

Synthese von mehrfach geladenen *closo*- Dodecaborat-Derivaten und borhaltigen Lipiden

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der
Naturwissenschaften

- Dr. rer. nat. -

Dem Promotionsausschuss des Fachbereichs 2 (Biologie/Chemie)
der Universität Bremen vorgelegt von

Luyi Wang

Bremen

2013

Tag des öffentlichen Kolloquiums: 04.12.2013

1. Gutachter: Prof. Dr. Detlef Gabel

2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Massing

Prüfer: Prof. Dr. Dieter Wöhrle, Dr. Günter Schnurpfeil

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Detlef Gabel im Fachbereich 2 (Biologie/Chemie) an der Universität Bremen und der Jacobs University angefertigt.

Besonderer Dank geht an erster Stelle an Herrn Prof. Dr. Detlef Gabel, der mir die Anfertigung dieser Dissertation ermöglicht hat. Er unterstützte mich während der gesamten Promotionszeit stets mit seinen Fachkenntnissen.

Weiterhin spreche ich meinen Dank aus an Zweitprüfer Herrn Prof. Dr. Ulrich Massing. Herrn Dr. Thomas Dülcks und Frau Dorit Kemken danke ich für die massenspektrometrischen Analysen. Bedanken möchte ich mich auch für die Mithilfe und Unterstützung bei der gesamten Arbeitsgruppe und bei Dr. Günter Schnurpfeil.

Insbesondere danke ich meinem Ehemann Hongbiao Liu für die großartige Unterstützung in allen Lebenslagen. Danke, dass es euch gibt.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Aufgabenstellung	1
1.1 Einleitung	1
1.1.1 Borane und Borate	1
1.1.2 Die Bor-Neutroneneinfangtherapie (BNCT).....	3
1.1.3 Anforderungen an Borverbindungen für die NCT	5
1.1.4 Liposomen.....	5
1.1.5 Borhaltige Verbindungen	7
1.1.6 Interaktionen der Liposomen mit Zellen.....	12
1.1.7 Zetapotential	13
1.1.8 Toxizität der Borlipide.....	19
1.1.9 Allgemeines zur Fluoreszenz	23
1.1.10 Farbstoffe.....	25
1.2 Aufgabenstellung	28
1.2.1 Darstellung der borhaltigen Lipide	28
1.2.2 Darstellung von multi- <i>closo</i> -Dodecaborat-Verbindungen .	30
1.3 Syntheseplan.....	31
1.3.1 Neutral und positiv geladene Borlipide.....	31
1.3.1.1 Alkylierungsreaktion von Thioundecahydro- <i>closo</i> - dodecaborat (2-) mit Halogeniden	31
1.3.1.2 N-Alkylierung von <i>closo</i> -Dodecaborat.....	32
1.3.2 Multi- <i>closo</i> -Dodecaborat-Verbindungen.....	34
1.3.2.1 Ringöffnungsreaktion	34
1.3.2.2 Verseifung von Carbonsäureestern.....	36
1.3.2.3 Amidbindungsknüpfung.....	37
1.3.2.4 Click-Reaktion	39
1.3.3 Retrosynthese.....	41
1.3.3.1 Retrosynthese von neutralen und einfach positiv geladenen Borlipiden.....	41

1.3.3.2 Retrosynthese von multi- <i>closo</i> -Dodecaborat- Verbindungen.....	42
2 Ergebnisse und Diskussion.....	46
2.1 Ringöffnungsreaktion von cyclischen Oxonium-Derivaten mit Hilfe von Hydroxyl-Gruppen	46
2.1.1 Darstellung von Methyl-3,4,5-tris(2-(2- <i>closo</i> -dodecaborat ethoxy)ethoxy)benzoat (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz.....	46
2.2 Verseifung von Carbonsäureestern	51
2.2.1 Darstellung von 3,4,5-Tris(2-(2- <i>closo</i> -dodecaborat ethoxy)ethoxy)benzoesäure (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz.....	51
2.3 Amidsynthese	54
2.3.1 Darstellung der linkerhaltigen drei <i>closo</i> - Dodecaboratcluster enthaltenden Methylgallat-Derivate (6-).....	54
2.3.2 Darstellung des linkerhaltigen Rhodamin B-Derivats	59
2.3.3 Darstellung des Rhodamin-3B-Derivates	60
2.3.4 Darstellung des NBD-3B-Derivates.....	64
2.3.5 Darstellung des Rhodamin-3B-Triazol-Derivates	65
2.4 N-Nucleophile aromatische Substitution	68
2.4.1 Darstellung des NBD-3B-Derivates.....	69
2.4.2 Darstellung des linkerhaltigen NBD-Derivates	72
2.5 Nucleophile Substitution (S _N 2)	73
2.5.1 N-Nucleophile Substitution	73
2.5.1.1 4-(Bis-hexadecylmethyl)-1- (bromobutyl)pyridiniumbromid	74
2.5.1.2 Tetramethylammonium-N-piperazinoundecahydro- <i>closo</i> - dodecaborat (1-).....	75
2.5.2 S-Nucleophile Substitution	77
2.5.2.1 Tetramethylammonium-(4-bromobutyl)(2-cyanoethyl)- thioundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1).....	77

2.5.2.2	Tetramethylammonium-(3-bromopropyl)(2-cyanoethyl)-thioundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1).....	80
2.5.2.3	Tetramethylammonium-thiomorpholino-undecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1).....	81
2.5.2.4	Tetramethylammonium-N-(2-chlorethyl)-thiomorpholinoundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1)	83
2.5.2.5	Natrium-N-(2-chlorethyl)-thiomorpholinoundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1).....	84
2.5.2.6	Tetramethylammonium-N-(4-brombutyl)-thiomorpholinoundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1)	86
2.5.2.7	Darstellung der positiv geladenen Borlipide	87
2.5.2.8	Darstellung der neutralen Borlipide.....	96
3	Methoden	99
3.1	Zetapotentialmessungen	99
3.2	Bestimmung der Toxizität	101
4	Experimenteller Teil.....	104
4.1	Geräte und Chemikalien.....	104
4.2	Experimente	106
4.2.1	Synthese von Methyl-3,4,5-tris (2-(2- <i>closo</i> -dodecaborat-ethoxy)ethoxy)benzoat (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz.....	106
4.2.2	Synthese von Methyl-3,4,5-tris (5- <i>closo</i> -dodecaborat-pentyloxy)benzoat (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz	107
4.2.3	Synthese von Methyl-3,4,5-tris (4- <i>closo</i> -dodecaborat-butoxy)benzoat (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz....	108
4.2.4	Synthese von 3,4,5-Tris (2-(2- <i>closo</i> -dodecaborat-ethoxy)ethoxy)benzoesäure (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz.....	109
4.2.5	Synthese der linkerhaltigen drei <i>closo</i> -Dodecaboratcluster enthaltenden Methylgallat-Derivate (6-)	110

4.2.6	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethyl carbamat	112
4.2.7	Synthese der linkerhaltigen Rhodamin B-Derivate	113
4.2.8	Synthese der Rhodamin-3B-Derivate (6-)	115
4.2.9	Synthese der linkerhaltigen NBD-Derivate.....	118
4.2.10	Synthese der NBD-3B-Derivate (6-)	120
4.2.11	Synthese von 3,4,5-Tripropargyloxybenzoesäure.....	122
4.2.12	Synthese von 2,5-Dioxocyclopentyl-3,4,5- tripropargyloxybenzoat	123
4.2.13	Synthese der linkerhaltigen 3,4,5-Tripropargyloxybenzyl- rhodamin B-Derivate	124
4.2.14	Synthese der Rhodamin-3B-Triazol-Derivate (6-)	125
4.2.15	Synthese von 4-(Bis-hexadecylmethyl)-1- (bromobutyl)pyridinium-bromid.....	126
4.2.16	Synthese von Tetramethyl-ammonium-N- piperazinoundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (1-)	127
4.2.17	Synthese von Tetramethylammonium-(4-bromobutyl)(2- cyanoethyl)-thioundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1).....	128
4.2.18	Synthese von Tetramethylammonium-(3-bromopropyl)(2- cyanoethyl)-thioundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1).....	129
4.2.19	Synthese von Tetramethylammonium- thiomorpholinoundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1)	130
4.2.20	Synthese von Natrium-thiomorpholinoundecahydro- <i>closo</i> - dodecaborat (-1).....	131
4.2.21	Synthese von Tetramethylammonium-N-(2-chlorethyl)- thiomorpholinoundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1)	132
4.2.22	Synthese von Natrium-N-(2-chlorethyl)- thiomorpholinoundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1)	132
4.2.23	Synthese von Tetramethylammonium-N-(4-brombutyl)- thiomorpholinoundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (-1)	133
4.2.24	Synthese der positiv geladenen Borlipide.....	134

4.2.25	Synthese des neutralen Borlipids.....	137
4.2.26	Synthese von Tetrabutylammonium-1-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)- <i>closo</i> -dodecaborat (2-)	138
4.2.27	Synthese von Tetramethylammonium-DABCO-Derivat (-1) 138	
4.2.28	Synthese von Natrium-Dioxan-Derivate.....	139
5	Zusammenfassung und Ausblick	141
6	Literaturverzeichnis	145
7	Anhang.....	149
7.1	Abkürzungsverzeichnis	149
7.2	Abbildung.....	152
7.3	Übersicht der Verbindungen	157

1 Einleitung und Aufgabenstellung

1.1 Einleitung

1.1.1 Borane und Borate

Das Element Bor hat für die Chemie eine Vielzahl von wichtigen und interessanten Eigenschaften. Es hat halbmetallische Eigenschaften, besitzt drei Valenzelektronen und weist somit einen Elektronenmangel auf. Aufgrund seiner hohen Elektronegativität bevorzugt Bor die Ausbildung einer kovalenten Bindung und kompensiert den Elektronenmangel durch Mehrzentrenbindungen, wodurch besondere Strukturen hinsichtlich der Atomanordnung und der Bindungsverhältnisse entstehen können. Borane sind Borwasserstoffverbindungen (Borhydride) und deren Derivate. Das einfachste Boran ist das instabile BH_3 , welches als Dimer B_2H_6 vorliegt.

Um die Molekülstruktur polyedrischer Borhydride vorhersagen zu können, wird auf die Wadsche Regel (od. Elektronen-Abzählregeln) zurückgegriffen (Wade, 1976). Mit ihr lässt sich leicht die Struktur einer Boranverbindung aus ihrer Summenformel ableiten. Die *closo*-Borate mit der allgemeinen Formel $[\text{B}_n\text{H}_n]^{2-}$ haben geschlossene polyedrische Borgerüste mit quasi-aromatischem Bindungscharakter, wie z. B. das $[\text{B}_{12}\text{H}_{12}]^{2-}$ -Ikosaeder, mit zwölf Ecken, in dem Boratome alle Ecken besetzen und an die jeweils ein terminales H-Atom gebunden ist. In den *nido*-Boranen B_nH_{n+4} wird nur eine Ecke nicht von einem Bor-Atom besetzt. In den *arachno*-Boranen B_nH_{n+6} sind dagegen zwei Ecken unbesetzt (Abb. 1), (Wrackmeyer 2000, Riedel et al. 2012).

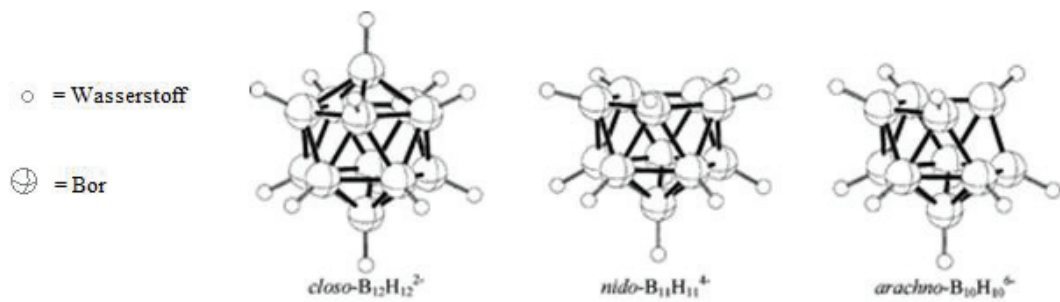


Abb. 1: Strukturen von a) *closo*-Boraten, b) *nido*-Boraten, c) *arachno*-Boraten (Hnyk, 2009)

Dodecahydro-*closo*-dodecaborate [B₁₂H₁₂]²⁻ sind als geschlossene Boratomkäfige aus Dreiecksdeckflächen aufgebaut und werden durch Mehrzentrenbindungen zusammengehalten, wobei es über zwölf nach außen gerichtete Orbitale der Boratome und nach der MO-Theorie über dreizehn bindende Molekülorbitale verfügt (Abb. 1), (Wrackmeyer 2000, Riedel et al. 2012).

Eine Erhöhung der Stabilität für das [B₁₂H₁₂]²⁻ wird durch den quasi-aromatischen Bindungscharakter im hochsymmetrischen Borgerüst erreicht. Dodecahydro-*closo*-dodecaborat [B₁₂H₁₂]²⁻ ist thermisch und chemisch außergewöhnlich stabil und weist eine geringe Toxizität auf. Aus diesem Grund spielt Dodecahydro-*closo*-dodecaborat in dieser Arbeit eine wichtige große Rolle. Unter verschiedenen Substitution-Möglichkeiten sind die Bor-Sauerstoff-, Bor-Schwefel- und Bor-Stickstoff-Verknüpfungen in dieser Arbeit wichtig.

Die Boratome des Clustergerüsts können auch durch Kohlenstoffatome ersetzt werden. Der Austausch zweier BH-Einheiten durch zwei CH-Einheiten führt zu den Dicarba-*closo*-dodecaboranen (C₂B_{n-2}H_n), die neutral sind. Deswegen sind Dicarba-*closo*-dodecaborane extrem lipophil. Die Dicarba-*closo*-dodecaborane sind isoelektronisch zu den Dodecahydro-*closo*-dodecaboraten. Es werden *ortho*-, *meta*- und *para*-Isomere unterschieden.

Die *meta*- und *para*-Carborane werden durch thermische Isomerisierung der entsprechenden *ortho*-Carborane erhalten. Bei 400-500 °C entsteht zunächst das *meta*-Carboran, welches sich bei 600-700 °C zum *para*-Carboran umlagert. Der

Mechanismus dieser Umlagerung konnte bisher nicht vollständig geklärt werden (Abb. 2; Soloway et al. 1998).

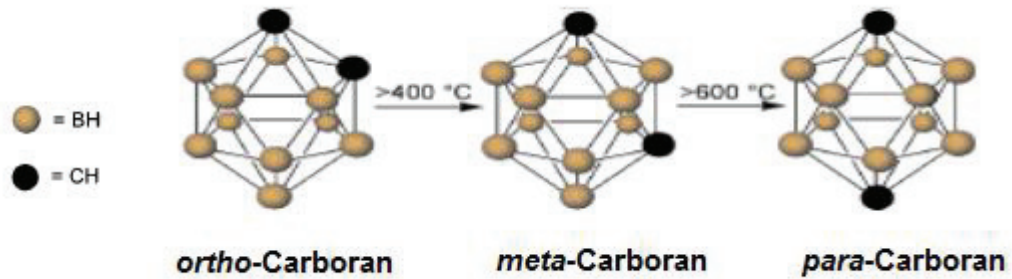


Abb. 2: 1,2-, 1,7- und 1,12-Dicarba-*closo*-dodecaboran (Wrackmeyer 2000)

1.1.2 Die Bor-Neutroneneinfangtherapie (BNCT)

Die Bor-Neutroneneinfangtherapie (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) ist eine potenzielle binäre Krebstherapie, die die Kernreaktion zwischen thermischen Neutronen und dem ^{10}B -Isotop ausnutzt. Diese Therapie ist eine gezielte biologische Methode der Radiotherapie. Nach der Neutroneneinfangsreaktion werden ein α -Teilchen (^4He -Kern) und ein ^7Li -Kern ausgesendet, wodurch Energie freigesetzt wird (Abb. 3). Die Reichweite der entstehenden Partikel entspricht etwa einem Zelldurchmesser 5-8 μm (Hawthorne 1993, Gabel 1997). Die geringe Reichweite eröffnet die Möglichkeit einer gezielten Bestrahlung des Tumorgewebes, ohne gleichzeitig das gesunde umgebende Gewebe zu schädigen (Gabel 1997). Auf diese Weise vereinigt die BNCT die Vorteile der Chemotherapie und der Strahlentherapie.

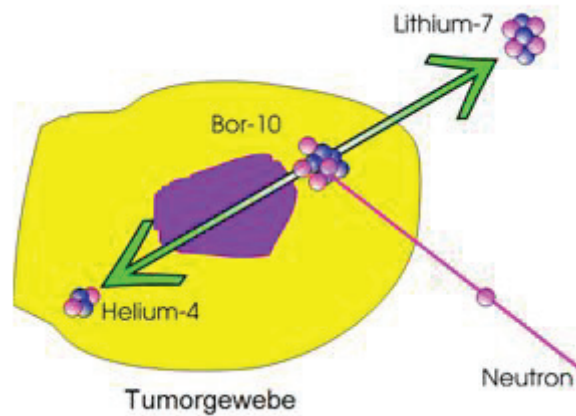


Abb. 3: Neutroneneinfangreaktion von ^{10}B -Isotop im Tumorgewebe

In Abbildung 3 sieht man, dass sich ein ^{10}B -Isotop im Tumorgewebe befindet. Es fängt ein Neutron ein und zerfällt dabei in einen Helium- und einen Lithium-Kern, die mit großer Energie auseinander fliegen. Weil Helium- und Lithium-Kern nur eine geringe Reichweite, etwa die eines Zelldurchmessers haben, findet die Zerstörung räumlich nur in der Zelle statt.

Die chemischen Unterschiede zwischen ^{10}B - und ^{11}B -Isotop sind nur geringfügig. Da es um die Darstellung der chemischen Grundlagen geht, ist das eingesetzte Isotop an dieser Stelle nicht wichtig. Das ^{10}B -Isotop liegt zu 19,9% als natürliches und nicht radioaktives Isotop vor und es besitzt mit 3838 barn einen außergewöhnlich hohen Einfangquerschnitt für Neutronen (vgl. Tab. 1), (Gabel 1997). Zum Vergleich hat das ^{11}B -Isotop ein Einfangquerschnitt von 0,005 barn. Zwei der im menschlichen Gewebe vorkommenden Elemente, Wasserstoff und Stickstoff, können auch thermische Neutronen einfangen, wodurch das gesunde umgebende Gewebe dann aber durch deren Kernreaktion unerwünscht geschädigt würde (Gabel 1997).

Aus diesem Grund sollte das ^{10}B -Isotop mit hoher Konzentration möglichst selektiv in das Tumorgewebe eingeschleust und dort angereichert werden. Eine Anreicherung im gesunden Gewebe sollte möglichst nicht oder gering stattfinden. Als Literaturwert wird die Borkonzentration im Tumorgewebe von 10 bis 30 $\mu\text{g } ^{10}\text{B}$ pro Gramm Tumorgewebe angegeben (Gabel 1997, Schaffran 2009).

Tab. 1: Einfangquerschnitte von ausgewählten Nukliden

Nuklid	Einfangquerschnitt (barn)	Einfangsreaktion
^1H	0,333	$^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$
^{12}C	0,0035	$^{12}\text{C}(n,\gamma)^{13}\text{C}$
^{14}N	1,83	$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$
^{16}O	0,00019	$^{16}\text{O}(n,\gamma)^{17}\text{O}$
^{10}B	3838	$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$
^{11}B	0,005	$^{11}\text{B}(n,\gamma)^{12}\text{B}$

1.1.3 Anforderungen an Borverbindungen für die NCT

Bei der NCT wird dem Körper vor der Bestrahlung eine nicht toxische borhaltige Verbindung zugeführt. Solche Verbindungen müssen sich im Tumor anreichern und dort in höherer Konzentration, als beispielsweise im Blut, oder in den umliegenden Muskeln vorhanden sein. Das Element Bor weist keine spezifische Selektivität für Tumorgewebe auf. Aus diesem Grund muss ein Träger für die Neutroneneinfangtherapie eingesetzt werden, um die Boratome selektiv in das Tumorgewebe übertragen zu können. Diese Herausforderung besteht demnach darin, eine borhaltige Verbindung zu synthetisieren, die sich selektiv im Tumorgewebe anreichert, so dass der Unterschied der Borkonzentration zwischen dem Tumorgewebe und dem umliegenden gesunden Gewebe möglich groß ist. Außerdem sollen die borhaltige Verbindungen eine ausreichend lange Verweilzeit im Körper, bei einem physiologischen pH-Wert von 7,4 haben, sowie eine gute Wasserlöslichkeit, hydrolytische Stabilität und geringe Toxizität aufweisen (Hawthorne 1993, Gabel 1997).

1.1.4 Liposomen

Liposomen (Abb. 4) sind winzige kugelförmige Lipidvesikel, deren Größe zwischen 20 nm bis einigen μm variieren kann. Sie bestehen üblicherweise aus Phospholipiden, die amphipatische Eigenschaften haben, denn sie setzen sich aus einem hydrophilen Kopf

(z. B. Cholin, Serin, Ethanolamin) und zwei hydrophoben Kohlenwasserstoffschwänzen zusammen. Im Inneren des Liposoms wird ein wassergefüllter Kern umschlossen.

Phospholipide bilden im wässrigen Medium eine membranähnliche Doppelschicht (lipid bilayer), die an ihren beiden Außenseiten hydrophil und in ihrem Inneren lipophil ist. Die treibende Kraft ist der hydrophobe Effekt (Berg/Tymoczko/Stryer 2007, S. 373). Ihre polaren Kopfgruppen sind zur wässrigen Phase innerhalb und außerhalb des Liposoms gerichtet. Die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten haben einen geringen Kontakt zur wässrigen Phase, sie assoziieren und bilden eine geordnete Doppelschicht. Dabei tragen auch die van-der-Waals-Wechselwirkung zwischen den Kohlenwasserstoffketten zur dichten Packung bei.

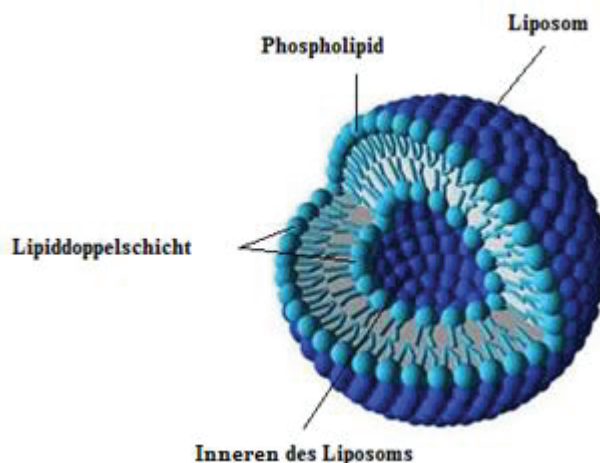


Abb. 4: Schematische Darstellung von Phospholipid, Lipiddoppelschicht und Liposom

Liposomen dienen als Modell für die Untersuchung der biophysikalischen Eigenschaften von Biomembranen. Entsprechend ihrer Größe und ihres Bestandes an Lipiddoppelschichten unterscheidet man kleine unilamellare Liposomen (SUV, small unilamellar vesicles), große unilamellare Liposomen (LUV, large unilamellar vesicles) und multilamellare Liposomen (MLV, multilamellar vesicles).

Phospholipide bilden keine Mizellen, weil ihre zwei Schwänze dafür zu sperrig sind.

Die Oberflächenladung der Liposomen wird durch die Ladung der einzelnen Lipidbestandteile bestimmt. Es werden neutrale, anionische und kationische Liposomen unterschieden.

Zum einen werden Liposomen aufgrund der hydrophilen Teile als Target in der Medizin verwendet, um wasserlösliche Wirkstoff (z. B. Arzneimittel) an bestimmte Stellen des Körpers (z. B. Zellmembran des Tumors) zu transportieren. Zum anderen werden Liposomen aufgrund des lipophilen Inneren der Liposomenmembran beispielsweise in der Kosmetik verwendet, um fettlösliche Substanzen in die Haut zu transportieren.

1.1.5 Borhaltige Verbindungen

Erste klinische Versuche zur BNCT wurden von Sweet und Farr. et al. mit Borat $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ohne signifikanten Erfolg durchgeführt. Später wurde die Verwendung carboranylierter Porphyrine (Kahl et al. 2000) in BNCT eingehend untersucht. Eine geringe Anreicherung carboranylierter Porphyrine (Abb. 5) wurde in den Tumoren nachgewiesen aber ihre Selektivität und Aufnahme ist nicht optimal.

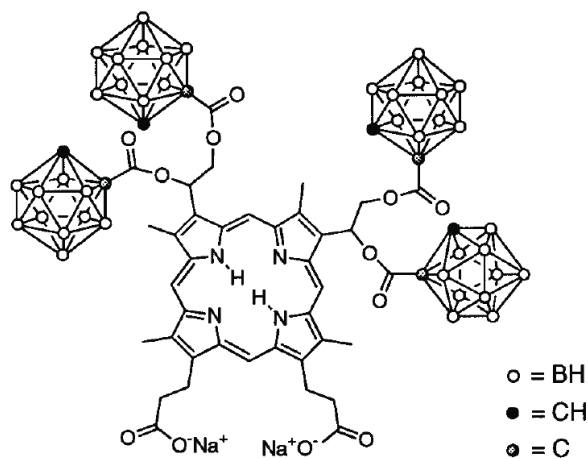


Abb. 5: Struktur eines Porphyrins (BOPP)

4-Dihydroxyborylphenylalanin (BPA; Abb. 6, links) wurde von Snyder et al. im Jahr 1958 synthetisiert. Es zeigte eine gute Selektivität bei der Aufnahme in das Tumorgewebe. Im Jahr 1968 wurde Dinatrium-mercaptoundecahydro-*closo*-dodecaborat ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$; Abb. 6, rechts) als Borträger für die BNCT in klinischen

Versuchen an Patienten mit Glioblastomen getestet und diese Versuche führten zum ersten Erfolg in der BNCT (Soloway et al. 1998). Die selektive Aufnahme in das Tumorgewebe wurde deutlich verbessert. Diese Ergebnisse erhöhten das internationale Interesse an der BNCT. Bis heute wird BSH in Japan und Europa bei der Behandlung von Glioblastomen eingesetzt (Hawthorne 1993, Gabel 1997).

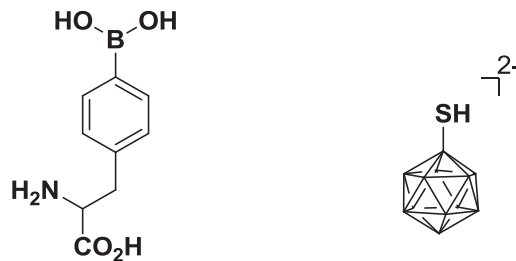


Abb. 6: BPA (links) und BSH (rechts)

Wie oben beschrieben, ist der Carborancluster mit seinen großen hydrophoben Eigenschaften nicht notwendigerweise der ideale Borträger für die Bor-Neutroneneinfangtherapie. Dinatrium-mercaptoundecahydrododecaborat, dagegen ist wasserlöslich aufgrund seiner Ladung, hydrolysestabil und wenig toxisch und daher möglicherweise besser geeignet.

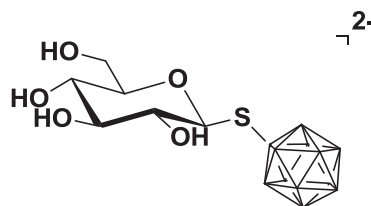


Abb. 7: Dodecaborat-S-Glycosid

Tumorzellen brauchen mehr Sauerstoff und Nährstoffe, insbesondere Zucker, um immer weiter zu wachsen. Deshalb ist die Herstellung von borhaltigen Zuckerderivaten auch von besonderem Interesse. Das Dodecaborat-S-Glycosid (Abb. 7) von β -Glucose wurde beispielsweise von Toralf Peymann synthetisiert (Peymann et al. 1996, Gabel 1997). Dieser Zucker ist gut wasserlöslich, wenig toxisch und wird besonders stark im Tumor angereichert, so dass diese Verbindung interessant für die BNCT ist.

Ein anderes BSH-Derivat ist mit $B_{12}H_{11}SH$ -verestertes Deuteroporphyrin (BSDP). Seine Selektivität der Aufnahme ist nicht optimal, obwohl diese borhaltige Verbindung im Körper eine hohe Verweilzeit hat (Abb. 8; Gabel 1997).

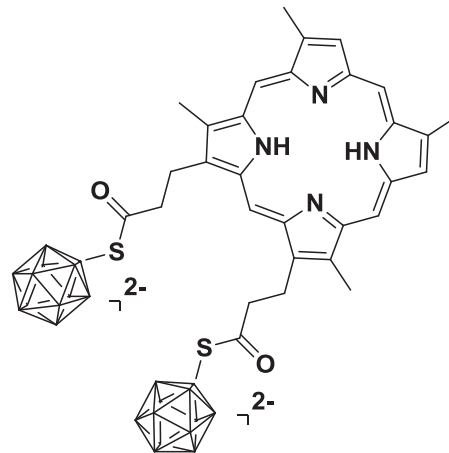


Abb. 8: $B_{12}H_{11}SH$ -verestertes Deuteroporphyrin (BSDP)

Obwohl BSH als Borträger für Gehirntumoren in Japan erfolgreich eingesetzt wurde, birgt es trotzdem einige Nachteile. BSH ist zwar nicht tumorselektiv, aber es wird bis heute dennoch in der BNCT bei Gehirntumoren eingesetzt, da es in der Lage ist die "Blut-Hirn-Schranke" zu überwinden (Wolf 1996).

Im biologischen Bereich finden Liposomen eine Verwendung als Target. Wie bereits oben beschrieben, können Liposomen wasserlösliche Wirkstoffe wie beispielsweise Proteine, DNA, oder Arzneimittel an bestimmte Zellmembranen des Körpers transportieren, denn das Inneren und das Äußeren des Liposoms ist hydrophil.

Um borhaltige Wirkstoffe zu den Zielzellen zu transportieren, ohne umliegende gesunde Zellen zu erreichen, kann das selektive Targeting des Liposoms genutzt werden. Um eine Anreicherung der Borverbindungen im Tumorgewebe zu erreichen, werden borhaltige lipidähnliche Verbindungen in der BNCT eingesetzt.

Verschiedene borhaltige Verbindungen, ihre Anreicherung im Tumorgewebe und ihre Wirksamkeit im Sinne der BNCT werden im folgenden behandelt.

Die erste amphiphatische Carboranverbindung wurde von Lemmen et al. im Jahr 1995 synthetisiert, bei denen es sich um *nido*-Carboran mit einer Kohlenwasserstoffkette handelte. Die *nido*-Carboranverbindungen, die zwei Kohlenwasserstoffketten enthalten, wurden einige Jahre später von Hawthorne et al. (Hawthorne et al. 2006) hergestellt (Abb. 9). Solche Verbindungen wurden leider aufgrund ihrer hohen Toxizität nicht in der BNCT verwendet.

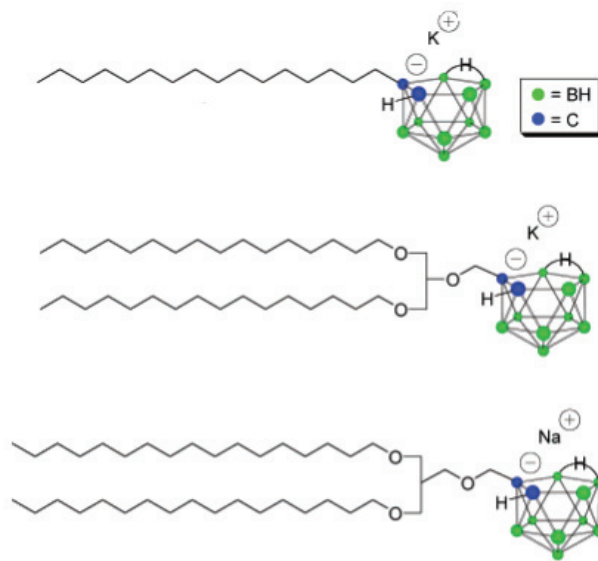


Abb. 9: *nido*-Carborane von Hawthorne et al.

Die borhaltigen Lipide, die von Nakamura et al. (Nakamura et al. 2007) hergestellt wurden (Abb. 10) weisen dagegen niedrigere Toxizität mit den Zellmembranen auf. Als Borträger wird wasserlösliches Mercaptoundecahydro-*closo*-dodecaborat (BSH) verwendet und die Hydrophobizität durch zwei längere Alkylketten erhöht. Die Carbonyl- oder Amid-Gruppe wird als hydrophiler Linker eingesetzt.

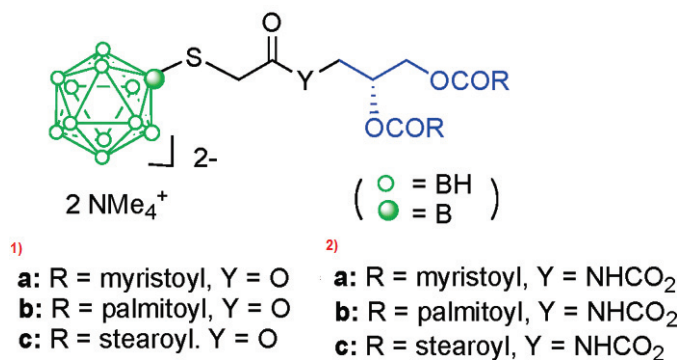


Abb. 10: *closo*-Dodecaboratcluster-Lipid von Nakamura et al.

Basierend auf Mercaptoundecahydro-*closo*-dodecaborat (BSH) können ionische borhaltige Verbindungen verwendet werden, welche in der Lage sind, die Borübertragung an die Zellmembran zu erhöhen. Um genügend hohe Borkonzentrationen in den Tumorzellen zu erreichen, müssen diese ionische Verbindungen Dodecaboratclustern enthalten, die eine oder zwei negative Ladungen tragen. Das Modell des borhaltigen Medikaments für die Krebstherapie wird in Abbildung 11 gezeigt.

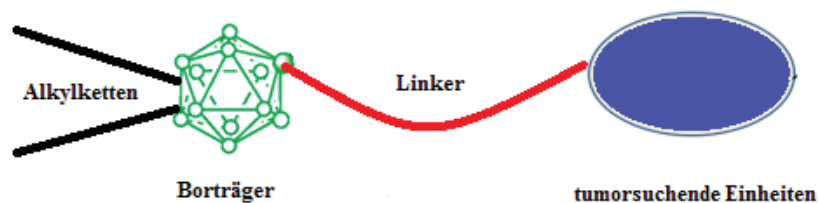


Abb. 11: Schematische Darstellung des borhaltigen Medikaments

Als Borträger sollte der anionische Dodecaboratcluster mit doppelschwänzigen Alkylketten verwendet werden. Um eine hohe Toxizität der Verbindung zu vermeiden, sollten längere Alkylketten verwendet werden. Anionische *closo*-Dodecaboratclustern enthalten zwölf Boratome. Aus diesem Grund können recht hohe Borkonzentrationen an der Zellmembran angereichert werden, so dass viele thermische Neutronen eingefangen werden können. Der Linker hat die Funktion den Borträger und die tumorsuchende Einheiten zusammenzubinden. Tumorsuchende Einheiten sind in der Lage, die borhaltigen Liposomen zu den Tumorzellen im Körper zu transportieren.

Borhaltige Lipide setzen sich aus Dodecaboratcluster als polare Kopfgruppe und doppelschwänzigen Alkylketten als unpolare Teile zusammen. Im wässrigen Medium können borhaltige Lipide entweder mit Hilfe von Phospholipiden (z. B. DPPC und DSPC) in liposomale Membranen eingebaut oder selbst Liposomen ausbilden (Gabel 2007; Abb. 12), und danach über die Blutbahn an die Zellmembran des Tumors transportiert werden.

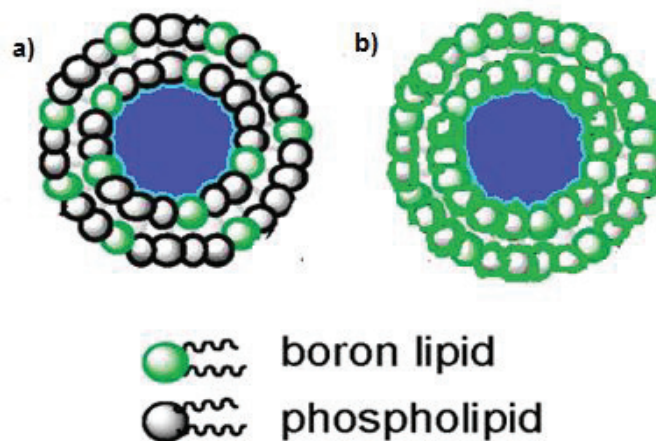


Abb. 12: Schematische Darstellung a): borhaltiges Liposom mit Hilfe von Phospholipiden b): selbst aufgebautes borhaltiges Liposom von Nakamura et al.

Es wird angenommen, dass Dodecaboratcluster mit Lipidkopfgruppen elektrostatisch wechselwirkt. Die Alkylketten gehen dann wegen des hydrophoben Effektes mit den unpolaren Kohlenwasserstoffketten der Membran Wechselwirkungen ein. Zum anderen ist zu vermuten, dass sich die Toxizität der borhaltigen Verbindungen durch die Einkapselung vermindert (Gabel et al. 2007). Boratome werden in hohen Konzentrationen von den Tumorzellen aufgenommen. Die intrazelluläre Aufnahme der Zellen wird von der Interaktion zwischen Liposomen und Zellen gesteuert und im folgenden behandelt.

1.1.6 Interaktionen der Liposomen mit Zellen

Die Zellen können auf verschiedene Arten mit den Liposomen wechselwirken. Das Auftreten der Wechselwirkungen ist abhängig von der Vesikelgröße,

Oberflächenladung, Zusammensetzung, Zelltyp und Umweltfaktoren. Dabei sind folgende Interaktionen zwischen Liposomen und Zellen möglich (Schaffran, 2009):

Intermembrantransfer

Translokation

Adsorption

Endozytose

Fusion

Anionische Dodecaboratclustern mit zwei negativen Ladungen zeigen im wässrigen Medium sehr polare chemische Eigenschaften. Diese sind verantwortlich für die starke Bindung zur Membranoberfläche, welche durch die Interaktionen mit den hydrophilen Kopfgruppen von Lipidbestandteilen beispielsweise Cholingruppen zustande kommt. Substanzen, die den Dodecaboratcluster enthalten, übernehmen diese Eigenschaften (Schaffran, 2009).

1.1.7 Zetapotential

Für die Bestimmung des Abstoßungsverhaltens von geladenen Teilchen in der Dispersion wird das Zetapotential als ein wichtiger Parameter bezeichnet, das die physikalische Stabilität der Dispersion beschreibt (<http://de.wikipedia.org/wiki/Zeta-Potential>, <http://www.lenntech.de/zetapotential-de.htm>).

Das Zetapotential ist ein Maß für die Größe der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen Partikeln, sowie ein Parameter zur Charakterisierung des elektrochemischen Gleichgewichtes von zwei gegensinnig geladenen Ionen, um die durch Aggregation bedingte Stabilität zu berücksichtigen. Das Zetapotential ist abhängig von der Eigenschaft der Flüssigkeit sowie der Partikeloberflächen. Je höher das Zetapotential eines Partikel ist, desto größer ist die elektrostatischen Abstoßung zwischen den Teilchen und umso stabiler ist die Dispersion (Müller 1996).

Partikel, die in einer Lösung vorliegen, sind elektrisch geladen. An der Partikeloberfläche lagern sich die Gegenionen in einer starren Schicht an. Diese Schicht wird als Stern-Schicht bezeichnet (Müller 1996). Dort sind alle Gegenionen stark an der Partikeloberfläche gebunden. Darauf folgt eine diffuse Schicht, in der die Ionenverteilung aufgrund der elektrostatischen Kräfte balanciert wird. Die Ladungen auf der Partikeloberfläche und der Stern-Schicht werden durch die beweglichen Gegenionen in der diffusen Schicht kompensiert. Deren Konzentration ist nahe an der Oberfläche sehr hoch und nimmt mit zunehmendem Abstand ab, bis sie die Umgebungskonzentration erreicht. Die Stern-Schicht und die diffuse Schicht werden zusammen als elektrochemische Doppelschicht bezeichnet (Abb. 13; http://www.malvern.de/LabGer/technology/zeta_potential/zeta_potential_LDE.htm).

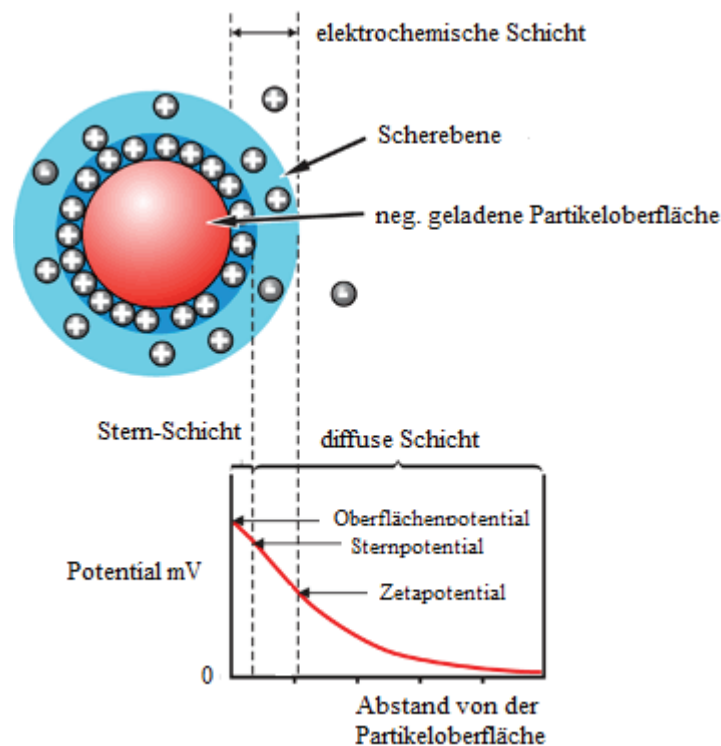


Abb. 13: Schematische Darstellung der Ionenverteilung eines dispergierten Teilchens mit negativer Oberfläche und dem daraus resultierenden Potentialverlauf

Das Zetapotential wird mithilfe der Elektrophorese bestimmt. Wenn das elektrische Feld stark genug ist, kann die diffuse Schicht entfernt werden. Die Ionen bewegen sich zur entgegengesetzt geladenen Elektrode. Die Potentialdifferenz zwischen fest gebundenen und beweglichen Ionen in der diffusen Schicht wird als Zetapotential

bezeichnet (<http://de.wikipedia.org/wiki/Zeta-Potential>,
<http://www.lenntech.de/zetapotential-de.htm>).

Im suspendierten Medium, in dem sich Liposomen und ionische borhaltige Substanzen befinden, wird das Zetapotential durch Elektrophorese gemessen. Im elektrischen Feld bewegen sich die Teilchen durch die elektrostatische Anziehung in Richtung der entgegengesetzt geladenen Elektrode. Das Zetapotential für Liposomen wird meist durch folgende Helmholtz-Smoluchowski-Gleichung berechnet (Schaffran, 2009):

$$\zeta = (\eta * \mu) / (\epsilon_r * \epsilon_0)$$

ζ : Zetapotential

η : Viskosität

μ : elektrophoretische Mobilität

ϵ_r : relative Dielektrizitätskonstante des Mediums

ϵ_0 : Dielektrizitätskonstante des Vakuums

Der anionische Borcluster BSH wird in der Medizin für die Behandlung von Gehirntumoren mittels Bor-Neutroneneinfangtherapie verwendet. Es wurde erkannt, dass BSH mit dem Gewebe des Tumors vor der Operation fest verbunden ist (Otersen et al. 1997). Es ist mit der Zellmembran assoziiert. Die Wechselwirkung von BSH mit Liposomen unterschiedlicher Zusammensetzung werden durch die Bestimmung der Zetapotentiale in Abhängigkeit von der Konzentration des BSHs untersucht (Awad et al. 2009). Die Dissoziationskonstante von BSH mit DMPC-Liposom wird bei 0,23 mM bestimmt (Abb. 14). Bei der Untersuchung wird das Gerät-Malvern Zetasizer Nano ZS verwendet. Es wird 1 mM HEPES-Puffer (pH 7,4) verwendet. DMPC-Liposome (0,5 mM) werden mit unterschiedlichen BSH-Konzentrationen bei 5 °C über Nacht inkubiert (Awad et al. 2009).

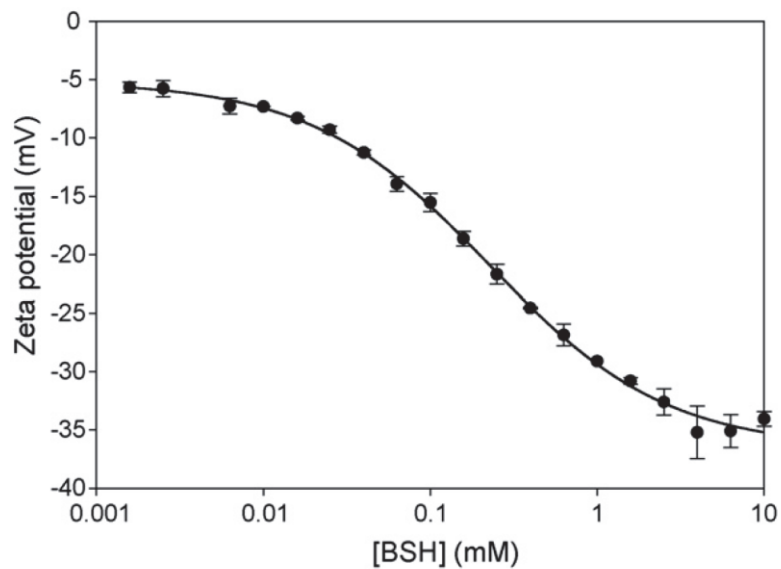


Abb. 14: Zetapotential als Funktion des Logarithmus der BSH-Konzentrationen

Die elektrostatische Wechselwirkung zwischen BSH und DMPC-Liposom wird weiter unten beschrieben. Karki et al. 2012 beschreiben die Wechselwirkung zwischen Wassermolekülen und dem *closo*-dodecaborat Anion $B_{12}H_{12}^{2-}$ bzw. dessen Derivaten. Die Organisation der ersten Hydrathülle wird durch die Substituenten der Anionen stark beeinflusst. Diese Ergebnisse werden durch Molekulardynamik-Simulation (MD) bestätigt.

Die Ergebnisse der Simulationen zeigen die Struktur der Hydrathülle, die das Anion umgibt und die Orientierung des Wassermoleküls in der ersten Hydrathülle.

Die Struktur der ersten Hydrathülle des Anions ist ein konzentrischer Ring an der Oberseite der Wasserstoffatome, die mit den Boratomen den Käfig bilden (Abb. 15). Das Anion $B_{12}H_{12}^{2-}$ hat kein Dipolmoment wegen der Symmetrieverhältnisse. Diese Hydrathülle enthält ungefähr 22 Wassermoleküle. Die Geometrie der Hydrathülle kann mit Hilfe von der räumlichen Verteilungsfunktion (spatial distribution function, SDF) der Wasserstoff- und Sauerstoffatome verstanden werden. Die Verteilungsfunktion zeigt die Orientierung der Wassermoleküle um den Borcluster, wobei die Wasserstoffatome in Richtung des Borclusters und die Sauerstoffatome in die entgegengesetzte Richtung zeigen (Abb. 17), denn die Wasserstoffatome der BH-Bindung sind partial negativ geladen. So entstehen eine oder zwei O-H \cdots H-B-Bindungen (Abb. 16).

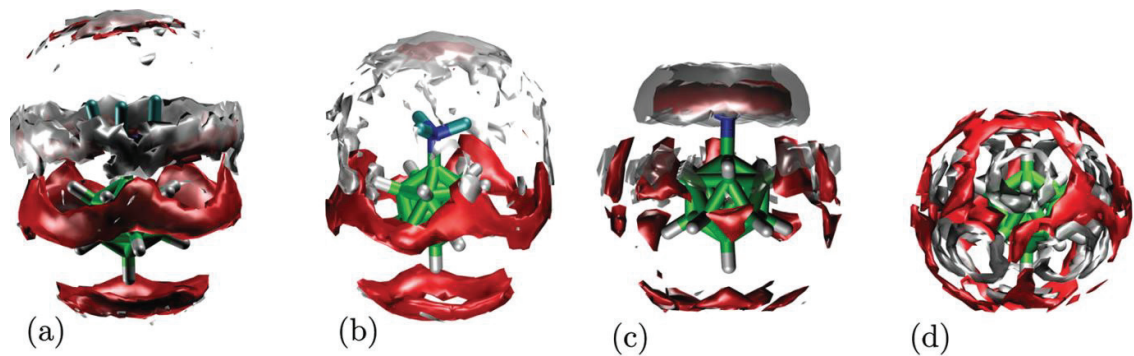


Abb. 15: SDFs von Wasserstoff- und Sauerstoff-Atome des Wassers in der Hydrathülle eines Bor-clusters (a) Ethyl-, (b) Methyl- und (c) Amino-funktionalisiert und (d) nicht funktionalisiert. Graue und rote Flächen stehen für die Verteilung der Wasserstoff- und Sauerstoff-Atome.

In Abb. 15 kann man sehen, dass das Anion $B_{12}H_{12}^{2-}$ eine ringsymmetrische Hydrathülle besitzt, während die Substituenten Amino-, Trimethylamino- und Triethylamino-Dodecaborat eine ringförmige Hydrathülle um die funktionellen Gruppen haben. Die Größe der Hydrathülle ist abhängig von ihrem Dipolmoment. Aufgrund des induzierten Dipolmoments der funktionellen Gruppen verteilt sich die Dichte der Wassermoleküle hauptsächlich oberhalb der Methyl- und Ethyl-Gruppen. Solche Hydrathülle wird nicht bei der unsubstituierten Ammoniumgruppe gefunden (Karki et al. 2012).

Im Gegensatz dazu beträgt die Anzahl der Wassermoleküle in der ersten Hydrathülle von substituierten anionischen Clustern nur ca. 18. Die substituierte Clustern besitzen ein asymmetrisches Dipolmoment und die Partiaalladungen der B-H-Bindung verteilen sich inhomogen wegen der funktionellen Gruppe (Abb. 15; Karki et al. 2012). Deshalb bilden die Wassermoleküle eine ringförmige Dichteverteilung um die funktionellen Gruppen. Die Orientierung der Wassermoleküle kehrt sich um, die Sauerstoffatome weisen in Richtung der funktionellen Gruppen, wohingegen die Wasserstoffatome in die entgegengesetzte Richtung weisen. So entsteht eine Wasserstoffbrückenbindung.

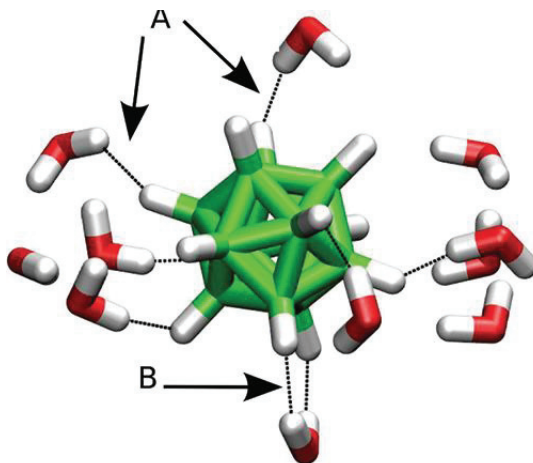


Abb. 16: Das Wasser um das $B_{12}H_{12}^{2-}$ mit zwei verschiedenen Orientierungen

In Abb. 16 wird gezeigt, dass zwei Möglichkeiten der Bindungen zwischen den Wasserstoffatomen der BH-Bindungen und den Wasserstoffatomen des Wassers möglich sind. Eine Möglichkeit ist, dass zwei Wasserstoffatome eines Wassermoleküls mit zwei Wasserstoffatomen der BH-Bindungen verbunden sind. Die andere Möglichkeit ist, dass ein Wassermolekül mit nur einem seiner Wasserstoffatome an das Bor-H-Atom bindet (Karki et al. 2012).

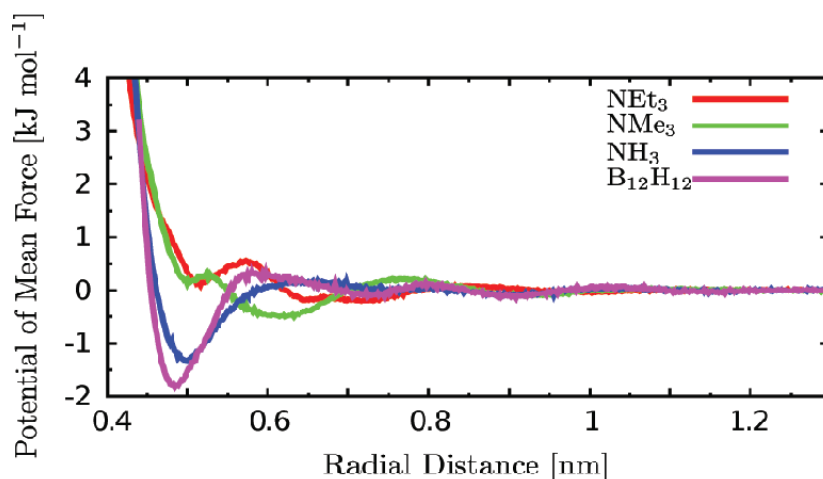


Abb. 17: Das Potential der mittleren Kraft der WW von Sauerstoffatomen des Wassers mit den anionischen Clustern

Aus der grafischen Darstellung des Lennard-Jones-Potentials (Abb. 17; Karki et al. 2012) erkennt man, dass beim geringen Abstand r_{\min} die potentielle Energie den niedrigsten Wert annimmt. Im Vergleich mit den funktionalisierten *closo-*

Dodecaboratclustern ist die potentielle Energie von $B_{12}H_{12}^{2-}$ am größten. Die Bindungsenergie des Wassers an $B_{12}H_{12}^{2-}$ ist daher am größten im Vergleich mit den substituierten Clustern. Deshalb ist die Hydrathülle des Anions $B_{12}H_{12}^{2-}$ größer als die des substituierten *closo*-Dodecaboratclusters.

MD-Simulationen der Cluster im Wasser zeigen, dass das Wasser je nach Substitution ganz anders um die Anionen verteilt ist und die Orientierung des Wassers stark von den Clustersubstituenten abhängt. Die unterschiedliche Verteilung der Hydrathülle sowie die Dynamik können eine wichtige Rolle bei der Wechselwirkung zwischen den Molekülen und biologischen Systemen wie Lipidmembranen und Proteinen in wässriger Lösung spielen.

1.1.8 Toxizität der Borlipide

Wie oben beschrieben, sind borhaltige Liposomen für Transport des Boratoms in BNCT ein Fokus. Zum anderen sind die toxischen Eigenschaften der Borlipide auch ein wichtiger Punkt.

Die ersten von Nakamura et al. hergestellten zweifach negativ geladenen Borlipide weisen eine niedrige Toxizität zu Zellmembranen auf (Abb. 10). Weiterhin zeigt die Arbeit von T. Schaffran, dass die toxischen Eigenschaften der Borlipide von dem Lipidgrundgerüst und der Länge der Borlipidschwänze abhängig sind (Schaffran et al. 2009). Die hergestellten Borlipide unterscheiden sich im Linker, in der Länge der Alkylketten und in der chemischen Grundstruktur des lipophilen Teils. Alle Borlipide sind einfach negativ geladen und bestehen aus einem doppelschwänzigen Lipidteil und einem Dodecaboratcluster. Deren lipophile Teile bestehen aus ein Diethanolamin- oder Pyridinium-Gerüst (Abb. 18; Schaffran et al. 2009).

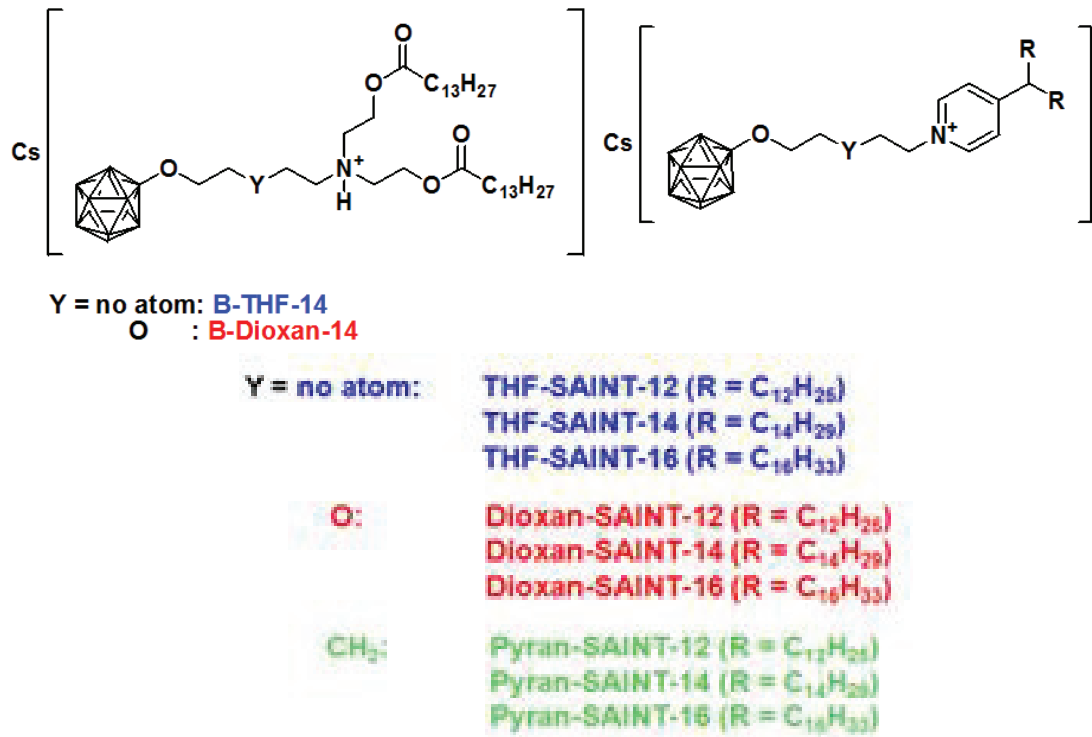


Abb. 18: Einfach negativ geladene Dodecaboratlipide

Die Borlipide werden in Liposomen mit DSPC, Cholesterin und DSPE-PEG₂₀₀₀ integriert. Ihre Toxizität wurde mit Säugetierzellen V79 *in vitro* getestet. In der Arbeit von Schaffran wurden synthetisierte Borlipide mit Alkylketten von C₁₂ bis C₁₆ für die toxikologischen Tests verwendet und die EC₅₀-Werte wurden als toxikologische Messgröße benutzt. Es wurde festgestellt, dass Dodecaboratclusterlipid mit C₁₆H₃₃-Ketten die Toxizität vermindert (Abb. 19; Schaffran et al. 2009). Der entsprechende EC₅₀-Wert liegt bei ca. 4,5 mM von THF-Saint-16 Verbindung (Abb. 19).

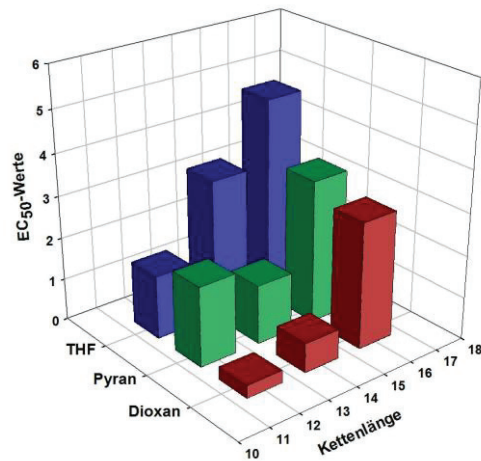


Abb. 19: Die Toxizität der Borlipide

Die vier Borlipide (Abb. 20; Schaffran et al. 2009, Justus et al. 2007) wurden in einem Maus-Tumor-Modell *in vivo* getestet. 100 µl Liposomensuspension, die aus DSPC / Cholesterin / Borlipid (1:1:1) und 2 mol% DSPE-PEG₂₀₀₀ hergestellt wurde, wurden in die Schwanzvene einer Maus (Balb/c od. C3H) intravenös injiziert, in der sich ein Tumor (CT26.WT od. SCCVII) befand, der durch eine Injektion in die Bauchhaut subkutan implantiert wurde. Für Mäuse (Balb/c) wurde die Tumorzelle CT26.WT (American Type Culture Collection CRL-2638) verwendet und für Mäuse (C3H) die Tumorzelle SCCVII. Den Tumor ließ man wachsen, bis er einen Durchmesser von etwa 0,5 bis 1 cm erreicht hatte (Schaffran et al. 2009).

