 (s, HNC=O).

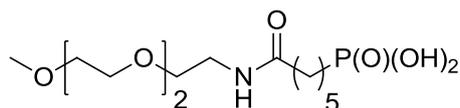
<sup>31</sup>P-NMR (162.0 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 36.5 (s).

#### **Versuch 115**: Darstellung von **54**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 99.

Ansatzgröße: Verbindung **53** (0.226 g, 0.570 mmol, 1.0 eq), Pyridin (5.04 g, 5.14 ml, 63.7 mmol, 112 eq), Trimethylbromsilan (0.609 g, 0.52 ml, 3.98 mmol, 7.0 eq), 6 ml MeOH, zweimal 20 ml H<sub>2</sub>O, 20 ml EtOH.

Die Daten der <sup>13</sup>C-NMR, <sup>31</sup>P-NMR und ESI Massenspektren zeigten die gelungene Synthese des Produkts 6-Oxy-7-aza-10,13,16-trioxaheptadecanphosphonsäure (**54**).



54

Ausbeute **54**: Kann nicht genau angegeben werden, da überschüssige Natrium-Ionen nicht komplett abgetrennt werden konnten.

Verbindung **54**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 22.7 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.5$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 24.9 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 27.7 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 133.1$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.5 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 17.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 35.5 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 38.8 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 58.0 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_2$ ), 68.8 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 69.4 / 69.4 / 69.6 (3 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 70.9 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 177.2 (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 26.5$  (s).

**ESI-MS** (pos.):  $m/z = 364.149$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ].

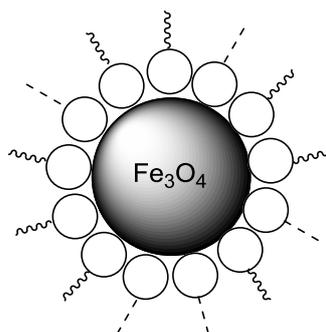
### **Versuch 116**: Darstellung von **55**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

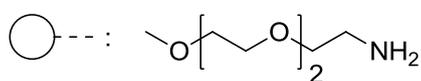
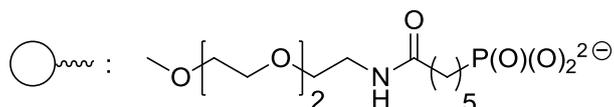
Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.060 g), Verbindung **54** ( $\approx 0.081$  g,  $\approx 0.237$  mmol, 1.0 eq) und Verbindung **30** (0.019 g, 0.119 mmol, 0.5 eq) in einem 10:3 Gemisch aus THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (6.5 ml).

Die Umsetzung erfolgte 8 h im Ultraschallbad bei einer Temperatur von 50 °C. Mittels eines Magneten konnten unumgesetzte Partikel von der Lösung abgetrennt werden. Das Lösungsmittel der schwarzen Lösung wurde im Vakuum entfernt und es wurde erfolglos versucht die getrockneten Partikel wieder in  $\text{H}_2\text{O}$  oder isotonischer NaCl Lösung zu suspendieren.

Ein Teil der erhaltenen schwarzen Lösung (2 ml) konnte mit 2 ml einer isotonischen NaCl Lösung verdünnt werden. Nach der Aufreinigung durch einen 0.45  $\mu\text{m}$  PTFE-Membranfilter wurde eine braune Lösung isoliert.



55



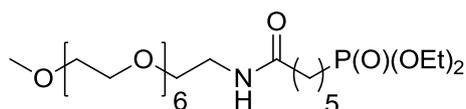
### Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosan-phosphonsäure (58)

#### Versuch 117: Darstellung von 56

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 108.

Ansatzgröße: 5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester (52) (0.500 g, 1.98 mmol), Methoxyheptaethylglykol-amin (46) (0.672 g, 1.98 mmol) in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub> (0.350 g, 0.49 ml, 3.46 mmol), *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.871 g, 2.74 mmol), 100 ml Ethylacetat, dreimal 40 ml H<sub>2</sub>O, zweimal 40 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub> Lösung.

Mittels <sup>13</sup>C-NMR- und <sup>31</sup>P-NMR-Messungen konnte das Produkt 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosan-phosphonsäurediethylester (56) nachgewiesen werden.



56

Ausbeute 56: 0.690 g (1.203 mmol, 67 %) eines gelben Öls

Verbindung **56**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 15.6$  (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.8$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 21.2 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 23.6 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 137.1$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 24.8 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 28.9 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.4$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 35.4 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 38.9 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 58.1 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_2$ ), 63.1 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.5$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 68.9 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 69.4 / 69.5 / 69.6 / 69.7 (4 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 71.0 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 176.8 (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).

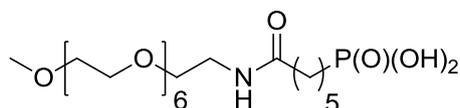
$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 35.0$  (s).

### **Versuch 118:** Darstellung von **57**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 99.

Ansatzgröße: Verbindung **56** (0.690 g, 1.20 mmol, 1.0 eq), Pyridin (10.7 g, 10.9 ml, 134.7 mmol, 112 eq), Trimethylbromsilan (1.29 g, 1.10 ml, 8.42 mmol, 7.0 eq), 12 ml MeOH, zweimal 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 20 ml EtOH.

Die Daten der  $^{13}\text{C-NMR}$ ,  $^{31}\text{P-NMR}$  und ESI Massenspektren konnten dem erwarteten Produkt 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosan-phosphonsäure (**57**) zugeordnet werden.



**57**

Ausbeute **57**: Kann nicht genau angegeben werden, da überschüssige Natrium-Ionen nicht komplett abgetrennt werden konnten.

Verbindung **57**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 22.8$  (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 4.5$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 24.9 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 27.7 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 133.1$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 29.5 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 17.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 35.5 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 38.9 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 58.0 (s,  $\text{H}_3\text{CO}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_2$ ), 68.8 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 69.3 / 69.4 / 69.5 / 69.6 (4 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 70.9 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_5$ ), 177.0 (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).





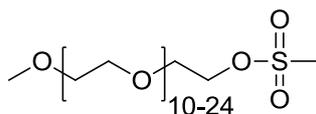
## Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure (64)

### Versuch 121: Darstellung von **60**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 57.

Ansatzgröße: Poly-(ethylenglykol)-methylether (10.0 g, 13.3 mmol,  $M \approx 750$  g/mol) in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet), Triethylamin (2.24 g, 3.10 ml, 22.1 mmol, über Natrium getrocknet), Methansulfonsäurechlorid (2.34 g, 1.60 ml, 20.4 mmol), 13 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 ml 2 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Die organische Phase wurde viermal mit je 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit je 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Die gewünschte Verbindung Methoxypolyethylenglykol-methansulfonat (**60**) konnte durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung identifiziert werden.



**60**

Ausbeute **60**: 10.7 g (12.9 mmol, 97 %) eines farblosen Feststoffs

Verbindung **60**:

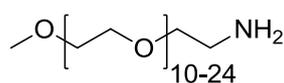
$^{13}\text{C}$ -NMR (125.8 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 37.6$  (s,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 59.1 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ), 70.1 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 71.0 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 71.4 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ), 71.5 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ), 73.0 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ).

### Versuch 122: Darstellung von **61**

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[70]</sup>

Methoxypolyethylenglykol-methansulfonat (**60**) (2.0 g, 2.42 mmol) wurden in 150 ml konz.  $\text{NH}_3$  gelöst und die Mischung 10 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 70 °C entfernt, der Rückstand mit 5 ml 5 M NaOH versetzt und dreimal mit je 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopische und MALDI-massenspektrometrische Untersuchungen konnte die erfolgreiche Synthese der gewünschten Verbindung Methoxypolyethylenglykol-amin (**61**) nachgewiesen werden.

**61**

Ausbeute **61**: 1.77 g (2.36 mmol, 98 %) eines gelben Feststoffs

Verbindung **61**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 42.2 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 59.1 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{8-22}$ ), 71.2 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{8-22}$ ), 71.3 / 71.5 (2 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{8-22}$ ), 73.0 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{8-22}$ ), 73.6 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ).

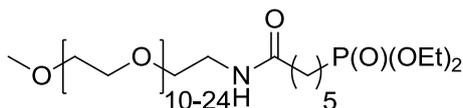
**MALDI-MS**: größte Intensität bei  $m/z = 758.446$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] (=  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{16}$ ).

### **Versuch 123**: Darstellung von **62**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 108.

Ansatzgröße: 5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester (**52**) (0.168 g, 0.660 mmol), Methoxypolyethylenglykol-amin (**61**) (0.500 g, 0.660 mmol) in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NEt}_3$  (0.116 g, 0.16 ml, 1.15 mmol), *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.290 g, 0.911 mmol).

Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 60 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und dreimal mit je 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Die Daten der  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen konnten dem Produkt Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäurediethylester (**62**) zugeordnet werden.



62

Ausbeute **62**: 0.539 g (0.548 mmol, 82 %) eines farblosen Feststoffs

Verbindung **62**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 16.7$  (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.0$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ),  $23.1$  (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ),  $25.7$  (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.4$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ),  $26.4$  (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ),  $31.0$  (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 16.5$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ),  $36.7$  (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ),  $40.4$  (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $59.1$  (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ),  $63.1$  (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.6$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ),  $70.6$  (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $71.3$  (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ),  $71.4 / 71.6$  (2 s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ),  $73.0$  (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ),  $176.0$  (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).

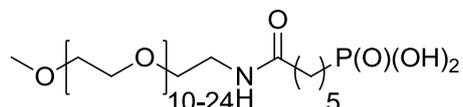
$^{31}\text{P-NMR}$  (121.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 33.4$  (s).

### **Versuch 124:** Darstellung von **63**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 99.

Ansatzgröße: Verbindung **62** (0.250 g, 0.254 mmol, 1.0 eq), Pyridin (2.25 g, 2.30 ml, 28.5 mmol, 112 eq), Trimethylbromsilan (0.279 g, 0.23 ml, 1.80 mmol, 7.0 eq), 3 ml MeOH, zweimal 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 10 ml EtOH.

Durch  $^{13}\text{C-NMR}$ ,  $^{31}\text{P-NMR}$  und ESI Massenspektren wurde das erwartete Produkt Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure (**63**) identifiziert.



63

Ausbeute **63**: Kann nicht genau angegeben werden, da überschüssige Natrium-Ionen nicht komplett abgetrennt werden konnten.

Verbindung **63**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 24.6 (d,  $^2\text{J}(\text{C,P}) = 4.0$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 26.1 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 30.0 (d,  $^1\text{J}(\text{C,P}) = 130.7$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 31.1 (d,  $^3\text{J}(\text{C,P}) = 17.6$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 36.6 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 39.8 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 59.0 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ), 69.8 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 70.3 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ), 70.5 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ), 71.9 (s,  $\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{9-23}$ ), 178.3 (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (121.5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 23.2 (s).

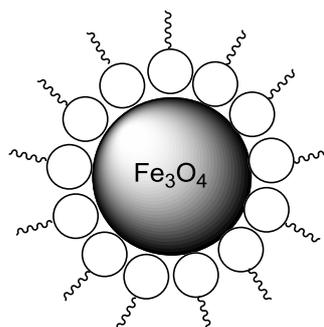
**MALDI-MS**: größte Intensität bei  $m/z = 958.501$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] (=  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{16}$ ).

### **Versuch 125**: Darstellung von **64**

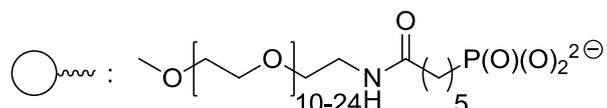
Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.050 g), Verbindung **63** ( $\approx 0.081$  g,  $\approx 0.086$  mmol) in einem 5:2 Gemisch aus THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (7 ml).

Die Reaktionsmischung wurde 8 d in einer Schüttelmaschine (750/min) umgesetzt. Mit Hilfe eines Magneten konnten unumgesetzte Partikel von der Lösung abgetrennt werden. Die schwarze Lösung (2 ml) wurde mit 2 ml  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und durch einen  $0.45 \mu\text{m}$  PTFE-Membranfilter gespritzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der braune Feststoff konnte in isotonischer NaCl Lösung suspendiert werden. Nach der Aufreinigung durch einen  $0.45 \mu\text{m}$  PTFE-Membranfilter wurde eine braune Lösung erhalten.



64



Verbindung **64**:

CHN-Analyse des braunen Feststoffs: C 27.73 / H 4.68 / N 0.92

Eisengehalt: 0.209 mg in 10 mg Feststoff

Relaxivitäten [ $l / \text{mmol} \cdot \text{s}$ ]:  $r_1 = 1.53$ ,  $r_2 = 183.6$

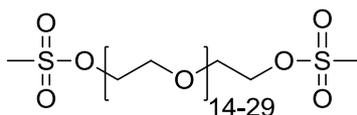
**Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus Methoxy-polyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure und Dansylaminopolyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure (71)**

**Versuch 126**: Darstellung von **65**

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an Versuch 57.

Ansatzgröße: Polyethylenglykol (10.0 g, 9.52 mmol,  $M \approx 1000 \text{ g/mol}$ ) in 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet), Triethylamin (3.08 g, 4.28 ml, 30.5 mmol, über Natrium getrocknet), Methansulfonsäurechlorid (3.27 g, 2.24 ml, 28.6 mmol), 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.2 ml 2 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Die organische Phase wurde dreimal mit je 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit je 40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Feststoff abfiltriert. Die Daten der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Messung konnten dem gewünschten Produkt Polyethylenglykol-dimethansulfonat (**65**) zugeordnet werden.



65

Ausbeute **65**: 9.43 g (8.16 mmol, 82 %) eines farblosen Feststoffs

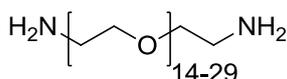
Verbindung **65**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 37.6 (s,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 70.1 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 71.0 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 71.6 (s,  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{13-28}$ ).

### **Versuch 127**: Darstellung von **66**

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[70]</sup>

Polyethylenglykol-dimethansulfonat (**65**) (3.00 g, 2.60 mmol) wurde in 150 ml konz.  $\text{NH}_3$  gelöst und die Reaktionsmischung 10 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 70 °C bis auf 60 ml eingeeengt und anschließend 6 g NaOH zugegeben. Die Lösung wurde viermal mit je 60 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels  $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopischer und MALDI-massenspektrometrischer Untersuchungen konnte die Bildung des gewünschten Produkts  $\alpha,\omega$ -Diamino-polyethylenglykol (**66**) belegt werden.



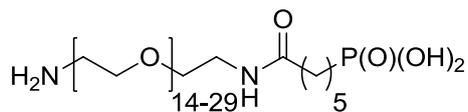
66

Ausbeute **66**: 2.43 g (2.44 mmol, 94 %) eines farblosen Feststoffs

Verbindung **66**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 42.1 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 71.2 / 71.5 (2 s,  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{13-28}$ ), 73.6 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ).

**MALDI-MS**: größte Intensität bei  $m/z$  = 985.675  $[\text{M} + \text{H}^+]$  (=  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{21}$ ).

**Versuch 128:** Versuch zur Darstellung von **67****67**

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[76]</sup>

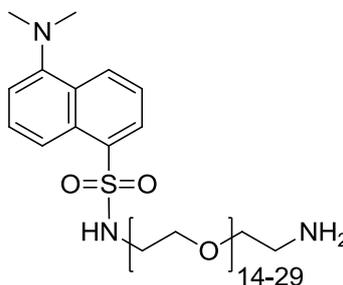
4-Nitrophenyl-carbonat (an Merrifield Harz gebunden, 0.10 g, 0.25 mmol, 1.5-2.5 mmol/1 g) wurde in 6 ml THF aufgeschlämmt und zu dieser Suspension wurden Verbindung **66** (0.449 g, 0.50 mmol, 2.0 eq) und Triethylamin (1.80 g, 2.5 ml, 17.8 mmol) gegeben. Die Suspension wurde 24 h bei Raumtemperatur in einer Schüttelmaschine (750/min) umgesetzt. Das Harz wurde abfiltriert, nacheinander zweimal mit je 5 ml THF, 5 ml MeOH und 5 ml H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Das gelbe Harz wurde mit 7 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt und zu der Suspension wurden 5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester (**52**) (0.082 g, 0.325 mmol), NEt<sub>3</sub> (0.043 g, 0.06 ml, 0.425 mmol) und *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.060 g, 0.189 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 d bei Raumtemperatur geschüttelt (750/min). Nach dem Abfiltrieren wurde das farblose Harz nacheinander zweimal mit je 5 ml THF, 5 ml MeOH, 5 ml H<sub>2</sub>O gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Danach wurde das Harz 24 h mit Trimethylbromsilan (0.279 g, 0.23 ml, 1.80 mmol, 7.0 eq) in Pyridin (2.25 g, 2.30 ml, 28.5 mmol, 112 eq) geschüttelt (750/min). Das Harz wurde abfiltriert und die farblose Lösung mit 2 ml MeOH versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und die anschließenden <sup>13</sup>C-NMR- und <sup>31</sup>P-NMR-Messungen zeigten, dass das Produkt nicht vom Harz abgespalten werden konnte. Das Harz wurde noch ein weiteres Mal mit der identischen Menge an Trimethylbromsilan und Pyridin 17 h bei Raumtemperatur in einer Schüttelmaschine (750/min) umgesetzt. Nach der Zugabe von MeOH konnte mittels <sup>13</sup>C-NMR- und <sup>31</sup>P-NMR-Messungen erneut keine Abspaltung des Produkts Amino-polyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure (**67**) vom Harz beobachtet werden.

