

**Synthese neuer AAZTA-basierter Liganden  
und ihrer Gd(III)-Komplexe  
als Kontrastmittel für die MR-Bildgebung**

**Dissertation**

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

vorgelegt von  
Diplom-Chemikerin  
Carmen Jerg  
aus Coburg

Würzburg 2011

Eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am

11.11.2011

Gutachter der Dissertation

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

Prof. Dr. K. Müller-

2. Gutachter: Buschbaum

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums

1. Prüfer: Prof. Dr. W. A. Schenk

Prof. Dr. K. Müller-

2. Prüfer: Buschbaum

3. Prüfer: Prof. Dr. V. Engel

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums

26.01.2012

Doktorurkunde ausgehändigt am

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Kenntnisstand</b> .....	<b>3</b>
2.1 Allgemeine Anforderungen an Kontrastmittel für die Magnetresonanzbildgebung .....	3
2.2 Möglichkeiten zur Relaxivitätserhöhung bei Gd(III)-Kontrastmitteln .....	7
2.2.1 Relaxivität allgemein .....	7
2.2.2 Relaxivitätssteigerung durch Verlängerung der molekularen Reorientierungszeit $\tau_R$ .....	8
2.2.3 Relaxivitätssteigerung durch Erhöhung der Anzahl der koordinierten Wassermoleküle .....	11
2.3 Gd(III)-Kontrastmittel auf Basis des AAZTA-Liganden .....	14
2.3.1 AAZTA-Ligand und mizellenbildende AAZTA-Derivate .....	14
2.3.2 Funktionalisierte AAZTA-Liganden .....	19
<b>3. Aufgabenstellung</b> .....	<b>24</b>
<b>4. Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
4.1 Versuche zur Synthese von AAZTA-Liganden mit zusätzlicher freier Säurefunktion in 6-Position .....	26
4.2 Versuche zur Synthese von AAZTA-Liganden mit einer Piperazinessigsäure- Einheit in 6-Position .....	38
4.2.1 Mit interner Amidfunktion .....	38
4.2.2 Ohne interne Amidfunktion.....	50
4.3 Synthese eines heptadentaten AAZTA-Liganden mit zusätzlicher Ester- verbrückter Säuregruppe in 6-Position .....	71
4.4 Versuche der Synthese eines perfluorierten AAZTA-Liganden .....	78
4.5 Synthesen zweier AAZTA-Liganden mit einer n-Butylamid-Gruppe .....	87
4.6 Synthesen der Gd(III)-Komplexe .....	98
4.7 Synthesen der Y(III)-Komplexe .....	105
4.8 Protonen-Relaxivitätsmessungen der Gd(III)-Komplexe .....	110
<b>5. Experimentalteil</b> .....	<b>114</b>
5.1 Arbeitsmethoden .....	114
5.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken.....	114
5.1.2 Analytische Methoden.....	114

5.1.3 Spektroskopische Methoden.....	114
5.1.4 Lösungsmittel.....	115
5.1.5 Relaxationsmessungen.....	115
5.1.6 Ausgangsverbindungen .....	116
5.2 Synthesen .....	116
5.2.1 Synthesen der heptadentaten Liganden .....	116
5.2.2 Synthesen der Gd(III)-Komplexe.....	201
5.2.3 Synthesen der Y(III)-Komplexe .....	210
5.3 Relaxivitätsmessungen .....	216
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>218</b>
<b>7. Summary .....</b>	<b>235</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>252</b>
<b>Anhang A: Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen .....</b>	<b>259</b>
<b>Anhang B: Verzeichnis der Verbindungen .....</b>	<b>261</b>
<b>Anhang C: Strukturtafeln .....</b>	<b>265</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>272</b>

# 1. Einleitung

Im Jahr 1988 wurde zum ersten Mal ein Gadolinium-Komplex als Kontrastmittel für die Magnetresonanzbildgebung (MRI) zugelassen. Seitdem werden Gd(III)-Komplexe jährlich bei Millionen von Scans weltweit in Kliniken zur Verbesserung des Bildkontrasts verabreicht.<sup>[1, 2]</sup> Es ist davon auszugehen, dass durch die Entwicklung von immer empfindlicheren und spezifischeren Kontrastmitteln ihr Einsatz und somit ihre Bedeutung weiter zunehmen werden. Im Vergleich zu anderen bildgebenden Diagnostikverfahren, wie beispielsweise der Röntgendiagnostik,<sup>[3, 4]</sup> der Sonografie,<sup>[5]</sup> der Computertomographie (CT) oder der Positronenemissionstomographie (PET),<sup>[3, 6]</sup> besitzt die MRI eine herausragende dreidimensionale Bildauflösung verbunden mit der Fähigkeit, zwischen verschiedenen Weichteilgeweben differenzieren zu können.<sup>[2, 7, 8]</sup> Darüber hinaus handelt es sich um eine nicht-invasive Technik, die auch keinen Einsatz ionisierender Strahlung erfordert. Trotz der schon bestehenden Vorteile richtet sich das Interesse der Forschung auf eine weitere Verbesserung der Ortsauflösung, eine Verkürzung der Messzeit und die weitere Optimierung der Kontrastmittel für spezifische Aufgaben.<sup>[9]</sup> In der Medizin werden Kontrastmittel beispielsweise eingesetzt um Leberschäden, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, das Auftreten von Anomalien in der Ausscheidung über die Nieren oder Probleme im Blutkreislauf feststellen zu können. Weitere Anwendungsgebiete sind die Angiographie und die Früherkennung von Tumoren.<sup>[10-12]</sup>

Die Kontrastmittel selbst sind bei der Bildgebung nicht direkt sichtbar, lediglich ihre Wirkung kann beobachtet werden. Sie beruht darauf, dass die longitudinale ( $T_1$ ) und/oder die transversale ( $T_2$ ) Relaxationszeit der Wasserprotonen im zu untersuchenden Gewebe durch die Kontrastmittel verkürzt werden. Die erhöhte longitudinale Relaxation führt zu einem intensiveren Signal in kürzerer Zeit und einer Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses, wodurch ein schärferes Bild erhalten werden kann. Eine verstärkte transversale Relaxation schwächt das Signal dagegen ab, so dass das betreffende Gewebe dunkel dargestellt wird.<sup>[13]</sup>

Prinzipiell kann man zwei Arten von Kontrastmitteln unterscheiden: superparamagnetische und paramagnetische. Die superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel, wie SPIOs (superparamagnetic iron oxides), USPIOs (ultrasmall superparamagnetic iron oxides) und CLIOs (cross-linked iron oxides), bewirken eine

Verkürzung der  $T_2$ - und vor allem der  $T_2^*$ -Zeit,<sup>[14-16]</sup> wohingegen Kontrastmittel mit paramagnetischen Metallzentren, wie Gd(III), Mn(II) oder Fe(III), hauptsächlich die  $T_1$ -Zeit verringern.<sup>[13]</sup>

Darüber hinaus ist seit Beginn dieses Jahrhunderts eine neue Klasse der MRI-Kontrastmittel, sogenannte CEST (chemical exchange saturation transfer) – Reagenzien, Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten. Die CEST-Reagenzien besitzen mindestens einen austauschbaren Protonenpool, der durch Bestrahlung bei ihrer Absorptionsfrequenz gesättigte Magnetisierung auf das Signal der Wassermoleküle aus der Umgebung überträgt.<sup>[17]</sup> Dadurch erzeugen diese Reagenzien einen Frequenz-codierten Kontrast, wodurch sich durch Auswahl der passenden Sättigungsfrequenz der austauschenden Protonen mehrere Kontrastmittel im selben Bild detektieren lassen. Ein weiterer Vorteil der CEST-Reagenzien ist, dass kein Kontrollscan vor Kontrastmittelgabe benötigt wird.<sup>[18-22]</sup>

Um den weiter wachsenden Anforderungen zu genügen, bedarf es daher einer Weiterentwicklung bestehender beziehungsweise der Synthese neuer Kontrastmittel. Das Ziel besteht nun darin, neue, zielorientierte Kontrastmittel zu entwickeln, die beispielsweise an Biomoleküle, Proteine, Vitamine oder Antikörper gekoppelt werden können und sich so spezifisch an der zu untersuchenden Stelle im Körper anreichern. Darüber hinaus sollen diese Kontrastmittel den Bildkontrast erhöhen, wodurch sich die für die Diagnostik benötigte Kontrastmittelkonzentration herabsenken ließe.<sup>[23, 24]</sup> Des Weiteren wird die sogenannte molekulare Bildgebung immer wichtiger werden, die dazu beitragen soll, biologische Abläufe besser zu verstehen, Krankheiten bereits frühzeitig am Beginn ihres Entstehens zu diagnostizieren sowie die therapeutischen Maßnahmen zu überwachen. Dabei wird auch die Entwicklung Frequenz-codierter Kontrastmittel eine große Rolle spielen, die die gleichzeitige Detektion verschiedener Kontrastmittel im selben Bild bei der MRT ermöglichen soll, gerade in Hinblick auf den zukünftigen klinischen Einsatz weiterentwickelter, leistungsfähigerer Kernspintomographen.<sup>[25]</sup>

## 2. Kenntnisstand

### 2.1 Allgemeine Anforderungen an Kontrastmittel für die Magnetresonanzbildgebung

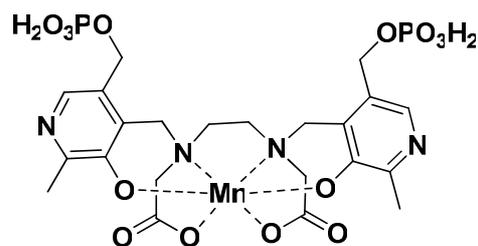
Das paramagnetische  $Gd^{3+}$ -Ion besitzt sieben ungepaarte Elektronen und einen symmetrischen  $^8S$  Grundzustand, was zu einem hohem magnetischen Moment mit einer langen Elektronenspin-Relaxationszeit führt. Diese beiden Eigenschaften bewirken eine starke dipolare Wechselwirkung mit den Protonen der Wassermoleküle im umliegenden Gewebe. Das  $Gd^{3+}$ -Ion hat in Säugetieren keine natürliche physiologische Funktion, aber freie  $Gd^{3+}$ -Ionen sind im Körper schon in geringen Dosen (10 - 20  $\mu\text{mol/kg}$ ) extrem giftig<sup>[2, 13]</sup> und stehen im Verdacht, die nephrogene systemische Fibrose (NSF), früher als nephrogene fibrosierende Dermopathie (NFD) bezeichnet, möglicherweise (mit)auszulösen. Bei der NSF handelt es sich um eine im Jahr 2000 erstmals beschriebene, krankhafte Vermehrung des Bindegewebes der Haut, Muskulatur und der inneren Organe, wie Leber, Herz, Lungen und Zwerchfell.<sup>[26, 27]</sup> Allerdings ist die weltweite Anzahl der erst seit 1997 berichteten Krankheitsfälle sehr gering. Zudem wurde die Erkrankung ausschließlich bei Patienten beobachtet, die bereits eine schwere Nieren- oder Lebererkrankung aufwiesen. Anfang des Jahres 2006 wurde erstmals über einen möglichen Zusammenhang von NSF und dem  $Gd(III)$ -haltigen Kontrastmittel Omniscan<sup>®</sup>, in Einzelfällen auch im Verbindung mit der Gabe von Magnevist<sup>®</sup> und OptiMARK<sup>®</sup> (nicht in der EU zugelassen), berichtet.<sup>[28-32]</sup> Deshalb müssen die als Kontrastmittel in der klinischen Diagnostik eingesetzten  $Gd(III)$ -Komplexe bestimmte Anforderungen erfüllen: Sie müssen eine hohe thermodynamische, und wenn möglich, auch eine hohe kinetische Stabilität aufweisen, um die Freisetzung sowohl giftiger freier  $Gd^{3+}$ -Ionen als auch freier Ligandmoleküle im Körper auszuschließen. Darüber hinaus müssen die  $Gd(III)$ -Komplexe gegenüber einer Transmetallierung endogener Kationen wie  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  und vor allem in Hinblick auf das in hohen Konzentrationen vorliegende  $Ca^{2+}$ -Ion stabil sein. Aufgrund der nahezu identischen Ionenradien von  $Gd^{3+}$  und  $Ca^{2+}$  könnten sonst toxische  $Gd^{3+}$ -Ionen in die Knochen und die Leber eingebaut werden. Als Calciumantagonist kann freies  $Gd^{3+}$  im Körper

## 2. Kenntnisstand

---

zudem die Calciumkanäle auf der Zellmembran blockieren oder die Calcium-Homöostase behindern.<sup>[33]</sup> Des Weiteren sollten die Gd-haltigen Kontrastmittel gut wasserlöslich sein, eine geringe Osmolarität besitzen und nach der Untersuchung schnell wieder aus dem Körper ausgeschieden werden. Und natürlich müssen die Kontrastmittel die Relaxivität der Wasserprotonen erhöhen können, indem möglichst mindestens ein Wassermolekül direkt an das Metallzentrum gebunden ist, das schnell gegen ein Wassermolekül aus der Umgebung ausgetauscht werden kann.<sup>[2, 11, 34]</sup>

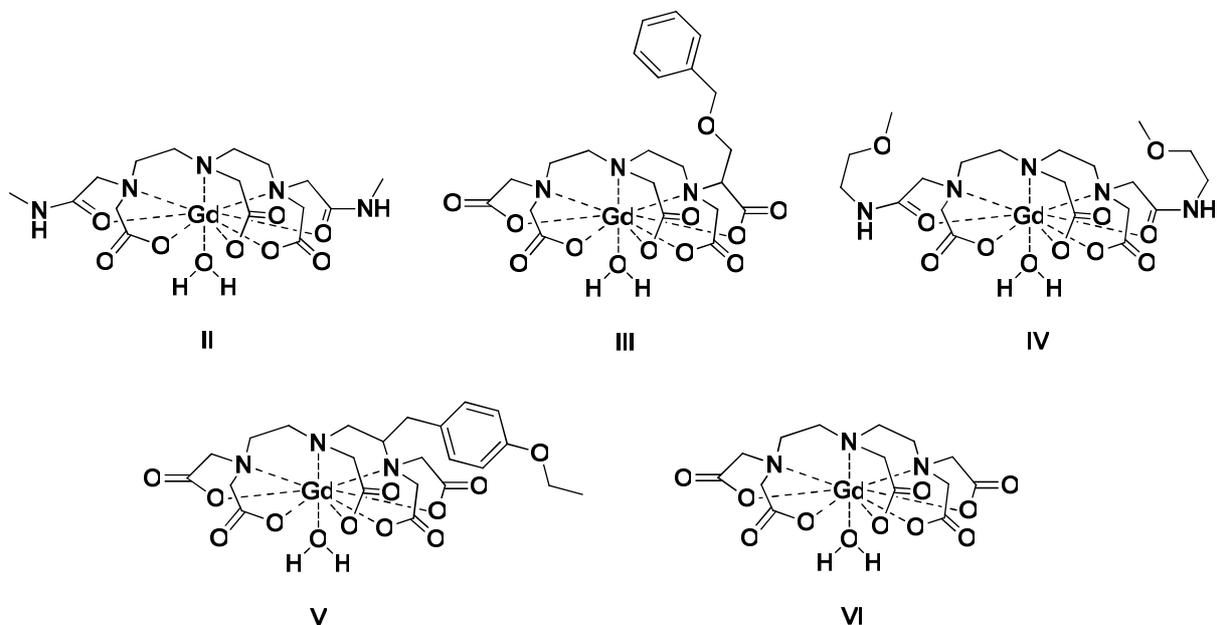
Zu den paramagnetischen MR-Kontrastmitteln zählen neben den Gd(III)-basierten auch die  $Mn^{2+}$ -haltigen. Durch die fünf ungepaarten d-Elektronen, die lange elektronische Relaxationszeit und die labile Koordination eines Wassermoleküls verfügt das  $Mn^{2+}$  grundsätzlich über die Schlüsseleigenschaften zur Entwicklung effizienter MRI-Kontrastmittel. Allerdings liegt Mn(II) in Komplexen bevorzugt sechsfach koordiniert vor. Das Hauptproblem der Mn(II)-basierten Kontrastmittel besteht deshalb darin, geeignete Liganden zu synthetisieren, die mit  $Mn^{2+}$  sowohl thermodynamisch als auch kinetisch stabile Komplexe bilden und gleichzeitig in der inneren Koordinationssphäre noch ausreichend Platz für zumindest ein Wassermolekül lassen. Freie  $Mn^{2+}$ -Ionen sind zwar, wie auch die  $Gd^{3+}$ -Ionen, bei intravenöser Verabreichung für den Menschen toxisch und schädigen das Zentralnervensystem, gleichzeitig ist  $Mn^{2+}$  jedoch ein essentielles Spurenelement, für das der Mensch exzellente Abbaumechanismen bei einer möglichen Freisetzung in Organen und Gewebe entwickelt hat.<sup>[33]</sup> Beim gegenwärtig einzigen als Kontrastmittel zugelassenen Mn(II)-Komplex Mn-DPDP (I, Teslascan<sup>®</sup>, DPDP = Dipyridoxaldiphosphat-Derivat von EDTA), das über kein direkt koordiniertes Wassermolekül verfügt, dient sogar die bewusste Freisetzung von  $Mn^{2+}$ -Ionen im Blut der Diagnose von Lebermetastasen beziehungsweise der Untersuchung der Bauspeicheldrüse (Abbildung 2.1).<sup>[12, 35, 36]</sup>



I

**Abbildung 2.1:** Struktur von Mn-DPDP (I, Teslascan<sup>®</sup>).

Die überwiegende Zahl der die  $T_1$ -Zeit verkürzenden Kontrastmittel für die MRI, die die eingangs genannten Kriterien erfüllen, basieren dagegen auf Gd(III)-Komplexen. Da  $Gd^{3+}$  in Komplexen bevorzugt neunfach koordiniert vorliegt, können durch Koordination mit octa- und teilweise auch mit heptadentaten Chelatliganden sowohl thermodynamisch als auch kinetisch stabile Komplexe gebildet werden, wobei die verbleibende(n) Koordinationsstelle(n) am Gd(III)-Metallzentrum zur direkten Anbindung eines beziehungsweise zweier Wassermoleküle genutzt werden kann. Gegenwärtig sind acht Kontrastmittel auf Gd(III)-Basis in der klinischen Anwendung zugelassen, die die oben genannten Voraussetzungen erfüllen, jeweils auf octadentaten Liganden basieren und dadurch ein direkt an das Gd(III)-Metallzentrum gebundenes Wassermolekül besitzen. Dabei lässt sich prinzipiell zwischen den offenkettigen und den ringförmigen Chelatliganden unterscheiden. Die auf acyclischen Chelatliganden basierenden Kontrastmittel Gd-DTPA-BMA (II, Omniscan<sup>®</sup>), Gd-BOPTA (III, MultiHance<sup>®</sup>),<sup>[37]</sup> Gd-DTPA-BMEA (IV, OptiMARK<sup>®</sup>, nicht in der EU zugelassen) und Gd-EOB-DTPA (V, Primovist<sup>®</sup>)<sup>[38]</sup> leiten sich alle vom offenkettigen DTPA-Chelatliganden (= Diethylentriamin-*N,N,N',N'',N''*-pentaessigsäure) des ersten zugelassenen Gd(III)-Kontrastmittels Gd-DTPA (VI, Magnevist<sup>®</sup>) ab (Abbildung 2.2).<sup>[39]</sup>

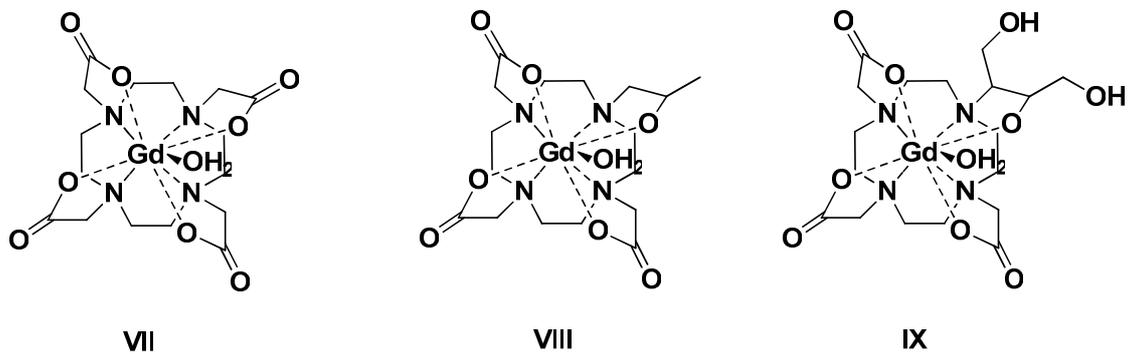


**Abbildung 2.2:** Bisher zugelassene Gd(III)-Kontrastmittel, die auf octadentaten, acyclischen Liganden basieren.

## 2. Kenntnisstand

---

Die offenkettigen Liganden sind zwar einerseits preiswerter als die ringförmigen, verfügen andererseits jedoch sowohl über eine geringere thermodynamische als auch kinetische Stabilität, wodurch sich Sicherheitsrisiken ergeben könnten, wie beispielsweise hinsichtlich der NSF. Die auf ringförmigen Chelatliganden basierenden Kontrastmittel Gd-DOTA (**VII**, Dotarem<sup>®</sup>), Gd-HP-DO3A (**VIII**, ProHance<sup>®</sup>) und Gd-DO3A-butrol (**IX**, Gadovist<sup>®</sup>) besitzen als Grundstruktur den cyclischen DOTA-Liganden (= 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) (Abbildung 2.3).<sup>[2, 40]</sup>



**Abbildung 2.3:** Bisher zugelassene Gd(III)-Kontrastmittel, die auf octadentaten, cyclischen Liganden basieren.

Gd(III)-Kontrastmittel mit ringförmigen Chelatliganden sind aufgrund ihres starren Gerüsts besonders stabil, was sie für *in vivo* Anwendungen sicherer macht.<sup>[41, 42]</sup>

## 2.2 Möglichkeiten zur Relaxivitätserhöhung bei Gd(III)-Kontrastmitteln

### 2.2.1 Relaxivität allgemein

Die Relaxivität ist definiert als die Fähigkeit einer paramagnetischen Substanz, die longitudinale Relaxationsgeschwindigkeit der Lösungsmittel-Wassermoleküle zu erhöhen. Sie wird gewöhnlich auf 1 mM Konzentration des Relaxationsverstärkers bei einem Feld von 0.5 T und 298 K bezogen.<sup>[43]</sup> Die beobachtete Relaxivität setzt sich unter anderem aus dem Austausch des direkt an das  $\text{Gd}^{3+}$ -Ion gebundenen Wassermoleküls (Inner-Sphere-Beitrag) und der Diffusion von Wassermolekülen in die unmittelbare Umgebung (Outer-Sphere-Beitrag) zusammen.<sup>[11]</sup> Bei den gegenwärtig zum Einsatz kommenden Gd(III)-Kontrastmitteln und den verwendeten Feldstärken von 0.5 bis 1.5 T, tragen Inner-Sphere- und Outer-Sphere-Mechanismen etwa in gleichem Ausmaß zur beobachteten Protonenrelaxivität bei. Während sich der Beitrag der äußeren Koordinationssphäre kaum verändern lässt, kann die Relaxivität durch die Optimierung der Parameter, die den Inner-Sphere-Beitrag bestimmen, gesteigert werden:

- 1.) Durch eine Erhöhung der Anzahl  $q$  der direkt an das Metallzentrum koordinierten Wassermoleküle
- 2.) Durch eine Verkürzung der Austauschlebenszeit  $\tau_M$  der Wassermoleküle
- 3.) Durch eine Verkürzung des Abstandes zwischen dem Metallzentrum und dem Sauerstoffatom des Wassermoleküls
- 4.) Durch eine Verlängerung der elektronischen Relaxationszeit  $\tau_S$
- 5.) Durch eine Verlängerung der molekularen Reorientierungszeit  $\tau_R$ <sup>[11, 44-46]</sup>

Theoretisch sollten dadurch Relaxivitäten von über  $100 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  pro direkt koordiniertem Wassermolekül und pro Gd(III) erreicht werden können.<sup>[2, 11, 13, 44]</sup> Die gegenwärtig zugelassenen und bei der MRT verwendeten Kontrastmittel weisen dagegen lediglich Relaxivitäten zwischen  $4$  und  $5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  auf, weshalb sie um eine wirkungsvolle Signalverstärkung erzielen zu können in relativ hohen Dosen verabreicht werden müssen.

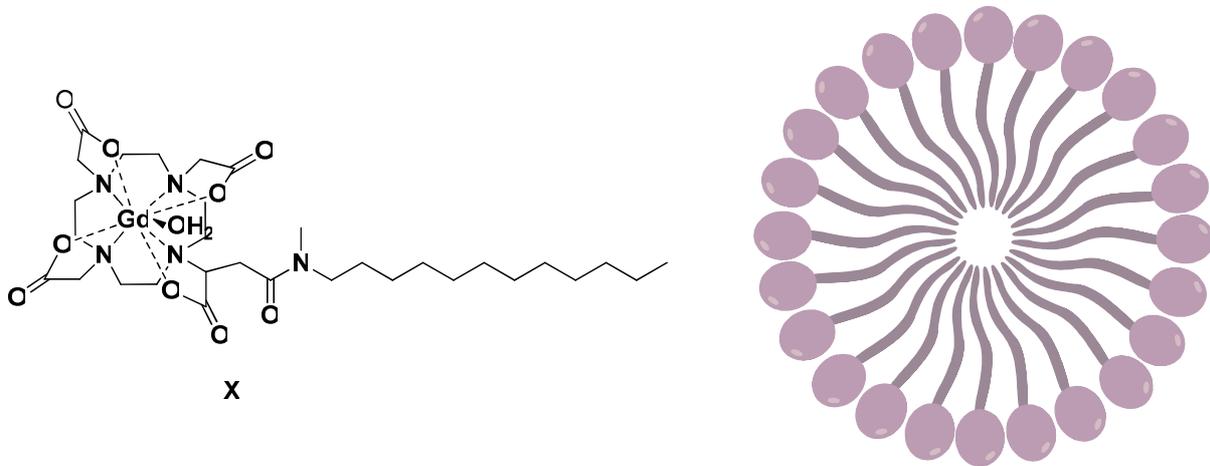
### 2.2.2 Relaxivitätssteigerung durch Verlängerung der molekularen Reorientierungszeit $\tau_R$

Bei den derzeit kommerziell erhältlichen Gd(III)-Kontrastmitteln ist vor allem die kurze molekulare Reorientierungszeit  $\tau_R$  für die geringen Relaxivitäten verantwortlich, weil ihre Molekülrotation aufgrund des kleinen Molekulargewichtes sehr schnell ist. Da die molekulare Reorientierungszeit mit der Größe der Moleküle zunimmt, liegt es nahe, durch eine Erhöhung des Molekulargewichtes die Molekülbewegung zu verlangsamen und somit die Relaxivität zu erhöhen. Diese makromolekularen Kontrastmittel besitzen einen weiteren Vorteil. Sie verfügen über eine längere Lebenszeit im Blutkreislauf, was insbesondere für die Magnetresonanz-Angiographie notwendig ist.<sup>[13]</sup>

Es gibt prinzipiell zwei Möglichkeiten, die molekulare Reorientierungszeit  $\tau_R$  zu verlängern. Zum einen kann  $\tau_R$  durch die kovalente Anbindung eines Gd(III)-Komplexes an ein makromolekulares Substrat, wie zum Beispiel an ein lineares Polymer,<sup>[47-49]</sup> ein Dendrimer<sup>[50]</sup> oder ein Protein,<sup>[51-53]</sup> erhöht werden. Allerdings benötigt man zur Darstellung dieser Polymere meist komplizierte, mehrstufige Syntheserouten. Außerdem fällt der Relaxivitätsgewinn als Folge von internen Beweglichkeiten, zum Beispiel der nichtstarrten Anbindung des Chelats an das Makromolekül, oft geringer aus als erwartet.<sup>[54]</sup> Die andere Möglichkeit,  $\tau_R$  zu erhöhen, besteht in der Ausbildung nicht-kovalenter Addukte zwischen passend funktionalisierten Gd(III)-Komplexen und sich langsam bewegenden Systemen, wie beispielsweise Proteinen. Diese Methode der Relaxivitätserhöhung wurde umfassend anhand der Verwendung von humanem Serum-Albumin (HSA) als wechselwirkendem Substrat erforscht. Dazu wurden Gd(III)-Chelate entwickelt, die an ihrer Oberfläche geeignete funktionelle Gruppen tragen, die die reversible Anbindung an HSA fördern.<sup>[55, 56]</sup>

Einen weiteren Zugang zu Kontrastmitteln hoher Relaxivität bietet die Synthese amphiphiler Gd(III)-Komplexe, die sich in wässriger Lösung zu Mizellen versammeln können. Dies ist eine Folge hydrophober Wechselwirkungen zwischen den langen Alkylketten.<sup>[57]</sup> Die Mizellen bestehen strukturell aus einem hydrophoben Kern und einer hydrophilen Hülle. Die Parameter, die den Wasseraustausch beschreiben, werden durch die Mizellenstruktur nicht wesentlich beeinflusst. In den Aggregaten zeigen die Gd(III)-Chelate in Richtung des hydrophilen Äußeren, wodurch der

Zugang für Wassermoleküle aus dem Lösungsmittel zum paramagnetischen Metallzentrum nicht eingeschränkt wird (Abbildung 2.4).



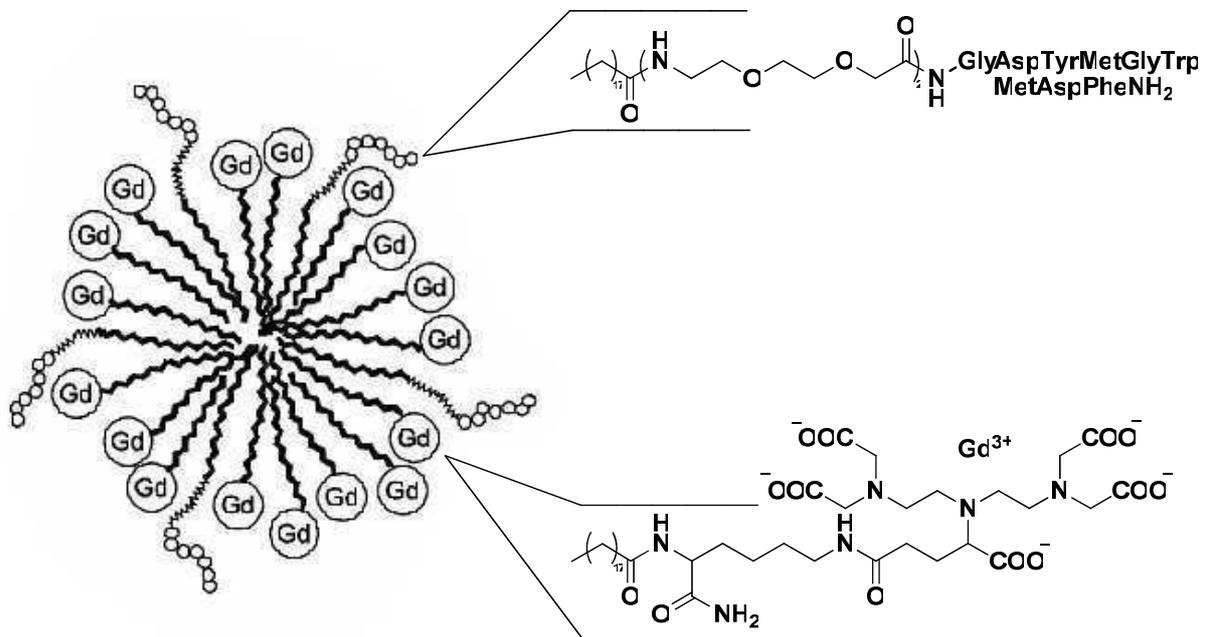
**Abbildung 2.4:** Schematische Darstellung eines Mizellen-bildenden Gd-DOTA-Derivats (X, links) sowie seiner Mizellenstruktur in wässriger Lösung (rechts).

Die Köpfe der in Abbildung 2.4 gezeigten Mizelle sind allerdings noch relativ flexibel verglichen mit der gesamten Bewegung des Aggregats, so dass der Gewinn an Relaxivität nicht so hoch ist wie erwartet. Die Starrheit der Mizelle kann beispielsweise durch den Einbau von Cholesterin erhöht werden. Ein großer Vorteil dieses Systems ist, dass die Protonenrelaxivitäten im Frequenzbereich von 20 – 60 MHz, der für die biomedizinische Anwendung wichtig ist, fast konstant sind. Diese Konstanz ist die Folge eines günstigen Zusammenspiels von Rotationskorrelationszeit und Wasseraustauschgeschwindigkeit.<sup>[54]</sup> Viele andere makromolekulare Chelate weisen dagegen um 20 MHz ein scharfes Relaxivitätsmaximum auf, mit zunehmender Frequenz sinkt die Relaxivität dann deutlich ab.

In neuerer Zeit werden zunehmend sogenannte gemischte Mizellen entwickelt.<sup>[57]</sup> Die Grundidee basiert darauf, ein neues Kontrastmittel herzustellen, das aus zwei unterschiedlichen Monomeren besteht, von denen eines ein bioaktives Molekül enthält, das fähig ist, die Aggregate an das spezifische biologische Ziel zu bringen. Das andere Monomer besitzt eine Chelateinheit, die mit dem gewünschten Metall, hier Gd(III), stabile Komplexe bilden kann. Beide Einzelbausteine verfügen außerdem über einen lipophilen Schwanz, so dass sie sich miteinander zu einer gemischten Mizelle versammeln können. Die hydrophoben Ketten ermöglichen den Monomeren

## 2. Kenntnisstand

Mizellen zu bilden, während die hydrophilen Köpfe auf der Oberfläche der Aggregate für entsprechende Aufgaben zur Verfügung stehen (Abbildung 2.5).<sup>[24]</sup>



**Abbildung 2.5:** Schematische Darstellung einer gemischten Mizellenstruktur, die in wässriger Lösung von den beiden Monomeren gebildet wird.

Auf diese Weise kann ein supermolekulares Aggregat hergestellt werden, das ein bioaktives Molekül enthält und in der Lage ist, eine große Anzahl paramagnetischer Gd<sup>3+</sup>-Ionen an eine spezifische Stelle, in diesem Fall Tumorgewebe, zu transportieren.<sup>[24]</sup>

Ein Nachteil bei der Bildung von Mizellen besteht jedoch darin, dass die paramagnetischen Zentren sich zu nahe beieinander befinden. Die Wechselwirkung zwischen sich nahe kommenden paramagnetischen Zentren erhöht die transversale elektronische Relaxation der Elektronenspins des Gd(III) und kann dadurch die Protonenrelaxivität des Wassers verringern. Dieser Effekt kann vor allem beim MRT-Feld für langsam rotierende Makromoleküle mit hohen Wasseraustauschgeschwindigkeiten nachteilig sein und würde das Erreichen optimaler Relaxivitäten verhindern. Dieser Nachteil kann umgangen werden, indem ein Teil der Gd<sup>3+</sup>-Ionen durch diamagnetische Y<sup>3+</sup>-Ionen ersetzt, und somit der mittlere Abstand zwischen benachbarten Gd<sup>3+</sup>-Ionen vergrößert wird. Aufgrund der ähnlichen Ionenradien von Gd<sup>3+</sup> und Y<sup>3+</sup> (1.053 Å bzw. 1.019 Å) beeinflusst dieser Austausch weder die Struktur noch die Dynamik der Mizellen in wässriger Lösung. Der Austausch hat zudem einen

doppelten Effekt. Zum einen wird die elektronische Relaxationszeit verlängert und zum anderen verursacht er eine Änderung der Reorientierungszeit, was zu einer Erhöhung der Relaxivität bei hohen Magnetfeldern führt.<sup>[58]</sup>

### 2.2.3 Relaxivitätssteigerung durch Erhöhung der Anzahl der koordinierten Wassermoleküle

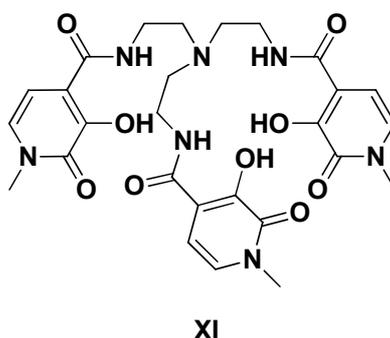
Ein wesentlicher Nachteil bei der Bildung von makromolekularen Komplexen besteht darin, dass es aufgrund des dissoziativen Wasseraustauschmechanismus zu einer Verlängerung der Wasseraustauschgeschwindigkeit und damit zu einer Verlängerung von  $\tau_M$  kommt. Das führt insgesamt dazu, dass der durch eine Verlängerung von  $\tau_R$  erzielte Relaxivitätsgewinn durch die verlängerte Austauschlebenszeit  $\tau_M$  wieder gedämpft wird.<sup>[59]</sup> Generell hängt der Bereich des optimalen  $\tau_M$ -Wertes von mehreren Faktoren, insbesondere von der Feldstärke des MRI-Scanners, ab. In der Literatur wird als optimale  $\tau_M$ -Zeit ca. 10 ns vorgeschlagen.<sup>[2, 11]</sup>

Ein weiterer Grund, weshalb die bisher gemessenen Relaxivitäten makromolekularer Systeme noch weit von den theoretisch erreichbaren Werten entfernt sind, liegt vermutlich auch darin, dass die innere Rotation des Wassermoleküls um seine Koordinationsachse zum Metallion sich mit der gesamten Molekülbewegung überlagert. Das bewirkt, dass die Relaxivitätserhöhung nicht so stark wie erwartet ausfällt.<sup>[60, 61]</sup> Diese Nachteile können durch eine Verdopplung der direkt an das Metallzentrum gebundenen Wassermoleküle ( $q$ ) von 1 nach 2 umgangen werden, womit auch eine Verkürzung der Wasseraustauschgeschwindigkeit einhergeht. Da das  $Gd^{3+}$ -Ion in Komplexen bevorzugt neunfach koordiniert ist, muss dazu die Zähigkeit des Chelatliganden von 8 auf 7 abgesenkt werden, woraus sich allerdings toxikologische Probleme ergeben könnten, denn heptadentate Chelatkomplexe besitzen allgemein eine geringere thermodynamische und kinetische Stabilität als octadentate. Dies würde zu einer Freisetzung giftiger  $Gd^{3+}$ -Ionen im Körper führen und muss deshalb unter allen Umständen vermieden werden. Letzteres wurde zum Beispiel bei den von DO3A abgeleiteten siebenzähligen Chelatliganden beobachtet.<sup>[62, 63]</sup> Weiterhin könnten die beiden direkt gebundenen Wassermoleküle durch endogene Anionen<sup>[64, 65]</sup>, wie beispielsweise Lactat, Phosphat oder Carbonat, oder durch koordinierende Gruppen von Gewebeproteinen<sup>[62, 66]</sup> verdrängt werden.

## 2. Kenntnisstand

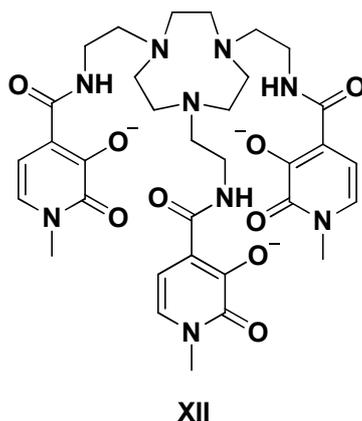
---

Damit würde der Inner-Sphere-Mechanismus der Relaxation komplett unterdrückt. Bisher gelang nur die Synthese einiger weniger heptadentater Liganden, die diese Probleme gemeistert haben und die ausreichend stabile Gd-Komplexe für *in vivo* Anwendungen bilden, in denen zwei Wassermoleküle direkt an das Metallzentrum gebunden sind. Die Gruppe um K. N. Raymond entwickelte eine Reihe HOPO-basierter (HOPO = Hydroxypyridinon) Chelatliganden (**XI**), deren Gd(III)-Komplexe eine außerordentliche Stabilität aufweisen und Protonen-Relaxivitäten um  $10 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  besitzen (Abbildung 2.6).<sup>[46, 67, 68]</sup>



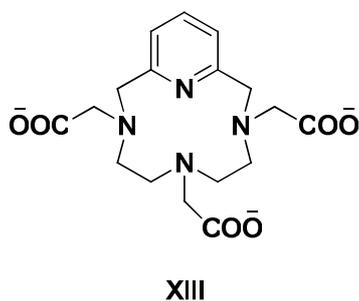
**Abbildung 2.6:** Grundgerüst des tris-bidentaten  $\text{H}_3\text{TREN-1-Me-3,2-HOPO}$ -Liganden (**XI**).

In diesen Komplexen ist das Gd(III)-Zentrum im Grundzustand durch den tris-bidentaten Chelatliganden und die zwei Wassermoleküle achtfach koordiniert.<sup>[46, 67, 68]</sup> Der Wasseraustausch verläuft bei diesen Systemen wahrscheinlich über einen assoziativen Mechanismus mit einer neunfach koordinierten Zwischenstufe. Bei diesem Mechanismus ist die Austauschgeschwindigkeit direkt proportional zur Wasserkonzentration. Bei den neunfach koordinierten Gd(III)-Komplexen liegt dagegen ein dissoziativer Austauschmechanismus vor. Hier ist die Austauschgeschwindigkeit unabhängig von der Wasserkonzentration.<sup>[68]</sup> K. N. Raymond und Mitarbeitern gelang sogar die Synthese eines HOPO-Derivats (**XII**) mit drei direkt koordinierten ( $q = 3$ ) Wassermolekülen, für dessen Gd(III)-Komplex eine Relaxivität von  $13.1 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  bei 20 MHz gemessen wurde (Abbildung 2.7).<sup>[69]</sup>



**Abbildung 2.7:** Grundgerüst des TACN-3,2-HOPO-Liganden (XII), der die direkte Koordination von drei Wassermolekülen ermöglicht.

Die Arbeitsgruppe um S. Aime stellte heptadentate PCTA-Liganden (XIII) dar, die auf einem 12-gliedrigen N<sub>4</sub>-Makrozyklus basieren, der eine Pyridineinheit enthält und in dem die drei Amin-Stickstoffatome jeweils eine Acetatgruppe tragen (Abbildung 2.8).<sup>[70-72]</sup>



**Abbildung 2.8:** Grundgerüst des siebenzähligen PCTA-Liganden (XIII).

Der Einbau der Pyridineinheit bewirkt eine höhere Starrheit und verleiht dem entsprechenden Gd(III)-Komplex dadurch eine größere thermodynamische Stabilität. Außerdem lassen sich durch Funktionalisierung des Pyridinrings spezifische Kontrastmittel synthetisieren.<sup>[70-72]</sup>

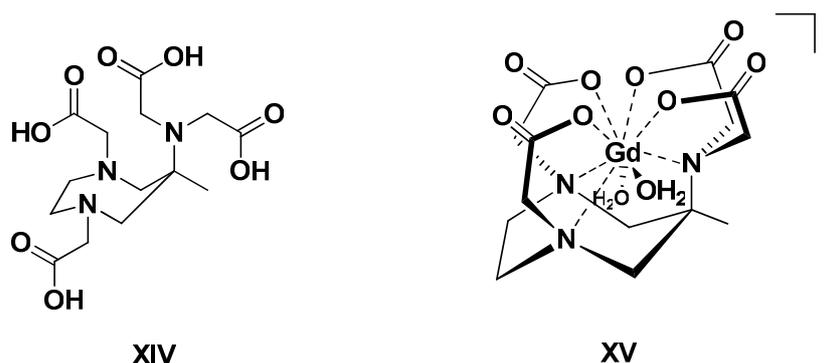
Die Arbeitsgruppe um S. Aime berichtete weiterhin im Jahr 2004 über einen neuen heptadentaten, AAZTA (= 6-Amino-6-methylperhydro-1,4-diazepin-*N,N,N',N'*-tetraessigsäure) genannten Chelatliganden, dessen Gd(III)-Komplex über herausragende magnetische Eigenschaften verbunden mit einer hohen thermodynamischen Stabilität verfügt und der gegenüber endogenen Anionen, wie Lactat oder Phosphat,

fast vollständig inert ist.<sup>[73]</sup> Seitdem steht dieser Ligand im Mittelpunkt zahlreicher aktueller Forschungsarbeiten wie auch der vorliegenden Arbeit. Das nächste Kapitel soll deshalb einen Überblick über die bisherigen Veröffentlichungen zu diesem außergewöhnlichen Liganden sowie den entsprechenden, im Hinblick auf den Einsatz in der MRT viel versprechenden, Gd(III)-Komplexen geben.

## 2.3 Gd(III)-Kontrastmittel auf Basis des AAZTA-Liganden

### 2.3.1 AAZTA-Ligand und mizellenbildende AAZTA-Derivate

Das Grundgerüst des AAZTA-Liganden bildet ein siebengliedriger Perhydro-1,4-diazepinring, der in 6-Position ein exocyclisches Stickstoffatom besitzt. An die beiden endocyclischen Stickstoffatome sowie an das exocyclische Stickstoffatom sind insgesamt vier Carboxymethyl-Gruppen gebunden. Dadurch koordiniert dieser Ligand heptadentat über die drei Stickstoffatome und die vier Carboxylsauerstoffatome an Metallkationen. Der AAZTA-Ligand (**XIV**) verfügt darüber hinaus in 6-Position des Perhydro-1,4-diazepinrings über eine Methylgruppe (Abbildung 2.9).



**Abbildung 2.9:** Struktur des siebenzähligen AAZTA-Liganden (**XIV**) sowie des  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{AAZTA})]^-$ -Komplexes (**XV**).

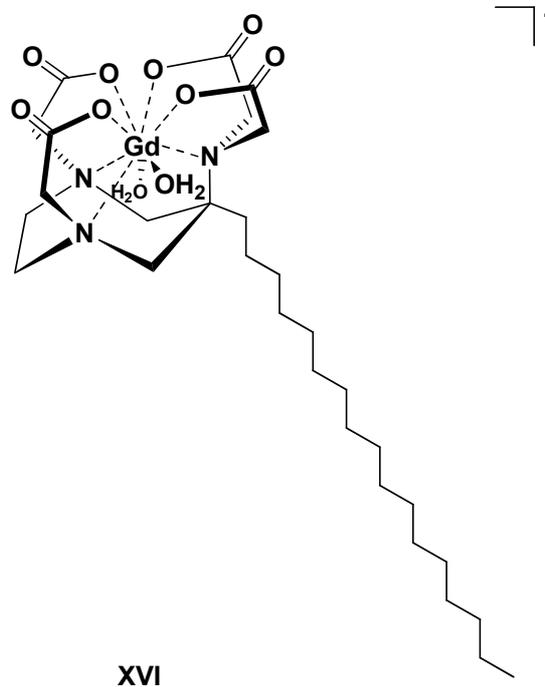
Die Struktur des AAZTA-Liganden wurde zum einen aus dem Grund gewählt, damit sich mit allen Stickstoffatomen fünfgliedrige Chelatringe ausbilden, zum anderen um die intramolekulare Beweglichkeit zu reduzieren. Der Ligand lässt sich weder den

offenkettigen, wie EDTA oder DTPA, noch den ringförmigen Chelatliganden, wie beispielsweise DOTA, und auch keinen anderen Untergruppen, wie den HOPO-Liganden, zurechnen. Der AAZTA-Ligand kann vielmehr als Kombination aus dem ringförmigen 1,4-Diazacycloheptan-1,4-diacetat und dem Imino-*N,N*-diacetat-Liganden angesehen werden. Dadurch bildet der Ligand ein käfigartiges Koordinationspolyeder um des Metallzentrum aus, wodurch starrere Komplexe als mit DTPA entstehen, das jedoch flexibler als der Käfig des cyclischen DOTA-Liganden ist.<sup>[74]</sup> Mit  $Gd^{3+}$ , das bevorzugt neunfach koordiniert vorliegt, bildet der siebenzählige AAZTA-Ligand somit Komplexe, in denen zwei Wassermoleküle direkt an das Metallzentrum gebunden sind. In wässriger Lösung bei neutralem pH liegt der einfach negativ geladene Komplex  $[Gd(H_2O)_2(AAZTA)]^-$  (**XV**) vor (Abbildung 2.9).<sup>[73]</sup> In kristalliner Form existiert der Komplex dagegen trotz seiner negativen Ladung in Form eines zentrosymmetrischen Dimers  $[Gd(H_2O)AAZTA]_2^{2-}$ . Die Gd(III)-Zentren sind dekoordiniert und besitzen jeweils ein direkt gebundenes Wassermolekül.<sup>[75]</sup> Die beiden an das Gd(III) koordinierten Wassermoleküle können schnell gegen Wassermoleküle aus der Umgebung ausgetauscht werden, was zu einer sehr kurzen Wasseraustauschzeit  $\tau_M$  und somit zu einer Erhöhung der Relaxivität um ca. 40% verglichen mit den gegenwärtig in der klinischen Anwendung eingesetzten Gd(III)-Kontrastmitteln führt. Es muss jedoch sichergestellt sein, dass mit der Verringerung der Zähigkeit des Liganden von acht auf sieben keine Abnahme der thermodynamischen Stabilität des Komplexes einhergeht, was zur Freisetzung von toxischen  $Gd^{3+}$ -Ionen oder Ligandmolekülen im Körper führen würde. Neueste Stabilitätsmessungen ergaben, dass der  $[Gd(AAZTA)]^-$ -Komplex über eine sehr hohe thermodynamische Stabilität verfügt, was seinen Einsatz auch *in vivo* zulässt. Darüber hinaus ist der  $[Gd(AAZTA)]^-$ -Komplex deutlich weniger anfällig gegenüber einer Transmetallierung mit  $Cu^{2+}$ .<sup>[74]</sup> *In vitro* Messungen der Relaxivität zeigten auch keinerlei Transmetallierung in Gegenwart eines zehnfachen Überschusses an  $ZnCl_2$ , an  $MnCl_2$  oder an  $CaCl_2$ .<sup>[73]</sup> Die hohe kinetische Stabilität des  $[Gd(AAZTA)]^-$ -Komplexes verdeutlicht auch seine lange Dissoziationshalbwertszeit von 4337 h verglichen mit lediglich 127 h für  $[Gd(DTPA)]^{2-}$ . Die hohe Relaxivität von  $7.1 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ , verbunden mit einer guten thermodynamischen und ausgezeichneten kinetischen Stabilität machen den  $[Gd(AAZTA)]^-$ -Komplex zur Leitstruktur für die Entwicklung einer neuen Kontrastmittelklasse für die MRT.<sup>[73, 74, 76]</sup>

## 2. Kenntnisstand

---

Im Jahr 2007 berichtete die Gruppe um S. Aime über die Synthese des lipophilen  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{AAZTAC17})]^-$ -Komplexes (**XVI**, Abbildung 2.10).<sup>[76]</sup>



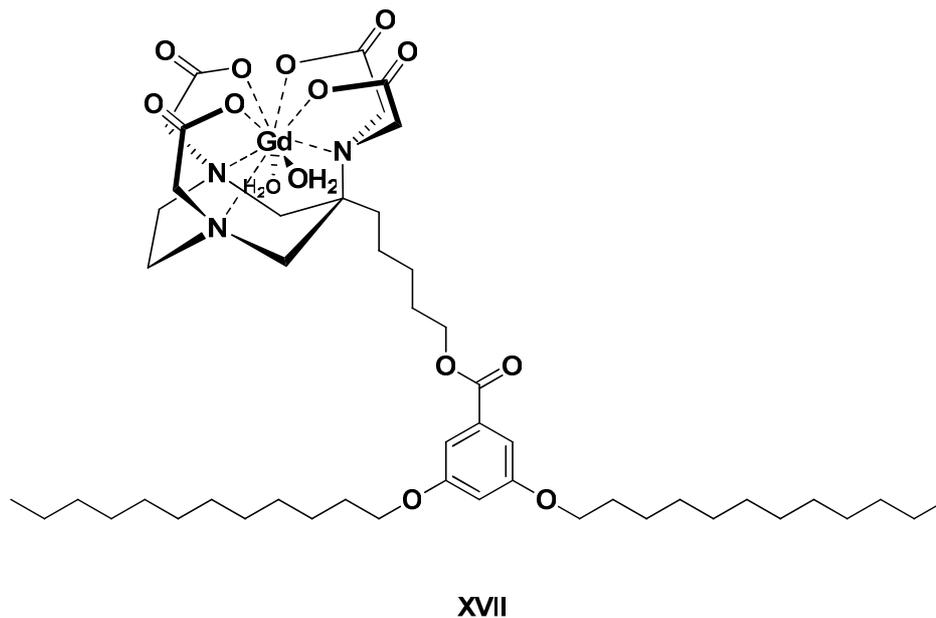
**Abbildung 2.10:** Struktur des  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{AAZTAC17})]^-$ -Komplexes (**XVI**).

Die Darstellung dieses Komplexes sowie des entsprechenden Y(III)-Komplexes war auch Gegenstand meiner Diplomarbeit.<sup>[77]</sup> Im Gegensatz zum AAZTA-Liganden trägt der AAZTAC17-Ligand in 6-Position des Perhydro-1,4-diazepinrings eine aliphatische C17-Alkylkette. Aufgrund dieser hydrophoben Kette bildet der entsprechende Gd(III)-Komplex ab einer Konzentration von 0.1 mM Mizellen. Das hohe Molekulargewicht der Mizellen führt zu einer langen molekularen Reorientierungszeit  $\tau_R$ , wodurch sich die Relaxivität auf einen Wert von  $30 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  und somit im Vergleich zum Relaxivitätswert des monomeren  $[\text{Gd}(\text{AAZTAC17})]^-$ -Komplexes von  $10.2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  verdreifachen lässt.<sup>[76]</sup> Darüber hinaus zeigten Relaxivitätsmessungen des  $[\text{Gd-AAZTAC17}]^-$ -Komplexes zwischen pH 4 – 12, dass die Relaxivität in diesem pH-Bereich konstant ist, woraus geschlossen wurde, dass der Komplex annähernd inert gegenüber möglichen Wechselwirkungen mit endogenen Anionen wie Hydrogencarbonat oder Hydroxid ist.<sup>[76]</sup> Die Relaxivitätssteigerung fällt allerdings geringer aus als erwartet, da durch die Wechselwirkung der sich an der Oberfläche der Mizelle sehr nahe beieinander befindenden paramagnetischen  $\text{Gd}^{3+}$ -Ionen die elektronische Relaxationszeit abnimmt. Dieser Nachteil kann umgangen werden,

indem ein Teil der  $\text{Gd}^{3+}$ -Ionen durch diamagnetische  $\text{Y}^{3+}$ -Ionen, deren Ionenradien mit 1.019 Å denen der  $\text{Gd}^{3+}$ -Ionen (1.053 Å) ähneln, ersetzt werden.<sup>[76]</sup> Dieser Austausch führt zu einer Vergrößerung des mittleren Gadoliniumabstandes, wodurch die Wechselwirkung untereinander schwächer und die elektronische Relaxationszeit weniger beeinflusst wird. Durch den 98%igen Austausch von Gd(III) gegen Y(III) kann die Relaxivität auf einen Wert von  $41 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  gesteigert werden.<sup>[76]</sup>

Eine weitere Möglichkeit der Relaxivitätssteigerung stellt die Anbindung der Gd(III)-Komplexe an Makromoleküle dar. Dies kann entweder nicht-kovalent oder kovalent erfolgen. S. Aime und Mitarbeitern gelang beispielsweise die Bildung eines supramolekularen Adduktes aus dem  $[\text{Gd-AAZTAC17}]^-$ -Komplex und humanem Serumalbumin (HSA). Dabei wurde für das Addukt aus  $[\text{Gd-AAZTAC17}]^-$ /entfettetem HSA eine Relaxivität von  $84 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  (20 MHz, 298 K) gemessen. Dies ist der bis dato höchste jemals berichtete Relaxivitätswert für nicht-kovalente paramagnetische Addukte mit sich langsam bewegenden Substraten.<sup>[76]</sup> S. Aime und Mitarbeiter berichteten auch über den Einbau des  $[\text{Gd-AAZTAC17}]^-$ -Komplexes in das Lipoprotein LDL, das als Vektor für die *in vivo* Bildgebung von Tumoren benutzt wurde,<sup>[78]</sup> sowie in das Lipoprotein HDL, wodurch Relaxivitäten von  $41 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  (20 MHz, 298 K) beziehungsweise von  $35.5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  (60 MHz, 298 K) erreicht wurden.<sup>[9]</sup> Diese, vor allem auch bei klinischen Feldstärken, hohen Relaxivitätswerte durch Bildung des stabilen  $[\text{Gd-AAZTAC17}]^-$ /HDL-Adduktes könnten dieses System zu einem viel versprechenden kardiovaskulären MRT-Kontrastmittel machen, da es nur in sehr geringen Dosen verabreicht werden müsste und somit trotz der dabei nötigen langen Zirkulationszeit im Blut aus toxikologischer Sicht unbedenklicher wäre.<sup>[9]</sup>

Im Jahr 2008 gelang der Arbeitsgruppe um S. Aime die Darstellung eines mizellenbildenden AAZTA-Derivats, dessen Gd(III)-Komplex (**XVII**) zur nicht-kovalenten Zellmarkierung verwendet werden kann (Abbildung 2.11).<sup>[79]</sup>



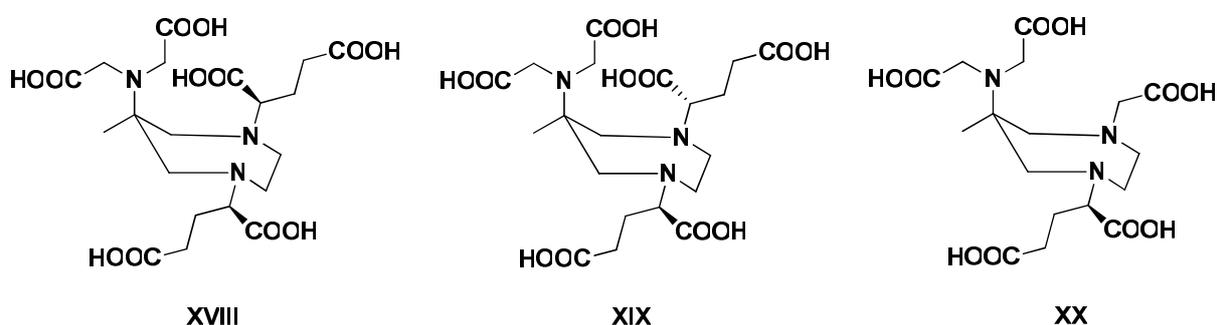
**Abbildung 2.11:** Struktur eines lipophilen Gd(III)-Komplexes (**XVII**) zur Zellmarkierung.

Der Ligand basiert auf dem AAZTA-Grundgerüst und verfügt in 6-Position über eine Hydroxypentyl-Einheit, an die über eine Esterbindung eine 3,5-Bis(dodecyloxy)-benzoesäure gebunden ist. Die beiden langen aliphatischen Alkylketten und die aromatische Einheit führen dazu, dass der amphiphile Gd(III)-Komplex in wässrigen Medien bereitwillig aggregiert, woraus sich die hohe Relaxivität von  $25 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  ergibt. Durch diese Mizellenbildung entstehen größere paramagnetische Partikel, die aufgrund der hohen Lipophilie der aliphatischen und aromatischen Anteile sehr stabil und größer als die gewöhnlichen Mizellen<sup>[80, 81]</sup> sind. Die negativen Gd(III)-Komplexe an der Oberfläche der Partikel ermöglichen durch Wahl geeigneter kationischer Polypeptide als „Linker“, wie beispielsweise Protamin, Polylysin, Polyornithin oder Polyarginin, die nicht-kovalente Anbindung an die ebenfalls negativ geladene Zelloberfläche. Die Synthese speziell präparierter „Linker“, die beispielsweise nur von Enzymen einer bestimmten Körperregion aktiviert werden, würde die gezielte und kontrollierte Abgabe des Kontrastmittels und möglicherweise auch eines gebundenen Medikaments eröffnen.<sup>[79]</sup> Prinzipiell ließe sich der Gd(III)-Komplex mit seiner Hydroxypentyl-Funktion in 6-Position auch kovalent an Makromoleküle anbinden. Die aktuellen Forschungsarbeiten solcher bifunktionaler Chelatliganden mit AAZTA-Grundgerüst werden im folgenden Kapitel vorgestellt.

### 2.3.2 Funktionalisierte AAZTA-Liganden

Die kovalente Anbindung der Gd(III)-Komplexe an Makromoleküle, wie beispielsweise an Polymere oder an Dendrimere, sollte ebenfalls zu einer Verlängerung der molekularen Reorientierungszeit, und zusammen mit der kurzen Wasseraustauschgeschwindigkeit des AAZTA-basierten Liganden, zu besonders hohen Relaxivitäten führen. Darüber hinaus wäre so ein spezifischer Einsatz der Kontrastmittel möglich. Die Funktionalisierung des AAZTA-Liganden erfolgt dabei entweder in 6-Position oder an den endocyclischen Stickstoffatomen des Perhydro-1,4-diazepinrings.

D. Parker und Mitarbeiter berichteten über die Synthese von Mono- und Diglutarsäure-Derivaten des AAZTA-Liganden (**XVIII**, **XIX**, **XX**) sowie der entsprechenden Gd(III)-, Eu(III)- und Yb(III)-Komplexe.<sup>[82]</sup> Die Funktionalisierung erfolgt dabei an einem beziehungsweise an beiden Kohlenstoffatomen neben den endocyclischen Stickstoffatomen des Perhydro-1,4-diazepinrings (Abbildung 2.12).

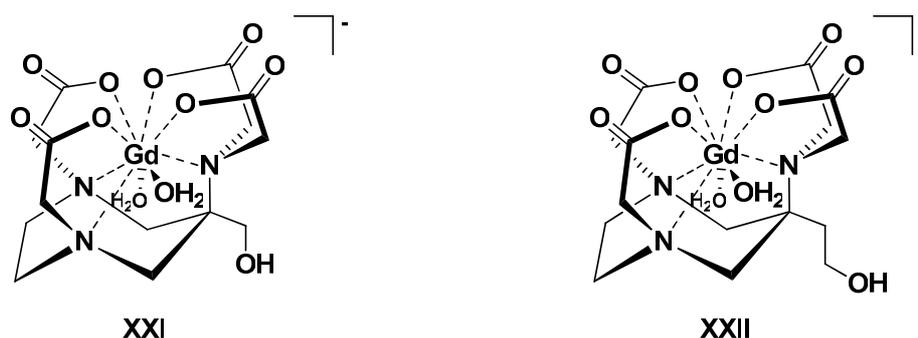


**Abbildung 2.12:** Strukturen der Glutarsäure-substituierten AAZTA-Liganden (**XVIII**, **XIX**, **XX**).

In den Komplexen koordinieren die Acetat-Sauerstoffatome der Säuregruppe in  $\alpha$ -Stellung zu den endocyclischen Stickstoffatomen an das Metallzentrum. Die terminale(n) Säuregruppe(n) nehmen nicht an der Komplexbildung teil und können so kovalent an Substrate, die über geeignete funktionelle Gruppen, wie beispielsweise primäre Amine, verfügen, gebunden werden. Allerdings wird durch die Einführung der Glutarsäuregruppen der sterische Anspruch am Metallzentrum erhöht, was die Annäherung der Wassermoleküle an das Metallzentrum behindern könnte. Dies würde die gemessene geringe Wasseraustauschgeschwindigkeit

erklären, die mit zunehmendem sterischen Anspruch des Liganden weiter sinkt. Aus diesem Verhalten lässt sich schließen, dass makromolekulare MRI-Kontrastmittel, die auf diesen Glutarsäurederivaten basieren, vermutlich keine hohen Relaxivitätswerte aufweisen.<sup>[82]</sup>

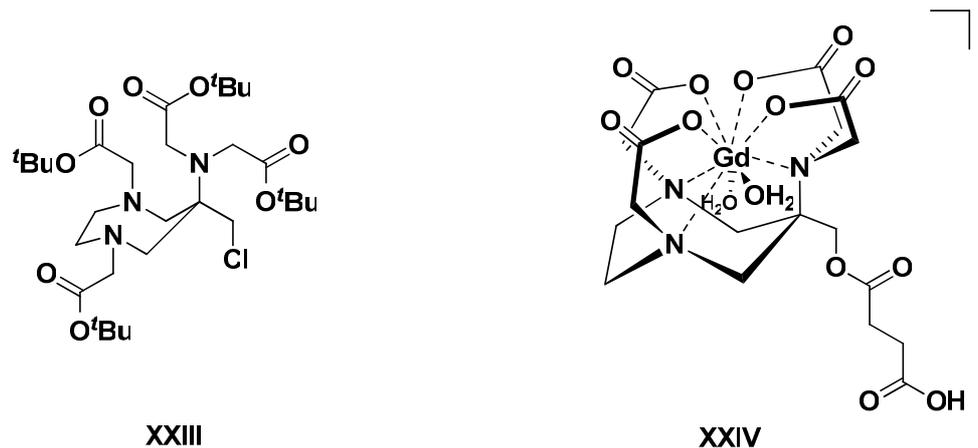
Die Gruppe um E. C. Wiener<sup>[83]</sup> veröffentlichte 2009 die Synthesen zweier in 6-Position Hydroxy-substituierter AAZTA-Derivate sowie ihrer entsprechenden Gd(III)- und Eu(III)-Komplexe (**XXI** und **XXII**) (Abbildung 2.13).



**Abbildung 2.13:** Strukturen der Hydroxy-substituierten Gd(III)-Komplexe (**XXI** und **XXII**).

In kristalliner Form liegen die Gd(III)- und Eu(III)-Komplexe als Dimere vor, in denen jedes der beiden Metallzentren durch je eine Carboxylgruppe verbrückt und somit neunfach-koordiniert ist, und jeweils ein direkt gebundenes Wassermolekül besitzt.<sup>[83]</sup> Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von S. Aime *et al.*, die über ein dekakoordiniertes Gd(III) für  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})\text{AAZTA}]_2^{2-}$  berichteten.<sup>[75]</sup> Die Kristallstrukturanalysen verdeutlichen zudem, dass die Hydroxylgruppen selbst nicht an der Bildung des Komplexes beteiligt sind und so für weitere Funktionalisierungen zur Verfügung stehen.<sup>[83]</sup> Das macht diese Liganden zu potentiellen Leitstrukturen für die Entwicklung bifunktionaler Chelatliganden.

Zur selben Zeit berichtete auch die Gruppe um L. Tei über die Darstellung des in 6-Position Hydroxymethyl-substituierten AAZTA-Liganden und dessen Gd(III)-Komplex (**XXI**).<sup>[84]</sup> Außerdem synthetisierten sie eine Chlor-substituierte Ligandvorstufe (**XXIII**), die als Ausgangssubstanz zur Darstellung weiterer funktionalisierter Liganden genutzt werden kann. Durch Reaktion mit geeigneten Nucleophilen lassen sich so verschiedenste funktionelle Gruppen an das AAZTA-Grundgerüst anbinden (Abbildung 2.14).

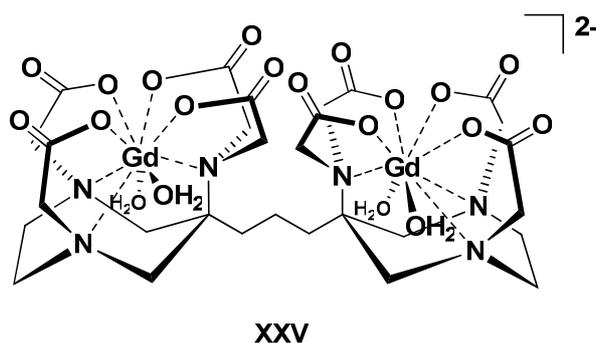


**Abbildung 2.14:** Strukturen der Chlor-substituierten Ligandvorstufe (**XXIII**) sowie eines Gd(III)-AAZTA-Komplexes mit zusätzlicher freier Säuregruppe (**XXIV**).

Die Hydroxymethyl-substituierte Ligandvorstufe wurde zudem mit Bernsteinsäureanhydrid umgesetzt, was zur Bildung eines AAZTA-Liganden mit einer zusätzlichen freien Säuregruppe führte. Der entsprechende Gd(III)-Komplex (**XXIV**) wie auch der Gd(III)-Komplex **XXI** erlauben beispielsweise eine Konjugation an Proteine (Abbildung 2.14). Die Relaxivitätswerte der beiden Komplexe sind im pH-Bereich zwischen 2 und 11 konstant und liegen mit 7.6 (**XXI**) beziehungsweise 9.1 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> (**XXIV**) im selben Bereich wie die des [Gd-AAZTA]<sup>-</sup>-Komplexes. Möglicherweise lassen sich die Liganden auch für diagnostische Zwecke mit <sup>111</sup>In oder <sup>67/68</sup>Ga beziehungsweise für therapeutische Zwecke mit <sup>90</sup>Y oder <sup>177</sup>Lu komplexieren und somit in der Nuklearmedizin einsetzen.<sup>[84]</sup>

Darüber hinaus synthetisierten S. Aime und Mitarbeiter 2009 das neue [Gd(AAZTA)]<sup>-</sup>-basierte Kontrastmittel B25716/1, das eine exocyclisch gebundene Desoxycholsäure trägt, wodurch der Gd(III)-Komplex mit Albumin wechselwirken kann, was zu einer Verdopplung der Relaxivität auf 26 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> bei 0.47 T führt.<sup>[85]</sup> Bei 7 T wurde in Mäuseblut eine Relaxivität von 15 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> gemessen, wodurch sich auch bei hohen Feldstärken noch eine gute Signalverstärkung beobachten lässt. Außerdem müsste dieses Kontrastmittel nur in Dosen von 0.02 mmolkg<sup>-1</sup> verabreicht werden und wird in Mäusen schnell über die Nieren ausgeschieden. Diese Eigenschaften machen B25716/1 zu einem viel versprechenden Kontrastmittel.<sup>[85]</sup>

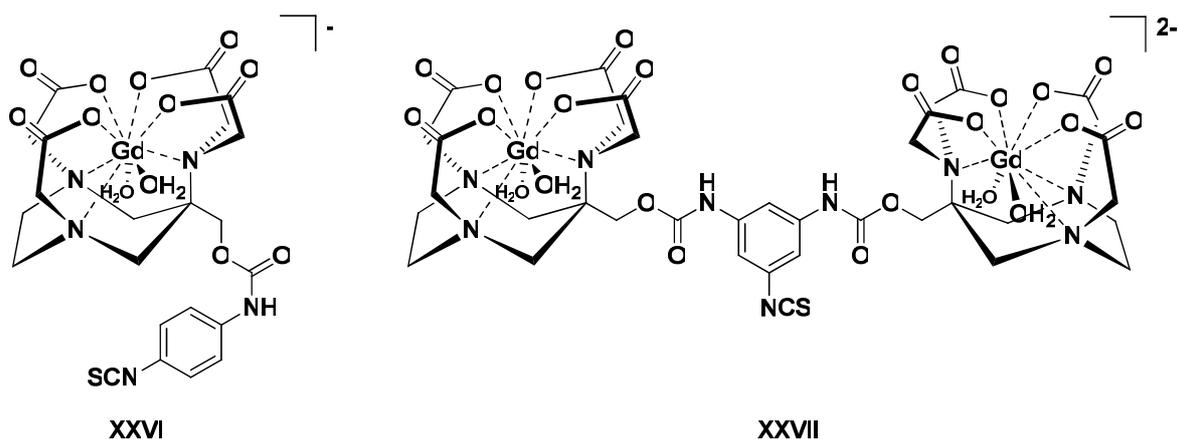
Im Jahr 2010 veröffentlichten R. Swenson *et al.* ein dimeres Gd-AAZTA-Derivat (**XXV**), das eine Relaxivität von 14.0 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> (20 MHz, 298 K) besitzt (Abbildung 2.15).<sup>[86]</sup>



**Abbildung 2.15:** Dimerer Komplex  $[Gd-AAZTA]_2^{2-}$  (XXV).

Der hohe Relaxivitätswert ist Folge der verlängerten molekularen Reorientierungszeit und des Beitrags von vier bis fünf in der zweiten Koordinationssphäre des Gd(III) gebundenen Wassermolekülen.<sup>[86]</sup>

Im selben Jahr gelang L. Tei und Mitarbeitern die Synthese monomerer und dimerer bifunktionaler Chelatliganden, die auf dem AAZTA-Liganden basieren und über zusätzliche Arylamino- beziehungsweise Arylthiocyanatgruppen zur Konjugation an Biomoleküle verfügen. Der monomere (XXVI) sowie der dimere Gd(III)-Komplex (XXVII) können über die zusätzliche Isothiocyanat-Funktion beispielsweise mit Aminen in wässriger Lösung umgesetzt werden (Abbildung 2.16).<sup>[87]</sup>



**Abbildung 2.16:** Monomerer (XXVI) und dimerer (XXVII) Gd(III)-Komplex mit zusätzlicher Isothiocyanat-Funktion zur weiteren Funktionalisierung.

Die diesen Komplexen zugrunde liegenden Chelatliganden wurden mit primären aliphatischen Polyaminen zu octameren Liganden umgesetzt, um die

Reaktionsmöglichkeiten zu demonstrieren. Der achtkernige Gd(III)-Komplex des dimeren Chelatliganden ist das erste Beispiel für ein Dendrimer, das an einen Gd(III)-Komplex mit zwei direkt koordinierten Wassermolekülen gebunden ist. Diese Synthesestrategie eröffnet die Möglichkeit, eine Reihe von Kontrastmitteln darzustellen, die eine große Anzahl hocheffizienter Gd(III)-Chelate enthalten. Durch Austausch der Isothiocyanatgruppe, beispielsweise gegen ein primäres Amin, lassen sich diese multimeren Systeme den jeweiligen Anforderungen anpassen. So wäre eine direkte Koordination an unterschiedliche Zielmoleküle möglich, wodurch hochwirksame, zielspezifische Kontrastmitteln zugänglich wären.<sup>[87]</sup>

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen, sollten nun im Rahmen dieser Arbeit neue funktionalisierte Liganden auf Basis des AAZTA-Grundgerüsts synthetisiert werden.

## 3. Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese neuer heptadentater Liganden, die mit  $Gd^{3+}$  komplexiert als Kontrastmittel in der MR-Bildgebung eingesetzt werden können. Diese Liganden besetzen sieben der neun möglichen Koordinationsstellen am  $Gd^{3+}$ -Zentrum. Dadurch können zwei Wassermoleküle direkt an das Metallzentrum angelagert werden, was zu einer Verdoppelung der Relaxivität führen sollte. Das Grundgerüst der Liganden sollte aus einem Perhydro-1,4-diazepinring, der in 6-Position eine Bis(carboxymethyl)aminogruppe besitzt, bestehen. Diese vom AAZTA-Liganden abgeleiteten Liganden sollten darüber hinaus in 6-Position des Rings über eine zusätzliche funktionelle Gruppe verfügen, wodurch eine kovalente Anbindung der entsprechenden Gd(III)-Komplexe an Makromoleküle, wie beispielsweise Polymere oder Peptide, möglich wäre.

Auf diese Weise ließen sich spezifische Kontrastmittel entwickeln, die sich bevorzugt an der zur untersuchenden Stelle im Körper anreichern. Außerdem sollten diese Makromoleküle lange  $\tau_R$ -Zeiten aufweisen und somit über eine hohe Relaxivität verfügen, womit ein besserer Bildkontrast einherginge.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese eines heptadentaten Liganden, der in 6-Position eine aliphatische, perfluorierte Kette enthält. Dadurch wäre der Ligand lipophil und könnte Mizellen bilden, was zu einer noch höheren Relaxivität führen sollte. Mizellen bildende paramagnetische Kontrastmittel zeigen weiterhin eine stark feldabhängige Relaxivität, die zusammen mit neu zu entwickelnden Pulsfolgen zu einer verbesserten Bildgebung führen könnte. Zudem könnte sich der entsprechende Gd(III)-Komplex aufgrund der perfluorierten Kette möglicherweise bevorzugt an oder sogar in den Plaques anreichern, wodurch ein spezifisches Kontrastmittel zugänglich wäre.

Da die übliche NMR-spektroskopische Untersuchung der Gd(III)-Komplexe aufgrund des Paramagnetismus des  $Gd^{3+}$ -Ions nicht möglich ist, sollten die synthetisierten Liganden auch mit dem diamagnetischen  $Y^{3+}$ -Ion umgesetzt werden, um ihre Konstitution und Struktur mittels NMR-Spektroskopie aufklären zu können. Im Allgemeinen besitzen Y(III)-Komplexe nahezu identische Koordinationseigenschaften wie vergleichbare Gd(III)-Komplexe<sup>[2]</sup> und sollten somit die Charakterisierung dieser Komplexe ermöglichen.

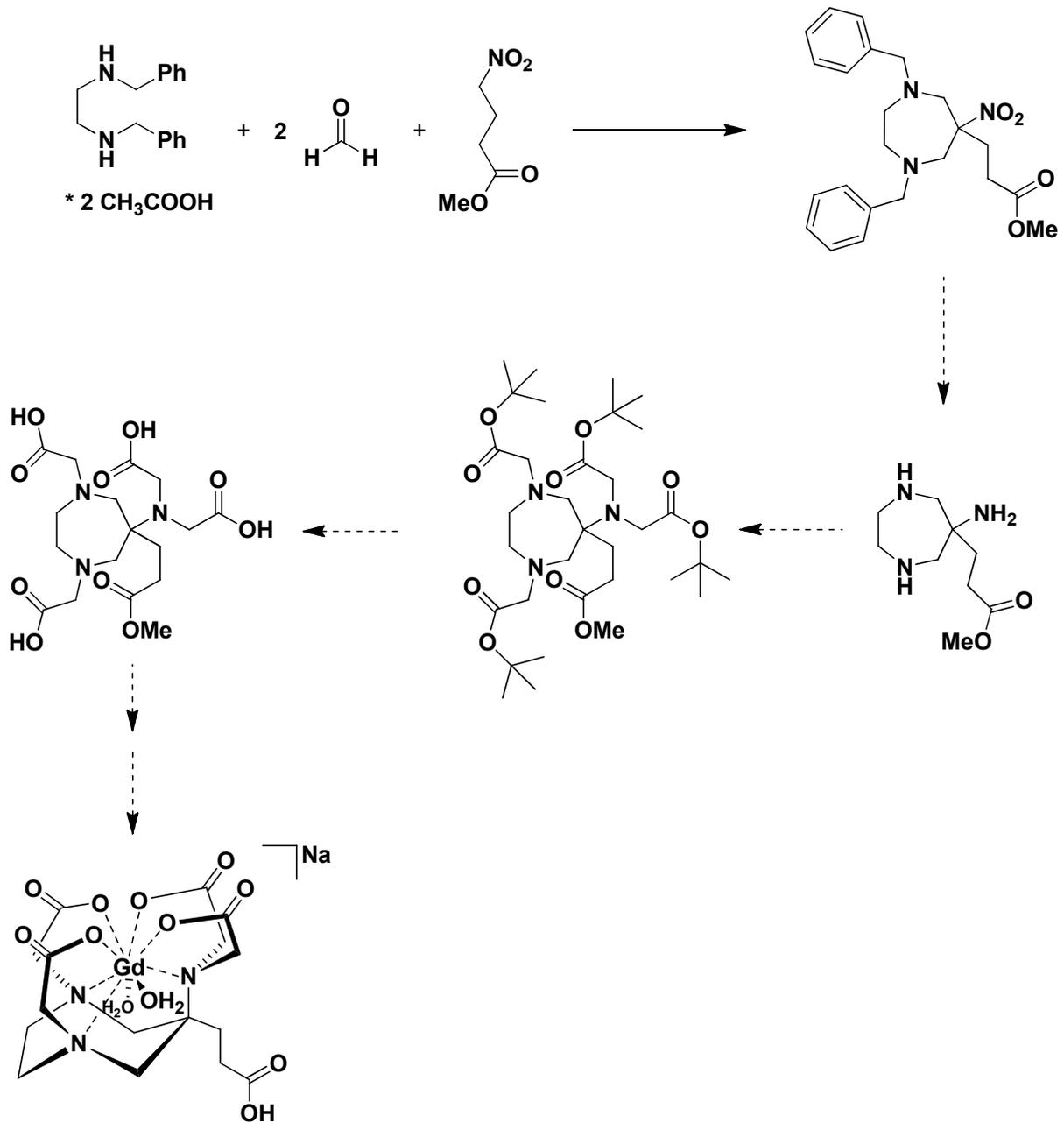
Abschließend sollten die synthetisierten Gd(III)-Komplexe in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5, Arbeitsgruppe Prof. P. M. Jakob, hinsichtlich ihrer Protonen-Relaxivitäten und der sich daraus ergebenden Eignung als MRI-Kontrastmittel untersucht werden.

## 4. Diskussion der Ergebnisse

Aufbauend auf den Ergebnissen der Diplomarbeit<sup>[77]</sup> beziehungsweise den Arbeiten der Arbeitsgruppe um S. Aime<sup>[73, 76]</sup> sollten neue heptadentate Liganden ausgehend von dem AAZTA-Liganden synthetisiert werden. Das Grundgerüst besteht aus einem Perhydro-1,4-diazepinring, der in 6-Position eine Bis(carboxymethyl)aminogruppe besitzt. In 6-Position soll nun zusätzlich, im Gegensatz zu den oben angeführten Liganden, eine funktionelle Gruppe in das Molekül eingeführt werden. Die entsprechenden Gd(III)-Komplexe ließen sich dann an Dendrimere, Polymere und insbesondere auch an Peptide oder Antikörper anbinden. Dadurch wäre es möglich, spezifische Kontrastmittel zu entwickeln, die sich nur an der zur untersuchenden Stelle im Körper anreichern. Außerdem sollten diese Makromoleküle lange  $\tau_R$ -Zeiten aufweisen und somit über eine hohe Relaxivität verfügen, womit ein besserer Bildkontrast einhergeht. Dadurch ließen sich eventuell bestimmte Krankheiten bereits im Frühstadium erkennen. Auch ein Herabsenken der für die Diagnostik benötigten Kontrastmittelkonzentration wäre möglich.

### 4.1 Versuche zur Synthese von AAZTA-Liganden mit zusätzlicher freier Säurefunktion in 6-Position

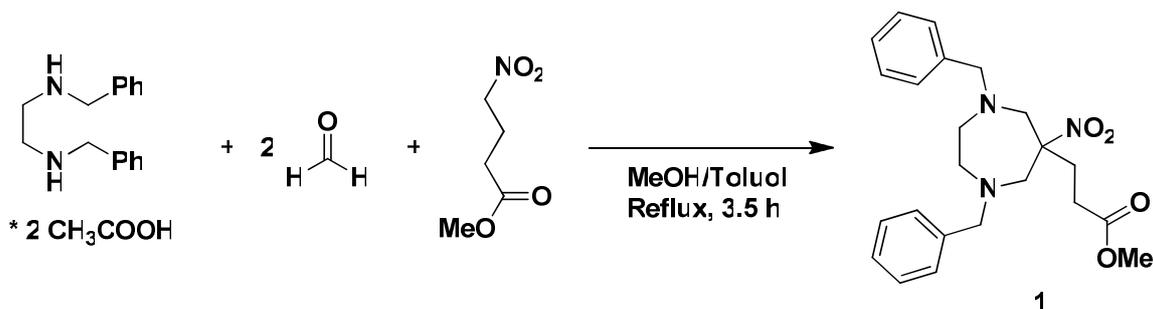
Dazu wurde zunächst die Synthese eines Liganden, der in 6-Position eine Methoxycarbonylethyl-Gruppe besitzt, versucht (Schema 4.1). Nach Komplexierung mit  $Gd^{3+}$  und Esterhydrolyse besäße der entsprechende Gd(III)-Komplex eine zusätzliche freie Säuregruppe, die im Anschluss eine kovalente Anbindung des Komplexes an Makromoleküle ermöglichen würde. Prinzipiell wäre auch eine zuerst erfolgende Esterhydrolyse und eine nachfolgende Komplexierung mit  $Gd^{3+}$  denkbar. Ein Konkurrieren der Säuregruppe mit den Carboxymethylaminogruppen des AAZTA-Gerüsts ist aus sterischen Gründen nicht möglich.



**Schema 4.1:** Schema zur Darstellung des funktionalisierten Gd(III)-Komplexes.

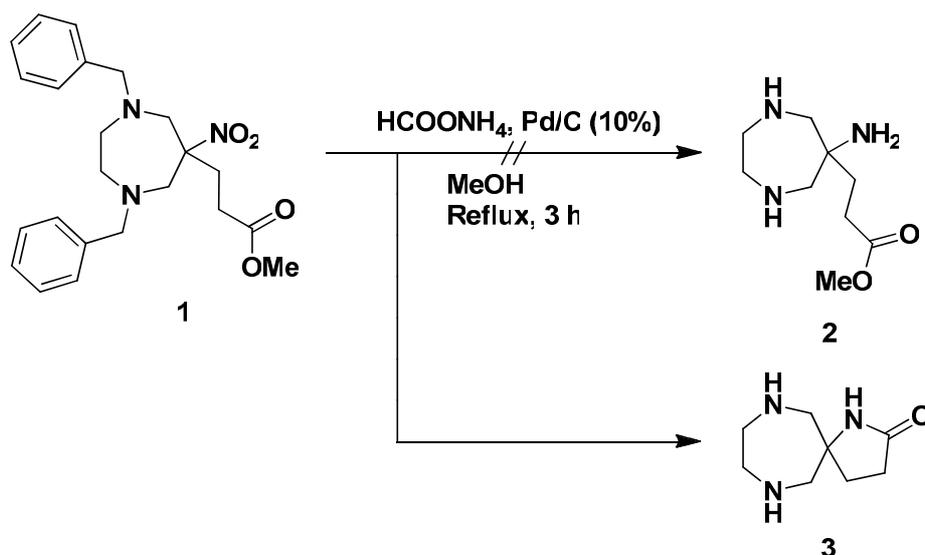
Die Darstellung von 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-methoxycarbonylperhydro-1,4-diazepin (**1**) erfolgt in Anlehnung an die von S. Aime *et al.*<sup>[76]</sup> beschriebene Methode beziehungsweise an frühere Arbeiten<sup>[77]</sup>. Dabei werden 4-Nitrobuttersäuremethylester,  $N,N'$ -Dibenzylethylenediamin, zwei Äquivalente Eisessig und drei Äquivalente Paraformaldehyd in MeOH/Toluol (1:1) 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. In einer zweifachen Nitro-Mannich-Reaktion entsteht Verbindung **1** als braunes, zähes Öl (Gleichung 4.1).

#### 4. Diskussion der Ergebnisse



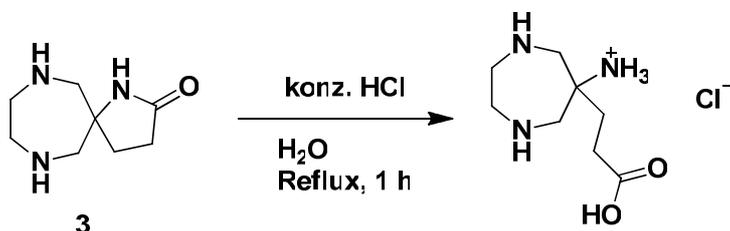
**Gleichung 4.1:** Synthese von **1**.

Auf die in der Literatur<sup>[73]</sup> für ähnliche Verbindungen beschriebene säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes wurde verzichtet, da damit lediglich große Ausbeuteverluste ohne nennenswerte Reinigungseffekte verbunden waren. Stattdessen wurde das Rohprodukt in Aktivkohle gerührt und anschließend mehrmals mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung beziehungsweise mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Verbindung **1** konnte so in einer Ausbeute von 96% erhalten werden. Die spektroskopischen Daten von **1** stimmen mit den Literaturangaben vergleichbarer Verbindungen überein.<sup>[73, 76]</sup> Im nächsten Reaktionsschritt sollten die Benzylgruppen abgespalten und gleichzeitig die Nitrogruppe zum Amin reduziert werden. Dazu wurde, ebenfalls in Anlehnung an die von S. Aime und Mitarbeitern veröffentlichte Synthese<sup>[76]</sup>, eine methanolische Lösung von Verbindung **1** mit zehn Äquivalenten Ammoniumformiat unter Pd/C (10%)-Katalyse 3 h unter Rückfluss erhitzt (Gleichung 4.2).



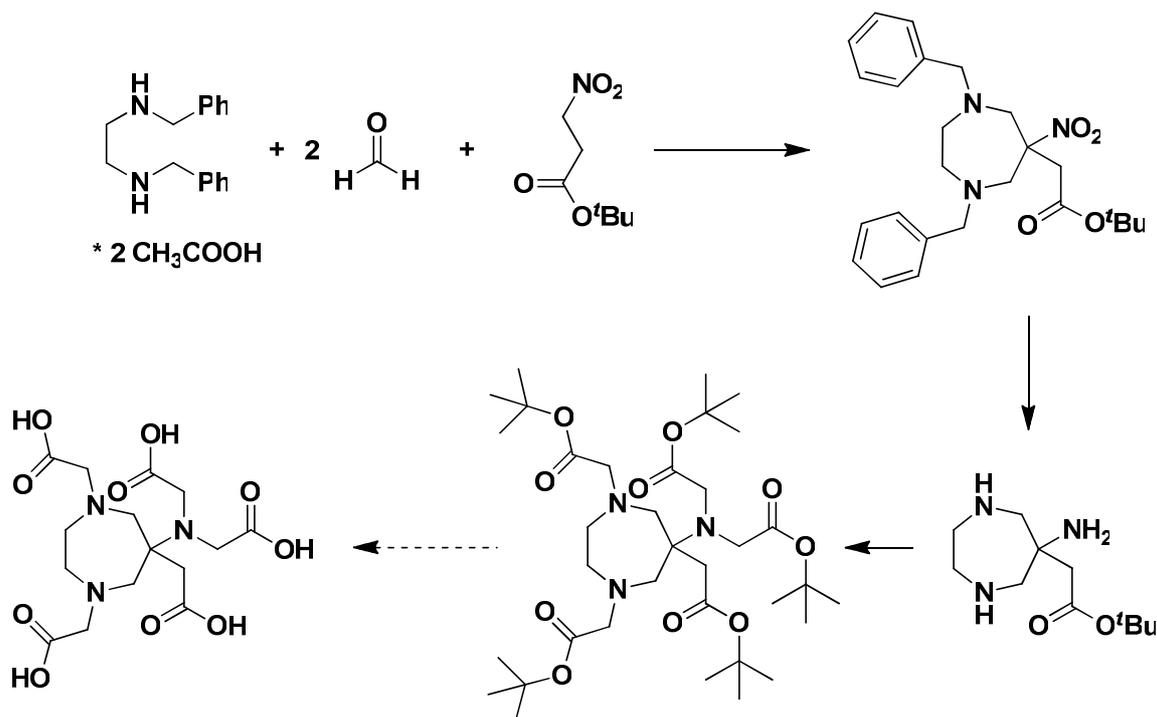
**Gleichung 4.2:** Isolierung von **3** beim Versuch der Synthese von **2**.

Das nach Waschen mit 5%iger NaOH-Lösung beziehungsweise Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  erhaltene Produkt erwies sich nach  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung nicht als die gewünschte Verbindung **2**. Es konnten lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte detektiert werden. Daraufhin wurde die Synthese wiederholt, wobei diesmal das nach Entfernen des Katalysators erhaltene Rohprodukt nicht weiter gereinigt wurde. Die NMR-spektroskopische Analyse des entstandenen braun-gelben Öls ergab, dass nicht Verbindung **2**, sondern das Spirolactam **3** gebildet wurde. Die Verbindung **2** ist nicht stabil. Das gebildete Amin-Stickstoffatom greift in einer intramolekularen Reaktion am Carboxyl-Kohlenstoffatom des Methylesters an. Dadurch entsteht ein sowohl thermodynamisch als auch kinetisch stabiles  $\gamma$ -Lactam. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erscheint das Amid-Kohlenstoffatom bei einer chemischen Verschiebung von 177.0 ppm und damit tieffeldverschoben im Vergleich zu **1** beziehungsweise zu dem gewünschten Produkt **2**. Daraufhin wurde versucht, das Lactam durch einstündiges Refluxieren in konzentrierter HCl, in Anlehnung an die von C. Y. Meyers und L. E. Miller veröffentlichte allgemeine Methode<sup>[88]</sup>, zu spalten (Gleichung 4.3).



**Gleichung 4.3:** Versuch der Spaltung des Spirolactams **3**.

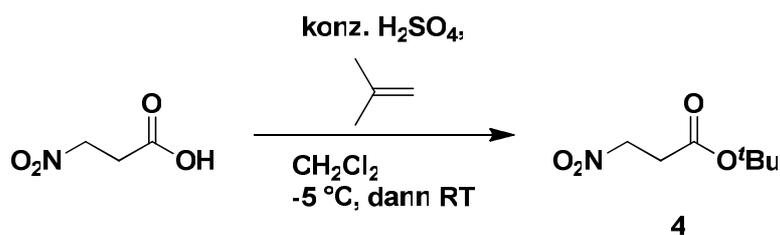
Der nach Aufarbeitung isolierte braune Feststoff wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Allerdings ließen die erhaltenen spektroskopischen Daten keine eindeutige Aussage über eine erfolgreiche Öffnung des Spirolactams zu, da sich die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten der Verbindungen kaum voneinander unterscheiden. Im ESI(pos.)-Massenspektrum konnte ausschließlich das Molekülion-Signal des Spirolactams **3** bei  $m/z = 170.13$  detektiert werden. Die saure Lactam-Hydrolyse gelang somit nicht. Aus diesem Grund wurde die Synthese des Liganden an dieser Stelle abgebrochen und stattdessen eine neue Synthesestrategie verfolgt (Schema 4.2).



**Schema 4.2:** Schema zur Darstellung des funktionalisierten heptadentaten Liganden.

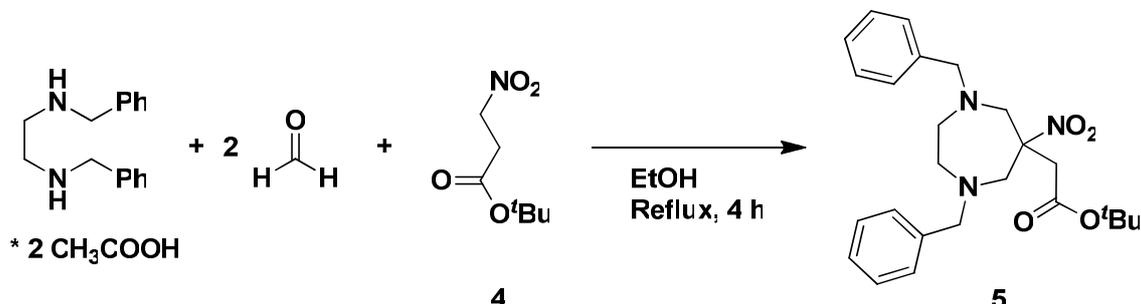
Dabei wurde mit 3-Nitropropionsäure-*tert*-butylester (**4**) eine um ein Kohlenstoffatom kürzere Ausgangsverbindung gewählt, die zudem mit dem *tert*-Butylester einen weniger reaktiven Ester besitzt. Ein mögliches  $\beta$ -Lactam wäre thermodynamisch zu instabil und würde somit höchstwahrscheinlich nicht gebildet. Es könnte allenfalls zu einer intermolekularen Lactambildung kommen, wodurch ein 8-Ring entstünde. Durch Verwendung des stabileren und sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylesters sollte eine Lactambildung zusätzlich erschwert werden.

Dazu wurde zunächst 3-Nitropropionsäure-*tert*-butylester (**4**) ausgehend von 3-Nitropropionsäure mit Isobuten und katalytischen Mengen konzentrierter  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in Anlehnung an die Literatur<sup>[89, 90]</sup> synthetisiert (Gleichung 4.4). Verbindung **4** konnte als gelbe Flüssigkeit in einer Ausbeute von 94% erhalten werden.



**Gleichung 4.4:** Synthese von **4**.

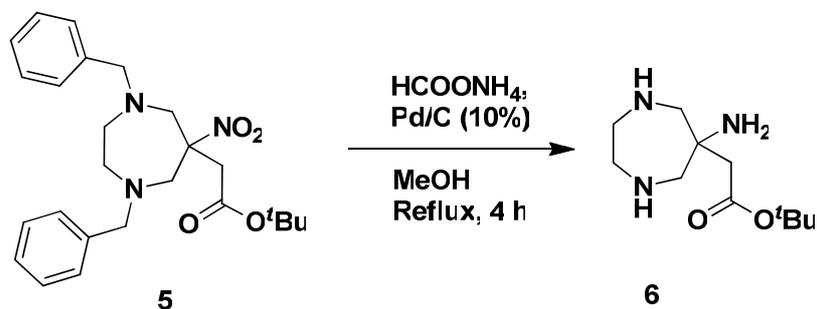
Im nächsten Reaktionsschritt erfolgte in einer doppelten Nitro-Mannich-Reaktion der Aufbau des siebengliedrigen Perhydro-1,4-diazepinrings (Gleichung 4.5).



**Gleichung 4.5:** Synthese von **5**.

Dazu wurde, in Analogie zur Synthese von **1**, Verbindung **4** mit *N,N'*-Dibenzylethylenediamin, zwei Äquivalenten Eisessig und drei Äquivalenten Paraformaldehyd in EtOH 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung konnte Verbindung **5** als braunes Öl in 96%iger Ausbeute gewonnen werden. Die spektroskopischen Daten wiesen keinerlei Besonderheiten auf und lagen im Vergleich mit Verbindung **1** in den zu erwartenden Bereichen.