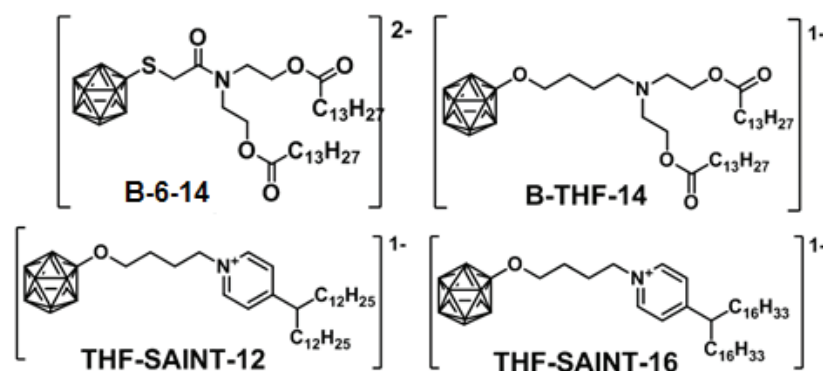


Abb. 20: Die für die *in vivo*-Untersuchungen eingesetzten Borlipide

Das Lipid B-6-14 trägt zwei negative Nettoladungen, während die anderen Lipide einfach negativ geladen sind.

Nach der Injektion führte B-THF-14 innerhalb von fünf Minuten zum Tod der Tiere, während die anderen Lipide von den Tieren (20 mg Bor/kg Gewicht) gut vertragen wurden (Schaffran 2009). Bei einem Tier, dem THF-Saint-12 injiziert wurde, trat das Tod innerhalb von zwei Stunden ein (Schaffran 2009). Bei Kryoschnitten der Tiere wurden die Tumoren in den behandelten Tieren als tiefrote gefunden, dagegen zeigen die Tumoren bei den unbehandelten Tieren keine makroskopisch sichtbaren Blutungen und die Farbe ist heller als der Muskel (Abb. 21; Schaffran 2009). Es wurde eine schnelle und massive Einblutung im Tumor beobachtet (Abb. 21). Die Tiere sind möglicherweise an schwerem Blutverlust gestorben (Schaffran 2009).

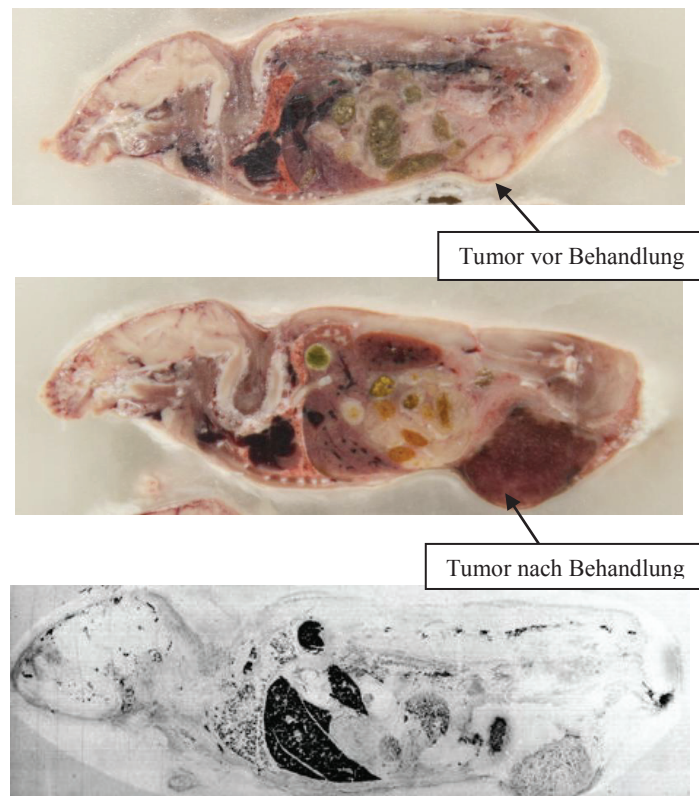


Abb. 21: Gewebeschnitte (Mäuse) mit unbehandeltem Tumor (oben), behandeltem Tumor (mittel) und behandeltem Tumor nach Neutroneneinfang-Radiographie (unten)

In Abb. 21 kann man sehen, dass im oberen Gewebeschnitt der Tumor vor der Behandlung weiß und im mittleren Gewebeschnitt und nach der Behandlung dunkelrot ist. Die rote Farbe wird durch die Einblutung in den Tumor verursacht. Der untere Gewebeschnitt zeigt ein Neutroneneinfang-Radiogramm eines Schnitts eines Tieres. Die Borkonzentration in der Leber und Milz wird von einer dunkleren Farbe angezeigt. Eine

große Bormenge befand sich in der Leber und Milz im Vergleich zum Tumor, obwohl die Liposomen mit DSPE-PEG₂₀₀₀ pegyliert waren.

Die Blutung im Tumor ist ein unerwünschter Effekt bei der Bor-Neutroneneinfangtherapie, insbesondere wenn die Boraufnahme im Tumor nicht besonders hoch ist wie in diesem Fall.

In Rahmen dieser Arbeit werden neutrale und einfach positiv geladene Dodecaboratclusterlipide mit C₁₆H₃₃-Ketten synthetisiert. Ob die Ladungsänderung der Borlipide für die Einblutung in den Tumor verantwortlich ist, soll in der Zukunft untersucht werden.

1.1.9 Allgemeines zur Fluoreszenz

Der Begriff Fluoreszenz leitet sich vom Mineral Fluorit ab. Als Fluoreszenz wird die spontane Emission von Licht nach der Anregung eines Materials bezeichnet, die beim Übergang von einem angeregten Zustand zum Grundzustand ($S_1 \rightarrow S_0$) entsteht. Fluoreszenz als eine Form der Lumineszenz unterscheidet sich von der Phosphoreszenz. Das Phänomen der Fluoreszenz und der Phosphoreszenz lässt sich anhand des Jablonski-Diagramms erklären (Valeur 2002, Aktins 1996).

Das Elektron des Moleküls wird durch Aufnahme der elektromagnetischen Strahlung (Lichtabsorption) vom Grundzustand S_0 in den angeregten Zustand S_1 überführt. Dieser angeregte Zustand ist energiereicher als Grundzustand und daher instabil. Die Lebensdauern von S_1 -Zuständen liegen im Bereich von 10^{-9} - 10^{-8} s. Deshalb wird die absorbierte Energie des angeregten Zustandes wieder abgegeben. Nach dem Jablonski-Diagramm bestehen mehrere Möglichkeiten (Abb. 22; http://lem.ch.unito.it/didattica/infochimica/2007_Photosdynamic_Therapy/mechanisms.html).

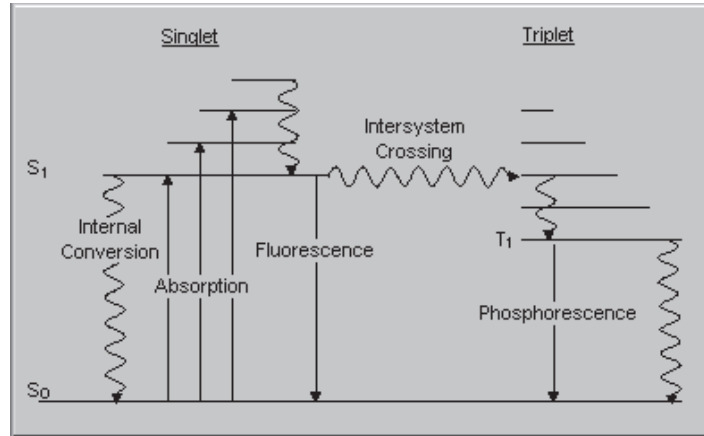


Abb. 22: Jablonski-Diagramm

Eine Möglichkeit ist Internal Conversion (IC) zwischen S₁ und S₀. Bei diesem Übergang wird die elektronische Energie des Moleküls von Zustand S₁ strahlungslos in Schwingungsenergie des elektronischen Grundzustand S₀ umgewandelt, wobei diese Schwingungsenergie in Vibrations-, Rotations- und Translationsenergie der umgebenden Moleküle umgewandelt und letztlich freigesetzt wird.

Aus dem angeregten Zustand S₁ kann das Elektron des Moleküls direkt in den Grundzustand S₀ zurückkehren. Bei diesem Übergang wird die Strahlung bereits 10⁻⁹ s nach der Absorption wieder emittiert, was als Fluoreszenz bezeichnet wird. Dabei ist Emission energieärmer als Absorption (Abb. 23; <http://de.wikipedia.org/wiki/Stokes-Verschiebung>). Deshalb ist die Emission gegenüber der Absorption bathochrom verschoben (Rotverschiebung). Beim Fluoreszenzprozess erfolgt keine Spinänderung.

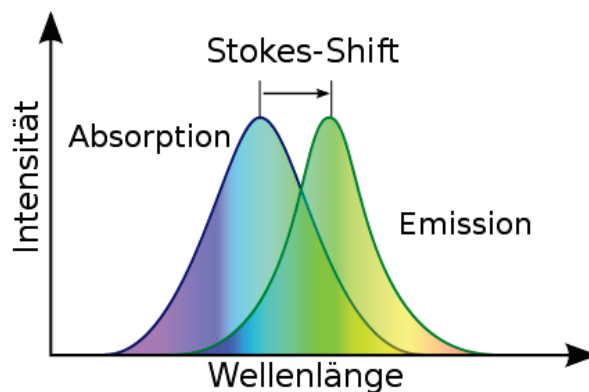


Abb. 23: Darstellung der Stokes-Verschiebung

Neben dem oben beschriebenen Phänomen der Internal Conversion kann das Elektron auch vom Singulett-Zustand S_1 in den Triplet-Zustand T_1 übergehen. Dieser Übergang wird als Intersystem Crossing (ISC) bezeichnet. Bei diesem Übergang muss sich der Elektronenspin umkehren, der optisch verboten ist. T_1 -Zustände haben relativ lange Lebensdauern (zwischen 10^{-4} bis 10^2 s). Die Rückkehr des Elektrons von T_1 in den Grundzustand S_0 erfolgt durch Emission (Phosphoreszenz) oder strahlungslos.

Die Fluoreszenz wird von den Umgebungsbedingungen z. B. pH-Wert, Temperatur, Lösungsmittelleffekte, die Lösungsmittelzusammensetzung, Umgebungspolarität und der Anwesenheit von fluoreszenzlöschenden Molekülen (Quenchern) oder sonstiger chemischer Spezies beeinflusst. Die Wechselwirkung zwischen Lösungsmittel und fluoreszierenden Molekül führt zum strahlungslosen Abbau der Anregungsenergie.

Ein wichtiger Parameter von Fluoreszenzuntersuchungen ist die Quantenausbeute Φ_F . Die Quantenausbeute beschreibt das Verhältnis zwischen Anzahl der emittierten Photonen und Anzahl der absorbierten Photonen. Meist ist die Quanteneffizienz kleiner als 1. Je höher die Quantenausbeute, desto geeigneter ist eine Substanz für Fluoreszenzuntersuchung (Schwedt 1981).

In der organischen Chemie ist das Auftreten von Fluoreszenz auf Verbindungen mit konjugierten Doppelbindungen beschränkt. Moleküle mit zwei oder mehreren kondensierten Ringen haben eine große Bedeutung für diese Vorgänge. Solche Moleküle werden auch als Fluorophore bezeichnet. Zu diesen gehören aromatische Verbindungen oder Verbindungen mit konjugierten Doppelbindungen oder auch Heterozyklen z. B. Chinolin, Isochinolin.

1.1.10 Farbstoffe

Man bezeichnet eine chemische Verbindung als Farbstoff, wenn sie die Eigenschaft hat, andere Materialien zu färben. Farbstoffe unterscheiden sich in Naturfarbstoffe und synthetische Farbstoffe (<http://de.wikipedia.org/wiki/Farbstoff>). Der teuerste Naturfarbstoff aller Zeiten ist der echte Purpur, der aus der im östlichen Mittelmeer lebenden Purpurschnecke gewonnen wird. Ebenso wurde das Karmin aus der

Cochenille-Schildlaus zum Stofffärben und zum Malen verwendet (<http://de.wikipedia.org/wiki/Farbstoff>).

William Henry Perkin, Johann Peter Griß und Carl Alexander von Martius bauten die Grundlagen der Farbstoffchemie auf (<http://de.wikipedia.org/wiki/Farbstoff>). Das Mauvein wurde als erster synthetischer organischer Farbstoff von Perkin synthetisiert. Diese Verbindung dient in erster Linie als Textilfarbstoff. Peter Griß war ein deutscher Chemiker und synthetisierte Azofarbstoff und Diazoverbindung, die in vielen Bereichen z. B. Säure-Base-Indikatoren, Textilfärbung und Einfärben von Krebszellen angewendet wurden. Im Jahr 1867 wurden Naphthalinfarbstoffe von dem deutschen Chemiker Martius entdeckt.

Licht ist eine elektromagnetische Strahlung (<http://de.wikipedia.org/wiki/Licht>). Die Wellenlänge des für uns sichtbaren Lichts liegt zwischen 380 nm und 780 nm. Dieser Wellenlängenbereich wird als Lichtspektrum bezeichnet (Abb. 24; <http://www.patientenliteratur.de/ratgeber/sonne/html/seite1f.html>).

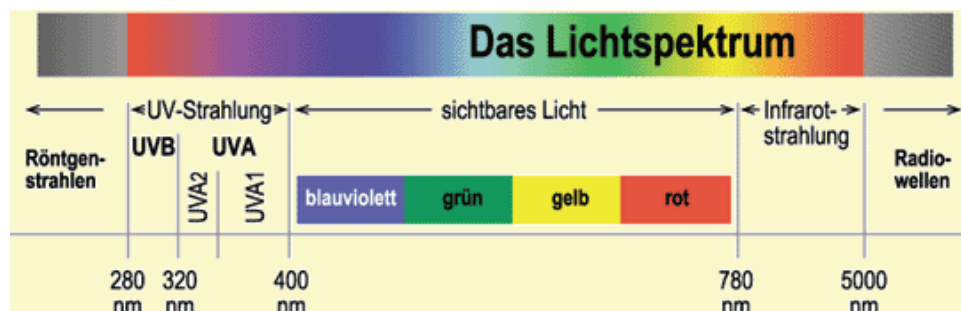


Abb. 24: Das elektromagnetische Spektrum

Fällt Licht auf einen Gegenstand, so wird der Lichtstrahl teilweise reflektiert und teilweise absorbiert. Der anorganische Farbstoff absorbiert ein Photon, so dass die Elektronen aus ihren energieärmeren Orbitalen herausgelöst werden und in leere, unbesetzte Orbitale mit höherem Energiegehalt gehoben werden (<http://de.wikipedia.org/wiki/Licht>). Dieser angeregte Zustand ist energetisch ungünstig und instabil. Die Elektronen fallen daher praktisch nach einige Nanosekunden auf ihr ursprüngliches Energieniveau zurück, wobei die durch Absorption des Photons

aufgenommene Energie wieder als elektromagnetische Strahlung freigesetzt wird. Der durch Schwingungsrelaxation verursachte Energieverlust zwischen Grundzustand und angeregtem Zustand ist für die bathochrome Verschiebung verantwortlich (http://de.wikipedia.org/wiki/Bathochromer_Effekt, <http://de.wikipedia.org/wiki/Fluoreszenz>).

In der organischen Chemie basiert die Absorption auf konjugierten Doppelbindungen und aromatischen Strukturen der Moleküle (<http://de.wikipedia.org/wiki/Licht>). Die Elektronenübergänge lassen sich mit Hilfe von der beteiligten Molekülorbitale (MO) beschreiben. Für die Absorption im sichtbaren und ultravioletten Bereich sind hauptsächlich π - π^* -Übergänge und n - π^* -Übergänge verantwortlich. Die Energiedifferenz zwischen angeregtem Zustand und Grundzustand verringert sich durch die Zunahme der Delokalisierung der π -Elektronen, dadurch verschiebt sich das Absorptions- und Emissionsmaximum in Richtung längerer Wellenlängen (<http://de.wikipedia.org/wiki/Farbstoff>, Skoog/Leary 1996, Hesse/Meier/Zeeh 1995).

Die Wellenlängen und Intensitäten der Absorption sowie auch der Emission können auch durch Chromophor verändert werden (<http://de.wikipedia.org/wiki/Farbstoff>). Als Beispiel dienen Fluorescein und Rhodamin B. Fluorescein (Abb. 25) und Rhodamin B (Abb. 25) sind saure Farbstoffe aus der Gruppe der Xanthenfarbstoffe. Fluorescein ist ein rotes Kristallpulver, das in alkalischer Lösung eine intensive grüngelbe Fluoreszenz ($\lambda_{em} = 515$ nm) hervorruft. In der analytischen Chemie wird Fluorescein als Indikator verwendet. In der Medizin wird Fluorescein zur Diagnose eingesetzt (<http://de.wikipedia.org/wiki/Fluorescein>). Rhodamin B ist ein rotes bis violetteres Pulver, das sich in Wasser mit starker orangefarbener Fluoreszenz ($\lambda_{em} = 625$ nm) löst. Rhodamin B wird als Fluoreszenzmarker im biologischen Bereich verwendet (http://en.wikipedia.org/wiki/Rhodamine_B). Im Vergleich mit der Hydroxylgruppe des Fluoresceins hat die Diethylaminogruppe stärkere elektronenschiebende Eigenschaft, so dass die Fluoreszenz von Rhodamin B bei längeren Wellenlängen auftritt. Die chinoide Form von Fluorescein und Rhodamin B ist stabiler als die lactoide Form.

NBD-Cl (4-Chlor-7-nitrobenzofuranan, Abb. 25) ist ein hellgelbes Pulver. Das Emissionsmaximum des Amin-NBD-Derivates liegt bei 464 nm/512 nm (<http://de.wikipedia.org/wiki/NBD-Cl>). NBD-Cl wird nicht nur als Fluoreszenzmarker

im biologischen Bereich verwendet, sondern auch als Tauchreagenz für Dünnschichtchromatographie-Platten.

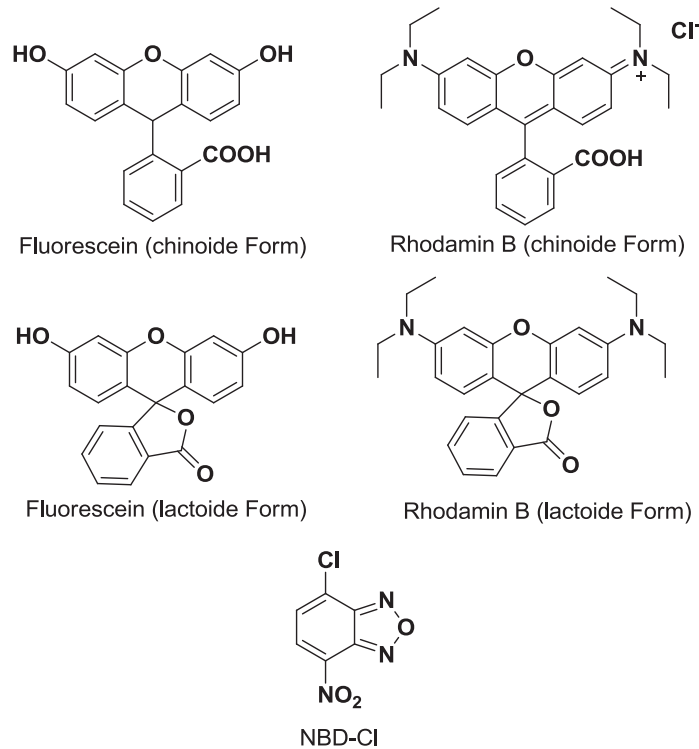


Abb. 25: Strukturen von Fluorescein, Rhodamin B und NBD-Cl

1.2 Aufgabenstellung

1.2.1 Darstellung der borhaltigen Lipide

Wie bereits oben beschrieben, übernimmt das Liposom eine Targeting-Funktion im biologischen Bereich bzgl. der Borübertragung in das Tumorgewebe. Die Verwendung des Liposoms ist notwendig, da das Boratom keine spezifische Selektivität für Tumorgewebe aufweist. Eine große Herausforderung besteht darin, eine Borverbindung zu synthetisieren, die sehr gut wasserlöslich, hydrolysestabil und ungiftig oder wenig giftig ist, so dass sie als Medikament ohne Nebenwirkungen für die BNCT verwendet werden kann. Am Zielort verschmilzt das Liposom mit der Zellmembran des Tumors und nach Eintritt in die Zelle werden die Boratome in hohen Konzentrationen von den

Tumorzellen aufgenommen. Danach kann die Tumorzelle durch Bestrahlung mit thermischen Neutronen zerstört werden (Hawthorne 1993). Voraussetzung für den Erfolg ist eine hohe Konzentration der Borverbindung im Tumor.

Die borhaltigen Lipide können möglicherweise helfen dieses Ziel zu erreichen, indem sie entweder in die liposomale Doppelschicht eingebaut werden oder selbst Liposomen ausbilden. Bisher wurden derartige borhaltige Lipide von T. Schaffran synthetisiert und auf ihre Toxizität getestet. Die von T. Schaffran und E. Justus synthetisierten Borlipide sind einfach oder zweifach negativ geladen (Abb. 18). Ihre polare Kopfgruppe ist *closo*-Dodecaboratcluster und ihre unpolare Lipidschwänze sind zwei Kohlenwasserstoffketten, unter denen die $C_{16}H_{33}$ -Ketten (Abb. 19) die niedrigste Toxizität aufweisen. Die weiteren *in vivo* Untersuchungen mit Mäusen zeigten jedoch schnelle und massive Einblutungen in Tumoren nach Behandlung sowie eine schlechte Boranreicherung (Abb. 21). Diese Einblutung ist nicht unbedingt ein gewünschter Effekt für die BNCT, wenn die Boraufnahme im Tumor relativ gering im Vergleich mit anderen Organen ist (Abb. 21). Deswegen berücksichtigen wir die Herstellung der neutral oder einfach positiv geladenen Borlipide, um zu sehen, ob solche Borlipide auch die Einblutung in den Tumor verursachen.

Im Hinblick auf einen therapeutischen Effekt sollte nun die Untersuchung von neutralen und einfach positiv geladenen *closo*-Dodecaboratclusterlipiden erfolgen. Im Rahmen dieser Arbeit werden Synthesen von borhaltigen Lipiden, die sowohl neutral als auch einfach positiv geladen sind, beschrieben. Die Synthese-Herausforderung von neutralen oder positiv geladenen Borlipiden liegt darin, die Ladung der *closo*-Dodecaboratclustern auszugleichen, welche zweifach negativ geladen sind.

Mit der Darstellung neutraler oder positiv geladener Borlipide (Abb. 26) soll sich in dieser Arbeit auseinander gesetzt werden.

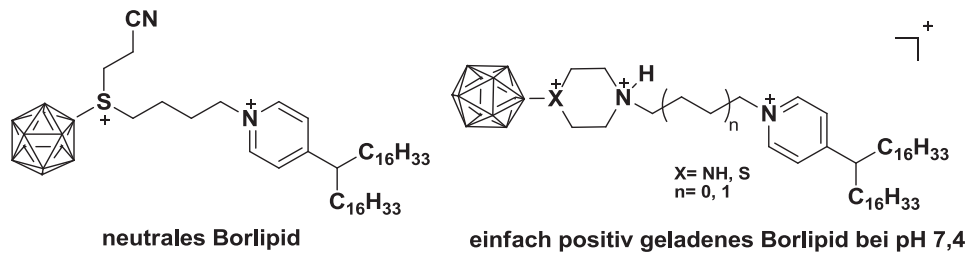


Abb. 26: Neutrale und einfach positiv geladene Borlipide

1.2.2 Darstellung von multi-*closo*-Dodecaborat-Verbindungen

Wie oben beschrieben, können Borcluster-Verbindungen mit großer Bindungskonstante an die Oberfläche von Liposomen binden. Die Dissoziationskonstante von BSH mit DMPC beträgt 0.23 mM (Abb. 14). Diese Eigenschaft könnte ausgenutzt werden, in einer nicht-kovalenten Art Substanzen an Liposomen zu binden, um die Liposomen an die entsprechenden Targets zum Beispiel auf Zelloberflächen anzureichern. Da die Wechselwirkung von mehreren Clustern auf einer Oberfläche zu einer größeren Bindungskonstanten führen sollte, müssten geeignete Verbindungen mehrere Clustern enthalten.

Ein anderes Ziel dieser Arbeit ist daher die Herstellung einer negativ geladenen fluoreszierenden Mehrfachcluster-Verbindung, die drei *closo*-Dodecaboratclustern enthält (Abb. 27). Als Fluoreszenzmarker dient Rhodamin B oder NBD-Cl. Um die Wechselwirkung zwischen Borverbindungen und Oberflächen der Zellmembran zu bestätigen, wird das Zetapotential von Liposomen gemessen, die mit der Borverbindung markiert wurden, und so die Dissoziationskonstante ermittelt.

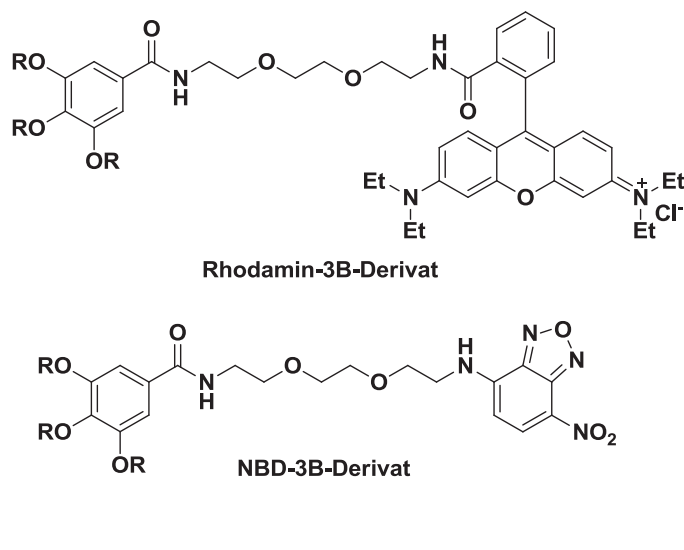


Abb. 27: Rhodamin-3B- und NBD-3B-Derivat

1.3 Syntheseplan

1.3.1 Neutral und positiv geladene Borlipide

1.3.1.1 Alkylierungsreaktion von Thioundecahydro-*closo*-dodecaborat (2-) mit Halogeniden

Thioether sind herausragende Klassen von organischen Verbindungen, die nützliche Anwendungen in der organischen Synthese, bioorganischen Chemie und Arzneimittelchemie haben. Für die Behandlung von Gehirntumoren im medizinischen Bereich wird Mercaptoundecahydro-*closo*-dodecaborat BSH in Japan und Europa verwendet. Aufgrund seiner ionischen Struktur und der Anwesenheit von SH-Gruppe kann es für die Herstellung anderer tumorsuchenden Verbindungen verwendet werden (Gabel 1997).

Alkylierung von BSH mit Halogeniden führt zum gleichzeitigen Auftreten von mono- und bisalkylierten Produkten, die häufig noch nicht umgesetzte Thiole enthalten. Mit einem Überschuss an Halogeniden werden bisalkylierte Sulfoniumsalze erhalten. Mit

sekundären Halogeniden wird Monoalkylierung beobachtet. S,S-disubstituierte Derivate des BSHs werden mit primären Halogeniden erhalten (Gabel et al. 1993).

Um dieses Problem zu lösen, wurde die Cyanoethylgruppe als Schutzgruppe verwendet (Abb. 28). Die cyanoethyl-disubstituierten Sulfoniumsalze werden durch Bisalkylierung mit 3-Bromopropionitril erhalten. Ein Substituent der Cyanoethylgruppe an der β -Position der borcluster-substituierten Ethylengruppe kann mit Basen, wie KOH oder TMAOH sehr leicht eliminiert werden. Diese Reaktion läuft gut in Aceton ab aufgrund der guten Löslichkeit der Nebenprodukte (Acrylnitril, Disulfide). Asymmetrisch-substituierte Sulfoniumsalze werden durch Alkylierung von cyanoethyl-substituierten Thioundecahydro-*closo*-Dodecaborat (Abb. 28) erhalten (Genady et al. 2010, Salvatore et al. 2005).

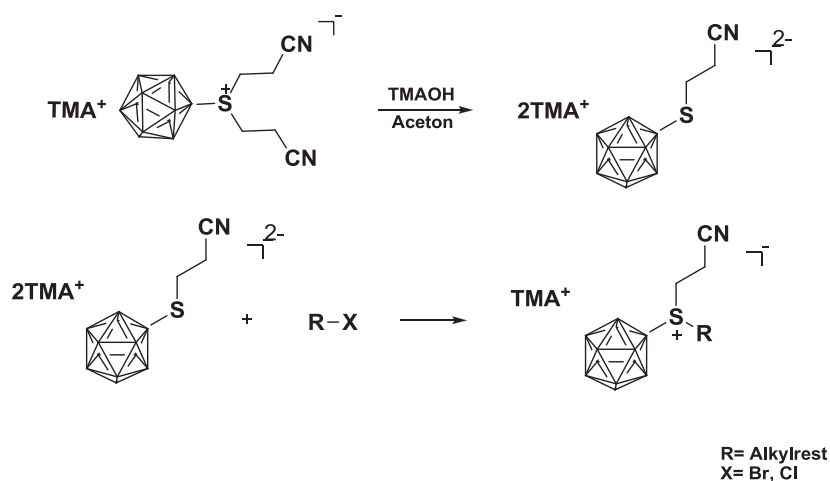


Abb. 28: Darstellung von asymmetrisch-substituierten Thioundecahydro-*closo*-dodecaborat

1.3.1.2 N-Alkylierung von *closo*-Dodecaborat

Die Einführung des Heteroatoms in den *closo*-Dodecaboratcluster (2-) erfolgt durch einen nucleophilen Angriff des Clusters an einem geeigneten Heteroatom einer Schwefel-, Stickstoff- oder Sauerstoff-Verbindung (Semioshkin et al. 2008, Knoth et al. 1964). Solche heteroatomsubstituierten Clustern können sehr leicht weiter umgesetzt werden. Ihre Reaktivität wird durch die elektronenabgebende Eigenschaft des Clusters

beeinflusst. Dies führt zu stabilen Sulfonium- und Oxoniumsalze und zu stabilen Iminosäuren (Gabel et al. 1993, Peymann et al. 1996, Hoffmann et al. 2005).

Die Synthese von Ammoniumdecahydro-*closo*-dodecaborat $B_{12}H_{11}NH_3^-$ wurde von Hertler und Raasch beschrieben, wobei die Aminogruppe des Clusters durch einen elektrophilen Angriff auf die Aminogruppe der Hydroxylamin-O-Sulfonsäure eingeführt wurde (Hertler / Raasch 1964). Die Aminogruppe des Clusters kann mit Alkylhalogeniden in Anwesenheit von Basen weiter alkyliert werden, wobei mit unverzweigten Alkylhalogeniden trialkylierte Produkte und mit Isoalkyl- und Benzylhalogeniden disubstituierte Produkte gebildet werden (Justus et al. 2008).

N-Alkylierungsreaktion von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ wurden erstmals von Kuznetsov et. al. untersucht, wobei N,N,N-Trimethylammoniumdecahydro-*closo*-dodecaborat $[B_{12}H_{11}NMe_3]^-$ durch N-Alkylierung von Diboran $BH_3 \cdot N(CH_3)_3$ an $[B_{12}H_{11}NEtMe_2]^-$ hergestellt wurde (Justus et al. 2008, Agafonov et al. 1982).

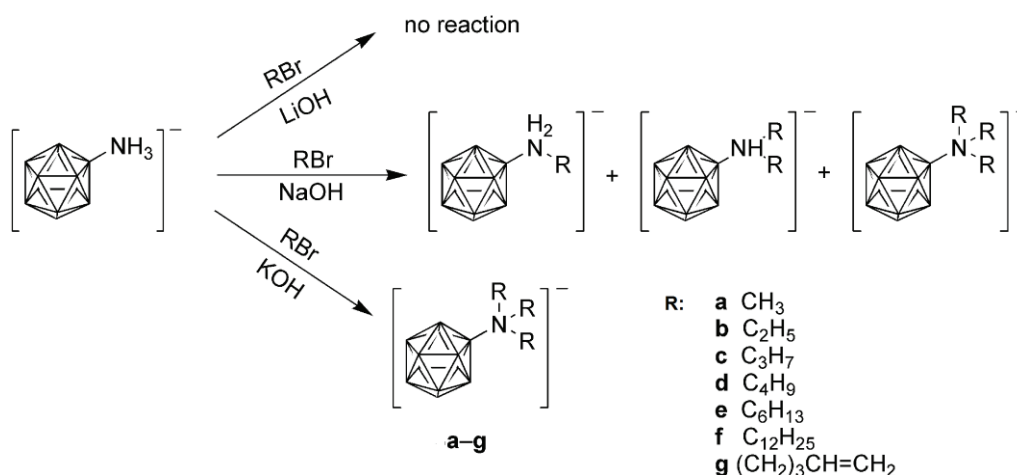


Abb. 29: Einfluss der unterschiedlichen Basen auf die N-Alkylierung

Eine direkte Alkylierung von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ wurde von Justus et al. untersucht (Abb. 29; Justus et al. 2008). Es wurde gefunden, dass Acetonitril das beste Lösungsmittel in Gegenwart einer Base war. Die Wahl der Base war sehr kritisch. Keine Reaktion trat auf, wenn LiOH als Base verwendet wurde, während mit NaOH ein Gemisch aus Mono-, Di- und Trialkyl-Derivaten von $B_{12}H_{11}NH_3^-$ erhalten wurden, wobei Dialkyl-Derivat ein Hauptprodukt war. Mit KOH wurden Trialkyl-Derivat als Hauptprodukt erhalten.

In dieser Arbeit wird die N-Alkylierung von Thiomorpholinundecahydro-*closo*-dodecaborat (1-) oder von N-Piperazinundecahydro-*closo*-dodecaborat (1-) mit Alkylhalogeniden untersucht (Abb. 30). In Anwesenheit verschiedener Basen soll die Reaktion in Acetonitril ablaufen.

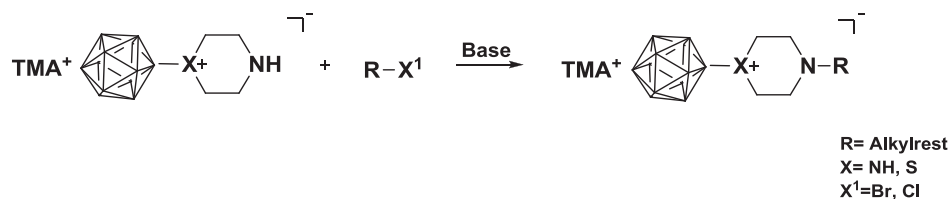


Abb. 30: N-Alkylierung von Thiomorpholinundecahydro-*closo*-dodecaborat (1-)

1.3.2 Multi-*closo*-Dodecaborat-Verbindungen

1.3.2.1 Ringöffnungsreaktion

Dodecaboratclustern sind sehr stabile Verbindungen aufgrund ihrer ikosaedrischen Struktur. Trotz der Stabilität der Oxonium-Derivate des Borhydrides wird es als Alkylierungsmittel verwendet. Dies ist besonders für die cyclischen Oxonium-Derivate attraktiv, wobei eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung gebrochen wird, so dass eine Kette mit 4 bis 5 Atomen entsteht. So könnte Molekül mit einer geeigneten Spacer-Länge am Borkäfig hergestellt werden (Semioshkin et al. 2008).

In Rahmen dieser Arbeit wird versucht, die Ringöffnungsreaktion an cyclischen Oxonium-Derivaten der polyedrischen Borhydride mit Hilfe von Nucleophilen zu realisieren (Abb. 31). Statt Halogen, Stickstoff oder Phosphor wird das Anion des Methylgallats (Abb. 32), das mit Hilfe von einer Base erzeugt wird, als Nucleophile eingesetzt (Semioshkin et al. 2008).

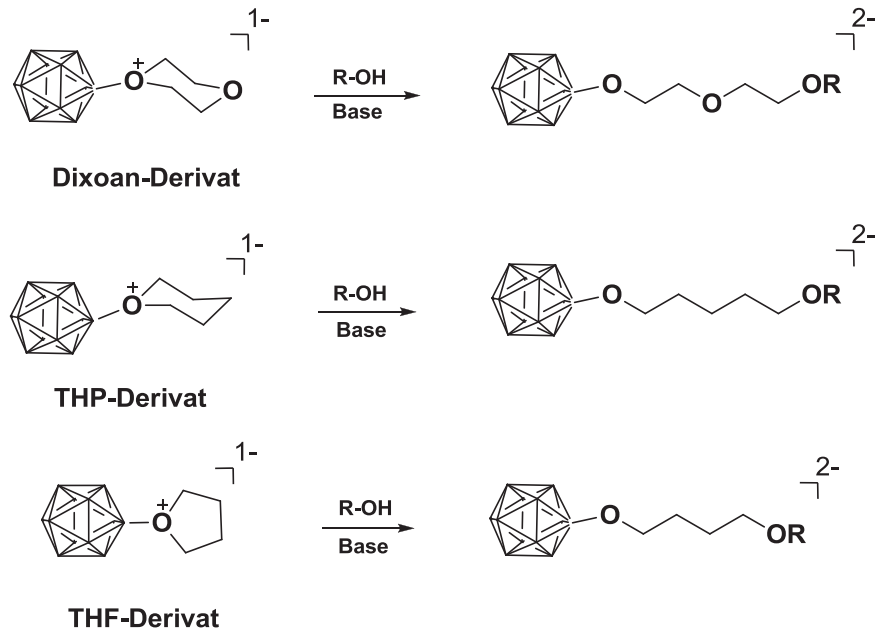


Abb. 31: Die Ringöffnungsreaktion von cyclischen Oxonium-Derivaten

Für Synthesezwecke sind *closo*-Dodecaboratclustern interessant, die Dioxan-, THF- und THP-Reste enthalten, welche Tetrabutylammonium (TBA) als Gegenion haben (Abb. 32).

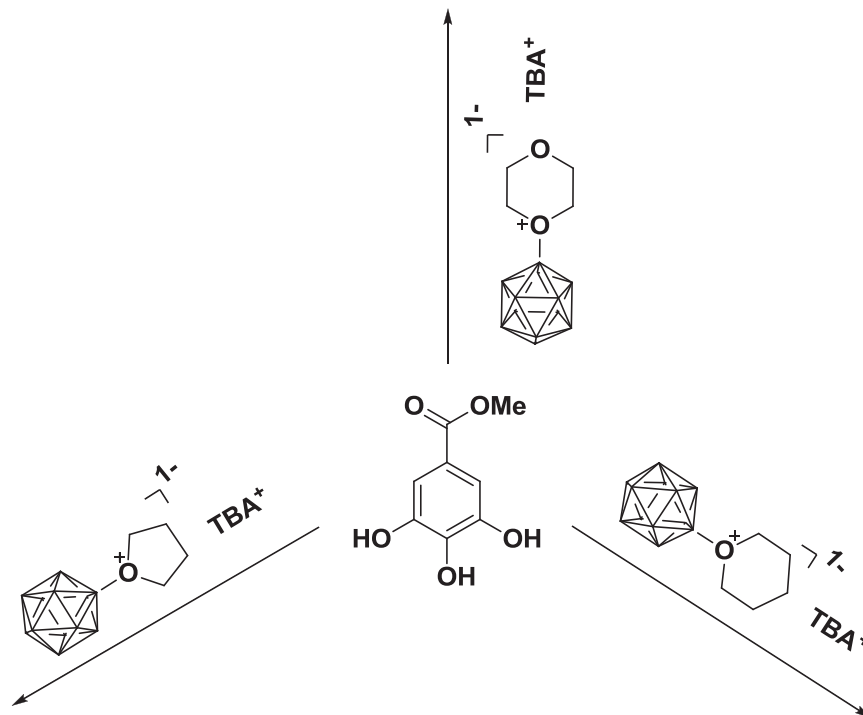


Abb. 32: Nucleophile Ringöffnungsreaktion von *closo*-Dodecaboratcluster-Derivaten mit Methylgallat

1.3.2.2 Verseifung von Carbonsäureestern

Bei der Esterverseifung wird ein Lösungsmittelgemisch aus Wasser und wassermischbaren organischen Lösungsmitteln, wie Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethoxyethan verwendet (Theodorou et al. 2007). So wird sichergestellt, dass sich sowohl Ester als auch Hydroxid (KOH, NaOH, LiOH) auflösen. Die Reaktionen laufen zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des Lösungsmittelgemischs ab. Die Reaktionszeiten variieren zwischen 30 Minuten und 24 Stunden. Bei der Reaktion wird das Hydroxid im Überschuss verwendet, wobei die Konzentration zwischen 0.1 N bis 2 N gewählt wird (Theodorou et al. 2007).

Die Geschwindigkeit einer Verseifungsreaktion wird nicht nur durch sterische thermodynamische und elektronische Effekte verändert, sondern auch durch das Lösungsmittel beeinflusst (Theodorou et al. 2007). Für die nucleophile Reaktion zwischen Hydroxid und Ester muss eine große Menge an Desolvatationsenergie aufgebracht werden, weil das Hydroxidion durch Wasser stark solvatisiert wird (Theodorou et al. 2007).

In dieser Arbeit wird eine leichte und schnelle Methode für die alkalische Hydrolyse von Estern verwendet, wobei der Verseifungsprozess unter nicht wässrigen Bedingungen stattfindet. Das Zweiphasengemisch Dichlormethan / Methanol (9:1) wird als Lösungsmittel verwendet (Abb. 33). Durch die Verwendung des wenig polaren Lösungsmittels Dichlormethan wird der nucleophile Angriff des Hydroxids am Ester begünstigt, so dass die Reaktion beschleunigt wird. In dieser Reaktion werden Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid als Base in der Reaktion verwendet.

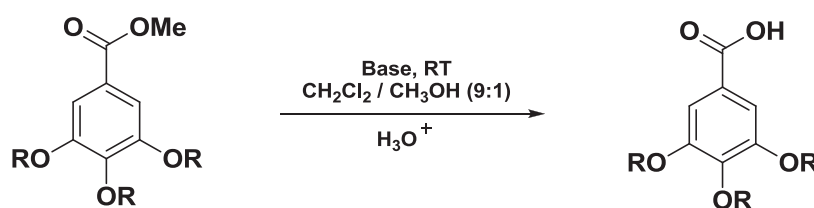


Abb. 33: Verseifung von Carbonsäureestern in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$

1.3.2.3 Amidbindungsknüpfung

Die Amidbindungsbildungen ist in der modernen organischen Synthese, insbesondere in der Peptidsynthese von großer Bedeutung. Viele Reagenzien und Standardverfahren wurden in der letzten Zeit entwickelt. Meist wurde die Carbonsäure in ein reaktives Intermediat überführt, wobei diese Zwischenstufe entweder isoliert oder *in situ* mit dem Amin weiter umgesetzt wurde. Diese Reaktionen liefern die Produkte in guten Ausbeuten unter milden Reaktionsbedingungen.

Die Carbonsäuren weisen eine niedrige Reaktivität aufgrund der Resonanzstabilisierung auf. Aus diesem Grund werden mehrere Methoden entwickelt.

Eine Methode besteht in der Überführung der Carbonsäuren in einen aktivierten Ester, der aufgrund der Resonanzstabilisierung sehr reaktiv ist. Diese Reaktivität reicht für die Amidbildung aus. Sehr häufig werden Carbodiimide z. B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) verwendet. Hierbei wird die Carbonsäure *in situ* aktiviert und anschließend mit dem freien Amin umgesetzt. Aus dem N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid entsteht bei der Umsetzung der O-Acylisoharnstoff, dessen Reaktivität im Vergleich zur freien Carbonsäure erhöht ist. Das freie Amin kann am O-Acylisoharnstoff angreifen, wobei sich DCU (N,N'-Dicyclohexyl-harnstoff) und das entsprechende Amid bilden. Statt an der freien Aminogruppe kann ein Alkohol z. B. N-Hydroxysuccinimid (NHS), auch am O-Acylisoharnstoff angreifen. NHS-Ester werden damit hergestellt, die gute Abgangsgruppen sind und leicht mit Aminofunktionen reagieren. Aufgrund der schwachen nucleophilen Eigenschaft der Hydroxylgruppe verläuft die Bildung des entsprechenden Esters langsamer, so dass N,N'-Dicyclohexyl-harnstoff als Nebenprodukt verstärkt auftritt. Um dieses Problem zu unterdrücken, wird DMAP ((4-Dimethylamino)-pyridin) als Acylgruppen-Überträger zugegeben.

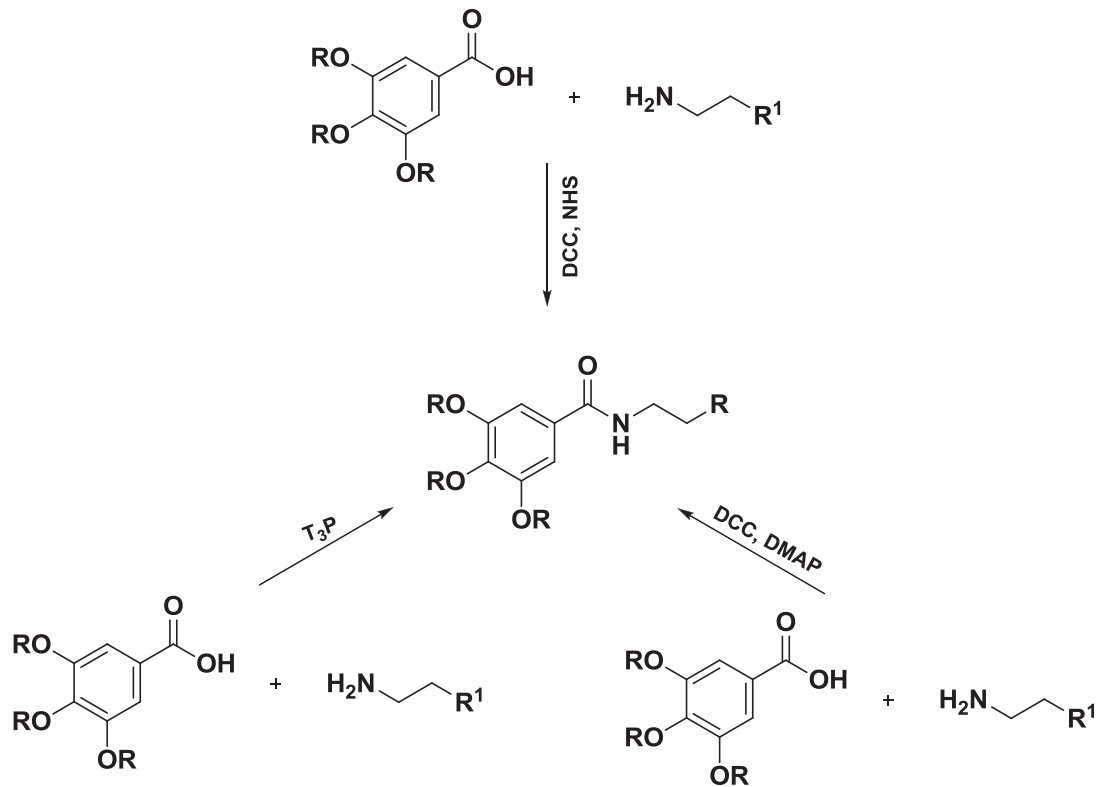


Abb. 34: Amidsynthese mittels DCC, NHS oder T₃P

Eine andere Möglichkeit für die Bildung der Amidbindung ist die Überführung der Carbonsäure in das entsprechende Carbonsäurechlorid. Durch den elektronenziehenden Effekt (-I-Effekt) des Chloratoms ist das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe stärker partiell positiv geladen, dadurch reaktiver als die entsprechende Carbonsäure.

Außerdem wird T₃P (Propylphosphonic Anhydride) auch als Kupplungsreagenz mit niedriger Toxizität, höherer Ausbeute für die Amidbindungsbildung in der pharmazeutischen und chemischen Industrie verwendet. T₃P entsteht bei der Umsetzung der Phosphonat-Nebenprodukte, das sehr gut in Wasser löslich ist (http://www.euticals.com/attachments/082_EUTICALS_T3P-Coupling_Agents_2012_final_web.pdf).

Als Schutzgruppe für die freien Aminogruppen wird die *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)-Gruppe verwendet. Es entsteht bei der Umsetzung Kohlendioxid und *tert*-Butanol. Boc-Schutzgruppen sind stabil und leicht in Dichlormethan zu entfernen, wobei die gasförmigen Nebenprodukte Kohlendioxid und Isobuten entstehen.

Im Rahmen dieser Arbeit wird für den Aufbau der Amidbindung DCC, NHS oder T₃P gewählt, da die entsprechenden Nebenprodukte wasserlöslich sind und leicht entfernt werden können (Abb. 34).

1.3.2.4 Click-Reaktion

Außer der Ringöffnungsreaktion (Abb. 31) kann die Click-Reaktion auch für die Bindung zwischen *closo*-Dodecaboratcluster und Methylgallat verwendet werden. Als Produkt wird ein Triazol erhalten, das aus azid-substituierten *closo*-Dodecaborat und terminal alkin-substituierten Methylgallat mittels Kupfer(I)-Katalysator entsteht. Diese Click-Chemie wurde von Sharpless 2001 entwickelt (Sharpless et al. 2001).

Die Click-Reaktion ist eine einfache durchzuführende Reaktion mit hoher Ausbeute, die in leicht entfernbaren Lösungsmitteln abläuft. Mit dieser Reaktion können auch einige andere Reaktionen durchgeführt werden, beispielsweise Diels-Alder-Cycloaddition, 1,3-Cycloaddition, Non-Aldol-Carbonyl-Reaktion und Ringöffnungsreaktion von Epoxiden und Aziridinen (<http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/klick-chemie.htm>).

Eine der besten Click-Reaktionen ist bislang die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC). Diese Reaktion wird in kurzer Zeit und bei sehr milder Reaktionsbedingungen durchgeführt. Als Produkt wird ein 1,4-disubstituiertes Triazol (Abb. 35) erhalten. Im Vergleich dazu weist die originale Methode (Huisgen-Cycloaddition) eine schlechte Regioselektivität und benötigt eine hohe Temperatur, so dass eine Mischung aus 1,4- und 1,5-disubstituierten Triazolen erhalten wird (<http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/klick-chemie.htm>).

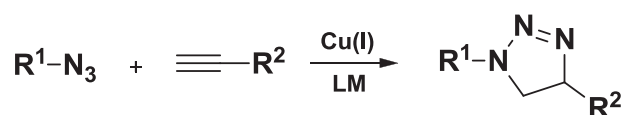


Abb. 35: Kupfer-(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)

Der entsprechende Mechanismus der kupferkatalysierten Click-Reaktion läuft wie folgend ab (Abb. 36): Das Kupferacetylid **A** als Intermediat wird gebildet und reagiert

mit dem Azid, so dass Intermediat **B** gebildet wird. Im nächsten Schritt erfolgt die Bildung eines sechsgliedrigen Kupfer(III)-Metallazyklus **C**. Aufgrund der Ringspannung kommt es zur Bildung des Triazolringes **D** ausgebildet. Durch Protononierung wird das 1,2,3-Triazol gespalten und der katalysierende Zyklus abgeschlossen (<http://www.organische-chemie.ch/OC/Namen/klick-chemie.htm>).

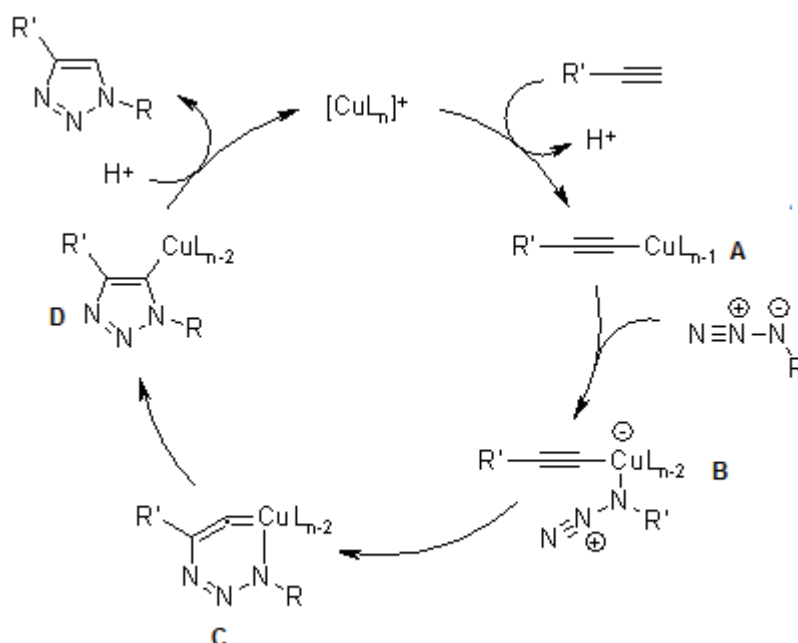


Abb. 36: Mechanismus der kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition

Um das Kupferacetylid **A** bilden zu können, sollte z. B. N,N-Diisopropylethylamin (DIPEA), Triethylamin (TEA) oder 2,6-Lutidin als Base verwendet werden. Der aktive Kupfer(I)-Katalysator kann direkt in Form von verschiedenen Kupfer(I)-Salzen oder *in situ* aus Kupfer(II)-Salzen mit Reduktionsmitteln z. B. Natriumascorbat oder durch *in situ* Komproportionierung eines Kupfer(II)-Salzes in Gegenwart von Kupfer-Draht generiert werden (Hein / Fokin 2010). Die Reaktion kann in vielen Lösungsmitteln oder in einer Mischung aus Wasser und wassermischbaren organischen Lösungsmitteln wie Alkoholen, DMSO, DMF und Aceton ausgeführt werden. Aufgrund der starken Koordinationsfähigkeit von Nitrilen zu Cu(I)-Verbindungen ist Acetonitril am besten als Lösungsmittel geeignet. In wässrigen Lösungsmitteln ist Cu(I) nicht stabil, deshalb werden stabilisierende Ligande z. B. $[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$, $[Cu(CH_3CN)_4]OTf$ oder TBTA (Tris-(benzyltriazolylmethyl)amin) in der Reaktion verwendet (Hein / Fokin 2010).

1.3.3 Retrosynthese

1.3.3.1 Retrosynthese von neutralen und einfach positiv geladenen Borlipiden

Das neutrale Borlipid **1.1** sollte durch nucleophile Substitution an der Stelle a aus den Verbindungen **1.2**, **1.3** hergestellt werden (Abb. 37). Das einfach positiv geladene Borlipid **1.4** sollte durch basenkatalysierte N-Alkylierung an den Stellen b oder c aus den Verbindungen **1.5**, **1.7** und **1.6**, **1.8** hergestellt werden (Abb. 38).

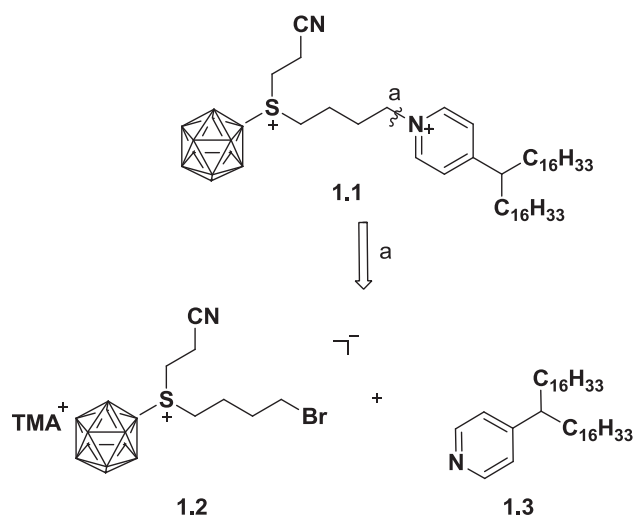


Abb. 37: Retrosynthese des neutralen Borlipids 1.1

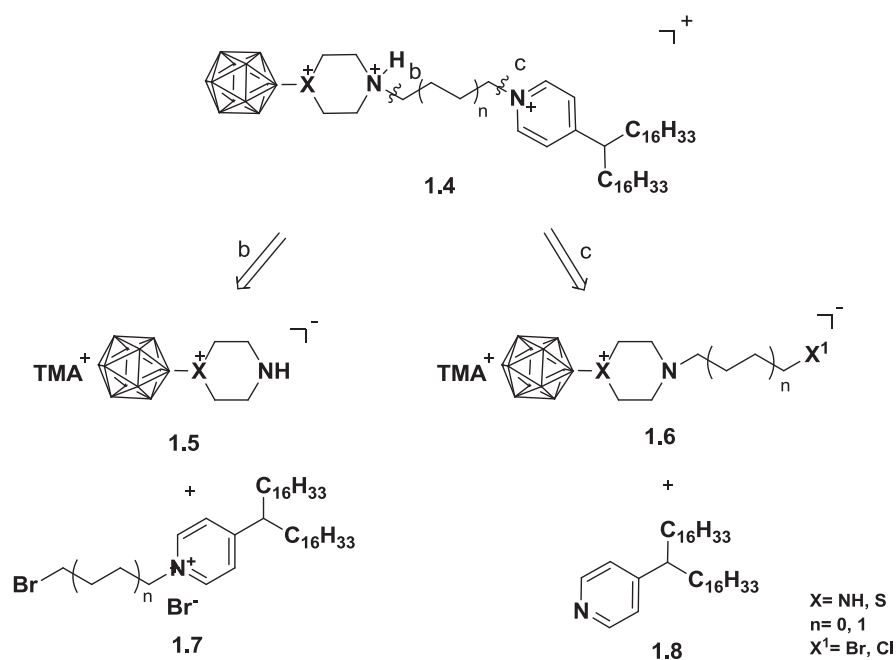


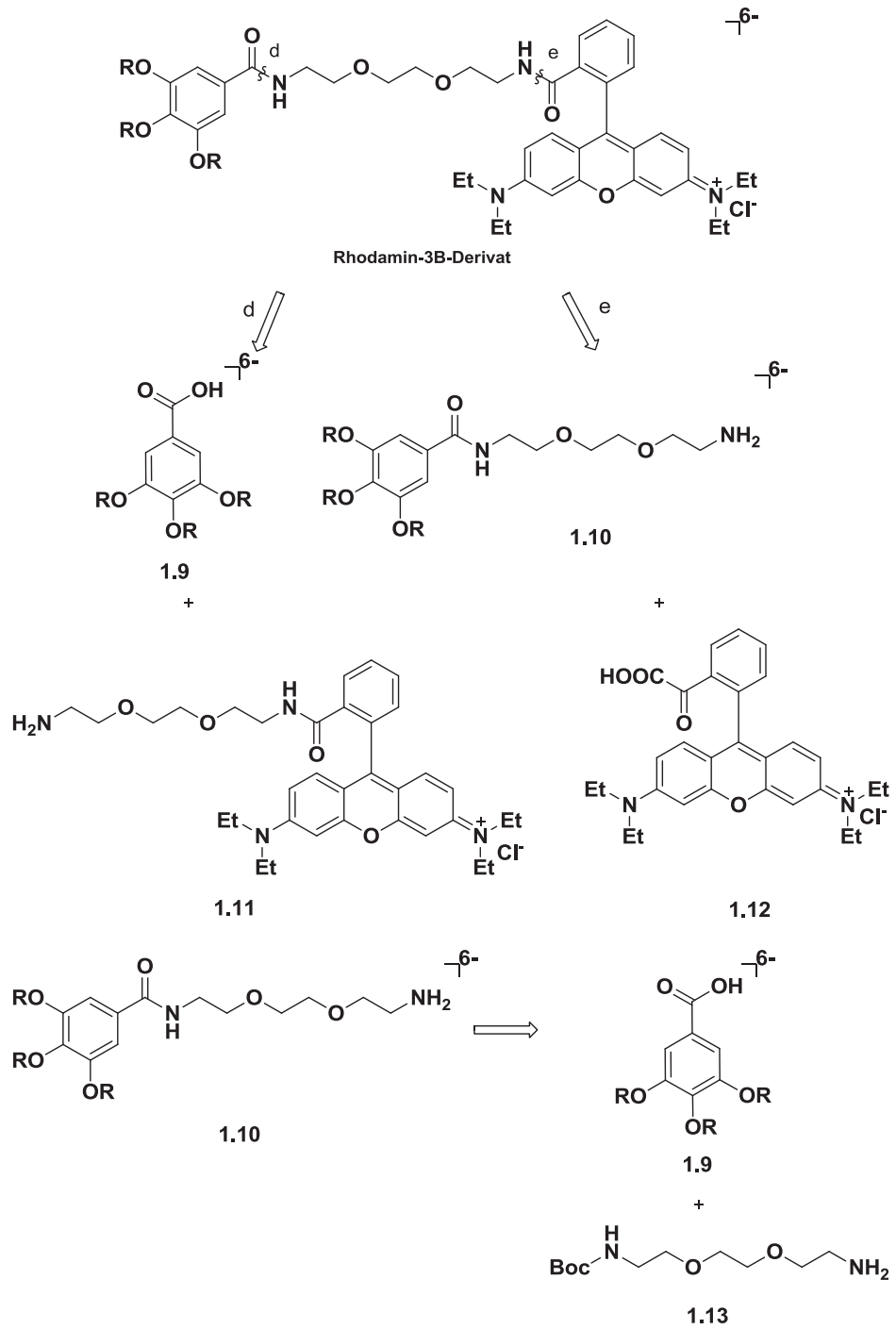
Abb. 38: Retrosynthese des einfach positiv geladenen Borlipids 1.4

1.3.3.2 Retrosynthese von multi-*closo*-Dodecaborat-Verbindungen

Durch Amidbindungen an den Stellen d oder e sollten Rhodamin-3B-Derivate aus den Verbindungen **1.9** mit **1.11** und **1.10** mit **1.12** hergestellt werden (Abb. 39). Die entsprechende Synthese wird mit verschiedenen Kupplungsreagenzien für die Bildung der Amidbindung untersucht. **1.10** und **1.11** können mit DCC aus **1.9** und **1.12** mit Hilfe von dem Boc-geschützten Amin **1.13** erhalten werden. R ist der Dodecaboratcluster-enthaltende Rest des Alkoxyalkans.