**Versuch 129:** Darstellung von **68**

5-Dimethylamino-1-naphthalinsulfonylchlorid (0.054 g, 0.20 mmol, 1.0 eq) und  $\alpha,\omega$ -Diamino-polyethylenglykol (**66**) (0.600 g, 0.601 mmol, 3.0 eq) wurden in 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und 24 h zur Umsetzung gebracht. Die Farbe der Lösung änderte sich dabei von gelb nach grün. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das grüne Öl wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel (MeOH als Elutionsmittel) gereinigt. Das gewünschte Produkt Dansylamino-polyethylenglykol-amin (**68**) konnte im  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektrum identifiziert werden.

**68**

Ausbeute **68**: 0.143 g (0.116 mmol, 58 %) einer gelben fluoreszierenden Flüssigkeit

Verbindung **68**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 42.1 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 43.8 (s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2$ ), 45.9 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 70.7 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{11-26}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.2 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{11-26}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 73.4 (s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 116.4 / 120.7 / 124.4 / 129.1 / 130.0 / 131.0 / 131.1 / 131.2 / 137.5 / 153.2 (10s,  $\text{C}_{10}\text{H}_6$ ).

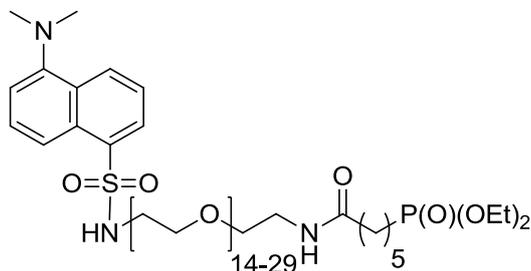
**Versuch 130:** Darstellung von **69**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 108.

Ansatzgröße: 5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester (**52**) (0.032 g, 0.121 mmol), Dansylamino-polyethylenglykol-amin (**68**) (0.105 g, 0.085 mmol) in 7 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NEt}_3$  (0.015 g, 0.02 ml, 0.145 mmol), *n*-Propylphosphonsäure-anhydrid (0.070 g, 0.220 mmol).

Nach 24 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 25 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und viermal mit je 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und der Feststoff

abfiltriert. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR- und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen zeigten die Synthese der Verbindung Dansylamino-polyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure-diethylester (**69**).



69

Ausbeute **69**: 0.094 g (0.064 mmol, 75 %) einer gelben fluoreszierenden Flüssigkeit

Verbindung **69**:

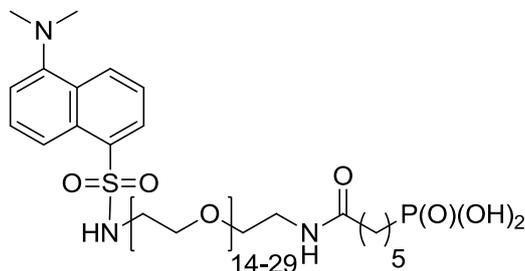
$^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.6 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.0$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 22.4 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 25.2 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 25.6 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 140.7$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 30.3 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 17.0$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 36.4 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 39.3 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 43.2 (s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2$ ), 45.5 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 61.5 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 6.5$  Hz,  $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 69.3 / 70.0 / 70.3 / 70.4 / 70.5 / 70.7 (6 s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{13-28}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 115.3 / 119.1 / 123.3 / 128.4 / 129.4 / 129.8 / 130.0 / 131.0 / 135.3 / 152.0 (10s,  $\text{C}_{10}\text{H}_6$ ), 172.9 (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (121.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32.2 (s).

### Versuch 131: Darstellung von **70**

Verbindung **69** (0.070 g, 0.048 mmol, 1.0 eq) wurde in Pyridin (0.420 g, 0.43 ml, 5.35 mmol, 112 eq) gelöst und zu der Suspension wurde Trimethylbromsilan (0.050 g, 0.04 ml, 0.334 mmol, 7.0 eq) gegeben. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurden 2 ml MeOH zugetropft und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in 3 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst, mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ein pH-Wert von 9 eingestellt und überschüssiges Pyridin im Vakuum entfernt. Zu dem Feststoff wurden 6 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben und die Suspension 24 h gerührt. Der Feststoff wurde durch Zentrifugieren (13000 rpm) abgetrennt und anschließend das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Die Daten der  $^{13}\text{C}$ -NMR,  $^{31}\text{P}$ -NMR und MALDI Massenspektren konnten dem gewünschten Produkt Dansylamino-polyethylenglykol-aminocarbonylpentan-phosphonsäure (**70**) zugeordnet werden.

**70**

Ausbeute **70**: 0.060 g (0.043 mmol, 88 %) einer gelben fluoreszierenden Flüssigkeit

Verbindung **70**:

$^{13}\text{C}$ -NMR (125.8 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 25.1 (d,  $^2\text{J}(\text{C},\text{P}) = 5.2$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 26.8 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 30.7 (d,  $^1\text{J}(\text{C},\text{P}) = 141.3$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 32.1 (d,  $^3\text{J}(\text{C},\text{P}) = 17.3$  Hz,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 37.0 (s,  $\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 40.3 (s,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 43.9 (s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2$ ), 45.9 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 70.6 / 70.7 / 71.1 / 71.3 / 71.4 / 71.6 (6 s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{13-28}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 116.4 / 120.7 / 124.4 / 129.1 / 130.0 / 131.0 / 131.1 / 131.2 / 137.4 / 153.2 (10s,  $\text{C}_{10}\text{H}_6$ ), 176.5 (s,  $\text{HNC}=\text{O}$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (202.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 23.1 (s).

**MALDI-MS**: größte Intensität bei  $m/z = 1396.743$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] (=  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{21}$ ).

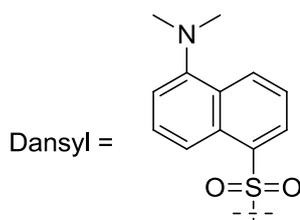
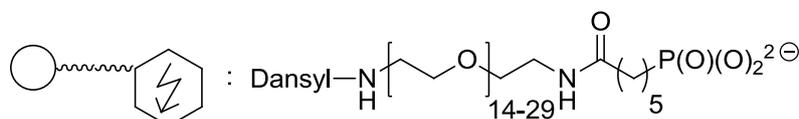
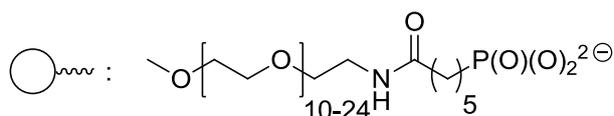
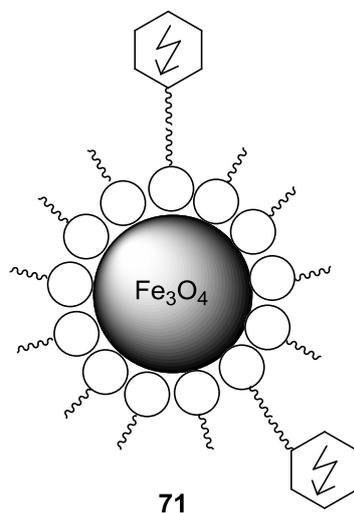
### **Versuch 132**: Darstellung von **71**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.045 g), Verbindung **63** ( $\approx 0.070$  g,  $\approx 0.076$  mmol) und Verbindung **70** ( $\approx 0.030$  g,  $\approx 0.021$  mmol) in einem 5:2 Gemisch aus THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (7 ml).

Die Reaktionsmischung wurde 10 d in einer Schüttelmaschine (750/min) umgesetzt. Mit Hilfe eines Magneten konnten unumgesetzte Partikel von der Lösung abgetrennt werden. Die erhaltene schwarze Suspension wurde viermal mit je 4 ml einer THF/ $\text{H}_2\text{O}$ -Lösung gewaschen, bis die Waschlösung keine Fluoreszenz mehr zeigte.

Nach der Aufreinigung durch einen 0.45 µm PTFE-Membranfilter wurden ein paar Tropfen der schwarzen Lösung auf ein Filterpapier gegeben und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels konnte eine schwache grün-gelbe Fluoreszenz beobachtet werden ( $\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$ ).

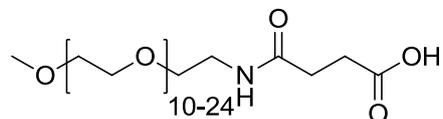


### Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus Methoxy-polyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure (73)

#### **Versuch 133:** Darstellung von 72

Methoxypolyethylenglykol-amin (**61**) (0.537 g, 0.717 mmol) wurde in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und zu dieser Lösung Bernsteinsäureanhydrid (0.072 g, 0.717 mmol) gegeben. Die schwach gelbe Lösung wurde 4 d bei Raumtemperatur umgesetzt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels  $^{13}\text{C}$ -NMR-

spektroskopischer und MALDI-massenspektrometrischer Untersuchungen konnte die Bildung des gewünschten Produkts Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure (**72**) beobachtet werden.

**72**

Ausbeute **72**: 0.598 g (0.694 mmol, 98 %) eines farblosen Feststoffs

Verbindung **72**:

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 31.1 (s, (N)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 32.0 (s, (N)(O)CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 40.4 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 59.1 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>8-22</sub>), 70.6 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 71.3 / 71.4 / 71.5 (3 s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>8-22</sub>), 72.9 (s, H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O[C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>8-22</sub>), 174.8 (s, HNC=O), 176.9 (COOH).

**MALDI-MS**: größte Intensität bei m/z = 902.755 [M + Na<sup>+</sup>] (= [C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O]<sub>16</sub>).

#### **Versuch 134**: Versuch zur Darstellung von **73**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.065 g), Verbindung **72** (0.200 g, 0.236 mmol) in einem 5:2 Gemisch aus THF/H<sub>2</sub>O (7 ml).

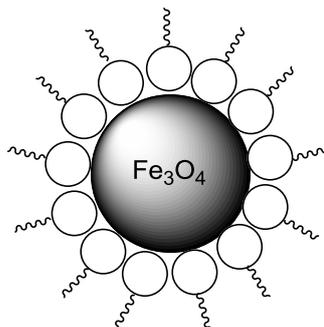
Die Reaktionmischung wurde 10 d geschüttelt (750/min). Es wurde keine Umsetzung der Hüllmoleküle **72** mit den Eisenoxid-Nanopartikeln beobachtet.

#### **Versuch 135**: Darstellung von **73**

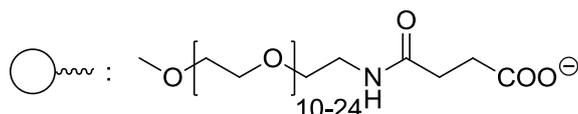
Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.065 g), Verbindung **72** (0.200 g, 0.236 mmol) in 5 ml THF.

Die Reaktionsmischung wurde 10 d in einer Schüttelmaschine (750/min) umgesetzt. Mit Hilfe eines Magneten konnten unumgesetzte Partikel von der Lösung abgetrennt werden. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das erhaltene schwarze Öl konnte in H<sub>2</sub>O suspendiert und durch einen 0.45 µm PTFE-Membranfilter gereinigt werden. Es wurde eine dunkelbraune Lösung isoliert.



73



Verbindung **73**:

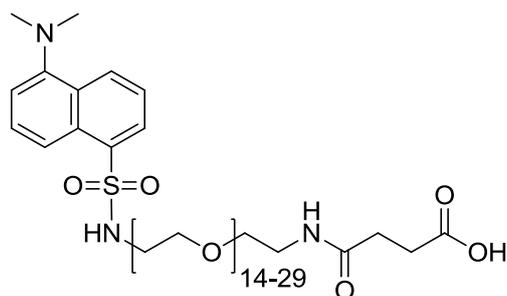
CHN-Analyse des braunen Feststoffs: C 48.53 / H 8.0 / N 2.06

Eisengehalt: 0.261 mg in 10 mg Feststoff

**Darstellung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus Methoxy-polyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure und Dansylamino-polyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure (75)**

**Versuch 136**: Darstellung von **74**

Dansylamino-polyethylenglykol-amin (**68**) (0.200 g, 0.163 mmol) und Bernsteinsäureanhydrid (0.016 g, 0.163 mmol) wurden in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 d bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte die erwartete Verbindung Dansylamino-polyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure (**74**) durch <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische und MALDI-massenspektrometrische Messungen nachgewiesen werden.



74

Ausbeute **74**: 0.196 g (0.147 mmol, 91 %) einer gelben Flüssigkeit

Verbindung **74**:

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 30.7 (s,  $(\text{N})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 31.8 (s,  $(\text{N})(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 40.4 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 43.8 (s,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2$ ), 45.9 (s,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 70.6 / 71.1 / 71.3 / 71.4 / 71.5 (5 s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{13-28}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 116.4 / 120.7 / 124.4 / 129.1 / 130.0 / 131.0 / 131.1 / 131.2 / 137.4 / 153.2 (10 s,  $\text{C}_{10}\text{H}_6$ ), 174.7 (s,  $\text{COOH}$ ), 176.5 ( $\text{HNC}=\text{O}$ ).

**MALDI-MS**: größte Intensität bei  $m/z = 1296.612$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] (=  $[\text{C}_2\text{H}_4\text{O}]_{20}$ ).

### **Versuch 137**: Darstellung von **75**

Die Darstellung erfolgte analog Versuch 48.

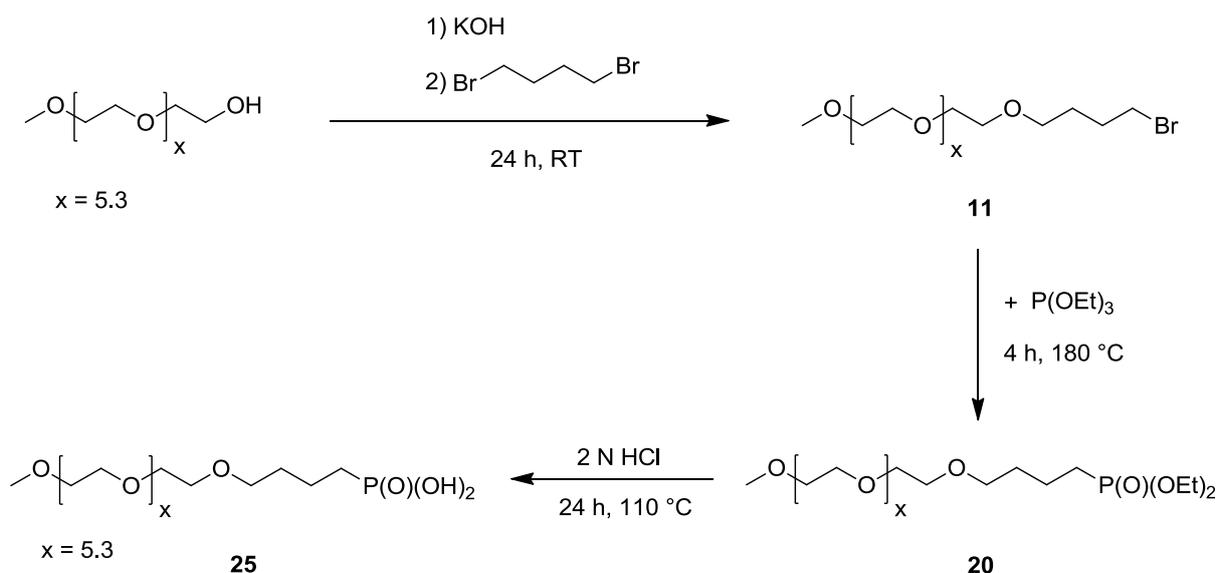
Ansatzgröße: Eisenoxid-Nanopartikel in Ölsäure eingehüllt (0.050 g), Verbindung **72** (0.124 g, 0.146 mmol) und Verbindung **74** (0.030 g, 0.023 mmol) in 5 ml THF.

Die Umsetzung wurde 10 d in einer Schüttelmaschine (750/min) durchgeführt. Unumgesetzte Partikel wurden durch einen Magneten von der Lösung abgetrennt. Die erhaltene schwarze Suspension wurde fünfmal mit je 4 ml THF gewaschen, bis die Waschlösung keine Fluoreszenz mehr zeigte. Nach der Aufreinigung durch einen 0.45  $\mu\text{m}$  PTFE-Membranfilter wurde ein geringes Volumen der schwarzen Lösung auf ein Filterpapier getropft und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels konnte eine schwache grün-gelbe Fluoreszenz beobachtet werden ( $\lambda_{\text{exc}} = 366$  nm).



## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit geht es um die Herstellung magnetischer Kolloide auf der Basis von Eisenoxid-Nanopartikeln, die eine erhöhte Verweildauer im Blutstrom aufweisen sollten. Ein erster Schritt auf diesem Weg war die Synthese verschiedener langkettiger Organophosphonsäuren. Der organische Rest sollte dabei aus zwei Teilen bestehen: Direkt an den Phosphor gebunden eine hydrophobe Alkylkette aus vier bis zehn  $\text{CH}_2$ -Einheiten, und daran anschließend eine Methoxy-terminierte Polyethylenglykol (PEG)-Kette. Die PEG-Kette sollte sowohl die Hydrophilie der fertigen Partikel als auch den nötigen Schutz gegen Phagozytose gewährleisten. Diese speziellen Phosphonsäuren sollten dann dazu verwendet werden, Magnetit-Nanopartikel stabil einzuhüllen.

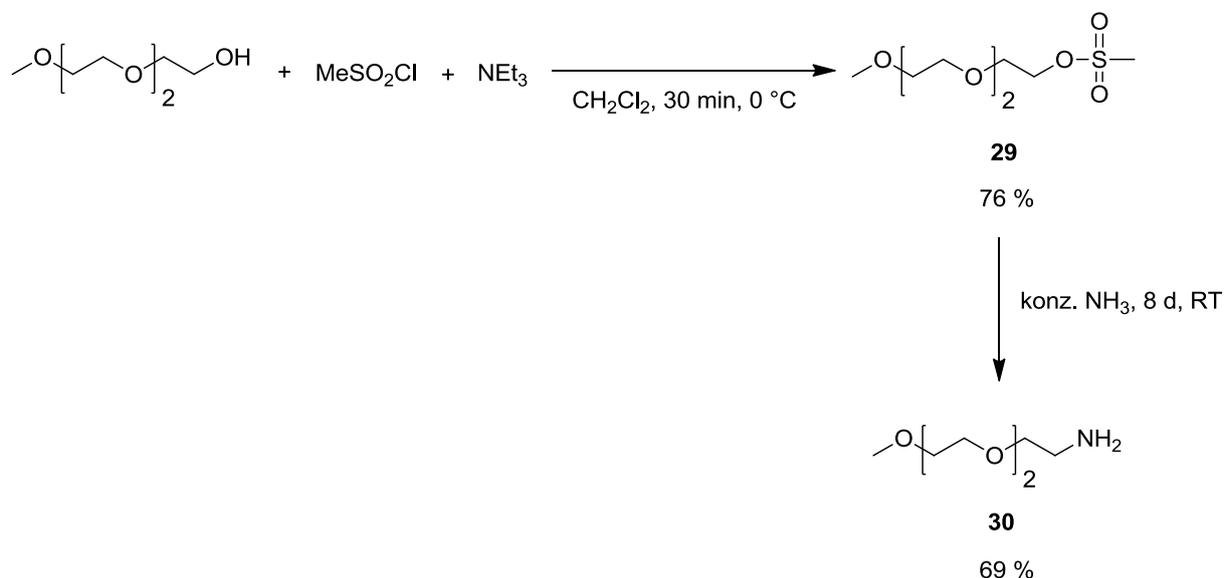


**Schema 6-1:** Funktionalisierung von Methoxypolyethylenglykol mit einer Phosphonsäure-Einheit

Im ersten Teil der Dissertation wurde ein Polyethylenglykol-Gemisch aus Molekülen unterschiedlicher Kettenlänge (Durchschnitt  $\approx 5.3$  Einheiten) eingesetzt. Das Methoxypolyethylenglykol konnte mit KOH deprotoniert und anschließend mit 1,4-Dibrombutan zum Bromid **11** umgesetzt werden. Nach der Reaktion von **11** mit Triethylphosphit wurde **20** mit 2 N HCl versetzt und zu einem Produkt der vermuteten Zusammensetzung **25** hydrolysiert (Schema 6-1). Dieses konnte mit hüllenlosen

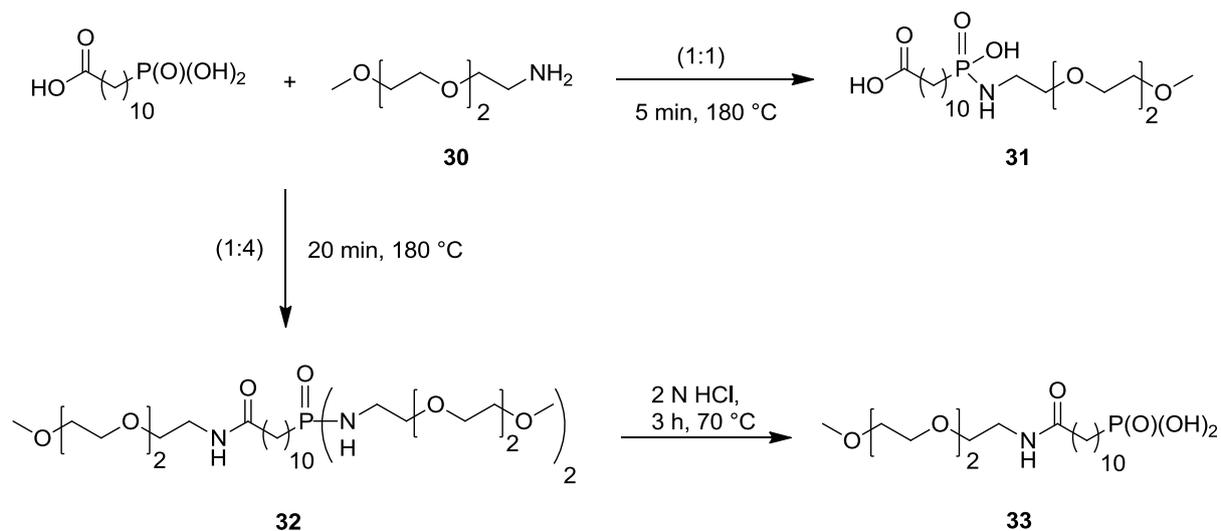
Eisenoxid-Nanopartikeln im Ultraschallbad zu einer dunkelbraun bis schwarz gefärbten kolloidalen Lösung verarbeitet werden. Eine nachträglich durchgeführte massenspektrometrische Untersuchung von **25** zeigte aber, dass es bei der Synthese zu ungewollten und nicht eindeutig nachvollziehbaren Zersetzungsreaktionen der Polyethylenglykol-Kette gekommen war.

Um eindeutiger auszuwertende  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren zu erhalten, wurden im zweiten Teil der Dissertation PEG-Verbindungen definierter Kettenlänge eingesetzt. Triethylenglykol-monomethylether wurde nach einer literaturbekannten Methode zuerst zum entsprechenden Methansulfonat **29** und anschließend zum Amin **30** funktionalisiert (Schema 6-2).



**Schema 6-2:** Synthese von **29** und Umsetzung zum entsprechenden Amin **30**

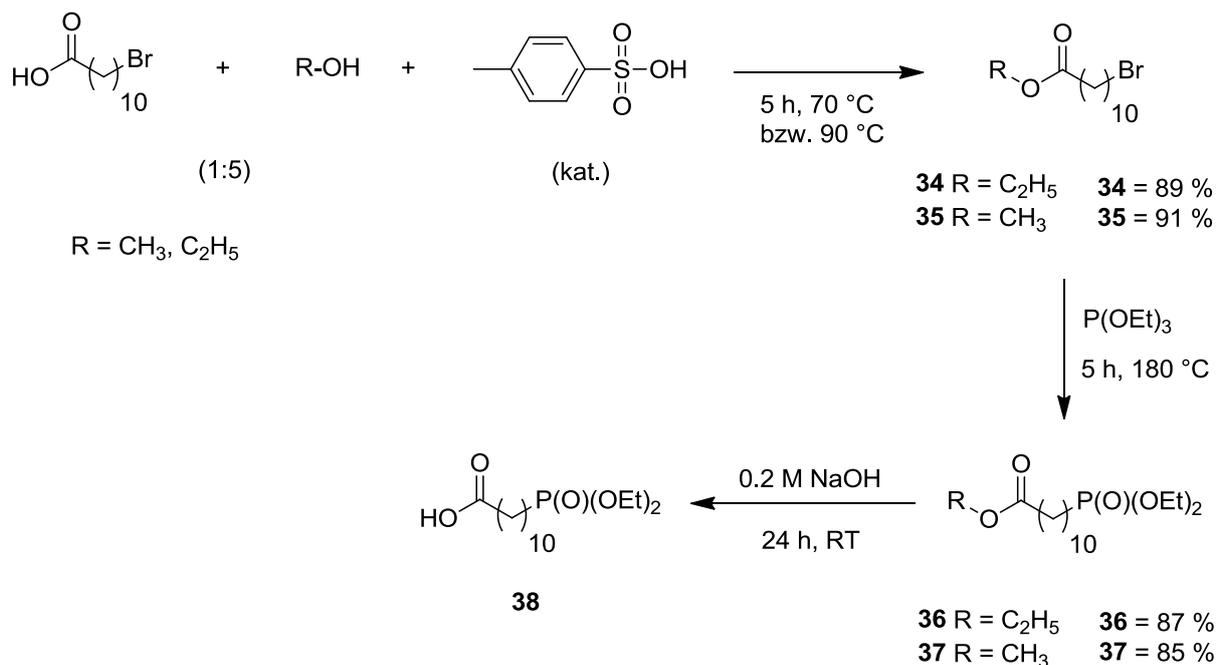
Das Amin **30** wurde in der Schmelze bei 180 °C mit 11-Phosphonyl-undecansäure umgesetzt. Der erhaltene braune Feststoff wurde Verbindung **31** zugeordnet (Schema 6-3). Als Nebenprodukt war das gewünschte Molekül **33** nachweisbar. Die Verwendung von vier Äquivalenten des Amins **30** führte zur Reaktion der NH<sub>2</sub>-Gruppe sowohl mit der Carbonsäure- als auch der Phosphonsäure-Funktion. Die anschließende Hydrolyse mit 2 N HCl zur freien Phosphonsäure **33** verlief jedoch unbefriedigend, weil dabei teilweise auch die Amid-Bindung wieder gespalten wurde.



**Schema 6-3:** Umsetzung von 11-Phosphonyl-undecansäure mit einem bzw. vier Äquivalenten an **30** und anschließende Umwandlung in die Phosphonsäure **33**

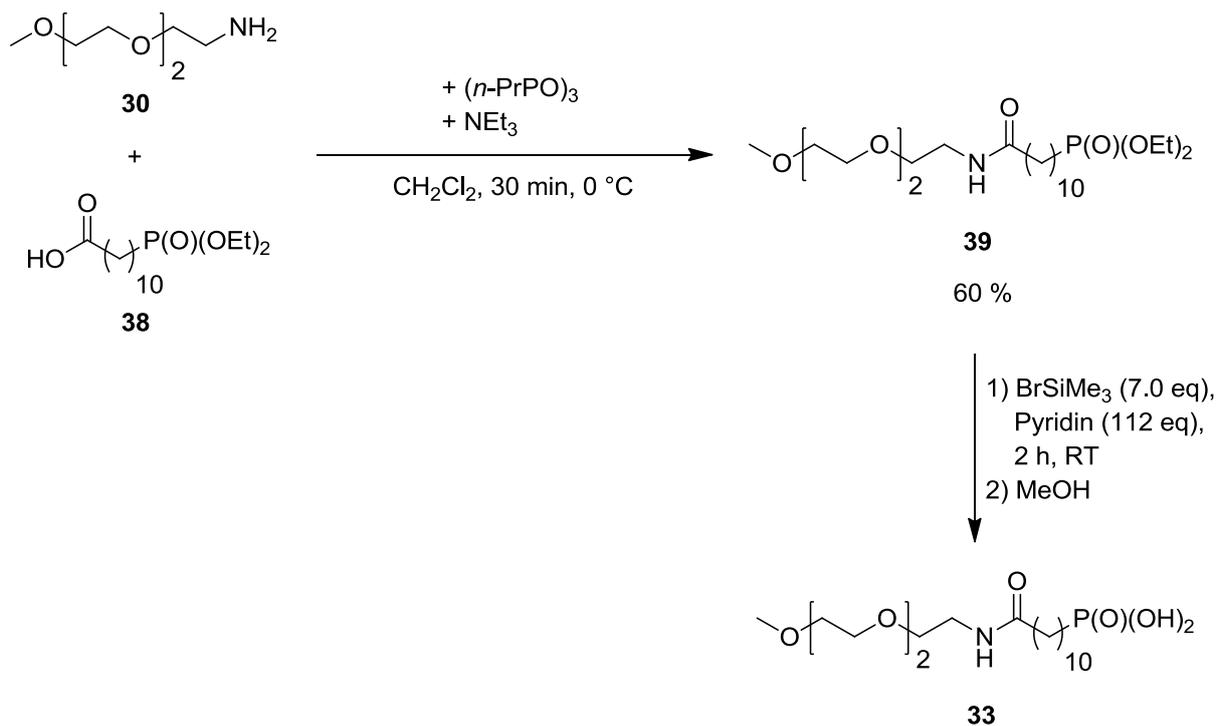
Wegen der unzureichenden Trennung des Gemischs aus **30** und **33** sowie den hohen Anschaffungskosten von 11-Phosphonyl-undecansäure sollte eine Synthesestrategie auf der Basis kostengünstigerer Edukte entwickelt werden.

11-Brom-undecansäure wurde mit MeOH bzw. EtOH sauer verestert (Schema 6-4). Die Verbindungen **34** und **35** wurden anschliessend mit Triethylphosphit in einer Arbuzov-Reaktion zu **36** und **37** umgesetzt. Die Verseifung von **36** bzw. **37** gelang mit 0.2 N NaOH (Schema 6-4).



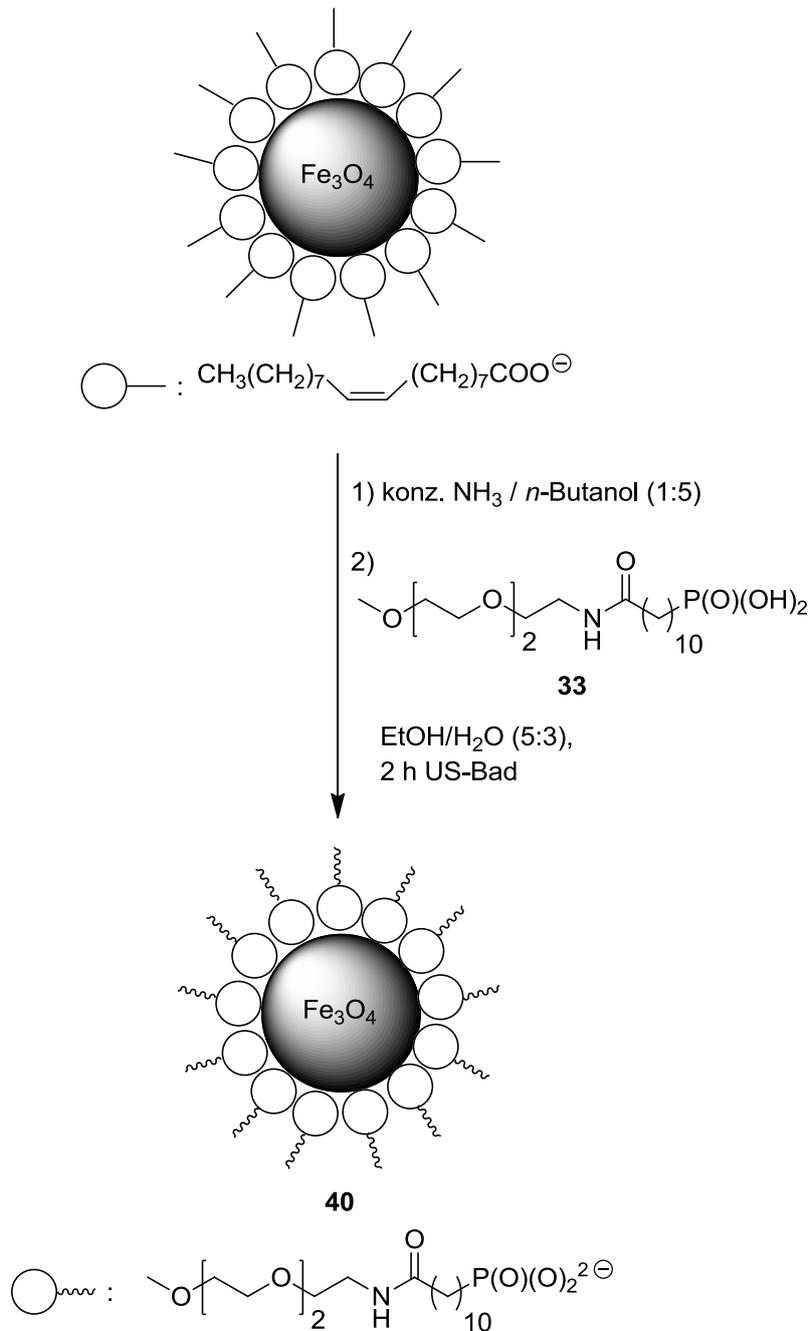
**Schema 6-4:** Veresterung von 11-Brom-undecansäure mit Methanol bzw. Ethanol und darauf folgende Arbuzov-Reaktion und anschließende Verseifung mit NaOH

Der nächste Schritt war die Ausbildung einer Amid-Bindung in Anlehnung an eine literaturbekannte Methode: Die Carbonsäure **38** wurde mit Hilfe von *n*-Propylphosphonsäureanhydrid mit dem Amin **30** gekuppelt (Schema 6-5). Die darauffolgende gezielte Verseifung der Phosphonsäure-diethylester-Einheit in Verbindung **39** erwies sich als schwierig. Sie gelang schliesslich ohne Zersetzung der PEG-Kette mit dem Reagenz Trimethylbromsilan (TMBS) in Pyridin als Lösungsmittel (Schema 6-5).