Anschließend wurde Verbindung **6** durch eine katalytische Transferhydrogenierung der Nitrogruppe und gleichzeitige zweifache *N*-Debenzylierung dargestellt (Gleichung 4.6). Die Umsetzung erfolgte in Anlehnung an die Versuche der Synthese von **2** beziehungsweise an die von S. Aime beschriebene Methode.<sup>[76]</sup>



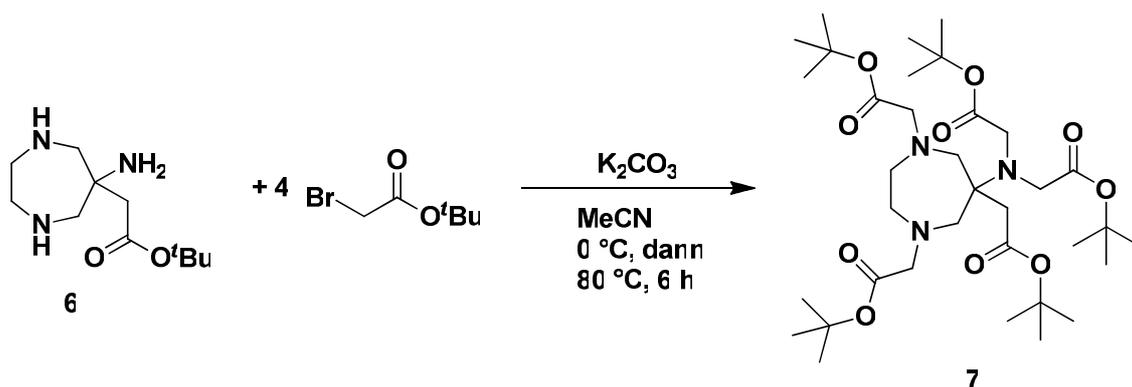
**Gleichung 4.6:** Synthese von **6**.

Das Triamin **6** konnte als braun-gelbes Öl isoliert werden. Die Ausbeute betrug allerdings lediglich 45%. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum kann das quartäre Kohlenstoffatom

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

neben dem primären Amin bei einer chemischen Verschiebung von 56.3 ppm detektiert werden. Es ist damit im Vergleich zum Edukt **5**, bei dem das der Nitrogruppe benachbarte Kohlenstoffatom bei einer Verschiebung von 91.6 ppm beobachtet wurde, deutlich hochfeldverschoben. Die Kohlenstoffatome der  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ -Einheit erscheinen ebenfalls um ca. 10 ppm hochfeldverschoben im Vergleich zum Edukt, wohingegen die Signale aller anderen Kohlenstoffatome von Verbindung **6** leicht tieffeldverschoben auftreten. Die diastereotopen Methylenprotonen der  $\text{HNCH}_2\text{C}_q\text{NH}_2$ -Gruppe ergeben bei einer chemischen Verschiebung von 2.77 ppm ein AB-System. Die  $^2J(\text{H,H})$ -Kopplungskonstante beträgt 13.6 Hz und weist damit die übliche Kopplung über zwei Bindungen auf.

Das Triamin **6** wurde in Anlehnung an die Synthesevorschrift von S. Aime *et al.*<sup>[76]</sup> durch Reaktion mit einem Überschuss Bromessigsäure-*tert*-butylester in Gegenwart von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  alkyliert (Gleichung 4.7).

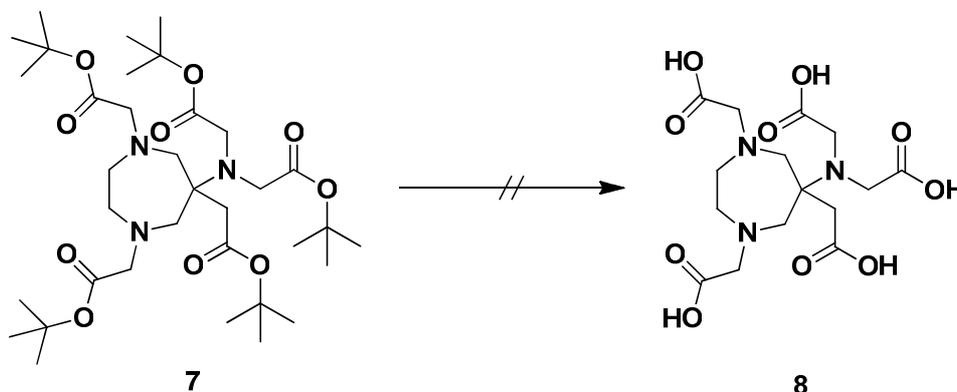


**Gleichung 4.7:** Synthese von **7**.

Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte Verbindung **7** als gelbes Öl in 57%iger Ausbeute erhalten werden. Die aufgenommenen NMR-Spektren stimmen mit den Erwartungen für derartige Ringsysteme überein.<sup>[73, 76]</sup> Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheint das quartäre Kohlenstoffatom bei einer chemischen Verschiebung von 64.1 ppm und ist somit um ca. 8 ppm tieffeldverschoben im Vergleich zum Edukt. Im ESI(pos.)-Massenspektrum kann der Molekülpeak wie erwartet bei  $m/z = 686.46$  beobachtet werden.

Im letzten Schritt der Ligandsynthese sollten die *tert*-Butylgruppen abgespalten werden. Sowohl S. Aime und Mitarbeiter<sup>[73, 76]</sup> als auch die Gruppe um É. Tóth<sup>[91]</sup> beschreiben die saure *tert*-Butylesterhydrolyse für AAZTA- bzw. für DTPA-analoga

Liganden in reiner TFA. Dazu wurde zunächst Verbindung **7** 72 h in unverdünnter TFA gerührt (Gleichung 4.8, Tabelle 4.1).



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

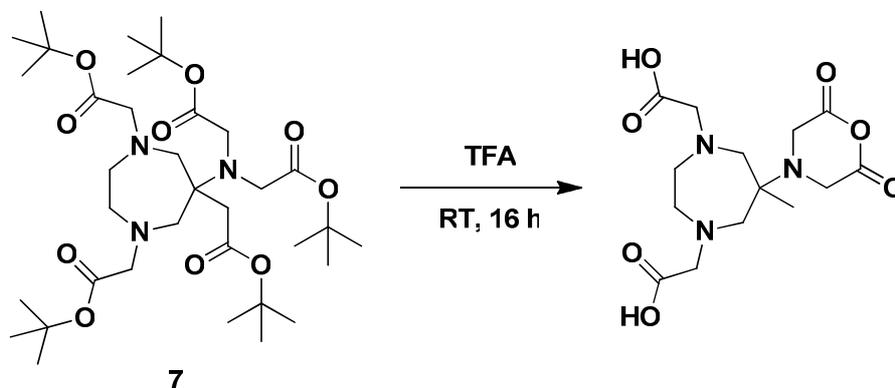
Reagenz	Bedingungen	Produkt
TFA	RT, 72 h	Zersetzung
TFA	RT, 16 h	Anhydrid (?)
2 N HCl	RT, 12 h, dann 90 °C, 5 h	<b>9 &amp; 10</b>
TFA (20%)	RT, 18 h	Zersetzung
TFA (80%)	RT, 42 h	Zersetzung
TFA (95%)	RT, 22.5 h	Zersetzung
18 N NaOH	60 °C, 7 h, dann RT, 14 h	Zersetzung

**Tabelle 4.1:** Reaktionsbedingungen zu den Syntheseversuchen von **8**.

Nach Aufarbeitung wurde ein hellbraunes Pulver isoliert. Bei dessen NMR-spektroskopischer Analyse in CD<sub>3</sub>OD beziehungsweise in einer selbst hergestellten NaOD/D<sub>2</sub>O-Lösung konnten lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte beobachtet werden. Die massenspektrometrische Untersuchung des Pulvers deutete ebenfalls auf eine Zersetzung des Edukts **7** hin, da kein Molekülpeak, sondern nur Signale, die sich keinem bestimmten Produkt zuordnen ließen, detektiert werden konnten. Daraufhin wurde die Reaktionszeit von 72 h auf 16 h verkürzt, und somit der in der Literatur<sup>[73, 76]</sup> beschriebenen Zeit angeglichen. Es wurde ein farbloses Pulver erhalten. Sowohl dessen NMR-spektroskopischen als auch dessen massenspektrometrischen Untersuchungen zeigten, dass das gewünschte Produkt **8** nicht entstanden war. Im ESI(pos.)-Massenspektrum war ein scharfes Signal samt <sup>13</sup>C-

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

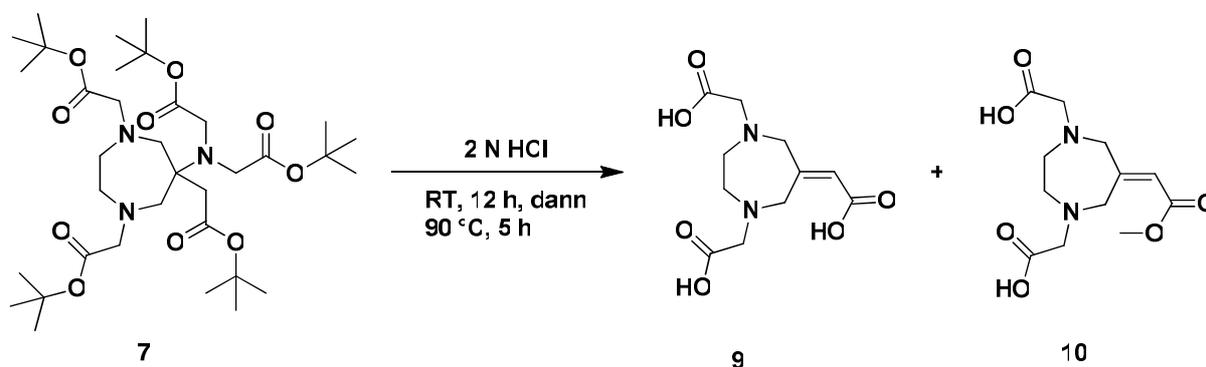
Isotopenmuster bei  $m/z = 344.16$  zu sehen, was eventuell auf eine Decarboxylierung mit anschließender Anhydridbildung hindeuten könnte (Gleichung 4.9).



**Gleichung 4.9:** Mögliches Produkt bei der Umsetzung von 7 in unverdünnter TFA.

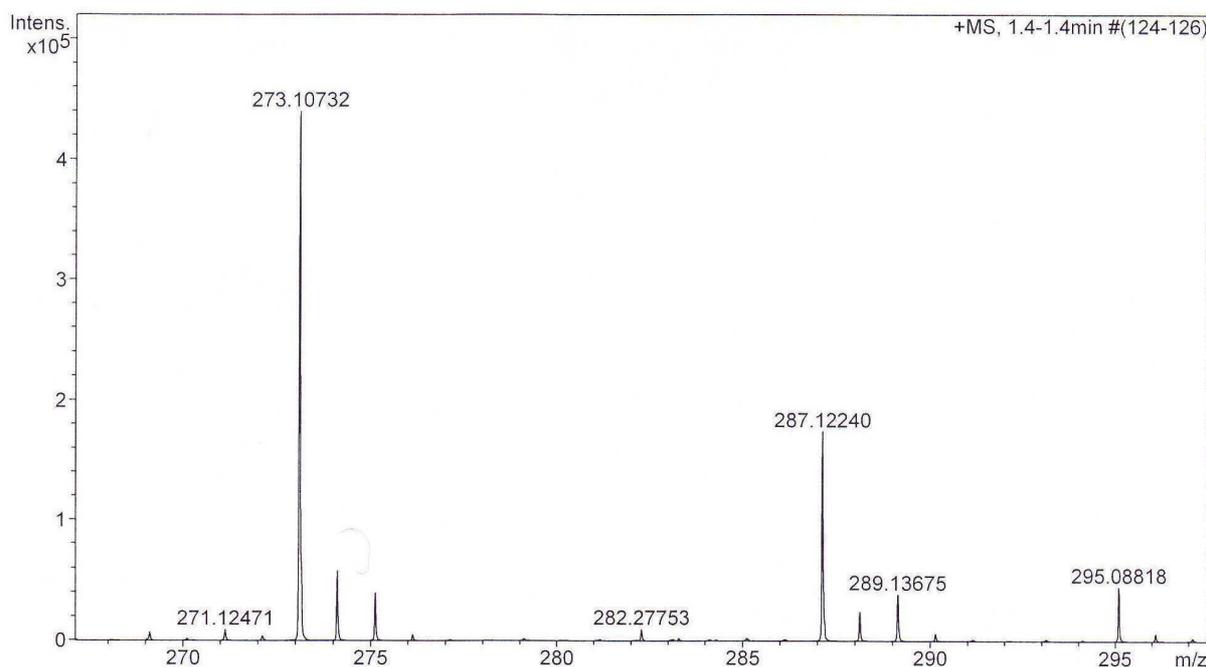
Möglicherweise stellt die Reaktion mit unverdünnter TFA eine zu drastische Methode dar. Ein eventuelles Fragmentieren des Produktes im ESI-Massenspektrometer kann allerdings auch nicht völlig ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gründen wurde nach einer milderen Methode zur Abspaltung der *tert*-Butylgruppen gesucht. Y.-M. Wang und Mitarbeiter<sup>[92]</sup> berichten über die *tert*-Butylesterhydrolyse mit 2 N HCl bei TTDA-Derivaten. Die Gruppe um É. Tóth<sup>[93]</sup> veröffentlichte die *tert*-Butylesterhydrolyse mit 6 N HCl bei von DTTA abgeleiteten Verbindungen. In Anlehnung daran wurde nun versucht, den Liganden 8 durch fünfständiges Erhitzen in 2 N HCl darzustellen (Gleichung 4.10).



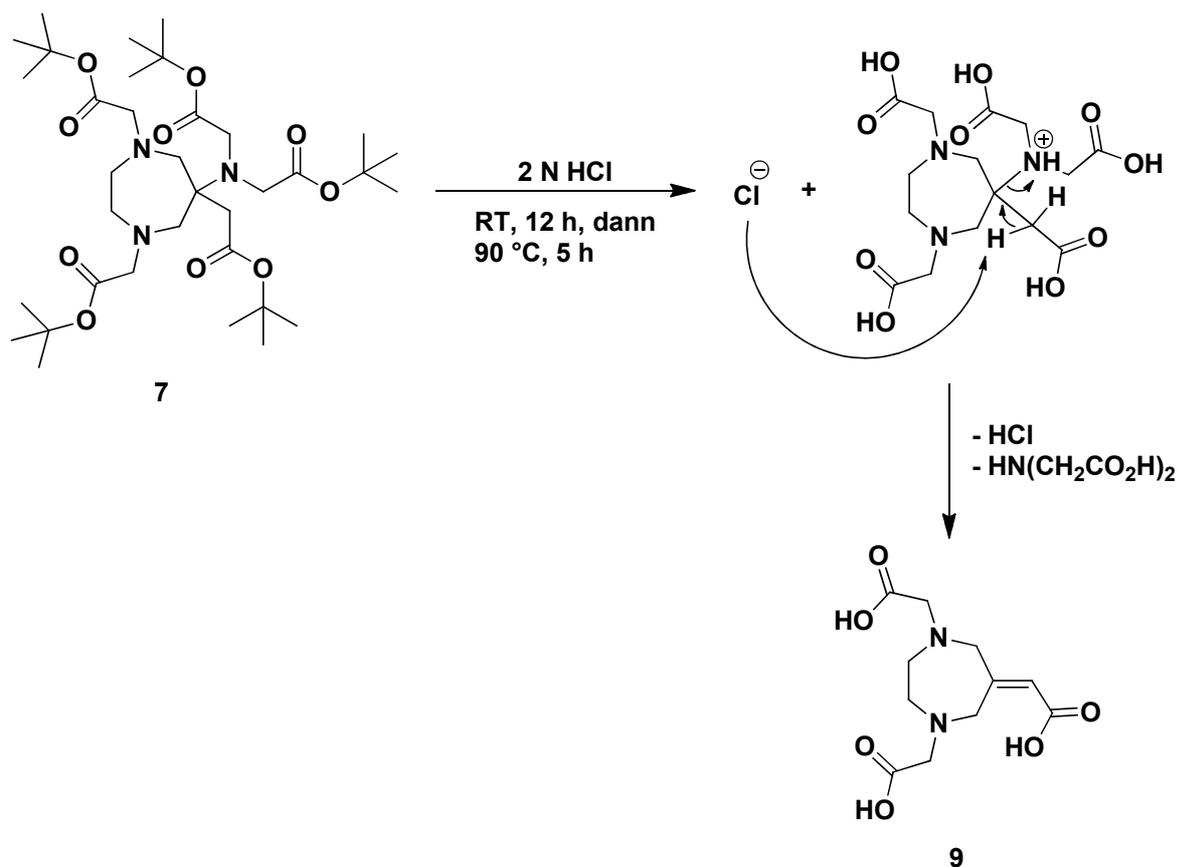
**Gleichung 4.10:** Bildung von 9 und 10 beim Versuch der Synthese von 8 aus 7.

In wässriger Lösung sollte eine Anhydridbildung unmöglich sein. Darüber hinaus sind für diese Art von Verbindungen Decarboxylierungsreaktionen normalerweise nicht zu erwarten. Die massenspektrometrische Untersuchung des isolierten hellbraunen, kristallinen Feststoffs ließ allerdings auf eine Eliminierungsreaktion schließen. Im ESI(pos.)-Massenspektrum konnten zwei Signale bei  $m/z = 273.11$  und bei  $m/z = 287.12$  detektiert werden, welche mit den Molekülpeaks der Eliminierungsprodukte **9** und **10** übereinstimmen (Abbildung 4.1). Der für das gewünschte Produkt **8** erwartete Molekülpeak bei  $m/z = 406.15$  konnte dagegen nicht beobachtet werden.



**Abbildung 4.1:** ESI(pos.)-Massenspektrum nach Umsetzung von **7** mit 2 N HCl.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung deutete ebenfalls auf die Bildung der Eliminierungsprodukte **9** und **10** hin. Das Signal des olefinischen Protons erscheint im  $^1\text{H-NMR}$  als Singulett bei einer chemischen Verschiebung von 6.55 ppm und somit im für Olefine typischen Bereich. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum werden die Signale der olefinischen Kohlenstoffatome bei Verschiebungen von 131.8 und 147.2 ppm beobachtet. Zusätzlich treten die Signale des Methylesters **10** bei einer Verschiebung von 4.18 ppm als Singulett im  $^1\text{H-NMR}$ - beziehungsweise bei 53.6 ppm im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum auf. Der Methylester **10** entsteht vermutlich bei der Aufarbeitung beim Lösen des Rohproduktes in MeOH. Ein möglicher Reaktionsmechanismus für die Eliminierungsreaktion ist in Schema 4.3 postuliert:



**Schema 4.3:** Möglicher Reaktionsmechanismus der Bildung von **9**.

Danach würde die zunächst gebildeten Verbindung **8** sofort weiter reagieren. Das Chlorid greift möglicherweise als Base am aziden Wasserstoffatom in  $\beta$ -Stellung zum protonierten Stickstoffatom an. Dadurch käme es zu einer Eliminierung des protoniertenamins, das eine gute Abgangsgruppe darstellt.

In den in der Literatur<sup>[92]</sup> beschriebenen Reaktionen sind dagegen keine aziden Wasserstoffatome in  $\beta$ -Stellung zu protonierten Stickstoffatomen vorhanden, weshalb dort keine Eliminierungen möglich sind und die sauren Esterhydrolysen mit 2 N HCl erfolgreich verlaufen.

Um das Problem der Eliminierung zu umgehen, wurde wieder auf die *tert*-Butylesterhydrolyse mit TFA zurückgegriffen, da TFA nicht nukleophil und somit keine Eliminierung zu erwarten ist. Verbindung **7** wurde dabei mit verdünnter TFA (zunächst 20%) umgesetzt, um keine Anhydridbildung zu ermöglichen (Gleichung 4.8, Tabelle 4.1). Das Hauptproblem einer eventuellen Decarboxylierung bliebe allerdings davon unberührt bestehen.

Nach 18-stündiger Umsetzung von Verbindung **7** mit 20%iger TFA bei RT und anschließender Aufarbeitung konnte ein farbloser Feststoff erhalten werden. Im ESI(pos.)-Massenspektrum des Pulvers konnten neben dem Molekülion-Peak des Eduktes **7** lediglich Fragmente detektiert werden, die sich keinen möglichen Produkten zuordnen ließen. Daraufhin wurde der Et<sub>2</sub>O-Rückstand nochmals mit 20%iger TFA 17 h bei RT behandelt. Nach Aufarbeitung konnten allerdings sowohl bei dem durch Behandlung mit Et<sub>2</sub>O ausgefallenen farblosen Feststoff als auch bei dem aus der Et<sub>2</sub>O-Phase isolierten braun-gelben Öls keine Anzeichen für die Bildung von **8** gefunden werden. Im aufgenommenen ESI(pos.)-Massenspektrum des Pulvers konnten lediglich Signale unidentifizierbarer Zersetzungsprodukte beobachtet werden, wohingegen die NMR-spektroskopische Untersuchung des Öls bestenfalls auf eine unvollständig abgelaufene Reaktion schließen ließ. Es wurde deshalb vermutet, dass die TFA zu stark verdünnt war, weshalb die Reaktion mit konzentrierterer TFA wiederholt wurde. Dazu wurde das aus dem vorangegangenen Versuch entstandene Öl mit 80%iger TFA 42 h bei RT gerührt. Im ESI(neg.)-Massenspektrum des ausgefallenen Feststoffs konnte lediglich ein Signal bei  $m/z = 554.20$  detektiert werden, das sich keinem möglichen Produkt zuordnen ließ. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des aus der Et<sub>2</sub>O-Phase isolierten gelben Öls zeigte ebenfalls nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte. Ein letzter Versuch wurde mit 95%iger TFA unternommen. Bei der Umsetzung wurde, wie auch schon in den vorangegangenen Reaktionen, darauf geachtet, dass das Produkt weder zu hohen Temperaturen noch zu starker Lichteinstrahlung ausgesetzt wurde, um eine mögliche Decarboxylierung zu verhindern. Nach 22.5 h Rühren bei RT und anschließender Aufarbeitung wurde ein farbloser Feststoff erhalten. Sowohl dessen massenspektrometrischen als auch dessen NMR-spektroskopischen Untersuchungen lieferten keinerlei Anzeichen auf eine Bildung von Verbindung **8**. Die detektierten Signale ließen keine Zuordnung zu möglichen Produkten zu.

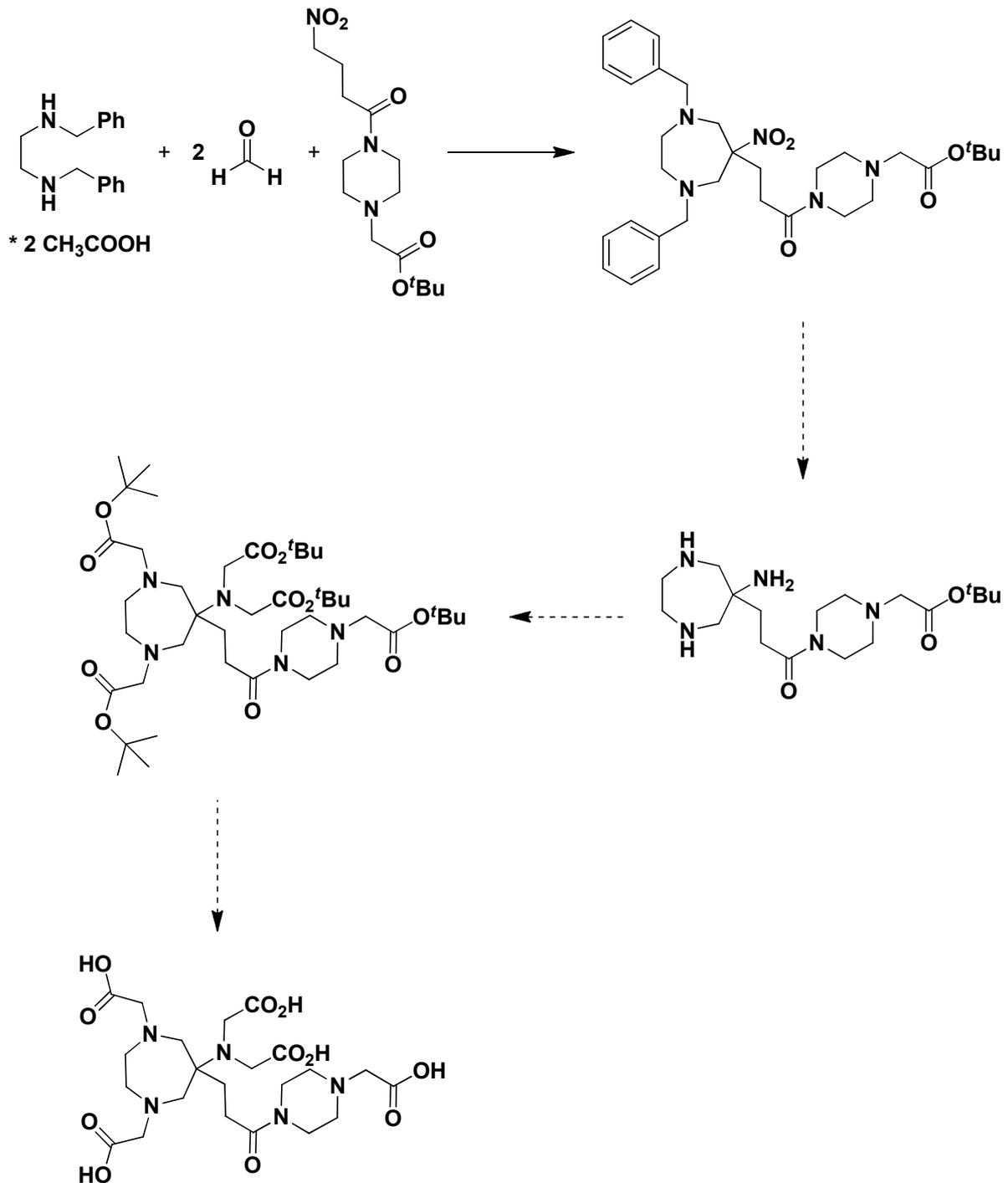
Nachdem sämtliche Versuche, Verbindung **8** durch saure Esterhydrolyse darzustellen, fehlschlagen, wurde als letzter Versuch die Entfernung der *tert*-Butylestergruppen im Alkalischen probiert. H. Schmitt-Willich *et al.* beschreiben eine alkalische *tert*-Butylesterspaltung mit Hilfe von NaOH in H<sub>2</sub>O/MeOH bei der Synthese von EOB-DTPA.<sup>[38]</sup> In grober Anlehnung daran wurde Verbindung **7** mit 18 N NaOH in MeOH zunächst 7 h bei 60 °C, dann 14 h bei RT umgesetzt (Gleichung 4.8,

Tabelle 4.1). Die  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen der entstandenen Produkte ergaben, dass lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte vorlagen. Da die Versuche den Liganden **8** sowohl durch saure als auch durch alkalische *tert*-Butylesterhydrolyse zu synthetisieren nicht erfolgreich verliefen, wurde auf weitere Versuche zur Darstellung von **8** verzichtet. Stattdessen sollte im Folgenden versucht werden, einen heptadentaten Liganden aufzubauen, dessen zusätzliche funktionelle Gruppe über einen Piperazinring mit dem AAZTA-Grundgerüst verbunden ist.

## 4.2 Versuche zur Synthese von AAZTA-Liganden mit einer Piperazinessigsäure-Einheit in 6-Position

### 4.2.1 Mit interner Amidfunktion

Das Ziel der folgenden Arbeiten war die Synthese eines neuen heptadentaten Liganden, der über eine zusätzliche freie Säuregruppe verfügt. Da, wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, die direkte Anbindung der Säuregruppe an den Perhydro-1,4-diazepinring nicht möglich war, sollte eine Amid/Piperazin-Einheit als Linker zwischen der Säuregruppe und dem AAZTA-Liganden fungieren (Schema 4.4). Dieser Ligand wurde auch aus dem Grund gewählt, weil S. Aime und Mitarbeiter bereits die Synthesen sowohl eines AAZTA-Liganden mit einer Benzylgruppe als auch von in 6-Position über eine Benzylgruppe funktionalisierten AAZTA-Liganden veröffentlicht hatten.<sup>[94]</sup>



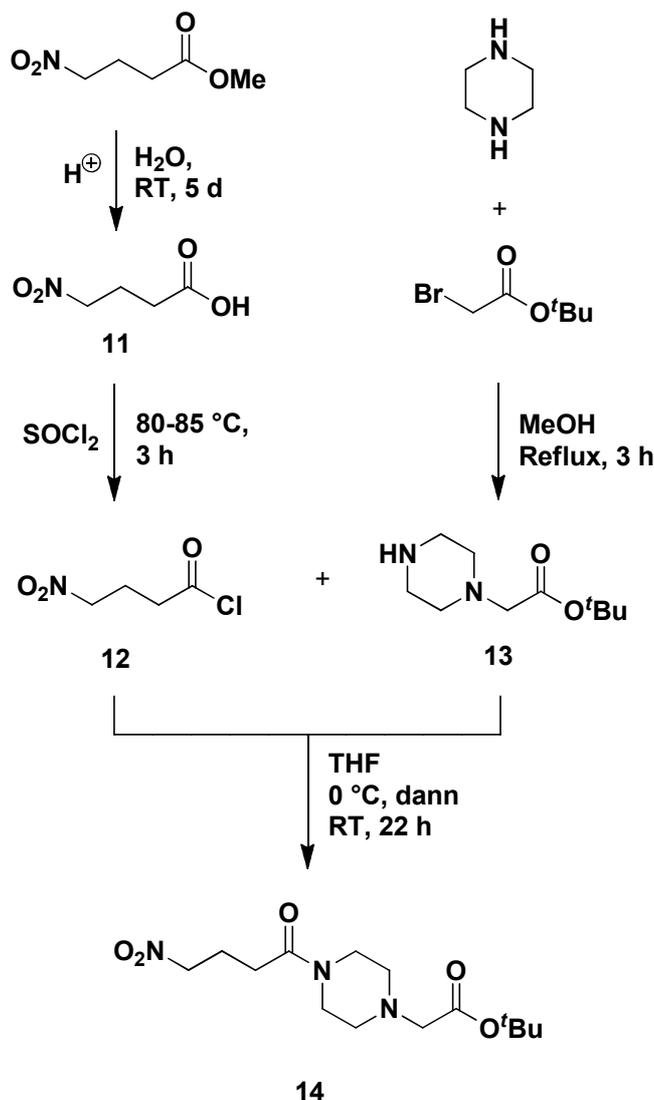
**Schema 4.4:** Schema zur Darstellung des funktionalisierten heptadentaten Liganden.

Die in 6-Position eingeführte 2-(4-Butyrylpiperazin-1-yl)essigsäure-Gruppe ließe ebenfalls eine anschließende Anbindung an Makromoleküle, beispielsweise mit DCC über eine Peptidbindung, zu. Beim Kupplungsschritt der frei bleibenden Säurefunktion sind die komplexierten  $\text{COO}^-$ -Gruppen durch die Koordination an  $\text{Gd}^{3+}$  geschützt.<sup>[95]</sup> Die lange, sperrige Amid/Piperazin-Einheit sollte zudem zu einer

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Verlängerung der molekularen Reorientierungszeit des entsprechenden Gd(III)-Komplexes führen, womit eine erhöhte Relaxivität einhergehen sollte.

Zunächst wurde ausgehend von 4-Nitrobuttersäuremethylester in einer dreistufigen Synthese der 2-(4-(4-Nitrobutanoyl)piperazin-1-yl)essigsäure-*tert*-butylester (**14**) dargestellt (Schema 4.5).

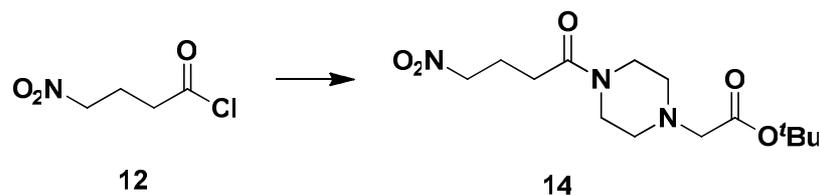


**Schema 4.5:** Darstellung von **14**.

Die Synthese von 4-Nitrobutyrylchlorid (**12**) ausgehend von 4-Nitrobuttersäuremethylester erfolgte nach der Literaturvorschrift von D. Seebach *et al.*<sup>[96]</sup>. Dabei wird der Methylester zunächst mit stark saurem Ionentauscher in  $\text{H}_2\text{O}$  verseift (Schema 4.5). Die Ausbeute von **11** lag mit 73% ebenso wie die NMR-spektroskopischen Daten in den in der Literatur<sup>[96]</sup> angegebenen Bereichen. Das Säurechlorid **12** wird

durch Umsetzung mit  $\text{SOCl}_2$  und anschließender destillativer Reinigung gewonnen (Schema 4.5). Verbindung **12** wurde in 85%iger Ausbeute erhalten, womit die in der Literatur<sup>[96]</sup> angegebene Ausbeute von 70% deutlich übertroffen werden konnte, was eventuell an der Verlängerung der Reaktionszeit von einer auf drei Stunden liegen könnte. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **12** stimmen mit den in der Literatur<sup>[96]</sup> angegebenen überein. Die  $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten wurden dagegen nicht veröffentlicht. Die Signale liegen jedoch in den zu erwarteten Verschiebungsbereichen. Verbindung **13** wurde durch die Reaktion von Bromessigsäure-*tert*-butylester mit einem vierfachen Überschuss an Piperazin dargestellt (Schema 4.5). Nach Aufarbeitung kann das Piperazin-Derivat **13** als klares, farbloses Öl in einer Ausbeute von 81% gewonnen werden. Für die elementaranalytische Untersuchung wurde die Verbindung nach der allgemeinen Methode von D. Seebach und Mitarbeitern<sup>[97]</sup> ins Oxalat überführt, was für **13** mit 1 x  $(\text{COOH})_2$  den korrekten Wert ergab.

Im nächsten Schritt sollte nun das Säurechlorid **12** mit Piperazinessigsäure-*tert*-butylesterdihydrochlorid gekoppelt werden (Gleichung 4.11, Tabelle 4.2).



**Gleichung 4.11:** Synthese von **14**.

Reagenzien	Bedingungen	Produkt
Piperazinessigsäure- <i>tert</i> -butylesterdihydrochlorid, $\text{NEt}_3$	THF, 0 °C $\rightarrow$ RT, 16 h	Zersetzungsprodukte
Piperazinessigsäure- <i>tert</i> -butylesterdihydrochlorid, $\text{K}_2\text{CO}_3$	THF, 0 °C $\rightarrow$ RT, 20 h	Zersetzungsprodukte
Piperazinessigsäure- <i>tert</i> -butylesterdihydrochlorid, $\text{NEt}_3$	THF, 0 °C, 0.5 h, dann RT, 22 h	<b>14</b>
<b>13</b> , $\text{NEt}_3$	THF, 0 °C, 0.5 h, dann RT, 22 h	<b>14</b>

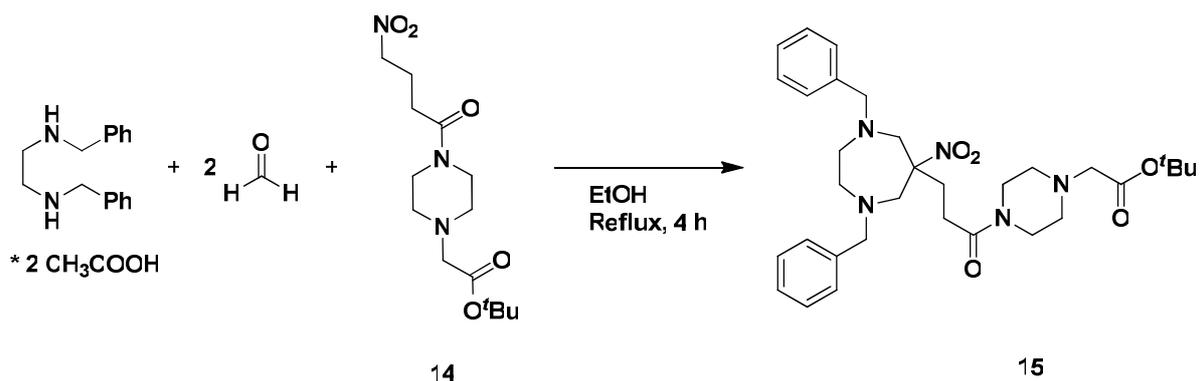
**Tabelle 4.2:** Reaktionsbedingungen zu den Darstellungsversuchen von **14**.

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

---

Dazu wurde zunächst in Anlehnung an die allgemeine Vorschrift von I. Iriepa und Mitarbeitern<sup>[98]</sup> Verbindung **12** in THF vorgelegt und  $\text{NEt}_3$  zugetropft. Dabei wurde eine heftige Reaktion beobachtet. Nach Zugabe von Piperazinessigsäure-*tert*-butylesterdihydrochlorid wurde das Reaktionsgemisch 16 h zunächst bei 0 °C, dann bei RT gerührt. Nach destillativer Reinigung des Rohproduktes konnte in den isolierten Fraktionen mittels NMR-spektroskopischen Untersuchungen kein Produkt nachgewiesen werden. Die Signale der  $\text{CH}_2$ -Gruppen des Nitrobutanoylteils konnten nicht detektiert werden, weshalb auf eine Zersetzung von Verbindung **12** geschlossen wurde. Möglicherweise kam es bei der heftigen Reaktion bei der  $\text{NEt}_3$ -Zugabe zu **12** bereits zu einer Zersetzung der  $\text{NO}_2$ -Gruppe oder bei der bei hohen Temperaturen durchgeführten Destillation (Ölbadtemperatur 165 °C). Daraufhin wurde der Einsatz von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base getestet. Die Reihenfolge der Reagenzien wurde ebenfalls verändert. Das Piperazin-Derivat wurde in THF vorgelegt und zunächst das Säurechlorid **12**, dann 10 Äquivalente  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bei 0 °C zugegeben (Gleichung 4.11, Tabelle 4.2). Die  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Untersuchung der nach 20-stündiger Umsetzung und anschließender Aufarbeitung isolierten braun-gelben Flüssigkeit zeigte lediglich Zersetzungsprodukte. Für das Misslingen der Reaktion ist die Verwendung von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base verantwortlich. Das  $\text{CO}_3^{2-}$  reagiert mit dem tertiären protonierten Amin zum Amin und  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , die dann zu  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CO}_2$  zerfällt. Das so während der Reaktion entstehende  $\text{H}_2\text{O}$  greift anschließend das Säurechlorid **12** an, wodurch dieses nicht mehr mit dem Piperazin-Derivat reagieren kann. Die Darstellung von **14** gelingt dagegen, wenn das Piperazinessigsäure-*tert*-butylesterdihydrochlorid beziehungsweise das selbst hergestellte Piperazin-Derivat **13** in THF bei 0 °C vorgelegt, mit einem Überschuss an  $\text{NEt}_3$  deprotoniert und dann mit dem mit THF verdünnten Säurechlorid **12** umgesetzt wird (Gleichung 4.11, Tabelle 4.2). Nach Aufarbeitung kann Verbindung **14** als braun-gelbes Öl in bis zu 94%iger Ausbeute gewonnen werden. Die in den NMR-Spektren beobachteten Signale liegen in den erwarteten Verschiebungsbereichen. Im ESI(pos.)-Massenspektrum wurde das Signal des Molekülions bei  $m/z = 316.19$  detektiert. Für die elementaranalytische Untersuchung wurde auch **14** nach der allgemeinen Literaturvorschrift<sup>[97]</sup> ins Oxalat überführt, was für **14** mit  $2 \times (\text{COOH})_2$  den korrekten Wert ergab.

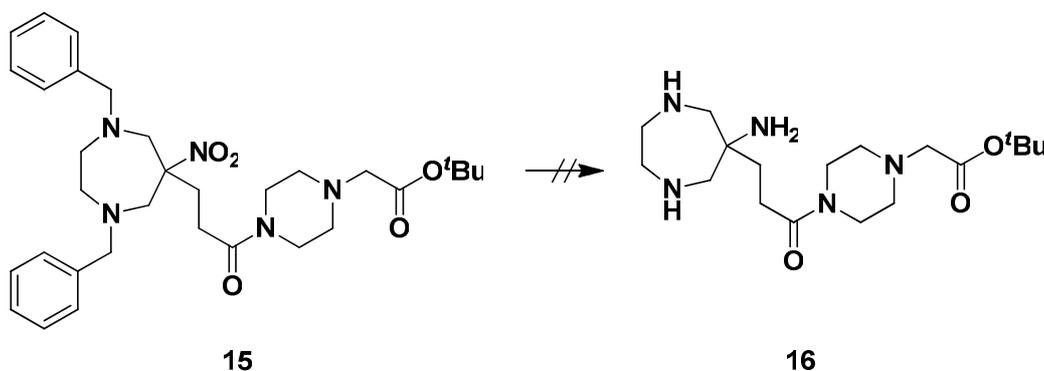
Die Verbindung **14** wurde im Anschluss mit *N,N'*-Dibenzylethylendiamin, zwei Äquivalenten Eisessig und drei Äquivalenten Paraformaldehyd umgesetzt (Gleichung 4.12).



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

Dabei wird in einer zweifachen Nitro-Mannich-Reaktion der siebengliedrige Perhydro-1,4-diazepinring gebildet. Die Verbindung **15** kann als dunkelbrauner, zäher Rückstand in 91%iger Ausbeute erhalten werden. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[76, 79, 84]</sup> vergleichbarer Verbindungen überein. Im ESI(pos.)-Massenspektrum konnte der Molekülion-Peak bei  $m/z = 580.35$  beobachtet werden. Verbindung **15** wurde ebenfalls nach der von D. Seebach *et al.*<sup>[97]</sup> publizierten Methode für die elementaranalytische Untersuchung ins Oxalat überführt. Hier wurde für **15** mit  $2 \times (\text{COOH})_2$  und  $2 \times \text{MeOH}$  der korrekte Wert gefunden.

Als nächstes sollte die Reduktion der Nitrogruppe mit gleichzeitiger Abspaltung der *N*-Benzylgruppen erfolgen und somit das Triamin **16** synthetisiert werden (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3).



**Gleichung 4.13:** Versuch der Synthese von **16**.

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Reagenzien	Lösungsmittel	Bedingungen	Reduktion der NO <sub>2</sub> -Gruppe	N-Debenzylierung
HCOONH <sub>4</sub> (8 equiv.), Pd/C (10%)	MeOH, H <sub>2</sub> O	Reflux, 4 h	√	√ (?)
H <sub>2</sub> (7 bar), Pd/C (10%)	EtOH, H <sub>2</sub> O	RT, 24 h	X	X
		RT, 5 d	X	X
Na/Naphthalin	THF	RT, 24.5 h	X	X
HCOONH <sub>4</sub> (5 equiv.), Pd/C (10%)	THF/MeOH (1:1)	RT, 1 h	X	X
		RT, 24 h	X	X
		70 °C, 1 h	X	X
HCOONH <sub>4</sub> (10 equiv.), Pd/C (10%)	MeOH, H <sub>2</sub> O	Reflux, 3 h	√	√ (?)
H <sub>2</sub> (30 – 50 bar), Pd/C (10%)	EtOH, H <sub>2</sub> O	RT, 24 h	X	X
H <sub>2</sub> (50 bar), Pd/C (10%)	THF	0 °C → RT, 19 h	X	X
H <sub>2</sub> (50 bar), Pd(OH) <sub>2</sub> /C (20%) (2 equiv.)	MeOH	RT, 18 h	√	√ (?)
H <sub>2</sub> (50 bar), Pd(OH) <sub>2</sub> /C (20%) (0.5 equiv.)	MeOH	0 °C → RT, 22 h	X	X
H <sub>2</sub> (50 bar), Pd(OH) <sub>2</sub> /C (20%) (2 equiv.)	MeOH	0 °C → RT, 24 h	√	√ (?)
	NEt <sub>3</sub> (5 equiv.), MeOH		√	X
	NaHCO <sub>3</sub> (5 equiv.), MeOH		√	X
	HCOOH, MeOH		√	X
	konz. CH <sub>3</sub> COOH, MeOH	0 °C → RT, 19.5 h	√	X

**Tabelle 4.3:** Reaktionsbedingungen zu den Syntheserversuchen von **16**. X = keine Umsetzung, √ = teilweiser Erfolg.

Zunächst wurde die Synthese von **16** in Anlehnung an die in der Literatur<sup>[76]</sup> beschriebenen Pd/C (10%)-katalysierte Transferhydrogenierung mit Ammoniumformiat versucht (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Nach vierstündigem Erhitzen unter Rückfluss, wobei starke Gasentwicklung und Schäumen beobachtet werden konnten, und anschließender Aufarbeitung durch Waschen mit 5%iger NaOH-Lösung konnten in den NMR-Spektren des isolierten dunkelbraunen Öls lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte detektiert werden. Da im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum im chemischen Verschiebungsbereich um 170 ppm nur ein Signal erschien, wurde vermutet, dass

das Amid während der alkalischen Aufarbeitung gespalten wurde. Deshalb wurde in einem neuen Ansatz auf die Aufarbeitung verzichtet. Anhand der erhaltenen NMR-Daten des Rohproduktes wurde zunächst eine erfolgreiche Synthese von **16** angenommen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum waren keine Signale im aromatischen Bereich mehr zu sehen, was darauf schließen ließ, dass die Benzylgruppen abgespalten wurden. Es war auch kein Signal mehr für das quartäre Kohlenstoffatom  $\text{C}_q\text{NO}_2$  sichtbar. Stattdessen konnte ein quartäres Kohlenstoffatom bei 64.3 ppm detektiert werden, woraus geschlossen wurde, dass die Nitrogruppe zum Amin reduziert worden war. Die Charakterisierung des erhaltenen Produktes mittels ESI(pos.)-Massenspektrometrie zeigte jedoch, dass das gewünschte Produkt **16** bei der Reaktion nicht entstanden war. Statt des erwarteten Molekülion-Peaks bei  $m/z = 370.27$  traten lediglich Signale auf, die sich nicht eindeutig zuordnen ließen. Anhand dieser Ergebnisse wird vermutet, dass möglicherweise das Ammoniumsalz oder bei der Reaktion gebildeter Ammoniak das Amid spaltet und die Reaktion deshalb nicht zum gewünschten Produkt führt. Bei ähnlichen AAZTA-Derivaten, die allerdings keine Amidfunktion besitzen, verläuft die Reaktion mit Ammoniumformiat dagegen problemlos.<sup>[76, 79, 84]</sup>

Als nächstes wurde versucht Verbindung **16** durch katalytische Hydrierung von **15** in Anlehnung an die Synthesen der Diplomarbeit<sup>[77]</sup> darzustellen. Dazu wurde Verbindung **15** 24 h bei RT mit Pd/C (10%)-Katalysator und Wasserstoff (7 bar) hydriert (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Die NMR-spektroskopischen Daten des nach Entfernen des Katalysators isolierten dunkelbraunen Öls waren im Vergleich mit dem Edukt **15** unverändert. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum waren sowohl die Signale der Benzylgruppen als auch das Signal des quartären Kohlenstoffatoms neben der Nitrogruppe noch vorhanden. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf fünf Tage führte zu keinem besseren Ergebnis.

Daraufhin wurde als alternativer Syntheseweg eine Reduktion der Benzylgruppen mit Na/Naphthalin in THF, in Anlehnung an die von F. E. Hahn und Mitarbeitern<sup>[99]</sup> beschriebene Debenzylierung bei aromatischen Systemen, getestet (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Die NMR-spektroskopische Untersuchung des nach Aufarbeitung erhaltenen braunen, zähen Produktes ließ allerdings nur unidentifizierbare Zersetzungsprodukte erkennen. Diese Synthesestrategie wurde deshalb nicht weiterverfolgt und stattdessen die Darstellung von **16** in Anlehnung an die allgemeinen Literaturvorschriften<sup>[100, 101]</sup> zur Pd/C (10%)-katalysierten Reduktion von

Nitroalkanen zu Aminen mit Ammoniumformiat versucht (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Das nach einstündiger Umsetzung bei RT und Aufarbeitung entstandene braune Öl stellte sich nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen als unumgesetztes Edukt **15** heraus. Weder eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 h noch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70 °C lieferten ein anderes Ergebnis. Mittels NMR-spektroskopischer Analyse konnte keinerlei Reaktionsumsatz beobachtet werden.

Es wurde wieder zur anfangs durchgeführten Synthesestrategie von S. Aime *et al.*<sup>[76]</sup> zurückgekehrt. Dabei wurde Verbindung **15** mit 10 Äquivalenten Ammoniumformiat und Pd/C (10%)-Katalysator 3 h unter Rückfluss erhitzt (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Es wurde starke Gasentwicklung und Schäumen beobachtet. Nach Entfernen des Katalysators konnte in den aufgenommenen NMR-Spektren zumindest teilweise eine Umsetzung zu **16** erkannt werden. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum kann kein Signal des C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>-Kohlenstoffatoms mehr gefunden werden, das im Edukt bei einer Verschiebung von 94.5 ppm erscheint. Daraus wurde auf eine erfolgreiche Reduktion der Nitrogruppe zum Amin geschlossen. Allerdings sind im aromatischen Bereich noch Signale geringer Intensität sichtbar, was auf eine unvollständige *N*-Debenzylierung hindeuten könnte. Die Bildung von Verbindung **16** ließ sich jedoch nicht eindeutig anhand der NMR-Daten nachweisen. Der Versuch wurde anschließend wiederholt, wobei allerdings bereits nach 1 h, 1.5 h beziehungsweise 2 h Erhitzen des Reaktionsgemischs unter Rückfluss jeweils ein Teil der Reaktionslösung abgenommen und aufgearbeitet wurde. Die NMR-spektroskopische Untersuchungen der einzelnen isolierten Produkte ließen keine eindeutige Aussage darüber zu, ob das gewünschte Produkt **16** gebildet wurde. In keinem der aufgenommenen ESI(pos.)-Massenspektren konnte der Molekülion-Peak von **16** gefunden werden. Es wurde lediglich ein Signal bei *m/z* = 203.15 detektiert, das sich allerdings keinem Fragmentierungsprodukt zuordnen ließ. Da alle Versuche Verbindung **16** durch katalytische Transferhydrogenierung mit Ammoniumformiat unter Pd/C (10%)-Katalyse herzustellen fehlschlugen, wurde die Syntheseroute an dieser Stelle abgebrochen. Ein möglicher Erklärungsversuch für das Misslingen der Umsetzungen könnte sein, dass das Ammoniumformiat oder während der Reaktion gebildeter Ammoniak mit der Amidfunktion reagiert, was zu einer Zersetzung des Moleküls führt.

Weitere Versuche zur Darstellung von **16** wurden durch Hydrierung im Autoklav mit einem Wasserstoffdruck von 50 bar durchgeführt. Dazu wurde zunächst Verbindung **15** mit Pd/C (10%)-Katalysator in EtOH und H<sub>2</sub>O 24 h bei RT hydriert (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Nach Aufarbeitung konnten lediglich Signale des Eduktes **15** in den NMR-Spektren beobachtet werden. Daraufhin wurde die Reaktion unter H<sub>2</sub>O-freien Reaktionsbedingungen in trockenem THF als Lösungsmittel wiederholt (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Nach 19-stündigem Hydrieren bei zunächst 0 °C, dann RT, zeigten sowohl die aufgenommenen NMR-Spektren als auch das Massenspektrum des erhaltenen braunen Öls lediglich Signale des Eduktes **15**. Sowohl die Nitrogruppe als auch die Benzylgruppen waren noch vorhanden.

Als nächstes wurde die Wirksamkeit eines anderen Katalysators bezüglich der Hydrierung getestet. In Abwandlung der Vorschrift von D. Parker *et al.*<sup>[82]</sup> wurden zwei Äquivalente Pearlman's Katalysator, Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%), eingesetzt (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Zunächst wurde Verbindung **15** 18 h bei RT hydriert (H<sub>2</sub>, 50 bar). Dabei kam es bereits kurz nach Reaktionsbeginn zu einem plötzlicher Druckanstieg um ca. 8 bar und einer Erwärmung des Autoklav um ca. 20 °C. Nach Aufarbeitung ließen die NMR-spektroskopische Untersuchungen des isolierten braun-gelben Öls zunächst eine erfolgreiche Umsetzung zu **16** vermuten. Die Nitrogruppe war erfolgreich reduziert worden, da im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum kein Signal mehr für das quartäre Kohlenstoffatom neben der Nitrogruppe, das bei einer Verschiebung von 94.5 ppm bei **15** erscheint, gefunden wurde. Stattdessen konnte ein quartäres Kohlenstoffatom bei einer Verschiebung von 56.1 ppm, und somit im typischen Verschiebungsbereich für C<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>-Atome ähnlicher Verbindungen<sup>[73, 76, 82, 84]</sup>, detektiert werden. Im aromatischen Bereich waren lediglich Signale geringer Intensität sichtbar. Darüber hinaus traten keine Signale der NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Kohlenstoffatome mehr auf, die im Edukt **15** bei einer chemischen Verschiebung von 64.0 ppm erscheinen, woraus auch auf eine erfolgreiche *N*-Debenzylierung geschlossen wurde. Bei der ESI(pos.)-massenspektrometrischen Untersuchung konnte jedoch kein Molekülion-Peak, der für **16** bei *m/z* = 370.27 erwartet wurde, beobachtet werden. Stattdessen erschien ein Signal bei *m/z* = 315.22, das allerdings keinem sinnvollen Fragmentierungsprodukt, das mit den gemessenen NMR-Daten übereinstimmen würde, zugeordnet werden konnte.

Es wurde zunächst vermutet, dass eventuell zwei Äquivalente Pearlman's Katalysator zu viel waren und es möglicherweise deshalb zu einer Zersetzung des

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

---

Produktes kam. Aus diesem Grund wurde die Reaktion nochmals mit 0.5 Äquivalenten Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%)-Katalysator bei zunächst 0 °C, dann RT durchgeführt (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen des erhaltenen braunen Öls zeigten jedoch, dass die Reaktion nicht erfolgreich war, sondern lediglich verunreinigtes Edukt **15** vorlag. Daraufhin wurde die Reaktion nochmals mit zwei Äquivalenten Pearlman's Katalysator bei 0 °C, dann RT wiederholt (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Die NMR-Daten des isolierten braunen Öls stimmten mit denen der bei RT durchgeführten Hydrierung überein. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 43.5 h lieferte kein besseres Ergebnis.

Ein möglicher Erklärungsversuch für das Misslingen der Synthesen könnte sein, dass das Molekül durch seinen großen Piperazinrest den Pd/C-Katalysator blockiert und somit eine erfolgreiche Reaktion verhindert. Bei den in der Literatur veröffentlichten AAZTA-analogen Liganden<sup>[73, 76, 79, 82, 84]</sup>, die allerdings weder eine Amid- noch eine Piperazin-Einheit besitzen, erfolgt dieser Reaktionsschritt dagegen problemlos.

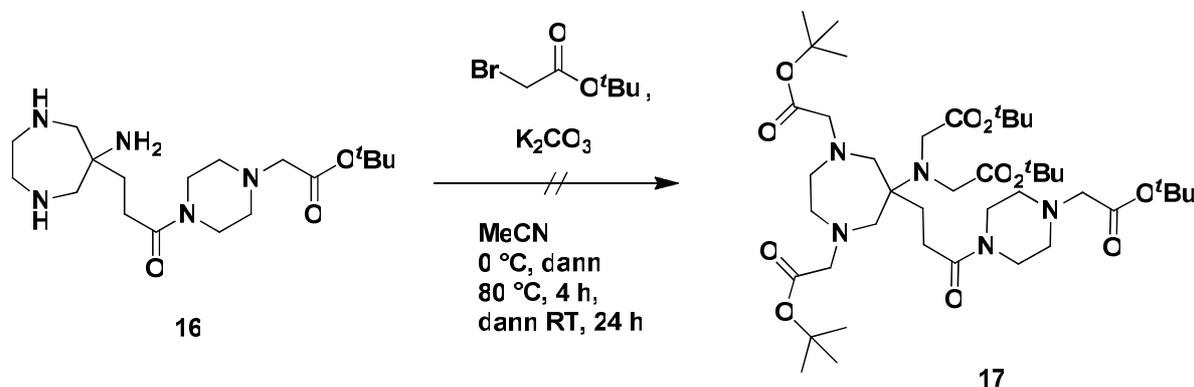
Als nächstes wurde die Wirksamkeit des Einsatzes von Base bezüglich der Hydrierung getestet. Dazu wurde Verbindung **15** mit fünf Äquivalenten NEt<sub>3</sub> und zwei Äquivalenten Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%)-Katalysator 24 h hydriert (H<sub>2</sub>, 50 bar) (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Nach Aufarbeitung konnte anhand der aufgenommenen NMR-Spektren zwar eine erfolgreiche Reduktion der Nitrogruppe zum Amin erkannt werden, allerdings waren die Benzylgruppen noch vorhanden. Auch mit fünf Äquivalenten NaHCO<sub>3</sub> wurde unter analogen Versuchsbedingungen die Reduktion der Nitrogruppe beobachtet. Die *N*-Debenzylierung verlief dagegen nicht erfolgreich (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Auch unter sauren Reaktionsbedingungen durch Zugabe katalytischer Mengen HCOOH wurden dieselben Ergebnisse erhalten (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Normalerweise sollte allerdings die Entfernung der Benzylgruppen schneller und leichter als die Reduktion der Nitrogruppe erfolgen. Eine Erklärung für die erhaltenen Ergebnisse konnte bisher nicht gefunden werden.

Abschließend wurde in sehr grober Anlehnung an die Vorschrift von S. Quici und Mitarbeitern<sup>[102]</sup> die Reduktion der Benzylgruppen in Gegenwart von Eisessig, allerdings unter Verwendung des Pearlman's Katalysators, getestet (Gleichung 4.13, Tabelle 4.3). Nach 19.5 h Hydrieren bei zunächst 0 °C, dann RT und einem H<sub>2</sub>-Druck von 50 bar wurde nach Aufarbeitung ein braunes Wachs erhalten. Dessen NMR-spektroskopische Untersuchung ließ eine erfolgreiche Reaktion vermuten. Im aromatischen Bereich waren nur noch Signale sehr geringer Intensität zu erkennen.

Um die noch im Rohprodukt enthaltene Essigsäure zu entfernen, wurde das Wachs mit  $\text{NaHCO}_3$  behandelt. In den NMR-Spektren des isolierten braun-gelben Öls konnten allerdings nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte erkannt werden. Deshalb wurde in Zukunft auf die Aufreinigung verzichtet. Eine Verlängerung der Reaktionszeit der Hydrierung auf 7 d ergab ein braunes Öl, in dessen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum kein Signal des  $\text{C}_q\text{NO}_2$ -Atoms mehr zu erkennen war. Allerdings traten im aromatischen Bereich noch Signale geringer Intensität auf, woraus auf eine unvollständige *N*-Debenzylierung geschlossen wurde.

Da alle Versuche zur Synthese des Triamins **16** fehlschlagen, weil es auf vielfältige Weise nicht gelang die Benzylgruppen abzuspalten, wurden die Versuche an dieser Stelle eingestellt. Die Gründe für das Misslingen der Reaktionen sind wahrscheinlich in der Piperazin-/Amid-Einheit zu suchen, da bei ähnlichen Verbindungen ohne eine solche Einheit die Darstellung des entsprechenden Triamins erfolgreich verläuft. Ein definitiver Nachweis, woran die Versuche letztlich scheiterten, kann allerdings nicht erbracht werden.

Es wurde auch versucht, das Öl, von dem nach NMR-spektroskopischer Analyse eine erfolgreich verlaufende Reaktion zu **16** vermutet worden war, weiter mit Bromessigsäure-*tert*-butylester umzusetzen (Gleichung 4.14).



**Gleichung 4.14:** Versuch der Synthese von **17**.

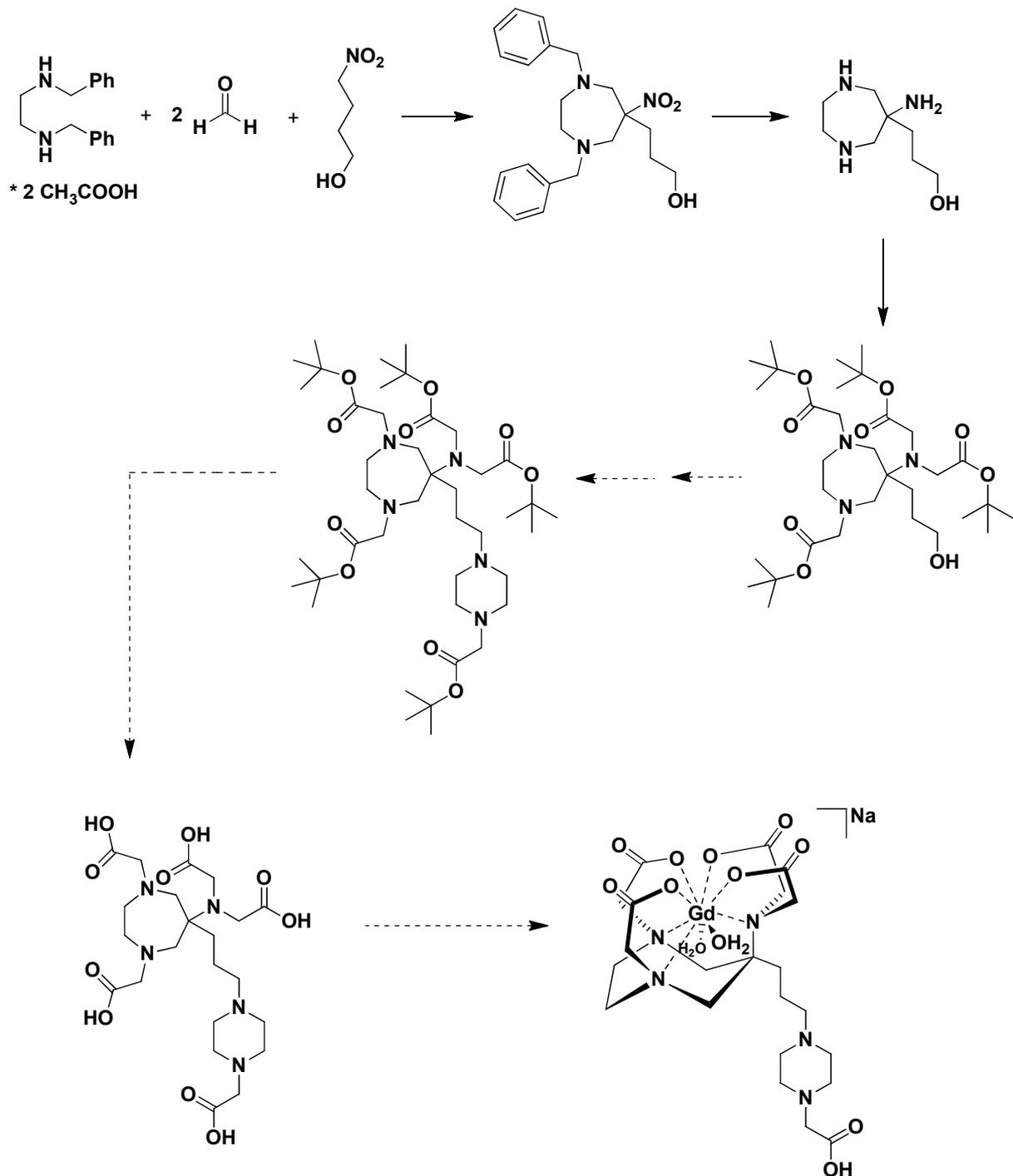
Dazu wurde das Öl in Analogie zur Darstellung von Verbindung **7** mit jeweils fünf Äquivalenten Bromessigsäure-*tert*-butylester und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Hilfsbase umgesetzt. Das nach säulenchromatographischer Reinigung erhaltene gelbe Öl erwies sich nach ESI(pos.)-massenspektrometrischer Untersuchung nicht als das gewünschte Produkt **17**. Es waren lediglich Fragmentierungsprodukte zu erkennen, die sich nicht weiter

zuordnen ließen. An dieser Stelle wurde der Versuch der Synthese von Verbindung **17** abgebrochen, da vermutlich bereits die Reaktion zu Verbindung **16** nicht erfolgreich verlaufen war.

Im Folgenden sollte versucht werden, einen auf dem AAZTA-Grundgerüst basierenden Liganden mit zusätzlicher funktioneller Gruppe zur anschließenden Anbindung an Makromoleküle, auf anderem Wege zu synthetisieren. Dieser Ligand sollte aus den eingangs erwähnten Gründen möglichst auch eine Piperazin-Einheit zwischen dem AAZTA-Grundgerüst und der zusätzlichen funktionellen Gruppe besitzen.

### 4.2.2 Ohne interne Amidfunktion

Da die Synthese des funktionalisierten Liganden mit Piperazin-Einheit nicht gelang, wurde eine andere Synthesestrategie verfolgt. Dabei sollte zunächst ein tert-Butylester-geschützter Ligand auf Basis des AAZTA-Liganden hergestellt werden. Über die zusätzliche funktionelle Gruppe in 6-Position des Perhydro-1,4-diazepinrings ließe sich dann der 2-(Piperazin-1-yl)essigsäure-tert-butylester (**13**) an das Molekül koppeln. Nach Entschützen der Carboxylgruppen und nachfolgender Komplexierung mit  $Gd^{3+}$  wäre somit der funktionalisierte Gd(III)-Komplex zugänglich (Schema 4.6).

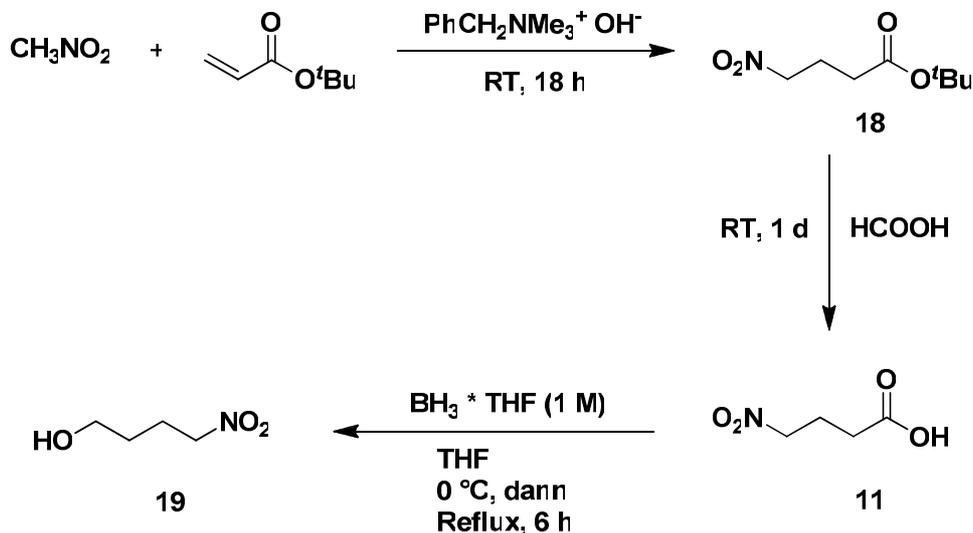


**Schema 4.6:** Schema zur Darstellung des funktionalisierten Gd(III)-Komplexes.

Die Synthesen AAZTA-analoger Liganden mit einer 5-Hydroxypentyl<sup>[79]</sup>-Kette, einer Hydroxymethyl<sup>[83, 84]</sup>- und einer 2-Hydroxyethyl-Gruppe<sup>[83]</sup> in 6-Position des Perhydro-1,4-diazepinrings wurden bereits veröffentlicht. In dieser Arbeit wurde als Ausgangsmaterial für die Ligandsynthese 4-Nitrobutanol gewählt. Über einen AAZTA-Liganden mit einer 3-Hydroxypropyl-Gruppe in 6-Position wurde bisher noch nicht berichtet. Da 4-Nitrobutanol nicht käuflich zu erwerben ist, wurde die

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

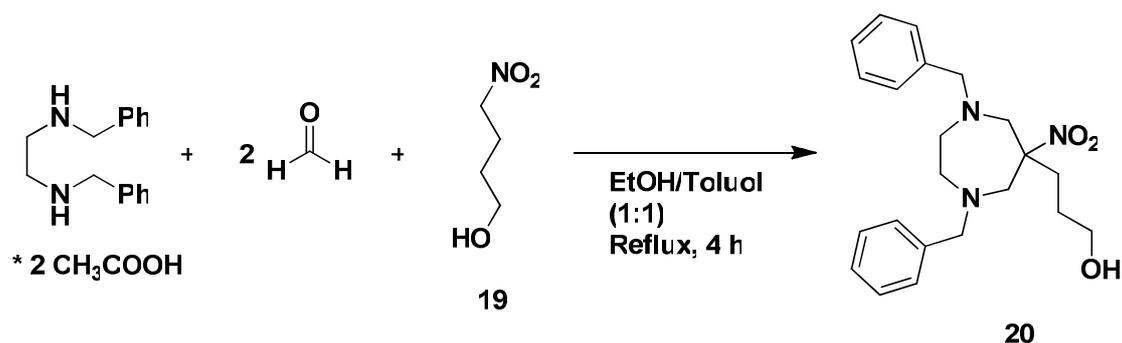
Verbindung in einer dreistufigen Synthese ausgehend von Acrylsäure-*tert*-butylester nach der von G. R. Newkome und Mitarbeitern<sup>[103]</sup> publizierten Methode dargestellt (Gleichung 4.15).



**Gleichung 4.15:** Synthese von **19** nach G. R. Newkome.<sup>[103]</sup>

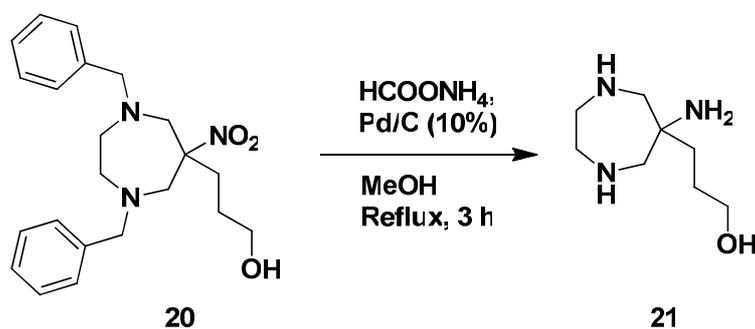
Der Acrylsäure-*tert*-butylester reagierte in einer Triton-B (= Benzyltrimethylammoniumhydroxid)-katalysierten Michael-Addition mit Nitromethan zunächst zum 4-Nitrobuttersäure-*tert*-butylester (**18**). Anschließend wurde der *tert*-Butylester durch einstündiges Rühren bei RT in konzentrierter Ameisensäure sauer verseift. Die 4-Nitrobuttersäure (**11**) wurde danach mit einem dreifachen Boran-Überschuss zum 4-Nitrobutanol (**19**) reduziert. Bezogen auf den eingesetzten Acrylsäure-*tert*-butylester konnte Verbindung **19** in einer Ausbeute von 64% über die drei Reaktionsschritte als blassgelbe Flüssigkeit erhalten werden. Sowohl die erzielten Ausbeuten als auch die NMR-spektroskopischen Daten der einzelnen Verbindungen stimmen mit den in der Literatur<sup>[103]</sup> angegebenen Werten gut überein und sind ohne nennenswerte Besonderheiten.

Der Aufbau des Liganden erfolgte nun analog den bisher vorgestellten Synthesen sowie den in der Literatur<sup>[79, 84]</sup> beschriebenen Darstellungen durch eine zweifache Nitro-Mannich-Reaktion (Schema 4.6). Vierstündiges Refluxieren von 4-Nitrobutanol (**19**), *N,N'*-Dibenzylethylendiamin, Eisessig und einem Überschuss an Paraformaldehyd in einem EtOH/Toluol (1:1)-Gemisch führte zur Bildung von 1,4-Dibenzyl-6-(3-hydroxypropyl)-6-nitroperhydro-1,4-diazepin (**20**) (Gleichung 4.16).

Gleichung 4.16: Synthese von **20**.

Nach Aufarbeitung konnte **20** als dunkelbrauner, zäher Feststoff in einer Ausbeute von 82% erhalten werden. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Werten vergleichbarer Verbindungen überein. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum tritt das quartäre Kohlenstoffatom neben der Nitrogruppe bei einer chemischen Verschiebung von 94.8 ppm auf. Die Methylenkohlenstoffatome der  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ -Gruppen erscheinen bei einer für diese Systeme typischen Verschiebung von 64.1 ppm. Im ESI(pos.)-Massenspektrum können das  $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Signal bei  $m/z = 384.23$  und das  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -Signal bei  $m/z = 406.21$  detektiert werden.

Im nächsten Schritt wurden die *N*-Benzylgruppen abgespalten und gleichzeitig die Nitrogruppe zum Amin reduziert. Dies geschieht mittels einer katalytischen Transferhydrogenierung mit einem zehnfachen Überschuss an Ammoniumformiat und Pd/C (10%)-Katalysator (Gleichung 4.17).

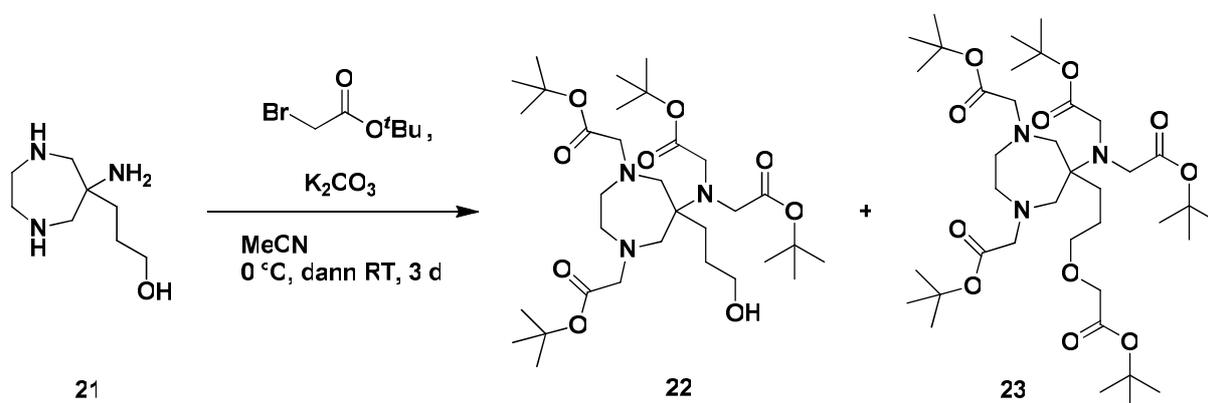
Gleichung 4.17: Synthese von **21**.

Nach dreistündigem Erhitzen unter Rückfluss und nachfolgendem Entfernen des Katalysators über Celite konnte das Triamin **21** als gelbes, honigartiges Öl in

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

91%iger Ausbeute isoliert werden. Das quartäre Kohlenstoffatom neben der entstandenen Aminfunktion kann im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 55.6 ppm, und somit im Vergleich zum Edukt **20** deutlich hochfeldverschoben, beobachtet werden. Alle NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturangaben<sup>[79, 83, 84]</sup> vergleichbarer Verbindungen überein.

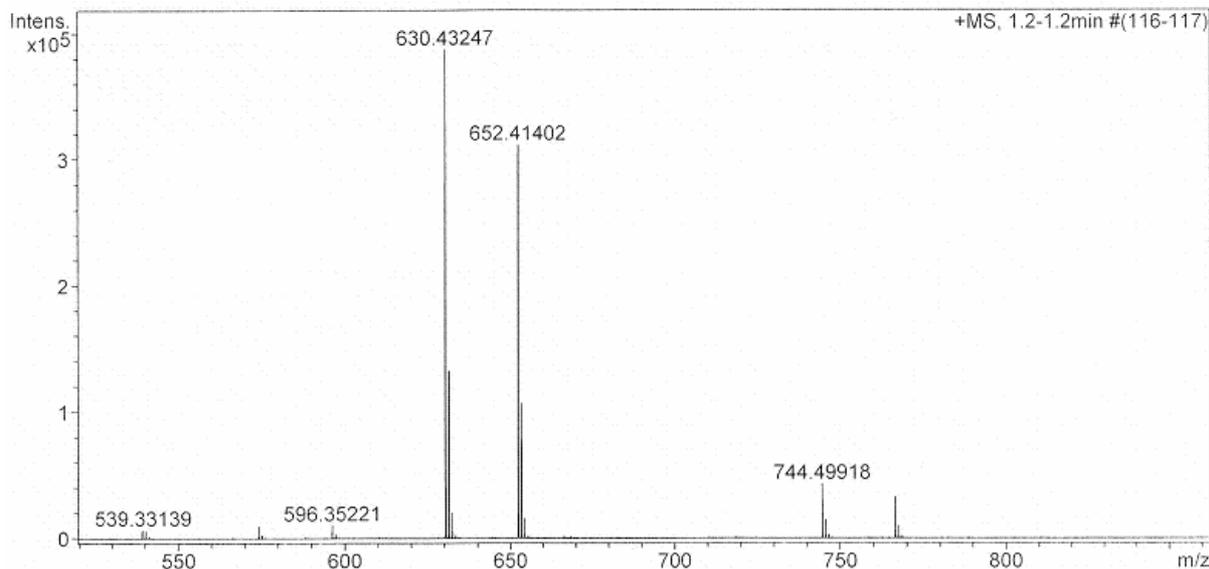
Verbindung **21** sollte nun durch Reaktion mit einem Überschuss Bromessigsäure-*tert*-butylester in Gegenwart von  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , in Anlehnung an die Synthese von **7**, alkyliert werden (Gleichung 4.18).



**Gleichung 4.18:** Synthese von **22**, wobei auch **23** als Nebenprodukt entsteht.

Die Umsetzung mit fünf Äquivalenten Bromessigsäure-*tert*-butylester führte nach einer Reaktionszeit von 3 d und anschließender säulenchromatographischer Reinigung neben dem Hauptprodukt **22** auch zur Bildung des unerwünschten fünffach-Alkylierungsproduktes **23**. Anhand der erhaltenen NMR-Spektren wurde ein 5%iger Anteil von **23** im Produkt abgeschätzt. Aufgrund ihrer sehr großen Ähnlichkeit wurden keine weiteren Versuche zur Abtrennung der Verbindung **23** vom Produkt unternommen. Stattdessen wurde auch die Umsetzung von **21** mit genau vier Äquivalenten Bromessigsäure-*tert*-butylester durchgeführt. Normalerweise sollten aufgrund ihrer größeren Nukleophilie bevorzugt die Aminfunktionen alkyliert werden und die Alkoholfunktion nicht reagieren. Jedoch wurde auch bei dieser Reaktionsführung eine minimale Anwesenheit von **23** beobachtet. Der Grund dafür könnte darin liegen, dass durch das basische Milieu zumindest eine teilweise Deprotonierung der OH-Gruppe nicht verhindert werden kann. Das Entstehen von **23** wurde mittels ESI(pos.)-Massenspektrometrie nachgewiesen. Neben den  $[\text{M}+\text{H}]^+$ - und  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -Signalen von **22** bei  $m/z = 630.43$  und  $m/z = 652.41$  konnten auch die

entsprechenden Signale von **23** bei  $m/z = 744.50$  und  $m/z = 766.48$  detektiert werden (Abbildung 4.2).



**Abbildung 4.2:** ESI(pos.)-Massenspektrum nach Umsetzung von **21** mit Bromessigsäure-*tert*-butylester.

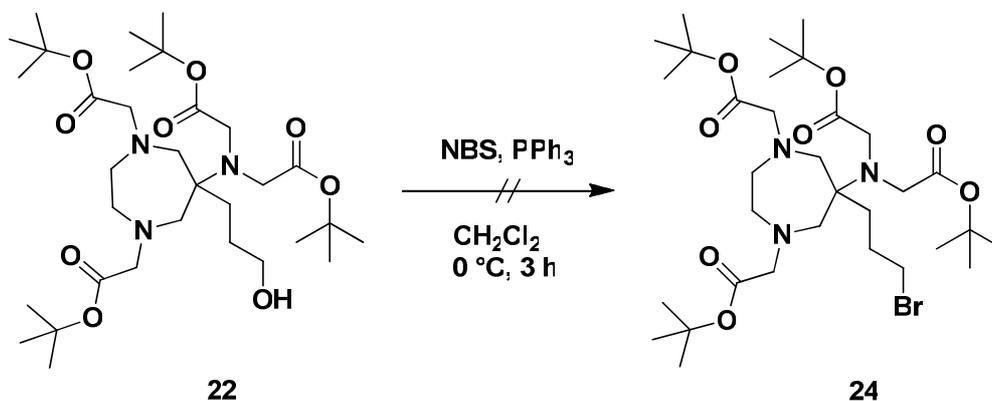
Die Verbindung **23** führt jedoch bei den nachfolgenden Synthesen zu keinen unerwünschten Nebenprodukten, da sie vollständig *tert*-Butylester-geschützt ist, weshalb auf weitere Trennungsversuche des Produktgemisches verzichtet wurde. Aufgrund des hohen Ausbeuteverlustes bei der säulenchromatographischen Reinigung (Ausbeute < 20%) und der Tatsache, dass sich dadurch das fünffach-Alkylierungsprodukt **23** nicht abtrennen ließ, erfolgte bei zukünftigen Synthesen keine weitere Aufreinigung. Stattdessen wurde das Rohprodukt weiter umgesetzt.

In den in der Literatur beschriebenen Synthesen vergleichbarer Systeme werden sogar sechs Äquivalente Bromessigsäure-*tert*-butylester<sup>[79, 83]</sup> eingesetzt. Eine mögliche Alkylierung der OH-Funktion wird allerdings in keiner dieser Publikationen erwähnt.<sup>[79, 83, 84]</sup> Eine, wie bei dem in 6-Position Hydroxymethyl-substituierten AAZTA-Liganden<sup>[83, 84]</sup> beobachtete, Lactonisierung durch Angriff des Alkohols an einer der beiden exocyclischen *tert*-Butylestergruppen, wodurch 2-Oxomorpholinderivate entstehen, kann dagegen nicht beobachtet werden.

Ziel der nun folgenden Versuche war es, die OH-Funktion der *tert*-Butylester-geschützten Verbindung **22** in eine gute Abgangsgruppe umzuwandeln, um so einen nukleophilen Angriff von Verbindung **13** oder anderen funktionalisierten Molekülen zu

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

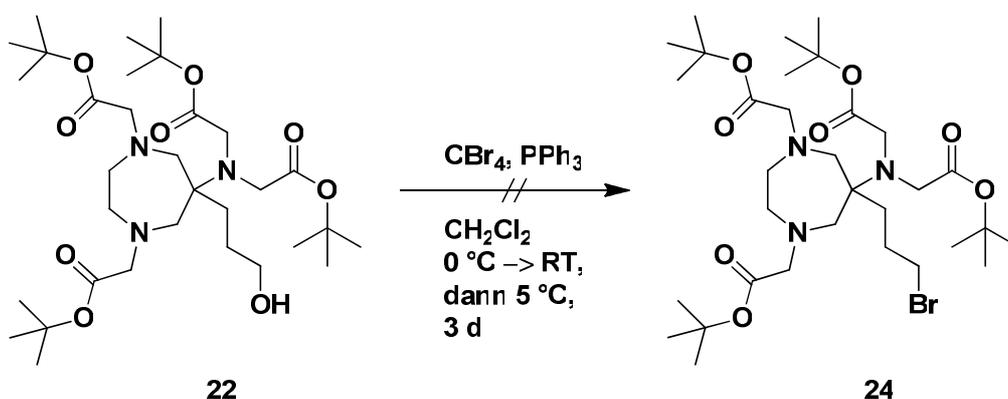
ermöglichen. Dazu wurde zunächst versucht, die Alkoholfunktion mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphan, in grober Anlehnung an die allgemeine Synthesevorschrift von H. Rapoport<sup>[104]</sup>, in eine Bromidfunktion zu überführen (Gleichung 4.19).



**Gleichung 4.19:** Versuch der Synthese von **24**.

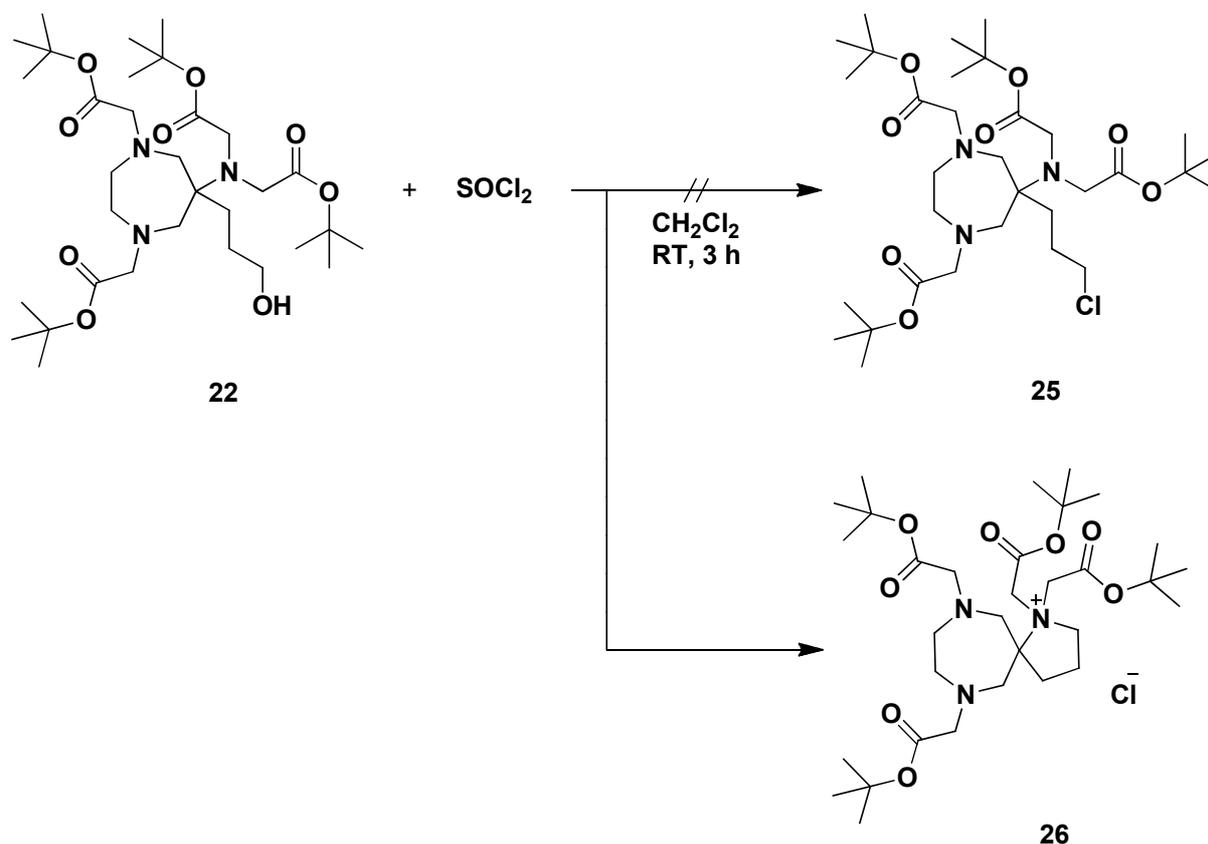
Verbindung **22** wurde mit einem leichten Überschuss an NBS und PPh<sub>3</sub> 3 h bei 0 °C gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts konnten in den aufgenommenen NMR-Spektren allerdings keine Signale des gewünschten Produkts **24**, sondern lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Daraufhin wurde die Darstellung von **24** durch eine Appel-Reaktion nach der von M. Lautens *et al.*<sup>[105]</sup> publizierten, allgemeinen Vorschrift getestet. Verbindung **22** wurde mit einem Überschuss CBr<sub>4</sub> und PPh<sub>3</sub> zunächst bei 0 °C, dann bei RT zur Reaktion gebracht (Gleichung 4.20).



**Gleichung 4.20:** Versuch der Synthese von **24**.

Auch hier konnten, nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts, mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden. Eine Überführung der OH-Gruppe in eine Bromidfunktion gelang somit nicht. Daraufhin wurden keine weiteren Versuche zur Darstellung von **24** durchgeführt und stattdessen versucht, das entsprechende Chlorid **25** zu synthetisieren. In Anlehnung an die von L. Tei und Mitarbeitern<sup>[84]</sup> beschriebene Umwandlung einer Hydroxymethyl-Gruppe eines AAZTA-Derivates in das entsprechende Chlorid wurde Verbindung **22** unter Inertgasatmosphäre mit zwei Äquivalenten Thionylchlorid 3 h bei RT umgesetzt (Gleichung 4.21).

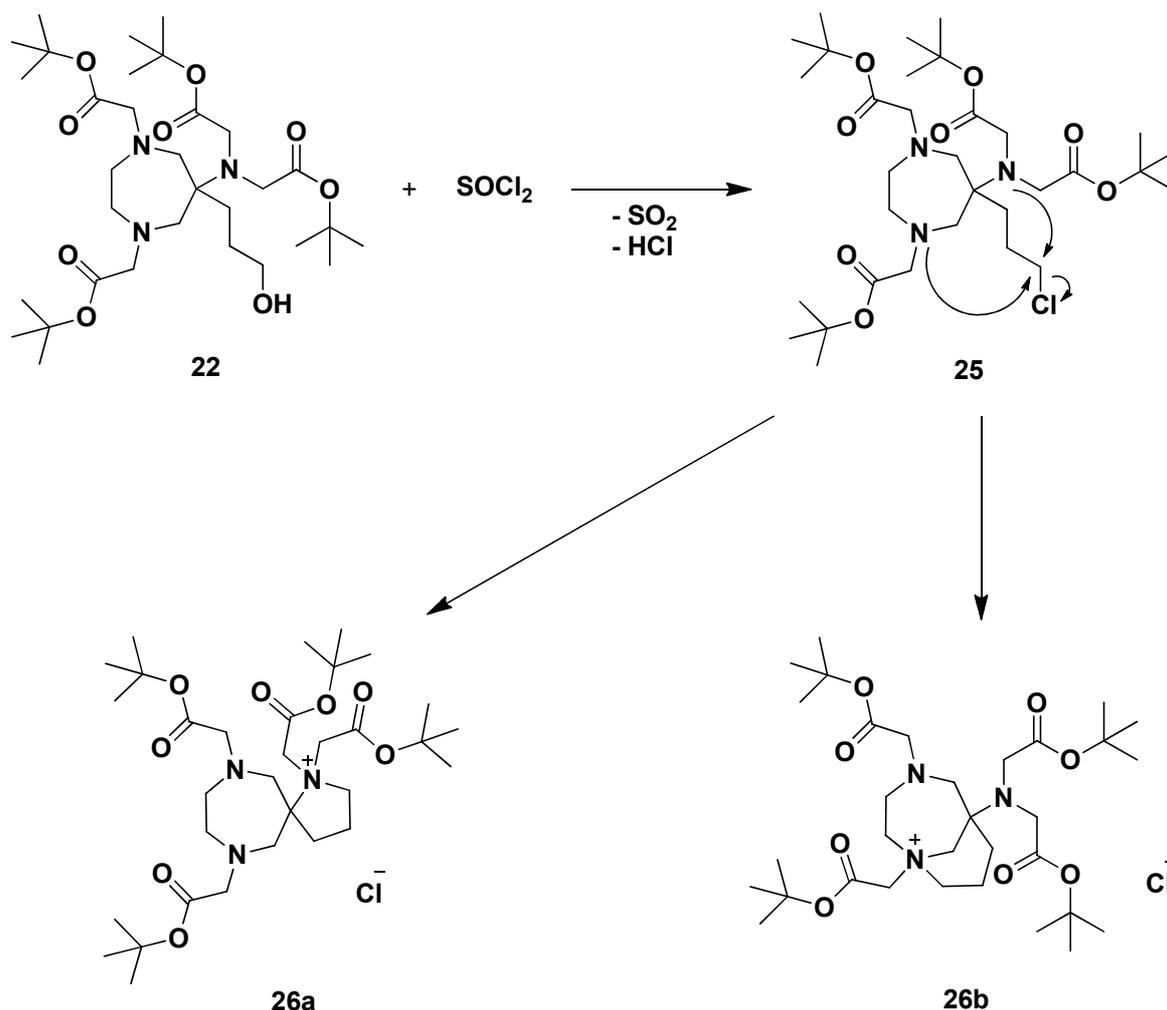


**Gleichung 4.21:** Isolierung von **26** beim Versuch der Synthese von **25**.

Sowohl die NMR-spektroskopischen als auch die ESI(pos.)-massenspektrometrischen Untersuchungen des nach Aufarbeitung erhaltenen gelben, kristallinen Feststoffs ergaben, dass nicht das gewünschte Produkt **25** gebildet wurde.

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Stattdessen findet eine intramolekulare Ringschlussreaktion zum unerwünschten Alkylierungsprodukt **26** statt (Schema 4.7).

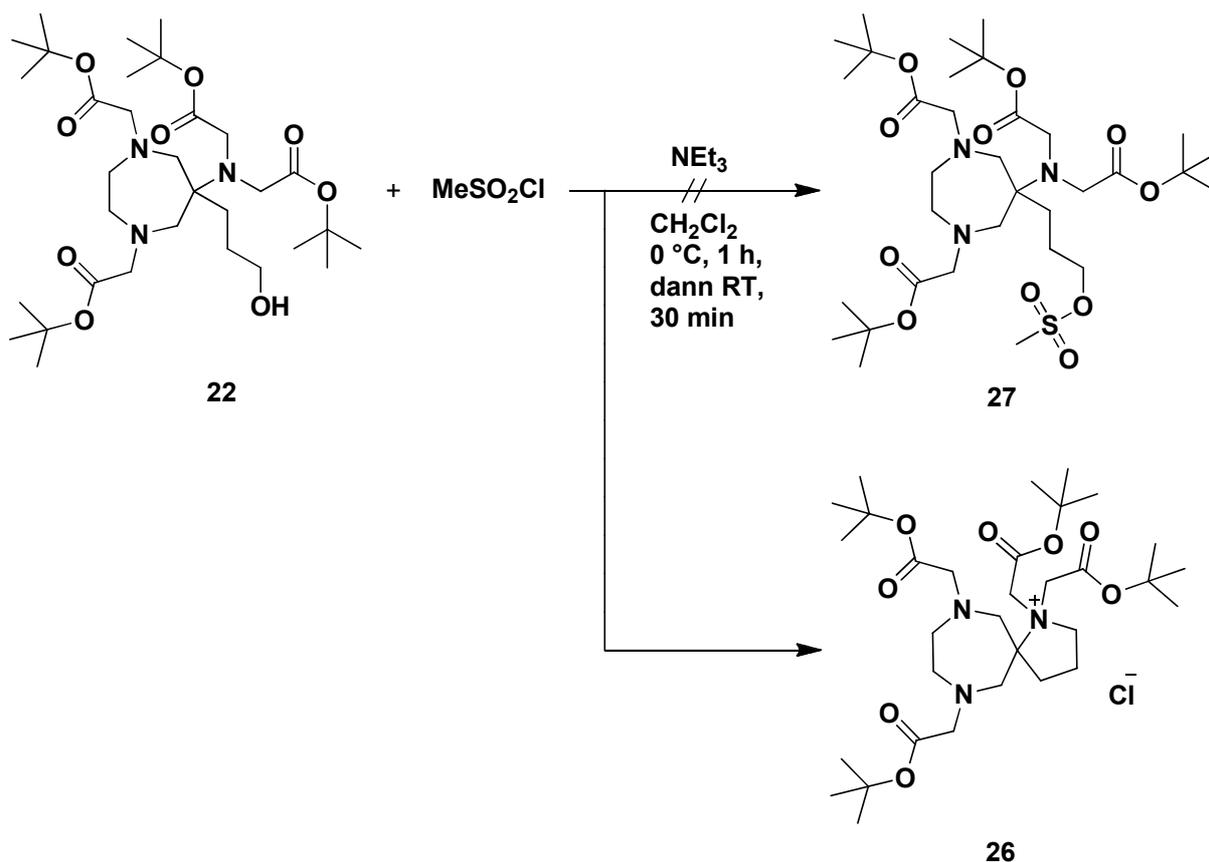


**Schema 4.7:** möglicher Reaktionsmechanismus der Bildung von **26a** (linker Weg) bzw. **26b** (rechter Weg).

Ein möglicher Reaktionsmechanismus könnte sein, dass zunächst zwar das Chlorid **25** entsteht. Anschließend greift jedoch eines der beiden korrekt orientierten tertiären Stickstoffatome in einer intramolekularen  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion am primären Kohlenstoffatom an, was durch die gute Abgangsgruppe Chlorid zusätzlich begünstigt wird. Dadurch bildet sich der sowohl thermodynamisch als auch kinetisch stabile Fünfring. Im ESI(pos.)-Massenspektrum tritt das  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ -Signal bei  $m/z = 612.42$  auf. Dagegen kann kein Signal für das Chlorid **25** gefunden werden, das bei  $m/z = 648.40$  erwartet worden wäre. Für **26** kommen die beiden plausiblen Strukturvorschläge **26a** und **26b** in Betracht. Sterische Gründe legen die Bildung der symmetrischen Spiroverbindung

**26a** nahe. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum werden jedoch separate Signale für alle Kohlenstoffatome gefunden, was eher für die unsymmetrische Struktur **26b** spricht. Weitere Versuche zur Klärung der Konstitution von **26** wurden aber nicht unternommen. Bei einem vergleichbaren AAZTA-Derivat, das in 6-Position über eine Hydroxymethyl-Gruppe verfügt, wurde in der Literatur die intramolekulare Lactonisierung an einer der exocyclischen Carboxylgruppen formuliert.<sup>[83, 84]</sup> Eine eindeutige Strukturaufklärung des Ringschlussproduktes ließ sich somit nicht erbringen.