Für die Synthese der NBD-3B-Substanz wird der Syntheseweg f (Abb. 40) verwendet. Statt Rhodamin-B **1.12** wird NBD-Cl **1.14** in der Untersuchung eingesetzt. R ist der Dodecaboratcluster-enthaltende Rest des Alkoxyalkans.

Semioshkin et al. hat die Click-Reaktion in der BNCT eingeführt, um das anionische *closo*-Dodecaboratcluster an ein Targeting-Molekül zu knüpfen. Rhodamin-3B-Triazol wird ausgehend von den Edukten **1.15** und **1.16** durch Click-Reaktion hergestellt (Abb. 41). R ist der Dodecaboratcluster-enthaltende Rest des Alkoxyalkans.



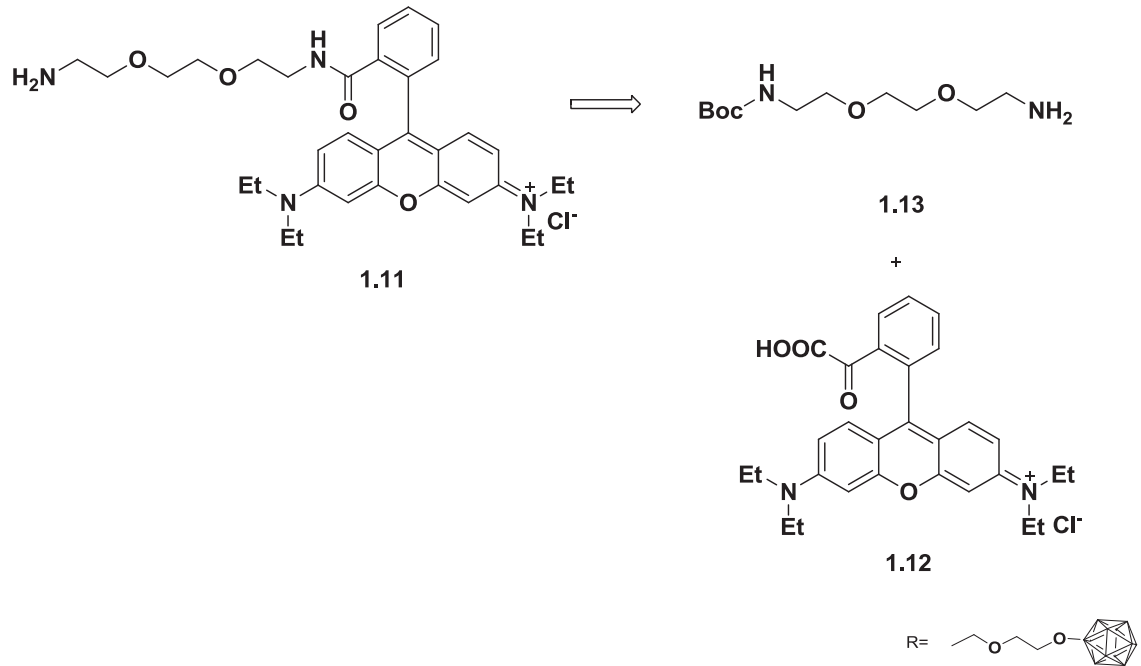


Abb. 39: Retrosynthese des Rhodamin-3B-Derivates

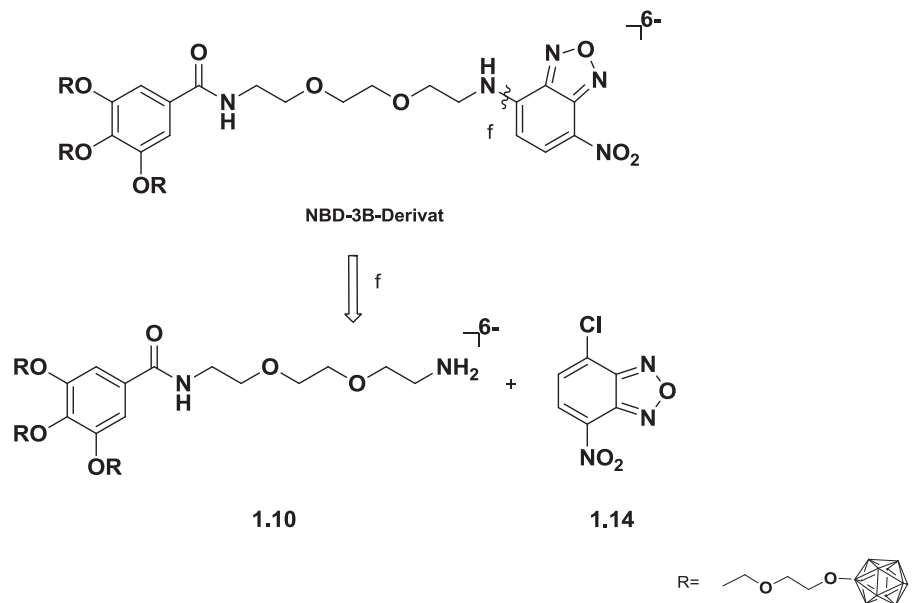


Abb. 40: Retrosynthese des NBD-3B-Derivates

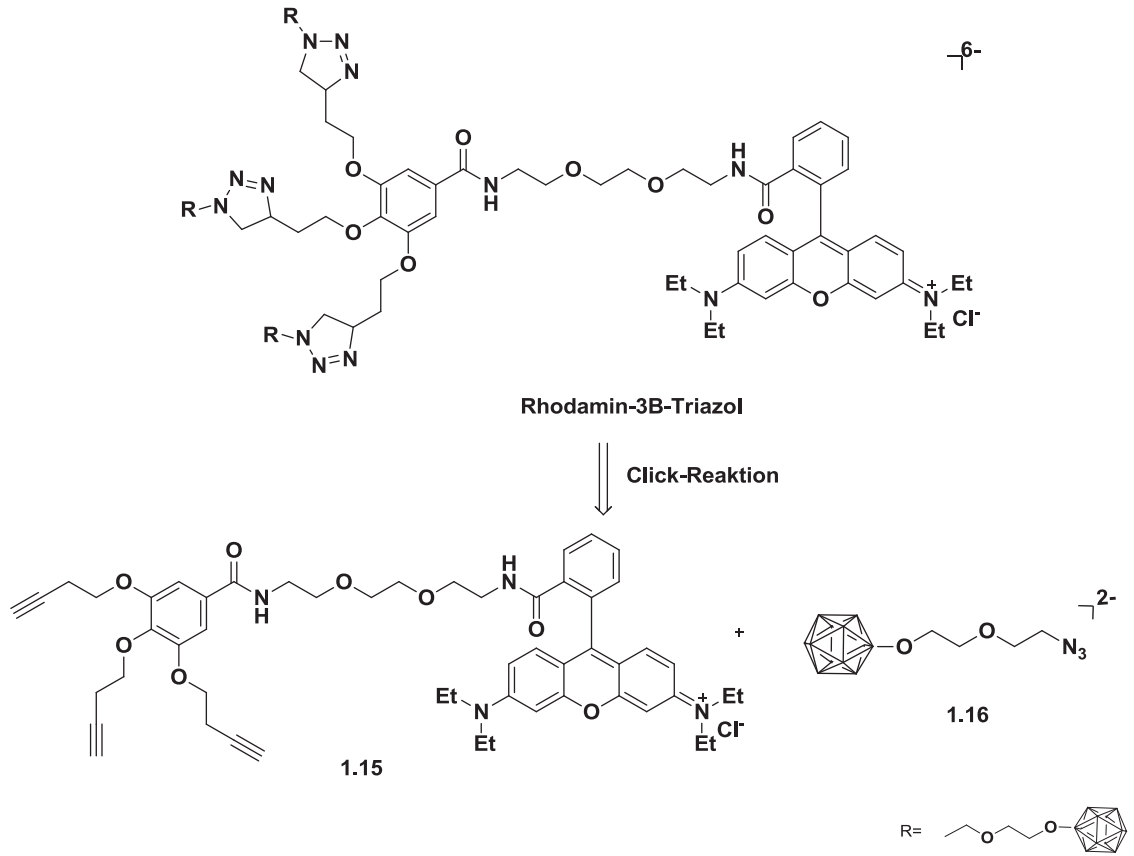


Abb. 41: Retrosynthese von Rhodamin-3B-Triazol

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Ringöffnungsreaktion von cyclischen Oxonium-Derivaten mit Hilfe von Hydroxyl-Gruppen

2.1.1 Darstellung von Methyl-3,4,5-tris(2-(2-*closo*-dodecaborat ethoxy)ethoxy)benzoat (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz

Die Ringöffnungsreaktionen der cyclischen Oxonium-Derivate der polyedrischen Borhydride sind die am häufigsten verwendeten Methoden für die Herstellung des hydrophilen Linkers zwischen dem Cluster und dem Benzoesäure-Derivat. Für diese Reaktion macht man sich die nucleophilen Eigenschaften von Halogeniden, Schwefel-, Stickstoff- und Sauerstoffatomen zunutze (Semioshkin et al. 2008). Das einfachste Beispiel der Umsetzung dieser Art ist die Reaktion von Hydroxylgruppe mit den Oxonium-Derivaten von *closo*-Dodecaborat (Semioshkin et al. 2008).

In dieser Arbeit wurden die drei Hydroxylgruppen von Methylgallat als Nucleophil für Ringöffnungsreaktion verwendet, wobei TBA-Dioxan-Derivat als cyclischer Cluster eingesetzt wurde. Kaliumcarbonat wurden als Base eingesetzt. Die Reaktion lief in Acetonitril ab (Abb. 42).

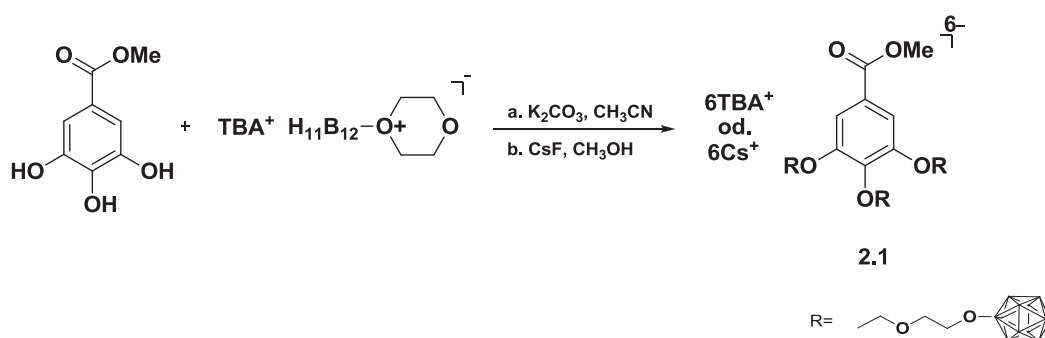
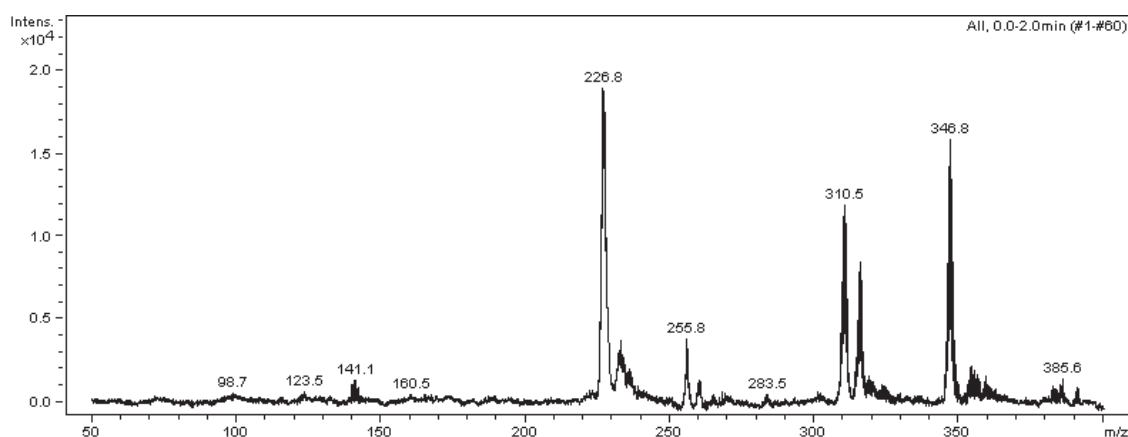


Abb. 42: Ringöffnungsreaktion von TBA-Dioxan-Derivat mit Methylgallat

Das Gemisch wurde bis zu 7 Tage unter Rückfluss gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde zunächst Kaliumcarbonat abfiltriert, danach das Lösungsmittel eingeeengt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Methanol gelöst. Durch Zugabe von CsF wurde das TBA-Kation gegen das Cs-Kation ausgetauscht. Das Cs-Salz fiel sofort als weißer Niederschlag aus. Es wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Ausbeute an TBA-Salz betrug 85%, die des Cs-Salzes betrug 75%.

Das Produkt **2.1** mit drei *closo*-Dodecaboratclustern hat sechs negative Ladungen, die Gegenionen sind entweder Tetrabutylammonium- oder Cäsium-Kationen. Die entsprechende Ladungszahl wurde durch ESI-Massenspektrometrie bestätigt. Die positiven ESI-MS-Spektren (Abb. 44) zeigten Signale des Produktes **2.1** bei m/z 1309.7, 1463, 1484.4, 1500, 1572.3, 1594, 1610, 1688.3, 1704.2, 1799.2 ($(A^{6-} + nCs^{+} + nK^{+} + nNa^{+})^{+}$). Die negativen ESI-MS-Spektren (Abb. 43) zeigten Signale des Produktes **2.1** bei m/z 226.8 ($(A^{6-} + 2Na^{+})^{4-}$), 255.8 ($(A^{6-} + Cs^{+} + Na^{+})^{4-}$) und bei m/z 310.5, 317, 346.8, 422 und bei m/z 532.1, 558.5, 586.6, 597.5, 605, 644.5, 652, 699.4 und bei m/z 1061.1, 1307.1, 1328.1, 1344, 1422.1, 1439, 1531.9 ($(A^{6-} + nCs^{+} + nNa^{+} + nK^{+})^{-}$), (n ist positive ganze Zahl). Außerdem zeigte das negative ESI-MS-Spektrum auch das Signal vom $B_{12}H_{11}^{-}$ bei m/z 141.1.



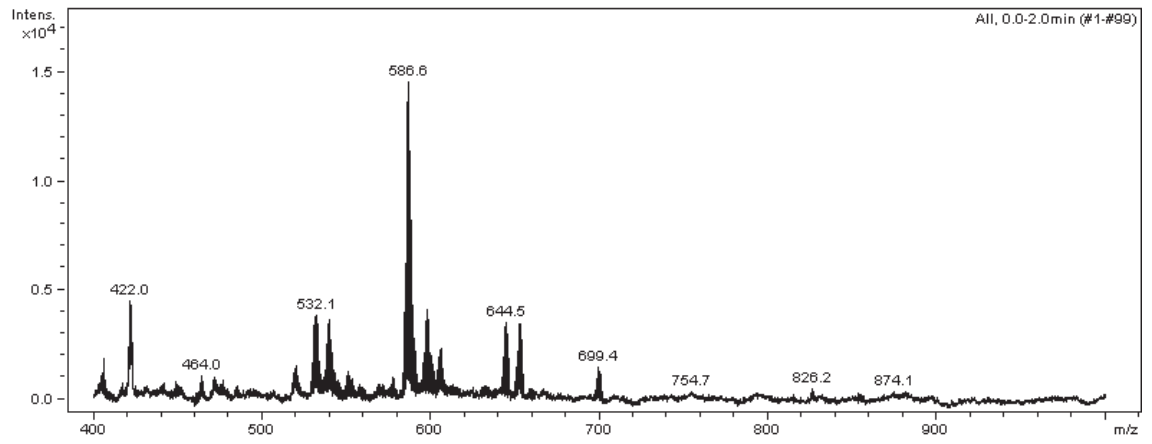


Abb. 43: ESI(negativ)-MS von 2.1

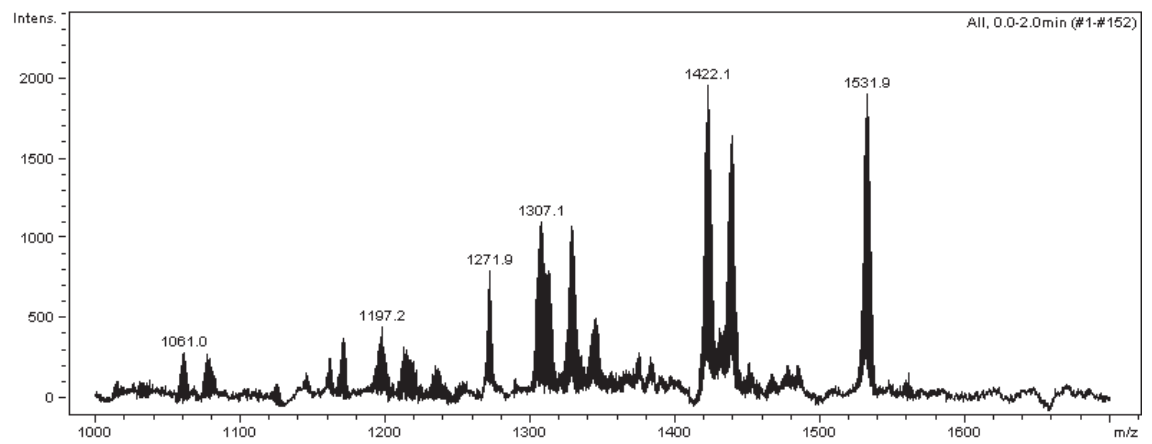
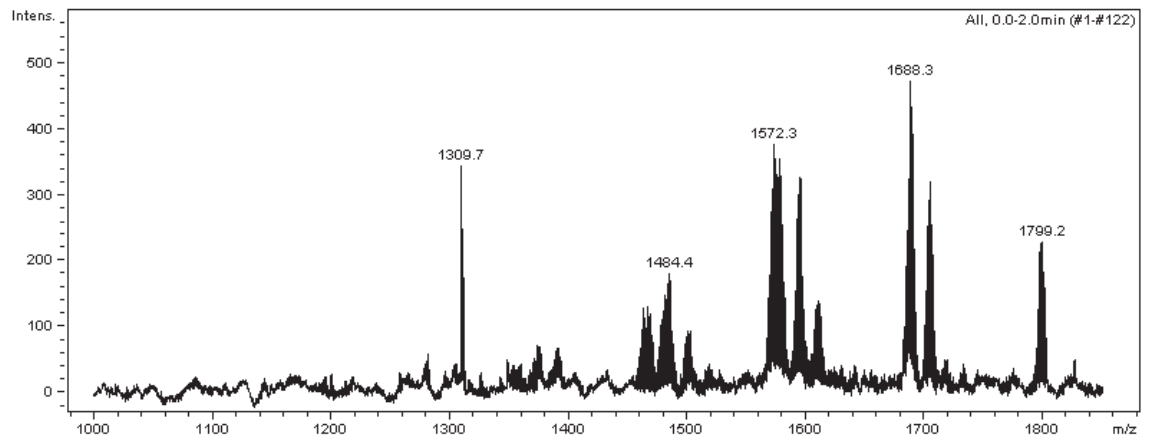


Abb. 44: ESI(positiv)-MS von 2.1



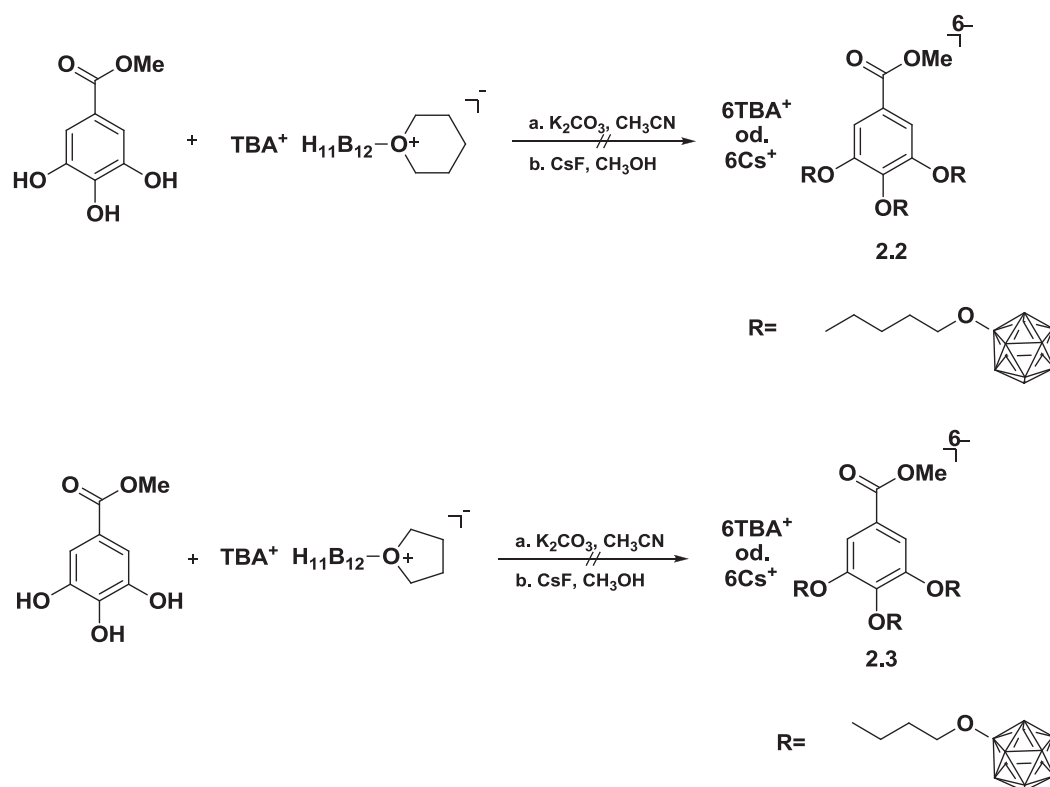


Abb. 45: Ringöffnungsreaktion von TBA-THP-Derivat und TBA-THF-Derivat

Statt des Dioxan-Derivates wurde auch das THP- oder THF-Derivat eingesetzt. Die Reaktionen liefen in Acetonitril innerhalb von 7 Tagen unter Rückfluss ab, wobei Kaliumcarbonat als Base genutzt wurde (Abb. 45). Durch Untersuchung mit ESI-negativ-Massenspektrometrie wurden Signale der Produkte **2.2** und **2.3** nicht gefunden, stattdessen handelt es sich hauptsächlich um B₁₂H₁₁⁻ bei m/z 141.2 (Abb. 46). Außerdem wurden noch einige unidentifizierbare Signale bei m/z 181.4, 215.8, 221.3, 240.8 und m/z 272.1 gefunden (Abb. 46). Eine Strukturaufklärung der entsprechenden Peaks im ESI(negativ)-MS konnte nicht vorgenommen werden.

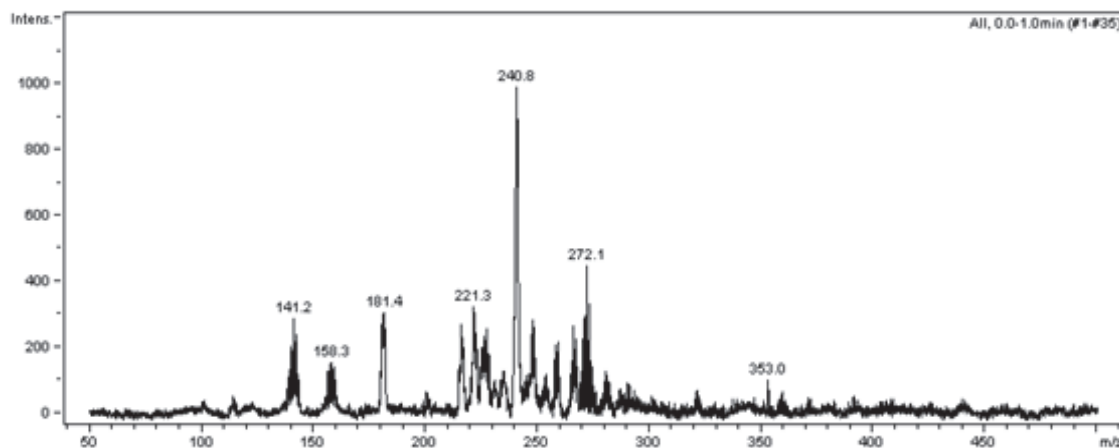
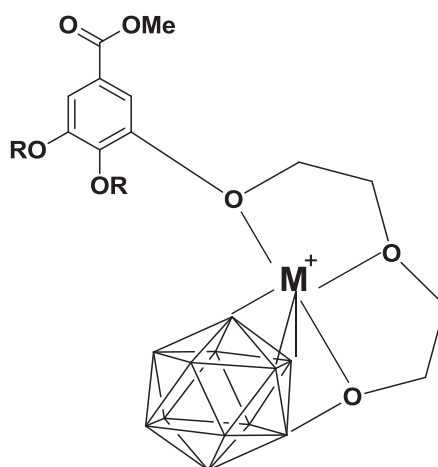


Abb. 46: ESI(negativ)-MS von 2.3

Eine Erklärung für die unterschiedlichen ESI-MS-Ergebnisse der Dioxan-, THF- und THP-Derivate könnte sein, dass eine Oligomerenkette (Ethylenoxid) gebildet wird, indem der Dioxanring durch einen nucleophilen Angriff der OH-Gruppe des Methylgallates geöffnet wird. So könnte sich ein kronenether-ähnlicher Chelatkomplex mit *closo*-Dodecaboratcluster ausbilden (Semioshkin et al. 2008). Beim Zentralatom handelt es sich um ein Cäsium-, Natrium- oder Kalium-Kation, welches mit Sauerstoff und den Boratomen eine Koordinationsverbindung ausbildet (Semioshkin et al. 2008; Abb. 47). Auf diese Weise ist eine ESI-MS-Analyse möglich. Aufgrund der Abwesenheit des Sauerstoffs beim THF-Derivat und THP-Derivat konnte der Chelatkomplex nicht ausgebildet werden.

Abb. 47: Schematische Darstellung des kronenether-ähnlichen Chelatkomplexes mit Oligomerenkette und *closo*-Dodecaboratcluster

2.2 Verseifung von Carbonsäureestern

2.2.1 Darstellung von 3,4,5-Tris(2-(2-*closo*-dodecaborat ethoxy)ethoxy)benzoesäure (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz

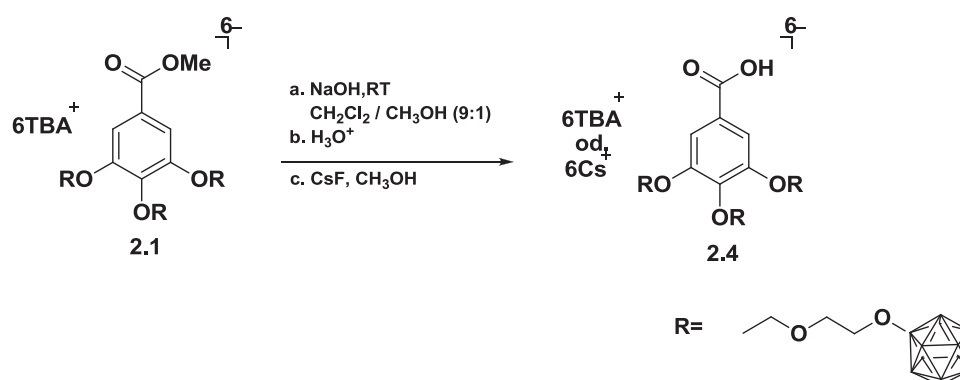


Abb. 48: Verseifung von Carbonsäureester **2.1**

Bei der Esterverseifung wurde ein Gemisch aus Dichlormethan / Methanol (9:1) als Lösungsmittel verwendet (Theodorou et al. 2007). Die Reaktion war innerhalb eines Tages bei Raumtemperatur abgelaufen, wobei das Produkt **2.4** entstanden war. Natriumhydroxid wurde im Überschuss eingesetzt (Abb. 48). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether gelöst, danach die Ether-Phase mit Wasser gewaschen. Die organischen Nebenprodukte wurden in der Ether-Phase gelöst und nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit 10%ige HCl auf pH 2 gebracht und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde eingengt. Aufgrund der unterschiedlichen Polaritäten von Estern und Carbonsäuren wurde das ölige Rohprodukt aus Produkt **2.4** und Edukt **2.1** mehrmals mit Ethylacetat gewaschen, um das Edukt **2.1** vollständig zu entfernen. Der Reinigungsprozess wurde durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Ethylacetat ist war am besten geeignete Lösungsmittel zur Entfernung des Eduktes **2.1**, während andere Lösungsmittel, wie n-Hexan, Dichlormethan, Acetonitril, 1,4-Dioxan und THF beide Verbindungen sehr gut lösen konnten. Die Ausbeute des TBA-Salzes betrug 70% und die des Cs-Salzes nach Kationenaustausch in Methanol mit Cäsiumfluorid 60%.

Im ESI(positiv)-MS (Abb. 49) wurden folgende Signale von **2.4** mit m/z 1784.3 ($A^{6-} + 7Cs^+$), 1916.2 ($A^{6-} + 8Cs^+ - H^+$) gefunden. Das ESI(negativ)-MS (Abb. 50) zeigte Signale von **2.4** bei m/z 1650.2 und bei m/z 758.5 und bei m/z 461.4 und bei m/z 313.4.

Statt Natriumhydroxid können auch KOH oder LiOH verwendet, während die anderen Reaktionsbedingungen nicht verändert werden.

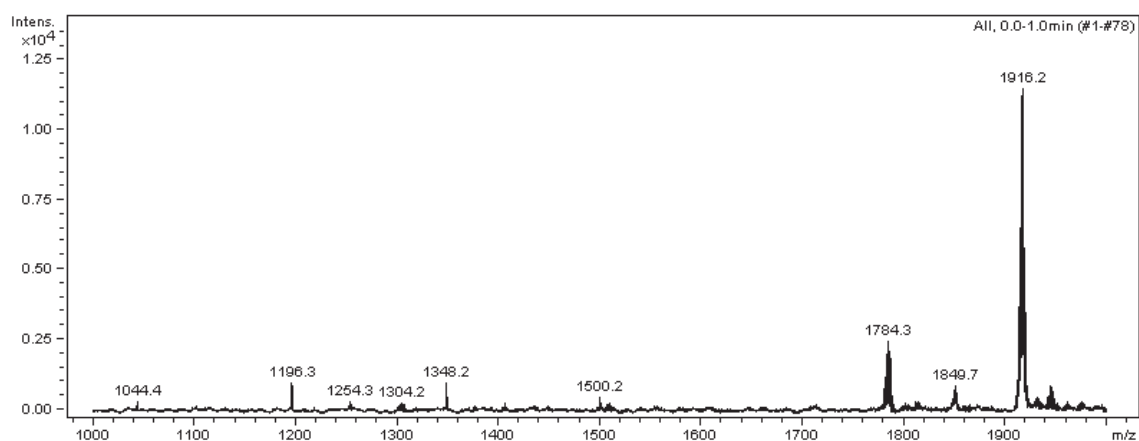
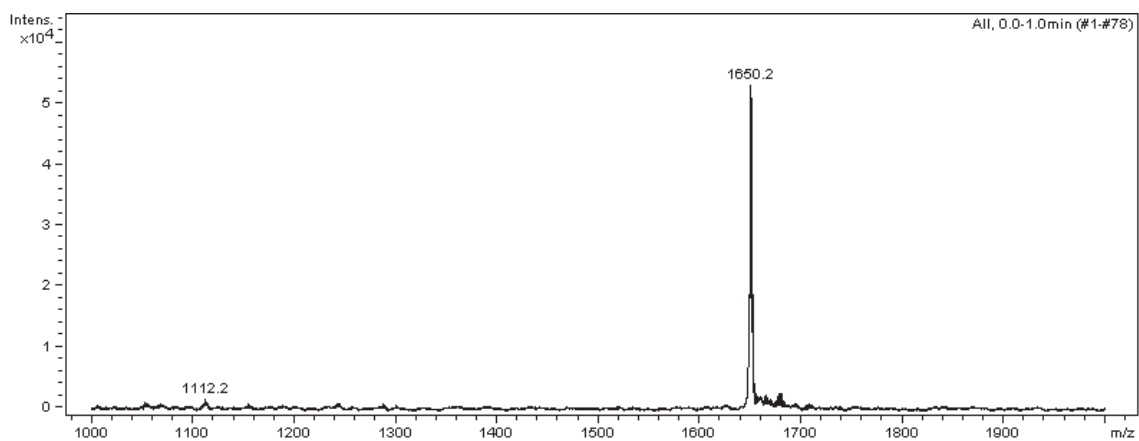


Abb. 49: ESI(positiv)-MS von **2.4**



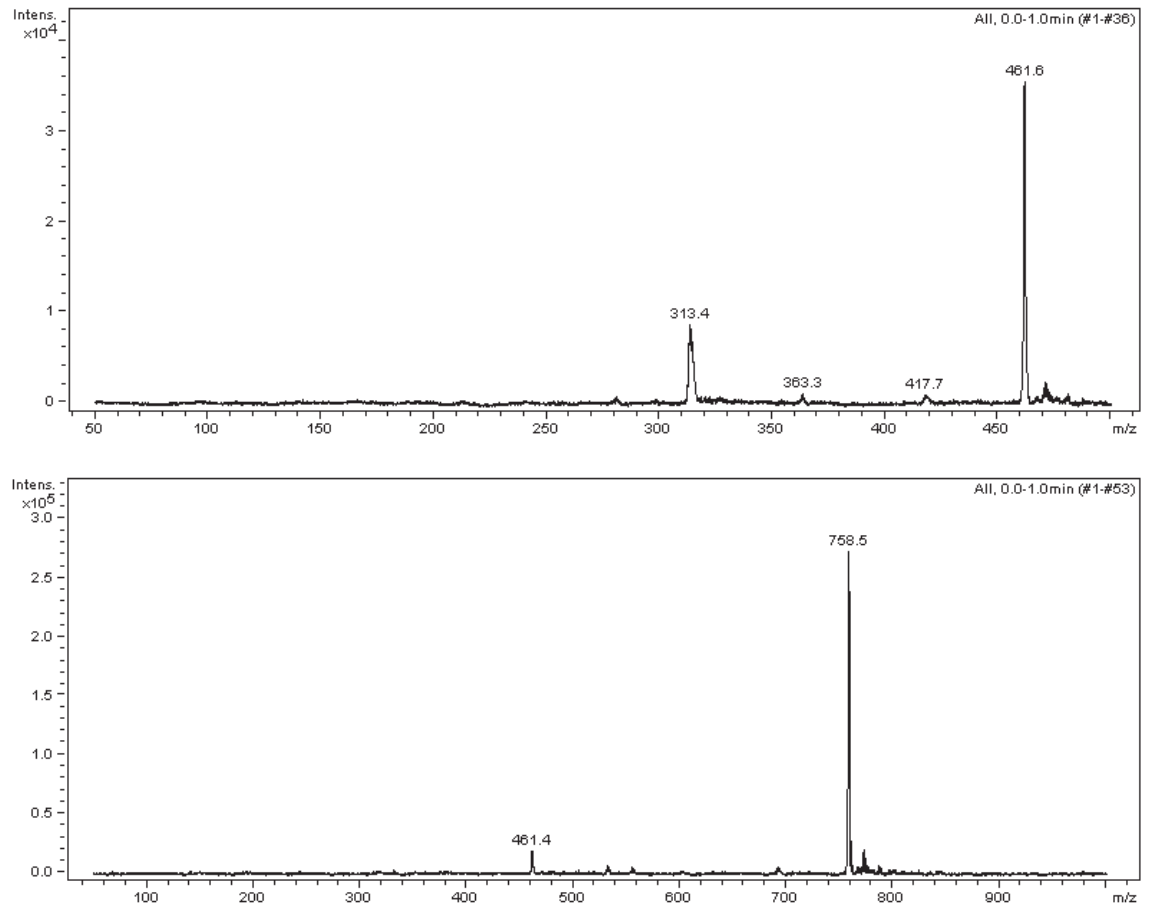


Abb. 50: ESI(negativ)-MS von 2.4

2.3 Amidsynthese

2.3.1 Darstellung der linkerhaltigen drei *closo*-Dodecaboratcluster enthaltenden Methylgallat-Derivate (6-)

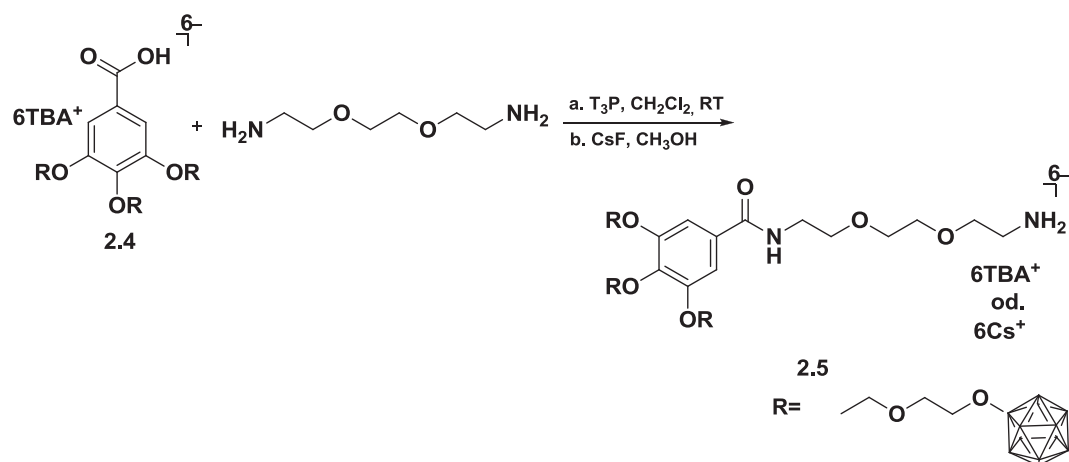


Abb. 51: Amidsynthese von 2.4 mit T₃P

T₃P ist ein neues Kupplungsreagenz für die Aktivierung der Säure, um Amidbindungen racemisierungsfrei zu bilden. Die entstehende Phosphonate sind sehr gut wasserlöslich (http://www.euticals.com/attachments/082_EUTICALS_T3P-Coupling-Agents_2012_final_web.pdf).

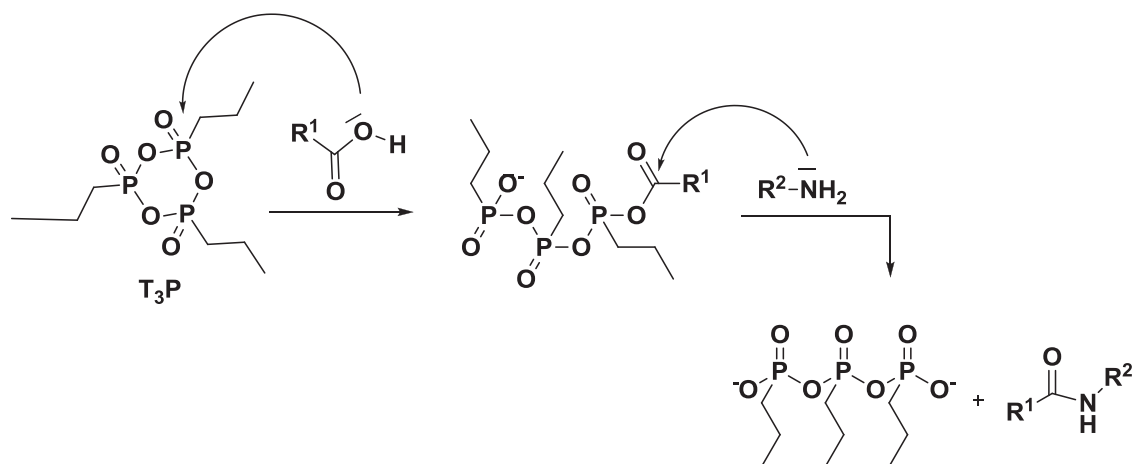


Abb. 52: Mechanismus der Amidbindungsbildung mit T₃P

Für die Reaktion wurde T₃P (50% in Ethylacetat) und das Diaminoderivat jeweils mit mehr als ein Äquivalent eingesetzt. Die Reaktion lief bei Raumtemperatur über Nacht in Dichlormethan ab (Abb. 51). Nach dem Entfernen des Lösungsmittel wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mit Wasser mehrmals extrahiert, um die Phosphonate abzutrennen. Die organische Phase wurde danach abrotiert und der Rückstand mit n-Hexan gewaschen, um überschüssiges Diaminoderivat zu entfernen. Der Reinigungsprozess wurde mit Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Die Ausbeute des TBA-Salzes betrug 90%. Das TBA-Salz wurde in Methanol gelöst und einem Überschuss an Cäsiumfluorid zugegeben. Das Cs-Salz fiel als weißer Niederschlag aus. Die Ausbeute des Cs-Salzes betrug 75%.

Im ESI(positiv)-MS (Abb. 53) wurden Signale von **2.5** bei m/1 1671.6 ((A⁶⁻+5Cs⁺+H⁺+Na⁺)⁺), 1781.4 ((A⁶⁻+6Cs⁺+H⁺)⁺) und 1914.3 ((A⁶⁻+7Cs⁺)⁺) gefunden. Das ESI(negativ)-MS (Abb. 54) zeigte die Signale von **2.5** bei m/1 1648.3 ((A⁶⁻+5Cs⁺)⁻) und bei m/2 555.1 ((A⁶⁻+2Na⁺+2K⁺)²⁻), 691.2 ((A⁶⁻+3Cs⁺+H⁺)²⁻), 757.6 ((A⁶⁻+4Cs⁺)²⁻) und bei m/3 460.7 ((A⁶⁻+3Cs⁺)³⁻) und bei m/4 312.4 ((A⁶⁻+2Cs⁺)⁴⁻). Ein weiteres Signal wurde für B₁₂H₁₁⁻ bei m/1 141.2 gefunden. Eine Strukturaufklärung für den Peak mit Nominalmasse 1908 im ESI(negativ)-MS konnte nicht vorgenommen werden.

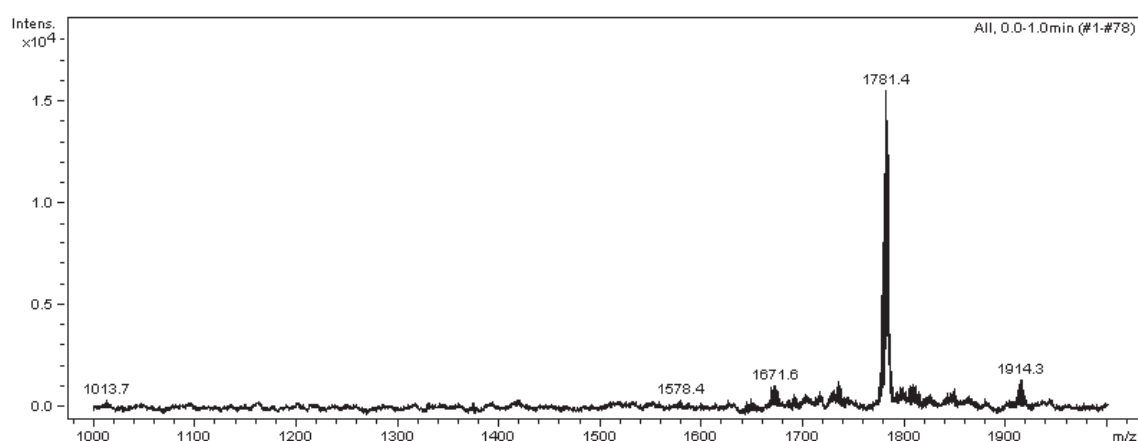


Abb. 53: ESI(positiv)-MS von **2.5** (T₃P)

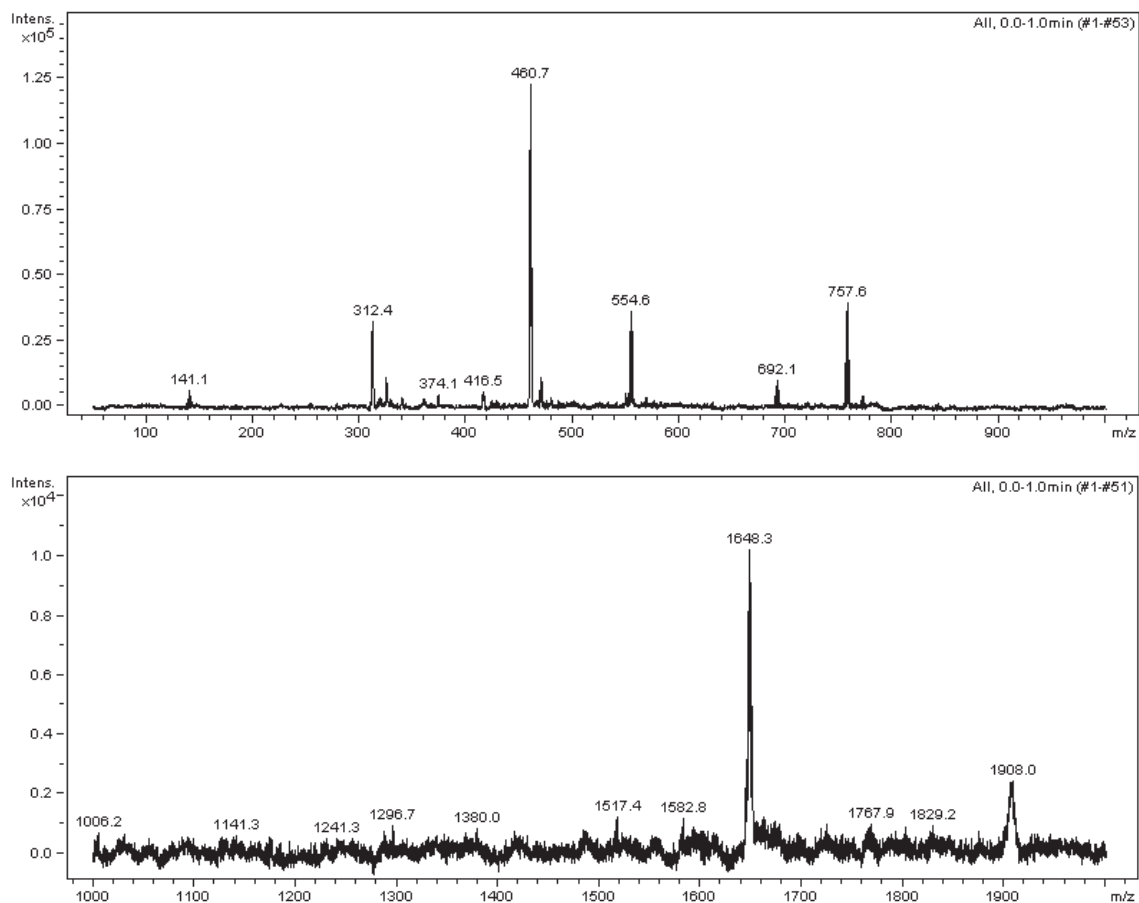


Abb. 54: ESI(negative)-MS von 2.5 (T₃P)

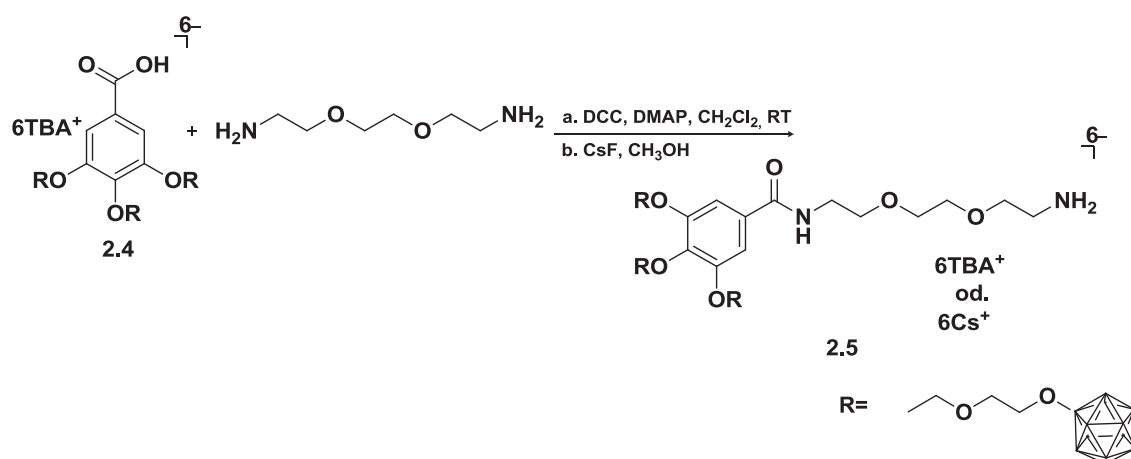


Abb. 55: Amidsynthese von 2.4 mit DCC, DMAP

Die gleiche Reaktion wurde auch mit Dicyclohexylcarbodiimid durchgeführt, wobei DMAP als Katalysator verwendet wurde (Abb. 55). Ansonsten wurden die Reaktionsbedingungen nicht verändert. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit

Wasser gewaschen, die Dichlormethan-Phase getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde mehrmals mit Ethylacetat gewaschen, um das Edukt **2.4** zu entfernen. Der Reinigungsprozess wurde mit Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Das Produkt war ein Gemisch, das noch das Edukt **2.4** enthielt.

Aus ESI(positiv)-MS (Abb. 56) kann man sehen, dass zwei Signale des Eduktes **2.4** bei m/z 1672.6 ($(E^{6-}+6Cs^++Na^+)^+$) und 1690.5 ($(E^{6-}+6Cs^++K^+)^+$) beobachtet wurden. Die weiteren Signale wurden für **2.5** bei m/z 1782.4 ($(A^{6-}+6Cs^++H^+)^+$), 1811.4 ($(A^{6-}+6Cs^++Na^+)^+$), 1915.2 ($(A^{6-}+7Cs^+)^+$) gefunden. Im ESI(negativ)-MS (Abb. 57) wurden Signale des Produktes **2.5** bei m/z 314.3 ($(A^{6-}+2Cs^+)^4-$) und m/z 461.2 ($(A^{6-}+3Cs^+)^3-$) und m/z 556.2 ($(A^{6-}+2K^++2Na^+)^{2-}$), 707 ($(A^{6-}+3Cs^++Na^+)^{2-}$), 758 ($(A^{6-}+4Cs^+)^{2-}$) und m/z 1244.1 ($(A^{6-}+2Na^++2K^++Cs^+)^-$), 1650.1 ($(A^{6-}+5Cs^+)^-$) gefunden. Das Signal des Eduktes **2.4** wurde auch bei m/z 692.6 ($(E^{6-}+4Cs^+)^{2-}$) beobachtet. Außerdem gab es noch einige unidentifizierbare Signale bei m/z 327.3, m/z 1518.2, m/z 417.9 und m/z 1583.1 im ESI(negativ)-MS.

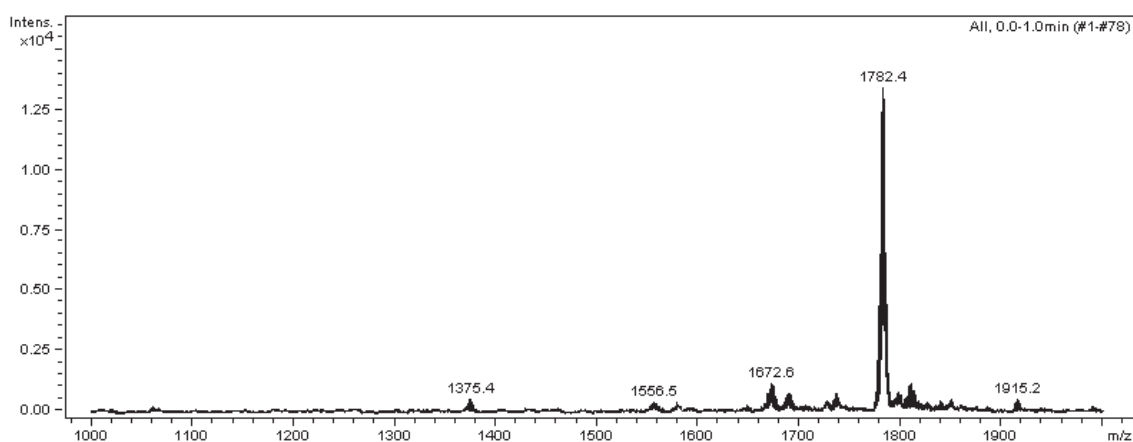


Abb. 56: ESI(positiv)-MS von **2.5** (DCC, DMAP)

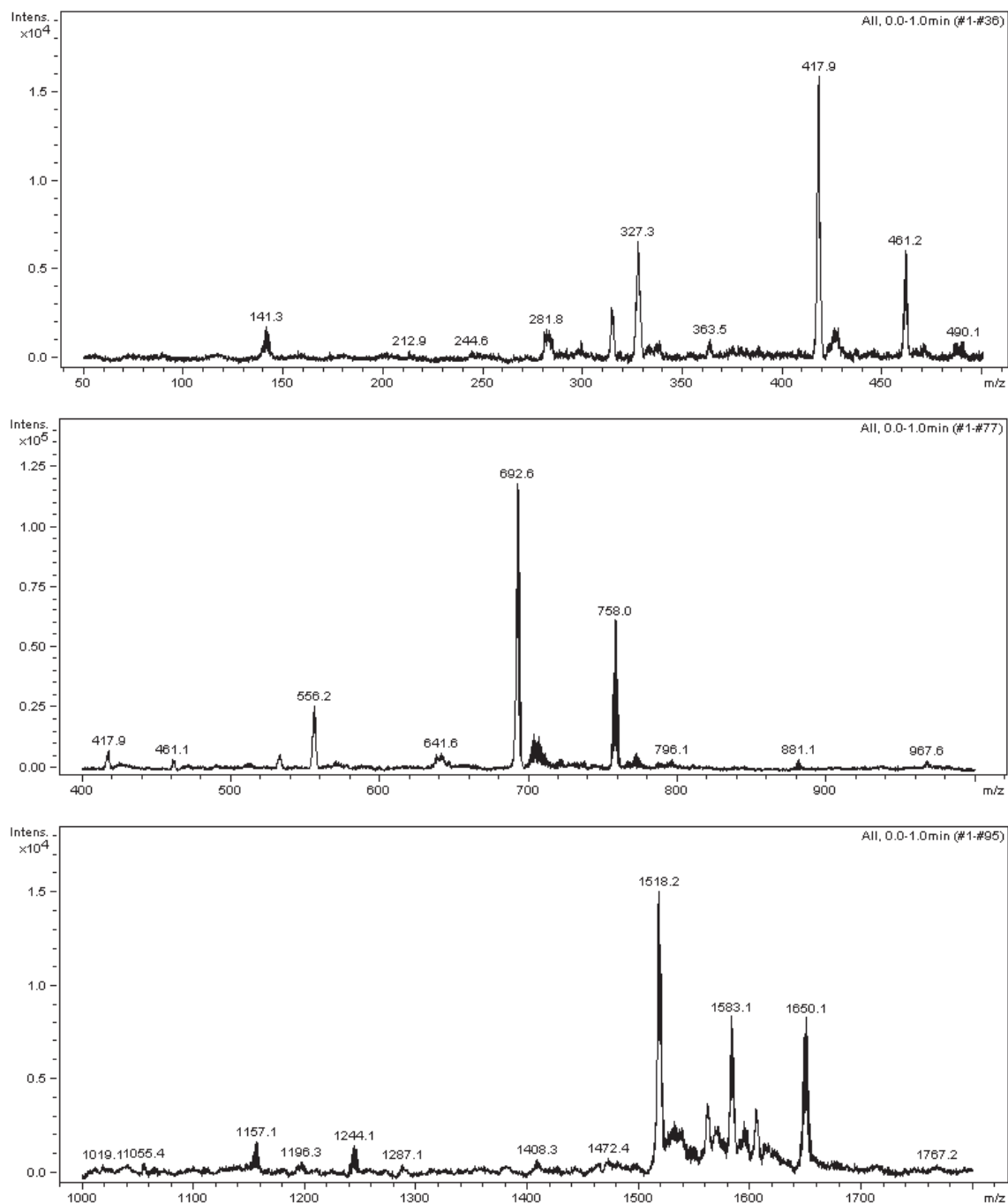


Abb. 57: ESI(negativ)-MS von 2.5 (DCC, DMAP)

Um das Produkt zu reinigen, wurde das Rohprodukt über Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Als mobile Phase wurde Dichlormethan / Methanol (9:1), Aceton / Ethylacetat (1:5) und Acetonitril / Dichlormethan (1:7.8), (Vöge 2009) verwendet. Die Reinigung war nicht erfolgreich. Die Produkte ließen sich schlecht eluieren. Eine Erklärung könnte sein, dass das Produkt aufgrund der hohen Polarität mit der stationären Phase stark wechselwirkt, so dass das Produkt auf der stationären Phase

hängen bleibt. Eine Trennung über eine RP-Säule (Reverse Phasen Chromatographie) könnte evtl. erfolgreich sein. Diese Möglichkeit wurde aus zeitlichen Gründen nicht weiter verfolgt (Tan / Carr 1997, <https://de.wikipedia.org/wiki/Chromatographie>, Harfst et al. 1994).

2.3.2 Darstellung des linkerhaltigen Rhodamin B-Derivats

Das Amid **2.8** wurde aus Rhodamin B **2.6** und Boc-geschütztem Amin **2.7** mittels Kupplungsreagenz DCC und DMAP als Katalysator hergestellt (Abb. 58). Diese Reaktion lief bei Raumtemperatur über Nacht in trockenem Dichlormethan ab. Aufgrund der fluoreszierenden Eigenschaft des Rhodamins wurde die ganze Reaktion unter Lichtausschluß durchgeführt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt **2.8** säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan / Methanol plus 1% Triethylamin, Kieselgel). Es wurde ein roter Feststoff erhalten. Die Ausbeute betrug 70%.