**Schema 6-5:** Synthese des Amids **39** und Spaltung zur Phosphonsäure **33**

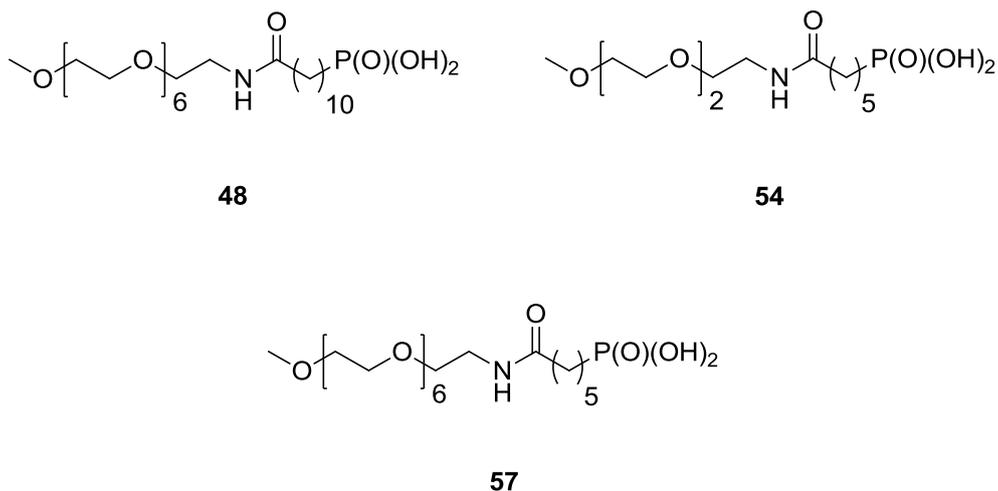
Die Kopplung der Eisenoxid-Kerne mit der Phosphonsäure **33** in einem EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  - Gemisch unter der Einwirkung von Ultraschall ergab eine stabile kolloidale Lösung (Schema 6-6). Diese konnte jedoch mit Wasser oder verschiedenen Pufferlösungen (Hepes/Mannit, PBS) nicht verdünnt werden. Deshalb wurden die Partikel mit  $\text{H}_2\text{O}$  ausgefällt und magnetisch separiert. Der isolierte Feststoff ließ sich aber in EtOH oder THF zu einer braun gefärbten homogenen Lösung suspendieren.



**Schema 6-6:** Kopplung von **33** mit Eisenoxid-Kernen

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Amid-Funktion in Verbindung **33** zum sekundären Amin reduziert und die erhaltenen Hüllmoleküle **42** mit Eisenoxid-Kernen gekoppelt. Die daraus resultierenden Kolloide **43** waren, ebenso wie die Kolloide **40**, nicht in wässrigen Medien löslich. Offenbar reichte die Länge der Polyethylenglykol-Kette nicht aus, um die Eisenoxid-Kolloide **40** oder **43** in Wasser gelöst zu halten.



Abbildung 6-1: Die Phosphonsäuren **48**, **54** und **57**

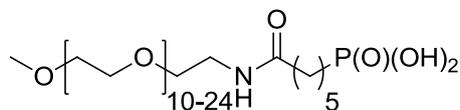
Die in Abbildung 6-1 gezeigten Verbindungen konnten mit Eisenoxid-Kernen gekoppelt werden. Die daraus erhaltenen Kolloid-Lösungen konnten mit verschiedenen Solventien verdünnt bzw. gelöst werden, die Lösungen passierten wie erforderlich ein 0.45  $\mu\text{m}$  - Membranfilter. Tabelle 6-1 stellt die Kolloide und deren Löslichkeit vor.

Tabelle 6-1: Vergleich der verschiedenen Kolloide und deren Löslichkeit

Hüll-Moleküle	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Kolloide	Löslichkeit
<b>33</b>	<b>40</b>	Feststoff suspendierbar in EtOH oder THF
<b>48</b>	<b>49</b>	Verdünnung mit $\text{H}_2\text{O}$
<b>54 + 30 (2:1)</b>	<b>55</b>	Verdünnung mit isotonomischer NaCl Lösung
<b>57</b>	<b>58</b>	Verdünnung mit isotonomischer NaCl Lösung
<b>57 + 30 (2:1)</b>	<b>59</b>	Feststoff suspendierbar in isotonomischer NaCl Lösung

Auch die bisher besten Kolloide **59** erwiesen sich immer noch als zu wenig hydrophil. Deshalb wurden für die nächste Serie von Hüllmolekülen noch längere PEG-Ketten verwendet. Da die einzelnen Reaktionsschritte nunmehr gut etabliert waren, konnte

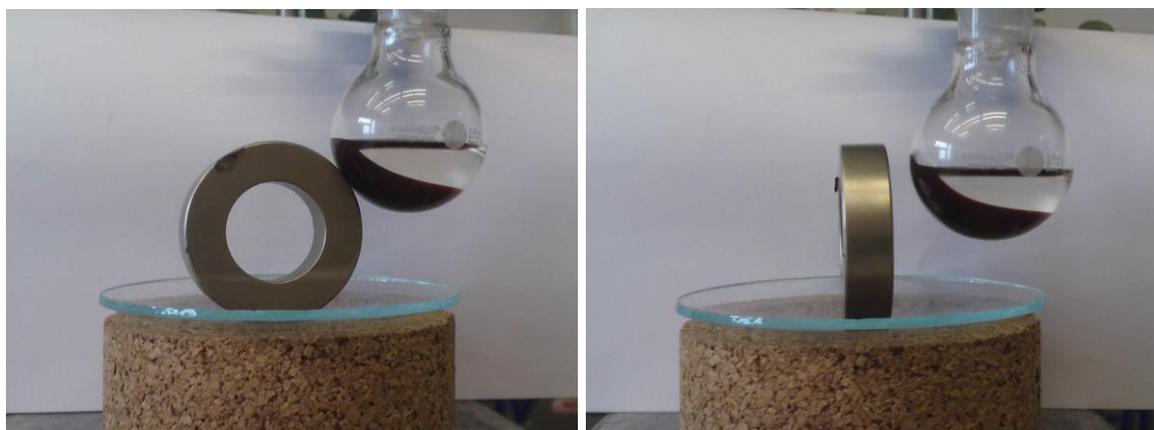
ein Gemisch von Methoxypolyethylenglykolen ( $M \approx 750$  g/mol) herangezogen und zur Phosphonsäure **63** umgesetzt werden (Abbildung 6-2).



**63**

**Abbildung 6-2:** Die Phosphonsäure **63** mit variabler Kettenlänge

Bei der Synthese der Kolloide **64** mit einer Hülle aus **63** trennte sich das THF/H<sub>2</sub>O-Lösungsmittelgemisch in zwei Phasen auf. Die obere Phase war farblos, in der unteren Phase lagen die synthetisierten Kolloide **64** suspendiert in dem Lösungsmittelgemisch vor. Die untere schwarz gefärbte Lösung wies magnetische Eigenschaften auf (Abbildung 6-3).

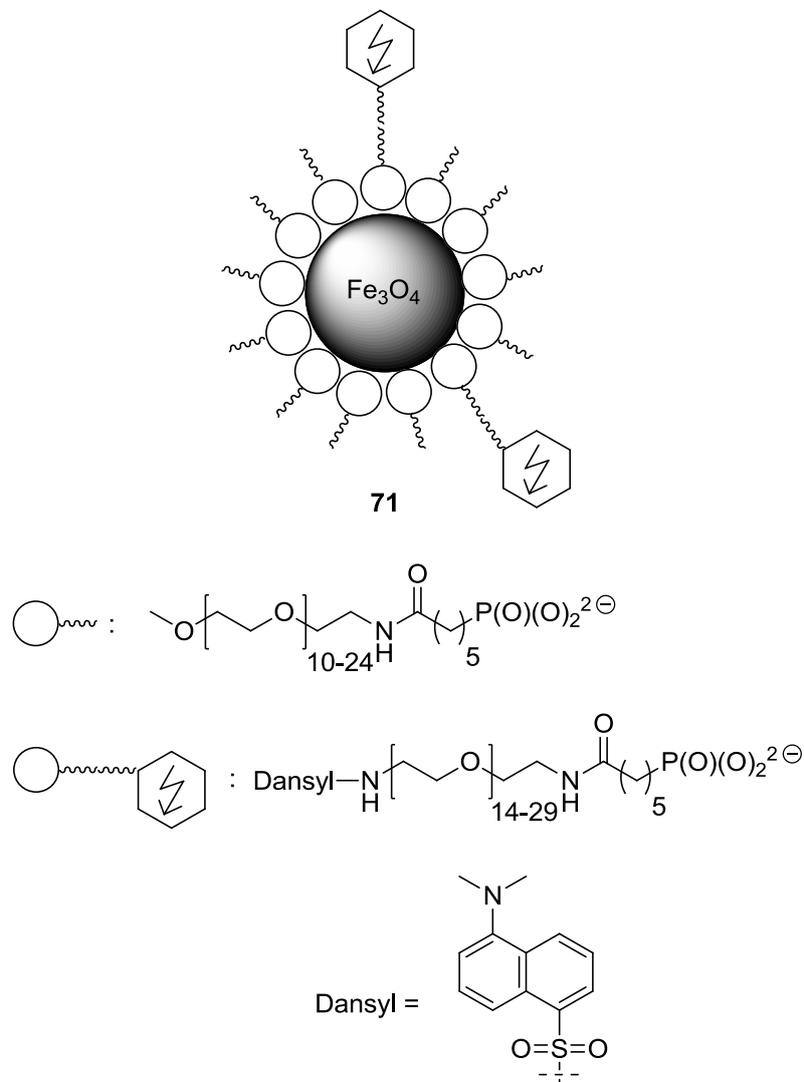


**Abbildung 6-3:** Zwei-Phasen-System bei der Synthese von Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus Verbindung **63**. Die schwarz gefärbte Phase zeigt magnetische Eigenschaften.

Durch die Verwendung eines Gemischs aus PEG-Verbindungen mit unterschiedlicher Kettenlänge war es nun endlich gelungen Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Nanopartikel **64** herzustellen, die auch in isotonischer Lösung eine stabile und damit für intravenöse Injektionen geeignete Suspension bilden. Die gemessenen Relaxivitäten der

synthetisierten Kolloide **64** befinden sich in einer ähnlichen Größenordnung wie die Werte der Kontrastmittel Resovist<sup>®</sup> und Endorem<sup>®</sup>.

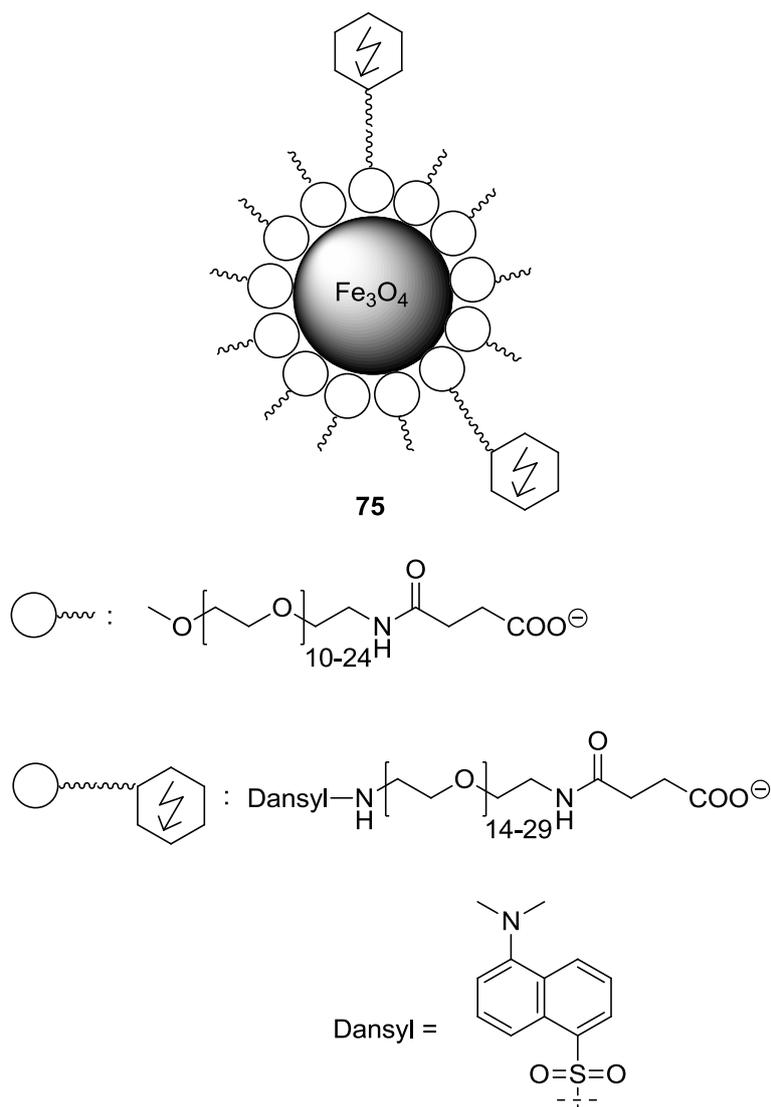
Es war außerdem von Interesse, Fluoreszenzfarbstoffe in die Hülle einzubauen, um den Verbleib der Nanopartikel im Organismus mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie verfolgen zu können. Polyethylenglykol ( $M \approx 1000$  g/mol) wurde zum Diamin **68** substituiert, im Anschluss daran mit Dansyl-chlorid zur Umsetzung gebracht und in die Dansyl-funktionalisierte Phosphonsäure **70** umgewandelt. Im nächsten Schritt erfolgte gemeinsam mit den Phosphonsäure-Molekülen **63** die Kopplung mit Eisenoxid-Kernen (Abbildung 6-4).



**Abbildung 6-4:** Mit Dansyl-Farbstoff funktionalisierte Eisenoxid-Nanopartikel **71**

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse deuten daraufhin, dass die neu hergestellten Kolloide **64** und **71** sich als potentielle Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie eignen könnten.

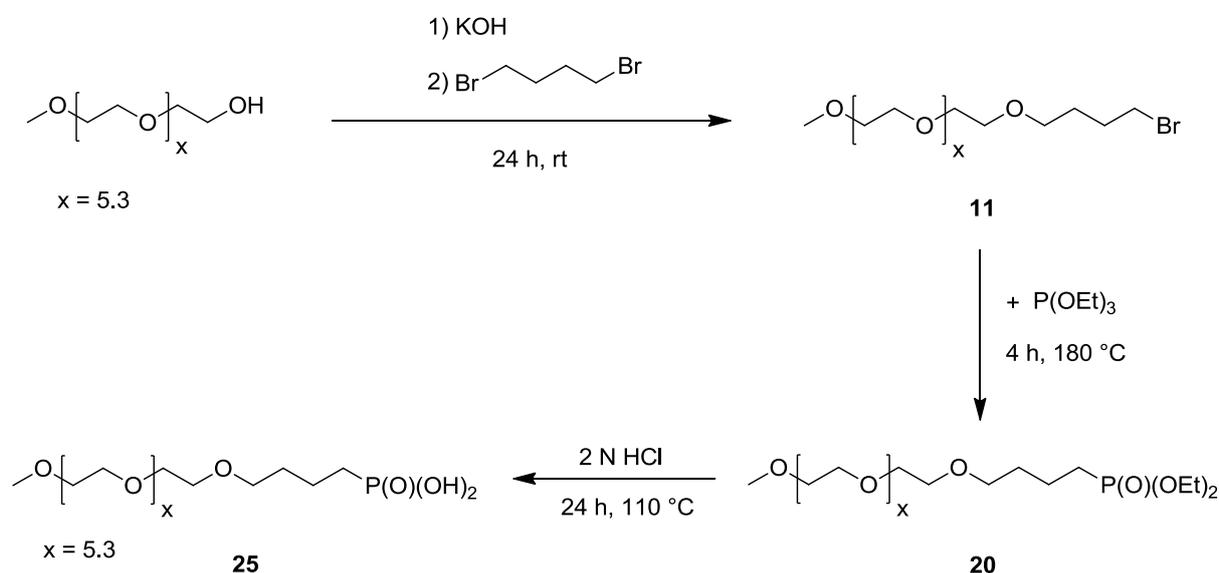
Zum Vergleich mit den bisherigen Ergebnissen wurden analoge PEG-Carbonsäure-Moleküle **72** und **74** dargestellt und als Hüllen für Eisenoxid-Kerne eingesetzt (Abbildung 6-5).