Da weder die Darstellung des entsprechenden Bromids noch des Chlorids von Verbindung **22** gelang, wurde als nächstes versucht, das entsprechende Mesylat **27** zu synthetisieren. Dazu wurde **22** mit Methansulfonsäurechlorid in Anlehnung an eine allgemeine Reaktionsvorschrift zur Synthese von Mesylaten<sup>[106]</sup> mit  $\text{NEt}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  umgesetzt (Gleichung 4.22).



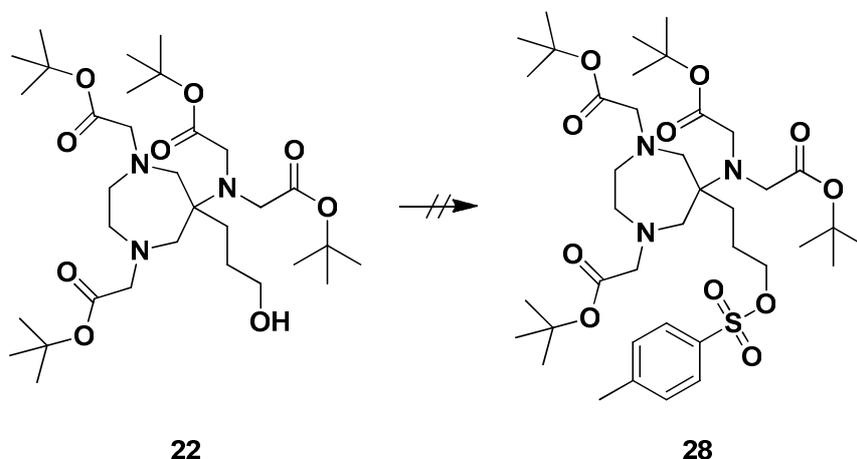
**Gleichung 4.22:** Isolierung von **26** beim Versuch der Synthese von **27**.

Nach Aufarbeitung konnte ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten werden. NMR-spektroskopische sowie ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchungen

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

zeigten, dass es sich dabei nicht um Verbindung **27** handelte. Stattdessen wurde wiederum durch einen intramolekularen Ringschluss Verbindung **26** gebildet (vergleiche Schema 4.7).

Als weitere funktionelle Gruppe mit sehr guten Abgangsgruppeneigenschaften ist die Tosylgruppe bekannt. Deshalb wurde versucht, die OH-Gruppe gegen eine Tosylfunktion zu substituieren. Verbindung **22** wurde dabei zunächst mit einem leichten Überschuss an *para*-Toluolsulfonsäurechlorid und NEt<sub>3</sub> als Base in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C zur Reaktion gebracht (Gleichung 4.23, Tabelle 4.4).



**Gleichung 4.23:** Versuch der Synthese von **28**, wobei jedoch hauptsächlich **26** entsteht.

Reagenzien	Lösungsmittel	Bedingungen	Produkt
TsCl (1.2 equiv.), NEt <sub>3</sub> (4 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 30 min, dann RT, 20 h	<b>26</b>
		0 °C, 5 h, dann 5 °C, 16 h	Zersetzungsprodukt
		0 °C, 50 min	<b>26</b>
TsCl (1.2 equiv.)	Pyridin	0 °C, dann 5 °C, 18 h	<b>26</b>

**Tabelle 4.4:** Reaktionsbedingungen zu den Syntheseversuchen von **28**.

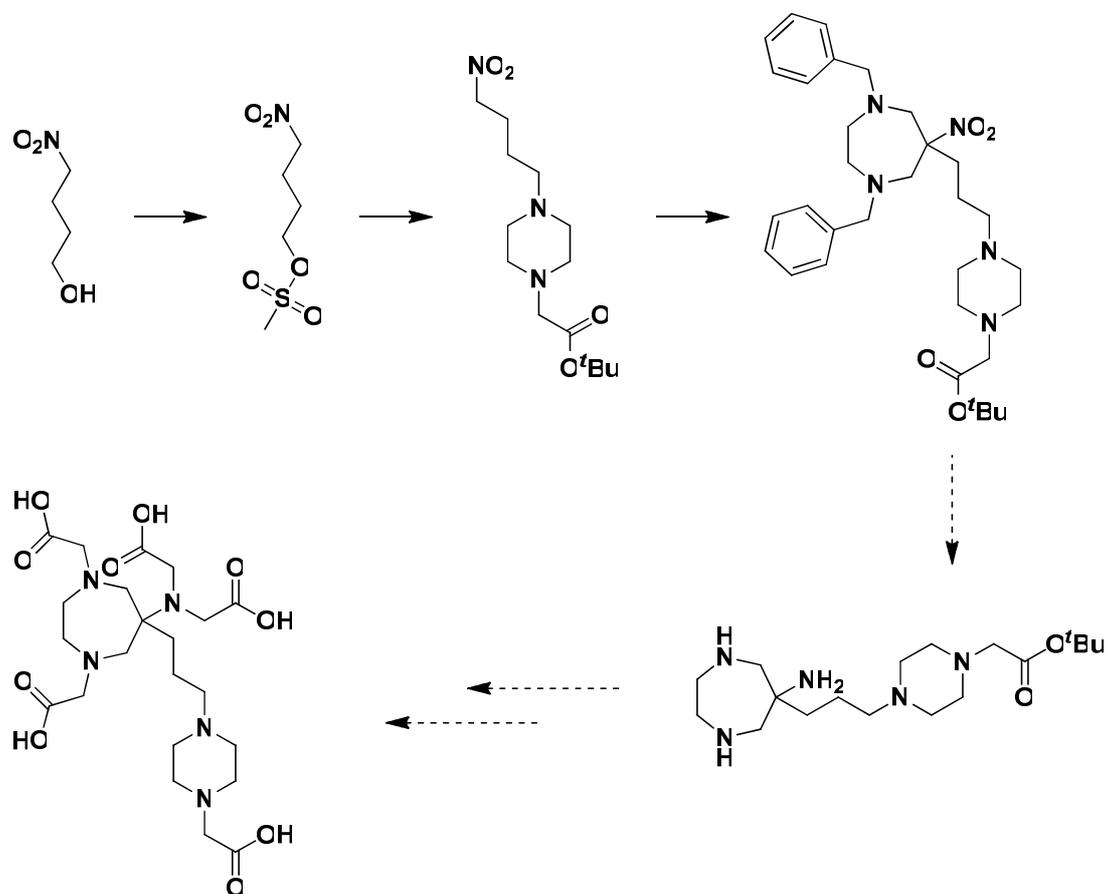
Nach 30 min bei 0 °C und anschließendem 20stündigem Rühren bei RT ergab die NMR-spektroskopische Untersuchungen des isolierten braunen Öls, dass nicht die gewünschte Verbindung **28**, sondern ebenfalls das Ringschlussprodukt **26** gebildet wurde. Wurde das Rohprodukt bei der Aufarbeitung mit einer leicht alkalischen

Lösung gewaschen, konnten dagegen in den aufgenommenen NMR-Spektren lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte beobachtet werden. Eine auf 50 min bei 0 °C verkürzte Reaktionszeit führte zu einem gelb-braunen Feststoff, dessen NMR-spektroskopische Daten zunächst eine erfolgreiche Umsetzung zu Verbindung **28** vermuten ließen, da vermeintlich alle Produktsignale detektiert werden konnten. Die ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchung zeigte allerdings, dass auch hier durch einen intramolekularen Ringschluss Verbindung **26** entstanden war. In Anlehnung an die Veröffentlichungen<sup>[107, 108]</sup> zur Tosylierung von Alkoholen in trockenem Pyridin wurde Verbindung **22** mit einem leichten Überschuss an *para*-Toluolsulfonsäurechlorid bei 0 °C in trockenem Pyridin umgesetzt (Gleichung 4.23, Tabelle 4.4). Nach 18-stündiger Reaktionszeit und anschließender Entfernung des Pyridins wurde ein hellbrauner, kristalliner Feststoff erhalten. Allerdings lieferte auch hier sowohl die NMR-spektroskopische als auch die ESI(pos.)-massenspektrometrische Analyse den Nachweis, dass anstelle des gewünschten Tosylats **28** das Ringschlussprodukt **26** vorlag.

Sämtliche Versuche, die nukleophile OH-Gruppe gegen eine der guten Bromid-, Chlorid-, Mesylat- oder Tosylat-Abgangsgruppen auszutauschen, schlugen somit fehl. Das Misslingen der Reaktionen kann dadurch erklärt werden, dass die gebildeten Produkte nicht stabil sind, sondern sofort in einer intramolekularen Ringschlussreaktion durch einen S<sub>N</sub>2-Angriff eines der tertiären Stickstoffatome auf das primäre Kohlenstoffatom weiter zum Ringschlussprodukt **26** reagieren. Verbindung **26** ist durch das Entstehen eines Fünfringes sowohl thermodynamisch als auch kinetisch stabil. Eine weitere Umsetzung dieses Produktes ist somit nicht möglich. Ob das Ringschlussprodukt dabei als symmetrische Spiroverbindung **26a** oder aber als Bicyclus **26b** vorliegt, konnte mittels durchgeführter NMR-Spektroskopie nicht eindeutig aufgeklärt werden. Weitere Untersuchungen zur Strukturaufklärung wurden nicht durchgeführt. Stattdessen sollte im Folgenden versucht werden, den siebenzähligen, AAZTA-basierten Liganden mit zusätzlicher Piperazin-Einheit und funktioneller Gruppe in 6-Position auf anderem Wege darzustellen. Das Problem der Substitution der OH-Funktion sollte dadurch umgangen werden, dass zunächst die Kopplung des Piperazinderivats **13** an die Nitroverbindung und erst anschließend der Aufbau des Perhydro-1,4-diazepinrings erfolgen sollte.

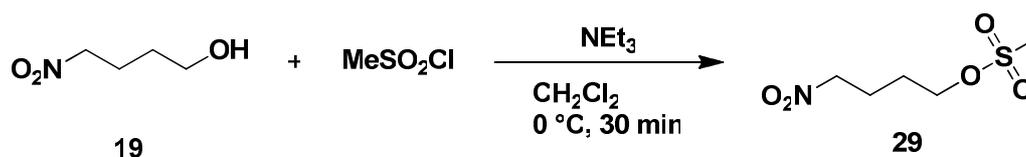
#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Die geplante Syntheseroute zum Aufbau des funktionalisierten Liganden ist exemplarisch in Schema 4.8 dargestellt:



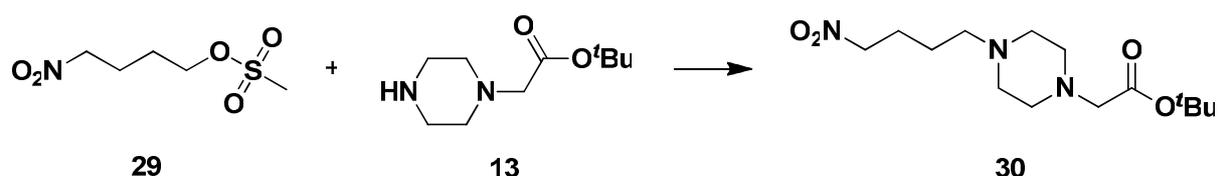
**Schema 4.8:** Schema zur Darstellung des funktionalisierten heptadentaten Liganden.

Im ersten Schritt wird die Alkoholfunktion in eine gute Abgangsgruppe überführt, um das Produkt anschließend mit der Aminfunktion des Piperazin-Derivats **13** reagieren zu lassen. Dazu wurde zunächst 4-Nitrobutanol (**19**) in Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift<sup>[106]</sup> zur Mesylierung von Alkoholen, mit Methansulfonsäurechlorid und NEt<sub>3</sub> als Base in das Mesylat **29** umgewandelt (Gleichung 4.24).



**Gleichung 4.24:** Synthese von **29**.

Verbindung **29** konnte als gelbe Flüssigkeit in einer Ausbeute von 87% gewonnen werden. Die NMR-spektroskopischen Daten zeigen keinerlei Besonderheiten und liegen in den für diese Verbindung erwarteten Verschiebungsbereichen. Im nächsten Schritt sollte das Piperazin-Derivat **13** mit dem Mesylat **29** in einer typischen S<sub>N</sub>2-Reaktion zum entsprechenden Amin umgesetzt werden. Zunächst wurde das Mesylat **29** mit dem sekundären Amin **13** ohne Basen- und Lösungsmittelzugabe 47 h bei RT reagieren gelassen (Gleichung 4.25, Tabelle 4.5).



**Gleichung 4.25:** Synthese von **30**.

Reagenzien	Lösungsmittel	Bedingungen	Produkt
---	---	RT, 47 h	<b>29</b>
Pyridin (10 equiv.)	Pyridin	0 °C, 2 h, dann RT, 5 d	<b>30</b>
NEt <sub>3</sub> (10 equiv.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C, 2.5 h, dann RT, 7 d	<b>30</b>

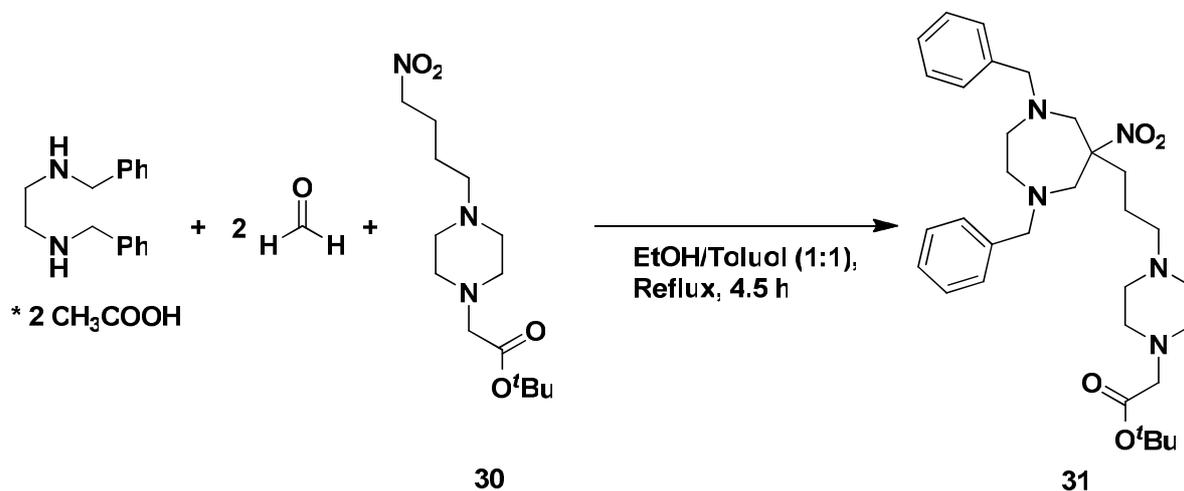
**Tabelle 4.5:** Reaktionsbedingungen zu den Syntheseversuchen von **30**.

Die NMR-spektroskopische Analyse ergab, dass die Reaktion wenn, dann nur unvollständig abgelaufen war, da die Signale des Eduktes **29** noch mit großer Intensität auftraten. Daraufhin wurde bei weiteren Versuchen zur Darstellung von **30** zusätzlich eine Base in großem Überschuss eingesetzt und die Reaktionszeit deutlich verlängert. Zunächst wurde die Synthese in trockenem Pyridin, das sowohl als Base als auch als Lösungsmittel dient, wiederholt (Gleichung 4.25, Tabelle 4.5). Nach Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **30** als rotes Öl in 42%iger Ausbeute erhalten werden. Wurden dagegen 10 Äquivalente NEt<sub>3</sub> eingesetzt und die Reaktion in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durchgeführt, konnte nach siebentägiger Reaktionszeit Verbindung **30** als rot-braunes Öl in einer Ausbeute von 54% dargestellt werden (Gleichung 4.25, Tabelle 4.5). Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum erscheint das Kohlenstoffatom neben dem Piperazinring bei einer chemischen Verschiebung von 52.8 ppm und ist somit im Vergleich zum Mesyl-substituierten Kohlenstoffatom

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

des Eduktes **29** um ca. 16 ppm hochfeldverschoben. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten die Methylenprotonen der  $\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ -Gruppe neben dem Piperazinring als Triplet bei einer chemischen Verschiebung von 2.30 ppm auf. Die  $^3J(\text{H,H})$ -Kopplungskonstante beträgt 7.16 Hz und weist damit einen für Kopplungen über drei Bindungen üblichen Wert auf. Im Edukt erscheinen die  $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ -Protonen dagegen mit einer Verschiebung von 4.29 ppm als Triplet bei deutlich tieferem Feld. Die  $^3J(\text{H,H})$ -Kopplungskonstante fällt mit ca. 6 Hz etwas geringer aus.

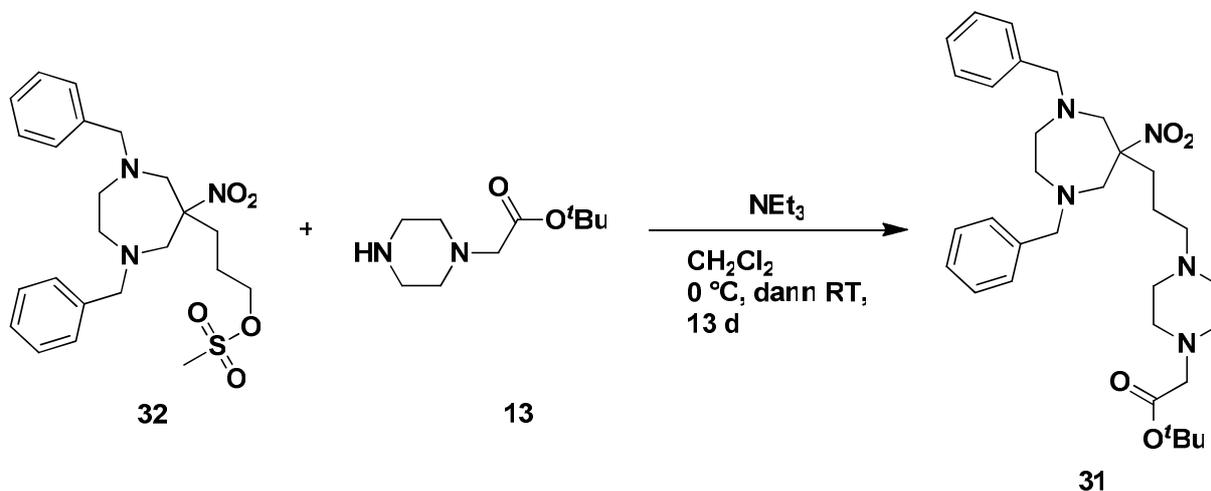
Anschließend erfolgt in einer zweifachen Nitro-Mannich-Reaktion der Aufbau des Perhydro-1,4-diazepinrings. Dazu wurde Verbindung **30** mit *N,N'*-Dibenzylethylen-diamin, zwei Äquivalenten Eisessig und einem Überschuss an Paraformaldehyd in einem EtOH/Toluol-Gemisch 4.5 h unter Rückfluss erhitzt (Gleichung 4.26).



**Gleichung 4.26:** Synthese von **31**.

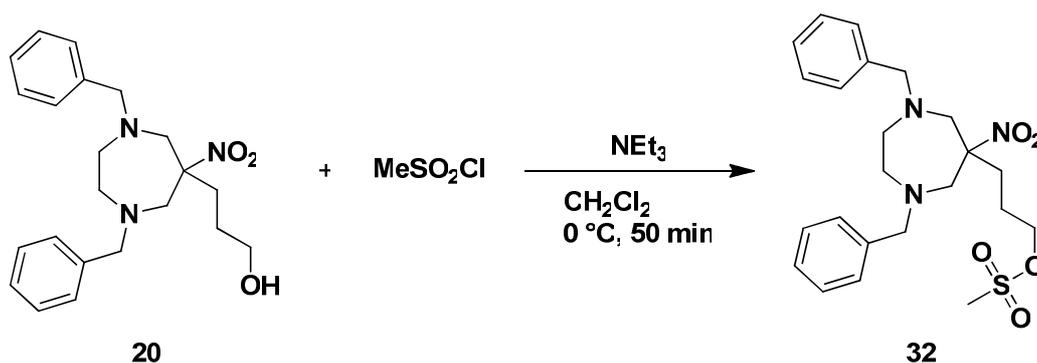
Nach Aufarbeitung wurde Verbindung **31** als braunes Öl in 80%iger Ausbeute isoliert. Die gemessenen NMR-spektroskopischen Daten von **31** stimmen mit den der analogen Verbindungen **1**, **5**, **20** und vor allem mit den Daten der ebenfalls eine Piperazin-Gruppe enthaltenden Verbindung **15** überein. Das quartäre Ringkohlenstoffatom neben der  $\text{NO}_2$ -Gruppe kann bei einer Verschiebung von 95.0 ppm beobachtet werden und liegt damit in dem für diese Verbindungen typischen Verschiebungsbereich. Im ESI(pos.)-Massenspektrum kann das Signal des Moleküliions wie erwartet bei  $m/z = 566.37$  detektiert werden.

Ein weiterer Zugang zu Verbindung **31** ist durch Umsetzung des Mesyl-substituierten 1,4-Dibenzyl-6-nitroperhydro-1,4-diazepin-Derivats **32** mit dem Piperazin-Derivat **13** möglich (Gleichung 4.27).



**Gleichung 4.27:** Weitere Synthesestrategie zur Darstellung von **31**.

Dazu wurde zunächst in grober Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift<sup>[106]</sup> die Alkoholfunktion in Verbindung **20** mesyliert. Verbindung **20** wurde dazu mit einem Überschuss an Methansulfonsäurechlorid unter Verwendung von  $\text{NEt}_3$  als Base bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  zur Reaktion gebracht (Gleichung 4.28).



**Gleichung 4.28:** Synthese von **32**.

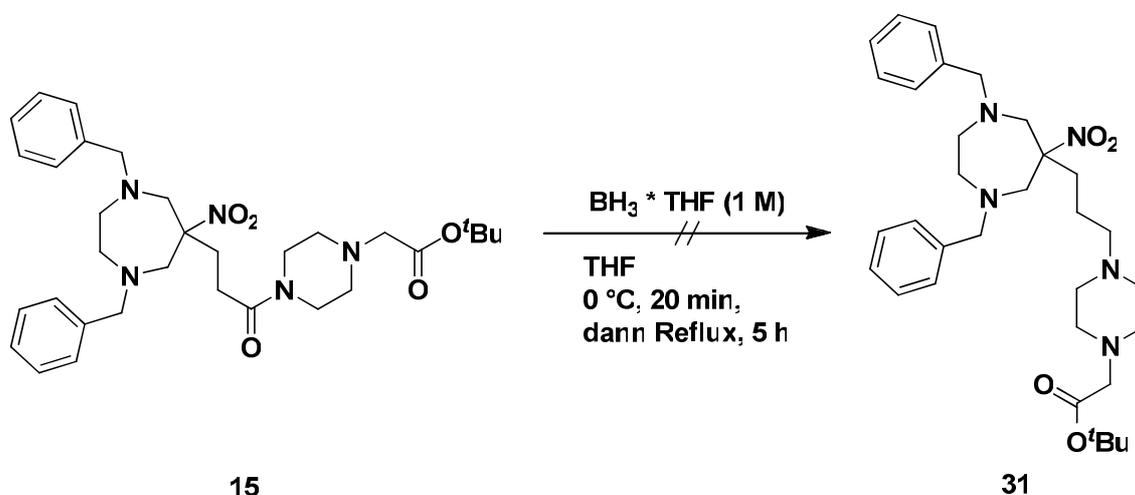
Nach Aufarbeitung konnte das Mesylat **32** quantitativ als braunes Öl erhalten werden. Die NMR-spektroskopischen Daten dieser Verbindung stimmen mit den Erwartungen überein und sind ohne Besonderheiten. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheint das Signal des Kohlenstoffatoms neben der Mesyl-Gruppe bei einer

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

chemischen Verschiebung von 68.7 ppm und damit im Vergleich zum Alkohol **20** um 6.5 ppm tieffeldverschoben. Die Methylenprotonen dieses Kohlenstoffatoms werden im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als Triplett bei einer Verschiebung von 3.79 ppm detektiert. Die  $^3J(\text{H,H})$ -Kopplungskonstante weist mit 6 Hz einen für Kopplungen über drei Bindungen typischen Wert auf. Im Vergleich dazu treten die Methylenprotonen neben der OH-Gruppe im Edukt **20** bei einer chemischen Verschiebung von 3.27 ppm und somit bei höherem Feld auf.

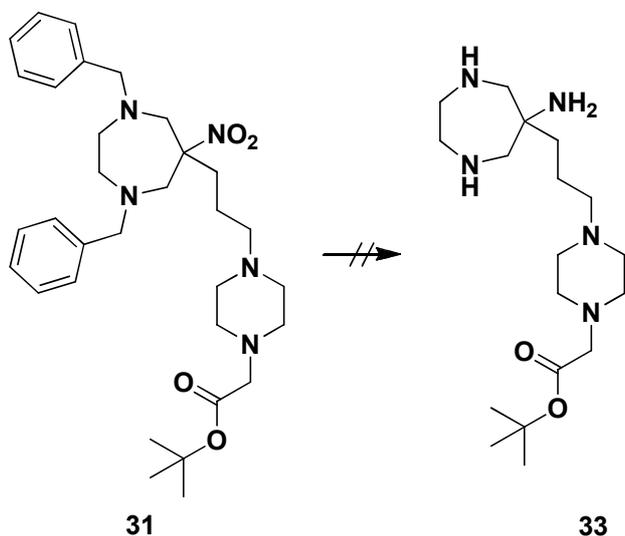
Zur Darstellung von Verbindung **31** wurde anschließend in Gegenwart von  $\text{NEt}_3$  zum sekundären Amin **13** das Mesylat **32** bei 0 °C getropft (Gleichung 4.27). Nach einer Reaktionszeit von 13 d und anschließender Entfernung der Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum konnte Verbindung **31** als Rohprodukt quantitativ und in für die folgenden Umsetzungen ausreichender Reinheit gewonnen werden. Sowohl die NMR-spektroskopischen als auch die ESI(pos.)-massenspektrometrischen Daten sind kongruent mit den nach der Syntheseroute von Gleichung 4.26 erhaltenen Werten.

Darüber hinaus wurde versucht, Verbindung **31** ausgehend von Verbindung **15** darzustellen. Da, wie ausführlich in Kapitel 4.2.1 erläutert, alle Versuche **15** zum Triamin **16** umzusetzen fehlschlugen, könnte so Verbindung **15** doch noch für weitere Synthesen genutzt werden. Dabei sollte die Amidfunktion durch eine milde Boranreduktion zum entsprechenden Amin reduziert werden, wobei die *tert*-Butylestergruppe intakt bleiben sollte. Verbindung **15** wurde dazu mit einem Boran-Überschuss in trockenem THF bei 0 °C zur Reaktion gebracht (Gleichung 4.29).



**Gleichung 4.29:** Weiterer Darstellungsversuch von **31** ausgehend von **15**.

In den NMR-Spektren des nach Aufarbeitung erhaltenen gelben Öls konnten lediglich Signale des Eduktes **15** detektiert werden. Eine erfolgreiche Reduktion des Amids zum Amin wurde somit nicht beobachtet. Weitere Versuche zur Darstellung von **31** ausgehend von **15** wurden nicht unternommen, da mit den beiden zuvor beschriebenen Methoden bereits zwei Synthesestrategien für **31** erfolgreich verliefen. Als nächstes sollte nun die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin mit gleichzeitiger Abspaltung der *N*-Benzylgruppen erfolgen. Dieser Reaktionsschritt stellte sich ja bereits, wie in Abschnitt 4.2.1 gezeigt, als der Schlüsselschritt beim Aufbau des Liganden heraus. Zuerst wurde, in Analogie zu den in den vorigen Abschnitten beschriebenen Reaktionen, die Pd/C (10%)-katalysierte Transferhydrogenierung von **31** mit 10 Äquivalenten Ammoniumformiat versucht (Gleichung 4.30, Tabelle 4.6).



Gleichung 4.30: Versuch der Synthese von **33**.

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Reagenzien	Lösungsmittel	Bedingungen	Reduktion der NO <sub>2</sub> -Gruppe	N-Debenzylierung
HCOONH <sub>4</sub> (10 equiv.), Pd/C (10%)	MeOH, H <sub>2</sub> O	Reflux, 4 h, dann RT, 18 h	√	X
HCOONH <sub>4</sub> (3.34 equiv.), Pd/C (10%), HCOOH (3 equiv.)		Reflux, 5 h, dann RT, 18 h	√	X
HCOONH <sub>4</sub> (3.34 equiv.), Pd(OH) <sub>2</sub> /C (20%) (2 equiv.), HCOOH (3 equiv.)		Reflux, 4 h, dann RT, 18 h	?	X
H <sub>2</sub> (50 bar), Pd(OH) <sub>2</sub> /C (20%) (2 equiv.), CH <sub>3</sub> COOH (2.55 equiv.)	MeOH	0 °C, dann RT, 91 h	√	X
H <sub>2</sub> (50 bar), Pd/C (10%), HCOOH (3 equiv.)	MeOH, H <sub>2</sub> O	0 °C, dann RT, 115.5 h	√	X

**Tabelle 4.6:** Reaktionsbedingungen zu den Syntheseversuchen von **33**. X = keine Umsetzung, √ = teilweiser Erfolg.

Nach vierstündigem Erhitzen unter Rückfluss, wobei starke Gasentwicklung und Schäumen beobachtet werden konnten, und anschließendem Abfiltrieren des Katalysators über Celite wurde versucht, das Rohprodukt durch Waschen mit 5%iger NaOH-Lösung zu reinigen. Das erhaltene gelbe Wachs stellte sich nach NMR-spektroskopischer Analyse allerdings nicht als das gewünschte Produkt **33** heraus. Anhand der <sup>13</sup>C-NMR-Daten konnte zwar eine erfolgreiche Reduktion der Nitrogruppe zum Amin festgestellt werden, allerdings konnten keine Signale der Kohlenstoffatome der CH<sub>2</sub>-Kette des Piperazin-Substituenten detektiert werden. Deshalb wurde eine Zersetzung des Moleküls vermutet. Im ESI(pos.)-Massenspektrum trat anstelle des für **33** bei m/z = 356.30 erwarteten Molekülion-Peaks ein Signal bei m/z = 269.17 auf, was ebenfalls auf eine Zersetzung des Moleküls hinwies. Diesem Signal ließ sich allerdings kein mögliches Reaktionsprodukt zuordnen. Der Versuch wurde daraufhin wiederholt, wobei jedoch auf die Aufreinigung verzichtet wurde, da vermutet wurde, dass die Behandlung mit der alkalischen NaOH-Lösung möglicherweise zur Zersetzung des Produktes geführt haben könnte. Nach 3 h Trocknen bei 70 °C im Ölpumpenvakuum waren in den

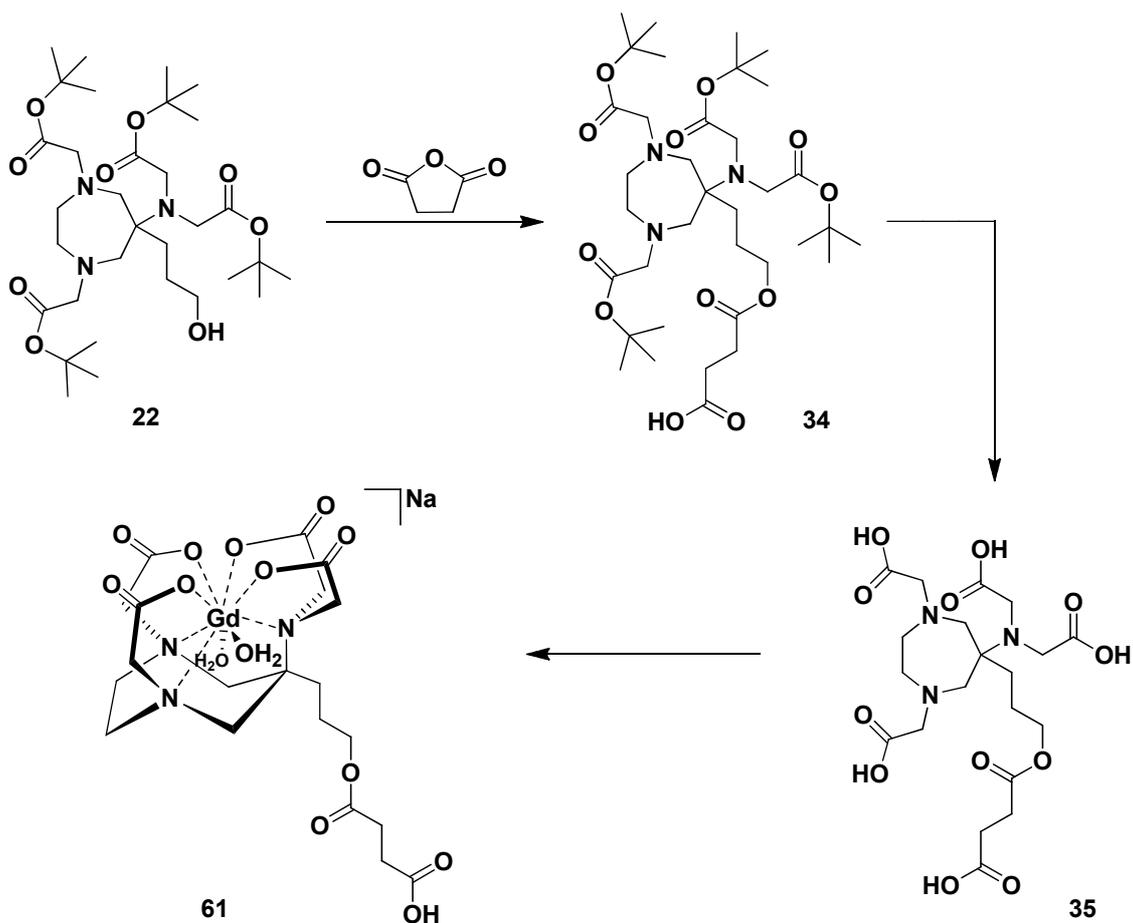
aufgenommenen NMR-Spektren immer noch Signale großer Intensität im aromatischen Bereich sichtbar, was auf eine unvollständige *N*-Debenzylierung schließen ließ. Lediglich die Reduktion der Nitrogruppe schien erfolgreich verlaufen zu sein. Als nächstes wurde in Anlehnung an die von L. Tei und Mitarbeitern<sup>[84]</sup> veröffentlichte Synthesestrategie probiert, die katalytische Hydrierung von **31** unter Pd/C (10%)-Katalyse mit Ammoniumformiat und Ameisensäure als Wasserstoffquelle durchzuführen (Gleichung 4.30, Tabelle 4.6). Nach 5 h Erhitzen unter Rückfluss, Entfernung des Katalysators durch Zentrifugieren und anschließendem Trocknen bei 70 °C im Ölpumpenvakuum wurde ein gelbes Wachs isoliert. Dessen NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, dass zwar die Nitrogruppe erfolgreich reduziert worden war. Im aromatischen Bereich konnten aber immer noch Signale großer Intensität beobachtet werden, woraus auf eine unvollständige *N*-Debenzylierung geschlossen wurde. Im ESI(pos.)-Massenspektrum erschien ein Signal bei  $m/z = 298.21$  mit zugehörigem  $^{13}\text{C}$ -Isotopenmuster. Diesem Signal konnte allerdings kein mögliches Produkt zugeordnet werden. Dagegen konnte der für **33** erwartete Molekülion-Peak nicht gefunden werden. Dies lässt eine Zersetzung des Moleküls vermuten. Daraufhin wurde die Wirksamkeit des Pearlman's-Katalysators,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%), getestet. Dazu wurde die Reaktion unter Verwendung von zwei Äquivalenten  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20%) anstelle von Pd/C (10%) wiederholt (Gleichung 4.30, Tabelle 4.6). Die NMR-spektroskopische Analyse des nach Aufarbeitung erhaltenen braun-gelben Öls zeigte, dass die Benzylgruppen nicht abgespalten worden waren, da weiterhin Signale hoher Intensität im aromatischen Bereich auftraten. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum war zwar kein Signal mehr für das quartäre Kohlenstoffatom neben der  $\text{NO}_2$ -Gruppe sichtbar, allerdings konnte auch kein Signal für das  $\text{C}_q\text{NH}_2$ -Kohlenstoffatom beobachtet werden. Die erfolgreiche Reduktion der Nitrogruppe zum Amin ließ sich somit nicht belegen. Deshalb wurde versucht, dass Öl durch anschließende Reaktion mit fünf Äquivalenten Ammoniumformiat, drei Äquivalenten Eisessig sowie Pd/C (10%)-Katalysator zu Verbindung **33** umzusetzen. In den NMR-Spektren des entstandenen gelb-braunen Feststoffs konnten allerdings immer noch Signale im aromatischen Bereich detektiert werden. Eine erfolgreiche Synthese von Verbindung **33** gelang somit nicht. Da alle Versuche **33** durch katalytische Transferhydrogenierung mit Ammoniumformiat darzustellen fehlgeschlagen waren, wurde die Hydrierung mit einem Wasserstoffdruck von 50 bar probiert. Unter Verwendung von zwei Äquivalenten Pearlman's-Katalysator und einem Überschuss

Eisessig wurde Verbindung **31** zunächst bei 0 °C, dann bei RT 91 h hydriert (Gleichung 4.30, Tabelle 4.6). Nach Abzentrifugieren des Katalysators und vierstündigem Trocknen des Produktes bei 60 °C im Ölpumpenvakuum traten in den aufgenommenen NMR-Spektren im aromatischen Bereich immer noch Signale großer Intensität auf. Die Benzylgruppen waren somit nicht abgespalten worden. Lediglich die erfolgreiche Reduktion der Nitrogruppe zum Amin konnte festgestellt werden. Der erhaltene gelb-braune Feststoff wurde daraufhin nochmals 115.5 h unter Einsatz von drei Äquivalenten Ameisensäure und katalytischer Mengen Pd/C (10%) bei 50 bar H<sub>2</sub> hydriert (Gleichung 4.30, Tabelle 4.6). Die NMR-spektroskopische Untersuchung des entstandenen gelb-braunen Pulvers ergab, dass die Benzylgruppen immer noch vorhanden und die Synthese somit nicht erfolgreich war.

Da in keinem der Versuche eine vollständige *N*-Debenzylierung gelang, und unter Anbetracht, dass die Synthese des vergleichbaren Triamins **16** bereits in Abschnitt 4.2.1 nicht möglich war, wurden die Versuche Verbindung **33** darzustellen an dieser Stelle abgebrochen und stattdessen eine andere Ligandsynthese verfolgt. Der Grund für das Misslingen ist wohl in der Piperazin-Einheit zu suchen, da wie schon in Kapitel 4.2.1 erwähnt, dieser Reaktionsschritt bei analogen Ligandsystemen, die allerdings über keine Piperazin-Einheit verfügen, problemlos verläuft. Aus den erhaltenen Ergebnissen kann weiterhin geschlossen werden, dass für das Fehlschlagen der Versuche zur Darstellung von Verbindung **16** (vergleiche Kapitel 4.2.1) wohl nicht die Amidfunktion des Substituenten in 6-Position, sondern wohl die Piperazin-Einheit ursächlich ist. Weshalb diese Einheit die Abspaltung der Benzylgruppen verhindert, konnte allerdings nicht aufgeklärt werden. Eventuell könnte sich die Piperazin-Einheit an die Katalysatoroberfläche anlagern und dadurch den Palladium-Katalysator blockieren, so dass dieser nicht mehr ausreichend wirksam ist. Aus diesen Gründen sollte nun in den folgenden Arbeiten versucht werden, neue heptadentate Liganden basierend auf dem AAZTA-Grundgerüst darzustellen, die eine zusätzliche funktionelle Gruppe in 6-Position des Perhydro-1,4-diazepinrings, jedoch ohne Piperazin-Einheit, besitzen.

### 4.3 Synthese eines heptadentaten AAZTA-Liganden mit zusätzlicher Ester-verbrückter Säuregruppe in 6-Position

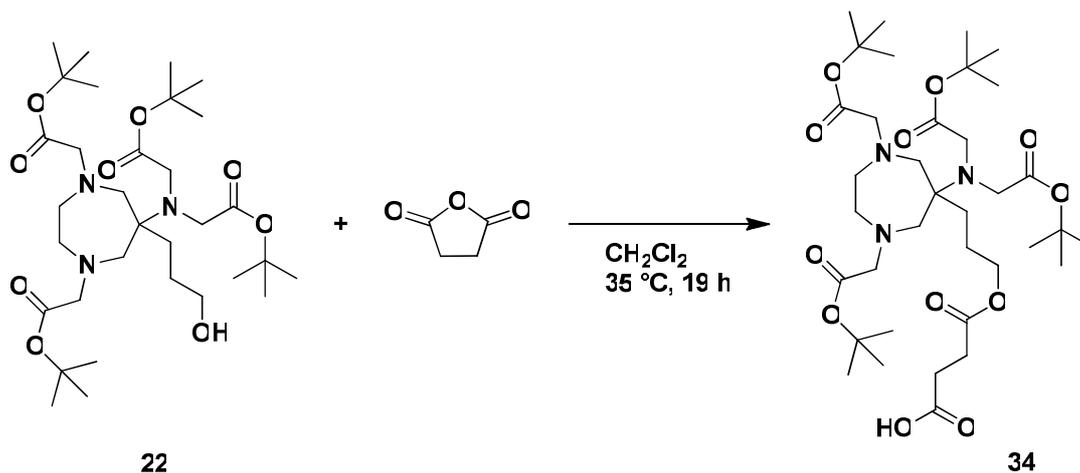
Da die in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Versuche zur Synthese funktionalisierter AAZTA-Liganden nicht zu den gewünschten Produkten führten, sollte im Folgenden versucht werden, von Verbindung **22** ausgehend Liganden mit zusätzlicher Säuregruppe in 6-Position des Perhydro-1,4-diazepinrings darzustellen. Verbindung **22** stellt die Vorstufe eines in 6-Position Hydroxy-substituierten AAZTA-Liganden dar. Die Umwandlung dieser OH-Gruppe in eine gute Abgangsgruppe ist, wie im Kapitel 4.2.2 gezeigt, aufgrund des sofort stattfindenden intramolekularen Ringschlusses nicht möglich. Diese funktionelle Einheit kann somit keinem Angriff von Nucleophilen zugänglich gemacht werden, weshalb die OH-Gruppe selbst als Nucleophil mit geeigneten Substraten zu neuen, funktionalisierten AAZTA-Derivaten umgesetzt werden soll. Mit den siebenzähligen Chelatliganden können dann die entsprechenden Gd(III)- beziehungsweise Y(III)-Komplexe synthetisiert werden (Schema 4.9).



**Schema 4.9:** Schema zur Darstellung eines funktionalisierten Gd(III)-Komplexes.

Darüber hinaus soll auch der heptadentate Ligand von Verbindung **22** mit freier OH-Gruppe dargestellt werden, da dieser sich, möglicherweise auch erst nach Komplexierung mit  $\text{Gd}^{3+}$  (siehe Kapitel 4.6), durch die nukleophile OH-Funktion zur anschließenden Anbindung an makromolekulare Substrate eignen könnte. Vergleichbare Liganden, die in 6-Position eine Hydroxymethyl-, eine Hydroxyethyl- beziehungsweise eine Hydroxypentyl-Einheit aufweisen, sind literaturbekannt<sup>[79, 83, 84]</sup> und wurden bereits über eine Esterbindung an Makromoleküle gekoppelt.<sup>[79]</sup>

Verbindung **22** wurde mit zwei Äquivalenten Bernsteinsäureanhydrid in Anlehnung an die für den in 6-Position Hydroxyethyl-substituierten Liganden von L. Tei und Mitarbeitern<sup>[84]</sup> beschriebene Reaktion umgesetzt (Gleichung 4.31).

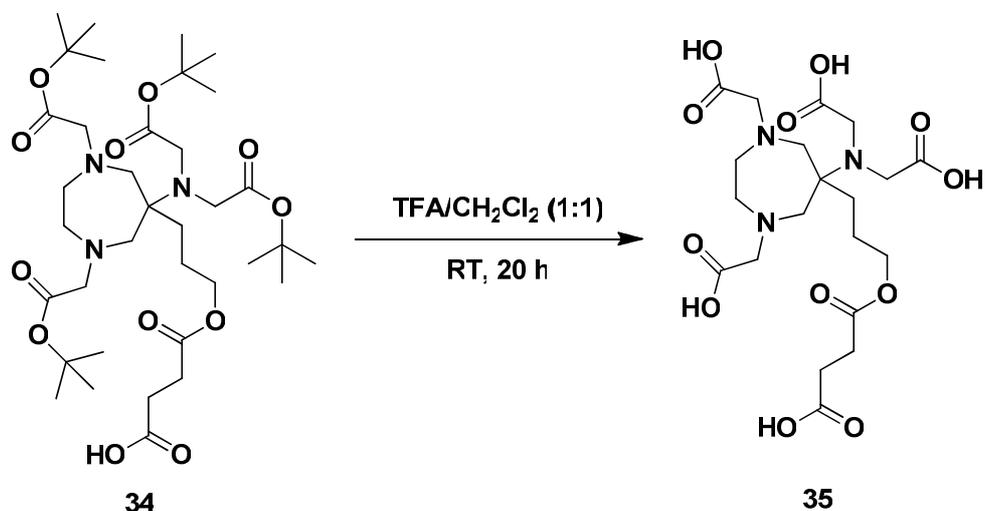
Gleichung 4.31: Synthese von **34**.

Durch den nukleophilen Angriff der OH-Gruppe von **22** wird das Anhydrid geöffnet und der entsprechende Ester **34** gebildet. Die Verbindung **34** besitzt den Vorteil, über eine freie Säuregruppe zu verfügen, während die anderen Säuregruppen, die für die spätere Komplexbildung benötigt werden, als *tert*-Butylester geschützt sind. Somit könnte die freie Säuregruppe der Anbindung der Ligand-Vorstufe an Makromoleküle, beispielsweise über eine Peptidbindung, dienen. Verbindung **34** wurde als braunes Öl in einer Ausbeute von 76% erhalten. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum kann das Kohlenstoffatom neben der Esterfunktion bei einer chemischen Verschiebung von 65.2 ppm, und damit im Vergleich zum Edukt **22** um 2 ppm tieffeldverschoben, beobachtet werden. Die zugehörigen Methylenprotonen erscheinen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum als Triplett bei einer Verschiebung von 4.05 ppm, wobei die  $^3J(\text{H},\text{H})$ -Kopplungskonstante ca. 5 Hz beträgt. Im Edukt **22** traten die Methylenprotonen neben der OH-Gruppe dagegen bei einer Verschiebung von 3.60 ppm und somit ebenfalls bei höherem Feld auf. Im ESI(pos.)-Massenspektrum können wie erwartet die  $[\text{M}+\text{H}]^+$ - und  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ -Signale bei  $m/z = 730.45$  beziehungsweise bei  $m/z = 752.43$  detektiert werden. Allerdings treten auch die entsprechenden Molekülion-Peaks des fünffach-Alkylierungsprodukts **23** auf, was darauf zurückzuführen ist, dass die Verbindung **22** nicht vollständig rein synthetisiert werden konnte, da wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben, immer auch **23** als Nebenprodukt in kleinem Umfang gebildet wurde.

Im letzten Schritt der Synthese des freien Liganden erfolgte die Abspaltung der *tert*-Butylestergruppen im sauren Milieu, wobei die interne Esterbindung intakt bleibt.

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

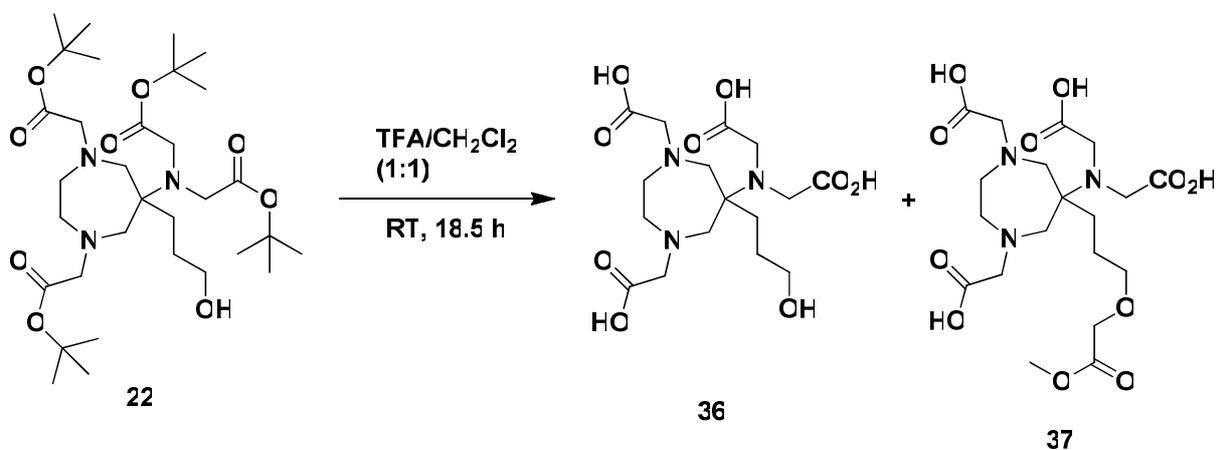
Dazu wurde in Anlehnung an die Literatur<sup>[84]</sup> **34** in einem 1:1 Gemisch aus unverdünnter TFA und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 h bei RT gerührt (Gleichung 4.32).



**Gleichung 4.32:** Synthese des Liganden **35**.

Der freie Ligand **35** konnte nach Aufarbeitung als brauner, kristalliner Feststoff in 83%iger Ausbeute isoliert werden. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten<sup>[79, 83, 84]</sup> ähnlicher Systeme überein und zeigen keinerlei Auffälligkeiten. Im ESI(pos.)-Massenspektrum kann das Signal des Molekülions samt <sup>13</sup>C-Isotopenmuster wie erwartet bei  $m/z = 506.20$  beobachtet werden.

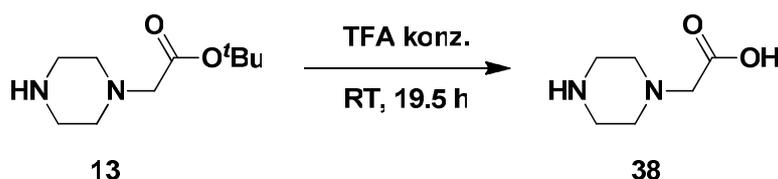
In Analogie zur Synthese von **35** wurde auch die Verbindung **22** selbst zum siebenzähligen Chelatliganden mit freier OH-Gruppe umgesetzt (Gleichung 4.33).



**Gleichung 4.33:** Synthese des Liganden **36**, wobei auch das Nebenprodukt **37** im ESI(pos.)-MS beobachtet wird.

Der Ligand **36** wurde als gelb-brauner Feststoff erhalten. Die ESI(neg.)-massenspektrometrische Analyse offenbarte allerdings, dass ein Produktgemisch vorlag. Neben dem Signal des gewünschten Liganden **36** bei  $m/z = 404.17$  wurde auch das Signal des Nebenproduktes **37** bei  $m/z = 476.19$  gefunden. Bei Verbindung **37** handelt es sich um den Methylester des Hydrolyseproduktes von Verbindung **23**, die ja als Nebenprodukt bei der Synthese von **22** entstand. Ob **37** dabei bereits während der Reaktion oder erst unter den ESI-Messbedingungen gebildet wird, konnte nicht abschließend geklärt werden. Es wurden allerdings keine weiteren Versuche zur Trennung des Produktgemischs unternommen, sondern das Produkt zu den entsprechenden Gd(III)- und Y(III)-Komplexen **60** und **68** weiter umgesetzt.

Als nächstes wurde versucht, die OH-Funktion von Verbindung **22** durch eine Steglich-Veresterung mit der Säuregruppe des Piperazin-Derivats **38** umzusetzen. Auf diesem Wege wäre ein Ligand zugänglich, der über eine freie sekundäre Aminfunktion verfügt. Dadurch könnte der Ligand beispielsweise über Peptidbindungen mit Säuregruppen oder aber über  $S_N2$ -Reaktionen mit Substraten, die gute Abgangsgruppen besitzen, reagieren und somit an Makromoleküle gebunden werden. Dazu musste zunächst die *tert*-Butylester-Gruppe des Piperazin-Derivats **13** hydrolysiert werden, was durch saure Esterspaltung in konzentrierter TFA erfolgte (Gleichung 4.34).



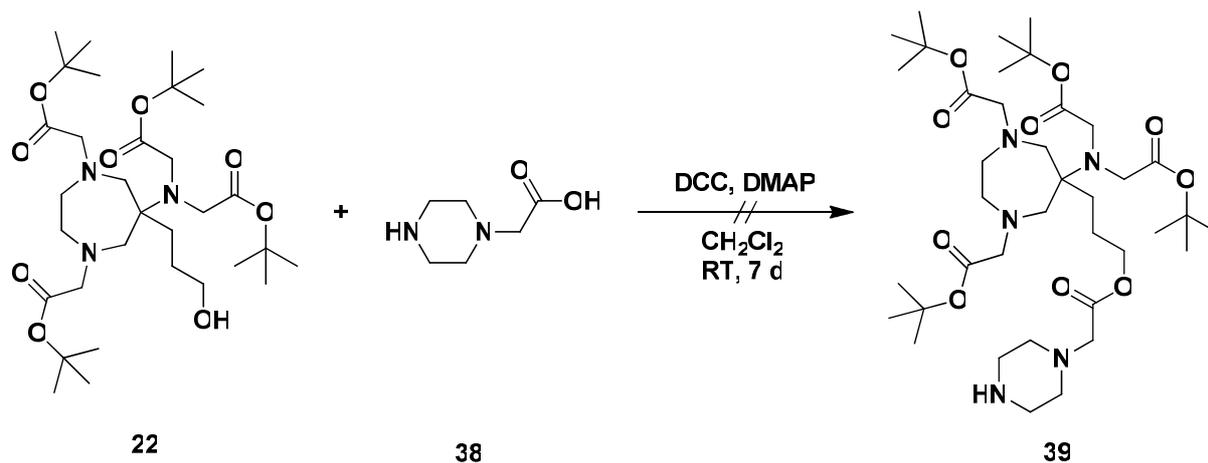
**Gleichung 4.34:** Synthese von **38**.

Die resultierende Säure **38** wurde als gelbe, honigartige Flüssigkeit in 92%iger Ausbeute erhalten. In Anlehnung an die Synthesen zur Darstellung von Nitrobuttersäure (**11**) (siehe Gleichung 4.15) wurde auch die *tert*-Butylesterhydrolyse in konzentrierter Ameisensäure versucht. Allerdings zeigte die NMR-spektroskopische Analyse, dass die Reaktion nicht vollständig verlief, da noch Signale der *tert*-Butylestergruppe beobachtet werden konnten. Diese Variante wurde deshalb nicht weiterverfolgt.

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

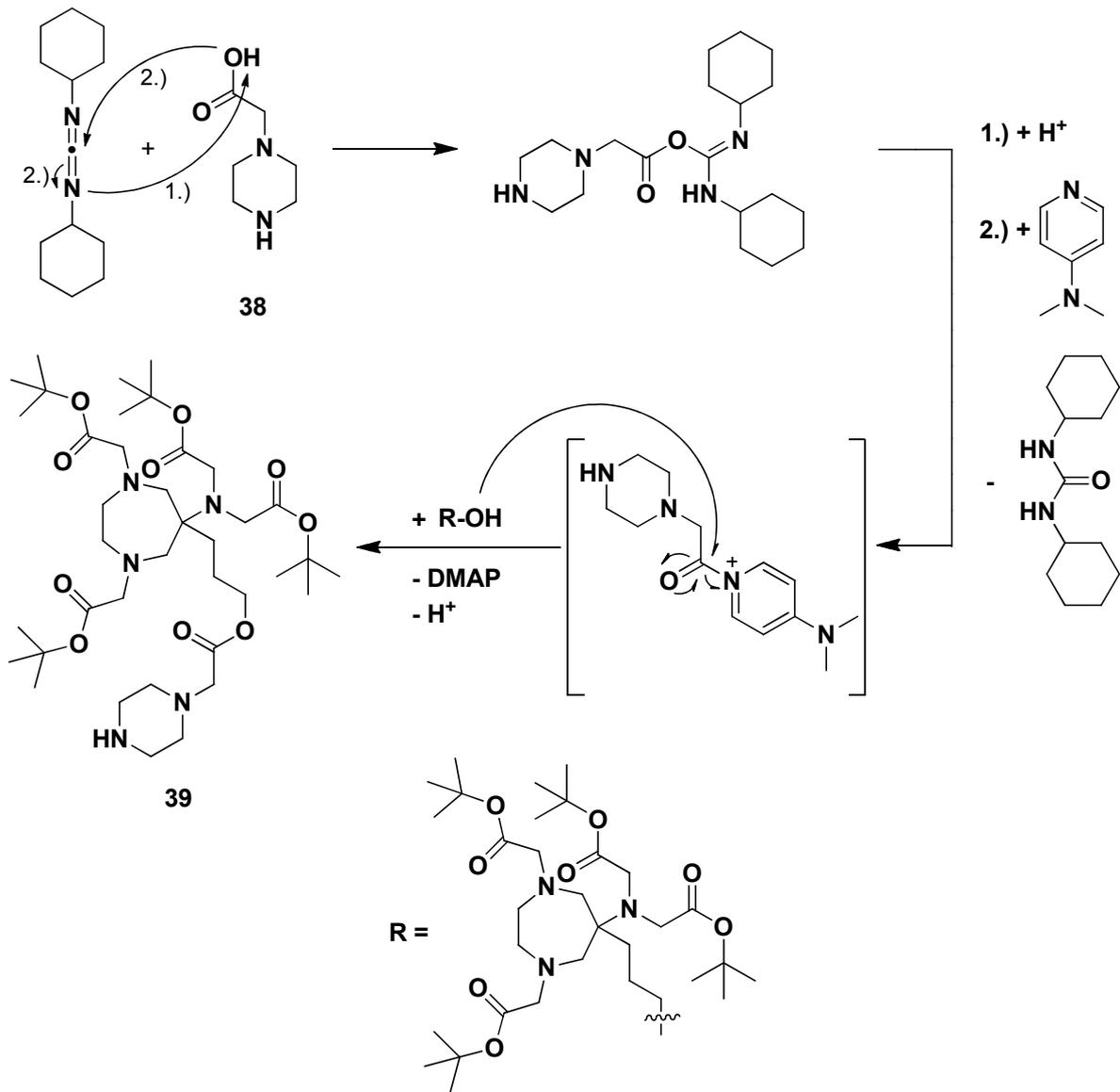
---

Anschließend sollte die Säurefunktion von Verbindung **38** in einer DCC- und DMAP-vermittelten Steglich-Veresterung mit der Alkoholgruppe von Verbindung **22** zum entsprechenden Ester **39** gekoppelt werden (Gleichung 4.35). Die Umsetzung erfolgte in Anlehnung an die von S. Aime und Mitarbeitern publizierte Reaktion des in 6-Position Hydroxypentyl-substituierten AAZTA-Vorläufers mit einer substituierten Benzoesäure.<sup>[79]</sup>



**Gleichung 4.35:** Versuch der Synthese von **39**.

Der Mechanismus der Steglich-Veresterung ist in Schema 4.10 abgebildet:



**Schema 4.10:** Mechanismus der Steglich-Veresterung mit DCC und DMAP.

Zunächst bildet sich durch Angriff der deprotonierten Säuregruppe auf das Imid-Kohlenstoffatom des DCCs der reaktive *O*-Acyloisoharnstoff. Die Säuregruppe des Piperazin-Derivats **38** ist dadurch für den nachfolgenden nukleophilen Angriff aktiviert. Handelt es sich bei dem Nukleophil um ein Amin, so entsteht das entsprechende Amid problemlos. Soll dagegen der *O*-Acyloisoharnstoff, wie im vorliegenden Fall, mit einem Alkohol zu einem Ester umgesetzt werden, wird für eine schnelle und quantitative Umsetzung DMAP benötigt. Dabei reagiert das im Vergleich mit dem Alkohol stärkere Nukleophil DMAP zunächst mit dem *O*-Acyloisoharnstoff unter Abspaltung des stabilen Dicyclohexylharnstoffes zu einem reaktiven Amid. Dieses Zwischenprodukt kann dann im nachfolgenden Schritt leicht

und schnell mit dem Alkohol zum stabilen Amid weiterreagieren, wodurch mögliche Nebenreaktionen ausgeschlossen werden. Der Einsatz von DMAP ist bei der vorliegenden Reaktion somit zwingend notwendig, um einen raschen und quantitativen Reaktionsumsatz zu gewährleisten.

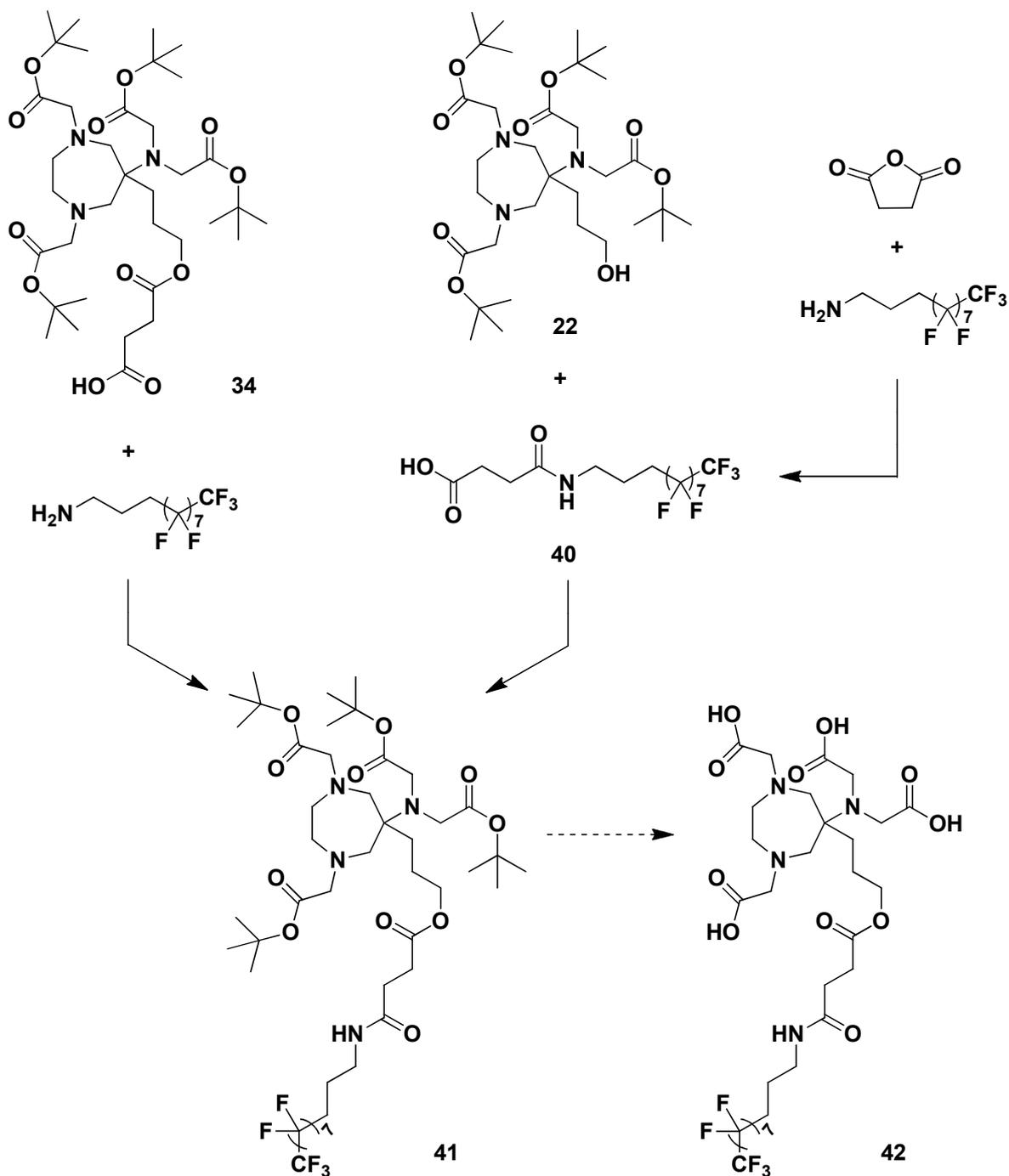
Nach siebentägiger Reaktion der Piperazin-substituierten Säure **38** mit dem Alkohol **22** in Gegenwart von DCC und DMAP wurde das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Gleichung 4.35). Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen der isolierten Fraktionen deuteten zunächst die erfolgreiche Synthese von **39** an. Die ESI(pos.)-massenspektrometrische Analyse des farblosen Feststoffs zeigte jedoch, dass die Verbindung **39** nicht entstanden war. Es konnten lediglich Signale des Edukts **22** und des fünffach-Alkylierungsprodukts **23** beobachtet werden. Die Synthese des Liganden wurde jedoch nicht weiterverfolgt, da das primäre Ziel ja darin bestehen sollte, einen Liganden mit einer freien Säuregruppe und nicht mit einer sekundären Amin-Funktion darzustellen. Ob sich eine sekundäre Aminfunktion bei diesem Ligandensystem zur Anbindung an makromolekulare Substrate eignen könnte, ließ sich somit nicht klären.

Stattdessen sollte an die freie Säuregruppe von Verbindung **34** ein primäres Amin mit einer langen perfluorierten Kohlenstoffkette über eine Peptidbindung gebunden werden. Die Versuche der Synthese eines solchen Liganden sind Gegenstand des folgenden Kapitels.

#### 4.4 Versuche der Synthese eines perfluorierten AAZTA-Liganden

Ausgehend von der *tert*-Butylester-geschützten Verbindung **34** sollte ein Ligand mit einer langen perfluorierten Kohlenstoffkette synthetisiert werden. Der resultierende Gd(III)-Komplex dürfte aufgrund seines hohen Molekulargewichts und der damit einhergehenden langsamen molekularen Reorientierungszeit eine erhöhte Protonen-Relaxivität besitzen und sich somit als Kontrastmittel bei der MRI eignen. Des Weiteren könnte sich der Komplex aufgrund der lipophilen, perfluorierten Kette möglicherweise bevorzugt an oder in den Plaques ansammeln, wodurch ein

zielspezifisches Kontrastmittel zugänglich wäre. Zur Synthese des gewünschten Liganden **42** wurden zwei unterschiedliche Routen verfolgt (Schema 4.11).



**Schema 4.11:** Syntheserouten zur Darstellung des perfluorierten Liganden **42**.

Der Syntheseweg auf der linken Seite beschreibt die Umsetzung der freien Säurefunktion von Verbindung **34** mit einem primären, perfluorierten Amin. Eine weitere Möglichkeit der Darstellung der Ligand-Vorstufe **41** ist im rechten oberen Teil

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

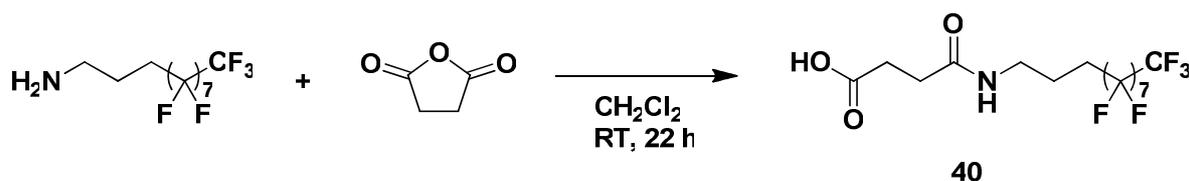
gezeigt. Das perfluorierte Amin reagiert zunächst mit Bernsteinsäureanhydrid zum entsprechenden Amid **40**. Die OH-Gruppe der *tert*-Butylester-geschützten Verbindung **22** könnte anschließend mit der freien Säuregruppe des perfluorierten Amids **40** zum entsprechenden Ester umgesetzt werden. Im letzten Schritt der Ligandsynthese sollten die *tert*-Butylestergruppen in Analogie zu der bereits in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellten Methode mit TFA abgespalten werden.

Die Synthese von **41** gelang ausgehend von **34** durch alleiniges Umsetzen mit dem 3-(Perfluorooctyl)propylamin nicht (Tabelle 4.7). Wurde allerdings die Säurefunktion von Verbindung **34** zunächst mit EDC • HCl durch Umwandlung in einen reaktiven O-Acylisoharnstoff aktiviert, konnte nach anschließendem Angriff des primären, perfluoriertenamins die gewünschte Verbindung **41** als braun-gelbes Wachs erhalten werden. Die Ausbeute ließ sich allerdings nicht bestimmen, da im ESI(pos.)-Massenspektrum neben dem Signal des Molekülions, das bei  $m/z = 1189.48$  auftritt, auch das Signal des fünffach-Alkylierungsprodukts **23** beobachtet wurde. Es wurden allerdings keine Versuche zur Trennung des Produktgemischs unternommen.

Reaktanden	Reagenzien	Lösungsmittel	Produkt(e)
<b>34</b> + 3-(Perfluorooctyl)propylamin	---	THF	Zersetzung
	EDC • HCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>41</b> (+ <b>23</b> )
<b>22</b> + <b>40</b>	EDC • HCl, DMAP	MeCN	Zersetzung
	DCC, DMAP	1,1,1-Trifluortoluol	<b>41</b> (+ <b>23</b> )

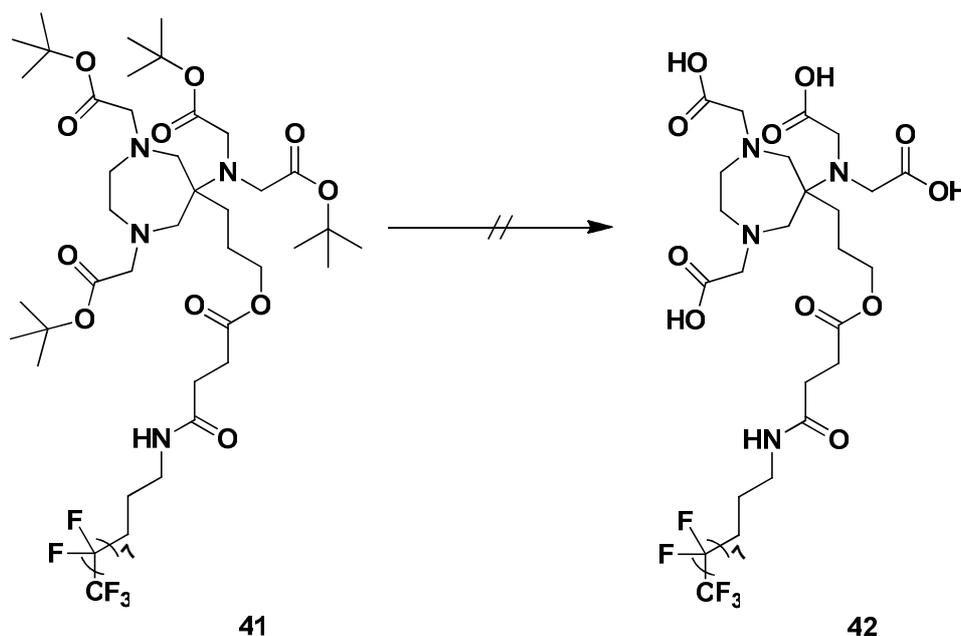
**Tabelle 4.7:** Reaktionsbedingungen der Synthesen von **41** nach Schema 4.11.

Eine weitere Strategie zur Darstellung von **41** ist die Reaktion des Alkohols **22** mit der Säuregruppe des perfluorierten Amids **40** (Schema 4.11, Tabelle 4.7). Dazu wurde zunächst 3-(Perfluorooctyl)propylamin mit Bernsteinsäureanhydrid umgesetzt (Gleichung 4.36).



**Gleichung 4.36:** Synthese von **40**.

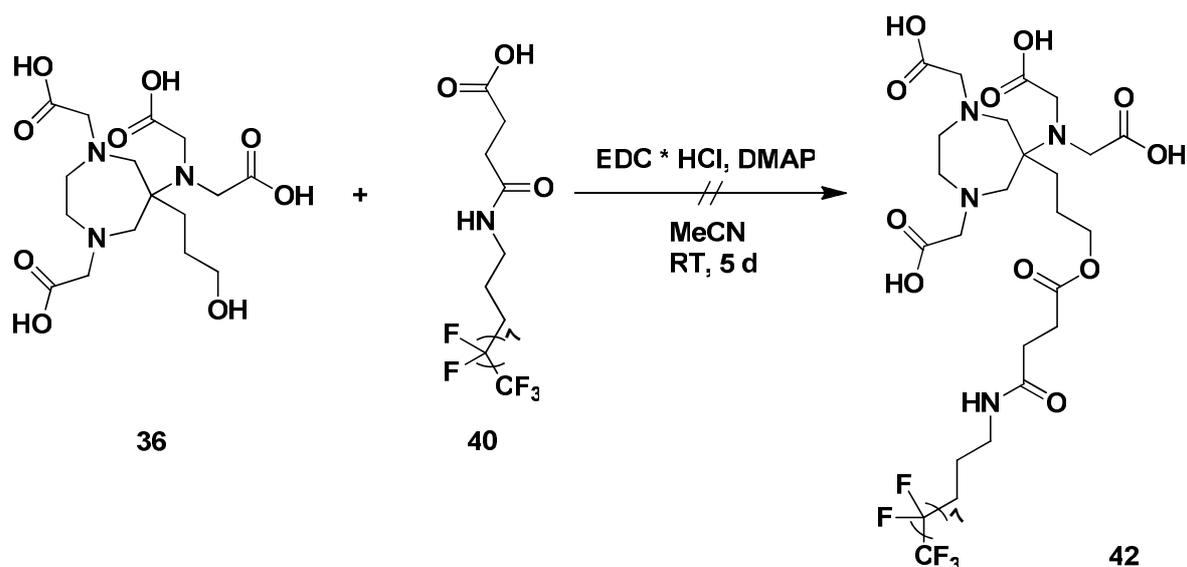
Verbindung **40** konnte quantitativ als farbloses Pulver erhalten werden. Da **40** in deuterierten Lösungsmitteln nur schwer löslich ist, erfolgte die Charakterisierung zusätzlich mittels EI-MS. Neben dem Signal des Molekülions, das wie erwartet bei  $m/z = 576.90$  auftrat, waren die typischen Fragmentierungsprodukte beobachtbar. Im nächsten Reaktionsschritt wurde zunächst in Analogie zur ersten Syntheseroute für **41** und in grober Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift von X. Huang<sup>[109]</sup> die Veresterung von **40** mit dem Alkohol **22** in Gegenwart von EDC • HCl und zwei Äquivalenten DMAP probiert (Schema 4.11, Tabelle 4.7). DMAP wird, wie ausführlich in Schema 4.10 gezeigt, bei Verwendung des Alkohols **22** zur schnellen und quantitativen Esterbildung benötigt. Nach 24-stündiger Reaktion bei RT lieferte sowohl die NMR-spektroskopische als auch die ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchung des isolierten gelben Öls keinerlei Hinweise darauf, dass es sich dabei um das gewünschte Produkt **41** handelte. Es konnten lediglich Signale detektiert werden, die sich keinen möglichen Produkten zuordnen ließen. Ein Grund für das Misslingen der Reaktion könnte in der allgemein schlechten Löslichkeit der perfluorierten Verbindung **40** liegen. Da die Reaktion unter absolut wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden muss, wurde die Löslichkeit von **40** in verschiedenen absolutierten Lösungsmitteln getestet. In trockenem 1,1,1-Trifluorbenzol löste sich die Verbindung **40** am besten, weshalb die Reaktion darin wiederholt wurde. Als Aktivierungsreagenz der Säurefunktion wurde auf DCC zurückgegriffen und die Umsetzung somit unter den typischen Bedingungen der Steglich-Veresterung (vergleiche Schema 4.10) durchgeführt. Nach 21 h Rühren bei RT und anschließender Entfernung des entstandenen Dicyclohexylharnstoffs konnte Verbindung **41** als gelbes Öl gewonnen werden. Die NMR-spektroskopischen und ESI-massenspektrometrischen Daten waren identisch mit den nach der ersten Syntheseroute gemessenen Werten. Auch hier war im ESI(pos.)-Massenspektrum das Signal des fünffach-Alkylierungsprodukts **23** neben dem des Produkts **41** mit großer Intensität sichtbar. Verbindung **22** konnte ja, wie bereits erwähnt, nicht als Reinsubstanz erhalten werden. Auf eine weitere Aufreinigung wurde jedoch verzichtet und das Produktgemisch in den folgenden Synthesen eingesetzt. Im letzten Schritt der Ligandsynthese sollten die *tert*-Butylestergruppen abgespalten werden, wobei sowohl die interne Ester- als auch die Amid-Bindung intakt bleiben sollten (Gleichung 4.37, Tabelle 4.8).

Gleichung 4.37: Versuch der Synthese von **42** ausgehend von **41**.

Reagenzien	Bedingungen	Produkt(e)
TFA/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)	RT, 23 h	Zersetzung
	RT, 2 h	<b>41</b> , 3-(Perfluorooctyl)propylamin

Tabelle 4.8: Reaktionsbedingungen zu den Syntheseversuchen von **42**.

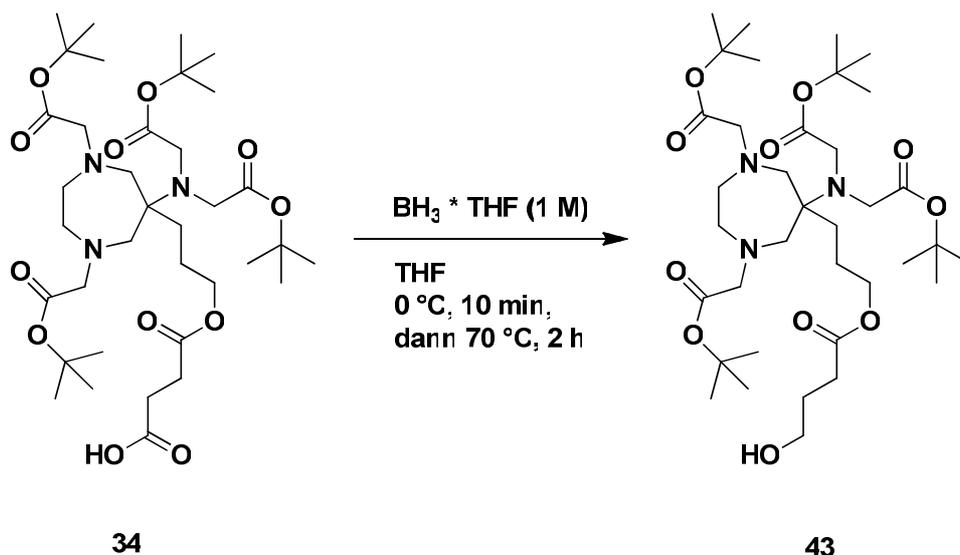
Dazu wurde Verbindung **41** zunächst in einem TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Gemisch (1:1) 23 h bei RT gerührt. Die NMR-spektroskopischen und ESI-massenspektrometrischen Untersuchungen des nach Aufarbeitung erhaltenen braunen, kristallinen Feststoffs zeigten, dass der gewünschte Ligand **42** nicht entstanden war. Sowohl im ESI(neg.)- als auch im ESI(pos.)-MS konnte kein Molekülion-Peak detektiert werden. Die beobachteten Signale ließen sich keinen möglichen Produkten oder Fragmenten zuordnen. Um eine mögliche Zersetzung des Produkts während der Reaktion auszuschließen, wurde die Reaktionszeit auf 2 h verkürzt. Im ESI(pos.)-MS wurde jedoch neben dem Signal des Edukts **41** nur das Signal des 3-(Perfluorooctyl)propylamins detektiert, was eine Spaltung des Amids vermuten ließ. Daraufhin wurde als alternative Darstellungsmethode für **42** eine Steglich-analoge Veresterung der Säurefunktion des perfluorierten Amids **40** mit dem Alkohol **36** in Gegenwart von EDC • HCl und zwei Äquivalenten DMAP getestet (Gleichung 4.38).



**Gleichung 4.38:** Versuch der Synthese von **42** ausgehend von **36** und **40**.

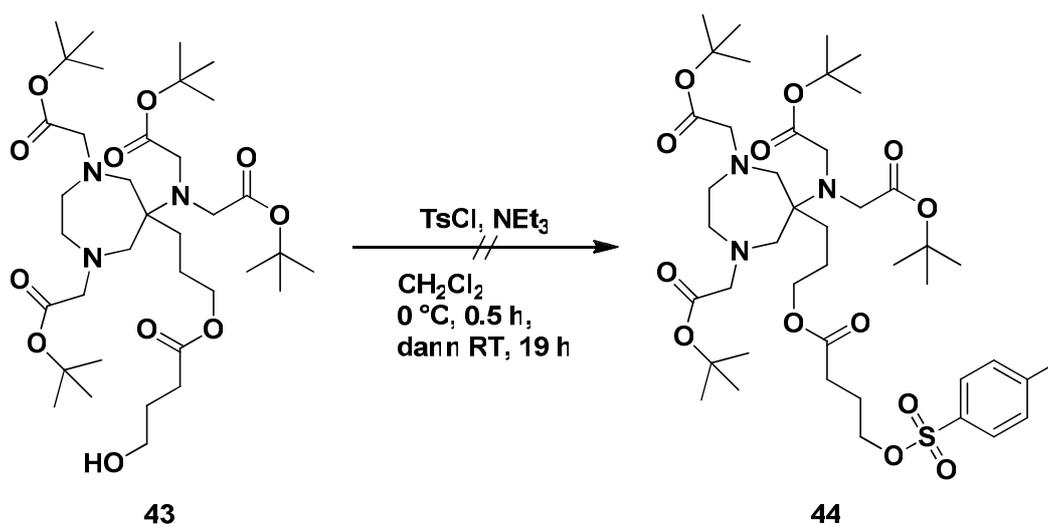
Das nach fünftägigem Rühren bei RT und anschließender Aufarbeitung isolierte braune Öl stellte sich nach ESI-massenspektrometrischer Untersuchung lediglich als das Edukt **40** heraus. Es konnten keinerlei Anzeichen für die Bildung des gewünschten Produkts **42** gefunden werden. Daraufhin wurden die Darstellungsversuche für **42** eingestellt.

Um auszuschließen, dass die Amidfunktion für das Misslingen der Synthese von **42** verantwortlich ist, wurde auch versucht, die Säuregruppe von Verbindung **34** zum Alkohol zu reduzieren. Nach anschließender Substitution der OH-Gruppe gegen eine gute Abgangsgruppe könnte die Verbindung dann mit dem 3-(Perfluorooctyl)propylamin umgesetzt werden, wodurch Verbindung **45** zugänglich wäre. Dazu wurde die tert-Butylester-geschützte Säure **34** einer milden Boranreduktion unterzogen, wobei die interne Esterbindung intakt bleiben sollte (Gleichung 4.39).



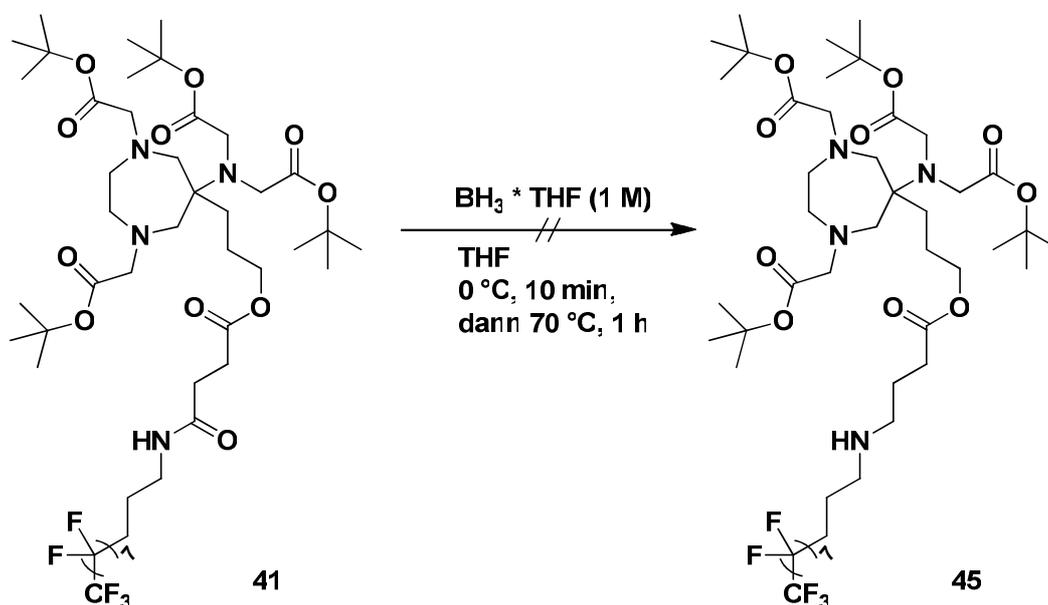
**Gleichung 4.39:** Synthese von **43**.

Im ESI(pos.)-MS des nach Aufarbeitung isolierten braun-gelben Öls konnte der Molekülion-Peak von **43** nur in Spuren bei  $m/z = 716.46$  detektiert werden. Hauptsächlich erschienen allerdings die Signale des Eduktes **34** sowie der Verbindungen **22** und **23**. Auch anhand der erhaltenen NMR-spektroskopischen Daten ließ sich die Bildung von **43** nicht zweifelsfrei nachweisen. Auf eine weitere Aufreinigung des Rohproduktes wurde verzichtet und versucht, die OH-Gruppe gegen die gute Tosyl-Abgangsgruppe zu substituieren (Gleichung 4.40).



**Gleichung 4.40:** Versuch der Synthese von **44**.

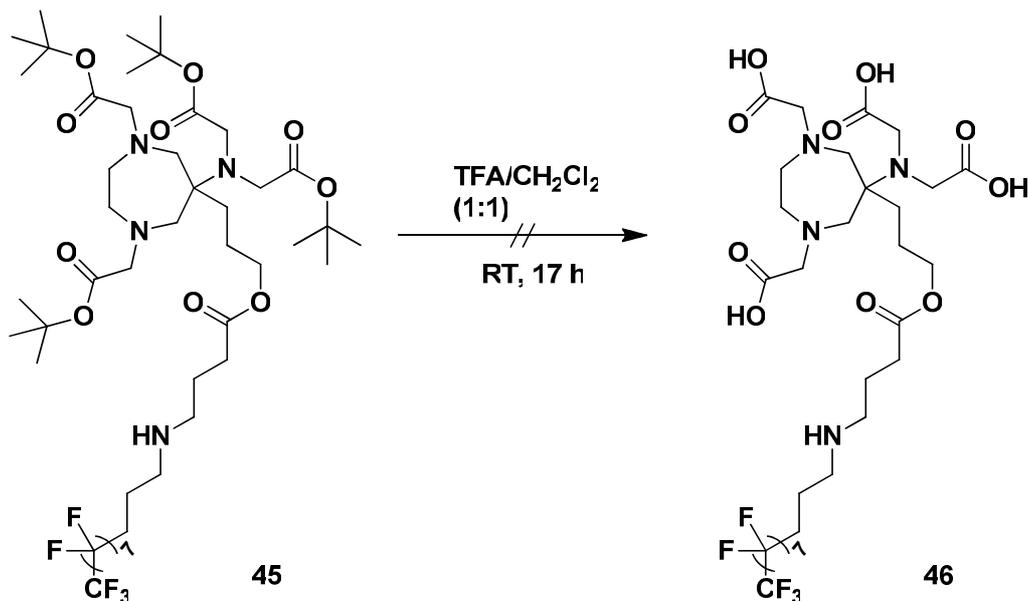
Das Rohprodukt von **43** wurde dabei mit einem leichten Überschuss an *para*-Toluolsulfonsäurechlorid und  $\text{NEt}_3$  als Base in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  umgesetzt. Sowohl die NMR-spektroskopischen als auch die ESI(pos.)-massenspektrometrischen Untersuchungen des nach Aufarbeitung erhaltenen dunkelbraunen Feststoffs ergaben keine Hinweise auf die Bildung von **44**. Neben dem Molekülion-Peak von Verbindung **22** wurden lediglich Signale nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte gefunden. Die Synthesestrategie wurde daraufhin an dieser Stelle abgebrochen und stattdessen versucht, die Amidfunktion von Verbindung **41** durch eine milde Boranreduktion zum Amin **45** zu reduzieren. Verbindung **41** wurde dazu mit einem Boranüberschuss in trockenem THF zur Reaktion gebracht (Gleichung 4.41).



**Gleichung 4.41:** Versuch der Synthese von **45**.

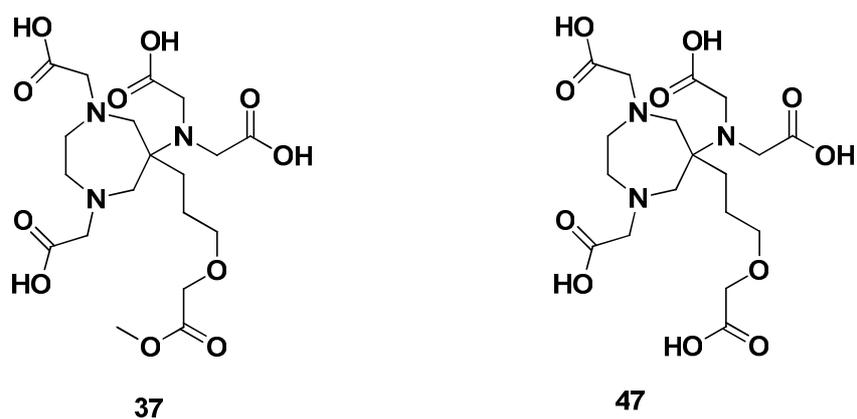
Das nach Aufarbeitung isolierte gelbe Öl wurde ohne weitere Aufreinigung versucht, zu Verbindung **46** umzusetzen, da die NMR-spektroskopische Untersuchung keine eindeutige Aussage über die Bildung von **45** zuließ. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum konnte zwar kein Signal mehr für das Amid-Kohlenstoffatom gefunden werden, allerdings fehlten einige Produktsignale im Bereich zwischen 59 und 70 ppm.

Durch anschließende Umsetzung des Öls mit TFA sollten die *tert*-Butylestergruppen entfernt werden (Gleichung 4.42).



**Gleichung 4.42:** Versuch der Synthese von **46**.

Nach 17-stündigem Rühren bei RT und anschließender Aufarbeitung wurde ein hellbrauner Feststoff erhalten. Dessen NMR-spektroskopische und ESI(neg.)-massenspektrometrische Untersuchung zeigte, dass der gewünschte Ligand **46** nicht entstanden war. Im ESI(neg.)-MS konnte kein Molekülion-Peak für **46** gefunden werden. Stattdessen traten Signale der Verbindungen **37** und **47** auf (Abbildung 4.3).



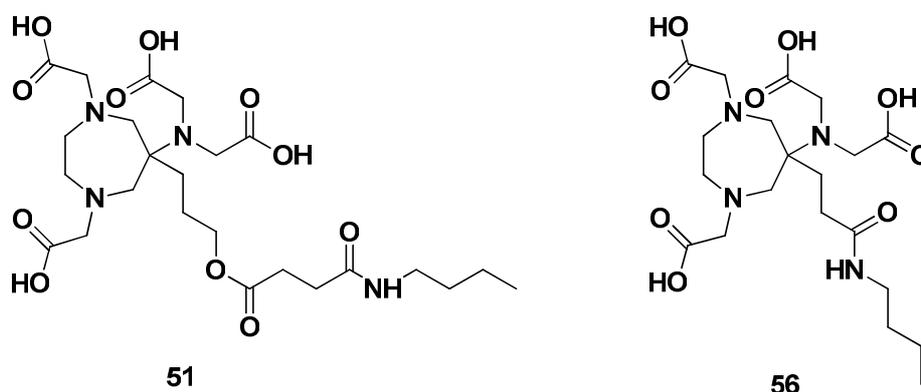
**Abbildung 4.3:** Isolierte Produkte **37** und **47** beim Versuch der Synthese von **46** nach Gleichung 4.42.

Das Signal mit der größten Intensität erschien bei  $m/z = 659.33$ . Diesem Signal und den anderen beobachteten Peaks konnten allerdings keine möglichen Produkte zugeordnet werden.

Da der letzte Schritt der Ligandsynthese, die Abspaltung der *tert*-Butylestergruppen, nicht gelang, wurden die Versuche der Synthese eines AAZTA-Liganden mit einer perfluorierten Kohlenstoffkette an dieser Stelle eingestellt und stattdessen eine andere Ligandsynthese verfolgt.

## 4.5 Synthesen zweier AAZTA-Liganden mit einer n-Butylamid-Gruppe

Um zu untersuchen, ob für das Misslingen der Synthesen des AAZTA-Liganden mit perfluorierter Kohlenstoffkette in 6-Position die perfluorierte Einheit verantwortlich ist, wurden zwei weitere Liganden **51** und **56** dargestellt. Diese Liganden sollten anstelle der perfluorierten Kette eine Butylamid-Einheit in 6-Position besitzen (Abbildung 4.4).



**Abbildung 4.4:** AAZTA-Liganden **51** und **56** mit einer Butylamid-Gruppe in 6-Position.

Zur Synthese des Liganden **51**, der neben der Amid- auch eine Ester-Funktion aufweist, wurde zunächst die 4-(Butylamino)-4-oxobutansäure (**48**) hergestellt (Gleichung 4.43).

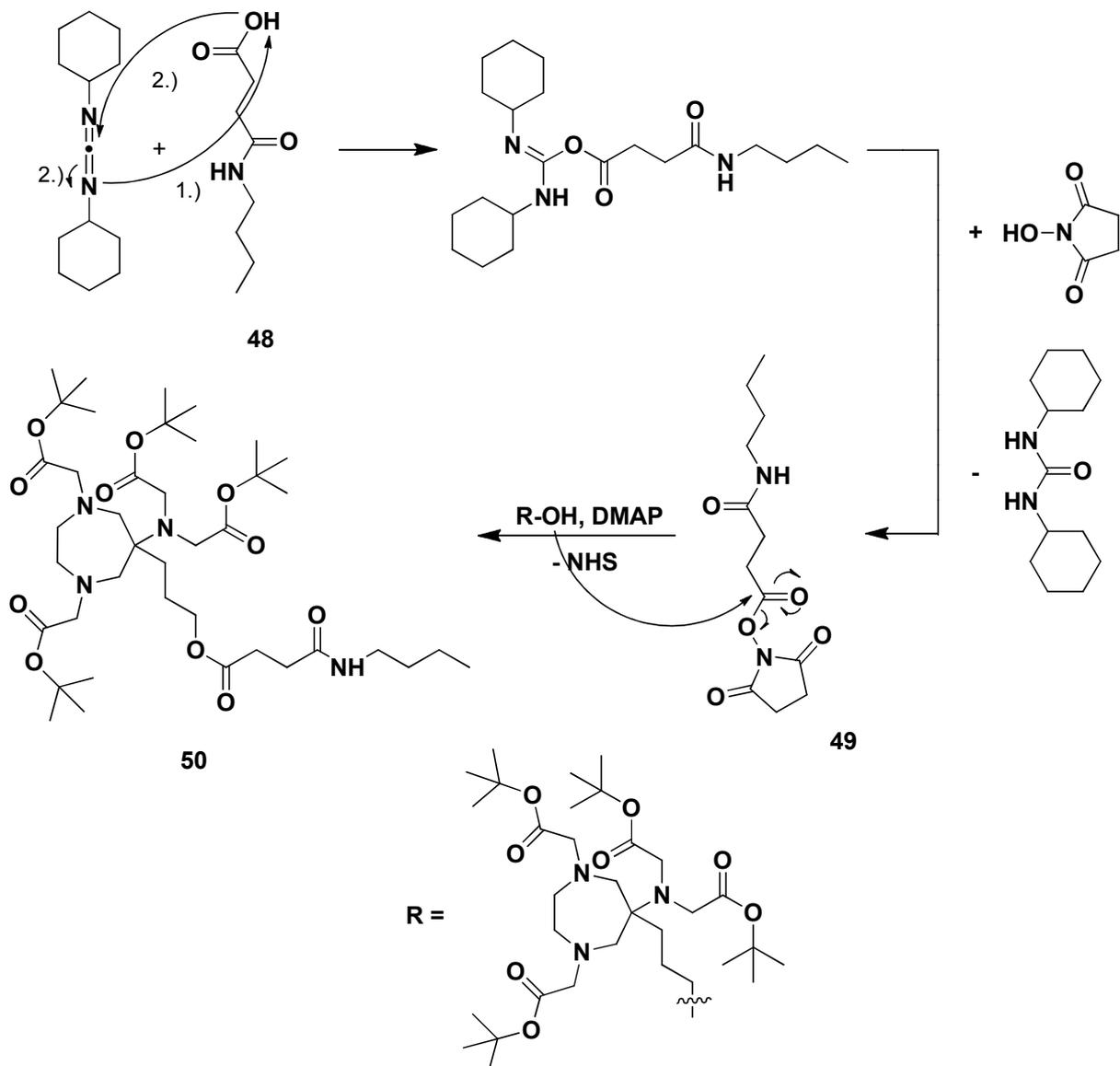


**Gleichung 4.43:** Synthese von **48**.

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Dazu wurde Bernsteinsäureanhydrid in getrocknetem n-Butylamin 22.5 h bei RT gerührt. Die Säure **48** konnte in 98%iger Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten werden.