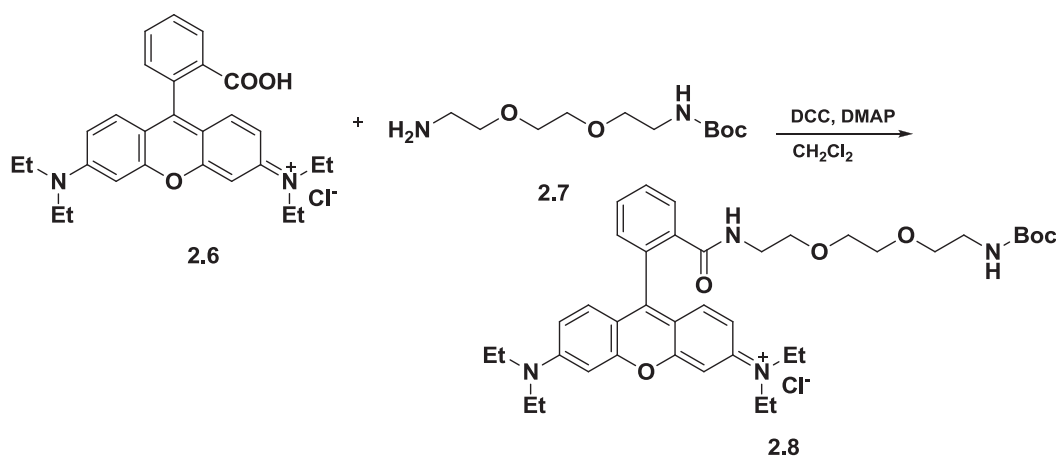


Abb. 58: Amidsynthese von **2.6** mit DCC, DMAP

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte bei 0 °C in Acetonitril durch Zugabe von Trifluoressigsäure (Abb. 59). Die Spaltungsprodukte sind Kohlendioxid und Isobuten. Diese zwei Nebenprodukte sind flüchtig und kontaminieren das entschützte Amin **2.9** nicht. Das rote Produkt **2.9** wurde chromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol gereinigt. Die Ausbeute betrug 75%.

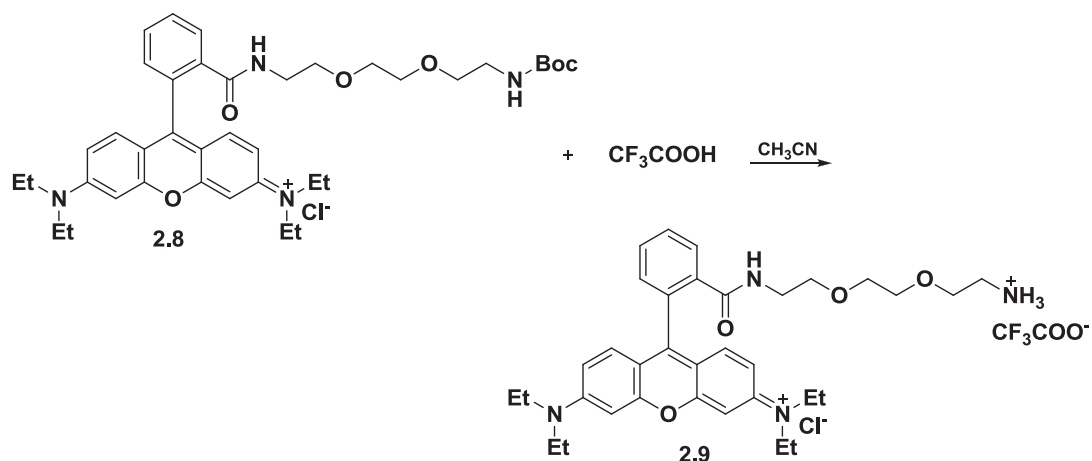


Abb. 59: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von 2.8

2.3.3 Darstellung des Rhodamin-3B-Derivates

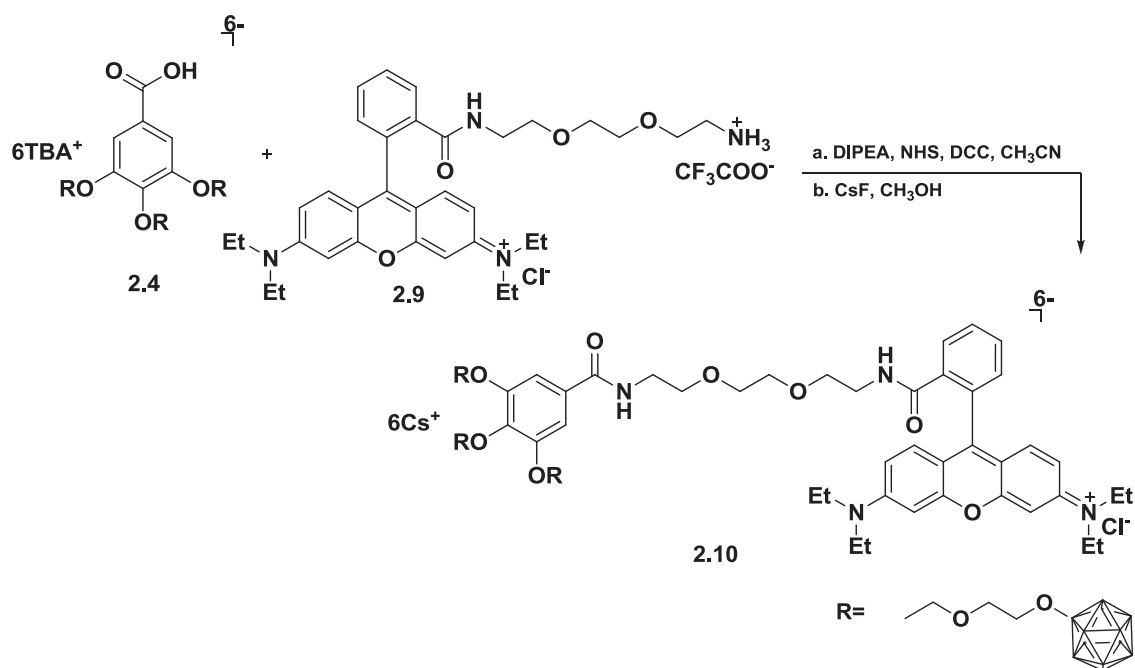
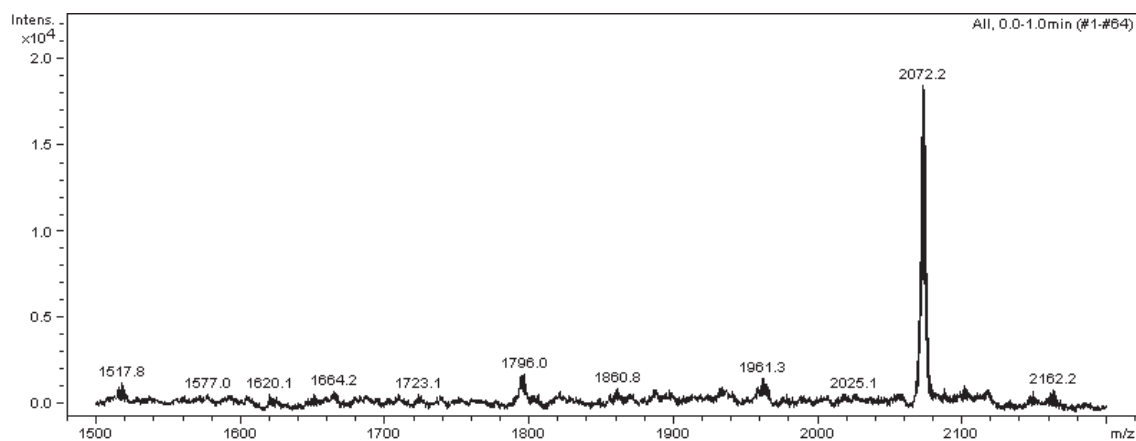
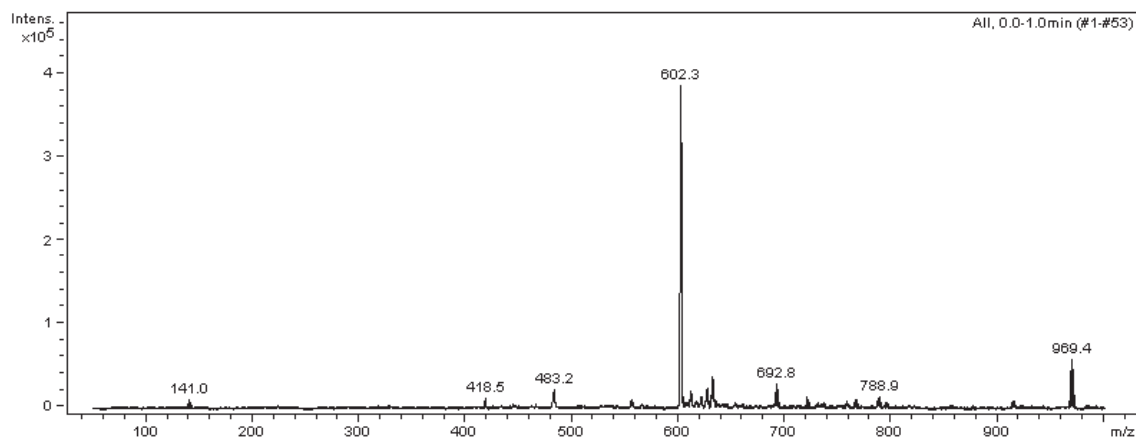


Abb. 60: Synthese des Rhodamin-3B-Derivates 2.10 mit Hilfe von NHS, DCC und DIPEA

Durch NHS-Veresterung wurde das Produkt **2.10** bei der Umsetzung des Carbonsäurederivates **2.4** mit dem Rhodamin B-Derivat **2.9** erhalten (Zhang / Zhao 2011). Die Reaktion lief in trockenem Acetonitril bei Raumtemperatur über Nacht ab (Abb. 60). Mit DCC bildete sich aus dem Carbonsäurederivat **2.4** zunächst eine O-Acylisoharnstoff-Zwischenstufe, die *in situ* mit N-Hydroxysuccinimid unter basischen

Bedingungen weiter reagiert. Für die Deprotonierung des Ammoniums wurde N,N-Diisopropylethylamin als starke Base verwendet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt in Methanol gelöst. Durch Zugabe von CsF wurde **2.10** als roter Niederschlag erhalten. Das Produkt musste aufgrund der fluoreszierenden Eigenschaft vor Licht geschützt werden. Die Ausbeute an Cs-Salz betrug 50%.

Das ESI(negativ)-MS (Abb. 61) zeigte Signale von **2.10** bei m/z 418.7 ($(A^{6-}+2Cs^+)^{4-}$), m/z 602.4 ($(A^{6-}+3Cs^+)^{3-}$), m/z 788.9 ($(A^{6-}+4K^+)^{2-}$), 969.5 ($(A^{6-}+4Cs^+)^{2-}$) und m/z 2072.2 ($(A^{6-}+5Cs^+)^{-}$). Allerdings wurde das Signal des Eduktes **2.4** mit sehr geringer Intensität bei m/z 692.8 ($(E^{6-}+4Cs^+)^{2-}$) auch gefunden. Das ESI(positiv)-MS zeigte nur das Signal des Cs-Kations.



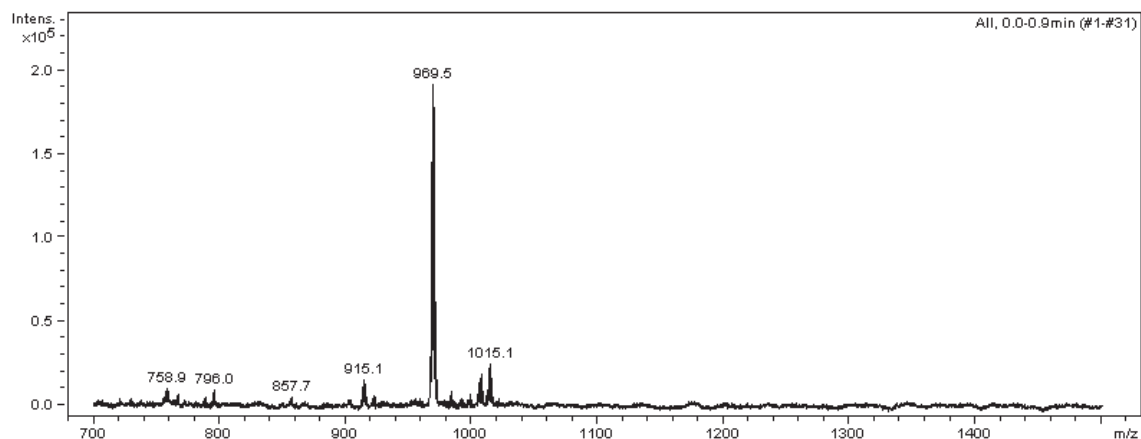
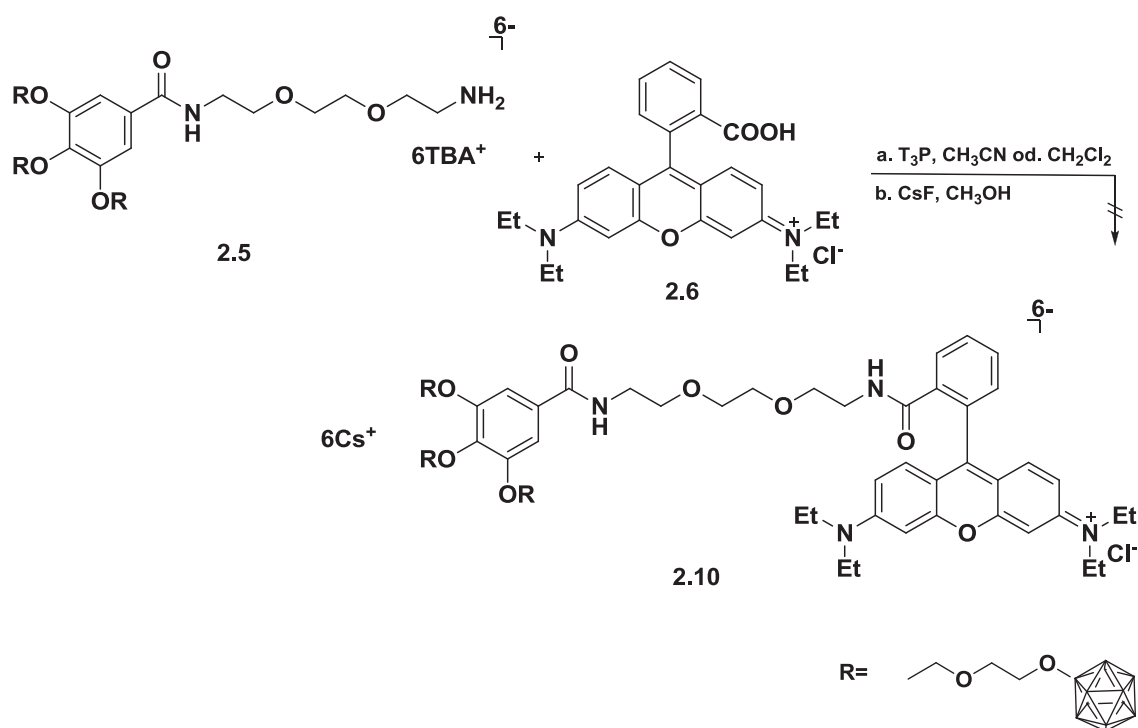


Abb. 61: ESI(negativ)-MS von 2.10

Abb. 62: Synthese des Rhodamin-3B-Derivates 2.10 mit Hilfe von T₃P

Zur Herstellung von **2.10** wurde auch T₃P als Kupplungsreagenz verwendet, wobei Dichlormethan als Lösungsmittel und Rhodamin B **2.6** im Überschuss eingesetzt (Abb. 62). Diese Reaktion lief bei Raumtemperatur über Nacht ab. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Dichlormethan-Phase wurde mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde eingeeengt. Das Reaktionsgemisch wurde in Methanol gelöst und CsF zugegeben. Das Cs-Salz fiel sofort aus.

Das ESI(negativ)-MS zeigte ein Signal des Eduktes **2.5** bei m/z 555.1 ($(E^{6-}+Cs^{+}+3K^{+})^{2-}$) und ein unidentifizierbares Signal mit einer zweifach negativen Ladungen m/z 520.1 und unidentifizierbare Peaks bei m/z 590.4, 952.2, 1314, 1675.8 und 2037.4. Eine Strukturaufklärung für die unidentifizierbare Peaks im ESI(negativ)-MS konnte nicht vorgenommen werden.

Nach Wiederholung der Reaktion in trockenem Acetonitril wurde das Reaktionsgemisch nach Beendigung der Reaktion in Dichlormethan gelöst und mit Wasser extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde ein Kationenaustausch durch Zugabe von CsF in Methanol durchgeführt. Das Cs-Salz fiel sofort aus. Das Cs-Salz wurde zuerst mit Methanol danach mit Ethylacetat gewaschen, um Nebenprodukte zu entfernen. Das ESI(negativ)-MS (Abb. 63) war zwar qualitativ besser, wies ausschließlich unidentifizierbare Signale aufgrund des starken Rauschens auf. Das Signal von **2.10** wurde bei m/z 1994.1 ($(A^{6-}+4Cs^{+}+Na^{+})^{-}$) beobachtet.

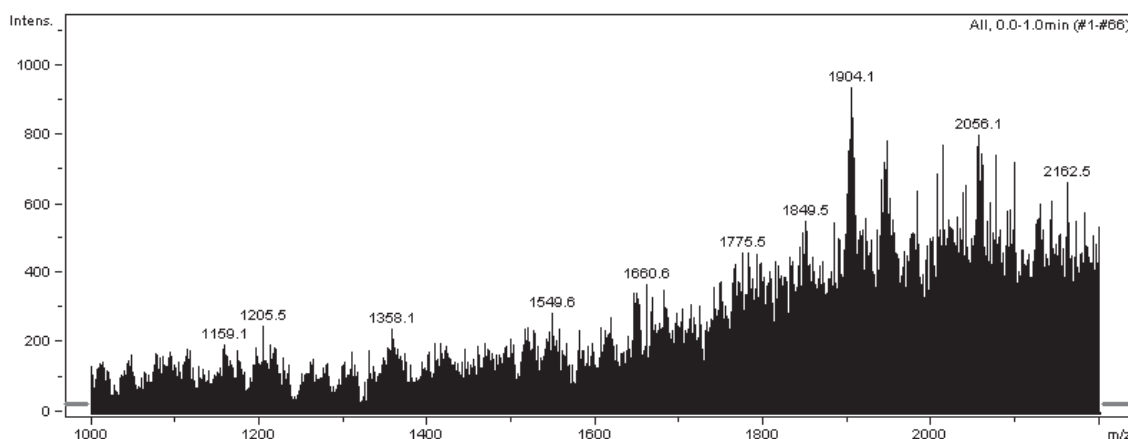


Abb. 63: ESI(negativ)-MS von **2.10** mit Hilfe von T_3P

Bei weiteren Synthesen wurden DCC und DMAP in den Reaktionen eingesetzt (Abb. 64). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Dichlormethan danach mehrmals mit Ethylacetat gewaschen, um die Nebenprodukte zu entfernen. Die ESI(negativ)-MS waren wegen des hohen Rauschens nicht interpretierbar. Die Synthesen mit DCC und DMAP wurden in dieser Arbeit nicht näher untersucht.

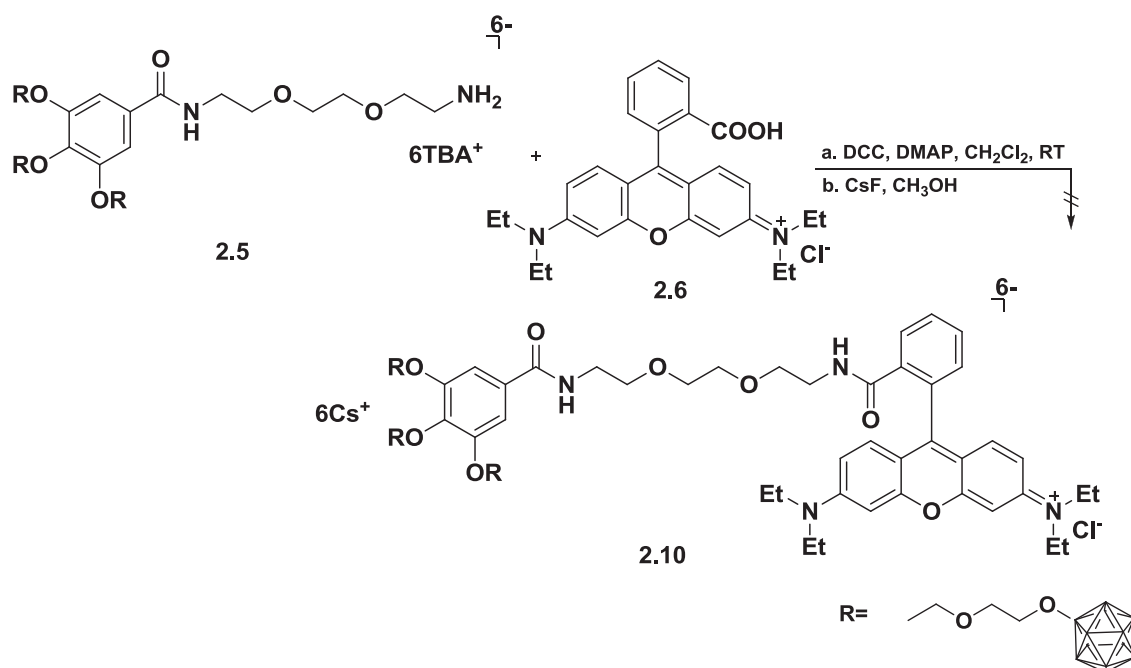


Abb. 64: Synthese des Rhodamin-3B-Derivates 2.10 mit Hilfe von DCC, DMAP

2.3.4 Darstellung des NBD-3B-Derivates

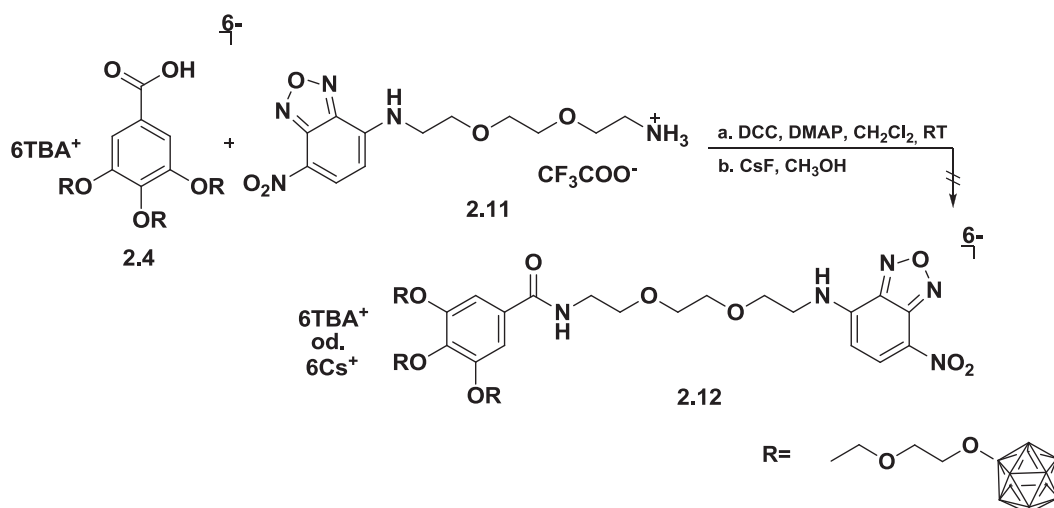


Abb. 65: Synthese des NBD 3B-Derivates 2.12 mit Hilfe von DCC, DMAP

Die gleiche Synthesemethode mit DCC und DMAP wurde auch zur Herstellung von 2.12 verwendet (Abb. 65). Die Reinigung erfolgte durch Ausschütteln des Dichlormethans mit Wasser. Die ESI-Spektren zeigten, dass die ESI(negativ)-MS des TBA-Produktes schlecht interpretierbar waren, da es sich um Signale im Bereich des

Rauschens mit einer Intensität kleiner 800 handelt. Das Cs-Produkt wurde durch Kationenaustausch mit Cäsiumfluorid in Methanol erhalten und die ESI-MS zeigten, dass es sich hauptsächlich um Signale im Bereich des Rauschens handelt. Die weiteren Synthesen von **2.12** wurden nicht näher untersucht.

2.3.5 Darstellung des Rhodamin-3B-Triazol-Derivates

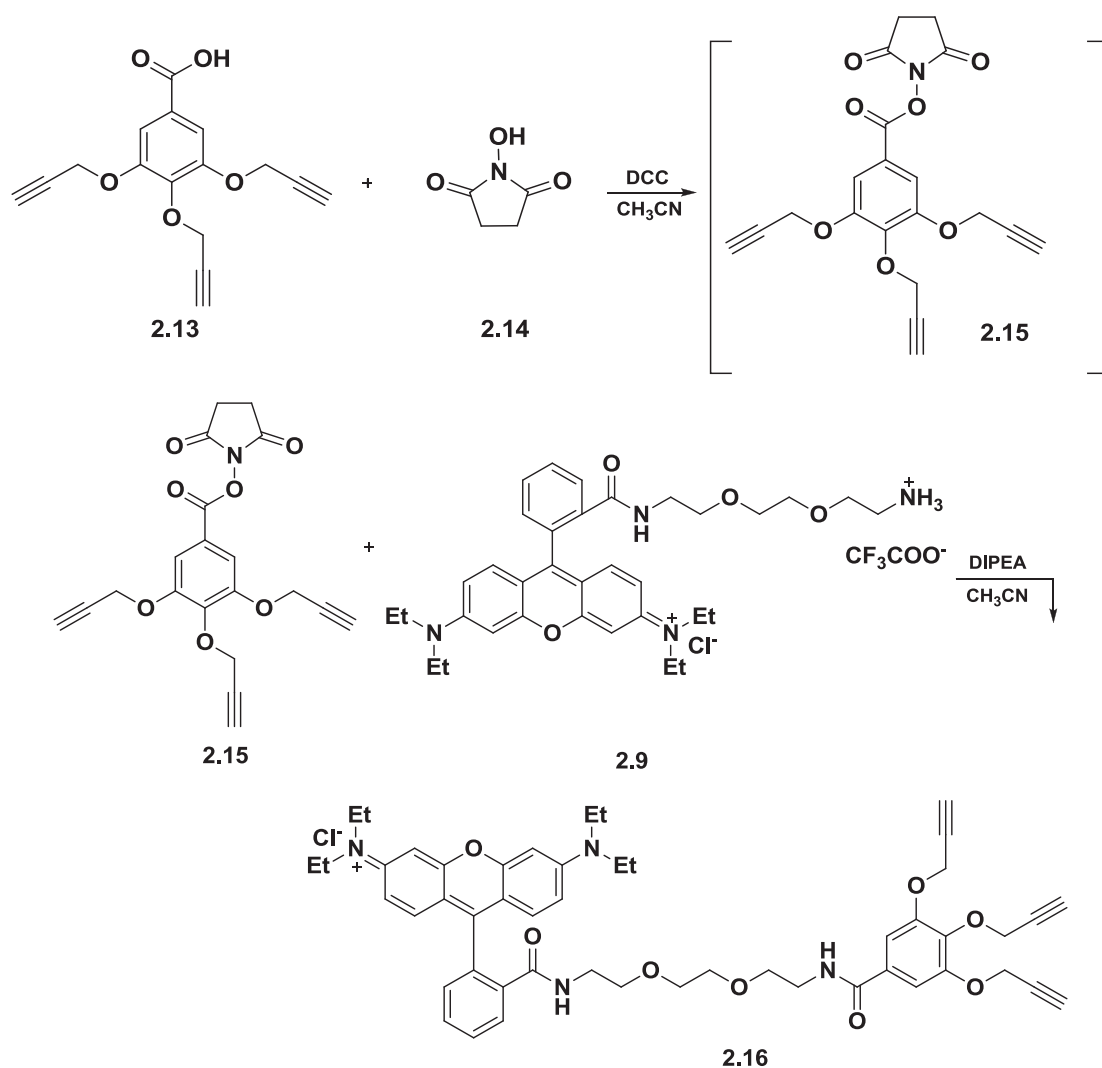


Abb. 66: Synthese von **2.16** mit Hilfe von NHS, DCC und DIPEA

Das Produkt **2.15** wurde bei der Umsetzung des Carbonsäurederivates **2.13** mit N-Hydroxysuccinimid **2.14** erhalten (Abb. 66), (Zhang / Zhao 2011). Die Reaktion lief bei Raumtemperatur über Nacht in trockenem Acetonitril ab. Mit DCC bildete sich das Carbonsäurederivat **2.13** zunächst als eine O-Acylisoharnstoff-Zwischenstufe, die *in*

situ mit NHS weiter reagierte. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **2.15** wurde unter Vakuum gelagert und ohne weitere Aufreinigung sofort mit **2.9** weiter umgesetzt. Als Produkt wurde der fluoreszierende Farbstoff **2.16** erhalten. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das Produkt **2.16** war fest und rosa. Es musste aufgrund der fluoreszierenden Eigenschaft vor Licht geschützt werden. Die Ausbeute betrug 65%. Das ESI(positiv)-MS zeigte Signale des Produktes **2.16** bei m/z 839.6, 861.5 und 877.5.

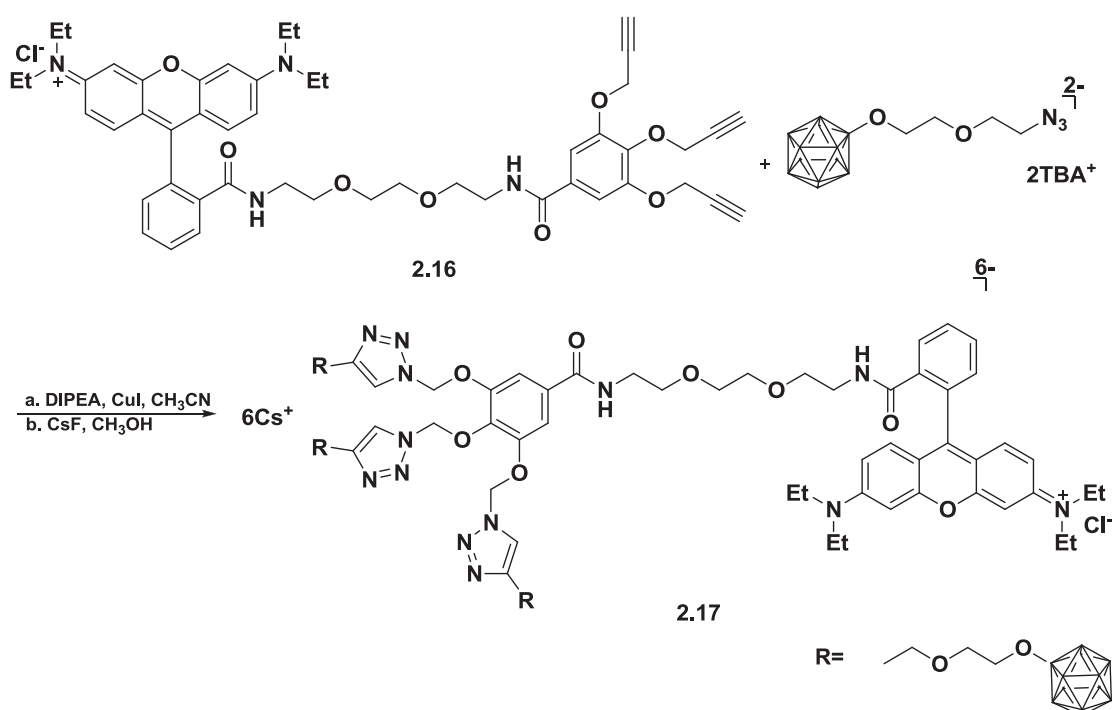


Abb. 67: Synthese des Rhodamin-3B-Triazol-Derivates **2.16** mit Hilfe von NHS, DCC und DIPEA

Die fluoreszierende Substanz **2.16** wurde unter Verwendung einer katalytischen Menge von CuI in Gegenwart von DIPEA in trockenem Acetonitril zu **2.17** umgewandelt (Abb. 67), (Sivaev et al. 2008, Kawai et al. 2010). Nach sieben Tagen wurde die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite abfiltriert, um den in der Lösung entstandenen gelben Niederschlag und das CuI zu entfernen. Das Filtrat wurde eingedunstet. Danach wurde der Rückstand in Methanol gelöst. Nach Zugabe von CsF fiel das Cs-Produkt **2.17** aus. Das fluoreszierende Produkt **2.17** wurde mehrmals mit Methanol gewaschen und dann an der Luft getrocknet. Das Produkt musste vor Licht geschützt werden.

Die ESI(negativ)-MS (Abb. 69) zeigten Signale des Produktes **2.17** bei m/z 429.5 ($(A^{6-} + Na^+ + K^+)^4$), 444.3 ($(A^{6-} + 2Cu^+)^4$), 462.1 ($(A^{6-} + Cs^+ + Cu^+)^4$) und m/z 637.7 ($(A^{6-} + Cs^+ + 2Cu^+)^3$), 660.6 ($(A^{6-} + 2Cs^+ + Cu^+)^3$) und m/z 1021.6 ($(A^{6-} + 2Cs^+ + 2Cu^+)^2$), 1057.1 ($(A^{6-} + 3Cs^+ + Cu^+)^2$). Außerdem wurden Signale der entsprechenden triazol-disubstituierten Substanz (Abb. 68) bei m/z 721.1 ($(A^{4-} + K^+ + Na^+)^2$), 744 ($(A^{4-} + 2K^+)^2$), 769 ($(A^{4-} + Cs^+ + Na^+)^2$), 778.9 ($(A^{4-} + Cs^+ + K^+)^2$) und 789 ($(A^{4-} + Cs^+ + Cu^+)^2$) gefunden. Die chromatographische Reinigung an Kieselgel war nicht erfolgreich. Das Produkt ließ sich schlecht eluieren aufgrund der starken Polarität. Aus zeitlichen und ökonomischen Gründen wurde keine RP-Trennung durchgeführt (Tan / Carr 1997, <https://de.wikipedia.org/wiki/Chromatographie>, Harfst et al. 1994).

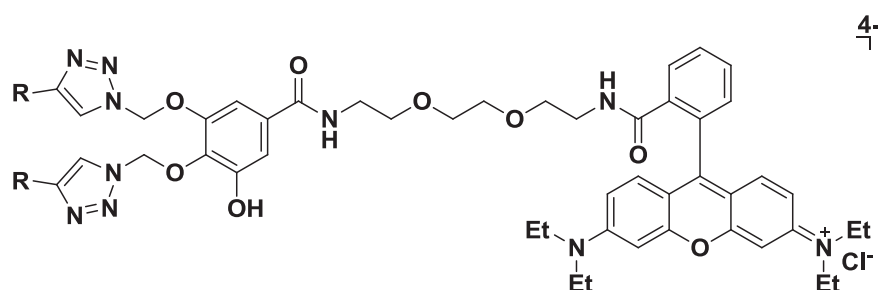
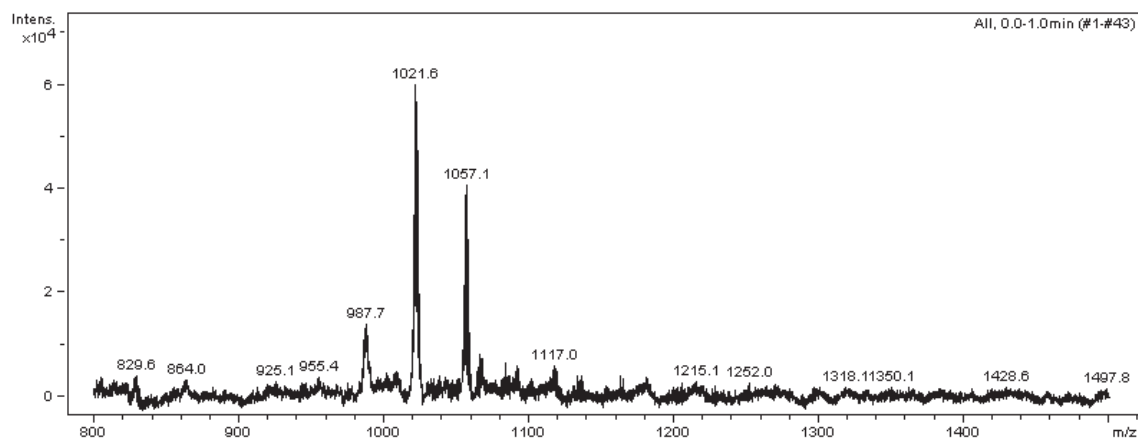


Abb. 68: Disubstituierte Triazolverbindung mit Hilfe von NHS, DCC und DIPEA



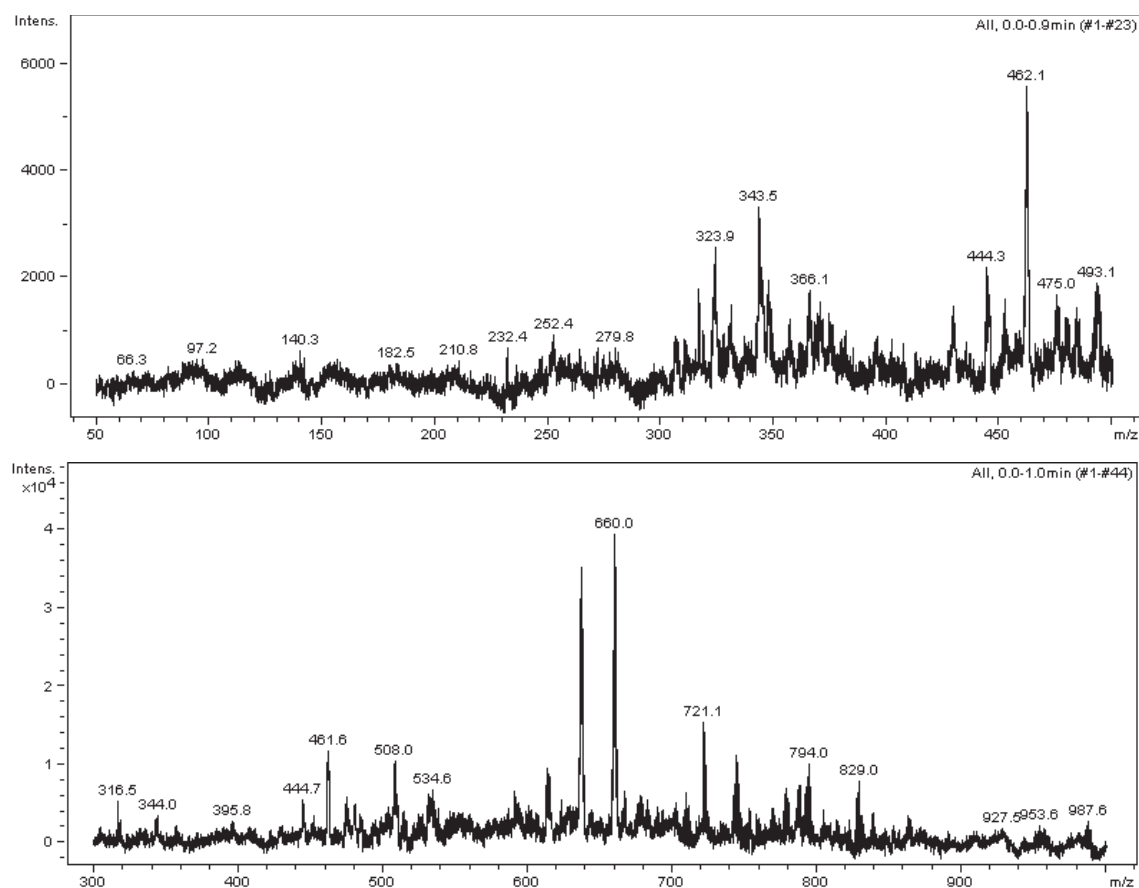


Abb. 69: ESI(negativ)-MS von 2.17 mittels Click-Reaktion

2.4 N-Nucleophile aromatische Substitution

Viele NBD-Derivate haben eine starke Fluoreszenz, die zu einer Verwendung im biochemischen Bereich geführt hat. Das Benzoxadiazol wird auch 3,4-Benzo-1,2,5-Oxadiazol oder Benzofurazan genannt. Die übliche Synthese basiert auf der nucleophilen Substitution von Halogenen aus 4-Halogen-7-Nitrobenzofurazan (Bem et al. 2007). Als entsprechendes Halogen wird Chlorid oder Fluorid eingesetzt. In dieser Arbeit werden neue NBD-Derivate synthetisiert, die später an *clos*o-Dodecaboratcluster gebunden werden sollten.

2.4.1 Darstellung des NBD-3B-Derivates

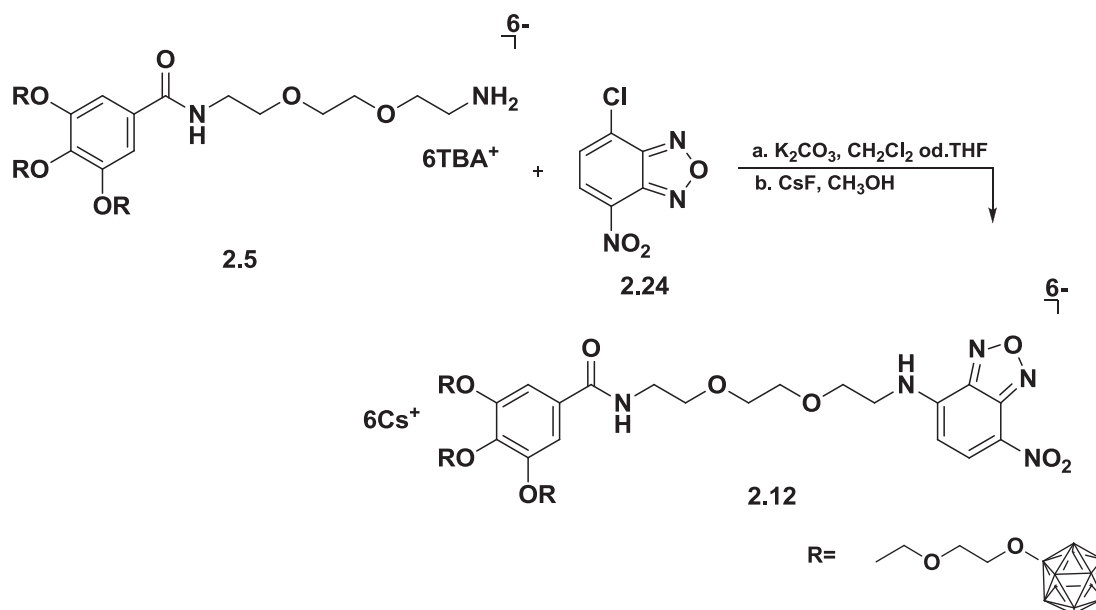


Abb. 70: Synthese des NDB-3B-Derivates mit K_2CO_3 als Base

Die Reaktion lief in trockenem Dichlormethan bei Raumtemperatur ab. Kaliumcarbonat wurde als Base verwendet (Abb. 70). Die Aminogruppe von Verbindung **2.5** substituiert nucleophil am Chlor.

Der Mechanismus ist eine nucleophile Substitution am Aromaten ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$). Die Aminogruppe greift das Cl-substituierte Kohlenstoffatom an. Dadurch bildet sich das Intermediat des Meisenheimer-Komplexes (Abb. 71; Bem et al. 2007). Die negative Ladung, die im Aromat auftritt, wird über den Aromat und über den Substituenten (-M-Effekt) delokalisiert.

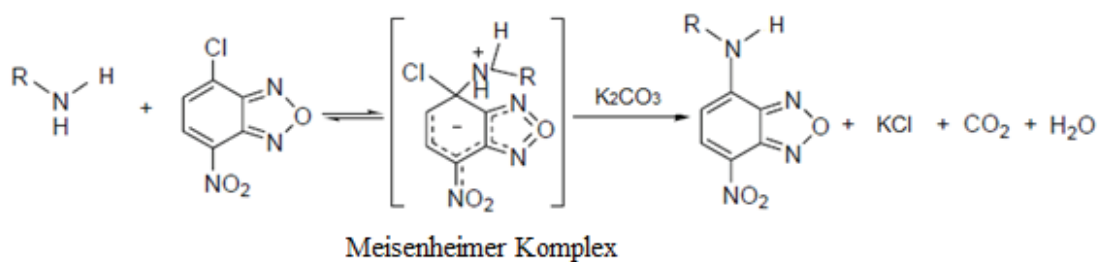


Abb. 71: Bildung des Meisenheimer-Komplexes mit NBD-Cl und einem Amin

Nach Beendigung der Reaktion wurde Kaliumcarbonat abfiltriert. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst. Durch Zugabe von CsF wurde das TBA-Kation gegen das Cs-Kation ausgetauscht. Das gelbe Produkt wurde mehrmals mit Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Produkt musste vor Licht geschützt werden.

Das ESI(negativ)-MS (Abb. 72) zeigte, dass es sich hauptsächlich um Signale des Produktes **2.12** bei m/z 515.2 ($(A^{6-}+3Cs^+)^{3-}$) und m/z 784.6 ($(A^{6-}+3Cs^++Na^+)^{2-}$), 793.1 ($(A^{6-}+3Cs^++K^+)^{2-}$), 839.1 ($(A^{6-}+4Cs^+)^{2-}$), 853.1 ($(A^{6-}+4Cs^++Na^+)^{-}$) handelten. Außerdem wurde das Signal des Anions $B_{12}H_{11}^-$ bei m/z 141.1 gefunden. Im Bereich des Rauschens wurden die Signale des Eduktes **2.5** mit sehr geringer Intensität bei m/z 1554.3 ($(E^{6-}+4Cs^++Na^+)^{-}$) und 1647.3 ($(E^{6-}+5Cs^+)^{-}$) identifiziert. Die ESI(positiv)-MS (Abb. 73) zeigten nicht nur Signale des Produktes **2.12** bei m/z 1780.5 ($(A^{6-}+4Cs^++2K^++Na^+)^{+}$), 1967.5 ($(A^{6-}+6Cs^++Na^+)^{+}$) und 2077.4 ($(A^{6-}+7Cs^+)^{+}$), sondern auch das Signal des Eduktes **2.5** mit sehr geringer Intensität bei m/z 1915.4 ($(E^{6-}+7Cs^+)^{+}$) und das Singal von Cs^+ . Aufgrund der starken Polarität wurde es auf die chromatographische Reinigung an Kieselgel verzichtet. Die Ausbeute des Cs-Salzes betrug 60%.

Statt Dichlormethan kann für diese Reaktion auch trockenes THF verwenden werden.

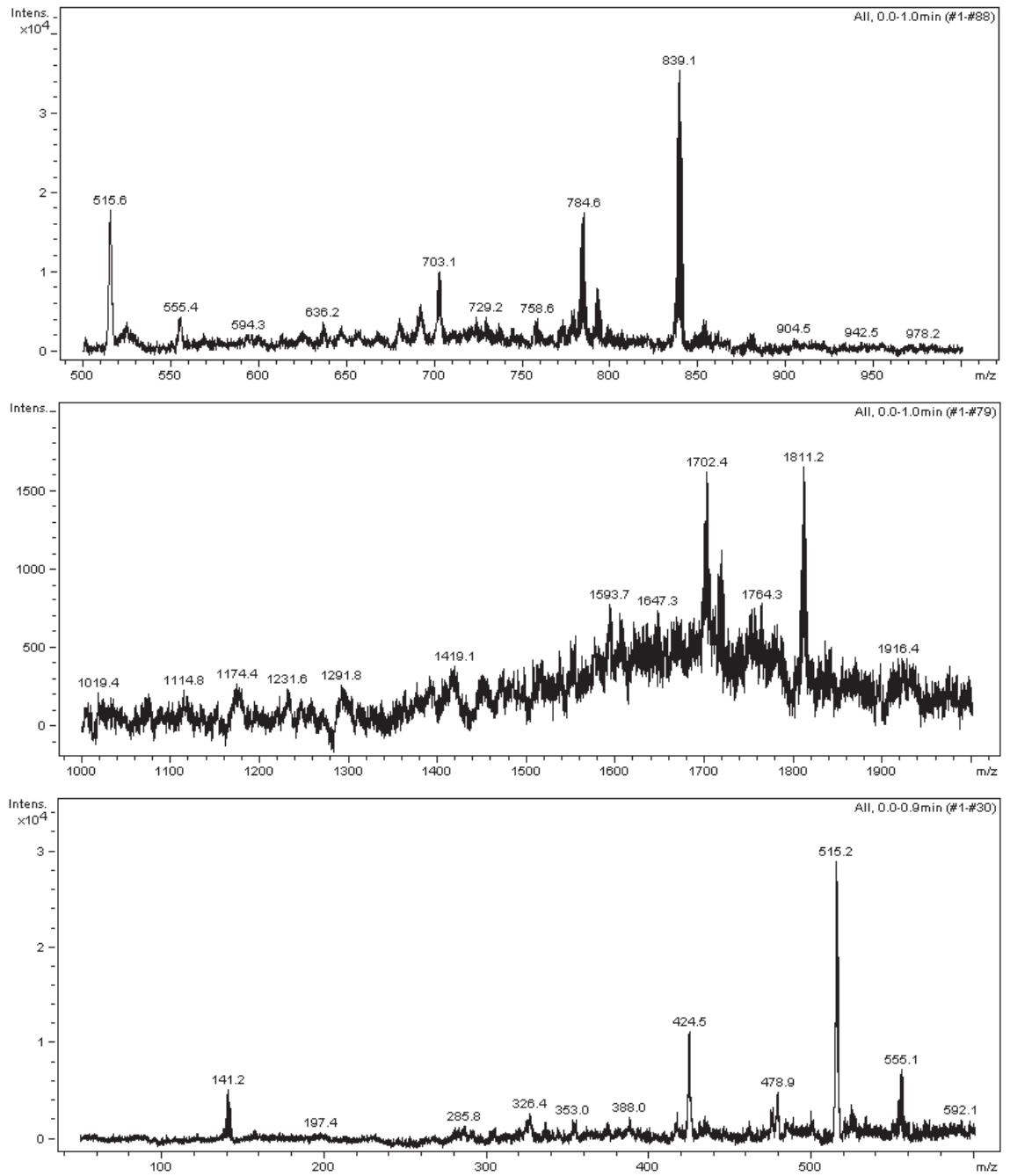


Abb. 72: ESI(negativ)-MS von 2.12

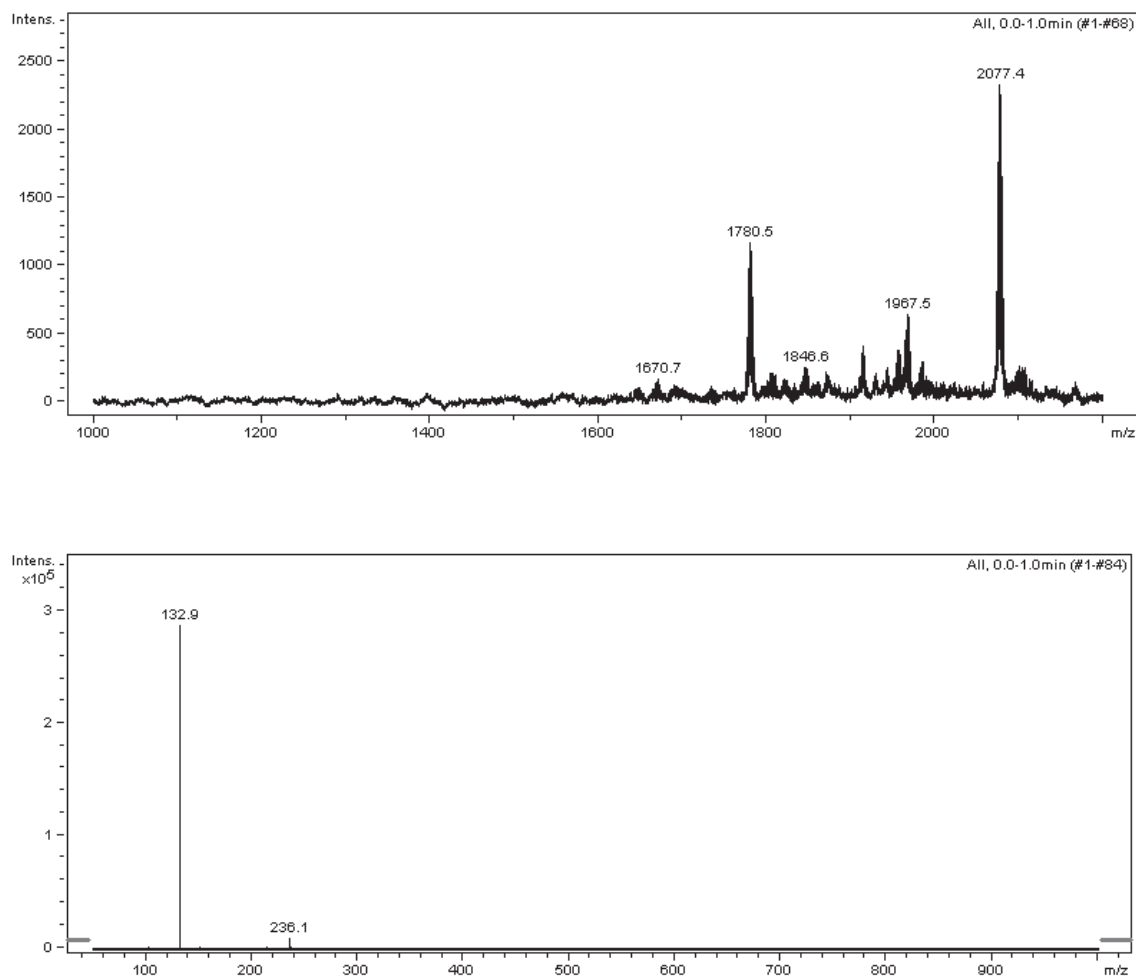


Abb. 73: ESI(positiv)-MS von 2.12

2.4.2 Darstellung des linkerhaltigen NBD-Derivates

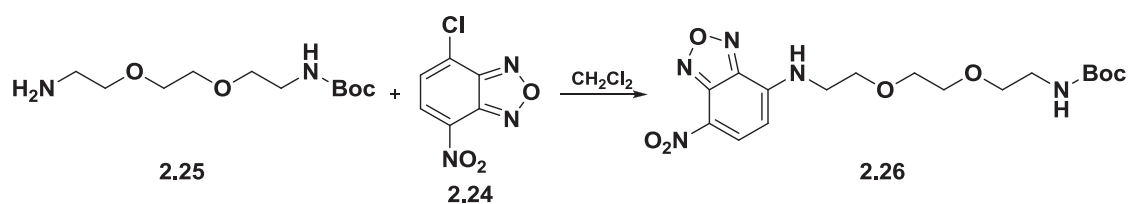


Abb. 74: Synthese von 2.26

Das Produkt **2.26** wurde in trockenem Dichlormethan erhalten (Abb. 74). Die Reaktion lief bei Raumtemperatur über Nacht ab. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das rote Produkt chromatographisch an Kieselgel (n-Hexan / Ethylacetat plus 1% Et₃N) gereinigt. Die Ausbeute betrug 70%.

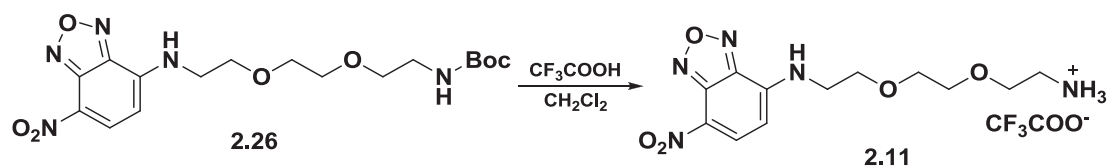


Abb. 75: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von 2.26

Die Boc-Schutzgruppe von 2.26 wurde in Dichlormethan durch Zugabe von Trifluoressigsäure bei 0 °C abgespaltet (Abb. 75). Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde 2.11 säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Ausbeute betrug 48.5%.

2.5 Nucleophile Substitution (S_N2)

2.5.1 N-Nucleophile Substitution

Die nucleophile Substitution ist ein Mechanismus in der organischen Synthese. Hierbei reagiert ein Elektronenpaardonor mit einer Verbindung R-X. X ist ein elektronenziehender Substituent und R bezeichnet einen Alkyl- oder Arylrest. Primär substituierte Abgangsgruppen reagieren nach S_N2 ab, somit wird die Bildung eines Carbeniumions verhindert und der Austritt der Abgangsgruppe erfolgt zur entgegengesetzten Seite des angreifenden Nucleophils. Die Reaktion läuft unter Inversion (Walden-Umkehr; Walden 1896) der Konfiguration ab.

2.5.1.1 4-(Bis-hexadecylmethyl)-1-(bromobutyl)pyridiniumbromid

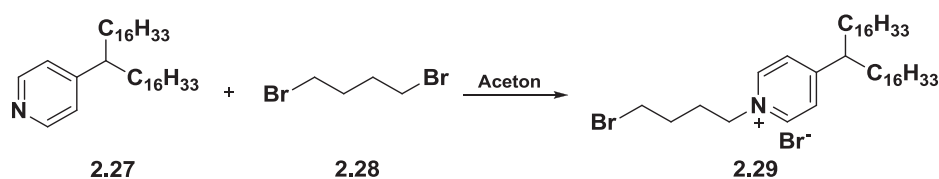


Abb. 76: N-Nucleophile Reaktion von 2.27

Das Produkt **2.29** wurde in trockenem Aceton durch S_N2 Substitution erhalten (Abb. 76). Diese Reaktion wurde ein Tag unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Ausbeute betrug 50%. Obwohl **2.28** im großen Überschuss in der Reaktion eingesetzt war, wurde ein Nebenprodukt **2.30** (Abb. 77) nach der Säulenchromatographie isoliert.

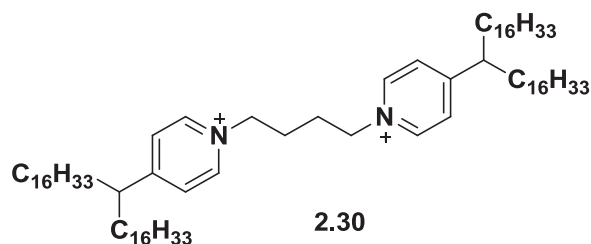


Abb. 77: Nebenprodukt 2.30

Das ESI(positiv)-MS (Abb. 78) zeigt, dass es sich um Signale von **2.29** bei m/z 678.7 (M^+) und 632.8 handeln. Im ESI(negativ)-MS (Abb. 79) handelt es sich um den Peak des Produktes bei m/z 792.3, 838.4 ($(M^+ + 2Br^-)$).

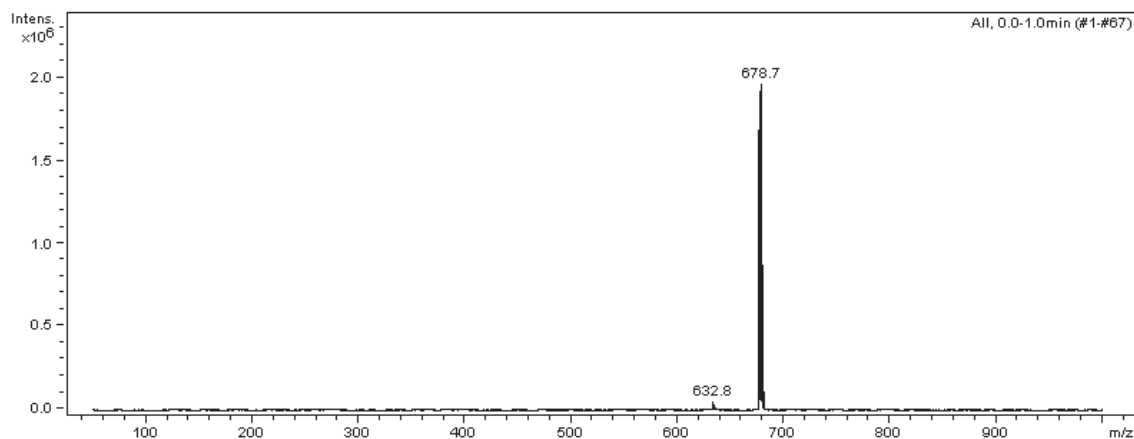


Abb. 78: ESI(positiv)-MS von 2.29

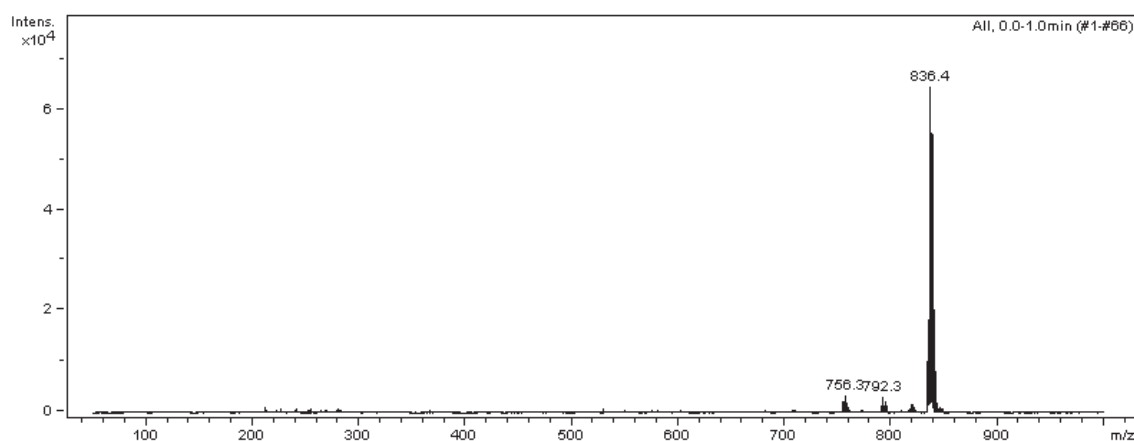


Abb. 79: ESI(negativ)-MS von 2.29

2.5.1.2 Tetramethylammonium-N-piperazinoundecahydro-*closo*-dodecaborat (1-)

Eine Cyclisierung von Ammoniumundecahydro-*closo*-dodecaborat wurde in dieser Arbeit untersucht. Die Reaktionen wurden im Acetonitril und in Gegenwart von zwei Basen bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Wahl der Base war kritisch.