**Abbildung 6-5:** Umsetzung von Eisenoxid-Nanopartikeln mit **72** und **74**

## 7. Summary

The present dissertation deals with the preparation of magnetic colloids on the basis of iron oxide nanoparticles exhibiting an extended lifetime in the bloodstream. As a first step, some organophosphonic acids were synthesized. The organic group is made up of two parts: A hydrophobic alkyl chain of four to ten CH<sub>2</sub> groups, and a methoxy-terminated polyethyleneglycol (PEG) chain. The PEG chain was included to make the particles hydrophilic and to protect them from phagocytosis. These specially designed phosphonic acids were then used to coat magnetite nanoparticles. In the first part of the dissertation a polyethylene glycol mixture of molecules with different chain length (average  $\approx$  5.3 units) was used. The methoxy polyethylene glycol was deprotonated with KOH and reacted with 1,4-dibromobutane to give bromide **11**. After the reaction of **11** with triethyl phosphite the Arbuzov product **20** was treated with 2 N HCl and hydrolyzed to give a material of the putative composition **25** (Scheme 7-1).

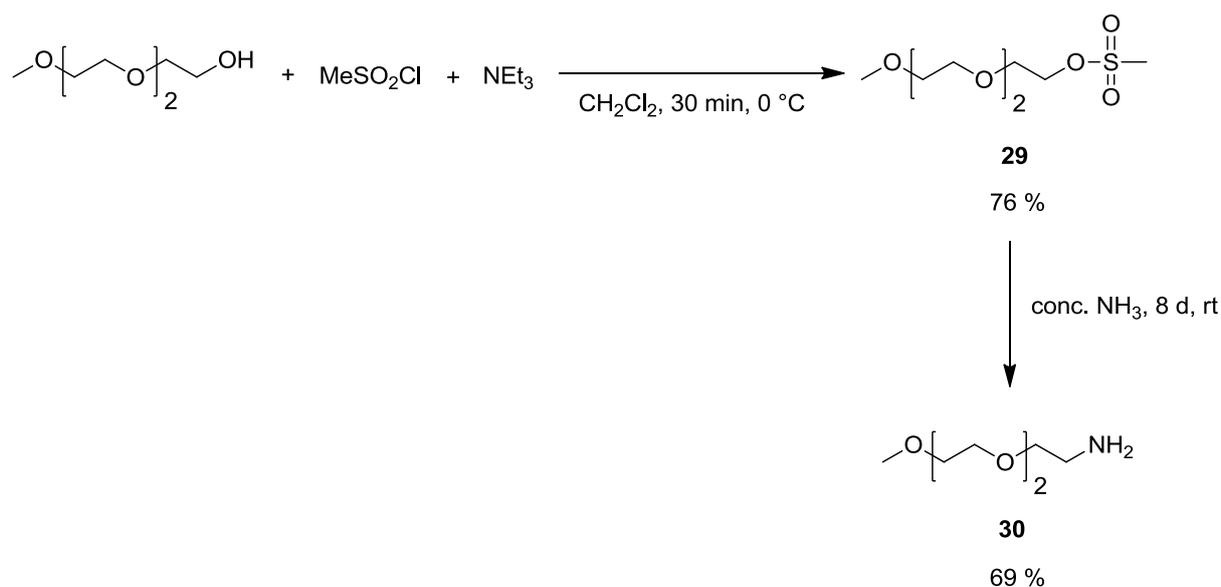


**Scheme 7-1:** Functionalization of methoxy polyethylene glycol with one phosphonic acid unit

Ultrasonic treatment of uncoated iron oxide nanoparticles with this material gave a dark brown to black colloidal solution. However, *a posteriori* recorded ESI-MS

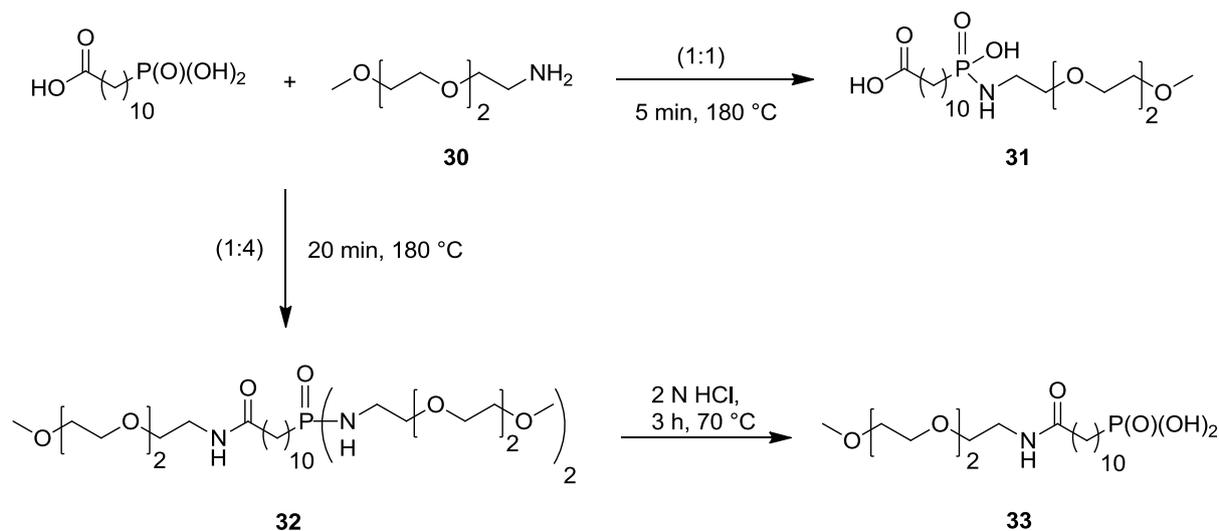
spectra of **25** revealed some unintentional and ambiguous decomposition of the polyethylene glycol chain.

In the second part of the dissertation PEG compounds with well-defined chain length were employed in order to obtain unambiguous  $^{13}\text{C}$  NMR spectra. Triethylene glycol monomethyl ether was converted by a literature method into the analogous methane sulfonate **29** and then into the amine **30** (Scheme 7-2).



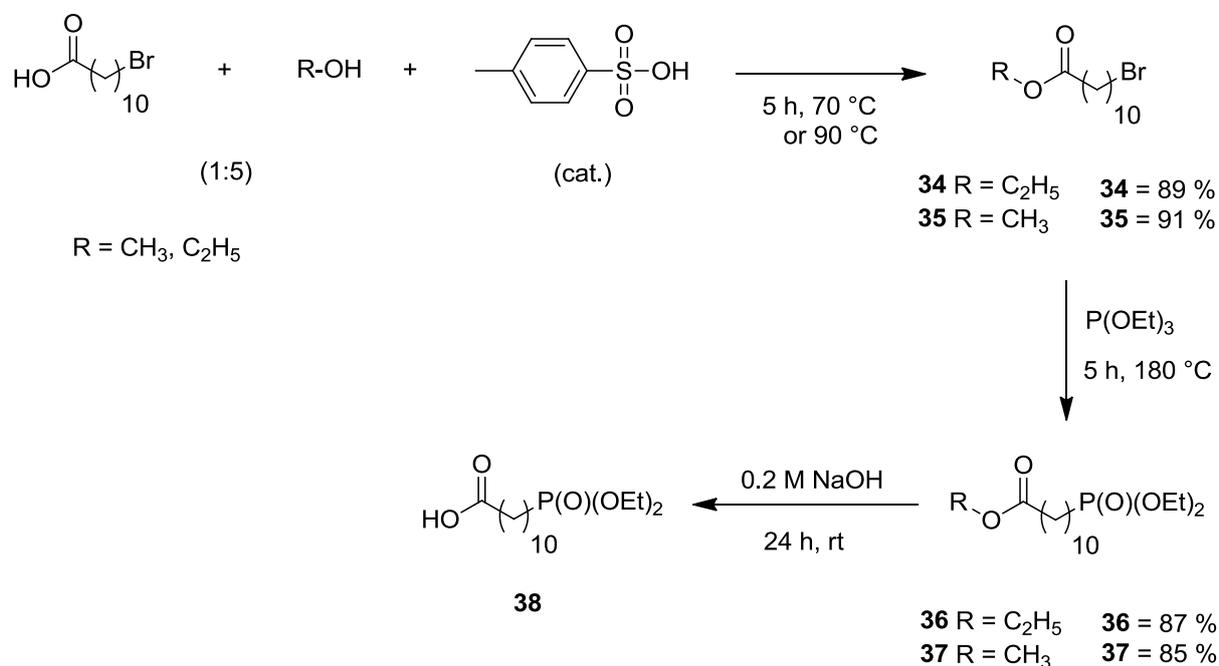
**Scheme 7-2:** Synthesis of **29** and conversion into the analogous amine **30**

Amine **30** was reacted in a melt at 180 °C with 11-phosphonoundecanoic acid. The resulting brown solid was found to be compound **31** (Scheme 7-3). The desired **33** was detected as a by-product. Use of four equivalents of methoxy triethylene glycol amine (**30**) resulted in the reaction of the  $\text{NH}_2$  group with both the carboxylic acid and the phosphonic acid functional groups. Hydrolysis with 2 N HCl gave unsatisfactory results as it caused partial cleavage of the amide function.



**Scheme 7-3:** Reaction of 11-phosphonoundecanoic acid with one or four equivalents of **30** followed by conversion into phosphonic acid **33**

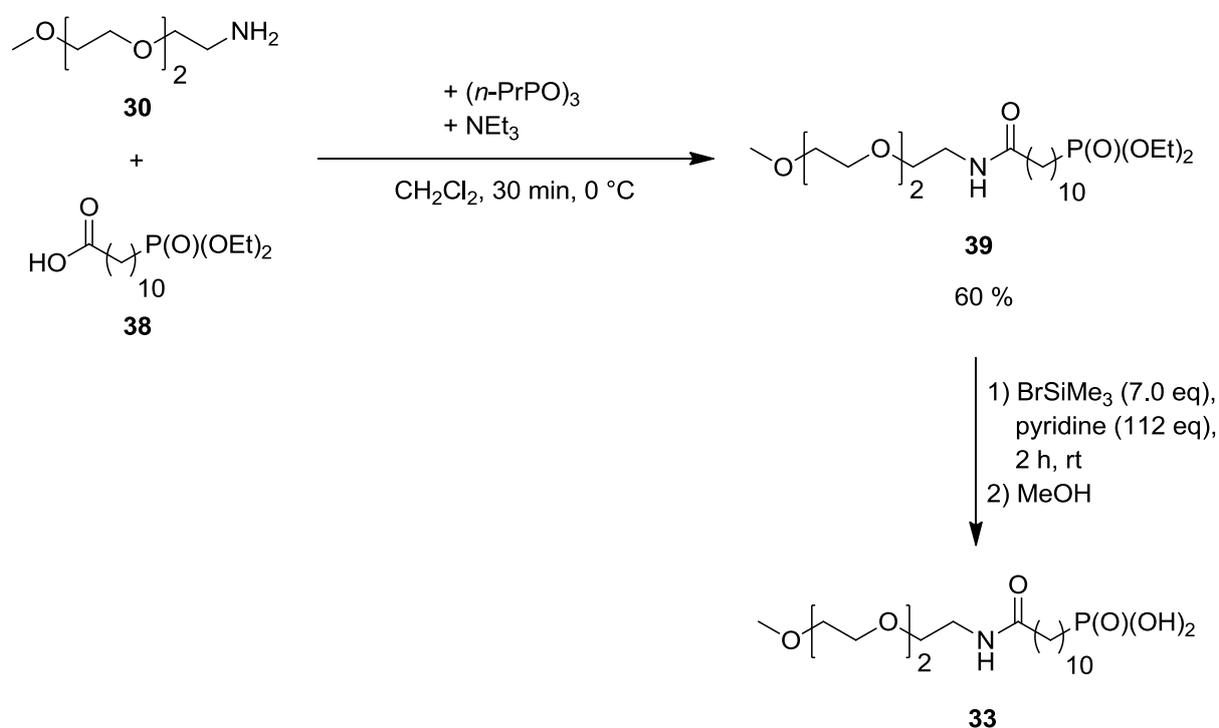
Due to the insufficient separation of the mixture of **30** and **33** and the high price of 11-phosphonoundecanoic acid a synthetic strategy based on less expensive starting materials was developed (Scheme 7-4).



**Scheme 7-4:** Treatment of 11-bromoundecanoic acid with methanol or ethanol followed by the arbusov reaction and afterwards alkaline hydrolysis with NaOH

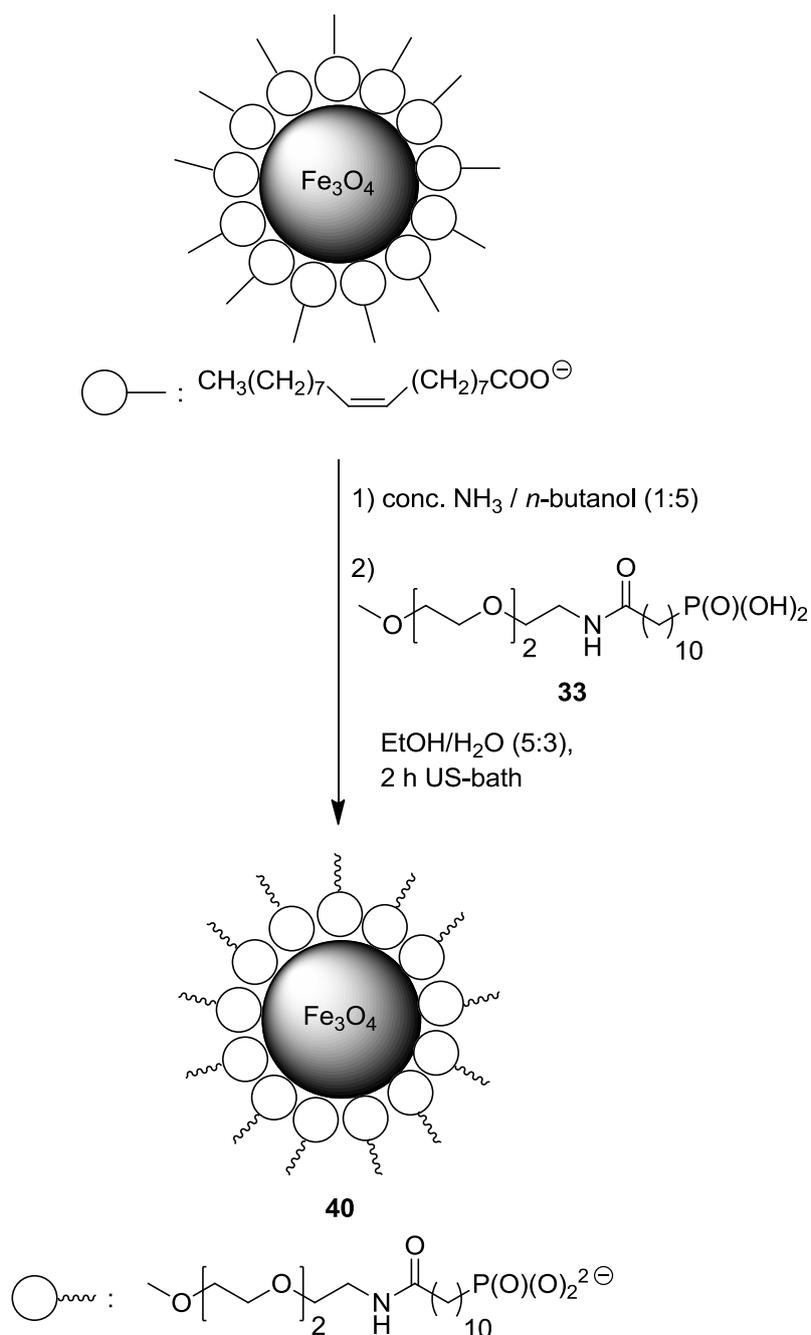
11-Bromoundecanoic acid was esterified with MeOH and EtOH, respectively. Esters **34** and **35** were then subjected to an Arbuzov reaction to give **36** and **37**. Saponification of the latter was achieved with 0.2 N NaOH (Scheme 7-4).

The next step was the formation of an amide bond by a literature procedure: Carboxylic acid **38** was coupled with amine **30** with the use of *n*-propylphosphonic acid anhydride (Scheme 7-5). The selective saponification of the phosphonic acid diethyl ester group in compound **39** turned out to be difficult. It was finally achieved without decomposition of the PEG chain using the reagent trimethylbromosilane (TMBS) in pyridine as a solvent (Scheme 7-5).