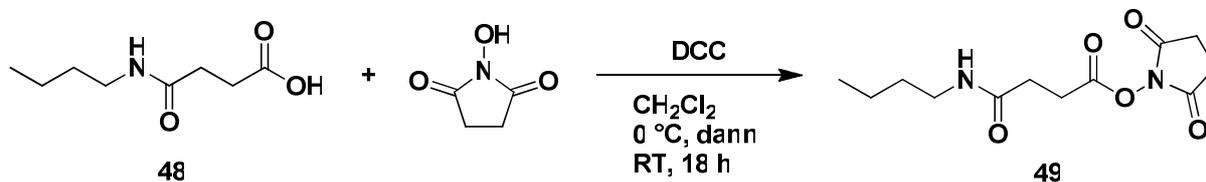
Die Säuregruppe von **48** sollte nun in einen reaktiven *N*-Hydroxysuccinimid-Ester (NHS-Ester) überführt und somit für den nachfolgenden nukleophilen Angriff des Alkohols **22** aktiviert werden. Der Mechanismus der Bildung und anschließenden Umsetzung eines NHS-Esters in Gegenwart von DCC ist in Schema 4.12 dargestellt:



**Schema 4.12:** Mechanismus der Bildung und Umsetzung des NHS-Esters **49**.

Zunächst entsteht durch den nukleophilen Angriff der Säure am Imid-Kohlenstoffatom des DCCs der reaktive O-Acylisoharnstoff. Die Säuregruppe der Verbindung **48** ist dadurch für den nachfolgenden nukleophilen Angriff der OH-Gruppe des NHS aktiviert. Wird die Reaktion in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durchgeführt, fällt der dabei abgespaltene Dicyclohexylharnstoff als Feststoff aus und kann somit leicht vom Produkt abgetrennt werden. Der reaktive NHS-Ester kann nun anschließend leicht von Nucleophilen wie Aminen oder Alkoholen angegriffen werden, wodurch die entsprechenden Amide beziehungsweise Ester gebildet werden. Wie schon bei der Steglich-Veresterung in Schema 4.10 erwähnt, begünstigt DMAP bei Verwendung eines Alkohols die schnelle und quantitative Veresterung zusätzlich. Sämtliche Reaktionen müssen unter absolut wasserfreien Bedingungen erfolgen, da sonst  $\text{H}_2\text{O}$  selbst als Nucleophil mit dem DCC reagieren oder aber den entstandenen NHS-Ester hydrolysieren würde.

Die Säure **48** wurde in grober Anlehnung an die allgemeine Vorschrift von B. Bennetau und Mitarbeitern<sup>[110]</sup> mit NHS und DCC in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zur Reaktion gebracht (Gleichung 4.44).

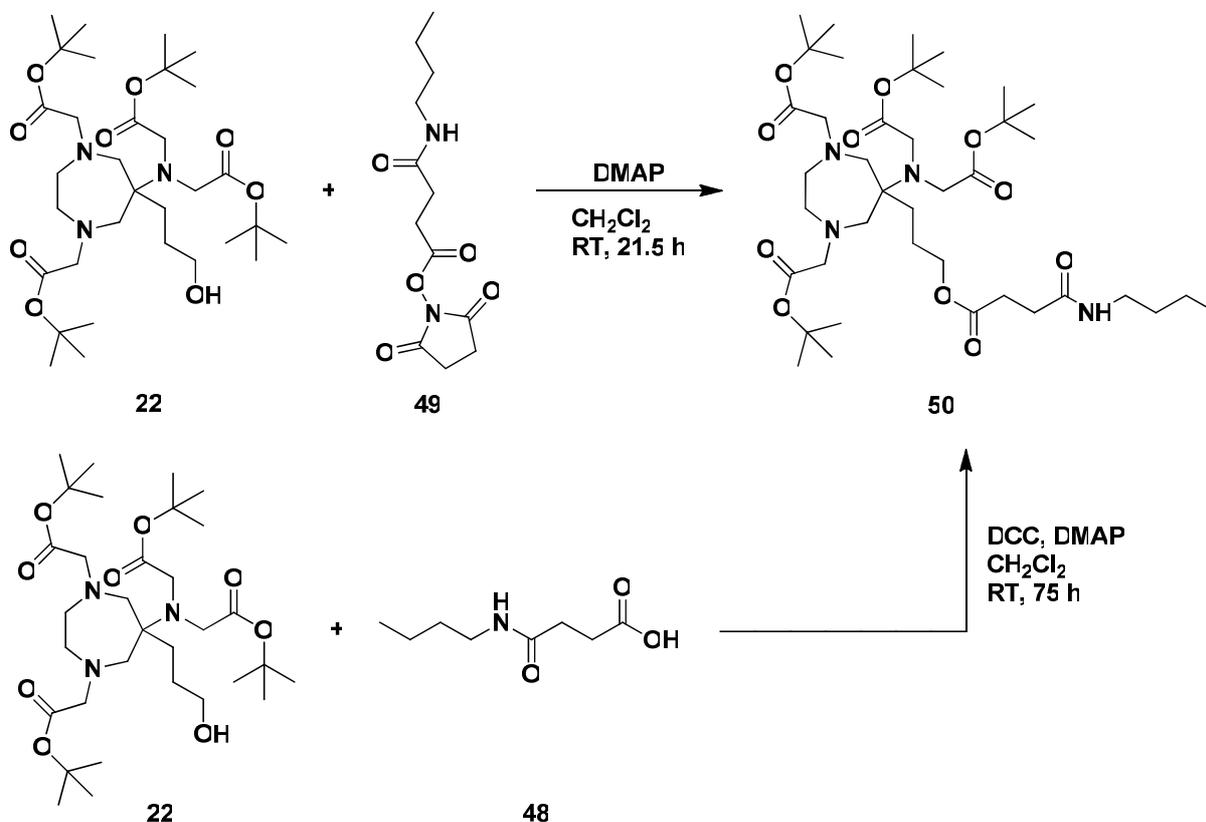


**Gleichung 4.44:** Synthese von **49**.

Nach Aufarbeitung wurde ein farbloser Feststoff isoliert. Dessen ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchung ergab, dass zwar der NHS-Ester **49** gebildet wurde, da das Signal des Molekülions wie erwartet bei  $m/z = 293.11$  erschien. Allerdings konnten die Signale der Additionsprodukte von NHS und DCC bei  $m/z = 322.21$  und von  $2 \times \text{DCC}$  und  $\text{H}_2\text{O}$  bei  $m/z = 431.37$  mit größerer Intensität detektiert werden, weshalb davon ausgegangen werden musste, dass der NHS-Ester **49** nur in kleinem Umfang entstanden war. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum kann das Signal des Carboxyl-Kohlenstoffatoms des NHS-Esters bei einer chemischen Verschiebung von 168.3 ppm und damit im Vergleich zum Edukt **48** bei höherem Feld beobachtet werden.

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Die Reaktion des NHS-Esters **49** mit dem Alkohol **22** in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP lieferte den gewünschten Ester **50** als braunen Feststoff (Gleichung 4.45, oberer Reaktionsweg).



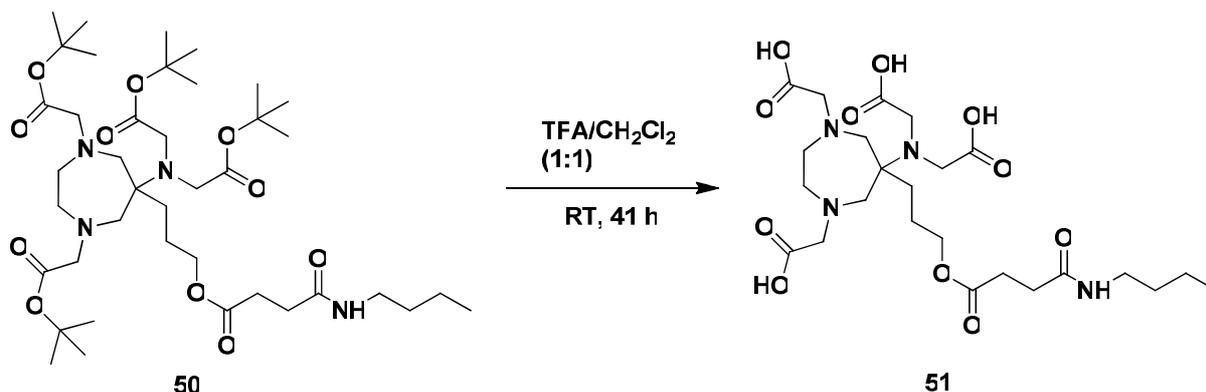
**Gleichung 4.45:** Syntheserouten von **50**.

Im ESI(pos.)-MS konnten jedoch neben dem Molekülion-Peak bei  $m/z = 785.53$  auch Signale des Edukts **22** sowie des fünffach-Alkylierungsprodukts **23** mit wesentlich höherer Intensität beobachtet werden. Auf eine Aufreinigung des Rohproduktes wurde daher verzichtet und das Produktgemisch weiter umgesetzt.

Die Synthesestrategie über den NHS-Ester erwies sich somit als unpraktisch, weshalb als alternative Synthesemöglichkeit eine typische Steglich-Veresterung der Säure **48** mit dem Alkohol **22** in Gegenwart von DCC und DMAP durchgeführt wurde (Gleichung 4.45, unterer Reaktionsweg). Dadurch entfällt der Zwischenschritt über den NHS-Ester **49**, dessen quantitative Darstellung ja nicht gelang. Nach 75 h Rühren in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei RT und anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte der Ester **50** sauber als braun-gelbes Öl in 46%iger Ausbeute isoliert werden.

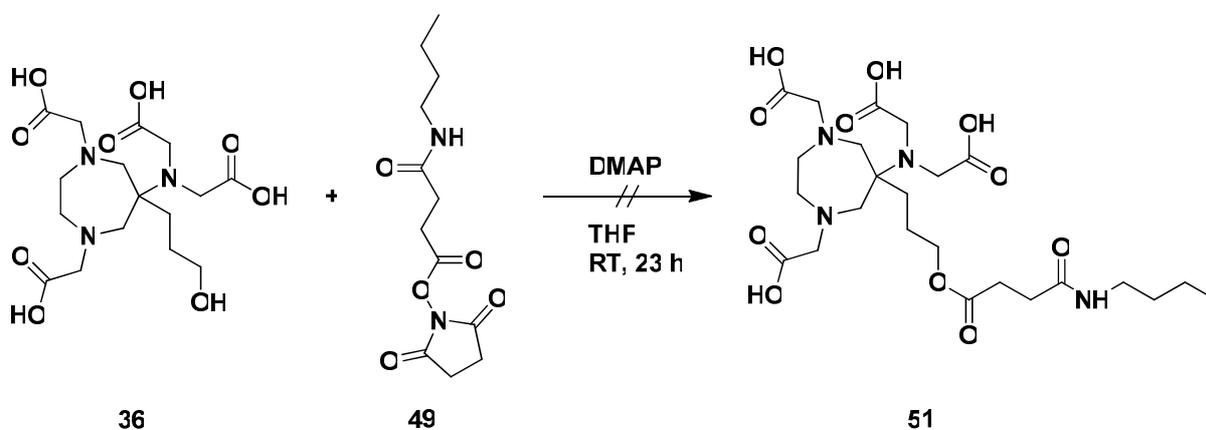
Das Signal des Ester-Carboxyl-Kohlenstoffatoms kann im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 172.9 ppm detektiert werden.

Im letzten Schritt der Ligandsynthese erfolgte die Abspaltung der *tert*-Butylestergruppen nach der Standardmethode durch Rühren von **50** in TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) (Gleichung 4.46).



**Gleichung 4.46:** Synthese des Liganden **51**.

Der Ligand **51** konnte nach Aufarbeitung als brauner, kristalliner Feststoff in 85%iger Ausbeute erhalten werden. Im ESI(pos.)-MS tritt der Molekülion-Peak wie erwartet bei  $m/z = 561.28$  auf. Die NMR-spektroskopischen Daten von **51** wiesen keinerlei Besonderheiten auf und lagen in dem für diese Verbindung zu erwartenden Rahmen. Als alternativer Syntheseweg wurde auch die Umsetzung des NHS-Esters **49** mit der OH-Gruppe des Liganden **36** in Gegenwart von DMAP getestet (Gleichung 4.47).



**Gleichung 4.47:** Alternativer Versuch der Synthese von **51**.

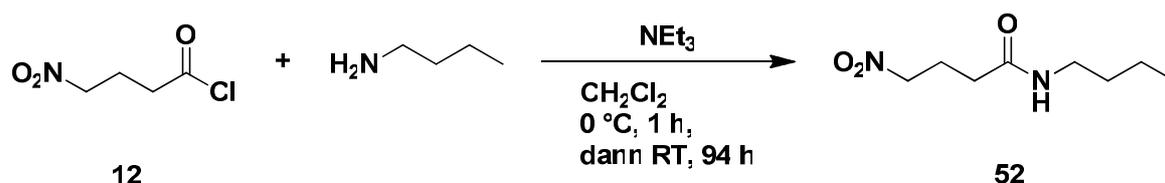
#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Sowohl die NMR-spektroskopischen als auch die ESI(neg.)-massenspektrometrischen Analysen des isolierten gelben Öls zeigten, dass der Ester **51** nicht entstanden war. Es konnten lediglich die Signale des Edukts **36** und der Verbindung **47** beobachtet werden.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Estersyntheseroute über den NHS-Ester der Synthesestrategie über eine Steglich-Veresterung mit DCC und DMAP deutlich unterlegen ist, weshalb dieser Darstellungsweg nicht weiterverfolgt wurde.

Nun sollte als Testverbindung der Ligand **56** synthetisiert werden, der ebenfalls eine n-Butylamid-, jedoch keine Ester-Funktion besitzt. Bei erfolgreicher Synthese könnte möglicherweise anschließend analog der entsprechende Ligand mit perfluorierter Kohlenstoffkette ausgehend von 3-(Perfluorooctyl)propylamin dargestellt werden.

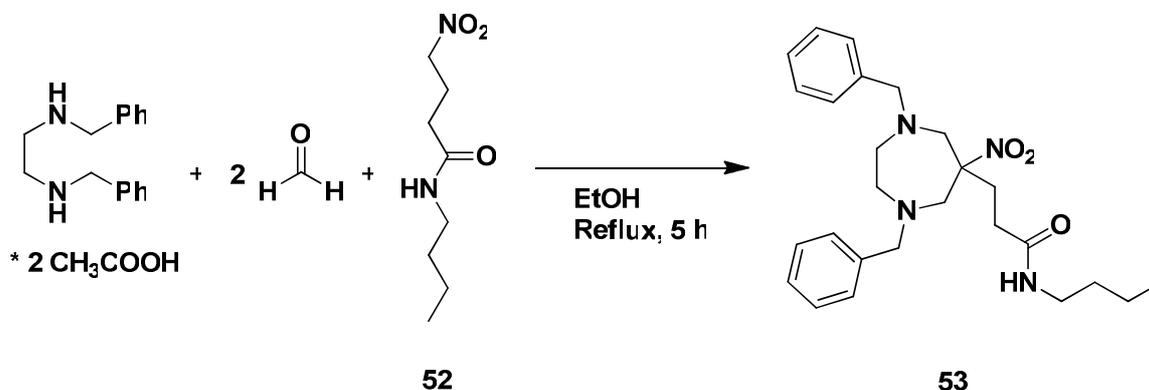
Dazu wurde zunächst das Säurechlorid **12** mit n-Butylamin in Gegenwart von  $\text{NEt}_3$  zum N-Butyl-4-nitrobutanamid (**52**) umgesetzt (Gleichung 4.48).



Gleichung 4.48: Synthese von **52**.

Das Amid **52** entstand quantitativ als braunes Öl. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum kann das Signal des Amid-Kohlenstoffatoms bei einer chemischen Verschiebung von 170.9 ppm detektiert werden.

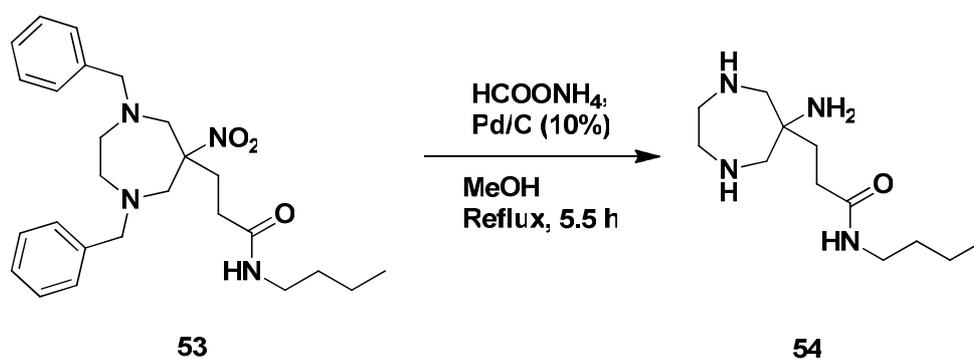
In Analogie zu den bereits vorgestellten Synthesen wurde anschließend in einer zweifachen Nitro-Mannich-Reaktion der siebengliedrige Ring aufgebaut (Gleichung 4.49).



Gleichung 4.49: Synthese von **53**.

Verbindung **52** wurde dazu mit *N,N'*-Dibenzylethylendiamin, Eisessig und einem Überschuss an Paraformaldehyd in EtOH 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung konnte Verbindung **53** als rot-braunes Öl in einer Ausbeute von 65% erhalten werden. Das Signal des quartären Ringkohlenstoffatoms erscheint im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 94.6 ppm und liegt damit wie die anderen Signale von **53** im für diese Verbindungen typischen Verschiebungsbereich.

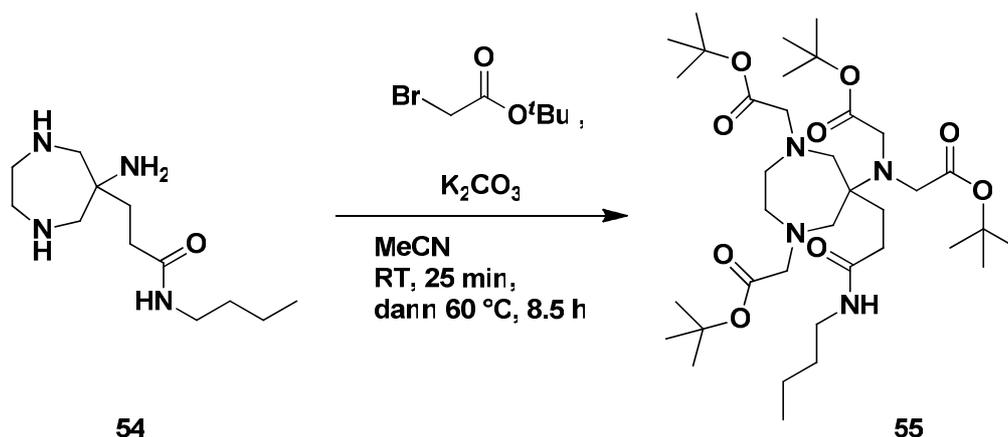
Im nächsten Schritt wurden die *N*-Benzylgruppen abgespalten und gleichzeitig die Nitrogruppe zum Amin reduziert. Dies geschah mittels einer katalytischen Transferhydrogenierung von **53** mit einem zehnfachen Überschuss an Ammoniumformiat und Pd/C (10%)-Katalysator (Gleichung 4.50).



**Gleichung 4.50:** Synthese von **54**.

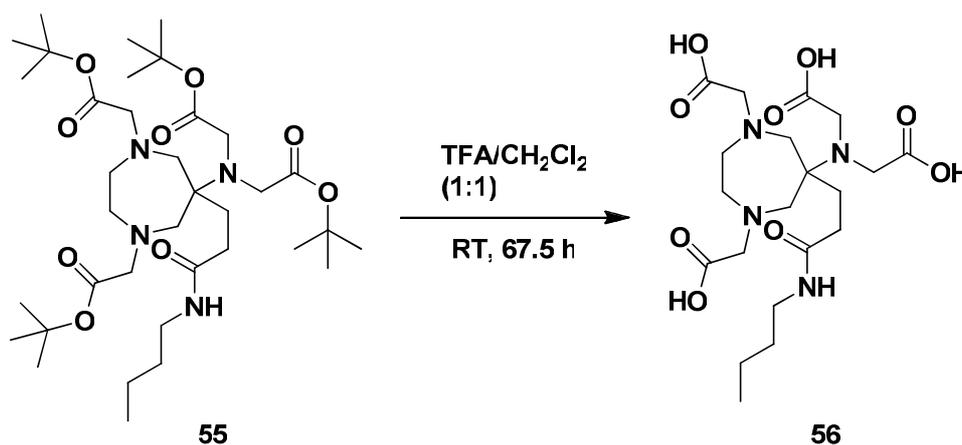
Nach fünfstündigem Erhitzen unter Rückfluss und nachfolgendem Entfernen des Katalysators über Celite konnte das Triamin **54** als braun-gelbes, honigartiges Öl in 79%iger Ausbeute isoliert werden. Das quartäre Kohlenstoffatom neben der entstandenen Aminfunktion kann im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 64.5 ppm, und somit im Vergleich zum Edukt **53** deutlich hochfeldverschoben, beobachtet werden. Alle NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den für ähnliche Verbindungen gemessenen Werten überein.

Das Triamin **54** wurde anschließend mit einem Überschuss Bromessigsäure-*tert*-butylester in Gegenwart von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  alkyliert (Gleichung 4.51).

Gleichung 4.51: Synthese von **55**.

Der *tert*-Butylester **55** konnte als gelb-braunes, zähes Öl in einer Ausbeute von 70% synthetisiert werden. Die NMR-spektroskopischen Daten von **55** weisen keinerlei Besonderheiten auf und liegen in den für diese Verbindung zu erwartenden chemischen Verschiebungsbereichen. Im ESI(pos.)-MS konnte das Signal des Molekülions wie erwartet bei  $m/z = 699.49$  detektiert werden.

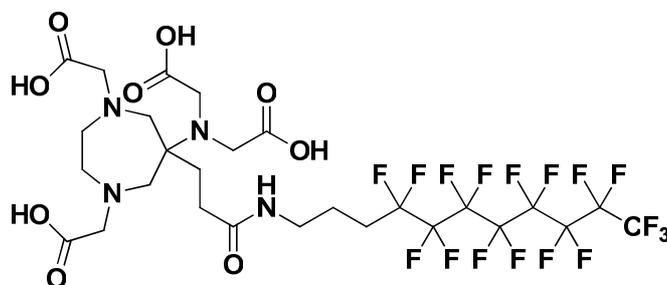
Im letzten Schritt der Synthese des Liganden **56** erfolgte die Abspaltung der *tert*-Butylestergruppen nach der üblichen Methode durch Rühren von **55** in einem TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Gemisch (Gleichung 4.52).

Gleichung 4.52: Synthese des Liganden **56**.

Der Ligand **56** wurde quantitativ als dunkelbrauner, zäher Feststoff erhalten und erwies sich nach ESI(pos.)-massenspektrometrischer Untersuchung als ausreichend rein. Das Signal des Molekülions trat wie erwartet bei  $m/z = 475.24$  auf. Eine weitere

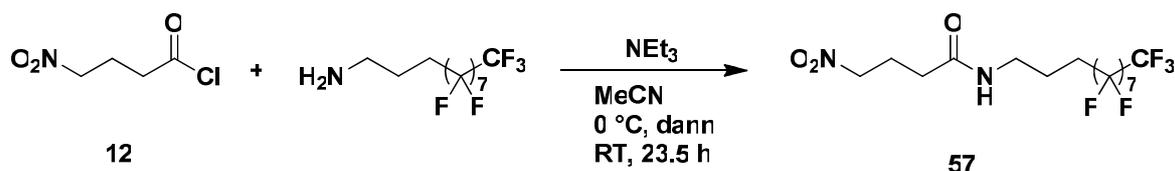
Aufreinigung des Rohproduktes durch Ausfällen mit einem Überschuss an Et<sub>2</sub>O stellte sich als ungeeignet heraus. Es konnte keinerlei Reinigungseffekt beobachtet werden, stattdessen traten zusätzliche Signale in den Spektren auf, die nicht vom Produkt **56** stammten. Deshalb wurde auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet und das Rohprodukt des Liganden **56** bei den Synthesen der Komplexe **66** und **70** eingesetzt.

Da die Darstellung des Testliganden **56** problemlos und in guten Ausbeuten verlief, sollte nun dieselbe Synthesestrategie ausgehend von 3-(Perfluorooctyl)propylamin anstelle von n-Butylamin verfolgt werden, um den entsprechenden perfluorierten Liganden zu synthetisieren (Abbildung 4.5).



**Abbildung 4.5:** Zielstruktur des perfluorierten Liganden.

Wie bereits in Kapitel 4.4 erwähnt, dürfte der resultierende Gd(III)-Komplex aufgrund seines hohen Molekulargewichts und der damit einhergehenden langsamen molekularen Reorientierungszeit eine erhöhte Protonen-Relaxivität besitzen und sich somit als Kontrastmittel bei der MRI eignen. Darüber hinaus könnte sich der Ligand aufgrund der lipophilen, perfluorierten Kette möglicherweise bevorzugt an oder in den Plaques ansammeln, wodurch ein zielspezifisches Kontrastmittel zugänglich wäre. Dazu wurde zunächst das Säurechlorid **12** mit dem 3-(Perfluorooctyl)propylamin und NEt<sub>3</sub> als Base umgesetzt (Gleichung 4.53).

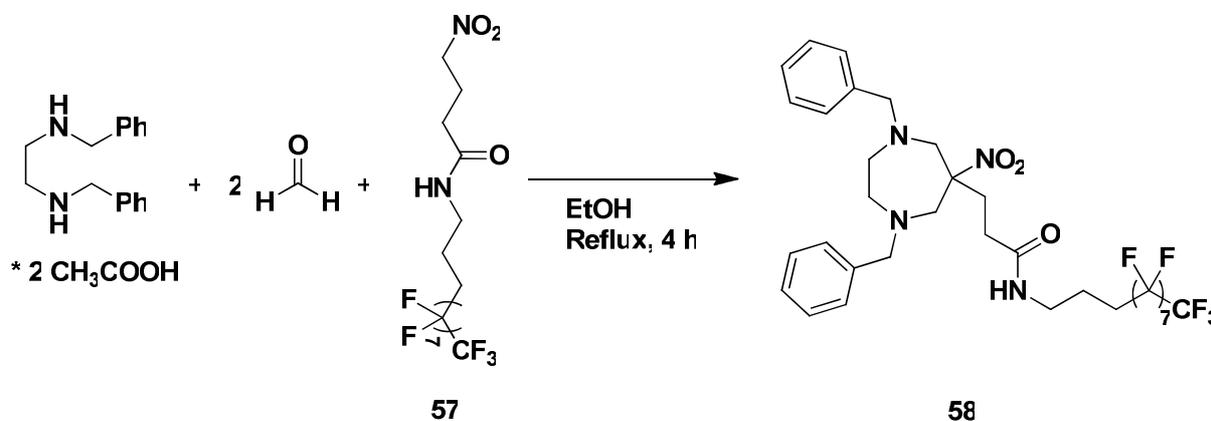


**Gleichung 4.53:** Synthese von **57**.

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

Das Amid **57** konnte nach Aufarbeitung als blassgelbes Pulver in 79%iger Ausbeute isoliert werden. Das Signal des Amid-Kohlenstoffatoms erscheint im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 171.1 ppm. Im EI-MS konnte der Molekülion-Peak bei  $m/z = 592.10$  gefunden werden. Daneben waren die Signale der typischen Fragmentierungsprodukte sichtbar.

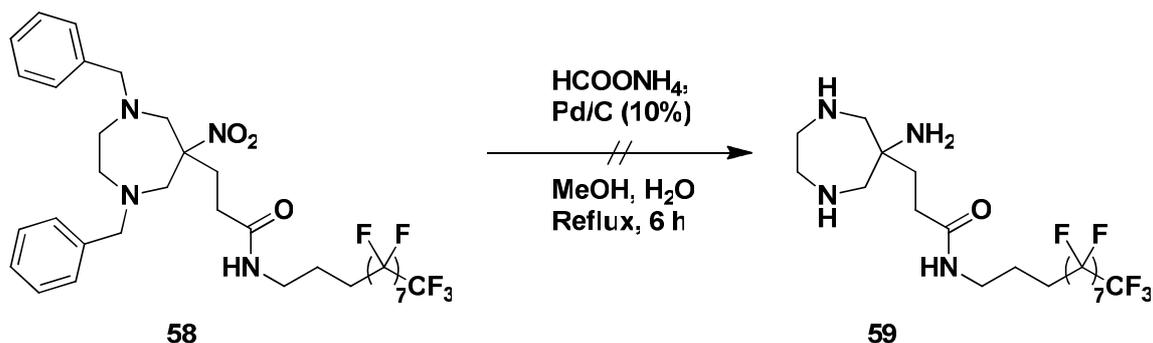
Anschließend wurde der siebengliedrige Perhydro-1,4-diazepinring durch die doppelte Nitro-Mannich-Reaktion der Nitroverbindung **57** mit *N,N'*-Dibenzylethylen-diamin, Eisessig und einem Überschuss Paraformaldehyd aufgebaut (Gleichung 4.54).



**Gleichung 4.54:** Synthese von **58**.

Verbindung **58** wurde nach Aufarbeitung als rot-brauner, zäher Feststoff in einer Ausbeute von 97% gewonnen. Wie für diese Moleküle üblich, kann das Signal des quartären Ringkohlenstoffatoms neben der  $\text{NO}_2$ -Gruppe im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 94.5 ppm detektiert werden. Der Molekülion-Peak erschien im ESI(pos.)-MS wie erwartet bei  $m/z = 857.24$ .

Nun sollte die Abspaltung der *N*-Benzylgruppen bei gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe zum Amin erfolgen. Dazu wurde in Analogie zu den in den vorigen Abschnitten beschriebenen Reaktionen die Pd/C (10%)-katalysierte Transferhydrogenierung von **58** mit 10 Äquivalenten Ammoniumformiat versucht (Gleichung 4.55).



**Gleichung 4.55:** Versuch der Synthese von **59**.

Nach sechsständigem Erhitzen unter Rückfluss, wobei starke Gasentwicklung und Schäumen beobachtet werden konnten, und nachfolgendem Entfernen des Katalysators über Celite wurde ein braun-gelbes Öl isoliert. Dessen NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte jedoch, dass das Triamin **59** nicht entstanden war. In den NMR-Spektren waren hauptsächlich Signale des Edukts **58** zu erkennen. Daraufhin wurde das Öl nochmals mit denselben Mengen an MeOH, Pd/C-Katalysator (10%), H<sub>2</sub>O und Ammoniumformiat 5 h unter Rückfluss erhitzt. In den NMR-Spektren des nach Aufarbeitung erhaltenen braun-gelben Feststoffs waren lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte sichtbar. Um auszuschließen, dass das Produkt möglicherweise aufgrund der lipophilen perfluorierten Kette in MeOH unlöslich ist und somit beim Entfernen des Katalysators durch Filtration über Celite im Filtrerrückstand zurückbleibt, wurde der Versuch nochmals wiederholt und der Pd/C-Katalysator durch Zentrifugieren abgetrennt. Die überstehende Lösung wurde abgehoben und die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Die NMR-spektroskopischen und ESI-massenspektrometrischen Analysen des isolierten braun-gelben Öls lieferten keinerlei Hinweise auf die erfolgreiche Synthese von **59**. Zwar konnte im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum kein Signal mehr für das C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>-Atom gefunden werden, was eine erfolgreiche Reduktion der Nitrogruppe vermuten ließ, allerdings waren im aromatischen Bereich noch Signale großer Intensität sichtbar, was auf eine unvollständige *N*-Debenzylierung schließen ließ. Im ESI(pos.)-MS konnte der Molekülion-Peak von **59** nicht detektiert werden. Stattdessen waren lediglich Signale nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte beobachtbar. Daraufhin wurde der Zentrifugationsrückstand auf Spuren des Produkts **59** untersucht. Durch Zugabe von 1 N HCl sollten die Aminfunktionen von **59** protoniert und somit die Wasserlöslichkeit erhöht werden. Nach Aufarbeitung konnten jedoch in den NMR-Spektren des

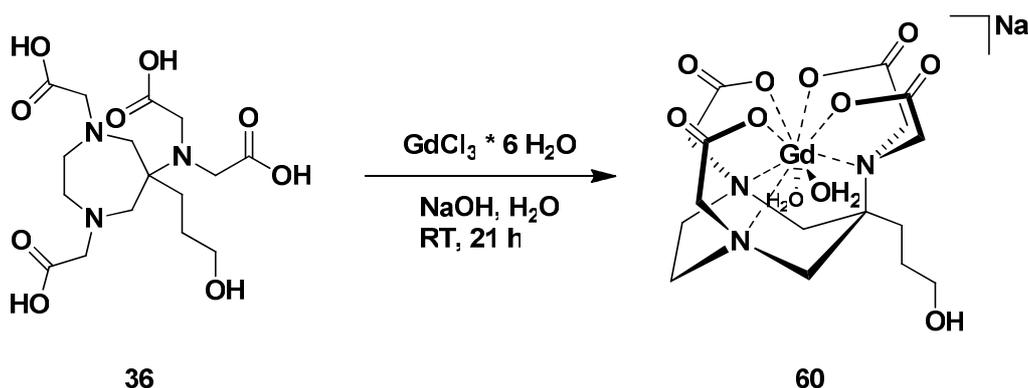
erhaltenen hellgelben Öls keinerlei Anzeichen für die Bildung des Triamins **59** gefunden werden.

Da die Darstellung des analogen Triamins **54** dagegen problemlos verlief, muss für das Fehlschlagen der Synthese von **59** die aliphatische, perfluorierte Kette verantwortlich sein. Möglicherweise blockiert diese Einheit den Pd/C-Katalysator, so dass dieser nicht mehr wirksam ist. Im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit konnten allerdings keine weiteren Versuche zur Darstellung von **59** durchgeführt werden, weshalb die Versuche an dieser Stelle eingestellt werden mussten.

Im Folgenden sollten nun die Gd(III)- und Y(III)-Komplexe der synthetisierten Liganden **35**, **36**, **51** und **56** dargestellt und charakterisiert werden. Darüber hinaus wurden die Protonen-Relaxivitäten der Gd(III)-Komplexe gemessen und die Komplexe somit hinsichtlich ihrer Eignung als Kontrastmittel bei der MRI untersucht.

### 4.6 Synthesen der Gd(III)-Komplexe

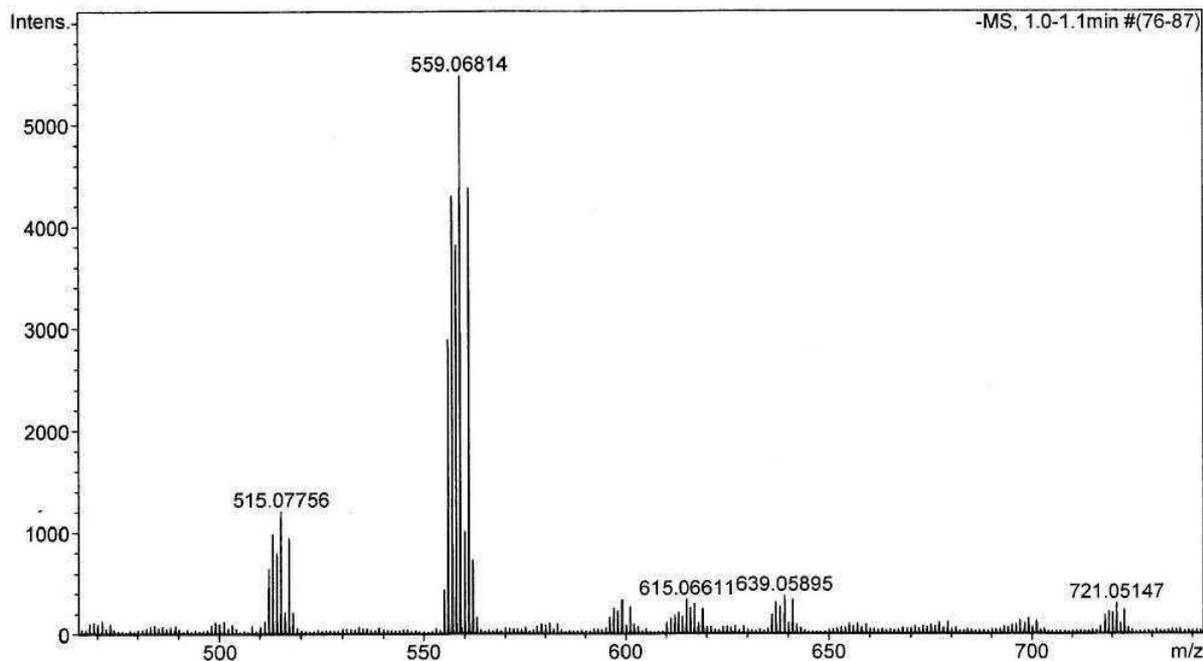
Der heptadentate Ligand **36** wurde durch 21-stündiges Rühren mit  $\text{GdCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  bei pH 6 - 6.5 und RT zum entsprechenden Gd(III)-Komplex **60** umgesetzt (Gleichung 4.56).



**Gleichung 4.56:** Synthese des Gd(III)-Komplexes **60**.

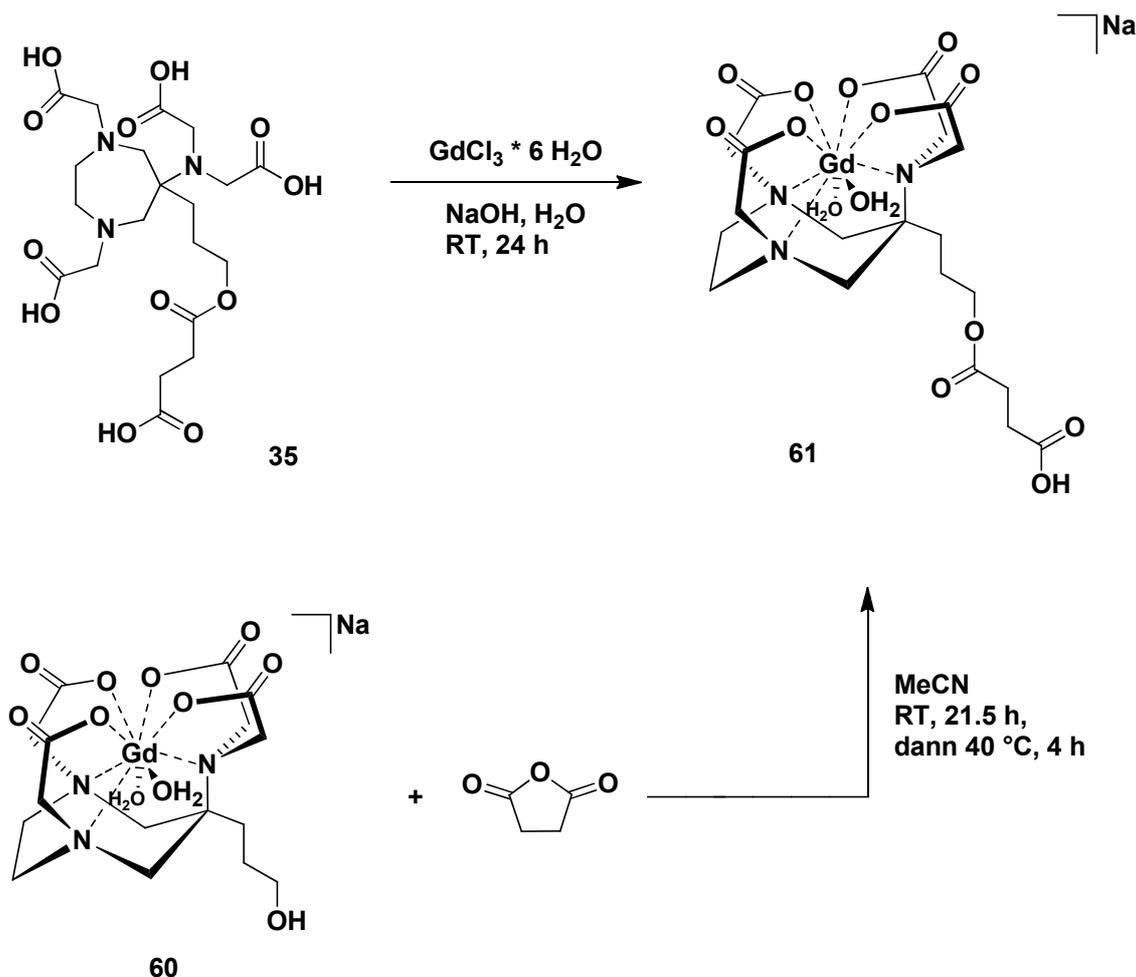
Nach anschließender alkalischer Aufarbeitung, wobei überschüssiges  $\text{Gd}^{3+}$  bei pH 11 als  $\text{Gd}(\text{OH})_3$  ausgefällt wurde, und negativem Nachweistest mit Xylenorange auf freie  $\text{Gd}^{3+}$ -Ionen konnte der Gd(III)-Komplex **60** quantitativ als gelber Feststoff

erhalten werden. Da die übliche NMR-spektroskopische Untersuchung des Gd(III)-Komplexes aufgrund des Paramagnetismus des  $\text{Gd}^{3+}$ -Ions nicht möglich war, wurde **60** durch Massenspektrometrie identifiziert. Im ESI(neg.)-Massenspektrum erschien der Molekülpeak wie erwartet bei  $m/z = 559.07$ . Die Signale neben dem 100%-Peak kommen durch die sieben stabilen Isotope des Gadoliniums und durch das  $^{13}\text{C}$ -Isotop zustande (Abbildung 4.6).



**Abbildung 4.6:** ESI(neg.)-Massenspektrum des Gd(III)-Komplexes **60**.

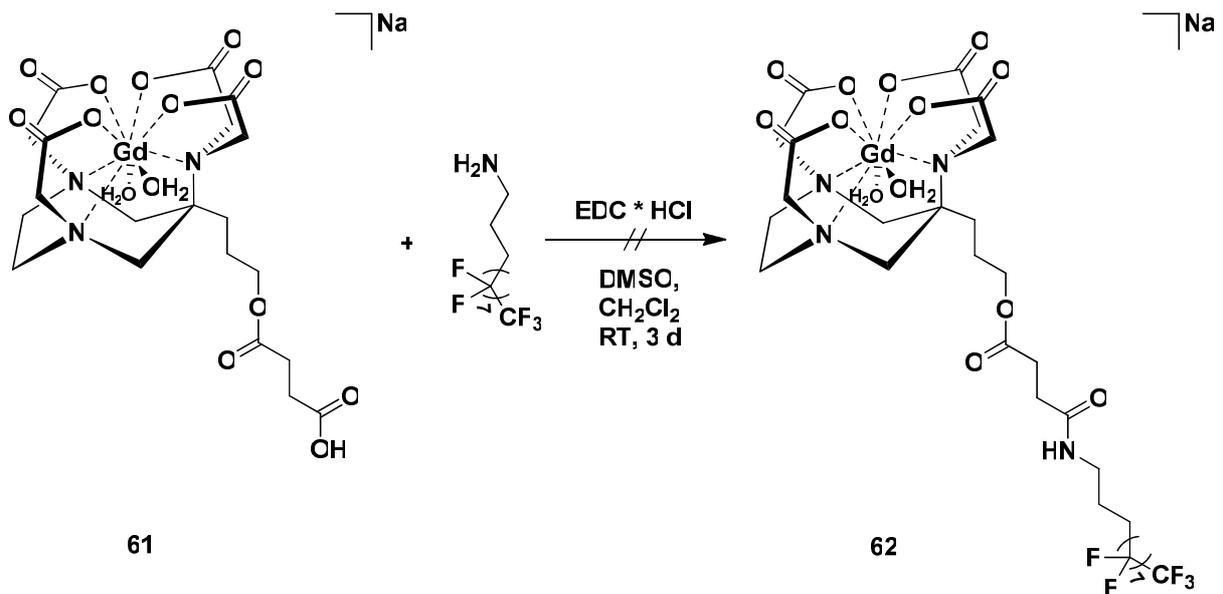
Zur Darstellung des Gd(III)-Komplexes **61** des Liganden **35** wurden zwei unterschiedliche Syntheserouten verfolgt. Der erste Syntheseweg verlief analog der Darstellung des Komplexes **60** durch Umsetzung des Liganden **35** mit  $\text{GdCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  bei pH 6 (Gleichung 4.57 oberer Weg).



**Gleichung 4.57:** Synthese des Gd(III)-Komplexes **61** ausgehend von **35** (oberer Weg) bzw. von **60** (unterer Weg).

Allerdings kommt es in dem für das Ausfällen des freien  $\text{Gd}^{3+}$  nötigen alkalischen Milieu zu einer teilweisen Spaltung der Esterbindung und somit zur Bildung von **60**. Die quantitative Synthese von **61** gelang somit nicht. Deshalb wurde als weitere Darstellungsmethode von **61** der Gd(III)-Komplex **60** mit Bernsteinsäureanhydrid in trockenem MeCN umgesetzt (Gleichung 4.57 unterer Weg). Das Anhydrid wird durch den nukleophilen Angriff der OH-Gruppe des Gd(III)-Komplexes **60** geöffnet. Die vollständige Umsetzung zu **61** gelang jedoch auch unter Verwendung eines fünffachen Bernsteinsäureanhydrid-Überschusses und Verlängerung der Reaktionszeit auf 106 h nicht. Im ESI(neg.)-MS konnte neben dem Signal des Molekülions von **61** stets auch der Molekülion-Peak von **60** detektiert werden.

Des Weiteren wurde versucht, den Gd(III)-Komplex **61** mit 3-(Perfluorooctyl)propylamin in Gegenwart des Carbonsäure-Aktivierungsreagenzes  $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$  reagieren zu lassen (Gleichung 4.58).

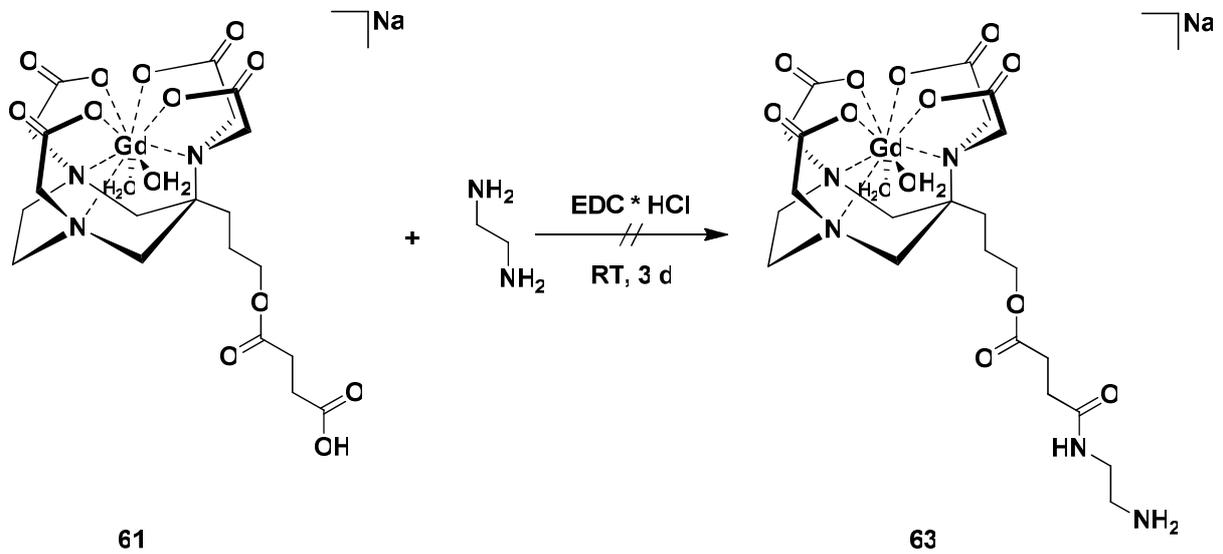


**Gleichung 4.58:** Versuch der Synthese des Gd(III)-Komplexes **62**.

Da die Synthese eines perfluorierten Liganden **42**, wie in Kapitel 4.4 beschrieben, nicht gelang, könnte auf diese Weise doch noch der entsprechende Gd(III)-Komplex dargestellt werden. Der Gd(III)-Komplex **62** sollte aufgrund seines hohen Molekulargewichts und der damit einhergehenden langsamen molekularen Reorientierungszeit eine erhöhte Protonen-Relaxivität besitzen. Des Weiteren könnte sich der Komplex aufgrund der lipophilen, perfluorierten Kette möglicherweise bevorzugt an oder in den Plaques ansammeln, wodurch ein zielspezifisches Kontrastmittel zugänglich wäre. Die Säurefunktion von **61** reagierte allerdings nicht mit dem 3-(Perfluorooctyl)propylamin zum entsprechenden Amid **62**. Die ESI(neg.)-massenspektrometrische Untersuchung des isolierten hellbraunen Öls zeigte, dass der gewünschte Komplex **62** nicht entstanden war. Es konnten keine Signale mit charakteristischem Gd(III)-Isotopenmuster detektiert werden. Stattdessen wurden Signale nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte beobachtet. In den aufgenommenen  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren erscheinen die Signale dagegen stark verbreitert, was auf die Anwesenheit freier  $\text{Gd}^{3+}$ -Ionen hinweist. Eine Interpretation der spektroskopischen Daten war daher nicht möglich. Eine mögliche Erklärung wäre, dass das EDC mit den Carboxylgruppen des Komplexes **61** reagiert und somit den Komplex zerstört. Das Misslingen der Synthese könnte aber auch an dem perfluorierten Amin liegen, da das unpolare 3-(Perfluorooctyl)propylamin im verwendeten Lösungsmittelgemisch nur schlecht löslich war. Deshalb wurde im Anschluss die Umsetzung des Gd(III)-Komplexes **61** mit Ethylendiamin und Piperazin

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

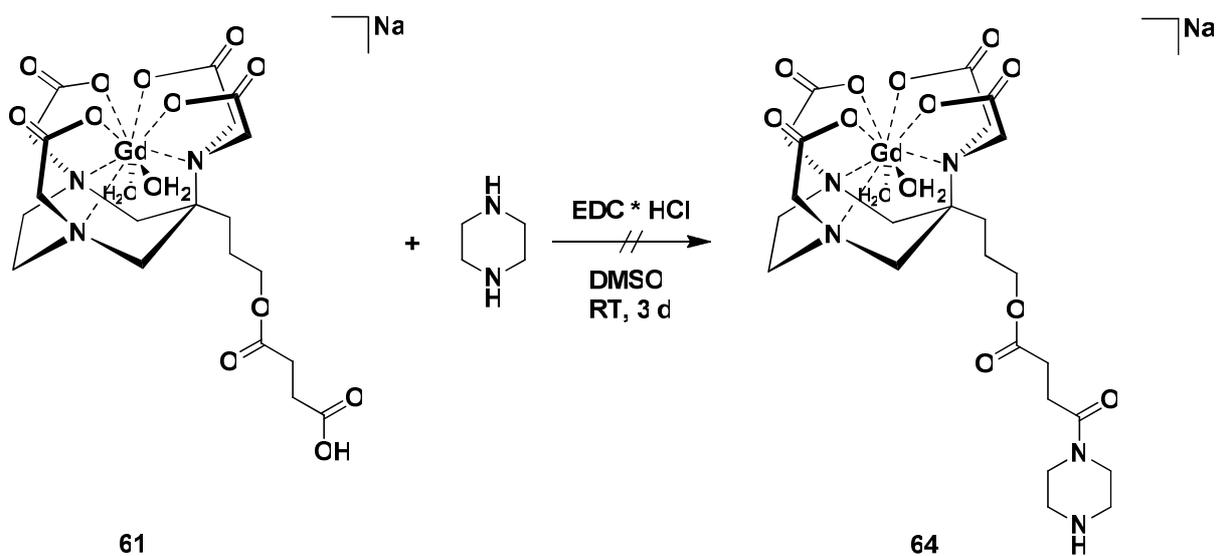
getestet. Dazu wurde der Komplex **61** mit EDC • HCl in Ethylendiamin gelöst und 3 d bei RT gerührt (Gleichung 4.59).



**Gleichung 4.59:** Versuch der Synthese des Gd(III)-Komplexes **63**.

Die ESI(neg.)-massenspektrometrische Analyse des isolierten gelben Öls ergab, dass anstelle des Komplexes **63** durch Esterhydrolyse im stark alkalischen Milieu der Gd(III)-Komplex **60** entstanden war.

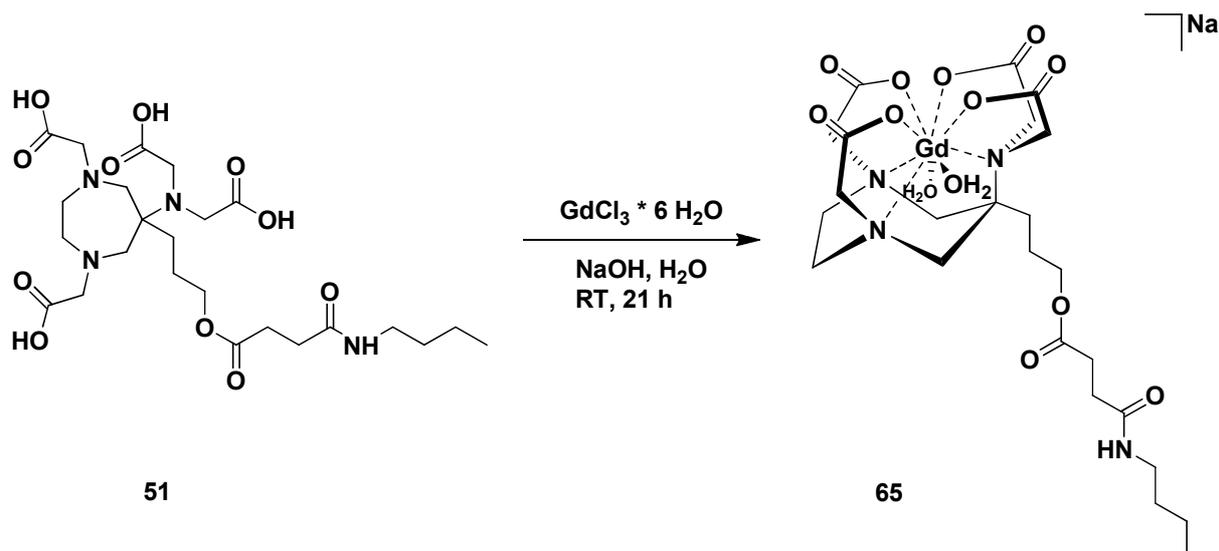
Auch die Kupplung des Komplexes **61** mit Piperazin in Gegenwart von EDC • HCl führte nicht zum gewünschten Komplex **64** (Gleichung 4.60).



**Gleichung 4.60:** Versuch der Synthese des Gd(III)-Komplexes **64**.

Im ESI(neg.)-MS konnten keine Signale des Komplexes **64** gefunden werden. Stattdessen wurde wiederum die Bildung des Gd(III)-Komplexes **60** durch Esterhydrolyse im stark alkalischen Milieu beobachtet.

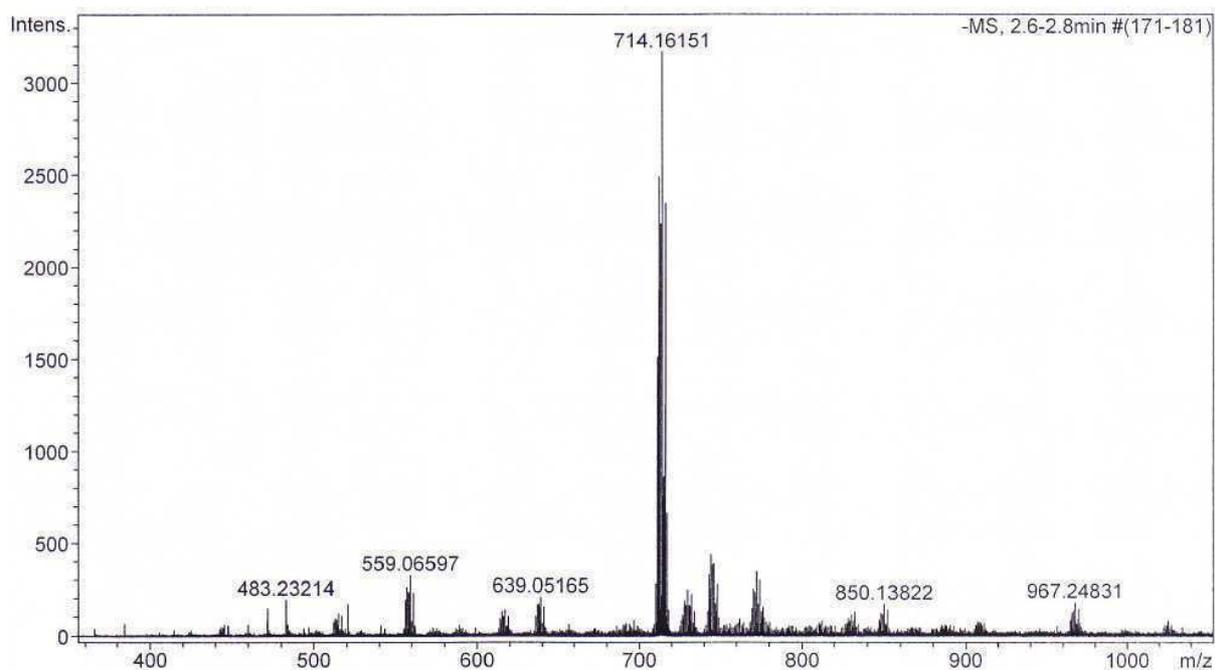
Ausgehend vom Liganden **51** wurde daraufhin der entsprechende Gd(III)-Komplex **65** analog der Synthese von **60** dargestellt (Gleichung 4.61).



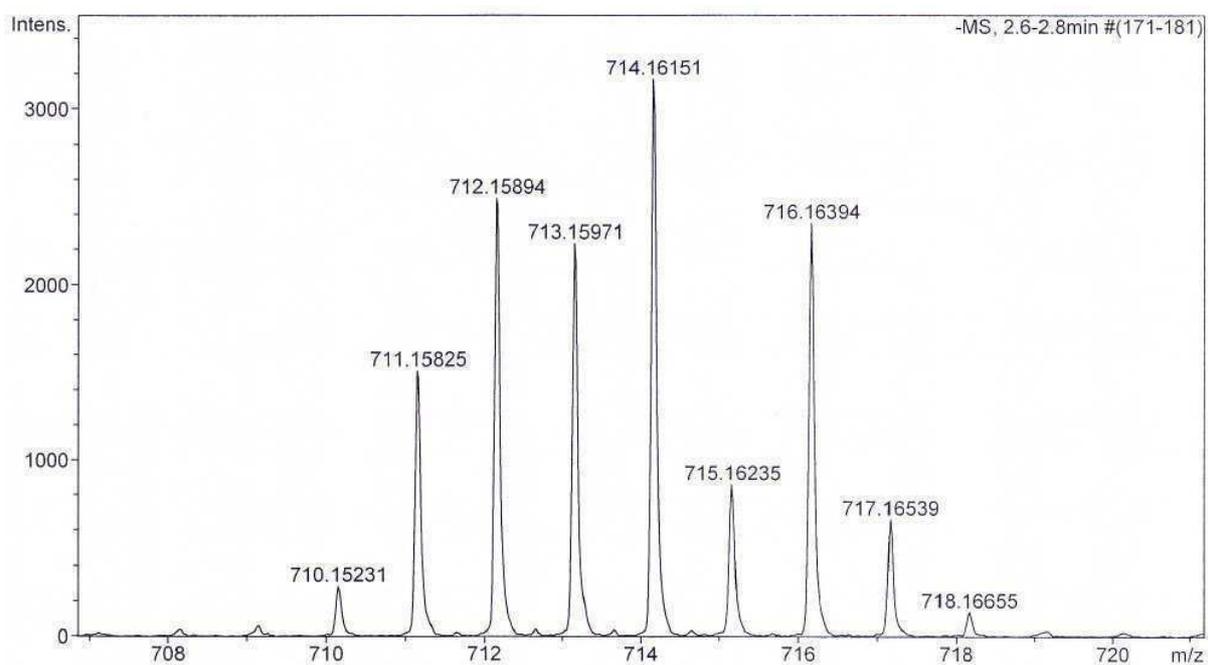
**Gleichung 4.61:** Synthese des Gd(III)-Komplexes **65**.

Der Gd(III)-Komplex **65** wurde als gelbes Pulver in 34%iger Ausbeute erhalten. Im ESI(neg.)-Massenspektrum konnte das Signal des Molekülions wie erwartet bei  $m/z = 714.16$  detektiert werden (Abbildung 4.7). Im vergrößerten Ausschnitt des Spektrums sind wiederum die typischen Gd- und das  $^{13}\text{C}$ -Isotopenmuster sichtbar (Abbildung 4.8).

#### 4. Diskussion der Ergebnisse

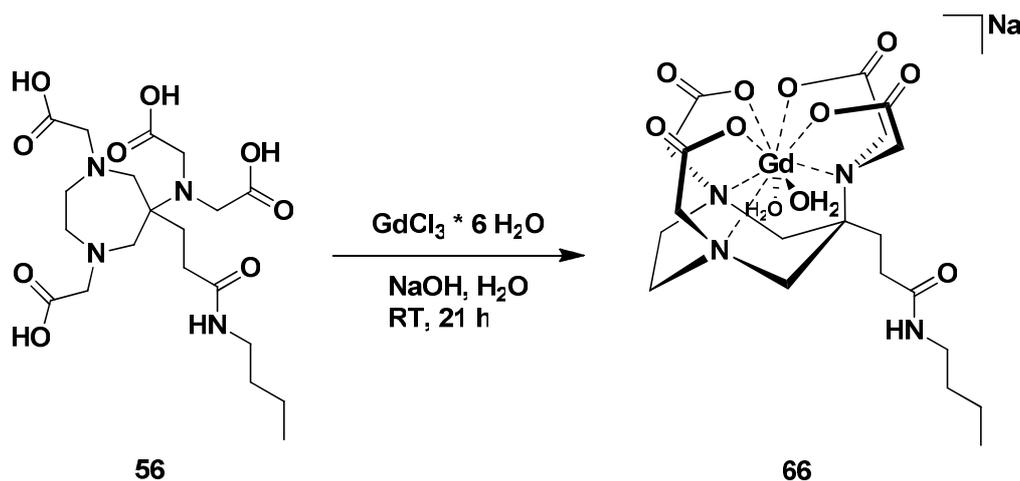


**Abbildung 4.7:** ESI(neg.)-Massenspektrum des Gd(III)-Komplexes **65**.



**Abbildung 4.8:** Vergrößerter Ausschnitt aus dem ESI(neg.)-Massenspektrum des Gd(III)-Komplexes **65** mit charakteristischen Gd- und <sup>13</sup>C-Isotopenmustern.

Auf dieselbe Art und Weise wurde auch der Gd(III)-Komplex **66** des Liganden **56** synthetisiert (Gleichung 4.62).



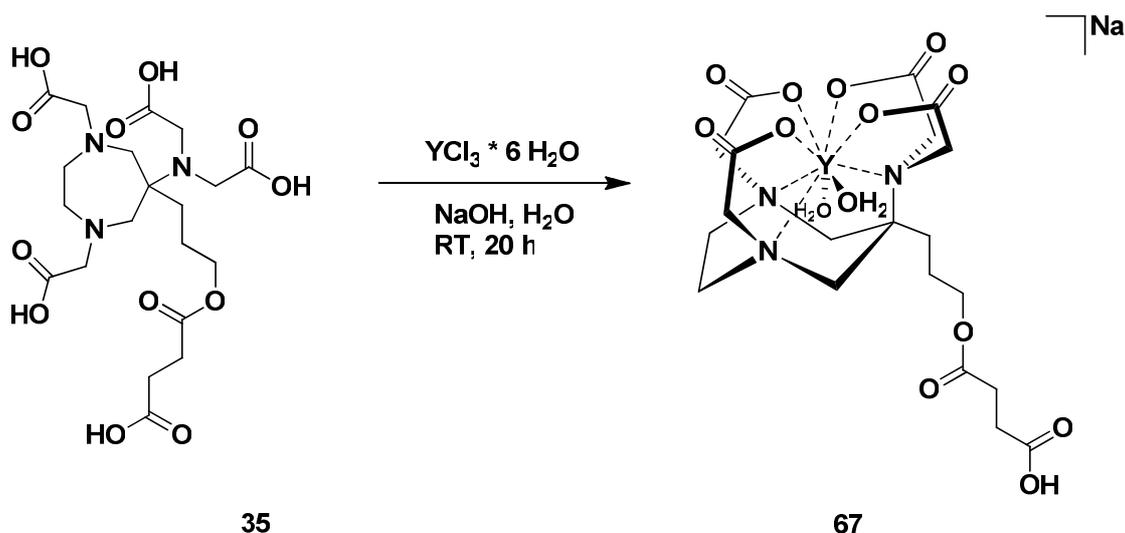
**Gleichung 4.62:** Synthese des Gd(III)-Komplexes **66**.

Nach Aufarbeitung und negativem Nachweistest auf freie  $\text{Gd}^{3+}$ -Ionen konnte der Gd(III)-Komplex **66** als braun-gelbes Pulver in einer Ausbeute von 51% isoliert werden. Das Signal des Molekülions erschien im ESI(neg.)-Massenspektrum wie erwartet bei  $m/z = 628.13$ .

Da die übliche NMR-spektroskopische Untersuchung der Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** aufgrund des paramagnetischen  $\text{Gd}^{3+}$ -Ions nicht möglich war, wurden im Folgenden auch die entsprechenden Y(III)-Komplexe synthetisiert und mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert.

## 4.7 Synthesen der Y(III)-Komplexe

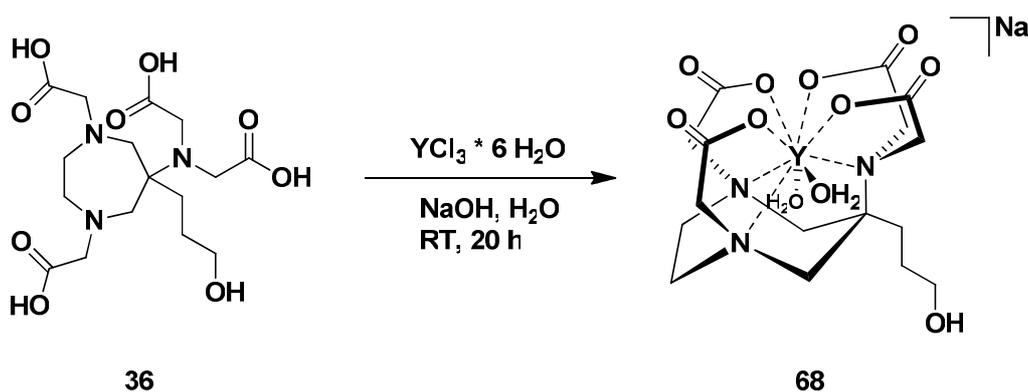
Die Darstellung der Y(III)-Komplexe erfolgte analog der vorangegangenen Synthesen der Gd(III)-Komplexe durch Reaktion der entsprechenden heptadentaten Liganden mit  $\text{YCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  bei pH 6 - 6.5. Überschüssige  $\text{Y}^{3+}$ -Ionen wurden als  $\text{Y}(\text{OH})_3$  durch Behandeln mit verdünnter NaOH-Lösung ausgefällt und durch Zentrifugieren und anschließendes Filtrieren mit einem Spritzenfilter (0.22  $\mu\text{m}$ ) abgetrennt. Nachdem der Nachweistest mit Xylenorange auf Anwesenheit freier  $\text{Y}^{3+}$ -Ionen negativ ausfiel wurde das Filtrat eingedampft und der entsprechende Y(III)-Komplex erhalten. Ausgehend vom Liganden **35** wurde so der Y(III)-Komplex **67** als gelb-brauner, kristalliner Feststoff isoliert (Gleichung 4.63).



**Gleichung 4.63:** Synthese des Y(III)-Komplexes **67**.

Im ESI(neg.)-MS konnte allerdings neben dem Molekülion-Peak von **67** bei  $m/z = 590.07$  auch das Signal des Y(III)-Komplexes **68** des Liganden **36** bei  $m/z = 490.05$  detektiert werden. Die genaue Ausbeute konnte deshalb nicht bestimmt werden. Auf eine Trennung des Produktgemisches wurde verzichtet. Offensichtlich kommt es im, für das Ausfällen von  $\text{Y}(\text{OH})_3$  nötigem, alkalischen Milieu zu einer Hydrolyse des Esters. Da  $\text{Y}^{3+}$  diamagnetisch ist, konnte der Komplex auch mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Im Vergleich mit den Signalen des Liganden **35** kann im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein Hochfeld-Shift der Methylenprotonen des Perhydro-1,4-diazepinrings um ca. 0.8 ppm beobachtet werden. Die Methylenprotonen neben den Carboxylatgruppen erscheinen nur um etwa 0.2 ppm hochfeldverschoben, allerdings sind die  $^2J(\text{H,H})$ -Kopplungskonstanten mit 13.6 Hz beziehungsweise 11.2 Hz deutlich kleiner als im freien Liganden **35**, bei dem die  $^2J(\text{H,H})$ -Kopplung der Methylenprotonen 17.7 Hz beträgt. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheinen die Kohlenstoffatome des Perhydro-1,4-diazepinrings sowie der Kohlenstoffatome neben den Carboxylatgruppen dagegen bei leicht tieferem Feld. Die Carboxylat-Kohlenstoffatome können bei einer chemischen Verschiebung von ca. 163 ppm, und somit um rund 10 ppm gegenüber dem freien Liganden **35** hochfeldverschoben, detektiert werden.

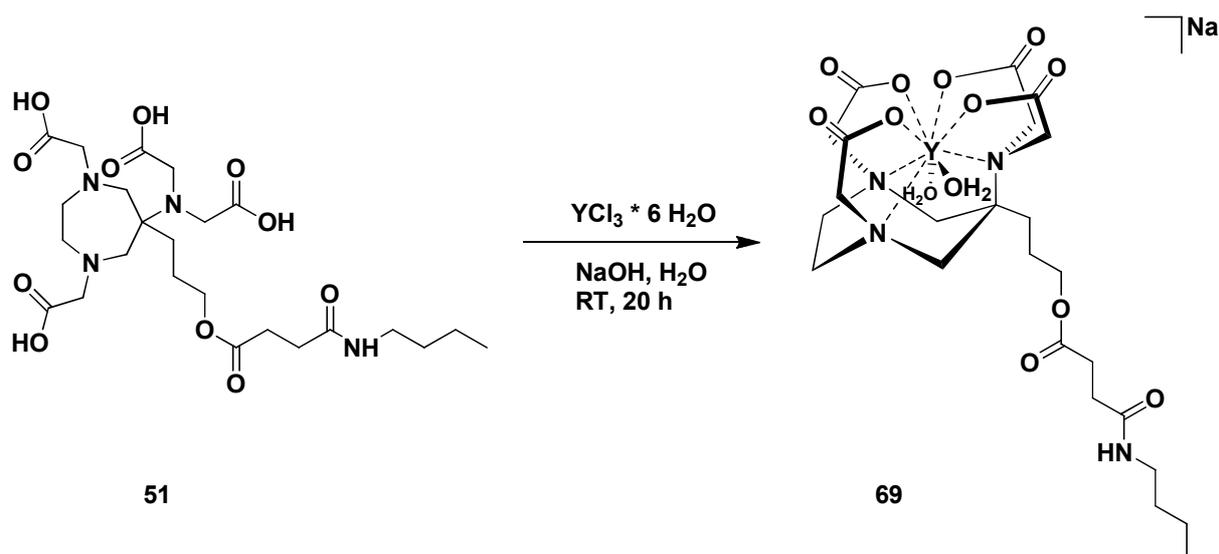
Die Umsetzung des Liganden **36** mit  $\text{YCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  bei pH 6 - 6.5 führte zur Bildung des Y(III)-Komplexes **68** (Gleichung 4.64).



**Gleichung 4.64:** Synthese des Y(III)-Komplexes **68**.

Nach Aufarbeitung und negativem Nachweistest auf freie  $\text{Y}^{3+}$ -Ionen konnte der Komplex **68** als farbloser Feststoff in 82%iger Ausbeute erhalten werden. Im ESI(neg.)-MS wurde der Molekülion-Peak wie erwartet bei  $m/z = 490.05$  detektiert. Die NMR-spektroskopische Untersuchung von **68** ergab ein ähnliches Bild wie für den Komplex **67**. Die Protonen des Perhydro-1,4-diazepinrings wie auch die Methylenprotonen neben den Carboxylgruppen treten im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum verglichen mit dem Liganden **36** bei leicht höherem Feld auf. Die  $^2J(\text{H,H})$ -Kopplungskonstanten der Methylenprotonen neben den Carboxylgruppen sind mit 11.2 Hz deutlich kleiner als im freien Liganden, bei dem die  $^2J(\text{H,H})$ -Kopplungskonstanten 17.5 Hz betragen. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist, wie auch bei **67** beobachtet, eine leichte Tieffeldverschiebung der Kohlenstoffatome des Perhydro-1,4-diazepinrings sowie der Kohlenstoffatome neben den Carboxylatgruppen sichtbar. Verglichen mit dem freien Liganden **36** erscheinen die Carboxylat-Kohlenstoffatome um rund 10 ppm hochfeldverschoben bei einer chemischen Verschiebung von ca. 163 ppm. Dieses Verhalten konnte ebenfalls bereits beim Y(III)-Komplex **67** beobachtet werden.

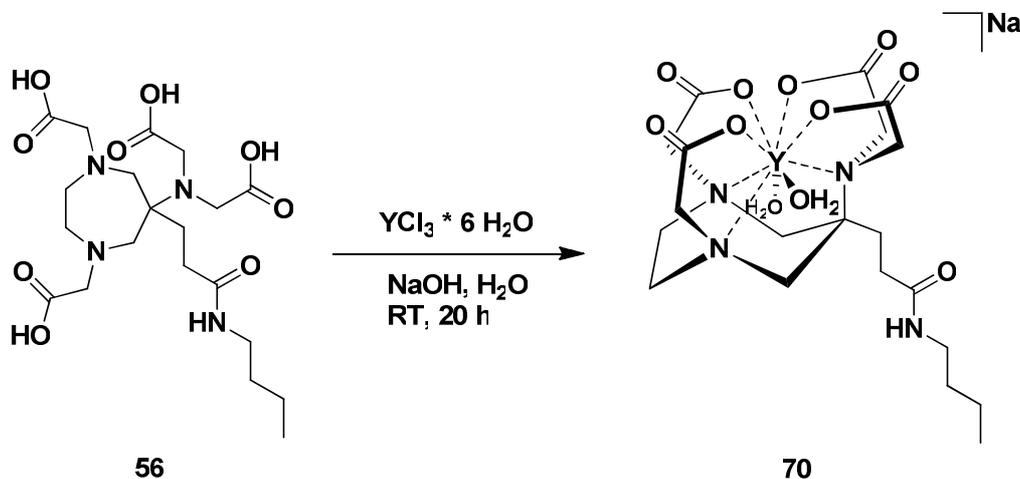
Der Y(III)-Komplex **69** des Liganden **51** wurde in analoger Weise als gelb-grünes Pulver synthetisiert (Gleichung 4.65).



**Gleichung 4.65:** Synthese des Y(III)-Komplexes **69**.

Im ESI(neg.)-MS wurden neben dem Signal für **69** bei  $m/z = 645.14$  allerdings noch weitere Signale mit teils größerer Intensität beobachtet. Eine genaue Ausbeuteangabe war deshalb nicht möglich. Auf eine weitere Aufreinigung des Produktgemischs wurde verzichtet. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten die Protonen des Perhydro-1,4-diazepinrings im Vergleich mit dem Liganden **51** nahezu unverändert bei chemischen Verschiebungen im Bereich zwischen 2.43 und 3.03 ppm auf. Die Methylenprotonen neben den, das  $\text{Y}^{3+}$  komplexierenden, Carboxylgruppen erscheinen dagegen bei einer chemischen Verschiebung von 3.31 und damit um ca. 0.5 ppm hochfeldverschoben. Allerdings sind die Signale vom deuterierten Lösungsmittel  $\text{CD}_3\text{OD}$  überlagert, so dass die Kopplungskonstanten nicht berechnet werden konnten. Auffällig ist, dass die Methylenprotonen zwischen der Ester- und der Amid-Gruppe des Substituenten in 6-Position des Perhydro-1,4-diazepinrings bei um 0.5 – 1.0 ppm tieferen Feld als im freien Liganden **51** detektiert werden. Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ergibt sich wieder das schon bei den vorangegangenen Y(III)-Komplexen **67** und **68** beobachtete Bild. Die Kohlenstoffatome des Perhydro-1,4-diazepinrings sowie der Kohlenstoffatome neben den Carboxylatgruppen erscheinen leicht tieffeldverschoben, wohingegen die Carboxylat-Kohlenstoffatome um rund 10 ppm hochfeldverschoben bei einer chemischen Verschiebung von ca. 163 ppm detektiert werden können. Die Carboxyl-Kohlenstoffatome der Ester- und der Amidfunktion werden dagegen leicht tieffeldverschoben bei einer chemischen Verschiebung von 176 ppm beziehungsweise von 180 ppm beobachtet.

Der Y(III)-Komplex **70** des Liganden **56** konnte nach Reaktion mit  $\text{YCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  bei pH 6 - 6.5 als dunkelbrauner Feststoff in 87%iger Ausbeute erhalten werden (Gleichung 4.66).



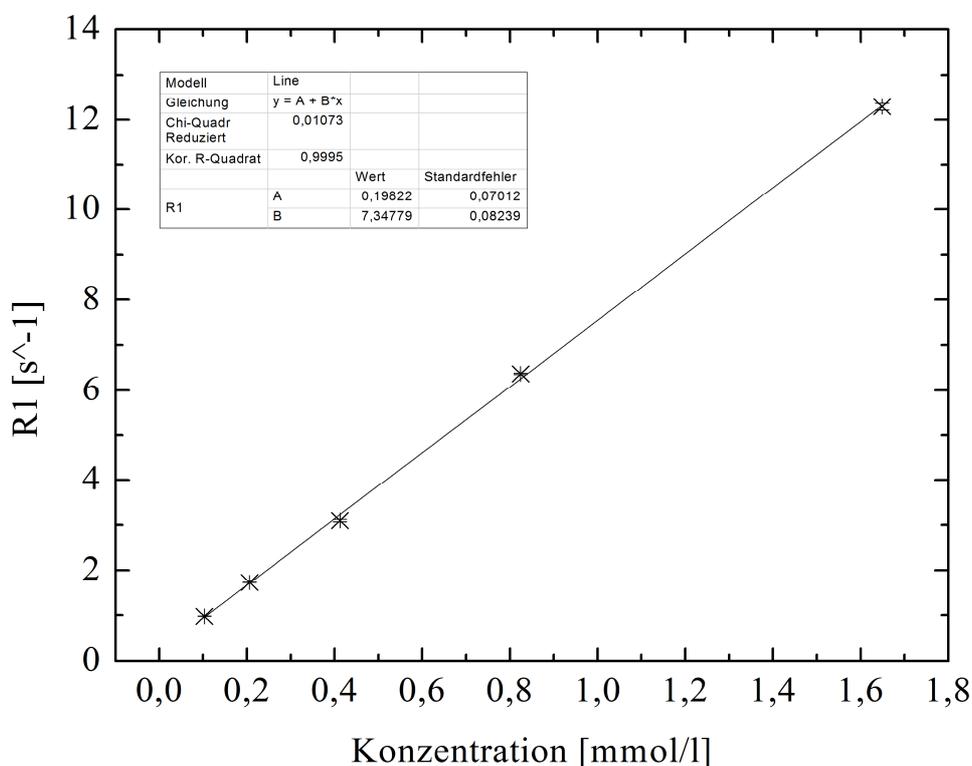
**Gleichung 4.66:** Synthese des Y(III)-Komplexes **70**.

Das Signal des Moleküliions des Komplexes **70** kann im ESI(neg.)-MS wie erwartet bei  $m/z = 559.11$  detektiert werden. Die NMR-spektroskopische Untersuchung lassen dieselben Trends wie bei den vorangegangenen Y(III)-Komplexen erkennen. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum erscheinen die Protonen des Perhydro-1,4-diazepinrings und die Methylenprotonen neben den Carboxylgruppen verglichen mit dem Liganden **56** bei leicht höherem Feld. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum kann eine leichte Tieffeldverschiebung der Kohlenstoffatome des Perhydro-1,4-diazepinrings sowie der Kohlenstoffatome neben den Carboxylatgruppen beobachtet werden. Die Signale der Carboxylat-Kohlenstoffatome sind bei einer chemischen Verschiebung von ca. 163 ppm sichtbar und somit verglichen mit dem freien Liganden **56** um 13 ppm hochfeldverschoben. Das Amid-Kohlenstoffatom erscheint leicht tieffeldverschoben bei einer chemischen Verschiebung von 178 ppm.

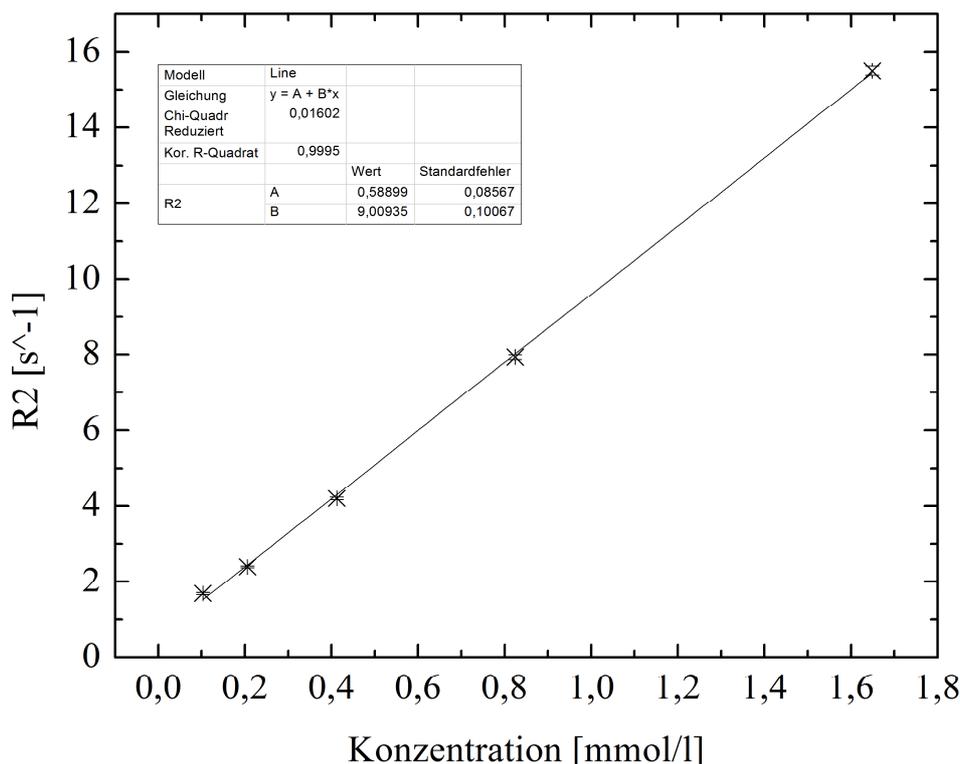
Abschließend wurden die Relaxivitäten der synthetisierten Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** gemessen, und die Komplexe somit hinsichtlich ihrer Eignung als Kontrastmittel bei der MRI untersucht.

## 4.8 Protonen-Relaxivitätsmessungen der Gd(III)-Komplexe

Die Protonen-Relaxivitäten der Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** wurden bei 7.0 T von T. Kampf und bei 1.5 T von U. Hölscher in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. P. M. Jakob am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 gemessen. Dafür musste zunächst jedoch die genaue  $Gd^{3+}$ -Konzentration in den einzelnen Komplexen bestimmt werden. Dazu wurden die Komplexe im stark sauren Milieu durch Eindampfen auf der Heizplatte zerstört und anschließend mit einer 0.001 M Titriplex-Maßlösung bei pH 6 gegen Xylenolorange als Indikator titriert. Aus dem Verbrauch an Maßlösung konnte dann die genaue  $Gd^{3+}$ -Konzentration berechnet werden. Anschließend wurde von jedem zu untersuchenden Gd(III)-Komplex eine Konzentrationsreihe hergestellt, wobei die  $Gd^{3+}$ -Konzentrationen zwischen 0.1 und 3.3 mM betragen. Die Lösungen wurden in NMR-Röhrchen gefüllt und im jeweiligen MR-Tomographen bei einem Feld von 1.5 T beziehungsweise von 7.0 T bei RT vermessen. Anhand den erhaltenen  $R_1$ - und  $R_2$ -Relaxationsraten ( $1/T_i$ , mit  $i = 1, 2$ ) und den zugehörigen  $Gd^{3+}$ -Konzentrationen wurden die Relaxivitäten  $r_1$  und  $r_2$  durch lineare Regression jeweils für 1.5 T und für 7.0 T berechnet. Dies ist exemplarisch für den Gd(III)-Komplex **60** bei 1.5 T in den Abbildungen 4.9 und 4.10 gezeigt:



**Abbildung 4.9:**  $R_1$ -Relaxationsmessung des Gd(III)-Komplexes **60** bei 1.5 T.



**Abbildung 4.10:**  $R_2$ -Relaxationsmessung des Gd(III)-Komplexes **60** bei 1.5 T.

Die so ermittelten Relaxivitäten der vier Gd(III)-Komplexe bei 1.5 T und bei 7.0 T sind in Tabelle 4.9 aufgeführt:

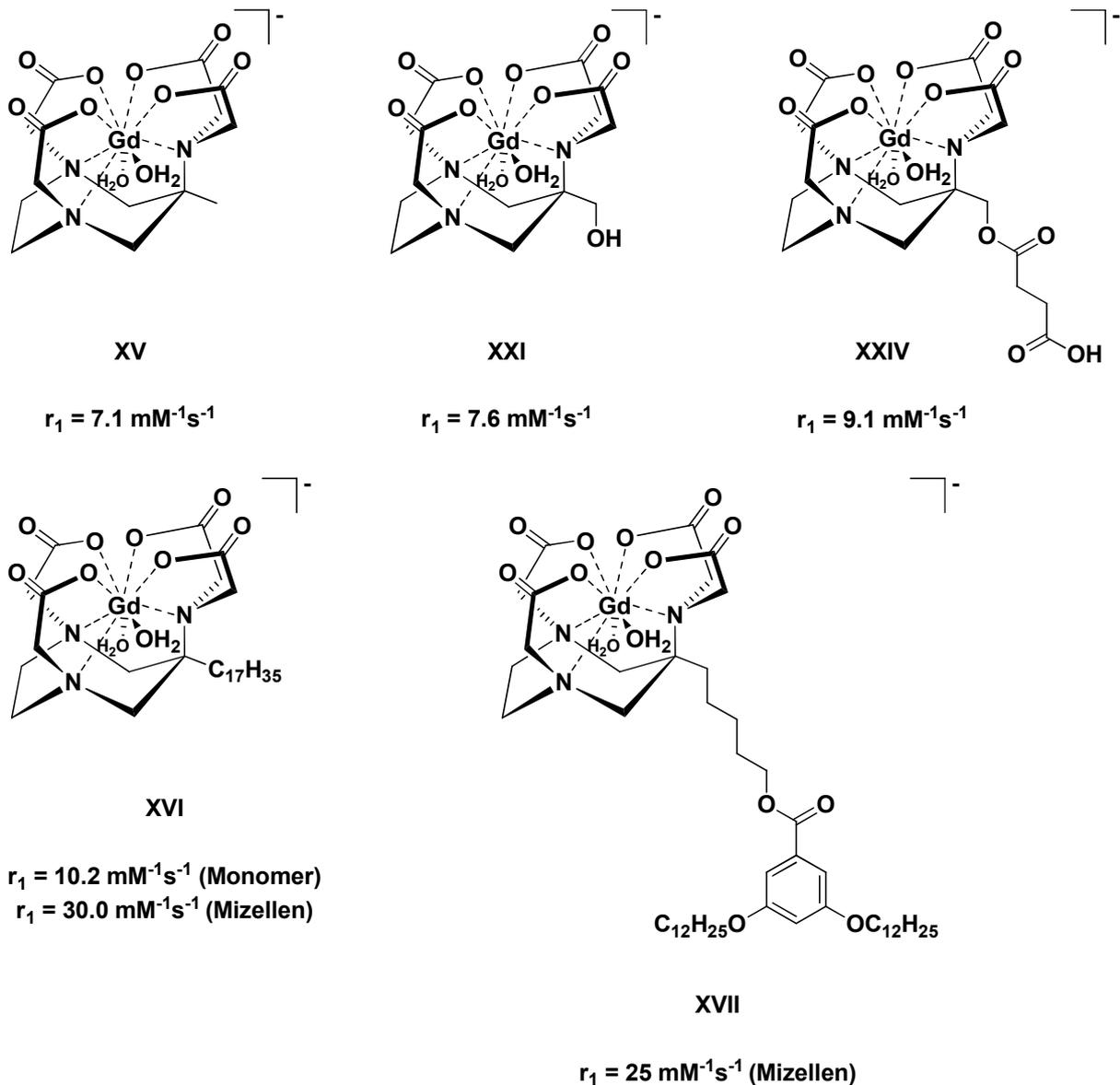
Gd(III)-Komplex	$r_1$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_2$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_1$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_2$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]
	bei 1.5 T		bei 7.0 T	
<b>60</b>	$7.34 \pm 0.08$	$9.01 \pm 0.10$	$5.2 \pm 0.2$	$8.4 \pm 0.1$
<b>61</b>	$11.1 \pm 0.42$	$14.0 \pm 0.29$	$9.4 \pm 0.3$	$13.0 \pm 0.3$
<b>65</b>	$9.95 \pm 0.12$	$11.9 \pm 0.16$	$7.2 \pm 0.1$	$10.9 \pm 0.2$
<b>66</b>	$5.12 \pm 0.05$	$5.62 \pm 0.25$	$4.42 \pm 0.03$	$5.84 \pm 0.02$

**Tabelle 4.9:** Relaxivitäten der Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** bei 1.5 T bzw. bei 7.0 T.

Anhand der erhaltenen Daten lässt sich feststellen, dass mit Ausnahme des  $r_2$ -Wertes des Gd(III)-Komplexes **66** die Relaxivitäten bei 1.5 T, was einer klinischen Feldstärke von 64 MHz entspricht, stets größer als die Werte bei 7.0 T (300 MHz) sind. Der Gd(III)-Komplex **61** mit der zusätzlichen freien Ester-verbrückten

Säuregruppe besitzt die höchsten Relaxivitäten, wohingegen der Gd(III)-Komplex **66** mit dem Butylamid-Substituenten die geringsten Relaxivitäten aufweist. Grundsätzlich werden für sterisch anspruchsvollere Komplexe mit größerem Molekulargewicht und sich daraus ergebender längeren molekularen Reorientierungszeit höhere Relaxivitäten erwartet. Das wird anhand der gemessenen Relaxivitäten auch bestätigt. So liegen die Relaxivitätswerte des Gd(III)-Komplexes **65**, der das größte Molekulargewicht besitzt, fast doppelt so hoch, wie die des vergleichbaren Komplexes **66** mit geringerem Molekulargewicht. Dasselbe kann auch beim Vergleich der Gd(III)-Komplexe **60** und **61** beobachtet werden. Der Komplex **60**, der durch den kurzen, sterisch wenig anspruchsvollen 3-Hydroxypropyl-Substituenten über ein geringeres Molekulargewicht und somit über eine kurze molekulare Reorientierungszeit verfügt, weist verglichen mit dem Komplex **61** um ca.  $5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  kleinere Relaxivitätswerte auf. Darüber hinaus kann bei Betrachtung aller vier Komplexe festgestellt werden, dass für den Komplex **60** im Vergleich mit **66** und für den Komplex **61** verglichen mit **65**, trotz jeweils geringerem Molekulargewichts höhere Relaxivitäten gemessen werden. Eventuell ist dieses Verhalten auf die polare Säuregruppe des Komplexes **61** beziehungsweise die Hydroxylgruppe des Komplexes **60** zurückzuführen, was möglicherweise im Vergleich mit den unpolaren Butylamid-Substituenten in den Komplexen **65** und **66** eine Erhöhung der  $\text{H}_2\text{O}$ -Austauschrate und dadurch auch der Relaxivität bewirkt.

In der Literatur<sup>[73, 76, 79, 84]</sup> wurden für ähnliche AAZTA-basierte Gd(III)-Komplexe (**XV**, **XXI**, **XXIV**, **XVI** und **XVII**) folgende Relaxivitäten, jeweils bei 298 K und 20 MHz, angegeben (Abbildung 4.11):



**Abbildung 4.11:** Relaxivitäten der literaturbekannt<sup>[73, 76, 79, 84]</sup> Gd(III)-AAZTA-Komplexe **XV**, **XXI**, **XXIV**, **XVI** und **XVII**.

Die für die Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** ermittelten Relaxivitäten liegen somit in denselben Größenordnungen vergleichbarer literaturbekannter Komplexe. Lediglich die Mizellen-bildenden Gd(III)-Komplexe besitzen aufgrund ihres hohen Molekulargewichts und der dadurch verlangsamten molekularen Reorientierungszeit doppelt bis drei Mal so hohe Relaxivitätswerte.

Abschließend lässt sich feststellen, dass sich die synthetisierten Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** aufgrund ihrer Protonen-Relaxivitäten als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie eignen sollten.

## 5. Experimentaltteil

### 5.1 Arbeitsmethoden

#### 5.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

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

Säulenchromatographie erfolgte mit Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60, 0.063 – 0.200 mm). Angaben zu den als Laufmittel verwendeten Lösungsmittelgemischen sind in den Versuchsdurchführungen in Klammern beigefügt.

Die Entfernung der Lösungsmittel erfolgte, falls nicht anders erwähnt, im Membranpumpenvakuum (ca. 15 mbar) und anschließend im Ölpumpenvakuum (ca. 0.05 mbar).

#### 5.1.2 Analytische Methoden

Die Elementaranalysen (C, H, N) wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Anorganische Chemie nach den üblichen Verbrennungsmethoden an den Geräten Leco CHNS-932 der Firma *LECO Instruments* und VarioMicro der Firma *Elementar* bestimmt.

Die Massenspektren wurden im Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg an einem microtof focus Elektrosprayionisation-Massenspektrometer (ESI) der Firma *Bruker Daltonik* beziehungsweise an einem MAT90 (Elektronenstoßionisation) der Firma *Finnigan* aufgenommen.

#### 5.1.3 Spektroskopische Methoden

Die Kernresonanzmessungen wurden an folgenden Spektrometern aufgenommen: DRX-300 ( $^1\text{H}$ : Messfrequenz 300.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ : Messfrequenz 75.5 MHz), Avance 400

( $^1\text{H}$ : Messfrequenz 400.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ : Messfrequenz 100.6 MHz) und Avance 500 ( $^1\text{H}$ : Messfrequenz 500.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ : Messfrequenz 125.8 MHz) der Firma *Bruker* beziehungsweise JNM-LA 300 ( $^1\text{H}$ : Messfrequenz 300.4 MHz) der Firma *Jeol*. Die Messtemperatur betrug ca. 22 °C. Alle angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala, sind in [ppm] angegeben und auf den Standard TMS ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) beziehungsweise  $\text{CFCl}_3$  ( $^{19}\text{F}$ ) bezogen. Die  $^{13}\text{C}$ - und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren wurden  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Interpretation der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurde durch DEPT-90- und DEPT-135-Experimente unterstützt.

#### 5.1.4 Lösungsmittel

Für Versuche mit feuchtigkeitsempfindlichen Verbindungen wurden nach den üblichen Verfahren unter Stickstoff absolutierte und aufbewahrte Lösungsmittel verwendet.

Deuterierte Lösungsmittel (außer  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) wurden ebenfalls unter Schutzgas und Molekularsieb aufbewahrt. Das verwendete Triethylamin wurde über Natrium getrocknet und anschließend unter Stickstoff destilliert und aufbewahrt. Das verwendete THF wurde über Kalium getrocknet und danach ebenfalls unter Stickstoff destilliert und aufbewahrt. Das verwendete Pyridin wurde über Calciumhydrid getrocknet, unter Stickstoff destilliert und aufbewahrt. Das verwendete n-Butylamin wurde über Na getrocknet, unter Stickstoff destilliert und aufbewahrt. Alle anderen Lösungsmittel wurden, falls nicht anders erwähnt, am Rotationsverdampfer vordestilliert. Methanol wurde in pro-analysi-Qualität ohne weitere Aufreinigung verwendet.

#### 5.1.5 Relaxationsmessungen

Die Relaxationsmessungen wurden am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 an folgenden Spektrometern durchgeführt: Biospec (7.05 T,  $^1\text{H}$ : Messfrequenz 300.4 MHz) der Firma *Bruker* beziehungsweise Avanto (1.50 T,  $^1\text{H}$ : Messfrequenz 63.9 MHz) der Firma *Siemens*. Die Parameter sind den jeweiligen Versuchen zu entnehmen.