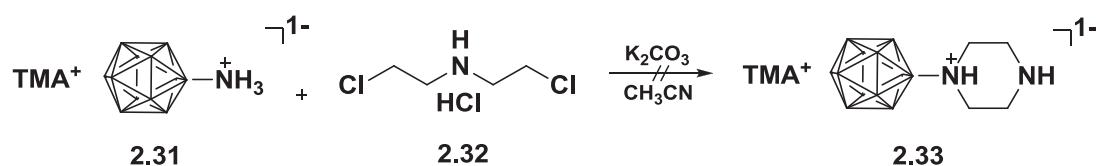


Abb. 80: Synthese von 2.33 mit K₂CO₃ als Base

Stattdessen wurde **2.32** mit 1.5 Äquivalenten eingesetzt und die anderen Reaktionsbedingungen nicht verändert. Im ESI(negativ)-MS (Abb. 83) handelt es sich hauptsächlich um den Peak des Produktes **2.33** mit großer Intensität bei m/z 227.2 (A^-). Das Signal des Eduktes **2.31** und des Anions $B_{12}H_{11}^-$ wurde auch im negativen Spektrum bei m/z 343 und bei m/z 141.1 mit geringer Intensität gefunden. Um die Reinheit des gewünschten Produktes zu erhöhen, wurde der entstandene Niederschlag nach dem Entfernen des Lösungsmittels aus Wasser umkristallisiert und danach chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die Reinigung nach dem Verfahren von O. Suckova (Suckova 2012) war gescheitert.

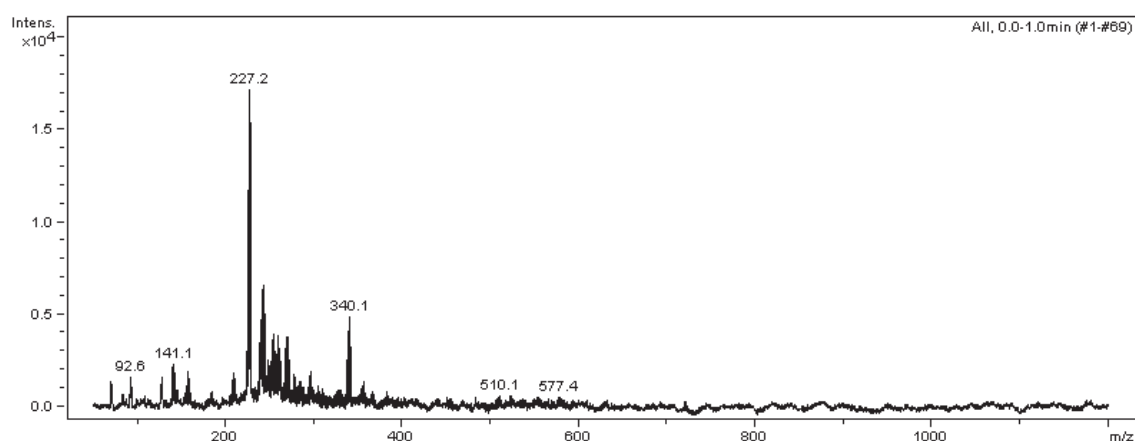


Abb. 83: ESI(negativ)-MS von **2.33**, **2.34** (Edukt **2.32** mit 1.5 Äq)

2.5.2 S-Nucleophile Substitution

2.5.2.1 Tetramethylammonium-(4-bromobutyl)(2-cyanoethyl)-thioundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)

Das Schwefelatom führt zu Anionen mit hoher Nucleophilie und hoher Polarisierbarkeit aufgrund der unbesetzten d-Orbitale. Deswegen sind Schwefelatome nucleophiler als Stickstoffatome.

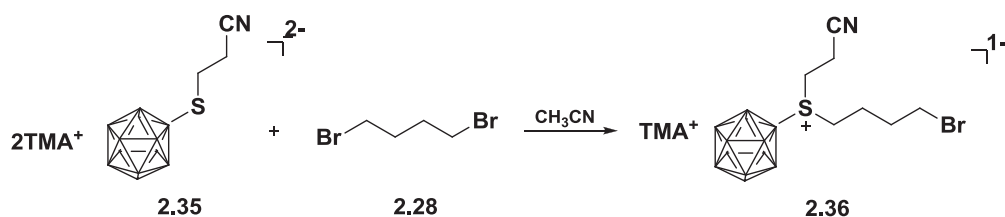
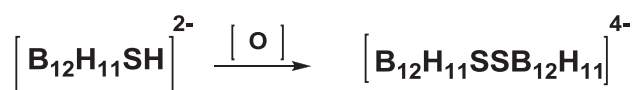


Abb. 84: Synthese von 2.36

Die Alkylierung von **2.35** mit Dibromobutan **2.28** lief in trockenem Acetonitril bei Raumtemperatur ab (Abb. 84). Dibromobutan wurde langsam zu der blauen Suspension zutropft, die aus der Substanz **2.35** und trockenem Acetonitril bestand. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch abfiltriert, anschließend mit Acetonitril gewaschen, damit das Disulfid $[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SSB}_{12}\text{H}_{11}]^{4-}$ (Sivaev et al. 2002) vollständig entfernt wurde. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit Diethylether und n-Hexan gewaschen, um nicht reagiertes Dibromobutan zu entfernen. Das Produkt **2.36** wurde an der Luft getrocknet. Die Ausbeute betrug 35%.

Abb. 85: Disulfidbildung von $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}^{2-}$

Die blaue Farbe der Suspension erfolgt durch Disulfidbildung (Abb. 85; Sivaev et al. 2002), das aus Mercaptoundecahydro-*closo*-dodecaborat $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}^{2-}$ mit molekularem Sauerstoff gebildet wird (Sivaev et al. 2002). Die ESI(negativ)-MS (Abb. 86) zeigte das Signal des Produktes **2.36** bei m/z 363.2. (A^-).

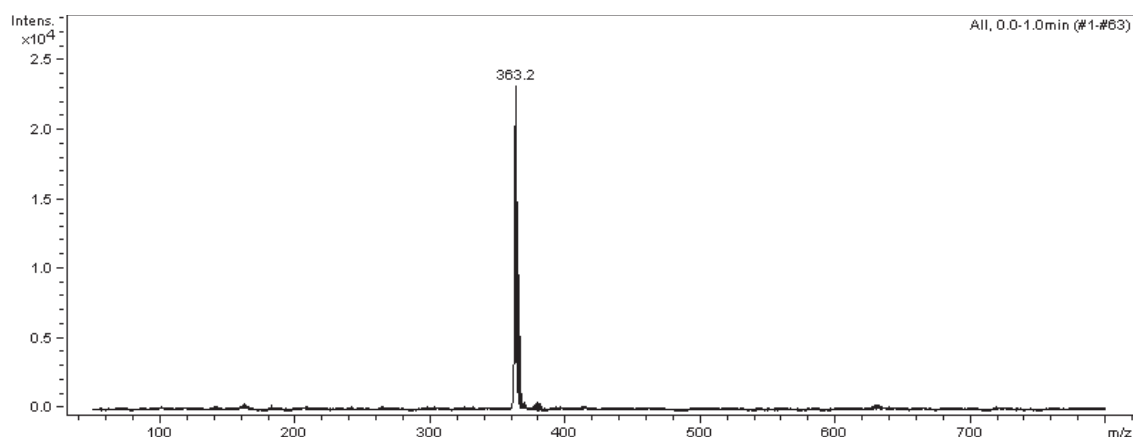


Abb. 86: ESI(negativ)-MS von 2.36

Die direkte Herstellung des Produktes **2.36** ist nicht möglich mit Tetramethylammonium-mercaptoundecahydro-*closo*-dodecaborat $\text{TMA}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}]$, welches durch Kationenaustausch von TMACl gegen $\text{Na}_2[\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}]$ in wässriger Lösung erfolgt. Es entsteht ein Gemisch aus Sulfid- und Sulfonium-Derivaten (Sivaev et al. 2002; Abb. 87).

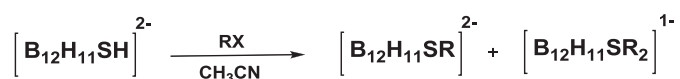
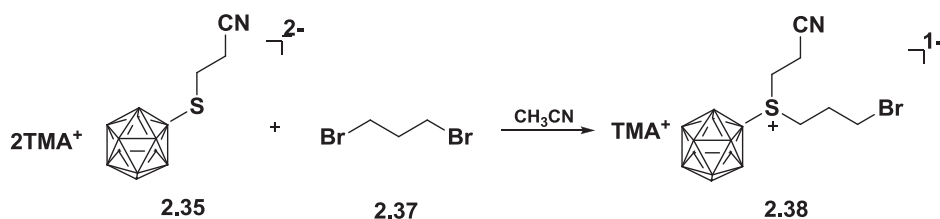


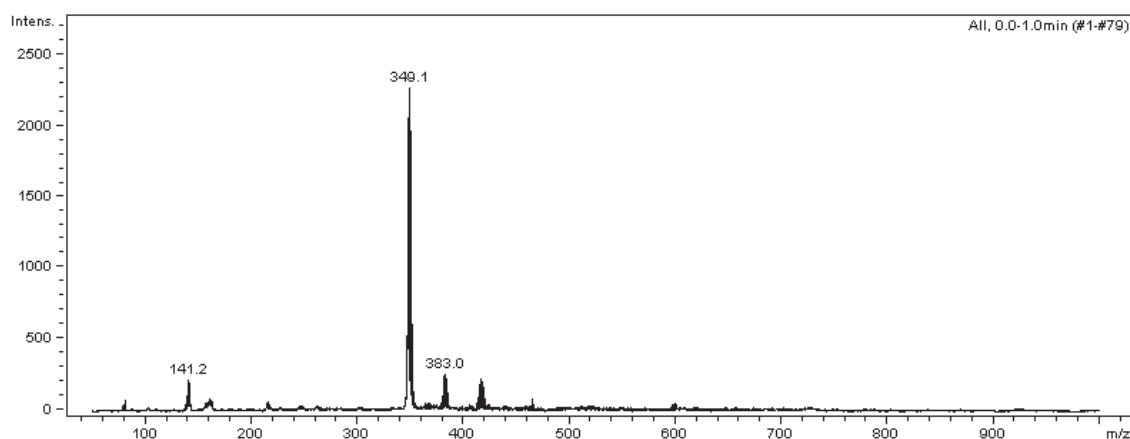
Abb. 87: Direkte Synthesemöglichkeit des BSH-Derivats

Hierbei ist R ein Alkylrest und X ein Halogen. Die Cyanoethyl-Schutzgruppe kann leicht am Sulfid entfernt werden. Die Abspaltung der Cyanoethylgruppe erfolgt in Aceton durch Zugabe von OH^- (Gabel et al. 1993). Diese Reaktion läuft gut in Aceton ab aufgrund sehr guter Löslichkeit des Disulfides, das als Nebenprodukt anfällt. Es entsteht Acrylnitril als Nebenprodukt.

2.5.2.2 Tetramethylammonium-(3-bromopropyl)(2-cyanoethyl)-thioundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)

Abb. 88: Synthese von **2.38**

Die Darstellung von **2.38** wurde analog zu Synthese von **2.36** vorgenommen (Abb. 88). Das ESI(positiv)-MS zeigte das Signal des TMA-Kations bei m/z 74. Das ESI(negativ)-MS (Abb. 89) zeigte das Signal des Produktes **2.38** bei m/z 349.1 (A^-). Ein weiteres Signal wurde für $\text{B}_{12}\text{H}_{11}^-$ bei m/z 141.2 gefunden.

Abb. 89: ESI(negativ)-MS von **2.38**

2.5.2.3 Tetramethylammonium-thiomorpholino-undecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)

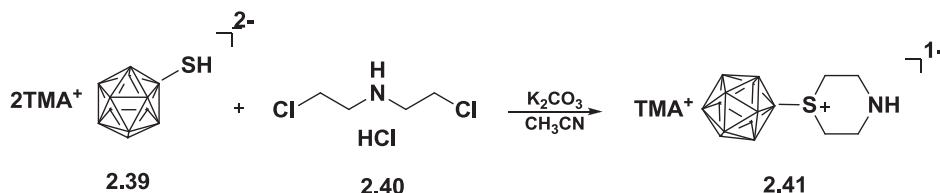


Abb. 90: Synthese von 2.41

Das cyclische Sulfonium-Derivat **2.41** wurde aus **2.39** und **2.40** in trockenem Acetonitril (Abb. 90) erhalten. Nach Zugabe von $\text{TMA}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ und Bis(2-chloroethyl)amin-hydrochlorid **2.40** wurde das blaue Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur unter basischen Bedingungen in trockenem Acetonitril gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde Kaliumcarbonat abfiltriert. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand war ein Gemisch aus Produkt **2.41** und den Edukten **2.39** und **2.40**. Der Rückstand wurde zunächst mit Wasser gewaschen und anschließend mit Wasser : Aceton (1:1), um das nicht reagierte BSH und **2.40** zu entfernen. Die wässrige Phase wurde eingengt. Das weiße Produkt **2.41** wurde an der Luft getrocknet. Die Ausbeute betrug 33%.

Das ESI(negativ)-MS (Abb. 91) zeigt das Signal des Produktes **2.41** bei m/z 244.1 und das Signal vom $\text{B}_{12}\text{H}_{11}^-$ bei m/z 141. Das positive Spektrum zeigt den Peak des TMA-Kations.

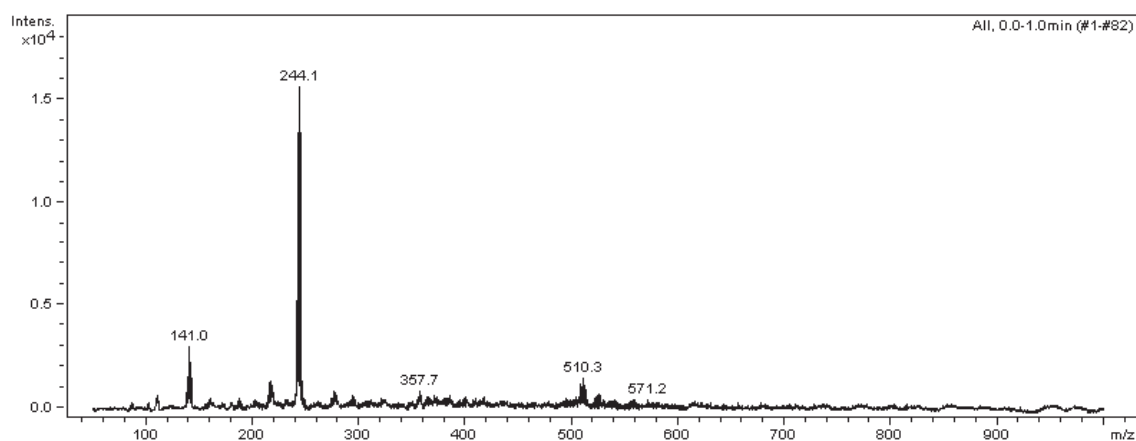


Abb. 91: ESI(negativ)-MS von 2.41

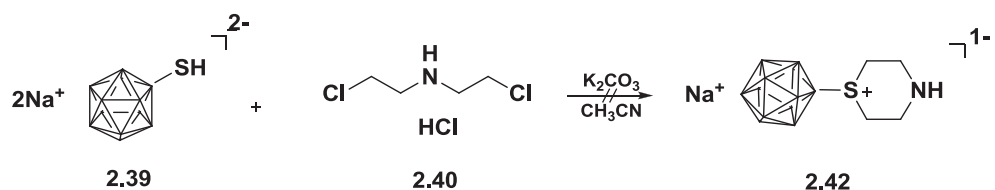


Abb. 92: Synthese von 2.42

Statt $\text{TMA}_2\text{B}_{12}\text{H}_{12}\text{SH}$ wurde $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{12}\text{SH}$ in die Reaktion eingesetzt. Die anderen Reaktionsbedingungen wurden nicht verändert. Das Produkt wurde nicht erhalten (Abb. 92).

Die ESI-MS-Analyse zeigten, dass das gewünschte Produkt nicht erhalten wurde. Das positive Spektrum zeigte ein unidentifizierbares Signal bei $m/1$ 479.3 und das negative Spektrum zeigte außer Signal vom $\text{B}_{12}\text{H}_{11}^-$ mit Nominalmasse 141.1 noch die unidentifizierbaren Signale bei $m/1$ 401.2 und 504.1. Eine Strukturaufklärung der unidentifizierten Peaks im negativen und positiven ESI-MS konnte bisher noch nicht erreicht werden.

Ein möglicher Vorschlag für den Kationenaustausch von Tetramethylammonium gegen Natrium wäre (Abb. 93), dass zunächst das TMA-Kation von **2.41** gegen das TBA-Salz in der wässrigen Lösung durch Zugabe von Tetrabutylammoniumchlorid austauschen sollte. Danach würde das TBA-Kation gegen das Cäsium-Kation in Methanol ausgetauscht. Der Kationenaustausch von Cs^+ zu Na^+ sollte mittels Amberlit IR 120 erfolgen.

Abb. 93: Kationenaustausch von TMA^+ gegen Na^+

2.5.2.4 Tetramethylammonium-N-(2-chlorethyl)-thiomorpholinoundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)

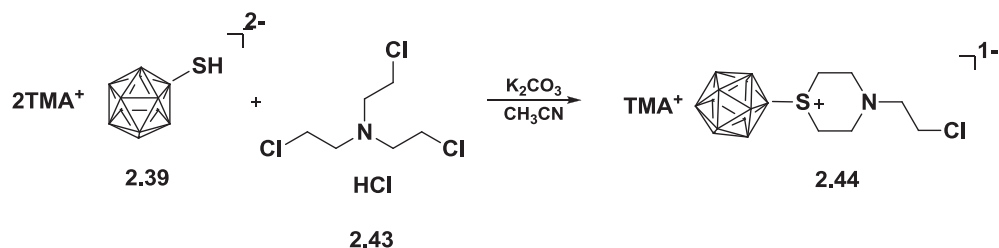


Abb. 94: Synthese von 2.44

Die Synthese von **2.44** wurde nach der Diplomarbeit von O. Suckova (Suckova 2012) vorgenommen (Abb. 94).

Das ESI(positiv)-MS (Abb. 95) zeigt das Signal von TMA^+ mit Nominalmasse 74.3 und das Signal des Produktes von $(2\text{TMA}^+ + \text{A}^-)^+$ mit Nominalmasse 454.4. Es handelt sich im negativen Spektrum (Abb. 96) um Signale des Produktes bei $m/1$ 306.1 (A^-) und bei $m/1$ 636.2 ($(2\text{A}^- + \text{Na}^+)^-$).

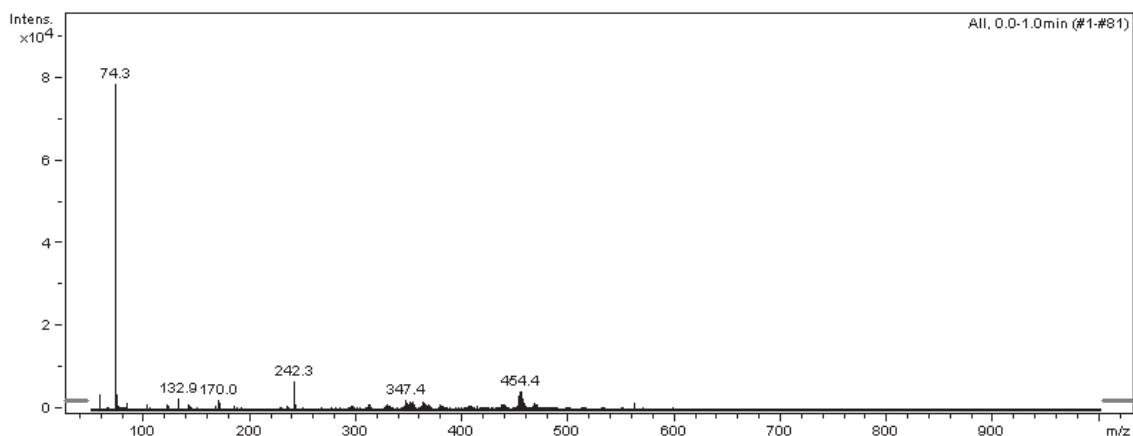


Abb. 95: ESI(positiv)-MS von 2.44

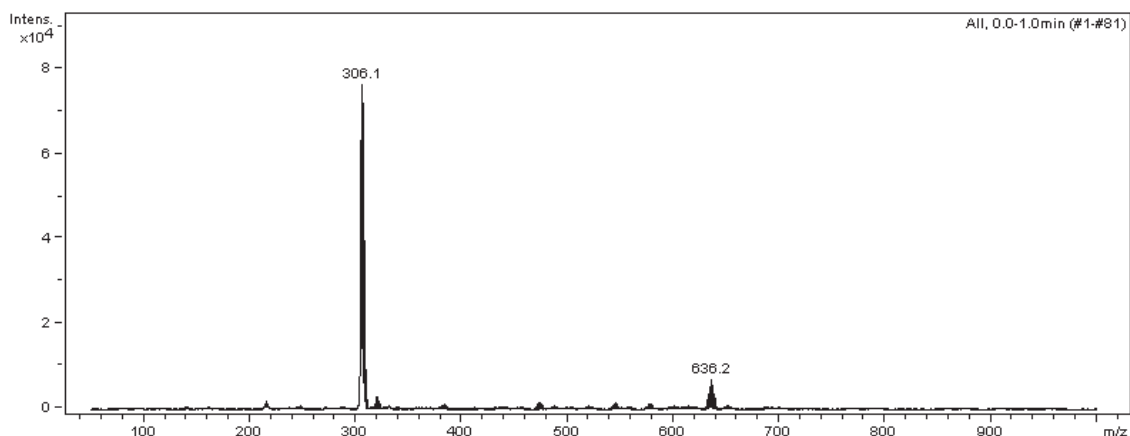


Abb. 96: ESI(negativ)-MS von 2.44

2.5.2.5 Natrium-N-(2-chlorethyl)-thiomorpholinoundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)

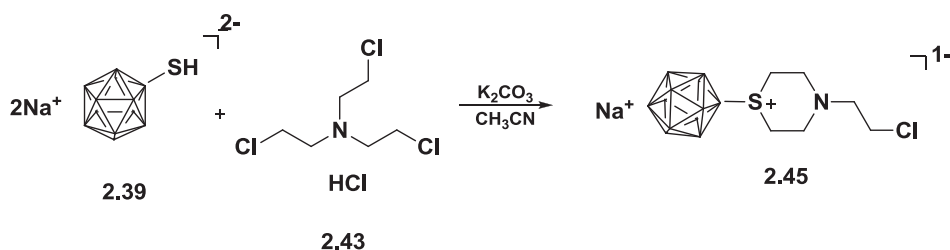


Abb. 97: Synthese von 2.45

Statt $\text{TMA}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ wurde $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ in die Reaktion für die Darstellung von **2.45** eingesetzt (Abb. 97). Wie in Kapitel 2.5.2.4 beschrieben, wurden die dortigen Reaktionsbedingungen nicht verändert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand zunächst in Wasser gelöst. Danach wurde die wässrige Phase mit 10%ige HCl auf pH 2 gebracht. Es wurde mit Dichlormethan mehrmals extrahiert. Nach dem Entfernen des Wassers wurde das erhaltene Produkt an der Luft getrocknet. Die Ausbeute betrug 30%.

Das ESI(negativ)-MS (Abb. 98) zeigt Signale des Produktes **2.45** bei m/z 307.1 (A^-) und 636.2 ($(2\text{A}^- + \text{Na}^+)^-$). Es handelt sich im positiven Spektrum (Abb. 99) hauptsächlich um unidentifizierbare Peaks bei m/z 186.1, 170.1, 150, die nicht zum Borclustermuster gehören. Ein TMA^+ -Peak mit ca. 50% Intensität wurde im positiven Spektrum auch

gefunden. Eine Strukturaufklärung der unidentifizierten Peaks im ESI(positiv)-MS konnte bisher nicht erreicht werden.

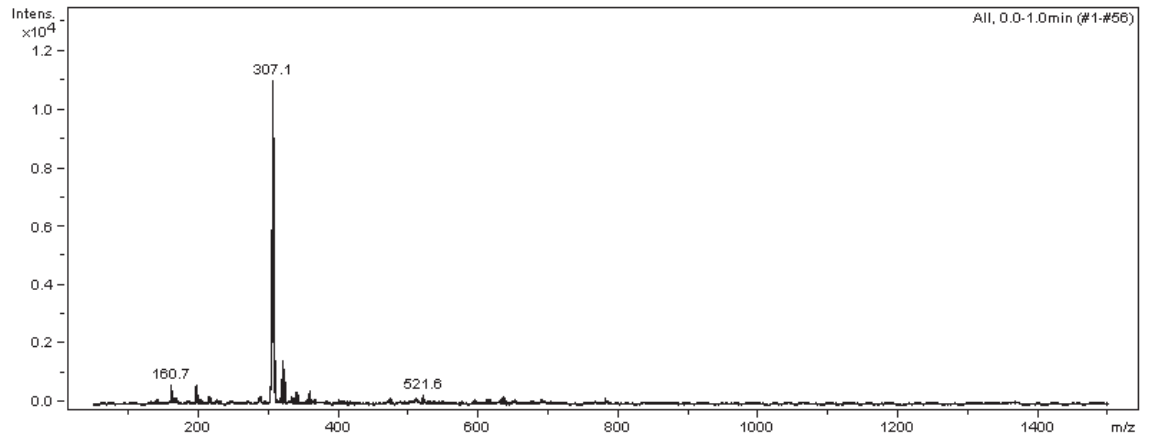


Abb. 98: ESI(negativ)-MS von 2.45

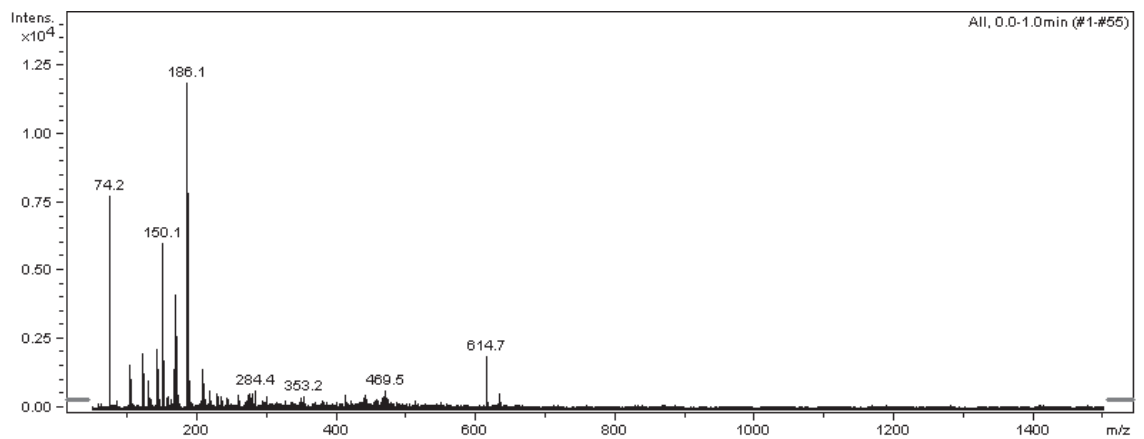


Abb. 99: ESI(positiv)-MS von 2.45

2.5.2.6 Tetramethylammonium-N-(4-brombutyl)-thiomorpholinoundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)

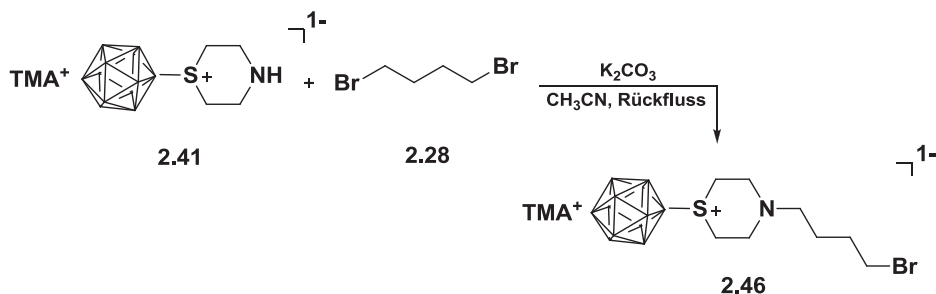


Abb. 100: Synthese von **2.46**

Die nucleophile Reaktion von **2.41** wurde mit Dibromobutan **2.28** in trockenem Acetonitril mit Kaliumcarbonat als Base unter Rückfluss durchgeführt (Abb. 100). Bei Raumtemperatur erfolgte keine Reaktion. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Bindung zwischen Sulfonium und Stickstoffatom stark polarisiert ist und das Stickstoffatom nicht so leicht deprotonierbar ist. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde zunächst mit n-Hexan danach mit Ethylacetat gewaschen, um organische Nebenprodukte vollständig zu entfernen. Die Ausbeute von **2.46** betrug 40%.

Das ESI(negativ)-MS (Abb. 101) zeigt Signale von **2.46** bei m/z 379 (A⁻). Ein weiteres Signal wird für B₁₂H₁₁⁻ bei m/z 141.1 gefunden.

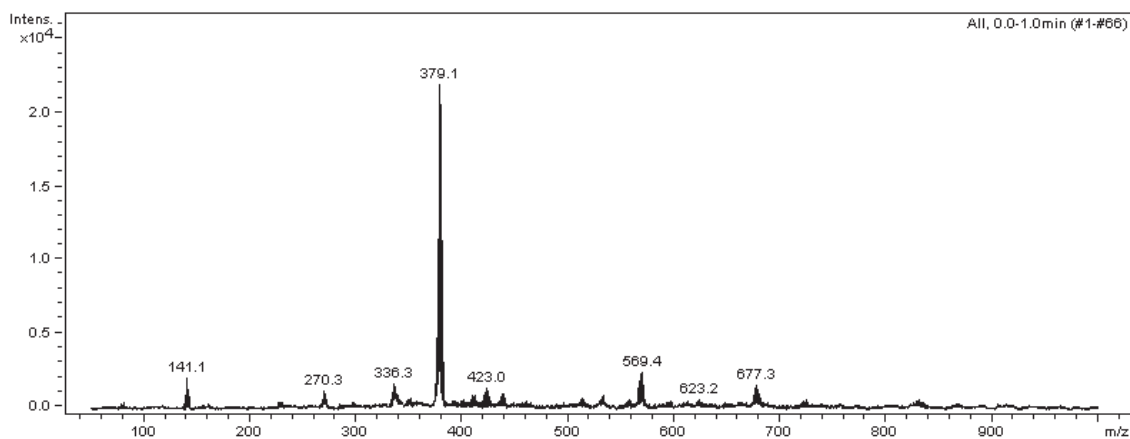


Abb. 101: ESI(negativ)-MS von **2.46** (unter Rückfluss)

Zum Vergleichen wurde die Reaktion auch bei 55 °C durchgeführt. Die anderen Reaktionsbedingungen bleiben konstant. Im ESI(negativ)-MS (Abb. 102) wurde der Peak des Eduktes **2.36** bei m/1 244 beobachtet. Ein unidentifizierbares Peak wurde bei m/1 229.3 gefunden.

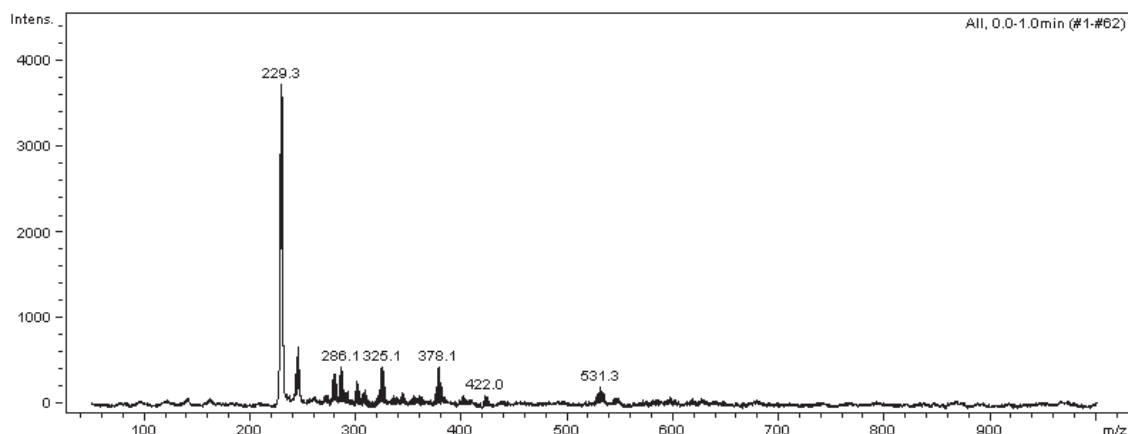
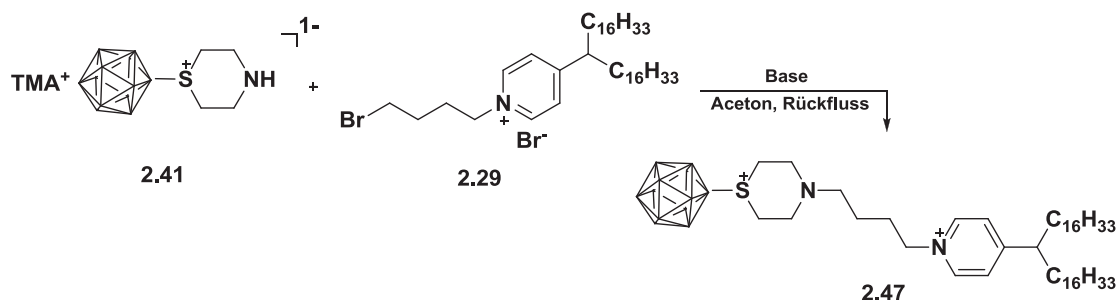


Abb. 102: ESI(negativ)-MS von 2.46 (bei 55 °C)

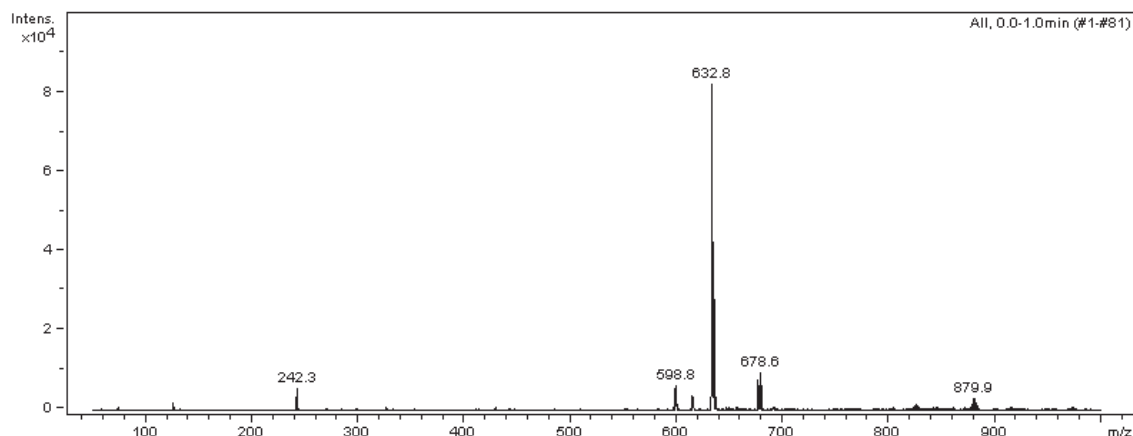
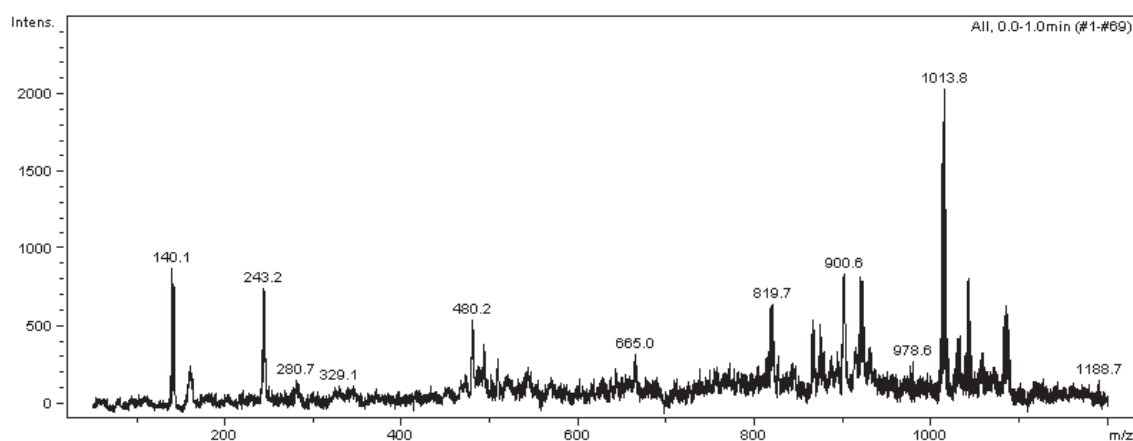
2.5.2.7 Darstellung der positiv geladenen Borlipide

Das Borlipid **2.47** besteht aus zwei Teilen. Der hydrophile Teil ist das Thiomorpholinoundecahydro-*closo*-dodecaborat (1-). Das Sulfonium ist positiv geladen. Der hydrophobe Teil ist die C₁₆H₃₃-Alkylketten. Über den Linker werden diese zwei Teile zusammengebunden. So ist das Borlipid elektronisch neutral. In der wässrigen Lösung bei pH 7 wird das Stickstoffatom von Thiomorpholin protoniert. So ist das Borlipid **2.47** einfach positiv geladen. Ziel der Arbeit ist die Darstellung von einfach positiv geladenen Borlipiden. Die Verbindungen **2.41** und **2.29** sind die Ausgangsmoleküle. Die Reaktion ist eine basenkatalysierte nucleophile Substitution und läuft unter Rückfluss in trockenem Aceton ab (Abb. 103). Als Basen werden Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid oder Cäsiumcarbonat verwendet (Tabelle 2). Das Verhältnis von den Edukten **2.41**, **2.29** und Basen ist 1:1.2:3-5. Es entsteht ein Gemisch aus **2.41**, **2.29** und dem Produkt **2.47**.

Abb. 103: Synthese von **2.47**Tabelle 2: Drei verschiedene Umsetzungen für Herstellung des Borlipids **2.47**

Edukt 2.41 (Äq.)	Edukt 2.29 (Äq.)	Produkt 2.47	Base
1	1	Gemisch (2.41+2.29+2.47)	Cs_2CO_3
1	1.2	Gemisch (2.41+2.29+2.47)	NaOH
1	1	Gemisch (2.41+2.29+2.47)	K_2CO_3

Mit Kaliumcarbonat als Base wurde die Reaktion über Nacht refluxiert. Nach Beendigung der Reaktion wurde Kaliumcarbonat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst. Nach dem Abfiltrieren wurde der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Im ESI(positiv)-MS (Abb. 104) wurde sowohl das Signal des Produktes **2.47** bei m/z 879.9 ($(\text{M}+\text{K}^+)^+$), als auch Signale des Edukt-Derivats **2.29** bei m/z 598.8 ($(\text{E}^+-\text{Br})^+$), 632.8 ($(\text{E}^+-\text{Br}+\text{Cl})^+$) und 678.6 (E^+) gefunden. Im negativen Spektrum (Abb. 105) wurde nicht nur das Signal des Produktes **2.47** bei m/z 919 ($(\text{M}+\text{Br}^-)^-$), sondern auch Signale des Eduktes **2.41** bei m/z 244 (E^-) und vom $\text{B}_{12}\text{H}_{11}^-$ bei m/z 141 gefunden. Die weiteren Signale der unidentifizierbaren Peaks wurden bei m/z 480, 665, 819 und 900 gefunden.

Abb. 104: ESI(positiv)-MS von 2.47 mit K₂CO₃ als BaseAbb. 105: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit K₂CO₃ als Base

Mit Natriumhydroxid als Base wurde die Reaktion unter Rückfluss über Nacht erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Nach dem Abfiltrieren wurde der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Im positiven ESI-MS-Spektrum (Abb. 106) wurde nicht nur das Signal des Produktes **2.47** bei m/1 840.1((M+H⁺)⁺) und 876 ((M+Na⁺)⁺), sondern auch die Signale vom Molekül **2.27** bei m/1 542.7 ((**2.27**+H⁺)⁺) und vom Edukt **2.29** bei m/1 632.7 ((E⁺-Br+Cl)⁺) und 676.7 (E⁺) gefunden. Die weiteren Signale für das TMA- und TBA-Kation wurden auch gefunden. Eine Erklärung für Entstehen des TBA-Peaks konnte nicht gefunden werden. Im negativen Spektrum (Abb. 107) handelt es sich um die Peaks des Eduktes **2.41** bei m/1 244 (E⁻) und des Anions B₁₂H₁₁⁻ bei m/1 141.

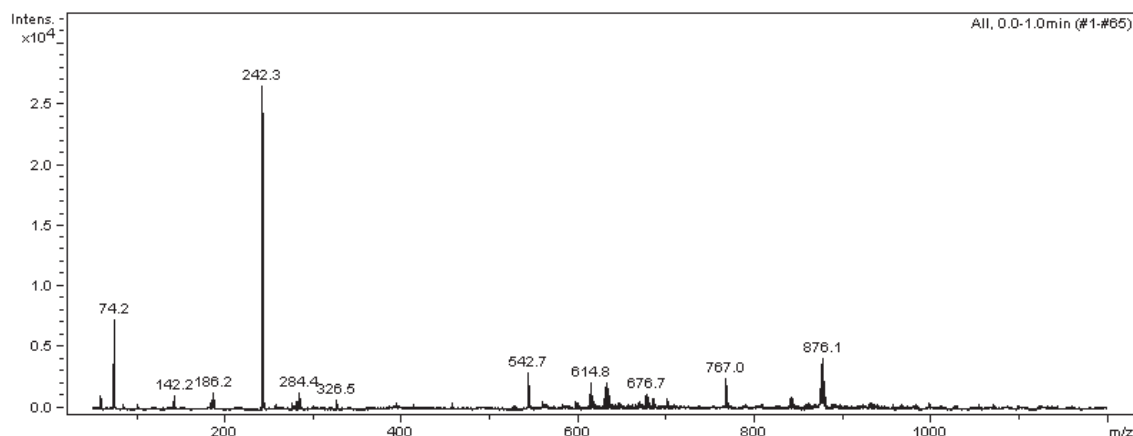


Abb. 106: ESI(positiv)-MS von 2.47 mit NaOH als Base

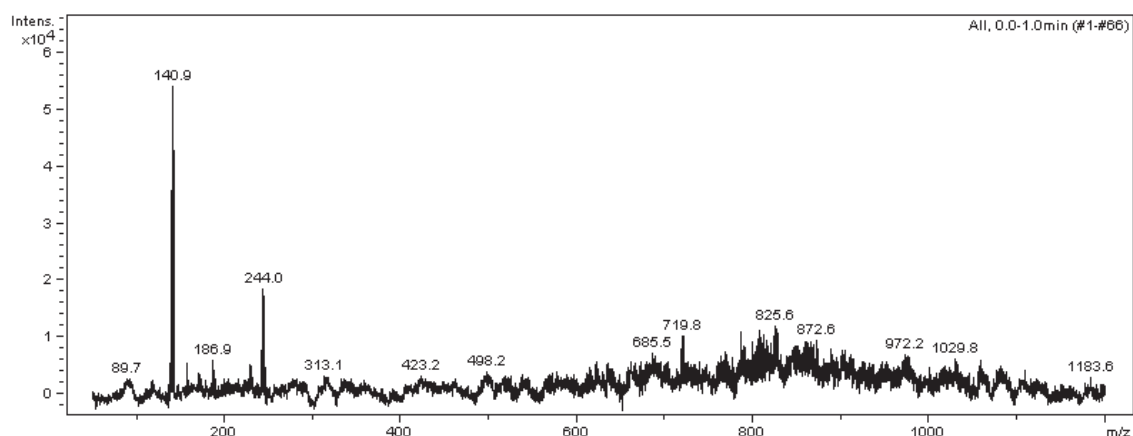


Abb. 107: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit NaOH als Base

Mit Cäsiumcarbonat als Base wurden mehrere Aufreinigungsmethoden nacheinander durchgeführt, um die Reinheit des gewünschten Produktes zu erhöhen. Die erste Überlegung für die Aufreinigung war die Umkristallisation. Die Löslichkeiten des Eduktes **2.41** und Produktes **2.47** wären wegen des hydrophoben Teils und der unterschiedlichen Anzahl der Ladungen wahrscheinlich nicht gleich. Beim Umkristallisieren wurde das Lösungsmittel z. B. Dichlormethan, Acetonitril, n-Hexan, Diethylether und Aceton ausgewählt. Unter anderem war Acetonitril das beste Lösungsmittel. Die Aufreinigung scheiterte, weil die Edukte **2.41** und **2.29** und das Produkt **2.47** sich nicht trennen ließen. Die Analyse wurde mittels ESI-MS verfolgt (Abb. 108, Abb. 109). Im ESI(positiv)-MS wurden Signale der Derivate von Edukt **2.29** bei m/1 598.6 ($(E^+-Br)^+$) und 632.6 ($(E^+-Br+Cl)^+$) gefunden. Im negativen Spektrum wurden Signale von Edukt **2.41** bei m/1 244 (E^-) und 562.4 ($2E^-+TMA^+$) und Produkt **2.47** bei m/1 920.6 ($(M+Br)^-$) und 1029.8 ($(M+Br^++TMACl)^-$) gefunden.

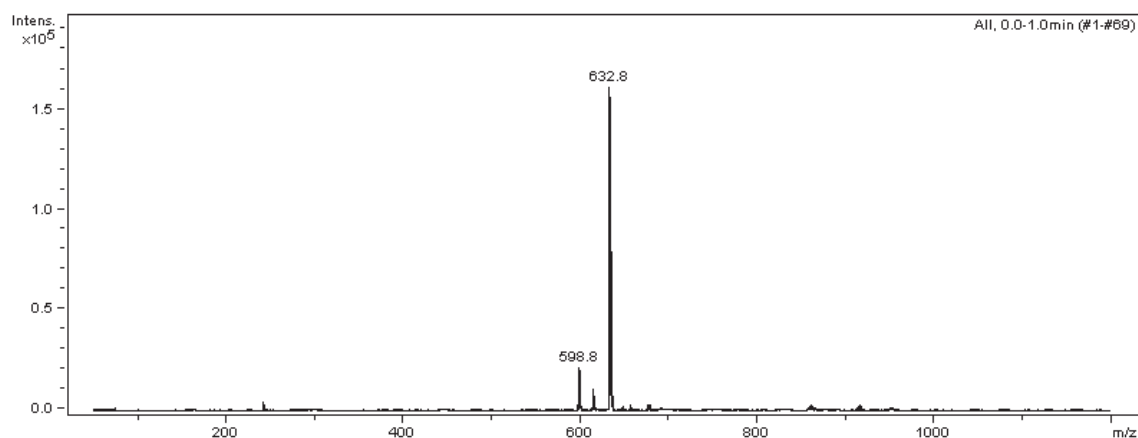


Abb. 108: ESI(positiv)-MS von 2.47 mit Cs_2CO_3 als Base (Umkristallisation)

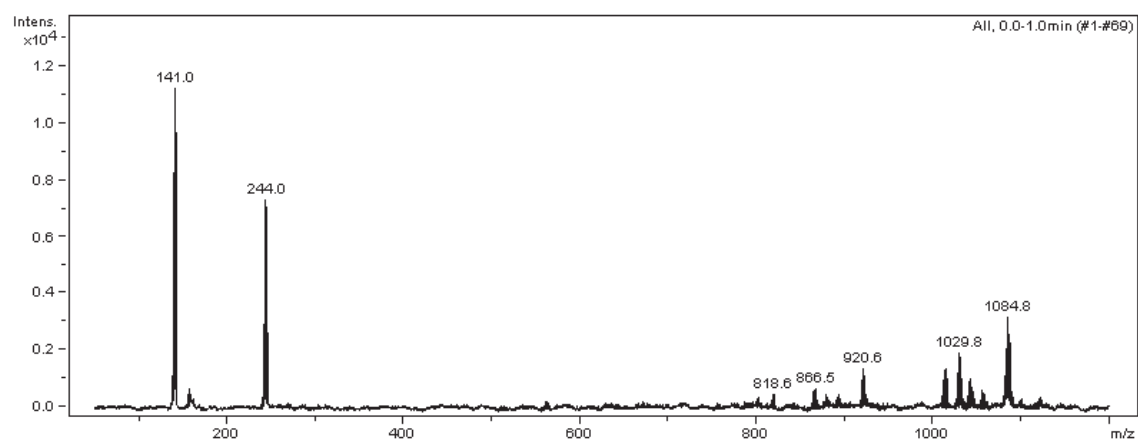


Abb. 109: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs_2CO_3 als Base (Umkristallisation)

Die zweite Überlegung war die Extraktion bei pH 2 vorzunehmen. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan gelöst und anschließend mit Wasser (pH 2) extrahiert. Die Analyse wurde mittels ESI-MS verfolgt. In der wässrigen Phase wurde nur das Edukt **2.41** bei m/1 244 (E^-), 563.4 ($(2\text{E}^- + \text{TMA}^+)^-$), 879.7 ($(3\text{E}^- + 2\text{TMA}^+)^-$) und 1199.9 ($(4\text{E}^- + 3\text{TMA}^+)^-$) im ESI(negativ)-MS (Abb. 110) und das Produkt **2.47** bei m/1 864.9 ($(\text{M} + \text{Na}^+)^+$) mit sehr geringer Intensität im ESI(positiv)-MS (Abb. 111) gefunden. In der organischen Phase wurden Signale des Eduktes **2.41** und unidentifizierbarer Nebenprodukte gefunden (Abb. 112).

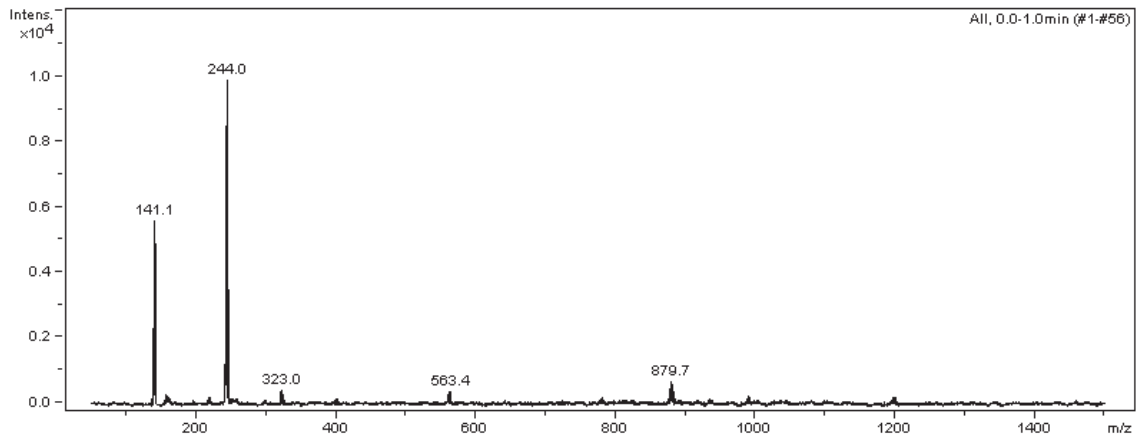


Abb. 110: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs_2CO_3 als Base (wässrige Phase)

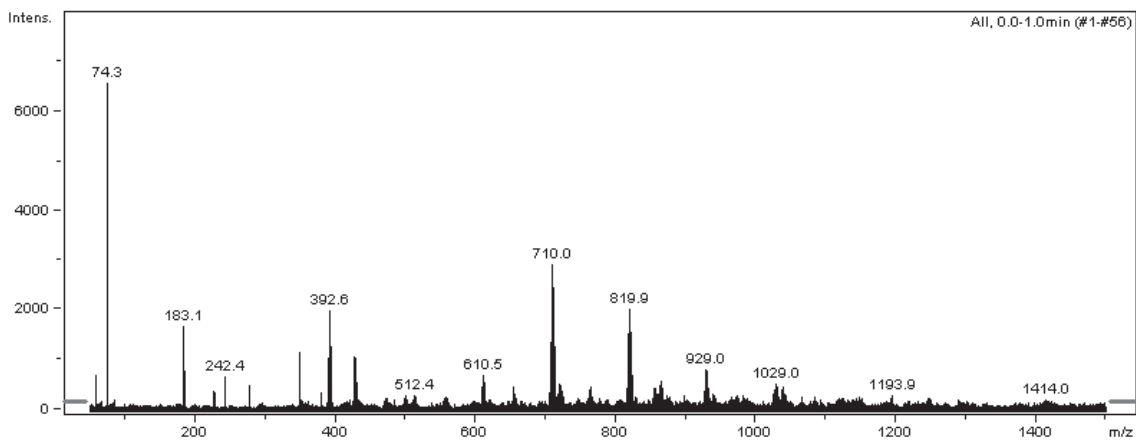


Abb. 111: ESI(positiv)-MS von 2.47 mit Cs_2CO_3 als Base (wässrige Phase)

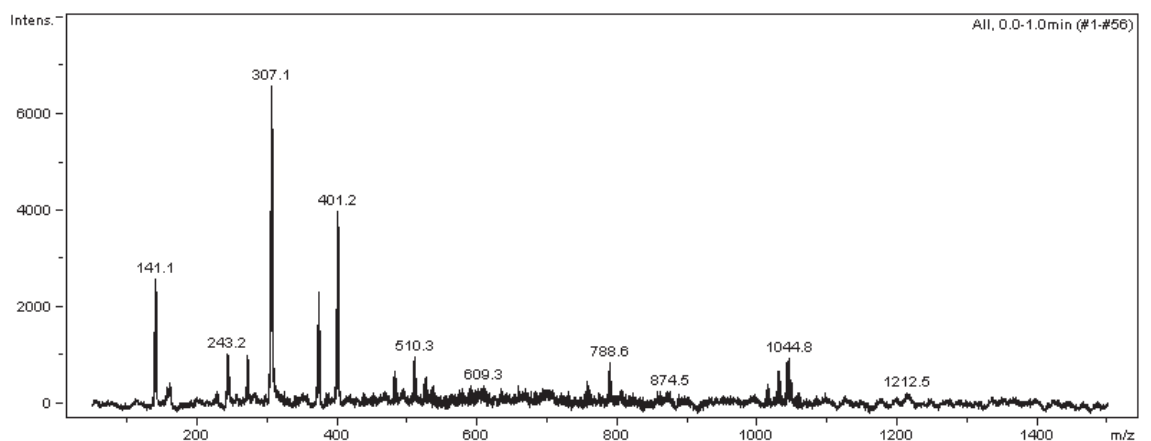


Abb. 112: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs_2CO_3 als Base (organische Phase)

Die dritte Überlegung für die Aufreinigung war die Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Laufmittel wurde Dichlormethan / Acetonitril (8:1) verwendet. In der

ersten Fraktion wurden im ESI(negativ)-MS (Abb. 113) das Signal des Eduktes **2.41** bei m/z 244 und das Signal vom $B_{12}H_{11}^-$ bei m/z 141.1 gefunden. In der zweiten Fraktion wurden im ESI(negativ)-MS (Abb. 114) Signale des Eduktes **2.41** bei m/z 244 und 511.3 ($(2E^-+Na^+)^-$) gefunden. Die letzte Fraktion zeigte das Signal vom $B_{12}H_{11}^-$ und einen unidentifizierbaren Peak bei m/z 306 (Abb. 115).

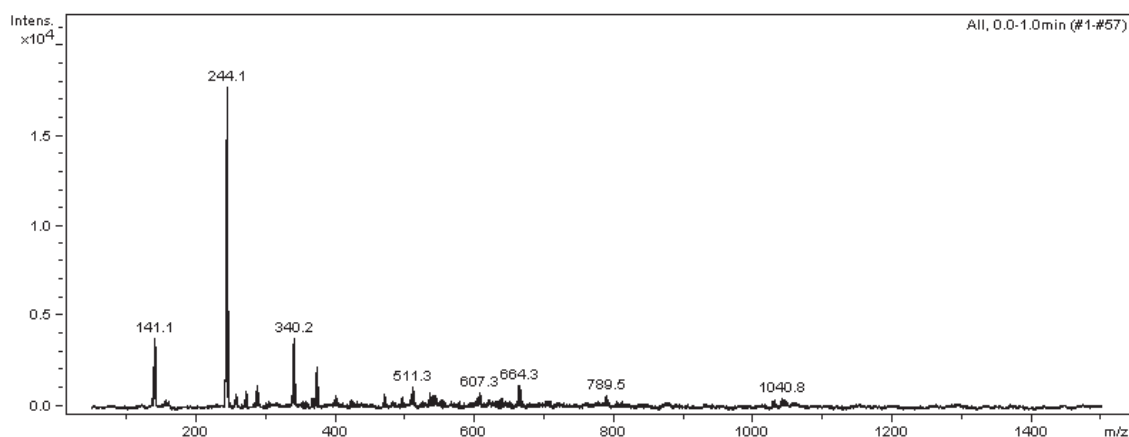


Abb. 113: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs_2CO_3 als Base (Säulenchromatographie, erste Fraktion)

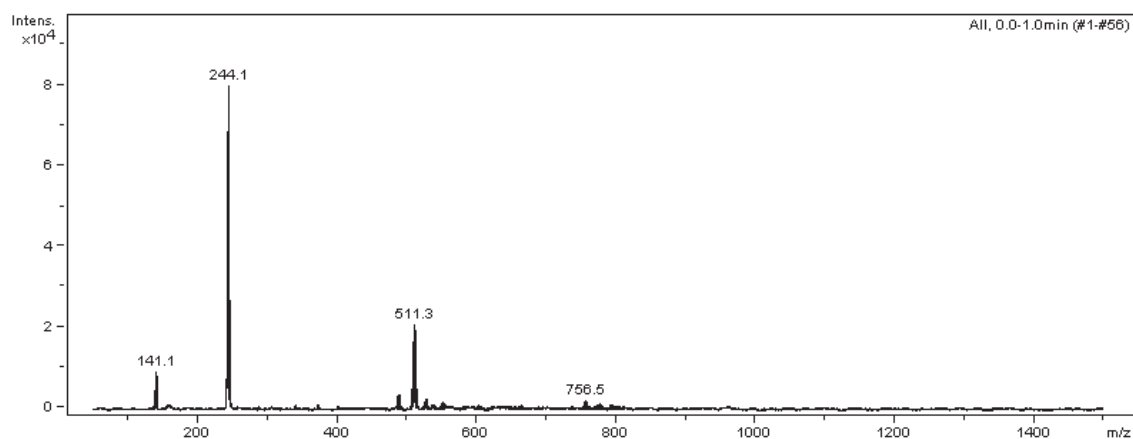


Abb. 114: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs_2CO_3 als Base (Säulenchromatographie, zweite Fraktion)

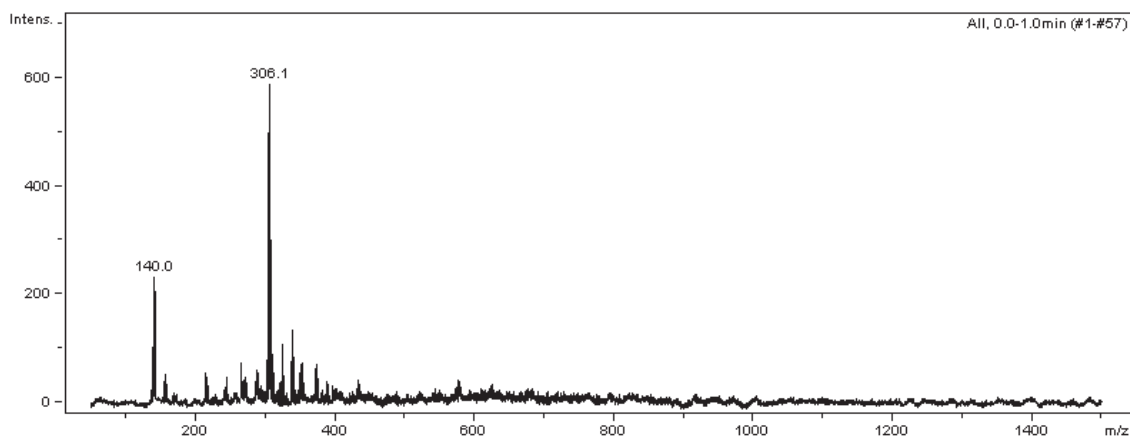


Abb. 115: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs_2CO_3 als Base (Säulenchromatographie, letzte Fraktion)

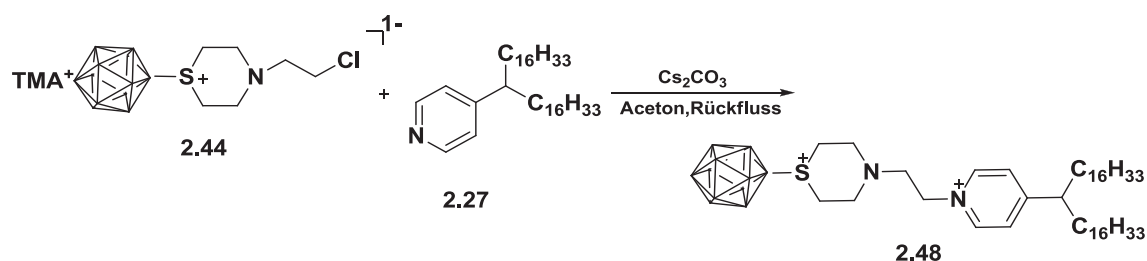


Abb. 116: Synthese von 2.48

Die Synthese von Borlipid **2.48** erfolgte nach der gleichen Vorschrift wie **2.47** (Abb. 116). Als Base wurde Cäsiumcarbonat verwendet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst und abfiltriert. Der Rückstand wurde anschließend aus Acetonitril umkristallisiert. Die Aufreinigung wurde mittels ESI-MS verfolgt. Es wurde ein Produktgemisch erhalten. Im positiven Spektrum (Abb. 117) handelt es sich nicht nur um das Signal des Produktes bei m/z 945.7 ($(\text{M}+\text{Cs}^+)^+$), sondern auch die Peaks bei m/z 132.9 für Cs^+ , bei m/z 542.6 ($(\text{E}+\text{H})^+$) und 678.6 ($(\text{E}+\text{Cs}^+)^+$) für Edukt **2.27**. Der Peak bei m/z 766.9 konnte nicht identifiziert werden. Das negative Spektrum (Abb. 118) zeigt das Signal vom $\text{B}_{12}\text{H}_{11}^-$ bei m/z 141.1 und ein unidentifizierbares Signal bei m/z 707.2.