**Scheme 7-5:** Synthesis of the amide **39** and conversion into the phosphonic acid **33**

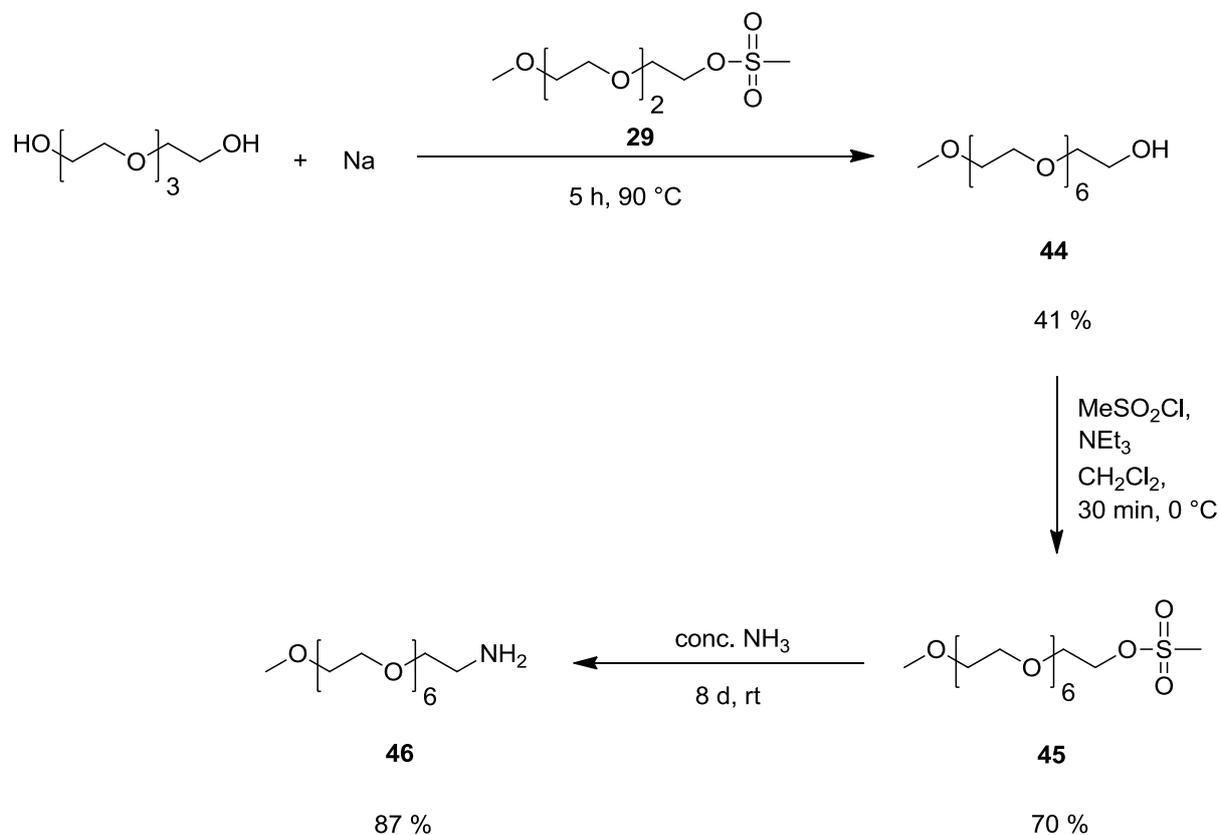
Ultrasound-assisted coupling of the iron oxide nanoparticles with phosphonic acid **33** in a mixture of EtOH/H<sub>2</sub>O gave a stable colloidal solution (Scheme 7-6). This, however, could not be diluted with either water or buffer solutions (hepes/mannitol, PBS). Therefore the particles were precipitated by the addition of H<sub>2</sub>O and separated magnetically. The isolated solid could be suspended in EtOH or THF to give homogeneous brown solutions.



**Scheme 7-6:** Coupling of **33** with iron oxide cores

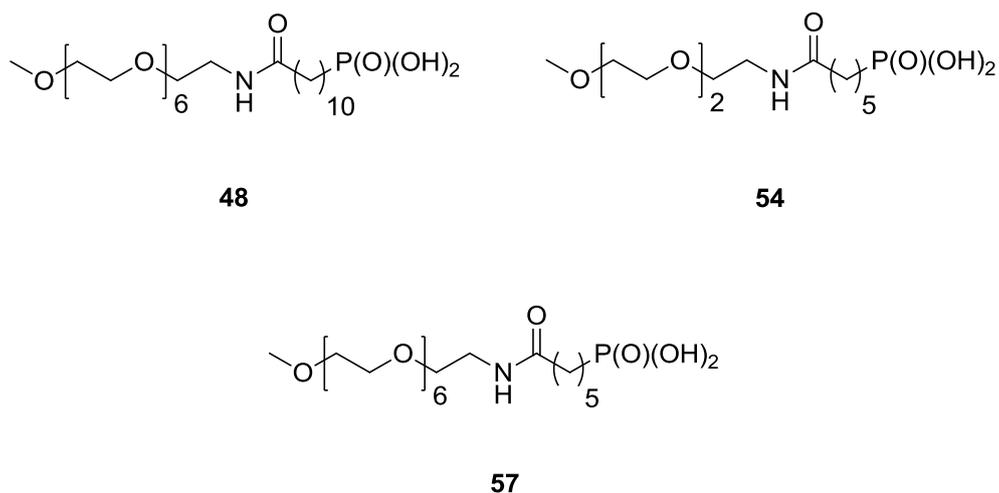
In a further set of experiments the amide function of compound **33** was reduced to the secondary amine, and the coat molecules **42** thus obtained were coupled with iron oxide nanoparticles. The resulting colloids **43** were, much as colloids **40**, insoluble in aqueous media. Apparently the length of the polyethylene glycol chain was insufficient to keep the iron oxide colloids **40** and **43** dissolved in water.

The next step to an improved hydrophilicity was the synthesis of a molecule with a longer PEG unit. Scheme 7-7 depicts the synthesis of methoxy heptaethylene glycol amine (**46**) starting from tetraethylene glycol.



**Scheme 7-7:** Synthesis of compound **46** with a longer PEG chain

Furthermore, the synthesis of 5-carboxypentanephosphonic acid diethylester (**52**) provided a phosphonic acid component with a shorter hydrophobic area. Starting from this variety of compounds the coat molecules **48**, **54** and **57** (Figure 7-1) were prepared in analogy to the reactions shown in Scheme 7-5.



**Figure 7-1:** Synthesized phosphonic acids **48**, **54** and **57**

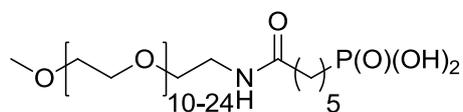
The compounds shown in Figure 7-1 were coupled with iron oxide cores. The colloid solutions could be diluted with different solvents or the solid was dissolved and afterwards purified by passing them through 0.45  $\mu\text{m}$  membrane filters. Table 7-1 shows the colloids and the observed solubility.

**Table 7-1:** Comparison of the different colloids and there solubility

Coating molecules	$\text{Fe}_3\text{O}_4$ colloids	Solubility
<b>33</b>	<b>40</b>	Solid suspendable in EtOH or THF
<b>48</b>	<b>49</b>	Dilution with $\text{H}_2\text{O}$
<b>54 + 30 (2:1)</b>	<b>55</b>	Dilution with isotonic NaCl solution
<b>57</b>	<b>58</b>	Dilution with isotonic NaCl solution
<b>57 + 30 (2:1)</b>	<b>59</b>	Solid suspendable in isotonic NaCl solution

Even the so far best colloid **59** was still insufficiently hydrophilic. Consequently still longer PEG chains were employed for the next series of coat molecules. Since the individual steps of the reaction sequence were now well established, it was possible

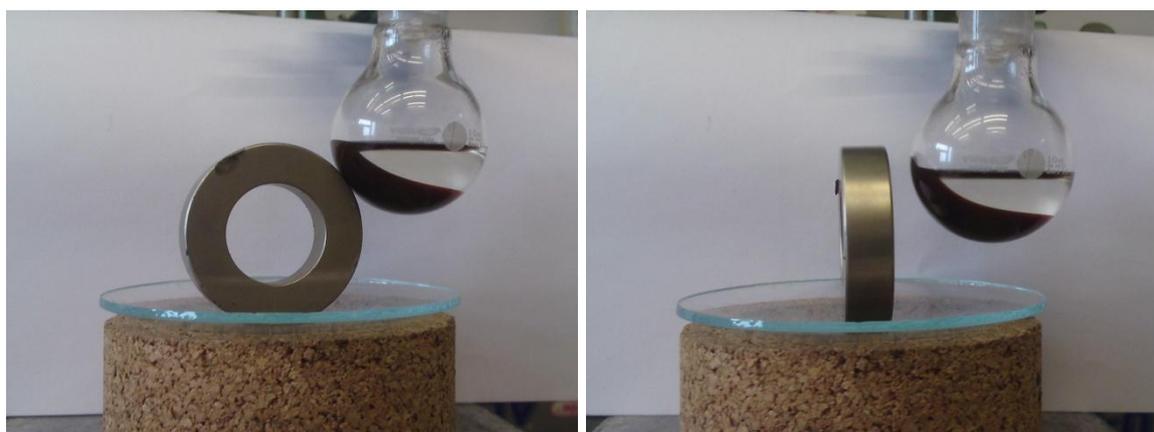
to start from a mixture of polyethylene glycols ( $M \approx 750$  g/mol) which were converted into phosphonic acid **63** (Figure 7-2).



**63**

**Figure 7-2:** Synthesized phosphonic acid **63** with variable chain length

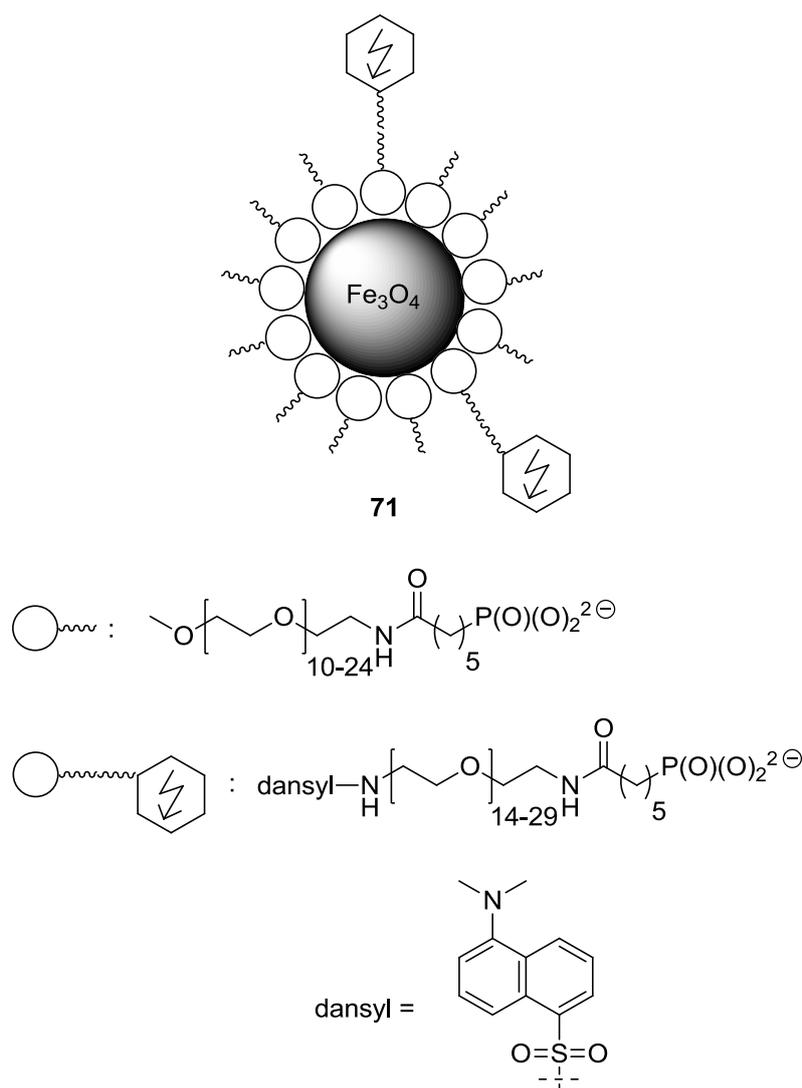
During the synthesis of the colloids **64** with a coating of **63** the THF/H<sub>2</sub>O solvent mixture separated into two phases. The upper phase was colourless and the lower phase contained the synthesized colloids **64** suspended in the solvent mixture. The lower black solution exhibited magnetic properties (Figure 7-3).



**Figure 7-3:** Two-phase-system observed during the synthesis of iron oxide nanoparticles with the coating material **63**. The black solution exhibits magnetic properties.

Through the use of a mixture of PEG compounds with different chain lengths the synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles **64** succeeded. These form a stable suspension in isotonic solution suitable for intravenous injections. The measured relaxivities of the synthesized colloids **64** are in the same range as the data of the contrast agents Resovist<sup>®</sup> and Endorem<sup>®</sup>.

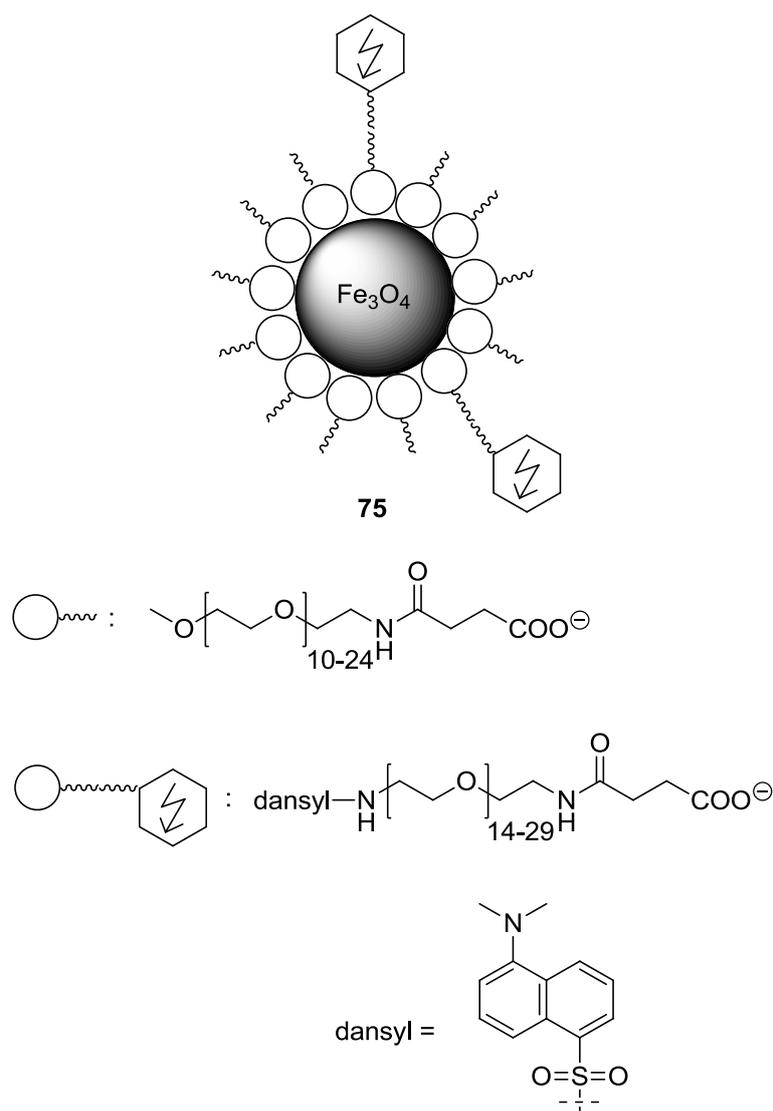
Furthermore it was of interest to incorporate fluorescence dyes into the coat in order to track the nanoparticles in the organism by the use of fluorescence microscopy. Polyethylene glycol ( $M \approx 1000$  g/mol) was substituted to give amine **68**, followed by the reaction with dansyl chloride and finally the conversion into the phosphonic acid **70**. The next step was the combined coating of **70** and phosphonic acid **63** with iron oxide cores (Figure 7-4).



**Figure 7-4:** Dansyl dye functionalized iron oxide nanoparticles **71**

The results obtained so far indicate that the newly synthesized colloids **64** and **71** should be suitable for the use as contrast agents in magnetic resonance imaging.

For comparison, analogous PEG carboxylic acid molecules **72** and **74** were synthesized and tested as coating materials for iron oxide cores (Figure 7-5).