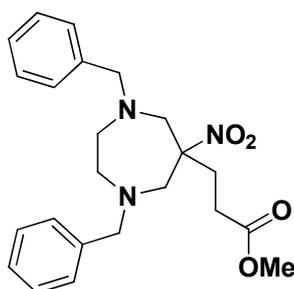
## 5.1.6 Ausgangsverbindungen

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

## 5.2 Synthesen

### 5.2.1 Synthesen der heptadentaten Liganden

Darstellung von 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-methoxycarbonylperhydro-1,4-diazepin (1)



#### Versuch 1:

Durchführung in grober Anlehnung an die allgemeine Synthesevorschrift für AAZTA-Liganden von S. Aime *et al.*<sup>[73]</sup>.

*N,N'*-Dibenzylethyldiamin (4.00 ml, 4.08 g, 17.0 mmol), Eisessig (1.94 ml, 2.04 g, 34.0 mmol) und 4-Nitrobuttersäuremethylester (2.10 ml, 2.50 g, 17.0 mmol) wurden in MeOH/Toluol (1:1, jeweils 65 ml) gelöst. Unter Rühren wurde Paraformaldehyd (1.79 g, 59.5 mmol) portionsweise zugegeben. Die farblose Suspension wurde 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Ab ca. 55 °C löste sich der Paraformaldehyd in einer leicht exothermen Reaktion. Die Reaktionslösung färbte sich von farblos über gelb-grün, blau-grün und nach blau. Anschließend wurde die Lösung 19 h bei RT gerührt. Dann wurden fünf Spatel Aktivkohle zur Lösung gegeben und 30 min bei RT gerührt. Die Aktivkohle wurde abfiltriert und die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) gelöst und zunächst mit

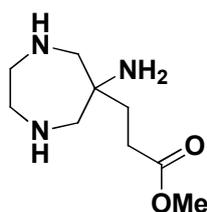
gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (3 x 50 ml), anschließend mit  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abfiltriert und das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **1** (6.69 g, 16.3 mmol, 96%) wurde als braunes, zähes Öl erhalten, das ohne Aufarbeitung weiter verwendet wurde.

### $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ (411.22)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.73 (m, AA'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.93 (m, BB'-Teil eines AA'BB'-Systems, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.54 – 2.63 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.92 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 14.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 3.48 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 14.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 3.58 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.63 (AB-System, 4 H,  $^2J(\text{H,H}) = 13.0$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.19 – 7.30 (m, 10 H, **H** arom.) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.8 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 31.3 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 51.8 (1 C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 58.9 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 61.5 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 64.0 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 94.0 (1 C,  $\text{C}_q\text{NO}_2$ ), 127.4 (2 C, *p*-CH arom.), 128.5 (4 C, *m*-CH arom.), 129.0 (4 C, *o*-CH arom.), 139.0 (2 C, **C** arom.), 172.3 (1 C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

### Versuche zur Darstellung von 6-Amino-6-methoxycarbonylperhydro-1,4-diazepin (**2**)



#### Versuch 2:

Die Umsetzung erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Synthesvorschrift für AAZTA-Liganden von S. Aime und Mitarbeitern.<sup>[76]</sup>

Verbindung **1** (3.10 g, 7.54 mmol) wurde in MeOH (100 ml) gelöst. Unter Rühren wurden der Pd/C-Katalysator (10%) (970 mg),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.5 ml) und danach Ammoniumformiat (4.75 g, 75.4 mmol) zugegeben. Die schwarze Reaktionslösung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, wobei anfangs, ab ca. 60 °C, eine starke

## 5. Experimentalteil

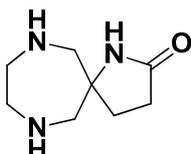
---

Gasentwicklung und Schäumen beobachtet wurden. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das gelbe Filtrat im Vakuum eingengt. Der gelb-grüne Rückstand wurde zunächst versucht in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) zu lösen. Darin war der Rückstand jedoch kaum löslich, woraufhin der Rückstand in Toluol (60 ml) gelöst und mit 5%iger NaOH-Lösung (3 x 15 ml) gewaschen wurde. Die vereinigte gelb-grüne, wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, abfiltriert und die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Es wurde ein gelbes Öl (47.0 mg) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen zeigten allerdings, dass es sich dabei nicht um das gewünschte Produkt handelte. Die gelbe wässrige Phase wurde ebenfalls im Ölpumpenvakuum verdampft. Es konnte ein grün-braunes Wachs (3.36 g) isoliert werden.  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass es sich dabei nicht um das gewünschte Produkt **2** handelte.

### Versuch 3:

Die Umsetzung erfolgte analog zu *Versuch 2* unter Verwendung von 3.49 g (8.49 mmol) Verbindung **1** in 110 ml MeOH, 1.00 g Pd/C-Katalysator (10%) und 5.35 g (84.9 mmol) Ammoniumformiat. Das nach Entfernen des Katalysators erhaltene Rohprodukt wurde jedoch nicht weiter aufgereinigt. Es konnte ein braun-gelber, honigartiger Rückstand erhalten werden.  $^1\text{H-NMR}$ - sowie  $^{13}\text{C-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass es sich bei dem isolierten Öl nicht um das gewünschte Produkt **2** handelte, sondern dass stattdessen das Spirolactam **3** entstanden war.

### Charakterisierung von 1,7,10-Triazaspiro[4.6]undecan-2-on (**3**)



Bei dem Versuch, Verbindung **2** im *Versuch 3* darzustellen, konnte **3** als braun-gelbes, honigartiges Öl (1.06 g, 6.28 mmol, 74 %) isoliert werden. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.

**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (169.12)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.85 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.02 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 1.95 (bs, 3 H, NH), 2.36 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.06 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 2.86 – 2.98 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.92 (AB-System, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.0 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>) ppm.

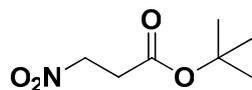
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.6 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 30.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 52.4 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 60.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 64.2 (1 C, C<sub>q</sub>), 177.0 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH) ppm.

**Versuch zur Ringöffnung des Spirolactams 3**Versuch 4:

Die Umsetzung erfolgte in Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift zur Hydrolyse von Lactamen.<sup>[88]</sup>

Das in *Versuch 3* erhaltene Spirolactam **3** (1.06 g, 6.28 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (50 ml) gelöst und zur entstandenen gelben Lösung konzentrierte HCl (15 ml) getropft. Anschließend wurde die braune Lösung 1 h unter Rückfluss erhitzt. Zur abgekühlten braunen Lösung wurden zwei Spatel Celite gegeben, kräftig gerührt und die Lösung filtriert. Nach Einengen des braunen Filtrates im Ölpumpenvakuum konnte ein brauner Feststoff (1.48 g) erhalten werden. Anhand <sup>1</sup>H-NMR- sowie <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischer Untersuchungen des Produktes ließ sich jedoch keine eindeutige Aussage darüber treffen, ob das Spirolactam tatsächlich geöffnet wurde. Die ESI(pos.)-massenspektrometrische Analyse zeigte, dass ausschließlich das Spirolactam **3** vorlag.

**ESI-MS (pos.):** m/z = 170.13 [M + H]<sup>+</sup>.

**Synthese von 3-Nitropropionsäure-tert-butylester (4)****Versuch 5:**

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[89, 90]</sup>

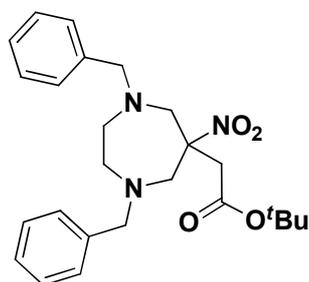
3-Nitropropionsäure (4.37 g, 36.7 mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (81 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf -5 °C abgekühlt und konzentrierte H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.36 ml) zugetropft. Dann wurde langsam Isobuten in die Lösung eingeleitet. Nachdem bereits nach 10 min ein ca. fünffacher Überschuss an Isobuten in die Lösung eingeleitet worden war, wurde die Lösung auf RT auftauen gelassen und anschließend 48 h bei RT gerührt. Das überschüssige Isobuten wurde danach im Membranpumpenvakuum entfernt. Die gelbe Lösung wurde zunächst mit H<sub>2</sub>O (2 x 85 ml), dann mit 5%iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 x 85 ml) und danach nochmals mit H<sub>2</sub>O (1 x 85 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **4** (6.06 g, 34.6 mmol, 94%) wurde als klare, gelbe Flüssigkeit erhalten.

**C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (175.08)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.40 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.83 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.76 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.55 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.72 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.9 (3 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.2 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.0 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.1 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 168.7 (1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

## Synthese von 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-methoxycarbonylmethylperhydro-1,4-diazepin (5)



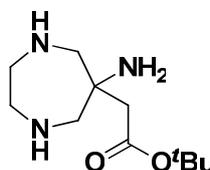
### Versuch 6:

Verbindung **4** (6.06 g, 34.6 mmol), *N,N'*-Dibenzylethylendiamin (8.15 ml, 8.31 g, 34.6 mmol) und Eisessig (4.15 ml, 3.95 g, 69.1 mmol) wurden in EtOH (55 ml) vorgelegt und Paraformaldehyd (3.11 g, 104 mmol) portionsweise zum farblosen, trüben Gemisch gegeben. Die farblose Suspension wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt. Ab ca. 55 °C löste sich der Paraformaldehyd in einer leicht exothermen Reaktion. Die Reaktionslösung färbte sich von farblos über gelb, braun-gelb nach rot-braun. Anschließend wurden vier Spatel Aktivkohle zugegeben, 30 min bei RT gerührt, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der braune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (140 ml) gelöst und zunächst mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (3 x 85 ml), anschließend mit H<sub>2</sub>O (4 x 85 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **5** (13.8 g, 31.4 mmol, 91%) wurde als braunes Öl erhalten.

### **C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (439.25)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.32 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.48 – 2.62 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.73 (s, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.00 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.1 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.55 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.1 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.65 (AB-System, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.2 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.21 – 7.31 (m, 10 H, **H** arom.) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.1 (3 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.1 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 58.4 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 62.7 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 63.9 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 81.9 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 91.6 (1 C, C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 127.4 (2 C, *p*-CH arom.), 128.4 (4 C, *m*-CH arom.), 129.1 (4 C, *o*-CH arom.), 139.0 (2 C, **C** arom.), 168.2 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**Synthese von 6-Amino-6-tert-butoxycarbonylmethylperhydro-1,4-diazepin (6)****Versuch 7:**

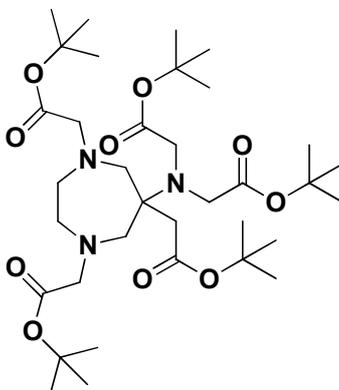
Verbindung **5** (4.50 g, 10.2 mmol) wurde in MeOH (135 ml) gelöst. Unter Rühren wurden der Pd/C-Katalysator (10%) (1.34 g), H<sub>2</sub>O (0.67 ml) und danach Ammoniumformiat (6.46 g, 102 mmol) zugegeben. Die schwarze Reaktionslösung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt, wobei anfangs eine starke Gasentwicklung und Schäumen beobachtet wurden. Nach Abkühlen des Reaktionsgemischs auf RT wurde der Katalysator über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das gelbe Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der gelb-braune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 ml) gelöst und mit 5%iger NaOH-Lösung (4 x 40 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **6** (1.06 g, 4.61 mmol, 45%) wurde als braun-gelbes Öl isoliert.

**C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (229.18)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.12 (bs, 4 H, NH), 2.30 (s, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.77 (AB-System, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.6 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 2.82 – 3.00 (m, 4 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.3 (3 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.9 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.3 (2 C, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 56.3 (1 C, C<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>), 60.6 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 80.9 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 171.4 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**Darstellung von 1,4,6-Tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]perhydro-1,4-diazepin (7)**



Versuch 8:

Verbindung **6** (0.94 g, 4.10 mmol) wurde in MeCN (13.2 ml) gelöst und fein gemahlene  $K_2CO_3$  (4.50 g) unter Rühren zugegeben. Die heterogene Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt und Bromessigsäure-*tert*-butylester (3.03 ml, 4.00 g, 20.5 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde danach 6 h auf 80 °C erhitzt, wobei ein Farbumschlag von gelb über braun nach rot eintrat. Die Lösung wurde abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit  $CH_2Cl_2$  gewaschen. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Das Rohprodukt von Verbindung **7** konnte als rot-braunes Öl erhalten werden und wurde anschließend säulenchromatographisch mit einem Eluens aus PE 50-70 und EtOAc (4:1) gereinigt. Verbindung **7** konnte als gelbes Öl (1.59 g, 2.32 mmol, 57%) isoliert werden.

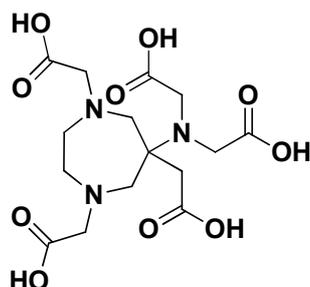
**$C_{35}H_{63}N_3O_{10}$  (685.45)**

**$^1H$ -NMR** (400.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.32 – 1.43 (m, 45 H,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 2.47 (s, 2 H,  $C_qCH_2CO_2C(CH_3)_3$ ), 2.67 – 2.80 (m, 4 H,  $NCH_2CH_2N$ ), 2.84 (d, 2 H,  $^2J(H,H) = 14.4$  Hz,  $NCH_2C_q$ ), 3.08 (d, 2 H,  $^2J(H,H) = 14.4$  Hz,  $NCH_2C_q$ ), 3.24 (s, 4 H,  $NCH_2CO_2C(CH_3)_3$ ), 3.65 (s, 4 H,  $NCH_2CO_2C(CH_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 28.1 (15 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 43.4 (1 C,  $C_qCH_2CO_2C(CH_3)_3$ ), 51.8 (2 C,  $NCH_2CH_2N$ ), 58.8 (2 C,  $NCH_2C_q$ ), 61.9 (2 C,  $NCH_2CO_2(CH_3)_3$ , exocycl.), 64.1 (1 C,  $C_qCH_2CO_2C(CH_3)_3$ ), 64.2 (2 C,  $NCH_2CO_2(CH_3)_3$ , Diazepin-Ring), 80.1 (2 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ , exocycl.), 80.6 (2 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ , Diazepin-Ring), 81.0 (1 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 170.8 (2 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ , exocycl.), 171.0 (2 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ , Diazepin-Ring), 172.2 (1 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ) ppm.

**ESI-MS (pos.):**  $m/z = 686.46 [M + H]^+$ .

### Versuche zur Synthese von 1,4,6-Tris-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)-amino]perhydro-1,4-diazepin (**8**)



#### Versuch 9:

Verbindung **7** (1.17 g, 1.70 mmol) wurde in TFA (20.3 ml) gelöst und 72 h bei RT gerührt. Danach wurde die braune Lösung im Ölpumpenvakuum eingedunstet. Der braune Rückstand wurde in MeOH (2.03 ml) gelöst. Durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O (100 ml) wurde ein hellbrauner Feststoff aus der Lösung ausgefällt, der abzentrifugiert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde. Es wurde ein hellbraunes Pulver (0.548 g) erhalten. NMR-spektroskopische Untersuchungen in CD<sub>3</sub>OD sowie in einer selbst hergestellten NaOD/D<sub>2</sub>O-Lösung ließen lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte erkennen. Die massenspektrometrische Untersuchung des isolierten Pulvers deutete ebenfalls auf eine Zersetzung des Eduktes hin, da kein Molekülion-Peak detektiert werden konnte.

#### Versuch 10:

Der Versuch wurde analog zu *Versuch 9* durchgeführt, allerdings betrug die Reaktionszeit lediglich 16 h bei RT, unter Verwendung von Verbindung **7** (1.12 g, 1.63 mmol), TFA (19.6 ml), MeOH (1.96 ml) und Et<sub>2</sub>O (100 ml). Es wurde ein farbloses Pulver (0.499 g) erhalten. Sowohl NMR-spektroskopische als auch massenspektrometrische Untersuchungen zeigten, dass das gewünschte Produkt **8** nicht entstanden war. Im ESI(pos.)-MS ist ein scharfes Signal samt <sup>13</sup>C-Isotopenmuster bei  $m/z = 344.16$  zu sehen, was eventuell auf eine Decarboxylierung mit anschließender Anhydridbildung hindeutet.

Versuch 11:

Die Umsetzung erfolgte in grober Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift zur Abspaltung von *tert*-Butylestergruppen mit 2 N HCl.<sup>[92]</sup>

Verbindung **7** (0.740 g, 1.08 mmol) wurde mit 2 N HCl (8.70 ml) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Da sich das Öl **7** nur schlecht in 2 N HCl löste, wurde das Reaktionsgemisch anschließend 5 h bei 90 °C erhitzt. Dabei löste sich das Öl vollständig unter Bildung einer braunen Lösung. Nach 16 h Rühren bei RT wurde die Salzsäure im Ölpumpenvakuum entfernt. Der braune Rückstand wurde in MeOH (1.27 ml) gelöst und durch anschließende Zugabe von Et<sub>2</sub>O (100 ml) ein hellbrauner Feststoff ausgefällt, der abzentrifugiert und danach im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde. Es wurde ein hellbrauner, kristalliner Feststoff (0.277 g) erhalten. Die massenspektrometrische Untersuchung des isolierten Feststoffs ließ auf eine Eliminierungsreaktion schließen. Im ESI(pos.)-MS konnten zwei Signale bei  $m/z = 273.11$  und bei  $m/z = 287.12$  detektiert werden, welche mit den  $[M+H]^+$ -Peaks der Eliminierungsprodukte **9** und **10** übereinstimmen. Die NMR-spektroskopische Untersuchung deutete ebenfalls auf die Bildung der Eliminierungsprodukte **9** und **10** hin.

Versuch 12:

Verbindung **7** (0.700 g, 1.02 mmol) wurde in 20%iger TFA (12.2 ml) gelöst und 18 h bei RT gerührt. Danach wurde die TFA im Ölpumpenvakuum entfernt. Der braun-gelbe, ölige Rückstand wurde in MeOH (1.22 ml) gelöst und durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O (100 ml) ein farbloser Feststoff aus der Lösung ausgefällt. Dabei handelte es sich jedoch nur um eine kleine Menge. Der Feststoff wurde abzentrifugiert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Im aufgenommenen ESI(pos.)-MS des Pulvers konnten neben dem Molekülion-Peak des Eduktes **7** lediglich Fragmente detektiert werden, die sich keinen möglichen Produkten zuordnen ließen.

Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, wodurch ein braun-gelbes Öl erhalten wurde. Das Öl wurde in THF (60 ml) gelöst und 20%ige TFA (12 ml) zugegeben. Die gelbe, klare Lösung wurde 17 h bei RT gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der braun-gelbe, ölige Rückstand wurde in MeOH (1.20 ml) gelöst und durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O (100 ml) ein farbloser Feststoff aus der Lösung ausgefällt. Der Feststoff wurde abzentrifugiert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es konnte ein farbloses Pulver (33.0

mg) isoliert werden. Im aufgenommenen ESI(pos.)-MS des Pulvers konnten lediglich Signale unidentifizierbarer Zersetzungsprodukte beobachtet werden.

Die gelbe Et<sub>2</sub>O-Phase wurde ebenfalls im Vakuum abdestilliert, wodurch ein braun-gelber, öliges Rückstand (0.590 g) erhalten wurde. Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte allerdings, dass die Reaktion, wenn überhaupt, dann nur unvollständig abgelaufen war.

### Versuch 13:

Das gelbe Öl aus *Versuch 12* wurde in THF (50 ml) gelöst, mit 80%iger TFA (10 ml) versetzt und anschließend 42 h bei RT gerührt. Danach wurden die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Das erhaltene braun-gelbe Öl wurde in MeOH (1.00 ml) gelöst und durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O (100 ml) ein farbloses Feststoff aus der Lösung ausgefällt. Der Feststoff wurde abzentrifugiert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Im aufgenommenen ESI(neg.)-MS des isolierten Feststoffs (20.0 mg) konnte lediglich ein Signal bei  $m/z = 554.20$  detektiert werden, das sich keinem möglichen Produkt zuordnen ließ. Eine NMR-spektroskopische Untersuchung des aus der Et<sub>2</sub>O-Phase im Ölpumpenvakuum erhaltenen gelben Öls zeigte ebenfalls nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte.

### Versuch 14:

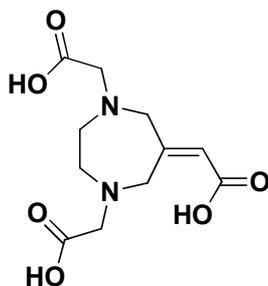
Verbindung **7** (0.235 g, 0.343 mmol) wurde in 95%iger TFA (12.2 ml) gelöst und 22.5 h bei RT gerührt. Dabei verfärbte sich die gelbe, klare Lösung dunkelgelb-bräunlich. Anschließend wurde die TFA im Ölpumpenvakuum entfernt. Der braune Rückstand wurde in MeOH (0.40 ml) gelöst und durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O (20 ml) ein farbloses Feststoff aus der Lösung ausgefällt. Sowohl im aufgenommenen ESI(pos.)-MS als auch im ESI(neg.)-MS konnte kein Molekülion-Peak gefunden werden. Die detektierten Signale in den Massenspektren ließen keine Zuordnung zu. Mittels NMR-spektroskopischer Untersuchungen konnte ebenfalls keine Produktbildung beobachtet werden.

### Versuch 15:

Die Umsetzung erfolgte in grober Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift zur *tert*-Butylesterhydrolyse mit NaOH von H. Schmitt-Willich *et al.*<sup>[48]</sup>

Verbindung **7** (0.196 g, 0.286 mmol) wurde in MeOH (1.71 ml) gelöst und unter Rühren 18 N NaOH (0.29 ml) zugegeben. Das gelbe, trübe Reaktionsgemisch wurde zunächst 7 h bei 60 °C, dann 14 h bei RT gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der gelbe Rückstand wurde in H<sub>2</sub>O gelöst (ca. 5 ml) und die entstandene gelbe, klare Lösung mit 2 N HBr auf pH 3 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und der Ether im Ölpumpenvakuum entfernt. Es wurde ein blassgelbes Öl erhalten (31.0 mg) dessen <sup>1</sup>H-NMR-Daten nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte aufwiesen. Daraufhin wurde die gelbe, wässrige Phase nochmals mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und anschließendem Entfernen des Ethers im Ölpumpenvakuum konnte ein farbloses Pulver (64.0 mg) erhalten werden. Die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, dass lediglich ein nicht identifizierbares Zersetzungsprodukt isoliert worden war.

### Charakterisierung von 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-carboxymethylenperhydro-1,4-diazepin (**9**)



Bei dem Versuch, Verbindung **8** im *Versuch 11* darzustellen, konnte **9** als hellbrauner, kristalliner Feststoff (0.277 g) isoliert werden. Angaben zur Ausbeute konnten aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens von Verbindung **10** nicht gemacht werden. Auf eine weitere Aufreinigung des Produktgemischs wurde verzichtet.

#### **C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (272.10)**

<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 3.35 (s, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.65 – 3.85 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 4.00 (s, 4 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 5.04 (bs, 3 H, CO<sub>2</sub>H), 6.55 (s, 1 H, C<sub>q</sub>CHCO<sub>2</sub>H) ppm.

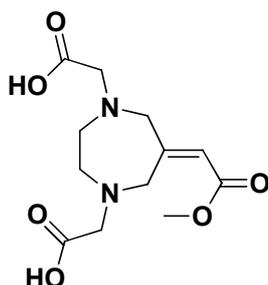
## 5. Experimentaltteil

---

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 52.5$  (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 56.8 und 57.4 (1 C,  $\text{NCH}_2\text{C}=\text{C}(\text{H})$ ), 60.5 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 131.8 (1 C,  $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{H}$ ), 147.2 (1 C,  $\text{NCH}_2\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{H}$ ), 168.4 (1 C,  $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{H}$ ), 168.7 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ) ppm.

**ESI-MS(pos.)**:  $m/z = 273.11$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Charakterisierung von 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-methoxycarbonylmethylenperhydro-1,4-diazepin (10)



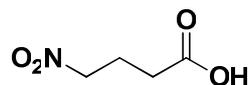
Bei dem Versuch, Verbindung **8** im *Versuch 11* darzustellen, konnte neben Verbindung **9** auch die Bildung des Methyl ester-Eliminierungsproduktes **10** mittels ESI(pos.)-Massenspektrometrie nachgewiesen werden.

### $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (272.10)

**$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): analoge Signale wie für Verbindung **9**, zusätzlich  $\delta = 4.18$  (s, 3 H,  $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): analoge Signale wie für Verbindung **9**, zusätzlich  $\delta = 53.6$  (1 C,  $\text{C}=\text{C}(\text{H})\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**ESI-MS(pos.)**:  $m/z = 287.12$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Darstellung von 4-Nitrobuttersäure (11)**Versuch 16:

Die Darstellung erfolgte analog zu D. Seebach *et al.*<sup>[96]</sup>

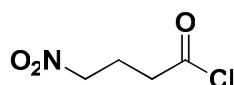
In der Literatur<sup>[96]</sup> liegt lediglich eine Zuordnung der <sup>1</sup>H-NMR-Daten in CDCl<sub>3</sub> vor, worin das Produkt **11** jedoch unlöslich war.

4-Nitrobuttersäuremethylester (4.34 ml, 4.99 g, 33.9 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (35.4 ml) gelöst. Dazu wurde stark saurer Ionentauscher (ca. 4 g) gegeben. Das Gemisch wurde 5 d bei RT gerührt und von Zeit zu Zeit kurz auf 40 °C erwärmt. Nach der Hälfte der Reaktionszeit wurde der Ionentauscher abfiltriert und durch Neuen ersetzt. Nach 5 d wurde der Ionentauscher abfiltriert und das rot-braune, klare Filtrat im Membranpumpenvakuum eingengt. Letzte Wasserspuren und nicht hydrolysiertes 4-Nitrobuttersäuremethylester wurden bei 80 °C im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **11** (3.32 g, 24.9 mmol, 73%) wurde als dunkelrote, viskose Flüssigkeit erhalten.

**C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub> (133.04)**

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 2.26 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2.47 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.28 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 4.54 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.83 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 4.75 (bs, 1 H, CO<sub>2</sub>H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 23.4 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 31.1 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 75.3 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 174.4 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) ppm.

**Synthese von 4-Nitrobutyrylchlorid (12)**Versuch 17:

Die Umsetzung erfolgte analog zu D. Seebach *et al.*<sup>[96]</sup>.

## 5. Experimentaltteil

---

In der Literatur<sup>[96]</sup> sind lediglich die <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **12** angeführt.

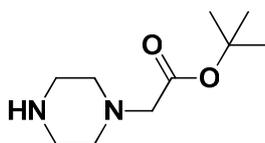
4-Nitrobuttersäure (9.32 g, 70.0 mmol) wurde in Thionylchlorid (7.67 ml, 12.5 g, 105 mmol) gelöst. Die Reaktionslösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluss (CaCl<sub>2</sub>-Rohr) 3 h auf 80 °C erhitzt. Dabei verfärbte sich das rot-braune Reaktionsgemisch dunkelbraun und es konnte eine starke Gasentwicklung beobachtet werden. Anschließend wurde überschüssiges SOCl<sub>2</sub> im Membranpumpenvakuum entfernt. Das dunkelbraune Rohprodukt wurde mittels Destillation (80 °C, 0.1 mbar) gereinigt. Verbindung **12** (8.97 g, 59.2 mmol, 85%) wurde als zitronengelbe Flüssigkeit isoliert und unter Stickstoff aufbewahrt.

### **C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>3</sub> (151.00)**

<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.37 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)Cl), 3.10 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.96 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>C(O)Cl), 4.47 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.54 Hz, O<sub>2</sub>N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)Cl) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.5 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)Cl), 43.4 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**CH**<sub>2</sub>C(O)Cl), 73.4 (1 C, O<sub>2</sub>N**CH**<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)Cl), 173.1 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>**C**(O)Cl) ppm.

### **Darstellung von 2-(Piperazin-1-yl)essigsäure-*tert*-butylester (13)**



#### Versuch 18:

Piperazin (20.6 g, 0.240 mol) wurde in MeOH (20 ml) suspendiert und die Reaktionsmischung zum Sieden gebracht. Nachdem sich alles Piperazin gelöst hatte, wurde Bromessigsäure-*tert*-butylester (8.86 ml, 11.7 g, 60.0 mmol) langsam zugetropft und die Reaktionslösung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Beim anschließenden Abkühlen auf RT fiel das überschüssige Piperazin als farbloser Feststoff aus, der abfiltriert wurde. Nach Einengen des farblosen Filtrates im Vakuum blieb ein farbloser Feststoff zurück. Dieser wurde in PE (50 ml) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Dieser Vorgang wurde ein Mal wiederholt. Die überstehende farblose Lösung wurde abfiltriert und im Vakuum eingengt. Die dabei aus der Lösung ausfallenden

farblosen Kristalle wurden verworfen. Die überstehende Lösung wurde mit einer Spritze abgenommen und letzte Lösungsmittelspuren im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **13** (9.68 g, 48.3 mmol, 81%) wurde als klares, farbloses Öl erhalten.

**C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (200.15)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 1.36 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.42 (t, 4 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.84 Hz, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.68 (t, 4 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.86 Hz, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.97 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 28.2 (3 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.6 (2 C, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 54.3 (2 C, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 61.2 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.0 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 169.5 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.48 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.54 (t, 4 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.64 Hz, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.85 (t, 4 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.02 Hz, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.11 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.87 (s, 1 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 28.3 (3 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.0 (2 C, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 54.5 (2 C, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 61.2 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 82.4 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 170.9 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**Oxalatfällung von 2-(Piperazin-1-yl)essigsäure-*tert*-butylester (**13**)**

Versuch 19:

Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Synthesevorschrift zur Reinigung von Aminen durch Ausfällung als Oxalate.<sup>[97]</sup>

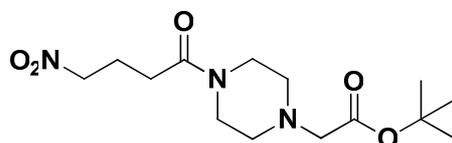
Verbindung **13** (0.100 g, 0.500 mmol) wurde in Et<sub>2</sub>O (0.3 ml) vorgelegt. Wasserfreie Oxalsäure (5.00 mg, 55.0 μmol) wurde in Et<sub>2</sub>O (0.5 ml) gelöst. 0.2 ml dieser Lösung wurden langsam bei RT zu der in Et<sub>2</sub>O gelösten Verbindung **13** getropft. Dabei fiel ein farbloser Feststoff aus, welcher abfiltriert und verworfen wurde. Zu dem Filtrat wurde wasserfreie Oxalsäure (40.0 mg, 0.440 mmol) in Et<sub>2</sub>O (4.0 ml) langsam zugetropft, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel.

**Gef.:** C 49.28      H 7.78      N 10.23

**Ber.\*:** C 49.65      H 7.64      N 9.65

\* für **13** • (COOH)<sub>2</sub>

### Darstellung von 2-(4-(4-Nitrobutanoyl)piperazin-1-yl)essigsäure-*tert*-butylester (14)



#### Versuch 20:

Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift von I. Iriepa *et al.*<sup>[98]</sup>.

Die folgenden Arbeiten wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Das Säurechlorid **12** (1.01 g, 6.66 mmol) wurde in THF (6.66 ml) vorgelegt und NEt<sub>3</sub> (9.36 ml, 6.74 g, 66.6 mmol) unter Rühren zugetropft. Dabei kam es sofort zu einer heftigen Reaktion und es entstand eine braune, schäumende Lösung. Bei 0 °C wurde vorsichtig das restliche NEt<sub>3</sub> und anschließend in THF (6.66 ml) teilweise gelöstes Piperazinessigsäure-*tert*-butylesterdihydrochlorid (1.82 g, 6.66 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die braune, trübe Reaktionsmischung zunächst einige Stunden bei 0 °C, dann bei RT insgesamt 16 h gerührt. Dann wurde zur milchig-braunen Lösung Et<sub>2</sub>O (10 ml) gegeben und das Ammoniumsalz abfiltriert. Der bräunliche Niederschlag wurde mehrmals mit Et<sub>2</sub>O gewaschen um zu gewährleisten, dass das Produkt vollständig in Lösung gebracht wurde und nicht zusammen mit dem Ammoniumsalz ausfiel. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum blieb ein brauner, zäher Rückstand zurück, der durch Destillation (80 °C bzw. 110 °C, 1 bar) gereinigt wurde. Es wurden zwei Fraktionen isoliert. Weder die in der 1. Fraktion erhaltene farblose Flüssigkeit (0.199 g) noch die in der 2. Fraktion isolierte gelbe Flüssigkeit (0.247 g) erwies sich nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen als Produkt. Die Signale der CH<sub>2</sub>-Gruppen des Nitrobutanoylteils konnten nicht detektiert werden, weshalb auf eine Zersetzung von Verbindung **12** geschlossen wurde.

#### Versuch 21:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Piperazinessigsäure-*tert*-butylesterdihydrochlorid (1.00 g, 3.66 mmol) wurde in THF (3.70 ml) vorgelegt und mit THF (3.70 ml) verdünntes Säurechlorid **12** (0.553 g, 3.66

mmol) unter Rühren bei 0 °C langsam zugetropft. Zum farblosen, milchigen Gemisch wurde anschließend fein gemahlene  $K_2CO_3$  (5.06 g, 36.6 mmol) gegeben. Nach Entfernung des Eisbades wurde das Reaktionsgemisch 20 h bei RT gerührt. Abschließend wurde das Kaliumsalz abfiltriert und das THF im Vakuum entfernt. Die  $^1H$ -NMR-spektroskopische Untersuchung der isolierten braun-gelben Flüssigkeit zeigte lediglich Zersetzungsprodukte.

### Versuch 22:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Piperazinessigsäure-*tert*-butylesterdihydrochlorid (1.80 g, 6.59 mmol) wurde in THF (6.00 ml) vorgelegt und unter Rühren bei 0 °C  $NEt_3$  (9.26 ml, 6.66 g, 65.9 mmol) zugetropft. Dabei färbte sich das zuvor farblose, heterogene Reaktionsgemisch gelb. Anschließend wurde mit THF (6.00 ml) verdünntes Säurechlorid **12** (0.998 g, 6.59 mmol) zugetropft, wobei ein karamellfarbenes Reaktionsgemisch entstand, das zunächst 30 min bei 0 °C und danach 22 h bei RT gerührt wurde. Danach wurde das ausgefallene Ammoniumsalz abfiltriert und der braun-gelbe Filtrückstand mehrmals mit  $Et_2O$  (ca. 50 ml) nachgewaschen. Das gelbe Filtrat wurde im Membranpumpenvakuum eingeengt und die Lösungsmittel anschließend im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **14** (1.83 g, 5.80 mmol, 88%) konnte als braun-gelbes Öl erhalten werden. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

### **$C_{14}H_{25}N_3O_5$ (315.18)**

$^1H$ -NMR (400.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.38 (s, 9 H,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 2.27 (tt, 2 H,  $^3J(H,H) \approx ^3J(H,H) \approx 7$  Hz,  $O_2NCH_2CH_2CH_2CON$ ), 2.39 (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 6.86$  Hz,  $O_2NCH_2CH_2CH_2CON$ ), 2.50 (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 5.20$  Hz,  $OCN(CH_2CH_2)_2NCH_2$ ), 2.53 (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 5.14$  Hz,  $OCN(CH_2CH_2)_2NCH_2$ ), 3.09 (s, 2 H,  $NCH_2CO_2C(CH_3)_3$ ), 3.43 (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 5.06$  Hz,  $OCN(CH_2CH_2)_2NCH_2$ ), 3.60 (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 5.12$  Hz,  $OCN(CH_2CH_2)_2NCH_2$ ), 4.46 (t, 2 H,  $O_2NCH_2CH_2CH_2CON$ ,  $^3J(H,H) = 6.40$  Hz) ppm.

$^{13}C$ -NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 22.5 (1 C,  $O_2NCH_2CH_2CH_2CON$ ), 28.1 (1 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 29.0 (1 C,  $O_2NCH_2CH_2CH_2CON$ ), 41.5 und 45.1 (2C,  $OCN(CH_2CH_2)_2NCH_2$ ), 52.6 (2C,  $OCN(CH_2CH_2)_2NCH_2$ ), 59.6 (1 C,  $NCH_2CO_2C(CH_3)_3$ ), 74.9 (1 C,  $O_2NCH_2CH_2CH_2CON$ ), 81.3 (1 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 169.0 (1 C,  $NCH_2CO_2C(CH_3)_3$ ), 169.2 (1 C,  $O_2NCH_2CH_2CH_2CON$ ) ppm.

**ESI-MS(pos.):**  $m/z = 316.19$   $[M + H]^+$ .

### Versuch 23:

Die Versuchsdurchführung erfolgte analog zu *Versuch 22*, allerdings unter Verwendung von selbst synthetisiertem Piperazin-Derivat **13** (4.92 g, 24.6 mmol) in THF (24.5 ml), NEt<sub>3</sub> (17.3 ml, 12.4 g, 123 mmol) sowie Säurechlorid **12** (3.72 g, 24.6 mmol) in THF (24.5 ml). Das Produkt **14** wurde als braun-gelbes Öl (7.31 g, 23.8 mmol, 94%) gewonnen. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet.

<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR: siehe *Versuch 22*.

### **Oxalatfällung von 2-(4-(4-Nitrobutanoyl)piperazin-1-yl)essigsäure-*tert*-butylester (14)**

### Versuch 24:

Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Synthesevorschrift zur Reinigung von Aminen durch Ausfällung als Oxalate.<sup>[97]</sup>

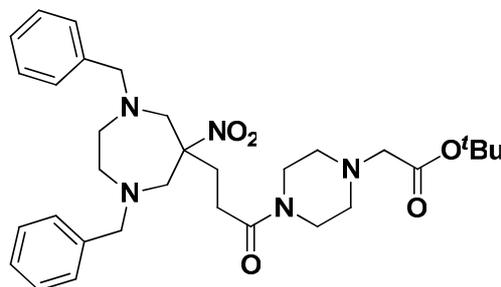
Wasserfreie Oxalsäure (25.0 mg, 0.284 mmol) wurde in Et<sub>2</sub>O (0.17 ml) gelöst und bei RT zu der in Et<sub>2</sub>O (0.17 ml) gelösten Verbindung **14** (95.0 mg, 0.284 mmol) getropft. Dabei fiel das Amin als Hydrogenoxalat-Salz aus. Dieser gelbe Rückstand wurde mit Et<sub>2</sub>O aufgeschlämmt, wobei ein farbloser Niederschlag entstand, der abfiltriert wurde. Nach Umkristallisation aus einem EtOH/Et<sub>2</sub>O-Gemisch und anschließendem Trocknen im Vakuum konnte das Produkt quantitativ als farbloses Pulver erhalten werden.

**Gef.:** C 44.16 H 6.37 N 7.88

**Ber.\*:** C 43.64 H 5.90 N 8.48

\* für **14** • 2 (COOH)<sub>2</sub>

**Darstellung von 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(4-*tert*-butoxycarbonylmethylpiperazin-  
amidocarbonyl)perhydro-1,4-diazepin (15)**



Versuch 25:

*N,N'*-Dibenzylethyldiamin (1.19 ml, 1.22 g, 5.07 mmol) wurde in Eisessig (0.581 ml, 0.606 g, 10.1 mmol) vorgelegt und in EtOH (7.75 ml) gelöste Verbindung **14** (1.70 g, 5.07 mmol) zu dem entstandenen farblosen Feststoff gegeben. Dem Reaktionsgemisch wurde portionsweise Paraformaldehyd (0.460 g, 15.2 mmol) zugefügt und die Suspension 4 h unter Rückfluss erhitzt. Dabei verfärbte sich die braun-gelbe Reaktionslösung über rot nach schwarz-braun. Anschließend wurde die Lösung 16 h bei RT gerührt. Dann wurden vier Spatel Aktivkohle zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Die Aktivkohle wurde abfiltriert und das dunkelbraune Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) gelöst und zunächst mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (3 x 12 ml), anschließend mit H<sub>2</sub>O (3 x 12 ml) gewaschen. Die braune, organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum entfernt. Verbindung **15** (2.66 g, 4.60 mmol, 91%) wurde als dunkelbrauner, zäher Rückstand erhalten.

**C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (579.34)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.55 - 1.61 (m, 2 H, O<sub>2</sub>NC<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON), 1.91 - 2.03 (m, 2 H, O<sub>2</sub>NC<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON), 2.40 - 2.50 (m, 4 H, H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 2.52 - 2.65 (m, 6 H, OCN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.96 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.3 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 3.10 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.19 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.06 Hz, OCN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.49 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.4 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 3.64 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.0 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.10 - 7.35 (m, 10 H, *H*-arom.) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.7 (1 C, O<sub>2</sub>NC<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON), 28.3 (3 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.6 (1 C, O<sub>2</sub>NC<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON), 41.5 und 45.0 (2 C, OCN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-

NCH<sub>2</sub>), 53.0 (2 C, OCN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 58.9 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 59.8 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.5 (2 C, H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 64.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 81.5 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 94.5 (1 C, O<sub>2</sub>NC<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>), 127.4 (2 C, *p*-CH arom.), 128.4 (4 C, *m*-CH arom.), 129.2 (4 C, *o*-CH arom.), 139.1 (2 C, C arom.), 169.1 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 169.4 (1 C, CH<sub>2</sub>CON) ppm.

**ESI-MS(pos.):** m/z = 580.35 [M + H]<sup>+</sup>.

### Oxalatfällung von 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(4-*tert*-butoxycarbonylmethylpiperazinamidocarbonylethyl)perhydro-1,4-diazepin (**15**)

#### Versuch 26:

Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[97]</sup>

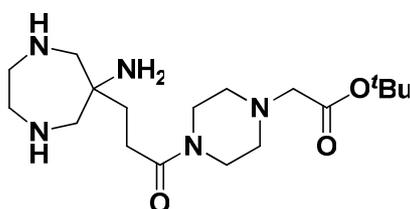
Verbindung **15** (0.100 g, 0.170 mmol) wurde in Et<sub>2</sub>O (15 ml) gelöst. Zu der Lösung wurde Oxalsäure (16.0 mg, 0.170 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 ml) langsam zugegeben. Es fiel schlagartig ein zunächst schwach gelber Feststoff (**I**) aus, welcher sich dann braunrot verfärbte. Der Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Anschließend wurde der Feststoff zur Umkristallisation in MeOH (2 ml) gelöst. Dabei fiel ein schwarzer, feiner Feststoff aus, welcher von der Lösung abfiltriert und verworfen wurde. Zum Filtrat wurde wenig Et<sub>2</sub>O (3 ml) gegeben und die Lösung 24 h bei RT stehengelassen, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel (**II**). Der Feststoff wurde abfiltriert und zu dem Filtrat langsam Et<sub>2</sub>O (53 ml) gegeben um die Vollständigkeit der Fällung sicherzustellen. Da kein weiterer Feststoff ausfiel, wurde das schwach gelbe Filtrat verworfen.

**Gef. (I)**      C 54.92      H 5.82      N 7.89

**Gef. (II)**     C 56.21      H 6.68      N 8.29

**Ber.\*:**      C 55.40      H 6.97      N 8.50

\* für **15** + 2 (COOH)<sub>2</sub> + 2 MeOH

**Versuche zur Darstellung von 6-Amino-6-(4-tert-butoxycarbonylmethyl)piperazinamidocarbonylethyl)perhydro-1,4-diazepin (16)****Versuch 27:**

Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Synthesevorschrift für AAZTA-Liganden von S. Aime *et al.*<sup>[76]</sup>.

Verbindung **15** (2.40 g, 4.14 mmol) wurde in MeOH (54 ml) gelöst und unter Rühren Pd/C-Katalysator (10%) (0.540 g), H<sub>2</sub>O (0.27 ml) und Ammoniumformiat (2.60 g, 33.7 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt, wobei eine starke Gasentwicklung und Schäumen zu beobachten waren. Die Reaktionslösung wurde anschließend weitere 18 h bei RT gerührt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das gelbe Filtrat im Membranpumpenvakuum eingeeengt. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (66 ml) gelöst und mit 5%iger NaOH-Lösung (3 x 25 ml) gewaschen. Die gelbe organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Anhand der NMR-Daten des isolierten dunkelbraunen Öls konnte auf eine Zersetzung von **15** geschlossen werden.

**Versuch 28:**

Die Umsetzung erfolgte analog zu *Versuch 27* unter Verwendung von Verbindung **15** (1.97 g, 3.39 mmol) in MeOH (44 ml), Pd/C-Katalysator (10%) (0.440 g), H<sub>2</sub>O (0.22 ml) und Ammoniumformiat (2.14 g, 27.7 mmol). Das nach Entfernen des Katalysators erhaltene Rohprodukt wurde jedoch nicht weiter aufgereinigt. Sowohl die ESI-massenspektrometrischen als auch die NMR-spektroskopischen Untersuchungen des isolierten dunkelbraunen Öls ließen lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte erkennen.

### Versuch 29:

Eine Suspension von Verbindung **15** (1.35 g, 2.33 mmol) und Pd/C-Katalysator (10%) (0.127 g) in EtOH (5.70 ml) und H<sub>2</sub>O (0.64 ml) wurde 24 h bei RT hydriert (H<sub>2</sub>, 7 bar). Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert, mit EtOH nachgewaschen und das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. NMR-spektroskopische Untersuchungen der isolierten Substanz zeigten, dass es sich bei dem dunkelbraunen Öl um das unumgesetzte Edukt **15** handelte.

### Versuch 30:

Die Umsetzung erfolgte analog zu *Versuch 29*, allerdings betrug die Reaktionszeit der Hydrierung 5 d. Im NMR-Spektrum des erhaltenen braunen Öls konnten lediglich Signale des Eduktes **15** beobachtet werden.

### Versuch 31:

Die Umsetzung erfolgte in Ahnlehnung an die allgemeine Synthesvorschrift zur Debenzylierung mit Na/Naphthalin in THF von F. E. Hahn *et al.*<sup>[99]</sup>.

Die folgenden Arbeiten wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **15** (0.500 g, 0.862 mmol) wurde in THF (10 ml) gelöst und zunächst Naphthalin (0.553 g, 4.31 mmol), dann Natrium (0.198 g, 8.62 mmol) in kleinen Portionen unter Rühren zugegeben. Danach wurde die Lösung 24.5 h bei RT gerührt. Dabei trat nach ca. 1 h ein Farbumschlag von braun nach grün ein. Bei 0 °C wurde anschließend MeOH (2.50 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, wobei eine exotherme Reaktion mit Braunfärbung und Schäumen beobachtet wurde. Nach Zugabe von H<sub>2</sub>O (25 ml) wurde das Reaktionsgemisch bei 0 °C mit verdünnter HCl neutralisiert. Das braune, trübe Gemisch wurde im Vakuum eingengt und letzte Lösungsmittelsuren im Ölpumpenvakuum entfernt. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des isolierten braunen, zähen Rohprodukts zeigte nur unidentifizierbare Zersetzungsprodukte.

### Versuch 32:

Die Synthese wurde in Anlehnung an die allgemeinen Literaturvorschriften<sup>[100, 101]</sup> zur Pd/C (10%)-katalysierten Reduktion von Nitroalkanen zu Aminen mit Ammoniumformiat durchgeführt.

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **15** (0.570 g, 0.983 mmol) wurde in THF (5.0 ml) gelöst, MeOH (5.0 ml), Pd/C-Katalysator (10%) (50.0 mg) und Ammoniumformiat (0.310 g, 4.92 mmol) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wurde der Pd/C-Katalysator über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der braune Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) aufgeschlämmt und der ausgefallene farblose Feststoff abfiltriert und verworfen. Das braune Filtrat wurde im Membranpumpenvakuum eingeengt und letzte Lösungsmittelspuren im Ölpumpenvakuum entfernt. Das erhaltene braune Öl (0.589 g) stellte sich nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen als unumgesetztes Edukt heraus.

#### Versuch 33:

Die Umsetzung erfolgte analog zu *Versuch 32*, allerdings unter Verlängerung der Reaktionszeit. Nach 1.5 h Rühren bei RT konnte ein leichtes Schäumen beobachtet werden. Nach insgesamt 24 h Rühren bei RT und anschließender Aufarbeitung zeigten NMR-spektroskopische Untersuchungen keinerlei Reaktionsumsatz an.

#### Versuch 34:

Die Umsetzung erfolgte analog zu *Versuch 32*, jedoch wurde das Reaktionsgemisch 1 h auf 70 °C erhitzt, dann auf RT abkühlen gelassen und aufgearbeitet. In den NMR-Spektren des isolierten braunen, zähen Feststoffs (0.536 g) konnten nur Signale des Eduktes **15** beobachtet werden.

#### Versuch 35:

Die Umsetzung wurde in Anlehnung an die allgemeine Synthesvorschrift für AAZTA-Liganden von S. Aime *et al.* durchgeführt.<sup>[76]</sup>

Die folgenden Arbeiten wurden unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **15** (0.520 g, 0.897 mmol) wurde in MeOH (11.8 ml) gelöst und unter Rühren Pd/C-Katalysator (10%) (0.120 g), H<sub>2</sub>O (60.0 µl) und Ammoniumformiat (0.565 g, 8.97 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, wobei eine starke Gasentwicklung und Schäumen beobachtet werden konnten. Nach Abkühlen auf RT wurde der Katalysator über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das gelbe Filtrat im Ölpumpenvakuum eingeengt. Anhand der NMR-Daten des isolierten braun-gelben Öls (0.325 g) konnte zumindest teilweise eine Umsetzung zum Produkt **16** beobachtet werden. Die Nitrogruppe

wurde erfolgreich reduziert und im aromatischen Bereich traten nur noch Signale geringer Intensität auf. Die Bildung von Verbindung **16** ließ sich jedoch nicht eindeutig anhand der NMR-Daten nachweisen.

### Versuch 36:

Die Synthese erfolgte analog zu *Versuch 35*, allerdings wurden nach 1 h, 1.5 h und 2 h Erhitzen des Reaktionsgemischs unter Rückfluss je 3.5 ml Lösung abgenommen und aufgearbeitet. Die NMR-spektroskopische Untersuchungen der einzelnen isolierten Produkte ließen keine eindeutige Aussage darüber zu, ob das gewünschte Produkt **16** gebildet wurde. In den aufgenommenen ESI(pos.)-Massenspektren konnte kein Molekülionpeak gefunden werden. Es wurde lediglich ein Signal bei  $m/z = 203.15$  detektiert, das allerdings keinem Fragmentierungsprodukt zugeordnet werden konnte.

### Versuch 37:

Verbindung **15** (1.67 g, 2.89 mmol) wurde in EtOH (7.5 ml) gelöst, Pd/C-Katalysator (10%) (0.163 g) und H<sub>2</sub>O (0.82 ml) zugegeben und 24 h bei RT hydriert (H<sub>2</sub>, 30 - 50 bar). Der Katalysator wurde anschließend über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und die Lösungsmittel sowie entstandener Toluol im Ölpumpenvakuum entfernt. In den NMR-Spektren des isolierten braunen Öls (1.44 g) konnten nur Signale des Eduktes **15** beobachtet werden.

### Versuch 38:

Die Umsetzung erfolgte analog zu *Versuch 37*, allerdings unter H<sub>2</sub>O-freien Reaktionsbedingungen unter Verwendung von THF als Lösungsmittel. Nach 19 h Hydrieren (H<sub>2</sub>, 50 bar) bei zunächst 0 °C, dann RT konnte in den NMR-Spektren des erhaltenen braunen Öls lediglich Eduktsignale detektiert werden. Die massenspektrometrische Untersuchung ließ ebenfalls keine erfolgreiche Reaktion erkennen.

### Versuch 39:

Die Durchführung erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Synthesevorschrift für AAZTA-Liganden von S. Aime *et al.*<sup>[82]</sup> unter Verwendung von Pearlman's Katalysator.

Verbindung **15** (1.44 g, 2.48 mmol) wurde in MeOH (ca. 5 ml) gelöst, Pd(OH)<sub>2</sub>/C-Katalysator (20%) (0.700 g, 4.97 mmol) zugegeben und 18 h bei RT hydriert (H<sub>2</sub>, 50 bar). Dabei konnte kurz nach Reaktionsbeginn ein plötzlicher Druckanstieg um ca. 8 bar im Autoklav sowie eine Erwärmung des Autoklav um ca. 20 °C beobachtet werden. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend zentrifugiert, die überstehende gelbe Lösung abgehoben, über Celite filtriert und mit MeOH nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Ölpumpenvakuum ließen NMR-spektroskopische Untersuchungen des isolierten braun-gelben Öls (0.990 g) zunächst eine erfolgreiche Umsetzung zu **16** vermuten. Im ESI(pos.)-Massenspektrum konnte jedoch kein Molekülionpeak bei m/z = 370.27 detektiert werden. Stattdessen erschien ein Signal bei m/z = 315.22, das allerdings keinem Fragmentierungsprodukt, das mit den gemessenen NMR-Daten übereinstimmen würde, zugeordnet werden konnte.

#### Versuch 40:

Verbindung **15** (0.925 g, 1.60 mmol) wurde in MeOH (ca. 5 ml) gelöst, Pd(OH)<sub>2</sub>/C-Katalysator (20%) (0.122 g, 0.800 mmol) zugegeben und 22 h zunächst bei 0 °C, dann bei RT, hydriert (H<sub>2</sub>, 50 bar). Der Katalysator wurde anschließend abzentrifugiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels sowie des entstandenen Toluols im Ölpumpenvakuum, konnte ein braunes Öl (0.683 g) erhalten werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass die Reaktion nicht erfolgreich war, sondern lediglich verunreinigtes Edukt **15** vorlag.

#### Versuch 41:

Die Synthese erfolgte analog zu *Versuch 40*, allerdings unter Verwendung von zwei Äquivalenten des Pearlman's Katalysators. Nach 24 h Hydrieren (H<sub>2</sub>, 50 bar) bei zunächst 0 °C, dann RT, und Aufarbeitung wurde ein braunes Öl (0.493 g) isoliert. Die erhaltenen NMR-Daten stimmten mit den in *Versuch 39* erhaltenen Daten überein.

#### Versuch 42:

Die Synthese erfolgte analog zu *Versuch 41*. Die Reaktionszeit wurde jedoch auf 43.5 h erhöht. Nach der Entfernung des Katalysators mittels Zentrifugieren wurde das Rohprodukt für insgesamt 14 h bei ca. 60 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des braunen Öls (0.716 g) ergab, dass die

Nitrogruppe reduziert worden war. Allerdings war die *N*-Debenzylierung nicht vollständig, da im aromatischen Bereich noch Signale detektiert wurden. Auf eine weitere Aufarbeitung wurde verzichtet und der Versuch an dieser Stelle abgebrochen.

### Versuch 43:

Die Synthese erfolgte analog zu *Versuch 42*, allerdings unter Einsatz von fünf Äquivalenten  $\text{NEt}_3$ . Nach 25 h Hydrieren ( $\text{H}_2$ , 50 bar) und anschließender Aufarbeitung konnte ein braunes Öl (0.521 g) isoliert werden. Aus den gemessenen NMR-Daten konnte geschlossen werden, dass die Benzylgruppen nicht abgespalten worden waren und die Reaktion somit nicht erfolgreich war. Die Nitrogruppe war allerdings erfolgreich reduziert worden.

### Versuch 44:

Die Synthese erfolgte analog zu *Versuch 43*, jedoch wurden anstelle von  $\text{NEt}_3$  zwei Tropfen  $\text{HCOOH}$  zugegeben. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des nach Aufarbeitung erhaltenen braun-gelben Öls (0.483 g) ließ erkennen, dass zwar die Nitrogruppe reduziert, die Benzylgruppen allerdings nicht vollständig abgespalten wurden.

### Versuch 45:

Die Synthese erfolgte analog zu *Versuch 42*, allerdings unter Zusatz von fünf Äquivalenten  $\text{NaHCO}_3$ . In den NMR-Spektren des nach Aufarbeitung isolierten braun-gelben Feststoffs (0.464 g) konnte wiederum nur eine unvollständige *N*-Debenzylierung beobachtet werden. Die Nitrogruppe wurde jedoch erfolgreich reduziert. Der Versuch wurde an dieser Stelle abgebrochen.

### Versuch 46:

Die Umsetzung wurde in sehr grober Anlehnung an eine Vorschrift<sup>[102]</sup> zur Reduktion von Benzylgruppen mit  $\text{H}_2$ , Pd/C und Eisessig durchgeführt, jedoch unter Verwendung des Pearlman's Katalysators und 50 bar  $\text{H}_2$ .

Verbindung **15** (0.820 g, 1.41 mmol) wurde in MeOH (2.90 ml) gelöst,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ -Katalysator (20%) (0.397 g, 2.83 mmol) sowie Eisessig (81.0  $\mu\text{l}$ , 85.0 mg, 1.41 mmol) zugegeben und 19.5 h zunächst bei 0 °C, dann bei RT, hydriert ( $\text{H}_2$ , 50 bar). Der

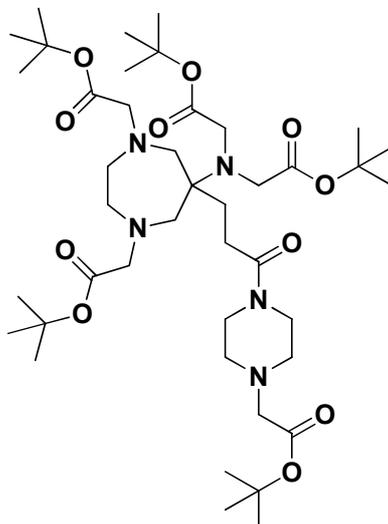
Katalysator wurde anschließend abzentrifugiert, die gelbe überstehende Lösung im Ölpumpenvakuum eingeengt und anschließend für 8 h bei 70 °C im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die NMR-spektroskopische Untersuchung des entstandenen braunen Wachses (0.513 g) ließ eine erfolgreiche Reaktion vermuten. Im aromatischen Bereich waren nur noch Signale sehr geringer Intensität zu erkennen. Um die noch im Rohprodukt enthaltene Essigsäure zu entfernen, wurde das Rohprodukt in wenig THF gelöst, fein gemahlene  $\text{NaHCO}_3$  (1.14 g, 13.5 mmol) zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Nach Abfiltrieren des entstandenen Natriumacetats wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt. Die NMR-spektroskopische Untersuchungen des isolierten braun-gelben Öls (0.337 g) ließen allerdings nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte erkennen. Deshalb wurde in Zukunft auf die Aufreinigung verzichtet.

#### Versuch 47:

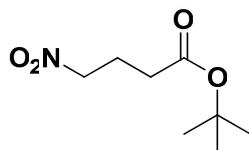
Das in *Versuch 44* isolierte Öl wurde nochmals 4 d analog zu *Versuch 46* unter Zusatz von einem Äquivalent Eisessig hydriert ( $\text{H}_2$ , 50 bar). In den aufgenommenen NMR-Spektren konnten lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte beobachtet werden.

#### Versuch 48:

Die Synthese erfolgte analog zu *Versuch 46*, jedoch wurde die Reaktionszeit der Hydrierung auf 7 d verlängert. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des nach Aufarbeitung erhaltenen braunen, zähen Öls (1.57 g) war kein Signal mehr für das  $\text{C}_q\text{NO}_2$ -Atom zu erkennen. Allerdings traten im aromatischen Bereich noch Signale geringer Intensität auf, woraus auf eine unvollständige *N*-Debenzylierung geschlossen wurde. Die Versuche zur Synthese von Verbindung **16** wurden daraufhin eingestellt.

**Versuch zur Darstellung von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(4-*tert*-butoxycarbonylmethyl)piperazinamido-carbonylethyl)perhydro-1,4-diazepin (17)****Versuch 49:**

Das in *Versuch 41* erhaltene braune Öl (0.460 g) wurde in MeCN (4.0 ml) gelöst und unter Rühren fein gemahlene  $K_2CO_3$  (0.860 g, 6.22 mmol) zugegeben. Bromessigsäure-*tert*-butylester (0.920 ml, 1.21 g, 6.22 mmol) wurde bei 0 °C zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde zunächst 10 min bei 0 °C, dann 4 h bei 80 °C, anschließend 16 h bei RT gerührt. Danach wurde die Lösung filtriert, mit MeCN nachgewaschen und das Lösungsmittel sowie unumgesetzter Eduktester im Ölpumpenvakuum entfernt. Das rot-braune, zähe Rohprodukt (1.08 g) wurde mit einem Eluens aus PE 50-70 und EtOAc (zunächst im Verhältnis 4:1, dann 7:3 und schließlich 1:1) säulenchromatographisch gereinigt. Die erhaltenen Fraktionen wurden im Vakuum eingeengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Vom aus Fraktion 1 isolierten gelben Öl (0.110 g) wurde ein ESI(pos.)-Massenspektrum aufgenommen. Es wurden allerdings lediglich Fragmentierungsprodukte detektiert, die sich nicht weiter zuordnen ließen. An dieser Stelle wurde der Versuch der Synthese von Verbindung **17** abgebrochen, da vermutlich bereits die Reaktion zu Verbindung **16** nicht erfolgreich verlaufen war.

**Darstellung von 4-Nitrobuttersäure-*tert*-butylester (18)**

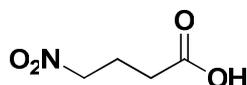
Die Synthese aus Acrylsäure-*tert*-butylester und Nitromethan erfolgte analog der Literaturvorschrift von G. R. Newkome *et al.*<sup>[103]</sup> zur Darstellung von 4-Nitrobutanol. Es wurden jedoch die einzelnen Zwischenprodukte isoliert und NMR-spektroskopisch untersucht.

**Ausbeute:** 18.9 g (99.9 mmol, 92%) einer gelben, klaren Flüssigkeit.

**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (189.10)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.23 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.34 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.95 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.43 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.75 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.6 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (3 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31.7 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 74.6 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.2 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 171.2 (1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**Synthese von 4-Nitrobuttersäure (11)**

Die Verseifung von 4-Nitrobuttersäure-*tert*-butylester (**18**) erfolgte analog der Literaturvorschrift von G. R. Newkome *et al.*<sup>[103]</sup>.

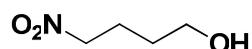
**Ausbeute:** 12.9 g (96.9 mmol, 98%) einer goldgelben, viskosen Flüssigkeit.

**C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub> (133.04)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.30 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2.53 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.06 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 4.48 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.72 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 11.6 (bs, 1 H, CO<sub>2</sub>H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.0 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 30.3 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 74.2 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 178.5 (1 C, CO<sub>2</sub>H) ppm.

### Darstellung von 4-Nitrobutanol (19)



Die Boranreduktion von 4-Nitrobuttersäure erfolgte analog der Literaturvorschrift von G. R. Newkome *et al.*<sup>[103]</sup>.

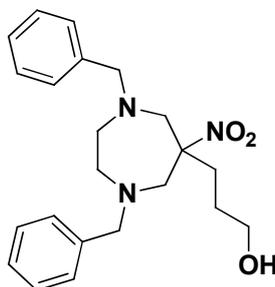
**Ausbeute:** 4.13 g (34.7 mmol, 77%) einer blassgelben Flüssigkeit.

### **C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (119.06)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.55 – 1.66 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.06 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.59 (bs, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 3.62 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.16 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.41 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.00 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.1 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 29.0 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 61.5 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 75.5 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ppm.

## Synthese von 1,4-Dibenzyl-6-(3-hydroxypropyl)-6-nitroperhydro-1,4-diazepin (20)



### Versuch 50:

4-Nitrobutanol (**19**) (2.00 g, 16.8 mmol) wurde in EtOH/Toluol (1:1, jeweils 16.0 ml) vorgelegt und *N,N'*-Dibenzylethylendiamin (3.96 ml, 4.04 g, 16.8 mmol) sowie Eisessig (1.92 ml, 2.02 g, 33.6 mmol) unter Rühren zugetropft. Zum farblosen, trüben Reaktionsgemisch wurde portionsweise Paraformaldehyd (1.51 g, 50.4 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung anschließend 4 h unter Rückfluss erhitzt. Ab ca. 55 °C löste sich der Paraformaldehyd in einer leicht exothermen Reaktion. Die Reaktionslösung verfärbte sich von gelb-braun, über blau-grün nach rot-braun. Danach wurde die Lösung 19 h bei RT gerührt. Dann wurden acht Spatel Aktivkohle zu der Lösung gegeben und 30 min bei RT gerührt. Die Aktivkohle wurde abfiltriert und die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der rot-braune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (3 x 60 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **20** (5.28 g, 13.8 mmol, 82%) wurde als dunkelbrauner, zäher Feststoff erhalten.

### **C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (383.22)**

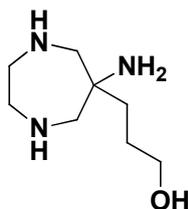
<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.92 – 1.00 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) 1.59 – 1.63 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.52 – 2.64 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.82 (s, 1 H, CH<sub>2</sub>OH), 2.93 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.2 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.27 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.28 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.49 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.2 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.62 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.0 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.20 – 7.31 (m, 10 H, *H* arom.) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.5 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) 33.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 59.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 61.8 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 62.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 64.1 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 94.8 (1 C, C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 127.3 (2 C, *p*-CH

arom.), 128.4 (4 C, *m*-CH arom.), 129.3 (4 C, *o*-CH arom.), 139.2 (2 C, **C** arom.) ppm.

**ESI-MS (pos.):**  $m/z = 384.23 [M + H]^+$ ,  $406.21 [M + Na]^+$ .

### Synthese von 6-Amino-6-(3-hydroxypropyl)perhydro-1,4-diazepin (**21**)



#### Versuch 51:

Verbindung **20** (2.37 g, 6.17 mmol) wurde in MeOH (53.5 ml) gelöst. Unter Rühren wurden der Pd/C-Katalysator (10%) (0.816 g), H<sub>2</sub>O (0.40 ml) und Ammoniumformiat (3.89 g, 61.7 mmol) zugegeben. Das schwarze Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt, wobei anfangs, ab ca. 60 °C, eine starke Gasentwicklung und Schäumen beobachtet wurden. Anschließend wurde der Katalysator über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das gelbe Filtrat im Vakuum eingeeengt. Letzte MeOH- und Toluolspuren wurden im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **21** wurde als gelbes, honigartiges Öl (0.971 g, 5.61 mmol, 91%) isoliert und ohne weitere Aufarbeitung in den nachfolgenden Reaktionen eingesetzt.

#### **C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (173.15)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 1.29 - 1.49$  (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),  $1.50 - 1.67$  (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),  $2.71$  (AB-System,  $^2J(H,H) = 13.9$  Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>),  $2.80 - 2.94$  (m, 4 H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH),  $3.54$  (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 6.30$  Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),  $4.85$  (bs, 5 H, NH und CH<sub>2</sub>OH) ppm.

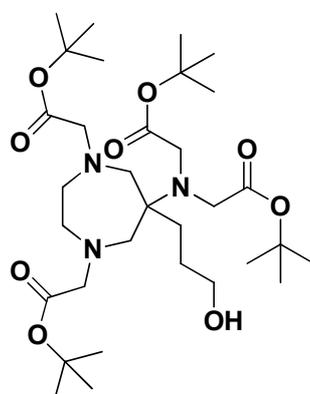
**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 27.4$  (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),  $36.9$  (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),  $52.6$  (2 C, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH),  $57.2$  (1 C, C<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>),  $60.8$  (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>),  $63.5$  (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ppm.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.40 - 1.53$  (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),  $1.53 - 1.69$  (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH),  $2.49$  (bs, 4 H, NH),  $2.71$  (AB-System,  $^2J(H,H) =$

13.4 Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 2.76 – 2.99 (m, 4 H,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.43 (s, 1 H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.56 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) = 5.38$  Hz,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.4$  (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 38.4 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 52.4 (2 C,  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 55.6 (1 C,  $\text{C}_q\text{NH}_2$ ), 61.3 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 63.2 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) ppm.

**Darstellung von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)perhydro-1,4-diazepin (22)**



Versuch 52:

Verbindung **21** (0.994 g, 5.45 mmol) wurde in MeCN (60 ml) gelöst und fein gemahlenes  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6.02 g, 43.6 mmol) zugegeben. Anschließend wurde bei 0 °C Bromessigsäure-*tert*-butylester (4.02 ml, 5.31 g, 27.2 mmol) zum gelben Reaktionsgemisch getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch auf RT auftauen gelassen und dann 3 d bei RT gerührt. Danach wurde das  $\text{K}_2\text{CO}_3$  abfiltriert, mit MeCN nachgewaschen und das gelbe Filtrat im Ölpumpenvakuum eingeeengt bzw. getrocknet. Das erhaltene braun-gelbe Öl (3.03 g) wurde mit einem Eluens aus PE 50-70 und EtOAc (4:1, dann 3:1) säulenchromatographisch gereinigt. NMR-spektroskopische und ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchungen zeigten, dass es sich bei dem in Fraktion 2 (PE/EtOAc 3:1) erhaltenen gelben, zähen Öl (0.717 g) um das gewünschte Produkt **22** handelte. Eine genaue Ausbeute ließ sich allerdings nicht bestimmen, da neben dem Hauptprodukt **22** immer auch ein kleiner Anteil (ca. 5%) an fünffach-Alkylierungsprodukt **23** vorlag. Diese beiden Produkte wurden jedoch aufgrund ihrer sehr großen Ähnlichkeit nicht weiter versucht zu

trennen. In den nachfolgenden Reaktionen wurde die Anwesenheit von **23** mit berücksichtigt.

### **C<sub>32</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (629.43)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (s, 18 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (s, 18 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.58 – 1.75 (m, 4 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.65 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.0 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 2.60 – 2.84 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.01 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.2 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.21 (s, 4 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.60 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.16 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.62 (s, 4 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.1 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 28.2 (6 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (6 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.9 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 52.8 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 59.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 62.5 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, exocycl.), 63.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 63.3 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 64.7 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Diazepin-Ring), 80.6 (2 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, exocycl.), 80.9 (2 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Diazepin-Ring), 170.7 (2 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, exocycl.), 172.5 (2 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Diazepin-Ring) ppm.

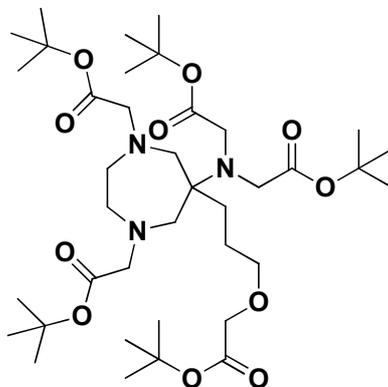
**ESI-MS (pos.):** m/z = 630.43 [M + H]<sup>+</sup>, 652.41[M + Na]<sup>+</sup>.

### Versuch 53:

Die Versuchsdurchführung erfolgte analog zu *Versuch 52*, allerdings unter Verwendung von genau vier Äquivalenten Bromessigsäure-*tert*-butylester sowie sieben Äquivalenten K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, um die Bildung des fünffach alkylierten Produktes **23** zu verhindern. Das K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurde durch Zentrifugieren und anschließende Filtration abgetrennt. Das nach Entfernen des MeCN im Ölpumpenvakuum erhaltene rotbraune Öl erwies sich nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen als ausreichend rein. Aufgrund des hohen Ausbeuteverlustes bei der säulenchromatographischen Reinigung (Ausbeute < 20%) und der Tatsache, dass dadurch das fünffach-Alkylierungsprodukt **23** nicht abgetrennt werden konnte, wurde bei zukünftigen Synthesen auf eine Aufreinigung verzichtet, und das Rohprodukt (Ausbeute ca. 70%) von Verbindung **22** weiter umgesetzt.

**<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR:** siehe *Versuch 52*.

**Charakterisierung von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-*tert*-butoxycarbonylmethoxypropyl)perhydro-1,4-diazepin (**23**)**



Bei der Synthese von Verbindung **22** entstand als Nebenprodukt auch die fünffach alkylierte Verbindung **23**, die ESI(pos.)-massenspektrometrisch nachgewiesen wurde. Das Nebenprodukt **23** ließ sich allerdings aufgrund der sehr großen Ähnlichkeit nicht vom Hauptprodukt **22** abtrennen. Aus dem Intensitätsverhältnis der Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde ein Anteil an Verbindung **23** im Produktgemisch von ca. 5 %, und somit relativ gering, abgeschätzt.

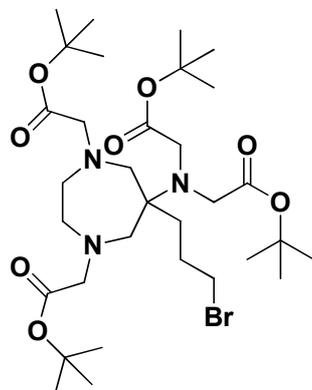
**$\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{11}$  (743.49)**

$^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): analoge Signale wie für Verbindung **22**, zusätzlich  $\delta = 3.45$  (m, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ),  $4.44$  (s, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): keine zusätzlichen Signale für **23** detektierbar.

**ESI-MS (pos.):**  $m/z = 744.50$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $766.48$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**Versuche der Synthese von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-bromopropyl)perhydro-1,4-diazepin (**24**)**



Versuch 54:

Die Umsetzung erfolgte in Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift<sup>[104]</sup> zur Darstellung von Bromiden aus Alkoholen mit NBS und PPh<sub>3</sub>.

Verbindung **22** (0.370 g, 0.588 mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 ml) gelöst und PPh<sub>3</sub> (0.173 g, 6.58 mmol) unter Rühren zugegeben. Anschließend wurde bei 0 °C NBS (0.117 g, 6.58 mmol) portionsweise zur gelben, klaren Reaktionslösung gegeben und danach 3 h bei 0 °C gerührt. Dabei entstand eine braune, klare Lösung, die im Vakuum eingeengt wurde. Zum zurückgebliebenen braunen Rückstand wurde Et<sub>2</sub>O (4.0 ml) gegeben, wobei eine farblose, trübe Lösung mit einem braunen, unlöslichen Rückstand entstand. Die Lösung wurde abfiltriert und der Et<sub>2</sub>O im Vakuum entfernt. Das isolierte farblose Pulver (0.187 g) wurde anschließend in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 ml) gelöst und mit einem Eluens aus Hexan und Et<sub>2</sub>O (zunächst im Verhältnis 5:1, dann 4:1 und schließlich 3:1) säulenchromatographisch gereinigt. Die erhaltenen Fraktionen wurden im Vakuum eingeengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnten keine Signale des gewünschten Produkts **24**, sondern lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte, detektiert werden.

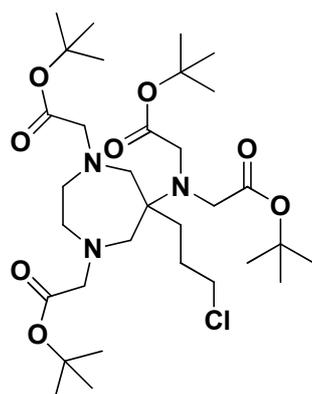
Versuch 55:

Die Appel-Reaktion erfolgte in grober Anlehnung an die Literaturvorschrift von M. Lautens *et al.*<sup>[105]</sup>.

Zu einer Lösung aus Verbindung **22** (0.394 g, 0.626 mmol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 ml) wurde CBr<sub>4</sub> (0.249 g, 0.751 mmol) bei 0 °C gegeben. Zur entstandenen braunen, klaren Lösung wurde dann ebenfalls bei 0 °C PPh<sub>3</sub> (0.197 g, 0.751 mmol) unter

Rühren zugefügt. Nach einigen Minuten wurde das Eisbad entfernt und 1 h bei RT gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch 3 d bei 5 °C stehen gelassen und anschließend das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum entfernt. Das braune, kristalline Rohprodukt (0.801 g) wurde mit einem Eluens aus Hexan und EtOAc (zunächst im Verhältnis 9:1, dann 4:1, 3:1 und schließlich 1:1) säulenchromatographisch gereinigt. Die erhaltenen Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt und NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnten keine Signale des gewünschten Produkts **24** detektiert werden. Die beobachteten Signale ließen sich keinen möglichen Produkten zuordnen.

**Versuch der Synthese von 1,4-Bis-(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis-(tert-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-chloropropyl)perhydro-1,4-diazepin (**25**)**



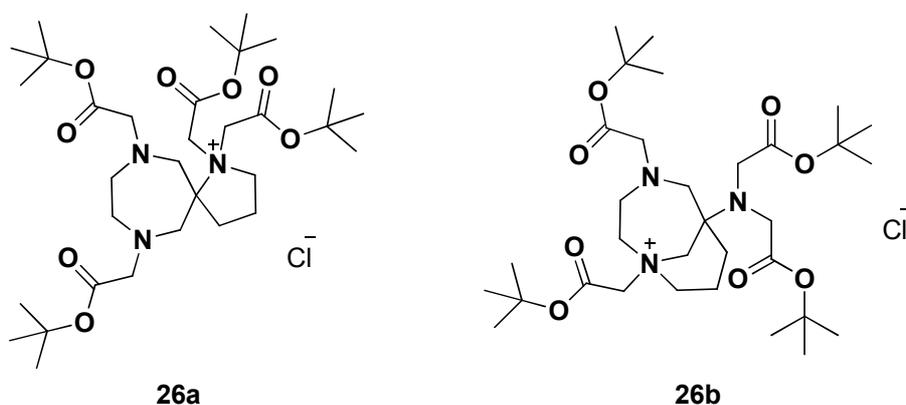
Versuch 56:

Die Synthese erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[84]</sup> Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu einer Lösung von Verbindung **22** (0.528 g, 0.838 mmol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.8 ml) wurde Thionylchlorid (0.122 ml, 0.199 g, 1.68 mmol) gegeben und die Reaktionslösung anschließend 3 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids sowie des CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum, konnte ein gelber, kristalliner Feststoff (0.544 g) isoliert werden. NMR-spektroskopische und ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchungen zeigten allerdings, dass das gewünschte Produkt **25** nicht entstanden war. Stattdessen wurde durch einen intramolekularen Ringschluss Verbindung **26** gebildet.

### Charakterisierung des Ringschlussprodukts (26)

Bei dem Versuch, Verbindung **25** darzustellen (*Versuch 56*), wurde anhand des ESI(pos.)-Massenspektrums die Bildung eines unerwünschten intramolekularen Alkylierungsprodukts **26** festgestellt. Dessen Signale wurden auch in den ESI(pos.)-Massenspektren der *Versuche 57, 60* und *61* gefunden. Für **26** kommen die beiden plausiblen Strukturvorschläge **26a** und **26b** in Betracht. Überlegungen zur Sterik legen die symmetrische Struktur **26a** nahe. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum werden jedoch separate Signale für alle C-Atome gefunden, was eher für die unsymmetrische Struktur **26b** spricht. Weitere Versuche zur Klärung der Konstitution von **26** wurden aber nicht unternommen.



### $\text{C}_{32}\text{H}_{58}\text{ClN}_3\text{O}_8$ (647.39)

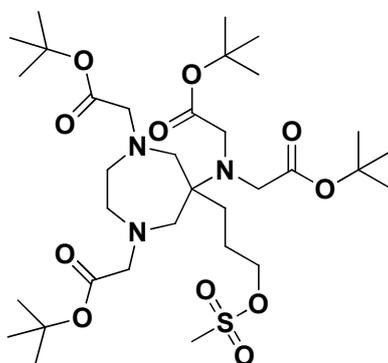
$^1\text{H-NMR}$  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17 – 1.30 (m, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 1.44 (s, 36 H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.74 – 1.83 (m, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 2.53 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 12.2$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 2.62 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 12.3$  Hz,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , Diazepin-Ring), 3.10 (AB-System, 6 H,  $^2J(\text{H,H}) = 17.1$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.22 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 14.0$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 3.26 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 16.4$  Hz,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 3.41 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 14.2$  Hz,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , Diazepin-Ring), 3.96 – 4.08 (m, 2 H,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$ , Diazepin-Ring) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.1 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 28.1 (6 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 (6 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.5 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 45.2 (1 C,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , Diazepin-Ring), 47.0 und 49.9 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , exocycl.), 55.0 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 56.3 (1 C,  $\text{C}_q$ ), 56.7 (1 C,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$ , Diazepin-Ring), 59.1 (1 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$ , Diazepin-Ring), 61.4 (1 C,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , Diazepin-Ring),

62.7 und 62.8 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 81.2 und 81.6 (2 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, exocycl.), 84.5 und 85.0 (2 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Diazepin-Ring), 164.4, 166.0, 169.8 und 170.8 (4 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS (pos.):** m/z = 612.42 [M - Cl]<sup>+</sup>.

**Versuch der Synthese von 1,4-Bis-(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis-(tert-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-(methansulfonyloxy)propyl)perhydro-1,4-diazepin (27)**



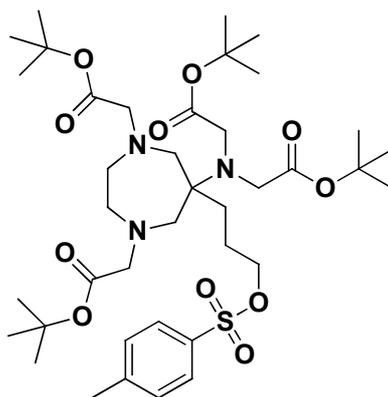
Versuch 57:

Die Umsetzung erfolgte in grober Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift.<sup>[106]</sup> Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **22** (0.158 g, 0.251 mmol) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.44 ml) vorgelegt und NEt<sub>3</sub> (0.06 ml, 42.2 mg, 0.418 mmol) zugegeben. Bei 0 °C wurde Methansulfonsäurechlorid (0.03 ml, 43.2 mg, 0.377 mmol) zur gelben, klaren Lösung getropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C, dann 30 min bei RT, wurde H<sub>2</sub>O (0.24 ml) zugetropft. Zum alkalischen Reaktionsgemisch wurde anschließend CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) gegeben und zunächst mit H<sub>2</sub>O (4 x 10 ml) gewaschen. Die vereinigten farblosen, wässrigen Phasen wurden mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten blassgelben, organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und im Ölpumpenvakuum eingengt. Es wurde ein gelber, kristalliner Feststoff (0.167 g) erhalten. NMR-spektroskopische sowie ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchungen ergaben jedoch, dass es sich dabei nicht um Verbindung **27**

handelte. Stattdessen wurde durch einen intramolekularen Ringschluss Verbindung **26** gebildet.

### Versuch der Synthese von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-(tosyloxy)propyl)perhydro-1,4-diazepin (**28**)



#### Versuch 58:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **22** (0.591 g, 0.938 mmol) wurden in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.63 ml) vorgelegt und NEt<sub>3</sub> (0.528 ml, 0.380 g, 3.75 mmol) bei RT zugegeben. Dann wurde bei 0 °C ebenfalls in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.60 ml) gelöstes Tosylchlorid (0.215 g, 1.13 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch zunächst 30 min bei 0 °C, dann 20 h bei RT gerührt. Zur braunen, klaren Lösung wurde H<sub>2</sub>O (0.90 ml) gegeben und die Lösung anschließend mit H<sub>2</sub>O (4 x 5 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigte gelbe, organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Vakuum entfernt. Als Rohprodukt wurde ein braunes, zähes Öl erhalten. Nach Umkristallisation aus einem Et<sub>2</sub>O/PE (50-70)-Gemisch und anschließendem Trocknen im Ölpumpenvakuum, blieb ein braunes Öl zurück. NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben, dass die gewünschte Verbindung **28** nicht gebildet wurde. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmten nahezu mit den in *Versuch 60* erhaltenen überein. Dort wurde die Bildung des Ringschlussproduktes **26** ESI(pos.)-massenspektrometrisch nachgewiesen.

Versuch 59:

Zu einer Lösung aus Verbindung **22** (0.485 g, 0.770 mmol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 ml) wurde bei 0 °C zunächst  $\text{NEt}_3$  (0.44 ml, 0.314 g, 3.08 mmol), dann in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ml) gelöstes Tosylchlorid (0.176 g, 0.924 mmol) getropft. Die braune, klare Reaktionslösung wurde zunächst 5 h bei 0 °C gerührt und anschließend 16 h bei 5 °C stehen gelassen. Danach wurden das  $\text{NEt}_3$  und das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  im Vakuum entfernt. Der hellbraune, ölige Rückstand wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 ml) aufgeschlämmt und mit einem Gemisch aus gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösungen (2:3, 5 x 20 ml), dessen pH-Wert 8 betrug, gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 ml) extrahiert und anschließend die vereinigten gelben, organischen Phasen nach weiterem Waschen mit oben genannter Lösung (2 x 20 ml) im Vakuum eingengt. Es wurde ein braun-gelbes Öl isoliert (0.452 g). Dieses Rohprodukt wurde ebenfalls, wie in *Versuch 58* beschrieben, umkristallisiert. Der isolierte braune Feststoff erwies sich nach NMR-spektroskopischen Untersuchungen nicht als das gewünschte Produkt. Es konnten lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Versuch 60:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 ml) gelöster Verbindung **22** (1.29 g, 2.05 mmol) wurde bei 0 °C erst  $\text{NEt}_3$  (1.15 ml, 0.830 g, 8.20 mmol), dann in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.3 ml) gelöstes Tosylchlorid (0.469 g, 2.46 mmol) getropft. Nach 50 min Rühren bei 0 °C wurde zur trüben, braunen Lösung  $\text{H}_2\text{O}$  (2.0 ml) gegossen. Die Reaktionslösung wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  (4 x 30 ml) gewaschen und danach die vereinigte wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigte gelbe, organische Phase wurde im Vakuum eingengt. Als Rohprodukt konnte ein gelb-braunes Öl erhalten werden, dass in 10 ml PE (50-70) 5 min im Ultraschallbad aufgeschlämmt wurde. Die überstehende trübe, gelbe Lösung wurde abgenommen. Der Rückstand wurde ein weiteres Mal mit PE (50-70) im Ultraschallbad behandelt. Nach Abheben der überstehenden farblosen, klaren Lösung wurde der braune Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der isolierte braun-gelbe, zähe Rückstand (0.689 g) wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Anhand der erhaltenen NMR-Daten wurde zunächst von einer erfolgreichen Umsetzung zu Verbindung **28** ausgegangen. Die ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchung zeigte allerdings, dass durch einen intramolekularen Ringschluss das Eliminierungsprodukt **26** gebildet wurde.

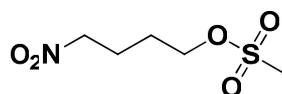
### Versuch 61:

Die Umsetzung erfolgte in Anlehnung an die Literaturvorschriften<sup>[107, 108]</sup> zur Tosylierung von Alkoholen in trockenem Pyridin.

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu einer Lösung von Verbindung **22** (0.280 g, 0.445 mmol) in trockenem Pyridin (0.930 ml, 0.914 g, 11.6 mmol) wurde unter Rühren portionsweise Tosylchlorid (0.102 g, 0.533 mmol) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionslösung wurde 18 h bei 5 °C stehen gelassen. Nach Entfernen des überschüssigen Pyridins im Ölpumpenvakuum wurde der braune, ölige Rückstand in einem Gemisch aus gesättigten NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösungen (2:3, 10 ml), dessen pH-Wert 8 betrug, und Et<sub>2</sub>O (15 ml) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit dem Gemisch aus gesättigten NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösungen (2:3, 5 x 10 ml), dessen pH-Wert 8 betrug, gewaschen. Die goldgelbe, organische Phase wurde anschließend im Ölpumpenvakuum eingengt. Das zurückgebliebene braune Öl (0.210 g) wurde aus einem Et<sub>2</sub>O/PE (50-70)-Gemisch umkristallisiert. Der nach Entfernen der Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum isolierte hellbraune, kristalline Feststoff wurde anschließend NMR-spektroskopisch und ESI(pos.)-massenspektrometrisch untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass anstelle des gewünschten Produkts das Ringschlussprodukt **26** gebildet wurde.

### **Darstellung von 4-Nitrobutyl-methansulfonat (29)**



### Versuch 62:

Die Umsetzung erfolgte in Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift<sup>[106]</sup> zur Mesylierung von Alkoholen.

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

4-Nitrobutanol (**19**) (0.572 g, 4.80 mmol) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 ml) gelöst und NEt<sub>3</sub> (1.12 ml, 0.806 g, 7.96 mmol) unter Rühren bei 0 °C tropfenweise zugegeben. Zur hellgelben, klaren Lösung wurde Methansulfonsäurechlorid (0.560

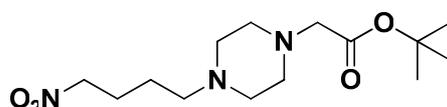
ml, 0.824 g, 7.20 mmol) getropft, wobei ein gelbes, trübes Reaktionsgemisch entstand. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wurde H<sub>2</sub>O (4.64 ml) zugegeben und durch anschließendes Zugabe von sechs Tropfen 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> das Reaktionsgemisch auf pH 1 - 2 angesäuert. Zur klaren Lösung wurde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) gegeben und die organische Phase danach mit H<sub>2</sub>O (5 x 25 ml) gewaschen. Die hellgelbe, organische Phase wurde anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **29** wurde als gelbe Flüssigkeit (0.818 g, 4.15 mmol, 87%) erhalten.

### C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>S (197.04)

<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.91 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.17 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.03 (s, 3 H, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.29 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.96 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.45 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.68 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.7 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.2 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.7 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 68.4 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74.8 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

### Synthese von *tert*-Butyl 2-(4-(4-Nitrobutyl)piperazin-1-yl)acetat (**30**)



#### Versuch 63:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu Verbindung **29** (0.364 g, 1.85 mmol) wurde das Piperazin-Derivat **13** (0.389 g, 1.94 mmol) tropfenweise gegeben, und die braune, klare Reaktionslösung anschließend 47 h bei RT gerührt. Dabei färbte sich die Lösung dunkelrot. Nach Entfernen überschüssiger Edukte bzw. entstandener Methansulfonsäure im Ölpumpenvakuum blieb ein rot-brauner, zäher Feststoff zurück. Die NMR-spektroskopischen Messungen zeigten, dass die Reaktion wenn, dann nur

unvollständig abgelaufen war, da noch Signale des Eduktes **29** mit großer Intensität detektiert wurden.

### Versuch 64:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zum Piperazin-Derivat **13** (0.213 g, 1.06 mmol) wurde unter Rühren trockenes Pyridin (0.818 ml, 0.802 g, 10.1 mmol) bei 0 °C gegeben. Dann wurde Verbindung **29** (0.200 g, 1.01 mmol) langsam zugetropft, wobei eine neon-gelbe, klare Lösung entstand, die sich nach 2 h Rühren bei 0 °C leuchtend orange-rot verfärbte. Die Reaktionslösung wurde danach weitere 5 d bei RT gerührt und anschließend das überschüssige Pyridin sowie die entstandene Methansulfonsäure im Ölpumpenvakuum entfernt. Der rot-braune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 ml) aufgenommen und durch Zugabe von 1 M NaOH-Lösung auf pH 11 eingestellt. Die organische Phase wurde mit einer NaOH-Lösung (4 x 2.0 ml), deren pH-Wert 11 betrug, gewaschen. Die rot-braune, klare organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Ölpumpenvakuum eingeeengt. Verbindung **30** (0.128 g, 0.425 mmol, 42%) wurde als rotes Öl isoliert.

<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR: siehe *Versuch 65*.

### Versuch 65:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zum Piperazin-Derivat **13** (0.245 g, 1.22 mmol) wurde unter Rühren zunächst NEt<sub>3</sub> (1.64 ml, 1.18 g, 11.7 mmol), danach in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ca. 1 ml) gelöste Verbindung **29** (0.229 g, 1.17 mmol) bei 0 °C getropft. Die blassbraune Lösung wurde zunächst 2.5 h bei 0 °C, dann 7 d bei RT gerührt. Dabei trat ca. 4 h nach Entfernen des Eisbades eine Verfärbung der Reaktionslösung nach leuchtend rot ein. Anschließend wurden die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Der rot-braune Rückstand wurde, wie in *Versuch 64* beschrieben, aufgereinigt. Verbindung **30** wurde als rot-braunes Öl (0.191 g, 0.634 mmol, 54%) erhalten.

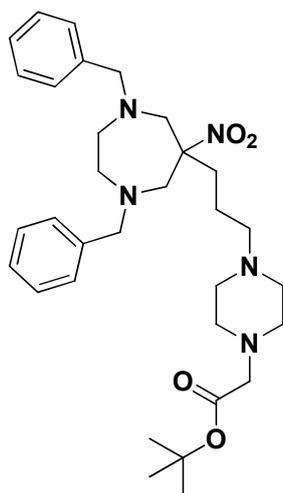
### **C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (301.20)**

<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.37 (s, 9 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.49 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.96 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7

Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.30 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.16 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.43 – 2.58 (m, 8 H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 3.01 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.34 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.96 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.3 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 25.4 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 28.1 (3 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.4 und 52.8 (je 2 C, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 52.8 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 57.3 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75.4 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 81.0 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 169.5 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### Synthese von 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(4-tert-butoxycarbonylmethylpiperazino- propyl)perhydro-1,4-diazepin (31)



#### Versuch 66:

Zu einer Lösung aus Verbindung **30** (0.128 g, 0.424 mmol) in Toluol (0.45 ml) wurde *N,N'*-Dibenzylethylendiamin (0.100 ml, 0.102 g, 0.424 mmol), Eisessig (50.0 µl, 51.0 mg, 0.849 mmol), EtOH (0.45 ml) sowie Paraformaldehyd (38.0 mg, 1.27 mmol) unter Rühren gegeben. Das gelb-braune Reaktionsgemisch wurde anschließend 4.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach weiteren 17 h Rühren bei RT wurde eine Spatelspitze Aktivkohle zum dunkelbraunen Gemisch gegeben. Nach 30 min Rühren bei RT wurde die Aktivkohle abfiltriert und die Lösung im Ölpumpenvakuum eingeeengt. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (4 x 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das

Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **31** (0.192 g, 0.340 mmol, 80%) konnte als braunes Öl gewonnen werden.

### **C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (565.36)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21 – 1.30 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 8 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.47 (s, 9 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.62 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.36 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.03 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.36 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.41 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.20 Hz, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.48 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.54 Hz, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2.59 – 2.67 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, Diazepinring), 2.97 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.2 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.10 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.18 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.20 Hz, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.36 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.52 Hz, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.53 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.2 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 3.61 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.1 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.23 – 7.36 (m, 10 H, **H** arom.) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.6 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 28.2 (3 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.7 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 52.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 52.9 und 53.1 (je 2 C, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 57.7 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 58.7 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 62.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, Diazepinring), 64.1 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 81.6 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 95.0 (1 C, C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 127.6 (2 C, *p*-CH arom.), 128.4 (4 C, *m*-CH arom.), 128.7 (4 C, *o*-CH arom.), 139.3 (2 C, **C** arom.), 169.4 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS (pos.):** m/z = 566.37 [M + H]<sup>+</sup>.

### Versuch 67:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zum Piperazin-Derivat **13** (0.419 g, 2.09 mmol) wurde bei 0 °C zunächst NEt<sub>3</sub> (2.80 ml, 2.01 g, 19.9 mmol), danach in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ca. 2 ml) gelöste Verbindung **32** (0.919 g, 1.99 mmol) getropft. Die entstandene dunkelbraune, trübe Reaktionsmischung wurde erst bei 0 °C, später bei RT, insgesamt 13 d gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum konnte das Rohprodukt von **31** quantitativ in ausreichender Reinheit erhalten werden. Es wurde ohne weitere Aufarbeitung bei der Umsetzung zu **32** in *Versuch 70* eingesetzt.

### **C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (565.36)**

**<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR:** siehe *Versuch 66*.

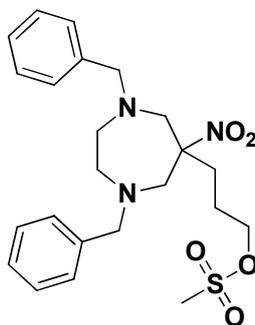
**ESI-MS (pos.):**  $m/z = 566.37 [M + H]^+$ .

Versuch 68:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu einer Lösung von Verbindung **15** (0.571 g, 0.985 mmol) in trockenem THF (1.25 ml) wurde 1 M  $BH_3 \cdot THF$  (2.95 ml, 2.95 mmol) bei 0 °C getropft. Dabei wurde starkes Schäumen und Gasentwicklung beobachtet. Nach beendeter Zugabe wurde das dunkelbraune Gemisch zunächst 20 min bei 0 °C gerührt und danach 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und das überschüssige  $BH_3$  sowie der entstandene Alkoxy-Boran-Komplex vorsichtig durch Zugabe von  $H_2O$  (0.55 ml) hydrolysiert. Die braune, klare Lösung wurde im Ölpumpenvakuum eingeengt. Der braune Rückstand wurde in gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung (5.0 ml) gelöst und mit  $Et_2O$  (2 x 11 ml) extrahiert. Die gelbe organische Phase wurde mit gesättigter  $NaCl$ -Lösung (5.0 ml) gewaschen und anschließend über  $Na_2SO_4$  getrocknet, abfiltriert und im Ölpumpenvakuum eingeengt. In den NMR-Spektren des erhaltenen gelben Öls wurden lediglich Signale des Eduktes **15** detektiert. Eine erfolgreiche Reduktion des Amids zum Amin konnte nicht beobachtet werden.

## Synthese von 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(3-methansulfonyloxypropyl)perhydro-1,4-diazepin (**32**)



### Versuch 69:

Die Umsetzung erfolgte in grober Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift<sup>[106]</sup> zur Mesylierung von Alkoholen.