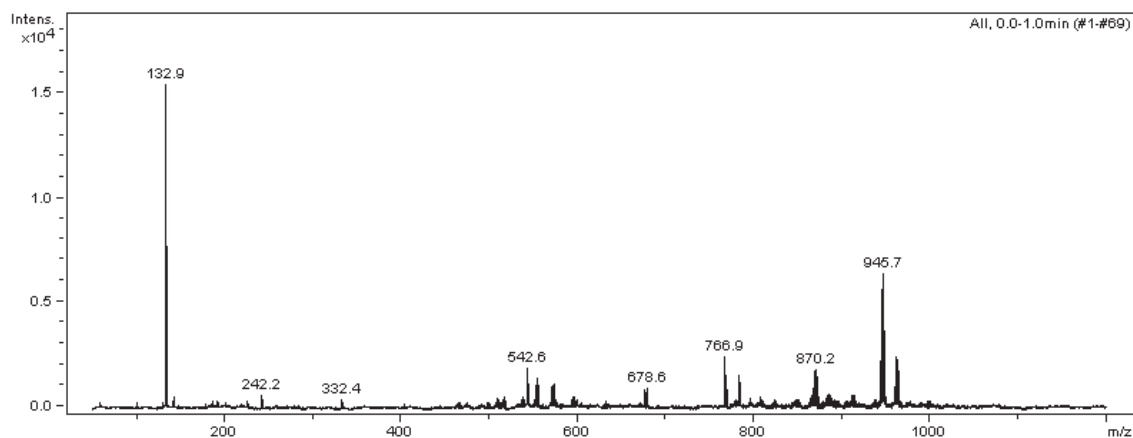


Abb. 117: ESI(positiv)-MS von 2.48

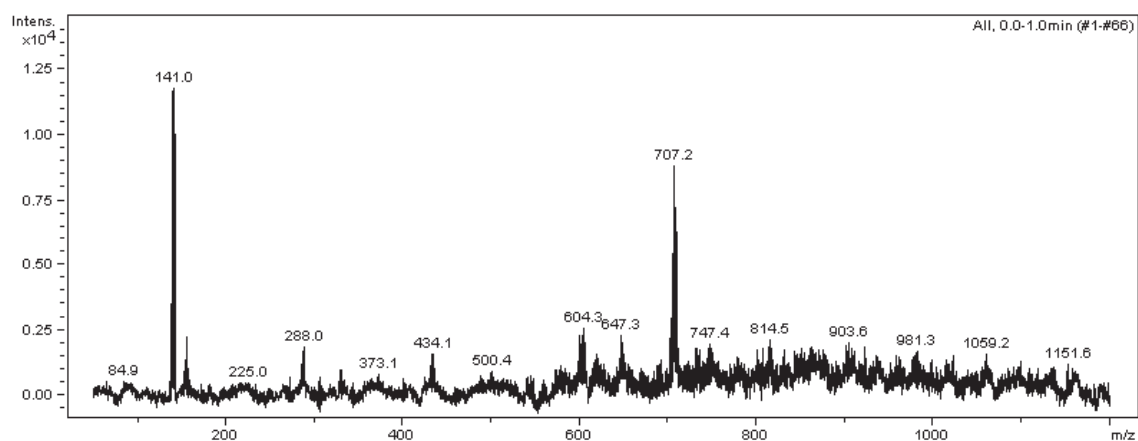


Abb. 118: ESI(negativ)-MS von 2.48

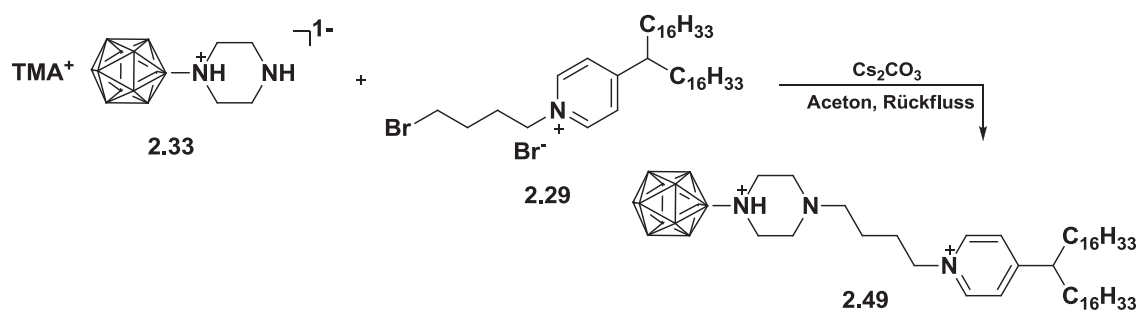
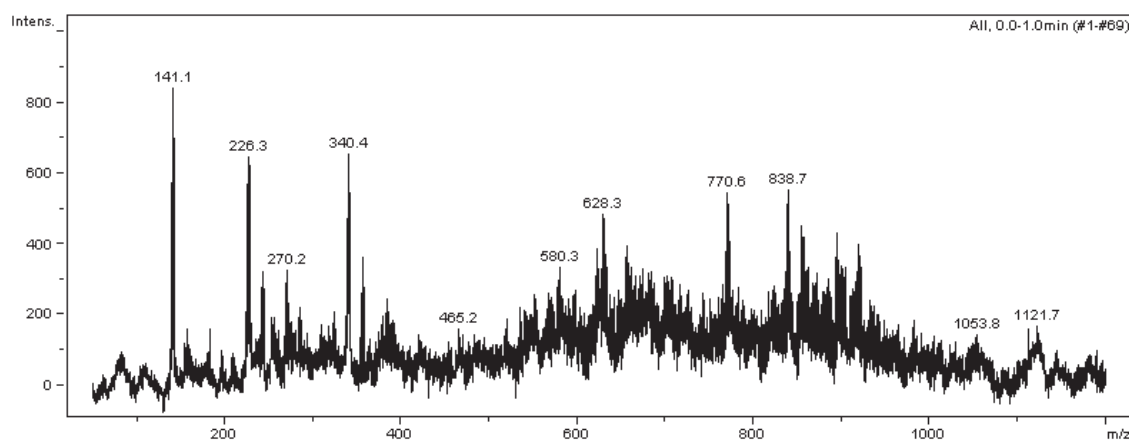
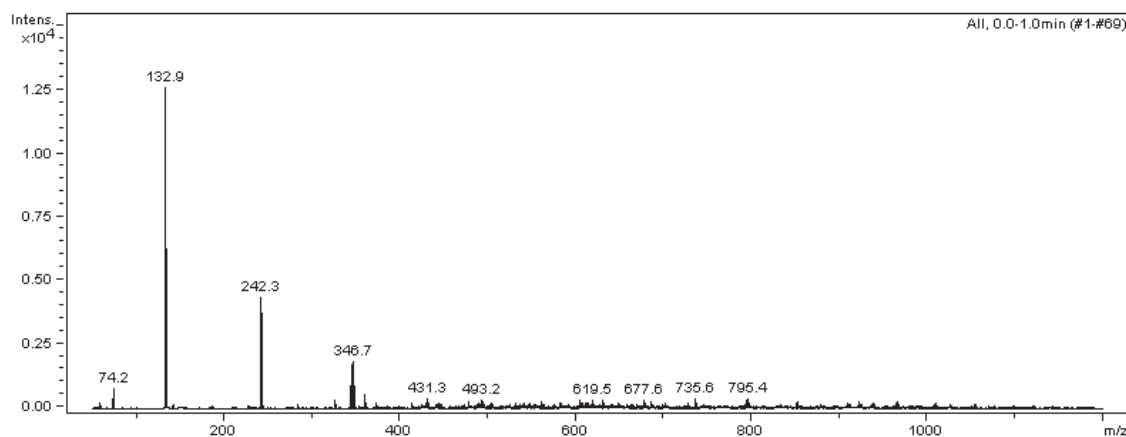


Abb. 119: Synthese von 2.49

Die Synthese von Borlipid **2.49** erfolgte nach der gleichen Vorschrift wie **2.47** (Abb. 119). Als Base wurde Cäsiumcarbonat verwendet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan gelöst und abfiltriert. Der Rückstand

wurde anschließend aus Acetonitril umkristallisiert. Die Aufreinigung wurde mittels ESI-MS verfolgt. Es wurde ein Produktgemisch erhalten. Im positiven Spektrum (Abb. 123) wurden Signale von Cs-Kation bei m/z 133, Cs_2Br^+ bei m/z 346.7 und TBA^+ bei m/z 242 gefunden. Das negative Spektrum (Abb. 124) zeigte das Signal vom $\text{B}_{12}\text{H}_{11}^-$, Signale des Eduktes **2.33** bei m/z 226.3 und Signal des Produktes bei m/z 856.7 ($(\text{M}+\text{Cl})^-$).



2.5.2.8 Darstellung der neutralen Borlipide

Das Borlipid **2.50** besteht aus zwei Teilen. Der hydrophobe Teil sind die $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ -Alkylketten. Der hydrophile Teil Thioundecahydro-*closo*-dodecaborat (1-). Pyridinium ist der Linker zwischen diesen Strukturelementen. So ist **2.50** neutral.

Die Darstellung von **2.50** erfolgte in trockenem Aceton bei 55 °C (Abb. 122). Die Edukte **2.39** und **2.27** wurden im Verhältnis 1:1 eingesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt. Das Gemisch wurde in Dichlormethan gelöst und abfiltriert. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Nach dem Entfernen des Acetonitrils wurde das Produkt wieder in Aceton gelöst und abfiltriert. Nach dem Entfernen des Acetons wurde der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Der Reinigungsprozess wurde mittels ESI-MS verfolgt.

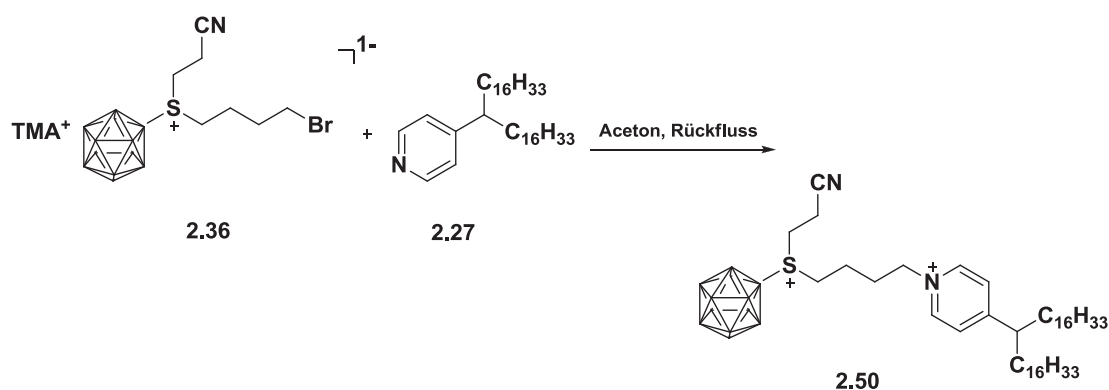


Abb. 122: Synthese des neutralen Borlipids **2.50**

Im ESI(negativ)-MS (Abb. 123) wurden Signale des Produkts **2.50** bei m/z 824.5 und Signal für B₁₂H₁₁⁻ bei m/z 140.9 gefunden. Ein weiteres Signal wurde für B₁₂H₁₁SHCH₂CH₂CN (1-) mit sehr geringer Intensität bei m/z 228.9 gefunden. Im positiven Spektrum (Abb. 124) wurden Signale des Produktes bei m/z 898.9 ((M+TMA⁺)⁺) und 863.9 ((M+K⁺)⁺) gefunden.

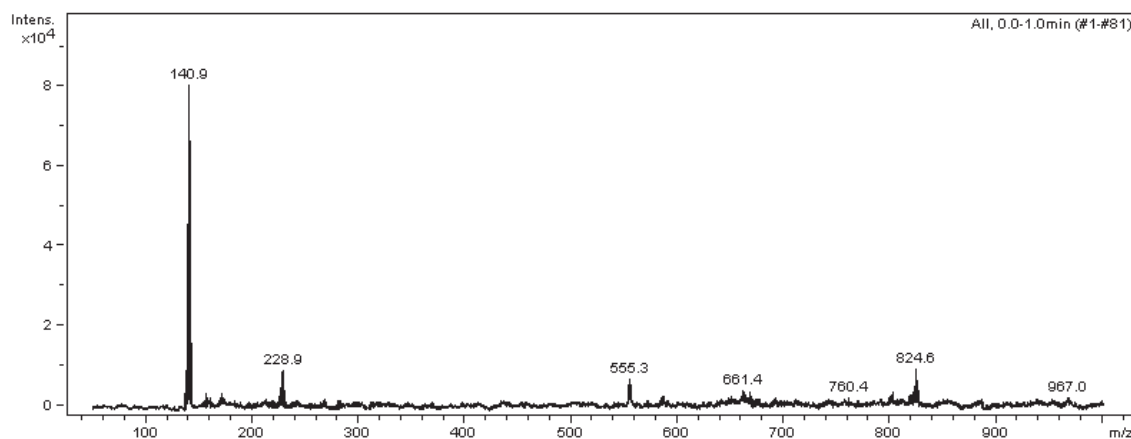


Abb. 123: ESI(negativ)-MS des neutralen Borlipids **2.50**

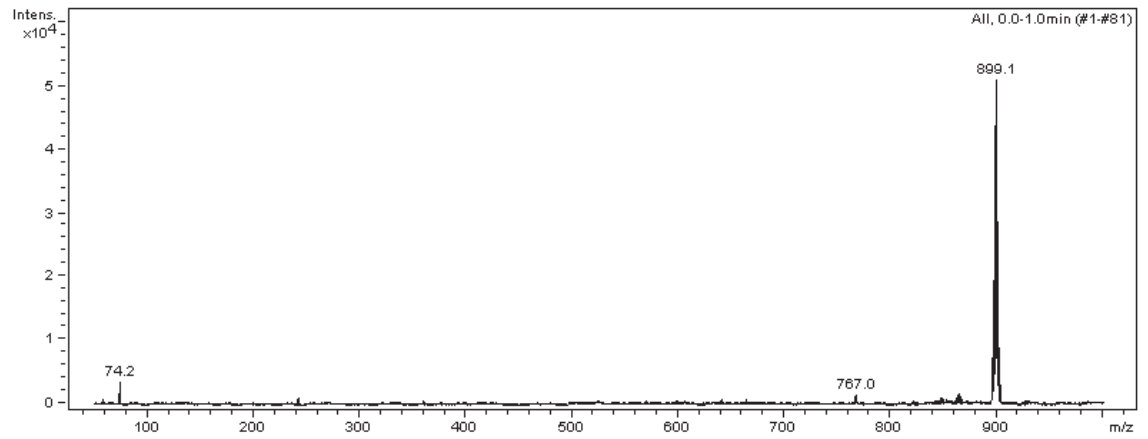


Abb. 124: ESI(positiv)-MS des neutralen Borlipids 2.50

3 Methoden

3.1 Zetapotentialmessungen

Die borhaltigen Lipide wurden im gleichen molaren Verhältnis mit DSPC und Cholesterin gemischt. Das Lipid-Gemisch DSPC / Cholesterin (2:1) wurde in wasserfreiem Chloroform gelöst und vier Stunden unter Vakuum getrocknet. Es entstand ein dünner Lipidfilm im Rundkolben. Dann wurde der Lipidfilm mit 1 mM HEPES-Puffer (pH 7.4) hydratisiert und dispergiert. Die resultierende Suspension wurde in 10 Zyklen eingefroren und aufgetaut. Danach wurde die Suspension durch eine Polycarbonat-Membran mit einem Porendurchmesser von 100 nm (Avestin, Mannheim, Deutschland) bei einer Temperatur von 64 °C 21 mal extrudiert. Die finale Lipidkonzentration wurde mit dem Stewart-Assay (Stewart et al. 1980) gemessen.

Die Zetapotentialmessungen wurden in einem Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd, Malvern, UK) gemacht. Liposomen wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen von **2.1** über Nacht im Kühlschrank inkubiert. Die endgültige Lipidkonzentration im Inkubationsansatz betrug 0.5 mM. Die endgültige Konzentration von **2.1** (Abb. 125) im Inkubationsansatz betrug 0.001, 0.006, 0.025, 0.01, 0.06, 0.1, 0.25, 0.6, 1, 3 und 4.5 mM. Vor den Messungen wurden das Gemisch aus Liposomen und **2.1** mit 1 mM HEPES-Puffer (pH 7.4) auf 1 ml verdünnt. Davon wurde 650 µL Lösung für die Messung verwendet. Für die Zetapotentialmessung wurden die Ergebnisse von 11 Einzelmessungen (Abb. 126) gemittelt. Die Dissoziationskonstante von **2.1** wurde zu 0.1 mM bestimmt.

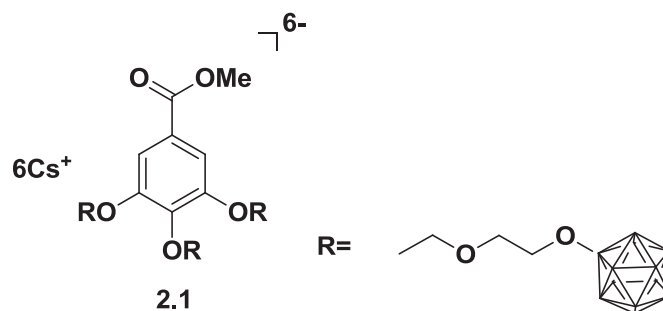


Abb. 125: Verbindung 2.1

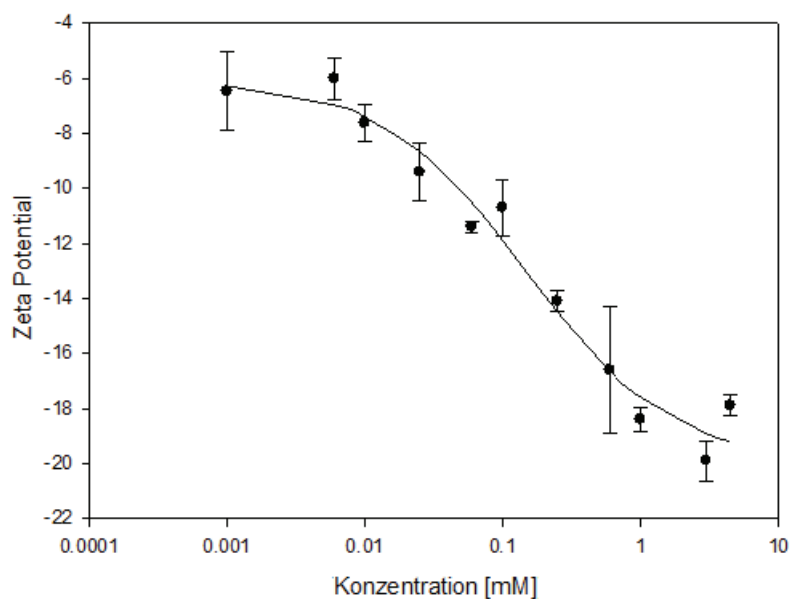


Abb. 126: Zetapotentialmessung von **2.1** mit DSPC / Cholesterin in 1 mM HEPES-Puffer

Um den Einfluss der Anzahl von *closo*-Dodecaboratclustern auf die Dissoziationskonstante zu untersuchen, wurden die Zetapotentialmessungen von **2.51** (Abb. 127) durchgeführt. Die Verbindung **2.51** wurde aufgrund der ähnlichen Struktur und Polarität bei diesem Versuch eingesetzt. Die endgültige Lipid-Konzentration im Inkubationsansatz betrug 0.5 mM. Die endgültige Konzentration von **2.51** (Abb. 128) im Inkubationsansatz betrug 0.01, 0.025, 0.06, 0.1, 0.25, 0.6, 1.3, 1.6 und 3 mM. Vor den Messungen wurden das Gemisch aus Liposomen und **2.51** mit 1 mM HEPES-Puffer (pH 7.4) auf 1 ml verdünnt. Davon wurden 650 μL Lösung für die Messung verwendet. Für die Zetapotentialmessung wurden die Ergebnisse von sieben Einzelmessungen (Abb. 128) gemittelt.

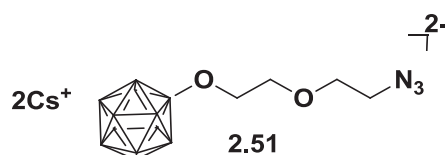


Abb. 127: Verbindung **2.51**

Die Dissoziationskonstante von **2.51** ist 0.4 mM. Weil die Dissoziationskonstante von **2.1** kleiner ist als die von **2.51**, wird Verbindung **2.1** stärker an die liposomalen Oberflächen gebunden.

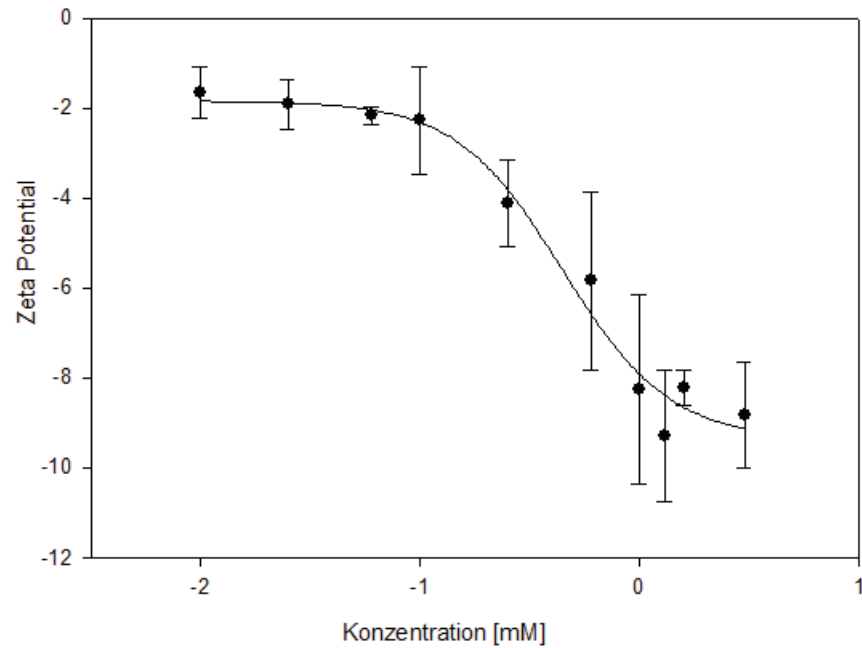


Abb. 128: Zetapotentialmessung von 2.51 mit DSPC / Cholesterin in 1 mM HEPES-Puffer

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse wäre die Anzahl der *closo*-Dodecaboratcluster, die an die Verbindung gebunden sind. Die Verbindung **2.1** enthält drei Clustern mit insgesamt sechs negativen Ladungen, während die Verbindung **2.51** ein Cluster mit zwei negativen Ladungen enthält. Mehrere Ladungen von **2.1** führen zu stabileren elektronischen Wechselwirkungen zwischen den Clustern mit den Liposomen als die von **2.51**, so dass die Dissoziationskonstante von **2.1** kleiner als die von **2.51** ist.

Die Dissoziationskonstante der Verbindung **2.1** ist ebenso kleiner als die Dissoziationskonstante von BSH (Abb. 14), die 0.23 mM beträgt. Je kleiner die Dissoziationskonstante, umso stabiler die elektronische Wechselwirkungen zwischen den Liposomenoberflächen und den Clustern. Die Verbindung **2.1** kann daher fester als BSH auf den Liposomenoberflächen binden.

3.2 Bestimmung der Toxizität

Die Toxizitätsbestimmung des neutralen Borlipids **2.50** (Abb. 129) wurde von Can Buldun (Buldun 2012) durchgeführt.

Das Lipid-Gemisch DSPC / Cholesterin / Borlipid **2.50** (1:1:1) und 2 mol% DSPE-PEG₂₀₀₀ wurde in wasserfreiem Chloroform / Acetonitril (9:1) gelöst und vier Stunden unter Vakuum getrocknet. Es entstand ein dünner Lipidfilm im Rundkolben. Dann wurde der Lipidfilm mit 10 mM HBS (pH 7.4, 150 mM NaCl, 10 mM HEPES) hydratisiert und dispergiert. Die resultierende Suspension wurde in 10 Zyklen eingefroren und aufgetaut. Danach wurde die Suspension durch eine Polycarbonat-Membran mit einem Porendurchmesser von 100 nm (Avestin, Mannheim, Deutschland) bei einer Temperatur von 60 °C 21 mal extrudiert. Die finale Lipidkonzentration wurde mit dem Stewart-Assay (Stewart et al. 1980) gemessen.

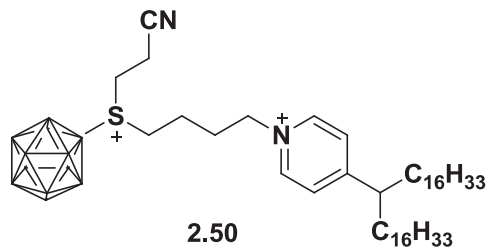


Abb. 129: Neutrales Borlipid 2.50

Die Zelle V79 wurde für die Messungen verwendet und mit Ham's F10-Medium, 10% NCS in ein Weill einer 96-Well-Platte (11000 Zellen / Well) überführt und bei 37°C, 5% CO₂ 24 Stunden gezüchtet. Anschließend wurden die Zellen mit verschiedenen Konzentrationen von borhaltigen Liposomen über 24 Stunden inkubiert. Der Überstand wurde entfernt. Die überlebenden Zellen wurden mit dem 100 µL WST-1-Reagenz (1:4 mit PBS und weiter im Verhältnis 1:10 mit Medium verdünnt) bestimmt. Nach vier Stunden Inkubationszeit wurde die Absorption bei 450 nm gemessen. Die Konzentration von borhaltigen Liposomen betrug 0.3, 1, 3 und 10 mM. (Abb. 130).

Bei Konzentration von 0.3 mM oder 1 mM ergab sich eine Zellüberlebensrate von nahezu 100%. Bei der Konzentration von 3 mM wurde eine Zellüberlebensrate von ca. 90% festgestellt und um 50% für 10 mM. Daher betrug die IC₅₀ des Borlipids **2.50** rund 10 mM.

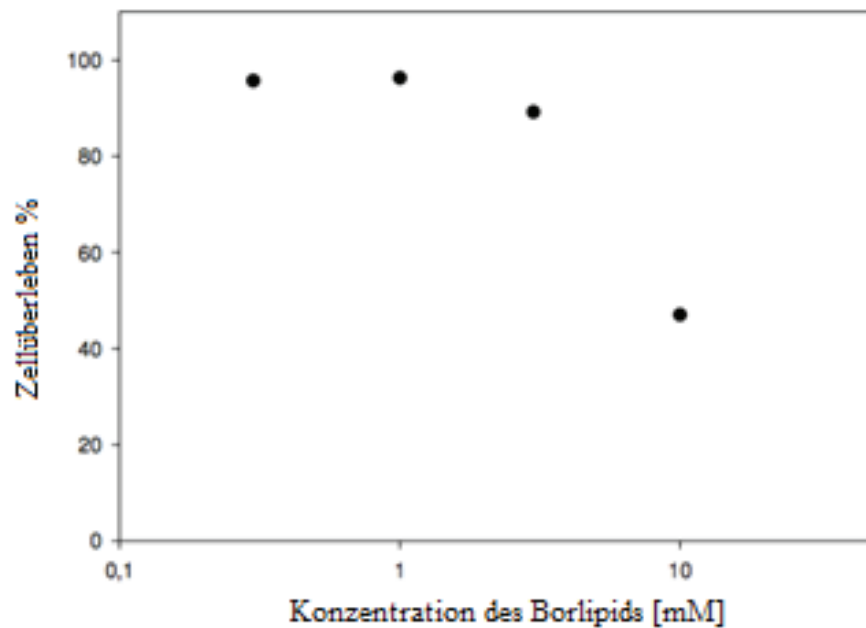


Abb. 130: Die Toxizität des neutralen Borlipids 2.50

Die IC_{50} -Werte der einfach negativ geladenen Borlipide, die von T. Schaffran hergestellt wurden (Abb. 19), betragen ca. 4 mM. Im Vergleich dazu war das neutrale Borlipid **2.50** weniger toxisch, deren IC_{50} -Wert betrug 10 mM. Die beiden Borlipide unterscheiden sich in den verschiedenen Ladungszahlen und Linkern, während die Kettenlängen identisch sind. Das Borlipid **2.50** war unsauber wegen der Anwesenheit von $B_{12}H_{11}SCH_2CH_2CN$ (2-). Ob dieses Cluster die Toxizität des Borlipids **2.50** beeinflusste, konnte nicht ermittelt werden, so dass in nachfolgenden Arbeiten die Aufreinigung der Borlipide detailliert untersucht und optimiert werden sollte.

4 Experimenteller Teil

4.1 Geräte und Chemikalien

Säulenchromatographie: Silica Gel Normasil 60 Å 40-63 µm (VWR)

NMR-Spektroskopie: JEOL AS400 Spektrometer, Bruker DPX 200 Spektrometer

Die chemischen Verschiebungen werden in ppm angegeben. Die Multiplizitäten der Signale werden abgekürzt mit: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), st (Sextett), dd (Dublett von Dublett), ddt (Dublett von Dublett von Triplet), qt (Quartett von Triplet), m (Multiplet) und br (breit).

Bei der Zuordnung und Integration der Signale in den ^{11}B -NMR-Spektren, ist die Nummerierung der Boratome im Cluster zu berücksichtigen. Die ^{11}B -Spektren sind protonen-gekoppelt oder protonen-entkoppelt.

Die ^{13}C -NMR-Spektren sind protonen-entkoppelt

IR-Spektroskopie: Bio Rad FTS 155 Spektrometer

Die Spektren werden mit Hilfe von Kaliumbromid-Presslingen aufgenommen. Die relativen Intensitäten der Banden sind mit s (stark), m (mittel) und w (wenig intensiv) gekennzeichnet. Die Absorptionsbanden werden in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

ESI-Massenspektrometrie: Esquire Spektrometer

Es werden jeweils positive und negative ESI-MS der Verbindungen gemessen. Im Falle borclusterhaltiger Verbindungen wird der Isotopen-Peak mit höchster Intensität angegeben. Die Breite der Isotopenverteilung borclusterhaltiger Verbindungen lässt auf die Ladung z zurückschließen: ist $z = 2$, so ist die Isotopenverteilung enger als für $z = 1$.

EI-Massenspektrometrie: MAT 8200 and MAT 95

Bei der Auswertung der MS-Spektren werden m/z (Masse des Moleküls geteilt durch seine Ladung) und die relative Intensität der Peaks in Prozent angegeben. Der m/z -Wert wird für das Maximum der Isotopenverteilung angeführt.

Chemikalien:

Die verwendeten Lösungsmittel und Chemikalien von Acros, Merck, Fluka, VWR, Omnilab, Carl-Roth und Aldrich waren von p.a.-Qualität und wurden, wenn nicht anders angegeben, ohne vorherige Umkristallisation bzw. Destillation eingesetzt.

Trocknen der Lösungsmittel:

1,4-Dioxan über KOH, dann über Natrium

Acetonitril über P_2O_5

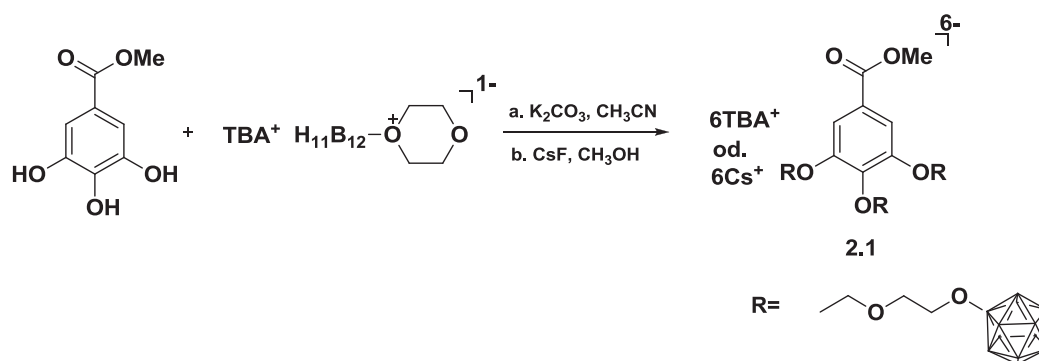
Aceton über P_2O_5

Dichlormethan über $CaCl_2$, dann über P_2O_5

Diethylether über $CaCl_2$, dann über Natrium

4.2 Experimente

4.2.1 Synthese von Methyl-3,4,5-tris (2-(2-*closo*-dodecaborat-ethoxy)ethoxy)benzoat (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz



35,5 mg (0,193 mmol) Methylgallat und 0,3 g (0,636 mmol) TBA-Dioxan-Derivat werden in 40 ml trockenem CH_3CN gelöst. 93,26 mg (0,675 mmol) K_2CO_3 und 205,15 mg (0,636 mmol) TBABr werden zum Gemisch gegeben. Es wird 7 Tage refluxiert. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält ein graues öliges Produkt (TBA-Salz). Das TBA-Salz wird in ca 40 ml Methanol gelöst und CsF im Überschuss zugegeben. Das Cs-Salz fällt als weißer Niederschlag aus.

Ausbeute: 85% (TBA-Salz; 381,6 mg; 0,16 mmol); 75% (Cs-Salz; 322 mg; 0,19 mmol)

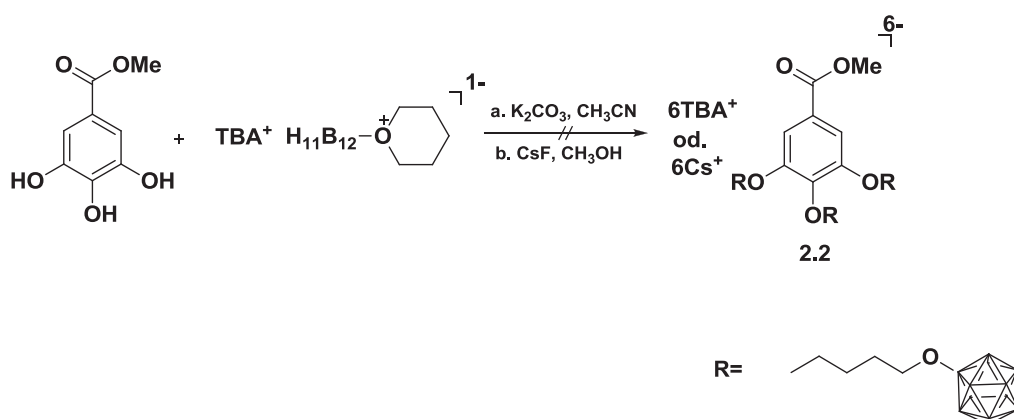
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , ppm): 7,27 (s, 2H, CH_{AR}); 4,29-4,22 (m, 6H, CH_2); 3,81-3,74 (m, 6H, CH_2); 3,67 (s, 3H, CH_3); 3,47 (t, 12H, CH_2); 3,10 (t, 48H, N- CH_2); 2,45 (H_2O); 1,93 (CD_3CN); 1,58 (m, 48H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1,32 (m, 48H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 0,91 (t, 72H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , ppm): 167,12 (1C, CO_2OCH_3); 152,39 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-CH}_2$); 142 (1C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-CH}_2$); 125,97 (1C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CO}_2\text{OCH}_3$); 118,34 (CD_3CN); 108,99 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$); 73,23-67,90 (12C, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 59,32 (24C, N- CH_2); 52,77 (1C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CO}_2\text{OCH}_3$); 24,70 (24C, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 20,29 (24C, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 13,87 (24C, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,4 (CD_3CN).

MS (ESI, CH₃CN:H₂O) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs)⁺, 100%; 1309,7 (A⁶⁻+2Cs⁺+4K⁺+Na⁺)⁺, 64%; 1468 (A⁶⁻+4Cs⁺+3Na⁺)⁺, 23%; 1484,4 (A⁶⁻+4Cs⁺+2Na⁺+K⁺)⁺, 32%; 1500 (A⁶⁻+4Cs⁺+Na⁺+K⁺)⁺, 16%; 1572,3 (A⁶⁻+5Cs⁺+2Na⁺)⁺, 64%; 1594. (A⁶⁻+5Cs⁺+Na⁺+K⁺)⁺, 59%; 1610 (A⁶⁻+5Cs⁺+2K⁺)⁺, 23%; 1688,3 (A⁶⁻+6Cs⁺+Na⁺)⁺, 86%; 704,2 (A⁶⁻+6Cs⁺+K⁺)⁺, 58%; 1799,2 (A⁶⁻+7Cs⁺)⁺, 41%; negativ: 141,1 (B₁₂H₁₁)⁻, 5%; 226,8 (A⁶⁻+2Na⁺)⁴⁻, 100%; 255,8 (A⁶⁻+Cs⁺+Na⁺)⁴⁻, 23%; 310,5 (A⁶⁻+3Na⁺)⁻, 63%; 317 (A⁶⁻+2Na⁺+K⁺)³⁻, 42%; 346,8 (A⁶⁻+Cs⁺+2Na⁺)³⁻, 84%; 422 (A⁶⁻+3Cs⁺)³⁻, 32%; 532,1 (A⁶⁻+Cs⁺+3Na⁺)²⁻, 23%; 558,5 (A⁶⁻+Cs⁺+3K⁺)²⁻, 21%; 586,6 (A⁶⁻+2Cs⁺+2Na⁺)²⁻, 100%; 597,5 (A⁶⁻+2Cs⁺+Na⁺+K⁺)²⁻, 26%; 605 (A⁶⁻+3Cs⁺+K⁺)²⁻, 15%; 644,5 (A⁶⁻+3Cs⁺+Na⁺)²⁻, 21%; 652 (A⁶⁻+3Cs⁺+K⁺)²⁻, 23%; 699,4 (A⁶⁻+4Cs⁺)²⁻, 11%; 1061 (A⁶⁻+5K⁺)⁻, 15%; 1307 (A⁶⁻+3Cs⁺+2Na⁺)⁻, 53%; 1328 (A⁶⁻+3Cs⁺+Na⁺+K⁺)⁻, 1344 (A⁶⁻+3Cs⁺+2K⁺)⁻, 21%; 1422 (A⁶⁻+4Cs⁺+Na⁺)⁻, 95%; 1439 (A⁶⁻+4Cs⁺+K⁺)⁻, 84%; 1531 (A⁶⁻+5Cs⁺)⁻, 95%.

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 2936, 2860 (s, ν (-CH₂-)); 2481 (m, ν (B-H)); 2372 (m, ν (B-H)); 1600 (m, ν (C=C)_{Ar}); 1066 (m, ν (B-B)); 1033 (m, ν (B-B)).

4.2.2 Synthese von Methyl-3,4,5-tris (5-*closo*-dodecaborat-pentyloxy)benzoat (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz

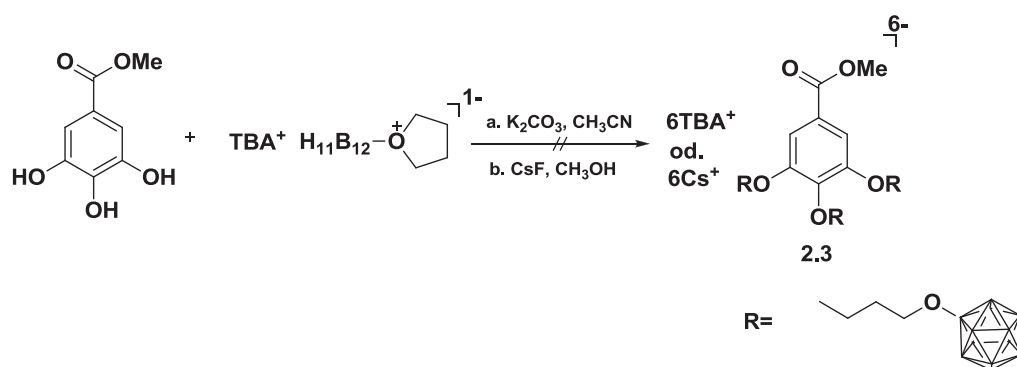


35,5 mg (0,193 mmol) Methylgallat und 0,3 g (0,636 mmol) TBA-THF-Derivat werden in 40 ml trockenem CH₃CN gelöst. 93,26 mg (0,675 mmol) K₂CO₃ und 205,15 mg (0,636 mmol) TBABr werden zum Gemisch gegeben. Es wird 7 Tage refluxiert. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt.

Das TBA-Salz wird gegen das Cs-Salz durch Zugabe von CsF in Methanol ausgetauscht. Das Produkt wird nicht erhalten.

Die ESI-MS-Spektren sind schlecht interpretierbar, da es sich um Signale im Bereich des Rauschens mit einer Intensität kleiner als 800 handelt.

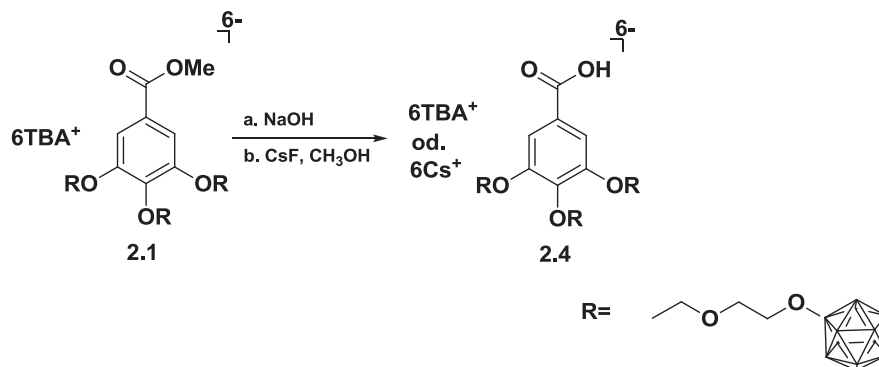
4.2.3 Synthese von Methyl-3,4,5-tris (4-*closo*-dodecaborat-butoxy)benzoat (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz



35,5 mg (0,193 mmol) Methylgallat und 0,3 g (0,636 mmol) TBA-THP-Derivat werden in 40 ml trockenem CH₃CN gelöst. 93,26 mg (0,675 mmol) K₂CO₃ und 205,15 mg (0,636 mmol) TBABr werden zum Gemisch gegeben. Es wird 7 Tage refluxiert. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt. Das TBA-Salz wird gegen das Cs-Salz durch Zugabe von CsF in Methanol ausgetauscht. Das Produkt wird nicht erhalten.

Die ESI-MS-Spektren sind schlecht interpretierbar, da es sich um Signale im Bereich des Rauschens mit einer Intensität kleiner als 800 handelt.

4.2.4 Synthese von 3,4,5-Tris (2-(2-*closo*-dodecaborat-ethoxy)ethoxy)benzoesäure (6-) als Tetrabutylammonium od. Cäsiumsalz



Zu einer Lösung von 5 ml Dichlormethan und 0,55 ml Methanol gibt man bei Raumtemperatur 22,4 mg (0,02 mmol) **2.1** und 39,6 mg (0,99 mmol) NaOH. Es wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in etwas Wasser gelöst und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit verd. HCl-Lösung auf pH 2 eingestellt. Danach wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird mehrmals mit Ethylacetat gewaschen, bis das Edukt nicht mehr nachweisbar ist (DC-Kontrolle, CH₂Cl₂:CH₃OH, 5:1). Danach erhält man ein graues öliges Produkt (TBA-Salz). Das TBA-Salz wird in Methanol gelöst und CsF wird im Überschuss zugegeben. Das Cs-Salz fällt als weißer Niederschlag aus.

Ausbeute: 70% (TBA-Salz; 32 mg; 0,014 mmol); 60% (Cs-Salz; 19,9 mg; 0,012 mmol)

¹H-NMR (CD₃CN, ppm): 7,29 (s, 2H, CH_{AR}); 4,15 (t, 6H, CH₂); 3,79 (t, 6H, CH₂); 3,70 (t, 6H, CH₂); 3,57 (m, 6H, CH₂); 3,10 (t, 48H, N-CH₂); 1,60 (m, 48H, N-CH₂-CH₂); 1,37 (m, 48H, N-CH₂-CH₂-CH₂); 0,96 (t, 72H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, ppm): 206,84 (1C, Aceton); 167,03 (1C, CO₂OH); 152,15 (2C, C_{Ar}-O-CH₂); 142,07 (1C, C_{Ar}-O-CH₂); 125,78 (1C, C_{Ar}-CO₂OH); 108,74 (2C, C_{Ar}H); 72,21-67,53 (12C, O-CH₂-CH₂); 57,81 (24C, N-CH₂); 39,5 (DMSO-d₆); 23,32 (24C, N-CH₂-CH₂); 19,43 (24C, N-CH₂-CH₂-CH₂); 13,74 (24C, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃).

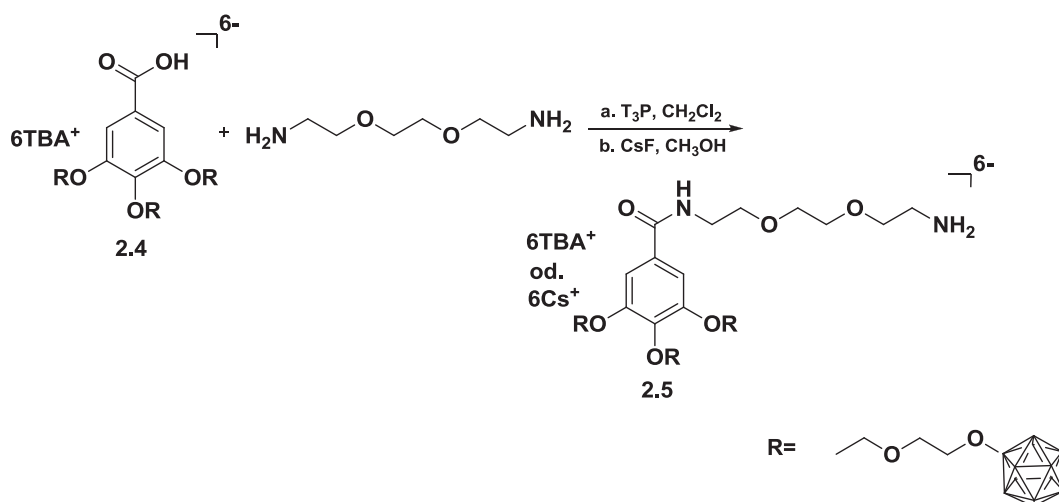
^{11}B -NMR (CD_3CN , ppm): 5,49 (3B, B(1)); -17,09, -18,23, -19,37 (30B, B(2-11)); -23,41 (3B, B(12)).

MS (ESI, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs^+), 100%; 284 ($2\text{Cs}^++\text{F}^-$), 16%; 1784 ($\text{A}^{6-}+7\text{Cs}^+$), 23%; 1916 ($\text{A}^{6-}+8\text{Cs}^+-\text{H}^+$), 100%; negativ: 281 ($\text{A}^{6-}+2\text{Cs}^+$), 2%; 313 ($\text{A}^{6-}+3\text{Cs}^+-\text{H}^+$), 26%; 416 ($\text{A}^{6-}+3\text{Cs}^+$), 100%; 692 ($\text{A}^{6-}+4\text{Cs}^+$), 2%; 758 ($\text{A}^{6-}+5\text{Cs}^+-\text{H}^+$), 100%; 1650 ($\text{A}^{6-}+6\text{Cs}^+-\text{H}^+$), 100%.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3584, 3402 (v, v (OH)); 2919, (s, v ($-\text{CH}_2-$)); 2855(m, v ($-\text{CH}-$)); 2416 (m, v (B-H)); 2372 (m, v (B-H)); 1627 (m, v (C=O)); 1559 (m, v ($\text{C}=\text{C}$)_{Ar}); 1060 (m, v (B-B)); 1032 (m, v (B-B)).

4.2.5 Synthese der linkerhaltigen drei *closo*-Dodecaboratcluster enthaltenden Methylgallat-Derivate (6-)

A)



Zu einer Lösung von 10 ml trockenem Dichlormethan gibt man bei Raumtemperatur über ein Septum mit einer Spritze 1 ml (0,004 mmol) von **2.4** in trockenem Dichlormethan, 0,05 ml (0,342 mmol) 1,8-Diamino-3,6-dioxaocan, 1,22 ml T_3P (50% in EE; 0,017 mmol) zu. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt. Danach wird die Dichlormethanphase mit Wasser gewaschen anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält das TBA-Salz.

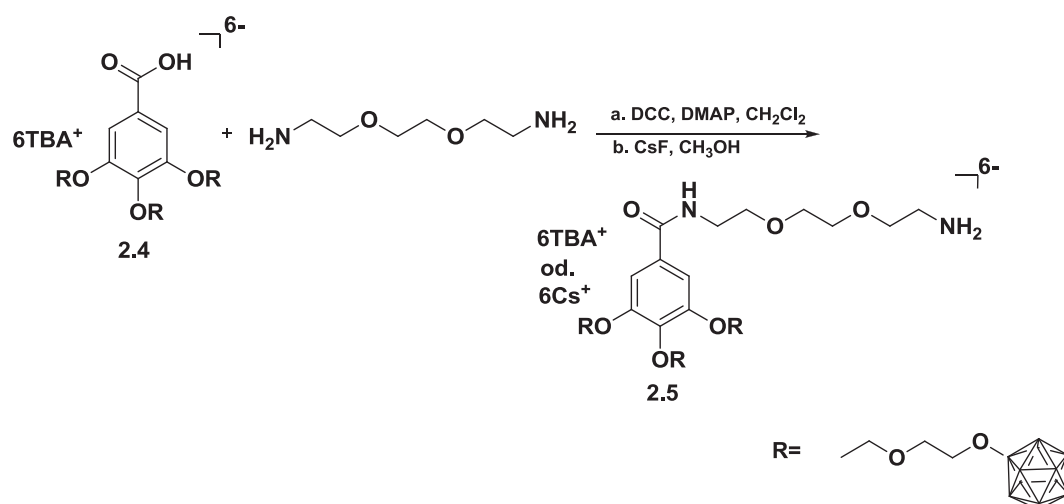
Das TBA-Salz wird in etwas Methanol gelöst und 60 mg CsF wird zugegeben. Ein weißer Niederschlag des Cs-Salzes fällt aus.

Ausbeute: 90% (TBA-Salz; 8,8 mg; 0,0004 mmol); 75% (Cs-Salz; 5,4 mg; 0,0003 mmol)

^{13}C -NMR ($\text{CD}_3\text{CN}:\text{CDCl}_3$, ppm): 166,80 (1C, CONHR); 152,09 (2C, $C_{Ar}\text{-O-CH}_2$); 139,57 (1C, $C_{Ar}\text{-O-CH}_2$); 130,28 (1C, $C_{Ar}\text{-CONHR}$); 117,30 (CD_3CN); 106,79 (2C, $C_{Ar}\text{H}$); 77,88 (CDCl_3); 72,50-60,24 (12C, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 58,75 (24C, N- CH_2); 54,12 (4C, O- CH_2); 40,07 (2C, N- CH_2); 39,5 (DMSO-d_6); 23,81 (24C, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 19,63 (24C, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 13,83 (24C, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 1,41 (CD_3CN).

MS (ESI, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs^+), 100%; 1671 ($\text{A}^{6-} + 5\text{Cs}^+ + \text{H}^+ + \text{Na}^+$) $^+$, 6%; 1781 ($\text{A}^{6-} + 6\text{Cs}^+ + \text{H}^+$) $^+$, 95%; 1914 ($\text{A}^{6-} + 7\text{Cs}^+$) $^+$, 7%; negativ: 141,1 ($\text{B}_{12}\text{H}_{11}$) $^-$, 6%; 312 ($\text{A}^{6-} + 2\text{Cs}^+$) $^{4-}$, 37%; 460 ($\text{A}^{6-} + 3\text{Cs}^+$) $^{3-}$, 100%; 554 ($\text{A}^{6-} + 2\text{Na}^+ + 2\text{K}^+$) $^{2-}$, 29%; 692 ($\text{A}^{6-} + 3\text{Cs}^+ + \text{H}^+$) $^{2-}$, 8%; 757 ($\text{A}^{6-} + 4\text{Cs}^+$) $^{2-}$, 32%; 1648 ($\text{A}^{6-} + 5\text{Cs}^+$) $^-$, 94%.

B)



Zu 10 ml trockenem Dichlormethan gibt man bei Raumtemperatur über ein Septum mit einer Spritze 1 ml einer Lösung von 10 mg (0,004 mmol) von **2.4** in trockenem Dichlormethan, 0,05 ml (0,342 mmol) 1,8-Diamino-3,6-dioxaoctan, 1 ml einer Lösung von 2,2 mg DCC in trockenem Dichlormethan und 1 ml einer Lösung von DMAP als

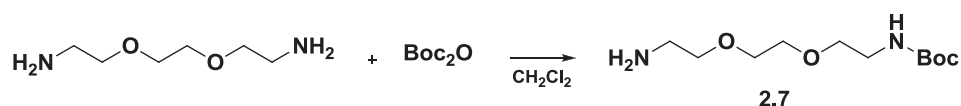
Katalysator in trockenem Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt. Danach wird die Dichlormethanphase mit Wasser gewaschen anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat gewaschen. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol gelöst und 60 mg CsF wird zugegeben. Ein weißer Niederschlag des Cs-Salzes fällt aus.

Ausbeute: 70% (TBA-Salz; 6,82 mg; 0,0003 mmol); 50% (Cs-Salz; 3,6 mg; 0,0002 mmol), Gemisch

ESI-Analyse zeigt, dass nicht nur das gewünschte Produkt erhalten wird, sondern auch das Edukt **2.4** zurückgewonnen wird und noch einige nicht identifizierbare Signale entsteht.

MS (ESI, CH₃CN:H₂O) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs)⁺, 100%; 1672,6 (E⁶⁻+6Cs⁺+Na⁺)⁺, 8%; 1690,5 (E⁶⁻+6Cs⁺+K⁺)⁺, 5%; 1782,4 (A⁶⁻+6Cs⁺+H⁺)⁺, 100%; 1811,4 (A⁶⁻+6Cs⁺+Na⁺)⁺, 8%; 1915,2 (A⁶⁻+7Cs⁺)⁺, 4%; negativ: 141,1 (B₁₂H₁₁)⁻, 12%; 314,3 (A⁶⁻+2Cs⁺)⁴⁻, 20%; 327 (?), 43%; 417,9 (?), 100%; 461,2 (A⁶⁻+3Cs⁺)³⁻, 40%; 556,2 (A⁶⁻+2Na⁺+K⁺)²⁻, 23%; 692 (A⁶⁻+3Cs⁺+H⁺)²⁻, 100%; 707 (A⁶⁻+3Cs⁺+Na⁺)²⁻, 5%; 758 (A⁶⁻+4Cs⁺)²⁻, 50%; 1244,1 (A⁶⁻+2Na⁺+2K⁺+Cs⁺)⁻, 10%; 1518,2 (A⁶⁻+4Cs⁺+H⁺)⁻, 100%; 1583,1 (?), 45%; 1650 (A⁶⁻+5Cs⁺)⁻, 50%.

4.2.6 Synthese von *tert*-Butyl-2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethyl carbamat



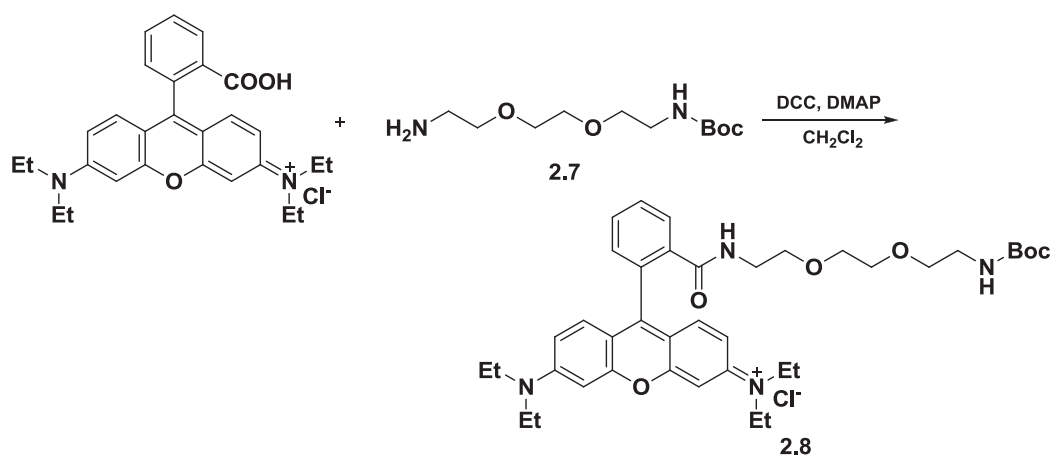
Zu einer Lösung von 2,2 g (10,1 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 50 ml trockenem Dichlormethan tropft man bei 0°C eine Lösung von 10,7 g (72 mmol) 2,2'-(Ethan-1,2-diylbis(oxy))diethylamin in 70 ml Dichlormethan zu. Es wird 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch in Dichlormethan gelöst

und mit Wasser extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt. Das Produkt ist flüssig.