**Figure 7-5:** Coupling of iron oxide nanoparticles with **72** and **74**

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] [http://www.charite.de/charite/presse/pressemitteilungen/artikel/detail/weltpremiere\\_an\\_der\\_charite\\_geburt\\_im\\_offenen\\_mrt/](http://www.charite.de/charite/presse/pressemitteilungen/artikel/detail/weltpremiere_an_der_charite_geburt_im_offenen_mrt/)
- [2] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound, *Phys. Rev.* **1946**, 69, 37-42.
- [3] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard, *Phys. Rev.* **1946**, 69, 127-131.
- [4] [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2003/press-ge.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/press-ge.html)
- [5] P. C. Lauterbur, *Nature* **1973**, 242, 190-191.
- [6] <http://www.chirurgie-portal.de/radiologie/kernspintomographie-mrt.html>
- [7] U. Pietrzyk, M. Khodaverdi, *Physik in unserer Zeit* **2006**, 37, 235-240.
- [8] D. Weishaupt, V. D. Köchli, B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, **2006**.
- [9] A. Bjornerud, L. Johansson, *NMR Biomed.* **2004**, 17, 465-477.
- [10] J. W. M. Bulte, D. L. Kraitchman, *NMR Biomed.* **2004**, 17, 484-499.
- [11] Y. X. J. Wang, S. M. Hussain, G. P. Krestin, *Eur. Radiol.* **2001**, 11, 2319-2331.
- [12] R. Lawaczeck, M. Menzel, H. Pietsch, *Appl. Organometal. Chem.* **2004**, 18, 506-513.
- [13] T. Shen, R. Weissleder, M. Papisov, A. Bogdanov, Jr., T. J. Brady, *Magnet. Reson. Med.* **1993**, 29, 599-604.
- [14] C. C. Berry, A. S. G. Curtis, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2003**, 36, R198-R206.
- [15] R. Lawaczeck, H. Bauer, T. Frenzel, M. Hasegawa, Y. Ito, K. Kito, N. Miwa, H. Tsutsui, H. Vogler, H.-J. Weinmann, *Acta Radiologica* **1997**, 38, 584-597.
- [16] E. Y. Sun, L. Josephson, K. A. Kelly, R. Weissleder, *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 109-113.
- [17] B. D. Chithrani, A. A. Ghazani, W. W. Chan, *Nano. Lett.* **2006**, 6, 662-668.
- [18] K. Muller, J. N. Skeppera, M. Posfai, R. Trivedic, *Biomaterials* **2007**, 28, 1629-1642.
- [19] K. W. Win, S. Feng, *Biomaterials* **2005**, 26, 2713-2722.
- [20] J. J. Yuan, S. P. Armes, Y. Takabayashi, K. Prassides, C. Leite, F. Galembeck, A. L. Lewis, *Langmuir* **2006**, 22, 10989-10993.
- [21] D. E. Owen, N. A. Peppas, *Int. J. Pharm.* **2006**, 307, 93-102.
- [22] S. Herrwerth, W. Eck, S. Reinhardt, M. Grunze, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9359-9366.
- [23] B. R. Jarrett, M. Frendo, J. Vogan, *Nanotechnology* **2007**, 18, 35603-35610.

- [24] E. K. Larsen, T. Nielsen, T. Wittenborn, H. Birkedal, *ACS Nano* **2009**, *3*, 1947-1951.
- [25] R. Narain, M. Gonzales, A. S. Hoffman, P. S. Stayton, K. M. Krishnan, *Langmuir* **2007**, *23*, 6299-6304.
- [26] P. W. Atkins, J. de Paula, *Physikalische Chemie*, vierte vollständig überarbeitete Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**.
- [27] R. Bertermann, *Einführung in die Flüssigkeits- und Festkörper-NMR-Spektroskopie*, Universität Würzburg, **2006**.
- [28] E. Riedel, C. Janiak, T. M. Klapötke, H.-J. Meyer, *Anorganische Chemie*, 7. Auflage, de Gruyter, Berlin, New York, **1999**.
- [29] A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995-4021.
- [30] M. Taupitz, S. Schmitz, B. Hamm, *Fortschr. Röntgenstr.* **2003**, *175*, 752-765.
- [31] K. E. Kellar, D. K. Fujii, W. H. H. Gunther, K. Briley-Sæbø, M. Spiller, S. H. Koenig, *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* **1999**, *8*, 207-213.
- [32] E. Pollert, K. Knížek, M. Marysko, K. Záveta, A. Lancok, J. Boháček, M. Babic, *J. Magn. Magn. Mater.* **2006**, *306*, 241-247.
- [33] S. Palmacci, L. Josephson, *US Patent* **5,262,176**, **1991**.
- [34] R. S. Molday, D. Mackenzie, *J. of Immunol. Methods* **1982**, *52*, 353-367.
- [35] L. Josephson, C.-H. Tung, A. Moore, R. Weissleder, *Bioconjugate Chem.* **1999**, *10*, 186-191.
- [36] Z. Li, Q. Sun, M. Gao, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 125-128.
- [37] C. Wilhelm, C. Billotey, J. Roger, J. N. Pons, J.-C. Bacri, F. Gazeau, *Biomaterials* **2003**, *24*, 1001-1011.
- [38] L. X. Tiefenauer, G. Kühne, R. Y. Andres, *Bioconjugate Chem.* **1993**, *4*, 347-352.
- [39] M. S. Nikolic, M. Krack, V. Aleksandrovic, A. Kornowski, S. Förster, H. Weller, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6727-6731.
- [40] Y.-w. Jun, Y.-M. Huh, J.-s. Choi, J.-H. Lee, H.-T. Song, S. Kim, S. Yoon, K.-S. Kim, J.-S. Shin, J.-S. Suh, J. Cheon, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5732-5733.
- [41] S. Sun, H. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8204-8205.
- [42] S. Sun, H. Zeng, D. B. Robinson, S. Raoux, P. M. Rice, S. X. Wang, G. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 273-279.
- [43] S. Blömer, *Diplomarbeit*, Universität Würzburg, **2008**.

- [44] G. Klug, T. Kampf, S. Blömer, J. Bremicker, C. H. Ziener, A. Heymer, U. Gbureck, E. Rommel, U. Nöth, W. A. Schenk, P. M. Jakob, W. R. Bauer, *Magnetic Resonance in Medicine* **2010**, *64*, 1607-1615.
- [45] F. Bertorelle, C. Wilhelm, J. Roger, F. Gazeau, C. Ménager, V. Cabuil, *Langmuir* **2006**, *22*, 5385-5391.
- [46] Y.-w. Jun, Y.-M. Huh, J.-s. Choi, J.-H. Lee, H.-T. Song, S. Kim, S. Yoon, K.-S. Kim, J.-S. Shin, J.-S. Suh, J. Cheon, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5732-5733.
- [47] Y.-M. Huh, Y.-w., H.-T. Song, S. Kim, J.-s. Choi, J.-H. Lee, S. Yoon, K.-S. Kim, J.-S. Shin, J.-S. Suh, J. Cheon, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12387-12391.
- [48] C. Yee, G. Kataby, A. Ulman, T. Prozorov, H. White, A. King, M. Raifailovich, J. Sokolov, A. Gedanken, *Langmuir* **1999**, *15*, 7111-7115.
- [49] Y. Sahoo, H. Pizem, T. Fried, D. Golodnitsky, L. Burstein, C.-N. Sukenik, G. Markovich, *Langmuir* **2001**, *17*, 7907-7911.
- [50] P. Gong, J. Yu, H. Sun, J. Hong, S. Zhao, D. Xu, *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *101*, 1283-1290.
- [51] J. Amici, E. Celasco, P. Allia, P. Tiberto, M. Sangermano, *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 411-416.
- [52] T. Yoon, J. S. Kim, B. G. Kim, K. N. Yu, M. Cho, J. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1068-1071.
- [53] J. Deng, X. Ding, W. Zhang, Y. Peng, J. Wang, X. Long, P. Li, A. S. C. Chan, *Polymer* **2002**, *43*, 2179-2186.
- [54] N. Kohler, G. E. Fryxell, M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7206-7211.
- [55] L. Isa, E. Amstad, M. Textor, E. Reimhult, *Chimia* **2010**, *64*, 145-149.
- [56] A. J. Cole, A. E. David, J. Wang, C. J. Galban, H. L. Hill, V. C. Yang, *Biomaterials* **2011**, *32*, 2183-2193.
- [57] Y. J. Chen, J. Tao, F. Xiong, J. B. Zhu, N. Gu, K. K. Geng, *Die Pharmazie* **2010**, *65*, 481-486.
- [58] U. I. Tromsdorf, O. T. Bruns, S. C. Salmen, U. Beisiegel, H. Weller, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 4434-4440.
- [59] S. Tong, S. Hou, Z. Zheng, J. Zhou, G. Bao, *Nano Lett.* **2010**, *10*, 4607-4613.
- [60] E. Amstad, T. Gillich, I. Bilecka, M. Textor, E. Reimhult, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 4042-4048.
- [61] L. Laconte, N. Nitin, O. Zurkiya, *J. Magn. Reson. Imaging* **2007**, *26*, 1634-1641.

- [62] L. Josephson, J. M. Perez, R. Weissleder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3204-3206.
- [63] J. M. Perez, L. Josephson, R. Weissleder, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 261-264.
- [64] A. Roch, Y. Gossuin, R. N. Muller, P. J. Gillis, *J. Magn. Magn. Mater.* **2005**, *293*, 532-539.
- [65] H. G. O. Becker, R. Beckert, G. Domschke, E. Fanghänel, W. D. Habicher, P. Metz, D. Pavel, K. Schwetlick, *Organikum*, 21. neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2001**.
- [66] O. Hormi, E. Pajunen, A.-K. Åvall, P. Pennanen, *Synthetic Communications*, **1990**, *20 (12)*, 1865-1867.
- [67] C. R. Degenhardt, D. C. Burdsall, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3488-3490.
- [68] A. H. Ford-Moore, J. H. Williams, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1465-1467.
- [69] H. Houben, T. Weyl, K. Sasse, *Band XII/1 Organische Phosphorverbindungen*, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, **1963**.
- [70] R. Voicu, R. Boukherroub, V. Bartzoka, T. Ward, J. T. C. Wojtyk, D. D. M. Wayner, *Langmuir* **2004**, *20*, 11713-11720.
- [71] R. Sasin, R. M. Nauman, D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4335-4337
- [72] H. Wissmann, H.-J. Kleiner, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 129-130.
- [73] L. Lazzarato, B. Rolando, M. L. Lolli, G. C. Tron, R. Fruttero, A. Gasco, G. Deleide, H.L. Guenther, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1322-1329.
- [74] A. K. Mishra, P. Panwar, M. Chopra, R. K. Sharma, J.-F. Chatal, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1054-1058.
- [75] U. Heimann, F. Vögtle, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 858-362.
- [76] C. S. Pande, N. Gupta, A. Bhardwaj, *J. Appl. Polym. Sci.* **1995**, *56*, 1127-1131.

## Anhang A: Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

<b>acac</b>	Acetylacetonat
<b>CME</b>	Cellulosemischester
<b>CLIO</b>	Cross linked iron oxide
<b>d</b>	Tage
<b>Da</b>	Dalton
<b>Dansyl</b>	5-Dimethylamino-1-naphthalinsulfonyl
<b>DCC</b>	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
<b>DMSA</b>	<i>Meso</i> -2,3-dimercaptosuccinic acid
<b>DMSO</b>	Dimethylsulfoxid
<b>DTA</b>	Differenz-Thermoanalyse
<b>EDC</b>	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid
<b>ESI</b>	Elektronenspray-Ionisation
<b>Et<sub>2</sub>O</b>	Diethylether
<b>EtOH</b>	Ethanol
<b>eq</b>	Äquivalente
<b>FID</b>	Free induction decay
<b>FTIR</b>	Fourier-Transformations-Infrarotspektrometer
<b>h</b>	Stunden
<b>k</b>	Kilo
<b>Kap.</b>	Kapitel
<b>kat.</b>	katalytisch
<b>konz.</b>	konzentriert
<b>LDA</b>	Lithiumdiisopropylamid
<b>MALDI</b>	Matrix assisted laser desorption ionisation
<b>MeOH</b>	Methanol
<b>min</b>	Minuten
<b>MRI</b>	Magnetic resonance imaging
<b>MRT</b>	Magnetresonanz-Tomographie
<b>MS</b>	Massenspektrometrie
<b><i>n</i>-BuLi</b>	<i>n</i> -Butyllithium
<b>NPs</b>	Nanopartikel

<b>PBS</b>	phosphate buffered saline
<b>PEKY</b>	Poly(Glutaminsäure-Lysin-Tyrosin)
<b>PEG</b>	Polyethylenglykol
<b>PTFE</b>	Polytetrafluorethylen
<b>RES</b>	Retikuloendotheliales System
<b>rpm</b>	rotations per minute
<b>RT</b>	Raumtemperatur
<b>SPIO</b>	Superparamagnetic iron oxide
<b>TEM</b>	Transmissionselektronenmikroskopie
<b>TG</b>	Thermogravimetrie
<b>TGA</b>	Thermogravimetrische Analyse
<b>THF</b>	Tetrahydrofuran
<b>TMBS</b>	Trimethylbromsilan
<b>US-Bad</b>	Ultraschall-Bad
<b>UV</b>	Ultraviolett

#### NMR-Spektren

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

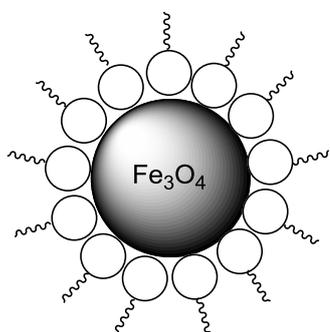
## Anhang B: Verzeichnis der Verbindungen

- 1 Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus *n*-Propylphosphonsäure
- 2  $\alpha$ -Allyl- $\omega$ -methoxypolyethylenglykol
- 3 Methoxypolyethylenglykol-propanphosphonsäure-diethylester
- 4 Methoxypolyethylenglykol-propan-1,2-diphosphonsäure-tetraethylester
- 5 Propan-1,2-diphosphonsäure-tetraethylester
- 6 1-Brom-propan-2-phosphonsäure-diethylester
- 7 2-Brom-propan-1-phosphonsäure-diethylester
- 8 4-Brombutanphosphonsäure-diethylester
- 9 1,4-Butandiphosphonsäure-tetraethylester
- 10 Methoxypolyethylenglykol-butylether
- 11 Methoxypolyethylenglykol-4-brombutylether
- 12 Methandiphosphonsäure-tetraethylester
- 13 Chlormethanphosphonsäure-diethylester
- 14 2-Methoxyethan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester
- 15 Ethen-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester
- 16 Methoxypolyethylenglykol-pentan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester
- 17 Pentan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester
- 18 Methoxypolyethylenglykol-pentan-5-chlor-5-phosphonsäure-diethylester
- 19 Methoxypolyethylenglykol-hexan-1,1-diphosphonsäure-tetraethylester
- 20 Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure-diethylester
- 21 Buten-4-phosphonsäure-diethylester
- 22 Methoxypolyethylenglykol-4-chlorbutylether
- 23 Methoxypolyethylenglykol-4-hydroxybutylether
- 24 Methandiphosphonsäure
- 25 Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure
- 26 Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus Methoxypolyethylenglykol-butanphosphonsäure
- 27 Methoxytriethylenglykol-4-brombutylether
- 28 Methoxytriethylenglykol-4-iodbutylether
- 29 Methoxytriethylenglykol-methansulfonat
- 30 Methoxytriethylenglykol-amin

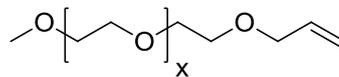
- 31**  $\omega$ -Carboxydecanphosphonsäure-mono(methoxytriethylenglycolamid)
- 32**  $\omega$ -(Methoxytriethylenglycolamidocarbonyl)decanphosphonsäure-bis(methoxytriethylenglycolamid)
- 33** 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure
- 34** 11-Brom-undecansäure-ethylester
- 35** 11-Brom-undecansäure-methylester
- 36** 10-Ethoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester
- 37** 10-Methoxycarbonyldecanphosphonsäurediethylester
- 38** 10-Carboxydecanphosphonsäurediethylester
- 39** 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäurediethylester
- 40** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus 11-Oxy-12-aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure
- 41** 12-Aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäurediethylester
- 42** 12-Aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure
- 43** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus 12-Aza-15,18,21-trioxadocosanphosphonsäure
- 44** Heptaethylenglykol-monomethylether
- 45** Methoxyheptaethylenglykol-methansulfonat
- 46** Methoxyheptaethylenglykol-amin
- 47** 11-Oxy-12-aza-15,18,21,24,27,30,33-heptaoxatetatriacontanphosphonsäurediethylester
- 48** 11-Oxy-12-aza-15,18,21,24,27,30,33-heptaoxatetatriacontanphosphonsäure
- 49** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus 11-Oxy-12-aza-15,18,21,24,27,30,33-heptaoxatettriacontanphosphonsäure
- 50** 6-Brom-hexansäure-methylester
- 51** 5-Methoxycarbonylpentanphosphonsäurediethylester
- 52** 5-Carboxypentanphosphonsäurediethylester
- 53** 6-Oxy-7-aza-10,13,16-trioxaheptadecanphosphonsäurediethylester
- 54** 6-Oxy-7-aza-10,13,16-trioxaheptadecanphosphonsäure
- 55** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus Eisenoxid-Nanopartikeln mit einer Hülle aus 6-Oxy-7-aza-10,13,16-trioxaheptadecanphosphonsäure und Methoxytriethylenglykol-amin
- 56** 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosan-phosphonsäurediethylester