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu einer Lösung aus Verbindung **20** (0.763 g, 1.99 mmol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.50 ml) wurde erst NEt<sub>3</sub> (0.464 ml, 0.334 g, 3.30 mmol), dann Methansulfonsäurechlorid (0.234 ml, 0.342 g, 2.98 mmol) bei 0 °C getropft. Dabei konnte leichtes Schäumen beobachtet werden. Nach 50 min Rühren bei 0 °C wurde H<sub>2</sub>O (1.92 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf RT auftauen gelassen. Durch Zugabe von fünf Tropfen 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde die Reaktionslösung auf pH 2 angesäuert. Es wurde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.4 ml) zur Lösung gegeben und die dunkelbraune, organische Phase mit H<sub>2</sub>O (5 x 10.4 ml) gewaschen. Danach wurde die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und im Ölpumpenvakuum eingengt. Verbindung **32** (0.919 g, 1.99 mmol, 100%) konnte quantitativ als braunes Öl gewonnen werden.

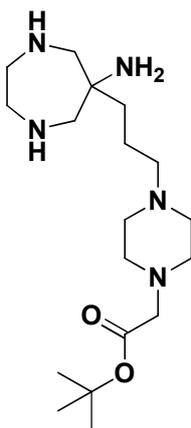
### **C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (461.20)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 - 1.13 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.55 - 1.69 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.50 - 2.70 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.88 (s, 3 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) und von diesem Signal überlagert (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.4 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.47 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.4 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.62 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 12.8 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.79 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.06 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.20 - 7.30 (m, 10 H, **H** arom.) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.0 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.5 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 37.5 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.1 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>),

61.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 64.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 68.7 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 94.2 (1 C, C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 127.5 (2 C, *p*-CH arom.), 128.6 (4 C, *m*-CH arom.), 128.9 (4 C, *o*-CH arom.), 139.1 (2 C, C arom.) ppm.

### Versuche der Synthese von 6-Amino-6-(4-*tert*-butoxycarbonylmethylpiperazino-propyl)perhydro-1,4-diazepin (33)



#### Versuch 70:

Verbindung **31** (0.480 g, 0.848 mmol) wurde in MeOH (7.34 ml) gelöst und unter Rühren Pd/C (10%)-Katalysator (0.112 g), H<sub>2</sub>O (60.0 µl) und Ammoniumformiat (0.535 g, 8.48 mmol) zugegeben. Die schwarze Reaktionsmischung wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt, wobei eine starke Gasentwicklung und Schäumen beobachtet werden konnten. Das Gemisch wurde anschließend weitere 18 h bei RT gerührt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das gelbe Filtrat im Membranpumpenvakuum eingeeengt. Das gelb-braune Öl wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) gelöst und mit 5%iger NaOH-Lösung (4 x 3 ml) gewaschen. Die gelbe organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Das isolierte gelbe Wachs (0.180 g) wurde anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. Anhand der NMR-Daten konnte zwar auf eine erfolgreiche Reduktion der Nitrogruppe zum Amin geschlossen werden, allerdings fehlten die Signale der CH<sub>2</sub>-Kette des Piperazin-Schwanzes. Somit wurde eine Zersetzung des Moleküls vermutet.

### Versuch 71:

Die Umsetzung erfolgte wie in *Versuch 70* beschrieben, allerdings wurde das Rohprodukt nach Entfernen des Katalysators durch Zentrifugieren (13000 G, 5 min) nicht weiter aufgearbeitet. Nach 3 h Trocknen bei 70 °C im Ölpumpenvakuum konnten in den aufgenommenen NMR-Spektren immer noch Signale großer Intensität im aromatischen Bereich beobachtet werden, was auf eine unvollständige *N*-Debenzylierung schließen ließ. Lediglich die Reduktion der Nitrogruppe schien erfolgreich verlaufen zu sein.

### Versuch 72:

Die Umsetzung erfolgte in Anlehnung an die Literaturvorschrift von L. Tei et al.<sup>[84]</sup>. Das in *Versuch 71* entstandene braune Öl (0.116 g) wurde in MeOH (8.53 ml) gelöst und unter Rühren Pd/C (10%)-Katalysator (13.0 mg), H<sub>2</sub>O (0.140 ml), Ammoniumformiat (45.5 mg, 0.722 mmol) sowie Ameisensäure (22.8 µl, 29.8 mg, 0.648 mmol) zugegeben. Die schwarze Reaktionsmischung wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt, wobei eine starke Gasentwicklung und Schäumen beobachtet werden konnten. Die Reaktionslösung wurde anschließend weitere 18 h bei RT gerührt. Der Katalysator wurde durch Zentrifugieren entfernt und die überstehende gelbe Lösung im Ölpumpenvakuum eingengt und anschließend bei 70 °C im Ölpumpenvakuum endgetrocknet. In den aufgenommenen NMR-Spektren des erhaltenen gelben Waxes (88.5 mg) konnten lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte detektiert werden.

### Versuch 73:

Die Umsetzung erfolgte in sehr grober Anlehnung an die Literatur.<sup>[84, 102]</sup>

Die Versuchsdurchführung verlief wie in *Versuch 72* beschrieben, allerdings unter Verwendung von zwei Äquivalenten Pearlman's Katalysator Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%) anstelle von Pd/C (10%). Das nach Abzentrifugieren des Katalysators und Trocknen bei 70 °C im Ölpumpenvakuum isolierte, braun-gelbe Öl (0.150 g) wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Es konnte kein Signal mehr für das C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>-Atom beobachtet werden, allerdings konnte auch kein Signal für C<sub>q</sub>NH<sub>2</sub> detektiert werden. Im aromatischen Bereich traten weiterhin Signale großer Intensität auf, was auf eine unvollständige *N*-Debenzylierung schließen ließ.

Versuch 74:

Das in *Versuch 73* erhaltene Öl (0.150 g) wurde nochmals mit jeweils fünf Äquivalenten Ammoniumformiat (0.114 g, 1.80 mmol) und Eisessig (0.103 ml, 0.108 g, 1.80 mmol) sowie Pd/C (10%)-Katalysator (95.0 mg) analog zu *Versuch 72* umgesetzt. In den aufgenommenen NMR-Spektren des erhaltenen gelb-braunen Feststoffs konnten allerdings immer noch Signale im aromatischen Bereich detektiert werden. Eine erfolgreiche Synthese von Verbindung **33** wurde somit nicht beobachtet.

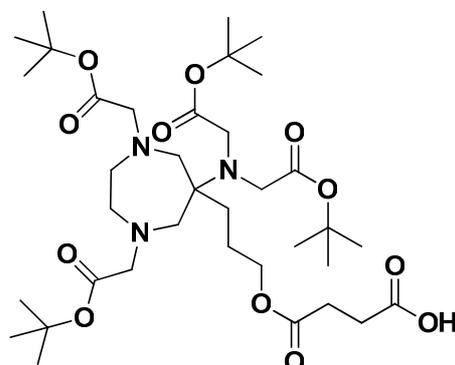
Versuch 75:

Zu einer Lösung aus Verbindung **31** (0.150 g, 0.265 mmol) in MeOH (1.10 ml) wurde Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%)-Katalysator (74.5 mg, 0.530 mmol) und Eisessig (39.0 µl, 41.0 mg, 0.676 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 91 h zunächst bei 0 °C, dann bei RT hydriert (H<sub>2</sub>, 50 bar). Nach Abzentrifugieren des Katalysators wurde die gelbe Lösung im Vakuum eingeeengt und 4 h im Ölpumpenvakuum bei 60 °C endgetrocknet. Anhand der aufgenommenen NMR-Spektren konnte lediglich die erfolgreiche Reduktion der Nitrogruppe zum Amin festgestellt werden. Allerdings waren die Benzylgruppen nicht abgespalten worden, da Signale großer Intensität im aromatischen Bereich beobachtet wurden.

Versuch 76:

Der in *Versuch 75* entstandene gelb-braune Feststoff (65.0 mg) wurde in MeOH (5.0 ml) gelöst und Pd/C (10%)- Katalysator (34.0 mg), H<sub>2</sub>O (80.0 µl) sowie Ameisensäure (13.7 µl, 16.7 mg, 0.364 mmol) zugegeben. Nach insgesamt 115.5 h Hydrieren (H<sub>2</sub>, 50 bar) bei zunächst 0 °C, dann RT, und anschließender Aufarbeitung, wie in *Versuch 75* beschrieben, blieb ein gelb-braunes Pulver zurück. Die NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, dass die Benzylgruppen immer noch vorhanden und die Synthese somit nicht erfolgreich war.

**Synthese von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(4-oxa-5-oxo-7-carboxyheptyl)perhydro-1,4-diazepin (34)**



Versuch 77:

Die Umsetzung erfolgte in Anlehnung an die Literatur.<sup>[84]</sup>

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **22** (0.155 g, 0.246 mmol) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 ml) gelöst und unter Rühren Bernsteinsäureanhydrid (49.3 mg, 0.492 mmol) bei RT zugegeben. Nach 19 h Rühren bei 35 °C wurde die braune, klare Lösung mit H<sub>2</sub>O (3 x 5 ml) gewaschen. Die braun-gelbe organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **34** (0.136 g, 0.187 mmol, 76%) wurde als braunes Öl erhalten.

**C<sub>36</sub>H<sub>63</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub> (729.44)**

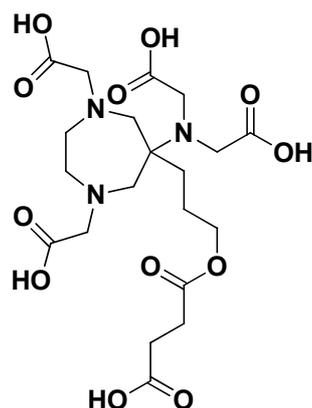
**<sup>1</sup>H-NMR** (400.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.36 – 1.49 (m, 36 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.55 – 1.63 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 1.63 – 1.74 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 2.52 – 2.63 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.66 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.0 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 2.67 – 2.78 (m, 4 H, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2.98 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.1 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.24 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 16.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.61 (s, 4 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.05 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 4.68 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 9.51 (bs, 1 H, CO<sub>2</sub>H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.7 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 28.2 (12 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.4 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 29.8 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 33.9 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 51.9 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 58.8 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 62.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, exocycl.), 62.5 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 65.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 65.2 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Diazepin-Ring), 80.6 (2 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, exocycl.), 81.3 (2 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Diazepin-Ring), 170.8 (2 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, exocycl.),

171.0 (2 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , Diazepin-Ring), 172.2 (1 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 172.8 (1 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ) ppm.

**ESI-MS (pos.):**  $m/z = 730.45$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $752.43$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

**Synthese von 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(4-oxa-5-oxy-7-carboxyheptyl)perhydro-1,4-diazepin (35)**



Versuch 78:

Die Synthese wurde in Anlehnung an die Literatur<sup>[84]</sup> durchgeführt.

Verbindung **34** (0.135 g, 0.185 mmol) wurde in einem Gemisch aus TFA und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, je 2.55 ml) 20 h bei RT gerührt. Die zuvor braune Lösung färbte sich dabei gelbbraun. Durch Zugabe eines Überschusses  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde anschließend ein farbloser Feststoff aus der Lösung ausgefällt. Der Feststoff wurde abzentrifugiert, mehrmals mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und danach im Ölpumpenvakuum getrocknet. Verbindung **35** (77.5 mg, 0.153 mmol, 83%) wurde als brauner, kristalliner Feststoff isoliert.

**$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{12}$  (505.19)**

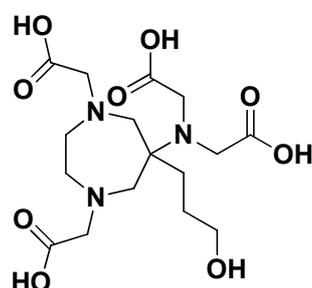
**$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 1.43 - 1.56$  (m, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ),  $1.57 - 1.90$  (m, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ),  $2.53 - 2.69$  (m, 4 H,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ),  $3.28$  (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 14.5$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ),  $3.36$  (bs, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.40$  (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 14.5$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ),  $3.73$  (bs, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , exocycl.),  $3.88$  (AB-System, 4 H,  $^2J(\text{H,H}) = 17.7$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , Diazepin-Ring),  $4.05$  (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) = 6.02$  Hz,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ),  $5.04$  (bs, 5 H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 23.8$  (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ),  $29.7$  (2 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ),  $33.0$  (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ),  $51.3$  (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,

exocycl.), 54.4 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 58.8 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 61.7 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, Diazepin-Ring), 63.7 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 65.6 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 171.1 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 174.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, exocycl.), 176.1 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, Diazepin-Ring), 177.2 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) ppm.

**ESI-MS (pos.):** m/z = 506.20 [M + H]<sup>+</sup>.

### Synthese von 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)perhydro-1,4-diazepin (36)



#### Versuch 79:

Verbindung **22** (0.390 g) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.5 ml) gelöst und TFA (8.5 ml) zugegeben. Anschließend wurde die klare Lösung 18.5 h bei RT gerührt. Dabei verfärbte sich die zunächst gelbe Lösung dunkelbraun. Durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O (ca. 30 ml) wurde ein hellbrauner Feststoff ausgefällt, der mittels Zentrifugieren isoliert wurde. Nach Trocknen im Ölpumpenvakuum wurde Verbindung **36** als gelb-brauner Feststoff (0.290 g) erhalten. Die Ausbeute konnte nicht bestimmt werden, da neben dem Hauptprodukt **36** auch das Nebenprodukt **37** gebildet wurde.

#### **C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (405.17)**

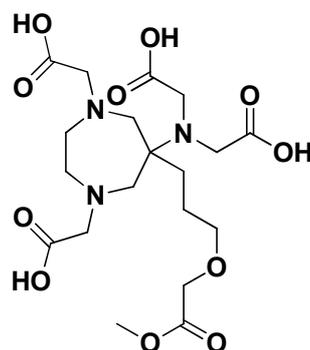
**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.29 – 1.32 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.47 – 1.50 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.30 (durch CD<sub>3</sub>OD-Signal verdeckt, d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) ≈ 14 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.34 – 3.39 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.40 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.3 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.63 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.03 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.74 (bs, 4 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, exocycl.), 3.87 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 17.5 Hz, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, Diazepin-Ring), 5.02 (bs, 5 H, CO<sub>2</sub>H und C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 23.3 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 25.5 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 54.4 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, exocycl), 58.9 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 61.6 (2

C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 61.8 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, Diazepin-Ring), 62.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 63.6 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 173.6 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, exocycl.), 177.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, Diazepin-Ring) ppm.

**ESI-MS (neg.):** m/z = 404.17 [M - H]<sup>-</sup>.

**Charakterisierung von 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(3-methoxycarbonylmethoxypropyl)perhydro-1,4-diazepin (37)**



Bei der Synthese von Verbindung **36** (*Versuch 79*) entstand als Nebenprodukt auch Verbindung **37**. Im ESI(neg.)-MS wurde der Molekülion-Peak bei m/z = 476.19 detektiert. Verbindung **22** wurde nur als Rohprodukt erhalten, in dem auch Verbindung **23** als Nebenprodukt vorlag (siehe *Versuche 52* und *53*). Unter den Reaktions- oder ESI-Messbedingungen wurde der Methylester des Hydrolyseprodukts von Verbindung **23** gebildet. Weiterhin wurde der Molekülion-Peak von **37** auch im ESI(neg.)-MS bei *Versuch 95* beobachtet.

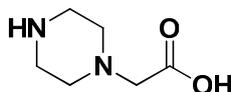
**C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (477.20)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): Signale wie für **36**, zusätzlich δ = 3.98 (s, 3 H, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.20 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD): Signale wie für **36**, zusätzlich δ = 51.6 (1 C, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.9 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 68.7 (1 C, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 171.1 (1 C, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS (neg.):** m/z = 476.19 [M - H]<sup>-</sup>.

### Synthese von 2-(Piperazin-1-yl)essigsäure (**38**)



#### Versuch 80:

Zum *tert*-Butylester **13** (0.300 g, 1.50 mmol) wurde unter Rühren konzentrierte HCOOH (0.60 ml) gegeben und die resultierende hellgelbe, klare Lösung 23.5 h bei RT gerührt. Danach wurde die überschüssige HCOOH im Ölpumpenvakuum entfernt. Die NMR-spektroskopische Analyse der erhaltenen hellgelben Flüssigkeit ergab, dass die Esterhydrolyse noch nicht vollständig erfolgt war. Deshalb wurde TFA (0.60 ml) zugegeben, wobei eine Gasentwicklung beobachtet wurde. Nach 22.5 h Rühren bei RT wurde die gelbe, zähe Flüssigkeit in H<sub>2</sub>O (5 ml) gelöst und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigte wässrige Phase wurde im Ölpumpenvakuum eingedampft. Verbindung **38** (0.216 g, 1.50 mmol) konnte quantitativ als farblose, honigartige Flüssigkeit erhalten werden.

<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR: siehe *Versuch 81*.

#### Versuch 81:

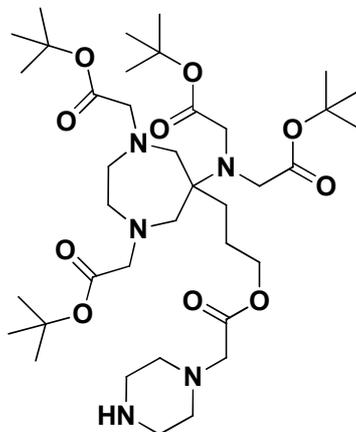
Zum *tert*-Butylester **13** (0.181 g, 0.905 mmol) wurde konzentrierte TFA (1.0 ml) gegeben. Dabei bildete sich unter Rauchentwicklung ein gelber, zäher Feststoff. Dieses Gemisch wurde 19.5 h bei RT reagieren gelassen. Anschließend wurden überschüssige TFA sowie entstandenes Isobuten im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **38** (0.120 g, 0.833 mmol, 92%) wurde als gelbe, honigartige Flüssigkeit isoliert.

#### **C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (144.09)**

<sup>1</sup>H-NMR (400.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 3.36 (t, 4 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.24 Hz, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 3.46 (t, 4 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.26 Hz, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 3.85 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 5.00 (bs, 2 H, NH und CO<sub>2</sub>H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 43.0 (2 C, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 50.2 (2 C, HN(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 57.5 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 170.1 (1 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) ppm.

**Versuch der Darstellung von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-piperazinylacetoxypropyl)perhydro-1,4-diazepin (**39**)**



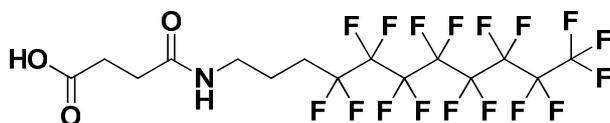
Versuch 82:

Die Steglich-Veresterung erfolgte in Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift.<sup>[79]</sup>

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu einer Lösung von Verbindung **22** (0.313 g, 0.497 mmol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.0 ml) wurde Verbindung **38** (71.6 mg, 0.497 mmol) unter Rühren gegeben. Der entstandenen braunen Lösung wurden DCC (0.124 g, 0.601 mmol) und DMAP (49.0 mg, 0.398 mmol) zugefügt. Das braune Reaktionsgemisch wurde anschließend 7 d bei RT gerührt. Dann wurde das braune, trübe Gemisch über Celite filtriert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgespült und das gelbe, klare Filtrat im Vakuum eingengt. Das braune, zähe Rohprodukt (0.664 g) wurde anschließend säulenchromatographisch mit einem Eluens aus PE 50-70 und EtOAc (im Verhältnis 9.5:0.5 bis 1:1, dann nur EtOAc, zuletzt nur MeOH) gereinigt. Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen der erhaltenen Fraktionen deuteten zunächst eine erfolgreiche Synthese von **39** an. Die ESI(pos.)-massenspektrometrische Analyse des erhaltenen farblosen Feststoffs zeigte jedoch, dass die Verbindung **39** nicht entstanden war. Es konnten lediglich Signale des Edukts **22** und des fünffach-Alkylierungsprodukts **23** beobachtet werden.

### Synthese von 4-((4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundecyl)-amino)-4-oxobutansäure (**40**)



#### Versuch 83:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

3-(Perfluorooctyl)propylamin (0.268 g, 0.562 mmol) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ca. 3 ml) so gut wie möglich gelöst. Zum entstandenen blassgelben Gemisch wurde Bernsteinsäureanhydrid (56.2 mg, 0.562 mmol) unter Rühren bei RT gegeben. Das trübe Reaktionsgemisch wurde anschließend 22 h bei RT gerührt und danach das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **40** (0.324 g, 0.562 mmol, 100%) wurde quantitativ als farbloses Pulver erhalten.

#### **C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (577.05)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.50 - 1.53 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 1.53 - 1.55 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 2.12 (s, 1 H, NH), 2.53 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.23 Hz, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.64 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.03 Hz, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 3.01 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>) ppm.

Das COOH-Signal konnte nicht detektiert werden.

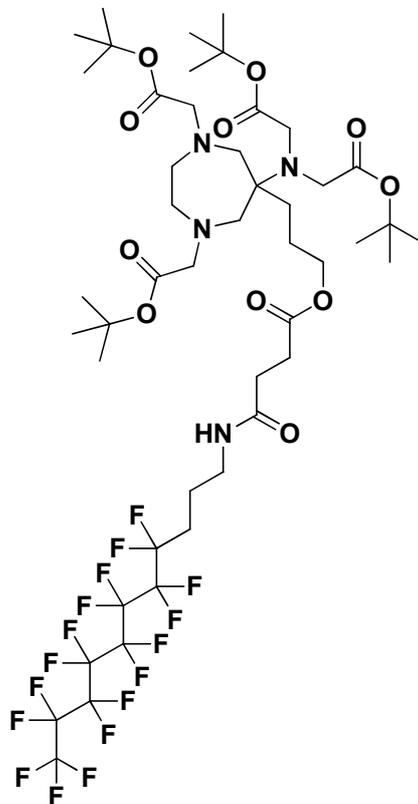
**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 20.8 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 29.7 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 30.3 (2 C, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 38.4 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 172.0 (1 C, CH<sub>2</sub>C(O)NH), 172.9 (1 C, CO<sub>2</sub>H) ppm.

Die CF<sub>2</sub>- und CF<sub>3</sub>-Signale konnten nicht detektiert werden.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = -126.3 (2 F, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CF<sub>3</sub>), -123.6 (2 F, CF<sub>2</sub>), -122.9 (2 F, CF<sub>2</sub>), -122.1 (4 F, CF<sub>2</sub>), -121.9 (2 F, CF<sub>2</sub>), -114.4 (2 F, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -81.1 (t, 3 F, <sup>3</sup>J(F,F) = 10.0 Hz, CF<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS:** m/z = 576.92 (43.38) [M]<sup>+</sup>, 559.92 (11.48) [M - OH]<sup>-</sup>, 475.92 (35.55) [HN(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, 158.06 (36.83) [HO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)N(H)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]<sup>-</sup>, 101.01 (57.59) [HO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C=O]<sup>-</sup>, 30.06 (100.00) [H<sub>2</sub>C=NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

**Synthese von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(4-oxa-5,8-dioxy-9-aza-13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,-19,20,20,20-heptadecafluoroeicosyl)perhydro-1,4-diazepin (41)**



Versuch 84:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **34** (0.128 g, 0.175 mmol) und 3-(Perfluorooctyl)propylamin (52.5  $\mu$ l, 84.0 mg, 0.175 mmol) wurden in THF (1.0 ml) zur Reaktion gebracht. Die hellgelbe, klare Reaktionslösung wurde 45.5 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des THF im Ölpumpenvakuum blieb ein farbloser, öliger Rückstand zurück. Sowohl die NMR-spektroskopische als auch die ESI-massenspektrometrische Analyse des Öls ergab, dass das gewünschte Produkt nicht gebildet wurde. Es konnten lediglich nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Versuch 85:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **34** (0.530 g, 0.727 mmol) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 ml) gelöst. Zur entstandenen goldbraunen Lösung wurde zunächst EDC • HCl (0.140 g, 0.727 mmol)

und danach 3-(Perfluorooctyl)propylamin (0.219 ml, 0.350 g, 0.727 mmol) gegeben. Es entstand ein gelb-braunes, trübes Reaktionsgemisch, das anschließend 48 h bei RT gerührt wurde. Dabei konnte starkes Schäumen beobachtet werden. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum blieb ein braunes Wachs zurück. Das Rohprodukt wurde in wenig  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, und die unlöslichen Bestandteile abfiltriert. Nach Einengen des braunen Filtrats im Ölpumpenvakuum konnte Verbindung **41** als braun-gelbes Wachs (0.621 g) isoliert werden. Im ESI(pos.)-MS tritt neben dem Molekülionpeak von **41** allerdings auch das Signal des fünffach-Alkylierungsproduktes **23** mit großer Intensität auf. Deshalb war keine genaue Ausbeutebestimmung möglich.

### **$\text{C}_{47}\text{H}_{69}\text{F}_{17}\text{N}_4\text{O}_{11}$ (1188.47)**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.20 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.94 Hz,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ), 1.37 – 1.51 (m, 36 H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.56 – 1.60 (m, 2 H,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ ), 1.73 – 1.89 (m, 4 H,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$  und  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ), 2.51 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.85 Hz,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 2.55 – 2.68 (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , Diazepin-Ring, und dadurch überlagert d, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 2.71 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.92 Hz,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 2.96 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H})$  = 16.1 Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 3.08 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H})$  = 6.94 Hz,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ ), 3.29 (s, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.59 (s, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.05 (s, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ), 8.20 (bs, 1 H,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.8 (1 C,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ ), 20.9 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ), 28.2 (s, 12 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ), 29.8 (2 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$  und  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ ), 31.3 (1 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 38.6 (1 C,  $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ ), 59.4 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , Diazepin-Ring), 61.3 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 62.4 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 62.9 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ), 65.1 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ), 68.5 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 80.9 und 81.9 (4 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 110 – 120 (8 C,  $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ ), 170.8 (4 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 172.9 (1 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 173.0 (1 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ) ppm.

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -126.1 (2 F,  $\text{CF}_2$ ), -123.4 (2 F,  $\text{CF}_2$ ), -122.8 (2 F,  $\text{CF}_2$ ), -122.0 (4 F,  $\text{CF}_2$ ), -121.8 (2 F,  $\text{CF}_2$ ), -114.2 (2 F,  $(\text{CF}_2)_5\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), -80.8 (t, 3 F,  $^3J(\text{F,F})$  = 9.71 Hz,  $(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$ ) ppm.

**ESI-MS (pos.):**  $m/z = 1189.48 [M + H]^+$ .

Versuch 86:

Die Umsetzung erfolgte in grober Anlehnung an die Literatur.<sup>[109]</sup>

Verbindung **22** (0.465 g, 0.738 mmol) wurde in trockenem MeCN (7.5 ml) gelöst. Zur entstandenen rot-braunen, trüben Lösung wurde Verbindung **40** (0.426 g, 0.738 mmol), ebenfalls, so gut wie möglich in trockenem MeCN (7.5 ml) gelöst, gegeben, wodurch eine gelbe, leicht trübe Lösung resultierte. Nach Zugabe von EDC • HCl (0.212 g, 1.11 mmol) und DMAP (0.180 g, 1.48 mmol) wurde das leuchtend gelbe, trübe Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Gemisch zentrifugiert (30 min, 13000 G), die überstehende gelbe, klare Lösung abgenommen und im Vakuum eingeeengt. Es blieb ein gelbes Öl (0.417 g) zurück, das sich allerdings nach NMR-spektroskopischer und ESI(pos.)-massenspektrometrischer Untersuchung nicht als das gewünschte Produkt **41** erwies. Die detektierten Signale ließen sich keinen möglichen Produkten zuordnen. Die Analyse des farblosen Zentrifugationsrückstandes ließ auch keine Produktbildung erkennen.

Versuch 87:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

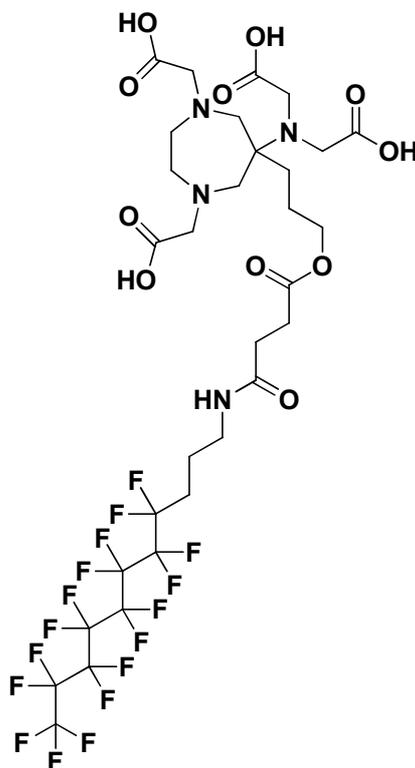
Verbindung **40** (0.217 g, 0.376 mmol) wurde, so gut wie möglich, in 1,1,1-Trifluortoluol (ca. 3 ml) gelöst. Zur entstandenen farblosen, leicht trüben Lösung wurden DMAP (36.7 mg, 0.301 mmol) und DCC (93.9 mg, 0.455 mmol) gegeben. Verbindung **22** (0.237 g, 0.376 mmol) wurde in 1,1,1-Trifluortoluol (ca. 2 ml) gelöst und die rot-braune, klare Lösung bei RT zum Reaktionsgemisch getropft. Anschließend wurde das gelbe, trübe Reaktionsgemisch 21 h bei RT gerührt. Das gelbe, milchig-trübe Gemisch wurde danach zentrifugiert (13000 G, 30 min). Die überstehende gelbe, klare Lösung wurde abgenommen, mit einem Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert und im Vakuum eingeeengt. Verbindung **41** (0.292 g) konnte als gelbes Öl isoliert werden. Allerdings war im ESI(pos.)-MS noch das fünffach Alkylierungsprodukt **23** mit großer Intensität neben dem Produkt **41** zu sehen, weshalb die Ausbeute für **41** nicht genau bestimmt werden konnte. Auf eine weitere Aufreinigung wurde allerdings verzichtet und das Produktgemisch in der folgenden Synthese eingesetzt.

**C<sub>47</sub>H<sub>69</sub>F<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> (1188.47)**

<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C- und <sup>19</sup>F-NMR: siehe *Versuch 85*.

**ESI-MS (pos.):** m/z = 1189.48 [M + H]<sup>+</sup>.

**Versuche der Synthese von 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)-amino]-6-(4-oxa-5,8-dioxy-9-aza-13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,-20,20-heptafluoroicosyl)perhydro-1,4-diazepin (42)**



**Versuch 88:**

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Der in *Versuch 85* hergestellte *tert*-Butylester **41** (0.326 g, 0.274 mmol) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.77 ml) gelöst. Zur entstandenen gelben, klaren Lösung wurde TFA (3.77 ml) bei RT gegeben, wobei eine Gasentwicklung und eine gelb-braun Färbung der Lösung beobachtet wurden. Nach 23 h Rühren bei RT wurde durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O (60 ml) ein brauner Feststoff aus der Lösung ausgefällt, der abfiltriert und im Exsikkator getrocknet wurde. Die NMR-spektroskopischen und ESI-massenspektrometrischen Analysen des erhaltenen braunen, kristallinen Feststoffs (0.174 g) zeigten, dass es sich dabei nicht um das gewünschte Produkt handelte.

Sowohl im ESI(neg.)- als auch im ESI(pos.)-MS konnte kein Molekülion-Peak beobachtet werden. Es wurden lediglich Signale detektiert, die sich keinen möglichen Produkten oder Fragmenten zuordnen ließen.

#### Versuch 89:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **41** (0.110 g, 92.5  $\mu\text{mol}$ , nach *Versuch 85*) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.30 ml) gelöst und zur gelb-braunen Lösung TFA (0.30 ml) bei RT getropft. Dabei konnte eine Farbvertiefung beobachtet werden. Nach 2 h Rühren bei RT wurde die Lösung im Ölpumpenvakuum eingeeengt. Der braune, ölige Rückstand wurde NMR-spektroskopisch und ESI-massenspektrometrisch untersucht. Ein Molekülion-Peak der gewünschten Verbindung **42** konnte nicht gefunden werden. Im ESI(pos.)-MS wurde neben dem Eduktsignal von **41** bei  $m/z = 478.05$  das Signal des protonierten 3-(Perfluorooctyl)propylamins detektiert, was eine Spaltung des Amids vermuten ließ. Daneben traten noch weitere Signale geringer Intensität auf, die sich allerdings keinen möglichen Produkten zuordnen ließen. Die Synthese von Verbindung **42** war somit nicht erfolgreich.

#### Versuch 90:

Verbindung **41** (0.290 g, 0.244 mmol, nach *Versuch 87*) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.36 ml) gelöst und zur gelben, klaren Lösung TFA (3.36 ml) bei RT getropft. Dabei konnte eine Farbvertiefung sowie Gasentwicklung beobachtet werden. Nach 19 h Rühren bei RT wurde die braune, klare Lösung im Vakuum eingeeengt. Durch Zugabe von  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) wurde ein farbloser Feststoff aus der braunen Lösung ausgefällt. Der Feststoff wurde durch Zentrifugieren von der Lösung abgetrennt, mehrmals mit wenig  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der isolierte braune, kristalline Feststoff (0.163 g) erwies sich nach ESI-massenspektrometrischen Untersuchungen nicht als das gewünschte Produkt **42**. Es waren nur Signale im Bereich zwischen  $m/z = 464 - 564$  beobachtbar, die vom hydrolysierten fünffach-Alkylierungsprodukt **23** und Derivaten davon stammen.

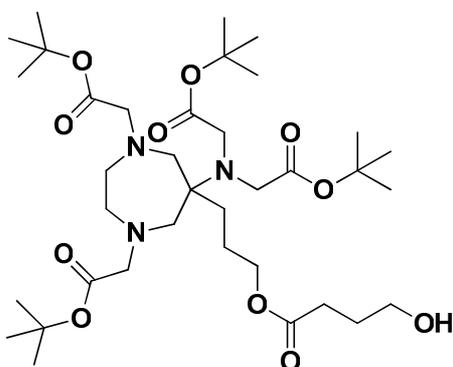
#### Versuch 91:

Verbindung **40** (75.3 mg, 0.130 mmol) wurde, so gut wie möglich, in trockenem MeCN (ca. 4 ml) gelöst und unter Rühren Verbindung **36** (52.9 mg, 0.130 mmol)

zugegeben. Danach wurde zunächst EDC • HCl (37.5 mg, 0.196 mmol), dann DMAP (31.9 mg, 0.261 mmol) zugefügt und das braune, trübe Reaktionsgemisch 5 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend zentrifugiert (13000 G, 15 min), die überstehende braune Lösung abgenommen und mit einem Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum blieb ein braunes Öl (3.5 mg) zurück. Dessen ESI-massenspektrometrische Untersuchung zeigte, dass es sich dabei lediglich um das Edukt **40** handelte. Es konnte kein Signal für das gewünschte Produkt **42** gefunden werden.

Daraufhin wurde der Zentrifugationsrückstand in wenig MeOH gelöst und die entstandene braune Lösung ebenfalls zentrifugiert (13000 G, 15 min). Die überstehende braune Lösung wurde abgenommen und im Ölpumpenvakuum eingeeengt. Es wurde ein braunes Öl (16.6 mg) isoliert. Auch hier lieferte die ESI-massenspektrometrische Analyse den Beweis, dass nur das Edukt **40** vorlag. Die Darstellungsversuche von **42** wurden an dieser Stelle abgebrochen.

### Synthese von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(4-oxa-5-oxy-8-hydroxyoctyl)perhydro-1,4-diazepin (**43**)



#### Versuch 92:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

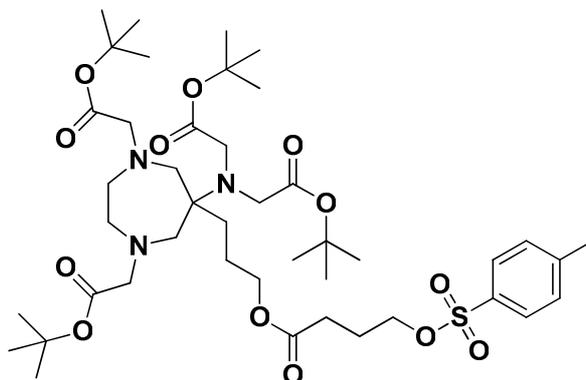
Verbindung **34** (92.5 mg, 0.127 mmol) wurde in trockenem THF (0.48 ml) gelöst. Bei 0 °C wurde 1 M BH<sub>3</sub> • THF (0.38 ml, 0.380 mmol) langsam zur dunkelbraunen, klaren Lösung getropft. Dabei wurde starkes Schäumen beobachtet. Nach beendeter Zugabe wurde die gelbe, klare Lösung zunächst 10 min bei 0 °C, dann bei RT und schließlich 2 h bei 70 °C gerührt. Nach weiteren 16 h Rühren bei RT wurde die

Lösung im Ölpumpenvakuum eingeengt. Das zurückgebliebene braun-gelbe Öl (0.128 g) wurde anschließend NMR-spektroskopisch und ESI(pos.)-massenspektrometrisch untersucht. Im ESI(pos.)-MS konnte der Molekülion-Peak von **43** nur in Spuren bei  $m/z = 716.46$  detektiert werden. Hauptsächlich erschienen allerdings die Signale des Eduktes **34** sowie der Verbindungen **22** und **23**. Deshalb wurde auf eine weitere Aufreinigung des Rohproduktes verzichtet. Auch anhand der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren ließ sich die Bildung von **43** nicht zweifelsfrei nachweisen.

**$\text{C}_{36}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{11}$  (715.46)**

**ESI-MS (pos.):**  $m/z = 716.46$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Versuch der Synthese von 1,4-Bis-(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(tert-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(4-oxa-5-oxy-8-tosyloxyoctyl)perhydro-1,4-diazepin (**44**)**



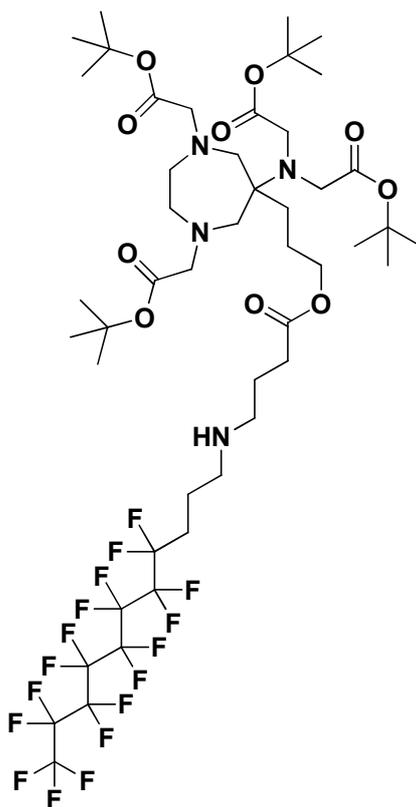
Versuch 93:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Das in *Versuch 92* erhaltene Rohprodukt (0.125 g) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.30 ml) gelöst und  $\text{NEt}_3$  (0.10 ml, 70.7 mg, 0.698 mmol) zur gelben Lösung getropft. Bei  $0^\circ\text{C}$  wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.10 ml) gelöstes Toluolsulfonsäurechlorid (40.0 mg, 0.210 mmol) tropfenweise zugegeben. Das braune, trübe Reaktionsgemisch wurde zunächst 30 min bei  $0^\circ\text{C}$ , dann 19 h bei RT gerührt. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum blieb ein dunkelbrauner, zäher Feststoff zurück. Sowohl die NMR-spektroskopische als auch die ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchung ergab keine Hinweise auf die Bildung von **44**. Neben dem Molekülion-

Peak von Verbindung **22** wurden lediglich Signale nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte gefunden.

**Versuch der Synthese von 1,4-Bis-(tert-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(tert-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(4-oxa-5-oxy-9-aza-13,13,14,14,15,15,16,16,-17,17,18,18,19,19,20,20,20-heptadecafluoroeicosyl)perhydro-1,4-diazepin (45)**

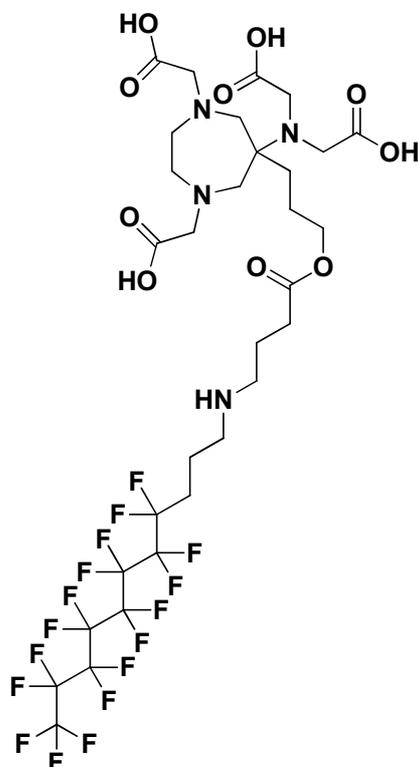


### Versuch 94:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Verbindung **41** (0.140 g, 0.118 mmol) wurde in THF (0.45 ml) gelöst und 1 M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (0.353 ml, 0.353 mmol) bei 0 °C langsam zur gelb-braunen Lösung getropft. Dabei wurde starkes Schäumen beobachtet. Nach beendeter Zugabe wurde die gelbe, klare Lösung zunächst 10 min bei 0 °C gerührt, dann auf RT auftauen gelassen und anschließend 1 h auf 70 °C erhitzt. Danach wurden die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Das zurückgebliebene gelbe Öl wurde NMR-spektroskopisch untersucht und ohne weitere Aufreinigung in *Versuch 95* weiter umgesetzt.

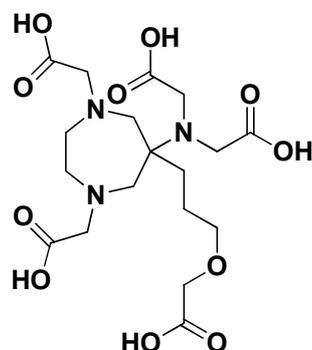
**Versuch der Synthese von 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)-amino]-6-(4-oxa-5-oxy-9-aza-13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,-18,18,19,19,20,20,20-heptadecafluoroeicosyl)perhydro-1,4-diazepin (**46**)**



Versuch 95:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

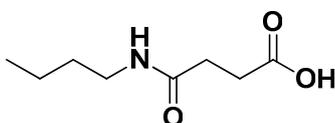
Das in *Versuch 94* erhaltene gelbe Öl wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.50 ml) gelöst und anschließend TFA (1.50 ml) zur gelben Lösung gegeben, wobei eine Braunfärbung eintrat. Nach 17 h Rühren bei RT wurde durch Zugabe eines Überschusses an Et<sub>2</sub>O (ca. 20 ml) ein hellbrauner Feststoff aus der Lösung ausgefällt. Der Feststoff wurde abzentrifugiert, mehrmals mit wenig Et<sub>2</sub>O gewaschen und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der isolierte Feststoff (54.3 mg) wurde anschließend NMR-spektroskopisch und ESI(neg.)-massenspektrometrisch untersucht. Im ESI(neg.)-MS konnte kein Molekülion-Peak für **46** gefunden werden. Stattdessen traten Signale der Verbindungen **37** und **47** auf. Bei m/z = 659.33 erschien das Signal mit der größten Intensität. Diesem Signal und den anderen beobachteten Signalen konnten allerdings keine möglichen Produkte zugeordnet werden. Die Synthese von Verbindung **46** gelang somit nicht. Auf eine weitere Aufreinigung des Produktgemisches wurde deshalb verzichtet.

**Charakterisierung von 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(3-carboxymethoxypropyl)perhydro-1,4-diazepin (47)**

Bei dem Versuch, Verbindung **46** in *Versuch 95* darzustellen, wurde im ESI(neg.)-MS die Bildung von Verbindung **47** beobachtet. Es handelte sich bei dem Öl allerdings um ein Produktgemisch aus **37**, **47** und weiteren, nicht identifizierbaren Substanzen. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet. Weiterhin wurde der Molekülion-Peak von **47** auch im ESI(neg.)-MS bei *Versuch 101* detektiert.

**C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (463.18)**

**ESI-MS (neg.):** m/z = 462.17 [M - H]<sup>-</sup>.

**Synthese von 4-(Butylamino)-4-oxobutansäure (48)****Versuch 96:**

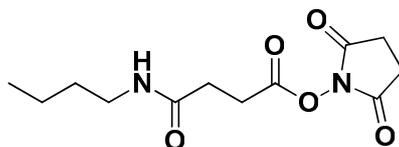
Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu Bernsteinsäureanhydrid (2.44 g, 24.4 mmol) wurde getrocknetes n-Butylamin (2.41 ml, 1.79 g, 24.4 mmol) unter Rühren bei RT getropft. Die farblose Lösung wurde innerhalb weniger Minuten fest. Nach 22.5 h Reaktionszeit wurde der farblose Feststoff im Ölpumpenvakuum endgetrocknet. Verbindung **48** (4.13 g, 23.9 mmol, 98%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

**C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (173.11)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.93 (t, 3 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.33 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (tq, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.44 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.00 Hz, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2.55 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.65 Hz, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 3.16 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.08 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.90 (bs, 2 H, NH und CO<sub>2</sub>H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 14.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.3 (1 C, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 32.1 (1 C, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 32.5 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.2 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 174.7 (1 C, CH<sub>2</sub>C(O)NH), 177.1 (1 C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H) ppm.

**Synthese von 4-(Butylamino)-4-oxobutansäure-hydroxysuccinimidylester (49)****Versuch 97:**

Die Umsetzung erfolgte in grober Anlehnung an die allgemeine Literaturvorschrift.<sup>[110]</sup>

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu einer Lösung von Verbindung **48** (1.01 g, 5.77 mmol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22.2 ml) wurde NHS (0.731 g, 6.35 mmol) gegeben. Dabei verfärbte sich die farblose Lösung gelb. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22.2 ml) gelöstes DCC (1.31 g, 6.35 mmol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das gelbe, trübe Reaktionsgemisch auf RT auftauen gelassen und 18 h bei RT gerührt. Dabei verfärbte sich das Gemisch von gelb über orange nach farblos. Der entstandene DCC-Harnstoff wurde anschließend abfiltriert und das farblose Filtrat im Ölpumpenvakuum eingengt. Es wurde ein farbloser Feststoff (1.52 g) erhalten. Im ESI(pos.)-MS wurde kein Molekülionpeak für **49** gefunden. Stattdessen traten die Signale der Additionsprodukte von NHS und DCC bei m/z = 322.21 und von 2 x DCC und H<sub>2</sub>O bei m/z = 431.37 auf. Die Darstellung von **49** gelang somit nicht.

### Versuch 98:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Die Umsetzung erfolgte wie in *Versuch 97* beschrieben, allerdings unter Verwendung von frisch gekauftem DCC. Nach Aufarbeitung wurde ein farbloser, zäher Feststoff erhalten. Im ESI(pos.)-MS konnte bei  $m/z = 293.11$  der  $[M+Na]^+$ -Peak detektiert werden. Allerdings traten die auch schon bei *Versuch 97* beobachteten Additionsprodukte mit wesentlich größerer Intensität auf. Daher musste davon ausgegangen werden, dass das gewünschte Produkt **49** nur in kleinem Umfang gebildet wurde.

### **C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (270.12)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.88$  (t, 3 H,  $^3J(H,H) = 7.33$  Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (tq, 2 H,  $^3J(H,H) \approx ^3J(H,H) \approx 7$  Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (tt, 2 H,  $^3J(H,H) \approx ^3J(H,H) \approx 7$  Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.55 (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 7.18$  Hz, NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)ON), 2.66 (s, 1 H, NH), 2.80 (bs, 4 H, OCON(C(O)CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.94 (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 7.18$  Hz, NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)ON), 3.20 (q, 2 H,  $^3J(H,H) = 6.69$  Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.8$  (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.6 (2 C, OCON(C(O)CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 27.0 (1 C, NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)ON), 30.8 (1 C, NHC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)ON), 31.6 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39.6 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 168.3 (1 C, OCON(C(O)CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 169.2 (2 C, OCON(C(O)CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 170.1 (1 C, CH<sub>2</sub>C(O)NH) ppm.

**ESI-MS (pos.):**  $m/z = 293.11$   $[M + Na]^+$ .



jeweils in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 ml bzw. 2.0 ml) gelöstes DMAP (77.6 mg, 0.635 mmol) und DCC (0.198 g, 0.961 mmol) nacheinander zugetropft. Dabei trat eine Trübung des rot-braunen Reaktionsgemischs auf. Nach 75 h Rühren bei RT verfärbte sich das trübe Gemisch orange. Das entstandene Harnstoffderivat wurde über Celite abfiltriert und mit einer Lösung aus PE 50-70 und EtOAc (4:1, 2 x 10 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Ölpumpenvakuum eingeeengt. Es wurde ein rot-brauner, zäher Feststoff (0.627 g) erhalten. Dieses Rohprodukt wurde anschließend mit einem Eluens aus PE 50-70 und EtOAc (zunächst im Verhältnis 9.5:0.5 → nur EtOAc) säulenchromatographisch gereinigt. Die erhaltenen Fraktionen wurden im Vakuum eingeeengt und NMR-spektroskopisch sowie ESI(pos.)-massenspektrometrisch untersucht. Verbindung **50** (0.285 g, 0.363 mmol, 46%) konnte sauber aus den Fraktionen mit reinem EtOAc als braun-gelbes Öl isoliert werden.

### **$\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_{11}$ (784.52)**

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t, 3 H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.35$  Hz,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 - 1.35 (m, 4 H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  und  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.43 (36 H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.51 – 1.55 (m, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.56 – 1.61 (m, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.15 (s, 1 H, **NH**), 2.46 (AB-System, 4 H,  $^3J(\text{H,H}) \approx 7$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.64 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 14.6$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 2.69 (AB-System, 4 H,  $^3J(\text{H,H}) \approx 7$  Hz,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 2.98 (d, 2 H,  $^2J(\text{H,H}) = 14.3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 3.20 (bs, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , exocycl.), 3.42 – 3.49 (m, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.61 (bs, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , Piperazin-Ring), 4.05 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) = 6.18$  Hz,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.9 (1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.1 (1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.6 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 28.3 (12 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.7 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 30.0 (1 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 31.7 (1 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NH}$ ), 31.8 (1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 39.5 (1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 52.1 (2 C,  $\text{C}_q\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 59.4 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 62.5 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 62.9 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 65.2 (2 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 65.5 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 80.6 (2 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , exocycl.), 80.9 (2 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , Diazepin-Ring), 170.8 (4 C,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 172.9 (1 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 173.2 (1 C,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NH}$ ) ppm.

**ESI-MS (pos.):**  $m/z = 785.53$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .



### Versuch 103:

Zu einer Lösung von Verbindung **50** (0.211 g, 0.268 mmol, aus *Versuch 100*) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.70 ml) wurde TFA (3.70 ml) gegeben. Dabei verfärbte sich die zuvor gelbe Lösung braun. Zudem wurde eine Gasentwicklung beobachtet. Nach 41 h Rühren bei RT wurde die dunkelbraune, klare Lösung im Ölpumpenvakuum eingeeengt. Verbindung **51** (0.128 g, 0.228 mmol, 85 %) konnte als brauner, kristalliner Feststoff gewonnen werden.

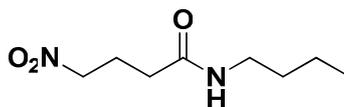
### **C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub> (560.27)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.93 (t, 3 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.33 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.33 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.36 (tq, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41 – 1.54 (m, 4 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.48 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.9 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 2.53 (AB-System, 4 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.64 (AB-System, 4 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.71 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.3 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.16 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.05 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.32 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.4 Hz NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, exocycl.), 3.87 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 17.7 Hz NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, Piperazin-Ring), 4.03 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.10 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.02 (bs, 5 H, CO<sub>2</sub>H und NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 14.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.0 (2 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 26.1 (2 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH und OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 29.0 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 32.5 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.2 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.2 (2 C, C<sub>q</sub>NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 54.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 58.8 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, Diazepin-Ring), 61.8 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 63.7 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 65.5 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 171.1 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 174.2 (4 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 174.5 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH) ppm.

**ESI-MS (pos.):** m/z = 561.28 [M + H]<sup>+</sup>.

## Synthese von *N*-Butyl-4-nitrobutanamid (**52**)



### Versuch 104:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

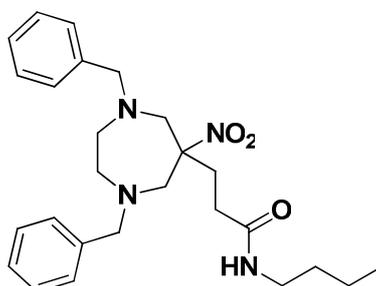
Getrocknetes und destilliertes *n*-Butylamin (0.525 ml, 0.389 g, 5.31 mmol) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 ml) vorgelegt und NEt<sub>3</sub> (3.73 ml, 2.69 g, 26.6 mmol) zugegeben. Zur farblosen, klaren Lösung wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 ml) gelöstes Säurechlorid **12** (0.805 g, 5.31 mmol) bei 0 °C getropft. Dabei wurde eine Gasentwicklung beobachtet. Das entstandene gelbe, trübe Gemisch wurde zunächst 1 h bei 0 °C, dann 94 h bei RT gerührt. Dabei verfärbte sich das Gemisch orange. Danach wurde das Gemisch filtriert, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 ml) nachgewaschen, und das Filtrat im Ölpumpenvakuum eingeeengt. Verbindung **52** (0.100 g, 5.31 mmol, 100%) konnte quantitativ als braunes Öl erhalten werden.

### **C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (188.12)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (t, 3 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.33 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (tq, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.25 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.00 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.27 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 6 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 3.15 (q, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.20 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.43 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.58 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 6.39 (bs, 1 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.7 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.2 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 31.6 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.2 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 39.3 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74.9 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 170.9 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH) ppm.

## Synthese von 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(3-oxy-4-azaocetyl)perhydro-1,4-diazepin (53)



### Versuch 105:

Zu einer Lösung von Verbindung **52** (1.83 g, 9.74 mmol) in EtOH wurden *N,N'*-Dibenzylethylendiamin (2.30 ml, 2.34 g, 9.74 mmol) und Eisessig (2.00 ml, 2.10 g, 35.0 mmol) getropft. Nach Zugabe von Paraformaldehyd (0.877 g, 29.2 mmol) wurde das gelbe, trübe Gemisch 5 h unter Rückfluss erhitzt. Dabei konnte ein Farbumschlag von gelb über braun nach dunkelrot beobachtet werden. Nach 16 h Rühren bei RT wurden vier Spatel Aktivkohle zugegeben, 30 min bei RT gerührt, die Lösung filtriert und anschließend im Ölpumpenvakuum eingeeengt. Der dunkelbraune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (5 x 80 ml) gewaschen. Die rot-braune organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **53** (2.87 g, 6.34 mmol, 65%) wurde als rot-braunes Öl erhalten.

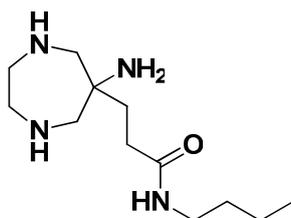
### **C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (452.28)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90 (t, 3 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.33 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (tq, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.57 - 1.60 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 1.96 - 2.00 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.51 - 2.60 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.94 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.2 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.14 (q, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.70 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.49 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.3 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.63 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.1 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.21 (t, 1 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.23 Hz, NH), 7.19 - 7.32 (m, 10 H, H arom.) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.8 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 31.7 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.3 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 39.3 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58.6 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>),

61.6 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 64.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 94.6 (1 C, C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 127.3 (2 C, *p*-CH arom.), 128.3 (4 C, *m*-CH arom.), 128.7 (4 C, *o*-CH arom.), 139.2 (2 C, C arom.), 170.7 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH) ppm.

### Synthese von 6-Amino-6-(3-oxo-4-azaocetyl)perhydro-1,4-diazepin (**54**)



#### Versuch 106:

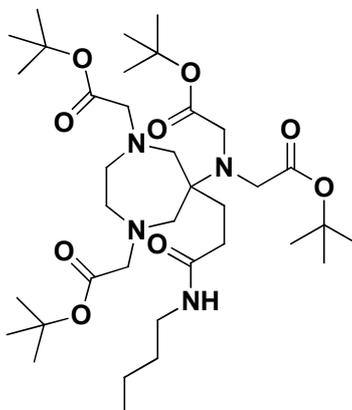
Verbindung **53** (1.52 g, 3.37 mmol) wurde in MeOH (29.3 ml) gelöst. Zur rot-braunen Lösung wurden unter Rühren Pd/C-Katalysator (10%) (0.445 g), H<sub>2</sub>O (0.24 ml) und Ammoniumformiat (2.12 g, 33.7 mmol) gegeben. Das schwarze Reaktionsgemisch wurde danach 5.5 h unter Rückfluss erhitzt. Dabei wurden ab einer Temperatur von 90 °C Schäumen und Gasentwicklung beobachtet. Nach weiteren 16 h Rühren bei RT wurde der Pd/C-Katalysator über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das gelbe Filtrat im Ölpumpenvakuum eingengt. Verbindung **54** (0.647 g, 2.67 mmol, 79%) wurde als braun-gelbes, honigartiges Öl isoliert.

#### **C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O (242.21)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (300.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.93 (t, 3 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.20 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 – 1.43 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 – 1.53 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.90 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.06 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.34 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.04 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.60 – 2.74 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.89 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.1 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.16 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.81 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.88 (bs, 5 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 14.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.3 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 31.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 32.5 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 60.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 64.5 (1 C, C<sub>q</sub>NH<sub>2</sub>), 173.4 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH) ppm.

**Synthese von 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-oxy-4-azaocetyl)perhydro-1,4-diazepin (55)**



Versuch 107:

Zu einer Lösung von Verbindung **54** (0.186 g, 0.769 mmol) in trockenem MeCN (3.70 ml) wurde fein gemahlenes  $K_2CO_3$  (0.744 g, 5.38 mmol) gegeben. Bromessigsäure-*tert*-butylester (0.454 ml, 0.600 g, 3.07 mmol) wurde tropfenweise bei RT zum gelbbraunen, trüben Reaktionsgemisch gegeben. Dabei wurde eine Braunfärbung beobachtet. Nach 25 min Rühren bei RT wurde das Gemisch für 8.5 h auf 60 °C erwärmt. Nach weiteren 47.5 h Rühren bei RT wurde das  $K_2CO_3$  abzentrifugiert (13000 G, 30 min). Die überstehende braun-gelbe Lösung wurde abgenommen und das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Verbindung **55** (0.378 g, 0.541 mmol, 70%) wurde als gelb-braunes, zähes Öl synthetisiert.

**$C_{36}H_{66}N_4O_9$  (698.48)**

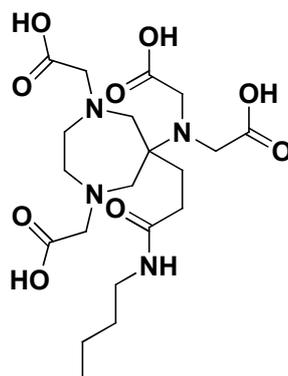
**$^1H$ -NMR** (300.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.86 – 0.91 (m, 3 H,  $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.10 – 1.13 (m, 2 H,  $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.15 – 1.21 (m, 2 H,  $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.42 (bs, 36 H,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 1.59 – 1.68 (m, 2 H,  $C_qCH_2CH_2C(O)NH$ ), 1.98 (s, 1 H,  $NH$ ), 2.30 (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 8.03$  Hz,  $C_qCH_2CH_2C(O)NH$ ), 2.63 (d, 2 H,  $^2J(H,H) = 13.5$  Hz,  $NCH_2C_q$ ), 2.72 – 2.86 (m, 4 H,  $NCH_2CH_2N$ ), 2.90 (d, 2 H,  $^2J(H,H) = 13.6$  Hz,  $NCH_2C_q$ ), 3.19 (t, 2 H,  $^3J(H,H) = 7.98$  Hz,  $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3.31 (AB-System, 8 H,  $^2J(H,H) = 16.9$  Hz,  $NCH_2CO_2C(CH_3)_3$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 13.8 (1 C,  $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 20.2 (1 C,  $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 28.2 (12 C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 29.6 (1 C,  $C_qCH_2CH_2C(O)NH$ ), 31.7 (1 C,  $C_qCH_2CH_2C(O)NH$ ), 31.8 (1 C,  $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 39.3 (1 C,  $NHCH_2CH_2CH_2CH_3$ ),

53.1 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 57.4 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, exocycl.), 61.1 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 61.5 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Diazepin-Ring), 65.8 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)NH), 81.4 (4 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 170.7 (4 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 172.6 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)NH) ppm.

ESI-MS (pos.): m/z = 699.49 [M + H]<sup>+</sup>.

### Synthese von 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(3-oxy-4-azaoctyl)perhydro-1,4-diazepin (**56**)



#### Versuch 108:

Zu einer Lösung aus Verbindung **55** (0.361 g, 0.517 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.12 ml) wurde TFA (7.12 ml) gegeben. Dabei verfärbte sich die braun-gelbe Lösung dunkelbraun. Die Reaktionslösung wurde anschließend 67.5 h bei RT gerührt. Danach wurden die Lösungsmittel sowie das entstandene Isobuten im Ölpumpenvakuum entfernt. Das Rohprodukt von Verbindung **56** (0.245 g, 0.517 mmol, 100%) wurde quantitativ als dunkelbrauner, zäher Feststoff erhalten. Es erwies sich nach ESI(pos.)-massenspektrometrischer Untersuchung als ausreichend rein und wurde ohne weitere Aufarbeitung für die Synthesen von **66** und **70** verwendet.

Eine Aufreinigung des Rohproduktes durch Ausfällen mit einem Überschuss an Et<sub>2</sub>O erwies sich als ungeeignet. Es konnte keinerlei Reinigungseffekt erkannt werden. Stattdessen traten zusätzliche Signale in den Spektren auf, die nicht vom Produkt **56** stammten. Deshalb wurde in Zukunft auf eine weitere Aufarbeitung verzichtet und das Rohprodukt des Liganden **56** bei der Synthese der Komplexe **66** und **70** eingesetzt.

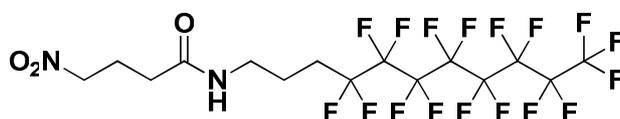
**C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> (474.23)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 0.93 (t, 3 H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.30$  Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 (tq, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) \approx ^3J(\text{H,H}) \approx 7$  Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48 (tt, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) \approx ^3J(\text{H,H}) \approx 7$  Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.04 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) = 8.03$  Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.43 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) = 8.00$  Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 3.13 – 3.19 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.15 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.10$  Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.33 (AB-System, 4 H,  $^2J(\text{H,H}) = 13.7$  Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.98 (AB-System, 8 H,  $^2J(\text{H,H}) = 17.6$  Hz, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 5.01 (bs, 5 H, CO<sub>2</sub>H und NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 14.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.0 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 32.4 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 32.5 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.3 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 59.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 62.0 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 65.0 (4 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 173.6 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 176.1 (4 C, CO<sub>2</sub>H) ppm.

**ESI-MS (pos.):** m/z = 475.24 [M + H]<sup>+</sup>.

### Synthese von *N*-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-Heptafluoroundecyl)-4-nitrobutanamid (**57**)



#### Versuch 109:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Zu einer Lösung aus 3-(Perfluorooctyl)propylamin (0.620 g, 1.30 mmol) in trockenem MeCN (5.0 ml) wurde NEt<sub>3</sub> (0.914 ml, 0.658 g, 6.50 mmol) gegeben. Ebenfalls in trockenem MeCN (5.0 ml) gelöstes Säurechlorid **12** (0.197 g, 1.30 mmol) wurde bei 0 °C langsam zugetropft. Dabei wurde eine leichte Gasentwicklung beobachtet. Die zitronengelbe, klare Lösung wurde anschließend 23.5 h bei RT gerührt. Danach wurde das MeCN im Ölpumpenvakuum entfernt. Zum hellgelben Rückstand wurden H<sub>2</sub>O (5.0 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (je 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Ölpumpenvakuum vom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> befreit. Verbindung **57** (0.608 g, 1.03 mmol, 79%) wurde als blassgelbes Pulver isoliert.

**C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (592.07)**

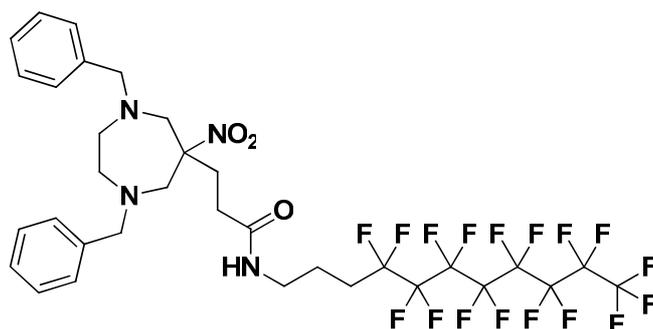
**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.83 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 2.02 – 2.20 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 2.24 – 2.41 (m, 4 H, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH und O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 3.34 (q, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.00 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 4.47 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.35 Hz, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)NH), 5.84 (bs, 1 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.0 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 23.0 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 28.5 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 32.3 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 38.8 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 74.9 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)NH), 110.4 – 121.8 (8 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 171.1 (1 C, O<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -126.3 (2 F, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CF<sub>3</sub>), -123.5 (2 F, CF<sub>2</sub>), -122.9 (2 F, CF<sub>2</sub>), -122.1 (4 F, CF<sub>2</sub>), -121.8 (2 F, CF<sub>2</sub>), -114.3 (2 F, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -81.0 (t, 3 F, <sup>3</sup>J(F,F) = 9.94 Hz, CF<sub>3</sub>) ppm.

**EI-MS:** m/z = 592.05 (5.34) [M]<sup>+</sup>, 546.06 (7.18) [CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)N(H)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 476.02 (6.72) [HN(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 173.12 (4.07) [O<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(O)N(H)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 149.04 (100.00) [O<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(OH)N(H<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

**Synthese von 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(3-oxy-4-aza-8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,-13,13,14,14,15,15,15-heptafluoropentadecyl)perhydro-1,4-diazepin (58)**

Versuch 110:

Zu vollständig in EtOH (2.0 ml) gelöster Verbindung **57** (0.304 g, 0.514 mmol) wurden *N,N'*-Dibenzylethylendiamin (0.121 ml, 0.124 g, 0.514 mmol) und Eisessig (59.0 µl, 61.8 mg, 1.03 mmol) getropft. Dabei entstand aus der zuvor gelben, klaren Lösung ein hellgelbes, trübes Gemisch, zu dem Paraformaldehyd (46.3 mg, 1.54

mmol) gegeben wurde. Anschließend wurde das Gemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Dabei bildete sich eine gelbe, klare Lösung, die sich später dunkelbraun verfärbte. Nach weiteren 16 h Rühren bei RT wurde eine Spatelspitze Aktivkohle zugegeben, 30 min bei RT gerührt, dann die Aktivkohle abfiltriert und das braune Filtrat im Vakuum eingengt. Der braune, ölige Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 ml) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (5 x 5.0 ml) gewaschen. Die rot-braune, organische Phase wurde im Ölpumpenvakuum vom CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> befreit. Verbindung **58** (0.426 g, 0.498 mmol, 97%) konnte als rot-brauner, zäher Feststoff gewonnen werden.

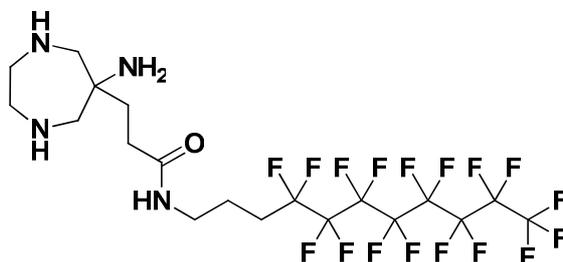
### **C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (856.23)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.54 – 1.57 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 1.72 – 1.78 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 1.92 – 1.96 (m, 2 H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 1.99 – 2.10 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.53 – 2.61 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.92 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.2 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.21 (q, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.95 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 3.48 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.3 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.63 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.1 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.24 (t, 1 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 5.88 Hz, NH) 7.19 – 7.33 (m, 10 H, H arom.) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.0 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 28.5 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 30.1 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 32.0 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 38.7 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 58.9 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 61.5 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 64.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 94.5 (1 C, C<sub>q</sub>NO<sub>2</sub>), 110.4 – 121.8 (8 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CF<sub>3</sub>), 127.3 (2 C, *p*-CH arom.), 128.5 (4 C, *m*-CH arom.), 129.3 (4 C, *o*-CH arom.), 139.2 (2 C, C arom.), 171.1 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (376.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -126.1 (2 F, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CF<sub>3</sub>), -123.4 (2 F, CF<sub>2</sub>), -122.7 (2 F, CF<sub>2</sub>), -121.9 (4 F, CF<sub>2</sub>), -121.7 (2 F, CF<sub>2</sub>), -114.1 (2 F, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -80.8 (t, 3 F, <sup>3</sup>J(F,F) = 8.60 Hz, CF<sub>3</sub>) ppm.

**ESI-MS (pos.):** m/z = 857.24 [M + H]<sup>+</sup>.

**Versuch der Synthese von 6-Amino-6-(3-oxy-4-aza-8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,-13,13,14,14,15,15-heptafluoropentadecyl)perhydro-1,4-diazepin (59)**Versuch 111:

Verbindung **58** (0.347 g, 0.405 mmol) wurde in MeOH (3.52 ml) gelöst. Zur rot-braunen Lösung wurden unter Rühren Pd/C-Katalysator (10%) (53.5 mg), H<sub>2</sub>O (30.0 µl) und Ammoniumformiat (0.255 g, 4.05 mmol) gegeben. Anschließend wurde das schwarze Reaktionsgemisch 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Dabei wurden ab einer Temperatur von 70 °C starkes Schäumen und Gasentwicklung beobachtet. Nach weiteren 16 h Rühren bei RT wurde der Pd/C-Katalysator über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und das goldgelbe Filtrat im Ölpumpenvakuum eingengt. Es wurde ein braun-gelbes Öl (94.8 mg) erhalten. Dessen NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte jedoch, dass das gewünschte Produkt nicht gebildet wurde. In den NMR-Spektren waren hauptsächlich Signale des Edukts **58** zu erkennen. Daraufhin wurde das Öl nochmals mit denselben Mengen an MeOH, Pd/C-Katalysator (10%), H<sub>2</sub>O und Ammoniumformiat 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung und Entfernen der Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum blieb ein braun-gelber Feststoff (93.2 mg) zurück. In den aufgenommenen NMR-Spektren waren lediglich unidentifizierbare Zersetzungsprodukte sichtbar.

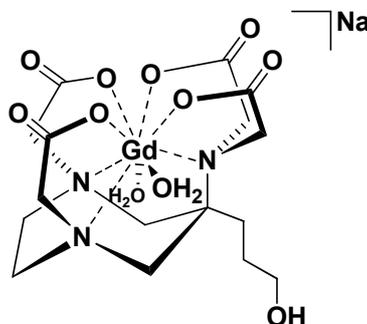
Versuch 112:

Die Umsetzung erfolgte wie in *Versuch 111* beschrieben. Allerdings wurde der Pd/C-(10%)-Katalysator nach 6 h Refluxieren und anschließendem sechzehnständigen Rühren bei RT abzentrifugiert (7000 G, 30 min). Die gelbe überstehende Lösung wurde abgehoben und die Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Das isolierte braun-gelbe Öl (31.2 mg) wurde NMR-spektroskopisch und ESI-massenspektrometrisch untersucht. Es konnten keine Signale für Verbindung **59** detektiert werden. In den NMR-Spektren traten im aromatischen Bereich noch Signale großer Intensität

auf, was eine unvollständige *N*-Debenzylierung vermuten ließ. Die beobachteten Signale ließen sich keinen möglichen Produkten zuordnen. Daraufhin wurde der Zentrifugationsrückstand auf Spuren des Produkts **59** untersucht. Durch Zugabe von 1 N HCl sollten die Aminfunktionen von **59** protoniert und somit die Wasserlöslichkeit erhöht werden. Nach Aufarbeitung konnten jedoch in den NMR-Spektren des erhaltenen hellgelben Öls keinerlei Anzeichen für die Bildung des Triamins **59** gefunden werden.

## 5.2.2 Synthesen der Gd(III)-Komplexe

### Synthese des Gd(III)-Komplexes von **36** (**60**)



#### Versuch 113:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Gadoliniumkomplexe:

Der Ligand **36** (0.107 g, 0.264 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (2.64 ml) gelöst und der pH-Wert durch tropfenweise Zugabe von 0.2 N NaOH-Lösung auf 6 eingestellt. Zur entstandenen braunen, klaren Lösung wurde in H<sub>2</sub>O (76.0 µl) gelöstes GdCl<sub>3</sub> • 6 H<sub>2</sub>O (76.5 mg, 0.206 mmol) und gleichzeitig 0.2 N NaOH-Lösung getropft, um den pH-Wert konstant bei 6 – 6.5 zu halten. Die entstandene gelbe, klare Reaktionslösung wurde anschließend 21 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 0.2 N NaOH-Lösung auf pH 8 - 9 eingestellt, um überschüssiges Gd<sup>3+</sup> als Gd(OH)<sub>3</sub> auszufällen. Die gelbe, trübe Lösung wurde zentrifugiert (13000 G, 30 min) und die überstehende gelbe Lösung abgehoben und mit einem Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert. Sofern der Nachweistest mit Xylenorange auf Anwesenheit freier Gd<sup>3+</sup>-Ionen (siehe *Versuch 127*) negativ ausfiel, wurde die Lösung im Ölpumpenvakuum eingedampft. Bei positivem Gd<sup>3+</sup>-Nachweis (Vorliegen freier Gd<sup>3+</sup>-Ionen) wurde die Lösung dagegen mit 0.2 N NaOH-Lösung auf pH 10 - 11 eingestellt, 3 d stehen gelassen und danach zunächst zentrifugiert (13000 G, 30 min), dann mit einem Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert. Danach wurde die Lösung nochmals auf Abwesenheit freier Gd<sup>3+</sup>-Ionen getestet (siehe *Versuch 127*). Sollte der Nachweistest positiv ausfallen, wurde dieser Arbeitsschritt so oft wiederholt, bis keine freien Gd<sup>3+</sup>-Ionen mehr nachweisbar waren. Bei negativem Nachweistest wurde das H<sub>2</sub>O im Ölpumpenvakuum entfernt und der entsprechende Gd(III)-Komplex erhalten. Der Gd(III)-Komplex **60** konnte quantitativ als gelber Feststoff (0.131 g, 0.212 mmol) isoliert werden.

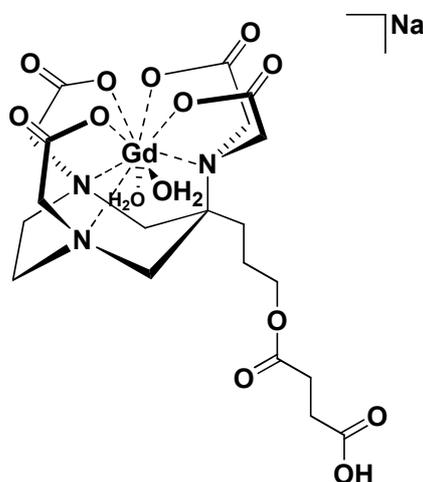
Die Bildung des Komplexes **60** wurde daneben auch in den *Versuchen 115, 116, 117, 119* und *120* beobachtet.

### **C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>GdN<sub>3</sub>NaO<sub>11</sub> (618.08)**

<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR: aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums sind keine NMR-Daten zugänglich.

ESI-MS (neg.): m/z = 559.07 [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

### **Synthese des Gd(III)-Komplexes von 35 (61)**



#### Versuch 114:

Der Ligand **35** (70.0 mg, 0.138 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (1.38 ml) gelöst und die braun-gelbe Lösung durch Zugabe 5%iger NaOH-Lösung auf pH 9 - 10 gebracht. Dabei verfärbte sich die Lösung gelb. Bei RT wurde anschließend gleichzeitig in H<sub>2</sub>O (1.38 ml) gelöstes GdCl<sub>3</sub> • 6 H<sub>2</sub>O (40.2 mg, 0.108 mmol) und 5%ige NaOH-Lösung zugetropft, um die Lösung konstant auf pH 9 zu halten. Das entstandene braun-gelbe, trübe Reaktionsgemisch wurde danach 19 h bei RT gerührt. Das entstandene Gd(OH)<sub>3</sub> wurde abzentrifugiert, und die überstehende gelbe Lösung abgehoben und mit einem Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert. Ein Test der Lösung auf die Anwesenheit freier Gd<sup>3+</sup>-Ionen (siehe *Versuch 127*) fiel negativ aus. Daraufhin wurde das Filtrat im Ölpumpenvakuum eingengt. Es konnte ein braun-gelber Feststoff (0.128 g) erhalten werden. Die ESI(neg.)-massenspektrometrische Analyse ergab, dass es sich dabei

nicht um den gewünschten Komplex **61** handelte. Es konnten nur nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte beobachtet werden.

#### Versuch 115:

Der Ligand **35** (0.154 g, 0.306 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (3.50 ml) gelöst und der pH-Wert durch tropfenweise Zugabe 5%iger NaOH-Lösung auf 6 eingestellt. Zur entstandenen braunen, klaren Lösung wurde in H<sub>2</sub>O (80.5 µl) gelöstes GdCl<sub>3</sub> · 6 H<sub>2</sub>O (80.5 mg, 0.217 mmol) und gleichzeitig 5%ige NaOH-Lösung getropft, um den pH-Wert konstant bei 6 – 6.5 zu halten. Die braune Reaktionslösung wurde anschließend 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5%iger NaOH-Lösung auf pH 7 - 8 eingestellt, um überschüssiges Gd<sup>3+</sup> als Gd(OH)<sub>3</sub> auszufällen. Die braune, trübe Lösung wurde zentrifugiert (13000 G, 15 min) und die überstehende braun-gelbe Lösung abgehoben und mit einem Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert. Ein Test der Lösung auf die Anwesenheit freier Gd<sup>3+</sup>-Ionen (siehe *Versuch 127*) verlief allerdings positiv. Die braune Lösung wurde eingedampft und der braune Rückstand (0.156 g) aus heißem trockenem MeCN umkristallisiert. Der Nachweistest auf die Anwesenheit freier Gd<sup>3+</sup>-Ionen (siehe *Versuch 127*) fiel negativ aus. Im ESI(neg.)-MS konnten die Signale des Komplexes **61** bei m/z = 659.08 und bei m/z = 681.07 detektiert werden. Daneben wurde allerdings auch die Bildung des Gd(III)-Komplexes **60** beobachtet (Signal bei m/z = 559.07).

#### **C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>GdN<sub>3</sub>NaO<sub>14</sub> (718.09)**

**<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR:** aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums sind keine NMR-Daten zugänglich.

**ESI-MS (neg.):** m/z = 659.08 [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>, 681.07 [M - H - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

#### Versuch 116:

Der Gd(III)-Komplex **60** (0.179 g, 0.290 mmol) wurde in trockenem MeCN (1.50 ml) gelöst. Zur entstandenen hellbraunen Lösung wurde Bernsteinsäureanhydrid (33.9 mg, 0.338 mmol) gegeben und das zunächst leicht trübe Reaktionsgemisch 21.5 h bei RT gerührt. Das resultierende farblose, trübe Gemisch wurde anschließend 4 h bei 40 °C gerührt und danach filtriert. Der leicht gelbe Rückstand wurde mit wenig trockenem MeCN gewaschen und Exsikkator getrocknet. Es wurde ein farbloser Feststoff (90.3 mg) erhalten. Im ESI(neg.)-MS konnten neben den Signalen des

entstandenen Komplexes **61** auch die des Eduktkomplexes **60**, allerdings mit größerer Intensität, detektiert werden.

### **C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>GdN<sub>3</sub>NaO<sub>14</sub> (718.09)**

**<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR:** aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums sind keine NMR-Daten zugänglich.

**ESI-MS (neg.):** m/z = 659.08 [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>, 681.06 [M - H - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

### Versuch 117:

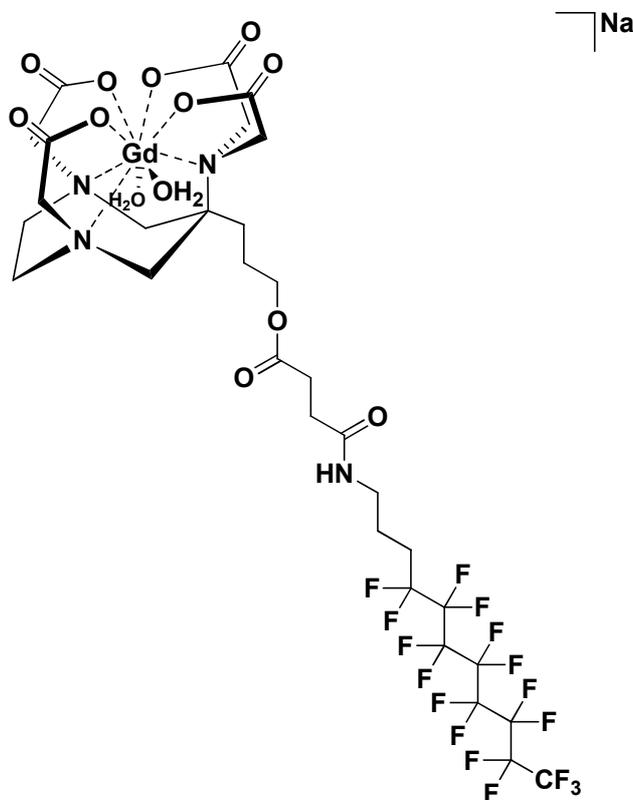
Die Umsetzung erfolgte wie in *Versuch 116* beschrieben, allerdings unter Verwendung von fünf Äquivalenten frisch getrockneten Bernsteinsäureanhydrids. Die Reaktionszeit wurde auf 106 h verlängert. Der Nachweistest auf die Anwesenheit freier Gd<sup>3+</sup>-Ionen (siehe *Versuch 127*) fiel negativ aus. Im ESI(neg.)-MS trat neben den Signalen des entstandenen Komplexes **61** auch das Signal des Eduktkomplexes **60**, jedoch mit geringerer Intensität, auf. Eine vollständige Umsetzung zum Komplex **61** gelang somit nicht.

### **C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>GdN<sub>3</sub>NaO<sub>14</sub> (718.09)**

**<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR:** aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums sind keine NMR-Daten zugänglich.

**ESI-MS (neg.):** m/z = 659.09 [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>, 681.07 [M - H - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

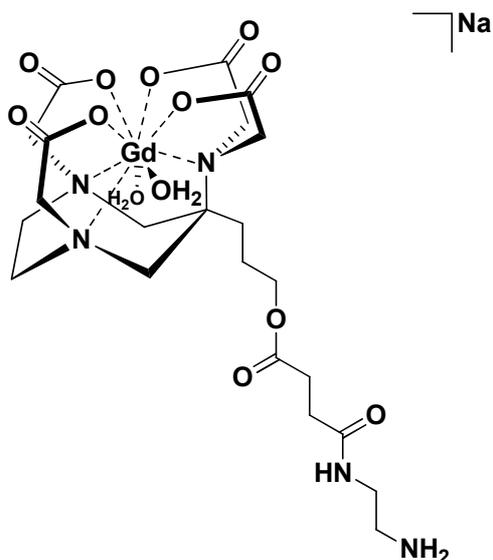
## Versuch der Kupplung des Gd(III)-Komplexes **61** mit 3-(Perfluorooctyl)propylamin (**62**)



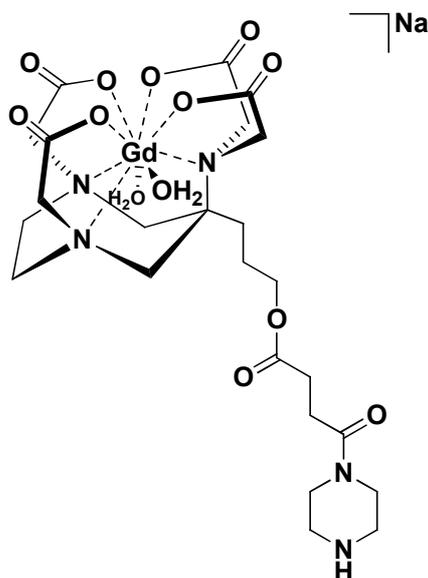
### Versuch 118:

Die folgenden Arbeiten wurden unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

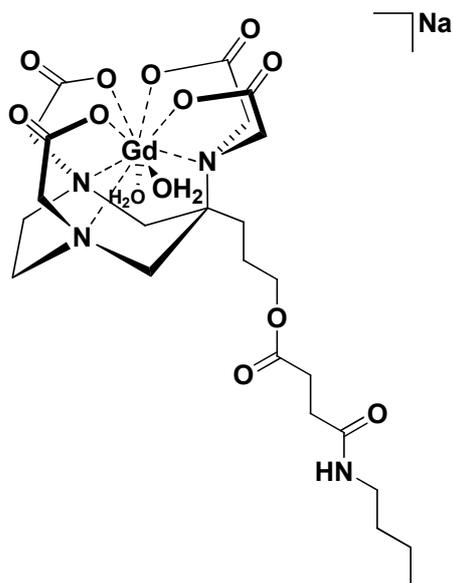
Der Gd(III)-Komplex **61** (50.0 mg, 69.6  $\mu\text{mol}$ ) wurde in trockenem DMSO (0.53 ml) gelöst. Zur entstandenen braunen, klaren Lösung wurde zunächst EDC  $\cdot$  HCl (20.0 mg, 0.104 mmol) und danach so gut als möglich in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.80 ml) gelöstes 3-(Perfluorooctyl)propylamin (38.2 mg, 80.1  $\mu\text{mol}$ ) unter Rühren zugegeben. Dabei bildete sich ein hellbraunes, milchig-trübes Gemisch, das anschließend 3 d bei RT gerührt wurde. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum blieb ein hellbraunes, zähes Öl zurück. Die ESI(neg.)-massenspektrometrische Untersuchung zeigte, dass es sich dabei nicht um das gewünschte Produkt **62** handelte. Es konnten keine Signale mit charakteristischem Gd(III)-Isotopenmuster detektiert werden. Stattdessen wurden Signale nicht identifizierbarer Zersetzungsprodukte beobachtet. In den aufgenommenen <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>19</sup>F-NMR-Spektren erschienen die Signale stark verbreitert, was auf die Anwesenheit freier Gd<sup>3+</sup>-Ionen hinwies. Eine Interpretation der spektroskopischen Daten war daher nicht möglich.

Versuch der Kupplung des Gd(III)-Komplexes **61** mit Ethylendiamin (**63**)Versuch 119:

Der Gd(III)-Komplex **61** (14.9 mg, 20.7  $\mu\text{mol}$ ) wurde zusammen mit EDC  $\cdot$  HCl (6.0 mg, 31.1  $\mu\text{mol}$ ) in Ethylendiamin (1.0 ml) gelöst. Die gelbe, klare Lösung wurde anschließend für 5 h in die Schüttelmaschine gestellt. Nach weiteren 3 d Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt. Die ESI(neg.)-massenspektrometrische Analyse des isolierten gelben Öls (71.8 mg) ergab, dass die Synthese des Komplexes **63** misslang. Stattdessen wurde der Gd(III)-Komplex **60** durch Esterhydrolyse im stark alkalischen Milieu gebildet.

**Versuch der Kupplung des Gd(III)-Komplexes 61 mit Piperazin (64)**Versuch 120:

Der Gd(III)-Komplex **61** (9.7 mg, 13.5  $\mu\text{mol}$ ) wurde in trockenem DMSO (0.10 ml) gelöst. EDC  $\cdot$  HCl (3.9 mg, 20.3  $\mu\text{mol}$ ) und Piperazin (4.7 mg, 54.0  $\mu\text{mol}$ ) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch anschließend 3 d in der Schüttelmaschine reagieren gelassen. Nach Entfernen des DMSO im Ölpumpenvakuum blieb ein gelbes Öl (11.5 mg) zurück. Im ESI(neg.)-MS konnten keine Signale des Produktes **64** gefunden werden. Stattdessen wurde die Bildung des Gd(III)-Komplexes **60** durch Esterhydrolyse im stark alkalischen Milieu beobachtet.

Synthese des Gd(III)-Komplexes von **51** (**65**)Versuch 121:

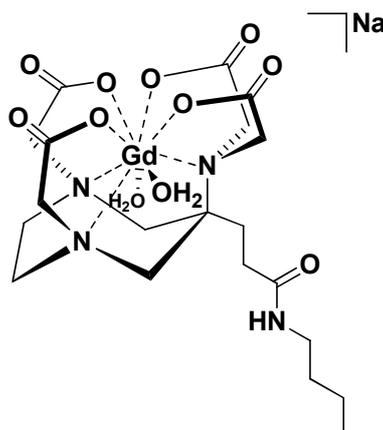
Die Umsetzung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Gadoliniumkomplexe (*Versuch 113*) unter Verwendung des Liganden **51** (0.176 g, 0.314 mmol) in H<sub>2</sub>O (3.14 ml), GdCl<sub>3</sub> · 6 H<sub>2</sub>O (82.8 mg, 0.223 mmol) in H<sub>2</sub>O (82.8 µl) und 0.2 N NaOH-Lösung. Der Gd(III)-Komplex **65** wurde als gelbes Pulver (58.8 mg, 76.1 µmol, 34%) erhalten.

**C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>GdN<sub>4</sub>NaO<sub>13</sub> (773.17)**

<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR: aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums sind keine NMR-Daten zugänglich.

ESI-MS (neg.): m/z = 714.16 [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

### Synthese des Gd(III)-Komplexes von **56** (**66**)



#### Versuch 122:

Die Umsetzung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Gadoliniumkomplexe (*Versuch 113*) unter Verwendung des Liganden **56** (52.7 mg, 0.111 mmol) in H<sub>2</sub>O (1.11 ml), GdCl<sub>3</sub> · 6 H<sub>2</sub>O (29.3 mg, 78.9 μmol) in H<sub>2</sub>O (0.11 ml) und 0.2 N NaOH-Lösung. Der Gd(III)-Komplex **66** wurde als braun-gelbes Pulver (38.7 mg, 56.3 μmol, 71%) erhalten.

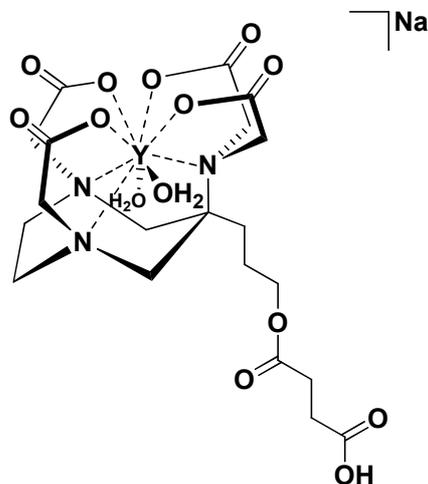
#### **C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>GdN<sub>4</sub>NaO<sub>11</sub> (687.14)**

<sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR: aufgrund des paramagnetischen Metallzentrums sind keine NMR-Daten zugänglich.

**ESI-MS (neg.):** m/z = 628.13 [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

### 5.2.3 Synthesen der Y(III)-Komplexe

#### Synthese des Y(III)-Komplexes von **35** (**67**)



#### Versuch 123:

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Yttriumkomplexe:

Der Ligand **35** (0.143 g, 0.283 mmol) wurde in H<sub>2</sub>O (2.83 ml) gelöst und der pH-Wert durch tropfenweise Zugabe von 0.2 N NaOH-Lösung auf 6 eingestellt. Zur entstandenen braun-gelben, klaren Lösung wurde in H<sub>2</sub>O (0.28 ml) gelöstes YCl<sub>3</sub> • 6 H<sub>2</sub>O (85.9 mg, 0.283 mmol) und gleichzeitig 0.2 N NaOH-Lösung getropft, um den pH-Wert konstant bei 6 – 6.5 zu halten. Das braune, leicht trübe Reaktionsgemisch wurde anschließend 20 h bei RT gerührt. Das Gemisch wurde mit 0.2 N NaOH-Lösung auf pH 7 - 8 gebracht, um überschüssiges Y<sup>3+</sup> als Y(OH)<sub>3</sub> auszufällen. Die braune, trübe Lösung wurde zentrifugiert (13000 G, 50 min) und die überstehende goldgelbe Lösung mit einem Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert. Sofern der Nachweistest mit Xylenolorange auf Anwesenheit freier Y<sup>3+</sup>-Ionen (siehe *Versuch 127*) negativ ausfiel, wurde die Lösung im Ölpumpenvakuum eingedampft. Bei positivem Y<sup>3+</sup>-Nachweis (Vorliegen freier Y<sup>3+</sup>-Ionen) wurde die Lösung dagegen mit 0.2 N NaOH-Lösung auf pH 10 - 11 gebracht, 3 d stehen gelassen und danach zunächst zentrifugiert (13000 G, 30 min), dann mit einem Spritzenfilter (0.22 µm) filtriert und nochmals der Nachweistest mit Xylenolorange (siehe *Versuch 127*) durchgeführt. Sollte der Nachweistest positiv ausfallen, wurde dieser Arbeitsschritt so oft wiederholt, bis keine freien Y<sup>3+</sup>-Ionen mehr nachweisbar waren. Bei negativem Nachweistest wurde das H<sub>2</sub>O im Ölpumpenvakuum entfernt und der entsprechende

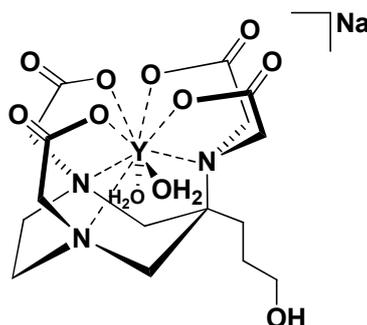
Y(III)-Komplex erhalten. Der Komplex **67** (0.148 g) wurde als gelb-brauner, kristalliner Feststoff isoliert. Neben dem Signal des Komplexes **67** wurde im ESI(neg.)-MS allerdings auch das des Y(III)-Komplexes **68** beobachtet. Eine genaue Ausbeutebestimmung konnte deshalb nicht durchgeführt werden. Auf eine Trennung des Produktgemisches wurde allerdings verzichtet. Offensichtlich kommt es im, für das Ausfällen von Y(OH)<sub>3</sub> nötigem, alkalischen Milieu zu einer Hydrolyse des Esters.

**C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>14</sub>Y (649.08)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.44 – 1.55 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 1.68 – 1.77 (m, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 2.42 – 2.51 (m, 4 H, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2.49 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.3 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 2.52 – 2.60 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.66 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.1 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.55 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.6 Hz, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.56 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 11.2 Hz, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.08 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.50 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO), 4.92 (bs, 1 H, CO<sub>2</sub>H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 24.2 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 30.3 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 31.8 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 31.9 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 62.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, exocycl.), 62.9 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 63.0 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 64.2 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 64.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, Diazepin-Ring), 65.0 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)), 162.7 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 163.0 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 163.2 (4 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>) ppm.

**ESI-MS (neg.):** m/z = 590.07 [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

Synthese des Y(III)-Komplexes von **36** (**68**)Versuch 124:

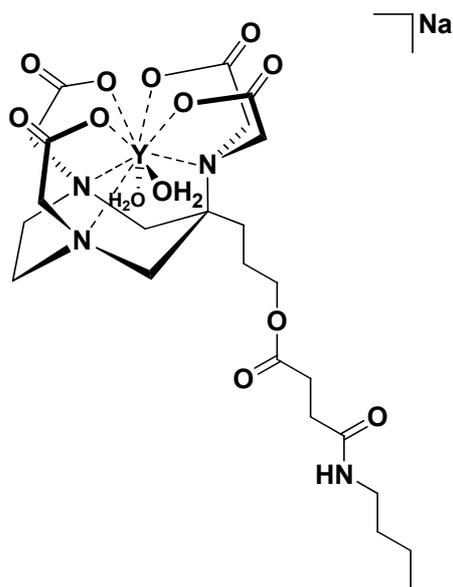
Die Umsetzung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Yttriumkomplexe (*Versuch 123*) unter Verwendung des Liganden **36** (78.8 mg, 0.194 mmol) in H<sub>2</sub>O (1.94 ml), YCl<sub>3</sub> • 6 H<sub>2</sub>O (59.0 mg, 0.194 mmol) in H<sub>2</sub>O (0.19 ml) und 0.2 N NaOH-Lösung. Der Y(III)-Komplex **68** wurde als farbloser Feststoff (87.1 mg, 0.159 mmol, 82%) erhalten.

**C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>11</sub>Y (549.06)**

<sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.44 – 1.54 (m, 4 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH und C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.73 – 2.83 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.01 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 14.6 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.25 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) ≈ 15 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.55 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 11.1 Hz, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.57 (AB-System, 4 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 11.2 Hz, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.88 (bs, 2 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.87 (bs, 1 H, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 28.3 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 35.6 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 62.8 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 62.9 (4 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> und NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 63.6 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 64.2 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 64.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>, Diazepin-Ring), 162.9 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 163.2 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>) ppm.