Ausbeute: 70% (1,75 g; 7,1 mmol)

4.2.7 Synthese der linkerhaltigen Rhodamin B-Derivate

A)



Zu einer Lösung von 300 mg (0,63 mmol) Rhodamin B in 20 ml trockenem Dichlormethan tropft man eine Lösung von 172 mg (0,693 mmol) **2.7** in 1 ml trockenem Dichlormethan, danach noch eine Lösung von 260 mg (1,26 mmol) DCC und 20 mg DMAP als Katalysator in 70 ml trockenem Dichlormethan. Es wird ein Tag bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (9:0,5) plus 1% Triethylamin gereinigt. Es wird ein rotes Produkt erhalten.

Ausbeute: 70% (328 mg; 0,44 mmol)

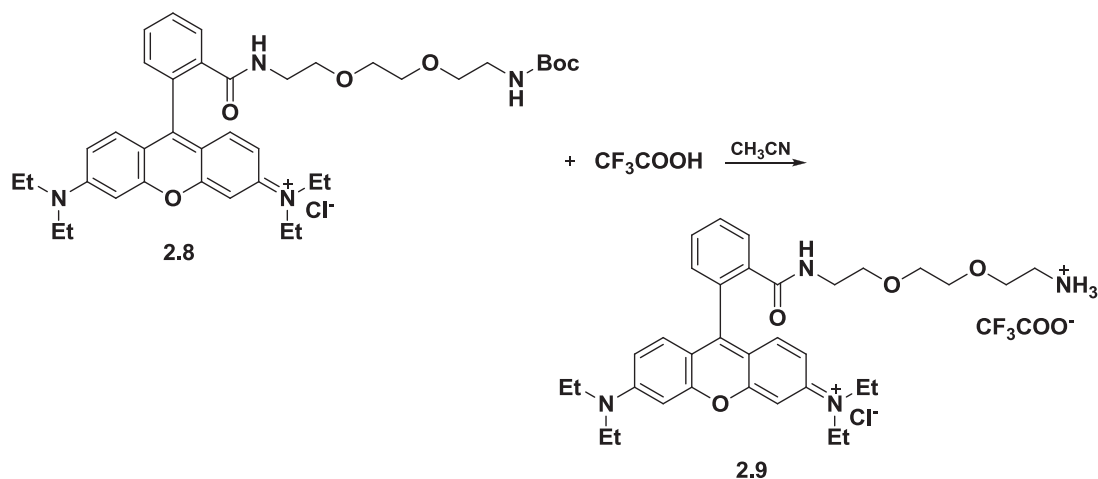
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , ppm): 7,81 (dd, 1H, $\text{CH}_{\text{AR}}\text{-CONHR}$); 7,42 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{AR}}\text{-CONHR}$); 6,92 (dd, 1H, $\text{CH}_{\text{AR}}\text{-CONHR}$); 6,37-6,29 (m, 6H, CH_{AR}); 5,44 (br, 1H, RCONH); 3,36-3,28 (m, 12H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$); 3,19 (tt, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 3,09 (tt, 4H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2,48 (br, 1H R_2NH); 1,37 (s, 9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$); 1,07 (t, 12H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$).

^{13}C -NMR (CD_3CN , ppm): 168,64 (1C, NHCOOR); 156,78 (1C, RCONH); 154,84-133,50 (10C, C_{Ar}); 131,74-98,78 (10C, C_{Ar}); 79,12 (1C, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$); 70,64 (2C, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 68,42 (1C, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 65,43 (1C, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 44,95 (4C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$); 41,40,1 (2C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 28,66 (3C, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$); 12,86 (4C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$).

MS (ESI, CH_3CN) positiv m/z, rel. Int. %: 102,2 (Et_3NH^+), 100%; 673,7 ($\text{M}+\text{H}^+$), 14%; 695,7 ($\text{M}-\text{H}+\text{Na}^+$), 100%; 711,7 ($\text{M}-\text{H}+\text{K}^+$), 28%; 774,6 ($\text{M}-\text{H}+\text{Et}_3\text{NH}^+$), 22%.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3436 (s, ν ($-\text{CONH}-$)); 2920 (m, ν ($-\text{CH}_2-$)); 1679 (s, ν (COO)); 1610 (m, ν ($\text{C}=\text{O}$)); 1120 (s, ν (C-O-C)).

B)



279 mg (0,393 mmol) **2.8** wird in 5 ml Acetonitril bei Raumtemperatur gelöst. Bei 0°C tropft man 1 ml Trifluoressigsäure langsam zu. Das Gemisch wird bei 0°C zwei Stunden gerührt. Danach wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird unter Vakuum getrocknet, danach an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol (9:0,5) plus 1% Triethylamin gereinigt. Es wird ein rotes Produkt erhalten.

Ausbeute: 75% (212 mg; 0,29 mmol)

^1H -NMR-Analysen zeigen, dass es sich neben dem Produkt noch um Triethylamin handelt.

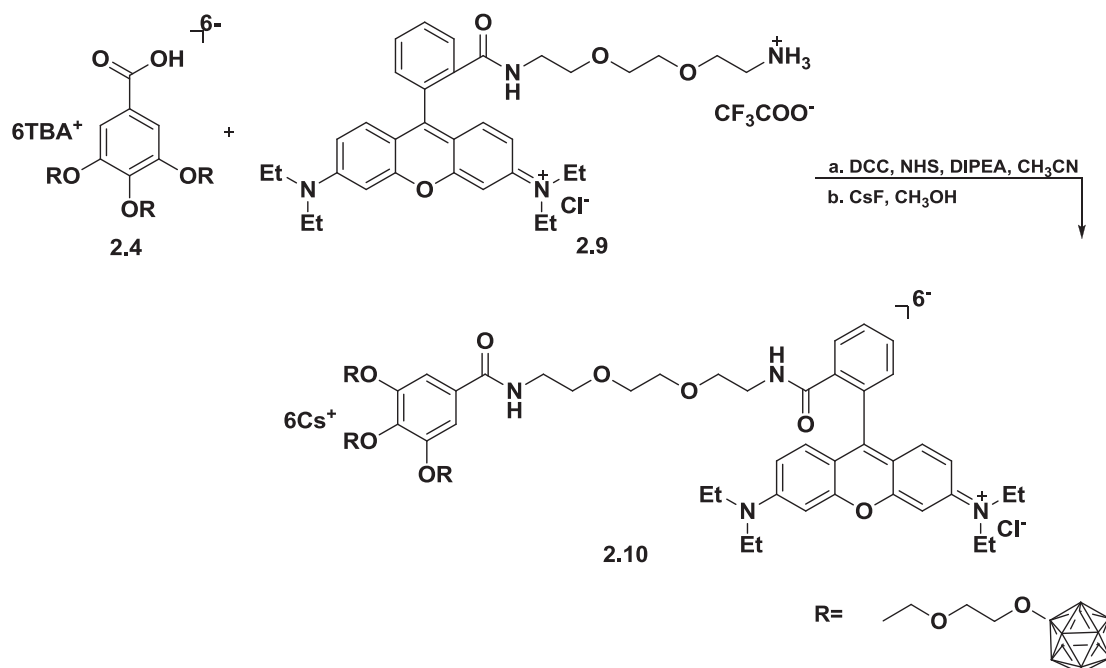
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , ppm): 7,82 (dd, 1H, $\text{CH}_{\text{AR}}\text{-CONHR}$); 7,51 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{AR}}\text{-CONHR}$); 7,01 (dd, 1H, $\text{CH}_{\text{AR}}\text{-CONHR}$); 6,42-6,33 (m, 6H, CH_{AR}); 3,66(t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,49 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,38-3,28 (m, 12H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$); 3,17 (d, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2,96 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1,16 (t, 12H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3CN , ppm): 156,78 (1C, RCONH); 150,18-98,53 (20C, C_{Ar}); 118,7 (1C, CD_3CN); 71 (2C, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 68,73 (1C, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 67,65 (1C, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 45,20 (4C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$); 40,60 (2C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 12,95 (4C, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$); 1,5 (1C, CD_3CN).

MS (ESI, CH_3CN) positiv m/z, rel. Int. %: 573 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 100%; 595,5 ($\text{M}-\text{H}+\text{Na}$) $^+$, 50%.

4.2.8 Synthese der Rhodamin-3B-Derivate (6-)

A)



Zu 10 ml trockenem Acetonitril gibt man bei Raumtemperatur über ein Septum mit einer Spritze 1 ml einer Lösung von 37 mg (0,016 mmol) **2.4** in trockenem CH_3CN , 1 ml einer Lösung von 1,84 mg (0,016 mmol) N-Hydroxysuccinimid in trockenem CH_3CN und 1 ml einer Lösung von 3,3 mg (0,016 mmol) DCC in trockenem CH_3CN . Das Reaktionsgemisch wird ein Tag bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine

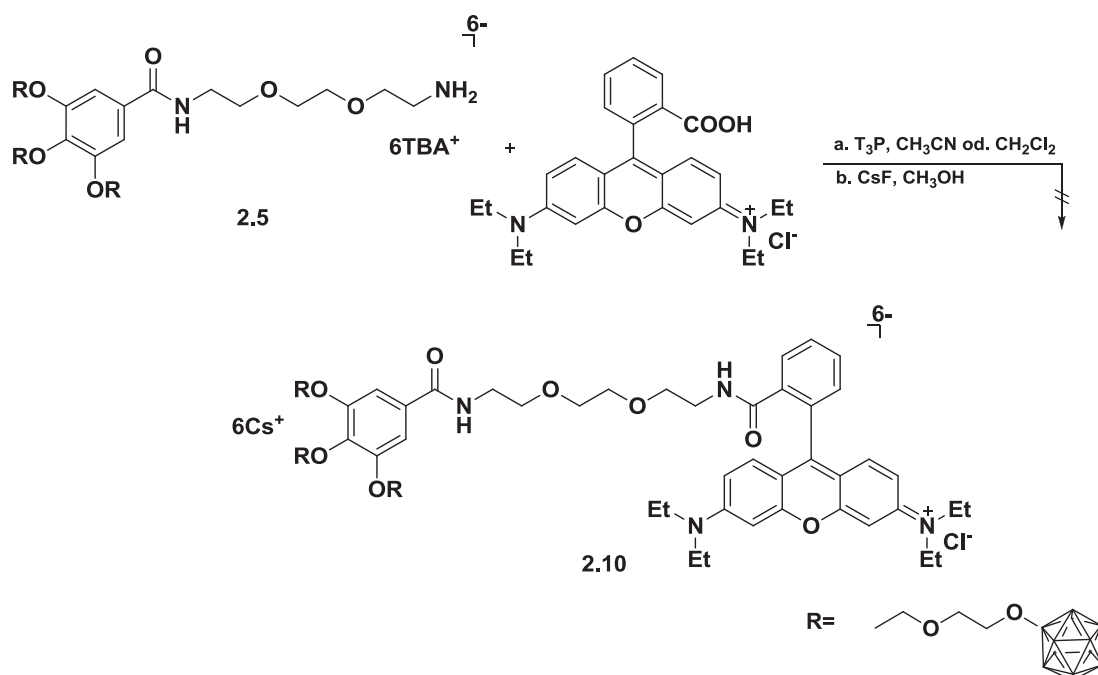
Lösung von 121,5 mg **2.9** in 2 ml trockenem CH₃CN langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch zwei Tage weiter gerührt, dann wird abfiltriert. Danach wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol gelöst und 88 mg (0,58 mmol) CsF zugegeben. Das Cs-Salz fällt aus. Es wird ein rotes Produkt erhalten.

Ausbeute: 70% (TBA-Salz; 32 mg; 0,011 mmol); 50% (Cs-Salz; 18 mg; 0,008 mmol), Gemisch

ESI-Analyse zeigt, dass nicht nur das gewünschte Produkt erhalten wird, sondern auch das Edukt **2.4** zurückgewonnen wird.

MS (ESI, CH₃CN:H₂O) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs)⁺, 100%; negativ: 141,1 (B₁₂H₁₁)⁻, 1%; 418 (A⁶⁻+2Cs⁺)⁴⁻, 25%; 602 (A⁶⁻+3Cs⁺)³⁻, 62%; 692,8 (E⁶⁻+4Cs⁺)²⁻, 2%; 789 (A⁶⁻+4K⁺)²⁻, 23%; 915 (A⁶⁻+Na⁺+3Cs⁺)²⁻, 9%; 970 (A⁶⁻+4Cs⁺)²⁻, 100%; 2072 (A⁶⁻+5Cs⁺)⁻, 98%.

B)



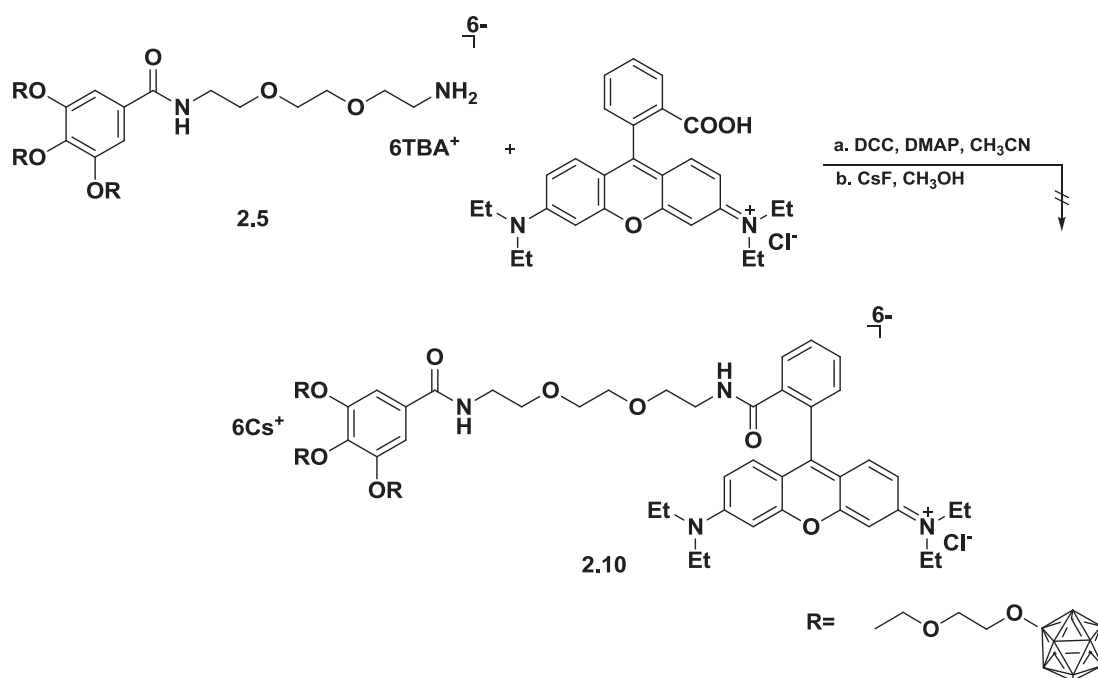
Zu 13 ml trockenem Acetonitril gibt man bei Raumtemperatur über ein Septum mit einer Spritze 1 ml einer Lösung von 31 mg (0,01 mmol) **2.5** in trockenem CH₃CN, 1 ml

einer Lösung von 13.5 μL T₃P in trockenem CH₃CN, 1 ml einer Lösung von 25 mg (0,05 mmol) Rhodamin B in trockenem CH₃CN. Das Reaktionsgemisch wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt, dann wird abfiltriert. Danach wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in etwas Methanol gelöst und 88 mg CsF (0,58 mmol) zugegeben. Das Cs-Salz fällt aus. Das Produkt wird nicht erhalten.

ESI-Analyse zeigt, dass das gewünschte Produkt nicht erhalten wird, sondern es das Edukt **2.5** zurückgewonnen wird und noch einige nicht identifizierbare Signale entsteht.

MS (ESI, CH₃CN:H₂O) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs)⁺, 100%; negativ: 141,1 (B₁₂H₁₁)⁻, 1%; 520,1 (?)²⁻; 555 (E⁶⁻+Cs⁺+3K⁺)²⁻, 100%; 590,4 (?); 952,2 (?); 1314 (?); 1675,8 (?); 2037,4 (?).

C)



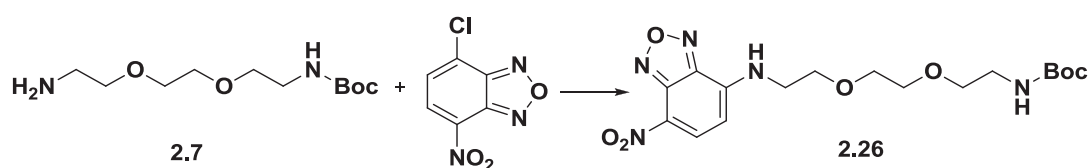
Zu 5 ml trockenem Acetonitril gibt man bei Raumtemperatur über ein Septum mit einer Spritze 1 ml einer Lösung von 17,7 mg (0,008 mmol) **2.5** in trockenem CH₃CN, 1 ml einer Lösung von 3,18 mg (0,015 mmol) DMAP in trockenem CH₃CN, 1 ml einer Lösung von 3,18 mg (0,015 mmol) DCC in trockenem CH₃CN und 1 ml einer Lösung

von 14,3 mg (0,028 mmol) Rhodamin B in trockenem CH_3CN . Das Reaktionsgemisch wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt, dann wird abfiltriert. Danach wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat gewaschen, danach in etwas Methanol gelöst und 88 mg CsF (0,58 mmol) zugegeben. Das Cs-Salz fällt aus. Das Produkt wird nicht erhalten.

Die ESI-MS sind aufgrund des starken Rauschens mit einer Intensität kleiner als 800 nicht sehr brauchbar. Deshalb wird die Analyse der Niederschlag nach Zugabe von CsF nicht näher untersucht.

4.2.9 Synthese der linkerhaltigen NBD-Derivate

A)



0,12 ml (0,5 mmol) **2.7** und 119 mg (0,6 mmol) NBD-Cl werden in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit n-Hexan:Ethylacetat (1:1) plus 1% Triethylamin gereinigt. Es wird ein rotes Produkt erhalten.

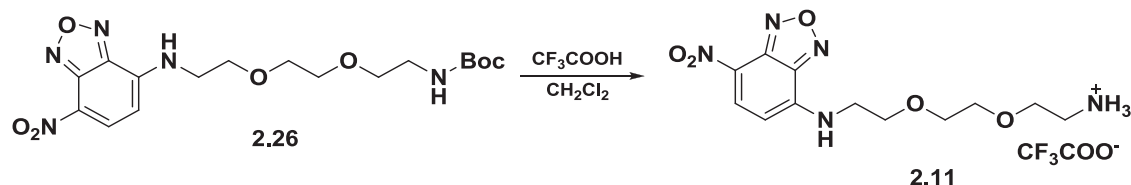
Ausbeute: 70% (144 mg; 0,35 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , ppm): 8,52 (d, 1H, CH_{AR}); 6,39 (d, 1H, CH_{AR}); 3,77 (t, 2H, CH_2); 3,70 (t, 2H, CH_2); 3,57 (m, 4H, CH_2); 3,45 (t, 2H, CH_2); 3,17 (t, 2H, CH_2); 2,14 (s, H_2O); 1,94 (CD_3CN); 1,38 (s, 9H, CH_3).

MS (EI) m/z, rel. Int. %: 411, 8%; 355, 16%; 338, 37%; 294, 7%; 265, 42%; 235, 12%; 206, 30%; 193, 27%; 177, 19%; 150, 19%; 106, 42%; 88, 47%; 57, 100%; 44, 33%.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3434 (s, ν (-CONH-)); 2923 (m, ν (-CH₂-)); 1681 (s, ν (C=O)); 1307 (s, ν (C-NO₂)); 1135 (s, ν (C-O-C)).

B)



2.26 50 mg (0,12 mmol) wird in 2 ml Dichlormethan gelöst. Ein Überschuss von Trifluoressigsäure 0,03 ml (0,36 mmol) wird bei 0°C langsam zutropft. Es wird bei 0°C 3 Stunden gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel mit n-Hexan:Ethylacetat (1:1) plus 1% Triethylamin gereinigt. Es wird ein rotes Produkt erhalten.

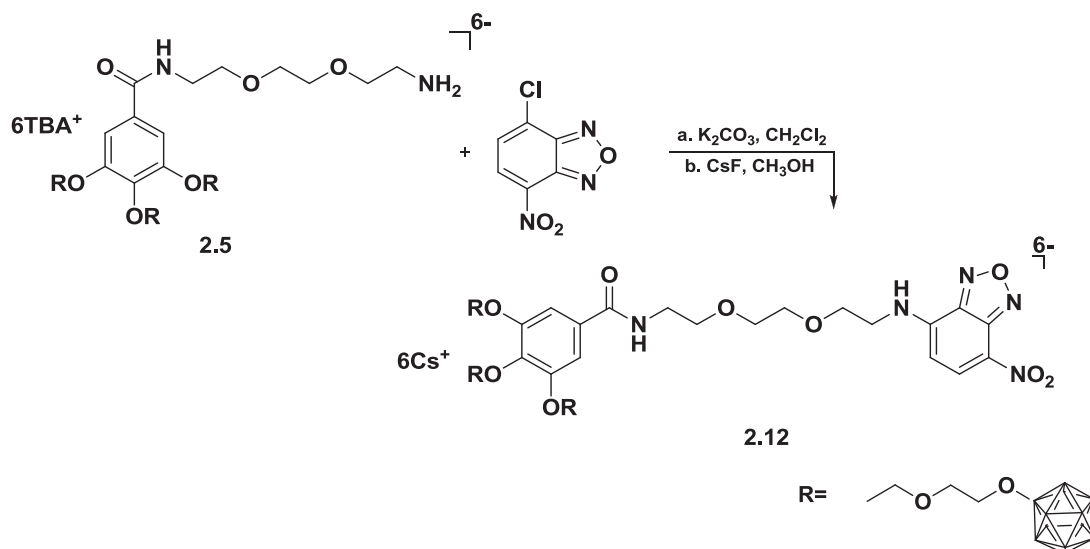
Ausbeute: 48,5% (25 mg; 0,06 mmol)

¹H-NMR (CD₃CN, ppm): 8,52 (d, 1H, CH_{AR}); 6,39 (d, 1H, CH_{AR}); 4,22 (m, 4H, CH₂); 3,78 (t, 2H, CH₂); 3,69 (m, 4H, CH₂); 3,11 (t, 2H, CH₂); 1,94 (CD₃CN).

MS (ESI, CH₃OH) positiv m/z, rel. Int. %: 312,2 (M+H)⁺, 100%; 266,2 (M-NO₂)⁺, 15%; 242,4 (M-NO₂-(CH=CH-NH₂))⁺, 7%.

4.2.10 Synthese der NBD-3B-Derivate (6-)

A)



Zu 8,2 mg (0,06 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml trockenem Dichlormethan gibt man bei Raumtemperatur über ein Septum mit einer Spritze 1 ml einer Lösung von 14,5 mg (0,006 mmol) **2.5** in trockenem Dichlormethan, 1 ml einer Lösung von 2,37 mg (0,010 mmol) NBD-Cl in trockenem Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur zwei Tage gerührt. Danach wird Kaliumcarbonat abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol gelöst und 60 mg Cäsiumfluorid zugegeben. Ein Niederschlag fällt aus. Es wird ein rotes Produkt erhalten.

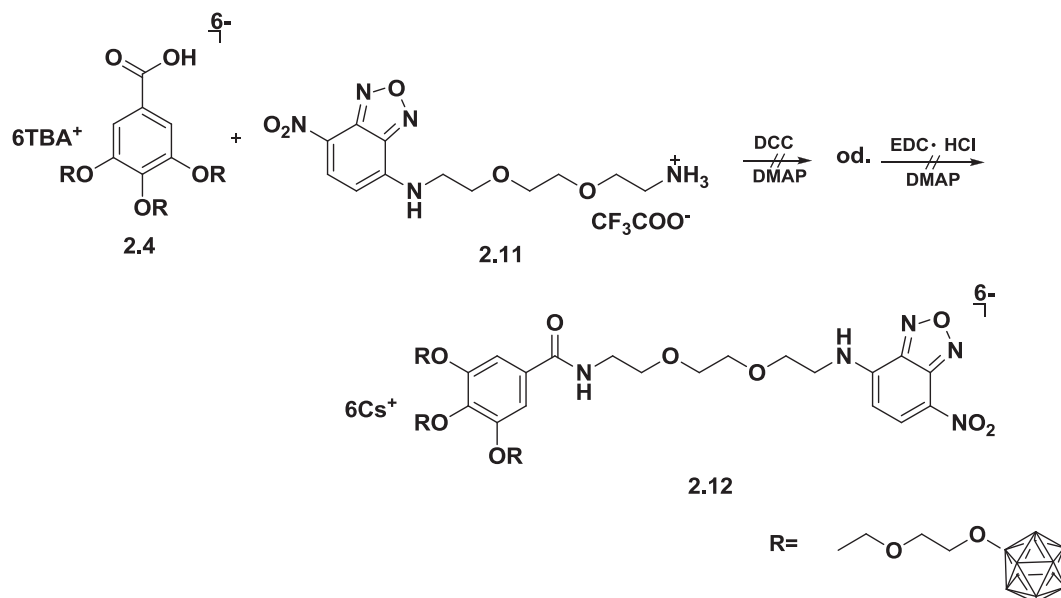
Ausbeute: 75% (TBA-Salz; 11,72 mg; 0,005 mmol); 60% (Cs-Salz; 7 mg; 0,036 mmol), Gemisch

ESI-Analyse zeigt, dass nicht nur das gewünschte Produkt erhalten wird, sondern auch das Edukt **2.5** zurückgewonnen wird.

MS (ESI, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs^+), 100%; 1780,5 ($\text{A}^{6-} + 4\text{Cs}^+ + 2\text{K}^+ + \text{Na}^+$)⁺, 42%; 1915,4 ($\text{E}^{6-} + 7\text{Cs}^+$)⁺, 17%; 1967,5 ($\text{A}^{6-} + 6\text{Cs}^+ + \text{Na}^+$)⁺, 25%; 2077,4 ($\text{A}^{6-} + 7\text{Cs}^+$)⁺, 80%; negativ: 141,1 ($\text{B}_{12}\text{H}_{11}$)⁻, 21%; 515,2 ($\text{A}^{6-} + 3\text{Cs}^+$)³⁻, 100%; 784,6 ($\text{A}^{6-} + 3\text{Cs}^+ + \text{Na}^+$)²⁻, 49%; 793,1 ($\text{A}^{6-} + 3\text{Cs}^+ + \text{K}^+$)²⁻, 25%; 839,1 ($\text{A}^{6-} + 4\text{Cs}^+$)²⁻, 100%;

853,1 ($A^{6-}+4Cs^{+}+Na^{+}$)⁻, 15%; 1554,3 ($E^{6-}+4Cs^{+}+Na^{+}$)⁻, 20%; 1647,3 ($E^{6-}+5Cs^{+}$)⁻, 25%;
1702,4 ($A^{6-}+4Cs^{+}+Na^{+}$)⁻, 53%; 1811,2 ($A^{6-}+5Cs^{+}$)⁻, 73%.

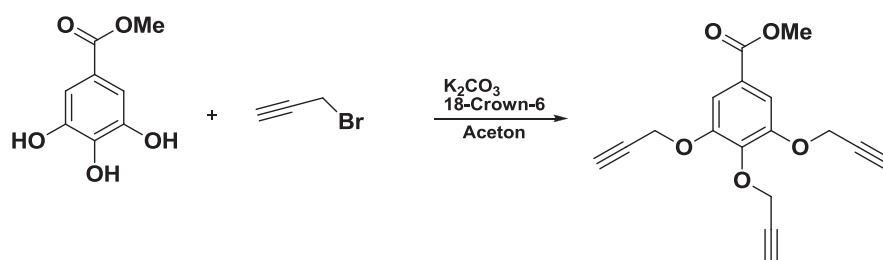
B)



Zu einer Lösung von 124 mg (0,05 mmol) **2.4**, 23,23 mg DCC und 69 mg DMAP als Katalysator (oder 1 eq. EDC-HCl und ein bisschen DMAP) in 20 ml trockenem Dichlormethan tropft man eine Lösung von 35 mg (0,11 mmol) Substanz **2.11** in 1 ml trockenem Dichlormethan zu. Es wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol gelöst und 88 mg (0,58 mmol) CsF zugegeben. Das Cs-Salz fällt aus. Das Produkt wird nicht erhalten.

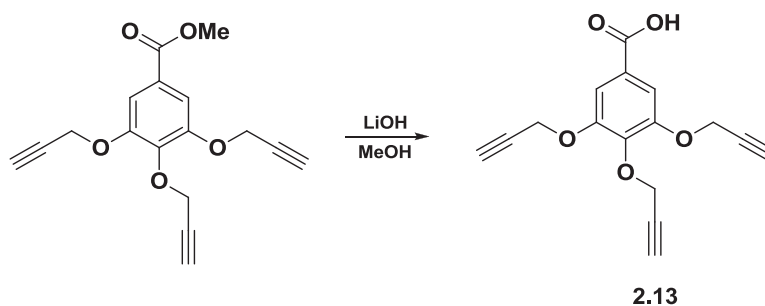
Die ESI-MS sind aufgrund des starken Rauschens mit einer Intensität kleiner als 800 nicht sehr brauchbar. Deshalb wird die Analyse der Niederschlag nach Zugabe von CsF nicht näher untersucht.

4.2.11 Synthese von 3,4,5-Tripropargyloxybenzoesäure



3 g (16,3 mmol) Methylgallat, 9 g (65,2 mmol) Kaliumcarbonat und 86,2 mg (0,33 mmol) 18-Crown-6 werden in 70 ml trockenem Aceton bei Raumtemperatur gelöst. Danach tropft man 5,54 ml (80% Lösung in Toluol; 50,53 mmol) Propargylbromid langsam zu. Das Gemisch wird über Nacht unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst, danach mit Wasser extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet. Es wird ein weißes Produkt erhalten und direkt in die folgenden Reaktionen ohne weitere Reinigung eingesetzt.

NMR-Messungen siehe Literaturquelle (Zhang / Zhao 2011)



2,28 g (7,61 mmol) Methyl-3,4,5-tripropargyloxybenzoat werden in 100 ml Methanol bei Raumtemperatur gelöst. Danach tropft man 22 ml (2 M) Lithiumhydroxid-Lösung langsam zu. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 10%ige HCl-Lösung wird zugetropft, bis der pH-Wert der Lösung kleiner als 2 ist. Das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat gelöst, danach mit

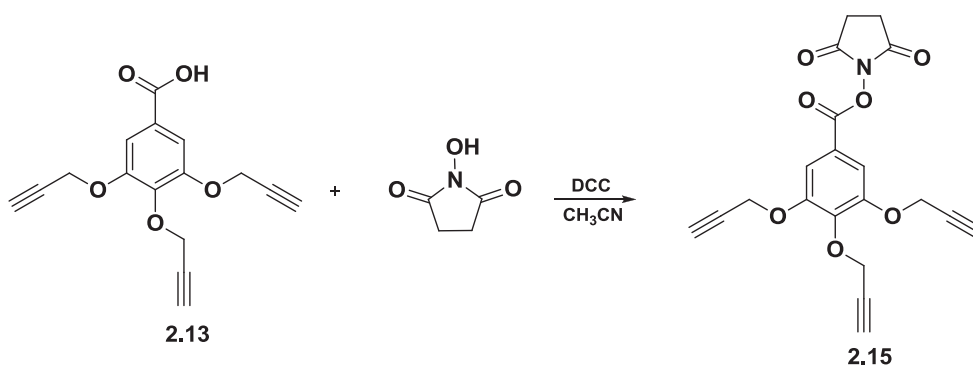
Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet. Es wird ein weißes Produkt erhalten.

Ausbeute: 70% (1,51 g; 5,32 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , ppm): 7,38 (s, 2H, CH_{AR}); 4,89 (d, 4H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); 4,71 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); 3,62 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); 3,48 (t, 1H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$).

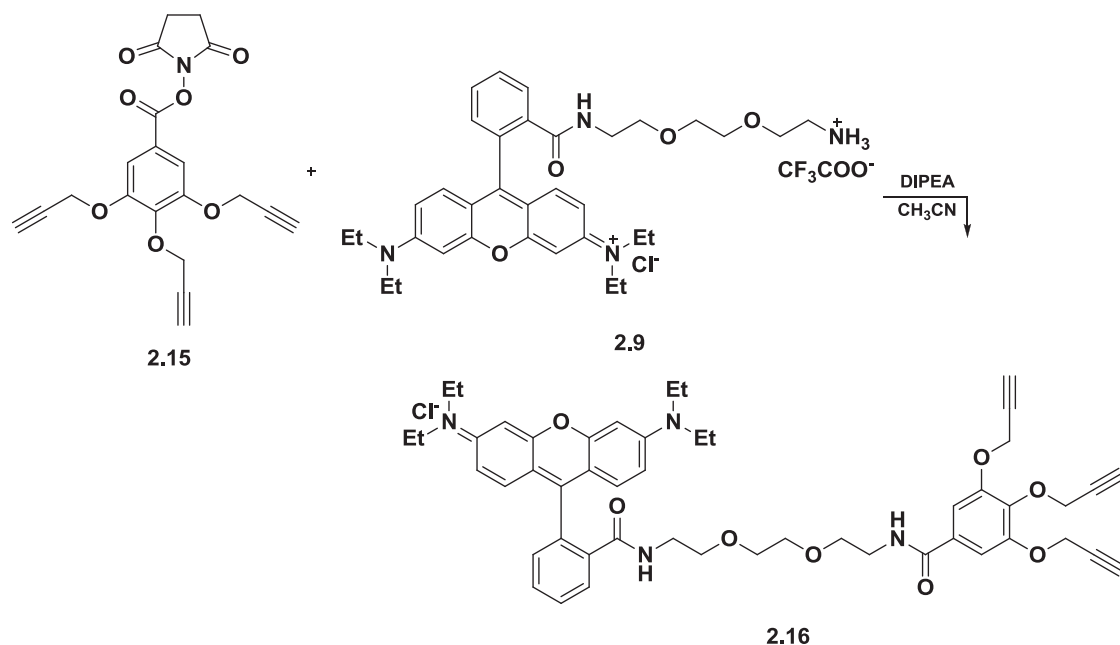
$^{13}\text{C-NMR}$ siehe Literaturquelle (Zhang / Zhao 2011).

4.2.12 Synthese von 2,5-Dioxocyclopentyl-3,4,5-tripropargyloxybenzoat



408 mg (1,43 mmol) **2.13**, 165,4 mg (1,43 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid und 296,4 mg (1,43 mmol) DCC werden in 20 ml trockenem Acetonitril gelöst. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird unter Vakuum getrocknet und in die folgenden Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt.

4.2.13 Synthese der linkerhaltigen 3,4,5-Tripropargyloxybenzyl-rhodamin B-Derivate



300 mg (0,79 mmol) **2.15** wird in 35 ml trockenem Acetonitril gelöst. Eine Lösung von 570 mg (0,54 mmol) **2.9** in 10 ml trockenem Acetonitril wird bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Danach wird 0,67 ml DIPEA in dieses Gemisch zugetropft. Es wird anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel mit Dichlormethan / Methanol (9:0,2) chromatographisch gereinigt. Es wird ein rotes Produkt erhalten.

Ausbeute: 65% (306,8 mg; 0,351 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7,79 (dd, 1H, $\text{CH}_{\text{AR}}\text{-CONHR}$); 7,35 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{AR}}\text{-CONHR}$); 6,99 (dd, 1H, $\text{CH}_{\text{AR}}\text{-CONHR}$); 6,37-6,19 (m, 6H, CH_{AR}); 5,22 (s, 2H, CH_{AR}); 4,73 (d, 6H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); 3,54 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); 3,43 (t, 1H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$); 3,29-3,07 (m, 14H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$); 2,45 (t, 4H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1,09 (t, 12H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$).

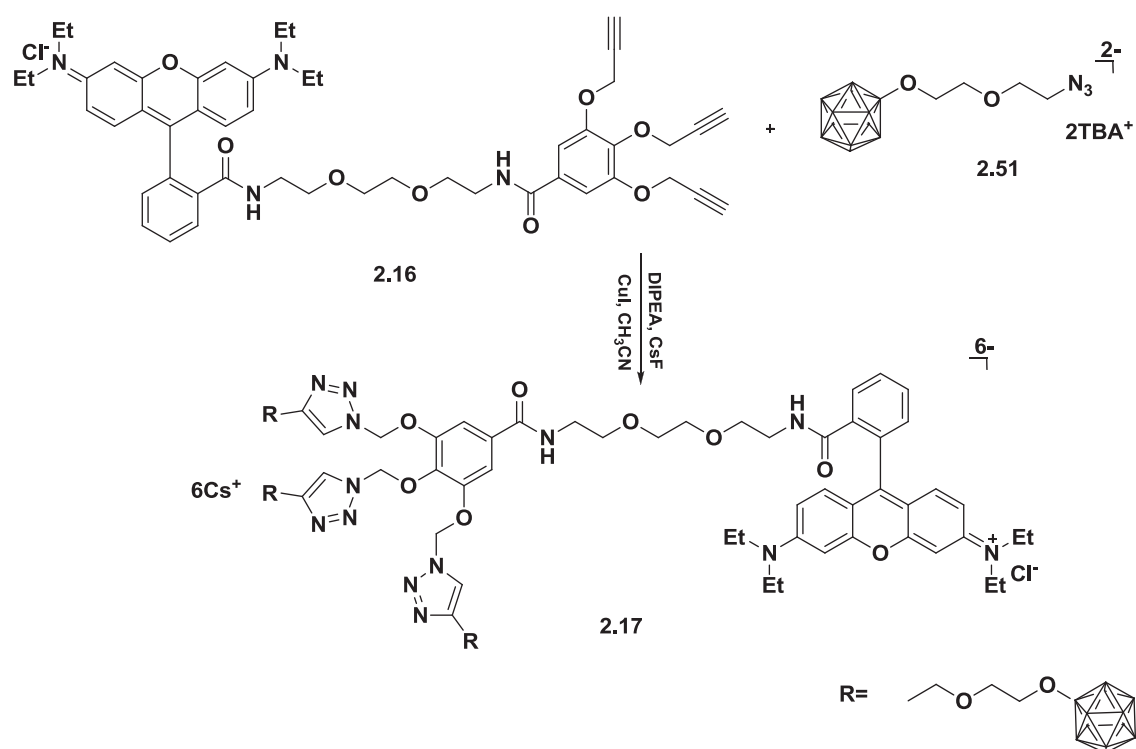
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 167,43 (1C, RCONH); 165,75 (1C, RCONH); 152,67-96,72 (20C, C_{Ar}); 77,89 (1C, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 77,23 (2C, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 75,16 (2C, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$);

74,50 (1C, CH₂C≡CH); 69,27, 68,72 (2C, O-CH₂-CH₂-O); 66,88, 63,95 (2C, N-CH₂CH₂O); 59,27, 56,11, 52,49 (3C, CH₂C≡CH); 43,36 (4C, N-CH₂-CH₂); 39,11, 38,32 (2C, N-CH₂CH₂); 11,59 (4C, , N-CH₂-CH₂).

MS (ESI, CH₃CN) positiv m/z, rel. Int. %: 839.6 (M+H)⁺, 85%; 861.5 (M+Na)⁺, 100%; 877.5 (M+K)⁺, 30%.

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 3286 (s, ν (-CONH-)); 2967; 2925 (m, ν (-CH₂-)); 2857 (m, ν (-CH-)); 2120 (m, ν (-C≡CH)); 1684 (s, ν (COO)); 1634 (s, ν (C=O)); 1614 (m, ν (C=C)_{Ar}); 1111 (s, ν (C-O-C)).

4.2.14 Synthese der Rhodamin-3B-Triazol-Derivate (6-)



Zu 10 ml trockenem Acetonitril gibt man bei Raumtemperatur über ein Septum mit einer Spritze 68,64 mg (0,0907 mmol) **2.51** in trockenem 1 ml CH₃CN, danach 0,02 ml DIPEA und 24 mg (0,0275 mmol) **2.16** in trockenem 1 ml CH₃CN. Die gelbe Suspension wird bei Raumtemperatur sieben Tage gerührt. Danach wird es über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in etwas Methanol

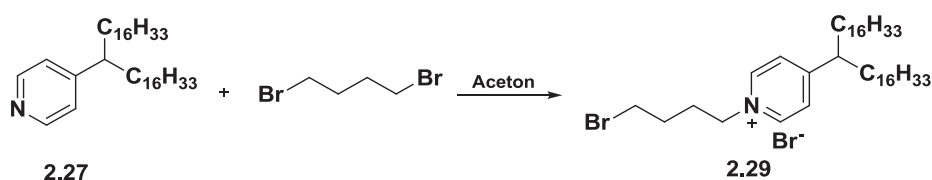
gelöst und 60 mg CsF wird zugegeben. Das Cs-Salz fällt aus. Man erhält einen roten Feststoff.

Ausbeute: 10,4% (Cs-Salz; 7 mg; 0,003 mmol), Gemisch

ESI-Analyse zeigt, dass nicht nur das gewünschte Produkt erhalten wird, sondern auch das Nebenprodukt (Abb. 68) zurückgewonnen wird.

MS (ESI, CH₃CN:H₂O) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs)⁺, 100%; 242 (TBA⁺), 59%; negativ: 429 (A⁶⁻+Na⁺+K⁺)⁴⁻, 19%; 444 (A⁶⁻+2Cu⁺)⁴⁻, 37%; 462 (A⁶⁻+Cs⁺+Cu⁺)⁴⁻, 93%; 637 (A⁶⁻+Cs⁺+2Cu⁺)³⁻, 84%; 660 (A⁶⁻+2Cs⁺+Cu⁺)³⁻, 93%; 636 (A⁶⁻+Cs⁺+2Cu⁺)³⁻, 84%; 663 (A⁶⁻+2Cs⁺+Cu⁺)³⁻, 93%; 721 (A⁴⁻+K⁺+Na⁺)²⁻, 35%; 774 (A⁴⁻+2K⁺)²⁻, 26%; 769 (A⁴⁻+Cs⁺+Na⁺)²⁻, 7%; 778 (A⁴⁻+Cs⁺+K⁺)²⁻, 14%; 789 (A⁴⁻+Cs⁺+Cu⁺)²⁻, 14%; 829 (A⁴⁻+2Cs⁺)²⁻, 19%; 1021 (A⁶⁻+2Cs⁺+2Cu⁺)²⁻, 100%; 1057 (A⁶⁻+3Cs⁺+Cu⁺)²⁻, 65%; 1117 (A⁶⁻+4Cs⁺)²⁻, 6%.

4.2.15 Synthese von 4-(Bis-hexadecylmethyl)-1-(bromobutyl)pyridinium-bromid



207,7 mg (0,384 mmol) **2.27** werden in 30 ml trockenem Aceton gelöst und 0,52 ml 1,4-Dibromobutan wird langsam zutropft. Es wird zwei Tage refluxiert und nach dem Abkühlen das Lösungsmittel entfernt. Für eine weitere Reinigung wird das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel oder Aluminiumoxid mit Dichlormethan / Methanol (9:0,1) als Eluent aufgereinigt. Das Produkt ist fest, weiß und wird im Kühlschrank bei 4°C gelagert.

Ausbeute: 50% (145 mg; 0,19 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 9,51 (d, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H-N}$); 7,75 (t, 2H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H-C}_{\text{Ar}}\text{H-N}$); 5,10 (t, 2H, N-CH_2); 3,52 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$); 2,76 (t, 1H, $\text{CH}_2\text{CHC}_{\text{Ar}}$); 2,26 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$); 2,07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$); 1,56 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{-14CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$); 1,26 (s, 56H, $\text{CH}_3\text{-14CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$); 0,86 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{-14CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$).

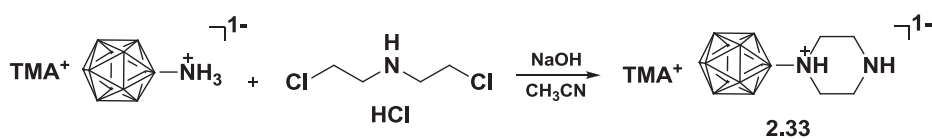
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 167,44 (1C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH-CH}_2$); 144,61 (2C, $\text{NC}_{\text{Ar}}\text{H-C}_{\text{Ar}}\text{H-C}_{\text{Ar}}$); 127,22 (2C, $\text{NC}_{\text{Ar}}\text{H-C}_{\text{Ar}}\text{H-C}_{\text{Ar}}$); 59,87 (1C, $\text{Br-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$); 46,59 (1C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH-CH}_2$); 35,66 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH-CH}_2$); 32,91 (1C, $\text{Br-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$); 31,85 (1C, $\text{Br-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$); 30,70 (1C, $\text{Br-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$); 29,28-27,40 (26C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH-13CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 22,61 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH-13CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 14,04 (2C, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH-13CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

MS (ESI, CH_3CN) positiv m/z, rel. Int. %: 679 (M^+), 100%; 633 ($\text{M}^+\text{-Br}^+\text{+Cl}^-$), 3%; negativ: 792 ($\text{M}^+\text{+Br}^-\text{+Cl}^-$), 3%; 838 ($\text{M}^+\text{+2Br}^-$), 100%.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 2923 (m, ν ($-\text{CH}_2-$)); 2852 (s, ν ($-\text{CH}_2-$)).

4.2.16 Synthese von Tetramethyl-ammonium-N-piperazinoundecahydro-closo-dodecaborat (1-)

A)



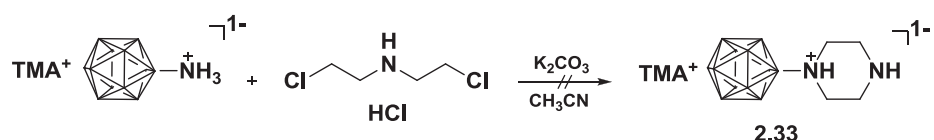
Zu einer Lösung von 200 mg (0,855 mmol) TMABNH_3 in 100 ml trockenem Acetonitril gibt man bei Raumtemperatur 226,09 mg (1,28 mmol) Bis(2-Chloroethyl)aminhydrochlorid und 342 mg (8,55 mmol) NaOH. Es wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand ist das Produkt.

ESI-Analysen ergeben, dass neben dem Produkt auch noch das Edukt TMABNH_3 vorhanden ist.

Ausbeute: 30% (78 mg; 0,25 mmol), Gemisch

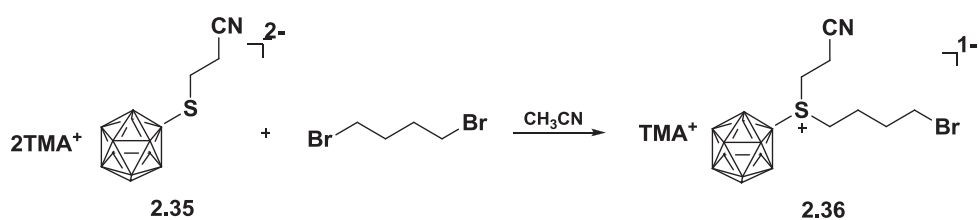
MS (ESI, CH₃CN) positiv m/z, rel. Int. %: 74 (TMA⁺), 100%; negativ: 141,1 (B₁₂H₁₁)⁻, 16%; 227,2 (A⁻), 100%; 296,2 (Nebenprodukt **2.34**), 5%; 343,1 (BNH₂+TMACl+TMA⁺)⁻, 30%.

B)



Zu einer Lösung von 200 mg (0,855 mmol) TMABNH₃ in 100 ml trockenem Acetonitril gibt man bei Raumtemperatur 226,09 mg (1,28 mmol) Bis(2-Chloroethyl)aminhydrochlorid und 1,18 g (8,55 mmol) K₂CO₃. Es wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt. Das Produkt wird mittels ESI-MS nicht beobachtet.

4.2.17 Synthese von Tetramethylammonium-(4-bromobutyl)(2-cyanoethyl)-thioundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)



74 mg (0,196 mmol) **2.35** werden in 18 ml trockenem Acetonitril gelöst und 0,24 ml (1,96 mmol) 1,4-Dibromobutan wird langsam zugegeben. Es entsteht eine gelbe Suspension. Es wird zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird das Reaktionsgemisch abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Diethylether gewaschen. Das Produkt wird an der Luft getrocknet. Es wird ein gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 35% (31 mg; 0,07 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 : $\text{CD}_3\text{CN}:\text{CDCl}_3$, ppm): 3,51 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$); 3,04 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CN}$); 3,17 (s, 12H, CH_3); 2,89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2,71 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$); 1,69-1,65 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$).

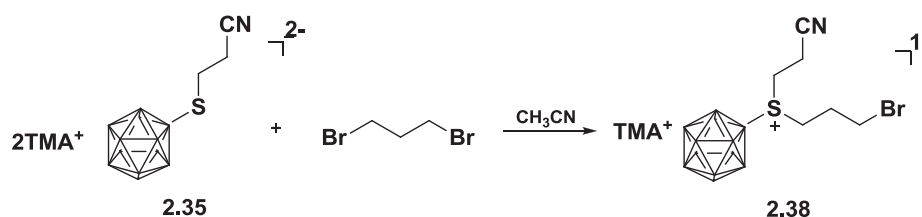
$^{13}\text{C-DEPT}$ (Aceton- d_6 : $\text{CD}_3\text{CN}:\text{CDCl}_3$, ppm): 117,27 (1C, $\text{C}\equiv\text{N}$); 55,46 (4C, 4 CH_3N); 40,70 (1C, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$); 36,14 (1C, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 32,62 (1C, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$); 30,96 (1C, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$); 24,95 (1C, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$); 15,47 (1C, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$).

$^{11}\text{B-NMR}$ (Aceton- d_6 : $\text{CD}_3\text{CN}:\text{CDCl}_3$, ppm): -11,43 (1B, B(1)); -14,87, -15,94, -16,31, -17,46 (11B, B(2-12)).

MS (ESI, CH_3CN) positiv m/z, rel. Int. %: 74 (TMA^+), 100%; 511,4 ($2\text{TMA}^+\text{+A}^-$), 10%; negativ: 141 ($\text{B}_{12}\text{H}_{11}^-$), 15%; 363 (A^-), 100%.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3388 (m, ν (CH_3) $_4\text{-N}^+$); 2961, 2931 (m, ν ($-\text{CH}_2-$)); 2502 (m, ν (B-H)); 2252 (ν , ν ($\text{C}\equiv\text{N}$)); 2372 (m, ν (B-H)).

4.2.18 Synthese von Tetramethylammonium-(3-bromopropyl)(2-cyanoethyl)-thioundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)



20 mg (0,053 mmol) **2.35** werden in 10 ml trockenem Acetonitril gelöst und 0,054 ml (0,53 mmol) 1,3-Dibromopropan wird langsam zutropft. Es entsteht eine gelbe Suspension. Es wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch abfiltriert. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und der Rückstand wird mit Diethylether gewaschen und anschließend an der Luft getrocknet. Man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 30% (7 mg; 0,02 mmol)

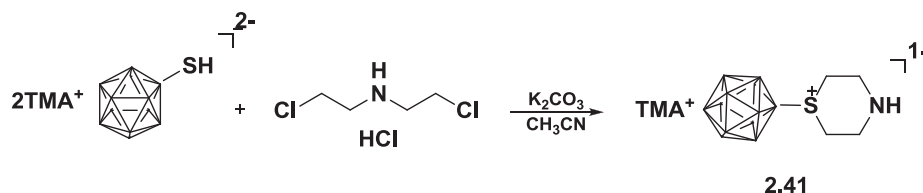
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , ppm): 4,02 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$); 3,72-3,28 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$); 3,10 (s, 12H, CH_3); 2,96 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Br}$).

$^{11}\text{B-NMR}$ (CD_3CN , ppm): -11,43 (1B, B(1)); -14,87, -15,96, -16,55, -17,54 (11B, B(2-12)).

MS (ESI, CH_3CN) positiv m/z, rel. Int. %: 74 (TMA^+), 100%; negativ: 141 ($\text{B}_{12}\text{H}_{11}$) $^-$, 15%; 349,1 (A^-), 100%.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3362 (m, ν (CH_3) $_4\text{-N}^+$); 2958 (m, ν ($-\text{CH}_2-$)); 2497 (m, ν (B-H)); 2251 (ν , ν ($\text{C}\equiv\text{N}$)).

4.2.19 Synthese von Tetramethylammonium-thiomorpholinoundecahydro-closododecaborat (-1)



1,0 g (3,09 mmol) TMABSH und 2,13 g (15,43 mmol) K_2CO_3 werden in 200 ml trockenem CH_3CN gelöst. 1,2 g (6,8 mmol) Bis(2-chloroethyl)aminhydrochlorid wird zum Gemisch gegeben. Es entsteht eine blaue Suspension. Es wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird zuerst mit 30 ml Wasser danach mit Wasser:Aceton (1:1) gewaschen. Das Filtrat wird abrotiert und der Rückstand an der Luft getrocknet. Man erhält ein weißes Produkt.

Ausbeute: 33% (320 mg; 1 mmol)

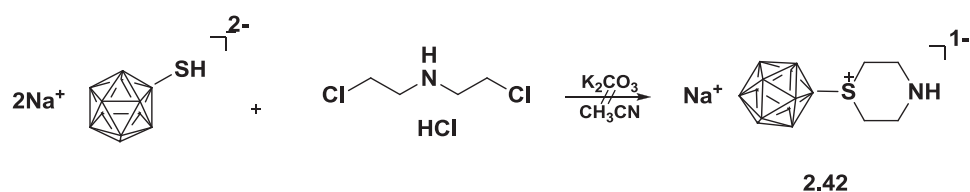
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}:\text{Aceton-d}_6$, ppm): 3,48 (d, 2H, CH_2); 3,45 (t, 2H, CH_2); 3,31 (d, 2H, CH_2); 3,17 (d, 2H, CH_2); 3,13 (s, 12H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}:\text{Aceton-d}_6$, ppm): 213,54 (1C, Aceton- d_6); 55,34(4C, 4 CH_3N); 48,75; 41,21 (2C, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 39; 32,67 (2C, S- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 29,92 (2C, Aceton- d_6).

$^{11}\text{B-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}:\text{Aceton-d}_6$, ppm): -12,43 (1B, B(1)); -14,87, -15,94, -16,47, -17,54 (11B, B(2-12)).

MS (ESI, CH_3CN) positiv m/z, rel. Int. %: 74 (TMA^+), 100%; negativ: 141,1 ($\text{B}_{12}\text{H}_{11}$) $^-$, 28%; 244 (A^-), 100%.

4.2.20 Synthese von Natrium-thiomorpholinoundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)

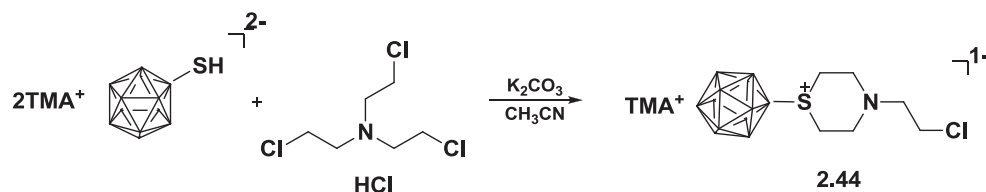


1,0 g (4,5 mmol) NaBSH und 3,11 g (22,5 mmol) K_2CO_3 werden in 200 ml trockenem CH_3CN gelöst. 1,2 g (6,8 mmol) Bis(2-chloroethyl)aminhydrochlorid wird zum Gemisch gegeben. Es entsteht eine blaue Suspension. Es wird drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird Reaktionsgemisch abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird zuerst mit 30 ml Wasser danach mit Wasser:Aceton (1:1) gewaschen. Das Filtrat wird abrotiert und der Rückstand an der Luft getrocknet. Das Produkt wird nicht erhalten.

ESI-Analyse zeigt einige unidentifizierbare Signale.

MS (ESI, CH_3CN) positiv m/z, rel. Int. %: 479,3 (?), 100%; negativ: 401,2 (?), 100%; 504,1 (?), 10%.

4.2.21 Synthese von Tetramethylammonium-N-(2-chlorethyl)-thiomorpholinundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)

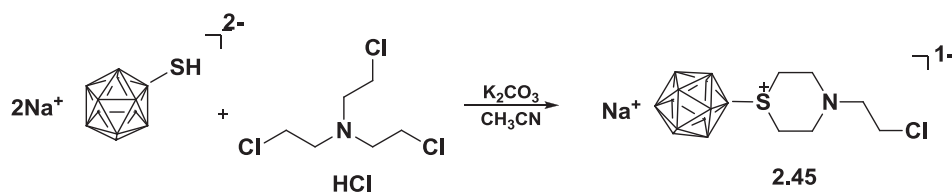


Vorschrift s. Diplomarbeit von Olga Suckova (Suckova 2012).

NMR- und IR-Messungen s. Diplomarbeit von Olga Suckova (Suckova 2012).

MS (ESI, CH₃CN) positiv m/z, rel. Int. %: 74 (TMA⁺), 100%; 454,4 (2TMA⁺+A⁻), 5%; negativ: 306,1 (A⁻), 100%; 636,2 (2A⁻+Na⁺), 10%.

4.2.22 Synthese von Natrium-N-(2-chlorethyl)-thiomorpholinundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)



NaBSH 20 mg (0,09 mmol) und 6.2 mg (0,45 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml trockenem CH₃CN gelöst. 33,6 mg (0,14 mmol) Tris(2-chloroethyl)aminhydrochlorid werden zum Gemisch gegeben. Es entsteht eine blaue Suspension. Es wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt, dann wird das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und mit Wasser (pH 2) extrahiert. Das Wasser wird entfernt und das weiße Produkt an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 30% (6 mg; 0,02 mmol)

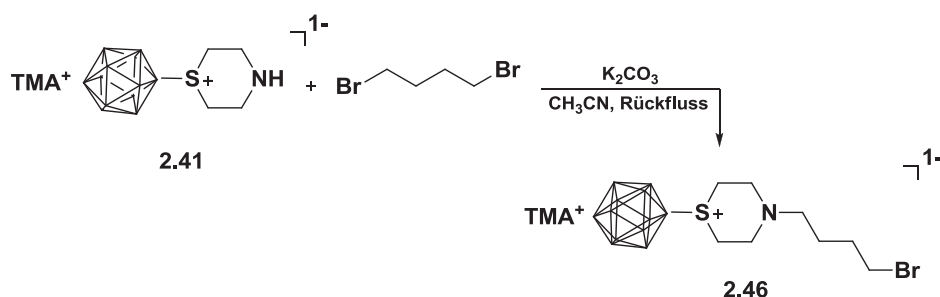
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN , ppm): 4,2-3,88 (m, 8H, CH_2); 3,56 (t, 2H, CH_2); 3,48 (t, 2H, CH_2); 2,5 (H_2O); 1,95 (CD_3CN); 1,9-0,6 (m, 12H, BH).

Es handelt sich im positiven Spektrum hauptsächlich um unidentifizierbare Peaks, die nicht zum Borclustermuster gehören. Eine Strukturaufklärung der unidentifizierten Peaks im ESI(positiv)-MS konnte bisher nicht erreicht werden.

MS (ESI, CH_3CN): positiv m/z, rel. Int. %: 74 (TMA^+), 70%; 170,1 (?), 40%; 186,1 (?), 100%; negativ: 307,1 (A^-), 100%; 636,2 ($2\text{A}^- + \text{Na}^+$), 2%.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 2961, 2941 (m, ν ($-\text{CH}_2-$)); 2497 (m, ν (B-H)).

4.2.23 Synthese von Tetramethylammonium-N-(4-brombutyl)-thiomorpholinoundecahydro-*closo*-dodecaborat (-1)



7,4 mg (0,02 mmol) **2.41** und 3 mg (0,2 mmol) Kaliumcarbonat werden in 5 ml trockenem CH_3CN gelöst und 0,03 ml (0,2 mmol) Dibromobutan wird zum Gemisch gegeben. Es wird ein Tag refluxiert. Danach wird das Reaktionsgemisch abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand zunächst mit n-Hexan danach mit Ethylacetat mehrmals gewaschen. Das Produkt wird an der Luft getrocknet. Man erhält einen gelben Feststoff.

Ausbeute: 40% (3,6 mg; 0,008 mmol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : CD_3CN , ppm): 3,99 (t, 2H, CH_2); 3,81 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 3,63 (t, 8H, 4CH_2); 3,33 (t, 2H, CH_2); 3,13 (s, 12H, CH_3); 2,85 (H_2O); 2,50 (DMSO- d_6); 2,1 (H_2O); 1,96 (CD_3CN).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 : CD_3CN , ppm): 117,42 (1C, CD_3CN); 55,69, 55,28, 55,24, 55,21 (5C, 5CH_2); 31,38 (1C, CH_2); 21,13, 20,97 (2C, CH_2CH_2); 1,4 (1C, CD_3CN).