- 57** 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosan-phosphonsäure
- 58** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosan-phosphonsäure
- 59** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus 6-Oxy-7-aza-10,13,16,19,22,25,28-heptaoxanonacosanphosphonsäure und Methoxytriethylenglykol-amin
- 60** Methoxypolyethylenglykol-methansulfonat
- 61** Methoxypolyethylenglykol-amin
- 62** Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure-diethylester
- 63** Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure
- 64** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure
- 65** Polyethylenglykol-dimethansulfonat
- 66**  $\alpha,\omega$ -Diamino-polyethylenglykol
- 67** Amino-polyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure
- 68** Dansylamino-polyethylenglykol-amin
- 69** Dansylamino-polyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure-diethylester
- 70** Dansylamino-polyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure
- 71** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure und Dansylamino-polyethylenglykol-aminocarbonylpentanphosphonsäure
- 72** Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure
- 73** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure
- 74** Dansylamino-polyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure
- 75** Eisenoxid-Nanopartikel mit einer Hülle aus Methoxypolyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure und Dansylamino-polyethylenglykol-aminocarbonylpropionsäure

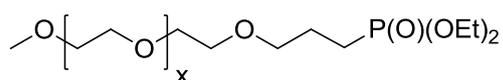
## Anhang C: Strukturtafeln



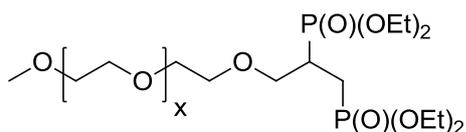
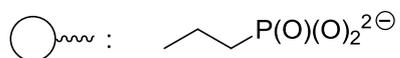
1



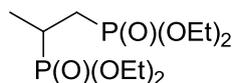
$x = 5.3$  2



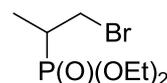
$x = 5.3$  3



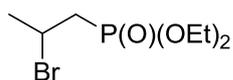
$x = 5.3$  4



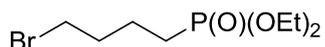
5



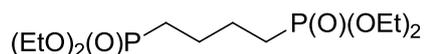
6



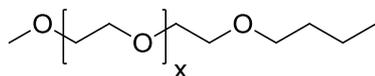
7



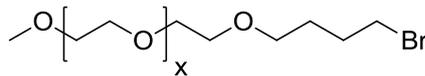
8



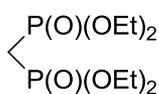
9



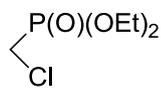
$x = 5.3$  10



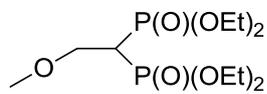
$x = 5.3$  11



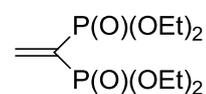
12



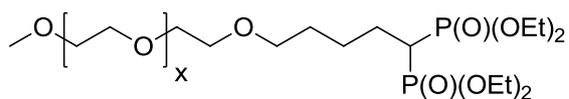
13



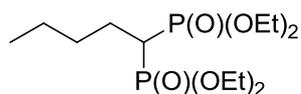
14



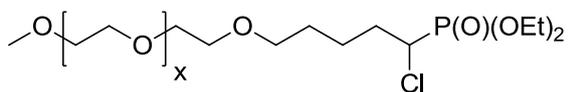
15



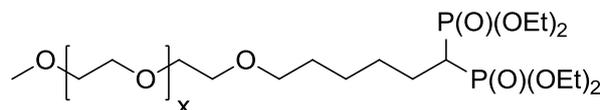
x = 5.3 **16**



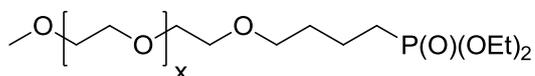
**17**



x = 5.3 **18**



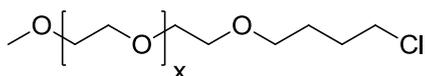
x = 5.3 **19**



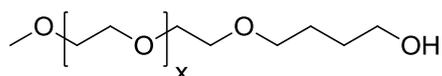
x = 5.3 **20**



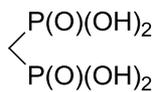
**21**



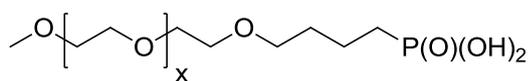
x = 5.3 **22**



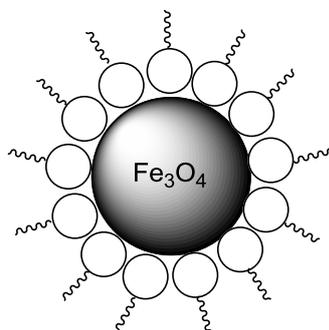
x = 5.3 **23**



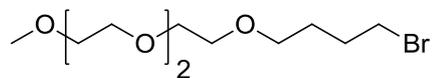
**24**



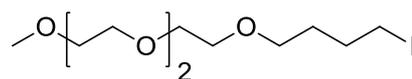
x = 5.3 **25**



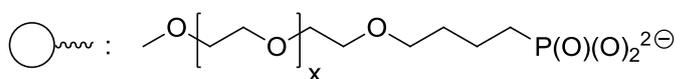
**26**



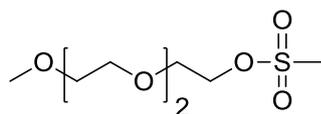
**27**



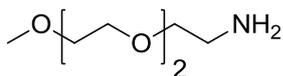
**28**



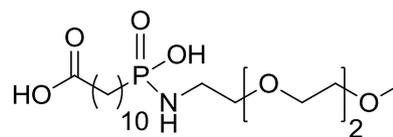
x = 5.3



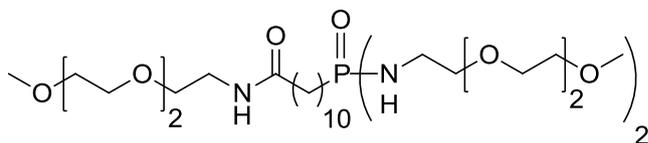
29



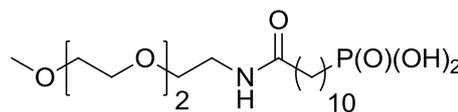
30



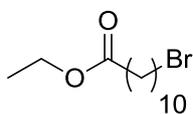
31



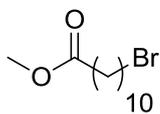
32



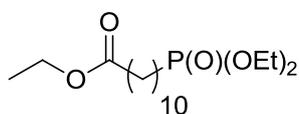
33



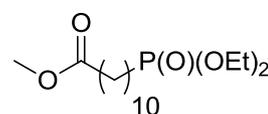
34



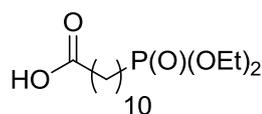
35



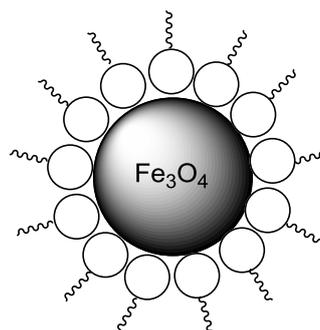
36



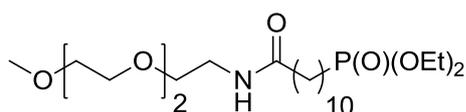
37



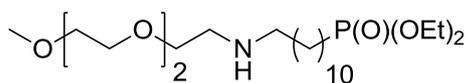
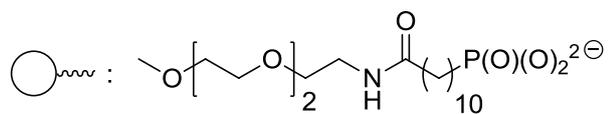
38



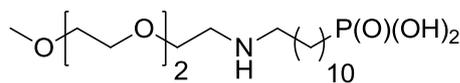
40



39

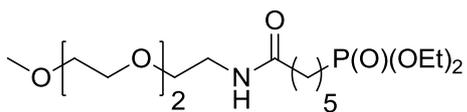


41

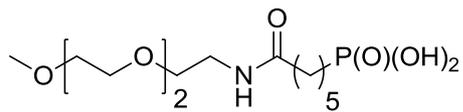


42

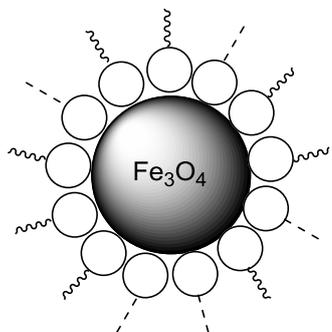




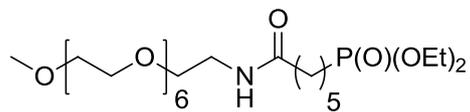
53



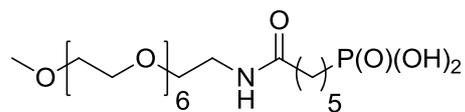
54



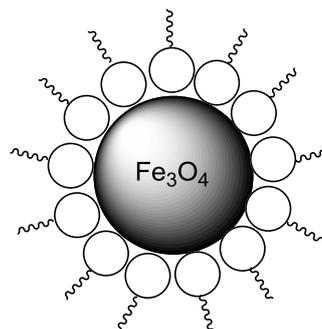
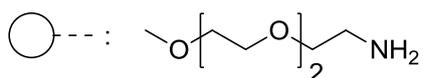
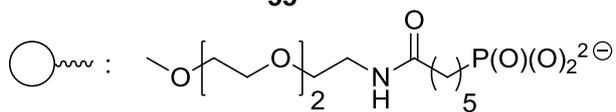
55



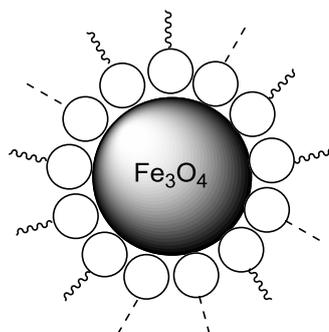
56



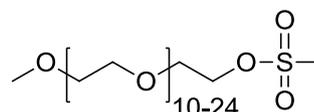
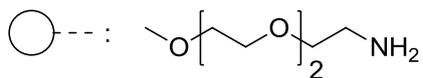
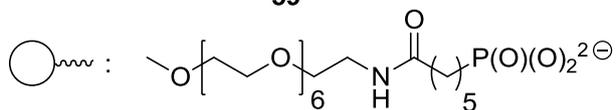
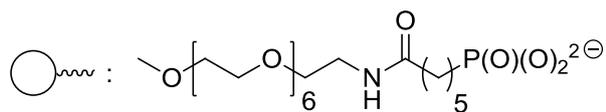
57



58

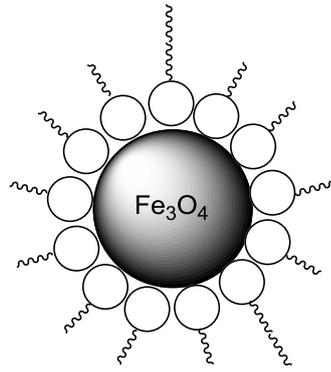


59

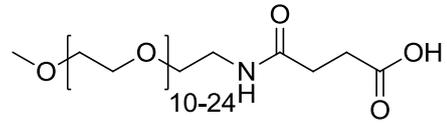


60

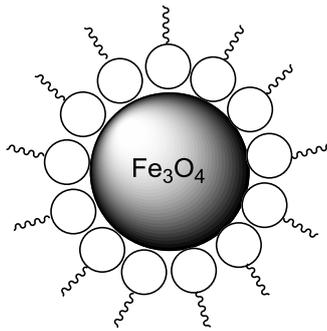
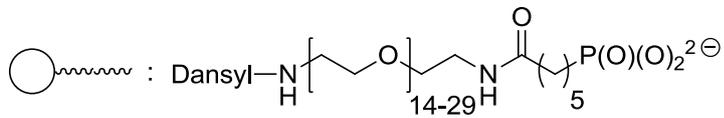
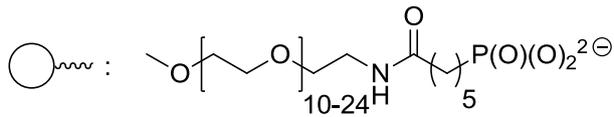




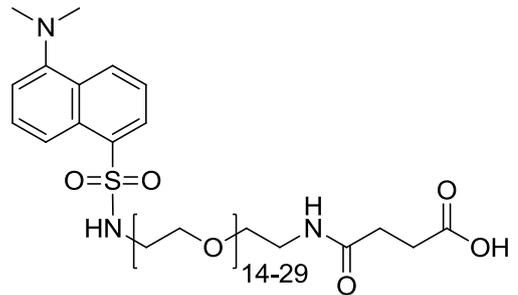
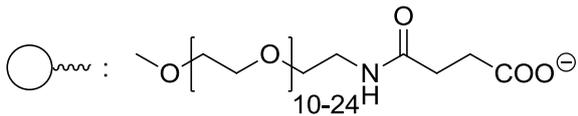
71



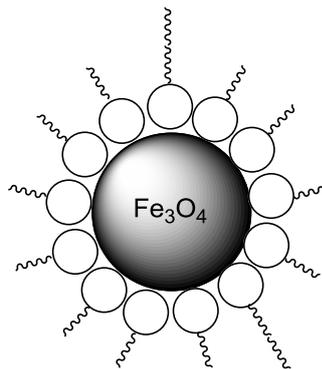
72



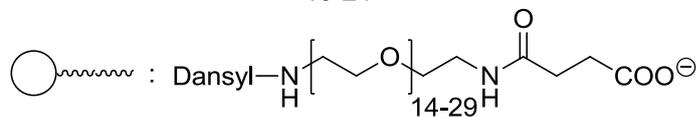
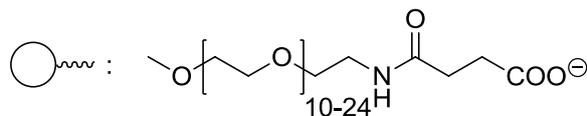
73



74



75



## Danksagung

Meinem akademischen Lehrer Herrn Prof. Dr. Wolfdieter A. Schenk danke ich für die Bereitstellung dieses interessanten Themas, die zahlreichen Hilfestellungen, die ständige Diskussionsbereitschaft und seine freundliche Betreuung.

Ein Dank gilt den Arbeitskollegen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises.

Bei Herrn T. Kampf möchte ich mich für die Relaxivitätsmessungen und die Erläuterungen bedanken.

Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich den Herren Dr. M. Büchner, F. Dadrich und E. Ehrlich.

Frau L. Michels und Frau S. Timmroth möchte ich für die Messung der Elementaranalysen danken.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. R. Bertermann und Frau M.-L. Schäfer für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Dankbar bin ich auch den Angestellten der Werkstatt, Herrn A. Ruf, Herrn M. Reinhardt und Herrn V. Obert für die stets kompetente und freundliche Hilfe, sowie dem Hauswart A. Schertzer für den sympathischen und kompetenten Umgang miteinander.

Danken möchte ich noch Frau C. Walter für ihre sympathische Art und dafür, dass sie für jedes Problem eine Lösung findet.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Fußballkameraden der Spvg Ahorn die mir zeigen, dass es auch außerhalb der Familie Zusammenhalt und gegenseitigen Respekt gibt. Ebenso danke ich meiner besten Freundin Melanie Kunisch die jederzeit für mich da ist, so wie Miriam Lösch und Daniela Geiling.

Besonders danke ich meiner ehemaligen Arbeitskollegin und guten Freundin Carmen Jerg - ohne deine Unterstützung wären das Studium und die lehrreichen Jahre nicht zu schaffen gewesen! Es ist ein Geschenk, jemanden an seiner Seite zu haben, der dieselben Dinge durchmacht und einem dabei immer treu an der Seite steht.

Großer Dank gilt meiner Familie, die mich so weit gebracht hat! Ich danke meinen Eltern Irene Blömer und Georg Blömer für ihre Liebe und Stärke, so wie für die menschliche und finanzielle Unterstützung. Meinen Geschwistern Nadja, Patrick und

Isabel danke ich für den familiären Zusammenhalt und der Tatsache, dass Humor und Lebensfreude bei uns immer im Mittelpunkt stehen.

Meiner Lebensgefährtin Julia Theimer danke ich für ihren bezaubernden Humor, ihr aufmunterndes Lachen und ihre liebevolle und herzliche Art. Du bist der fehlende Mosaikstein für ein wunderbares und glückliches Leben!