ESI-MS (neg.): m/z = 490.05 [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

Synthese des Y(III)-Komplexes von **51** (**69**)Versuch 125:

Die Umsetzung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Yttriumkomplexe (*Versuch 123*) unter Verwendung des Liganden **51** (38.1 mg, 68.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{H}_2\text{O}$  (0.38 ml),  $\text{YCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  (20.6 mg, 68.0  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{H}_2\text{O}$  (68.0  $\mu\text{l}$ ) und 0.2 N NaOH-Lösung. Der Y(III)-Komplex **69** wurde als gelb-grünes Pulver (36.1 mg) erhalten. Im ESI(neg.)-MS erschienen neben dem Signal für **69** noch weitere Signale mit zum Teil größerer Intensität, die sich keinen Produkten zuordnen ließen. Deshalb war keine genaue Ausbeutebestimmung möglich. Auf eine weitere Aufreinigung des Produktgemischs wurde verzichtet.

 **$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{NaO}_{13}\text{Y}$  (704.15)**

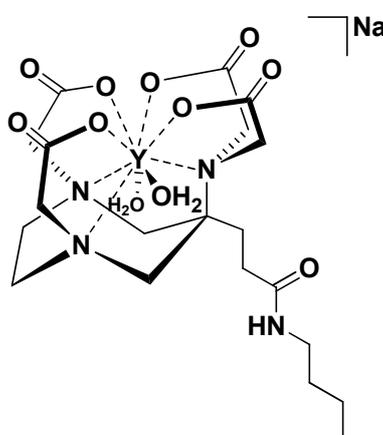
**$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 0.93 (t, 3 H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.28$  Hz,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 – 1.39 (m, 4 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  und  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41 – 1.56 (m, 4 H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  und  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.43 (s, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.69 und 3.03 (s, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{C}_q$ ), 3.10 (m, 2 H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.15 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) = 6.98$  Hz,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 3.31 (vom  $\text{CD}_3\text{OD}$ -Signal überlagert: 8 H,  $\text{NCH}_2\text{CO}_2$ ), 3.47 (t, 2 H,  $^3J(\text{H,H}) = 7.30$  Hz,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 3.88 (bs, 2 H,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.86 (bs, 1 H, **NH**) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 14.1 (1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.0 (1 C,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.1 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 29.0 (1 C,  $\text{C}_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 30.7

(1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)), 32.5 (2 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)), 40.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.0 (2 C, C<sub>q</sub>NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64.0 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O), 64.3 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 66.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 66.1 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 66.4 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 162.9 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 163.2 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 175.9 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 180.1 (1 C, OC(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH) ppm.

**ESI-MS (neg.):** m/z = 645.14 [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

### Synthese des Y(III)-Komplexes von **56** (**70**)



#### Versuch 126:

Die Umsetzung erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift für Yttriumkomplexe (*Versuch 123*) unter Verwendung des Liganden **56** (0.108 g, 0.227 mmol) in H<sub>2</sub>O (2.27 ml), YCl<sub>3</sub> · 6 H<sub>2</sub>O (68.8 mg, 0.227 mmol) in H<sub>2</sub>O (0.23 ml) und 0.2 N NaOH-Lösung. Der Y(III)-Komplex **70** wurde als dunkelbrauner Feststoff (0.122 g, 0.197 mmol, 87%) erhalten.

#### **C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>11</sub>Y (618.12)**

**<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 0.93 (t, 3 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.08 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (tq, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.48 (tt, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) ≈ <sup>3</sup>J(H,H) ≈ 7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.92 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 8.70 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.34 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 7.70 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 2.50 – 2.68 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.67 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.5 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 2.81 (d, 2 H, <sup>2</sup>J(H,H) = 13.3 Hz, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 3.14 (t, 2 H, <sup>3</sup>J(H,H) = 6.95 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

CH<sub>3</sub>), 3.15 (AB-System, 4 H,  $^2J(\text{H,H}) = 13.9$  Hz, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 3.89 (bs, 4 H, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 4.98 (bs, 1 H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 14.1$  (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.1 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.9 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 32.5 (2 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH und NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.2 (1 C, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58.6 (2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 62.7 (2 C, NCH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 62.8 (4 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 64.1 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH), 163.0 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 163.2 (2 C, NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 177.6 (1 C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH) ppm.

**ESI-MS (neg.):**  $m/z = 559.11$  [M - Na - 2 H<sub>2</sub>O].

### Test auf freie Gd<sup>3+</sup>- beziehungsweise Y<sup>3+</sup>-Ionen

#### Versuch 127:

Die schwach saure Probelösung wurde durch tropfenweise Zugabe einer 10%igen Hexamethylentetramin-Lösung auf pH 6 eingestellt. Danach wurde ein Tropfen 1%iger Xylenolorange-Lösung zugegeben. Eine rot-orange Färbung der Lösung zeigte die Abwesenheit freier Gd<sup>3+</sup>- beziehungsweise Y<sup>3+</sup>-Ionen an. Falls sich noch freie Gd<sup>3+</sup>- beziehungsweise Y<sup>3+</sup>-Ionen in der Lösung befanden, färbte sich die Lösung dagegen violett.

### Bestimmung der Gd<sup>3+</sup>-Konzentration

#### Versuch 128:

Die Bestimmung der Gd<sup>3+</sup>-Konzentration in den Komplexen **60**, **61**, **65** und **66** erfolgte durch Titration mit einer 0.001 M Titriplex-Maßlösung bei pH 6 gegen Xylenolorange als Indikator. Zunächst wurde eine Kalibrierlösung bekannter Gd<sup>3+</sup>-Konzentration hergestellt. GdCl<sub>3</sub> • 6 H<sub>2</sub>O (27.4 mg) wurde in 2 N HCl (1.0 ml) gelöst und auf 100 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung wurden 10.0 ml abgenommen und mit NaOAc (ca. 0.100 g) auf pH 6 eingestellt. Die Lösung wurde mit 0.001 M Titriplex-Maßlösung gegen Xylenolorange bis zum Farbumschlag nach farblos-blass gelblich in Anlehnung an die Literatur<sup>[111]</sup> titriert. Dann wurde eine Stammlösung (10 ml) des jeweiligen Gd(III)-Komplexes, die zuvor auf Abwesenheit freier Gd<sup>3+</sup>-Ionen (siehe *Versuch 127*) getestet wurde, hergestellt. Von dieser Lösung wurden 5.0 ml

abgenommen und ein Tropfen konzentrierte  $\text{H}_2\text{SO}_4$  sowie drei Tropfen konzentrierte  $\text{HNO}_3$  zugegeben. Der Gd(III)-Komplex wurde im stark sauren Milieu durch Eindampfen der Lösung auf der Heizplatte zerstört. Der Rückstand wurde in  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 ml) aufgenommen, mit NaOAc (ca. 0.100 g) auf pH 6 eingestellt und mit 0.001 M Titriplex-Maßlösung gegen Xylenorange bis zum Farbumschlag nach farblos-blass gelblich titriert. Aus dem Verbrauch an Maßlösung und den Werten der Kalibrierlösung bekannter  $\text{Gd}^{3+}$ -Konzentration konnte der genaue  $\text{Gd}^{3+}$ -Gehalt in den einzelnen Komplexen berechnet werden.

### 5.3 Relaxivitätsmessungen

#### Protonen-Relaxivitätsmessungen der Gd(III)-Komplexe 60, 61, 65 und 66

Die Relaxivitäten  $r_1$  und  $r_2$  wurden durch die Bestimmung der jeweiligen Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  und der daraus resultierenden  $R_1$ - und  $R_2$ -Relaxationsraten ( $1/T_i$ , mit  $i = 1, 2$ ) jeweils durch lineare Regression für 1.5 T und für 7.0 T berechnet. Nachdem die genaue  $\text{Gd}^{3+}$ -Konzentration in den einzelnen Komplexen **60**, **61**, **65** und **66** nach *Versuch 128* bestimmt worden war, wurde von jedem zu untersuchenden Gd(III)-Komplex eine Konzentrationsreihe in  $\text{H}_2\text{O}$  hergestellt, wobei die  $\text{Gd}^{3+}$ -Konzentrationen zwischen 0.1 und 3.3 mM betragen. Das Gesamtvolumen jeder Probe betrug 0.15 ml. Die Protonen-Relaxivitäten der Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** wurden bei 1.5 T von U. Hölscher und bei 7.0 T von T. Kampf in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. P. M. Jakob am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 gemessen.

Die  $T_1$ -Relaxationszeiten wurden bei 1.5 T mit einer Saturation-Recovery-Spin-Echo-Pulssequenz ermittelt. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 9 ms, TI = variabel, TR = variabel, field of view (FOV) = 150 mm (keine Kodierung in Phasenrichtung => FOV in Phasenrichtung ist unendlich), Schichtdicke: global, Matrix: 96, Auflösung: 1.6 mm, Messdauer: 10 min (Sequenz ist nicht auf Geschwindigkeit optimiert).

Die  $T_1$ -Relaxationszeiten wurden bei 7.0 T mit einer Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH-Pulssequenz (Fast Low Angle Shot, IRSF) bestimmt. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 1.3 ms, TR = 3 ms, ScanTR = 20000 ms, field of view (FOV) =

52 x 52 mm, FA = 5 °, Schichtdicke: global, Matrix: 208 x 208, Auflösung: 250 x 250 µm, Messdauer: 42 min 40 s, 8 Mittelungen.

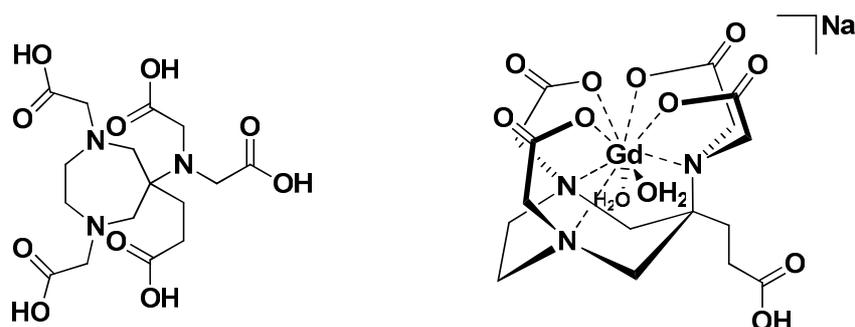
Für die Bestimmung der  $T_2$ -Relaxationszeiten wurde bei 1.5 T eine Saturation-Recovery-Spin-Echo-Pulssequenz verwendet. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = variabel, TI = 1800 ms, TR = variabel, field of view (FOV) = 150 mm (keine Kodierung in Phasenrichtung => FOV in Phasenrichtung ist unendlich), Schichtdicke: global, Matrix: 96, Auflösung: 1.6 mm, Messdauer: 12 min (Sequenz ist nicht auf Geschwindigkeit optimiert).

Die  $T_2$ -Relaxationszeiten wurden bei 7.0 T mit einer Multi-Spin-Echo-Sequenz ermittelt. Die MR-Parameter waren wie folgt: TE = 5.000 ms, TR = 2500 ms, field of view (FOV) = 52 x 52 mm, Schichtdicke: global, Matrix: 208 x 208, Auflösung: 250 x 250 µm, Messdauer: 34 min 40 s, 4 Mittelungen.

## 6. Zusammenfassung

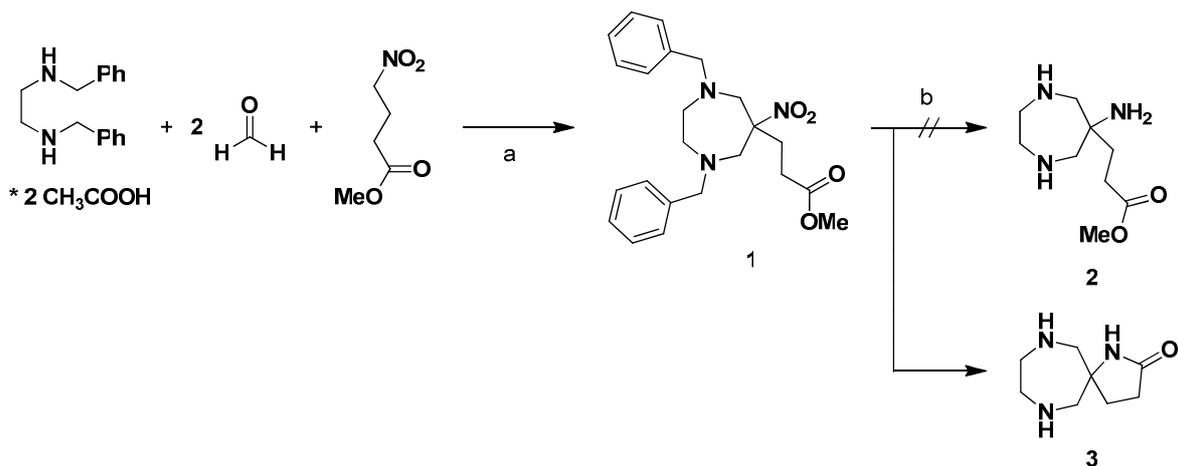
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese neuer heptadentater Liganden und deren Gd(III)- und Y(III)-Komplexen. Diese auf dem AAZTA-Grundgerüst basierenden Liganden sollten in 6-Position des Perhydro-1,4-diazepinrings über eine zusätzliche funktionelle Gruppe verfügen, wodurch eine kovalente Anbindung der entsprechenden Gd(III)-Komplexe an Makromoleküle, Polymere oder Peptide möglich wäre. Abschließend wurden die Protonen-Relaxivitäten der dargestellten Gd(III)-Komplexe bestimmt, und die Komplexe bezüglich ihrer Eignung als Kontrastmittel bei der MRI untersucht.

Zunächst sollte ein AAZTA-basierter Ligand mit zusätzlicher freier Säurefunktion in 6-Position synthetisiert werden (Abbildung 6.1).



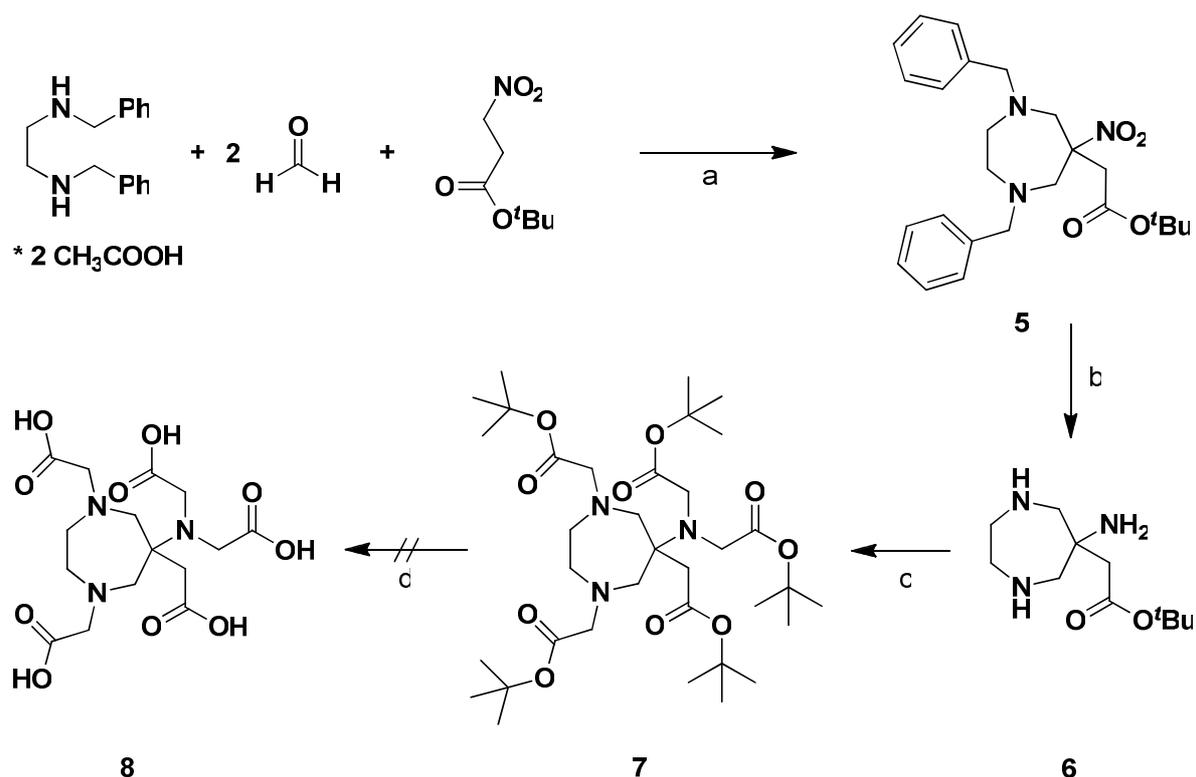
**Abbildung 6.1:** Zielverbindung eines in 6-Position funktionalisierten AAZTA-Liganden, dessen Synthese allerdings nicht gelang, sowie des entsprechenden Gd(III)-Komplexes.

Ausgehend von 4-Nitrobuttersäuremethylester wurde in einer zweifachen Nitro-Mannich-Reaktion der Perhydro-1,4-diazepinring aufgebaut. Die Abspaltung der Benzylgruppen mit gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe zum Amin gelang jedoch nicht. Statt des Triamins **2** bildete sich das Spirolactam **3**, das sich nicht hydrolytisch öffnen ließ (Schema 6.1).



**Schema 6.1:** Isolierung des Spirolactams **3** beim Versuch der Synthese des Triamins **2**. a) MeOH/Toluol, Reflux, 3.5 h; b) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C (10%), MeOH, Reflux, 3 h.

Im nächsten Versuch wurde 3-Nitropropionsäure-*tert*-butylester als Nitroalkan-Komponente eingesetzt, um eine Lactambildung auszuschließen (Schema 6.2).

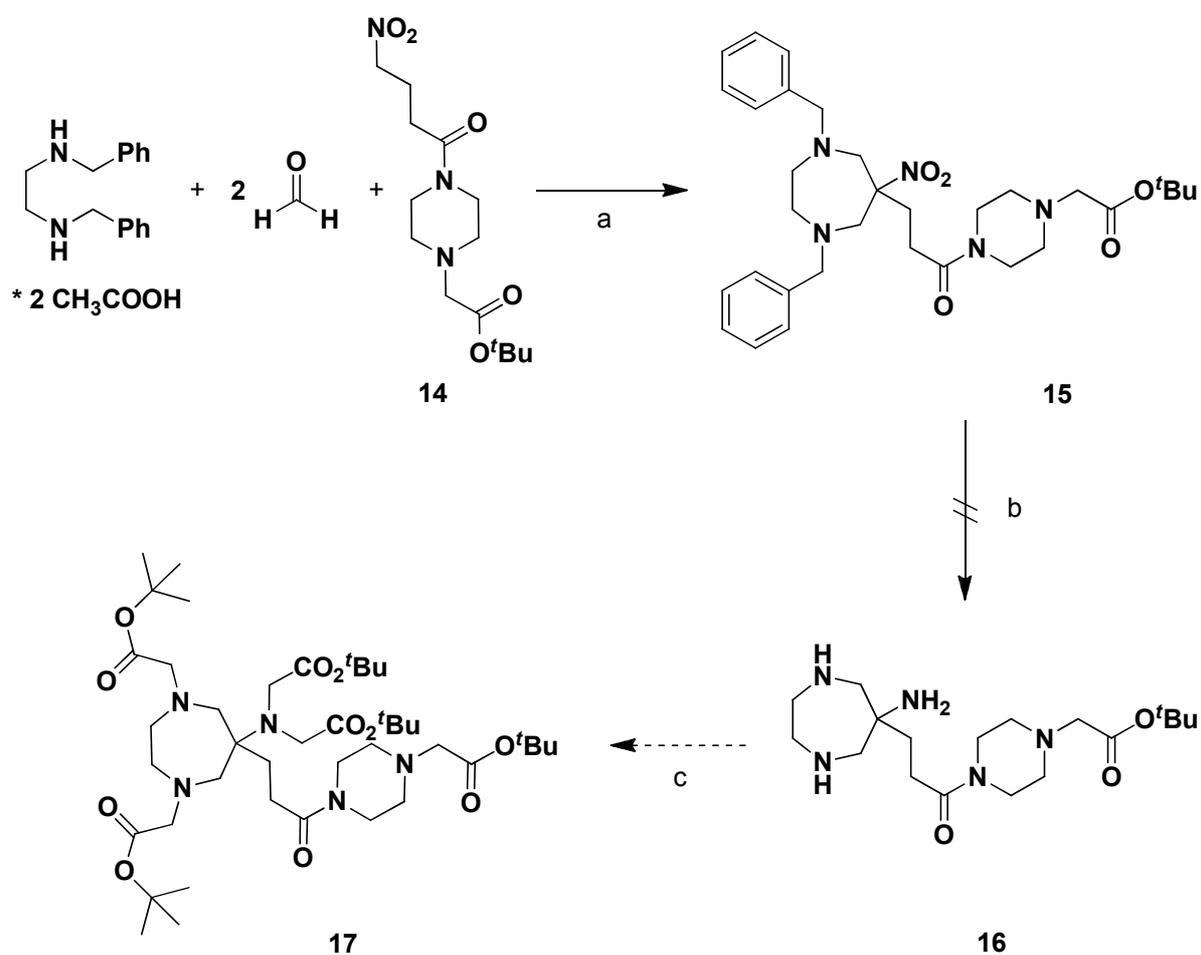


**Schema 6.2:** Versuche zur Darstellung des in 6-Position funktionalisierten Liganden **8**. a) EtOH, Reflux, 4 h; b) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C (10%), MeOH, Reflux, 4 h; c) BrCH<sub>2</sub>C(O)O<sup>t</sup>Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 0 °C, dann 80 °C, 6 h; d) verschiedene Reagenzien (TFA / 2 N HCl / 18 N NaOH, siehe Kapitel 4.1, Tabelle 4.1).

## 6. Zusammenfassung

Sowohl der Aufbau des Perhydro-1,4-diazepinrings als auch die zweifache *N*-Debenzylierung mit gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe gelangen problemlos. Das Triamin **6** wurde anschließend mit Bromessigsäure-*tert*-butylester zu Verbindung **7** alkyliert. Der letzte Schritt, die Verseifung der *tert*-Butylestergruppen, war jedoch weder unter sauren noch unter alkalischen Bedingungen möglich.

Da die direkte Anbindung einer freien Säuregruppe in 6-Position an den Perhydro-1,4-diazepinring nicht gelang, sollte eine Amid/Piperazin-Einheit als Linker zwischen dem AAZTA-Gerüst und der Säuregruppe fungieren (Schema 6.3).

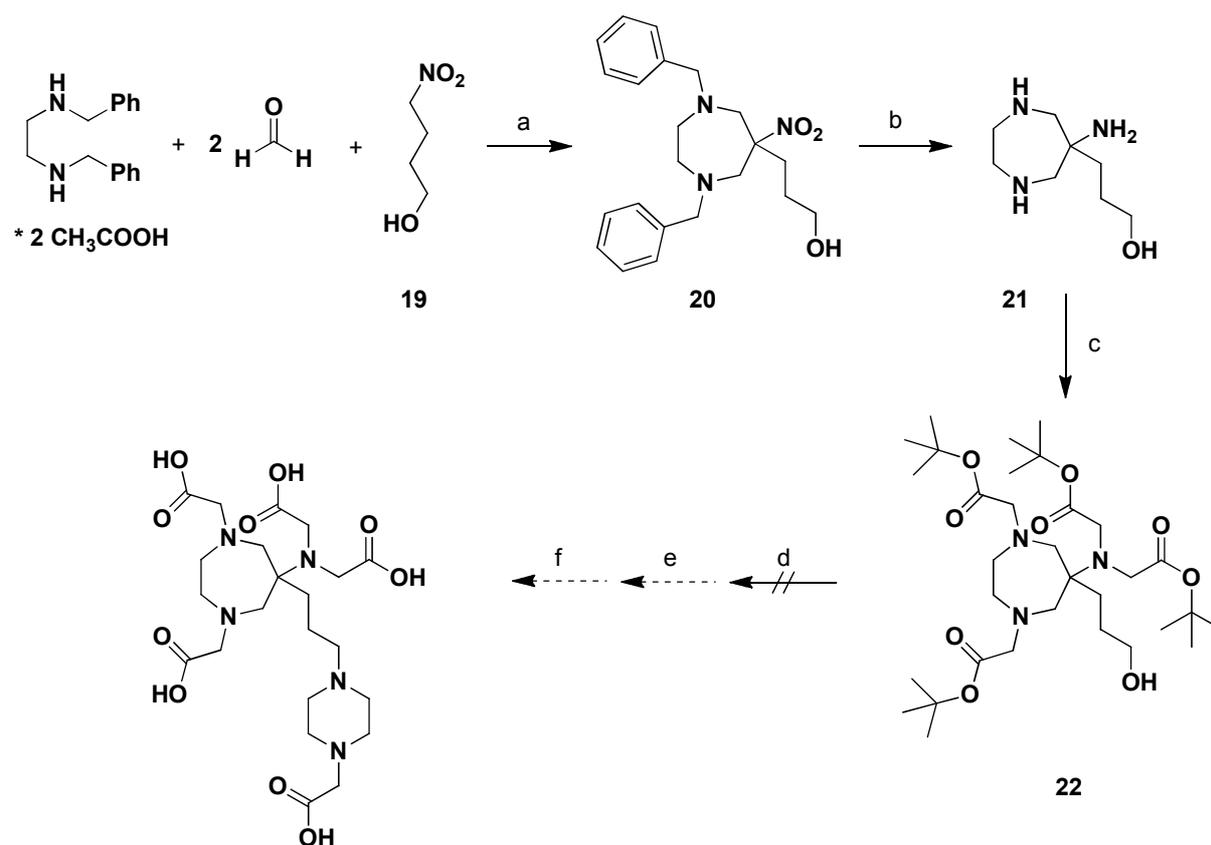


**Schema 6.3:** Versuche der Darstellung eines funktionalisierten AAZTA-Liganden mit Amid/Piperazin-Linker. a) EtOH, Reflux, 4 h; b) verschiedene Reagenzien und Lösungsmittel (siehe Kapitel 4.2.1, Tabelle 4.3); c) BrCH<sub>2</sub>C(O)O<sup>t</sup>Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN.

Durch Umsetzung von **14** mit *N,N'*-Dibenzylethylendiamin, Eisessig und Paraformaldehyd konnte Verbindung **15** in 91%iger Ausbeute erhalten werden. Sämtliche Versuche der Reduktion der Nitroverbindung bei gleichzeitiger Abspaltung der *N*-

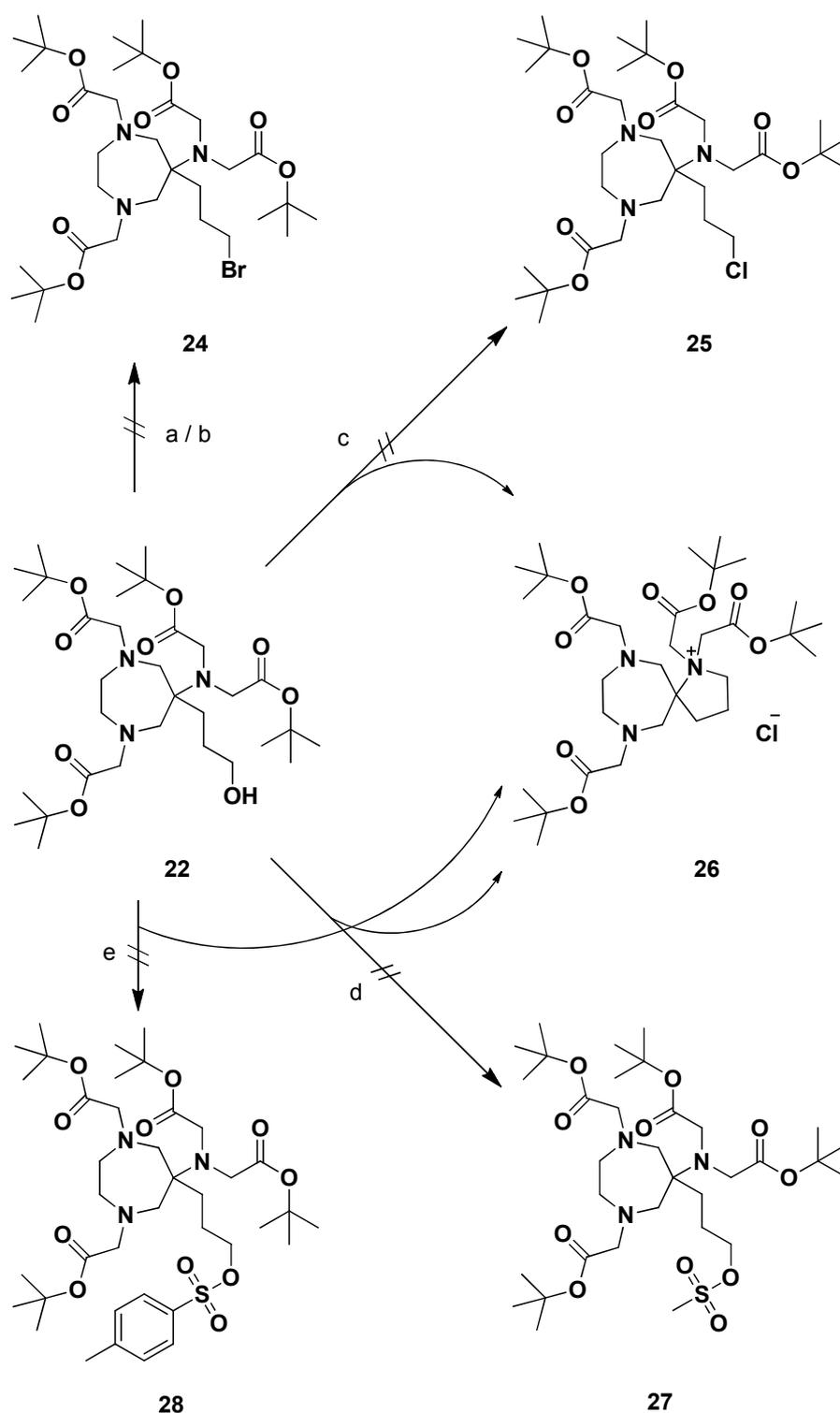
Benzylgruppen verliefen dagegen erfolglos. Weder die Pd/C-katalysierte Transferhydrogenierung mit Ammoniumformiat noch die katalytische (Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub>/C) Hydrierung unter zum Teil drastischen Bedingungen (Druck bis 50 bar, Reaktionszeiten bis 7 d) ergaben das Triamin **16**.

Alternativ wurde nun, ausgehend von 4-Nitrobutanol (**19**), das Hydroxy-funktionalisierte Perhydro-1,4-diazepin **20** aufgebaut. Transferhydrogenierung und Reduktion zum Triamin **21** und Alkylierung zu **22** gelangen problemlos (Schema 6.4).



**Schema 6.4:** Versuche zur Synthese des funktionalisierten AAZTA-Liganden. a) EtOH/Toluol, Reflux, 4 h; b) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C (10%), MeOH, Reflux, 3 h; c) BrCH<sub>2</sub>C(O)<sup>t</sup>Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 0 °C, dann RT, 3 d; d) verschiedene Reagenzien (siehe Schema 6.5); e) **13**; f) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Der Alkohol **22** sollte nun mit 2-(Piperazin-1-yl)essigsäure-*tert*-butylester (**13**) gekoppelt werden. Nach Entschützen der Carboxylgruppen und Komplexierung mit Gd<sup>3+</sup> wäre somit ein funktionalisierter Gd(III)-Komplex zugänglich. Dazu war die OH-Gruppe von **22** zunächst in eine gute Abgangsgruppe umzuwandeln (Schema 6.5).

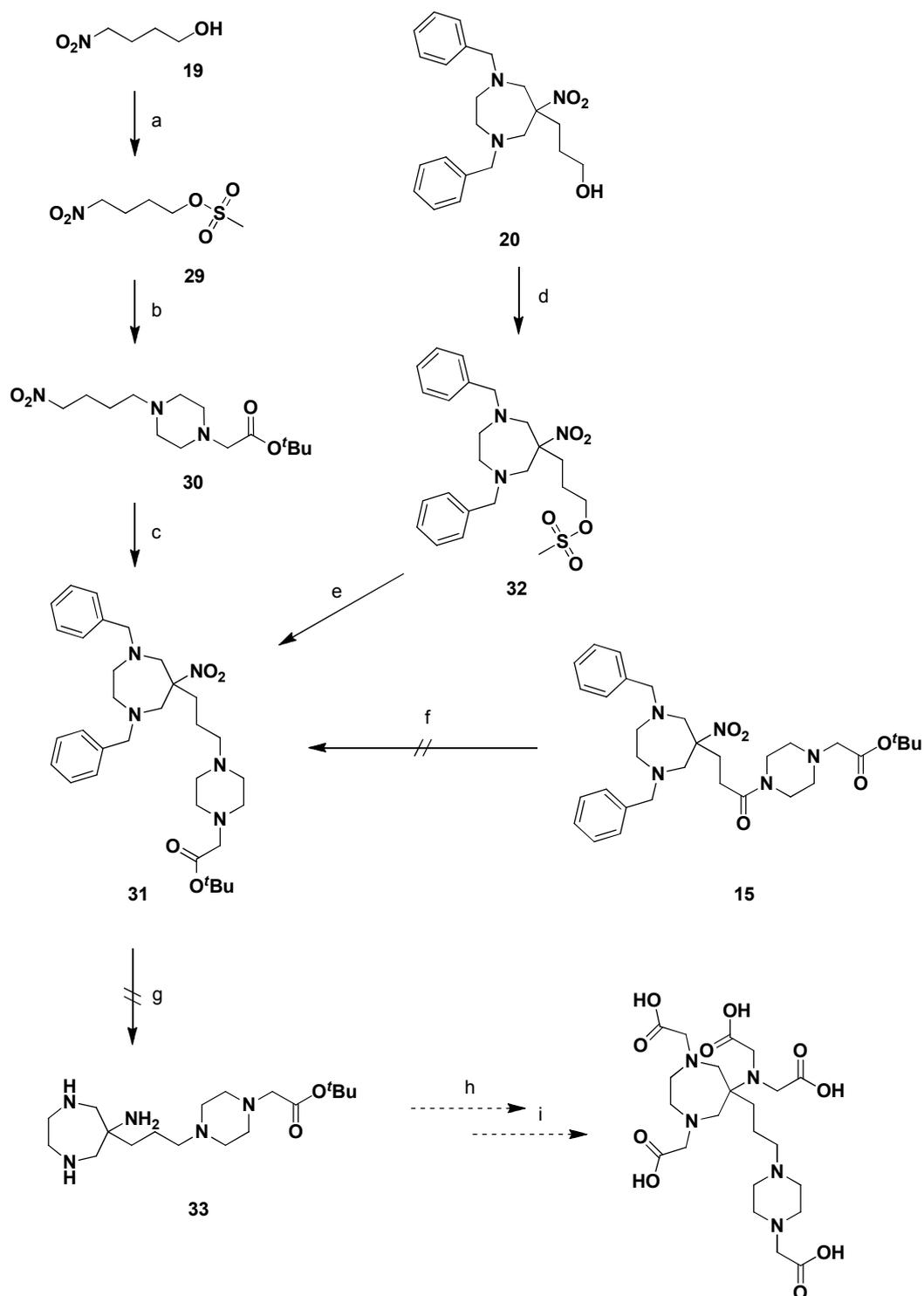


**Schema 6.5:** Versuche zur Substitution der OH-Gruppe von **22** gegen eine Bromid- (**24**), Chlorid- (**25**), Mesylat- (**27**) oder Tosylat-Abgangsgruppe (**28**), wobei teilweise das intramolekulare Ringschlussprodukt **26** isoliert wurde. a) NBS, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 3 h; b) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, dann 5 °C, 3 d; c) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 3 h; d) MeSO<sub>2</sub>Cl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, dann RT, 30 min; e) TsCl, verschiedene Basen und Lösungsmittel (siehe Kapitel 4.2.2, Tabelle 4.4).

Sämtliche Versuche, die nukleophile OH-Gruppe von Verbindung **22** gegen eine Bromid- (**24**), Chlorid- (**25**), Mesylat- (**27**) oder Tosylat-Abgangsgruppe (**28**) auszutauschen, schlugen jedoch fehl. Die gebildeten Produkte sind nicht stabil, sondern reagieren sofort in einer intramolekularen Ringschlussreaktion durch einen S<sub>N</sub>2-Angriff eines der tertiären Stickstoffatome auf das primäre Kohlenstoffatom zum thermodynamisch und kinetisch stabileren Ringschlussprodukt **26** weiter.

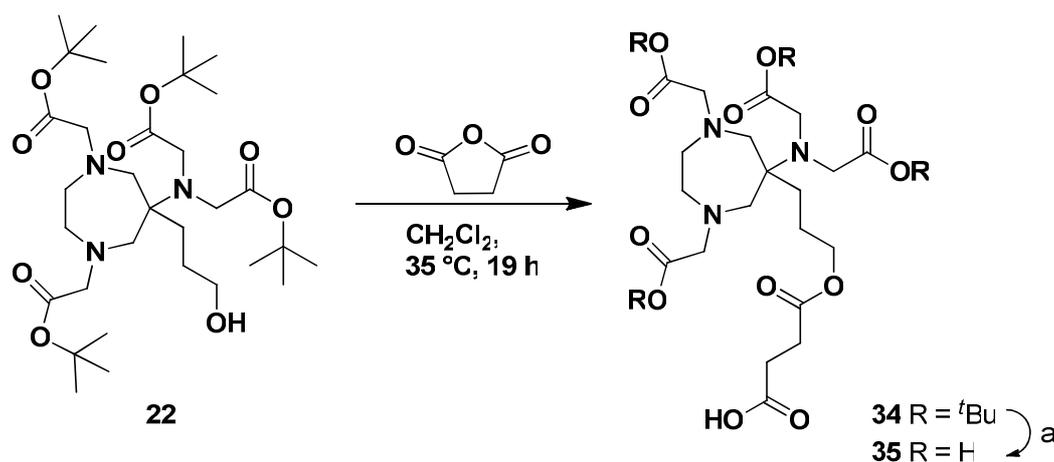
Das Problem der Substitution der OH-Funktion sollte nun dadurch umgangen werden, dass zunächst das Piperazin-Derivat **13** an die Nitroverbindung gekoppelt und erst dann der Perhydro-1,4-diazepinring aufgebaut wird (Schema 6.6).

Dazu wurde 4-Nitrobutanol (**19**) mesyliert und das Mesylat **29** mit dem sekundären Amin **13** zu Verbindung **30** gekoppelt. Doppelte Nitro-Mannich-Reaktion ergab dann das Perhydro-1,4-diazepin **31** in 80%iger Ausbeute. Alternativ wurde Verbindung **31** aus der Hydroxy-substituierten Verbindung **20** *via* Mesylierung und Umsetzung mit dem sekundären Amin **13** quantitativ erhalten. Ein weiterer Syntheseversuch von **31** durch eine milde Boranreduktion der Amidfunktion in Verbindung **15** verlief dagegen erfolglos. Die hydrogenolytische *N*-Debenzylierung und Reduktion von **31** erwies sich wieder als problematisch. Zwar wurde die Nitrogruppe zum Amin reduziert, aber die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppen gelang auch unter zum Teil drastischen Bedingungen weder mit Ammoniumformiat und Ameisensäure noch unter Wasserstoffdruck bis 50 bar.



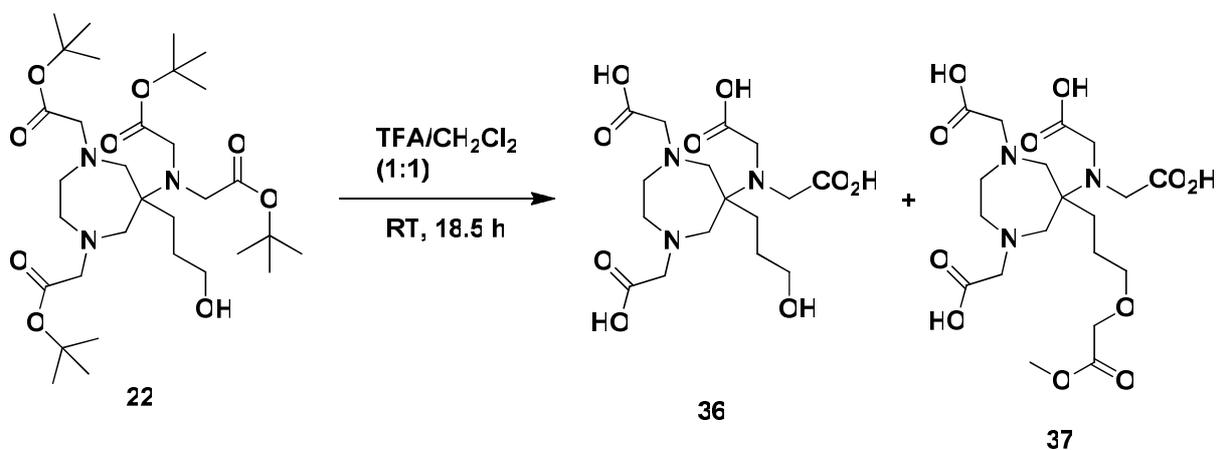
**Schema 6.6:** Alternative Syntheseroute zur Darstellung des funktionalisierten AAZTA-Liganden. a)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min; b) **13**, verschiedene Basen und Lösungsmittel (siehe Kapitel 4.2.2, Tabelle 4.5); c) *N,N'*-Dibenzylethylendiamin, konz.  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{HC}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{EtOH}/\text{Toluol}$ , Reflux, 4.5 h; d)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 50 min; e) **13**,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , dann RT, 13 d; f)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 M), THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , dann Reflux, 5 h; g) verschiedene Reagenzien und Lösungsmittel (siehe Kapitel 4.2.2, Tabelle 4.6); h)  $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN; i) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Da die hydrierende *N*-Debenzylierung offensichtlich an der Anwesenheit der Piperazin-Einheit scheitert, wurde nach anderen Wegen gesucht, weitere funktionelle Gruppen in das Ligandsystem einzubauen. Dazu wurde die in 6-Position Hydroxy-substituierte AAZTA-Ligandvorstufe **22** mit Bernsteinsäureanhydrid in Anlehnung an die Vorschrift von L. Tei und Mitarbeitern<sup>[84]</sup> verestert. Nach selektiver Abspaltung der *tert*-Butylestergruppen wurde der Carboxy-funktionalisierte AAZTA-Ligand **35** erhalten (Schema 6.7).



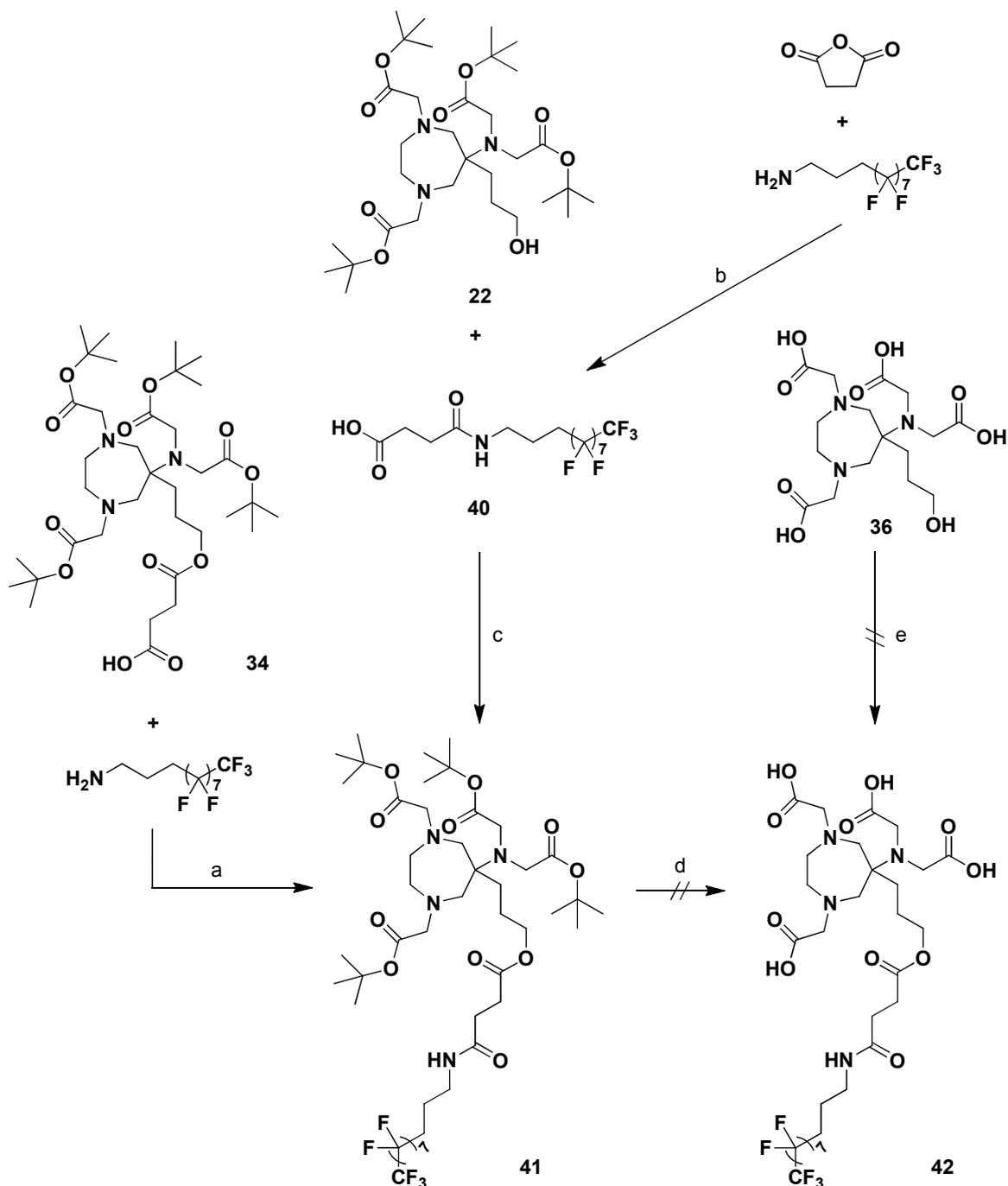
**Schema 6.7:** Darstellung des AAZTA-Liganden **35** mit zusätzlicher freier Ester-verbrückter Säuregruppe. a) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), RT, 20 h.

Analog wurde der AAZTA-Ligand **36** durch saure Abspaltung der *tert*-Butylester-Gruppen aus **22** synthetisiert (Gleichung 6.1).



**Gleichung 6.1:** Synthese des Liganden **36**, wobei auch das Nebenprodukt **37** im ESI(pos.)-MS beobachtet wird.

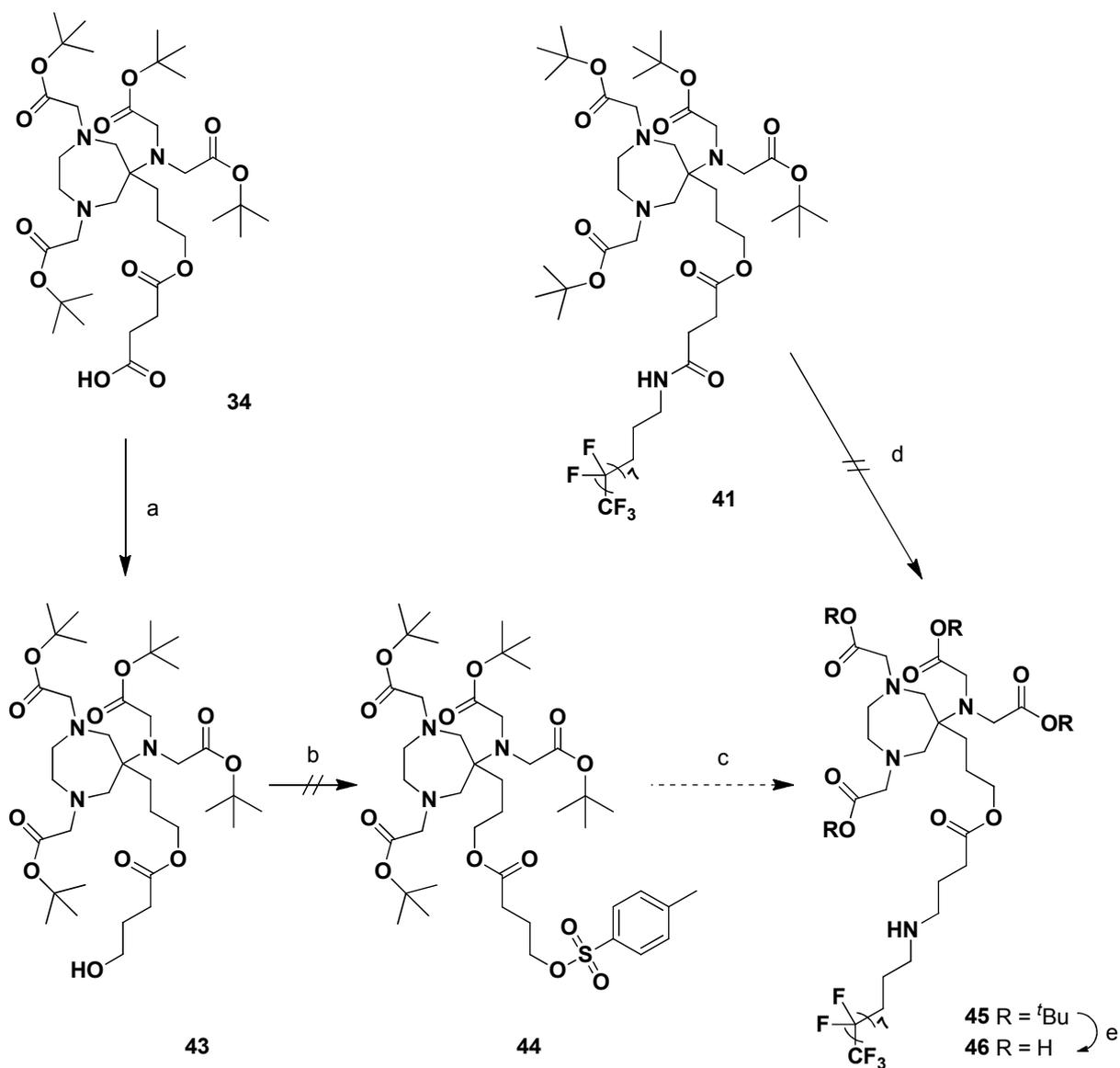
Aus Verbindung **34** sollte weiterhin ein Ligand mit langer perfluorierter Alkylkette (**42**, Schema 6.8) dargestellt werden. **42** wäre ein Analogon zu Gadofluorine<sup>®</sup>, ein Plaque-spezifisches MR-Kontrastmittel, das nicht mehr im Handel ist. Zur Synthese des Liganden **42** wurden drei verschiedene Strategien verfolgt (Schema 6.8).



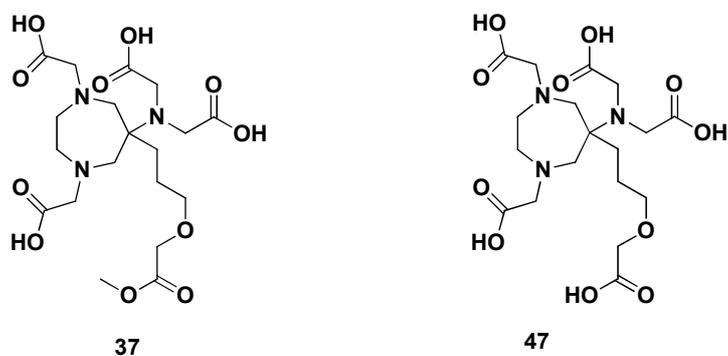
**Schema 6.8:** Syntheserouten zur Darstellung des perfluorierten Liganden **42**. a) EDC • HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 48 h; b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 22 h; c) DCC, DMAP, 1,1,1-Trifluortoluol, RT, 21 h; d) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), RT, 23 h; e) **40**, EDC • HCl, DMAP, MeCN, RT, 5 d.

Zunächst wurde die freie Säurefunktion von Verbindung **34** nach Aktivierung mit EDC • HCl mit 3-(Perfluorooctyl)propylamin zum Amid **41** umgesetzt. **41** konnte auch durch eine Steglich-Veresterung der Hydroxy-substituierten Verbindung **22** mit der Säurefunktion des Amids **40** dargestellt werden. Im letzten Schritt sollten die *tert*-Butylestergruppen von **41** mit TFA abgespalten werden, wobei sowohl die interne Amid- als auch die Esterbindung intakt bleiben sollten. Dies gelang jedoch nicht. Alternativ wurde auch die Synthese von **42** durch eine Steglich-analoge Veresterung der Säurefunktion von **40** mit der OH-Funktion von **36** getestet (Schema 6.8). Diese Reaktion verlief ebenfalls erfolglos.

Um auszuschließen, dass für das Misslingen der Synthese von **42** die Amidfunktion verantwortlich ist, wurde auch versucht, den analogen perfluorierten Liganden **46** ohne Amidfunktion darzustellen (Schema 6.9). Dazu wurde zunächst versucht, die freie Säurefunktion von Verbindung **34** mittels Boranreduktion zum Alkohol **43** zu reduzieren. Die ESI(pos.)-massenspektrometrische Untersuchung ergab, dass **43** wohl nur in geringer Ausbeute entstanden war. Dennoch wurde versucht, **43** zu tosylieren, was aber nicht gelang. Als alternative Darstellungsmethode von **45** wurde deshalb versucht, die Amidfunktion von Verbindung **41** mit Boran zum Amin **45** zu reduzieren (Schema 6.9). Da sich spektroskopisch die Bildung von **45** nicht eindeutig belegen ließ, wurde das isolierte Produkt gleich weiter mit TFA gespalten. Der perfluorierte Ligand **46** konnte jedoch nicht isoliert werden, lediglich die Bildung von **37** und **47** wurde mittels ESI(neg.)-Massenspektrometrie beobachtet (Abbildung 6.2).

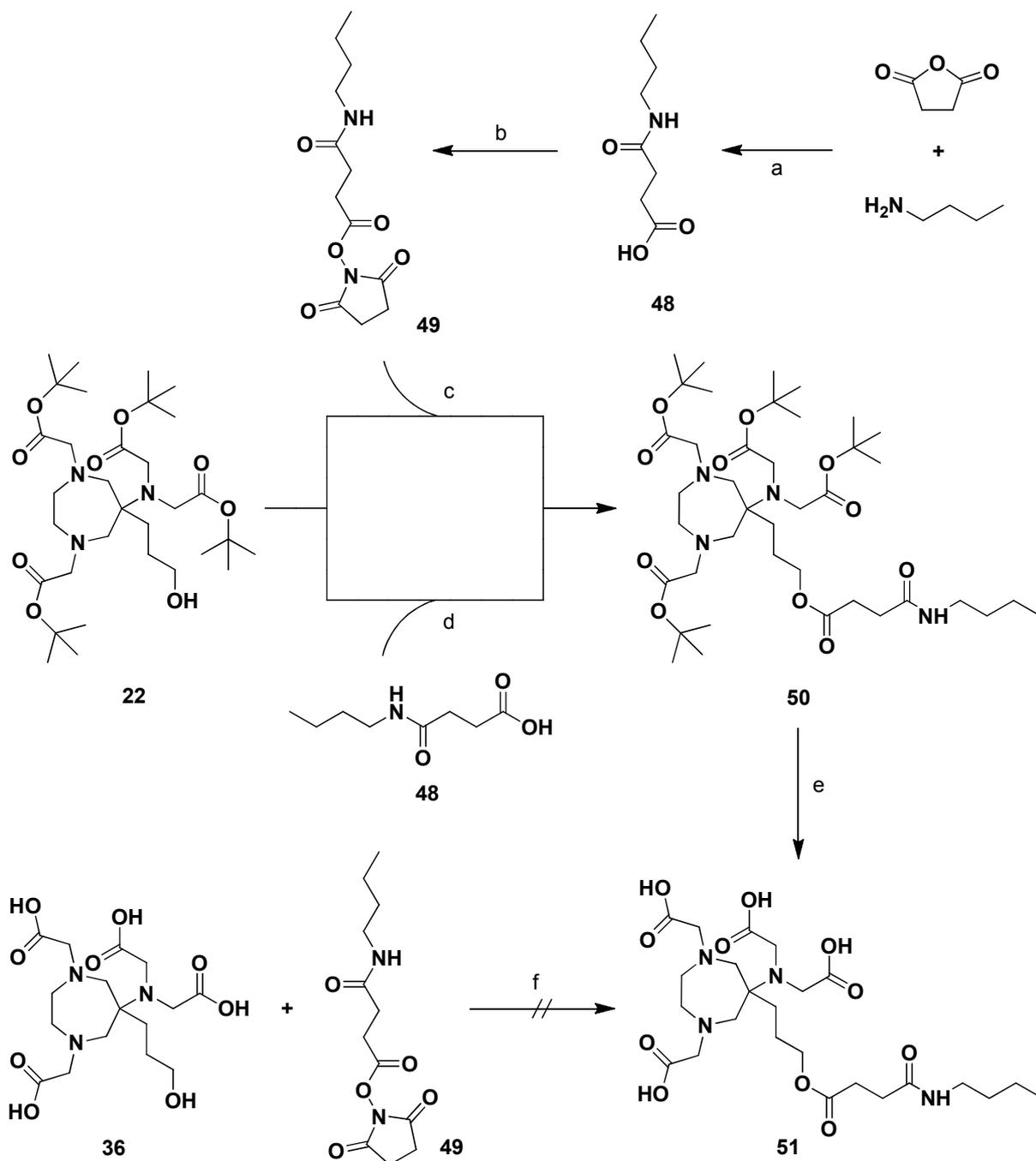


**Schema 6.9:** Versuche der Synthese von **46**. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 M), THF, 0 °C, dann 70 °C, 2 h; b) TsCl,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, dann RT, 19 h; c) 3-(Perfluorooctyl)propylamin, Pyridin; d)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 M), THF, 0 °C, dann 70 °C, 1 h; e) TFA/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), RT, 17 h.



**Abbildung 6.2:** Isolierte Produkte **37** und **47** beim Versuch der Synthese von **46** nach Schema 6.9 e).

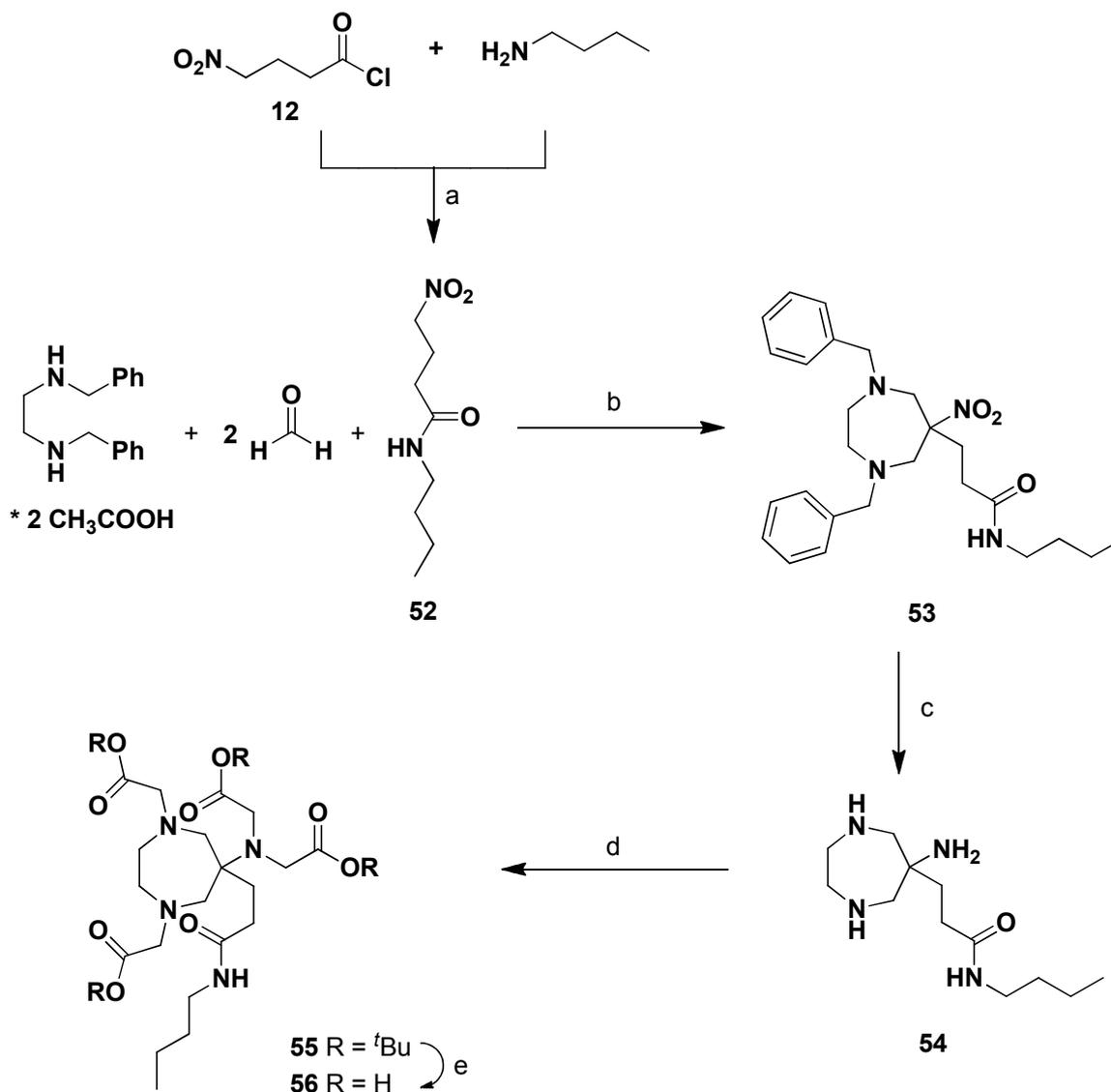
Daraufhin wurde untersucht, ob die perfluorierte Einheit für das Scheitern der Synthesen verantwortlich ist. Dazu wurden die beiden AAZTA-Liganden **51** und **56** dargestellt, die anstelle der perfluorierten Kette eine Butylamid-Einheit in 6-Position des Perhydro-1,4-diazepinrings besitzen (Schema 6.10 bzw. 6.11).



**Schema 6.10:** Synthese des Liganden **51**. a) RT, 22.5 h; b) NHS, DCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, dann RT, 18 h; c) DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 21.5 h; d) DCC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 75 h; e) TFA/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), RT, 41 h; f) DMAP, THF, RT, 23 h.

Zur Synthese des Liganden **51**, der neben der Amid- auch eine Ester-Einheit aufweist, wurde zunächst die 4-(Butylamino)-4-oxobutansäure (**48**) aus n-Butylamin und Bernsteinsäureanhydrid hergestellt (Schema 6.10). In grober Anlehnung an eine allgemeine Literaturvorschrift<sup>[110]</sup> wurde **48** anschließend mit NHS und DCC zum NHS-Ester **49** umgesetzt. Der NHS-Ester **49** reagierte dann mit der OH-Funktion von **22** in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP zum Ester **50**. Da der NHS-Ester **49** allerdings nur in geringer Ausbeute gebildet wurde, erwies sich diese Synthesestrategie für **50** als unpraktisch. Der Ester **50** wurde deshalb alternativ in einer DCC- und DMAP-vermittelten Steglich-Veresterung direkt aus der Säure **48** und dem Alkohol **22** dargestellt. Im letzten Schritt der Ligandsynthese wurden die *tert*-Butylestergruppen nach der Standardmethode mit TFA sauer abgespalten. Der Ligand **51** konnte in 85%iger Ausbeute erhalten werden. Die alternative Darstellung von **51** durch Reaktion des NHS-Esters **49** mit der OH-Funktion des Liganden **36** gelang dagegen nicht (Schema 6.10).

Weiterhin wurde auch der Ligand **56** ausgehend von *N*-Butyl-4-nitrobutanamid (**52**) synthetisiert (Schema 6.11). Dazu wurde zunächst das Säurechlorid **12** mit n-Butylamin in Gegenwart von NEt<sub>3</sub> zum Amid **52** umgesetzt. In einer zweifachen Nitro-Mannich-Reaktion mit *N,N'*-Dibenzylethylendiamin, Eisessig und Paraformaldehyd wurde anschließend der siebengliedrige Ring und somit Verbindung **53** aufgebaut. Mittels katalytischer Transferhydrogenierung mit Ammoniumformiat und Pd/C-Katalysator wurden die Benzylgruppen abgespalten und gleichzeitig die Nitrogruppe zum Amin reduziert. Das Triamin **54** wurde mit Bromessigsäure-*tert*-butylester zu **55** alkyliert. Nach abschließender saurer *tert*-Butylesterhydrolyse konnte der Ligand **56** quantitativ erhalten werden (Schema 6.11).

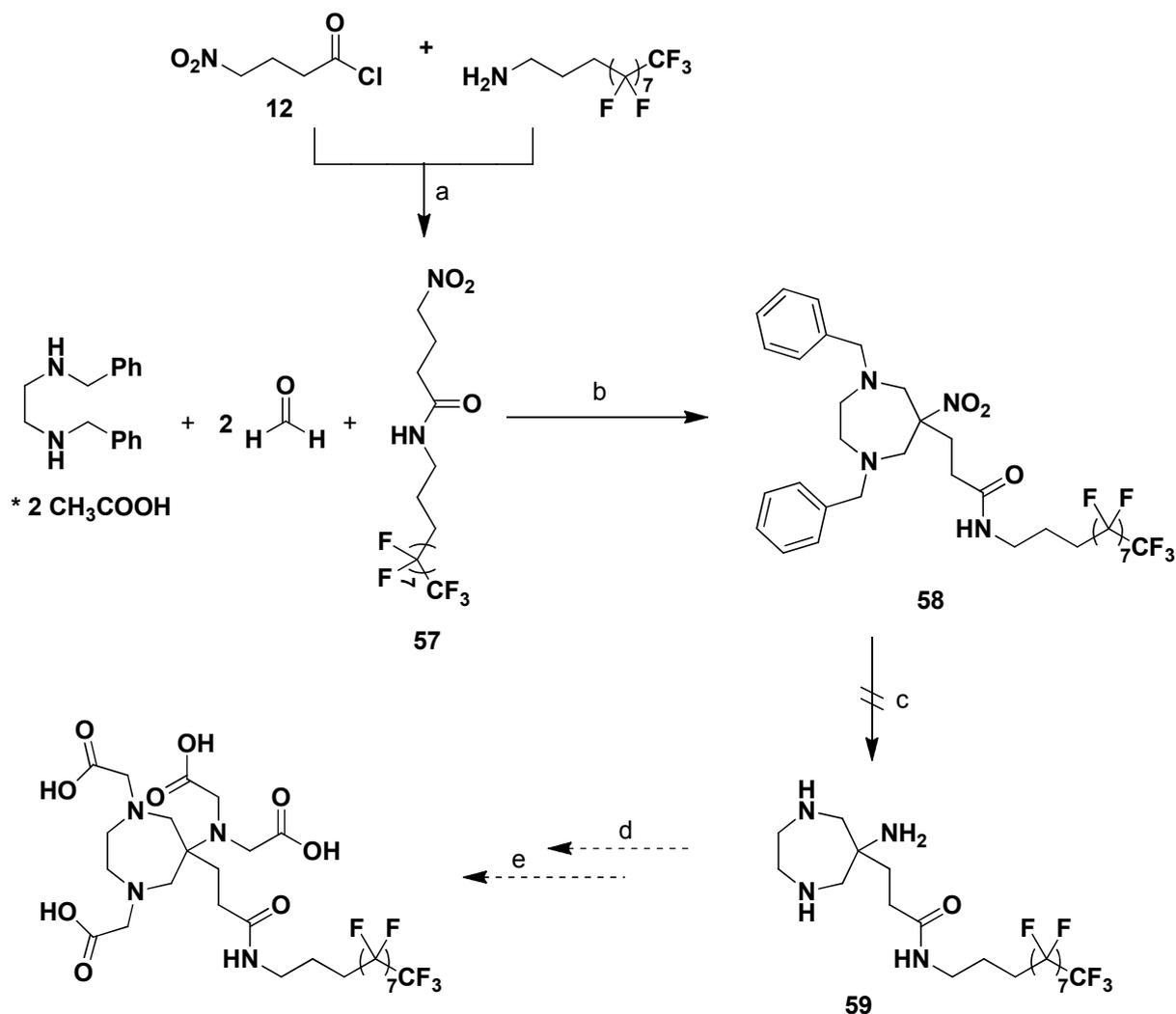


**Schema 6.11:** Synthese des Liganden **56**. a)  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, dann RT, 94 h; b) EtOH, Reflux, 5 h; c)  $\text{HCOONH}_4$ , Pd/C (10%), MeOH, Reflux, 5.5 h; d)  $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN, RT, dann  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 9 h; e) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), RT, 67.5 h.

Da die Darstellung des Testliganden **56** problemlos und in guten Ausbeuten verlaufen war, sollte nun dieselbe Synthesestrategie ausgehend von 3-(Perfluorooctyl)propylamin erneut verfolgt werden, um den entsprechenden perfluorierten Liganden zu synthetisieren (Schema 6.12). Dazu wurde das Säurechlorid **12** mit 3-(Perfluorooctyl)propylamin zum Amid **57** umgesetzt. Verbindung **58** wurde aus **57**, *N,N'*-Dibenzylethyldiamin, Eisessig und Paraformaldehyd in 97%iger Ausbeute erhalten. Anschließend sollte die Abspaltung der *N*-Benzylgruppen bei gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe zum Amin erfolgen. Dazu wurde in Analogie zu den vorangegangenen Synthesen die Pd/C-katalysierte Transferhydrogenierung von **58**

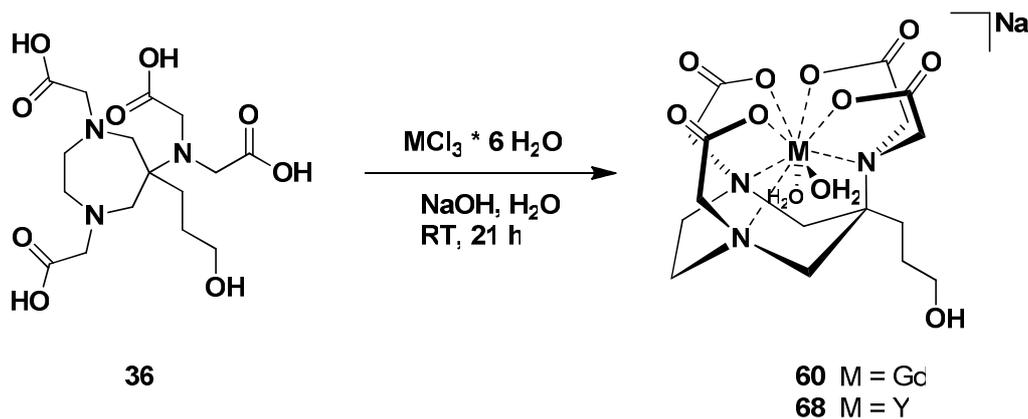
## 6. Zusammenfassung

mit zehn Äquivalenten Ammoniumformiat versucht. Die Darstellung des Triamins **59** gelang jedoch nicht. Daraufhin wurden die Versuche zur Synthese eines perfluorierten Liganden beendet. Da die analoge Reaktion bei **54** problemlos verläuft, wird vermutet, dass die aliphatische perfluorierte Kette den Pd/C-Katalysator blockiert.

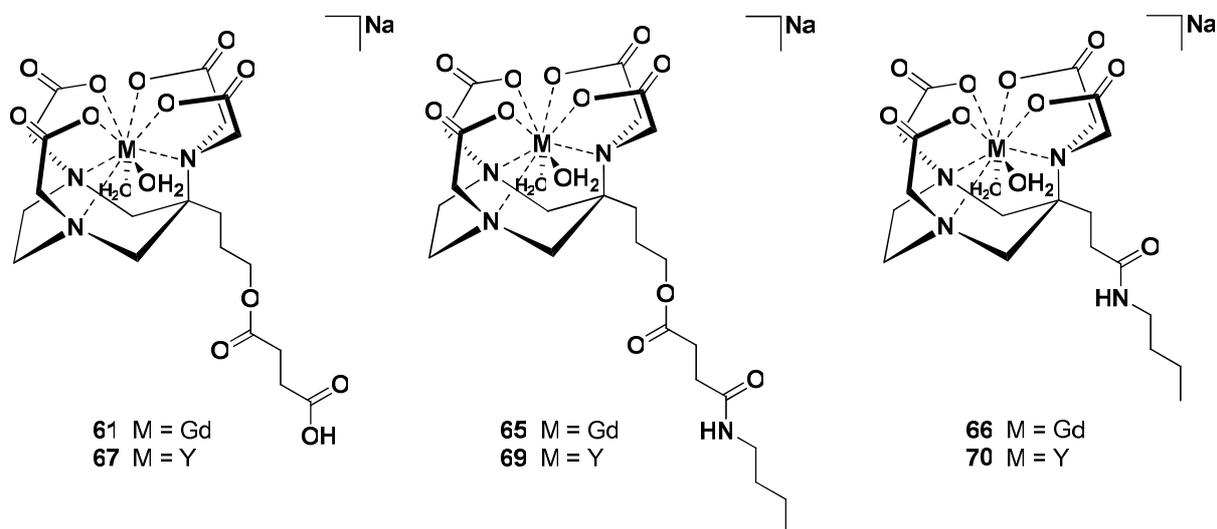


**Schema 6.12:** Versuch der Synthese des perfluorierten Liganden. a)  $\text{NEt}_3$ , MeCN,  $0^\circ\text{C}$ , dann RT, 23.5 h; b) EtOH, Reflux, 4 h; c)  $\text{HCOONH}_4$ , Pd/C (10%), MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , Reflux, 6 h; d)  $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN; e) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1).

Im letzten Teil der Dissertation wurden die Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** der synthetisierten Liganden **35**, **36**, **51** und **56** dargestellt und mittels ESI(neg.)-Massenspektrometrie charakterisiert (Gleichung 6.2 und Abbildung 6.3).



**Gleichung 6.2:** Synthese des Gd(III)-Komplexes **60** bzw. des Y(III)-Komplexes **68** des Liganden **36**.



**Abbildung 6.3:** Strukturen der Gd(III)-Komplexe **61**, **65** und **66** sowie der entsprechenden Y(III)-Komplexe **67**, **69** und **70**.

Da die übliche NMR-spektroskopische Untersuchung der Gd(III)-Komplexe aufgrund des Paramagnetismus des  $\text{Gd}^{3+}$ -Ions nicht möglich war, wurden auch die entsprechenden Y(III)-Komplexe **67**, **68**, **69** und **70** dargestellt (Gleichung 6.2 und Abbildung 6.3).

Die Protonen-Relaxivitäten der Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** wurden am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 bestimmt (Tabelle 6.1).

Gd(III)-Komplex	$r_1$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_2$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_1$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_2$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]
	bei 1.5 T		bei 7.0 T	
<b>60</b>	$7.34 \pm 0.08$	$9.01 \pm 0.10$	$5.2 \pm 0.2$	$8.4 \pm 0.1$
<b>61</b>	$11.1 \pm 0.42$	$14.0 \pm 0.29$	$9.4 \pm 0.3$	$13.0 \pm 0.3$
<b>65</b>	$9.95 \pm 0.12$	$11.9 \pm 0.16$	$7.2 \pm 0.1$	$10.9 \pm 0.2$
<b>66</b>	$5.12 \pm 0.05$	$5.62 \pm 0.25$	$4.42 \pm 0.03$	$5.84 \pm 0.02$

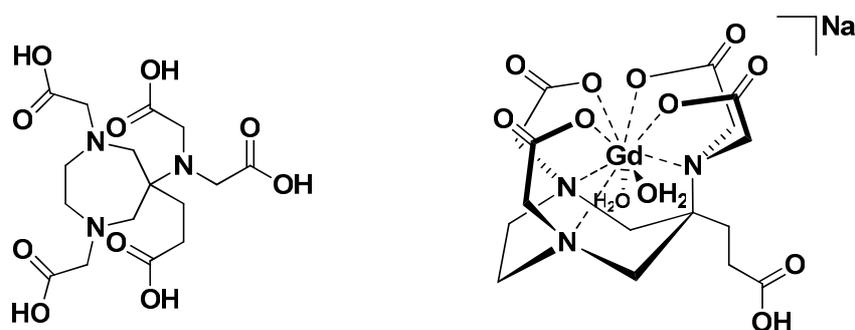
**Tabelle 6.1:** Relaxivitäten der Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** bei 1.5 T bzw. bei 7.0 T.

Die für die Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** ermittelten Relaxivitäten liegen in denselben Größenordnungen vergleichbarer literaturbekannter<sup>[73, 76, 79, 84]</sup> Komplexe. Somit kann abschließend festgestellt werden, dass sich die synthetisierten Gd(III)-Komplexe **60**, **61**, **65** und **66** aufgrund ihrer Protonen-Relaxivitäten als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie eignen sollten.

## 7. Summary

The present dissertation deals with the synthesis of new heptadentate ligands and their corresponding gadolinium and yttrium complexes. These ligands, based on the AAZTA framework, should bear an additional functional group in 6-position of the perhydro-1,4-diazepine ring to bind the respective Gd(III) complexes covalently to macromolecules, polymers or peptides. Finally the proton relaxivities of the synthesized Gd(III) complexes were determined in order to examine the complexes regarding their application as MRI contrast agents.

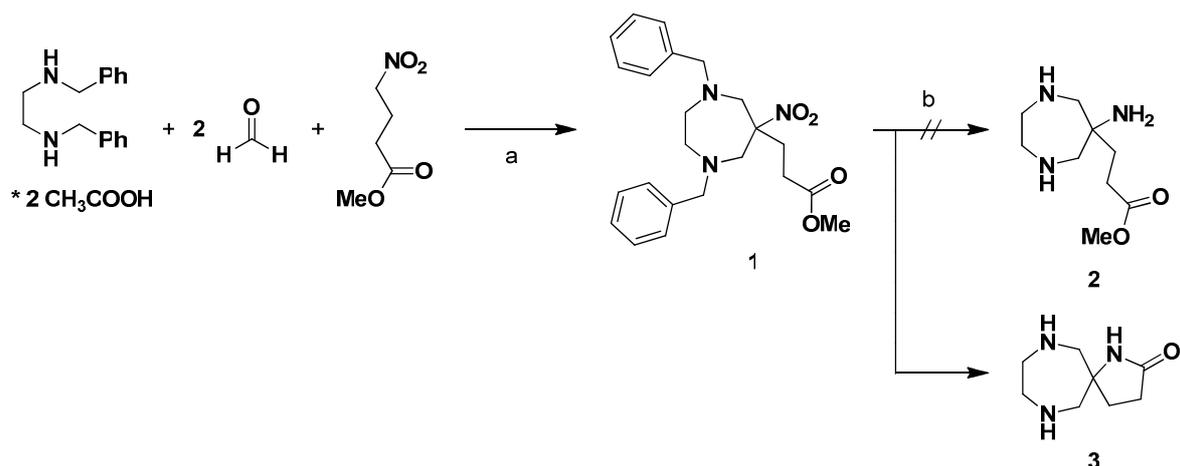
At first an AAZTA-based ligand with an additional free acid function in 6-position should be synthesized (Figure 7.1).



**Figure 7.1:** Target structure of an in 6-position functionalized AAZTA ligand, whose synthesis could not be achieved, and its corresponding gadolinium complex.

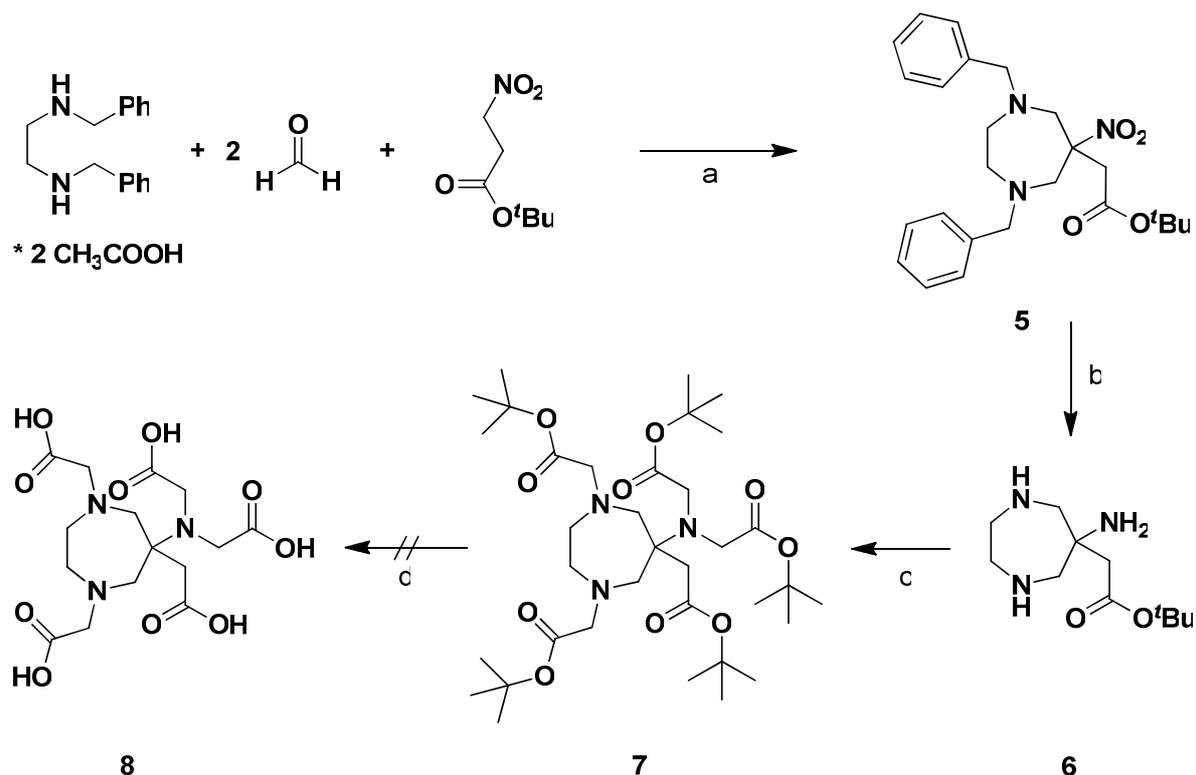
Starting from methyl 4-nitrobutyrate the perhydro-1,4-diazepine ring was formed in a double nitro-Mannich reaction. The cleavage of the benzyl groups with simultaneous reduction of the nitro group to the amine was not successful. Instead of the triamine **2** the spirolactam **3** was formed, which could not be opened hydrolytically (Scheme 7.1).

## 7. Summary



**Scheme 7.1:** Isolation of the spirolactam **3** during the attempt to synthesize the triamine **2**. a) MeOH/toluene, reflux, 3.5 h; b) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C (10%), MeOH, reflux, 3 h.

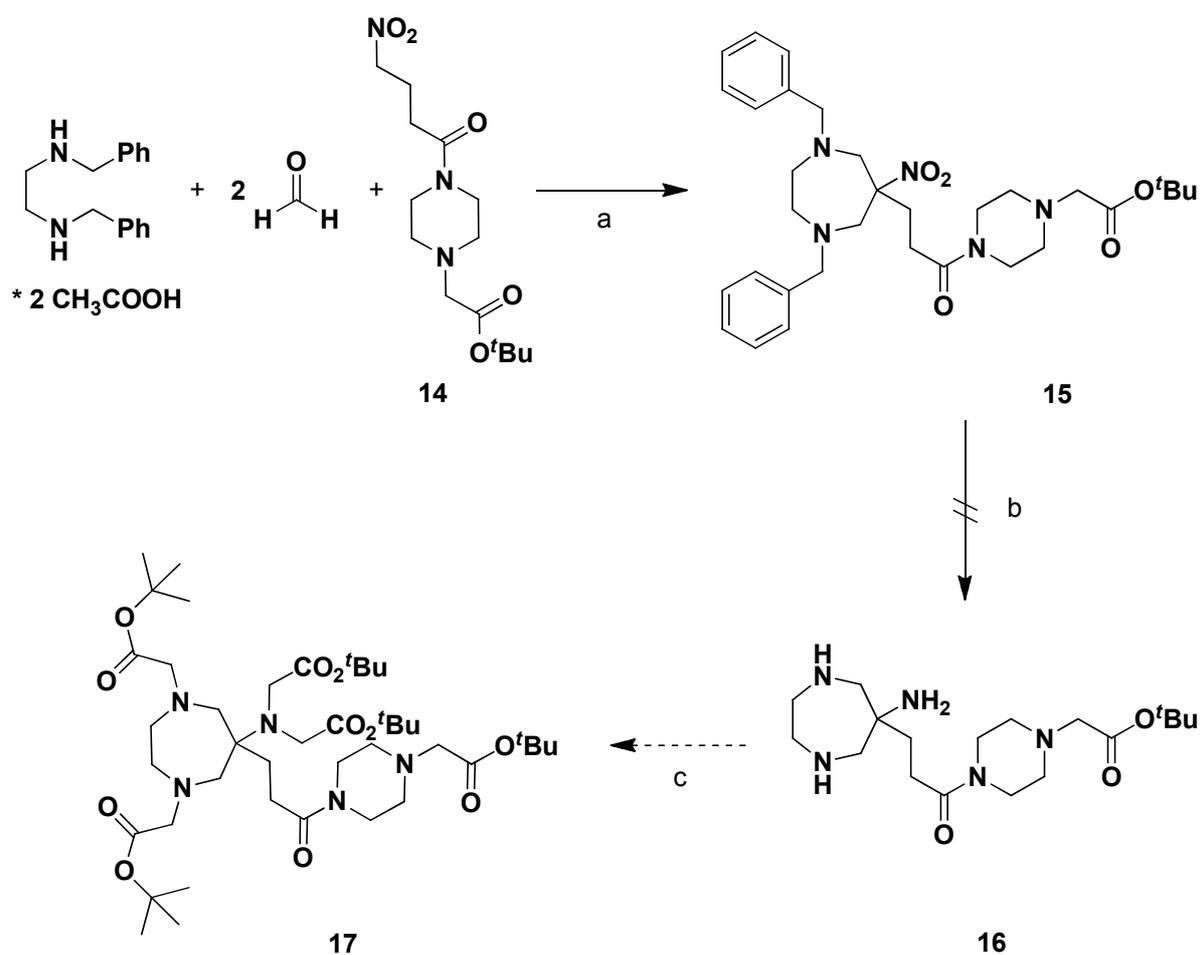
In the next attempt *tert*-butyl 3-nitropropanoate was used as nitroalkane component, to avoid any lactam formation (Scheme 7.2).



**Scheme 7.2:** Experiments for the synthesis of the in 6-position functionalized ligand **8**. a) EtOH, reflux, 4 h; b) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C (10%), MeOH, reflux, 4 h; c) BrCH<sub>2</sub>C(O)O<sup>t</sup>Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 0 °C, then 80 °C, 6 h; d) different reagents (TFA / 2 N HCl / 18 N NaOH, see Chapter 4.1, Table 4.1).

Both the formation of the perhydro-1,4-diazepine ring and the double *N*-debenzylation with simultaneous reduction of the nitro group ran smoothly. The triamine **6** was then alkylated to compound **7** with *tert*-butyl bromoacetate. The last step, the saponification of the *tert*-butyl groups was not possible neither under acidic nor under alkaline conditions.

Since the direct connection of a free acid group to the 6-position of the perhydro-1,4-diazepine ring failed, an amide/piperazine moiety was supposed to act as a linker between the AAZTA framework and the acid group (Scheme 7.3).



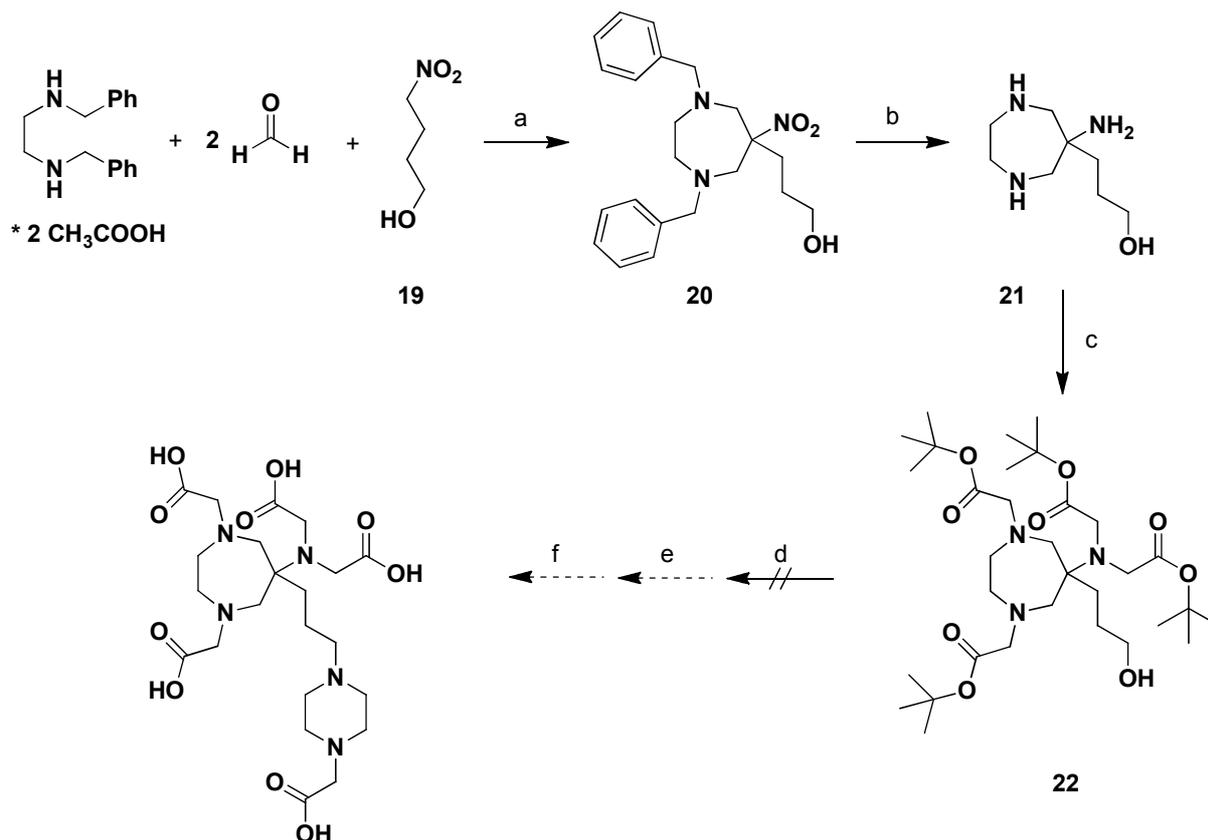
**Scheme 7.3:** Experiments for the synthesis of a functionalized AAZTA ligand with an amide/piperazine linker. a) EtOH, reflux, 4 h; b) different reagents and solvents (see Chapter 4.2.1, Table 4.3); c)  $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}^t\text{Bu}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN.

Through reacting **14** with *N,N'*-dibenzylethylenediamine, glacial acetic acid and paraformaldehyde, compound **15** could be obtained with 91% yield. However, all attempts to reduce the nitro group and cleave off the *N*-benzyl groups simultaneously

## 7. Summary

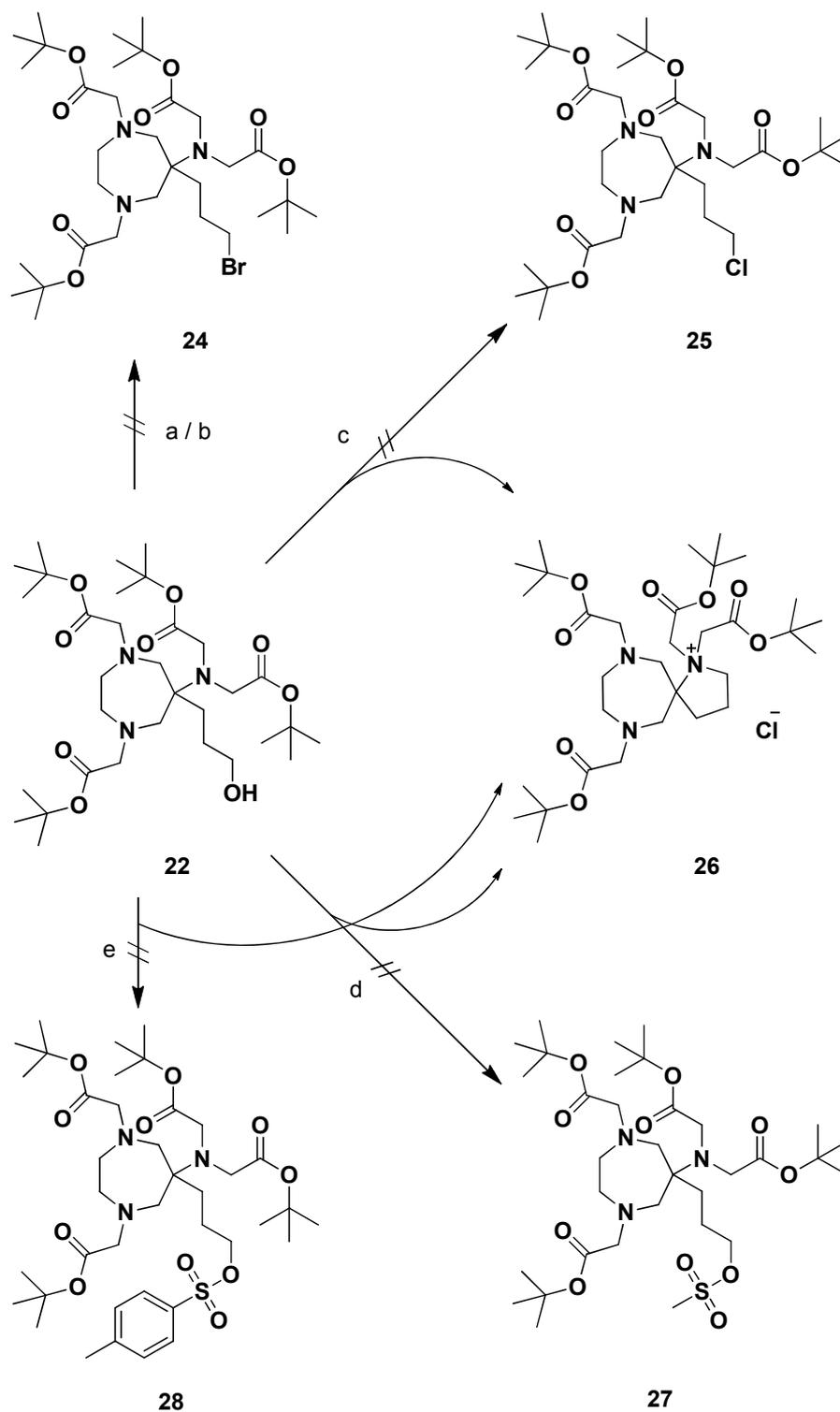
failed. Neither the Pd/C-catalyzed transfer hydrogenation with ammonium formate nor the catalytic (Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub>/C) hydrogenation under partially harsh conditions (pressure up to 50 bar, reaction times up to 7 d) produced the triamine **16**.

Alternatively, starting from 4-nitrobutanol (**19**), the hydroxy-functionalized perhydro-1,4-diazepine **20** was synthesized. Transfer hydrogenation and reduction to the amine **21** and alkylation to **22** ran smoothly (Scheme 7.4).



**Scheme 7.4:** Attempts to synthesize the functionalized AAZTA ligand. a) EtOH/toluene, reflux, 4 h; b) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C (10%), MeOH, reflux, 3 h; c) BrCH<sub>2</sub>C(O)O<sup>t</sup>Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, 0 °C, then rt, 3 d; d) different reagents (see Scheme 7.5); e) **13**; f) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

The alcohol **22** was now to be coupled with *tert*-butyl 2-(piperazin-1-yl)acetate (**13**). Therefore, after deprotection of the carboxyl groups and complexation with Gd<sup>3+</sup> the functionalized gadolinium complex would be accessible. Towards this end, the hydroxyl group of **22** had to be transformed into a good leaving group (Scheme 7.5).



**Scheme 7.5:** Experiments to substitute the hydroxyl group of **22** for a bromide (**24**), chloride (**25**), mesylate (**27**) or tosylate (**28**) leaving group, wherein the intramolecular ring closure product **26** was partially isolated. a) NBS, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 3 h; b) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → rt, then 5 °C, 3 d; c) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 3 h; d) MeSO<sub>2</sub>Cl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, then rt, 30 min; e) TsCl, different bases and solvents (see Chapter 4.2.2, Table 4.4).