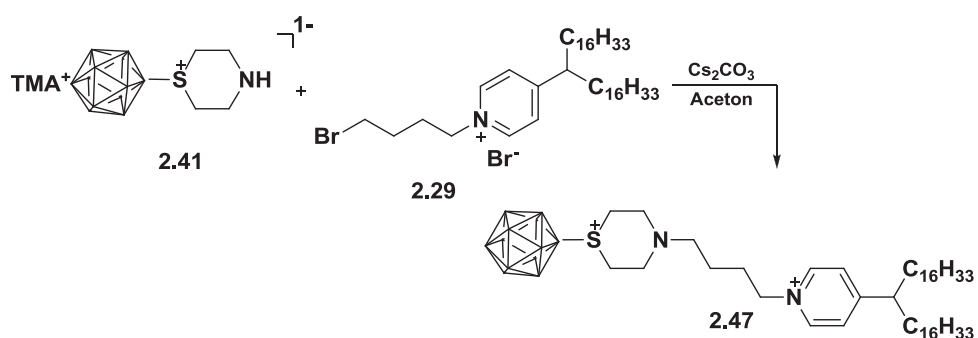
$^{11}\text{B-NMR}$ (DMSO- d_6 : CD_3CN , ppm): -14,64 (1B, B(1)); -15,71, -16,40, (10B, B(2-11)); -17,58 (1B, B(12)).

MS (ESI, CH_3CN): positiv m/z, rel. Int. %: 74 (TMA^+), 100%; negativ: 141,1 ($\text{B}_{12}\text{H}_{11}^-$), 10%; 336,3 ($\text{A}^- \text{-Br+Cl}$), 4%; 379,1 (A^-), 100%.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 3388 (m, ν (CH_3) $_4\text{-N}^+$); 2961, 2931 (m, ν ($-\text{CH}_2-$)); 2502 (m, ν (B-H)); 2372 (m, ν (B-H)).

4.2.24 Synthese der positiv geladenen Borlipide

A)



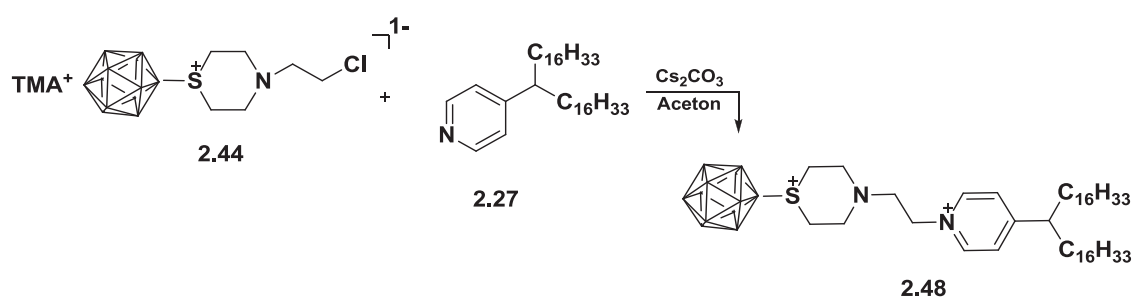
Zu einer Lösung von 10 mg (0,031 mmol) **2.41** in 20 ml trockenem Aceton gibt man bei Raumtemperatur 35,53 mg (0,047 mmol) **2.29** und 30,6 mg (0,094 mmol) Cäsiumcarbonat. Es wird fünf Tage refluxiert und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst und abfiltriert. Der Rückstand wird aus Acetonitril bei 4°C im Kühlschrank umkristallisiert. Man erhält ein weißes Produkt.

Ausbeute: 10% (2,6 mg; 0,003 mmol), Gemisch

ESI-Analysen ergeben, dass es sich neben dem Produkt noch um das Edukt handelt.

MS (ESI, CH₃CN) positiv m/z, rel. Int. %: 74 (TMA⁺), 100%; 392,4 (2TMA⁺+Edukt⁻)⁺, 93%; 709,9 (3TMA⁺+2Edukt⁻)⁺, 100%; 863,9 (M+Na⁺)⁺, 18%; negativ: 141 (B₁₂H₁₁)⁻, 19%; 244,1 (Edukt⁻), 100%; 562,4 (TMA⁺+2Edukt⁻)⁻, 12%; 880,9 (2TMA⁺+3Edukt⁻)⁻, 17%; 1198,3 (3TMA⁺+4Edukt⁻)⁻, 1%.

B)



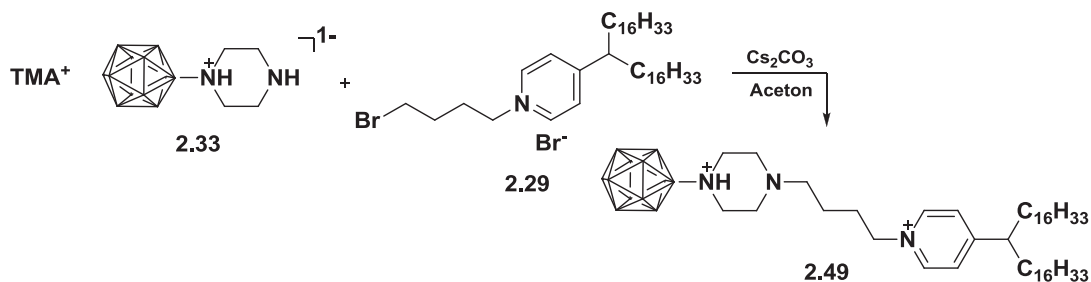
Zu einer Lösung von 20 mg (0,052 mmol) **2.44** in 10 ml trockenem Acetonitril gibt man bei Raumtemperatur 28,4 mg (0,052 mmol) Saint-16 **2.27** und 51,2 mg (0,157 mmol) Cäsiumcarbonat. Es wird zwei Tage refluxiert und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst. Nach dem Filtrieren wird der Rückstand aus Acetonitril bei 4°C im Kühlschrank umkristallisiert. Man erhält ein weißes Produkt.

Ausbeute: 10% (4,2 mg; 0,005 mmol), Gemisch

ESI-Analysen ergeben, dass neben dem Produkt noch einige unidentifizierbare Nebenprodukte vorhanden sind.

MS (ESI, CH₃CN) positiv m/z, rel. Int. %: 132,9 (Cs⁺), 100%; 542,6 (Saint-16+H)⁺, 12%; 678,6 (Saint-16+Cs⁺)⁺, 5%; 945,7 (M+Cs⁺)⁺, 41%; negativ: 141 (B₁₂H₁₁)⁻, 100%; 707,2 (?), 77%.

C)

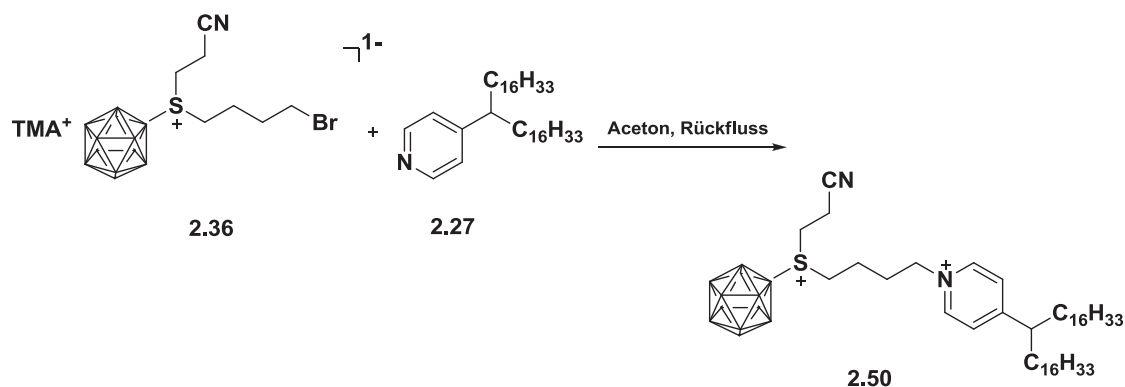


Zu einer Lösung von 11,2 mg (0,037mmol) **2.33** in 20 ml trockenem Aceton gibt man bei Raumtemperatur 28,8 mg (0,037 mmol) **2.29** und 12,4 mg (0,038 mmol) Cäsiumcarbonat. Es wird drei Tage refluxiert. Das Lösungsmittel wird eingengt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst und abfiltriert. Der Rückstand wird aus Acetonitril bei 4°C im Kühlschrank umkristallisiert.

ESI-Analysen ergeben, dass es sich im ESI(positiv)-MS neben Cs⁺, noch um TBA⁺ und Cs₂Br⁺-Peaks handelt. Die negative Spektren sind schlecht interpretierbar, da es sich um Signale im Bereich des Rauschens mit einer Intensität kleiner 800 und einigen entstandenen unidentifizierbaren Nebenprodukten handelt.

MS (ESI, CH₃CN) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs⁺), 100%; 242,3 (TBA⁺), 30%; 346,7 (Cs₂Br)⁺, 15%; negativ: 141,1 (B₁₂H₁₁)⁻, 100%; 226,3 (Edukt)⁻, 79%; 270,2 (BNH₃+TMACl)⁻, 44%; 856,7 (M+Cl)⁻, 58%.

4.2.25 Synthese des neutralen Borlipids



168 mg (0,384 mmol) **2.36** und 207,7 mg (0,384 mmol) Saint-16 **2.27** werden in 20 ml trockenem Aceton gelöst. Es wird vier Tage refluxiert. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel entfernt. Das Gemisch wird in Dichlormethan gelöst und abfiltriert. Der Rückstand wird zunächst aus CH_3CN zweimal umkristallisiert. Die CH_3CN -Phase wird abrotiert. Danach wird der Rückstand mit Aceton und Diethylether gewaschen. Man erhält einen gelben Feststoff.

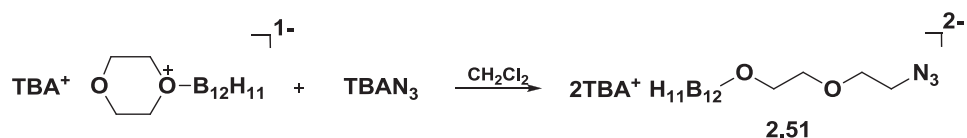
Ausbeute: 16% (53 mg; 0,06 mmol), Gemisch

ESI-Analyse zeigt, dass nicht nur das gewünschte Produkt erhalten wird, sondern auch das Cluster $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ (2-) zurückgewonnen wird.

MS (ESI, CH_3CN) positiv m/z, rel. Int. %: 899 ($\text{M}+\text{TMA}^+$), 100%; negativ: 141,1 ($\text{B}_{12}\text{H}_{11}$), 100%; 229 ($\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 10%; 824 ($\text{M}-\text{H}$), 10%.

IR (KBr): ν [cm^{-1}] = 2974, 2929 (m, ν (- CH_2 -)); 2867 (m, ν (- CH -)); 2494, 2374 (m, ν (B-H)); 2238 (ν , ν ($\text{C}\equiv\text{N}$)).

4.2.26 Synthese von Tetrabutylammonium-1-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)-closo-dodecaborat (2-)

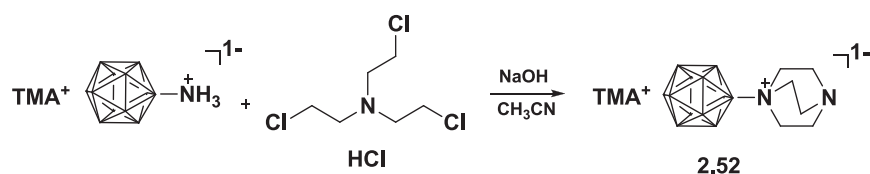


Zu 2 ml trockenem Dichlormethan gibt man bei Raumtemperatur 120 mg (0,25 mmol) TBA-Dioxan-Derivat und 144,4 mg (0,51 mmol) TBAN₃. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt und das Lösungsmittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan gelöst und mit Wasser extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Es wird ein weißes Produkt erhalten.

Ausbeute: 80% (151,4 mg; 0,2 mmol)

¹H-NMR (CDCl₃, ppm): 3,77-3,69 (m, 6H, CH₂); 3,35 (t, 2H, CH₂); 3,27 (t, 16H, NCH₂CH₂CH₃); 1,63 (m, 16H, NCH₂CH₂CH₃); 0,99(t, 24H, NCH₂CH₂CH₃).

4.2.27 Synthese von Tetramethylammonium-DABCO-Derivat (-1)



1 g (4,27 mmol) TMABNH₃ und 0,85 g (21,36 mmol) NaOH werden in 200 ml trockenem CH₃CN gelöst und 1,53 g (6,41 mmol) Tris(2-chloroethyl)aminhydrochlorid wird zum Gemisch gegeben. Es entsteht eine blaue Suspension. Die Suspension wird fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch abfiltriert. Der Niederschlag werden aus MeOH / H₂O (im Kühlschrank) umkristallisiert und an der Luft getrocknet. Das Produkt ist nicht rein.

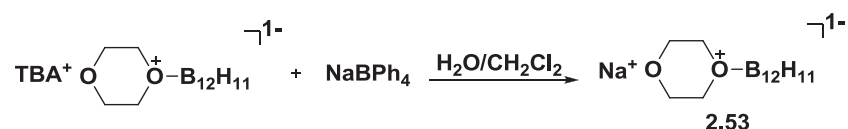
ESI-Analysen ergeben, dass es sich neben dem Produkt noch um das Edukt TMABNH₃ handelt.

NMR- und IR-Messungen s. Diplomarbeit von Olga Suckova (Suckova 2012).

MS (ESI, CH₃CN) positiv m/z, rel. Int. %: 74 (TMA⁺), 100%; 445,4 (A⁻+TMACl+NaCl+Na⁺+H)⁺, 80%; 496,5 (A⁻+2TMACl+Na⁺+H)⁺, 50%; negativ: 158,0 (BNH₃)⁻, 38%; 253,1 (A⁻), 100%; 390,8 (2BNH₃⁻+TMA⁺)⁻, 16%; 580,3 (2A⁻+TMA⁺)⁻, 17%.

4.2.28 Synthese von Natrium-Dioxan-Derivate

A)



Eine Lösung von 81 mg (0,17 mmol) TBA-Dioxan-Derivat und 20 ml Dichlormethan wird in eine Lösung aus 58,5mg (0,17 mmol) Natriumtetraphenylborat und 20 ml Wasser zugetropft. Das Gemisch wird zwei Tage bei Raumtemperatur stark gerührt. Danach wird das Phasengemisch getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Danach wird die wässrige Phase eingedunstet. Das Produkt wird als Feststoff erhalten.

Ausbeute: 50% (21,6 mg; 0,09 mmol)

¹H-NMR (CD₃CN, ppm): 4,47 (t, 4H, CH₂); 3,85 (t, 4H, CH₂-CH₂); 2,5 (H₂O); 1,95 (CD₃CN); 1,5-1,1 (m, 11H, BH).

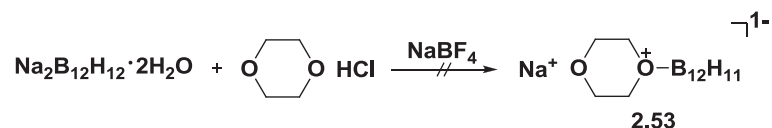
¹³C-NMR (CD₃CN, ppm): 118,56 (1C, CD₃CN); 81,34 (1C, -O(CH₂CH₂)₂O); 66,06 (1C, -O(CH₂CH₂)₂O); 1,5 (1C, CD₃CN).

¹¹B-NMR (CD₃CN, ppm): -14,64 (1B, B(1)); -15,71, -16,40, (10B, B(2-11)); -17,58 (1B, B(12)).

MS (ESI, CH₃CN) negativ m/z, rel. Int. %: 141 (B₁₂H₁₁)⁻, 80%; 229,3 (A⁻), 100%.

IR (KBr): ν [cm⁻¹] = 2974, 2867 (m, ν (-CH₂-)); 2505 (m, ν (B-H)); 1125 (s, ν (C-O-C)).

B)



Zu einer Lösung von 200 mg (0,884 mmol) Na₂B₁₂H₁₂ in 20 ml trockenem Dioxan gibt man bei Raumtemperatur 0,488 mg (4,42 mmol) NaBF₄ und 0,69 ml (1,34M) Dioxan-HCl-Lösung. Es wird vier Tage refluxiert. Während der Reaktion wird eine H₂-Gasentwicklung mittels Blasenähler beobachtet. Danach wird das Reaktionsgemisch zuerst abgekühlt und anschließend abfiltriert. Das Filtrat wird abrotiert und dann aus Ethanol im Kühlschrank umkristallisiert. Das Produkt wird nicht erhalten.

Die ESI-MS zeigt, dass das Produkt nicht vorhanden ist.

MS (ESI, CH₃CN) positiv m/z, rel. Int. %: 133 (Cs⁺), 100%; 449,3 (?) 32%; negativ: 141,1 (B₁₂H₁₁)⁻, 59%; 229 (A⁻), 39%; 245,1 (A⁻+OH-H)⁻, 34%; 259,1 (A⁻+2OH-2H)⁻, 42%; 273 (A⁻+3OH-3H)⁻, 73%; 289 (?), 100%; 317,1 (A⁻+Dioxan)⁻, 60%; 333,1 (A⁻+Dioxan+OH-H)⁻, 50%; 348,1 (A⁻+Dioxan+2OH-2H)⁻, 48%.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Mit Krebs wird in der Medizin ein bösartiger Tumor bezeichnet, bei dem Körperzellen unkontrolliert wachsen und umliegendes gesundes Gewebe verdrängt und zerstört wird. Die medizinisch wirkungsvollste Behandlungsmethode ist abhängig von der Art des individuellen Tumors, wobei die klassischen Therapiemethoden auch immer das gesunde Gewebe schädigen. Die Bor-Neutroneneinfangtherapie (BNCT) eröffnet eine faszinierende Perspektive für die Tumorbehandlung, die die Vorteile der Chemotherapie und der Strahlentherapie vereinigt. Nicht oder sehr wenig toxische borhaltige Verbindungen werden in der BNCT verwendet. Die Boratome, die durch Targeting in die Zielzellen gebracht werden, schädigen die Zellen durch kinetische Energie, die während der Kernspaltung des ^{10}B -Isotops durch Einfangen der thermischen Neutronen freigesetzt wird. Durch Variation der Bestrahlungsrichtung und der Eindringtiefe der Neutronen wird das umliegend gesunde Gewebe nicht oder wenig geschädigt, wenn die Lage des Tumors bekannt ist.

In der Vergangenheit wurden viele interessante Borverbindungen synthetisiert, jedoch scheiterte ihr Einsatz bisher aus Gründen der hohen Toxizität oder an der geringen Absolutkonzentration im Tumor. Um die Selektivität des Elements Bor zu erhöhen, werden Liposomen als Drug-Delivery-Systeme vielfältig verwendet, denn sie kapseln große Menge Bor ein und können sich selektiv durch Targeting im Tumor ansammeln.

Dodecaboratclusterlipide, die einfach negativ geladen sind, wurden von T. Schaffran synthetisiert. Solche Lipide unterscheiden sich im Linker, in der Länge ihrer Lipidschwänze und in der chemischen Grundstruktur des lipophilen Teils. Unter ihnen war die Toxizität der Lipide mit $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$ -Ketten, Pyridinium-Gerüst und C_4H_8 als Linker am niedrigsten (Schaffran 2009). Die IC_{50} betrug 4 mM. Es wurde festgestellt, dass die längeren Lipidketten zu einer Verminderung der Toxizität führten, weil die Länge der Lipidketten die Inkorporierung von Borlipiden in eine bestehende Membran aus Helferlipiden (Schaffran 2009) beeinflusste. Ob die Nettoladung der Lipide eine Rolle für die Toxizität spielte, wurde noch nicht genau erforscht (Schaffran 2009).

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigte sich daher mit der Synthese amphiphiler Borverbindungen, die *closo*-Dodecaboratcluster, $C_{16}H_{33}$ als Alkylketten und Pyridinium als Lipid-Rückgrat enthalten. Im speziellen wurden neutral und einfach positiv geladene lipidartige Verbindungen hergestellt.

Das neutrale Borlipid **2.50** wurde synthetisiert, das auf dem (2-Cyanoethyl)-thioundecahydro-*closo*-dodecaborat basiert und durch N-nucleophilen Angriff des Alkylpyridiniumderivats **Saint-16** an **2.36** hergestellt werden konnte. Die Toxizität von **2.50** wurde bestimmt, obwohl **2.50** als Gemisch erhalten wurde. IC_{50} wurde mit 10 mM bestimmt. DSPC und Cholesterin wurden als Helferlipid verwendet. Die Puffer-Lösung war 10 mM HBS.

Eine weitere N-nucleophile Reaktion wurde bei der Herstellung der einfach positiv geladenen Borlipide **2.47**, **2.48** und **2.49** benutzt. Die entsprechende Synthese basierte auf dem Thiomorpholinundecahydro-*closo*-dodecaborat **2.41**, **2.44** und N-Piperazinundecahydro-*closo*-dodecaborat **2.33**. Der entsprechende lipophile Teil war das Alkylpyridiniumderivat **2.29** und **Saint-16**. Bei physiologischem pH war die Gesamtladung positiv. Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid oder Cäsiumcarbonat wurden als Basen verwendet. Die gewünschten Produkte wurden in Aceton unter Rückfluss erhalten. Um die Reinheit des gewünschten Produktes zu erhöhen, wurden mehrere Aufreinigungsmethoden nacheinander durchgeführt (Kap.2.5.2.7). Beim Umkristallisieren wurden die folgenden Lösungsmitteln verwendet: n-Hexan, Diethylether, Dichlormethan, Acetonitril und Aceton. Lediglich war die Trennung von Produkt und Edukt funktionierte nicht richtig. Dies wurde durch die ESI-MS bestätigt. Beim Extrahieren wurde das Rohprodukt in Dichlormethan mit Wasser bei pH 2 aufgereinigt und die entsprechende Analyse wurde mittels ESI-MS verfolgt. Es zeigte nicht nur den Peak des Produktes, sondern auch den des Eduktes. Als weiteren Versuch wurde die Säulenchromatographie an Kieselgel mit den Laufmitteln Dichlormethan / Acetonitril (8:1) für die Reinigung des Produktes verwendet. Die Trennung war nicht erfolgreich. In den ESI-MS wurden nur die Peaks vom Edukt und $B_{12}H_{11}^-$ beobachtet. Die genauen Ursachen dieser drei ungenügenden Reinigung konnten nicht ermittelt werden, so dass in nachfolgenden Arbeiten die Aufreinigung der Borlipide detailliert untersucht und optimiert werden sollten. Evtl. könnte durch Variation des chromatographischen Materials oder der Laufmittel das Ergebnis verbessert werden.

Es wird festgestellt, dass BSH an Liposomenoberflächen fest binden kann und damit ohne kovalente Bindung z. B. Targeting-Moleküle auf der Liposomenoberfläche zu fixieren. Um zu wissen, ob die Stabilität der Wechselwirkung zwischen Liposomenoberflächen und Clustern von der Anzahl der Clustern abhängig ist, wird ein Mehrfachcluster-Verbindung hergestellt. Diese Stabilität wird durch Dissoziationskonstante ermittelt.

Im Hinblick auf diese Effekte ist die Darstellung einer negativ geladenen fluoreszierenden Borverbindung, die drei *closo*-Dodecaboratclustern enthält, geeignet (Abb. 27). Als Fluoreszenzmarker dient Rhodamin B oder NBD-Cl.

Das Zielmolekül **2.10** wurde durch Umsetzung von N-Hydroxysuccinimid mit der Carbonsäure **2.4**, dem freien Amin **2.9** und DCC hergestellt. Als Fluoreszenzmarker diente Rhodamin B. Außer dem Peak des Eduktes **2.4** mit Nominalmasse 692 handelte es sich im ESI-MS hauptsächlich um den Peak mit großer Intensität des Zielmoleküls **2.10** (Abb. 61). Die chromatographische Aufreinigung an Kieselgel scheiterte wegen der starken Polarität des Produktes. Die Umsetzung mit T₃P oder DCC / DMAP führte nicht zum Erfolg. Die ESI(negativ)-MS zeigten ein hohes Rauschen, so dass eine Auswertung nicht möglich war (Abb. 63; Abb. 64).

Das andere fluoreszierende Zielmolekül **2.12** wurde durch nucleophile aromatische Substitution des Chloratoms des NBD-Cl mit **2.5** im basischen Medium erhalten. Die entsprechenden ESI-MS zeigten nicht nur die Peaks des Zielmoleküls **2.12**, sondern auch noch die des Eduktes **2.5**. Die chromatographische Aufreinigung an Kieselgel scheiterte wegen der starken Polarität des Produktes. Im Gegensatz dazu wurde das Zielmolekül **2.12** mit dem Kupplungsreagenz DCC / DMAP nicht erhalten. Weil die Verbindung **2.12** in Wasser nicht fluoreszierte, wurde auf die Untersuchung der Verbindung **2.12** im biologischen Bereich verzichtet.

Eine andere Methode zur Herstellung der sechsfach negativ geladenen fluoreszierenden Borverbindung war die Click-Reaktion. Es wurde ein Gemisch erhalten, wobei nicht nur das Zielmolekül **2.17**, sondern auch disubstituierte Triazolverbindungen (Abb. 68) als Nebenprodukte im ESI-MS beobachtet wurden (Abb. 69). Die chromatographische

Aufreinigung an Kieselgel war nicht erfolgreich. Das Produkt ließ sich wegen der hohen Polarität schlecht eluieren.

Die Darstellung von neutral und positiv geladenen Borlipiden konnte erfolgen, aber die chromatographische Aufreinigung an Kieselgel scheiterte. Dadurch wurden die Borlipide immer als Gemisch erhalten. Die genaue Ursache der ungenügenden Reinigung konnte nicht ermittelt werden, so dass in nachfolgenden Arbeiten die Aufreinigung der Borlipide detailliert untersucht und optimiert werden sollte. Evtl. könnte durch Variation des chromatographischen Materials oder der Laufmittel das Ergebnis verbessert werden. Die Toxizität der neutralen Borlipide war geringer als die der einfach negativ geladenen Borlipide, die von T. Schaffran hergestellt wurde. Der entsprechende IC_{50} -Wert betrug 10 mM. Die Toxizität der positiv geladenen Borlipide wurde in dieser Arbeit aufgrund von Zeitmangel nicht getestet, so dass diese Arbeiten Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein werden.

Die Darstellung einer sechsfach negativ geladenen fluoreszierenden Borverbindung konnte erfolgreich umgesetzt werden. Die Reinigung der Produkte scheiterte. Eine Erklärung dafür wäre die hohe Polarität der gewünschten Produkte, so dass die Produkte mit normalen chromatographischen Materialien wechselwirkt. Eine geeignete Reinigungsmethode könnte die Reverse-Phase-Chromatographie sein. Die Dissoziationskonstante zwischen DSPC und Verbindung **2.1** betrug ca. 0.1 mM und somit kleiner als die von BSH. Aufgrund der fehlenden Zeit konnte die Bindung an Liposomen nicht mehr untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

Agafonov et al. 1982: Agafonov, A. W., Butman, L. A., Solntsev, K. A., Winokurov, A. A., Zhukova, N. A., Kuznetsov, N. T., *Russ. J. Inorg. Chem.*, 27, **1982**, 63–79

Aktins 1996: Atkins, P. W., *Physikalische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, 2. Aufl., **1996**

Awad et al. 2009: Awad, D., Damian, L., Winterhalter, M., Karlsson, G., Edwards, K., Gabel, D., *Chem. Phys. Lipids.*, 157, **2009**, 78-85

Bem et al. 2007: Bem, M., Badea, F., Draghici, C., Caproiu, M. T., Vasilescu, M., Voicescu, M., Beteringhe, A., Carageorgheopol, A., Maganu, M., Constantinescu, T., Balaban, A. T., *Arkivoc*, 13, **2007**, 87-104

Berg, J. M./Stryer, L./Tymoczko, J. L. 2007: *Biochemie*, Heidelberg New York: Spektrum Akademischer Verlag, 6. Aufl.

Buldun 2012: Buldun, C., *Praktikum: Pyridinium-Lipids with Dodecaboratecluster as polar headgroup: Synthesis, Preparation of Liposomes and Toxicity in cell culture*, Jacobs University, **2012**

Gabel 1997: Gabel, D., *Chemie in unserer Zeit*, 5, **1997**, 235-240

Gabel et al. 1993: Gabel, D., Moller, D., Harfst, S., Rösler, J., Ketz, H., *Inorg. Chem.*, 32, **1993**, 2276-2278

Gabel et al. 2007: Gabel, D., Awad, D., Schaffran, T., Radovan, D., Damian, L., Winterhalter, M., Karlsson, G., Edwards, K., *ChemMedChem.*, 2, **2007**, 51-53

Genady et al. 2010: Genady, A. R., Nakamura, H., *Org. Biomol. Chem.*, 8, **2010**, 4427–4435

Harfst et al. 1994: Harfst, S., Moller, D., Ketz, H., Rösler, J., Gabel, D., *J. Chromatogr. A*, 678, **1994**, 41-48

Hawthorne 1993: Hawthorne, F. M., *Angew. Chem.*, 105, **1993**, 997-1033

Hawthorne et al. 2006: Li, T. J., Hamdi, J., Frederick, M., Hawthorne, F. M., *Bioconjugate Chem.*, 17, **2006**, 15-20

- Hein/Fokin 2010:** Hein, J. E., Fokin, V. V., *Chem. Soc. Rev.*, 39, **2010**, 1302-1315
- Hertler/Raasch 1964:** Hertler, W. R., Raasch, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, **1964**, 3661-3668
- Hesse/Meier/Zeeh 1995:** Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 5. Aufl., **1995**
- Hnyk 2009:** Hnyk, D., Rankin, D. W. H., *Dalton Trans.*, **2009**; 585-599
- Hoffmann et al. 2005:** Hoffmann, S., Justus, E., Ratajski, M., Lork, E., Gabel, D., *J. Organomet. Chem.*, 690, **2005**, 2757–2760
- Justus et al. 2007:** Justus, E., Awad, D., Hohnholt, M., Schaffran, T., Edwards, K., Karlsson, G., Damian, L., Gabel, D., *Bioconjugate Chem*, 18, **2007**, 1287-1293
- Justus et al. 2008:** Justus, E., Rischka, K., Wishart, J. F., Werner, K., Gabel, D., *Chem. Eur. J*, 14, **2008**, 1918–1923
- Kahl et al. 2000:** Tibbitts, J., Sambol, N. C., Fike, J. R., Bauer, W.F., Kahl, S. B., *J. Pharm. Sci.*, 89, **2000**, 469-477
- Karki et al. 2012:** Karki, K., Gabel, D., Roccatano, D., *Inorg. Chem.*, 51, **2012**, 4894–4896
- Kawai et al. 2010:** Kawai, H., Tachi, K., Tokunaga, E., Shiro, M., Shibata, N., *Org. Lett*, 12, **2010**, 5104-5107
- Knoth et al. 1964:** Knoth, W. H., Sauer, J. C., England, D. C., Hertler, W. R., Muetterties, E. L., *J. Am. Chem. Soc.* 86, **1964**, 3973–3983
- Lemmen et al. 1995:** Lemmen, P., Weißflock, L., Auberger, T., Probst, T., *Anticancer Drugs*, 6, **1995**, 744-748
- Locher 1936:** Locher, L., *Am J. Roentgenology*, 36, **1936**, 632
- Müller, R. H. 1996:** *Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis-Einführung in die Theorie, praktische Meßdurchführung, Dateninterpretation*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, **1996**
- Nakamura et al. 2007:** Lee, J-D., Ueno, M., Miyajima, Y., Nakamura, H., *Org. Lett.*, 2, **2007**, 323-326

Otersen et al. 1997: Otersen, B., Haritz, D., Grochulla, F., Bergmann, M., Sierralta, W., Dabel, D., *J neurooncol*, 33, **1997**, 131-139

Pätzold 1975: Pätzold, P., *Chemie in unserer Zeit*, 9, **1975**, 67-78

Peymann et al. 1996: Peymann, T., Lork, E., Gabel, D., *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 1355-1360

Riedel et al. 2012: Riedel, E., *Moderne Anorganische Chemie*, Berlin, Walter de Gruyter, 4. Aufl. **2012**. S. 133

Salvatore et al. 2005: Salvatore, R. N., Smith, R. A., Nischwitz, A. K., Gavin, T., *Tetrahedron Lett.*, 46, **2005**, 8931–8935

Schaffran 2009: Schaffran, T., *Dissertation: Toxicologic and pharmacologic properties of the dodecaborate cluster: Synthetic, physical-chemical and biological studies*, Universität Bremen

Schaffran et al. 2009: Schaffran, T., Lissel, F., Samatanga, B., Karlsson, G., Burghardt, A., Edwards, K., Winterhalter, M., Peschka-Süss, R., Schubert, R., Gabel, D., *J. Organometal. Chem.*, 694, **2009**, 1708-1712

Schffran et al. 2009: Schaffran, T., Burghardt, A., Barnert, S., Peschka-Süss, R., Schubert, R., Winterhalter, M., Gabel, D., *Bioconjugate Chem.*, 20, 2009, 2190-2198

Schwedt 1981: Schwedt, G. *Fluorimetrische Analyse*, Verlag Chemie, 1. Aufl., **1981**

Semioshkin et al. 2008: Semioshkin, A. A., Sivaev, I. B., Bregadze, V. I., *Dalton Trans.*, **2008**, 977-992

Sharpless et al. 2001: Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., *Angew. Chem.*, 113, 2001, 2056-2075

Sivaev et al. 2002: Sivaev, I., Bregadze, V. I., Sjöberg, S., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 67, **2002**, 679-727

Sivaev et al. 2008: Sivaev, I. B., Kulikova, N. Y., Nizhnik, E. A., Vichuzhanin, M. V., Starikova, Z. A., Semioshkin, A. A., Bregadze, V. I., *J. Organometal. Chem.*, 693, **2008**, 519-525

Skoog/Leary 1996: Skoog, D. A., Leary J. J., *Analytische Chemie*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, **1996**

- Snyder et al. 1958:** Snyder, H. R., Reedy, A. J., Lennarz, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 80, **1958**, 835-838
- Soloway et al. 1998:** Soloway, A. H., Tjarks, W., Barnum, B. A., Barth, R. F., Codogni, I. M., Wilson, J. G., *Chem. Rev.* 98, **1998**, 1515-1516
- Stewart et al. 1980:** Charles, J., Stewart, M., *Anal. Biochem.*, 104, **1980**, 10-14
- Suckova 2012:** Suckova, O., *Diplomarbeit: Borhaltige neutrale und positiv geladene Lipide*, Universität Bremen, **2012**
- Tan/Carr 1997:** Tan, L. C., Carr, P. W., *J. Chromatogr. A*, 775, **1997**, 1-12
- Theodorou et al. 2007:** Theodorou, V., Skobridis, K., Tzakos, A. G., Ragoussis, V., *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 8230-8233
- Valeur 2002:** Valeur, B., *Molecular Fluorescence*, Wiley-VCH, Weinheim, 1. Aufl., **2002**
- Vöge 2009:** Vöge, A., *Dissertation: Dodecahydro-closo-dodecaborat-derivate für die Anwendung in der nichtlinearen Optik*, Universität Bremen
- Wade 1976:** Wade, K., *Adv. Inorg. Radiochem.*, 18, **1976**, S. 1-66
- Walden 1896:** Walden, P., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 29, **1896**, 133-138
- Wolf, S. 1996:** Wolf, S., *Naturwissenschaften*, **1996**, 83, 302-311
- Wrackmeyer 2000:** Wrackmeyer, B., *Chemie in unserer Zeit*, 34, **2000**, 287-298
- Zhang /Zhao 2011:** Zhang, S., Zhao, Y., *Bioconjugate Chem.*, 22, **2011**, 523-528

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Äq	Äquivalent
BNCT	boron neutron capture therapie
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BNH ₃	[B ₁₂ H ₁₁ NH ₃] ⁻
B ₁₂ SH	[B ₁₂ H ₁₁ SH] ²⁻
BOPP	tetrakis-carboranecarboxylate-ester von 2,4-bis-(α,β -dihydroxyethyl)deuterioporphyrin IX
BPA	4-Dihydroxyborylphenylalanin
BSDP	B ₁₂ H ₁₁ SH-verestertes Deuteroporphyrin
CuAAC	Kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition
DC	Dünnschichtchromatographie
DIPEA	N,N-Diisopropylethylamin
DMPC	Dimyristoylphosphatidylcholine
DPPC	Dipalmitoylphosphatidylcholine
DSPC	Distearoylphosphatidylcholine
DNA	Deoxyribonucleic acid
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DCU	N,N'-Dicyclohexyl-harnstoff
DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimid

DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration
EI	Elektronenstoß Ionisation
ESI	Elektrospray Ionisation
IR	Infrarotspektroskopie
IC	Internal conversion
ISC	Intersystem crossing
-I-	elektronenziehender Effekt
LUV	large unilamellar vesicles
MS	Massenspektrometrie
MD	Molekulardynamik-Simulation
MO	Molekülorbital
MLV	multilamellar vesicles
NBD-Cl	4-Chlor-7-nitrobenzofurazan
NHS	N-Hydroxysuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance
NCT	neutron capture therapy
ppm	parts per million
PEG	Polyethylene glycol
Φ_F	Quantenausbeute
SUV	small unilamellar vesicles
SDF	spatial distribution function
S _N Ar	nucleophile aromatische Substitution

S _N 2	nucleophile Substitution zweiter Ordnung
TEA	Triethylamin
T ₃ P	Propylphosphonic Anhydride
TBA	Tetrabutylammonium
TBTA	Tris-(benzyltriazolymethyl)amin
THF	Tetrahydrofuran
TMA	Tetramethylammonium
TMACl	Tetramethylammoniumchlorid
TBA-Dioxan-Derivat	(Bu) ₄ N[B ₁₂ H ₁₁ O(CH ₂ CH ₂) ₂ O]
TBA-THF-Derivat	(Bu) ₄ N[B ₁₂ H ₁₁ O(CH ₂) ₄]
TBA-THP-Derivat	(Bu) ₄ N[B ₁₂ H ₁₁ O(CH ₂) ₅]
UV-Vis	ultraviolet-visible
br	breit
s	Singulett
d	Dublett
t	Triplett
q	Quartett
st	Sextett
dd	Dublett von Dublett
dt	Dublett von Triplett
m	Multiplett

7.2 Abbildung

Abb. 1: Strukturen von a) <i>closo</i> -Boraten, b) <i>nido</i> -Boraten, c) <i>arachno</i> -Boraten (Hnyk, 2009)	2
Abb. 2: 1,2-, 1,7- und 1,12-Dicarba- <i>closo</i> -dodecaboran (Wrackmeyer 2000)	3
Abb. 3: Neutroneneinfangreaktion von ^{10}B -Isotop im Tumorgewebe.....	4
Abb. 4: Schematische Darstellung von Phospholipid, Lipiddoppelschicht und Liposom	6
Abb. 5: Struktur eines Porphyrins (BOPP)	7
Abb. 6: BPA (links) und BSH (rechts)	8
Abb. 7: Dodecaborat-S-Glycosid	8
Abb. 8: $\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ -verestertes Deuteroporphyrin (BSDP).....	9
Abb. 9: <i>nido</i> -Carborane von Hawthorne et al.	10
Abb. 10: <i>closo</i> -Dodecaboratcluster-Lipid von Nakamura et al.	11
Abb. 11: Schematische Darstellung des borhaltigen Medikaments.....	11
Abb. 12: Schematische Darstellung a): borhaltiges Liposom mit Hilfe von Phospholipiden b): selbst aufgebautes borhaltiges Liposom von Nakamura et al.....	12
Abb. 13: Schematische Darstellung der Ionenverteilung eines dispergierten Teilchens mit negativer Oberfläche und dem daraus resultierenden Potentialverlauf.....	14
Abb. 14: Zetapotential als Funktion des Logarithmus der BSH-Konzentrationen.....	16
Abb. 15: SDFs von Wasserstoff- und Sauerstoff-Atome des Wassers in der Hydrathülle eines Borclusters (a) Ethyl-, (b) Methyl- und (c) Amino-funktionalisiert und (d) nicht funktionalisiert. Graue und rote Flächen stehen für die Verteilung der Wasserstoff- und Sauerstoff-Atome.	17
Abb. 16: Das Wasser um das $\text{B}_{12}\text{H}_{12}^{2-}$ mit zwei verschiedenen Orientierungen.....	18
Abb. 17: Das Potential der mittleren Kraft der WW von Sauerstoffatomen des Wassers mit den anionischen Clustern.....	18
Abb. 18: Einfach negativ geladene Dodecaboratlipide.....	20
Abb. 19: Die Toxizität der Borlipide	21
Abb. 20: Die für die <i>in vivo</i> -Untersuchungen eingesetzten Borlipide	21
Abb. 21: Gewebeschnitte (Mäuse) mit unbehandeltem Tumor (oben), behandeltem Tumor (mittel) und behandeltem Tumor nach Neutroneneinfang-Radiographie (unten)	22
Abb. 22: Jablonski-Diagramm	24

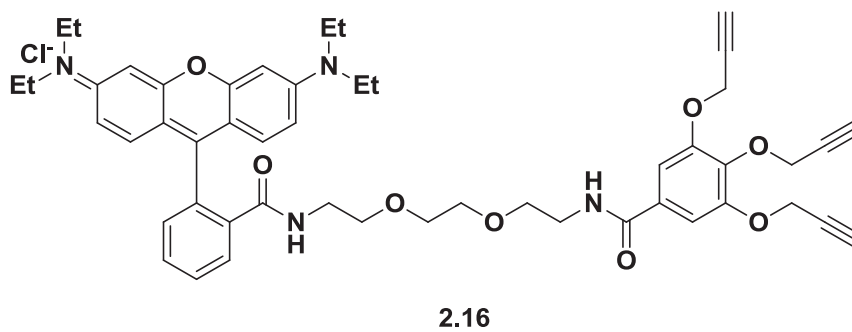
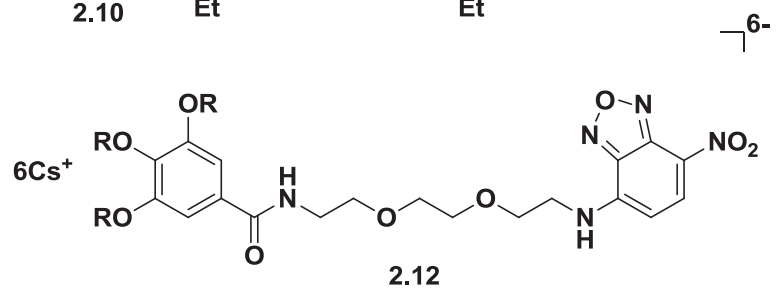
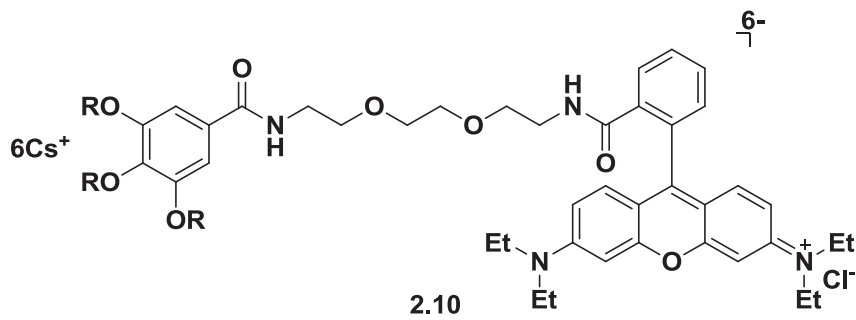
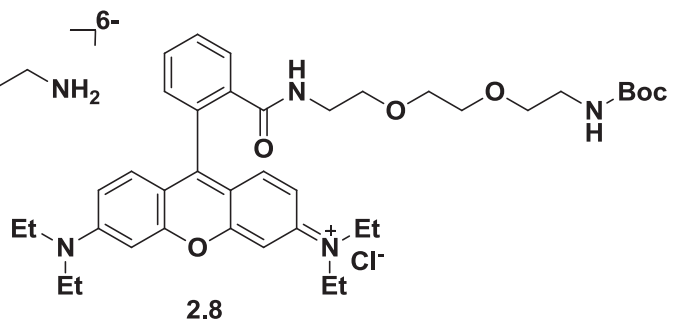
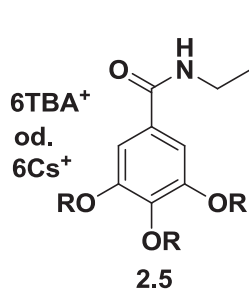
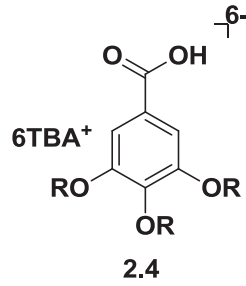
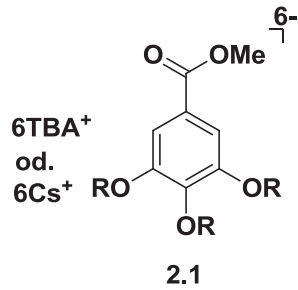
Abb. 23: Darstellung der Stokes-Verschiebung.....	24
Abb. 24: Das elektromagnetische Spektrum.....	26
Abb. 25: Strukturen von Fluorescein, Rhodamin B und NBD-Cl.....	28
Abb. 26: Neutrale und einfach positiv geladene Borlipide.....	30
Abb. 27: Rhodamin-3B- und NBD-3B-Derivat.....	31
Abb. 28: Darstellung von asymmetrisch-substituierten Thioundecahydro- <i>closo</i> - dodecaborat.....	32
Abb. 29: Einfluss der unterschiedlichen Basen auf die N-Alkylierung.....	33
Abb. 30: N-Alkylierung von Thiomorpholinoundecahydro- <i>closo</i> -dodecaborat (1-).....	34
Abb. 31: Die Ringöffnungsreaktion von cyclischen Oxonium-Derivaten.....	35
Abb. 32: Nucleophile Ringöffnungsreaktion von <i>closo</i> -Dodecaboratcluster-Derivaten mit Methylgallat.....	35
Abb. 33: Verseifung von Carbonsäureestern in CH ₂ Cl ₂ / CH ₃ OH.....	36
Abb. 34: Amidsynthese mittels DCC, NHS oder T ₃ P.....	38
Abb. 35: Kupfer-(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC).....	39
Abb. 36: Mechanismus der kupferkatalysierten Azid-Alkin-Cycloaddition.....	40
Abb. 37: Retrosynthese des neutralen Borlipids 1.1.....	41
Abb. 38: Retrosynthese des einfach positiv geladenen Borlipids 1.4.....	42
Abb. 39: Retrosynthese des Rhodamin-3B-Derivates.....	44
Abb. 40: Retrosynthese des NBD-3B-Derivates.....	44
Abb. 41: Retrosynthese von Rhodamin-3B-Triazol.....	45
Abb. 42: Ringöffnungsreaktion von TBA-Dioxan-Derivat mit Methylgallat.....	46
Abb. 43: ESI(negativ)-MS von 2.1.....	48
Abb. 44: ESI(positiv)-MS von 2.1.....	48
Abb. 45: Ringöffnungsreaktion von TBA-THP-Derivat und TBA-THF-Derivat.....	49
Abb. 46: ESI(negativ)-MS von 2.3.....	50
Abb. 47: Schematische Darstellung des kronenether-ähnlichen Chelatkomplexes mit Oligomerenkette und <i>closo</i> -Dodecaboratcluster.....	50
Abb. 48: Verseifung von Carbonsäureester 2.1.....	51
Abb. 49: ESI(positiv)-MS von 2.4.....	52
Abb. 50: ESI(negativ)-MS von 2.4.....	53
Abb. 51: Amidsynthese von 2.4 mit T ₃ P.....	54
Abb. 52: Mechanismus der Amidbindungsbildung mit T ₃ P.....	54
Abb. 53: ESI(positiv)-MS von 2.5 (T ₃ P).....	55

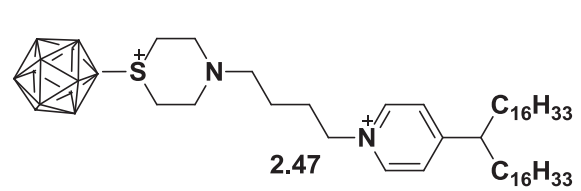
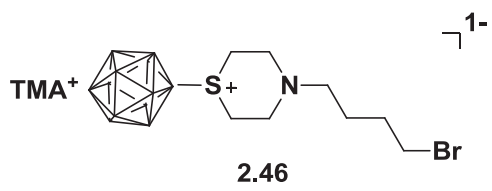
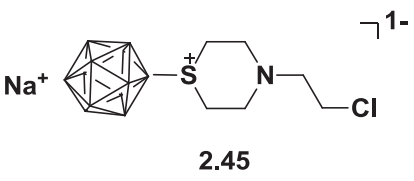
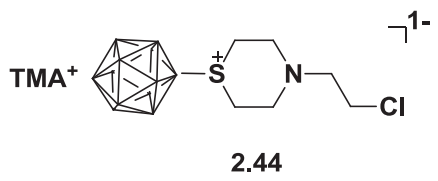
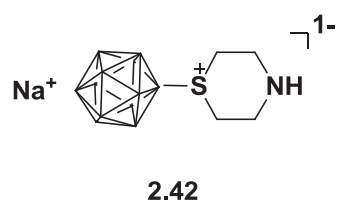
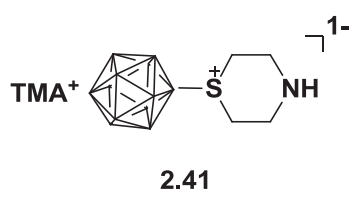
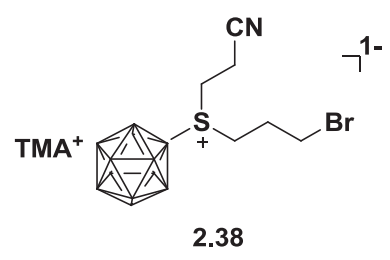
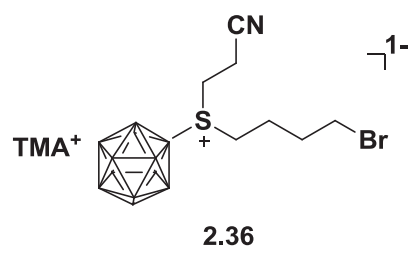
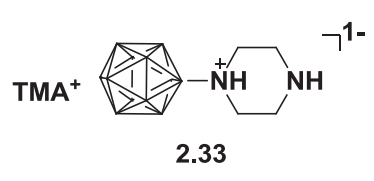
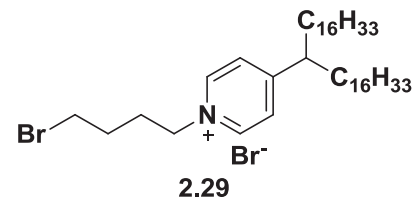
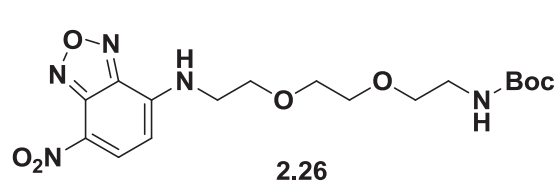
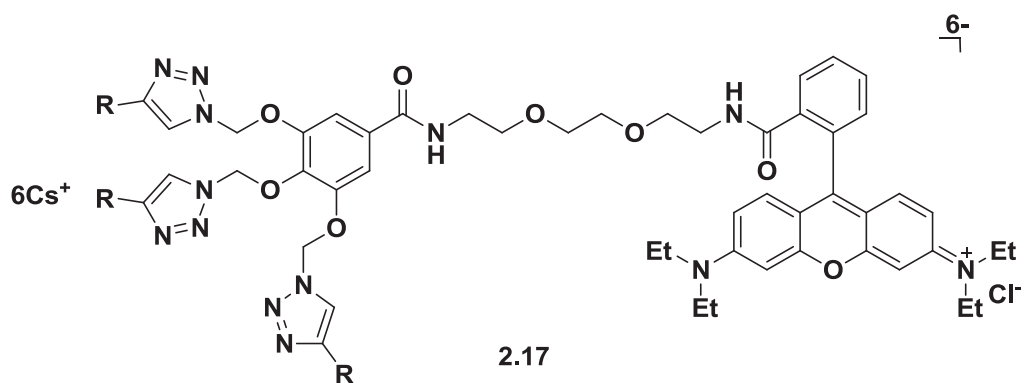
Abb. 54: ESI(negativ)-MS von 2.5 (T ₃ P).....	56
Abb. 55: Amidsynthese von 2.4 mit DCC, DMAP	56
Abb. 56: ESI(positiv)-MS von 2.5 (DCC, DMAP).....	57
Abb. 57: ESI(negativ)-MS von 2.5 (DCC, DMAP).....	58
Abb. 58: Amidsynthese von 2.6 mit DCC, DMAP	59
Abb. 59: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von 2.8	60
Abb. 60: Synthese des Rhodamin-3B-Derivates 2.10 mit Hilfe von NHS, DCC und DIPEA.....	60
Abb. 61: ESI(negativ)-MS von 2.10	62
Abb. 62: Synthese des Rhodamin-3B-Derivates 2.10 mit Hilfe von T ₃ P	62
Abb. 63: ESI(negativ)-MS von 2.10 mit Hilfe von T ₃ P.....	63
Abb. 64: Synthese des Rhodamin-3B-Derivates 2.10 mit Hilfe von DCC, DMAP	64
Abb. 65: Synthese des NBD 3B-Derivates 2.12 mit Hilfe von DCC, DMAP.....	64
Abb. 66: Synthese von 2.16 mit Hilfe von NHS, DCC und DIPEA.....	65
Abb. 67: Synthese des Rhodamin-3B-Triazol-Derivates 2.16 mit Hilfe von NHS, DCC und DIPEA	66
Abb. 68: Disubstituierte Triazolverbindung mit Hilfe von NHS, DCC und DIPEA.....	67
Abb. 69: ESI(negativ)-MS von 2.17 mittels Click-Reaktion.....	68
Abb. 70: Synthese des NDB-3B-Derivates mit K ₂ CO ₃ als Base	69
Abb. 71: Bildung des Meisenheimer-Komplexes mit NBD-Cl und einem Amin	69
Abb. 72: ESI(negativ)-MS von 2.12	71
Abb. 73: ESI(positiv)-MS von 2.12	72
Abb. 74: Synthese von 2.26	72
Abb. 75: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von 2.26	73
Abb. 76: N-Nucleophile Reaktion von 2.27.....	74
Abb. 77: Nebenprodukt 2.30.....	74
Abb. 78: ESI(positiv)-MS von 2.29	75
Abb. 79: ESI(negativ)-MS von 2.29	75
Abb. 80: Synthese von 2.33 mit K ₂ CO ₃ als Base	75
Abb. 81: Synthese von 2.33 mit NaOH als Base	76
Abb. 82: ESI(negativ)-MS von 2.33, 2.34 (Edukt 2.32 mit 2,2 Äq).....	76
Abb. 83: ESI(negativ)-MS von 2.33, 2.34 (Edukt 2.32 mit 1.5 Äq).....	77
Abb. 84: Synthese von 2.36	78
Abb. 85: Disulfidbildung von B ₁₂ H ₁₁ SH ²⁻	78

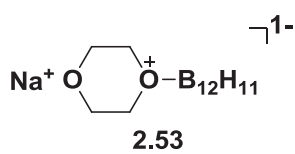
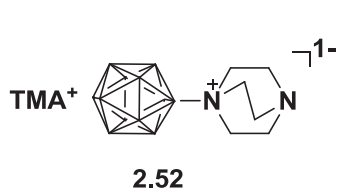
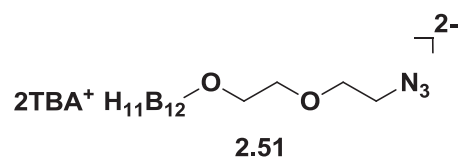
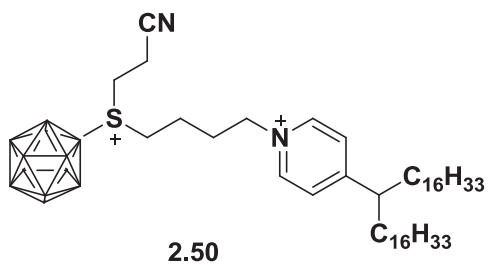
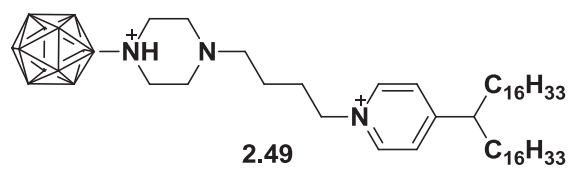
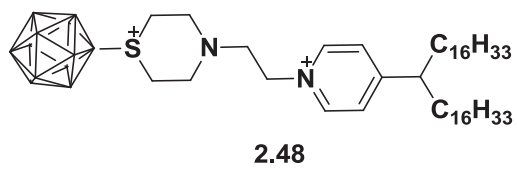
Abb. 86: ESI(negativ)-MS von 2.36	79
Abb. 87: Direkte Synthesemöglichkeit des BSH-Derivats	79
Abb. 88: Synthese von 2.38	80
Abb. 89: ESI(negativ)-MS von 2.38	80
Abb. 90: Synthese von 2.41	81
Abb. 91: ESI(negativ)-MS von 2.41	81
Abb. 92: Synthese von 2.42	82
Abb. 93: Kationenaustausch von TMA ⁺ gegen Na ⁺	82
Abb. 94: Synthese von 2.44	83
Abb. 95: ESI(positiv)-MS von 2.44	83
Abb. 96: ESI(negativ)-MS von 2.44	84
Abb. 97: Synthese von 2.45	84
Abb. 98: ESI(negativ)-MS von 2.45	85
Abb. 99: ESI(positiv)-MS von 2.45	85
Abb. 100: Synthese von 2.46	86
Abb. 101: ESI(negativ)-MS von 2.46 (unter Rückfluss)	86
Abb. 102: ESI(negativ)-MS von 2.46 (bei 55 °C)	87
Abb. 103: Synthese von 2.47	88
Abb. 104: ESI(positiv)-MS von 2.47 mit K ₂ CO ₃ als Base	89
Abb. 105: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit K ₂ CO ₃ als Base	89
Abb. 106: ESI(positiv)-MS von 2.47 mit NaOH als Base	90
Abb. 107: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit NaOH als Base	90
Abb. 108: ESI(positiv)-MS von 2.47 mit Cs ₂ CO ₃ als Base (Umkristallisation)	91
Abb. 109: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs ₂ CO ₃ als Base (Umkristallisation)	91
Abb. 110: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs ₂ CO ₃ als Base (wässrige Phase)	92
Abb. 111: ESI(positiv)-MS von 2.47 mit Cs ₂ CO ₃ als Base (wässrige Phase)	92
Abb. 112: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs ₂ CO ₃ als Base (organische Phase)	92
Abb. 113: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs ₂ CO ₃ als Base (Säulenchromatographie, erste Fraktion)	93
Abb. 114: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs ₂ CO ₃ als Base (Säulenchromatographie, zweite Fraktion)	93
Abb. 115: ESI(negativ)-MS von 2.47 mit Cs ₂ CO ₃ als Base (Säulenchromatographie, letzte Fraktion)	94
Abb. 116: Synthese von 2.48	94

Abb. 117: ESI(positiv)-MS von 2.48	95
Abb. 118: ESI(negativ)-MS von 2.48	95
Abb. 119: Synthese von 2.49	95
Abb. 120: ESI(positiv)-MS von 2.49	96
Abb. 121: ESI(negativ)-MS von 2.49	96
Abb. 122: Synthese des neutralen Borlipids 2.50	97
Abb. 123: ESI(negativ)-MS des neutralen Borlipids 2.50	97
Abb. 124: ESI(positiv)-MS des neutralen Borlipids 2.50	98
Abb. 125: Verbindung 2.1	99
Abb. 126: Zetapotentialmessung von 2.1 mit DSPC / Cholesterin in 1 mM HEPES-Puffer	100
Abb. 127: Verbindung 2.51	100
Abb. 128: Zetapotentialmessung von 2.51 mit DSPC / Cholesterin in 1 mM HEPES-Puffer	101
Abb. 129: Neutrales Borlipid 2.50	102
Abb. 130: Die Toxizität des neutralen Borlipids 2.50	103

7.3 Übersicht der Verbindungen







Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen und bei Zitaten kenntlich gemachten Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

.....

Luyi Wang