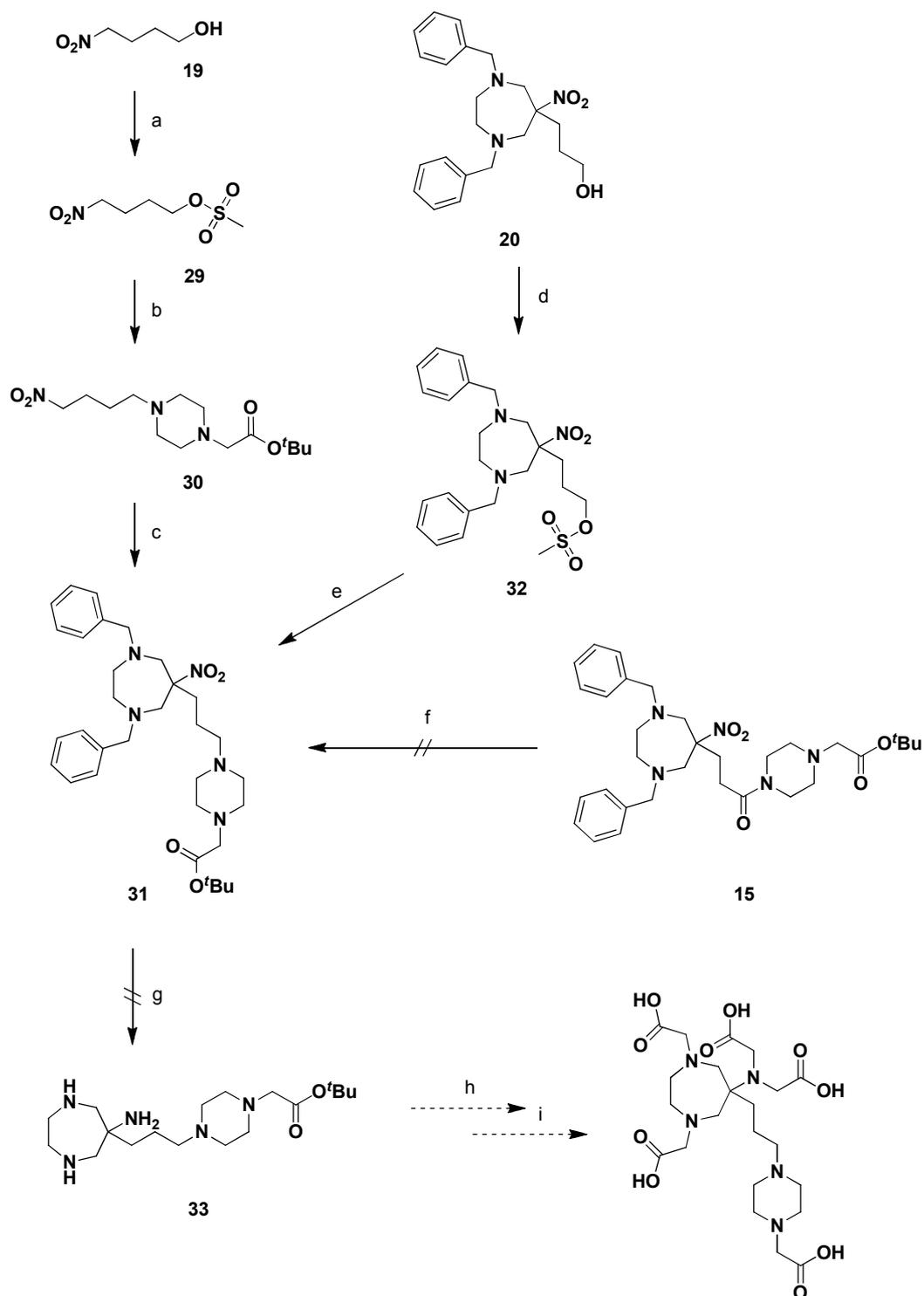
## 7. Summary

---

However, all attempts of substituting the nucleophilic hydroxyl group of **22** for a bromide (**24**), chloride (**25**), mesylate (**27**) or tosylate (**28**) leaving group failed. The products formed were not stable but reacted instantly in an intramolecular ring closure reaction *via* S<sub>N</sub>2 attack of one of the tertiary nitrogen atoms at the primary carbon atom to the thermodynamically and kinetically more stable ring closure product **26**.

The problem of the substitution of the hydroxyl function was planned to be avoided by connecting the piperazine derivate **13** to the nitro compound first and formation of the perhydro-1,4-diazepine ring afterwards (Scheme 7.6).

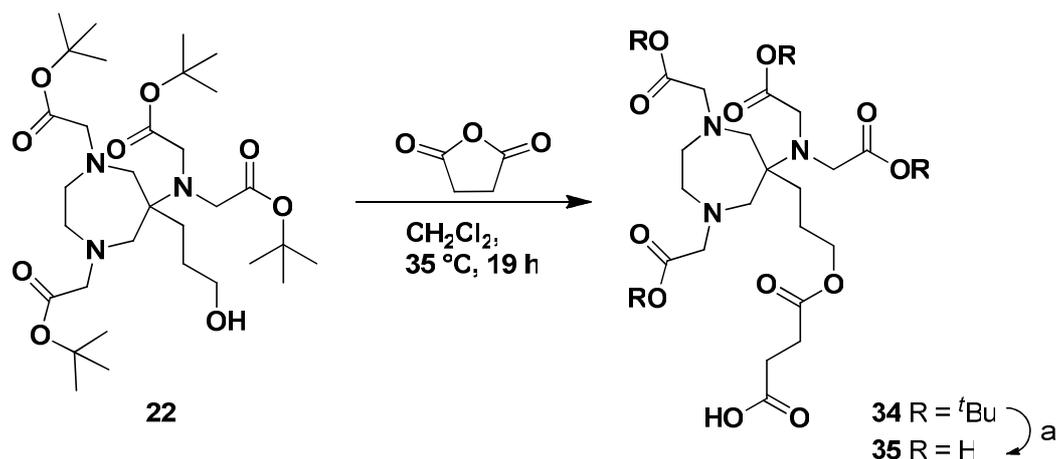
Therefore 4-nitrobutanol (**19**) was mesylated and the mesylate **29** was coupled with the secondary amine **13** to compound **30**. Double nitro-Mannich reaction then gave the perhydro-1,4-diazepine **31** in 80% yield. Alternatively, **31** was quantitatively synthesized from the hydroxy-substituted compound **20** *via* mesylation and reaction with the secondary amine **13**. In contrast, another strategy to obtain **31** *via* a mild borane reduction of the amide function of compound **15** failed. The hydrogenolytic *N*-debenzylation and reduction to **31** again proved to be problematic. Indeed, the nitro group was reduced to the amine, but the hydrogenolytic debenzylolation also failed under partially harsh conditions both with ammonium formate and formic acid and under a hydrogen pressure of up to 50 bar.



**Scheme 7.6:** Alternative strategy to synthesize the functionalized AAZTA ligand. a)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min; b) **13**, different bases and solvents (see Chapter 4.2.2, Table 4.5); c) *N,N'*-dibenzylethylenediamine, conc.  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{HC(O)H}$ ,  $\text{EtOH/toluene}$ , reflux, 4.5 h; d)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 50 min; e) **13**,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , then rt, 13 d; f)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 M),  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , then reflux, 5 h; g) different reagents and solvents (see Chapter 4.2.2, Table 4.6); h)  $\text{BrCH}_2\text{C(O)O}^t\text{Bu}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeCN}$ ; i)  $\text{TFA/CH}_2\text{Cl}_2$ .

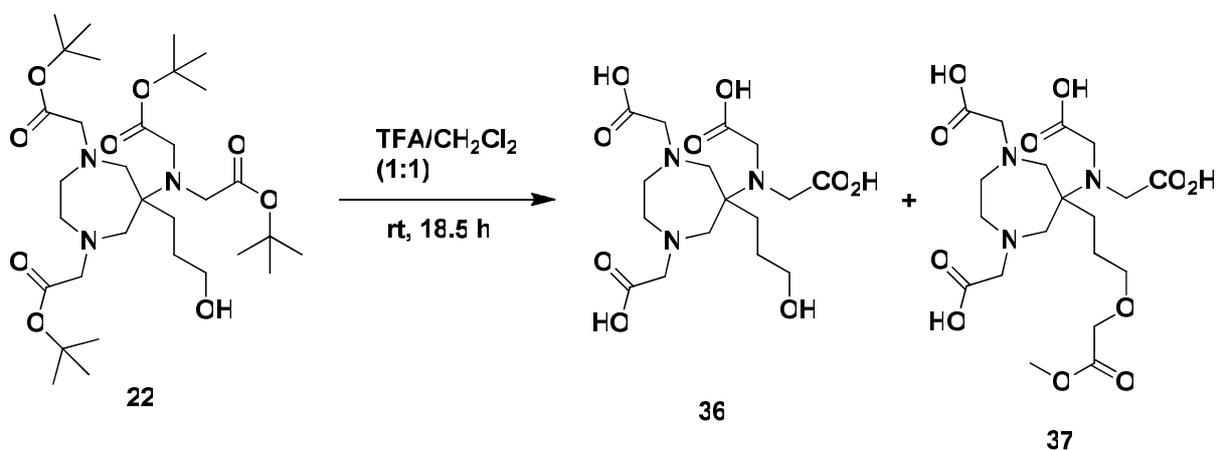
## 7. Summary

Since the hydrogenolytic *N*-debenzylation obviously fails because of the presence of the piperazine moiety, other ways to incorporate functional groups into the ligand system had to be found. For this purpose the in 6-position hydroxy-substituted AAZTA precursor **22** was esterified with succinic anhydride according to the procedure of L. Tei and coworkers<sup>[84]</sup> (Scheme 7.7). After selective cleavage of the *tert*-butyl ester groups the carboxy-functionalized AAZTA ligand **35** was obtained.



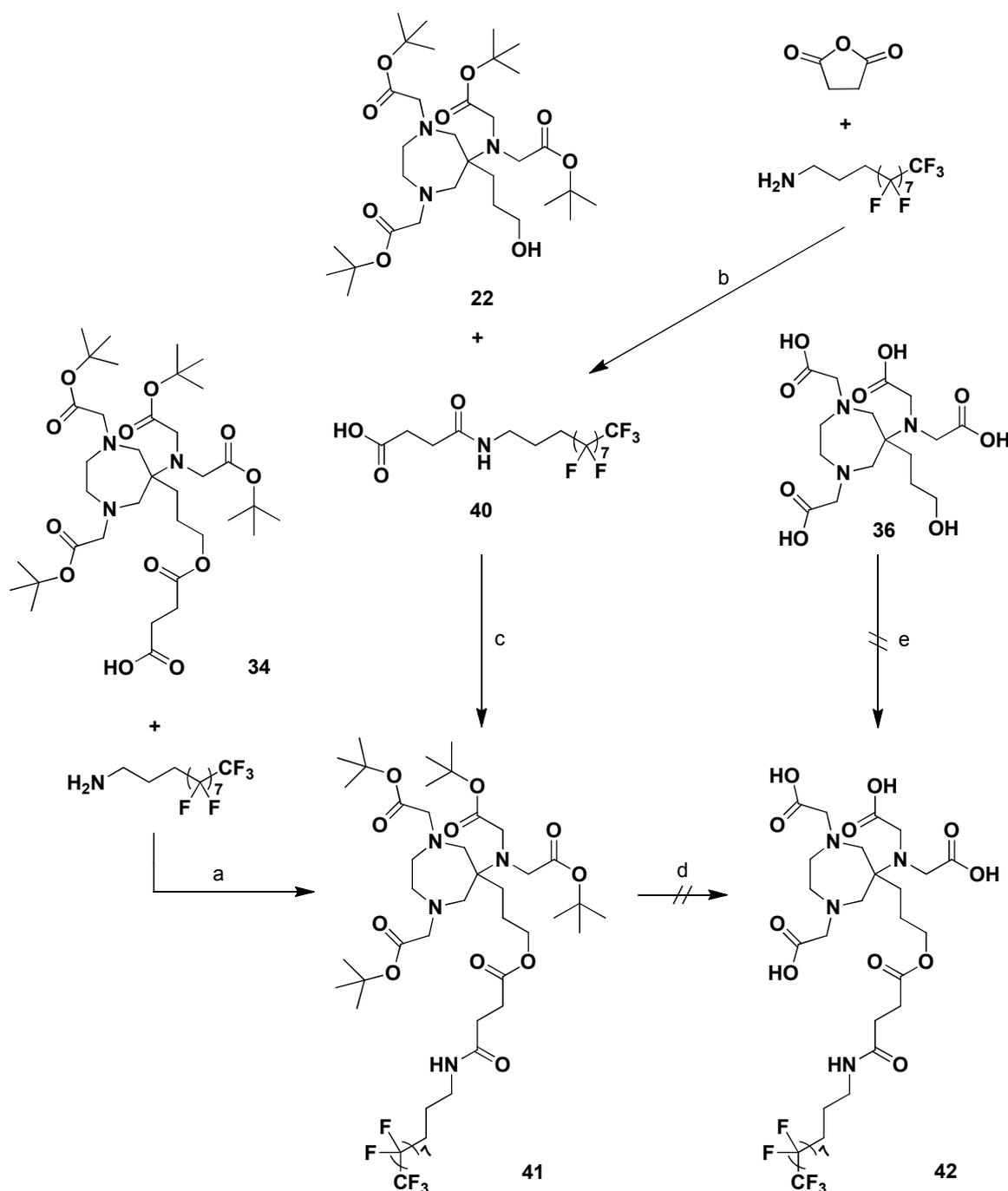
**Scheme 7.7:** Synthesis of the AAZTA ligand **35** with an additional free ester-bridged acid group. a) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), rt, 20 h.

Analogously, the AAZTA ligand **36** was synthesized from **22** by acidic cleavage of the *tert*-butyl ester groups (Equation 7.1).



**Equation 7.1:** Synthesis of the ligand **36**, wherein the by-product **37** could be detected in the ESI (pos.) mass spectrum.

Furthermore, starting from **34** a ligand with a long perfluorinated alkyl chain (**42**, Scheme 7.8) should be synthesized. **42** would be analogous to Gadofluorine<sup>®</sup>, a plaque-specific MR contrast agent, which is no longer commercially available. Three different strategies were pursued to synthesize the ligand **42** (Scheme 7.8).



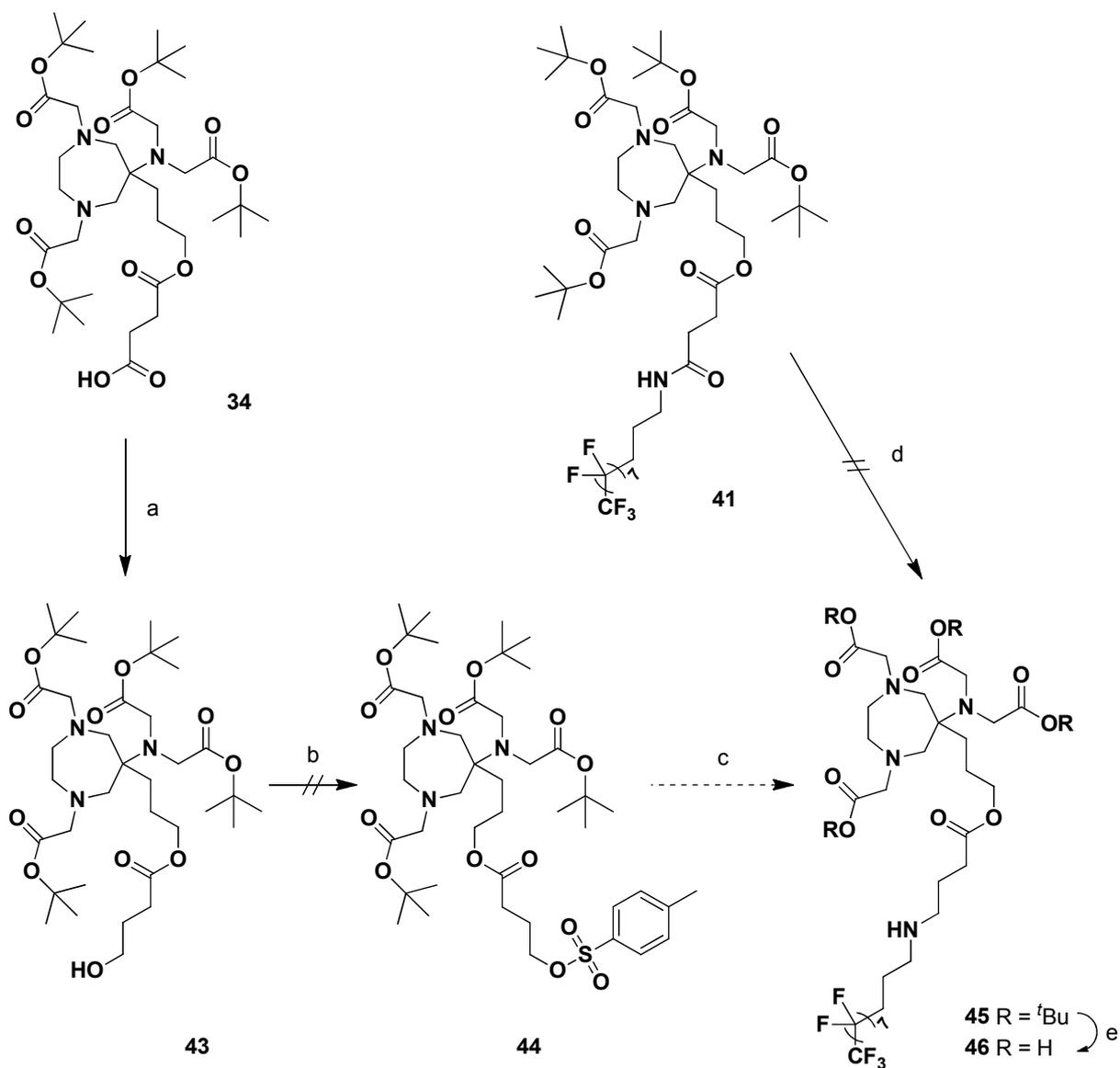
**Scheme 7.8:** Strategies to synthesize the perfluorinated ligand **42**. a) EDC • HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 48 h; b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 22 h; c) DCC, DMAP, α,α,α-trifluorotoluene, rt, 21 h; d) TFA/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), rt, 23 h; e) **40**, EDC • HCl, DMAP, MeCN, rt, 5 d.

## 7. Summary

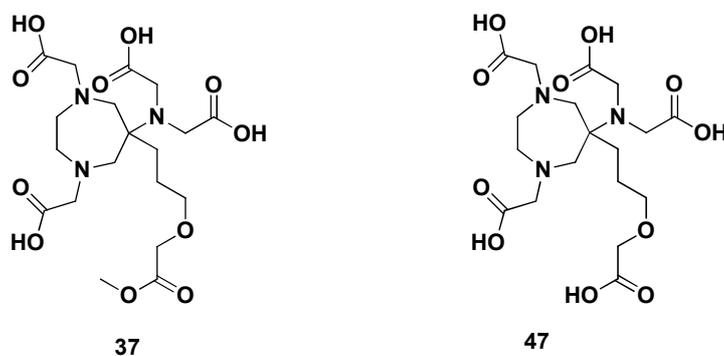
---

First of all, after activation with EDC • HCl the free acid function of compound **34** was coupled with 3-(perfluorooctyl)propylamine to the amide **41**. **41** could be obtained by a Steglich-esterification of the hydroxy-substituted compound **22** with the acid function of the amide **40**, too. In the last step the *tert*-butyl ester groups of **41** should be removed with TFA, leaving both the internal amide and ester bond intact. However, this did not succeed. Alternatively, the synthesis of **42** *via* Steglich-analogous esterification of the acid function of **40** with the hydroxyl function of **36** was tested as well (Scheme 7.8). This reaction also was not successful.

To rule out that the amide function is responsible for the failure of the synthesis of **42**, it was tried to synthesize the analogous perfluorinated ligand **46** without amide function as well (Scheme 7.9). As a first step the reduction of the free acid function of **34** to the alcohol **43** was attempted *via* borane reduction. The ESI (pos.) mass spectroscopic investigation indicated that **43** was probably formed only in poor yields. Nevertheless tosylation of **43** was tested, but failed. Therefore, as an alternative way to synthesize **45**, borane reduction of the amide function of **41** to the amine **45** was tried (Scheme 7.9). Since spectroscopic methods could not prove the formation of **45** unambiguously, the isolated product was cleaved with TFA right away. However, isolation of the perfluorinated ligand **46** was impossible. ESI (neg.) mass spectroscopy only revealed the formation of **37** and **47** (Figure 7.2).



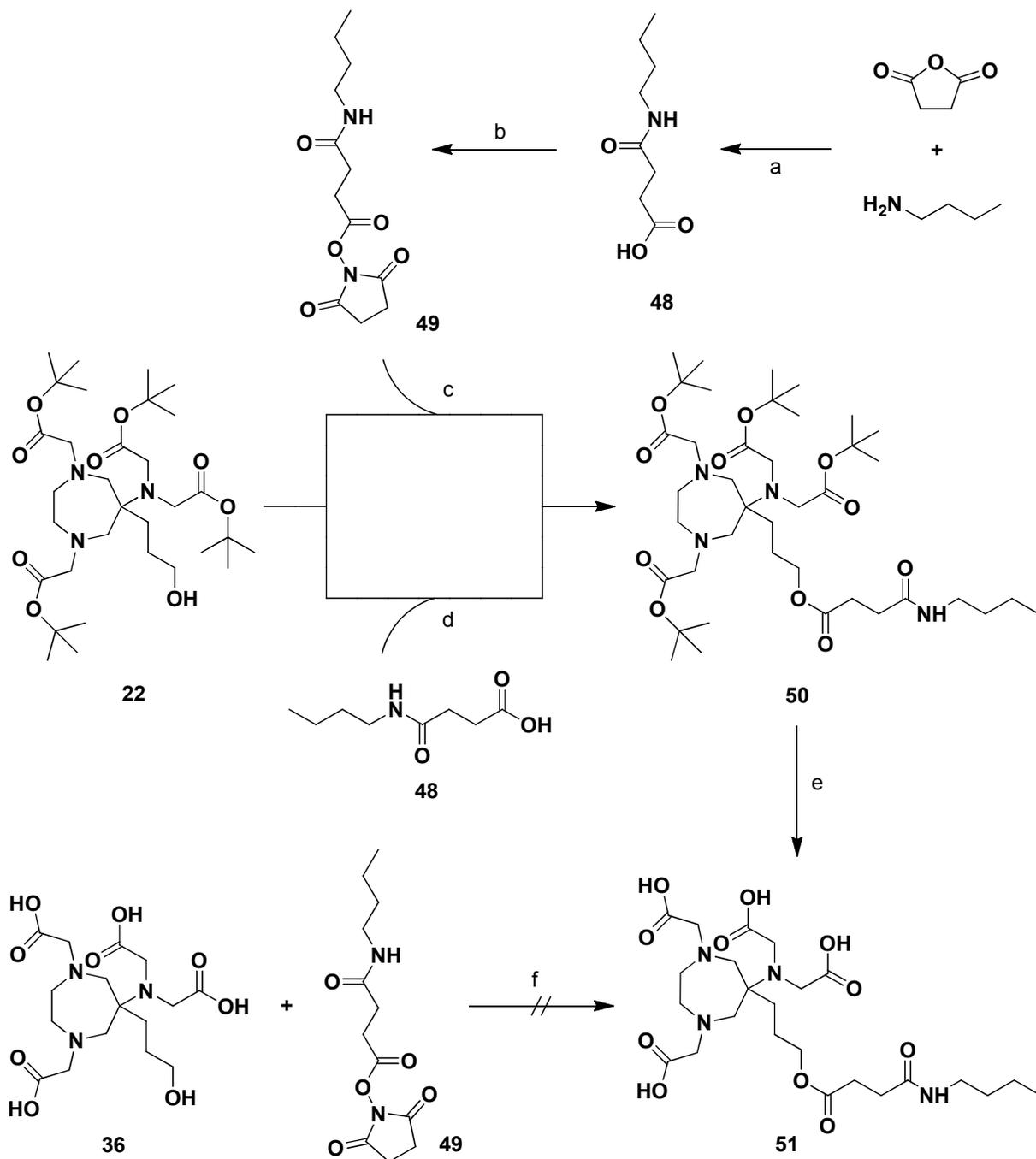
**Scheme 7.9:** Experiments for the synthesis of **46**. a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 M), THF, 0 °C, then 70 °C, 2 h; b) TsCl,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, then rt, 19 h; c) 3-(perfluorooctyl)propylamine, pyridine; d)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 M), THF, 0 °C, then 70 °C, 1 h; e) TFA/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1), rt, 17 h.



**Figure 7.2:** Products **37** and **47** isolated during the attempt to synthesize **46** according to Scheme 7.9 e).

## 7. Summary

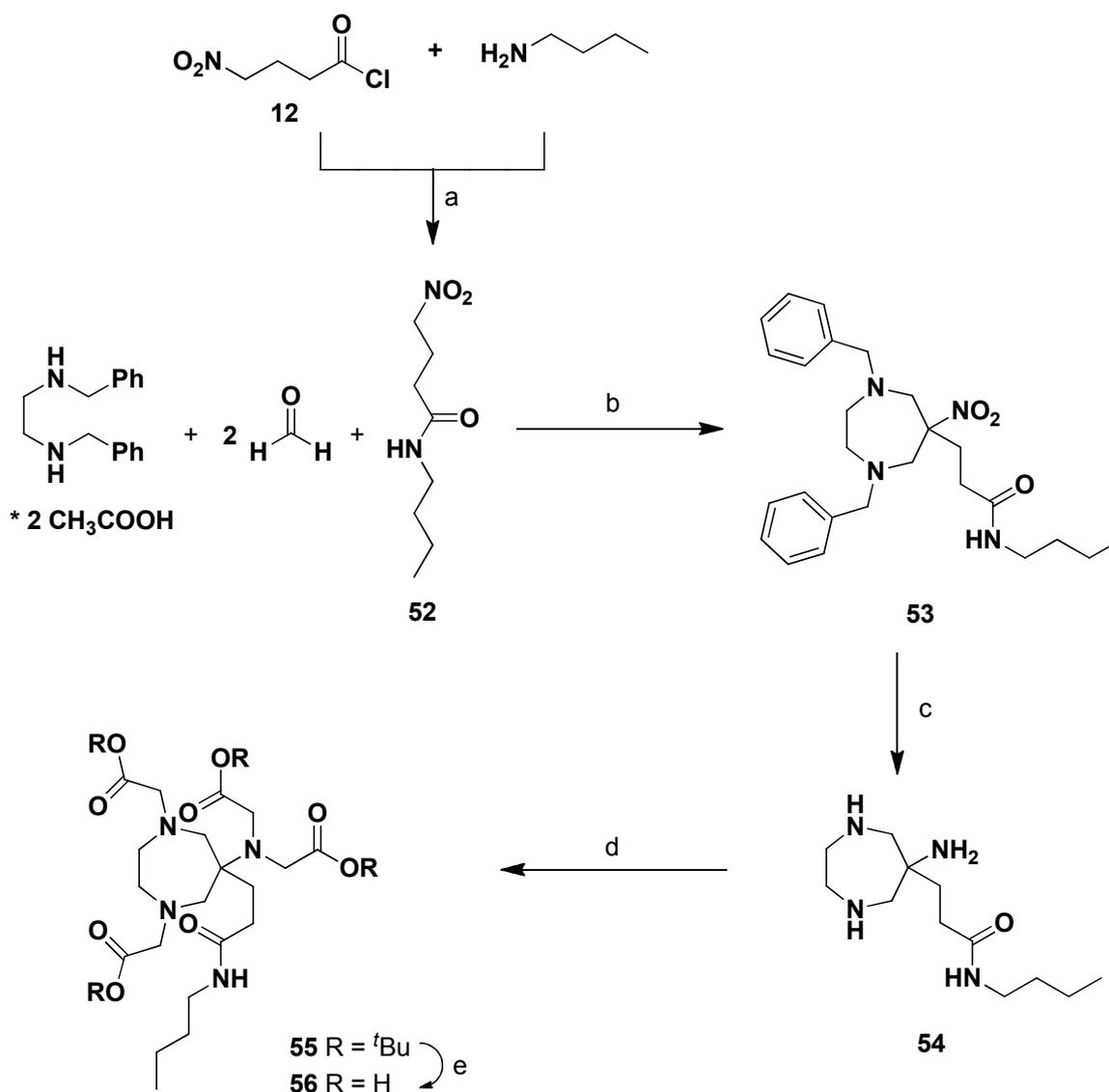
After that it was investigated whether the perfluorinated moiety is responsible for the failure of the syntheses. For this purpose the two AAZTA ligands **51** and **56** were synthesized, which possess a butyl amide moiety in 6-position of the perhydro-1,4-diazepine ring instead of the perfluorinated chain (Scheme 7.10 and 7.11, respectively).



**Scheme 7.10:** Synthesis of the ligand **51**. a) rt, 22.5 h; b) NHS, DCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, then rt, 18 h; c) DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 21.5 h; d) DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 75 h; e) TFA/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), rt, 41 h; f) DMAP, THF, rt, 23 h.

In order to synthesize the ligand **51**, which also possesses an ester moiety along the amide unit, 4-(butylamino)-4-oxobutanoic acid (**48**) was prepared from butane-1-amine and succinic anhydride (Scheme 7.10). **48** was subsequently transformed to the NHS ester **49** with NHS and DCC in crude analogy to a general literature procedure<sup>[110]</sup>. The NHS ester **49** then reacted with the hydroxyl function of **22** in the presence of catalytic amounts of DMAP to give the ester **50**. Since the NHS ester **49** was only formed in poor yields, this strategy to **50** proved to be inefficient. Hence, the ester **50** was synthesized directly from the acid **48** and the alcohol **22** via a DCC- and DMAP-induced Steglich-esterification. In the last step of the synthesis of the ligand the *tert*-butyl ester groups were acid-cleaved using the standard method with TFA. The ligand **51** could be obtained in 85% yield. Still, the alternative preparation of **51** by reacting the NHS ester **49** with the hydroxyl function of the ligand **36** was not successful (Scheme 7.10).

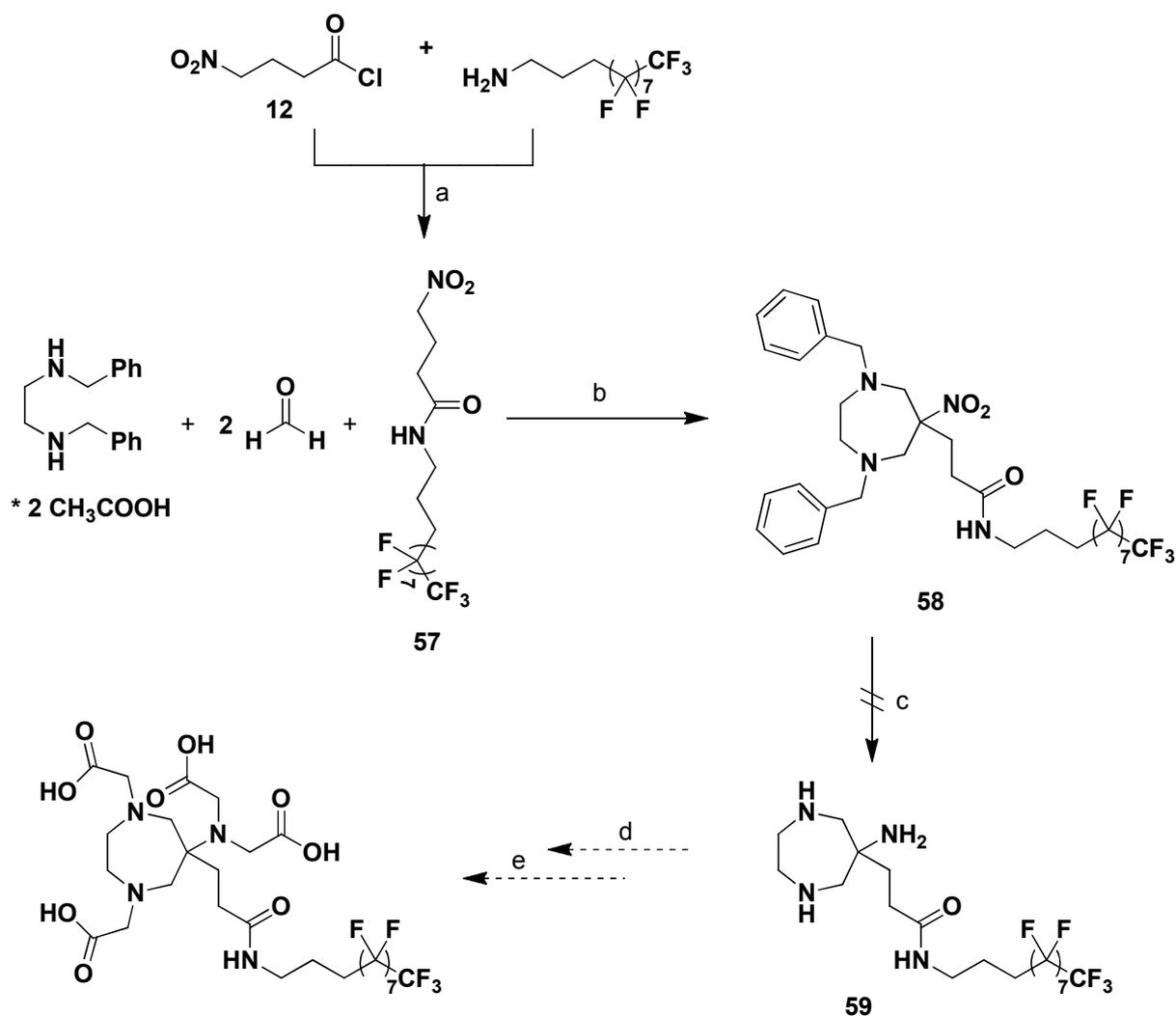
Furthermore the ligand **56** was synthesized starting from *N*-butyl-4-nitrobutanamide (**52**, Scheme 7.11). Thereto the acid chloride **12** was first transformed into the amide **52** with butane-1-amine in the presence of NEt<sub>3</sub>. Subsequently the seven-membered ring and thus compound **53** was formed in a double nitro-Mannich reaction with *N,N'*-dibenzylethylenediamine, glacial acetic acid and paraformaldehyde. The benzyl groups were cleaved off and the nitro group was reduced to the amine simultaneously via catalytic transfer hydrogenation with ammonium formate and Pd/C as catalyst. The triamine **54** was alkylated to **55** with *tert*-butyl bromoacetate. After acidic *tert*-butyl ester hydrolysis the ligand **56** finally was obtained quantitatively (Scheme 7.11).



**Scheme 7.11:** Synthesis of the ligand **56**. a) NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, then rt, 94 h; b) EtOH, reflux, 5 h; c) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C (10%), MeOH, reflux, 5.5 h; d) BrCH<sub>2</sub>C(O)O<sup>t</sup>Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, rt, then 60 °C, 9 h; e) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), rt, 67.5 h.

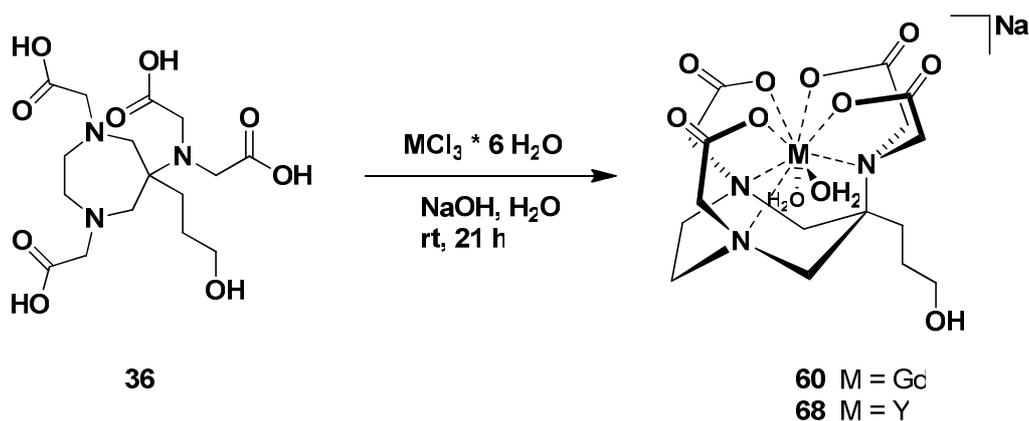
Since the synthesis of the test ligand **56** had been straightforward with good yields, again, the same strategy was now to be pursued, starting from 3-(perfluorooctyl)propylamine, to prepare the corresponding perfluorinated ligand (Scheme 7.12). Thereto the acid chloride **12** was reacted with 3-(perfluorooctyl)propylamine to give the amide **57**. Compound **58** was obtained from **57**, *N,N'*-dibenzylethylenediamine, glacial acetic acid and paraformaldehyde in 97% yield. Subsequently the *N*-benzyl groups should be cleaved off and the nitro group should be reduced to the amine simultaneously. For this purpose and in analogy to the syntheses before, the Pd/C induced transfer hydrogenation of **58** with ten equivalents of ammonium formate was

attempted. However, the synthesis of the triamine **59** failed. Thereupon the attempts to prepare a perfluorinated ligand were discontinued. As the analogous reaction proceeds with **54** without any difficulty, it is presumed that the perfluorinated aliphatic chain inhibits the Pd/C catalyst.

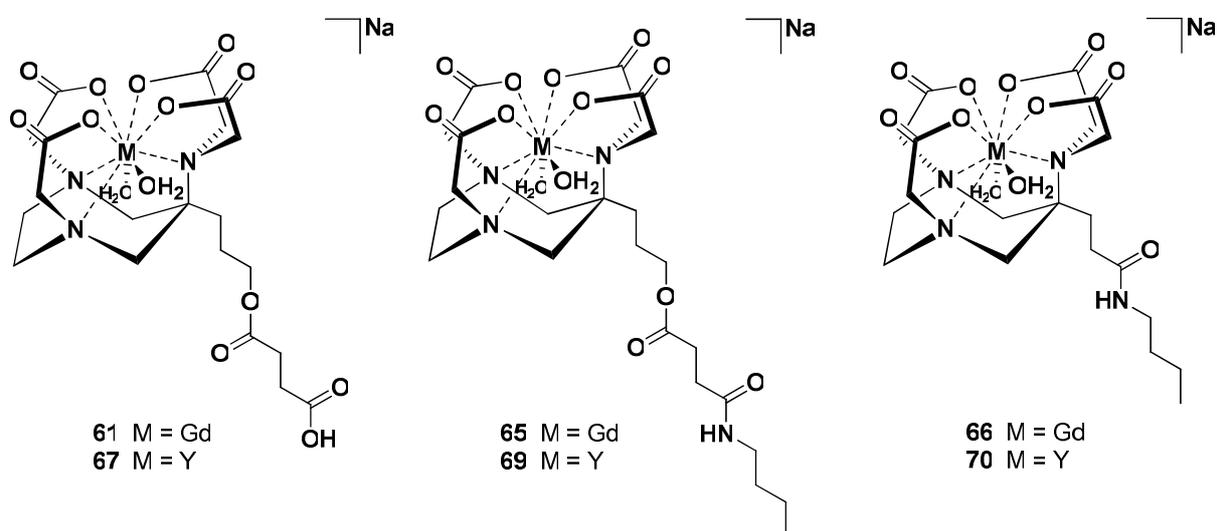


**Scheme 7.12:** Experiments to synthesize the perfluorinated ligand. a) NEt<sub>3</sub>, MeCN, 0 °C, then rt, 23.5 h; b) EtOH, reflux, 4 h; c) HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C (10%), MeOH, H<sub>2</sub>O, reflux, 6 h; d) BrCH<sub>2</sub>C(O)O<sup>t</sup>Bu, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN; e) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1).

In the last part of the dissertation the corresponding gadolinium complexes **60**, **61**, **65** and **66** of the synthesized ligands **35**, **36**, **51** and **56** were prepared and characterized by ESI (neg.) mass spectroscopy (Equation 7.2 and Figure 7.3).



**Equation 7.2:** Synthesis of the gadolinium complex **60** and of the yttrium complex **68**, respectively, of ligand **36**.



**Figure 7.3:** Structures of the gadolinium complexes **61**, **65** and **66** and the corresponding yttrium complexes **67**, **69** and **70**.

Since, due to the paramagnetic  $\text{Gd}^{3+}$  ion, the usual NMR spectroscopic investigation of the gadolinium complexes was not possible, the corresponding yttrium complexes **67**, **68**, **69** and **70** were synthesized as well (Equation 7.2 and Figure 7.3).

The proton relaxivities of the gadolinium complexes **60**, **61**, **65** and **66** were determined at the Department of Experimental Physics 5 (Table 7.1).

Gd(III) complex	$r_1$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_2$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_1$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]	$r_2$ in [ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ]
	at 1.5 T		at 7.0 T	
<b>60</b>	$7.34 \pm 0.08$	$9.01 \pm 0.10$	$5.2 \pm 0.2$	$8.4 \pm 0.1$
<b>61</b>	$11.1 \pm 0.42$	$14.0 \pm 0.29$	$9.4 \pm 0.3$	$13.0 \pm 0.3$
<b>65</b>	$9.95 \pm 0.12$	$11.9 \pm 0.16$	$7.2 \pm 0.1$	$10.9 \pm 0.2$
<b>66</b>	$5.12 \pm 0.05$	$5.62 \pm 0.25$	$4.42 \pm 0.03$	$5.84 \pm 0.02$

**Table 7.1:** Relaxivities of the gadolinium complexes **60**, **61**, **65** and **66** at 1.5 T and at 7.0 T, respectively.

The relaxivities measured for the gadolinium complexes **60**, **61**, **65** and **66** are in good accordance with the data of comparable reported<sup>[73, 76, 79, 84]</sup> complexes.

In conclusion, due to their proton relaxivities, the synthesized gadolinium complexes **60**, **61**, **65** and **66** should be suitable for the application as contrast agents in magnetic resonance imaging.

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] É. Tóth, L. Burai, A. E. Merbach, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 216, 363-382.
- [2] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2293-2352.
- [3] U. Pietrzyk, M. Khodaverdi, *Physik in unserer Zeit* **2006**, 37, 235-240.
- [4] C. Friedrich, *Materialwiss. Werkst.* **1995**, 26, 598-607.
- [5] D. Dill-Müller, J. Maschke, *JDDG* **2007**, 5, 689-707.
- [6] H. Herzog, F. Rösch, *Pharmazie in unserer Zeit* **2005**, 34, 468-473.
- [7] V. Kubicek, É. Toth, *Adv. Inorg. Chem.* **2009**, 61, 63-129.
- [8] C. F. C. G. Geraldes, S. Laurent, *Contrast Med. Mol. Imaging* **2009**, 4, 1-23.
- [9] K. C. Briley-Saebo, S. Geninatti-Crich, D. P. Cormode, A. Barazza, W. J. M. Mulder, W. Chen, G. B. Giovenzana, E. A. Fisher, S. Aime, Z. A. Fayad, *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6283-6289.
- [10] P. Reimer, G. Schneider, W. Schima, *Eur. Radiol.* **2004**, 14, 559-578.
- [11] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 19-29.
- [12] S. Aime, S. Geninatti Crich, E. Gianolio, G. B. Giovenzana, L. Tei, E. Terreno, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 1562-1579
- [13] A. E. Merbach, É. Tóth, *The Chemistry of Contrast Agents in Medicinal Magnetic Resonance Imaging*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2001**.
- [14] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R. N. Muller, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2064-2079.
- [15] C. Corot, P. Robert, J. M. Idée, M. Port, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2006**, 58, 1471-1504.
- [16] D. E. Sosnovik, M. Nahrendorf, P. Panizzi, T. Matsui, E. Aikawa, G. P. Dai, L. Li, F. Reynolds, G. W. Dorn, R. Weissleder, L. Josephson, A. Rosenzweig, *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2009**, 2, 468-475.
- [17] K. M. Ward, A. H. Aletras, R. S. Balaban, *J. Magn. Reson.* **2000**, 143, 79-87.
- [18] J. Zhou, P. C. M. van Zijl, *Prog. NMR Spectrosc.* **2006**, 48, 109-136.
- [19] S. Zhang, M. Merritt, D. E. Woessner, R. E. Lenkinski, A. D. Sherry, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 783-790.
- [20] M. Woods, D. E. Woessner, A. D. Sherry, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 500-511.

- [21] D. Delli Castelli, E. Gianolio, S. Geninatti Crich, E. Terreno, S. Aime, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2424-2443.
- [22] S. Aime, D. Delli Castelli, S. Geninatti Crich, E. Gianolio, E. Terreno, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 822-831.
- [23] A. Mishra, J. Pfeuffer, R. Mishra, J. Engelmann, A. K. Mishra, K. Ugurbil, N. K. Logothetis, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 773-780.
- [24] A. Accardo, D. Tesauro, P. Roscigno, E. Gianolio, L. Paduano, G. D'Errico, C. Pedone, G. Morelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3097-3107.
- [25] E. Terreno, D. Delli Castelli, A. Viale, S. Aime, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3019-3042.
- [26] W. W. Ting, M. S. Stone, K. C. Madison, K. Kurtz, *Arch. Dermatol.* **2003**, *139*, 903-906.
- [27] F. Mendoza, C. Artlett, N. Sandorfi, K. Latinis, S. Piera-Velazquez, S. Jimenez, *Semin. Arthritis Rheum.* **2006**, *35*, 238-249.
- [28] T. Grobner, *Nephrol. Dial. Transplant.* **2006**, *21*, 1104-1108.
- [29] A. J. Van Der Molen, *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* **2008**, *52*, 339-350.
- [30] S. K. Morcos, H. S. Thomsen, *Nephron Clin. Pract.* **2008**, *110*, c24-31.
- [31] P. Marckmann, L. Skov, K. Rossen, A. Dupont, M. B. Damholt, J. G. Heaf, H. S. Thomsen, *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, *17*, 2359-2362.
- [32] H. S. Thomsen, S. K. Morcos, P. Dawson, *Clin. Radiol.* **2006**, *61*, 905-906.
- [33] L. Tei, G. Gugliotta, M. Fekete, F. K. Kálmán, M. Botta, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2025-2032.
- [34] W. P. Cacheris, S. C. Quay, S. M. Rocklage, *Magn. Reson. Imaging* **1990**, *8*, 467-481.
- [35] K. G. Toft, S. O. Hustvedt, D. Grant, I. Martinsen, P. B. Gordon, G. A. Friisk, A. J. Korsmo, T. Skotland, *Acta Radiol.* **1997**, *38*, 677-689.
- [36] E. J. Rummeny, G. Marchal, *Acta Radiol.* **1997**, *38*, 626-630.
- [37] F. Uggeri, S. Aime, P. L. Anelli, M. Botta, M. Brocchetta, C. de Haën, G. Ermondi, M. Grandi, P. Paoli, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 633-643.
- [38] H. Schmitt-Willich, M. Brehm, Ch. L. J. Ewers, G. Michl, A. Müller-Fahrnow, O. Petrov, J. Platzek, B. Radüchel, D. Sülzle, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1134-1144.
- [39] A. J. L. Villaraza, A. Bumb, M. W. Brechbiel, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2921-2959.

- [40] S. Aime, W. Dastrù, S. Geninatti Crich, E. Gianolio, V. Mainero, *Biopolymers* **2002**, 66, 419-428.
- [41] A. Harrison, C. A. Walker, K. A. Pereira, D. Parker, L. Royle, K. P. Pulukkody, T. J. Norman, *Magn. Res. Imaging* **1993**, 11, 761-770.
- [42] K. P. Pulukkody, T. J. Norman, D. Parker, L. Royle, C. J. Broan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1993**, 2, 605-620.
- [43] L. Banci, I. Bertini, C. Luchinat, *Nuclear and Electronic Relaxation*, VCH, Weinheim, **1991**.
- [44] R. B. Lauffer, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 901-927.
- [45] S. H. Koenig, R. D. Brown, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1990**, 22, 487-567.
- [46] S. Hajela, M. Botta, S. Giraud, J. Xu, K. N. Raymond, S. Aime, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11228-11229.
- [47] M. Spanoghe, D. Lanens, R. Dommissie, A. Van der Linden, F. Alderweireldt, *J. Magn. Reson. Imaging* **1992**, 10, 913-917.
- [48] V. S. Vexler, O. Clement, H. Schmitt-Willich, R. C. Brasch, *J. Magn. Reson. Imaging* **1994**, 4, 381-388.
- [49] T. S. Desser, D. L. Rubin, H. H. Muller, F. Qing, S. Khodor, G. Zanazzi, S. U. Young, D. L. Ladd, J. A. Wellons, K. E. Kellar, J. L. Toner, R. A. Snow, *J. Magn. Reson. Imaging* **1994**, 4, 467-472.
- [50] É. Tóth, D. Pubanz, S. Vauthey, L. Helm, A. E. Merbach, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1607-1615.
- [51] R. B. Lauffer, T. J. Brady, R. D. Brown III, C. Baglin, S. H. Koenig, *Magn. Res. Med.* **1986**, 3, 541-548.
- [52] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, S. Geninatti Crich, E. Terreno, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, 1, 312-319.
- [53] É. Tóth, F. Connac, L. Helm, K. Adzamli, A. E. Merbach, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1998**, 3, 606-613.
- [54] J. P. André, É. Tóth, H. Fischer, A. Seelig, H. R. Mäcke, A. E. Merbach, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2977-2983.
- [55] R. B. Lauffer, D. J. Parmalee, S. U. Dunham, H. S. Ouellet, R. P. Dolan, S. Witte, T. J. McMurry, R. C. Walowitch, *Radiology* **1998**, 207, 529-538.

- [56] S. Aime, M. Botta, M. Fasano, E. Terreno, in *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging* (Ed.: A. E. Merbach, É. Tóth), John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2001**, 193-241.
- [57] K. Kimpe, T. N. Parac-Vogt, S. Laurent, C. Piérart, L. Vander Elst, R. N. Muller, K. Binnemans, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *16*, 3021-3027.
- [58] G. M. Nicolle, L. Helm, A. E. Merbach, *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 794-799.
- [59] S. Aime, M. Chiaussa, G. Digilio, E. Gianolio, E. Terreno, *J. Biol. Inorg. Chem.* **1999**, *4*, 766-774.
- [60] F. A. Dunand, A. Borel, A. E. Merbach, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 710-716.
- [61] S. Aime, E. Gianolio, D. Longo, R. Pagliarin, C. Lovazzano, M. Sisti, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 818-820.
- [62] S. Aime, E. Gianolio, E. Terreno, G. B. Giovenzana, R. Pagliarin, M. Sisti, G. Palmisano, M. Botta, M. P. Lowe, D. Parker, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, *5*, 488-497.
- [63] S. Aime, M. Botta, S. Geninatti Crich, G. B. Giovenzana, R. Pagliarin, M. Sisti, E. Terreno, *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 200-208.
- [64] C. A. Chang, L. C. Francesconi, M. F. Malley, K. Kumar, J. Z. Gougoutas, M. F. Tweedle, D. W. Lee, L. J. Wilson, *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3501-3508.
- [65] L. Burai, V. Hietapelto, R. Kiraly, É. Tóth, E. Brücher, *Magn. Res. Med.* **1997**, *38*, 146-150.
- [66] C. F. C. G. Geraldes, A. D. Sherry, P. Vallet, R. N. Muller, T. D. Mody, G. Hemmi, J. L. Sessler, *J. Magn. Reson. Imaging* **1995**, *5*, 725-729.
- [67] J. Xu, S. J. Franklin, D. W. Whisenhunt Jr., K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7245-7246.
- [68] D. M. J. Doble, M. Botta, J. Wang, S. Aime, A. Barge, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10758-10759.
- [69] E. J. Werner, S. Avedano, M. Botta, B. P. Hay, E. G. Moore, S. Aime, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1870-1871.
- [70] S. Aime, M. Botta, S. Geninatti Crich, G. B. Giovenzana, G. Jommi, R. Pagliarin, M. Sisti, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2992-3000.
- [71] S. Aime, M. Botta, S. Geninatti Crich, G. B. Giovenzana, G. Jommi, R. Pagliarin, M. Sisti, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1885-1886.

- [72] S. Aime, E. Gianolio, D. Corpillo, C. Cavallotti, G. Palmisano, M. Sisti, G. B. Giovenzana, R. Pagliarin, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 615-632.
- [73] S. Aime, L. Calabi, C. Cavallotti, E. Gianolio, G. B. Giovenzana, P. Losi, A. Maiocchi, G. Palmisano, M. Sisti, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7588-7590.
- [74] Z. Baranyai, F. Uggeri, G. B. Giovenzana, A. Bényei, E. Brücher, S. Aime, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1696-1705.
- [75] S. Aime, G. Bombieri, C. Cavallotti, G. Palmisano, G. B. Giovenzana, D. Imperio, N. Marchini, *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 1534-1541.
- [76] E. Gianolio, G. B. Giovenzana, D. Longo, I. Longo, I. Menegotto, S. Aime, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5785-5797.
- [77] C. Jerg, *Diplomarbeit*, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, **2008**.
- [78] S. Geninatti Crich, S. Lanzardo, D. Alberti, S. Belfiore, A. Ciampa, G. B. Giovenzana, C. Lovazzano, R. Pagliarin, *Neoplasia* **2007**, *9*, 1046-1056.
- [79] E. Gianolio, G. B. Giovenzana, A. Ciampa, S. Lanzardo, D. Imperio, S. Aime, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 60-62.
- [80] E. Gianolio, G. B. Giovenzana, D. Longo, I. Longo, I. Menegotto, S. Aime, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5785-5797.
- [81] A. Accardo, D. Tesauro, G. Morelli, E. Gianolio, S. Aime, M. Vaccaro, G. Mangiapia, L. Paduano, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12*, 267-276.
- [82] E. M. Elemento, D. Parker, S. Aime, E. Gianolio, L. Lattuada, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1120-1131.
- [83] R. S. Sengar, A. Nigam, S. J. Geib, E. C. Wiener, *Polyhedron* **2009**, *28*, 1525-1531.
- [84] G. Gugliotta, M. Botta, G. B. Giovenzana, L. Tei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3442-3444.
- [85] S. Aime, P. Bardini, C. Cabella, E. Gianolio, F. Arena, A. Maiocchi, F. Tedoldi, F. Uggeri, G. Valbusa, M. Visigalli, *Contrast Med. Mol. Imaging* **2009**, *4*, 276-277.
- [86] E. Gianolio, K. Ramalingam, B. Song, F. Kalman, S. Aime, R. Swenson, *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, *13*, 663-665.
- [87] G. Gugliotta, M. Botta, L. Tei, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4569-4574.
- [88] C. Y. Meyers, L.E. Miller, *Organic Syntheses* **1963**, *4*, 39-41.
- [89] R. M. Valerio, P. F. Alewood, R. B. Johns, *Synthesis* **1988**, *10*, 786-789.

- [90] M.-L. Liao, R. C. Panicker, S. Q. Yao, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 1043-1046.
- [91] L. Burai, É. Tóth, A. Sour, A. E. Merbach, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3561-3568.
- [92] Y.-M. Wang, C.-R. Li, Y.-C. Huang, M.-H. Ou, G.-C. Liu, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 382-392.
- [93] J. B. Livramento, É. Tóth, A. Sour, A. Borel, A. E. Merbach, R. Ruloff, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1504-1508.
- [94] G. B. Giovenzana, G. Palmisano, M. Sisti, C. Cavallotti, S. Aime, L. Calabi, R. Swenson, R. Kondareddiar, L. Lattuada, P. Morosini, *U.S. Pat. US20060034773*, **2006**.
- [95] J.-C. Pierrard, J. Rimbault, M. Aplincourt, S. Le Greneur, M. Port, *Contrast Med. Mol. Imaging* **2008**, *3*, 243-252.
- [96] D. Seebach, T. Weller, G. Protschuk, A. K. Beck, M. S. Hoekstra, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 716-735.
- [97] T. Weller, D. Seebach, R. E. Davis, B. B. Laird, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 736-760.
- [98] I. Iriepa, A. I. Madrid, E. Gálvez, J. Bellanato, *J. Mol. Structure* **2006**, *787*, 8-13.
- [99] C. Schulze Isfort, T. Kreickmann, T. Pape, R. Fröhlich, F. E. Hahn, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2344-2357.
- [100] S. Ram, R. E. Ehrenkaufner, *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 3415-3418.
- [101] A. G. M. Barrett, C. D. Spilling, *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 5733-5734.
- [102] S. Quici, M. Cavazzini, G. Marzanni, G. Accorsi, N. Armaroli, B. Ventura, F. Barigelletti, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 529-537.
- [103] G. R. Newkome, H. J. Kim, C. N. Moorefield, H. Maddi, K.-S. Yoo, *Macromolecules* **2003**, *36*, 4345-4354.
- [104] M. A. Williams, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1151-1158.
- [105] K. M. Gericke, D. I. Chai, M. Lautens, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6002-6014.
- [106] R. Voicu, R. Boukherroub, V. Bartzoka, T. Ward, J. T. C. Wojtyk, D. D. M. Wayner, *Langmuir* **2004**, *20*, 11713-11720.
- [107] J. Romba, D. Kuppert, B. Morgenstern, C. Neis, S. Steinhauser, T. Weyhermüller, K. Hegetschweiler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 314-328.
- [108] K. Mori, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4060-4071.
- [109] B. Yang, Y. Jing, X. Huang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1290-1298.

## 8. Literaturverzeichnis

---

- [110] N. Cadelon, S. Shinkaruk, B. Bennetau, C. Bennetau-Pelissero, M.-L. Dumartin, M. Degueil, P. Babin, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2463-2469.
- [111] A. Barge, G. Cravotto, E. Gianolio, F. Fedeli, *Contrast Med. Mol. Imaging* **2006**, *1*, 184-188.

## Anhang A: Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAZTA	6-Amino-6-methylperhydro-1,4-diazepin- <i>N,N,N',N'</i> -tetraessigsäure
AAZTAC17	[6-Bis(carboxymethyl)amino-4-carboxymethyl-6-heptadecylperhydro-1,4-diazepin-1-yl]essigsäure
BMA	Bismethylamid
BMEA	Bismethoxyethylamid
BOPTA	Benzyloxypropionintetraacetat
d	Tag(e)
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DO3A	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure
DO3A-butrol	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-(1,3,4-trihydroxybut-2-yl)-4,7,10-triessigsäure
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DTPA	Diethylentriamin- <i>N,N,N',N'',N''</i> -pentaessigsäure
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EI	Elektronenstoßionisation
EOB	Ethoxybenzyl
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl-
equiv.	Äquivalent(e)
h	Stunde(n)
HOPO	2-Hydroxypyridin- <i>N</i> -oxid
HP-DO3A	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-(2-hydroxypropyl)-4,7,10-triessigsäure
konz.	konzentriert
Me	Methyl-
Mes	Methansulfonyl-, Mesyl-
min	Minute(n)
MR	Magnetresonanz

MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrum
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHS	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
OAc	Acetat
Ph	Phenyl-
RT bzw. rt	Raumtemperatur
T	Tesla
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl-
TACN	Triazacyclononan
TFA	Trifluoressigsäure
TREN	Tris-(2-aminoethyl)amin
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl

### **NMR-Spektren:**

b	breites Signal
d	Dublett
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
<i>J</i>	Kopplungskonstante
m	Multiplett
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
ppm	parts per million
q	Quartett
s	Singulett
t	Triplett
tq	Triplett von Quartetts
tt	Triplett von Triplets

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

**Anhang B: Verzeichnis der Verbindungen**

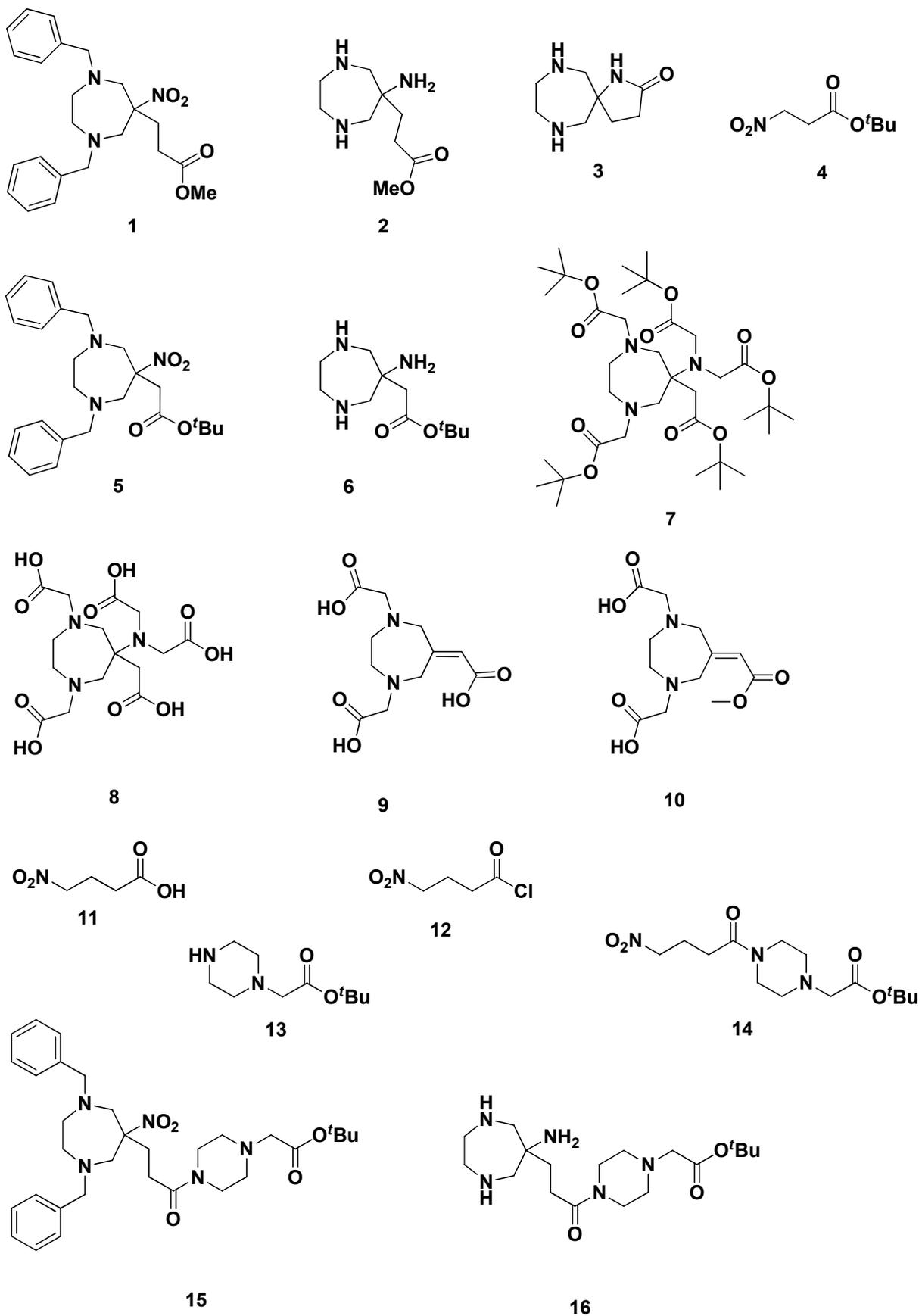
- 1 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-methoxycarbonylethylperhydro-1,4-diazepin
- 2 6-Amino-6-methoxycarbonylethylperhydro-1,4-diazepin
- 3 1,7,10-Triazaspiro[4.6]undecan-2-on
- 4 3-Nitropropionsäure-*tert*-butylester
- 5 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-methoxycarbonylmethylperhydro-1,4-diazepin
- 6 6-Amino-6-*tert*-butoxycarbonylmethylperhydro-1,4-diazepin
- 7 1,4,6-Tris-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]perhydro-1,4-diazepin
- 8 1,4,6-Tris-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]perhydro-1,4-diazepin
- 9 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-carboxymethylenperhydro-1,4-diazepin
- 10 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-methoxycarbonylmethylenperhydro-1,4-diazepin
- 11 4-Nitrobuttersäure
- 12 4-Nitrobutyrylchlorid
- 13 2-(Piperazin-1-yl)essigsäure-*tert*-butylester
- 14 2-(4-(4-Nitrobutanoyl)piperazin-1-yl)essigsäure-*tert*-butylester
- 15 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(4-*tert*-butoxycarbonylmethyl)piperazinamidocarbonylethylperhydro-1,4-diazepin
- 16 6-Amino-6-(4-*tert*-butoxycarbonylmethyl)piperazinamidocarbonylethylperhydro-1,4-diazepin
- 17 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(4-*tert*-butoxycarbonylmethyl)piperazinamidocarbonylethylperhydro-1,4-diazepin
- 18 4-Nitrobuttersäure-*tert*-butylester
- 19 4-Nitrobutanol
- 20 1,4-Dibenzyl-6-(3-hydroxypropyl)-6-nitroperhydro-1,4-diazepin
- 21 6-Amino-6-(3-hydroxypropyl)perhydro-1,4-diazepin
- 22 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)perhydro-1,4-diazepin
- 23 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)amino]-6-(3-*tert*-butoxycarbonylmethyloxypropyl)perhydro-1,4-diazepin

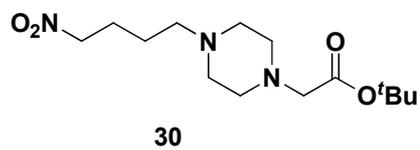
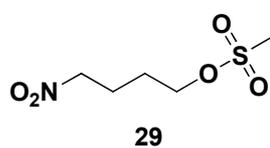
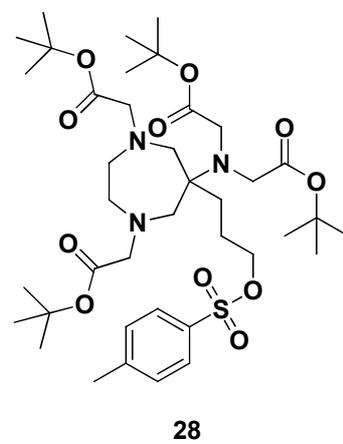
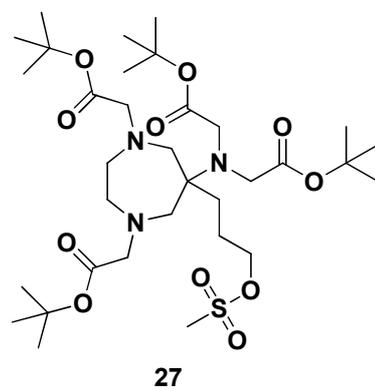
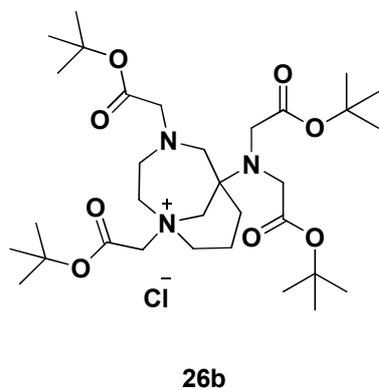
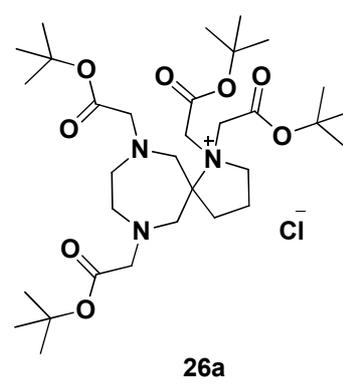
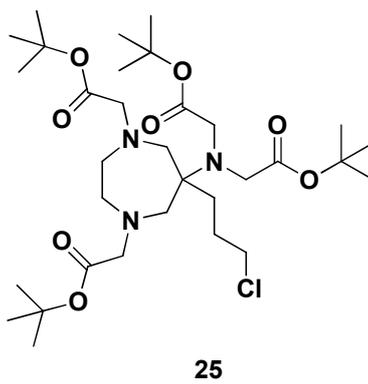
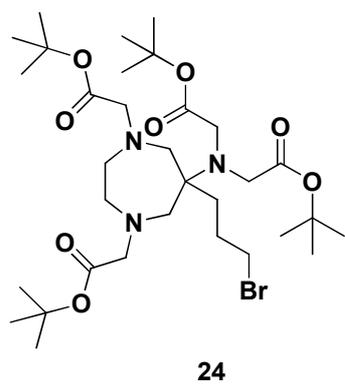
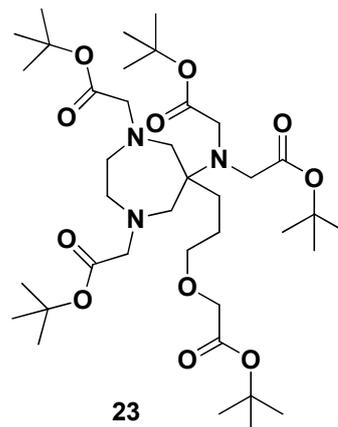
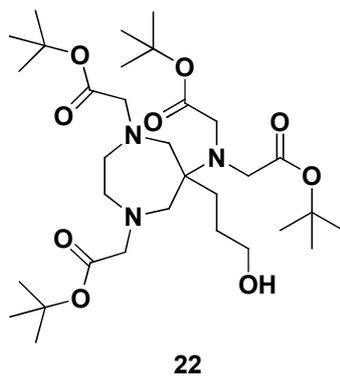
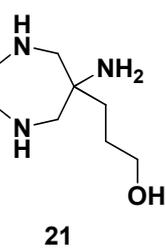
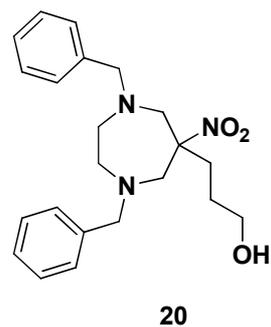
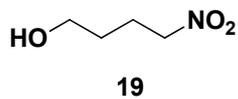
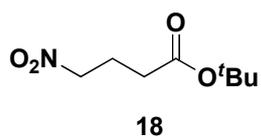
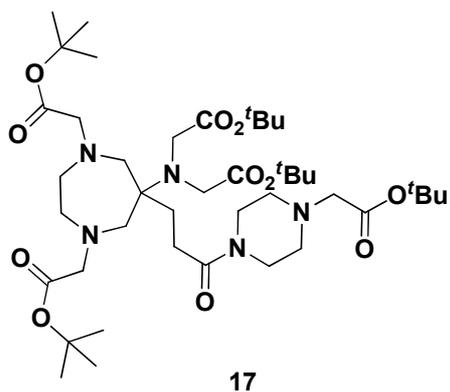
- 24 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(3-bromopropyl)perhydro-1,4-diazepin
- 25 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(3-chloropropyl)perhydro-1,4-diazepin
- 26 Ringschlussprodukt
- 27 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(3-(methansulfonyloxy)propyl)perhydro-1,4-diazepin
- 28 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(3-(tosyloxy)propyl)perhydro-1,4-diazepin
- 29 4-Nitrobutyl-methansulfonat
- 30 *tert*-Butyl 2-(4-(4-Nitrobutyl)piperazin-1-yl)acetat
- 31 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(4-*tert*-butoxycarbonylmethylpiperazinopropyl)-perhydro-1,4-diazepin
- 32 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(3-methansulfonyloxypropyl)perhydro-1,4-diazepin
- 33 6-Amino-6-(4-*tert*-butoxycarbonylmethylpiperazinopropyl)perhydro-1,4-diazepin
- 34 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(4-oxa-5-oxy-7-carboxyheptyl)perhydro-1,4-diazepin
- 35 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(4-oxa-5-oxy-7-carboxyheptyl)perhydro-1,4-diazepin
- 36 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(3-hydroxypropyl)perhydro-1,4-diazepin
- 37 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(3-methoxycarbonylmethyloxypropyl)perhydro-1,4-diazepin
- 38 2-(Piperazin-1-yl)essigsäure
- 39 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(3-piperazinylacetoxypopyl)perhydro-1,4-diazepin
- 40 4-((4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoroundecyl)-amino)-4-oxobutansäure
- 41 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(4-oxa-5,8-dioxy-9-aza-13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,-19,19,20,20,20-heptadecafluoroeicosyl)perhydro-1,4-diazepin

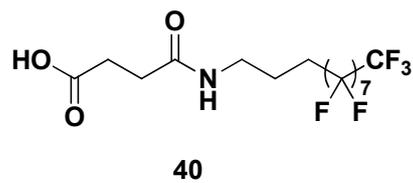
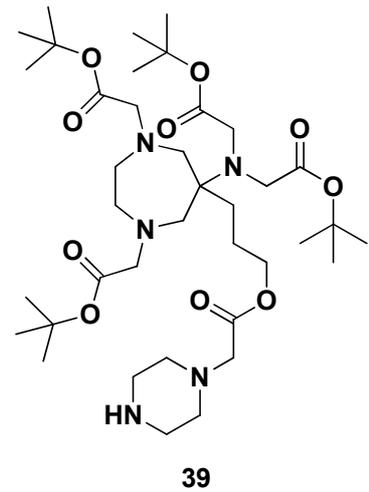
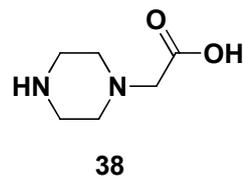
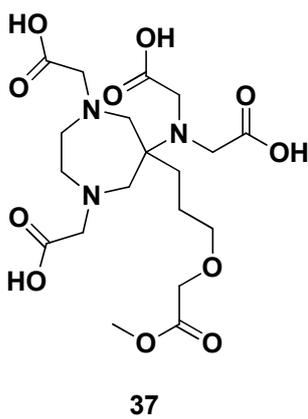
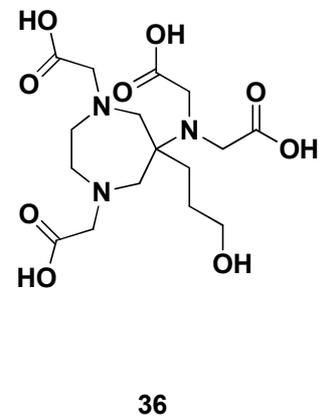
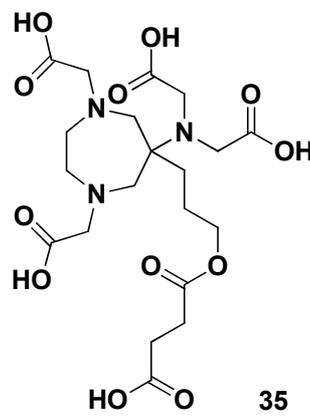
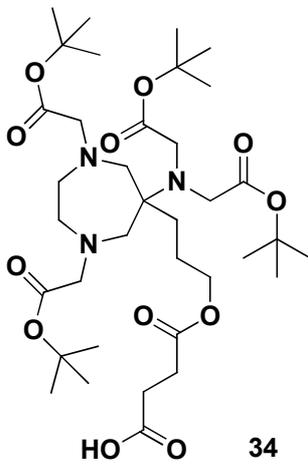
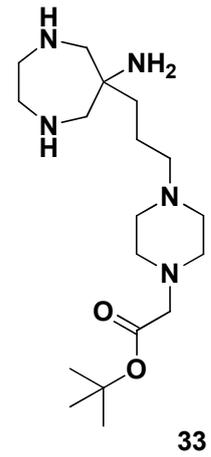
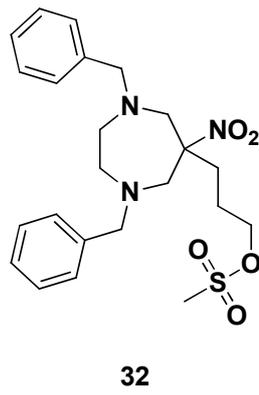
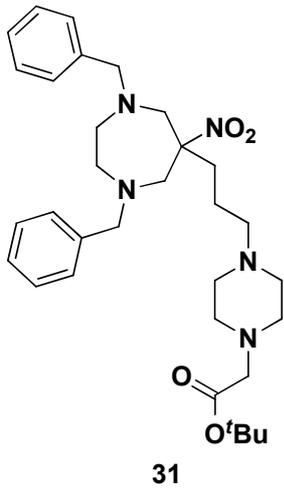
- 42 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(4-oxa-5,8-dioxy-9-aza-13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,20-heptadecafluoroeicosyl)perhydro-1,4-diazepin
- 43 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(4-oxa-5-oxy-8-hydroxyoctyl)perhydro-1,4-diazepin
- 44 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(4-oxa-5-oxy-8-tosyloxyoctyl)perhydro-1,4-diazepin
- 45 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(4-oxa-5-oxy-9-aza-13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,-19,19,20,20,20-heptadecafluoroeicosyl)perhydro-1,4-diazepin
- 46 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(4-oxa-5-oxy-9-aza-13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,20-heptadecafluoroeicosyl)perhydro-1,4-diazepin
- 47 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(3-carboxymethyloxypropyl)perhydro-1,4-diazepin
- 48 4-(Butylamino)-4-oxobutansäure
- 49 4-(Butylamino)-4-oxobutansäure-hydroxysuccinimidylester
- 50 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(4-oxa-5,8-dioxy-9-azatridecyl)perhydro-1,4-diazepin
- 51 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(4-oxa-5,8-dioxy-9-azatridecyl)perhydro-1,4-diazepin
- 52 *N*-Butyl-4-nitrobutanamid
- 53 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(3-oxy-4-azaocetyl)perhydro-1,4-diazepin
- 54 6-Amino-6-(3-oxy-4-azaocetyl)perhydro-1,4-diazepin
- 55 1,4-Bis-(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-6-[bis(*tert*-butoxycarbonylmethyl)-amino]-6-(3-oxy-4-azaocetyl)perhydro-1,4-diazepin
- 56 1,4-Bis-(carboxymethyl)-6-[bis(carboxymethyl)amino]-6-(3-oxy-4-azaocetyl)perhydro-1,4-diazepin
- 57 *N*-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-Heptadecafluoroundecyl)-4-nitrobutanamid
- 58 1,4-Dibenzyl-6-nitro-6-(3-oxy-4-aza-8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,-14,14,15,15,15-heptadecafluoropentadecyl)perhydro-1,4-diazepin
- 59 6-Amino-6-(3-oxy-4-aza-8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,-15,15,15-heptadecafluoropentadecyl)perhydro-1,4-diazepin

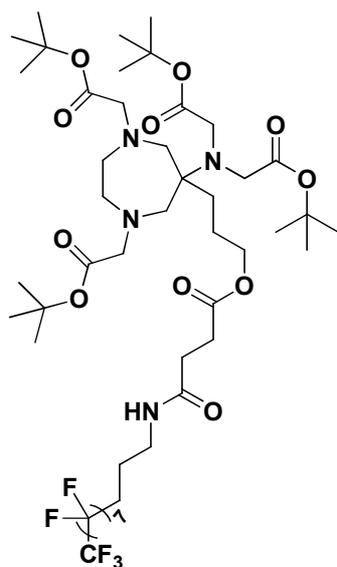
- 60** Gd(III)-Komplex von **36**
- 61** Gd(III)-Komplex von **35**
- 62** Kupplungsprodukt des Gd(III)-Komplexes **61** mit 3-(Perfluorooctyl)-propylamin
- 63** Kupplungsprodukt des Gd(III)-Komplexes **61** mit Ethylendiamin
- 64** Kupplungsprodukt des Gd(III)-Komplexes **61** mit Piperazin
- 65** Gd(III)-Komplex von **51**
- 66** Gd(III)-Komplex von **56**
- 67** Y(III)-Komplex von **35**
- 68** Y(III)-Komplex von **36**
- 69** Y(III)-Komplex von **51**
- 70** Y(III)-Komplex von **56**

## Anhang C: Strukturtafeln

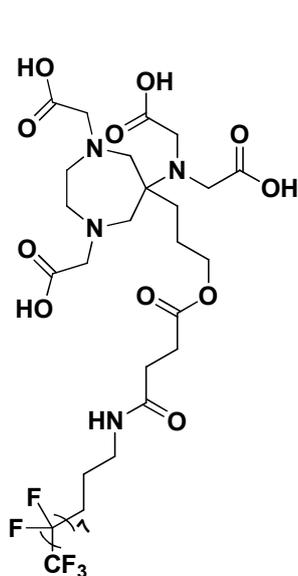




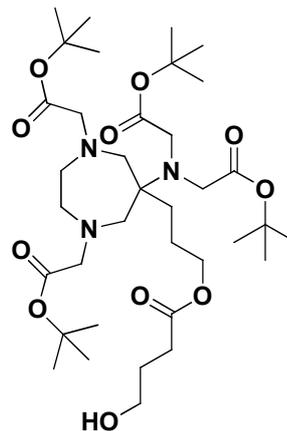




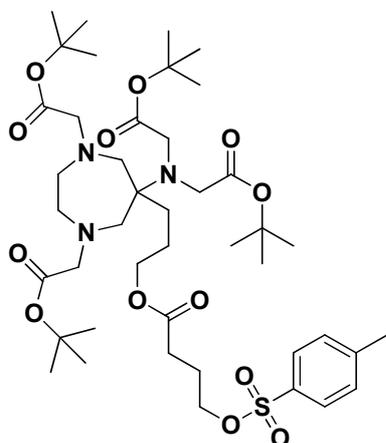
41



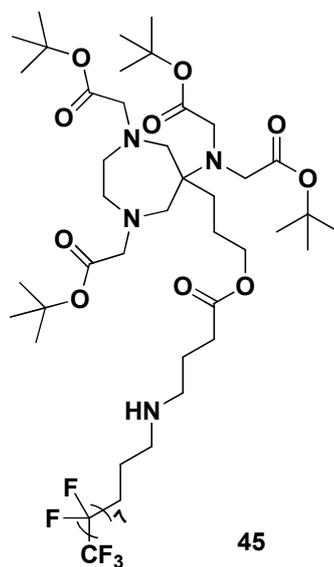
42



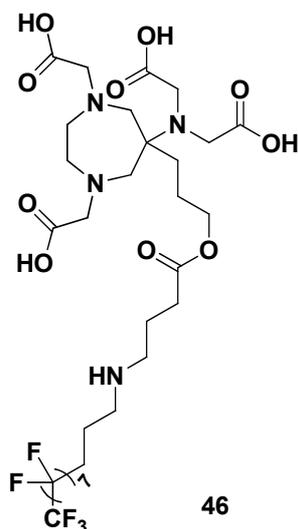
43



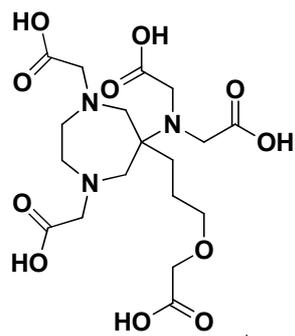
44



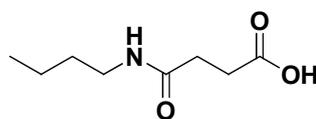
45



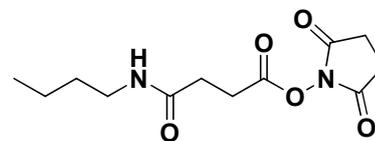
46



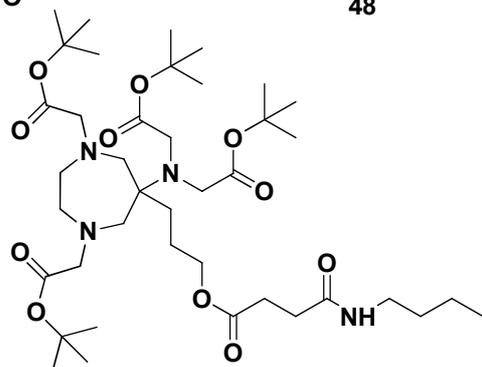
47



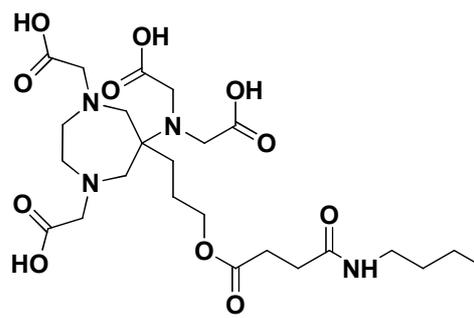
48



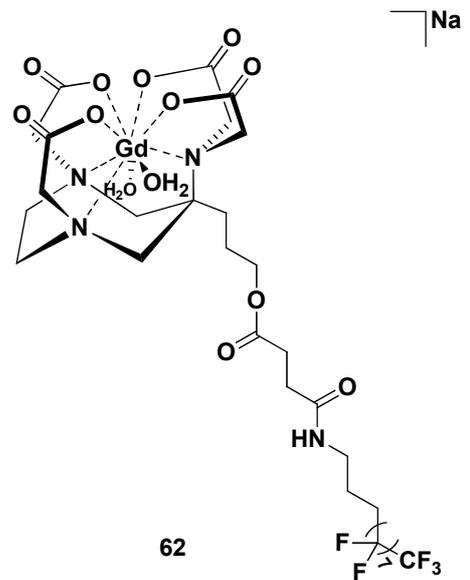
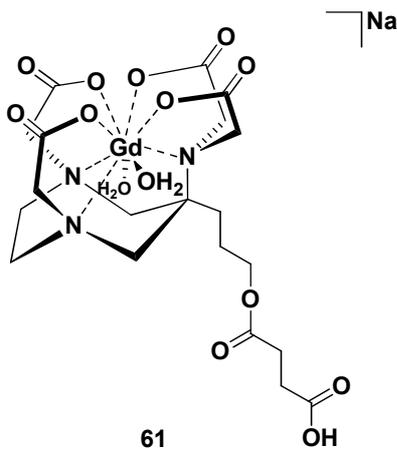
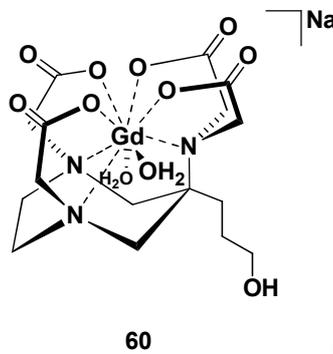
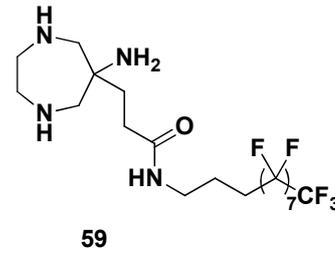
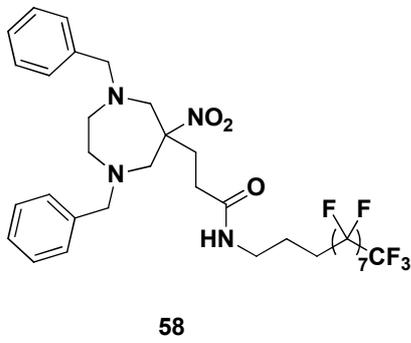
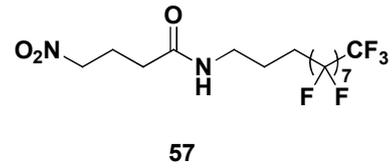
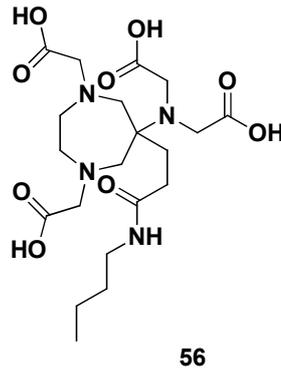
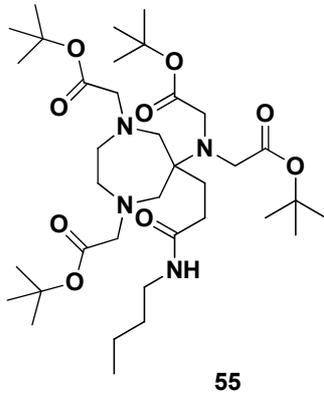
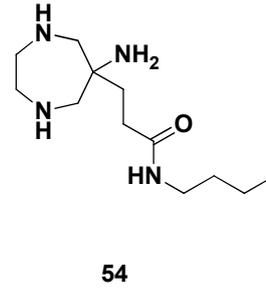
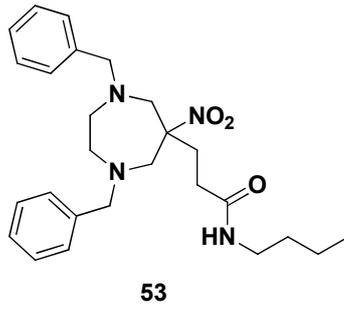
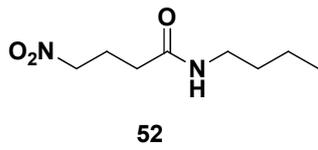
49

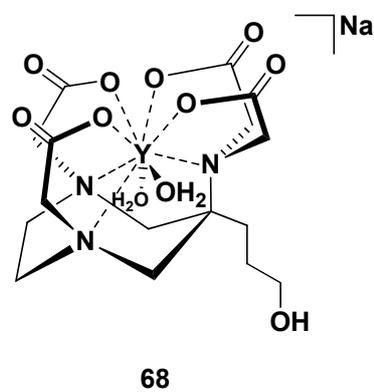
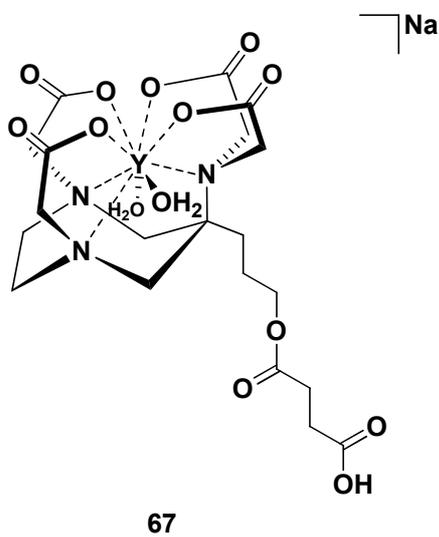
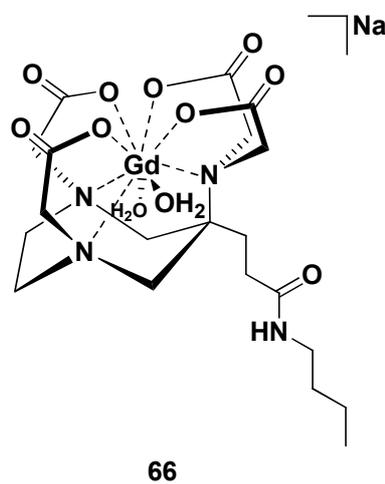
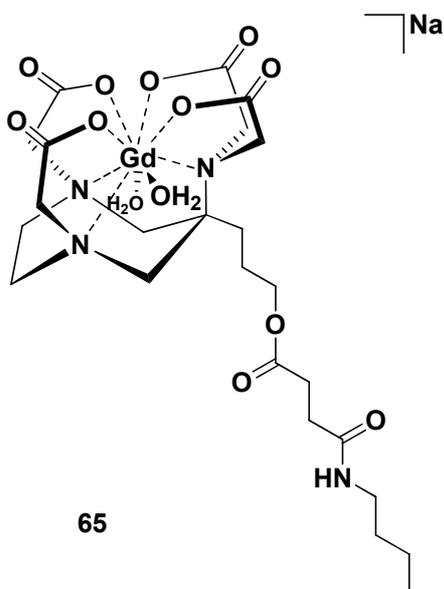
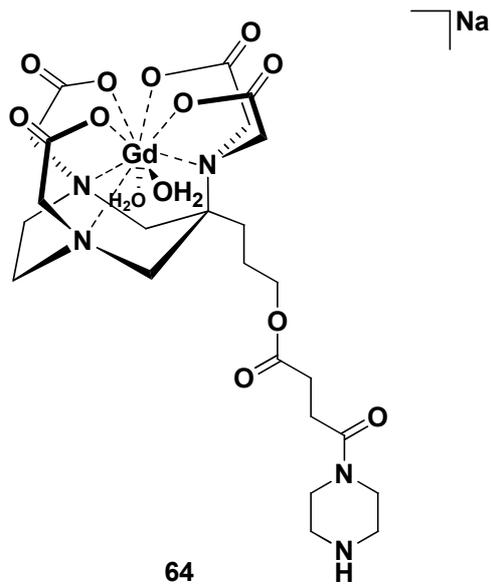
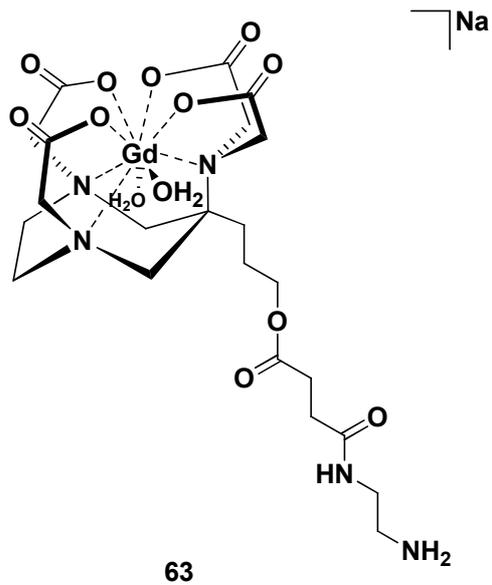


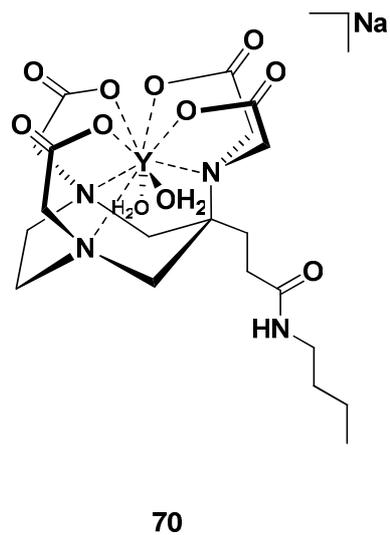
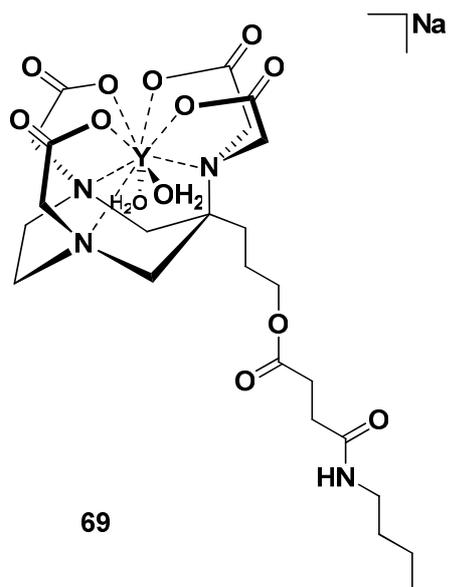
50



51







## Danksagung

Zuallererst danke ich meinem akademischen Lehrer Herrn Prof. Dr. Wolfdieter A. Schenk für die Bereitstellung des interessanten Themas, die zahlreichen Hilfestellungen, die ständige Diskussionsbereitschaft und die gute und freundliche Betreuung.

Ein Dank gilt den Arbeitskollegen und den ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises.

Herrn Dipl.-Physiker Uvo C. Hölscher und Herrn Dipl.-Physiker Thomas Kampf danke ich für die Durchführung und Auswertung der Protonen-Relaxivitätsmessungen, sowie für die Erläuterungen. Ein Dank gilt auch dem Sonderforschungsbereich 688.

Herrn Dr. Steffen Falgner danke ich für die Bereitstellung des Isobutens und, ebenso wie Herrn Dr. Stephan Wagner und Herrn Dipl.-Chemiker Steffen Dörrich, für die Unterstützung bei der Aufnahme der GC-Massenspektren.

Herrn Dipl.-Chemiker David Hein danke ich für die Ermöglichung und Hilfe bei der Durchführung der Hydrierungsreaktionen im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Gerhard Bringmann.

Ein Dank gilt Frau Marie-Luise Schäfer und Herrn Dr. Rüdiger Bertermann für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Herrn Dr. Michael Büchner, Herrn Fritz Dadrach und Frau Antje Hautzinger danke ich für die Aufnahme der EI- und ESI-Massenspektren.

Frau Liselotte Michels und Frau Sabine Timmroth sei für die Aufnahme der Elementaranalysen gedankt.

Den Mitarbeitern der Werkstatt, besonders Herrn Alois Ruf, Herrn Manfred Reinhart und Herrn Wolfgang Obert, danke ich für die stets schnelle, freundliche und kompetente Hilfe. Nicht zu vergessen sei auch Herr Alfred Schertzer, dem ich vor allem für seine jederzeitige Hilfsbereitschaft und freundliche Art danke. Herrn Berthold Fertig danke ich für die Anfertigung bzw. die Reparatur der Glasgeräte. Den Mitarbeitern der Chemikalienausgabe danke ich ebenfalls für die Hilfsbereitschaft.

Danken möchte ich auch Frau Cornelia Walter, Frau Birgit Vogel-Zepke und Frau Loretta Tietze für ihre freundliche, sympathische Art und ihre stete Hilfsbereitschaft, besonders in organisatorischen Fragen. Dasselbe gilt auch für die Mitarbeiter im AC-

Praktikum, allen voran Herrn Kilian und ganz besonders Frau Kromm für ihre Freundlichkeit und schnelle und kompetente Hilfe.

Meinem F-Praktikanten Herrn Stefan Kupka danke ich für die durchgeführten Experimente, die zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders danke ich meinem besten Freund und Arbeitskollegen Steffen Blömer. Wir haben immer zusammengehalten und uns gegenseitig unterstützt. Auf dich konnte ich mich immer blind verlassen, du hast mich nach Rückschlägen wieder aufgebaut und gemeinsam haben wir unser Studium super gemeistert! Es ist schön, einen solch wahren Freund wie dich zu haben, mit dem man gemeinsam dieselben Dinge durchmachen konnte.

Danken möchte ich auch der Familie Blömer, besonders Isi und Pat für die vielen schönen Abende in Würzburg – ohne euch wäre die Zeit in Würzburg viel langweiliger und weniger lustig gewesen!

Ich danke an dieser Stelle auch allen, die ich hier nicht alle namentlich erwähne, die mich während des Studiums begleitet, mich unterstützt, mit mir gefeiert, mich wieder aufgemuntert und auf andere Gedanken gebracht haben, wenn es mal nicht so gut lief, und die immer für mich da waren.

Ganz besonders möchte ich mich allerdings bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern Gabi & Nicki und bei meinen Großeltern Ilse und Walter sowie bei Oma Rosi, bedanken! Ohne eure uneingeschränkte menschliche und auch finanzielle Unterstützung, euer Daumendrücker, euren Rückhalt, euer Vertrauen in mich und vor allem eure Liebe, wäre dieses Studium und die Promotion nicht möglich gewesen! Schade, dass du, Oma Ilse, den Abschluss meiner Promotion nicht mehr miterleben konntest. Ich vermisse dich! Diese Arbeit widme ich dir!